

Endosc. 2013 Jul 31. [Epub ahead of print]

8. 高本俊介、三浦総一郎. 炎症性腸疾患患者の管理の実際 高齢者. 炎症性腸疾患を究める. メディカルビュー. 277-279. 2011.

## 2. 学会発表

1. Watanabe C, Narimatsu K, Sato H, Usui S, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Miura S. Clinical response to medical treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome - A Japanese nationwide survey. Digestive Disease Week 2014. Chicago, USA.

2. Maruta K, Hozumi H, Yasutake Y, Narimatsu K, Sato H, Kurihara C, Okada Y, Usui S, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Nicotine ameliorates colonic inflammation via down-regulation of vascular endothelial cell adhesion molecules. Digestive Disease Week 2014. Chicago, USA.

3. 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

4. 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

5. 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

6. 渡辺知佳子, 穂苺量太, 三浦総一郎.

Cronkhite-Canada 症候群の臨床経過—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.

7. 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.

8. 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.

9. 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 クロー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.

10. 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.

12. 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.

13. 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.

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

## 高齢者中等症潰瘍性大腸炎におけるステロイド vs 血球成分除去療法の 前向き観察型比較試験の提案

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：中等症高齢者潰瘍性大腸炎（UC）に対する血球成分除去療法の有効性と安全性を明らかにするために、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する、多施設共同による前向き、非ランダム化試験を提案した。

共同研究者 高本俊介、渡辺知佳子、三浦総一郎<sup>1</sup>、  
田中浩紀、本谷聡<sup>2</sup>、加藤真吾<sup>3</sup>、横山陽子、中村志  
郎<sup>4</sup>、飯塚正弘<sup>5</sup>（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埼玉医科大学総合医  
療センター消化器内科 4 兵庫医科大学 内科学  
下部消化管科 5 秋田赤十字病院 消化器内科

### A. 研究目的

近年、高齢者における腸管切除に関与する因子はステロイド剤の使用であると海外から報告された。血球成分除去療法はその有効性のみならず、高い安全性が期待される治療法であり、高齢者の治療に適していることが想定されるが、十分なエビデンスは現段階で得られていない。

そこで、中等症高齢者 UC に対する血球成分除去療法の有効性と安全性を明らかにするため、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する、多施設共同による前向き、非ランダム化試験を提案する。

### B. 研究方法

#### （1）試験デザイン

多施設共同、前向き・非ランダム化試験

#### （2）対象患者

以下のすべてを満たし、除外基準に抵触しない者

①CAI スコアが 7 点以上 11 点以下の患者

②年齢が 65 歳以上の患者

③血管確保が可能と判断された患者

④事前に試験計画を文書で説明し、患者本人の自由意志による同意を文書により得られた患者

#### （3）除外基準

- 重篤な感染症を合併している患者および合併が疑われる患者
- 重篤な心疾患のある患者
- 重篤な腎疾患のある患者
- 低血圧症患者（収縮期血圧 80 mmHg 以下）
- 極度の脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血（Hb 8g/dl 未満）の患者
- 悪性腫瘍を併存している患者
- 12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者
- 重篤な腸管外合併症を有する患者
- 登録日前 2 週間以内に 5-ASA 製剤を投与開始、もしくは増量した患者
- 登録日前 4 週間以内にタクロリムスを投与した患者
- 登録日前 4 週間以内に血球成分除去療法を施行した患者
- 登録日前 8 週間以内にチオプリン製剤を新たに使用開始、あるいは増量した患者
- 登録日前 12 週間以内にステロイドの全身投与、生物学的製剤を投与した患者
- その他、本試験への組み入れを担当医師が不適当と判断した患者

#### (4) 試験の方法

- ・血球成分除去療法 (GMA/LCAP) の治療方法  
標準的な方法により、2回/週以上 (合計10回) の施行頻度で行う。試験開始時に投与中のその他の治療薬は投与量の維持を原則とするが、減量は可能とする。また、試験期間中に治療薬 (栄養療法を含む) の新規投与は行わない。
- ・ステロイドの使用方法  
潰瘍性大腸炎治療指針案に則った方法で投与する。

#### (5) 評価項目

##### ① 主要評価項目

治療8週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率

治療8週間後の CAI スコアによる寛解導入率

治療8週間後の simple Mayo スコアによる有効率

治療8週間後の CAI スコアによる有効率

##### ② 安全性

中止例も含め、随伴症状および臨床検査値異常変動が発言した場合に、その症状、発現日、程度、処置、経過、試験による治療との因果関係などについて詳細に記録する。特に感染症、糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管障害、骨折、頭痛などの副作用発現率を評価する。

