

厚生労働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」
平成 14 年度研究報告書

平成 15 年 3 月

主任研究者 日 比 紀 文
慶應義塾大学医学部内科

序

原因不明の難治性慢性腸疾患である炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）は本邦においても増加の一途をたどり、潰瘍性大腸炎は7万人強、クローン病は2万人強の患者数に達している。その病態形成に何らかの免疫学的機序が関与していることは明らかであるが、いまだに本態は不明であり根本的治療のない原因不明の難治性疾患である。厚生労働省の特定疾患に指定され、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」として25年余にわたるが、歴代の班長、班員の先生方のたゆまぬ努力により、診断指針が確立され、標準的な治療指針も策定され、5-ASA 製剤や副腎皮質ステロイドをはじめとする抗炎症剤投与、経管栄養療法により多くの患者は緩解状態を得られるにいたっている。しかし、いまだ根本的治療法は確立されておらず、炎症性腸疾患の根本的な原因は明らかとなっておらず、治療に難渋する難治例や手術が必要となる患者もおり、特に患者の多くが青少年者であるために、仕事、学業や生活に支障を来してQOLが低下することが多く、患者数の増加もあり、社会問題となっている。こうした現状において、下山孝前班長の後を受け「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」の主任研究者を拝受し、新たに研究班の構成を行った。

分担研究者・研究協力者として、炎症性腸疾患の臨床のみならず、腸管粘膜免疫学・病理学・公衆衛生学など幅広い分野から専門の先生方に加わっていただき、11のプロジェクトを中心に調査研究をはじめていただいた。また、昨年度より開始された重点研究「粘膜上皮再生を目指した新しい炎症性腸疾患治療法の開発」を統合し、粘膜再生治療に関する分科会として再編成した。初年度にもかかわらず、実りある研究業績を発表していただいた分担研究者・研究協力者の先生方のご協力に感謝申し上げます。最後に、各方面から本研究事業をサポートしていただいた、武藤徹一郎先生、下山孝先生をはじめとする歴代の班長の先生方にこの場を借りて感謝の意を表します。

平成 15 年 3 月

主任研究者 日 比 紀 文

目 次

構成員名簿	1
研究報告	
総括研究報告	3
分担研究者研究報告	6
研究成果の刊行に関する一覧表	127
学会発表に関する一覧表	147
研究事業報告	161
社会活動報告	173
添付資料	177

構 成 員 名 簿

	氏名	施設名	職名
主任研究者	日比 紀文	慶應義塾大学医学部内科	教授
分担研究者	棟方 昭博	弘前大学医学部1内科	教授
	藤山 佳秀	滋賀医科大学消化器内科	教授
	飯田 三雄	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学	教授
	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	教授
	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	助教授
	櫻井 俊弘	福岡大学筑紫病院消化器科	講師
	福田 能啓	兵庫医科大学消化器内科	助教授
	高後 裕	旭川医科大学第3内科	教授
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科	教授
	松本 譽之	大阪市立大学大学院消化器器官制御内科	助教授
	木内 喜孝	東北大学大学院医学系研究科内科病態学消化器内科	講師
	武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生	講師
	名川 弘一	東京大学大学院医学系研究科臓器病態学外科学腫瘍外科	教授
	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	講師
	古野純典	九州大学大学院医学研究院予防医学	教授
	土肥 多恵子	国立国際医療センター研究所消化器疾患研究部	部長
	岡野 栄之	慶應義塾大学医学部生理学	教授
坪内 博仁	宮崎医科大学第2内科	教授	
今井 浩三	札幌医科大学医学部第1内科	教授	
鈴木 健司	新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座消化器内科	助手	
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	教授	
研究協力者	岩男 泰	慶應義塾大学包括先進医療センター	助手
	寺野 彰	獨協医科大学消化器内科	教授
	五十嵐 正広	北里大学医学部消化器内科	講師
	光山 慶一	久留米大学医学部第2内科	講師
	鈴木 康夫	千葉大学大学院医学系研究院細胞治療学	助手
	伊藤 裕章	大阪大学院医学研究科分子病態内科	講師
	渡辺 純夫	秋田大学医学部第1内科	教授
	畠山 勝義	新潟大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科	教授
	澤田 俊夫	群馬県立がんセンター	副院長
	片岡 寛章	宮崎医科大学第2病理	教授
	末松 誠	慶應義塾大学医学部医化学	教授
	福島 恒男	横浜市立市民病院外科	院長
	樋渡 信夫	いわき市立総合磐城共立病院	院長
	牧山 和也	長崎大学医学部光学医療診療部	助教授
	楠神 和男	名古屋大学大学院医学系研究科病態内科	講師

研究協力者	新津 洋司郎	札幌医科大学医学部第4内科	教授
	金城 福則	琉球大学医学部光学医療診療部	部長
	飯塚 文瑛	東京女子医科大学消化器病センター	講師
	高添 正和	社会保険中央総合病院内科	部長
	北野 厚生	東住吉森本病院消化器病センター	所長
	松枝 啓	国立精神・神経センター国府台病院消化器科	外来部長
	北洞 哲治	国立成育医療センター総合診療部消化器内科	医長
	山村 武平	兵庫医科大学第2外科	教授
	吉岡 和彦	関西医科大学第2外科	講師
	中野 浩	藤田保健衛生大学医学部消化器内科	教授
	春間 賢	川崎医科大学内科学消化器Ⅱ	教授
	藤井 久男	奈良県立医科大学中央内視鏡部	助教授
	亀岡 信悟	東京女子医科大学第2外科	教授
	守田 則一	大腸肛門センター高野病院	センター長
	八木田 旭邦	近畿大学腫瘍免疫等研究所	教授
	岡村 登	東京医科歯科大学学院保健衛生学研究科生体防御検査学	教授
	太田 慎一	埼玉医科大学消化器内科	教授
	鳥居 明	慈恵会医科大学消化器内科	講師
	友政 剛	群馬大学医学部小児科	講師
	田村 和朗	兵庫医科大学先端医学研究所家族性腫瘍部門	助教授
	渡邊 昌彦	慶應義塾大学医学部一般消化器外科	講師
	浅香 正博	北海道大学大学院医学研究科第3内科	教授
	石川 博通	慶應義塾大学医学部微生物・免疫学	教授
	田中 正則	弘前大学医学部第2病理	助教授
岩下 明德	福岡大学筑紫病院病理部	助教授	
吉川 敏一	京都府立医科大学第1内科	教授	
伊藤 壽記	大阪大学大学院医学系研究科臓器制御外科	助教授	
工藤 進英	昭和大学横浜北部病院消化器センター	教授	
楠 正人	三重大学医学部外科学第2	教授	
二見 喜多郎	福岡大学筑紫病院外科	助教授	
渡邊 聡明	東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学腫瘍外科	助教授	
三浦 総一郎	防衛医科大学校第2内科	教授	
小西 文雄	自治医科大学大宮医療センター消化器外科	教授	
中島 淳	横浜市立大学医学部第3内科	講師	
小島 至	群馬大学生体調節研究所調節機能部門細胞調節分野	教授	
事務局	緒方 晴彦	慶應義塾大学医学部消化器内科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35号 TEL/FAX: 03-3357-2778 E-mail: ibdhan@sc.itc.keio.ac.jp	

總 括 研 究 報 告

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

総括研究報告

主任研究者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部 内科 教授

研究要旨：研究の対象を潰瘍性大腸炎 (UC) とクローン病 (CD) に絞り、前研究班に引き続き病因・増悪因子を明らかとし、診断基準、治療指針の見直しを図るとともに新治療法を確立することを目標とした。このために 10 のプロジェクトおよび粘膜再生治療に関する分科会を設定し、調査・研究を進めた。疫学的検討では平成 13 年度より開始された全国統一の臨床個人調査票は煩雑であり、疫学的推計が難しいことより、記載欄の簡略化と疫学的観点からの変更を行い、最終案とした。病因・増悪因子の検索では、遺伝学的検討で日本人においては CD で海外で注目された NOD2 遺伝子の変異をみとめず、HLA-DQB1/DRB1 遺伝子多型と小腸型 CD との相関が判明した。診断・治療では、UC において難治例をステロイド療法を中心に定義し、ステロイド抵抗例とステロイド依存例とを区別して定義した。また、新たに小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成した。外科的治療法については CD の術後緩解維持のための栄養療法の有用性を検討するプロトコルを開始した。また、UC 術後 pouchitis の診断基準作成、治療指針の確立を目的とし、症状・内視鏡所見・組織所見に関する実態調査を開始した。UC 癌化については、本邦独自のサーベイランスプロトコルの確立を目的として、内視鏡的有所見部の狙撃生検を併用したプロトコルを策定し、多施設での共同研究を開始した。IBD 患者の QOL に関しては、日本語版 IBDQ を用いて、CD 患者の QOL の推移を観察測定し、QOL は退院時には社会的機能を除きすべてのスコアで改善がみられ退院 1 ヶ月後にはさらに改善がみられ、1 年後までほぼ横ばいで推移することが判明した。再生分科会においては、腸管陰窩に幹細胞の特徴のひとつである side population 細胞の存在が示唆された。また、動物モデルを用いて、組換え肝細胞増殖因子の投与が粘膜上皮を再生・修復することにより腸炎の治療に有効であることが示され、ヒトを対象とした臨床試験へ向けて準備中である。

A. 研究目的

増加の一途をたどる炎症性腸疾患患者の多くは若年期に発症し、慢性かつ難治性であるために勤務制限や日常生活の制限、婚姻・出産の障害、場合によっては長期入院や外科手術が必要となり、労働可能年齢層における生産性の低下、QOL の低下が社会問題となっている。

本研究は本邦での炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の現状・実態を調査し、臨床面から病因や増悪につながる因子を追究し、さらに遺伝学的・免疫学的な基礎研究を通じて病因・病態の解明をすすめる、新しい治療法の開発、予防法の確立をはかる（特に平成 13 年より開始された研究課題「粘膜上皮再生を目指した新しい炎症性腸疾患治療法の開発」と統合し分科会として組織し、重点的に取り組む）ことを目的とした。また、現行の診断基準、治療指針の整備を進めるとともに、正しい医療情報の伝達・普及により、本症患者の QOL 向上に努めることを目標とした。この実現のために、以下の 10 のプロジェクト (p) と粘膜再生

治療に関する分科会を設定して、班員と協力者が一体となって調査・研究を進めた。

p-1：内科的治療法の確立と工夫

p-2：外科的治療法の確立と工夫

p-3：QOL の評価と改善

p-4：データベースの拡充・活用と疫学的解析

p-5：新治療法の開発

p-6：癌化のサーベイランスと機序追究

p-7：疾患関連遺伝子の追究

p-8：腸内細菌の関与（病態、治療への応用）

p-9：病態の追究（病因解明に向けて、治療への応用）

p-10：広報活動・情報企画

分科会：粘膜再生治療

〔倫理面への配慮〕

プロジェクトの遂行に当たって、患者の立場を十分に尊重し、プライバシーを厳守した。インフォームドコンセントを得るための説明を十分に行い、文書で同意を得た。また、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、新治療法の臨床試験は、各参加施設の倫理委員会の承認を得て実行した。遺伝子に関する研究は、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。

B. 研究成果

本研究の成果はプロジェクトごとに報告する。

p-1: 内科的治療法の確立と工夫 UCにおいては、現行の薬物治療に対する難治例が多く存在する現状から、難治例の治療指針を再検討する必要があると考えられた。まず、本年度においては共同研究施設に対してアンケート調査を行い、UCの難治例の定義はステロイド療法を中心に考えるべきであり、その上でステロイド抵抗例とステロイド依存例を区別して定義した。また、UCでは主に成人を対象とした治療指針が作成され、広く利用されているが、小児のUCでは成人とは異なる特徴があり、本研究班において新たに小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成した。CDにおいては、本年度より新たに認可された抗TNF- α 抗体の治療指針における位置づけを明らかにするために、使用状況と治療効果・副作用について全国多施設アンケート調査を行い、100症例あまりの解析を終えているが150症例を目標に継続中である。現在までの調査では投与直後より効果が見られ数週間持続するが、その後炎症反応が再上昇する傾向を認めた。また、CDに対する食事療法の有用性を再評価するために、食事因子、とくに脂肪に絞ったプロトコルを作成し、次年度に施行することとした。

p-2: 外科的治療法の確立と工夫 CDの術後緩解維持療法としての栄養療法の有用性を検討するために、栄養療法群（経腸栄養900-1200カロリー）と対照群（全カロリーを食事）を各群80症例にて比較するプロトコルを作成し、開始した。クローン病の術後再発要因を検討するとともに、術後の緩解維持療法（薬物療法、栄養療法）についてQOLなどを指標に評価する。UCにおいては、大腸全摘回腸肛門（管）吻合術後 pouchitis の診断基準作成、治療指針の確立を目的とし、症状・内視鏡所見・組織所見に関する実態調査を開始した。また、UC術後の長期経過を、術後5年以上経過例を対象として、排便機能・術後合併症の有無・QOLなどを中心とした検討を開始した。

p-3: QOLの評価と改善 QOL班と協力して作成した日本語版IBDQを用いてCD患者のQOLの推移を入院時・退院時・退院後1年にわたり観察測定した。QOLは入院時に比較し退院時には社会的機能を除きすべてのスコアで改善していた。退院後のQOLは1ヶ月後にはさらに改善し、6ヶ月後、1年後はほぼ横ばいで推移しており、今後、QOLの変遷に影響する因子について検討をすすめる。

p-4: データベースの拡張・活用と疫学的解析 平成13年度より開始された全国統一の臨床個人調査票は煩雑であり、疫学的推計が難しいことより、記載欄の簡

略化と疫学的観点からの変更を行い、最終案とした。全国統一の臨床個人調査票のデータ入力により、UCおよびCDの疾患統計がより正確なものとなると考えられる。また、発症要因としての食物・栄養要因に関する研究は世界的に見ても症例対照研究のみであるが、わが国では罹患率が低いためにコホート研究は難しく、現在、緩解維持・再燃防止を目指す介入研究のプロトコルを作成している。

p-5: 新治療法の開発 新規治療薬として現在、FK-506など4種類の薬剤が臨床試験施行中であり、情報の公開および試験実施の促進を図っている。さらに、今後行われる研究者主導の臨床試験についても、その実施をサポートしていくこととした。また、病態解明により得られた知見にもとづいて、サイトカインやサイトカイン受容体、接着分子、costimulatory molecule を標的とした治療法やT細胞を標的とした新規の免疫抑制剤について、炎症性腸疾患モデル動物でその有用性を検討し、早期の臨床応用をめざしている。

p-6: 癌化のサーベイランスと機序追究 欧米で行われている盲目的生検採取を併用したサーベイランスに対して、より効率的な本邦独自のサーベイランスプロトコルの確立を目的として、内視鏡的有所見部の狙撃生検を併用した色素散布内視鏡（施設によっては拡大内視鏡観察を併用）によるプロトコルを策定し、多施設の共同研究を開始した。癌化の機序に関しては、陰窩の胃型への細胞形質転換に着目して検討し、大腸癌合併粘膜と非合併粘膜で胃型細胞形質の発現パターンが異なることが明らかとなった。

p-7: 疾患関連遺伝子の追究 欧米でCDの疾患感受性遺伝子と報告されたNOD2は、本邦のCD、UC及び健常人においては全く変異をみとめず、疾患感受性遺伝子に人種差のあることが示唆された。また、HLA-DQB1/DRB1遺伝子多型とCDの病型の関連を検討したところ、HLA-DQB1*04/DRB1*04と小腸型に強い相関をみとめた。より詳細な疾患関連遺伝子の探索のために、transmission disequilibrium testを用いた多施設共同のプロトコルを作成し、各施設での倫理委員会に申請中である。IL-18遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型の検討では、ハプロタイプ1が炎症性腸疾患（UCおよびCD）発症に対し抑制的に、ハプロタイプ2および3は発症に相関する因子であることが明らかとなった。

p-8: 腸内細菌の関与（病態・治療への応用） 腸内細菌叢を正しく評価できる培養によらない新しい腸内細菌叢同定法・定量法を開発し、炎症性腸疾患患者で解析したところ、プレリミナリーな結果としてはBacteroides属が減少していた。今後、症例数を増やして検討する予定である。また、プレバイオティクスとしての発芽大麦（GBF）長期投与のUCに対する有効性を検討し、臨床症状の改善、再燃率の減少が示された。術後回腸囊炎を発症した症例の腸内細菌叢の検討では、回腸囊炎群で嫌気性菌の減少、特にBacteroides属およびBifidobacterium属が有意に減少しており、回腸囊炎の発症と関連があると考えられた。

p-9: 病態追究 (病因解明に向けて、治療への応用)

