

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

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

東京大学医学部附属病院 届出診療医 (出向)

日本赤十字社医療センター 名誉院長

研究要旨：オールジャパン体制で間質性膀胱炎患者のレジストリ登録を行い、指定難病である間質性膀胱炎（ハンナ型）の実態把握とともに、人工知能や病理組織診断を応用した診断精度の向上と難病認定・重症度診断基準の妥当性について再検証を行う。

研究分担者

| 研究者名 | 研究施設 | 職名 |
|------|-----------------------|------------|
| 本間之夫 | 東京大学・医学部附属病院 | 病院診療医 (出向) |
| 巴ひかる | 東京女子医科大学・足立医療センター | 教授 |
| 柿崎秀宏 | 旭川医科大学・医学部 | 教授 |
| 松尾朋博 | 長崎大学・病院 | 講師 |
| 小川輝之 | 信州大学・医学部 | 准教授 |
| 舩森直哉 | 札幌医科大学・医学部 | 教授 |
| 三井貴彦 | 山梨大学・医学部 | 教授 |
| 新美文彩 | 東京大学・医学部附属病院 | 届出研究員 |
| 野宮明 | 関東労災病院・泌尿器科 | 部長 |
| 秋山佳之 | 東京大学・医学部附属病院 | 講師 |
| 前田大地 | 金沢大学・医薬保健研究域医学系 | 教授 |
| 大塚篤史 | 浜松医科大学・医学部 | 准教授 |
| 千葉博基 | 北海道大学・北海道大学病院 | 助教 |
| 鳥本一匡 | 奈良県立医科大学・医学部 | 准教授 |
| 古田昭 | 東京慈恵会医科大学・医学部 | 准教授 |
| 松川宜久 | 東海国立大学機構・名古屋大学医学部附属病院 | 講師 |
| 金城真実 | 杏林大学・医学部 | 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。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の啓発を行う。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、一般市民向けの本を本年度に出版する。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、②人工知能によるハンナ病変内視鏡診断支援システムの開発、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、を行った。

① レジストリ登録症例数の増加

本研究にて開発した間質性膀胱炎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、2023年度末に909例の症例登録を得た。今後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 人工知能によるハンナ病変内視鏡診断支援システムの開発

HIC と BPS 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。多数症例でのハンナ病変画像を人工知能（AI）による深層学習モデルにかけて、画像解析アルゴリズムを開発する。

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

多数症例の IC/BPS の膀胱粘膜生検の病理組織検討を行い、リンパ球浸潤、間質の浮腫・線維化、B 細胞系浸潤の程度、尿路上皮剥離の各項目を評価・スコアリングし、すでに発表している間質性膀胱炎組織診断クライテリア (Maeda D et al. PLoS One, 2015) の拡充と実装化を図る。

これら①～③の研究成果をもとに、難病指定範囲、重症度基準の妥当性の再評価を当該年度の目標とした。具体的には、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、HIC 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。

最終的には、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。

④全期間を通じて患者および一般市民への啓発を行うことを目的とし、研究班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、一般市民向けの本を本年度に出版する。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。

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。

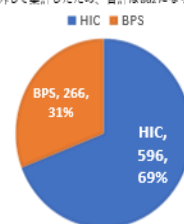
① レジストリ登録症例数の増加

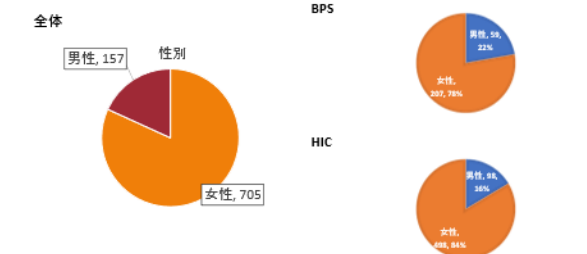
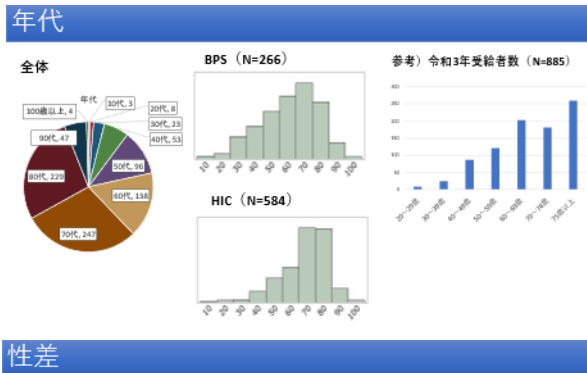
前研究期間（令和 4 年 11 月 30 日時点：754 名）より登録患者数は順調に増加した（令和 5 年 11 月 30 日時点：909 名）。本邦における本症候群罹患者数及びその実態を詳細に把握するため今後も関連学会を通じて患者登録の啓蒙活動を続ける。909 名のうち、解析が可能な 862 名のデータを用いて解析を行った。（資料 1）

（図 1 性別および年齢）

病型分類

- 対象データ：2023年11月9日時点までに入力されたデータ
- 登録人数：間質性膀胱炎レジストリに登録された909名
- 分析対象：症例タイプ設問に回答のある862名
- ※欠損値を除外して集計したため、合計は862にならないことがある





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。

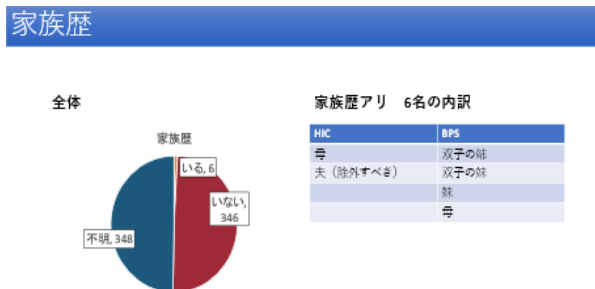
ハンナ型のほうが BPS と比較して年齢が高いことが特徴である。

(図2 既往症)

| | 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% |
| 脊椎疾患 | 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% |

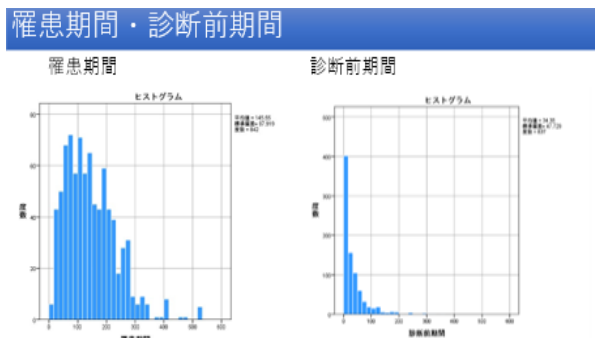
自己免疫疾患の併存（9.6%）が多いという特徴があり、これも世界各地域からの報告と一致する。

(図3 家族歴の有無)



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)

| | 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 |

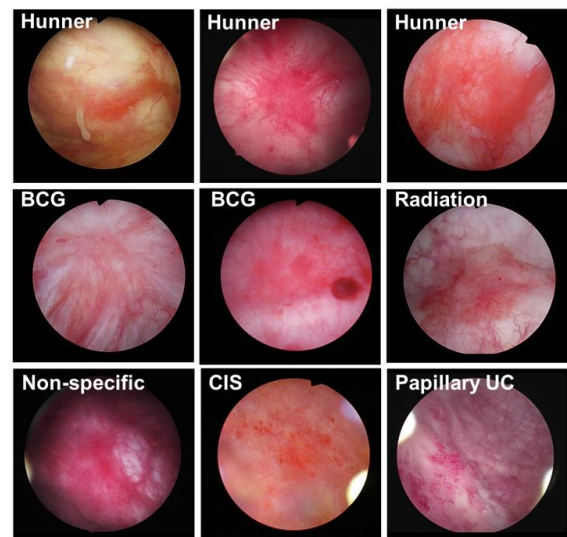
本疾患が著しく患者 QOL を低下させるものであることが改めて浮き彫りとなった。

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

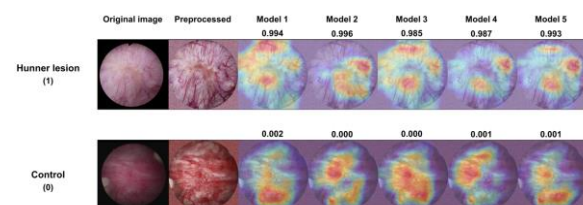
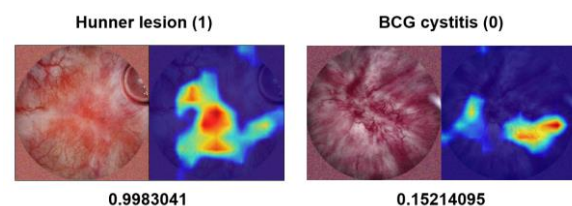
多数症例のハンナ病変画像を収集し、人工知能による画像解析アルゴリズムの開発に2021年度より着手し、極めて高精度(平均 AUC 0.921、感度・特異度ともに80%以上)でハンナ病変を峻別する深層学習モデルの確立に成功した。

(図8 さまざまな膀胱粘膜発赤病変の内視鏡画像を準備)

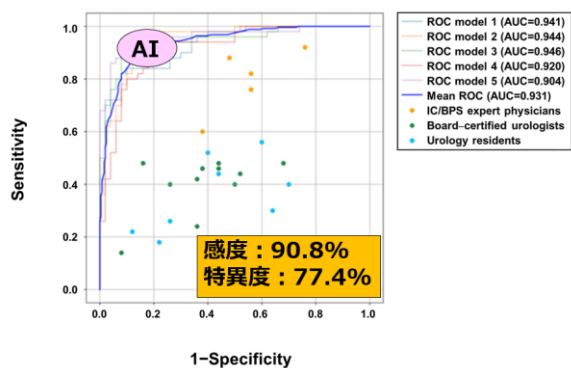


東京大学医学部附属病院にて実施された膀胱内視鏡手術から626画像(ハンナ病変360枚、対照(膀胱がん・他の膀胱慢性炎症性疾患)266枚)の画像を抽出し解析に使用した。

(図9 ハンナ病変内視鏡診断支援モデルの開発)



(図10 モデル開発)



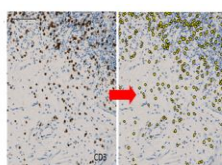
開発した深層学習モデルはハンナ病変を高い精度で診断し、経験豊富な熟練医をはるかに凌ぐ診断精度であった。

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え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1-1 画像解析ソフトウェアによる病理組織定量解析)



画像解析ソフトウェアによる
浸潤炎症細胞の定量解析

| | | Interstitial inflammatory infiltration measured by image analysis (cells/mm ²) | | | | | |
|------------------------------|------------------------------|--|------|----------|------|-------|----|
| | | 0-200 | | 200-1000 | | >1000 | |
| Inflammation grading by type | NHIC | CK | NHIC | CK | NHIC | CK | |
| | Grade 0 (Normal) | 36 | 4 | 1 | 7 | 0 | 0 |
| | Grade 1 (Mild) | 0 | 0 | 1 | 30 | 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 |
| Epithelial destruction | | Subepithelial lymphoplasmacytic infiltration | |
| Mild | 1 | Mild | 1 |
| Moderate | 2 | Moderate | 2 |
| Severe | 3 | Severe | 3 |
| Grouping pattern of destruction | | Lymphocytic oedema/lymphoid follicle | |
| Absent | 0 | Absent | 0 |
| Present | 1 | Present | 1 |
| Fibrous scarlike (stromal change) | | Plasma cell rich areas (more than 30%) | |
| Absent | 0 | Absent | 0 |
| Present | 1 | Present | 1 |
| Intraepithelial lymphocytosis | | Marked neutrophilic infiltration (>50 HPP) | |
| None | 0 | Absent | 0 |
| Slightest | 1 | Present | 1 |
| Common | 2 | Marked neutrophilic infiltration (>50 HPP) | |
| | | Absent | 0 |
| | | Present | 1 |
| Fibrovascular alteration grade | | Fibrovascular alteration grade | |
| Present: stromal fibrosis | | Absent | 0 |
| Absent | 0 | Present | 1 |
| Present: vascular proliferation | | Absent | 0 |
| Absent | 0 | Present | 1 |

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

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、本年度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、本結果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) Iwaki T, Akiyama Y, Nosato H, Kinjo M, Niimi A, Taguchi S, Yamada Y, Sato Y, Kawai T, Yamada D, Sakanashi H, Kume H, Homma Y, Fukuhara H. Deep learning models for cystoscopic recognition of Hunner lesion in interstitial cystitis. European Urology Open Science. 2023; 49: 44-50.
- 2) Akiyama Y, Sonehara K, Maeda D, Katoh H, Naito T, Yamamoto K, Matsuda K, Yamanashi Y, Furukawa Y, Morisaki T, Murakami Y, Genome-wide association study identifies risk loci within the major histocompatibility complex region for Hunner-type interstitial cystitis. Cell Reports, 4(7), 2023
- 3) Akiyama, Y., Niimi, A., Nomiya, A., Taguchi, S., Yamada, Y., Sato, Y., Homma, Y. (2023). Efficacy and Safety of Low-dose Oral Prednisolone for Patients with Refractory Hunner-type Interstitial Cystitis. European Urology Open Science, 56, 1-8.
- 4) Akiyama Y, Niimi A, Nomiya A, Taguchi S, Yamada Y, Sato Y, Kawai T, Yamada D, Kume H, Homma Y, Efficacy and safety of intravesical dimethyl sulfoxide treatment for patients with refractory Hunner - type interstitial cystitis: Real - world data post-official approval in Japan. International Journal of Urology, 31(2), 111-118.

2. 学会発表

新美文彩, 本間之夫, 厚生労働省難治性疾患研究事業間質性膀胱炎研究班 (柿崎秀宏、

舛森直哉、三井貴彦、前田大地、巴ひかる、松川宜久、小川輝之、古田昭、大塚篤史、松尾朋博、鳥本一匡、秋山佳之、野宮明、千葉博基)

本邦における間質性膀胱炎・膀胱痛症候群の実態: 厚生労働省難治性疾患研究事業 間質性膀胱炎研究班 第1報 第111回日本泌尿器科学会総会

「LUTS/Infertility」(Best Poster Award)

I. 知的所有権の取得状況

本年度該当なし

J. 特許取得

本年度該当無し

K. 実用新案登録

本年度該当無し

L. その他

本年度該当無し