

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

合併症/副作用への対策プロジェクト 総括

研究分担者 仲瀬裕志 京都大学医学部附属病院内視鏡部 講師

研究要旨：本プロジェクトでは、(1)潰瘍性大腸炎 に合併するサイトメガロウイルス（以下 CMV）の診断、治療を目的とした診断法の確立を目指す。(2)炎症性腸疾患患者に対するステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する。(3) 炎症性腸疾患における血栓症の頻度をとらえるために、prospective cohort を行う。平成 27 年度は、CMV 感染合併潰瘍性大腸炎に対する顆粒球除去療法、抗ウイルス剤投与ならびに併用療法を比較する研究が完了した。加えて、粘膜組織 CMV-DNA の定量による CMV 感染潰瘍性大腸炎診断・治療のための新規プロトコルを作成しえた。加えて、炎症性腸疾患患者における骨粗鬆症の予防に関する前向き研究の提案がなされた。

共同研究者

松浦 稔（京都大学医学部附属病院）
本澤有介（京都大学医学部附属病院）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）
竹内 健（東邦大学医療センター佐倉病院）
山田哲弘（東邦大学医療センター佐倉病院）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部）
松岡克善（東京医科歯科大学）
藤井俊光（東京医科歯科大学）
福井寿朗（関西医科大学内科学 第三講座）
高津典孝（田川市立病院）
藤谷幹浩（旭川医科大学内科学講座）
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）
上野伸展（旭川医科大学内科学講座）
盛一健太郎（旭川医科大学内科学講座）
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）

A. 研究目的

炎症性腸疾患には、それ自身に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。本プロジェクトでは、主として(1)炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎（UC）に合併するサイトメガロウイルス（以下 CMV）の診断、治療を目的とした診断法の確立。(2) 炎症性腸疾患患者における骨粗鬆の検査、予防対策ならびに、短期ステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討。(3) 炎症性腸疾患患者における血栓症の頻度ならびに危険因子をとらえることを目的とする。

B. 研究方法

(1) **サイトメガロウイルス合併潰瘍性大腸炎におけるガンシクロビル・GMAA 併用療法の有効性について**（担当 仲瀬裕志）

CMV 感染合併 UC 患者に対する抗ウイルス剤および顆粒球除去療法を併用した治療の有効性に関する検討（多施設共同臨床試験）を完了した。

(2) **mucosal PCR 法をマーカーとした CMV 感染合併潰瘍性大腸炎の治療適正化**（担当 松浦 稔） 渡辺班での研究成果から、大腸粘

膜で CMV-DNA が 1000copy 以上検出された場合、大腸粘膜内組織学的 CMV 陽性率が高くなることが明らかとなった。この結果を基に、大腸粘膜生検組織を用いた mucosal PCR 法をマーカーとした新たな臨床研究のプロトコルを完成し、現在京都大学倫理委員会に提出している。

(3) 炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する多施設共同研究の提案(担当 松浦 稔)

炎症性腸疾患患者に対する骨代謝への影響を検討する前に、班会議に参加している炎症性腸疾患専門医に対して、骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始し、その結果をもとに prospective study の提案を行った。

(4) 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

血栓症のリスクの高い患者を同定するために、入院患者のエコー、CT、MRI などを行う前向き試験を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCP の遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ている。臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意 (インフォームド・コンセント) を得た上で実施している。また症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

(1) 顆粒球除去療法ならびに併用群でガンシクロビル単独群に比し、有意な内視鏡所見の改善が認められた。現在、論文作成中である。

(2) 本年度は、松浦 稔、長沼 誠、松岡克善、藤井俊光、山田哲弘、福井寿朗、高津典孝らが中心となって、CMV 感染合併 UC 患者の治療方針を明らかにするプロトコル作成

を開始した。CMV 感染合併 UC 患者に対して、免疫制御療法の強化を基本的治療とし、上記で改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例 (1,000copy/microg・DNA) に対して抗ウイルス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検討するプロトコルを完成した。

(3) 骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始し、その結果を報告した。さらに、炎症性腸疾患患者における短期ステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討するプロトコルを提案した。

