

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 α 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 α 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 α 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 α 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 α 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 0.5 mg/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>2.1 LC/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11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

(1) Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatol Res* 2012; 42: 627-636.

(2) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン(改訂版): 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班. 2011.

(3) 桶谷 真, 坪内博仁. 「B型肝炎再活性化による劇症肝炎の現状と対策」. 日本消化器病学会雑誌 107:1426-1433, 2010.

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)

(2) 井戸章雄, 桶谷真, 坪内博仁. パネルディスカッション 14 急性肝不全: 新たな定義とこれに準拠した診療の展望 「B型肝炎ウイルス再活性化による劇症肝炎の現状」. 第16回日本肝臓学会大会(JDDW 2012), 2012年10月(神戸)

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

炎症性大腸発癌における組織修復マクロファージの役割

分担研究者 坪内 博仁 鹿児島市立病院 病院長

研究要旨：腸管マクロファージは腸内細菌に対して過剰な免疫反応を引き起こさないよう、何らかの分子機構によって抑制系に制御されている。一方、マクロファージなどの抗原提示細胞で発現されるオステオアクチビン（osteocalcin）は炎症のフィードバック調節因子として作用している。本研究では実験大腸炎モデルを用いて傷害粘膜のマクロファージに発現するオステオアクチビンの傷害粘膜の修復および炎症性大腸発癌に及ぼす影響を検討した。オステオアクチビンはデキストラン硫酸で誘導した大腸炎の傷害粘膜に浸潤するマクロファージに強く発現し、その発現は傷害粘膜の修復過程においても持続し、また LPS 刺激後のマクロファージにおいてオステオアクチビン発現が増強した。さらに、オステオアクチビン変異マウスに低濃度の DSS で大腸炎を誘導すると傷害粘膜の修復が遅延していた。一方、azoxymethane を投与した後に低濃度の DSS で繰り返し大腸炎を誘導したところ、オステオアクチビンは大腸腫瘍の発生率には影響を及ぼさなかったが、オステオアクチビン変異マウスでは 1 個体当たりの腫瘍数が有意に増加した。これらの結果から、オステオアクチビンおよび傷害粘膜に浸潤する抗炎症（免疫抑制）性のオステオアクチビン陽性マクロファージが大腸発癌を誘導する可能性は低いこと、一方、傷害粘膜の再生・修復の遅延（炎症の持続）が大腸腫瘍の発生を促進することが示唆された。

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 教授
呉 建 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
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
佐々木文郷 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
熊谷公太郎 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
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
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

腸管マクロファージは腸内細菌に対して過剰な免疫反応を引き起こさないよう、何らかの分子機構によって抑制系に制御されている。一方、炎症性腸疾患ではこの抑制系の腸管マクロファージの機能異常によって腸管内抗原に対する過剰な免疫反応が誘導されていることが考えられる。

オステオアクチビンは、我々がコリン欠乏アミノ酸置換食飼育ラット肝臓において発現亢進している遺伝子群から単離した遺伝子で、ヒト肝硬変および肝細胞癌組織においても発現している。オステオアクチビンはヒト乳癌細胞から単離された glycoprotein nmb (gpnm) および マウス樹状細胞から単離された DC-HIL のラットホモログであり、最近、急性肝障害モデルの肝マクロファージにおいて発現していることが報告され、さらにマクロファージなどの抗原提示細胞で発現されるオステオアクチビンは炎症のフィードバック調節因子として作用していることが報告され

A. 研究目的

た。以上の知見から、オステオアクチビンは傷害組織に浸潤した抗原提示細胞に発現し、抗炎症に作用して、炎症の持続、傷害組織の再生・修復に関与していることが推測される。

本研究では、実験大腸炎モデルを用いて抑制系のマクロファージに発現するオステオアクチビンが傷害粘膜の修復および炎症性大腸発癌に及ぼす影響を明らかにした。

B. 研究方法

1. 実験大腸炎モデルにおけるオステオアクチビンの発現

7週齢の Balb/c マウスに 2%デキストラン硫酸 (DSS) を 7 日間自由飲水させ、下記を検討した。

(1) DSS 投与前、投与 2, 5, 7 日目、投与中止後 3, 7 日目の大腸組織におけるオステオアクチビン遺伝子の発現を realtime RT-PCR にて検討した。

(2) 投与 7 日目の大腸組織におけるオステオアクチビンの発現をウェスタンブロット法、免疫組織化学染色にて検討した。

2. マクロファージ細胞株におけるオステオアクチビンの発現とサイトカイン産生に及ぼす影響

オステオアクチビンを恒常的に発現するマウスマクロファージ細胞株 Raw264.7 を用いて下記を検討した。

(1) LPS のオステオアクチビン発癌に及ぼす影響

(2) RAW264.7 にオステオアクチビン siRNA を導入し、サイトカイン産生に及ぼす影響を検討した。

3. オステオアクチビンの大腸発癌に及ぼす影響

オステオアクチビン変異 (OA-mut) マウスおよび野生型 (OA-wt) マウスに Azoxymethane (AOM) を単回投与した後に 5 日間の 1.5% DSS の自由飲水と 15 日間の休薬を 3 回繰り返す、下記を検討した。

(1) 大腸炎の組織学的評価

(2) 大腸腫瘍の発生

C. 研究結果

1. 実験大腸炎モデルにおけるオステオアクチビンの発現

(1) オステオアクチビン mRNA の発現は DSS 投与開始後、大腸炎の進展に伴って誘導され、投与 7 日にピークとなり、投与中止後も強い発現が持続した。

(2) DSS 投与 7 日目の大腸組織において、オステオアクチビンの発現はタンパクレベルでも増強しており、免疫組織化学染色では、OA は傷害粘膜に浸潤したマクロファージに発現していた。

2. マクロファージ細胞株におけるオステオアクチビンの発現とサイトカイン産生に及ぼす影響

(1) 24 時間の LPS 刺激によって LPS 刺激中のオステオアクチビン発現は抑制されたが、LPS 刺激後にオステオアクチビン発現はむしろ増強した。

(2) siRNA によるオステオアクチビン発現抑制によって L-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 の発現が増強した。

3. オステオアクチビンの大腸発癌に及ぼす影響

(1) OA-mut および OA-wt マウスにおいて、粘膜傷害 (大腸炎) の程度に差異はみられなかったが、OA-mut マウスでは傷害粘膜の修復が遅延していた。

(2) OA-mut および OA-wt マウスに大腸腫瘍の発生率に差異はみられなかったが、OA-mut マウスでは 1 個体当たり的大腸腫瘍数が有意に増加した。

D. 考察

傷害大腸粘膜に浸潤したマクロファージに発癌するオステオアクチビンは傷害粘膜の修復期においても強い発現が持続すること、さらにマクロファージでは LPS 刺激後にオステオアクチビン発現が増強した。さらに、オステオアクチビン変異マウスに低濃度の DSS で大腸炎を誘導すると、

大腸炎の程度には差異を認めなかったものの、傷害粘膜の修復が遅延していたことから、オステオアクチビンは傷害粘膜の再生・修復に関与していることが示唆された。一方、AOM を投与した後に低濃度のDSSで繰り返し大腸炎を誘導したところ、オステオアクチビンは大腸腫瘍の発生率には影響を及ぼさなかったが、オステオアクチビン変異マウスでは1個体当たりの腫瘍数が有意に増加した。

これらの結果から、オステオアクチビンおよび傷害粘膜に浸潤する抗炎症（免疫抑制）性のオステオアクチビン陽性マクロファージが大腸発癌を誘導する可能性は低いこと、一方、傷害粘膜の再生・修復の遅延（炎症の持続）が大腸腫瘍の発生を促進することが示唆された。

E. 結 論

傷害粘膜に浸潤するマクロファージに発現するオステオアクチビンはその再生・修復に関与していることが示唆された。オステオアクチビンは抗炎症、すなわち免疫抑制系に作用することが考えられるが、大腸炎に関連した大腸腫瘍の発生には直接関与していないことが示唆され、むしろオステオアクチビン変異マウスではその傷害粘膜の再生・修復の遅延（炎症の持続）が大腸腫瘍の発生に関与していることが考えられた。以上の結果から、炎症性腸疾患患者における大腸発癌を抑制するためには、傷害粘膜の再生・修復、いわゆる粘膜治癒（mucosal healing）を早期に誘導し、持続させることが大腸発癌抑制につながることを考えられた。

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) Sasaki F, Ido A, Sakiyama T, Takami Y, Kumagai K, Nasu Y, Hashimoto S, Kanmura S, Moriuchi A, Uto H, Tsubouchi H. Osteoactivin expressed in macrophages infiltrating into injured intestinal mucosa negatively regulates experimental colitis in mice. The 6th Korea-Japan IBD Symposium Seoul (Korea) 2010/10/2
- (2) Sasaki F, Ido A, Sakiyama T, Takami Y, Kumagai K, Nasu Y, Hashimoto S, Kanmura S, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Osteoactivin expressed in intestinal macrophages negatively regulates inflammation. Digestive Disease Week 2010 New Orleans (USA) 2010/5/5
- (3) 佐々木文郷、井戸章雄、高見陽一郎、熊谷公太郎、那須雄一郎、橋元慎一、上村修司、船川慶太、寄山敏男、宇都浩文、桶谷真、坪内博仁 マウスDSS実験腸炎モデルにおけるオステオアクチビンの役割 第52回日本消化器病学会大会 横浜 2010/10/13
- (4) 佐々木文郷、井戸章雄、高見陽一郎、熊谷公太郎、岩下祐司、指宿和成、上村修司、寄山敏男、宇都浩文、桶谷真、坪内博仁 マクロファージに発現するオステオアクチビンのマウス実験腸炎における役割 第47回日本消化器免疫学会総会 滋賀 2010/7/9
- (5) 佐々木文郷、井戸章雄、高見陽一郎、熊谷公太郎、那須雄一郎、橋元慎一、上村修司、瀬戸山仁、船川慶太、森内昭博、寄山敏男、宇都浩文、桶谷真、坪内博仁 炎症性腸疾患における炎症のフィードバック調節因子 osteoactivin の役割の解明 第96回日本消化器病学会総会 新潟 2010/4/22

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

炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策

研究分担者 三浦 総一郎 防衛医科大学校 学校長

研究要旨：潰瘍性大腸炎・クローン病における薬剤使用患者と妊娠転機との関連を明らかにすることを目的とした。本研究は自記式質問および医師の調査より構成され、妊娠者を対象とする後ろ向き試験で行うこととした。症例数確保のために多施設共同研究とした。プロトコール委員会で内容を決定し、分担者所属の防衛医科大学校の倫理委員会で承認を得た。11施設65名の患者から返信を受理した。そのうち52妊娠について解析を行った。妊娠転帰は炎症性腸疾患患者では、低体重17%、早産6%、先天奇形2%、自然流産12%であった。いずれの転帰も免疫調整剤や生物学的製剤の使用群と非使用群で有意な差を認めなかった。出産後の子供に1年間、感染症等の影響をいずれの群も認めなかった。また、妊娠率や、内服のアドヒアランスが明らかになる前向き試験を策定し、開始した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎・クローン病の多くは若年で発症し、女性は経過中に妊娠・出産を経験する年齢となる。したがって、病気の影響と治療薬の影響を懸念し、妊娠への希望に少なからず影響を与えている可能性が考えられる。また、妊娠した際、治療の選択に影響を与える可能性もある。欧米のデータでは炎症性腸疾患と妊娠経過について影響を与える最大因子は疾患活動性であり、ほとんどの治療薬に関しては妊娠経過に影響しないとする報告がある。炎症性腸疾患で用いられる生物学的製剤や免疫調整剤の副作用は人種差を考慮すべきであるが、本邦での実態調査は殆どおこなわれておらず、患者から妊娠に関する質問を受けた場合は欧米のデータをもとに説明が行われているのが現状である。女性の炎症性腸疾患患者を調査し、生物学的製剤や免疫調整剤の使用者と非使用者において妊娠転機に差異があるか本邦で検証することを目的とした。

B. 研究方法

Retrospective 研究は、症例は妊娠期間中、生

物学的製剤や免疫調整剤のいずれか、または併用された患者とし、対照は、炎症性腸疾患患者で妊娠推定日6ヶ月前～妊娠期間中に生物学的製剤や免疫調整剤のいずれも使用されなかった患者とした。症例・対照比は1：1とし後ろ向きに調査することとした。妊娠期間中の疾患活動性を医師記入用調査票にて調査し、妊娠転帰につき自記式質問票にて患者さんに記入を依頼した。

Prospective 研究はプロトコール小委員会により多施設共同研究の調査項目を決定した。炎症性腸疾患で加療中の患者が妊娠前に登録し、妊娠が判明した際から検討を開始する。生物学的製剤や免疫調整剤を使用した群と非使用群にわけ、観察的に妊娠経過および産後の経過を観察する。この際、前向きである利点を生かし、妊娠転帰に深く関わっている因子と想定される以下の因子につき正確な情報が得られる。薬剤のアドヒアランスを経時的にモニターする。また疾患活動性もモニターする。いずれも非介入観察型試験とした。

（倫理面への配慮）

当校の倫理委員会に申請し、許可を得た。多施設共同研究に関しては各施設でインフォームドコ

ンセントを得て行う。個人情報の扱いには充分配慮し、本研究への参加が自由意志で行われ、参加しなくても不利益を得ない点を明確にする。患者アンケートは第三者への郵送を行い、主治医へ情報が伝わらないよう配慮した。

C. 研究結果

Retrospective 研究, Prospective 研究とも策定し、倫理委員会の承認を得て、各施設の倫理委員会を通過の上で研究した。Retrospective 研究は 11 施設 65 名の患者から返信を受理した。自記式質問票を主治医に知られること無く郵送で解析センターに送るシステムにより、高率に患者から情報を得ることに成功した。また、医師からの調査により、正確な医療情報を得ることに成功した。そのうち 52 妊娠について解析を行った。自然流産は免疫調整剤や生物学的製剤を使用している患者群では、妊娠時の CRP が未使用群に比較してやや高い傾向にあった。Mayo score や HBI score は両群間に差を認めなかった。妊娠転帰は炎症性腸疾患患者では、低体重 17%, 早産 6%、先天奇形 2%、自然流産 12% であった。免疫調整剤や生物学的製剤の使用群と未使用群で、奇形、低体重に統計学的差を認めなかった。1 年後の子供に対する影響は感染症を含め、両群とも差を認めなかった。

D. 考察

免疫調整剤や生物学的製剤を使用している患者群では、未使用群に比較して CRP がやや高く、妊娠時に重症な群に免疫調整剤や生物学的製剤を使用している実態が考えられた。妊娠転帰では妊娠時の疾患活動性が最も影響するとの海外からの報告があるが、本研究では疾患活動性は妊娠期間中調査し、両群に差を認めなかった。生物学的製剤や免疫調整剤の危険性を示すデータは認めなかったが、結論付けるには症例の数が十分とはいえないと考えられる。一方で、活動性の高い患者では免疫調整剤や生物学的製剤を使用している実態も明らかになった。

妊娠の転帰については医師の調査によるものには患者-医師間のプライバシーの壁により情報の信憑性に問題がある。またコホート研究では医療情報に正確が期せない。今回の試験により炎症性腸疾患患者の妊娠転帰の信頼あるデータが得られた。

E. 結論

妊娠患者の生物学的製剤や免疫調整剤で加療された患者の妊娠転帰を明らかにする本邦初の臨床試験を実施した。危険性を示すデータは認めなかった。若年女性の潰瘍性大腸炎・クローン病に対し、極めて有用な情報と考えられる。生物学的製剤や免疫調整剤の安全性を確認するには至らず、さらなる研究が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hokari R, Matsunaga H, Miura S. Effect of dietary fat on intestinal inflammatory diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:33-6.
2. Okada Y, Tsuzuki Y, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Hokari R, Kurihara C, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:29-32.
3. Okada Y, Tsuzuki Y, Sato H, Narimatsu K, Hokari R, Kurihara C, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in T helper 17 cell polarization. *Clin Exp Immunol.* 2013 Dec;174(3):459-71.
4. Hozumi H, Hokari R, Shimizu M, Maruta K, Narimatsu K, Sato H, Sato S, Ueda T, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Phlebosclerotic colitis that was difficult to distinguish from collagenous colitis. *Dig Endosc.* 2013 Jul 31.
5. Okada Y, Tsuzuki Y, Narimatsu K, Sato H, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Hokari R, Kurihara C, Komoto S, Watanabe C, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic acid from *Propionibacterium freudenreichii* reduces inflammation in

- interleukin-10-deficient mice with colitis by suppressing macrophage-derived proinflammatory cytokines. *J Leukoc Biol.* 2013 Sep;94(3):473-80.
6. Murakami K, Kurihara C, Oka T, Shimoike T, Fujii Y, Takai-Todaka R, Park Y, Wakita T, Matsuda T, Hokari R, Miura S, Katayama K. Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One.* 2013 Jun 14;8(6):e66534.
7. Watanabe C, Komoto S, Hokari R, Kurihara C, Okada Y, Hozumi H, Higashiyama M, Sakuraba A, Tomita K, Tsuzuki Y, Kawaguchi A, Nagao S, Ogata S, Miura S. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J Gastroenterol.* 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]
8. Hozumi H, Hokari R, Kurihara C, Narimatsu K, Sato H, Sato S, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration. *Lab Invest.* 2013 May;93(5):508-19.
9. Hozumi H, Hokari R, Kurihara C, Narimatsu K, Sato H, Sato S, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2013 Aug;28(8):1049-55. Epub 2013 Feb 3.
10. Sato S, Hokari R, Kurihara C, Sato H, Narimatsu K, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Apr 15;304(8):G708-14.
11. Miura S, Hokari R, Tsuzuki Y. Mucosal Immunity in gut and lymphoid cell trafficking. *Annals of vascular Diseases.* 2012 Sep; 5: 275-281.
12. Higashiyama M, Hokari R, Hozumi H, Kurihara C, Ueda T, Watanabe C, Tomita K, Nakamura M, Komoto S, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Suematsu M, Goda N, Miura S. HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *J Leukoc Biol.* 2012 Jun; 91 (6): 901-909.
13. Higashiyama M, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Indomethacin-induced small intestinal injury is ameliorated by cilostazol, a specific PDE-3 inhibitor. *Scand J Gastroenterol.* 2012 Sep; 8-9 (47): 993-1002.
14. Matsunaga H, Hokari R, Ueda T, Kurihara C, Hozumi H, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Sekiyama A, Miura S. Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 301(3): G555-G564, 2011.09
15. Hokari R, Kurihara C, Nagata N, Aritake K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Urade Y, Miura S. Increased expression of lipocalin-type-prostaglandin D synthase in ulcerative colitis and exacerbating role in murine colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 300(3): G401-G408, 2011.03
16. 三浦総一郎、小林大晋：消化器系-下剤・浣腸薬、高久史磨監修、治療薬ハンドブック 2013、p525-529、全1524頁、じほう、2012.12
17. 丸田紘史、三浦総一郎：蛋白漏出性胃腸症、菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫編、消化器疾患最新の治療 2013-2014、南江堂、東京、p190-193、全482頁、2013.1
18. 穂苅量太、三浦総一郎：機能性下痢や機能性便秘へのアプローチ-診断とくに IBS との鑑別、一般的治療法、日本内科学会雑誌 102(1): 77-82, 2013.1
19. 三浦総一郎：クローン病、山口 徹、北原光夫、福井次矢編、2013今日の治療指針-私はこう治療している、医学書院、東京、p452-454、全1955頁、2013.1
20. 三浦総一郎：病態栄養の基礎知識-腸管機能と栄養、病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック-改訂第4版、日本病態栄養学会編、メディカルレビュー社、p26-30、全366頁、2013.4
21. 渡辺知佳子、高本俊介、佐藤宏和、穂苅量太、三浦総一郎：吸収不良症候群・蛋白漏出性胃腸症、臨床消化器内科 28(7): 1045-1053, 2013.6
22. 三浦総一郎：若手研究者のための論文の書き方講座、The GI Forefront 9 (No1): 75-77, 2013.6
23. 渡辺知佳子、三浦総一郎：吸収不良症候群、消化器病学 基礎と臨床、p847-852, 全1560頁、西村書店、浅香正博、菅野健太郎、千葉 勉編、2013.10
24. 渡辺知佳子、三浦総一郎：小腸、大腸および胃の分子標的治療、専門医の為の消化器病学第2版、p168-172、全686頁、医学書院、小俣政男、千葉 勉監修、2013.10
25. 三浦総一郎：胃切除症候群、浦部晶夫、太田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎編、今日の処方改訂第5版、南江堂、東京、p291-294、全1198頁、2013.11
26. 三浦総一郎：吸収不良症候群、浦部晶夫、太田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎編、今日の処方改訂第5版、南江堂、東京、p295-298、全1198頁、2013.11
27. 伊東 傑, 山下充孝, 井上悌仁, 尾崎隼人,

古橋廣崇, 高城 健, 清水基規, 安武優一, 佐藤宏和, 成松和幸, 渡辺知佳子, 高本俊介, 穂苺量太, 川口 淳, 永尾重昭, 三浦総一郎: 出血を契機に診断し得た胃過形成性ポリープの1例、Progress of Digestive Endoscopy (日本消化器病学会関東支部機関誌)83 (1): 112-113, 2013. 12

28. 西井 慎, 清水基規, 高城 健, 山下充孝, 安武優一, 佐藤宏和, 成松和幸, 渡辺知佳子, 高本俊介, 穂苺量太, 緒方 衝, 川口 淳, 永尾重昭, 三浦総一郎: 治療経過を内視鏡で観察し得た Cronkhite-Canada 症候群の1例、Progress of Digestive Endoscopy (日本消化器病学会関東支部機関誌)83 (1): 144-145, 2013. 12

29. 三浦総一郎, 鳥居 明, 二神生爾, 水上 健: 機能性消化管障害-診断・治療のシンポと今後(座談会)、日本内科学会雑誌 102(1): 110-130; 2013. 1

30. 三浦総一郎: 炎症性腸疾患 (IBD) のフロンティア研究 (コメント)、消化器と免疫 49: 18-19, 2013. 3

31. 三浦総一郎: 学会だより-第55回日本消化器病学会大会、臨床消化器内科 28 (13): 1779, 2013. 11

32. 東山正明, 秋葉保忠, 三浦総一郎, Kaunitz JD: ATP-P2Y-Duox2 による十二指腸粘膜防御機構、潰瘍 (Ulcer Research), 2013 May: 40: 1-3

33. 穂苺量太, 渡辺知佳子, 高本俊介, 三浦総一郎: 妊娠・出産と炎症性腸疾患、Pharma Medica 30: 47-50, 2012. 09

34. 東山正明, 三浦総一郎: IL-17 を介したシグナル伝達、分子消化器病学 8: 178-182, 2011. 06

35. 穂苺量太, 三浦総一郎: どこまで必要? 炎症性腸疾患の生活・食事指導、消化器 Book2 炎症性腸疾患を日常診療で診る、日比紀文、久松理一企画、羊土社、159-162, 2011. 01

2. 学会発表

1. Watanabe, C., Komoto, S., Kurihara, C., Okada, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Hozumi, H., Hokari, R., Miura, S. Increased prevalence of celiac specific antibody in Japanese IBD patients and the effect of gluten intake. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 2013. 5.

2. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Tomita, K., Kurihara, C., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Bone marrow dendritic cells exposed to trans-fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through promotion of TH17 differentiation and up-regulation of proinflammatory cytokines. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 2013

3. Narimatsu, K., Hokari, R., Yasutake, Y., Sato, H., Hozumi, H., Sato, S., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Lipoarabinomannan, toll-like receptor 2 agonist, attenuates indomethacin-induced intestinal lesions through modulating leukocyte migration and TNF α production. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 2013

4. Sato, S., Yang, Q., Kohan, A.B., Wang, F., Miura, S., Tso, P. Lipid absorption stimulates both GLP-1 and GLP-2 secretion into lymph. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 2013

5. Kurihara, C., Hokari, R., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Yasutake, Y., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Fatty acids exposure modifies mRNA expression of inflammatory cytokines in macrophages induced by enterobacteria. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 2013

6. Kurihara C, Hokari R, Ueda T, Sato S, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Macrophages pre-exposed to heat-killed feces show hyporesponsiveness to mRNA expression of inflammatory cytokines induced by fatty acids exposure. In: The 6th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium 2012. 01. 28, Tokyo

7. Kurihara C, Hokari R, Ueda T, Sato S, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Modulation of cytokine mRNA expression in intestinal macrophages through liver X receptor- α . Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.

8. Narimatsu K, Hokari R, Ueda, T, Sato S, Hozumi H, Sato H, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Amelioration of NSAID-induced small intestinal lesions by Toll-like receptor 2 agonist through decreasing leukocytes migration to intestinal mucosa. Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.

9. Sato H, Narimatsu K, Hokari R, Ueda T, Sato S, Hozumi, H, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Increased expression of lymphangiogenesis-related molecules in intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel diseases Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.

10. Hozumi H, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Sato S, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Spontaneous hemorrhage observed in endoscopic findings suggests increased expression of tumor necrosis factor- α in colonic mucosa of ulcerative colitis. Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.

11. Hozumi H, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Sato S, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Inhibition of autotaxin-lysophosphatidic acid axis significantly ameliorates chronic intestinal damage by modulating lymphocytes migration to intestinal mucosa. Digestive

- Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.
12. Ueda T, Hokari R, Kurihara C, Sato S, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Recombinant thrombomodulin modulates murine colitis via inhibition of HMGB1. Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.
13. Sato S, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipid and sweetener regulate secretion of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) from intestine in a different manner. Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.
14. Watanabe C, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Sato S, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Prevalence of celiac disease in patients with inflammatory bowel disease: A study from Japan Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.
15. Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R, Watanabe C, Kurihara C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Sato S, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. A novel vegetable-derived probiotics (VDP) exerts a therapeutic effect on DSS induced colitis possibly mediated by IL-27 producing CD11c+ dendritic cells. Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.
16. Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R, Watanabe C, Kurihara C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Sato S, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Trans fatty acids exposure induced expression of proinflammatory cytokines and NK-1R in colonic epithelial cells by phosphorylation of p38. Digestive Disease Week 2012 San Diego, 2012. 05. 19-22.
17. Hokari R, Miura S. Effect of dietary fat on intestinal disorders. In: Symposium: Nutritional Factors (Nutritional aspect) in GI disorders. JSDE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System. Tokyo, 2012.11. 2-3.
18. Ueda T, Hokari R, Miura S. Dietary fat exacerbates NSAID-induced mucosal damage in murine small intestine. JSDE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System. Tokyo, 2012.11. 2-3.
19. Okada Y, Tsuzuki Yoshikazu, Ueda Toshihide, Hozumi Hideaki, Sato Shingo, Hokari Ryota, Kurihara Chie, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Trans fatty acids in diet act as precipitating factor of DSS-induced colitis by the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines. JSDE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System. Tokyo, 2012.11. 2-3.
20. Kurihara C, Hokari R, Matsunaga H, Higashiyama M, Ueda T, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Exposure to fatty acid modifies IL-6 mRNA expression in macrophages from small intestine of IBD-mice model. Asian IBD Symposium Seoul 2012, Seoul, 2012,11, 2-3.
21. Okada Y, Yoshikazu T, Hokari R, Kurihara C, Komoto S, Watanabe C, Nakamura M, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. A novel vegetable-derived Lactobacillus strain attenuates DSS induced colitis. In: Asian Pacific Digestive Disease Week 2011. Singapore, 2011.10.01-04
22. Sato S, Hokari R, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Komoto S, Watanabe C, Nakamura M, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. The combination of dietary lipids and a sweetener creates a synergy on the intestinal glucagon-like peptide (GLP-2) secretion. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10
23. Hozumi H, Hokari R, Sato S, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Increased expression of autotaxin/lysophospholipase D on intestinal vessels involves in aggravation of intestinal damage through lymphocytes migration. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10
24. Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, Kurihara C, Okada Y, Hozumi H, Sato S, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary fat aggravates NSAID-induced small intestinal damage via modulation of leukocyte migration in mice. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10
25. Higashiyama M, Hokari R, Hozumi H, Kurihara C, Ueda T, Watanabe C, Tomita K, Nakamura M, Komoto S, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Suematsu M, Goda N, Miura S. HIF-1 in T cells ameliorates intestinal inflammation by controlling regulatory T cell homeostasis. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10
26. Okada Y, Yoshikazu T, Higashiyama M, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Hokari R, Kurihara C, Komoto S, Nakamura M, Watanabe C, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. A novel vegetable-derived probiotics (VDP) modulates proinflammatory cytokines and substance P expression on colonic tissue and attenuated DSS-induced colitis. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10

27. Kurihara C, Hokari R, Higashiyama M, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Cytokine mRNA expression after exposure to fatty acids is differently modulated in macrophages from small intestine and colon. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10
28. Sato S, Hokari R, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Watanabe C, Nakamura M, Wakabayashi K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Effect of different kind of dietary lipid on glucagon-like peptide-2 (GLP-2) concentration in intestinal lymph of rats. In: Digestive Disease Week. Chicago, USA, 2011.5.07-10
29. 三浦総一郎：教育講演：炎症性腸疾患の栄養指導、第16回日本病態栄養学会年次学術集会、2013・1・12-13、京都
日本病態栄養学会誌16：suppl S-37, 2012.11
30. 成松和幸、穂苺量太、佐藤宏和、佐藤伸悟、八月朔日秀明、上田俊秀、東山正明、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：Toll-like receptor 2 agonistによるインドメサシン(IND)起因性小腸潰瘍の抑制効果、第9回日本消化管学会総会学術集会、抄録集 p232, 2013. 01
31. 成松和幸、穂苺量太、安武優一、佐藤宏和、栗原千枝、岡田義清、渡辺知佳子、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：Amelioration of NSAID-induced small intestinal lesions by Toll-like receptor 2 agonist through decreasing leukocyte migration to intestinal mucosa. (トル様受容体2のアゴニストによるNSAID惹起性小腸病変の改善は小腸粘膜への白血球マイグレーションの低下を介する)．第38回日本微小循環学会総会、2013・2・8-9、東京、抄録集 p26
- 32 成松和幸、穂苺量太、三浦総一郎：NSAIDs 惹起性小腸潰瘍に対する Toll-like receptor 2 を介した治療法の検討、パネルディスカッション：小腸病変の診断と治療の進歩、第99回日本消化器病学会総会、2013・3・31-23、鹿児島、日本消化器病学会雑誌110巻臨時増刊号：A118, 2013. 02
33. 佐藤宏和、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患の大腸粘膜におけるリンパ管新生因子の発現亢進に関する検討。第36回日本リンパ学会総会、2013. 6. 14-15, 福岡
- 34 西井 慎、清水基規、高城 健、伊藤 傑、溝口明範、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、富田謙吾、高本俊介、穂苺量太、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：治療経過を内視鏡で追うことができた Cronkhite-Canada 症候群の一例、第96回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 06・15-16, 東京、第96回日本消化器内視鏡学会関東地方会抄録集、Progress of Digestive Endoscopy 83 :Suppl, s-126, 2013.06
- 35 高本俊介、穂苺量太、富田謙吾、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、高城 健、清水基規、山下允孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山寺勝人、長谷和生、永尾重昭、三浦総一郎：小腸穿孔により緊急手術を要した高齢者クローン病の2例、第16回日本高齢消化器病学会、2013・7・06、名古屋、日本高齢消化器病学会雑誌16(1) p77, 2013.07.
- 36 岡田義清、都築義和、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、穂苺量太、富田謙吾、栗原千枝、高本俊介、渡辺知佳子、永尾重昭、三浦総一郎：ふなずし由来新規ラクトバシラス属菌が有する強力な大腸炎抑制の作用機序、ワークショップ：プロバイオティクス・腸内細菌と消化器免疫、第50回日本消化器免疫学会総会、2013. 8. 1-2. 東京
37. 岡田義清、都築義和、三浦総一郎：伝統的発酵食品ふなずし由来新規プロバイオティクス療法の有用性についての検討、パネルディスカッション：機能性食品や補助食品の消化器疾患における役割、第55回日本消化器病学会大会、第44回日本消化吸収学会総会、第21回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2013 Tokyo、2013. 10. 9-12, 東京、日本消化器病学会雑誌 110臨時増刊号、A666, 2013. 09
38. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎：Cronkhite-Canada 症候群の本邦における現状調査、シンポジウム：希少または原因不明の小腸病変、第51回小腸研究会、2013. 11. 9, 名古屋
抄録集 p 23
- 39 安武優一 ほか：炎症性腸疾患における尿酸の働き、第68回日本大腸肛門病学会学術集会、2013. 11. 15-16, 東京、日本大腸肛門病学会誌66巻9号 p 892
40. 堀内和樹、江千尋、松重希子 井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、丸田紘史、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、富田謙吾、高本俊介、穂苺量太、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：治療経過を内視鏡で追うことができた Cronkhite-Canada 症候群の一例、第31回日本大腸検査学会総会、2013.11.30
41. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎：本邦におけるセリアック病の実態の臨床調査～炎症性腸疾患患者における合併の可能性について～、第98回日本消化器病学会総会、2012. 04. 19-21, 東京
42. 三浦総一郎：教育講演：炎症性腸疾患診療の進歩、第20回日本消化器病学会関東支部教育講演会、2012. 06. 17, 大宮
43. 鈴木博久、東山正明、緒方 衝、穂苺量太、上田俊秀、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：内視鏡検査時の捺印細胞診で治療経過が追えたヒト腸管スピロヘータ症の1例、第30回日本大腸検査学会総会、2012. 09. 1. 東京
44. 渡辺知佳子、穂苺量太、三浦総一郎：我が国における炎症性腸疾患とセリアック病の関連について、ワークショップ：アレルギー消化器疾患の実態、第54回日本消化器病学会大会、第20回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2012 Kobe、

2012. 10. 10-13, 神戸

45. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎：当科におけるセリアック病の実態調査：疾患特異的血清抗体と炎症性腸疾患の関連について、シンポジウム：小腸生理・再生・病態の新たなエビデンス、第50回小腸研究会、2012. 11. 7, 京都

46. 上田俊秀、穂苺量太、三浦総一郎：リコンビナント・リコモデュリンはマウス DSS 腸炎を改善する、第39回日本潰瘍学会、2011. 11. 18-19, つくば市。

47. 佐藤伸悟、穂苺量太、八月朔日秀明、上田俊秀、岡田義清、栗原千枝、渡辺知佳子、中村光康、富田謙吾、高本俊介、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：Glucagon-like peptide-2 分泌に与える甘味成分の影響について、第49回小腸研究会、東京、2011. 11. 12

48. 穂苺量太、渡辺知佳子、高本俊介、上田俊秀、八月朔日秀明、佐藤伸悟、栗原千枝、岡田義清、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：精神的ストレスの大腸粘膜障害に与える影響、第13回日本神経消化器病学会、宇都宮、2011. 11. 04-06

49. 八月朔日秀明、穂苺量太、三浦総一郎：潰瘍性大腸炎および Crohn 病の aberrant lymphocyte migration に対する autotaxin の役割、第53回日本消化器病学会大会、第19回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2011 Fukuoka、ワークショップ：GALT 研究の最前線、福岡、2011. 10. 20-23

50. 上田俊秀、穂苺量太、三浦総一郎：自然発症小腸炎マウスモデルにおける ω 3系多価不飽和脂肪酸の効果、第8回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、東京、2011. 10. 08

51. 佐藤伸悟、穂苺量太、八月朔日秀明、上田俊秀、岡田義清、栗原千枝、渡辺知佳子、中村光康、富田謙吾、高本俊介、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：管腔内栄養素が glucagon-like peptide-2 分泌に与える影響について、第8回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、東京、2011. 10. 08

52. 穂苺量太、八月朔日秀明、渡辺知佳子、栗原千枝、上田俊秀、高本俊介、富田謙吾、中村光康、岡田義清、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：炎症性腸疾患腸粘膜における白血球マイグレーション関連分子発現と内視鏡像、シンポジウム：IBDにおける内視鏡検査の有用性、第29回日本大腸検査学会総会、東京、2011. 9. 17-18

53. 八月朔日秀明、穂苺量太、佐藤伸悟、上田俊秀、東山正明、栗原千枝、岡田義清、渡辺知佳子、高本俊介、中村光康、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：Autotaxin/lysophospholipase D の Crohn 病・潰瘍性大腸炎における aberrant

lymphocyte migration への関与、第48回日本消化器免疫学会総会、金沢、2011. 7. 21-22

54. 八月朔日秀明、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患での異常リンパ球マイグレーションにおける autotaxin の役割、シンポジウム：免疫細胞動態を制御する新たな機構、第35回日本リンパ学会総会、東京、2011. 6. 03-04

55. 栗原千枝、穂苺量太、東山正明、上田俊秀、八月朔日秀明、佐藤伸悟、岡田義清、渡辺知佳子、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：腸管マクロファージにおける LPS 誘導サイトカイン mRNA 発現に関する liver X receptor の関与、ミニシンポジウム：大腸 IBD 病態1, 第97回日本消化器病学会総会、東京、2011. 5. 13-15

56. 上田俊秀、穂苺量太、東山正明、栗原千枝、岡田義清、八月朔日秀明、佐藤伸悟、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、中村光康、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：脂肪摂取の小腸 NSAID 潰瘍における白血球マイグレーションへの影響について、ミニシンポジウム：小腸粘膜障害、第97回日本消化器病学会総会、東京、2011. 5. 13-15

57. 岡田義清、都築義和、上田俊秀、東山正明、八月朔日秀明、佐藤伸悟、穂苺量太、栗原千枝、渡辺知佳子、中村光康、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：伝統的発酵食品中に存在するプロバイオティクスの大腸炎抑制作用、ミニシンポジウム：大腸 IBD 病態4, 第97回日本消化器病学会総会、東京、2011. 5. 13-15

58. 八月朔日秀明、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患における Autotaxin の関与、シンポジウム：消化器疾患と微小循環・酸化ストレス、第97回日本消化器病学会総会、東京、2011. 5. 13-15

59. 三浦総一郎：教育講演：小腸の病態における脂肪吸収の影響、第14回日本病態栄養学会年次学術集会、横浜、2011. 1. 15-16

60. 高本俊介、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、上田俊秀、東山正明、富田謙吾、中村光康、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：当院における高齢者炎症性腸疾患の臨床的特徴、第45回日本成人病（生活習慣病）学会学術集会、東京、2011. 1. 15-16

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

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

研究分担者 三浦 総一郎 防衛医科大学校 学校長

研究要旨：高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子の発見、制御のためのデータ収集を目的とする。①臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、②入院患者を対象とした多施設共同の後ろ向き研究および③多施設共同前向き研究を行っている。①高齢者では栄養状態が容易に悪化しやすく、高カロリー輸液を行っている比率が高い。②高齢者UCでステロイド治療を受けていると、サイトメガロウイルス再活性化を来しやすく、重症例でも生物学的製剤など強力な内科治療を避けたまま手術に至る傾向がある、といった結果が得られた。今後前向き研究を進め、高齢者炎症性腸疾患の診療ガイドライン作成に向けたデータ収集を行っていく。

共同研究者 高本俊介、穂苅量太、渡辺知佳子¹、田中浩紀、本谷聡²、石黒陽³、加賀谷尚史⁴、松本史弘⁵、松岡克善、金井隆典⁶、長堀正和、渡辺守⁷、吉村直樹⁸、日吉雅也、渡辺聡明⁹、小林清典¹⁰、池谷賢太郎、花井洋行¹¹、加藤真吾¹²、谷田諭史¹³、馬場重樹、藤山佳秀¹⁴、松浦稔、仲瀬裕志¹⁵、内藤裕二¹⁶、渡辺憲治¹⁷、樋田信幸¹⁸、上野義隆¹⁹、石原俊治²⁰、高橋晴彦、松井敏幸²¹、二見喜太郎²²、藤田浩、坪内博仁²³、小林拓、日比紀文²⁴ 1 防衛医科大学校 内科 2 札幌厚生病院IBDセンター 3 国立病院機構弘前病院消化器内科 4 金沢大学医学部消化器内科 5 自治医科大学付属さいたま医療センター 消化器科 6 慶應義塾大学病院消化器内科 7 東京医科歯科大学 消化器内科 8 社会保険中央総合病院内科 9 東京大学医学部大腸肛門外科 10 北里大学東病院消化器内科 11 浜松南病院消化器・IBDセンター 12 埼玉医科大学総合医療センター消化器内科 13 名古屋市立大学消化器内科 14 滋賀医科大学消化器内科 15 京都大学医学部消化器内科 16 京都府立医科大学消化器内科 17 大阪市立大学医学部消化器内科 18 兵庫医科大学内科下部消化管科 19 広島大学病院消化器・代謝内科 20 島根大学医学部消化器内科 21 福岡大学

筑紫病院 消化器内科 22 福岡大学筑紫病院外科 23 鹿児島大学病院消化器内科 24 北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター（順不同）

A. 研究目的

高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子を発見、制御することを目的とする。

高齢者では基礎疾患をかかえていたり、栄養状態が悪化しやすかったりなどの問題があり、予後に直結するリスク因子の発見、制御のための基礎データ収集が必要であり、その結果として高齢者炎症性腸疾患の診療ガイドライン作成を目指している。

B. 研究方法

- ① クロウン病 (CD) および潰瘍性大腸炎 (UC) 患者で、2004年から2009年までの5年間に厚生労働省へ新規に申請され、電子化された臨床調査個人票のデータを解析した
- ② 参加協力施設にクロウン病 (CD)、潰瘍性大腸

炎 (UC) それぞれの個別調査票を送付し、過去3年間に入院治療した65歳以上の高齢者全例、およびその期間中に入院した64歳以下の非高齢者 (対照高齢者の入院時期に最も近い非高齢者をランダムに高齢者と同数選ぶ) について記入していただいた。

- ③ 最近1年以内に発症あるいは診断された潰瘍性大腸炎 (UC)・クローン病 (CD) の患者を、60歳以上の「高齢者群」と16歳以上40歳未満の「非高齢者群」に分類する (いずれも発症時あるいは診断時の年齢)。高齢者1人に対応して、同時期に発症し、なるべく重症度や病型の近い非高齢者1人を対照者として登録、治療経過などを前向きで検討する。登録された患者は1年後、2年後に追跡調査を行い、治療内容には介入しない (現在進行中)。

(倫理面への配慮)

臨床個人調査票の電子データは個人情報を提供できない形で提供されている。

前向き研究に関しては各施設でインフォームドコンセントを得て行う。個人情報の扱いには充分配慮し、本研究への参加が自由意志で行われ、参加しなくても不利益を得ない点を明確にする。

C. 研究結果

① 臨床個人調査票

UC では高齢者群 3551 名、非高齢者群 30794 名のデータが検討された。男女差、罹患範囲、重症度は有意差が見られず、入院歴・ステロイド治療歴・高カロリー輸液 (IVH) 施行率は高齢者群で有意に高かった。

CD では高齢者群 330 名、非高齢者群 6762 名のデータが検討された。罹患部位、重症度、手術施行率、術後合併症発生率は有意差がみられない。高齢者群では女性の比率が高く (57% vs. 27%)、UC と同様に IVH 施行率が高かった。

② 過去の入院患者に関する多施設共同研究

UC では計 26 施設から的高齢者 135 例、非高齢者

135 例が検討された。重症度や罹患範囲、最長入院期間などでは有意差がみられず、入院時 Hb 値 (11.14 vs. 11.85 g/dl)、入院時 ALB 値 (3.09 vs. 3.38 g/dl)、ステロイド使用者でのサイトメガロウイルス (CMV) 再活性化率 (29.8% vs. 16.2%) などで有意差を認めた。また、手術施行率および術後合併症の発生率では有意差を認めないものの、高齢者では手術前にカルシニューリン系薬剤や生物学的製剤の使用を回避する傾向がみられた。

③ 多施設共同前向き研究

現在 9 施設で倫理委員会の承認を受け、症例登録が始まっている。調査項目は、

- ①年齢・性別
- ②臨床症状、重症度、病型、罹患範囲
- ③発症から診断までの期間、鑑別に苦慮した疾患
- ④合併症の有無 (腸管・腸管外)
- ⑤併存疾患、投薬の有無 (特に NSAID、抗凝固薬、抗血小板薬)
- ⑥治療方法、薬剤投与による副作用の有無 (特に免疫調節薬や生物学的製剤)
- ⑦手術の有無、あれば手術理由、術式
- ⑧入院の有無、あれば入院理由、期間、転帰
- ⑨血液データ (白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、CRP) などである。

D. 考察

臨床個人調査票および多施設共同の後ろ向き研究をまとめると、UC においては、重症度や罹患範囲に有意差を認めなかったが、高齢者ではやや軽症入院例の多い傾向が見られた。入院時の体温・白血球数・ヘモグロビン・アルブミン値はいずれも高齢者で低く、軽い症状ではあっても貧血や栄養状態の低下を来しやすいことが示唆される。手術施行率は高齢者が高く、今回の調査では術後合併症の発生率に有意差を認めなかったが、高齢者では循環器・呼吸器系の合併症に注意が必要であることが示唆された。また、ステロイド投与例では高齢者の CMV 再活性化率が高いことが示された。

CDにおいては、IOIBDスコアで見ると高齢者に軽症が多く、病型では有意差を認めなかった。従来高齢者のCDでは大腸限局型が多いとの報告が見られたが、入院例に限ると小腸病変をもった高齢患者も多いことが明らかとなった。手術施行率は両群に有意差を認めず、高齢発症者では13.3%と低く、高齢者CDは軽症が多いことが示唆される。抗TNF- α 製剤の使用率は両群で有意差はないものの、手術例に限ると高齢者で有意に低い。高齢者への生物学的製剤使用については、副作用の出現あるいは死亡率が高いといった報告が見られることから、投与に慎重となっている可能性が示唆される。

これまでの調査から、高齢者IBDでの経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者IBDに関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多く、多施設共同の前向き研究が不可欠であると考え、今回計画した。特に併存疾患やそれに対する投薬の有無（特にNSAID、抗凝固薬など）、治療内容と治療による副作用、術後合併症の有無に重点を置く。なお、この前向き研究は2011年12月に防衛医科大学校倫理委員会で承認されており、現在各参加施設の倫理委員会で承認され次第、順次患者登録を開始している。

E. 結論

高齢者炎症性腸疾患患者の現状を把握し、予後に直結するリスク因子を発見、制御することを目的とし、これまでに①臨床個人調査票を用いた記述疫学的研究、②過去の入院患者に関する後ろ向き多施設共同研究を行ってきた。③多施設共同前向き研究が現在進行しており、詳細なデータが得られれば、高齢者炎症性腸疾患の診療ガイドライン作成につながると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C.,

Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Int. J. Colorectal. Dis.* 28(8). 1049-55. 2013.

2. Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Sato, H., Narimatsu, K., Hozumi, H., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 304(8).G708-714. 2013.

3. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration. *Lab. Invest.* 93(5). 508-519. 2013.

4. Murakami, K., Kurihara, C., Oka, T., Shimoike, T., Fujii, Y., Takai-Todaka, R., Park, Y.B., Wakita, T., Matsuda, T., Hokari, R., Miura, S., Katayama, K. Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One.* 8(6). e66534. 2013.

5. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Komoto, S., Watanabe, C., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic acid from *Propionibacterium freudenreichii* reduces inflammation in interleukin-10-deficient mice with colitis by suppressing macrophage-derived proinflammatory cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 94(3). 473-480. 2013.

6. Watanabe, C., Komoto, S., Hokari, R., Kurihara, C., Okada, Y., Hozumi, H., Higashiyama, M., Sakuraba, A., Tomita, K., Tsuzuki, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Ogata, S., Miura, S. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J. Gastroenterol.* 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]

7. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in T helper 17 cell polarization. *Clin. Exp. Immunol.* 2013 Sep 9. [Epub ahead of print]

8. Hokari, R., Matsunaga, H., Miura, S. Effect of dietary fat on intestinal inflammatory diseases. *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4. 33-36. 2013.

9. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao,

- S., Miura, S. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4. 29-32. 2013.
10. Hozumi, H., Hokari, R., Shimizu, M., Maruta, K., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Phlebosclerotic colitis that was difficult to distinguish from collagenous colitis. *Dig. Endosc.* 2013 Jul 31. [Epub ahead of print]
11. Higashiyama M, Hokari R, Hozumi H, Kurihara C, Ueda T, Watanabe C, Tomita K, Nakamura M, Komoto S, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Suematsu M, Goda N, Miura S. HIF-1 in T cells ameliorated dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *J LeBiol.* 91(6). 901-909. 2012.
12. Higashiyama M, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Indomethacin-induced small intestinal injury is ameliorated by cilostazol, a specific PDE-3 inhibitor. *Scand J Gastroenterol.* 47(8-9). 993-1002. 2012.
13. Miura, S., Hokari R., Tsuzuki Y. Mucosal Immunity in gut and lymphoid cell trafficking. *Annals of Vascular Diseases.* 5(3). 275-281. 2012.
14. Hokari R, Kurihara C, Nagata N, Aritake K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Urade Y, Miura S. Increased expression of lipocalin-type-prostaglandin D synthase in ulcerative colitis and exacerbating role in murine colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 300(3). G401-408. 2011.
15. Miura S., Sugano K, Kinoshita Y, Fock KM, Goh KL, Gibson P; Asian-Pacific Topic Conference organized by Japanese Society of Gastroenterology and Asian Pacific Association of Gastroenterology. Diagnosis and treatment of functional gastrointestinal disorders in the Asia-Pacific region: a survey of current practices. *J Gastroenterol Hepatol. Suppl.* 3 2-11. 2011.
16. Matsunaga H, Hokari R, Ueda T, Kurihara C, Hozumi H, Higashiyama M, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Sekiyama A, Miura S. Physiological stress exacerbates murine colitis by enhancing proinflammatory cytokine expression that is dependent on IL-18. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 301(3). G555-564. 2011.
17. Watanabe C, Hokari R, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, Matsunaga H, Takebayashi K, Kawaguchi A, Nagao S, Tsuzuki Y, Yokoyama H, Hibi T, Miura S. Lemon grass (*Cymbopogon citratus*) ameliorates murine spontaneous ileitis by decreasing lymphocyte recruitment to the inflamed intestine. *Microcirculation.* 17(5). 321-332. 2010.
18. Higashiyama M, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Nakamura M, Komoto, Okada Y, Watanabe C, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Interferon-alpha increases monocyte migration via platelet-monocyte interaction in murine intestinal microvessels. *Clin Exp Immunol.* 162(1). 156-162. 2010.
19. 渡辺知佳子, 高本俊介, 佐藤宏和, 穂苺量太, 三浦総一郎. 吸収不良症候群・蛋白漏出性胃腸症. *臨床消化器内科.* 28. 1045-53. 2013.
20. 三浦総一郎. 吸収不良症候群. 今日処方改訂第5版. 南江堂. 295-298. 2013.
21. 三浦総一郎. クロウン病. 2013今日の治療指針-私はこう治療している. 医学書院. 452+454. 2013.
22. 高本俊介, 三浦総一郎. 高齢者の便通異常-憩室症や虚血性大腸炎との関連も含め. *Medicina.* 49. 286-289. 2012.
23. 穂苺量太, 三浦総一郎. 蛋白漏出性胃腸症、吸収不良症候群. *日本医師会雑誌.* 141 (特別号) 188-190. 2012.
24. 高本俊介, 三浦総一郎. 炎症性腸疾患患者の管理の実際 高齢者. 炎症性腸疾患を究める. *メディカルビュー.* 277-279. 2011.
25. 穂苺量太, 三浦総一郎. どこまで必要? 炎症性腸疾患の生活・食事指導. *消化器 Book2 炎症性腸疾患を日常診療で診る.* 羊土社. 159-162. 2011.
26. 三浦総一郎, 高本俊介, 渡辺知佳子, 穂苺量太, 川口 淳. 下部消化管疾患の治療ガイドラインと高齢者への適応. *日本高齢消化器病学会誌.* 13 7-12. 2011.
27. 高本俊介, 三浦総一郎. IBSの病態. *GI Research* 19. 114-118. 2011.
28. 三浦総一郎, 高本俊介, 渡辺知佳子, 穂苺量太. 高齢者潰瘍性大腸炎の内科治療 潰瘍性大腸炎診療の進展 II 内科治療. *日本大腸肛門学会誌.* 64. 825-828. 2011.
29. 高本俊介, 三浦総一郎. 大腸の構造とはたらき、特集大腸の病気のすべて. *からだの科学.* 267. 7-10. 2010.

2. 学会発表

1. Watanabe, C., Komoto, S., Kurihara, C., Okada, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Hozumi, H., Hokari, R., Miura, S. Increased prevalence of celiac specific antibody in Japanese IBD patients and the effect of gluten intake. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
2. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Tomita, K., Kurihara, C., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Bone marrow dendritic cells exposed to trans-fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through promotion of TH17 differentiation and up-regulation of proinflammatory cytokines. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
3. Narimatsu, K., Hokari, R., Yasutake, Y., Sato, H., Hozumi, H., Sato, S., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Lipoarabinomannan, toll-like receptor 2 agonist, attenuates indomethacin-induced intestinal lesions through modulating leukocyte migration and TNFalpha production. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
4. Sato, S., Yang, Q., Kohan, A.B., Wang, F., Miura, S., Tso, P. Lipid absorption stimulates both GLP-1 and GLP-2 secretion into lymph. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*

5. Kurihara, C., Hokari, R., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Yasutake, Y., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Fatty acids exposure modifies mRNA expression of inflammatory cytokines in macrophages induced by enterobacteria. Digestive Disease Week 2013. Orlando USA
6. Kurihara C, Hokari R, Ueda T, Sato S, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Macrophages preexposed to heat-killed feces show hyporesponsiveness to mRNA expression of inflammatory cytokines induced by fatty acids exposure. The 5th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium Tokyo 2012. 1.
7. Narimatsu K Hokari R, Ueda, T, Sato S, Hozumi, H, Sato H, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Amelioration of NSAID-induced small intestinal lesions by Toll-like receptor 2 agonist through decreasing leukocytes migration to intestinal mucosa. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
8. Kurihara C, Hokari R, Ueda, T, Sato S, Hozumi, H, Sato H, Narimatsu K; Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Modulation of cytokine mRNA expression in intestinal macrophages through liver X receptor-alpha. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
9. Sato H, Narimatsu K Hokari R, Ueda, T, Sato S, Hozumi, H, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Increased expression of lymphangiogenesis-related molecules in intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel diseases. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
10. Hozumi H, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Sato S, , Sato H, Narimatsu K; Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Spontaneous hemorrhage observed in endoscopic findings suggests increased expression of tumor necrosis factor- α in colonic mucosa of ulcerative colitis. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
11. Hozumi H, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Sato S, , Sato H, Narimatsu K; Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Inhibition of autotaxin-lysophosphatidic acid axis significantly ameliorates chronic intestinal damage by modulating lymphocytes migration to intestinal mucosa. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
12. Ueda T, Hokari R, Kurihara C, Sato S, Hozumi, H, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Recombinant thrombomodulin modulates murine colitis via inhibition of HMGB1. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
13. Sato S, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K; Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary lipid and sweetener regulate secretion of glucagon-like peptide-2 (GLP-2) from intestine in a different manner. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
14. Watanabe C, Hokari R, Kurihara C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K; Okada Y, Sato S, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Prevalence of celiac disease in patients with inflammatory bowel disease: A study from Japan. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
15. Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R Watanabe Kurihara C C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Sato S Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. A novel vegetable-derived probiotics (VDP) exerts a therapeutic effect on DSS induced colitis possibly mediated by IL-27 producing CD11c+ dendritic cells. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
16. Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R Watanabe Kurihara C C, Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K, Sato S, Komoto S, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Trans fatty acids exposure induced expression of proinflammatory cytokines and NK-1R in colonic epithelial cells by phosphorylation of p38. Digestive Disease Week 2012 San Diego 2012. 5.
17. Sato S, Hokari R, Hozumi H, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Komoto S, Watanabe C, Nakamura M, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. The combination of dietary lipids and a sweetener creates a synergy on the intestinal glucagon-like peptide (GLP-2) secretion. Digestive Disease Week 2011 Chicago USA 2011. 5.
18. Hozumi H, Hokari R, Sato S, Ueda T, Higashiyama M, Okada Y, Kurihara C, Watanabe C, Komoto S, Nakamura M, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Increased expression of autotaxin/lysophospholipase D on intestinal vessels involves in aggravation of intestinal damage through lymphocytes migration. Digestive Disease Week 2011 Chicago USA 2011. 5.
19. Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, Kurihara C, Okada Y, Hozumi H, Sato S, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nakamura M, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Dietary fat aggravates NSAID-induced small intestinal damage via modulation of leukocyte migration in mice. Digestive Disease Week 2011 Chicago USA 2011. 5.
20. Higashiyama M, Hokari R, Hozumi H, Kurihara C, Ueda T, Watanabe C, Tomita K, Nakamura M, Komoto S, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Suematsu M, Goda N, Miura S. HIF-1 in T cells ameliorates intestinal inflammation by controlling regulatory T cell homeostasis. Digestive Disease Week 2011 Chicago USA 2011. 5.
21. Okada Y, Yoshikazu T, Higashiyama M, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Hokari R, Kurihara C, Komoto S, Nakamura M, Watanabe C, Tomita K, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. A novel vegetable-derived probiotics (VDP) modulates proinflammatory cytokines and substance P expression on colonic tissue and attenuated DSS-induced colitis. Digestive Disease Week

2011 Chicago USA 2011.5.

22. Kurihara C, Hokari R, Higashiyama M, Ueda T, Hozumi H, Sato S, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Cytokine mRNA expression after exposure to fatty acids is differently modulated in macrophages from small intestine and colon. Digestive Disease Week 2011 Chicago USA 2011.5.

23. Watanabe C, Komoto S, Hokari R, Miura S. Clinical features of elderly inflammatory bowel disease patients in Japan. The 2011 'Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's National Clinical & Research Conference. Hollywood, Florida, USA 2011.12.

24. 三浦総一郎. 教育講演：炎症性腸疾患の栄養指導 第16回日本病態栄養学会年次学術集会 京都 2013.1.

25. 高本俊介、穂苺量太、富田謙吾、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、高城 健、清水基規、山下允孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山寺勝人、長谷和生、永尾重昭、三浦総一郎 小腸穿孔により緊急手術を要した高齢者クローン病の2例 第16回日本高齢消化器病学会 名古屋 2013.7.

26. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎 Cronkhite-Canada 症候群の本邦における現状調査 第51回小腸研究会 名古屋 2013.11.

27. 佐藤宏和、穂苺量太、安江千尋、堀内和樹、吉松亜希子、尾崎隼人、井上悌仁、古橋廣崇、山下允孝、安武優一、成松和幸、佐藤伸悟、八月朔日秀明、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、永尾重昭、三浦総一郎 クローン病における内視鏡検査とMR enterographyの有用性に関する比較 第97回日本消化器内視鏡学会関東地方会 東京 2013.12.

28. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎 本邦におけるセリアック病の実態の臨床調査～炎症性腸疾患患者における合併の可能性について～ 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012.4.

29. 三浦総一郎. 教育講演：炎症性腸疾患診療の進歩 第20回日本消化器病学会関東支部教育講演会 大宮 2012.6.

30. 渡辺知佳子、穂苺量太、三浦総一郎 我が国における炎症性腸疾患とセリアック病の関連について 第54回日本消化器病学会大会、JDDW2012 神戸 2012.10.

31. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎 当科におけるセリアック病の実態調査：疾患特異的血清抗体と炎症性腸疾患の関連について 第50回小腸研究会 京都 2012.11.

32. 三浦総一郎. 教育講演：小腸の病態における脂肪吸収の影響 第14回日本病態栄養学会年次学術集会 横浜 2011.01.

33. 高本俊介、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、上田俊秀、東山正明、富田謙吾、中村光康、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎 当院における高齢者炎症性腸疾患の臨床的特徴 第45回日本成人病(生活習慣病)学会学術集会 東京 2011.01.

34. 三浦総一郎. 教育講演：機能性消化管障害への今日的アプローチ 第42回日本消化吸収学会、JDDW2011, Luncheon 福岡 2011.10.

35. 穂苺量太、渡辺知佳子、高本俊介、上田俊秀、八月朔日秀明、佐藤伸悟、栗原千枝、岡田義清、

川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎 精神的ストレスの大腸粘膜障害に与える影響 第13回日本神経消化器病学会 宇都宮 2011.11.

36. 三浦総一郎. 講演：IBDにおけるリンパ球ホーミングと管腔内因子 第11回難治性免疫疾患先端治療開発研究会 東京 2011.12.

37. 三浦総一郎. 教育セミナー：治療ガイドラインと高齢者医療の現状と今後 第13回日本高齢消化器病学会 東京 2010.7.

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