

表2 The fecal flora of the patients with ileal pouch

Bacterial group (Genus or Family)	Number of bacteria (log10)									
	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case6	Case7	Case8	Case8'	Case9
Total aerobes	7.68	8.97	9.21	9.37	8.85	9.56	9.36	9.49	9.10	9.63
Enterobacteriaceae	2.68	2.49	9.08	5.94	7.71	9.14	9.36	9.31	9.10	<2.00
Streptococcus/Enterococcus	7.68	9.23	6.61	6.73	8.82	9.33	6.84	8.98	7.15	9.63
Staphylococcus	<2.00	<2.00	4.91	5.94	3.61	<2.00	<2.00	<2.00	6.11	4.33
Lactobacillus	4.98	4.74	8.61	9.37	5.88	8.15	<2.00	7.84	6.18	5.36
Bacillus	<2.00	3.56	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	3.06	<2.00	<2.00	<2.00
Corynebacterium	<2.00	<2.00	<2.00	5.24	<2.00	<2.00	3.06	<2.00	<2.00	<2.00
Yeast	<2.00	3.44	<2.00	5.24	<2.00	<2.00	4.01	3.95	3.70	6.36
Total anaerobes	8.72	9.58	9.57	9.83	8.01	8.85	3.06	7.55	8.85	7.51
Bacteroidaceae	7.98	9.39	8.72	9.27	5.88	<2.00	<2.00	5.88	<2.00	<2.00
Veillonella	<2.00	3.79	<2.00	<2.00	5.78	2.85	3.06	<2.00	<2.00	<2.00
Eubacterium	<2.00	<2.00	<2.00	9.24	<2.00	5.63	<2.00	<2.00	<2.00	7.51
Bifidobacterium	8.29	8.45	9.51	9.13	7.71	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00
Clostridium	2.68	<2.00	5.08	<2.00	<2.00	8.85	<2.00	7.54	8.85	<2.00
Peptostreptococcus	2.68	8.79	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00
Actinomyces	<2.00	<2.00	<2.00	9.24	7.71	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00	<2.00
Total bacterial count	8.76	9.67	9.73	9.96	8.91	9.64	9.36	9.50	9.30	9.51
Ratio(anaero/aero)	10.97	4.07	2.31	2.86	0.14	0.21	4.95x10 <sup>-7</sup>	1.14x10 <sup>-2</sup>	0.56	7.6x10 <sup>-3</sup>

表3 結果(1)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	8'	9
年齢/性	64F	56F	52M	68F	52M	53F	31F	34F	35F	47F
術式	IACA	IACA	IAA	IACA	IACA	IACA	IPRA*	IACA	IACA	IACA
観察期間	8Y10M	6Y4M	1Y7M	1Y10M	1Y1M	1Y6M	9Y2M	2Y3M	3Y1M	4M
Pouchitis (有症状)	-						+			
内視鏡 grade	2		3			4				
Ratio (anaero/aero)	10.97	4.07	2.31	2.86	0.14	0.21	4.95 × 10 <sup>-7</sup>	1.14 × 10 <sup>-2</sup>	0.56	7.6 × 10 <sup>-3</sup>

\* IPRA: ileal-pouch rectal anastomosis  
 症例8は症例8のpouchitis再燃時  
 症例9はシプロフロキサシン投与中

表5 結果(2) P value

	症 状 <sup>*1</sup>	内視鏡grade <sup>*2</sup>	症 状 <sup>*1</sup>	内視鏡grade
Ratio (anaero/aero)	0.0500	0.0794	0.0389	
菌 数	<i>E. coli</i>	0.0139	0.0777	0.0695
	<i>Lactobacillus</i>	0.8065	0.4298	0.8056
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	0.1797	0.0347	0.0109
	<i>Bifidobacterium</i>	0.0105	0.0775	0.0591

\*1: Mann-Whitney U検定

\*2: Kruskal-Wallis検定

れた Pouchitis では Ratio(anaero/aero)が小さい傾向があり, *Bacteroides vulgatus* 菌数が有意に少なかった。

D. 考 察

回腸嚢を作成し自然肛門を温存した大腸(亜)全摘術を受けた潰瘍性大腸炎患者に発症する Pouchitis の原因, 病態についてはまだよく分かっていない。今回の検討でも Pouchitis がある症例では好気性菌が多い傾向がみられた。また, 優位な菌種の検討からは, Pouchitis 症例では *E. coli* が増え, *Bacteroides vulgatus* や *Bifidobacterium* が少なくなる傾向がみられた。とくに, *Bacteroides vulgatus* は従来よりその overgrowth が Pouchitis の原因の一つと見なされてきたが, 今回の検討では, Pouchitis 症例でむしろ減少していた。また, Pouchitis 症例全例で *Bifidobacterium* が少なくなっていた。さらに, 症例8では Ratio(anaero/aero)が0.0114から0.56(症例8')へと大きくなって改善されたようにみえても, *Clostridium* が嫌気性菌として優位であり, 内容的には良くなっていないことが分かる。これらの結果からは, 回腸嚢内においては細菌叢が安定しておらず, Pouchitis の発生には特定の菌種というより *E. coli* を中心とする好気性菌の増加, *Bifidobacterium* の減少といった細菌叢の imbalance が問題であるように思われる。今回, 検体採取の容易な糞便中細菌叢を検討したが, 粘膜に密接して存在する回腸嚢粘膜細菌叢の検討が今後の課題である。

表4 Species or genus of the feces of the patients with ileal pouch

Case1	Case2	Case3	Case4	Case5
Rank	Rank	Rank	Rank	Rank
Species or Genus	Species or Genus	Species or Genus	Species or Genus	Species or Genus
1 Bifidobacterium spp.	1 Bacteroides stercoris/eggerthi	1 Bifidobacterium spp.	1 Lactobacillus fermentum	1 Lactococcus spp.
2 Bacteroides vulgatus	2 Bacteroides vulgatus	2 Escherichia coli	2 Actinomyces meyeri/odontolyticus	2 Escherichia coli
3 Enterococcus faecium	3 Streptococcus bovis II 2	3 Bacteroides stercoris/eggerthi	3 Eubacterium	2 Actinomyces meyeri/odontolyticus
4 Bacteroides stercoris/eggerthi	4 Bifidobacterium spp.	4 Lactobacillus acidophilus/jensenii	4 Bifidobacterium spp.	2 Bifidobacterium spp.
5 Lactobacillus	5 Peptostreptococcus asaccharolyticus	5 Bacteroides ovatus/thetaiotaomicron	5 Bacteroides stercoris/eggerthi	2 Enterococcus faecium
6 Clostridium beijerinckii/but	6 Bacteroides uniformis	6 Bacteroides vulgatus	5 Prevotella oralis/luxiae	2 Streptococcus mitis 2
7 Yeast	7 Enterococcus faecalis	7 Aerococcus viridans 1	6 Bacteroides ovatus/thetaiotaomicron	8.07 7 Lactobacillus acidophilus/jensenii
8 Klebsiella pneumoniae	8 Lactobacillus	8 Clostridium perfringens	8 Aerococcus viridans 1	6.71 8 Bacteroides stercoris/eggerthi
9 Peptostreptococcus spp.	9 Veillonella parvula	9 Coaglyase-negative Staphylococcus	9 Escherichia coli	5.94 9 Veillonella parvula
	10 Bacillus	10 Staphylococcus aureus	10 Streptococcus mitis 2	5.39 10 Enterococcus faecalis
	11 Yeast		11 Streptococcus mitis 2	5.81 11 Coaglyase-negative Staphylococcus
	12 Klebsiella pneumoniae		12 Enterococcus faecium	5.46 12 Staphylococcus aureus

Case6	Case7	Case8	Case8'	Case9
Rank	Rank	Rank	Rank	Rank
Species or Genus	Species or Genus	Species or Genus	Species or Genus	Species or Genus
1 Streptococcus mitis 1	1 Escherichia coli	1 Escherichia coli	1 Escherichia coli	1 Enterococcus faecium
2 Streptococcus sanguis	2 Aerococcus viridans 2	2 Streptococcus bovis II 1	2 Clostridium beijerinckii/butylicum	2 Gemella haemolytans
3 Escherichia coli	3 Enterococcus faecalis	3 Streptococcus spp.	3 Clostridium perfringens	3 Eubacterium lentum
4 Klebsiella pneumoniae	4 Lactobacillus	4 Lactobacillus fermentum	4 Clostridium ramosum	4 Yeast
5 Clostridium perfringens	5 Bacillus	5 Clostridium perfringens	5 Streptococcus spp.	5 Lactobacillus fermentum
6 Streptococcus mitis 2	6 Corynebacterium	6 Enterococcus avium	6 Leuconostoc spp.	6 Staphylococcus aureus
7 Enterobacter aerogenes	7 Veillonella parvula	7 Enterococcus faecalis	7 Streptococcus mitis 7	
8 Lactobacillus		7 Enterococcus faecium	8 Lactobacillus acidophilus/jensenii	
9 Eubacterium		9 Bacteroides stercoris/eggerthi	9 Staphylococcus aureus	
10 Veillonella		10 Bacteroides vulgatus	10 Aerococcus viridans 2	
		10 Bacteroides ovatus/thetaiotaomicron	11 Yeast	

#### E. 結 論

回腸嚢を保有するUC手術症例の糞便中細菌叢を調べたところ、Pouchitisがある患者の糞便中細菌叢はPouchitisがない患者に比べ、有意に*E.coli*を主とする好気性菌が増加し、*Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium*の減少がみられた。

#### F. 参考文献

- 1) 光岡知足：腸内菌の世界，冬至書房新社，1984.
- 2) 藤井久男，小山文一，杉森志穂，他：Pouchitis症例の糞便中細菌叢の検討（第一報），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12年度研究報告書，pp120 - 121, 2001.

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

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

分担研究者 名川 弘一 東京大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対するサーベイランスの指針（案）の作成を行った。本指針（案）により全国規模で同一の基準でサーベイランスを行っていくことが可能となり、潰瘍性大腸炎合併dysplasia, 大腸癌の早期発見および早期治療に有用であると考えられる。今後、発症年齢等を考慮したより詳細なサーベイランス法の検討が必要である。

共同研究者

渡邊 聡明<sup>1)</sup>, 味岡 洋一<sup>2)</sup>, 今井 浩三<sup>3)</sup>,  
棟方 昭博<sup>4)</sup>, 福島 恒男<sup>5)</sup>, 日比 紀文<sup>6)</sup>,  
杉田 昭<sup>7)</sup>, 里見 匡迪, 下山 孝<sup>8)</sup>

所属 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科<sup>1)</sup>,  
新潟大学医学部 第1病理<sup>2)</sup>,  
札幌医科大学 第1内科<sup>3)</sup>,  
弘前大学医学部 第1内科<sup>4)</sup>,  
横浜市立市民病院 外科<sup>5)</sup>,  
慶應義塾大学 内科  
炎症性腸疾患センター<sup>6)</sup>,  
横浜市立大学市民総合医療センター  
難病医療センター<sup>7)</sup>,  
兵庫医科大学 消化器内科<sup>8)</sup>

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)に対する癌のサーベイランスの対象および方法を確立し、サーベイランス指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

本研究班関連 35 施設にアンケート調査を行い、以下の項目について回答を得た。

- (1) 平成 12 年度診療 UC 患者数
- (2) サーベイランス施行の有無
- (3) 対象：発症後経過年数および罹患範囲
- (4) 観察方法（内視鏡検査の工夫）：色素散布の有無、その他
- (5) 生検採取方法：10cm 毎、その他
- (6) 頻度：1 回 / 年、その他
- (7) その他：サーベイランスに関する工夫など（倫理面への配慮）  
個人が特定されない形式でアンケート調査を行った。

C. 研究結果

アンケート調査の回答が 27 施設（77%）より得られた。このうち、サーベイランスを行っている 20 施設（57%）（平成 12 年度診療 UC 患者総数 4,027 例）から以下の回答結果を得た。

I. 対象（発症後経過年数）

10 年以上	3 施設
7-10 年以上	1 施設
8 年以上	1 施設
7 年以上	9 施設
5 年以上	1 施設
全例	3 施設

II. 罹患範囲

全大腸炎型	3 施設
全大腸炎型・左側大腸炎型	11 施設

III. 観察方法

内視鏡検査時の色素撒布散布	
行う	10 施設
症例によって行う	4 施設
行わない	4 施設

IV. 生検採取方法

(1) 10cm 毎	10 施設
区域毎	2 施設

(2) その他の生検採取部位

隆起性病変, 隆起・腿色部等局所病変, DALM, DALM と疑わしい場合, 扁平隆起, 異常色調部, 凹凸不整部, 異常の部位, 正常でない粘膜面, 直腸

V. 頻度

1 回 / 1 年	13 施設
1 回 / 半年	1 施設
1 回 / 2 年	2 施設
1 回 / 1-2 年	1 施設
1 回 / 3 年	1 施設
1 回 / 2-3 年	1 施設

VI. その他の判定方法

P53 免疫組織染色（生検組織診断）, CEA・CA15-3 免疫組織染色, PCNA 免疫組織染色, 大腸癌家族歴

(HNPCC), 臨床的因子 (総下痢期間, 総下血期間, 年3ヶ月以上の炎症のあった年数, 難治性), 核DNA量 (aneuploidy), MSI (microsatellite instability)

これらの回答結果の集計, 解析から以下のサーベイランス指針 (案) が提示された。

UC に対するサーベイランス指針 (案)

- 
1. 対象
    - (1) 発症後経過年数: 7年以上
    - (2) 罹患範囲: 全大腸炎型を原則とする
  2. 観察方法  
内視鏡観察 (場合によって色素散布)
  3. 生検採取方法
    - (1) 10cm 毎
    - (2) その他の採取部位  
隆起性病変, 異常色調部など
  4. 頻度  
1回/1年
- 

#### D. 考 察

現在のところ, 潰瘍性大腸炎に対するサーベイランスの実施状況は施設により様々である。サーベイランスを行っている施設においても, サーベイランスの対象, 方法などに関しては, 各施設による独自の基準が設けられている。今後, 本指針 (案) により全国規模で同一の基準でサーベイランスを行っていくことが可能となり, 潰瘍性大腸炎合併 dysplasia, 大腸癌の早期発見および早期治療に貢献できるものと考えられる。なお, 発症年齢によるサーベイランス施行開始時期等, 今後, 検討が必要な事項もある。

#### E. 結 論

潰瘍性大腸炎に対する癌のサーベイランス指針 (案) を作成した。

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

潰瘍性大腸炎非腫瘍性粘膜の MUC5AC 過剰発現

分担研究者 味岡 洋一 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

研究要旨：UC に合併した大腸癌(UCCA)の粘液形質の特徴を明らかにし、UC 非腫瘍大腸粘膜における同粘液形質の発現が UC の cancer high risk marker になりうるかどうかを検討した。UCCA 14 病変と対照非 UCCA 128 病変を用いた検討では、MUC5AC の過剰発現が UCCA の特徴的な粘液形質と考えられた。年齢と UC 罹患期間を適合させた担癌および非担癌 UC 各 9 症例の検討では、担癌症例で非腫瘍大腸粘膜に有意に高頻度で MUC5AC 過剰発現腺管を認めた。すなわち、UC 非腫瘍粘膜における MUC5AC 発現は、cancer high risk marker となりうる可能性があり、UCCA 早期発見のためのサーベイランスへの応用が期待される。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(以下 UC)患者の大腸癌発生リスクは一般人口の 20～30 倍とされている。近年、食生活など、生活様式の欧米化により日本における UC 患者は増加傾向にあり、UC に合併した大腸癌(UCCA)症例も増加している。それに伴い、UCCA 早期発見のためのサーベイランスの確立が重視されてきている。分担研究者はこれまで、UC 生検組織の p53 免疫染色が UCCA 早期発見に有用であることを報告してきた。本年度は UC 非腫瘍粘膜における粘液形質変化が、cancer high risk marker となりうるかどうかを研究目的とした。

B. 研究方法

本研究は、以下の 2 段階から成り立っている。① UCCA に特徴的な粘液形質の検索、②担癌および非担癌 UC の非腫瘍大腸粘膜における同粘液形質の発現様式、頻度の比較。

① UCCA に特徴的な粘液形質

外科切除 UCCA 14 病変(進行癌 8 病変、粘膜内癌(dysplasia) 6 病変)を対象とした。進行癌 8 病変中 6 病変が粘液癌(MCA)であった。外科切除非 UCCA 進行癌で MCA 37 病変、非粘液癌(non-MCA) 82 病変、および粘膜内癌 9 病変を対照とした。MUC1、MUC2、MUC5AC mucin core protein に対する免疫染色を施行し、各病変における過剰発現頻度(陽性細胞が 30% 以上の病変を core protein 過剰発現とした)を比較した。

②担癌および非担癌 UC の非腫瘍粘膜における UCCA に特徴的な粘液形質の発現様式と頻度

後述するように、MUC5AC の過剰発現が、UCCA に特徴的に粘液形質であった。従って第 2 段階としては、外科切除 UCCA 9 症例とそれらに年齢・UC 罹患期間を適合させた非担癌 UC 9 症例を対象とし、それらの非腫瘍大腸粘膜における MUC5AC 過剰発現の様式と頻度を比較した。

なお、個人識別情報秘守のため、対象症例は全て通し番号として表記した。また対象は外科切除大腸標本であり、本研究により対象者に対する危険性はなく、検討内容も germ line mutation に関わるものは含んでいない。

C. 研究結果

① UCCA に特徴的な粘液形質

UCCA では MUC5AC の過剰発現が高頻度に見られた。同頻度を非 UCCA と比較すると、a) MCA : UCCA (5/6, 83%), 非 UCCA (16/37, 43%) (p=0.095), b) non-MCA : UCCA (1/2, 50%), 非 UCCA (5/82, 6%) (p=0.139), c) 粘膜内癌 : UCCA (5/6, 83%), 非 UCCA (2/9, 22%) (p=0.041), であった。

②担癌および非担癌 UC の非腫瘍粘膜における UCCA に特徴的な粘液形質の発現様式と頻度

担癌 UC の非腫瘍粘膜では、7/9 (77.8%) に、びまん性に MUC5AC 陽性細胞が出現する腺管が認められた。同腺管の出現頻度は非担癌 UC では 2/9 (22.2%) であり、両者間には有意差を認めた(p=0.028)。

D. 考察

UCCA は非 UCCA に比べ MUC5AC 過剰発現が、MCA では高い傾向があり(p=0.095)、粘膜内癌では有意に高頻度(p=0.041)を示した。すなわち MUC5AC 過剰発現は UCCA の発生初期からの特徴的な粘液形質と考えることができる。MUC5AC 過剰発現は UC 非腫瘍性大腸粘膜でも認められたが、その頻度は担癌症例が非担癌症例に比べ有意に高値であった。MUC5AC は正常大腸粘膜では発現しておらず、担癌 UC 非腫瘍性大腸粘膜での発現は、UCCA におけるその過剰発現と関連して、pre-neoplastic または para-neoplastic change を表している可能性も想定され、生検組織における非腫瘍性大腸粘膜の MUC5AC 過剰発現の同定は、cancer high risk UC のスクリーニングに有用である可能性が示唆される。

## E. 結 論

UC 非腫瘍粘膜における MUC5AC 発現は、cancer high risk marker となりうる可能性があり、UCCA 早期発見のためのサーベイランスへの応用が期待される。

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

潰瘍性大腸炎における DNA Methylation の臨床的意義

分担研究者 今井 浩三 札幌医科大学 第一内科 教授

研究要旨：CpG island hypermethylation は gene silencing の第三の機構である。dysplasia 患者の非 dysplasia 粘膜において加齢関連メチル化の亢進を見出した。これは酸化ストレス下での上皮の破壊・再生が細胞回転を異常亢進させ、上皮細胞の早発老化をもたらす、発癌リスクを上げるものと解釈された。UC における epigenetics の解明は新たな biomarker のみならず治療・予防法を提供する可能性がある。

A. 研究目的

CpG island hypermethylation は gene silencing 第三の機構として注目されている。加齢とともに正常粘膜においてある特定の遺伝子プロモータ領域のメチル化が認めらるががん組織ではそれが顕著である。非腫瘍部粘膜のメチル化レベルが大腸がん発がんリスクを反映するという仮説を検証するため UC の非腫瘍部および dysplasia 粘膜におけるプロモータ領域のメチル化プロファイルを検討した。

B. 研究方法

加齢に関連しメチル化をきたすとされる ER (estrogen receptor), MyoD, p16INK4A (exon 1), Versikan の 4 種類および腫瘍特異的にメチル化される MINT 2, p16INK4A (promotor) の 2 種類の遺伝子について、CpG island のメチル化の程度を COBRA 法にて定量的に調べた。対象は UC 患者 18 例、コントロール 5 例計 23 例であった。その内訳は dysplasia を伴わない 6 例と合併例 12 例であった。また後者の中 7 例において paired biopsy がなされた (dysplasia と非 dysplasia 粘膜からそれぞれペアで生検された)。

C. 研究結果

- (1) 腫瘍特異的にメチル化される上記 2 種類のメチル化はそれぞれ検出し得なかった。
- (2) 加齢特異的にメチル化される上記 4 種類の遺伝子は

dysplasia 合併例においてのみコントロールと比較して高レベルにメチル化されていた。

- (3) paired biopsy の検討では、非 dysplasia にくらべ dysplasia においてメチル化のレベルが有意に高度であった。

D. 考察

加齢に関連しメチル化をきたす分子の CpG island methylation は dysplasia を合併した UC において、非腫瘍部粘膜においてすでにコントロールと比較して有意ではあるが低レベルのメチル化を呈した。一方、dysplasia 粘膜ではいずれも高レベルにメチル化されていた。さらに、dysplasia 症例の非腫瘍部粘膜では dysplasia に先行し、かつ広範囲のメチル化が検出された。これらの結果は前述の仮説を支持するのみならず、酸化ストレス下での上皮の破壊・再生が細胞回転の異常亢進を促して上皮細胞の早発老化をもたらして、発癌リスクを上げるものと考えられた。UC における epigenetics の解明は新たな biomarker のみならず治療・予防法を提供する可能性がある。

E. 結語

CpG island hypermethylation は UC においてもその発癌過程に関与する可能性があり、発癌リスク指標として新たな biomarker となるのみならず、発がん予防の戦略を提供する可能性があり注目された。

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

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

分担研究者 下山 孝 兵庫医科大学 消化器内科 教授

研究要旨：当院において経験したUC合併大腸癌23例について、病期や拡がりなど癌化例におけるUCの特性を検討した。また、癌の組織型・占拠部位やdysplasia合併の有無など腫瘍の特性を検討した。サーベイランスについては1998年1月から2001年10月までに当科で行った35例について報告する。

共同研究者

里見 匡迪, 福井 信, 樋田 信幸,  
山本 憲康, 應田 義雄<sup>1)</sup>,  
山村 武平, 池内 浩基<sup>2)</sup>, 西上 隆之<sup>3)</sup>,  
田村 和朗, 武田 直久<sup>4)</sup>

所属 兵庫医科大学 消化器内科<sup>1)</sup>,  
兵庫医科大学 第二外科<sup>2)</sup>,  
兵庫医科大学 第二病理<sup>3)</sup>,  
兵庫医科大学 先端医学研究所  
家族性腫瘍部門<sup>4)</sup>

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に合併する癌の早期発見に必要なサーベイランスを確立することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 当院において経験したUC合併大腸癌23例について、病期や拡がりなど癌化例におけるUCの特性を検討した。
- 2) 癌の組織型・占拠部位やdysplasia合併の有無など腫瘍の特性を検討した。また、癌の発見契機についても検討した。
- 3) 1998年1月から2001年10月までに当科で行ったサーベイランス症例を検討した。

C. 研究結果

- 1) UC合併大腸癌は23例(男性12例, 女性11例)で発見時の年齢は平均45.5歳(23-81歳)であった。病変の拡がりによる分類では全大腸炎型18例, 左側大腸炎型5例であった。直腸炎型ではみられなかった。UC発症から癌発見までの期間は全体では平均14.5年(1-25年)であった。
- 2) 多発癌は6例にdysplasiaは11例にみられた。組織型は高分化18病変・中分化5病変で全体の90%を占めていた。癌の占拠部位は直腸14病変・S状結腸3病変・下行結腸3病変・横行結腸3病変・上行結腸3病変・盲腸1病変であった。癌発見の契機は11例について検索し、UC経過観察のための内視鏡検査で発見したものが9例, 手術後に判明したものが2例であった。
- 3) 当科で行った35件のサーベイランスでは癌やdysplasiaは発見されなかった。

D. 考察

当院のUC合併大腸癌では組織型や占拠部位は一般の大腸癌と変わりなかった。癌化の症例では全大腸炎型が約80%を占めており、サーベイランスの対象は全大腸炎型を中心にすべきと思われた。

E. 結論

全大腸炎型を中心にサーベイランスを行うことは必要であるが、開始時期・間隔や方法については費用の面も含め今後も検討していかなければならない。



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

クローン病癌合併例の報告

分担研究者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科 部長

研究要旨：炎症性腸疾患のうち、潰瘍性大腸炎は異型上皮と発癌との関連が明らかになり、日常臨床の中で注目され、その研究班を中心に医療管理の方法が確立されつつある。一方、クローン病の癌化例の報告は少なく、臨床場においてあまり注目されていないのが現状である。しかし、最近のクローン病患者の驚異的な増加を考えると、癌合併例の増加が予測され、その対策を考慮しておかなければならない時期に来ている。そこで、我々はクローン病癌化した自験例4例を報告した。結果はクローン病の癌合併4例の内訳は小腸癌1例、直腸癌1例、痔瘻癌2例であった。癌発見時の平均年齢は34.5歳でクローン病の発症から癌発生までの期間は13年～20年、平均15.7年であった。クローン病に合併する癌の問題については研究班において、平成11年度の報告書でも取り上げられているが文献学的考察にしか過ぎない。先ずは実態把握のために、全国的規模の調査を行い、その上で対策を講じる必要があると思われる。

共同研究者

田中 寅雄、一森 俊樹<sup>1)</sup>、  
岡本 欣也、岩垂 純<sup>2)</sup>

所属 社会保険中央総合病院 内科<sup>1)</sup>、  
社会保険中央総合大腸肛門病センター<sup>2)</sup>

【目的】：炎症性腸疾患のうち、潰瘍性大腸炎は異型上皮と発癌との関連が明らかになり、日常臨床の中で注目され、その医療管理の方法が確立されつつある。一方、クローン病の癌化例の報告は少なく、臨床場においてあまり注目されていないのが現状である。しかし、最近のクローン病患者の驚異的な増加を考えると、癌合併例の増加が予測され、その対策を考慮しておかなければならない時期に来ている。そこで、我々はクローン病癌化例の実態を把握せんとした。

【対象と方法】：1989年から2001年4月までに社会保険中央総合病院で開腹手術した346例中癌合併を認めた4例を対象とし、その実際を検索してみた。

【結果】：クローン病の癌合併4例の内訳は小腸癌1例、直腸癌1例、痔瘻癌2例であった。癌発見時の平均年齢は34.5歳でクローン病の発症から癌発生までの期間は13年～20年、平均15.7年であり、痔瘻癌の2例は痔瘻発症から期間は17年と2年であった。

症例1：小腸癌：38歳、男性。27歳発症の小腸型クローン病。回腸の狭窄性病変に伴う腹痛、発熱を繰り返し、回腸部分切除施行。狭窄部の口側潰瘍に3ヶ所の癌を認めた。病理所見では中分化型腺癌で深達度はmpお

よびm(2ヶ所)であった。

症例2：直腸癌：40歳、男性。27歳発症の大腸型クローン病、38歳時に肛門c直上に異型上皮を認め、その後の経過より同部位に癌を発生、腹会陰式直腸切断術施行。癌は5型、P、粘液癌、a2,no,ly+,v+,aw-,ow-ew-

症例3：痔瘻癌：29歳、女性。9歳発症の小腸大腸型クローン病。12歳時より痔瘻を合併。17歳時に結腸亜全摘、28歳時より肛門部痛増強し腹会陰式直腸切断術施行。癌は5型、EP、粘液癌、ai(vagina),n2,ly+,v+,aw-,ow-,ew++

症例4：痔瘻癌：29歳、女性。12歳時発症の小腸大腸型クローン病、27歳時より痔瘻を合併。28歳時に複雑痔瘻に対し人工肛門造設。しかし、その後も肛門症状の改善無く粘液癌を発生、骨盤腔を占める局所進展および肝転移認め、根治手術不能であった。

【考察】：クローン病の癌化に対する注意点には下記の3点が見られた。

1. 定期的な colonoscopy により早期発見に努めることが重要であるが、問題点として回腸および狭窄部口側の検索が困難である。
2. 通常の炎症に伴う所見と癌を鑑別するのは困難であるため、狭窄病変に対する strictureplasty を施行せる場合、術中生検が必要となる。そして口側腸管の拡張を伴い、腸閉塞症状を繰り返す症例は癌合併も念頭に置き、切除術も考慮する。
3. 通常の痔瘻癌の平均年齢が約50～60歳で、痔瘻の罹病期間が10～30年であることと比較すると、クローン病に合併した痔瘻癌は共に29歳と若くまた罹病期間が2年と非常に短い症例が存在した。また肉眼型は5型、病理組織は粘液癌で通常の痔瘻癌と同様の

傾向であったが、腫瘍も共に10cm以上と大きく深達度も共に ai, 1例はリンパ節転移を認め、1例は肝転移を認める進行癌であった。いずれもコントロール困難な活動性の骨盤直腸か痔瘻をベースに持ち、患者の疼痛もひどく詳細な外来診察に苦慮した。活動性の骨盤直腸か痔瘻に対しては、痔瘻癌の発生を念頭に置いた生検などの検査が必要であり、ストーマ造設等の治療を行ってもコントロール困難な痔瘻に対しては直腸切断術も考慮する必要がある。

【結 論】：潰瘍性大腸炎のみならずクローン病においても癌化例に対する医療管理の確立が必要である。

## 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

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：治療などにより QOL が時間的にどう推移するのか、それにどのような因子が介在するのかを明らかにするため、Crohn病患者で入院を必要とした症例127例につき、縦断的調査を実施した。現在目標症例数を登録し、1年間の追跡調査を続行している。その中間結果を報告する。また、臨床比較試験において効果判定を目的に健康関連QOL尺度を用いる場合、尺度の信頼性・妥当性に加え、患者の変化を鋭敏に捉えて尺度が変化するかどうか(反応性)が問題となる。「特定疾患の QOL に関する調査研究班(QOL 研究班)」と共同し、昨年度までに炎症性腸疾患患者に特異的な尺度である IBDQ の日本語版を開発し、信頼性、妥当性を検討してきた。今年度、QOL 研究班が検討した日本語版 IBDQ の反応性についての解析結果もあわせて報告する。

### 共同研究者

松井 敏幸, 八尾 恒良<sup>1)</sup>, 橋本 英樹<sup>2)</sup>,  
岩男 泰<sup>3)</sup>

所属 福岡大学 筑紫病院 消化器科<sup>1)</sup>,  
帝京大学医学部 衛生学公衆衛生学教室<sup>2)</sup>,  
慶應義塾大学医学部  
炎症性腸疾患センター<sup>3)</sup>

し、これまでに横断的調査によってその信頼性と妥当性の検討を行ってきた。しかし、この尺度を臨床治験などにおける定量評価に応用していくためには、患者の状態の変化に応じて測定結果が鋭敏に変動するかどうか、いわゆる反応性(Responsiveness)の検討が不可欠である。そこで、Crohn病患者の縦断的観察研究に並行し、IBDQ の反応性の検討を行うこととした (QOL 研究班分担研究者：慶應義塾大学消化器内科 岩男泰)。

### 【目的】

#### I. 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

Crohn 病患者の QOL に関する検討を、「特定疾患の QOL に関する調査研究班(以下、QOL 研究班)の炎症性腸疾患研究グループ (担当：帝京大学衛生・公衆衛生学教室 橋本英樹, 慶應義塾大学消化器内科 岩男泰, 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) と協力し研究を進めてきた。昨年度までに、Crohn 病で外来診療を受けている患者を対象に生活の質(以下 QOL)を定量評価する尺度の翻訳・開発と、QOL に影響する心理・臨床・社会因子の同定を横断研究デザインを用いて実施してきた。しかし、治療によって患者 QOL が時系列でどう変化するのかについて、QOL の自然歴と疾患活動性・治療との関連・因果関係が十分検討できていなかった。そこで平成 11 年度より 3 年計画で Crohn 病患者の縦断的観察研究を実施することとした。

#### II. 日本語版 IBDQ の反応性に関する検討(QOL 研究班による解析)

QOL の評価には炎症性腸疾患の疾患特異的尺度であり国際的に広く用いられている Inflammatory Bowel Disease Questionnaire(以下 IBDQ)を用いた。QOL 研究班は、原著者との協力のもと IBDQ の日本語版を開発

### 【方法】

#### I. 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

入院治療・検査を要する Crohn 病患者(確定診断後)を対象に、入院時・退院時・退院後 1 ヶ月・半年・1 年の 5 回、自記入式質問票により一般的 QOL 尺度 (MOS SF36 第 2 版) と疾患特異的 QOL 尺度 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, 以下 IBDQ) の日本語版 (昨年度研究で当研究グループが翻訳・開発) を測定した。また患者の心理特性を明らかにするため、心理的統制位置 (Internal Locus of Control), 疾患コントロールに関する自己効力感 (Self-efficacy), 入院時の期待, 対処行動レパートリー (TAC24 の改変版) なども同時測定した。さらに医療記録より臨床的活動性 (Crohn Disease Activity Index, 以下 CDAI) や治療内容などの情報を標準化フォーマットを用いて抽出した。なお本研究は福岡大学医学部倫理委員会での審査を受け承認されている。患者は研究参加に際して文面ならびに口頭により研究の目的と参加の内容、そして参加中止の権利などについて説明を受けた後、インフォームドコンセントへの署名をして頂いている。

#### II. 日本語版 IBDQ の反応性に関する検討(QOL 研究班による解析)

さらに、入院時・退院後 1 ヶ月の 2 点で調査した MOS

SF36とIBDQを用い、反応性を検討した。反応性の指標としてはEffect Size(Kazisらの方法), Standardized Response Mean(Liangらの方法), ならびにResponsiveness Statistics(Guyattらの方法)に準拠した。入院時・退院後1ヶ月の2点で測定が得られた74例を分析の対象とした。

【成績】

I. 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

2001年末日現在参加12施設(福岡大学筑紫病院消化器科, 慶應義塾大学内科・炎症性腸疾患センター, 横浜市立大学市民総合医療センター・難病治療センター, 横浜市立市民病院外科, 千葉大学第2内科, 関西医科大学第2外科, 滋賀医科大学第2内科, 長崎大学光学診療部, 弘前大学第1内科, 東北大学大学院医学系研究科外科病態学生体調節外科, 新潟大学第1外科, 群馬県がんセンター)から127名の登録があった。以って予定患者数に達したため新規登録を終了した。現在退院患者は110名, このうち10名は退院後1年以内に再燃・悪化により再入院となり追跡中止となった。再入院例を除き, 退院後1ヶ月のフォローを終了したものが75名(回収率76%), 6ヶ月終了24名(79%), 1年終了2名(同66%)である。なお入院目的は外科的治療と内科的治療がほぼ同数を占めていた。入院時の臨床活動指数(Crohn Disease Activity Index, 以下 CDAI)は225 ± 98(中央値224)であったが, 退院時には154 ± 60(中央値154)と有意な改善を認めている(図1)。これに伴い全般的健康感, 活力, 心の健康などのSF36各指標, ならびにIBDQの3つの下位尺度(全身症状, 腹部症状, 情緒)でもそれぞれ有意な改善を認めた(図2, 3)。なおIBDQの下位尺度のうち社会的機能については入院時・退院時で変化ないが, 退院後1ヶ月の時点で改善が認められており, 比較的早期に患者の社会的機能の回復が見られることが示唆された。外科治療・内科治療でもその傾向に大きな違いは認められなかった(図4, 5, 6, 7)。少数ながら退院後も社会的機能が低迷するグループが見られたが, その臨床像や心理的特性に一定に傾向は認められなかった。入院時から退院後1ヶ月の各QOLスコアの改善度と, 自己効力感を始めとする心理的特性との相関では有意な関係は確認できなかった。

