

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)

総合研究報告書

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
本間之夫	東京大学	教授
横山 修	福井大学	教授
山西友典	獨協医科大学	教授
巴ひかる	東京女子医科大学	教授
柿崎秀宏	旭川医科大学	教授
酒井英樹	長崎大学	教授
松尾朋博	長崎大学	准教授
石塚 修	信州大学	教授
小川輝之	信州大学	准教授
舛森直哉	札幌医科大学	教授
三井貴彦	山梨大学	教授
新美文彩	東京大学	講師
野宮明	関東労災病院	部長
秋山佳之	東京大学	講師
前田大地	金沢大学	教授
大塚篤史	浜松医科大学	准教授
橘田岳也	北海道大学	准教授
千葉博基	北海道大学	助教
鳥本一匡	奈良県立医科大学	准教授
古田昭	東京慈恵会医科大学	准教授
松川宜久	名古屋大学	講師
金城真実	杏林大学	講師

A 研究目的

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群 (Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: IC/BPS) 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、ハンナ病変のない膀胱痛症候群 (Bladder Pain Syndrome: BPS) 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、2019 年に日本泌尿器科学会・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 2020 年に改訂・発行されている。また、本邦におけるガイドラインも、本研究班の主導で改定を同年に行った。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まで至っていない。

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。

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 H 2 8 ~ 2 9 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。順調に登録患者数を増やしており、適切な間質性膀胱炎患者のデータベースを作成することを目標として継続している。国内推定患者(2,000人)の半数以上の症例が蓄積したところで解析を行い、上記の不明点を明らかにして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改定を行うことを目的としている。

それと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行うことも目的とした。

そのために、①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、②ハンナ病変の確定方法の標準化と精度向上、③重症度判定の標準化、④診療ガイドラインの update、を行うことを研究課題とし、これまでに活動を継続している。

年次計画としては、2021(R3)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の update を行う。ハンナ病変の診断については、人工知能における画像診断支援システムの開発に着手する。2022(R4)年度はデータベースの登録継続及び中間解析を行う。また、病理組織診断スコアリングシステムの開発にも着手し、将来的には人工知能によるハンナ病変内視鏡画像診断支援システムと統合させた診断システムの開発を目指す。2022年(R5)には、内視鏡画像診断支援システムツールの一般公開や、診療ガイドラインの update を計画する。

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・update 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・精緻化が人工知能や病理組織診断を応用することで可能となり、重症度判定の客観性も担保され

る。また、データベース解析により患者の症状・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指定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。

又、全期間を通じてまた、患者および一般市民へ向けた啓発活動を行う。すでに作成済みのホームページの拡充だけでなく、ガイドラインを準拠した内容をわかりやすくまとめ、一般市民向けの書籍を研究期間中に出版することを目標とする。これにより患者教育および一般市民において著しいQOL低下の原因となる本疾患についての理解がより深まることが期待される。

B. 研究方法

今年度の研究では、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、①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、②研究班ホームページ開設、③人工知能によるハンナ型 IC の診断方法の標準化・精緻化、を行った。

具体的には下記の通りである。

2021 年度

患者レジストりに登録されたデータを用いて以下のとおり研究を行う。

① レジストリ登録症例数の増加

前研究期間中に開発したオンラインレジストリシステムへの登録は 2017 年 8 月より始動し、2020 年度末に 504 例の症例登録を得た。本年度もさらに登録を推進し、オンラインレジストリシステムへの登録数を目標登録数(1,000)まで増加させる。

② 研究班ホームページの拡充および患者向

け書籍の発行

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し、管理している。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。また、同様に患者教育および一般社会での本疾患の理解を深めることを目的とし、ガイドラインをわかりやすくまとめた一般向けの書籍を発行する。

③ 人工知能によるハンナ型 IC の診断方法の標準化・精緻化

ハンナ型 IC と膀胱痛症候群の患者頻度分布は施設によって異なる。これは、主観的判断に頼る画像診断基準のばらつきを示唆する。多施設、多数症例でのハンナ病変画像を収集し、人工知能（AI）による画像解析アルゴリズムを開発する。。

