

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

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 診療部長

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（VEO-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。

本邦においても年間 40 例程度の新規 VEO-IBD 患者がいることが、本研究班の全国調査で明らかにされたが、VEO-IBD の中には、単一遺伝子異常に伴う Monogenic IBD の患者がいることが本邦でも確認されており、その実態とともに、診断基準・治療指針の作成が望まれる。

本研究では、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、診断基準・治療指針作成にむけての診断アルゴリズムの作成と、VEO-IBD 診療のための診療体制の構築を目指す。

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）

A. 研究目的

- ・ 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、診断基準・治療指針作成にむけての診断アルゴリズムの作成と、VEO-IBD 診療のための診療体制の構築を目指す。

B. 研究方法

VEO-IBD レジストリ研究

- ・ VEO-IBD を含む、小児 IBD レジストリ研究により、小児期発症 IBD さらには VEO-IBD の臨床的特徴を明らかにする。

VEO-IBD の診断アルゴリズムの作成と診療体制の構築

- ・ 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。

VEO-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

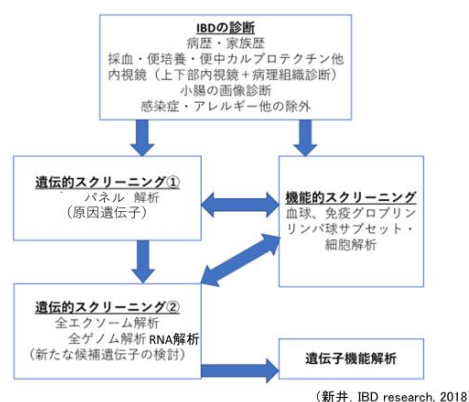
VEO-IBD レジストリ研究

VEO-IBD を含む、小児 IBD レジストリ研究により、UC186 名、CD118 名の 18 歳未満の小児患者を最大 3 年間フォローしたデータを解析した。UC においては、診断後 6 か月以内に約 75% がステロイド剤を使用されており、チオプリン製剤と生物学的製剤については、3 年以内にそれぞれ約 60%、40% の患者で使われていることが明らかになった。年齢的には、VEO-UC において、それより年長の患者より多くチオプリン製剤と生物学的製剤が用いられていた。CD においては、約 80% の患者で栄養療法が実施されており、診断後 6 か月以内のステロイド剤の使用は 35% 程度であった。一方で、チオプリン製剤と生物学的製剤は、3 年以内にどちらも 50% で使用されていた。やはり VEO-CD において年長児より多くチオプリン製剤と生物学的製剤が用いられていた(第 19 回小児 IBD 研究会にて報告)

VEO-IBD の診断アルゴリズムの作成と診療体制の構築

- ・ 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。
- ・ 更には、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が、別研究費で実施されることになり、準備がすすんでいる(成育医療研究開発費 2019A-3)。

VEO-IBD の診断法と治療の効果・安全性の評価研究

- ・ 「成分栄養剤による栄養管理が行われている乳幼児を対象とした栄養素欠乏の探索的研究」を 3 施設共同で実施し、6 歳未満の成分栄養剤群 21 名と、コントロール群 24 名の組み入れをし、現在、結果を解析中である。成分栄養剤投与群ではコントロール群に比して必須脂肪酸欠乏とセレン欠乏を有意に高いことが確認された ($p < 0.05$)。また、両群でビタミン欠乏を約半数にみとめていた。本結果は、今後、報告する予定である。
- ・ 「本邦の炎症性腸疾患患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同」を成人 2 施設、小児 3 施設の共同で実施し、各世代における EB の感染状況の調査を開始した。小児施設からもこれまでに約 100 例で検査が実

施されており、VEO-IBD を含む小児 IBD におけるチオプリン製剤使用を含む治療戦略の検討に貢献することが期待される。

- 「消化器症状を有する小児における便中カルプロテクチンの臨床的有用性の検討」は小児 3 施設での共同研究で、目標 360 検体に対し、これまでに 20 検体が集まっているが、研究を進め、VEO-IBD を含む小児 IBD における非侵襲的検査である便中カルプロテクチンの有用性についての検討を進めていく。

D. 考察

本邦 VEO-IBD 患者においても、その疾患活動性の高さからか、免疫調節薬や生物学的製剤が年長児同様に用いられている実情が明らかになった。

VEO-IBD 患者には免疫抑制による重症感染症が生命予後に直結する原発性免疫不全症患者も含まれ、早期に確定診断にいたることの重要性を強調しすぎることはない。

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 VEO-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。

また、治療に難渋することの多い VEO-IBD を含む小児 IBD の診断・治療の適正化をすすめる多施設研究が始まっており、今後、効果と安全性のバランスの評価は重要な小児患者におけるデータの発信が期待される。

E. 結論

確定診断が難しい Monogenic IBD を含む VEO-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、VEO-IBD を含む小児 IBD 患者の診断と治療についての多施設共同研究がさらに進み、有用な情報が発信されることが期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koike Y, Uchida K, Inoue M, Matsushita K, Okita Y, Toiyama Y, Araki T, Kusunoki M. Predictors for Pouchitis After Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Pediatric-Onset Ulcerative Colitis. J Surg Res. 2019 Feb 8;238:72-78.
2. Ikeuchi H, Uchino M, Sugita A, Futami K, Fukushima K, Hata K, Koganei K, Kusunoki M, Uchida K, Nezu R, Kimura H, Takahashi K, Itabashi M, Kameyama H, Higashi D, Koyama F, Ueda T, Mizushima T, Suzuki Y. Long-term outcomes following restorative proctocolectomy ileal pouch-anal anastomosis in pediatric ulcerative colitis patients: Multicenter national study in Japan. Ann Gastroenterol Surg. 2018 Jul 27;2(6):428-433.
3. Koike Y, Uchida K, Inoue M, Nagano Y, Kondo S, Matsushita K, Okita Y,

Toiyama Y, Araki T, Kusunoki M. Early first episode of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for pediatric ulcerative colitis is a risk factor for development of chronic pouchitis. J Pediatr Surg. 2018 Oct 30.

