

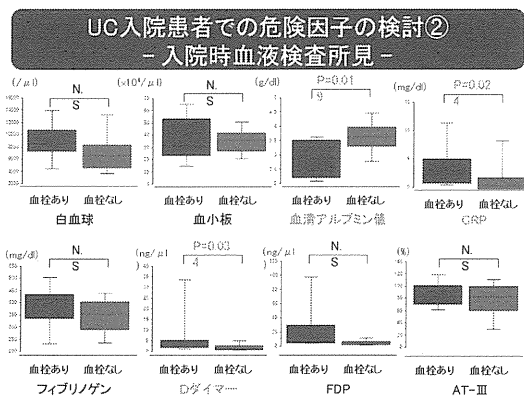
入院患者における静脈血栓症発症頻度の比較  
-IBD vs 悪性腫瘍・他の消化管疾患入院患者-

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%

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結果、患者背景については血栓症群では、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症発症群に多かった(図2)。

図2



この結果をもとに、多施設前向き試験の研究計画を確定し実施を目指した。

[対象]

- 1) 炎症性腸疾患群：当院および研究協力機関において確定診断された炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の入院患者
- 2) 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
- 3) 消化器疾患以外群：同時期に入院した消化器疾患以外の入院患者

[評価項目]

1) 主要評価項目

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）

での静脈血栓塞栓症発症頻度

2) 副次評価項目

①他の消化器疾患および消化器以外の疾患に対する静脈血栓塞栓症発症リスク

②血栓形成の部位・治療法・転帰（血栓消失の有無・治療に関連した合併症）

[評価方法]

入院時（24時間以内）に採血し、各検査項目の測定を行う。背景因子に関する

患者情報を聴取する。

血栓形成の評価は①入院後48時間以内と②入院1週間後から2週間以内までの2回とする。

下肢CTもしくは下肢超音波検査にて血栓形成の評価を行う。（下肢深部静脈血栓症を認めた際は胸部造影CTにて肺血栓塞栓症の有無を確認する。）

以上について当院での倫理委員会の承認は得ており、現在症例のエントリーを行っている。

C. 研究結果

単施設後ろ向き研究の結果から、血栓症検出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4施設(札幌東徳洲会病院、市立旭川病院、旭川赤十字病院、旭川厚生病院)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。また班会議を通じて3大学(東京医科歯科大学、滋賀医科大学、弘前大学)での倫理委員会申請が開始されており、順次承認を得たのちに症例のエントリーを開始していく。

図5

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、関連施設4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。また他大学にて3大学の倫理委員会申請が

行われておりさらなる症例の集積が期待される。今後は、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他施設での研究が開始している。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する。成果について論文化を行い、世界に発信する予定である。

## 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. Fujiya M, Konishi H, Kamel M. K. M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. microRNA-18a induces apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Oncogene* (in press).
  2. Konno Y, Fujiya M, Tanaka K, Sakatani A, Simoda M, Hayashi A, Muto M, Inoue M, Sakamoto J, Oikawa K, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Kohgo Y. A therapeutic barium enema is a practical option to control bleeding from the appendix. *BMC*

- Gastroenterology, 13(1):152, 2013.
3. Sakatani A, Fujiya M, Ito T, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Tominaga M, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kono T, Furukawa H, Ashida T, Kohgo Y. Infliximab extends the duration until the first surgery in patients with Crohn's disease. Biomed Research International (in press)
  4. Kawamoto T, Sasajima J, Sugiyama Y, Nakamura K, Tanabe H, Fujiya M, Nata T, Iuchi Y, Ashida T, Torimoto Y, Mizukami Y, Kohgo Y. Int J Hematol, 98(4):417-29, 2013.
  5. Muto M, Fujiya M, Okada T, Inoue M, Yabuki H, Kohgo Y. An invasive extragastrintestinal stromal tumor curably resected following imatinib treatment. J Gastrointestin Liver Dis, 22(3):329-32, 2013.
  6. Nata T, Fujiya M, Ueno N, Moriichi K, Konishi H, Tanabe H, Ohtake T, Ikuta K, Kohgo Y. microRNA-146b improves intestinal injury in mouse colitis by activating NF-kB and improving epithelial barrier function. Journal of Gene Medicine, 15(6-7):249-60, 2013
  7. 藤谷幹浩、高後 裕. 潰瘍性大腸炎と粘膜治癒. 日本消化器病学会雑誌, 110(11):1900-8, 2013.
  8. 藤谷幹浩、上野伸展、盛一健太郎、高後 裕. 下部消化管内視鏡における AFI 観察. Gastroenterological Endoscopy, 55(1):58-67, 2013.
  2. 学会発表
  1. Fujiya M, Tominaga M, Moriichi K, Tanaka K, Dokoshi T, Sakatani A, Ando K, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Ito T, Tanabe H, Ikuta K, Kohgo Y. The operative time for endoscopic submucosal dissection can be estimated based on the size and endoscopically described area of the lesion. 1st International Conference of Federation of Asian Clinical Oncology (FACO), Xiamen, 2013.09.26
  2. Fujiya M, Segawa S, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Kohgo Y. A probiotic-derived polyphosphate improves chronic inflammation and fibrosis via caveolin-dependent endocytosis. GI Research Academy 2013, Kyoto, 2013.06.28.
  3. Sakatani A, Fujiya M, Konishi H, Segawa S, Kashima S, Ueno N, Tanaka K, Dokoshi T, Ando K, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Tanabe H, Moriichi K, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate inhibits colon cancer progression through the inactivation of the ERK pathway and the induction of cancer cell apoptosis. DDW 2013 (AGA), Orland, 2013.05.21.
  4. 盛一健太郎、藤谷幹浩、高後 裕. AFI による大腸上皮性腫瘍の組織学のおよび分子生物学的特徴の予測. 第107回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会, 札幌, 2013.09.01
  5. 相馬 学、澤田康司、中嶋駿介、前田重明、阿部真美、大竹孝明、藤谷幹浩、高後 裕. 脾摘後門脈血栓症・慢性DICにトロンボモジュリンアルファの長期投与が奏功した1例. 第113回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2013.08.31
  6. 藤谷幹浩、安藤勝祥、伊藤貴博、稲場勇平、上野伸展、富永素矢、盛一健太郎、田邊裕貴、前本篤男、蘆田知史、高後 裕. 炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究. 厚生労働科学研究 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」平成24年度第2回総会, 東京, 2013.07.25

7. 藤谷幹浩、盛一健太郎、高後 裕. 大腸腫瘍の発見診断、質的診断における自家蛍光内視鏡(AFI)の有用性. 第85回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2013. 5. 12

#### 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多施設共同研究

分担研究者 高後 裕 旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学 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。今年度より症例登録を開始し、およそ 6 か月間のデータを中間解析した結果、1QALY あたりの増分費用対効果は 604 万円/QALY/年であった。今後、症例登録を継続していき、本研究を遂行することにより、本邦の IBD 治療における infliximab の増分費用対効果が明らかとなる。

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>)

A. 研究目的

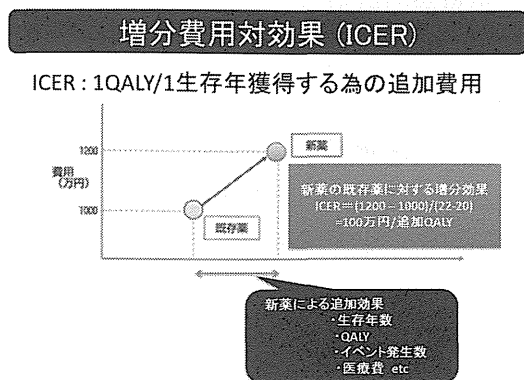
潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患は未だに原因不明であり根治治療はなく、長期間にわたる対症療法や寛解維持療法が必要となる。また、腸管病変の再燃のみならず、多様な腸管外合併症をきたす事もあり、社会生活を損なわれることが少なくない。そのため、IBD 患者の QOL をいかに保つかが治療上重要となっている。

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) を用いてシュミ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非常に少ない。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、実行する。

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実施方法

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した。

[対象]

研究グループに通院中の炎症性腸疾患患者を対象とする。

[目標症例数とその設定根拠]

#### (1) 目標症例(部位)数

- ・CD infliximab 投与例 100例
- adalimumab 投与例 100例
- standard 50例
- ・UC infliximab 投与例 50例
- standard 50例

#### (2) 症例設定の根拠

これまで報告されたコホートスタディにおける症例数と同等数を目標とした。

[研究の方法]

### 1) 研究の概要

病歴データ、治療データを収集し、2ヶ月毎のQOLデータを一年間にわたって追跡調査する。治療効果とそれに関わる医療コストについて分析を行い生物学的製剤の費用対効果を分析する。

#### (2) エンドポイント

主要エンドポイント

- ・生物学的製剤の投与群と非投与群における増分費用対効果を分析する。

副次エンドポイント

- ・生物学的製剤投与患者の疾患活動性とQOLとの関係を明らかにする。

- ・CDおよびUCのマルコフモデルを作成する。その際、本研究結果では不足がある場合は、必要に応じて既報の研究データを引用する。

- ・マルコフモデルを用いて生物学的製剤投与による長期的な社会経済効果について明らかにする。

- ・費用対効果の観点から生物学的製剤の投与推奨症例について検討する。

[倫理的配慮]

本臨床研究実施に先立ち、各実施医療機関の臨床研究審査委員会は、試験実施計画書、被検者への説明同意文書の記載内容および試験実施の適否等に関して審査を行う。

## 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と実施

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。実施に当たっては携帯端末を用いたアンケートの回答によってデータ収集を行う(図4)。

図4

本研究は旭川医科大学の倫理委員会の承認を得てクローン病、潰瘍性大腸炎合わせて102例のエ

ントリーが完了した。これまでの集積データを解析した結果、infliximab投与による増分費用対効果は604万円/QALY/年であった。さらに3大学(東京医科歯科大学、滋賀医科大学、弘前大学)において倫理委員会の申請が開始されている。

## 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. Sakatani A, Fujiya M, Ito T, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Tominaga M, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kono T, Furukawa H, Ashida T, Kohgo Y. Infliximab extends the duration until the first surgery in patients with Crohn's disease. Biomed Research International (in press).
2. Fujiya M, Konishi H, Kamel M.K.M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. microRNA-18a induces apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous. Oncogene, (in press)
3. Nata T, Fujiya M, Ueno N, Moriichi K, Konishi H, Tanabe H, Ohtake T, Ikuta K, Kohgo Y. microRNA-146b improves intestinal injury in mouse colitis by activating NF- $\kappa$ B and improving epithelial barrier function. Journal of Gene Medicine, 15(6-7):249-60, 2013
4. 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. BBA-Mol Basis Dis, 1832(1):151-9, 2013.
5. 藤谷幹浩、高後 裕. 妊娠中の炎症性腸疾患患者における抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の胎盤通過. Review of Gastroenterology & Clinical Gastroenterology and Hepatology. 8(2): 22-25, 2013.
6. 稲場勇平、藤谷幹浩、高後 裕. 中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブによる寛解導入および維持投与の検討. 分子消化器病, 10 (1) 2013.

### 2. 学会発表

1. Fujiya M, Segawa S, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Kohgo Y. A probiotic-derived polyphosphate improves chronic inflammation and fibrosis via caveolin-dependent endocytosis. GI Research Academy 2013, Kyoto, 2013.06.28
2. Inaba Y, Fujiya M, Kohgo Y. Infliximab for the Treatment of Crohn's Disease: Infusion Reactions at a Single Center over a 10-year period. AOCC, Tokyo, 2013.06.13.
3. Sakatani A, Fujiya M, Kashima S, Tanabe H, Dokoshi T, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. A bamboo-like appearance is a characteristic finding of the upper GI in patients with Crohn's disease. DDW 2013 (ASGE), Orland, 2013.05.18.
4. 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
5. 伊藤貴博, 坂谷 慧, 田中一之, 堂腰達矢, 安藤勝祥, 上野伸展, 嘉島 伸, 富永素矢, 稲場勇平, 盛一健太郎, 田邊裕貴, 藤谷幹浩, 河野 透, 高後 裕. 潰瘍性大腸炎術後 pouchitis 発症の予測に関する検討. 第 54 回日本消化器病学会大会, 東京, 2013.10.10
6. 稲場勇平、藤谷幹浩、田中一之、堂腰達矢、坂谷 慧、安藤勝祥、上野伸展、伊藤貴博、盛一健太郎、高後 裕. 当科で経験した潰瘍性大腸炎に合併した colitic cancer の検討. 第 54 回日本消化器病学会大会, 東京, 2013.10.10
7. 藤谷幹浩、堂腰達矢、伊藤貴博、稲場勇平、上野伸展、盛一健太郎、田邊裕貴、前本篤男、蘆田知史、田倉智之、高後 裕. 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多施設共同研究. 厚生労働科学研



究 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」平成 24 年度第 2 回総会, 東京, 2013.07.25

8. 稲場勇平、藤谷幹浩 伸、高後 裕. クロウン病の粘膜治癒について-吻合部潰瘍の危険因子の検討から-. 第 85 回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2013.05.10

#### 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

厚生労働科学研究費補助金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

我が国における炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の前向き実態調査  
 (特に感染症との関連性)

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、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、炎症性腸疾患における再燃・増悪における腸管感染症合併の頻度、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。本研究はUM I N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.)。

表1. 多施設共同前向き研究における検討項目

	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:Rachmilewitz index, Mayo score

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。

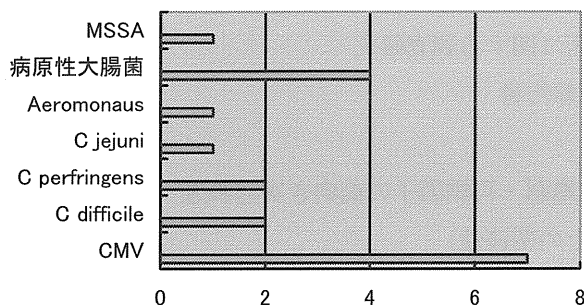
C. 研究結果

平成25年1月から12月までの登録症例は潰瘍性大腸炎の計17例であった。男女比はほぼ2:1で、病型は全結腸型12例、左側型3例、直腸型2例であった。検出された病原体の内訳は、cytomegalovirus 7例、Clostridium difficile 2例、Clostridium perfringens 2例、Campylobacter jejuni 1例、Aeromonas spp. 1例、病原性大腸菌4例(0-1, 0-6, 0-18, 0-119)、MSSA 1例であった(表2)。

登録症例17例中15例は、感染後に疾患活動性の悪化は見られなかった。感染合併後に疾患活動性が悪化し、手術となった症例は17例中2例で、2例ともcytomegalovirus感染であった。

Clostridium difficile感染合併を認めた2例のうち1例でNAP-1変異の有無について調査を行ったが、binary toxinは陰性で、NAP-1変異株であることは否定的であった。

表2. 再燃時感染合併症例の病原体(2013/1~12)



#### D. 考察

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であった。

平成25年1月から12月までに登録された17例のうち15例は、感染合併による疾患活動性の悪化を認めなかったことから、腸管感染症が潰瘍性大腸炎の増悪因子となっている可能性は低いと思われた。関与していた病原体は前年と同様 cytomegalovirus が最多であったが、予備調査と比較して腸管感染合併は全体として少なくなっている傾向が見られ、潰瘍性大腸炎治療の変化に伴った傾向ではないかと思われた。

感染合併後に手術を要した症例は前年と同様2例とも cytomegalovirus 感染合併であったことより、cytomegalovirus 感染合併時には手術を念頭においた治療を考慮する必要があると思われた。

Clostridium difficile の NAP-1 変異株の有無について調査したが、binary toxin は陰性で、我が国において潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 感染症での NAP-1 変異株の発生は现阶段では否定的であると思われる。

#### E. 結論

炎症性腸疾患における再燃・増悪因子は不明であり、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、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。登録症例17例のう

ち15例は感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。関与した病原体は前年と同様に cytomegalovirus 最多であった。また経過中に手術を要した症例は2例とも cytomegalovirus 感染合併例であった。Clostridium difficile 感染症例で NAP-1 変異の有無について調査したが、NAP-1 変異は認めなかった。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fukata N, Okazaki K, Omiya M, Matsushita M, Watanabe M; The Members of the Ministry of Health and Welfare of Japan's Inflammatory Bowel Diseases Study Group. Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2013 Aug 19. [Epub ahead of print]
2. Kurishima A, Inaba M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Nomura S, Okazaki K. Immunoregulatory function of PIR-A/B<sub>+</sub> DCs in the inflammatory responses of dextran sodium sulfate-induced colitis. J Gastroenterol. 2013 Sep 29. [Epub ahead of print]
3. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Hukata N, Yoshino T, Chiba T, Okazaki K. Refractoriness of Intestinal Behçet's Disease with Myelodysplastic Syndrome Involving Trisomy 8 to Medical Therapies - Our Case Experience and Review of the Literature. Digestion. 2013 Nov 16;88(4):217-221.
4. 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.

#### 和文

1. 1. 岡崎 和一, 深田 憲将, 安藤 祐吾, 大宮 美香, 岡崎 敬, 栗島 亜希子, 松下 光伸 炎症性腸疾患におけるリンパ増殖性疾患 胃と腸 2013 ; 48:763-769
2. 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

3. 田中 篤, 田妻 進, 岡崎 和一, 坪内 博仁, 乾 和郎, 滝川 一 硬化性胆管炎の全国調査 胆道 2013; 27:176-187
2. 学会発表
  1. Takashi Okazaki, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. Endoplasmic Reticulum Stress Inhibitor Salubrinal protects against Murine Experimental Colitis via the PERK-eIF2 $\alpha$  signaling pathway. DDW2013 Orland County Convention Center (Orland/Florida) 2013年5月18-21日
  2. Yu Takahashi, Toshiro Fukui, Ryo Suzuki, Masanobu Kishimoto, Kazushige Uchida, Koichi Matsuzaki, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki Phosphorylation of Smad2/3 in Stem Cells of Small Intestine. 21th United European Gastroenterology Week Internationales Congress Centrum Berlin, Berlin, Germany 2013/10/12-16

#### 国内学会

1. Okazaki T, Nishio A, MTakeo M, Inoue T, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K,

Okazaki K. Endoplasmic Reticulum Stress Inhibitor Salubrinal protects against Murine Experimental Colitis via the PERK-eIF2 $\alpha$  signaling pathway. The 1<sup>st</sup> Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis (AOCC) ホテルラフォーレ東京 (品川) 2013年6月13日

2. 岸本真房 鈴木亮 高橋悠 福井寿朗 坂口雄沢 内田一茂 西尾彰功 岡崎 和一 リンカー部スレオニンリン酸化smad2/3蛋白発現による腸管幹細胞マーカーの探索 第50回日本臨床分子医学会学術集会 東京 2013/4/12-13
3. 高橋 悠 福井寿朗 岡崎和一 pSmad2/3L-Thrの消化管幹細胞マーカーとしての検討とその応用 第99回日本消化器病学会総会 東京 2013/3/21-23

#### 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：免疫修飾的治療を受けている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は抗体応答が不十分になる可能性があることから、小児同様、2回接種の有効性を評価するため、単施設前向きランダム化試験を行ったが、今回の検討では1回接種に対する2回接種の優越性は証明されなかった。

共同研究者

山上博一<sup>1</sup>、大藤さところ<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

炎症性腸疾患（IBD）の治療は免疫調節剤や生物学的製剤の登場で大きな進歩を遂げた。それと同時にこうした治療を施す患者に対する安全面の配慮も重要になってきている。我々は前年度の廣田班との共同コホート研究にて、こうした免疫修飾的治療を受けている成人IBD患者に対する3価インフルエンザワクチン接種は抗体応答が不十分になる可能性があることを報告した

（Hagihara Y, Ofuji S, Watanabe K, et al JCC 2013 [Epub ahead of print]）。この課題に対して、小児で施行されているワクチン2回接種の有効性と安全性を評価するため、本研究を行った。

B. 研究方法

- ・研究デザイン：前向きランダム化比較試験（図）、UMIN000009259
- ・対象：IBD患者 98人、コントロール 20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

幾何平均抗体価など抗体変化率、或いは抗体保有率において、2回接種群は1回接種群に比べ優越性が示せなかった。2回接種群で新たな副反応に関して問題はなかった。

D. 考察

今回用いたワクチンの抗体応答は前回のコホート研究時の結果に比べて良好で、1回目の接種で高い抗体上昇があり、2回接種のブースター効果が得られなかった可能性がある。

E. 結論

今回の結果はNegative Dataではあったが、臨床的意義はあり、論文報告していく。と共に追試の必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

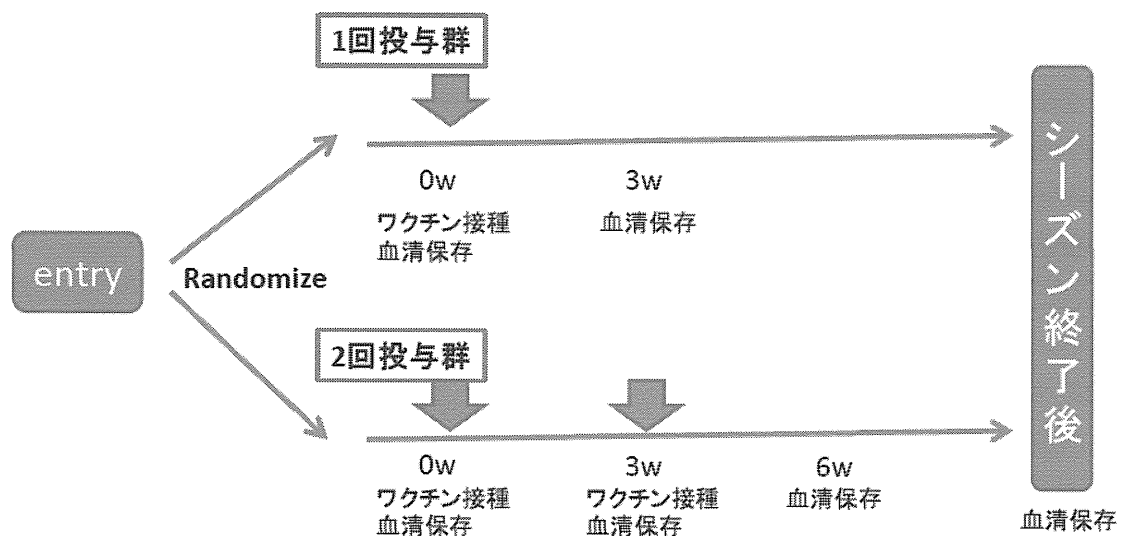
2. 学会発表

松本紘子、渡辺憲治、萩原良恵、山上博一、荒川哲男、大藤 さところ、廣田良夫・炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの有効性の検討・厚生労働省科学研究費補助金 新型イン

フルエンザ等新興・再興感染症研究事業 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  
平成 25 年度 第 1 回班会議・医療法人相生会墨田病院・2013 年 10 月 6 日

- (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

H. 知的財産権の出願・登録状況



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

分担研究者 坪内博仁 鹿児島市立病院 病院長

研究要旨：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。

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 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 特任講師

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 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 特任講師

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 副院長

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、慈愛会今村病院消化器内科、宮崎医療センター病院消化器内科に通院している炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病) 患者のうち、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体が測定された 311 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型肝炎再活性化に関する調査研究

「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、同意の得られた施設に埼玉医科大学倫理委員会にて承認された臨床研究「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」の研究計画書を送付し、各施設の倫理委員会に研究計画を申請した。

### (倫理面への配慮)

研究への参加に関しては、自由意思による同意を対象者本人より取得する。各協力施設で採取した血液検体および付帯情報は、同施設の個人情報管理責任者の指示の基に個人情報管理補助者が連結匿名化し、事務局に送付するため、提供者の個人情報は保護される。なお、匿名化に際しては、各施設で任意に設定した患者識別記号を用いるが、血液検体を採取する際には、提出用紙に記載された患者匿名化IDと連結管理する。成績を学会及び論文等に発表する場合も個人情報を守秘する。

## C. 研究結果

### 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

#### (1) 患者背景

潰瘍性大腸炎 172 例、クローン病 139 例であった。潰瘍性大腸炎症例は年齢 (平均±SD) 48.3±17.3 歳、男:女 93:79、全大腸/左側大腸/直腸 107/51/14 であり、治療歴内容はステロイド 151 例 (87.8%)、AZA・6-MP 86 例 (50%)、タクロリムス 26 例 (15.1%)、生物学的製剤 18 例 (10.5%) であった。クローン病例では年齢 (平均±SD) 40.0±13.2 歳、男:女 91:48、小腸/大腸/小腸大腸 39/93/7 であり、治療歴内容はステロイド 44 例

(31.7%)、AZA・6-MP 45 例 (32.4%)、生物学的製剤 89 例 (60.4%) であった。

#### (2) HBVキャリアおよび既往感染の実態

HBVキャリアは潰瘍性大腸炎およびクローン病において各2例(計4例)にみられた。いずれの症例においても核酸アナログ製剤(エンテカビル)が投与され、血中HBV-DNAは検出感度未満となり、肝機能異常はみられずに経過していた。HBV既往感染は潰瘍性大腸炎20例(11.6%)、クローン病8例(5.8%)の計28例(9.0%)にみられた。これら既往感染者のうち、28例中24例(85.7%)が50歳超であった。14例で免疫調節薬、8例に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。

## 2. 炎症性腸疾患患者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

### (1) 研究計画

a. 副腎ステロイド(プレドニン換算0.5mg/kg以上)

b. 免疫調節薬または生物学的製剤

a. b.のいずれかを投与されている炎症性腸疾患およびベーチェット病患者のうち、HBV既往感染者を対象とした。治療開始前のみならず治療開始後にHBs抗原、HBc抗体ないしHBs抗体が測定されたHBV既往感染者も登録可能とした。目標症例数は150例とし、治療中治療後に血中HBV-DNA量を月1回測定し、HBV-DNA量>2.1LC/mLで核酸アナログ製剤(エンテカビル)を投与する計画とした。

### (2) 研究組織の構築

「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、研究参加が得られた。2013年12月時点で倫理委員会の承認が得られ、26例が登録された。



#### D. 考察

本邦における 40～50 歳超の HBc 抗体陽性者は約 25%と報告されている。本研究では HBc 抗体陽性率 (HBV キャリア+HBV 既往感染) は潰瘍性大腸炎 12.8%, クローン病 7.2%と潰瘍性大腸炎でより高率であった。潰瘍性大腸炎ではクローン病よりも平均年齢が約 10 歳より高齢であり, これは 40 歳超で高率に HBc 抗体陽性率が上昇する本邦の現状を反映していることが考えられた。一方, HBs 抗原陽性のキャリア例では既に核酸アナログ製剤が投与され, HBV-DNA が検出感度未満となっており, 免疫調節薬または生物学的製剤による HBV 再活性化はみられていない。また, HBV 既往感染者例全例で血中 HBV-DNA は検出されておらず, 免疫調節薬または生物学的製剤が投与されている全例においても HBV 再活性化はみられていない。炎症性腸疾患は関節リウマチに比してより若年者に多く発症し, HBV 既往感染者の頻度が低いものと考えられ, HBV 再活性化の頻度もより低くなることが推測される。しかし, HBV の母子感染予防対策が施行された 1984 年以前の出生者では HBV キャリアとなっている可能性, また高齢発症の潰瘍性大腸炎が増加している現状から, 免疫調節薬および生物学的製剤による HBV 再活性化の現状を明らかとして, HBV 再活性化への対策の啓蒙が必要と考えられた。

#### E. 結論

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%であった。炎症性腸疾患患者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。

#### 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

(1) 藤田 浩, 沼田政嗣, 井戸章雄, 宮田生弥子, 鮫島洋一, 小野陽平, 上村修司, 瀬戸山仁, 森内昭博, 船川慶太, 桶谷 真, 大井秀久, 坪内博仁. シンポジウム 2 炎症性腸疾患診療の現状 「炎症性腸疾患患者における B 型肝炎ウイルスマーカーの現状」. 第 101 回日本消化器病学会九州支部例会 2013 年 6 月 (北九州市)

#### 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

多施設共同観察研究 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査  
—難治性膵疾患に関する調査研究班との共同研究—

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：潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis;UC）やクローン病（Crohn's disease;CD）は原因不明の慢性腸炎であるが、時に種々の腸管外病変を合併する。その中で、合併頻度は低いものの、膵炎は生命予後に関連することが多いため、的確な診断・治療が求められる。1次調査に参加協力した58施設から自己免疫性膵炎の疾患概念が提唱された1995年以降の炎症性腸疾患に合併した膵病変症例249例中急性膵炎は150例（60%）、慢性膵炎は56例（22.5%）、自己免疫性膵炎は42例（17%）であり、自己免疫性膵炎の合併は少なからず認められた。

共同研究者

渡辺 守<sup>2</sup>、川 茂幸<sup>3</sup>、下瀬川 徹<sup>4</sup>

（東京医科歯科大学消化器病態学<sup>2</sup>、信州大学医学部内科学第二講座<sup>3</sup>、東北大学消化器内科<sup>4</sup>）

A. 研究目的

炎症性腸疾患における腸管外病変のひとつに膵炎の合併がある。その中で好中球病変を呈するtype2 AIPの臨床的特徴として炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されている。炎症性腸疾患は症例数が多く、従ってこれらに合併する自己免疫性膵炎の検索により、好中球病変を呈するtype2 AIPの詳細な実態調査が施行可能になると予想される。本研究では「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を施行することにより、好中球病変を呈するtype2 AIPに合併する炎症性腸疾患の実態を明らかにすることを目的とする。本研究では炎症性腸疾患あるいは自己免疫性膵炎を多く診療している施設を対象とし、厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患に関する調査研究班（研究代表者 下瀬川徹）との共同調査を計画する。

B. 研究方法

1) 対象

共同研究施設において、潰瘍性大腸炎、クローン病確診例に合併する膵病変のうち、画像検査US、CT、MRIで急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の所見を呈する症例。対象の期間は自己免疫性膵炎の疾患概念が明らかとなった1995年から2011年。さらに上記の症例のなかから組織所見が検討可能な症例を別に集積し、好中球病変（idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)あるいはgranulocyte epithelial lesion (GEL)）を含めた組織所見について検討する。

2) 方法

① 一次調査

封書により、上記の条件に該当する症例数、さらに手術症例と生検症例の内訳を調査する。

② 二次調査

炎症性腸疾患に合併する膵病変については、該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票を送付する。膵組織所見も検討可能な症例については、該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票と病理組織スライド切片送付用のフォルダーを送付する。

（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」などに準じて臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設に返送する。病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付する。

### C. 研究結果

#### ① 一次調査

表1の58施設が1次調査に参加協力した。

表1(1) 1次調査協力施設

旭川医科大学病院	東京医科歯科大学病院
札幌医科大学病院	慶應義塾大学病院
札幌厚生病院	東邦大学医療センター 佐倉病院
弘前大学病院	東京大学医科学研究所病院
秋田赤十字病院	大船中央病院
東北大学病院	防衛医科大学校病院
東北労災病院	帝京大学病院
新潟市民病院	兵庫医科大学 病院
新潟大学病院	横浜市立市民病院
金沢大学附属病院	横浜市立大学病院
日本鋼管病院	横浜市立大学附属市民総合医療センター
こうかんクリニック	東京慈恵会医科大学病院
癌研有明病院	東京女子医科大学病院
群馬大学医学部	北里大学病院
千葉大学医学部附属病院	聖路加国際病院

表1(2) 1次調査協力施設

愛知医科大学病院	関西医科大学病院
名古屋市立大学病院	大阪医科大学附属病院
藤田保健衛生大学病院	大阪市立大学医学部
名古屋大学病院	大阪府立急性期総合医療センター
滋賀医科大学病院	大阪市立住吉市民病院
福岡大学筑紫病	川崎医科大学病院

院	
京都大学病院	広島大学病院
京都府立医科大学病院	岡山大学病院
奈良県立医科大学病院	島根大学病院
大阪大学大学院	九州大学病院
大阪鉄道病院	福岡大学筑紫病院
錦秀会 インフュージョンクリニック	久留米大学病院
慈愛会 今村病院	鹿児島大学病院
若草第一病院	琉球大学病院

#### ② 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査 (一次調査結果)

炎症性腸疾患に合併した膵病変症例 249 例中急性膵炎は 150 例(60%)、慢性膵炎は 56 例(22.5%)、自己免疫性膵炎は 42 例(17%)であった(表2)。

表2. 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査 一次調査結果

症 例	症例数
炎症性腸疾患に合併した膵病変症例	249
急性膵炎	150
慢性膵炎	56
自己免疫性膵炎	42
膵組織所見を検討可能な症例	29
手術	2
生検	27

### D. 考察

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis;UC) やクローン病 (Crohn' s disease;CD) は原因不明の慢性腸炎であるが、時に種々の腸管外病変を合併する。その中で、合併頻度は低いものの、膵炎は生命予後に関連することが多いため、的確な診断・治療が求められる。IBD 患者における膵炎の合併については、潰瘍性大腸炎患者の剖検膵の 14%に肉眼的異常を、53%に病理組織学的に異常を認めたことが Ball ら (1950 年) により最初に報告された。臨床的には急性膵炎に比して慢性膵炎の合併症例はまれであるとされている。時に、治療薬剤が原因のこともあるが、多くの症例で原因は不明で

あり、その発症には複数の因子が関わっていると考えられる。また、最近、新規疾患概念として確立された自己免疫性膵炎の中で、わが国では極めてまれであるが、欧米に多く認められる2型自己免疫性膵炎（type 2 AIP）は、好中球上皮病変（granulocytic epithelial lesion;GEL）を特徴とし病理学的には idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) と称され、しばしば潰瘍性大腸炎の合併し、その関連性に注目されている。今回の一次調査では、炎症性腸疾患に合併した膵病変症例 249 例中急性膵炎は 150 例（60%）、慢性膵炎は 56 例（22.5%）、自己免疫性膵炎は 42 例（17%）であったことから。自己免疫性膵炎の合併が少なからず占めることが明らかとなった。今後、二次調査により、詳細な解析が待たれる。

#### E. 結論

炎症性腸疾患に合併した膵病変症例 249 例中急性膵炎は 150 例（60%）、慢性膵炎は 56 例（22.5%）、自己免疫性膵炎は 42 例（17%）であり、自己免疫性膵炎の合併は少なからず認められた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. 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.

3. 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
4. 岡崎和一、深田憲將、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
5. 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