

- 3) 入院患者
- 4) 血栓形成が発覚したという理由で入院した際にも登録可能である。
- 5) UC術後のパウチ炎患者も登録可能。
- 6) 消化器疾患は良性・悪性疾患いずれでも可能である。
- 7) 炎症性腸疾患群への患者エントリーと同時期に入院した他の消化器疾患群の患者をエントリーする。
- 8) 2群間のエントリーにおいて患者年齢は前後5歳の差までとし、性別をマッチさせる。

5. 除外基準

- 1) 炎症性腸疾患群では、炎症性腸疾患および関連合併症以外の併存疾患のため、副腎皮質ステロイド薬や免疫調節剤・生物学的製剤の使用を必要としている患者。
- 2) 重篤な循環器疾患（心不全・急性冠症候群など）・呼吸器疾患（呼吸不全・重症肺炎・気管支喘息重責発作など）などの重篤な併存疾患のため集中管理が必要である患者。
- 3) 遠隔転移や重篤な臓器機能不全を有する、もしくは、終末期などで活動性が制限された悪性疾患患者。
- 4) 分類不能腸炎など、炎症性腸疾患の確定診断がなされていない患者。
- 5) 文書同意が得られない患者。

C. 研究結果

本研究計画はすでに旭川医科大学の倫理委員会から承認を得た。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り、患者のエントリーが始まっている。すでに、6例が登録された。潰瘍性大腸炎患者5例、クローン病患者1例が登録され、入院時に血栓症を認めた症例はなかったが、入院後2週間以内に2例で血栓症を発症した。詳細については、登録症例を増やし検討していく。

D. 考察

当院で行った単施設後ろ向き研究の結果か

ら、IBD患者では静脈血栓症の発症頻度は、他の消化器疾患の患者や健常人よりも高いと考えられた。また、血栓の発生部位は主に体幹と下肢であり、危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、大腸全摘手術、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値であった。

この結果を受けて、多施設前向き試験の研究計画を確定し、旭川医科大学倫理委員会の承認を得た。さらに、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り、患者のエントリーが始まっている(図5)。

現時点での参加施設

参加施設	倫理委員会承認	倫理委員会申請中
旭川医科大学	○	
市立旭川病院	○	
札幌東徳州会病院		
旭川厚生病院		
弘前大学		○
滋賀医科大学		○
東京医科歯科大学		○
東京女子医科大学	○	
国際医療福祉大学病院		
京都大学		○

図5

すでに、登録された6例のうち2例で入院2週間以内に血栓症の発症を認めた。今後は、参加施設を増やし、早期に目標症例達成することで、本邦におけるIBD患者の血栓症発生頻度およびその危険因子を明らかにしていく。

E. 結論

本邦のIBD患者の血栓症発症頻度および危険因子に関する多施設前向き試験の研究計画を確定し他施設での研究が開始している。今後は、早期に目標症例数を達成し、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する。成果について論文化を行い、世界に発信する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Ohtake T, Kohgo Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 improves the intestinal injury by regulating apoptosis via trefoil factor 2 in mice with anti-CD3-induced enteritis. *Inflammatory Bowel Diseases* (in press)
2. 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)
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. Fujiya M, Konishi H, Kamel M.K.M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. microRNA-18a induces apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Oncogene* 33(40):4847-56, 2014.
6. 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. Sakatani A, Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Fujibayashi S, Ando K, Ueno N, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Sato R, Kohgo Y. Usefulness of NBI for differentiating colon neoplasms from non-neoplasms: Based on results of our institutional experience and a meta-analysis of comparative studies. DDW 2014 (AGA), Chicago, 2014.05.06.
2. 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 (AGA), Chicago, 2014.05.06.
3. Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Kohgo Y. A probiotic-derived polyphosphate improves the fibrosis in a murine model of chronic colitis via the

- regulation of inflammation- and fibrosis-associated mediators. GI Research Academy 2014, Tokyo, 2014. 06. 06.
4. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. International session (Workshop 1) 「Host-microbial interaction in BD」 A novel host-microbial interaction via the uptake of probiotic-derived molecules by intestinal epithelia. JDDW 2014 (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), Kobe, 2014. 10. 24.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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. 4. 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