2022 年度

④ 膀胱痛症候群との臨床病理学的鑑別

ハンナ病変診断の標準化によって得られる精緻な病型分類（ハンナ型間質性膀胱炎と膀胱痛症候）に基づいて、間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の実態を病型別に比較・解析する。両者の臨床像や治療反応性などを分析し、内視鏡画像に臨床病理学的データを加味した多角的アプローチによるハンナ型間質性膀胱炎の診断精度向上を目指す。

⑤ ハンナ型間質性膀胱炎と膀胱痛症候群の実態像把握

両者の臨床的・社会的峻別の必要性について検討する。

2023 年度

⑥ 難病指定範囲、重症度基準の妥当性の再評価

蓄積された患者登録情報やハンナ病変診断精度を解析し、難病指定の範囲、ハンナ型間

質性膀胱炎重症度基準の妥当性を評価し、必要であれば順次提言を行う。

⑦ 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の実態像の解明による診療の標準化・治療成績向上

国際的にも最大級となるデータベースを用いて、本邦における間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の実態を把握する。患者の症状の実態から患者の困窮度が明らかとなり、治療方法の成績の実態からそれらの治療法の現実的な効果が明示される。

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 4,500 人程度の症例（うち HIC:2,000 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。

① レジストリ登録症例数の増加

研究開始時のレジストリ登録症例数は 504 名であったが、順調に登録患者数が増加した（令和 5 年 11 月 30 日時点：909 名）。本邦における本症候群罹患者数及びその実態を詳細に把握するため今後も関連学会を通じて患者登録の奨励活動を続ける。909 名のうち、解析が可能な 862 名のデータを用いて解析を行った。（資料 1）

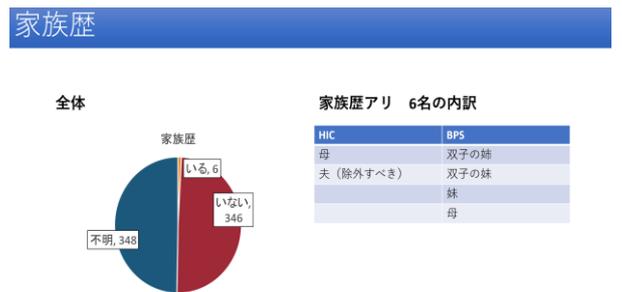
(図1 性別および年齢)



	全体(n=862)		男性(n=157)		女性(n=705)	
	n	%	n	%	n	%
過活動膀胱	94	10.9%	8	5.1%	86	12.2%
腹圧性尿失禁	5	0.6%	0	0.0%	5	0.7%
尿路結石	11	1.3%	5	3.2%	6	0.9%
尿路感染症	78	9.0%	11	7.0%	67	9.5%
骨盤臓器脱	25	2.9%	0	0.0%	25	3.5%
尿道狭窄	21	2.4%	9	5.7%	12	1.7%
膀胱頸部硬化症	1	0.1%	1	0.6%	0	0.0%
前立腺肥大症	27	3.1%	27	17.2%	0	0.0%
線維筋痛症	5	0.6%	1	0.6%	4	0.6%
自己免疫性疾患	83	9.6%	8	5.1%	75	10.6%
炎症性腸疾患	3	0.3%	0	0.0%	3	0.4%
過敏性腸症候群	13	1.5%	3	1.9%	10	1.4%
脊性疾患	65	7.5%	17	10.8%	48	6.8%
神経疾患	49	5.7%	11	7.0%	38	5.4%
うつ病	52	6.0%	6	3.8%	46	6.5%
アレルギー	83	9.6%	12	7.6%	71	10.1%
癌	92	10.7%	19	12.1%	73	10.4%
該当なし	321	37.2%	59	37.6%	262	37.2%

自己免疫疾患の併存 (9.6%) が多いという特徴があり、これも世界各地からの報告と一致する。

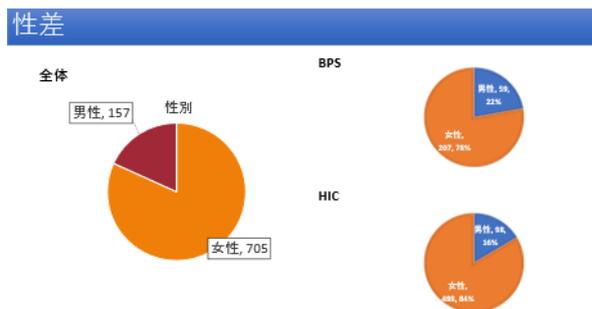
(図3 家族歴の有無)



女性優位の罹患率 (80%以上) は世界共通の疫学的特徴である。

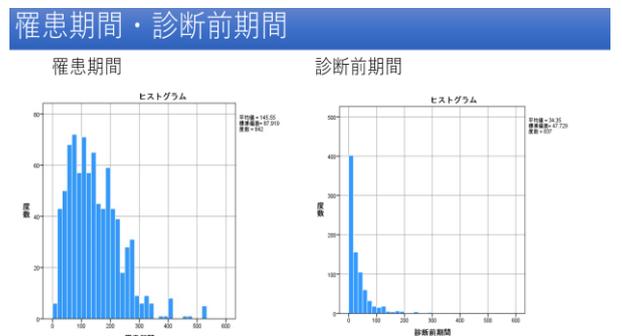
ハンナ型のほうが BPS と比較して年齢が高いことが特徴である。

(図2 既往症)



0.7%に家族歴を認め、疾患発症の背景に遺伝的要因の存在が示唆される。

(図4 罹患期間)



研究期間の延長に伴い、罹患期間は徐々に延長する傾向にあるが、泌尿器科内での啓発

やガイドライン普及が進んだ影響か、診断までに要する期間は前研究期間より短縮傾向である。

(図5 患者自覚症状：OSSI スコア)

OSSI			
	HIC(n=407)	BPS(n=131)	P value
OSSI Q1 (urge)	3.06 ± 1.72	2.59 ± 1.70	0.0066
OSSI Q2 (Daytime frequency)	4.07 ± 1.31	3.61 ± 1.38	0.0006
OSSI Q3 (Nighttime frequency)	3.91 ± 1.21	2.53 ± 1.42	<0.0001
OSSI Q4 (Pain)	3.06 ± 1.26	3.01 ± 1.556	<0.0001
OSSI total	14.65 ± 3.88	11.75 ± 3.81	<0.0001

(図6 排尿日誌)

排尿日誌			
	HIC(n=502)	BPS(n=211)	p value
24-hour frequency	18.5 ± 8.4	14.4 ± 7.3	<0.0001
Night time frequency	4.7 ± 2.8	2.7 ± 2.4	<0.0001
Daytime frequency	13.5 ± 6.6	11.0 ± 5.4	0.0003
Average voided volume (ml)	99.0 ± 51.1	125.9 ± 73.9	<0.0001
Maximum voided volume (ml)	161.9 ± 80.5	232.9 ± 131.5	<0.0001
24-hour urine volume (ml)	1572.3 ± 660.0	1510 ± 646.4	0.404
Nocturnal urine volume (ml)	473.1 ± 267.4	358.2 ± 245.3	0.0018
Daytime urine volume (ml)	1068 ± 473.4	1047 ± 480.6	0.745

HICでVV減少、排尿回数増加、夜間尿量多
昼間排尿量・24時間排尿量は有意差なし

ハンナ型の方が症状はより強い傾向が明らかとなった。

(図7 生活の質 (QOL))

OSPI・QOL Score・NRS			
	HIC(n=407)	BPS(n=131)	p value
OSPI Q1 (Daytime frequency)	3.12 ± 1.06	2.74 ± 1.32	0.0007
OSPI Q2 (Nocturia)	3.29 ± 0.94	2.50 ± 1.38	<0.0001
OSPI Q3 (urge)	2.86 ± 1.20	2.41 ± 1.35	0.0003
OSPI Q4 (pain)	3.30 ± 1.10	2.82 ± 1.28	<0.0001
OSPI total score	12.58 ± 3.34	10.47 ± 3.66	<0.0001

