

## 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、VEO-IBDの診断アルゴリズムを作成し、monogenic IBD診療のための遺伝子診断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、成人診療科及び小児の消化器疾患診療施設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

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monogenic 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遺伝子診断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

### 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

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修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。

遺伝子検査及び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

VE0-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 VE0-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、VE0-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、VE0-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 VE0-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。

また、難病プラットフォームによる、臨床情報と遺伝子情報を共有し検討する準備が進み、2020 年度前半での利用が可能となる見込みである。

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進み、小児 IBD 診療 11 施設での多施設共同研究としての「遺伝子異常に伴う IBD の病態解明・鑑別診断技術の確立を目指した遺伝学的解析ならびにバイオバンク研究」(成育医療研究開発費 2019A-3)が始動した。

理想的なトランジションの形を問う質問では、成人消化器病医の 94%が、ある時点で完全にトランスファー(転科)するのが良いとしたのに対し、そのように回答した小児消化器病医は 34%で、55%は併設期間を設けて段階的に転科するのがよいとした。また、転科のタイミングを問う質問では、成人消化器病医の 65%が 16 歳と答えたのに対し、小児消化器病医は 10%に留まり、18 歳との回答が 41%を占めた。小児診療科から患者を引き継ぐことに対しては、73%の成人消化器病医が多かれ少なかれ「ためらいがある」と回答し、他方、成人消化器病医への患者紹介において、51%の小児消化器病医がなんらかの困った事例を経験したと回答した(患者を紹介したものの再び小児科に戻ってきた:17%、成人消化器科での患者のフォローが不規則あるい

は途絶えた：21%）。患者の自立とヘルスリテラシーに関する領域やトランジションの障壁に関する領域において、成人と小児の消化器病医へ行った同一の質問項目では、それぞれ双方の見解や認識・態度に大きな差異は見られなかったが、押しなべて小児消化器病医のほうが、トランジションをより重要な課題として位置付けている傾向がみられた。

#### D. 考察

平成 30 年度に保険承認となった原発性免疫不全症を対象とした遺伝子検査の中に「IBD パネル」が含まれたことで、monogenic IBD が疑われた VE0-IBD を中心とした患者の遺伝子検査が通常診療の中で実施可能となったことの意義は大きい。実際に、骨髄移植が根治につながる可能性もある XIAP 欠損症の確定診断症例も確認されており、今後、この検査をより適正に用いることが、VE0-IBD 患者の診断と予後の改善に寄与すると思われた。

今後、研究ベースでの免疫不全・自己炎症関連遺伝子の解析や、難病プラットフォームの使用が推進されることで、より多くの VE0/monogenic IBD 患者の診断が進むことが期待されるが、実際には未診断症例に対する新規候補遺伝子ならびに病態の検討が重要となってくる。それに応えるべく、全ゲノム解析、RNA 解析までを小児 IBD の主要診療施設の連携の中で実施できる体制がととのったことの意義は大きい。遺伝性の IBD には人種差もあり、本邦の monogenic IBD 疑い患者の病態と遺伝子の解析を行うなかで、本邦から新たな monogenic IBD 情報が発信されることも期待したい。

成人診療科と小児診療科を対象としたアンケート調査の結果を比較すると、患者の自立に向けた理解や態度や保護者の理解や態度、トランジションの障壁に関する各項目で大きな乖離はなかった。一方、最終的にトランスファー（転科）をする年齢や、その運用方法においては、認識の差が顕著であった。今後、こうした乖離

を埋めていく作業が必要であり、作成中のマニュアルでは、その辺の配慮も取り入れることが求められる。

#### 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。

トランジションについては、そ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。成人診療科と小児診療科を対象としたアンケート調査の結果から、両者の連携を強め、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た。また、患者と家族に対しては、患者の自立に向けた早期からの教育が重要であると考えられた。

#### 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。