

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16年度 総括・分担研究報告書

平成17年3月

主任研究者 日 比 紀 文

慶應義塾大学医学部内科

## 序

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 8 万人弱、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（旧厚生省）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」として昭和 48 年以來 30 年余にわたり、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、経管栄養療法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、炎症性腸疾患の根本的な原因は明らかとなっておらず、いまだ根本的治療法は確立されていないため、治療に難渋する難治例や手術が必要となる患者も少なくない。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。

昨年度で一期の研究班を終了し（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」を統合した関係で、研究期間が 2 年となった）、分担研究者・研究協力者の先生のご協力のもとに研究業績をまとめさせていただいた。この場を借りて、班員の先生方に感謝の意を表したい。その業績の評価を経て、新たに今年度より 3 年間の研究班を継続することになり、これまでの研究プロジェクトの一部を見直して整備するとともに、新たに何人かの分担研究者・研究協力者の先生にも、加わっていただいた。今後とも、分担研究者・研究協力者の先生には、精力的な調査研究を進めていただき、実りある成果を期待する次第である。

平成 17 年 3 月

主任研究者 日比 紀文

# 目 次

研究報告	
総括研究報告	3
分担研究報告	5
研究成果に関する一覧	115
学会発表に関する一覧	129
研究事業報告	155
添付資料	175
構成員名簿	185

# 研 究 報 告

# 總 括 研 究 報 告

## 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、平成15年度までの研究に引き続き病因・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個のプロジェクトを見直し、さらに粘膜再生治療に関する分科会を重点研究として継続し、調査・研究を進めた。疫学的検討では、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。また、記述疫学アプローチにより日本におけるUC、CDの基礎疫学指標を求めるときの方法を確立し、最新の推定値を求めることを目的として、罹患率・有病率の推定と予後調査を実施した。病因・増悪因子の検索においては、遺伝学的検討では、日本人UCの感受性遺伝子は、HLA内、特にクラスIのcentromere側からクラスIIIのtelomere側にかけて存在し、HLA-B\*52と強い連鎖不平衡を呈していると考えられた。免疫学的検討では、腸間膜リンパ節より樹状細胞を単離する方法を初めて確立し、腸間膜リンパ節より単離した樹状細胞およびCD4陽性T細胞について解析することにより、CDの腸間膜リンパ節内でTh1免疫反応が亢進しており、その機序として樹状細胞によるTh1誘導が重要であり、CDの病態において腸間膜リンパ節における免疫反応がトリガーになっている可能性が示唆された。診断・治療では、UCにおいては、難治例が緩解となった時の緩解維持治療方針を再検討し、免疫抑制剤を中心とした治療法を加えることにより現行の治療指針を改訂した。CDにおいては、平成15年度の全国多施設調査症例の経過を分析し、抗TNF- $\alpha$ 抗体(infliximab)の反復投与の現状を明らかにした。また、小児には特別な治療方針が必要であるとの認識のもとに、小児用のCD治療指針案を作成した。外科的治療法については、UC術後pouchitisの実態調査の結果に基づき、基準となる内視鏡アトラスを作成し、診断基準を作成した。UC癌化については、colitic cancer、dysplasiaの代表的な内視鏡所見を集積したサーベイランスのためのアトラスを作成している。IBD患者のQOLに関しては、非活動期CD患者を対象として、緩解維持治療の継続とQOLとの関連を検討し、経管経腸栄養療法によるQOLの低下、QOL値と睡眠障害および腹痛惹起が関連していることが示唆された。再生分科会においては、アクチビンAの阻害因子であるフォリスタチンや肝細胞増殖因子の投与により腸炎の軽減、再生修復過程の促進が示され、これらの因子を用いたヒトを対象とした臨床試験へ向けて準備中である。また、骨髄間葉系幹細胞を用いた腸炎の治療が有用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る、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、治療指針および診療ガイドライン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る、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：内科的治療法の工夫と2004年度治療指針案

- 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 : 医師主導の臨床試験の実施とその評価
- p-6 : サーベイランス法の確立
- 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)
- 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. 研究成果

本研究の成果はプロジェクトごとに報告する。

p-1 : 内科的治療法の工夫と 2004 年度治療指針案  
UC においては、本年度第 1 回総会において免疫抑制剤を中心とした潰瘍性大腸炎難治例の緩解維持療法について欧米の報告をもとに討議し、これをもとに治療指針改定案の草案を作成した。難治例が緩解となった時の緩解維持治療方針を再検討し、免疫抑制剤 (アザチオプリン、6-MP) を中心とした治療法を加えることにより現行の治療指針を改訂した。

CD においては、抗 TNF- $\alpha$  抗体 (infliximab) の反復投与の現状を明らかにするため、平成 15 年度の全国多施設調査症例の経過を分析した。233 例中 137 例の経過

が検討可能で、このうち 47 例 (34%) が 1 回から 8 回の infliximab 反復投与をうけていた。反復投与例では非反復投与例よりも女性、および完全静脈栄養未施行例が多かった。また、反復投与例では非反復投与例よりも緩解導入前の IOIBD、CDAI が有意に高く、ステロイド投与量が多かったが、6 ヶ月、および 12 ヶ月後にはいずれも差はなかった。また、小児 CD の治療においては、二次性徴を含めた正常な成長と発達が考慮されなければならない、成長を抑制し骨粗鬆症を来すステロイドを長期に使用することは極力避ける必要があるため、小児には特別な治療方針が必要であるとの認識のもとに、CD 治療指針作成ワーキンググループを組織して小児用の治療指針案を作成した。

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 に関して基準となる内視鏡アトラスを作成したが、このアトラスをもとに内視鏡所見を基本とした診断基準を作成した。現在、この診断基準の検証プロジェクトを進めている。また、UC 術後の妊娠、出産例の集計を行い、概ね術後の妊娠・出産の経過は順調であった。

CD に対する外科治療の現状に関するアンケート調査を行い、術式では腸切除術が最も多く、ついで狭窄形成術、ストーマ造設術であった。CD の肛門部病変の診断は内科医には困難を伴うため、肛門病変の診断と治療のためのアトラスを作成した。

IBD の腹腔鏡手術の現状に関するアンケート調査を行い、UC の腹腔鏡手術においては、腸閉塞、縫合不全といった問題点が明らかとなり、CD の腹腔鏡手術の成績は開腹手術と比べても遜色のないものであった。

p-3 : QOL の評価と改善 経管経腸栄養療法を施行中の非活動期 CD 患者を対象として、治療継続に悪影響を感じるであろうと推察される事項と QOL との関連を検討し、SF-36 では全体的健康観、活力、社会活動、IBDQ の全身症状では不良が 4 割以上と多かった。また、経鼻管の挿入苦痛は SF-36 の社会活動、IBDQ の全身症状と関連がみられ、治療による睡眠障害は全体的 SF-36 の健康観、IBDQ の全身症状と関連がみられた。一方、治療による腹痛惹起は SF-36 の活力、IBDQ の腹部症状、社会生活と関連があり、さらに SF36 の Mental component summary、IBDQ の代表値と関連があった。

p-4 : データベースの拡張・活用と疫学的解析 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、UC 48,738 件、CD 14,781 件で、そのデータ解析にて、年齢別発症数の検討で、UC は 26~30 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、病変範囲は左側大腸炎型、全大腸炎型がそれぞれ4割弱を占めていた。CDでは小腸大腸型が6割強を占めていた。家系内発症率はUCでは約7%、CDでは約0.2%と欧米に比し低頻度であった。本解析結果の公表は、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た。疫学的解析に関しては、記述疫学アプローチにより日本におけるUC、CDの基礎疫学指標を求めるとの方法を確立し、最新の推定値を求めるとを目的として、罹患率・有病率の推定と予後調査を計画した。その第一のステップとして、医療費等助成の受給率調査のパイロット研究と予後調査計画の立案を行った。

**p-5: 医師主導の臨床試験の実施とその評価** 現在施行中の新規治療薬の承認、用量増量、適応追加のための臨床試験実施の促進を図るとともに、さらに本研究班主導で、CDに対する抗菌薬治療—多施設共同無作為化比較試験—(Roxythromicin vs Ciprofloxacin)、および日本におけるCD治療の現況、臨床的、医療経済学的、および症例のQOLに関する実態を明らかにするためのJ-TREAT registryを開始した。

**p-6: サーベイランス法の確立** 内視鏡的有所見部よりの狙撃生検と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、盲目的生検による従来法に比して遜色はなかったという結果に基づき、代表的な内視鏡所見を集積したサーベイランスのためのアトラス作成を進めている。また、拡大内視鏡を用いたcolitic cancer、dysplasiaのpit診断プロジェクトを開始した。また、サーベイランス症例の絞り込みに、ELISA法による血清p53抗体の測定が有用であることが示された。

癌化の機序に関しては、UCに発生するdysplasia、colitic cancerの2方向性胃型分化とbottom-up morphogenesisが示された。

**p-7: 疾患関連遺伝子の追跡** 欧米の連鎖解析で確認された感受性領域IBD3について、日本人UC疾患感受性遺伝子領域をさらに絞り込む目的で、IBD3領域約16Mbにわたって設定したマイクロサテライトマーカーを用いて症例・対照研究を行い、全てのマーカーの中で最も強い相関を認めたのはクラスI centromere側に位置するC2-4-4.allele239であった。また、HLA-Bとのhaplotype解析、連鎖不平衡解析を行った結果、本研究でUCと強く相関を認めた対立遺伝子はいずれも従来日本人UCとの相関が報告されているB\*52と強い正の連鎖不平衡の関係にあることが認められた。以上より、日本

人UCの感受性遺伝子は、HLA内、特にクラスIのcentromere側からクラスIIIのtelomere側にかけて存在し、B\*52と強い連鎖不平衡を呈していると考えられた。

**p-8: 腸内細菌の関与(病態・治療への応用)** 腸内環境の改善からIBDに有効とされるプレバイオティクスの使用率はCDで11.5%、UCで21.8%と低く、プロバイオティクスはCDで63.3%、UCで69%であり、特に乳酸菌、ビフィズス菌、ヤクルトの使用頻度が高かった。また、プロバイオティクスであるVSL#3のUC患者を対象とした二重盲検比較試験を実施している。

**p-9: 病態追跡(病因解明に向けて)** Reg遺伝子の発現はサイトカインの刺激によって誘導され、その遺伝子産物であるReg蛋白の細胞増殖作用または抗アポトーシス作用がIBDからの大腸癌発生に関与している可能性が示唆された。また、腸間膜リンパ節より樹状細胞を単離する方法を、磁気細胞分離、フローサイトメトリーを用いて初めて確立し、腸間膜リンパ節より単離した樹状細胞およびCD4陽性T細胞について解析することにより、CDの腸間膜リンパ節内でimmature DC1樹状細胞の増加とTh1サイトカインプロファイルをもち、転写因子T-betの発現が亢進したCD4陽性T細胞が増加していることが示され、このことはCDの腸間膜リンパ節内でTh1免疫反応が亢進しており、その機序として樹状細胞によるTh1誘導が重要であり、CDの病態において腸間膜リンパ節における免疫反応がトリガーになっている可能性が示唆された。

**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年度において腸管ペーチェットおよび単純性潰瘍に関して診療ガイドラインを作成した実績を生かして、本年度はUCの診療ガイドライン作成を開始し、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進めている。

**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 上皮細胞のオートクリン因子であるアクチビンAの阻害物質であるフォリスタチンの投与によりDSS腸炎およびTNBS腸炎、IL-10ノックアウトマウス腸炎が抑制され、フォリスタチンが上皮の修復促進作用により大腸における炎症反応を軽減していると考えられた。また、肝細胞増殖因子(HGF)の活性化機序に関しては、組織障害直後の消化管粘膜上皮再生



において HGF activator (HGFA) による局所での HGF 活性化が重要な役割を果たしていることが示され、難治性消化管潰瘍性病変の治療に HGFA が活用できる可能性が考えられた。DNA マイクロアレイ解析では DSS 腸炎で発現が増強もしくは低下し、その発現が rhHGF 投与により明らかに改善する遺伝子群が存在すること、さらのその中には細胞増殖関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子が含まれていることを明らかにした。また、rhHGF 投与にて変動する血清蛋白をプロテオーム解析装置を用いて検討し、DSS 腸炎ラットに rhHGF を投与すると、DSS 腸炎ラットに比較して、明らかに発現が亢進するピークを認め、rhHGF 投与による病態改善に関与する可能性のある遺伝子、及び蛋白の候補を見出した。また、骨髄間葉系幹細胞 (MSC) を用いて移植することにより DSS 腸炎が軽減され、MSC を用いた IBD の治療が有望である可能性が示された。

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. 今後の課題、目標

疫学的検討：UC ならびに CD 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、その動向を一般社会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。

また、臨床個人票より罹患率、有病率を推定する際には、受給率を考慮しないと過小評価になることが示唆され、平成 17 年度は対象施設を拡大して同様の調査を実施する予定である。

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サイトカイン、免疫担当細胞、接着分子などを標的とした新しい治療法の開発につながるものと期待される。

診断・治療：UC 難治例の緩解維持療法について治療指針を改訂したことにより、UC 患者（特に難治例）の長期にわたる緩解維持が期待され、QOL を向上させることが可能になると考えられる。CD に関しては infliximab の反復投与で緩解維持、栄養療法の軽減、ステロイドの減量が可能と考えられ、治療指針（案）に infliximab

