

明」との回答が多く、retrospective な調査であっても本邦の IBD 患者の骨代謝障害に関する疫学調査は現実的に困難であると思われた。しかしながら、IBD 患者における骨代謝障害に対する検査は約 8 割の施設で実施されており、特にステロイド治療歴を有する症例で関心が高いことが明らかとなった。そこで、今回のアンケート調査の結果を踏まえ、今後解決すべき臨床的課題の候補として、①IBD のステロイド治療導入時におけるビスフォスフォネート製剤の必要性（予防効果について）、②IBD におけるステロイド治療が骨代謝に与える影響、③IBD における寛解維持薬が骨代謝障害に与える影響、の 3 つが考えられた。しかし、ビスフォスフォネート製剤は妊娠可能な女性への投与が不可能である（無作為割付を用いた臨床試験は倫理的問題がある）ことから、上記の検討課題候補①については実施困難と考えられた。一方、IBD におけるステロイド使用は短期間に限定され、その使い方が他の免疫疾患とは大きく異なることから、まず、IBD におけるステロイド製剤の短期間使用で骨代謝に影響を与えるのか否かを検証することが先決と考え、上記の検討候補課題②について、今後、前向きの多施設共同研究で明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

IBD のステロイド治療導入時におけるビスフォスフォネート製剤の必要性を明らかにするため、今後、IBD 患者におけるステロイド治療導入時の骨代謝に与える影響を前向きに検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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, Yadmada 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. 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
 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. 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. 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
なし。

2) 国内学会

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

本邦 IBD における大腸癌/dysplasia の危険因子の検討 -前向き観察的コホート研究にむけて-

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：IBD においては、長期経過に伴い慢性炎症を背景とした大腸癌/dysplasia を併発する患者の増加が既に本邦と欧米で報告されている。これら疾患の併発は患者の生命予後にも大きく関わるため、長期予後改善のためにも臨床的に重要な問題となっている。これら病変併発の危険因子の探索は、サーベイランスをよりの確で効率的に行うためにも必要であるが、本邦では小規模の後ろ向き研究が少数のみで未だ十分には解明されていない。また、本邦では欧米と比較し、IBD に大腸癌の危険因子とされるPSC の合併が低率、クローン病では直腸肛門部癌の合併が高率など患者の背景に差異があり、危険因子の異なる可能性が示唆される。この様な背景から、本邦の IBD 患者を対象に、大腸癌/dysplasia 発症に関わる危険因子の解明を目的とし前向きの観察的コホート研究を実施する。

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)

A. 研究目的

本邦の炎症性腸疾患患者を対象として、大腸癌/dysplasia 発症に関わる臨床的な危険因子を解明する

B. 研究方法

現在、本研究班の疫学・研究成果公表プロジェクト「潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数統計に関する全国調査」において、今後実施される二次調査の調査内容の策定に参加、大腸癌/dysplasia の危険因子に関わる臨床的調査項目を選定し、その後、対象患者を前向きに観察し大腸癌/dysplasia 併発の有無で、患者背景因子を比較検討することで危険因子を解明する。

C. 研究結果

現在、炎症性腸疾患と大腸癌/dysplasia に関する

欧米、本邦の文献で、今後、二次調査で採用すべき患者の背景因子・臨床因子について検討した。

D. 考察

「潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数統計に関する全国調査」の二次調査の進行に合わせ、適切な調査項目の選定のためのプロジェクトチームを今後立ち上げ、二次調査内容の策定に参加する。

E. 結論

「潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数統計に関する全国調査」の二次調査に平行し、本邦 IBD における大腸癌/dysplasia の危険因子に関する 前向き観察的コホート研究を継続、推進する。

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

合併症/副作用への対策プロジェクト
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

研究協力者 藤谷 幹浩 旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学 准教授

研究要旨：欧米からの報告によると、炎症性腸疾患（IBD）における血栓症合併の頻度は1～7.7%と健常人に比較して高率であるとされる。しかし、本邦のIBD患者の血栓症発症頻度に関する研究は少なく、多施設での前向き研究は行われていない。本研究は、IBD患者における血栓症の頻度とその危険因子を明らかにすることを目的とした。平成25年度に、当施設のIBD患者を対象とした単施設後ろ向き研究を行い、IBD患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高率であること、中心静脈カテーテルの挿入や血液凝固関連マーカーの異常等が危険因子であることを明らかにした。平成26年度から本年度にかけて、入院患者を対象とした多施設前向き試験の研究計画を作成し、参加施設の募集と倫理委員会への申請を行った。計5施設で倫理委員会の承認が得られ、現在まで42例の症例登録があった。今回は、解析が終わった30例について検討した。その結果、炎症性腸疾患患者における血栓症発症頻度は20%であり、対照群の6.7%に比較して高い傾向にあった。今後は参加施設での症例登録を進めていき、本邦におけるIBD患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

共同研究者

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消化器・血液腫瘍制御内科学分野）
上野伸展（旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野）
盛一健太郎（旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野）
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）
仲瀬裕志（京都大学医学部附属病院 消化器内科・内視鏡部）
山田聡（京都大学消化器内科）

