

分担研究報告

目 次

分担研究報告

I. UCとCDの患者の実態把握とデータの利用に関するプロジェクト	
1. 潰瘍性大腸炎・クローン病患者のデータベースについて	33
東京大学医学部, 腫瘍外科	名川 弘一 武藤徹一郎
2. 潰瘍性大腸炎の疫学的研究－追跡調査よりの検討－	34
国立大蔵病院, 消化器科	北洞 哲治 林 篤 大原 信 田代 博一
同, 臨床研究部	北洞 哲治 宇都宮利善 横山 巽子 今場 清子
小野ひろみ	
3. クローン病患者のQuality of Life (第2報)	38
福岡大学筑紫病院, 消化器科	櫻井 俊弘 長浜 孝 八尾 恒良
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻	福原 俊一
慶應義塾大学医学部, 消化器内科	岩男 泰
兵庫医科大学, 第四内科	下山 孝
4. クローン病Q&A	43
東北大学医学部, 第三内科	樋渡 信夫
II. 病因と増悪因子を解明するためのプロジェクト	
5. 炎症性腸疾患の遺伝学的調査と原因遺伝子の検討	47
兵庫医科大学, 遺伝学	田村 和朗 指尾 宏子 古山 順一
6. 腸管特異的なプロモーターを用いたIL-12p40トランスジェニックマウスの作製	51
東北大学医学部, 第三内科	樋渡 信夫 相原 裕之 豊田 隆謙
7. 炎症性腸疾患モデルとしてのインターロイキン1・レセプター・アンタゴニスト遺伝子欠損マウスの作成	54
金沢大学がん研, 分子薬理	向田 直史 西堀 宗樹
共立薬科大学	飯笹 久
8. クローン病の患者対照研究	57
九州大学医学部, 公衆衛生学	古野 純典
9. Crohn病患者の発症前の食生活調査	60
社会保険中央総合病院, 内科	高添 正和
女子栄養大学, 臨床栄養	斎藤 恵子 川島由紀子
10. クローン病の栄養療法における食事脂肪の影響を検討する： 活動期クローン病に対するエレンタール®単独と脂肪製剤併用エレンタール群の比較検討	65
滋賀医科大学, 第二内科	馬場 忠雄
東北大学医学部, 第三内科	樋渡 信夫
社会保険中央総合病院, 内科	高添 正和
大阪市立大学医学部, 第三内科	松本 馨之
兵庫医科大学, 第四内科	福田 能啓
福岡大学筑紫病院, 消化器科	櫻井 俊弘
11. クローン病の維持療法時の脂肪摂取と累積再燃率	69
兵庫医科大学, 第四内科	福田 能啓 馬場 裕子 奥井 雅憲 山本 憲康
田村 和民 里見 匡迪 下山 孝	

1 2. クローン病の維持療法時の魚油投与の意義	71
兵庫医科大学, 第四内科	福田 能啓 馬場 裕子 奥井 雅憲 山本 憲康
	田村 和民 里見 匡迪 下山 孝
1 3. TNBS小腸炎における中鎖脂肪 (MCT) の影響	73
滋賀医科大学, 第二内科	馬場 忠雄 辻川 知之 藤山 佳秀
1 4. Crohn病に於けるセレン欠乏の現況	75
社会保険中央総合病院, 内科	高添 正和 村田 博 舩尾 正俊 三浦 恭定
同 検査科	桜山千恵子
1 5. Crohn病発症の引き金としての麻疹ウイルス	77
秋田大学医学部, 微生物	中込 治
同 第一内科	飯塚 政弘
1 6. クローン病におけるスーパー抗原性細菌毒素の役割	79
国立小児医療研究センター, 小児生態研究部	阿部 淳
社会保険中央総合病院, 内科	高添 正和
大阪市立大学医学部, 第三内科	松本 譽之
帝京大学医学部, 内科	帯刀 誠 星野恵津夫
1 7. <i>Yersinia enterocolitica</i> Hsp60大腸炎マウスモデルにおける自己反応性の特異性 —大腸菌Hsp colitisとの比較において—	82
近畿大学, 腫瘍免疫等研究所	八木田旭邦 丸山正二
杏林大学医学部, 第一外科	助川 寧
1 8. Sodium Butyrateによる腸管上皮細胞内転写因子発現制御について	84
滋賀医科大学, 第二内科	馬場 忠雄 安藤 朗 荒木 克夫 辻川 知之
	佐々木雅也 藤山 佳秀
1 9. 抗菌薬投与によるヒト大腸粘膜細菌叢の変動	87
東京医科歯科大学医学部, 保健衛生学科	岡村 登 小林久美子 千田 俊雄
東京都立大塚病院, 外科	岡村 孝
2 0. 血清自己抗体からみた日本における潰瘍性大腸炎の特徴	90
慶應義塾大学医学部, 内科	日比 紀文 福井 一人 高石 官均 一松 収
	江崎 俊彦 金井 隆典 岩男 泰 渡辺 守
札幌医科大学, 第四内科	坂牧 純夫 新津洋司郎
新潟大学医学部, 第三内科	杉村 一仁 朝倉 均
大阪市立大学医学部, 第三内科	松本 譽之
長崎大学医学部, 光学医療診療部	牧山 和也
弘前大学医学部, 第一内科	石黒 陽 棟方 昭博
兵庫医科大学, 第四内科	澤田 康史 下山 孝
2 1. 潰瘍性大腸炎活性化血小板による多核白血球活性酸素産生能に与える影響	93
新潟大学医学部, 第三内科	杉村 一仁 鈴木 恒治 長谷川勝彦 吉田 研
	本間 照 成澤林太郎 朝倉 均
2 2. クローン病患者血中抗ブタアミラーゼ抗体—ELISAによる研究—	98
兵庫医科大学, 中央臨床検査部	戸澤 辰雄
同 第四内科	下山 孝 馬場 裕子
2 3. 炎症性腸疾患における血清anti <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody測定の意義	101
大阪市立大学医学部, 第三内科	松本 譽之 押谷 伸英 神野 良男 澤 禎徳
	原 順一 中村 志郎
同 第二生理	羽藤 文彦

住吉市民病院, 内科 北野 厚生

24. クロウン病腸管局所における $\gamma\delta$ T細胞の解析 104

弘前大学医学部, 第一内科 棟方 昭博 石黒 陽 山形 和史 金沢 洋

25. 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜固有層リンパ球より樹立した細胞傷害性Tリンパ球に関する研究 107

