

厚生省特定疾患
難治性炎症性腸管障害調査研究班
平成10年度研究報告書

班長 下山 孝

平成11年3月

厚生省特定疾患
難治性炎症性腸管障害調査研究班
平成10年度研究報告書

ANNUAL REPORT OF THE RESEARCH COMMITTEE OF
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE
THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE OF JAPAN

平成11年3月
March 1999

班長 **下 山 孝**

兵庫医科大学第4内科

Chairman : Takashi SHIMOYAMA
Department of Internal Medicine IV
Hyogo College of Medicine
Hyogo, Japan

序

難治性炎症性腸管障害調査研究班は、対象疾患を潰瘍性大腸炎とクローン病に絞って、患者のQOLを上げる新治療法の確立を目指して研究を続けてきた。同時に両疾患の原因を列挙し、病変の発症・増悪因子を明らかにすることを目的に、当初から研究プロジェクトを掲げて、班員、協力者が漏れなく参加して重点的に研究を重ねた。ことに3年目の平成10年度は、班員、協力者がプロジェクト研究に慣れて積極的に参加し、プロジェクト毎に担当班員が成果をまとめて頂いたので、格段に研究成果が上り理解もし易くなった。これは前班長武藤徹一郎東京大学教授が始められた班としてのプロジェクト研究方式が地についてきたことを示すものである。

潰瘍性大腸炎とクローン病は、いずれも15～29歳という若年期に発症するものが多く、難治性でしばしば再燃・再発を繰り返す。患者は働き盛りの年代のquality of lifeが著しく阻害される。データベースのプロジェクト研究で、平成10年度までに潰瘍性大腸炎では登録患者の約20%、クローン病では約40%が集計されている。両疾患は年毎に登録患者が増加しており、ことに潰瘍性大腸炎は登録患者が5万人を越して、軽症患者には一般保険診療をお願いしなければならない事態に立ち至っている。

同じ潰瘍性大腸炎でもしばしば再燃・緩解を繰り返す。再燃の度に重症度を増す症例が少なくない。これらの症例は、再燃の度に主要治療薬である副腎皮質ステロイド剤の効果が減弱するので、どうしても投与期間が延びる。このためステロイド剤の副作用(皮膚発疹、満月様顔貌、肥満・糖尿病、骨粗鬆症、精神病)が目立つようになり、仮に潰瘍性大腸炎が緩解になっても、副作用のために社会復帰が著しく遅れる。かかる現状を打破するためには、重症・難治例でも早期に病状を改善して緩解に導く新しい治療法が開発されなければならない。

難治性炎症性腸管障害調査研究班では、このための新しい治療法として、前研究班から引き続いて白血球除去療法を取り上げ、画期的な成果を上げてきた。すなわち、6週までの治療で、従来のステロイド強力静注療法の改善率が約40%であるのに対し、白血球除去療法の改善率は約70%であった。この成績に基づいて平成10年度から、厚生省特定疾患重点研究事業に難治性炎症性腸疾患、とくに潰瘍性大腸炎に対する白血球除去・吸着療法の効果を検討する客観的研究が採用になった。シャムカラムを発注し、プロトコルを定めて、無作為割りつけ二重盲検法で多施設共同検討研究が開始された。

潰瘍性大腸炎の明確な病因は不明であるが、発症・増悪に関係する因子はかなり解明されてきた。腸管内微生物、とくに細菌とその構成成分や代謝物が難治化を含む増悪因子になるようであるが、本疾患患者大腸で著減するn-butyrateはTNF- α の転写因子の活性化を抑制して、抗炎症作用を発揮することが判明した。また少なくとも30%の患者の血清に自己抗体が証明され、初発、病変の拡がり、難治化に、それぞれ異なる抗体が関与するらしいことが判明した。粘膜障害に関しては、同じHLA-typeの大腸細胞で刺激した組織障害性T細胞(CD8⁺, CD4⁻, CD56⁻)が、同じHLA-typeの大腸粘膜を障害する。これは白血球除去療法でよく吸着除去される細胞でもある。白血球除去療法では活性化血小板も高率に除去されるので、これによる大腸組織内での顆粒白血球活性化が減弱して粘膜障害が防止されることも推測される。

平成10年度は、潰瘍性大腸炎の治療指針を軽症、中等症、重症に分けて改変した。また特定疾患審

査のための重症患者認定基準と重症度区分の案を作成して提出した。

クローン病についても遺伝子の面を含めて、発症・増悪に関する因子について独創的な研究成果が得られた。サイトカイン遺伝子の検討で、TNF receptor1遺伝子の遺伝子多型が確認されたほかに、IL-18の遺伝子多型が存在することが新たに発見された。IL-18はクローン病患者血清に高濃度に存在し、活動度指数IOIBDとよく相関する。IL-18で誘導されるIL-2 receptor発現にも過剰反応があり、IL-2を介して線維芽細胞の異常増生を招いている可能性がある。また、血小板由来の増殖因子が炎症性細胞の遊走を促進し、線維芽細胞遊走と血管新生を起こす過程に異常があることも推測された。一方、クローン病組織には、CD8⁺、CD45RO⁺のpolyclonalな $\gamma\delta$ T細胞が粘膜下層まで浸潤し、異常な抗原認識をして過剰反応を惹起している可能性がある。

クローン病腸粘膜には異常な蛋白透過性亢進があり、消化され難い蛋白を取り込んで抗体を作る可能性がある。今回はパン酵母やブタアミラーゼに対する抗体を30~40%のクローン病患者血清で証明した。後者はクローン病患者に特異的に証明されるので、潰瘍性大腸炎との鑑別にも利用できる。このように血清ブタアミラーゼ抗体価の高い患者はクローン病患者に限られ、成分栄養療法なしでは全例が活動期のまま推移し、薬物治療のみで緩解に至ることはなかった。今後の研究課題として、これらの食事蛋白抗原を吸着して糞便に排出することを目的に、クローン病患者に活性炭を投与して、組織病変と臨床的病態の変化を検討することを取り上げた。

