

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 IBD センター 特任教授

研究要旨：本年は、3年計画で2018年に新たにスタートした本研究班の中間年度として各プロジェクトの実行促進と前研究班から引き継ぐ実施中の各プロジェクト完了に向けた年度と位置付けた。また希少疾患として新たに指定難病に加わった クロンカイト・カナダ症候群 非特異性多発性小腸潰瘍症 腸管型ベーチェット病 家族性地中海熱腸管型を昨年度より研究対象疾患に加え研究が開始された。本研究班では1) IBDおよび希少疾患の本邦における患者動向を見極める疫学研究を実施し、同時にデータベース作成を目指す2) IBDおよび希少疾患の最適な診断アルゴリズムと治療指針を作成、そのために必要な最新画像診断法・最新治療法の最適化を図る研究をすすめる3) IBD患者特種型に対する適正な診療体系構築を目指す4) 本研究班の研究成果を広く発信し、実地医療における適正なIBD・希少疾患診療の普及を図る、5) IBDおよび希少疾患の重要性に関する国民的認知の普及に努める、を主目標とした。1) 疫学研究においては、各希少疾患の本邦における罹病患者数を初めて算定した。2) IBD診断・治療の最適化を目指し、潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準の見直し、新たな手法に基づく潰瘍性大腸炎・クローン病の内科治療指針逐年的改定、同時に外科・小児治療指針の逐年的改訂も実施した。IBDの最適診療アルゴリズム構築をめざし各種多施設共同臨床研究が内科・外科・小児各領域で立案・推進された。新規診断法と創薬に向けAMED研究班との協力体制を推進した。3) 小児IBD患者に関する移行期医療の適正化を目指すアンケート研究が実施された。世界で初めて高齢者潰瘍性大腸炎を対象とした治療ガイドラインが作成・論文化された。4) 一般医のIBD診療向上の寄与をめざし各種冊子を作成・改訂し、それらをホームページに公開した。免疫調節薬チオプリンに関する重篤な副作用発現遺伝子異常発見を可能にする診断キットが保険適応となり実地診療に寄与した。5) 国民および患者向け啓発活動として、新たに「炎症性腸疾患患者さんの就労についてQ&A」を作成、するなど各種患者向け冊子を作成し本研究班web上に公開した。「リュウマチ・膠原病・SLE・IBD妊娠授乳における投与薬剤の安全性ガイドライン」作成研究班と共同でIBD妊娠症例における薬剤の安全性に関するガイドラインを作成した。

A. 研究目的

本研究班は、1973年以降「難治性炎症性腸管障害」に関する研究を長年に渡り牽引してきた研究班の継続とさらなる発展を目指し、いまだ原因不明で難治例・重症例を数多く有するにもかかわらず患者数の増大が著しい潰瘍性大腸炎・クローン病、そして新たに希少難病疾患として認定されたクロンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェッ

ト病、家族性地中海熱腸管型も研究対象疾患に加え、診断・治療法の確立と患者のQOL向上、および医療経済の適正化を図り国民福祉と社会貢献を目指すものである。また、研究課題疾患に関連するAMED研究班とも密な連携をとり、IBDおよび希少疾患の病態解明・創薬開発の進展に寄与することを目指す。

B. 研究方法

平成 26 年度から厚生労働省難病対策研究事業が変革され、本研究班は難病疫学研究や診断・治療指針作成そして広報活動を担う「政策研究事業」の一環として 3 年計画として発足した。研究内容として大きく 5 つの骨子を掲げ新たに任命させていただいた研究分担者の先生を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的プロジェクト案を立案し、最終年度の終了と結果報告を目指した。

疫学研究面では、増加する本邦 IBD 患者数が生活環境の欧米化と一致し遺伝的素因以外の生活環境や食事内容といった外的リスク因子に強く影響を受けている可能性が示唆されることから、主に食事を中心とした外的発症要因の症例対象研究を継続している。希少 3 疾患の全国有病患者数を把握する初めての全国疫学調査を実施した。また既に行われた IBD 全国疫学第一次調査に引き続く第二次疫学研究を実施予定である。

近年、IBD 治療に対し各種新規薬剤が次々と臨床導入されてきたことより、治療法の最適化を検討する各種多施設共同臨床研究を遂行している。

また、的確な治療実施に際し必要となる的確な病勢を的確に判断する診断法を確立することが急務であり、本邦が世界をリードする各種画像診断技術を最新化し IBD 診療に応用すること、画像診断に代わる的確なバイオマーカーを臨床応用する研究を推進することとした。また、IBD に合併する炎症性発癌サーベイランス法を確立する研究を一層推進することとした。

