

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

臨床調査個人票の改訂に関する疫学的立場からの検討

分担研究者 武林 亨 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室 講師

研究要旨：クローン病および潰瘍性大腸炎については、その罹患率、緩解率、再発率などの疾患動態を正しく把握することが必要である。臨床調査個人票の改訂にあたって、これらの疫学指標を求めめるためのリソースとするために留意すべき点について検討した。その結果、重複登録を避ける工夫、データの精度管理、必要時にデータを修正できる仕組み、登録患者を個別に追跡できる仕組み、登録システムを有効に臨床研究や疫学研究の実施に結びつける仕組み、施設内登録との連携の可能性、などを考慮すべきであると考えられた。

A. 研究目的

クローン病および潰瘍性大腸炎の臨床調査個人票は、特定疾患治療研究事業の一環として提出されるものであるが、各疾患の罹患率、緩解率、再発率など、動態を正しく把握するのに必要な疫学指標を求めめる基礎資料として活用することが可能である。これに対する個人情報保護対策については別に検討することとして、クローン病および潰瘍性大腸炎のサーベイランスに用いるために必要な内容構成について検討した。

B. 研究方法

- (1) 効果的な疾病のサーベイランス・登録システムを構成するために必要な点について、疫学的立場からまとめた。
- (2) (1)で得たポイントに基づいて、臨床調査個人票をクローン病および潰瘍性大腸炎の登録システムとして機能させるために検討すべき具体的な点をまとめた。

C. 研究結果および考察

- (1) 疾病のサーベイランス・登録システムについて

① 目的

- (i) 疾病の記述疫学：罹患率、有病率、緩解率、再燃率の計測
- (ii) 医療サービス提供とのリンク：受療状況の把握
- (iii) 調査研究とのリンク：疫学研究、臨床研究への利用
- (iv) 介入プログラムの評価：予防活動・医療活動の評価
- (v) 将来推計：医療計画・政策立案への利用

② 必要な要素

- (i) sensitivity：対象とする集団に発生した疾患例をできる限りすべて同定していること
- (ii) timelessness：登録からデータ集積・解析までの時間が短いこと
- (iii) representativeness：登録される疾患例が対象集団を代表するサンプルであること
- (iv) predictive value：登録された疾病が、真の疾病である割合が高いこと
- (v) accuracy and completeness of descriptive information：登録に用いられる情報（疾病情報、基礎的情報など）が正確かつ完全に記載されていること
- (vi) simplicity：登録用紙が記入しやすい様式であること
- (vii) flexibility：登録システムがフレキシブルであること
- (viii) acceptability：登録を行う者にとって登録システム全体が使いやすいこと
- (ix) confidentiality：情報の保護

③ 登録システムとしての評価

- (i) 届出精度
- (ii) 診断精度
- (iii) 追跡調査の精度
- (iv) 登録作業者の精度
- (v) 得られたデータの活用度

(2) 臨床調査個人票をIBDの登録システムとして機能させるために検討すべき点

臨床調査個人票を、IBDの登録システムとしても、臨床研究・疫学研究などの基礎データとしても活用するためには、次の(1)～(6)がポイントになると考えられる。

- (i) 疾病の定義（診断基準）の明確化
- (ii) 使いやすさ
- (iii) 重複登録を避ける工夫
- (iv) データの精度管理，必要時にデータを修正できる仕組み
- (v) 登録患者を個別に追跡できる仕組み
- (vi) 施設内登録との連携の可能性

このうち、以下の点に限定して、疫学的視点から検討した。

(iii) 重複登録を避ける工夫 について

基本的には、「氏名」「性別」「生年月日」でチェックするが、記載・入力ミスが起りうるもので、完全ではない。罹患率・有病率等を算出することは登録システムの重要な役割であるが、重複登録があると意味をなさなくなるので、この精度を上げる工夫が必要である。

たとえば、以下のような項目を加える。

- この患者は、以前に別の都道府県での登録されたことが あり ない (○をつける)

(iv) データの精度管理，必要時にデータを修正できる仕組み について

前年のデータベースとマッチさせた際など、データ集積後に、重複、誤記載、誤入力の可能性が明らかになることが多くあると考えられるので、必要な時に、主治医、患者本人、システムに入力した都道府県、にアクセスし確認できる仕組みを作ることが必要である。

たとえば、以下のような欄をつけ加える。

- 医療施設におけるID番号（カルテ番号など）
- 都道府県における整理番号

(v) 登録患者を個別に追跡できる仕組み

① 経過追跡，予後評価のためには、初年度に新規として登録された患者情報を、無理なく2年度日以降の継続情報とリンクさせることが欠かせない。また、一度緩解になって登録からはずれた患者が再び登録される際にも、元のデータとリンクさせる必要がある。

たとえば、ユニークIDを付すことを検討する。

- 患者ごとに固有で、毎年、臨床調査個人票に記載可能なID番号を設定する

- このIDは、このデータベースをもとに継続したサービスを提供していくためには必要な制度である一方で、個人情報保護との関連が懸念される部分でもある。そのため、患者情報の保護と研究目的の利用を明確にした運用基準を別途定める事とする。

- たとえば、あくまで公費扶助サービスのための登録情報として、ユニークID+患者基本情報（氏名・年齢・住所など）を保健所・厚生省が管理し、臨床・疫学情報は疫学班なり研究班が管理する。ユニークIDを用いて両者を結び付けて調査研究を行うにあたっては、かならず疫学研究・臨床研究の倫理指針に基づいた研究計画への承認を受けることとする。こうすることで、完全な情報は単一の組織・研究母体で有することができないようになり、個人情報保護の一助となる。この方式であれば、たとえば縦断研究でやる場合は、研究班内にID/基本情報を管理して追跡事務を行うところと、ID/疫学臨床情報の解析を行う部門を別途に設け、どちらも単独では全個人情報を追えないようにする（治験でよくやっている方法）。

② さらに、効果的な予防治法，治療法について科学的な知見を得るためには、登録システムを有効に臨床研究や疫学研究の実施に結びつけることが必要である。そのためには、登録システムの completeness をあげた上で、調査実施者が直接登録患者にコンタクトできることが効果的である。

たとえば、以下のような項目を加える。

- 本疾患に関する効果的な予防治法，治療法についての科学的な知見を得るために、厚生労働省特定疾患対策研究事業 調査研究班から調査への協力依頼をお願いする場合がありますがよろしいですか？ はい いいえ (○をつける)

(vi) 施設内登録との連携の可能性

臨床調査個人票はシンプルにし、かつ臨床研究・疫学実施時には、それぞれが必要なデータを共有できるようにするためには、臨床調査個人票による本データベースと各施設の持つ情報（理想的には、施設内登録）とをリンクさせることが、もっとも効果的である。

たとえば、以下のようなシステムを構築していくことを、班において検討していく。

- 臨床調査個人票は患者サイドによる登録と位置づけ、医療施設側の登録票（基礎的でごく簡単なもの）を別に作成してリンクさせる
- 詳細な臨床情報などの様式は、実施する研究テーマに応じてその都度設計し、研究目的であることを明確にして用いる

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

食物・栄養要因と炎症性腸疾患の疫学研究

分担研究者 古野 純典 九州大学大学院医学研究院 予防医学 教授

研究要旨：炎症性腸疾患（IBD）の発症要因としての食物・栄養要因に関する今後の研究の方向性を明確にするために、これまでの疫学研究を総括した。コホート研究の報告はなく、世界で10余りの症例対照研究が報告されている。これらの研究では、野菜・果物が潰瘍性大腸炎(UC)及びクローン病(CD)に予防的であることが一致して観察されている。食物繊維はCDに予防的であるが、UCとの関連は見られていない。脂肪については、4つの症例対照研究のうち1つでUCリスクの高まりが観察されているだけである。砂糖の過剰摂取がCDリスクの高まりと関連していることが例外なく観察されているが、UCに関しては砂糖との関連性を示す研究は少ない。り患がきわめて少ないIBDでは、発症要因としての食物・栄養要因よりも寛解維持・再燃防止を目指す介入研究が望ましいと思われる。

A. 研究目的

炎症性腸疾患（IBD）の有病率は比較的高率であるが、り患率はきわめて低い。1991年のわが国における患者数は潰瘍性大腸炎(UC)で22,300、クローン病(CD)で7,200と推定され、人口10万人あたりの有病率はUC 18、CD 6である。年間10万人あたりのり患率はUC 2.0、CD 0.5と推定されている。英国、北欧諸国および米国ではUCおよびCDり患率は高率であり、年間人口10万人あたりのり患率はUC 6~10、CD 5~7と推定されている。わが国におけるり患率は両疾患とも増加していると推測されている。食習慣の欧米化がわが国におけるUCおよびCDの増加の一因ではないかと漠然と考えられている。欧米型食習慣の一般的特徴として低繊維・高脂肪の食事や砂糖消費の多さなどがあげられる。IBDの発症要因としての食物・栄養要因に関する今後の研究の方向性を明確にするために、これまでの疫学研究を総括した。

B. 対象と方法

食物・栄養要因とIBD発症に関する論文を検索し、IBD発症との関連が疑われる野菜・果物、食物繊維、脂肪、砂糖・砂糖食品及びファースト・フードについて疫学的知見を検討した。コホート研究の報告はなく、世界で10余りの症例対照研究が報告されているにすぎない。なお、IBDの治療と関する食物・栄養要因の研究は含め

ていない。

C. 研究結果

1. 野菜・果物

世界各地のいくつかの症例対照研究で野菜あるいは果物がUCおよびCDに対して予防的であることが指摘されている。UCに関しては8つの研究があるが、1970年代の2つの研究を除き、野菜・果物の摂取と関連したリスク減少が報告されている。症例数が100以上の研究は6報告があり（厚生省研究班研究を含む）、このうち5つで予防的な関連が見られ、さらにそのうち4つで統計的に有意な関連が報告されている。CDについては、6つの研究があり、5つで予防的な関連が見られている。症例数100以上の研究3件のすべてで統計学的に有意な予防的関連が報告されている。

異なる研究で一致した結果が得られていることは注目されるが、予防的である野菜・果物の成分についてはまったく分かっていない。

2. 食物繊維

英国、イタリア、スウェーデン及びイスラエルで、食物繊維とCD及びUCの関連性が検討されている。これら4つの研究では食物繊維がUCに対して予防的であるとの結果は得られていない。イタリアの研究を除き、CDに対しては予防的であることが指摘されて

いる。症例数が100例以上の研究はイタリアとスウェーデンの研究だけである。スウェーデンの研究では3分類した食物繊維摂取量の低摂取群に対する高摂取群のCDのオッズ比は、男性で0.7(95%CI 0.3-1.6)、女性で0.4(0.2-1.0)であった。ただし、この研究での男女別症例数は100例未満である。

3. 脂肪

わが国の成人1人あたりの脂肪摂取量は1950年代以降著しく増加しており、脂肪摂取の増加がUCおよびCDの増加と関連しているのではないかと疑われる。しかし、脂肪摂取量とIBDの関連を直接検討した研究は少ない。英国、スウェーデン及びイタリアの症例対照研究では、脂肪摂取はUCおよびCDのいずれとも関連していなかった。唯一、イスラエルの症例対照において、脂肪摂取とUCリスクとの関連が指摘されている。3群に分けた総脂肪摂取量の低摂取群に対する高摂取群のUCのオッズ比は4.0(95%CI 0.9-16.9)であった。また、種類別では、多価不飽和脂肪酸がもっとも強い関連を示していた。この研究では、CDについては明確な関連は見られていない。厚生省研究班の症例対照研究では、西洋型食事傾向(朝食のパン食、バター、マーガリン、チーズ、肉、ハム・ソーセージの使用頻度の総合スコア)が高い者でUCリスクの高まりが観察されているが、脂肪摂取との関連性を直接検討したものではない。

4. 砂糖・砂糖食品

CDの症例対照研究では、例外なく砂糖・砂糖食品と関連したCDリスクの高まりが観察されている(9件の研究)。8つの研究では統計学的に有意な高まりであった。UCに関しては、砂糖との関連性を示す研究はCDほど多くはない。統計学的に有意な高まりは9研究のうち5つであった。砂糖の過剰摂取によるCD発症の機序はまったく不明である。

5. ファースト・フード

マーガリンやオイルが多量に使用されるファースト・フードがUC及びCDのリスク上昇と関連していたとの結果がスウェーデンの研究で報告されている。この研究でのファースト・フードにはハンバーガー・ホットドッグ、フライドポテト、ソフトドリンクなどが含まれている。週に1回未満に対する週1回および週2回以上のUCのオッズ比はそれぞれ2.7(95%CI 1.2-6.0)と3.9(1.4-10.3)、CDのオッズ比はそれぞれ2.1(0.9-4.7)と3.4(1.3-9.3)であった。厚生省研究班のCDの症例対照研究でもファースト・フードと関連したCDリスクの高まりが観察されている(未発表)。

D. 考察

IBDの発症には遺伝的要因の関与も当然考えられる。従来から、遺伝的要因の影響はUCよりCDの方が大きいと考えられている。CDについては腸管粘膜の炎症免疫反応を規定する遺伝子の関与が最近明らかにされている。しかし、CDり患率の著しい増加が環境要因の変化に起因していることは明らかであり、腸内環境の変化をもたらす食物・栄養要因が重要であることに変わりはない。

野菜・果物がUCおよびCDに予防的であることに関して症例対照研究の結果はよく一致しているが、過去1950年代以降のわが国における一人あたりの野菜摂取量はほとんど変化がなく、果物摂取量は増加している。IBDり患率が増加しているとすれば、整合性に欠ける知見である。

n-6系脂肪酸は炎症免疫系のシグナル伝達物質の産生と密接に関係しており、n-6系多価不飽和脂肪酸の過剰摂取がCDの発症要因として注目されているが、このことを支持する疫学的知見はほとんどない。一方、魚油に含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸には炎症関連物質の産生抑制作用があり、n-3系脂肪酸のCD発症予防効果も期待される。魚油によるCDの寛解維持効果も報告されている。

食物・栄養要因がIBD発症に重要であると強く疑われるが、症例対照研究では確定的な結論を得ることは困難である。例えば、砂糖と関連したCDリスクの高まりは症例対照研究でよく一致しているが、CD発症後の砂糖摂取の増加によるのではないかの意見もある。低糖・高繊維食事の無作為比較対照試験では、CDの再発抑制効果は見られていない。UC、CDともに発生頻度のきわめて少ない疾患であり、これまでの症例対照研究では、発症後数年を経過した症例が対象になっている。IBD発症と関連する食物・栄養要因をより明確にするためには、症例対照研究を繰り返すより、寛解維持、再燃防止を目指した介入研究が望ましいと思われる。

E. 結論

食物・栄養要因とIBDに関する研究は世界的にもきわめて少ない。これらの研究の結果は野菜・果物がUC及びCDに予防的であることがよく一致して示されている。砂糖・砂糖食品と関連したCDリスクの高まりもよく一致した結果である。しかし、これらの研究結果はIBD予防に確定的な証拠ではない。り患症例がきわめて少ないことを考慮すれば、寛解維持、再燃防止を目指した介入研究が望ましい。

F. 健康危険情報
なし。

古野純典. 食習慣と炎症性腸疾患.
医学のあゆみ 202: 963-966, 2002.

G. 研究発表
1. 論文発表

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

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

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

分担研究者 高後 裕 旭川医科大学 第三内科 教授

研究要旨：近年、炎症性腸疾患の病因・病態解明の進歩とともに、新規治療薬剤の臨床試験が増加するようになった。本プロジェクト研究においては、本研究班およびその他の研究者によって施行される炎症性腸疾患治療に関する臨床試験の支援・促進を目的とし、本年度は現在施行中の治験および自主的臨床試験の実態について調査を施行した。その結果、4件の治験および2件の自主的臨床試験が種々の実施段階にあり、これらの概要について公開を行い試験実施の促進を図ることとした。今後は研究者主導の臨床試験について、実施上の問題点の洗い出しとその対策について検討を行い、モデルケースとしての実施計画の策定や研究者に対する教育の企画などを行うこととしたい。

A. 研究目的

本邦においては、潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療は、平成10年度および平成9年度における治療指針改定案に基づいて実施されている。しかし、近年のこれらの疾患における病因・病態の解明の進歩は新しい治療法の開発をもたらしている。潰瘍性大腸炎の白血球除去療法、クローン病に対する抗TNF- α 抗体の導入など、これらの治療指針改定案には記載されていない治療法も既に健康保険の適応となり、実施されるに至っている。また、新しい免疫抑制・調節薬剤の炎症性腸疾患への応用も期待されている。

一方、現行薬事法においては、新規薬剤の保険適応や既存薬剤の適応症拡大を目的とする治験については、ヘルシンキ宣言に基づいた厳格な施行基準(GCP)が規定され、本邦において現在施行されている全ての治験はこの基準に従って実施されている。また、医師(研究者)が自主的に行う臨床試験については、GCPの基準に準じる施行が求められていたが、近い将来の薬事法改定においては現在の治験と同様の基準による施行が規定される予定となった。

従って、本研究班およびその他の本邦研究者によって施行される炎症性腸疾患に対する臨床試験も、そのあり方が厳しく規定される時代へと入る。本プロジェクト研究「臨床試験」は、1) 進行中の臨床試験(治験)の把握、2) 研究者主導臨床試験の実態把握を行い、これを支援・促進するとともに、3) 今後施行される臨床試験におけるプロトコル作成や統計作業の支援、倫理面での助言、4) 改正薬事法基準によるモデル臨床試験の実施を目的とした。本年度は、現在施行中の治験および自

主的臨床試験の実態把握を目的として調査を行った。

B. 研究方法

本邦において施行されている多施設参加による臨床治験・自主的臨床試験について、実施状況を班研究参加施設に問い合わせを行った。その後実施主体者にプロトコルなどの資料提出を依頼し、実施状況について現状をまとめた。

C. 研究結果

平成15年1月の時点で、現在本邦において施行中の治験は4件、多施設参加による研究グループが行っている(または施行が予定されている)臨床試験は2件であった。以下にその概要を記載した。

1) 治験

1)-1) N-5ASAの潰瘍性大腸炎に対する用量反応試験

1. 対象症例: 活動期潰瘍性大腸炎(UC-DAI 4以上8以下)(全大腸炎、左側大腸炎)

2. 除外症例: ステロイド、免疫抑制剤、白血球除去療法を行っている症例

3. 試験形式: RCT

試験群 N-5ASA 4000 mg/day, 8 weeks

対象群 N-5ASA 2250 mg/day, 8 weeks

4. 評価項目: primary UC-DAI at 8th week

secondary 内視鏡所見

5. 目標症例: 各群50症例、計100例

6. 実施時期: 2002/1-2003/3, (2003.1/26登録終了)

7. 治験実施者 日清キョーリン製薬

1)-2) TA-2711 の潰瘍性大腸炎を対象とした探索的試験(用量反応試験)

1. 対象症例: 活動期潰瘍性大腸炎(軽症・中等症)で病変が脾彎曲を超えないもの。CAI 5 以上, 排便回数 41 回/週以下の基準を満たす症例
2. 除外症例: 直腸投与薬剤, 免疫抑制剤, 白血球除去療法を行っている症例
3. 試験形式: RCT(Placebo controlled double blind)
試験群 エカベトナトリウム(2%, 50 ml 注腸) 4 週
エカベトナトリウム(4%, 50 ml 注腸) 4 週
対象群 placebo
4. 評価項目: primary 緩解導入率(CAI 4 以下)
secondary CAI score, DAI score の変化, 内視鏡所見, 全般評価
5. 目標症例: 各群 30 症例, 計 90 例
6. 実施時期: 2002/5-2003/9
7. 治験実施者 田辺製薬

1)-3) FK506 の潰瘍性大腸炎を対象とした後期第 II 相臨床試験

1. 対象症例: 活動期潰瘍性大腸炎(中等症・重症)で, ステロイド抵抗性基準または難治性基準を満たす症例
2. 除外症例: 免疫抑制剤, 白血球除去療法使用中, DM など
3. 試験形式: RCT(Placebo controlled double blind)
試験群 タクロリムス経口投与
高トラフ濃度群(10-15 ng/ml) 2 weeks
低トラフ濃度群(5-10 ng/ml) 2 weeks
対象群 placebo
各群とも 2 週終了後は継続投与試験へ(高トラフ濃度, 最大 102 週)
4. 評価項目: primary DAI score 改善度
secondary 各臨床症状改善度, 全般評価
5. 目標症例: 各群 20 症例, 計 60 例
6. 実施時期: 2002/6-2003/5
7. 治験実施者 藤沢薬品工業

1)-4) 活動期のクローン病患者を対象とした顆粒球吸着療法臨床試験

1. 対象症例: 小腸大腸型・大腸型クローン病で栄養療法で緩解しない症例(CDAI 200 点以上 400 未満)
2. 除外症例: 外科的処置を要する症例
3. 試験形式: open label trial
1クール 5 回(週 1 回の顆粒球吸着),
2クールまで
4. 評価項目: primary CDAI
secondary IOIBD, CRP, 内視鏡・X 線検査所見, 生検組織, IBDQ
5. 目標症例: 20 症例
6. 実施時期: 2001/6-2003/3
7. 治験実施者 日本抗体研究所

2) 自主的臨床試験

2)-1) 潰瘍性大腸炎患者に対する遠心分離法を用いた白血球除去療法による緩解後の維持療法の評価検討

1. 対象症例: 緩解導入後(CAI 5 以下)4 週以内の潰瘍性大腸炎
2. 除外症例: 免疫抑制剤使用中
3. 試験形式: RCT(無作為割付による)
試験群 遠心分離白血球除去(1 回/4 週, 12 ヶ月)
対象群 ステロイド漸減
4. 評価項目: primary 累積非再燃率(CAI 6 以上)
secondary 内視鏡所見, IBDQ
5. 目標症例: 各群 50 症例, 計 100 例
6. 実施時期: 2002/4-
7. 治験実施者 study group による自主研究

2)-2) 活動期潰瘍性大腸炎(UC) に対する白血球除去療法(LCAP) の効果と安全性の検討-セルソーバ EX とステロイド剤との多施設比較臨床試験-

1. 対象症例: 活動期潰瘍性大腸炎(CAI 5 以上 16 以下)
2. 除外症例: ステロイド, 免疫抑制剤, 白血球除去療法使用中
3. 試験形式: RCT(無作為割付による)
試験群 LCAP(週 1 回, 5 週(1クール))
対象群 ステロイド投与
4. 評価項目: primary CAI の変化
secondary CAI score による緩解導入率(CAI 4 以下), 内視鏡所見, IBDQ
5. 目標症例: 各群 50 症例, 計 100 例
6. 実施時期: 2003/3-2005/3
7. 治験実施者 study group による自主研究

2)-2) については, プロトコール作成について, 本プロジェクト研究グループにて助言をおこなった。

D. 考察

これらの臨床試験の概要については, 平成 14 年度第 2 回総会において報告し, 関連施設における迅速な試験の実施を依頼した。また, 現在実施中の臨床試験の内容および参加施設, および今後予定されている臨床試験については概要が明らかになり次第インターネット上で公開し, 被験者のリクルートの促進を図ることとする。

今後の本プロジェクト研究は, 1) 研究者主導治験(医師治験) およびその他の臨床試験(適応拡大を目的としないもの) を施行する際の, 適応外薬物を用いる際に求められる倫理的問題や併用療法のプロトコールを作成する際の問題の洗い出しその対応, 個人輸入薬剤の使用に関する制度的問題についての検討を行うこと, 2) モデルケースとしての班で主導すべき医師治験の作成・実施を計画すること, および 3) IBD 研究者に対する臨床試験についての教育の企画などを行うことが必要と考えられた。

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

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

研究協力者 伊藤 裕章 大阪大学大学院 分子病態内科 講師

研究要旨：クローン病（CD）や潰瘍性大腸炎（UC）では血清中の IL-6 と可溶性 IL-6 レセプター（sIL-6R）が増加している。そこで IL-6 のシグナルをブロックする抗 IL-6R 抗体の臨床応用をめざしてその有効性を実験腸炎モデルで検討した。CD モデルとして T cell transfer colitis を、UC モデルとして DSS colitis を用いた。前者に対して抗 IL-6R 抗体は発症を完全に阻止し、腸管での IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α mRNA の発現抑制、血管内皮細胞での ICAM-1、VCAM-1 の発現抑制と T 細胞のアポトーシス亢進が見られた。後者に対しても腸炎の軽減、致死率の低下が見られた。以上から抗 IL-6R 抗体は CD、UC の治療に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

抗 IL-6R 抗体の炎症性腸疾患治療へ応用を目指した translational research として実験腸炎モデルに対する効果を検討した。

B. 研究方法

CD モデルとして正常マウス脾細胞の CD45RB^{hi} CD4⁺ T cell を SCID マウスに移入した直後から毎週抗 IL-6R 抗体（ラット抗マウス）を腹腔内に投与した。UC モデルとしては DSS 自由飲水開始時に抗 IL-6R 抗体を一度投与した。

C. 研究結果

CD モデルでは腸炎の発症が完全に抑制された。腸管での CD4⁺ T 細胞やマクロファージは抗体投与により著明に減少した。また腸管での IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α mRNA の発現抑制、血管内皮細胞での ICAM-1、VCAM-1 の発現抑制と T 細胞のアポトーシス亢進が見られた。UC モデルでも腸炎の軽減や致死率の低下が見られた。

D. 考察

腸炎の治療は炎症細胞に対する抑制と粘膜再生の促進と言う2つの面から検討しなければならない。前者に関しては T 細胞のアポトーシス促進、リクルートの抑制が見られたが、後者に対しても UC モデルでは STAT3 のリン酸化が抗体投与によっても減少しておらず、

IL-6 のシグナルの代わりに STAT3 を活性化する、例えば EGF のようなシグナルが入って修復の促進に働いている可能性が考えられた。

E. 結論

抗 IL-6R 抗体は CD や UC の新しい治療薬となる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito H, Hirotsani T, Yamamoto M, Ogawa H, Kishimoto T. Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody inhibits leukocyte recruitment and promotes T cell apoptosis in murine model of Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology* 37 (Suppl XIV), 56-61, 2002.
2. Ito H. Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease. *Current Pharmaceutical Design* 9(4), 295-305, 2003.
3. Ito H. IL-6 and Crohn's disease. *Current Drug Targets* (in press).
4. 伊藤裕章. IL-6/IL-6R と炎症。「ホルモンと臨床」特集/ホルモンと炎症-最近の知見-50(3), 265-272, 2002.
5. 伊藤裕章. 炎症性腸疾患の新しい治療。「今月の治療」特集/炎症性腸疾患の新しい治療法-クローン病を中

- 心に-10(4), 45-48, 2002.
6. 伊藤裕章、山本光成、岸本忠三。クローン病の病態における IL-6/IL-6 レセプターシグナルの重要性。「消化器と免疫」38(2001), 97-99, 2002.
 7. 貴島芳彦、山本光成、榎本平之、吉田賢哉、黒田了文、小川弘之、伊藤裕章、中村秀次。単純性潰瘍 5 症例の検討。「日本消化器内視鏡学会雑誌」44(4), 780-787, 2002.
 8. 伊藤裕章。粘膜内炎症性サイトカインを標的とした炎症性腸疾患治療。「Molecular Medicine」39(9), 1042-1047, 2002.
 9. 伊藤裕章。炎症性腸疾患における IL-6 の役割。「臨床免疫」38(5), 503-507, 2002.
 10. 伊藤裕章、小川弘之、廣谷友範。IL-6 シグナルを標的とした炎症性腸疾患の新しい治療。「消化と吸収」25(1), 38-39, 2003.
2. 図書
1. 伊藤裕章(共著)。「炎症性腸疾患のすべて」高添正和編集、メジカルビュー社、317-320, 2002.
 2. Ito H. Targeting IL-6 signaling pathway-a new approach for the treatment of Crohn's disease. The 3rd Symposium on "Helicobacter meets Inflammatory Bowel Disease", Springer-Verlag Tokyo, (in press).
3. 学会発表
1. 「マウス DSS 腸炎における抗 IL-6 レセプター抗体 (MRA) の効果の検討」廣谷友範、伊藤裕章。第 88 回日本消化器病学会総会(一般演題、4/26、旭川)
 2. 「抗 IL-6 レセプター抗体は DSS 腸炎の発症を抑制する」廣谷友範、伊藤裕章。潰瘍病態研究会第 11 回フォーラム(口演、8/24、東京)
 3. 「酸素投与にて改善した腸管気腫性嚢腫症の 1 例」宇山宏和、永井宏幸、平田昌哉、榎本平之、貴島芳彦、吉田賢哉、奥田偉秀、廣谷友範、伊藤裕章、中村秀次。第 69 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会(口演、10/5、大阪)
 4. 「IL-6 シグナルを標的とした炎症性腸疾患の新しい治療」伊藤裕章。第 33 回日本消化吸収学会総会(シンポジウム 21「消化吸収障害に対する先進医療」指定演者、DDW-Japan 2002、10/27、横浜)
 5. 「潰瘍性大腸炎モデルに対する抗 IL-6 レセプター抗体の効果」廣谷友範、小川弘之、伊藤裕章、岸本忠三。第 32 回日本免疫学会総会(ポスター・ワークショップ 14「新しい免疫療法」、12/4、東京)

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

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

研究協力者 伊藤 壽記 大阪大学大学院 臓器制御外科 助教授

研究要旨：IBD 類似の慢性腸炎を自然発症するモデルマウス (IL-10 遺伝子欠損マウス) に対し冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* 菌より産生される myriocin を元に開発された新しい薬剤 FTY720 を投与しその治療効果を検討した。FTY720 投与によりリンパ球の腸間膜リンパ節, パイエル板への sequestration が誘導され末梢血中リンパ球数が減少した。4 週間の FTY720 投与の結果, 慢性炎症の主座である大腸粘膜固有層における CD4 陽性 T 細胞比率減少, IFN- γ 産生の減少および慢性腸炎の病態改善が得られた。

共同研究者

水島桓和, 玉川浩司, 安政啓吾, 打越史洋
所属 大阪大学大学院 臓器制御外科
甲斐康之, 根津理一郎
所属 大阪労災病院外科

A. 研究目的

FTY720 は冬虫夏草の一種である *Isaria sinclairii* 菌より産生される myriocin を元に開発された cyclosporine, FK506 といった従来の免疫抑制剤とは異なる特異な作用機序を有する新規薬剤であり, 現在移植領域を始めとして有用性が報告されている。IBD 類似の慢性腸炎を自然発症するモデルマウス IL-10 遺伝子欠損マウス (IL-10 $-/-$ マウス) に対する FTY720 の治療効果について検討した。

B. 研究方法

腸炎を発症した IL-10 $-/-$ マウス (16~20 週齢) に対し FTY720 投与を行い腸炎に対する効果および粘膜免疫学的変化を検討した。

1. FTY720 投与 12 時間後の免疫学的所見 (リンパ球 sequestration) につき検討した。
2. 4 週間の FTY720 投与を行い, 慢性腸炎に対する治療効果, 組織学的所見, 免疫学的所見を検討した。

C. 研究結果

1. FTY720 投与の結果, リンパ球数は末梢血 (PB) で減少, 腸間膜リンパ節 (MLN), パイエル板 (PP) で増加した。大腸粘膜固有層 (CLP) は変化を認めなかった。リンパ球分画, サイトカイン産生には変化を認めなかった。
2. 4 週間の FTY720 投与により病態改善 (体重増加) が認められ, 組織学的に有意な腸炎所見の改善と病理学的スコアの減少が得られた。PB, CLP リンパ球数は減少し MLN, PP リンパ球数は差を認めなかった。リンパ球分画上 PB, CLP における CD4/CD8 比の低下, CLP における IFN- γ 産生の減少を認めた。

D. 考察

FTY720 投与によりリンパ球の MLN, PP への sequestration が誘導され PB リンパ球数が減少した。その結果, 慢性炎症の主座である CLP へのリンパ球供給が減少し, CD4 陽性 T 細胞比率減少, 局所におけるサイトカインパターンの変化を介して, 慢性腸炎の病態改善が得られた。

E. 結論

リンパ球に対し新しい作用機序を有する新規免疫抑制剤 FTY720 は今後の IBD 治療に有用であると考えられた。

F. 研究発表

第 10 回日本消化器関連学会週間

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

潰瘍性大腸炎の虫垂切除

研究協力者 牧山 和也 長崎大学医学部 光学医療診療部 助教授

研究要旨：虫垂切除が潰瘍性大腸炎（以下、UC）の長期経過に有効に作用するかどうか、まだ明らかにされていない。このことを追求するために、患者と家族の同意を得たUC患者8例（男性6例、女性2例、平均年齢16.1歳：10～30歳、全例全結腸炎型、平均病悩期間24.9ヶ月：2ヶ月～6年）に対し、緩解期に虫垂切除術をpilot studyとして行った。手術の有害事象はなく、術後の経過観察期間は平均12.8ヶ月（5ヶ月～28ヶ月）であった。術前重症の時期があった2例は、術後ステロイド（以下、SH）療法を必要とした再燃をそれぞれ3回と2回起こしたが、その後、3ヶ月と12ヶ月間緩解状態にあり、他の6例は、平均11.3ヶ月（5ヶ月～28ヶ月）間緩解を維持している。印象として、有効性が認められる症例が存在すると考えられたが、適応を、①20歳以下で、②発症から切除までの病勢が軽症から中等症の患者で、発症から1年以内（できれば初発緩解後）に絞り、しかも③緩解期に虫垂切除を行えば、本症の疾病史に有効な影響を及ぼすのではないかと予測された。

共同研究者

大野康治¹⁾、小無田興¹⁾、兼松隆之¹⁾、林 徳真吉²⁾、
上田剛資²⁾、黒崎伸子⁴⁾

所属 長崎大学医学部移植・消化器外科¹⁾
同 病理部²⁾
長崎記念病院外科³⁾
健保諫早総合病院外科⁴⁾

虫垂切除術の対象患者を次のように設定した。①年齢は問わないが、主に20歳以下で、②罹患範囲は全結腸炎型～直腸炎型まで全てとするが、③緩解導入後の緩解期にある患者とし、患者と家族の同意を得た患者のみとした。虫垂切除術は通常の術式で行った。術後は、①再燃の有無と治療内容、②臨床症状などの推移を追跡し有効性を評価した。

A. 研究目的

UCは原因不明の慢性難治性炎症性大腸炎である。主な治療法は、SH療法であり、重症化した場合、血球成分除去療法や免疫抑制剤(cyclosporine-A, azathioprine/6-mercaptopurine など)などによって緩解導入を図るが、完治はなく、また再燃予防をコントロールすることはできない。1974年以降、UCの発症と病態と虫垂との密接な関わりが示唆され¹⁾、2000年、虫垂切除が本症発症を高率（69%）に減少させるという疫学的成績の報告がなされ²⁾、一方、同年、発症後に虫垂切除を行い良好に経過している症例が報告された³⁾。以上のような研究を背景に、発症後の虫垂切除が本症の長期経過にどのような影響を及ぼすかを明らかにするために、とくに20歳以下の患者を対象に虫垂切除術をpilot studyとして実施することを目的とした。

B. 研究方法

C. 研究結果

1. 対象患者背景：患者と家族の同意を得た後、虫垂切除を行ったUC患者は8症例であった（表）。性別は男性が6例、女性が2例、年齢は平均16.1歳で20歳以下（10歳～19歳）が7例、30歳が1例であった。罹患範囲は8例全て全結腸炎型であった。虫垂切除までの病悩期間は平均24.9ヶ月で6年と5.5年、1.9年がそれぞれ1例、1年以下が5例であった。手術までの経過中最も高かった重症度は、重症が2例（2例とも再燃緩解型）、中等症が5例（うち3例が再燃緩解型）、軽症が1例であった。
2. 虫垂切除後の臨床的経過：手術の有害事象はなく、術後の経過観察期間は平均12.8ヶ月（5ヶ月～28ヶ月）間であった。術前、重症の時期があった2例はそれぞれ術後12ヶ月と21ヶ月の経過中SH療法が必要な再燃を3回と2回起こしたが、その後、3ヶ月と12ヶ月

月間はそれぞれ SASP3.0g と SH 5 mg、N-5'300mg、rebamipide 注腸 300mg と SASP3.0g、SH2.5mg で臨床的緩解を維持している。中等症と軽症であった 6 例中 5 例は術後再燃なく、また SH 剤を使用する発作もなく、5 例が SASP または 5-ASA のみか、SH5mg の併用で、平均 12 ヶ月 (5 ヶ月から 28 ヶ月) 間緩解を維持している。また、残り 1 例は術後約 6 ヶ月間無治療で緩解を維持している。

3. 切除虫垂標本の病理組織学的所見: 表中の症例 1 ~ 症例 7 において、杯細胞減少と炎症性細胞浸潤、びらん、リンパ濾胞過形成を伴う中等度の炎症所見を認めた。陰窩膿瘍は症例 1 と症例 7 のみに認め、症例 8 では carcinoid tumor が存在し neuroma の状態(管腔の狭窄、閉塞)であった。

D. 考察

虫垂切除が UC 発症のリスクを 69% (95%CI=62%~75%) 減少させることは Koutroubakis ら²⁾の疫学的調査の meta analysis の報告から明らかになっているが、発症後の虫垂切除が本症の長期経過に対し有効性に作用するかどうかは全く不明である。したがって、虫垂切除が、①SH 剤などの強力療法が必要な再燃を減少させるか、②緩解期間を延長させ、SASP または 5-ASA のみでコントロールできるように炎症を鎮めることができるか、さらに、③治療の必要がなくなり、いわゆる治癒せしめうるか、などについて追求することが求められている。

これまでに有効性が示唆された症例の報告は、Okazaki ら (2000 年)³⁾の 1 例、牧山ら (2002 年)⁴⁾の 1 例、Eri ら (2002 年)⁵⁾の 6 例の報告である。Eri ら⁵⁾の米国 DDW2002 における報告は、遠位大腸炎に絞って、6 例に腹腔鏡下虫垂切除術を施行し、平均 6.5 ヶ月後の評価で、6 例中 5 例 (83%) が臨床的に緩解にあったと報告している。しかし、Jannerot ら⁶⁾は、6 例 (直腸・S 状結腸型 4 例、全結腸型 2 例) に虫垂切除を行ったが、UC の緩解維持効果は一定の傾向を示さなかったと報告している。我々の虫垂切除症例 8 例については、有効性を評価するには追跡期間が平均 12.8 ヶ月で、1 年以上が 4 例、残り 4 例は 1 年以下と短い。しかし、重症であった 2 例は術後も SH 剤が必要な再燃を 2 回と 3 回起こしているが、SH 使用が減少し、現在、緩解状態にある。一方、中等症と軽症であった 6 例は術後 SH 剤が必要な再燃はなく、臨床的緩解状態にある。ただ、6 例中 4 例は術前の病悩期間が 1 年以内 (平均 7.3 ヶ月) であり、6 例中 5 例は 20 歳以下 (平均 13.6 歳) であることに注目したい。すなわち、有効性に影響を及ぼす要因

が患者側の背景にあることを示唆している。その要因としては、①罹患範囲、②発症から手術までの経過中の重症度、③発症から手術までの病悩期間、④切除時の年齢、⑤切除時の活動性が考えられる。ところで、Mizoguchi ら⁷⁾は TCR- $\alpha^{-/-}$ マウス腸炎発症を 5 週齢以前の虫垂切除が抑制したと報告し、さらに Duggan ら⁸⁾は 20 歳前の虫垂切除がより発症を抑制することを示しているように、切除年齢、とくに 20 歳までに切除することが重要な適応要因ではないかと考えられる。また、我々の成績から、①発症から手術までの経過中の重症度、②発症から手術までの病悩期間、③手術時の活動性も切除後の効果を規定している可能性が考えられ、罹患範囲よりも、20 歳以下で、発症から切除までの病勢が軽症から中等症の患者で、発症から 1 年以内 (できれば初発緩解後) に、しかも緩解期に実施することが、本症の長期経過に有意な効果をもたらすのではないかと予測される。しかしながら、本症の疾病史⁹⁾の観点から、約 3 年間の追跡期間がなければ結論を安易に導くことは避けなければならない。

E. 結論

UC 患者と家族の同意を得て、虫垂切除術を 8 例に行った。術後の経過観察期間が不十分であるが、全例、3 ヶ月から 28 ヶ月 (平均 10.4 ヶ月) 間臨床的緩解状態にある。虫垂切除によって有意な効果が期待できる適応要因として、①切除時年齢が 20 歳以下、②発症から切除までの病勢が軽症から中等症の患者で、発症から 1 年以内 (できれば初発緩解後)、③緩解期の虫垂切除、が考えられた。しかし、虫垂切除が本症の長期経過を良変させるかどうかの結論は 3 年以上の長期の追跡結果によって導かれるべきである。

F. 文献

- 1) Cohen T, Pfeffer RB, Valensi Q: "Ulcerative appendicitis" occurring as a skip lesion in chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1974;62:151-155.
- 2) Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG: Appendectomy and the development of ulcerative colitis. results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2000;95:171-176.
- 3) Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, et al A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy. *Gastroenterology* 2000;119:502-506.
- 4) 牧山和也、黒崎伸子、磯本 一: 11 歳の潰瘍性大腸炎患者の虫垂切除後の経過. 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 2002;139-140
- 5) Eri RD, Cross S, Misko I, et al: Appendectomy for refractory ulcerative colitis: Targeting the right patient. *Gastroenterology* 2002;122(Supplement):A-61(504).
 - 6) Jarnerot G, Andersson M, Franzen L: Laparoscopic appendectomy in patients with refractory ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1562-1563.
 - 7) Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, et al: Role of appendix in the development of inflammatory bowel disease in TCR- α mutant mice. *J Exp Med* 1996;184:707-715.
 - 8) Duggan AE, Usmani I, Neal KT, et al: Appendectomy, childhood hygiene, *Helicobacter pylori* status, and risk of inflammatory bowel disease: a control study. *Gut* 1998;43:494-498.
 - 9) 牧山和也、長部雅之、山崎和文、他：潰瘍性大腸炎の Natural history と治療における Mast-cell stabilizer の併用の効果. *大腸肛門誌* 1988;41:819-825

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

分担研究者 松本 誉之 大阪市立大学大学院 消化器器官制御内科 助教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎長期経過例では、炎症性発癌のリスクが高いとされている。その発見のために、無差別生検によるサーベイランスが行われているが、その発見効率など問題が指摘されている。最近の進歩した内視鏡技術を用い、有所見部より集中的に生検することにより、より効率的かつ早期の dysplasia 発見を目的として、班員並びに研究協力者による多施設共同での、サーベイランスプロトコルを作成し、その検証を開始した。

共同研究者

工藤進英¹⁾、春間 賢²⁾、渡邊聡明³⁾、五十嵐正広⁴⁾、
岩男 泰⁵⁾

所属 昭和大学横浜北部病院消化器センター¹⁾

川崎医科大学内科学消化器Ⅱ²⁾

東京大学大学院臓器病態学腫瘍外科³⁾

北里大学医学部内科⁴⁾

慶應義塾大学医学部内科⁵⁾

C 研究結果

プロジェクトメンバーの協議、総会での討議を経て下記のプロトコルを作成し、平成 15 年 3 月より、実際の研究を開始することとなった。

サーベイランスプロトコル

- 潰瘍性大腸炎（左側大腸炎・全大腸炎）で発症後 7 年以上の症例を対象とする
- 原則として年 1 回のサーベイランス内視鏡 (total CF) を施行する。
- 生検については、有所見部より採取する。
- 有所見部の判定は通常内視鏡 + 色素散布で判定する。
可能な施設では、拡大内視鏡を併用し (pit pattern) による判定を加える
- 所見が無い場合でも、Rb からは少なくとも 1 個採取する、その他必要と認める部位を加えても良い。
- 生検採取個数は特に制限しないが、所見用紙に生検取得部の特徴を記載する。
- 所見用紙、採取した組織(HE のプレパラート + 未染標本 3 枚あるいはブロックでも可)は、プロジェクトリーダー宛送付 (宅配便着払い)、その後、一括して病理プロジェクトグループ (味岡先生リーダー) に判定を依

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎からの発癌をより早期に効果的に発見するサーベイランスシステムの確立をめざす。特に狙撃生検の意義を明らかにする目的で、多施設の共同研究を行う。

B. 研究方法

上記の目的でプロジェクトメンバーが協議し、多施設の共同研究のプロトコルを策定した。

(倫理面への配慮)

参加者からのインフォームドコンセントを得るため、統一様式の説明文書と同意書を作成した。個人情報に配慮し、本研究への参加が自由意志で行われ、参加しなくても不利益を得ないことを明記した。

頼する。

8. 可能な限り、病変部の内視鏡画像(写真、ファイル)を添付する。

9. 各患者毎の生検結果は、病理プロジェクトの協力で行い、総会で報告する。なお、生検結果で *dysplasia* が疑われる場合は、本プロジェクトリーダーを介して、各施設の主治医宛に仮報告を送付する。

生検採取の有所見部(代表)

(1) DALM

- ① 不整な扁平隆起
- ② 粗大顆粒状粘膜
- ③ 乳頭状隆起
- ④ ポリープ状隆起

(2) 粗大結節状粘膜

(3) 平坦発赤粘膜

(4) ピロード状粘膜

(5) 内視鏡的正常部

(6) その他(記載)

拡大観察 (pit pattern) については、さらに検討を要するので、可能な施設で実施し、その所見を集積検討する。
実施期間 平成 15 年 3 月 1 日～

D. 考察

潰瘍性大腸炎で発症後長期経過(10 年以上)した症例で、特に全大腸炎型では、腸炎を背景とした発癌のリス

クが高くなることが知られている。腸炎を背景とする癌は、多発したり粘膜の深いところから発生するため、早期診断が容易でないといわれている。このような癌の発見を目指して、これまで高リスク群に、一定期間で全大腸の内視鏡検査と組織検査(内視鏡的異常の有無にかかわらず盲目的に一定間隔で多数の組織を採取)で前癌病変の発見を行うサーベイランス検査が勧められている。欧米では、サーベイランスの精度を上げるには、盲目的に採取する生検の個数を増やし、数十個以上にする事が議論されている。しかしながら、必ずしも効率的な発見が得られないこと、症例数の増加に伴い実地診療に当たっては医療資源の効率的な利用にならないこと、内視鏡技術の進歩が著しいことなどから、何らかの異常所見のあるところからの生検組織を中心として、より患者への負担が少なく確実なサーベイランスが可能と考え、本プロジェクトが企図とされている。

E. 結論

本研究の結果は、より効率的なサーベイランス指針の設定に有用と考えられる。

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

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

研究協力者 五十嵐 正広 北里大学東病院 消化器内科

研究要旨：潰瘍性大腸炎発症長期経過例における癌発生のサーベイランスをより効率的に行うための手段や方法を明らかにするための一つの手段として、拡大観察が dysplasia や colitic cancer 発見に寄与できるかどうかを検討した。その結果、拡大観察により腫瘍性ピットが観察された部位を狙撃生検することで効率的に dysplasia が発見されることが判明した。したがって dysplasia や癌のサーベイランスには拡大観察が有用と考えられた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎におけるサーベイランスの方法として拡大観察が dysplasia, colitic cancer の発見に有用か否かを検討することを目的とした。

B. 対象と方法

これまで当施設において潰瘍性大腸炎に dysplasia を認め拡大観察した 7 症例 10 病変と早期癌を認めた 4 症例 5 病変を対象とした。拡大観察は、CF-200z ないし PCF-Q240Z I を用い、拡大の際は、0.5%インジゴカルミンおよび 0.02%クリスタルバイオレット散布後に観察を行った。拡大部は生検を行い拡大所見と対比し検討した。

C. 結果

1. dysplasia 部の色調は、通常観察では発赤 8 病変、褪色 2 病変として観察され早期癌部では全て発赤調を呈していた。
2. dysplasia 部の肉眼形態は平坦粘膜 2 病変、結節状隆起 4 病変、扁平隆起 2 病変、顆粒状粘膜および凹凸した粘膜各 1 病変などであった。早期癌部は扁平隆起 1 病変、扁平広基性隆起 2 病変、結節状隆起、IIc 様各 1 病変であった。
- 3 拡大所見では dysplasia 部は IIIs~IIIL 様ピット 6 病変、IV 型様ピット 4 病変が観察された。早期癌部では IIIs 型様ピット 1 病変、IIIL 型様ピット 2 病変、IV 型様ピット 2 病変などが観察された。

D. 考察

これまでの潰瘍性大腸炎におけるサーベイランスの

方法は、10cm ごとの区域別にアトランダムに生検を行うことが推奨されている 1)。しかし、dysplasia や癌の部には粘膜の変化が生じるはずであり、粘膜表面のピット模様にも変化が生じてくるものと推察される。そこでわれわれはサーベイランスの方法として拡大内視鏡を用いて、通常観察において周辺粘膜と異なる部位を中心に拡大観察を行った結果、dysplasia や癌の部位には腫瘍でみられるものと類似したピット模様があることを報告した 2)。さらに、そのパターンは大腸腫瘍のピットパターン（工藤分類）の IIIs、IIIL、IV 型に類似するものであった。したがって、拡大内視鏡によるサーベイランスでは、これらのピットがみられる部位を主体に狙撃生検することがより効率的なサーベイランスになりうるものと推測される。

E. 結論

潰瘍性大腸炎における dysplasia、癌のサーベイランスには拡大観察が有用である。

文献

1. Lennard-Jones JE et al: Cancer in colitis. Assessment of the individual risk by clinical and histological criteria. Gastroenterology 73:1280-1289,1977.
2. 五十嵐正広、他：潰瘍性大腸炎に伴う dysplasia と colitic cancer の内視鏡診断に関する検討。-特に拡大観察の有用性に関して。胃と腸 37:925-935, 2002.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

五十嵐正広、他：潰瘍性大腸炎に伴う dysplasia と colitic cancer の内視鏡診断に関する検討。-特に拡大観察の有用性に関して。胃と腸 37:925-935、2002.

2. 学会発表

佐田美和、五十嵐正広、勝又伴栄：潰瘍性大腸炎の

サーベイランスにおける拡大観察の有用性の検討。
第 64 回日本消化器内視鏡学会、2002 年 10 月、横浜。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

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

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：当院における潰瘍性大腸炎に対する surveillance の実態を調査するとともに、発見された潰瘍性大腸炎合併癌症例を検討した。1997年4月時点で surveillance の対象となった長期経過例は127例であり、その後の5年間に毎年 SCS を受けていたのは7.1%のみであり、全患者の平均 surveillance colonoscopy (SCS) 回数は1.7回/5年にすぎず、random 生検を施行している症例も一部のみであった。しかし、この期間中に発見された潰瘍性大腸炎合併癌の予後はおおむね良好であった。今後、長期経過例における surveillance への意識を高め、検査に対する compliance を維持するとともに、内視鏡観察の精度向上と分子生物学的手法を用いた効率の良い surveillance 法の確立が望まれる。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) の長期経過例に大腸癌が高率に合併する事が知られ、早期発見のためには SCS が必要である。しかし、UC 合併癌は炎症を背景とした平坦病変が多く、内視鏡診断が必ずしも容易ではないため、欧米では dysplasia をマーカーとした random biopsy にて surveillance colonoscopy (SCS) を行っている。しかし、現行の SCS の方法は、精度や cost-benefit の問題も含め、最善の方法であるか再検討すべき時期に来ている。今回、当院における SCS の実状および当院で診療した UC 合併癌 23 例を解析する事により、今後の SCS のあり方について検討する事を目的とした。

B. 研究方法

(1) 当院における SCS の実態

当院における SCS の実状として、1997年時点で発症8年以上が経過し、surveillance colonoscopy の対象であった127例について、その後5年間の SCS 回数を調査した。また年度ごとの surveillance 対象症例数の推移および SCS 施行状況を調査した。

(2) UC 合併癌の検討

当院で診療した UC 合併癌 23 例について、臨床背景・内視鏡所見・予後などについて検討した。

C. 研究結果

(1) 当院における SCS の実態

1997年時点で SCS の対象であった発症8年以上の127例についてその後5年間の SCS 施行回数を調べた。ほぼ毎年 SCS が施行されていた症例は9例、7.1%に過ぎなかった。SCS の回数は、平均すると1例あたり5年間で1.7回であり、ほぼ3年に一度の割合であった。そして、この127例の中から6例の癌が発見された。次に年度ごとの SCS 対象症例数、すなわち発症8年目以上の症例数と SCS 施行件数の推移を調べてみると、対象症例は1997年に127例であったのが、2001年には227例と、5年間で約1.8倍に増加していた。SCS は、年度毎にみると約30%の症例にしか実施し得ていなかった。以上の結果より、当院では3年に1回程度しか SCS を施行し得ていないことがわかる。これは1年に1度という欧米のプログラムからすると不十分な結果である。しかし、現実的には、患者のコンプライアンスや検査の capacity を考慮すれば、2年に1回程度が実現可能なレベルではないかと考えられる。

(2) UC 合併癌の検討

当院で診療した UC 合併癌 23 例について解析する。Table 1 に surveillance colonoscopy で診断した14症例の一覧を示す。当院では SCS にあたり、random biopsy

は一部の症例しか行っておらず、認識可能な病変に対する狙撃生検を中心にしており、random biopsy で診断した症例はなかった。また、これまでに述べてきたように実際は平均すると3年に1度程度しか surveillance colonoscopy を施行し得ていない。しかし、SCS で発見された症例は、1例に肝転移をみとめたものの、全例救命可能であった。Table 2 に SCS 以外で診断した9症例の一覧を示す。ほとんどは紹介症例であるが、2例の癌死症例があった。

しかし、ある程度定期的に狙撃生検による SCS を行っていた症例の予後が良好であったことを考慮すれば、1年毎の random biopsy による SCS を固守するよりも、登録・呼び出しシステムの構築を含め、確実に対象症例を拾い上げ、surveillance colonoscopy の間隔を伸ばしてでも実行可能な SCS プログラムを行うことのほうが重要であると考えられた。今後も SCS の対象症例は増加する事が予想される。内視鏡像の蓄積や、分子生物学的な手法の併用によって、さらに効率的な病変の発見が可能となるような検討も必要と考えられた。

D. 考察

1年ごとの random biopsy による SCS という観点からすれば、十分な SCS が行えていないのが実情である。

Table 1 Suveillance 発見例

年齢	性	罹患年数	病型	罹患範囲	病期	部位	肉眼型	病理	深達度	術式	予後
1. 56	F	34	慢性持続	全大腸炎型	活動性	C	表面隆起	well	m	IAA	生存
						T	表面隆起	LGD			
2. 42	M	13	再燃緩解	左側結腸型	緩解期	D	2型	well, muc	ss	IRA	生存
3. 29	M	13	再燃緩解	全大腸炎型	活動性	S	広基性	well	sm	IACA	生存
						Rs	広基性	well	sm		
4. 35	F	22	慢性持続	全大腸炎型	活動性	T	陥凹型	well	sm	IAA	生存
						D	表面隆起	HGD			
						R	陥凹型	well	sm		
5. 42	M	15	再燃緩解	全大腸炎型	緩解期	S	2型	muc	ss	下行結腸部分切除	生存
6. 60	M	22	再燃緩解	左側結腸型	緩解期	S	1型	well	sm2	IACA	生存
7. 42	F	15	再燃緩解	全大腸炎型	緩解期	Rb	平坦型	well	ss	IACA	生存
8. 29	F	19	再燃緩解	全大腸炎型	緩解期	C	表面隆起	well	sm1	回盲部切除	生存
						C	表面隆起	HGD			
9. 70	F	32	再燃緩解	左側結腸型	緩解期	S	4型	mod	ss	S状結腸部分切除	肝転移
10. 43	M	26	再燃緩解	全大腸炎型	緩解期	Rs	表面隆起	well	m	EMR	生存
11. 28	M	10	慢性持続	全大腸炎型	活動性	R	絨毛腫瘍	well	sm1	IACA	生存
12. 59	M	27	再燃緩解	左側結腸型	活動性	S	表面隆起	well	m	EMR	生存
13. 33	M	13	再燃緩解	全大腸炎型	活動性	D	表面隆起	HGD		他院	生存
						S	表面隆起	mod			
14. 48	M	12	慢性持続	全大腸炎型	活動性	Ra	表面隆起	well		IACA	生存
						S	表面隆起	well			

Table 2 Suveillance 以外での発見例

年齢	性	罹患年数	発見動機	病型	罹患範囲	病期	部位	肉眼型	病理	深達度	術式	予後
15. 67	M	8	貧血	慢性持続	全大腸炎型	活動性	C	表面隆起	LGD		IAA	死亡
							A	表面隆起	LGD			(他病死)
							A	表面隆起	LGD			
							T	結節集簇	HGD			
							D	広基性	well	m		
							S	広基性	LGD			
16. 56	M	20	貧血	再燃緩解	左側結腸型	緩解期	Rs	2型	well	mp	IACA	不明
17. 30	M	9	UC悪化	再燃緩解	左側結腸型	活動性	Rs	2型	well>mod	ss	IACA	生存
18. 40	F	21	腹痛	慢性持続	左側結腸型	活動性	Ra	広基性	mod	m	IAA	生存
19. 64	M	13	イレウス	再燃緩解	左側結腸型	活動性	Rb	2型	mod	a2	回腸嚢	癌死
20. 33	M	5	便秘	再燃緩解	左側結腸型	活動性	Rb	2型	poor	Si	直腸S状結腸切除	生存
21. 27	M	10	UC悪化	再燃緩解	全大腸炎型	活動性	S	表面隆起	poor-mod	m	IAA	生存
22. 34	M	13	腹満	再燃緩解	全大腸炎型	緩解期	Rs-S	5型	sig-mod	ss	in-ope	癌死
23. 36	F	4	UC悪化	再燃緩解	全大腸炎型	緩解期	T	陥凹型	mod	mp	IACA	生存

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

colitic cancer 背景粘膜の細胞形質（粘液）転換

分担研究者 味岡 洋一 新潟大学医歯学総合研究科 分子病態病理 助教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎を発生母地とした大腸癌(colitic cancer)の背景大腸粘膜に、胃型への細胞形質転換がみられるかどうかと、それが colitic cancer high risk UC を選別するマーカーになりうるかどうかを検討した。colitic cancer 併存例(CC例)と非併存例(UC例)ともに、その非腫瘍性大腸陰窩では、胃腺窩上皮型粘液の core protein である MUC5AC の発現が見られたが、CC例では陰窩の stem cell レベルでの細胞形質転換が選択的に起きている可能性が示唆され、こうした陰窩の存在が、cancer high risk UC 選別のためのマーカーとして有用と考えられた。

A. 研究背景と目的

潰瘍性大腸炎（以下 UC）の重要な合併症に、大腸癌がある（以下 colitic cancer）。Colitic cancer は長期経過（8年以上）の全大腸炎型 UC に発生することが多いとされる。日本における UC 症例および（内科的治療の進歩による）その長期経過観察例の増加を考慮すると、今後 colitic cancer の早期発見・治療のためのサーベイランスプログラムの確立が急務である。これまで本分担研究者は、colitic cancer では胃腺窩上皮型粘液の core protein である MUC5AC が高発現し、その細胞形質が胃型へ転換している可能性を示してきた。本分担研究は、colitic cancer の背景大腸粘膜にもこうした胃型への細胞形質転換があるかどうか、そしてそれが colitic cancer high risk UC を選別するためのマーカーになりうるかどうかを明らかにすることを、研究目的とした。

B. 研究方法

colitic cancer 併存 UC9 症例（以下 CC 例）と、それらに年齢・UC 罹患期間を適合させた colitic cancer 非併存 UC9 症例（以下 UC 例）を対象とした。UC 罹患期間は、8 年未満が 3 組、8 年以上が 6 組である。対象例の代表組織切片を作製し、非腫瘍大腸陰窩の胃腺窩上皮型および幽門腺型細胞への形質転換の有無を比較検討した。

胃腺窩上皮型細胞形質の同定は、同細胞が産生する粘液 core protein である MUC5AC に対する免疫染色（ α 1-CLH2 抗体 CLH2）で行った。胃型細胞形質発現は陰窩 (crypt) 単位で判定し、発現様式を sporadic (陰窩構成細胞の一部が散在性に胃型形質を発現) と cryptal (同細胞の

90%以上が胃型形質を発現)とに分類した。

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の健康および生命にに対する危険性は全くない。

C. 研究結果

- ① CC 例、UC 例それぞれで、平均 542 個と 419 個の陰窩を検索した。
- ② MUC5AC の sporadic 発現は CC 例、UC 例の全例に認められた。発現陰窩頻度は、26.4% (CC 例)と 23.7% (UC 例)であり、 $p < 0.05$ を有意差ありとして組症例ごとに発現陰窩の頻度を比較すると、CC>UC5 組、CC<UC 4 組であった。
- ③ MUC5AC の cryptal 発現は CC 例の 7/9 例にみられたのに対し、UC 例では 2/9 例のみであった。発現陰窩頻度は、5.6% (CC 7 例)と 2.4% (UC 2 例)であった。組症例ごとに発現陰窩の頻度を比較すると、CC>UC5 組、有意差なし 4 組であった。

D. 考察

colitic cancer で高頻度に認められる MUC5AC 発現は担癌、非担癌を問わず非腫瘍性大腸粘膜にも見られる。しかし非担癌大腸粘膜での発現はその大部分が sporadic (陰窩構成細胞の一部が散在性に胃型形質を発現)であるのに対し、担癌大腸粘膜では cryptal (同細胞の 90%以上が胃型形質を発現)であった。大腸陰窩を構成する細胞は 1 個の stem cell から生成されることが知られ