

炎症性腸疾患に対する腹腔鏡手術の現況調査

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：我が国の炎症性腸疾患（IBD）に対する腹腔鏡手術の現況についての全国アンケート調査を、1998年1月から2002年12月までの5年間を調査対象として施行した。IBDの腹部手術のうち約14%が腹腔鏡手術によって行われ、主に待機手術例に対して行われていた。特にCrohn病において術中出血量の減少、術後腸閉塞の減少、術後在院日数の短縮など腹腔鏡手術の有用性が示唆された。

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

共同研究者

亀岡信悟、板橋道朗

所属

東京女子医科大学第2外科

A. 研究方法

炎症性腸疾患（以下IBD）の外科治療に腹腔鏡手術が普及してきているが、全国的な調査成績がなく、施設により様々な取り組みがなされている。IBDの外科治療における腹腔鏡手術の指針案の作成を目指し、アンケートによる全国的な現況調査を行うこととした。

B. 研究目的

1998年1月から2002年12月までの5年間に腹部手術を受けた潰瘍性大腸炎（UC）またはCrohn病（CD）症例を対象とし、IBDの手術を行っている基幹施設にアンケートを依頼し、集計と解析を行った。なお、UCについては初回手術例を対象とした。アンケートの内容は以下のごとくである。

（1）UCおよびCDに対する腹腔鏡手術の現況に関するアンケート：各施設でそれぞれ1枚ずつ記入。

（2）UC、CDの手術症例調査用紙：各手術1回につき

て1枚ずつ記入。（UCについては初回手術のみを記入。）

C. 研究結果

46施設に発送し、27施設から回答を得た（表1）。

（1）UC

2003年の時点で27施設中20施設において腹腔鏡手術が行われていた。1998年1月から2002年12月までの全初回手術1451件のうち205件（14.1%）において腹腔鏡手術が行われ、年々増加傾向にあった。

腹腔鏡手術の方法は、HALSを行う施設が9施設と最も多く、LACが8施設、小開腹補助が6施設であった（重複有り）。腹腔鏡手術の適応については、ほとんどの施設において穿孔、中毒性巨大結腸症を適応外としており、大量出血、緊急手術についても適応としない施設が多かった（各14施設）。癌合併例を適応外とする施設は約半数であった。

手術時期と腹腔鏡手術の関係をみると、緊急手術の2.4%、準緊急手術の15.3%、待機手術の19.2%に腹腔鏡手術が行われていた。

術中の出血量（平均値）については開腹手術例が321ml、腹腔鏡手術例が460mlと開腹手術例で有意に少なく（ $p < 0.01$ ）、術後の腸閉塞の発症率は開腹手術例9.1%、腹腔鏡手術例10.4%と開腹手術例で少ない傾向にあった。術後在院日数（平均）は開腹手術例が35日、腹腔鏡手術例が45日と開腹手術例において有意に短かった（ $p < 0.01$ ）。

（2）CD

2003年の時点で27施設中21施設において腹腔鏡手術が行われていた。1998年1月から2002年12月まで

の全開腹手術 1504 件のうち 204 件 (13.6%) において腹腔鏡手術が行われ、年々増加傾向にあった。

腹腔鏡手術の方法は、LAS を行う施設が 16 施設と最も多く、HALS 5 施設、小開腹補助 3 施設、その他 1 施設であった (重複有り)。腹腔鏡手術の適応については、ほとんどの施設において、穿孔、緊急手術、膿瘍形成、大量出血を適応外としていた。

手術時期と腹腔鏡手術の関係をみると、臨時手術の 3.4%、待機手術の 14.5% に腹腔鏡手術が行われていた。

術中の出血量 (平均値) については開腹手術例が 321ml、腹腔鏡手術例が 460ml と開腹手術例で有意に少なく ($p < 0.01$)、術後の腸閉塞の発症率は開腹手術例 9.1%、腹腔鏡手術例 10.4% と開腹手術例で少ない傾向にあった。術後在院日数 (平均) は開腹手術例が 35 日、腹腔鏡手術例が 45 日と開腹手術例において有意に短かった ($p < 0.01$)。

| | |
|-----------------|---------------|
| 関西医科大学外科 | 福岡大学筑紫病院外科 |
| 帝京大学外科 | 横浜市民病院 |
| 大阪大学大学院臓器制御外科 | いわき市立総合警城共立病院 |
| 横山胃腸科病院 | 兵庫医科大学第二外科 |
| 東京慈恵会医科大学外科 | 札幌厚生病院 |
| 山口大学医学部消化器・腫瘍外科 | 奈良県立医大第一外科 |
| 福岡大学第一外科 | 北里大学東病院消化器外科 |
| 浜松医大第二外科 | 新潟大学第一外科 |
| 群馬大学第一外科 | 大阪市立大学腫瘍外科 |
| 日生病院 | 大阪労災病院 |
| 防衛医大第一外科 | 群馬県立がんセンター |
| 横浜市大市民総合医療センター | 東京女子医科大学第二外科 |
| 東京大学腫瘍外科 | 慶応義塾大学外科 |
| 東北大学生体調節外科 | |

表 1. アンケート協力施設名 (順不同)

D. 考察

腹腔鏡手術は、1980 年代後半の腹腔鏡下胆嚢摘出術の実用化以来、結腸切除術や胃切除術などの消化管の手術にも広く応用され、現在広く普及しつつある。その低侵襲性、術後の早期回復から、良性疾患であり若年の患者の多い IBD は腹腔鏡手術の良い適応であると思われるが、今回の調査により、我が国において IBD に対する腹腔鏡手術が広く普及しつつあることが示された。

IBD における腹腔鏡手術の適応については、穿孔や大量出血をはじめとする緊急手術は適応から除外し、主に

待機手術に対して行うとする施設が多かったが、その一方で緊急手術に対しても施行可能とする施設もあった。

IBD における腹腔鏡手術の有用性に関し、創が小さいこと以外に、術後合併症の減少、早い腸管運動の回復、術後在院日数の短縮などが報告されている^{1),2)}。本調査においては、CD において術中の出血量の減少、術後腸閉塞の減少、術後在院日数の短縮が認められ、腹腔鏡手術の有用性が示唆された。UC についてはこれらの項目における有用性は確認できなかった。

IBD における腹腔鏡手術の有用性、適応についての結論を得るために、今後、ステロイド総投与量、手術の適応、術前の合併症などの各因子の影響を考慮に入れた詳細な解析を行う予定である。

E. 結論

- (1) 本調査により、本邦において 1998 年 1 月から 2002 年 12 月までの 5 年間に行われた IBD の腹部手術のうち約 14% が腹腔鏡手術によって行われたことが明らかとなった。
- (2) IBD に対する腹腔鏡手術は待機手術例に対して行われることが多かった。
- (3) 特に CD において腹腔鏡手術の有用性が示唆された。

F. 文献

1. Marcello PW, Milsom JW, Wong SK, Hammerhofer KA, Goormastic M, Church JM, Fazio VW. Laparoscopic restorative proctocolectomy: case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2000 May;43 (5):604-8.
2. Milsom JW, Hammerhofer KA, Bohm B, Marcello P, Elson P, Fazio VW. Prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs. conventional surgery for refractory ileocolic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2001 Jan;44 (1):1-8; discussion 8-9.

