

回腸囊炎として取り扱い調査対象から除外。

- 4) サイトメガロウィルスなど特異的感染症も本研究の調査対象に含む。

班会議外科系研究グループに加え、内科系研究者を中心としたサイトメガロウィルス腸炎研究グループとの合同により実施した。

(倫理面への配慮)

連結のできない匿名化とし、個人情報の特定化につながらないよう十分な配慮のもとに実施した。

C. 研究結果

41 施設より回答を得た (回収率 89%)。前年度の本研究において、5284 手術施行例に対し 42 例に発症し、発生頻度 (手術例の 0.8%)、患者背景、術前重症度、罹患範囲、手術適応などの患者背景について報告した。また、発症時の病変範囲、臨床症状、随伴所見などについても調査結果を記載した。

本年度は、上記に続いて診断と治療を中心に検討を行った。出血例に対して施行した検査法は消化管内視鏡検査が 31/42 例 (74%) で最も多く、ついで CT が 21/42 例であり、出血に焦点を絞った検査である血管造影は 8/42 例 (19%)、出血シンチグラムは 1/42 例 (2%) と少なかった。その診断率についてみると、

D. 考察

本研究によって、本邦における潰瘍性大腸炎術後の出血を中心とする小腸病変の発生頻度が明らかとなった。さらに、死亡例も存在することが示された。重症・劇症例の術後が多いことから、免疫抑制状態や全身状態の不良が発症に関与すると思われる。しかし、サイトメガロウィルス感染については、病変発生 of 直接的な契機となったり、増悪に積極的に関与することを証明できる症例は必ずしも多くないと思われた。治療内容などを中心に更なる解析を行っている。

E. 結論

潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42 例 (0.8%) の発生をみた。さらに、死亡例が 5 例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血、小腸炎はその発生頻度は少ないもののきわめて重篤に陥ることが少なくないことから、その存在を十分啓蒙する必要がある。

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

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

クローン病術後療法に関する調査研究—Infliximab 術後併用療法

研究分担者 福島 浩平 東北大学大学院分子病態外科学分野 教授
消化管再建医工学分野

研究要旨： クローン病の外科治療と Infliximab の併用療法の効果について、班会議研究分担者、研究協力者を中心として、本邦の主要な炎症性腸疾患診療施設により研究グループを組織し、多施設共同前向き無作為試験を実施した。その結果、2年間の術後経過観察期間における再発率は Infliximab 併用群 53%、非併用群 95%であった。以上より、クローン病術後における Infliximab の併用療法は、本邦においても再発予防に有効であることが明らかになった。

共同研究者

杉田 昭、横浜市民病院外科
二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科
畠山勝義、新潟大学消化器・一般外科
池内浩基、兵庫医科大学外科
藤井久男、奈良医科大学中央内視鏡・超音波部
高橋賢一、羽根田祥、東北労災病院大腸肛門外科
吉岡和彦、関西医科大学付属香里病院外科
板橋道朗、東京女子医科大学第二外科
渡邊聡明、東京大学腫瘍外科
楠 正人、三重大学消化管・小児外科学
渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節
外科学分野
神山篤史、石巻赤十字病院外科
根津理一郎 大阪労災病院外科
舟山裕士、仙台赤十字病院外科
中村志郎、兵庫医科大学 IBD センター内科
鈴木康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科
木内喜孝、東北大学保健管理センター
飯島英樹、大阪大学消化器内科
遠藤克哉、東北大学大学院消化器内科
友次直輝、伊東陽子、慶応大学クリニカルリサ
ーチセンター
井上永介、北里大学臨床統計部門
渡辺 守、東京医科歯科大学消化器病態学分野
佐々木巖、宮城検診プラザ

A. 研究目的

クローン病の外科治療における最大の課題は、術後の寛解状態をいかに長期に維持し、再発および再手術を防止するかという点である。再手術を回避できれば、頻回の手術の結果として生じる短腸症候群の発症リスクを軽減できる。Infliximab をはじめとする抗 TNF- α 抗体製剤はクローン病術後にも広く使用され、術後再発予防に有効であるとされるが、本邦からの報告は限られている。

本研究の目的は、多施設共同前向き無作為試験により、クローン病術後における Infliximab の併用療法の有効性を明らかにすることである。

B. 研究方法

平成 21 年度より、「外科系プロジェクト」チームと「研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備」チームを中心に研究組織を立ち上げ研究を開始した。2年間の観察期間終了後、解析症例を確定し術後再発率を中心に検討した。

(倫理面への配慮)

前向き無作為試験を実施するにあたり、各施設における倫理委員会の承認を得た。十分なインフォームドコンセントのもと、患者の同意を

得て研究を実施した

C. 研究結果

解析対象症例の概要は、昨年度の報告書に記載した。最終的に、解析対象症例は、Infliximab 併用群、非併用群ともに 19 例であった。両軍艦において、年齢、性別、発症から手術にいたる期間、喫煙、病型、術式などの背景因子には差を認めなかった。

術後 2 年間の経過観察期間において、「再発」を内視鏡的再発 (Rutgeerts スコア 3 以上)、臨床的再発 (CDAI 150 以上)、あるいは副作用発現をふくむ脱落の何れかと定義し、再発率を検討すると、Infliximab 併用群では 53%、非併用群では 95%であった ($p=0.0032$)。副次解析 (ロジスティック回帰分析)において、登録時の CDAI、狭窄形成術の有無、手術回数のいずれの調整においても Infliximab 併用群が、有意差を持って再発が低率であった。