##### ③ 転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、手術移行率、死亡率を評価する。

#### (5) 解析方法

解析対象集団：本試験は Intention-to-treat (ITT) 解析を実施するため、登録された全症例を解析の対象とする。

解析手法：有効性に関しては寛解導入率や有効率を算出。安全性については副作用発現率を算出する。転帰については手術以降率、2nd line 治療移行率を算出。

#### (6) 目標症例数

目標症例数：200例

#### 設定根拠：

##### 後ろ向き研究での手術移行率

高齢者 PSL 使用者 21% 非使用者 3.5%

若齢者 PSL 使用者 6.7% 非使用者 15%

##### 割り付け

PSL : GMA/LCAP = 2 : 3

$\alpha$  エラー 0.05

$1-\beta$  0.8

サンプルサイズ 56例 vs 84例 計140例

→目標症例数 200名

#### D. 考察

UCは、今なお原因不明の大腸粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性疾患で、一般に若齢発症が多いとされているが、高齢者の発症もまれではない。加えて、若齢発症者が年次を重ねて高齢者になるため、高齢の患者数が増加している。高齢者においては決して非高齢者に比較して腸管切除などに至る比率が少なくないと報告されており、その背景には高齢者ならではの低栄養や低免疫状態が関与していることが想定されている。

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おり、近年高齢者における腸管切除に関与する因子はステロイド剤の使用であると海外から報告された。血球成分除去療法はその有効性のみならず、高い安全性が期待される、本邦から発信された治療法であり、高齢者の治療に適していることが想定されるが、十分なエビデンスは現段階で得られていない。

今後ワーキンググループでの議論を重ね、詳細なプロトコルの作成を行い、次回の総会で発表の予定である。

#### E. 結論

中等症高齢者潰瘍性大腸炎 (UC) に対する血球成分除去療法の有効性と安全性を明らかにするために、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する、多施設共同による前向き、非ラ

ンダム化試験を提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把—前向き多施設  
共同研究の計画— のリストに同じ

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 IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査

研究協力者 清水 俊明 順天堂大学医学部小児科 教授

研究要旨：17 歳未満の小児期発症のクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管ベーチェット、および分類不能型腸炎を対象とし、近年その使用が急増している生物学的製剤や免疫調節薬の使用状況や有効性につき検討を行うことを目的に全国 683 の小児科、小児外科、内科、外科施設にアンケート調査を行った。治療経過中に腭炎を発症した患者の年齢・性別・疾患名や治療内容と、腭炎発症の時期、腭炎の原因・重症度・治療や経過について集計した。IBD 治療経過中に発症する腭炎の原因として薬剤性が半数を占めており、原疾患の治療薬が制限されることが問題点となっていた。原因に関わらず軽症例が多く、治療導入期/再燃期に発症しやすい傾向があった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

小児期発症のクローン病、潰瘍性大腸炎、腸管ベーチェットおよび分類不能型腸炎などの炎症性腸疾患を対象とし、近年、その使用が急増している生物学的製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）や免疫調節薬（タクロリムス、シクロスポリン）の効果および副作用、腭炎合併例、手術症例の経過などについてアンケート調査を行った。

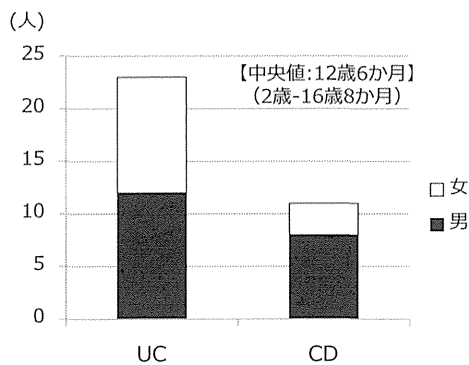
対象者は、2000 年以降に全国の研修指定病院で主科として治療された 17 歳未満の IBD 患者とし、全国の小児科専門医研修指定病院（512 施設）、全国の小児外科研修指定病院（91 施設）、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」関連施設（79 施設）を対象施設とする。

治療経過中に腭炎を発症した患者の年齢・性別・疾患名や治療内容と、腭炎発症の時期（IBD 診断から腭炎発症までの期間や IBD の病期）、腭炎の原因・重症度・治療や経過について集計した。  
（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

膵炎発症患者は34名(潰瘍性大腸炎(UC)-男:女=12:11、クローン病(CD)-男:女=8:3)、年齢中央値:12歳6か月(2歳~16歳8か月)であった(図1)。IBD発症から膵炎発症までの平均期間は19か月(発症3か月前~発症後14年)、病期は初発寛解前:44.1%、寛解期:26.5%、再燃期:29.4%であった(図2)。膵炎の原因としては薬剤性:53%、IBD自体に伴うもの:32.4%、自己免疫性:2.9%



発症率: UC-1.4%(総数1617例)  
CD-1.3%(総数871例)

図1 原疾患

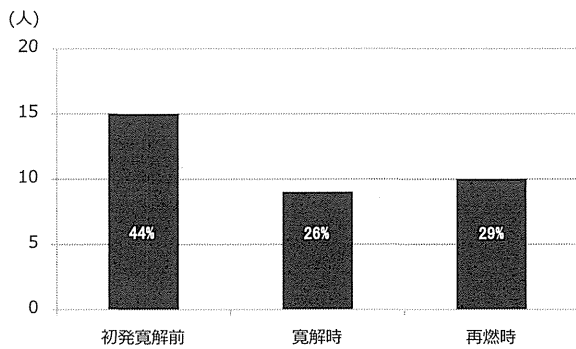


図2 膵炎の発症時期

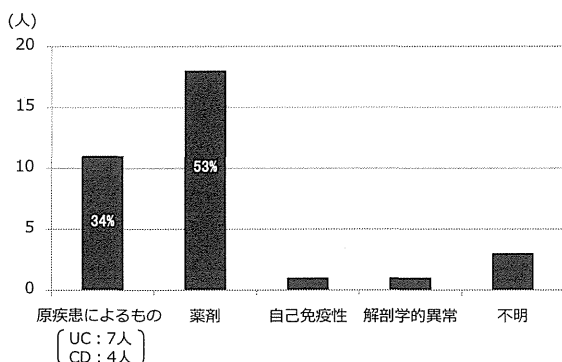


図3 膵炎の原因

と続き(図3)、原因薬剤としてはAZA:50%、5ASA:41.7%で大半が占められた(図4)。重症度スコアの記載のあった全症例が軽症(0点:85%、1点:5.8%、2点:2.9%)であった(図5)。膵炎の治療期間は1週間以内:26.5%、1か月以内:50%であった(図6)。薬剤性では原因薬剤の中止、IBD自体に伴うものまたは自己免疫性では、原疾患のコントロールにより自然軽快した。再燃症例は3例、慢性化症例は1例であった。

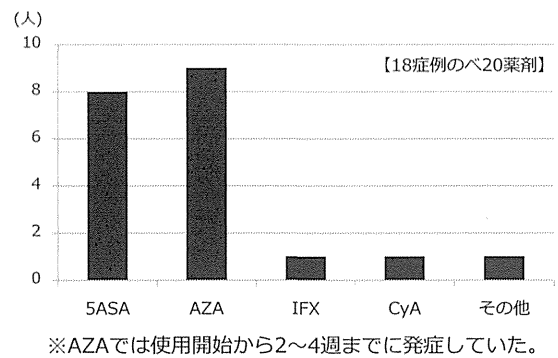


図4 原因薬剤

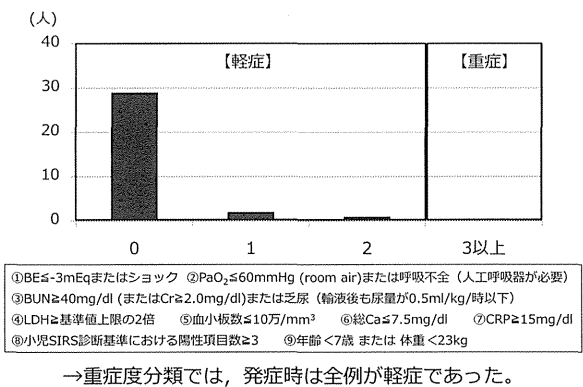


図5 膵炎重症度 (Score)

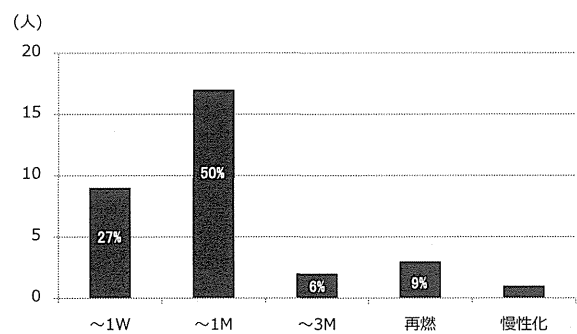


図6 膵炎の治療経過

#### D. 考察

IBDに膵炎を合併することは少なくないが、本邦の小児IBD患者におけるその実態の検討はこれまでほとんど行われていなかった。今回のアンケート調査の結果からは、小児のUCおよびCDとも1.3~1.4%と決して多くはなかった。しかしながら全例が軽症例であり、必ずしも診断がついていない症例もあるものと思われた。

IBD患者における膵炎の原因は様々であり、その原因診断を的確に行うことは小児においても決して容易ではない。今回の調査では薬剤性が半数を占め、原疾患による膵炎と原因不明がそれに続いた。自己免疫性膵炎と診断された症例は1例のみであったが、報告例は数例認められており、その診断基準についてのさらなる検討が必要と考えられた。

治療導入時や再燃時に発症しやすい傾向があり、これは原因が薬剤または原疾患である場合が多いことから説明されると思われる。経過はほとんどが1か月以内に治癒するが、再燃や慢性化も認められることから、慎重に経過を観ていくことが重要と考えられた。

#### E. 結論

IBD治療経過中に発症する膵炎の原因として薬剤性が半数を占めており、原疾患の治療薬が制限されることが問題点となっていた。原因に関わらず軽症例が多く、治療導入期/再燃期に発症しやすい傾向があった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents. *World J Gastrointest Pathophysiol* 5(4):416-26, 2014

- ・ Jimbo K, Ohtsuka Y, Kojima Y, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. Increased expression of CXCR3 axis components and matrix metalloproteinase in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Int* 56(6):873-83, 2014
- ・ Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int*, in press.
- ・ 中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明. 胎児・新生児の肝・胆道系の発生. *周産期医学* 44(10):1273-6, 2014.

##### 2. 学会発表

- ・ 青柳陽, 大林奈穂, 神保圭佑, 鈴木光幸, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 自己免疫性膵炎(2型)の合併が疑われた潰瘍性大腸炎の2症例. 第117回日本小児科学会学術集会総会, 名古屋. 2014. 4. 13
- ・ 神保圭佑, 藤井徹, 細井賢二, 松村成一, 大林奈穂, 幾瀬圭, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 家族歴を有する潰瘍性大腸炎の検討. 第117回日本小児科学会学術集会総会, 名古屋. 2014. 4. 13
- ・ 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明, 小児IBD研究会ワーキンググループ. 小児炎症性腸疾患における免疫調節薬と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第117回日本小児科学会学術集会総会, 名古屋. 2014. 4. 13
- ・ 藤井徹, 佐藤真教, 細井賢二, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児期発症潰瘍性大腸炎の家族歴と遺伝子検索. 第41



回日本小児栄養消化器肝臓学会，東京。  
2014. 10. 12

- ・ 箕輪圭，鈴木光幸，大塚宜一，清水俊明，小児 IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査ワーキンググループ。小児期発症炎症性腸疾患関連膵炎についての全国調査結果。第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会，東京。2014. 10. 12

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  
難治性疾患等克服研究事業（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

腸内細菌プロジェクト：潰瘍性大腸炎と *Faecalibacterium prausnitzii*

研究協力者 安藤 朗 滋賀医科大学内科学講座消化器内科 教授

研究要旨：*Faecalibacterium prausnitzii*は、これまで Firmicutes 門に属していた一種一門の腸内細菌で、主に n-酪酸を産生する。これまで我々はクローン病において、健常者と比較してこの細菌の減少が認められることを報告してきた。近年、潰瘍性大腸炎でも同様にこの細菌の減少が疾患と関連しているという報告がみられた。そこで今回、我々は *F. prausnitzii* の値が潰瘍性大腸炎と関連するのかを検討し、疾患活動性との相関を検討した。結果は *F. prausnitzii* は有意に潰瘍性大腸炎で減少し、疾患活動性と有意に逆相関した。このことより、潰瘍性大腸炎の病態に *F. prausnitzii* が強く関与するとともに、そのプロバイオティクスとしての可能性が示唆された。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の腸内細菌関連バイオマーカーの開発を目的として、*Faecalibacterium prausnitzii* の定量を行い、疾患活動性との相関を明らかにするとともに、プロバイオティクスの可能性について検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

滋賀医科大学附属病院に通院または入院にて加療された潰瘍性大腸炎患者 33 名（活動期 12 名、非活動期 11 名、大腸全摘術後 10 名）と、居住地域・性別・年齢をマッチさせた健常者 22 名を対象とした。

採便管にて採取した便より DNA を抽出、濃度を測定したのち、Premix EX Taq を使用した qPCR を施行した。

得られた *F. prausnitzii* 量を CRP 値と比較、また、Matts' grade score = 0, 1 を寛解期群、score = 2, 3, 4 を活動期群として各群間での比較検討を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、滋賀医科大学倫理委員会の承認の下、患者には十分なインフォームドコンセントを行い、同意を得たのち施行とした。本研究に関して特記すべき COI はない。

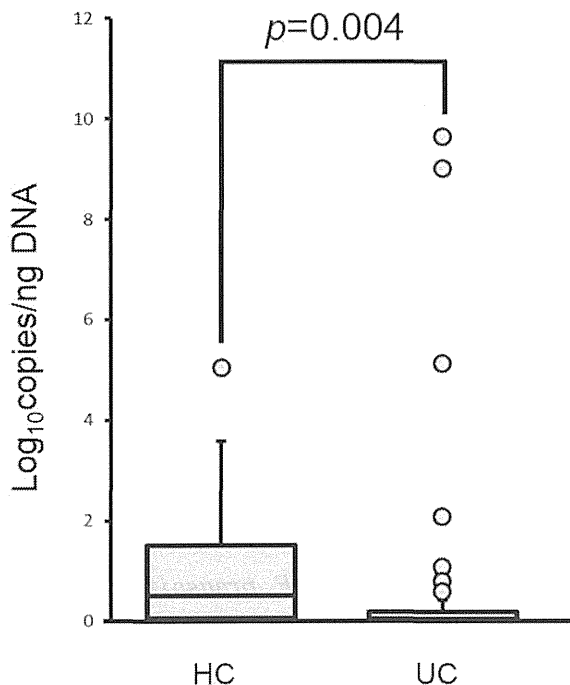
C. 研究結果

<疾患関連バイオマーカーとしての *F. prausnitzii*>

潰瘍性大腸炎患者の腸内細菌叢における *F. prausnitzii* は、健常者と比較して有意にその菌量が低下していた ( $P = 0.04$ )。

<疾患活動バイオマーカーとしての *F. prausnitzii*>

潰瘍性大腸炎患者を活動期、非活動期、大腸全摘術後の 3 群に分けたとき、それぞれの群と健常者の間には有意差を認めるが ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )、各群間には有意差を認めなかった。



#### D. 考察

こんかいの調査の結果より、*F. prausnitzii* は、健常者と比較して潰瘍性大腸炎患者の腸内細菌叢で有意に減少していたことより、疾患感受性バイオマーカーとして有用であることは明らかである。

しかしながら疾患活動性との相関には有意差がなく、その菌量が寛解導入に有用であるとは考えにくい。

以前の我々の報告では、クローン病では疾患感受性および疾患活動性ともに有意な相関を認めたことより、*F. prausnitzii* はクローン病患者に対するプロバイオティクスにはなりうるが、潰瘍性大腸炎に対しては有用でない可能性があると考えられる。

#### E. 結論

*F. prausnitzii* はクローン病の場合と異なり、潰瘍性大腸炎では疾患感受性バイオマーカーにはなりうるが、疾患活動性バイオマーカーとなりうるという可能性は低い。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  1. Andoh A, Kobayashi T, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Suzuki Y, Hirai F, Matsui T, Nakamura S, Matsumoto T, Fujiyama Y. Characterization of gut microbiota profiles by disease activity in patients with Crohn's disease using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms. *Biomedical Reports*. 2(3):370-373, 2014.
  2. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol*. 49(4):674-82, 2014.
2. 学会発表
  1. 安藤朗. Gut Microbiota and Microenvironment of Intestinal Crypt. How does gut microbiota influence the mucosal immunity? AOCC 2014. Grand Hilton Seoul. 2014年6月20日.
  2. 安藤朗. Pyrosequence Analysis for Gut Microbiota of IBD and Metabolic Syndrome in Japan. Asian Pacific Topic Conference. Kobe International Conference Center. 2014年10月22日
  3. 藤本剛英. Asian Pacific Topic Conference. Relationship between Faecalibacterium prausnitzii and Crohn's disease clinical activity. Kobe International Conference Center. 2014年10月22日.
  4. 今枝広丞. JDDW 2014. Identification of commensal microbes contributing to dysbiosis of Japanese patients with Crohn's disease. 神戸ポートピアホテル. 2014年10月24日.
  5. 安藤朗. 教育講演 腸内細菌と健康の関わり. 第104回日本消化器病学会九州支部例会 第98回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 大分オアシスタワーホテル. 2014年12月5日.
  6. 高橋憲一郎. クローン病患者における便中腸内細菌種の比較検討. 第12回日本機能性食品医学会. 国立京都国際会館. 2014

年12月14日.

