

<特集「消化器内科診療の進歩2022～未来に向けて～」>

炎症性腸疾患における診断・治療の新知見

内 山 和 彦*

京都府立医科大学大学院医学研究科 消化器内科学

New Insights of Diagnosis and Treatment in Inflammatory Bowel Disease

Kazuhiko Uchiyama

*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) の患者は本邦も含め世界的に増加の一途を辿っている。それに伴い、患者のQOL向上のため、診断、モニタリング、治療の進歩が急務である。診断、モニタリングには従来の内視鏡検査に加えカプセル内視鏡の進歩や、患者の負担が少なく非侵襲的な病態把握マーカーである便カルプロテクチン、血清LRGが臨床現場で使用できるようになった。また、cross-sectional imagingとしてのMRIやCT、超音波検査の有用性が検証され、多角的に病勢把握が可能となっている。治療に関しては近年、IL-12/23やインテグリン、細胞内シグナルであるJAKを標的とした新規治療法が保険適用となり、IBD診療はますます多様性をみせている。適切なモニタリングに基づいた適切な治療選択がIBDの病勢コントロールには不可欠であり、今後の臨床経験の蓄積による新たなエビデンスの創出が期待される。

キーワード：炎症性腸疾患、疾患活動性マーカー、Cross-sectional imaging, Treat to target, 生物学的製剤。

Abstract

The number of patients with inflammatory bowel disease (IBD) is increasing worldwide, including in Japan. In response, advances in diagnosis, monitoring, and treatment are urgently needed to improve the quality of life of patients. In addition to conventional endoscopy, capsule endoscopy has been developed for diagnosis and monitoring, and fecal calprotectin and serum LRG, which are noninvasive markers have become available in clinical practice. In addition, the usefulness of MRI, CT, and ultrasonography as cross-sectional imaging has been verified, making it possible to understand the disease status from multiple angles. In terms of treatment, new therapies targeting IL-12/23, integrins, and the intracellular signal JAK have recently been covered by insurance, and the treatment of IBD is becoming more and more diverse. Appropriate treatment selection based on appropriate monitoring is essential for disease control in IBD, and new evidence is expect-

令和4年5月1日受付 令和4年5月9日受理

*連絡先 内山和彦 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

k-uchi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.06.477

ed to be generated through the accumulation of clinical experience in the future.

Key Words: Inflammatory bowel disease, Disease activity markers, Cross-sectional imaging, Treat to target, Biological agents.

はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) は消化管に慢性炎症を引き起こす疾患の総称であり、主に潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) とクローン病 (Crohn's disease: CD) を示す。両疾患ともに確立された単一の診断基準は存在せず¹⁾、臨床経過、血液検査、内視鏡検査、画像検査、病理組織検査を相互的に判断し、感染性腸炎などの他疾患を除外した上で診断する。IBDの原因としては遺伝的素因のみならず、環境因子や免疫の異常な活性化といった種々の要因が絡み合って病態が形成されると考えられている。IBD患者は若年者が多いため、病勢の適切なコントロールが患者の人生における長期的なQOLの維持に不可欠である。近年、IBDの診断と治療は飛躍的に進歩しており、それらを駆使して患者の病勢を制御することは我々内科医の責務である。本稿では、作用機序と臨床成績に基づいたIBD診療における最新の知見を概説する。

疫学

IBDの患者数は世界的に増加しており、本邦では特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数の推移で患者数が推定される。これによると2015年以降は患者数が減少しているが、これは2015年に難病法が改正され、軽症者が医療費補助の対象から外れた影響と考えられる。2014年の全国疫学調査によると、国内のUC患者が219,685人、クローン病が70,700人、有病率は10万人あたりUCが172.9、クローン病が55.6と推計された²⁾。1991年におこなわれた最初の全国調査では国内のUC患者が22,300人、CD患者が7,400人であり20年の間に国内のIBD患者はほぼ10倍になっている。日本ではUCとCDの有病率の比は3.11であり、UCが優位である一方、欧