(4) 本前向き研究の結果、血栓症発症に、疾患活動性などの要素が関与していることが明らかになってきた。今後も引き続き検討をおこなっていく予定である。

D. 考察

炎症性腸疾患に見られる合併症、中でも UC 患者におけるサイトメガロウイルス感染の診断、治療については、世界中でもまだ結論がでない。今回のプロトコルを進めていくことにより、本臨床課題が解決するものと思われる。加えて、炎症性腸疾患患者に合併する骨粗鬆や血栓症の問題は以前から注目されている。我々は、炎症性腸疾患患者にステロイド治療を開始する場合の bisphosphonate 剤投与の必要性ならびに血栓症リスクの高い患者を絞り込むために、前向き試験に取り組んでいく。

E. 今後の予定

サイトメガロウイルス感染に関する新たな臨床試験の開始ならびに現在の研究の継続。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T. BMC Gastroenterol 2015;15:163. doi: 10.1186/s12876-015-0390-3.
2. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. BMJ Open Gastroenterol. 2015;2:e000021. doi:10.1136/bmjgast-2014-000021.
3. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hisatsune H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic treatment with Bifidobacterium longum 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. Dig Endosc. 2016;28:67-74. doi: 10.1111/den.12553.
4. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Ito A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K. PLoS One. 2015;10:e0135552. doi: 10.1371/journal.pone.0135552.
5. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H. Intest Res. 2015;13:266-73.
6. 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. 2015;13:250-8.
7. Hiejima E, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T. Diagnostic Accuracy of Endoscopic Features of Pediatric Acute Gastrointestinal Graft-versus-host Disease. Dig Endosc. 2016. doi: 10.1111/den.12604.
8. Hiejima E, Kawai T, Nakase H, Tsuruyama T, Morimoto T, Yasumi T, Taga T, Kanegane H, Hori M, Ohmori K, Higuchi T, Matsuura M, Yoshino T, Ikeuchi H, Kawada K, Sakai Y, Kitazume MT, Hisamatsu T, Chiba T, Nishikomori R, Heike T. Reduced Numbers and Proapoptotic Features of Mucosal-associated Invariant T Cells as a Characteristic Finding in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2015 ;21:1529-40.
9. Kimura M, Tsuji Y, Iwai M, Inagaki M, Madian A, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Usefulness of Adalimumab for Treating a Case of Intestinal Behçet's Disease With Trisomy 8 Myelodysplastic Syndrome. Intest Res. 2015;13:166-9.
10. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective

multicenter study. Cytotherapy.
2015 ;17:680-8.

11. Okada K, Arai S, Nakase H, Kohno H, Nakamura F, Takeda M, Toda Y, Itoh H, Adachi S, Ikemoto M. Autocrine pathways involving S100A8 and/or S100A9 that are postulated to regulate the immunological functions of macrophages in rats. Biochem Biophys Res Commun. 2015 2;456:415-20.

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 IL12p40 expression in macrophages. The 10th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organization, Barcelona, 2015, February.
2. Takagi T, Nakase H, Kogawa T, etc. Identification of risk factors of colitis-associated carcinoma in Japanese patients with ulcerative colitis: results from a retrospective multicenter study in a Kyoto-Shiga cohort-CAPITAL (Cohort and Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study- The 109th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organization, Barcelona, 2015, February.
3. 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, Washington, 2015, May.
4. Yoshino T, Nakase, Matsuura M, Chiba T: Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. IL-34

antibody ameliorates experimental colitis by alternating IL12p40 expression in macrophages. Digestive Disease Week, Chicago, Washington, 2015, May.

2) 国内学会

1. 本澤有介、越川頼光、**仲瀬裕志**. 小腸疾患；病態解明への新たな知見 小腸病変を有するクローン病における MEFV 遺伝子の臨床的意義第 101 回日本消化器病学会総会，仙台 2015 年 4 月
2. 松浦 稔、豊永貴彦 **仲瀬裕志**. 腸内細菌を標的とした消化器疾患の治療戦略 経口鉄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。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** 難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療選択とは？ 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 第 101 回日本消化器病学会総会 2015，仙台.
4. 本澤有介、松浦 稔、**仲瀬裕志** 消化器疾患における線維化の病態と診察 IL-17A によって誘導される HSP47 はクローン病腸管線維化に關与する第 101 回日本消化器病学会総会 2015，仙台

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。