

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
平成13年度研究報告書**

主任研究者 **下山 孝**

平成14年3月

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
平成13年度研究報告書

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

平成14年3月
March 2002

主任研究者 下山 孝

兵庫医科大学消化器内科

Chairman : Takashi SHIMOYAMA
Hyogo College of Medicine
Department of Gastroenterology
Hyogo, Japan

序

厚生科学研究費による特定疾患研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
(H1-特疾-25) 主任研究員
兵庫医科大学消化器内科教授 下山 孝

平成14年春、各地の桜は例年に比べると10日以上早い開花で、春は早足で過ぎて行きました。今年はあらゆる領域で激動の年のようです。大学病院の医療も、医学部での教育も、すべてが、大学教育始まって以来の改革の嵐に襲われております。これからは厚生科学研究も大変だろうと思います。

前班長、武藤徹一郎東京大学外科学教授(現癌研究会病院長)のあとをうけ、厚生省特定疾患「難治性炎症性腸管障害」調査研究班の班長をお引き受けしたのは平成8年でした。以後、武藤班長のプロジェクト中心の研究態勢を引き継いで、班員全員が一致協力して研究を進めました。6年間にわたる班員ならびに共同研究者の先生方のお力で、プロジェクトそれぞれに成果が上がり、新展開の道を作ることができました。この段階で、班長・主任研究員を終ることができるのは本当にありがたいことです。幸せなめぐり合わせに感謝し、班員と共同研究者の先生方に厚く御礼申し上げます。

思えば平成8年は、潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)の全国のデータベースを、班員が中心になって作り始めた時期でした。現在、健康保険診療の適応になった血球成分除去療法(白血球除去療法)が、研究班のプロジェクトに取り上げられてやっと1年目の時でした。白血球除去療法の研究は、平成10年からシャム・カラムを対照にして、厚生省特定疾患重点研究事業に取り上げられました。平成11年からの2年間は、厚生省科学研究費による研究事業として白血球除去療法研究が継続になりました。

UCとCD患者のデータは、東京大学大学院臓器病態外科学名川教授を中心に集計を続けています。東京都と大阪府を除く全国各府県から送られてきた平成10年と11年度の両疾患の患者の療養給付金申請書をもとに、データベースを個人別に作成しました。集計できた患者数は、UC16730例、CD5405例です。東京都と大阪府の患者が入っていないとしても、現在厚生労働省から公表されている医療給付患者数との間に、大きなひらきがあります。現在の登録患者数は同一患者が何回も反復して登録されたものと考えられ、医療給付者累計数を患者実数と決めるのは不適切だと思います。

病因の面では、炎症性腸疾患関連遺伝子の異常が明らかになりつつあります。欧米で発表された遺伝子異常について順次検討を進めていますが、現在までに研究班で実証できた日本人UC患者の遺伝子異常はHLA-DRB1(TNF関連遺伝子)との相関、CD患者ではTNF-receptor superfamily 1Bとの異常相関がありました。これとは別に班員田村和朗先生が、INF- γ を誘導するIL-18の遺伝子に、異常な相関を明らかにしました。欧米でCDと相関があると報告されているNOD-2遺伝子の多型相関は、本邦患者では別の遺伝子座で異常が確認されました。これらの遺伝子異常に対応して、炎症性腸疾患患者には、免疫異常が存在すると考えられます。

UCの免疫異常に関しては、組織障害性Tリンパ球が大腸粘膜障害に関与していると思われます。こ

の組織障害性Tリンパ球は、apoptosisが遅延しており、慢性の粘膜障害を続けるようです。これには大腸粘膜のIL-7産生減少も関与しています。UCでは、大腸の炎症のために大腸粘膜の盃細胞が著減し、盃細胞から分泌されるIL-7が明らかに減少しています。IL-7は大腸粘膜の細胞障害性Tリンパ球をapoptosisに導く作用を有していますので、IL-7が減少すると粘膜障害性リンパ球が粘膜内に存在し続け、大腸の炎症と組織障害は慢性的に進行しなす。

粘膜障害が慢性化するためか、UCでは約30%の症例で血中に自己抗体が検出されました。UC粘膜内の未熟なB細胞の異常増殖と活性化が、自己抗体産生のトリガーになると考えられています。

CDでは炎症粘膜内T細胞のapoptosis促進性蛋白(bax)の発現低下がみられました。これに伴い、apoptosis抵抗性蛋白(bcl-2)/促進性蛋白(bax)の比が上昇し、CD粘膜の慢性炎症が継続すると推測されました。

前述のごとくCDの発生にはTNF/TNF受容体群とIL-18に遺伝子の関与が強く示唆されています。CD患者の血清中IL-18濃度は健常人に比し有意に高く、粘膜にはIL-18⁺CD68⁺のマクロファージが増数しています。さらに末梢血、粘膜のいずれにもNKT細胞が増加しており、IL-18がNKT細胞を活性化してCDの病態に深く関与していることが示唆されました。

CDでは成分栄養剤を用いる栄養療法で病状の鎮静化が得られます。食事蛋白抗原に対する特殊な血中抗体が存在することが推測され、班の研究で実証されました。この血中抗体をランダム・ペプチドライブラリーから検索した結果、4種類の候補ペプチドを選定できました。以上、CDには特定の抗原に反応する血中抗体があり、マクロファージからT細胞に抗原提示する系に関与していると思われる。

UCやCDでは、免疫異常に伴って強い炎症を起こす活性化された白血球系細胞（顆粒球、マクロファージ、リンパ球）を、体外循環で吸着除去すると、激しい炎症が速やかに鎮静化されます。これが保険診療に採用にされた血球成分除去療法（GCAPとLCAP）です。この治療法のUCに対する効果をより客観的に評価するため、平成10年から3年間Shamカラムを用いる対照群を設けて、LCAP実カラム群と、多施設共同二重盲検試験で、客観的に効果を比較しました。参加施設の倫理委員会で治験実施が許容された施設が少なく、2年間で評価可能例が実カラム（True）群10例、Shamカラム群9例という少数例で群間比較せざるを得ませんでした。True群では10例中8例80%、Sham群では9例中3例33%だけが有効で、有意にtrue群で高い効果が得られました(p<0.05)。全症例で重篤な有害事象はみられませんでした。以上、LCAPは従来のステロイドと5ASA製剤のUC薬物療法に比し、有意に高い有効率を示し、副作用が少ないことが明らかになりました。

診断基準と治療指針に関しては、若干の改訂を加えました。UCの診断基準では、組織所見に活動期と緩解期の相違を加え、除外すべき感染性腸炎を時代の推移に対応して変更しました。治療指針では、軽症・中等症の治療の一部を改訂し、重症と難治症例の治療として新たに血球成分除去療法とシクロスポーリン持続静注療法を追加しました。また、UC難治症例について、使用したステロイド全量（プレドニン換算）による手術適応を加えました。CDの診断基準には、UCと鑑別困難なindeterminate colitisの概念と臨床的取り扱いを付記しました。治療指針では、初診時活動期と再燃／再発時に分けて、栄養療法・薬物療法の適応と実際、効果の限界や副作用を記載しました。とくに狭窄に対して、内視鏡的バルーン拡張術を含めました。

炎症性腸疾患の発症要因を検討するため多施設合同で、発症前環境因子の患者対照研究を実施しました。アトピー性皮膚炎既往者でCDのリスクが高く、喫煙および虫垂炎既往者にUCのリスクは低率でした。コーヒー飲用がUC・CDのリスク低下と関連し、ファーストフードの頻回摂取、脂肪の過剰摂取は、UC・CDのリスク増大と関連していました。

活動期CD患者に対し、脂肪をほとんど含まない成分栄養剤に、0g, 13.5g, 27.0g/日の脂肪を添加して、4週後の緩解導入率を比較しました。脂肪添加0gでは75%, 13.5gで40%, 27.0gで30%の緩解導入率であり、脂肪添加がCDの緩解導入率を低下させることが判明しました。

UC患者の大腸粘膜から分離した腸内細菌叢の検索では、好気性菌総数と嫌気性菌総数の比が1対1で、糞便と異なる分布でした。菌数および検出率の最も高いのは*Bacteroides vulgatus*であり、好気性菌では大腸菌でした。UC患者粘膜の大腸菌と健常人および大腸癌患者の正常部粘膜から分離した大腸菌の遺伝子の検索で、組織侵入に関連するPAI, *fyuA*および*iutA*遺伝子の検出率がUCで有意に高率でした。細胞付着に関与する*pap*と*nfaE*遺伝子は糞便由来株より粘膜由来株で高率に検出されました。UC術後に回腸のう炎(Pouchitis)をきたした患者の糞便中細菌はEnterobacteriaceaeおよび*Lactobacillus*が著増しており、Pouchitis発生には腸内細菌叢異常、とくに好気性菌の関与が示唆されました。UCに高頻度で合併する大腸癌のsurveillanceの現状を調査しました。リスクの高い患者群は、全大腸炎型で発症から7年以上経過した患者です。これを対象として、内視鏡検査(色素散布併用)を行い、粘膜に異常所見を認めた場所以外に10cm毎に生検しました。検査間隔は1年が望ましく、p-53やMUC5ACなどの免疫組織学的染色を併用することで、発癌の予測が可能との結論が得られました。

「特定疾患に対するQOL調査研究班」と共同研究を行ってCD患者のQOLを検討しました。包括的QOL尺度を用いた検討では、活動期CD患者では緩解期に比較して、QOLが有意に低下していました。疾患特異的尺度を検索するために、日本語版IBDQを作成しました。これを用いた検討では、病勢の改善によりIBDQの下位尺度である腹部症状、全身症状、情緒はいずれも改善し、日本語版IBDQの反応性は良好でした。日本語版IBDQの導入で、国際的な尺度で比較検討ができるようになりました。

サイトカイン抗体療法、抗TNF- α 抗体および抗IL-6抗体が臨床治験の最終段階を迎えています。抗TNF- α 抗体の単回投与がCDに適応がみとめられました。連続投与にも早期の保険適応を希望しています。その他の抗サイトカイン療法として抗OX40L抗体、抗IP-10抗体などが、動物を用いて検討されています。

肝細胞増殖因子(HGF)の腸粘膜再生作用をDSS動物実験大腸炎モデルを用いて検討しました。HGF200 μ g/日の腹腔内持続投与により、体重の減少の軽減、大腸びらん面積の縮小とともに、病理学的に強い粘膜再生像が観察されました。今後、副作用を検討して、早期の臨床応用開始を期待しています。

以上、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」の主な研究成果の概要を述べました。当初予測していたより多くの研究成果が得られたように思います。今後展開が期待できる領域も多く、研究が楽しみです。UCの軽症型の治療法の確立とCDの食事抗原の確定が、当面の目標になるものと存じます。

目 次

研究班構成	1
研究報告	
総括研究報告	5
分担研究報告	7
研究成果の刊行に関する一覧表	163
学会発表に関する一覧表	181
研究事業報告	191
社会活動報告	207
添付資料	213

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」研究班構成

難治性炎症性腸管障害調査研究班構成

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際の TEL・FAX
班長	下山 孝	兵庫医科大学消化器内科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	教授	TEL 0798-45-6660 FAX 0798-45-6661
特別研究員	田村 和朗	兵庫医科大学先端医学研究所家族性腫瘍部門 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	助教授	TEL 0798-45-6790 FAX 0798-45-6789
分担研究者	馬場 忠雄	滋賀医科大学第2内科 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町	教授	TEL 077-548-2217 FAX 077-548-2219
	日比 紀文	慶應義塾大学内科・炎症性腸疾患センター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35	教授	TEL 03-3357-6286 FAX 03-3357-6156
	棟方 昭博	弘前大学医学部第1内科 〒036-8216 青森県弘前市在府町 5	教授	TEL 0172-39-5052 FAX 0172-37-5946
	樋渡 信夫	仙台赤十字病院大腸疾患センター 〒982-8501 仙台市太白区八木山本町 2-43-3	センター長	TEL 022-243-1111 FAX 022-243-1131
	鈴木 健司	新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科学分野 〒951-8122 新潟市旭町通一番町 757	助手	TEL 025-227-2207 FAX 025-227-0776
	味岡 洋一	新潟大学医学部第1病理 〒950-8510 新潟市旭町通一番町	助教授	TEL 025-227-2094 FAX 025-227-0760
	杉田 昭	横浜市立大学市民総合医療センター・ 難病医療センター 〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟町 3-46	講師	TEL 045-261-5656 (内 2030) FAX 045-262-1718
	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 025-227-2228 FAX 025-227-0779
	櫻井 俊弘	福岡大学筑紫病院消化器科 〒818-8502 福岡県筑紫野市大字俗明院 377-1	講師	TEL 092-929-2626 FAX 092-929-2630
	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 098-895-1144 FAX 098-895-1414
	松本 譽之	大阪市立大学大学院消化器器官制御内科 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3	助教授	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 東京都新宿区百人町 3-22-1	部長	TEL 03-3364-0251 FAX 03-3364-5663	
福田 能啓	兵庫医科大学消化器内科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	講師	TEL 0798-45-6662 FAX 0798-45-6664	

