

炎症性腸疾患におけるステロイド治療に伴う 骨代謝障害に関する前向き多施設共同研究（案）

研究協力者 松浦 稔 京都大学医学部附属病院内視鏡部 助教

研究要旨：ステロイドは IBD における寛解導入療法として広く使用されるが、骨粗鬆症のリスク因子の一つである。近年改訂されたステロイド性骨粗鬆症に関するガイドラインでは、その予防を目的とした積極的な薬物治療が推奨されている。しかしながら、IBD 患者のステロイド治療時における骨粗鬆症の予防対策については一定の見解がない。今回、IBD 患者におけるステロイド治療が骨代謝に与える影響を調査することを目的とした多施設共同前向き臨床試験の研究計画を立案した。

共同研究者

仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科学・教授）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部消化器内科・講師）
松岡克善（東京医科歯科大学消化管先端治療学・
准教授）
藤井俊光（東京医科歯科大学消化器病態学・助教）
竹内 健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器
内科・講師）
福井寿朗（関西医科大学内科学第 3 講座・講師）
高津典孝（田川市立病院消化器内科・医長）

以内が推奨）その使い方が他の免疫疾患と大きく異なっている。このように IBD 患者のステロイド治療導入時におけるビスフォスフォネート製剤の予防投与の必要性については不明であり、臨床現場でも意見が分かれる。そこで本研究では、上記の問題点に対して一定の指針を示すために必要な基礎的データをを得ることを目的に、IBD 患者におけるステロイド治療が骨代謝に及ぼす影響を調査する新たな臨床研究計画について協議した。

A. 研究目的

ステロイドは炎症性腸疾患（IBD）における寛解導入療法として広く使用されているが、骨粗鬆症のリスク因子の一つとしても知られている。近年、「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン（2014 年改訂版）」が発表され、「ステロイドを 3 ヶ月以上使用または使用予定の患者で、骨折リスクのスコア 3 点以上」では積極的な薬物治療が推奨されている。しかしながら、推奨される薬物治療の第 1 選択薬であるビスフォスフォネート製剤は妊娠可能な女性への投与は禁忌とされている。また IBD におけるステロイドの使用法は、原則、短期間に限定され（一般的には 3 ヶ月

B. 研究方法

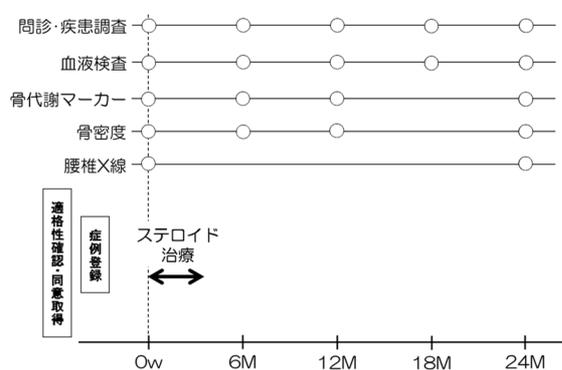
以前より IBD では高率に骨粗鬆症を合併することが報告されている。また IBD における骨粗鬆症に関連する因子として、性別、高齢、喫煙、閉経などの一般的因子も深く関与する。特に、本研究では「IBD 患者のステロイド治療導入時におけるビスフォスフォネート製剤の予防投与が必要か？」という疑問点を念頭に、IBD 患者におけるステロイド治療が骨代謝に及ぼす影響を調査することを目的とするため、若年者およびステロイドフリーの IBD 患者でステロイド治療を行う症例に絞った臨床研究を目指すこととした。

(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、現在、臨床試験実施計画書を作成しており、今後、各施設の倫理委員会(IRB)の承認を得る。また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)を得た上で実施する。さらに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、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努める。

C. 研究結果

1) 試験プロトコル(案)



試験デザインは多施設共同・前向き・シングルアーム・観察研究(介入研究に該当するか否かの判断は今後の検討課題)とした。対象は 18 歳以上かつ 50 歳以下(年齢による骨密度への影響を除外するため 50 歳以下とした)、ステロイド内服あるいは点滴静注による治療(注腸あるいは坐剤による治療は除外)を新規に行う、あるいは過去 12 ヶ月以内にステロイド使用歴がない IBD 患者(UC, CD いずれでも可)とした。また主な除外基準として、既に骨粗鬆症と診断される患者(Tスコア -2.5)、ビスフォスフォネート製剤の投与歴のある患者などを設定した。調査項目は一般情報(性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、閉経、既存骨折の有無など)や疾患(IBD)関連情報(病名、疾患活動性、発症時年齢、ステ

ロイド治療歴、ステロイド治療内容、併用薬剤など)に加え、骨代謝関連因子を定期的に調査する。具体的には、血清 Ca/P、25OH VitD、骨吸収マーカー(血中 TRACP-5b)、骨形成マーカー(血中 P1NP)、骨密度(DXA 法、椎体正面・大腿近位部)、腰椎 X 線撮影(椎体側面像、modified SQ 法)とした。主要評価項目は、ステロイド治療開始後 12 ヶ月および 24 ヶ月の骨密度の変化率、副次評価項目はステロイド治療開始 24 ヶ月後の椎体骨折、ステロイド治療開始後の骨代謝マーカーの経時的変化とした。目標症例数としては UC、CD 合わせて 50 例とした。

2) 進捗状況

上記の臨床計画案に対して骨代謝専門家の立場からご意見を頂いた。その結果、ステロイド性骨粗鬆症に関するガイドラインの問題点は元になるデータは中高年が対象(米国では「閉経後女性及び 50 歳以上男性」)で、若年のステロイド使用者のデータが限られていること、したがって、若年者における骨代謝異常の現状把握を目的とした横断調査をまず先行し、その後、ステロイド治療を行う IBD 患者を対象とした介入研究を行う提案を頂いた。

D. 考察

本邦でも 2014 年に『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン』が改訂され、一定用量以上のステロイド治療を受ける症例ではステロイド治療開始とともにビスフォスフォネート製剤による一次予防が必要とする指針が示された。特に本邦の指針では、PSL 7.5mg/日であれば年齢に関係なく薬物治療の対象となり、若年者にも踏み込んだ指針を示している。しかし、欧米や本邦の各ガイドラインの元となるデータは中高年が対象であり、若年のステロイド使用者のデータは限られている。したがって、骨代謝領域の専門家からは、IBD のような若年者における骨代謝

異常の現状把握を目的とした横断調査をまず先行し、その後、ステロイド治療を行う IBD 患者を対象とした介入研究を行う提案を頂いた。しかしながら、IBD 患者を対象を絞った実態調査（調査研究）では骨代謝専門家との共同プロジェクト(大規模研究)になること、研究デザインとしては case-control study にする必要があり、実現可能性の観点から本研究班のみで実施することは困難と判断した。したがって本研究班では「ステロイド治療を行う IBD 患者」に限定した臨床研究を先行させる方針とした。

E. 結論

ステロイド治療を行う若年の IBD 患者を対象を絞った今回の臨床研究は、IBD 患者のステロイド治療時におけるビスフォスフォネート製剤の予防投与の必要性を議論する際の基礎データのみならず、ステロイド性骨粗鬆症全般においても貴重な若年者のデータになることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami N, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Honzawa Y, Yamamoto S, Nakase H. Maternal and fetal outcomes in pregnant Japanese women with inflammatory bowel disease: our experience with a series of 23 cases. *Intest Res.* 2017;15:90-96.
2. Kawakami K, Minami N, Matsuura M, Iida T, Toyonaga T, Nagaishi K, Arimura Y, Fujimiya M, Uede T, Nakase H. Osteopontin attenuates acute gastrointestinal graft-versus-host disease by preventing apoptosis of intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;485:

468-475.

2. 学会発表

1) 海外学会

1. Matsuura M, Nakase H, Andoh A, Tsujikawa T, Naito Y, Kawamura T, Katsushima S, Kusaka T, Okuyama Y, Obata H, Kogawa T. Long-term Efficacy and Safety of Thiopurine Maintenance Treatment in Biologic-Naïve Patients with Ulcerative Colitis: A Retrospective Multicenter Cohort from JAPAN. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn 's & Colitis, Seoul, 2017, June
2. Okabe M, Matsuura M, Yamamoto S, Honzawa Y, Koshikawa Y, Yamada S, Kitamoto H, Seno H. Early induction of immunosuppressive agents prior to endoscopic balloon dilatation contributes to avoidance of surgery in patients with Crohn 's disease. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn 's & Colitis, Seoul, 2017, June
3. Honzawa Y, Matsuura M, Yamamoto S, Yamada S, Koshikawa Y, Okabe M, Kitamoto H, Seno H. Long-term outcome of patients with ulcerative colitis after initial tacrolimus rescue therapy. The 5th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn 's & Colitis, Seoul, 2017, June

2) 国内学会

1. 山本修司、松浦 稔、妹尾 浩. 潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の長期予後の検討 - インフリキシマブにチオプリン併用は必要か? - . 第 103 回日本消化器病学会総会, 東京, 2017 年 4 月

2. 岡部 誠、松浦 稔、妹尾 浩. クロ
ン病の腸管狭窄例における内視鏡的拡張
術後の手術回避に関する検討. 第 103 回
日本消化器病学会総会, 東京, 2017 年 4
月
3. 山田 聡、松浦 稔、本澤有介、岡部 誠、
越川頼光、南 尚希、山本修司、仲瀬裕志、
妹尾 浩. 寛解期クローン病患者におけ
るビタミン K 不足と腸内細菌叢の関連性
についての検討. 第 103 回日本消化器病
学会総会, 東京, 2017 年 4 月
4. 北本博規、本澤有介、山本修司、松浦 稔、
妹尾 浩. 腸管局所サイトメガロウイル
ス感染を伴った潰瘍性大腸炎における大
腸内視鏡所見とその臨床転帰との関連性
に関する検討. 第 98 回日本消化器内視鏡
学会近畿支部例会, 京都, 2017 年 6 月
5. 本澤有介、山本修司、松浦 稔、妹尾 浩.
クローン病腸管狭窄における内視鏡的拡
張術と免疫調節療法の併用による長期予
後の検討. 第 55 回日本小腸学会, 京都,
2017 年 10 月
6. 岡部誠、山本修司、本澤 有介、松浦 稔、
妹尾 浩. 消化管 GVHD 診断における内視
鏡所見の特徴に関する検討. 第 99 回日本
消化器内視鏡学会近畿支部例会, 京都,
2017 年 11 月
7. 北本博規、松浦 稔、山本修司、岡部誠、
越川頼光、山田 聡、本澤有介、妹尾 浩.
CMV 感染合併潰瘍性大腸炎の臨床転帰に
関する検討. 第 8 回 日本炎症性腸疾患学
会学術集会, 東京, 2017 年 12 月

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