

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
難治性炎症性腸障害に関する調査研究  
分担研究報告書

瘻孔および腹腔内膿瘍を合併したクローン病に対する低侵襲治療法の  
有効性および安全性に関する研究

研究協力者 渡邊 昌彦 北里大学医学部外科学 教授

研究要旨 瘻孔および腹腔内膿瘍を合併したクローン病に対して手術を施行した 95 症例（腹腔鏡下手術 24 例，開腹手術 71 例）を対象として，手術時間，出血量，経口摂取開始日，在院日数，合併症発生率を検討した．腹腔鏡下手術の手術時間は  $213.7 \pm 60.0$  分，出血量は  $183.2 \pm 186.7$  ml，術後合併症発生率は 12.5% で開腹移行率は 16.7% であった．また術後の経口摂取開始日は 3.5 日，在院日数は 20.0 日であった．腹腔鏡鏡下手術は開腹手術と比較して，出血量，経口摂取，在院日数では結果が有意に良好であり，手術時間や合併症発生率では同等であった．したがって腹腔鏡下手術は有効かつ安全であることが示唆された

A. 研究目的

瘻孔や腹腔内膿瘍を合併したクローン病は，炎症による強固な癒着や豊富な新生血管が存在するため，手術手技において高度な技術を要する．腹腔鏡下手術を施行した瘻孔および腹腔内膿瘍をともなったクローン病症例の手術成績を検証し，本術式の妥当性を明らかにする．

B. 研究方法

1994 年から 2011 年までに手術を施行した瘻孔および腹腔内膿瘍を合併したクローン病症例 95 例（瘻孔のみ 73 例，瘻孔および膿瘍 22 例）を対象とした．手術適応は内科的な治療においてコントロールが困難な症状を有する症例とした．

（倫理面への配慮）

本研究は，患者様への十分な説明のうえ，患者様の自由意思選択下で文書による承諾を得て行われたものである．

C. 研究結果

開腹手術（OS）は 71 例（男女比は 50 : 21，平均年齢は  $34.0 \pm 9.4$  歳）に，腹腔鏡下手術（LS）は 24 例（男女比は 20 : 4，平均年齢は  $31.3 \pm 9.6$  歳）に施行された．出血量は LS 群が  $183.2 \pm 186.7$  ml であったのに対して，OS 群では  $444.8 \pm 442.1$  ml ( $p=0.007$ ) であった．LS 群の術後経口摂取開始日と在院日数は 3.5 (1-19) 日と 20.0 (8-76) 日であったが，OS 群では 9.0 (1-31) 日と 34.0 (8-76) 日であった（経口摂取開始日  $p=0.002$ ，在院日数  $p=0.001$ ）．手術時間は LS 群が  $213.7 \pm 60.0$  分であるのに対して，OS 群は  $221.6$

$\pm 95.2$  分であった．合併症発生率は LS 群 12.5% に対して OS 群 11.3% であった．LS 群の 4 例（16.7%）が術中に開腹移行した．

D. 考察

本研究において術中出血量，術後経口摂取開始日，術後在院日数では有意差をもって腹腔鏡下手術の成績が良好であった．また，手術時間および術後合併症での有意差はみられなかった．過去の報告と比べても遜色のない結果であり，腹腔鏡下手術が有効かつ安全であることが示唆された．

E. 結論

瘻孔や腹腔内膿瘍を合併したクローン病においても腹腔鏡下手術は有用であることが示唆された．今後は本研究のような単一施設での後ろ向き研究による症例の蓄積とともに，多施設での前向き研究が必要であると再認識させられた．

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小澤平太，國場幸均，中村隆俊，池田篤，内藤正規，小倉直人，佐藤武郎，渡邊昌彦：潰瘍性大腸炎に対する整容性を重視した腹腔鏡下大腸全摘術 小切開併用との比較（原著論文）：日本内視鏡外科学会雑誌 17 巻 3，Page303-309 (2012.06)
2. 小澤平太，中村隆俊，國場幸均，池田篤，内藤正規，佐藤武郎，三浦啓寿，筒井敦子，小倉直人，渡邊昌彦：【炎症性腸疾患のすべて-新しい治療戦略】潰瘍

性大腸炎 潰瘍性大腸炎の外科治療 腹腔鏡下手術  
(解説/特集) : 臨床外科 67 巻 10 号  
Page1235-1241 (2012. 10)

## 2. 学会発表

〈シンポジウム〉

1. 池田篤, 筒井敦子, 三浦啓寿, 小倉直人, 内藤正規,  
中村隆俊, 佐藤武郎, 渡邊昌彦 : 炎症性腸疾患に対  
する外科治療の現況と展望 当院におけるクローン  
病に対する術式の変遷 : 日本外科学会雑誌 113 巻臨  
増 2 Page131 (2012. 03)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の診断と治療コンセンサス作成プロジェクト

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)の重症化・難治化にサイトメガロウイルス(CMV)腸炎の合併が大きく関与する症例が少ないことが明らかにされつつあるが、CMV 腸炎合併時 UC の特徴的病像や CMV 合併の診断根拠として CMV 合併難治性 UC の治療法に関しては未だ一定の見解は得られていない。本プロジェクトは、CMV 腸炎合併難治性 UC の診断と治療に関するコンセンサスの作製を目的としている。最初の業績として、本邦における CMV 合併難治性 UC の実態を明らかにした。次にその実態に合わせ一般臨床医が CMV 合併難治性 UC の理解を深める目的で、プロジェクト参加施設で経験した典型的症例を中心に非典型症例をも含め、臨床経過・診断根拠・内視鏡所見・治療法を解説した症例集を刊行した。さらに現在は、難治性 UC に CMV 感染の有無を診断する確立された最適な診断法が存在しないことから、血中 CMV 抗原・組織病理学的検索・組織/血中 CMV・PCR 法を比較検討し適切かつ臨床的 CMV 合併難治性 UC の診断基準の策定を試みている。また同時に、CMV 合併難治性 UC に対する適切な治療法の確立をめざし、各種治療成績の比較解析を目的とした前向き研究を開始した。

石黒 陽 (弘前大学 光学医療診療部)  
仲瀬裕志 (京都大学 消化器内科)  
大宮美香 (関西医科大学枚方病院 消化器内科)  
池田圭祐 (福岡大学筑紫病院 病理)  
平井郁仁 (福岡大学筑紫病院 消化器科)  
長沼 誠 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)  
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院 内科)  
松岡克善 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)  
福知 工 (大阪府済世会中津病院 消化器内科)

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の重症難治性要因としてサイトメガロウイルス(CMV)腸炎の合併が少なからず存在することが明らかにされてきた。しかし、潰瘍性大腸炎発症時 CMV 腸炎合併に対する診断や治療法に対しては未だ確立していないのが現状である。研究課題1：CMV 腸炎の存在診断として用いられる血中 CMV 抗原検査、組織病理学的検査、血中/組織中 CMV に対する PCR 法に関し、同時検体を用いそれぞれ実施し比較検討、臨床的に適切な診断基準の策定が可能か否かを検討することにした。

