

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

的確な診断・治療の確立プロジェクトー治療面からー

研究分担者 中野雅 北里大学北里研究所病院内視鏡センター センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩し、様々な治療法の出現が実臨床の場に多大な恩恵をもたらしている。その一方で治療法ごとの適切な症例選択、最適な投与時期・投与方法などの決定が重要な課題となっている。的確な治療法を確立するためのエビデンスの構築を目指して多施設共同の臨床研究を行っている。潰瘍性大腸炎に対しては①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ーHAYABUSA studyー②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ーULTIMATE studyー③カプセル化された漢方薬青蒿の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証、またクローン病に対しては④インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験ーCERISIER trialーを開始している。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）

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）

久松理一（杏林大学医学部第三内科）

長沼誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）ならびにクローン病（CD）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗TNF α 抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療の選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用する事が現在求められている。本プロジェクトでは潰瘍性大腸炎ならびにクローン病に対する的確な治療法の確立のためのエビデンスを創出すること

を目的としている。

B. 研究方法

①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ーHAYABUSA studyー

インフリキシマブ（IFX）治療によって24週から48週間寛解が維持され、ステロイドの離脱（ステロイドフリー）および粘膜治癒を達成しているUC患者を対象として、IFX治療中止もしくは継続の割り付けを行い、48週後の寛解維持率を2群間で比較検討し、IFX治療中止の妥当性およびIFX治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

②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ーULTIMATE studyー

近年、IFX投与中に二次無効となった炎症性腸疾患症例では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相関しているかどうか、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。

③カプセル化された漢方薬青蒿の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

UC に対する漢方薬青蒿の有効性は経験的に知られているが、これまでに科学的に有効性が実証された報告はない。先行研究 20 症例(投与量 2g/日)の検討で、改善率は 65%、有害事象は軽度の肝障害 2 例のみで、寛解導入治療における有効性ならびに安全性が確認された。より少量での有効性を検討するため 3 段階の容量設定 (0.5g/日、1g/日、2g/日)を行い、8 週後の有効率を主要評価項目とするプラセボをコントロールに置いた二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

④インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験—CERISIER trial—

IFX 二次無効症例の IFX 増量時 (5mg/kg から 10mg/kg に増量)に成分栄養剤 (エレンタール® 900-1200 kcal/day)を併用することにより寛解維持効果を延長することができるかどうかを検証する。

(倫理面への配慮)

前述の研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

上記①②④の臨床研究は現在症例登録が進んでいる状況で結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

①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—

IFX 開始後割り付け前の治療期間が 24 から 48 週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行った結果、登録が増加し、現在目標症例数 200 例 (IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例)のうち 2016 年 1 月 15 日現在 9 施設から 34 症例の登録が得られた。継続的に登録促進への努力を継続している。

②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—

研究組織の構築とプロトコル作成を行い、現在研究開始準備中である。便中 IFX 濃度測定系の validation が終了すれば、参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定で開始予定である。

③カプセル化された漢方薬青蒿の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

前向き試験のプロトコルが確定し、慶應義塾大学医学部において倫理委員会の承認が得られた。青蒿のカプセル化が完了し、近日中に試験開始予定である。参加施設においても倫理委員会での承認後順次試験開始の予定である。

④インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験—CERISIER trial—

いずれの施設においても IFX 増量症例が非常に少ないため症例登録が予定より遅れているが、試験期間が 16 週を超えた 15 症例 (IFX 単独群: 5 例、成分栄養剤併用群: 10 例)で「16 週における CDAI が 50 ポイント以上減少した被験者の割合」をエンドポイントして中間解析を行い、倫理性に問題なく試験続行となった。今後 32 週において中間解析を追加実施の予定である。

D. 考察

①HAYABUSA study に関しては現在登録募集中、②

ULTIMATE study に関しては研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られていない。③漢方薬青蒿の有効性評価の研究は先行試験で有効性・安全性が確認されたため、近日中に前向き試験を開始し、参加施設との連携を進めて速やかな症例登録を進める。④CERISIER trial に関しては、候補症例に限られるため登録が遅れている状況だが、引き続き参加施設との連携を進めて登録症例の増加を目指す。

E. 結論

炎症性腸疾患に対するより適切な内科治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。内科治療の選択肢が増えてきた現在、それぞれの治療の使い分け、適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、これらの治療法の効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするために必須であると考えられ、社会的な期待も大きい課題である。本臨床研究の結果は、UC、CD に対する的確な治療法の確立に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki KI, Higuchi HI, Shimizu SI, Nakano MI, Serizawa HI, Morinaga SI. Endoscopic snare papillectomy for a solitary Peutz-Jeghers-type polyp in the duodenum with ingrowth into the common bile duct: Case report. World J Gastroenterol 26 8215-20

2. Hirata EI, Shimizu S, Umeda S, Kobayashi T, Nakano M, Higuchi H, Serizawa H, Iwasaki N, Morinaga S, Tsunematsu S. Hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenomatosis in a patient with maturity-onset diabetes of the young type 3: case report and literature review.

NihonShokakibyogakkaiZasshi. 9 1696-704

3. 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), 中野 雅, 齊藤 詠子, 豊永 貴彦, 日比 紀文【炎症性腸疾患-ファーストタッチから長期マネジメントまで】 炎症性腸疾患の診断 病型と重症度の判定(解説/特集) 内科 2015 116(4) 565-568

3. 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), 中野 雅, 日比 紀文【内科プライマリケアのための消化器診療 Update】 小腸・大腸疾患 潰瘍性大腸炎(解説/特集) Medicina2015 52(10) 1714-1716

4. 加藤 裕佳子(北里大学北里研究所病院 消化器内科), 芹澤 宏, 梅田 智子, 中野 雅, 小林 拓, 清水 清香, 常松 令, 渡辺 憲明, 土本 寛二経皮内視鏡的胃瘻造設術に関する意識調査からみた適応判断の問題点(原著論文) 在宅医療と内視鏡治療 2015 19(1) 70-77

5. 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), 中野 雅, 日比 紀文【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第2章)消化器 炎症性腸疾患(解説/特集) 内科 2015 115 (6) 956-959

6 中野 雅, 小林 拓, 加藤麻由子, 和田由加利, 森ただえ, 柴田順子, 芹澤 宏, 長沼 誠, 石橋とよみ, 梅田智子, 渡辺憲明, 日比紀文炎症性腸疾患患者におけるモビブレップの受容性、有効性、安全性の検討 Gastroenterological Endoscopy2015 57 820

7. 日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井上 詠腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の診断法や治療法は確立したか分子消化器病 12 (1) 43-48

9. 日比 紀文、小林 拓、中野 雅、渡辺 憲明腸疾患-病態研究から標的治療への展開- 日本から世界に発信する新しい診断・治療炎症性最新医学 2015 270 (2) 106-111

2. 学会発表

1. 加藤 麻由子(北里大学北里研究所病院 内視鏡センター), 小林 拓, 和田 由加利, 柴田

順子, 森 ただえ, 石橋 とよみ, 日比 紀文, 中野 雅, 芹澤 宏, 長沼 誠 炎症性腸疾患患者における新規腸管洗浄剤の受容性、有効性、安全性の検討 非炎症性疾患患者との比較(会議録) 第 75 回日本消化器内視鏡技師学会 東京 2015.10.10

2. 豊永 貴彦(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), 小林 拓, 斉藤 詠子, 中野 雅, 梅田 智子, 日比 紀文 ステロイドが奏功した関節炎症状合併重症 microscopic colitis の一例(会議録) 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸 2015.10.23

3. 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), 中野 雅, 豊永 貴彦, 日比 紀文粘膜免疫と皮膚免疫 臨床免疫学的アプローチからみた炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子(会議録) 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸 2015.10.23

4. 森川 淳(北里大学北里研究所病院 消化器内科), 中野 雅, 小林 拓, 梅田 智子, 清水 清香, 樋口 肇, 常松 令, 芹澤 宏, 渡辺 憲明, 土本 寛二, 日比 紀文, 大作 昌義, 森永 正二郎 スクリーニング上部消化管内視鏡検査にて偶然発見された Hamartomatous inverted polyp の 1 例第 100 回日本消化器内視鏡学会 関東地方会 東京 2015.6.13

5. 齋藤 義正(北里大学北里研究所病院 消化器内科胃腸センター), 芹澤 宏, 中野 雅, 中村 正彦, 鈴木 秀和, 金井 隆典 特殊な胃内環境により尿素呼気試験が陽性を示した Helicobacter pylori 陰性胃炎の一例(会議録/症例報告) 第 24 回日本臨床環境医学会総会 東京 2015.6.6

6. 小林拓, 中野雅, 日比紀文 大腸内視鏡と便中バイオマーカーS100A12 を組み合わせた潰瘍性大腸炎の治療戦略 第 89 回日本消化器内視鏡学会 名古屋 2015.5.29

7. 小林拓, 中野雅, 石橋とよみ, 梅田智子, 芹澤宏, 渡辺憲明, 日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第 10

1 回日本消化器病学会総会 仙台 2015.4.24

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