厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総合研究報告書

# 重点プロジェクト　プロジェクト総括

研究代表者　　久松理一　杏林大学医学部消化器内科学　教授

研究要旨：難治性炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の班研究を効率的に行うために重点項目に絞りオール JAPAN で取り組む方針とした。特にこれまで弱点とされていたレジストリ研究については臨床上特に重要な患者に限定して行い、一部は難病プラットフォームを利用した。難病プラットフォーム利用の課題に手続き上の遅れが認められるものの、内視鏡治療症例では既に論文投稿に至っており、概ね順調な進捗である。令和 5 年度に多くのレジストリで運用開始見込みである。

共同研究者（プロジェクト責任者）
**新規発症 IBD 患者のレジストリ構築**
松岡　克善（東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座消化器内科学分野）
**生物学的製剤新規導入患者レジストリ構築**
松岡　克善（東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座消化器内科学分野）
**炎症性腸疾患外科手術例のレジストリ構築**
池内　浩基（兵庫医科大学医学部消化器外科学講座炎症性腸疾患外科）
**潰瘍性大腸炎関連癌内視鏡治療例のレジストリ構築**
松本　主之（岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野）
**IBD 患者における妊娠・出産のレジストリ構築**
穂苅　量太（防衛医科大学校消化器内科）
**高齢 IBD 患者のレジストリ構築**
小林　拓（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）
**クローン病関連癌サーベイランス法の確立**
高橋　賢一（東北労災病院大腸肛門外科）

A. 研究目的

難治性炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の患者数は著しい増加傾向にあり、班研究としての課題を整理する必要に迫られていた。特に AMED や他の研究班との協力と住み分けは重要であり、限られた研究費用とマンパワーを効率的に利用し成果を上げるために重点項目に絞り班研究としてオール JAPAN で推進することとした。わが国の炎症性腸疾患研究の弱点であったレジストリ研究については、全ての患者を対象にせず、臨床上重要な課題に絞った。

B. 効率的な班運営を目指し、特に重要と考えられるプロジェクトを新たに選定する。

1) 新規発症 IBD 患者のレジストリ構築（難病プラットフォーム）本邦の新規に発症した IBD 患者を登録・前向き観察することで治療成績、手術率などの自然史を明らかにする。

2) 生物学的製剤新規導入患者レジストリ構築
生物学的製剤、分子標的治療薬のポジショニング、選択基準は明確化されていない。新たにこれら薬剤で治療が開始された炎症性腸疾患患者のレジストリを構築しその経過を明らかにすることで各薬剤のポジショニングに関する情報を得る。

3) 炎症性腸疾患外科手術例のレジストリ構築
癌関連手術の増加、患者の高齢化など、外科手術患者の背景が変化しつつある。時代変遷に伴う変化を追跡するためレジストリを構築

する

4) 潰瘍性大腸炎関連癌内視鏡治療例のレジストリ構築

潰瘍性大腸炎関連大腸癌に対する内視鏡的治療（内視鏡的粘膜下層剥離術 ESD）の適応が議論されているが潰瘍性大腸炎関連大腸癌における内視鏡治療ストラテジーは未確立である。本研究は内視鏡診断・治療技術が進んでいる本邦こそが可能な課題であり世界への情報発信が期待できる。また、それをもとに将来的にはガイドライン作成につなげる。

5) IBD 患者における妊娠・出産のレジストリ構築（難病プラットフォーム）

疾患活動性や新たに承認された薬剤の妊娠に対する影響を明らかにする。本研究は難病プラットフォームを使用し令和 4 年度内の運用開始を目指す。

6) 高齢 IBD 患者のレジストリ構築（難病プラットフォーム）

高齢化社会を迎え IBD 患者の高齢化という新たな問題に直面している。また高齢発症 IBD が増加しており重症化、手術率の高さが問題となっている。これらを解決するために高齢 IBD 患者レジストリを構築し前向き観察研究をおこなう。本研究は難病プラットフォームを使用し令和 4 年度内の運用開始を目指す。3.重点プロジェクト

