

合併症・副作用への対策プロジェクト 内科系

研究分担者 猿田雅之 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 主任教授

研究要旨：本プロジェクトでは、(1)炎症性腸疾患（IBD）における血栓症発症の予防・治療に関する研究、(2) CMV 感染合併潰瘍性大腸炎（UC）を対象とした定量的 PCR 法に基づく抗ウイルス療法の適応選択と有効性に関する臨床試験、(3)本邦の IBD 患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同研究、(4)IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査（一次調査）について「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班」（富田班）と共同研究、を実施した。

共同研究者

藤谷幹浩¹、安藤勝祥、野村好紀、上野伸展、盛一健太郎、稲場勇平²、前本篤男³、蘆田知史⁴、高後裕⁵、仲瀬裕志⁶、山田聡⁷、田中一之⁸、松浦稔⁹、竹内健¹⁰、松岡克善¹⁰、鈴木康夫¹⁰、長沼誠¹¹、藤井俊光¹²、福井寿朗¹³、高津典孝¹⁴、石黒陽¹⁵、北村和哉¹⁶、安藤朗¹⁷、馬場重樹¹⁷、内藤裕二¹⁸、高木智久¹⁸、飯島英樹¹⁹、新崎信一郎¹⁹、久松理一²⁰、三浦みき²⁰、清水泰岳²¹、新井勝大²¹、清水俊明²²、岩間達²³、櫻井俊之²⁴、富田哲也²⁵

旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野¹、市立旭川病院消化器病センター²、札幌東徳州会病 IBD センター³、札幌徳州会病院 IBD センター⁴、国際医療福祉大学病院消化器内科⁵、札幌医科大学消化器・免疫・リウマチ内科学講座⁶、京都大学消化器内科⁷、旭川厚生病院消化器科⁸、京都大学内視鏡部⁹、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科¹⁰、慶應義塾大学消化器内科¹¹、東京医科歯科大学消化器内科¹²、関西医科大学内科学第三講座¹³、福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター¹⁴、国立病院機構弘前病院消化器・血液内科¹⁵、金沢大学消化器内科¹⁶、滋賀医科大学消化器内科¹⁷、京都府立医科大学消化器内科¹⁸、大阪大学消化器内科¹⁹、杏林大学第三内科学²⁰、国立成育医療センター消化器科²¹、順天堂大学小児科²²、埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科²³、東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科²⁴、大阪大学大学院医学系研究科運動器バイオマテリアル学²⁵

プロジェクトでは主に、(1) IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究（担当：藤谷幹浩）(2) CMV 感染合併 UC を対象とした定量的 PCR 法に基づく抗ウイルス療法の適応選択と有効性に関する臨床試験（担当：松浦稔）(3) 本邦の IBD 患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同研究（担当：久松理一）(4) IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査（一次調査）（担当：猿田雅之）を行った。

B. 研究方法

(1) IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究：

(a) IBD 患者における静脈血栓症の頻度とその危険因子：多施設前向き試験

(b) IBD 患者における血栓症による重篤・死亡症例の実態：全国多施設調査

(c) 抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓予防効果

いずれの検討も、旭川医科大学および研究協力機関において検討する。

A. 研究目的

IBD において、疾患自体に伴う合併症と治療の過程で生じる合併症が存在する。その中で、本

(2) CMV 感染合併 UC を対象とした定量的 PCR 法に基づく抗ウイルス療法の適応選択と有

効性に関する臨床試験：

UCにおいて、定量的 mucosal PCR による CMV-DNA 値をマーカーとして、高ウイルス群に対して、ガンシクロピルの治療介入を行い、その治療経過を検討する。

