

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 - 多施設共同研究に向けて -

(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(1,000copy/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。

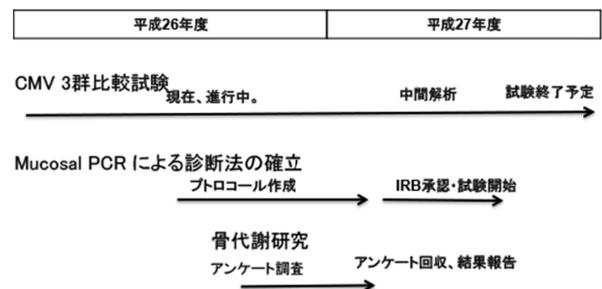
### D. 考察

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 9<sup>th</sup> 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 9<sup>th</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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 2<sup>nd</sup> 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- $\alpha$  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。