

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

総括研究報告書

間質性膀胱炎の患者登録と診療ガイドラインに関する研究

研究代表者 本間 之夫 日本赤十字社医療センター院長

研究要旨：間質性膀胱炎患者のデータベースを作成し、その解析を行うことでハンナ病変の診断方法、重症度基準、診療・治療の実態を明らかにし、診療ガイドラインを作成する。

研究分担者

研究者名	研究施設	職名
後藤百万	名古屋大学医学部 附属病院泌尿器科	教授
武田正之	山梨大学医学部 泌尿器科学講座	病院長
横山 修	福井大学医学部 附属病院泌尿器科	教授
井川靖彦	東京大学大学院医学系研究科 コンチネンス医学	特任教授
山西友典	独協医科大学 排泄機能センター泌尿器科	教授
巴ひかる	東京女子医科大学 東医療センター泌尿器科	教授
柿崎秀宏	旭川医科大学病院 腎泌尿器外科	教授
酒井英樹	長崎大学病院泌尿器科	教授
石塚 修	信州大学医学部泌尿器科	教授
松原昭郎	広島大学病院泌尿器科	教授
舩森直哉	札幌医科大学医学部附属病院 泌尿器科	教授
長岡 明	山形大学医学部附属病院 泌尿器科	非常勤講師
榎本 裕	三井記念病院泌尿器科	部長
新美文彩	国立国際医療研究センター病院	医長
野宮 明	東京大学医学部附属病院 泌尿器科	助教
秋山佳之	東京大学医学部附属病院 泌尿器科	助教
前田大地	大阪大学・大学院医学系研究科 特任教授	特任教授

を呈する原因不明の疾患で、日常生活に著しい支障をきたす。病型としては、膀胱内にハンナ病変のあるハンナ型 IC (HIC) と、ハンナ病変はなく拡張術後粘膜出血を認める非ハンナ型 (NHIC) の 2 亜型に分類される。ハンナ病変とは、膀胱鏡所見における特有の膀胱粘膜の発赤部位である。2015 年には HIC が指定難病に認定された。

本疾患についてのガイドラインは、2007 年に日本間質性膀胱炎研究会から、2008 年に欧州泌尿器科学会から、2011 年にアメリカ泌尿器科学会から発行されている。わが国を含む東アジアの泌尿器科医によるガイドラインも 2011 年に発行され、2016 年に改訂された。しかし、これらのガイドラインの間は診断基準や分類基準が異なり、高い推奨度を有する治療法を提示するにも至っていない。

診断における問題としては、ハンナ病変の診断は検査者間の変動が大きく、病理所見を含めた HIC の診断法を標準化する必要がある。また、重症度では、症状の程度や生活への影響度に客観的な指標を加えた基準が必要である。治療法では、HIC に対するハンナ病変の電気焼灼の手技が施設や医師によって異なり、殆どの治療法は高いエビデンスがなく、診療や治療の実態も明確でない。病態およびエビデンスに基づいた標準治療の確立が喫緊の課題である。

我々の研究班は H 2 8 ~ 2 9 年度の厚生労働省科学研究補助費 (以下厚労科研) に採択と同時に発足した。まずは本邦における正確な患者把握を行うことを目標とし、全国規模のオンライン患者レジストリシステムを構築し、登録を軌道に乗

A 研究目的

間質性膀胱炎 (Interstitial cystitis : IC) は、膀胱痛、膀胱不快感、頻尿などの特有の症状

せた。すでに複数の施設での登録が開始されているが、研究期間が短かったことおよび元来の患者数が少ないことより、目標登録数にはまだ不十分であった。今回の研究期間中に登録患者数をさらに増やし、適切な間質性膀胱炎患者のデータベースを作成する。それを解析して上記の不明点を明らかにし、現行の指定難病の診断基準の適正評価および最新の科学的知見に基づいた診療ガイドラインの確立を目的とする。

また、同時に今まで重要視されてこなかった患者および国民、更には一般臨床医に対する啓発活動をホームページ開設という形で行いたい。

そのために、患者データベースへの登録数の増加をまず行い、これで得られたデータをもとに、ハンナ病変の確定方法の標準化、重症度判定の標準化、診療・治療の実態調査、を行うことを分担課題とする。

年次計画としては、2018（H30）年度はデータベースの登録患者数の増加、および患者・研究班用のホームページを開設する。2019（H31）年度はデータベースの解析を行いつつ現行の重症度判定の validation を行う。2020年（H32）に診療ガイドライン作成し、年度末にはガイドラインを上梓することを計画する。以前に作成された診療ガイドラインは2007年に発行されたが、今回で10年ぶりの改訂となる予定である。

本疾患の全国規模のデータベースは本邦だけでなくアジアでも前例がなく、これを用いて客観的事実に基づいてガイドラインを作成するという点で、独創性が高い。

期待される成果としては、間質性膀胱炎の診断基準、特に病型診断の標準化が可能となり、重症度判定の客観性が担保される。また、患者の症状・困窮度、治療成績などの実態が明らかになる。その結果、将来的には、間質性膀胱炎の的確な分類による診断・治療・研究が可能となる。厚生労働行政においては、間質性膀胱炎の病型別による難病の指定範囲の妥当性や基準の明確化を図る

ことができ、より適正な難病に対する施策が可能となるであろう。

B. 研究方法

今回の研究では、診断法および重症度の妥当性の解析を目指し、まず基礎資料として、患者データベースの登録数の増加を目的とする。それを利用して、研究班ホームページ開設、ハンナ型ICの診断方法の標準化、重症度判定の標準化、治療成績の実態調査、を行う。更にガイドラインの改訂も合わせて行う。

具体的には下記の通りである。

2018年度

患者レジストリに登録されたデータを用いて以下のような研究班で解析に当たる。

レジストリ登録症例数の増加

前研究期間である2016年度末から2017年にかけて開発したオンラインレジストリシステムへの登録を2017年8月より開始し、2017年度末に80例の症例登録を得たが、今回はこのオンラインレジストリシステムへの登録数を統計解析に耐えうる人数まで増加させる。

研究班ホームページ開設

本研究班の活動内容の公開および患者・一般臨床医に対する啓蒙を目的としたホームページを開設・管理する。患者教育はもとより、一般臨床医が本疾患の見逃しを減らすことを目的とした内容にする予定である。

ハンナ型ICの診断方法の妥当性検討および標準化

ハンナ型ICの頻度分布を解析する。特に頻度の高い施設と低い施設の診断基準が異なることが想定されるので、それらの施設の研究者を含む研究班を構成して、内視鏡診断の標準化をはかる。また、病理所見での判別が可能かどうか併せて検討し、内視鏡と病理所見を合せた総合的なハンナ型ICの診断基準を作成する。

2019 年度

重症度判定の妥当性評価および標準化

困窮度スコアを最終的な目的変数として、症状（症状スコアや疼痛スコア）や QOL スコアの他、排尿記録の指標、内視鏡所見、病理所見など、客観的な項目も説明変数に加え、もっとも合理的で実際的な重症度判定基準を作成する。

治療成績の実態調査

現在行われている治療について、治療別に効果の大きさや治療上の問題点などを検討し、実際の治療の有効性・安全性を明確にする。前向きにもしくは臨床試験のように治療効果をみることは難しいので、有効性・安全性の判定は主治医の判断とする。

2018 年度～2020 年度

間質性膀胱炎の診療ガイドラインの改訂

間質性膀胱炎の診療ガイドラインは 2007 年に世界に先駆けてわが国で発刊された。その後の世界での研究の進歩を文献収集し、それに今回の研究の成果を組み入れ、ガイドラインを改訂する。ガイドラインの作成は Minds の指針に従い、日本泌尿器科学会等の関連学会の承認と協力のもとに実施する。

倫理面への配慮

本研究は、難治性の間質性膀胱炎患者を対象とした研究であり、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って行う。

C. 研究結果および D. 考察

本邦における、間質性膀胱炎患者の実態を把握する目的で、平成 27 年に日本間質性膀胱炎研究会主導で日本間質性膀胱炎研究会会員に対してアンケート調査を行った。これにより本邦で約 4000 人程度の症例がアクティブに加療を受けていることが判明したが、実数を評価したものではなく、主治医の主観に基づいたアンケート調査であったため、今回の研究においては具体的な患者登録

を行い、より正確な患者像を把握すること目標としている。

レジストリ登録症例数の増加

前研究期間で構築および登録を開始しているオンラインデータベースシステムへの、既存の患者登録数は 80 名であったが、2018 年度には班員を中心に積極的に症例登録を行った結果、250 名の登録を得ることができた。中間解析を行い、2018 年 6 月と 7 月に開催された班会議にて情報共有が行われた。（資料 1～3）2019 年度中に目標である 500 症例の登録を目指している。また本邦唯一の間質性膀胱炎に特化した学術研究会である間質性膀胱炎研究会会員にも登録の協力を仰ぐ。

研究班ホームページ開設

本研究班の活動内容の公開および患者・一般臨床医に対する啓発を目的としたホームページを開設・管理する。患者教育はもとより、一般臨床医が本疾患の見逃しを減らすことを目的とした内容にする予定である。2018 年 11 月より研究班ホームページ作成については着手済みであり、2019 年 6 月に公開を予定している。（資料 4）

ハンナ型 IC の診断方法の妥当性、重症度判定の妥当性についての検討および標準化、治療成績の実態調査

現在、データベースへ症例蓄積中である。平成 30 年度末の時点で 250 名の登録が確認され、（資料 1）そのうちデータセットが揃ったものを中間解析し、結果を班会議で報告した。（資料 2, 3）

目標症例数は 500 例を設定しており、目標に到達次第本解析を行う予定ではあるが、登録が進まない場合は、本邦の想定患者数の 1 割にあたる 400 例のデータ登録がなされた時点での解析も検討している。データベースの解析にあたり、疫学・統計の専門家として東京大学大学院医学系研究科 成瀬昂講師および自治医科大

学杉原亨講師が研究協力を行う予定である。

間質性膀胱炎の診療ガイドラインの改訂

間質性膀胱炎の診療ガイドラインは 2007 年に世界に先駆けてわが国で発刊された。その後の世界での研究の進歩を文献収集し、それに今回の研究の成果を組み入れ、ガイドラインを改訂した。ガイドラインの作成は Minds の指針に従い、日本泌尿器科学会等の関連学会の承認と協力のもとに 2018 年度より改訂に着手した。順調に進み、2019 年 5 月に「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン」を上梓した。(資料 5)

E. 結論

本研究班の活動の最終的な目標は患者登録を通じて、全国レベルでの診断体制の標準化、診断基準や重症度スケールの再評価を行うことにあるが、本年度は平成 29 年 1 月の第 4 次公募で採択されてから、年度末までの 3 ヶ月弱の間に、患者レジストリシステムの構築を開始した。実際のオンラインレジストリシステムの稼働についてはプログラムの調整などに時間を要したため、実際の登録は平成 29 年度 8 月からとなった。8 月から平成 29 年度末までの研究期間中で 80 症例の登録が行われており、今後も登録症例数を増加させる予定である。

研究班のアウトリーチ活動として、患者および一般医家向けのウェブサイトの開設準備を行っている。また、日本排尿機能学会における排尿機能認定医向けの認定資格取得講座における講義も行っており、今後も本活動は継続する。また、今後は AMED 難治性疾患実用化研究班(秋山班)や日本間質性膀胱炎研究会の会員とも連携しながら病型分類についての整備を進め、国内外に発信していくことが必要である。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Nakagawa T, Fujimura T, Fukuhara H, Igawa Y, Homma Y. (2018). Extent of Hunner lesions: The relationships with symptom severity and clinical parameters in Hunner type interstitial cystitis patients. *Neurouro urolyn* 37(4), 1441-1447.
- 2) Akiyama Y, Maeda D, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Igawa Y, Homma Y. Digital quantitative analysis of mast cell infiltration in interstitial cystitis. *Neurouro urolyn* 37(2) 650-657
- 3) 日本間質性膀胱炎研究会・日本泌尿器科学会編集、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン、リッチ・ヒルメディカル、ISBN-13: 978-4903849409

2. 学会発表

本年度該当なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

本年度該当無し

2. 実用新案登録

本年度該当無し

3. その他

本年度該当無し