(3)本邦の IBD 患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同研究：

(a)横断的観察研究：現在の段階で年齢別の EBV 感染状況を明らかにし IBD 治療内容と照合する。

(b)前向き観察研究：(a)の患者の 5 年間の経過を前向きに観察する。

(4) IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査

「脊椎関節炎の疫学調査・診断基準作成と診療ガイドライン策定を目指した大規模多施設研究班」富田班と共同し、第一段階として一次アンケート調査を行う。

発症者のうち、重篤化・死亡症例は 43 名であり、死亡症例は 4 名であった。今後二次調査を開始する予定である。

（詳細は後述の項参照）

(c)抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓予防効果

旭川医科大学を含む 3 施設が倫理審査済みで、症例登録を進め 2019 年 1 月現在、12 例の症例を登録している。

（詳細は後述の項参照）

(2)CMV 感染合併 UC を対象とした定量的 PCR 法に基づく抗ウイルス療法の適応選択と有効性に関する臨床試験：

CMV 感染合併 UC の前向き臨床試験は、登録症例数が少なく、さらに平成 31 年 4 月 1 日施行となった臨床研究法の特定臨床研究に該当するため、継続困難と判断し、中止となった。

（詳細は後述の項参照）

C. 研究結果（進捗状況）

(1)IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究：

(a)IBD 患者における静脈血栓症の頻度とその危険因子：多施設前向き試験

・血栓の発症頻度は、IBD 群 16.7%、対照群 2.3%であった（図 3）。IBD の中では UC が 27.2%、CD が 5.0%であった

・血栓症の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、総蛋白低値、APTT 低値、FDP 高値であった。

（詳細は後述の項参照）

(b)IBD 患者における血栓症による重篤・死亡症例の実態：全国多施設調査

・2019 年 1 月現在、27 施設 29 診療科より一次調査アンケートの回答を回収し、30980 名の IBD 患者（UC 20468、CD 10462 名）のうち、血栓症発症者数は 593 名であった（動脈血栓症 275、静脈血栓症 318 名）。血栓症

(3)本邦の IBD 患者における EB ウィルス感染状況に関する多施設共同研究：

・現在進行中の研究であり、結果は未解析。

(4) IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査

・2018 年 7 月で、送付先 116 施設に対し、有効回答 49 施設、回答率 42.2%であった。37977 名の IBD 患者（UC23503 名、CD14474 名）のうち、UC の 6.8%、CD の 5.7%に合併症としての関節症状を経験していた。仙腸関節炎は、全体の 0.14%の 55 名に認められた。更に抗 TNF- 抗体製剤に基づくと考えられる paradoxical reaction の関節症状も 1.0%（38 名）認めた。

（詳細は後述の項参照）

D. 考察：現在進行中。

(1)IBD における血栓症発症の予防・治療に関

する研究：

入院患者対象の多施設前向き試験により IBD 患者の血栓症発症頻度は 16.7%で、対照群 2.3%に比較し有意に高率であった。欧米のガイドラインでは既に IBD 入院患者に対する抗凝固療法による血栓症予防が推奨されているが、本邦でも現在進行中の全国調査により血栓症合併 IBD 患者の重篤化・死亡頻度を明らかにし、さらに抗凝固薬による血栓症予防の前向き介入試験で予防の有効性と安全性も明らかにして、診療ガイドラインに掲載を目指す。

(4) IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査

一次調査により、UC の 6.8%、CD の 5.7%に合併症としての関節症状を経験し、仙腸関節炎も全体の 0.14%の 55 名に認められた。今後、詳細につき、二次調査を精査することで、関節合併症の誘因など疾患との関連性について検討する。

E. 結論：

(1) IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究：わが国の IBD 患者では 16.7%と高率に血栓症を合併していた。

(4) IBD における骨・関節合併症（とくに強直性脊椎炎など）の実態調査

一次調査により UC の 6.8%、CD の 5.7%に併症としての関節症状を経験し、仙腸関節炎も全体の 0.14%(55 名)に認められた。更に抗 TNF-抗体製剤に基づくと考えられる paradoxical reaction の関節症状も 1.0%(38 名)認めており、さらなる調査により疾病との関連性を明確にすることが必要である。

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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし