

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外科治療の変遷における腹腔鏡下大腸全摘術の位置付けおよび有用性・安全性に関する研究

研究協力者 渡邊 昌彦 北里大学医学部外科学 教授

研究要旨 潰瘍性大腸炎に対して手術を施行した 169 症例を対象として、手術時間、出血量、術後在院日数、合併症発生率を検討した。また、手術時期による適応、アプローチ法を検討した。完全腹腔鏡下大腸全摘術を 32 例に施行しており、全例待機手術であった。平均手術時間は 397.8 ± 113.9 分、平均出血量は 134.4 ± 209.4 ml、術後在院日数は 17.0 日であった。術後早期合併症を 9 例 (33.3%) に認めたが、術中損傷や開腹への移行はみられなかった。UC に対する薬物治療が進歩したにも関わらず、緊急手術例の比率が増えていた。腹腔鏡下大腸全摘術は有用であるものの手術時間が長くなるため、普及には技術の向上が必要であると考えられた。

共同研究者

内藤 正規 (北里大学医学部外科学)
中村 隆俊 (北里大学医学部外科学)
佐藤 武郎 (北里大学医学部外科学)
小倉 直人 (北里大学医学部外科学)
山梨 高広 (北里大学医学部外科学)
三浦 啓寿 (北里大学医学部外科学)
筒井 敦子 (北里大学医学部外科学)

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) に対する薬物治療の著しい進歩に伴って外科的手術の適応にも変化が生じている。また、腹腔鏡下大腸全摘術の有効性を示すエビデンスは無いものの、その低侵襲性は外科治療の選択肢のひとつとされるべき手技と考えられる。UC に対する手術の時代による変遷を検証するとともに、腹腔鏡下大腸全摘術の短期成績を検討して安全性および有用性を明らかにする。

B. 研究方法

1998 年から 2013 年までに手術を施行した UC 症例 169 例を対象とした。手術時期を 1998 年から 2002 年までの前期 (69 例)、2003 年から 2007 年の中期 (56 例)、2008 年から 2013 年の後期 (44 例) に分類し、手術適応やアプローチ法等を詳細に検討した。

また、腹腔鏡下大腸全摘術を施行した症例に関して、出血量、手術時間等の短期成績を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究および手術治療は、患者様への十分な説明のうえ、患者様の自由意思選択下に文書による承諾を得て行われたものである。

C. 研究結果

前期では緊急 13 例 (18.8%)、待機 56 例 (81.2%) であった。手術理由は癌・異型 (A 群) が 9 例 (13.0%)、難治性・狭窄等 (B 群) が 47 例 (68.1%)、出血・中毒性巨大結腸症等 (C 群) が 13 例 (18.8%) であった。

アプローチ法は開腹手術（OP）が 32 例（46.4%）、HALS が 36 例（52.2%）、腹腔鏡下手術（LAP）が 1 例（1.4%）であった。中期では緊急 10 例（17.9%）、待機 46 例（82.1%）であり、A 群 3 例（5.4%）、B 群 43 例（76.8%）、C 群 10 例（17.8%）、OP が 30 例（53.6%）、HALS が 5 例（8.9%）、LAP が 21 例（37.5%）であった。後期では緊急 16 例（36.4%）、待機 28 例（63.6%）、A 群 8 例（18.2%）、B 群 23 例（52.3%）、C 群 13 例（29.5%）、術式では OP が 23 例（52.3%）、HALS が 1 例（2.2%）、LAP が 20 例（45.5%）であった。完全腹腔鏡下大腸全摘術を 32 例に施行しており、全例待機手術であった。平均手術時間は 397.8 ± 113.9 分、平均出血量は 134.4 ± 209.4 ml、術後在院日数は 17.0 日であった。術後早期合併症を 9 例（33.3%）に認めたが、術中損傷や開腹への移行はみられなかった。

D. 考察

本研究の結果は、過去の報告と比較して出血量は腹腔鏡下手術の成績が良好であり、合併症発生率は開腹手術と同等であった。しかし、手術時間は腹腔鏡下手術で長かった。腹腔鏡下手術は有用かつ安全であるが、今後の普及には技術の向上をはかり手術時間を短縮する必要があると考えられた。

E. 結論

UC に対する薬物治療が進歩したにも関わらず、緊急手術例の比率が増えていた。また、腹腔鏡下大腸全摘術は有用であるものの手術時間が長くなるため、普及には技術の向上が必要である。今後は本研究のような単一施設での後ろ向き研究による症例の蓄積とともに、多施設での前向き研究が必要であると再認識させられた。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

〈シンポジウム〉

1. 内藤正規, 佐藤武郎, 小倉直人, 山梨高広, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小澤平太, 池田篤, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 潰瘍性大腸炎に対する外科治療の変遷における腹腔鏡下大腸全摘術の位置付け: 日本大腸肛門病会誌 67 巻 9 号 Page609 (2014. 09)

〈要望演題〉

1. 1. 内藤正規, 佐藤武郎, 小倉直人, 山梨高広, 三浦啓寿, 筒井敦子, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 潰瘍性大腸炎に対する時代変遷による外科的治療の検証: 日本腹部救急医学会雑誌 34 巻 2 号 Page450 (2014. 02)

〈ポスター〉

1. Masanori Naito, Masahiko Watanabe, Takatoshi Nakamura, Takeo Sato, Naoto Ogura, Takahiro Yamanashi, Hirohisa Miura, Atsuko Tsutsui: Benefits of a total laparoscopic approach for ulcerative colitis surgery: a retrospective single center study: The Scientific Meeting of the Japan-Hungary-Poland Surgical Society (2014. 10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

小児潰瘍性大腸炎症例の外科治療
—手術適応、術式、長期予後—

研究分担者 池内 浩基 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座 教授

研究要旨：小児潰瘍性大腸炎(UC)症例では、成長障害など不可逆的障害の出現する前の手術が望まれるが、家族的な背景にも手術時期は影響を受ける。また、術後は成人以上に長期的な QOL の維持が要求される。小児 UC 症例に対する本邦報告例は数本の報告が存在するが、各施設の症例数が少数であるために、十分な検討がなされていない。そこで、班会議として小児 UC 症例を集積し、手術適応、術式、長期予後について検討することを目的とした。

共同研究者

福島浩平	東北大学大学院分子病態外科
杉田 昭	横浜市立市民病院 IBD センター
渡邊聡明	東京大学腫瘍外科
内野 基	兵庫医科大学 IBD 外科
舟山祐士	仙台赤十字病院外科
高橋賢一	東北労災病院大腸肛門外科
亀岡信悟	東京女子医科大学第二外科
板橋道朗	東京女子医科大学第二外科
小金井一隆	横浜市立市民病院 IBD センター
木村英明	横浜市大総合医療センター
楠 正人	三重大学消化管・小児外科
荒木俊光	三重大学消化管・小児外科
亀岡仁史	新潟大学消化器外科
藤井久男	奈良県立医科大学内視鏡・超音波部
吉岡和彦	関西医科大学滝井病院外科
根津理一郎	西宮市立中央病院外科
水島恒和	大阪大学消化器外科
二見喜太郎	福岡大学筑紫病院外科
東 大二郎	福岡大学筑紫病院外科
佐々木 巖	宮城検診プラザ
余田 篤	大阪医科大学小児科
田尻 仁	大阪府立総合医療センター小児科

A. 研究目的

小児 UC 症例も増加傾向にあるが、その周術期合併症、術式、術後の長期経過については明らかにされていない。その一つの要因としては、各施設の症例数が少数であるために、十分な検討が困難であることが一因である。そこで、班会議の参加施設でアンケート調査を行い、小児 UC 手術症例の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

アンケート用紙を作成し、各施設に送付後解析を行う。

(倫理面への配慮)

アンケートは連結可の匿名化として行うので、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

現時点では当科の症例のみの結果となる。2014年12月31日までに手術を行った15歳以下のUC症例は39例で、これはすべての手術数の39/1628(2.4%)にあたる。男女比は18/21。緊急手術症例は12例(30.8%)であった。周術期死亡症例が1例あるため、再建手術まで終了した症例は38例である。

累積 10 年の pouch 機能率は 84%であり、男児と女児の検討でも有意差はなかった。

最近の問題点として、術後に瘻孔形成、関節炎症状の増悪などで、抗 TNF α 抗体製剤の使用が必要になる症例が存在する。当科の症例でも 3 例、術後に抗 TNF α 抗体製剤を投与しており、1 例は倍量投与でも関節痛のコントロールが困難になりつつある。

D. 考察

小児症例の場合、手術の決定には、患者の現状を客観的に判断した医療サイドの意見だけでなく、両親を中心とした家族の要因にも大きく左右される。小児の場合、成人以上に長期に渡る QOL の維持が必要となるが、術後の長期経過については本邦の多数例の報告はない。また、成長障害が大きな問題点あることはすでに報告されている。長期経過が良好であることが明らかとなれば、家族からの同意も得やすくなる。

現在までの報告例をみると、羽根田らの 8 例の報告および辰巳らの 25 例の報告では、経過観察の終了時点の pouch 機能率はいずれも 100%と報告されている。一方、当科の検討では、累積 10 年の pouch 機能率は 84%とやや不良である。さらに、pouch 機能は維持されているものの、腸管外合併症のコントロールのために、抗 TNF α 抗体製剤の投与を必要とする症例も存在する。これらの症例の長期予後についても今後、明らかにしていかなければならない。

E. 結論

本邦の小児 UC 症例の術式、周術期合併症、長期予後を明らかにすることは、小児症例の術前の同意を得るうえで貴重な参考資料となるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

合併症/副作用への対策プロジェクト 総括

研究分担者 仲瀬 裕志 京都大学医学部附属病院内視鏡部 講師

研究要旨:本プロジェクトでは、主として(1)潰瘍性大腸炎 に合併するサイトメガロウイルス(以下 CMV)の診断、治療を目的とした診断法の確立を目指し (2)近年注目されている炎症性腸疾患患者に対するステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する。平成 26 年度は、CMV 感染合併潰瘍性大腸炎に対する顆粒球除去療法、抗ウイルス剤投与ならびに併用療法を比較する open-labeled randomized control study を開始した。加えて、粘膜組織 CMV-DNA の定量による CMV 感染潰瘍性大腸炎診断・治療のための新規プロトコールを作成した。ならびに、炎症性腸疾患患者における骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを行った。

A. 研究目的

炎症性腸疾患には、それ自身に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。本プロジェクトでは、主として(1)炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎 (UC)に合併するサイトメガロウイルス (以下 CMV) の診断、治療を目的とした診断法の確立をめざす。(2)炎症性腸疾患患者にはしばしば骨粗鬆が合併する。炎症性腸疾患患者における骨粗鬆の検査、予防対策ならびに、短期ステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する。

が 1000copy 以上検出された場合、大腸粘膜内組織学的 CMV 陽性率が高くなることが明らかとなった。この結果を基に、大腸粘膜生検組織を用いた mucosal PCR 法をマーカーとした新たな臨床研究のプロトコールを立案した。

(3) 炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する実態調査 ー多施設共同研究に向けてー
(担当 松浦 稔) 炎症性腸疾患患者に対する骨代謝への影響を検討する前に、班会議に参加している炎症性腸疾患専門医に対して、骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始した。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCP の遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ている。臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意(インフォームド・コンセント)を得た上で実施している。また症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

B. 研究方法

(1) サイトメガロウイルス合併潰瘍性大腸炎におけるガンシクロビル・GMAA 併用療法の有効性について (担当 吉野琢哉)

CMV 感染合併 UC 患者に対する抗ウイルス剤および顆粒球除去療法を併用した治療法の有効性に関する検討(多施設共同臨床試験)を共同研究者である吉野琢哉中心に行っている。

本年度の研究成果として、上記多施設共同臨床試験を行い、その中間解析結果を報告した。

(2) mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併潰瘍性大腸炎の治療適正化 (担当 松浦 稔)

渡辺班での研究成果から、大腸粘膜で CMV-DNA

C. 研究結果

(1) 2015年1月現在、32名の登録があり、うち24名が適格症例であった。登録症例数は、順調に増えている。中間解析結果では、抗ウイルス単独群では臨床症状およびCRP値の改善を認めるも、内視鏡的活動度の改善効果は認められなかった。顆粒球除去療法治療単独、または抗ウイルス+顆粒球除去療法併用群では臨床症状やCRP値だけでなく、内視鏡的活動度の改善も認められた。今後症例を積み重ねて、平成27年度中に試験終了を目指し、顆粒球除去療法のCMV感染合併UC患者に対する有効性を報告する予定である。

(2) 本年度は、松浦 稔、長沼 誠、松岡克善、藤井俊光、山田哲弘、福井寿朗、高津典孝らが中心となって、CMV感染合併UC患者の治療方針を明らかにするプロトコール作成を開始した。CMV感染合併UC患者に対して、免疫制御療法の強化を基本的治療とし、上記で改善得られず、かつ腸管局所でのCMV-DNAが高い症例($\geq 1,000$ copy/microg・DNA)に対して抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する試験デザインを立案した。

(3) 骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始し、現在解析中である。次回にはアンケート結果を踏まえて、炎症性腸疾患患者における短期ステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討するプロトコールを作成する予定である。

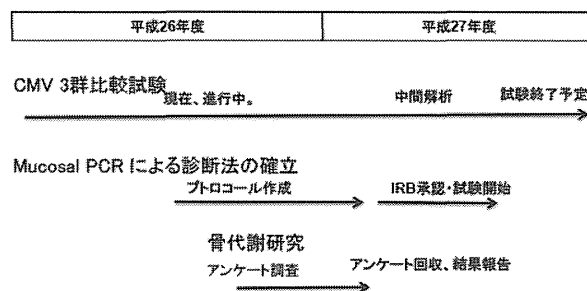
D. 考察

炎症性腸疾患に見られる合併症、中でもUC患者におけるサイトメガロウイルス感染の診断、治療については、世界中でもまだ結論がでていない。我々が取り組んでいる研究計画により、これらの臨床課題が解決するものと思われる。加えて、炎症性腸疾患患者に合併する骨粗鬆の問題は以前から注目されている。

しかしながら、他の免疫疾患と異なり、炎症性腸疾患治療において、ステロイド使用期間は限られている。炎症性腸疾患患者にステロイド治療を開始する場合のbisphosphonate剤投与の必要性について、我々は前向き試験に取り組んでいく。

E. 今後の予定

上記のtime tableに従って、研究を遂行していく。



F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 46:219- 226:2014.
2. Minami N, Yoshino T, Nakase H: Unique endoscopic findings of colitis-associated colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and Lynch syndrome. *J Crohns Colitis* 8:336-337:2014.
3. Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M: Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection: Importance of Controlling Mucosal Inflammation to Prevent Cytomegalovirus Reactivation.

Intest Res: 12(1):5-11, 2014

4. Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T: Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Gut* 12:1902-12, 2014.
5. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Tsuji Y, Nakase H: Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. *BMC Gastroenterology* 14:80, 2014
6. Yoshino T, Nakase H. Not the end of the role of anti-viral therapy in ulcerative colitis with cytomegalovirus reactivation. *Aliment Pharmacol Ther*:39:1247:2014
7. Hirano T, Matsuura M, Nakase H. Pulmonary Mycobacterium avium Infection in a Patient with Crohn's Disease under Azathioprine Treatment. *Case Rep Gastroenterol* 2014;8:182-182
8. Arasawa S, Nakase H, Minami N: Mesenteric lymphoma with chylous ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 29:1570, 2014.

