

D. 考察

サイクロスポリン持続静注療法が、ステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎に対する寛解導入療法として有効であることは欧米を中心に明らかにされつつあり、我々も同様に有効性を報告してきた。しかし、大量のステロイド投与後さらに強力な免疫抑制剤であるサイクロスポリンを併用することは、副作用と共に強力な免疫抑制状態を生じ重篤な感染症の併発などの注意が必要であり、さらに長期ステロイド投与による治癒遷延化も危惧され寛解導入に成功しても結果的には長期の入院を必要とする。また一端寛解導入に成功しても再燃予防に対する有効性は認めず、長期寛解維持を目的にロイケリンやアザチオプリンといった免疫抑制剤の長期併用が必要とされる。我々は、出来るだけ早い段階でステロイド不応性を見極めサイクロスポリン投与を実施することが重要と考え retrospective な解析から、治療開始前の段階で UCAI が高値で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サイクロスポリン投与を必要とすることを明らかにした。その結果、ステロイドを大量にあるいは全く使用しない段階でステロイド不応性を予測しサイクロスポリン療法を実施し高い寛解導入率を実現してきた。今回の研究結果から、早期サイクロスポリン投与によって入院期間が短縮されると共に、潰瘍性大腸炎の難治化の要因として注目されているサイトメガロウイルス出現の合併を抑制すること

も明らかにした。さらに重要な結果として、従来は一端寛解導入に成功してもその後の長期寛解維持には有効性を認めないとされていたサイクロスポリン療法が、大量ステロイド投与を施行せず早期に実施し寛解導入に成功した初期投与群では非初期投与群に比べ免疫抑制剤を併用せず有意の長期寛解維持を可能にすることを示したことは極めて重要な知見と思われる。初期投与群には全くステロイドを使用していない症例が含まれることから、サイクロスポリンが重症潰瘍性大腸炎に対し monotherapy としても有効な治療法であることも同時に示された。

重症潰瘍性大腸炎に於ては、総合的臨床活動指数と内視鏡所見を参考にすればステロイド不応性を投与前に判断することが可能であり、その判断に基づき出きるだけ早期にサイクロスポリン投与を実施することが、副作用を軽減し早期に効率の寛解導入を可能にし、さらに長期寛解維持をも可能にする QOL の高い治療法であることが示された。

E. 結論

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サイクロスポリン投与を判断し実施することが、ステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎に対する QOL の高い治療法の実現に重要と思われた。

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

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

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：顆粒球吸着除去療法は、主にステロイド投与にもかかわらず改善の認められない活動期潰瘍性大腸炎症例に対して併用し有効性が期待される治療法として汎用されている。我々は、発症再燃後ステロイド未使用活動期潰瘍性大腸炎患者に対しステロイド投与に代わって本療法単独で寛解導入を試みた。その結果、副作用の発現はほとんど認めず極めて高い寛解導入率を達成した。従って顆粒球吸着除去療法は、活動期潰瘍性大腸炎の初期治療においてステロイド投与に代わりえる治療法であると思われた。

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

活動期潰瘍性大腸炎に対する従来の治療法は、5アミノサリチル酸製剤にステロイド剤が併用されステロイド投与によっても寛解導入困難な場合には大腸全摘術が施行されてきた。顆粒球吸着除去療法が潰瘍性大腸炎に対する新たな治療法として開発され2000年4月より保険適応が認められ、ステロイド投与にもかかわらず寛解導入困難な活動期症例を中心に従来の内科的、外科的療法とは異なる新たな治療法として汎用されている。しかし、顆粒球吸着除去療法による治療成績は施設間によるバラツキが大きく、その要因の一つに適応基準や運用方式が一定しないことが上げられる。我々は、活動期潰瘍性大腸炎患者に対し無作為に顆粒球吸着除去療法を施行した治療成績をretrospectiveに分析した結果、顆粒球吸着除去療法施行前のステロイド投与期間が4週間以上の長期に及ぶ症例では治療反応性が低いことを報告してきた。ステロイド投与が短期間の症例で有効性が高いこと、顆粒球吸着除去療法が単独でステロイドに相当し十分な寛解導入効果を有する可能性とを考慮し、発症再燃後ステロイド投与がなされていない所謂”ステロイドナイーブ”活動期症例に対してステロイドに代わって本療法を実施することは十分に高い有効性を発

揮すると推測される。そこで我々は、ステロイドナイーブ活動期症例を対象に顆粒球吸着除去療法を実施し従来の治療成績と比較検討すると共に、本治療法の潰瘍性大腸炎治療に於ける位置づけを明確にすることを目的に本研究を実施した。

B. 研究方法

対象患者：2000年4月から2003年1月の間に厚生労働省難治性腸疾患調査研究班作製重症度分類に従い、中等症以上と判定された活動期潰瘍性大腸炎患者で、5アミノサリチル酸製剤を中心とした治療法は施行されているがステロイド剤投与が全くなされていない患者に対し入院を原則に施行した。

病型は左側型と全大腸炎型で直腸炎型は除外、初発、再燃および性別は問わないが、以下の項目に該当する症例は除外した。

1. 重篤な心血管系疾患を有する患者。
2. 最高血圧 80mmHg 以下の低血圧症患者。
3. 極度な脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血 (Hgb : 8g/dL 以下) の患者。

治療方法：一回の治療における体外循環量は 30ml/min. ×60min. とし治療回数は、1~2回/週で最大10回まで施行した。

施行前後の大腸内視鏡検査および治療施行毎のCAI(Clinical Activity Index)の変化によって治療成績を検討した。

C. 研究結果

対象症例は17症例（男性9例、女性8例、平均年齢：25.7±9.6才、全大腸炎型：12例、左側型：5例）で患者背景と治療成績を表1にまとめた。

PSLナイーブ症例

No.	症例	病型	重症度	罹病期間	内視鏡検査	寛解	内服薬	PSL	副作用その他
(1)	37歳・M	初発・左	中等症	6ヶ月	びらん	○	○		
(2)	24歳・F	再発・左	中等症	7年	びらん	○	○		
(3)	32歳・M	再発・左	中等症	1年	びらん	○	○		
(4)	24歳・M	再発・全	重症	7年	びらん	○	△	20mg追加	
(5)	22歳・M	再発・全	重症	7ヶ月	びらん	×	×		
(6)	31歳・F	再発・全	中等症	4年	潰瘍形成	○	-		経過中
(7)	37歳・M	初発・全	重症	1ヶ月	びらん	○	○		
(8)	21歳・F	再発・全	中等症	2年	びらん	○	○		経過
(9)	16歳・F	初発・全	中等症	6ヶ月	深掘れ潰瘍	○	○		
(10)	25歳・M	初発・全	重症	1ヶ月	深掘れ潰瘍	○	○	20mg併用	
(11)	49歳・F	再発・左	中等症	30年	びらん	○	○		
(12)	33歳・M	初発・全	中等症	1ヶ月	深掘れ潰瘍	○	○		
(13)	18歳・M	初発・左	中等症	6ヶ月	びらん	○	○		
(14)	15歳・F	再発・全	重症	2年	深掘れ潰瘍	○	-		
(15)	24歳・F	初発・全	中等症	1ヶ月	びらん	○	△	20mg追加	
(16)	15歳・M	再発・全	重症	2ヶ月	潰瘍形成	○	○		経過
(17)	15歳・F	再発・全	重症	2年	深掘れ潰瘍	○	-		

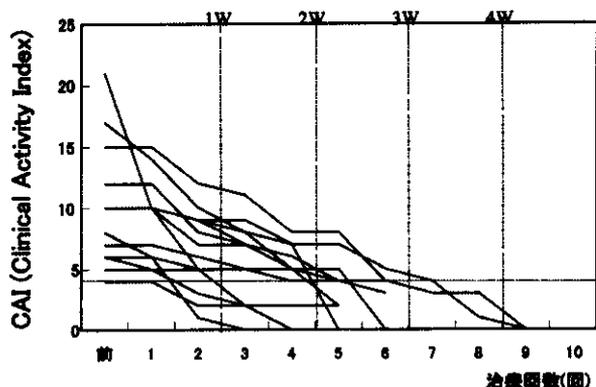
千葉大学第二内科（2000年4月～2003年1月）

17症例中1例を除き16症例で寛解に至り（94%）退院となった。

副作用としては、頭痛が1例と微熱が1例に認めるのみであった。

各症例に於ける、各顆粒球吸着除去療法施行時のCAIの変化をグラフ1に示したが、大部分は6回目施行後寛解に至っていた。

PSLナイーブ症例のCAI変動



D. 考察

顆粒球吸着除去療法が活動期潰瘍性大腸炎の新たな治療法として2000年4月から登場して以来、多くの施設で汎用されている。しかし、各施設間における治療成

績は必ずしも一定せずばらつきが大きい印象を与えている。その要因として、対象患者の背景因子や運用方式など施設間に違いがあることが推測される。多くの場合、本療法はステロイド投与によっても改善の認められない症例を対象として施行されている。我々は以前から、本療法が最大限に有効性を発揮する適応基準を検討する目的で無作為に施行した治療成績の分析から、本療法施行時にステロイド投与期間が4週間以内と短期間の症例で有効率が高いことを見だし報告してきた。潰瘍性大腸炎治療に於ては、ステロイド投与は中心的治療法として既に確立された治療法として汎用され、大量投与や長期使用症例も稀でない。しかし、ステロイド投与は数多くの副作用を伴い患者のQOL (Quality of Life) を損なう結果になっている。従って副作用が少なくステロイドと同等以上に寛解導入を可能にする治療法であれば、活動期潰瘍性大腸炎の治療法としてステロイドに代わり施行することが可能となる。我々の検討結果から、顆粒球吸着除去療法はステロイド投与期間が短期間の場合有効であることを考えれば、ステロイドナイーブ症例は有効性が十分期待される対象症例と考えられた。本研究では、活動期にありステロイド治療を必要とする症例に対して、ステロイドに代わり顆粒球吸着除去療法を施行したところ1例を除き全ての症例（94%）で寛解導入に成功し、副作用はほとんど認めなかった。ステロイドナイーブの活動期潰瘍性大腸炎患者に対するステロイドの有効率は84%前後との報告があることから、本療法はステロイドナイーブ患者に対してステロイドと同等以上の有効性を発揮することが証明されたと思われる。そして、副作用がほとんど認められないことからステロイドに優る有用性があると考えられた。以上の研究成果から、本療法は活動期潰瘍性大腸炎患者に対してステロイドに代わる初期治療として寛解導入を可能にする有効な治療法として位置づけられると思われた。

E. 結論

顆粒球吸着除去療法は、活動期潰瘍性大腸炎の初期治療法としてステロイド療法に代わりえる有用な治療法である。

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

小児潰瘍性大腸炎治療指針案

研究協力者 友政 剛 群馬大学医学部 小児科 講師

研究要旨：潰瘍性大腸炎の治療として現在様々な薬物療法や外科手術が行なわれる。しかし、適切な治療法の選択が容易でないことが多いため、厚生労働省の研究班により、主に成人を対象とした治療指針が作成されている。一方、小児の潰瘍性大腸炎には、成人と異なる特徴があり、その治療にさいしては、特別な治療方針が必要である。そこで、日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児IBD研究会の会員を中心に組織したワーキンググループによって小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成した。

共同研究者

小林昭夫（昭和大学附属豊洲病院小児科）
牛島高介（久留米大学医療センター小児科）
内田恵一（三重大学第二外科）
鍵本聖一（埼玉県立小児医療センター総合診療科）
清水俊明（順天堂大学小児科）
田尻 仁（大阪府立病院小児科）
田原卓浩（国立成育医療センター総合診療部）
余田 篤（大阪医科大学小児科）

ける小児潰瘍性大腸炎治療の現状と考え方、早急に結論をだされることが望ましい問題点などを集計した。

（2）上記のデータを基に、日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児IBD研究会によって組織されたワーキンググループにおいて討議を重ね、小児潰瘍性大腸炎治療指針案を作成した。

なお、この指針案は内科や外科の医師によっても参照されうるとの判断から、作成にあたっては成人用指針案

（3）に可及的に近い形とすることを心がけた。

なお、成人の治療と異なるべき点として、特に留意された事項を以下に挙げる。

（A）小児では、急性期には積極的な治療が望ましく、かつ輸液を含めた適切な全身管理を必要とする。中等症で炎症反応のある場合は重症例と同じ扱いとし、重症例のうち全身状態不良の場合は、劇症に準じた扱いとする。

（B）小児では、成長障害の原因となるステロイドの使用を極力短期間にする。一方、6-MPやアザチオプリンは効果発現までに時間がかかることが多い。そのため、中等症で経口ステロイドの効果が不十分の場合には、緩解導入のために6-MPを追加することはせず、いったんは経口ステロイドの増量または静注への切り替えを行う。6-MPやアザチオプリンは再燃例に対し緩解維持の目的で使用する。

（C）小児で最も大きな問題の一つは成長障害である。ことに再燃を繰り返す症例でステロイドに依存した治療を行った場合に著明な低身長となり、生涯それに悩ま

A. 研究目的

小児の潰瘍性大腸炎では、成人に比べて重症例が多い。さらに、軽症で発症しても重症化しやすく、直腸炎型や左側大腸炎型で発病しても全大腸炎型に進展しやすいなどの特徴がある。また、小児が成長過程にある点は重要で、成長を著しく抑制する可能性があるステロイドの長期投与は極力避けなければならない。以上のようなことから、小児の潰瘍性大腸炎の治療にさいしては、成人のそれと異なった治療方針が必要である。そこで、本研究では小児潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループを結成し小児用治療指針案を作成した。

B. 研究方法

（1）アンケートの集計

過去の学会報告などの実績から、小児の潰瘍性大腸炎を積極的に治療していると考えられた本邦の小児科医22人を対象にアンケート調査を行い、それらの施設にお

されることが少なくない。すなわち、再燃時の治療方針の決定には成長を考慮することが重要である。

(D) 最近の調査で、重症例やステロイドに反応が悪い例に対してステロイドパルス療法を第一選択とする小児科医が多い現状から、重症例（全身不良）および劇症例の治療の選択肢にステロイドパルス療法をいれた。

(E) 小児においてはステロイドの長期大量投与は避けるべきである。一方、血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法はすでに小児でも行なわれており、またそれらの治療における位置づけを明確にするべきとの意見が多いため、それらをフローチャートに取り入れた。

(F) 各薬剤の使用量は、患児の体重に応じて決定する。

C. 研究結果

1) 潰瘍性大腸炎の治療で多用されているものは、サラゾピリン・メサラジンおよびステロイドであった。それらの治療に応じない潰瘍性大腸炎に対する治療方針としては、パルス療法を第一選択と回答するものが多かった。

ステロイドの使用状況を重症度別にみると、軽症例の48.4%、中等症例の90.5%、重症・劇症例の100.0%の緩解導入にステロイドの全身投与が行われていた。ステロイドパルス療法は26.8%の症例に施行されていた。経口ステロイド不応の潰瘍性大腸炎の緩解導入に関しては、多数の施設が、ステロイドの強力静注療法(28.6%)あるいはパルス療法(66.6%)への変更を第一選択としていた。

早急に結論がだされることが望ましい問題点として、回答の多い順に(22例中、重複あり)、(1)手術適応(10例)、(2)緩解導入における免疫抑制薬の使用法(9例)、(3)ステロイドの使用法(6例)、(4)血球成分除去療法の適応(6例)が挙げられた。

2) 小児潰瘍性大腸炎治療指針案

治療の概要を図および図説明に治療の概要を示す(図)。この指針案は成人用のものを基礎にしているため、使用にあたっては、成人用の指針案を参照することが望ましい。尚、本指針案のうちと成人用指針案と異なる部分を下線で示した。

小児とは、成長過程にあるという観点から、18歳未満の者を意味するものとする。

この指針案の内容は全ての患者に対してあてはまるものではなく、個々の症例において適宜変更されるべきものである。ことに重症例、難治例、または再燃例では小児潰瘍性大腸炎に対する経験を有する者へ相談することが望ましい。

なお、診断基準および重症度の判断については、成人

のもの(「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班による13年度改定案(4))がほぼ問題なく使用できる。

D. 結語

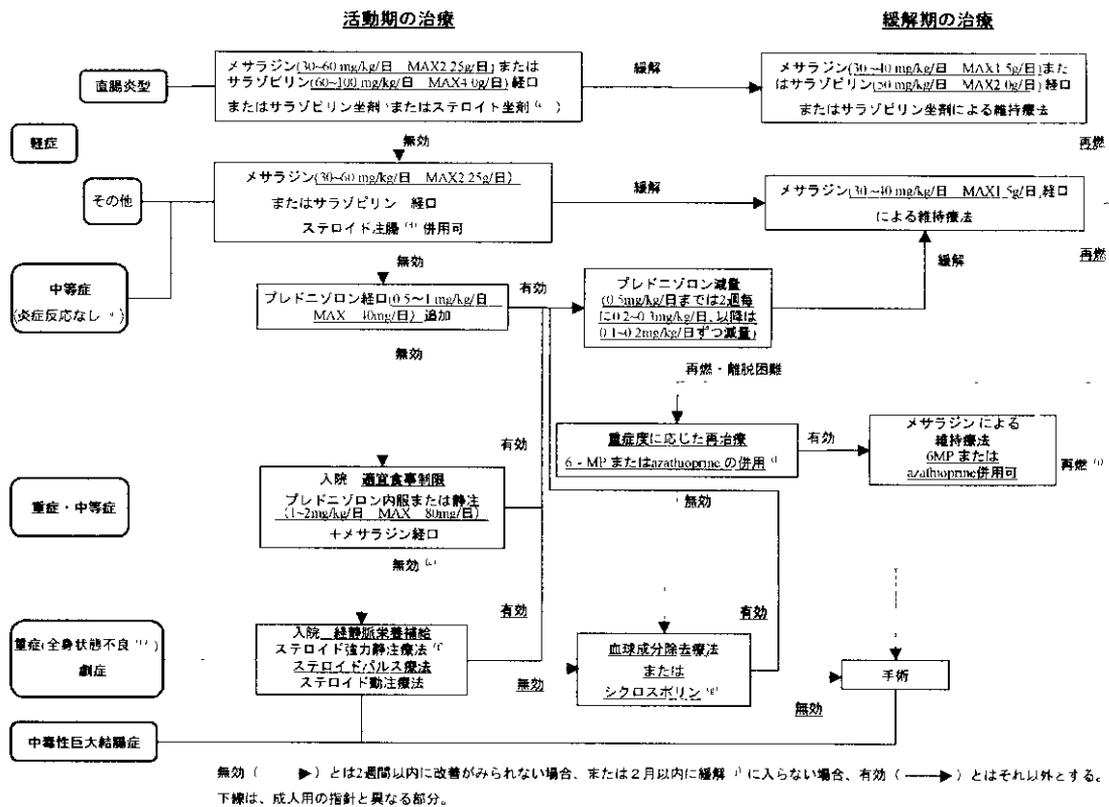
本論文では、ワーキンググループによって作成された小児潰瘍性大腸炎治療指針案を紹介した。本指針案は、小児の潰瘍性大腸炎に対する一般的な治療の流れを示すものであり、実際の診療に当たっては、症例ごとに患児の病態を十分に把握したうえで、最適な治療法が選択する必要がある。なを、本症に関する近年の治療法の進歩は目覚しく、この指針案の内容は、今後新たな知見によって積極的に改正されていくことが前提となっている。

E. 参考文献

1. 棟方昭博：潰瘍性大腸炎診断基準改定案(厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成9年度研究報告書)，pp96-99, 1998
2. 友政 剛 他：小児炎症性腸疾患の内科的治療の現状. 日本小児栄養消化器肝臓学会誌 16:3-10, 2002

【参考文献】

1. Hashimoto H, Green J, Iwao Y, Sakurai T, Hibi T, Fukuhara S. Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. Submitted paper to Journal of Gastroenterology.
2. Hashimoto H, Iwao Y, Sakurai T, Sugita A, Hibi T, and Fukuhara S. Evaluation of beta and gamma types of response shift using then test and mixed model. Paper presented at the Annual Meeting of International Society of Quality of Life, Orlando, FL, USA, November 1, 2002.



【図説明】

- (a) 炎症反応なしとは、CRP<1.0mg/dl かつ赤沈 30mm/時以下とする。
- (b) 全身状態不良とは、明らかな脱水・低蛋白血症・低栄養、または経口摂取が不能または、その意欲の著明な低下がみられるものなどを意味する。
- (c) リンデロン坐剤 (体重 10~20 kg:0.5 mg, 20~40 kg: 1 mg, 40kg 以上 1~2mg)
- (d) ステロイドの注腸としてベータメタゾンやプレドニンが市販されている。長期にわたる場合はベクロメタゾンを温生食に溶いて投与すると全身性副作用が少ない。
- (e) プレドニンの無効例に対して、さらにステロイドの強力静注療法やパルス療法を行うべきか、あるいは血液細胞成分除去療法やシクロスポリンの投与を行うべきかは、一律には決めがたいが、ステロイドの副作用の著明な例では、後者の選択が望ましい。
- (f) 強力静注療法とは、経口摂取を禁じ、輸液とともに十分な栄養補給を行い、プレドニゾン (成人量 40~80 mg/日) および広域スペクトルの抗生物質の投与を行うことである。パルス療法とは、メチルプレドニゾン (成人量 500~1,000mg/日) またはヒドロコルチゾンを 1日に1回 1~2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休薬する1週間を1コースと

し、それを3~6コース行うものである。

(g) 血球成分除去療法には顆粒球吸着療法と白血球除去療法があり、どちらも体外循環による治療である。手技的にはほぼ同じであり、効果の優劣は不明である。顆粒球吸着療法は主に顆粒球・単球を吸着し、白血球除去療法は、顆粒球・単球・リンパ球・血小板を除去する。体外循環量は顆粒球吸着療法のほうが少ない。血球成分除去療法は比較的長期にわたるため、その間に有効性が認められた場合はステロイドの減量を開始しても良い。

シクロスポリンは、Kornbluthらの方法(5)に準じておこなうことが推奨される。2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度を頻繁に測定しながら2~3日で血中濃度400ng/ml程度に増量する。1日投与量は4mg/kg程度になることが多い。

体外循環療法、シクロスポリンともに効果の発現は2週以内であることが多く、無効であれば他者にきりかえるか手術を考える。両者の効果における優劣は不明であるが、症状が強い症例では、シクロスポリンの効果のほうがより確実であるとの意見がある。なお潰瘍性大腸炎に対してはシクロスポリンの保険適用はない。

(h) 初回が軽症であった例には6-MPやアザチオプリンを併用しない。中等症以上の場合でも、初回の再燃ではこれらの免疫抑制薬を併用しなくとも良いが、小児では

再発を繰り返す例が多いと思われることから、2～3回の再燃例では併用が望ましい。なお、6-MP やアザチオプリンは効果がみられるまでに3ヶ月(1～4ヶ月)程度かかることがあるため、ステロイドの再増量と同時に投与を開始するのがよい。小児における適切な投与量は不明であるが、6-MP では0.8～1.5mg/kg/日、アザチオプリンでは1.5～2.5mg/kg/日を、白血球数に注意しながら投与する。白血球数を5,000程度に保てる量とする。それ以

下が持続する場合は減量する。

(i) 6-MP やアザチオプリンの投与期間は明らかにされていない。長期投与の副作用が不明なので、3～5年継続した後に中止を試みるべきという意見もある。

(j) 緩解とは、発熱・腹痛・血便がみられず、排便回数・便の形状が発病前にもどり、赤沈・CRPが正常な状態とする。内視鏡検査も行えばさらに確実となる。

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

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

研究協力者 金城 福則 琉球大学 光学医療診療部 助教授

研究要旨: 当科で経験した潰瘍性大腸炎のうちステロイド依存例あるいは抵抗例である 10 例に対してアザチオプリンを投与し、その有効性および有効性と関連のある因子について検討した。アザチオプリン投与により再燃頻度、活動期間の減少を認めた。アザチオプリン投与により 1 日平均プレドニゾロン量は減少し、10 例中 8 例でプレドニゾロン中止可能であった。アザチオプリンの有効性と関連のある因子について検討した。N/L 比と N/L 比を調べた日より 1 ヶ月後の臨床スコアが優位な相関を認めた。アザチオプリンの副作用としては白血球減少 1 例、肝機能障害 1 例、高アミラーゼ血症を 2 例認めたが、投与中止に至るような重篤なものはなかった。アザチオプリンは潰瘍性大腸炎の再燃頻度、活動期間を減少させ、ステロイド減量効果もあり、有効であると思われた。

共同研究者

与那嶺吉正、知念 寛、又吉亮二、川根真理子、
真喜志知子、砂川 隆、豊見山良作、外間 昭
所属 琉球大学医学部 第一内科

型は全大腸炎型 5 例、左側大腸炎型 4 例、直腸炎型 1 例であり、全例再燃緩解型であった。罹病期間は 2?13 年で平均 7.8 年であった。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(以下 UC) は種々の免疫学的異常を伴い、自己免疫疾患と考えられている。その治療として免疫抑制剤の有効性が示されている。

今回、我々は当科においてアザチオプリンを投与した UC 症例についてその有効性および有効性と関連のある因子について検討した。

B. 研究方法

対象は 1998 年から 2002 年 12 月までの期間に当科でアザチオプリンを投与された

UC 患者 10 例である。対象はステロイド依存例あるいは抵抗例である。アザチオプリンの適応、投与目的はステロイド減量、緩解維持であった。

アザチオプリンは一日 50 あるいは 100mg を経口投与した。その有効性について再燃頻度、活動期間、プレドニゾロン量などについて検討した。また、アザチオプリンの有効性と関連のある因子について検討した。

対象患者は、年齢 20 才から 66 才で平均年齢は 38.3 才であった。性別には男性 3 例、女性 7 例であった。病

C. 研究結果

アザチオプリン投与前の再燃頻度が 0.19 ± 0.06 回/月であったのに対して、投与後は 0.06 ± 0.05 回/月であり、再燃頻度の優位な減少を認めた。10 例中 8 例で再燃頻度の減少が認められた。6 ヶ月以上緩解が維持できたのは 7 例(70%)であった。

アザチオプリン投与前後の活動期間の変化を Patient-months 法で検討した。全観察期間に占める活動期間の割合はアザチオプリン投与前の 1 年間は 57.0% であるのに対して、投与後 1 年間は 23.4% であり、活動期間の優位な減少を認めた。

アザチオプリン投与により 1 日平均プレドニゾロン量は減少し、10 例中 8 例でプレドニゾロン中止可能であった。

アザチオプリンの有効性と関連のある因子について検討した。末梢血の白血球分画のうち好中球とリンパ球の比率(以後 N/L 比)と、臨床スコア(Truelove & Witts による)の相関について検討した。N/L 比と N/L 比を調べた日より 1 ヶ月後の臨床スコアが優位な相関を認めた。N/L 比が高いほど、その後の病勢の増悪が予測されると考えられた。

アザチオプリンの代謝酵素である Thiopurine

methyltransferase(以下 TPMT)の genotype について9例で検討し、いずれも TPMT*1/TPMT*1 であり変異は認めなかった。

アザチオプリンの副作用としては白血球減少1例、肝機能障害1例、高アミラーゼ血症を2例認めたが、投与中止に至るような重篤なものはなかった。

D. 結論

アザチオプリン投与により10例中8例に再燃頻度、活動期間の改善がみられ、8例がプレドニゾン中止可能であった。アザチオプリンの副作用として白血球減少、肝機能障害、高アミラーゼ血症を認めたが、投与中止に至るような重篤なものはなかった。N/L比と1ヶ月後の臨床スコアは相関があり、増悪の予測因子として有用であると思われた。

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究
「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 PBMC における hGR mRNA の定量的解析

分担研究者 高後 裕 旭川医科大学 第三内科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患患者末梢血単核球における hGR α 、 β mRNA の発現量を、最適化した定量 PCR 法を用いて解析し以下の結果を得た。1) hGR β mRNA の発現量は活動性 UC 患者群において非活動性 UC 患者群および健常対照群よりも有意に高値であった。2) UC 症例において hGR β mRNA 発現量、および hGR β / α 比は GC 抵抗性群では感受性群に比べて有意に高値であった。3) UC 症例において経時的に hGR β mRNA の発現量を比較した。その結果、hGR β mRNA の発現量および hGR β / α 比は非再燃患者群に比べ再燃患者群において有意に増大していた。4) hGR β mRNA の発現量を増加させる因子を解析する目的で、dexamethasone および各種の炎症性サイトカインの影響を *in vitro* で検討した。その結果、dexamethasone の存在下で 24 時間培養しても T 細胞株 CEM の hGR mRNA の発現量に影響を及ぼさなかった。一方、炎症性腸疾患で産生の亢進が報告されている IL-18、IL-7 は CEM 細胞の hGR β mRNA の発現を有意に増大させた。PBMC を用いた実験でも IL-18 は hGR β mRNA を誘導した。

共同研究者

蘆田知史、折居史佳、綾部時芳、前本篤男、
岡本耕太郎、藤谷幹浩、齊藤裕輔
所属 旭川医科大学第三内科

A. 研究目的

グルココルチコイド (以下 GC) は潰瘍性大腸炎 (以下 UC) の治療法として広く用いられるが、再燃例においてはしばしば不応例となることが知られている。ヒトグルココルチコイドレセプター (以下 hGR) は二つのアイソフォーム、hGR α と hGR β を持つことが知られている¹⁾。hGR β は hGR α の活性に対して dominant-negative な阻害物質としての役割を果たしており、hGR β の相対的過剰発現が GC 抵抗性の調節に寄与している可能性が示唆されている²⁾。われわれは、これまで hGR β mRNA が GC 抵抗性 UC 患者の末梢血単核球 (以下 PBMC) において GC 感受性患者よりも有意に高率に検出されることを報告してきた³⁾。本研究では hGR mRNA の選択的スプライシングの誘導因子やその経時的な変化を明らかにすることを目的として、炎症性腸疾患患者の末梢血単核球における hGR α / β mRNA を定量 PCR を用いて経時的に測定した。またこの hGR β mRNA は繰り返す再燃によって発現が誘導され、そのメカニズムは IL-18 などの炎症性サイトカインによることを明らかにした。

B. 研究方法

34 人の UC 患者、13 人の Crohn 病 (以下 CD) 患者、19 人の健常人の末梢血単核球を informed consent の元に採取し材料とした。UC 患者の疾患活動性は colitis activity index (以下 CAI) にて評価し、採血時の CAI が 5 以上の患者を活動期とした。CD は血清 CRP が 0.3mg/dl より高い患者を活動性とした。UC 患者の GC 反応性は、20mg/day のプレドニゾン投与によって 4 週以内に緩解導入された患者 (CAI が 4 以下となった患者) を GC 感受性と判定し、4 週の治療によっても CAI が 4 以下とならなかったか、またはこの期間に手術を必要とした患者を GC 抵抗性と分類した。

PBMC 中の hGR α および hGR β mRNA の発現は定量的 RT-PCR により測定した。同じ cDNA から内部標準として human Glyceraldehyde - 3 - phosphate - dehydrogenase (GAPDH) を同時に増幅した。hGR α および hGR β mRNA を発現している Jurkat cell line から合成した cDNA を段階的に希釈して増幅し外部標準とした。

PCR 生成物の同一性と均質性は初期増幅プログラムの後の Tm 値解析により確認した。遺伝子配列を確認するために、ダイレクトシーケンシング法により PCR 生成物を解析した。

また、hGR mRNA 発現におけるサイトカインと GC の影響を調べるために、ヒト T 細胞株である CEM および健常人の PBMC にリコンビナントヒト TNF α 、IL-7、IL-1 β 、IL-18 を種々の濃度で添加し、24 時間培養後 RNA を抽出し、定量的 RT-PCR を行った。

C. 研究結果

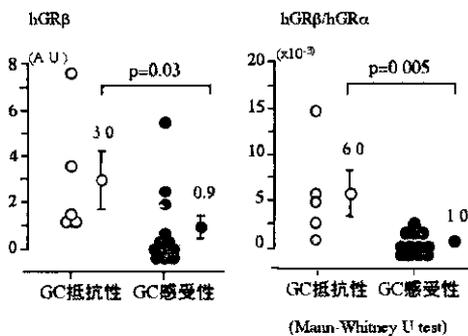
1) UC、CD 患者および健常対照の PBMC における hGR mRNA の発現

hGR α mRNA の発現量は活動性 UC 患者群、非活動性 UC 患者群、CD 患者群および健常対照群で分布に差はなかった。これに対し hGR β mRNA の発現量は活動性 UC 患者群において非活動性 UC 患者群および健常対照群よりも有意に高値であった。活動性 UC 患者群における hGR β /hGR α 比も、他の群よりも有意に高値であった。年齢、性別および GC 総投与量は活動性 UC 患者群と非活動性 UC 患者群の各群に差はなかった。また UC 患者群における hGR α 、hGR β mRNA の発現量と CAI または血清 CRP 値の間に有意な相関関係は認められなかった。

2) hGR β mRNA 発現と GC 抵抗性との関係

対象症例のうち 17 例で GC に対する反応が評価可能であり、そのうち 5 例は GC 抵抗性と分類された。hGR α mRNA に GC 感受性および抵抗性各群で有意な差は認められなかった。これに対して、hGR β mRNA は GC 抵抗性群では感受性群に比べて高値であった。hGR β /hGR α 比もまた GC 抵抗性群では感受性群に比べて高値であった(図 1)。

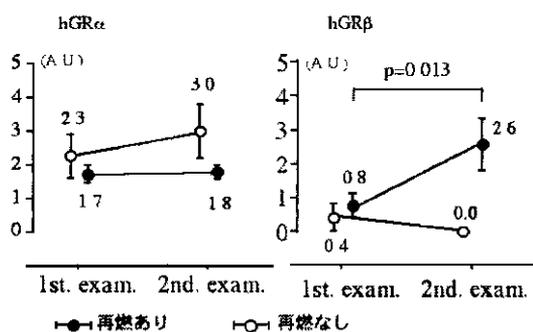
図1 GC抵抗性/感受性UC患者におけるhGR mRNAの発現



3) hGR β mRNA の発現に関する長軸解析

UC 患者 34 人中 22 人の hGR α および hGR β mRNA の発現量の経時的変化を解析した。22 症例中 14 症例に観察期間中の再燃を認めた。hGR β mRNA の発現は再燃患者群において有意に増大していたが、非再燃患者群では有意な変化は認められなかった。観察期間中 hGR α の発現は両群において変化しなかった(図 2)。

図2 UC患者におけるhGR mRNAの経時的変化

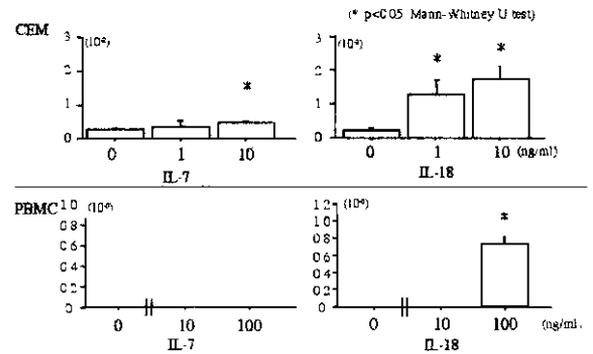


4) hGR β mRNA の発現誘導

培養 T 細胞株 CEM や末梢血単核球を GC や種々のサイトカイン存在下で培養し、hGR α 、 β mRNA の発現量を解析した。CEM 細胞を 10 から 1000nM の DEX を添加し 24 時間培養後、hGR mRNA を測定したが、hGR α 、 β mRNA 発現に変化は見られなかった。

最近、NF κ B の活性化を誘導する IL-1 β 、TNF α が hGR β mRNA の発現量を増大させるとの報告が見られることから、われわれも TNF α 、IL-1 β および炎症性腸疾患において産生の亢進が報告されている IL-18、IL-7 が hGR mRNA の発現に及ぼす影響を検討した。その結果、10ng/ml の IL-7 が CEM における hGR β /hGR α 比を増大させた。さらに、1 および 10ng/ml の IL-18 が hGR α mRNA は変化させず hGR β mRNA および hGR β /hGR α 比を有意に増大させた。PBMC においては 100ng/ml の IL-18 存在下で hGR β mRNA の発現が誘導された。IL-7 では PBMC 中の hGR β mRNA の発現の誘導を確認できなかった(図 3)。

図3 IL-7, IL-18によるhGRβ/hGRαの変化



D. 考察

これらの結果から hGR β mRNA は、UC においては炎症の再燃時に増大するが、単に CAI や CRP などの炎症の程度を表す指標と相関しないことから、hGR β の増加は一般的な炎症マーカーではなく、また疾患重症度や血清炎症反応に影響を及ぼす貧血、二次感染などの因子で誘導されているのではないことが示唆された。hGR β を誘導する因子としては本研究では炎症性腸疾患で産生亢進している IL-18 である可能性が示唆された。実際、患者血清を用いた preliminary な解析により、血清中の IL-18 濃度と hGR β 発現量は相関する傾向にあり、hGR β / α 比とは有意の相関を示している。

また、UC の GC 抵抗性患者群において hGR β mRNA が増大しているというわれわれの従来の研究が定量的 RT-PCR にて確認された。従って、hGR の発現量の解析は、臨床的に炎症性腸疾患患者において、GC 抵抗性を治療開始前に知る臨床検査として応用可能であることを示しており、今後、更に多数の症例の検討および蛋白レベルでの検討が必要であると考えられた。

E. 結論

炎症性腸疾患患者末梢血単核球における hGR α 、 β mRNA の発現量を、最適化した定量 PCR 法を用いて解析した。その結果、ステロイド投与で治療効果の見られない UC 患者で増加している hGR β mRNA は、繰り返す再燃によって増加し、その誘導因子として炎症性サイトカインの一つである IL-18 が重要な役割を担っている可能性を明らかにした。

F. 参考文献

1) Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, Cerelli G, Oro A, Lebo R, Thompson EB, Rosenfeld MG, Evans RM. (1985) Primary structure and expression of a functional human

glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 318, 635-641.

2) Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. (1996) The human glucocorticoid receptor isoform: expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem* 271, 9550-9559.

3) Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, Kohgo Y. (2000) Expression of Glucocorticoid Receptor β in Lymphocytes of Patients With Glucocorticoid-Resistant Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 118, 859-866.

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」班
 分担研究報告書

クローン病の薬物療法
 クローン病に対する抗 TNF- α 抗体の使用状況
 - 全国アンケート調査から -

分担研究者 飯田 三雄 九州大大学院 病態機能内科 教授

研究要旨：クローン病の治療指針における抗 TNF- α 抗体 (infliximab) の位置づけを明らかにするため、2002 年 12 月から infliximab 市販後の使用状況と治療効果について全国の多施設アンケート調査を行っている。Infliximab は長期罹患例に投与され、投与時反応が 3.8% にみられている。投与直後より臨床的活動性や炎症反応の低下がみられるが、その後炎症反応が上昇する傾向がある。従って、infliximab を用いても、従来の栄養療法は継続すべきと推測される。

共同研究者

松本主之¹⁾、中野 浩²⁾、飯塚文瑛³⁾
 所属 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学¹⁾
 藤田保健衛生大学医学部内科²⁾
 東京女子医科大学消化器内科³⁾

A. 研究目的

欧米では 1990 年代にクローン病に対するキメラ型抗 TNF- α 抗体 (infliximab) の臨床試験が進み、活動期クローン病では 60-75%、外瘻では 70-80% 程度の有効率が証明されている。一方、本邦でも 2002 年より infliximab がクローン病に適用となっているが、現在まで用量設定を目的とした多施設研究以外には本剤の有効性に関する分析はない。また、過去に本調査研究班が確立したクローン病の治療指針では、薬物療法としての infliximab の記載はない。そこで、本研究は本邦クローン病に対する薬物治療としての infliximab の位置づけを確立することを目的とし、本剤の使用状況を調査した。

B. 研究方法

本調査研究班の参加施設 52 施設を対象とし、クローン病に対する infliximab の市販後調査に加えて患者調査票を配布した。患者の背景因子 (年齢、性別、罹病期間、病型、投与時併用治療)、投与前、および投与後の臨床的活動性 (IOIBD、CDAI、CRP、血沈一時間値)、投与

時反応、および副作用の有無についてアンケート調査を行った。今回は本剤市販 6 ヶ月後の 2002 年 12 月に調査票を配布、2003 年 1 月に回収し、患者背景と短期間の治療効果、および副作用について分析した。

C. 研究結果

全国 22 施設から 104 例の調査票を回収した。

1) 患者背景

104 例の臨床背景を分析した。Infliximab 投与例は女性 31 例 (30%)、男性 73 例 (70%) で、病型は小腸型 25 例 (24%)、小腸・大腸型 63 例 (61%)、大腸型 15 例 (16%) であった。投与時年齢は 18 歳から 69 歳、平均 31 歳で、最短 8 ヶ月、最長 30 年、平均 10 年の罹病期間を有し、41 例 (39%) に腸管手術歴が確認されていた。

併用治療として、63 例 (59%) で栄養療法が施行されていた (中心静脈栄養療法 24 例、経腸栄養療法 39 例) が、9 例 (9%) では薬物療法のみ施行されていた。

Infliximab の投与理由は、再燃・再発 41 例、瘻孔 46 例で、28 例は 5mg/kg 1 回投与、31 例は 3 回投与をうけていた。なお、結核感染症の既往を有するものはなく、全例で投与前に胸部単純 X 線ないし胸部 CT で肺結核が否定されていたが、ツベルクリン反応が施行されていたのは 33 例 (32%) のみであった。

2) 投与時反応・副作用

104 例の投与時反応、および投与後の副作用を分析し

た。104 例中 4 例 (3.8%) に投与時反応がみられた。このうち 2 例では頭痛ないし微熱の軽い反応にとどまり、継続投与が可能であった。他の 2 例中 1 例は投与開始 2 時間後に精神症状 (焦燥感) が、他の 1 例では開始 15 分後に血圧低下と鼻閉感が出現し、ステロイドが投与された。

投与後の有害事象は 23 例 (22%) 41 件が記載されていた。このうち肝障害が最も多く (11 例)、次いで白血球ないし好中球減少 (7 例) が高率であった。

3) 治療効果

71 例の治療効果を分析できた。ただし、臨床的活動性や炎症反応の経時的推移が記載されていない調査票があったため、統計学的解析は行わなかった。IOIBD は投与前の 64 例の平均値が 2.95 であったが、2 週間後には低下し 55 例の平均値は 1.76 であった。その後 26 週後まで追跡可能であった症例では IOIBD は 1.5 程度で推移した。同様に、CDAI も投与前平均 224 (53 例) であったが、2 週間後には 151 (48 例) で、24 週間後まで 120-140 で推移していた。一方、CRP は投与前 70 例の平均値が 2.6mg/dl、投与 2 週間後の 63 例の平均値が 0.6mg/dl と低下したが、その後は上昇傾向がみられ、16 週後の 15 例の平均値は 1.62mg/dl であった。血沈 1 時間値も CRP と同様の傾向を示した (投与前 36 例の平均 30mm、2 週間後 31 例の平均 16mm、16 週後の 6 例の平均 33mm)。中心静脈栄養群、経腸栄養療法群、薬物療法群の 3 群、および大腸病変の有無による 2 群で CRP、血沈 1 時間値の推移を比較したが、これらのパラメータの推移に顕著な違いはなかった。

投与前と 2 週間後の CDAI が検討可能であった 48 例では、CDAI が有意に低下した (217 ± 102 vs. 151 ± 76 , $p < 0.0001$)。投与前 CDAI が 200 以上の 24 例を対象とし、反応良好群 (CDAI 低下 50 以上: 17 例) と不良群 (CDAI 低下 50 未満: 7 例) を比較したところ、狭窄、瘻孔、病型、併用治療に明らかな違いはなかったが、良好群で腸管手術の既往が多い傾向がみられた (良好群 9 例 53%、不良群 1 例 14%)。

42 例で外瘻に対する治療効果が判定可能であった。観察期間における外瘻閉鎖率は 61.5%、外瘻改善率は 76.2%であった。

D. 考察

今回のアンケート調査の結果から、本邦では infliximab が長期罹患の活動期クローン病、および瘻孔を伴うクローン病に投与されている現状が明らかとなった。一方、infliximab 投与直後からクローン病の臨床的活動性は低下し、その低下は数週間にわたって持続するが、CRP あるいは血沈値に代表される炎症反応は再上昇する傾向がみられた。このようなクローン病に対する infliximab の治療効果は、すでに欧米の臨床試験 (1,2) で示されている結果とほぼ合致すると考えられる。また、外瘻に対する治療効果も過去の報告とほぼ同様であった。

欧米では infliximab の投与時反応の発生率は低くなく、予防や早期発見と適切な対処が推奨されている (3)。今回のアンケート調査では投与時反応の発生率は 3.8% と比較的低率で、このうち投与中止を余儀なくされたのは 1 例のみであった。しかしながら、反復投与による発生率の上昇、遅延性過敏反応、抗キメラ抗体による治療効果の減弱など、モノクローナル抗体治療に起因する種々の問題点に関しても今後明らかにしたい。

本年度に得られたデータのみでは、infliximab 適応症例の抽出や、本邦で標準的治療法とされる栄養療法と infliximab の併用による緩解維持効果を分析できなかった。ただし、infliximab の作用時間は比較的短いことが推測されるので、栄養療法との併用が必要である可能性が示唆される。今後、本研究班参加施設の協力の下、データの集積と分析を加え、次年度にクローン病治療指針における infliximab の位置づけを確立したい。

E. 文献

1. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 340:1398-1405, 1999
2. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease. First University clinical experience. *Am J Gastroenterol* 95:3469-3477, 2000
3. Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 97:2962-2972, 2002

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 10 年以上の観察例の検討：Vienna 分類を踏まえて

研究協力者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科 部長

研究要旨：10 年以上継続診療したクローン病患者 100 名の長期経過を Vienna 分類にて病態評価した。結果：病変部位と腸管壁全層の変化は経年的に B2 (狭窄), B3 (穿通) が経年的に増加しており、特に L3 (回・結腸) 群で増加が著しかった。経過 10 年後には 50% の患者が手術に到っている。観察開始時に L2 (結腸) は手術に到る例が少ない。確定診断時の手術の有無に拘らず、観察開始時に B2、B3 であるものは再手術率が高い。

共同研究者 田中寅雄、森田英次郎
所属 社会保険中央総合病院内科

A. 研究目的

クローン病は病態が多彩で不均質な疾患であり、その病態評価には一貫性のある客観的評価項目に基いた病態分類を用いることが重要となってきた。今回、我々は炎症性腸疾患研究の国際組織 (International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease: IOIBD) の疾病測量プロジェクトチームが遺伝子研究および臨床試験に資する目的で開発された Vienna 分類を用いて 10 年以上の観察例の検討を行なった。

B. 対象

10 年以上継続して当院で診療・観察しているクローン病患者 100 名 (男性 79 名, 女性 21 名) で診断時年齢は 24.6 ± 7.7 歳 (12 歳から 50 歳)

C. 方法

図 1 に示す Vienna 分類を用いた

Vienna Classification System

- Age at diagnosis
 - A1 < 40yrs, A2 ≥ 40yrs
- Location
 - L1: terminal ileum
 - L2: colon
 - L3: ileocolon
 - L4: upper GI
- Behaviour
 - B1: non structuring non penetrating
 - B2: stricturing
 - B3: penetrating

部位は初回切除前における最大範囲の病変部と定義されている。そこにはアフタ性病変または潰瘍が含まれ、粘膜の紅斑または浮腫は含まなかった。検査は小腸、大腸、上部消化管が検索された。

(L1) 回腸末端：小腸の下 3 分の 1 に限定され、病変は盲腸まで及ぶ場合とそうでない場合がある；(L2) 結腸：盲腸から直腸までの結腸部で、小腸と上部消化管の病変がない；(L3) 回結腸：回腸末端および上行結腸と直腸の間の部位；(L4) 上部消化管：回腸末端の近位部 (口を除く)、回腸末端と結腸の病変がある場合とそうでない場合がある。

疾患の経過中には「性質」の評価項目の定義では、1) 非狭窄・非穿通疾患という用語は狭窄・穿通がなく、合併症のない炎症性疾患を表す。2) 狭窄性病変は X 線検査、内視鏡検査、または外科的検査により証明される継続的な内腔の狭小化と定義され、狭窄前拡張、閉塞の徴候または症状を伴うが、穿通は伴わない。穿通性病変は疾患の経過中の腹腔内の瘻孔、膿瘍と定義されている。さらに手術に伴うリークなどのトラブルは除外されている。

D. 倫理面への配慮

ヒトゲノム解析センターとの協同研究に際してのインフォームド・コンセント取得時に同時に病態評価に関する同意を得ており、個人の人権が損なわれないように配慮している。

E. 結果

診断時、追跡期間中、切除時および切除後の 4 つの時期が混在したデータである。

診断時の病変の範囲は追跡期間中に稀に退行すること

があるが主には進行することが示された。

I 診断時の評価：(図2)

Behaviour categories according to Location
手術例を除かず (100例→100例)

	L1	L2	L3	L4	L1	L2	L3	L4	
B1	25	16	15	1	8	9	5	2	一症例数
B2	14	5	15	1	16	4	30	1	
B3	3	1	2	2	7	2	14	2	
	L1	L2	L3	L4	L1	L2	L3	L4	
B1	25%	16%	15%	1%	8%	9%	5%	2%	一%表示 分母n=100
B2	14%	5%	15%	1%	16%	4%	30%	1%	
B3	3%	1%	2%	2%	7%	2%	14%	2%	

- Fig: at diagnosis. Fig: at 10yrs after diagnosis
- 全体に、B2(stricturing)、B3(penetrating)が経年的に増加。
- 特にL2(ileocolitis)群で増加。

- ①患者 100 例を部位別にみると:42%はL1(回腸末端)、22%はL2(結腸)、32%はL3(回結腸)、5%はL4(上部消化管)に分類された。性質のデータではB1(非狭窄性非穿通性)は患者の57%、B2(狭窄)は35%、B3(穿通)は8%で認められた
- ②患者を12のサブグループに割付けると該当患者が極端に少なかったサブグループはL2B3、L3B3、L4B1、L4B2、L4B3が1%、一番多かったのがL1B1で25%であった。
- ③診断時の病変の部位と性質の間ではB1(非狭窄・非穿通)群にはL1(回腸末端)が、B2(狭窄)群にはL1(回腸末端)およびL3(回結腸)が多いことが示された。

II 経年的変化：(図2)

- ①手術例を除かずにみると全体にB1が減少しB2(狭窄)、B3(穿通)が経年的に増加しており、特にL3(回・結腸)群で増加が著しい。部位だけでみるとL1の減少が見られている。
- ②10年経過中に患者の2分の1(50例)が切除術を受けた。(図3)

Behaviour categories according to Location
手術例を除く (50例→10年後50例)

	L1	L2	L3	L4	L1	L2	L3	L4	
B1	18	10	7	1	7	9	4	1	一症例数
B2	1	3	7	0	8	3	6	0	
B3	1	1	1	0	2	0	10	0	
	L1	L2	L3	L4	L1	L2	L3	L4	
B1	36%	20%	14%	2%	14%	18%	8%	2%	一%表示 診断時50例 10年後50例
B2	2%	6%	14%	0%	16%	6%	12%	0%	
B3	2%	2%	2%	0%	4%	0%	20%	0%	

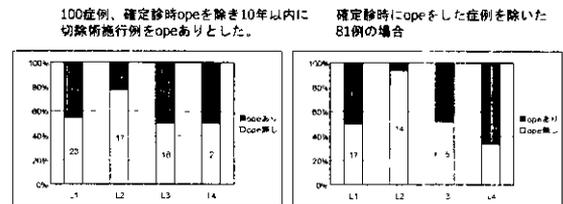
- Fig: at diagnosis. Fig: at 10yrs after diagnosis
- 10年間手術に適応にならなかった50例の前後比較を行っても同様にB2(stricturing)、B3(penetrating)が経年的に増加。特にL3(ileocolitis)群で増加。

III経過中に手術を受けなかった群での変化

- ①手術に到らなかった50例の前後比較を行なってもB2は22%から34%、B3が6%から24%と経年的に増加しており、特にL3群での増加(2%から20%)が目立った。

IV発病時の病変の部位(L因子)が手術に影響するか
(図4)

発病時のL因子は手術に影響するか

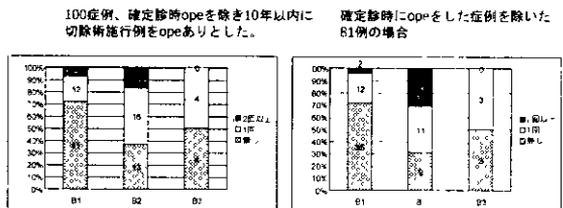


開始時L2は切除術適応が少ない。
大腸型であれば、I/M等でコントロールできるため?

確定診断時の手術を除き10年以内に手術施行例を手術ありとした場合と、確定診断時に手術を受けている症例を除いた81例の場合でみると、観察開始時にL2(結腸)は手術に到る例が少ない。

V発病時の病変の性質(B因子)は手術に影響するか
(図5)

発病時のB因子は手術に影響するか



B2,B3の再発率が高い。

確定診断時の手術の有無に拘らず、観察開始時にB2、B3であるものは再手術率が高い。

F. 考察

今回の検討では長期経過を追えたクローン病病態の変化をみたが、経過中の手術の有無に拘らず腸管壁全層性の変化ではB2(穿通)、B3(狭窄)が経年的増加し、また病変の変化もL3(回腸・結腸)が増加しており、既に行なわれた種々の医療介入にも拘らず解剖学的・病理学的にも長期的には病態の進展を総じて止められなかったことを意味していると反省せざるを得ない。

Vienna分類がクローン病の予後判定および治療の決定

に有用であるか否かは今後の研究を待たねばならない。既に非ホジキンリンパ腫の患者では、多数の亜型候補が、固形腫瘍ではTNM分類が疾患の予後判定および治療法の決定に有用でありことは証明されており、今後本邦でも解明されるであろう遺伝子異常と連関してクローン病においても表現型による分類法が臨床において有する意義は高いと思われる。

Vienna 分類の 3 つの評価項目は疾患の異なる側面を表すと考えられる。診断時（または発症時）の年齢による分類は様々な単一遺伝子疾患に用いられている。診断時の年齢が若いほど重大な遺伝子異常およびタンパク質の活性の完全喪失に関連していることが多い。遅発型は小さな突然変異があるが残存活性を有する患者において発症する。したがって、診断時の年齢はある程度、CD の遺伝子成分を表していると言われているが、残念ながら今回の我々の検討では年齢分布が 40 歳以上で

の発症患者が少ないため検討出来なかった。病変部位は当然疾患の解剖学的構造という別の面を表し、性質は特異的な病理学的特徴を含む疾患の生物学的側面を表している。

G. 今後の課題

抗 TNF - α 抗体などの内科治療や、機能的端端吻合などの外科治療などの医療的介入により病態が Vienna 分類からみてどのように変化していくのか又病態の進展を押し止めることが出来るのかについては、今後さらなる長期的観察が必要となろう。また HLA ハプロタイプ、サイトカイン遺伝子多型、抗好中球細胞質抗体、ASCA などの生物学的マーカーおよび環境因子（喫煙、食事、ストレス、幼児期の感染など）と特異的な疾患の表現型との関連をより明確に確認できる可能性があり、本邦に於ける研究班の責務と考える。

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」班
分担研究報告書

食事療法の工夫

分担研究者 福田 能啓 兵庫医科大学 消化器内科 助教授

研究要旨：クローン病は難治性の炎症性腸疾患であり、薬物療法や栄養療法が行なわれ、再燃・再発率の低下がはかられている。しかし、薬物療法につきまとう副作用や栄養療法時の厳密な食事制限は QOL の低下の因子として無視できない。食事摂取によって多くの場合病勢の悪化をみるが必ずしも全てで予後不良因子になる訳ではない。どのような食事内容が病勢の悪化に影響を及ぼさないのか、どのような食事を増悪因子としてさけるべきなのか、については経験的に情報が収集されているのみである。このプロジェクトでは、prospective randomized controlled study により、食事指導に役立つ食事内容を確立すべく、多施設共同研究を計画した。

共同研究者

高添正和¹⁾、斉藤恵子²⁾、金城福則³⁾、鳥居 明⁴⁾、
守田則一⁵⁾、松枝 啓⁶⁾、

所属 社会保険総合中央病院¹⁾

社会保険中央総合病院栄養科²⁾

琉球大光学医療診療部³⁾

慈恵医大消化器内科⁴⁾

大腸肛門病センター高野病院⁵⁾

国立精神・神経センター国府台病院消化器⁶⁾

のような食事内容が病勢の悪化に影響を及ぼさないのか、どのような食事を増悪因子としてさけるべきなのか、については経験的に情報が収集されているのみである。このプロジェクトでは、prospective randomized controlled study により、食事指導に役立つ食事内容を確立すべく、多施設共同研究を計画した。

B. 研究方法

内科的治療または外科療法によって寛解導入されたクローン病症例を対象に、成分栄養剤を用いた経腸栄養療法症例、栄養療法に食事指導を加えた症例、食事療法が主な症例の三群にわけて、再燃率を比較する。食事内容は脂肪量の大飯郡と少ない群、n-3 系脂肪酸 rich 群、n-6 系脂肪酸 rich 群の特徴がでるように食事献立を工夫し、管理栄養士による食事摂取のコンプライアンスの調査を行なう。現時点では市販されている冷凍食品や宅配食を利用する予定で折衝中である。

A. 研究目的

クローン病は難治性の炎症性腸疾患であり、薬物療法や栄養療法が行なわれ、再燃・再発率の低下がはかられている。しかし、薬物療法につきまとう副作用や栄養療法時の厳密な食事制限は QOL の低下の因子として無視できない。食事摂取によって多くの場合病勢の悪化をみるが必ずしも全てで予後不良因子になる訳ではない。ど

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

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

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院 外科病態学生体調節外科 教授

研究要旨：回腸囊炎の国際的に通用する診断基準を確立し、回腸囊炎の実態調査や治療指針作成に向けてのプロジェクトを立案することを目的としてプロジェクトを開始した。2度の会議を通じて研究計画を作製し、各施設における中等症、重症例の概数を調査、内視鏡像のアトラス作製を決定した。また、生検組織診断の必要性検証のための予備的検討を目的として、いわゆる正常から重症例までの生検組織スライド標本を用意したが、これを用い生検診断の精度の検証を行う予定である。

共同研究者

舟山裕士、福島浩平、橋本明彦¹⁾、名川弘一²⁾、
杉田 昭³⁾、畠山勝義⁴⁾、福島恒男⁵⁾、山村武平⁶⁾、
藤井久男⁷⁾、沢田俊夫⁸⁾、吉岡和彦⁹⁾、亀岡信吾¹⁰⁾、
楠 正人¹¹⁾、二見喜多郎¹²⁾、小西文雄¹³⁾、
味村俊樹¹⁴⁾

所属 東北大学大学院外科病態学生体調節外科¹⁾、
東京大学大学院腫瘍外科²⁾、
横浜市立大学難病センター³⁾、
新潟大学大学院消化器一般外科⁴⁾、
横浜市民病院⁵⁾、兵庫医大第2外科⁶⁾、
奈良医大中央内視鏡部⁷⁾、群馬県立癌センター⁸⁾、
関西医大第2外科⁹⁾、東京女子医大第2外科¹⁰⁾、
三重大学第2外科¹¹⁾、福岡大学筑紫病院外科¹²⁾、
自治医大大宮医療センター¹²⁾、帝京大学外科¹³⁾

A. 背景

潰瘍性大腸炎に対し、大腸全摘回腸肛門(管)吻合が標準術式として普及してきたが、術後に発生する回腸囊炎(pouchitis)は水様便の排出や腹痛などを伴い術後のQOLを妨げる原因となっている。しかし、診断基準について、国際的には Mayo Clinic からの Pouchitis Disease Activity Index (PDAI)をはじめとしていくつかのものが知られるが、必ずしも確立しているとはいえない⁽¹⁾⁽²⁾。我が国においても Pouchitis の実態について様々な検討が試みられているが⁽³⁾⁽⁴⁾、施設間での診断基準のばらつきは回腸囊炎の問題を議論する上で大きな障害となっている。そこで、先の下山班において本邦における診断基準作製の試みが藤井らを中心に開始された⁽⁵⁾。

B. 本プロジェクトの目的

回腸囊炎の国際的に通用する診断基準を確立し、回腸囊炎の実態調査や治療指針作成に向けてのプロジェクトを立案する。

C. 具体的な手順

1. 予備調査として、各施設における検討症例数の調査
中等症、重症例を中心に各施設の概数を調査した。
2. プロジェクト研究計画にある診断基準の作成計画作成
2度の会議を通じて研究計画を作製した。
3. 内視鏡像のアトラス作製
内視鏡所見に対する共通の認識を確立する目的で、代表的所見を網羅した「Pouchitis アトラス」を作製する。
4. 内視鏡所見を診断基準として盛り込む際の所見項目の検証について生検組織診断の必要性検証のための予備的検討

厚生省班会議試案と PDAI を参考にして、所見項目の検証を行う。また、Pouchitis 診断における生検組織診断の必要性およびその意義について検討するため、予備的検討として、PDAI にもとずいて生検組織所見を点数化した際の検者間のばらつきを検証する。

D. プロジェクトの進捗状況

項目Cの1および2は終了した。

3のアトラスについて、各施設より内視鏡写真の提供をいただき、現在素案を作成中である。所見項目の検証については、アトラス作成後となる。4の生検組織診断の必要性に関する予備的検討についても、各施設より生検組織標本の提供をいただき病理関係協力者に発送

する段階である。

E. 発展性と展望

診断基準を決定した後、この基準による我が国の Pouchitis の実態調査を行うと共に本研究班としての治療指針の作製をめざす。

参考文献

- (1) Sandborn WJ., et al. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: a pouchitis disease activity index. Mayo Clin Proc 1994; 69: 409-415.
- (2) Heuschen UA., et al. Diagnosing pouchitis: comparative

validation of two scoring systems in routine follow-up. Dis Colon Rectum 2002; 45: 776-786.

- (3) 宇都宮謙二、山村武平、池内浩基他. Pouchitis の実態と対策. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 6 年度研究報告書 1995:96-98.
- (4) 畠山勝義、飯合恒夫、須田武保他: 当科における潰瘍性大腸炎術後回腸嚢炎の治療について. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 13 年度研究報告書 2002:112-113.
藤井久男、下山 孝、佐々木巖他. 回腸嚢炎診断基準案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 13 年度研究報告書 2002.108-109.