

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  
 平成 28 年度 分担研究報告書

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）

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学消化器肝臓内科 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。本研究では、潰瘍性大腸炎再燃・増悪時における腸管感染症合併に關与する病原体、疾患活動性への影響について、多施設で前向きに調査を行うことを目的とする。本研究はUMIN登録後、順次参加協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て登録開始した。

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）  
 佐々木誠人（愛知医科大学消化器内科）  
 大川清孝（大阪市立十三市民病院）  
 北村和哉（金沢大学消化器内科）  
 渡辺守（東京医科歯科大学消化器内科）  
 長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）  
 谷田論史（名古屋市立大学消化器代謝内科）  
 花井洋行（浜松南病院 IBD センター）  
 飯田貴之（浜松南病院 IBD センター）  
 加藤順（和歌山県立医科大学第二内科）

表 1 . 多施設共同前向き研究における検討項目

	再燃前	再燃時	2 週後	4 週後
培養検査				
Activity Index				
内視鏡検査				

Activity Index

Rachmilewitz index(CAI) , Mayo score

（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。

B. 研究方法

研究協力施設において、調査期間中に再燃・増悪を認めた潰瘍性大腸炎症例のうち、便、血液、または組織の培養検査で腸管感染症合併が確認された症例を登録し、原因となった病原体、感染前後の疾患活動性の変化を検討する。（表 1 .）

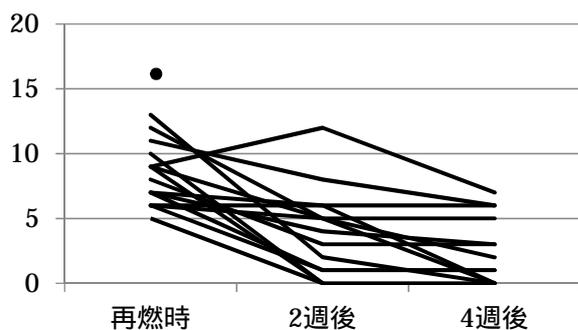
C. 研究結果

平成 28 年 1 月から 12 月までの登録症例は合計 16 例であった。男女比は 7 : 9 で、病型は全結腸型 10 例、左側型 5 例、直腸型 1 例であった。検出された病原体の内訳は、Clostridium difficile 6 例、Cytomegalovirus 3 例、Salmonella 1 例、Campylobacter jejuni 1 例、Clostridium perfringens 1 例、病原性大腸菌 4 例 (0-1,0-6,0-125) であった。

登録症例の経過は、16 例中 15 例（94%）は感

染合併後に疾患活動性の悪化は見られなかったが、1例は感染合併後に悪化し、2週間以内に手術となった。手術となった症例は Cytomegalovirus 感染合併例であった。(表2.)

表2. 感染合併症例の疾患活動性の経過



D. 考察

平成28年1月から12月に登録された16例のうち15例(94%)では感染合併後に疾患活動性の悪化を見られなかったことから、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。

本邦における潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 菌の NAP-1 変異株の有無について調査したが、平成28年度対象となった2例はいずれも binary toxin は陰性であった。前研究班より継続調査しているが、現段階において登録症例全例で binary toxin は陰性で、本邦での潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 菌の NAP-1 変異株の発生は否定的であると思われる。

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16例中15例で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。

また本邦における潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 菌の NAP-1 変異株の有無について調査したが、NAP-1 変異株の発生はみら

れなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ando Y, Mazzurana L, Forkel M, **Okazaki K**, Aoi M, Schmidt PT, Mjösberg J, Bresso F. Downregulation of MicroRNA-21 in Colonic CD3+ T Cells in UC Remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Dec;22(12):2788-2793
- Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Sameshima Y, Fukushima T, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H. Phase 1 Clinical Study of siRNA Targeting Carbohydrate Sulphotransferase 15 in Crohn's Disease Patients with Active Mucosal Lesions. *J Crohns Colitis.* 2016 Aug 1. pii: jjw143.
- Suzuki K, Arumugam S, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Mizumoto S, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Hashiguchi T, Yoneyama H, Asakura H. Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis *PLoS One.* 2016 Jul 13;11(7):e0158967. doi: 10.1371/journal.pone.0158967.
- 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. 2015 Aug 14;10(8):e0135552. doi: 10.1371/journal.pone.0135552.

5. Suzuki R, Fukui T, Kishimoto M, Miyamoto S, Takahashi Y, Takeo M, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Uchida K, Nishio A, **Okazaki K**. Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of cancer stem cells and correlates with carcinogenesis in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. J Crohns Colitis. 2015 9(7):565-74.
6. 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 May;17(5):680-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.007.
7. Kawa S, **Okazaki K**, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2015 Jul;50(7):805-1

## 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