7) クローン病関連癌サーベイランス法の確立

本邦で多いクローン病に関連する肛門管癌のサーベイランス法を確立する。肛門管癌を早期に発見することは患者の生命予後に直結する重要な命題である。

（倫理面への配慮）

レジストリ研究等については中央一括審査により各施設の倫理委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

難病プラットフォームを利用するプロジェクト（新規発症、高齢、妊娠・出産）については難病プラットフォームとの契約を締結し、中央一括審査の申請中である。当初は令和 4 年度内には運用を開始し、患者登録を開始する予定であったが、契約締結の事務処理に時間かかったことから倫理審査申請中までの進捗となった。今後倫理審査で承認されたのちに速やかに運用開始ができるように事務員確保やパソコン設備等は期間施設で既にほぼ完了している。いっぽう潰瘍性大腸炎関連癌内視鏡治療例については日本内視鏡学会との連携によりすでに 300 例以上の登録がなされ、その解析結果は英文誌に投稿中である。世界最大規模の数での検討であり、潰瘍性大腸炎関連大腸癌の内視鏡的治療という議論の多い課題に一定の結果を示すことができると考えている。外科手術症例のレジストリも兵庫医科大学が基幹施設となり、既に運用が一部施設で始まっている。妊娠・出産のレジストリは急に患者登録が増えるようなものではないので、継続させることが重要である。特に新薬では妊婦や新生児への影響を明らかにすることは重要である。

クローン病関連癌（肛門管癌、小腸癌など）の頻度は潰瘍性大腸炎関連大腸癌と比較するとまだまだ少ないと思われるが、逆に早期発見のストラテジーが確立されておらず、死亡率も高い。特に日本人クローン病の約半数は初回診断時に肛門病変を有していることから、肛門管癌サーベイランス方法が確立されることが望まれている。既にサーベイランス法の素案は作成されており、今後はその確立と啓発活動が課題になるだろう

D. 考察

難病プラットフォームを利用するプロジェクトにおいて契約締結に伴う諸手続きに時間がかかったために運用開始が若干遅れている。現在は中央一括審査による倫理審査を申請中

である。実施自体に大きな影響はないと考えている。潰瘍性大腸炎関連癌内視鏡治療例のレジストリ構築についてはすでに日本消化器内視鏡学会との連携により 300 例ほどの貴重なデータが集まり解析結果は英文誌に投稿中と予定以上の進捗である。外科手術例のレジストリも炎症性腸疾患の予後の推移を見る重要なアウトカムとなるため継続性が課題であろう。クローン病関連癌サーベイランス法については提唱→検証→改善を繰り返すことが重要であろう。世界に存在する IBD ガイドラインでもまだ確立されていないテーマであり、日本からの発信を期待したい。結論
研究班が主導した、タスクフォースによる情報発信、オール JAPAN 体制での臨床研究実施は新型コロナウイルス感染拡大下においても適切な IBD 診療を維持することに貢献した。

E. 健康危険情報
該当なし

F. 研究発表
1. 論文発表
1) なし
2. 学会発表
1) 久松理一 特別企画１ -半世紀を迎えた難病研究班の現在, 過去, 未来 久松班(2020-2022)総括および今の研究班に求められているもの 第 13 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 2022 年 11 月 25-26 日 梅田サウスホール
2) 斎藤大祐，松浦稔，藤麻武志，荻原良太，森久保拓，徳永創太郎，箕輪慎太郎，三井達也，三浦みき，林田真理，三好潤，久松理一 当院における高齢化および高齢発症潰瘍性大腸炎患者の臨床的特徴に関する検討 シンポジウム 4 第 24 回日本高齢消化器病学会 2022 年 7 月 15-16 日 からすま京都ホテル

G. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし