

図 1 腸内細菌の変化とCDIの発症



図 2 偽膜を形成したC. difficile関連性腸炎の内視鏡像

分子量 GTP 結合蛋白質の一種である Rho をグリコシル化することにより腸管上皮細胞のアクチン細胞骨格を傷害し、細胞死を誘導する。

また、両トキシンは腸管上皮細胞のタイトジャンクションを傷害することによりバリア機能を抑制する<sup>3,4)</sup>。2000 年ごろから欧米で流行している nap1/027/B1 株はトキシン A, B とは別の binary トキシンを産生し、同菌種による罹患率の増加とともに重症度の増悪が報告されている<sup>5,6)</sup>。本菌種は抗菌薬と無関係に市中感染として欧米で広がっており、C. difficile 腸炎の低リスクと考えられる若年成人や小児でも感染例が増加している。アメリカでは C. difficile による年間の死亡者数は、1999 年の 2,700 例から 2007 年の 14,500 例と約 5 倍に増加し、CDI による死者は他のすべての消化管感染症による死者の合計より多いとされる<sup>7)</sup>。抗菌薬以外にもプロトンポンプ阻害薬や H<sub>2</sub>受容体拮抗薬などの酸分泌抑制薬の使用も腸内細菌叢を変化させ、CDI のリスクを増加させるといわれている。CDI の一般的な治療として、原因となる抗菌薬の中止と、バンコマイシン、メトロニダゾールの投与が行われる(表 1)。

### ● 抗菌薬起因性急性出血性大腸炎

1977 年に戸谷らは、アンピシリンあるいはアモキシシリン服用後に頻回の血性下痢と腹痛をきたし、Klebsiella 属が検出された急性出血性大腸炎 21 症例を報告し<sup>8)</sup>、その後 Klebsiella oxytoca(以下、K. oxytoca)が原因菌であることが同定され

た。急性出血性大腸炎は抗菌薬、とくにペニシリン系抗菌薬の経口投与による治療の 1~7 日後に、菌交代の結果、急性に発症する血性下痢および腹痛を特徴とする。便培養で K. oxytoca が認められることが多いが、K. oxytoca はグラム陰性桿菌であり、染色体に β-lactamase 遺伝子をもち、ペニシリン耐性を示す。また、DNA 合成を阻害する毒素を産生し組織障害を引き起こすと報告されている<sup>9)</sup>。K. oxytoca が検出されれば本症である確率はきわめて高くなるが、K. oxytoca の検出率は約 60% であり、菌の検出が診断の必要条件ではない。若年者や女性にやや多く、軽症・一過性であることが大半である。突発的な下痢、腹痛で発症し、やや遅れてトマトジュース様の血性下痢が出現する。発熱はみられても 37°C 台であり高熱はみられず、全身状態は良好なことが多い。大腸内視鏡では横行結腸を中心とした区域性の出血性びらんが認められることが多く、粘膜は易出血性で、発赤、びらん、浮腫をびまん性に認める。原因抗菌薬の中止のみで速やかに改善することが多い(表 1)。本症は 1980 年代半ばをピークとして減少し、2000 年以降は著明に減少している。その原因として誘因となるペニシリン系抗菌薬の使用の減少が関係していると考えられている。

### ● MRSA 腸炎

黄色ブドウ球菌(Staphylococcus aureus)が多剤耐性を獲得したメチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(methicillin cephem-resistant Staphylo-

表 1 抗菌薬起因性腸炎とその特徴

	CD 関連性腸炎	急性出血性腸炎	MRSA 腸炎
原因菌	<i>C. difficile</i>	<i>K. oxytoca</i> など	MRSA
起因抗菌薬	セフェム系, ニューキノロンなど	合成ペニシリン	第三世代セフェム系
好発	高齢者	若年女性	高齢者, 胃切除後患者
おもな臨床症状	水様性下痢, 発熱, 粘血便	腹痛, 血性下痢	白色水様性下痢, 発熱, 腹痛, 麻痺性イレウス
おもな病変部位	S 状結腸～直腸	横行結腸	小腸
おもな治療	起因抗菌薬の中止 バンコマイシン, メトロニダゾール投与	起因抗菌薬の中止	起因抗菌薬の中止, バンコマイシンの投与

coccus aureus : MRSA) を起因菌とした感染症は 1961 年に最初に報告され, わが国でも 1980 年代後半より急増してきた. MRSA 腸炎はグラム陰性桿菌に有効な抗菌薬投与後の菌交代現象により惹起されると考えられ, 抗菌薬起因性腸炎の一種として取り扱われている. MRSA 腸炎は術後に発生することが多く, とくに上部消化管術後, 胃全摘後の発生頻度が高い. 鼻腔や咽頭に定着していた MRSA が腸管に侵入・増殖し腸管傷害を発症すると考えられる.

