

IBD の特殊系（小児）総括

研究分担者 清水 俊明 順天堂大学小児科 教授

研究要旨：

現在小児領域において注目されており、かつ成人領域においても問題となることの多い 2 つの課題について検討を開始した。本邦における超早期発症型炎症性腸疾患（VEO-IBD）の実態解明と診断基準の作成、小児期発症炎症性腸疾患患者の理想的なトランジションを目指しての 2 課題につき、それぞれ新井グループリーダーおよび熊谷グループリーダーのもと研究を行った。

VEO-IBD の研究では、全国調査とレジストリ研究により、本邦における VEO-IBD 患者の実態と特徴を明らかにしていくとともに、その診断アルゴリズムを作成し、VEO-IBD 診療のための診療体制の確立を目指していく。またトランジションの研究では、小児期発症 IBD 患者のトランジションにおける成人診療科側の問題点や課題を明らかにして、より良い治療と管理が継続されるような体制を構築することを目的とし、まずは成人診療科に対してアンケート調査を行い、その結果を踏まえてマニュアルを作成していく。

共同研究者

新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科）

VEO-IBD 研究グループリーダー

熊谷秀規（自治医科大学小児科）

トランジション研究グループリーダー

環境を提供できないのが実情である。

そこで、小児期発症の IBD 患者が成人になっても十分な治療、管理が継続できる体制を構築する。

B. 研究方法

VEO-IBD 研究の方法として、まず全国の小児 IBD 診療施設を対象としたアンケート調査（一次調査、二次調査）の結果をまとめ、本邦の VEO-IBD の疫学的実態を解明する。その後の詳細調査の準備を行う一方で、VEO-IBD の診断基準についての検討を進める。また原発性免疫不全症を含む多彩な疾患を含む VEO-IBD の診断を可能とするための診断アルゴリズムを作成するとともに、そのアルゴリズムにのっとった診療を可能にするための診療体制さらには研究体制を構築する。さらに本邦の VEO-IBD の特徴をまとめた論文を発表するとともに、VEO-IBD の診断基準を完成

A. 研究目的

近年、本邦においても報告数が増えている VEO-IBD は、その診断の複雑さと、治療抵抗性から、その実態の解明とともに、本邦の実情にあった診断基準の作成、さらには診療ガイドラインの作成が待たれるところである。

そこで、本邦の VEO-IBD の疫学的実態ならびに特徴を明らかにするとともに、診断基準の作成を行う。

小児医療の進歩により「移行期患者」が増加している。他方、小児医療では、成人の病態への適切な医療や成人に適した医育

させる。

トランジション研究の方法として、まず小児期発症 IBD 患者のトランジションが実際どのように内科や外科で行われているのかの現状をアンケート調査を行い把握する。次に日本小児栄養消化器肝臓学会で作成した手引書について成人領域の先生方からのご意見をお伺いする。アンケート調査からわかったわが国における IBD 患児のトランジションの現状から、海外の現状も参考にしながら理想的なトランジションのマニュアルの作成に着手する。また、小児期発症 IBD 患者のトランジションの現状と課題について、小児 IBD 診療医に対するアンケート調査も計画する。あわせて日本小児栄養消化器肝臓学会が作成した「成人移行期小児炎症性腸疾患患者の自立支援のための手引書」について認知度や利用状況、使用感に関する意見もお伺いする。さらに実際に作成したマニュアルを使用し、その有用性を検証しながら改正を加え完成させていく。

(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。

アンケート調査項目等、研究にあたっては順天堂大学医学部の倫理委員会で承認を得て実施する。

C. 研究結果

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明らかとなった。

さらに原発性免疫不全症を含む多彩な疾患を含む VEO-IBD の診断を可能とするための診断アルゴリズムを作成した。日本免疫不全・自己炎症学会との連携のもと保険診療での IBD 遺伝子パネルによる 20 遺伝子のスクリーニング検査が可能となった。また研究ベースでは、同学会との連携のもと、400 遺伝子までのパネル解析実施の道筋がたてられた。

現在、上記パネル検査で診断がつかない患者における新規候補遺伝子・バリエーションを検討するにあたり、これまで行われてきた全エクソーム解析で診断できない患者を診断につなげるための全ゲノム解析や RNA 解析を行うための体制づくりを検討している。

「成人移行期小児炎症性腸疾患患者の自立支援のための手引書」が、日本小児栄養消化器肝臓学会のホームページ、および小児慢性特定疾病情報センターのホームページで公開され、第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会や第 8 回日本炎症性腸疾患学会でも紹介した。また、成人診療科を対象としたアンケート調査結果をまとめ、国際学会誌に投稿した。

小児診療科を対象としたアンケート調査用紙案が完成し、倫理委員会で承認を得られ次第調査票を送付する

D. 考察

本邦においても、毎年 40 名以上の VE0-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える。

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特定、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。

平成 30 年度より保険承認となった遺伝子検査の中に、IBD パネルが含まれる。その中には、診断により骨髄移植による根治が可能となる、X 連鎖リンパ増殖症 2 型や IL-10RA 欠損症なども含まれる。今後、パネル検査による診断が完治につながったとの報告が増えることが期待される。

しかしながら、遺伝子検査を行った VE0-IBD 患者の中で、IBD パネルで確定診断に至る患者は限られており、研究ベースでの更なる疾患の絞り込みと、新規の候補遺伝子やバリエーションを評価する必要がある。本研究班の取り組みにより、そのための体制整備が進んでいる。

成人診療科のアンケート調査結果は、おおむね想定内の結果であったが、小児診療科医との温度差が感じられる部分も見受けられた。こうした乖離を埋めていく作業が必要である。また、小児診療科を対象としたアンケート調査の結果も参考にして、マニュアル作成へ結びつける必要がある

E. 結論

VE0-IBD 研究の実態調査から、原発性免疫

不全症関連腸炎の患者が一定数存在することが判明して、その診断方法の確立が成人症例を含めて重要になってくると思われた。

確定診断が難しい Monogenic IBD を含む VE0-IBD の診断アルゴリズムが作成され、保険診療による IBD 遺伝子パネルの実施も可能となった。今後、そこで診断のつかない患者に対する更なる疾患の絞り込みと、新規候補遺伝子やバリエーションを検討する研究の体制づくりと研究の推進を進める必要がある。

またトランジションの実態を明らかにし、十分な対応策を立てていくことが急務と考えられた。成人診療科を対象としたアンケート調査の結果から、小児診療科と成人科の連携を強め、診療情報提供書に過不足ない内容を記載することが求められると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

各グループの報告参照。

2. 学会発表

各グループの報告参照。

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。