

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総合研究報告書（平成 29 年度～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：本研究班は、1973年以降炎症性腸疾患に関する研究を長年牽引してきた研究班における臨床研究分野の継続と一層の発展を期して2017年から新たに3年間計画で組織されたものである。本研究班では新たに、従来の潰瘍性大腸炎・クローン病に加え新たに指定難病となった希少疾患クローンカイト・カナダ症候群 多発小腸潰瘍症 腸管型ベーチェット病 家族性地中海熱腸管型を研究対象疾患に加え、各種プロジェクトを立案・遂行された。3年間の研究を通じ4つの研究骨子を掲げ、その骨子に沿った数多くのプロジェクト研究を立案実行し極めて学術的・臨床的に優れた研究結果を得て、広く海外へ論文化を通じ報告した。4つの研究骨子は1) 本邦における炎症性腸疾患・希少疾患の包括的疫学研究を進展させること、2) 炎症性腸疾患・希少疾患患者のQOL向上と診療の適正化を可能にする最適化された診断基準と治療指針を作り上げること、3) 各種臨床的課題を解決するための多施設共同臨床試験を立案実行すること、4) 得られた研究成果を広く発信し、実地医家および患者・家族に対して適正な炎症性腸疾患・希少疾患診療の普及を図ると同時に国民的認知の普及に努めること、を目標とした。疫学研究においては、IBD疾病構造の変遷を解析し発症・増悪因子を抽出、IBDおよび希少疾患患者数を把握し将来の患者動向を予測、適切な医療体制構築に寄与することを目指す研究プロジェクトを実施することとした。QOLの高い診療の適正化に対しては、新知見に基づく診断基準の見直し改訂、新規治療法を組み入れ現状に即した内科・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た。多施設共同臨床研究の推進としては、診療上の各種課題を抽出・解決し最適な診療体制の確立を目指す目的で、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・実施された成果によって質の高い確かな内科的・外科診療が可能となった。国民および実地医家に本研究成果を普及させる目的でホームページを開設、国民および実地医家の臨床に有益な情報を提供する各種刊行物を作成、同時にネット上で自由に閲覧可能にした。また、IBD及び希少疾患の病態解明と新規治療法確立に向け、他の難病研究班や学会そしてAMED研究班との共同研究を積極的に推進した結果、大きな研究成果が実現し広く世界に向け発信した。

### A. 研究目的

本申請研究は、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IBD(潰瘍性大腸炎・クローン病)、さらに新たに指定難病となった希少疾患、クローンカイト・カナダ症

候群と非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病、家族性地中海熱腸管型を研究対象として、それら疾患の診断・治療法の確立と患者のQOL向上、および医療経済の適正化を図り国民福祉と社会貢献を目指す3年計画の研究班である。

### B. 研究方法

本研究班は、1973年以降炎症性腸疾患に関する研究を長年牽引してきた研究班における臨床研究分野の継続と一層の発展を期して2014年から新たに3年間計画で組織されたものである。本研究班では新たに4つの研究骨子を掲げ、その骨子に沿った数多くのプロジェクト研究を開始し結果を得た。即ち、1) 本邦における炎症性腸疾患の包括的疫学研究を進展させること、2) 炎症性腸疾患・希少4疾患患者のQOL向上と診療の適正化を可能にする診断基準と治療指針を作り上げること、3) 各種臨床的課題を解決するための多施設共同臨床試験を計画実行すること、4) 研究成果を広く発信し、実地医療における適正な炎症性腸疾患診療の普及を図り、本疾患の重要性に関する国民的認知の普及に努めること、を目標とした。

- 1) 疫学研究においては、IBDの疾病構造の変遷を解析し将来の患者動向を予測、発症・増悪因子を抽出、適切な医療体制構築に寄与することを目指す研究プロジェクトを実施され、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においては全国有病数の推計がなされた。
- 2) 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。  
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が開始されることとなった。
- 3) 臨床上的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イ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。

- 4) 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。

## C. 研究結果

本研究成果をプロジェクトごとに3年間の結果および経過に関して総括する。

### 1 疫学プロジェクト

#### 1- a リスク因子に関する多施設共同研究

潰瘍性大腸炎では垂鉛摂取低下が発症リスクを低下、鉄過剰摂取が発症リスク上昇を認めた。クローン病発症では喫煙が発症・増悪リスクを上昇させた。

#### 1- b 希少疾患の疫学研究

クローンカイト・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の全国有病数推計が明らかにされ、論文化された。

### 2 広報活動/専門医育成プロジェクト

一般医の啓発を目的としたIBDに関する知識をまとめた冊子「一目でわかるIBD」第3版を作成、IBDの診断、治療、疫学・予後について自己学習するための問題集をe-learningとして公開、クローン病肛門病変のすべて第2版の発刊、患者・家族対象にIBDの治療薬についてまとめた冊子「知っておきたい治療に必要な基礎知識」(潰瘍性大腸炎及びクローン病)は最新の情報を提供するため、第3版さらに第4版と改訂、患者・家族対象に、「妊娠を迎える炎症性腸疾患患者さんへ知っておきたい基礎知識Q&A」を公開「炎症性腸

疾患の手術について Q&A」「炎症性腸疾患患者さんの就労について Q&A」「炎症性腸疾患患者さんの食事について Q&A」を作成した。また、IBD 専門医を育成するプログラム創成の試みとして、北海道地区におけるクラウド型電子カルテシステムを用いたコホート研究が進行中で、その有効性の実証を東京医科歯科大学関連病院群で実施中。IBD 専門医育成を目指し、日本炎症性腸疾患学会と共同で育成プラン策定に向け準備が開始された。

### 3 新たな診断基準案作成

カプセル内視鏡を用いたクローン病診断基準を前向きに検討した。クローン病のカプセル内視鏡所見として「縦走する小潰瘍」および「輪走配列するアフタ様潰瘍」が特徴的であることから、この2つの所見を診断基準に追記した。

### 4 ガイドラインの改訂

日本消化器病学会との連携

前研究班より開始された潰瘍性大腸炎とクローン病診療ガイドラインを統合した新しい炎症性腸疾患ガイドライン作成が日本消化器病学会との共同研究によって完成した。

### 5 標準化を目指した治療指針の改訂

潰瘍性大腸炎・クローン病の治療指針が逐年的に改訂された。免疫調節薬アザチオプリン投与に際し、保険承認された NUDT15 測定の必要が加筆された。

### 6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析について、アンケート調査を行い報告された。潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き実態調査（特に腸管感染症について）について、アンケート調査を行い報告された。炎症性腸疾患における血栓症発症の予防・治療に関する研究が行われ、論文化され、現在、「重症・死亡例の全国調査」および、「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。炎症性腸疾患の合併症としての関節炎・障害の全国一次アンケート調査のデータ解析を行い、「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」( 富田班 ) と共同で「脊椎関節炎診療の手引き」が作成された。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研究が開始となった。大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度について検討を行った。

### 7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡によるアトラス作成と炎症判定スコアの作成を行い論文化し報告した。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を開始した。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た。クローン病におけるカプセル内視鏡検査の有用性・安全性に関する多施設共同研究を開始した

7-b バイオマーカーから

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ジン E 主要代謝産物の有用性評価と実用化に向けたプロジェクトが報告された。

7-c 治療面から

数多くの治療法に関する多施設共同臨床研究が計画・実行された。抗 TNF 抗体製剤の休薬の可能性を検討する前向き研究成果が報告された。

### 8 癌サーベイランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する手術症例の多施設後方視的解析し、発生部位や潰瘍性大腸炎経過年数、多発例の頻度などに新たな知見を得た。また、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。

8-b Croh 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の立案。

大腸肛門癌、小腸癌、腸管外悪性疾患のアンケート調査から、頻度、サーベイランスの有無などの

現状を把握し、大腸肛門部に対するサーベイランス法の立案・作成に向け開始した。

## 9 外科系プロジェクト

### 9-a 外科的治療法の工夫

重症潰瘍性大腸炎手術例は新規内科治療前後で分割手術が増加、手術時期の検討の必要性を示した。クローン病における初回手術例での再発危険因子を検討した。

### 9-b 外科治療後の再燃防止

潰瘍性大腸炎術後の小腸出血について調査研究された。クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究が報告された。

## 10 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

### 10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

妊娠者は、内服薬のアドヒアランスと疾患活動性の関係を二重アンケート法で解析し、アドヒアランスが不良群では疾患活動性が上昇すること、アドヒアランス低下を主治医は認識していないこと、悪阻がその原因で最大であることを解明した。

### 10-b 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、高齢者の方が転帰不良であることを論文化した。また、高齢者と非高齢者で白血球除去療法の効果、安全性の違いを検討し、高齢者でも同治療法が安全に施行できる事や、ステロイド未使用者では高齢者の方が効果も高いことを報告した。また高齢者潰瘍性大腸炎の治療指針を策定し、冊子を作成した。これを英文に論文化した。さらに超高齢者の臨床的特徴を検証し、通常診断基準の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。

### 10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する研究

小児期発症のIBD患者における移行期医療の現状を把握し、スムーズなトランジションが行われるようになることを目的に研究を実施した。成人な

らびに小児領域におけるアンケート調査の結果を基に、トランジションマニュアルを作成しその有用性の検証を行った。超早期発症型(VI0)IBDの適切な診断および治療を目的に研究を実施した。まず本邦におけるVE0-IBDの実態を調査し、免疫不全関連腸炎が少なからず存在することが明らかになり、mongenic IBDの診療アルゴリズムを作成し遺伝子検査の診療体制を構築した。

### 11 腸内細菌プロジェクト

粘膜関連細菌叢の解析法を確立しIBDにおける変化を明らかにした。また、腸内真菌叢についてもアジア初の報告として論文化した。原発性胆汁性肝硬変合併潰瘍性大腸炎患者においては病原性K. Pneumoniaeが存在することが判明した。

### 12 内科治療における個別化と最適化

活動性潰瘍性大腸炎に対して生薬青黛を8週間投与した際の安全性と臨床的・内視鏡的有効性を明らかにするための多施設共同二重盲検比較試験を行い、試験中に重篤な有害事象は認められず、軽微な肝機能障害、消化器症状が認められたがいずれも可逆性であったことが確認された。プラセボ群に比べて1日0.5g,1g,2g青黛投与群において有意に有効率が高いことが明らかになった。本試験においては肺高血圧症患者の発症をみとめなかったものの、類似薬内服により数例肺高血圧症の症例が全国に存在することが明らかとなった。

### 13 希少疾患プロジェクト

クローンカイトカナダ症候群の症例を班員に広く募集し、アトラスを作成しパブリックコメントを実施した。家族性地中海熱遺伝子関連腸炎病態解明研究が症例の累積によって推進された。非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)、腸管ベーチェット病(BD)、家族性地中海熱(FMF)、Cronkhite-Canada症候群(CCS)の臨床像を解析し、CEASとFMFでは診断基準の改訂、BDでは診療ガイドラインの作成、CEAS、FMF、CCSではアトラスの作成に着手した。腸管型ベーチェット病診療ガイドラインが作成された。

#### D. 結論

本邦における炎症性腸疾患・希少疾患患者の実態を正確に把握し将来動向を的確に予測、適正な診断・治療法を確立することは炎症性腸疾患患者のQOL 増大ばかりでなく医療経済の適正化にも大いに寄与し、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加する本研究班は、まさに全日本体制の研究班として、新たな難病対策研究事業体制のもと、3 年間にそれらの目標を達成にするために計画された各プロジェクトはほぼ終了し大いなる成果を上げ、国民健康福祉と適正医療の実施に大きく貢献することができたと結論される。