重症化には, MRSA が産生する毒素 toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) が関係するといわれている. 腹痛・発熱を伴い, “米のとぎ汁様” と表現される独特の白色水様下痢をきたす. おもに小腸粘膜に粘膜傷害が発生し, 大腸内視鏡では回盲弁の発赤腫大, 終末回腸の出血, びらんを認める. 麻痺性イレウスを併発することもある. 確定診断は便培養における MRSA の分離同定によってなされる. 治療は発症の誘因となった抗菌薬を中止し, バンコマイシンの経口薬を投与する(表 1). 全身的な MRSA 感染が疑われた場合は, 経静脈的なバンコマイシンの全身投与が必要である. 最近, バンコマイシン抵抗性 MRSA の感染例が報告されており, 治療薬剤の感受性試験を実施するなどの対応にも注意が必要である.

### CDI に対する便移植

*C. difficile* 腸炎は抗菌薬で治癒させることは難しく, もっとも強力な治療法である手術を行っても死亡率は 50% 程度にのぼる<sup>10)</sup>. 一般に, CDI 患者では *Bacteroides* や *Firmicutes* が健常人よりも低下しているが, メトロニダゾールやバンコマイ

シンの投与では腸内細菌異常を是正することができないことが多く, CDI に対する改善効果は乏しい.

これまで CDI に対してプロバイオティクスの投与などさまざまな方法により腸内細菌叢を変化させることによる治療法が報告されてきた. Lawley らは, クリンドマイシンで処理し *C. difficile* が長期定着したマウスに別の 6 菌種をプロバイオティクスとして同時に投与すると, それらが長期に定着し *C. difficile* を消失させたと報告した<sup>11)</sup>. また, Tvede らは 5 例の CDI 患者に対して 10 種類の通性好気性, 嫌気性菌からなるプロバイオティクスを投与したところ, 有効性が確認され, これらのプロバイオティクス投与前に認められなかった *Bacteroides* が投与後に増加したと報告した<sup>12)</sup>. さらに Petrof らは, 健常人の糞便から分離された 33 菌種を 2 人の CDI 患者に投与したところいずれも腸炎が改善したと報告した<sup>13)</sup>. プロバイオティクスとして投与された 33 菌種はその後徐々に消失したと報告しており, プロバイオティクスの腸内細菌叢への定着は限定的と考えられる. プロバイオティクスの CDI 改善効果が示されているが, 最近の強毒性 *C. difficile* 株は, プレバイオティクス, プロバイオティクス, 抗菌薬などでは制御困難である場合が多く, 問題となっている.

CDI に対するあらたな治療法として健常人からの糞便移植 (fecal microbiota transplantation : FMT) が有効であるという結果が報告され, 注目を集めている. FMT は病原菌が感染し腸内細菌叢のバランスが崩れている患者の腸に健康なヒトの糞便を移入する手法である. プロバイオティク

スによる腸内細菌の変化は限定的であるが、FMT で移植される腸内細菌量は多く、劇的に腸内細菌を変化させることができる。

糞便を摂取することは動物では一般にみられるものであり、糞便を摂取することにより消化管の発達、病原菌の定着阻止、栄養素の吸収の促進に働くと考えられている。中国ではすでに約1,700年前よりヒトの糞便をさまざまな形で消化管疾患に薬剤として投与していたと記載されている<sup>14)</sup>。その後糞便の投与は一般的な医療としては行われなくなっていたが、1958年に Eiseman らは4人の偽膜性腸炎患者に対し健康なヒトの糞便を注腸で投与し、劇的な有効性を報告した<sup>15)</sup>。

さらに2013年には、van Nood らにより抗菌薬とFMTのオープンラベル、ランダム化比較試験が行われた<sup>16)</sup>。この研究ではバンコマイシンによる標準治療群(腸洗浄群と腸無洗浄群)と、FMT群とに無作為に再発性CDI患者を割り当てたが、中間解析で標準治療群とFMT群の治療効果の差が有意であったため、この研究は目標症例数到達をまたずに終了した。標準治療群では治癒率が23~31%であったのに対して、FMTを1~2回実施した患者16人のうち15人(94%)が*C. difficile*感染性下痢から回復した。FMTに関して糞便のドナー、投与する糞便の量や処理方法、投与経路などの問題も検討されているが、CDI以外にもメタボリックシンドローム、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis : NASH)、アレルギー疾患群、神経発達障害群、そして自己免疫性疾患への適応の可能性も示されている<sup>17)</sup>。

の機能や疾患のかかわりについていまだ不明な点が多い。最近、FMTが欧米で盛んに行われているが、このような新しい治療法を介して生体に共生状態にある腸内細菌の役割や疾患とのかかわりについてさらに理解が進むと思われる。正常腸内細菌叢のバランスが崩れた際に起こる腸管感染症の解明だけでなく、肥満、糖尿病、アレルギー、癌など多くの腸内細菌とのかかわりが示されている疾患においても病態の解明につながる可能性があり、本分野の今後のさらなる発展が期待される。

## 文献

- 1) Sekirov, I. et al. : *Physiol. Rev.*, **90** : 859-904, 2010.
- 2) Tonna, I. and Welsby, P. D. : *Postgrad. Med. J.*, **81** : 367-369, 2005.
- 3) Voth, D. E. and Ballard, J. D. : *Clin. Microbiol. Rev.*, **18** : 247-263, 2005.
- 4) Hecht, G. et al. : *J. Clin. Invest.*, **82** : 1516-1524, 1988.
- 5) McDonald, L. C. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **353** : 2433-2441, 2005.
- 6) Pepin, J. et al. : *Can. Med. Assoc. J.*, **171** : 466-472, 2004.
- 7) Warny, M. et al. : *Lancet*, **366** : 1079-1084, 2005.
- 8) 戸谷徹造・他 : 感染症学雑誌, **51** : 241, 1977.
- 9) Smith, S. et al. : *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, **22** : 349-369, 2009.
- 10) Lamontagne, F. et al. : *Ann. Surg.*, **245** : 267-272, 2007.
- 11) Lawley, T. D. et al. : *PLoS Pathog.*, **8** : e1002995, 2012.
- 12) Tvede, M. and Rask-Madsen, J. : *Lancet*, **1** : 1156-1160, 1989.
- 13) Petrof, E. O. et al. : *Microbiome*, **1** : 3, 2013.
- 14) Zhang, F. et al. : *Am. J. Gastroenterol.*, **107** : 1755, 2012.
- 15) Eiseman, B. et al. : *Surgery*, **44** : 854-859, 1958.
- 16) van Nood, E. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **368** : 145, 2013.
- 17) Smits, L. P. et al. : *Gastroenterology*, **145** : 946-953, 2013.

## おわりに

腸内細菌はその多くが培養困難であり、それら

\* \* \*

## ● 診療に必要な知識

## 治療に必要なバイオマーカーの開発状況

飯島 英樹\*

## 要 旨

炎症性腸疾患の治療は、生物学的製剤をはじめとする新しい薬剤の登場により目覚ましい発展を遂げているが、それらを有効に使用するためには、早期診断、適切な治療法の選択、治療効果予測を行うことが必要である。そのためにはバイオマーカーが有用であり、p-ANCA、ASCAなどの自己あるいは菌体成分に対する抗体、CRP、便中カルプロテクチン、生物学的製剤の血中濃度などの有用性が報告されている。

## はじめに

炎症性腸疾患 (IBD) は若年者に発症する難治性再発性腸管炎症で、クローン病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) の2疾患を指すが、本邦の患者数は増加の一途をたどっている。IBDの治療は、生物学的製剤である抗 TNF $\alpha$  抗体製剤の登場により大きな進歩を遂げた。生物学的製剤は高い有効性を示すが、その効果をさらに発揮するためにも、治療対象患者の適切な選択や治療効果の判定を行う必要がある。本邦では、内視鏡検査が疾患活動性の把握および治療法の選択のために積極的に行われているが、内視鏡検査は高コストで患者への負担も大きい。簡便・非侵襲的に疾患の状態を評価できるバイオマーカーが求められている。バイオマーカーには、疾患活動性の評価、治療効果の判定や、治療効果予測

への貢献が期待される。IBDのバイオマーカーとして、血液中、便中タンパク質、糞便細菌、遺伝子など数多くが報告されている (表1) が、それらの中でも特に、臨床的な有用性が示されているものに加え、今後の展開が期待されている代表的なバイオマーカーについて概説する。