米ではCDがやや優位である。UCの患者数がCDより多いのは東アジア全般の特徴である。本邦では、UC患者の男女比は1.24であり、ほぼ同数だが、CDでは2.40と男性優位である。またUC発症年齢のピークは20歳～40歳と幅広く、以後60歳代後半まで緩やかに減少する。興味深いことに、50歳以降に発症した患者には既喫煙者の割合が高く、禁煙後に発症した患者が多いと報告されている³⁾。一方、CDは20～25歳に急峻な発症ピークがあり、それ以降は急速に低下する。

診断とモニタリング

1. 新しい疾患活動性マーカー

近年IBDの疾患活動性をモニタリングするマーカーとして便カルプロテクチンおよび血清LRGが注目されている。以下にそれぞれの概説、および表1にそれぞれの比較を示す。

1) 便カルプロテクチン (fecal calprotectin: FC)

カルプロテクチンは1980年に顆粒球から抽出された約36kDaのタンパク質である。S100A8とS100A9と呼ばれるタンパク質のヘテロ接合体で、カルシウムや亜鉛に結合能を有し、キレート作用を介して抗菌作用を発揮する。便中のカルプロテクチン (FC) は炎症の刺激によって主に腸管腔内に浸潤した好中球から放出されることで高値を示す。1992年に健常者と比較してIBD患者でFC値が上昇していることが初めて報告され⁴⁾、その後多くのエビデンスが蓄積されることで本邦では2017年12月にUCの病態把握の補助に、2021年12月にCDの病態把握の補助に保険適応となった。IBDの疾患活動性モニタリングマーカーとしては多くの報告があるが、臨床的活動性におけるFCを用いた診断では13報の論文によるメタアナリシスでカットオフ値を250 $\mu\text{g/g}$ とした際の感度が0.80、特異度が0.82

と報告されている⁵⁾。また再燃予測マーカーとして、カットオフ値を50 $\mu\text{g/g}$ 以上の症例は感度90%、特異度83%で一年以内の臨床的再燃を予測できると報告されている⁶⁾。

2) ロイシンリッチ α 2グリコプロテイン (LRG)

LRGは1977年にヒト血清から分離された、約50kDaの糖タンパク質である。TGF- β シグナルと共同して血管新生に関わる事が報告されている⁷⁾が、詳細な機能に関してはいまだ不明な点も多い。IBDにおける血清病勢マーカーとしてCDおよびUCに有用であるという報告をもとに、2020年6月に世界に先駆けて本邦においてUCおよびCDの病態把握の補助として保険適用された。LRGはインターロイキン (IL) -6の作用により肝臓から産生される血清炎症マーカーのCRPと異なり、IL-22, IL-1 β , TNF- α の刺激によって腸管上皮細胞および末梢血単核球からも産生される⁸⁾⁹⁾。近年、CDの小腸病変における内視鏡的活動をモニタリングする際に有用であること¹⁰⁾、前向き試験であるPLANET studyにおいて、IBD患者における抗TNF α 抗体製剤の治療効果をCRPやFCよりも鋭敏に反映すること¹¹⁾が示された。

2. 画像診断

1) 内視鏡検査

内視鏡検査は直接腸管粘膜にアプローチすることで、粘膜の障害や脆弱性を把握できるとともに、病理組織診断のための検体採取も可能であり、現時点でIBDの病態を把握する上で最も有用な検査であるといえる。UCにおいては、これまでの大規模臨床試験で粘膜の発赤、潰瘍、出血をもとに評価するMayo endoscopic subscore (MES) が広く用いられてきた。現在、もっとも治癒を達成した粘膜 (mucosal healing: MH) はMES 0と定義され、UCの治療目標となっている。しかし、MES 0と診断された患者においても一定数の再燃を認めることも明らかとなっており、病理組織学的な活動性を加味したMHの診断¹²⁾、新規画像強調システム¹³⁻¹⁵⁾や、粘膜の炎症性メディエータを用いた新たな粘膜治癒の評価¹⁶⁾が注目されている。今後、これらの多角的なアプローチによるMESに変わる新たなMHの評価法の創出が期待される。CDにおいては小腸病変の評価は治療選択の上で重要であり、本邦ではカプセル内視鏡 (capsule endoscopy: CE) およびバルーン内視鏡 (balloon associated endoscopy: BAE) を利用して積極的に小腸病変の検索がおこなわれている。内

表1 便カルプロテクチンと血清LRGの比較

	便カルプロテクチン (fecal calprotectin: FC)	ロイシンリッチ α 2グリコプロテイン (LRG)
検体	便	血清
保険点数	276点	
保険適用	IBD (UCおよびCD) 病態把握の補助	
測定間隔	3ヶ月に一回 (大腸内視鏡検査を行った月には算定不可)	
長所	内視鏡的粘膜治癒を反映する	CRPで診断困難な炎症を把握できる
短所	定性検査の意味合いが強い 糞便の採取・持参が煩雑 腸内環境で変動しやすい	直腸炎型UCの炎症を反映しにくい 現時点でエビデンスが不足

視鏡的寛解,いわゆる粘膜治癒が長期的な治療目標となっている¹⁷⁾ことを考えると,CDにおいても内視鏡による小腸を含めた消化管粘膜の評価は重要である。BAEは従来の小腸造影検査と比較して小腸のアフタ性病変やびらん,小潰瘍の描出にすぐれており,CDの早期診断に有用である。実際,CDと診断された症例のうち,36%はBAEでのみ診断可能であり,20%では終末回腸に病変を認めず深部小腸にのみ病変を認めたとされている¹⁸⁾。

CEはUCに対して,その診断や病勢の把握を目的に応用され,評価方法としてのスコアリングはCapsule Scoring of Ulcerative Colitis (CSUC)として臨床的活動性や大腸内視鏡でのスコアと相関することが報告されている¹⁹⁾。CDに対するCEの適応は2012年に消化管開通性評価目的のパテンシーカプセルが保険承認されたことにより可能となった。CEは早期CDの特徴的な病変の拾い上げに対する有用性²⁰⁾や,CDの活動性を評価するために腸粘膜の炎症性変化を定量化するLewis scoreやcapsule endoscopy Crohn's disease activity indexが用いられている。これらの指標は治療効果の判定や実臨床における小腸の活動性評価として使用されているが,現状は標準的な判定方法として汎用されるには至っていない。今後,CEによるCD小腸病変のゴールドスタンダードが必要であると考えられる。

2) Cross-sectional imaging

近年,内視鏡を使用せずにCTやMRI,超音波といったcross-sectional imagingを用いた腸管粘膜の評価法が注目されている。特にCDにおいては,病変が消化管に非連続性に存在し,また狭窄を認めると内視鏡で深部の病変に到達できず,病変の全体像が把握できないためcross-sectional imagingはこの問題を非侵襲的に解決できる有用な方法であると言える。小腸の内腔は通常虚脱しているため,CTやMRIで病変を評価する際にはポリエチレングリコールやクエン酸マグネシウムなどの等張液で適度に腸管を拡張させた後に,検査を行う必要がある。これら

経口剤を内服して行う検査方法を,それぞれCTE (CT enterography), MRE (MR enterography)と呼ぶ。特にMREに関しては「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)にて,臨床現場に応用できるよう作成されたアトラスがあり²¹⁾,その有用性が評価されている。CDに対するMREの重症度評価スコアに関しては国際的にvalidateされているmagnetic resonance index of activity (MaRIA)が一般的に用いられている。MaRIAは下部消化管内視鏡による活動性と相関するように作成されており,内視鏡的粘膜治癒をMaRIA<7と定義することで感度85%,特異度78%で大腸の病変に対する評価が可能と報告されている²²⁾。また小腸病変に対しても内視鏡的粘膜治癒をMaRIAによって感度87%,特異度86%で診断が可能であるとされている²³⁾。

