

研究課題:

超早期発症型炎症性腸疾患の治療戦略を検討するための多機関後方視的観

察研究:Ready for V cohort study

*REtrospective Analysis for Discovering treatment strategY for VEO-IBD*

## 1. 研究の目的

炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease: IBD)は、潰瘍性大腸炎(Ulcerative colitis: UC)、クローン病(Crohn's disease: CD)を代表とする難治性の慢性の腸管炎症疾患です。近年、本邦において IBD 患者さんの数は急増しており、この 30 年間で 10 倍以上に増加していることが知られています。これに並行して 6 歳未満で発症する超早期発症型炎症性腸疾患(Very early onset IBD: VEO-IBD)の患者さんの数も増加していることが知られています。小児期発症の IBD が成人期発症の IBD と比較し重症かつ難治な経過を辿る割合が高いことから、VEO-IBD は最も重症かつ難治な経過を辿る群であることが予想されますが、VEO-IBD がどのような治療が行われ、どのような経過を辿るか、その自然歴を示した報告は少なく、本邦においても明らかになっていません。

VEO-IBD の病態と治療は以下の 2 つに分けて考えられています。約 10-15%が単一遺伝子の遺伝子変異によって発症した単一遺伝子疾患の合併症としての IBD(Monogenic IBD)であるのに対して、残りの約 85-90%は学童期あるいは成人期に発症する IBD に類似して遺伝的素因と環境要因が複合的に関与して発症する多因子疾患(Typical IBD)です。Monogenic IBD は、単一遺伝子疾患に応じた治療が行われ、Typical IBD では学童期に発症する IBD と同じ治療が行われています。近年医学の進歩により生物学的製剤が数多く登場し IBD 患者さんの予後・QoL が著しく向上していますが、小児に対して適応が承認されている生物学的製剤はインフリキシマブ、アダリムマブのみです。しかし、臨床現場においてウステキヌマブやベドリズマブなどの生物学的製剤を使用しないで VEO-IBD を良い状態に保つことは困難であり、多くの施設で保護者さま同意のもとこれらの薬剤が使用されています。しかし、VEO-IBD に対するインフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブの有効性、安全性に対する報告は少なくエビデンスの蓄積が求められています。

本研究は、VEO-IBD 患者さんの自然歴、各種生物学的製剤の有効性、安全性を明らかにすることを目的に、本邦の小児 IBD 診療を専門とする 13 機関によって行われる後方視的観察研究である。本研究により上記を明らかにするとともに、適切な治療戦略を構築することで VEO-IBD 患者さんの予後・QoL 向上に寄与できると考えています。

## 2. 研究の方法

[研究方法]

本研究に参加している13施設において、VEO-IBD に関して治療を受けている患者さんの電子診療録から、臨床経過や施行されてきた治療法、治療変更時の症状や検査結果などの臨床情報を収集し解析します。全ての診療情報は匿名化し、個人情報が決して分からない形で行います。

#### [研究対象者]

6歳未満の時点で2017年1月1日から2023年9月30日までにVEO-IBDと診断され、研究参加施設で治療を受けている患者さんのうち、診断から1年以上経過をフォローされている患者さんを対象とします。Monogenic IBDと診断されている患者さんは本研究の除外対象とします。

#### [対象となる期間]

VEO-IBD診断から2024年9月30日までの診療情報を解析します。

#### [匿名化の方法]

個人情報等の保護のために、各機関において研究対象者の個人情報とは無関係の研究番号を付して管理し、どの研究対象者の情報であるかが直ちに判別できないよう研究開始時に匿名化を行い、必要な場合に研究対象者を識別することができるよう対応表を作成します。本研究は共同研究機関において匿名化された情報の授受を行います。対応表の提供は行わないため、提供先機関は特定個人を識別できない状態となります。対応表はそれぞれ対応表を作成した各研究機関内で適切に管理することを相互に確認します。これらの個人情報の取り扱いに関しましては各機関にて管理者を設置して行います。

#### [個人情報分担管理者]

当院における個人情報分担管理者は、小児消化器・肝臓科 副部長 高木 祐吾とします。

### 3. 研究期間

倫理委員会承認後から2026年3月31日までとします。

### 4. 研究に用いる資料・情報の種類

#### 1)研究に用いる資料

- ・下記に述べる診療情報

#### 2)研究に用いる情報

- ・診療録をもとに以下の項目を調査します。

#### 【基本情報】

- 1)性別、2)診断時年齢、3)診断時年月日、4)病型(UC、CD、IBDU)、5)家族歴の有無(2親等以内)

#### 【診断時情報】

- 1)Paris分類、2)上部消化管病変の有無、3)小腸病変の有無、4)大腸病変の有無、5)経過中肛門病変の有無、6)診断時の最重症病変部位(小腸、大腸または肛門)、7)診断時重症度(Physician global assessment)、8)診断時血液検査(Hgb、Alb、CRP、IgG、ESR(1h))

9)遺伝子検査:①実施の有無、②施行された検査の種類、10)染色体異常あるいは IBD と関連性の低い遺伝子疾患の有無、11)日常生活動作(Activities of Daily Living: ADL)

### 【身長・体重】

1)診断時:身長・体重、2)診断 1 年後:身長・体重、3)診断 2 年後:身長・体重

### 【治療歴】

#### \* 内服薬

- 1)5ASA 内服:①有無、②開始日、③中止の有無、④中止の理由
- 2)経腸栄養剤:①使用経験の有無、②完全経腸栄養療法施行(2 週間以上)の有無
- 3)全身ステロイド投与:①有無、②開始日
- 4)免疫調節薬:①有無、②開始日、③中止の有無、④中止の理由

#### \* 生物学的製剤または低分子化合物(タクロリムス含む)

- ①薬剤名、②投与開始時体重と開始時薬用量、③投与開始日、④使用継続の有無(2024/9/30 現在)、⑤中止日、⑥中止理由、⑦最終投与時体重と最終投与時薬用量、⑧投与開始から 6 か月おきの臨床的寛解の有無、⑨投与開始から 6 か月おきのステロイド内服併用の有無

#### \* 手術

1)シートン手術、2)腸管切除術(大腸全摘、大腸亜全摘含む)、3)ストマ造設

## 5. 外部への資料・情報の提供、研究成果の公表

研究に用いる資料・情報を外部に提供することは、一切ございません。患者さんの個人情報と匿名化番号との対応表は当施設内で厳重に保管します。研究結果の公表は、患者さん及びご家族等の氏名等が明らかにならないように十分に配慮した上で、学会発表や学術雑誌等で公に発表します。

## 6. 研究組織

研究責任者	埼玉県立小児医療センター	消化器・肝臓科	医長	南部 隆亮
研究分担者	埼玉県立小児医療センター	消化器・肝臓科	科長兼副部長	岩間 達
	埼玉県立小児医療センター	消化器・肝臓科	医長	原 朋子
	埼玉県立小児医療センター	消化器・肝臓科	医長	吉田 正司
共同研究施設研究分担者(以下、施設 50 音順)				
	大阪医科薬科大学	小児科	助教	梶 恵美里
	大阪母子医療センター	消化器・内分泌科	副部長	萩原 真一郎
	沖縄県立中部病院	小児科	医員	江花 涼

金沢大学附属病院	小児科	特任助教	宇佐美 雅章
熊本赤十字病院	小児消化器・肝臓科	副部長	高木 祐吾
久留米大学医学部	小児科学講座	主任教授	水落 建輝
群馬大学	小児科	講師	石毛 崇
国立成育医療研究センター	消化器科	診療部長	新井 勝大
自治医科大学	小児科	教授	熊谷 秀規
順天堂大学	小児科	特任准教授	工藤 孝広
信州大学	小児科	助教	倉沢 伸吾
広島大学病院	小児科	クリニカルスタッフ	藤川 皓基
宮城こども病院	消化器科	部長	角田 文彦

## 7. お問い合わせ先・研究への参加を希望しない場合の連絡先

研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出ください。

また、情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としないので、2025年2月28日までに下記の連絡先へお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

研究責任者 熊本赤十字病院 小児消化器・肝臓科 副部長 高木 祐吾

〒861-8520 熊本市東区長嶺南 2 丁目 1 番 1 号 TEL:096-384-2111(代)

※受付時間 月～金(9:00～17:00)＜土日祝日及び年末年始 12/29～1/3 を除く＞

研究責任者 埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科 医長 南部 隆亮

〒330-8777 さいたま市中央区新都心 1-2 TEL:048-601-2200

※受付時間 月～金(9:00～17:00)＜祝日及び年末年始 12/29～1/3 を除く＞