

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
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
舂森直哉	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	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
松原宣久	名古屋大学医学部 附属病院泌尿器科	講師

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まで至っていない。また、前回の改定以降に複数の新しい知見があったため、それを含めてアップデートした内容のガイドラインに改訂する必要がある。

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法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、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ことを第一の目標とした。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、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いたい。

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、③重症度判定の標準化、④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、今回で約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、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ハンナ型 IC の診断方法の標準化、④重症度判定の標準化、⑤治療成績の実態調査、を行う。更に⑥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、研究機関が短かったため、十分な登録を得られなかったため、今期に持ち越すこととなった。今回の研究期間で本邦の想定患者数の1割を超える500例を目標症例とし、班員にさらなる登録を奨励した。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。

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・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。また、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) を用いて、レジストリに自覚症状の登録ができるように調整を行う。

③ 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

④ 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。

⑤ 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

⑥ 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し、その上で解析を行うことを目標としている。

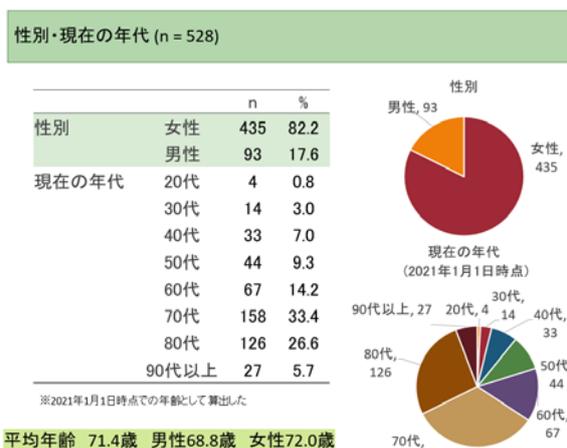
① レジストリ登録症例数の増加

前研究期間で構築したオンラインレジストリシステムを用い、2017 年 8 月より患者登録を開始した。まず 2017 年度末に 80 例の症例登録を得た。2018 年に班員にさらなる登録を症例し、2019 年末の時点で 280 例の登録を得た。当初の目標である 500 例の症例集積を目指し、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2020年12月までに550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528例を用いて解析を行い、2021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、データ入力完了した528名について、患者背景および既往症の有無について解析したところ、平均年齢についてはこれまでの報告とほぼ同等であったが、性差については既報告と比較して男性の比率が17.6%とやや高かった。

(図1 性別および年齢)



(図2 既往症)

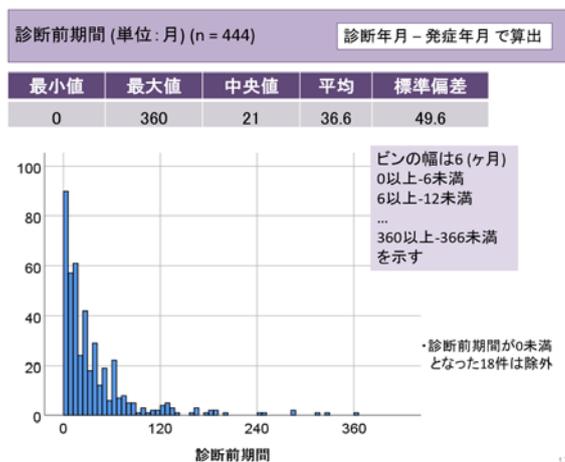
既往歴有無 (n=528)

	全体(n=528)		男性(n=93)		女性(n=435)	
	n	%	n	%	n	%
過活動膀胱	72	13.6%	7	7.5%	65	14.9%
腹圧性尿失禁	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
尿路結石	5	0.9%	3	3.2%	2	0.5%
尿路感染症	63	11.9%	7	7.5%	56	12.9%
骨盤臓器脱	-	-	-	-	20	4.6%
尿道狭窄	14	2.7%	4	4.3%	10	2.3%
膀胱頸部硬変症	1	0.2%	1	1.1%	0	0.0%
前立腺肥大症	-	-	20	21.5%	-	-
線維筋痛症	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
慢性疲労症候群	0	0%	0	0%	0	0%
自己免疫性疾患	52	9.8%	8	8.6%	44	10.1%
炎症性腸疾患	2	0.4%	0	0.0%	2	0.5%
過敏性腸症候群	8	1.5%	2	2.2%	6	1.4%
脊髄疾患	41	7.8%	14	15.1%	27	6.2%
神経疾患	33	6.3%	6	6.5%	27	6.2%
うつ病	30	5.7%	4	4.3%	26	6.0%
アレルギー	45	8.5%	8	8.6%	37	8.5%
癌	38	7.2%	5	5.4%	33	7.6%
該当なし	176	33.3%	34	36.6%	142	48.5%

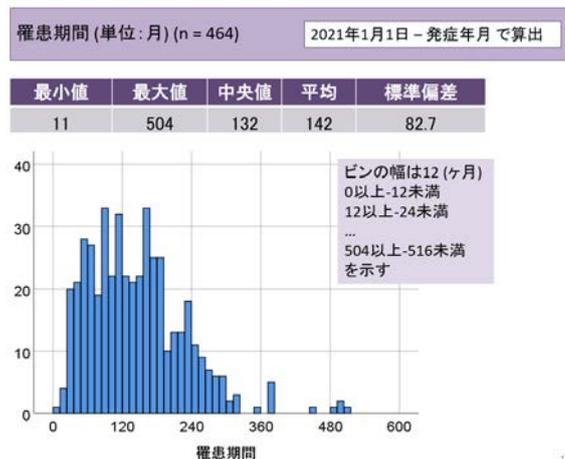
罹患期間については平均で13.2ヶ月であ

るが、診断までに要した期間は平均36.6ヶ月となっている。過去に報告された文献と比較すると、近年は診断まで要する時間が短縮している可能性がある。かつては泌尿器科専門医の間でも間質性膀胱炎の認知度は低かったが、ここ数年の疾患についての学会内での啓発活動の効果があったものと考えられる。今後は泌尿器科医だけでなく、一般臨床医に広く本疾患が認知されるように啓発を継続する。

(図3 診断までの期間)

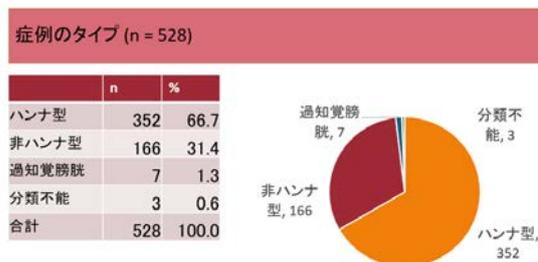


(図4 罹患期間)



登録された528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。ハンナ型は全体の66.7%であった。

(図5 病型分類の内訳)



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。昨年度の中間解析でも60%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6)

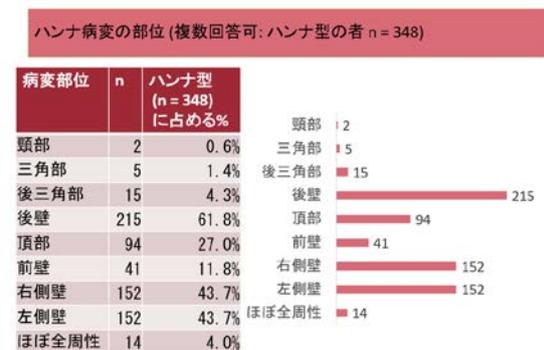
(図6 ハンナ病変の数)



また、昨年度の解析と同様、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。

(図7) 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、1.4%で三角部に認められた。

(図7 ハンナ病変の好発部位)



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) 元来疾患の説明や班会議についての一方向性のサイトであったが、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) を用いて、レジストリに自覚症状の登録ができるように調整を行っている。ePROについてはすでに構築済み(資料3)であり、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を用いたり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。また、次期の研究期間で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 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、昨年度も論文で報告された。(別紙4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霑化がはかれることを期待する。(別紙4文献1)

④ 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8）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3年1月25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。（資料1-2）

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した。

（図8 現行の重症度基準）
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

昨年度は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ことを報告したが、登録症例数がほぼ倍となった本年度の解析においても同様の結果であった。（図9）

（図9 症状および他覚的所見の相関性）

ハンナ型における相関(n=347)