超音波検査は前処置が不要であり,簡便かつ被曝の問題もなく,小児や妊婦でも繰り返し検査が可能である。これまで消化管にはガスの貯留があり超音波による観察は困難であると考えられてきたが,近年では機器の進歩によって消化管の観察も可能になってきている。UCに対する有用性に関しては国内の前向き研究が行われており,腸管壁肥厚,層構造,潰瘍を評価し,臨床的活動度および組織学的活動度と有意に相関することが報告されている²⁴⁾。CDにおける超音波画像は超管壁の層構造不明瞭化,内腔面の凹凸のある線状高エコー,周囲脂肪織のエコーレベル上昇などの特徴的な所見がみられ,狭窄部位の同定や治療効果判定に有用であるとされている²⁵⁾。しかし現時点でvalidateされたスコアが存在しないことや,描出不良部位が存在すること,術者の技量や機器の精度により評価にばらつきが生じることなどの問題点がある。ただし,簡便かつ非侵襲的であり今後の進歩が期待される。

治 療

1. 内科治療の動向

IBDに対しては根治を目指す治療方法は現時点で確立されていない。しかし,従来ステロイ

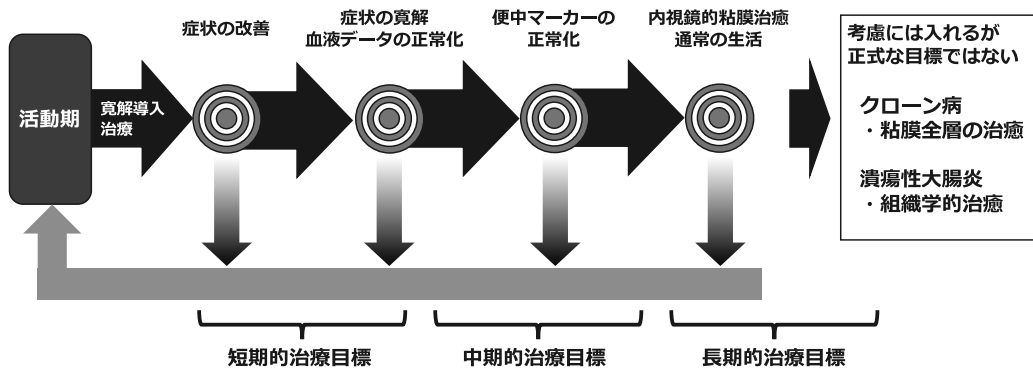
ドを用いた治療が中心であったところに2000年代初頭に抗TNF α 抗体製剤が登場し、IBDの治療においても分子標的治療が成立することが証明され、症状改善を目指した治療から長期予後の改善を重要視する治療へとIBDの治療は変革したといえる。基本治療薬である5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤やブデソニド製剤の選択肢が増え、チオプリン製剤においてはNUDT15遺伝子多型スクリーニングによる副作用の回避、さらにUCに対して寛解導入治療のみの適応となっていた顆粒球除去療法が寛解維持治療にも適応となったことなど、新たなエビデンスが創出されている。また、作用機序の異なる抗体製剤や低分子化合物など様々な分子標的治療薬の開発が進んでいる。治療戦略においては、長期予後の改善を目的とし、具体的な目標を設定し治療を行う treat to target (T2T) という概念がIBDの治療においても提唱されるようになった²⁶⁾²⁷⁾。T2Tでは、長期予後を改善するために短期間で達成できる target が設定され、一定期間の後 target が達成できていなければ治療強化を行う。Target としては内視鏡や組織学的活動性、血清バイオマーカー、便中バイオマーカーなど客観的な指標を用いられている(図1)。以下、抗TNF α 抗体製剤以降に臨床応用されている新規生物学的製剤および低分子化合物につき、これ

までの成績および作用機序に関して述べる。

2. 新規治療薬

1) IL-12/23を標的とした治療

IL-12とIL-23は、IL-12ファミリーに属するサイトカインで、IL-12はp40とp35サブユニット、IL-23はp40とp19サブユニットからなる。Ustekinumab(UST:ステラーラ[®])はIL-12とIL-23に共通するp40に対する完全ヒトIgG抗体製剤で、IL-12とIL-23の両サイトカインに対して効果を発揮する。IL-12はナイーブT細胞に作用してナイーブT細胞自体の増殖を刺激したり、Th1への分化を誘導しIFN γ 、TNF α など炎症に関わるサイトカインの誘導に関与する。また、IL-23はTh17細胞に対してIL-23Rの発現を誘導し、その増殖を強力に刺激するとともにTh17細胞からのIL-17、IL-22の産生を促進する。IBD患者の病変粘膜ではIL-12/23陽性マクロファージが増加していること²⁸⁾、寛解期UC患者でその後再燃をきたす症例では粘膜のIL-12発現が上昇していること²⁹⁾より、IL-12/23はIBDの病態に関連していると考えられる。USTはUCとCDの両疾患に適応があり、初回は点滴静注投与で、その後8週から12週の間隔で皮下注射(90mg/body)の維持治療に移行する。その有効性に関してはCD患者に対して抗TNF- α 抗体製



文献27より改変

図1 Treat to targetに基づくIBD治療戦略

剤投与歴がある患者に対してはUNITI-1、投与歴のない患者に対してはUNITI-2試験³⁰⁾で、UC患者に対してはUNIFI試験で報告されている³¹⁾。UC、CD両疾患に対して、抗TNF α 抗体製剤と比較して遜色ない効果を発揮するとされ、特に初回の点滴投与の効果は比較的早期に得られる。長期の安全性や二次無効の出現が低い事も報告されており、現在抗TNF α 抗体製剤と同様、IBDにおける抗体製剤の中心的な役割を果たしつつある。

2) 接着分子を標的とした治療

免疫担当細胞は様々なインテグリンを細胞表面に発現し、組織特異的な接着分子に結合することにより、全身循環やリンパ組織から目的とする組織へのtraffickingが可能となる。その中で、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと接着分子であるMAdCAM-1の結合が腸管へのリンパ球のtraffickingに関与している。IBDではTNF α やIFN γ といった炎症性サイトカインを高発現する $\alpha 4\beta 7$ インテグリン陽性T細胞が増加していることが報告されている。本邦でUCおよびCD患者の寛解導入、維持治療に承認されているvedlizumab (VDZ: エンタイビオ[®])は $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに対するIgG1モノクローナル抗体であり、リンパ球上の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと血管内皮細胞のMAdCAM-1との結合を阻害することによりリンパ球の腸管へのtraffickingを選択的に阻害する。UCに対するVDZの効果はGEMINI 1試験で評価され³²⁾、投与6週時点でプラセボ群と比較して有意にその有効性が証明されている。また寛解維持試験であるGAMINI long-term safety (LTS) studyにおいて投与後52週でも同様の結果であり³³⁾、長期寛解維持にも有効であることが証明された。CDに対する臨床試験はGEMINI 2試験であり、UCと同様6週時点でのVDZの効果はプラセボと比較して有意に高い結果であり³⁴⁾、GEMINI LTS studyでUCと同様に長期の有効性も証明された。これらの結果のようにVDZは有効性のみならず、腸管選択性が高い薬剤であり、担癌患者、高齢者、感染症合併症例など、従来の免疫抑制治療での安全性が保

証されていない症例に対しての使用が期待される。なお、本稿執筆時点では保険適応となっていないが、今後経口の $\alpha 4$ インテグリンサブユニット阻害剤としてcarotegrast methylがUCに対して保険承認予定となっており、VDZと同様、その効果や安全性が期待される。

3) ヤヌスキナーゼ阻害薬

ヤヌスキナーゼ (Janus kinase: JAK) は多くの炎症性サイトカイン受容体の細胞質側に結合し、転写因子であるsignal transducers and activators of transcription (STAT) を活性化することで、さまざまな炎症応答を誘導する。JAKには、タンパク質チロシンキナーゼであるJAK1, JAK2, JAK3, non-receptor tyrosine-protein kinase (TYK2) の4つのタイプが報告されており、TNF以外の多くの炎症性サイトカイン受容体の細胞質側に局在している。サイトカインが受容体に結合した際に、JAKを介して転写因子STATが核内に移行し、さまざまな炎症関連分子の発現を誘導する。このJAK-STAT経路は約50種類以上のリガンドが制御する細胞内シグナル伝達に関与しているとされ、その阻害剤はすでに関節リウマチに有効であることが知られている。IBD治療への応用はtofacitinib (TOF: ゼルヤンツ[®])が2018年に、filgotinib (FIL: ジセレカ[®])が2022年3月に既存治療で効果不十分な中等症から重症のUCに対して保険承認されている。TOFは主にJAK1とJAK3を阻害する薬剤で、OCTAVE induction 1/2試験で寛解導入効果が、OCTAVE Sustain試験で維持効果が検証され、いずれもプラセボ群と比較して有効であることが証明された³⁵⁾。ただし、安全性に関して、同試験で帯状疱疹がTOF群で高頻度に確認されたとしている。さらにアジア人で特に帯状疱疹を含む感染症リスクが高いという報告もあり、患者の状態に応じた治療が必要であると考えられる。FILはJAK1選択的阻害薬であり、第IIb/III相試験であるSELECTION試験において、投与10週および58週目の効果がプラセボ群と比較して有意に高いことが報告されている³⁶⁾。JAK1とJAK3を阻害するTOFと比較して、帯状疱疹を含

副作用が少ないとされ、その効果も含めて今後の実臨床での検証が期待される。

おわりに

本稿では、IBDの診断、治療の新知見を中心に述べてきた。診断とモニタリングに関してはcross-sectional imaging技術の進歩に伴う低侵襲かつ正確な病状の把握が可能となりつつあると同時に、IBD診療のゴールドスタンダードである内視鏡診断も、カプセル内視鏡など低侵襲な手法が検証されつつある。治療に関しては本稿

で紹介した新規治療薬に加え、現在抗IL-23抗体製剤や、選択的スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) 受容体調節薬など、新規作用機序を有する薬剤の臨床試験も進行中である。診断や治療の手法が増えることはIBDの診療において有利であると同時に、その機序を理解した上で適切に使いこなす必要がある。今後、新規診断法や治療薬に関する実臨床でのエビデンスが蓄積され、それらに基づく適正な利用法の確立が期待される。

著者は田辺三菱製薬(株)より講演料を受領している。

文 献

- 1) Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 273-284.
- 2) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, et al. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019; 54: 1070-1077.
- 3) Takahashi H, Matsui T, Hisabe T, et al. Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1603-1608.
- 4) Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, et al. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
- 5) Lin JF, Chen JM, Zuo JH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1407-1415.
- 6) Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, et al. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
- 7) Wang X, Abraham S, McKenzie JAG, et al. LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF-beta signalling. *Nature* 2013; 499: 306-311.
- 8) Serada S, Fujimoto M, Terabe F, et al. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2169-2179.
- 9) Yoshimura T, Koshiishi H, Ohshima N, et al. [Evaluation of Skeletal Muscle Mass and Functions during Perioperative Period of Breast Cancer Patients]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2021; 48: 1950-1953.
- 10) Kawamoto A, Takenaka K, Hibiya S, et al. Serum Leucine-Rich alpha2 Glycoprotein: A Novel Biomarker For Small Bowel Mucosal Activity in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: e1196-e1200.
- 11) Shinzaki S, Matsuoka K, Tanaka H, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a potential biomarker to monitor disease activity in inflammatory bowel disease receiving adalimumab: PLANET study. *J Gastroenterol* 2021; 56: 560-569.
- 12) Yoon H, Jangi S, Dulai PS, et al. Incremental Benefit of Achieving Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2020; 159: 1262-1275 e7.
- 13) Uchiyama K, Takagi T, Kashiwagi S, et al. Assessment of Endoscopic Mucosal Healing of Ulcerative Colitis Using Linked Colour Imaging, a Novel Endoscopic Enhancement System. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 963-969.
- 14) Bossuyt P, Nakase H, Vermeire S, et al. Automatic, computer-aided determination of endoscopic and histological inflammation in patients with mild to moderate ulcerative colitis based on red density. *Gut* 2020; 69: 1778-1786.
- 15) Moriichi K, Fujiya M, Ijiri M, et al. Quantification of autofluorescence imaging can accurately and objectively assess the severity of ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1639-1643.
- 16) Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, et al. Mucosal interleukin-8 expression as a predictor of subsequent

- relapse in ulcerative colitis patients with Mayo endoscopic subscore 0. *J Gastroenterol Hepatol* 2022.
- 17) Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-818.
 - 18) Kondo J, Iijima H, Abe T, et al. Roles of double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of Crohn's disease: a multicenter experience. *J Gastroenterol* 2010; 45: 713-720.
 - 19) Hosoe N, Nakano M, Takeuchi K, et al. Establishment of a Novel Scoring System for Colon Capsule Endoscopy to Assess the Severity of Ulcerative Colitis-Capsule Scoring of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 2641-2647.
 - 20) Esaki M, Matsumoto T, Ohmiya N, et al. Capsule endoscopy findings for the diagnosis of Crohn's disease: a nationwide case-control study. *J Gastroenterol* 2019; 54: 249-260.
 - 21) 鈴木康夫, 他. クロウン病 MR enterography (MRE) アトラス. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班) 2017.
 - 22) Ordas I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 374-382 e1.
 - 23) Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Correlation of the Endoscopic and Magnetic Resonance Scoring Systems in the Deep Small Intestine in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1832-1838.
 - 24) Kinoshita K, Katsurada T, Nishida M, et al. Usefulness of transabdominal ultrasonography for assessing ulcerative colitis: a prospective, multicenter study. *J Gastroenterol* 2019; 54: 521-529.
 - 25) Bettenworth D, Bokemeyer A, Baker M, et al. Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. *Gut* 2019; 68: 1115-1126.
 - 26) Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1324-1338.
 - 27) Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021; 160: 1570-1583.
 - 28) Chapuy L, Bsat M, Rubio M, et al. Transcriptomic Analysis and High-dimensional Phenotypic Mapping of Mononuclear Phagocytes in Mesenteric Lymph Nodes Reveal Differences Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 393-405.
 - 29) Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, et al. Increased mucosal IL-12 expression is associated with relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2021; 21: 122.
 - 30) Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519-1528.
 - 31) Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201-1214.
 - 32) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
 - 33) Loftus EV, Jr., Feagan BG, Panaccione R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1353-1365.
 - 34) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 711-721.
 - 35) Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376: 1723-1736.
 - 36) Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Jr., et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021; 397: 2372-2384.

著者プロフィール



内山 和彦 Kazuhiko Uchiyama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・講師

略歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1995年5月 京都府立医科大学第一内科

1997年4月 朝日大学附属村上記念病院消化器内科

2004年1月～2006年11月

米国シカゴ大学消化器内科博士研究員

2005年2月 医学博士（京都府立医科大学 甲1041号）

2007年4月 学研都市病院消化器内科

2008年4月 新大江病院内科

2009年4月 京都府立医科大学消化器内科助教

2012年4月 京都府立医科大学消化器内科学内講師

2021年4月～現職

専門分野：消化器内科学，消化器内視鏡学

- ・炎症性腸疾患の治療，内視鏡診断
- ・血清微量成分解析による大腸癌の診断
- ・基礎研究：消化管上皮細胞の増殖・分化・創傷治癒および炎症制御機構の解明，粘膜遺伝子発現からみた炎症性腸疾患の病態解明

- 主な業績：1. Uchiyama K, Ida K, Okuda J, Asai Y, Ohyama Y, Kuroda M, Matsumoto N, Takami T, Ogawa T, Takaori K. Correlations of Hemoglobin Index (IHb) of Gastric Mucosa with *Helicobacter pylori* (H pylori) Infection and Inflammation of gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*. 39 (11): 1054-60, 2004.
2. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Hayashi N, Harusato A, Inoue K, Fukumoto K, Yamada S, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Serpin B1 protects colonic epithelial cell via blockage of neutrophil elastase activity and its expression is enhanced in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Mar 15.
3. Uchiyama K, Takagi T, Iwamoto Y, Kondo N, Okayama T, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Handa O, Ishikawa T, Yasuda H, Sakagami J, Konishi H, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. New genetic biomarkers predicting azathioprine blood concentrations in combination therapy with 5-aminosalicylic acid. *PLoS One*. 2014 Apr 24; 9 (4): e95080.
4. Uchiyama K, Sakiyama T, Hasebe T, Musch MW, Miyoshi H, Nakagawa Y, He TC, Lichtenstein L, Naito Y, Itoh Y, Yoshikawa T, Jabri B, Stappenbeck T, Chang EB. Butyrate and bioactive proteolytic form of Wnt-5a regulate colonic epithelial proliferation and spatial development. *Sci Rep*. 2016 Aug 26; 6: 32094.
5. Uchiyama K, Yagi Y (equally contributed first author), Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E, Itoh Y, Naito Y. Serum metabolomics analysis for early detection of colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2017 Jun; 52 (6): 677-694.
6. Uchiyama K, Takagi T, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Tanaka M, Hotta Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Kishimoto M, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. Assessment of endoscopic mucosal healing of ulcerative colitis using linked colour imaging, a novel endoscopic enhancement system. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1; 11 (8): 963-969.
7. Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Handa O, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Nonaka D, Asada K, Lyang-Ja Lee, Tanaka K, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E and Itoh Y. Selected reaction monitoring for colorectal cancer diagnosis using a set of five-serum peptides identified by BLOTCHIPR-MS analysis. *J Gastroenterol* 2018 Nov; 53 (11): 1179-1185.
8. Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Kajiwara-Kubota M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Tanaka M, Hotta Y, Kamada K, Ishikawa T, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Increased mucosal IL-12 expression is associated with relapse of ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. Mar 17; 21 (1): 122, 2021.
9. Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, Mizushima K, Higashimura Y, Hirai Y, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Takagi T, Konishi H, Kuriu Y, Nakanishi M, Otsuji E, Honda A, Itoh Y. Identification of colorectal neoplasia by using serum bile acid profile. *Biomarkers*. 2021 Jul; 26 (5): 462-467.
10. Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Mucosal interleukin-8 expression as a predictor of subsequent relapse in ulcerative colitis patients with Mayo endoscopic subscore. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar 1 doi: 10.1111/jgh.15813. Online ahead of print.
11. Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara M, Kashiwagi S, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Inoue K, Dohi O, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Ishikawa T, Yasuda H, Konishi H, Kishimoto M, Naito Y, Itoh Y. Investigation on the inhibitory effect of Wnt5a on colonic mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. 2022 *Dig Dis Sci*. 2022 May 19. doi: 10.1007/s10620-022-07537-1. Online ahead of print.