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Toyonaga T, Matsuura M, Nakase H, Yamada S, Minami N, Honzawa Y, Yoshino T, Okazaki K, Chiba T. Microbial balances altered by restriction of dietary iron ameliorated immune-mediated colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21
2. Matsuura M, Nakase H, Yoshino T, Chiba T. Clinical impact of magnifying chromoendoscopy on assessment of mucosal healing and prediction of disease relapse in quiescent ulcerative colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21.
3. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. *Digest Disease Week 2014*, Chicago, 2014. May.
4. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: The involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. *Digestive Disease Week*, Chicago, 2014, May
5. Minami M, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Ali Madian, Honzawa Y, Nakase H: Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
6. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Honzawa Y, Fukata N, Yoshino T, Chiba T, Okazaki K: Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
7. Koshikawa Y, Nakase H, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Chiba T, Fujii S, Kusaka T, Kokuryu H: Ischemic stenosis

of small intestine; Case report and review of the literatures, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June

8. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Long-term outcomes of ulcerative colitis patients on thiopurine maintenance treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
9. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
10. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Effect of early induction with immunomodulators on long-term clinical remission in bio-naive patients with Crohn's disease, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June

2) 国内学会

1. 南尚希, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 重症潰瘍性大腸炎における手術予測因子についての検討. 第 100 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2014 年 2 月
2. 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 抗 TNF- α 抗体製剤不応・不耐クローン病患者におけるタクロリムスの有用性について. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京, 2014 年 4 月
3. 松浦稔, 南尚希, 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎の粘膜治癒判定における色素拡大内視鏡観察の臨床的意義. 第 87 回日本消化器

内視鏡学会総会, 福岡, 2014 年 5 月

4. 樋口浩和, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014 年 5 月

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

合併症/副作用への対策プロジェクト –CMV 感染合併 UC に対する治療適正化–

研究分担者 仲瀬 裕志 京都大学医学部附属病院内視鏡部 講師

研究要旨： サイトメガロウイルス (CMV) 感染は潰瘍性大腸炎 (UC) 難治化の一因と考えられているが、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解がない。我々は CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、抗ウイルス剤 (Ganciclovir) および血球除去療法 (GMAA) を併用した治療法の有効性を検証する多施設共同臨床試験を立案・実施した。今後、UC 難治化の予防として、mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染のモニタリング、および抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目指した臨床研究が必要である。

共同研究者

松浦 稔 (京都大学医学部附属病院・助教)
吉野琢哉 (京都大学医学部附属病院・助教)
河村卓二 (京都第二赤十字病院)
安藤貴志 (社会保険京都病院)
安藤 朗 (滋賀医科大学附属病院)
馬場重樹 (滋賀医科大学附属病院)
河南智晴 (大津赤十字病院)
中村志郎 (兵庫医科大学附属病院)
横山陽子 (兵庫医科大学附属病院)
青山伸郎 (青山内科クリニック)
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)
大宮美香 (関西医科大学内科学第三講座)
渡辺憲治 (大阪市立大学附属病院)
鎌田紀子 (大阪市立大学附属病院)
樫田 博史 (近畿大学附属病院)
井上卓也 (大阪医科大学附属病院)
辻 賢太郎 (大阪赤十字病院)
西下正和 (西下胃腸病院)
福知 工 (済生会中津病院)
本郷仁志 (藤田胃腸病院)
澤田 康史 (生駒内科消化器内科クリニック)
大花正也 (天理よろづ相談所病院)

A. 研究目的

炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎 (以下 UC) においてサイトメガロウイルス (以下 CMV) 感染は増悪因子の 1 つとされ、難治化の一因となっている。しかし、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解が得られていない。今回我々は CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、新たに多施設共同臨床試験を立案し、実施した。

B. 研究方法

1) 抗ウイルス剤 (Ganciclovir) および血球除去療法 (GMAA) を併用した治療法の有効性に関する検討 (多施設共同臨床試験)

CMV 感染合併 UC を対象に、Ganciclovir 投与群 (A 群)、Ganciclovir+GMAA 併用群 (B 群)、GMAA 治療群 (C 群) を無作為に割り付け、その治療効果を比較検討した。Ganciclovir は 5mg/kg, 1 日 2 回, 14 日間点滴静注し、一方、GMAA は週 2 回, 5 週間施行を原則とした。なお GMAA 治療群 (C 群) において、治療開始 2 週間後の大腸生検組織中 CMV-DNA が陽性の場合、レスキュー目的に Ganciclovir+GMAA 併用群 (B 群) へ移行可能とした。

2) mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併 UC の治療適正化

UC 難治化の予防として、治療経過中に新たに出現あるいは増悪してくる CMV 感染の適切なモニタリング、また CMV 感染合併 UC に対する抗ウイルス剤投与の有効性やそれを要する症例の選択基準の明確化が臨床的に重要と考えられる。そこで腸管組織を用いた PCR 法 (mucosal PCR 法) による CMV-DNA 量を指標として、上記の臨床的課題を解決することを目的に新たな臨床研究のプロトコルを立案した。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCP の遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ている。臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意 (インフォームド・コンセント) を得た上で実施している。また症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

1) 抗ウイルス剤 (Ganciclovir) および血球除去療法 (GMAA) を併用した治療法の有効性に関する検討 (多施設共同臨床試験)

2015 年 1 月現在、32 名の登録があり、うち 24 名が適格症例であった。その内訳は A 群 3 名、B 群 8 名、C 群 13 名であった。群別臨床的背景因子は、B 群において年齢中央値が 68 歳と A、C 群 (A 群 : 41 歳、C 群 : 48 歳) に比べやや高齢であった。病型については C 群において全大腸炎型が 8 名とやや多く、CRP 値は B 群において中央値 1.8mg/dl と高い傾向を認めた。そのほか、登録時の臨床的活動度 (CAI score)、内視鏡的活動度 (Matts score) およびステロイド投与症例数については有意差を認