Infliximab 併用群で再発が確認されたのは 4 例あり、3 例が内視鏡的再発でそのいずれも CDAI では再発基準を満たず術後 24 ヶ月時点での再発であった。1 例は術後 6 ヶ月で CDAI 値により再発と判定された。

一方、Infliximab 非投与群において無再発を 1 例に認めたが、症例は 74 歳と高齢で病型は大腸型であった。

D. 考察

周知のことではあるが、手術によってクローン病を根治に至らしめることは現時点で不可能である。術後の高い再発率および再手術率が、外科治療の最大の問題であったが、生物学的製剤の積極的な併用によって、術後短期成績は大幅に改善することが報告された。また、喫煙、広範な小腸病変、頻回の手術などの「危険因子」を有する症例では、術後早期から、抗 TNF- α 抗体製剤を積極的に導入することや、術後の内視鏡所見や便中カルプロテクチン値を抗 TNF- α 抗体製剤投与の適応判断材料とする計画的術後管理方法などが提案されるに至っている。

本研究における術後再発率は、Infliximab 併

用群では 53%、非併用群では 95%であった。本邦においても術後の Infliximab 併用が術後再発の発現回避に有効であるとする本研究の結果は、必ずしも新事実を明らかにするものではないが、いくつかの興味深い点を指摘できる。第一点は、Infliximab 併用群で再発を確認できた 4 例のうち 3 例が、術後 2 年目の内視鏡所見で再発と判定された点である。どこまでを「短期」成績とするかはまちまちであろうが、中長期的な治療成績を十分検討する重要性を示唆しているものと考えられる。もう一点は、症例数の限られる本研究ではあるが、Infliximab 非併用群において、臨床的にも内視鏡的にも再発が認められない症例が存在したという点である。再発危険度に合わせて、Infliximab の術後併用の必要性を評価するという考えは、医療費軽減や避けうる副作用回避の面から妥当である。問題は、本邦において術後再発の「危険因子」が必ずしも十分に検討されていないことである。

おわりに

症例の登録が進まないながらも、何とか解析まで至ることができた。諸先生のご協力に深謝いたします。

E. 結論

クローン病の外科治療と Infliximab の併用療法の効果について、多施設共同前向き無作為試験の全症例について研究を終了した。

Infliximab の併用療法は、本邦においても再発予防に有効であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

Infliximab 併用群において、3 例で副作用により試験計画に基づき試験を中止した。投与中止などにより、有害事象は消失した。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし (投稿準備中)
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 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

班研究の効率化と一般病院における IBD 外科診療の均てん化を目的とした
共通データフォーマットの作成

研究分担者 福島 浩平 東北大学大学院分子病態外科学分野 教授
消化管再建医工学分野

研究要旨：班共同研究の活発化はきわめて望ましいことではあるが、同時に研究実務担当者の時間と労力の負担は確実に増加している。そこで、班研究にまつわる国内共同研究の効率化と炎症性腸疾患外科診療の均てん化を目的として、臨床データベースを管理する「共通フォーマット」を作成する。

共同研究者

渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節外科学分野

板橋道朗、東京女子医科大学第二外科

二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科

杉田 昭、横浜市民病院外科

池内浩基、兵庫医科大学炎症性腸疾患センター外科

渡邊聡明、東京大学腫瘍外科

藤井久男、奈良医科大学中央内視鏡・超音波部

楠 正人、三重大学消化管・小児外科学

水島恒和、大阪大学消化器外科

高橋賢一、羽根田 祥、東北労災病院大腸肛門外科

神山篤史、石巻赤十字病院外科

ら転記する場合も少なくない。

また、炎症性腸疾患症例のうち少なからぬ症例が、進学、就職、結婚などにより転居しており、その際には臨床情報の受け渡しがきわめて重要である。ところが、専門医であればともかく一般診療医が必要不可欠な情報を認識して、それが十分伝達できる形で情報提供することは大変な作業である。とくに、手術既往症例において、手術適応、術式、手術所見の詳細はきわめて重要であり、転院先の検査や再手術を含めた治療法の選択を直接左右する。

本研究の目的は、班研究にまつわる国内共同研究の効率化と炎症性腸疾患外科診療の均てん化を目的とした「共通フォーマット」を作成することである。

A. 研究目的

本研究班において、臨床調査を中心とする多施設共同が数多く施行されるようになり、成果の公表からさらに進んで臨床現場へのフィードバックに至るケースも見られる。一方、研究の活発化とともに研究実務担当者の時間と労力の負担は確実に増加することになるが、臨床現場の疲弊に至る事態は回避しなければならない。プロジェクトごとに行われるデータ収集の際のフォーマットは、紙媒体から様々な電子媒体など多岐におよび、データの入力にはどうしても多大の労力を要する。各研究施設には、通常、独自のデータベースを有しており、実際にはそこか

B. 研究方法

基本情報（年齢、性別、発症年月日、診断年月日、手術年月日、術式）、手術所見、術後経過、癌合併、回腸囊炎などのターを設定し、テーマごとに共通フォーマットを作り上げる。また、外科研究プロジェクトが立ち上がるごとにこのフォーマットを拡充する。

さらに、学会等に応じて広報活動を行うとともに、班会議ホームページなどに公開する。

C. 研究結果

本年度は、外科プロジェクトとして承認された。

現在、小プロジェクトチームを立ち上げている段階である。

D. 考察

本研究の特徴は、中長期的な視点により臨床データを管理するデータベースフォーマットを共通化し、数年後に遂行されるプロジェクト研究の効率化・労力の最小化を達成する点である。少なくとも、班研究に参加する施設間での情報共有はきわめて容易となり、前向き研究における登録症例の脱落防止にも直接貢献しうる。注意すべき点は、各施設のオリジナルな臨床研究を決して阻害しないようくれぐれも留意することである。そのためには、フォーマットの形態として合意した必要な情報だけを取り出して集計できるようなものとするべきである。

また、共通フォーマットの作成によって、結果的に炎症性腸疾患外科診療における重要な診療情報を漏れなく列挙することができる。その内容を一般医へ広く公開することによって、診療上の重要事項の理解と診療レベルの向上につなげることが可能である

本研究の問題点として、今回の取り組みによって実際に共同研究効率化が達成された、あるいは、炎症性腸疾患外科診療の均てん化に寄与したことを評価することが困難であること、前向きのプロジェクトで「共同研究の効率化」を評価するには少なくとも数年程度を要する可能性があり、そのころには情報処理の方法がまったく変わってしまっており、共通フォーマットの効用が発揮されない可能性がまったくないわけではない、などが考えられる。

E. 結論

臨床データを管理するデータベースフォーマットを共通化することにより、数年後に遂行されるプロジェクト研究の効率化・労力の最小化を達成することが可能になるものと考えられる。

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

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

クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部 教授

研究要旨：クローン病外科手術後の再発率は高く、吻合部に好発するとされている。近年、内視鏡を中心とした診断モダリティの進歩と生物学的製剤の登場により、粘膜治癒が治療目標となってきたこともあり外科手術後の吻合部を観察する機会が増えている。クローン病では術後吻合線上にしばしば潰瘍をとともうが、経過中に特に治療変更を行わなくても増悪しないことも経験的に多い。再発とどうかの判断が困難であり、外科的アウトカムの評価にかかわる重要な問題である。本邦におけるクローン病術後内視鏡観察例を集積し、吻合線上潰瘍、吻合部近傍潰瘍の現状を把握し、術後吻合部周囲の再発であるか否かの判断を行う。

共同研究者

小山文一¹、植田 剛²、中島祥介²、杉田 昭³、池内浩基⁴、福島浩平⁵、渡邊聡明⁶、荒木俊光⁷、飯合恒夫⁸、板橋道明⁹、内野基⁴、亀岡伸悟¹⁰、亀山仁史¹¹、楠正人⁷、小金井一隆³、高橋賢一¹²、根津理一郎¹³、東大二郎¹⁴、二見喜太郎¹⁴、舟山裕士¹⁵、水島恒和¹⁶、吉岡和彦¹⁷

(奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部¹、奈良県立医科大学消化器・総合外科²、横浜市民病院炎症性腸疾患センター³、兵庫医科大学炎症性腸疾患学外科⁴、東北大学消化管再建医工学⁵、東京大学腫瘍外科・血管外科⁶、三重大学消化器外科⁷、白根健生病院⁸、東京女子医科大学第二外科⁹、牛久愛和総合病院¹⁰、新潟大学消化器一般外科¹¹、東北労災病院大腸肛門外科¹²、西宮市立中央病院外科¹³、福岡大学筑紫病院外科¹⁴、仙台赤十字病院外科¹⁵、大阪大学消化器外科¹⁶、関西医科大学附属滝井病院外科¹⁷)

A. 研究目的

本邦のクローン病術後の吻合部観察症例における吻合部潰瘍（吻合線上潰瘍、吻合部近傍潰瘍）の現状を把握し、クローン病の再発病変であるか否かの判断を行う。

B. 研究方法

①2008年1月1日～2013年12月31日の間にクローン病の診断にて回腸部分切除、回盲部切除、結腸切除を施行した症例を、当研究班の協力者を中心に集積し、そのうち術後内視鏡観察を施行した症例の吻合線上潰瘍、吻合部近傍潰瘍の発生状況を後方視的に検討する。

②症例集積に先立ち、当研究班の協力者を中心に予備調査として、吻合部潰瘍の認識調査を行った。調査内容は以下である。

- 1) 吻合線上潰瘍を再発と考えるか？
- 2) 吻合部近傍潰瘍を再発と考えるか？
- 3) その診断モダリティは？
- 4) 術後初回内視鏡時期と至適時期
- 5) 内視鏡観察間隔と至適間隔

(倫理面への配慮)

症例集積の際に、個人情報漏洩を配慮し、ID化して集積する。

C. 研究結果

①本邦の集積であるが、当施設での倫理委員会を通過し、現在協力施設 10 施設が通過、症例集積中である。

②認識調査の有効回答は 21 施設であった。結果

は以下である。

1) 吻合線上潰瘍を再発と考えるか？

はい 10.5%、潰瘍形態によっては 31.6%、

いいえ 47.4%、わからない 10.5%

治療介入要 16.7%、わからない 83.3%

2) 吻合部近傍潰瘍を再発と考えるか？

はい 89.5%、わからない 10.5%

治療介入要 82.4%、わからない 17.6%

3) その診断モダリティは？

内視鏡 100%、造影 16.7%、CT 22.2%

MR 16.7% (複数回答あり)

4) 術後初回内視鏡時期と至適時期

2008～2013 年の回腸部分切除、回盲部切除、結腸切除の手術症例 743 例のうち、422 例 (56.8%) の症例に内視鏡観察が行われていた。初回内視鏡までの期間は 1 ヶ月 5.5%、3 ヶ月 11.1%、6 ヶ月 50.0%、12 か月 33.3%であった。

理想の観察時期は 1 ヶ月 5.5%、3 ヶ月 11.1%、6 ヶ月 83.3%であった。

5) 内視鏡観察間隔と至適間隔

実際の内視鏡観察間隔は 6 ヶ月 10.5%、12 ヶ月 47.4%、24 ヶ月 42.1%であった。

理想の観察間隔は 6 ヶ月 10.5%、12 ヶ月 89.5%であった。

D. 考察

クローン病術後の吻合部潰瘍の認識調査を行うことにより、改めて、吻合線上潰瘍と吻合部近傍潰瘍の形態により、再発と考えるか否かの判断基準があることがわかり、施設間格差が存在することもわかった。吻合部近傍を中心とした、吻合部以外の部位に新たな潰瘍形成は再発と考えることが多く、これらには治療介入を行っている現状は理解できる。しかしながら現状の問題点として、まずは吻合部を観察することは症例によっては困難なこともあるが、今回の調査で観察率が 56.8%であり、さらに診断モダリティに内視鏡を用いるという認識はあるが、まずは観察しないことには再発であるかどうかの判断さえ困難である。そのうえで一定の判断基準がないこと、どれ

ほどの治療介入が必要であるかなど不明な点も多く、今後の症例集積にて、一定の見解を得ることが必要であると考えられる。

E. 結論

クローン病術後の吻合部観察に対し、内視鏡が最も頻用されるモダリティであり、吻合線上潰瘍よりも吻合部近傍潰瘍といった新たな潰瘍形成を再発と認識する傾向がある。今後吻合部観察症例を集積し、吻合線上潰瘍や吻合部近傍潰瘍の発生頻度、治療介入の有無などを評価することにより、病変活動度を判断する必要があると思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. Cytotherapy

17(5):680-688, 2015

2) 小山文一、中島祥介、藤井久男、中村信治、植田剛、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、稲次直樹、吉川周作. 炎症性腸疾患に合併した肛門病変の診断と治療 臨床外科 70(2):178-185, 2015

2. 学会発表

植田剛、小山文一、中村信治、錦織直人、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、藤井久男、中島祥介. クローン病関連直腸肛門部癌症例の特徴から見たサーベイランスの可能性について. 第 70 回日本大腸肛門病学会 学術集会 名古屋観光ホテル 2015 年 11 月 13

日

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

クローン病再手術率の時代的変遷

研究分担者 渡邊 聡明 東京大学腫瘍外科 教授

研究要旨：近年抗 TNF α 抗体製剤の登場に伴い、クローン病に対する内科治療の選択肢が広がった。しかしながら、それに伴いクローン病の腸管再手術率が低下したかどうかは不明である。クローン病再手術率の時代的変遷に関しては 2008 年までの臨床情報を用いて報告を行ってきたが、その当時は 2002 年以降の手術症例の経過観察期間が短いという問題があった。そこで、本研究では主要な専門施設においてレトロスペクティブに腸管手術症例の検討を再度行い、より長期のデータを再解析し、クローン病再手術率の時代的変遷を明らかにすることを目的とした。

共同研究者

畑 啓介（東京大学腫瘍外科）
杉田 昭（横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター）
池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座）
福島浩平（東北大学消化管再建医工学分野）
二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）
楠正人（三重大学消化管・小児外科学）
藤井久男（奈良県立医科大学中央内視鏡超音波部）
水島恒和（大阪大学臨床腫瘍免疫学寄付講座）
板橋道朗（東京女子医科大学第二外科）
木村英明（横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患（IBD）センター）
安藤 朗（滋賀医科大学消化器内科）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
緒方晴彦（慶應義塾大学内視鏡センター）
金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）
仲瀬裕志（京都大学内視鏡部）
中野 雅（京都大学内視鏡部）
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）
中村志郎（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座）
西脇祐司（東邦大学社会医学講座衛生学分野）
穂刈量太（防衛医科大学校消化器内科）
松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科）
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内科）

A. 研究目的

クローン病は消化管のどの部位にも病変が起きうるため、一度腸管手術を行っても再手術が必要になることが多く、繰り返しの腸管切除による短腸症候群が問題となる。

近年抗 TNF α 抗体製剤の登場に伴い、クローン病に対する内科治療の選択肢が広がったしかしながら、それに伴い腸管の再手術率が低下したかどうかは不明である。

クローン病の再手術率に関してはこれまで 2008 年までの臨床情報を用いて検討を行い報告してきたが、その当時は 2002 年以降の手術症例の経過観察期間が短いという問題があった。