研究課題2：難治性潰瘍性大腸炎に CMV 腸炎が合併と診断された症例に対し確立された治療法は存在しない。そこで難治性潰瘍性大腸炎 CMV 腸炎合併時の適切な治療法の確立をめざし、各種存在する治療法の治療成績を比較検討する目的に、研究班参加施設を対象とした治療結果に関する前向き研究を開始することにした。以上の研究課題1、2に着手した。

B. 研究方法

研究課題1：

集計センターを東邦大学医療センター佐倉病院内科講座に置き、本プロジェクト参加施設において診断された CMV 腸炎合併 UC 症例を登録し各種臨床データを記入する調査票を集計センターに発送、同時に血液検体および病変部位および病変近傍非病変部位から採取した検体を京都大学医学部消化器内科学講座、採取した組織検体の一部はさらに福岡大学筑紫病院病理学講座へ搬送する。京都大学医学部消化器内科学講座では血中・組織中 CMV の PCR 法を実施する。福岡大学筑紫病院病理学講座では大腸組織中の CMV に関する病理学検査を実施する。

それら全ての結果は、集計センターである東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座に集積解析され、同一部位症例から得られた各検査結果における比較検討が可能になることより、それら結果をもとに潰瘍性大腸炎重症難治化のサイトメガロウイルス (CMV) 腸炎の合併に関する適切な確定診断法の確立を試みることにする。

#### 研究課題 2 :

本研究班参加全施設に対し参加を求め、CMV 腸炎合併潰瘍性大腸炎と診断されたと同時に登録する前向き研究を開始した。集計センターである東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座へ各種臨床情報を記載した調査表にて登録し、その後の治療経過と治療結果、臨床経過の推移などの情報を報告し解析することとした。登録症例から得られた各種治療成績と臨床経過の推移から、CMV 腸炎合併難治性潰瘍性大腸炎発症時における適切な治療法のアルゴリズムの作成を探索することにした。

#### C. 研究結果

研究課題 1 に関する詳細は京都大学医学部消化器内科学講座仲瀬先生作成の報告書を参照していただきたい。

研究課題 2 に関する詳細は慶応義塾大学医学部消化器内科学講座長沼先生作成に報告書を参照していただきたい。

#### D. 発展性と展望

1) 潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎の各種診断法を最も感度に優れている PCR 法と比較解析し、臨床上適切な確定診断法を明らかにしその結果の公表に向けた論文発表を次年度中に達成する。

2) 前向き研究成果によって、CMV 腸炎合併難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療法のアルゴリズム策定を目指す。

炎症性腸疾患における血栓症発症の危険因子に関する研究  
-単施設後ろ向き研究の結果からみた多施設共同研究の提案-

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

研究要旨：炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% と健常人に比較して高率であると報告されているが、本邦の IBD 患者の血栓症発症頻度に関する研究は少なく、多施設での前向き研究は行われていない。本研究は、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。昨年度は、当施設の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き研究の結果から、IBD 患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高率であること、中心静脈カテーテルの挿入や血液凝固関連マーカーの異常等が危険因子であることを示した。今年度は、多施設前向き試験の研究計画を作成し、当施設の倫理委員会から承認を得て、本試験への患者のエントリーを開始した。現在、4 施設が本試験に参加することを決定した。今後さらに参加施設を募り、本邦における IBD 患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

共同研究者

藤谷幹浩<sup>1</sup>、安藤勝祥<sup>1</sup>、伊藤貴博<sup>1</sup>、稲場勇平<sup>1</sup>、上野伸展<sup>1</sup>、富永素矢<sup>1</sup>、盛一健太郎<sup>1</sup>、田邊裕貴<sup>1</sup>、前本篤男<sup>2,3</sup>、蘆田知史<sup>2,3</sup>、高後 裕<sup>1</sup> (旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>1</sup>、旭川医科大学消化管再生修復医学講座<sup>2</sup>、札幌東徳州会病院 IBD センター<sup>3</sup>)

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% で、健常人と比較して高率であり、IBD は血栓症の独立した危険因子であると考えられている<sup>1)~3)</sup>。また、血栓症を合併した IBD 患者は死亡率が高いとされる<sup>4)</sup>。一方、本邦における IBD 患者の血栓症の合併頻度について Sonoda らが単施設の前向き研究を行っており、IBD 患者 (47 人) の 17% に静脈血栓症 (無症候性を含む) を認め、高齢、内視鏡的重症度、D ダイマーおよびトロロニン-アンチトロロニン III 複合体高値が危険因子であったと報告している<sup>5)</sup>。しかし、本邦の IBD 患者を対象とした大規模な多施設研究による血栓症の発症頻度およびその危険因子の解析は行われていない。

本研究の目的は、IBD 患者における血栓症の頻度と

その危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることである。昨年度に行った、当施設の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き試験の結果を参考にして、今年度は多施設前向き試験の研究計画を作成・実施することを目的とした。

B. 研究方法

1. 単施設後ろ向き研究の結果解析

2009 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科に入院した消化管疾患患者全 897 人 (炎症性腸疾患 196 人 (UC 53 人、CD 143 人)、消化管癌 273 人、その他の消化管疾患 430 人) (図 1) を対象として行った単施設後ろ向き研究の結果を解析する。

図 1

患者背景		
	潰瘍性大腸炎(UC) (n=53)	クローン病(CD) (n=143)
年齢	44 (17-75) 歳	35 (15-76) 歳
性別	男:女 32:20	男:女 102:41
BMI	20.8 (15.4-33.6)	19.1 (14.3-24.5)
罹病期間	4 (0-26)年	13.5 (0.5-30)年
病型	Proctitis: left: total 0: 4: 48	ileitis: ileo-colitis: colitis 58: 78: 8
活動性 (CAI/GDAI)	CAI 8.5 (1-16)	GDAI 152(83-317)
喫煙	7/53 (13.2%)	37/143 (25.9%)
血栓症の既往歴	0/53 (0%)	0/143 (0%)
中心静脈カテーテル	20/53 (37.7%)	42/143 (29.4%)
ステロイド使用	24/53 (45.3%)	6/143 (4.2%)
免疫調節剤使用	20/53 (37.7%)	31/143 (21.7%)
手術	3/53 (5.7%)	26/143 (18.2%)
糖尿病	1/53 (1.9%)	0/143 (0%)
脂質異常症	4/53 (7.5%)	2/143 (1.4%)
高血圧	4/53 (7.5%)	6/143 (4.2%)

2. 多施設前向き試験の研究計画の確定および実施  
 昨年度に行った単施設後ろ向き研究の解析結果をもとに、多施設前向き試験の研究計画を確定する。さらに、倫理委員会での承認を得た後、本研究計画を実行し、症例のエントリーを行っていく。

