

### 小児 IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査

研究協力者 清水 俊明 順天堂大学医学部小児科 教授

研究要旨：17歳未満の小児期発症のクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管ベーチェット、および分類不能型腸炎を対象とし、近年その使用が急増している生物学的製剤や免疫調節薬の使用状況や有効性につき検討を行うことを目的に全国 683 の小児科、小児外科、内科、外科施設にアンケート調査を行った。現時点で 1 次調査の回収率は 60.8%であり、クローン病 842 名、潰瘍性大腸炎 1515 名の報告があった。クローン病では 30%以上の症例でインフリキシマブが使用されていた。クローン病に対する 2 次調査の結果から、小児のクローン病に対しても生物学的製剤、特にインフリキシマブが良く使用されており、一定の有効性を示していた。しかしながら無効例や副作用にも注意が必要と思われた。

#### A. 研究目的

小児期発症の IBD は、成人発症例と比較し、より罹患部位が広く、ステロイドの使用量が必然的に増えるような重症例が多いことが報告されている。他方、免疫調整薬のひとつであるチオプリン製剤と生物学的製剤には、リンパ増殖性疾患や重症感染症の発生リスクが上昇することが知られており、タクロリムスやシクロスポリンに関しては、特に小児期発症 IBD における使用効果や副作用などに関する実態調査は行われていない。そこで、小児期発症 IBD で行われている最新治療の実施状況を踏まえた実態調査を行い、投与方法、合併症の有無、手術後の経過などを評価することで、それらの治療法が安全でかつ十分な効果が得られているかを検証し、小児期発症 IBD の適切な治療法の普及に努めることを目的に本研究を行っていく。

#### B. 研究方法

小児期発症のクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管ベーチェットおよび分類不能型腸炎などの炎症性腸疾患を対象とし、近年、その使用が急増している生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）や免疫調節薬（タクロリムス、シクロスポ

リン）の効果および副作用、膵炎合併例、手術症例の経過などについてアンケート調査を行っていく。

対象者は、2000 年以降に全国の研修指定病院で主科として治療された 17 歳未満の IBD 患者とし、全国の小児科専門医研修指定病院（512 施設）、全国の小児科専門医研修指定病院（91 施設）、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」関連施設（80 施設）を対象施設とする。

研究機関は、倫理委員会承認後から 2014 年 3 月 31 日までとし、アンケート調査を 1 次と 2 次調査に分けて行う。

（倫理面への配慮）

順天堂大学医学部倫理委員会の承認を得たうえで、倫理的問題に十分配慮しながら研究を行っていく。

#### C. 研究結果

2000 年以降に治療を行った 17 歳未満の CD 患者は、1 次調査では 842 名おり、284 名がインフリキシマブで、34 名がアダリムマブ、15 例がタクロリムス、4 名がシクロスポリンで治療を行われていた。また手術は 90 名で施行され、膵炎合併は 16 名で認められた（図 1）。同様に UC 患者は、1515 名の報告があり、77 名がインフリキシマブ

で、1名がアダリムマブ、88名がタクロリムス、86名がシクロスポリンで治療が行われていた。また手術は200名で施行され、膵炎合併は50名で認められた。同様に腸管バッチェットでは14名でインフリキシマブ、9名でタクロリムス、1名でシクロスポリンが使用されており、分類不能型腸炎では、5名がインフリキシマブ、1名がアダリウムマブ、2名がシクロスポリンで治療されていた(図1)。

現時点での「小児クローン病における生物学的製剤による治療」の2次調査結果では、113(男77、女36)例の集計があった。インフリキシマブは6歳から12歳にかけ徐々に使用数が増え、12歳から16歳では使用数の増加はみられず、3歳以下の使用も7例で報告された(図2)。インフリキシマブの使用目的は寛解導入が17名、寛解導入および維持が85名であった。診断からインフリキシマブ使用までの期間は3か月以内が39名、3か月～1年以内が26名、1年～2年が21名、2年～3年以内が12名、3年以上たってからの使用も17名で認められた。インフリキシマブ使用によるPCDAIの低下は10週間後から明らかであり(図3)、有効が認められなかった症例およびステロイド減量ができなかった症例が約1/4の症例で見られた。副作用を認めた症例は多くなかったが、infusion reactionおよび紅斑がそれぞれ7名と5名にみられた(図4)。投与中止が32名で認められ、効果不十分や副作用などがその主な理由であった。

#### D. 考察

CD 842例、UC 1515例と多数の症例が1次調査で報告された。予想以上に多くの症で新しい治療が行われており、特にCDでは284例と30%近くがインフリキシマブで治療が行われていた。

今後1次調査の集計から、小児IBD患者の治療の実態を把握し、2次調査によって小児のIBDがどこで治療が行われているか、場所によって治療方法がどのように異なるのか、治療方法の差によって成績にどのような差があるのか、小児のIBD

はどこでどのように治療されるべきか、膵炎合併小児IBDの頻度、原因、治療、予後などを明らかにし、それぞれの治療の適応や効果などを評価することにより、最善の小児IBDに対する治療方法を検討していく。

小児のCDに対するインフリキシマブによる治療についての2次調査では、未だ回収率は高くないものの一定の有効性およびステロイド減量効果は認められており、また副作用についてもそれ程多くなく、その有効性について今後検討を行っていく予定である。

#### E. 結論

小児のIBD患者の治療について全国調査を行い、現在1次調査が終了し2次調査を行っているところである。1次調査では、多数のCDおよびUC患者が報告されており、今後の2次調査による詳細な検討により小児IBDに対する最も効果的な治療方法が検討できるものと思われる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Jimbo K, Arai K, Kobayashi I, Matsuoka K, Shimizu H, Yanagi T, Kubota M, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nakazawa A. A Case of isolated autoimmune enteropathy associated with autoantibodies to a novel 28 kilodalton duodenal antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, in press.
- Fujitake Y, Ohstuka Y, Ikuse T, Ohtani K, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Ishii M, Shimizu T. The analysis of inflammatory signals in Japanese children with Crohn's disease. *Pediatr Int* 55:753-6. 2013
- 稲毛英介, 蒔苗剛, 米沢俊一, 鈴木是光, 高橋明雄, 高砂子祐平, 清水俊明. 成分栄養療法とメサラジン注腸で寛解を得た乳児クローン病の1例. *日本小児科学会雑誌*

- 117:129-34. 2013
- Ohtsuka Y, Ikegami T, Izumi H, Namura M, Ikeda T, Ikuse T, Baba Y, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Effects of Bifidobacterium breve on inflammatory gene expression in neonatal and weaning rat intestine. *Pediatr Res* 71:46-53. 2012
  - Ohtsuka Y, Jimbo K, Inage E, Mori M, Yamakawa Y, Aoyagi Y, Suzuki M, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: Is it really an allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 129:1676-8. 2012
  - 清水俊明. 小児炎症性腸疾患の疫学と現状・課題. *日本臨床* 70 (増) :475-81. 2012
  - Kudo T, Nagata S, Ohtani K, Fujii T, Wada M, Haruna H, Shoji H, Ohtsuka Y, Shimizu T, Yamashiro Y. Pulse steroids as induction therapy for children with ulcerative colitis. *Pediatr Int* 53:974-9. 2011
  - Ohtsuka Y, Okada K, Yamakawa Y, Ikuse T, Baba Y, Inage E, Fujii T, Izumi H, Oshida K, Nagata S, Yamashiro Y, Shimizu T.  $\omega$ -3 fatty acids attenuate mucosal inflammation in premature rat pups. *J Pediatr Surg* 46:489-95. 2011
  - Tomomasa T, Tajiri H, Kagimoto S, Shimizu T, Yoden A, Ushijima K, Uchida K, Kaneko H, Abukawa D, Konno M, Maisawa SI, Kohsaka T, Kobayashi A; and the Japanese Study Group for Pediatric Ulcerative Colitis. Leukocytapheresis in Pediatric Patients With Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53:34-9. 2011.
  - Tanaka K, Oikawa N, Terao R, Negishi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. Evaluations of psychological preparation for children undergoing endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 52:227-9. 2011
  - 工藤孝広, 大林奈穂, 青柳陽, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明. 不明熱の精査により診断に至った Crohn 病の 1 男児例. *順天堂医学* 57:305-7. 2011
  - 日本小児 IBD 研究会小児 IBD-QOL ワーキンググループ, 新井勝大, 清水俊明, 位田忍, 内田恵一, 鍵本聖一, 友政剛, 中里豊, 余田篤, 金泰子, 牛島高介, 藤澤卓爾. 小児炎症性腸疾患における QOL の評価—日本語版 IMPACT-III アンケート調査. *日本小児科学会雑誌* 115:820-2. 2011
  - Aoyagi Y, Nagata S, Kudo T, Fujii T, Wada M, Chiba Y, Ohtsuka Y, Yamashiro Y, Shimizu T, Ohkusa T. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 mutation may cause a subset of ulcerative colitis. *Pediatr Int* 52:729-34. 2010
  - Fujii T, Ohtsuka Y, Yamakawa Y, Ohtani K, Kudo T, Ohtomo Y, Nagata S, Shimizu T. Effect of mizoribine in children with inflammatory bowel disease. *Pediatr Int* 52:e57-9. 2010
  - Kudo T, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Nagata S, Shimizu T. Ulcerative colitis and aortitis syndrome. *Pediatr Int* 52:e43-5. 2010
  - Kudo T, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Nagata S, Shimizu T. Development of candida albicans colitis in a child undergoing steroid therapy for ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51:96-9. 2010
  - Nagata S, Shimizu T, Kudo T, Tomomasa T, Tajiri H, Yoden A, Kagimoto S, Tahara T, Ushijima K, Uchida K, Kobayashi A. Efficacy and safety of pulse steroid therapy in Japanese pediatric patients with ulcerative colitis: a survey of the Japanese Society for Pediatric

- Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 81:188-92. 2010
- Ohtani K, Ohstuka Y, Ikuse T, Baba Y, Yamakawa Y, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Nagata S, Shimizu T. Increased mucosal expression of GATA-3 and STAT-4 in pediatric ulcerative colitis. *Pediatr Int* 52:584-9. 2010
  - Ohtsuka Y, Arai K, Aoyagi Y, Fujii T, Yamakawa Y, Ohtani K, Ikuse T, Baba Y, Inage E, Kudo T, Suzuki R, Nagata S, Shimizu T. Monitoring 6-thioguanine nucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 25:1626-30. 2010
  - Okada K, Fujii T, Ohtsuka Y, Yamakawa Y, Izumi H, Yamashiro Y, Shimizu T. Overfeeding can cause NEC-like enterocolitis in premature rat pups. *Neonatology* 97:218-24. 2010
  - Shono T, Kato M, Aoyagi Y, Haruna H, Fujii T, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T. Assessment of growth disturbance in Japanese children with IBD. *Int J Pediatr* 2010:958915. 2010
  - 余田篤, 友政剛, 小林昭夫, 虻川大樹, 牛島高介, 鍵本聖一, 今野武津子, 清水俊明, 田尻仁, 永田智, 藤澤卓爾, 内田恵一, 根津理一郎, 井上詠, 杉田昭, 鈴木康夫, 上野文昭, 日本 IBD 研究会. 炎症性腸疾患 (IBD) 治療の進歩と QOL 潰瘍性大腸炎の内科治療 小児のエビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診察ガイドラインを中心に. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 23:102-6. 2010
2. 学会発表
- Fujii T, Hosoi K, Matumura S, Ohbayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Kudo T, Ohtsuka Y, Kanegane H, Shimizu T. A case of X-linked lymphoproliferative syndrome type2 (XLP2) diagnosed by X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) mutation with Crohn's disease (CD). Joint Meeting for 13th APPSPGHAN and the 40th JSPGHAN, Tokyo. 2013. 11. 2
  - Ohtsuka Y, Shimizu T, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K. Variation of treatment with biologics and immunomodulators for pediatric inflammatory bowel disease in Japan. Joint Meeting for 13th APPSPGHAN and the 40th JSPGHAN, Tokyo. 2013. 11. 1
  - 神保圭佑, 細井賢二, 大林奈穂, 幾瀬圭, 青柳陽, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児炎症性腸疾患治療指針案の検証と当科におけるその治療成績. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島. 2013. 4. 19
  - Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Ohtsuka Y, Nagata S, Shimizu T. Gastrointestinal lesions of ulcerative colitis in pediatric patients. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Taipei. 2012. 11. 16
  - Jimbo K, Ohtsuka Y, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. A study of CXCL-9 and CXCR-3 in pediatric inflammatory bowel disease in Japan. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Taipei. 2012. 11. 16
  - Kudo T, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Nagata S, Shimizu T. Galectins in the intestinal mucosa of pediatric inflammatory bowel disease. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Taipei. 2012. 11. 16

- Ohbayashi N, Arai K, Nakano N, Kawai T, Nakazawa A, Onodera M, Shimizu T. Endoscopic and histologic features of chronic granulomatous disease associated colitis in children. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Taipei. 2012. 11. 16
- Shimizu T, Shono T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Ohtsuka Y. Growth disturbance in Japanese children with IBD. 6th Korea-Japan IBD Symposium, Tokyo, Japan. 2012. 1. 28
- Ohtsuka Y, Arai K, Aoyagi Y, Fujii T, Ikuse T, Kudo T, Shimizu T. Monitoring 6-thioguaninenucleotide concentrations in Japanese children and adolescents with inflammatory bowel disease. 6th Korea-Japan IBD Symposium, Tokyo, Japan. 2012. 1. 28
- 工藤孝広, 細井賢二, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 藤井徹, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明. 小児炎症性腸疾患の病態における Galectin の役割. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 大阪. 2012. 7. 14
- 神保圭佑, 大塚宜一, 細井賢二, 大林奈穂子, 稲毛英介, 幾瀬圭, 青柳陽, 藤井徹, 工藤孝広, 清水俊明. 初発炎症性腸疾患における CXCL9 および CXCR3 の検討. 第 39 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 大阪. 2012. 7. 14
- 青柳陽, 細井賢二, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 藤井徹, 東海林宏道, 工藤孝広, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明, 八尾隆史. 小児潰瘍性大腸炎症例における上部消化管病変の検討. 第 39 回日本小児内視鏡研究会, 東京. 2012. 7. 7
- 坂口陽平, 大島華倫, 椿原麻由子, 原田理恵子, 赤塚整, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 出血性ショックを呈した Crohn 病の 1 例. 第 591 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京. 2012. 5. 12
- 青柳陽, 大林奈穂, 幾瀬圭, 箕輪圭, 鈴木光幸, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明. 炎症性腸疾患に睥炎を合併した 5 症例のまとめ. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡. 2012. 4. 20
- 清水俊明. 小児の腹痛の診かた、治しかた. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡. 2012. 4. 19
- 細井賢二, 青柳陽, 工藤孝広, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 藤井徹, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明. 自己免疫性睥炎の合併が疑われた小児 Crohn 病の 1 例. 第 12 回小児 IBD 研究会, 東京. 2012. 2. 17
- Kudo T, Rovedatti L, Biancheri P, MacDonald TT, Ohtsuka Y, Shimizu T. Differential regulation of interleukin 17 and interferon  $\gamma$  production in inflammatory bowel disease. PAS/ASPR 2011, Denver. 2011. 5. 1
- Ohtsuka Y, Inage E, Baba Y, Kudo T, Shimizu T. Microarray analysis of food-protein induced enterocolitis syndrome by comparison with inflammatory bowel disease in children. PAS/ASPR 2011, Denver. 2011. 5. 1
- 石橋武士, 大林奈穂, 山川陽子, 安部信平, 鈴木光幸, 青柳陽, 春名英典, 染谷朋之介, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 胃粘膜病変を認めた潰瘍性大腸炎の 1 女児例. 第 585 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京. 2011. 9. 10
- 青柳陽, 工藤孝広, 大林奈穂, 幾瀬圭, 藤井徹, 東海林宏道, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明, 八尾隆史. 小児潰瘍性大腸炎症例における上部消化管内視鏡所見の検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京. 2011. 8. 14
- 工藤孝広, Rovedatti L, Biancheri P, MacDonald TT, 大林奈穂, 幾瀬圭, 青柳陽, 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明. 炎症性腸疾患の腸管粘膜リンパ球における IL-17、IFN- $\gamma$

産生調節. 第 114 回日本小児科学会学術集会  
， 東京. 2011. 8. 14

- ・ 幾瀬圭, 工藤孝広, 細井賢二, 大林奈穂, 神保圭佑, 青柳陽, 藤井徹, 大塚宜一, 永田智, 清水俊明. 小児 Crohn 病に合併した気道病変. 第 38 回日本小児内視鏡研究会, 長野. 2011. 7. 2
- ・ 大林奈穂, 工藤孝広, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明. 典型的な消化器症状がなかった Crohn 病の一例. 第 7 回日本消化管学会総会学術集会, 京都. 2011. 2. 18
- ・ 大林奈穂, 工藤孝広, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 藤井徹, 永田智, 大塚宜一, 清水俊明. 気道病変の合併が疑われた小児 Crohn 病の 1 例. 第 11 回小児 IBD 研究会, 大阪. 2011. 2. 13
- ・ 新井勝大, 清水泰岳, 柳忠宏, 小椋千沙, 伊藤玲子, 大塚宜一, 清水俊明. 日本小児炎症性腸疾患レジストリーシステム. 第 11 回小児 IBD 研究会, 大阪. 2011. 2. 13

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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

