

## 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一次アンケートに引き続いて、二次アンケートを行った。

### 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

炎症性腸疾患（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と思われる。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（PCP）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。PCP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PCP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)

二次アンケートについては患者情報を収集するため、各施設において倫理審査委員会での承認を得たのちに、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。

一次アンケートに回答のあった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。

二次アンケートについては現在10施設(愛知医科大学、旭川大学、大阪大学、関西医科大学、北里大学北里研究所病院、杏林大学、東京大学、札幌医科大学、東京医科歯科大学、東邦大学佐倉

病院、兵庫医科大学、広島大学)において倫理審査委員会での承認が得られており、7施設(愛知医科大学消化器内科、旭川大学消第三内科、大阪大学消化器内科、関西医科大学第三内科、北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター、杏林大学第三内科、東京大学腫瘍外科、東京医科歯科大学消化器内科、兵庫医科大学炎症性腸疾患内科)から回答が得られた。

### ・C型肝炎合併について

一次アンケートで回答があった施設で診療を行ったC型肝炎患者は9361名であった。

二次アンケートに対して回答のあった施設で診療を行ったC型肝炎患者は3366名であり、そのうちCD病患者は9名、潰瘍性大腸炎患者は23名であった。これらの患者に対する炎症性腸疾患に対する治療として用いられていた薬剤はステロイド0名、免疫調節薬1名、生物学的製剤2名であり、UC患者ではステロイド11名、免疫調節薬8名、生物学的製剤3名であった。C型肝炎合併患者に対してC型肝炎の治療が行われた患者はCD1名、UC13名であった。C型肝炎治療中に炎症性腸疾患の悪化を認めた患者はUC1名のみであった。

### ・ニューモシスチス肺炎(PCP)について

一次アンケートでPCPを発症したCD患者は3名(AZA/6MP+生物学的製剤2名、生物学的製剤1名)、UC患者は6名(AZA/6MP1名、生物学的製剤5名)であった。

二次アンケートでは4名(CD1名、UC3名)の回答が得られた。いずれの患者もステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤の複数併用が行われていた。CD患者は6MP、インフリキシマブ(IFX)で加療されていたが、活動性の改善が見られないため、10mg/kgでの投与に変更されて6か月後にPCP発症していた。UC患者はいずれも再燃したため、治療強化を行なうことで症状の改善が見られた段階でPCP発症していた。

### ・がんの合併について

一次アンケート発がんについては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ていた。

二次アンケートではCD17名、UC18名と回答があった。CDではCD発症平均年齢が33歳、癌発症までの平均罹患期間が16.2年であった。この間に使用されていた薬剤はステロイド4名、平均投与量1470mg、免疫調節薬7名、平均投与期間75.5か月、生物学的製剤15名、インフリキシマブの平均投与回数は31.1回、アダリムマブ48.3回であった。癌の内訳は乳癌2、直腸癌2、皮膚癌2、痔瘻癌、肛門管癌、胃癌、肺癌、膵癌、腎癌、甲状腺癌、慢性骨髄性白血病、HTLV-関連脊髄症であった。

UCではUC発症平均年齢は44.2歳、癌発症までの平均罹患期間は14.6年であった。使用されていた薬剤はステロイド7名、平均投与量5003mg、免疫調節薬7名、平均投与期間55.8年、生物学的製剤は1名、ADA投与回数は24回であった。癌の内訳は乳癌6名、胃癌2名、大腸癌2名、肺癌、直腸カルチノイド、前立腺癌、尿管癌、精巣腫瘍、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群であった。

#### D. 考察

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、一次アンケートではC型肝炎合併IBD患者は0.6%であり、二次アンケートでは0.9%であり、一般献血者と比較すると低い値であった。

IBD患者に対するC型肝炎治療をされた14名中1名でC型肝炎の悪化が見られた。ソホスビル/レジバスビルにより治療を行われていた患者であった。ソホスビル/レジバスビルにより治療を行われた患者であった。今後直接作用型抗ウイルス薬によるC型肝炎の治療が主流になるため、注意を要する可能性がある。

ニューモシスチス肺炎発症した患者はいずれもステロイド、粘液調節薬、生物学的製剤を使用されていた患者であり、いずれの患者もST合剤は使用されていない患者であった。上記薬剤を複数種類使用する場合は、ST合剤の使用を行うこと

が望まれる。

発癌については、二次アンケートでは種々の癌の報告があった。発癌年齢の平均年齢は52才であり、IBDの罹患期間は14.5年であった。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二次調査を行い、データを解析する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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
2. 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.

3. 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 3;11(7):e0158967. doi: 10.1371/journal.pone.0158967.
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**. 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