[免疫染色]
day7に摘出した大腸をOCTに包埋後，凍結切片として用いた．CD4陽性リンパ球の染色には，1次抗体にクローンH129.19を用いて，ABC法にて行った．検出にはＦＩＴＣを用いて，蛍光顕微鏡下に検討した．MAdCAM-1の染色にはクローンMECA-367を1次抗体として，同じくABC法を用いた．検出にはペルオキダーゼを用いて，ジアミノベンチジンにて発色を行った．

[半定量RT-PCR]
day7に摘出した大腸を用いてtotalRNAを抽出，DNase処理後，RNAサンプルとした．逆転写反応後，PCR反応(95℃;30秒，62℃;30秒，72℃;45秒，30cycle)を行い，エチジウムブロマイド含アガロースゲルを用いて検出した．

[統計]
各群の比較はT検定を用い，生存曲線はKaplan-Meiyer法を用い，$P<0.05$を有意とした．

C．研究結果
[体重および生存率]
day0に比した体重は，センス投与群およびアンチセンス投与群の両群においてday5に最低値となるが，センス群では82.8%，アンチセンス投与群では94.5%と有意にアンチセンス投与群において，体重減少は少なかった．day7の生存率では，センス投与群において48%，アンチセンス投与群では80%と，アンチセンス投与群では有意に生存率の改善が認められた．

[組織学的スコアー]
day7での組織学的スコアーは，センス投与群にて5.75点，アンチセンス投与群では3.33点とアンチセンス投与群において有意に腸炎は抑制された．

[MAdCAM-1発現]
免疫染色によるMAdCAM-1発現の検討において，センス投与群では，炎症に一致して，全層性にMAdCAM-1の発現が認められるた，アンチセンス投与群では，MAdCAM-1の発現は粘膜固有層に限局して，数的にもMAdCAM-1の発現は抑制されていた．半定量RT-PCRにおいても，MAdCAM-1の発現は，アンチセンス投与群において抑制が認められた．

[CD4陽性リンパ球浸潤]
センス投与群では，炎症に一致して全層性に多くのCD4陽性リンパ球浸潤を認めた．アンチセンス投与群では，MAdCAM-1の発現に一致して，CD4陽性リンパ球の浸潤は比較的粘膜固有層に限局され，数的にもCD4陽性リンパ球の浸潤の抑制が認められた．

D．考　察
MAdCAM-1アンチセンスオリゴヌクレオチドは，TNBS腸炎において，体重減少と生存率の臨床所見および組織学的所見の抑制を認めた．その機序は，少なくとも部分的には，mRNAレベルでの発現抑制により，MAdCAM-1分子の発現が抑制されると考えられた．MAdCAM-1分子の発現抑制は，結果として粘膜へのリンパ球浸潤を抑制し，腸炎の発症を妨げると考えられた．IBDでは，末梢血においても活性化T細胞の増加が認められ，粘膜局所へ再循環していると考えられている[13,14]．このようなリンパ球のホーミングを阻害する治療法の一つとして，MAdCAM-1はその組織特異性より，新しい治療の標的として，さらなる検討に値すると考えられた．

E．参考文献

1) Rutgeerts P: Medical therapy of inflammatory bowel disease. Digestion 1998;59:453-469.
2) Stober W, Ludviksson BR, Fuss IJ: The pathogenesis of mucosal inflammation in murine models of inflammatory bowel disease and Crohn disease. Ann Intern Med 1998;128:848-856.
3) van Hogezand RA, Verspaget HW: The future role of anti-tumor necrosis factor-alpha products in the treatment of Crohn's disease. Drugs 1998;56:299-305.
4) De Keyser F, Elewaut D, De Wever N, et al: The gut associated addressins: lymphocyte homing in the gut. Baillieres Clin Rheumatol 1996;10:25-39.
5) Briskin MJ, McEvoy LM, Butcher EC, et al: MAdCAM-1 has homology to immunoglobulin and mucin-like adhesion receptors and to IgA1. Nature 1993;363:461-464.
6) Kraal G, Schornagel K, Streeter PR, et al: Expression of the mucosal vascular addressin, MAdCAM-1, on sinus-lining cells in the spleen. Am J Pathol 1995;147:763-771.
7) Streeter PR, Rouse BN, Butcher EC, et al: Immunohistologic and functional characterization of a vascular addressin involved in lymphocyte homing into peripheral lymph nodes. J Cell Biol 1988;107:1853-1862.
8) Streeter PR, Berg EL, Rouse BTN, et al: A tissue-specific endothelial cell molecule involved in lymphocyte homing. Nature 1988;331:41-46.
9) Viney JL, Jones S, Chiu HH, et al: Mucosal addressin cell adhesion molecule-1 : a structural and functional analysis demarcates the integrin binding motif. J Immunol 1996;157:2488-2497.
10) McDonald SAC, Palmen MJHJ, Van Rees EP, et al: Characterisation of the mucosal cell mediated immune response in IL-2 knock out mice before and after the onset of colitis. Immunology 1997;91:73-80.
11) Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al: Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. Am J Pathol 1997;151:97-110.
12) Souza HS, Ellia CCS, Spencer J, et al: Expression of lymphocyte-endothelial receptor-ligand pairs, a4b7/MAdCAM-1 and OX40/OX40 ligand in the colon and jejunum of patients with inflammatory bowel disease. Gut 1999;45:856-863.
13) Kirman I, Nielson OH, Kjaersgaard E, et al: Interleukin 2 recepter a and b chain expression by circulating ab and $\gamma\delta$ T cells in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1995;40:291-295.
14) Meenan J, Spaans J, Grool TA, et al: Altered expression of $\alpha 4\beta 7$, a gut homing integrin, by circulating and mucosal T cells in colocnic mucosal inflammation. Gut 1997;40:241-246.

