

た。

(倫理面への配慮)

本研究では、兵庫医科大学および神戸大学の倫理委員会の承認を経て、ヘルシンキ宣言に基づき同意の得た。

C. 研究結果

GC-MS による代謝物解析結果を多変量解析に供し、診断、および、病勢評価モデルを構築した。その結果、潰瘍性大腸炎と健常人を識別する診断モデルは、training set では AUC 値 0.988、感度 93.33%、特異度 95.00%、validation set では感度 95.00%、特異度 98.33%と高い精度を示した。また、クローン病を識別する診断モデルは、training set では AUC 値 0.965、感度 85.00%、特異度 97.44%、validation set では感度 83.33%と高い精度を示した。潰瘍性大腸炎の病勢評価モデルに関しては、training set では AUC 値 0.967、感度 84.62%、特異度 88.23%、validation set では感度 84.62%、特異度 91.18%と高い精度を示し、さらに、validation set で、clinical activity index と有意に高い相関性 ($r_s=0.7371$, $P<0.0001$) を示した。

D. 考察

IBD の診断に関する血清バイオマーカーとして、p-ANCA と ASCA の組み合わせによる診断法(感度 51%、特異度 94%で UC を識別)や血漿アミノ酸プロファイルに基づく IBD 診断法 (multivariate indexes established from plasma aminograms; MIAI、寛解例では AUC 値 0.744、活動期例では AUC 値 0.879 で UC を識別)が報告されている。我々の診断モデルは、感度 85.00%、特異度 97.44%、AUC 値 0.965 とより高い精度で UC を識別し得た。

また、UC の病勢を評価し得るバイオマーカーとして、糞便マーカー、特に、カルプロテクチンの有用性が報告され、内視鏡的活動性のみならず臨床的活動性と強い相関性が報告されている(成人例; $r_s = 0.67$, 小児例; $r_s = 0.68$)。また、

MIAI は、AUC 値 0.849 と病勢評価においても有用性を示し、clinical activity index と相関性 ($r_s = 0.598$)が示されている。我々の病勢評価モデルは、これらのマーカーを上回る診断能 ($r_s = 0.737$, AUC 値 0.967)を示し、有用な臨床ツールとなり得ると考える。

E. 結論

GC-MS を用いたメタボロミクスが、UC のバイオマーカー探索に有用な手法であることを示した。本研究結果は、これまで困難であった UC の早期診断および病勢評価を可能とし、より早期に治療を最適化し得る可能性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kohashi M, Nishiumi S, Ooi M, Yoshie T, Matsubara A, Suzuki M, Hoshi N, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Fukunaga K, Nakamura S, Azuma T, **Yoshida M**. A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 8(9):1010-21, 2014

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

CAP 治療効果予測因子としての温感の意義に関する研究

研究協力者 飯塚 政弘 秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター 所長

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)難治例を対象に、血球成分除去療法(CAP)治療効果予測因子として温感の有用性について検討した。その結果、CAP 施行中に温感が認められた場合の寛解率は 83.6%で温感が認められない場合の寛解率(43.5%)に比べて有意に高値で($p<0.01$)、CAP 施行時の温感の有無は CAP 治療効果予測因子として有用と考えられた。CAP 有効例では CAP 施行後皮膚温とともに皮膚灌流圧が上昇しており、温感・皮膚温の上昇に局所の血流量の増加が関与している可能性が示唆された。また、皮膚灌流圧の上昇は CAP の新たな可能性を示唆するものと考えられた。今後、本研究の根幹をなす温感の有無と寛解率については他施設における調査を検討している。

共同研究者

衛藤 武 (秋田赤十字病院消化器内科)
相良志穂 (秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)
熊谷 誠 (秋田赤十字病院臨床工学課)

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会で承認され、インフォームドコンセントの下に行った。

A. 研究目的

われわれは潰瘍性大腸炎(UC)難治例に対する血球成分除去療法(CAP)の治療効果予測因子として CAP 治療時の温感の有用性を報告し、温感の生じるメカニズムとして皮膚血流量の増加の関与を報告した。本年度は症例をさらに追加して検討を行った。

B. 研究方法

2002年6月～2014年11月に CAP 治療を施行した UC 難治例(46例, 81回)のうち 42例(78回)において CAP 施行時の温感(手、足、腹部など)の有無による寛解率を検討した。また、このうち 11例(15回)にレーザー血流計(SensiLase(TM) PAD3000, カネカメディックス)で足背部の皮膚灌流圧を測定した。また、対照として透析患者 11例、LDL-apheresis 施行例 1例に対しても同様に皮膚灌流圧を測定した。

C. 研究結果

①CAP 施行中、手、腹部、足などに温感が認められた症例の寛解率は 83.6%で、温感が認められなかった症例の寛解率(43.5%)に比べて有意に高値を示した($p<0.01$)。
②足背皮膚灌流圧は、CAP 施行前(54.3mmHg)に比べ CAP 開始後上昇を示し、終了時には有意な上昇(73.5mmHg)を示した($p<0.01$)。また、CAP 有効例は無効例に比べ、灌流圧は上昇傾向を示した。一方、透析患者では透析開始前に比べて透析後足背皮膚灌流圧は低下を示し($p<0.01$)、LDL-apheresis 施行例では LDL-C の低下に伴い皮膚灌流圧の上昇を認めた。

D. 考察

CAP 施行時に温感を認めた症例の CAP 治療効果は温感を認めなかった症例に比べて有意に優れており、これまでの検討にて実際に皮膚温の上昇も確認された。皮膚灌流圧は糖尿病や末梢血管障害患者の微小循環の指標に用いられており、今回

CAP 治療時の皮膚血流量の評価も皮膚灌流圧で行った。症例を追加した今回の検討でも CAP 施行後皮膚灌流圧が上昇を示したことより、CAP 施行時の温感や皮膚温上昇が生じる機序として局所の血流量増加が関与している可能性が示唆された。また、CAP による皮膚灌流圧(血流量)の上昇は、動脈硬化性疾患への治療応用など、CAP の新たな可能性を示唆するものとも考えられた。今後の課題として、本研究の根幹をなす温感の有無と寛解率については他施設における調査を検討している。

E. 結論

CAP 施行時の温感の有無は治療効果予測因子として有用と考えられた。温感・皮膚温の上昇が生じる機序として局所の血流量増加が関与してい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

なし

2. 学会発表

1. 飯塚 政弘、衛藤 武、相良 志穂. 潰瘍性大腸炎ステロイド依存例に対する CAP 治療方法に関する検討. 第 56 回日本消化器病学会大会. 神戸(神戸国際展示場)、平成 26 年 10 月 23 日.

2. 飯塚 政弘、相良 志穂、衛藤 武. 潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法治療効果予測因子としての温感の意義とメカニズムについての検討. 第 55 回日本消化器病学会大会. 東京(品川プリンスホテル). 平成 25 年 10 月 10 日.

3. 飯塚 政弘、衛藤 武、相良 志穂. 潰瘍性大腸炎ステロイド依存難治例に対する Long-Interval CAP の治療効果に関する検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島(鹿児島県民交流センター)、平成 25 年 3 月 22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、 便潜血反応と中長期予後との関連の検討

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 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：本研究では便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性を明らかにする。本研究は便中カルプロテクチンと便潜血反応、血中炎症反応、大腸内視鏡活動度との関連を検討する研究、および得られた便中カルプロテクチン値と潰瘍性大腸炎長期予後の関連を検討する研究の2つから構成される。平成26年度はプロトコール作成をおこなっており、平成27年3月より試験開始予定である。

共同研究者

久松理一（慶應義塾大学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、松岡克善（東京医科歯科大学）、竹内健（東邦大学佐倉医療センター）、鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の病勢の判断には下部消化管内視鏡検査が繁用されており、これまで粘膜治癒は主に内視鏡活動度で評価されてきたが、内視鏡検査は検査に伴う苦痛や偶発症のリスクを伴うことや内視鏡施行者間による内視鏡スコアのインターオブザーバー（観察者間変動）問題がしばしば指摘されている。そこで、内視鏡検査に代わるより安全で簡便な粘膜治癒を評価する代替検査（サロゲートマーカー）の登場が期待されている。

カルプロテクチンは s100 蛋白に属する 36kDa のカルシウム・亜鉛結合蛋白であり、主に好中球の細胞質の主要成分である。腸管局所に炎症が起こると、白血球が腸管壁を通じて移行するため、糞便中の白血球由来物質であるカルプロテクチン量を測定することにより腸管炎症度を把握することが可能となる。また、カルプロテクチンは

非常に安定した物質であり、便中カルプロテクチンは室温で少なくとも3日間保存が可能である。潰瘍性大腸炎においては、炎症を有する活動期には便中カルプロテクチン値は高値となり、炎症が治まっている寛解期には便中カルプロテクチン値は低値となる。さらに、内視鏡的活動度と便中カルプロテクチン値は相関することが報告されている。

このような性質を利用して、便中カルプロテクチン ELISA 検査は欧米において腸管器質的疾患と腸管機能的疾患の鑑別や、潰瘍性大腸炎患者の病勢のモニタリングに有用な安価で簡便な検査として広く用いられている。しかし現在までのカルプロテクチンに関する研究の対象症例は200例以上の報告例はなく、また日本人での有用性を示したデータは少ない。また現在症状以外で疾患活動性を評価する方法として血液検査（CRP、血小板値、ヘモグロビン値、アルブミン値）、便潜血反応、大腸内視鏡検査などがあるが、カルプロテクチンと既存のマーカーとを比較した研究は多くない。さらにカルプロテクチンと潰瘍性大腸炎長期予後との関連について検討した報告はない。

本研究により便中カルプロテクチン測定の有

用性が明らかになれば、将来的に大腸内視鏡の回数
の軽減やより侵襲の少ないカルプロテクチン
を用いた治療計画が可能になると考える。

B. 研究方法

1) 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度と の関係の検討

大腸内視鏡検査の施行、内視鏡活動度の評価を
行う。内視鏡施行後 3 日～1 か月以内に便中カル
プロテクチンおよび血液検査・便潜血検査を施行
する。通常外来施行日に便潜血検査および血液検
査は行い、また便中カルプロテクチン測定のため
の糞便は約 1g を採取し、3 日以内に提出する。そ
の後カルプロテクチンの測定を行う