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

協力研究者 山村武平 兵庫医科大学第 2 外科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対し、1999 年 11 月より、条件を満たす症例に対して、1 期的な大腸全摘、直腸粘膜切除、J 型回腸囊肛門吻合術（以下 IAA）を行ってきた。2003 年 8 月までの、同じ期間に行った、1 期的手術 150 例と 2 期的手術 92 例の費用、在院日数、術後合併症、予後を検討した。周術期の費用と在院日数は 1 期的手術が有意に良好で、術後合併症を生じた頻度も、1 期的手術が 32.0%、一方、2 期的手術では 53.3%と 1 期的手術が有意に良好であった。また、予後は 1 期的手術の 99.3%、2 期的手術の 98.9%が、自然排便可能で、両群間に有意差はなかった。

共同研究者

池内浩基、中埜廣樹、内野 基、中村光宏、
中尾宏司、野田雅史、柳 秀憲

所属

兵庫医科大学第 2 外科

A. 研究目的

1 期的 IAA は術式の進歩により、安全に行うことができる術式であることを昨年報告した。今回は同じ期間に行った 1 期的手術と 2 期的手術を比較検討し、1 期的手術の利点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1999 年 11 月から 2003 年 8 月までに当科で行った、1 期的手術 150 例、2 期的手術 92 例の術前治療法、手術時間、出血量、在院日数、費用、術後合併症、および予後を retrospective に検討した。なお、1 期的手術の条件を以下のように定めた。

術前条件

1. 潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別診断がついている症例。
2. 大腸穿孔による腹膜炎や腹腔内膿瘍が存在しない症例。
3. 肛門部に痔瘻や肛門周囲膿瘍が存在しない症例。

術中条件

J-pouch が十分肛門まで到達し、吻合部に緊張のかけられない症例。

C. 研究結果

1. 対象患者の詳細を表 1 に示した。手術時年齢と緊急手術の割合は 2 期的手術で有意に高値であった。
2. 術前の内科的治療法：術前の治療法はステロイドの総投与量が 1 期手術 11000 (0-87600) mg、2 期手術 15000 (0-110000) mg。ステロイドの術前使用量が 1 期手術 15 (0-60) mg、2 期手術 20 (0-100) mg といずれも 2 期手術群で有意に高値であったが、免疫抑制剤と、白血球除去療法に関しては、2 群間に有意差はなかった。
3. 手術時間と出血量：手術時間は 1 期手術 190 (140-570) 分、2 期手術 225 (165-445) 分と 1 期手術群で有意に短い結果であったが、出血量は両群間に有意差はなかった。
4. 在院日数と入院費を表 2 に示した。在院日数は初回入院時で、すでに 2 期的手術が有意に長く、人工肛門閉鎖術も含めると、1 期手術の中央値が 34 日、2 期手術が 66 日という結果であった。入院費も 2 期手術で有意に高い結果であった。
5. 術後合併症を表 3 に示した。初回手術 (IAA) 時の合併症としては、感染性合併症、pouch 関連性合併症、尿路系合併症、副腎不全等をすべて含めた。その他、人工肛門に関連する合併症、人工肛門閉鎖術時の合併症をそれぞれ示している。いずれかの合併症を生じた頻度は 1 期手術で 32.0%、2 期手術で 53.3%と 2 期手術群が有意に不良であった。
6. 予後を図 1 に示した。1 期手術では死亡者はなく、pouch 関連性合併症等で 6 例 (4%) が回腸人工肛門造設

術を余儀なくされていたが、この6例のうち5例はすでに、回腸人工肛門閉鎖術を終了しており（残りの1例は本人希望により、人工肛門閉鎖術を行っていない）成功率は99.3%であった。一方、2期手術では、1例が多臓器不全で死亡していたが、残りの症例はすべて、回腸人工肛門閉鎖術後をすでに終えており、成功率は98.9%で、両軍間に有意差はなかった。

表 1 Patient Characteristic (1999.11 - 2003.8)

| | Without ileostomy | With ileostomy |
|------------------------------|-------------------|------------------|
| No. | 150 | 92 |
| Male : Female | 72 : 78 | 47 : 45 |
| Median age at surgery | 30.0 (15-69) | 35.5 (15-68)* |
| Duration of disease (months) | 75.4 (2.6-267.4) | 86.3 (1.1-312.9) |
| Pancolitis (%) | 107 (71.3) | 72 (78.3) |
| Emergency (%) | 4 (2.7) | 19 (20.1)* |

* $P < 0.05$

表 2 Hospital Stay and Cost

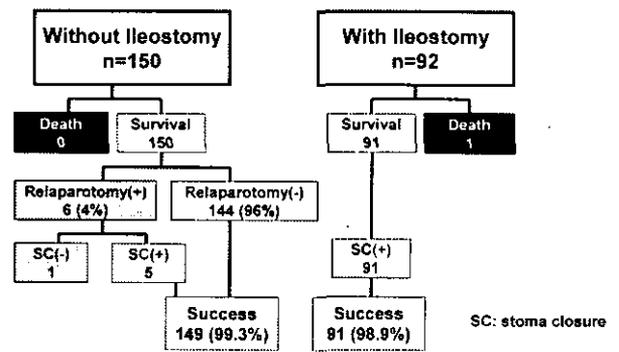
| | Without ileostomy | With ileostomy | Significance |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Hospital stay : IAA | 34 (18-93) | 37 (18-175) | $P < 0.05$ |
| : SC | | 28 (18-86) | |
| : Total | 34 (18-93) | 66 (20-200) | $P < 0.05$ |
| Hospital fee (yen) | 1,712,100 (1,051,970-3,904,360) | 2,831,420 (1,833,080-7,195,930) | $P < 0.05$ |

SC: Stoma closure

表 3 Incidence of Postoperative Complications

| | Without ileostomy | With ileostomy | Significance |
|--------------------|-------------------|----------------|--------------|
| IAA | 48/150 (32.0%) | 31/92 (33.7%) | NS |
| Ileostomy | | 11/91 (12.1%) | |
| Stoma closure | | 17/91 (18.7%) | |
| Total complication | 48/150 (32.0%) | 49/92 (53.3%) | $P < 0.05$ |

図 1 Outcome of Patients



D. 考察

潰瘍性大腸炎に対する手術には、回腸囊肛門吻合術 (IACA) と回腸囊肛門吻合術 (IAA) の 2 つの術式が存在する。IACA に対する 1 期的手術は多くの施設で行われているが、IAA では、内肛門括約筋部の粘膜を切除するために、最大静止圧の低下が著しく、1 期的手術は困難であるとの考え方が一般的であった。しかし、粘膜切除にハーモニックスカルペル®を導入することにより、従来法よりも、括約筋損傷が軽度であることが明らかとなり、当科では 1999 年 11 月より IAA に対し、症例を選んで 1 期的な手術を行ってきた。1 期 IAA 後の Pouch related complication による再手術率が 3% であることと、術後排便機能が術後約 3 ヶ月で安定することはすでに報告している^{1,2)}。

近年、医療費の削減と在院日数の短縮が重要視されてきている。Galandiuk らは、2 期的手術の短所を、手術回数、費用、人工肛門に関連した合併症と、長所を high risk 患者の pouch related complication を軽減させることだと報告している³⁾。high risk 患者や、緊急手術患者の取り扱いに関しては、今後の課題であるが、術後合併症と予後に有意差がなければ、条件を満たす患者には、1 期的手術を行うほうが、医療面でも患者の QOL の面でも有用である。今回の検討では、術後合併症、医療費、在院日数の面では 1 期的手術のほうが良好で、予後の面では有意差はなかった。以上を考慮すると、術前条件を満たす症例に対しては、積極的に 1 期的手術を導入すべきであると思われた。

E. 結論

1 期的 IAA は条件を満たせば、積極的に行うべき術式であると思われた。

F. 文献

1) 池内浩基、山村武平.: 一期的大腸全摘、J 型回腸囊

肛門吻合術。消化器外科 25:529-538. 2002

2) Ikeuchi H, Shoji Y, Kusunoki M et al: Clinical results after restorative proctocolectomy without diverting ileostomy for ulcerative

colitis. Int J Colorectal Dis: in press.

3) Galandiuk S, Wolff BG, Dozois RR et al: Ileal pouch-anal anastomosis without ileostomy. Dis Colon Rectum 1991;34:870-873.

潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎の内視鏡像の検討治療

協力研究者 藤井久男 奈良県立医科大学内視鏡部 助教授

研究要旨：【目的】回腸囊炎の診断基準案に示されるように、回腸囊炎診断において内視鏡検査は重要である。その理由としては、①無症状であるが、内視鏡的に明らかな pouchitis の所見を有する症例がある、②有症状であっても、機能的障害や一過性の感染性腸炎の可能性があるといったことがあげられる。しかしながら、回腸囊の内視鏡像についての知見は十分とはいえない。そこで内視鏡診断における内視鏡所見の項目・重症度診断の妥当性を評価する目的に、検者間の所見・診断の一致率について検討した。【方法】本研究班回腸囊炎診断基準案、および PDAI (Pouchitis Disease Activity Index), PAS (The Heidelberg Pouchitis Activity Score) に示されている各内視鏡所見の有無および回腸囊炎の有無を診断し、検者による診断の相違について検討した。【結果】内視鏡項目別の一致率はおおむね 80%前後であった。また、pouchitis の診断率では 10 例中 9 例に 75%以上の一致が得られた。【総括】回腸囊炎の診断にとりあげられている項目について個別にはばらつきが大きく、診断基準案のように症状を加えて総合的に判断する必要があると思われる。また、回腸囊の内視鏡像についての知見を深めるとともに、回腸囊炎の内視鏡像についてコンセンサスを得る必要がある。

共同研究者

西沼 亮, 小山文一, 向川智英, 児島 祐, 勝井鎌太, 内本和晃, 武内 拓, 中島祥介
所属
奈良県立医科大学 第一外科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する pouch 手術施行後における pouchitis について、本研究班(下山班)において診断基準案が作成され、内視鏡検査の重要性について報告された。その理由としては、①無症状であるが、内視鏡的に明らかな pouchitis の所見を有する症例がある、②有症状であっても、機能的障害や一過性の感染性腸炎の可能性があるといったことがあげられる。しかしながら、回腸囊の内視鏡像についての知見は十分とはいえない。そこで回腸囊炎診断において内視鏡所見の項目・重症度診断の妥当性を評価することを目的に、検者間の所見・診断の一致率について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

奈良医大第一外科および関連施設に勤務し、大腸内視

鏡検査に従事する医師 12 名 (うち日本消化器内視鏡学会認定医以上 10 名)

2) 方法

潰瘍性大腸炎に対し、pouch 手術を受けた患者の内視鏡像を 10 例、それぞれ 2~4 枚の画像をカラープリントしたものを提示した。この内視鏡像について、本研究班(下山班)回腸囊炎診断基準案¹⁾(Table.1)および、比較として PDAI (Pouchitis Disease Activity Index)²⁾(Table.2)、PAS (The Heidelberg Pouchitis Activity Score)³⁾(Table.2)に記載されている各内視鏡所見の有無、および回腸囊炎の有無について評価してもらい、診断の一致率について検討した。

(Table.1) 回腸囊炎診断基準案(抜粋)

II 診断基準
a) の 2 項目以上がみられた時に疑診とし、b) の中等度以上の所見がみられ、かつ下記の産物が見られれば確診とする。また、明らかな自覚症状がなくとも、b) の重症の所見がみられ、かつ下記の歴史が除外できれば確診とする。なお、非特異性炎症の疑診、除外診断のため生検組織学的検査、便培養検査を行う。
a) 臨床症状(当該患者の平常ではない症状):
1) 腹痛
2) 分層下痢(時に血性)または排便回数増加
3) 膿血便
4) 体重減少
5) 全身倦怠
6) 発熱
b) 内視鏡検査所見:
軽度: 粘線線粒状、軽度の発赤
中等度: びらん、小潰瘍、腸出血性、膿性粘液付着
重症: 広汎な潰瘍、多発性潰瘍、著明なびまん性発赤、著明な自然出血
除外すべき疾患は、感染性腸炎(サルモネラ菌、カンピロバクテリウム、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルス腸炎などのウイルス性腸炎、寄生虫産物)、結合不全、腸管内感染症、術後肛門機能不全、クローン病などがある。

(Table.2)

| PDAI (Pouchitis Disease Activity Index) | | PAS (The Heidelberg Pouchitis Activity Score) (内視鏡所見のみ基準) | |
|--|-------|--|----------|
| Clinical criteria | Score | Endoscopy | Score |
| Stool frequency | | | |
| Usual postoperative stool frequency | 0 | 1 Edema | absent 0 |
| >2 stools/day > postoperative usual | 1 | present | 1 |
| 3 or more stools/day > postoperative usual | 2 | 2 Granularity | absent 0 |
| Rectal bleeding | | present | 1 |
| None or rare | 0 | 3 Friability | absent 0 |
| Present daily | 1 | mild 1 | 1 |
| None or rare | 0 | severe 2 | 2 |
| Occasional | 2 | 4 Erythema | absent 0 |
| Usual | 2 | mild 2 | 2 |
| Fever (temperature > 100.0 Farenheit) | | severe 3 | 3 |
| Absent | 0 | 5 Flattening of mucosal surface | absent 0 |
| Present | 1 | present 2 | 2 |
| Endoscopic criteria | | 6 Ulcerations/erosions | absent 0 |
| Edema | 1 | absent 2 | 2 |
| Granularity | 1 | mild 2 | 2 |
| Friability | 1 | severe 3 | 3 |
| Loss of vascular pattern | 1 | | |
| Mucus exudates | 1 | | |
| Ulceration | 1 | | |
| Acute histologic criteria | | | |
| Polymorph infiltration | | | |
| Mild | 1 | | |
| Moderate + crypt abscess | 2 | | |
| Severe + crypt abscess | 3 | | |
| Ulceration per low-power field (average) | | | |
| <25% | 1 | | |
| 25% - 50% | 2 | | |
| >50% | 3 | | |

C. 研究結果

項目別の一致率は、69.2%～100%の範囲で、FriabilityやMucus exudates, Erythemaといった所見で70%前後とやや低く、その他は80%以上の一致率であった。

また pouchitis の診断率は、75%以上が一致した症例は、診断基準案使用により10例中9例であった。

(Table.3) 項目別一致率

| | |
|-------------------------------|--------|
| Edema | 86.7 % |
| Granularity | 80.0 % |
| Friability | 69.2 % |
| Loss of vascular pattern | 82.5 % |
| Mucus exudates | 72.5 % |
| Ulceration | 82.5 % |
| Erythema | 74.2 % |
| Flattening of mucosal surface | 85.8 % |
| 広汎な潰瘍、多発性潰瘍 | 84.2 % |
| 著明なび慢性発赤 | 96.7 % |
| 著明な自然出血 | 100 % |

(Table.4) Pouchitis 診断率

| 症例 | Pouchitis 診断率 (n=12) | 診断基準案による診断率 (n=12) | PDAI score (max 8pts) | PAS (max 12pts) |
|----|----------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|
| 1 | 58.3 % | 50.0 % | 3.58±1.24 | 5.42±2.15 |
| 2 | 91.7 % | 83.3 % | 3.92±1.08 | 4.33±1.97 |
| 3 | 91.7 % | 75.0 % | 4.0±1.28 | 4.83±2.44 |
| 4 | 91.7 % | 75.0 % | 3.92±1.24 | 5.67±1.44 |
| 5 | 75.0 % | 91.7 % | 2.75±1.06 | 4.5±1.78 |
| 6 | 75.0 % | 100 % | 4.33±1.07 | 6.83±2.37 |
| 7 | 41.7 % | 25.0 % | 1.17±1.19 | 2.33±1.61 |
| 8 | 50.0 % | 83.3 % | 2.17±1.53 | 3.17±2.08 |
| 9 | 91.7 % | 91.7 % | 4.33±0.98 | 6.7±3.3 |
| 10 | 100 % | 100 % | 4.33±1.15 | 6.83±2.44 |

D. 考察

潰瘍性大腸炎の術後 pouchitis 発生率は、累積でおよそ20～40%とされている。診断においては、有症状でも機能的障害によるものや、感染性腸炎の可能性もあり、また無症状でも内視鏡的にあきらかに pouch 内に炎症所見のみられるものもあり、内視鏡所見は重要な診断根拠となる。実際に診断基準として本研究班(下山班)の診断基準案やPDAIなどが報告されており、内視鏡所見についても記載されている。しかしながら回腸囊の内視鏡像についての知見は十分とはいええず、内視鏡による pouchitis の重症度診断についての妥当性はあきらかでなかった。今回12名の内視鏡医による所見の一致率をみたところ、おおむね80%以上の一致率が得られたが、Friability, Mucous exudates, Erythemaといった軽度から中等度の所見においてばらつきが大きかった。これらの所見は pouch 特有の内視鏡所見ではないが、一致率としては低く、それぞれの所見に対する認識が検者により違うことを示している。そのため、アトラスの作成等により回腸囊の内視鏡像の知見を深めるとともに、検者の認識を統一していくことが必要と考えられる。

pouchitis の診断については、内視鏡を観察した印象のみでは75%以上の診断一致率は10例中7例であったが、診断基準案にあわせると9例と診断率の向上がみられた。個々の項目ではばらつきがおおくても、基準案のような基準により判断することで診断率が向上しており、総合的な判断が重要と考えられる。

E. 参考文献

- 1) 藤井久男: 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13年度研究報告書: 108-109, 2002
- 2) Sandborn WJ, et al.: Pouchitis After Ileal pouch-Anal Anastomosis: A Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc 1994; 69: 409-415
- 3) Udo A. Heuschen, M.D.: Diagnosis Pouchitis. Dis Colon Rectum 2002; 45(6): 776-788

潰瘍性大腸炎手術症例の術後長期経過の検討

協力研究者 亀岡信悟 東京女子医科大学第2外科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎手術症例の術後長期経過および問題点を明らかにすることを目的とした。2003年12月までに当科で手術を施行した潰瘍性大腸炎症例76例のうち、術後3年以上経過してfollow upが可能であった38例を研究対象として、その臨床経過についてretrospectiveに検討した。手術適応は、難治が最も多く27例、大腸癌合併6例、中毒性巨大結腸症2例、大出血2例、穿孔1例であった。術式の内訳は、IACA25例、IAA5例、IRA3例、その他5例である。術後長期経過を見ると、死亡は3/38例(7.8%)に認められ、いずれもColitic cancerによる直腸癌癌死であった。Pouch failure 2/35例(5.2%)に認めた。長期経過による合併症は、12例(31.6%)に認められた。日常生活で、障害のある症例は38例中1例(2.6%)のみであり、その制限は軽度であった。潰瘍性大腸炎術後の長期予後は比較的良好であり、長期QOLも良好であり、長期的な合併症に留意しつつfollow upすることが重要である。

共同研究者

板橋道朗、小川真平、橋本拓造、吉邑由佳
東京女子医大2外
飯塚文瑛、白鳥敬子
同 消化器病センター

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する手術療法の長期的効果を評価するため、潰瘍性大腸炎手術症例の術後長期経過および問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1987年から2003年12月までに当科で手術を施行した潰瘍性大腸炎症例76例のうち、術後3年以上経過してfollow upが可能であった38例を研究対象として、その臨床経過についてretrospectiveに検討した。男性24例、女性14例で、平均年齢は37.2歳である。なお、単一施設内のretrospectiveな検討であるので倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

病型で分類すると、全大腸炎型30例(78.9%)、左側大腸炎型8例(21.1%)であった。臨床経過による分類では、再燃緩解型25例(65.7%)、慢性持続型8例(21.1%)、急性激症型4例(10.6%)、初回発作型1例(2.6%)であっ

た。

手術の緊急度でみると、待機手術28例(73.7%)が最も多

く、緊急手術および準緊急手術は、それぞれ6例(15.8%)、4例(10.5%)であった。手術適応は、難治が最も多く27例、大腸癌合併6例、中毒性巨大結腸症2例、大出血2例、穿孔1例であった。術式の内訳は、IACA25例、IAA5例、IRA3例、その他5例である。

術後長期経過を見ると、死亡は3/38例(7.8%)に認められ、いずれもColitic cancerによる直腸癌癌死であった。Pouch failure 2/35例(5.2%)に認めた。長期経過による合併症は、12例(31.6%)に認められた。内訳は、回腸囊炎5例(いずれも保存的に軽快)、尿路結石3例(1例はESWL施行)、胆石1例、肛門狭窄3例、痔瘻1例であった。

排便機能についてみると、術後1年以上経過時の排便回数は、平均7.4回/日、Soilingは5%の症例に、Spottingは20%の症例に認めたが時間経過とともにさらに軽快していた。夜間の排便は60%の症例に認めた。食事、仕事、活動度を含めた日常生活で、障害のある症例は38例中1例(2.6%)のみであり、その制限は軽度であった。

D. 考察

長期経過に重要なQOLの因子は、自験例では、癌死、

長期合併症 (pouch failure、回腸囊炎、結石など)、性機能、排便機能であり、これらに留意して経過観察を行う必要があると考えられる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎術後の長期予後は比較的良好であり、長期 QOL も良好であり、長期的な合併症に留意しつつ

follow up することが重要である。

F. 文献

Kollmorgen et al; Long-term causes of death following ileal pouch-anal anastomosis. Dis Colon Rectum. 1996 May (5): 525-528.

日本語版 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire における 信頼性、妥当性、感度の検討

分担研究者 櫻井俊弘 町立芦屋中央病院 病院長

研究要旨：Crohn 病は慢性かつ難治性の疾患であり生活の質（QOL）の障害は少なからずみられる。しかし、本邦では、Crohn 病の QOL を正確に評価するための疾患特異的な測定ツールはなかった。当班の先行研究として、QOL 専従班の協力のもと、欧米でひろく使用されている炎症性腸疾患の疾患特異的な QOL 尺度である Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) を翻訳し、日本語版を開発した。今回、日本語版 IBDQ の計量心理学的特性を検討し、日本語版が Crohn 病の QOL を正確に反映するか評価することを研究目的とした。方法は Crohn 病の入院患者における前向きコホート研究を行った。その結果、4 つの下位尺度（全身症状、腹部症状、社会生活、情緒）はいずれも内的整合性、日本語版 MOS SF36 を比較対照とした基準妥当性および判別妥当性に問題はなく、病勢によるスケールの感度も良好であった。

A. 研究目的

Crohn 病の QOL 評価には種々の測定ツールがあるが、世界的には Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) が最もひろく用いられている。ただし、妥当性などの計量心理学的特性が検討された日本語版はなかった。当班のプロジェクト研究として、QOL 専従班と協力し日本語版 IBDQ を開発してきた。本研究ではこの質問票の計量心理学的特性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

当研究班の分担研究者や研究協力者が所属する 10 施設の Crohn 病入院患者 127 名を対象とした。質問票は日本語版 IBDQ と日本語版 SF-36 を用い、入院時と退院後 1 ヶ月時の 2 回調査した。Crohn 病の病勢評価のため、Crohn's disease activity index (CDAI) を算定した。

計量心理学的特性の評価は、内的整合性、基準関連妥当性、判別妥当性、感度を検討した。内的整合性は、IBDQ の下位尺度（全身症状、腹部症状、情緒、社会生活）ごとに Cronbach の α 係数を求めた。基準関連妥当性の検討には、IBDQ の各下位尺度と SF36 の下位尺度との相関を求めた（Pearson の相関係数）。判別妥当性を評価するため、Crohn 病の病勢と QOL 下位尺度の関係を検討した。統計処理は、入院時の病勢により対象を 4 群に分け各下位尺度ごとに分散分析を行った。感度の評

価には入院時と退院 1 ヶ月後の下位尺度スコアを比較し standardized response mean と responsiveness statistics を求めた。また、入院時と退院後 1 ヶ月で CDAI が 50 ポイント以上改善した群（病勢改善群）とそれ以外（病勢不変増悪群）の 2 群に分け、各下位尺度の推移を比較した。

（倫理面への配慮）研究内容は福岡大学倫理委員会にて承認された。対象の患者には書面にてインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

対象の性差は 63%が男性であり、病型は小腸型 20%、大腸型 8%、小腸大腸型 69%、その他の病型 3%であった。罹病期間の中央値は 10 年で、CDAI の中央値は 226 (range 31-463) であった。入院目的は薬物治療が 29 例、栄養療法が 75 例、手術が 47 例であった。

表 1 に IBDQ 下位尺度の内的整合性を示したが、Cronbach の α 係数はいずれも 0.70 を越えていた。基準関連妥当性の検討では SF36 との比較を行ったが、“腹部症状”と“全身症状”は SF36 の“活力”と良い相関を示し、“情緒”は SF36 の“心の健康”と強い相関を示した（表 1）。“社会生活”は SF36 の“役割の制限”や“社会活動”と相関した。判別妥当性を評価するため、Crohn 病の病勢と QOL 下位尺度の関係を検討した。図 1 は入院時病勢別の下位尺度スコアを示しているが、

病勢が強くなるにつれ QOL は低下した ($p < 0.001$)。感度の検討では、入院時と退院後 1 ヶ月の病勢比較により 2 群に分けたが、病勢改善群は不変増悪群と比較し“全身症状”、“腹部症状”、“情緒”は有意に改善していた。“社会生活”は病勢不変増悪群では低下し、改善群では不変であった。表 2 はスケールの感度に対する各インデックスを示したが、IBDQ の下位尺度の response mean と responsiveness statistics は SF36 のそれと同等あるいは良好であり、CDAI スコアの推移との関連では“腹部症状”と“全身症状”が“情緒”や“社会生活”より強い相関を示した。

表 1. 日本語版 IBDQ の内的整合性と MOS-SF36 との相関

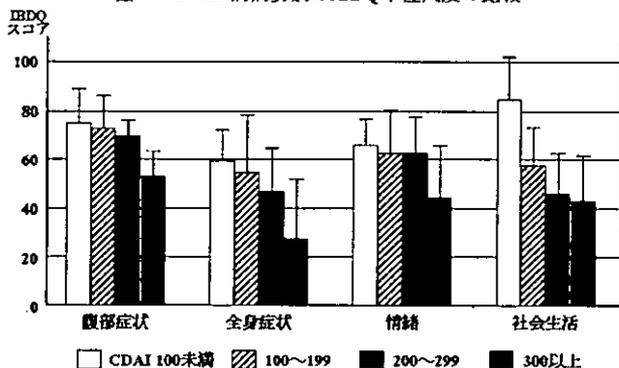
| | 腹部症状 | 全身症状 | 情緒 | 社会生活 |
|----------------------|---------|---------|---------|---------|
| 質問回数 | 10 | 5 | 12 | 5 |
| 平均 ± 標準偏差 | 68 ± 16 | 45 ± 22 | 59 ± 17 | 53 ± 24 |
| Cronbach α 係数 | 0.77 | 0.79 | 0.87 | 0.76 |
| SF36 との相関 | | | | |
| 全体的な健康感 | 0.31 | 0.51 | 0.52 | 0.38 |
| 活力 | 0.48 | 0.77 | 0.52 | 0.36 |
| 日常役割制限 (身体) | 0.31 | 0.42 | 0.30 | 0.66 |
| 日常役割制限 (精神) | 0.45 | 0.50 | 0.50 | 0.54 |
| 心の健康 | 0.42 | 0.54 | 0.74 | 0.34 |
| 社会生活機能 | 0.29 | 0.33 | 0.35 | 0.58 |

※全ての IBDQ 下位尺度は 100 点満点でスコア化した。

表 2. 日本語版 IBDQ と MOS-SF36 の測定感度

| | Standardized Response Mean | n induced | Responsiveness Statistics | n induced | Correlation with Change in CDAI | n induced |
|----------|----------------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|
| IBDQ | | | | | | |
| 腹部症状 | 0.64 | (101) | 0.74 | (64) | 0.41 | (64) |
| 全身症状 | 0.69 | (100) | 0.88 | (63) | 0.43 | (63) |
| 情緒 | 0.61 | (101) | 0.78 | (64) | 0.23 | (64) |
| 社会生活 | 0.22 | (92) | 0.27 | (57) | 0.28 | (57) |
| MOS-SF36 | | | | | | |
| 全体的な健康感 | 0.60 | (99) | 0.49 | (63) | 0.08 | (63) |
| 活力 | 0.96 | (99) | 0.99 | (63) | 0.29 | (63) |
| 心の健康 | 0.64 | (99) | 0.71 | (63) | 0.24 | (63) |

図 1. Crohn 病病勢別の IBDQ 下位尺度の比較



D. 考察

Crohn 病は若年発症の慢性で難治性の疾患であり、生活の質 (QOL) に大きな影響を与える。そのため QOL 測定は患者診療において不可避の事項である。実際、世界的には Crohn 病の QOL 評価には種々の測定ツールがあり利用されているが、整合性や妥当性などの計量心理学的特性が検討された日本語版の測定ツールはなかった。そこで、当班のプロジェクト研究として QOL 専従班と協力し開発した日本語版 IBDQ について計量心理学的特性を検討することを目的とし本研究を行った。

計量心理学的特性は、内的整合性：同じ domain に属する因子互いに高い相関を有するか、基準関連妥当性：他の確立された基準 (gold standard) と一致するか、判別妥当性：構成概念と関連を持つ他の外的変数と相関性を示すか、感度：意味のある変化に対して敏感か、を検討した。

IBDQ 下位尺度の内的整合性は Cronbach の α 係数で評価したが、いずれも 0.70 を越えており良好な内的整合性を示した。基準関連妥当性は SF36 を gold standard とし、比較を行ったが、各下位尺度は予想したとおりに SF36 の下位尺度との間に有意の相関が確認された。さらに、判別妥当性について、Crohn 病の病勢に尺度が十分に追従するかを検討したが、病勢と各下位尺度は有意の相関を示した。また、感度の評価のため、入院時と退院後 1 ヶ月で CDAI が 50 ポイント以上改善した群 (病勢改善群) とそれ以外 (病勢不変増悪群) の 2 群に分け検討した。その結果、病勢改善群は不変増悪群と比較し“全身症状”、“腹部症状”、“情緒”は有意に改善しており、測定感度は満足できるものであった。ただし、“社会生活”は病勢不変・増悪群では低下し、改善群では不変であった。これは、入院生活自体が社会生活に影響を与えた結果と推察できる。さらに、感度を評価する統計手法である response mean と responsiveness statistics は SF36 のそれと同等あるいは良好であった。

E. 結論

日本語版 Inflammatory Bowel Disease Questionnaire は Crohn 病の QOL 測定において、良好な信頼性、妥当性、感度が確認された。なお、本研究は下記に紙上発表した。

Ghashimoto H, Green J, Iwao Y, Sakurai T, Hibi T, Fukuhara S. Reliability, validity, and responsiveness of the Japanese version of the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. J Gastroenterol 38(12): 1138-1143, 2003.)

F. 文献

1) Guyatt, G. H., et al., A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. Gastroenterology, 1989, 96: p. 804-810.

- 2) Fukuhara, S., et al., Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol, 1998. 51(11): p. 1037-1044.
- 3) Fukuhara, S., et al. Development and Psychometric test of the Japanese version of Inflammatory Bowel Disease Questionnaire. in Annual Report in 1998 by Research Group on QOL

in Intractable Disease Patients. 1999: Research on Intractable Disease, Ministry of Health and Welfare.

G. 知的所有権の取得状況

特許取得、実用新案登録ともなし。

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

分担研究者 名川 弘一 東京大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：47 都道府県より送付されてきた個人票（平成 10 年、11 年、12 年）は、潰瘍性大腸炎 49,743 件、Crohn 病 15,131 件で、入力作業が終了した段階である。現在、個人票から得られるデータを基に記述統計解析を行っている。この解析結果の公表は、炎症性腸疾患の動向を知るうえで有用な基礎データになると考えられる。一方、本データは個人情報であるため、個人が特定されないような解析結果の公表等、慎重な取扱いが必要である。

A. 研究目的

厚生労働省特定疾患医療受給者証交付申請にあたり担当医が記載する臨床調査個人票について、そのデータの電子化ならびに基本的な記述統計解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

前年度に引き続き、臨床調査個人票に記載されているデータ（潰瘍性大腸炎：183 項目、Crohn 病：200 項目）の電子化作業を行った。この電子化データを基に、都道府県別患者数、重症度別症例数、年齢別発症数、罹患範囲別症例数、家系内発症率などの記述統計解析を行った。

（倫理面への配慮）

個人情報保護法に抵触しない配慮をしており、機密を保持し、本データの第三者への供与は一切行っていない。

C. 研究結果

47 都道府県より送付されてきた個人調査票（平成 10 年、11 年、12 年）は、潰瘍性大腸炎 49,743 件、Crohn 病 15,131 件であった。年齢別発症数の検討で、潰瘍性大腸炎は 25～30 歳、Crohn 病は 21～25 歳にそのピークが見られた。潰瘍性大腸炎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。潰瘍性大腸炎における家系内発症率は約 7%、Crohn 病では約 3%であった。

D. 考察

潰瘍性大腸炎ならびに Crohn 病における疫学的データについては、これまでも一定の規模で発表がなされてきた。しかし全国規模でこれら両疾患のデータが公表されたことはない。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る。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。

E. 結論

潰瘍性大腸炎と Crohn 病の臨床調査個人票データを電子化し、基本的な記述統計解析を行った。今後、一般への公表を行う予定である。

F. 文献

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

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

特定疾患受給者証申請書類の審査にあたっての問題点

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：兵庫県内の保健所経由で兵庫県庁に届けられた特定疾患受給者の申請用紙から、新規および継続症例の件数を調査し、さらに臨床調査個人票の記載内容について検討した。平成 15 年度に新規申請の潰瘍性大腸炎は 306 名、クローン病は 67 名であり、継続申請の潰瘍性大腸炎は 3042 名、クローン病は 997 名であった。このうち軽快者は潰瘍性大腸炎で 2%、クローン病で 1%であった。新規申請の調査票の記載不備で 1 回目に保留となったのは潰瘍性大腸炎が 35%、クローン病が 51%であり、糞便病原性微生物検査、赤沈、ツベルクリン反応の項目の記載不備がその理由であった。「疾患の診断に必要な項目である」から検査しないというのが主治医のおもな理由であった。

A. 研究目的

特定疾患受給者の申請時に提出される個人調査票の記載項目に不備が多く、審査保留で返されることが少なくない。県庁に集められた個人調査票を分析し、記載不備の項目、平成 15 年度から設けられた軽快者の頻度などを調査した。

B. 研究方法

兵庫県庁・疾病対策課の協力により新しく受給者証申請の書類の変更があった平成 15 年度の申請状況を調査し、県庁の審査会で保留とされる場合の理由についても検討した。新たに設定された軽快者について、その頻度を算定した。

C. 研究結果

兵庫県における平成 15 年度の新規の潰瘍性大腸炎は 306 名、クローン病は 67 名であり、継続の潰瘍性大腸炎は 3042 名、クローン病は 997 名であった。新規は毎月同じ程度に申請されていたが、継続申請は 8-10 月に集中し、とくに 9 月がもっとも多かった。

審査保留となった潰瘍性大腸炎は新規で 35%、継続で 2%であった。クローン病では新規で 51%、継続で 3%であり、新規の保留はクローン病の方が多かった。保留の主な理由は、臨床調査個人票の記載項目の記入不備がもっとも多く、新規申請では①糞便病原性微生物検査、②赤沈、③ツベルクリン反応の記載不備が多く、糞便病原性微生物検査は内視鏡検査で十分診断できるので不要、赤

沈は医療機関の通常の検査項目から削除されており検査することができない、ツベルクリン反応は認定基準を満たすかどうかの判定には関係ないので不必要だからしない、などの主治医からのクレームが寄せられた。継続申請では、①糞便病原性微生物検査、②赤沈、③ツベルクリン反応、④無治療で経過観察中であるが、「治療と経過」欄や「内科的治療」欄に記載がないので「軽快者」と判定しにくい、⑤「症状」欄や「血液検査」欄が空白である、などが主な理由で、検査しなくても受給者証を発行すべきであるとの主治医の意見が多かった。

「軽快者」は、潰瘍性大腸炎で 2%、クローン病で 1%あった。

研究事業として公費負担しているにもかかわらず、臨床調査個人票のデータ提出に同意が得られない場合が潰瘍性大腸炎で 14.3%、クローン病で 17.6%あった。

D. 考察

保留の主な理由である検査項目の記載不備に関しては、未記入の理由として、「この検査項目がなくても診断に困らないからなぜしなければならないのか」という主治医の意見が寄せられ、「研究班のデータとして必要である」と県庁からの説明が行われている。鑑別診断などのいくつかの検査は継続申請時には必要ないとする意見も寄せられた。

「軽快者」については、疾患特異的な治療が行われていない、臨床所見が認定基準を満たさず、著しい制限

を受けることなく、就労等を含む日常生活を営むことができる、治療を要する臓器合併症がない、これらのすべてを1年以上満たしたものを軽快者と判定することになっているが、臨床調査票の記載欄の未記入や判定しにくい項目が多いので、軽快者の判定がしにくいことが考えられる。乳酸菌製剤の有用性も報告されている現状から考えて、乳酸菌製剤のみが投与されている場合を軽快者とすべきなのか軽快者ではないのかの判断に苦慮する。症状がないまま半年に1回来院し、整腸剤のみが処方されていれば「軽快者」にはならないのかどうか一定の見解が必要である。高齢者で脳梗塞を併発しているような場合は、「在宅療養」「入院療養」「入院」「制限があり部分介助」等の欄にチェックがなされているが、「軽快者」として判定することの妥当性に対する一定の見解が必要である。

難病対策事業が治療研究事業であることの認識が

臨床調査個人票を作成する主治医になく、あくまでも診断書との考えで作成している。厚生労働省または研究班から、明確な通達を行うことが必要である。個人票のデータの使用を許可しない申請者に公費負担し、福祉的事業と誤解されているので、「全項目を記載してください」と県から言いにくい。平成15年度から実施されている臨床調査個人票の項目の記載に関しての、詳細な注意書きの添付が必要である。

E. 結論

厚生労働省または研究班から、患者および主治医向けの通知または説明文の作成が必要であり、研究事業の趣旨説明、データ提供の依頼と必要性の説明、臨床調査個人票の記載時の注意点などの徹底を図ることが重要である。「軽快者」や「重症認定」などに関して、都道府県で統一の判定基準の作成が必要である。

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 旭川医科大学医学部第3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、1件の治験および3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。また、これまでの本研究班における研究成果に基づき、研究者主導の自主臨床試験プロトコルの作成を行った。

A. 研究目的

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、健保適応をめざすものは、治験と同様の基準による施行が規定されている。

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、および健保適応を直接の目的としない臨床試験プロトコルの作成支援をおこなった。

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。臨床試験プロトコル作成については、マクロライド系抗生物質である Roxithromycin (RXM) のクローン病における抗炎症効果を検討する臨床試験について、旭川医科大学においてプロトコル原案を作成し、

分担研究者に意見を求めてドラフトを作成した。また、現在施行中の自主研究3件については、本プロジェクト研究グループによるプロトコル作成支援を行った。

C. 研究結果

平成16年1月の時点で、現在本邦において施行中の治験は1件、多施設参加による研究グループが行っている臨床試験は3件であった。以下にその概要を記載した。

1) 治験

1)-1) 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)

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)

*継続投与試験のみ継続中

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: 2002/6-2003/9 現在継続投与中
7. 治験実施者 藤沢薬品工業

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)-3) 潰瘍性大腸炎に対するアダカラム至適用法の検討

1. 対象症例: 潰瘍性大腸炎の重症・激症及び難治性患者 (CAI 5 以上 12 以下)

2. 除外症例: 5ASA, ステロイド, 免疫抑制剤などを増量した症例

3. 試験形式: RCT (無作為割付による)

試験群 GCAP (週 2 回, 10 回)

対象群 GCAP (週 1 回, 10 回)

* 1 週毎に CAI を調査し緩解 (CAI 4 以下) になった時点で治療を終了する

4. 評価項目: primary 緩解導入率 (CAI 4 以下)
secondary CAI score の週別変化,
内視鏡所見, 安全度

5. 目標症例: 各群 100 症例, 計 200 例

6. 実施時期: 2003/9-2004/9

7. 治験実施者 study group による自主研究

3) 現在計画中の臨床試験

本プロジェクト研究グループにおいて臨床試験プロトコル原案を作成し, 現在臨床試験を行う自主研究グループを組織中の臨床試験については, 以下のような概要となった。本研究は, クロウン病症例 5 例にマクロライド系抗生物質である Roxithromycin (RXM) を 300mg/day、分 2 で 8 週間投与し, CDAI 250 未満であった 5 例中 3 例に臨床的緩解が見られたとの報告 (平成 11 年度厚生省難治性炎症性腸管障害調査研究班報告書), IL-10 ノックアウトマウス腸炎モデルにおける RXM の腸炎軽減効果 (日本消化器病学会, 2002、平成 15 年度厚生省難治性炎症性腸管障害調査研究班) の研究結果に基づいて計画された。

3)-1) クロウン病に対する抗菌薬治療-多施設共同無作為化比較試験-

1. 対象症例: 活動性が軽度-中等度 (CDAI が 150-300) のクロウン病症例で, 肛門病変を有し, 炎症反応が高値で抗菌薬投与が必要と考えられる外来治療が可能な患者

2. 試験形式: RCT (無作為割付による)

試験群 Roxithromycin (300 mg/day/2x, 6 weeks)

対象群 Ciprofloxacin (600 mg/day/3x, 6 weeks)

試験薬の非劣性試験として解析

3. 評価項目: primary 緩解導入率

(CDAI 150 以下), CRP 値

secondary 安全度

4. 目標症例: 各群 40 症例, 計 80 例

5. 実施時期: 2004/4- (現在計画中)

6. 治験実施者 study group による自主研究

D. 考察

これらの臨床試験の概要については、平成 15 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。

今後の炎症性腸疾患における臨床試験は 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) 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。

E. 参考文献

- 1) 日比 紀文、他：クローン病における Roxithromycin 持続投与の有効性の検討。
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成 11 年度研究報告書. 162-163
- 2) 玉川 浩司、他：IBD モデルマウスに対するロキシスロマイシンの腸炎抑制効果。
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 平成 15 年度第 1 回総会要旨