7. 藤井誠. クロウン病での *Blautia faecis*, *Roseburia inuliniorans* の減少. 第6回日本炎症性腸疾患研究会. TKP ガーデンシティ品川. 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

該当なし

## 難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討

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

研究要旨：近年糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) が、再発を繰り返す *C. difficile* 感染症患者に有用であることが報告された。潰瘍性大腸炎に対する有効例も報告されているが、慢性炎症性腸疾患についてはその有効性については結論がでていない。本研究では難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討することを目的とし、現在主に安全性を確認する臨床試験を開始している。

### 共同研究者

松岡克善、水野慎大、南木康作、武下達也、  
竹下 梢、中里圭宏、森 溝人、三枝慶一郎、矢  
島知治、長沼誠、久松理一、緒方晴彦、  
岩男 泰

学会報告レベルも含めると、慢性炎症性腸疾患についてはその有効性については意見が分かっている状況である。

本研究では難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討することを目的とする。現在の治療指針に記載されている潰瘍性大腸炎治療法の多くは免疫異常を是正する治療法であり、異なる機序による治療法の開発が進めば既存治療に難渋する患者にとって朗報であると考えられる。

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病をはじめとした炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Diseases; IBD) と腸内細菌の関連性は、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析により近年明らかになってきている。腸内細菌の治療応用に関して、これまで我々は *Clostridium butyricum* が TLR2/MyD88 経路を介して強力に IL-10 産生マクロファージを誘導し、この IL-10 が直接的に腸炎を抑制するメカニズムを初めて明らかにし、腸内細菌をターゲットとした治療法を科学的に証明してきた。

近年糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) が、再発を繰り返す *C. difficile* 感染症患者に FMT を試みたところ従来のバンコマイシンを用いた治療法では 2-3 割の人にしか効果が認められなかったのに対し、FMT では 8 割以上の患者に有効性が認められ FMT は再発性難治性 *C. difficile* 感染症患者に有効であり、新たな治療法となりうる大きな可能性が示された。FMT は *C. difficile* 腸炎のみならず、潰瘍性大腸炎に対する有効例も報告されている。一方で、

### B. 研究方法

対象患者を下記に該当する 15 歳以上 の患者とした

- 1 既存治療に抵抗性の活動期潰瘍性大腸炎患者  
プレドニゾロン、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤、タクロリムス、免疫調節薬のいずれかによる治療が行われたにも関わらず、中等症以上の疾患活動性を有するもの。
- 2 既存治療に抵抗性の腸管ベーチェット病  
プレドニゾロン、もしくは抗 TNF $\alpha$  抗体製剤による治療が行われたにも関わらず、消化管に潰瘍が残存しているもの。
- 3 再発性クロストリジウム感染性腸炎患者  
バンコマイシン、もしくはメトロニダゾールによ

る治療にも関わらず下痢・腹痛などの消化器症状を有するもの。

ドナーの選択基準は対象患者の配偶者、もしくは2親等以内の親族とし、同意能力・レシピエントが保護者となることから未成年は除外とした。

治療方法は下部消化管内視鏡下にてドナーの糞便を散布し、2週毎に外来通院、12週まで観察を行い、安全性、有用性について前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会に申請、承認済みである。

#### C. 研究結果

倫理委員会承認後、当院消化器内科外来通院中の潰瘍性大腸炎患者を対象に試験を開始している。平成26年3月に登録を開始し、現在まで病勢悪化以外の重篤な有害事象は認めない。

#### D. 考察

腸内細菌の新たな作用機序が次々と明らかとなり、科学的有効性を示すエビデンスが蓄積されつつある。FMTは従来の治療と作用機序が異なる新しい治療法として注目されており、今後臨床応用するためにも、まず安全性を検証することが課題である。

#### E. 結論

難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討する試験を開始した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む) 特になし

## 潰瘍性大腸炎・クローン病の内科治療における個別化と最適化

研究分担者 中野 雅 北里大学北里研究所病院内視鏡センター センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩した。一方で、多様化した治療法を適切な症例に最適な方法で行うためのエビデンスが求められている。そこで、潰瘍性大腸炎に対する治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究を開始した。現在「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」の2つの試験を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

### 共同研究者

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）  
小林拓（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

潰瘍性大腸炎 (UC) ならびにクローン病 (CD) に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用する事が現在求められている（治療の個別化と最適化）。本研究では特に潰瘍性大腸炎に対する治療法の個別化と最適化に向けたエビデンスを創出することを目的としている。

### B. 研究方法

①「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシ

マブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」

インフリキシマブ (IFX) 治療によって 24 週から 48 週間寛解が維持され、ステロイドの離脱（ステロイドフリー）および粘膜治癒を達成している日本人の UC 患者を対象として、IFX 治療中止もしくは継続の割り付けを行い、2 群間の 48 週後の寛解維持率を比較検討し、IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

②「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」

近年、IFX 投与中に無効となった CD 症例では IFX の血中濃度が低下していることが示されており、IFX 血中濃度が維持されていることは CD に対する IFX の有効性に相関することが明らかとなり、UC においても同様の知見が得られつつある。UC においては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要であるが、早期の IFX 血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症例で血中濃度が維

持あるいは低下しているかは明らかでない。本研究では特に投与開始早期（投与後2週）のIFX濃度がその後の有効性予測（投与後14週）に有用であるかどうかを検討する。

（倫理面への配慮）

前述の2つの研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

いずれの臨床研究も現在症例エントリー中であり、結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

①「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」

現在目標症例数200例（IFX治療継続群100例、IFX治療中止群100例）に対して登録は4症例である。IFX開始後割り付け前の治療期間が24から48週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行った。登録要件緩和により今後登録の増加が見込まれる。

②「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」

研究組織の構築とプロトコル作成を行い、現在研究開始準備が概ね完了している。参加予定施設数10施設、目標症例数50例の予定である。

### D. 考察

現在登録募集中もしくは、研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られていない。HAYABUSA studyに関してはプロトコル変更による登録要件の緩和を行い、参加施設との密接な連携を進めて登録症例の確保を目指す。PROMPT studyに関してもプロトコルの確定、研究体制の整備、参加施設への連絡を進め早急に研究を開始する予定である。

### E. 結論

炎症性腸疾患に対するより適切な内科治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。内科治療の選択肢が増えてきた現在、それぞれの治療の使い分け、適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、これらの治療法の効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするために必須であると考えられ、社会的な期待も大きい課題である。本臨床研究の結果は、潰瘍性大腸炎、クローン病の個別化と最適化に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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. Kobayashi T and Hibi T. Ulcerative colitis: Which makes patients happier, surgery or anti-TNF? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11(5): 272-3, 2014
3. Yokoyama Y\*, Matsuoka K\*, Kobayashi T [\*First authorship shared], Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, Hibi T. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohn Colitis* 8(9): 981-91, 2014



4. 小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、中野雅、日比紀文 IBD診療に有用なインデックスはこれだ！IBD診療に使用されるインデックスの今後の展望  
IBD Research 8(1): 37-42, 2014.
5. 日比紀文、小林拓、中野雅  
ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開 潰瘍性大腸炎の内科治療 近年の変化  
成人病と生活習慣病44(3): 311-315, 2014.
6. 日比紀文、小林拓、中野雅 内科疾患 最新  
の治療 明日への指針(第2章) 消化器 潰瘍性大腸炎 内科 113(6): 1059-1061, 2014.
7. 日比紀文、小林拓、中野雅 生物学的製剤の適応があるリウマチ類縁疾患 炎症性腸疾患(解説/特集) Rheumatology Clinical Research 3(2): 78-82, 2014.
8. 日比紀文、小林拓、中野雅、渡辺憲明  
直腸投与製剤 これまで集積されたノウハウと薬物治療の最前線 エキスパートに学ぶ! 薬物治療における直腸投与製剤の位置づけと活用のポイント 潰瘍性大腸炎(解説/特集) 薬局 65(9): 2426-2430, 2014.
2. 学会発表
1. 細江直樹、中野雅、緒方晴彦  
カプセル内視鏡の臨床応用、新たな展開 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モサプリドの効果 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014年4月
2. 中野雅、小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏  
遠位回腸検索における受動彎曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡PCF-PQ260Lの有用性の検討 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014年5月
3. 細江直樹、中野雅、南木康作、三枝慶一郎、碓井真吾、筋野智久、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、井上詠、芹澤宏、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患者に対するクエン酸モサプリドを用いた大腸カプセル内視鏡前処置法第32回日本大腸検査学会総会、東京、2014年9月
4. 石橋とよみ、小林拓、渡辺由紀、中野雅、梅田智子、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第11回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、東京、2014年10月
5. 中野雅、小林拓、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏  
遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第52回小腸研究会、東京、2014年11月
6. 中野雅、小林拓、梅田智子、樋口肇、清水清香、常松令、芹澤宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、中里圭宏 クロウン病遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第99回日本消化器内視鏡学会関東地方会、東京、2014年12月
7. 梅田智子、小林拓、中野雅、芹澤宏、渡辺憲明、石橋とよみ、鈴木幸男、日比紀文  
当院における炎症性腸疾患に対する免疫調節役使用の実態 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月
8. 加藤麻由子、小林拓、和田由加利、森だだえ、柴田順子、中野雅、芹澤宏、長沼誠、石橋とよみ、梅田智子、渡辺憲明、日比紀文  
炎症性腸疾患患者におけるモビプレップの受容性、有効性、安全性の検討 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月
9. 森川淳、小林拓、筋野智久、中野雅、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 広範な小腸病変を合併した潰瘍性大腸炎の一例 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月