めなかった。

群別寛解導入率は、A 群 : 66.7%、B 群 : 77.8%、C 群 : 83.3% であった。群別の CAI score や CRP 値はいずれの群においても治療介入後速やかに改善し、特に B、C 群においては治療介入前と比較して、治療介入後 6、11 週時で統計学的に有意差を認めた。また Matts score については、A 群において改善傾向を認めなかったが、B および C 群においては治療介入後経過とともに改善傾向を認め、特に C 群においては治療介入前と比較して介入 2、6、11 週時で有意差を認めた。群別 CMV-DNA 値は、いずれの群においても治療介入後、CMV-DNA の低下を認めた。有害事象は、B 群の 1 名に白血球減少を認めた。

2) mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併 UC の治療適正化

CMV 感染合併 UC では、持続する腸管炎症 (慢性腸炎) が腸管局所での CMV 増幅に重要な役割を果たしていると考えられ、一方、抗ウイルス剤には時に骨髄抑制、男性不妊などの副作用を起こすことが知られている。そこで、プロトコル作成委員会を設置し、CMV 感染合併 UC に対して、①免疫制御療法の強化を基本的治療とし、上記で改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例 ($\geq 1,000$ copy/ $\mu\text{g} \cdot \text{DNA}$) に対して抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する試験デザインを立案した。

D. 考察

今回の中間解析結果から、CMV 感染合併 UC に対して、Ganciclovir 単独群では臨床症状および CRP 値の改善を認めるも、内視鏡的活動度の改善効果は認められなかった。一方、GMAA 治療単独、または Ganciclovir + GMAA 併用群では臨床症状や CRP 値だけでなく、内視鏡的活動度の改善も認められた。さらに抗ウイルス剤投与を行わない GMAA 治療単独群でも腸管局所の CMV-DNA コピー数は著明に減少

した。以上より、CMV 感染合併 UC に対しては、CMV 感染の制御のみでは UC 腸管病変の改善に至らないこと、一方、適正な腸管炎症のコントロールにより抗ウイルス剤がなくても CMV 感染が消失する可能性が示唆された。しかし GMAA 治療単独による CMV 感染の改善効果が GMAA 治療による CMV 感染細胞の直接的な除去に由来する可能性は否定できず、今後の更なる症例の蓄積と検討が必要である。また UC に対して現在行われている GMAA 以外の各種内科的治療(治療薬)が CMV 感染に与える影響や、抗ウイルス剤投与を要する症例の選択基準を明確化することが必要であり、これらの臨床的課題の解決に向けた臨床研究が今後必要である。

E. 結論

CMV 感染合併 UC に対しては適切な免疫制御療法による炎症コントロールが重要である。今後、UC に対する各治療法が CMV 感染に与える影響や、抗ウイルス剤投与を要する症例の選択基準を明確化することが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis* 46:219- 226:2014.
2. Minami N, Yoshino T, Nakase H: Unique endoscopic findings of colitis-associated colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and Lynch syndrome. *J Crohns Colitis*

8:336-337:2014.

3. Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M : Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection: Importance of Controlling Mucosal Inflammation to Prevent Cytomegalovirus Reactivation. *Intest Res*: 12(1):5-11, 2014
4. Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T: Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn' s disease. *Gut* 12:1902-12, 2014.
5. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Tsuji Y, Nakase H: Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience. *BMC Gastroenterology* 14:80,2014
6. Yoshino T, Nakase H. Not the end of the role of anti-viral therapy in ulcerative colitis with cytomegalovirus reactivation. *Aliment Pharmacol Ther*:39:1247:2014
7. Hirano T, Matsuura M, Nakase H. Pulmonary Mycobacterium avium Infection in a Patient with Crohn' s Disease under Azathioprine Treatment. *Case Rep Gastroenterol* 2014;8:182-182
8. Arasawa S, Nakase H, Minami N: Mesenteric lymphoma with chylous ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 29:1570, 2014.

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Toyonaga T, Matsuura M, Nakase H, Yamada S, Minami N, Honzawa Y, Yoshino

- T, Okazaki K, Chiba T. Microbial balances altered by restriction of dietary iron ameliorated immune-mediated colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21
2. Matsuura M, Nakase H, Yoshino T, Chiba T. Clinical impact of magnifying chromoendoscopy on assessment of mucosal healing and prediction of disease relapse in quiescent ulcerative colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21.
 3. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. Digest Disease Week 2014, Chicago, 2014. May.
 4. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: The involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. Digestive Disease Week, Chicago, 2014, May
 5. Minami M, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Ali Madian, Honzawa Y, Nakase H: Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 6. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Honzawa Y, Fukata N, Yoshino T, Chiba T, Okazaki K: Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 7. Koshikawa Y, Nakase H, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Chiba T, Fujii S, Kusaka T, Kokuryu H: Ischemic stenosis of small intestine; Case report and review of the literatures, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 8. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Long-term outcomes of ulcerative colitis patients on thiopurine maintenance treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 9. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 10. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Effect of early induction with immunomodulators on long-term clinical remission in bio-naive patients with Crohn's disease, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
- 2) 国内学会
1. 南尚希, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 重症潰瘍性大腸炎における手術予測因子

についての検討. 第 100 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2014 年 2 月

2. 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 抗 TNF- α 抗体製剤不応・不耐クローン病患者におけるタクロリムスの有用性について. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京, 2014 年 4 月
3. 松浦稔, 南尚希, 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎の粘膜治癒判定における色素拡大内視鏡観察の臨床的意義. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014 年 5 月
4. 樋口浩和, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014 年 5 月

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。

潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス（CMV）再活性化症例の予後の検討

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：多施設共同による CMV 再活性化症例の短期的予後（再活性化判明後 2 週間）について検討を行った。本研究により CMV 再活性化の多くは CMV 抗原で判定しており、90%の症例で 9 個以下であったことが明らかになった。また抗ウイルス薬単独使用例の寛解導入率は 20%、改善率は 33%であった。一方抗ウイルス薬を使用せずに内科治療が強化された症例の寛解導入率は 50%、改善率は 75%であった。以上より潰瘍性大腸炎難治例において CMV 再活性化後抗ウイルス薬未使用例でも寛解導入される症例が存在することが示された。

共同研究者

仲瀬裕志（京都大学）
松岡克善（慶應義塾大学）
石黒 陽（国立弘前病院）
大宮美香（関西医科大学）
平井郁仁（福岡大学筑紫病院）
池田圭祐（福岡大学筑紫病院）
福知 工（大阪済生会中津病院）
長堀正和（東京医科歯科大学）
山田哲弘（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

潰瘍性大腸炎治療の問題点としてステロイド抵抗例・依存例などの難治例が存在し、その一部サイトメガロウイルス（CMV）の再活性化による腸炎悪化の関与が考えられている。以前の本会議において CMV の再活性化が確認された場合、約 80%の医師が抗ウイルス薬を使用することが報告されているが、CMV 再活性化が重症潰瘍性大腸炎の炎症を悪化させるのか、あるいは単に重症例に合併するだけなのか不明である。また多くの研究は後ろ向き研究であり、これまで CMV 再活性化症例の予後を大規模で前向きに検討した報告は少な

い。本研究は多施設共同による CMV 再活性化症例の短期的予後（再活性化判明後 2 週間）について検討を行った。本研究により抗ウイルス薬の使用の是非が明らかになれば使用による副作用の軽減、医療費の削減につながると考えられる。

B. 研究方法

活動期潰瘍性大腸炎のうち CMV 再活性化例 50 例（10 施設）について重症度、Mayo スコア、CMV 再活性化までの治療方法、CMV 再活性化に対する抗ウイルス薬使用の有無、UC に対する治療変更・強化、CMV 再活性化 1 週間、2 週間後の寛解（Partial Mayo スコア 0-1）、改善（Partial Mayo のすべての項目 1 以下減少）についてデータを集積した。CMV 再活性化の定義は血中 CMV 抗原陽性、組織学的な CMV の証明（封入体、免疫染色）、大腸組織 PCR 陽性とした。抗ウイルス薬未使用 15 例（抗ウイルス薬未使用群）と抗ウイルス薬使用かつ登録時に内科治療強化されなかった例（抗ウイルス薬使用群）12 例について登録開始 2 週間の転帰を比較した。

（倫理面への配慮）

各施設倫理委員会の審査・承認を得て本試験を

施行した。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に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した。

C. 研究結果

解析可能であった40例を対象とした。CMV再活性化の根拠としてCMV抗原陽性80%、組織封入体3%、組織CMV免疫染色23%、組織PCR15%であった。CMV再活性化時の内科治療はステロイド60%、チオプリン30%、タクロリムス23%、インフリキシマブ20%であり、免疫抑制剤2剤以上使用している例は53%であった。登録時の平均Mayoスコアは9(5-12)、平均内視鏡Mayoは2.4(1-3)であったが、Mayo1の軽症例でも3例でCMVの再活性化が認められた。

登録開始2週間後の臨床経過は寛解10例(25%)、改善12例(30%)、無効(18例)であった。無効例に寄与する因子はCMV抗原個数であった。抗ウイルス薬使用別の寛解導入率は未使用群(治療強化)で50%、抗ウイルス薬使用群で20%、また改善例はそれぞれ75%、33%であり内科治療強化群で有意に治療成績が高かった($p < 0.01$)。抗ウイルス薬未使用群ではステロイド減量のみに対応が4例、16例は内科治療強化のみで対応された。

D. 考察

本研究によりCMV再活性化の多くはCMV抗原で判定しており、90%の症例で9個以下であったことが明らかになった。また抗ウイルス薬単独使用例の寛解導入率は20%、改善率は33%であった。一方抗ウイルス薬を使用せずに内科治療が強化された症例の寛解導入率は

50%、改善率は75%であった。これまでCMV再活性化された場合の抗ウイルス薬単独、抗ウイルス薬を使用せず内科治療を強化した群の治療成績を多施設共同で前向きに検討した報告例はない。今年度の班会議ではPCR定量を基にした抗ウイルス薬治療法の是非に関する臨床研究が計画されており、本試験のデータが症例数設定根拠に寄与する可能性があると考えられる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎難治例においてCMV再活性化後抗ウイルス薬未使用例でも寛解導入される症例が存在することが示された。今後介入試験により抗ウイルス薬使用の是非が明らかになれば、医療経済的にも有用な情報となりうると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. *Dig Endosc.* 2015;27(2):205-15

Naganuma M, Hosoe N, Ogata H. Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies. *Dig Endosc Suppl* 1:20-28 ;2014

Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* Sep 3:1-9; 2014.

Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M. A randomized clinical trial of mesalazine suppository: The usefulness and problems of central review of

evaluations of colonic mucosal findings.

J Crohns Colitis. J Crohns Colitis.

8:1444-53; 2014

Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, Watanabe K, Mitsuyama K, Inoue T, Ishigatsubo Y, Suzuki Y, Nagahori M, Motoya S, Nakamura S, Arora V, Robinson AM, Thakkar RB, Hibi T. Adalimumab for the Treatment of Japanese Patients With Intestinal Behçet's Disease Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 (in press)

2. 学会発表

Naganuma M, Okuda S, Hisamatsu T, Matsuoka K, Hosoe N, Kashiwagi K, Kanai T, Iwao Y, Ogata H MR enterography is useful to detect intestinal lesions of Crohn's disease in patients who are treated with biologics. Annual Meeting of American Gastroenterological Association. Chicago 2014. 5

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. Annual meeting of European Crohn and Colitis Organization. Copenhagen 2014. 2

長沼誠、仲瀬裕志、鈴木康夫 潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス再活性化症例の予後の検討 日本大腸肛門病学会シンポジウム 2014. 11. 8 横浜

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

潰瘍性大腸炎患者腸液中のサイトメガロウイルス DNA PCR 診断と病理診断および血中 CMV antigenemia との比較

研究協力者 金城 福則 浦添総合病院 消化器病センター 顧問

研究要旨：潰瘍性大腸炎における CMV 腸炎の合併においては病理診断での感度が低く、感度の高い検査法が求められている。腸液 CMV DNA PCR 法は比較的侵襲で簡便な検査である。病理診断に対して、同診断法と血中 CMV antigenemia 法を比較したところ、腸液 CMV DNA PCR 法が感度にて血中 antigenemia 法を大きく上回った。このことは他検査法で検出できない CMV 腸炎の合併を検出できる可能性を示したと考えられる。一方で特異度はやや低く、偽陽性に関しては慎重な検討が必要である。

共同研究者

伊良波 淳（浦添総合病院）

金城 徹（琉球大学附属病院）

岸本 一人（琉球大学附属病院）

外間 昭（琉球大学附属病院）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎における CMV 腸炎は病理診断を確定診断としているが、感度が低く確定診断に至らないことも多いため、感度の高い診断法が求められている。腸液中の CMV DNA PCR 法は侵襲性も高くなく、簡便な検査法である。同検査法と病理診断、血中 CMV antigenemia と比較することにより同検査法の有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

下部消化管内視鏡検査を施行し、腸液を採取した 57 例を対象とし、対象症例において病理診断が採取された 31 例、血中 CMV antigenemia が採取された 19 例を比較し、病理診断に対する腸液中 CMV DNA PCR 法と血中 CMV antigenemia 法での感度、特異度を比較した。なお、研究に当たっては検体に独自に

ナンバリングを行い、患者情報が同定できないように配慮した。

C. 研究結果

病理診断に対する腸液 CMV DNA PCR 法の感度は 100% 特異度 71%、血中 CMV antigenemia 法の感度は 25% 特異度 89%であった。

D. 考察

病理診断に対する感度において腸液 CMV DNA PCR 法が血中 antigenemia 法を大きく上回った。腸液 CMV DNA PCR 法は他診断法では検出されない CMV 腸炎を検出できる可能性を有しているが、特異度は比較的 low、偽陽性に関して今後十分に検討する必要があると考えられた。

E. 結論

腸液 CMV DNA PCR 法は潰瘍性大腸炎に合併する CMV 腸炎検出の有用な検査法となる可能性を有している。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

2014 ECCO

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に予定なし

炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究

研究協力者 藤谷 幹浩 旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学 准教授

研究要旨：炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% と健常人に比較して高率であると報告されているが、本邦の IBD 患者の血栓症発症頻度に関する研究は少なく、多施設での前向き研究は行われていない。本研究は、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。昨年度は、当施設の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き研究の結果から、IBD 患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高率であること、中心静脈カテーテルの挿入や血液凝固関連マーカーの異常等が危険因子であることを示した。今年度は、多施設前向き試験の研究計画を作成し、当施設の倫理委員会から承認を得て、本試験への患者のエントリーを開始した。現在、3 施設で倫理委員会の承認を得ており、7 施設で倫理委員会への申請中もしくは申請準備中である。順次登録が進んでおり、現在まで 6 例の登録があった。今後は参加施設での症例登録を進めていき、本邦における IBD 患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

共同研究者

安藤勝祥¹、伊藤貴博¹、稲場勇平¹、上野伸展¹、
 盛一健太郎¹、前本篤男^{2、3}、蘆田知史^{2、3}、田邊
 裕貴¹、高後 裕¹

(旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野¹、旭川医科大学消化管再生修復医学講座²、札幌東徳州会病院 IBD センター³、国際医療福祉大学病院消化器内科⁴)

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% で、健常人と比較して高率であり、IBD は血栓症の独立した危険因子であると考えられている¹⁾⁻³⁾。また、血栓症を合併した IBD 患者は死亡率が高いとされる⁴⁾。一方、本邦における IBD 患者の血栓症の合併頻度について Sonoda らが単施設の前向き研究を行っており、IBD 患者 (47 人) の 17% に静脈血栓症 (無症候性を含む) を認め、高齢、内視鏡的重症度、Dダイマーおよびトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体高値が危険因子であったと報告している⁵⁾。し

