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
総合　研究報告書

的確な診断・治療の確立プロジェクト―治療面から―

研究分担者　中野雅　北里大学北里研究所病院　消化器内科　部長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩し、様々な治療法の出現が実臨床の場に多大な恩恵をもたらしている。その一方で治療法ごとの適切な症例選択、最適な投与時期・投与方法などの決定が重要な課題となっている。的確な治療法を確立するためのエビデンスの構築を目指して多施設共同の臨床研究を行っている。特に潰瘍性大腸炎に対して①インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究―HAYABUSA study―②投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み（PROMPT study 改め ULTIMATE study）③カプセル化された漢方薬青薫の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証についての臨床研究を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

共同研究者
日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）
小林拓（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）
長沼誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）

A．研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）ならびにクローン病（CD）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗 TNFα抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療の選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用することが現在求められている。本プロジェクトでは UC ならびに CD に対する的確な治療法の確立のためのエビデンスを創出することを目的としている。

B．研究方法

①インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究―HAYABUSA study―

インフリキシマブ（IFX）継続投与によって寛解が維持され（維持期間は問わず）、ステロイド治療からの離脱および粘膜治癒を達成している UC 患者を対象として、IFX 治療中止もしくは継続の割り付けを行い、48 週後の寛解維持率を２群間で比較検討し、IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

②投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み―PROMPT study 改めULTIMATE study

近年、IFX 投与中に二次無効となった炎症性腸疾患症例では IFX の血中濃度が低下していることが示されている。特に急性期重症 UC においては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要である。早期の IFX 血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症

例で血中濃度が維持あるいは低下しているかは明らかでなかったが、投与開始早期（投与後 1-2 週）の血清 IFX 濃度とその減少がその後の有効性予測（投与後 14 週）に有用であるかどうかを検討する。

③カプセル化された漢方薬青薫の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

UC に対する漢方薬青薫の有効性は経験的に知られているが、これまでに科学的に有効性が実証された報告はない。先行研究 20 症例（投与量 2g/日）の検討で、改善率は 65%、有害事象は軽度の肝障害２例のみで、寛解導入治療における有効性ならびに安全性が確認された。より少量での有効性を検討するため３段階の容量設定（0.5g/日、1g/日、2g/日）を行い、８週後の有効率を主要評項目とするプラセボをコントロールに置いた二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

（倫理面への配慮）

前述の研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

①インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究―HAYABUSA study―

目標症例数 200 例（IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例）のうち 2017 年 1 月 17 日現在 21 施設から 83 症例の登録（そのうちすでに割付された症例が 42 症例（IFX 治療継続群 20 例、IFX 治療中止群 22 例））が得られた。精力的に登録奨励を行なっているものの目標症例数へ未到達のため、試験登録期間を半年間延長（2017 年 7 月 30 日まで）した。

②投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み―PROMPT study 改めULTIMATE study

投与開始早期（投与後 2 週）の IFX 濃度がその後の有効性予測（投与後 14 週）に有用であることを報告した（Kobayashi T, Suzuki Y et al. J Gastroenterol 2015）。さらに超早期の血中濃度ならびにその傾きに便中 IFX 濃度を加えてより早期かつ正確な予測を可能にするための研究（ULTIMATE study）を進めている。研究組織の構築とプロトコール作成を行い、現在研究開始準備中である。便中 IFX 濃度測定系の validation が終了すれば、参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定で開始予定である。

③カプセル化された漢方薬青薫の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

目標症例数 120 例（プラセボ群、0.5g/日投与群、1.0g/日投与群、2.0g/日投与群の各群 30 例ずつ）のうち 2017 年 1 月 11 日現在 86 例の登録を得たが、2016 年 12 月 27 日付の厚生労働省医薬・生活局からの通達（本試験と直接関係する症例ではないが、青黛を摂取した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症（PAH）が複数例発現）を受けて、被験者への安全を最優先し 2017 年 1 月 11 日以降の新規登録を中止することとした。すでに投与が終了している症例の PAH 発症に関しては、被験者へのアンケート調査を中心に慎重な経過観察を行う。

D．考察

①HAYABUSA study に関しては現在登録継続中である。②ULTIMATE study に関しては研究開始準備中である。③漢方薬青薫の臨床研究は中止となったが、安全性の評価に加えて投与終了症例のデータ解析を行い、検証試験をふまえた新たな臨床試験開始の妥当性について検討する予定である。

E．結論

炎症性腸疾患に対するより適切な内科治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。内科治療の選択肢が増えてきた現在、それぞれの治療の使い分け、適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、これらの治療法の効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするために必須であると考えられ、社会的な期待も大きい課題である。本臨床研究の結果は、UC、CD に対する的確な治療法の確立に向けた質の高いエビデ

ンスを世界に向けて発信できると考えられる。

F. 健康危険情報

③カプセル化された漢方薬青黛の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

本試験と直接関係する症例ではないが、青黛を摂取した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症（PAH）が複数例発現（2016年12月27日付の厚生労働省医薬・生活局からの通達）したことを受けて、2017年1月11日以降の新規登録を中止することとした。

G. 研究発表

１.論文発表

Okabayashi S, Kobayashi T [corresponding author], Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T. Steroid-refractory extensive enteritis complicated with ulcerative colitis successfully treated with adalimumab. Intest Res In Press 2017

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. Scientific Reports Oct 13(6) 35014 2016

Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, Ohtsu K, Matsui T, Hibi T. Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phlebosclerosis: results from a large-scale nationwide survey. J Gastroenterol May 4 1218-9 2016

Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Osaki K, Watanabe M, Hibi T First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis–results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post-hoc analysis. J Gastroenterol Mar;51(3) 241-51 2016

Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. Dig Endosc Sep;26(5) 665-72 2016

小林 拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野 雅、日比紀文 特集 難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療戦略を考える！ チオプリン系免疫調節薬による難治性潰瘍性大腸炎の治療戦略 IBD Research 10(2) 85(13)-89(17) 2016

加藤麻由子、小林 拓、和田由加利、森ただえ、柴田順子、中野 雅、芹澤 宏、長沼 誠、石橋とよみ、梅田智子、渡辺憲明、日比紀文 炎症性腸疾患患者における高張性腸管洗浄剤（モビプレップ®）の受容性、有効性、安全性の検討 日本大腸検査学会雑誌 32（2）27(91)-34(98) 2016

水谷洋祐、中野 雅、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、小林 拓、樋口 肇、常松 令、芹澤 宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、鈴木慶一、森永正二郎 十二指腸粘膜下腫瘍との鑑別が困難であったGastric mucosal prolapse polypの１例 日本消化器内視鏡学会関東支部機関誌 88（1）106-107 2016 2016

Suzuki K1, Higuchi H1, Shimizu S1, Nakano M1, Serizawa H1, Morinaga S1. Endoscopic snare papillectomy for a solitary Peutz-Jeghers-type polyp in the duodenum with ingrowth into the common bile duct: Case report. World J Gastroenterol 26 8215-20 2015

Hirata E1, Shimizu S, Umeda S, Kobayashi T, Nakano M, Higuchi H, Serizawa H, Iwasaki N,

Morinaga S, Tsunematsu S.
Hepatocyte nuclear factor 1α-inactivated hepatocellular adenomatosis in a patient with maturity-onset diabetes of the young type 3: case report and literature review.
NihonShokakibyoGakkaiZasshi.9 1696-704
2015

小林 拓(北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター), 中野 雅, 齊藤 詠子, 豊永 貴彦, 日比 紀文 【炎症性腸疾患-ファーストタッチから長期マネジメントまで】 炎症性腸疾患の診断 病型と重症度の判定(解説/特集)
内科 116(4)
565-568 2015

小林 拓(北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター), 中野 雅, 日比 紀文 【内科プライマリケアのための消化器診療Update】 小腸・大腸疾患 潰瘍性大腸炎(解説/特集) Medicina 52(10)
1714-1716 2015

加藤 裕佳子(北里大学北里研究所病院 消化器内科), 芹澤 宏, 梅田 智子, 中野 雅, 小林 拓, 清水 清香, 常松 令, 渡辺 憲明, 土本 寛二 経皮内視鏡的胃瘻造設術に関する意識調査からみた適応判断の問題点(原著論文) 在宅医療と内視鏡治療 19(1) 70-77 2015

小林 拓(北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター), 中野 雅, 日比 紀文 【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第2章)消化器 炎症性腸疾患(解説/特集) 内科
115 (6) 956-959 2015

中野 雅、小林 拓、加藤麻由子、和田由加利、森ただえ、柴田順子、芹澤 宏、長沼 誠、石橋とよみ、梅田智子、渡辺憲明、日比紀文 炎症性腸疾患患者におけるモビプレップの受容性、有効性、安全性の検討
Gastroenterological Endoscopy 57
820 2015

日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井上 詠 腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の診断法や治療法は確立したか？ 分子消化器病 57
820 2015

日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井上 詠 腸疾患-病態研究から標的治療への展開 - 日本から世界に発信する新しい診断・治療
炎症性最新醫學 270 (2)
106-111 2015

Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.
Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Dig Endosc
26巻5号 665-672
2014

Kobayashi T and Hibi T Ulcerative colitis: Which makes patients happier, surgery or anti-TNF? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 11巻5号 272-273 2014

Yokoyama Y*, Matsuoka K*, Kobayashi T*[*First authorship shared], Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, Hibi T A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. J Crohn Colitis 8巻9号 981-991
2014

日比紀文、小林拓、中野雅 内科疾患 最新の治療 明日への指針(第2章)消化器 潰瘍性大腸炎 内科 12014

日比紀文、小林拓、中野雅、渡辺憲明 直腸投与製剤 これまで集積されたノウハウと薬物治療の最前線 エキスパートに学ぶ!

薬物治療における直腸投与製剤の位置づけと活用のポイント 潰瘍性大腸炎 薬局 65巻9号 2426-2430 2014

日比紀文、小林拓、中野雅 生物学的製剤の適応があるリウマチ類縁疾患　炎症性腸疾患 Rheumatology Clinical Research 3巻2号 78-82 2014

小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、中野雅、日比紀文 IBD診療に有用なインデックスはこれだ! IBD診療に使用されるインデックスの今後の展望 IBD Research 8巻1号 37-42 2014

日比紀文、小林拓、中野雅 ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開　潰瘍性大腸炎の内科治療 近年の変化 成人病と生活習慣病 44巻3号 311-315 2014

２.学会発表

Maria Carla Tablante , Taku Kobayashi , Takahiko Toyonaga , Satoshi Kuronuma ,Osamu Takeuchi , Masaru Nakano , Eiko Saito , Satoko Umeda , Jose Sollano , Toshifumi Hibi : The role of NLRP3 in the regulation of Il10 expression in gut macrophages APDW 2016 神戸 2016 年 11 月3日

尾﨑　良、小林　拓、齊藤詠子、豊永貴彦、岡林慎二、梅田智子、中野　雅、森永正二郎、日比紀文 潰瘍性大腸炎における大腸内視鏡下生検組織による臨床的再燃予測 第 34 回 日本大腸検査学会総会 東京 2016年10月8日

岡林慎二、小林　拓、尾﨑　良、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、中野　雅、田中淳一、日比紀文、
森永正二郎 線維筋痛症が先行した、非典型臨床経過を呈したクローン病の１例 第44回日本臨床免疫学会総会 東京 2016年9月8日 八木澤啓司、齊藤詠子、小林　拓、尾﨑　良、岡林慎二、梅田智子、豊永貴彦、中野　雅、松原　肇、日比紀文 潰瘍性大腸炎患者への局所製剤使用アドヒアランスと治療成績 第 7 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2016年7月10日

梅田智子、小林　拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野　雅、常松　令、日比紀文 腸管スピロヘータ症を合併したIBD5例の検討 第7回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都
2016年7月10日

梅田智子、中野　雅、小林　拓、中里圭宏、日比紀文 クローン病遠位回腸病変の検索における細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第102 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 東京 2016年6月11日

中野　雅、小林　拓、中里圭宏、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、芹澤　宏、渡辺憲明、日比紀文 クローン病遠位回腸病変検索のためのＭＲエンテログラフィーと PCF-PQ260L 使用大腸鏡併用の試み 第91回日本消化器内視鏡学会総会 第91回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2016 年 5 月 12日

豊永貴彦、小林　拓、日比紀文 潰瘍性大腸炎の病勢モニタリングにおけるS100A12測定の有用性 第102回日本消化器病学会総会 東京 2016年4月23日

小林　拓、中野　雅、日比紀文 炎症性腸疾患におけるインフリキシマブ血中濃度測定と最適化 第102回日本消化器病学会総会 東京 2016年4月21日

加藤 麻由子(北里大学北里研究所病院 内視鏡センター), 小林 拓, 和田 由加利, 柴田 順子, 森 ただえ, 石橋 とよみ, 日比 紀文, 中野 雅, 芹澤 宏, 長沼 誠
炎症性腸疾患患者における新規腸管洗浄剤の受容性、有効性、安全性の検討　非炎症性疾患患者との比較(会議録) 第75回日本消化器内視鏡技師学会 東京 2015年10月10日

豊永 貴彦(北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター), 小林 拓, 斉藤 詠子, 中野 雅, 梅田 智子, 日比 紀文
ステロイドが奏功した関節炎症状合併重症 microscopic colitis の一例(会議録) 第43回日本臨床免疫学会総会 神戸 2015年10月23日

小林 拓(北里大学北里研究所病院 炎症性腸疾

患先進治療センター)，中野 雅，豊永 貴彦，日比 紀文 粘膜免疫と皮膚免疫 臨床免疫学的アプローチからみた炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子(会議録) 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸 2015 年 10 月 23 日

森川 淳(北里大学北里研究所病院 消化器内科)，中野 雅，小林 拓，梅田 智子，清水 清香，樋口 肇，常松 令，芹澤 宏，渡辺 憲明，土本 寛二，日比 紀文，大作 昌義，森永 正二郎 スクリーニング上部消化管内視鏡検査にて偶然発見された Hamartomatous inverted polyp の１例 第 100 回日本消化器内視鏡学会　関東地方会
東京 2015 年 6 月 13 日

齋藤 義正(北里大学北里研究所病院 消化器内科胃腸センター)，芹澤 宏，中野 雅，中村 正彦，鈴木 秀和，金井 隆典 特殊な胃内環境により尿素呼気試験が陽性を示した Helicobacter pylori 陰性胃炎の一例(会議録/症例報告) 第 24 回日本臨床環境医学会総会 東京 2015 年 6 月 6 日

小林拓、中野雅、日比紀文 大腸内視鏡と便中バイオマーカーS100A12 を組み合わせた潰瘍性大腸炎の治療戦略 第８９回日本消化器内視鏡学会 名古屋 2015 年 5 月 29 日

小林拓、中野雅、石橋とよみ、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義　第１０１回日本消化器病学会総会 仙台
2015 年 4 月 24 日

梅田智子、小林拓、中野雅、芹澤宏、渡邉憲明、石橋とよみ、鈴木幸男、日比紀文
当院における炎症性腸疾患に対する免疫調節薬使用の実態 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会 TKP ガーデンシティ品川 2014 年 12 月 14 日

森川淳、小林拓、筋野智久、中野雅、梅田智子、芹澤宏、渡邉憲明、日比紀文 広汎な小腸病変を合併した潰瘍性大腸炎の一例
第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会 TKP ガーデンシティ品川 2014 年 12 月 14 日

加藤麻由子、小林拓、和田由加利、森　ただえ、柴田順子、中野雅、芹澤宏、長沼誠、石橋とよみ、梅田智子、渡邉　憲明、日比紀文 炎症性腸疾患患者におけるモビプレップの受容性、有効性、安全性の検討 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会 TKP ガーデンシティ品川 2014 年 12 月 14 日

中野雅、小林拓、梅田智子、樋口肇、清水清香、常松怜、芹澤宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、中里圭宏 クローン病遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第 99 回日本消化器内視鏡学会関東地方会 シェーンバッハ・サボー 2014 年 12 月 7 日

中野雅、小林拓、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏 遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第５２回小腸研究会、東京、2014 年 11 月 ホテル東京ガーデンパレス 2014 年 11 月 15 日

石橋とよみ、小林拓、渡辺由紀、中野雅、梅田智子、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第 11 回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会 ソラシティカンファレンス御茶ノ水 2014 年 10 月 4 日

細江直樹、中野雅、南木康作、三枝慶一郎、碓井真吾、筋野智久、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、井上詠、芹澤宏、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患者に対するクエン酸モサプリドを用いた大腸カプセル内視鏡前処置法 第 32 回日本大腸検査学会総会 帝京大学霞ヶ関キャンパス 2014 年 9 月 6 日

中野雅、小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏
遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡ＰＣＦ-ＰＱ260Ｌの有用性の検討 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会 マリンメッセ福岡 2014 年 5 月 15 日

細江直樹、中野雅、緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患者に対する大腸カプセル内視鏡の前処置法モサプリドの効果 第 100 回日本消化器病学会総会 東京国際フォーラム 2014 年 4 月 23 日

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）

１．特許取得
該当なし

２．実用新案登録
該当なし

３．その他
該当なし