症合併の頻度は1～7.7%で、健常人と比較して高率であり、IBDは血栓症の独立した危険因子であると考えられている。また、血栓症を合併したIBD患者は死亡率が高いとされる。一方、本邦におけるIBD患者の血栓症の合併頻度についてSonodaらが自施設の炎症性腸疾患患者を対象に検討を行っており、IBD患者の17%に静脈血栓症（無症候性を含む）を認め、高齢、内視鏡的重症度、Dダイマーおよびトロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体高値が危険因子であったと報告している。しかし、本邦のIBD患者を対象とした多施設研究による血栓症の発症頻度およびその危険因子の解析は行われていない。

旭川医科大学病院（当院）では、preliminaryな解析として、IBD患者における血栓症の頻度や特徴について単施設後ろ向き研究を行った。対象は消化管疾患患者全897人で、疾患の内訳は炎症性腸疾患196人（UC 53人、CD 143

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患（IBD）における血栓

人)、消化管癌 273 人、その他の消化管疾患 430 人であった。解析の結果全炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症者は 196 人中 15 人 (7.7%) であった。潰瘍性大腸炎患者では 53 人中 10 人 (17.3%)、クローン病患者では 143 人中 5 人 (3.4%) が発症した。他疾患の発症頻度と比較した結果、消化管癌では 273 人中 8 人 (2.9%)、その他の消化管疾患では 430 人中 5 人 (1.1%) であり、IBD 患者において有意に頻度が高かった (図 1)。

図 1 入院患者における血栓症の頻度

入院患者における静脈血栓症発症頻度の比較 -IBD vs 悪性腫瘍・他の消化管疾患入院患者-			
2009～2011年 旭川医科大学 第三内科 消化管疾患全入院患者 897人			
	入院患者数(人)	血栓症発症者数(人)	発症率
炎症性腸疾患	194	15	7.7%
潰瘍性大腸炎	53	10	17.3%
クローン病	141	5	3.4%
消化管癌	273	8	2.9%
他の消化管疾患	430	5	1.1%
合 計	897	28	3.1%

中心静脈カテーテル挿入例、大腸全摘後の症例が有意に多く、血液検査については、血清アルブミン低値、CRP 高値、D ダイマー高値が危険因子と考えられた。この解析結果にもとづいて、本研究では、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

- 1) 炎症性腸疾患群：当院および研究協力機関において確定診断された炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クローン病) の入院患者
- 2) 他の消化器疾患群：同時期に入院した他の消化器疾患患者

2. 評価項目

1) 主要評価項目

炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クローン病) での静脈血栓塞栓症発症頻度

2) 副次評価項目

①他の消化器疾患に対する静脈血栓塞栓症発症リスク

②血栓形成の部位・治療法・転帰 (血栓消失の有無・治療に関連した合併症)

3. 評価方法

入院時 (24 時間以内) に採血し、各検査項目の測定を行う。背景因子に関する患者情報を聴取する。

血栓形成の評価は①入院後 48 時間以内と②入院 1 週間後から 2 週間以内までの 2 回とする。下肢 CT もしくは下肢超音波検査にて血栓形成の評価を行う。

4. 選択基準

1) 性別・年齢は不問

2) 文書同意取得患者

未成年では代諾者 (保護者等) の文書同意を要する。

3) 入院患者

4) 血栓形成が発覚したという理由で入院した際にも登録可能である。

5) UC 術後のパウチ炎患者も登録可能。

6) 消化器疾患は良性・悪性疾患いずれでも可能である。

7) 炎症性腸疾患群への患者エントリーと同時期に入院した他の消化器疾患群の患者をエントリーする。

8) 2 群間のエントリーにおいて患者年齢は前後 5 歳の差までとし、性別をマッチさせる。

5. 除外基準

1) 炎症性腸疾患群では、炎症性腸疾患および関連合併症以外の併存疾患のため、副腎皮質ステロイド薬や免疫調節剤・生物学的製剤の使用を必要としている患者。

2) 重篤な循環器疾患 (心不全・急性冠症候群など)・呼吸器疾患 (呼吸不全・重症肺炎・気管支喘息重責発作など) などの重篤な併存疾患のため集中管理が必要である患者。

3) 遠隔転移や重篤な臓器機能不全を有する、もしくは、終末期などで活動性が制限された悪性疾患患者。

- 4) 分類不能腸炎など、炎症性腸疾患の確定診断がなされていない患者。
- 5) 文書同意が得られない患者。

(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

C. 研究結果

- 計 5 施設で倫理委員会の承認が得られ、現在まで 42 例の症例登録があった。解析が終了した 30 例について検討した。
- IBD 群 15 例の内訳は潰瘍性大腸炎 8 例、クローン病 7 例であった。対照群は消化器癌や悪性腫瘍 8 例、憩室炎 2 例、出血性胃潰瘍 1 例、短腸症候群 1 例、肝膿瘍 1 例、術後吻合部狭窄 1 例、クラミジア腹膜炎 1 例であった (図 2)。

図 2 登録状況および中間解析症例の内訳

登録状況			
・登録症例 42例(進行中12例、解析終了30例)			
・解析終了症例の内訳			
IBD症例	15例	潰瘍性大腸炎	8
		クローン病	7
他の消化器疾患	15例	消化器癌	6
		悪性リンパ腫	1
		後腹膜腫瘍	1
		憩室炎	2
		出血性胃潰瘍	1
		短腸症候群	1
		肝膿瘍	1
		術後吻合部狭窄	1
		クラミジア腹膜炎	1

図 3 各群の血栓症の頻度

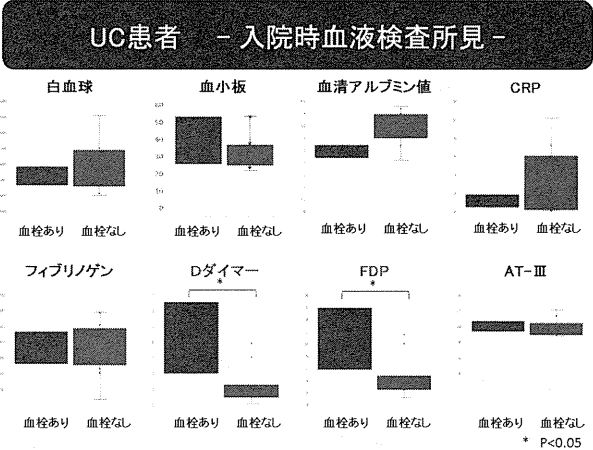
血栓の有無			
	症例数	血栓症発症者数	発症率
IBD	15	3	20%
潰瘍性大腸炎	8	2	25%
クローン病	7	1	14.3%
他の消化管疾患	15	1 (入院時)	6.7%
消化管癌	8	1 (入院時)	12.5%
消化器癌以外	7	0	0%

- 血栓の発症頻度は、IBD 群 20%、対照群 6.7%であった (図 3)。
- 血栓症の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、D ダイマー高値、FDP 高値であった (図 4、5)。
- 現在、120 例を目標に登録症例の追加を行っている。

図 4 IBD 患者の背景因子と血栓の有無

IBD患者 - 背景因子 -			
	血栓症発症群(n=3)	血栓症非発症群(n=12)	
年齢	51歳(49-80)	32.5歳(17-69)	
性別	男:女 0:3	男:女 6:6	
BMI	18.6	19.6	
罹病期間	4.7ヶ月	68.3ヶ月	
喫煙	0/3(0%)	0/12(0%)	
飲酒	0/3(0%)	2/12(16.7%)	
血栓症の既往	0/3(0%)	2/12(16.7%)	
中心静脈カテーテル	3/3 (100.0%)	2/12 (16.7%)	P<0.05
免疫調節剤使用	0/3 (0%)	1/12 (8.3%)	
ステロイド使用	1/3 (33.3%)	3/12 (25%)	
抗TNF-α抗体	1/3 (33.3%)	9/12 (75%)	
手術後(急性期)	0/3 (0%)	1/12 (8.3%)	
糖尿病	0/3 (0%)	0/12 (0%)	
脂質異常症	0/3 (0%)	3/12 (25%)	

図 5 血液検査所見と血栓の有無



D. 考察

当院で行った単施設後ろ向き研究の結果から、IBD 患者では静脈血栓症の発症頻度は、他の消化器疾患の患者や健常人よりも高いと考えられた。また、血栓形成の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、大腸全摘手術、血清アルブミン低値、CRP 高値、D ダイマー高値であった。この結果を受けて、多施設前向き試験 (症例対照研究) の研究計画を確定し、旭川医科大学倫理委員会の承認を得た。さらに、参加施設を募集し計 5 施設で倫理委員会

の承認が得られた。現時点で、42 例の登録があり、IBD 群では高率（20%）に血栓症を合併していた。今後は、参加施設を増やし、早期に目標症例達成することで、本邦における IBD 患者の血栓症発生頻度およびその危険因子を明らかにしていく。引き続いて、IBD 入院患者に対する抗血栓療法に関する介入試験を計画し、治療の介入基準を明らかにすることで、欧米と同様に本邦における IBD 血栓症の診療の目安を示していく。

E. 結論

本邦の IBD 入院患者における血栓症の発症頻度に関する多施設前向き試験（症例対照研究）の研究を進行中である。現時点で、42 例の登録があり、IBD 群では 20%と高率に血栓症を合併していた。早期に目標症例を達成し、本邦における IBD 患者の血栓症発生頻度およびその危険因子を明らかにしていく。さらに、IBD 入院患者に対する抗血栓療法に関する介入試験を計画し、治療の介入基準を明らかにする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakatani A, Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Lactobacillus brevis-derived polyphosphate inhibits colon cancer progression through the induction of cell apoptosis. *Anticancer Res* (in press)
2. Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, Katsuno H, Fujiya M. Kono-S anastomosis for surgical prophylaxis of anastomotic recurrence in Crohn's disease: an international multicenter study. *J Gastrointest Surg* (in press)
3. Takura T, Fujiya M, Shimada Y, Kohgo Y. Japanese Oncologists Perspectives for Health Economics on Innovative Cancer Treatments. *Int J Clin Oncol* (in press)
4. Addo L, Ikuta K, Tanaka H, Toki Y, Hatayama M, Yamamoto M, Ito S, Shindo M, Sasaki Y, Shimonaka Y, Fujiya M, Kohgo Y. The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS). *Int J Hematol* (in press)
5. Goto T, Sasajima J, Koizumi K, Sugiyama Y, Kawamoto T, Fujibayashi S, Moriichi K, Yamada M, Fujiya M, Kohgo Y. Primary poorly differentiated squamous cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: a case report. *Internal Medicine* (in press)
6. Saitoh Y, Inaba Y, Sasaki T, Sugiyama R, Sukegawa R, Fujiya M. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection (EAST). *Digestive Endoscopy* (in press)
7. Tanaka K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochem Bioph Res Co* 27;467(4):847-52, 2015.
8. Konish H, Fujiya M, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, Tanabe H, Tanaka H, Kohgo Y. microRNA-26a and -584 inhibit the colorectal cancer progression through inhibition of the binding of hnRNP A1-CDK6 mRNA. *Biochem Bioph Res Co* 20;467(3):541-8, 2015.
9. Fujiya M. A randomized controlled study shows high-dose barium impaction therapy to be a practical option for preventing the recurrence of colonic diverticular

- bleeding. *Evidence-based Medicine* 20(4):131, 2015.
10. Kashima S, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic *Lactobacillus brevis*, improves the fibrosis in murine colitis. *Translational Research* 166(2):163-175, 2015.
 11. Utsumi T, Sasajima J, Goto T, Fujibayashi S, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Inamura J, Shindo M, Moriichi K, Fujiya M, Kohgo Y. The detection of pancreatic and retroperitoneal plasmacytoma helped to diagnose multiple myeloma: a case report. *Medicine* 94(27):e914, 2015.
 12. Ando K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Ohtake T, Kohgo Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 improves the intestinal injury by regulating apoptosis via trefoil factor 2 in mice with anti-CD3-induced enteritis. *Inflammatory Bowel Diseases* 21(7):1541-52, 2015.
 13. Fujibayashi S, Goto T, Sasajima J, Utsumi T, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Moriichi K, Fujiya M, Kohgo Y. Intraductal cholangioscopic visualization of moving fasciola hepatica. *Gastrointestinal Endoscopy* 81(6):1485-6, 2015.
 14. Konishi H, Fujiya M, Kohgo Y. Host-Microbe Interactions via Membrane Transport Systems. *Environ Microbiol* 17(4):931-7, 2015.
 15. Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Kumano O, Suzuki T, Akanuma M, Yui T, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. The production of coagulation factor VII by adipocytes is enhanced by tumor necrosis factor- α or isoproterenol. *International Journal of Obesity* 39(5):747-54, 2015.
2. 学会発表
1. Moriichi K, Fujiya M, Utsumi T, Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Kohgo Y. Quantification of autofluorescence imaging is useful for objectively assessing the severity of ulcerative colitis. DDW 2015 (ASGE), Washington DC, 2015. 05.17
 2. Fujiya M. VTE complicating IBD: Are Asian patients at the same risk as Westerners? The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015. 06.19
 3. Hiroki S, Sakatani A, Fujiya M, Kashima S, Tanabe H, Dokoshi T, Tanaka K, Ueno N, Goto T, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. A bamboo-like appearance is a characteristic finding of the upper GI in patients with Crohn's disease. Beijing, 2015. 06.20
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
出願中 「抗腫瘍剤」特願 2016-9224

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

炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

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：

炎症性腸疾患の小児例、高齢者、妊娠者への対応を明らかにすることを目的とした。小児例は本邦での治療の現状を全国の小児科、小児外科、内科、外科施設にアンケート調査を行った。高齢者は前向き観察型研究を実施中である。妊娠者へは前向きの観察型研究を実施中である。加えて啓発・専門医育成プロジェクトと共同で患者さん向きの冊子、「妊娠を迎える炎症性腸疾患患者さんへ。知っておきたい基礎知識 Q&A」を作成し、配布した。

共同研究者

清水 俊明（順天堂大学医学部小児科）小児グループリーダー

高本俊介（防衛医科大学校消化器内科）高齢者グループリーダー

渡辺知佳子（防衛医科大学校消化器内科）妊娠者グループリーダー

A. 研究目的

小児期：小児期の炎症性腸疾患は、成人発症例と比較しより罹患範囲が広く、重症例が多いと海外からは報告されているが本邦でのまとまった報告はない。特に、強い免疫療法を使用時の副作用が懸念されるが、その情報は本邦ならではのデータが急務である。多施設共同研究を行って大規模なデータからこの点を明らかにする。