分担研究報告 61

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

Crohn病の狭窄性病変に対する内視鏡的拡張術の長期治療成績

分担研究者　櫻井　俊弘　　福岡大学筑紫病院　消化器科　講師

研究要旨：[目的] Crohn病の狭窄性病変は外科治療後も高率に再発が見られることから，外科治療を避けることが望ましい．そのためCrohn病に対する内視鏡治療の試みがなされてきたが，実際の成績は多くはない．今回，多数例における内視鏡的拡張術の長期治療成績を報告する．[対象と方法] 対象は内視鏡治療を試みた55例のCrohn病患者のうち，初回治療に成功し，しかも術後6ヶ月以上経過観察された40例．平均経過観察期間は37ヶ月．そのうち最終的には9例（22.5%）が手術された．拡張術は経内視鏡的バルーンおよび径ガイドワイヤーバルーンを用い，治療の成功は症状の消失あるいは内視鏡が狭窄部を通過することとした．症状の再発時には初回と同様に内視鏡的拡張術を行った．手術回避率を径年的に検討した（Kaplan-Meier法）．手術例と手術回避例との比較を臨床的背景と病変部の形態に分けて行った．[結果] 40例の長期経過例のうち55%が症状再発をみた．ほぼ全例が再拡張術を受けた．手術例9例の理由は，頻回の狭窄症状再発（6例），瘻孔再発（1例），大出血（1例），拡張時の穿孔（1例）であった．手術例と手術回避例の比較では，背景因子（年齢，性，罹病期間，症状の有無），病変部位，狭窄の長さ，狭窄部の屈曲の有無，吻合部狭窄か否か，などに差はなかった．しかし，狭窄部より口側腸管の拡張がある例はない例より手術に成りやすい傾向があり（$p<0.1$），症状の再燃例は再燃しない例より明らかに手術に至る確率が高かった（$p<0.05$）．初回拡張術後の径年的手術回避率は，1年後92%，2年後81%，3年後77%であった．内視鏡的拡張術の合併症は穿孔が1例に生じた．[総括] 内視鏡的拡張術はCrohn病患者に高頻度に発生する腸管狭窄を解除させる有効な方法と思われた．本法がCrohn病患者のQOLの向上につながることを期待している．

共同研究者
松井　敏幸，八尾　恒良

所属　福岡大学筑紫病院　消化器科

A．研究目的

Crohn病の手術理由の第一位は狭窄である．狭窄性病変は内科治療に反応しないことが多く，外科的治療が必要とされる場合が多い．しかし，外科治療後も高率に再発が見られることから，外科治療も避けることが望ましい．消化管狭窄に対する内視鏡治療は上部消化管のみならず下部消化管でも広く実施されている．以上の理由からCrohn病に対する内視鏡治療の試みがなされてきたが，実際の成績は多くはない．われわれは，多数例に対し内視鏡的拡張術を行ってきたのでその長期治療成績を報告する．

B．研究方法

対象は内視鏡治療を試みた55例のCrohn病患者のうち，初回治療に成功し，しかも術後6ヶ月以上経過観察された40例．平均経過観察期間は37ヶ月．そのうち最終的には9例（22.5%）が手術された．

拡張術の方法は，経内視鏡的（TTS）バルーン（最大径12-15mm）を用いて初期拡張を行い，徐々にバルーン径を大きくし最終的にはバルーン径20mmの径ガイドワイヤー（OTW）バルーンにて拡張した．治療の成功は症状の消失あるいは内視鏡が狭窄部を通過することとした．

経過観察と再拡張：症状の再発時には初回と同様に内視鏡的拡張術を行った．薬物療法や栄養療法などの内科的治療は内視鏡治療前後で変えてはいない．手術回避率を径年的にみた（Kaplan-Meier法）．手術例と手術回避例との比較を臨床的背景と病変部の形態に分けて行った．

C．研究結果

40例の長期経過例のうち55%が症状再発をみた．ほぼ全例が再拡張術を受けた．

手術例9例の理由は，頻回の狭窄症状再発（6例），瘻孔再発（1例），大出血（1例），拡張時の穿孔（1例）であった．手術例と手術回避例の比較では，背景因子（年齢，性，罹病期間，症状の有無などに差はなかった．また，病変部位，狭窄の長さ，狭窄部の屈曲の有無，吻合部狭窄か否か，などの病変の形態に差はなかった．しかし，狭窄部より口側腸管の拡張のある例はない例より手術に成りやすい傾向があり（$p<0.1$），症状の再燃例は再燃しない例より明らかに手術に至る確率が高かった

($p<0.05$).

