

A 研究目的

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

研究分担者

研究要旨：オールジャパン体制で間質性膀胱炎患者のデータベースを作成し、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指定範囲・妥当性の再検証を行う。

研究者名	研究施設	職名
松川宜久	名古屋大学医学部 附属病院泌尿器科	講師
三井貴彦	山梨大学医学部 泌尿器科学講座	教授
横山 修	福井大学医学部 附属病院泌尿器科	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 安立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
鳥本一匡	奈良県立医科大学医学部附属病院泌尿器科	講師
舛森直哉	札幌医科大学医学部附属病院泌尿器科	教授
橘田岳也	北海道大学・大学院医学研究院	特任教授
大塚篤史	浜松医科大学医学附属病院泌尿器科	准教授
新美文彩	東京大学医学部附属病院泌尿器科	届出研究員
野宮 明	関東労災病院	部長
秋山佳之	東京大学医学部附属病院泌尿器科	講師
前田大地	金沢大学医薬保健研究域医学系・分子病理学	教授
古田 昭	慈恵医科大学・医学部附属病院・准教授	准教授

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。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。前回の研究期間は研究期間が短かったため、目標登録数にはまだ不十分であったが、その後の研究で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確立を行うことを目的とする。

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っている。

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た。

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、開発した人工知能によるハンナ病変内視鏡画像診断システムのvalidationを行う。2022年（R5）には、validateされた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

患者レジストリ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。

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

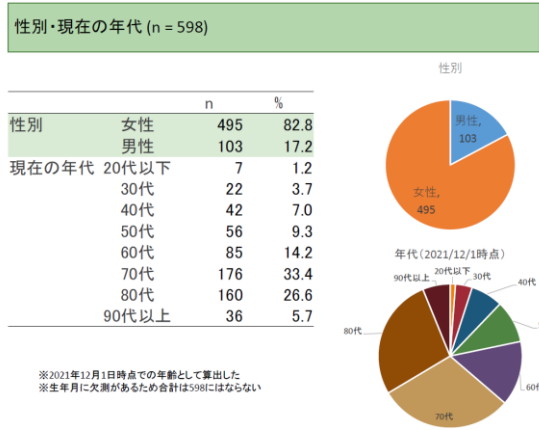
本邦における、間質性膀胱炎患者の実態を把握する目的で、平成 27 年に日本間質性膀胱炎研究会主導で日本間質性膀胱炎研究会会員に対してアンケート調査を行った。これにより本邦で約 4,500 人程度の症例（うち HIC:2,000 例）がアクティブに加療を受けていることが判明したが、実数を評価したものではなく、主治医の主観に基づいたアンケート調査であったため、今回の研究においては具体的な患者登録を行い、より正確な患者像を把握すること目標としている。

① レジストリ登録症例数の増加

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、2020 年までの患者登録数は 504 名であったが、その後も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 2021 年 12 月までに 637 名の登録を得ることができた。そのうち、初回のデータセットの入力が完了している 598 例を用いて中間解析を行った。（資料 1）

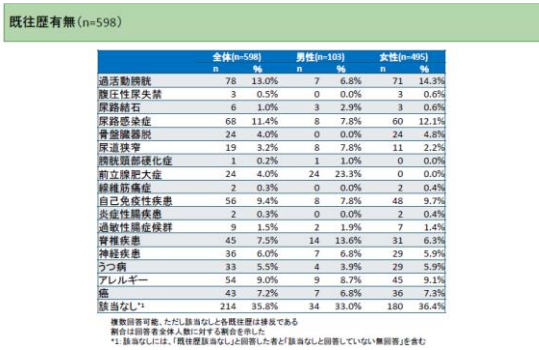
やや高かった。

(図1 性別および年齢)



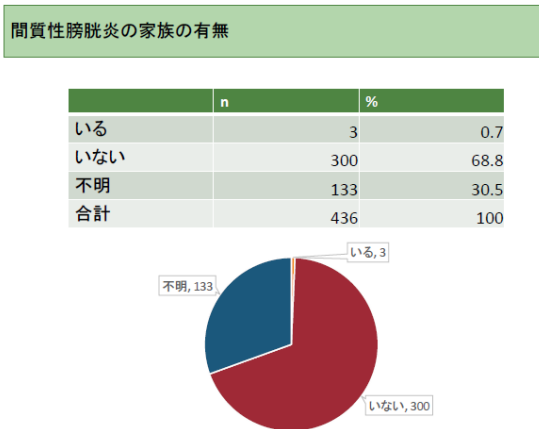
女性優位の罹患率（80%以上）は世界共通の疫学的特徴である。

(図2 既往症)



