

## 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

研究分担者 穂苅量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子の発見、制御のためのデータ収集を目的とする。臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、入院患者を対象とした多施設共同の後ろ向き研究を行ってきたが、より詳細なリスク因子につき検討するため、多施設共同前向き研究、および中等症 UC に対する血球成分除去療法 vs ステロイドの前向き観察型比較試験を多施設共同で開始した。

共同研究者 高本俊介、渡辺知佳子、三浦総一郎<sup>1</sup>、田中浩紀、本谷聡<sup>2</sup>、松本史弘<sup>3</sup>、長堀正和、渡辺守<sup>4</sup>、松岡克善、金井隆典<sup>5</sup>、日比紀文<sup>6</sup>、横山薫、小林清典<sup>7</sup>、谷田諭史<sup>8</sup>、坪内博仁<sup>9</sup>、松井敏幸<sup>10</sup>、加藤真吾<sup>11</sup> 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院 IBD センター 3 自治医科大学付属さいたま医療センター消化器科 4 東京医科歯科大学消化器内科 5 慶應義塾大学医学部消化器内科 6 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 7 北里大学東病院消化器内科 8 名古屋市立大学病院 消化器内科 9 鹿児島大学医学部付属病院消化器内科 10 福岡大学筑紫病院消化器内科 11 埼玉医科大学総合医療センター消化器内科

### 新規発症 IBD 患者の多施設共同前向き研究

#### A. 研究目的

高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子を発見、制御することを目的とする。

これまでに、臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、過去 3 年間の入院患者を対象とした後ろ向き多施設共同研究を行ってきたが、より詳細なリスク因子につき検討する目的で、前向きの多施設共同研究を計画した。

#### B. 研究方法

##### (1) 患者登録方法

最近 1 年以内に発症あるいは診断された潰瘍性大腸炎 (UC)・クローン病 (CD) の患者を、60 歳以上の「高齢者群」と 16 歳以上 40 歳未満の「非高齢者群」に分類する (いずれも発症時あるいは診断時の年齢)。高齢者 1 人に対応して、同時期に発症し、なるべく重症度や病型の近い非高齢者 1 人を対照者として登録する。登録された患者は 1 年後、2 年後に追跡調査を行う。なお、治療内容には介入しない。

##### (2) 調査項目 (UC・CD とも)

年齢・性別

臨床症状、重症度、病型、罹患範囲

発症から診断までの期間、鑑別に苦慮した疾患合併症の有無 (腸管・腸管外)

併存疾患、投薬の有無 (特に NSAID、抗凝固薬、抗血小板薬)

治療方法、薬剤投与による副作用の有無 (特に免疫調節薬や生物学的製剤)

手術の有無、あれば手術理由、術式

入院の有無、あれば入院理由、期間、転帰

血液データ (白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、CRP)

## C. 結果

この前向き研究は 2011 年 12 月に防衛医科大学校倫理委員会で承認されており、多施設共同研究として 2016 年 3 月まで患者登録を行った。これまでに 14 例が登録され、現在追跡調査中である。

## D. 考察

これまでの臨床個人調査票および多施設共同後ろ向き研究から、高齢者 IBD での経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多く、多施設共同の前向き研究が不可欠であると考え、今回計画した。特に併存疾患やそれに対する投薬の有無（特に NSAID、抗凝固薬など）治療内容と治療による副作用、術後合併症の有無に重点を置く。

## E. 結論

高齢者炎症性腸疾患の特性につき、多施設共同研究の結果を報告した。また、予後に直結する因子を解析するため、前向きの多施設共同研究を計画し、進めている。

## F. 健康危険情報 なし

## 高齢者中等症潰瘍性大腸炎におけるステロイド vs 血球成分除去療法の前向き観察型比較試験

### A. 研究目的

中等症高齢者潰瘍性大腸炎（UC）に対する血球成分除去療法(GMA/LCAP)の有効性と安全性を明らかにすることを目的に、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する。

### B. 研究方法

#### (1) 試験デザイン

多施設共同による前向き、非ランダム化試験

#### (2) 対象患者

以下のすべてを満たし、除外基準に抵触しない者  
Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下の患者  
年齢が 65 歳以上の患者  
血管確保が可能と判断された患者  
事前に試験計画を文書で説明し、患者本人の自由意志による同意を文書により得られた患者

#### (3) 除外基準

重篤な感染症を合併している患者および合併が疑われる患者  
重篤な心疾患、腎疾患のある患者  
低血圧症患者（収縮期血圧 80 mmHg 以下）  
極度の脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血（Hb 8g/dl 未満）の患者  
悪性腫瘍を併存している患者  
12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者  
重篤な腸管外合併症を有する患者  
登録日前 2 週間以内に 5-ASA 製剤を投与開始、もしくは増量した患者  
登録日前 4 週間以内に タクロリムスを投与した患者  
登録日前 4 週間以内に 血球成分除去療法を施行した患者  
登録日前 4 週間以内に チオプリン製剤を新たに使用開始、あるいは増量した患者  
登録日前 3 か月以内に ステロイド投与を行った患者（ただし、坐剤およびブレドネマ注腸は可）  
その他、本試験への組み入れを担当医師が不適当と判断した患者

#### (4) 試験方法

各参加施設の判断でステロイドあるいは CAP いずれかの治療を選択する。  
ステロイドの使用法  
UC 治療指針案に則った方法で投与する  
GMA/LCAP の治療方法  
標準的な方法により行う。試験開始時に投与中のその他の治療薬は投与量の維持を原則とするが、減量は可能とする。

## (5) 評価項目

### 主要評価項目

・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率

・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる有効率

・治療開始 10 週後の手術移行率

### 安全性

中止例も含め、随伴症状および臨床検査値異常変動が発現した場合に、その症状、発現日、程度、処置、経過、試験による治療との因果関係などについて詳細に記録する。特に感染症、糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管障害、骨折などの副作用発現率を評価する。

### 転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、手術率、死亡率を評価する。

### その他

治療開始前、治療開始後 5,10 週後の以下の項目について調査する (Mayo score および CAI スコア算出を想定)

#### ・臨床症状

排便回数、血便の状況、腹痛および腹部圧痛の有無・程度、便失禁の有無、夜間の下痢の有無、止痢剤の必要性

#### ・血液検査

末梢血：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数

生化学：AST, ALT, LDL-C、総蛋白、アルブミン、CRP、HbA1c、随時血糖

## (6) 解析方法

### 解析対象集団

本試験は Intention-to-treat (ITT) 解析を実施するため、登録された全症例を解析の対象とする。

### 解析手法

有効性に関しては寛解導入率や有効率を算出。安全性については副作用発現率を算出する。転帰については手術移行率、2nd line 治療移行率を算

出。

## (7) 目標症例数

後ろ向き研究での手術移行率

高齢者 PSL 使用者 19%

非使用者 4%

割り付け

PSL : GMA/LCAP = 2 : 3

エラー 0.05

1- 0.8

サンプルサイズ 約 140

目標症例数 150 名

## C. 結果

この前向き研究は防衛医科大学校倫理委員会で承認された。さらに、多施設共同研究として以下の参加施設の倫理委員会を経て、順次患者登録を開始する予定である。

参加予定施設：防衛医科大学校、埼玉医科大学総合医療センター、秋田赤十字病院、兵庫医科大学、札幌厚生病院、杏林大学、慶應義塾大学、新潟大学、京都府立医科大学、福岡大学筑紫病院、東京医科歯科大学、北里大学東病院、東京慈恵会医科大学、浜松南病院、大森敏秀胃腸科クリニック

## D. 考察

これまでの臨床個人調査票および多施設共同後ろ向き研究から、高齢者 IBD での経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多い。特にステロイドの使用について、骨粗鬆症など直接の副作用のほか、サイトメガロウイルス再活性化などを招いて、腸管切除を要する例が高齢者では多いと考えられる。そこで、本邦で広く行われている GMA/LCAP がその有効性および安全性において高齢者に適していた治療である可能性を念頭に、ステロイドと前向きに比較する臨床試験を

提案した。

E . 結論

なし

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Hokari R, Miura S. Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition. *Digestion*. 92(2):108-119. 2015
2. Higashiyama M, Suzuki H, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Nakanishi K, Miura S, Hokari R. Lethal hemorrhage from duodenal ulcer due to small pancreatic cancer. *Clin J Gastroenterol*. 8(4):236-9. 2015
3. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2015 Jul 28. (in press)
4. Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(11):1610-7. 2015
5. Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, Yasutake Y, Maruta K, Kurihara C, Tomita K, Komoto S, Okada Y, Watanabe C, Usui S, Nagao S, Miura S. Beneficial effect of an omega-6 PUFA-rich diet in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal damage in the murine small

intestine. *World J Gastroenterol*. 21(1):177-86 2015

6. Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajyo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(4):667-73
7. Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. *Intest Res*.14(2) 139-45, 2016.

2 .学会発表

1. Yoshikawa K, Sato H, Takajo T, Maruta, K Yasutake Y, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Investigation of mismatch cases between magnetic resonance enterocolonography and endoscopy in intestinal lesion of patients with Crohn's disease Crohn's and colitis foundation of America 2015 Orlando USA 2015.12.
- 2 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Effect of nicotine on DSS-induced colitis in point of adhesion molecules on the microvascular endothelium 10th World Congress for Microcirculation Kyoto 2015.9.
- 3 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T,

Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Nicotine significantly affects the expression of vascular endothelial adhesion molecules and ameliorates DSS induced colitis. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5  
 4 Yasutake Y, Hokari R, Inoue Y, Takajo T, Maruta K, Sato H, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5  
 5. Takajo Takeshi, Okada Yoshikiyo, Kurihara Chie, Yoshikawa Kenichi, Furuhashi Hirotaka, Maruta Koji, Enomoto Shingo, Tanichi Masaaki, Yasutake Yuichi, Higashiyama Masaaki, Toda Hiroyuki, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Shimizu Kunio, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota. Stress Induced Different Psychological Disorders Showed Characteristic Patterns of Gut Microbiota Leading to Bowel Movement Disturbance in Rats. DDW 2016 San Diego USA. 2016.5.  
 6 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 成松 和幸, 佐藤 宏和, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 穂苅 量太, 三浦 総一郎インドメタシン腸炎に対する尿酸の効果日本消化吸収学会総会 東京 2015.11  
 7 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 永尾 重昭, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 ABCG2 を介した消化管への尿酸排泄の抗炎症効果の検討 日本消化器病学会 東京 2015.10  
 8 好川 謙一, 佐藤 宏和, 穂苅 量太 IBD 治療戦略における内視鏡の役割 クロウン病大腸病変の内視鏡所見による評価と MRenterocolonography の

比較 日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2105.5

9 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 インドメタシン誘発小腸潰瘍に対する尿酸の抗炎症効果 日本消化器病学会 仙台 2015.4

10. 渡辺知佳子、白壁和彦、東山正明、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎、穂苅量太 Celiac 病の実態の臨床調査 . 第 47 回 日本消化吸収学会総会 (神戸) 2016 . 11

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