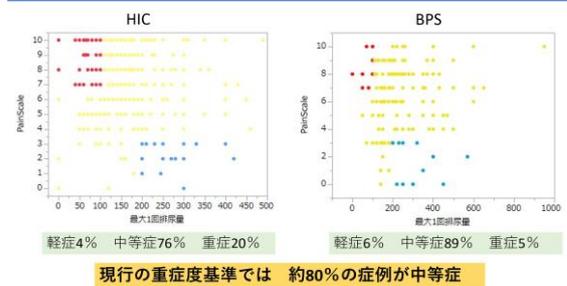
QOL score	5.55 ± 0.84	5.22 ± 1.01	<0.0001
Pain Scale (NRS)	7.44 ± 2.28	6.33 ± 2.50	<0.0001

本疾患が著しく患者 QOL を低下させるものであることが改めて浮き彫りとなった。

重症度分類については、引き続き Validation を行っているが、現行の重症度分類を用いると、本レジストリに登録されている症例の約 80% は中等症であった。ハンナ型では重症は 20% であり、登録症例の約 20% が指定難病の基準に合致していたと言える。

(図8 重症度評価)

レジストリ登録症例での重症度分布

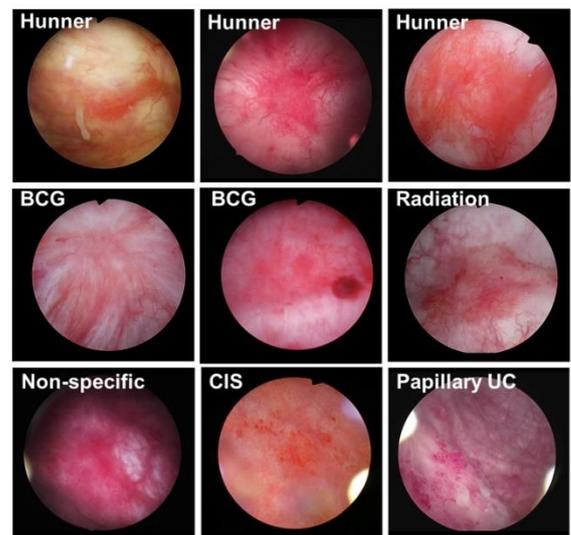


本結果については令和6年1月の定例の班会議で報告を行った。(資料2) また、結果については論文投稿済みであり、現在査読後の修正版が再査読中である。

② 人工知能によるハンナ病変内視鏡画像診断支援システムの開発

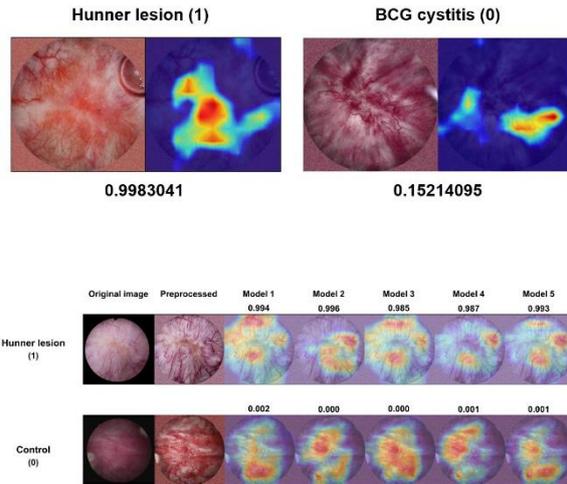
多数症例のハンナ病変画像を収集し、人工知能による画像解析アルゴリズムの開発に 2021年度より着手し、極めて高精度(平均 AUC 0.921、感度・特異度ともに 80%以上) でハンナ病変を峻別する深層学習モデルの確立に成功した。

(図9 さまざまな膀胱粘膜発赤病変の内視鏡画像を準備)

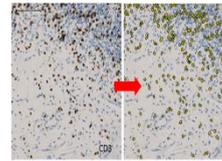


東京大学医学部附属病院にて実施された膀胱内視鏡手術から 626 画像(ハンナ病変 360 枚、対照(膀胱がん・他の膀胱慢性炎症性疾患) 266 枚)の画像を抽出し解析に使用した。

(図10 ハンナ病変内視鏡診断支援モデルの開発)



理組織定量解析)