### C. 研究結果

#### 1. 単施設後ろ向き研究の結果解析

全炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症者は196人中15人(7.7%)であった。潰瘍性大腸炎患者では53人中10人(17.3%)、クローン病患者では143人中5人(3.4%)が発症した。他疾患の発症頻度と比較した結果、消化管癌では273人中8人(2.9%)、その他の消化管疾患では430人中5人(1.1%)であり、IBD患者において有意に頻度が高かった(図2)。発症部位はカテーテル関連と下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、門脈・下腸間膜静脈血栓症が多くを占めた(図3)。

図2

入院患者における静脈血栓症発症頻度の比較 -IBD vs 悪性腫瘍・他の消化管疾患入院患者-			
2009～2011年 旭川医科大学 第三内科 消化管疾患全入院患者 897人			
	入院患者数(人)	血栓症発症者数(人)	発症率
炎症性腸疾患	194	15	7.7%
潰瘍性大腸炎	53	10	17.3%
クローン病	141	5	3.4%
消化管癌	273	8	2.9%
他の消化管疾患	430	5	1.1%
合計	897	28	3.1%

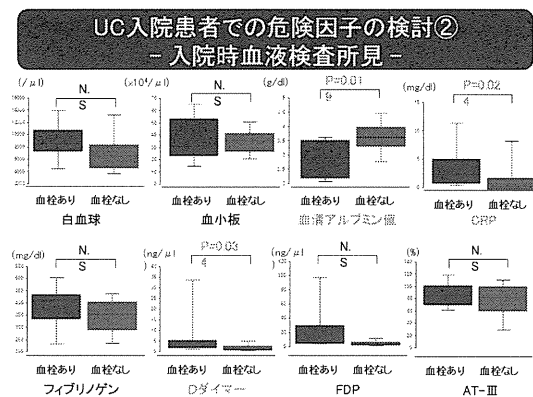
図3

静脈血栓症の発症頻度	
炎症性腸疾患での静脈血栓症	15/196人(7.7%)
潰瘍性大腸炎	10/53人(17.3%)
下肢深部静脈血栓症+肺血栓塞栓症	1人
脳静脈洞血栓症	2人
門脈・下腸間膜静脈血栓症	3人
カテーテル関連血栓症	4人
(全例中心静脈カテーテル、症候性2人/無症候性2人)	
クローン病	5人/143人(3.4%)
下肢深部静脈血栓症	1人
カテーテル関連血栓症	4人
(中心静脈カテーテル 2人/中心静脈リザーバー 2人)	
(症候性 2人/無症候性 2人)	

#### (2)潰瘍性大腸炎患者における静脈血栓症発症の危険因子

潰瘍性大腸炎患者において、静脈血栓を発症した10人と発症しなかった43人の患者背景、検査所見を比較した。その結果、患者背景については血栓発症群では、中心静脈カテーテル挿入例、大腸全摘後の症例が有意に多かった。血液検査については、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値の例が血栓発症群に多かった(図4)。

図4



#### 2. 多施設前向き試験の研究計画の確定および実施

単施設後ろ向き研究の結果から、血栓症検索のために必要な検査部位は体幹と下肢であることと考えられた。現在、信頼性の高い検査法としては、CT検査、超音波検査、MRI検査、下肢静脈造影検査があるが、簡便性を考慮して、本研究では腹部CT検査あるいは超音波検査のいずれか一方で評価することとした。再燃時および内科治療後における血栓症の頻度を明らかにする目的で、入院時および入院1-2週間後に検査を行うこととした。単施設研究における血栓症の頻度から、炎症性腸疾患患者の血栓症発症率を12%、その他の消化管疾患患者および他疾患患者の血栓症発症率を2%と仮定し、有意差水準を片側で5%、検出力を80%とすると、最低限必要な対象数は1群51例と算出した。これに脱落率を15%と仮定し、1群60症例、計180症例を最低のサンプルサイズとした。研究期間は登録2年としたが、目標症例数に到達次第、解析にうつることとした(図5)。本研究計画はすでに旭川医科大学の倫理委員会から承認を得た。さらに3施設(札幌東徳洲会病院、市立旭川病院、旭川赤十字病院)の本試験への参加が決定しており、患者のエントリーが始まっている。

多施設共同研究の提案

<目的> 本邦における炎症性腸疾患での血栓症発症の頻度および危険因子について明らかにする。  
(病勢の悪化および内科治療による影響を中心に)

<研究デザイン> 多施設前向き症例対照研究  
(非介入・非ランダム)

<対象>

- > 炎症性腸疾患群: 確定診断されたIBD入院患者
- > 他の消化器疾患群: 同時期に入院した他の消化器疾患患者
- > 消化器疾患以外群: 同時期に入院した消化器疾患以外の患者

<目標症例数> 210例(各群70例)  
<研究期間> 登録期間2年間

<評価項目>

- > 主評価項目 IBD患者の血栓症発症頻度
- > 副評価項目 ・他の消化器疾患に対する血栓症発症リスク  
・血栓形成の部位・治療法・転帰  
・IBD患者の血栓症発症における危険因子

<評価方法>

- > 入院時(24時間以内)に患者情報、各検査項目の測定を行う。
- > 血栓形成の評価は入院後48時間以内と入院1週間後から2週間以内までの2回行う。
- > 超音波検査・造影CT・静脈造影いずれかで評価する。
- > 血栓形成を疑う症状が出現した際には上記設定期間に関わらず、可及的速やかに上記検査を実施する。

(旭川医科大学倫理委員会承認済み)

D. 考察

昨年度行った単施設後ろ向き研究の結果から、IBD患者では静脈血栓症の発症頻度は、他の消化器疾患の患者や健常人よりも高いと考えられた。また、血栓の発生部位は主に体幹と下肢であり、危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、大腸全摘手術、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値であった。

以上の結果から、今年度は多施設前向き試験の研究計画を確定し、旭川医科大学倫理委員会の承認を得た。また、3施設の本試験への参加が決定し、症例のエントリーを開始した。今後は、さらに参加施設を増やし、早期に目標症例達成することで、本邦におけるIBD患者の血栓症発生頻度およびその危険因子を明らかにしていく。

E. 結論

本邦のIBD患者の血栓症発症頻度および危険因子に関する多施設前向き試験の研究計画を確定した。今後は、早期に目標症例数を達成し、本邦におけるIBD患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

引用文献

1. Miehsler W, *Gut* 2004

2. Grainge MJ, *Lancet* 2010  
3. Zitomersky NL, *IBD* 2011  
4. Jess T, *Am J Gastroenterol*, 2007  
5. Sonoda K, *J Gastroenterol* 2004

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito T, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y. Intraluminal duodenal diverticulum with refractory pancreatitis successfully treated by endoscopic diverticulectomy. *Digestive Endoscopy* (in press)

2) Fujiya M, Kohgo Y. Image-enhanced endoscopy for the diagnosis of colon neoplasms. *Gastrointest Endosc* 77(1):111-118, 2013

3) Ma Y, Semba S, Fujiya M, Kohgo Y, Taniguchi T. Focal Adhesion Kinase Regulates Intestinal Epithelial Barrier Function via Redistribution of Tight Junction Article Type. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* 1832(1):151-9, 2013.

4) Shindo M, Ikuta K, Addo L, Ito S, Fujiya M, Torimoto Y, Kohgo Y. Successful control of disseminated intravascular coagulation by recombinant thrombomodulin during arsenic trioxide treatment in relapsed patient with acute promyelocytic leukemia. 2012:908196

5) Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Watari J, Nomura Y, Nata T, Ueno N, Maeda S, Kashima S, Itabashi K, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Mizukami Y, Saitoh Y, Kohgo Y. Back-to-Back Comparison of Auto-Fluorescence Imaging (AFI) versus High Resolution White Light Colonoscopy for Adenoma Detection. *BMC Gastroenterology* 12(1):75, 2012.

6) Tanabe H, Fujiya M, Kohgo Y. Trypsin acts as an activating enzyme in gut innate immunity, *Trypsin: Structure, Biosynthesis and Functions*,

edited by Kirk Weaver and Clayton Kelly. Hauppauge (NY): Nova Science Publishers Inc., 2012, 133-139. (ISBN 978-1-61942-319-0)

- 7) Muto M, Sato R, Fujiya M, Tanaka K, Serikawa S, Hayashi A, Konno Y, Sakamoto J, Nishikawa T, Oikawa K, Ueno N, Ikuta K, Mizukami Y, Tanno S, Watari J, Kohgo Y. Pseudo-diverticular formation due to a cytomegalovirus infection in the colorectum. *Digestive Endoscopy* 24(3):193, 2012.
- 8) Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Mizukami Y, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. Autofluorescence imaging and the quantitative intensity of fluorescence for evaluating the dysplastic grade of colonic neoplasms. *Int J Colorectal Diseases* 27 (3): 325-330, 2012.

## 2. 学会発表

- 1) Fujiya M, Segawa S, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Kohgo Y. Polyphosphate derived from Lactobacillus contributes to the maintenance of intestinal homeostasis and the improvement of intestinal injury in experimental colitis. 10th Asian IBD Symposium, Seoul, 2012.11.03.
- 2) Fujiya M, Konishi H, Sasaki K, Kohgo Y. microRNA-18a inhibits the progression of colon cancer cells through the direct binding and down-regulation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (hnRNP A1). 10th Annual Discovery on Target, Boston, 2012.10.02.
- 3) Fujiya M, Ueno N, Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, Nomura Y, Kashima S, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kikuchi Y, Okamoto K, Tanabe H, Segawa S, Kobayashi N, Shigyo T, Kohgo Y. Polyphosphate is a novel active molecule derived from Lactobacillus brevis that contributes to the maintenance of intestinal homeostasis and the improvement of intestinal injury in acute and chronic experimental

colitis. DDW 2012 (AGA), DDW 2012 (AGA), 2012.05.20.

- 4) 藤谷幹浩、高後 裕. 消化器専門医の立場から～新ガイドラインの特徴と今後の課題～. 抗血栓療法を考える会、旭川、2012.11.18.
- 5) 安藤勝祥、稲場勇平、伊藤貴博、坂谷 慧、堂腰達矢、田中一之、野村好紀、上野伸展、嘉島 伸、富永素矢、盛一健太郎、岡本耕太郎、藤谷幹浩、高後 裕. 炎症性腸疾患の静脈血栓症発症頻度とその危険因子に関する検討. 第54回日本消化器病学会大会、神戸、2012.10.11.
- 6) 田中一之、安藤勝祥、嘉島 伸、富永素矢、稲場勇平、伊藤貴博、岡本耕太郎、田邊裕貴、藤谷幹浩、高後 裕. ダブルバルーン内視鏡にて治療し得た小腸憩室出血の一例. 第264回日本内科学会北海道支部例会、札幌、2012.09.08.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



炎症性腸疾患における生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する研究  
- 多施設共同研究プロトコールの提案 -

研究分担者 高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

研究要旨：近年、活動期の CD や重症の UC に対し抗生物学的製剤である抗 TNF  $\alpha$  抗体 (Infliximab や Adalimumab) が用いられるようになり、患者 QOL の改善に寄与している。一方、これらの生物学的製剤は高価であり、かつ本邦では生物学的製剤の使用率が 30 % と他国に比べて高いため医療費の高騰が問題となっている。しかし、現在まで炎症性腸疾患 (IBD) 治療における生物学的製剤の費用対効果についての研究は少なく、自国の QOL を独自に調査して費用対効果を算出した研究は国内外を問わず行われていない。本研究は、本邦における IBD 患者の QOL を調査し、infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにすることを目的とした。Preliminary な検討として、まず当科の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き研究を行った。その結果、infliximab の手術回避に対する増分費用対効果は 685 万円/手術 1 件回避/年、1QALY あたりの増分費用対効果は 750 万円/QALY/年であった。この検討結果を参考に多施設前向き試験の研究計画を立案した。今後、本研究を遂行することにより、本邦の IBD 治療における infliximab の増分費用対効果を明らかにしていく。

共同研究者

藤谷幹浩<sup>1</sup>、堂腰達矢<sup>1</sup>、伊藤貴博<sup>1</sup>、稲場勇平<sup>1</sup>、上野伸展<sup>1</sup>、盛一健太郎<sup>1</sup>、田邊裕貴<sup>1</sup>、前本篤男<sup>2、3</sup>、蘆田知史<sup>2、3</sup>、田倉智之<sup>4</sup>、高後 裕<sup>1</sup> (旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>1</sup>、旭川医科大学消化管再生修復医学講座<sup>2</sup>、札幌東徳州会病院 IBD センター<sup>3</sup>、大阪大学大学院医学系研究科 医療経済産業政策学<sup>4</sup>)

剤は非常に高価であり、本邦ではこれらの薬剤の使用率がおよそ 30% と他国に比べて高くなっているため、生物学的製剤の導入以来医療費の高騰が問題となっている。

しかし、現在まで炎症性腸疾患治療における生物学的製剤の費用対効果についての報告は非常に少ない

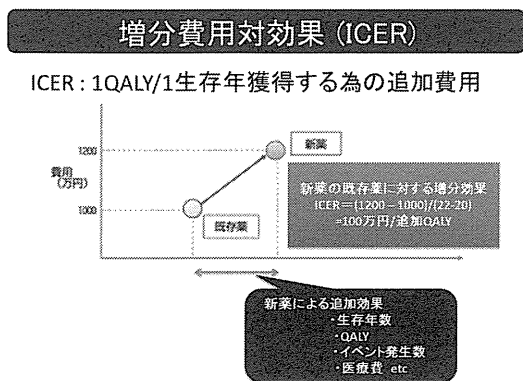
(Bodger K, Aliment Pharmacol Ther, 2009) (Lindsay J, Aliment Pharmacol Ther, 2008)。これらの研究では、他国の QOL データを疾患構造モデル (マルコフモデル) を用いてシミュレーションしたものであり、自国の QOL に関する独自の調査にもとづいた費用対効果の研究は国内外を問わず行われていない。本邦においても炎症性腸疾患に対する生物学的製剤治療による QOL の調査研究は行われておらず、生物学的製剤治療の費用対効果は明らかにされていない。そこで本研究では、当科における IBD 患者を対象に手術回避および QOL 向上における生物学的製剤の増分費用対効果 (ICER) (図 1) を後ろ向きに調査し、その成果をもとに本邦の IBD 患者における生物学的製剤の増分費用対効果に関する多施設前向き研究を立案する。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患は未だに原因不明であり根治治療はなく、長期間にわたる対症療法や寛解維持療法が必要となる。また、腸管病変の再燃のみならず、多様な腸管外合併症をきたす事もあり、社会生活を損なわれることが少なくない。そのため、IBD 患者の QOL をいかに保つかが治療上重要となっている。

近年、活動期の CD や重症の UC に対し生物学的製剤である抗 TNF  $\alpha$  抗体 (Infliximab や Adalimumab) が保険適応となり、QOL の改善に役立っている (Brian G, Am J Gastroenterol, 2003)。一方、これらの生物学的製

図1



B. 研究方法

1. 単施設後ろ向き調査研究

2012年に当科で治療を行ったクローン病(CD)患者143名(抗TNF $\alpha$ 抗体投与87例)のうち手術施行例84症例を対象とした。IFX投与群と非投与群における初回手術から2回目までの期間を算出し、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の手術回避に対する増分費用対効果を算出する。また、他国のQOLデータ(Lindsay, Aliment Pharmacol Ther, 2008)を用いて、1QALYあたりの増分費用対効果も算出する。

2. 多施設前向き試験の研究計画の立案

単施設後ろ向き研究の解析結果をもとに、多施設前向き試験の研究計画を立案する。

C. 研究結果

1. 単施設後ろ向き調査研究

infliximabの手術回避に対する増分費用対効果は685万円/手術1件回避/年であった。(図2)。また、1QALYあたりの増分費用対効果は750万円/QALY/年であった(図3)。

図2 手術回避に対する増分費用対効果

	抗TNF $\alpha$ 抗体 非投与群	抗TNF $\alpha$ 抗体 投与群
一年以内の手術例	15 (25.8%)	1 (3.8%)
総手術症例数	58	26

抗TNF $\alpha$ 抗体治療費 : 1508,085yen/year  
(50kg, 5mg/kg/8w投与時)

手術回避に対する増分費用対効果  
= 1508085 / (0.258 - 0.038)  
= 685万円/手術1件回避/年

図3 1QALYあたりの増分費用対効果

	平均医療費 (万円)	増分費用	平均 QALYs	増分効果	増分費用対 効果 (ICER) (万円)
Infliximab	182	139	2.145	0.186	750
Standard care	43		1.959		

\* 平均QALYsは他の報告の数値を代用した。(Lindsay, Aliment Pharmacol Ther, 2008)

\* 医療費は下記の計算式を用いた。  
IFX投与群: 5-ASA製剤(4g/day) + IFX(5mg/kg/8w) + 平均手術費用 × 手術率(4%)  
Standard care: 5-ASA製剤(4g/day) + 平均手術費用 × 手術率(25.8%)

2. 多施設前向き試験の研究計画の立案

単施設後ろ向き研究の結果から、本邦における生物学的製剤の増分費用対効果は750万円程度であると推測された。本邦のQOLデータを収集し、この計算方法を用いることで増分費用対効果は算出できる。QOLの調査票はQALYの評価に頻用されているEQ-5DあるいはSF36を用いる。他のコホート研究を参考に目標症例数はクローン病250例(infliximab投与群100例、adalimumab投与群100例、standard care群50例)、潰瘍性大腸炎150例(infliximab投与群100例、standard care群50例)と設定した。研究期間は登録2年としたが、目標症例数に到達次第、解析に移ることとした。本研究計画は今年度中に旭川医科大学の倫理委員会に提出する予定である(図4)。

図4

**多施設共同研究の提案**

研究デザイン	多施設前向き症例対照試験(非介入)
対象	クローン病患者
方法	EQ-5D, SF36, IBDQによるアンケートを2ヶ月ごとに行う。
期間	2年間(登録1年、データ集積1年)
エンドポイント	抗TNF $\alpha$ 抗体の増分費用対効果を算出 費用対効果からみた抗TNF $\alpha$ 抗体投与症例の検討

- 本試験の解析結果をもとに本邦における抗TNF $\alpha$ 抗体のICERを算出する。
- 本邦におけるCDの自然史をシミュレーションできるマルコフモデル作成の足がかりとする。

D. 考察

単施設後ろ向き研究の結果から、クローン病患者におけるinfliximabの手術回避に対する増分費用対効果は685万円/手術1件回避/年であった。すなわち、1年間に1件の手術を回避するのに685万円の費用がかかるものと推測される。また、1QALYあたりの増分費用対効果は750万円/QALY/年であった。増分費用対効果の適正值について、本邦では一定の見解が得られていないため、今回算出したinfliximab治療による増分費用対効果の妥当性については明言できないが、英国では20,000か

ら30,000ポンド、米国では50,000から100,000ドルとされており、この基準を当てはめると、今回算出したinfliximab治療による増分費用対効果は概ね妥当であると考えられる。

上述した単施設後ろ向き研究の結果を参考として、多施設前向き試験の研究計画を立案した。本研究により本邦のIBD治療におけるinfliximabの増分費用対効果が明らかになるとともに、活動期クローン病の自然史を反映するマルコフモデルの作成にも寄与するものと考えられる。

#### E. 結論

当科のIBD患者を対象としてinfliximab治療の増分費用対効果を算出した。本邦では増分費用対効果の適正基準がないため、欧米の基準を用いた場合、今回算出したinfliximabの増分費用対効果は概ね妥当であると考えられた。この検討結果を参考に、多施設前向き試験の研究計画を立案した。本研究により本邦のIBD治療におけるinfliximabの増分費用対効果が明らかになると考えられた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ito T, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y. Intraluminal duodenal diverticulum with refractory pancreatitis successfully treated by endoscopic diverticulectomy. Digestive Endoscopy (in press)
- 2) Fujiya M, Kohgo Y. Image-enhanced endoscopy for the diagnosis of colon neoplasms. Gastrointest Endosc 77(1):111-118, 2013
- 3) Okamoto K, Fujiya M, Nata T, Ueno N, Inaba Y, Ishikawa C, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. Competence and sporulation factor derived from Bacillus subtilis improves epithelial cell injury in intestinal inflammation via immunomodulation and cytoprotection. Int J Colorectal Diseases

27(8):1039-46, 2012.