クローン病に対するヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 MRA の有効性

協力研究者 伊藤裕章 大阪大学大学院分子病態内科 講師

研究要旨：実験腸炎モデルに対する抗 IL-6 レセプター抗体の有効性が示されたことに基づき、クローン病患者を対象に、プラセボを対照薬として臨床第Ⅱ相多施設二重盲検試験を行った。その結果、ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 MRA、8 mg/kg、2 週間隔反復投与の忍容性が確認され、活動性クローン病の治療に有効であることが示された。

A. 研究目的

IL-6 はクローン病の病態において重要な役割を果たし、IL-6 レセプターに対する抗体を用いてそのシグナルをブロックすることでクローン病が治療できる可能性が動物実験から強く示唆された。そこでこの結果に基づき、クローン病患者を対象に、プラセボを対照薬とした臨床第Ⅱ相無作為割付二重盲検試験にてヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 MRA の安全性と有効性について比較検討した。

B. 研究方法

各施設倫理委員会の承認のもと、従来のクローン病治療にもかかわらず CDAI \geq 150 の患者 36 人をプラセボ (P) 群、8mg/kg MRA (M2W：実薬 2 週毎) 群、同 MRA/プラセボ交互 (M4W：実薬 4 週毎) 群の 3 群に無作為に割付け、2 週間隔で計 6 回点滴静注を行い、最終投与の 2 週間後に観察を実施した。有効性を CDAI が 70 ポイント以上減少した症例の割合で評価した。

C. 研究結果

最終観察日の有効率は P 群 30.8% (4/13 例)、M4W 群 41.7% (5/12 例)、M2W 群 80.0% (8/10 例) で、M2W 群の有効率は P 群に比し有意に高かった (χ^2 検定: $P=0.019$)。最終観察日の緩解率 (CDAI $<$ 150 となった症例の割合) は P 群 0.0% (0/13 例)、M4W 群 25.0% (3/12 例)、M2W 20.0% (2/10 例) であった。QOL の指標である IBDQ は、M2W 群において投与前値と比較し 6 週、12 週で有意な増加を認めた。また炎症マーカーである血沈、CRP、血清アミロイド A タンパク、フィブリノーゲンは MRA 投与後 2 週間以内に正常化した。有害事象は 3 群でほぼ同様であった。投与中止に至るような infusion reaction は見

られなかった。MRA 投与群で抗 MRA 抗体、抗核抗体、抗 DNA 抗体の陽転化は観察されなかった。

D. 考察

現在市販されている抗 TNF- α 抗体では自己抗体や中和抗体の出現がクローズアップされているが、この点 MRA は非常に安全性が高く、臨床応用が非常に期待される。

E. 結論

8mg/kg MRA の 2 週間隔反復投与の忍容性が確認され、活動性クローン病の治療に有効であることが示された。

F. 文献

Ito H., Takazoe M., Fukuda Y., Hibi T., Kusugami K., Andoh A., Matsumoto T., Yamamura T., Azuma J., Nishimoto N., Yoshizaki K., Shimoyama T., and Kishimoto T. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. Gastroenterology (in press).

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

- IL-6 アンタゴニストを有効成分として含有する炎症性腸疾患の予防または治療剤 1999 年 3 月 16 日出願特願 2000-536409 及び JP99/01298
- IL-6 アンタゴニストを有効成分として含有する乾癬の予防または治療剤 2001 年 10 月 25 日出願 JP01/09409

ラット TNBS 腸炎に対する NF κ B を標的とした遺伝子治療

協力研究者 藤井久男 奈良県立医科大学中央内視鏡部 助教授

研究要旨：IBD の発症には転写因子 NF κ B が関与しており、その抑制が発症を予防できる可能性がある。アデノウイルスベクターを用いた遺伝子導入により NF κ B を抑制し、ラット TNBS 腸炎の発症を予防することができるか検討した。AdCA-*lacZ* を用いての導入経路の検討では、腹腔内投与に比べ注腸投与が、導入効率、選択性ともに優れていた。ラットに TNBS とエタノールを注腸すると慢性の実験腸炎が作成できる。あらかじめ AdCA-*I κ B α* を注腸投与して、NF κ B の抑制物質である I κ B α を腸管組織に過剰発現させ、その後に TNBS 腸炎を作成した。遺伝子導入群では非導入群に比べてその炎症所見は軽度であった。I κ B α の注腸による遺伝子導入によりラット TNBS 腸炎が軽症化されることが示された。

共同研究者

土井新也¹⁾、小山文一¹⁾、向川智英¹⁾、中島祥介¹⁾、
清水信義²⁾、高柳 淳²⁾、橘 正昭³⁾

所属

奈良県立医科大学 第1外科¹⁾

慶應義塾大学 分子生物学²⁾

東京医科大学 泌尿器科³⁾

成した。

[導入遺伝子投与経路の検討]

1 \times 10⁹pfu の AdCA-*lacZ* を、腹腔内投与または注腸投与し、1, 7, 28 日目に犠牲死させ、結腸及び肝臓における遺伝子導入効率を X-gal 染色にて検討した。

[I κ B α 遺伝子導入による TNBS 腸炎の予防]

1 \times 10⁹pfu の AdCA-*I κ B α* を注腸投与し、1 日目、7 日目に TNBS 腸炎を作成した。腸炎作成から 1, 7, 14 日目に犠牲死させ、摘出結腸を H&E 染色して組織所見を比較した。

(倫理面への配慮)

注腸等の処置の際には、ペントバルビタール腹腔内投与麻酔下におこない、犠牲死の際はペントバルビタールの大量投与によった。

A. 研究目的

ヒト IBD においては、転写因子 NF κ B が炎症の中心的な役割を演じているといわれている。通常、この NF κ B は抑制物質である I κ B α によって制御されている。アデノウイルスベクターを用いて、I κ B α を遺伝子導入し、NF κ B を抑制することで、ラット TNBS 腸炎の発症を予防し得るか否かを検討した。

B. 研究方法

[ウイルスベクター]

COS-TPC 法を用いて、I κ B α あるいは *lacZ* 遺伝子を発現する非増殖組換えアデノウイルスベクター (AdCA-*I κ B α* 、AdCA-*lacZ*) を作成した。

[ラット]

SPF 飼育された Wistar rat、雄性、8 週齢を使用した。

[TNBS 腸炎の作成]

細経ラバーチューブを経直腸的に 8cm 挿入し、70% エタノール 0.5ml と 30mg の TNBS を注腸投与することで作

C. 研究結果

[導入遺伝子投与経路の検討]

AdCA-*lacZ* を腹腔内投与して遺伝子導入した場合、結腸には、全層性、散在性に遺伝子発現が認められ、また、肝臓にも散在性に遺伝子発現が認められた。一方、AdCA-*lacZ* を注腸投与した場合、結腸上皮びまん性かつ特異的に遺伝子発現が得られ、肝臓では遺伝子発現は認めなかった。

[I κ B α 遺伝子導入による TNBS 腸炎の予防]

無治療 TNBS 腸炎群では、1 日目には上皮の脱落と粘