図1 入院時と退院時のCDAIの比較

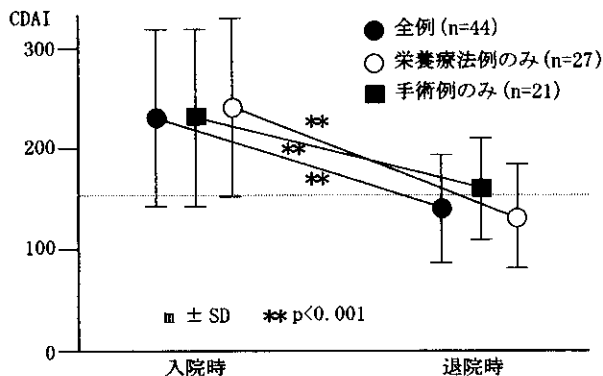


図2 IBDQサブスケールの推移

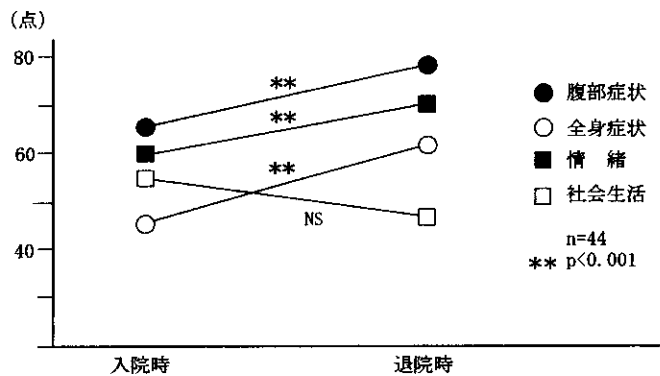


図3 SF-36サブスケールの推移

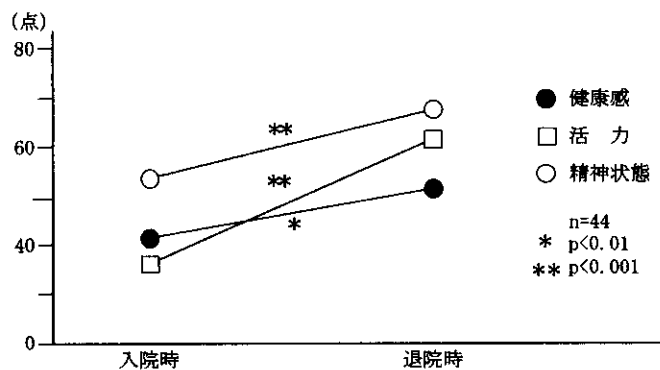


図4 栄養療法施行群のIBDQサブスケールの推移

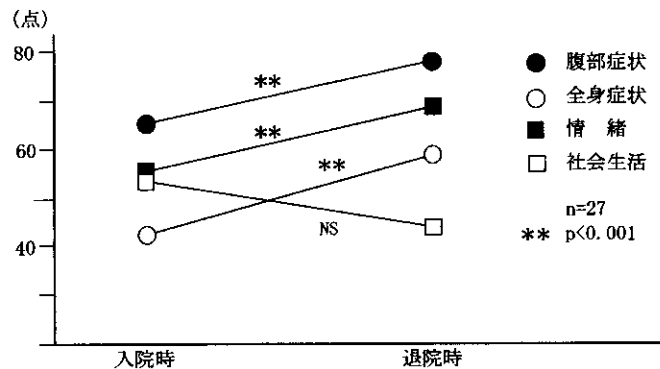


図5 栄養療法施行群のSF-36サブスケールの推移

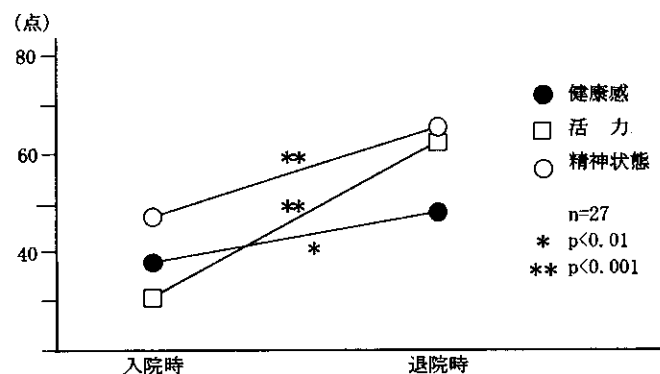


図6 腸手術施行群のIBDQサブスケールの推移

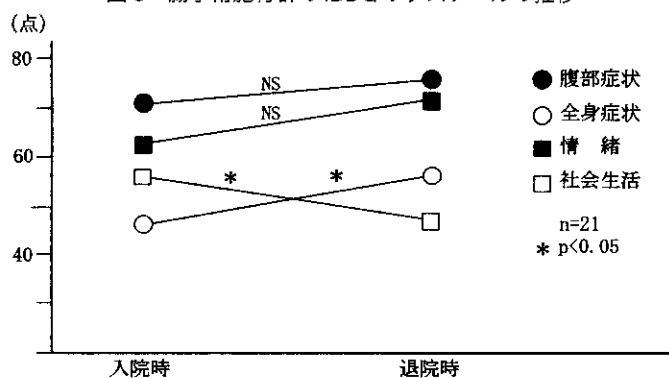
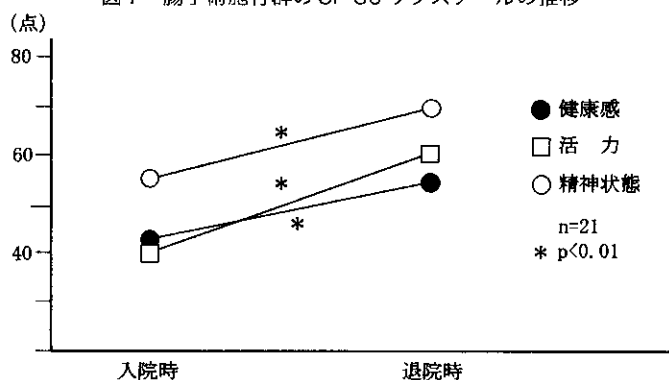


図7 腸手術施行群のSF-36サブスケールの推移



## II. 日本語版IBDQの反応性に関する検討(QOL研究班による解析)

SF36の下位尺度のうち心の健康、全般的健康感、そして活力について、またIBDQの下位尺度である全身症状、腹部症状、情緒、社会的機能の4つについて、入院時、退院時の平均±標準偏差、そして反応性指標を計算した。Responsiveness Statisticsを計算するにあたっては、疾患活動性の臨床指標(Crohn Disease Activity Index; CDAI)が入院時と退院時で±50ポイント以内の変化で納まったものを「臨床的に安定した患者群」とし、この群のスコア変化値の標準偏差を計算に用いた。

各下位尺度の推移はSF36の心の健康は入院時52±19、退院時71±16であり、Effect sizeは0.97、Standard response meanは0.73であり反応性は良好であった。その他の下位尺度もほぼ同様の成績であった(SF36全般的健康感:入院時39±18、退院時48±18、Effect size 0.48、Standard response mean 0.53、SF36活力:入院時38±23、退院時59±20、Effect size 0.93、Standard response mean 0.84、IBDQ全身症状:入院時48±21、退院時63±19、Effect size 0.72、Standard response mean 0.72、IBDQ腹部症状:入院時70±14、退院時80±15、Effect size 0.77、Standard response mean 0.64、

IBDQ情緒:60±16、退院時73±14、Effect size 0.79、Standard response mean 0.68、IBDQ社会的機能:入院時55±25、退院時49±26、Effect size 0.82、Standard response mean 0.88)であった。以上、IBDQの各下位尺度の反応性指標はいずれもSF36の下位尺度のそれとほぼ同程度のものが得られた。

## 【考察】

IBDQなどの標準的測定法を用いてCrohn病入院患者のQOLの推移を解析した研究は国内では初めてである。入院時・退院時・退院後1ヶ月にわたり観察測定した結果、退院時に身体ならびに精神・情緒面において有意な改善を認め、社会的機能についても退院後速やかに改善が多く症例で確認された。一方、臨床状態の改善が認められるにも関わらず症状や情緒機能、社会的機能が退院後低迷するケースが見られた。ケーススタディを一部で行ったところ、就労や退院後の家族の受け入れなどの社会的問題に直面しているケースが見られた。QOLの推移に影響する心理的因子については2変量の検討では有意なものを認めなかったが、今後患者の特性ごとに向けた層化分析や、臨床状態を補正した多変量分析などの検討を行って、さらに検討を深める必要がある。

IBDQの各下位尺度の反応性は、SF36のそれとほぼ比較できるレベルのものであったことから、臨床治験などのエンドポイントとして今後この尺度を利用できる可能性があるものと思われた。一方、疾患特異性尺度として期待されたほど、一般的尺度よりも反応性が優れていなかった点は考察に値する。反応性を向上させるために、近年患者ごとにQOL尺度の項目やテーマをindividualizeする方法などが検討されており、IBDQについてもcustomizeするシステムが必要なのかもしれない。逆に、反応性指標そのものが持つ問題もあると思われるCrohn病患者が多彩な病像や状態を呈することから、このようなheterogeneousな集団については、既存の反応性指標では実際の尺度の鋭敏さを過小評価する可能性がある。Haysらの提唱する新しい反応性指標や、response shiftなどの影響を考慮した反応性の新しい検討方法の有用性を今後の研究で探る余地があると思われた。

## 【結論】

Crohn病入院患者のQOLの推移を入院時・退院時・退院後1ヶ月に渡り観察測定した。入院治療により患者QOLは各ドメインとも改善を認めた。今後追跡観察を継続し、治療入院後の患者QOLの推移とそれに影響する因子の同定を試みる必要があると思われた。

また、炎症性腸管障害患者に特異的な健康関連QOL尺度であるIBDQの反応性を検討した結果、一般的尺度とならぶ指標が得られた。今後より反応性を向上させるためのスコアリング法の検討とならび、反応性指標自体の測定理論的再考、新指標の開発などを試みる余地があると考えられた。

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

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

分担研究者 杉田 昭 横浜市大市民総合医療センター 難病医療センター 講師

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門管吻合術の QOL を 21 例について SF36 と疾患特異性の尺度を用いて経時的に検討した（縦断研究）。術後 3, 6, 12ヶ月の排便回数は 1 日 6 回，spotting(しみ)は 24%，25%，20%であった。SF36 の因子である役割制限（身体機能，精神状態），精神状態，社会的機能制限，全般的健康感を国民標準値と比較すると，術前は著しく低値であったが，術後 3ヶ月で徐々に改善，6ヶ月では健常人とほぼ同一となり，12ヶ月でも同じ状態であった。回腸囊肛門管吻合術は術後の QOL の改善が早期で良好であるため，手術適応のある症例には積極的に行なうことができると考えられた。

共同研究者

橋本 秀樹<sup>1)</sup>，岩男 泰<sup>2)</sup>  
所属 帝京大学 衛生公衆衛生学教室<sup>1)</sup>，  
慶應大学 内科<sup>2)</sup>

表 2 SF-36 調査表の内容

Physical Functioning (PF)	身体機能
Role Functioning-Physical(RF)	身体機能不全による役割制限
Bodily Pain (BP)	体の痛み
General Health Perceptions(GH)	全般的健康感
Vitality (VT)	活力
Social functioning(SF)	健康状態の変化による社会的機能制限
Role Functioning-Emotional(RE)	精神状態の変化による役割制限
Mental Health(MH)	精神状態

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は若年者に多く，治療の目的は社会復帰を含めた QOL の向上である。本症に対する外科治療は重症，難治，大腸癌に対して行なう。今回は大腸全摘，回腸囊肛門管吻合術後の QOL の変化を経時的に分析してその治療効果を検討した。

B. 対象と方法

対象は横浜市大市民総合医療センター難病医療センターを受診した潰瘍性大腸炎手術例 21 例で平均年齢は 29 才，罹病期間は平均 7.5 年，手術適応は難治例が最も多く，全例に人工肛門をつくらない一期手術を行なった(表-1)。QOL の評価は SF36 (表-2) に排便回数，漏便