高齢者：本邦の炎症性腸疾患患者は 1970 年代から増加し始めたが、40 年以上経過した今、若齢発症者の高齢者化が増加している。さらに潰瘍性大腸炎では高齢者での新規発症も稀ではない。この 2 点から高齢化社会において炎症性腸疾患患者の治療法を明らかにすることは差し迫った重要課題である。高齢者の炎症性腸疾患、とくに高齢発症者炎症性腸疾患は非高齢発症と比較して決して転帰が良好ではない。罹患範囲も狭いわけ

ではなく、発症 1 年以内の入院率も非高齢者よりも頻度が高い。一方で近年担癌患者に対しては治療終了するまで免疫抑制療法を控えるように治療指針で記載されたが、高齢者は担癌患者の比率が多い。また 2014 年の日本呼吸器内科から報告された年齢階級別の結核既往感染率によれば、高齢者は 25%～50%程度の感染率が推計されている。治療指針では B 型肝炎再活性化やニューモシスティス肺炎などの日和見感染症への注意が勧告されているが、これは特に高齢者で注視すべき点である。このように、軽症ではないものの合併症や併存症が多い高齢者に対し、不良な転帰をきたす原因はどこにあるのか？避けるべきことは何か？を明らかにする。本邦では潰瘍性大腸炎の治療方法は世界中で最も多い。その中から適切な治療法を作り出すことは世界に先駆けて本邦でしかできない領域である。この増加中の高齢者で素早くデータを蓄積し、発信するためには厚生労働省の事業として多施設共同研究を実施することが最も近道であると考え、前向き型の観察型研究を計画した。

妊娠者：1. 少子高齢化社会の対策として妊娠者へのサポートはその解決法に極めて有力な解決手段の一つである。炎症性腸疾患は若齢に好発するので妊娠者もしくは妊娠可能な年齢で罹患

する患者が少なくない。その一方で疾患や治療薬が子供に与える影響は患者さんにとって極めて重要な情報である。しかし医師向きの商業誌などの情報はあるものの患者さん向けの情報はない。そこで啓蒙・専門医育成プロジェクトと共同で患者さん向けの冊子を作成し、正しい治療法の情報を届けることを目的とした。

2. 妊娠者への炎症性腸疾患の治療に関する情報は世界的に見ても少ない。それは倫理的な配慮から一般に医薬品の臨床試験は妊婦を除外するため胎児への毒性情報がないこと。介入試験は倫理的配慮から認められづらく。もっぱら疫学調査や症例報告に限られることの2点が原因と推察されている。しかし、炎症性腸疾患の新しい治療薬が次々使用可能になる一方で、その妊婦や胎児への安全性についてのデータは本邦ではほとんど見られない。副作用についての情報は人種間で異なるがアジア人の情報もほとんどみられない。一方で炎症性腸疾患患者で妊娠する頻度は決して高くないことから、まとまったデータを蓄積するためには多施設共同研究が必須である。そこで難治性炎症性腸管障害に関する調査研究のプロジェクトととして妊娠者の炎症性腸疾患の治療と転帰を前向きに観察することを目的とした。

B. 研究方法

各グループの報告書参照。

(倫理面への配慮)

適切に核施設の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

各グループの報告書参照。

D. 考察

各グループの報告書参照

E. 結論

小児、高齢、妊娠者への炎症性腸疾患の対策を実施し、成果をあげた。時代の変遷や、疾

患の年齢分布の変化によりこの対応はますます重要な課題となることが間違いない。さらに多くの成果をあげる必要が有る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各グループの報告書参照。

2. 学会発表

各グループの報告書参照。

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

炎症性腸疾患合併妊娠—前向き観察型研究—

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：

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療内容について、生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状・内服薬の服薬アドヒアランスを秘匿型アンケートを用いることにより正確に把握し、日本人女性において、妊娠初期（器官形成期）への影響、妊娠中の疾患活動性、出産転帰について、多施設共同で前向き観察型の研究を行う計画をした。

共同研究者

渡辺知佳子、穂苅量太、高本俊介¹、本谷聡²、松本主之³、長堀正和、渡辺守⁴、長沼誠、金井隆典⁵、猿田正行⁶、吉村直樹⁷、杉田昭⁸、国崎玲子⁹、飯塚文瑛¹⁰、横山薫、小林清典¹¹、仲瀬裕志¹²、加賀谷尚史¹³、渡辺憲治¹⁴、山上博一¹⁵、中村志郎¹⁶、石原俊治¹⁷、江崎 幹宏¹⁸、松井敏幸¹⁹（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 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科消化管分野 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 慈恵会医科大学付属病院 消化器・肝臓内科 7 東京山手メディカルセンター 内科 8 横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター 9 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 10 東京女子医科大学 IBD センター（消化器内科） 11 北里大学病院消化器内科 12 京都大学消化器内科 13 金沢大学附属病院消化器内科 14 大阪市立総合医療センター消化器内科 15 大阪市立大学 消化器内科 16 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 17 島根医科大学 消化器内科 18 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 19 福岡大学筑紫病院 消化器内科

