

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業  
「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

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案に関する研究

分担研究者 棟方昭博 弘前大学医学部第1内科 教授

研究要旨：瘍性大腸炎の診断指針および治療指針は、厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班（土屋班）で作成され、以後、治療指針は改訂が重ねられ、現在に至っている。しかし、現行の薬物治療に対して抵抗性を示すいわゆる難治例が多く存在するのが現状であり、難治例の治療指針を新たに再検討する必要性が生じてきた。平成14年度本研究班（日比班）報告書に示した潰瘍性大腸炎の難治例の定義を念頭におき、潰瘍性大腸炎の治療指針の改訂案を作成した。平成15年度の治療指針の大きな改訂点として、①潰瘍性大腸炎の難治例の治療指針の追加、②経口ペンタサ錠の容量を1.5～4.0gへ変更、③最近開発されたプレドネマ注腸、ペンタサ注腸剤の治療指針への組み込みがあげられる。

共同研究者

北野厚生<sup>1)</sup>、牧山和也<sup>2)</sup>、岩男 泰<sup>3)</sup>

所属

- 1) 東住吉森本病院消化器病センター
- 2) 長崎大学 医学部 光学医療診療部
- 3) 慶応義塾大学 医学部 消化器内科

もとに本分担主任研究者（棟方）が平成15年度潰瘍性大腸炎の治療指針改定案の草案を作成した。平成15年12月に本分担研究の共同研究者3名（北野、牧山、岩男）に対し草案に関するアンケート調査を行い、草案を熟考した。これをもとに本研究班第2回総会にて班員による活発な討論を行い、平成15年度治療指針改定案が決定した。平成15年度治療指針改訂案の内容は研究結果の項に示す。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の診断指針は、1974年に厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班（土屋班）で作成され、ついで、治療指針は1975年に同研究班で作成された。以後、治療指針は改訂が重ねられ、平成10年度（下山班）には軽症・中等症の治療を一部改訂、さらに平成13年度（下山班）には重症・難治症例への治療が期待される血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法が治療指針に加わった。しかし、現行の薬物治療に対しても抵抗性を示すいわゆる難治例が多く存在するのが現状であり、治療指針を新たに再検討する必要性が生じ、平成14年度には潰瘍性大腸炎の難治例の定義を検討した。今回、平成14年度に報告した難治例の定義をもとに平成15年度潰瘍性大腸炎の治療指針改定案の作成をおこなった。

B. 研究方法

平成15年度本研究班第1回総会において具体的な潰瘍性大腸炎難治例の治療内容について討議した。これを

C. 研究結果

詳細は別ページに添付した平成15年度潰瘍性大腸炎治療指針改訂案を参照されたい。主な平成15年度治療指針改定案の改訂点は以下の通りである。

1. 潰瘍性大腸炎の難治例の治療法の追加

以下の如くステロイド依存例、抵抗例に分けて難治例の治療指針を加えた。

（抜粋）

(1) ステロイド依存例：プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱が困難な場合は、アザチオプリン（イムランなど）または6MPを1日50～100mg（1.5～2.0mg/kg）を併用する。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3ヶ月後に効果が現れることがある。これが有効で副作用がない時は、まず経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。緩解導入後は軽症の(1)に従った維持療法を行うが、副作用に注意しながら

ら上記免疫抑制剤を継続することが望ましい。

(2) ステロイド抵抗例：ステロイドの適正な治療にもかかわらず、1～2週間以内に明らかな改善が得られない場合で、重症度が中等症では血球成分除去療法を、重症ではシクロスポリン持続静注療法を行ってもよい。

## 2. 軽症例の経口ペンタサ錠の容量の変更およびペンタサ注腸、プレドネマ注腸の導入

- ・経口ペンタサ錠の容量を1.5～4.0gへ変更した。
- ・近年開発された上記注腸療法を治療指針に盛り込んだ。(抜粋)

(1) 直腸炎型：経口剤はペンタサ錠1日1.5～4.0g (\*1) またはサラゾピリン錠1日3～4g、坐剤はリンデロン坐剤1日1～2mg またはサラゾピリン坐剤1日1～2g、注腸剤としてはペンタサ注腸1日1g またはプレドネマ注腸20～40mg、ステロネマ3～6mgを単独投与または経口剤と局所製剤を併用してもよい。2週間以内に改善があれば引き続きこの治療を続ける。改善がなければ成分の異なる局所製剤(坐剤、注腸剤)に変更する。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれら中止する。ペンタサ錠、またはサラゾピリン錠、サラゾピリン坐薬、ペンタサ注腸は2週間以上は投与し、緩解導入後は再燃防止を目的としてペンタサ錠1日1.5～4gまたはサラゾピリン錠1日2g、ペンタサ注腸1日1gを長期間投与する。ペンタサ錠1.5～4.0gとペンタサ注腸1日1gを2～3日に1回の間欠投与も望ましい。

(2) 左側大腸炎型・全大腸炎型：ペンタサ錠1日1.5～4.0g またはサラゾピリン錠1日3～4gを経口投与する。ペンタサ注腸またはステロイド注腸を併用することが望ましい。2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、緩解導入後は(1)に従った維持療法を行う。

\*1. 本治療におけるペンタサ錠の保険適応は1.5～2.25gである。

## 3. その他 (抜粋)

- (1) 血球成分除去療法を重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきである。
- (2) 激症型の場合には、強力静注療法、プレドニゾロン動注療法の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法

を試みてもよいが、改善の無い例では時期を失することなく緊急手術を行う。

## D. まとめ

潰瘍性大腸炎における難治例をステロイド療法の効果に基づいて定義し、ステロイド抵抗例、依存例に分けて治療指針を組み立てた。近年確立されつつある血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法を潰瘍性大腸炎の難治例に対する治療のオプションとして加えた。また、本症において経口ペンタサ錠4.0g/日の高容量投与が有意に効果的であるとの報告よりこれを取り入れた。更に、ペンタサ注腸、プレドネマ注腸を導入した。今回は難治例を対象とした新たな治療法を加えることにより現行の治療指針を改訂した。平成15年度潰瘍性大腸炎の治療指針改定案により潰瘍性大腸炎患者のQuality of lifeを向上させることが可能になると考えられた。

## E. 結論

WASP欠損マウスはリンパ球関与の明らかなTh2腸炎モデルである。

## F. 参考文献

- 1) 棟方昭博、馬場忠雄、日比紀文、今井浩三：潰瘍性大腸炎の重症例の治療。厚生労働省特定疾患難治性炎症腸管障害調査研究班。平成12年度研究報告書。2001：98-99。
- 2) 棟方昭博、下山 孝：潰瘍性大腸炎治療指針改定案。厚生労働省特定疾患難治性炎症腸管障害調査研究班。平成13年度研究報告書。2002：53-55。
- 3) 棟方昭博、寺野 彰、五十嵐正広、他：潰瘍性大腸炎の難治例の定義に関する研究。厚生労働省特定疾患難治性炎症腸管障害調査研究班。平成14年度研究報告書。2003：11-13。
- 4) Naganuma M, Iwao Y, Inoue N, et al. Treatment options of intravenous cyclosporine A and granulocytapheresis for steroid-resistant or dependent ulcerative colitis. Gastroenterol. 2002, A433.
- 5) Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol. 1993, 88(8)：1188-97.

## 治療原則

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常（特に低カリウム血症）、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。激症型は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

## 薬物療法

薬物療法は、主として重症度に応じた薬物用法を選択して行う。緩解導入後も、再燃を予防するため維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を考慮する。

重症例、難治例は専門医に相談するのが望ましい。

### 1. 軽症

(1) 直腸炎型：経口剤はペンタサ錠 1 日 1.5～4.0g（\*1）またはサラゾピリン錠 1 日 3～4g、坐剤はリンデロン坐剤 1 日 1～2mg またはサラゾピリン坐剤 1 日 1～2g、注腸剤としてはペンタサ注腸 1 日 1g またはプレドネマ注腸 20～40mg、ステロネマ 3～6mg を単独投与または経口剤と局所製剤を併用してもよい。2 週間以内に改善があれば引き続きこの治療を続ける。改善がなければ成分の異なる局所製剤（坐剤、注腸剤）に変更する。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止する。ペンタサ錠、またはサラゾピリン錠、サラゾピリン坐薬、ペンタサ注腸は 2 週間以上は投与し、緩解導入後は再燃防止を目的としてペンタサ錠 1 日 1.5～4g またはサラゾピリン錠 1 日 2g、ペンタサ注腸 1 日 1g を長期間投与する。ペンタサ錠 1.5～4.0g とペンタサ注腸 1 日 1g を 2～3 日に 1 回の間欠投与も望ましい。

(2) 左側大腸炎型・全大腸炎型：ペンタサ錠 1 日 1.5～4.0g またはサラゾピリン錠 1 日 3～4g を経口投与する。ペンタサ注腸またはステロイド注腸を併用することが望ましい。2 週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、緩解導入後は（1）に従った維持療法を行う。改善がなければ以上に上げて中等症の（1）の治療を行う。

〈注 1〉直腸炎型は短期間で改善傾向を示さないことも多く、病変の口側進展や悪化がみられない場合には（注意深い観察の下で）長期間の治療継続を行ってもよい。

\*1. 本治療におけるペンタサ錠の保険適応は 1.5～

2. 25g である。

### 2. 中等症

基本的には軽症の（1）、（2）に準じてよいが、

(1) CRP 1.0mg/dl 以上または赤沈 30 mm/h 以上と炎症反応がみられる場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾン 1 日 30～40mg の経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で 2 週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾン 1 日 30～40mg の経口投与を併用する。これで明らかな効果が得られたら、20mg に減量して 2 週間投与し、以後は 2 週間毎に 5mg 程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾンの経口投与を中止するまで続ける。その後は軽症の（1）に準じて治療継続を原則とする。

(2) プレドニゾンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱が困難な場合（ステロイド依存例）は、難治例の（1）の治療を行う。

(3) プレドニゾンの経口投与を行っても、1～2 週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ激症の（1）または難治例の（2）の治療を行う。

〈注 2〉緩解の判定は内視鏡検査で行い、生検所見は参考にとどめる。

〈注 3〉ペンタサ錠とサラゾピリン錠の副作用として発疹が起きる時は、1 日 1mg から始めて徐々に増量すると、多くの場合は脱感作に成功する。消化器症状や頭痛がある時は 1 日各々 0.25g、0.5g から始め、数週間かけて増量する。このほか、サラゾピリン錠は溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。

### 3. 重症

(1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。薬物療法としては、当初よりプレドニゾン 1 日 40～80mg（成人においては 1～1.5mg/kg を目安とする）の経口投与あるいは点滴静注、さらにペンタサ錠 1 日 1.5～4.0g またはサラゾピリン錠 1 日 3～4g の経口投与、及び注腸剤を併用する（注腸が刺激となり排便回数が増える場合は中止）。これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾンを漸次減量し 40mg で緩解導入を期し、その後は 30mg、20mg と 2 週間以内を目安に病態に応じて減量し、以後は中等症の（1）、（2）に準じた治療を行う。発熱や白血球増多が著明な期間は、広域スペクトル抗生物質を短期間併用する。必要と思われる症例には、当初より難治例の（2）の治療を

行ってもよい。

(2) 前項の治療を行っても明らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、激症の(1)あるいは難治例の(2)のいずれかの治療法を行う。

(3) 以上の治療でも明らかな改善が得られない時は、すみやかに手術を考慮する。

〈注4〉重症度にかかわらず、ステロイドの使用は漠然と投与することを避ける。

#### 4. 激症型(急性激症型または再燃激症型)

激症型はきわめて予後不良であり、次のように取り扱う。

(1) 経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給と次のいずれかを行う。

- a) 強力静注療法
- b) プレドニゾロン動注療法

(2) 以上の治療で激的な症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症(1)の治療に移行する。

(3) (1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法を試みてもよいが、改善の無い例では時期を失することなく緊急手術を行う。

〈注5〉重症例、特に激症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見(膨隆、腸雑音など)に留意し、腹部単純X線撮影による観察を行う。

#### \*2. 強力静注療法

- ①経口摂取を禁ずる。
- ②水溶性プレドニゾロン 40~80mg(成人では1~1.5mg/kgを目安とする、4回分注)。
- ③広域スペクトル抗生物質。

④輸液、電解質特にカリウムの補給、経静脈的栄養補給、血漿蛋白製剤、輸血。

#### \*3. プレドニゾロン動注療法

選択的腸間膜動脈撮影後、上・下腸間膜動脈内に、症状に応じてそれぞれに水溶性プレドニゾロン10~20mgを、カテーテルを通じて動注する。有効例では通常3日以内に効果が現れる。やや有効な場合は追加動注を行ってもよい。

#### 5. 難治例

(1) ステロイド依存例：プレドニゾロンの減量に

伴って増悪または再燃が起こり離脱が困難な場合は、アザチオプリン(イムランなど)または6MPを1日50~100mg(1.5~2.0mg/kg)を併用する。これらの効果発現は比較的緩徐で、1~3ヶ月後に効果が現れることがある。これが有効で副作用がない時は、まず経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。緩解導入後は軽症の(1)に従った維持療法を行うが、副作用に注意しながら上記免疫抑制剤を継続することが望ましい。

(2) ステロイド抵抗例：ステロイドの適正な治療にもかかわらず、1~2週間以内に明らかな改善が得られない場合で、重症度が中等症では血球成分除去療法を、重症ではシクロスポリン持続静注療法を行ってもよい。

(3) これらの治療で効果のなく、QOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。

〈注6〉アザチオプリンや6MPの副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害などが起こり得る。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら減量、または一時中止する。なお、本剤は保険適応外である。

#### \*4. 血球成分除去療法

アダカラム(GCAP)を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法とセルソーバ(LCAP)を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法がある。GCAPは重症・激症患者及び難治性患者を、LCAPはステロイド治療抵抗性の重症または中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の患者を対象とする。治療の第1週目には中等症では週1回、重症・激症では週2回行い、第2~5週には週1回とし、これを1クールとする。2クールまで治療を継続する事が可能であるが、クール中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきである。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。

#### \*5. シクロスポリン持続静注療法

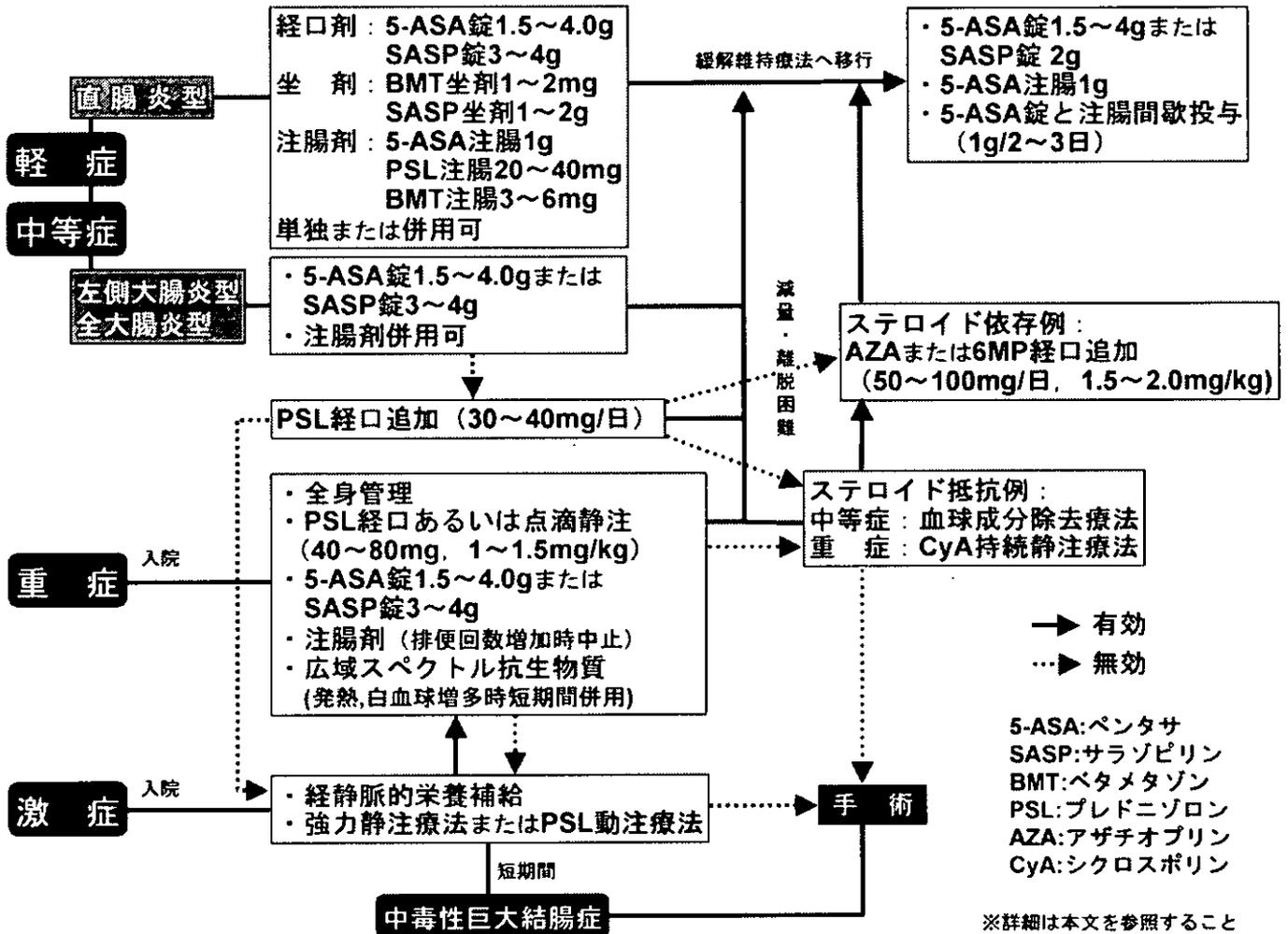
シクロスポリン1日2~4mg/kgの持続静注を7~14日間行い、有効であればシクロスポリンの経口投与1日5~8mg/kgに変更する。緩解維持療法は、ペンタサ錠またはサラゾピリン錠とアザチオプリン(イムランなど)または6-MPの併用療法で維持することが望ましい。持続静注中は血中濃度を頻回に測定し、血中濃度を400~600ng/mLに維持するよう投与量を調節する。病状が増悪したり重篤な副作用が出現した際は、

手術や他の治療法へ変更する。本治療は保険適応外であり、副作用としての感染症や腎障害などに注意を要する。また、治療の際にはサイトメガロウイルス感染を否定しておく必要がある。なお、本治療は経験のある専門病院で行うのが望ましい。

重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした場合は、直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに短期間**激症**の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法との項参照)。

〈注7〉 仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合は本症が考えられる。

## 6. 中毒性巨大結腸症



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業  
「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

## 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

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：クローン病では経口摂取を中止し、TPN または抗原性を有しない成分栄養剤を投与すると多くの場合、緩解導入が可能であり、経口摂取を再開すると病勢の悪化を招く場合もある。成分栄養剤を用いた在宅栄養療法が再燃防止に有用であるが、長期にわたって厳しい食事制限を継続することは QOL の低下の原因となる。また、クローン病では血中に食物抗原に対する IgE や IgG 抗体が存在することが少なくなく、これらの抗体の意義については検討されていない。そこで、血中食物抗原の推移と病態との関連、高抗体価の食品の忌避による再燃防止効果を検討する。

### 共同研究者

堀 和敏<sup>1)</sup>、富田寿彦<sup>1)</sup>、小坂 正<sup>1)</sup>  
高添正和<sup>2)</sup>、斉藤恵子<sup>2)</sup>、山村武平<sup>3)</sup>、池内浩基<sup>3)</sup>  
守田則一<sup>4)</sup>、鳥居 明<sup>5)</sup>、金城福則<sup>6)</sup>、樋渡信夫<sup>7)</sup>

### 所属

兵庫医科大学消化器内科<sup>1)</sup>  
社会保険中央総合病院<sup>2)</sup>  
兵庫医科大学第2外科<sup>3)</sup>  
原学園臨床医学研究所<sup>4)</sup>  
慈恵医科大学消化器内科<sup>5)</sup>  
琉球大学光学医療診療部<sup>6)</sup>  
いわき市立総合磐城共立病院<sup>7)</sup>

### A. 研究目的

クローン病において、緩解状態を少しでも長く維持することが内科治療の目的のひとつである。クローン病の病勢は、摂取した食事の影響を受け、特に脂肪の「量」あるいは「質」、さらに、動物性たんぱく質、難消化性の食物繊維など多くの食材が問題視されている。しかし、患者個々により、食事に対する反応は各々異なるため、画一的に制限することが必ずしも緩解を維持することには繋がらない。もし、オーダーメイド的な食事指導が可能になれば、食事指導により、病勢悪化を少しでも抑制させることが可能となる。

クローン病患者に対し、厚生労働省・特定疾患・炎

症性腸管障害調査研究班から出されている治療指針に則った診療下で、病勢の変動と摂取した食品との関係を食品抗原に対する血清抗体を分析し、その結果を食事指導に反映させることが、緩解維持に寄与するかを検討する。

### B. 研究方法

対象は、治療により CDAI が 150 以下となったクローン病患者を対象とし、年齢は 16 歳以上とした。完全静脈栄養法、完全経腸栄養法の施行を必要とせず、本試験に関する同意取得が得られた患者とし、その他、主治医が不適と判断した患者は対象としなかった。

同意の得られた患者を、事務局にて無作為に 2 群に分類した。尚、ベースとなる食事指導は偏りのないように共通の栄養指導マニュアルに準拠して実施した。

A 群は、food SCAN IgG 113 food test を実施し、その結果を基に食事指導を実施する群であり、通常の食事指導に加えて、food SCAN IgG 113 food test を試験開始時に実施し、その結果をもとに陽性の抗体価を示した食品の摂取を制限する。3 ヶ月目の test で新たに陽性となった食品についても同様に制限した。試験終了時の 6 ヶ月も実施した。(2+) 以上はその食品および同一 Group の食品の摂取をすべて制限し、(1+) の食品はその食品のみを制限した。

B 群は、food SCAN IgG 113 food test は試験終了後にまとめて実施し、試験期間中は、通常のクローン病に

対する食事指導を実施する群とした。

A群とB群の両群において、薬物療法およびベースの食事指導は同様の基準とし、両群の患者に調査期間中の食品摂取状況調査を実施した。

食事指導内容は、以下の如くとした。食事内容は、高エネルギー、高ビタミン・ミネラル、低脂肪、低刺激食を原則とし、摂取エネルギーは炭水化物から必要量の60%以上を確保することとした。炭水化物では小麦粉、パン酵母に対して抗原性を示す患者が多いとの意見もあり、米飯の摂取を原則とした。蛋白質は、以前は高蛋白食が推奨されていたが、第6次改定の日本人の栄養所要量で、成人の蛋白質所要量は1.01g/kgとされ、またクローン病患者では蛋白質に対して抗原性を呈するとの意見もあり、食事での蛋白質摂取は0.6~0.8g/kgと少なく設定した（経腸栄養剤との合計では1.5~1.8g/kgの高蛋白となる）。蛋白質源は良質の魚介類、大豆製品、卵などがよく、摂取量の目安は、魚の切身は約70~100g程度、大豆製品は約100g(1/3丁)、卵は1個程度とする。また、一度に摂取しないようにした。脂肪に関しては、その摂取量が多いほど再燃しやすく、1日30g以上で再燃率が高くなると報告があり、霜降り肉、バター、ごまなど多脂性食品の摂取に制限を加えた。また、油を多く使用する揚げものなどの調理方法もなるべく避けることとした。食物繊維は原則的に、活動病変を有する場合、狭窄や癒攣による一時期の通過障害のあるときは、繊維の多い食品や消化されにくい食品は避け、腸管を安静に保つには、繊維の量を少なくする、加熱し柔らかくする、皮をむく、小さく刻む、裏ごしするなど調理を工夫した。これらをふまえ、栄養必要量は、投与エネルギーは炎症反応(CRP、血沈)が軽度の場合は35~40kcal/kg/日、炎症反応が強い場合は40~45kcal/kg/日を目安とする。蛋白質量は代謝亢進、需要量の増大の病態にあるため、蛋白質に換算して1.5~2.0g/kgとした。脂肪は30g/日を上限とし、食物繊維は10~15g/日、ビタミン・ミネラルは所要量以上とした。食事指導には、患者の理解しやすいように、図説を用いて解説した。

食物費度調査を行った。

観察項目は以下の如くである。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・喫煙の有無・手術経験の有無・Vienna分類・腸管X線所見(開始前8週以内)、観察時期：組込判定時、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・血清アルブミン値・レチノール結合性蛋白RTP・総コレステロール・鉄・カルシ

ウム・血清Zn・血清Se・血沈・高感度CRP・ $\alpha 2$ グロブリン、観察時期：組込判定時および以降・1ヵ月おき、病変の活動性の判定；必須観察項目：CDAI・IOIBD・IBDQ・栄養指標(アルブミン、レチノール結合蛋白、%Weight)、観察時期：組込判定時および以降、1ヶ月おき。

食事調査①食品摂取状況調査；観察項目：チェックシート(food SCAN IgG 113 food test guidebook もとに作成)、患者が1回/週単位で摂取した食品をチェック、観察時期：試験期間6ヵ月間(1回/週単位)、食事アンケート；実施時期：試験登録時、実施項目：患者自身が注意している食品など、食品摂取頻度調査(FFQ)、使用ソフト：エクセル栄養君(FFQg)；観察項目：栄養素摂取量(カロリー、脂肪、蛋白質)、摂取食品(頻度、量)、観察時期：組込判定時および以降、1ヶ月おき。

IgG抗体検査(food SCAN IgG 113 food test)；観察時期：A群：組込判定時および以降、3ヶ月目、6ヶ月終了時、随時、測定。B群：終了後に、開始時、3ヵ月目、6ヵ月終了時の血清をまとめて測定。観察項目血清により病勢と食事摂取によるIgG抗体の反応を見る。

前治療基準：免疫抑制剤→試験開始前12週(3ヶ月)以内での投与患者は除外

抗TNF $\alpha$ 抗体→試験開始前8週(2ヶ月)以内での投与患者は除外外科治療により緩解(CDAI<150)導入された患者は登録可。試験中の治療：維持療法は厚生労働省のクローン病に対する治療指針(案)に則り、5-ASA製剤 and/or 成分栄養療法を実施する。併用禁忌：副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤の使用は禁忌とする→IgG抗体価に影響すると判断される為両群における病勢スコアの推移；CDAIの変化量%(開始時以降1ヶ月毎)；IOIBDの変化(開始時以降1ヶ月毎)；両群における再燃率の比較；再燃の定義：CDAI $\geq$ 220以上、クローン病の治療を目的とした薬物療法及び栄養療法の増量または外科療法移行例；摂取栄養素、食品摂取状況；IgG抗体の測定；成分栄養療法の実施状況(栄養療法の1日量と施行率)；栄養状態の推移(血清アルブミン、コレステロール、レチノール結合蛋白、%Weight)。以上より得られた情報をもとに緩解期クローン病患者に対する、IgG抗体測定結果に基づいた食事指導が病勢の悪化を抑制することに寄与するかを分析する。

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：各群15例計30例、試験期間：平成16年2月から平成17年3月までとした。

現在研究は進行中であるため、プロトコールの概要を記載した。

## クローン病の薬物療法：治療指針改訂案の報告

分担研究者 飯田三雄 九州大学大学院病態機能内科学 教授

研究要旨：クローン病の治療指針における抗 TNF- $\alpha$ 抗体 (infliximab) の位置づけを明らかにするために全国多施設調査を行い、短期治療効果の予測因子と消化器専門医の意識を検討した。infliximab 単回投与 2 週後の改善率、緩解率、有効率はそれぞれ、47.4%、37.1%、60.8%であった。短期治療効果に影響を与える因子として、年齢、狭窄の有無、免疫抑制剤併用の有無があげられたが、栄養療法の有無と種類で治療効果に差はなかった。一方、消化器専門医の意見では、infliximab をクローン病の第一選択とする考え方は少なく、経腸栄養療法にステロイド、あるいはステロイドと免疫抑制剤の併用による無効例、および完全静脈栄養療法無効例に対する infliximab の投与を半数以上の専門医が支持した。以上の結果をふまえて、クローン病の治療指針改訂案を作成した。

### 共同研究者

松本主之<sup>1)</sup>、中野 浩<sup>2)</sup>、飯塚文瑛<sup>3)</sup>

### 所属

九州大学大学院病態機能内科学<sup>1)</sup>

藤田保健衛生大学医学部 内科<sup>2)</sup>

東京女子医科大学 消化器内科<sup>3)</sup>

### A. 研究目的

本邦では 2002 年よりキメラ型抗 TNF- $\alpha$ 抗体 infliximab がクローン病に適用となり、活動期クローン病のうち欧米と同様の基準を満たす患者が治療対象となっている。しかしながら、過去に本調査研究班が提案したクローン病の治療指針では infliximab の使用は明記されていない。また、本邦の治療指針では栄養療法が第一選択とされてきたが、栄養療法と infliximab の併用による治療効果については未だ不明である。そこで、本邦クローン病に対する infliximab の副作用と短期治療効果、および本剤に対する消化器専門医の意識を調査し、infliximab を含めたクローン病の治療指針改定案を作成した。

### B. 具体的な手順

#### 1) 臨床投与例の解析

2002 年 12 月に本調査研究班の参加 52 施設を対象に infliximab 投与例の患者調査票を配布し、2003 年 3 月までに回収した。患者調査票は患者個人の特

定が出来ないようにイニシャルのみで管理し、項目として患者の背景因子 (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)、副作用の有無のみに限定した。従って、倫理面の問題は無いと判断した。

上記期間中に全国 35 施設から 233 例の患者調査票を回収した。この調査表をもとに、infliximab 投与例の患者背景、副作用の頻度、および短期治療効果を解析した。短期治療効果の解析にあたっては、治療直前の CDAI が 150 以上で、2 週後の CDAI が明記された 97 例を対象とし、CDAI 値 70 ポイント以上の低下を改善、2 週後の CDAI 値 150 未満を緩解、改善ないし緩解を有効と判定した。有効性の解析に当たっては、まず栄養療法併用の有無と種類で完全静脈栄養法 (TPN) 群 (36 例)、経腸栄養療法 (EN) 群 (49 例)、非栄養療法群 (NN 群) (12 例) の 3 群で比較し、さらに有効性に影響を与える因子をロジスティック回帰分析を用いて抽出した。

#### 2) infliximab に対する意識調査

2004 年 12 月に参加施設 52 施設の消化器専門医に対して infliximab 使用に関する意識調査のアンケート用紙を配布し、同月中に回収した。アンケート項目として栄養療法と薬物療法からみた適応、および infliximab の投与法を設定した。

## C. 研究結果

### 1) 患者背景と副作用

233 例の内訳は男性 171 例、女性 62 例で、投与時年齢は 16 歳から 69 歳、平均 31 歳であった。病型は小腸型 30 例、小腸・大腸型 154 例、大腸型 42 例、特殊型 7 例で、外瘻と内瘻がそれぞれ 125 例、および 51 例に認められた。また、狭窄も 110 例に認められ、128 例はクローン病に対する手術歴を有していた。TPN ないし EN は 190 例で併用されていたが、ステロイドと免疫抑制剤の併用例はそれぞれ 67 例と 44 例にすぎなかった。infliximab の投与理由は活動期クローン病が 88 例、瘻孔 85 例、両者 40 例、緩解維持 20 例であった。infliximab の投与量はすべて 5mg/kg で、85 例は単回投与、103 例は 3 回投与をうけ、他の 45 例では反復投与をうけていた。検査値の異常を含めた副作用は 58 例 (24.9%) にみられ、肝機能異常と白血球減少の頻度が高かった。また、軽症と重症を含めた投与時反応は 12 例 (5.2%) に認められた。

### 2) 短期治療効果

活動期クローン病 97 例における CDAI 値は投与前  $263 \pm 84$  から投与 2 週間後には  $184 \pm 78$  に低下した ( $p < 0.0001$ )。CDAI 値による治療効果判定では、改善が 46 例 (47.4%)、緩解が 36 例 (37.1%) で、59 例が有効と判定され、有効率は 60.8% であった。

TPN 群、EN 群、NN 群の 3 群間で年齢、性別、罹病期間、病型、狭窄の有無、手術の既往、免疫抑制剤の併用、投与前の CDAI 値に差はなかったが、EN 群と NN 群で TPN 群よりも瘻孔合併率が高く (TPN 群 36%、EN 群 76%、NN 群 67%、 $p < 0.05$ )、TPN 群と EN 群で NN 群よりもステロイド併用例が多かった (TPN 群 19%、EN 群 24%、NN 群 58%、 $p < 0.05$ )。これら 3 群における改善率、緩解率、有効率には差はなく、有効率は TPN 群で 63.9%、EN 群で 55.1%、NN 群で 75% であった ( $p = 0.4$ )。

全 97 例を対象とし、有効例 59 例と無効例 38 例の臨床像を比較すると、年齢 ( $p = 0.0028$ ) が infliximab の治療効果に影響する独立した因子で、加齢に伴って無効例が増加した。さらに、狭窄合併 ( $p = 0.073$ ) および免疫抑制剤非投与 ( $p = 0.066$ ) も infliximab の効果に負の影響を与える要因であった。しかし、他の臨床像 (性別、罹病期間、喫煙、病型、瘻孔の有無、ステロイド、手術の既往、栄養療法の有無と種類) は infliximab の効果に影響を与える要因とはならなかった (表 1)。

### 3) infliximab に関する意識調査

64 名から回答が得られた。表 2 に設問と回答をまとめた。前治療に関係なく使用すると意見は少なく、栄養療法の効果を基準に infliximab の適応を判断する医師が多かった。また、経腸栄養療法単独無効例よりも、ステロイド、あるいはステロイドと免疫抑制剤併用下の無効例を infliximab の適応とする意見が多かった。一方、現行の単回・3 回投与よりも、再発時の再投与、あるいは維持治療としての投与が望ましいとの意見が多数を占めていた。

表 1. 短期治療効果からみた infliximab 有効群と無効群の比較

臨床像	有効例 (59 例)	無効例 (38 例)	オッズ比 (95%信頼区間)
年齢 (歳) *	27-30	31-44	1.09 [1.01-1.18]
性別 (男/女)	16/43	5/33	0.43 [0.10-1.86]
罹病期間 (年) *	4-13	7-14	1.08 [0.96-1.18]
喫煙歴	16/43	9/29	1.27 [0.40-4.05]
病型			
小腸型	2 (3%)	6 (16%)	1.0
小腸・大腸型	46 (78%)	27 (71%)	2.18 [0.20-23.76]
大腸型	11 (19%)	5 (13%)	1.26 [0.29-5.47]
腸管合併症			
瘻孔	25 (42%)	23 (61%)	0.39 [0.14-1.09]
狭窄	39 (66%)	29 (76%)	0.78 [0.27-2.27]
併用薬剤			
ステロイド	16 (27%)	19 (50%)	0.86 [0.24-3.04]
チオプリン	16 (27%)	6 (16%)	3.44 [0.92-12.82]
腸切除の既往	28 (47%)	27 (71%)	0.72 [0.24-2.16]
栄養療法			
完全静脈栄養	23 (39%)	13 (34%)	1.0
経腸療法	27 (46%)	22 (58%)	2.14 [0.72-6.40]
なし	9 (15%)	3 (8%)	0.92 [0.16-5.20]

\*中央 50%の範囲で表記。

表 2. Infliximab 投与に関する消化器専門医の意識

設問	はい	いいえ	どちらとも いえない	回答なし
前治療とは無関係に使用する 病勢が重篤な場合や高度の合併症を有する 場合に使用する	2	59	0	3
栄養療法下の再発例に使用する	31	20	11	2
栄養療法とステロイド併用下の再発例に使用する	23	28	12	2
栄養療法・ステロイド・免疫抑制剤併用下の再発例に使用する	36	15	11	2
完全静脈栄養療法下の無効例に使用する	55	6	1	2
単回・3 回投与に限って使用するべきである	29	21	11	3
再発時に反復使用するべきである	58	2	1	3
維持治療として使用するべきである	49	13	0	2

## D. 展望

本邦とは異なり、欧米ではクローン病に対する第一選択の治療法は薬物療法で、infliximab の適応はステロイドおよび免疫抑制剤無効例と難治性瘻孔に限定すべきとの指針が打ち出されている<sup>1,2)</sup>。これに対し、栄養療法が広く用いられている本邦では infliximab の位置づけは確立されていないのが現状である。そこで、本研究では infliximab 承認直後における infliximab の使用状況を調査し、栄養療法と infliximab の併用による短期治療効果を検討した。

本研究において、本邦クローン病に対する infliximab の短期有効率は 60.8% であった。この値は過去に欧米で報告された有効率<sup>3)</sup>よりも若干低値を示した。その要因として、本検討の対象における

## Crohn 病に対する Infliximab の短期および長期治療効果

協力研究者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 助教授

研究要旨：当科で経験した Crohn 病患者のうち、既存の内科的治療で効果不十分な患者 47 例に対して Infliximab を投与し、短期および長期治療効果を検討した。47 例の平均年齢は 31.2 歳、男性 29 例女性 18 例であった。平均罹病期間は 10.8 年、病型は小腸型 7 例、小腸・大腸型 33 例、大腸型 6 例、アフタ型 1 例だった。Infliximab の投与理由は、①活動性炎症 14 例、②外瘻 33 例（痔瘻 17 例、腸管皮膚瘻 16 例）であり、治療効果判定は①活動性炎症では CDAI スコアの低下を、②外瘻では瘻孔の閉鎖、瘻孔数および排液量の減少で判定した。短期治療効果（Infliximab 投与後 4 週間後）は 45 例で評価でき、有効率は①活動性炎症 100%、②腸管皮膚瘻 87%、痔瘻 65% であった。Infliximab 投与後 4 ヶ月以上経過の追えた 38 例の有効率は①活動性炎症 72%、②腸管皮膚瘻 69%、痔瘻 57% であった。Infusion reaction、下血、敗血症などの副作用を認めたが対症療法で軽快した。

### 共同研究者

頼岡 誠、八尾恒良

### 所属

福岡大学筑紫病院消化器科

### A. 研究目的

本研究の目的は、既存の内科的治療で効果不十分な Crohn 病患者に対する Infliximab の有用性を検討することにある。

### B. 研究方法

当科で経験した Crohn 病患者のうち、既存の内科的治療で効果不十分な 47 例に対して Infliximab を投与し、その有効性について臨床的検討を行った。47 例の平均年齢は 31.2 歳、男性 29 例女性 18 例であった。平均罹病期間は 10.8 年、病型は小腸型 7 例、小腸・大腸型 33 例、大腸型 6 例、アフタ型 1 例だった。Infliximab の投与理由は、①活動性炎症 14 例、②外瘻 33 例（痔瘻 17 例、腸管皮膚瘻 16 例）であり、①活動性炎症に対しては Infliximab 5mg/kg を 1 回、②外瘻に対しては同量を初回、2 週後、6 週後の 3 回点滴静注した。Infliximab 投与後 4 週後に短期治療効果を検討し、4 ヶ月以上経過の追えた症例を長期経過例（平均観察期間 10.7 ヶ月）として治療効果を判定した。①活動性炎症に対しての効

果判定は、CDAI スコアが 70 ポイント以上低下した場合を有効とし、150 ポイント以下に低下した場合を緩解とした。②外瘻に対しては、瘻孔数および排液量が 50% 以下になった場合を有効、完全閉鎖した場合を緩解とした。

### C. 研究結果

Infliximab 投与による短期有効率は①活動性炎症 100%、②腸管皮膚瘻 87%、痔瘻 65% であった。長期有効率は①活動性炎症 72%、②腸管皮膚瘻 69%、痔瘻 57% であった。副作用は敗血症 2 例、腸管狭窄 1 例、下血 1 例、infusion reaction 4 例に認めたが対症療法で軽快した。

### D. 結論

Infliximab は、既存の内科的治療で効果の得られない Crohn 病患者に対して短期間では有効であり、長期間ではやや効果が衰えたものの有用であると思われた。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業  
「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

小児クローン病治療指針案作成の準備

研究者 友政 剛 群馬大学医学部小児科 非常勤講師

研究要旨：小児のクローン病の治療に際しては、小児の特殊性を配慮した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クローン病治療指針案の作成に着手した。

共同研究者

今野武津子（札幌厚生病院小児科）  
小林昭夫（昭和大学附属豊洲病院小児科）  
豊田 茂（神奈川県衛生看護専門学校付属病院小児科）  
中里 豊（中里小児科）  
根津理一郎（大阪労災病院外科）  
米沢俊一（もりおかこども病院小児科）  
三木和典（市立伊丹病院小児科）

人を対象にアンケート調査を行い、それらの施設におけるクローン病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、小児クローン病治療指針案の作成に着手した。

A. 研究目的

クローン病はわが国において明らかな増加傾向にある。また、その発症年齢には低下傾向がみられ、小児のクローン病は臨床的な重要性を増している。クローン病は成長がスパートする思春期に発症することが多く、その治療法の選択には患児の成長が十分に考慮される必要がある。さらに進学や就職など将来につながる大切な時期であるため、患児の精神的、社会的背景にも十分な配慮が必要である。以上のようなことから、小児のクローン病の治療に際しては、小児の特殊性を考慮した治療方針が必要である。そこで、本研究では日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児 IBD 研究会によって作られた小児クローン病治療指針作成ワーキンググループ（リーダー：今野武津子）のメンバーとともに小児用治療指針案を作成する。

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、小児のクローン病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

C. 研究結果

1) アンケートへの回答

（1）小児クローン病の治療で現在までに多用されているものは、サラゾピリン・メサラジンであり、89.2%の例に使用されていた。栄養療法は 84.6%の例で、ステロイドの全身投与は 69.8%の例で行われていた。

（2）一般的な治療方針として、初発時から ステロイドホルモンや免疫抑制剤を投与するかとの質問にたいしての回答は、必ずすると回答した医師が 2 名（回答者数 20 名）、しないが 3 名、症例によるが 15 名であった。

（3）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、(1) ステロイドの適応 (6 名)、(2) Infliximab の適応 (5 名)、(3) QOL の検討 (5 名) が挙げられた。

（2）小児クローン病治療指針案

小児クローン病の治療指針を作成するにあたり、ワーキンググループで合意に達した事項は以下のとおりである。

（1）今回の指針では、簡潔あることを旨とする。したがって、治療の大まかな流れを示すこととし、病

変部位や病変の性状別に治療方法を述べることはしない。

- (2) フローチャートおよびそれに対する説明文によって治療の流れを示す。
- (3) 栄養療法を基本的な初期治療とする。
- (4) Infliximab についても、その使用すべき時期を可能な限り示す。
- (5) 成人用の治療指針と対応するように心がける。

#### D. 結語

本論文では、本邦において小児のクローン病を積極的に治療している小児科医を対象に、治療上の問題点につ

いてアンケートを行うとともに、小児クローン病治療指針作成ワーキンググループによって、小児用治療指針を作成する上での重要事項を討議した。これらのデータをもとに小児の特殊性を考慮した治療指針案の作成を行う予定である。

#### E. 参考文献

1. 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
2. 今野武津子他：小児クローン病治療ワーキング・グループ報告. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 17:16-33, 2003.

## 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業  
「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

# プレドニゾン注腸剤（プレドネマ®）の使用経験 —多施設アンケート調査結果—

協力研究者 金城福則 琉球大学光学医療診療部 部長

研究要旨：研究目的：本研究の目的は、再燃と緩解を繰り返す原因不明の難治性炎症である潰瘍性大腸炎（UC）に対するプレドニゾン注腸剤（プレドネマ®注腸 20mg：リン酸プレドニゾンとして 20mg を 60ml 中に含有）の有用性を検討することにある。

### 共同研究者

金城福則、豊見山良作、與那嶺吉正、川根真理子、  
前田企能、眞喜志知子、砂川 隆、外間 昭  
(琉球大学第一内科)

8 例は、既往歴としてベタメタゾン注腸剤使用時に満月様顔貌などの副作用を経験した症例であった。

### C. 結果

プレドネマ®注腸 20mg は、従来用いられてきたベタメタゾン注腸剤より副作用が少なく、軽症・中等症 UC に有用であると思われた。

### A. 研究方法

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎でプレドネマ®を注腸し、投与 4 週後の有効性、安全性を調査した。九州プレドネマ®Study Group に属する 37 施設において、2002 年 9 月から、2003 年 2 月までの 5 ヶ月間にプレドネマ®を使用した症例の有効性と安全性に関して、アンケートを行い検討した。対象症例は、121 例で、男性 66 例、女性 54 例、未記載 1 例。平均年齢は、43.1±14.8 歳であり、中等症が 62%、軽症が 29.8%であった。臨床経過は、再燃緩解型 61.2%、慢性持続型 27.3%、初回発作型 4.1%、病変範囲は、直腸炎型 20.7%、左側大腸炎型 55.4%、全大腸炎型 23.1%である。

### B. 研究結果

投与前と投与 4 週後の臨床症状の推移を比較し、改善度を下記の 5 段階で評価した。1) 著明改善：下痢および血便の消失、2) 改善：下痢または血便いずれかの消失、3) やや改善：下痢または血便の軽減、4) 不変、5) 悪化。臨床的に緩解と考えられる著明改善は 23.1%に認められた。また、改善 24.8%、やや改善 26.4%、不変 18.2%、悪化 7.4%であった。安全性については、121 例中 10 例 8.3% 12 件に有害事象がみられ、満月様顔貌が 7 件 (5.8%) に発現した。なお、これら 10 例中

## クロー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—

分担研究者 杉田 昭 横浜市大市民総合医療センター難病医療センター 講師

研究要旨：クローン病の腸管病変に対する外科治療を行った症例では、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ある。初回腸切除、または狭窄形成術を受けたクローン病症例に対し、術後在宅経腸栄養療法の再発予防効果を実験として検討することため本研究班でプロトコルを作成し、栄養療法群は成分経腸剤（エレンタール）900～1200kcal/日を食事に併用、対照群は食事のみとして、造影または内視鏡検査を1年毎に行い、手術を加えた部位の再発をエンドポイントとした。登録予定症例数は各群 80 例ずつとした。本研究に対して倫理委員会の承認を受けた施設は 6 施設、審査中 1 施設、審査手続き中が 1 施設で、現在 2 施設で 12 症例が本研究に参加している。

### A. 研究目的

クローン病の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。腸管病変に対して初回手術を受けたクローン病症例に対して、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実験として検討することとし、プロトコルを作成した。

### B. 研究方法

#### 1. 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、病変像、手術部位、術式（バイパス術は除く）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。

倫理面への配慮：倫理委員会で承認された施設で同意を得られた症例に行う。

#### 2. 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

一）で無作為に行う。栄養療法群では退院後より成分経腸剤（エレンタール）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・サラゾピリン）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 $\alpha$  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。

#### 3. 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・喫煙の有無・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・血清リッ・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カ月おき

### 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カ月おき

## 4. 解析方法

### 1) 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を行うものとする。

#### 再発加療判定基準

CDAIが150以上になった場合。

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 $\alpha$ 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。

### 3) 解析内容

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、 $\chi^2$ 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

①以下の症例はプロトコー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。試験群において病状の悪化のない状況下で4ヵ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かしていない症例。

⇒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、プロトコー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ヵ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、プロトコー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、プロトコー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ヵ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。

### 5. 症例数および期間

症例数：各群80例（全国研究協力施設での総計）

組込期間：平成15年4月から平成19年3月まで

施行期間：組込後5年間

### 6. 進行状況

本臨床研究は各々の倫理委員会で承認された全国の研究協力施設で行う。本研究に対して倫理委員会の承認を受けた研究登録施設は現在6施設、審査中1施設、審査手続き中が1施設で、現在までに2施設で12症例が本研究に参加している。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業  
「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

外科プロジェクト研究  
Crohn 病に対する外科治療の現況調査 (1)

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科 教授

研究要旨：1998 年より 2002 年までの 5 年間の Crohn 病手術症例につき、炎症性腸疾患を扱う本邦の主要な施設に対し調査を行った。調査対象は 29 施設であり 5 年間の手術例数は計 952 例で、手術例数は増加傾向にあり、個々の合併症により術式が選択されていた。手術適応は狭窄が最も多く、瘻孔、膿瘍がこれに次いだ。腸切除がもっとも基本的な術式として用いられていると考えられたが、狭窄形成術やストーマ造設術もこれを補う役目を負っていると考えられた。手術成績も含め今後さらに検討を進める予定である。

共同研究者

舟山裕士、福島浩平、柴田近、高橋賢一、小川仁、  
長尾宗紀、羽根田祥、渡辺和宏、工藤克昌

所属

東北大学大学院 医学系研究科 生体調節外科

防衛医科大学第 1 外科、千葉大学

慶応大学外科、東京大学腫瘍外科、横山胃腸科病院外科、横浜市大市民総合医療センター外科、横浜市立市民病院外科、浜松医科大学第 2 外科、奈良県立医科大学第 1 外科、関西医科大学外科、大阪市立大学腫瘍外科、大阪大学臓器制御外科、大阪労災病院外科、日生病院外科、兵庫医科大学第 2 外科、山口大学消化器腫瘍外科、産業医科大学第 2 外科、福岡大学第 1 外科、福岡大学筑紫病院外科、東京女子医科大学第 2 外科、東北大学胃腸外科 (計 29 施設)。

A. 研究目的

Crohn 病症例数は年ごとに増加を続けているが、手術内容の実態については未だ不明で、特に術式に関しては本邦で全国調査が行われたことがない。本研究では、今後の外科治療指診の策定に向け現在本邦にておこなわれている Crohn 病外科治療の内容についてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

本邦において Crohn 病に対する外科治療を数多く行っていると思われる施設に対して、郵送にて手術適応、術式 (腸切除、狭窄形成術、ストーマ造設術、バイパス術、ほか)、手術のアプローチ法 (開腹、腹腔鏡、ほか)、手術時間、出血時間、合併症などについて、施設ごとの調査、症例ごとの調査をおこなった。調査対象は 1998 年より 2002 年までの 5 年間におこなわれた Crohn 病手術例とした。調査が行われた施設は以下の通りである。

札幌厚生病院、いわき市立総合磐城共立病院外科、群馬大学第 1 外科、群馬県立がんセンター外科、新潟大学第 1 外科、帝京大学外科、北里大学東病院消化器外科、

C. 研究結果

1. 年次毎症例数：以上の全施設の症例数を合計すると、1998 年は 144 例、1999 年は 177 例、2000 年は 187 例、2001 年は 207 例、2002 年は 226 例で、五年間の合計は 952 例であった。
2. 手術適応  
緊急手術：穿孔 45 例、腸閉塞 30 例、大量出血 23 例、中毒性巨大結腸症 1 例、その他 1 例であった。  
待期手術：狭窄 515 例、瘻孔 189 例、膿瘍 79 例、肛門病変 19 例、人工肛門閉鎖目的 12 例、腸管外合併症 8 例、癌 3 例、その他 12 例、不明 14 例であった。
3. 手術回数：初回手術例は 453 例、2 回目は 269 例、3 回目は 113 例、4 回目は 35 例、5 回目は 15 例、6 回目は 4 例、7 回目は 3 例、8 回目は 1 例であった。
4. 手術術式の内訳：重複を許すと全症例 952 例中、腸切除術 854 例、狭窄形成術 211 例、ストーマ造設術 167 例、バイパス術 7 例であった。

5. 吻合法：腸切除 854 例中、手縫い吻合は 484 例、器械吻合は 244 例、吻合法不明なもの（記載なし）126 例であった。
6. 狭窄形成術の術式：狭窄形成術施行例 211 例において狭窄形成術はのべ 509 カ所に行われていた。術式の内訳は、Heineke-Mikulicz 法 411 カ所、double Heineke-Mikulicz 法 25 カ所、Finney 法 24 カ所、Jaboulay 法 21 カ所、Side-to-side isoperistaltic strictureplasty 4 カ所、記載なし 24 カ所であった。
7. ストーマ造設術：ストーマ造設例 167 例の造設部位についてみると、空腸 1 例、回腸 110 例、結腸 54 例、不明 2 例であった。

#### D. 考察

本邦における Crohn 病に対する外科治療の実態が初めて明らかにされた。手術件数は、最近五年間をみても年々増加傾向にあり決して少なくないことが判明した。手術適応からは狭窄が最も多くついで瘻孔、膿瘍などで、

手術例の半数は初回手術例であった。術式は腸切除がやはり最も多く標準的な術式と考えられた。ついで狭窄形成術、ストーマ造設術も多数例行われており腸切除を補完する位置を占めているものと考えられた。個々の症例ごとにもっとも適した術式が選択されていると思われた。今後、さらに未実施施設に対する調査を行い症例を追加し、集計、解析作業を続ける予定である。また、今回、検討できなかった手術成績についても今後検討を加えたい。

#### E. 結論

本邦の Crohn 病手術例数は増加傾向にあり、個々の合併症により術式が選択されていた。腸切除がもっとも基本的な術式として用いられていると考えられたが、狭窄形成術やストーマ造設術もこれを補う役割を負っていると考えられた。

