

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

## 炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨：炎症性腸疾患患者でのC型肝炎、ニューモシスチス肺炎、発がん、胆管病変の現状についてアンケート調査を行った。

### 共同研究者

深田 憲将 ( 関西医科大学内科学第3講座 )  
大宮 美香 ( 同上 )  
福井 寿朗 ( 同上 )  
松下 光伸 ( 同上 )  
鈴木 康夫 ( 東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座 )

### A. 研究目的

炎症性疾患 ( IBD ) 患者は年々増加しており、今後もさらに増加することが予想されている。患者数の増加に伴い、様々な感染症を合併する患者も増加してくることを考えられる。また、ステロイド、タクロリムス、アザチオプリンなどの免疫調節薬や抗 TNF 抗体などの種々の薬剤が使用されるようになってきている。

これらの薬剤の使用に関して、B型肝炎ウイルス感染者に関しては医薬品医療機器総合機構 ( PMDA ) より免疫抑制作用を注する医薬品の投与に伴うB型肝炎ウイルス増殖について注意喚起が行われたり、日本肝臓学会より「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」により核酸アナログ薬の投与が推奨されている。

C型肝炎ウイルス感染者については、HCV に対する治療が IBD 発症の契機となったという報告や、HCV 合併 IBD に対する抗 TNF 抗体治療は安全に行える、IBD 患者に対する HCV 治療中

に IBD が増悪したという報告など一定の見解は得られていない。

また、免疫抑制療法が多く用いられるようになってきたために、呼吸器感染症や発がんの発症が懸念されている。呼吸器感染症の中でもニューモシスチス肺炎は非 HIV 患者で発症した場合は重篤下肢休息の経過となることがあり、死亡率は 10 ~ 20% と報告されている。ニューモシスチス肺炎に対する対策として、免疫抑制療法を行う場合には ST 合剤の予防投与が推奨されている。炎症性腸疾患患者において ST 合剤の予防投与がどのような患者に対して行われているのか、どの程度の患者がニューモシスチス肺炎を発症しているのかを検討し、今後の治療につなげることができると考える。

また、アザチオプリンや 6MP などチオプリン製剤の使用、抗 TNF 抗体の使用下での発がんについて、様々な報告がされている。本邦からの炎症性腸疾患患者での上記薬剤の使用による発がんについては報告が少なく、どのような患者に対してどのような使用をすると発がんのリスクがあるのか明らかとなっていない。

今回厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班において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。

## B. 研究方法

2012年から2014年までの3年間における厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班参加施設で診療を行った炎症性腸疾患患者、C型肝炎患者、炎症性腸疾患患者での治療内容と発がん、胆管病変の合併患者についてアンケート形式で調査を行う。

### (倫理面への配慮)

患者個人情報が特定できないよう、個人情報保護法に基づき匿名化を行う。

## C. 研究結果

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。そのうち、C型肝炎を合併している患者は119名(CD43名、UC76名)であった。C型肝炎に対する治療が行われていたのは20名(CD5名、UC15名)であり、無治療で経過観察されている患者は69名(CD28名、UC41名)名であった。C型肝炎に対する治療はインターフェロン単独が7名(UC7名)、ペグインターフェロン+リバビリン併用が13名(CD5名、UC8名)であった。C型肝炎治療中にUCを発症した患者が2名(UC2名)認められた。また、C型肝炎治療中のIBDの経過は増悪したのが4名(CD2名、UC2名)で、治療中あるいは経過観察中にIBDが不変であったものが27名(CD9名、UC18名)であった。

回答のあった38施設での炎症性腸疾患に対する治療として、免疫調節薬、免疫調節薬と生物学的製剤併用、生物学的製剤単独、これらの治療を行っていない患者数はCDでそれぞれ710名(9%)、1176名(15.2%)、1301名(16.9%)、4531名(58.7%)であり、潰瘍性大腸炎では1623名(13.9%)、418名(3.5%)、363名(3.1%)、9252名(79.3%)であった。

ニューモシスチス肺炎の発症には免疫調節薬や生物学的製剤が考えられる。これらの患者のうち、ニューモシスチス肺炎を発症した患者が9名(CD3名、UC6名)おり、CDではAZA/6MPと生物学的製剤併用されていた患者が2名、生物学的製剤単独が1名、潰瘍性大腸炎ではAZA/6MP単独使用で1名、生物学的製剤単独使用で5名認められた。ニューモシスチス肺炎ではサルファメソキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤の投与により発症を予防することが行われているが、ステロイド、AZA/6MP、生物学的製剤をそれぞれ併用あるいは3剤使用する際にST合剤の予防投与を行うと回答した施設を多く認めた。

発がんについては238名(CD70名、UC168名)であった。消化管がんがCDでは41名(58%)、UCでは121名(78%)でいずれの疾患群でも最も多く認められた。免疫調節薬、免疫調節薬と生物学的製剤併用、生物学的製剤単独、これらの薬剤を使用していない患者での発がん率はCDではそれぞれ15名(2.1%)、18名(1.5%)、25名(1.9%)、12名(0.3%)であった。UCではそれぞれ25名(1.5%)、5名(1.2%)、8名(2.2%)、130名(1.4%)であった。

IBD患者における胆管病変の合併はCDで49例(0.63%)、UCで86例(0.73%)と合併率に変化は認められなかった。

## D. 考察

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

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引き続き一次調査と、二次調査を追加で行うことを予定する。

#### 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