長期治療成績は，手術回避率でみた．初回拡張術後の径年的手術回避率（Kaplan-Meier法）は，1年後92%，2年後81%，3年後77%であった．内視鏡的拡張術の合併症は穿孔が1例に生じた．

D．考　察

今回の研究により，内視鏡的拡張術はCrohn病患者に高頻度に発生する腸管狭窄を解除させる有効な方法と思われた．その結果，Crohn病患者に対する手術を回避させることができよう．したがって本法は内科治療と外科治療の中間に位置する新しい治療法と考えられる．過去の報告例では主として吻合部狭窄の治療が重視されていたがわれわれの成績では術後の吻合部狭窄のみならず病変による狭窄にも内視鏡治療の適応があると考えられた．また，再発例も根気よく再拡張すれば比較的長期に手術を回避できることを示した．

今後は，本法の適応となる病変の確立，手技の改善と拡張器具の改善が急務である．本法がCrohn病患者のQOLの向上につながることを期待している．

E．参考文献

1）Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, et al: Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilation of ileocolonic Crohn's disease: a prospective long-term analysis. Gut 1995;36:577-580.

2）Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, et al: Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. Endoscopy 1997;29:640-645.

3）Matsui T, Ikeda K, Tsuda S, et al: Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease: A prospective long-term study. Diag Ther Endosc 1999;5:1-6.

4）松井敏幸．炎症性腸疾患の狭窄拡張術．消化器内視鏡治療ハンドブック．多田，幕内編，中外医学社，1999，pp199-209.

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑　誌

	執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
1)	Fukunaga,K. Shimoyama,T. Sueoka,A. Nose, Y.	Preliminary evaluation study of aprototype hollow fiber membrane for the continuous membrane auto-transfusion system.	Therapeutic Apheresis	3(1):63-68 (1999)
2)	Kosaka,T. Sawada,K. Ohnishi,K. Egashira,A. Yamamura,M. Tanida,N. Satomi,M. Shimoyama,T.	Effect of leukocytapheresis therapy using a leukocyte removal filter in Crohn's disease.	Internal Medicine	38(2):102-111 (1999)
3)	下山　孝 澤田　康史 大西　国夫 江頭　明盛 金田　真弥 樋田　信幸 福永　健 富田　寿彦 里見　匡迪	潰瘍性大腸炎の白血球系細胞吸着・除去療法.	日本内科学会雑誌	88(4):156-162 (1999)
4)	松村　徹也 田村　和民 里見　匡迪 田村　俊秀 下山　孝	潰瘍性大腸炎における腸内細菌 特にBacteroides vulgatusに関する研究.	兵庫医科大学医学会雑誌	24(2):105-112 (1999)
5)	澤田　康史 大西　国夫 江頭　明盛 金田　真弥 矢野　隆子 大楠　和信 近野　真嗣 小坂　正 長瀬　和子 福永　健 福井　信 山村　誠 里見　匡迪 下山　孝	潰瘍性大腸炎に対する白血球系細胞除去療法.	日本アフェレシス学会雑誌	18(1):99-104 (1999)
6)	長瀬　和子 澤田　康史 大西　国夫 福永　健 下山　孝	白血球系細胞除去療法に関する有害事象－潰瘍性大腸炎に対する体外循環治療における赤血球損失率の検討.	日本アフェレシス学会雑誌	19(1)：51-55 (2000)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
7) 山村　誠 木下　隆弘 里見　匡迪 下山　孝	高アミラーゼ血症を呈する疾患の鑑別と治療 1)消化器関連疾患 d 炎症性腸疾患（クローン病を含む）.	消化器の臨床	2(5):512-515 (1999)
8) 下山　孝 福田　能啓 澤田　康史	炎症性腸疾患に対する体外循環治療の現状－とくに白血球吸着除去療法（Cytapheresis）について.	日本アフェレシス学会雑誌	19(1):1-3 (2000)
9) 澤田　康史 大西　国夫 福永　健 長瀬　和子 福井　信 山村　誠 谷田　憲俊 里見　匡迪 下山　孝	ビーズを用いた白血球系細胞除去療法－潰瘍性大腸炎治療における顆粒球吸着療法の有効性メカニズムについて（接着分子，Mac-1 と LECAM-1 の変動より）.	日本アフェレシス学会雑誌	19(1): 14-16 (1999)
10) 大西　国夫 澤田　康史 宮崎　秀明 金田　真弥 任　哲守 富田　寿彦 里見　匡迪 下山　孝	血漿分画器（二重膜）を用いた治療 －Cryofiltrationが有効であった白血球除去療法抵抗性重症潰瘍性大腸炎の一例.	日本アフェレシス学会雑誌	19(1): 42-45 (2000)
11) 山村　誠 長瀬　和子 福田　能啓 澤田　康史 里見　匡迪 下山　孝	潰瘍性大腸炎の内科治療と看護.	消化器外科NURSING	4(2):72-77 (1999)
12) 福田　能啓 馬場　裕子 奥井　雅憲 田村　和氏 里見　匡迪 下山　孝	経腸栄養のコンプライアンス低下とその対策.	JJPEN	21(6):443-446 (1999)
13) 江頭　明盛 澤田　康史 下山　孝	潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法と顆粒球吸着療法.	炎症と免疫	7(4) :42-48 (1999)
14) 松村　徹也 里見　匡迪 福井　信 山村　誠 下山　孝	大腸疾患における腸内細菌叢の変化とその対策.	栄養－評価と治療	16(3):79-84 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
15) 里見　匡迪 山村　　誠 澤田　康史 下山　　孝	潰瘍性大腸炎とその内科的治療.	消化器外科	23(1):39-48 (2000)
16) 福永　　健 澤田　康史 近野　真嗣 大西　国夫 江頭　明盛 田中　淳二 長瀬　和子 里見　匡迪 下山　　孝	潰瘍性大腸炎と白血球除去療法.	日本臨牀	57(11):90-96 (1999)
17) 澤田　康史 大西　国夫 江頭　明盛 金田　真弥 矢野　隆子 大楠　和信 近野　真嗣 小坂　　正 長瀬　和子 福永　　健 奥井　雅憲 福田　能啓 田村　和民 里見　匡迪 下山　　孝 西上　隆之	白血球除去療法単独で長期に緩解維持が可能であった初発クローン病のＩ例.	日消誌	96(12):1386-1391 (1999)
18) 近野　真嗣 澤田　康史 下山　　孝	白血球除去療法.	消化器病セミナー	77:233-241 (1999)
19) 田村　和朗	家族性大腸癌とAPC遺伝子.	遺伝子医学	9:16-20 (1999)
20) 田村　和朗	家族性腺腫性ポリポーシスの遺伝子診断と家族性腫瘍カウンセリング.	MEDICO	30:13444-13449 (1999)
21) 田村　和朗 西脇　　学 伊藤　令子 芦田　　寛 山村　武平 指尾　宏子 山本　義弘 下山　　孝 吉山　順一	悪性胆道狭窄の胆汁中K-ras-2遺伝子変異.	消化器科	28：381-389 (1999)
22) 馬場　忠雄 安藤　　朗	免疫異常からみた炎症性腸疾患の特殊治療.	外科治療	80:539-546 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
23) 佐々木雅也 全　　活 馬場　忠雄	経腸栄養療法中のトラブルとその対策　絨毛萎縮およびBacterial translocation.	JJPEN	21:421-425 (1999)
24) Andoh,A. Bamba,T. Sasaki,M.	Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions.	JJPEN	23:s70-s73 (1999)
25) 岡本　敏彦 馬場　忠雄	各種疾患における消化器疾患治療薬の選択と適正使用の実際.	治療薬	43:81-85 (1999)
26) 馬場　忠雄 福田　方子	経腸栄養の保険上の問題点－経腸栄養と保険診療－.	JJPEN	21:633-637 (1999)
27) 福田　方子 馬場　忠雄	炎症性腸疾患と骨粗鬆症.	CLINICAL CALCIUM	9:39-42 (1999)
28) 馬場　忠雄 西山　順博	高齢者の潰瘍性大腸炎の臨床的特徴と対策.	日本臨牀	57:192-196 (1999)
29) 辻川　知之 馬場　忠雄	潰瘍性大腸炎における大腸癌発生と早期発見.	日本臨牀	52:202-207 (1999)
30) Tsujikawa,T. Urabe,M. Bamba,H. Andoh,A. Sasaki,M. Koyama,S. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Hemorrhagic cerebral sinus thrombosis associated with ulcerative colitis:a case of successful treatment by anticoagulant therapy.	J Gastroenterol Hepatol	In press
31) Tsujikawa,T. Ohta,N. Nakamura,T. Satoh,J. Uda,K. Okamoto,T. Araki,Y. Andoh,A. Sasaki,M. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Medium-chain triglycerides modulate ileitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid.	J Gastroenterol Hepatol	14:1166-1172 (1999)
32) Tsujikawa,T. Satoh,J. Uda,K. Ihara,T. Sasaki,M. Fujiyama,Y. Bamba,T.	Clinical importance of n-3 fatty acid-rich diet and nutritional education for the maintenance of remission in Crohn's disease.	J Gastroenterol	35:99-104 (2000)

	執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
33)	Okamoto,S. Watanabe,M. Yajima,T. Hayashi,T. Mukai, M Yamada,T. Watanabe,N. Jameson,BA. Hibi,T.	A synthetic mimetic of CD4 is able to suppress disease in a rodent model of immune colitis.	Eur.J.Immunol	29:355-366 (1999)
34)	Yonamine,Y. Watanabe,M. Kinjo,F. Hibi,T.	Generation of MHC class I-restricted cytotoxic T cell lines and clones against colonic epithelial cells from ulcerative colitis.	J Clin Immunol	19(1):77-85 (1999)
35)	Wakui,M. Okamoto,S. Ishida,A. Kobayashi,H. Watanabe,R. Yajima,T. Iwao,Y. Hisamatsu,T. Hibi,T. Ikeda,Y.	Prospective evalution for upper gastrointestinal tract acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation.	Bone Marrow Transplantation	23:573-578 (1999)
36)	Kohyama,M. Nanno,M. Kawaguchi,M. Miyashita,M. Shimada,S. Watanabe,M. Hibi,T. Kaminogawa,S. Ishikawa,H.	Cytolytic and INF-γ-producing activities of $\gamma\delta$ T cells in the mouse intestinal epithelium are T cell receptor-β-chain-dependent.	Immunology	96:7451-7455 (1999)
37)	Nakazawa,A. Watanabe,M. Kanai,T. Yamazaki,M. Ogata,H. Ishii,H. Azuma,M. Hibi,T.	Functional expression of costimulatory molecule CD86 on epithelial cells in the inflamed colonic mucosa.	Gastroenterology	117:536-545 (1999)
38)	Hisamatsu,T. Watanabe,M. Ogata,H. Ezaki,T. Hozawa,S. Ishii,H. Kanai,T. Hibi,T.	Interferon-inducible gene family 1-8U expression in colitis-associated colon cancer and severely in flamed mucosa in ulcerative colitis.	Cancer Reserch	59:5927-5931 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
39) 長沼　誠 岩男　泰 三浦総一郎 岡本　育夫 大倉　康男 金井　隆典 渡辺　守 日比　紀文 石井　裕正	深在性嚢胞性大腸炎との鑑別が困難であった潰瘍性大腸炎合併高分化型腺癌の1例.	日消誌	96(6):658-663 (1999)
40) 橋本　英樹 岩男　泰 日比　紀文 上野　文昭 宮原　透 杉田　昭 櫻井　俊弘	慢性期クローン病患者QOLのモデル化の試み－臨床・心理・社会的特性の複合的影響について.	日消誌	96(11):1258-1265 (1999)
41) 宮崎　敬子 久松　利一 海老名浩利 柏木　和弘 矢島　知治 高石　宮均 岩男　泰 渡辺　守 日比　紀文 石井　裕正	シクロスポリンA持続静注療法が著効したステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎の1例.	日消誌	96(11):1290-1294 (1999)
42) 渡辺　守 日比　紀文	IL-7による腸管粘膜免疫調節と大腸炎.	日消誌	22(6):475-478 (1999)
43) 岩男　泰 長沼　誠 細田　泰雄 金井　隆典 渡辺　守 日比　紀文	活動期潰瘍性大腸炎の内視鏡検査のポイント.	消化器内視鏡	11(7):989-995 (1999)
44) 岩男　泰 渡辺　守 日比　紀文	クローン病.	臨床外科　増刊号	54(11):440-441 (1999)
45) 日比　紀文 長沼　誠	潰瘍性大腸炎.	臨床外科	54(11):442-445 (1999)
46) 渡辺　守 日比　紀文	IL-7による腸管粘膜免疫調節と大腸炎.	日本臨床免疫学会会誌	22(6):475-478 (1999)
47) 佐藤　俊朗 渡辺　守 日比　紀文	実験動物モデル.	消化器病セミナー	77:111-122 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
48) 日比　紀文 田原　利行	炎症性腸疾患.	消化器の臨床	2(3):283-286 (1999)
49) 日比　紀文 岡沢　　啓	炎症性腸疾患の最新知見.	臨床成人病	29(7):946-950 (1999)
50) 日比　紀文 福井　一人 久松　理一 渡辺　　守	クローン病・潰瘍性大腸炎原因遺伝子の探求の現状.	現代医療	31(6):39-44 (1999)
51) 緒方　晴彦 日比　紀文	クローン病術後再燃予防療法.	消化器科	28(5):510-513 (1999)
52) Kanazawa,K. Munakata,A.	Absence of Mycobacterium paratuberculosis DNA in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction.	J.Gastroenterol	34:200-206 (1999)
53) 山形　和史 田中　正則 工藤　　一 棟方　昭博	炎症性腸疾患における炎症細胞の分布－定量的免疫組織学的検討.	消化器と免疫	35:126-128 (1999)
54) Endo,T. Sato,H. Munakata,A.	Crohn's disease initially suggested by minute esophageal erosions.	Digestive Endoscopy	11:255-258 (1999)
55) Ishiguro,Y. Kanazawa,H. Munakata,A.	Approaches to intestinal γδT cells. Molecular medicine:Novel findings of gene diagnosis, regulation of gene expression and therapy.	Excepta Media International Congress Series	1172:131-136 (1999)
56) 石黒　　陽 山形　和史 棟方　昭博	炎症性腸疾患と核内転写因子.	G.I.Research	7:258-261 (1999)
57) 棟方　昭博	潰瘍性大腸炎.	治療薬	4.3:77-80 (1999)
58) Negoro,K. Kinouchi,Y. Hiwatashi,N.	Crohn's disease is associated with novel polymorphisms in the 5'-flanking region of the tumor necrosis factor gene.	Gastroenterology	117:1062-1068 (1999)
59) Aihara,H. Hiwatashi,N.	The T3b gene promoter directs intestinal epithelial cell-specific expression in transgenic mice.	FEBS Letters	463:185-188 (1999)
60) 織内　竜生 樋渡　信夫	炎症性腸疾患と妊娠・出産-相互の影響と経過・治療に関する臨床的検討.	日消誌	96:266-272 (1999)
61) 樋渡　信夫	回盲部炎症.	胃と腸	34:391-399 (1999)
62) 樋渡　信夫	炎症性腸疾患（IBD）における臨床診断のプロセス.	消化器内視鏡	11:969-974 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
63) 桂島　圭子 樋渡　信夫	外来クローン病患者におけるQuality of Life (QOL)の評価に関する研究.	日本大腸肛門病会誌	52:696-708 (1999)
64) 樋渡　信夫	炎症性腸疾患における大腸出血－確診の手順と経過観察.	消化器内視鏡	11:1255-1260 (1999)
65) 前川　浩樹 樋渡　信夫	Crohn病の長期経過－X線所見からみた予後予測.	胃と腸	34:1211-1226 (1999)
66) 相原　裕之 樋渡　信夫	サラゾスルファピリジンと5-ASA製剤.	日本臨牀	71:2476-2480 (1999)
67) 樋渡　信夫	クローン病とQOL.	臨牀消化器内科	15:25-33 (2000)
68) 樋渡　信夫	クローン病の内科的治療－最近の知見－.	日消誌	97:145-152 (2000)
69) 味岡　洋一 渡邊　英伸 橋立　英樹 西倉　　健	IBDの経過と生検組織診断.	消化器内視鏡	11:981-987 (1999)
70) 味岡　洋一 渡邊　英伸 高久　秀哉	潰瘍性大腸炎に合併した癌の診断.	BIO Clinica	15:60-63 (2000)
71) Hokama,A. Sugama,R. Kinjo,F. Saito,A.	Metastatic malignant melanoma.	Gastrointest Endosc	50:241 (1999)
72) Kakazu,T. Hara,J. Matsumoto,T. Nakamura,S. Oshitani,N. Arakawa,T. Kitano,A. Nakatani,K. Kinjo,F. Kuroki,T.	Type1 T-helper cell predominance in granulomas of Crohn's Disease.	Am J Gastroenterol	94:2149-2155 (1999)
73) Hokama,A. Sugama,R. Kinjo,F. Saito,A.	Gastrocolic fistula in Crohn's disease.	Gastrointest Endosc	50:387 (1999)
74) 平田　哲生 金城　福則	病態生理からみた過敏性腸症候群(IBS)の治療と今後の展開－心身医学的治療－.	G.I.Research	7:400-404 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
75) 金城　福則	細菌性食中毒.	救急医学	23:1485-1489 (1999)
76) 中村　志郎 松本　誉之 原　順一 押谷　伸英 荒川　哲男 前田　清 西口　幸雄 平川　弘聖 大川　清孝 北野　厚生 黒木　哲夫	クローン病の新たな緩解維持療法－intermittent total enteral nutrition:I-TEN療法の臨床的検討.	消化器科	28:501-509 (1999)
77) 原　順一 嘉数　朝政 松本　誉之 中村　志郎 押谷　伸英 荒川　哲男 小林　絢三 西口　幸雄 北野　厚生 黒木　哲夫	クローン病の肉芽腫におけるTh1細胞の優位性について.	Progress in Medicine	19:1584-1585 (1999)
78) 松本　誉之 中村　志郎 大川　清孝 北野　厚生	潰瘍性大腸炎　鑑別すべき主要疾患.	日本臨牀	57:2461-2465 (1999)
79) Oshitani,N. Matsumoto,T. Nakamura,S. Arakawa,T. Kitano,A, Kuroki,T.	Down-regulation by bucillamine of lamina propria leukocytes in rat colitis model.	Clin Exp Pharmacol Physiol	26:956-958 (1999)
80) 押谷　伸英 川島　大知 稲川　誠 十河　光栄 飯室　正樹 神野　良男 山上　博一 濱崎　尚子 澤　禎徳 原　順一 中村　志郎 松本　誉之 荒川　哲男 北野　厚生 黒木　哲夫	腸管ベーチェットおよび単純性潰瘍の臨床的検討.	日本大腸肛門病会誌	53:116-122 (2000)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
81) 佐藤　永一 大谷　明夫 松本　誉之	炎症性腸疾患におけるマクロファージの活性化と病態形成.	Surgery Frontier	6:43-48 (1999)
82) 櫻井　俊弘 大原　次郎 大田　恭行 松井　敏幸 中林　正一 坂口　正剛 八尾　恒良	US,CT,MRIを使った診断（精密検査）と治療効果の判定	胃と腸	34(3):421-430 (1999)
83) 櫻井　俊弘 古賀　有希 真武　弘明 津田　純郎 松井　敏幸 八尾　恒良	炎症性腸疾患のX線診断.	外科治療	80(5):531-538 (1999)
84) 櫻井　俊弘 古賀　裕希 長浜　　孝 宇野　博之 松井　敏幸 八尾　恒良	脂肪含有量の異なる経腸栄養剤の比較－Crohn病に対する在宅経腸栄養療法の効果－.	JJPEN	21(9):657-658 (1999)
85) 八尾　恒良 宇野　博之 櫻井　俊弘 松本　主之 岡田　光男	Crohn病の長期予後.	胃と腸	34(10):1205-1210 (1999)
86) 松井　敏幸 櫻井　俊弘	活動期Crohn病に対する経腸栄養療法 －脂肪制限のあり方と蛋白源の形－.	消化と吸収	22(1):74-82 (1999)
87) Sou,S. Yao,T. Matsui,T. Takemura,S. Sakurai,T. Takenaka,K. Oda,H. Imamura,K.	Preoperative detection of occult enterovesical fistulas in patients with Crohn's disease.	Dis Colon Rectum	42(2):266-270 (1999)
88) Yao,T. Iwashita,A. Hoashi,T. Matsui,T. Sakurai,T.	Phlebosclerotic colitis:Value of radiography in diagnosis-Report of three cases.	Radiology	214:188-192 (2000)
89) 高添　正和	Crohn病重症例の内科的治療.	消化器外科	23:25-29 (2000)
90) 高添　正和	Crohn病治療に於ける栄養療法－緩解期の栄養療法を如何にするか－.	消化と吸収	22(1):83-91 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
91) 高添　正和	在宅栄養療法の保険上の問題点.	JJPEN	21(9):639-641 (1999)
92) 高添　正和 岩垂　純一	漢方製剤の臨床的有用性　クローン病に合併するイレウス症状と漢方治療.	Prog. Med.	19:874-878 (1999)
93) 小金井一隆 杉田　昭 篠崎　大	潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘.	日本大腸肛門病会誌	52:300-304 (1999)
94) 守田　則一 石川　行美 大田　紀子 居倉　真紀 黒水　丈次 守田　貴子 古野　純典	潰瘍性大腸炎外来患者の摂取食品群別調査からみた食事指導の実際.	栄養－評価と治療	16(4):61-66 (1999)
95) 田中　寅雄 黒水　丈次 高野　正博 守田　則一	アザチオプリンによる薬剤アレルギー性肝炎をきたした潰瘍性大腸炎の1例と文献的考察.	日本大腸肛門病会誌	51:347-352 (1999)
96) 田島　聖子 豊田裕輝子 守田　則一 野崎　良一 平井　裕子 高野　正博 守田　佳子 大槻　眞	クローン病患者の骨密度測定とその背景要因について.	消化と吸収	22:116-120 (1999)
97) Funayama,Y. Sasaki,I. Naito,H. Fukushima,K. Matsuno,S. Masuda,T.	Remodeling of the vascular wall in Crohn's disease.	Digestive Disease and Science	44(11):2319-2323 (1999)
98) Funayama,Y. Sasaki,I. Naito,H. Fukushima,K. Shibata,C. Masuko,T. Takahashi,K, Ogawa,H. Sato,S. Ueno,T. Noguchi,M. Hiwatashi,N. Matsuno,S.	Monitoring and anti-bacterial treatment for postoperative bacterial overgrowth in Cronn's disease.	Dis Colon Rectum	42(8):1072-1077 (1999)
99) 舟山　裕士 佐々木　巌 松野　正紀	特集Ⅱ　クローン病治療療法の進歩. クローン病の外科治療と長期予後.	消化器科	25(5):528-533 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
100) 舟山　裕士 佐々木　巌 松野　正紀	特集：大腸の非腫瘍性疾患－外科医のための診療指針 腸結核の最近の動向.	臨床外科	54(13):1547-1550 (1999)
101) 舟山　裕士 内藤　広郎 福島　浩平 佐々木　巌	特集：炎症性腸疾患の重症度と治療方針Crohn病重症度とその外科治療.	消化器外科	23(1):31-37 (2000)
102) 佐々木　巌 内藤　広郎 舟山　裕士 福島　浩平 松野　正紀	炎症性腸疾患とはどのような病態か　疾患概念と自然経過.	外科治療	80(5):517-523 (1999)
103) 佐々木　巌 舟山　裕士 内藤　広郎 福島　浩平 椎葉　健一 松野　正紀	Crohn病外科治療の最近の進歩.	日本消化器外科学会雑誌	33(1):107-112 (2000)
104) 内藤　広郎 橋本　明彦 佐々木　巌 舟山　裕士 福島　浩平 柴田　　近 大谷　典也 児島　　香 増子　　毅 高橋　賢一 佐藤　　俊 小川　　仁 上野　達也 北山　　卓 松野　正紀	大腸全摘後のintestinal adaptaionにおけるグリセンチン分泌の関与.	消化管ホルモン	17:58-62 (1999)
105) 福島　浩平 小川　　仁 北山　　卓 佐藤　　俊 内藤　広郎 舟山　裕士 柴田　　近 上野　達也 橋本　明彦 松野　正紀 佐々木　巌	腸内細菌に対する生体防御機構－急性炎症とその修復過程に於ける上皮細胞の遺伝子発現.	消化器と免疫	36:15-17 (1999)
106) 舟山　裕士 佐々木　巌 松野　正紀	腸結核の最近の動向.	臨床外科	54(13):1547-1550 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
107) Takahashi,K. Sasano,H. Fukushima,K. Hirasawa,G. Miura,H. Matsuno,S. Krozowski,Z. Nagura,H.	11 β-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human colon;A novel marker of fetal development and differentiation in neoplasm.	Anticancer Reseach	18:3381-3388 (1999)
108) Koyama,K. Sasaki,I. Naito,H. Funayama,Y. Fukushima,K. Unno,M. Matsuno,S. Hayashi,H. Suzuki,Y.	Inducation of epithelial Na+ channel in rat ileum after proctocolectomy.	Am J Physiology	276:G975-984 (1999)
109) Fukushima,K. Sasaki,I. Sato,S. Krozowski,Z. Matsuno,S.	Inducation of mineralcorticoid receptor by sodium butyrate in small intestinal (IEC6) and colonic (T84) epithelial celllines.	Dig Dis Sci	44(8):1571-1578 (1999)
110) Takahashi,K. Fukushima,K. Sasano,H. Sasaki,I. Matsuno,S. Krokowski,Z. Nagura,H.	Type II β-Hydroxysteroid dehydrogenase expression in human colonic epithelial cells of inflammatory bowel disease.	Dig Dis Sci	44(12):2516-2522 (1999)
111) Shibata,C. Sasaki,I. Naito, h. Ueno,T. Matsuno,S.	Intragastric capsaicin stimulates motility of upper gut and proximal colon via distinct pathways in conscious dogs.	Dig Dis Sci	44(6):1083-1089 (1999)
112) Fukushima,K. Sasaki,I. Takahashi,K. Naito,H. Matsuno,S.	Lipopolysaccharide and proinflammatory cytokine induced energy production in intestinal and colonic epithelial cell lines.	Scand J Gastroenterol	34:291-296 (1999)
113) Takeyama,J. Suzuki,T. Hirasawa,G. Muramatsu,Y. Nagura,H. Iinuma,K, Nakamura,J. Kimura,K. Yoshihama,M. Harada,N. Anderson,S. Sasano,H.	17 β-hydroxysteroid dehydrogenase type1 and 2 expression in the human fetus.	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	85:410-416 (2000)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
114) 名倉　宏 大谷　明夫	腸管粘膜における抗原処理とその提示.	Surgery Frontier	6:32-39 (1999)
115) 有廣　誠二 大谷　明夫 樋渡　信夫	炎症性腸疾患の炎症巣および線維化巣におけるseprase の発現.	消化器と免疫	36:103-105 (1999)
116) 藤井　久男 中野　博重 畑　倫明	潰瘍性大腸炎に対する回腸直腸吻合術.	外科治療	81:68-74 (1999)
117) 古野　純典	ライフスタイルと炎症性腸疾患.	臨床成人病	29(5):551-554 (1999)
118) Yagita,A. Sukegawa,Y. Maruyama,S. Sato,N. Atomi,Y. Yamaguchi,H. Kamiya,S. Ihara,T. Sugamata,M.	Mouse colitis induced by Escherichia coli producing Yersinia enterocolitica 60-kilodalton heat-shock protein light and electron microscope study.	Dig Dis Sci	44(2):445-451 (1999)
119) Kyo,K. Parkes,M. Takei,Y. Nishimori,H. Vyas,P. Satsangi,j. Simons,J. Nagawa,H. Baba,S. Juwell,D. Muto,T. Lathrop,GM. Nakamura,Y.	Association of ulcerative colitis with rare VNTR alleles of the human intestinal mucine gene MUC3.	Human Mol.Genet	8:307-311 (1999)
120) Tsuji,H. Mukaida,N. Harada,A. Kaneko,S. Matsushita,E, Nakamura,Y. Tsutui,H. Okamura,H. Nakanishi,K. Tagawa,Y. Iwakura,Y. Kobayashi,K. Matsushima,K.	Alleviation of lipopolysaccharide-induced acute liver injury in propinibacterium acnes-primed IFN-γ-deficient mice by a concomitant reduction of TNF-α, IL-12,and IL-18 production.	J.Immunol	162:1049-1055 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
121) Natume,M. Tsuji,H. Harada,A. Akiyama,M. Yano,T. Ishikura,H. Nakanishi,I. Matsushima,K. Kaneko,S. Mukaida,N.	Attenuated liver fibrosis and depressed serum albumin levels in carbon tetrachloride-treated IL-6-deficient mice.	J.Leukocyte Biol	66:601-608 (1999)
122) Sakao,Y. Takeda,K. Tsutsui,H. Kashio,T. Nomura,F. Okamura,H. Nakanishi,K. Akira,S.	IL-18-deficient mice are resistant to endotoxin-induced liver injury but highly susceptible to endotoxin shock.	Int.Immnol	11:471-480 (1999)
123) Hyodo,Y. Matui,K. Hayashi,N. Tsutui,H. Kashiwamura,S. Yamauchi,H. Hiroishi,K. Takeda,K. Tagawa,Y. Iwamura,Y. Kayagaki,H. Kurimoto,M. Okamura,H. Hada,Y. Yagita,H. Akira,S. Nakanishi,K. Higashino,K.	Interleukin 18 up-regulates perforin-mediated NK activity without increasing perforin mRNA expression by binding to constitutively expressed IL-18R.	J.Immunol	162:1662- 1668 (1999)
124) Ueki,T. Kaneda,Y. Tsutsui,H. Nakanishi,K. Sawa,Y. Morishita,R. Matsumoto,K. Nakamura,T. Takahashi,H. Okamoto,E. Fujimoto,J.	Hepatocyte growth factor gene therapy of liver cirrhosis in rats.	Nat.Med	5:226-230 (1999)

執筆者氏名	刊行書籍又は雑誌名	刊行書店名	巻，頁 (西暦年号)
125) Kayagaki,N. Yamaguchi,N. Nakayama,M. Takeda,K. Akiba,H. Tsutsui,H. Okamura,H. Nakanishi,K. Okamura,K. Yagita,H.	Expression and function of TNF-related apoptosis-inducing ligand(TRAIL)on murine activated NK cells.	J.Immunol	163:1906-1913 (1999)
126) Tsutsui,H. Kayagaki,N. Kuida,K. Nakano,H. Hayashi,N. Takeda,K. Matsui,K. Kashiwamura,S. Hada,T. Okamura,H. Nakanishi,K.	Caspase-1-independent,Fas/Fas ligand-mediated IL-18 secretion from macrophages causes acute liver injury in mice.	Immunity	11:359-367 (1999)
127) Hoshino,K. Tsutsui,H. Kawai,T. Takeda,K. Nakanishi,K. Takeda,Y. Akira,S.	Cutting edge:generation of IL-18 receptor-deficient mice:evidince for IL-1 receptor-related protein as an essential IL-18 binding receptor.	J.Immunol	162:5041-5044 (1999)
128) Yamamoto,T. Moriwaki,Y. Matsui,K. Takahashi,S. Higashino,K. Tsutsui,H. Yoshimoto,T. Nakanishi,K. Okamura,H. Kurosawa,Y. Yamaguchi,S. Sasaki,Y.	High IL-18 (interferon- γ inducing factor) concentration in a purine nucleoside phosphorylase deficient patient.	Arc.Disease in Childhood	81:179-180 (1999)
129) Hayashi,N. Matsui,K. Tsutsui,H. Osada,Y. Mohamed R T. Nakano,H. Kashiwamura,S. Hyodo,Y. Takead,K. Akira,S. Hada,T. Higashino,K. Kijima,S. Nakanishi,K.	Kupffer cells from Schistosoma mansoni-infected mice are responsible for prompt type2-differentiation of hepatic T cells in response to worm antigens.	J.Immunol	163:6702-6711 (1999)