	ハンナ病変の数	ハンナ病変割合	最大膀胱容量	最大1回排尿量	PainScale	OSSI合計	OSP合計	QOLScore	昼間排尿回数	夜間排尿回数	24時間排尿回数
ハンナ病変の数	1.00	0.60	-0.23	-0.14	0.14	0.14	0.17	0.02	0.26	0.19	0.22
ハンナ病変割合		1.00	-0.30	-0.11	0.05	0.22	0.23	0.17	0.26	0.26	0.23
最大膀胱容量			1.00	0.57	-0.18	-0.32	-0.22	-0.11	-0.43	-0.43	-0.47
最大1回排尿量				1.00	-0.25	-0.43	-0.24	-0.16	-0.46	-0.50	-0.61
PainScale					1.00	0.45	0.50	0.33	0.27	0.18	0.15
OSSI合計						1.00	0.71	0.42	0.54	0.48	0.59
OSP合計							1.00	0.53	0.51	0.24	0.50
QOLScore								1.00	0.31	0.21	0.20
昼間排尿回数									1.00	0.44	0.89
夜間排尿回数										1.00	0.66
24時間排尿回数											1.00

重症度については、現行の診断基準では解析対象となった347名のうち、重症と判定されるものは35例のみであり、ハンナ型間質性膀胱炎患者の9割は、現行の基準では重症扱いにはならず、難病の指定を受けることができないことが判明した。

また、間質性膀胱炎の診断で基準となるOSSIは重症度基準の判定項目に含まれていないが、現状の重症度基準ではOSSI17点相当がカットオフ値となることが分かった。これはOSSIでは非常に高い値であり、前述の結果同様、多くの症例が中等症以下と判定されていると考えられる。

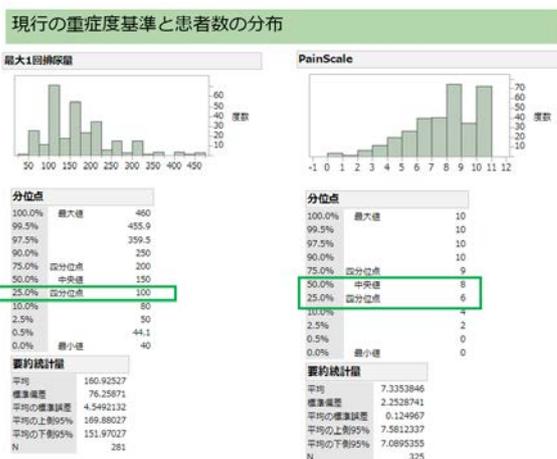
基準値である最大1回排尿量と疼痛スコアを調整することにより、重症、すなわち「難病」と判断される症例数に大きな変動があることがわかった。改訂については慎重な判断が求められるが、将来的に基準値を緩和する提言を検討する方針となった。（図12）

（図10 カットオフ値についての検討）

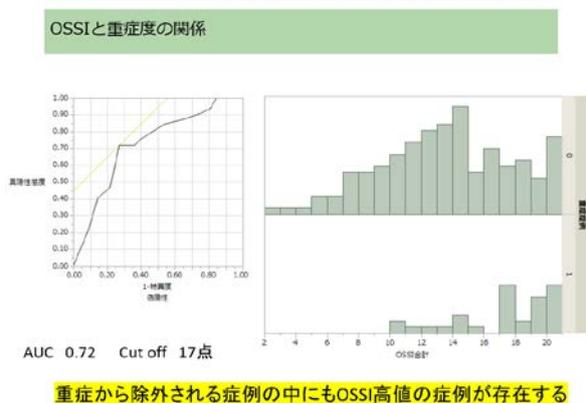
現行の診断基準での各因子のROC曲線

最大1回排尿量(MVV)100ml以下 かつ
Pain Scale 7以上を「重症」のアウトカムと規定

現行の診断基準を用いると、難病に指定されるであろう「重症」ハンナ型症例 N=55
指定されない症例(軽症・中等症) N=235



(図 1 1 現行の重症度分類と OSSI の関係)



(図 1 2 診断基準の因子の変更に伴う患者数の変化)

重症度基準を調整した際の患者数の比較

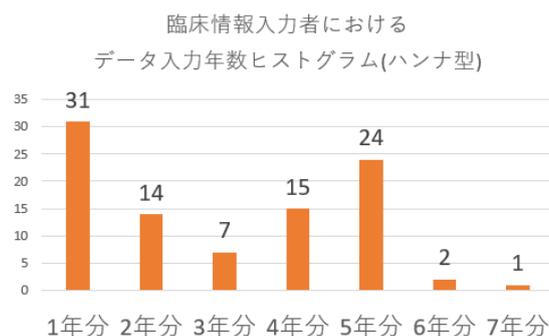
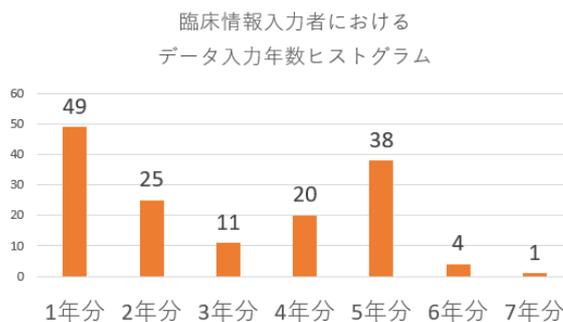
	最大1日尿流量 (mVVE/g)	Pain Scale (ps)	重症例 (75歳以上)	軽症・中等症 (非75歳以上)	
現行の指定基準 (重症の限)	100以下	7以上	65	236	現在の診断基準
案1 (MVE甘)	150以下	7以上	109	179	重症例が増え、重症例数>軽・中等症例数になる
案2 (ps甘)	100以下	6以上	60	227	やや重症例が増加
案3 (ps厳)	100以下	8以上	45	248	ほとんど現基準と変わらない
案4 (MVE甘・ps厳)	150以上	8以上	91	200	重症例に合致する症例の増加
案5 (MVE厳)	100未満	8以上	23	271	ほとんどの症例が除外されてしまう

④ 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。レジストリには初診時および初回治療時のデータおよび初回治療後 5 年分のフォローアップデータの登録を行う予定となっているが、本データの登録が現時点では 148 名（うちハンナ型間質性膀胱炎 94 名）に留まっている。（図 1 3）

次期研究期間でも継続して登録を行う予定であり、これについては次期研究期間に持ち越し、症例数が蓄積次第解析を行う予定である。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。

(図 1 3 フォローアップデータ登録者数)



⑦ 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。初版の発刊から既に 10 年以上が経過したため、その間に報告された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）更にそのガイドラインをたたき台とし、東アジアにおける国際的なガイドラインを 2020 年 6 月に International Journal of Urology 上で発表

した。(資料5)

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、令和元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。また、本年度は同ガイドラインを基盤として作成した東アジアのガイドラインを International Journal of Urology 上で発表し、本研究の目的であるガイドラインの作成という目標を達成した。

診断基準と重症度判定基準の再評価については解析の結果を班員間で評価し、実際は重症と考えられる症例であっても、診断基準上は中等症と判断されている可能性が高く、基準の改訂については慎重な判断が求められるものの、基準値の変更の検討を提言する意見が複数出た。

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がすでに行われており、難病患者の e-PRO (患者報告アウトカム電子システム) を立ち上げ使用を開始した。将来的には患者サイドから報告した症状がリアルタイムでデータベースに反映できるようにする予定である。

今後の展望として、ハンナ型間質性膀胱炎以外の膀胱痛症候群 (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、本邦での臨床像の把握に努めること、また、次期の研究期間で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つつ、病理所見をレジストリに登録し、更なる解析を行い、病理診断基準を確立させることが期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Homma, Yukio, et al. "Clinical guidelines for interstitial cystitis/bladder pain syndrome." International Journal of Urology 27.7 (2020): 578-589.
- 2) Akiyama, Y., Luo, Y., Hanno, P. M., Maeda, D., & Homma, Y. (2020). Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: The evolving landscape, animal models and future perspectives. International Journal of Urology, 27(6), 491-503.
- 3) Akiyama Y, Hanno P. Phenotyping of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. International Journal of Urology, 2019, 26: 17-19.
- 4) Akiyama Yoshiyuki, Homma Y, Maeda D. "Pathology and terminology of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: a review." Histol Histopathol 34 (2019): 25-32.
- 5) 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.
- 6) Akiyama Y, Maeda D, Katoh H, Morikawa T, Niimi A, Nomiya A, Homma Y. (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.
- 7) 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.

- 8) 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