琉球大学医学部, 第一内科 砂川 隆 金城 福則 与那嶺吉正 斎藤 厚

慶應義塾大学医学部, 内科 渡辺 守 日比 紀文

26. クロウン病におけるインターロイキン18の意義 110

慶應がんセンター 金井 隆典 渡辺 守 日比 紀文

慶應義塾大学医学部, 消化器内科 岡沢 啓 中丸 幸一 松川 英彦 前田 憲男

田原 利行 岡本真紀代 長沼 誠 矢島 知治

山崎 元美 岩男 泰 日比 紀文

27. 炎症性腸疾患における血小板由来増殖因子とその受容体 113

東北大学医学部, 第三内科 樋渡 信夫 熊谷 進司 豊田 隆謙

大学院医学系研究科,
医科学専攻病理学講座病理形態学分野 大谷 明夫 名倉 宏

28. Eosinophil cationic protein: ECPの腸管平滑筋への作用 116

長崎大学医学部, 光学医療診療部 牧山 和也 竹島 史直

同 第二薬理 谷山紘太郎

アマシャム ファルマシア バイオテック 浜野 真城

29. 潰瘍性大腸炎における虫垂病変 119

東北大学医学部, 第一外科 舟山 裕士 佐々木 巖 内藤 広郎 福島 浩平

柴田 近 増子 毅 高橋 賢一 小川 仁

佐藤 俊 上野 達也 橋本 明彦 松野 正紀

東北大学医学部医療技術短期大学部病理 増田 高行

東北大学医学部, 第三内科 樋渡 信夫

III. 重症度を含む診断基準, 治療指針改訂プロジェクト

30. 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案 123

弘前大学医学部, 第一内科 棟方 昭博

兵庫医科大学, 第四内科 下山 孝

31. 炎症性腸疾患に対する白血球除去・吸着療法の効果に関する多施設共同研究 126

兵庫医科大学, 第四内科 下山 孝 澤田 康史

32. 白血球除去療法患者の維持療法に対する工夫 130

広島クリニック観音, 外科 天野 國幹 天野 幹三

33. 潰瘍性大腸炎における骨塩定量検査 132

兵庫医科大学, 整形外科 松原 康秀 楊 鴻生

同 第四内科 山本 憲康 福井 信 山村 誠 里見 匡迪

下山 孝

IV. 予防・治療と合併症予防に関するプロジェクト

34. クロウン病の外科治療指針 136

東京大学医学部, 腫瘍外科 名川 弘一

浜松医科大学 馬場 正三

35. 潰瘍性大腸炎術後合併症の検討 138

新潟大学医学部, 第一外科 島村 公年 島山 勝義 酒井 靖夫 石川 裕之

岡本 晴彦 須田 武保

36. 潰瘍性大腸炎手術例のQOL：SF36と新しい疾患特異性尺度による検討	141
横浜市立大学浦舟病院, 第二外科	杉田 昭
帝京大学医学部, 第二内科	橋本 秀樹
慶應義塾大学医学部, 消化器内科	岩男 泰
東海大学医学部, 内科	上野 文昭
防衛大学医学部, 第二内科	宮原 透
東京大学医学部, 国際交流室	福原 俊一
横浜市立市民病院, 外科	福島 恒男
37. 潰瘍性大腸炎に対する回腸肛門吻合術後の妊娠・出産例について	146
東北大学医学部, 第一外科	北山 卓 佐々木 巖 内藤 広郎 舟山 裕士
	福島 浩平 柴田 近 増子 毅 高橋 賢一
	小川 仁 佐藤 俊 上野 達也 橋本 明彦
	松野 正紀
38. Crohn病に対する腹腔鏡補助下腸切除と狭窄形成術	149
東北大学医学部, 第一外科	佐々木 巖 舟山 裕士 内藤 広郎 福島 浩平
	柴田 近 増子 毅 高橋 賢一 小川 仁
	佐藤 俊 上野 達也 橋本 明彦 北山 卓
	渋谷 和彦 内藤 剛 松野 正紀
39. 経回腸瘻的狭窄拡張術が奏功したCrohn病の一例	152
琉球大学医学部, 第一内科	久貝 雪野 金城 福則 砂川 隆 与那嶺吉正
	又吉 亮二 外間 昭 斎藤 厚
40. クロウン病の難治性瘻孔治療における活性炭 (AST-120) の有用性	155
兵庫医科大学, 第四内科	福田 能啓 馬場 裕子 奥井 雅憲 田村 和民
	里見 匡迪 下山 孝
社会保険中央総合病院, 内科	高添 正和
41. クロウン病の難治性腸管潰瘍に対する高圧酸素療法の有効性	157
長崎大学医学部, 光学医療診療部	竹島 史直 牧山 和也
42. p53異常からみた潰瘍性大腸炎における大腸癌の発生	160
新潟大学医学部, 第一病理	高久 秀哉 西倉 健 渡辺 英伸 味岡 洋一

潰瘍性大腸炎・クローン病患者のデータベースについて

名 川 弘 一* 武 藤 徹一郎*

要 旨： [目的] 潰瘍性大腸炎とクローン病患者の統一データベースの作成・整備・拡張。 [方法] 施設調査。 [結果] 潰瘍性大腸炎2452例，クローン病1501例のデータの電子化作業が終了した。さらに，上記以外の潰瘍性大腸炎患者10089例とクローン病患者6292例について，受診病院名が判明した。 [結論] 今後も症例の集積作業を継続していく必要があると考えられた。

KEYWORD： 潰瘍性大腸炎，クローン病，データベース

【はじめに】

臨床アンケート調査ならびに基礎研究対象症例の抽出を効率的に行なうために，潰瘍性大腸炎とクローン病患者の統一データベースの作成・整備・拡張を計ることを目的とした。

【対象と方法】

本研究班の関連施設（21施設）ならびに消化器病を診療している病院（653施設）を対象とした。データ収集方法は，各施設へのアンケート調査による。班関連施設に対しては，61項目よりなるアンケートを行い，その他の施設には症例数のみの調査を行った。

【結 果】

班関連施設より送付された潰瘍性大腸炎2452例，クローン病1501例の症例について，電子化作業が終了した。また，今回のアンケート調査により，289施設より回答（回答率44.3%）があり，潰瘍性大腸炎10089例，クローン病6292例について，受診病院名及び担当医名が判明した。

【結 論】

本疾患が増加しているため，今後も引き続き症例の集積作業を継続していく必要があると考えられた。

Database in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

Nagawa Hirokazu (University of Tokyo, Graduate school of Medicine, Department of Surgical Oncology)

Muto Tetsuichiro (University of Tokyo, Graduate school of Medicine, Department of Surgical Oncology)

[Purpose] The project has been set up for improvement and facilitation in selecting patients with ulcerative colitis and Crohn's disease, especially in preparing a questionnaire or in collecting materials from the patients. [Method] Data from each institute are input to a computer. [Results] Data inputs of 2452 patients with ulcerative colitis and 1501 with Crohn's disease were completed with respect to 61 items for each patient. In addition to the patients, 10089 with ulcerative colitis and 6292 with Crohn's disease are being registered. [Conclusion] The project should be continued for further accumulation of data.

* 東京大学医学部，腫瘍外科

潰瘍性大腸炎の疫学的研究—追跡調査よりの検討—

北 洞 哲 治*** 宇都宮 利 善** 林 篤*
 大 原 信* 田 代 博 一* 横 山 巽 子**
 今 場 清 子** 小 野 ひろみ**

要 旨: [はじめに] わが国における潰瘍性大腸炎の経過、予後の現状を明らかにすることは、治療改善の方向性の指標となるものと考えられ、これまで疫学調査により本研究班に登録されている潰瘍性大腸炎患者10823例の追跡調査を行った。[対象と方法] 追跡調査対象は不明、死亡報告例を除いた9890例であり、登録施設1479病院に1) 受診状況、2) 手術、3) 死亡、4) 罹患範囲、5) 癌合併、6) 家族内発病、7) 結婚・妊娠に関するアンケート調査を依頼した。[結果] 1998年12月時点で598施設、3097症例の回答が得られ、受診せず、不明と報告された症例を除き、追跡調査可能とした症例は1578例であった。追跡可能例の内訳では、地域別、性別、発病年齢別に既登録症例との間に特に偏りはみられなかった。今回の調査で、本症の臨床経過、予後に影響を与える因子として、罹患範囲進展と大腸癌合併が明かとなった。罹患範囲進展例は非進展例に比し、手術例、大腸癌合併例、および死亡例の中に占める割合が多い傾向にあり、妊娠例は罹患範囲進展例では少なかった。本調査での癌合併例は76例であり、大腸癌47例、大腸癌+他癌5例、他癌24例と、大腸癌が高率となっていた。本症に合併する大腸癌は一般人口における大腸癌より発病年齢は若く、比較的若年層の潰瘍性大腸炎の死因では主要な因子となっていた。[考察] 潰瘍性大腸炎の臨床経過・予後改善には、罹患範囲進展要因の解明、大腸癌合併に関する対策が今後の重要課題と考えられた。

KEYWORD: 潰瘍性大腸炎, 疫学追跡調査, 予後, 死亡原因, 大腸癌

【はじめに】

1973年に厚生省による潰瘍性大腸炎の研究班が発足して以来、潰瘍性大腸炎の全国的規模による疫学調査が開始され、全国の内科、外科、消化器科を標榜する、当初は300床、その後100床以上の病院を対象に行われてきた。その結果、本疫学調査の協力施設は全国にわたり1479施設となり、1993年度末までに10823例の潰瘍性大腸炎患者が登録された。この間、潰瘍性大腸炎の年度別発病率、有病率、年齢階層別発病率などわが国における潰瘍性大腸炎の動向が解析された。

一方、わが国の潰瘍性大腸炎研究の歴史はいまだ浅く、日本における潰瘍性大腸炎の長期経過、予後に関する大規模調査はなされていない。潰瘍性大腸炎の長期経過、予後を明らかにすることは、本症治療改善の方向性の指標となるものと考えられ、今回、10823例の登録患者を対象に長期経過、予後を探るべく全国的調査を行った。

【対象と方法】

対象は現在本研究班に登録されている潰瘍性大腸炎患者10823例である。性別は男性5431例、女性5392例、罹患範囲による病型別は、直腸炎型1850例、左側大腸炎型5016例、全大腸炎型3528例、特殊型235例、型不明164例である。

調査はアンケート方式により行われた。調査項目は、1) 受診状況および対処(治療法)について、2) 手術に関して、3) 死亡に関して、4) 罹患範囲に関して、5) 癌合併に関して、6) 家族内発病に関して、7) 結婚・妊娠に関しての7項目とした。

追跡調査は、登録患者10823例中、すでに死亡が報告されている379例、施設が不明あるいは消息が不明と報告されている554例を除いた9890例に対して行った。アンケート発送対象施設は1479施設であり、全国47都道府県にわたっていた。

【結 果】

1. アンケート方式による追跡率

* 国立大蔵病院, 消化器科
 ** 同, 臨床研究部

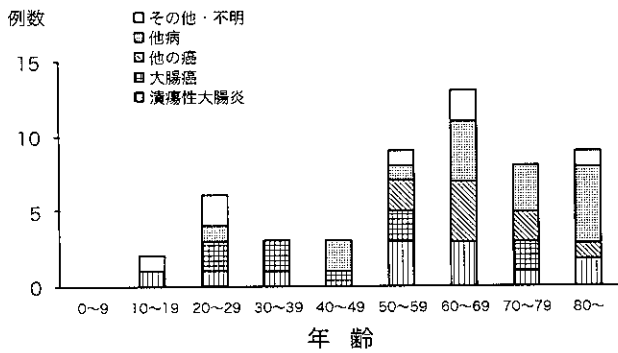


図1 潰瘍性大腸炎死亡例の死亡年齢階層別、死亡原因分布

1479施設に調査を依頼し、1998年12月時点で598施設(40.4%)より返信が得られた。都道府県別にみた施設返信率は10%~58%にわたっていたが、すべての都道府県より大きな偏りなく返信が得られた。598施設より回答の得られた症例数は3097例(31.3%)であったが、3097例のうち受診せず・不明との回答が1500例、経過観察中潰瘍性大腸炎から他疾患に変更となった症例19例があり、有効回答症例数は1578例(16.0%)に限られた。

追跡可能であった症例の内訳は、性別では男性794例(14.6%)、女性784例(14.5%)、罹患範囲病型別では、直腸炎207例(11.2%)、左側大腸炎726例(14.5%)、全大腸炎595例(16.9%)、特殊・不明50例(11.7%)であり、性別、罹患範囲病型別による偏りはみられなかった。10歳ごとに分けた発病年齢階層別にみた追跡可能症例数の比率も10.3%~15.9%にありほぼ均等に分布されていたが、発病年別に分けると、追跡可能症例は1976年以降に高率となり、1991年から1995年の発病例では24.9%とより新しい症例程、追跡可能症例は高率となっていた。

2. 治療状況および手術に関して

治療状況での特徴は、今回、追跡が可能であったのは、発病年度の比較的新しい症例が多かったためか、234例(14.8%)がステロイド療法での治療中にあり、ステロイド療法中の症例が多い傾向にあった。

手術療法は334例(21.2%)にみられ、手術2回が28例(1.8%)、3回が8例(0.5%)であり、手術療法を受けた症例も多かった。

3. 死亡に関して

今回の追跡調査で集積された死亡例は59症例であった。死亡例は男性30例、女性29例で性差はなかったが、罹患範囲病型別では直腸炎3例、左側大腸炎23例、全大腸炎28例、特殊・不明5例となり、全大腸炎型が最も多かった。年齢階層別に死亡例の分布をみると、10~19

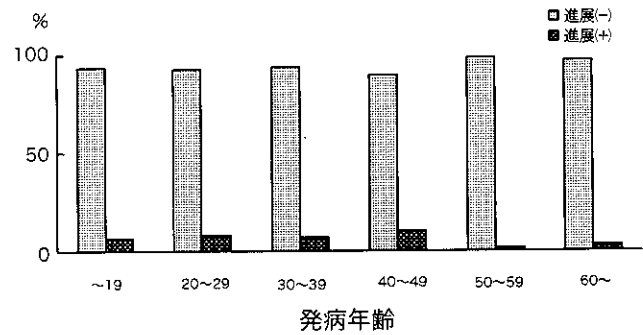


図2 潰瘍性大腸炎発病年齢階層別の罹患範囲変化

歳から80歳以上までにわたって死亡例はみられたが、50歳以上に多くが分布していた(図1)。

死亡原因別にみると、肺炎、心筋梗塞など他病による死亡が最も多く、次いで潰瘍性大腸炎に起因する死亡>大腸癌による死亡=他の癌による死亡の順になっていた。潰瘍性大腸炎患者の死亡例を年齢階層別分布と死亡原因別の組合せで検討すると、潰瘍性大腸炎に起因する死亡は各年齢層に分散していたが、大腸癌による死亡例は59歳以下の比較的若年層に分布していた。一方、他の癌による死亡、肺炎、心筋梗塞などの他病による死亡は60歳以上の高齢者に多くみられた(図1)。

4. 罹患範囲に関して

潰瘍性大腸炎の経過中、罹患範囲の口側への進展のみられた例が6.8%に認められた。罹患範囲の進展を示した例は進展しなかった例に比べ、手術療法の割合、大腸癌合併の割合、死亡の比率が多い傾向にあった。また発病年齢別に罹患範囲進展例を検討すると、進展例は49歳以下の若年層に多い傾向にあり、50歳以上では少なくなっていた(図2)。

5. 癌合併に関して

潰瘍性大腸炎に合併した癌は76例にみられ、大腸癌47例、大腸癌+他の癌5例、他の癌24例で大腸癌が高率となっていた。大腸癌の発生部位は、直腸26例、S状結腸7例、下行結腸3例、横行結腸2例、上行結腸8例、下行結腸+横行結腸1例、横行結腸+上行結腸1例、不明4例であり、直腸癌が多かった。その他の癌では肝臓癌(6例)、胃癌(4例)、乳癌(4例)が多くを占めていた。

大腸癌合併は、全大腸炎型25例、左側大腸炎型19例で、両タイプが大半を占めていた。潰瘍性大腸炎の発病年齢別の大腸癌発病例は、0~19歳12例、20~29歳11例、30~39歳12例と若年発病例に多くみられ、大腸癌発病年齢と対比すると、潰瘍性大腸炎の発病年齢が若い程、大腸癌の発病年齢も若い傾向が伺えた(表1)。潰瘍性大腸炎発病から大腸癌診断までの年数は、0~4年3

UC 発病年齢	癌発病年齢									
	0~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	不明
0~9	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
10~19	0	0	2	6	2	0	0	0	0	1
20~29	0	0	0	3	5	2	0	0	0	1
30~39	0	0	0	1	2	5	3	0	0	1
40~49	0	0	0	0	1	1	1	0	0	2
50~59	0	0	0	1	0	1	2	0	0	1
60~69	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
70~79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80~	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不明	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3

表1 潰瘍性大腸炎発病年齢と大腸癌発病年齢の対比

例, 5~9年2例, 10~14年8例, 15~19年6例, 20~24年15例, 25年以上6例, 不明12例であり, 10年以上経過例でその多くが認められた。

6. 家族内発病に関して

家族内発病は26例(26家系), 1.6%に報告がみられた。

7. 結婚・妊娠に関して

発病後の結婚は79症例, 68例(86.1%)の妊娠が報告された。そのうちの58例(89.2%)に出産が得られていた。

[考 察]

今回の追跡調査の追跡率は, 40.4%の施設よりの返信が得られたものの有効回答症例数の全登録患者に占める

割合は前年度報告よりは増加したが, 未だ16.0%と低く, 患者全体の動向を探るにはあまりにも少ない数値であった。しかしながら, 今回の追跡可能症例は, 比較的発病年度の新しい症例に偏る傾向にあったものの, 性別, 罹患範囲病型別, 発病年齢別, そして地域別においては母集団と大きな偏りはなく, 母集団の一つの姿を現しているものと推定され解析を行ってみた。

今回報告にみられた死亡原因では, 肺炎, 心筋梗塞など潰瘍性大腸炎以外の病因による死亡, 大腸癌以外の癌による死亡, 事故などその他の死因が過半数を占めており, 特に他病死, 大腸癌以外の癌死が60歳以上の高齢に多く認められたことは, 一般人口の死亡原因と共通の現象であり, これらの死亡原因は潰瘍性大腸炎患者特有のものでなく, 本症予後に影響を及ぼす因子とは考えがたい。一方, 大腸癌による死亡は比較的若年層に多く, 明らかに一般人口における大腸癌死亡の傾向とは異なっており, 潰瘍性大腸炎の予後に関わる因子の一つとして大腸癌の存在は重視される。また, 潰瘍性大腸炎自体に起因する死亡も本症の予後に関与する因子として着目され, その一要因として罹患範囲の進展が注目された。以上の結果より, 今後, 潰瘍性大腸炎の予後改善における重要課題は, 潰瘍性大腸炎の罹患範囲進展の要因の解明と大腸癌発生に関する対処にあることが示唆された。

Epidemiologic study of clinical course and prognosis of patients with ulcerative colitis.

Kitahora Tetsuji (Ohkura National Hospital, Department of Internal Medicine,

Ohkura National Hospital, Institute of Clinical Research)

Utsunomiya Toshiyoshi (Ohkura National Hospital, Institute of Clinical Research)

Hayashi Atsushi (Ohkura National Hospital, Department of Internal Medicine)

Ohara Makoto (Ohkura National Hospital, Department of Internal Medicine)

Tashiro Hirokazu (Ohkura National Hospital, Department of Internal Medicine)

Yokoyama Tatsuko (Ohkura National Hospital, Institute of Clinical Research)

Konba Kiyoko (Ohkura National Hospital, Institute of Clinical Research)

Ono Hiromi (Ohkura National Hospital, Institute of Clinical Research)

[Purpose] In building up the better treatment of ulcerative colitis (UC), it is of great value to investigate the clinical course and prognosis in large number of the patients with UC in Japan. Epidemiologic study on the clinical course and prognosis was, then, performed in the 10823 UC patients who had already registered in the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in the Ministry of Health and Welfare from 1479 hospitals between 1973 and 1993. [Methods] In this study, 9890 cases excluded the patients who had been reported as dead or obscured those from the 10823 patients were available to investigate. The items of investigation included ; 1) the treatment of UC patients, 2) the extent of involved large intestine, 3) the operation, 4) the outcome of survival, 5) the complication of cancer, 6) the

familial occurrence, 7) the marriage and pregnancy. [Results] The answers about 3097 cases (31.3%) from 598 hospitals (40.4%) of 9890 cases from 1479 hospitals were obtained at December 1998. As a result of excluding the cases with improper answers, 1578 cases (16.0%) could be object to analyze among 3097 cases reported. There were no remarkable differences in sex, age of onset, and the area of onset between the 1578 cases analyzed and the 10823 cases already registered. The UC patients with enlargement of involved large intestine during the clinical course had surgical treatments, complication of colon cancer and mortality more frequently, respectively, than those without enlargement. The complication of cancers in the patients with UC was shown in 76 cases. Colon cancer was found in 47 cases, colon cancer + other cancers in 5 cases, and other cancers such as hepatocellular carcinoma and gastric cancer in 24 cases. In the causes of death in the UC patients, colon cancer tended to be more in the younger age-group (< 59 year-old), while other cancers in the elder age-group (>60 year-old). [Conclusion] It is suggested that enlargement of involved large intestine and complication of colon cancer are the major factors on which prognosis of UC depend in this study.

クローン病患者のQuality of Life(第2報)

櫻井俊弘* 長浜 孝* 八尾恒良*
 福原俊一** 岩男 泰*** 下山 孝****

要 旨： [目的] 昨年度、クローン病患者と一般健常人とのQOLの比較に関するpilot studyを行ったが、今回は多施設で多数例の検討を行った。 [対象および方法] 福岡大学筑紫病院をはじめ計12施設のクローン病患者327例を対象とし、QOLのアンケート調査を行った。質問票は、特定疾患に関するQOL研究班と共同し作成した日本語版SF-36を用いた。質問票は36個の質問項目より構成されている。SF-36のスコア化は、仮説に基づき8つの下位尺度(サブスケール) 毎に行われる。サブスケールは全体的な健康感(GH) 身体機能(PF) 体の痛み(BP) 精神状態(MH) 活力(VT) 社会機能の制限(SF) 身体機能不全による役割制限(RP) 精神状態の変化による役割制限(RE)に分かれており、各々のサブスケールを100点満点で算定した。さらに、この得点を性および年齢で補正した値を個々の症例の尺度得点として検討した。各々のサブスケールについて日本国民の標準値との差を評価した。 [結果] 身体機能の低下(PF) 以外のサブスケールはいずれも国民標準値と比較して有意に低下していた(日本国民標準値との差得点 GH:-20.9, BP:-12.2, MH:-5.3, VT:-9.5, SF:-18.2, RP:-22.2, RE:-15.5, いずれも $p < 0.001$, PF:-2.1)。 [総括] クローン病患者のQOLは一般健常人と比して全般的に低下していた。

KEYWORD : quality of life, QOL, 炎症性腸疾患, クローン病, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, SF-36

【はじめに】

昨年度、特定疾患のQOL調査研究班と協力しクローン病患者のQOLを調査するpilot studyを行い、クローン病患者のQOLが低下していることを報告した¹⁾。本年度は当研究班の班員および研究協力者の施設において多数例での検討を行った。

井浩三、*印は特定疾患のQOL調査研究班の班員および研究協力者)にて経過観察中のクローン病患者のうちQOLのアンケート調査に同意した計327例を対象とした。この対象には昨年度に調査した222例を含んでいる。性差は男244例、女130例であり、平均年齢は32.5 ± 10.8歳であった。

【対 象】

福岡大学筑紫病院消化器科をはじめとする計12施設(琉球大学第1内科;金城福則, 長崎大学光学診療部;牧山和也, 大阪市立大学第3内科;松本譽之, 横浜市立大学浦舟病院第2外科;杉田 昭*, 東海大学大磯病院内科;上野文昭*, 慶應義塾大学医学部消化器内科;岩男泰*, 東京大学第1外科;武藤徹一郎, 防衛医科大学学校第2内科;宮原 透*, 新潟大学第1外科;畠山勝義, 弘前大学第1内科;棟方昭博, 札幌医科大学第1内科;今

【方 法】

質問票は昨年度のpilot studyと同じものを使用した。この質問票は患者への質問と医師記入欄で構成されている。患者への質問項目は、欧米で一般的な質問票"SF-36"(MOS 36-item short-form health survey)を翻訳した"日本語版SF-36"を用いた。SF-36の評価は8つの下位尺度(サブスケール) 毎に行われる²⁾。サブスケールは、全体的な健康感(GH), 身体機能の低下(PF), 体の痛み(BP), 精神状態(MH), 活力(VT), 社会機能の制限(SF), 身体機能不全による役割制限(RP), 精神状態の変化による役割制限(RE)に分かれている(Table 1)。これら8つのサブスケールのスコア化は各々100点満点で数値化され、サブスケールごとに日本国民の標準

* 福岡大学筑紫病院, 消化器科
 ** 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻
 *** 慶應義塾大学医学部, 消化器内科
 **** 兵庫医科大学, 第四内科

Table.1 SF-36調査票の内容 (サブスケール)

1.GH : General Health Perceptions	全体的な健康感
2.PF : Physical Functioning	身体機能
3.BP : Bodily Pain	体の痛み
4.MH : Mental Health	精神状態
5.VT : Vitality	活力
6.SF : Social Functioning	社会機能の制限 (健康状態の変化による)
7.RP : Role Functioning-Physical	役割の制限 (身体機能不全による)
8.RE : Role Functioning-Emotional	役割の制限 (精神状態の変化による)

値が設定されている²⁾。今回の研究では質問票から得られた得点に性別、年齢による補正を行い、個々の症例の各サブスケールの尺度得点として用いた。また、この尺度得点と日本国民の標準値との差、すなわち差得点を求めた。

医師記入欄の項目は、特定疾患に関するQOL研究班と共同して検討した。調査項目は病型、病勢評価、治療内容、入院治療の有無である。病勢評価はIOIBDを用い、0ないし1点を緩解期、2点以上を活動期と便宜上分類した。治療内容として在宅経腸栄養療法 (以下HEN) およびステロイド投与の有無を、さらに過去1年以内の腸切除の有無、入院の有無を調査した。これらの項目と各サブスケールにおける国民標準値との差得点の関係を検討した。統計処理は、差得点の平均値の差の比較はt検定を行った。病型別の差得点比較は分散分析を行い、群間の比較にはScheffeの多重比較を用いた。

[成 績]

1. 患者の背景

a.病型、腸切除の有無:病型は小腸型83例、小腸大腸型167例、大腸型57例、その他7例、記載なし13例であった。

b.病勢評価:病勢評価はIOIBDスコアで評価したが、0点は139例、1点が89例、2点が36例、3点が27例、4点が19例、5点が10例、6点が3例、7点が2例、8または9点が各々1例であった (Fig. 1)。活動度分類では緩解期は247例、活動期は80例であった。

c.治療:HENを受けていたのは173例、受けていなかったのは144例であった (記載なし10例)。ステロイドが投与されていたのは72例、投与されていなかったのは248例であった (記載なし7例)。

調査時点から1年以内に腸切除を受けていたのは34例、腸切除なしは258例であった (記載なし35例)。

1年以内の入院の有無では、ありが114例、なしが132例であった。

2. 各サブスケールの尺度得点

a.尺度得点:サブスケールの値 (m±SD) はGH:47.4±18.4, PF:90.5±12.7, BP:66.4±26.6, MH:66.5±20.5, VT:56.9±22.2, SF:69.8±26.7, RP:69.0±37.6, RE:71.5±38.8であった (Fig. 2)。

b.国民標準値との差得点:性と年齢を補正した国民標準値との差 (m±SD) は、GH:-20.9±18.2, PF:-2.1±12.4, BP:-12.2±26.7, MH:-5.3±20.8, VT:-9.5±22.5, SF:-18.2±26.6, RP:-22.2±38.1, RE:-15.5±39.1であった。身体機能の低下 (PF) 以外のサブスケールはいずれも国民標準値と比較して有意に低下していた (Fig. 3)。

