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
分担研究報告書（平成 29 年度）

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）

研究分担者　岡崎和一　関西医科大学消化器肝臓内科　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。本研究では、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、多施設で前向きに調査を行うことを目的とする。本研究はＵＭＩＮ登録後、順次参加協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て登録開始した。

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）
佐々木誠人（愛知医科大学消化器内科）
大川清孝　（大阪市立十三市民病院）
北村和哉　（金沢大学消化器内科）
渡辺守　（東京医科歯科大学消化器内科）
長堀正和　（東京医科歯科大学消化器内科）
谷田諭史　（名古屋市立大学消化器代謝内科）
花井洋行　（浜松南病院 IBD センター）
飯田貴之　（浜松南病院 IBD センター）
加藤順　（和歌山県立医科大学第二内科）

A．研究目的

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。

B．研究方法

研究協力施設において、調査期間中に再燃･増悪を認めた潰瘍性大腸炎症例のうち、便、血液、または組織の培養検査で腸管感染症合併が確認された症例を登録し、原因となった病原体、感染前後の疾患活動性の変化を検討する。（表１.）

表１．多施設共同前向き研究における検討項目

	再燃前	再燃時	2 週後	4 週後
培養検査		●	●	●
Activity Index	●	●	●	●
内視鏡検査	○	○		

Activity Index
Rachmilewitz index(CAI) , Mayo score

（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、関西医科大学付属枚方病院院内臨床研究審査委員会　第 H100926 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

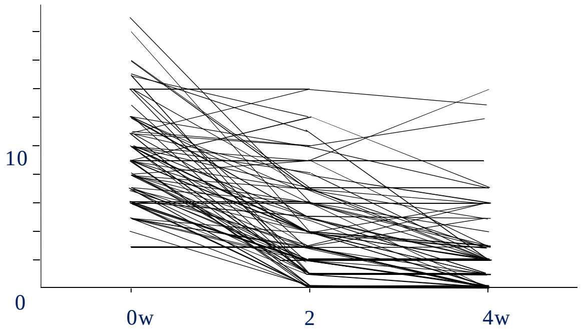
本調査研究は前研究班から継続して行っている。平成 22 年 1 月から平成 29 年 3 月までの登録症例は計 81 症例であった。男女比は 5：4 で、病型は全結腸型 52 例、左側型 22 例、直腸型 7 例であった。検出された病原体の内訳は、Clostridium difficile 26 例、cytomegalovirus　21 例、Campylobacter jejuni 6 例、Clostridium perfringens 3 例、Salmonella 3 例、Aeromonaus spp. 2 例、MSSA 1 例、病原性大腸菌 21 例

(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 81 例中 72 例（88.9%）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（9.9%）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。（表２.）

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検討を行ったが、全例 binary toxin は陰性であった。

表２．感染合併 81 症例の疾患活動性の推移



D．考察

平成 22 年 1 月から平成 29 年 3 月までに登録された 81 例中 72 例（88.9%）は、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た。検出された病原体は、これまでも感染合併の頻度が高いことが指摘されていた cytomegalovirus および Clostridium difficile が多く見られた。しかし予備調査と比較して腸管感染合併は全体として少なくなっている印象があり、潰瘍性大腸炎治療の変化に伴った傾向ではないかと思われた。再燃時感染合併後に疾患活動性が悪化した症例は計 9 例で、そのうち 8 例は観察期間中に手術となった。手術となった症例は、8 例中 7 例が全結腸型の男性で、平均年齢は 60 歳、関与した病原体は cytomegalovirus 感染、Clostridium difficile 感染、あるいは両者の重複感染であった。以上より、比較的高齢男性で、再燃時に cytomegalovirus あるいは C difficile 感染合併を認めた全結腸型の症例では、感染合併後に疾患活動性の悪化を伴う可能性が大きく、手術を念頭において治療する必要があると思われた。

また Clostridium difficile NAP-1 変異株の発生について調査したが、対象となった 10 例は全例 binary toxin 陰性であった。このことより本邦における潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 感染症での NAP-1 変異株の発生は、現段階では否定的であると思われた。

E．結論

平成 22 年 1 月から平成 29 年 3 月までに登録された潰瘍性大腸炎・再燃時感染合併 81 症例のうち 72 例（88.9%）は感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。以上より、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た。関与した病原体としては、Clostridium difficile 、cytomegalovirus、各種病原性大腸菌が多くみられた。感染合併後に手術を要したのは 8 例で、比較的高齢で、男性、全結腸型が大多数で、Clostridium difficile 感染 cytomegalovirus 感染、あるいは両者の重複感染であった。

Clostridium difficile 感染症例で NAP-1 変異株の有無について調査したが、全例 binary toxin 陰性であった。

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

なし

1．特許取得

　なし

2．実用新案登録

　なし

3．その他

　なし