「日本人 IBD におけるチオプリンの早期白血球減少と脱毛は
NUDT15 遺伝子多型で予測可能である」

研究協力者 木内 喜孝 東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室 教授

研究要旨：

チオプリンは炎症性腸疾患（IBD）における有用な治療選択肢であるが、投与後早期に発症する白血球減少症や脱毛などの副作用が問題となる。本研究では日本人 IBD において NUDT-R139C 遺伝子多型により、チオプリン投与後早期に発症する白血球減少と脱毛が予測可能であることを確認した。

共同研究者

角田洋一（東北大学病院消化器内科）
遠藤克哉（東北大学病院消化器内科）
志賀永嗣（東北大学病院消化器内科）
黒羽正剛（東北メディカルメガバンク）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

者でのチオプリン関連白血球減少および脱毛との関連を検討した。

B. 研究方法

東北大学病院消化器内科に炎症性腸疾患で通院歴がありチオプリン投与歴がある患者のうち、遺伝子研究音書面で同意を得られた 142 名を対象とした。NUDT-R139C 多型はカスタム Taqman®ジェノタイプングアッセイを使用した。チオプリンによる白血球減少については、投与前、投与後 8 週以内での最低値、投与期間中での最低値を診療録から収集した。また、脱毛に関しては、自覚的なものではなく、他覚的に明らかに脱毛があり特に女性においてはカツラなどの対応が必要な程度の重度のものについて検討した。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いた遺伝子解析については、国の指針を厳守し、また東北大学倫理委員会の承認を得て行った。

A. 研究目的

チオプリン製剤（アザチオプリン・6MP）は炎症性腸疾患の治療、とくに寛解状態の維持にエビデンスがある薬剤で古くから使用されている安全な薬剤である。しかし、一部の患者で発生する白血球減少は重症化すると入院治療を要し、場合によっては致命的になる重大な副作用である。また、同じく副作用の一つである脱毛は、入院や治療の必要性はないものの、回復に時間がかかり、美容的な問題は特に女性において問題になる。これらの副作用が、患者側・医師側のいずれにおいても心理的にチオプリン治療導入の妨げとなっている。以上から、事前にチオプリンの副作用が出現するかどうかを予測可能なコンパニオン診断法の確立が期待されていた。2014 年 9 月に韓国人クローン病でチオプリン関連白血球減少と NUDT15-R139C 多型との強い相関が確認された。そこで日本人炎症性腸疾患患

C. 研究結果

投与後 8 週間以内に白血球が 3000 以下まで減少した症例は NUDT-R139C 多型が C/C 群で 1/107 例（0.93%）、C/T で 4/23 例（17.4%）、T/T で 5/5 例（100%）であった。また、白血

球が2000以下まで低下した例はすべてT/T群のみであり、逆にT/T群全例が2000以下まで低下した。この5例全例で早期に重度の脱毛を確認しているが、それ以外で早期の重度の脱毛は確認されなかった。一方で遅発性の白血球減少ではあきらかな有意差は確認されなかった。

D. 考察

韓国人と日本人では遺伝的背景が近く、疾患感受性遺伝子の多くは共通すると考えられているが、最近では、その違いも明らかになりつつある。しかし、本検討では日本人においてもNUDT-R139C遺伝子多型が、早期の白血球減少を規定していることが確認された。

NUDT-R139Cは、欧米人での相関もあるが、そのアリル頻度が低いことから、よりアジア人での影響が強いと考えられた。早期の白血球減少に比較し、遅発性の白血球減少ではこの遺伝子多型は相関がなく、遅発性白血球減少には早期で発生するものと違う発症メカニズムが関連していることが示唆された。

E. 結論

NUDT-R139C遺伝子多型によって日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン関連早期白血球減少と脱毛の発症が予測可能であると考えられた。今後、コンパニオン診断法として臨床応用されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

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

研究協力者 松浦 稔 京都大学医学部附属病院消化器内科 助教

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得られていない。CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法と抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目的とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコールを立案した。

共同研究者

仲瀬裕志 (京都大学医学部附属病院内視鏡部・講師)
長沼 誠 (慶應義塾大学医学部消化器内科・講師)
松岡克善 (東京医科歯科大学消化器病態学・講師)
藤井俊光 (東京医科歯科大学消化器病態学・助教)
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科・助教)
福井寿朗 (関西医科大学内科学第 3 講座・講師)
高津典孝 (福岡大学筑紫病院消化器内科・助教)

B. 研究方法

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。したがって 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 に対する適正な免疫制御療法の確立と抗ウイルス剤の有効性やその適応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とした新たな臨床研究のプロトコールを立案した。