- 4) Wakita Y, Shimizu C, Nakakita Y, Kaneda H, Kanda H, Segawa S, Shigyou T, Ohtake T, Fujiya M, Kohgo Y. Effect of Lactobacillus brevis SBC8803 on Gamma-Glutamyl Transferase in Japanese Habitual Drinkers: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Food and Nutrition Sciences 3(5):678-684, 2012.
  - 5) Konno Y, Ashida T, Inaba Y, Ito T, Tanabe H, Maemoto A, Ayabe T, Mizukami Y, Fujiya M, Kohgo Y. Isoleucine, an essential amino acid, induces the expression of human b defensin 2 through the activation of the G-protein coupled receptor-ERK pathway in the intestinal epithelia. Food and Nutrition Sciences 3(4):548-555, 2012.
  - 6) Ito T, Ayabe T, Ishikawa C, Inaba Y, Tanabe H, Maemoto A, Kono T, Ashida T, Fujiya M, Kohgo Y. Paneth cell regulate gut inflammation, thereby inducing chemotaxis of dendritic cells and cytokine production from epithelial cells. Tohoku Journal of Experimental Medicine 227(1):39-48, 2012.
  - 7) Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Mizukami Y, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. Autofluorescence imaging and the quantitative intensity of fluorescence for evaluating the dysplastic grade of colonic neoplasms. Int J Colorectal Diseases 27 (3): 325-330, 2012.
- ##### 2. 学会発表
- 1) Fujiya M, Segawa S, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Kohgo Y. Polyphosphate derived from Lactobacillus contributes to the maintenance of intestinal homeostasis and the improvement of intestinal injury in experimental colitis. 10th Asian IBD Symposium, Seoul, 2012. 11. 03.
  - 2) Fujiya M, Konishi H, Sasaki K, Kohgo Y. microRNA-18a inhibits the progression of colon

cancer cells through the direct binding and down-regulation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 (hnRNP1). 10th Annual Discovery on Target, Boston, 2012. 10. 02.

- 3) Fujiya M, Ueno N, Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, Nomura Y, Kashima S, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kikuchi Y, Okamoto K, Tanabe H, Segawa S, Kobayashi N, Shigyo T, Kohgo Y. Polyphosphate is a novel active molecule derived from Lactobacillus brevis that contributes to the maintenance of intestinal homeostasis and the improvement of intestinal injury in acute and chronic experimental colitis. DDW 2012 (AGA), DDW 2012 (AGA), 2012. 05. 20.
- 4) 坂谷 慧, 藤谷幹浩, 田中一之, 堂腰達矢, 安藤勝祥, 嘉島 伸, 富永素矢, 稲場勇平, 伊藤貴博, 岡本耕太郎, 田邊裕貴, 河野 透, 古川博之, 高後 裕. クロウン病患者の手術頻度および腸管短縮に対する免疫調節薬の効果の検討. 第54回日本消化器病学会大会、神戸、2012. 10. 11.
- 5) 伊藤貴博, 安藤勝祥, 野村好紀, 嘉島 伸、富永素矢, 稲場勇平, 岡本耕太郎, 田邊裕貴, 藤谷幹浩, 高後 裕. バルーン内視鏡およびカプセル内視鏡を施行した OGIB 症例の検討. 第54回日本消化器病学会大会、神戸、2012. 10. 11.
- 6) 嘉島 伸, 井尻学見, 坂谷 慧, 田中一之, 堂腰達矢, 安藤勝祥, 野村好紀, 富永素矢, 稲場勇平, 伊藤貴博, 岡本耕太郎, 田邊裕貴, 藤谷幹浩, 高後 裕. 小腸悪性リンパ腫診断におけるカプセル内視鏡の有用性. 第105回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会、札幌、2012. 09. 09.
- 7) 坂谷 慧, 藤谷幹浩, 堂腰達矢, 稲場勇平、伊藤貴博、岡本耕太郎、前本篤男、蘆田知史, 高後 裕. クロウン病患者における手術頻度および腸管短縮に影響する臨床的因子の解析. 第109回日本内科学会北海道地方会、京都、2012. 04. 14.

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の他施設共同前向き実態調査（特に感染症との関連）第3報

研究分担者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨：炎症性腸疾患における再燃・増悪因子は不明であるが、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、その詳細については不明である。本研究では、発生頻度、関与する病原体、疾患活動性への影響について、多施設で前向きに調査を行うことを目的とする。本研究ではUMIN登録後、順次参加協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て登録開始している。

共同研究者

大宮美香<sup>1</sup>、藤山佳秀<sup>2</sup>、千葉 勉<sup>3</sup>、高後 裕<sup>4</sup>、松井敏幸<sup>5</sup>、松本譽之<sup>6</sup>、平田一郎<sup>7</sup>、鈴木康夫<sup>8</sup>、花井洋行<sup>9</sup>、清水誠治<sup>10</sup>、渡辺憲治<sup>11</sup>、藤井久男<sup>12</sup>、坪内博仁<sup>13</sup>、日比紀文<sup>14</sup>、渡辺 守<sup>15</sup>（関西医科大学消化器・肝臓内科<sup>1</sup>、滋賀医科大学内科学講座消化器内科<sup>2</sup>、京都大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>3</sup>、旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>4</sup>、福岡大学筑紫病院消化器科<sup>5</sup>、兵庫医科大学内科学下部消化管科<sup>6</sup>、藤田保健衛生大学消化管内科<sup>7</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院内科<sup>8</sup>、浜松南病院消化器病・IBDセンター<sup>9</sup>、JR大阪鉄道病院消化器内科<sup>10</sup>、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>11</sup>、奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部<sup>12</sup>、鹿児島大学大学院歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学分野<sup>13</sup>、慶應義塾大学医学部内科学<sup>14</sup>、東京医科歯科大学消化器病態学<sup>15</sup>）

表1. 多施設共同前向き研究における検討項目

方法

	再燃前	再燃時	2週後	4週後	8週後
培養検査		●	●		
Activity Index	●	●	●	●	●
内視鏡検査	○	○			○

Activity Index

UC : Mayo sore , Rachmilewitz index  
Crohn : CDAI

（倫理面への配慮）

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、関西医科大学附属枚方病院院内臨床研究審査委員会 第H100926号承認のもと、個人情報保護法に基づき症例を匿名化した。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与について、多施設で前向きに調査する。

B. 研究方法

研究協力施設において、調査期間中に再燃・増悪を認めた炎症性腸疾患症例のうち、便または組織培養検査で腸管感染症合併のあった症例を登録し、発生頻度、原因となった病原体、感染前後の疾患活動性の変化を検討する（表1.）。