A. 研究目的

炎症性腸疾患（IBD）合併妊娠の転機に影響するのは疾患活動性であり、治療に免疫調節剤や生物学的製剤などを使用したことではないということが、海外のデータをもとに広く知られている。日本人は遺伝的学的に免疫調節薬の薬物動態が欧米と異なることなどより、日本人における IBD 合併妊娠患者の転機を把握するため、多施設共同で後ろ向き検討を行った。結果、生物学的製剤や免疫調節剤の使用は、妊娠の転機に特に大きな影響はもたらさなかった。しかし、国内添付文書には、メサラジン製剤は「有益と判断した場合のみ」、免疫調節剤は「使用禁忌」とされており、一般医や患者への説明不足から、また妊娠中の腹部症状は基礎疾患である IBD の症状との区別もしにくく、結果として、服薬アドヒアランスの低下を招き、妊娠経過中に疾患活動性が悪化する一因となっている可能性が潜在している可能性もある。

近年は、生物学的製剤の登場とともに、疾患活動性のコントロールがよくなり、IBD 合併妊娠の件数が増加傾向にあると推定される。妊娠検討段階から服薬状況を正確に把握する前向き観察型の研究を計画することで、治療内容と転機について、妊娠初期（器官形成期）を含めた正確な解析を、日本人において行うことを目的とする。

B. 研究方法

(1) 患者登録方法

妊娠可能な状況にある潰瘍性大腸炎・クローン病の患者のうち、インフォームド・コンセントの得られた患者を対象とする。

当研究に参加が決まったら、あらかじめ決められたルールに従って実施医療機関により連結可能にコード化された「コード番号」、年齢、性別が「登録票」に記載される。各医療機関では、患者の個人情報はコード番号と連結して管理する。事務局（防衛医大）ではこのコード番号により臨床情報を管理するため、事務局が患者の個人情報を知ることはなく、個人情報は保護される。

アンケートは患者に依頼する調査票と医師に依頼する調査票に分かれており、それぞれ別個に回収され、事務局では「コード番号」により各々からの情報を連結管理するため、患者のアンケート結果を実施医療機関の医師が知ることはない。なお、本研究は治療とは分離されており、提供者の受ける医療行為に影響をおよぼすことはない。登録された患者については、追跡調査を行う場合もある。また当該試験の目的以外に得られたデータは使用しない。

(2) 調査項目

研究参加同意時・妊娠成立時・妊娠経過中（初期・中期・末期）・出産時・出産後（～1 か月）に以下の項目について調べる。医師記入用と患者の自記式質問票に分かれている。

① 患者プロフィール

年齢・性別・生活歴（喫煙・飲酒）・過去の妊娠歴

② 臨床経過

診断名・罹患年数・現在の病型・現在の罹患範囲・合併症の有無（腸管・腸管外）・手術歴（術式）・入院歴

③ 症状・重症度

排便回数・血便・腹痛・重症度（Partial Mayo Score, Harvey-Bradshaw Index）

④ 治療内容

ステロイド、5ASA・SASP、AZA/6-MP、CAYA・

タクロリムス、IFX/ADA、（以上いずれも内服・坐剤・注腸を含む）、止痢剤・整腸剤・抗生剤・血球成分除去療法・栄養療法（消化態・半消化態）、生物学的製剤・免疫調節剤（使用歴などを含む）、薬剤投与による副作用の有無、服薬状況

⑤ 現在（調査時）の血液データ（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）

⑥ 妊娠の経過

⑦ 妊娠の転帰（流産・中絶・生産・死産）、分娩形式、アプガー指数、在胎週数、出生時体重、合併症、先天異常
（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得た（承認番号 2287）。共同研究機関においては、各調査施設の倫理委員会の承認を得る。各医療機関から送付回収される臨床調査票は、患者側から送付回収される調査票と「コード番号」で連結可能、非匿名化データとして入手されるため、事務局に送付回収される時点ではすでに個人は特定できず、個人情報は保護される。また、調査票データの保管場所は防衛医科大学校内科学講座研究室とし、部屋の施錠管理・PC パスワードの管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは研究終了後速やかに返納する。

C. 研究結果

本研究を有効に進めるために、プロトコール・アンケート内容に関して、共同研究者による検討を慎重に行った。共同研究者の確認を経て、UMIN に登録し（R000020939（2015. 7. 1））、防衛医科大学校の倫理委員会に提出、審査をうけ 2015. 6. 10 に承認された（承認番号 2287）。

共同研究機関（申請中をふくむ 12 施設）の倫理委員会にて、申請・承認を得たのち、現在症例の登録を順次行っている。

(1) 現在登録患者の背景

現在登録患者は、6 施設 16 名で、妊娠終了患者

は未だない。

登録時平均年齢は 33 歳、罹患年数は 10.3 年である。外科手術歴のある患者が 40%含まれている。

登録時の疾患活動性・重症度は、潰瘍性大腸炎もクローン病も全て軽症である。

治療内容は、メサラジン製剤は全例で使用されており、生物学的製剤は 30%、免疫調節剤は 10%で使用されている。

(2) 現在までの服薬アドヒアランス

患者より返送されたアンケートより、登録時には、患者の服薬への懸念と症状が落ち着いていることなどから、低アドヒアランスの傾向が見られ、とくにメサラジン製剤でその傾向が見られた。その後は意識の変化により、アドヒアランスの上昇がみられる傾向がうかがわれる。疾患活動性との関連は、解析中である。

D. 考察

研究目的でも述べたように、生物学的製剤など昨今の画期的な治療の進歩を反映して、若年 IBD 患者の社会的活動度が上昇する兆しがみられる。妊娠・出産は、特に女性患者とその家族の関心は高い、デリケートな課題である。我が国からの妊娠転機に関する報告は少なく、多くは欧米からの報告を参考に治療指針を考え、診療にあたっているのが現状である。人種によって薬物動態が異なるとされる免疫調節剤（アザチオプリン）などは、日本人妊娠ケースに欧米のデータを適応してよいのかどうか、明確な答えは今のところない。このことが、服薬アドヒアランスを低下させ、疾患活動性の悪化の潜在的要因となっている可能性もぬぐいきれない。そこで、今回は、妊娠計画の時点から非匿名型アンケートを取り入れて、妊娠初期（器官形成期）における服薬状況を正確に把握することに十分配慮して、妊娠転機と薬物服薬の関係を調査することを目的に、多施設共同で、前向き観察型の調査を計画した。炎症性腸疾患患者と、医療関係者の十分な信用と理解を得られるデータを蓄積、発信することで、IBD 合併妊娠の安心・安全を得られ、不要な悪化とそれに伴う医

療費増大を抑制する効果を期待する。

E. 結論

- 1、前向き観察型調査により、日本人における炎症性腸疾患合併妊娠の転機について、解析する。
- 2、日本人における炎症性腸疾患合併妊娠における治療法について、とくに免疫調節剤・生物学的製剤の使用について、妊娠初期から、現状を調査し、疾患活動性・妊娠転機との関係を解析する。
- 3、炎症性腸疾患合併妊娠において、有効性の確立または報告のない、白血球除去療法・栄養療法などについての有効性について、解析する。
- 4、国内添付文書には、「(妊娠中は) 有益と判断した場合のみ」、「(妊娠中は) 使用禁忌」とされている、炎症性腸疾患治療薬の使用の判断について、医療従事者や患者に役に立つ情報を、発信したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Hokari R, Miura S. Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition. Digestion. 92(2):108-119. 2015
2. Higashiyama M, Suzuki H, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Nakanishi K, Miura S, Hokari R. Lethal hemorrhage from duodenal ulcer due to small pancreatic cancer. Clin J Gastroenterol. 8(4):236-9. 2015
3. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. J

Gastroenterol. 2015 Jul 28. (in press)

4. Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. J Gastroenterol Hepatol. 30(11):1610-7. 2015

5. 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):177-86 2015

6. Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajyo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol. 30(4):667-73

2. 学会発表

1. Yoshikawa K, Sato H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Investigation of mismatch cases between magnetic resonance enterocolonography and endoscopy in intestinal lesion of patients with Crohn's disease Crohn's and colitis foundation of America 2015 Orland USA 2015.12.

2 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K,

Nagao S, Miura S, Hokari R Effect of nicotine on DSS-induced colitis in point of adhesion molecules on the microvascular endothelium 10th World Congress for Microcirculation Kyoto 2015.9.

3 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Nicotine significantly affects the expression of vascular endothelial adhesion molecules and ameliorates DSS induced colitis. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5

4 Yasutake Y, Hokari R, Inoue Y, Takajo T, Maruta K, Sato H, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Mirua S Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5

5 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 成松 和幸, 佐藤 宏和, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 穂苅 量太, 三浦 総一郎インドメタシン腸炎に対する尿酸の効果日本消化吸収学会総会 東京 2015.11

6 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 永尾 重昭, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 ABCG2 を介した消化管への尿酸排泄の抗炎症効果の検討 日本消化器病学会 東京 2015.10

7 好川 謙一, 佐藤 宏和, 穂苅 量太 IBD 治療戦略における内視鏡の役割 クローン病大腸病変の内視鏡所見による評価と MRenterocolonography の比較 日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2105.5

8 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 三浦 総

一郎, 穂苅 量太 インドメタシン誘発小腸潰瘍
に対する尿酸の抗炎症効果 日本消化器病学会
仙台 2015.4

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

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

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
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。患者の個人情報には各医療機関でコ
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。

（2）調査項目（UC・CDとも）

- ①年齢・性別
- ②臨床症状、重症度、病型、罹患範囲
- ③発症から診断までの期間、鑑別に苦慮した疾患
- ④合併症の有無（腸管・腸管外）
- ⑤併存疾患、投薬の有無（特にNSAID、抗凝固薬、
抗血小板薬）

⑥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）

⑦手術の有無、あれば手術理由、術式

⑧入院の有無、あれば入院理由、期間、転帰

⑨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）
（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

本研究を有効に進めるために、プロトコール・アンケート内容に関して、共同研究者による検討を慎重に行った。登録も順調に進んでいる。

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、2016 年 3 月まで患者登録を行う。

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、前向きの多施設共同研究を計画し、進めている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Hokari R, Miura S. Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition. *Digestion*. 92(2):108-119. 2015
2. Higashiyama M, Suzuki H, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Nakanishi K, Miura S, Hokari R. Lethal hemorrhage from duodenal ulcer due to small pancreatic cancer. *Clin J Gastroenterol*. 8(4):236-9. 2015
3. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2015 Jul 28. (in press)
4. Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(11):1610-7. 2015
5. 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):177-86 2015
6. Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajyo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R. Magnetic resonance enterocolonography in detecting

erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol. 30(4):667-73

2. 学会発表

1. Yoshikawa K, Sato H, Takajo T, Maruta, K Yasutake Y, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Investigation of mismatch cases between magnetic resonance enterocolonography and endoscopy in intestinal lesion of patients with Crohn's disease Crohn's and colitis foundation of America 2015 Orlando USA 2015.12.

2 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Effect of nicotine on DSS-induced colitis in point of adhesion molecules on the microvascular endothelium 10th World Congress for Microcirculation Kyoto 2015.9.

3 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Nicotine significantly affects the expression of vascular endothelial adhesion molecules and ameliorates DSS induced colitis. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5

4 Yasutake Y, Hokari R, Inoue Y, Takajo T, Maruta K, Sato H, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5

5 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 成松 和幸, 佐藤 宏和, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一,

渡辺 知佳子, 高本 俊介, 穂苅 量太, 三浦 総一郎インドメタシン腸炎に対する尿酸の効果日本消化吸収学会総会 東京 2015.11

6 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 永尾 重昭, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 ABCG2 を介した消化管への尿酸排泄の抗炎症効果の検討 日本消化器病学会 東京 2015.10

7 好川 謙一, 佐藤 宏和, 穂苅 量太 IBD 治療戦略における内視鏡の役割 クロウン病大腸病変の内視鏡所見による評価と

MRenterocolonography の比較 日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2105.5

8 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 インドメタシン誘発小腸潰瘍に対する尿酸の抗炎症効果 日本消化器病学会 仙台 2015.4

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

高齢者中等症潰瘍性大腸炎におけるステロイド vs 血球成分除去療法の 前向き観察型比較試験の提案

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：高齢者潰瘍性大腸炎（UC）における腸管切除に関与する因子はステロイド剤の使用であると報告されており、その背景として高齢者ならではの低栄養や低免疫状態が関与していることが考えられる。そこで、中等症 UC に対する血球成分除去療法（以下 GMA/LCAP）の有効性と安全性を明らかにすることを目的に、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討することを目的として、多施設共同の前向き観察型比較試験を提案する。

共同研究者

高本俊介、渡辺知佳子、東山正明、三浦総一郎¹、
田中浩紀、本谷聡²、加藤真吾³、中村志郎⁴、飯
塚正弘⁵（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 埼玉医科大学総合医
療センター消化器内科 4 兵庫医科大学 内科学
下部消化管科 5 秋田赤十字病院消化器内科

A. 研究目的

中等症高齢者潰瘍性大腸炎（UC）に対する血球成分除去療法（GMA/LCAP）の有効性と安全性を明らかにすることを目的に、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する。

B. 研究方法

（1）試験デザイン

多施設共同による前向き、非ランダム化試験

（2）対象患者

以下のすべてを観たし、除外基準に抵触しない者

- ① Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下の患者
- ② 年齢が 65 歳以上の患者
- ③ 血管確保が可能と判断された患者
- ④ 事前に試験計画を文書で説明し、患者本人の自

由意志による同意を文書により得られた患者

（3）除外基準

- ① 重篤な感染症を合併している患者および合併が疑われる患者
- ② 重篤な心疾患、腎疾患のある患者
- ③ 低血圧症患者（収縮期血圧 80 mmHg 以下）
- ④ 極度の脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血（Hb 8g/dl 未満）の患者
- ⑤ 悪性腫瘍を併存している患者
- ⑥ 12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者
- ⑦ 重篤な腸管外合併症を有する患者
- ⑧ 登録日前 2 週間以内に 5-ASA 製剤を投与開始、もしくは増量した患者
- ⑨ 登録日前 4 週間以内に タクロリムスを投与した患者
- ⑩ 登録日前 4 週間以内に 血球成分除去療法を施行した患者
- ⑪ 登録日前 4 週間以内に チオプリン製剤を新たに使用開始、あるいは増量した患者
- ⑫ 登録日前 3 か月以内に ステロイド投与を行った患者（ただし、坐剤およびブレドネマ注腸は可）
- ⑬ その他、本試験への組み入れを担当医師が不適当と判断した患者