新たに蓄積された治療法・診断法のエビデンスに基づき、従来から逐年的に実施してきた診断基準・重症度基準の改訂を新たな手法で実施することとした。

QOL の向上を目指す外科治療法の工夫と、術後合併症の実態を明らかにし適切な改善策を構築するために各種外科系多施設臨床研究が実施することにした。

炎症性腸疾患に各種存在する合併症の実態を明らかにして、その適切な対処法を確立する研究案を立案した

IBD 特殊型症例として患者数の見込まれる高齢者 UC 患者に対する最適な診療体制構築に向け、治療指針を作成することとした。また、小児 IBD 患者における移行期医療の適正化に関する研究を開始した。

本研究成果を広く発信し本疾患の医学的・社会的重要性に関する国民的認知の普及をめざし一般医家・患者への啓発を行うことで診療体系の均一化と質的向上を図るための情報発信として各種冊子作成と改訂作業を実施した。

具体的プロジェクト項目を以下に記す。

1 疫学プロジェクト

1-a リスク因子に関する多施設共同・症例対照研究

1-b 希少 3 疾患有病数推計に関する全国調査

1-c 新規薬剤を対象とした多施設コホート研究

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

3 診断基準案の改訂

4 治療指針・ガイドラインの改訂

日本消化器病学会との連携

5 的確な診断・治療の確立プロジェクト

5-a 診断面から

5-b バイオマーカーから

5-c 治療面から

6 癌サーベイランス法の確立

6-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

6-b Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

7 合併症・副作用への対策プロジェクト

7-a 外科的治療法の工夫

7-b 外科治療後の再燃防止

7-c 合併症の対策

8 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

8-a 超早期発症型炎症性腸疾患の実態解明と診断基準の作成

8-b 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

8-c 高齢者潰瘍性大腸炎治療指針策定

9 腸内細菌プロジェクト

1 0 内科治療における個別化と最適化

1 1 希少疾患プロジェクト

1 2 IBD 遺伝子解析プロジェクト

1 3 バイオマーカーと創薬に関するプロジェクト

(倫理面への配慮)

各種プロジェクトの遂行に際しては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2) 意義と必要性を説明しその自由意思に基づき同意を得られた場合のみ検体提供を受ける。検体提供の有無によって治療など不利益などを被ることはない。3) 個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5) 研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない等、人権および利益の保護をおこなうように配慮している。また、臨床治験においては1) 倫理委員会および医薬品等臨床研究審査委員会で審議し承認を得る。2) 被験者の自由意思に基づいて同意を得られた場合のみ治験参加とする。

C. 研究結果

本研究成果をプロジェクトごとに1年間の結果および経過に関して総括する。

1 疫学プロジェクト

1-a リスク因子に関する多施設共同研究

潰瘍性大腸炎における各種発症危険因子として食事関連因子の検討がなされ、鉄の高摂取で発症率高値、亜鉛の高摂取で発症低値が認められた。

1-b 希少3疾患有病数推計に関する全国調査
クローンカイト・カナダ症候群・非特異性多発性

小腸潰瘍症・腸管型パーचेット病に関する全国疫学調査を実施し、それぞれの有病率が算出された。

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

全国難病拠点化構想に沿った、IBD患者逆紹介システム構築に向けた“逆紹介フォーム”を作成し本研究班 web 上に公開した。一般医向け講演会資料ともなる「一目で分かる IBD」の改訂版を本研究班 web 上に公開し一般医向け IBD 実践知識に関する e-learning を改訂した。また、IBD 患者の就労に関する冊子「炎症性腸疾患患者さんの就労について Q&A」を作成し web 上に公開した。IBD 専門医育成に関し、今後は日本炎症性腸疾患学会と共同で検討することになった。

3 新たな診断基準案作成

クローン病診断基準の一部を改訂した。クローン病におけるカプセル内視鏡による診断基準案を報告した。

潰瘍性大腸炎における重症度分類に CRP を加える案が提示され、術後の重症度基準を加え回腸嚢炎診断基準を策定した。

4 治療指針・ガイドラインの改訂

日本消化器病学会との連携

潰瘍性大腸炎とクローン病診療ガイドラインを日本消化器病学会の採用した GRADE システムに準じた手法を用いて新たに IBD 診療ガイドラインを作成し英文化された。

クローン病の治療指針では抗 TNF- 抗体製剤と栄養療法併用の有用性が付記された。

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂では、JAK 阻害剤と抗インテグリン阻害剤の適応が追記された。

チオプリン誘導体使用に際し重篤な副作用回避するために新たに保険承認となった NUDT-15 遺伝子検査の必要性が追記された。

5 的確な診断・治療の確立プロジェクト

5-a 診断面から

潰瘍性大腸炎における大腸カプセル内視鏡画像アトラス作成の公表と論文化が報告された。

潰瘍性大腸炎内視鏡診断における AI を用いた Computer-Aided-Diagnosis 診断研究が報告された。

5-b バイオマーカーから

便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性が明らかにされた。

5-c 治療面から

抗 TNF- 抗体製剤投与中止に関する多施設共同前向き試験が報告された。

6 癌サーベイランス法の確立

6-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランスの有用性を示す予後調査結果が論文化された。

6-b Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する surveillance program の確立を目的とした program を検証する多施設共同研究が進行中である。

7 合併症/副作用への対策プロジェクト

7-a 外科的治療法の工夫

潰瘍性大腸炎術後の QOL に関する前向き研究が開始された。

7-b 外科治療後の再燃防止

クローン病では術後高頻度に認める吻合部再発に関する多施設共同研究成果が報告された。IBD 患者に合併する深部静脈血栓症のリスクと対策が報告された。炎症性腸疾患に合併する血栓症の予防と対策に関するアンケート調査結果が報告され高頻度で重篤の危険性が報告された。

7-c 合併症の対策

「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作製と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班」との共同研究が開始され全国実態調査結果が報告された。

8 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

8-a 超早期小児期発症炎症性腸疾患患者における全国調査の結果が報告されレジストリーが開始された。小児 IBD 患者のスムーズな成人期医療への移行を検討する“移行期医療”に関する全国アンケート調査結果が報告された。

8-b 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

炎症性腸疾患妊娠および授乳期における生物学的製剤・免疫調節剤の適正投与における指針作成を目的とした“関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成”研究班との合同でガイドラインが作成・公表された。IBD 妊娠症例の病状と妊娠経過に関する前向き多施設共同研究が開始された。

8-c 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

高齢者潰瘍性大腸炎患者を適切に治療するための世界で初めて「高齢者潰瘍性大腸炎治療指針」を作成した。

9 腸内細菌プロジェクト

日本人 IBD 患者における腸内細菌叢解析結果が報告された。抗菌剤併用による糞便移植法の有用性の可能性が報告された。

潰瘍性大腸炎に合併した原発性硬化性胆管炎の病態に寄与する腸内細菌叢の探索が報告された。

10 内科治療における個別化と最適化

腸管型ベーチェット病に対するステロイドと抗 TNF- 抗体製剤投与の前向き多施設共同研究の中間報告がなされた。また、潰瘍性大腸炎における Infliximab 維持療法投与中止の可能性に関する研究が終了し結果解析中と報告された。

11 希少疾患プロジェクト

ベーチェット病研究班との共同研究にて腸管型ベーチェット病の診断・治療に関するコンセンサスステートメントが作成された。非特異性多発性小腸潰瘍症に関する特徴的臨床徴候が報告された。家族性地中海熱遺伝子関連性腸炎の診断と病態解明に向けた研究成果が報告された。クローンカイト・カナダ症候群症例アトラス作製

が着手された。

1.2 IBD 遺伝子解析プロジェクト

腸管型パーチェット病と単純性潰瘍における Genome Wide Association Study 研究成果が報告された。チオプリン製剤投与時発生する重篤な副作用発現に関連する NUDT-15 遺伝子診断の保険適応承認報告と妊娠例に関し新たに検討する研究が開始された。

1.3 バイオマーカーと創薬に関するプロジェクト

AMED で本研究班と共同研究されている各種個別研究結果として、「青黛治療に合併する肺高血圧症の病態研究」、「培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に関する粘膜再生治療の開発」、「乳酸菌由来分子を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発」、「新たな炎症性腸疾患疾患活動性マーカーとしての LRG の実用化」、「アドレノメデュリンの炎症性腸疾患治療薬としての研究開発」が報告された。その他「新規クローン病バイオマーカー ACP353 の成人及び小児腸疾患での測定」に関し報告された。

D. 結論

本邦における炎症性腸疾患患者の実態を正確に把握し将来における患者動向を的確に予測し適正な診断・治療法を確立することは炎症性腸疾患患者の QOL 向上に寄与すると同時に医療経済の適正化に大いに寄与し、本邦の社会経済と国民福祉の充実に貢献すること大である。内科・外科・小児科を問わず全国から 200 人を超える専門医が参加する本研究班は、まさに全日本体制の研究班として、新たな難病対策研究事業体制のもと、3 年間という短期間ではあるが当初掲げた目標達成に向け大いに進展しつつあると結論される。