画像解析ソフトウェアによる
浸潤炎症細胞の定量解析

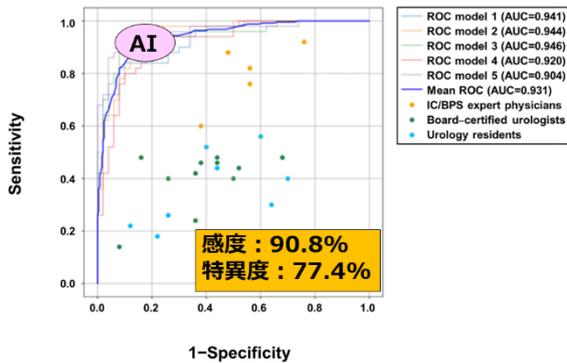
Inflammation grading by cyst	Lymphocytic infiltration measured by image analysis (cells/mm ²)					
	0-200		200-1000		>1000	
	NHIC	CIC	NHIC	CK	NHIC	CK
Grade 0 (Normal)	16	4	1	7	0	0
Grade 1 (Mild)	0	0	1	16	0	7
Grade 2 (Moderate to severe)	0	0	0	6	1	14

(上)炎症細胞数 200個/mm²を基準とすると、ハンナ型(CIC)とそれ以外(NHIC)が判別可能

Epithelial damage grade		Stromal inflammation grade	
None or subtle	0	None or subtle	0
Mild	1	Subepithelial/lymphoplasmacytic infiltration	1
Moderate	2	Moderate	2
Severe	3	Severe	3
Scouting pattern of denudation		Lymphocytic aggregates/lymphoid follicle	
Absent	0	Absent	0
Present	1	Present	1
Fibrous exudate (necrotic change)		Plasma cell-rich area (more than 10%)	
Absent	0	Absent	0
Present	1	Present	1
Intraepithelial lymphocytes		Marked eosinophilic infiltration (>50HPF)	
None	0	Absent	0
Scattered	1	Present	1
Dense	2	Marked neutrophilic infiltration (>50HPF)	
		Absent	0
		Present	1
Fibrovascular alteration grade			
Prominent stromal fibrosis		Absent	0
		Present	1
Prominent vascular proliferation		Absent	0
		Present	1

これらの項目を評価した上で、HIC重症度との相関を解析し、nomogramを作成する方針

(図11 モデル開発)



開発した深層学習モデルはハンナ病変を高い精度で診断し、経験豊富な熟練医をはるかに凌ぐ診断精度であった。

また、内視鏡機器の製造メーカーの影響を殆ど受けず、内視鏡の種類によらず安定した成績を上げた。

本結果は European Urology Open Journal にて論文として本年度に報告した。(資料3) また現在は本モデルを実臨床で使用できるようなアプリを産総研と共同で開発中である。(資料4)

③間質性膀胱炎病理組織診断スコアリングシステムの開発 (資料5)

(図12 画像解析ソフトウェアによる病

尿路上皮剥離、間質の浮腫・線維化、炎症細胞浸潤、浸潤炎症細胞の特性評価、をスコアリングし、間質性膀胱炎組織診断スコアリングシステムの構築を行った。現在はカットオフ値の Validation をおこなっている。

④患者教育および啓発活動

研究班ホームページの拡充(資料6)を行うと同時に本年度は一般市民向けの書籍として「間質性膀胱炎・膀胱痛症候群」を上梓した。(資料7) 本書籍はガイドラインの内容をわかりやすくまとめたものであり、これにより一般社会における本疾患の理解が進むことを期待している。

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。本年度は順調に患者登録数を延ばすとともに、これまでのデータの解析を行い、日本泌尿器科学会総会で報告をおこなった。また、ベースラインのデータについては論文化し、現在査読後の修正版を投稿中である

また人工知能によるハンナ病変内視鏡画像診断支援システムの開発に成功し、論文発表した。

今後は開発したハンナ病変画像診断支援システムを用いて、診断用のアプリケーションのプロトタイプを産総研とも共同で作成しており、その実用性を各研究分担施設の症例を用いて検証する予定である。最終的にはインターネット上で一般公開し、画像診断支援システムを広く国内外に提供する。

