

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、谷田諭史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 自治医科大学付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 鹿児島大学医学部付属病院消化器内科 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。患者の個人情報は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）

年齢・性別

臨床症状、重症度、病型、罹患範囲

発症から診断までの期間、鑑別に苦慮した疾患合併症の有無（腸管・腸管外）

併存疾患、投薬の有無（特にNSAID、抗凝固薬、抗血小板薬）

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）

手術の有無、あれば手術理由、術式

入院の有無、あれば入院理由、期間、転帰

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)

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、前向きが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.*

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, 穂苅量太, 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、穂苅量太、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、穂苅量太、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、穂苅量太、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、穂苅量太、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、穂苅量太、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、穂苅量太、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