

合併症・副作用への対策プロジェクト

研究分担者 仲瀬裕志 札幌医科大学消化器内科学講座 教授

研究要旨:炎症性腸疾患には、疾患自体に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。本プロジェクトでは3年間で以下の研究に取り組んだ。(1)潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス(以下CMV)感染症の診断、治療法の確立(2)炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす骨代謝への影響(3)炎症性腸疾患における血栓症の頻度ならびに危険因子の同定である。CMV感染合併例に対する治療に関しては、粘膜内CMV-DNAコピー数をマーカーとした前向き臨床試験の立案・開始が可能となった。また、炎症性腸疾患に対する短期ステロイドの骨代謝への影響に関しては、前向き観察研究のプロトコルが立案された。血栓症については、欧米と同様炎症性腸疾患患者では頻度が高く、今後は血栓予防の介入研究の必要性が示唆された。

共同研究者

松浦 稔 (京都大学医学部附属病院)
山田 聡 (京都大学医学部附属病院)
小野寺 馨 (札幌医科大学消化器内科学講座)
鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)
竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院)
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院)
長沼 誠 (慶応義塾大学医学部)
松岡克善 (東京医科歯科大学)
藤井俊光 (東京医科歯科大学)
福井寿朗 (関西医科大学内科学 第三講座)
高津典孝 (田川市立病院)
藤谷幹浩 (旭川医科大学内科学講座)
安藤勝祥 (旭川医科大学内科学講座)
稲場勇平 (市立旭川病院消化器病センター)
野村好紀 (旭川医科大学内科学講座)
上野伸展 (旭川医科大学内科学講座)
盛一健太郎 (旭川医科大学内科学講座)
前本篤男 (札幌東徳洲会病院 IBD センター)
蘆田知史 (札幌徳洲会病院 IBD センター)
田邊裕貴 (国際医療福祉大学病院消化器内科)
高後 裕 (国際医療福祉大学病院消化器内科)

A. 研究目的

炎症性腸疾患には、疾患自体に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。これらの合併症は、増加する炎症性腸疾患患者のQOLの低下につながる。本プロジェクトでは、3年間にわたり、(1)潰瘍性大腸炎に合併するCMV感染症の診断、治療法の確立(担当 松浦 稔)(2)炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす骨代謝への影響(担当 松浦 稔)(3)炎症性腸疾患における血栓症の頻度ならびに危険因子の同定(担当 藤谷幹浩)について取り組んできた。

B. 研究方法

(1)サイトメガロウイルス合併潰瘍性大腸炎におけるガンシクロビル・GMAA併用療法の有効性について
CMV感染合併UC患者に対する抗ウイルス剤および顆粒球除去療法を併用した治療の有効性に関する検討(多施設共同臨床試験)を行った。
(2)mucosal PCR法をマーカーとしたCMV感染合併潰瘍性大腸炎の治療適正化 渡辺班での研究成果から、大腸粘膜でCMV-DNAが1000copy以上検出された場合、大腸粘膜内組織学的CMV陽性

率が高くなることが明らかとなった。この結果を基に、大腸粘膜生検組織を用いた mucosal PCR 法をマーカーとした新たな臨床研究のプロトコールを立案した。

(3) 炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する実態調査 - 多施設共同研究に向けて - 炎症性腸疾患患者に対する骨代謝への影響を検討する前に、班会議に参加している炎症性腸疾患専門医に対して、骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始した。

(4) 入院した炎症性腸疾患患者に対し、エコー、CT、MRI を行うことにより血栓が生じる頻度、危険因子の同定を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究は「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、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ている。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) を得た上で実施している。また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、被験者の個人情報保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

(1) 解析結果では、抗ウイルス単独群では臨床症状および CRP 値の改善を認めるも、内視鏡的活動度の改善効果は認められなかった。顆粒球除去療法治療単独、または抗ウイルス+顆粒球除去療法併用群では臨床症状や CRP 値だけでなく、内視鏡的活動度の改善も認められた。

(2) CMV 感染合併 UC 患者の治療方針を明らかにするプロトコール作成を開始した。CMV 感染合併 UC 患者に対して、免疫制御療法の強化を基本的治療とし、上記で改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例 (1,000copy/microg・DNA) に対して抗ウイル

ス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する試験デザインを立案し、本プロトコール作成は完成した。京都大学の方では、倫理委員会の承認が得られた。現在、多施設で倫理委員会での審査中であり、試験はすでに実施可能状態である。

(3) 骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを行った。その解析結果に基づき、炎症性腸疾患患者における短期ステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する研究のプロトコールはほぼ完成した。再度、共同研究者間で調整し、各倫理委員会に提出予定である。

(4) 今回の検討結果から、入院中の炎症性腸疾患患者の血栓リスクは、欧米からの報告よりも高いことが示唆された。

D. 考察

炎症性腸疾患に見られる合併症、中でも UC 患者におけるサイトメガロウイルス感染の潰瘍性大腸炎に合併した CMV 感染の治療法については、未だに結論がついていない。今回、我々が完成したプロトコールによる前向き研究がその回答を導きだしてくれると考えられる。炎症性腸疾患患者に合併する骨粗鬆の問題は以前から注目されている。しかしながら、他の免疫疾患と異なり、炎症性腸疾患治療において、ステロイド使用期間は限られている。炎症性腸疾患患者にステロイド治療を開始する場合の bisphosphonate 剤投与の必要性について、我々は前向き試験に取り組んでいく必要があるものと考えている。

さらに、本邦においても、炎症性腸疾患患者における血栓傾向は高く、今後は、血栓予防の介入試験を検討すべきである。

E. 結論

CMV 感染合併に対する治療指針を確立するためのプロトコールを確立し得た。本試験を遂行し、新たなエビデンスを世界に発信する。

さらに、短期ステロイド投与による骨代謝への影響、血栓症の予防に向けた前向き研究を今後も推進していく。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakase H, Herfarth H. Cytomegalovirus (CMV) colitis, CMV hepatitis and systemic CMV infection - common features and differences. *Inflamm Intest Dis*. 2016, 1:15-23.
2. Nakase H, Onodera K. targeting cytomegalovirus during ulcerative colitis flare-ups. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016, Jun2:1-7.
3. Nakase H, Keum B, Ye BD, Park SJ, Koo HS, Eun CS. Treatment of inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2(nd) Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res*. 2016,14:231-239.
4. Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Naoki M, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Scientific Repors*. 2016, 6:35014.
5. Iida T, Goto A, Nakase H. An unusual cause of persistent abdominal pain. *Gastroenterology*. 2016, 151:811-812.
6. Kai M, Niinuma T, Kitajima H, Yamamoto E, Harada T, Aoki H, Maruyama R, Toyota M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino T, Nakase H, Suzuki H. TET1 Depletion Induces Aberrant CpG Methylation in Colorectal Cancer Cells. *PLoS One*. 2016. 11:e0168281.
7. Yoshino T, Nakase H, Takagi T, Bamba S, Okuyama Y, Kawamura T, Oki T, Obata H, Kawanami C, Katsushima S, Kusaka T, Tsujikawa T, Naito Y, Andoh A, Kogawa T. Risk factors for developing colorectal cancer in Japanese patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study-CAPITAL (Cohort and Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study I. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016,3(1):e000122.
8. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 151:1122-1130, 2016.
9. 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.
10. Tamaki H, Nakase H, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hiroshi H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic

- treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc.* 28: 67-74, 2016.
11. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, Diamond Study Group. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis.* 10:1259-1266, 2016.
 12. Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K. Retrospective Analysis of Growth Speed of 54 Lesions of Colitis-associated Colorectal Neoplasia. *Anticancer Res.* 36:3731-3740, 2016.
 13. Hiejima E, Kawai T, Nakase H, Tsuruyama T, Morimoto T, Yasumi T, Taga T, Kanegane H, Hori M, Ohmori K, Higuchi T, Matsuura M, Yoshino T, Ikeuchi H, Kawada K, Sakai Y, Kitazume MT, Hisamatsu T, Chiba T, Nishikomori R, Heike T. Reduced Numbers and proapoptotic features of mucosal-associated invariant T Cells as a characteristic finding in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 21:1529-1540, 2015.
 14. 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.* 10:e0135552, 2015.
 15. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanaida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T. A-open label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 15:163, 2015.
 16. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Nakase H. Efficacy of Thiopurines in Bio-naive Japanese Patients with Crohn's Disease: A Single-center experience. *Intest Res.* 13:266-273, 2015.
 17. 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.* 17:680-688, 2015.
 18. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H. Efficacy and safety of long-term maintenance treatment with thiopurine in Japanese patients with

