

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の提案

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：高齢者潰瘍性大腸炎（UC）における腸管切除に関与する因子はステロイド剤の使用であると報告されており、その背景として高齢者ならではの低栄養や低免疫状態が関与していることが考えられる。そこで、中等症 UC に対する血球成分除去療法（以下 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ことを目的として、多施設共同の前向き観察型比較試験を提案する。

共同研究者 高本俊介、渡辺知佳子、東山正明¹、田中浩紀、本谷聡²、加藤真吾³、中村志郎⁴、飯塚正弘⁵（順不同）
1 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院 IBD センター 3 埼玉医科大学総合医療センター消化器内科 4 兵庫医科大学 内科学下部消化器科 5 秋田赤十字病院消化器内科

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。

ステロイドの使用方法

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

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。

なお、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、以下の参加施設のうち 5 施設で倫理委員会承認済みである。現在までに 5 例が登録されている。

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、四日市羽津医療センター、名古屋市立大学、諏訪中央病院、昭和大学藤が丘病院、順天堂大学浦安病院、東邦大学医療センター佐倉病院、セントヒル病院、東京歯科大学市川総合病院、日本大学病院、獨協医科大学、埼玉医科大学病院、新潟大学医歯学総合病院、自治医科大学さいたま医療センター、東京医科大学茨城医療センター、国立病院機構静岡医療センター、辻仲病院柏の葉、もりた内科胃腸科クリニック、名古屋記念病院(下線は倫理委員会承認済み施設)

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.

8. Komoto Shunsuke, Matsuoka Katsuyoshi, Kobayashi Taku, Yokoyama Yoko, Suzuki Yasuo, Hibi Toshifumi, Miura Soichiro, Hokari Ryota. Safety and efficacy of leukocytapheresis in

elderly patients with ulcerative colitis: The impact in steroid-free elderly patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 33(8):1485-91, 2018.

9. Komoto S, Higashiyama M, Watanabe C, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T, Asakura K, Nishiwaki Y, Miura S, Hokari R. Clinical differences between elderly-onset ulcerative colitis and non-elderly-onset ulcerative colitis: A nationwide survey data in Japan. 33(11):1839-43, 2018.

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 Hirota, 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. Shibuya N, Komoto S, Watanabe C, Higashiyama M, Hokari R Clinical feature of elderly patients with ulcerative colitis in Japan and possibly favorable outcome by cytapheresis. *APAGE 3rd Clinical Forum on Inflammatory Bowel Disease* 2018.9.

7 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

8 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

9 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

10 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

11. 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