

本邦における超早期発症型炎症性腸疾患（VE0-IBD）の実態解明と診断基準の作成

研究分担者 清水 俊明 順天堂大学小児科 教授
研究協力者 新井 勝大 国立成育医療研究センター消化器科 医長

研究要旨：

世界中で患者数が増えている炎症性腸疾患の中でも、超早期発症型炎症性腸疾患（VE0-IBD）は、その診断の多様性と難しさ、治療抵抗性もあり、世界中で注目されている疾患領域である。本邦において、VE0-IBD 患者についての症例報告が増えている一方で、その実態は明らかにされていない。本研究では、全国調査とレジストリ研究により、本邦における VE0-IBD 患者の実態と特徴を明らかにしていくとともに、その診断基準・治療基準を作成すると同時に、VE0-IBD 診療のための診療体制の確立を目指す。

共同研究者

工藤孝広（順天堂大学医学部小児科 准教授）
清水泰岳（国立成育医療研究センター消化器科）
細井賢二（順天堂大学医学部小児科） 大塚宜一
（順天堂大学医学部小児科 客員准教授） 内田
恵一（三重大学大学院消化管・小児外科 病院教
授） 田尻仁（大阪急性期・総合医療センター 臨
床研究支援センター長） 鈴木康夫（東邦大学医
療センター佐倉病院消化器内科教授）

にする。

- ・ 小児 IBD レジストリ登録システムを改訂し、VE0-IBD の登録体制をつくり、過去 5 年間診断された VE0-IBD 患者の詳細情報を登録し、その特徴を明らかにする。

VE0-IBD の診断基準の作成

- ・ 国立成育医療研究センター研究所を中心に
行われている IRUD-P/バイオバンク事業との
連携のもと、VE0-IBD 患者・家族に対して次
世代シーケンサによる全エクソーム解析
を行い、単一遺伝子異常による VE0-IBD 患者
の診断、ならびに、新規の疾患の解明をすす
める。
- ・ VE0-IBD 診断基準を作成しつつ、全国の
VE0-IBD 患者を適切に診断するための体制を
構築する。

VE0-IBD の診断法と治療の効果・安全性の評 価研究

- ・ 成分栄養剤を中心とした栄養管理が行われ
ている乳幼児における欠乏栄養素の状況を

A. 研究目的

本邦における、VE0-IBD の実態と特徴を明らか
にし、その診断基準・治療指針を作成する。

B. 研究方法

VE0-IBD 全国調査ならびにオンライン登録シ ステム構築とレジストリ研究

- ・ 全国の小児科専門医研修施設、小児外科学会
認定施設・教育関連施設を対象に、過去 5 年
間に診断した VE0-IBD 患者について、その診
断名と診断方法についての全国調査を実施
して、本邦の VE0-IBD の疫学的実態を明らか

解明し、今後の適切な補充療法を検討するための多施設共同研究を実施する。

- ・ 成人施設を含む多施設共同で、免疫抑制薬使用患者のリスクとして注目されている EBV 感染の実態と、フォロー期間中の新規感染の状況を調査する研究の実施
- ・ 小児 IBD の腸炎の活動性評価に有用であろう新規バイオマーカーである便中カルプロテクチン (2017 年に保険収載) の小児における年齢別正常値を検討する多施設共同研究の実施

(倫理面への配慮)

本研究は、参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施する。

本研究では、通常診療で得られるデータを用いるが、被験者氏名は記号により匿名化 (連結可能匿名化) して取扱い、同意書等を取り扱う際も、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。なお、研究結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しないので、被験者のプライバシーは保護される。

C. 研究結果

VEO-IBD 全国調査ならびにオンライン登録システム構築とレジストリ研究

- ・ VEO-IBD の全国調査を行い、一次調査では、全国 630 施設の 581 施設 (92.2%) から回答を得て、2011 年 4 月から 2016 年 12 月までに、全国で 193 例が VEO-IBD と診断されていることが明らかになった。そのうち 24 例 (12.4%) は原発性免疫不全症関連腸炎と診断されており、同疾患の評価がされていない患者も考慮すると、VEO-IBD のなかに単一遺伝子以上による原発性免疫不全症患者が一定数含まれることが明らかとなった。また、二次調査では、193 例中 164 例についての診断のために行った検査についての情報を収集し、VEO-IBD における小腸画像評価の難しさと、遺伝子検査の実施検査の少なさが浮き彫り

になった。

- ・ 厚生労働省成育医療研究開発費新井班 (27-12) と臨床効果データベース事業との連携のもと、既存の小児 IBD レジストリシステムを VEO-IBD についての詳細登録が可能なものに改定した。
- ・ 小児 IBD レジストリ参加 24 施設を対象に、前方視・後方視的に VEO-IBD 患者の調査を開始して、これまでに 57 例が登録された。今後、解析が進んでいく予定である。

VEO-IBD の診断基準の作成

- ・ VEO-IBD の診断基準の検討が進んだ。
- ・ 国立成育医療研究センター研究所において、IRUD-P/バイオバンク事業と提携し、これまでに VEO-IBD 患者 18 例を含む 36 例の小児 IBD 患者と、その家族の計 121 検体で全エクソーム解析を行った。結果が出ている 21 例の IBD 患者のうち 3 例で X-リンパ増殖性疾患 2 型 (XIAP 欠損症) が見付き、それぞれ根治療法である骨髄移植を実施することとなった (1 例で実施済、1 例で近日中に実施予定、1 例で適正ドナー待ち)。他にも、候補遺伝子が同定されており、検討を進めている
- ・ 最重要課題である遺伝子解析について、依頼窓口、検査の必要性の検討、費用、結果解析、機能解析、結果の伝達など、種々の課題が明らかとなった。これらの課題を解決するための体制づくりの検討をすすめている。

VEO-IBD の診断法と治療の効果・安全性の評価研究

- ・ IBD 患者の栄養管理、特に成分栄養剤の長期使用に伴う栄養素欠乏症の実態についての多施設共同研究を行っている (これまでに成分栄養剤使用群 15 例 (目標 30 例、コントロール群 17 例 (目標 30 例) が登録されている)、中間解析にて、成分栄養剤を中心とした栄養管理が行われている乳幼児における、必須脂肪酸欠乏と脂溶性ビタミン欠乏が明らかと

なった。その内容は、第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会年次総会にて発表し、栄養部門の優秀演題を受賞した。

- ・ P-IBD、VEO-IBD における、内科的治療の効果と安全性についての検討を行い、潰瘍性大腸炎の第一選択薬として頻用されている 5-ASA 製剤の小児における高い不耐症率とその評価方法、タクロリムスの長期使用による腎障害の実態と注意喚起についてそれぞれ論文報告した
- ・ 原発性免疫不全症である慢性肉芽腫症関連腸炎における、便中カルプロテクチン濃度測定の有用性について論文報告した
- ・ VEO-IBD の鑑別診断として重要になる、好酸球性胃腸疾患 (EGID) のうち、好酸球性胃炎について、胃粘膜組織のマイクロアレイ解析を行い、その臨床的特徴と比較して、論文報告した
- ・ 便中カルプロテクチンの年齢別正常値を検討するための多施設共同研究を計画した (来年度実施予定)。

D. 考察

本邦においても、毎年 40 名以上の VEO-IBD 患者が診断されていることが推測された。一方で、これらの患者の詳細についての情報は乏しく、今後、レジストリ研究を通して、明らかにしていけるものと考えらる。

遺伝子解析により確定診断に至った単一遺伝子異常症による原発性免疫不全症関連腸炎の患者が一定数含まれることが分かった一方で、診断のための体制の不備から、診断・治療共に難渋している現況もわかってきた。具体的には、遺伝子検査を行うべき患者の同定、費用を含む遺伝子検査実施体制、検査結果の解析と遺伝カウンセリング、新規遺伝子異常の発見のための体制づくりなどが急務である。

また、VEO-IBD 症例は治療に難渋することが多い一方で、それぞれの治療の効果や安全性も確立されていない。栄養療法を含む、治

療についての評価研究がすすむことが望まれる。

E. 結論

VEO-IBD の全国調査では、過去 5 年間で 190 名を超える患者が診断されていることが明らかとなった。

遺伝子解析により確定診断に至った単一遺伝子異常症による原発性免疫不全症関連腸炎の患者が一定数含まれることが分かった一方で、診断のための体制の不備から、診断・治療共に難渋している現況もわかってきた。

これらの患者に適正な診断と治療を提供し、患者と家族の QOL を上げていくためにも、横断的な診断体制の確立と、治療の効果と安全性についての研究の推進が重要と思われた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group: Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 2018 Jan 8. [Epub ahead of print]
2. Uchida K, Nakajima A, Ushijima K, Ida S, Seki Y, Kakuta F, Abukawa D, Tsukahara H, Maisawa SI, Inoue M, Araki T, Umeno J, Matsumoto T, Taguchi T. Pediatric-onset Chronic Nonspecific Multiple Ulcers of Small Intestine: A Nationwide Survey and

- Genetic Study in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64:565-568
3. Nakazawa Y, Kawai T, Arai K, Tamura E, Uchiyama T, Onodera M: Fecal Calprotectin Rise in Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis. *J Clin Immunol.* 2017 Nov;37(8):741-743.
 4. Ishige T, Tomomasa T, Tajiri H, Yoden A; Japanese Study Group for Pediatric Crohn's Disease : Japanese physicians' attitudes towards enteral nutrition treatment for pediatric patients with Crohn's disease: a questionnaire survey. *Intest Res.* 2017 Jul;15(3):345-351
 5. Uchida K, Ohtsuka Y, Yoden A, Tajiri H, Kimura H, Isihige T, Yamada H, Arai K, Tomomasa T, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Otake K, Matsushita K, Inoue M, Kudo T, Hosoi K, Takeuchi K, Shimizu T: Immunosuppressive medication is not associated with surgical site infection after surgery for intractable ulcerative colitis in children. *Intractable Rare Dis Res.* 2017 May;6(2):106-113.
 6. Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K: Gene Expression Patterns in Distinct Endoscopic Findings for Eosinophilic Gastritis in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov-Dec;5(6):1639-1649.
 7. Shimizu H, Arai K, Tang J, Hosoi K, Funayama R: 5-Aminosalicylate intolerance causing exacerbation in pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int* 2017 May;59(5):583-587.
 8. Hosoi K, Arai K, Matsuoka K, Shimizu H, Kamei K, Nakazawa A, Shimizu T, Tang J, Ito S: Prolonged Tacrolimus Use for Pediatric Gastrointestinal Disorder - A Double-edged Sword?. *Pediatr Int.* 2017 May;59(5):588-592.
- ## 2.学会発表
1. Shimizu H, Arai K, Takeuchi I, Takahashi T, Asahara T, Tsuji H, Matsumoto S, Yamashiro Y: Anaerobic Preparation Method of Solutions for Fecal Microbiota Transplantation is not Superior to Conventional Aerobic Method. *ADVANCES in INFLAMMATORY BOWEL DISEASES*, Orlando, Florida, USA, 2017.11.10
 2. Uchida K, Matsushita K, Inoue M, Koike Y, Nagano Y, Otake K, Uratani R, Yamamoto A, Kondo S, Fujikawa H, Yoshiyama S, Hiro J, Toiyama Y, Araki T, Kusunoki M: Clinical characteristics and surgical outcome of pediatric, adult, elderly patients with ulcerative colitis who underwent surgery in a single center. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
 3. Arai K, Takeuchi I, Kawai T, Oka I, Hirano Y, Funayama R, Onodera M, Hata K, Shimizu H: Characteristics of very early onset-inflammatory bowel disease: a single center experience using a phenotypic classification. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
 4. Takeuchi I, Shimizu H, Oka I, Hirano Y, Arai K: Inflammatory Bowel Disease in Children with Special Health Care Needs. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
 5. Funayama R, Takeuchi I, Oka I, Shimizu H, Yamaoka K, Nomura S, Hirano Y, Arai K:

- Hypozincemia in children with IBD - a single center retrospective study -. 4th International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Barcelona, Spain, 2017.9.14
6. Arai K: Is Nutritional Therapy Still Important in the Biologic Era?. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s &Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
 7. Hirano Y, Shimizu H, Oka I, Takeuchi I, Funayama R, Arai K: Psychological Approach to Children with IBD: A Single Center Experience. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s &Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
 8. Oka I, Funayama R, Takeuchi I, Shimizu H, Shimizu T, Arai K: Predictors of Small Intestine Transit Time of Video Capsule Endoscopy in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s &Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
 9. Kudo T, Aoyagi Y, Tokita K, Yoshimura R, Oka I, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Matsumura S, Obayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Ohtsuka Y, Shimizu T, Arai N: Fifteen cases of pediatric Crohn ' s disease with anal fistula in single center in Japan. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s &Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
 10. Hosoi K, Kudo T, Tokita K, Oka I, Yoshimura R, Arai N, Sato M, Kyodo R, Miyata E, Matsumura S, Obayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Ohtsuka Y, Shimizu T: Characteristics of very early onset IBD at a single center in Japan. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn ' s &Colitis, Seoul, Korea, 2017.6.17
 11. Arai K, Takeuchi I, Kaburaki Y, Shimizu H, Oka I, Nagata S: Infliximab therapy in very early onset inflammatory bowel disease: experience in Japanese children ' s Hospital. The 50th Annual Congress of ESPGHAN, Prague, Czech Republic, 2017.5.12
 12. 新井勝大:小児クローン病診療における栄養療法の位置づけと問題点. 第 21 回日本病態栄養学会年次学術集会, 京都, 2018.1.14
 13. 清水泰岳, 時田万英, 竹内一朗, 新井勝大: 肛門病変を伴う難治性超早期発症型炎症性腸疾患の 1 女児例. 第 2 階 Pediatric IBD Case Conference, 東京, 2017.12.16
 14. 清水泰岳:「IBD-スペシャルシチュエーションにおける対処法」ワクチン接種の考え方と注意点. 日本炎症性腸疾患学会(JSIBD)教育セミナー2017, 東京, 2017.12.2
 15. 竹内一朗, 右田王介, 河合利尚, 清水泰岳, 時田万英, 田村英一郎, 小野寺雅史, 秦健一郎, 新井勝大: 小児期発症難治性クローン病として加療中に、全エクソーム解析でX I A P 欠損症の診断に至った 3 例. 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 東京, 2017.12.1
 16. 細井賢二, 工藤孝広, 新井勝大, 清水泰岳, 大塚宜一, 内田恵一, 田尻仁, 鈴木康夫, 清水俊明: 本邦における超早期発症型炎症性腸疾患の疫学的全国調査. 第 8 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 東京, 2017.12.1
 17. 新井勝大: 超早期発症型炎症性腸疾患に対する生物学的製剤治療. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
 18. 内田恵一: E0IBD への外科的アプローチ. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
 19. 清水泰岳, 竹内一朗, 丘逸宏, 新井勝大: 成育医療研究センターにおける小児潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブの長期成績. 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会 福岡, 2017.10.22

20. 細井賢二, 工藤孝広, 時田万英, 新井喜康, 佐藤真教, 京戸玲子, 宮田恵理, 神保圭佑, 幾瀬圭, 青柳陽, 大塚宜一, 清水俊明: 当院における very early-onset IBD 患者 10 例の検討 . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
21. 新井喜康, 工藤孝広, 青柳陽, 時田万英, 吉村良子, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明: 当科における痔瘻を合併した小児 Crohn 病症例のまとめ . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
22. 井上幹大, 内田恵一, 長野由佳, 松下耕平, 小池勇樹, 荒木俊光, 楠正人: 術後に抗 TNF-抗体を使用している小児クローン病症例の検討 . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.22
23. 竹内一郎, 丘逸宏, 清水泰岳, 河合利尚, 小野寺雅史, 小椋雅夫, 右田王介, 秦健一郎, 新井勝大: 高安病を合併した小児期発症クローン病として加療中に前エクソーム解析で XIAP 欠損症の診断に至った 1 男児例 . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
24. 船山理恵, 竹内一郎, 東海林宏道, 南部隆亮, 神保圭佑, 原朋子, 工藤孝広, 丘逸宏, 清水泰岳, 野村伊知郎, 山岡和枝, 清水俊明, 新井勝大: 成分栄養剤を用いた栄養管理の適正化を目指した多施設共同研究 - 乳幼児の脂溶性ビタミン欠乏の予備調査 - . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
25. 工藤孝広, 萩原真一郎, 井上幹大, 岩間達, 角田文彦, 横山孝二, 梅津守一郎, 吉年俊文, 龍城真衣子, 中山佳子, 清水俊明: 小児小腸バルーン内視鏡に関する多施設共同研究 . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
26. 時田万英, 工藤孝広, 青柳陽, 吉村良子, 新井喜康, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明: 当科における小児小腸カプセル内視鏡検査について . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
27. 福嶋健志, 倉信奈緒美, 宮原直樹, 村上潤, 田中正則, 竹内一郎, 新井勝大, 神崎晋: 診断に苦慮し、インフリキシマブが有効であった超早期発症型炎症性腸疾患の 2 歳例 . 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 福岡, 2017.10.21
28. 竹内一郎, 清水泰岳, 時田万英, 河合利尚, 田村英一郎, 小野寺雅史, 右田王介, 秦健一郎, 新井勝大: 難治性炎症性腸疾患の表現型を呈した X I A P 欠損症 2 例 . 第 8 回関東甲越免疫不全症研究会, 東京, 2017.9.23
29. 丘逸宏, 清水泰岳, 船山理恵, 竹内一郎, 清水俊明, 新井勝大: 小児病院における小腸カプセル内視鏡検査の後方視的検討:1 施設 188 件の検討 . 第 44 回小児内視鏡研究会, 東京, 2017.7.9
30. 竹内一郎, 清水泰岳, 丘逸宏, 新井勝大: インフリキシマブ導入後もステロイド依存性の難治性超早期発症型炎症性腸疾患の男児 . 仙台 IBD 研究会, 仙台, 2017.5.20

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし