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　国立成育医療研究センター
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、本邦の VEO-IBD 患者数を明らかにする全国調査が行われ、レジストリ登録システムを改定しての VEO-IBD 患者の登録もすすんでいる。

P-IBD、とくに 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クエンサー解析により、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。

また、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

新井　勝大（国立成育医療研究センター）
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

これまでの研究成果を以下に示す。

- これまでに実施してきた全国調査やレジストリ研究が評価され、2017 年度から始まった厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の中で、清水俊明を分担研究医師として、PIBD についての分担研究が行われることになった。このことで、小児科・小児外科関連研究施設間、さらには IBD 診療を専門とする消

化器内科・消化器外科との連携が進み、研究の質が向上していくこととなる。

- Monogenic IBD 患者の診断のための遺伝子検査について、日本免疫不全・自己炎症学会との連携が進み、保険診療でのパネル検査の実施体制を含め、診療分野を超えた連携の下で、より多くの患者さんを対象に診断を進めていける体制が整ってきた。
-

（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

- 2018 年 3 月までに、全国 23 施設から約 470 名の新規 P-IBD 患者がレジストリ登録された。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（論文投稿中）。
- VEO-IBD 患者について、患者数と診断を明らかにするための全国調査を実施し、過去 5 年間で 19 1 名の VEO-IBD 患者が診断されていたことが明らかとなった（論文作成中）。
- VWO-IBD について、既存の文献等を検討し、VEO-IBD 患者を適切に診断し治療し、予後を評価していくことを前提としたシステムの改修が実施され、VEO-IBD 患者のレジストリ研究が本格的に始まった。

（2） VEO-IBD の診断基準の作成

- 先天性免疫不全症を中心とした、VEO-IBD の鑑別のための検査法についての検討が進んだ。特に次世代シーケンサーは有用で、これまでに、XIAP 欠損症の患者が 3 名診断された（論文作成中）。また、MEFV 遺伝子（家族性地中海熱）や TNFAIP3 遺伝子（A20 ハプロ不全）を認めた症例も散見され、診断のための検討を続けている。さらには、特定の表現型から新規遺伝子異常の候補となる症例もあり、今後、さらなる検討を進めていく。
- 「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（論文作成中）。
- 順天堂大学で診療してきた小児期発症潰瘍性大腸炎患者の家族歴ついて検討し、家族歴のある本邦潰瘍性大腸炎患者における SLC26A3 の関与の可能性について報告した（論文報告）。
- 慢性肉芽腫症腸炎の特徴的な内視鏡所見（Leopard sign）について報告した（論文報告）。
- 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。
- CGD 腸炎の疾患活動性の評価における便中カルプロプロテクチンの有用性について報告した（論文報告）
- 弘前市民病院の IBD 専門病理の連携のもと、VEO-IBD 患者の内視鏡所見と病理所見についての探索的研究が開始された。

（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

- 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共同研究としての「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」が順調に進み、中間解析にて、亜鉛欠乏や脂溶性ビタミン欠乏の実態が明らかになった。この学会報告は、日本小児栄養消化器肝臓学会の 2017 年度優秀演題（栄養部門）となった。本年度中に研究を終えて、論文作成を進める予定である。
- 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報告した（論文報告）。
- 大腸全摘出手術を要した小児 UC 患者における免疫抑制剤使用による術後感染リスクについて報告した（論文報告）。
- 小児 UC 患者における 5-ASA 不耐症の頻度（13.8%）と診断法について報告した（論文報告）。
- 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報告した（論文報告）。

・ VEO-IBD 患者 15 名におけるインフリキシマブの使用経験を報告した（論文作成中）。

（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

・ 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、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症例を報告した（論文報告）。
・ この結果を踏まえて、反復して複数回の糞便移植を行うプロトコールで糞便移植研究を継続中で、これまでに 9 例で糞便移植を実施し、腸内細菌叢の解析を含め行ってきた。症例を増やして論文報告していく。
・ 糞便移植の効果に影響し得る便の前処置についての検討を進めている。
・ 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。

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、個人情報が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。