- ulcerative colitis *Intest Res.* 13:250-258, 2015.
19. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short and long-term data from a retrospective observational study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2:e000021, 2015.
 20. Okada, K, Arai S, Nakase H, Kohno H, Nakamura F, Takeda M, Toda, Y Itoh H, Adachi S, Ikemoto M. Autocrine pathways involving S100A8 and/or S100A9 that are postulated to regulate the immunological functions of macrophages in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 456:415-20, 2015.
 21. Nakase H, Yoshino T, Matsuura M. Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use- *Inflamm Bowel Dis.* 2014, 20: 2151-2156.
 22. Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T. Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat-shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Gut.* 63: 1902-1912, 2014.
 23. Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation. *Intest Res.* 12: 5-11, 2014.
 24. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis :results from a single center experience. *BMC Gastroenterol.* 14:80, 2014.
 25. Yoshino T, Nakase H. Not the end of the role of anti-viral therapy in active ulcerative colitis with HCMV reactivation. *Aliment Pharmacol Ther.* 39:1247, 2014
 26. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 46:219-226, 2014.
 27. Minami N, Yoshino T, Nakase H. Unique endoscopic findings of colitis-associated colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and Lynch syndrome. *J Crohn 's Colitis.* 8: 336-337, 2014.
- ## 2.学会発表
- ### 1) 海外学会
1. Nakase H. Optimizing the use of current treatment to achieve therapeutic success. Seoul International Digestive Disease. Seoul. 2016. Nov 24.
 2. Nakase H. Diagnosis and therapeutic endoscopy in inflammatory bowel disease. Seoul International Digestive Disease. Seoul. 2016. Nov 25.
 3. Toyonaga T, Matsuura M, Nakase H, Yamada S, Minami N, Honzawa Y, Yoshino T, Okazaki K, Chiba T. Microbial balances altered by restriction of dietary iron ameliorated immune-mediated colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn 's and

- Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21
4. Matsuura M, Nakase H, Yoshino T, Chiba T. Clinical impact of magnifying chromoendoscopy on assessment of mucosal healing and prediction of disease relapse in quiescent ulcerative colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21.
 5. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. Digest Disease Week 2014, Chicago, 2014.May.
 6. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: The involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. Digestive Disease Week, Chicago, 2014, May
 7. Minami M, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Ali Madian, Honzawa Y, Nakase H: Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 8. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Honzawa Y, Fukata N, Yoshino T, Chiba T, Okazaki K: Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 9. Koshikawa Y, Nakase H, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Chiba T, Fujii S, Kusaka T, Kokuryu H: Ischemic stenosis of small intestine; Case report and review of the literatures, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 10. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Long-term outcomes of ulcerative colitis patients on thiopurine maintenance treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 11. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 12. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Effect of early induction with immunomodulators on long-term clinical remission in bio-naive patients with Crohn's disease, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
- 2) 国内学会
1. 南尚希, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 重症潰瘍性大腸炎における手術予測因子についての検討. 第 100 回日本消化器病学会近畿支部例会,大阪, 2014 年 2 月
 2. 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 抗 TNF- α 抗体製剤不応・不耐クローン病患者におけるタクロリムスの有用性について. 第

- 100 回日本消化器病学会総会，東京，2014 年 4 月
3. 松浦稔，南尚希，仲瀬裕志．潰瘍性大腸炎の粘膜治癒判定における色素拡大内視鏡観察の臨床的意義．第 87 回日本消化器内視鏡学会総会，福岡，2014 年 5 月
4. 樋口浩和，吉野琢哉，松浦稔，仲瀬裕志．潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発．第 87 回日本消化器内視鏡学会総会，福岡，2014 年 5 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

<p>発明者： 仲瀬裕志、松浦稔、吉野琢哉、樋口浩和、池本洋祐 発明の名称：画像処理装置及び内視鏡装置 (Image processing device and endoscope device) 国際出願番号：PCT/JP2013/063384 国際出願日：2013/05/14 米国出願番号：14/415,378 欧州出願番号：13819629.0 中国出願番号：201380038083.7</p>
<p>発明者： 仲瀬裕志、松浦稔、吉野琢哉、樋口浩和、池本洋祐 発明の名称：病変評価情報生成装置 (Lesion evaluation information generator, and method and computer readable medium thereof) 米国出願番号：14/260,599 (出願日：2014/04/24) ドイツ出願番号：102014105826.7 (出願日：2014/04/25) 中国出願番号：201410168802.3 (出願日：2014/04/24)</p>

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし