

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	国立国際医療研究センター 病院	医員
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
古田 昭	慈恵医科大学・医学部附属病 院・准教授	准教授

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H28～29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した。

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を併せて検討し、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

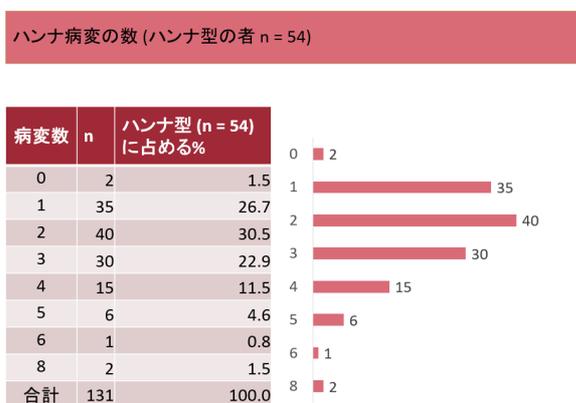
前研究期間で構築および登録を開始しているオンラインデータベースシステムへの、既存の患者登録数は 80 名であったが、2018 年から 2019 年度にかけて、班員を中心に積極的に症例登録を行った。また本邦唯一の間質性膀胱炎に特化した学術研究会である間質性膀胱炎研究会会員にも登録の協力を要請し、複数の開業医を中心とした会員からレジストリ登録に賛同を得た。その結果 280 名の登録を得ることができた。そのうち、データセットの入力が完了した 238 例を用いて中間解析を行い、2020 年 1 月に開催された班会議にて情報共有が行われた。（資料 1）

登録された症例の内、データ登録中の症例を除き、データ入力が完了した 189 名の内、ハンナ型間質性膀胱炎症例を中心に解析を行った。

ハンナ病変の数および部位については複数部位にハンナ病変を認めるものが約 60% であり、単発の症例のほうが少ないということ

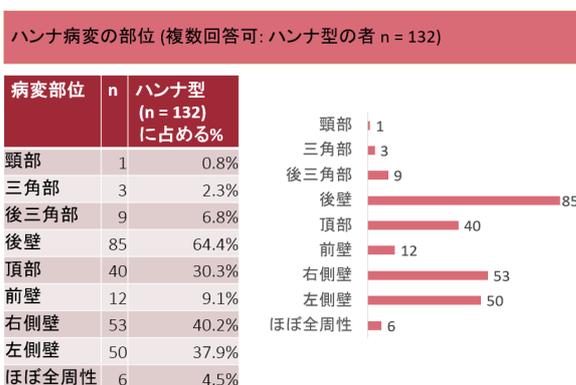
が判明した。(図1)

(図1 ハンナ病変の数)



また、ハンナ病変の好発部位は後壁から側壁にかけてであることが判明した。(図2) これまで三角部にはまず認められないと言われていたハンナ病変であるが、2.3%で三角部に認められた。

(図2 ハンナ病変の好発部位)



症例登録は現在も継続しており、登録症例数増加を目的として間質絵師膀胱炎研究会会員にも登録を推奨している。来年度1月に開催を予定している班会議にて最終的な解析結果を報告する予定である。

研究班ホームページ開設

今回の研究の目標の1つとして、国民および一般臨床医へ広く啓発を行うことを目的とした研究班のホームページ開設を行うこととしていた。令和元年7月付でホームページ (<https://icjapan-nationwidesurvey.org/>) を開設した。(資料2) 現在は疾患の説明や班会議

についての一方方向性のサイトとなっているが、将来的には患者サイドからの e-PRO (electronic Patient Reported Outcome: 患者報告アウトカムシステム) による参画も可能とする。

ePRO についてはすでにパイロット版が整備されつつあり、これにより将来的にはオンタイムで症状を適切に把握し、タイムリーなデータ収集や効果的なコミュニケーションが可能となることが期待される。国外では AI を用いたリアルタイムでの症状管理なども計画され始めており、本疾患についても、e-PRO を用いて症状増悪時に早めの受診を促すなどの対応が出来るのではないかと考えられる。(資料3)

ハンナ型 IC の診断方法の妥当性および標準化

ハンナ型 IC の病理学的診断基準の標準化については現在秋山、前田を中心として病理学的な解析が行われている最中であり、一部論文で報告された。(文献3,4) 本邦および東アジアを中心としたガイドラインにおいて多数の画像所見の見本を提示しており、これにより各医師の画像診断能力の均てん化がはかれることを期待する。(文献6)

重症度判定の妥当性についての検討および標準化

レジストリの中でハンナ型のみ解析を行った。現在の指定難病では重症度分類で重症にあたる症例のみ難病と指定されている。現行の重症度分類 (図3) の妥当性 (最大排尿量 100ml 以下、疼痛スコア7点以上) について患者の分布など、解析結果について令和2年1月18日に開催される班会議において報告し、現行の重症度判定基準を調整すべきか班員と意見交換をおこなった。

重症度判定基準において、重症度を決定する因子は疼痛と最大1回排尿量である。このため、この2つの因子がどのように関連し、

どの程度の割合で、患者が重症・中等症・軽症に分類されるのかを評価する必要があると判断した。

図3
重症度基準

重症度	基準
重症	膀胱痛の程度*が7点から10点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が100mL以下
中等症	重症と軽症以外
軽症	膀胱痛の程度*が0点から3点 かつ 排尿記録による最大一回排尿量が200mL以上