(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、現在、臨床試験実施計画書を作成しており、今後、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得る予定である。また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) を得た上で実施する。さらに症例毎に決められたコード番

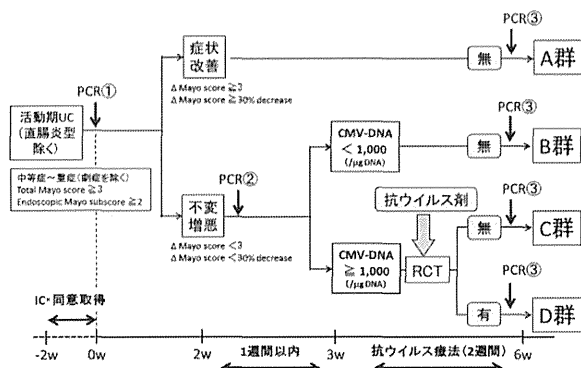
A. 研究目的

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適応については一定の見解が得られていない。本プロジェクトでは CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法の確立と抗ウイルス剤の有用性およびその投与基準を明らかにすることを目的とする。

号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

対象は中等症から重症の活動期 UC 患者とし、以下の図の如くプロトコルを作成した。



基本的なプロトコル作成のコンセプトとして、CMV 感染合併 UC に対しては、抗ウイルス剤を使用せず免疫制御療法の強化を基本的治療とした。しかし、UC に対する免疫制御療法で症状改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例 ($\geq 1,000 \text{ copy}/\mu\text{g DNA}$) 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前向き臨床試験を立案した。主要評価項目は、免疫制御療法 (抗ウイルス剤なし) による CMV 陰性化率、および CMV-DNA 高コピー群における抗ウイルス剤による腸炎改善効果、副次評価項目は UC 患者における免疫制御療法経過中の CMV 陽性化率、UC 治療薬と CMV 陽性化の関連性などである。

D. 考察

CMV 感染合併 UC では、適正な免疫制御療法による腸管炎症の良好なコントロールが基本とされているが、抗ウイルス剤を要する症例が存在するのも事実である。また UC 治療に用いられる各種免疫制御療法はウイルス感染に対する宿主の免疫応答も抑制し、腸管局所における CMV 感染を増悪させるリスクも孕んで

いる。実際、CMV 感染合併例ではステロイド治療例が多いこと、また免疫制御療法の治療経過中に CMV 感染が引き起こされ、自然に改善することが報告されている。このように CMV 感染は UC 治療経過中にしばしば認められることが想定されるが、その適切なモニタリングや各種 UC 治療薬が CMV 感染に与える影響、また抗ウイルス剤の有用性や CMV 感染そのものに対する治療の必要性など不明な点が多い。今回立案した臨床研究は、腸管炎症のコントロールのみによる CMV 感染の改善効果、抗ウイルス剤の有用性やその適応基準を前向きに検討するものであり、CMV 感染合併 UC における今後の治療指針に有用な情報をもたらすと考えられる。

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基本である。しかし、抗ウイルス剤を要する症例が存在するのも事実である。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の明確化に本研究が貢献することが期待される。

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. 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
3. Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Shimazu K, Koga H, Yamashita H, Ito D, Ashida K. Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid- and biologics-naïve Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 13:124, 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. 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
 7. Nakase H, Yoshino T, Matsuura M. Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use- *Inflamm Bowel Dis* 20: 2151-2156, . 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
 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.
 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, 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. 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
8. 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
9. 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
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。

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 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

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

炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する実態調査 -多施設共同研究に向けて-

研究協力者 松浦 稔 京都大学医学部附属病院消化器内科 助教

研究要旨：骨粗鬆症は炎症性腸疾患における腸管外合併症の1つであるが、今後 IBD 患者の長期経過例の増加や高齢化が予想され、その対策は重要な臨床的課題である。しかし本邦での IBD における骨粗鬆症の実態は不明であり、今回、現状調査のためのアンケート調査を立案した。

共同研究者

仲瀬裕志（京都大学医学部附属病院内視鏡部・講師）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部消化器内科・講師）
松岡克善（東京医科歯科大学消化器病態学・講師）
藤井俊光（東京医科歯科大学消化器病態学・助教）
竹内 健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科・講師）
山田哲弘（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科・助教）
福井寿朗（関西医科大学内科学第3講座・講師）
高津典孝（福岡大学筑紫病院消化器内科・助教）

B. 研究方法

IBD における骨粗鬆症に関連する因子として、炎症(疾患活動性)、ステロイド治療、腸管切除など IBD 疾患そのものに起因する因子が存在する。特に、IBD は再燃と寛解を繰り返す慢性疾患であり、多くの場合、長期にわたる内科的治療の継続が必要となる。そのため IBD 患者における骨粗鬆症への対策を考える上で、IBD 治療に使用する薬剤そのものが骨代謝に与える影響を把握し、一次予防の必要性について検討することが重要である。そこで、上記目的での新たな臨床研究を始めるにあたり、各施設における IBD 患者に対する骨粗鬆症の検査や予防対策の実施状況の把握のため、本研究班に参加している IBD 専門医に対するアンケート調査を立案した。

(倫理面への配慮)

本プロジェクトで予定している今後の臨床研究については「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、各施設での倫理委員会(IRB)の審査・承認の後、施行予定である。また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)を得た上で実施する。さらに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

A. 研究目的

炎症性腸疾患(以下 IBD)は主として腸管局所に慢性炎症を生じる疾患であるが、時に腸管以外の臓器にもさまざまな合併症が生じる。骨粗鬆症は IBD の代表的な腸管外合併症の1つであるが、今後、IBD 治療の進歩に伴い長期経過例や高齢患者の増加が予想され、その対策は重要な臨床的課題である。しかし、本邦での IBD における骨粗鬆症の実態は不明であり、その予防対策についても一定の見解がない。本プロジェクトでは本邦での IBD 患者における骨粗鬆症の現状調査と、IBD 治療の骨代謝への影響や骨粗鬆症に対する一次予防の必要性について前向きに検討する。

の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

今回立案したアンケート調査の内容は下記の通りである。

IBD 患者における骨代謝障害に関する予備調査

以下の調査に回答をお願いいたします。

1. 現在、貴施設で診療している IBD 患者数をお知らせ下さい。
潰瘍性大腸炎 約 () 人
クローン病 約 () 人
2. 上記のうち、骨粗鬆症または骨折と診断された患者数を お知らせ下さい。
骨粗鬆症 () 人、骨折 () 人、全く不明
3. 貴施設で診療している IBD 患者を対象とした骨粗鬆症の精査について
a. ほとんどの症例で行っている。
b. 症例を選んで行っている。その場合、対象となる症例は？(複数回答可)
() 65 歳以上の高齢者 () 閉経後の女性
() 骨折の既往あり () 骨折の家族歴あり
() 現在喫煙中 () アルコール摂取あり
() ステロイド治療歴あり () 小腸切除歴あり
() その他 (具体的に)
- c. ほとんど行っていない。
4. 貴施設で行っている IBD 患者を対象とした骨粗鬆症の検査法は？(複数回答可)
() 腰椎の骨密度(DXA) () 大腿骨頸部の骨密度(DXA)
() 骨体 X 線撮影 () 骨代謝マーカー
() 血清 Ca・P の測定 () 血清ビタミン D の測定
() その他 (具体的に)
5. IBD 患者における骨粗鬆症の予防および治療について
a. 行っている。その場合、どのような症例ですか？(複数回答可)
() 若年者 () 中・高齢者
() 閉経後の女性 () ステロイド治療中
() 骨折の既往歴あり () 小腸切除歴あり
() その他 (具体的に)
- b. ほとんど行っていない。
6. 骨粗鬆症の予防・治療として行っている具体的な対策は？
a. 一般療法(食事指導、運動療法など)
b. 活性型ビタミンD₃製剤
c. カルシウム製剤
d. ビスホスホネート製剤
e. 抗 RANKL 抗体(デノスマブ)
f. その他 (具体的に)

今回のアンケート調査の主な目的は、IBD 患者の骨粗鬆症に関する疫学調査が今後可能かを判断するためであり、その発生頻度や検査および予防対策の実施状況に関する設問のみに留め、可能な限り簡素化した。

D. 考察

本邦での IBD における骨粗鬆症の実態把握には、本来、case control study のなどのコホート研究が必要と考えられる。しかし、IBD 患者では、年齢、炎症、栄養状態など様々な要素が関与するため非常に煩雑になることが予想される。そこで上記の現状把握に向けた取り組みだけでなく、今後の IBD 治療薬と骨

粗鬆症の関連性についての検討も臨床的意義が高いと思われる。特に、IBD 治療の中心的薬剤の 1 つであるステロイドについては、2014 年に『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン』が改訂され、一定用量以上のステロイド治療を受ける症例ではステロイド治療開始とともにビスホスホネート製剤による一次予防が必要とする指針が示された。しかし、IBD ではステロイド投与期間が短期間に限定されること、妊娠可能な若年者に好発する疾患であることなど、ステロイドや免疫調節薬などを要する他の免疫疾患とは大きく異なる特徴を有する。そのため、IBD 患者に適した骨粗鬆症の検査や予防対策の確立に向けた取り組みが必要である。

E. 結論

IBD における骨粗鬆症への予防対策の確立は、長期経過例や高齢患者の増加が予想される本邦で重要な課題であり、今後の前向きな検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. 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

3. Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Shimazu K, Koga H, Yamashita H, Ito D, Ashida K. Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid- and biologics-naïve Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 13:124, 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. Hirano T, Matsuura M, Nakase H. Pulmonary Mycobacterium avium Infection in a Patient with Crohn's Disease under Azathioprine Treatment. *Case Rep Gastroenterol* 2014;8:182-185
7. Nakase H, Yoshino T, Matsuura M. Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use- *Inflamm Bowel Dis* 20: 2151-2156, . 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, 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. 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

8. 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

9. 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 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

炎症性腸疾患合併妊娠—前向き観察型研究—

研究分担者 穂苅 量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療内容について、とくに生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状を正確に把握し、日本人女性において、妊娠初期(器官形成期)への影響について、より正確に把握するため、多施設共同で前向き観察型の研究を行う計画をした。

共同研究者

渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介¹、本谷聡²、松本主之³、長堀正和、渡辺守⁴、長沼誠、金井隆典⁵、杉田昭⁶、国崎玲子⁷、飯塚文瑛⁸、仲瀬裕志⁹、加賀谷尚史¹⁰、山上博一、渡辺憲治¹¹、中村志郎¹²、石原俊治¹³、江崎 幹宏¹⁴、松井敏幸¹⁵ (順不同) 1 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院 IBD センター 3 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科消化管分野 4 東京医科歯科大学消化器内科 5 慶應義塾大学医学部消化器内科 6 横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター 7 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 8 東京女子医科大学 IBD センター(消化器内科) 9 京都大学消化器内科 10 金沢大学附属病院 消化器内科 11 大阪市立大学 消化器内科 12 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 13 島根医科大学 消化器内科 14 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 15 福岡大学筑紫病院 消化器内科

合併妊娠患者の転機を把握するため、多施設共同で後ろ向き検討を行った。結果、生物学的製剤や免疫調節剤の使用は、妊娠の転機に特に大きな影響はもたらさなかった。しかし、国内添付文書には、メサラジン製剤は「有益と判断した場合のみ」、免疫調節剤は「使用禁忌」とされており、一般医や患者への説明不足から、また妊娠中の腹部症状は基礎疾患である IBD の症状との区別もしにくく、結果として、服薬アドヒアランスの低下を招き、妊娠経過中に疾患活動性が悪化する一因となっている可能性が潜在している可能性もある。

近年は、生物学的製剤の登場とともに、疾患活動性のコントロールがよくなり、IBD 合併妊娠の件数が増加傾向にあると推定される。妊娠検討段階から服薬状況を正確に把握する前向き観察型の研究を計画することで、治療内容と転機について、妊娠初期(器官形成期)を含めた正確な解析を、日本人において行うことを目的とする。

A. 研究目的

炎症性腸疾患 (IBD) 合併妊娠の転機に影響するのは疾患活動性であり、治療に免疫調節剤や生物学的製剤などを使用したことではないということが、海外のデータをもとに広く知られている。日本人は遺伝学的に免疫調節薬の薬物動態が欧米と異なることなどより、日本人における IBD

B. 研究方法

(1) 患者登録方法

妊娠可能な状況にある潰瘍性大腸炎・クローン病の患者のうち、インフォームド・コンセントの得られた患者を対象とする。

当研究に参加が決まったら、あらかじめ決められたルールに従って実施医療機関により連結可

能にコード化された「コード番号」、年齢、性別が「登録票」に記載される。各医療機関では、患者の個人情報にコード番号と連結して管理する。事務局（防衛医大）ではこのコード番号により臨床情報を管理するため、事務局が患者の個人情報を知ることはなく、個人情報は保護される。

