

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策事業
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

クローン病小腸病変に対するバルーン小腸内視鏡と MRE の比較試験
Progress Study : 国内多施設共同試験

研究協力者 渡辺 憲治 大阪市立総合医療センター 副部長

研究要旨：欧米でクローン病小腸病変評価の主流となりつつある MRE と、本邦で開発されたバルーン小腸内視鏡の所見を比較し、相補的な画像診断法である両検査法により、クローン病診療の最適化に寄与するクローン病小腸病変モニタリングストラテジーを検討していく。また MRE によるクローン病鑑別診断も検討し、クローン病新小腸内視鏡スコアを世界に提案していく。

共同研究者

佐野弘治¹、末包剛久¹、渡部公彦²、細見周平²、湯川知洋²、鎌田紀子²、山上博一²、竹内 健³、石川ルミ子⁴、鈴木康夫³、矢野智則⁵、山本博徳⁵、長沼 誠⁶、金井隆典⁶、奥田茂男⁷、日比紀文⁸、大塚和朗⁹、北詰良雄¹⁰、渡辺 守⁹、別府剛志¹¹、平井郁仁¹¹、松井敏幸¹¹、櫻庭裕丈¹²、石黒 陽¹³、加藤真吾¹⁴、馬場重樹¹⁵、安藤 朗¹⁵、穂苅量太¹⁶、内山和彦¹⁷、高木智久¹⁷、内藤裕二¹⁷、桑木光太郎¹⁸、光山慶一¹⁸、長坂光夫¹⁹、大宮直木¹⁹、前本篤男²⁰、吉田篤史²¹、遠藤 豊²¹、上野文昭²¹、村上義孝²²

大阪市立総合医療センター消化器内科¹、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学²、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科³、東邦大学医療センター佐倉病院放射線科⁴、自治医科大学消化器内科⁵、慶應義塾大学医学部消化器内科⁶、慶應義塾大学医学部放射線診断科⁷、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⁸、東京医科歯科大学消化器病態学⁹、東京医科歯科大学放射線科¹⁰、福岡大学筑紫病院消化器内科¹¹、弘前大学医学部消化器血液内科学講座¹²、国立病院機構弘前病院臨床研究部¹³、埼玉医科大学総合医療センター消化器肝臓内科¹⁴、滋賀医科大学消化器内科¹⁵、防衛医科大学校消化器内科¹⁶、京都府立医科大学消化器内科¹⁷、久留米大学医学部内

科学講座消化器内科部門炎症性腸疾患センター¹⁸、藤田保健衛生大学消化器内科¹⁹、札幌東徳洲会病院 IBD センター²⁰、大船中央病院消化器 IBD センター²¹、東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野²²

A. 研究目的

クローン病(CD)小腸病変に対する画像診断は、欧米では MRI (MRE) による評価が主流となっており、MRE と内視鏡所見の相関性に関する報告や MRE を含んだ CD disability index などが出てきている。クローン病小腸病変は大腸病変に比べ、臨床的活動性や炎症反応値との相関性が低く、その掌握には緻密な画像診断を要する。また近年関心が高まっている粘膜治癒が MRE でどの程度正確に評価できるのかにも検討の余地がある。

バルーン小腸内視鏡が開発された本邦から、小腸内視鏡所見と MRE 所見の比較検討を行い、相補的検査法である両検査法を組み合わせた CD 小腸病変診断ストラテジーを構築し、至適治療方針につなげていく必要がある。また MRE により、どの程度 CD の（鑑別）診断が可能なのか、アトラス作成を通して検討していく。更に、現存する CD 内視鏡スコアには幾つかの課題が指摘されており、新 CD 小腸内視鏡スコアを作成し、その評価も行っていく。これらの取組は、CD 患者の入院や

手術の責任病変であることが多いCD小腸病変の適切なコントロールに寄与し、厚生労働行政的にも意義ある課題である。

B. 研究方法

UMIN登録(UMIN000011250)を行い、2013年末より各施設でMREとバルーン小腸内視鏡を施行した症例の集積をfeasibility studyとして行い、51症例のエントリーを得た。現在、feasibility studyの結果をもとに、次相2nd studyのプロトコル立案中である。2nd studyも多施設共同研究で、MREとバルーン小腸内視鏡が相補的検査法で、両者の特質を生かしたCD小腸病変モニタリングstrategy構築に寄与するデータを創出するstudy designとする。同時に下記の新内視鏡スコアのvalidationにも寄与する内容とする。更に、CD病変活動性モニタリングにおいて、炎症最強部位をモニタリングポイントとして内視鏡観察する手法と腸管全体をその都度評価する手法の比較も行う。

また、一般医向けMREアトラスの作成を行っている。このアトラスは、国内MREの新規導入・普及に寄与し、初学者にも理解し易い内容で、MRE新規導入を検討している施設の放射線科医や放射線技師にとっても有益な内容とする。

新内視鏡スコアはプロトコル委員の協議を経て改定し、feasibility studyでスコアリングした。今後、医療統計専門家(村上義孝教授)指導のもとfeasibility studyのデータでvalidationし、2nd studyのプロトコルに反映させていく。

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

C. 研究結果

feasibility studyに登録された症例は、年齢34.5(±10.3)歳、男性38例女性13例、罹病期間6.25(±9.2)年、CRP0.10(±1.75)mg/dlの臨床背景であった。MRE前処置は91.4%の症例がポ

リエチレングリコール液で、内服量1000(±300.6)ccであった。MREでの腸管拡張は右側結腸が81.8%と最も良好で、バルーン小腸内視鏡の到達部位は会腸中部が41.7%で最多であった。新内視鏡スコアはSES-CDと相関を認めた($r=0.62$)。今回検討した回腸終末部と回腸下部でのMREスコア(MaRIA score)と新内視鏡スコア(炎症スコアと変形スコア)の比較では、回腸下部のMaRIAスコアと新内視鏡炎症スコアの相関が不良であった($r=0.26$, $P=0.078$)。MREでは、前処置液の大腸流出とMRE撮影時の回腸位置移動による内視鏡との対比困難、バルーン小腸内視鏡では狭窄等による深部挿入困難が課題であった。

D. 考察

MREアトラス完成により、国内におけるMREの普及に寄与して参りたい。feasibility studyと2nd studyにより新内視鏡スコア開発とCD小腸モニタリングstrategyの構築を行って参りたい。

E. 結論

新CD内視鏡スコアは、SES-CDやMaRIA scoreとの相関を認めたが、更なる検討を要する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

的確な診断・治療の確立プロジェクトーバイオマーカープロジェクト総括

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学内科学(消化器内科) 教授

研究要旨：本年度潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討および炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する検討のための多施設共同研究が開始されている。今後症例を蓄積し、成果を平成 28 年度に公表予定である。

共同研究者

長沼 誠（慶應義塾大学）
仲瀬 裕志（京都大学）
中村 志郎（兵庫医科大学）
安藤 朗（滋賀医科大学）
角田 洋一（東北大学）

の関連の検討（課題研究者 慶應義塾大学 長沼誠、金井隆典）

2 炎症性腸疾患病態における MEFV 遺伝子変異の意義（課題研究者 京都大学 本澤有介）

3 炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する基礎的および臨床的検討（（課題研究者 兵庫医科大学 高川哲也、中村志郎、滋賀医科大学 安藤朗、東北大学 角田洋一）

（倫理面への配慮）

本研究における個人情報の匿名化を厳密に行う。多施設共同研究におけるデータ移送は連結匿名化により取り扱い、データ解析機関において、データ元の個人情報が漏洩しないように十分配慮する。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の疾患活動性を評価することは患者の治療、長期予後などを検討する上で重要である。また現在の治療指針における治療薬として 5-アミノサリチル酸製剤、栄養療法、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、免疫抑制剤、生物学的製剤などがあるが、その治療効果や副作用を予測するマーカーの開発は重要である。新規の病態解明、バイオマーカー開発に関するプロジェクトは他研究班（渡辺班）にて行われているため、本プロジェクトでは既存・既報のバイオマーカー・遺伝子を対象として、的確な診断・治療の確立のためのバイオマーカー探索の意義・妥当性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

本年度本プロジェクトは 3 つの課題について研究が企画、遂行された。

1 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後と

C. 研究結果

潰瘍性大腸炎バイオマーカーのプロジェクトについては平成 27 年度は前年度のプロトコル作成に引き続き、院内倫理委員会への申請およびカルプロテクチン測定業者の選定、共同研究締結の手続きを行い、現在 351 例の登録が行われている。本試験は平成 28 年 3 月で登録を終了し、その後解析を行い、平成 28 年度中には成果を報告予定である。

また平成 27 年度第 2 回総会において炎症性

腸疾患病態における MEFV 遺伝子変異の意義について主に個別研究の発表がなされた。

さらに炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する臨床的検討に関する発表がなされ、現在多施設共同研究が開始されている。また NUDT15 Knockout cells を用いた NUDT15 遺伝子変異からチオプリン誘発性白血球減少症に至る分子メカニズムの解明もなされた。

D. 考察

潰瘍性大腸炎バイオマーカーの小プロジェクト研究は多施設で大規模な対象症例を解析することにより、潰瘍性大腸炎に対するバイオマーカー・予後因子としてのカルプロテクチンの意義について明らかにすることを目的としてプロトコール作成を行なっている。現在登録状況は順調であるが、今後さらなる登録数の増加を目指している。

NUDT15 遺伝子多型は 2014 年に韓国人 IBD 患者を対象としてチオプリンによる白血球減少症のゲノムワイド関連解析が行われ、NUDT15 遺伝子の R139C 多型（以降 NUDT15 遺伝子型）が強い相関を示すことが報告された。本プロジェクト研究において日本人 IBD 患者を対象とした研究が行われ、2つの施設から遺伝子多型の変異アリルをホモ接合で保有する患者全例で、高度の白血球減少をきたしていること、ヘテロで保有する患者でも白血球減少の頻度が高く長期に薬剤を継続できないことを確認し報告した。しかし、本研究は対象症例数が少数例と限定的であり、さらなる確認が必要であると考えられ、本プロジェクトが開始された。今後他施設による症例の積み重ねによる質の高い研究を行う予定である。

E. 結論

現在 3つのプロジェクト研究は円滑に開始もしくは進行しており、来年度末には一定の成果が得られるものと考えられた。

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, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. Korean J Intern Med. 30(3):271-8. 2015.
2. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(1):37-45. 2015.
3. Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Nutr. 34(6):1202-9. 2015.

2. 学会発表

1. Makoto Naganuma, Yasushi Iwao, Nagamu Inoue, Katsuyoshi Matsuoka, Tadakazu Hisamatsu, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai.
Diagnosis of ulcerative colitis-associated intraepithelial neoplasia using magnifying endoscopy. DDW2015、米国 2015 年 5 月.
2. Keiichiro Saigusa, Tadakazu Hisamatsu, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Shinya Sugimoto, Kiyoto Mori, Kozue Takeshita, Kosaku Nanki, Makoto Naganuma, Tatsuya Takeshita, Yoshihiro Nakazato, Tomoharu Yajima, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori Kanai.
Usefulness of the lcerative Colitis

Endoscopic Index of Severity for
evaluating scopic activity of cerative
colitis patients treated with
infliximab. DDW2015、米国 2015 年 5
月.

3. 新井万里, 長沼誠, 金井隆典.
臨床的寛解潰瘍性大腸炎患者における
Ulcerative Colitis Endoscopic Index of
Severity (UCEIS) による中長期予後の検
討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、2015
年 5 月.
4. 長沼誠、岩男泰、金井隆典.
潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視
鏡像の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡
学会、愛知、2015 年 5 月.
5. Tadakazu Hismatsu, Nobukazu Ono, Akira
Imaizumi, Maiko Mori , Hiroaki Suzuki,
Michihide Uo, Masaki Hashimoto, Makoto
Naganuma, Katsuyoshi Matsuoka, Shinta
Mizuno Mina T. Kitazume, Tomoharu
Yajima, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao,
Toshifumi Hibi, Takanori Kanai.
Decreased Plasma Histidine Level
Predicts Risk of Relapse in Ulcerative
Colitis. ACG 2015、米国、2015 年 10
月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当せず
2. 実用新案登録
該当せず
3. その他
該当せず

潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、 便潜血反応と中長期予後との関連の検討

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究要旨：本研究では便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性を明らかにする。本研究は便中カルプロテクチンと便潜血反応、血中炎症反応、大腸内視鏡活動度との関連を検討する研究、および得られた便中カルプロテクチン値と潰瘍性大腸炎長期予後の関連を検討する研究の2つから構成される。平成27年度は前年度作成したプロトコールを元に患者登録を開始し約350例の登録が終了している。

共同研究者

佐々木誠人（愛知医科大学）、城卓志（名古屋市立大学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、山本博徳（自治医科大学）、小林拓（北里大学北里研究所病院）、本谷聡（札幌厚生病院）、飯島英樹（大阪大学）、横山純二（新潟大学）、松岡克善（東京医科歯科大学）、遠藤豊（大船中央病院）、市川仁志（東海大学八王子病院）、穂苅量大（防衛医科大学）、山上博一（大阪市立大学）竹内健（東邦大学佐倉医療センター）、鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の病勢の判断には下部消化管内視鏡検査が繁用されており、これまで粘膜治癒は主に内視鏡活動度で評価されてきたが、内視鏡検査は検査に伴う苦痛や偶発症のリスクを伴うことや内視鏡施行者間による内視鏡スコアのインターオブザーバー（観察者間変動）問題がしばしば指摘されている。そこで、内視鏡検査に代わるより安全で簡便な粘膜治癒を評価する代替検査（サロゲートマーカー）の登場が期待されている。

カルプロテクチンは s100 蛋白に属する 36kDa

のカルシウム・亜鉛結合蛋白であり、主に好中球の細胞質の主要成分である。腸管局所に炎症が起こると、白血球が腸管壁を通じて移行するため、糞便中の白血球由来物質であるカルプロテクチン量を測定することにより腸管炎症度を把握することが可能となる。また、カルプロテクチンは非常に安定した物質であり、便中カルプロテクチンは室温で少なくとも3日間保存が可能である。潰瘍性大腸炎においては、炎症を有する活動期には便中カルプロテクチン値は高値となり、炎症が治まっている寛解期には便中カルプロテクチン値は低値となる。さらに、内視鏡的活動度と便中カルプロテクチン値は相関することが報告されている。

このような性質を利用して、便中カルプロテクチン ELISA 検査は欧米において腸管器質的疾患と腸管機能的疾患の鑑別や、潰瘍性大腸炎患者の病勢のモニタリングに有用な安価で簡便な検査として広く用いられている。しかし現在までのカルプロテクチンに関する研究の対象症例は200例以上の報告例はなく、また日本人での有用性を示したデータは少ない。また現在症状以外で疾患活動性を評価する方法として血液検査（CRP、血小板

値、ヘモグロビン値、アルブミン値)、便潜血反応、大腸内視鏡検査などがあるが、カルプロテクチンと既存のマーカーとを比較した研究は多くない。さらにカルプロテクチンと潰瘍性大腸炎長期予後との関連について検討した報告はない。

本研究により便中カルプロテクチン測定の有用性が明らかになれば、将来的に大腸内視鏡の回数の軽減やより侵襲の少ないカルプロテクチンを用いた治療計画が可能になると考える。

B. 研究方法

1) 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度との関係の検討

大腸内視鏡検査の施行、内視鏡活動度の評価を行う。内視鏡施行後3日～1か月以内に便中カルプロテクチンおよび血液検査・便潜血検査を施行する。通常外来施行日に便潜血検査および血液検査を行い、また便中カルプロテクチン測定のための糞便は約1gを採取し、3日以内に提出する。その後カルプロテクチンの測定を行う

2) 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討

臨床的寛解患者を対象に、1)と同様に同意および登録をおこない、便中カルプロテクチン便潜血反応、採血検査を行う。検査後1年間の臨床的再燃の有無を前向きに調査し、カルプロテクチン値と再燃との関係を検討する。

(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27年度は前年度のプロトコール作成に引き続き、院内倫理委員会への申請およびカルプロテクチン測定業者の選定、共同研究締結の手続きを行った。平成27年9月のより慶應義塾大学病院において臨床試験が開始されたのを皮切りに、現在13施設で倫理委員会の承認が得られ、プロジェクト1 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度との関係の検討については平成27年12月の段階で165例、2 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討については186例の登録(12施設)が行われている。平成27年12月には内視鏡スコアとカルプロテクチン、便鮮血定量検査との関連について少数のサンプルを用いてプレリミナリーな解析を行い、良好な結果が得られている。

本試験は平成28年3月で登録を終了し、その後解析を行い、平成28年度中には成果を報告予定である。

D. 考察

カルプロテクチンと炎症性腸疾患に関する研究は海外を中心に行われており、また本邦でも山本らがカルプロテクチンと予後との関連の研究をおこなっている。しかし既存報告例は200例以内の報告例であり、これまで本邦で大規模症例を対象とした研究はされていない。また近年便潜血定量が簡便で内視鏡的活動度と相関関係があることが報告されているが、内視鏡活動性、カルプロテクチン値、便潜血検査、CRPなどの血液マーカーなどとの関連および予後について大規模に解析した報告は多くない。本研究は多施設で大規模な対象症例を解析することにより、潰瘍性大腸炎に対するバイオマーカー・予後因子としてのカルプロテクチンの意義について明らかにすることを目的としてプロトコール作成を行なっている。現在登録状況は順調であるが、今後さらなる登録数の増加を目指している。

E. 結論

平成27年度は潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討するため、倫理委員会への申請・承認、さらに登録を平成27年9月より開始し、順調に登録数を伸ばしている。平成28年度には成果を報告予定である。

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, Kanai T, Ogata H. Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. Korean J Intern Med. 30(3):271-8. 2015.
2. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(1):37-45. 2015.
3. Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Nutr. 34(6):1202-9. 2015.

2. 学会発表

1. Makoto Naganuma, Yasushi Iwao, Nagamu Inoue, Katsuyoshi Matsuoka, Tadakazu Hisamatsu, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai. Diagnosis of ulcerative colitis-associated intraepithelial neoplasia using magnifying endoscopy. DDW2015、米国 2015年5月.
2. Keiichiro Saigusa, Tadakazu Hisamatsu, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Shinya

Sugimoto, Kiyoto Mori, Kozue Takeshita, Kosaku Nanki, Makoto Naganuma, Tatsuya Takeshita, Yoshihiro Nakazato, Tomoharu Yajima, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori Kanai.

Usefulness of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity for evaluating endoscopic activity of ulcerative colitis patients treated with infliximab. DDW2015、米国 2015年5月.

3. 新井万里, 長沼誠, 金井隆典.

臨床的寛解潰瘍性大腸炎患者における

Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) による中長期予後の検討. 第89回日本消化器内視鏡学会、2015年5月.

4. 長沼誠、岩男泰、金井隆典.

潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視鏡像の検討. 第89回日本消化器内視鏡学会、愛知、2015年5月.

5. Tadakazu Hisamatsu, Nobukazu Ono, Akira Imaizumi, Maiko Mori, Hiroaki Suzuki, Michihide Uo, Masaki Hashimoto, Makoto Naganuma, Katsuyoshi Matsuoka, Shinta Mizuno, Mina T. Kitazume, Tomoharu Yajima, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Toshifumi Hibi, Takanori Kanai. Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Ulcerative Colitis. ACG 2015、米国、2015年10月.

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

チオプリン誘発白血球減少症と NUDT15 遺伝子多型の関連

研究分担者 安藤 朗 滋賀医科大学内科学講座消化器内科 教授

研究要旨：NUDT15 は、酸化ストレスにより損傷したグアニン(8-oxoG)を加水分解して DNA から取り除き、8-oxo-dGTP の取り込みにより起こる DNA の複製転写エラーを防ぐ酵素である。NUDT15 一遺伝子多型とアザチオプリンの副作用の白血球減少の出現に関連性を認めた。このことは将来的に NUDT15 がチオプリン投与時におけるバイオマーカーとなる可能性があることを示唆している。

共同研究者

本学単施設における前向きコホート研究

西田淳史（滋賀医科大学消化器内科）

今枝広丞（滋賀医科大学消化器内科）

馬場重樹（滋賀医科大学消化器内科）

杉本光繁（滋賀医科大学光学医療診療部）

ITPA C94A (rs1127354) の SNP を解析した。白血球減少の副作用と SNP について変量解析を用い検討した。赤血球内 6-TGN 濃度を HPLC 法で測定した。

（倫理面への配慮）

(2)「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意

(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面に問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記することとした。

A. 研究目的

本研究は「的確な診断・治療の確立プロジェクト—バイオマーカー—」のプロジェクトの一環として、炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎およびクローン病におけるアザチオプリン(AZA、イムラン®)の副作用である白血球減少の出現と NUDT15 (Nudix (Nucleoside Diphosphate Linked Moiety X)-Type Motif 15)一遺伝子多型(SNPs)との関連について検討することにより、副作用出現のバイオマーカーとするとともにその予測・予防に適用することを目的とした。

B. 研究方法

滋賀医科大学附属病院にて AZA 治療を受けた炎症性腸疾患患者のうち同意を得られた 161 名（潰瘍性大腸炎(UC) 89 名、クローン病(CD) 72 名）と健常人 79 名を対象とした。

対象患者の末梢血より DNA を採取し、TaqMan PCR 法を用いて NUDT15 R139C (rs116855232)、TPMT A719G (rs1142345)、MRP4 G2269A (rs3765534)、

C. 研究結果

本年度の検討結果より、被験者 240 人の NUDT15 R139C の C/C Major homo は 80.8%、C/T hetero は 17.9%、T/T Minor homo は 1.3%であり、T allele の頻度は 0.10、C allele の頻度は 0.90 であった【表 1】。この頻度はこれまで我々が報告してきたアザチオプリン代謝酵素の SNP (MRP4, ITPase)と比較しても大きな差は認めず、ITPase と比較して minor allele 頻度の高い結果となった。

【表 1】

Genotype allele	Total (n=240)	UC (n=89)	CD (n=72)	Healthy (n=79)
NUDT15 R139C				
C/C (wild type)	194 (80.8%)	69	56	67
C/T	43 (17.9%)	18	14	11
T/T	3 (1.3%)	2	0	1
Allele frequency	0.10			
TPMT A719G				
A/A (wild type)	233 (97.1%)	86	70	77
A/G	7 (2.9%)	3	2	2
G/G	0	0	0	0
Allele frequency	0.014			
MRP4 G2269A				
G/G (wild type)	181 (75.4%)	67	55	59
G/A	55 (22.9%)	20	16	19
A/A	4 (1.7%)	2	1	1
Allele frequency	0.13			
ITPA C94A				
C/C (wild type)	188 (78.3%)	72	56	60
C/A	48 (20.0%)	16	16	16
A/A	4 (1.7%)	1	0	3
Allele frequency	0.12			

NUDT15 R139C ホモ接合体の患者において、アザチオプリンの副作用である白血球減少の副作用出現までの期間は、野生型の患者と比較して有意に短い結果となった。それぞれのジェノタイプ間の平均 6-TGN 値に差はなかった【表 2】。

【表 2】

NUDT15 rs116855232				
	CC	CT	TT	P value
Number (Total=161)	127	32	2	
Azathioprine dose (mg/kg/day)	0.86 (0.37-1.53)	0.90 (0.47-1.42)	0.95 (0.90-0.99)	0.51
Interval to leukopenia (days)	274 (44-3041)	239 (29-1520)	33 (15-51)	0.009
ΔWBC count (2 weeks)	0 (-6800-5300)	800 (-4700-7400)	4550 (2400-6700)	0.021
ΔWBC count (4 weeks)	600 (-6300-7700)	2300 (-2700-9500)	4430 (100-8500)	0.00057
Leukopenia (WBC<3000)	25 (19.6%)	18 (56%)	2 (100%)	6.28×10 ⁻⁸
6TGN (pmol/8×10 ⁸ RBC)	323 (71-1150)	287 (54-927)	341	0.36

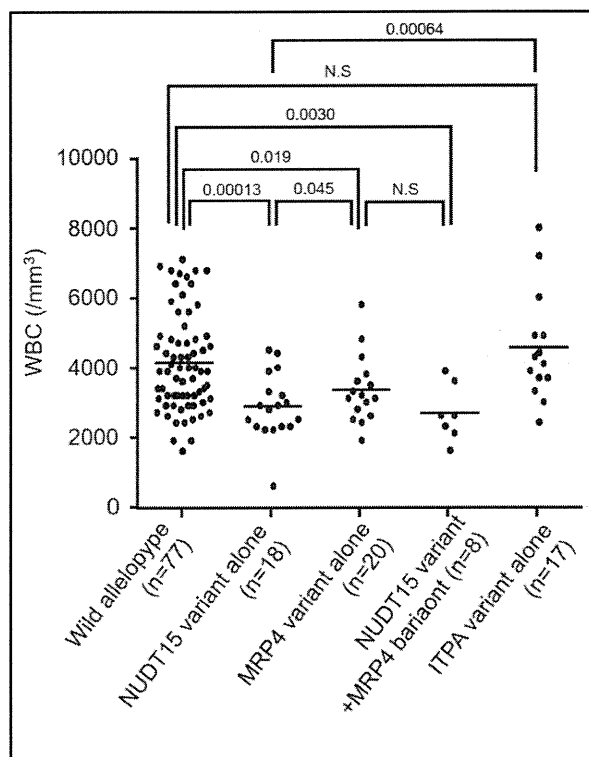
アザチオプリンによる 3,000 以下となった白血球減少症との多変量解析において、関して、NUDT15 R139C (rs116855232) は独立したリスク因子であった【表 3】。

【表 3】

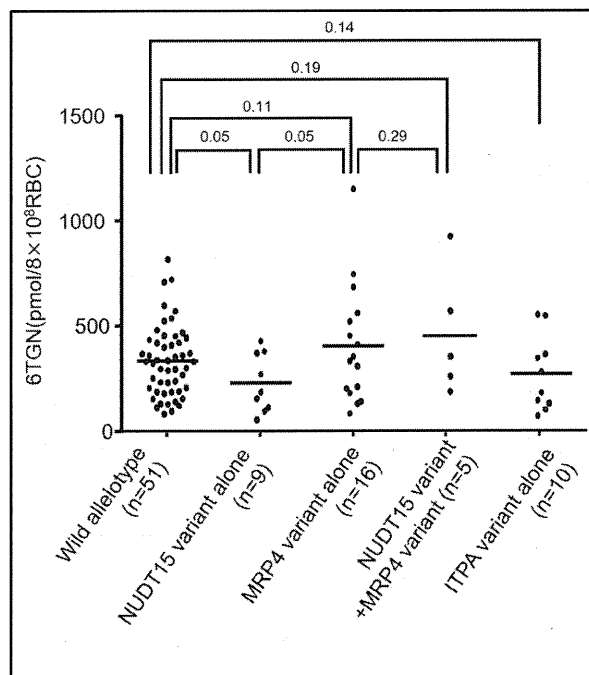
variables	OR	95% CI	P value
Predicting thiopurine-induced leukopenia (WBC<3000)			
NUDT15 variant	5.86	2.52-13.60	3.91×10 ⁻³
TPMT variant	2.16	0.25-18.37	0.48
Female	2.09	0.98-4.48	0.057
MRP4 variant	1.49	0.63-3.53	0.36
ITPA variant	0.46	0.16-1.31	0.15

NUDT15 R139C (rs116855232) は MRP4 SNP や ITPA SNP との相乗関係になく、独立した因子であり【図 1】、それらは 6-TGN 濃度とも関連がなかった【図 2】。

【図 1】



【図 2】



D. 考察

日本人チオプリン関連白血球減少症の予測因子として日本人においても NUDT15 SNP 解析が有用であることが分かった。NUDT15 genotype と 6TGN 濃度に関連は認めなかった。NUDT15 T/T genotype ではチオプリンの投与は禁忌、NUDT15 genotype C/T genotype ではチオプリンは慎重投与。他の SNP の関与の可能性の検討では明らかな関係は認めなかった。

E. 結論

NUDT15 R139C (rs116855232) はアザチオプリン投与時における白血球減少の独立したリスク因子であり、副作用出現の有用なマーカーのひとつである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Asada A, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Andoh A. NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol. 2015 Nov 21.

Takahashi K, Fujimoto T, Shioya M, Nishida A, Bamba S, Inatomi O, Imaeda H, Kitoh K, Andoh A. A case of Crohn's disease that developed anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies. Clin J Gastroenterol. 2015 Apr;8(2):88-91.

2. 学会発表

Imaeda H., Morita Y, Nishida A, Bamba S, Andoh A. The Relationship Between Pharmacokinetics of Adalimumab and Mucosal

Healing in Patients With Crohn's Disease. ACG2015 Annual Scientific Meeting & Postgraduate Course (Honolulu, Hawaii) Oct 20, 2015.

Asada A, Bamba S, Ban H, Ohsaki R, Fujii M, Morita Y, Hidaka K, Kanda T, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Shioya M, Inatomi O, Tsujikawa T, Sasaki M, Andoh A. International Poster Session (JDDW) IP-70G. The CYP3A5 genetic polymorphism and clinical course of ulcerative colitis treated with tacrolimus. (2015.10.9) グランドプリンスホテル新高輪(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と
NUDT15 遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究 (MENDEL Study)

研究協力者 角田 洋一 東北大学病院・消化器内科 助教

研究協力者 木内 喜孝 東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室 教授

研究要旨：

炎症性腸疾患における有用な治療選択肢であるチオプリン製剤において、投与後早期に発症する白血球減少症や脱毛などの副作用が NUDT-R139C 遺伝子型で規定されていることが明らかになったことから、全国の専門施設での多施設での後ろ向き確認研究を行うこととした。

共同研究者

内藤健夫（東北大学病院消化器内科）
黒羽正剛（東北メディカルメガバンク）
木村智哉（東北メディカルメガバンク）
志賀永嗣（秋田大学消化管内科）
遠藤克哉（東北大学病院消化器内科）
安藤 朗（滋賀医科大学消化器内科）
鈴木康夫（東邦大学 佐倉病院）
下瀬川徹（東北大学病院消化器内科）

本研究では、全国的な過去のチオプリン製剤による重篤な副作用との相関性を、実際に受託検査として運用を開始しながら確認し、臨床応用を目指す。また、例外症例の遺伝的背景の検討や、他の炎症性腸疾患治療薬の不耐性との相関性もあわせて検討する。

B. 研究方法

全国の研究参加施設において、倫理委員会の承認ののち、通院中の患者で以下の条件を満たしたものを対象とする。①書面で遺伝子研究に関する同意を得られている、②炎症性腸疾患としての診断がなされている、③チオプリン、5ASA、抗 TNF α 抗体製剤での治療歴が一度でもある。対象患者より末梢血を採取し、LSI メディエンス社で DNA 抽出と、NUDT15 R139C 多型の同定を TaqMan 法を用いて行う。検査結果と DNA 検体を東北大学に集積し、R139C 多型と各種薬剤の副作用との相関解析と、他の遺伝的背景がないか全ゲノム解析を行う。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いた遺伝子解析であり、国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を厳守し、また実施責任施設である東北大学医学

A. 研究目的

クローン病・潰瘍性大腸炎のいずれの炎症性腸疾患の治療でも重要で有効な薬剤であるチオプリン製剤は、以前からその不耐性が問題になっている。とくに、一部の患者で発生する白血球減少症は時に重症化し、重篤な副作用となる。また、完全に毛髪が抜け落ちる「全脱毛」の副作用もあり、これは患者側がとくに服用をためらう理由となっている。最近の研究で、白血球減少症が NUDT15 遺伝子の R139C 多型と相関するという報告があった。日本でも同様の相関と、さらに脱毛はほぼ完全に相関する可能性が示された。このことは、事前にこの多型を調べることで、患者側の服用への不安感が解消され、さらに白血球減少による入院などを回避できることを意味している。

系研究科倫理委員会の承認を得て行っている。また、各研究参加施設でも、東北大学の倫理申請に基づき、各施設での倫理委員会の承認を得てから参加を行っている。

C. 研究結果

東北大学での先行研究では、投与後 8 週間以内に白血球が 3000 以下まで減少した症例は NUDT-R139C 多型が C/C 群で 1/107 例 (0.93%)、C/T で 4/23 例 (17.4%)、T/T で 5/5 例 (100%) であった。また、白血球が 2000 以下まで低下した例はすべて T/T 群のみであり、逆に T/T 群全例が 2000 以下まで低下した。この 5 例全例で早期に重度の脱毛を確認しているが、それ以外で早期の重度の脱毛は確認されなかった。

T/T 群は全例で重篤な白血球減少と脱毛があり全例チオプリン中止されているが、C/T 群は、白血球減少症の頻度が高めで中止率も高いが、一部の症例では長期の継続投与ができています。継続投与できている症例は、C/C 群よりも優位に少ない維持投与量が使用されていた。

D. 考察

日本人においても NUDT-R139C 遺伝子多型が、早期の白血球減少を規定していることが確認された。また新たに脱毛もこの遺伝子多型で決定されていることも判明した。また、投与量の調整を行うことで、C/T 群でも安全に使用できる可能性が示されたことから、本遺伝子多型を事前に調べることで、チオプリンの適切で安全な投与方法が確立できる可能性がある。

現在は多施設の検体での検討を開始したところである。

E. 結論

NUDT-R139C 遺伝子多型によって日本人炎症性腸疾患におけるチオプリン関連早期白血球減少と脱毛の発症が予測可能であると考えられた。多施設での検討を加え、臨床応用を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimsoegawa T, NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD, Pharmacogenomics J., 2015 June

2. 学会発表

Naito T, Kakuta Y, Onodera M, Kimura T, Kuroha M, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimosegawa T., Genotyping of NUDT15 R139C Could Be a Companion Diagnostic Test for Thiopurine-Induced Leucopenia and Hair Loss in Japanese Patients With IBD, Digestive Disease Week 2015

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特願 2015-91401

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

NUDT15 Knockout cells を用いた NUDT15 遺伝子変異から
チオプリン誘発性白血球減少症に至る分子メカニズムの解明

研究分担者 中村 志郎 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門 教授

研究要旨：炎症性腸疾患の治療に用いられるチオプリン製剤の副作用(白血球減少症、脱毛)のリスクと *NUDT15* 遺伝子の強い相関が報告された。我々は依然不明な *NUDT15* 遺伝子の機能や、また変異から白血球減少症に至るメカニズムを明らかにするため *NUDT15* 欠損細胞を作製し検討を行った。*NUDT15* 欠損細胞は control 細胞と比較し細胞増殖能が低下しており、またチオプリン製剤投与後、早期に細胞死に至ることがわかった。この副作用に関連する遺伝子多型は loss of function を呈していることが示唆され、またこの遺伝子は apoptosis や細胞増殖において重要な働きを持つことが示唆された。

共同研究者

高川哲也¹、佐藤寿行¹、河合幹夫¹、上小鶴孝二¹
横山陽子¹、木田裕子¹、宮寄孝子¹、飯室正樹¹、
樋田信幸¹、堀 和敏¹、中村志郎¹

(兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座 内科部門¹)

化が *NUDT15* 欠損細胞で強く誘導されていた。FACS においても同様の傾向で *NUDT15* 欠損細胞において多くの Annexin V+, propidium iodide+細胞が認められた。

WST-8 による細胞増殖の評価においては、*NUDT15* 欠損細胞において細胞増殖能が低下していた。

A. 研究目的

NUDT15 遺伝子の変異から白血球減少症に至る分子メカニズムの解明を目的とする。

B. 研究方法

Jurkat cells, HEK293T cells において、CRISPR/Cas9 system を用い *NUDT15* 欠損細胞を作製した。その後 western blot, FACS 等で細胞死を、また WST-8 assay にて細胞増殖の評価を行った。

C. 研究結果

細胞にチオプリン製剤を投与し western blotting で評価を行った。*NUDT15* 欠損細胞では control 細胞と比較し apoptosis のマーカーである cleaved Caspase3 をより強く認め、Autophagy 誘導の代表的なマーカーである LC3-II の強い発現を認めた。また MAP kinase 関連分子のリン酸

D. 考察

NUDT15 欠損細胞で上記の結果が得られたが、今後、チオプリン製剤の副作用に関連した変異を Knockin した細胞や、患者由来の T 細胞等を用いての検討も重要であると思われる。

E. 結論

チオプリン製剤の副作用に関連する *NUDT15* 遺伝子多型は loss of function を呈している可能性がある。またこの遺伝子は apoptosis や細胞増殖において重要な働きを持つことが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

炎症性腸疾患病態における MEFV 遺伝子変異の意義

研究協力者 本澤 有介 京都大学医学部附属病院 消化器内科 医員

研究要旨：クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (IBD) は原因不明の難治性疾患である。近年、Mediterranean fever (MEFV) 遺伝子変異を有する IBD 患者の報告がなされ、MEFV 遺伝子の IBD の病態への関与が示唆されている。しかしながら、本邦における IBD 患者を対象とした同遺伝子変異に関する報告はない。そこで IBD 症例の MEFV 遺伝子変異の有無及びその臨床的特徴についての検討を立案した。

共同研究者

仲瀬 裕志 (京都大学医学部附属病院 消化器内科)
松浦 稔 (京都大学医学部附属病院 消化器内科)
豊永 貴彦 (北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター)
小林 拓 (北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター)
国崎 玲子 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター)
江崎 幹宏 (九州大学病院 消化器内科)
石黒 陽 (国立病院機構 弘前病院 消化器・血液内科)
竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科)
松本 主之 (岩手医科大学 消化器内科消化管分野)
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科)
日比 紀文 (北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター)

遺伝子変異を有する患者に炎症性腸疾患 (以下 IBD) 類似腸管病変が合併する事を報告した。しかしながら、IBD 患者における MEFV 遺伝子変異の役割は明らかとなっていない。そこで、本研究では MEFV 遺伝子変異を有する IBD の臨床的特徴を検討する。

B. 研究方法

クローン病 (以下 CD)、潰瘍性大腸炎 (以下 UC)、inflammatory bowel disease- unclassified (以下 IBD-U) 患者及び健常者の血液中リンパ球より DNA を抽出し、MEFV 遺伝子の全 Exon 領域 (Exon1-10) を次世代シーケンサーで解析した。
(倫理面への配慮)

本研究は多施設共同研究であり、京都大学医の倫理委員会及び各施設の倫理委員会の承認を得た上で研究を行った。また、研究対象者には本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からインフォームドコンセントを得た上で実施した。

A. 研究目的

Mediterranean fever (以下 MEFV) 遺伝子は家族性地中海熱と呼ばれる遺伝性周期性発熱症候群の原因遺伝子である。本疾患は周期性発熱と漿膜炎に伴う腹痛を高頻度に認めるが、腸管病変を伴う事は稀であるとされてきた。近年、我々は MEFV

C. 研究結果

135 名 (CD 77 名、UC 15 名、IBD-U 21 名、健常者 22 名) での MEFV 遺伝子解析が可能であった。MEFV 変異陽性率は CD では 66. 2% (51/77 名)、UC では 53. 3% (8/15 名)、IBD-U では 57. 1% (12/21 名)、

健常者で59.1%(13/22名)であり、健常者含めMEFV遺伝子変異を有する症例が多いという結果であった。また、家族性地中海熱の典型例において多いとされる Exon10 の変異はほとんど認めなかった。

各疾患における患者背景(年齢、性別、手術歴の有無、腸管病変の部位、腸管外合併症の有無、腸管病変の形態など)について検討を行った。その結果、腸管に瘻孔や狭窄を認めるCD症例において有意にMEFV遺伝子変異が認められた。

D. 考察

今回の解析結果から、CDにおいてMEFV遺伝子変異が加わることがその病態に影響する可能性が示唆された。今後、さらなる症例数を増やすことやin vitro assay系を用いた変異を有する症例と有しない症例の間のサイトカイン産生の違いなどの基礎的検討が必要となると思われる。

E. 結論

日本人CDにおけるMEFV遺伝子変異はdisease modifying geneである可能性が示唆された。さらに症例を蓄積することでMEFV遺伝子解析の重要性を発信していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study. *BMJ Open Gastroenterol*, 20: e000021; 2015
2. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T,

Chiba T, Okazaki K. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One*, 10: e0135552; 2015

3. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H. Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience. *Intest Res*, 13: 266-273; 2015
4. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H. Efficacy and Safety of Long-Term Thiopurine Maintenance Treatment in Japanese Patients With Ulcerative Colitis. *Intest Res*, 13: 250-258; 2015

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. Factors associated with therapeutic outcome of ulcerative colitis patients undergoing tacrolimus induction therapy. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and Colitis. Beijing, 2015, June.
2. Koshikawa Y, Nakase H, Minami N, Yamada S, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Chiba T. The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patients with concomitant cytomegalovirus infection. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June.
3. Minami N, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. T cell derived osteopontin regulates acute graft-versus-host disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's

and Colitis. Beijing, 2015, June.

4. Koshikawa Y, Nakase H, Minami N, Yamada S, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Chiba T. The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patients with concomitant cytomegalovirus infection. Digest Disease Week 2015, Washington, 2015, May.

2) 国内学会

1. 本澤 有介、越川 頼光、仲瀬 裕志. MEFV 遺伝子変異を有する炎症性腸疾患における内視鏡所見の検討. 第 95 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会. 大阪. 2015 年 11 月.
2. 本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志. 寛解期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. 名古屋. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会. 2015 年 5 月.
3. 本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志. 小腸病変を有するクローン病における MEFV 遺伝子の臨床的意義. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月.
4. 本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志. IL-17A によって誘導される HSP47 はクローン病腸管線維化に関与する. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月.
5. 横出 正隆、本澤 有介、松浦 稔、仲瀬 裕志、千葉 勉. 炎症性腸疾患における MEFV 遺伝子変異の臨床的意義. 第 112 回日本内科学会総会. 京都. 2015 年 4 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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

的確な診断・治療の確立プロジェクト—治療面から—

研究分担者 中野 雅 北里大学北里研究所病院内視鏡センター センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩し、様々な治療法の出現が実臨床の場に多大な恩恵をもたらしている。その一方で治療法ごとの適切な症例選択、最適な投与時期・投与方法などの決定が重要な課題となっている。的確な治療法を確立するためのエビデンスの構築を目指して多施設共同の臨床研究を行っている。潰瘍性大腸炎に対しては①インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—②投与開始超早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—③カプセル化された漢方薬青蘗の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証、またクローン病に対しては④インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験—CERISIER trial—を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

共同研究者

日比紀文（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）

小林 拓（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）

久松理一（杏林大学医学部第三内科）

長沼 誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）ならびにクローン病（CD）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗TNF α 抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療の選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用する事が現在求められている。本プロジェクトでは潰瘍性大腸炎ならびにクローン病に対する的確な治療法の確立のためのエビデンスを創出すること

を目的としている。

B. 研究方法

①インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—

インフリキシマブ（IFX）治療によって24週から48週間寛解が維持され、ステロイドの離脱（ステロイドフリー）および粘膜治癒を達成しているUC患者を対象として、IFX治療中止もしくは継続の割り付けを行い、48週後の寛解維持率を2群間で比較検討し、IFX治療中止の妥当性およびIFX治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

②投与開始超早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—

近年、IFX投与中に二次無効となった炎症性腸疾患症例ではIFXの血中濃度が低下していること

が示されている。特に急性期重症 UC においては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要である。早期の IFX 血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症例で血中濃度が維持あるいは低下しているかは明らかでなかったが、投与開始早期(投与後 2 週)の IFX 濃度がその後の有効性予測(投与後 14 週)に有用であることが報告された (Kobayashi T, Suzuki Y et al. J Gastroenterol 2015)。現在さらに早期の血中濃度ならびにその傾きに便中 IFX 濃度を加えてより早期かつ正確な予測を可能にするよう研究を進めている。

③カプセル化された漢方薬青蒿の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

UC に対する漢方薬青蒿の有効性は経験的に知られているが、これまでに科学的に有効性が実証された報告はない。先行研究 20 症例(投与量 2g/日)の検討で、改善率は 65%、有害事象は軽度の肝障害 2 例のみで、寛解導入治療における有効性ならびに安全性が確認された。より少量での有効性を検討するため 3 段階の容量設定 (0.5g/日、1g/日、2g/日)を行い、8 週後の有効率を主要評価項目とするプラセボをコントロールに置いた二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

④インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験—CERISIER trial—

IFX 二次無効症例の IFX 増量時 (5mg/kg から 10mg/kg に増量)に成分栄養剤 (エレンタール® 900-1200 kcal/day)を併用することにより寛解維持効果を延長することができるかどうかを検証する。

(倫理面への配慮)

前述の研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

上記①②④の臨床研究は現在症例登録が進んでいる状況で結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

①インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究—HAYABUSA study—

IFX 開始後割り付け前の治療期間が 24 から 48 週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコール改訂を行った結果、登録が増加し、現在目標症例数 200 例 (IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例)のうち 2016 年 1 月 15 日現在 9 施設から 34 症例の登録が得られた。継続的に登録促進への努力を継続している。

②投与開始超早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み—ULTIMATE study—

研究組織の構築とプロトコール作成を行い、現在研究開始準備中である。便中 IFX 濃度測定系の validation が終了すれば、参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定で開始予定である。

③カプセル化された漢方薬青蒿の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

前向き試験のプロトコールが確定し、慶應義塾大学医学部において倫理委員会の承認が得られた。青蒿のカプセル化が完了し、近日中に試験開始予定である。参加施設においても倫理委員会での承認後順次試験開始の予定である。

④インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験—CERISIER trial—

いずれの施設においても IFX 増量症例が非常に少ないため症例登録が予定より遅れているが、試験期間が 16 週を超えた 15 症例 (IFX 単独群 : 5 例、成分栄養剤併用群 : 10 例)で「16 週における CDAI が 50 ポイント以上減少した被験者の割合」をエンドポイントして中間解析を行い、倫理性に問題なく試験続行となった。今後 32 週において中間解析を追加実施の予定である。

D. 考察

①HAYABUSA study に関しては現在登録募集中、②