Fig.1 IOIBDスコアの分布

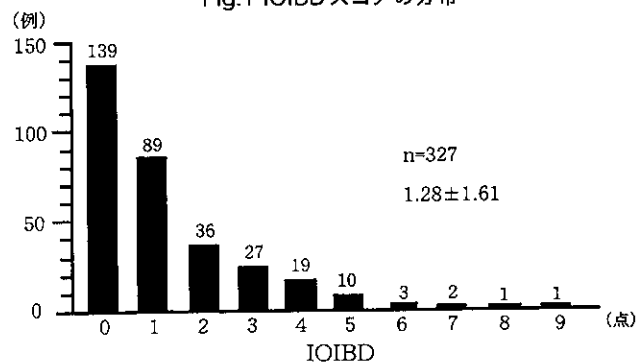


Fig.2 Crohn病のSF-36尺度得点

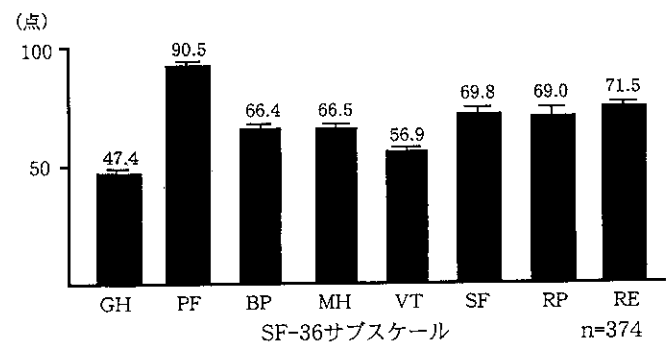


Fig.3 国民標準値との差得点Crohn病のSF-36尺度

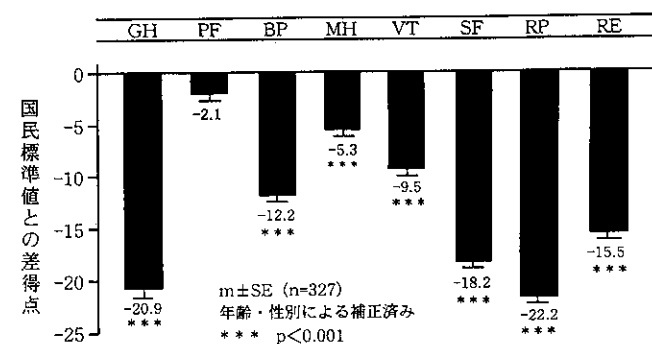


Fig.4 活動度別SF-36尺度 (国民標準値との差得点)

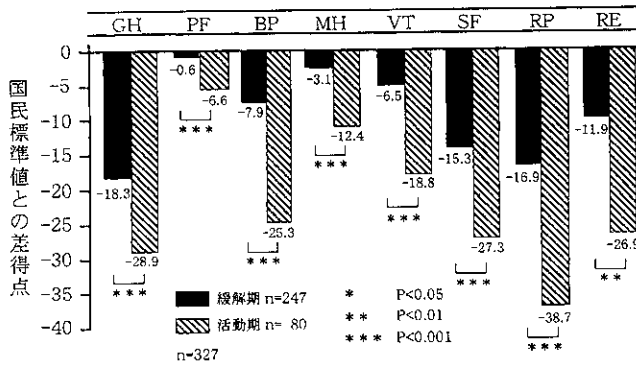


Fig.5 在宅経腸栄養療法有無SF-36尺度 (国民標準値との差得点)

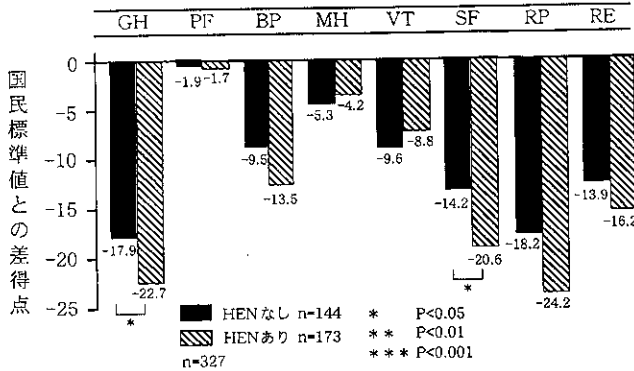


Fig.6 ステロイド投与有無別SF-36尺度 (国民標準値との差得点)

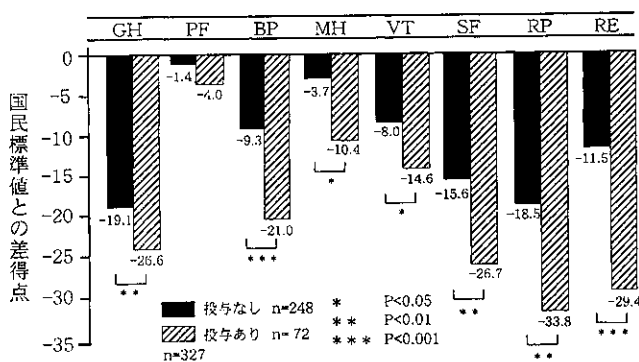


Fig.7 1年以内入院の有無別SF-36尺度 (国民標準値との差得点)

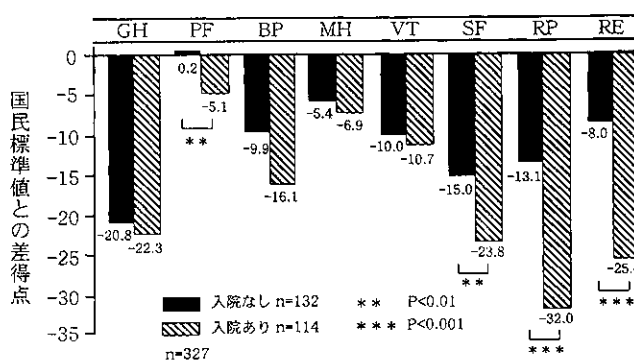
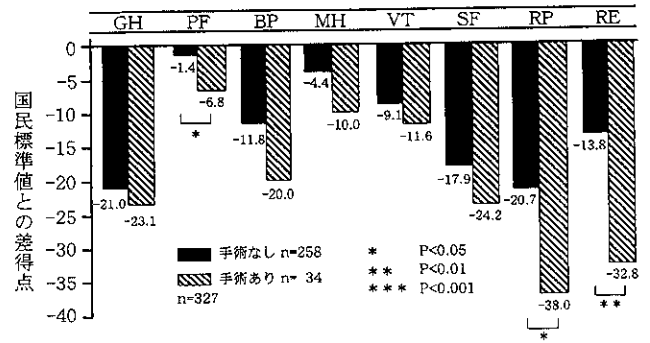


Fig.8 1年以内手術別のSF-36尺度 (国民標準値との差得点)



3. 患者の背景と国民標準値との差得点の関係

a. 病型別の差得点は各サブスケールとも有意の差はなかった。

b. 活動度別の評価では、全てのサブスケールの差得点で活動期は緩解期に比較して有意に低値であった (Fig. 4)。

c. HENの有無別の検討では、HENありの群がなしの群に比較しGH, SFで有意に低値であった (Fig. 5)。その他のサブスケールでは有意差を認めなかった。ステロイドの投与を受けていた群は受けていなかった群と比較してPF以外のすべてのサブスケールで有意に低下していた (Fig. 6)。

d. 1年以内の腸切除の有無では、PF, RP, REの差得点値で腸切除ありの群が有意に低値を示した (Fig. 7)。1年以内の入院の有無では、PF, SF, RP, REで入院していた群が有意に低下していた (Fig. 8)。

【考 察】

クローン病は慢性かつ難治性の炎症性腸疾患で、若年者に好発する。そのため本疾患のquality of life(QOL)を検討することは有意義である。しかし、本邦におけるクローン病患者のQOLを総合的に検討した研究は多くない^{4, 5, 6)}。その一因としてQOLを測定する標準的な質問票がないことが挙げられる。昨年度、特定疾患におけるQOL調査研究班と協力し”日本語版SF-36”を用いたpilot studyを行い、Crohn病のQOLは全般的に低下していることを報告したり、本年度は昨年度の症例に、本研究班の班員および研究協力者の施設の症例を加え多数例の検討を行った。

今回の調査には昨年度に”特定疾患に関するQOL研究班”と共同作成した質問票を用いた。この質問票は日本語版SF-36の質問項目に医師記入欄を組合せてあり、クローン病の病状との関連の統計学的な処理が可能である。また、SF-36はQOLを8つのサブスケールに分けて判定

できるので、日常生活のどのような機能が障害されているかが具体的に評価できる。その結果、身体機能の低下(PF)を除く全てのサブスケールで国民標準値に比較し有意に低下していた。PFで国民標準値と差がみられなかったことは、クローン病患者では四肢の運動能力の低下などの身体機能異常がみられることが少ないことより納得できる結果であった。

病勢別の検討では、当然であるが活動期の患者は緩解期の患者に比較してほとんどのサブスケールにおいて有意に低下がみられた。ただし、緩解期の患者においてもQOLの低下あり、多くのサブスケールで国民標準値に比して低値であった。これは、クローン病患者の重症度把握が生活の障害の程度に比較し低く見積もられていることを示している。従来用いられているIOIBDスコアなどの病勢評価は医師により行われ、ある一時点の断面的な状態のみを表現したものである。一方、患者自身が評価をくださいQOLは調査時点のみならず、ある一定の期間を総合して得られるものである。これが重症度把握と生活の障害の程度との乖離を生じさせた一因と考えられる。今後、クローン病の病勢評価には従来の断面的な測定法のほかに一定期間の状態を総括的に評価する病勢測定が必要であり、さらには経過による疾患分類の作成も考慮されるべきである。