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際のTEL・FAX
	北洞 哲治	国立大蔵病院臨床研究部消化器科 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1	医長	TEL 03-3416-0181 FAX 03-5494-7033
	守田 則一	大腸肛門センター高野病院 〒862-0924 熊本市帯山 4-2-88	センター長	TEL 096-384-1011 FAX 096-385-2890
	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 (内 3210) FAX 011-613-1241
	坪内 博仁	宮崎医科大学第2内科 〒889-1692 宮崎県清武町大字木原 5200	教授	TEL 0985-85-0987 FAX 0985-85-5194
	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 0723-60-0221 (内 3177) FAX 0723-68-1132
	山村 武平	兵庫医科大学第2外科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1	教授	TEL 0798-45-6370 FAX 0798-45-6373
	佐々木 巖	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学生体調節外科 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1	教授	TEL 022-717-7205 FAX 022-717-7209
	吉岡 和彦	関西医科大学第2外科 〒570-8507 大阪府守口市文園町 10-15	講師	TEL 06-6992-1001 (内 3422) FAX 06-6992-8475
	藤井 久男	奈良県立医科大学内視鏡部 〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840	助教授	TEL 0744-22-3051 (内 3419) FAX 0744-24-6866
	亀岡 信悟	東京女子医科大学第2外科 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1	教授	TEL 03-3353-8111 (内 37313) FAX 03-3357-2970
	名倉 宏	東北大学大学院医学系研究科病理 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1	教授	TEL 022-717-8048 FAX 022-717-8053
	岡村 登	東京医科歯科大学医学部保健衛生学科病因・ 病態検査学 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45	教授	TEL 03-5803-5368 FAX 0422-37-1777
	古野 純典	九州大学大学院医学研究院予防医学 〒812-8582 福岡市東馬出 3-1-1	教授	TEL 092-642-6110 FAX 092-642-6115
基礎班からの 研究協力者	向田 直史	金沢大学がん研究所組織分子科学研究部門 組織分子構築 〒920-0934 金沢市宝町 13-1	教授	TEL 076-265-2767 FAX 076-234-4520
	名川 弘一	東京大学大学院医学系研究科腫瘍外科 〒112-8655 東京都文京区本郷 7-3-1	教授	TEL 03-5800-8653 (内 33240) FAX 03-5800-8819
研究班参加 協力者	馬場 正三	浜松医科大学 〒431-3192 静岡県浜松市半田町 3600	名誉教授	TEL 053-448-5121 FAX 053-448-9753

区分	氏名	所属・所在地	職名	連絡の際のTEL・FAX
	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 018-884-6100 FAX 018-836-2611
	松枝啓	国立精神神経センター国府台病院消化器科 〒272-8516 市川市国府台1-7-1	部長	TEL 047-372-3501 FAX 047-372-1858
	福島恒男	横浜市立市民病院外科 〒240-0062 神奈川県横浜市保土ヶ谷区岡沢町56	部長	TEL 045-331-1961 FAX 045-331-1960
	澤田俊夫	群馬県がんセンター 〒373-0828 群馬県太田市高林西町617-1	副院長	TEL 0276-38-0771 FAX 0276-38-0614
	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 073-455-6613 FAX 073-453-1003
	天野國幹	広島クリニック 〒733-0032 広島市西区東観音町4-27	院長	TEL 082-232-0707 FAX 082-295-2680
	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
	岩男泰	慶應義塾大学医学部がんセンター 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35	講師	TEL 03-3357-2778 FAX 03-3357-2778
	筒井ひろ子	兵庫医科大学免疫学・医動物学 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1	講師	TEL 0798-45-6574 FAX 0798-40-5423
	鈴木康夫	千葉大学医学部第2内科 〒260-0856 千葉市中央区亥鼻1-8-1	助手	TEL 043-226-2092 FAX 043-226-2095
	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 018-884-6080 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 東京都世田谷区太子堂3-35-31	室長	TEL 03-3414-8121 (内 2719) FAX 03-3414-8321
	渡辺守	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 消化・代謝内科 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-15	教授	TEL 03-5803-5973 (内 2320) FAX 03-5803-0262
	阪本尚正	兵庫医科大学衛生学 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1	講師	TEL 0798-45-6562 FAX 0798-45-6562
	辨野義巳	理化学研究所生活基盤研究所微生物分類室 〒351-0106 埼玉県和光市広沢2-1	室長	TEL 04-8467-9561 FAX 04-8462-4619
	木内喜孝	東北大学消化器内科 〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1	講師	TEL 022-717-7171 FAX 022-717-7177
事務局	里見匡迪	兵庫医科大学消化器内科 〒663-8501 西宮市武庫川町1-1	助教授	TEL 0798-45-6662 6663 FAX 0798-45-6661

研 究 報 告

総括研究報告

総括研究報告

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

主任研究者 下山 孝 兵庫医科大学消化器内科

I 研究の目標

研究対象を潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)の2疾患に絞り、病因・増悪因子を詳らかにするとともに、適切な診断基準を定めて新治療法を確立することを目標とした。新治療法は両疾患の再燃予防にも役立ち、患者のQOL向上を可能にすると期待している。