*膀胱痛の程度(0~10点)の質問

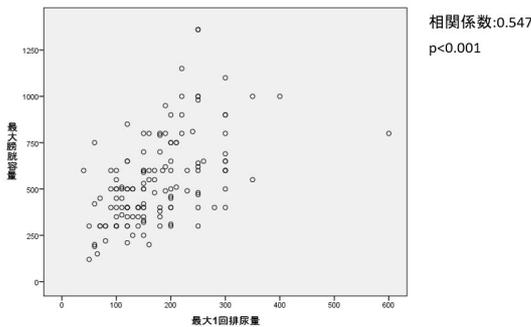
膀胱の痛みについて、「全くない」を0、想像できる最大の強さを10としたとき、平均した強さに最もよくあてはまるものを1つだけ選んで、その数字に○を付けてください
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

解析の結果、ハンナ型間質性膀胱炎においては最大膀胱容量と1回排尿量には良好な相関関係が認められたにも関わらず、疼痛と最大膀胱容量には相関性が認められなかった。

(図4)

最大膀胱容量と最大一回排尿量(n=136)

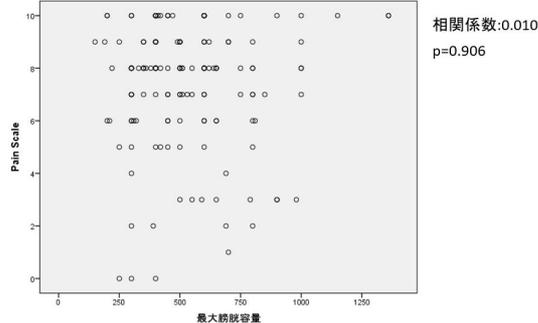
- 最大膀胱容量と最大一回排尿量について、正の相関がみられた。



(図5)

Pain Scaleと最大膀胱容量(n=143)

- Pain Scaleと最大膀胱容量について、相関はみられなかった。



また、現行の診断基準では解析対象となった81名のうち、重症と判定されるものは約25%程度に留まった。(図6)

基準値である最大1回排尿量と疼痛スコアを調整することにより、重症、すなわち「難病」と判断される症例数に大きな変動があることがわかり、将来的に基準値を変えるべきかどうかを班員内で議論した。現状では結論には至らず、改訂については慎重な判断が求められるとの判断に留まった。

(図6 診断基準の因子の変更に伴う患者数の変化)

各案の比較

	最大1回排尿量 MVV (ml)	Pain Scale (PS)	重症例 (指定見込み)	軽症・中等症 (非指定患者)
現行の指定基準 (重症の扱い)	100以下	7以上	20	61
案1 (MVVを甘く)	150以下	7以上	42	39
案2 (PSを甘く)	100以下	6以上	21	60
案3 (PSを厳しく)	100以下	8以上	37	44
案4 (MVVを甘く、PSを厳しく)	150以上	8以上	37	44
案5 (MVVを厳しく)	100未満	8以上	9	72

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ことを目的としている。本邦における間質性膀胱炎患者は4000名程度と想定されると先行研究で報告されているが、そのうちの1割にあたる400名程度の症例が集まった時点で最終解析を行う予定である。現在は集計を行っており、次年度の班会議で解析結果を報告する予定である。

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 4 月に「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン」を出版した。(資料 4)

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、本年度初頭に大きな目標の一つである、ガイドラインの改訂を完了させることができた。

診断基準と重症度判定基準の再評価については中間解析の結果を用いて解析し、班員間で評価を行っているが、今年度末の時点では改訂については慎重な判断が求められるとの判断に留まっている。

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を行った。難病患者の e-PRO (患者報告アウトカム電子システム) の整備は整っており(資料 3) 次年度で e-PRO を含めた双方向性のコンテンツを導入する予定である。将来的には患者サイドから報告した症状がデータベースに反映できるようにしたい。

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, Yoshiyuki; HANNO, Philip.

Phenotyping of interstitial cystitis/bladder pain syndrome.

International Journal of Urology, 2019, 26: 17-19.

- 2) Akiyama, Yoshiyuki, Yukio Homma, and Daichi Maeda. "Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review." *Histol Histopathol* 34 (2019): 25-32.
- 3) Homma, Y., Akiyama, Y., Niimi, A., Nomiya, A., & Igawa, Y. (2019). Classification, Characterization, and Sub-Grouping of Interstitial Cystitis. *Current Bladder Dysfunction Reports*, 14(4), 294-300.
- 4) Akiyama, Y., Maeda, D., Katoh, H., Morikawa, T., Niimi, A., Nomiya, A., ... & Fukuhara, H. (2019). Molecular taxonomy of interstitial cystitis/bladder pain syndrome based on whole transcriptome profiling by next-generation RNA sequencing of bladder mucosal biopsies. *The Journal of urology*, 202(2), 290-300.
- 5) Homma, Y. (2019). Interstitial cystitis, bladder pain syndrome, hypersensitive bladder, and interstitial cystitis/bladder pain syndrome-clarification of definitions and relationships. *International Journal of Urology*, 26, 20-24.
- 6) 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、2019年4月
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