

社会活動報告

氏名(所属)	会の名称および講演演題	年月日	場所
櫻井俊弘 (福岡大学筑紫病院消化器科)	クローン病市民公開講座 パネルディスカッション クローン病の治療－入院治療と在宅治療のありかた	平成14年10月13日	福岡
千葉 勉 (京都大消化器内科)	京都桂病院講演会「炎症性腸疾患の最近の話題」	平成15年3月1日	京都
千葉 勉 (京都大消化器内科)	神戸炎症性腸疾患研究会「炎症性腸疾患の最近の話題」	平成15年3月14日	神戸
河南智晴 (京都大消化器内科)	第57回日本消化器外科学会総会市民公開講座 「視る内視鏡から切る内視鏡へ－食道・胃・大腸早期癌内視鏡治療の最前線－」	平成14年7月27日	京都
河南智晴 (京都大消化器内科)	宇治保健所クローン病患者講演会・患者交流会 「クローン病の最新知識と日常生活の注意点－クローン病の患者さんとご家族の皆さんへ」	平成14年8月22日	宇治市
河南智晴 (京都大消化器内科)	京都府薬剤師会講演会 「クローン病の病態と治療－最近の動向－」	平成14年9月12日	京都
河南智晴 (京都大消化器内科)	京都IBD友の会第6会定期総会医療講演会・個別医療相談「IBD治療の最近の動向」	平成14年11月10日	京都
河南智晴 (京都大消化器内科)	市民公開講座クローン病 in Kansai 「QOL(生活の質)の向上を目指して「治療する側 される側 考えるのは誰? (専門医と患者による徹底生討論)」	平成15年1月19日	大阪
押谷伸英 十川光栄 (大阪市大消化器器管制御内科)	IBD患者相談会	平成14年11月15日	大阪市
中村志郎 川島大知 (大阪市大消化器器管制御内科)	IBD患者相談会	平成14年10月31日	大阪市
松本 蒼之 大磯龍太 (大阪市大消化器器管制御内科)	IBD患者相談会	平成14年11月21日	大阪市
渡辺憲治 稲川 誠 (大阪市大消化器器管制御内科)	IBD患者相談会	平成14年11月29日	大阪市
松本 蒼之 (大阪市大消化器器管制御内科)	市民公開講座	平成15年1月19日	大阪市
松本 蒼之 (大阪市大消化器器管制御内科)	腸管アレルギー(ラジオ大阪)	平成14年5月16日	大阪市
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	2001年度後期日本消化器外科学会教育集会 講師 「炎症性腸疾患」		秋田
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	第25回日本プライマリ・ケア学会併設市民公開講座 「クローン病の治療と社会生活」シンポジウム	平成14年6月1日	神戸
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	市民公開講座IBD in Hiroshima 「QOLの向上を目指して」パネルディスカッション	平成14年9月23日	広島
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	講演会 潰瘍性大腸炎 「最新の医療と日常生活での過ごし方」	平成14年10月19日	瀬谷区保健所
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	講演会「クローン病・潰瘍性大腸炎 難病講演会」	平成14年11月16日	茅ヶ崎保健福祉事務所
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	市民公開講座－クローン病の患者さんと共に－ 名古屋クローン病研究会 講演	平成15年2月8日	名古屋
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	炎症性腸疾患(IBD)市民公開講座 神奈川IBD研究会 「クローン病患者さんの支援体制」講演・パネリスト	平成15年2月16日	横浜
杉田 昭 (横浜市大市民総合医療センター)	難病講演会 「潰瘍性大腸炎とクローン病の最新医療について」	平成15年2月18日	神奈川県三崎保健所

鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業 「潰瘍性大腸炎とクローン病について」	平成14年6月25日	千葉市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業 「潰瘍性大腸炎の最新医療情報」	平成14年7月2日	木更津市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業 「潰瘍性大腸炎、クローン病の最新情報について」	平成14年7月11日	館山市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業 「潰瘍性大腸炎、クローン病について」	平成14年7月25日	勝浦市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎、クローン病について」	平成14年7月31日	市原市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎、クローン病について」	平成14年9月3日	千葉市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎の治療について」	平成14年9月4日	茂原市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎の最新治療事情」	平成14年9月28日	市原市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	船橋市医師会「炎症性腸疾患について」	平成14年10月16日	船橋市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎、クローン病について」	平成14年10月22日	千葉市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎の診断と治療」	平成14年10月25日	東京
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎、クローン病について」	平成14年12月3日	千葉市
鈴木康夫 (千葉大細胞治療学)	難病相談事業「潰瘍性大腸炎とクローン病のつきあい方」	平成15年2月6日	鴨川市
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	第70回対馬消化器病研究会 「炎症性大腸疾患の背景病態からみた内視鏡診断」	平成14年1月19日	中対馬
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	難病患者医療相談事業 「潰瘍性大腸炎の治療について」	平成14年2月9日	長崎県中央保健所
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	西彼杵郡医師会生涯教育研修会 「炎症性大腸疾患診断のポイント」	平成14年7月23日	長崎
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	難病患者医療相談事業 「潰瘍性大腸炎の治療と日常生活上の留意点」	平成14年8月19日	長崎県西彼保健所
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	難病患者医療相談事業 「クローン病治療の最新情報について」	平成14年9月1日	長崎県中央保健所
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	平成14年度炎症性腸疾患医療相談会 「潰瘍性大腸炎・クローン病について」	平成14年9月14日	長崎県対馬保健所
牧山和也 (長崎大学光学医療診療部)	第142回弘前消化器病研究会「IBDとの戦い」	平成14年10月11日	弘前
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成15年3月10日	渋谷区保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成15年2月18日	茅ヶ崎保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療相談会	平成15年2月23日	東京都難病連
高添正和 (社保中央総合病院)	クローン病市民公開講座	平成15年2月8日	名古屋
高添正和 (社保中央総合病院)	クローン病市民公開講座	平成15年1月19日	大阪
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年11月23日	栃木保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年11月11日	草加保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年11月8日	大和保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年10月4日	市川保健所

高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年9月14日	足柄上保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年9月8日	長野保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	ひこばえ会クローン病講演会	平成14年9月7日	
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年9月5日	木更津保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	家田病院クローン病患者のためのクローン病講演会	平成14年9月1日	
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年7月29日	野田保健所
高添正和 (社保中央総合病院)	炎症性腸疾患医療講演会	平成14年7月6日	多摩立川保健所
伊藤壽記 (大阪大学臓器制御外科)	第1回大阪IBD研究会 座長	平成14年6月14日	大阪
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	大阪市西区医師会講演会 「在宅栄養管理の現況について」	平成14年1月26日	大阪
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	「つばさの会」(炎症性腸疾患友の会) 定例会 「外科医からみた炎症性腸疾患」	平成14年3月16日	羽曳野市
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	難病医療相談会 「クローン病の外科と内科治療」	平成14年3月24日	大阪
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	NTT 西日本大阪病院講演会 「炎症性腸疾患に対する治療戦略:外科的立場より」	平成14年3月28日	大阪
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	市民公開講座・サテライトシンポジウム(シンポジスト) 「プライマリ・ケアからみたクローン病」	平成14年6月1日	神戸
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	第1回大阪IBDセミナー 「IBD 外科領域における最近の知見」	平成14年6月14日	大阪
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	第1回りんくう消化器病研究会「潰瘍性大腸炎・クローン病の診断と治療ー最近のトピックス」	平成14年6月22日	大阪泉佐野市
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	第14回泉南消化器病研究会「炎症性腸疾患における診断と治療におけるピットフォール」	平成14年7月11日	大阪貝塚保健合同庁舎
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	第19回南大阪消化器カンファレンス 「潰瘍性大腸炎に対する外科治療の現況」	平成14年7月18日	大阪
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	第20回大阪労災病院外科講演会 「炎症性腸疾患の診断と治療」ー最近の話題ー	平成14年10月12日	堺市
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	難病講演会 「潰瘍性大腸炎・クローン病の外科的治療について」	平成14年10月18日	堺市
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	特定疾患講演会 「潰瘍性大腸炎の最新治療と療養生活」	平成14年10月20日	豊中保健所
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	第11回滋賀IBD医療講演会 「クローン病・潰瘍性大腸炎の外科的治療」	平成14年12月8日	草津市
根津理一郎 (大阪大学臓器制御外科)	臨床薬剤師のための輸液・栄養療法シリーズ 「微量元素の話題」	平成14年12月20日	ラジオ短波放送

添 付 資 料

臨床試験『クローン病手術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討』への参加協力のお願い(案)

研究責任者 横浜市大市民総合医療センター-難病医療センター 杉田昭

分担責任者

研究の目的：クローン病に対する手術後は再発が少なくありません。現在は再発を予防するためにお薬の内服と在宅経腸栄養療法が行われていますが、栄養療法の効果については様々な意見があります。この研究の目的はクローン病患者さんの手術後再発を予防するために栄養療法が効果があるかないかを検討することです。この研究によって手術の後の経腸栄養療法が必要かどうか、また必要とすればどのような患者さんに行えばよいかを明らかに出来ると期待されます。

研究の方法および期間：この研究では手術の後に食事とともに成分栄養剤（エレンタール）による栄養療法を行なう場合と、食事だけで栄養療法を行わない場合の比較を行ないます。どちらの方式を行なうかは抽選で決定されますので、患者さんや担当医が勝手に選ぶことはできません。また、この研究ではクローン病の病気の程度を測るために手術前および手術後4カ月おきに血液検査と食事調査を行い、また手術をした腸に再発があるかどうかを知るため1年おきに大腸内視鏡検査、または造影レントゲン検査を行います。この研究の実施期間は5年間を予定しています。

予測される結果および危険性：この研究は手術後の栄養療法を行った患者さんと行わなかった患者さんでどちらが早い時期にクローン病の再発が起こるかを調べて、栄養療法が必要な患者さんを決めることが目的です。再発した場合にはその時点で試験を中止し、栄養療法、お薬、手術を含めた適切な治療を実施することになっていきますので、必要な治療が受けられないということはありません。

参加の判断と撤回：この研究への参加は患者さん御自身が自由に決めることです。この研究に参加しなくても通常の診療に不利益をきたすことは全くありません。また、一度同意して研究に参加していただいた後に、いつでも患者さんの申し出により参加を中断することができます。

プライバシーの保護について：この研究で得られた患者さんの個人情報、この研究の目的以外で使用されることはありません。患者さんの病名、氏名やプライバシーが外部に漏れる心配は全くありません。もし、この研究について何か質問や心配事がありましたら、いつでも遠慮なく申し出てください。

年 月 日

説明を行った医師 _____

同意書（案）

私は、研究課題『クローン病手術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討』への参加について、別紙の『研究への参加協力をお願い』に基づき以下の説明を十分に受け、理解しました。

1. 研究の目的
2. 研究の方法、および期間
3. 予測される結果および危険性
4. 研究へ参加しない場合であっても不利益を受けないこと
5. 研究への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
6. その他、人権保護に関し必要な事項

そこで、自由意志により本研究に参加することに同意します。

平成 年 月 日

協力者氏名

協力者住所

説明を行った医師

参加協力を同意された研究に関する疑問・不安な点等は下記にお問い合わせください。

連絡先：

電話番号 @@@-@@@-@@@@

クローン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討(案)

2003. 1. 27

背景

クローン病には QOL の向上のために腸管病変に対する外科治療を必要とする症例が少なくない。術後再発率が高いことから術後再発を予防する治療法の併用が必要で、本邦では主に 5-アミノサリチル酸製剤の投与と在宅経腸栄養療法が行われている。しかし、術後に行われる在宅経腸栄養療法の再発予防効果については異なる意見があり、また環境要因などから長期に継続することが困難な症例がある。

目的

腸管病変に対して手術を受けたクローン病症例について、再発予防を目的として行う術後在宅経腸栄養療法の効果を prospective randomized study で検討する。

対象

クローン病が原因で形成された狭窄、瘻孔、膿瘍などの腸管病変部に対し外科的に切除術または狭窄形成術等を行った症例で、術後の経腸栄養療法が可能な症例を対象とする。年齢、性別、手術回数、病変像、手術部位、術式（バypass術は除く）は制限しない。残存腸管長が短いなどの理由で在宅経腸栄養管理の療法が不可能な症例や、主治医が対象に適さないと判断した症例は除外する。

試験群構成

成分栄養剤による栄養療法施行群（栄養療法群）と非施行群（対照群）の 2 群を設定する。手術前に同意の得られた症例について、手術直後に割付を試験事務局（横浜市立大学市民総合医療センター難病医療センター）で無作為に行う。栄養療法群では退院後より成分経腸剤（エンタール）による栄養療法を 1 日あたり 900Kcal から 1200Kcal の間で実施、残りの熱量は食事で摂取する。なお、栄養剤の投与時間（昼間・夜間）および投与ルート（経口・経管）は制限しない。対照群では退院後、全熱量を食事による栄養補給で実施する。なお、いずれの群とも術後の食事指導は共通の方式ではなく、各施設のプロトコールに沿って行う。退院後のクローン病治療を目的とした治療薬は 5-アミノサリチル酸製剤（ペンタサ・サラピリン）とし、クローン病の病勢をコントロールする目的で用いる薬剤（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、抗 TNF α 抗体製剤）は使用しないこととする。肛門病変に対するメトロニダゾール（フラジール）は使用可とする。

必須観察項目、観察時期

1. 患者背景

必須観察項目：生年月日・性別・推定発症時期・診断確定時期・罹患範囲・在宅経腸栄養療法の経験の有無・手術適応（perforating type, non perforating typeの分類を含む）・切除部位（小腸、大腸）・遺残病変の有無と範囲・術式（吻合法または狭窄形成術の方法を含む）・手術日・退院日

観察時期：組込判定時

2. 血液生化学指標

必須観察項目：白血球数・ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・血小板数・血清総タンパク・血清アルブミン値・中性脂肪・総コレステロール・鉄・カルシウム・血清リン・血沈・CRP

観察時期：組込判定時および以降、4ヶ月おき

3. 病変の活動性の判定

必須観察項目：CDAI・IOIBD

観察時期：組込判定時および以降、4ヶ月おき

4. 食事摂取量

必須観察項目：摂取カロリー量・摂取脂肪量（参加施設の栄養士に依頼）

観察時期：4ヶ月おき

5. 腸管病変部の画像による術後再発の判定（吻合部、または狭窄形成部）

必須観察項目：小腸/注腸造影X線検査、もしくは大腸内視鏡検査

（可能であれば、吻合部生検）

観察時期：1年おき、およびエンドポイント判定時

6. 栄養療法施行率の判定

観察時期：4ヶ月おき

試験結果の解析方法

エンドポイント：

術後に下記の“再発加療判定基準”により再発と判定した症例は“緩解維持療法不良による再発加療例”として試験は終了し、以降は適正な処置を行うこととする。再発の判定後も退院後5年間は継続して可能な項目の観察は行うものとする。

再発加療判定基準

以下をもって再発加療必要症例判定とする。

- ① CDAI が 150 以上になった場合。
- ② クローン病の病勢悪化により以下の治療を開始した症例：副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、抗 TNF α 抗体の使用や、試験群における栄養剤の 1200Kcal 以上の投与、対照群における栄養剤の投与、あるいは外科手術などの病勢をコントロールするための治療措置を開始した場合。

解析

1. 観察対象期間中の 1 年後、2 年後、3 年後、4 年後、5 年後の” 緩解維持療法不良による再発加療例” の累積発現頻度を群間で比較、統計的な差異の有無を、 χ^2 乗検定を用いて有意水準 5% 未満で検定する。
2. 治療コンプライアンス（栄養療法施行率）
3. 病勢スコアの推移（CDAI、IOIBD）
4. 栄養状態の推移（血清アルブミン、コレステロール）

除外症例の判定について

以下の症例はプロトコル脱落症例と判断し、其々に定める方式でデータを取り扱うこととする。

1. 試験群において病状の悪化のない状況下で 4 ヶ月以上に渡って栄養剤の下限 (900Kcal/日) を下回る処方もしくは服用しなかった症例。
⇒データ取り扱い：脱落直前までの期間を緩解維持例として取り扱う。なお、プロトコル脱落の理由を必ず確認し、患者のコンプライアンス不良による場合には“コンプライアンス不良例”とし、以降は“対照群参考例”として“対照群と同じ形式”で経過観察を行う。
2. 試験群において症状悪化のない状況下で 4 ヶ月以上に渡って栄養剤の上限 (1200Kcal/日) を上回る処方もしくは服用が行われた場合。
⇒データ取り扱い：脱落直前までの期間を緩解維持例として取り扱う。なお、プロトコル違反の理由を必ず確認、以降は“試験群参考例”として“特に治療法を制限せずに”経過観察を行う。
3. 試験群において症状悪化のない状況下で併用を認めていない薬剤の処方を実施した場合。
⇒データ取り扱い：脱落直前までの期間を緩解維持例として取り扱う。なお、プロトコル脱落の理由を必ず確認、患者のコンプライアンス不良による場合には“コンプライアンス不良例”とし、

以降は“試験群参考例”として“特に治療法を制限せずに”経過観察を行う。

4. 通院中断などの患者側の都合により 6 ヶ月以上に渡って試験の観察や継続が不可能となった場合。

⇒データ取り扱い：中断時の再発の有無を判定する（CDAI・血液検査）。なお、中断の理由を必ず確認、患者のコンプライアンス不良による場合には“コンプライアンス不良例”とし、以降は“可能な限り、特に治療法を制限せずに”経過観察を行う。

参加施設

本臨床研究は各々の倫理委員会で承認された施設で行う。

症例数および期間

症例数：各群 80 例

組込期間：平成 15 年 4 月から平成 17 年 3 月まで

施行期間：組込後 5 年間

(文責：横浜市大市民総合医療センター 難病医療センター 杉田昭)

(注)： 前回のプロトコル (2003.1.6) との変更点

1. _____ の部分は前回のプロトコルの変更、または追加項目
2. 削除項目
 - 1) 表題から「コンプライアンスの検討」を削除
 - 2) 観察項目から「QOL」の項を削除
 - 3) 「再燃」を削除して「再発」に統一

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
プロジェクト研究「疾患関連遺伝子」

研究の概略

項目	内容
研究名	DNA 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
目的	<ul style="list-style-type: none"> ① 日本人クローン病（CD）と HLA-DQB1*0401,*0402 との相関を TDT で確認する。 ② 日本人潰瘍性大腸炎（UC）と HLA-DRB1*1502 との相関を TDT で確認する。 ③ 臨床表現型別に CD と HLA-DQB1*0401,*0402 との相関を症例—対照研究で解析する。 ④ 臨床表現型別に UC と HLA-DRB1*1502 との相関を症例—対照研究で解析する。 ⑤ 日本人 CD と NOD2 との関係を確立する。 ⑥ ①～⑤以外で、表 1 に記載のある遺伝子での相関を検出感度が許す限り、TDT 解析で相関を確認する。 ⑦ 罹患同胞対を用いた連鎖解析を行い、日本人炎症性腸疾患感受性遺伝子座位を特定する。 ⑧ 連鎖が確認された座位について、相関解析によりさらに感受性遺伝子座位を狭い領域に絞り込む
解析方法	<p>多施設共同研究として、以下の手法を用いて遺伝統計解析を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) transmission disequilibrium test (TDT) 2) 症例—対照研究 3) 罹患同胞対を用いた連鎖解析 4) 連鎖解析で同定された座位を相関解析でさらに感受性遺伝子座位を狭い領域に特定する
解析対象遺伝子及びゲノム領域	<p>感受性候補遺伝子解析の対象遺伝子：表 1 に記載されている遺伝子と NOD2</p> <p>連鎖解析対象ゲノム：全ゲノム領域</p>
対象	<p>A. 倫理委員会の承認の得られた施設を受診された患者で、以下の基準を満たす患者或いは患者とその両親を対象とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) 日本人 2) 下山班診断基準（案）を満たす患者（とその両親） 3) 遺伝子解析をすることに同意をしていること。 <p>B. 各研究目的に応じて以下の群に分けて収集する。</p>

	<p>患者群：</p> <p>I 群(CD/UC)：患者一父一母を1セットとして、血液を収集。</p> <p>II 群(CD/UC)：患者さんだけから、血液を収集。</p> <p>III 群(CD/UC)：(罹患同胞の場合) 患者一患者一父一母</p>
目標症例数	<p>患者群</p> <p>I 群：200セット (CD,UC とも)</p> <p>II 群：500人 (CD,UC とも)</p> <p>III 群：100セット (CD, UC とも)</p>
検体収集の方法	<p>I 群：6 共同研究施設から検体収集</p> <p>東北大学倫理委員会承認 (申請中) → 東北大で承認された計画書・マニュアルを各6 施設の倫理委員会で承認→採取</p> <p>II 群：現在の時点で既に集まっているサンプルで解析 (CD/UC それぞれ約 400 例収集済み)</p> <p>III 群：各施設で罹患同胞対が何組存在するか、調査後協力依頼をしていく。</p> <p>東北大学倫理委員会承認 (申請中) → 依頼施設が決まりしだい協力を依頼</p>
検体収集と同時に収集する臨床情報	<p>すべて診断時の disease-phenotype で評価する</p> <p>クローン病：病型分類 (小腸・大腸・小腸大腸・直腸型・胃十二指腸型・特殊型)、診断時年齢、性別、肛門部病変の有無 (難治性痔瘻・肛門周囲膿瘍・裂肛・潰瘍を含み、skin tag にかんしては肛門病変として含めない)</p> <p>潰瘍性大腸炎：病型分類 (全大腸炎・左側大腸炎・直腸炎・右側或いは区域性大腸炎)、診断時年齢、性別</p>
参加施設 (案)	<p>本研究は、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」班におけるプロジェクト研究「疾患関連遺伝子」における多施設共同研究のひとつに位置づけられ、本研究に参加の意向を示した施設ならびに東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野との共同研究である。</p> <p>研究総括：東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 下瀬川徹</p> <p>厚生労働省班会議研究責任者：慶応大学医学部内科 日比紀文</p> <p>検体管理：東北大学医学部附属病院消化器内科 高橋成</p> <p>遺伝子解析施設：東北大学医学部附属病院消化器内科 木内喜孝</p>

	<p>兵庫医科大学先端医学研究所家族性腫瘍部門 田村和朗</p> <p>共同研究施設：旭川医科大学第3内科 高後裕 東北大学医学部附属病院消化器内科 木内喜孝 慶応大学医学部消化器内科 井上詠 社会保険総合病院内科 高添正和 大阪市立大学大学院消化器器官制御内科 松本誉之</p> <p>兵庫医科大学消化器内科 福田能啓</p> <p>*以上の共同研究施設は、平成15年1月30日現在の案で あり、今後変更される可能性がある)</p>
--	---

表1。日本人炎症性腸疾患と遺伝子多型

Gene allele name	Disease type	IBD locus	Author	Sample size
HLADRB1*1502	UC	IBD3	Asakura H	40
HLADQB1*0401, 0402	CD	IBD3	Nakajima A	90
TNF(-1031, -863, -857)	CD	IBD3	Negoro K	103
Nramp1	IBD	Chr2	Kojima Y	117
TNF-RSF1B	CD	IBD7	Sashio H	124
TNF(-308, -238)	UC	IBD3	Sashio H	106
CD14	UC	IBD5	Obana N	101
HSP70-2	Subgroup of CD	IBD3	Esaki M	108
MUC3A	IBD	Chr7	Kyo K	75
ICAM1	IBD	IBD6	Matsuzawa J	79 CD, 128 UC
MICA	UC	IBD3	Sugimura K	83

UC: ulcerative colitis, CD: Crohn's disease, IBD: inflammatory bowel disease

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」

プロジェクト研究：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—

【小児潰瘍性大腸炎治療指針案(平成14年度案)】

友政 剛 (群馬大学小児科)

小林昭夫 (昭和大学附属豊洲病院小児科)

牛島高介 (久留米大学小児科)

内田恵一 (三重大学外科)

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)

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、直腸型や左半大腸型で発病しても全大腸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、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以下の基本的方針で小児用治療指針案を作成した。

1. 診断について

診断基準および重症度の判断については、成人のものがほぼ問題なく使用できるとの判断から、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」の13年度改定案に準拠することとする。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、ここで小児とは、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。

2. 治療についての基本的考え方

成人用の指針を基本とし、それとの差異を明確にした。成人用の指針と異なる点は以下の通りである。

(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) 直腸炎型には、サラゾピリンを第一選択薬とする。

(D) 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、生涯それに悩まされることが少なくない。すなわち、再燃時の治療方針は重要であり、これについても言及した。

(E) 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。

(F) 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。

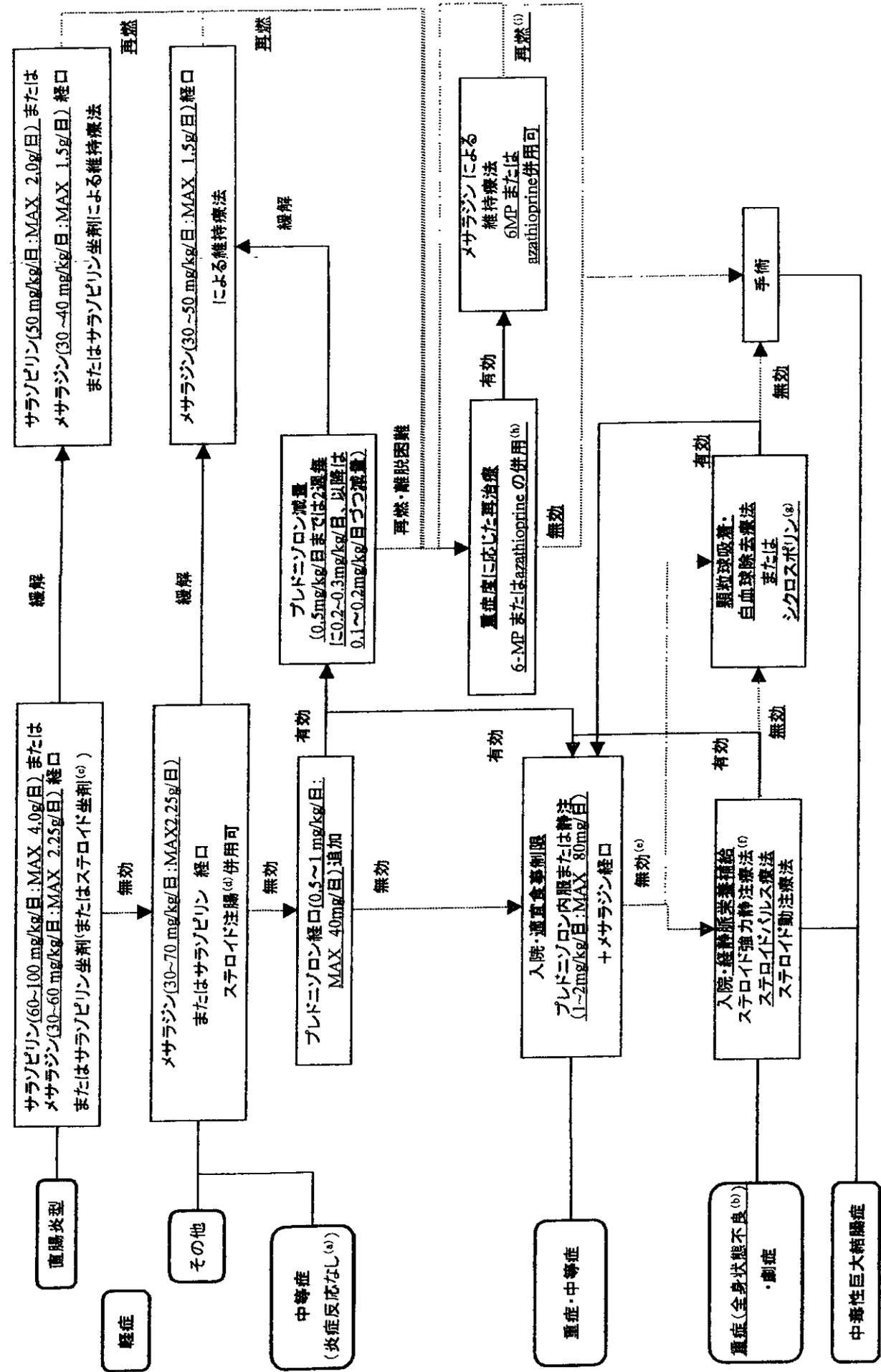
(G) 各薬剤の使用量は、患児の体重に応じて決定する。

3. 小児潰瘍性大腸炎治療指針案

上記の点を除いては成人の指針案と同じであるため、成人の指針案を繰り返して記述することは避け、違いを明らかにした図(別紙)およびその図の説明文をもって小児用指針とする。

活動期の治療

緩解期の治療



無効 (. . . ▶)とは2週間以内に改善がみられない場合、または2月以内に緩解^(a)に入らない場合、有効 (→)とはそれ以外とする。
下線は、成人用の指針と異なる部分。

【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/kg, 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 500~1000mg/日）またはヒドロコルチゾン（成人量 1000mg/日）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日間を休業する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) 顆粒球吸着療法と白血球除去療法は、どちらも体外循環による治療であり、手技的にはほぼ同じである。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。
- シクロスポリンは、Kornbluthらの方法（Am J Gastroenterol. 1997;92:1424-8）に準じておこなうことが推奨される。2mg/kg/日の持続静注で開始し、血中濃度を頻りに測定しながら2~3日で血中濃度 400 ng/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応はない。
- (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5000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。

難治性炎症性腸管障害調査研究班プロジェクト研究

「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」へのご協力のお願い

潰瘍性大腸炎で発症後長期経過した患者さん（全大腸炎型、発症後10年以上）で、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ます。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ことも知られています。このような癌の発見を目指して、これまで高リスク群の患者さんに、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ます。しかしながら、内視鏡検査そのものや、多数の組織を採取することが潰瘍性大腸炎の増悪のきっかけとなりうることもあります。厚生労働省特定疾患の難治性炎症性腸管障害調査研究班（班長：日比紀文教授 慶応義塾大学 炎症性腸疾患センター）では、現在より効率的かつ確実なサーベイランスシステムを確立する目的で、技術的進歩の著しい内視鏡を用いて、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、より患者さんへの負担が少なく確実なサーベイランスができないかを検討しております。

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（特に狙撃生検の意義を明らかにする）

対象：潰瘍性大腸炎（左側大腸炎・全大腸炎）発症後7年以上の患者さん

方法：原則として年1回のサーベイランス内視鏡（全大腸）を施行する。その際に内視鏡上異常所見のあるところ（および主治医の必要と認めるところ）から生検する。また、好発部位である直腸下部は必ず生検する。生検組織は、各医療機関で通常の病理検査を行う。さらに、その組織標本を本プロジェクトの事務局【プロジェクトリーダー：松本 誉之（大阪市立大学大学院消化器器管制御内科学助教授）】でとりまとめ、病理プロジェクトチームにより、統一の基準に従って判定する。また、特殊染色により早期診断の可能性を検討する。

個人情報：すべての組織や標本はID番号とイニシャルなどで管理され、本プロジェクトの目的以外には使用されません、また氏名などの情報は使用されません。

参加の自由、取り消しの自由：本プロジェクト研究への参加は任意で、もし参加を希望されない場合でも、不利な扱いを受けることはありません。また、いつでも主治医を介して参加取り消しすることができます。

結果：本研究の結果は、研究班総会や学術集会・学術誌に報告されることがありますが、その場合に個人を特定しうる情報が使用されることはありません。

同意書

上記の説明を読み、内視鏡検査所見および病理組織が本プロジェクト研究に使用されることに同意いたします。

平成 年 月 日

患者氏名 _____ (自筆あるいは印)

保護者氏名（未成年の場合） _____

厚生労働省特定疾患「難治性炎症性腸管障害」に関する調査研究
(班長：日比紀文教授) 平成 14-15 年度プロジェクト研究

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の検討

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（特に狙撃生検の意義を明らかにする）

対象：潰瘍性大腸炎（左側大腸炎・全大腸炎）
発症後 7 年以上の症例

方法：

1. 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。
2. 生検については、有所見部より採取する。
3. 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
4. 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。
5. 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。
6. 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）に判定を依頼する。
7. 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。
8. 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. ヒロード状粘膜

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。

備考：

1. プロジェクトリーダー（事務局）
大阪市立大学大学院消化器器官制御内科学 松本誉之
（他の担当者：渡辺憲治）
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3
TEL 06-6645-3811 FAX 06-6645-3813
e-mail: matsut@med.osaka-cu.ac.jp
2. プロジェクトメンバー
工藤進英（昭和大学横浜北部病院消化器病センター）
春間 賢（川崎医科大学内科学消化器Ⅱ）
渡邊聡明（東京大学大学院腫瘍外科学）
五十嵐正広（北里大学内科）
3. 本プロジェクトは病理プロジェクトグループとの共同研究として行います。
4. 可能な限り、内視鏡写真（プリントかファイル）をお送り下さい。その際、殿生検組織に対応するかわかるように ID と生検番号を付記して下さい。
5. 提出していただくプレパラートは未染標本ばかりでも結構です（その場合はこちらで H-E 染色をします）
6. 患者さんから同意書（3 枚複写の予定：患者さん、主治医、プロジェクトリーダーが 1 枚ずつ保管）をいただいで下さい。
7. 倫理委員会の承認を経る必要がある場合はその手続きをお願いします。
8. 本プロジェクトによる病理診断（dysplasia 等）の結果は総会等で報告します。ただし、病理診断で dysplasia 等が疑われる場合には、仮報告しますが、その報告には一定の時間を要します。（診療目的の病理判定は各施設で行ってください）
9. 本プロジェクトに提供された HE プレパラートおよび未染標本(p53 等の特殊染色用)は、返還できない予定です（プロジェクトリーダーおよび病理プロジェクトで保管）。自己施設での診断用プレパラートは必ずお手元に残してください。
10. 本プロジェクトの結果は、班長に報告すると共に研究班総会で報告します、合意が得られた場合は論文としての投稿を目指します。
11. プロジェクト期間中のサーベイランス対象例数、通常サーベイランス数、本プロジェクトによるサーベイランス数について、後日アンケートをお送りしますので、ご協力下さい。
12. 実施期間：平成 15 年 3 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日

H15.2.25