

本邦における超早期発症型炎症性腸疾患（VE0-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（VE0-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 VE0-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、VE0-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、全国調査委を実施し、本邦における VE0-IBD 患者数を明らかにするとともに、診断基準・治療指針作成にむけての診断アルゴリズムを作成し、Monogenic-IBD 診断のための診療・研究体制が構築された。

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）
石毛崇（群馬大学小児科）
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）

より、小児期発症 IBD さらには VE0-IBD の臨床的特徴を明らかにする。

VE0-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 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。

A. 研究目的

本邦における VE0-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、VE0-IBD 診療のための診療体制の構築を目指す。

B. 研究方法

VE0-IBD レジストリ研究

- ・ VE0-IBD を含む、小児 IBD レジストリ研究に

VE0-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。
- 「慢性肉芽腫症に関連する腸炎患者を対象としたサリドマイド口腔内崩壊錠のプラセボ対照二重盲検比較試験」(AMED 研究費での医師主導治験)を推進し、稀少難病としての monogenic IBD の治療開発へとつなげていく。

(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。

C. 研究結果

VEO-IBD レジストリ研究

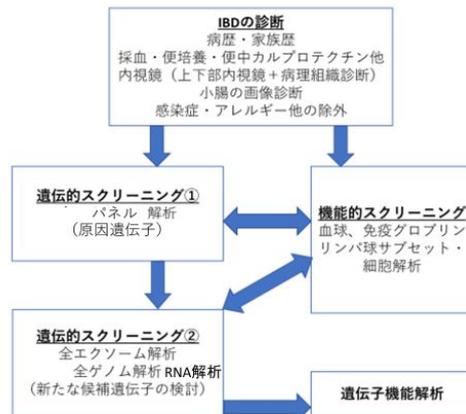
2019年12月31日までに診断された小児期発症 IBD 患者 581 名が前向き研究に登録された。また、VEO-IBD については、前方視的・後方視的患者を合わせて 90 名が登録されている。

これまでに、本邦の小児期発症 IBD 患者について、UC では成人に比して全結腸炎型症例が多いこと、CD では欧米に比して肛門病変合併例と上部病変合併症例が多いことを明らかにし、現在、学術論文に投稿している。

現在、本邦 VEO-IBD 患者の特徴、本邦小児期発症 IBD 患者の治療経過、合併症、外科治療の実態調査を実施しており、2020年度の学会発表、2021年度の論文投稿を予定している。

VEO-IBD の診断アルゴリズムの作成と診療体制の構築

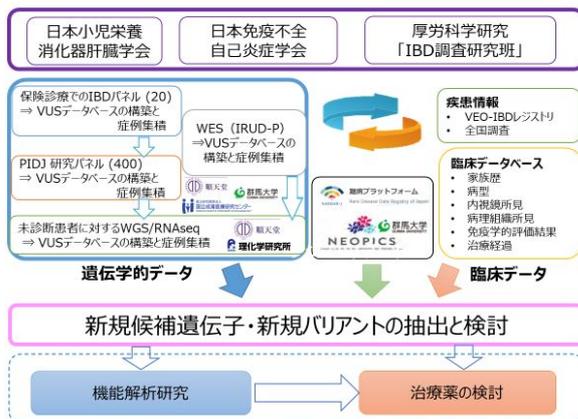
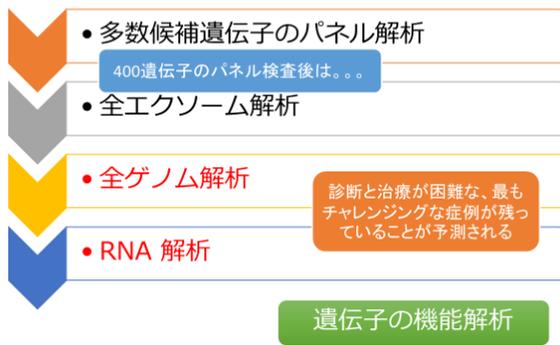
- 原発性免疫不全症を含む多彩な疾患を含む VEO-IBD の診断を可能とするための診断アルゴリズムを作成した。



(新井, IBD research, 2018)

- 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り、本研究グループによる広報活動もあり、実際に XIAP 欠損症の診断に至る患者もでてきている。また研究ベースでの、免疫不全症・自己炎症性疾患関連 400 遺伝子までのパネル解析の検討と準備が進み、2020 年度前半での利用が可能となる見込みである。
- 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の共有と検討の準備が進み、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。

効率的な遺伝学的検査の流れ



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25名の組み入れ、解析をおこなった。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、セレン、ビタミンCレベルが有意に低いことが明らかとなった ($p < 0.05$)。成分栄養剤を主体とした栄養をしていく VEO-IBD 患者における脂質とセレン、さらにはビタミン C の補充の重要性があらわとなった。
- 「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、これまでに約110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。
- 慢性肉芽腫症関連腸炎に対するサリドマイド治療については、8例の目標症例数に対して4例まで登録が進み、2020年度の治験終了に向けて、更なる推進を行っていくことになる。

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 VEO-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、VEO-IBD 患者の診断と予後の改善に寄与すると思われる。
- 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 VEO/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れ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。

- ・ IBD の診断と治療においては、体型の小さな患者に対する内視鏡検査やカプセル内視鏡検査、安全な栄養療法、各種治療薬の効果と安全性の評価などが重要となる。それらについても、本研究グループもしくは研究協力者の施設での単施設もしくは他施設の研究により報告されており、今後、VEO-IBD の診断指針、治療指針の作成に用いられていくことが期待される。

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。また、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がつくられた。

今後、VEO-IBD を含め小児 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むことが期待され、本邦の小児 IBD 患者に対してそれらの成果を還元していけるものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizuochi T, Arai K, Kudo T, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi K, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K: Antibodies to Crohn's Disease Peptide 353 as a Diagnostic Marker for Pediatric Crohn's Disease: A Prospective Multicenter Study in Japan. *J Gastroenterol*. 2020 Jan 24[Online ahead of print]
2. Tajiri H, Arai K, Kagimoto S, Kunisaki R, Hida N, Sato N, Yamada H, Nagano M, Susuta Y, Ozaki K, Kondo K, Hibi T. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. *BMC Pediatr*. 2019 Oct 13;19(1):351.
3. Yanagi T, Ushijima K, Koga H, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Isihige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Ohtsuka Y, Shimizu T. Tacrolimus for ulcerative colitis in children: a multicenter survey in Japan. *Intest Res*. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]
4. Iwama I, Shimizu H, Nambu R, Okuhira T, Kakuta F, Tachibana N, Abe N, Honma H, Kudo T, Nakayama Y. Efficacy and safety of a capsule endoscope delivery device in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 27. [Epub ahead of print]
5. Nambu R, Hagiwara SI, Kakuta F, Hara T, Shimizu H, Abukawa D, Iwama I, Kagimoto S, Arai K. Current role of colonoscopy in infants and young children: a multicenter study. *BMC Gastroenterol*. 2019 Aug 20;19(1):149.
6. Takeuchi I, Kaburaki Y, Arai K, Shimizu H, Hirano Y, Nagata S, Shimizu T. Infliximab for Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Tertiary Center Experience in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 19. [Epub ahead of print]
7. Tsuchida N, Kirino Y, Soejima Y, Onodera M, Arai K, Tamura E, Ishikawa T, Kawai T, Uchiyama T, Nomura S, Kobayashi D, Taguri M, Mitsuhashi S,

Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, Nakajima H, Miyatake S, Matsumoto N: Haploinsufficiency of A20 caused by a novel nonsense variant or entire deletion of TNFAIP3 is clinically distinct from Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2019 Jun 4;21(1):137

8. 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 Jun;238:72-78
9. 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.* 2019;54(9):1788-1793

2.学会発表

1. Usami M, Takeuchi I, Shoji H, Kudo T, Jimbo K, Nambu R, Iwama I, Hara T, Shimizu H, Shimizu T, Arai K: Evaluation of Deficient Nutrients in Infants and Toddlers Mainly Taking Amino-Acids Based Low-Fat Formula: Exploratory Study. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, KTJ Meeting 2019, Seoul, Korea, 2019.10.20*
2. Arai K, Sako M, Funayama R, Ishikawa Y, Shimizu H, Takeuchi I, Maekawa T, Horikawa R, Kubota M, Kubota M, Akabane M, Nakamura H: Phase Clinical Trial of Zinc Acetate Granules for Children with Hypozincemia. *Pediatric*

Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, KTJ Meeting 2019, Seoul, Korea, 2019.10.20

3. Arai K, Tanaka M, Shimizu H, Akemoto Y, Takeuchi I, Irie R, Yoshioka T: Impaired plasmacytosis as a characteristic histological finding of very early-onset inflammatory bowel disease. *5 th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PAEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE, Budapest, Hungary, 2019.9.12-9.13*
4. 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: 日本小児IBDレジストリ報告2020: 小児クローン病治療の経時的変化. 第20回日本小児IBD研究会, 東京, 2020.2.2
5. 竹内一朗, 清水泰岳, 京戸玲子, 佐藤琢郎, 宇佐美雅章, 伊藤夏希, 平野友梨, 新井勝大: 小児期発症クローン病患者に対するウステキヌマブの使用経験. 第20回日本小児IBD研究会, 東京, 2020.2.2
6. 新井勝大, 田中正則, 清水泰岳, 明本由衣, 竹内一朗, 義岡孝子: 超早期発症型炎症性腸疾患の病理組織所見の検討. 第20回日本小児IBD研究会, 東京, 2020.2.2
7. 石毛崇, 新井勝大, 工藤孝広, 江口英孝, 竹内一朗, 西澤拓哉, 神保圭佑, 岡崎康司, 清水俊明: 国内における遺伝性炎症性腸疾患疑い症例の診断体制構築のための研究. 第20回日本小児IBD研究会, 東京, 2020.2.2
8. 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: 日本小児炎症性腸疾患レジストリを用いた小児期発症クローン病に対する栄養療法の使用実態の解析. 第10

- 回日本炎症性腸疾患学会学術集会，福岡，2019.11.29
9. 河合利尚，竹内一朗，清水泰岳，新井勝大：慢性肉芽腫症腸炎におけるサリドマイドの治療効果と生体防御機構への影響．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，奈良，2019.11.3
10. 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：日本小児炎症性腸疾患レジストリを用いた小児期発症クローン病に対する栄養療法の使用実態の解析．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，奈良，2019.11.3
11. 新井勝大，石毛崇，工藤孝広，岡崎康司，江口英孝，神保圭佑，竹内一朗，西澤拓哉，清水俊明：超早期発症性腸疾患に対するシームレスな診断・治療・研究体制の構築研究．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，奈良，2019.11.2
12. 京戸玲子，清水泰岳，竹内一朗，平野友梨，伊藤夏希，宇佐美雅章，佐藤琢郎，清水俊明，新井勝大：国立成育医療研究センターにおける小児期発症炎症性腸疾患の診療経験．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，奈良，2019.11.2
13. 伊藤夏希，竹内一朗，京戸玲子，宇佐美雅章，佐藤琢郎，清水泰岳，平野友梨，清水俊明，新井勝大：潰瘍性大腸炎からクローン病に診断が変更となった症例の検討．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，奈良，2019.11.2
14. 竹内一朗，船山理恵，東海林宏道，南部隆亮，神保圭佑，原朋子，工藤孝広，清水泰岳，野村伊知郎，岩間達，清水俊明，新井勝大：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．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会，奈良，2019.11.2
15. 新井喜康，久保圭佑，伊藤夏希，時田万英，丘逸宏，京戸玲子，佐藤真教，細井賢二，工藤孝広，大塚宜一，小坂征太郎，矢崎悠汰，越智崇徳，山高篤行，竹内一朗，清水泰岳，新井勝大，吉村聡，加藤元博，清水俊明：IL-10受容体異常による超早期発症型炎症性腸疾患と診断した1乳児例．第122回日本小児科学会学術集会，金沢，2019.4.20
- 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