

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460977

研究課題名(和文)重症潰瘍性大腸炎に対する治療戦略-組織標的プロテオミクス解析による治療効果予測

研究課題名(英文)Prediction of treatment efficacy for severe ulcerative colitis

研究代表者

井上 詠(inoue, nagamu)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・准教授

研究者番号：00232546

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：臨床的寛解期に内視鏡検査を施行された潰瘍性大腸炎患者を対象とし、内視鏡的な活動性が長期予後に影響を及ぼすか否か検討を行った。内視鏡スコアと再燃率に有意な相関を認めた。再燃率に關与する因子として、多変量解析では内視鏡的活動性、寛解維持期間、白血球除去療法による寛解導入治療、組織学的活動性の項目において有意差を認めた。今回の結果により、内視鏡的活動性が臨床的再燃の予測因子であることが示された。

研究成果の概要(英文)：We explored the association of a variety of factors including endoscopic activity of patients in clinical remission with their long-term clinical outcome. Mayo endoscopic score 1 (hazard ratio (HR): 2.86) and score 2 (HR: 3.60) was significant risk factor for clinical relapse against endoscopic score 0. Univariate analysis also identified significant association with relapse for moderate clinical activity of last flare, remission induction with cytapheresis (CAP), maintenance with immunomodulator, shorter duration of remission and higher histological activity. Cox regression analysis revealed that endoscopic activity, histological activity, duration of remission and remission induction with CAP were found to be independent determinants of relapse. The Kaplan-Meier estimate of non-relapse rate by endoscopic activity groups demonstrated significant difference. While there was significance between score 0 and 1, there were no significance between score 1 and 2.

研究分野：消化器内科学

キーワード：潰瘍性大腸炎 炎症性腸疾患 治療 再燃 効果予測 内視鏡

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) は特定疾患に指定されている難治性炎症性疾患であり、登録患者数の増加が著しく 13 万人を超えている。多くの症例は 5-アミノサリチル酸製薬やステロイド治療によっては軽快するが、これらの治療に抵抗する重症例が約 10% 存在する。以前は手術 (大腸全摘術) を施行される場合が多かったが、薬物治療法の進歩により重症例に対する内科的治療、具体的にはタクロリムス、インフリキシマブによって寛解が得られるようになってきている。

2. 研究の目的

UC はいまだ原因が解明されておらず、複合的な因子が関与して病態や臨床像に多様性を示す疾患と考えられている。重症例に対する治療効果もタクロリムスとインフリキシマブでそれぞれ異なり、患者によって一方のみが著効を示すことが経験される。タクロリムス、インフリキシマブとも免疫系に作用する薬剤であるが、インフリキシマブが自然免疫系の TNF- α を阻害するのに対し、タクロリムスは主に獲得免疫系の interleukin (IL)-2 を阻害するという作用機序の違いに起因することが、患者ごとに病態が異なることにリンクして治療効果の違いを示していると考えられる。厚生労働科学研究費などにより両薬剤の治療効果を比較する head-to-head 前向き比較臨床試験が企画されているが、単にどちらの有効性が高いのかではなく、本研究ではどのような病態の患者にはどちらの薬剤を選択するのがより適切か、といったいわゆるテーラーメイド医療のための治療効果予測モデルの作成を目標とする。よく見られるような種々の臨床因子の多変量解析ではなく、病態を反映するために我々の研究室でこれまでに解明してきた粘膜免疫ネットワークに注目して、炎症局所の粘膜組織内のサイトカインや受容体、表面抗原、転写因子などの蛋白発現プロファイルを、網羅的ではない標的プロテオミクスによって解析し、さらに臨床情報や血液生化学的検査データとあわせて入力情報とする。予測モデル作成には一般的な線形モデルではなく、生物学的現象をより適切に扱える人工ニューラルネットワークを用いる。我々はこれまでにこの手法を用いて、様々な疾患の治療・処置の予後予測モデルを開発してきた実績があり、本研究での治療効果予測モデルの作成には最適であると考えられる。

3. 研究の方法

当院にて 2007 年 11 月から 2008 年 12 月までに UC に対して大腸内視鏡検査を施行された 823 件 724 症例のうち、臨床的寛解かつ内視鏡検査後 2 年以上経過が追跡可能であった 331 例を対象とした (男性 202 例、女性 129 例、検査時平均年齢 43.8 歳、平均観察期間 38.7 ヶ月)。年齢、性別、病型、直近の重症

度、寛解導入治療、寛解維持期間、内視鏡的活動性、組織学的活動性と臨床的再燃の有無について検討を行った。なお、内視鏡的活動性は通常内視鏡の観察所見による Mayo の内視鏡スコアを、組織学的活動性では Matts 分類を用いて評価した。

4. 研究成果

観察期間中に臨床的再燃が 69 例 (20.8%) に認められ、4 例が入院、うち 1 例が手術を要した。内視鏡的スコア別の再燃率は、スコア 0 が 176 例中 20 例 (11.4%)、スコア 1 が 111 例中 33 例 (29.7%)、スコア 2 が 44 例中 16 例 (36.4%) であり、内視鏡スコアと再燃率に有意な相関を認めた。単変量解析で臨床的再燃と関連する因子を解析したところ、内視鏡活動性スコア以外に、直近の再燃の重症度、寛解維持期間、血中ヘモグロビン値、血清アルブミン値、寛解導入治療法、および組織学的活動性と相関を認めた。さらに多変量解析を行ったところ、内視鏡活動性スコア、寛解維持期間、血清アルブミン値、寛解導入治療法、組織学的活動性といった因子が抽出された。内視鏡活動性スコアについては Kaplan-Meier 法にても検討したところ、スコア 1 と 2 には有意差を認めず、スコア 0 であることが、臨床的寛解維持に強く関連していることが明らかとなった。(下図)

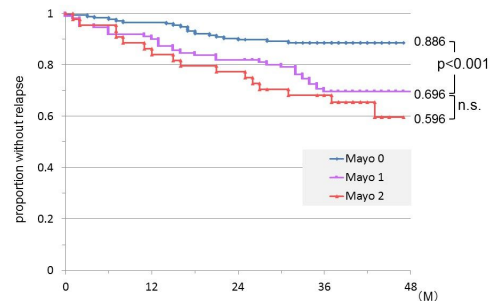


図 Endoscopic Activity and Cumulative Non-relapse Rate

これらの結果より、長期的な寛解維持のためには内視鏡活動スコア 0 を達成することが重要であると結論づけられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y: Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry

in Japan. *J Gastroenterol* 52 (2): 185-93, 2017. 査読有、DOI 10.1007/s00535-016-1209-x

Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is Useful to Predict Medium- to Long-Term Prognosis in Ulcerative Colitis Patients with Clinical Remission. *J Crohns Colitis* 10 (11): 1303-9, 2016. 査読有、DOI 10.1007/s00535-016-1209-x

Wada Y, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T: Risk factors for decreased bone mineral density in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Clin Nutr.* 34 (6): 1202-9, 2015. 査読有、DOI 10.1016/j.clnu.2015.01.003

Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, Watanabe K, Mitsuyama K, Inoue T, Ishigatsubo Y, Suzuki Y, Nagahori M, Motoya S, Nakamura S, Arora V, Robinson AM, Thakkar RB, Hibi T: Adalimumab for the Treatment of Japanese Patients With Intestinal Behçet's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13 (5): 940-8, 2015. 査読有、DOI 10.1016/j.cgh.2014.08.042

Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T,

Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T: Risk and Management of Intra-Abdominal Abscess in Crohn's Disease. Treated with Infliximab. *Digestion* 89 (3):201-8, 2014. 査読有、DOI 10.1159/000360618

〔学会発表〕(計 6 件)

Inoue N, Takayama M, Bessho R, Makino K, Shimizu-Hirota R, Yoshida T, Kashiwagi K, Yoshida T, Hirose H, Ogata H, Sugino Y, Iwao Y: Aging, current smoking and metabolic factors are independently associated with the prevalence of colorectal neoplasia in Japan: analyses of comprehensive health checkup data. 24th United European Gastroenterology Week 2016, Oct 15-19, 2016, Vienna, Austria.

Inoue N, Takayama M, Makino K, Shiomi E, Shimizu-Hirota R, Yoshida T, Kashiwagi K, Hirose H, Momoshima S, Sugino Y, Iwao Y: Metabolic factors in addition to aging and current smoking are independently associated with the prevalence of colorectal neoplasia in Japan: Analyses of comprehensive health checkup data. Digestive Disease Week 2016, May 21-25, 2016, San Diego, CA.

Inoue N, Takayama M, Makino K, Matsuzaki J, Shiomi E, Shimizu R, Yoshida T, Kashiwagi K, Hirose H, Momoshima S, Sugino Y, Iwao Y: Aging, Smoking, Dyslipidemia, and Obesity Are Independently Associated With the Prevalence of Colorectal Neoplasia in Japan: Analyses of Comprehensive Health Checkup Data. 80th Annual Scientific Meeting of the American

College of Gastroenterology. Oct
16-21, 2015, Honolulu, HI.
Inoue N, Iwao Y, Matsuzaki J, Yoshida
T, Shimizu R, Takayama M, Sugino Y: A
new, rapid, effective, tolerable, and
safe preparation suitable for
colonoscopy: a morning-only
preparation using reduced-volume
polyethylene glycol and electrolyte
solution (peg-els) plus ascorbic acid.
Asian Pacific Digestive Week 2014. Nov
22-25, 2014, Bali, Indonesia.

長沼誠、久松理一、松岡克善、井上詠、
岩男泰、金井隆典、緒方晴彦：MR エンテ
ログラフィーによる生物学的製剤2次無
効例に対するクローン病治療法の選択。
第69回日本大腸肛門病学会学術集会、
シンポジウム、2014年11月7日、横浜
ベイホテル東急・パシフィコ横浜（神奈
川県横浜市）

三枝慶一郎、長沼誠、細江直樹、柏木和
弘、新井万里、清原裕貴、森清人、竹下
梢、南木康作、武下達矢、中里圭宏、松
岡克善、久松理一、井上詠、岩男泰、緒
方晴彦、金井隆典：大腸カプセル内視鏡
は潰瘍性大腸炎粘膜治癒の評価に有用
か。第98回日本消化器内視鏡学会関東
地方会、シンポジウム、2014年6月14
日、シェーンバッハ・サボー（東京都千
代田区）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕なし

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 詠（INOUE NAGAMU）
慶應義塾大学・医学部・准教授
研究者番号：00232546

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：

(4) 研究協力者

（ ）