アンケートは患者に依頼する調査票と医師に依頼する調査票に分かれており、それぞれ別個に回収され、事務局では「コード番号」により各々からの情報を連結管理するため、患者のアンケート結果を実施医療機関の医師が知ることはない。なお、本研究は治療とは分離されており、提供者の受ける医療行為に影響をおよぼすことはない。登録された患者については、追跡調査を行う場合もある。また当該試験の目的以外に得られたデータは使用しない。

（2）調査項目

研究参加同意時・妊娠成立時・妊娠経過中（3か月おき）・出産時・出産後（1か月）に以下の項目について調べる。医師記入用と患者の自記式質問票に分かれている。

① 患者プロフィール

年齢・性別・生活歴（喫煙・飲酒）・過去の妊娠歴

② 臨床経過

診断名・罹患年数・現在の病型・現在の罹患範囲・合併症の有無（腸管・腸管外）・手術歴（術式）・入院歴

③ 症状・重症度

排便回数・血便・腹痛・重症度

④ 治療内容

ステロイド、5ASA・SASP、AZA/6-MP、CAYA・タクロリムス、IFX/ADA、(以上いずれも内服・坐剤・注腸を含む)、止痢剤・整腸剤・抗生剤・血球成分除去療法・栄養療法(消化態・半消化態)、生物学的製剤・免疫調節剤(使用歴などを含む)、薬剤投与による副作用の有無、服薬状況(患者のみ)

⑤ 現在(調査時)の血液データ(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、

総コレステロール、CRP)

⑥ 妊娠の経過

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得る予定である。共同研究機関においては、各調査施設の倫理委員会の承認を得る予定である。各医療機関から送付回収される臨床調査票は、患者側から送付回収される調査票と「コード番号」で連結可能、非匿名化データとして入手されるため、事務局に送付回収される時点ではすでに個人は特定できず、個人情報は保護される。また、調査票データの保管場所は防衛医科大学校内科学講座研究室とし、部屋の施錠管理・PCパスワードの管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは研究終了後速やかに返納する。

C. 研究結果

本研究を有効に進めるために、プロトコルに関して、共同研究者による検討を慎重に行った。調査票を用いた前向き検討の調査項目に関しては、とくに質問内容や設問の仕方に関していくつかの問題点が指摘され、修正を加えて現在ブラッシュアップ中である。修正した調査票に関して、共同研究者の確認を経て、防衛医科大学校の倫理委員会に提出予定である。今後、共同研究機関は増加を検討中であり、各医療施設の倫理委員会での承認を得る予定である。

D. 考察

研究目的でも述べたように、生物学的製剤など昨今の画期的な治療の進歩を反映して、若年IBD患者の社会的活動度が上昇する兆しがみられる。妊娠・出産は、特に女性患者とその家族の関心は高い、デリケートな課題である。我が国からの妊娠転機に関する報告は少なく、多くは欧米からの報告を参考に治療指針を考え、診療にあたっているのが現状である。人種によって薬物動態が異なるとされ

る免疫調節剤（アザチオプリン）などは、日本人妊娠ケースに欧米のデータを適応してよいのかどうか、明確な答えは今のところない。このことが、服薬アドヒアランスを低下させ、疾患活動性の悪化の潜在的要因となっている可能性もぬぐいきれない。そこで、今回は、妊娠計画の時点から非匿名型アンケートを取り入れて、妊娠初期（器官形成期）における服薬状況を正確に把握することに十分配慮して、妊娠転機と薬物服薬の関係を調査することを目的に、多施設共同で、前向き観察型の調査を計画した。炎症性腸疾患患者と、医療関係者の十分な信用と理解を得られるデータを蓄積、発信することで、IBD 合併妊娠の安心・安全を得られ、不要な悪化とそれに伴う医療費増大を抑制する効果を期待する。

E. 結論

1. 前向き観察型調査により、日本人における炎症性腸疾患合併妊娠の転機について、解析する。
2. 日本人における炎症性腸疾患合併妊娠における治療法について、とくに免疫調節剤・生物学的製剤の使用について、妊娠初期から、現状を調査し、疾患活動性・妊娠転機との関係を解析する。
3. 炎症性腸疾患合併妊娠において、有効性の確立または報告のない、白血球除去療法・栄養療法などについての有効性について、解析する。
4. 国内添付文書には、「(妊娠中は) 有益と判断した場合のみ」、「(妊娠中は) 使用禁忌」とされている、炎症性腸疾患治療薬の使用の判断について、医療従事者や患者に役に立つ情報を、発信したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C.,

Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Int. J. Colorectal. Dis.* 28(8). 1049-55. 2013.

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

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

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

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

6. Watanabe, C., Komoto, S., Hokari, R., Kurihara, C., Okada, Y., Hozumi, H., Higashiyama, M., Sakuraba, A., Tomita, K., Tsuzuki, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Ogata, S., Miura, S. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J. Gastroenterol.* 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]
7. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in T helper 17 cell polarization. *Clin. Exp. Immunol.* 2013 Sep 9. [Epub ahead of print]
8. Hokari, R., Matsunaga, H., Miura, S. Effect of dietary fat on intestinal inflammatory diseases. *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4. 33-36. 2013.
9. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Ueda, T., Hozumi, H., Sato S., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4. 29-32. 2013.
10. Hozumi, H., Hokari, R., Shimizu, M., Maruta, K., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Phlebosclerotic colitis that was difficult to distinguish from collagenous colitis. *Dig. Endosc.* 2013 Jul 31. [Epub ahead of print]
11. 渡辺知佳子、高本俊介、佐藤宏和、穂苺量太、三浦総一郎. 吸収不良症候群・蛋白漏出性胃腸症. *臨床消化器内科*. 28. 1045-53. 2013.
12. 穂苺量太、三浦総一郎. 蛋白漏出性胃腸症、吸収不良症候群. *日本医師会雑誌*. 141 (特別号) 188-190. 2012.
2. 学会発表
1. Watanabe, C., Komoto, S., Kurihara, C., Okada, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Hozumi, H., Hokari, R., Miura, S. Increased prevalence of celiac specific antibody in Japanese IBD patients and the effect of gluten intake. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
2. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Tomita, K., Kurihara, C., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Bone marrow dendritic cells exposed to trans-fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through promotion of TH17 differentiation and up-regulation of proinflammatory cytokines. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
3. Narimatsu, K., Hokari, R., Yasutake, Y., Sato, H., Hozumi, H., Sato, S., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Lipoarabinomannan, toll-like receptor 2 agonist, attenuates indomethacin-induced intestinal lesions through modulating leukocyte migration and TNFalpha production. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
4. Kurihara, C., Hokari, R., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Yasutake, Y., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Fatty acids exposure modifies mRNA expression of inflammatory cytokines in macrophages induced by enterobacteria. *Digestive Disease Week 2013. Orlando USA*
5. 高本俊介、穂苺量太、富田謙吾、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、高城 健、清水基規、山下允孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山寺勝人、長谷和生、永尾重昭、三浦総一郎 小腸穿孔により緊急手術を要した高齢者クローン病の2例 第16回日本

高齢消化器病学会 名古屋 2013. 7.

6. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎 Cronkhite-Canada 症候群の本邦における現状調査 第 51 回小腸研究会 名古屋 2013. 11.

7. 佐藤宏和、穂苺量太、安江千尋、堀内和樹、吉松亜希子、尾崎隼人、井上悌仁、古橋廣崇、山下允孝、安武優一、成松和幸、佐藤伸悟、八月朔日秀明、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、永尾重昭、三浦総一郎 クロウン病における内視鏡検査と MR enterography の有用性に関する比較 第 97 回日本消化器内視鏡学会関東地方会 東京 2013. 12.

8. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎 本邦におけるセリアック病の実態の臨床調査～炎症性腸疾患患者における合併の可能性について～ 第 98 回日本消化器病学会総会 東京 2012. 4.

9. 渡辺知佳子、穂苺量太、三浦総一郎 我が国における炎症性腸疾患とセリアック病の関連について 第 54 回日本消化器病学会大会、JDDW2012 神戸 2012. 10.

10. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎 当科におけるセリアック病の実態調査：疾患特異的血清抗体と炎症性腸疾患の関連について 第 50 回小腸研究会 京都 2012. 11.

11 渡辺知佳子、穂苺量太、三浦総一郎 Cronkhite Canada 症候群の臨床経過一本邦での全国実態調査より― 第 56 回日本消化器病学会大会、JDDW2014 神戸 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

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

—前向き多施設共同研究の計画—

研究分担者 穂苅 量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子の発見、制御のためのデータ収集を目的とする。臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、入院患者を対象とした多施設共同の後ろ向き研究では得られない、より詳細なリスク因子につき検討するため、多施設共同前向き研究を計画した。

共同研究者 高本俊介、渡辺知佳子、三浦総一郎¹、田中浩紀、本谷聡²、松本史弘³、長堀正和、渡辺守⁴、松岡克善、金井隆典⁵、小林拓、日比紀文⁶、横山薫、小林清典⁷、谷田論史⁸、瀬戸山仁、藤田浩、坪内博仁⁹、高橋晴彦、松井敏幸¹⁰、加藤真吾¹¹（順不同）
1 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院IBDセンター 3 自治医科大学附属さいたま医療センター消化器科 4 東京医科歯科大学消化器内科 5 慶應義塾大学医学部消化器内科 6 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 7 北里大学東病院消化器内科 8 名古屋市立大学病院 消化器内科 9 鹿児島大学医学部附属病院消化器内科 10 福岡大学筑紫病院消化器内科 11 埼玉医科大学総合医療センター消化器内科

大腸炎（UC）・クローン病（CD）の患者を、60歳以上の「高齢者群」と16歳以上40歳未満の「非高齢者群」に分類する（いずれも発症時あるいは診断時の年齢）。高齢者1人に対応して、同時期に発症し、なるべく重症度や病型の近い非高齢者1人を対照者として登録、参加医療機関より研究事務局へ登録票をFAXする。その際、登録票にあらかじめ決められたルールに従って連結可能にコード化された「コード番号」、年齢、性別が記載され、事務局ではこのコード番号により臨床情報を管理する。患者の個人情報各医療機関でコード番号と連結して管理する。

登録された患者は1年後、2年後に追跡調査を行う。なお、治療内容には介入しない。

A. 研究目的

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

これまでに、臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、過去3年間の入院患者を対象とした後ろ向き多施設共同研究を行ってきたが、より詳細なリスク因子につき検討する目的で、前向きの多施設共同研究を計画した。

B. 研究方法

（1）患者登録方法

最近1年以内に発症あるいは診断された潰瘍性

（2）調査項目（UC・CDとも）

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

ン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、CRP)

D. 考察

これまでの臨床個人調査票および多施設共同後ろ向き研究から、高齢者 IBD での経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多く、多施設共同の前向き研究が不可欠であると考え、今回計画した。特に併存疾患やそれに対する投薬の有無（特に NSAID、抗凝固薬など）、治療内容と治療による副作用、術後合併症の有無に重点を置く。なお、この前向き研究は 2011 年 12 月に防衛医科大学校倫理委員会で承認されており、現在 10 施設の倫理委員会で承認されている。現在のところ UC が高齢・非高齢各々 12 例、CD が各 1 例ずつの登録に留まっており、さらなる症例登録の上乗せを図っているところである。

E. 結論

高齢者炎症性腸疾患の特性につき、多施設共同研究の結果を報告した。また、予後に直結する因子を解析するため、前向き多施設共同研究を計画した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
1. Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, Yasutake Y, Maruta K, Kurihara C, Tomita K, Komoto S, Okada Y, Watanabe C, Usui S, Nagao S, Miura S. Beneficial effect of an omega-6 PUFA-rich diet in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal damage in the murine small intestine. *World J Gastroenterol*. 21(1). 177-186. 2015.
2. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao,

- S., Miura, S. Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Int. J. Colorectal. Dis*. 28(8). 1049-55. 2013.
3. Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Sato, H., Narimatsu, K., Hozumi, H., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 304(8). G708-714. 2013.
4. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration. *Lab. Invest*. 93(5). 508-519. 2013.
5. Watanabe, C., Komoto, S., Hokari, R., Kurihara, C., Okada, Y., Hozumi, H., Higashiyama, M., Sakuraba, A., Tomita, K., Tsuzuki, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Ogata, S., Miura, S. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J. Gastroenterol*. 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]
6. Hokari, R., Matsunaga, H., Miura, S. Effect of dietary fat on intestinal inflammatory diseases. *J Gastroenterol Hepatol. Suppl* 4. 33-36. 2013.
7. Hozumi, H., Hokari, R., Shimizu, M., Maruta, K., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Phlebosclerotic colitis that was difficult to distinguish from collagenous colitis. *Dig.*