その後、十分な観察期間が得られたことから、本研究では主要な専門施設においてレトロスペクティブに腸管手術症例の検討を再度行い、より長期のデータを再解析することとした。

B. 研究方法

(1) 方法

クローン病に対して腸管手術を行った症例に関して、多施設に調査票を送付し連結可能匿名化したデータを収集し、その臨床病理学的な特徴に関してレトロスペクティブに調査を行う。

(2) 調査項目

性、生年月日、発症日、診断日、
病型（小腸・小腸大腸・大腸）
（穿孔・非穿孔）

手術日（複数回全て記入）

免疫調整剤の使用の有無

Infliximab 使用の有無

生死、死亡日、判定日

累積手術率の検討は Kaplan Meier 法および
log-rank test により行う。

(3) 倫理面への配慮

多施設共同研究に関しては、主任研究施設である
東京大学においてまず倫理承認を行った上で、
各施設で倫理申請を行う。

また、個人情報に関しては各施設で連結可能匿名
化を行った上で、個人情報を削除したデータを
東京大学にて統計処理する。

C. 研究結果

主任研究施設にて現在倫理申請中である。主任
研究施設にて倫理申請が承認され次第、他施設で
の倫理申請を行う予定である。

D. 考察

本件研究は必ずしも一施設では十分な症例数
とはいえないクローン病手術症例を本邦の主要
な専門施設からの症例をレトロスペクティブに
蓄積することでその時代的変遷を明らかにしよ
うとするものである。

E. 結論

多施設におけるクローン病に対する腸管手術
症例をレトロスペクティブに解析することでク
ローン病再手術率の時代的変遷が明らかとなる
ことが期待される。

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

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、(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す。(2)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。(3) 炎症性腸疾患における血栓症の頻度をとらえるために、prospective cohort を行う。平成 27 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研究が完了した。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ルを作成しえた。加えて、炎症性腸疾患患者における骨粗鬆症の予防に関する前向き研究の提案がなされた。

共同研究者

松浦 稔（京都大学医学部附属病院）
本澤有介（京都大学医学部附属病院）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）
竹内 健（東邦大学医療センター佐倉病院）
山田哲弘（東邦大学医療センター佐倉病院）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部）
松岡克善（東京医科歯科大学）
藤井俊光（東京医科歯科大学）
福井寿朗（関西医科大学内科学 第三講座）
高津典孝（田川市立病院）
藤谷幹浩（旭川医科大学内科学講座）
安藤勝祥（国際医療福祉大学病院消化器内科）
稲場勇平（市立旭川病院消化器病センター）
野村好紀（旭川医科大学内科学講座）
上野伸展（旭川医科大学内科学講座）
盛一健太郎（旭川医科大学内科学講座）
前本篤男（札幌東徳州会病院 IBD センター）
蘆田知史（札幌徳州会病院 IBD センター）
田邊裕貴（国際医療福祉大学病院消化器内科）
高後 裕（国際医療福祉大学病院消化器内科）

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。(2) 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。(3) 炎症性腸疾患患者における血栓症の頻度ならびに危険因子をとらえることを目的とする。

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 仲瀬裕志）

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の有効性に関する検討(多施設共同臨床試験)を完了した。

(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 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ルを完成し、現在京都大学倫理委員会に提出している。

(3) 炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する多施設共同研究の提案(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、その結果をもとに prospective study の提案を行った。

(4) 炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究血栓症のリスクの高い患者を同定するために、入院患者のエコー、CT、MRI などを行う前向き試験を行った。

(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、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

(1) 顆粒球除去療法ならびに併用群でガンシクロビル単独群に比し、有意な内視鏡所見の改善が認められた。現在、論文作成中である。

(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($\geq 1,000\text{copy/microg}\cdot\text{DNA}$)に対して抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検討するプロトコルを完成した。

(3) 骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始し、その結果を報告した。さらに、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提案した。

(4) 本前向き研究の結果、血栓症発症に、疾患活動性などの要素が関与していることが明らかになってきた。今後も引き続き検討をおこなっていく予定である。

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ていない。今回のプロトコルを進めていくことにより、本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や血栓症の問題は以前から注目されている。我々は、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 剤投与の必要性ならびに血栓症リスクの高い患者を絞り込むために、前向き試験に取り組んでいく。

E. 今後の予定

サイトメガロウイルス感染に関する新たな臨床試験の開始ならびに現在の研究の継続。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T. BMC Gastroenterol 2015;15:163. doi: 10.1186/s12876-015-0390-3.
2. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. BMJ Open Gastroenterol. 2015;2:e000021. doi:10.1136/bmjgast-2014-000021.
3. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hisatsune H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. Dig Endosc. 2016;28:67-74. doi: 10.1111/den.12553.
4. 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. PLoS One. 2015;10:e0135552. doi: 10.1371/journal.pone.0135552.
5. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H. Intest Res. 2015;13:266-73.
6. 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. 2015;13:250-8.
7. Hiejima E, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Features of Pediatric Acute Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. Dig Endosc. 2016. doi: 10.1111/den.12604.
8. Hiejima E, Kawai T, Nakase H, Tsuruyama T, Morimoto T, Yasumi T, Taga T, Kanegane H, Hori M, Ohmori K, Higuchi T, Matsuura M, Yoshino T, Ikeuchi H, Kawada K, Sakai Y, Kitazume MT, Hisamatsu T, Chiba T, Nishikomori R, Heike T. Reduced Numbers and Proapoptotic Features of Mucosal-associated Invariant T Cells as a Characteristic Finding in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 ;21:1529-40.
9. Kimura M, Tsuji Y, Iwai M, Inagaki M, Madian A, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Usefulness of Adalimumab for Treating a Case of Intestinal Behçet's Disease With Trisomy 8 Myelodysplastic Syndrome. Intest Res. 2015;13:166-9.
10. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective

multicenter study. Cytotherapy.
2015 ;17:680-8.

11. Okada K, Arai S, Nakase H, Kohno H, Nakamura F, Takeda M, Toda Y, Itoh H, Adachi S, Ikemoto M. Autocrine pathways involving S100A8 and/or S100A9 that are postulated to regulate the immunological functions of macrophages in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2015 2;456:415-20.

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. IL-34 antibody ameliorates experimental colitis by alternating IL12p40 expression in macrophages. The 10th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organization, Barcelona, 2015, February.
2. Takagi T, Nakase H, Kogawa T, etc. Identification of risk factors of colitis-associated carcinoma in Japanese patients with ulcerative colitis: results from a retrospective multicenter study in a Kyoto-Shiga cohort-CAPITAL (Cohort and Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study- The 109th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organization, Barcelona, 2015, February.
3. 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, Washington, 2015, May.
4. Yoshino T, Nakase, Matsuura M, Chiba T: Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. IL-34

antibody ameliorates experimental colitis by alternating IL12p40 expression in macrophages. Digestive Disease Week, Chicago, Washington, 2015, May.

2) 国内学会

1. 本澤有介、越川頼光、仲瀬裕志. 小腸疾患；病態解明への新たな知見 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
2. 松浦 稔、豊永貴彦 仲瀬裕志. 腸内細菌を標的とした消化器疾患の治療戦略 経口鉄制限は腸内細菌叢や細菌毒性の変化を介して腸炎を予防する。101 回日本消化器病学会総会，仙台 2015 年 4 月
3. 越川頼光、松浦 稔、仲瀬裕志 難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療選択とは？ Cytomegalovirus 感染合併潰瘍性大腸炎患者の治療経過および長期予後の検討 第 101 回日本消化器病学会総会 2015，仙台。
4. 本澤有介、松浦 稔、仲瀬裕志 消化器疾患における線維化の病態と診察 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 2015，仙台

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

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

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：潰瘍性大腸炎(UC)に合併するサイトメガロウイルス(CMV)感染は疾患難治化の一因と考えられている。しかし、CMV 感染合併 UC において抗ウイルス剤の投与を必要とする症例やその有効性については一定の見解が得られていない。そこで CMV 感染を合併した UC 患者において抗ウイルス剤投与が必要な患者を同定するために、大腸粘膜組織中に存在する CMV-DNA 量を指標とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコルを立案した。

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(田川市立病院消化器内科・医長)

A. 研究目的

炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎(以下 UC)においてサイトメガロウイルス(以下 CMV)感染は増悪因子の1つとされ、疾患難治化の一因となっている。しかし、CMV 感染と UC 病態悪化の関連性については確立された見解はなく、そのため抗ウイルス薬の必要性についても意見が分かれているのが現状である。そこで、本プロジェクトでは CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜組織中における CMV-DNA 量を指標とし、CMV 感染を合併した UC 患者における抗ウイルス剤投与を必要とする患者の同定とその有効性を明らか

にするため、多施設共同前向き臨床試験を立案し、検証することを目的とする。

B. 研究方法

活動期 UC 患者では経過中に CMV 感染(再活性化)を高頻度に認めることが報告されているが、UC の病態生理への関与については一定の見解がない。特に TNF- α をはじめとする炎症性サイトカインが CMV 感染(再活性化)を誘導すること、またステロイドなどの強力な免疫抑制作用を有する UC 治療薬はウイルス感染に対する宿主の正常な免疫応答を妨げる可能性があるため、慢性腸炎を特徴とする UC においては腸管局所で容易に CMV 感染を引き起こすことが考えられる。したがって、UC 患者に見られる CMV 感染が腸管(組織)障害を起こす UC の病態形成に関与しているのか、単に腸管組織で CMV 再活性化を示すのみで病態に関与していないのかを区別することはきわめて困難である。しかし、抗ウイルス剤には時に骨髄抑制、男性不妊などの副作用を起こすことが知られており、若年者に好発する UC 患者においては抗ウイルス剤投与を必要とする症例を適切に選択がすることが重要である。そこで、CMV 感染合併 UC 患者において抗ウイルス剤を必要とする患者群の同定とその有効性

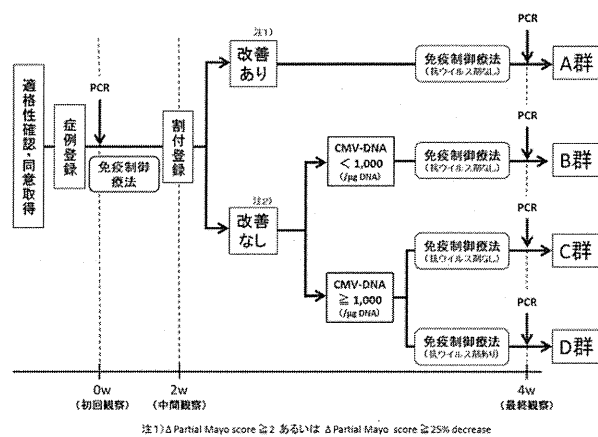
を明らかにするため、大腸粘膜中の CMV-DNA 量を指標とした多施設共同前向き臨床試験のプロトコルを立案した。

(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、現在、臨床試験実施計画書を作成しており、今後、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得る予定である。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

昨年度、本臨床試験の基本的な骨格は立案されていたが、実際の臨床試験実施に向けた症例集積や登録症例の厳密な一元管理を行うため、試験デザインの一部を修正した。



試験デザインは多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割付とし、対象は中等症から重症 (Total Mayo score 6 点以上) で、かつ内視鏡所見サブスコア (Mayo endoscopic score) 2 点以上の活動期 UC 患者とした。

CMV 感染合併 UC に対する基本的な治療コンセプトとして、免疫制御療法による腸管炎症の厳密なコントロールを優先し、これらでコ

ントロール困難な場合に抗ウイルス剤の投与を考慮することとした。従って、登録症例の初回観察 (0 週) から 2 週間は抗ウイルス剤の投与を行わず、免疫制御療法のみを施行する。続いて、中間観察 (2 週間) 時にこれらの免疫制御療法による治療効果を判定し、改善が得られない場合には CMV 感染が UC の病態形成に関与している可能性を考慮し、大腸粘膜組織中の CMV-DNA 量に基づいて、抗ウイルス量の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する。なお、抗ウイルス剤の追加投与を考慮する大腸粘膜組織中の CMV-DNA 量は 1,000copy/・g・DNA 以上とした。主要評価項目は、4 週時における Total Mayo score による改善率、副次評価項目は 4 週時における寛解率、各評価時点における CMV 陽性率とした。今後、各施設における IRB による承認後、多施設共同臨床研究を実施する予定である。

D. 考察

UC では腸管炎症が CMV 感染 (再活性化) を増悪させる最も重要な因子と考えられるため、UC に合併する CMV 感染に対しては抗ウイルス療法よりも腸管局所の炎症コントロール、すなわち UC の治療 (免疫制御療法) そのものを優先すべきと考えられている。一方、ステロイドなどの免疫制御療法に治療抵抗性を示す UC 患者では、一部、抗ウイルス剤による治療が奏功し、寛解に至る例も報告されている。このように、CMV 感染合併 UC においては抗ウイルス剤を必要とする症例が存在するのは事実であるが、その適応選択について有用な指標が確立されていない。今回立案した多施設共同臨床試験は、免疫制御療法に対する治療反応性と大腸粘膜組織中の CMV-DNA 量に基づいて抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有効性を検討するものであり、今後、CMV 感染合併 UC における治療指針に新たな情報をもたらすと考えられる。

E. 結論

CMV 感染合併 UC に対しては適切な免疫制御療法による炎症コントロールが基本である。しかし、抗ウイルス剤を要する症例が存在するのも事実である。今後、CMV 感染を合併した UC における抗ウイルス剤の投与を必要とする症例の選択基準の明確化に本研究が貢献することが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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: 250-8, 2015
 2. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, 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
 3. 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.* 2:e000021, 2015.
 4. 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
- ### 2. 学会発表
- #### 1) 海外学会
1. Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. IL-34 antibody ameliorates experimental Colitis by alternating IL-12p40 expression in macrophages. The 10th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Barcelona, 2015, February
 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. *Digest Disease Week 2015*, Washington, 2015, May
 4. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Kobayashi T, Okazaki K, Hibi T. Osteopontin deficiency accelerates immune-mediated colitis in mice with impaired macrophage phagocytic activity. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June
 5. Minami M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Matsuura M, Toyonaga T, Nakase H: T cell derived osteopontin regulates acute graft-versus-host disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June
 6. Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Minami M, Yamada S: The characteristics and clinical outcomes

of ulcerative colitis patients with
concomitant cytomegalovirus infection.

なし。

The 3rd Annual Meeting of Asian
Organization for Crohn' s & Colitis,
Beijing, 2015, June

7. Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa
Y, Matsuura M, Nakase H: Factors
associated with treatment outcome of
ulcerative colitis patients undergoing
tacrolimus induction therapy. The 3rd
Annual Meeting of Asian Organization for
Crohn' s & Colitis, Beijing, 2015, June

2) 国内学会

1. 松浦 稔、豊永貴彦、仲瀬裕志. 経口鉄
摂取制限は腸内細菌叢や細菌毒性の変化
を介して腸炎を予防する. 第 101 回日本
消化器病学会総会, 仙台, 2015 年 4 月
2. 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
3. 越川頼光、松浦 稔、仲瀬裕志.
Cytomegalovirus 感染合併潰瘍性大腸炎
患者の治療経過および長期予後の検討.
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. 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. 第 89 回日本消化器
内視鏡学会総会, 名古屋, 2015 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

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 (IBD) における重要な腸管外合併症の 1 つである。しかし、本邦の IBD 患者における骨粗鬆症の実態は不明である。今回、IBD 診療に関して中心的な役割を担っている全国の医療機関を対象に、各施設での IBD 患者における骨代謝障害の現状把握のためアンケート調査を行い、今後の多施設共同研究に向けた臨床的課題について検討した。

