

総括研究報告書

課題番号：27-12

課題名：小児期発症炎症性腸疾患の病態把握、診断基準確立および将来的な治療研究基盤確立のための研究

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター
（所属・職名） 器官病態系内科部消化器科
医長 新井勝大

（研究成果の要約）多施設共同での小児炎症性腸疾患（P-IBD）レジストリ研究が進み、本邦の患者と欧米の患者の疾患特徴の違いが明らかになった。そして、世界的に注目されている超早期発症型炎症性腸疾患（VEO-IBD）の特徴を明らかにすべく、レジストリ登録システムの改定が進み、VEO-IBDの疾患特徴を明らかにするための患者登録が始まったところである。同時に、VEO-IBDの患者数を明らかにするための全国調査が実施され、その集計が進んでいる。

P-IBD、なかんずく VEO-IBD を適切に診断し治療するための診断基準案と治療指針案を作成すべく、体制の構築と個別の研究、論文作成が進んだ。診断については、フローサイトメトリ解析と次世代シーケンサー解析により、原発性免疫不全症の診断と鑑別が有用であった症例も経験された。それらの結果をもとに、本邦の実情にあった診断基準案の作成が進んでいる。

治療についても、個別の治療についての検討と報告、そして本邦で多用されている成分栄養剤の問題点を明らかにするための研究が進んでおり、これらの成果をもとに、治療指針案の作成も目指すことになる。

特に、近年注目されている潰瘍性大腸炎患者における糞便移植については、前処置や投与方法に特徴を持たせ、使用経験を積んでおり、移植による腸内細菌叢の変化も含め、情報発信していく予定である。

1. 研究目的

本研究の目的は、以下の研究を進めることで、本邦における VEO-IBD の現況を明らかにし、最新の情報に則った診断基準案を作成するとともに、診療現場で問題となっている、現行治療の効果の検討と栄養管理の適正化を行うとともに、新たな治療開発を目指した研究の基盤を確立していくことである。

- (1) VEO-IBD のオンライン登録システム構築とレジストリ研究
- (2) VEO-IBD の診断基準の作成
- (3) VEO-IBD に対して実施されてい

る現行治療の検討と栄養管理の標準化のための研究

- (4) P-IBD 患者の腸内細菌叢の検討による病態解明のための研究

2. 研究組織

研究者	所属施設
新井 勝大	（国立成育医療研究センター）
藤原 武男	（東京医科歯科大学）
河合 利尚	（国立成育医療研究センター）
清水 泰岳	（国立成育医療研究センター）
清水 俊明	（順天堂大学）
山城 雄一郎	（順天堂大学）

3. 研究成果

本年度の研究成果を以下に示す。

- (1) VEO-IBD のオンライン登録システム構築とレジストリ研究
 - (ア) H28 年度末までに 397 人の新規小児 IBD 患者がレジストリ登録された。2015 年末までに登録された 243 名の患者について、解析が進み、本邦の小児 CD 患者では欧米に比して、上部消化管病変、小腸病変、ならびに肛門周囲病変が有意に多いことが明らかとなった。その結果は現在**論文投稿中**である。
 - (イ) VEO-IBD に特化した、より詳細な登録項目が検討され登録システムに反映された。
 - (ウ) VEO-IBD の患者数を明らかにするための全国調査を実施した。一次調査は 92.2% (581/630 施設) の回収率で、2011 年 4 月以降に 190 名が VEO-IBD 患者と診断されていたことが明らかとなった。二次調査の回収率は 2017 年 4 月 15 日時点で 70.4% (57/81 施設) で、更なる回収を試みた上で、集計と解析を行う予定である。
 - (2) VEO-IBD の診断基準の作成
 - (ア) 研究体制の構築：既報をもとに、VEO-IBD の診断のために有用と思われる各種検査ならびに鑑別診断についての検討を行い、レジストリシステムの改修に反映させた。また、成育医療研究センター、順天堂大学の関係部署の連携による、幅広い病態の解析が可能となった。
 - (イ) 慢性肉芽腫症腸炎の特徴的な内視鏡所見 (Leopard sign) について**論文報告**した。
 - (ウ) 「超早期発症型炎症性腸疾患の病型と診断アプローチの検討」として、成育医療研究センターで診療した VEO-IBD36 例について検討し、新たな病型分類 (UC-type, Non-UC with perianal disease, Non-UC without perianal disease) を提唱した (**投稿準備中**)。
 - (エ) H28 年度は、P-IBD 症例 32 例でフローサイトメトリが実施され、原発性免疫不全症を含む免疫異常の鑑別と病態の検討に役立った。
 - (オ) これまでに 27 例の P-IBD 患者か
- ら、IRUD-P による次世代シーケンサー解析に同意が得られ、採取した検体の解析が進んでいる。その中で、治療に難渋していた 9 歳発症のクローン病患者において、*XIAP* に遺伝子異常を認めた。フローサイトメトリ解析では検出されなかったが、その後、mRNA 解析とウェスタンブロット解析によって XIAP 蛋白の発現がないことを確認し、X-linked lymphoproliferative disorder type-2 (XLP-2) と確定診断した。現在、骨髄移植による根治療法を検討している (**投稿準備中**)。
- (3) VEO-IBD に対して実施されている現行治療の検討と栄養管理の標準化のための研究
 - (ア) VEO-IBD 患者 13 名におけるインフリキシマブの使用経験を報告した (**投稿準備中**)。
 - (イ) 順天堂大学、埼玉県立小児医療センター、成育医療研究センターの 3 施設での「成分栄養剤による栄養管理が行われている乳幼児を対象とした栄養素欠乏の探索的研究」が、各施設の倫理委員会承認をえて始まった。これまでのところ VEO-IBD を中心とした 6 名の成分栄養剤使用患者が登録されている。2017 年度中の患者登録終了を予定している。
 - (ウ) 小児 UC 患者における 5-ASA 不耐症の頻度 (13.8%) と診断法について**論文報告**した。
 - (エ) タクロリムスの長期投与を要した消化器疾患の小児患者における腎障害のリスクについて**論文報告**した。
 - (オ) 小児 IBD 患者におけるインフリキシマブ使用についての全国調査の結果を**論文報告**した。
 - (4) P-IBD 患者の腸内細菌叢の検討による病態解明のための研究
 - (ア) 本研究の中で、企業との共同研究として「小児炎症性腸疾患における菌血症についての仮説検証的研究」を計画し、倫理審査委員会の審査を受け承認を得たが (受付番号: 1358)、企業側の協力が得られないこととなり、研究開始にはいたらなかった。
 - (イ) これまでに 7 名の小児 UC 患者に対

して糞便移植を実施した。

(ウ) 難治性でステロイド依存性の経過をたどっていた11歳女児においては、糞便移植を繰り返し行うことで腸内細菌叢が変化し、ステロイドフリーでの寛解維持が可能となった。この症例は論文報告した。

4. 研究内容の倫理面への配慮

研究対象者（およびその保護者）は、研究担当者より研究説明を受け、その自由意思で参加を決めることができる。研究対象者には、研究に関連する情報収集や便検体、血液検定の提供を依頼することとなるが、その情報収集にかかわる時間的拘束が生じること、採血や便検体の提供など患者負担が生じること、また得られた結果は、個人を特定できない状態にして学会発表や学術雑誌等で公に発表することがあることを分かりやすく説明し、その上で研究参加の同意取得を得ることとする。

また、研究に参加されない場合にも、患者およびその保護者は不利益を受けないことが確約され、一旦本研究への参加に同意した後でも、いつでも本研究への参加は撤回可能とする。ただし、解析および公表後の、撤回は、認めることができない。得られた研究データは、連結匿名化を行い、個人情報特定されないよう十分に配慮した上で厳重に管理し、本研究に参加する上での不利益は最小限になるよう考慮する。