図1 アンケート1次調査の結果

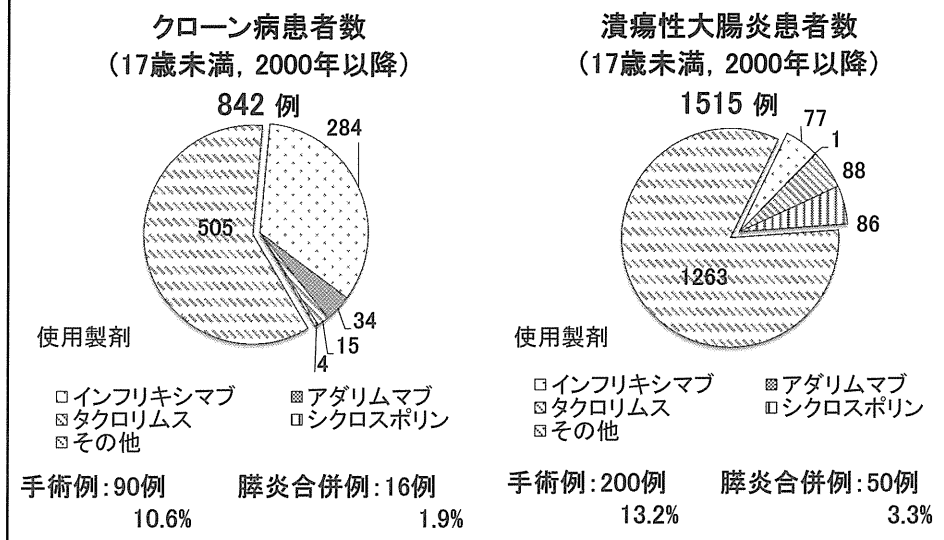


図2 インフリキシマブによる治療を行ったCD患児の年齢分布

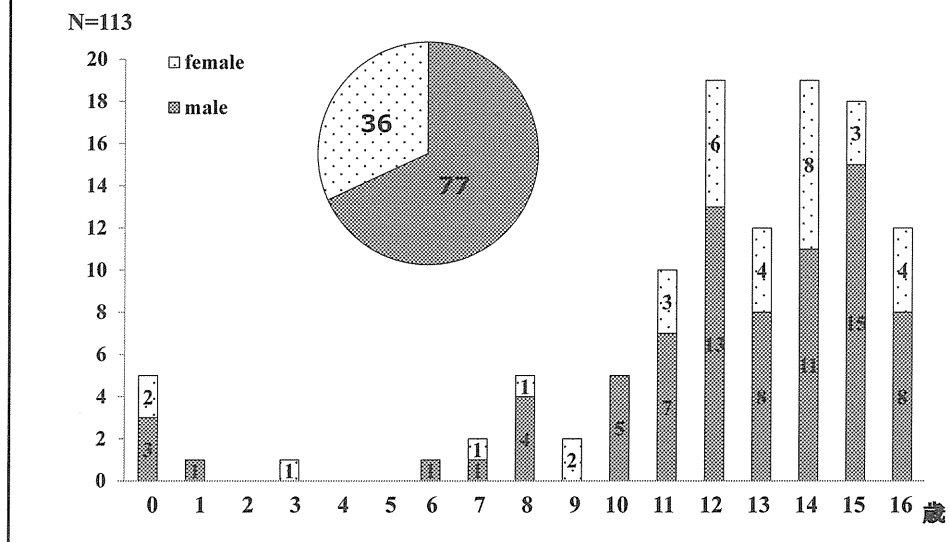


図3 インフリキシマブ使用前後のPCDAIの推移

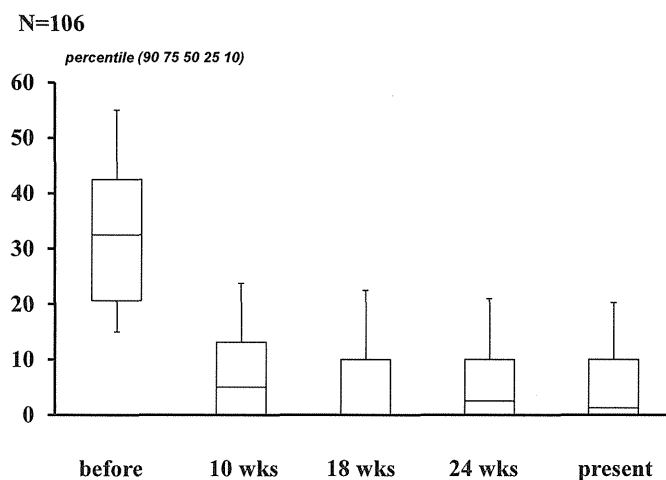


図4 副作用

● 敗血症	1
● 血球貪食性リンパ組織球増殖症 (HLH)	1
● Infusion reactions (fever, nausea, headache etc.)	7
● 紅斑 (facial and/or systemic)	5
● ヘルペスウイルス感染症	3
● 肝機能障害	3
● 蕁麻疹	2
● 膝炎	1
● けいれん	1
● 白血球減少	1



炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査  
－ わが国における IgG4 陰性自己免疫性膵炎の実態に関する調査  
(IDCP/GEL の実態に関する調査) －

研究報告者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

共同研究者

川 茂幸 (信州大学総合健康安全センター) 下瀬川 徹 (東北大学消化器内科)  
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)

研究要旨： 炎症性腸疾患と他臓器相関の問題において、膵疾患については従来より、重要性が指摘されているが、自己免疫性膵炎との関連性については不明である。2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準では本邦で多いLPSPをtype1 AIP、主に西欧諸国から報告され好中球病変を呈するIDCP/GELをtype2 AIPと規定したが、後者の実態は本邦ではほとんど明らかにされていない。IDCP/GELは炎症性腸疾患を高率に合併することが指摘されているので、「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」を有効に進めるため、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」（研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守）と「難治性膵疾患の調査研究班」（研究代表者 東北大学消化器内科 下瀬川 徹）との共同調査が企画された（平成23年）。

最終的に炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例を集積し、急性膵炎45例、慢性膵炎27例、自己免疫性膵炎52例の3群に分けて解析した。急性膵炎群には薬剤性膵炎が35例と多く含まれ、原因薬剤としてメサラジン、アザチオプリンを多く認めた（平成24年度）。

自己免疫性膵炎性群にはIDCP/GEL (type2 AIP)が包括されていると考えられ、AIP臨床診断群52例、各施設で組織診断されたIDCP診断群15例、組織検体解析施設で確診されたIDCP確診群11例に分けて、type1 AIP 79例（信州大学症例）と臨床像を比較検討した。AIP臨床診断群、IDCP診断群・確診群は、従来報告されているIDCP/GEL (type2 AIP)の臨床的特徴を呈し、type1 AIPと比較してより若年で、男女比はほぼ同等で、腹部圧痛、膵酵素上昇を呈する症例が多かった。さらに、AIP臨床診断群、IDCP診断群・確診群では黄疸例が有意に少なく、胆道系酵素が有意に低値で膵内胆管狭窄の関与が少ないことが推測された。ただ、AIP臨床診断群にはLPSP (type1 AIP)が多少とも包括されていると考えられた（平成25年度）。

#### A. 研究目的

炎症性腸疾患では従来より、膵炎や原発性硬化性胆管炎など胆膵疾患との関連性が指摘されている。膵炎では、単なる高アミラーゼ血症との鑑別が重要であるが、近年、自己免疫性膵炎との関連性も指摘されているが、その実態は不明である。自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) の組織像は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) と呼ばれ<sup>1)</sup>、リンパ球・形質細胞の著明な浸潤を伴った線維化を特徴とする。このような炎症は膵内、膵周囲脂肪織にびまん性に認められ、様々な程度に膵実質の破壊を伴う。一方、欧米では膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とする特発性慢性膵炎が報告されており、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis

(IDCP)<sup>2)</sup>あるいはAIP with granulocyte epithelial lesion (GEL)<sup>3)</sup>の名称で呼ばれている(好中球病変)。欧米ではこれら好中球病変を呈する症例もAIPに含めるという立場をとる病理医が多かった。しかし、好中球病変を呈するAIPの臨床像は通常のAIPに比べて、(1)より若年に発症すること、(2)男女差がないこと、(3)炎症性腸疾患や抗SS-A/SS-B抗体が陽性のシェーグレン症候群の合併が多いなど、臨床病態の違いが報告されている。<sup>4) 5)</sup>一方、2011年に公表された自己免疫性膵炎国際診断基準ではLPSPをtype1 AIP、IDCP/GELをtype2 AIPと規定し、IDCP/GELを自己免疫性膵炎に含めるという考え方が全世界的なコンセンサスになってきている。<sup>6)</sup>しかし、現時点では、好中球病変を呈するIDCP/GEL (type2

AIP)の実態は本邦ではほとんど明らかにされていないので、その臨床的意義については十分な検討が必要である。

厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、難治性炎症性消化管障害に関する調査研究班(研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺 守)では 難治性膵疾患に関する調査研究班(研究代表者 東北大学消化器内科 下瀬川徹)と共同で、平成 21 年 7 月から平成 23 年 3 月 31 日まで、「いわゆる好中球病変を伴う自己免疫性膵炎の実態調査」を行った。7 例の IDCP/GEL (type2 AIP)が集積され臨床病態がある程度明らかになったが、症例数を増やしてさらに詳細な検討が必要と考えられた。

好中球病変を呈する IDCP/GEL (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。<sup>4) 5)</sup>一方、炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎についても報告されている。<sup>6)</sup>これらは IDCP/GEL (type2 AIP)の臨床像を呈し、UC や膵炎の治療にて軽快する例も多いが、病理学的検索が十分にされたものは少ない。しかし、炎症性腸疾患は症例数が多く、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 IDCP/GEL (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 IDCP/GEL (type2 AIP)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を多く診療している施設からなる、厚生労働省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班」(研究代表者 東京医科歯科大学消化器内科 渡辺守)と膵疾患を多く診察している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 東北大学消化器内科 下瀬川徹)との共同調査を計画した(平成 23 年)。

集積した炎症性腸疾患に合併する膵病変の臨床像を解析した(平成 24 年)。

炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の臨床像を type1 AIP の臨床像と比較検討し、両者の違いを明らかにすることを目的とした(平成 25 年)。

## B. 研究方法

### 1. 対象

#### 1) 炎症性腸疾患に伴う自己免疫性膵炎

(1)対象症例：調査依頼施設において、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を集積した。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。これらの症例中、臨床的に診断された自己免疫性膵炎例を AIP 臨床診

断群、各施設で IDCP と組織診断された症例を IDCP 診断群とした。さらに IDCP 診断群の中から組織検体解析施設で検討可能な症例について、IDCP/GEL に関する病理の専門家が検討し、IDCP 確診群を確定した。

#### (2) 症例集積の具体的実施方法

封書により上記の条件に該当する症例数、手術症例と生検症例の内訳を一次調査で調査した。炎症性腸疾患に合併する膵病変については二次調査で該当症例を有する調査依頼施設に臨床調査票を送付した。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した。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した。

#### (3) 症例の解析

臨床的検討については臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析した。

#### (4) 組織学的検討

組織検体解析施設で組織学的検討を行い、好中球病変の有無などの病理所見を専門家が解析した。

(平成 23, 24 年)

#### (倫理面への配慮)

本研究は、アンケートの送付と解析を行った信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた(承認番号 1917)。

## C. 研究結果

### 1) 調査施設と回答施設(表 1)

一次調査は 132 施設を対象に施行し、85 施設(64%)から回答を得た。その結果二次調査は 43 施設を対象に施行し、最終的に 36 施設(81%)から 138 例分の臨床調査票を回収した(平成 23, 24 年)。

### 2) 全症例の基本データ(表 2)

全 138 症例の性別は男性 83 例、女性 55 例と若干男性有意で、発症時平均年齢は  $36.7 \pm 17.2$  歳、診断時平均年齢は  $37.0 \pm 17.3$  歳であった。背景となる炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎 90 例、クローン病 48 例で、潰瘍性大腸炎が 2 倍程度多かった。臨床診断は急性膵 45 例、慢性膵 27 例、自己免疫性膵炎は疑い例も含め 52 例であった。自己免疫性膵炎臨床診断群 52 例は自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 により 14 例、ICDC もしくは自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 により 11 例が診断され、27 例が疑い例であった。組織学的検討が可能であったのは 27 例(切除 2、生検 25)で、各施設で IDCP/GEL と組織診断された IDCP 診断群は 15 例であった。組織検体解析施設で IDCP/GEL とされた IDCP 確診

群は11例で、うち ICDC level 1 相当は2例（切除1、生検1；図1a）、level 2 相当は9例（すべて生検；図1b）であった。その他の生検組織の診断は、急性膵炎（9例）、膵炎 NOS（3例）、サイトメガロウイルス膵炎（1例）、正常（1例）、検体不十分（1例）で、切除組織の残り1例は炎症後変化と診断された。

### 3) 急性膵炎の原因薬剤（表3）

急性膵炎45例中35例で原因薬剤等の関与が指摘され、メサラジン18例と最も多く、アザチオプリン11例、であった。

（平成24、25年）

## D. 考察

本研究では本邦の IDCP/GEL (type2 AIP) の臨床像を明らかにする目的で、これらが高率に包括されていると考えられる炎症性腸疾患に合併する膵疾患を集積し、検討を行った。臨床診断は急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の3群に分類され、急性膵炎群には薬剤性が多く含まれていた。IDCP/GEL (type2 AIP) が急性膵炎、慢性膵炎と臨床診断されている可能性もあるが、診断可能なデータに乏しく、自己免疫性膵炎群 (AIP) を対象に検討を進めた。

炎症性腸疾患に伴う AIP 群 (AIP 臨床診断群) 52例は半数が各種 AIP 診断基準にて診断されていたが疑い例も半数含まれていて、多様な病態を包括していると考えられた。実際、IgG4 高値例も7例含まれていて type1 AIP も包括されていた可能性がある。IDCP 診断群15例は各施設で組織学的に IDCP と診断された症例であるが、これらの病理標本を組織検体解析施設で専門家による検討を行った結果、IDCP 確診群は11例となった。一般施設での IDCP 病理診断の困難さがうかがえる。

従来 IDCP/GEL (type2 AIP) は欧米から多く報告されており、<sup>2,3)</sup> LPSP である type 1 AIP との臨床像の違いは30~40代の若年発症で、男女差はなく、腹痛を呈することが多く、IgG4 との関連はないとされていた (表11)。<sup>4,5)</sup> 今回の検討でも AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群は、発症時・診断時年齢は30~35歳と type1 AIP に比較して若年で、男女比はほぼ同じであり、膵酵素アミラーゼが高値で腹部圧痛の頻度が高く、IgG4 高値例は低率で、IDCP/GEL (type2 AIP) の臨床的特徴とほぼ合致した。AIP 臨床診断群に比較して IDCP 診断群、IDCP 確診群でよりその傾向が強いのは、前述した如く AIP 臨床診断群には LPSP 例が多少とも含まれていたからと思われる。治療に関しては AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群は約半数でプレドニン治療を施行されていて type1 AIP より有意に少なかったが、膵病変に対する治療効果は良好であった。AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群では免疫抑制剤も一部で使用されていたが、

膵病変に対する効果は不明であった。再燃の発生頻度については AIP 臨床診断群、IDCP 診断群、IDCP 確診群と type1 AIP で違いは認められなかった。

## E. 結語

炎症性腸疾患に合併する膵疾患138例を急性膵炎、慢性膵炎、自己免疫性膵炎の3群に分けて解析した結果、急性膵炎群には薬剤性膵炎が多く含まれていた。自己免疫性膵炎性群には IDCP/GEL (type2 AIP) が包括されていると考えられた。

## F. 謝辞

症例集積に協力して下さった両班の研究施設の多くの先生 (表12) に深謝致します。

## F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22(4): 387-95.
2. Notohara K, Burgart L J, Yadav D, Chari S, Smyrk T C. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(8): 1119-27.
3. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, *et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445(6): 552-63.
4. Sugumar A, Kloppel G, Chari S T. Autoimmune pancreatitis: pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9): 2308-10.
5. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT, Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139:140-8
6. 植木敏晴, 尾石弥生, 大谷圭介, 他: 自己免疫性膵炎と炎症性腸疾患との関連. *肝胆膵* 2008;56:233-40
7. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria

for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-358.

8. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yamamoto, K, Mizuno S, Yagioka H, Yashima Y, Sasaki T, Kogure H, Togawa O, Arizumi T, Matsubara S, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Kawabe T, Omata M. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy* 71;85-90:2010
9. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44;1147-1155:2009

G. 健康危険情報  
該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

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.

- 6)

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
- 1) その他 該当なし

## 我が国における IBD 患者のリンパ増殖性疾患の現状に関する実態調査

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：炎症性腸疾患患者でのリンパ増殖症を発症した患者の背景、治療内容を調査した。IBD 患者 36939 中 30 例（潰瘍性大腸炎 14 例、クローン病 16 例）でリンパ増殖性疾患の合併が確認された。内訳は悪性リンパ腫 14 例、白血病 9 例、多発性骨髄腫 5 例、その他 2 例であった。免疫調節薬使用により、潰瘍性大腸炎、クローン病ともリンパ増殖症発症の危険性の上昇は認められなかった。また、抗 TNF $\alpha$  抗体使用によるリンパ増殖症発症の危険性の上昇も認められなかった。

共同研究者：深田憲将、松下光伸、大宮美香、（関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科））  
渡辺守（東京医科歯科大学消化器病態学）

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis: UC）やクローン病（Crohn's disease: CD）といった炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）は原因不明の慢性腸管疾患である。多くの患者は若年で発症するために、長期の臨床経過、免疫調節薬や抗 TNF $\alpha$  抗体製剤などの影響により、血液増殖性疾患のリスクが増加する可能性の有無について過去 20 年以上にわたり注目されている。

臓器移植患者において長期の免疫調節薬の使用や EB ウイルス感染症が LPD の発症の危険因子として関連付けられている。しかし、炎症性腸疾患における LPD 発症のリスクを増加させるという報告と関連はないという報告と混在しておりいまだに関連について明らかにされていない。

近年 IBD 患者、特に CD における免疫調節薬の使用が LPD 発症と関連する可能性が指摘されている。CESAME study はフランスで行われた前向き研究であるが、チオプリン製剤が投与された IBD 患者では優位に LPD 発症リスクが高いとの報告がされている。またオランダからの最近の報告では慢性関節リウマチと同様に EB ウイルス感染との関連性

が強く示唆されている。

日本における炎症性腸疾患患者での血液増殖性疾患の現状については不明である。本研究において、我々は厚生労働省腸管障害調査研究班において全国アンケート調査を行い、日本における IBD 患者におけるリンパ増殖性疾患（lymphoproliferative disorders: LPD）の現状を把握するために調査を行った。

### B. 研究方法

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」に参加している全国 88 施設に対してアンケート調査を行った。1 次アンケートとして「貴施設で診療している炎症性腸疾患患者数、潰瘍性大腸炎患者数、クローン病患者数」「貴施設で悪性リンパ腫、白血病などリンパ増殖性疾患を発症した患者数」について調査を行った。1 次調査でリンパ増殖性疾患を発症した患者ありと回答のあった施設に対して、チオプリン製剤を使用したことのある症例数とリンパ増殖性疾患を発症した患者の年齢、性別、基礎疾患、病型、発症時の炎症性腸疾患の重症度、ステロイド使用量、免疫調節薬の使用量、使用期間、抗 TNF $\alpha$  抗体の使用量について調査を行った。

### データ解析

潰瘍性大腸炎、クローン病それぞれの疾患での血

液がんの発症について免疫調整薬の発症リスクについて $\chi^2$ 乗検定、odds比を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる所見を用いて解析する。また、画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては年齢と性別のみの人情報が対象となるため個人が特定されることはない。

### C. 研究結果

1) 1次アンケートについて88施設中70施設(79.5%)から回答を得た。70施設で診療を行っている炎症性腸疾患患者は36939名であった(Figure1)。うち潰瘍性大腸炎患者22947(62.1%)、クローン病患者13992(37.9%)であった。70施設中27施設で46症例がリンパ増殖性疾患を発症していた。

2) 27施設に2次アンケートを送付し、23施設から回答が得られた。これら23施設での潰瘍性大腸炎とクローン病の診療患者数はそれぞれ10500, 6310例であった。1次アンケートで回答があった46例のうち重複症例4例、炎症性腸疾患発症前からリンパ増殖性疾患を発症していた6例、回答が得られなかった施設の6症例、胃MALTリンパ腫1例、十二指腸濾胞リンパ腫1例を除いた28症例について検討を行った。

3) 23施設での検討では潰瘍性大腸炎でリンパ増殖症を発症した患者は0.11%(12/10500)、クローン病で血液がんを発症した患者は0.25%(16/6310)であった。全施設を対象にするとそれぞれ0.05%(12/22947)、0.11%(16/13992)であった。

4) 潰瘍性大腸炎、クローン病それぞれの疾患で発症したリンパ増殖性疾患の内訳を示す(Table1)。潰瘍性大腸炎で発症したリンパ増殖性疾患12例(0.11%)の内訳は悪性リンパ腫9例(非ホジキンリンパ腫6例、大腸MALTリンパ腫1例)、急性白血病(M1)1例、多発性骨髄腫(multiple myeloma)

3例、原発性マクログロブリン血症(primary macroglobulinemia)1例であった。クローン病で発症したリンパ増殖性疾患16例(0.24%)の内訳は悪性リンパ腫5例(非ホジキンリンパ腫3例、大腸MALTリンパ腫1例、不明1例)、白血病8例(急性白血病M1:3例、M2:1例、M3:1例、M4:1例、不明1例、慢性骨髄性白血病2例)、多発性骨髄腫2例、骨髄異形成症候群(MDS)1例であった。個々の症例についての詳細を示す(table2)

5) リンパ増殖性疾患を発症した症例の患者背景を示す(Table3)。潰瘍性大腸炎症例、クローン病症例の平均年齢はそれぞれ40.33±16.83歳、26.94±12.60歳であった。男性の割合は潰瘍性大腸炎では4例(33.3%)、クローン病では13例(81.3%)であった。IBD発症からリンパ増殖症発症までの期間は潰瘍性大腸炎で12.44±10.34年、クローン病13.71±8.31年であった。チオプリン製剤を使用されていたのは潰瘍性大腸炎で2例(16.7%)、クローン病で4例(25%)であった。インフリキシマブ(Infliximab: IFX)を使用されていたのは潰瘍性大腸炎で0例、クローン病で6例(37.5%)であった。

6) 2次調査を行った23施設では潰瘍性大腸炎患者の1341例(12.8%)、クローン病患者では1036例(16.4%)でチオプリン製剤が使用されていた(Table4)。潰瘍性大腸炎ではチオプリン製剤を使用されていた群から2例(0.15%)、使用されていなかった群から10例(0.13%)でリンパ増殖性疾患の発症がみられ、両群間に差は見られなかった。クローン病患者ではチオプリン製剤を使用されていた群から4例(0.39%)、使用されていなかった群から12例(0.21%)でリンパ増殖性疾患の発症がみられ、両群間に差は見られなかった。チオプリン製剤の使用により血液がんのOdds比は潰瘍性大腸炎で1.37、95%CI 0.30-6.24、クローン病では1.86、95%CI 0.60-5.78であり、血液がんの発症に寄与するという結果は得られなかった。

### D. 考察

炎症性腸疾患患者ではLPD発症リスクが増加する

という報告と関連はないという報告と混在しておりいまだに関連について明らかにされていない。実際、これらのリスクを完全に明らかにすることは非常に困難であると考えられる。

フランスで行われた CESAME study の結果では潰瘍性大腸炎 7727 例、クローン病患者 11759 例、合わせて IBD 患者 19486 例を対象に解析が行われた。このうち 5867 例はチオプリン製剤が継続使用されており、2809 例は過去に使用尾経験があり、10810 例は使用経験がなかった。これらの患者のうち観察期間中に 23 例 (0.11%) で悪性リンパ腫 (非ホジキンリンパ腫 22 例、ホジキンリンパ腫 1 例) の発症を認めた。継続投与群では使用経験がない群と比較して 5.28 倍 (95%CI 2.01~13.9) LPD 発症リスクが高かった。今回の我々の検討では IBD 全体 (36939 例) でのリンパ腫の発生頻度は 0.03% (であった。また、リンパ腫についての thiopurine 製剤の関与については使用あり 0.04% (1/2377)、使用なし 0.07% (11/14933) であり、発生頻度に差は見られなかった。

Pedersen らは Meta-Analysis の結果から潰瘍性大腸炎においては白血病のリスクが増加すると報告しているが (SIR 2.00, 95% CI 1.31-3.06)、クローン病においては白血病の発症リスクは増加しないと報告されている (SIR 0.99, 95% CI 0.50-1.99)。今回の我々の調査では、潰瘍性大腸炎で 1 症例、クローン病で 8 症例の白血病の発症を認めた。9 例のうち 7 例が急性骨髄性白血病、2 例が慢性骨髄性白血病であり、リンパ性白血病の発症は見られなかった。白血病とクローン病の関連は以前から指摘されており、近年においてもクローン病患者での骨髄系悪性腫瘍の報告が散見される。臓器移植後あるいは自己免疫性疾患に対してアザチオプリンを内服した患者では急性白血病の発症リスクが上がると報告されているが、我々の調査では AZA の使用されていた患者はクローン病患者で 5 症例であり、AZA の使用により白血病のリスクが増加するという結果は得られなかった Odds Ratio 3.35, 95% CI 0.8-14.0)。

抗 TNF $\alpha$  抗体使用によりクローン病患者において

予後不良の肝脾 T 細胞性リンパ腫 (Hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTCL) を発症する患者がまれながら報告され問題となっている。Ochenrider らはクローン病患者において発症した HSTCL 28 例の報告を解析したところ、28 例全てにおいてチオプリン製剤が継続使用されており、そのうち 22 例においてインフリキシマブが併用されていた。このことから米国食品衛生局 (FDA) は若年患者では抗 TNF $\alpha$  抗体の使用によりリンパ腫やほかの悪性リンパ腫のリスクが増加すると結論付けられ注意喚起している Tumor necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Embrel, Humira, Cimzia, and Simponi) August 2009 (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm>)。今回の我々の検討において HSTCL の発症は認めなかったため、IBD 患者で HSTCL の発症リスクが増加するかどうかについては言及することができない。

我々の調査からは炎症性腸疾患患者での thiopurine 製剤の使用はリンパ増殖性疾患の発生頻度を増加させないという結果が得られた。ただし、後ろ向きのアンケート調査であるためエビデンスレベルは高くないが、アンケートを来なった施設は日本の IBD 診療の中心的な施設であり、日本の現状を反映したものであると考えられる。さらに症例を蓄積して今後も検討していく必要がある。

## E. 結論

IBD 症例に合併するリンパ増殖症は悪性リンパ腫と白血病の頻度が高かった。免疫調節薬使用による LPD 発症の危険性が上昇することは確認されなかった。

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, 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- $\alpha$  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 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- $\alpha$  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.
8. 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
9. 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

#### 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
4. 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 膵炎 *胃と腸* 2012 ; 47:1559-1565
5. 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 将哲, 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
6. 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
7. 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
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. *DDW 2013 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 Mu

rine 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-T<sub>hr</sub>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

自然免疫系による慢性炎症性腸疾患の制御機構に関する研究

研究分担者 竹田 潔 大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学 教授

研究要旨：腸管に特有の自然免疫細胞を解析する中で、新たに T 細胞増殖を抑制する制御性ミエロイド細胞を同定した。ヒト大腸組織で、Th17 細胞を誘導する樹状細胞を同定した。この細胞の活性が、クローン病患者で高まっていることを明らかにした。腸管恒常性に影響を与える腸内環境因子を解析し、プロバイオティクス細菌 *Bifidobacterium breve* が、大腸で特異的に IL-10 産生性 Tr1 細胞を誘導することにより、腸管炎症を制御していることを明らかにした。また、食餌由来の葉酸は、常時抗原に曝されて活性化されている大腸粘膜固有層の制御性 T 細胞に作用し、アポトーシスを抑制することにより細胞数を維持し、腸管炎症の抑制に貢献していることを明らかにした。

A. 研究目的

クローン病や潰瘍性大腸炎に代表される慢性炎症性腸疾患は、現在その病因・病態が明らかにされておらず、有効な治療法も確立されていない難治性の疾患であり、その病因・病態の解明、さらにその治療法の確立が待ち望まれている。

これまでの解析から、自然免疫系をはじめとした免疫細胞が遺伝的に恒常的活性化状況に陥ると、腸内細菌などの腸内環境因子に過剰応答し腸管炎症が発症することが明らかになっている。腸内環境因子には、腸内細菌だけでなく我々が日々摂取する食餌成分も含まれる。腸内細菌および食餌成分は、どちらも免疫系が認識すべき外来異物であるが、腸管においてはこれら外来異物に対する免疫応答は正常では惹起されず、逆に腸管粘膜免疫系の発達や維持に関わっていることが示唆されている。そこで、腸管の自然免疫細胞の機能および腸内環境因子による腸管粘膜免疫系の維持機構について解析し、これらを利用した腸管炎症制御に向けた基礎的基盤を提供する。

B. 研究方法

マウスの大腸粘膜固有層に存在する自然免疫担当細胞の機能を解析した。

ヒト大腸の手術検体を用いて、ヒトの腸管自然免疫担当細胞サブセットの機能を解析した。

従来ヒトの健康維持や種々の疾患に効果を示すことが知られているプロバイオティクス細菌が、腸管 T 細胞分化に及ぼす影響およびその分子機構を解析した。続いて、腸内環境因子のなかでも、食餌成分に注目し解析した。特に、緑黄色野菜に多く含まれるビタミン B9（葉酸）の腸管免疫系に及ぼす影響を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は実験動物を用いたものであるが、遺伝子改変マウスを用いた実験については、大阪大学組み換え遺伝子実験委員会の承認を受け、また大阪大学動物実験委員会の承認を受けたうえ実施している。

ヒト検体の採取については、大阪大学倫理委員会での審査のうえ、個人情報 の匿名化のもと、検体の採取を行っている。

C. 研究結果

腸管に特有の CD70<sup>high</sup> 樹状細胞が含まれる CD11b 陽性、CD11c 陽性細胞群をさらに詳細に解析すると、CX3CR1<sup>low</sup>、CX3CR1<sup>high</sup> のサブセットに分けられることが明らかになった。各サブセットを単離し、脾臓由来のナイーブ T 細胞と共培養する

と、CX3CR1<sup>low</sup>サブセットがTh17細胞分化を誘導する樹状細胞であることが明らかになった。一方、CX3CR1<sup>high</sup>サブセットはTh1, Th17, Tregを誘導しなかった。さらに、T細胞の増殖反応を解析すると、CX3CR1<sup>low</sup>樹状細胞により誘導されるT細胞増殖が、CX3CR1<sup>high</sup>サブセットの添加により、著明に抑制された。このT細胞増殖抑制能は、Tregによるものとほぼ同じ効率であった。このように試験管レベルでの解析で、CX3CR1<sup>high</sup>サブセットは、T細胞増殖を抑制する機能を持つことが明らかになった。次に、個体レベルでのCX3CR1<sup>high</sup>サブセットの機能を、SCIDマウスにナイーブT細胞を移入し腸炎を誘導する系で解析した。ナイーブT細胞移入時に、CX3CR1<sup>high</sup>サブセットを同時に移入すると、腸管炎症が著明に減弱した。またCX3CR1<sup>high</sup>サブセットを同時に移入したSCIDマウスでは、腸管粘膜でのT細胞の増殖が著明に減弱していた。この結果から、CX3CR1<sup>high</sup>サブセットは、腸管粘膜でT細胞増殖を抑制し、腸管炎症制御に関与していることが明らかになった。

ヒト大腸（大腸がんや炎症性腸疾患患者）より自然免疫（ミエロイド）細胞を単離する方法を確立した。ヒト腸管ミエロイド細胞は、マウスと同じマーカーでのサブセット選別が困難で、まずHLA-DR<sup>high</sup>, lineage<sup>-</sup>でゲートし、さらにCD14, CD11c, CD163で染色し、4つの分画(CD14<sup>-</sup>CD11c<sup>low</sup>, CD14<sup>-</sup>CD11c<sup>high</sup>, CD163<sup>low</sup>CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>およびCD163<sup>high</sup>CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>)を得た。これら分画の遺伝子発現をDNA microarrayで解析したところ、CD163<sup>high</sup>CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>サブセットで、マウスCX3CR1<sup>high</sup>サブセット細胞と同様にIL-10誘導性遺伝子の発現が高いことが明らかになった。一方、CD163<sup>low</sup>CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>サブセットは、LPS刺激によりIL-6, IL-1b, TNF-a産生が増加した。次に、これらサブセットによるin vitro T細胞分化誘導を解析した。その結果、CD163<sup>low</sup>CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>サブセットが強くTh17細胞の分化を誘導することを見出した。このサブセットは先にマウスで同定していたTh17細胞を誘導するCD11b<sup>+</sup>CX3CR1<sup>low</sup>CD70<sup>high</sup>樹状細胞のヒトカウンターパートと考え

られる。そこでまず、このサブセットのクローン病患者における機能を解析した。クローン病患者の炎症部位および非炎症部位より単離したCD163<sup>low</sup>CD14<sup>+</sup>CD11c<sup>+</sup>サブセットは、大腸がん患者の正常部位の細胞に比べて、強くTh17細胞の分化を誘導することが明らかになった。

C57BL/6マウスにLactobacillus casei, Bifidobacterium breveをそれぞれ毎日朝夕3カ月経口投与した。その後、大腸、小腸粘膜固有層のCD4陽性T細胞のIFN-g, IL-17, IL-10産生を細胞内染色法を用いてFACSで解析した。その結果、B. breveを投与したマウスの大腸でIL-10産生性CD4陽性T細胞の数が増加していることを見出した。次にBALB/cマウスにB. breveを毎日朝夕経口投与し、1, 2, 3, 4週間後の大腸のIL-10産生性CD4陽性T細胞の数を解析した。その結果、B. breve投与により3週間後よりIL-10産生性CD4陽性T細胞の数が有意に増加することが明らかになった。腸管におけるIL-10産生性CD4陽性T細胞は、Foxp3陽性制御性T細胞(Treg)とFoxp3陰性の制御性T細胞(Tr1)細胞に分類される。そこでどちらの集団が増加しているかを解析した。B. breveを投与したBALB/cマウスの大腸では、Foxp3陰性のIL-10産生細胞集団が有意に増加していた。Tr1細胞は、c-Maf, IL-21, Ahrを高発現している。そこで、大腸の樹状細胞をB. breveで刺激し、その後脾臓のナイーブT細胞と共培養した。5日の共培養によりT細胞はIL-10を高産生するようになった。このIL-10産生T細胞では、c-Maf, IL-21, Ahrを高発現していた。このことからB. breveは大腸のTr1細胞を選択的に増加させることが明らかになった。次に、B. breveがどのようなメカニズムでTr1細胞分化を誘導するかを解析した。腸管の樹状細胞は大きくCX3CR1陽性樹状細胞とCD103陽性樹状細胞に分類される。この中でCD103陽性樹状細胞をB. breveで刺激すると、ナイーブT細胞のIL-10産生を極めて強く誘導した。Tr1細胞は、IL-10やIL-27刺激により分化が誘導されることが知られている。CD103陽性樹状細胞をB. breveで刺激すると、