2) 便中カルプロテクチンと長期予後との関 係の検討

臨床的寛解患者を対象に、1) と同様に同意お
よび登録をおこない、便中カルプロテクチン便潜
血反応、採血検査を行う。検査後 1 年間の臨床的
再燃の有無を前向きに調査し、カルプロテクチン
値と再燃との関係を検討する。

(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 年度はプロトコール作成を行った。ま
たカルプロテクチン測定業者の選定を行い共同
研究締結の手続きを行っている。

D. 考察

カルプロテクチンと炎症性腸疾患に関する
研究は海外を中心に行われており、また本邦
でも山本らがカルプロテクチンと予後との関
連の研究をおこなっている。しかし既存報告
例は 200 例以内の報告例であり、これまで本
邦で大規模症例を対象とした研究はされてい
ない。また近年便潜血定量が簡便で内視鏡的
活動度と相関関係があることが報告されてい
るが、内視鏡活動性、カルプロテクチン値、
便潜血検査、CRP などの血液マーカーなど
との関連および予後について大規模に解析した
報告は多くない。本研究は多施設で大規模な
対象症例を解析することにより、潰瘍性大腸
炎に対するバイオマーカー・予後因子として
のカルプロテクチンの意義について明らかに
することを目的としてプロトコール作成を行
い、臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

平成 26 年度は潰瘍性大腸炎患者における血
清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便
潜血反応と中長期予後との関連の検討するた
めのプロトコール作成を行った。今後早急に
プロトコールを固定させ、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

Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and
inflammatory bowel disease *Seminars in
Immunopathol.* 2014;37:44

Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T,
Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K,
Sato T, Matsuoka K, Kanai T. *Inflamm
Bowel Dis.* 2014 ; 20:1820

Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T,

Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M,
Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R,
Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. Inflamm
Bowel Dis. 2014 ; 20 : 1426

2. 学会発表

南木康作 久松理一, 金井隆典 当院における
クローン病に対するアダリムマブの治療成績
－抗 TNF α 抗体製剤の使用歴からみた有効性に
関する検討－ JDDW2014

長沼 誠, 奥田茂男, 久松理一, 金井隆典, 緒
方晴彦 クローン病生物学的製剤2次無効例に
対する画像評価の有用性 第52回小腸研究会

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

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

全ゲノム・エピゲノム解析を用いた炎症性腸疾患の包括的解析および治療戦略の確立

研究協力者 本谷 聡 JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター 主任部長

研究要旨：炎症性腸疾患は遺伝的要因、環境要因が関係する多因子疾患である。全ゲノム関連解析が世界中で行われ、多くの関連領域が報告され、遺伝的背景が明らかになりつつある。しかし個々の関連領域遺伝的寄与率は低く、環境要因との交互作用、遺伝子発現量への影響など多面的な解析が病態解明に必要である。環境要因・遺伝的要因の両視点からエピゲノム研究は注目を浴びているが、スタディデザインの難しさが残されている。本研究は同一患者内の薬剤応答状況と比較し、投薬効果による薬剤応答関連 DMR を同定する。また、一次無効群、二次無効群、長期有効群としてみたときの遺伝的背景の違いを、同薬剤応答性 GWAS にて同定する。二つの解析を比較検討することで環境要因(薬剤)と遺伝的要因、その交互作用を含む多面的な意義づけが可能である。

本発表は研究計画を紹介し、調査研究班に研究協力を呼びかけた。

共同研究者

山崎 慶子 ((独)理化学研究所 統合生命医科学研究センター 基盤技術開発研究グループ)

梅野 淳嗣 (九州大学大学院病態機能内科学消化器研究室)

江崎 幹宏 (九州大学大学院病態機能内科学消化器研究室)

高添 正和 (東京山手メディカルセンター 炎症性腸疾患センター)

鈴木 康夫 (東邦大学医療センター 佐倉病院 内科学講座 消化器センター)

久保 充明 ((独)理化学研究所 統合生命医科学研究センター 基盤技術開発研究グループ)

我々は全ゲノム関連解析を用いて、IBD 関連遺伝子を同定してきた。本研究では従来法に加え、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムエピゲノム解析を行い、薬剤応答性関連マーカーを探索する。両解析を比較することで、環境要因と遺伝的要因の相互作用を含めた包括的検討を行い、IBD の病態解明、オーダーメイド医療確立へと繋げる。

B. 研究方法

下記2つのアプローチ方法をとる予定である。

1. ゲノム・エピゲノム変化を含む IBD 網羅的遺伝背景解明

(共同研究者らが行っていた全ゲノム関連解析の発展型研究)

2. IBD と抗 TNF α 抗体製剤反応メカニズムの解明

a) 全ゲノム関連解析を用いた抗 TNF- α 抗体製剤反応性関連領域の同定

b) 前向きコホートを用いた薬剤感受性メチル化領域の同定

A. 研究目的

炎症性腸疾患 (IBD) はクローン病、潰瘍性大腸炎に分類される難治性疾患であり、病態は不明なところが多い。近年開発された抗 TNF α 抗体製剤は IBD に卓越した治療効果を持つ一方、薬効や不適応性等に個人差があり、オーダーメイド医療の確立が求められている。

(多因子疾患とエピゲノム的変化を調べるためのテストスタディ。抗 TNF- α 製剤反応性に限定し、目的と着地点を明確化)

(倫理面への配慮)

ゲノム検体収集は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日 文部科学省 厚生労働省 経済産業省、平成25年2月8日全部改正)」に即して行う。

本計画は分担研究者、共同研究者所属機関倫理委員会にて承認済みもしくは申請中である。

C. 研究結果

演者である共同研究者から研究の実験系が構築できても検体が少なく、遂行が困難であることが訴えられた。

D. 考察

調査班から研究の必要性は認知されつつも、予算面、ヒトゲノム研究の倫理的配慮、収集のための体制づくりなどの現実的な問題が指摘された。

E. 結論

検体収集の体制作りは調査班に委ねることとなった(予算面含め)。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Hirano A, Johnson T, Morizono T, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamada T, Suzuki Y, Tanaka H, Motoya S, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Matsui T, Matsumoto T, Iida M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M : A

genome-wide association study by using imputed genotypes identifies a susceptibility locus for Crohn's disease in a Japanese population. The American Society of Human Genetics) 61th Annual Meeting. SanDiego, 2014年10月19日.

2) 山崎 慶子: IBD Genetics 『炎症性腸疾患関連遺伝子解明の現状と将来展望』第6回 日本炎症性腸疾患研究会学術集会 品川, 2014年12月14日.

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

本課題は文科省科研費 基盤研究(B)「全ゲノム・エピゲノム解析を用いた炎症性腸疾患の包括的解析および治療戦略の確立」(課題番号 [26293180] (平成26-28年度))より助成を受けている。

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

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」ホームページの作成
(的確な診断・治療の確立プロジェクト総括を含む)

研究分担者 松本 主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」では、多施設共同研究として数多くの臨床研究が進行中である。いずれの研究も、炎症性腸疾患の病態解明や診断法と治療法の確立を目指した重要な研究といえる。これらの研究を円滑かつ迅速に遂行することを目的とし、研究分担者・研究協力者で情報を共有するために、ホームページの作成を開始した。本年度は、13 研究における責任研究者、プロトコル、連絡先を網羅したホームページを立ち上げることができた。<http://ibd-japan.org/>をトップページとし、次年度以降ブラッシュアップを継続する予定である。

共同研究者

鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

A. 研究目的

難治性炎症性腸管障害調査研究班では、疫学・研究成果公表、増悪・再燃因子の解析と対策、的確な診断・治療の確立(診断面、バイオマーカー、および治療の点から)、癌サーベイランス法の確立、潰瘍性大腸炎の外科治療、クローン病の外科治療、合併症/副作用への対策、特殊型への対策、内科治療における個別化と最適化、希少疾患など多数のプロジェクトが進行中である。各プロジェクトにおいて、プロトコルが十分に検討された複数の臨床研究が確定されている。さらに、大部分の研究は、各研究施設の倫理審査が終了しているのも事実である。しかしながら、症例登録の点からみると、予定と実際の進捗が乖離した研究が存在している。その要因として、各プロトコルの周知が十分でない可能性が考えられる。そこで、的確な診断・治療の確立プロジェクトを中心とした情報共有のためにホームページ (HP) の作成を試みた。

B. 研究方法

①ホームページの概要

研究プロトコルを容易に俯瞰出来る HP の作成を予定した。研究タイトルと研究代表者をアイコン化し、深層に具体的プロトコルと登録先(あるいは各研究ホームページのリンク先)を設置することとした。研究プロトコルの変更や進捗状況を適宜追記・修正可能な形式とし、研究代表者にアクセス・変更の権利を付与することとした。以上を各研究の代表者に通達し、登録の要望があった研究で構成される HP の作成を試みた。

C. 研究結果

トップページのアドレスを <http://ibd-japan.org/>とし、暫定版の作成が終了した。12 の研究が登録された(別紙)。高齢者炎症性腸疾患に関する多施設共同研究、クローン病のリスク因子に関する症例対照研究、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究、潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ治療の中止に関する研究、潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの治療効果比較試験、潰瘍性大腸炎術後の小腸炎・

小腸出血に関するアンケート調査、クローン病に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討、希少疾患ベーチェット病に関する調査、特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為比較試験、潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡に関する研究、クローン病粘膜病変に対するバルーン小腸内視鏡と MRE の比較試験の登録が終了し、閲覧可能である。なお、厚生労働省、および難病情報センターともリンクしている。

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

D. 考察

H25 年度の「難治性炎症性腸管障害調査研究班（渡辺班）」の報告、および同年の「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究（日比班）」の研究報告を参照すると、H26 年度の調査研究班分担施設、ないし協力施設で診療中の炎症性腸疾患患者は、本邦炎症性超疾患患者の約 3 分の 1 程度に相当すると思われる。したがって、本調査研究班は炎症性腸疾患の臨床研究における患者登録において極めて重要と思われる。一方で、プロジェクトが多岐にわたるのも事実であり、研究計画の周知徹底が必須といえる。本年作成した HP を参照することで、各研究に容易にアクセスすることが可能と思われる。次年度以降、さらに内容を充実することで、レベルの高い研究成果が期待される。

E. 結論

本研究班の臨床研究推進のために、HP を作成した。

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

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

「的確な診断・治療の確立プロジェクトー治療面からー」
クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法

研究分担者 松本 主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授
共同研究者 平井 郁仁 福岡大学筑紫病院消化器内科 准教授
松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

研究要旨：本分担研究では、新しい診断デバイスとしてバルーンアシスト下小腸内視鏡を取り上げ、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法に関する検討を行っている。現在、本治療の短期的および長期的な治療効果と安全性を明らかにする目的で班員施設を中心に多施設共同前向き試験を進行中である。既に平成 25 年 10 月 31 日の時点で計 112 例が試験に登録され、当初の予定である 100 例を達成したため、症例登録を終了としている。今後は短期成績についての論文化の作業を進めるとともに長期成績に関する検討を継続する予定である。

A. 研究目的

クローン病 (Crohn's disease, CD) は長期的にはほとんどの症例が外科的手術を要するが、腸管狭窄は手術の主要因の一つである。内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic balloon dilation, EBD) は以前から腸管狭窄を有する CD 症例の手術回避目的で広く行われてきた。従来は上部および下部の内視鏡スコープが到達する範囲でのみ施行されてきたが、近年、バルーンアシスト下内視鏡 (Balloon assisted enteroscopy, BAE) の登場とともに小腸狭窄に対する EBD が本邦を中心に普及しつつある¹⁾⁻⁵⁾。しかし、適応や手技が確立しているとはいえず、前向き試験による有効性の評価はなされていない。本分担研究で新しい診断デバイスを用いた診療の一つとして、本治療を取り上げ、その確立を目的として検討する。

B. 研究方法

現在、CD の小腸狭窄に対する EBD の有用性、安全性を明らかにする目的で多施設共同オープンラベル前向き観察試験を施行中である。試験の

primary endpoint は EBD 後の症状消失または改善の有無とし、症状評価は EBD 施行前後の Visual analogue scale (VAS) を用いて行っている。腸管狭窄による腹痛、腹部膨満感、嘔気の 3 つの症状について検討し、技術的に EBD が成功し、全ての VAS が改善した症例を短期的成功例と定義している。さらに EBD 後 2 年間の追跡調査を行い、長期的有用性を再 EBD 施行率および外科手術施行率で評価している。副次的評価項目としては有害事象の有無と内容としている。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から登録を開始し、平成 25 年 10 月に登録終了とした。登録症例は、計 112 例であり、目標数である 100 例を達成している。平成 26 年 1 月時点で、短期的な効果に関するデータ解析が可能であった 69 症例についての中間解析を行い、平成 25 年度第 2 回総会にて報告した。さらにこの中間解析の結果を UEG Week 2014 において口頭発表を行った。中間解析の対象は男性 50 例、女性 19 例で、EBD 施行時年齢：38.3±9.7 歳、罹

病期間：10.7±8.2年，外科治療の既往があった症例が43例(62.3%)であった。Primary endpointである短期的成功は，50例に認められ，成功率は72.5%であった。合併症は2例(2.9%)で認められ，いずれも治療(輸血，内視鏡的止血術)を要する出血例であった。これらの短期的治療成績は，これまでの後ろ向き試験による報告とほぼ同等であった¹⁾⁻³⁾。

D. 結論

CDの小腸狭窄に対するEBDについては，BAEが普及している本邦におけるエビデンスが必要である。中間解析では本治療の短期的な有用性が示唆されている。短期成績についてはデータの回収，論文化の作業を行っている状況である。長期成績については引き続き検討を継続している。本治療の有用性や安全性を明らかにし，この治療の確立に努めたい。

E. 参考文献

- 1) Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 66: S108-112, 2007.
- 2) Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 69: 84-93, 2009
- 3) Hirai F, Beppu T, Sou S, et al. Endoscopic balloon dilatation using double balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures of Crohn's disease. *Dig Endosc.* 22: 200-204, 2010.
- 4) Hirai F, Matsui T, Yao K, et al. Efficacy of carbon dioxide insufflation in endoscopic balloon dilation therapy using double balloon endoscopy. *Gastrointest Encosc* 66(Suppl):

S26-29, 2007

- 5) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 11: 1087-1089, 2005

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平井郁仁，別府孝浩，松井敏幸. クロウン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術. *日消誌* 109: 386-392, 2012, 別府孝浩，松井敏幸. クロウン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術.
- 2) Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 26(4):545-551.