2. 総説

1. 新井勝大：【IBDの類縁疾患を知り、鑑別する!】原発性免疫不全症に伴う腸炎。IBD Research 2018; 12(2) 104-111
2. 清水俊明：特集 疫学的検討からみる IBD 診療の現状と未来への展望 小児期発症 IBD の特徴。IBD Research 12:226-230, 2018

3. 学会発表

1. 新井勝大 村越孝次 国崎玲子 南部隆亮, 加藤沢子, 齋藤武, 水落建輝, 井上幹大, 熊谷秀規, 又吉慶, 石毛崇, 望月貴博, 田尻仁, 日衛嶋栄太郎, 青松友槻, 工藤孝広, 西亦繁雄, 清水泰岳, 平野友梨, 清水俊明: 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究 2019: 診断後3年間での治療の実態。第19回日本小児IBD研究会, 大阪, 2019.2.3
2. 石毛崇 村越孝次 国崎玲子 萩原真一郎, 清水泰岳, 齋藤武, 中山佳子, 柳忠宏, 井上幹大, 熊谷秀規, 岩間達, 望月貴博, 田尻仁, 平野友梨, 新井勝大: 小児期発症クローン病における栄養療法による維持療法の有効性・維持効果の検討 - 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究 2019 - 。第19回日本小児IBD研究会, 大阪, 2019.2.3
3. 竹内一郎 河合利尚 谷口公介 京戸玲子, 佐藤琢郎, 清水泰岳, 右田王介, 小野寺雅史, 秦健一郎, 新井勝大: 小児希少・未診断疾患イニシアチブ(IRUD-P)による小

- 児炎症性腸疾患患者における全エクソーム解析の成果と今後の展望。第19回日本小児IBD研究会, 大阪, 2019.2.3
4. 竹内一郎, 吉田美智子, 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 庄司健介, 宮入烈, 新井勝大: 超早期発症型炎症性腸疾患加療中の6歳男児に生じたBCG頸部リンパ節炎の一例。第15回日本小児消化管感染症研究会, 大阪, 2019.2.2
 5. 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 竹内一郎, 今留謙一, 新井勝大: 小児期・青年期IBD患者におけるチオプリン製剤の使用について。第15回日本消化管学会総会学術集会, 佐賀, 2019.2.2
 6. 新井喜康, 工藤孝広, 伊藤夏希, 時田万英, 吉村良子, 丘逸宏, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 松村成一, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 大塚宜一, 清水俊明. 分類不能型炎症性腸疾患の1幼児例。第3回 Pediatric IBD Case Conference (PIBD-CC), 東京. 2018.12.1
 7. 竹内一郎, 清水泰岳, 時田万英, 新井勝大: 当院における小児期発症IBD患者に対する全エクソーム解析の実績。第45回日本小児栄養消化器肝臓学会, 埼玉, 2018.10.6
 8. 土田奈緒美, 宮武聡子, 桐野洋平, 石川尊士, 田村英一郎, 河合利尚, 内山徹, 新井勝大, 松本直通, 小野寺雅史: 周期性発熱およびベーチェット病症状を呈したA20ハプロ不全症。第9回関東甲越免疫不全症研究会, 東京, 2018.9.23
 9. 新井喜康, 神保圭佑, 伊藤夏希, 時田万英, 吉村良子, 丘逸宏, 京戸玲子, 佐藤真教, 宮田恵理, 細井賢二, 松村成一, 幾瀬圭, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明, 小坂征太郎, 矢崎悠汰, 越智崇徳, 山高篤行, 竹内一郎, 清水泰岳, 新井勝大: IL-10受容体異常症と診断した超早期発症型炎症性腸疾患の1乳児例。第45回日本小

- 児内視鏡研究会， 東京， 2018.7.7
10. 竹内一郎,時田万英,清水泰岳,新井勝大:
難治性肛門病変で発症し、インフチキシマ
ブ(I F X) 導入後に、肛門機能廃絶によ
る排便障害と、I F X 効果減弱に伴う腸炎
再燃と周期的発熱を呈した乳児期発症炎
症性腸疾患の1 女児例． 第 14 回仙台小
児 I B D 研究会， 仙台， 2018.5.19
 11. 松下航平、内田恵一、井上幹大、小池勇樹、
長野由佳、近藤哲、大北喜基、荒木俊光、
問山裕二、楠正人：超早期発症(VE0)-IBD
手術症例の検討．第 18 回日本小児 I B D
研究会， 東京， 2018.2.4
 12. 内田恵一、井上幹大、小池勇樹、松下航平、
長野由佳、橋本清、大竹耕平、毛利靖彦、
近藤哲、大北喜基、問山裕二、荒木俊光、
楠正人：超早期発症型炎症性腸疾患の外
科治療．第 55 回日本小児外科学会学術集
会， 新潟，2018,5,30

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