かし、本邦の IBD 患者を対象とした大規模な多施設研究による血栓症の発症頻度およびその危険因子の解析は行われていない。

旭川医科大学病院 (当院) では、preliminary な解析として、IBD 患者における血栓症の頻度や特徴について単施設後ろ向き研究を行った。対象は消化管疾患患者全 897 人で、疾患の内訳は炎症性腸疾患 196 人 (UC 53 人、CD 143 人)、消化管癌 273 人、その他の消化管疾患 430 人であった (図 1)。

患者背景		
	潰瘍性大腸炎 (UC) (n=53)	クローン病 (CD) (n=143)
年齢	44 (17-75) 歳	35 (15-76) 歳
性別	男:女 32:20	男:女 102:41
BMI	20.8 (15.4-33.6)	19.1 (14.3-24.5)
罹病期間	4 (0-26)年	13.5 (0.5-30)年
病型	Proctitis: left: total 0: 4: 48	ileitis: ileo-colitis: colitis 58: 78: 8
活動性 (CAI/GDAI)	CAI 8.5 (1-16)	GDAI 152(83-317)
喫煙	7/53 (13.2%)	37/143 (25.9%)
血栓症の既往歴	0/53 (0%)	0/143 (0%)
中心静脈カテーテル	20/53 (37.7%)	42/143 (29.4%)
ステロイド使用	24/53 (45.3%)	6/143 (4.2%)
免疫調節剤使用	20/53 (37.7%)	31/143 (21.7%)
手術	3/53 (5.7%)	26/143 (18.2%)
糖尿病	1/53 (1.9%)	0/143 (0%)
脂質異常症	4/53 (7.5%)	2/143 (1.4%)
高血圧	4/53 (7.5%)	6/143 (4.2%)

図 1

入院患者における静脈血栓症発症頻度の比較 -IBD vs 悪性腫瘍・他の消化管疾患入院患者-

2009～2011年 旭川医科大学 第三内科 消化管疾患全入院患者 897人

	入院患者数(人)	血栓症発症者数(人)	発症率
炎症性腸疾患	194	15	7.7%
潰瘍性大腸炎	53	10	17.3%
クローン病	141	5	3.4%
消化管癌	273	8	2.9%
他の消化管疾患	430	5	1.1%
合計	897	28	3.1%

図 2

静脈血栓症の発症頻度

炎症性腸疾患での静脈血栓症 15/196人(7.7%)

- 潰瘍性大腸炎 10/53人(17.3%)
 - 下肢深部静脈血栓症+肺血栓塞栓症 1人
 - 脳静脈洞血栓症 2人
 - 門脈・下腸間膜静脈血栓症 3人
 - カテーテル関連血栓症 4人
 - (全例中心静脈カテーテル、症候性 2人/無症候性 2人)
- クローン病 5人/143人(3.4%)
 - 下肢深部静脈血栓症 1人
 - カテーテル関連血栓症 4人
 - (中心静脈カテーテル 2人/中心静脈リザーバー 2人)
 - (症候性 2人/無症候性 2人)

図 3

解析の結果全炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症者は196人中15人(7.7%)であった。潰瘍性大腸炎患者では53人中10人(17.3%)、クローン病患者では143人中5人(3.4%)が発症した。他疾患の発症頻度と比較した結果、消化管癌では273人中8人(2.9%)、その他の消化管疾患では430人中5人(1.1%)であり、IBD患者において有意に頻度が高かった(図2)。

発症部位はカテーテル関連と下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、門脈・下腸間膜静脈血栓症が多くを占めた(図3)。

また、潰瘍性大腸炎患者血栓発症群では、中心静脈カテーテル挿入例、大腸全摘後の症例が有意に多く、血液検査については、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値の例が多かった(図4)。

この解析結果にもとづいて、本研究では、IBD患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。

UC入院患者での危険因子の検討② -入院時血液検査所見-

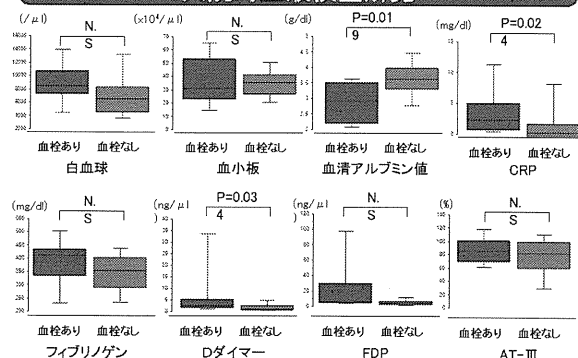


図 4

B. 研究方法

1. 対象

- 1) 炎症性腸疾患群：当院および研究協力機関において確定診断された炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の入院患者
- 2) 他の消化器疾患群：同時期に入院した他の消化器疾患患者

2. 評価項目

1) 主要評価項目

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）での静脈血栓塞栓症発症頻度

2) 副次評価項目

- ①他の消化器疾患に対する静脈血栓塞栓症発症リスク
- ②血栓形成の部位・治療法・転帰（血栓消失の有無・治療に関連した合併症）

3. 評価方法

入院時（24時間以内）に採血し、各検査項目の測定を行う。背景因子に関する患者情報を聴取する。血栓形成の評価は①入院後48時間以内と②入院1週間後から2週間以内までの2回とする。下肢CTもしくは下肢超音波検査にて血栓形成の評価を行う。（下肢深部静脈血栓症を認めた際は胸部造影CTにて肺血栓塞栓症の有無を確認する。）

4. 選択基準

- 1) 性別・年齢は不問
- 2) 文書同意取得患者
未成年では代諾者（保護者等）の文書同意を要する。