さらに、病理組織診断スコアリングシステムを取り入れることで IC/BPS の診断精度が飛躍的に向上することが期待される。正確な診断の下で得られたデータを多角的、総合的に解析することで難病指定範囲や重症度基準の妥当性について再検証し、ガイドラインの update や政策提言を行いたい。

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 Y, Miyakawa J, O' Donnell MA, Kreder KJ, Luo Yi, Maeda D, Ushiku T, Kume H, Homma Y. Overexpression of HIF1 α in Hunner Lesions of Interstitial Cystitis: Pathophysiological Implications. *J Urol.* 2021; 207: 635-646.

doi:10.1097/JU.0000000000002278

2) Watanabe D, Akiyama A, Niimi A, Nomiya A, Yamada Y, Sato Y, Nakamura M, Kawai T, Yamada D, Suzuki M, Igawa Y, Kume H, Homma Y. Clinical characterization of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in women based on the presence or absence of Hunner lesions and glomerulations. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 2021, 13.1: 139-143.

3) Akiyama Y, Zaitzu M, Watanabe D, Yoshimura I, Niimi A, Nomiya A, ... & Homma Y. Relationship between the frequency of electrocautery of Hunner lesions and changes in bladder capacity in patients with Hunner type interstitial cystitis. *Scientific reports*, 11(1), 1-6. 2021

4) Yamada Y, Teshima T, Fujimura T, Sato Y, Nakamura M, Niimi A, Kimura N, Kakutani S, Kawai T, Yamada D, Suzuki M, Kume H. Comparison of perioperative outcomes in elderly (age \geq 75 years) vs. younger men undergoing robot-assisted radical prostatectomy. *Plos one*, 15(6), e0234113. 2020

5) Yoshimura N, Homma Y, Tomoe H, Otsuka A, Kitta T, Masumori N, Akiyama Y, Niimi A, Mitsui T, Nanri M, Namima T, Takei M, Yamaguchi A, Sekiguchi Y, Kajiwara M, Kobayashi S, Ameda K, Ohashi Y, Sakamoto S, Muraki O, Shishido T, Kageyama S, Kokura K, Okazoe H, Yamanishi T, Watanabe T, Uno T, Oohinata A, Ueda T Dimethyl sulfoxide, an old drug but still new: Amulticenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of intravesical instillation of KRP-116D (50% dimethyl sulfoxide solution) for interstitial cystitis/bladder pain syndrome in Japanese patients. *International Journal of Urology*, 2021, 28.5: 545-553.

6) Akiyama Y, Niimi A, Igawa Y., Nomiya, A, Yamada, Y., Sato, Y. Homma, Y. Cystectomy for patients with Hunner - type interstitial cystitis at a tertiary referral center in Japan.

LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms,
14(2), 102-108. 2022

7) Iwaki T, Akiyama Y, Nosato H, Kinjo M, Niimi A, Taguchi S, Homma Y, Fukuhara, H.. Deep Learning Models for Cystoscopic Recognition of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis. European Urology Open Science, 49, 44-50. 2023

8) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Taguchi, S, Yamada Y, Sato Y, Homma, Y. . Efficacy and safety of intravesical dimethyl sulfoxide treatment for patients with refractory Hunner - type interstitial cystitis: Real - world data postofficial approval in Japan. International Journal of Urology, 31(2), 111-118. 2024

9) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Taguchi S, Yamada Y, Sato Y, Homma Y. Efficacy and Safety of Low-dose Oral Prednisolone for Patients with Refractory Hunner-type Interstitial Cystitis. European Urology Open Science, 56, 1-8. 2023

2. 学会発表

- 1) 新美文彩 日本女性骨盤底学会第25回
学術集会 ランチョンセミナー まずは疑
うことから 間質性膀胱炎の診断・治療
2023年8月5日 日本教育会館@東京
- 2) 新美文彩 日本排尿機能学会 第30
回総会 ランチョンセミナー間質性膀胱炎
の近年の動向と治療戦略 2023年9月8日
千葉市
- 3) 新美文彩 松戸市医師会学術講演会
2023年11月15日 千葉県
- 4) 新美文彩 第76回日本産婦人科学会学
術講演モーニングセミナー 間質性膀胱炎
の診断・治療 2024年4月20日

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