

## 総括：増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

研究分担者：岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座（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。本プロジェクトでは、潰瘍性大腸炎再燃・増悪時における腸管感染症合併に関与する病原体、疾患活動性への影響について、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）と炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析多を行う。本プロジェクトはいつでも分担研究および協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て開始されている。

### 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）

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としてストレス、視床下部-脳下垂体-副腎(HPA-axis)・ANS-免疫系、NSAIDs、PGNs、抗生物質による腸管細菌叢の変化、感染症（全身性感染症、腸管感染症（*Cl. difficile*, CMV, pathogenic *E. coli*, etc.）、クローン病における喫煙などの仮説がある。全身性感染症がIBDの再燃・増悪に関与するという報告は散見されるがエビデンスは少ない。特に腸管感染症では*Cl. Difficile* 感染やCMV感染が注目される場所であるが、IBD患者における短期的予後に関する報告では悪化、普通の報告が相半ばしている。

本プロジェクトでは、これら因子のなかで腸管感染症の関与と炎症性腸疾患合併症とリスク解析を行う。

### B. 研究方法

1) 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。

2) 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。

（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号およびH1403102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。

### C. 研究結果

1) 潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与：

平成26年1月から平成28年12月までの登録症例は計31例であった。男女比は17:14で、病型は全結腸型19例、左側型10例、直腸型2例であった。検出された病原体の内訳は、*Clostridium difficile* 12例、*cytomegalovirus* 4例、*Campylobacter jejuni* 3例、*Salmonella* 2例、*Clostridium perfringens* 1例、*Aeromonas* spp. 1例、病原性大腸菌9例（0-1,0-6,0-8,0-18,0-125,0-161）であった。登録

症例の31例中27例(87%)では、観察期間中に疾患活動性の悪化は見られなかった。

感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となったのは4例で、全例男性で、全結腸型であった。うち2例はcytomegalovirus感染で、その他の2例はClostridium difficile感染であった。

本調査研究は前研究班から継続して行っている。平成22年1月から平成28年12月までの登録症例は計77症例であった。男女比は4:3で、病型は全結腸型50例、左側型21例、直腸型6例であった。検出された病原体の内訳は、Clostridium difficile 26例、cytomegalovirus 21例、Campylobacter jejuni 5例、Clostridium perfringens 3例、Salmonella 2例、Aeromonas spp. 1例、MSSA 1例、病原性大腸菌 22例(0-1,0-6,0-8,0-18,0-25,0-74,0-119,0-125,0-128,0-161,0-169)であった。

登録症例の77例中68例(88%)では、観察期間中に疾患活動性の悪化は見られなかった。感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となったのは8例(10%)で、cytomegalovirus感染あるいはClostridium difficile感染で、うち1症例は両者の重複感染であった。

Clostridium difficile感染合併を認めた症例のうち10例でNAP-1変異の有無についての検討を行ったが、全例binary toxinは陰性で、NAP-1変異株の発生は否定的であった。

2) 合併症・増悪因子アンケート調査結果：  
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 1470 mg、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 5003 mg、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

平成 24 年 1 月から平成 25 年 12 月の 2 年間に登録された 47 例中 43 例 (91%) では、腸管感染合併後に疾患活動性の悪化が見られなかった。

平成 27 年 1 月から 12 月に登録された 9 例のうち 7 例 (78%) で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかったことから、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る。

当研究班で診療を行っている IBD 患者は CD:UC = 2:3 であり、全体の患者数 CD:UC = 38271:155116 (2013 臨床個人調査票より) と比較すると、CD の患者割合が多く、CD は専門施設で診療されていることが考えられる。

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。ソホスブビル/レジバスビルにより治療を行われていた患者で

あった。ソホスブビル/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

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 9 例中 7 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 Clostridium difficile 感染合併における NAP-1 変異の有無についての調査においては、今年度は登録症例がなかった。

#### 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, 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
  8. Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, **Okazaki K**. Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2

Ameliorates Murine Experimental Colitis.  
Digestion. 2014 Oct 1;90(3):167-178

9. Kishimoto M, Fukui T, Suzuki R, Takahashi Y, Sumimoto K, Okazaki T, Sakao M, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, **Okazaki K**.  
Phosphorylation of Smad2/3 at Specific Linker Threonine Indicates Slow-Cycling Intestinal Stem-Like Cells Before Reentry to Cell Cycle. Dig Dis Sci. 2014 ; 60(2):362-74.

## 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