

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

研究協力者 松浦 稔 京都大学医学部附属病院内視鏡部 助教

研究要旨：IBD 患者のステロイド治療に伴う骨代謝障害が近年注目されている。しかしながら、IBD は妊娠可能な若年者に好発し、ステロイドの使用法も他の免疫疾患と大きく異なる。それゆえ、IBD 患者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予防投与の必要性についても一定の見解がない。今回、このような問題点に対して明確な指標を提供することを目的に、IBD 患者におけるステロイド治療が骨代謝に与える影響を検討する多施設共同前向き臨床研究を立案した。

共同研究者

仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科・教授）
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）

あるビスフォスフォネート製剤は妊娠可能な女性への投与は禁忌とされている。また IBD におけるステロイドの使用法は、原則、短期間に限定され（一般的には 3 ヶ月以内が推奨）、その使い方が他の免疫疾患と大きく異なっている。そこで、IBD 患者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予防投与の必要性についての明確な指標を提供するため、IBD 患者におけるステロイド治療が骨代謝に与える影響を前向きに検討する臨床試験を立案し、検証することを目的とする。

A. 研究目的

炎症性腸疾患(以下 IBD)では高率に骨粗鬆症 (osteoporosis) を合併することが以前より報告されている。ステロイドは IBD における寛解導入療法として広く使用されているが、一方 IBD に限らず骨粗鬆症のリスク因子の一つとしても知られており、実際、続発性骨粗鬆症の最大の原因はステロイドである。近年、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン（2014 年改訂版）」が発表され、「ステロイドを 3 ヶ月以上使用または使用予定の患者で、骨折リスクのスコア 3 点以上」では積極的な薬物治療が推奨されている。しかしながら、推奨される薬物治療の第 1 選択薬で

B. 研究方法

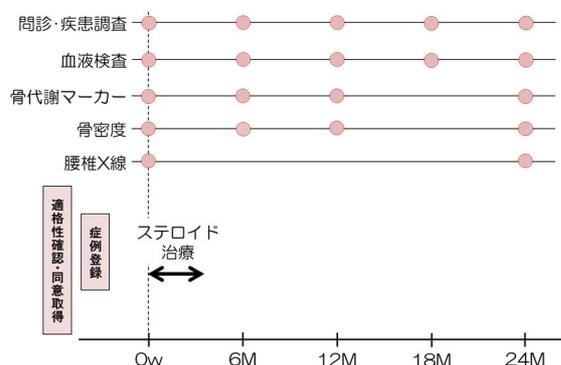
IBD における骨粗鬆症に関連する因子として、性別、高齢、喫煙、閉経などの一般的因子も深く関与する。特に今回の目的が「若年者に好発する IBD 患者でのステロイド治療時」における骨代謝障害について検証することであるため、上記の一般的因子による影響を可及的に均一化する必要があり、若年者、ステロイド治療導入例に絞った臨床研究のデザインを立案した。
(倫理面への配慮)

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

以下の如く臨床試験の概要を立案した。



試験デザインは多施設共同・前向き・シングルアーム・観察研究 (介入研究に該当するか否かの判断は今後の検討課題) とし、対象は 18 歳以上かつ 50 歳以下、ステロイド内服あるいは点滴静注による治療 (注腸あるいは坐剤による治療は除外) を新規に行う、あるいは過去 12 ヶ月以内にステロイド使用歴がない IBD 患者 (潰瘍性大腸炎、クローン病いずれでも可) とした。また主な除外基準として、既に骨粗鬆症と診断される患者 (T スコア < -2.5)、ビスフォスフォネート製剤の投与歴のある患者などを設定した。調査項目は一般情報 (性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、閉経、既存骨折の有無など) や疾患 (IBD) 関連情報 (病名、疾患活動性、発症時年齢、ステロイド治療歴、ステロイド治療内容、併用薬剤など) に加え、骨代謝関連因子を定期的に調査する。具体的には、血清 Ca/P、25OH VitD、骨吸収マーカー (血中 TRACP-5b)、骨形成マーカー (血

中 P1NP)、骨密度 (DXA 法、椎体正面・大腿近位部)、腰椎 X 線撮影 (椎体側面像、modified SQ 法) とした。主要評価項目は、ステロイド治療開始後 12 ヶ月および 24 ヶ月の骨密度の変化率、副次評価項目はステロイド治療開始 24 ヶ月後の椎体骨折、ステロイド治療開始後の骨代謝マーカーの経時変化とした。今後、現在のプロトコル案について骨代謝分野の専門家とも協議の上、試験デザインを確定し、各施設における IRB による承認後、多施設共同臨床研究を実施する予定である

D. 考察

本邦でも 2014 年に『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン』が改訂され、一定用量以上のステロイド治療を受ける症例ではステロイド治療開始とともにビスフォスフォネート製剤による一次予防が必要とする指針が示された。特に本邦の指針では、PSL 7.5mg/日であれば年齢に関係なく薬物治療の対象となり、若年者にも踏み込んだ指針を示している。しかし、欧米や本邦の各ガイドラインの元となるデータは中高年が対象であり、若年のステロイド使用者のデータは限られている。したがってステロイド投与が原則短期間に限られ、妊娠可能な若年者に好発する IBD 患者にもステロイド治療時にビスフォスフォネート製剤の予防投与が必要か否かについては結論が出ていない。若年者に対象を絞った今回の臨床研究は、IBD 患者のステロイド治療の合併症対策に何らかの指針を示すのみならず、ステロイド性骨粗鬆症全般においても貴重なデータになることが予想される。

E. 結論

IBD における骨粗鬆症への予防対策の確立は、患者 QOL 向上の点においても重要な課題であり、今後の前向きな検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Sci Rep.* 13: 35014, 2016
2. Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. Ileal follicular lymphoma with atypical endoscopic findings. *Endosc Int Open.* 4:E323-5, 2016
3. Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Yasuhara Y, Fujii S, Kusaka T, Manaka D, Kokuryu H. Ischemic enteritis with intestinal stenosis. *Intest Res.* 14:89-95, 2016
4. 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.* 28:548-55, 2016

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Takagi T, Matsuura M, Yamada S, Bamba S, Hotta Y, Uchiyama K, Naito Y, Nakase H, Andoh A, Kawamura T, Katsushima S, Kusaka T, Obata H, Kogawa T. Long-term efficacy and safety of thiopurine in biologic-naïve Japanese patients with ulcerative colitis: a multicenter retrospective study. The 11th Annual

Meeting of European Crohn's and Colitis Organizationon, Amsterdam, 2016, March

2. Bamba S, Matsuura M, Kawamura T, Takagi T, Katsushima S, Obata H, Kusaka T, Naito Y, Andoh A, Nakase H, Kogawa T. Long-Term Efficacy and Safety of Thiopurines in Patients With Biologic-Naïve Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Digest Disease Week 2016*, San Diego, 2016, May
3. Matsuura M, Nakase H, Honzawa Y, Shuji Y, Seno H. Treatment of ulcerative colitis with CMV infection -Optimal control of mucosal inflammation and a limited role of antiviral therapy-. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Kyoto, 2016, July
4. Honzawa Y, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Seno H: Clinical impact of Tacrolimus rescue therapy for refractory ulcerative colitis. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Kyoto, 2016, July
5. Minami N, Matsuura M, Honzawa Y, Yamada S, Koshikawa Y, Nakase H, Seno H. Management of Japanese pregnant patients with inflammatory bowel disease from our experienced 23 cases. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Kyoto, 2016, July
6. Yamada S, Matsuura M, Honzawa Y, Minami N, Koshikawa Y, Seno H: Differential distribution of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus expression in the colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Kyoto, 2016, July

7. Minami N, Matsuura M, Yamamoto S, Honzawa Y, Yamada S, Koshikawa Y, Seno H, Nakase H, Horiuchi H. Ral activation exacerbates colonic inflammation through the impairment of intestinal barrier function in experimental murine colitis. Asian Pacific Digestive Week 2016. Kobe, 2016, November.

2) 国内学会

1. 松浦稔、南尚希、仲瀬裕志. 手術回避効果からみた重症潰瘍性大腸炎に対する Infliximab および Tacrolimus の治療適正化. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月
2. 松浦稔、馬場重樹、粉川文隆. 潰瘍性大腸炎に対するチオプリン製剤の長期寛解維持効果 - 京滋多施設共同研究からの報告 -. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月
3. 仲瀬裕志、松浦稔、山本修司. 腸管上皮再生におけるヘパラン硫酸の重要性. 第 102 回日本消化器病学会総会, 東京, 2016 年 4 月
4. 松浦 稔. クロウン病における生物学的製剤二次無効の現状とその対策. 第 7 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 京都, 2016 年 7 月
5. 山田聡、松浦稔、本澤有介、南尚希、越川頼光、仲瀬裕志、妹尾浩. 寛解期クロウン病患者におけるビタミン K 不足と腸内細菌叢の関連性についての検討. 第 53 回日本消化器免疫学会総会, 大阪, 2016 年 7 月
6. 本澤有介、松浦 稔、妹尾 浩. タクロリムス救済療法 (Tacrolimus rescue therapy) が難治性潰瘍性大腸炎の長期経過に与える影響. JDDW (日本消化器関連学会週間) 2016, 神戸, 2016 年 11 月

7. 岡部 誠, 松浦 稔, 本澤有介, 山本修司, 妹尾 浩. 当院における潰瘍性大腸炎関連大腸癌の内視鏡サーベイランスに関する検討. 第 97 回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会, 京都, 2016 年 11 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。