このため以下の16プロジェクト(p)を設け、研究者同士が密接に連絡して研究の進展を目指した。

p-01: UCとCDのデータベースを拡張充実する。

p-02: UCとCDの遺伝子異常を広範囲に検討する。

p-03: UCとCDにおける免疫異常・サイトカインを検索し、病因を明らかにする。

p-04: UC・CDの白血球除去療法を確立する。

p-05: UCとCDの重症認定基準を見直し、新診断基準・新治療指針を作成する。

p-06: UC難治例の大腸切除の適応を定める。

p-07: CD患者の腸内抗原と粘膜透過性を検べる。

p-08: CD患者の適切な食事内容を検討する。

p-09: CDにおける食事脂肪の影響を証明する。

p-10: UC・CDと腸内細菌の関連を検索する。

p-11: Pouchitisの細菌叢の役割を検する。

p-12: UC患者の癌化のsurveillanceを行う。

p-13: UCとCD患者のQOLを評価する。

p-14: 新治療抗TNF- α 抗体、抗IL-6 receptor抗体のCDに対する効果を検討する。

p-15: 新治療法として、腸粘膜再生を図るHGFなどの因子の有用性を検討する。

p-16: 消化管環境改善を食品の面で検討する。

[倫理面への配慮]

プロジェクト遂行にあたっては、患者の立場を十分に尊重しプライバシーを厳重に守った。インフォームドコンセントを得るための説明は理解し易いものとし文書で同意を得た。患者には協力を拒否しても不利益を受けない旨を説明した。個人調査票の電子化は、「個人情報保護に関する法律」に抵触しないように配慮した。新治療の治験は、各参加施設の倫理委員会の承認を得て施行した。遺伝子の研究は、平成12年6月の科学技術会議生命

倫理委員会「ヒトゲノム研究に関する基本原則」と平成13年3月の三省合同「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に沿って進めた。動物実験においても、動物愛護精神に則り動物を扱っている。

II 3年間の研究成果

プロジェクト別に記載する。

p-01: 個人調査票の全国統一書式の作成が平成11年度に終わり、本書式は厚生労働省を通じて、平成12年度に都道府県に配布された。この統一個人調査票で全国の患者情報が期待できる。完成すれば国際比較が可能となる。

各都道府県より送付されてきた個人調査票はUC 16730例、CD 5405例で現在鋭意電子化中である。

p-02: UCとCDの遺伝要因として、UCではHLA-DRB1及びTNF遺伝子との相関が明らかとなった。CDではTNF- α 受容体の遺伝子TNFRSF1BおよびINF- γ 誘導性IL-18遺伝子との相関が判明した。NOD2遺伝子多型は認められなかった。

p-03: UCでは、自己免疫的に抗トロポミオシン抗体は初回発作型、抗ムチン抗体は慢性持続型で高頻度だった。細胞障害性Tリンパ球が大腸粘膜障害に関与していると考えられた。またIL-7の調節異常が炎症の慢性化に関与していた。

CDでは、炎症性粘膜内T細胞がアポトーシス抵抗性を保有していることが明らかになった。CD発生にTNF以外のTNF/TNFR分子群の関与が示された。またNKT細胞活性化によって発するIL-18が病態に深く関与していることが判明した。CD患者の血中IL-18は高濃度で、粘膜にはIL18+CD8+マクロファージが多く、IL-18が粘膜内リンパ球の増殖活性、IL-2RならびにIL-12R発現亢進を起こしている。CDの病態形成にIL-18が重要な役割を持つことが明らかになった。

p-04: 白血球除去療法の有用性を、trueカラムとshamカラムを用いた二重盲検無作為割付試験で検討した。UCに対する有効率はtrue群で有意に高く、有害事象も少なく、有用性・安全性が客観的に確認された。CDでは、完全静脈栄養または経管経腸栄養を行ってもCDAIが

200以下にならない患者を対象に、多施設共同試験をした。有効率35%で重篤な有害事象はなく、大腸型に有用だった。

p-05: 従来の診断基準及び治療指針の一部を改訂した。

UCの診断基準では、組織所見に活動期と緩解期の相違を加え、感染性腸炎の除外疾患を変更した。UCの治療指針では、重症及び難治症例に対して血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法を追加した。

CDでは、診断基準にUCと鑑別困難なindeterminate colitisの概念と臨床的取り扱いを付記した。治療指針を初診時活動期、再燃/再発時に分け、栄養療法・薬物療法の適応と実際、効果の限界や副作用を記載した。

P-06: UC難治例の手術適応を、総プレドニン投与量10gを越える症例、重症で1日40~80mg7日間投与でも不変または悪化した症例、ステロイド投与中重篤な合併症が認められた症例とした。

P-07: CD患者の血中抗体を、ランダムペプチドライブラリーから選ばれた特異的ペプチドについて検索した。CDではこれら抗体が特異的に高い陽性率を示した。

p-08: UC・CDの発生要因としての生活環境因子を多施設共同の患者対照研究で検討した。喫煙および虫垂炎既往者にUCリスクが低く、アトピー既往はCDリスクが高い。CDのリスクはファーストフードと脂肪摂取が関連していたが、食物繊維との関連はみられなかった。

p-09: 活動期CD患者に、殆ど無脂肪の成分栄養剤に1日27.0g、13.5g、0gの脂肪を添加し、4週後の緩解導入率を比較した。脂肪無添加群は75%、13.5gで40%、27.0gで30%であり、脂肪摂取がCDの緩解導入率を低下させた。

p-10: UC患者大腸粘膜から分離した細菌叢の好気性菌と嫌気性菌の比は1対1であった。菌数および検出率の最も高いのは*Bacteroides vulgatus*で、好気性菌では*Escherichia coli*の検出率が高かった。大腸菌遺伝子検索では、組織侵入と関連するPAI、fyuAおよびiutA遺伝子の3種類がUCで検出率が高かった。

p-11: UC術後回腸炎(Pouchitis)患者の糞便中細菌叢はEnterobacteriaceaeおよびLactobacillusが著増していた。Pouchitis発症に細菌叢異常の関与が示唆された。

p-12: UCに合併する大腸癌のsurveillanceの現状を調査した。7年以上経過した全大腸炎型を対象に、色素散布内視鏡検査を行い、異常所見部以外に10cm毎に粘膜を生検した。検査間隔は1年が多かった。p-53やMUC5AC

などの免疫組織学的染色併用で発癌予測ができた。

p-13: 疾患特異的尺度を検討するため日本語版IBDQを作成した。これを用いた検討で、病勢の改善により腹部症状、全身症状、情緒はいずれも改善し、反応性は良好であり、国際的な比較検討が可能になった。

p-14: 抗TNF- α 抗体・抗IL-6R抗体は臨床治験を施行している。効果は良好で早期の保険適応が望まれた。

p-15: 動物実験大腸炎モデルで肝細胞増殖因子HGFの腸粘膜再生作用を検討した。HGF200 μ g/日の腹腔内持続投与で、体重減少の軽減、大腸びらんの縮小、強い粘膜再生像が観察され、治療応用の可能性が認められた。

p-16: UC患者に、難水溶性食物繊維と蛋白質の合剤であるGerminated barley foodstuff(GBF)を経口投与した。投与4週間で対照に比し臨床症状の改善が認められた。

III 当該分野に関する国外の研究状況の概要

国際的に評価される成果のみを列挙する。

p-01: 個人調査票のデータ電子化は欧米でもまだ無い。集計が完成すれば国際的評価が得られるであろう。

p-02: 病因に関与する遺伝子は、欧米の研究でも多数の報告があるが、確立されたものはない。当班の研究によって、IL-18など本邦独自の遺伝子情報が得られた。IL-18遺伝子はCDと相関し、病態解明に大きく貢献した。なお、欧米でCDとの関連が報告されたNOD2遺伝子多型は本邦患者では認められず、発症に関与する遺伝子は本邦と欧米では異なることが示唆された。

p-03: 当班の免疫・サイトカイン異常解明の研究が発展して本邦で開発された血球成分除去療法と抗IL-6R抗体療法は、世界に発信できる新治療戦略である。

p-05: 診断基準・治療指針ともに国際的にも誇れるレベルに達し、日常の臨床に広く用いられている。

p-07: CD患者血清に診断に役立つ特異抗体を発見した。欧米で用いられているASCAに比し特異度が高かった。

p-08: UC、CDの発症前の環境因子を確認できた。とくにファーストフードと脂肪の関与は国際的問題である。

p-09: 食事脂肪がCDの増悪因子となることを証明した。欧米では確認されていない情報である。

p-14: 本邦で発見されたHGFは腸粘膜の再生能を有することが動物実験で確認された。粘膜再生医療の最先端として、今後の発展が期待される。

平成11年度から13年度までの研究結果から、国際的に評価できる成果が得られた。

分担研究報告

目次

分担研究報告

1. 潰瘍性大腸炎(UC)と Crohn 病(CD)のデータベースを拡張充実し、
両疾患研究に資する態勢をつくる 13
分担研究者 東京大学大学院医学系研究科 教授 名川 弘一
共同研究者 兵庫医科大学 消化器内科 下山 孝, 里見 匡迪
2. 潰瘍性大腸炎の疫学的研究—わが国での問題点— 14
分担研究者 国立大蔵病院 臨床研究部 消化器科 医長 北洞 哲治
共同研究者 国立大蔵病院 臨床研究部 横山 巽子, 宇都宮利善, 小野ひろみ
国立大蔵病院 消化器科 林 篤, 大原 信, 田代 博一
3. 潰瘍性大腸炎とクローン病の遺伝的素因に関わる候補遺伝子の研究 18
分担研究者 兵庫医科大学 先端医学研究所 家族性腫瘍部門 助教授 田村 和朗
共同研究者 兵庫医科大学 遺伝学 指尾 宏子, 古山 順一
4. resistin like molecule- β (RELM β)の潰瘍性大腸炎における発現低下 24
分担研究者 東北大学大学院 医学系研究科生体調節外科学分野 教授 佐々木 巖
共同研究者 東北大学大学院 医学系研究科生体調節外科学分野 北山 卓, 内藤 広郎, 舟山 裕士,
福島 浩平, 柴田 近, 児山 香, 佐藤 俊, 小川 仁, 橋本 明彦,
西條 文人, 長尾 宗紀
5. 炎症性腸疾患と CD14 遺伝子プロモーター領域多型の関連について 26
分担研究者 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長 樋渡 信夫
共同研究者 東北大学医学部 消化器内科 尾花 伸哉, 木内 喜孝, 高橋 成一
6. 炎症性腸疾患(IBD)上皮細胞特異的発現遺伝子同定の試み;SRCR superfamily 遺伝子の発現亢進 29
分担研究者 東北大学大学院医学系研究科生体調節外科 教授 佐々木 巖
共同研究者 東北大学大学院 生体調節外科 米澤 仁志, 福島 浩平, 小川 仁, 北山 卓,
内藤 広郎, 舟山 裕士, 柴田 近, 上野 達也
岩手医科大学 第一外科 寺島 雅典, 斉藤 和好
7. 炎症性腸疾患の病態と大腸粘膜における特徴的な炎症免疫反応と
組織構築の変化—新しい治療戦略の提言— 31
分担研究者 東北大学大学院医学系研究科 病理 教授 名倉 宏
共同研究者 東北大学大学院医学系研究科 病理学講座¹⁾ 大谷 明夫¹⁾, 太田 達郎^{1,2)}, 笹野 公伸¹⁾
東北大学大学院医学系研究科 人間行動学 心療内科²⁾ 福土 審
東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学³⁾ 沖 元二^{1,3)}, 下瀬川 徹
東北大学大学院医学系研究科 生体調節外科 福島 浩平, 佐々木 巖
大阪市立大学医学部 第三内科 中村 志郎, 神野 良男, 松本 誉之
8. T細胞移入マウス大腸炎におけるケモカイン発現の検討 33
分担研究者 金沢大学 がん研究所 教授 向田 直史
9. Th1 特異的転写因子 T-bet のクローン病の病態への関与 34
分担研究者 慶應義塾大学医学部 内科 教授 日比 紀文
共同研究者 慶應義塾大学医学部 内科 松岡 克善, 井上 詠, 佐藤 俊朗, 岸 祐介, 一松 収,
新井 潤, 高木 英恵, 緒方 晴彦, 岩男 泰, 石井 裕正
横浜市立市民病院 外科 小金井 一隆, 福島 恒男
東京医科歯科大学 消化代謝内科 金井 隆典, 渡辺 守
10. Th1 慢性大腸炎モデルにおける TNF/TNFR 関連分子の関与(2) 36
協力研究者 東京医科歯科大学 医歯学総合大学院 消化・代謝内科学 教授 渡辺 守
共同研究者 東京医科歯科大学大学院 消化・代謝内科学 金井 隆典, 戸塚 輝治
11. IBD における NKT 細胞の役割—特にステロイドとの関連 37
分担研究者 近畿大学 腫瘍免疫等研究所 教授 八木田 旭邦
共同研究者 近畿大学 腫瘍免疫等研究所 丸山 正二, 若杉 慎司, 助川 寧
近畿大学医学部 消化器内科 工藤 正俊
社会保険中央総合病院 内科 高添 正和

12. 細菌性 hsp60 投与による自己免疫性マウス大腸炎モデルの開発	40
分担研究者	近畿大学 腫瘍免疫等研究所 教授 八木田 旭邦
共同研究者	近畿大学 腫瘍免疫等研究所 助川 寧, 丸山 正二, 若杉 慎司 杏林大学医学部 感染症学 山口 博之, 神谷 茂
13. 潰瘍性大腸炎における CD56 および CD57 陽性 T 細胞の検討	43
分担研究者	琉球大学光学 医療診療部 第一内科 助教授 金城 福則
共同研究者	琉球大学 第一内科 砂川 隆, 与那嶺 吉正, 豊見山 良作, 外間 昭, 斎藤 厚
14. クロウン病における肉芽腫の免疫学的意義に関する研究	45
分担研究者	大阪市立大学大学院 消化器器官制御内科学 助教授 松本 誉之
共同研究者	大阪市立大学大学院 消化器器官制御内科学 中村 志郎, 神野 良男, 澤 禎徳, 原 順一, 渡辺 芳久, 押谷 伸英, 荒川 哲男 東北大学大学院 病理形態学 大谷 明夫, 名倉 宏
15. 潰瘍性大腸炎病変粘膜におけるカベオリンIIの発現増強	47
分担研究者	滋賀医科大学 第二内科 教授 馬場 忠雄
16. クロウン病に対する自血球除去・吸着療法の効果に関する多施設共同研究	49
主任研究者	兵庫医科大学 消化器内科 下山 孝
共同研究者	新潟大学医学部 第三内科 朝倉 均 琉球大学医学部 第一内科 金城 福則 兵庫医科大学 消化器内科 里見 匡迪, 福田 能啓, 澤田 康史 慶應大学医学部 内科 日比 紀文 大阪市立大学大学院 消化器器官制御内科学 松本 誉之 東京女子医科大学 消化器内科 飯塚 文瑛 名古屋大学医学部 第一内科 楠神 和男 兵庫医科大学 臨床病理部 戸澤 辰雄 千葉大学医学部 第二内科学 鈴木 康夫 弘前大学医学部 第一内科 棟方 昭博
17. 活動期潰瘍性大腸炎に対する顆粒球吸着除去療法の最適基準の考察	51
共同研究者	千葉大学医学部付属病院 第二内科 鈴木 康夫 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 吉村 直樹, 齋藤 康
18. 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案	53
分担研究者	弘前大学医学部 第一内科 教授 棟方 昭博
共同研究者	兵庫医科大学 消化器内科 下山 孝
19. 潰瘍性大腸炎の内視鏡重症度分類の検討	55
分担研究者	奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	奈良県立医科大学 第一外科 西沼 亮, 畑 倫明, 石川博文, 小山文一, 土井新也, 中川 正, 松本 寛, 中尾 武, 武内 拓, 中島祥介
20. 潰瘍性大腸炎内視鏡像のチェックシートパターン解析について	57
分担研究者	奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	奈良県立医科大学 第一外科 西沼 亮, 石川 博文, 小山 文一, 中川 正, 松本 寛, 中尾 武, 武内 拓, 中島 祥介
21. 重症潰瘍性大腸炎に合併した深部静脈血栓症の術前診断と術期管理	59
分担研究者	東北大学大学院 生体調節外科 教授 佐々木 巖
共同研究者	東北大学大学院 生体調節外科 西條 文人, 舟山 裕士, 内藤 広郎, 福島 浩平, 柴田 近, 上野 達也, 北山 卓, 米沢 仁志 東北大学大学院 消化器病態学 高橋 成一, 木内 喜孝
22. 潰瘍性大腸炎治療におけるサイクロスポリン A および顆粒球除去療法の位置づけ	61
分担研究者	慶應義塾大学 内科 教授 日比 紀文
共同研究者	慶應義塾大学医学部 内科 長沼 誠, 船越 信介, 井上 詠, 緒方 晴彦, 岩男 泰, 石井 裕正
23. 重症潰瘍性大腸炎に対するサイクロスポリン持続静注療の成績と適応基準	64
共同研究者	千葉大学医学部付属病院 第二内科 鈴木 康夫, 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 吉村 直樹, 齋藤 康
24. 潰瘍性大腸炎に対するプロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)注腸の有用性	67
分担研究者	琉球大学光学 医療診療部 第一内科 助教授 金城 福則
共同研究者	琉球大学 第一内科 豊見山 良作, 外間 昭, 又吉 亮二, 久貝 雪野, 與那嶺 吉正, 洲鎌 理知子, 砂川 隆, 半仁田 慎一, 斎藤 厚

25. プロピオン酸ベクロメタゾン注腸療法の位置付け	68
分担研究者 群馬県立がんセンター 消化器外科 副院長 澤田 俊夫	
共同研究者 群馬県立がんセンター 消化器内科 茂木 健太	
26. 潰瘍性大腸炎のコントロールにおける Rebamipide 注腸療法の有用性	70
分担研究者 長崎大学医学部 光学医療診療部 助教授 牧山 和也	
共同研究者 長崎大学医学部 光学医療診療部 磯本 一	
長崎大学医学部 病理部 林 徳真吉	
27. 潰瘍性大腸炎に対する漢方薬の有用性	72
共同研究者 広島クリニック 天野 國幹, 天野 幹三, 久米 健介, 中村 恭介, 陳 俊	
28. XILEISAN と潰瘍性大腸炎	74
共同研究者 広島クリニック 天野 國幹, 天野 幹三, 久米 健介, 中村 恭介, 陳 俊	
29. クロウン病の診断基準改訂案 (2002)	76
分担研究者 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長 樋渡 信夫	
30. クロウン病の治療指針改訂案 (2002)	78
分担研究者 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長 樋渡 信夫	
31. クロウン病患者の management 指針案	80
分担研究者 仙台赤十字病院 大腸疾患センター長 樋渡 信夫	
共同研究者 社会保険中央総合病院 内科 高添 正和	
32. クロウン病の難治性大腸潰瘍に対する高気圧酸素療法	83
分担研究者 長崎大学医学部 光学医療診療部 助教授 牧山 和也	
共同研究者 長崎大学医学部 光学医療診療部 磯本 一	
33. クロウン病患者におけるビタミン K 需要について	86
分担研究者 滋賀医科大学 第二内科 教授 馬場 忠雄	
34. Calprotectin の IBD 活動性に関する有用性の検討	87
分担研究者 札幌医科大学 第一内科 教授 今井 浩三	
35. クロウン病の再手術に影響を与える要因の検討	88
分担研究者 兵庫医科大学 第二外科 教授 山村 武平	
共同研究者 兵庫医科大学 第二外科 池内 浩基, 野田 雅史, 柳 秀憲	
兵庫医科大学 消化器内科 小坂 正, 福田 能啓, 田村 和民, 里見 匡迪, 下山 孝	
36. Crohn 病の直腸肛門部病変に対する人工肛門造設の効果と問題点	90
分担研究者 横浜市立市民病院 外科部長 福島 恒男	
共同研究者 横浜市立市民病院 外科 小金井一隆	
37. 右腸腰筋膿瘍を形成した Crohn 病の 1 例	92
分担研究者 新潟大学医学部 第一外科 教授 畠山 勝義	
共同研究者 新潟大学医学部 第一外科 飯合 恒夫, 須田 武保, 岡本 春彦	
38. 抗菌薬が奏効した Crohn 病併発腸腰筋膿瘍の 1 例	94
分担研究者 琉球大学 光学医療診療部 第一内科 助教授 金城 福則	
共同研究者 琉球大学 第一内科 豊見山 良作, 又吉 亮二, 久貝 雪野, 洲鎌 理知子,	
半仁田 慎一, 砂川 隆, 與那嶺 吉正, 外間 昭, 斎藤 厚	
39. クロウン病(CD)の大量出血例に対する DDAVP(1-deamino-8-arginine vasopressin)	
動注の治療効果の有効性	96
分担研究者 社会保険中央総合病院 内科 部長 高添 正和	
共同研究者 社会保険中央総合病院 内科 一森 俊樹, 田中 寅雄	
社会保険中央総合病院 放射線科 牧田 幸三	
40. 潰瘍性大腸炎難治例の大腸切除の適応を定める	97
分担研究者 東京大学大学院医学系研究科 教授 名川 弘一	
共同研究者 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 渡邊 聡明	
横浜市立大学市民総合医療センター 難病医療センター 杉田 昭	
東京女子医科大学 第二外科 亀岡 信悟	
兵庫医科大学 第二外科 山村 武平	
横浜市立市民病院 外科 福島 恒男	
東北大学大学院医学系研究科 外科病態学生体調節外科 佐々木 巖	
奈良県立医科大学 内視鏡部 藤井 久男	
群馬県立がんセンター 澤田 俊夫	
41. 潰瘍性大腸炎難治例に対する手術適応	99
分担研究者 横浜市大市民総合医療センター 難病医療センター 講師 杉田 昭	
共同研究者 横浜市大 第二外科 山崎 安信, 木村 英明, 嶋田 紘	
横浜市民病院 外科 小金井一隆, 福島 恒男	

42. 潰瘍性大腸炎難治例に対する手術例の検討	102
分担研究者	東北大学大学院医学系研究科生体調節外科 教授 佐々木 巖
43. 潰瘍性大腸炎に対する1期的IAA術後の臨床的排便機能と括約筋機能評価	104
分担研究者	兵庫医科大学 第二外科 教授 山村 武平
共同研究者	兵庫医科大学 第二外科 池内 浩基, 野田 雅史, 柳 秀憲
44. UCに対する腹腔鏡下手術と本邦における現状	107
分担研究者	東京女子医大 第二外科 教授 亀岡 信悟
45. 回腸囊炎診断基準案	108
分担研究者	奈良県立医科大学 中央内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	兵庫医科大学 消化器内科 下山 孝 東北大学大学院医学系研究科 外科病態学生体調節外科 佐々木 巖 東京女子医科大学 第二外科 亀岡 信吾 横浜市立大学市民総合医療センター 難病医療センター 杉田 昭 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 名川 弘一 新潟大学医学部 第一外科 畠山 勝義 兵庫医科大学 第二外科 山村 武平 関西医科大学 第二外科 吉岡 和彦
46. Pouchitisの実態—アンケート調査結果—	110
分担研究者	奈良県立医科大学 中央内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	東北大学大学院医学系研究科 外科病態学生体調節外科 佐々木 巖 東京女子医科大学 第二外科 亀岡 信吾 横浜市立大学市民総合医療センター 難病医療センター 杉田 昭 新潟大学医学部 第一外科 畠山 勝義 兵庫医科大学 第二外科 山村 武平
47. 当科における潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎の治療について	112
分担研究者	新潟大学医学部 第一外科 教授 畠山 勝義
共同研究者	新潟大学医学部 第一外科 飯合 恒夫, 須田 武保, 谷 達夫, 岡本 春彦
48. 回腸J-pouchと結腸J-pouchの解剖学的比較検討	114
分担研究者	関西医科大学 第二外科 講師 吉岡 和彦
49. クロウン病患者の血中特異抗体の検出	116
分担研究者	兵庫医科大学 消化器内科 助教授 福田 能啓
共同研究者	兵庫医科大学 消化器内科 馬場 裕子, 小坂 正, 田村 和民, 里見 匡迪, 下山 孝
50. 炎症性腸疾患の患者対照研究	118
分担研究者	九州大学大学院医学研究院 予防医学 教授 古野 純典
共同研究者	札幌医科大学 第一内科 今井 浩三 札幌医科大学 第四内科 新津洋司郎 弘前大学医学部 第一内科 棟方 昭博 仙台赤十字病院 大腸疾患センター 樋渡 信夫 社会保険中央総合病院 内科 高添 正和 東京女子医科大学 第二外科 亀岡 信悟 群馬県がんセンター 澤田 俊夫 千葉大学医学部 第二内科 鈴木 康夫 滋賀医科大学 第二内科 馬場 忠雄 兵庫医科大学 消化器内科 福田 能啓, 里見 匡迪, 下山 孝 長崎大学医学部 光学医療診療部 牧山 和也 高野病院 大腸肛門センター 守田 則夫 宮崎医科大学 第二内科 坪内 博仁 琉球大学医学部 第一内科 金城 福則 兵庫医科大学 衛生学 阪本 尚正
51. 炎症性腸疾患に関する情報提供の問題点	121
分担研究者	社会保険中央総合病院 内科 部長 高添 正和
共同研究者	横浜市民病院 外科 福島 恒男 兵庫医科大学 消化器内科 福田 能啓, 下山 孝 JR東京病院 成人科 屋代 庫人 癌研究会付属病院 外科 武藤徹一郎

