

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 (約360万円～540万円)、米国では50,000 から100,000 ドル (590万円～1180万円) 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、今後は多施設前向き試験を行うとともに、これまで集積された本邦における QOL データとの比較から、わが国の現状に即した infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

当科の IBD 患者を対象として infliximab 治療の増分費用対効果を算出した。本邦では増分費用対効果の適正基準がないため、欧米の基準を用いた場合、今回算出した infliximab の増分費用対効果は概ね妥当であると考えられた。この検討結果を参考に、多施設前向き試験および本邦における QOL データを用いた検討を行い、わが国の現状に即した infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにしていきたい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Dokoshi T, Fujiya M, Tanaka T, Sakatani A, Inaba Y, Ueno N, Kashima S Goto T, Sasajima J, Tominaga M, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. A randomized study on the effectiveness of prophylactic clipping during endoscopic

resection of colon polyps for the prevention of delayed bleeding. Biomed Research International (in press)

2. Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Kumano O, Suzuki T, Akanuma M, Yui T, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. The production of coagulation factor VII by adipocytes is enhanced by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. International Journal of Obesity (in press)

3. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of endoscopic mucosal resection (EMR) and submucosal dissection (ESD) for the treatment of colon neoplasms: A meta-analysis of studies comparing EMR and ESD. Gastrointestinal Endoscopy (in press)

4. Fujiya M, Kashima S, Ikuta K, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y. Decreased vessel networks and irregular vessel on narrow band imaging are useful findings to distinguish intestinal lymphoma from lymphoid hyperplasia. Gastrointest Endosc 80(6):1064-71, 2014.

5. Ueno N, Hasebe T, Kaneko A, Yamamoto M, Wang Y, Fujiya M, Kohgo Y, Kono T, Musch MW, Chang EB. TU-100 (Daikenchuto) and Ginger Ameliorate Anti-CD3 Antibody Induced T Cell-Mediated Murine Enteritis: Microbe-Independent Effects Involving Akt and NF- κ B Suppression. *PloS One* 23;9(5):e97456, 2014.
2. 学会発表
1. Tanaka K, Fujiya M, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Comparison of the efficacy and adverse events of endoscopic mucosal resection and submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms -Based on the results of our institute experience and a meta-analysis of comparative studies. DDW 2014 (ASGE), Chicago, 2014. 05. 06.
2. 藤谷幹浩. ゼロからわかるがん治療 なぜ大腸がんは増えているのか「大腸がんの検査と内科の治療」. 第6回道北がん診療連携拠点病院 共同開催公開講座、旭川、2014. 11. 01.
3. 稲場勇平、藤谷幹浩、高後 裕. シンポジウム3「難治性クローン病：病態から考えた治療アプローチ」難治性クローン病に対する生物学的製剤使用に関する検討. JDDW2014 (第56回日本消化器病学会、第88回日本消化器内視鏡学会、第12回日本消化器外科学会)、神戸、2014. 10. 23.
4. 藤谷幹浩. 潰瘍性大腸炎における粘膜治癒の診断と臨床的意義. 第3回IBDを学ぶ会、浜松、2014. 09. 26.
5. 藤谷幹浩. 腸内細菌とIBD—菌由来物質を用いた新規IBD治療薬の開発. 第9回九州消化器GCAP療法研究会、福岡、2014. 06. 28.
6. 堂腰達矢、田中一之、坂谷慧、藤林周吾、野村好紀、上野伸展、嘉島伸、後藤拓磨、笹島順平、稲場勇平、盛一健太郎、藤谷幹浩、高後裕. 当科における下部消化管緊急内視鏡についての検討. 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014. 05. 15.
7. 盛一健太郎、藤谷幹浩、高後 裕. シンポジウム2 IBDにおける粘膜治癒の判定基準とその臨床的意義「潰瘍性大腸炎の活動性評価における自家蛍光内視鏡検査の有用性」第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014. 05. 15.
8. 安藤勝祥、坂谷慧、堂腰達矢、田中一之、藤林周吾、上野伸展、嘉島伸、後藤拓磨、笹島順平、稲場勇平、伊藤貴博、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹浩、高後裕. 炎症性腸疾患における静脈血栓症の頻度・危険因子と発症リスクの階層化に関する検討. 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014. 04. 23.
9. 稲場勇平、藤谷幹浩、高後 裕. レミケード増量を要するクローン病の予測因子の検討. 第100回日本消化器病学

会総会、東京、2014.04.23.

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

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

免疫修飾的治療下の炎症性腸疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性の検討
～「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 大阪市立総合医療センター 副部長

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、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

松本紘子¹、山上博一¹、大藤さとこ²、福島若葉²、
萩原良恵¹、細見周平¹、鎌田紀子¹、荒川哲男¹、
廣田良夫³

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

医療法人相生会 臨床疫学研究センター³

(図)、UMIN000009259

・対象：IBD患者78人、コントロール11人を一回接種群と2回接種群にランダム化。

・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、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行した。

A. 研究目的

本邦における炎症性腸疾患（IBD）患者数、特に高齢IBD患者数の増加が続くなか、免疫調節剤や生物学的製剤による治療を受けているIBD患者に対する安全面の配慮も厚生労働行政上、重要な課題となっている。我々は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. J Crohns Colitis 2014;8:223-233.）。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

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1回目接種後免疫応答不十分例に対するサブ解析でも、2回目接種による免疫応答の上乗せ効果は見出せなかった。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や、小児と成人の免疫応答の差異が原因の可能性もある。

E. 結論

今回の検討では2回接種の優越性は示せなかったが、サブ解析、免疫学的機序の検討、追試など、更なる検討の余地がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hiroko Matsumoto, Satoko Ohfuji, Kenji Watanabe, et al. Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial. Journal of Gastroenterology (in press)

2. 学会発表

1) Kenji Watanabe, et al. Booster doses of the trivalent influenza vaccine do not elicit a significant immune response in patients with inflammatory bowel disease: A prospective randomized controlled trial. DDW2014, Research Forum, Uncontrolled Therapeutic Observations in Inflammatory Bowel Disease. Chicago. 2014.5.4

2) 松本紘子、渡辺憲治、他. 免疫修飾的治療中の炎症性腸疾患患者に対するインフルエンザ3価ワクチン2回接種の免疫応答に関する検討. 第51回日本消化器免疫学会総会. 京都. 2014.7.11

3) 渡辺憲治、松本紘子、他. 免疫修飾的治療下の炎症性腸疾患患者に対するインフルエンザワクチン接種の有効性の検討。最終報告。厚労科研 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 ワクチンの有効性・安全性評価と VPD 対策への適用に関する分析疫学研究 (廣田班) 平成 26 年度第 1 回班会議、東京、

2014.10.12

4) 渡辺憲治、松本紘子、他. 免疫抑制的治療中の炎症性腸疾患患者に対するインフルエンザ3価ワクチン2回接種の免疫応答に関する検討。第18回日本ワクチン学会学術集会。博多。2014.12.6

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

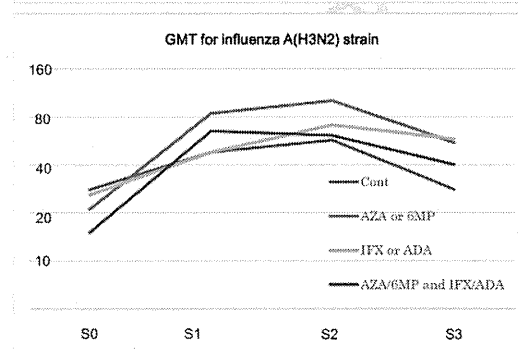
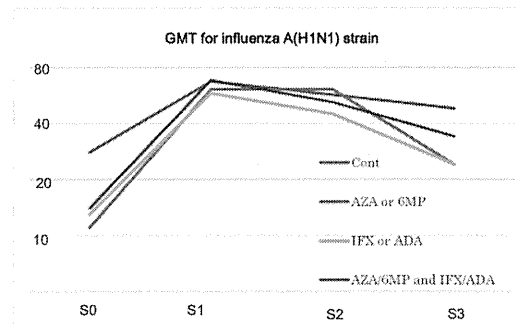
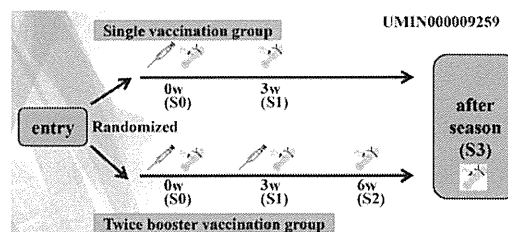
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



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

潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み

研究分担者 緒方 晴彦 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 講師

研究要旨：本研究の目的は、多施設共同により、潰瘍性大腸炎患者に対し、大腸内視鏡と大腸カプセル内視鏡を行い、大腸炎症所見を比較し、アトラスを作成し、広く公表することを第一の目的とし、さらに大腸カプセル内視鏡による炎症度評価スコアを作成することも目的とした。平成 27 年 1 月中に各施設での倫理申請を行い、試験開始は平成 27 年 4 月を予定、第 1 段階終了は 8 月を予定している。本研究の目的であるアトラス作成は平成 27 年の 10 月に終了し、広く世間に公表を行う。

共同研究者

細江直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）、久松理一（慶應義塾大学消化器内科）、金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）、松岡克善（東京医科歯科大学）、荒木昭博（東京医科歯科大学）、渡辺守（東京医科歯科大学）、吉田篤史（大船中央病院）、遠藤豊（大船中央病院）、上野文昭（大船中央病院）、中野雅（北里大学北里研究所病院）、小林拓（北里大学北里研究所病院）、日比紀文（北里大学北里研究所病院）竹内健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）

2 カプセル）が 2013 年 7 月に厚生労働省より承認された。CCE-2 の有用性は大腸ポリープに対しては示されているが、UC に対しては国内外で少数例の研究に限られている。

そこで本研究の目的は、多施設共同により、UC 患者に対し、CS と CCE-2 を用い、大腸炎症所見を比較し、アトラスを作成し、広く公表することを第一の目的とし、さらに CCE-2 による炎症度評価スコアを作成することも目的とした。

B. 研究方法

本研究は、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、東京医科歯科大学消化器内科、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科、大船中央病院で行われる多施設共同研究である。本試験は 2 段階で構成される。第 1 段階では UC 患者を対象に CCE-2 及び CS を実施し、画像を収集する。検査当日は CCE-2 を先行して実施し、同日に CS を実施するが、CS では可能な限り全大腸を観察する。40 例の CCE-2 画像および CS 画像からアトラス作成に必要な画像所見をピックアップし、アトラスを作成する。さらに CCE-2 による炎症度評価スコアを作成する。

第 2 段階では本邦における保険適用患者である CS が施行困難な UC 患者を対象に CCE-2 のみを実施し、作成したスコアの有効性を評価する。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis: UC）は、大腸にびらんや潰瘍を形成する原因不明の炎症性腸疾患である。UC の診断は、大腸内視鏡（ColonoScopy: CS）や注腸 X 線造影を行って、びまん性に拡がる腸病変の性状や程度、罹患範囲などを確認する。UC の診療において、このような下部消化管検査は不可欠な検査ではあるが、症状の増悪や疼痛、穿孔のリスクなどの安全性の面から下部消化管検査ができないことがある。

カプセル内視鏡（Capsule EndoScopy: CE）は非侵襲的に腸粘膜の観察が可能であり、本邦では第 2 世代の大腸用 CE（CCE-2、商品名 PillCam COLON

(倫理面への配慮)

各施設で倫理委員会の承認を得たのちに試験を開始する。本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う（連結可能匿名化）。登録、症例報告書の取り扱いは被験者識別コードで特定し、イニシャル、生年月日等の個人特定可能な情報は用いない事とする。符号化された ID と個人名の対応表は、個人情報管理者が施錠できる部屋にて管理する

C. 研究結果

平成 26 年 7 月第 1 回班会議にて本研究の概念、方法、評価項目などについて提示を行った。その後プロトコル委員の選定、プロトコル案の作成を経て平成 26 年 12 月 14 日にプロトコル委員会にてプロトコル案の問題点、課題について討論がされた。平成 27 年 1 月、第 2 回班会議にてその成果を公表した。平成 27 年 1 月中に各施設での倫理申請を行い、試験開始は平成 27 年 4 月を予定、第 1 段階終了は 8 月を予定している。本研究の目的であるアトラス作成は平成 27 年の 10 月までには終了予定である。

D. 考察

本研究は、本邦に新規導入された大腸カプセル内視鏡の潰瘍性大腸炎の炎症所見を、従来法である大腸内視鏡所見と比較し、両者を併記したアトラスをまず作成することを目的とする。そのアトラスにより、今後広く使用されることが予想される大腸カプセル内視鏡所見の判定に役立つことが予想される。さらに、大腸カプセル内視鏡の炎症度評価スコアを作成することにより、臨床に役立つばかりでなく、世界的に新たな知見を発信することができる。

E. 結論

平成 26 年度は、試験のアウトラインの作成から、プロトコル作成までを行い、倫理委員会申請まで行った。平成 27 年度は試験を開始し、アトラスを作成する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naganuma M, Hosoe N, Ogata H: Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies. Dig Endosc. 26 Suppl 1:20-8, 2014

2. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T: Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. Dig Endosc. 26(5): 665-72, 2014

2. 学会発表

1. 細江直樹、緒方晴彦、金井隆典：潰瘍性大腸炎患者に対する大腸カプセル内視鏡の前処置法。第 87 回日本消化器内視鏡学会総会 2014. 5. 16 シンポジウム 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他 特になし

内視鏡的に活動性病変を有する潰瘍性大腸炎臨床的寛解例に対する治療介入の意義

研究分担者 緒方 晴彦 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 講師

研究要旨：内視鏡的に活動性を有する臨床的寛解期潰瘍性大腸炎に対する治療介入の意義について明らかにすることを目的とする。臨床的寛解例のうち内視鏡的に軽症から中等症の活動性を有した患者（内視鏡 Mayo スコア 1-2）を対象として治療介入群と非介入群を無作為に割り付けし、介入群は治療を追加または増量し、非介入群は治療法を変更せず、内視鏡的活動度、臨床的再燃率、有害事象発現率の相違を比較する。平成 26 年度はプロトコール作成を行い、27 年度中に研究開始を目指したい。

共同研究者

松岡克善（東京医科歯科大学）、大塚和朗（東京医科歯科大学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、穂苅量太（防衛医科学学校）、横山薫（北里大学）、竹内義明（昭和大学）、猿田雅之（慈恵医科大学）、吉田篤史（大船中央病院）、矢野智則（自治医科大学）、小林拓（北里大学北里研究所病院）、日比紀文（北里大学北里研究所病院）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎では内視鏡的に粘膜治癒を得られることがその予後に影響を与えるとの報告がなされて以降、粘膜治癒は潰瘍性大腸炎の治療目標の一つとされている。したがって内視鏡活動期であった場合にはそれまで行われてきた治療法を強化することにより、予後を改善することが期待されるが、実際に治療介入が予後を改善した報告はない。特に臨床的寛解例で、内視鏡的に活動性病変があった場合の治療介入に関する明確な基準・ガイドラインは存在しない。本研究では外来通院中の潰瘍性大腸炎患者のうち臨床的寛解期で内視鏡的に軽度から中等度の活動性を有した症例を対象に治療介入を行った患者の中長期予後を明らかにすることを目的とする。本研究により内視鏡活動性に応じた的確な治療法確立が

可能となり、臨床的再燃率、入院率の低下により就労可能な世代における患者の生活の質の向上が可能となり、社会的利益につながると考えられる。

B. 研究方法

本研究は内視鏡的に軽症から中等症の活動性を有した患者（内視鏡 Mayo スコア 1-2）を対象として、本研究の概要、方法を説明し同意を得られた症例を登録し、治療介入群と非介入群を無作為に割り付けを行い、介入群は治療を追加または増量し、非介入群は治療法を変更しない。6 か月後および 1 年後（任意）の内視鏡的活動度、1 年間の臨床的再燃率（Partial Mayo スコア 3 以上、もしくは主治医が臨床的活動期と判断し潰瘍性大腸炎に対する新規治療を介入、もしくは増量した場合）、有害事象発現率の相違を比較することにより、内視鏡的活動例に対する治療介入の意義について明らかにする。

治療介入法は当初以下の通りに設定した。

5-ASA 製剤 維持量～極量未満使用例→極量使用量へ変更

5-ASA 製剤 極量使用例→他の 2 種類の 5-ASA 製剤への変更

（倫理面への配慮）

本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う（連結可能匿名化）。登録、症例報告書の取り扱いは被験者識別コードで特定し、イニシャル、生年月日等の個人特定可能な情報は用いない事とする。符号化された ID と個人名の対応表は、個人情報管理者が施錠できる部屋にて管理する。

C. 研究結果

平成 26 年 7 月第 1 回班会議にて本研究の概念、治療介入方法、評価項目、評価時期などについて提示を行った。その後プロトコル委員の選定、プロトコル案の作成を経て平成 26 年 12 月にプロトコル委員会にてプロトコル案の問題点、課題について討論がされた。主な指摘点は免疫調節薬介入の適否、局所療法会移入の提案、評価項目を内視鏡改善を主評価項目にすべきである、などの点が提案された。平成 27 年 1 月第 2 回班会議にてその成果を公表し、最終的にプロトコル固定予定である。

D. 考察

研究は内視鏡的に活動性病変を有する潰瘍性大腸炎症例に治療介入を行うことの意義について検討した画期的な研究である。本研究対象は 5-ASA 製剤経口薬のみ使用している症例を対象としているが、使用量が異なるため治療介入方法が画一させることが容易ではなく、特に 5-ASA 製剤を極量使用していた場合の介入法については免疫調節薬を使用するかどうか議論となりうる、免疫調節薬の粘膜治癒効果は既に証明されているため、治療介入として選択することは適切と考えられるが、副作用の懸念より臨床的寛解例に使用することの妥当性が危惧される。また治療介

入の意義を検討する上で、主評価項目を内視鏡による評価、もしくは臨床症状による評価にするかも問題点である。内視鏡活動性評価を主評価とすると、内視鏡未施行例などの欠落値の存在が、解析の妨げとなる可能性が危惧される。しかし治療介入による内視鏡改善度の評価、内視鏡寛解された症例と非寛解例のその後の予後を検討することが、治療介入の意義を明らかにする最大の方法であると考えられ、現時点では内視鏡による評価を主評価項目とする予定である。

E. 結論

平成 26 年度は内視鏡的に活動性病変を有する潰瘍性大腸炎症例に治療介入を行うことの意義を明らかにするための医師主導臨床研究の開発、プロトコル作成を行った。今後早急にプロトコルを固定させ、臨床研究を開始予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naganuma M, Hosoe N, Ogata H: Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies. Dig Endosc. 26 Suppl 1:20-8, 2014
2. Sugimoto S, Hosoe N, Mizukami T, Tsunoda Y, Ito T, Imamura S, Tamura T, Nagakubo S, Morohoshi Y, Koike Y, Fujita Y, Komatsu H, Ogata H, Kanai T: Effectiveness and clinical results of endoscopic management of sigmoid volvulus using unsedated water-immersion colonoscopy. Dig Endosc. 26(4): 564-8, 2014
3. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura

- K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T: Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc.* 26(5): 665-72, 2014
4. Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T. Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab. *Digestion.* 89(3) : 201-8, 2014
 5. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep 3. [Epub ahead of print]
 6. Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. *Dig Endosc.* 27(2) : 205-15, 2014
 7. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2): 130-6, 2014
 8. 岩男 泰、下田 将之、杉野 吉則、浦岡 俊夫、吉田 諭史、井上 詠、小林 拓、松岡 克善、長沼 誠、久松 理一、緒方 晴彦、金井 隆典、長谷川 博俊、三上 修治、亀山 香織、八尾 隆史：内視鏡検査からみたcolitic cancerの初期病変 拡大内視鏡所見を中心に。胃と腸 49(10): 1464-1478, 2014.
2. 学会発表
1. Naganuma M, Inoue N, Matsuoka K, Hosoe N, Hisamatsu T, Iwao Y, Kanai T, Ogata H: Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) predicts long-term prognosis in Crohn's disease patients with clinical remission. The 9th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. February 20-22, 2014, Copenhagen , Denmark
 2. Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Abe S, Haruna S, Hibi T: Efficacy, safety, and demographics factor of adalimumab therapy in 1693 Japanese Crohn's Disease patients. Digestive Disease Week 2014, May 4-6, 2014, Chicago, USA
 3. Ogata H, Yamamoto T, Kunisaki R, Ishida K, Hibi T: Efficacy, safety, and demographics factor of oral Tacrolimus Therapy in 666 Japanese patients with refractory Ulcerative Colitis. 22nd United European Gastroenterology Week, October 18-22, 2014, Vienna, Austria
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得 特になし
 2. 実用新案登録 特になし
 3. その他 特になし

潰瘍性大腸炎の予後予測、粘膜炎症評価における新規内視鏡画像強調表示の有用性に関する検討

研究協力者 内藤 裕二 京都府立医科大学消化器内科 准教授

研究要旨：

潰瘍性大腸炎の大腸粘膜評価法としては従来より Mayo score が用いられて来たが、実臨床では寛解粘膜とされる Mayo1 からも再燃を認めることが分かって来た。今回フジフィルム社の新規内視鏡が像強調システムを用いた検討で、大腸粘膜の発赤を数値化することで、粘膜炎症の状態を客観的に把握することが可能となった。期間中の検討では発赤の程度は炎症細胞浸潤と比例しており、このシステムが有用であることが考えられた。

共同研究者

高木智久（京都府立医科大学消化器内科）
内山和彦（京都府立医科大学消化器内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎における内視鏡診断は Mayo score が広く用いられているが、粘膜寛解状態を Mayo0 あるいは 1 とする従来の方法では、Mayo1 からの再燃が多く、適切とはいえない。そこで、内視鏡による潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜の状態を、その病態や予後も含めて的確に把握する方法の確立が臨床上非常に重要と考えられる。粘膜における炎症の程度は従来より胃粘膜等で「粘膜発赤」が非常に強い相関を示していることが知られており、今回大腸粘膜においても「粘膜発赤」をより強調して捉えることで、粘膜下の炎症細胞浸潤や長期予後に関する診断が可能であるかどうかを検討した。また、主観的な「粘膜発赤」をより客観的に捉えるために、発赤の程度を定量化（数値化）して検討した。

B. 研究方法

対象は京都府立医科大学消化器内科受診中

の潰瘍性大腸炎患者 11 症例、24 病変とした。今回は本システムの有用性を検証するパイロットスタディとして当院での症例に厳選しておこなった。

フジフィルム社の新規内視鏡システムである Linked Colored Imaging (LCI) で大腸粘膜の写真を撮影後、同部位より生検を施行し、組織炎症の程度 (Matts score) および、今回の検討で定義している粘膜発赤の程度 (A: 健常粘膜、B: 発赤あり (血管透見あり)、C: 発赤あり (血管透見なし)) に分類した。また LCI で撮像した部位で生検施行部位に ROI を設定し、同部位での発赤の程度を数値化し、組織炎症、粘膜発赤の肉眼的分類との相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は潰瘍性大腸炎の大腸癌サーベイランス適応症例に限っておこなっており、生検部位に関しては狙撃生検の範囲を逸脱しないため、通常の診療の範囲内であると考えられた。しかし今後、他施設共同試験および生検部位の遺伝子発現などを検討するにあたり、現在京都府立医科大学倫理審査委員会に本研究を申請中。

C. 研究結果

LCI で肉眼的に判定した内視鏡分類に関してはA（健常）、B（発赤、血管透見あり）、C（発赤、血管透見なし）の順に炎症細胞浸潤の程度は増悪した。また、LCI 数値化で得られた粘膜発赤の数値は粘膜炎症細胞浸潤の程度と相関し、また内視鏡肉眼分類とも相関する傾向であった。

D. 考察

本研究は今後の他施設共同研究に先立っておこなったパイロットスタディであるが、結果としては粘膜発赤の程度と新規内視鏡システムによる発赤の数値化とは相関することが判明した。これまで潰瘍性大腸炎の粘膜発赤を数値化して客観的に評価する試みはなされておらず、病態の把握や長期予後予測において非常に有用な検討方法であることが示唆された。

現在、関連施設において他施設共同研究を計画中。

E. 結論

フジフィルム社の新規内視鏡システムを用いることで、客観的に潰瘍性大腸炎患者の粘膜を捉えることが可能で、病態の把握や長期予後予測に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

粘膜生検に伴うリスクがあるが、通常の臨床における危険性と同様であり、それを逸脱するものではない。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。
2. 学会発表
該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

クローン病小腸病変に対するバルーン小腸内視鏡と MRE の比較試験
Progress Study : 国内多施設共同試験

研究協力者 渡辺 憲治 大阪市立総合医療センター 副部長

研究要旨：欧米でクローン病小腸病変評価の主流となりつつある MRE と、本邦で開発されたバルーン小腸内視鏡の所見を比較し、相補的な画像診断法である両検査法により、クローン病診療の最適化に寄与するクローン病小腸病変モニタリングストラテジーを検討していく。また MRE によるクローン病鑑別診断も検討し、クローン病新小腸内視鏡スコアを世界に提案していく。

共同研究者

佐野弘治¹, 末包剛久¹, 野口篤志², 山上博一², 竹内 健³, 笠井ルミ子⁴, 鈴木康夫³, 矢野智則⁵, 山本博徳⁵, 長沼 誠⁶, 奥田茂男⁷, 日比紀文⁸, 大塚和朗⁹, 北詰良雄¹⁰, 渡辺 守⁹, 平井郁仁¹¹, 松井敏幸¹¹, 櫻庭裕丈¹², 石黒 陽¹³, 加藤真吾¹⁴, 馬場重樹¹⁵, 安藤 朗¹⁵, 松浦 稔¹⁶, 仲瀬裕志¹⁶, 内山和彦¹⁷, 高木智久¹⁷, 内藤裕二¹⁷, 桑木光太郎¹⁸, 光山慶一¹⁸, 沼田政嗣¹⁹, 大宮直木²⁰, 平田一郎²⁰
大阪市立総合医療センター消化器内科¹, 大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学², 東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科³, 東邦大学医療センター佐倉病院放射線科⁴, 自治医科大学消化器内科⁵, 慶應義塾大学医学部消化器内科⁶, 慶應義塾大学医学部放射線診断科⁷, 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⁸, 東京医科歯科大学消化器病態学⁹, 東京医科歯科大学放射線科¹⁰, 福岡大学筑紫病院消化器内科¹¹, 弘前大学医学部消化器血液内科学講座¹², 国立病院機構弘前病院臨床研究部¹³, 埼玉医科大学総合医療センター消化器肝臓内科¹⁴, 滋賀医科大学消化器内科¹⁵, 京都大学医学部附属消化器内科¹⁶, 京都府立医科大学消化器内科¹⁷, 久留米大学医学部内科学消化器内科炎症性腸疾患センター¹⁸, 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¹⁹, 藤田保健衛生大学消化器内科²⁰

A. 研究目的

クローン病(CD)小腸病変に対する画像診断は、欧米では MRI (MRE) による評価が主流となっており、MRE と内視鏡所見の相関性に関する報告や MRE を含んだ CD disability index などが出てきている。クローン病小腸病変は大腸病変に比べ、臨床的活動性や炎症反応値との相関性が低く、その掌握には緻密な画像診断を要する。また近年関心が高まっている粘膜治癒が MRE でどの程度正確に評価できるのかにも検討の余地がある。

バルーン小腸内視鏡が開発された本邦から、小腸内視鏡所見と MRE 所見の比較検討を行い、相補的検査法である両検査法を組み合わせた CD 小腸病変診断ストラテジーを構築し、至適治療方針につなげていく必要がある。また MRE により、どの程度 CD の (鑑別) 診断が可能なのか、アトラス作成を通して検討していく。更に、現存する CD 内視鏡スコアには幾つかの課題が指摘されており、新 CD 小腸内視鏡スコアを作成し、その評価も行っていく。これらの取組は、CD 患者の入院や手術の責任病変であることが多い CD 小腸病変の適切なコントロールに寄与し、厚生労働行政的にも意義ある課題である。

B. 研究方法

UMIN 登録 (UMIN000011250) を行い、2013 年末

より各施設でMREとバルーン小腸内視鏡を施行した症例の集積をfeasibility studyとして開始した。2014年8月に症例エントリーを終了した。今後、feasibility studyのデータ解析、論文化を行っていく。

また2016年1月を目標に一般医向けMREアトラスの作成を行う。新内視鏡スコアは今回のfeasibility studyの結果を検討して改定し、次相のstudyに用いると共に、別途validation studyを検討する。また次相では、炎症最強点を内視鏡的にモニタリングする方途とMREにより広範囲をモニタリングする方途を比較検討も行う予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

C. 研究結果

2014年8月に症例エントリーを終了し、51例を集積した。世界で最も頻用されているMREスコアであるMaRIA scoreと新内視鏡スコアを検討したところ、相関を認めた($r=0.610$, $p<0.001$)。また新内視鏡スコアとSES-CDをブラインドでスコアリングし、検討したところ、強い相関を認めた($r=0.762$, $p<0.001$)。

D. 考察

本studyの進行とともに、国内におけるMREの普及にも寄与して参りたい。今後は、新内視鏡スコアについて欧米と連携を取りつつ、両検査法と便中カルプロテクチンの比較検討も行って参りたい。

E. 結論

新CD内視鏡スコアは、SES-CDやMaRIA scoreとの相関を認めた。

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 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

IBD 新規バイオマーカーとしてのLRGの実用化

研究協力者 飯島 英樹 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

研究要旨: 炎症性腸疾患の診断および治療効果予測のため、バイオマーカーの開発が急務である。我々は、網羅的蛋白解析により見出した Leucin-rich $\alpha 2$ glycoprotein (LRG) の炎症性腸疾患における汎用検査法としての有用性を検討し、PMDA の薬事戦略相談と並行しつつ慶應義塾大学及び大阪大学において臨床性能試験を進めている。臨床試験拠点病院である大阪大学では、得られたデータを臨床的視点から評価し、臨床試験への移行を目指して検討を加えながら、実用化を最終目標として進めている。

共同研究者

新崎信一郎、辻井正彦、竹原徹郎（大阪大学大学院医学系研究科・消化器内科学）、松岡克善、武下達矢、金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、世良田 聡、仲哲治（医薬基盤研究所・免疫シグナルプロジェクト）

による治療効果と関連していた。LRG の免疫染色により、炎症腸管局所での LRG 産生が亢進していることが確認された。LRG は IL-6 に依存しない炎症を捉えるマーカーであり、CRP に反映されない IBD の重症度・疾患活動性を反映する新規マーカーとして有望である

A. 研究目的

IBD のバイオマーカーには CRP などの有用性が報告されているが、内視鏡検査などに変わる感度・特異度は十分ではない。LRG の炎症性腸疾患 (IBD) の診断・治療効果予測のバイオマーカーとしての有用性を確立する。

B. 研究方法

IBD 患者、健常者および IBD 以外の腸炎患者の血清を収集し、血清 LRG 値および大腸粘膜での LRG 発現およびその発現メカニズムを解析した。

（倫理面への配慮）

大阪大学倫理委員会での審査の上、血液採取は少量にとどめるなどの配慮を行い、個人情報匿名化の上、試料収集を行った。

C. 研究結果

血清 LRG 濃度は IBD 患者で高値であった。LRG 値は疾患活動性と相関するとともに、生物学的製剤

D. 考察

LRG は炎症性腸疾患の活動性を反映し、生物学的製剤の治療効果を予測しうる新たなバイオマーカーとなることが確認された。汎用的臨床検査法としての収載を目指し、検討を進めている。

E. 結論

IBD のバイオマーカーとして CRP とは異なる発現機序を有する LRG は、臨床的に幅広く活用できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mukai A, Iijima H, Hiyama S, Fujii H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Hayashi Y, Kondo J, Mizushima T,

- Kanto T, Egawa S, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Regulation of anergy-related ubiquitin E3 ligase, GRAIL, in murine models of colitis and patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 49:1524-35, 2014.
2. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Kato M, Hayashi Y, Nishida T, Fujii H, Mukai A, Shibata N, Sato S, Kiyono H, Gotoh K, Motooka D, Nakamura S, Iida T, Tsujii M, Takehara T. Peyer's patches play a protective role in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy in mice. *Inflamm Bowel Dis* 20:790-9, 2014.
 3. Inoue T, Iijima H, Arimitsu J, Hagihara K, Kawai S, Shiraishi E, Hiyama S, Mukai A, Shinzaki S, Nishida T, Ogata A, Tsujii M, Takehara T. Amelioration of small bowel injury by switching from nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs to celecoxib in rheumatoid arthritis patients: a pilot study. *Digestion* 89:124-32, 2014.
 4. Sakurai T, Kashida H, Watanabe T, Hagiwara S, Mizushima T, Iijima H, Nishida N, Higashitsuji H, Fujita J, Kudo M. Stress response protein Cirp links inflammation and tumorigenesis in colitis-associated cancer. *Cancer Res* in press.
2. 学会発表
1. Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Araki M, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. The usefulness of intestinal real time virtual sonography in patients with inflammatory bowel disease, ECCO, Copenhagen, Denmark, February 20-22, 2014.
 2. Kawai S, Iijima H, Shinzaki S, Araki M, Shiraishi E, Hiyama S, Inoue T, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. The Effectiveness of Intestinal Real Time Virtual Sonography in Patients With Inflammatory Bowel Disease, DDW, Chicago, May 3-5, 2014.
 3. Hiyama S, Iijima H, Shinzaki S, Inoue T, Shiraishi E, Kawai S, Araki M, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Observation of Peyer's Patches Using Narrow Band Imaging With Magnifying Endoscopy Is Useful in Predicting the Recurrence of Ulcerative Colitis, DDW, Chicago, USA, May 3-5, 2014
 4. Iijima H, Shiraishi E, Shinzaki S, Inoue T, Hiyama S, Kawai S, Araki M, Nakajima S, Hayashi Y, Nishida T, Tsujii M, Takehara T. Vitamin K-deficiency deteriorates murine dextran sodium salt-induced colitis. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea, June 19-21, 2014.
 5. Shinzaki S, Iijima H, Fujii H, Kawai S, Araki M, Hiyama S, Hayashi Y, Watabe K, Tsujii M, Miyoshi E, Takehara T. N-acetylglucosaminyltransferase V (GNT-V) exacerbates murine experimental colitis with macrophage dysfunction and enhances colitis-associated tumorigenesis. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, Korea, June 19-21, 2014.
 6. 荒木学、澁川 成弘、飯島 英樹、川井 翔一郎、白石 衣里、日山 智史、井上 隆弘、新崎 信一郎、西田勉、井上 敦雄、辻井 正彦、竹原 徹郎 炎症性腸疾患患者に対する抗 TNF- α 抗体製剤投与中の肝機能障害の特徴について, 第 100 回消化器病学会総会. 4/25, 2014.
 7. 新崎信一郎, 飯島英樹, 松岡克善, 武下達

矢, 世良田聡, 辻井正彦, 金井隆典, 竹原徹郎, 仲哲治. 炎症性腸疾患バイオマーカーとしての Leucin-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)の可能性, In 第51回消化器免疫学会, 京都, 7/10-11, 2014.

8. 日山智史, 飯島英樹, 荒木学, 川井翔一郎, 白石衣里, 新崎信一郎, 辻井正彦, 竹原徹郎. 腸管狭窄合併クローン病患者に対する生物学的製剤治療の検討. JDDW (内視鏡学会), 神戸. 10/26, 2014.

9. Shinzaki S, Iijima H, Hiyama S, Nishimura J, Mizushima T, Tsujii M, Takehara T. Importance of early endoscopic surveillance for postoperative Crohn's disease patients, JDDW(88回日本消化器内視鏡学会総会) 神戸. 10/24, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

「遺伝子メチル化解析による潰瘍性大腸炎関連大腸癌高リスク群絞り込みの検討」

研究協力者 田原智満 藤田保健衛生大学消化管内科 講師

研究要旨：遺伝子メチル化の UC における発癌高危険群絞り込みの可能性を含めた臨床意義を明らかにするために、UC 直腸炎症粘膜、非炎症部粘膜および腫瘍部の DNA メチル化系統的に解析した。DNA メチル化は癌発症リスクが上昇する長期罹病患者の直腸粘膜で特に高度であり、N33、DPYS など特定の遺伝子のメチル化が癌合併例の非腫瘍背景粘膜で亢進していることを見出した。

共同研究者

平田一郎（藤田保健衛生大学消化管内科）
中野尚子（藤田保健衛生大学消化管内科）
長坂光夫（藤田保健衛生大学消化管内科）
中川義仁（藤田保健衛生大学消化管内科）
大宮直木（藤田保健衛生大学消化管内科）
柴田知行（藤田保健衛生大学消化管内科）

として慢性炎症・細胞回転亢進・酸化ストレスなどが推察された。

E. 結論

UC 患者の発癌には慢性炎症の持続による遺伝子メチル化の蓄積が重要と考えられ、癌リスク群絞り込みのバイオマーカーとしての可能性が示唆された。

A. 研究目的

遺伝子メチル化の UC における発癌高危険群絞り込みのバイオマーカーとしての可能性を含めた臨床意義を明らかにする。

F. 健康危険情報

該当なし

B. 研究方法

UC 患者の臨床検体を用い、直腸炎症粘膜、非炎症部粘膜および腫瘍部の DNA メチル化異常を定量的に解析した。本研究は藤田保健衛生大学の倫理審査の承認を得て行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tahara T, Shibata T, Okubo M, et al. .DNA methylation status of epithelial mesenchymal transition (EMT)--related genes is associated with severe clinical phenotypes in ulcerative colitis (UC). PLoS One. 2014; 9: e107947.

2. 学会発表

該当なし

C. 研究結果

UC 患者の直腸炎症粘膜では特に CG 含有率の高い CpG islands と呼ばれる部位を中心に DNA メチル化が亢進しており長期罹病患者・癌合併例において特に顕著であった。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

D. 考察

UC 患者における遺伝子メチル化のメカニズム

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

ガスクロマトグラフ質量分析計による潰瘍性大腸炎の診断および病勢評価マーカー探索

研究協力者 吉田 優 神戸大学大学院医学研究科 准教授
内科学講座消化器内科学分野

研究要旨：炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease, 以下 IBD) は、主として潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, 以下 UC) とクローン病 (Crohn's disease, 以下 CD) の 2 つの病型からなる慢性の腸管炎症を主体とする疾患である。その病態は不明で、また、特異的な診断法もなく、診断は臨床症候、内視鏡、放射線画像、病理検査によって総合的になされるが、実際には、診断困難例も 2% から 15% 存在する。近年、プロテオミクスやメタボロミクスを用いた IBD の病態解析研究が報告され、その有用性が示されている。本研究ではガスクロマトグラフ質量分析 (gas chromatography mass spectrometry; 以下 GC-MS) を用いたメタボロミクスを採用し、IBD 患者血清の代謝物プロファイルの解析を行い、新たな IBD のバイオマーカーの探索を行った。その結果、潰瘍性大腸炎に対する非侵襲的な血清診断、および、病勢評価モデルを構築した。

共同研究者

上小鶴孝二 (兵庫医科大学下部消化管科)
横山陽子 (兵庫医科大学下部消化管科)
福永健 (兵庫医科大学下部消化管科)
中村志郎 (兵庫医科大学下部消化管科)

A. 研究目的

近年、プロテオミクスやメタボロミクスを用いた IBD の病態解析研究が報告され、その有用性が示されている。本研究室では GC-MS を用いたメタボロミクスを採用し、IBD 患者血清、結腸粘膜の代謝物プロファイルの解析を行ってきた。過去に我々が行った検討では、アミノ酸、および、TCA 回路関連分子を含む血清代謝物プロファイルにより、健常人、UC 患者、ならびに、CD 患者を識別し得る可能性が示された。本研究では、IBD 患者血清の代謝物プロファイルの解析し、新たな IBD のバイオマーカーの探索を行った。特に、UC 患者の診断、および、病勢評価マーカーの探

索を目的とした。

B. 研究方法

UC 患者 120 例、CD 患者 39 例、健常人 120 例から、それぞれ血清を収集した。UC 患者と健常人については、性別と年齢を調整した上で、ランダムに 2 群に、すなわち、training set と validation set に分けた。CD 患者は、その識別を行う診断モデルの構築に用いた。各血清は、メタノール・クロロホルム・水を用いて代謝物を抽出し、水溶性画分を GC-MS に供して、主として、水溶性代謝物の分析を行った。得られた代謝物プロファイルは、volcano plot、および、ステップワイズ法を用いてバイオマーカー候補の 1 次選抜を行った後、training set で多重ロジステック回帰分析に供し、UC の診断、UC と CD の識別モデル、および、UC の病勢評価モデルをそれぞれ構築した。更に ROC 解析を行い、cut off 値を設定して、validation set でそれぞれの精度を評価し