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 (田川市立病院消化器内科・医長)

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

本研究班に参加し、IBD 診療に関して中心的役割を果たしている全国の医療機関 (53 施設) に下記のアンケート用紙を送付し、各施設の IBD 患者における骨代謝障害 (骨粗鬆症および骨折) についての現状調査を行った。

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。

- 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
- 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
- 貴施設で診療している IBD 患者を対象とした骨粗鬆症の検査について
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
() ステロイド治療歴あり () 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。
- 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)
() 腕橈の骨密度 (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)
- 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。
- 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 D₃ 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)

主な調査項目は、①IBD 患者数、②骨粗鬆症・骨折の患者数、③骨粗鬆症の精査の対象者、④骨粗鬆症の検査法、⑤骨粗鬆症の治療の対象者、⑥具体的な治療内容、である。

(倫理面への配慮)

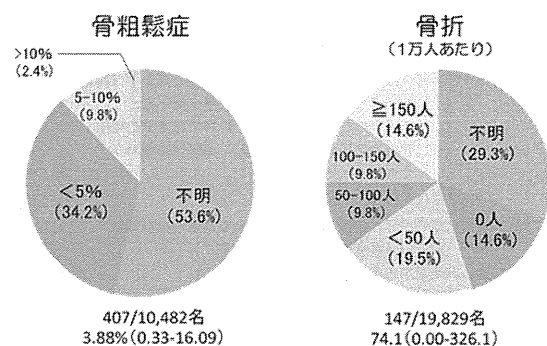
本プロジェクトで予定している今後の臨床研究については「GCP の遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して、臨床試験実施計画書を作成し、各施設での倫理委員会(IRB)の審査・承認の後、施行予定である。また臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意(インフォームド・コンセント)を得た上で実施する。さらに症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

全国 53 施設のうち 41 施設 (77.4%) から回答を得た。アンケート実施期間は、H26. 6/5 ~7/6 である。

1) 骨代謝障害の発生頻度

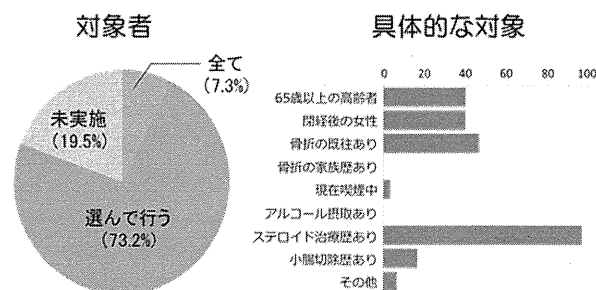
発生頻度については正確な患者数を把握するのが困難であった(骨粗鬆症では半数以上、骨折では約 30%が不明)。しかし、今回の集計では、骨粗鬆症や骨折の頻度はこれまでの過去の報告よりやや低め(骨粗鬆症:2~16%、骨折:約 100 人/万人)であった。



2) 骨代謝障害に関する検査対象者

約 8 割の施設で骨代謝障害に関する検査を

実施されていた。また具体的な検査対象者としては、ステロイド治療歴を有する症例が圧倒的に多かった。

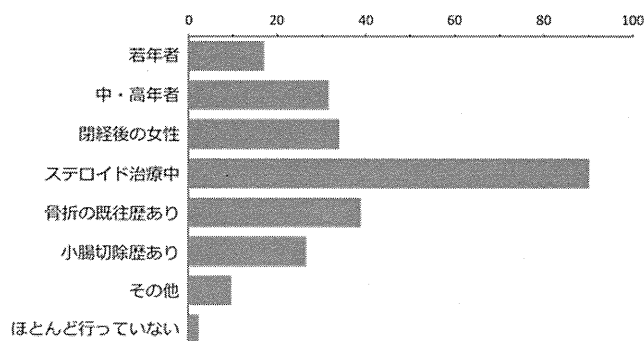


3) 検査方法

骨代謝障害の検査方法としては、検査を実施する施設の約 9 割が腰椎の骨密度測定を行っており、椎体 X 線撮影は約 20%に留まった。

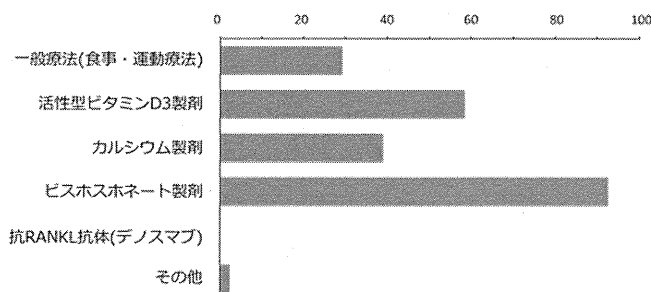
4) 予防・治療の対象者

骨代謝障害の予防および治療の対象者としては、ステロイド治療中の症例で特に注意されていることが明らかとなった。



5) 骨代謝障害への具体的な対策

具体的な治療としては、ビスフォスフォネート製剤の投与が多かった。



D. 考察

今回のアンケート調査の結果、各施設における骨代謝障害の発生患者数については「不