等の疾患特異性尺度を加えたアンケートを作成して(1)，手術前，術後 3ヶ月，6ヶ月，12ヶ月に行ない，それぞれを国民標準値と比較した。

本研究は横浜市立大学倫理委員会で認可され，本研究に参加する患者に対しては本研究の趣旨と自由参加である旨を記した informed consent record を配付し，了解を得た。

C. 結果

1. 術後合併症と排便機能 (表-3)

表 1 UC に対する回腸囊肛門管吻合術症例

症例	21
年齢 (平均)	29 (14-48)
男女比	13 : 8
術前罹病期間(年)(平均)	7.5 (0.9-30)
術前prednisolone(mg)(平均)	
総量	12559 (3790-25120)
1ヶ月	224 (34-600)
手術適応	
重症	3
難治	17
Dysplasia	1
一期手術 (%)	100

表 3 UC に対する回腸囊肛門管吻合術症例の術後合併症と排便機能 (n=21)

術後合併症			
	縫合不全	5% (1)	
	骨盤腹膜炎	5% (1)	
排便機能			
	排便回数(日)		soiling
3ヶ月	7		24%
6ヶ月	6		25%
12ヶ月	7		20%

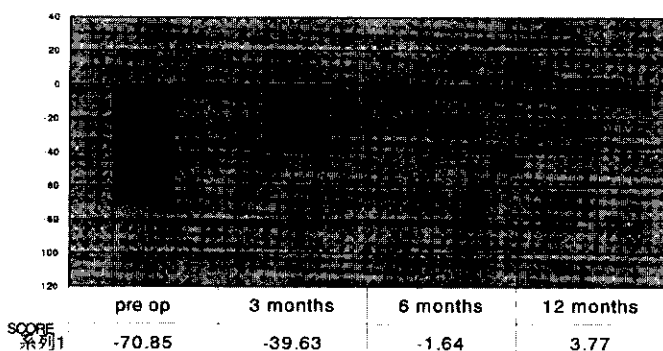
術後合併症は縫合不全と骨盤腹膜炎を5%づつ認め、術後3, 6, 12ヶ月の排便回数は1日6回, spotting (しみ)は24%, 25%, 20%であった。

## 2. SF36の各因子の経時的変化

### 1) Role Functioning-Physical (身体機能不全による役割制限) (図-1)

手術前は国民標準値と比べて著しく低値であったが、徐々に改善して術後6ヶ月でほぼ差がなくなり、12ヶ月も同じ値であった。

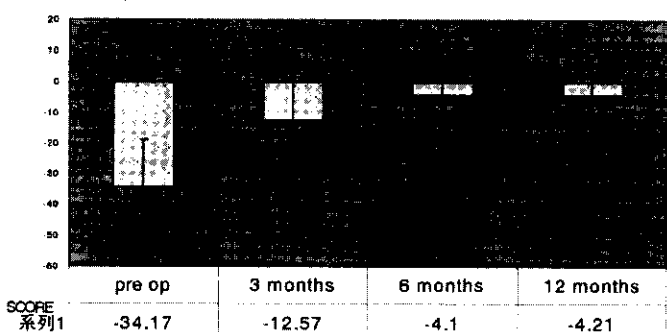
図1 SF36 Role Physical Score(deviation from national norm)



### 2) General Health Perception (全般的健康感) (図-2)

手術前は著しく低値であったが、術後3ヶ月で改善し、6ヶ月では国民標準値より、軽度低下するのみであった。

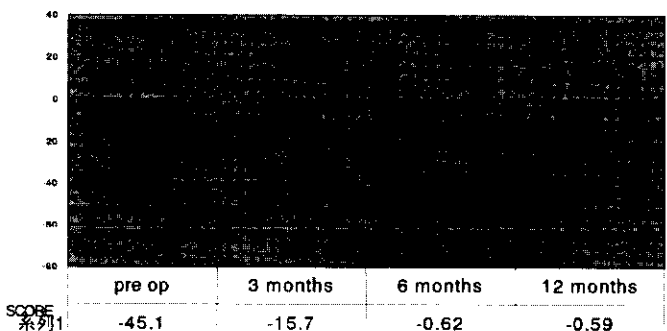
図2 SF36 General Health Perception(deviation from national norm)



### 3) Social functioning (健康状態の変化による社会的機能制限) (図-3)

手術前は国民標準値と比べて著しく低値であったが、徐々に改善して術後6ヶ月でほぼ差がなくなり、12ヶ月も同様であった。

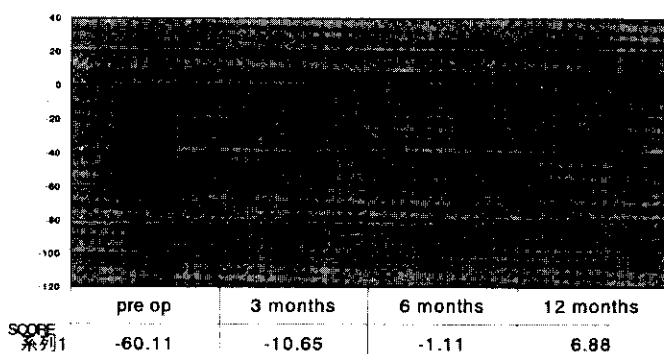
図3 SF36 Social Function Score(deviation from national norm)



### 4) Role Functioning-Emotional (精神状態の変化による役割制限) (図-4)

手術前は国民標準値と比べて著しく低値であったが、術後3ヶ月で大幅に改善し、術後6ヶ月でほぼ差がなくなり、12ヶ月では標準値をやや上回るまで改善した。

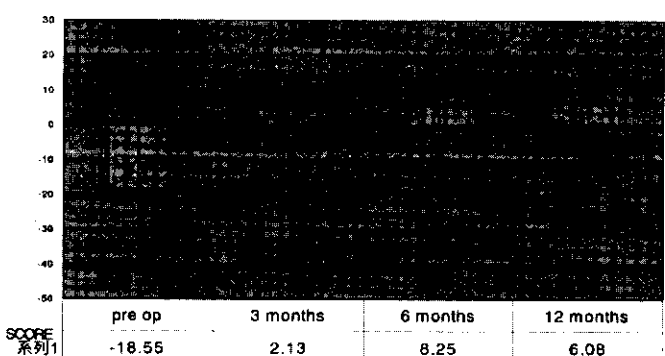
図4 SF36 Role Emotional Score(deviation from national norm)



### 5) Mental Health (精神状態) (図-5)

手術前は低値であったが、術後3ヶ月で国民標準値と変わりなく、術後6ヶ月、12ヶ月では標準値をやや上回った。

図5 SF36 Mental Health Score(deviation from national norm)



## D. 考察

潰瘍性大腸炎に対する外科治療は、内科的治療に抵抗する「重症」, 「難治」, 「大腸癌またはdysplasia」に行われ、自験手術240例では難治例が65%(156例)と最も多くを占める。現在の術式の主流は肛門管粘膜を抜去して根治性を高める回腸囊肛門吻合術、または肛門管粘膜を温存して機能を良好に保つ回腸囊肛門管吻合術であり、今回は回腸囊肛門管吻合術症例のQOLを術前、術後と経時的に検討した。術後の"spotting"は今回、頻度は少なくとも患者が「ある」と解答した場合を全て含めた。

回腸囊肛門管吻合術で術前、術後のQOLをSF36の各項目で経時的にみると、術前値は各項目ともに国民標準値に比べて著しく低値であるが、術後3ヶ月で大幅に改善し、術後6ヶ月ではほぼ国民標準値まで回復して12ヶ月でも同様であった。臨床経過と比較すると当院では原則として人工肛門を造設せずに術後3週間で退院し、3ヶ月後はステロイドも内服せずに職場、学校、家庭等で社会復帰している時期である。今回の検討からこの時期には既にQOLは大幅に改善し、6ヶ月には通常の生活に復帰していることが示された。特に、精神状態の改善が早期にみられ、その後の経過も良好であった。以上の

経過から、潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門管吻合術は術後のQOLの改善が早期で良好であるため、手術適応のある症例には積極的に行うことができると考えられた。

本研究は厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「特定疾患患者の生活の質（Quality of Life, QOL）の判定手法の開発に関する研究班」との共同研究である。

#### E. 参考文献

- 1) 杉田昭, 橋本秀樹, 岩男泰, ほか: 潰瘍性大腸炎手術例のQOL-SF36と新しい疾患特異性の尺度による検討-. 厚生省特定疾患調査研究班 特定疾患に関するQOL研究班 平成10年度業績集 p50-59



## 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

分担研究者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科 部長

研究要旨: Crohn病のQOLは欧米と生活風土も異なり本邦独自のQOL測定手段の開発が希求される。とりわけ、本邦の研究班では治療において栄養療法が占める重要性を指摘して来たが、日本語版IBQでは栄養に関するQOL測定に関しては項目がすくない。今回、Crohn病患者の「症状」、「食事」、「栄養療法」についての実態と、それらがおよぼす心理的側面や社会的側面への影響、QOL関連要因を探索せんとした。対象は外来患者296名、QOLに関連すると予測した変数102項目を含む質問紙によってデータを収集した。結果: 「症状」、「食事」、「栄養療法」が様々な心理的社会的影響を与えていることが明らかになった。また、QOLの指標とした生活満足度10点評価を目的変数、主成分分析によって減数化した因子を含むQOL予測要因15変数を説明変数とした重回帰分析により、13の変数が選択された。QOL関連要因として「食生活上の困難さ」、「セルフコントロール感」、「全身・腹部症状」、「サポート」、「楽しみや付き合い」、「社会との隔たり」、「社会的役割の遂行」、「病気・将来への不安」、「気力の減退」、「性別」があげられた。重相関係数0.751、決定係数0.564であった。「経腸栄養法の施行」と「肛門部病変」は選択されなかった。以上から、症状を改善し維持しながらも、病状に応じてできる限り食生活上の支障を取り除くこと、社会の理解やサポートが得られることがQOLを高める上で重要であることが示された。

### 共同研究者

富田真佐子, 高崎 絹子

所属 東京医科歯科大学 保健衛生学研究科

### 1. はじめに

Crohn病は若年で発症することが多く、再発を繰り返しながら慢性的に経過する。Crohn病患者の多くは食事制限があり、在宅で経腸栄養法や中心静脈栄養法を行っている者も多い。これらの症状や食事、栄養療法は日常生活に様々な影響を及ぼし、心理的、社会的に障害をもたらしている。そこで、Crohn病患者のQOLを理解するために重要な領域である「症状」、「食事」、「栄養療法」についての実態と、それらがおよぼす心理的側面や社会的側面への影響、QOLへの影響を探索することを目的として研究を行った。

### 2. 研究方法

- 1) 対象者: 患者会主催による講演会出席者および平成13年9月21日～10月12日に社会保険中央総合病院の外来を受診した患者のうち研究への同意が得られたCrohn病患者296名
- 2) 方法: 質問紙調査  
質問紙は研究者らが設定した項目に、既存の文献から

QOL関連要因として報告されている項目を加えた。さらに5名の患者とCrohn病患者の栄養相談を専任している管理栄養士1名から意見を求めた。これによって質問紙を作成し、7名の患者を対象にプレテストを行った。回答後、内容や表現について意見を求めた。この作業を3名と4名の2回に分け、プレテストと修正を繰り返した。これによって質問紙を修正し、QOL関連要因として「症状」、「心理的側面」、「社会的側面」、「セルフコントロール」、「サポート」、「食事」、「栄養療法」、「基本的属性」計102項目と食事療法や経腸栄養法に関する項目を含む質問紙を完成させた。QOLの評価は生活満足度10点評価とした。その他食事満足度は100%評価、症状は「症状なし」を0、「症状がある」が「全く苦痛ではない」を「1」～「非常に苦痛」を「6」とした7段階順序尺度、その他は6段階順序尺度である。

### 3) 分析方法

生活満足度10点評価との相関係数の算出、栄養療法の有無による一元配置の分散分析、食事満足度との相関係数の算出、主成分分析、重回帰分析

### 3. 結果

回収された質問紙は299部(回収率60%)で、その内同意書にて同意が得られなかった3名の質問紙を除いて、分析対象を296名とした。

- 1) 生活満足度(QOL)

生活満足度 10 点評価の平均値は 6.2 ± 2.4 点だった。

## 2) 基本的属性 (表 1)

対象者の基本的属性について表1に示す。基本的属性による生活満足度に差があったのは性別のみであり ( $F_{(1,291)} = 4.46, p < 0.036$ )、男性の方が有意に生活満足度が低かった。

表 1 対象者の基本的属性 n=296

		n	%
性別	男性	199	67%
	女性	97	33%
年齢	平均	33.4(±9.8)歳	
職業	あり	198	67%
	なし	60	20%
	学生	34	11%
結婚	既婚	109	37%
手術回数	平均	1.4(±1.49)回	
人工肛門	あり	33	11%
	なし	254	86%
	不明	9	3%
BMI	平均	20.2(±2.48)	

## 3) 症状

主な症状の苦痛出現率(症状があり苦痛の程度が「少し」以上の割合)は、腹痛 37%、下痢 46%、発熱 18%、倦怠感 47%、腹満感 44%、痔瘻 18%だった。

症状による苦痛の程度と各変数との相関係数を算出した。結果、易疲労感が最も生活満足度との相関が強く ( $r = 0.40$ )、「何もする気が起こらない」( $r = 0.58$ )などのうつ的心理状態や「外出をためらう」( $r = 0.45$ )などの社会生活に影響を及ぼしていた。腹痛は「病気にに対する不安」( $r = 0.44$ )や、「気分が落ち込む」( $r = 0.30$ )などの心理面に影響を及ぼしていた。下痢は「外出中のトイレ」( $r = 0.57$ )に影響し「外出をためらう」( $r = 0.36$ )、「レジャーを楽しめない」( $r = 0.34$ )という状況を起こし、「病気に振り回されている」( $r = 0.37$ )などの心理的状态をもたらしていた。肛門部のただれ、痛みなどの肛門部病変は「外出中のトイレ」( $r = 0.39 \sim 48$ )や「外出をためらう」( $r = 0.37 \sim 38$ )、「ストマを造設するのではないか」( $r = 0.22 \sim 35$ )など多くの項目と相関があった。

## 4) 食事

食事に対する満足度 100% 評価では、量的な満足度は平均 69.6 ± 26.8%、質的満足度は平均 55.2 ± 26.6% であった。食事満足度(質的満足)が及ぼす影響について分析するために、食事満足度と各変数との相関係数を算出した。生活満足度との相関係数は  $r = 0.583$  で質問項目中最も強い相関があった。また食事満足度との相関係数 0.4 以上の項目は 12 項目であった(表 2)。

## 5) 栄養療法

経腸栄養法施行者は 216 名(73%)、非施行者 57 名(19%)、これまでに行った経験がない 18 名(6%)であった。栄養剤の投与方法は、経口のみが 112 名(52%)、鼻腔のみが 78 名(36%)、経口と鼻腔の併用が 27 名(13%)であった。1 日の栄養剤の平均投与量は 937Kcal で、経口

表 2 食事満足度との相関係数

r=0.40 以上の項目のみ表示	r
生活満足度(QOL)	0.583***
食欲が満たされない	-0.430***
好きなものを食べることができない	-0.517***
外食ができない	-0.522***
他の人と食べる楽しみを分かちあえない	-0.494***
食事を通じた付き合いが制限される	-0.464***
友人や同僚との付き合いに支障ある	-0.463***
レジャーを楽しめない	-0.456***
仕事上不利なことがある	-0.400***
病気に振り回されている	-0.427***
食べられずみじめな気持ちになる	-0.421***
食べると病気が悪くなりそうで不安	-0.465***
栄養のバランスが心配	-0.414***

\*\*\* $p < 0.001$

のみは平均 749Kcal、鼻腔のみは平均 1040Kcal、併用は平均 1417Kcal であった。

経腸栄養の施行群(216 名)と非施行群(57 名：未経験者 18 名は除く)で各変数の差を検定した。非施行群については、施行した経験に基づいて回答してもらった。

症状については、ほとんど有意な差は見られなかったが、施行群の方が有意に「易疲労」( $F_{(1,269)} = 4.536, p = .034$ )や「倦怠感」( $F_{(1,269)} = 7.531, p = .007$ )を強く感じていた。腹部症状の改善に有意な差はなかったが、施行群の方が「体力が増強」を有意に強く感じていた( $F_{(1,266)} = 5.198, p = 0.023$ )。また、「下痢などの副作用」は非施行群の方が有意に副作用( $F_{(1,266)} = 9.215, p = 0.003$ )や「夜間トイレに起きる」( $F_{(1,265)} = 10.360, p = 0.001$ )を感じていた。

また、施行群の方が、生活満足度は有意に低かった ( $F_{(1,268)} = 9.795, p = 0.002$ )。施行群の方が、有意に食事療法を守っており ( $F_{(1,271)} = 8.804, p = 0.003$ )、食事満足度が低い ( $F_{(1,267)} = 16.055, p < 0.000$ )。そのため「食事を通じた付き合いができない」( $F_{(1,266)} = 8.121, p = 0.005$ )といった支障があり、「食べてしまったことに罪悪感」( $F_{(1,267)} = 14.254, p < 0.000$ )や、「食べると病気が悪くなりそう」( $F_{(1,266)} = 10.249, p = 0.002$ )と感じている。

## 6) 心理的側面

心理的側面に関する質問項目について、「まあまあそうだ」(6 段階で 4)以上に回答した割合が高かった項目は、「食事制限のない人が羨ましい」(69%)、「家族に心配をかけたくない」(62%)、「将来が不安」(59%)などであった。

心理的側面と生活満足度は 24 項目全てで有意な相関がみられた。(表 3)。

## 7) 社会的側面

社会的側面に関する質問では、「食事を通じた付き合いに支障」(60%)、「他の人と食べる楽しみが分かち合えない」(56%)など、食事制限があることによる日常生活の困難が多かった。「結婚・恋愛」、「出産」、「性生活」については、「質問の項目に該当しない」ものを除いて「まあまあそうだ」(6 段階で 4)以上に回答した者の割合は、

それぞれ46%, 47%, 25%であった。社会的側面と生活満足度は20項目中17項目で有意な相関が見られた(表3)。

表3 生活満足度との相関係数

r=0.40以上の項目のみ表示		r	
症状	倦怠感	0.421 ***	
	易疲労	0.428 ***	
心理面	病気が悪くなったのだろうか	-0.424 ***	
	手術が必要になるのではないか	-0.406 ***	
	将来が不安	-0.425 ***	
	気分が落ち込んでいる	-0.590 ***	
	何もする気がおこらない	-0.438 ***	
	外出をためらう	-0.449 ***	
	病気のせいでイライラする	-0.410 ***	
	病気に振り回されている	-0.543 ***	
	焦り	-0.478 ***	
	社会生活	自分で満足のいように仕事できない	-0.473 ***
		病気があることで仕事上不利	-0.461 ***
将来の生活設計できない		-0.478 ***	
レジャーを楽しめない		-0.522 ***	
友人や同僚との付き合いに支障		-0.479 ***	
結婚や恋愛に支障		-0.438 ***	
他の人と食べる楽しみ分かち合えない		-0.432 ***	
食事を通じた付き合いに支障		-0.418 ***	
外食ができない		-0.428 ***	
食事作りが面倒		-0.318 ***	
セルフコントロール		病気と上手く付き合っている	0.521 ***
サポート	周囲の理解がある	0.413 ***	
	治療に満足	0.483 ***	

\*\*\*p<0.001

#### 8) セルフコントロール

セルフコントロールについて、149名(50%)が「私は病気を自己管理できている」と「まあまあ」(6段階で4)以上に思っていた。セルフコントロールに関する項目の内、生活満足度と有意な相関があったのは、「病気と上手く付き合っている」(r=0.521), 「自己管理できている」(r=0.354), 「病気があっても生きることががんばれる」(r=0.397)といったセルフコントロール感であり、「疾患の知識」(r=0.054), 「食事療法に詳しい」(r=0.098), 「食事療法が守れている」(r=0.048)といった知識や行動に有意な相関はなかった(表3)。

#### 9) サポート

人的サポートについて「まあまあそうだ」以上に回答した割合が高かったものは、「悩みをうち明けられる人がいる」(70%)や「心の支えになる人がいる」(66%), 「周囲の理解がある」(66%), 「医療者は話をよく聞いて

くれる」(80%), 「治療に満足」(70%), 「看病をしてくれる人がいる」(71%)であった。生活満足度との相関が強かったものは、「治療に満足」(r=0.483), 「周囲の理解」(r=0.413)であった(表3)。

#### 10) QOL 関連要因の探索

QOL 関連要因を探索するために、生活満足度を目的変数、予測要因を説明変数とした重回帰分析を行った。説明変数は、QOL 関連予測要因102項目の内、目的変数と有意な相関がなかった項目と著しい偏りがあったものを除外した。「結婚・恋愛」、「出産」、「性生活」については重要な項目であるが、「質問項目に該当しない」と回答している者が40%以上だったため除外した。これにより、合計69を説明変数とした。

これらの説明変数を重回帰分析に投入するにあたり、多重共線性の問題を回避するため、説明変数を主成分分析によって減数化した。69変数の相関係数行列を作成して相関関係を確認し、「症状」と「サポート」はカテゴリごと主成分分析し、「心理的側面」と「社会的側面」、「セルフコントロール」、「食事満足度」については、「心理社会的側面」としてまとめて主成分分析を行った。

「症状」は14項目で3因子が抽出され、累積寄与率は58.4%であった。回転後の因子負荷量が0.40以上を示した項目の内容を中心に因子を解釈し、第1因子「肛門部病変」、第2因子「全身症状」、第3因子「腹部症状」と命名した。

「心理社会的側面」40項目は、8因子で累積寄与率69.3%となった。回転後の因子負荷量の内容から、第1因子「食生活上の困難さ」、第2因子「社会との隔たり」、第3因子「楽しみや人との付き合い」、第4因子「病気の不安」、第5因子「将来の不安」、第6因子「社会的役割の遂行」、第7因子「セルフコントロール感」、第8因子「気力の減退」と命名した。

同様の手順により「サポート」は9項目2因子で累積寄与率61.6%、第1因子を「手段的支持」、第2因子を「情緒的支持」と命名した。

以上により、経腸栄養法施行の有無、性別、症状(3因子)、心理・社会的側面(8因子)、サポート(2因子)の計15変数を説明変数とした。説明変数間の多重共線性の評価を相関係数と許容度によって判断した。相関係数 $r = |0.00 \sim 0.37|$ で有意な相関がいくつかの変数間であったが、 $r = 0.4$ 未満の弱い相関であり最低水準内と判断した。また、許容度は0.64~0.96であり、多重共線性に大きな問題はないものと判断した。2値データである経腸栄養法施行の有無と性別以外の尖度と歪度は、全て1.0以下で正規性のあるデータとして扱って問題ないと判断した。

これら15の変数を説明変数、QOLの指標とした生活満足度10評価を目的変数とし、ステップワイズ法により重回帰分析を行った。結果、有意水準0.05で13の説明変数を選出した(表4)。独立して生活満足度に影響していた項目は、強い順に「食生活上の困難さ」、「セルフコントロール感」、「全身症状」、「情緒的支持」、「楽しみや人との付き合い」、「社会との隔たり」、「手段的支持」、「社会的役割の遂行」、「性別」、「病気の不安」、「将来の不安」、「腹部症状」、「気力の減退」であった。

重相関係数は $R = 0.751$ , 決定係数0.564であった。「経腸栄養法」と「肛門部病変」は選択されなかった。

表4 生活満足度を目的変数とした重回帰分析

	$\beta$	r
食生活上の困難さ	-0.258***	-0.304
セルフコントロール感	-0.224***	-0.318
全身症状	-0.203***	-0.379
情緒的サポート	0.189***	0.480
楽しみや人との付き合い	-0.175***	-0.286
社会との隔たり	-0.169***	-0.189
手段的サポート	0.169***	0.221
社会的役割の遂行	-0.158***	-0.226
性別	0.125**	0.122
病気の不安	-0.116**	-0.186
将来の不安	-0.094*	-0.147
腹部症状	-0.093*	-0.247
気力の減退	-0.089*	-0.206
重相関係数(R)	0.751	
決定係数	0.564	

\*\*\*p<0.001 \*\*p<0.01 \*p<0.05  
n.s=no significance

選択されなかった変数

	$\beta$	r
経腸栄養法	0.044n.s	0.194
肛門部病変	-0.038n.s	-0.153

#### 4. 考察

多くの先行文献と同様、症状はQOLに影響を与える要因であった。症状の出現率から多くの対象者は緩解期にあるものと推測できる。対象者にとって、QOLに影響を及ぼす可能性の高い症状は、腹部症状よりもむしろ全身症状であった。倦怠感や易疲労は、気力の減退を引き起こし、満足のいく仕事や人との付き合いに影響し、ひきこもりやイライラ感などを引き起こしている。経腸栄養法施行群と非施行群において有意な差があった症状は「倦怠感」と「易疲労」のみであった。これらの症状の回避は、対象者が栄養療法を選択する上での動機のひとつであるとも考えられる。より「元気だ」と感じ社会の一員としての役割を遂行したり、人との関わりを持つことを希望し、それが満たされるか否かがQOLを向上する上での重要な鍵となる。「下痢」は、調査した26項目の症状のなかで最も出現率が高かった。下痢は「外出中のトイレ」に問題を起こし、外出をためらわせたり、レジャーを楽しめないものになっている。肛門部の病変は、さらに「ストマを造設するのではないか」あるいは「手術が必要になるのではないか」といった不安を引き起こしていた。

重回帰分析の結果から、「症状」は生活満足度を説明する上で重要な要因であり、心理的あるいは社会的影響をもたらす先行変数であることが再確認された。特に「腹部症状」よりも「全身症状」の影響の方が強い。

食事に対する満足度は、QOL関連要因と予測した104

項目中、最も生活満足度との相関が強い変数であった。重回帰分析においても「食生活上の困難さ」が最もQOLを説明する要因とされている。食事に対する満足度は、単なる身体的欲求が満たされないだけでなく、「食事を通じた付き合いが制限」され、「他の人と食べる楽しみを分かち合えない」という問題を生じていた。気の合う仲間や家族と自分が好む物を食べる喜びは誰でもが感じる「幸せ」である。それが満たされるとき、QOLが低くなることは容易に想像できる。また、多くの者が「食べると病気が悪くなるのではないかと不安」を感じている。「食べてしまったことに罪悪感」を感じる者さえ少なくない。

食事に関する満足感が、Crohn病患者のQOLを語る上で欠かせない項目であることは明らかである。しかし食事制限はQOLを下げる要因になると予測される一方で、緩解維持のためには必須な事柄でもある。完全な治療法が確定されていない現在、病状に応じた制限の中で、いかに満足感を高めるかが課題である。

在宅経腸栄養法は、緩解導入・維持のための治療法としても確立しており、長期的な研究においてその効果が報告されている。本研究対象者の73%の者も経腸栄養法を在宅で施行し、1日平均937Kcalを経腸栄養剤で摂取していた。施行群の方が「病状悪化の不安」や「焦り」、「挫折感」を強く感じていた。病状悪化の不安を回避するため、あるいは体力の回復・維持を期待して自ら施行しながらも、一方で特殊な栄養摂取方法を取らざるを得ない状況を、ときに健常者と比較して「焦り」や、「挫折感」を感じるということであろう。

栄養療法の施行の有無で生活満足度に有意な差があった。しかし、重回帰分析では有意でなかったことから、他の影響を受けての結果であったとも解釈できる。施行群は、質的な食事満足度も有意に低く(施行群51%、非施行群67%)その影響を受けているのかもしれない。緩解維持に効果がある経腸栄養法が、患者にとってQOLを阻害するものであるかどうかは、長期的な研究の結果を待つて判断されるべきである。

主成分分析によって抽出された10項目からなる「食生活上の困難」はQOLに最も影響する因子であり、前述したように食事に基づく心理社会的影響は大きい。これまでに報告された文献では、食事に関する因子の影響がほとんど明らかにされていない。また日本語に翻訳され信頼性と妥当性が検証されているIBDQには食事に関する項目はない。潰瘍性大腸炎とCrohn病を同等に扱い、薬物療法を中心とした治療法をとっている患者を対象にした尺度をそのまま国内で使用することには討論の余地がある。少なくともCrohn病患者のQOLを説明する上で、食生活上の困難さは欠かすことのできない要因である。

さらに疾患による症状や食事の問題から、旅行やレジャーなどの「楽しみや人との付き合い」ができなかったり、仕事を休んだり、仕事上の不利益を受けるなど「社会的役割を遂行」する上で困難な状況を引き起こしている。仕事を継続する上で不安を持ち将来の生活設計ができなと感じている者も多い。その結果、「社会との隔たり」を感じるのではないかと考える。緩解増悪を繰り返す中で、挫折を経験することもあるだろう。その様な場合、疾患を抱えながら生きる自分と健常者との間に壁を感じ、「ひとり取り残された気分」になったり、「なぜ自分だけが」と思うということかもしれない。

再発を起しやすいためCrohn病において、緩解維持を図