2. 学会発表

- 1) 平井郁仁，別府孝浩，松井敏幸. クロウン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術の適応，治療手技の妥当性および有用性とその要因に関する検討. 第84回日本消化器内視鏡学会総会，2012
- 2) Fumihito Hirai, Takayuki Matsumoto, Toshiyuki Matsui. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study. The 1st Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2013
- 3) 平井郁仁，松井敏幸，松本主之. クロウン病の小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の有用性と安全性—多施設共同前向き観察試験の中間解析より—。—第87回日本消化器内視鏡学会総会，2014
- 4) Fumihito Hirai, Toshiyuki Matsui, Takayuki Matsumoto. Efficacy of endoscopic balloon

dilation for small bowel strictures in patients with Crohn' s disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study. OP038 UEG Week 2014

医師主導型多施設共同臨床研究

「アダリムマブと免疫調節剤併用中の寛解CD患者における免疫調節剤休薬の検討」

研究協力者 久松 理一 慶應義塾大学医学部内科学 准教授

研究要旨：アダリムマブと免疫調節剤の併用療法にて病状が安定しているクローン病患者において、免疫調節剤休薬群と継続群の比較検討により免疫調節剤休薬の妥当性を明らかにすることを目的として多施設共同プロスペクティブランダム比較試験（オープンラベル）が計画され、現在進行中である。

共同研究者

久松理一	慶應義塾大学医学部消化器内科
松本主之	岩手医大内科学消化器内科消化管分野
仲瀬裕志	京都大学消化器内科
渡辺憲治	大阪市立総合医療センター消化器内科
日比紀文	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
渡辺 守	東京医科歯科大学消化器病態学
鈴木康夫	東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

性の増加が報告されている¹。アダリムマブについては現在、本邦で前向き試験「クローン病に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討」が行われている。いっぽうでインフリキシマブとチオプリン製剤の併用治療によってすでに寛解となっているクローン病患者からチオプリン製剤を中止してもその後の臨床的効果に差は認められなかったとする報告もある²。このことは併用療法のメリットがナイーブ・クローン病の治療導入時に限定されている可能性を示唆するが、アダリムマブと免疫調節剤の併用療法において前向きに免疫調節剤の休薬を検討した報告はない。副作用の面からは抗TNF α 抗体と免疫調節剤との併用は感染症や悪性腫瘍の相対的リスク上昇の因子となることが明らかとなっている³。

アダリムマブと免疫調節剤の併用療法にて病状が安定しているクローン病患者において、免疫調節剤休薬群と継続群の比較検討により免疫調節剤休薬の可否を明らかにすることを目的として本臨床試験が計画された。

A. 研究目的

アダリムマブは完全ヒト型抗TNF α 抗体であり、本邦でも2010年にクローン病に対する使用が認可され、その優れた有効性から、現在臨床の場で広く用いられている。抗TNF α 抗体の問題点として二次無効（効果減弱）があり、先行して承認されたキメラ型抗TNF α 抗体であるインフリキシマブでは有効例の約30%に出現すると言われていた。二次無効の出現を抑え治療成績を上乘せするために免疫調節剤であるチオプリン製剤（瘧チオプリン、6-メルカプトプリン）との併用療法が議論されている。インフリキシマブでは、すでに抗TNF α 抗体と免疫調節剤の使用経験のないナイーブ・クローン病においては併用治療による有効

- 1) Colombel JF, et al.. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
- 2) Van Assche G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease

treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial.

Gastroenterology. 2008 Jun;134(7):1861-8.

- 3) Osterman MT, et al. Gastroenterology. 2014 Apr;146(4):941-9.

B. 研究方法

【試験デザイン】多施設共同プロスペクティブランダム比較試験（オープンラベル）

【対象】6 ヶ月以上アダリムマブと免疫調節剤（アザチオプリン 25mg/日以上または 6メルカプトプリン 15mg/日以上）を併用し、ステロイドフリー寛解（ステロイド無投薬で CDAI が 150 未満）が 6 ヶ月以上持続している CD 患者（IFX 治療歴、内視鏡所見、CRP は不問）。対象患者をアダリムマブと免疫調節剤併用群、免疫調節剤休薬群（アダリムマブ単独継続）に振り分け、主要評価項目として 52 週間のステロイドフリー寛解維持率（非臨床的再燃率*）を評価する。副次評価項目として、内視鏡的再燃率、CRP 陰性率、各因子別（罹病期間、IFX 治療歴、CRP、内視鏡所見等）ステロイドフリー寛解維持率、有害事象発生率を検討する。
*臨床的再燃：CDAI が 70 以上上昇し、かつ 150 以上の状態。

【症例数と算出根拠】200 例（各群 100 例の 2 群間比較）。免疫調節剤継続群の 1 年後のステロイドフリー寛解率を 80% と想定し、休薬群が 60% であった際に有意差がつく症例数を算出すると各群 90 例が必要となる（検出力 80%、 α エラー 5%）

【登録期間および試験期間】登録期間：倫理委員会承認から 2015 年年 12 月 31 日まで。試験期間：2016 年年 12 月 31 日まで。

UMIN-ID : UMIN000009596

C. 研究結果

2015. 1. 30 現在：登録参加施設 50 施設、エントリー患者 29 名。

D. 考察

本研究によってアダリムマブ+免疫調節剤併用

治療下で臨床的寛解にあるクローン病患者から免疫調節剤の休薬をすることの妥当性が証明されれば副作用リスクの軽減につながる。さらにサブ解析によりどのような患者背景では併用療法を継続しなければいけないかを明らかにすることができ、ハイリスク患者の選別に有用な情報となる。

E. 結論

アダリムマブと免疫調節剤併用中の寛解クローン病患者における免疫調節剤休薬の検討に関する前向き試験が進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究実施期間中であるため研究発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

特記すべきことなし

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

多施設共同臨床試験「難治性潰瘍性大腸炎に対する
タクロリムスとインフリキシマブの治療効果比較試験」

研究協力者 松岡 克善 東京医科歯科大学消化管先端治療学 講師

研究要旨：本研究は、中等症から重症ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの治療効果を直接比較し、両薬剤の位置づけや使い分けに関する evidence を確立することを目的としている。本試験の試験デザインは、多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割り付け・head-to-head 比較である。ステロイド抵抗性もしくは依存性を示す中等症～重症潰瘍性大腸炎患者を無作為にタクロリムス治療群もしくはインフリキシマブ治療群に割り付け 10 週間の治療を行う。主要評価項目は 10 週後の有効率である。全国 37 施設が参加しており試験が進行している。本研究の結果は、難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して quality の高いエビデンスを世界に向けて発信出来るものと考えている。

共同研究者

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）
日比紀文（北里大学北里研究所病院）
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）
金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）
樋田信幸（兵庫医科大学下部消化管科）
松浦 稔（京都大学医学部消化器内科）
猿田雅之（慈恵会医科大学消化器内科）
朝倉敬子（東京大学保健学講座）

A. 研究目的

ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対する治療法として infliximab と tacrolimus が用いられている。作用機序の異なる両薬剤の治療効果を直接比較した試験はこれまで行われていない。本研究では、中等症から重症ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対する両薬剤の治療効果を直接比較し、両薬剤の位置づけや使い分けに関する evidence を確立することを目的としている。

B. 研究方法

本試験の試験デザインは、多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割り付け・head-to-head 比較である。選択基準は、DAI スコア 6 以上、かつ内視鏡所見サブスコアが 2 以上の中等症から重症の患者で、ステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性を示す 20 歳以上の症例である。

被験者を無作為に infliximab 投与群もしくは tacrolimus 投与群に割り付け、10 週間の治療を行う。主要評価項目は 10 週間後の有効率である。各群 65 名、計 130 名の参加を目指している。

（倫理面への配慮）

本試験は参加施設の倫理委員会での承認を得て行っている。

C. 研究結果

現在全国 37 施設で倫理委員会での承認が得られて試験が進行している。試験期間は、

平成 28 年 1 月 31 日（登録期間として）である。

D. 考察

ステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性の潰瘍性大腸炎に対する治療薬としての infliximab と tacrolimus の使い分けについて一定の基準がないのが現状である。本試験の結果によって両薬剤の治療効果の違いが明らかになることが期待される。

E. 結論

本研究の結果は、難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して quality の高いエビデンスを世界に向けて発信出来るものと考えている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 20:1820-7, 2014
2. Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T. Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation. *PLoS One.* 2:9:e84619, 2014
3. Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal microbiota transplantation for

gastrointestinal diseases. *Keio J Med.* 63:67-72, 2014

4. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 37:47-55, 2014

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

特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為化比較試験
Castle 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：世界で初めて腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF- α 抗体製剤 adalimumab が保険承認された本邦より、腸管型ベーチェット病寛解導入療法における adalimumab とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を国内多施設共同前向き研究で行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- α 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築する。

共同研究者

松本主之¹、仲瀬裕志²、久松理一³、平井郁仁⁴、
小林清典⁵、国崎玲子⁶、長堀正和⁷、竹内 健⁸、
大藤さところ⁹、福島若葉⁹、渡辺守⁷、日比紀文¹⁰

1. 岩手医科大学医学部 内科学講座
消化器科消化管分野
2. 京都大学 消化器内科・内視鏡部
3. 慶應義塾大学医学部 消化器内科
4. 福岡大学筑紫病院 消化器内科
5. 北里大学東病院 消化器内科
6. 横浜市立大学附属市民総合医療センター
炎症性腸疾患センター
7. 東京医科歯科大学 消化器内科
8. 東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科
9. 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
10. 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

A. 研究目的

特殊型炎症性腸疾患である腸管型ベーチェット病(BD)は欧米では患者数が少なく、本邦でも専門施設でさえ、クローン病や潰瘍性大腸炎に比べて患者数が少ない。こうした状況のなかで、5-アミノサリチル酸製剤、コルヒチン、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤などの治療が行われているが、各治療のエビデンスは乏しく、本邦でも治療

指針でなくコンセンサスステートメントの形で治療の方針が示されている現状で (T. Hisamatsu, et al. J Gastroenterol 2014; 49:156-162)、本邦の多施設共同研究でデータを構築することが、厚生労働行政上、大切である。

ヒト型抗 TNF α 抗体製剤である adalimumab (ADA) が世界で初めて本邦で 2013 年 5 月に保険承認された。Castle Study (Comparison of Adalimumab and Steroid in Intestinal Behcet's disease) と名付けた国内多施設共同前向きランダム化比較試験 (オープンラベル) で、BE 寛解導入療法における ADA とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- α 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築することを目的とする。

B. 研究方法

目標症例数は 50 例とし、データセンターである大阪市立大学 医薬品食品効能評価センターの WEB ランダム化システムを用いて、臨床研究保険に加入して行う。回盲部に典型的な打ち抜き潰瘍(長径 1cm 以上)を有する BD 患者を対象とし、ADA 群(初回 160mg, 2 週 80mg 以降隔週ごとに 40mg) とステロイド群(初回 0.6mg/kg/day を 1-2 週間投与し、5mg/週の減量を目安に適宜漸減し、12 週

までに投与を中止する)の1:1に割付けし、主要評価項目は12週後の内視鏡的改善率とする。(図)。

(UMIN000012469)

(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

現在全国34施設が参加表明し、症例を蓄積中である。

D. 考察

韓国では国策としてKASID (The Korean Association for the Study of Intestinal Diseases)にBD症例が集積され、本分野で種々の報告がなされている。欧米で少ない本疾患の診療分野で、世界で初めて抗TNF α 抗体製剤が承認された本邦からエビデンスを創出していく意義は大きく、日常診療に的確な根拠を与え得る。

E. 結論

本研究によりBE治療における抗TNF- α 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築して参りたい。

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

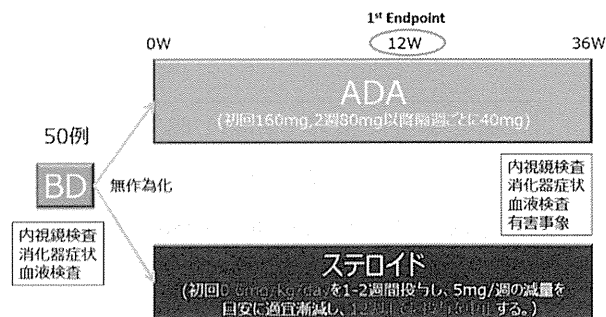
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

試験のアウトライン



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癌サーベイランス法の確立

研究分担者 渡邊 聡明 東京大学腫瘍外科 教授

研究要旨：長期罹患潰瘍性大腸炎における合併症として知られている炎症を背景にした大腸癌を早期発見するための至適サーベイランス法を明らかにすることを目的とした。臨床試験として、欧米を中心に行われている step biopsy 法と狙撃生検法を比較する無作為化比較試験(Randomized controlled trial)を行った。2009年1月に本臨床試験が公開され、既に患者エントリーを終了した。246例が無作為に2群に割り付けられ、狙撃群375個、Step群3725個の生検標本の臨床背景情報と病理組織学診断との最終的解析が終了し、現在英文論文投稿の最終段階である。

共同研究者

畑 啓介 (東京大学腫瘍外科)
味岡洋一 (新潟大学分子・診断病理学分野)
武林 亨 (慶応義塾大学衛生学公衆衛生学)
友次直輝 (慶應義塾大学クリニックセンター)
井上永介 (北里大学薬学部臨床統計)
安藤 朗 (滋賀医科大学消化器内科)
池内浩基 (兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)、
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)
緒方晴彦 (慶應義塾大学内視鏡センター)
金井隆典 (慶應義塾大学消化器内科)
杉田 昭 (横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)
仲瀬裕志 (京都大学内視鏡部)
中野 雅 (京都大学内視鏡部)
長堀正和 (東京医科歯科大学消化器内科)
中村志郎 (兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)
西脇祐司 (東邦大学社会医学講座衛生学分野)
福島浩平 (東北大学消化管再建医工学分野)
穂刈量太 (防衛医科大学校消化器内科)
松井敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)
松本主之 (岩手医科大学消化器内科消化管分野)
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)、
日比紀文 (北里大学炎症性腸疾患先進治療センター)
鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の合併症として、大腸癌合併が知られている。罹病期間が長くなると大腸癌発癌のリスクが高くなるため、長期罹患例では大腸癌の早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。このため定期的に大腸内視鏡検査を行うサーベイランスが有用であると報告されている。サーベイランス生検方法として、欧米のガイドラインでは、10cm毎に4個ずつ生検組織を採取する step biopsy 法が推奨されている。step biopsy 法では、多くの生検組織の採取が必要となるが、本邦では厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班によるこれまでの検討で、有所見部から生検組織を採取する、いわゆる狙撃生検の有用性が示されてきた。しかしながら、これまでに step biopsy と狙撃生検の有用性を直接比較した検討は極めて少ないのが現状である。そこで本研究では、step biopsy と狙撃生検の有用性を Randomized controlled trial で比較検討し、サーベイランスにおける至適生検組織採取法を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

サーベイランスプロトコール委員会により Step biopsy と狙撃生検の有用性を比較検討する