C. 研究結果

平成24年1月から12月までの登録症例は計32例であった。男女比は1：1で、病型は全結腸型20例、左側型8例、直腸型2例であった。検出された病原体の内訳は、cytomegalovirus 11例、Clostridium difficile 12例、Campylobacter jejuni 1例、病原性大腸菌 9例（0-1, 0-8, 0-18, 0-74, 0-86, 0-159）であった。

D. 考察

炎症性腸疾患における再燃・増悪因子は不明であるが、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられ

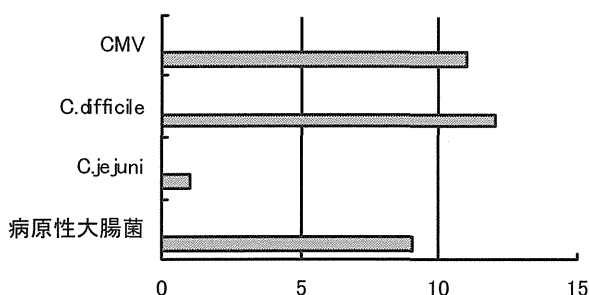
ているが、その詳細については不明である。本研究では、発生頻度、関与する病原体、疾患活動性への影響について前向きに調査を行うことを目的とした。分担研究者施設における予備調査結果では122例中、再燃症例は69例（56.6%）、延べ再燃回数は117回であった。そのうち、感染合併症例数は38/69例（55.1%）、感染合併回数は53/117回（45.3%）であった。これらの傾向は過去の本邦における傾向と類似したものと考えられる。

平成24年1月から12月までの登録症例は計32例で、男女比は1：1、病型は全結腸型：左側型：直腸型は10：4：1であった。検出された病原体の内訳は、cytomegalovirus 11例、Clostridium difficile 12例、Campylobacter jejuni 1例、病原性大腸菌 9例であった（表2）。

感染合併後に疾患活動性が悪化した症例は、32例中4例であった。このうち手術を要した3例は、cytomegalovirus または Clostridium difficile の単独感染か重複感染であった。

Clostridium difficile 感染合併を認めた12例中5例について NAP-1 変異の有無について調査したが、NAP-1 変異は見られなかった。現在さらに参加協力施設からの症例登録進行中である。

表2. 再燃時感染合併症例の病原体(2012/1~12)



## E. 結論

炎症性腸疾患における再燃・増悪因子は不明であるが、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられており、本研究では、発生頻度、関与する病原体、疾患活動性への影響について前向きに調査を行った。今回の調査研究で発生頻度についての検討は困難であっ

た。関与した病原体はこれまでも言及されていた様に cytomegalovirus や Clostridium difficile が多く見られ、これらを感染合併した症例で、その後手術を要した症例が見られた。Clostridium difficile 感染合併を認めた症例で NAP-1 変異の有無について調査したが、NAP-1 変異は見られなかった。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

- 論文発表
  - Matsushita M, Fukata N, Omiya M, Okazaki K. Absence of Large Ulcers Indicate That Viral Therapy is Not Necessary in Cytomegalovirus Infection in Ulcerative Colitis. J Clin Gastroenterol. 2013 Jan;47(1):90-1.
  - Ando Y, Yang GX, Tsuda M, Kawata K, Zhang W, Nakajima T, Tsuneyama K, Leung P, Lian ZX, Okazaki K, Ridgway WM, Norman GL, Ansari AA, He XS, Coppel RL, Gershwin ME. The immunobiology of colitis and cholangitis in interleukin-23p19 and interleukin-17A deleted dominant negative form of transforming growth factor beta receptor type II mice. Hepatology. 2012 ;56(4):1418-26.
  - Nakajima A, Fukui T, Takahashi Y, Kishimoto M, Yamashina M, Nakayama S, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Yodoi J, Okazaki K. Attenuation of indomethacin-induced gastric mucosal injury by prophylactic administration of sake yeast-derived thioredoxin. J Gastroenterol. 2012 ;47(9):978-87
  - 岡崎和一、深田憲将、大宮美香、岡崎 敬、栗島亜希子、松下光伸 IBDとリンパ増殖性疾患 IBD Research 2012:6212-219
  - Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental

Autoimmune Pancreatitis and Its  
Extrapancreatic Involvement in Mice.  
Pancreas. 2012;41:1255-62.

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性・有効性に関する研究  
～「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究：廣田班」との共同研究～

研究協力者 渡辺 憲治 大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

研究要旨：成人炎症性腸疾患患者に対する3価インフルエンザワクチン接種に関する免疫応答を前向きコホート研究にて、ワクチン株別に患者背景や治療内容を踏まえて検討した。高齢患者や抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤投与例においては、不十分な抗体応答により、発症予防効果が不十分となる可能性が示唆された。

共同研究者

山上博一<sup>1</sup>、大藤さとこ<sup>2</sup>、萩原良恵<sup>1</sup>、鎌田紀子<sup>1</sup>、  
十河光栄<sup>1</sup>、荒川哲男<sup>1</sup>、廣田良夫<sup>2</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>1</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学<sup>2</sup>

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎およびクローン病等のIBDは厚生労働省の特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、これらを基礎疾患に有する者は、インフルエンザに感染すると重症化する危険性が高いグループに分類されている。また、IBD患者は免疫抑制剤治療を受けていることが多く感染に対してもハイリスクグループと考えられる。

平成21年（2009年）に新型インフルエンザが世界的に大流行したこともあり、IBD患者に対するインフルエンザ対策が課題となってきた。

当院消化器内科に通院しているIBD患者を対象にインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性を検討した。

B. 研究方法

- ・研究デザイン：前向きコホート
- ・対象：IBD患者 91人（男性53人、女性38人）
- ・使用ワクチン：インフルエンザHAワクチン

（3価ワクチン：H1N1, H3N2, B）

（倫理面への配慮）

本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得て、施行した。

C. 研究結果

対象患者の背景を表1に示す。抗体陽転率（表2）より今回の検討に用いたインフルエンザワクチンは有効なものだったことが証明された。

インフルエンザ3価ワクチンの各株別の検討では、高齢者や抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤の投与が、インフルエンザワクチン接種に対するIBD患者の抗体応答低下に関する因子として抽出された（表3）。

ワクチン接種による重篤な副反応はなく、免疫抑制的治療を受けているIBD患者も、それ以外のIBD患者も副反応で有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の研究は、成人IBD患者に対する3価インフルエンザワクチンの免疫応答に関する初めての検討となった。

本邦でも患者数の増加に伴い、患者の高齢化が進んでいる。また抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤をはじめとする免疫抑制的治療は、IBD治療の大きな柱となってきている。今回の検討により、こうした対象症例に対するインフルエンザワクチン接種の効果が不十分となる可能性が示された。今後は成人IBD患者に対する至適インフルエンザワクチン接種を検討する必要性が生じると思われた。

E. 結論

IBD患者に対する3価インフルエンザワクチン接種は、高齢患者や抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤投与例においては、不十分な抗体応答により、発症予防効果が不十分となる可能性が示唆された。



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

萩原良恵、他・炎症性腸疾患患者に対するインフルエンザワクチン（3価ワクチン）の免疫原性と安全性に関する検討・第49回日本消化器免疫学会総会・城山観光ホテル・2012年7月6日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 表1: 対象者の特性と臨床的背景

全対象者		88人	治療内容		
性別	男性	53人	免疫抑制剤なし		30人(34%)
	女性	35人	免疫抑制剤あり		58人(66%)
年齢	44.4±14.4 歳		AZA/6-MP		31人(35%)
罹患年	11.9± 8.4 年		副腎皮質ステロイド		6人(6.8%)
疾患	潰瘍性大腸炎(UC)	45人(51%)	タクロリムス		1人(1.1%)
	クローン病(CD)	43人(49%)	抗TNFα 療法		33人(38%)
活動性 ※	寛解期	74人(84%)		抗TNFα 単独	23人
	活動期	14人(16%)		抗TNFα +AZA併用	10人

## 表2: 抗体陽転率(FOLD RISE ≥ 4)

ワクチン	接種後	
	n/N	%(95% CI)
H1N1	64/88	73%(64-82)
H3N2	59/88	67%(57-77)
B	47/88	53%(43-63)

抗体陽転の定義: 「抗体価が接種前に1:10未満かつ接種後に1:40以上」  
または「抗体価の上昇倍数が4以上」

EMAの評価基準: > 40%

FDAの評価基準: 95%信頼区間の下限値 > 40%

表3: ワクチン接種後の抗体応答に関連する因子  
 (結果指標: H1N1, H3N2, B ワクチン株に対して抗体価 $\geq$ 1:40)

対象		Multivariate model								
		H1N1			H3N2			B		
		OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
性別	男	1.00			1.00			1.00		
	女	1.32	(.35-5.09)	0.68	1.16	(.41-3.27)	0.78	2.07	(.37-11.7)	0.41
年齢(歳)	<38	1.00			1.00			1.00		
	38~48	2.78	(.41-18.7)	0.29	0.27	(.07-1.05)	0.06	0.2	(.02-2.86)	0.24
	$\geq$ 49	0.39	(.07-2.17)	0.28	0.45	(.11-1.87)	0.27	0.03	(.002-.54)	0.02
		(Trend P=.14)			(Trend P=.29)			(Trend P=.01)		
病態	寛解期	1.00			1.00			1.00		
	活動期	4.44	(.37-53.1)	0.24	3.56	(.72-17.6)	0.12	4.6	(.17-125)	0.36
抗TNF $\alpha$	なし	1.00			1.00			1.00		
	単独	2.26	(.37-53.1)	0.38	0.17	(.04-.64)	0.009	0.29	(.04-2.20)	0.23
	併用	0.15	(.02-1.15)	0.068	0.46	(.09-2.40)	0.35	0.05	(.02-.85)	0.04
		(Trend P=.20)			(Trend P=.55)			(Trend P=.03)		

\* モデルに含めた変数: 性別、年齢、抗TNF $\alpha$

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

炎症性腸疾患における免疫抑制療法中の B 型肝炎再活性化に関する調査研究

研究分担者 坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：近年，HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性のいわゆる B 型肝炎ウイルス（HBV）既往感染者に発症する de novo B 型肝炎が増加している．免疫調節薬または抗 TNF  $\alpha$  抗体が投与された関節リウマチにおいても de novo B 型肝炎が発症することから，炎症性腸疾患患者において血清 HBV マーカーを測定し，HBV 再活性化の実態を解明することを目的にその調査研究を開始した．潰瘍性大腸炎 33 例，クローン病 41 例において HBV 既往感染は潰瘍性大腸炎 6 例（18.2%），クローン病 3 例（7.3%）の計 9 例（12.2%）にみられた．これら 9 例中 8 例が 50 歳超で，9 例中 5 例で免疫調節薬あるいは生物学的製剤が投与されていたが，HBV-DNA は全例で検出感度未満であった．一方，調査研究「消化器疾患に対する免疫抑制療法による B 型肝炎ウイルス再活性化の検討」について，「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の研究分担者および研究協力者の施設に研究協力を依頼し，34 施設から本調査研究への参加が得られた．2012 年 12 月時点でうち 7 施設で倫理委員会の承認が得られた．炎症性腸疾患患者における HBc 抗体陽性率（HBV キャリア+HBV 既往感染）は 15%であり，免疫抑制療法中の B 型肝炎再活性化に関する調査研究を通して HBV 再活性化の現状を明らかにして，その対策を確立する必要があると考えられた．

共同研究者

井戸章雄 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 准教授  
沼田政嗣 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院  
光学医療診療部 講師  
森内昭博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 助教  
上村修司 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 特任助教  
玉井 努 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 特任助教  
船川慶太 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 助教  
藤田 浩 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
消化器疾患・生活習慣病学 助教  
児玉眞由美 宮崎医療センター病院

外の免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化の前向きコホート研究では約 5~6%に HBV 再活性化が認められており，血液悪性腫瘍や固形腫瘍に対する化学療法のみならず，関節リウマチにおけるステロイドや免疫調節薬，また抗 TNF  $\alpha$  抗体によっても HBV が再活性化する．そこで，関節リウマチ同様に免疫抑制療法および抗 TNF  $\alpha$  抗体が投与される炎症性腸疾患患者における HBV 既往感染者および HBV 再活性化の実態を明らかにするために，炎症性腸疾患患者における血清 HBV マーカーおよび HBV-DNA 量を測定し，免疫抑制療法または抗 TNF  $\alpha$  抗体が投与された患者における HBV 再活性化の実態を解明することを目的にその調査研究を開始した．

B. 研究方法

1. 炎症性腸疾患患者における HBV 持続感染および HBV 既往感染の実態

鹿児島大学病院消化器内科，宮崎医療センター病院に通院している炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎，クローン病）患者 155 例のうち，HBs 抗原，HBs 抗体，HBc 抗体が測定された 74 例を対象とし，患者背景および血中 HBV-DNA 量（real-time PCR）について検討した．

2. 炎症性腸疾患患者における免疫抑制療法中の B 型

A. 研究目的

近年，HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性のいわゆる B 型肝炎ウイルス（HBV）既往感染者に発症する de novo B 型肝炎が増加している．特に抗 CD20 抗体（リツキシマブ）が投与された悪性リンパ腫患者に発症した de novo B 型肝炎は高率に劇症化し，劇症化例の予後は極めて不良である．一方，抗 CD20 抗体以