UC では直腸粘膜組織浸潤細胞において CD4 陽性細胞、CD45RO 陽性メモリー細胞、CD4 陽性 CD45RO 陽性 CD62L 陽性 Th2 細胞が有意に増加し、末梢血 Th2 細胞数と相関を示していることが明らかとなった。CD では *Mycobacterium paratuberculosis* (MPT) 特異的な ELISA の系を確立し、CD 患者において高率に MPT 抗体が陽性であり、また、MPT がヒトのマクロファージに感染することが示され、MPT が CD の病態に関与していることが示唆された。また、炎症性腸疾患患者の腸間膜リンパ節を解析し、活性化した樹状細胞が増加し、CD では Th1 細胞が増加していることが示された。マウス腸炎モデルを用いた検討で、heme oxygenase 1 や hypoxia inducible factor 1 α が腸炎に関与していることが示された。また、macrophage inhibitory factor (MIF) の発現が増強し、抗 MIF 抗体の投与により腸炎が軽減されることより、腸炎の進展に対して MIF が促進的に作用していることが示唆された。

p-10: 広報活動・情報企画 以上の研究成果および疾患に関する正しい情報を本研究班の情報企画委員より難病医学研究財団のホームページ上に、また、主任研究者・分担研究者・研究協力者による市民公開講座、患者の会などを通じて国民に広報している。

粘膜再生治療分科会 基礎的な検討としては、マウス腸管における検討で、腸管上皮細胞にヘキスト 33342 染色による side population (SP) 細胞の存在が確認された。また、マウス腸炎において消化管上皮細胞の再生分化を抑制しているアクチビン A がマクロファージ系細胞より産生され、阻害物質であるフォリスタチンの投与により腸炎が抑制された。肝細胞増殖因子 (HGF) の活性化因子である HGFA のノックアウトマウスで腸炎の治癒の遅延がみられ、組織障害後の消化管粘膜上皮再生に HGFA による局所での HGF の活性化が重要であることが示唆された。臨床治療を目的とした検討では、HGF 投与前臨床試験として、マウス腸炎モデルに対して組換え HGF の薬物動態と一般毒性試験を行った。HGF 発現プラズミドを実験腸炎マウスに投与し、腸炎の改善をみとめた。また、マウス腸炎において各種 matrix metalloproteinase (MMP) の発現を検討し、MMP が腸炎の発症や回復に密接に関係し、今後、MMP を標的とした腸炎治療 (MMP3 アンチセンスなど) を確立していく予定である。白血病など血液疾患患者の骨髄移植後腸管粘膜生検組織の検討で、骨髄幹細胞が GVHD などで上皮傷害をおこした腸管上皮に動員され再生過程をレスキューすることが示され、骨髄由来細胞による粘膜上皮再生を目指した治療法の開発につながるものと考えられる。

個々の分担研究に関する結果については、それぞれの分担研究報告書において詳述する。

C. 今後の課題、目標

疫学的検討: 臨床調査個人票の改訂により、個人票の記載にかかる労力が軽減されるとともに、疾患疫学

的な検討も容易となる。また、重複登録や登録漏れも防止できるため、本邦の UC・CD 患者の実態を正確に把握することが可能となる。これに理論疫学的な解析を加えることにより、本邦における炎症性腸疾患の実態、および急速な増加の要因、さらに病因および増悪に関わる因子の絞り込みが可能になると考えられる。

病因・増悪因子の検索: 免疫学的検討では、UC および CD に特徴的な免疫学的異常が明らかとなり、こうした異常にもとづいて、今後さらにサイトカイン、免疫担当細胞を標的とした新しい治療法の開発を進めていきたい。腸内細菌の検討では、炎症性腸疾患において腸内細菌叢が変化しており、今後プロバイオティクス・プレバイオティクスにより腸内細菌叢のバランスを是正することが、治療標的の一つとして認識された。遺伝学的検討では、NOD2 遺伝子の解析により日本人 CD 感受性遺伝子が欧米とは異なることが明らかとなり、日本人特有の CD 感受性遺伝子、とくに HLA 領域に絞った検討が今後進むと考えられる。

診断・治療: UC 難治例をステロイド療法を中心に定義し、顆粒球除去療法などの血球成分除去療法とサイクロスポリン A を組み込んだ新しい治療指針において、より明確な治療法の選択が可能となると考えられる。また、新たに小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成したことにより、成人とは臨床的特徴が異なる小児の UC に対しても適切な治療を行うことが可能となる。CD においては、抗 TNF- α 抗体治療の効果の限界や有効症例が明らかとなりつつあり、CD の治療において抗 TNF- α 抗体治療を含めた、治療指針の改訂が必要と考えられる。

粘膜再生治療分科会では、本年度の基礎的検討により、腸管上皮幹細胞の分離および腸管上皮の再生を促進・阻害する因子が明らかとなった。今後、粘膜修復という観点からこうした因子と既存の治療法がどう影響しあっているのかを評価し、実際に臨床で治療していく上で、免疫・炎症反応を抑制する作用と粘膜修復に対する影響のバランスによる総合的な治療効果を考え、臨床応用できる粘膜再生治療を開発していきたい。

D. 結論

今年度に始まった研究班であるが、臨床調査個人票の改訂や UC 難治例の定義など、確実に成果をあげている。また、いくつかの臨床研究プロジェクトにおいてこれまでに解決されていなかった課題に関する臨床研究プロトコルを開始したことにより、次年度において、その解析結果より内科的治療法・外科的治療法・癌化サーベイランスについて新しい治療指針が作成することが可能となると考えられる。また、免疫学的・遺伝学的異常に基づく新しい治療法や炎症性腸疾患に対する新しい粘膜修復療法が開発されつつあり、日常生活を制限される多くの若年層患者に対して QOL の向上を伴う炎症性腸疾患の治療が可能になると考えられる。

分 担 研 究 報 告

目 次

分担研究報告

<内科的治療法の確立と工夫—コンビネーション治療を含めて—>

1. 潰瘍性大腸炎難治例の定義に関する研究……………11
分担研究者 弘前大学医学部第1内科 教授 棟方昭博
2. 重症潰瘍性大腸炎に対する早期サイクロスポリン投与の検討……………14
研究協力者 千葉大学大学院細胞治療学 助手 鈴木康夫
3. 活動期潰瘍性大腸炎に対する初期治療としての顆粒球吸着除去療法の検討……………17
研究協力者 千葉大学大学院細胞治療学 助手 鈴木康夫
4. 小児潰瘍性大腸炎治療指針案……………19
研究協力者 群馬大学医学部小児科 講師 友政 剛
5. 当院における潰瘍性大腸炎患者のアザチオプリン投与症例の検討……………23
研究協力者 琉球大学光学医療診療部 助教授 金城福則
6. 潰瘍性大腸炎 PBMC における hGR mRNA の定量的解析……………25
分担研究者 旭川医科大学第三内科 教授 高後 裕
7. クロウン病の薬物療法 クロウン病に対する抗 TNF- α 抗体の使用状況
—全国アンケート調査から—……………28
研究協力者 九州大大学院病態機能内科 教授 飯田三雄
8. クロウン病 10 年以上の観察例の検討: Vienna 分類を踏まえて……………30
研究協力者 社会保険中央総合病院内科 部長 高添正和
9. 食事療法の工夫……………33
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓

<外科的治療法の確立と工夫>

10. プロジェクト研究—Pouchitis における診断と重症度判定基準について検討する……………34
分担研究者 東北大学大学院外科病態学生体調節外科 教授 佐々木 巖
11. 回腸肛門(管)吻合後の回腸嚢炎の現状と問題点……………36
分担研究者 東北大学大学院外科病態学生体調節外科 教授 佐々木 巖
12. 当科における回腸嚢炎症例の検討……………38
研究協力者 兵庫医科大学第二外科 教授 山村武平
13. IBD 患者の手術術式選択における「効用評価」の提案……………40
研究協力者 関西医科大学第二外科 講師 吉岡和彦
14. 難治重症・劇症型潰瘍性大腸炎でのサイトメガロウイルス感染……………43
研究協力者 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科 教授 畠山勝義

15. クロウン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討……………45
 分担研究者 横浜市立大学市民総合医療センター難病医療センター 講師 杉田 昭
16. Crohn 病術後の経腸栄養併用による維持療法の意義……………47
 研究協力者 大阪大学大学院臓器制御外科 助教授 伊藤壽記

<QOL の評価と改善>

17. Crohn 病入院患者の縦断研究 ; QOL の変化と臨床状態について……………49
 分担研究者 福岡大学筑紫病院消化器科 講師 櫻井俊弘
18. 潰瘍性大腸炎手術後患者の QOL ; 術式による縦断的比較……………52
 分担研究者 横浜市立大学市民医療総合センター難病医療センター 講師 杉田 昭

<データベースの拡充・活用と疫学的解析>

19. 潰瘍性大腸炎 (UC) と Crohn 病 (CD) のデータベースの活用と統一書式臨床調査個人票の
 改訂について……………54
 研究協力者 東京大学大学院臓器病態外科学腫瘍外科 教授 名川弘一
20. 臨床調査個人票の改訂に関する疫学的立場からの検討……………56
 分担研究者 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 講師 武林 亨
21. 食物・栄養要因と炎症性腸疾患の疫学研究……………58
 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

<新治療法の開発>

22. 炎症性腸疾患に対する臨床試験の現在の動向と今後のあり方について……………61
 分担研究者 旭川医科大学第三内科 教授 高後 裕
23. 抗 IL-6 レセプター抗体の実験腸炎モデルに対する治療効果の検討……………63
 研究協力者 大阪大学大学院分子病態内科 講師 伊藤裕章
24. 慢性腸炎モデルマウス (IL-10 遺伝子欠損マウス) に対する新しい免疫抑制剤 FTY720 の
 治療効果に関する検討……………65
 研究協力者 大阪大学大学院臓器制御外科 助教授 伊藤壽記
25. 潰瘍性大腸炎の虫垂切除……………66
 研究協力者 長崎大学医学部光学医療診療部 助教授 牧山和也

<癌化のサーベイランスと機序追究>

26. 潰瘍性大腸炎長期経過例へのサーベイランスシステムの確立
 狙撃生検を中心としたサーベイランスによる早期発見の可能性に関する研究……………69
 分担研究者 大阪市立大学大学院消化器器官制御内科 助教授 松本誉之
27. 潰瘍性大腸炎長期経過例のサーベイランスシステムの確立に関する研究
 潰瘍性大腸炎のサーベイランスにおける拡大観察の意義……………71
 研究協力者 北里大学東病院 消化器内科 五十嵐正広

28. 潰瘍性大腸炎合併大腸癌に対する surveillance colonoscopy の当院における現状に関する検討……………73
主任研究者 慶應義塾大学医学部 内科 教授 日比紀文

29. colitic cancer 背景粘膜の細胞形質(粘液) 転換……………75
分担研究者 新潟大学医歯学総合研究科分子病態病理 助教授 味岡洋一

<疾患遺伝子の追究>

30. 遺伝子多型を用いた炎症性腸疾患感受性・疾患修飾遺伝子の検討……………77
分担研究者 東北大学大学院内科病態学消化器内科 講師 木内喜孝

31. 炎症性腸疾患と *IL18* プロモーター領域ハプロタイプの相関……………81
研究協力者 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

<腸内細菌の関与(病態・治療への応用)>

32. プレバイオティクスによる潰瘍性大腸炎治療:発芽大麦(GBF)の長期投与臨床試験……………84
研究協力者 久留米大学医学部第二内科 講師 光山慶一

33. 回腸囊炎症例における腸内細菌叢の検討-非回腸囊炎症例と比較して……………87
研究協力者 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科 教授 畠山勝義

34. クロウン病の下痢症状に対する probiotics の臨床効果……………89
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓

<病態の追究(病因解明に向けて、治療への応用)>

35. IBD の病態解明に向けて……………92
クローン病発症における *Mycobacterium paratuberculosis* の関与についての研究
分担研究者 京都大学大学院消化器内科 教授 千葉 勉

36. デキストラン硫酸大腸炎モデルと *Yersinia enterocolitica* Hsp60 大腸炎モデルにおける
CD25⁺CD4⁺抑制性 T 細胞……………96
研究協力者 近畿大学腫瘍免疫等研究所 教授 八木田旭邦

37. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 の腸管免疫制御機構への関与に関する研究……………99
研究協力者 慶應義塾大学医学部医化学 教授 末松 誠

38. 炎症性腸疾患患者血中クリオフィブリノーゲンの臨床的意義……………101
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓

39. 炎症性腸疾患病変粘膜におけるインターロイキン(IL)-17 発現細胞に関する検討……………105
分担研究者 滋賀医科大学消化器内科 教授 藤山佳秀

粘膜再生治療分科会

<基礎面から>

40. 腸管上皮幹細胞の純化と機能解析……………107
分担研究者 慶應義塾大学医学部生理学教室 教授 岡野栄之

41. 粘膜再生治療-基礎面から-実験動物モデル……………109
分担研究者 国立国際医療センター研究所消化器疾患研究部 部長 土肥多恵子

<臨床面から>

42. 粘膜再生における MMP の役割……………114
分担研究者 札幌医科大学第一内科 教授 今井浩三
43. 骨髄由来上皮細胞によるヒト腸管上皮の再生……………116
—骨髄細胞を利用した炎症性腸疾患に対する新規治療法の開発を目指して—
分担研究者 東京医科歯科大学大学院消化・代謝内科 教授 渡辺 守
44. DSS 誘発大腸粘膜障害における上皮細胞アポトーシスの制御メカニズムに関する研究……………119
分担研究者 弘前大学医学部第一内科 教授 棟方昭博
45. 抗 IP-10 抗体による粘膜再生療法開発の検討……………121
分担研究者 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科 助手 鈴木健司
46. 実験腸炎に対する HGF 遺伝子治療の検討……………122
分担研究者 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科 助手 鈴木健司
47. 炎症性腸管障害に対する HGF 治療法の確立……………123
分担研究者 宮崎医科大学第二内科 教授 坪内博仁
48. TNBS 腸炎モデルに対する HGF の効果……………125
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓

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

潰瘍性大腸炎の難治例の定義に関する研究

分担研究者 棟方 昭博 弘前大学医学部 第一内科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の診断指針および治療指針は、厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班（土屋班）で作成され、以後、治療指針は改訂が重ねられ、現在に至っている。しかし、現行の薬物治療に対して抵抗性を示すいわゆる難治例が多く存在するのが現状であり、難治例の治療指針を新たに再検討する必要性が生じてきた。今回は、潰瘍性大腸炎の難治例の治療方針を考えるうえでの難治例の定義についての検討を行った。潰瘍性大腸炎の難治例の定義はステロイド療法を中心に考えるべきであり、また、ステロイド抵抗例、依存例に分けて治療指針を組み立てること、抵抗例とはステロイド 1~1.5mg/kg の投与で 1~2 週間以内に効果のない症例とすることでコンセンサスが得られた。抵抗例の重症度分類は治療開始の時点で内視鏡所見を取り入れて判断すべきであるという意見が多数であった。一方、依存例では、ステロイド漸減中に再燃した症例とする意見が多かった。さらに、直腸炎型は今回の定義とは別にして考えるべきであるという意見が大半を占めていた。

共同研究者

寺野 彰¹⁾、五十嵐正広²⁾、岩男 泰³⁾、鈴木康夫⁴⁾、友政 剛⁵⁾、牧山和也⁶⁾、北野厚生⁷⁾、金城福則⁸⁾、樋渡信夫⁹⁾

所属 獨協医科大学消化器内科¹⁾

北里大学医学部消化器内科²⁾

慶應義塾大学医学部消化器内科³⁾

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学⁴⁾

群馬大学医学部小児科⁵⁾

長崎大学医学部光学医療診療部⁶⁾

東住吉森本病院消化器病センター⁷⁾

琉球大学医学部光学医療診療部⁸⁾

いわき市立磐城共立病院⁹⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の診断指針は、1974 年に厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班（土屋班）で作成され、ついで、治療指針は 1975 年に同研究班で作成された。以後、治療指針は改訂が重ねられ、平成 10 年度（下山班）には軽症・中等症の治療を一部改訂、さらに平成 13 年度（下山班）には重症・難治症例への治療が期待される血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法が治療指針に加わった。しかし、現行の薬物治療に対しても抵抗性を示すいわゆる難治例が多く存在するのが現状であり、難治例の定義および治療指針を新たに再検討する必要性が生じてきた。そこで、今回は潰瘍性大腸炎の難治例の定義についての検討を行った。

B. 研究方法

2002 年 12 月に本分担研究の共同研究者 9 名に対してアンケート調査を行い、9 名全員から回答が得られた。アンケート内容をもとに本研究班第 2 回総会にて討議した。アンケートの内容は研究結果の項を参照されたい。

C. 研究結果

1. 潰瘍性大腸炎の難治例の定義について

- ・ステロイド依存例、抵抗例、または頻回に使えない症例が対象である。
- ・難治例＝手術例ではないことを原則にステロイド療法を中心に考える。
- ・是非ステロイド依存例、抵抗例を難治例と指針のなかで明記してほしい。
- ・重症度を加味した内科的治療にもかかわらず、(1)重症を脱しえない(重症の継続)、(2)重症↔中等症(頻回重症)を難治性潰瘍性大腸炎として捉えるべきである。
- ・ステロイド療法を中心に考える方がわかりやすく、施設間での治療法の違いによるばらつきがなくなる。

(結論)

難治例はステロイド療法を中心に考えるべきである。

2. ステロイド療法を中心に考えた場合、抵抗例、依存例に分けて治療指針を組み立ててはどうか。

- ・ステロイド依存例は必ずしも active か severe ではな

いので、「SH 離脱療法」が主体となる。「SH 抵抗性」は、ほとんど severe な場合であり、「強力な非 SH 療法」が求められる。

- ・抵抗例は血管内投与の免疫抑制剤など、依存例は経口投与の免疫抑制剤の投与などが考慮される。
- ・両者は全く別の管理治療を必要とするものだから分けて考えるべきと考える。

(結論)

ステロイド抵抗例、依存例に分けて治療指針を組み立てる。

3. ステロイド抵抗例の定義について

- ・重症例ではステロイド 1~1.5mg/kg で最大 2 週間の投与で効果のない症例、中等症でもやはり 2 週間の投与で効果のない症例。
- ・重症例ではステロイド 1mg/kg で最大 1 週間、中等症で 2 週間の評価では早い。
- ・重症例ではステロイド 1~1.5mg/kg で 7~10 日間、中等症であっても、1mg/kg で 2 週間は投与し効果のない症例。
- ・全く効果を認めないか、増悪するような状況で 2 週間治療することはないと思うので、2 週間は投与して判定したい。
- ・重症例では 1~1.5mg/kg で 7~10 日程度、中等症でも 2 週間で判定すべきと考えるが、ステロイド抵抗→手術適応と短絡しないように、全身状態や内視鏡所見を加味した、選択肢を加える必要があるかもしれない。

(結論)

ステロイド 1~1.5mg/kg で 1~2 週間の投与で効果のない症例。

4. ステロイド抵抗例の治療について急性期と慢性期に分けて考えるべきか。

- ・急性期と慢性期に分けて考える。
- ・急性期（再燃時を含む）に限定されるのではないか。
- ・経過とともにステロイド抵抗例は増加すると思われるが、急性期/慢性期よりは初回例/再燃例の方が良い。
- ・ステロイド抵抗例では本来急性期のみと考えられる病態であって、慢性期で使われる用語ではない。
- ・どのような治療法を組み込んでいくかが問題になるのではないか。

(結論)

ステロイド抵抗例の治療は急性期のみについて考える。

5. ステロイド抵抗例の重症度分類はどの時点ですべき

か。

- ・最初の時点で、内視鏡所見も取り入れる。
- ・臨床症状と所見、内視鏡所見から判断する。
- ・抵抗例はあくまでも、急性期の病態と理解している。
- ・内視鏡所見だけでなく病理組織所見を組み入れた方が良い。
- ・総合的臨床活動性と内視鏡所見との組み合わせで出来るだけ早期に決定すべきである。
- ・重症度分類は治療開始時の重症度であり、内視鏡所見は是非必要と思うが、判定に標準化が必要になり、具体的な内視鏡像を提示する必要がある。

(結論)

抵抗例の重症度分類は治療開始の時点で行い、内視鏡所見も取り入れる。

6. ステロイド依存例の定義については

- ・ステロイド漸減中に再燃した症例。
- ・ステロイド 10mg/日以上投与を継続している症例。
- ・ステロイド漸減中に頻回に再燃した症例。あるいは、ステロイド 10mg/日以上投与を継続している症例。
- ・ステロイド漸減中に再燃した症例。あるいは、ステロイド 10mg/日以上投与を継続している症例。
- ・ステロイド漸減中の再燃例+離脱後短期間（3~6ヶ月）の再燃例。

(結論)

ステロイド漸減中に再燃した症例。

7. 直腸炎型の難治例の位置づけについて

- ・直腸炎型は別にして考えたほうがよい。
- ・罹患範囲の別で難治を考える必要はない。

(結論)

直腸炎型の難治例は別にして考える。

D. 考察

結果を総括すると、潰瘍性大腸炎の難治例の定義はステロイド療法を中心に考えるべきであり、また、ステロイド抵抗例、依存例に分けて治療指針を組み立てること、ステロイド抵抗例とはステロイド 1~1.5mg/kg の投与で 1~2 週間以内に効果のない症例とすることでコンセンサスが得られた。ステロイド抵抗例の重症度分類は治療開始の時点で内視鏡所見を取り入れて判断すべきであるという意見が多数であった。一方、ステロイド依存例では、ステロイド漸減中に再燃した症例とする意見が多かった。さらに、直腸炎型は今回の定義とは別にして考えるべきであるという意見が大半を占めていた。

E. 参考文献

- 1) 棟方昭博、馬場忠雄、日比紀文、今井浩三：潰瘍性大腸炎の重症例の治療. 厚生労働省特定疾患難治性炎症腸管障害調査研究班. 平成 12 年度研究報告書. 2001 : 98-99.
- 2) 棟方昭博、下山 孝：潰瘍性大腸炎治療指針改定案. 厚生労働省特定疾患難治性炎症腸管障害調査研究班. 平成 13 年度研究報告書. 2002 : 53-55.

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

重症潰瘍性大腸炎に対する早期サイクロスポリン投与の検討

研究協力者 鈴木 康夫 千葉大学大学院 細胞治療学 助手

研究要旨：大量ステロイド投与にもかかわらず寛解導入困難なステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎に対して、サイクロスポリン持続静注療法の有効性が報告され注目されている。重症潰瘍性大腸炎に於て、大量ステロイド療法によって寛解に至った症例、大量ステロイド投与によっても改善せずサイクロスポリン持続静注療法後寛解に至った症例との解析結果から、大腸内視鏡所見と総合的臨床活動指数によってステロイド不応性の予測が可能であることを明らかにした。この結果に基づき、ステロイド不応性と判断しステロイド大量投与を行わずサイクロスポリン持続療法が施行された症例を初期治療群、ステロイド大量投与後さらにサイクロスポリン持続療法が施行された症例を非初期投与群として、両群間における寛解導入率、在院日数、血中サイトメガロウイルス出現率そして寛解維持率を比較検討したところ、両群間における内視鏡所見と総合的臨床活動指数は同等であるにもかかわらず、いずれの点に於ても初期治療群が非初期投与群に比べ優っていた。従って、総合的臨床活動指数と大腸内視鏡所見に基づき出きるだけ早期にステロイド不応性を判断しサイクロスポリン持続静注療法を実施することが、重症潰瘍性大腸炎治療に於て重要な治療戦略と思われた。

共同研究者

吉村直樹、時田健二、勝野達朗、齋藤 康
 所属 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に於て、大量のステロイド投与によっても緩解導入困難なステロイド不応性重症患者も稀でなく、内科的治療の限界として大腸全摘術が施行されている。最近、内科的治療の限界とされるステロイド不応性重症患者に対してサイクロスポリン持続静注療法が有効であると欧米を中心に報告され、内科的に緩解導入可能な新たな治療法として注目されている。我々は以前より、重症潰瘍性大腸炎患者に対して大量ステロイド投与と共にサイクロスポリン持続静注療法を積極的に行ってきた。それらの症例を retrospective に解析した結果、治療前に大腸内視鏡所見と総合的臨床活動指数によってステロイド治療やサイクロスポリン療法の治療反応性が予測可能であることを見出し、総合的臨床活動指数が極めて高く内視鏡所見で深掘れ潰瘍が多発する症例はステロイド不応性であることを報告してきた。これらの結果に基づき、ステロイド不応性と判断される症例に対してはステロイド投与を行わず出きるだけ早期に

サイクロスポリン療法を施行することが寛解導入率と患者 QOL 向上に寄与する可能性を主張してきた。本研究では、大量ステロイド投与にても改善せずサイクロスポリン療法が施行された症例群とステロイド不応性と判断し大量ステロイド投与を行わず早期にサイクロスポリン療法が施行された症例群とを比較検討し、重症潰瘍性大腸炎に対する早期サイクロスポリン投与の意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象：サイクロスポリン持続静注療法(CsA)を開始した 1997 年 1 月から 2002 年 12 月までの間当科に於て入院加療した重症潰瘍性大腸炎患者の中で、内視鏡所見で深掘れ潰瘍の多発を認め総合的臨床活動指数が極めて高値な症例という同等の条件を有し、ステロイド大量静注療法後サイクロスポリン持続静注療法が施行された症例を非初期投与群とし、通常量のステロイド量が短期間か全く投与されずにサイクロスポリン持続静注療法が施行された症例を初期投与群と分類し比較検討した。

検討項目

寛解導入率：全症例に対し治療開始前、治療開始 2 週後、治療開始 4 週後あるいは退院前に大腸内視鏡検査を施行

し所見を確認すると共に、我々が作製した Ulcerative Colitis Activity Index(UCAI)に基づき総合的臨床活動指数を判定し、両群間で比較検討した。

UCAI

A. 臨床症状

- 1.便 1)性状 normal=0, soft=1, loose=2, watery=3
2)回数 0~2/日=0, 3~4/日=1, 5以上/日=2
- 2.下血 occult(-)=0, occult(+)=1
macroscopic=2, remarkable=3
- 3.腹痛 none=0, slight=1
moderate=2, severe=3
- 4.一般状態 well=0, slightly disturbed=1
moderately disturbed=2
severely disturbed=3
- 5.体重減少 less than 1% (in 1 week)=0
more than 1% (in 1 week)=1
- 6.発熱 37.5℃未満=0, 37.5℃~37.9℃=1
38.0℃~38.4℃=2, 38.5℃以上=3

B. 検査所見

- 1.CRP 0.6未満=0, 0.6~3.0=1
3.1~6.5=2, 6.6以上=3
- 2.T.P. 6.5以上=0, 6.5未満=1
- 3.A/G比 1.04以上=0, 1.04未満=1
- 4.K値 3.6以上=0, 3.6未満=1

C. 合併症

- 1.関節症状 無=0, 有=1
- 2.皮膚症状 無=0, 有=1
- 3.その他 無=0, 有=1

各項目をscore化(A,B:10倍,C:5倍),MAX=208

$$\text{UCAI}(\%) = \text{SCORE} / 208 \times 100$$

20%未満 非活動期 20%以上・活動期と判定

日本消化器内視鏡学会雑誌30(4),725-729,1988

在院日数：入院期間を両群間で比較検討した。

血中サイトメガロウイルス出現率：治療経過中における血中のサイトメガロウイルス抗原の陽性率を両群間で比較検討した。

寛解維持率：寛解導入後再発するまでの期間を、Kaplan-Meier法によって寛解維持曲線を作製し両群間で比較検討した。

治療方法：大量ステロイド療法とは、一日当たり 1~1.5mg/Kg のプレゾニゾン を 2 分割して点滴静注を 1~2 週間継続した。サイクロスポリン持続静注療法とは、一日当たり原則 4mg/Kg 体重のサイクロスポリンを 1~2 週間持続静注投与した。血中濃度は随時測定し 400~500ng/ml 前後に設定するように投与量を調節した。

C. 研究結果

対象患者の背景

非初期投与群：37例(男24例、女13例)、
平均年齢 34.5±13.7才、

UCAI 平均値 56.0±16.9

初期投与群：17例(男7例、女10例)、
平均年齢 34.4±14.0才、

UCAI 平均値 58.7±15.2

両群間に於て臨床的活動指数に差は認めなかった。

なお、両群の患者は全て大腸内視鏡所見で深掘れ潰瘍の多発を認める症例を対象とした。

寛解導入率

非初期投与群：54.1%

初期投与群：94.1%

平均在院日数

非初期投与群：74.5±20.6日

初期投与群：57.0±15.8日

血中サイトメガロウイルス陽性率

非初期投与群：50%

初期投与群：33.3%

寛解導入率、平均在院日数、血中サイトメガロウイルス陽性率のいずれに於ても非初期投与群に比べ初期投与群で有意に優っていた。

寛解維持率

グラフ1に示す様に非初期投与群に比べ初期投与群は有意に寛解維持が保たれていた。

なお、両群間の全ての患者に於て維持療法としての免疫抑制剤投与がなされていた症例数は僅かであつた両群間で差はなくその影響は無視できた。

Kaplan-Meier法による寛解維持曲線
(初期投与群 vs 非初期投与群)