本研究では治療とQOLの関連も検討した。まず、ステロイド投与の有無別の評価では投与を受けている患者は受けていない患者に比較してほぼすべてのサブスケールでQOLが低下していた。経験的にはステロイドは患者の状態改善に有効であり、もし副作用があったとしても、それが全般的なQOL低下をきたすとは考えにくい。ステロイド投与がQOLを低下させているのではなく、逆にQOLが低下しているような症例、すなわち難治例にステロイド投与が必要であったのではなかろうか。治療経過などを考慮しての再調査が必要である。

HENの関与では”全体的な健康感”の低下と”社会生活の障害”がみられた。HENには長時間のチューブ挿入が必要であり、宿泊をとまなう旅行や出張などができないことなどの影響でQOLの低下をきたしたのであろう。

昨年度のpilot studyの検討では、腸切除の有無別の検討ではQOLに差がみられなかった。今回は1年以内の腸切除の影響を検討した。その結果、”身体機能不全および精神状態の変化による社会的役割の制限”がみられた。

1年以内の入院があった患者は、なかった患者に比較し、社会生活の障害や社会的役割の制限がより強かった。入院期間や退院から調査までの期間が不明であり断定はできないが、入院による束縛のため社会生活の障害をき

たした可能性が示唆される。

今回の検討は外来での調査を主体に行われたためか、病勢の低い患者が多数を占めていた。クローン病のQOLにおよぼす影響の解析には、さらに重症例を含んだ多数例の追加調査が必要である。また、病状や治療などQOLに影響を与える要因の検討には、調査項目の内容の選択にも注意すべきであるし、多変量解析を用いての要因の評価も必要である。

【まとめ】

1. クローン病患者のQOLは一般健常人と比してほぼ全般的な低下がみられた。2. クローン病の病勢とQOLは関連がみられた。3. ステロイド投与を受けていた症例はQOLが低下していた。4. 在宅経腸栄養療法を受けていた症例では”全体的な健康感”の低下と”社会生活の障害”がみられた。

【引用文献】

- 1) 櫻井俊弘, 長浜 孝, 八尾恒良, 他:クローン病患者のQuality of life. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管腸管障害調査研究班平成9年度研究報告書(班長・下山 孝) 1998, 26-30.
- 2) Ware J and Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey(SF-36). Medical care 1992;30:473-483.
- 3) Fukuhara S, Bito S, Green J, et al: Translation, adaptaion, and validation of the SF-36 health survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51:1037-1044.
- 4) 今村達也, 岡田光男, 瀬尾充, 他:Crohn病のQuality of lifeに関する研究. 日本大腸肛門誌1993;46:136-146.
- 5) 八尾恒良, 櫻井俊弘, 下山 孝, 他:炎症性腸疾患患者のQuality of lifeについての検討—適切な質問項目の選定について— 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書(班長・武藤徹一郎) 1994,74-77.
- 6) 八尾恒良, 櫻井俊弘, 高添正和, 他:炎症性腸疾患患者のQuality of lifeについての検討(第2報). 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書(班長・武藤徹一郎) 1995,57-60.

Quality of life in Japanese patients with Crohn's disease.

Sakurai Toshihiro (Fukuoka University Chikushi Hospital, Department of Gastroenterology)

Nagahama Takashi (Fukuoka University Chikushi Hospital, Department of Gastroenterology)

Yao Tsuneyoshi (Fukuoka University Chikushi Hospital, Department of Gastroenterology)

Fukuhara Shunichi (Tokyo University, Graduate School of Medicine, Division of Internal Medicine)

Iwao Yasushi (Keio Gijuku University, Department of Gastroenterology)

Shimoyama Takashi (Hyogo College of Medicine, Department of Internal MedicineIV)

[Purpose] A quality of life of Japanese patients with Crohn's disease was investigated compared with normal controls. [Method] A questionnaires survey of QOL was sent out according to "SF-36" (MOS 36-item short-form health survey), which is common in Western countries. Three hundreds twenty seven patients in whom Crohn's disease diagnosed in Fukuoka University Chikushi Hospital and other eleven relative institutions were entered in this study. The questionnaires were organized in 36 items. A numerical analysis is classified in eight sub-scales and these sub-scales are not evaluated in a total added points, generally. The sub-scales were composed as general health perception(GH), physical functioning (PF), bodily pain(BP), mental health(MH), vitality(VT), social functioning(SF), role functioning-physical (RP), role functioning-emotional(RE). Each sub-scales were marked out 100 points. Each subjects were evaluated in a result of different points between these patients and the healthy Japanese standard one, which were matched in sex and ages. [Result] The points of the patients with Crohn's disease were statically lower than the Japanese standard one in every sub-scales except PF(GH:-20.9, BP:-12.2, MH:-5.3, VT:-9.5, SF:-18.2,RP:-22.2,V RE:-15.5 ; $p<0.001$ and PF:-2.1). [Conclusion] We suggest that patients with Crohn's disease have a lower QOL compared with normal controls in the whole subjects.

クローン病 Q&A

樋 渡 信 夫*

要 旨:クローン病患者の本症に関する知識を高めるために、また専門でない主治医が患者の疑問に答え、説明しやすいように、Q&A形式で小冊子の作成を試みた。クローン病の概念、疫学、病因論、症状、診断方法、治療法およびその副作用、手術適応、日常の食生活・運動、妊娠・出産、長期経過・予後、新しい治療法の開発などについて、理解しやすいようにQ&A形式で解説した。平成9年度の第2回班会議に粗案を呈示、その後班員、研究協力者への2回のアンケートや討議を経て、今回最終案を作成した。

KEYWORD:クローン病, Q & A, 薬物療法, 栄養療法, 妊娠・出産, 手術適応, 長期予後

【目 的】

クローン病患者の本症に関する知識を高めるために、また専門でない主治医が患者の疑問に答え、説明しやすいように、Q&A形式で解説書の作成を試みた。

【作成経過】

平成9年度第2回班会議に粗案を呈示、その後班員、臨床系研究協力者に2回の手紙によるアンケートを施行し、修正を重ねて、最終案を平成10年度第2回班会議に呈示し、承認を得た。

【クローン病 Q & A】

以下にその全文を記す。

Q & A クローン病

Q1: クローン病はどういう病気ですか?

クローン病は、口から肛門までの消化管に炎症や潰瘍を形成する慢性の疾患です。炎症や潰瘍は主に下部小腸(回腸)と大腸(結腸)に生じますが、消化管のどの部位にも発生する可能性があります。通常、下痢・腹痛・発熱・体重減少・肛門部病変などの症状により発症します。患者さんの多くは10歳代後半から20歳代に発症します。

クローン病の原因はいまだに解明されておらず、よくなったり(緩解)、悪くなったり(再燃)を繰り返すため、厚生省で特定疾患(いわゆる難病)に指定されています。

所定の手続きを取れば、医療費の個人支払い分の大部分は免除になります。(現在は1カ月当たり外来で2,000円、入院で14,000円を上限に自己負担があります。重症認定を受けると、従来通り全額免除です。)再燃緩解を繰り返し、経過中に腸閉塞などのために手術を必要とすることもあり、完治には至りませんが、現在の治療では、症状をコントロールして健康な人に近い質の高い社会生活を送ることができます。

似た症状を示す病気に潰瘍性大腸炎があります。クローン病では炎症が腸壁全体におよび、主に小腸と大腸に飛び飛びに潰瘍ができますが、潰瘍性大腸炎では浅い炎症が大腸にだけ連続性に発生します。これらの疾患を併せて炎症性腸疾患と総称されることがあります。

クローン病の「クローン」は、1932年にこの病気を最初にまとめて発表したアメリカの内科医クローン先生にちなんで名付けられました。“クローン人間”とか“クローン羊”がマスコミでとりあげられていますが、これらは遺伝子組換え技術により作られた人間、羊のことで、クローン病とは全く関係ありません。

Q2: 患者さんは増えているのですか?

わが国のクローン病の患者数は、厚生省の医療費交付受給者でみると、約15,000人で、年々増加しています。発症年齢は女性は15~19歳、男性は20~24歳にピークがあり、最近はや若年化の傾向にあります。男女比は2:1で、都道府県別に頻度を見ると、東日本と比較して西日本で多い傾向があります。その理由はわかっていません。ちなみに欧米では日本の10倍以上の頻度でクローン病が

* 東北大学医学部、第三内科

見られ、男女比は1:1です。

Q3: クロウン病は遺伝しますか? 感染しますか?

クロウン病は家族内で発症する傾向があるようです。欧米の患者さんの20~25%に、クロウン病か潰瘍性大腸炎の近親者がいることが報告されていますが、日本ではその頻度は数%以下と推定されます。家族内発症には明らかなパターンはみられず、特定の遺伝子異常ではないと考えられています。また、患者さんから家族や友人に感染することはありません。最近の研究で数個の遺伝子異常が報告されましたが、これらのいくつかの遺伝子異常と環境因子が複雑に絡み合って発症するものと考えられます。

Q4: どのような症状がありますか?

病変の部位により症状は多少異なりますが、クロウン病では初発症状として腹痛と下痢がよくみられます。腹痛は通常食後に臍の周囲や下腹部に見られます。大腸に病変があると下痢回数が多く、小腸のみに病変があるときは軟便程度のこともあります。十分に食事をとっていても体重が減少し、発熱をみることもあります。発熱は夜間の微熱程度から、高熱が持続することもあります。肛門部にいぼ痔様の隆起(スキントッグ)や治りにくい裂肛(れっこう)、瘻孔(ろうこう)、膿瘍(のうよう)が先行することもあります。

また、関節痛、虹彩炎(霧がかかったように見える、まぶしい、など)、結節性紅斑(下腿に痛みを伴った硬結)など、腸以外の症状がみられることもあります。

Q5: どのようにして診断されるのでしょうか?

まず、20歳前後の患者さんが先に述べたような症状をもって来院すれば、クロウン病が強く疑われます。また、血液検査で炎症所見(血沈亢進、CRP陽性)、低栄養状態(低蛋白血症、低アルブミン血症、低コレステロール血症)、鉄欠乏性貧血がみられれば、クロウン病の疑いはより強くなります。次に、大腸のレントゲン検査(前日下剤を飲んでお腹の中を空っぽにしてから、肛門からバリウムと空気を入れる)、大腸内視鏡検査(同じように前処置して、肛門から大腸カメラを挿入する)、小腸のレントゲン検査(細い管を十二指腸まで入れて、そこからバリウムと空気を入れる)、上部消化管内視鏡検査(胃カメラ)を行います。内視鏡検査の時には、病変部から小さな組織を採取して病理検査(顕微鏡検査)も行います。レントゲン検査、内視鏡検査、病理検査でクロウン病に特徴的な病変を認め、さらに似ている病気(潰瘍性大腸炎、腸結

核など)が否定できれば、診断は確定します。

クロウン病の特徴的な所見としては、小腸では主に縦に長い潰瘍、大腸では主に敷石像(潰瘍が多発し、その間の粘膜が半球状に隆起する)が、正常粘膜を介して飛び飛びにみられます。

Q6: 治療にはどのような薬や方法があるのでしょうか?

現在、クロウン病を完治させる治療法はありません。治療の目的は、腸の炎症を抑え、組織を修復し、腹痛・下痢・発熱などの症状を和らげ、正常に近い社会生活を送っていただくことにあります。

内科治療としては薬物療法と栄養療法があります。

通常投与される薬物としては

①5-アミノサリチル酸(ASA)製剤:ペンタサ、サラゾピリン

②ステロイド:プレドニン、リンデロンなど

③免疫抑制剤:イムラン、ロイケリン

④抗生物質:フラジールなど

5-ASA製剤は症状が軽い時期や緩解維持・再燃予防を目的に投与されます。ステロイドは中等度~重症の時期に用いられます。免疫抑制剤はステロイドの減量・中止に際して再燃しやすい時や緩解維持・再燃予防を目的に投与されます。フラジールは5-ASA製剤やステロイドで効果が上がらない時や肛門部病変がみられる時に試みられます。

栄養療法としては経腸栄養法と中心静脈栄養法があります。経腸栄養法とは、非常に細い管を鼻から胃~小腸上部に挿入し、それを通して消化された栄養剤を注入します。栄養剤の種類としては

①成分栄養剤(エレンタール)

②消化態栄養剤(エンテルード、ツインライン)

③半消化態栄養剤(エンシュアリキッド、クリニミール、ベスピオン、など)

があります。症状が強いほど①の方から使用します。

③は管を通さず口からも飲めます。①②もフレーバーなどで味付けをすれば口から飲めます。中心静脈栄養法は、頸~肩の太い静脈(主に鎖骨下静脈)にカテーテルを留置し点滴で栄養液を注入します。

症状の強い患者さんには入院して絶食の上、栄養療法が行われます。良くなれば、徐々に食事を再開しますが、再燃しやすい患者さんには、退院後も在宅で必要カロリーの半分は経腸栄養法で取る必要があります。これにより、再燃・再入院までの期間を延ばすことができます。

Q7: 薬物療法や経腸栄養の副作用にはどのようなものがあるのでしょうか?

ペントキサでは発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害、間質性肺炎など、サラゾピリンでは発疹、発熱、食欲不振、悪心・嘔吐、頭痛、白血球減少、溶血性貧血、肝機能障害、精子減少などが報告されています。両者で副作用を比較すると、ペントキサの方が頻度が低く安全性は高いと報告されています。

ステロイドでは、満月様顔貌、ぎ瘡はほぼ必発で、糖尿病、高血圧、感染症、骨粗鬆症、精神症状（うつ状態、不安、不眠、など）など重篤な副作用がみられることもあります。

免疫抑制剤では、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害などがみられることがあります。

フラジールでは、末梢神経障害（手足のしびれ）、味覚異常、中枢神経障害（めまい、ふらつき）などがみられることがあります。

経腸栄養法では、急速に高濃度の栄養剤を注入すると、下痢、腹部膨満感がみられます。うすい濃度で徐々に注入速度を上げていけば、腸が慣れてきて症状は消失します。成分栄養剤を投与するときは脂肪がほとんど含まれていないので、必須脂肪酸欠乏が起きないように、脂肪を点滴静注する必要があります。

Q8: どのようなときに手術が必要になるのでしょうか？

クローン病では経過とともに、病変部腸管が狭くなり、腸閉塞症状（強度の腹痛、膨満感、悪心・嘔吐など）を呈することもあります。また、難治性の瘻孔（腸と腸のバイパス、腸と膀胱・膈・皮膚との間が貫通する状態）、腹腔内膿瘍（腸の壁やお腹の中で膿が溜まる）、腸穿孔（せんこう：腸に穴があき、腹膜炎を起こす）、大量出血、癌合併が起きた時には外科手術が必要になります。多くの場合、症状の原因となっている病変腸管のみを切除し、腸管同士をつなぎます（吻合：ふんごう）。主病変部から離れたところに幅の狭い狭窄（きょうさく）がある時には、腸管を切除せずに狭窄形成術（狭窄部を縦に切開して横に縫い合わせる。これにより狭窄を解除して消化吸収できる腸管をできるだけ残すことができます。）を行います。小さな病変はそのままにしておきます。この外科手術により、しばらくは症状のない期間が続きますが、これでクローン病が完治したわけではありません。多くの患者さんでは、吻合部付近から再発してくる可能性があります。たとえ総ての病変を切除しても再発する頻度に差はありません。従って、外科手術を受けた後も、内科治療を続ける必要があります。

また、クローン病に特有の痔瘻（肛門管と臀部の皮膚が交通し、その皮膚の孔より汚い浸出液が出る状態）が生じることがあり、難治性の場合は外科や肛門科の専門医に相談してください。

Q9: 食生活はどうすればいいのですか？

クローン病では、消化吸収能が低下している、栄養素が漏れる、腹痛・下痢のために十分食事をとれない、発熱・炎症によりエネルギーを奪われるなどにより、低栄養状態にあります。しかし、症状が強いときには悪循環に陥り、十分な栄養をとれず、ますますやせてきて症状も良くなりません。そこで、腸管を安静にし十分なカロリーを補給するために、栄養療法が必要となります。

症状が落ちついてきたら食事を再開します。食餌がクローン病の直接の原因ではなさそうですし、長い病気ですから、あまり厳しい制限は必要ないと思われませんが、病変部位や病変範囲によっては厳しく制限せざるを得ない場合もあります。一般的には刺激的な香辛料や炭酸飲料・アルコール類は控えてください。小腸に病気があると、脂肪の消化吸収は低下し下痢が起こりやすくなるので、脂肪の取りすぎには注意してください。腸に狭いところがある患者さんは繊維成分を制限してください。牛乳・乳製品に関してはこれらで元々下痢する人は避けなければなりません。以前から問題ない人は従来通り摂取してかまいません。さらに、個人個人で経験的に下痢しやすい食物を避ければ、あとは暴飲暴食をせず、規則正しく食生活を送ることが大切です。

Q10: 運動はどの程度可能でしょうか？

症状があつたり、ステロイドを服用している時期には運動は避けるべきです。症状が消失し、ステロイドから離脱している期間は、疲労が残らない程度の運動なら、みんなと一緒にやっつかまいません。

Q11: 妊娠・出産は可能でしょうか？

クローン病の患者さんでも普通の女性と同様に妊娠が可能です。ただし、症状のない時期に、できれば薬物を中止して妊娠することが理想的です。そうすれば、妊娠期間中も経過が良好であることが報告されています。活動期（症状のある時期）には妊娠は避けるべきです。在宅経腸栄養法を行っている患者さんでは、受胎前3カ月から妊娠初期にかけては、ビタミンAの過剰摂取は奇形児が生まれる危険率が高くなるといわれており、避けなければなりませんので、主治医に相談して下さい。もし、妊娠中に再燃すれば、薬物療法を再開するか、中期以降であれば栄養療法も併用して出産まで維持することが可能です。出産に際して、肛門部病変がひどい場合は帝王切開となります。クローン病そのものや薬物による異常分娩や胎児への影響に関しては、普通の健康な女性での異常出産や奇形児の頻度と差がなく、問題はないと思われ

ます。授乳期に症状が悪化してステロイドの服用が必要になったときには、母乳を中止して人工乳を与えることとなります。5-ASA製剤を服用中には、授乳は可能です。

男性の患者さんで、サラゾピリンを服用していると、精子減少により不妊となることがあります。投与を中止すれば3カ月で回復するといわれています。ペンタサには男性不妊の副作用はありません。

Q12：長期的にはどのような経過をとるのでしょうか？

発症から10年以内に、約半数の患者さんは外科手術が必要になるでしょう。その後も内科的治療を継続しても再手術が40～50%、再々手術が10～30%必要になります。個々の患者さんの経過は千差万別であり、日本では20年以上経過したクローン病の患者さんはほんのわずかしきかおりませんので、欧米の成績を参考にしかありませんが、生命に関する予後に関しては、健康の人と比較して同等かわずかに劣る程度です。何度も手術が必要となる患者さんでは徐々に残存小腸が短くなり（大体70～150cm）、栄養状態を維持するために常に在宅経腸栄養法、さらに短くなると（大体70cm以下）在宅中心静脈栄養法が必要になります。このような状態にならないように手術法の改良・工夫がなされています。究極的には小腸移植がなされるようになるかもしれませんが、心臓や肝臓の移植と比較して、小腸移植はまだ解決すべき問題が多く大分先になるでしょう。それより先に病因が解明されて内科的に完治できるようになるかもしれません。

Q13：病気の原因は何でしょうか？

現時点では、残念ながらまだはっきりした原因はわかっておりません。

現在、主に研究されていることは、遺伝子、微生物学、免疫学です。家族内発症した家系を対象にして、遺伝子異常が研究されています。ただし、前にも述べたように、特定の遺伝子異常でクローン病が起こるわけではありませんが、クローン病にかかりやすい体質とそのメカニズ

ムは解明されつつあります。腸内に常在する細菌や外から入り込んだウイルスなどの微生物、それらの一部が通常では通れない腸の壁を通り抜ける、さらにそれによって引き起こされる生体の免疫防御機構の異常について研究が続けられています。

Q14：新しい治療は開発されているのでしょうか？

腸管での免疫防御機構の異常については大分明らかになってきました。病変の局所では、白血球の一種であるリンパ球や単球から分泌されるTNF- α （腫瘍壊死因子）と呼ばれる物質が炎症の主役を演じていることがわかってきました。そこで、TNF- α の中和抗体（TNF- α と結合してその作用を消し去る）の注射による治療が試みられています。1回の注射で、速やかに症状が消失し、欧米では有効性が示されています。アメリカでは1998年8月から日常臨床の中で使用が許可されましたが、日本では現在、有効性と安全性を検討する治験が進行中です。

白血球は悪い細菌を殺すという良い作用とともに、活性酸素という生体にとっては良くない物質を生成して病状を悪化させることがあります。そこで、悪い作用をする白血球をからだから取り除いてしまう白血球除去療法（献血の時のように、片腕から血液を抜いて白血球だけを除去してすぐに他方の腕から血液を戻す。約1時間で週1回）が試みられています。

これらはいずれも治験中であり、どこでも受けられる治療ではありません。有効性と安全性が確認できれば、近い将来どこでも受けられるようになるでしょう。しかし、直接原因そのものに対する治療ではありませんので、完治は期待できませんが、薬物療法や栄養療法と組み合わせることにより、より質の高い社会生活が送れるものと考えます。

【まとめ】

以上が「クローン病Q&A」の最終案の全文である。必要に応じて、患者の会や主治医が利用されることを期待する。

Crohn's disease --- Questions & Answers.

Hiwatashi Nobuo (Tohoku University School of Medicine, Third Department of Medicine)

A guide book on Crohn's disease is prepared that patients may be easy to understand Crohn's disease and physicians to explain this disease and answer their questions. It is composed Q&A style. It consists of a concept, epidemiology, pathogenesis, symptoms, diagnostic procedures, management, side effects of drugs, indication for operation, diet, exercise, reproduction, long-term prognosis, new strategies for Crohn's disease.

炎症性腸疾患の遺伝学的調査と原因遺伝子の検討

田村和朗* 指尾宏子* 古山順一*

要旨: [目的] 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎, クロウン病) 発症の遺伝的背景にサイトカイン遺伝子の遺伝子型との相関があげられている。今回, interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA), interleukin 2 (IL-2), tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1), tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2), Interleukin 18 (IL-18) の遺伝子を候補遺伝子とし, 疾患との関連性を検討した。 [対象と方法] 潰瘍性大腸炎 (UC) 患者, クロウン病 (CD) 患者, 非罹患コントロール群 (DFC) に分け, IL-1RA については各群それぞれ 55 例, 112 例, 66 例, IL-2 に関しては 45 例, 45 例, 41 例のゲノム DNA を, TNFR1, TNFR2, IL-18 についてはそれぞれ 62 例, 116 例, 73 例の DNA, RNA を用いた。多型解析は IL-2RA はイントロン 2 の VNTR 多型, IL-2 はコドン 38 の多型, TNFR1 はコドン 82 の多型, TNFR2 は 5' 非翻訳領域の 2 箇所の多型, IL-18 はコドン 35 の多型を利用し解析した。IL-2, TNFR1, IL-18 遺伝子に関しては全翻訳領域の DNA 塩基配列解析を行い遺伝子変異の有無を確認した。 [結果] IL-1RA および IL-2, TNFR2 において各群間に明かな相関は認められなかった。TNFR1 遺伝子多型においては UC 群と CD 群の間に有意の差が認められ, 男性で明らかであった。IL-18 遺伝子多型で CD 患者群は UC 群および DFC 群と明かに遺伝子頻度に有意の差が認められ, 遺伝子不平衡状態にあることが考えられ, この現象は特に女性において顕著であった。しかし, IL-2, TNFR1, IL-18 遺伝子においてアミノ酸配列に変化をもたらす遺伝子変異は認められなかった。 [考察・結論] TNFR1 遺伝子と IL-18 遺伝子の多型解析から, 炎症性腸疾患発症に関わる遺伝的背景の存在が示唆された。しかし, アミノ酸配列に変化をもたらす遺伝子変異は認められておらず, 今後これらの遺伝子の調節領域や近傍に位置する遺伝子さらには遺伝子産物と会合する蛋白の遺伝子群の検討が必要と考える。

KEYWORD: 潰瘍性大腸炎, クロウン病, サイトカイン, 遺伝子多型

【はじめに】

潰瘍性大腸炎 (UC) あるいはクロウン病 (CD) は炎症性腸疾患 (IBD) と称される原因不明の疾患であるが, その原因のひとつに遺伝的背景が注目され, 家族発症例を中心に連鎖解析による検討がなされるようになった^{1), 2)}。また, 炎症に関連するサイトカインなどをコードするいわゆる候補遺伝子の多型性を用いた遺伝子解析からのアプローチも行われてきた^{3), 4), 5), 6), 7), 8)}。私どもは UC, CD の遺伝的背景を探るため, 関連すると推測されるサイトカインおよびその受容体をコードする遺伝子の多型解析を行うとともに, その翻訳領域の DNA 塩基配列解析を行うことで原因となる遺伝子にアプローチする目的で研究を行った。

【対象と方法】

1) UC 患者, CD 患者の病態, 家族集積性, 家族構成員の情報収集を行うとともにインフォームドコンセントを得た上で末梢血の採取を行った。得られた末梢血は DNA 抽出, RNA 抽出, さらに可能な限り EB ウィルスを用いたリンパ芽球様細胞株 (LCL) 樹立に用いた。UC 患者 62 例, CD 患者 116 例からサンプルを得た。2) 遺伝子多型解析は炎症を制御していると考えられている interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) 遺伝子 (2q14.2), ノックアウトマウスで炎症性腸疾患様の表現型を呈したと報告のある interleukin 2 (IL-2) 遺伝子 (4q26-q27)9), 炎症に強く関与していると考えられている tumor necrosis factor- α (TNF- α) の受容体である tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1) の遺伝子 (12p13.2) および tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) の遺伝子 (1p36.3-p36.2), さらに interleukin 12 とともに interferon-gamma (IFN- γ)

* 兵庫医科大学, 遺伝学