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

炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する実態調査 −多施設共同研究に向けて−

研究協力者　松浦　稔　　京都大学医学部附属病院消化器内科　　助教

研究要旨：骨粗鬆症は炎症性腸疾患(IBD)における重要な腸管外合併症の１つである。しかし、本邦の IBD 患者における骨粗鬆症の実態は不明である。今回、IBD 診療に関して中心的な役割を担っている全国の医療機関を対象に、各施設での IBD 患者における骨代謝障害の現状把握のためアンケート調査を行い、今後の多施設共同研究に向けた臨床的課題について検討した。

共同研究者
仲瀬裕志（京都大学医学部附属病院内視鏡部・講師）
長沼　誠（慶應義塾大学医学部消化器内科・講師）
松岡克善（東京医科歯科大学消化器病態学・講師）
藤井俊光（東京医科歯科大学消化器病態学・助教）
竹内　健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科・講師）
山田哲弘（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科・助教）
福井寿朗（関西医科大学内科学第３講座・講師）
高津典孝（田川市立病院消化器内科・医長）

A．研究目的

炎症性腸疾患(以下 IBD)は主として腸管局所に慢性炎症を生じる疾患であるが、時に腸管以外の臓器にもさまざまな合併症が生じる。骨粗鬆症は IBD の代表的な腸管外合併症の１つであるが、今後、IBD 治療の進歩に伴い長期経過例や高齢患者の増加が予想され、その対策は重要な臨床的課題である。しかし、本邦での IBD における骨粗鬆症の実態は不明であり、その予防対策についても一定の見解がない。本プロジェクトでは本邦での IBD 患者における骨粗鬆症の現状調査と、IBD 治療の骨代謝への影響や骨粗鬆症に対する一次予防の必要性について前向きに検討する。

B．研究方法

本研究班に参加し、IBD 診療に関して中心的役割を果たしている全国の医療機関（53 施設）に下記のアンケート用紙を送付し、各施設の IBD 患者における骨代謝障害（骨粗鬆症および骨折）についての現状調査を行った。

IBD 患者における骨代謝障害に関する予備調査

以下の調査に回答をお願いいたします。

1．現在、貴施設で診療している IBD 患者数をお知らせ下さい。
　潰瘍性大腸炎　約（　　）人
　クローン病　約（　　）人

2．上記のうち、骨粗鬆症または骨折と診断された患者数を　お知らせ下さい。
　骨粗鬆症　（　　）人，　骨折　（　　）人，　全く不明

3．貴施設で診療している IBD 患者を対象とした骨粗鬆症の精査について
　a．ほとんどの症例で行っている。
　b．症例を選んで行っている。その場合、対象となる症例は？（複数回答可）
　　（ ）65 歳以上の高齢者　（ ）閉経後の女性
　　（ ）骨折の既往あり　（ ）骨折の家族歴あり
　　（ ）現在喫煙中　（ ）アルコール摂取あり
　　（ ）ステロイド治療歴あり（ ）小腸切除歴あり
　　（ ）その他　（具体的に　　）
　c．ほとんど行っていない。

4．貴施設で行っている IBD 患者を対象とした骨粗鬆症の検査法は？（複数回答可）
　（ ）腰椎の骨密度(DXA)　（ ）大腿骨頸部の骨密度(DXA)
　（ ）椎体X線撮影　（ ）骨代謝マーカー
　（ ）血清 Ca・P の測定　（ ）血清ビタミン D の測定
　（ ）その他　（具体的に　　）

5．IBD 患者における骨粗鬆症の予防および治療について
　a．行っている。その場合、どのような症例ですか？（複数回答可）
　　（ ）若年者　（ ）中・高年者
　　（ ）閉経後の女性　（ ）ステロイド治療中
　　（ ）骨折の既往歴あり　（ ）小腸切除歴あり
　　（ ）その他　（具体的に　　）
　b．ほとんど行っていない。

6．骨粗鬆症の予防・治療として行っている具体的な対策は？
　a．一般療法（食事指導，運動療法など）
　b．活性型ビタミンD_3製剤
　c．カルシウム製剤
　d．ビスホスホネート製剤
　e．抗 RANKL 抗体(デノスマブ)
　f．その他　（具体的に　　）

主な調査項目は、①IBD 患者数、②骨粗鬆症・骨折の患者数、③骨粗鬆症の精査の対象者、④骨粗鬆症の検査法、⑤骨粗鬆症の治療の対象者、⑥具体的な治療内容、である。

（倫理面への配慮）

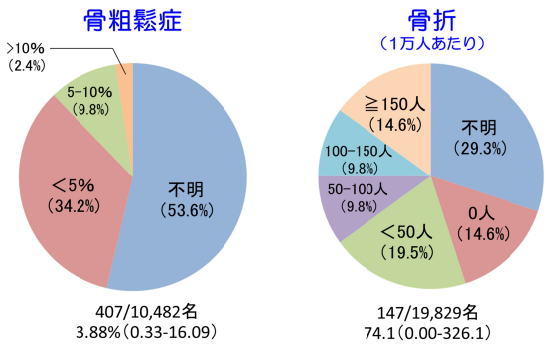
本プロジェクトで予定している今後の臨床研究については「GCP の尊守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して、臨床試験実施計画書を作成し、各施設での倫理委員会(IRB)の審査・承認の後、施行予定である。また臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意(インフォームド・コンセント)を得た上で実施する。さらに症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

全国 53 施設のうち 41 施設（77.4%）から回答を得た。アンケート実施期間は、H26．6/5～7/6 である。

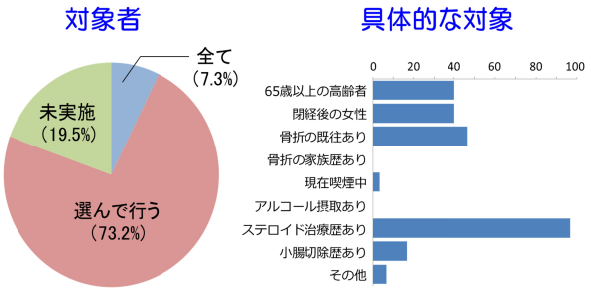
1）骨代謝障害の発生頻度

発生頻度については正確な患者数を把握するのが困難であった（骨粗鬆症では半数以上、骨折では約 30%が不明）。しかし、今回の集計では、骨粗鬆症や骨折の頻度はこれまでの過去の報告よりやや低め（骨粗鬆症：2～16%、骨折：約 100 人/万人）であった。



2）骨代謝障害に関する検査対象者

約 8 割の施設で骨代謝障害に関する検査を実施されていた。また具体的な検査対象者としては、ステロイド治療歴を有する症例が圧倒的に多かった。

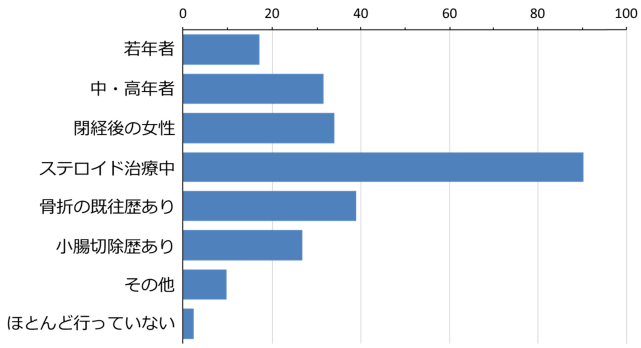


3）検査方法

骨代謝障害の検査方法としては、検査を実施する施設の約 9 割が腰椎の骨密度測定を行っており、椎体 X 線撮影は約 20%に留まった。

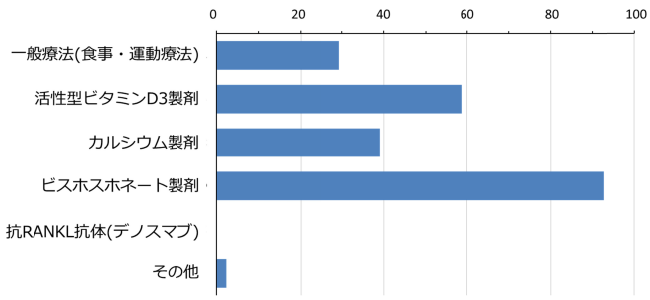
4）予防・治療の対象者

骨代謝障害の予防および治療の対象者としては、ステロイド治療中の症例で特に注意されていることが明らかとなった。



5）骨代謝障害への具体的な対策

具体的な治療としては、ビスフォスフォネート製剤の投与が多かった。



D. 考察

今回のアンケート調査の結果、各施設における骨代謝障害の発生患者数については「不

明」との回答が多く、retrospective な調査であっても本邦の IBD 患者の骨代謝障害に関する疫学調査は現実的に困難であると思われた。しかしながら、IBD 患者における骨代謝障害に対する検査は約 8 割の施設で実施されており、特にステロイド治療歴を有する症例で関心が高いことが明らかとなった。そこで、今回のアンケート調査の結果を踏まえ、今後解決すべき臨床的課題の候補として、①IBD のステロイド治療導入時におけるビスフォスフォネート製剤の必要性（予防効果について）、②IBD におけるステロイド治療が骨代謝に与える影響、③IBD における寛解維持薬が骨代謝障害に与える影響、の３つが考えられた。しかし、ビスフォスフォネート製剤は妊娠可能な女性への投与が不可能である(無作為割付を用いた臨床試験は倫理的問題がある)ことから、上記の検討課題候補①については実施困難と考えられた。一方、IBD におけるステロイド使用は短期間に限定され、その使い方が他の免疫疾患とは大きく異なることから、まず、IBD におけるステロイド製剤の短期間使用で骨代謝に影響を与えるのか否かを検証することが先決と考え、上記の検討候補課題②について、今後、前向きの多施設共同研究で明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

IBD のステロイド治療導入時におけるビスフォスフォネート製剤の必要性を明らかにするため、今後、IBD 患者におけるステロイド治療導入時の骨代謝に与える影響を前向きに検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1.論文発表

1. 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. 13: 250-8, 2015
2. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yadmada S, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H. Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience. Intest Res. 13: 266-273, 2015
3. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study. BMJ Open Gastroenterol. 2:e000021, 2015.
4. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. PLoS One. 10: e0135552, 2015

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 IL-12p40 expression in macrophages. The 10th Annual Meeting of European Crohn´s and Colitis Organisation, Barcelona, 2015, February
2. Koshikawa Y, Nakase H, Minami N,

Yamada S, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Chiba T: The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patietns with concomitant cytomegalovirus infection. Digest Disease Week 2015, Washington, 2015, May

4. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Kobayashi T, Okazaki K, Hibi T. Osteopontin deficiency accelerates immune-mediated colitis in mice with impaired macrophage phagocytic activity. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June

5. Minami M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Matsuura M, Toyonaga T, Nakase H: T cell derived osteopontin regulates acute graft-versus-host disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June

6. Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Minami M, Yamada S,:The characteristics and clinical outcomes of ulcerative colitis patients with concomitant cytomegalovirus infection. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June

7. Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Factors associated with treatment outcome of ulcerative colitis patients undergoing tacrolimus induction therapy. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015, June

2）国内学会

1. 松浦　稔、豊永貴彦、仲瀬裕志．経口鉄摂取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．第101回日本消化器病学会総会，仙台，2015年4月
2. 本澤有介、松浦　稔、仲瀬裕志．IL-17Aによって誘導されるHSP47はクローン病腸管線維化に関与する．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．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．101回日本消化器病学会総会，仙台，2015年4月
4. 本澤有介、松浦　稔、仲瀬裕志．寛解期潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発．第89回日本消化器内視鏡学会総会，名古屋，2015年5月

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。