厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括研究報告書(令和元年度)

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年計画として2018年スタートした本研究班の最終年度として各プロジェクを総括する年度と位置付けた。また新たに指定難病に加わった希少疾患①クロンクハイト・カナダ症候群②多発小腸潰瘍症③腸管型ベーチェット病④家族性地中海熱腸管型も本研究班における研究対象疾患に加え、各種プロジェクトを立案しその推進を継続させた。本研究班では１）IBDおよび希少疾患のデーターベースを作成、疫学研究を実施する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する、３）IBDおよび希少疾患における臨床上の様々な課題の解決を図る各種プロジェクトを立案実行する４）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り、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、を目標とした。疫学研究においては、希少疾患であるクロンクハイト・カナダ症候群・多発小腸潰瘍症・腸管型ベーチェット病の全国有病患者数の推計を初めて明らかにした。QOLの高い診療の適正化においては、新規知見が蓄積されるIBDの診断基準の見直し改訂、新規薬剤が次々と導入される新規診療体制に合わせた内科・外科・小児治療指針・ガイドラインの逐年的改訂作業を実施し、新た高齢者潰瘍性大腸炎治療指針案も作成された。希少4疾患の診断基準・治療指針策定に向け研究が開始された。臨床上の各種課題を解決する多施設共同臨床研究の推進として、最適な内科・外科治療の確立を目指す多施設共同臨床研究の推進され、診断面・バイオマーカー・治療法に関する数多くのプロジェクトが立案・実施され有益な結果を輩出した。前研究班から継続されてきたIBD関連大腸癌の早期発見を目指すサーベランス法確立のプロジェクトが完結し、その経過観察研究結果から妥当性が確認された。IBDの各種合併症を明らかにしてその対処法が研究された。研究班の研究成果を広く普及させる目的で、国民および実地医家向けに各種冊子を作成し同時にネット上で自由に閲覧可能に公開した。

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(IBD)に加え、新規難病指定された希少疾患のクロンカイト・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・家族性地中海熱関連性腸炎を研究対象として、それら疾患の最適な診断・治療法を確立し、患者 QOL を向上させると同時に医療経済の適正化を図り、国民福祉と社会貢献を実現する 3 年計画の研究班を組織・運用することを目指す。

B．研究方法

本年は、3年計画である本研究班の最終年度として各プロジェクトを総括する年度になった。本研究班は以下４つの研究骨子を掲げ、その研究骨子に沿った多くのプロジェクト研究を推進し多くのプロジェクトの完結を目指した。

1.疫学データーの最新化による多角的発症・増悪リスク因子解析

臨床調査個人票に基づく包括的疫学解析と同

時に前研究班で実施した一次全国疫学調査に続き2次疫学調査の可否を検討したが個人情報保護の観点で中止とした。本邦では遺伝的素因以外の生活環境や食事内容の欧米化に一致して患者数が増加していることから、衛生環境の変化や食事内容の欧米化などがリスク因子である可能性が強く推測されその同定を試み、クローン病における喫煙歴が病状悪化因子に同定された。希少疾患腸管型ベーチェット病、Cronkhite Canada症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、家族性地中海熱関連性腸炎の全国有病数推計とその論文化がなされた。新規治療法の適正使用に向けた新規治療薬投与患者の前向きレジストリー研究が開始された。

2.医療の適正化を目指した診断・治療指針案等の改定

新規診断・治療法のエビデンス評価を行い、その結果に基づき最適化を指す逐年的診断基準・重症度基準の改訂および治療体系の標準化を実施した。小児炎症性腸疾患および高齢者潰瘍性大腸炎患者治療指針案を作成した。各種合併症を明らかにしてその対策を検討し、治療指針に盛り込む取り組みを開始した。新たに加えた希少４疾患に関しても同様に診断基準・治療指針作成に取り組んだ。

3.臨床的課題解決を目的とした多施設共同研究

患者がエビデンスに基づく効率的・QOLの高い医療を受けることができるよう、各種臨床的課題の解決を可能にする多施設共同研究を数多く立案・実施した。炎症性腸疾患本邦が有する世界屈指の各種画像診断法を用いた新規診断法を確立、また、AIを用いた画像診断法の検討を開始した。有用な薬物治療の選定基準を明確化する多施設共同臨床研究を立案・遂行した。

4.研究成果発信による疾患に関する国民的認知の普及

これら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目的に、患者向け・実地医家向けに冊子「一目でわかるIBD」「知っておきたい治療に必要な基礎知識」「炎症性腸疾患患者さんの食事について Q&A」を作成し、同時にWeb公開した。

