

炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨：炎症性腸疾患（IBD）患者での C 型肝炎、ニューモシスチス肺炎（PCP）、発がんの現状について一次アンケートに引き続いて、二次アンケートを行った。IBD 患者における C 型肝炎罹患率は IBD に罹患していない患者と差異はなかった。また、IBD の疾患活動性に C 型肝炎治療が与える影響は少ないと考えられるが、ソホスビル/レジバスビルによる治療で潰瘍性大腸炎が悪化した患者がいることより、注意が必要である。PCP は IBD 再燃時に複数種類の薬剤を用いて寛解導入を図り、症状が改善した際に発症している患者が多いため、IBD 症状改善時に PCP 発症に注意が必要である。発がんについては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。また、若年で罹患期間が短い患者であっても、癌を発症しており、IBD 患者では常に発がんを念頭に診療を行う必要があると思われる。

共同研究者

深田 憲将（関西医科大学内科学第 3 講座）
大宮 美香（同上）
福井 寿朗（同上）
松下 光伸（同上）
鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座）

注意喚起が行われたり、日本肝臓学会より「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」により核酸アナログ薬の投与が推奨されている。

C 型肝炎ウイルス感染者については、HCV に対する治療が IBD 発症の契機となったという報告や、HCV 合併 IBD に対する抗 TNF 抗体治療は安全に行える、IBD 患者に対する HCV 治療中に IBD が増悪したという報告など一定の見解は得られていない。

また、免疫抑制療法が多く用いられるようになってきたために、呼吸器感染症や発がんの発症が懸念されている。呼吸器感染症の中でもニューモシスチス肺炎（PCP）は非 HIV 患者で発症した場合は重篤下肢休息の経過となることがあり、死亡率は 10～20%と報告されている。PCP に対する対策として、免疫抑制療法を行う場合には ST 合剤の予防投与が推奨されている。IBD 患者において ST 合剤の予防投与がどのような患者に対して行われているのか、どの程度の患者が PCP を発症しているのかを検討し、今後の治療につなげることができると考

A. 研究目的

炎症性腸疾患（IBD）患者は年々増加しており、今後もさらに増加することが予想されている。患者数の増加に伴い、様々な感染症を合併する患者も増加してくることを考えられる。また、ステロイド、タクロリムス、チオプリン製剤（アザチオプリンやメルカプトプリン（AZA/6MP））などの免疫調節薬、抗 TNF 抗体などの種々の薬剤が使用されるようになってきている。

これらの薬剤の使用に関して、B 型肝炎ウイルス感染者に関しては医薬品医療機器総合機構（PMDA）より免疫抑制作用を注する医薬品の投与に伴う B 型肝炎ウイルス増殖について

える。

また、AZA/6MPの使用、抗TNF抗体の使用下での発がんについて、様々な報告がされている。本邦からのIBD患者での上記薬剤の使用による発がんについては報告が少なく、どのような患者に対してどのような使用をすると発がんのリスクがあるのか明らかとなっていない。

今回厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班においてIBD患者におけるC型肝炎ウイルス感染の影響、PCP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。

B. 研究方法

2012年から2014年までの3年間における厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班参加施設で診療を行ったIBD患者、C型肝炎患者、IBD患者での治療内容と発がん、胆管病変の合併患者についてアンケート形式で調査を行う。

(倫理面への配慮)

二次アンケートについては患者情報を収集するため、各施設において倫理審査委員会での承認を得たのちに、患者個人情報が特定できないよう、個人情報保護法に基づき匿名化を行う。

C. 研究結果

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IBD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IBDに対する治療として、i)AZA/6MP使用、ii)AZA/6MPと生物学的製剤併用、iii)生物学的

製剤単独使用、iv)これらの治療を行っていない患者数はCDでそれぞれi)710名(9%)、ii)1176名(15.2%)、iii)1301名(16.9%)、iv)4531名(58.7%)であり、UCはi)1623名(13.9%)、ii)418名(3.5%)、iii)363名(3.1%)、iv)9252名(79.3%)であった。

二次アンケートについては、11施設(愛知医科大学消化器内科、旭川大学消第三内科、大阪大学消化器内科、北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター、杏林大学第三内科、東京大学腫瘍外科、東京医科歯科大学消化器内科、兵庫医科大学炎症性腸疾患内科、広島大学消化器内科、福岡大学筑紫病院外科、関西医科大学第三内科)から回答が得られた。二次アンケートに回答のあった11施設で診療していたIBD患者は6555名であり、CD2819名、UC3716名であった。i)AZA/6MP使用、ii)AZA/6MPと生物学的製剤併用、iii)生物学的製剤単独使用、iv)これらの治療を行っていない患者数はCDでi)208名(7.4%)、ii)250名(8.7%)、iii)586名(20.8%)、iv)1775名(63%)であり、UCではi)601名(16.2%)、ii)151名(4.1%)、iii)123名(3.3%)、iv)2841名(76.5%)であった。

・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4370名であり、そのうちCD病患者は11名、UC患者は25名であった。CD患者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名であった。また、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型肝炎に対する治療はインターフェロン(IFN)単独4名、IFN+リバビリル(RBV)1名、ペグインターフェロン(Peg-IFN)1名、Peg-IFN+RBV併用2名、Peg-IFN+RBV+テラプレビル2名、

Peg-IFN+RBV+シメプレビル 1 名、ソホスブビル+レジパスビル 4 名、ソホスブビル+リバビリン 1 名であった。C 型肝炎治療中に IBD の悪化を認めた患者は UC 1 名（ソホスブビル/レジパスビルで治療）のみであった。

・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/6MP 1 名、生物学的製剤 5 名）であった。

二次アンケートでは 5 名（CD 1 名、UC 4 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、10 mg/kg での投与に変更されて 6 か月後に PCP 発症していた。

治療期間	治療期間			
	クローン病	6か月前	4か月前	2か月前
IBD活動性	中等症		中等症	中等症
栄養療法				
5-ASA				
ステロイド				
血球除去療法				
免疫調節薬	6MP 15mg			
生物学的製剤	IFX 5mg/kg		IFX 10mg/kg	
その他				
ST合剤				

UC 患者はいずれも中等症程度の再燃に対し、治療強化後に発症していた。発症直前に使用されていた薬剤はステロイド 4 例、AZA/6MP 2 例、抗 TNF 抗体 2 例、タクロリムス 1 例であった。

治療期間	治療期間					
	12W	10W	8W	6W	4W	2W
UC		再燃中等症				
栄養療法						
5-ASA						
ステロイド	6mg	20mg		15mg	10mg	7.5mg
血球除去療法						
免疫調節薬	6MP 30mg					
生物学的製剤			IFX	IFX		IFX
その他		イソニアジド				
ST合剤						

治療期間	治療期間											
	満性大腸炎											
IBD活動性												
栄養療法												
5-ASA												
ステロイド											1.5か月	
血球除去療法												
免疫調節薬											AZA 1か月	
生物学的製剤											CyA 2週間	
その他												
ST合剤												

治療期間	治療期間											
	満性大腸炎											
IBD活動性												
栄養療法												
5-ASA												
ステロイド										40mg	60mg	
血球除去療法												
免疫調節薬												TAC
生物学的製剤												
その他												
ST合剤												

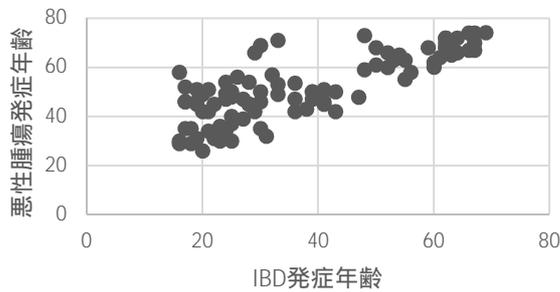
治療期間	治療期間											
	適当な期間を記載ください											
IBD活動性												
栄養療法												
5-ASA												
ステロイド										50mg	40mg	30mg
血球除去療法												
免疫調節薬												
生物学的製剤									IFX	IFX		
その他										抗生剤		抗生剤
ST合剤												

疾患増悪後に複数の薬剤を使用した後に PCP 発症する可能性が示唆される。

・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（CD 70 名、UC 168 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 CD 37 名、UC 55 名と回答があった。IBD の発症年齢は 37.6 歳 ± 17 歳、癌発症までの罹患期間は 15.2 ± 11.8 歳であった。IBD 発症年齢と癌発症年齢のグラフを別に示す。



CDではCD発症年齢が 28.2 ± 12.0 歳、癌発症までの平均罹患期間が 18.9 ± 9.1 年であった。この間に使用されていた薬剤はステロイド21名、投与量 2090 ± 1663 mg、免疫調節薬11名、投与期間 39.5 ± 78.6 か月、生物学的製剤33名、インフリキシマブの投与回数は 29.3 ± 31.5 回、アダリムマブ 35.7 ± 45.1 回であった。癌の内訳は直腸癌・痔瘻癌・肛門癌19、子宮癌・卵巣癌3、乳癌2、回腸癌2、皮膚癌2、肺癌2、腎癌2、胃癌、膵癌、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発症年齢は 44.1 ± 17.0 歳、癌発症までの罹患期間は 12.2 ± 12.4 年であった。使用されていた薬剤はステロイド24名、投与量 10449 ± 11309 mg、免疫調節薬8名、投与期間 31.3 ± 51.8 か月、生物学的製剤は5名、インフリキシマブ4例、 8.3 ± 11.9 回、アダリムマブ1例、24回投与されていた。癌の内訳は大腸癌23例、乳癌9名、胃癌4名、肺癌4例、悪性リンパ腫3例、舌癌・口腔癌3例、尿管がん2例、前立腺癌、骨髄異形成性症候群、皮膚癌、精巣腫瘍、食道癌、下部胆管がん、子宮癌、甲状腺癌であった。

D. 考察

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。

PCPを発症した患者はいずれもステロイド、AZA/6MP、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。また、IBD再燃時にはステロイドを中心に複数種類の薬剤を用いて寛解導入を図るが、症状がやや改善した状態からPCPを発症した患者がほとんどであったことより、症状改善時にPCPに注意を払う必要があると考えられる。

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。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。また、若年で罹患期間が短い患者であっても、癌を発症しており、IBD患者では常に発がんを念頭に診療を行う必要があると思われる。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。

E. 結論

IBD患者におけるC型肝炎ウイルス感染の影響、PCPの現状、発がんの現状についてアンケート調査を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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