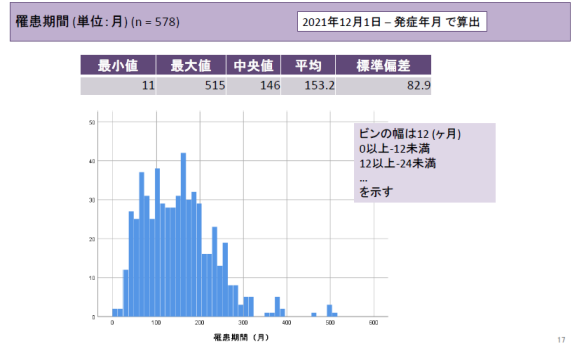
自己免疫疾患の併存（9.4%）が多いという特徴があり、これも世界各地域からの報告と一致する。

(図3 家族歴の有無)



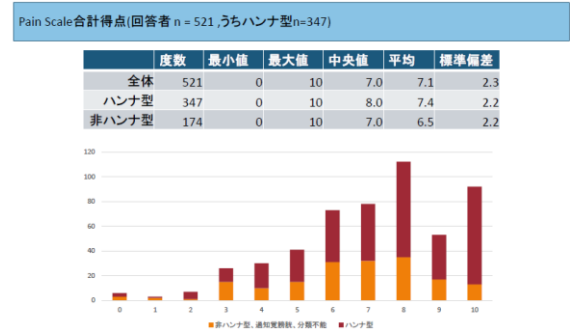
0.7%に家族歴を認め、疾患発症の背景に遺伝的要因の存在が示唆される。

(図4 罹患期間)



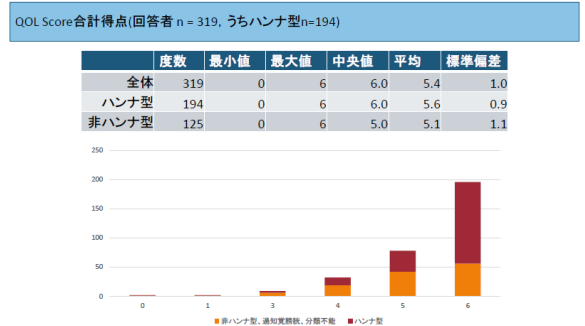
研究期間の延長に伴い、罹患期間は徐々に延長する傾向にある。

(図5 患者自覚症状：疼痛スケール)



ハンナ型の方が症状はより強い傾向が明らかとなった。

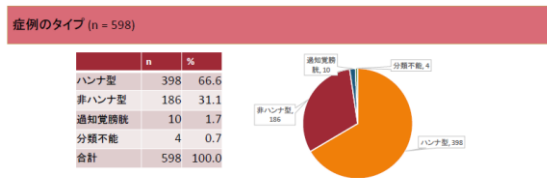
(図6 生活の質 (QOL))



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。

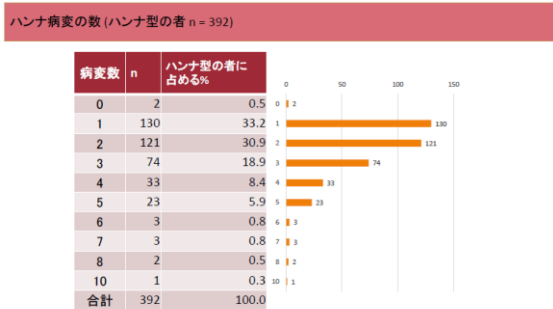
登録された 598 例のうち、ハンナ型と診断されたものについて詳細を検討した。

(図6 病型分類の内訳)



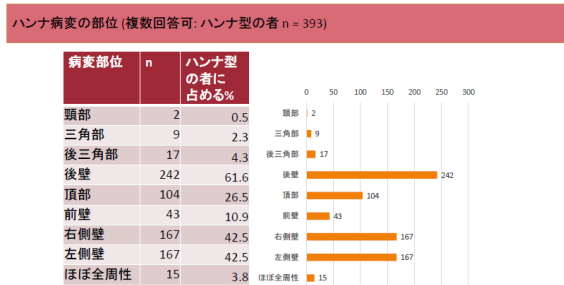
ハンナ型は全体の66.6%であった。

(図7 ハンナ病変の数)



ハンナ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70%であった。前研究期間の解析でも70%が複数の病変を伴っており、単発の症例のほうが少ないということがより一層明確となった。

(図8 ハンナ病変の好発部位)



前回解析と同様、ハンナ病変の好発部位は後壁から側壁にかけてであった。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。

② 研究班ホームページ開設

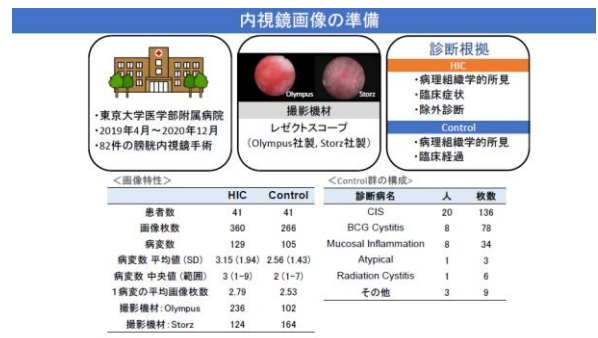
今回の研究の目標の1つとして、国民および一般臨床医へ広く啓発を行うことを目的とした研究班のホームページ開設を行うこととしていた。令和元年7月付でホームページ

(<https://icjapan-nationwidesurvey.org/>) を開設した。(資料2) 本研究期間内に、より一層の啓発を促進する目的で、膀胱鏡所見および病理所見のアトラスをホームページ上で公開したい。

③ 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

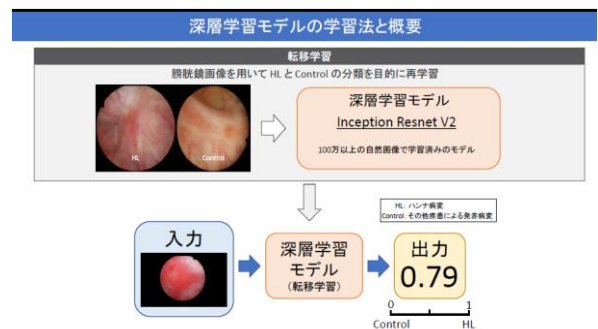
多数症例のハンナ病変画像を収集し、人工知能による画像解析アルゴリズムの開発に2021年度より着手し、極めて高精度(平均AUC 0.921、感度・特異度ともに80%以上)でハンナ病変を峻別する深層学習モデルの確立に成功した(資料3)。

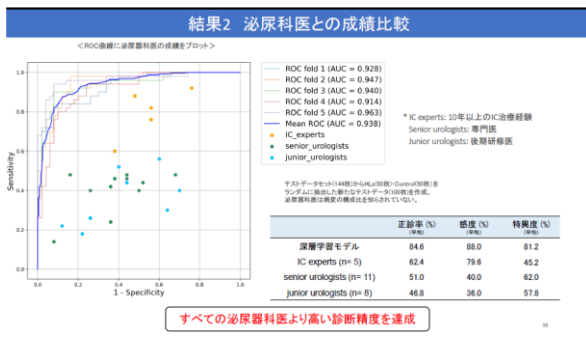
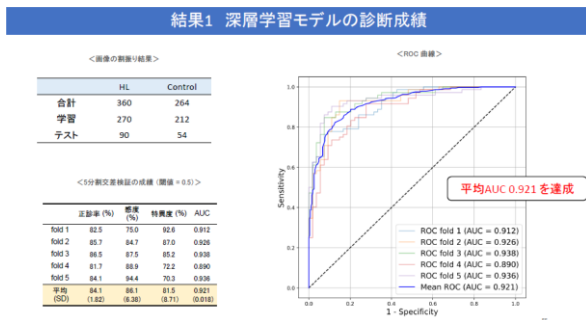
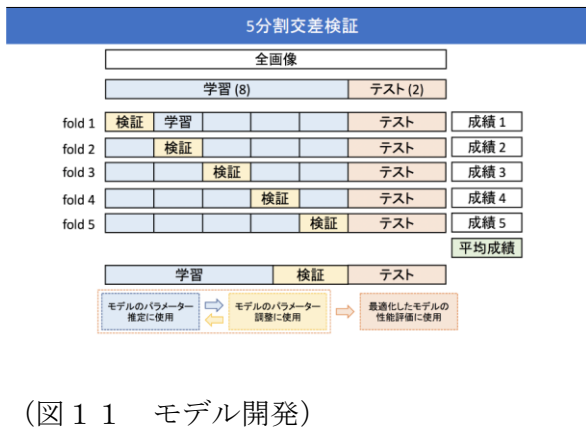
(図9 ハンナ病変内視鏡画像の収集)



東京大学医学部附属病院にて実施された82件の膀胱内視鏡手術からハンナ病変及び対照(膀胱がん・他の膀胱慢性炎症性疾患)の画像を抽出し解析に使用した。

(図10 深層学習モデルを用いた診断アルゴリズムの開発)





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。

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、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た。

今後は開発したハンナ病変画像診断支援システムの臨床応用へ向けて各研究分担施設においてもその実用性について検証する予定である。開発後はホームページにて無料公開し、画像診断支援システムを広く国内外に提供する。これらを多角的、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。また、研究期間内にハンナ病変の膀胱鏡所見および病理所見のアトラスをホームページ上で公開し、ハンナ病変の診断精度の底上げをはかりたい。さらに、膀胱痛症候群（旧 非ハンナ型間質性膀胱炎および過知覚膀胱）についても解析を行い、本邦での実態把握に努めたい。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

該当事項なし

H. 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. 学会発表

本年度該当なし

I. 知的所有権の取得状況

J. 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