## 血清生化学マーカー

血清 CRP は炎症マーカーとして広く用いられているが、IBD患者においても腸管炎症の増悪に伴い CRP 値の上昇を認めることが多い。CD患者において、CRPは臨床的活動性のみならず、内視鏡的活動性とも相関することが報告されている<sup>1)</sup>。また、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤により治療された CD 患者において、治療前の CRP が高値の患者のほうが低値の患者より治療反応性が良く、CRP 値の治療後早期の低下が長期の治療効果と相関する<sup>2)</sup>。UC 患者に対しステロイド治療を行った場合においても、治療後早期の CRP 値がステロイド反応性と相関することが報告され

表1 代表的な炎症性腸疾患 (IBD) のバイオマーカー

バイオマーカー	特徴、陽性率
p-ANCA	UC 60~70% 陽性、CD 10~15% 陽性、非 IBD 患者の 5% 以下で陽性
ASCA	CD 60~70% 陽性、UC 10~15% 陽性、非 IBD 患者の 5% 以下で陽性
CRP	一般的な急性炎症のマーカーで、疾患の鑑別はできない、疾患活動性を反映する。
便中カルプロテクチン	腸管炎症細胞から産生され、臨床的・内視鏡的疾患活動性を反映する。

略語：巻末の「今月の略語」参照

ている<sup>3)</sup>。赤血球沈降速度 (ESR) も腸管炎症を反映するが、CRPほど鋭敏に腸管炎症を反映しないとされている。一方、内視鏡的に活動性の高い腸管炎症が確認されている IBD 症例でも、CRP 値が陽性とならない症例も認められるため、さらに鋭敏に腸管炎症を反映するバイオマーカーが求められている。

## 糞便マーカー

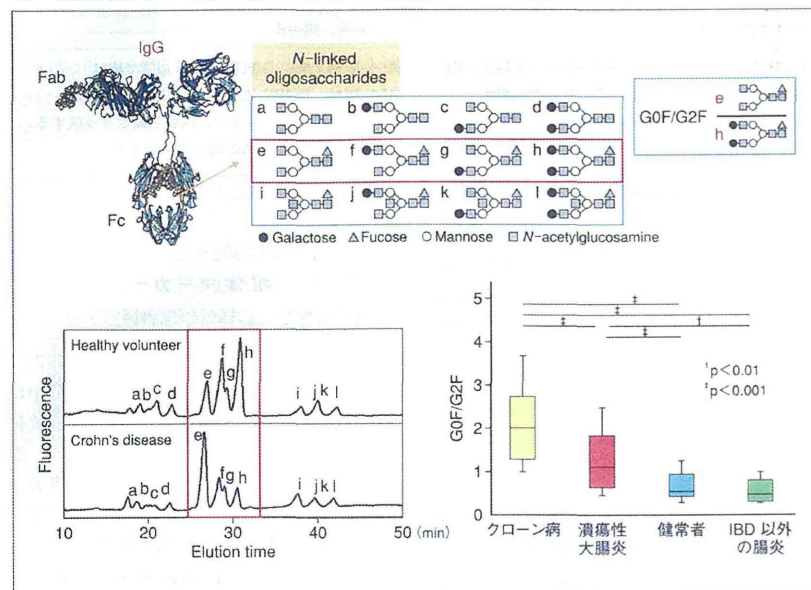
IBDの診断、活動性の評価のため、便中カルプロテクチンやラクトフェリンの有用性が報告されている。カルプロテクチンは、好中球の細胞質に多く存在する36kDのカルシウム亜鉛結合性タンパク質である。ラクトフェリンは、好中球の顆粒や血清中に存在する鉄結合タンパク質である。いずれも腸管炎症により粘膜に分泌される。IBD患者と非IBD患者の鑑別において、便中カルプロテクチンの感度は98%、特異度は91%であり<sup>4)</sup>、ラクトフェリンの感度は80%、特異度は82%<sup>5)</sup>と報告されている。便中カルプロテクチン、ラクトフェリンは、IBDの診断バイオマーカーとして有用であるばかりでなく、IBD患者の内視鏡的・組織学的疾患活動性とも相関すると報告されている<sup>6)</sup>。これらの糞便マーカーは、現在のところ本邦では保険収載されていないが、今後認可されれば広くIBD診療に寄与することが期待される。

## 抗体マーカー

IBD患者の診断マーカーとして、自己、細菌、糖鎖抗原に対する抗体の有用性が報告されている (表1)。UCにおいては、抗好中球細胞質抗体のうち核周辺が染色される抗体 (p-ANCA) の有用性が報告されており、その陽性率はUC患者で60~70%、CD患者で10~15%であり、非IBD腸炎では5%以下とされる<sup>7)</sup>。一方CD患者の診断に対しては、*Saccharomyces cerevisiae* の細胞壁表面のマンナンに対する抗 *Saccharomyces cerevisiae* 抗体 (ASCA) の有用性が報告されている。IgG ASCAの陽性率はCD患者で60~70%、UC患者で10~15%、非IBD腸炎患者で5%以下であり、CDの鑑別において特異度96~100%、感度約50%と報告されている<sup>7)</sup>。CDとUCの鑑別において、上記のp-ANCAとASCAとの組み合わせは、90%以上の特異度と40~50%の感度を有している<sup>8)</sup>。その他の血清学的マーカーとして、*Escherichia coli* 外膜タンパク質に対する抗体 (outer-membrane porin C:OmpC)、*Pseudomonas fluorescens* の成分 I2 に対する抗体、および大腸炎マウス常在菌の鞭毛成分であるフラジェリンに対する抗体 (CBir1) が報告されている。最近の GlycoChip マイクロアレイを用いた検討により、IgG 抗 laminaribioside carbohydrate 抗体 (ALCA)、IgA 抗 chitobioside carbohydrate 抗体 (ACCA)、IgG 抗

\* 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 講師

キーワード：炎症性腸疾患、バイオマーカー、カルプロテクチン、CRP、生物学的製剤

図1 糖鎖解析に基づく炎症性腸疾患 (IBD) の疾患鑑別マーカー (文献<sup>17)</sup>より改変引用)

血清 IgG に付着する N-結合型糖鎖を HPLC にて解析し、ガラクトース欠損フコシル化糖鎖 (G0F) とガラクトース付着フコシル化糖鎖 (G2F) 比を解析したところ、IBD 患者では健康者に比して有意に高値であった。

mannobioside carbohydrate 抗体 (AMCA) などの新たな抗グリカン抗体が CD 患者の血清中で増加していることが報告された<sup>9)</sup>。これらの抗体の標的は、酵母、真菌、細菌などの微生物の細胞壁に存在する糖鎖成分であり、CD の鑑別において特異度は 82~93% と良好であるが、感度は 30% 以下にとどまる。

ASCA や p-ANCA 陽性の IBD 患者は疾患の経過が不良であることが、幾つかの研究で示されている。Mowらは、303 人の CD 患者の解析で ASCA、OmpC、および I2 陽性例は難治化を示し、狭窄、内瘻などの合併症の発生および小腸手術率が高いと報告した<sup>10)</sup>。小児 CD 患者における検討においても、ASCA 陽性患者では瘻孔や膿瘍の発生が多いことが報告されている<sup>11)</sup>。また、ACCA、ALCA、

および ASCA 陽性は内瘻形成や狭窄など疾患の複雑化と関連する<sup>9)</sup>。さらに Taylor らは、p-ANCA 陽性 CD 患者では陰性患者と比較してインフリキシマブの治療有効性が低いと報告している<sup>12)</sup>。このように幾つかの抗体が治療効果予測に有用であることが示されているが、抗体反応と治療効果の関連がどのような機序によって生じるかについては不明であり、今後の検討が待たれる。

#### インフリキシマブ血清濃度

中等度から高度活動性 UC 患者に対するインフリキシマブ投与を行った大規模前向き試験である ACT1 および ACT2 の解析において、血清インフリキシマブ濃度は寛解維持患者において活動期患者よりも有意に高値で

あり、インフリキシマブ血中濃度とその後臨床経過との関係が示されている<sup>13)</sup>。さらに、免疫調節薬未投与の CD 患者に対するインフリキシマブとアザチオプリン併用の有無による治療効果についての前向き比較試験である SONIC trial において、血清 CRP の正常化とともに血清インフリキシマブ濃度が 3.0 μg/mL 以上と高値であることが、26 週後の粘膜治療に有意に相関した<sup>14)</sup>。このように、生物学的製剤の血中濃度自体が IBD 診療におけるバイオマーカーとなることが示されている。

#### 腸内細菌

CD 患者には高率に腸内細菌叢の変化 (dysbiosis) が認められる。発症早期で未治療の小児 CD 患者の検討において、健康者に比し Enterobacteriaceae, Pasteurellaceae, Veillonellaceae, Fusobacteriaceae が増加し、Erysipelotrichales, Bacteroidales, Clostridiales が減少することが疾患活動性の増悪と強く相関することが報告された<sup>15)</sup>。また、生物学的製剤中止により再燃した CD 患者において、糞便中 Firmicutes が少なく、特に免疫調節効果が報告されている *Faecalibacterium prausnitzii* や *Bacteroides* が少ないことが再燃の予測因子となることが示されている<sup>16)</sup>。このように、腸内細菌叢のパターンが IBD 診断、治療におけるバイオマーカーとなる可能性があるが、現在各方面で精力的に研究されている分野であり、今後のさらなる展開が期待される。

#### その他のバイオマーカー

上述のように、IBD の診断、活動性評価、治療効果予測に幾つかのバイオマーカーが報告されているが、十分な感度・特異度を持っていないか、保険適応がないものが多く、CRP 以外は一般的に使用が困難である。IBD 患者は急速に増加しており、生物学的製剤な

ど高額な薬剤の使用頻度も増えている現状において、医療の効率化のため、より有効なバイオマーカーが求められている。我々は、血清 IgG あるいは IgA の糖鎖構造解析が新たな IBD の診断および疾患活動性を反映するバイオマーカーとなることを報告した (図 1)<sup>17)</sup>。また、プロテオミクス解析によって見いだされた leucin rich α2-glycoprotein (LRG) が、CD および UC における疾患活動性を反映するバイオマーカーであることを報告した<sup>18)</sup>。これら以外にも、多数のバイオマーカー候補分子が多施設から報告されており、病態を反映し臨床的に有用なバイオマーカーの今後の検討、多数例での評価が必要である。

#### おわりに

IBD 診療におけるバイオマーカーについて概説した。内視鏡検査やその他の画像診断法などの高コストあるいは侵襲的な検査法を補完し代用できるような、低コスト、簡便、かつ非侵襲的なバイオマーカーが求められており、IBD 治療の標準化、最適化が期待される。

#### 文 献

- 1) Solem C.A. et al: Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 11 (8): 707-712, 2005.
- 2) Jürgens M. et al: Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9 (5): 421-427, 2011.
- 3) Travis S.P. et al: Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 38 (6): 905-910, 1996.
- 4) von Roon A.C. et al: Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol* 102 (4): 803-813, 2007.
- 5) Gisbert J.P. et al: Fecal calprotectin and lacto-

- ferritin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis* 15 (8): 1190-1198, 2009.
- 6) Sipponen T, et al: Fecal calprotectin, lactoferrin, and endoscopic disease activity in monitoring anti-TNF- $\alpha$  therapy for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 14 (10): 1392-1398, 2008.
  - 7) Ruemmele FM, et al: Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 115 (4): 822-829, 1998.
  - 8) Reese GE, et al: Diagnostic precision of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 101 (10): 2410-2422, 2006.
  - 9) Ferrante M, et al: New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 56 (10): 1394-1403, 2007.
  - 10) Mow WS, et al: Association of antibody responses to microbial antigens and complications of small bowel Crohn's disease. *Gastroenterology* 126 (2): 414-424, 2004.
  - 11) Amre DK, et al: Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 101 (3): 645-652, 2006.
  - 12) Taylor KD, et al: ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology* 120 (6): 1347-1355, 2001.
  - 13) Adedokun OJ, et al: Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 147 (6): 1296-1307, 2014.
  - 14) Reinisch W, et al: Factors Associated with Short- and Long-term Outcomes of Therapy for Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*: 2014. [Epub ahead of print]
  - 15) Gevers D, et al: The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe* 15 (3): 382-392, 2014.
  - 16) Rajca S, et al: Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 20 (6): 978-986, 2014.
  - 17) Shinzaki S, et al: IgG oligosaccharide alterations are a novel diagnostic marker for disease activity and the clinical course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 103 (5): 1173-1181, 2008.
  - 18) Inoue T, et al: Deficiency of N-acetylgalactosamine in O-linked oligosaccharides of IgA is a novel biologic marker for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 18 (9): 1723-1734, 2012.
  - 19) Serada S, et al: Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 18 (11): 2169-2179, 2012.

---

#### Potential Biomarkers Useful in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases

Hideki Iijima

Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Osaka University Graduate School of Medicine

