

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

内視鏡的に活動性病変を有する潰瘍性大腸炎臨床的寛解例に対する治療介入の意義

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

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

共同研究者

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

治療介入法は当初以下の通りに設定した。

5-ASA 製剤 維持量～極量未満使用例 極量使用量へ変更

5-ASA 製剤 極量使用例 他の 2 種類の 5 - ASA 製剤への変更

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

D. 考察

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

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

E. 結論

平成 26 年度は内視鏡的に活動性病変を有する潰瘍性大腸炎症例に治療介入を行うことの意義を明らかにするための医師主導臨床研究の開発、プロトコール作成を行った。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

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

K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T: Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc.* 26(5): 665-72, 2014

4. Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T. Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab. *Digestion.* 89(3) : 201-8, 2014

5. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep 3. [Epub ahead of print]

6. Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. *Dig Endosc.* 27(2) : 205-15, 2014

7. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2): 130-6, 2014

8. 岩男 泰、下田 将之、杉野 吉則、浦岡 俊夫、吉田 諭史、井上 詠、小林 拓、松岡 克善、長沼 誠、久松 理一、緒方 晴彦、金井 隆典、長谷川 博俊、三上 修治、亀山 香織、八尾 隆

史：内視鏡検査からみたcolitic cancerの初期病変 拡大内視鏡所見を中心に。胃と腸 49(10): 1464-1478, 2014.

2.学会発表

1. Naganuma M, Inoue N, Matsuoka K, Hosoe N, Hisamatsu T, Iwao Y, Kanai T, Ogata H: Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) predicts long-term prognosis in Crohn's disease patients with clinical remission. The 9th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. February 20-22, 2014, Copenhagen , Denmark

2. Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Abe S, Haruna S, Hibi T: Efficacy, safety, and demographics factor of adalimumab therapy in 1693 Japanese Crohn's Disease patients. Digestive Disease Week 2014, May 4-6, 2014, Chicago, USA

3. Ogata H, Yamamoto T, Kunisaki R, Ishida K, Hibi T: Efficacy, safety, and demographics factor of oral Tacrolimus Therapy in 666 Japanese patients with refractory Ulcerative Colitis. 22nd United European Gastroenterology Week, October 18-22, 2014, Vienna, Austria

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし