

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

総括：増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

研究分担者：岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎における再燃・増悪因子は不明で、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、その詳細については不明である。本プロジェクトでは、潰瘍性大腸炎再燃・増悪時における腸管感染症合併に関与する病原体、疾患活動性への影響について、潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き実態調査（特に腸管感染症について）と炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析多を行う。本プロジェクトはいつでも分担研究および協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て開始されている。

共同研究者

大宮美香 （関西医科大学内科学第三講座）
深田憲将 （関西医科大学内科学第三講座）

- 2) 炎症性腸疾患患者におけるC型肝炎ウイルス感染の影響、ニューモシスチス肺炎の現状、発がんの現状についてアンケート調査を行い、検討する。

（倫理面への配慮）

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、関西医科大学附属枚方病院院内臨床研究審査委員会 第H100926号およびH1403102号承認のもと、個人情報保護法に基づき症例を匿名化した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としてストレス、視床下部-脳下垂体-副腎(HPA-axis)・ANS-免疫系、NSAIDs、PGNs、抗生物質による腸管細菌叢の変化、感染症（全身性感染症、腸管感染症（*Cl.difficile*, CMV, pathogenic *E.coli*, etc.）、クローン病における喫煙などの仮説がある。全身性感染症がIBDの再燃・増悪に関与するという報告は散見されるがエビデンスは少ない。特に腸管感染症ではCl.Difficile感染やCMV感染が目される場所であるが、IBD患者における短期的予後に関する報告では悪化、普通の報告が相半ばしている。

本プロジェクトでは、これら因子のなかで腸管感染症の関与と炎症性腸疾患合併症とリスク解析を行う。

B. 研究方法

- 1) 潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与について、多施設で前向きに調査する。

C. 研究結果

- 1) 潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与：平成27年1月から12月までの登録症例は潰瘍性大腸炎の計9例であった。登録症例の経過は、9例中7例は感染合併後に疾患活動性の悪化は見られなかったが、2例は感染合併後に悪化し手術となった。
- 2) 一次アンケートを当研究班参加90施設へ送付し、38施設より回答を得た。38施設で2012年から2014年まで診療をしていた

炎症性腸疾患患者は 19347 名であり、クローン病 (CD) 患者が 7718 名、潰瘍性大腸炎 (UC) 患者が 11656 名であった。

D. 考察

平成 24 年 1 月から平成 25 年 12 月の 2 年間に登録された 47 例中 43 例 (91%) では、腸管感染合併後に疾患活動性の悪化が見られなかった。

平成 27 年 1 月から 12 月に登録された 9 例のうち 7 例 (78%) で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかったことから、腸管感染症が潰瘍性大腸炎の増悪因子となっている可能性は低いと思われた。

当研究班で診療を行っている IBD 患者は CD:UC = 2:3 であり、全体の患者数 CD:UC = 38271:155116 (2013 臨床個人調査票より) と比較すると、CD の患者割合が多く、CD は専門施設で診療されていることが考えられる。

一般献血者における C 型肝炎ウイルス抗体陽性率は 1-2% であるが、今回の調査では C 型肝炎合併 IBD 患者は 0.6% であり、一般献血者と比較すると低い値であった。C 型肝炎に対する治療が IBD の臨床経過に与える影響はほとんどないものと推測されるが、C 型肝炎治療中に UC を発症した患者も見られることより、インターフェロンによる治療には注意が必要であることが考えられる。治療内容及び経過観察中の詳細が不明であるため 2 次調査で明らかにする。ただし、今後は直接作用型抗ウイルス薬が C 型肝炎の治療の中心になり、免疫に直接作用する薬剤の使用が少なくなるため治療に伴う新規発症患者は見られなくなる可能性もある。

ニューモシスチス肺炎は UC 患者で生物学的製剤を使用している患者において、最も多く発症してきている。前治療でステロイドによる治療を行っていることが推測される。二次調査ではステロイドの影響について明らかにしたい。

罹患期間の長い患者では癌が発症してくるため注意喚起がされている。今回の研究では、免疫調節薬と生物学的製剤の単独あるいは併用をした

患者間で、発がん率に大きな差が見られなかった。しかし、CD では免疫調節薬と生物学的製剤を使用していない患者からの発がん率は使用していない患者の発がん率より高率である。免疫調節薬と生物学的製剤を使用する患者では疾患活動性が高いことが考えられる。また、UC では薬剤の影響よりは疾患活動性や罹患期間の長さが発がんのリスクファクターであることが知られており、二次調査では薬剤の使用期間や疾患活動性、罹患期間について検討を行う必要がある。

E. 結論

潰瘍性大腸炎における再燃・増悪因子は不明であり、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、今年度の登録症例 9 例中 7 例で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。

また Clostridium difficile 感染合併における NAP-1 変異の有無についての調査においては、今年度は登録症例がなかった。

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