クローン病の発症前リスクファクターとしての食事因子を症例対照研究した結果、ハンバーグステーキ、ホットドックなどのファーストフードと砂糖菓子の摂取が有意に多かった。食事蛋白抗原が問題視されているクローン病で、ファーストフードの摂取過剰があることは重要なリスクファクターになると考える。

クローン病栄養療法における食事脂肪の影響をみるため、成分栄養剤に大豆油を添加した栄養療法の緩解導入率を多施設共同で無作為に割りつけた症例について検討した。4週間の成分栄養療法では約75%が緩解導入されたが、13.5gと27.0gの大豆油を添加した群では、緩解導入率が明らかに低率であった。

腸管内微生物としては、クローン病患者の約半数の組織から抗麻疹抗体と反応するヒト由来蛋白が証明されており、クローン病発症に関与することが示唆された。また、細菌性スーパー抗原に対するクローン病患者の中和抗体に多様性があり、クローン病の病態修飾に関係していることが考えられた。

平成10年度はクローン病の治療指針を改訂し、特定疾患審査のための重症患者認定基準と重症度区分の案を作成して提出した。

クローン病の栄養療法に関しては、未だに十分なコンセンサスが得られていない。このために、患者は食事摂取に非常な不安をもっている。難治性炎症性腸管障害調査研究班は、患者の不安を取り除き、前述のブタアミラーゼ抗体保有者でも摂取可能な食品と料理のメニューを作成して、消化器病関連の学会と共催で公開市民講座の形で、情報を提供している。平成10年度はクローン病患と家族のために、神戸市で開催した公開市民講座の内容を中心にしたハンドブックを作成した。

いずれにせよ、この3年間の研究は、班員・協力者の先生方のご協力で、プロジェクト研究が大きく進展したと思う。皆様のご協力に心から感謝申し上げますとともに、今後も引き続いてご協力賜りますようお願いいたします。

班 長 兵庫医科大学第四内科 下 山 孝

目 次

研究班構成	7
研究報告	11
総合研究報告	13
総括研究報告	21
分担研究報告	27
研究成果の刊行に関する一覧表	163
研究事業報告	181
社会活動報告	197
添付資料	205

難治性炎症性腸管障害調査研究班構成

難治性炎症性腸管障害調査研究班構成

(平成11年3月現在)

区 分	氏 名	所 属 ・ 所 在 地	職 名	連絡の際の電話・FAX
班 長	下 山 孝	兵庫医科大学第4内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	教 授	TEL 0798-45-6660 FAX 0798-45-6661
班 員	馬 場 忠 雄	滋賀医科大学第2内科 〒520-2192 大津市瀬田月輪町	教 授	TEL 077-548-2217 FAX 077-548-2219
	日 比 紀 文	慶應義塾大学医学部内科 〒160-8582 新宿区信濃町35	教 授	TEL 03-3353-1211 FAX 03-3357-6156
	棟 方 昭 博	弘前大学医学部第1内科 〒036-8216 弘前市在府町5	教 授	TEL 0172-39-5052 FAX 0172-37-5946
	樋 渡 信 夫	東北大学医学部第3内科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町2-1	講 師	TEL 022-717-7171 FAX 022-717-7177
	櫻 井 俊 弘	福岡大学筑紫病院消化器科 〒818-8502 筑紫野市大字俗明院377-1	講 師	TEL 092-921-1011 FAX 092-929-2630 FAX(092-928-0856)
特別研究員	田 村 和 朗	兵庫医科大学遺伝学 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1 (東京大学医科学研究所 中村祐輔教授と共同研究) 〒108 港区白金台4-6-1	講 師	TEL 0798-45-6587 FAX 0798-40-7639 TEL 03-3443-8111
研究協力者	牧 山 和 也	長崎大学医学部光学医療診療部 〒852-8501 長崎市坂本町1-7-1	助教授	TEL 095-849-7337 FAX 095-849-7568
	金 城 福 則	琉球大学医学部第1内科 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207	助教授	TEL 098-895-3331 FAX 098-895-3086
	松 本 譽 之	大阪市立大学医学部第3内科 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3	講 師	TEL 06-6645-3811 FAX 06-6645-3813
	高 添 正 和	社会保険中央総合病院内科 〒169-0073 新宿区百人町3-22-1	部 長	TEL 03-3364-0251 FAX 03-3364-5663
	杉 村 一 仁	新潟大学医学部第3内科 〒951-8122 新潟市旭町通一番町757	助 手	TEL 025-227-2207 FAX 025-227-0776
	八木田 旭 邦	近畿大学腫瘍免疫等研究所 〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2	教 授	TEL 0723-66-0221 FAX 0723-68-1132
	岡 村 登	東京医科歯科大学医学部保健衛生学科 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45	教 授	TEL 03-5803-5368 FAX 0422-37-1777
	西 倉 健	新潟大学医学部第1病理 〒951-8510 新潟市旭町通一番町	助 手	TEL 025-227-2094 FAX 025-227-0760
	古 野 純 典	九州大学医学部公衆衛生学 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1	教 授	TEL 092-642-6110 FAX 092-642-6115
(基礎班)	中 込 治	秋田大学医学部微生物学 〒010-8543 秋田市本道1-1-1	教 授	TEL 018-884-6079 FAX 018-836-2607
	阿 部 淳	国立小児病院研究センター小児生態研究部 〒154-0004 世田谷区太子堂3-35-31	室 長	TEL 03-3414-8321 FAX 03-3414-8321

区 分	氏 名	所 属 ・ 所 在 地	職 名	連絡の際の電話・FAX
	向 田 直 史	金沢大学がん研究所薬理部 〒920-0934 金沢市宝町13-1	助教授	TEL 076-265-2722 FAX 076-234-4519
	山 本 正 治	新潟大学医学部衛生学 〒951-8122 新潟市旭町通一番町	教 授	TEL 025-227-2124 FAX 025-227-0764
	名 川 弘 一	東京大学医学部腫瘍外科 〒112-0033 文京区本郷7-3-1	助教授	TEL 03-5800-8653 FAX 03-3811-6822
研究班参加 協 力 者	武 藤 徹 一 郎	東京大学医学部腫瘍外科 〒113-0033 文京区本郷7-3-1	教 授	TEL 03-5800-8819 FAX 03-5800-8819
	馬 場 正 三	浜松医科大学 〒431-3192 浜松市半田町3600	名誉教授	TEL 053-435-2277 FAX 053-435-2273
	亀 岡 信 悟	東京女子医科大学第2外科 〒162-8666 新宿区河田町8-1	教 授	TEL 03-3353-8111 FAX 03-3357-2970
	守 田 則 一	大腸肛門病センター高野病院 〒862-0924 熊本市帯山4-2-88	センター長	TEL 096-384-1011 FAX 096-385-2890
	千 葉 満 郎	秋田大学医学部第1内科 〒010-8543 秋田市本道1-1-1	助教授	TEL 018-834-1111 FAX 018-836-2611
	松 枝 啓	国立国際医療センター消化器科 〒162-0052 新宿区戸山町1-21-1	医 長	TEL 03-3202-7181 FAX 03-3207-1038
	福 島 恒 男	横浜市立市民病院第2外科 〒240-0062 横浜市保土ヶ谷区岡沢町56	部 長	TEL 045-331-1961 FAX 045-331-1960
	中 野 博 重	奈良県立医科大学第1外科 〒634-8522 橿原市四条町840	教 授	TEL 0744-22-3051 FAX 0744-24-6866
	澤 田 俊 夫	群馬県立がんセンター 〒373-0828 群馬県太田市高林西町617-1	副院長	TEL 0276-38-0711 FAX 0276-40-6017
	今 井 浩 三	札幌医科大学第1内科 〒060-0853 札幌市中央区南一条西16丁目	教 授	TEL 011-611-2111 FAX 011-613-1241
	佐々木 巖	東北大学医学部第1外科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1	助教授	TEL 022-717-7202 FAX 022-717-7205
	名 倉 宏	東北大学医学部第2病理 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1	教 授	TEL 022-717-8048 FAX 022-717-8053
	畠 山 勝 義	新潟大学医学部第1外科 〒951-8510 新潟市旭町通一番町	教 授	TEL 025-227-2223 FAX 025-227-0779
	宮 本 博 行	和歌山県赤十字血液センター 〒640-8441 和歌山市栄谷丸江153	所 長	TEL 0734-55-6613 FAX 0734-53-1003
	天 野 国 幹	広島クリニック観音 〒733-0032 広島市西区東観音町4-27	院 長	TEL 082-232-0707 FAX 082-295-2680
北 洞 哲 治	国立大蔵病院臨床研究部 〒157-8535 世田谷区大蔵2-10-1	医 長	TEL 03-3416-0181 FAX 03-5494-7033	
	新 津 洋 司 郎	札幌医科大学第4内科 〒060-8543 札幌市中央区南一条西16丁目	教 授	TEL 011-611-2111 FAX 011-612-7987
事 務 局	里 見 匡 迪	兵庫医科大学第4内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	助教授	TEL 0798-45-6662 TEL 0798-45-6663 FAX 0798-45-6661

研 究 報 告

総合研究報告

総合研究報告

兵庫医科大学第四内科 班長 下山 孝

難治性炎症性腸管障害調査研究班では、研究対象を潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)の二疾患に絞って、患者のQOL向上を最大の目標に、新治療法の開発と再燃・再発の予防を目指した。班に参加したすべての施設の医師が、この目標の達成のため全員が一致協力して研究した。目標達成には、まずUCとCDの患者の実態を把握し、両疾患の病因と増悪因子を解明することが肝要であり、同時に明確な重症度判定を含む診断基準が明確化され、重症患者でも早期に緩解に導入できて患者のQOLを損なうことなく緩解を維持できる治療法が確立されなければならない。これらの観点にたつて、当研究班では以下の4種類のテーマについて、15のプロジェクトを設定し、研究者同志が相互に密接な関係を保ちつつ重点的に調査・研究を続けた。その結果、これまで知られていない新しい分野で、班員独自の研究から独創的な成果が次々に産まれてきた。詳細は各研究者の発表内容に譲るが、以下にその成果の概要を述べる。

1. 研究テーマとプロジェクト

①UCとCD患者の実態把握とデータの利用に関するプロジェクト(P-1～3)

- P-1 UCとCDの患者データベースの拡張・充実
- P-2 UC患者とCD患者のQOLの検討
- P-3 CD患者への情報伝達と治療法の解説普及

②病因と増悪因子を解明するためのプロジェクト(P-4～8)

- P-4 UCとCDの病因としての遺伝子の探索
- P-5 CD患者の病因としての食事因子の解析
- P-6 CDの栄養療法における食事脂肪の影響
- P-7 UCとCDの病因としての腸管微生物の検索
- P-8 UCとCDの病因・病態と免疫異常の関係の解明

③重症度を含む診断基準、治療指針改訂プロジェクト(P-9～11)

- P-9 現行のUCとCDの診断基準の評価と改訂
- P-10 現行のUCの治療指針の評価と改訂
- P-11 現行のCDの治療指針の評価と改訂

④予防、治療と合併症予防に関するプロジェクト(P-12～15)

- P-13 UC患者のQOLを高める外科療法の検討
- P-14 UCのDysplasia発生を検討し、がんサーベイランスの実現を図る
- P-15 UCとCDの病因を除いた新治療法の開発

2. 研究の概要と成果

難治性炎症性腸管障害調査研究班は、UCとCDに関する上記の15のプロジェクトを掲げ、班員・研究協力者が責任者になって、全班員・研究協力者がプロジェクトに参加して研究を進めた。以下、プロジェクト毎に研究の進展状況と研究結果を述べる。

P-1 UCとCDの患者データベースの拡張・充実 (東京大学名川助教授担当)

これまでの2年間に続いて、大項目19、小項目61についてアンケート調査した。関連21施設のUC2452例、CD1501例の電子化作業が終了した。さらに消化器病を診療している病院289施設に対するアンケート調査によって、UC10089例、CD6292例の新集計対象を追加登録した。この結果UCは全国登録例の19%、CDは40%が登録されたことになる。今後は厚生省の了解を得て、文書で同意を取りつけた全国の登録患者を順次登録していきたい。

また、昭和48年以来の班の疫学研究グループが調査をしてきたUCの10823例(登録施設1479)を10年振りに追跡調査した。今回はそのうちの1498例を追跡できた。これらの患者の予後に影響する因子を検討した結果、罹患範囲の進展と大腸癌の合併が予後を決定する主要な因子であることが判明した。

P-2 UC患者とCD患者のQOLの検討(福岡大学櫻井講師担当)

横断研究のQOL班と共同で研究を進め、まず当班の関連施設12施設でCD患者のアンケート調査が行われた。SF-36尺度得点の重回帰分析の結果、CDでは身体機能を除くすべてのサブスケールが低下していた。身体機能低下には、1年以内の入院、腹痛、腹部腫瘍、体重減少、貧血が関与していた。とくに精神状況には1年以内の入院ステロイド剤の投与、体重減少が、活力には腹部腫瘍が関係していた。社会機能の制限には、在宅経腸栄養と体重減少が関与していた。このように健康感・痛み・精神状態・活力・社会機能制限の面で、QOLが低下していることが判明した。今後は、治療内容や病勢との関連について検討を進める必要がある。

P-3 CD患者への情報伝達と治療法の解説普及のための公開講座開設(多施設共同)

平成9年5月25日(東京:日本消化吸収学会共催)、12月7日(神戸:日本消化器病学会共催)、平成10年12月13日(熊本:日本大腸肛門病学会共催)、平成11年3月21日(尼崎:日本消化器病学会共催)の4回にわたって、CD患者のQOL向上を目指す公開市民講座を開いた。CD治療とくに食事療法のポイントを、患者と家族からの質問を中心に討論し、料理実習を含めて日常の食事内容を理解して頂くように努めた。

患者と患者家族、医師・看護婦、薬剤師、栄養士、行政の関連職員と保健所関係者などが、毎回800~1600名参加して熱心な質疑を交わした。神戸の講座では、ビデオテープも全国の患者に希望に応じて配布したが、参加した班員・協力者と栄養士、患者が協力して、患者と家族に対するCDの解説書「クローン病ってどんな病気」を編集、刊行(診断と治療社)した。

このほかにも、班員、研究協力者が各地方で多数の説明会に参加して、UCとCD啓蒙に努めている。また、インターネットを利用して、CDやUCに関する情報を提供している(E-mail adress, jfccapo,jah,ne,jp)。

P-4 UCとCDの病因としての遺伝子の検討(兵庫医科大学田村助教授担当)

Cytokine geneの検討で独創的な成果が得られた。これまで文献的に提唱されてきたCytokine geneの中から、IL-1ra, IL-2, TNF receptor1, 2のgeneを採り上げ、UC62家系69症例、CD116家系120症例を対象に検討した。対照は大腸ポリープ患者とした。IL-1 receptor antagonistのgeneは2番染色体長腕(2q14.2)に存在し、イントロン2に86b.p. からの反復配列が2~6回あると報告されているが、今回のDNA sequencingと遺伝子多型解析では対照群と有意の差は得られなかった。

IL-2のgeneは、4番染色体短腕のコドン38にCTT/Gの遺伝子多型が指摘されているが、今回の検索では対照群との間に有意の差は得られなかった。

TNF receptor1 geneは、12番染色体長腕(12q13, 2)に存在するが、全アミノ酸翻訳領域の変異検索と遺伝子多型による相関を検索した。エクソン1のコドン82、イントロン7のdoner site-10にA/Gの遺伝子多型がみとめられた。CDとUC間で遺伝子頻度に差があり男性で著しかった。一方TNF receptor2 geneは1番染色体長腕(36.3, 36.2)にあり、3'非翻訳領域のnt 1466とnt 1493のG/AおよびC/Tの遺伝子多型の存在が知られているが、今回は対照群との間に有意の差はなかった。

当班の独創的成果は、IL-18のcodon 35にTCC/TCA (Ser)の遺伝子多型が存在することを明らかにした点である。今回は全翻訳領域の変異を検索し、遺伝子変異はないが、CDには対照やUCに比し、codon 35のTCCの頻度がとくに女性で高く、対立遺伝頻度と遺伝子型頻度に有意の差をみとめ、遺伝的背景に差のあることが判明した。

実験的には、IL-12 p40を過剰発現するtransgenic mouseの作成に成功した。また炎症性腸疾患モデルとして、IL-1 receptor antagonist遺伝子欠損マウスを作成し、炎症性腸疾患を発生すると炎症に対する感受性が亢進していることを実証した。

P-5 CD患者の病因としての食事因子の解析(九州大学古野教授担当)

発症後3年未満の15~34歳のCD患者82例を対象に、発症前リスクファクターとしての食事因子と生活環境因子を、性・年齢をマッチさせた病院患者173例を対照に症例対照研究した。CD群ではハンバーグステーキ、ホットドック、フライドチキン、インスタント麺などのファーストフードと砂糖菓子を含む砂糖食品の摂取が対

照群より有意に多く(相対比3.1と3.5), 野菜と果物の摂取が対照群より有意に少なかった(相対比0.5と0.7). 一方, 母乳哺育は人工乳に比し相対比0.6であった. 食事性蛋白抗原が問題になるCDで, ファーストフードの摂取過剰があることは極めて興味深い. 喘息・アトピー・麻疹・虫垂切除には有意の関連性は得られなかった.

症例対照研究ではないが, CD患者502例を対象にした発症前食事のアンケート調査も実施された. 平成7年度国民栄養調査の結果と比較して, 魚介類・野菜・海藻類の摂取が少ないことが知られ, これらの摂取は, 肉類・乳製品の摂取と比較しても同様に少なかった(社会保険中央総合病院高添部長担当).

P-6 CDの栄養療法における食事脂肪の影響の検討(滋賀医科大学馬場教授担当)

成分栄養剤に大豆油を13.5g, 27.0g添加した脂肪負荷群を設け, 成分栄養剤単独との3群にCD患者を無作為に割りつけて, 栄養療法による緩解導入効果を検討した. 4週間の栄養療法で, 成分栄養剤のみでは75%が緩解となったが, 13.5g, 27.0gの脂肪付加群では, それぞれ33%と43%の緩解率であった. このように成分栄養剤に脂肪を付加すると, 活動期CDに対する治療効果が低下することが判明したが, 当初予定した各群30例に達するまで, 次年度以降も検討を継続する.

一方, 在宅経腸栄養療法を続けている40例の患者を2群に分け, n-3系不飽和脂肪酸投与の影響を20例を対象に, 非投与20例を対照にして検討した. n-3系脂肪酸は, イワシから精製した魚油250mgを含有するカプセルを1日12個投与した. 3か月投与後には, CRPの有意の減少, エイコサペンタエン酸, ドコサヘキサエン酸の血清内濃度の有意の増加が得られ, 活性化血小板による白血球活性化の抑制による炎症反応の軽減が期待される(兵庫医科大学福田講師担当).

動物実験でのCD類似炎症に対する投与脂肪の種類の見直しでは, MCTがLCT投与より有効であった. また, マウスにn-6系不飽和脂肪酸を過剰摂取させると大腸粘膜の細胞間隙の拡張が観察され, 脂肪のCDに対する意義が実験的にも明らかになった.

P-7 UCとCDの病因としての腸管微生物の検索(班員, 協力者の各個研究)

CD患者腸組織から, 抗麻疹抗体と反応する物質(CDX)が発見され, これがヒト由来タンパクであることを証明した. これは腸管炎症部で強く染色され増加していた. また, CD患者の1/3がCDXに対する抗体を有しており, CDの発症に関与している可能性が示唆された.

複数の細菌性スーパー抗原の遺伝子検索と, スーパー抗原に対するCD患者の中和抗体の測定により, 菌種差が明らかになり, CDの病態の修飾に関与している可能性が考えられた.

腸内常在酪酸産生菌の産生するn-酪酸は, TNF- α のNF- κ B, NF-IL6, AP-1などの転写因子活性化を強力に抑制し, 抗炎症作用を発揮することが判明した.

P-8 UCとCDの病因・病態と免疫異常の関係解明(慶應義塾大学日比教授担当)

1) 潰瘍性大腸炎: 一部患者の病態に自己抗体が関与し, サイトカインが慢性化に関与している. 細胞障害性T細胞や活性化血小板, 血小板由来微小粒子が障害を発生する.

a. 9施設の免疫プロジェクトチームでUC患者血清を集め, 自己抗体が陽性かどうかを一斉に検査した. UC154例の血清の陽性率は, 抗tropomyosin抗体が31%, 抗ムチン抗体12%, 抗好中球細胞質抗体38%であった. 罹患範囲の広い例に陽性率が高いが, 抗tropomyosin抗体は初期発症に関係が深く, 抗好中球細胞質抗体は再燃緩解全大腸炎型, 抗ムチン抗体は再燃緩解反復例と慢性持続型に陽性例が多かった.

b. IL-7トランスジェニックマウスを用いた実験から, 大腸炎の慢性化には炎症局所のIL-7発現減少が関与していることを確認した. 健常粘膜では炎症で発現するIL-7が, 活性化されてIL-7 receptorが増加したT細胞を除去して上皮細胞の再生を促すが, UCではIL-7発現が減少しているために, この過程が障害されて炎症が慢性化する.

c. 細胞障害性T細胞は, UC患者リンパ球(LTL)を同じHLA-typeの大腸細胞株で刺激して作成した. CD8⁺, CD4⁻, CD56⁻で, 同じHLA-typeの大腸細胞に特異的に働いてapoptosisを起こす. ヒトでは増殖帯近傍の細胞が障害されるようである.

d. UCでは活性化血小板が顆粒白血球を活性化し, 活性酸素を発生して粘膜を障害するが, 血小板由来の微小粒子microparticlesも粘膜障害に関与していることが推定される. このmicroparticlesは白血球除去療法では除去できず, エイコサペンタエン酸が唯一有効な物質であることが知られている(CDにも関与).

2) クロウン病:食事蛋白抗原に対する抗体をCD患者血清に証明し、非乾酪性肉芽腫でT細胞に抗原提示されることを実証した。CD組織では、健常と異なるT細胞が粘膜深部まで浸潤して粘膜に線維化を招き、これには血小板由来の増殖因子も関与している。

a. CD患者血清には、パン酵母やブタ睪アミラーゼに対する抗体が存在する。とくに後者はUCとの鑑別やCDの成分経腸栄養療法の要否を決定するのに有用である。ウシアミラーゼ抗体のみ陽性の患者もあり、ファーストフード摂取は避けるべきである。

また、CD患者の非乾酪性肉芽腫の近傍で、抗原提示細胞(macrophage)からT細胞へのcostimulatory factor(今回はB7)を介する抗原提示を電頭的に証明した。

b. CD組織では健常と異なるpolyclonalな胸腺型 $\gamma\delta$ T細胞(CD8+, CD45RO+陽性抗原メモリー細胞)が、粘膜下層まで浸潤しており、正常と異なる抗原認識をして局所の過剰な炎症反応を惹起している可能性がある。

c. CDでは前述の如く、IL-18の遺伝子多型に異常が存在する。CD患者血清ではIL-18(INF- γ の誘導因子)の濃度が高く、CDの活動度指数IOIBDとよく相関する。IL-12で誘導されるIL-18 receptorがTH1細胞に発現しており、IL-18で刺激されて誘導されるIL-2 receptor発現に未知の過剰反応があるので、IL-2を介して線維芽細胞の異常増生を招く病態が考えられた。

d. また、血小板由来の増殖因子は、炎症性細胞の遊走を促進し、線維芽細胞の遊走と血管新生を起こす。これは肉芽組織の形成を招き、反応の継続や癒痕化が健常でない場合は、壁の肥厚や狭窄を招くものと推測された。

P-9 現行のUCとCDの診断基準を評価改訂した(UC:弘前大学棟方教授, CD:東北大学樋渡講師担当)

従来UC診断基準の重症度判定を見直し、生検検査の緩解期の所見や除外診断を加味して、改訂案を新規に作成した。CDについても重症度分類を見直した。厚生省からの要請に基づいて、UCおよびCDの重症患者認定基準と5段階の重症度区分の案を検討して厚生省に報告した(別紙資料参照)。

とくにUCについては、登録患者が5万人を越えたので、特定疾患の基準を満たさなくなった。全員で検討した結果、直腸炎型は軽症でもあり手術例も少ないので、保険診療に移行して頂くことを班の総意として、報告することになった。

P-10 現行のUCの治療指針の評価し、一部を改訂した(弘前大学棟方教授担当)

従来軽症・中等症を一括した治療指針を改めて、軽症と中等症の治療指針を分けた。軽症ではステロイド坐剤・注腸に関する議論が多く、アンケート形式で意見を求め、最終的に5-aminosalicylic acid(5ASA)一日3分服投与とし、直腸炎型ではステロイド坐剤を、左側・全大腸炎型ではステロイド注腸を治療の初期から併用する。改善がなければ経口的なステロイド剤の使用を考慮することとした。

また、中等症、重症例の治療に当たっては、ステロイド剤の効果判定を、10日以内の早い時期に行うものとし、次の班で重症・難治例の手術適応を決めることになった。治療内容の理解を深めるために、クロウン病と同様に、白血球除去療法を含むQ&A形式の小冊子を、次の班でつくることになった。

P-11 現行のCDの治療指針の評価し、一部を改訂した(東北大学樋渡講師担当)

現行のCDの治療指針を評価して、新たに重症度を考慮した治療指針を改訂提出した。ことに外科治療指針では、手術の絶対適応を、穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症(緊急手術)と癌合併(待期手術)とし、相対的適応を難治性狭窄、膿瘍、内瘻・外瘻、発育障害、内科的治療無効例、肛門病変(肛門周囲膿瘍、排膿の多い有痛性痔瘻)と壊疽性膿皮症と結節性紅斑の腸管外合併症とした。さらに術前・術後管理と栄養管理、病変部別術式を加味して外科治療指針を設定した。

また治療内容の理解を深めるために、Q&A形式の別刷りのクロウン病治療の小冊子を作成発行した。

P-12 UC治療法としての白血球除去療法の確立(兵庫医科大学里見助教授・澤田助手)

UCの白血球除去療法は、当班のプロジェクト研究で開発された画期的治療法である。UC難治中等症や重症例を、無作為に白血球除去療法群と従来完全静脈栄養・ステロイド強力静注療法群に割りつけて、治療効果を群間比較した。白血球除去療法群は、有意に高率(74%)に緩解に導入でき、その60%の症例が1年間の維持療法で、良好なQOLで社会生活を維持できた。因みに従来ステロイド強力静注療法群では、同じ時点の緩解導入例

は44%で、1年間の緩解維持率は40%に過ぎなかった。また、副作用の発現も白血球除去療法群は23.3%と、ステロイド強力静注群の57.4%に比し有意に発現が少なかった。

白血球除去療法の有効例と無効例に分け、臨床的相違点を免疫学的立場から確認した。UC有効例では、HLA-DR+の白血球や接着因子CD11bが陽性の白血球が有意に多く除去されたほか、好中球と反応して活性酸素産生能を増加させるP-selectin陽性活性化血小板も有意に多く除去されていた。しかし、遠心法、ポリエステル線維フィルター、酢酸セルロース・ビーズに吸着除去する方法のいずれを用いても、血小板由来の微小粒子(陰荷電)は除去することはできない。エイコサペンタエン酸で、活性化されたこの微小粒子の顆粒白血球活性化を抑制できるが、将来はこの微小粒子の除去を加えた白血球除去療法を開発することが必要である(新潟大学杉村助手)。

P-13 UC患者のQOLを高める外科療法の検討(浜松医科大学馬場教授担当)

外科療法は長足の進歩を遂げたが、それでもUCの術後合併症として、腸閉塞18%、回腸嚢炎10%があり、late abscessも2.5%にみられる。如何にこれを少なくするかが今後の課題として残された。

また、重症UC患者は最終的に70~80%が手術されているという統計もある。手術例の多くは潰瘍が深く、粘膜下の線維化が強い症例が多いので、US検査を加味した手術治療の新適応の設定を考える時期に来ている。

P-14 UCのDysplasia発生を検討(新潟大学西倉助手担当)

UC患者の大腸ガンサーベイランス実現のために、切除標本でDysplasia発生を検討した。病理側からの提言として、内視鏡下に軽度でも隆起あるいは陥凹をみたら生検して上皮細胞のp53を染色してみる。もし広汎に染色されたら頻回に検査を繰り返し、severe dysplasiaや癌を探す。発見されたら切除するという手順である。

p53は非腫瘍性上皮にも見いだされる。これらDNAの塩基配列をPCR-direct sequence法で検討した結果、p53を発現する非腫瘍性上皮にp53遺伝子異常が高率に発見され、変異様式は随伴する癌と同一であることが判明した。

P-15 UC, CDに対して検討している新治療法

1) 白血球吸着・除去療法の有用性の検討(兵庫医科大学里見助教授, 澤田助手担当)

a. 重症・難治性UCに対する吸着・除去療法の有用性を、対照にシャムカラムを用いて、多施設共同で検討を進めている。各施設で対象として適確なUC患者は、当班の班長によって無作為に割りつけられ、客観的に(science based medicineに基づいて)適切に検討されている。

b. 大腸型クローン病を中心に狭窄がほとんどない患者を中心に、白血球除去・吸着療法をパイロット的に検討しており、一部成分栄養療法に反応が乏しい患者にも、この治療法が試みられている。

2) UCおよびCD緩解維持に対するアザチオプリンの有効性検討(慶應義塾大学日比教授担当)

open studyで、緩解期にあるUC, CD患者にアザチオプリンを投与して、臨床効果とT細胞サブセットやサイトカインの変動を対比して有用性を検討する。

3) UCに対する新治療法(班員・協力者の各個研究)

a. Bethamethasone dipropionate(リンデロンDP)の局所投与法の検討

b. 重症UC患者に対する高圧酸素療法の有用性の検討

4) CDに対する新治療法(班員・協力者の多施設共同研究)

a. 抗TNF- α 抗体の活動期CDに対する有用性検討(慶應義塾大学日比教授担当)

b. 活性炭による抗原蛋白吸着療法のCDに対する有用性の検討(兵庫医科大学福田講師, 社会保険中央総合病院高添部長担当)

CD患者の血中抗ブタ豚アミラーゼ抗体価は高値を示すので、この抗体と反応する蛋白を、吸着して腸から吸収されることなく、体外(糞便)に排出する治療法が必要である。パンの酵母菌であるSaccharomyces cerevisiaeに対する血清中抗体価も、UC・CDでは、健常者と比較し有意に高値であり、食事抗原の関与が示唆されている。

3. 次年度以降に残された課題と目標

P-1 UCとCDのをデータベースを、引き続き拡張・充実。

P-2 UCとCDの病因因子としての遺伝子異常をより広い範囲で検討する。

- P-3 CDの食事脂肪の関与を引き続き検討して、研究を完遂する。
- P-4 免疫異常，とくにUCでの細胞障害性T細胞，CD腸粘膜中のCD45RO陽性T細胞（メモリーT細胞），サイトカイン（UCのIL-7，CDのIL-18，IL-18 receptor）apoptosis因子，活性化血小板と血小板由来微小粒子を引き続き検討する。
- P-5 白血球除去吸着療法の有用性を確立するとともに，この治療法への反応性の有無をもとに，UC難治化と増悪因子を追求して，大腸切除の適応を決定する。
- P-6 CD増悪因子としてのブタ豚アミラーゼをモデルに，粘膜透過性異常と食事性抗原を詳細に検討し，臨床治療とくにCDの食事療法を確立したい。
- P-7 長期罹患UC症例の腸に発生する癌ならびにdysplasiaのsurveillance法を確立し，dysplasia発生に関する遺伝学的・免疫学的背景を検討する。
- P-8 白血球除去吸着療法でUC患者のQOLがどれくらい改善されるかを検討する。
- P-9 CD患者へ適切な食事と栄養療法の情報を伝達し，QOLの改善度を検討する。

総括研究報告

総括研究報告

兵庫医科大学第四内科 班長 下山 孝

[平成10年度における研究目標]

平成10年度も研究対象を潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)に絞り、患者のQOL向上を最大目標にして、新治療法の開発と再燃・再発予防法の確立を目指した。そのために以下のプロジェクトを掲げて、15のプロジェクト課題(P-01～P-15)を設定し、班員・研究協力者が共同で重点的に調査・研究した。

- ①UCとCD患者の実態把握とデータの利用に関するプロジェクト(P-01～03)
- ②病因と増悪因子を解明するためのプロジェクト(P-04～08)
- ③重症度を含む診断基準、治療指針改訂プロジェクト(P-09～11)
- ④予防、治療と合併症予防に関するプロジェクト(P-12～15)

[平成10年度における研究概要及び成果]

難治性炎症性腸管障害調査研究班は、UCとCDに関する15のプロジェクト課題を掲げ、班員・研究協力者がそれぞれの責任者になり、全班員・研究協力者が参加して研究を進めてきた。以下、プロジェクト毎に研究の進捗状況と研究結果を述べる。

P-01 UCとCDの患者データベースの拡張・充実：過去2年に引き続き、大項目19小項目61についてアンケート調査し、関連21施設のUC 2452例、CD 1501例の電子化作業が終了した。さらに消化器病を診療している病院289施設に対するアンケート調査によって、UC 10089例、CD 6292例の新集計対象を追加した。

また、昭和48年以来の班の疫学研究グループが調査をしてきたUC 10823例(登録施設1479)を10年振りに追跡調査した結果、1498例を追跡できた。その結果患者の予後に影響する因子は、罹患範囲の進展と大腸癌の合併であることが判明した。

P-02 UC患者とCD患者のQOLの検討：横断研究QOL班と共同で研究を進めた。まず当班関連施設12施設でCD患者をアンケート調査した。CD患者は一般健康人に比し、健康感・痛み・精神状態・活力・社会機能制限の面で、QOLが低下していることが判明した。今後は、治療内容や病勢との関連について検討を進める必要がある。

P-03 CD患者への情報伝達と治療法の解説普及：平成9年度の2回の公開市民講座に引き続いて、平成10年12月13日(熊本)にCD患者のQOL向上を目指す公開市民講座をもった。平成10年度第2回目は平成11年3月21日に尼崎市で行われた。前回の神戸での公開市民講座のビデオテープをもとに、参加した班員・協力者、栄養士、患者が共同で、患者とその家族に対する判り易いCDの解説書「クローン病ってどんな病気」を編集し、診断と治療社から平成10年12月に発行した。このほかにも、班員、研究協力者が各地方で行われた多数の説明会に参加してUCとCD啓蒙に努めている。

インターネットを利用して、UCとCDに関する情報を提供している(E-mail adress, jfccapo,jah,ne.jp)。

P-04 UCとCDの病因としての遺伝子：Cytokine geneと動物実験で検討した。IL-1RA, IL-2(DNA), IL-18(RNA), TNF receptor 1・2のcytokine geneに関して、UC62家系69症例、CD116家系120症例を対象に、対照群(大腸ポリープ)と比較した。IL-18のcodon 35の多型分布で、CDはUCや対照群と明らかに異なり、またTNF receptor 1の遺伝子多型にも差があり、遺伝的背景に差のあることが判った。

実験的には、IL-12 p40を過剰発現するtransgenic mouseの作成にも成功した。また炎症性腸疾患モデルとして、IL-1 ra遺伝子欠損マウスを作成し、炎症性腸疾患に罹患した動物では、炎症に対する感受性が亢進していることを明らかにした。

P-05 CD患者の病因としての食事因子の解析：発症後3年未満のCD患者を対象に、発症要因としての食事因子と生活環境因子を調査した。CD患者82例に対し、性・年齢をマッチさせた病院対照173例で検討した。CD患者では、ファーストフードと菓子の摂取が対照群より有意に多く、野菜・緑茶・果物の摂取が対照群より有意に

少なかった。

P-06 CDの栄養療法における食事脂肪の影響:1日摂取する成分栄養剤に、大豆油を13.5、27.0g添加した脂肪負荷群を設け、CD患者を無作為に割りつけて、栄養療法における食事脂肪の影響を検討した。成分栄養剤のみでは75%が緩解となったが、13.5gまたは27.0gの脂肪付加では、それぞれ33%と43%の緩解率であり、成分栄養剤に脂肪を付加すると、活動期CDに対する治療効果が低下することが判明した。

CD動物モデルを用いた脂肪の種類を検討ではMCTがLCT投与より有効であった。また、マウスにn-6不飽和脂肪酸を過剰摂取させると大腸の細胞間隙の拡張が観察され、脂肪の炎症性腸疾患に対する意義が明らかになった。

P-07 UCとCDの病因としての腸管微生物検索:CD患者腸組織から、抗麻疹抗体と反応する物質(CDX)が発見され、これがヒト由来タンパクであることを証明した。これは腸管炎症部で強く染色され増加していた。また、CD患者の1/3がCDXに対する抗体を有しており、CDの発症に関与している可能性が示唆された。

複数の細菌性スーパー抗原の遺伝子検索とスーパー抗原に対するCD患者の中和抗体の測定により、菌種差が明らかで、CDの病態の修飾に関与している可能性がみられた。

腸内細菌の産生するn-酪酸は、TNF- α のNF- κ B, NF-IL6, AP-1などの転写因子活性化を強力に抑制し、抗炎症作用を発揮することが判明した。

P-08 UCとCDの病因・病態と免疫異常の関係説明:9施設の免疫プロジェクトチームで血清を集め、現在日本で検べられる抗体を一斉に検査した。UC154例の血清中の自己抗体の陽性率は、抗tropomyosin抗体が31%、抗ムチン抗体12%、抗好中球細胞質抗体38%であった。いずれも罹患範囲の広い例に陽性率が高かった。

白血球除去療法の有効例と無効例に分け、臨床的相違点を免疫学的立場から確認した。UC有効例では、HLA DR positiveの白血球や接着因子CD 11bが陽性の白血球が有意に多く除去されたほか、好中球と反応して活性酸素産生能を増加させるP-selectin陽性活性化血小板も有意に多く除去されていた。

CD患者のIL-18の腸粘膜リンパ球増殖効果を検討し、IL-18Rには既存のIL-18R以外のレセプターの存在が示唆された。CDの粘膜固有層では、リンパ球に未知のIL-18Rの発現が増強されてIL-2R発現を誘導し、IL-2シグナルを介して増殖する病態が考えられた。

P-09 現行のUCとCDの診断基準の評価と改訂:従来のUC診断基準の重症度判定を見直し、生検検査の緩解期の所見や除外診断を見直して、改訂案を新規に作成した。

CDについても重症度分類を見直した。

P-10 現行のUCの治療指針の評価と改訂:UCおよびCDの重症患者認定基準(案)と5段階の重症度区分(案)を検討し、厚生省に報告した。(別表)

P-11 現行のCDの治療指針の評価と改訂:現行のCDの治療指針を評価して、新たに重症度を考慮した治療指針を改訂提出した。ことに外科治療指針では、手術適応、術前・術後管理と栄養管理、病変部別術式を加味して指針を設定した。

P-12 UC治療法としての白血球除去療法の確立:UCの白血球除去療法は、当班のプロジェクト研究で開発された画期的な治療法である。UC難治中等症や重症例を、無作為に白血球除去療法群と従来の完全静脈栄養・ステロイド強力静注療法群に割りつけて、治療効果を群間比較した。白血球除去療法群は、有意に高率(74%)に緩解に導入でき、その60%の症例が1年間の維持療法で、良好なQOLで社会生活を維持できた。因みに従来のステロイド強力静注療法群では、同じ時点の緩解導入例は44%で、1年間の緩解維持率は40%に過ぎなかった。また、副作用の発現も白血球除去療法群は23.3%と、ステロイド強力静注群の57.4%に比し有意に発現が少なかった¹⁾。

P-13 UC患者のQOLを高める外科療法の検討:外科療法の進歩にも拘わらず、UCの術後合併症として腸閉塞18%、回腸嚢炎10%があり、late abscessも2.5%にみられ、如何にこれを少なくするかが今後の課題として残された。

P-14 UCのDysplasia発生を検討し、ガンサーベイランス実現のプロジェクト:癌抑制遺伝子であるp53が非腫瘍性上皮にも見いだされ、これらのDNAの塩基配列をPCR-direct sequence法で検討した。その結果、p53を発現する非腫瘍性上皮にp53遺伝子異常を高率に見だし、変異様式は随伴する癌と同一であることが判明した。

P-15 UCとCDの新栄養治療法の開発: CD患者の血中抗ブタ胰アミラーゼ抗体価はUCや健常者と比較して高値を示し、統計学的にも有意に陽性率が高かった。CD患者ではこの抗体と反応する蛋白を吸着する治療法が必要であると考えられた。一方、パンの酵母菌である*Saccharomyces cerevisiae*に対する血清中抗体はUC・CDにおいて、健常者と比較し有意に高値であり、病因としての食事内容の関与が示唆された。