

（４）試験方法

各参加施設の判断でステロイドあるいはCAPいずれかの治療を選択する。

① ステロイドの使用方法

UC 治療指針案に則った方法で投与する

②GMA/LCAP の治療方法

標準的な方法により行う。試験開始時に投与中のその他の治療薬は投与量の維持を原則とするが、減量は可能とする。

（５）評価項目

①主要評価項目

- ・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率
- ・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる有効率
- ・治療開始 10 週後の手術移行率

②安全性

中止例も含め、随伴症状および臨床検査値異常変動が発現した場合に、その症状、発現日、程度、処置、経過、試験による治療との因果関係などについて詳細に記録する。特に感染症、糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管障害、骨折などの副作用発現率を評価する。

③転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、手術率、死亡率を評価する。

④その他

治療開始前、治療開始後 5, 10 週後の以下の項目について調査する（Mayo score および CAI スコア算出を想定）

・臨床症状

排便回数、血便の状況、腹痛および腹部圧痛の有無・程度、便失禁の有無、夜間の下痢の有無、止痢剤の必要性

・血液検査

末梢血：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数

生化学：AST, ALT, LDL-C、総蛋白、アルブミン、

CRP、HbA1c、随時血糖

（６）解析方法

①解析対象集団

本試験は Intention-to-treat (ITT) 解析を実施するため、登録された全症例を解析の対象とする。

②解析手法

有効性に関しては寛解導入率や有効率を算出。安全性については副作用発現率を算出する。転帰については手術移行率、2nd line 治療移行率を算出。

（７）目標症例数

後ろ向き研究での手術移行率

高齢者 PSL 使用者 19%

非使用者 4%

割り付け

PSL : GMA/LCAP = 2 : 3

α エラー 0.05

$1-\beta$ 0.8

サンプルサイズ 約 140

→目標症例数 150 名

（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に申請中である。

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。Protocol は確定し、倫理委員会承認後、症例のエントリーに入る。

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い。特にステロイドの使用について、骨粗鬆症など直

接の副作用のほか、サイトメガロウイルス再活性化などを招いて、腸管切除を要する例が高齢者では多いと考えられる。そこで、本邦で広く行われている GMA/LCAP がその有効性および安全性において高齢者に適していた治療である可能性を念頭に、ステロイドと前向きに比較する臨床試験を提案した。

なお、この前向き研究は防衛医科大学校倫理委員会で審査中であり、その承認後に各参加施設の倫理委員会を経て、順次患者登録を開始する予定である。

E. 結論

高齢者 UC の安全な治療法を世界に先駆けて発信することができると考えられる。貴重な情報を得られると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(省略)

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

小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

研究協力者 清水 俊明 順天堂大学医学部小児科 教授
IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査ワーキンググループ

研究要旨：小児期発症炎症性腸疾患（小児 IBD）は、成人例に比しその病変部位が広範囲に及ぶことや急速に重篤化することなどが知られている。それゆえ、インフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、シクロスポリン（CYA）、タクロリムス（FK506）などの薬剤は、小児 IBD の治療において広く使用されるようになったが、その長期使用効果や合併症に関しては十分な検討はなされていない。本研究は本邦における IFX を中心とした生物学的製剤や免疫調節薬の治療状況ならびに効果を中心に検討した。小児 IBD 患者に対する治療経験ならびに IFX, ADA, CYA, FK506 の使用状況に関して、小児科、小児外科研修施設ならびに小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にアンケート調査を送付した。1 次調査の返信率は 61.2%で、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに 17 歳未満のクローン病（CD） 871 人、潰瘍性大腸炎（UC） 1,617 人、腸管ベーチェット（BD）59 人、分類不能型腸疾患（IBDU）85 人の発症が確認された。871 人の CD 患者の治療の内訳は、IFX 284 人（31.5%）、ADA 34 人、CYA 4 人、FK506 15 人であった。さらに、IFX を用いて小児 CD を診療している施設に 2 次調査を行った。その結果、IFX 療法を受けている CD 患者の 83.7%が 10 歳以上で、多くは広範囲結腸炎型で 69.4%に認められた。IFX の効果は、54.7%が寛解となり、有効性が確認されたものが 69.6%であった。しかし、32%が無効もしくは投与後反応などの合併症を認め、敗血症を呈したものが 2 人確認された。IFX は成人同様、小児 CD 患者の治療薬としても比較的安全で効果が期待される治療薬であることがわかった。特にステロイド依存例もしくは抵抗例などに適応があると考えられた。

分担研究者

大塚宜一（順天堂大学医学部小児科客員准教授）
友政 剛（パルこどもクリニック院長）
田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター小児医療センター主任部長）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター准教授）
石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学助教）
山田寛之（大阪府立母子センター消化器内分科医長）
新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科医長）
余田 篤（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児

科准教授）

牛島高介（久留米大学医療センター小児科准教授）
青松友槻（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科助教）
永田 智（東京女子医科大学小児科教授）
内田恵一（三重大学医学部小児外科准教授）
竹内一夫（埼玉大学教育学部学校保健学講座教授）
穂苅量太（防衛医科大学内科教授）
三浦総一郎（防衛医科大学内科教授）
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科教授）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科教授）

A. 研究目的

クローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC)、腸管ペーチェット (BD)、分類不能型腸疾患 (IBDU) を含む炎症性腸疾患 (IBD) は、慢性の炎症性腸病変を呈する。IBD の発生率は、成人・小児ともに増加しており、小児期発症 IBD は患者全体の 20-30% を占めている。小児期発症 IBD は、成人例に比しその病変部位が広範囲で急速に重篤化することが知られている¹⁾。その治療はステロイド薬に依存していたが副作用などを顧み、今日ではインフリキシマブ (IFX)、アダリムマブ (ADA) のような生物学的製剤、シクロスポリン (CYA)、タクロリムス (FK506) などの免疫調節薬が、寛解導入や維持療法目的で使用される機会が増えている。特に抗 TNF 薬の導入はステロイド薬依存例や治療抵抗例の治療と管理に劇的な変化をもたらした。しかし、小児における長期的な効果や合併症を含めた 2 次無効例などに関し十分な検討はなされていない。本研究では、本邦の小児 IBD 患者に対する IFX、ADA、CYA、FK506 の使用状況ならびに小児 CD 患者の IFX 使用例の実態調査を行い、その長期的効果を検証した。

B. 研究方法

本研究はアンケート調査票を送付する後方視的検討である。1 次調査として、国内の小児科、小児外科研修施設および小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にはがきによるアンケート調査票を送付し、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに経験された診断時年齢が 17 歳未満の小児 IBD 患者数および IFX、ADA、CYA、FK506 の使用状況、手術例数、瘻炎合併例数を確認した。

2 次調査は IFX で治療された小児 CD 患者を診療している施設のうちアンケート調査に承諾頂いた施設に送られた。患者の年齢、性別、家族歴、発症時期、疾患の重症度および分布、合併症、他の投薬、IFX スケジュールおよびレジメン、IFX を使

用する理由、IFX の効果や有害事象などに関する質問が含まれた。親、兄弟や姉妹が UC、CD および他の自己免疫疾患に罹患しているものを家族歴陽性とした。重症度評価には小児クローン病活動指数 (PCDAI) を用いた²⁾。IFX 投与前、IFX 投与後 10、18、24 週およびアンケート回答時の状態を、PCDAI や IFX、ADA、5ASA、ステロイド薬、免疫調節薬の投与量や血球除去療法の有無なども含め質問した。疾患の分布に関しては Paris 分類を用いた³⁾。IFX の効果は、寛解、臨床応答、1 次無効および 2 次無効に分けて評価した。寛解は PCDAI ≤ 10 のもの、臨床的応答は PCDAI ≤ 30 、前回値より 15 ポイント以上改善したものとした。1 次無効は投与開始後 10 週時点で無反応のもの、2 次無効は IFX 使用開始後 10 週時点では臨床的応答を示したが、その後、反応性が減弱し IFX の増量もしくは投与間隔の短縮を要した、もしくは、他の治療法への変更が必要だったものとした。

(倫理的配慮)

本研究を行うにあたり個人情報に関して十分配慮し、順天堂大学における倫理委員会の承認を得て行った。その他、必要に応じて、それぞれの施設の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

第 1 次調査

回答率は 61.2% (683 施設中 418) であった (表 1)。2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに小児の CD 871 人、UC 1,617 人、BD 59 人および IBDU 85 人の発症が確認された。そのうち 2,037 人に IFX、ADA、CYA、FK506 が投与された。CD 患者では IFX 284 人、ADA 34 人、CYA 4 人、FK506 15 人であった。また、UC 患者は IFX 77 人、ADA 1 人、CYA 86 人、FK506 88 人であった。一方、IFX で治療されていたものが CD 33.7%、UC 5.1%、BD 6.3%、IBDU 6.3% であった。CD 患者の約 10.6% と UC 患者の 13.2% で手術が行われ、瘻炎合併率は CD 1.9%、UC 3.3% であった。

	Crohn's disease			Ulcerative colitis		
	Ped.	Ped Surg.	Physicians	Ped.	Ped Surg.	Physicians
IFX	130	12	142	45	9	23
	27.40%	32.40%	43.00%	4.80%	8.10%	4.90%
ADA	18	0	16	1	0	0
	3.80%		4.80%	0.10%		
FK506	9	0	6	54	7	27
	1.90%		1.80%	5.80%	6.30%	5.80%
CYA	3	0	1	47	5	34
	0.60%		0.30%	5.00%	4.50%	7.20%
total	475	37	330	935	111	469

表1. 小児 IBD 患者に対する IFX, ADA, CYA, FK506 の使用状況
Ped.: Pediatricians, Ped Surg.: Pediatric Surgeons.

2 次調査

患者背景

回答が得られた施設は 64/110 (58.2%) で、IFX を用いて治療された小児 CD 患者総数は 181 人であった。このうち 91/181 人 (50.3%) が小児および内科 IBD 専門施設で診療されていた。男児 62.2%、女児 37.8%で、男女比は 1.6 であった (表 2)。CD 患者は平均 11.8 歳 (0-16.8 歳) で発症し、平均 13.4 歳 (1.3-22.5 歳) で IFX が開始されていた。IFX 開始時の年齢は 83.7%が 10 歳以上であったが、2 か月未満のものも 2.3%に認められた。CD の家族歴を持つ患者数は 8.5%であった。広範囲結腸炎 (L3) が最も多かった (69.4%)。上部病変は 48.1%に認められ、うち食道 10 人 (6.4%)、胃 40 人 (25.5%)、十二指腸 34 人 (21.7%) であった。Paris 分類では B1 型 (非狭窄・非穿通例) が最も多かったが、肛門周囲病変は 34.8%に認められた。発症から IFX 初回投与までの期間は、75.4%が 2 年未満であり、1 年から 2 年未満が最も多く、次いで 1 か月未満が多かった (図 1)。

Pediatric Crohn's Disease Patients	
Number of patients	181
Sex (male / female)	107/65
Age at onset	11.8 (0-16.8) years of age
Age at first IFX	13.4 (1.3-22.5) years of age
Paris classification	Upper GI: 87/181 (48.1%)
L4ba esophagus	4 (2.2%)
L4ba stomach	11 (6.1%)
L4ba duodenum	7 (3.9%)
L4ba esophagus+stomach	2 (1.1%)
L4ba stomach+duodenum	23 (12.7%)
L4ba esophagus+stomach+duodenum	4 (2.2%)
L4b jejunum+proximal 2/3 of ileum	36 (19.9%)
L1 distal 1/3 of ileum+cecum	22 (12.2%)
L2 colon	15 (8.3%)
L2 rectum	1 (0.6%)
L2 colon+rectum	27 (14.9%)
L3 L1+L2	109 (60.2%)
Disease type	
B1 non stenosis+non penetration	117 (64.6%)
B2 fibrotic stenosis lesion	43 (23.8%)
B3 penetration lesion	14 (7.7%)
B2+3	2 (1.1%)
P perianal lesion	63 (34.8%)
Dosage of IFX in maintenance therapy	
3 mg	1
5 mg	151
7 mg	3
8 mg	1
10 mg	14
Interval of IFX in maintenance therapy	
3 weeks	1
6 weeks	4
8 weeks	128

表2. IFX 使用小児 CD 患者の背景 GI: Gastrointestinal

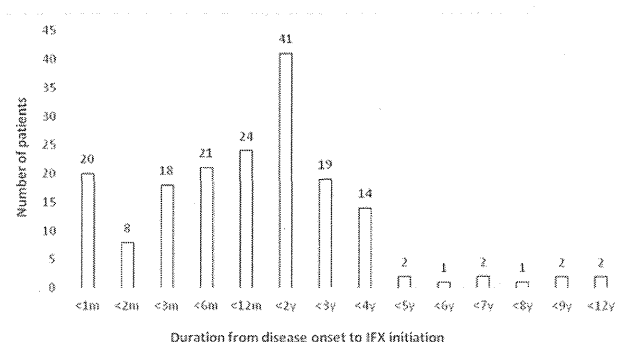


図1. 発症から IFX 初回投与までの期間

IFX 使用理由

IFX 使用理由については、早期寛解導入目的が 24.9%で最も多かった (図 2)。ステロイド薬に対する依存性や成長障害に対する配慮も割合が高く、それぞれ 22.7%、24.3%であった。消化器内科医は、トップダウン療法や早期寛解導入が目的の上位を占めたのに対し、小児科医はステロイド薬の副作用を考慮し IFX を使用する傾向があった。

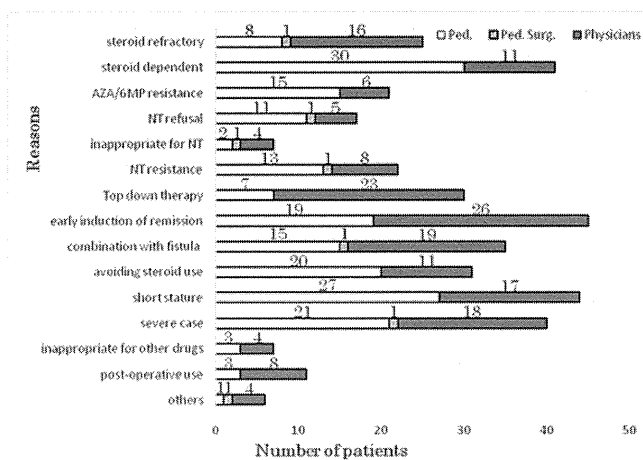


図 2. IFX 使用理由

IFX 効果

IFX の効果は寛解、臨床的有効、1 次無効、2 次無効で検討した (表 3)。寛解導入に至った症例が 54.7%、その他、有効性を認めたものが 14.9%であった。また、維持療法として継続して使用されていたものが 42.0%であった。一方、28.2%が無効例 (1 次無効 6.1%、2 次無効 22.1%) であった。37 人の 2 次無効例のうち、12 人が増量、13 人が投与期間の短縮、12 人が増量および投与期間短縮で対応されていた。しかし、投薬を中止された症例はいなかった (表 4)。

Pediatric Crohn's Disease Patients	
Effectiveness	
remission induction	23 (12.7%)
remission maintenance	76 (42.0%)
effectiveness	27 (14.9%)
primary non-response	11 (6.1%)
secondary non-response	40 (22.1%)
Steroid usage	
decrease	16 (13.9%)
discontinue	59 (51.3%)
no change	40 (34.8%)

表 3. IFX の効果

	Primary non-response	Secondary non-response
Increased dose	1	12
Shortened infusion schedule	0	13
Increased dose and shortened infusion schedule	1	12
Discontinued	8	0

表 4. IFX1 次無効例および 2 次無効例への対応

全体の 63.5%でステロイド薬を前投薬されていたが、IFX の投与により 13.9%でステロイド薬の減量、51.3%が投薬中止となっている。一方、44 人 (24.3%) が無効もしくは合併症を認め IFX の投与が中止されていた。

IFX 安全性

合併症を示した症例は 32%であった (表 5)。Infusion reaction が最も多く、次いで、感染症、血球貪食リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis ; HLH)、ループス様反応などであった。infusion reaction としてアナフィラキシー、痙攣、発疹、発熱、嘔吐などが認められた。感染症は 6.1%に認められ、敗血症が 2 例あった。1 例は IFX の継続投与で状態が改善し、その後 IFX は中止されている。もう 1 例は敗血症性ショックを呈し死亡している。なお、悪性腫瘍の合併は報告されていない。

Adverse events	# of Patients
Infusion reaction ^{※1}	33 (18.2%)
Infection ^{※2}	12 (6.6%)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	2 (1.1%)
Lupus-like reaction	1 (0.6%)
Liver dysfunction	3 (1.7%)
Pancreatitis	1 (0.6%)
Others ^{※3}	6

表 4. IFX 投与に対する合併症

D. 考察

IBD は生涯続く慢性疾患であり、特に難治例に対する治療方針の決定は困難をきわめる。成人 CD

患者においては、早期の寛解導入、ステロイド薬の減量、手術の回避が重要なポイントであるが、いずれにおいても TNF 製剤の有効性が報告されている⁴⁻⁶⁾。また、中等症や重症の成人 UC 患者においても、TNF 製剤は有効である⁷⁻⁹⁾。小児における検討では、成人と同様に IFX の CD、UC 患者に対する有効性が報告されているが¹⁰⁻²⁰⁾、長期的な有効性や安全性の検討は少ない。そこで、本邦の小児 CD 患者における IFX の有効性と安全性を検証した。

2000 年から 2012 年までの患者数は、小児 CD 871 人、小児 UC 1,617 人であった。小児 IBD は増加傾向であることが確認された一方、小児においても UC 患者数は CD 患者数の約 2 倍であることが確認された。

Cameron らによるスコットランドの検討では、IFX を投与された小児 IBD 患者の発症時平均年齢は 14 歳で、診断後約 2.51 年で投与開始されていた²¹⁾。本検討では、IFX 投与例の平均年齢はほぼ同様であったが、診断から初回投与までの期間はスコットランドの検討より短かった。IFX 投与理由は消化器内科医が早期の寛解導入にあったのに対して、小児科医はステロイド依存性と低身長回避が上位であり、いずれも小児に重症 IBD が多いことが意識された結果とも考えられる。

IFX の効果に関しては、99 人 (54.7%) が寛解導入に至っている。その他、有効性を認めたものが 14.9%で、126 人 (69.6%) に効果を認めている。また、IFX を用いることでステロイド薬の中止、減量および回避されたものが 115 人確認されており、ステロイド薬の使用頻度ならびに投与量は、明らかに低下している。Hyams らによる北米、西欧、イスラエルで行われた REACH study では、8 週毎に IFX 療法を受けている 54 週時点の小児 CD 患者で臨床的反応性を 33/52 (63.5%) に、また、臨床的寛解を 29/52 (55.8%) に確認し、ステロイド療法を受けていた 24 人中 12 人が 10 週時点で、また、残り 10/12 人が 54 週時点でステロイド薬を中止している¹⁵⁾。臨床的寛解および臨床的反応性

の導入率に関しては本検討もほぼ同等であり、IFX による治療は、本邦の小児 CD 患者に対しても有用であることが証明された。

IFX の使用に際しては、本邦小児における HLH などの重症感染症や肝脾 T 細胞リンパ腫などの悪性疾患の発生頻度が気になるところである。本検討からは、過去 13 年間に及ぶ 181 人の IFX 使用小児 CD 患者において HLH が 2 人報告されているが、悪性疾患の報告はなかった。Hyams らは、8 週毎に IFX を投与した際、2.9%に infusion reaction を認め、うち 2 人にアナフィラキシーを認めている¹⁵⁾。また、重症感染症を 5.5%に認められている。同様に Cameron らは 17%に infusion reaction を認め、重症感染症は 3%であったと報告している²¹⁾。いずれの研究においても、死亡例や悪性腫瘍症例は認められていない。また TNF 療法を受けている小児 IBD 患者に関するレビューで、Charlotte らは infusion reaction 168/1100 (15%)、重症感染症 49/1483 (3.3%) に認め、敗血症関連死亡例を 1 例報告している²²⁾。本検討における合併症の発生頻度は、他の研究と比較してもほぼ同等であったが、敗血症の 1 人は死亡しており、IFX による治療は、感染症に対する十分な配慮が必要であると考えられた。

本検討は、小児 CD 患者を対象とした IFX の 1 次および 2 次無効例のはじめての検討である。その結果、1 次無効例が 6.1%、2 次無効例が 22.1%であった。37 人の 2 次無効例のうち、12 人が増量、13 人が投与期間の短縮、さらに 12 人が増量プラス投与期間の短縮で対応されていた。しかし、IFX 投与を中止された症例はいなかった。Cameron らは、IFX 維持療法を行っている CD 患者の 23.1%が 2 次無効のため IFX 療法を中止したと報告しているが²¹⁾、2 次無効例の割合は本研究とほぼ同等であった。維持療法中の CD 患者においては、約 20%程度に 2 次無効を認める可能性が示唆された。

E. 結論

本邦における小児 IBD 診療を行っている施設にアンケートを送付し、日本での小児 CD 患者における IFX による治療の実態調査を行った。その結果、治療効果ならびに合併症の発生頻度は、欧米諸国の報告と比較し、ほぼ同等であった。IFX は小児 CD 患者の治療薬として比較的安全で効果が期待される治療薬であることがわかった。特にステロイド依存例もしくは抵抗例などに適応があると考えられた。

参考文献

1. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45:911-7.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991; 12:439-47.
3. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1314-21.
4. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337:1029-35.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet.* 2002;359:1541-9.
6. Rutgeerts P, D'haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumors necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999;117:761-9.
7. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
8. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:201-11.
9. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
10. Hyams JS, Markowitz J, Wyllie R. Use of infliximab in the treatment of Crohn's disease in children and adolescents. *J Pediatr.* 2000;137:192-6.
11. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3189-94.
12. Baldassano R, Braegger CP, Escher JC, et al. Infliximab (REMICADE) therapy in the treatment of pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:833-8.
13. Cezard JP, Nouaili N, Talbotec C, et al. A prospective study of the efficacy and tolerance of a chimeric antibody to tumor necrosis factors (remicade) in severe pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:632-6.
14. Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to

- disease duration in paediatric Crohn' s disease. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18:425-31.
15. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn' s disease in children. Gastroenterology. 2007;132:863-73.
 16. Wewer V, Riis L, Husby S, et al. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn' s disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;42:40-5.
 17. Duricova D, Pedersen N, Lenicek M, et al. Infliximab dependency in children with Crohn' s disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29:792-9.
 18. Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, et al. Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn' s disease. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:810-6.
 19. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. Gastroenterology. 2010;138:2282-91.
 20. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2010;105:1430-6.
 21. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for pediatric IBD: the Scottish national experience. Arch Dis Child. 2015;100:399-405.
 22. de Bie Cl, Esher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18:981-98.
- F. 健康危険情報
なし
- G. 研究発表
1. 細井賢二, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児期発症炎症性腸疾患における治療選択と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 東京, 2014. 12. 14
 2. 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明, 小児 IBD 研究会ワーキンググループ. 小児炎症性腸疾患における免疫調節薬と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第 117 回日本小児科学会学術集会. 名古屋, 2014. 4. 12
 3. 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明, 小児 IBD 研究会ワーキンググループ. 小児期発症炎症性腸疾患における免疫調節薬と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第 14 回日本小児 IBD 研究会. 東京, 2014. 2. 2
 4. Ohtsuka Y, Shimizu T, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima U, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K. Variation of treatment with biologics and immunomodulators for pediatric inflammatory bowel disease in Japan. 13th Asian and Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Tokyo, 2013. 11. 1
- 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

腸内細菌プロジェクト（総括）

研究分担者 安藤 朗 滋賀医科大学消化器内科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患における腸内細菌叢の変化（Dysbiosis）が明らかにされてきたが、その変化の是正を目指した治療法、特に、糞便微生物移植法（Fecal microbial transplantation: FMT）の有効性、安全性について検討を行った。

炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis: UC）に対する糞便微生物移植法（FMT）の現況について調査した。該当施設は、慶応義塾大学医学部消化器内科、滋賀医科大学消化器内科、順天堂大学消化器内科の3施設であった。慶応大学、滋賀医科大学は前処置としての抗生物質の投与はなしで、順天堂大学は抗生剤の投与後 FMT を行うというプロトコルであった。各施設のプロトコルが異なることから、その効果の判定は困難であったが、安全性についてはどの施設でも問題はなかったとの結論であった。有効性については、プロトコルの違いから一定の結論は得られなかった。今後の課題としては、プロトコルの統一であり、特に、抗生剤の前投与の必要性についてはそのレジメを含めて検討が必要と考えられた。また、ドナーを親族に限るかどうか、適応とする患者の治療歴、重症度の問題、FMT の回数など、今後検討すべき課題も明かとなった。次年度では、他施設共同研究が可能かどうかさらなる検討を予定している。

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

潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の現状と効果（中間報告）

研究分担者 安藤 朗 滋賀医科大学消化器内科 教授

研究要旨：近年、腸内細菌叢の解析方法の進歩とともに、様々な疾患において腸内細菌叢の乱れの存在が明らかとなっている。さらに、この Dysbiosis が、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群などの様々な疾患との関連が示唆されている。このことから腸内細菌叢をターゲットとした治療法として糞便移植法（FMT）が注目されている。今回、潰瘍性大腸炎（UC）患者に対する FMT の有効性について検討を行った。

共同研究者

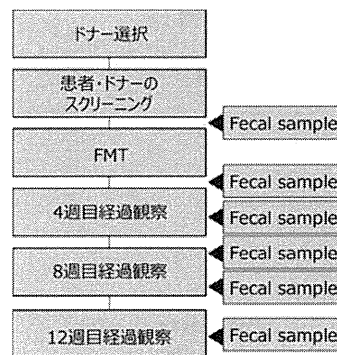
西田淳史（滋賀医科大学消化器内科）
今枝広丞（滋賀医科大学消化器内科）
馬場重樹（滋賀医科大学消化器内科）
杉本光繁（滋賀医科大学光学医療診療部）

Full Mayo score（0, 8 週目）

Partial Mayo score（0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 週目）

UCEIS score（0, 8 週目）

（Flow of a study）



A. 研究目的

本研究は「腸内細菌プロジェクト」の一貫として、潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の効果を検討することを目的としている。

B. 研究方法

（患者対象）軽症～中等症の潰瘍性大腸炎
（除外項目）妊娠、compromised host
（ドナーの選択）60 歳未満、患者家族（二親等）
（ドナーのスクリーニング）血清学的検査および便細菌検査を行う。

問診による除外

高血圧症、糖尿病、高脂血症、アレルギー
数週間前の抗生剤使用
便秘（内服にてコントロールしているものは除外）
下痢（2日連続、1日3回以上の軟便あるいは水様便、48時間で8回以上の軟便）
Homosexuality、刺青

感染性疾患の除外

血液検査 HIV, HTLV-1, 梅毒, 肝機能検査, A型肝炎, B型肝炎, C型肝炎, サイトメガロウイルス, EBウイルス, アメーバ
糞便検査 細菌（ヘリコバクター・ピロリ, エルシニア, キャンピロバクター, 赤痢菌, サルモネラ, 腸管病原性大腸菌）
ウイルス（ロタウイルス, アデノウイルス, ノロウイルス）
寄生虫スクリーニング, 虫卵スクリーニング, CD toxin A/B

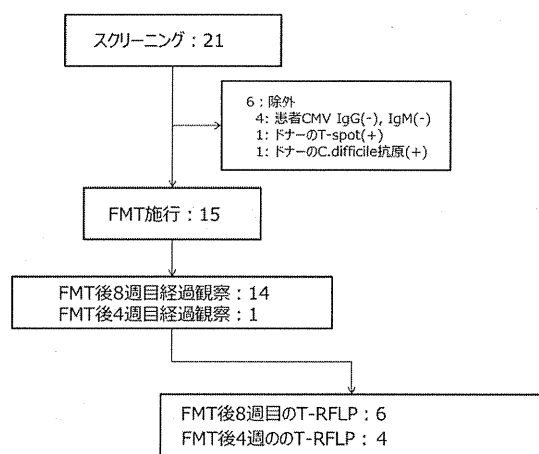
（経過観察）移植後 2、4、6、8、10、12 週目に経過観察を行う。（8 週目に内視鏡観察を行う）
（評価項目）

（倫理面への配慮）

「（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。

C. 研究結果

1) Flow of patients in the trial



21 例の潰瘍性大腸炎およびドナーのエントリーがあり、スクリーニングの結果、15 例に対して糞便移植法を施行した。現在まで、移植後 8 週目および 4 週目まで経過観察行えた患者数は 14 例と 1 例であった。

2) 患者背景

Patients number	15
Age, y	41±17.4
Male sex, n (%)	12(75)
Extent of disease	
proctitis	0
left sided	7
pancolitis	8
Concomitant drug tretment	
Mesalamine	14
Glucocorticoids	5
Immunosuppressants	4
Ant-TNF therapy	2
Enema	9
Duration of UC (months)	107.5±113.4
Hemoglobin (g/dl)	12.4±1.79
ESR(1h) (mm)	21.5±18.1
CRP(mg/dl)	0.68±0.96
Alb (g/dl)	3.73±0.46
Full Mayo score	6.1±2.33
Partial Mayo score	4.1±1.89

3) ドナー背景

Donors number	21
Age, y	42.2±11.3
Relation with patinets	
father/mother	2/5
brother/sister	1/2
husband/wife	1/5
son/daughter	1/3
cousin	1
CMV IgG positive/negative	20/1
C. Difficile Ag positive/negative	1/20
T-spot positive/negative	1/20

4) 臨床的寛解および改善

	4週後 n=15	8週後 n=14
臨床的寛解 ^a , n(%)		0/14 (0%)
臨床的改善 ^b , n(%)	6/15 (40.0%)	5/14 (35.7%)

臨床的寛解：Full Mayo score<3 かつ UCEIS=0

臨床的改善：Full Mayo score が少なくとも 3 点以上低下、あるいは partial Mayo socre が少なくとも 2 点以上低下

以上のように定義した。

8 週目の臨床的寛解は 0%(0/14)であった。4 週目および 8 週目の臨床的改善は 40%(6/15)および 35.7%(5/14)であった。

5) 副作用

糞便移植法の施行に伴う副作用は 0%(0/15)であった。

6) 臨床的改善による比較

	Clinical responder 5	Non-responder 9	
Patients number			
Age, y	26.2±14.6	49.8±13.1	0.0232
Male sex, n (%)	3(60)	8(89)	
Extent of disease			
proctitis	0	0	
left sided	2	4	
pancolitis	3	5	
Concomitant dryg tretment			
Mesalamine	4	9	
Glucocorticoids	1	4	
Immunosuppressants	1	3	
Ant-TNF therapy	1	3	
Enema	3	5	
Duration of UC (months)	75±101.8	117.6±122.5	0.2301
Hemoglobin (g/dl)	11.36±2.09	13.0±1.60	0.1416
ESR(1h) (mm)	18.3±20.0	21.4±19.2	0.8966
CRP(mg/dl)	0.41±0.52	0.82±1.22	0.2582
Alb (g/dl)	3.82±0.65	3.71±0.42	0.7414
Full Mayo score	5.6±2.79	6.1±2.26	0.8415
Partial Mayo score	4.2±2.28	4.2±1.98	0.9442

D. 考察

潰瘍性大腸炎 16 例に対して糞便移植法を行い、その効果を検討した。移植後 8 週目の臨床的寛解率は 0%であり、移植後 4 週目および 8 週目の臨床的改善率は 40%および 35.7%であった。糞便移植法によって内視鏡的に粘膜治癒にまで改善する可能性は低い、腹部症状を改善させる可能性は示唆された。また、患者が若年のほうが臨床的改善率が高い可能性が示唆された。

E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の効果については限定的であった。今後、糞便の解析を進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Kitoh K, Sugimoto M, Andoh A. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Feb;22(2):303-14.

Ohno M, Koyama S, Ohara M, Shimamoto K, Kobayashi Y, Nakamura F, Mitsuru K, Andoh A. Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis Successfully Treated by the Combination of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis and Corticosteroids. *Intern Med*. 2016;55(1):25-30.

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*. 2016 Jan;51(1):22-9.

Low D, Subramaniam R, Lin L, Aomatsu T, Mizoguchi A, Ng A, DeGruttola AK, Lee CG, Elias JA, Andoh A, Mino-Kenudson M, Mizoguchi E. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9. *Oncotarget*. 2015 Nov 3;6(34):36535-50.

Inoue M, Sasaki M, Takaoka A, Kurihara M, Iwakawa H, Bamba S, Ban H, Andoh A. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 May;56(3):215-9.

Takaoka A, Sasaki M, Kurihara M, Iwakawa H, Inoue M, Bamba S, Ban H, Andoh A, Miyazaki Y. Comparison of energy metabolism and nutritional status of hospitalized patients with Crohn's disease and those with ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr*. 2015 May;56(3):208-14.

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.

Kanda T, Nishida A, Takahashi K, Hidaka K, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Interleukin(IL)-36 α and IL-36 γ Induce Proinflammatory Mediators from Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts. *Front Med (Lausanne)*. 2015 Sep 22;2:69.

Takahashi K, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Bamba S, Inatomi O, Shimizu T, Kitoh K, Andoh A. Interleukin (IL)-1 β Is a Strong Inducer of IL-36 γ Expression in Human Colonic Myofibroblasts. *PLoS One*. 2015 Nov 12;10(11)

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)

Nishida A., H. Imaeda, A. Andoh ※The role of interleukin 36, a novel IL-1 family cytokine, in inflammatory bowel disease ※Digestive Disease Week 2015 (Washington, DC), May 18, 2015

Kanda T., A. Nishida, K. Takahashi, T. Fujimoto, M. Fujii, Y. Morita, A. Asada, K. Hidaka, H. Imaeda, A. Andoh. Interleukin-36 induces the inflammatory mediators from human colonic subepithelial myofibroblasts 17th International Congress of Mucosal Immunology (ICMI2015) (Berlin, Germany), Jul 14-18, 2015

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

難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討

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

研究要旨：近年糞便微生物移植療法（fecal microbiota transplants ; FMT）が、再発性の *Clostridium difficile* (CD) 感染症患者に有用であることが報告された。潰瘍性大腸炎やクローン病に対しても有効であったとする報告もあるが、その有効性については結論がでていない。本研究では難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討することを目的とし、難治性の潰瘍性大腸炎・CD 感染症・腸型ベーチェット病患者に対して、主に糞便投与の安全性を確認する臨床試験を開始している。

共同研究者

松岡克善、水野慎大、南木康作、武下達矢、竹下梢、中里圭宏、森 清人、三枝慶一郎、矢島知治、長沼誠、久松理一、緒方晴彦、岩男 泰

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病をはじめとした炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Diseases; IBD) と腸内細菌の dysbiosis の関連性は、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析が可能となったことにより近年明らかになってきている。これまで我々は *Clostridium butyricum* が TLR2/MyD88 経路を介して強力に IL-10 産生マクロファージを誘導し、この IL-10 が直接的に腸炎を抑制するメカニズムを初めて明らかにし、腸内細菌をターゲットとした治療法を科学的に証明してきた。

近年糞便微生物移植法 (fecal microbiota transplanttation ; FMT) が、再発を繰り返す *Clostridium difficile* (CD) 感染症患者に FMT および既存治療を行ったランダム化比較試験が報告され、既存治療である経口バンコマイシンを用いた治療法では 2-3 割の患者にのみ有効であったのに対し、FMT 群では 8 割以上の患者に有効性が認められ、FMT は再発性難治性 CD 感染症患者の

治療として有意に有効であり、現在では新規治療として欧米の CD 感染症治療ガイドラインにも掲載されている。

FMT は CD 感染症のみならず、潰瘍性大腸炎に対する有効例も報告されている。一方で、学会報告や近年報告されたランダム化比較試験では、慢性炎症性腸疾患についての FMT の有効性については意見が分かれている状況である。

本研究は難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討することを目的としている。現在の治療指針に記載されている潰瘍性大腸炎治療法の多くは免疫異常を是正する治療法であり、腸内細菌の制御という異なる機序による治療法の開発が進むことは、既存治療でコントロールに難渋している難治性腸疾患患者にとって朗報となりうる。

B. 研究方法

対象患者を下記に該当する 15 歳以上の患者とした

- 1 既存治療に抵抗性の活動期潰瘍性大腸炎患者
- 5 A S A、プレドニゾロン、抗 TNF α 抗体製剤、タクロリムス、免疫調節薬のいずれかによる治療

が行われたにも関わらず、疾患活動性を有するものの。

2 既存治療に抵抗性の腸管ベーチェット病
プレドニゾロン、もしくは抗 TNF α 抗体製剤による治療が行われたにも関わらず、消化管に潰瘍が残存しているもの。

3 再発性クロストリジウム感染性腸炎患者
バンコマイシン、もしくはメトロニダゾールによる治療にも関わらず下痢・腹痛などの消化器症状を有するもの。

ドナーの選択基準は対象患者の配偶者、もしくは2親等以内の親族とし、同意能力・レシピエントが保護者となることから未成年は除外とした。

治療方法は下部消化管内視鏡下にてドナーの糞便を散布し、2週毎に外来通院、12週まで観察を行い、安全性、有用性について前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会に事前に申請し、承認を得ている。

C. 研究結果

倫理委員会承認後、当院消化器内科外来通院中の難治性腸疾患患者を対象に試験を開始している。平成26年3月に登録を開始し、現在まで潰瘍性大腸炎患者10例、腸管ベーチェット病患者1例、再発性クロストリジウム感染性腸炎患者1例の登録および糞便微生物移植を終え、これまで病勢悪化以外の重篤な有害事象は認めていない。潰瘍性大腸炎患者10例の臨床スコアを用いた臨床的疾患活動性の経時的変化の途中結果では、糞便微生物移植のみで寛解にいたった症例はなかった。潰瘍性大腸炎患者は目標登録数に達したため、移植前および移植後の糞便中腸内細菌叢解析を行っており、平成28年度中にその成果報告を予定している。

腸管ベーチェット病患者、再発性クロストリジウム感染性腸炎患者の登録は継続中である。

D. 考察

腸内細菌叢が腸管免疫の制御に関連する新規

の機序が次々と明らかとなっており、腸内細菌叢のコントロールが慢性炎症性腸疾患に有効であることを科学的に示すエビデンスが蓄積されつつある。FMTは従来の治療とは作用機序が異なる新規の治療法として注目されており、今後臨床応用するために、まず安全性を検証することが課題である。

E. 結論

難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討する試験を開始し、潰瘍性大腸炎患者は目標数に達したため登録を終了した。

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 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他
特になし

潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤併用便移植療法の有効性の検討

研究協力者 長田 太郎 順天堂大学消化器内科 先任准教授

研究要旨: 便移植療法(FMT)の *Clostridium difficile* 感染腸炎に対する有効性は実証されているが、潰瘍性大腸炎(UC)に対する FMT の有効性については未だ議論の余地がある。UC 患者に対しより効果的な腸内細菌叢の構築と FMT 治療の効果増強を狙い、3 剤抗菌剤を 2 週間投与した後に FMT を施行する併用療法を計画した。抗菌剤療法を併用することで FMT の有効性が上昇することが示唆された。

共同研究者

石川 大

澁谷智義

芳賀慶一

野村 収

渡辺純夫

(順天堂大学消化器内科)

(倫理面への配慮)

学内倫理委員会承認の上、患者、ドナーにそれぞれインフォームドコンセント行い。承諾書を義務付けている。

C 研究結果

2015 年 12 月までに抗生剤併用 FMT に 45 名エントリーし、2015 年 6 月までに抗菌剤療法併用 FMT を完遂し、腸内細菌データ解析が終了した 17 例のうち 14 例で有効性 (CAI3 点以上の改善) を認めた。腸内細菌の解析では抗菌剤療法後に *Bacteroidetes* 門の割合が $20.4 \pm 11.1\%$ から $0.3 \pm 0.5\%$ ($P < 0.0001$) に著明に減少し、有効例 ($n=14$) の特徴として FMT4 週後で *Bacteroidetes* 門の割合の有意な回復を認めた。一方 FMT 単独治療群では、門レベルでの腸内細菌解析では明らかな変化は認められなかった。

D 考察

3 剤抗菌剤療法を併用することで、FMT 単独に比べ有効性が上昇することが示唆された。治療効果については内視鏡所見を含めた長期経過での検討が必要になる。また、今後さらに 3 剤抗菌療法への FMT の上乗せ効果に対する検討が必要になる。

A. 研究目的

抗菌剤療法併用 FMT の安全性と有効性の検討および細菌学的分析による治療機序の解明。

B 研究方法

2014 年 6 月から 20 歳以上の UC 患者を対象に抗菌剤療法併用 FMT または単独 FMT を行い、症状の変化および治療経過中の腸内細菌の変化の解析を行った。1) ドナー選択: 2 親等以内のドナー候補に対し、アムステルダムプロトコルに準じて採血、便検査と問診を厳格に行い選択した。2) 投与方法: 経大腸内視鏡的に当日採取したドナー便約 200g を生理食塩水と処理した約 400ml の溶液を盲腸に注入移植した。3) 抗菌剤療法: FMT 施行日 2 日前までに 2 週間アモキシシリン 1500mg、ホスミシン 3000mg、メトロニダゾール 750mg を内服した。4) 腸内細菌分析: ドナー便と患者の治療前、抗菌剤療法後、FMT 後 4 週間の便を次世代シーケンサー MISEQ (Illumina) 用い分析した。

E 結論

抗菌剤療法併用 FMT が UC に対し安全かつ有効な治療法になりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

現在までに大きな有害事象はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 長田 太郎, 石川 大, 渡辺 純夫: 消化器疾患に対する糞便移植療法 (fecal microbiota transplantation; FMT)) 日本消化器病学会雑誌 112 巻 11 号 Page1973-1981

2. 学会発表

1) Dai Ishikawa, Taro Osada, Takashi Sasaki, Kyoko Kuwahara, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Tomohiro Kodani, Keiichi Hiramatsu and Sumio Watanabe : Alterations of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients Treated with Sequential Antibiotic Combination and Faecal Microbiota Transplantation ECCO 2015 バルセロナ スペイン

2) Dai Ishikawa, Taro Osada, Takashi Sasaki, Kyoko Kuwahara, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Tomohiro Kodani, Keiichi Hiramatsu and Sumio Watanabe : Alterations of Intestinal Microbiota in Ulcerative Colitis Patients Treated with Sequential Antibiotic Combination and Faecal Microbiota Transplantation ICMI 2015 ベルリン ドイツ

3) 石川大、長田太郎、渡辺純夫：潰瘍性大腸炎患者に対する 抗菌薬+便移植併用療法における腸内細菌叢の解析 第 52 回 日本消化器免疫学会総会 東京

4) 石川大、長田太郎、渡辺純夫：潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤療法後の腸内細菌移植療法における腸内細菌叢の推移 JDDW 2015 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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化

研究協力者 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
副センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する生物学的治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究「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—」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患者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—」の2つの試験を開始している。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）
中野雅（北里大学北里研究所病院内視鏡センター）

て寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患患者に対する
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—」の二つの
医師主導多施設共同臨床試験を通じ、エビデンス
を世界に発信することを目的としている。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。そのうちのひとつである生物学的製剤は、寛解導入効果と維持効果を併せ持つために、幅広い症例に使用されてきている。寛解導入に際してはすべての症例に有効なわけではなく、早期に効果判定をして無効と判断されれば他の選択肢に移行する必要があるが、客観的な判断基準には明確なものはなく、エキスパートの勘に頼っているのが実情である。一方で寛解導入に有効であった場合には維持投与を継続するが、長期間投与する間に中止が可能かどうかを判断するための指標が存在しない。このため、本研究ではUCに対するインフリキシマブの早期効果判定基準を明らかにする「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—」ならびに、寛解維持投与中の投与中止の可否を判断する「インフリキシマブ治療によ

B. 研究方法

① 「投与開始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 IBD 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関連しているかどうか、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。

② 「インフリキシマブ治療によって寛解維持され