## Crohn 病腸管病変の診断と治療

研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 助教授

研究要旨：Crohn 病肛門病変に対するアトラスの作成さらには治療指針の作成を目的に本研究を開始した。今回は自験例から肛門病変の合併頻度、腸管病変との関連など臨床的事項を示し、典型的な肛門病変を供覧するとともに現状における診断、治療の問題点を提示した。最終的には治療指針の作成を目的とするが、今後はまず、Crohn 病肛門病変に対する診断について診療科を問わずわかりやすい形のアトラスの作成をすすめる予定である。

### 共同研究者

東 大二郎<sup>1)</sup> 有馬 純孝<sup>1)</sup>  
佐々木 巖<sup>2)</sup> 杉田 昭<sup>3)</sup> 上野 文昭<sup>4)</sup>

### 所属

福岡大学筑紫病院外科<sup>1)</sup>  
東北大学大学院外科病態学生体調節外科<sup>2)</sup>  
横浜市立大学難病センター外科<sup>3)</sup>  
大船中央病院内科<sup>4)</sup>

### A. 研究目的

Crohn 病において肛門病変の合併は高率である、とくに痔瘻・膿瘍は難治性・易再発性で、経過の中で QOL に多大の影響を及ぼす。従来、肛門病変の診断・治療については、外科医および肛門科医が主に担当しているが、対象・検索手段・取り上げる病変はまちまちであり、頻度ばかりでなく病変の認識も異なっている。また、Crohn 病診断・治療の主役であるべき内科医にとっては肛門部はなじみのうすい領域であり、適切な治療方針を決めるためにも、診療医の専門性を問わず、分かりやすくかつ日常診療の中で活用できる診断のためのアトラスの作成が望まれており、今回本研究に着手した。

### B. 具体的な手順

#### 1) Crohn 病肛門病変診断について実態調査

アンケート用紙により、肛門病変診断に関して担当する診療科、検索方法、取り上げる病変、腸病変との関連など現状を調査する。

#### 2) 肛門病変の分類

Hughes の分類<sup>1)</sup>を基盤とするが、研究班の業績である馬場の分類<sup>2)</sup>を参考として、新たな分類の必要性を討議する。また、痔瘻・膿瘍に関して分類がまちまちであり、簡潔な形で統一されたものを示す。

#### 3) 肛門病変診断のためのアトラスの作成

班研究関連施設より症例を集積し、統一した見解が得られた症例をカラー写真で示し、行われるべき診断法も加えて Crohn 病肛門病変診断のためのアトラスを作成する。

#### 4) 肛門病変に対する治療について

アンケート用紙により、各病変について、外科的治療の適応について調査する。痔瘻、膿瘍に関してはシートン法ドレナージ術、根治術、人工肛門造設術の適応について調査する。

また、10 年以上経過例を対象として、長期予後からみた肛門病変への対応を検討する。

#### 5) 痔瘻瘻について

頻度・病態・治療成績を調査する。

### C. 進捗状況

着手したばかりの研究であり、現在アンケート用紙および肛門病変症例など準備を行っている。

2004 年 4 月にはアンケート用紙を配布する予定である。

D. 展望

肛門病変の診断の実態調査終了後、2004 年度中のアトラスの完成を目標としている。

E. 参考文献

1) Hughes LE, Johns IRG: Perianal lesions in Crohn's Disease. In: Inflammatory Bowel Disease. Edited by Allan RK, Keighley MRB, Williams JA, et al.

London, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983, p321-331.

2) 馬場正三、三枝直人、中村利夫. Crohn 病の外科治療指針案、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. 1998 : 108-109

F. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## 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

協力研究者 福島恒男 横浜市立市民病院 院長

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対して、大腸全摘、J型回腸囊肛門（管）吻合術後の、pouch failureを含めた合併症を検討した。症例は肛門管吻合 285 例、肛門吻合 11 例であり、平均年齢 34 歳、男性 168 例、女性 128 例であった。1 期、2 期、3 期手術はそれぞれ 132 例、157 例、7 例であった。

10 年間の合併症の頻度は 52% (155/296) であった。合併症の内訳は吻合部狭窄 21%、staple line ulcer 14%、腸閉塞 7%、残存直腸炎 6%、回腸囊炎 5%、縫合不全 5%、腹壁癒痕ヘルニア 4%、痔瘻 3% などであった。晩期合併症が原因で人工肛門再造設を要された症例は 6 例であり、原因は痔瘻、回腸囊内からの出血性病変が主であり、6 例中 3 例が pouch failure となり、pouch failure は 3 例（1%）と諸外国の文献と比べ少なかった。

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対して、大腸全摘、J型回腸囊肛門（管）吻合術が定型的術式となっている。過去 10 年間に施行した当施設の術後合併症の頻度、内訳を明らかにし、pouch failure rate も算出した。

### B. 研究方法

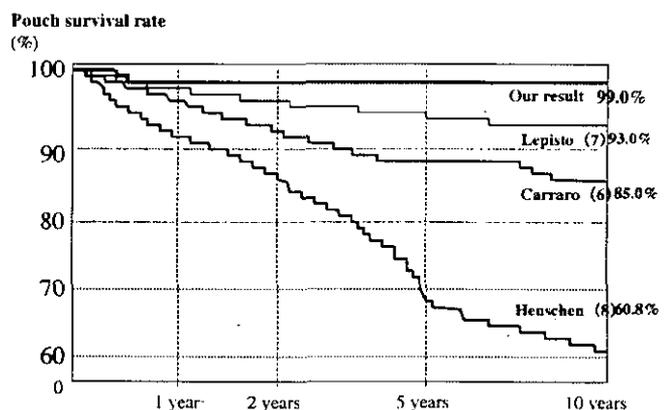
1993 年 6 月～2003 年 7 月の 10 年間に於いて大腸癌合併例を除く潰瘍性大腸炎例に対し行われた大腸全摘、J型回腸囊肛門管吻合術は 285 例、肛門吻合は 11 例であり、平均年齢 34 歳、男性 168 例、女性 128 例であった。ステロイド量、局所、全身症状により 1 期、2 期、3 期的手術が行われ、それぞれ 132 例、157 例、7 例であった。これらに対し合併症（創感染は除く）の有無を早期（術後一か月以内）、晩期に分類した。また、pouch failure の原因を検索した。

### C. 研究結果

10 年間の合併症の頻度は 52% (155/296) であった。合併症群、無合併症群のステロイド総量の平均値はそれぞれ 16789mg、14683mg であり、年齢、男女で有意差はなかった。また、合併症の頻度は 1 期例と 2 期例で差はなかった。合併症の内訳は吻合部狭窄 21%、staple line ulcer (I) 14%、腸閉塞 7%、残存直腸炎 6%、回腸囊炎 5%、縫合不全 5%、腹壁癒痕ヘルニア 4%、痔瘻 3%、肛門瘻 1%、腹膜炎 1%、骨盤嚢胞 1% であった。早期合

併症は 39 例であり、縫合不全、staple line ulcer、腸閉塞などが多く、晩期合併症は 161 例（重複例あり）で肛門狭窄、回腸囊炎、直腸炎、痔瘻、腹壁癒痕ヘルニアが多く見られた。晩期の中でも、合併症が原因で人工肛門再造設を要された症例は 6 例であり、原因は痔瘻、回腸囊内からの出血性病変が主であり、6 例中 3 例が最終的に pouch failure となり、pouch failure rate は 1% であった（図 1）(6-8)。

図1:累積pouch生存率



### D. 考察

合併症の発生率は 52.4% と他の欧米の報告 (2-6) と比較して差は見られなかった。経時的に見ると、1 年以内に術後合併症を来すことが多いが、1 年以上になると頻度が少なくなり、術後の QOL が良好に保たれるも