これらの成果は患者 QOL の向上につながると同時に、不十分な医療による病態遷延や不適切な医療による医療費高騰を是正し、総国民医療費の抑制を通じた医療財政への貢献が期待される。

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。

<u>１　疫学プロジェクト</u>

1- a リスク因子に関する多施設共同研究

クローン病における発症・増悪因子として喫煙が抽出、論文化された。

１-b 新規治療法の治療経過レジストリー研究

潰瘍性大腸炎患者に対する新規治療薬投与のレジストリー開始準備が整った。

<u>２　広報活動／専門医育成プロジェクト</u>

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冊子「一目でわかる IBD」「知っておきたい治療に必要な基礎知識」「炎症性腸疾患患者さんの食事について Q&A」を作成し、同時に Wweb 上に公開した。IBD 専門医育成に向け日本炎症性腸疾患学会と共同で検討することになった。

<u>３　新たな診断基準案作成</u>

潰瘍性大腸炎とクローン病の診断基準の改訂が逐年的に実施された。炎症性腸疾患活動性指標集作成に向けた準備と確認作業が終了した。

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わえ回腸嚢炎診断基準を策定した。

<u>４　治療指針・ガイドラインの改訂</u>

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

潰瘍性大腸炎の組織学的治癒予測のための内視鏡自動診断システムの開発 UC-CAD study）の多施設共同研究を開始しされ 2020 年度には終了見込となった。炎症性腸疾患に対する通常内視鏡診断への AI 適応研究の症例組み入れが開始しされた。クローン病における MRE+ICS 群 vs MRE+経肛門 BAE 群の小腸活動性粘膜病変有所見率の多施設共同研究を開始しされた。

5-c 治療面から

抗 TNF-α抗体製剤投与中止に関する多施設共同前向き試験結果が報告された。

６　癌サーベイランス法の確立

6-a 狙撃生検とランダム生検の RCT の追跡調査を行った結果、狙撃生検群、ランダム生検群ともに大腸癌死亡例を認めなかった。

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する「クローン病関連大腸・肛門癌に対するサーベイランス法」の最終案を作成。さらに小腸癌、腸管外悪性疾患も加えて「クローン病に関連する悪性疾患に対するサーベイランス法」を作成し、承認を得た。

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

クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究のデーター集積が終了し論文化された。

7-c 合併症の対策

潰瘍性大腸炎における抗血栓薬による血栓予防効果の前向き試験が継続して行われている。

炎症性腸疾患に合併した関節炎・障害に関し「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成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」（冨田班）と共同で「脊椎関節炎診療の手引き」が作成された。

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 小児の消化器疾患診療施設へのアンケート調査を実施し、成人領域の施設での回答と比較して IBD 患児のトランジションにおける課題を検討、Monogenic IBD の診療体制を構築する目的で、パネル解析にて診断のつかなかった症例に対する全ゲノムシーケンス・RNA シーケンスを含めた解析フローを検討した。。

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

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

高齢者においては潰瘍性大腸炎の臨床調査個人票を用いたデータを年齢別に解析し、通常の診断基準の６５歳ではなく、７５歳を高齢者のカットオフとした場合、６５歳−７４歳よりもさらに転帰が不良であることを見出した。

９　腸内細菌プロジェクト

健常日本人、日本人の炎症性腸疾患患者の糞便中真菌叢を解析し真菌叢における変化を確認した。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-α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 維持療法投与中止に関する研究成果が報告された。

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。クロンカイト・カナダ症候群症例アトラス作製が着手された。

１２　IBD 遺伝子解析プロジェクト

腸管型ベ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。

１３　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、「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」、「新たな潰瘍性大腸炎活動性マーカーの尿中プロスタグランヂィン E 主要代謝産物の有用性評価と実用化に向けて」、「腸管上皮再生作用を特徴とするインジゴ潰瘍性大腸炎カプセルの治験に向けた開発研究」「抗菌薬 3 剤併用による難治性潰瘍性大腸炎の治療」に関し報告された。

D. 結論

本邦における炎症性腸疾患および希少難病クロンカイト・カンダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症そして腸管型ベーチェット病の罹病数が正確に把握され将来の患者動向が的確に予測可能になったことで、今後一層に適正な診断・治療法の確立に向け大いに前進し、炎症性腸疾患および希少難病患者の QOL 増大ばかりでなく医療経済の適正化にも大いに寄与する結果、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画し全日本体制の研究班として最終年度を迎え、プロジェクトの大多数は完遂し一部プロジェクトは次期研究班に引き継がれることになった。