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

## 潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化

研究協力者 小林 拓 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  
副センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」の2つの試験を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

### 共同研究者

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）  
中野雅（北里大学北里研究所病院内視鏡センター）

リキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」の二つの医師主導多施設共同臨床試験を通じ、エビデンスを世界に発信することを目的としている。

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。そのうちのひとつである生物学的製剤は、寛解導入効果と維持効果を併せ持つために、幅広い症例に使用されてきている。寛解導入に際してはすべての症例に有効なわけではなく、早期に効果判定をして無効と判断されれば他の選択肢に移行する必要があるが、客観的な判断基準には明確なものはなく、エキスパートの勘に頼っているのが実情である。一方で寛解導入に有効であった場合には維持投与を継続するが、長期間投与する間に中止が可能かどうかを判断するための指標が存在しない。このため、本研究ではUCに対するインフリキシマブの早期効果判定基準を明らかにする「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」ならびに、寛解維持投与中の投与中止の可否を判断する「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患患者に対するインフ

### B. 研究方法

①「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」

近年、IFX投与中に無効となったCD症例ではIFXの血中濃度が低下していることが示されており、IFX血中濃度が維持されていることはCDに対するIFXの有効性に相関することが明らかとなり、UCにおいても同様の知見が得られつつある。UCにおいては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要であるが、早期のIFX血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症例で血中濃度が維持あるいは低下しているかは明らかでない。本研究では特に投与開始早期（投与後2週）のIFX濃度がその後の有効性予測（投与後14週）に有用であるかどうかを検討する。

②「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研

究—HAYABUSA study—

インフリキシマブ (IFX) 治療によって 24 週から 48 週間寛解が維持され、ステロイドの離脱 (ステロイドフリー) および粘膜治癒を達成している日本人の UC 患者を対象として、IFX 治療中止もしくは継続の割り付けを行い、2 群間の 48 週後の寛解維持率を比較検討し、IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

(倫理面への配慮)

前述の 2 つの研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

いずれの臨床研究も 2015 年 1 月現在結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

①「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—」

現在目標症例数 200 例 (IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例) に対して登録は 4 症例である。IFX 開始後割り付け前の治療期間が 24 から 48 週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行ったため、登録の一時中断を行った。

2015 年 1 月 6 日付で代表施設である北里大学北里研究所病院にて倫理委員会の承認を受け、参加施設へのプロトコル変更の伝達を行った。登録要件緩和により今後登録の増加が見込まれる。

②「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—PROMPT study—」

研究組織の構築とプロトコル作成を行い、現在研究開始準備が概ね完了している。参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定である。

### D. 考察

現在登録募集中もしくは、研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られ

ていない。

### E. 結論

UC に対するより適切な生物学的製剤を使用した治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、生物学的製剤治療を最大限に活用するために必須だと考えられる。本臨床研究の結果は、個別化と最適化に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 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. Steinbach EC, Kobayashi T, Russo SM, Sheikh SZ, Gipson G, Kennedy S, Uno JK, Mishima Y, Borst LB, Liu B, Herfarth H, Ting J, Sartor RB, Plevy SE. Innate PI3K p110  $\delta$  regulates Th1/Th17 development and microbiota-dependent colitis. *J Immunol* 192(8):3958-68, 2014
3. Kobayashi T and Hibi T. Ulcerative colitis: Which makes patients happier, surgery or anti-TNF? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11(5): 272-3, 2014
4. Yokoyama Y\*, Matsuoka K\*, Kobayashi T [\*First authorship shared], Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T,