

合併症・副作用対策プロジェクト 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、炎症性腸疾患（IBD）診療で経験する様々合併症・副作用に関する現状調査および解析を目的に、(1)炎症性腸管疾患合併症とリスク因子の解析、(2)潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き調査（特に腸管感染症との関連性）、(3)CMV 感染合併潰瘍性大腸炎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、(4)IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究、(5)IBD における骨・関節合併症の実態調査、(6)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、(7)大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度、についての研究が行われた。

共同研究者

岡崎和一（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）
大宮美香（関西医科大学内科学第三講座）
福井寿朗（関西医科大学内科学第三講座）
松下光伸（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）
谷田論史（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）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科）
仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科）
松浦 稔（京都大学医学部附属病院内視鏡部）
竹内 健（東邦大学佐倉病院 IBD センター）
長沼 誠（慶應義塾大学医学部 消化器内科）
松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院内科）
藤井俊光（東京医科歯科大学消化器内科）
高津典孝（福岡大学筑紫病院消化器内科）
藤谷幹浩（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）
安藤勝祥（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）
稲場勇平（市立旭川病院消化器病センター）
野村好紀（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）
上野伸展（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）
盛一健太郎（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）
前本篤男（札幌東徳州会病院 IBD センター）

蘆田知史（札幌徳州会病院 IBD センター）
田邊裕貴（国際医療福祉大学病院消化器内科）
高後 裕（国際医療福祉大学病院消化器内科）
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）
櫻井俊之（東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科）
富田哲也（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）
久松理一（杏林大学医学部消化器内科学）
三浦みき（杏林大学医学部消化器内科学）
仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科学講座）
清水泰岳（国立成育医療研究センター）
清水俊明（順天堂大学小児科）
岩間 達（埼玉県立小児医療センター）
小林 拓（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）
日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）

A. 研究目的

IBD 診療で経験する各種合併症や副作用に関しては、まだまだ解明されていない部分も多いことから、疫学的な現状の把握、病態や原因の解明、対策法の検討は必須である。そこで今年度は主に、(1)炎症性腸管疾患合併症とリスク因子の解析（担当：岡崎和一）(2)潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き調査（特に腸管感染症との関連性）（担当：岡崎和一）(3)CMV 感染合併潰瘍性大腸炎を

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）(4) 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）(5) IBD における骨・関節合併症の実態調査（担当：猿田雅之）(6) 本邦の IBD 患者における EB ウイルス感染状況に関する多施設共同研究（担当：久松理一）(7) 大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度（担当：小林 拓）についての研究が行われた。

B. 研究方法

(1) 炎症性腸管疾患合併症とリスク因子の解析

IBD における C 型肝炎、発がん、胆管病変の合併などの検討を、アンケート調査で行った。

(2) 潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き調査（特に腸管感染症との関連性）

多施設前向きに、潰瘍性大腸炎（UC）の再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与について検討を行った。

(3) CMV 感染合併潰瘍性大腸炎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

内科的治療抵抗性の CMV 感染合併 UC を対象に、抗ウイルス薬の投与を無作為に割り付け、その治療効果を比較検討する多施設共同前向きランダム比較試験を行った。

(4) IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究

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）

診療報酬データベースを用いた IBD 合併血栓症の頻度

抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓

予防効果

(5) IBD における骨・関節合併症の実態調査

IBD の合併症としての関節症状の実態調査（多施設後ろ向き研究・アンケート調査）
調査内容：(a) UC の患者数、(b) クローン病（CD）の患者数、(c) IBD 診療における末梢性脊椎関節炎（pSpA、四肢痛）・体軸性脊椎関節炎（axSpA、腰痛、背部痛）の合併を経験の有無と頻度、(d) UC での合併率、(e) CD での合併率、(f) 仙腸関節炎の合併の有無、(g) 抗 TNF- 抗体による paradoxical reaction としての関節障害の経験の有無

(6) 本邦の IBD 患者における EB ウイルス感染状況に関する多施設共同研究

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。

前向き観察研究：横断的観察研究の中で EB V 未感染と診断された患者については 5 年間前向きに EBV 感染状況を追跡する。

(7) 大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度

大規模診療報酬データベースを用いて、チオプリン製剤・抗 TNF 抗体による日本人 IBD 患者における、非黒色腫皮膚がん（NMSC）と悪性リンパ腫の頻度の検討を行う。

C. 研究結果

(1) 炎症性腸管疾患合併症とリスク因子の解析

一次、二次アンケートを実施し、C 型肝炎陽性の UC は 23 名、CD は 9 名で、UC13 名、CD1 名が治療を施行し、C 型肝炎治療中に UC1 名が再燃した。

発がんは、UC18 名、CD17 名に認められ、詳細検討が引き続き行われている。

(2) 潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の 前向き調査（特に腸管感染症との関連性）

UC16 例中の 15 例（94%）は、腸管感染症の合併を起こしても増悪は認めず、1 例のみ増悪し 2 週間以内に手術となった。

(3) CMV 感染合併潰瘍性大腸炎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

登録 10 例のうち CMV 陽性は 2 例 20%で、割付対象となる CMV-DNA 1,000 copy/□g DNA 以上を示す症例は認めなかった。

(4) IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究

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）：

1 次アンケートから、血栓症発症は 1.9%、血栓症発症者のうち重篤化・死亡症例は 7.5%で、今後重篤化・死亡症例の詳細について調査継続し、解析を進めている。

診療報酬データを用いた IBD 合併血栓症の頻度：

血栓症の発症例は 1.2%で、血栓症の危険因子は心疾患、遺伝性凝固障害、悪性腫瘍、手術であった。

抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓予防効果：

4 施設で倫理審査済みで症例登録中。

(5) IBD における骨・関節合併症の実態調査

UC の 6.8%、CD の 5.7%に合併症としての関節症状を認め、既報と類似した結果であった。仙腸関節炎を 1.4%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%認めた。

(6) 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

計 398 例が登録され、抗体陰性患者の 35 例は 1 年後の追跡が終了した。

(7) 大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度

日本人の NMSC のベースラインのリスクは 2.94-4.94/100,000 人年（オーストラリア、米国の 1/100 以下）で、悪性リンパ腫のベースラインのリスクは 4.08-5.03/100,000 人年（欧米の約 1/10）であった。

D. 考察：

(1) 炎症性腸管疾患合併症とリスク因子の解析

C 型肝炎陽性は、IBD 患者の 0.6%であり、一般献血者の 1-2%より低かった。1 例が DAA 治療中に再燃しており、注意が必要である。

(2) 潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き調査（特に腸管感染症との関連性）

腸管感染症が UC も増悪因子となっている可能性は低いと思われた。

(3) CMV 感染合併潰瘍性大腸炎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

2010 年以降に UC に対して抗 TNF-□抗体製剤が保険承認され、CMV 感染を合併しやすい難治例で、ステロイド以外の治療薬の選択ができるようになったことが CMV 感染合併例減少の一因と考えられた。

(4) IBD における血栓症発症の予防・治療に関する研究

入院、高い疾患活動正、高齢者、手術、中心静脈栄養、CRP、D ダイマー高値などが血栓症の危険因子として挙げられ、危険因子を持つ IBD 患者では血栓症スクリーニングを積極的に行うことが重症化を予防する上で重要である。現在進行中の予防的抗血栓

療法に関する前向き試験で有効性と安全性を明らかにすることが重要である。

(5) IBD における骨・関節合併症の実態調査

関節障害では、pSpA の方が多いことが判明し、axSpA で認めることの多い仙腸関節炎は、欧米に比し低い 0.14% であった。関節障害に関して、主治医が疾患活動性と関連すると判断すると治療強化としてステロイドや抗 TNF- 抗体製剤を選択し、一方で一過性あるいは軽症と判断すると、専門家に依頼するよりも先に NSAIDs の内服や湿布薬などの対症療法が選択されることが多かった。

薬剤性の関節障害も一部で経験され、原因薬剤としてステロイドと抗 TNF- 抗体製剤が挙げられ、抗 TNF- 抗体製剤の場合、paradoxical reaction 的に IBD の治療反応性と異なるかたちで出現しているものもあり、さらなる検討が必要と考えられた。

(6) 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

中間解析では年齢階層別にみた抗 VCA-IgG 抗体陰性（未感染）患者の割合は 20 歳代以上で減少するが、最高 45-49 歳まで存在した。また未成年患者を中心に抗体陰性でありながら AZA・6-MP で治療されている患者が存在したが、EBV の重篤感染やリンパ腫発生はなかった。

(7) 大規模診療報酬データベースを用いたチオプリン製剤関連悪性腫瘍の頻度

日本人においても、NMSC は増加するが、悪性リンパ腫は増加しなかった。

E. 結論：

IBD 診療における各種合併症や副作用の存在や現状が明らかになり、継続した検討を行うことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuchido Y, Nagao M, Matsuura M, Nakano S, Yamamoto M, Matsumura Y, Seno H, Ichiyama S. Real-time quantitative PCR analysis of endoscopic biopsies for diagnosing CMV gastrointestinal disease in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic accuracy study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(12):2389-2396.

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Akasaka K, Fujii S, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: A prospective multicenter cohort study. *Digestion* 100(4): 229-237, 2019.

Horioka K, Tanaka H, Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Okuda K, Asari M, Shiono H, Ogawa K, Shimizu K. Acute Colchicine Poisoning Causes Endotoxemia via the Destruction of Intestinal Barrier Function: The Curative Effect of Endotoxin Prevention in a Murine Model. *Digestive Diseases and Sciences* 65(1): 132-140, 2020.

Kobayashi T, Uda A, Udagawa E, Hibi T. Lack of increased risk of lymphoma by thiopurines or biologics

in Japanese patients with inflammatory bowel disease: A large-scale administrative database analysis. *J Crohns Colitis*. 2019 Dec 23. pii: jjz204. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz204.

2. 著書

松浦 稔, 本澤有介, 山本修司, 妹尾 浩. サイトメガロウイルス感染症 - 最近の知見. *INTESTINE* 第 23 巻第 2 号 特集「腸管感染症」. 日本メディカルセンター, 東京, 167-173, 2019

松浦 稔, 本澤有介, 山本修司, 妹尾 浩. 炎症性腸疾患の内科的治療 - CMV 感染合併潰瘍性大腸炎に対する抗ウイルス治療. 「日本臨床 76 巻増刊号 炎症性腸疾患 (第 2 版)」. 日本臨床社, 東京, 404-409, 2018.

猿田雅之、富田哲也. 炎症性腸疾患に伴う脊椎関節炎. 脊椎関節炎診療の手引き. in press.

猿田雅之. IBD に合併する関節炎. *IBD Research* 13(3): 138-144, 2019.

丸山友希、猿田雅之. 【実地内科医のための潰瘍性大腸炎診療 ABC】治療 腸管外合併症とその対処. *診断と治療* 107(7)819-824, 2019.

3. 学会発表

岩間琢哉、安藤勝祥、稲場勇平、杉山雄哉、村上雄紀、久野木健仁、佐々木貴弘、高橋慶太郎、上野伸展、嘉島伸、盛一健太郎、田邊裕貴、山田聡、仲瀬裕志、藤谷幹浩、奥村利勝. 炎症性腸疾患入院患者における静脈血栓塞栓症の発症頻度：多施設前向き試験. *JDDW2019* 神戸 2019.11.21.

猿田雅之. 炎症性腸疾患関連脊椎関節炎. 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. 東京. 2019.12.15. Kobayashi T, Uda A, Mineyama T, Udagawa E, Iwasaki K, Tang W, Hibi T. Incidence risk of colorectal cancer, non-melanoma skin cancers and non-Hodgkin lymphoma in Japanese patients with ulcerative colitis based on large-scale claims database. 13th Congress of ECCO. Austria. 2018.2.16.

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