

[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

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 消化器疾患全入院患者 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%

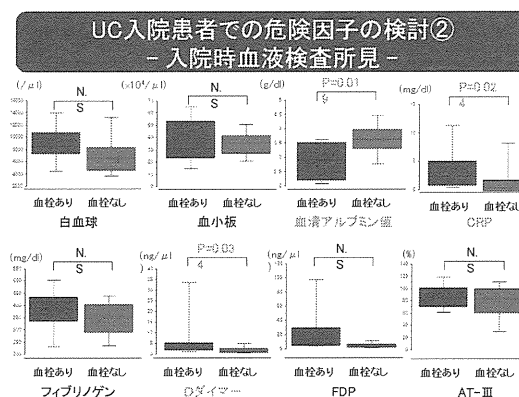
図3

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%)	<ul style="list-style-type: none"> 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%)	<ul style="list-style-type: none"> 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。すでに、XXX例が登録された。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。

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 extragastrointestinal stromal tumor curably resected following imatinib treatment. *J Gastrointest 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)Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Suzuki T, Yui T, Akanuma M, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. Endoplasmic reticulum stress suppresses lipin-1 expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Bioph Res Co*, 431(1):25-30.
- 8)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.
- 9)Tanaka H, Li Z, Ikuta K, Addo L, Akutsu H, Nakamura M, Sasaki K, Ohtake T, Fujiya M, Torimoto Y, Glass J, Kohgo Y. Iron Uptake Facilitator LS081 Induces The Degradation of Hypoxia Inducible Factor-1 and Functions as Anti-Cancer Agent in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Science*, 103(4):767-74, 2012.
- 10)Watari J, Moriichi K, Tanabe H, Kashima S, Nomura Y, Fujiya M, Tomita T, Oshima T, Fukui H, Miwa H, Das KM, Kohgo Y. Biomarkers predicting development of metachronous after endoscopic resection: an analysis of molecular pathology of Helicobacter pylori eradication. *Int J Cancer*, 130(10):2349-58, 2012.
- 11)藤谷幹浩、高後 裕. 潰瘍性大腸炎と粘膜治療. *日本消化器病学会雑誌*, 110(11):1900-8, 2013.
- 12)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.
- 13)高後 裕、田邊裕貴、藤谷幹浩、鳥本悦宏. 大腸がん診療における薬物療法の位置づけとその評価. *日本臨床内科医会誌*, 27(1): 46-52, 2012.
- 14)田邊裕貴、稲場勇平、藤谷幹浩、高後 裕. 小胞体ストレス誘導性オートファジーの制御による治療の可能性を探る. *分子消化器病*, 9(1): 33-39, 2012.
- 15)高後 裕、田邊 裕貴、藤谷 幹浩. 炎症性腸疾患に対する新規薬剤の開発状況. *日本臨床*, 70巻増刊(1): 378-382, 2012.
- 16)佐藤 龍、藤谷幹浩、渡 二郎、盛一健太郎、

金野陽高、上野伸展、盛一健太郎、斉藤裕輔、丹野誠志、高後 裕. 大腸腫瘍・非腫瘍鑑別能の比較-光デジタル内視鏡の有用性と問題点を中心に. *INTESTINE*, 16 (1): 83-86, 2012.

17) 藤谷幹浩、盛一健太郎、高後 裕. 画像強調内視鏡による潰瘍性大腸炎粘膜の観察. *IBD Research*, 5 (3): 39-46, 2011.

18) 藤谷幹浩, 伊藤貴博, 高後裕. 消化吸収障害とカプセル内視鏡. *日本消化器病学会雑誌*, 108 (4): 575-584, 2011.

19) 盛一健太郎, 渡 二郎, 藤谷幹浩, 高後 裕. Barrett食道/癌の発生にエピジェネティクス異常はどうかかわるか. *分子消化器病*, 7; 355-362, 2010

20) 嘉島 伸, 藤谷幹浩, 安藤勝祥, 杉山隆治, 奈田利恵, 野村好紀, 上野伸展, 石川千里, 伊藤貴博, 盛一健太郎, 岡本耕太郎, 高後 裕. 拡大観察からみた潰瘍性大腸炎の再発予測. *IBD Research*, 4 (3): 19-26, 2010.

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 o

f cancer cell apoptosis. *DDW 2013 (AGA)*, Orlando, 2013.05.21.

4) 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 (hnRNPA1). *10th Annual Discovery on Target*, Boston, 2012.10.02.

5) Inaba Y, Fujiya M, Ueno N, Chang EB, Kohgo Y. The novel host-probiotics interaction through activation of intestinal epithelial autophagy. *The 5th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium*, Tokyo, 2012.01.28.

6) Sugiyama Y, Mizukami Y, Kawamoto T, Sasajima J, Koizumi K, Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, Karasaki H, Kono T, Bardeesy N, Chung D C, and Kohgo Y. The paracrine effect of hedgehog on bone marrow-derived stromal cells occurs at later stages of pancreatic tumorigenesis. *DDW 2011 (AGA)*, Chicago, 2011.05.10

7) Mizukami Y, Sasajima J, Sugiyama Y, Nakamura K, Kawamoto T, Koizumi, K, Sato K, Suzuki Y, Fujiya M, Sasaki K, Torimoto Y, Karasaki H, Kono T, Kohgo K. Transplanting normal vascular proangiogenic cells to tumor-bearing mice triggers vascular remodeling and reduced hypoxia in tumors. *9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society (ACOS)*, Gifu, 2010.08.26

8) Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. Autofluorescence Imaging Can Evaluate the Dysplastic Grade of a Colonic Neoplasm by Detecting the Nucleus Enlargement of Tumor Cells. *DDW 2010 (ASGE)*, New Orleans, 2010.05.03

9) Watari J, Moriichi K, Tanabe H, Fujiya M, Sakurai J, Tanaka J, Morita T, Kim Y, Oshima T, Hori K, Matsumoto T, Miwa H, Das KM, Kohgo Y. Biomarkers Predicting Future Development of

Gastric Cancer in Japanese Patients With Premalignant Lesions After Helicobacter pylori Eradication.

DDW 2010 (ASGE), New Orleans, 2010.05.03

10) Sugiyama Y, Mizukami Y, Sasajima J, Nakamura K, Kawamoto T, Koizumi K, Fujiya M, Tanno S, Karasaki H, Kono T, Chung DC, Bardeesy N, Kohgo Y. The Tumor Vasculature is a Paracrine Target of Hedgehog in Pancreatic Cancer. DDW 2010 (AGA), New Orleans, 2010.05.02.

11) 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

12) 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

13) 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

14) 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

15) 田中一之、富永素矢、安藤勝祥、堂腰達矢、坂谷慧、野村好紀、嘉島伸、稲場勇平、伊藤貴博、岡本耕太郎、田邊裕貴、藤谷幹浩、杉山隆治、中嶋駿介、小澤賢一郎、垂石正樹、斉藤裕輔、高後裕. 大腸ESDの治療時間に影響する因子の解析—内視鏡観察時の病変描出範囲に注目して. 第84回日本消化器内視鏡学会総会, 神戸, 2013. 10. 13

16) 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.

17) 藤谷幹浩、小西弘晃、田邊裕貴、笹島順平、生田克哉、高後 裕. 癌関連蛋白hnRNPA1を標的としたmiR18aの抗腫瘍作用に関する検討. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012. 09. 20

18) 稲場勇平、藤谷幹浩、高後裕. IL-10欠損マウスの腸炎成立過程におけるパネート細胞由来抗菌ペプチドの役割. 第49回日本消化器免疫学会総会, 鹿児島, 2012. 07. 06

19) 田邊裕貴、藤谷幹浩、高後 裕. Barrett食道癌の前癌病変・Barrett上皮の分子異常—本邦における特殊な病態—. 第109回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2011. 09. 11.

20) 盛一健太郎、藤谷幹浩、高後 裕. AFIによる大腸上皮性腫瘍に対する質的診断能の検討. 第80回日本消化器内視鏡学会総会, 横浜, 2010. 10. 16

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 α 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、本邦の IBD 治療における生物学的製剤の増分費用対効果を明らかにしていく。

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、炎症性腸疾患患者の QOL をいかに保つかが治療上重要となっている。

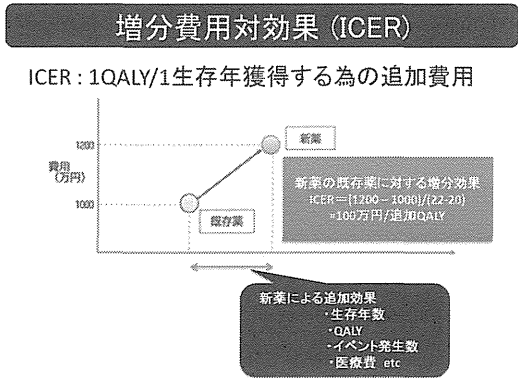
近年、活動期の CD や重症の UC に対し生物学的製剤である抗 TNF α 抗体 (Infliximab や Adalimumab) が保険適応となり、QOL の改善に役立っている (Brian G, Am J Gastroenterol, 2003)。一方、これらの生物学的製剤は非常に高価であり、本邦ではこれらの薬剤の使用率がおよそ 30 % と他国に比べて高くなっているため、生物学的製剤の導入以来医療費の高騰が問題となっている。

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炎症性腸疾患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 α 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 α 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

• 生物学的製剤投与と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 α 抗体 非投与群	抗TNF α 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 α 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 Standard care	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。当院での倫理委員会の承認を得てすでに症例のエントリーが進めた。中間解析では、infliximab投与による増分費用対効果は604万円/QALY/年であった。また現在3大学において倫理委員会の申請が開始されており、今後の症例の集積が期待される。本研究により本邦の炎症性腸疾患治療における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

当科の炎症性腸疾患患者を対象として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炎症性腸疾患治療における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- κ 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) 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 Dis*, 27(8):1039-46, 2012.
- 6) 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.
- 7) Ando K, Fujiya M, Ito T, Sugiyama R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Ishikawa C, Inaba Y, Moriichi K, Okamoto K, Ikuta K, Tanabe H, Tokusashi Y, Miyokawa N, Watari J, Mizukami Y, Kohgo Y. A pseudosarcomatous lesion resembling a malignant tumor of the esophagocardiac junction diagnosed by a total biopsy with endoscopic surgery. *Endoscopy*, 44(S2):E21-E22, 2012.
- 8) Ueno N, Fujiya M, Moriichi K, Ikuta K, Nata T, Konno Y, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Sato R, Okamoto K, Tanabe H, Maemoto A, Sato K, Watari J, Ashida T, Saitoh Y, Kohgo Y. Endoscopic auto-fluorescence imaging is useful for the differential diagnosis of intestinal lymphomas resembling lymphoid hyperplasia. *J Clin Gastroenterol*, 45(6):507-13, 2011.
- 9) Fujiya M, Inaba Y, Musch MW, Hu S, Kohgo Y, Chang EB. Cytokine Regulation of OCTN2 Expression and Activity in Small and Large Intestine. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(4):907-16, 2011.
- 10) Inaba Y, Ashida T, Ito T, Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Watari J, Ayabe T, Mizukami Y, Fujiya M, Kohgo Y. The expression of the anti-microbial peptide α -defensin/cryptidins in intestinal crypts decreases at the initial phase of intestinal inflammation in a model of inflammatory bowel disease, IL-10 deficient mice. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(9): 1488-95, 2010
- 11) 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- α 抗体製剤の胎盤通過. *Review of Gastroenterology & Clinical*

Gastroenterology and Hepatology. 8(2): 22-25, 2013.

12) 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.

13) 藤谷幹浩、高後 裕.

1, 4-Galactosyltransferase 欠損マウスにおけるオリゴ糖の構造変化は腸炎の誘発を低減させる.

Review of Gastroenterology & Clinical Gastroenterology and Hepatology. 7 (3): 25-29, 2012.

14) 藤谷幹浩、高後 裕. プロバイオティクス由来活性物質の同定とその作用メカニズム. BIO INDUSTRY, 29 (4): 57-65, 2012.

15) 高後 裕, 田邊 裕貴, 藤谷 幹浩. 【炎症性腸疾患-病因解明と診断・治療の最新知見-】 炎症性腸疾患の内科的治療 炎症性腸疾患に対する新規薬剤の開発状況. 日本臨床, 70 巻増刊 (1): 378-382, 2012.

16) 岡本耕太郎、藤谷幹浩、高後 裕. インフリキシマブの計画的維持療法中のクローン病症例における免疫調節薬の漸減に関する研究: ランダム化試験. Review of Gastroenterology & Clinical Gastroenterology and Hepatology.

17) 上野伸展, 藤谷幹浩, 高後 裕. 潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブの多施設検討-インフリキシマブ投与結果と反応, 至適化, 手術, 入院に関する予測因子の検討-. 分子消化器病, 8 (3): 82-87, 2011.

18) 藤谷幹浩, 高後裕. クローン病 診断基準と重症度. IBD(炎症性腸疾患)を究める, 渡辺守編集, p72-78, メジカルビュー社, 東京, 2010

19) 嘉島 伸, 藤谷幹浩, 安藤勝祥, 杉山隆治, 奈田利恵, 野村好紀, 上野伸展, 石川千里, 伊藤貴博, 盛一健太郎, 岡本耕太郎, 高後 裕. 特集 IBDに役立つ指標を知る 拡大観察からみた潰瘍性大腸炎の再発予測, IBD Research, 4 (3): 19-26, 2010.

20) 野村好紀, 藤谷幹浩, 杉山隆治, 奈田利恵, 上

野伸展, 板橋健太郎, 嘉島伸, 石川千里, 伊藤貴博, 盛一健太郎, 岡本耕太郎, 高後 裕. 潰瘍性大腸炎の重症度分類とその臨床的意義. 消化器の臨床, 13 (1): 73-77, 2010

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) 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 (hnRNPA1). 10th Annual Discovery on Target, Boston, 2012.10.02.

6) Inaba Y, Fujiya M, Musch MW, Boone D, Kohgo Y, Chang EB. Activation of Intestinal Epithelial Autophagy as a Potential and Novel Mechanism of Probiotic Action in the Gut. 7th Congress of ECCO, Barcelona, 2012.02.16.

- 7) 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), San Diego, 2012. 05. 20.
- 8) Nata T, Fujiya M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Mizukami Y, Sato K, Kohgo Y. microRNA-146b activates the NF- κ B pathway and improves intestinal injury in a mouse enteritis model. DDW 2011 (AGA), Chicago, 2011. 05. 08
- 9) Ueno N, Fujiya M, Segawa S, Nata T, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Heat-Killed Body of *Lactobacillus brevis* SBC8803 Contributes to Maintain Intestinal Homeostasis and Improve Intestinal Injury in a Murine Model of Colitis. DDW 2010 (AGA), New Orleans, 2010. 05. 04
- 10) Moriichi K, Fujiya M, Sato R, Nata T, Nomura Y, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Tanabe H, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. Autofluorescence Imaging Can Evaluate the Dysplastic Grade of a Colonic Neoplasm by Detecting the Nucleus Enlargement of Tumor Cells. DDW 2010 (ASGE), New Orleans, 2010. 05. 03
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 藤谷幹浩, 坂谷 慧, 高後 裕. Infiximab 投与は初回手術までの期間を延長し腸管の短縮を軽減する. 第 99 回日本消化器病学会総会, 鹿児島, 2013. 03. 22
- 16) 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
- 17) 田中一之, 稲場勇平, 坂谷 慧, 佐藤恵輔, 高橋慶太郎, 堂腰達矢, 藤林周吾, 安藤勝祥, 野村好紀, 嘉島 伸, 富永素矢, 伊藤貴博, 菊地陽子, 岡本耕太郎, 田邊裕貴, 藤谷幹浩, 高後 裕. クロウン病に合併した痔瘻癌の 1 例. 第 110 回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2012. 06. 02
- 18) 伊藤貴博, 岡本耕太郎, 安藤勝祥, 野村好紀, 嘉島伸富永素矢, 稲場勇平, 田邊裕貴, 藤谷幹浩, 高後 裕. 潰瘍性大腸炎における内視鏡的粘膜治癒の評価と重要性. 第 83 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2012. 05. 12
- 19) 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, 京都, 2012. 04. 14
- 20) 伊藤貴博, 安藤勝祥, 野村好紀, 嘉島 伸, 富永素矢, 稲場勇平, 菊地陽子, 岡本耕太郎, 田邊

裕貴, 藤谷幹浩, 高後 裕. アダリムマブが奏効したクローン病短腸症候群の一例. 第109回日本消化器病学会北海道支部例会, 札幌, 2011.09.10

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

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24年1月から平成25年12月までの登録症例は潰瘍性大腸炎の計47例であった。男女比はほぼ3:2で、病型は全結腸型32例、左側型11例、直腸型4例であった。検出された病原体の内訳は、cytomegalovirus 18例、Clostridium difficile 14例、Clostridium perfringens 2例、Campylobacter jejuni 2例、Aeromonas spp. 1例、MSSA 1例、病原性大腸菌 13例(0-1, 0-6, 0-8, 0-18, 0-25, 0-74, 0-119, 0-128, 0-169)であった(表2)。

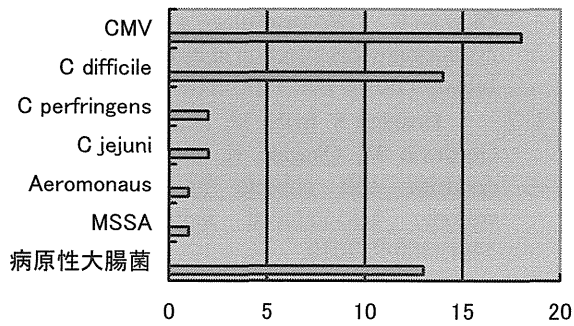
登録症例の47例中43例では、感染後に疾患活動性の悪化は見られなかった。

感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となった4例は50歳以上で、4例ともcytomegalovirus感染(うち1例はCD感染も重複)であった。

Clostridium difficile感染合併を認めた6例でNAP-1変異の有無について調査したが、binary toxinは全例陰性で、NAP-1変異株は認めなかった。

表 2. 再燃時感染合併症例の病原体

(2012/1～2013/12)



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 24 年 1 月から平成 25 年 12 月までに登録された 47 例中 43 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る。検出された病原体はこれまでも関連が指摘されていた cytomegalovirus および Clostridium difficile が多く見られたが、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減少傾向ではないかと思われる。

感染合併後に手術を要した 4 症例は、50 歳以上の cytomegalovirus 感染合併であったことより、高齢患者で再燃時に cytomegalovirus 感染合併を認めた際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る。

Clostridium difficile の NAP-1 変異株の有無について調査したが、対象となった 6 例全例で binary toxin は陰性であった。このことより我が国における潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 感染症での NAP-1 変異株の発生は現段階では否定的であると思われる。

E. 結論

今回の調査研究では、炎症性腸疾患における再燃・増悪時の腸管感染症の発生頻度についての検討は困難であった。今回登録された 47 症例のうち 43 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、cytomegalovirus と Clostridium difficile が多くみられた。感染合併後に疾患活動性が悪化し手術を要した 4 症例は全例 cytomegalovirus 感染例であった。

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 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₊ 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.
5. 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 Sep;47(9):978-87

6. Hoshino S, Kurishima A, Inaba M, Ando Y, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Iwai H, Yokoi T, Ito T, Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Li M, Okazaki K, Ikehara S. Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice by immunoregulatory dendritic cells. J Gastroenterol. 2011;46(12):1368-81
7. Kawamata S, Matsuzaki K, Murata M, Seki T, Matsuoka K, Iwao Y, Hibi T, Okazaki K. Oncogenic Smad3 signaling induced by chronic inflammation is an early event in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. Inflamm Bowel Dis. 17(3):683-95, 2011
8. Fukata N, Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukui T, Matsushita M, Nishio A, Tabata Y, Okazaki K. The effective therapy of cyclosporine A with drug delivery system in experimental colitis. J Drug Target. 19(6):458-67, 2011.
9. Nakase H, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T, Okazaki K. Involvement of mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in TNF- α production from macrophage: possible link between MAP and immune response in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 17(11):E140-2, 2011
10. Matsushita M, Tanaka T, Fukata N, Omiya M, Okazaki K. No large ulcer: a predictor of latent cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 17(6):E27-8, 2011
11. Fukui T, Kishimoto M, Nakajima A, Yamashina M, Nakayama S, Kusuda T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, Okazaki K. The specific linker phosphorylation of Smad2/3 indicates epithelial stem cells in stomach; particularly increasing in mucosae of Helicobacter-associated gastritis. J Gastroenterol. 46(4): 456-468,2011
12. Hoshino S, Kurishima A, Inaba M, Ando Y, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Iwai H, Yokoi T, Ito T, Hasegawa-Ishii S, Shimada A, Li M, Okazaki K, Ikehara S. Amelioration of 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice by immunoregulatory dendritic cells. J Gastroenterol. 2011;46(12):1368-81
13. Kawamata S, Matsuzaki K, Murata M, Seki T, Matsuoka K, Iwao Y, Hibi T, Okazaki K. Oncogenic Smad3 signaling induced by chronic inflammation is an early event in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. Inflamm Bowel Dis. 17(3):683-95, 2011
14. Fukata N, Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukui T, Matsushita M, Nishio A, Tabata Y, Okazaki K. The effective therapy of cyclosporine A with drug delivery system in experimental colitis. J Drug Target. 19(6):458-67, 2011.
15. Nakase H, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T, Okazaki K. Involvement of mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in TNF- α production from macrophage: possible link between MAP and immune response in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 17(11):E140-2, 2011
16. Matsushita M, Tanaka T, Fukata N, Omiya M, Okazaki K. No large ulcer: a predictor of latent cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 17(6):E27-8, 2011
17. Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Eric Gershwin M, Okazaki K, Ikehara S. The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis. J Autoimmun. 34(4):380-9, 2010.
18. Omiya M, Matsushita M, Tanaka T, Kawamata S, Okazaki K. The absence of large ulcer predicts latent cytomegalovirus infection in ulcerative colitis with positive mucosal viral assay. Intern Med. 49(21):2277-82, 2010.

和文

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
- 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
- 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
- 岡崎 和一, 福井 由里, 住本 貴美, 岡崎 敬, 栗島 亜希子 【難治性 Crohn 病の特徴と治療戦略】 全身性合併症の特徴 痔炎 胃と腸 2012 ; 47:1559-1565
- 若松 隆宏, 島谷 昌明, 諏訪 兼彦, 堀 雄一, 谷村 雄志, 津久田 諭, 松本 泰司, 吉井 將哲, 宮本 早知, 福井 由理, 三好 秀明, 深田 憲将, 松下 光伸, 岡崎 和一 【小腸潰瘍性病変の的確な診断と概念の確立】 小腸潰瘍性病変における内視鏡と放射線学的検査の比較を通じた診断アルゴリズム 消化器内科 2012 ; 54:534-539
- 岡崎 和一, 栗島 亜希子, 岡崎 敬, 安藤 祐吾 【クローン病の Therapeutic Strategy-mucosal healing は治療のゴールか】 クローン病治療戦略 どのような患者に用いるか 今後の新規治療 Intestine 2012 ; 16:275-281
- 岡崎 和一, 深田 憲将, 大宮 美香, 松下 光伸 スペシャルシチュエーションにおける IBD 診療】 IBD 患者における血液増殖性疾患の現状 2012 ; 6:28-33
- 星野 勝一, 岡崎 和一 【免疫統御からみた新しい IBD 治療】 免疫制御性樹状細胞からみた IBD 治療へのアプローチ IBD Research 2011 ; 5:239-244
- 岡崎 和一, 栗島 亜希子, 岡崎 敬, 松下 光伸 【炎症性腸疾患-病因解明と診断・治療の最新知

見-】炎症性腸疾患の内科的治療 炎症性腸疾患の内科的治療戦略 潰瘍性大腸炎の内科的治療戦略 日本臨床、70 巻増刊 1 炎症性腸疾患 Page273-279 2012 年

10. 岡崎 和一, 松下 光伸, 池浦 司, 高岡 亮 炎症性腸疾患と膵炎 日本臨床 別冊膵臓症候群 Page214-219、2011 年
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 α 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
 3. Okazaki K. Lymphoproliferative disorders in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. 6th Korea-Japan IBD symposium, Tokyo, 2012/1/28
 4. Takashi Okazaki, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. Amelioration of endoplasmic reticulum stress through enhanced PERK signaling attenuates murine experimental colitis. UEGW2012 (United European Gastroenterology Week) Amsterdam RAI

Exhibition & Convention Centre [Amsterdam, The Netherland) 2012年10月24日

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 α signaling pathway. The 1st 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

潰瘍性大腸炎術後感染性合併症の調査・研究（中間解析）

研究協力者 楠 正人 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態修復医学講座
消化管・小児外科学 教授

研究要旨：【目的】潰瘍性大腸炎の手術においては surgical site infection (SSI) の発生が高いといわれているが、全国的な調査データは乏しいのが現状である。本研究では多施設における術後感染症発生の成績を、国際基準のガイドラインに沿って調査し、背景因子を洗い出し、高危険度群を解析・同定することを目的とした。【対象と方法】平成 21 年 1 月から平成 22 年 12 月までの間で、各施設での研究承認後 6 ヶ月間における潰瘍性大腸炎手術全症例を登録・調査の対象とした前向き研究とした。SSI の発生状況と術前、術中および術後の臨床学的因子を集計した。登録された 193 症例のうち、回腸肛門（管）吻合術が施行された 145 例を今回の中間解析の対象とした。【結果】145 例中 SSI は 25 例（17.2%）に発生した。術前因子では ASA 分類により評価された全身状態が不良者（ $p=0.0165$ ）、一方で術中・術後因子では皮膚縫合方法におけるステイプラー使用が有意に（ $p=0.0103$ ）が SSI 発生群において有意に高率に認められた。【結論】潰瘍性大腸炎術後 SSI は術前の全身状態（ASA 分類）によって規定される可能性が推測された。

共同研究者：荒木俊光¹、大北喜基¹、吉岡和彦²、本谷 聡³、二見喜太郎⁴、東大二郎⁴、鈴木和義⁵、藤谷幹浩⁶、高後裕⁷、杉田 昭⁸、國場幸均⁹、北野厚生¹⁰、古畑智久¹¹、藤山佳秀¹²、清水智治¹²、前田清¹³、水島恒和¹⁴、金子奉暁¹⁵、板橋道朗¹⁶、佐々木巖¹⁷、羽根田祥¹⁷、舟山裕士¹⁸、高橋賢一¹⁸、升森宏次¹⁹、花井洋行²⁰、飯田貴之²⁰、池内浩基²¹、内野基²¹、長谷和生²²、池田 篤²³（三重大学消化管・小児外科¹、関西医科大学香里病院外科²、札幌厚生病院消化器科³、福岡大学筑紫病院外科⁴、愛知医科大学消化器外科⁵、旭川医科大学光学医療診療部⁶、旭川医科大学消化器内科⁷、横浜市立市民病院外科⁸、京都府立医科大学消化器外科⁹、若草第一病院内科¹⁰、札幌医科大学第一外科¹¹、滋賀医科大学消化器内科¹²、大阪市立大学腫瘍外科¹³、大阪大学消化器外科¹⁴、大船中央病院外科¹⁵、東京女子医科大学外科¹⁶、東北大学胃腸外科¹⁷、東北労災病院大腸肛門外科¹⁸、藤田保健衛生大学消化器外科¹⁹、浜松南病院消化器・IBD センター²⁰、兵庫医科大学第二外科²¹、防衛医科大学校第一外科²²、北里大学東病院外科²³）

A. 研究目的

手術部位感染症をはじめとする術後感染症の発症は、患者の手術からの回復を阻み、順調な術後経過に多大な影響を及ぼすのみならず、それに対する治療の付加と入院期間の延長により医療資源の増加につながる。

特に潰瘍性大腸炎の手術においては surgical site infection (SSI) の発生が高頻度となっており、被術者の術後 QOL の低下の大きな原因となっている。本邦では欧米に比べ術前ステロイドの使用量が極めて多く、このことさらに惹起する因子として重要であろうと推測されているが、全国的な調査データも乏しいのが現状である。

本研究では全国の潰瘍性大腸炎手術における専門施設での術後感染症発生の成績を、国際基準のガイドラインに沿って調査し、背景因子を洗い出し、高危険度群を解析・同定することを目的として計画された。

B. 研究方法

平成 21 年 1 月から平成 22 年 12 月までの間で、各施設での研究承認後 6 ヶ月間における潰瘍性大腸炎手術全症例を登録・調査の対象とした前向き研究とした。SSI の発生状況と術前、術中および術後の臨床学的因子を集計した。

22 施設が研究に参加した。平成 23 年 1 月の時点でのデータ登録は 12 施設、193 症例であった。これら登録症例のうち、回腸肛門（管）吻合術が施行された 145 例を今回の中間解析の対象とした。

C. 研究結果

145 例中 SSI は 25 例（17.2%）に発生した。術前因子では年齢、性別、発症年齢、病悩期間、罹患範囲、病期分類、臨床重症度、BMI、末梢血白血球数、HB、血清 TP および Alb、術前血球成分除去療法、直前ステロイド投与量などは SSI の発生との関連が認められなかったが、SSI 発生患者では有意に ASA 分類により評価された全身状態が不良であった（ $p=0.0165$ ）。一方で術中・術後因子では、手術時間、術中出血量、肛門吻合部レベル、緊急/待機手術、人工肛門造設の有無、腹腔内洗浄量、筋膜および皮下縫合糸の種類、予防的抗菌剤投与期間は SSI の発生との関連が認められなかったが、皮膚縫合方法において SSI 発生患者では埋没縫合に比して有意にステイプラーの使用率が高かった（ $p=0.0103$ ）。

D. 考察

一般の腹部手術における SSI 発生リスクは手術時間、ASA 分類による全身状態および術野の汚染度によって左右されることが知られている。一方で潰瘍性大腸炎においては術前のステロイドの影

響が強いと考えられて、これまでにステロイドの総投与量や直前の投与量が多いほど SSI 発生率が高くなることが報告されてきた。しかしながらこれまでの報告は単施設で集計されたものがほとんどで、手術施設間の影響については不明な点が多かった。今回の多施設から集計されたデータの検討において、潰瘍性大腸炎の SSI 発生リスクとして、術前の全身状態（ASA スコア高値）、および皮膚縫合方法の 2 つが影響を与えることが示唆された。皮膚縫合方法において全身状態不良の場合には術者は埋没縫合を選択しないというバイアスが存在することも考えられ、現時点では施設間の手術方法の違いよりも術前の全身状態が SSI 発生にあたる影響が大きいという結果が示された。

E. 結論

潰瘍性大腸炎術後 SSI は術前の全身状態（ASA 分類）によって規定される可能性が推測された。

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
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

山上博一¹、大藤さとこ²、萩原良恵¹、鎌田紀子¹、十河光栄¹、荒川哲男¹、廣田良夫²
大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学¹
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学²

・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。

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

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、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

- 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