52. 潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜細菌叢の研究	123
分担研究者	東京医科歯科大学医学部 保健衛生学科 教授 岡村 登
共同研究者	東京医科歯科大学医学部 保健衛生学科 千田 俊雄, 馬場 千恵美 東京都立大塚病院 外科 岡村 孝 兵庫医科大学 消化器内科 福井 信, 松村 徹也, 下山 孝
53. 炎症性腸疾患 (クローン病, 潰瘍性大腸炎) は食事を主とした生活習慣病と考えられる	126
分担研究者	秋田大学第一内科 助教授 千葉 満郎
共同研究者	秋田大学 一内 千葉 満郎 大腸肛門病センター高野病院 守田 則一 秋田大学 医科学情報 中村 彰 姫路工業大学 生活環境学 辻 啓介 実践女子大学 栄養指導研究室 原島 恵美子
54. 分子生物学的手法によるヒト大腸内細菌叢の構造解析に関する調査研究	131
協力研究者	理研 微生物機能解析室室長 辨野 義己
55. Pouchitis 症例の糞便中細菌叢の検討 (第二報)	132
分担研究者	奈良県立医科大学 中央内視鏡部 助教授 藤井 久男
共同研究者	奈良県立医科大学 第一外科 石川 博文, 小山 文一, 向川 智英, 土井 新也, 島谷 英彦, 中島 祥介 東京医科歯科大学医学部 保健衛生学科 岡村 登, 千田 俊雄
56. 潰瘍性大腸炎患者における大腸癌のサーベイランス指針 (案) について	135
分担研究者	東京大学大学院医学系研究科 教授 名川 弘一
共同研究者	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 渡邊 聡明 新潟大学医学部 第一病理 味岡 洋一 札幌医科大学 第一内科 今井 浩三 弘前大学医学部 第一内科 棟方 昭博 横浜市立市民病院 外科 福島 恒男 慶應義塾大学 内科 炎症性腸疾患センター 日比 紀文 横浜市立大学市民総合医療センター 難病医療センター 杉田 昭 兵庫医科大学 消化器内科 里見 匡迪, 下山 孝
57. 潰瘍性大腸炎非腫瘍性粘膜の MUC5AC 過剰発現	137
分担研究者	新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・病態病理学分野 助教授 味岡 洋一
58. 潰瘍性大腸炎における DNA Methylation の臨床的意義	139
分担研究者	札幌医科大学 第一内科 教授 今井 浩三
59. 当院における潰瘍性大腸炎(UC)合併大腸癌とサーベイランスの現状	140
分担研究者	兵庫医科大学 消化器内科 教授 下山 孝
共同研究者	兵庫医科大学 消化器内科 里見 匡迪, 福井 信, 樋田 信幸, 山本 憲康, 應田 義雄 兵庫医科大学 第二外科 山村 武平, 池内 浩基 兵庫医科大学 第二病理 西上 隆之 兵庫医科大学 先端医学研究所 家族性腫瘍部門 田村 和朗, 武田 直久
60. クローン病癌合併例の報告	141
分担研究者	社会保険中央総合病院 内科 部長 高添 正和
共同研究者	社会保険中央総合病院 内科 田中 寅雄, 一森 俊樹 社会保険中央総合大腸肛門病センター 岡本 欣也, 岩垂 純一
61. Crohn 病入院患者の QOL の変化と臨床状態についての縦断研究	143
分担研究者	福岡大学 筑紫病院 消化器科 講師 櫻井 俊弘
共同研究者	福岡大学 筑紫病院 消化器科 松井 敏幸, 八尾 恒良 帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学教室 橋本 英樹 慶應義塾大学医学部 炎症性腸疾患センター 岩男 泰
62. 潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘, 回腸囊肛門管吻合術の QOL の変化	146
分担研究者	横浜市大市民総合医療センター 難病医療センター 講師 杉田 昭
共同研究者	帝京大学 衛生公衆衛生学教室 橋本 秀樹 慶應大学 内科 岩男 泰
63. Crohn 病患者の QOL(第一報) 症状・食事・在宅経腸栄養法がおよぼす心理的社会的影響と QOL 関連要因の探索	149
分担研究者	社会保険中央総合病院 内科 部長 高添 正和
共同研究者	東京医科歯科大学 保健衛生学研究科 富田真佐子, 高崎 絹子
64. 慢性腸炎モデル MAIDS 腸炎に対する抗 IP-10 抗体治療の検討	154