

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）

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。

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

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) | |
| () 腰椎 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 D ₃ 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否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 ;
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

2.学会発表

1) 海外学会

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。