

20030835

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

# 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」

平成15年度研究報告書

平成16年 3月

主任研究者 日 比 紀 文

慶應義塾大学医学部内科

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」  
平成 15 年度研究報告書

平成 16 年 3 月

主任研究者 日比紀文  
慶應義塾大学医学部内科

# 序

平成 16 年の冬は例年になく温暖で、桜の開花も早く迎えようとしているが、大学医学部・病院を取り巻く状況は、包括医療評価、新臨床研修医制度など改革の嵐が吹き荒れている。厚生労働行政においても同様であり、厚生労働科学研究も再編され、特定疾患の対象疾患、認定基準の見直しとともに、旧特定疾患対策研究事業は難治性疾患克服研究事業に一本化された。

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、診断基準が確立され、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、成分栄養療法など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。

平成 14 年度に兵庫医科大学の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、平成 13 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」を統合して、11 のプロジェクトと再生分科会を構成し調査研究を行ってきた。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、いまだ進行中のプロジェクトもあるものの数多くの実りある研究業績が得られている。本年度で研究業績をまとめて評価を受ける関係で、ご多忙の中、幾度となく報告書関係の書類提出をお願いした分担研究者・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、前班長として本研究に多大な功績を残され、班長の任期を終えられた後も顧問として当研究班をサポートしていただいた下山孝先生が、平成 15 年 11 月 20 日にご逝去されました。この場を借りて、下山孝先生の功績を讃えるとともに、哀悼の意を表します。

平成 16 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
・ 分担研究報告	9
研究成果に関する一覧表	151
学会発表に関する一覧表	169
研究事業報告	211
社会活動報告	225
添付資料	227

# 構 成 員 名 簿

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

	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	芦屋町立芦屋中央病院	院長
	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病態学	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
	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器病	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
	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	国際医療福祉大学付属熱海病院内科	部 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	東京医科歯科大学大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	
経理事務連絡 担当責任者	鈴木 文子 慶應義塾大学医学部信濃町研究支援センター TEL: 03-5363-3879 FAX: 03-5363-3610 E-mail: fumiko.suzuki@adst.keio.ac.jp	

平成16年3月現在

研 究 報 告

# 総括研究報告

厚生科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
「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、前年度に引き続き病因・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 11 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。また、平成 10 年度から平成 12 年度までの個人調査票によるデータ解析を行い、本邦における両疾患の実態が把握された。病因・増悪因子の検索においては、遺伝学的検討では、CD では日本人においては 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。腸内細菌の検討では、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 Bacteroides 属が減少していた。診断・治療では、UC において難治例の定義を、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。これに基づいて治療指針を改訂した。CD においては、平成 14 年度より新たに認可された抗 TNF- $\alpha$  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について全国多施設アンケート調査を行い、治療指針を改訂した。外科的治療法については、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行い、基準となる内視鏡アトラスを作成した。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多施設共同で実施し、欧米で行われている盲目的生検によるサーベイランスと遜色のない癌・dysplasia の発見率が得られた。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を認め、退院 1 ヶ月後にはさらに改善し、1 年後までほぼ安定していた。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 細胞の存在が確認された。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することにより腸炎の治療に有効であることが示された。

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、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。

B. 研究方法

専門施設を網羅した全国レベルの研究組織とし、横断的基盤研究班との密接な連携のもとに、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の病因・病態の解明、新しい治療法の開発と予防法の確立、診断基準・治療指針の整備などをすすめ、患者 QOL の向上に寄与するために、以下の 11 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：エビデンスに基づく診療ガイドライン開発と  
診療オプションの策定
- p-11：広報活動・情報企画

#### 分科会：粘膜再生治療

##### [倫理面への配慮]

研究対象者に対しては、個人情報・秘密保持・人権保護に配慮し、血液や内視鏡による生検検体、手術検体などからの資料採取に際しては、研究目的の十分な説明を行った。また、被検者が研究協力を拒否しても不利益を受けないことを十分に説明し、インフォームドコンセントを文書で得た。個人調査票の電子化は「個人情報の保護に関する法律」に抵触しないように配慮した。研究班を通じて行う臨床試験は、各施設の倫理委員会の認可を受け、目的、必要性、安全性、副作用、さらには拒否しても不利益を受けないことの説明を徹底させた。また、文書における同意を得た上で実施するものとした。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。動物実験に関しては、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努め、各施設の動物実験ガイドラインに準拠して、動物実験委員会の承認を受けて実施した。

#### C. 研究結果

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し、社会的問題でもあることから、難治例の治療指針を再検討した。共同研究施設に対してアンケート調査を行い、UCの難治例はステロイド療法を中心に考えるべきであり、ステロイド抵抗例、および依存例に分けて治療指針を組み立てた。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した。また、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した。一方、依存例は、ステロイド漸減中に再燃した症例とし、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考えた。これに基づき、治療指針を改訂し、新たな治療法としてシクロスポリン、血球成分除去療法の位置づけを明確にした。

CDにおいては、平成14年度より新たに認可された抗TNF- $\alpha$ 抗体（infliximab）の治療指針における位置づけをめざし、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、233症例の解析を終えた。これにより infliximab が本邦においても、活動期、および瘻孔を伴うCDに有効であることが確認された。特に、完全静脈栄養療法群、経腸栄養療法群、非栄養療法群の3群で infliximab の短期効果に明らかな違いはなく、活動期クローン病に対しては infliximab が栄養療法の有無にかかわらず有効であると考えられた。一方、infliximab の効果が腸管狭窄の有無や年齢に影響をうけることから、患者背景を十分に考慮した infliximab 投与の必要性も明らかになった。これらの結果に基づき治療指針を改訂し、新たな治療法としての infliximab の位置づけを明確にした。さらに、本邦独自の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、これをすすめている。

p-2：外科的治療法の確立と工夫 UCにおいては、大腸全摘回腸肛門（管）吻合術後の 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行い、基準となる内視鏡アトラスを作成した。また、UC術後の経過を、排便機能・術後合併症の有無・QOLなどを中心とした検討を行い、短期経過におけるQOLは術式に関係なくどのドメインについても改善していることが明らかとなった。今後、長期経過におけるQOLや排便機能・合併症の有無を解析し、大腸全摘後の経過について検討が必要と考えられた。

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。CD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などを指標に評価し、術後の日常生活向上について検討した。

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、治療方法、食生活などを中心に検討をすすめる必要があると考えられた。

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意見を提出し、最終案を得た。今後、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、平成10年度から平成12年度までの個人調査票によるデータ解析にて、年齢別発症数の検討で、UC は25~30歳、CD は21~25歳にそのピークが見られた。UC における臨床的重症度分類では、軽症とされるものが約半数を占めていた。UC における家系内発症率は約7%、CD では約3%と欧米に比し低頻度であった。UC ならびに CD における疫学的データについては、全国規模で両疾患のデータが公表されたことはなく、個人調査票を基にした今回のデータ集積・解析ならびに公表は、本邦の両疾患の実態を把握し、その動向を一般国民に周知する観点から極めて重要で有益であると考えられた。ただし、本データが個人情報であることを勘案し、個人が特定されないようなデータ公表とすべきであり、慎重な取扱いが必要である。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中である。

p-5: 新治療法の開発 臨床治験施行中であった FK-506、MRA など4種類の新規治療薬の試験実施の促進および情報の公開を図った。UC に対する FK-506、CD に対する MRA に関しては臨床治験が終了し、その結果、有効性が証明され、本邦独自の新しい機序からの治療法として確立できることが明らかとなり、今後の承認に向けて努力していく。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。治療指針(案)に含まれる未承認薬のうちアザチオプリンについては、臨床試験を行った結果、海外と同様の成績が得られ、適応症の追加承認が期待される。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が明らかとなった。今後の早期の臨床応用をめざし、一部は臨床治験準備中である。

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、多施設の研究を開始した。内視鏡的有所見部よりの狙撃生検により、p53 免疫染色を補助診断として組み合わせることにより、高率に dysplasia や腺腫性変化を診断することが可能であり、その発見率は、従来法に比して遜色はなく、本サーベイランス法は、患者負担を低減しつつ十分な診断能を持つものと考えられた。今後の課題としては、活動性炎症が残存している場合(慢性持続型など)の組織診断の基準、dysplasia に特徴的な内視鏡所見の検討などであり、これらの結果が得られれば、より高い診断能と低患者侵襲性を併せ持つサーベイランス法が確立できるものと考えられた。

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 ばかりでなく健常人においても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された。また、HLA-DRB1 遺伝子多型と CD の病型の関連を検討したところ、HLA-DRB1\*04 と小腸型に強い相関をみとめた。本邦 CD 患者での、より詳細な疾患関連遺伝子の探索のために、TDT を用いた多施設共同のプロトコルを作成して各施設での倫理委員会で承認済みであり、特に小腸型 CD を対象にさらに詳細な相関マッピングを行い感受性遺伝子の存在範囲を絞り込むことが今後の課題と考えられた。また、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、予想に反し、Bacteroides 属が減少していた。今後、症例数を増やして再現性を検証するとともに、腸粘膜付着細菌について FISH 法で検討する必要があると示唆された。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、再燃率の減少が確認された。一方、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 (MP) 特異的な ELISA の系を確立し、CD 患者において高率に MP 抗体が陽性であり、また、MP がヒトのマクロファージに感染することが示され、MP 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 $\alpha$ 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: エビデンスに基づく診療ガイドライン開発と診療オプションの策定 平成 15 年度に開始された本プロジェクトは、まず、腸管ペーチェットおよび単純性潰瘍に関してガイドライン作成委員会を設立し、問題の明確化、情報収集および吟味・採用情報の整理を終了し、ガイドラインの作成を完成する。

p-11: 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、患者の会などを積極的に支持し、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、組織傷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。白血球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、造血幹細胞が 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た。

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。

#### D. 考察

疫学的検討: 全国統一の臨床個人調査票は、積極的に意見を提出し、記入に際し煩雑でなく、かつ患者の実態を正確に把握するものに平成 15 年度に改訂され、簡略化した。新規の疫学的データ解析は、統一の臨床個人調査票の入力が平成 13 年度に開始されたばかりであり、今後の解析に期待される。

病因・増悪因子の検索: 免疫学的異常、サイトカインの検討では個々に本症の病態に関与する異常が見いだされており、今後、それぞれの異常の相互の関連と病態への関与について検討することにより新しい治療法の開発につながるものと期待される。遺伝子に関する検討では、これまでに CD における NOD2 遺伝子の関与が欧米とは全く異なり人種差のあること、本邦での HLA-DRB1 と小腸型 CD との相関を明らかにすることができた。今後、全く異なる疾患関連遺伝子の追究が必要であり、単一民族である本邦での追究は国際的にも意義深いものである。腸内細菌に関する検討では、培養法によらない腸内フローラ自動解析の開発に成功し、これを用いた大規模な患者腸内フローラの解析が進み、FISH 法による組織学的検討結果も合わせ、病態への関与が解明されるものと予測される。プロバイオティクス製剤に関する臨床試験は開始されたばかりであり、今後の解析が待たれる。

診断・治療: 治療指針に関しては新しい治療法を組み入れた改訂、小児 UC のための治療指針の作成を行った。また、今まで漠然としていた UC 難治例の定義を明確にし、これに基づいた UC 難治例に対する治療指針を作成しえた。栄養療法の有効性に関する臨床試験はプロトコルの作成を終え、試験が開始されたところである。外科的治療に関しては、pouchitis の診断治療法の確立、

手術後長期経過の検討など複数のプロジェクトが進行しているが、調査結果の解析には、今しばらくの期間が必要である。新しい治療法としては、UC に対する FK506 や CD に対する MRA といった新規治療薬の臨床治験を完了し承認が期待できる。アザチオプリンの適応追加のための臨床試験も完了し適応症追加申請中である。

粘膜再生治療分科会では、基礎的な検討では、腸管上皮幹細胞の単離に成功し、培養および機能解析を進めている。また、腸管上皮細胞の分化に関与する因子を同定し、造血幹細胞が消化管上皮細胞に transdifferentiation することを明らかにし得た。今後、これらの知見をもとに、粘膜再生治療に応用していく方法を探っていく必要がある。臨床的には、実験動物レベルでは HGF の粘膜再生に対する効果を明らかにすることができ、臨床試験のためにリコンビナント HGF の使用認可承認を待って、ヒトへの応用を始める段階となる。

## E. 結論

昨年度および今年度の 2 年間で、臨床調査個人票の改訂や UC・CD の治療指針の改訂など、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進めたことにより、その解析結果より外科的治療法・癌化サーベイランスについても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。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再生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. 潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案に関する研究…………… 14  
分担研究者 弘前大学医学部第1内科 教授 棟方昭博
2. 血清食物性IgG抗体価からみた食事指導の有用性に関する研究…………… 19  
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓
3. クロウン病の薬物療法：治療指針改訂案の報告…………… 21  
分担研究者 九州大学大学院病態機能内科 教授 飯田三雄
4. Crohn病に対するInfliximabの短期および長期治療効果…………… 23  
協力研究者 福岡大学筑紫病院消化器科 助教授 松井敏幸
5. 小児クローン病治療指針案作成の準備…………… 24  
協力研究者 群馬大学医学部小児科 講師 友政 剛
6. プレドニゾロン注腸剤（プレドネマ(r)）の使用経験—多施設アンケート調査結果—…………… 26  
協力研究者 琉球大学光学医療診療部 部長 金城福則

### <外科的治療法の確立と工夫>

7. クロウン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討—RCT projectの進行状況—…………… 27  
分担研究者 横浜市大市民総合医療センター難病医療センター 講師 杉田 昭
8. Crohn病に対する外科治療の現況調査（1）…………… 29  
分担研究者 東北大学大学院生体調節外科 教授 佐々木 巖
9. Crohn病腸管病変の診断と治療…………… 31  
協力研究者 福岡大学筑紫病院外科 助教授 二見喜太郎
10. 大腸全摘、J型回腸囊肛門（管）吻合術における合併症の検討…………… 33  
協力研究者 横浜市立市民病院 病院長 福島恒男
11. クロウン病腸管切除における吻合法の検討…………… 35  
協力研究者 奈良県立医科大学内視鏡部 助教授 藤井久男
12. クロウン病術後再発の危険因子に関する検討…………… 38  
協力研究者 東京女子医科大学第2外科 教授 亀岡信悟
13. クロウン病術後栄養療法の効用値：医学生と患者の比較検討…………… 40  
協力研究者 関西医科大学外科 講師 吉岡和彦
14. 潰瘍性大腸炎手術後患者のQOL  
—SF36を用いた回腸囊肛門吻合術と回腸囊肛門管吻合術縦断的比較—…………… 42  
分担研究者 横浜市大市民総合医療センター難病医療センター 講師 杉田 昭
15. 潰瘍性大腸炎手術例の術後長期経過の検討—術後5年以上経過例（多施設共同研究）—…………… 46  
分担研究者横浜市大市民総合医療センター難病医療センター 講師 杉田 昭

16. Pouchitis の予防と治療法の開発 (Pouchitis 内視鏡アトラスの作成) .....	49
分担研究者 東北大学大学院生体調節外科 教授 佐々木 巖	
17. 潰瘍性大腸炎における回腸肛門吻合術後の排便機能についての検討 .....	51
分担研究者 東北大学大学院生体調節外科 教授 佐々木 巖	
18. 潰瘍性大腸炎の術後長期経過例の検討 .....	52
分担研究者 東北大学大学院生体調節外科 教授 佐々木 巖	
19. 炎症性腸疾患に対する腹腔鏡手術の現況調査 .....	54
分担研究者 東北大学大学院生体調節外科 教授 佐々木 巖	
20. 潰瘍性大腸炎に対する 1 期的 J 型回腸囊肛門吻合術は安全か .....	56
協力研究者 兵庫医科大学第 2 外科 教授 山村武平	
21. 潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎の内視鏡像の検討治療 .....	59
協力研究者 奈良県立医科大学内視鏡部 助教授 藤井久男	
22. 潰瘍性大腸炎手術症例の術後長期経過の検討 .....	61
協力研究者 東京女子医科大学第 2 外科 教授 亀岡信悟	

#### <QOL の評価と改善>

23. 日本語版 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire における信頼性、妥当性、感度の検討 .....	63
分担研究者 町立芦屋中央病院 病院長 櫻井俊弘	

#### <データベースの拡充・活用>

24. 潰瘍性大腸炎と Crohn 病の臨床調査個人票に基づくデータ解析について .....	66
協力研究者 東京大学大学院医学系研究科 教授 名川弘一	
25. 特定疾患受給者証申請書類の審査にあたっての問題点 .....	67
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓	

#### <新治療法の開発>

26. 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 .....	69
分担研究者 旭川医科大学医学部第 3 内科 教授 高後 裕	
27. クロウン病に対するヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 MRA の有効性 .....	72
協力研究者 大阪大学大学院分子病態内科 講師 伊藤裕章	
28. ラット TNBS 腸炎に対する NF $\kappa$ B を標的とした遺伝子治療 .....	73
協力研究者 奈良県立医科大学内視鏡部 助教授 藤井久男	

#### <癌化>

29. 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 .....	75
分担研究者 大阪市立大学消化器器官制御内科 助教授 松本誉之	

30. 拡大内視鏡を用いた狙撃生検を中心としたサーベイランスの有用性に関する検討	77
協力研究者 北里大学東病院消化器内科 講師 五十嵐正広	

31. colitic cancer/dysplasia の細胞粘液形質	79
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	

<疾患関連遺伝子>

32. 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	81
分担研究者 東北大学大学院病態学消化器病態学 助教授 木内喜孝	

33. 炎症性腸疾患と MDR1 遺伝子多型の相関	84
協力研究者 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>

34. 潰瘍性大腸炎患者大腸内細菌叢のターミナル RFLP 法による解析	88
分担研究者 滋賀医科大学消化器内科 教授 藤山佳秀	

35. メトトレキサート誘発腸炎に対する麹菌含有製剤の効果	90
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓	

36. TNBS 腸炎に対する麹菌含有製剤の効果	91
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓	

37. 潰瘍性大腸炎に対する新規プレバイオティクス BGS の効果	92
協力研究者 久留米大学医学部第2内科 講師 光山慶一	

38. IL-10-/-マウスにおけるロキシシロマイシン (Roxithromycin) の腸炎軽減効果	94
協力研究者 大阪大学大学院臓器制御外科 助教授 伊藤壽記	

39. Probiotics の腸管上皮 toll-like receptor 発現に対する効果の検討	95
協力研究者 東邦大学医学部付属佐倉病院内科 助教授 鈴木康夫	

<病態追究>

40. チオレドキシンの炎症性腸疾患の病態への関与	97
分担研究者 京都大学大学院消化器内科 教授 千葉 勉	

41. 潰瘍性大腸炎における Macrophage migration inhibitory factor (MIF) に関する研究	100
分担研究者 弘前大学医学部第1内科 教授 棟方昭博	

42. ヒト大腸筋線維芽細胞からの MMPs および TIMPs の誘導における FGF-2 の役割	102
分担研究者 滋賀医科大学消化器内科 教授 藤山佳秀	

43. 腸管上皮細胞分化機構と転写因子 IRF-1・IRF-2 機能 炎症性腸疾患における上皮分化異常と免疫制御破綻の接点	105
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 腸炎における Macrophage migration inhibitory factor (MIF) の役割の検討 および炎症性腸疾患への臨床応用の可能性	110
協力研究者 北海道大学大学院消化器内科 教授 浅香正博	

45. 合成 ECP ポリペプチドを抗原とした抗 ECP 抗体の潰瘍性大腸炎炎症性細胞との反応…………… 113  
 協力研究者 長崎大学光学医療診療部 助教授 牧山和也
46. 新しい Th2 優位の腸炎モデル-WASP ( Wiskott-Aldrich Syndrome Protein) 欠損マウス…………… 116  
 協力研究者 長崎大学光学医療診療部 助教授 牧山和也
47. 潰瘍性大腸炎における虫垂の役割…………… 118  
 協力研究者 関西医科大学第 3 内科 教授 岡崎和一
48. SAMP1/Yit 回腸炎マウスモデル小腸粘膜における免疫担当細胞 migration 動態の生体観察  
 および接着分子発現の検討…………… 123  
 協力研究者 防衛医科大学校第 2 内科 教授 三浦総一郎
49. IL-10-/- マウスにおける腸管上皮アポトーシス抑制の効果…………… 125  
 協力研究者 大阪大学大学院臓器制御外科 助教授 伊藤壽記
50. Hypoxia inducible factor (HIF)-1 の腸管免疫制御機構への関与に関する研究…………… 126  
 協力研究者 慶應義塾大学医学部医化学 教授 末松 誠
51. 炎症性腸疾患における Heme oxygenase の役割…………… 129  
 協力研究者 京都府立医科大学大学院生体機能制御学 教授 吉川敏一

<疫学的解析>

52. クローン病および潰瘍性大腸炎に関する疫学指標の検討…………… 130  
 分担研究者 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生 講師 武林 亨

粘膜再生治療分科会

<基礎面から>

53. フォリスタチンによる腸炎治療効果…………… 132  
 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
54. オートクリン因子アクチビンによる TGF- $\beta$  作用の修飾…………… 134  
 協力研究者 群馬大学生態調節研究所細胞調節 教授 小島 至
55. 炎症と大腸発癌モデル…………… 136  
 協力研究者 横浜市立大学医学部第 3 内科 助教授 中島 淳
56. 腸管粘膜上皮再生における肝細胞増殖因子活性化因子の役割…………… 138  
 協力研究者 宮崎大学医学部第 2 病理 教授 片岡寛章

<臨床面から>

57. 粘膜再生における MMPs の役割と cDNA アレイ解析…………… 140  
 分担研究者 札幌医科大学第 1 内科 教授 今井浩三
58. 炎症性腸疾患の粘膜再生に基づく新規治療法としての HGF 遺伝子治療と抗 IP-10 抗体療法の検討…………… 141  
 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
59. 炎症性腸管障害に対する HGF 治療法の確立…………… 143  
 分担研究者 宮崎医科大学内科学第 2 教授 坪内博仁

60. 炎症性腸疾患モデルに対する肝細胞増殖因子の効果…………… 145  
分担研究者 兵庫医科大学消化器内科 助教授 福田能啓
61. 腸上皮細胞創傷治癒における Toll like receptor を介した細菌、ウイルス抗原の関与…………… 146  
協力研究者 秋田大学医学部消化器内科 教授 渡辺純夫

<腸管ペーチェット>

62. 腸管ペーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発…………… 148  
協力研究者 大船中央病院内科 部長 上野文昭