反復投与を言及した。今後、栄養療法のみならず免疫抑制剤の併用効果についても本邦におけるエビデンスを確立する必要があると考えられる。癌化サーベイランスに関しては、代表的な内視鏡所見を集積したサーベイランスのためのアトラス作成を進め、さらには拡大内視鏡を用いた pit 所見の追究が必要と考えられる。外科的治療に関しては、pouchitis の診断アトラス、診断基準案を作成し、今後、この診断基準案の有用性の検証を行う予定である。CD に対する外科治療の現況調査に関しては、手術成績も含めよりよい術式の選択が可能となるよう検討を進める予定である。腹腔鏡手術に関しては、今後、device の改良や手術手技に関する情報交換を各施設間で積極的に行い、より安全で確実な手術手技を確立してゆく必要がある。臨床試験に関しては、CD に対する抗菌薬治療－多施設共同無作為化比較試験－を押し進めるとともに、CD における J-TREAT 調査研究を推進する。

粘膜再生治療分科会では、rhHGF 投与による病態改善に関与する可能性のある遺伝子、及び蛋白の候補を見出し、今後さらにその解析をすすめる予定である。骨髄間葉系幹細胞 (MSC) に関しては、生体内での MSC の運命の検討、MSC の腸炎抑制における作用機序の解明、変異型アデノウィルスを用いた MSC をベクターとした遺伝子治療の可能性を検討予定である。

#### E. 結論

昨年度までの研究班に引き続いて、今年度より新たな研究班が開始されたが、これまでのプロジェクトを見直して整理し、この 3 年間で確実に成果をあげ挙げられるよう研究基盤を整備した。個人調査票によるデータを理論疫学的に解析することにより本症の実態が明らかとなり、現行の治療指針の改訂と診療ガイドラインの策定により、診療レベルの向上、均一化が可能となった。遺伝子研究、免疫異常や腸内細菌叢の面から見た病因・病態解明により、病態にもとづいた新治療法の開発への手がかりが得られた。これらの成果により、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

### <内科的治療法の工夫と 2004 年度治療指針案>

1. 潰瘍性大腸炎難治例の緩解維持療法に関する研究  
ー平成 16 年度治療指針改訂案を含めてー…………… 8  
分担研究者 棟方 昭博 弘前大学医学部第 1 内科
2. 内視鏡所見からみた潰瘍性大腸炎局所療法の評価…………… 13  
研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部
3. クロウン病の薬物療法に関する研究:治療指針改訂案(2005) …… 15  
分担研究者 飯田 三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
4. 小児クローン病治療指針案…………… 20  
研究協力者 友政 剛 群馬大学小児科

### <外科的治療法の確立と工夫>

5. Crohn 病痔瘻に対するレミケードの使用経験…………… 24  
研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科
6. IBD 外科手術における術野感染症 (SSI: surgical site infection) の  
現状に関する調査研究…………… 26  
研究協力者 亀岡 信悟 東京女子医科大学第 2 外科
7. 在宅中心静脈栄養 (HPN) を必要とするクローン病症例に関する調査研究…………… 28  
研究協力者 亀岡 信悟 東京女子医科大学第 2 外科
8. 肛門症状先行クローン病の検討…………… 30  
研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部
9. 潰瘍性大腸炎の手術適応に関する研究…………… 32  
研究協力者 渡邊 昌彦 北里大学医学部外科
10. Crohn 病肛門病変の診断と治療- Crohn 病肛門病変アトラスの作成 -…………… 33  
研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科
11. 炎症性腸疾患に対する腹腔鏡手術手技に関する共同研究…………… 34  
分担研究者 佐々木 巖 東北大学生体調節外科
12. 肺梗塞, 脳梗塞を合併した潰瘍性大腸炎の手術に関する研究…………… 36  
研究協力者 畠山 勝義 新潟大学消化器・一般外科学
13. 回腸囊肛門吻合に緊張がかからないための工夫に関する研究…………… 38  
研究協力者 畠山 勝義 新潟大学消化器・一般外科学
14. 潰瘍性大腸炎手術後患者の妊娠、出産の検討…………… 40  
分担研究者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科
15. クロウン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討  
ーRCT project の進行状況ー(第 2 報)…………… 43  
分担研究者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科

16. Pouchitis の管理と予防:「回腸囊炎の診断基準」	45
分担研究者 佐々木 巖  東北大学大学院生体調節外科	
17. Crohn 病に対する外科治療の現況調査 (2)	47
分担研究者 佐々木 巖  東北大学大学院医学系研究科生体調節外科	
<QOL の評価と改善>	
18. Crohn 病外来患者の QOL におよぼす在宅経腸栄養療法の影響	49
分担研究者 櫻井 俊弘  町立芦屋中央病院消化器科	
19. 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の縦断的比較-	53
分担研究者 杉田 昭  横浜市立大学市民医療総合センター難病医療センター	
<データベースの拡充・活用と疫学的解析>	
20. 潰瘍性大腸炎と Crohn 病の臨床調査個人票に関する研究	56
分担研究者 名川 弘一  東京大学大学院医学系研究科	
21. クロウン病および潰瘍性大腸炎に関する疫学指標の検討	57
分担研究者 武林 亨  慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	
<医師主導の臨床試験の実施とその評価>	
22. クロウン病に対する抗菌薬治療に関する多施設共同無作為化比較試験の計画と臨床試験プロトコルの作成	59
分担研究者 高後 裕  旭川医科大学第3内科	
<サーベイランスの確立>	
23. 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システム確立とアトラスの作成	62
分担研究者 松本 誉之  兵庫医科大学総合内科下部消化管	
24. Colitic cancer における IL-6 trans-signaling の関与に関する研究	64
研究協力者 伊藤 裕章  大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学	
25. 潰瘍性大腸炎に伴う colitic cancer における抗 p53 抗体測定の有用性の検討	66
主任研究者 日比 紀文  慶應義塾大学医学部内科	
<疾患関連遺伝子の追究>	
26. 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	68
分担研究者 木内 喜孝  東北大学大学院消化器病態学分野	
27. 炎症性腸疾患と TAP2 遺伝子多型に関する研究	71
研究協力者 田村 和朗  兵庫医科大学先端医学研究所家族性腫瘍部門	
<腸内細菌の関与 (病態、治療への応用) >	
28. クロウン病の食事に関する日英比較と IBD における probiotics と prebiotics の使用状況の実態調査	75
分担研究者 藤山 佳秀  滋賀医科大学消化器内科	
<病態追究 (病因解明に向けて) >	
29. IBD の病態解明に向けて Regenerating gene 蛋白の炎症性腸疾患の病態への関与	77
分担研究者 千葉 勉  京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	
30. 炎症性腸疾患における Heme oxygenase の役割に関する研究	80
研究協力者 吉川 敏一  京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学	
31. ベーチェット病 (BD) 患者末梢血単核球における Streptococcus sanguis の cell wall に対する反応性に関する研究	82
分担研究者 棟方 昭博  弘前大学医学部第1内科	

32. $\gamma\delta$ 型腸管上皮細胞間 T 細胞 ( $\gamma\delta$ -IEL) の胸腺外発達分化局所の追究.....	83
分担研究者 石川 博通 慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学	
33. 抗 ECP 抗体による Dextran Sulfate Sodium 腸炎の抑制.....	86
研究協力者 牧山 和也 長崎大学光学医療診療部	
34. SAMPl/Yit マウス回腸炎粘膜における免疫担当細胞動態の生体観察および 抗接着分子抗体の腸炎抑制効果の検討.....	88
分担研究者 三浦 総一郎 防衛医科大学第二内科	
35. 潰瘍性大腸炎における虫垂の役割.....	90
研究協力者 岡崎 和一 関西医科大学第三内科	
<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>	
36. エビデンスに基づく潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン開発に関する研究.....	93
分担研究者 上野文昭 大船中央病院	
37. サイトメガロウイルス感染を伴った潰瘍性大腸炎に対する抗ウイルス剤の治療効果...	96
研究協力者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科	

分科会

<粘膜再生治療>

38. 粘膜再生治療-基礎面から-実験動物モデル フォリスタチンによる腸炎治療効果及び炎症と大腸発癌モデル.....	98
分担研究者 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	
39. 骨髄間葉系幹細胞を用いた炎症性腸疾患の治療法の開発.....	100
分担研究者 今井 浩三 札幌医科大学	
40. 実験大腸炎モデルにおける HGF の作用機序の解明.....	101
分担研究者 坪内 博仁 宮崎医科大学第 2 内科	
41. 炎症性腸疾患に対する新しい再生誘導療法の開発.....	103
分担研究者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野	
42. 細菌、ウイルス抗原の Toll like receptor を介した腸上皮細胞創傷治癒に及ぼす影響...	107
研究協力者 渡辺 純夫 秋田大学医学部消化器内科	
43. 臓器線維化におけるアクチビンの関与.....	108
研究協力者 小島 至 群馬大学生体調節研究所	
44. 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.....	110
研究協力者 片岡 寛章 宮崎大学医学部第二病理	
45. 潰瘍性大腸炎での dysplasia, colitic cancer の pit pattern の検討.....	113
研究協力者 工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院消化器センター	

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

潰瘍性大腸炎難治例の緩解維持療法に関する研究  
—平成 16 年度治療指針改訂案を含めて—

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：潰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。近年の免疫抑制剤の普及による緩解維持療法の進歩が欧米で多数報告され、本邦における難治例の緩解維持における治療指針を新たに再検討する必要性が生じてきた。今回、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、平成 15 年度に改訂した治療指針の難治例の緩解維持療法について改訂を加えた。潰瘍性大腸炎患者（特に難治例）の長期にわたる緩解維持が期待され、Quality of life を向上させることが可能になると考えられる。

共同研究者

牧山和也<sup>1)</sup>、岩男 泰<sup>2)</sup>、鈴木康夫<sup>3)</sup>  
五十嵐正広<sup>4)</sup>、金城福則<sup>5)</sup>

所属

長崎大学医学部光学医療診療部<sup>1)</sup>  
慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>2)</sup>  
東邦大学医学部佐倉病院 内科<sup>3)</sup>  
北里大学医学部消化器内科<sup>4)</sup>  
琉球大学医学部光学医療診療部<sup>5)</sup>

を中心とした潰瘍性大腸炎難治例の緩解維持療法について欧米の報告を基に討議した。これをもとに本分担主任研究者（棟方）が平成 16 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 16 年 12 月に本分担研究の共同研究者 5 名（鈴木、牧山、岩男、五十嵐、金城）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。これをもとに平成 17 年 1 月の本研究班第 2 回総会にて班員による活発な討論を行い、平成 16 年度治療指針改定案が決定した。平成 16 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あった。平成 14 年度（日比班）には潰瘍性大腸炎の難治例の定義を検討し、これをもとに平成 15 年度（日比班）では潰瘍性大腸炎の治療指針改定案の作成をおこなった。今回、この治療指針の中の難治例の緩解維持療法について再検討を行い、平成 16 年度版として更なる治療指針の改訂案を作成した。

B. 研究方法

平成 16 年度本研究班第 1 回総会において免疫抑制剤

C. 研究結果

Cohen et al, Sandborn などの欧米の報告では緩解維持療法における 6-MP/アザチオプリンの免疫抑制剤の有用性が示唆され、Francella et al により炎症性腸疾患におけるこれらの安全性が確認された。また、George et al, Fraser et al の報告を基に緩解維持目的に 2 年間は免疫抑制剤の投与が必要であることを確認した。

詳細は別ページに添付した平成 16 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 16 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指針の追加

・以下の如く潰瘍性大腸炎難治例の治療指針を加筆した。（抜粋）

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り離脱が困難な場合は、アザチオプリン（イムランなど）50～100mg/日または 6MP 30～50mg/日を併用する。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、上記免疫抑制剤を開始して1~2ヶ月後に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は2年間を目安として併用する。

- (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。この際、アザチオプリン（イムランなど）50~100mg/日または6MP 30~50mg/日を最初から投与することが望ましい。なお、これらの免疫抑制剤は2年間を目安として併用する。緩解導入後は軽症の(1)に従った維持療法を行う。
- (3) これらの治療で効果がなく、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。

#### D. まとめ

これまで潰瘍性大腸炎における難治例は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ており、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法が難治例に対する治療のオプションとして加わっている。今回は難治例が緩解維持となった時の治療方針を再検討し、免疫抑制剤を中心とした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16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（特に難治例）の長期にわたる

緩解維持が期待され、Quality of lifeを向上させることが可能になると考えられた。

#### E. 参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 棟方昭博、北野厚生、牧山和也、他：潰瘍性大腸炎の治療指針改定案に関する研究。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15年度研究報告書。2004：14-18.
- 4) Cohen RD, Stein R, Stephen B, et al. Intravenous cyclosporine in ulcerative colitis: A Five-Year Experience Am J Gastroenterol, 1999, 94 (6) : 1587-92.
- 5) Sandborn WJ. A Review of Immune Modifier Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Azathioprine, 6-Mercaptopurine, Cyclosporine, and Methotrexate. Am J Gastroenterol, 1996, 91 (3) : 423-33.
- 6) Francella A, Dyan A, Bodian C, et al. The Safety of 6-Mercaptopurine for Childbearing Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Cohort Study. Gastroenterology, 2003, 124: 9-17.
- 7) Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP, et al. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut, 2002, 50: 485-89.
- 8) George J, Present DH, Pou R, et al. The Long-Term Outcome of Ulcerative Colitis Treated with 6-Mercaptopurine. Am J Gastroenterol, 1996, 91 (9) : 1711-14.

## 平成 16 年度潰瘍性大腸炎治療指針改定案

### 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、サラゾピリン坐剤、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加えて中等症の（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

(4) 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) 50~100mg/日 または 6MP 30~50mg/日 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、上記免疫抑制剤を開始して 1~2 ヶ月後に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は 2 年間を目安として併用する。

(5) 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。この際、アザチオプリン (イムランなど) 50~100mg/日または 6MP 30~50mg/日を最初から投与することが望ましい。なお、これらの免疫抑制剤は 2 年間を目安として併用する。緩解導入後は軽症の (1) に従った維持療法を行う。

(6) 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、肺炎、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。

6. 中毒性巨大結腸症

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 以上の場合には本症が考えられる。

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

内視鏡所見からみた潰瘍性大腸炎局所療法の評価

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部 助教授

**研究要旨：**【目的】直腸炎型および左側結腸炎型の潰瘍性大腸炎（UC）では局所療法特に注腸療法が有用であり、近年ベタメサゾン製剤（BM）に加えプレドニゾロン製剤（PS）やメサラジン製剤（MZ）が市販され薬剤選択の幅がひろがっている。これらの注腸製剤の適応や選択・効果について、UCの活動性を最もよく反映している大腸内視鏡像の評価により検討を行った。【方法】当科外来通院中のUC患者のうち、1997年3月より2004年12月の間に8回以上大腸内視鏡検査を受けた69名を対象に、各注腸製剤使用開始時および投与開始後原則的に4週毎に内視鏡検査を施行し奏効率を計算した。この奏効率を、各注腸製剤（単剤および単剤無効時の併用）について、内視鏡重症度・各内視鏡所見・背景因子との比較検討を行った。【結果】単剤での奏効率は約60%で、単剤無効時併用例でも半数以上に奏効が得られた。自然出血症例にBM単独およびPS+MZ併用例で奏効率が高かった。奏効例には、罹病期間が長く再燃回数が多い傾向がみられた。【総括】単剤無効例であっても、ステロイド増量やステロイド経口投与よりもまずステロイドとメサラジンの併用を考慮してもよいと考えられた。

共同研究者

西沼 亮 小山文一 向川智英 児島 祐  
勝井錬太 大槻憲一 中島祥介

所属

奈良県立医科大学 消化器・総合外科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（以下 UC）は、直腸から口側への連続性病変であるという特徴から、直腸炎型および左側結腸炎型では局所療法特に注腸療法が効果的であると考えられる。そこで我々は注腸製剤市販以前より、UCに対してステロイド剤や5-ASA製剤を積極的に注腸投与してきた。最近では、ベタメサゾン製剤（BM）に加えプレドニゾロン製剤（PS）やメサラジン製剤（MZ）が市販され薬剤選択の幅がひろがっている。しかしながら、注腸製剤の適応や選択・効果については未だ検討の余地がある。そこで、UCの活動性を最も正確に反映している大腸内視鏡像を評価することで、これらの注腸製剤の適応や選択・効果について検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

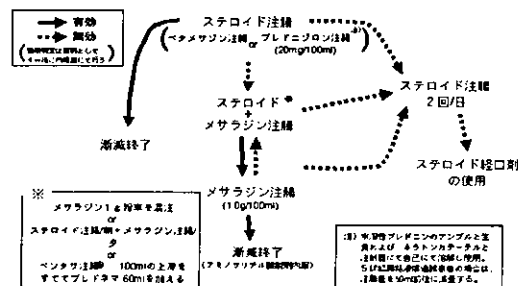
当科外来通院中のUC患者のうち、1997年3月より2004年12月の間に8回以上大腸内視鏡検査を受けた69名（のべ1,335件）。

2. 方法

当院における各注腸製剤使用基準を示す（Fig. 1）。各

注腸製剤使用開始時および投与開始後原則的に4週毎に内視鏡検査を施行した。評価は、著効：4週以内に改善がみられたもの、有効：改善に4週以上要したものの、不変：8週以上投与しても改善がみられないもの、悪化：改善がなく、他の薬剤を追加もしくは薬剤を変更したのにて行い、奏効=著効+有効とし奏効率を計算した。ステロイド製剤経口投与中の患者は除外した。この奏効率を、①各注腸製剤について、内視鏡重症度別に比較検討、②各注腸製剤について各内視鏡所見別に比較検討、③単剤無効例に対し投与したステロイドおよびメサラジン併用時の効果について検討、④背景因子との比較検討、を行った。内視鏡重症度については、12項目（微細顆粒状粘膜、血管透見性消失、発赤、浮腫、易出血性、小黄色点、膿性粘液の付着、粘膜粗造、びらん・小潰瘍、自然出血、広範囲潰瘍、腸管拡張不良）からなる6段階の分類を使用した（Fig. 2）。統計学的処理については、Student t-testもしくはMann-Whitney U-testを用いた。

(Fig.1) 当院における注腸剤の使用  
(メサラジン注腸とステロイド注腸の併用について)



C. 研究結果

69名の内訳は、男性35名、女性34名。年齢は16～87歳（平均46.1歳）。罹病期間は1～39年（平均10.0年）。再燃回数は0～10回（平均2.3回）。病型は、再燃緩解型56名、慢性持続型13名。直腸炎型29名、左側結腸炎型32名、全大腸炎型8名。

単剤使用例の奏効率は、BM 58.6%、PS 61.1%、MZ 56.5%とほとんど差はみられなかった。また、単剤無効時併用例では、BM+MZ 28.6%、PS+MZ 58.3%とBM+MZ例で低かった（Table 1）。

① 内視鏡的重症度別に奏効率を比較すると、2b、3a、3b、4の順に、BM 3/4、17/29、12/25、0/0、PS 2/3、3/11、15/24、2/2、MZ 1/6、9/13、3/4、0/0、BM+MZ 1/1、0/1、1/4、0/1、PS+MZ 1/2、3/5、9/16、1/1であった。内視鏡的重症度と各注腸剤の効果との間に関連はみられなかった（Table 2）。

② 内視鏡所見別に奏効率を比較すると、ほぼどの所見においても、製剤の種類に関連なくほぼ60%前後であったが、自然出血がみられる症例においてのみBMおよびPS+MZ例で80%近くの奏効率を示した（データ省略）。

③ 背景因子による検討では、BMにおいては、再燃回数の多いもので奏効例が多く、再燃緩解型で奏効する傾向がみられた。PSでは、罹病期間が長いもの、再燃回数の多いもので奏効する傾向がみられた。MZでは罹病期間が長いもので奏効する傾向がみられた。PS+MZでは再燃緩解型で奏効する傾向がみられた（Table 3）。

(Fig. 2) チェックシート

	腸鏡検査後 軽快 乾燥	血管 透視性 消失	発赤	浮腫	腸 出血性	小 黄色点	慢性 粘液 の付着	粘膜 粗造	びらん 小潰瘍	自然 出血	広範囲 潰瘍	腸管壁 硬直
1												
2a	◎		わずか	わずか								
2b	↓	◎	軽	軽	わずか	○						
3a		↓	中等	中等	◎	◎	◎					
3b			強	強	↓	↓	↓	◎	◎	◎	◎	◎
4			強	強				↓	◎	◎	◎	◎

D. 考察

直腸炎型や左側結腸炎型のUCに対する治療においては、drug deliveryのみならず副作用の軽減の意味からも局所療法の役割は大きいと考えられる。我々は注腸剤市販以前よりプレドニゾンやメサラジンの注腸療法を行ってきた。近年PSやMSが市販され、各施設で局所療法がより積極的に取り入れられつつある。しかしながらこれらの局所療法の適応や選択の基準について情報がまだ少ない。そこで潰瘍性大腸炎の病勢を最もよくあらわしている内視鏡像を検討することで、各種注腸剤の適応・選択・効果について検討した。

単剤では、どの製剤もおおよそ60%前後の奏効率で

あり、単剤無効例に対し施行した併用例では、さらに50%以上の奏効が得られ、単剤で効果不十分と判断した際には積極的に併用を試みるのがよいと考えられた。

内視鏡重症度別ではあきらかな相関はみられなかったが、個々の内視鏡所見との比較で、自然出血がみられる症例にBMもしくはPS+MZが約80%と奏効した。これについてはもう少し症例を増やして検証する必要がある。

背景因子では、奏効例で罹病期間が長く、再燃回数が多いものが多かった。また、慢性持続型に無効な傾向がみられた。注腸剤の適応を決定するにあたり、今後こういった背景因子別の反応性なども詳細に調べていく必要があるものと思われる。

E. 結論

直腸炎型や左側結腸炎型のUCに対する局所療法では、単剤注腸療法が無効な症例でも約半数にステロイドとメサラジンの併用注腸療法が奏効したので、単剤注腸療法が無効な場合、ステロイド注腸増量やステロイド経口投与を行う前に、ステロイドとメサラジンの併用注腸療法を試みてよいと考えられた。

F. 参考文献

- 1) 藤井久男:潰瘍性大腸炎の内視鏡重症度分類の検討 厚生省特定疾患「難治性炎症性腸管障害調査研究」班(班長 下山孝)平成13年度研究報告書 p55-56, 2002.

(Table 1) 各種注腸剤による奏効率の比較

(97年3月～)

<単剤使用例>						
	n	著効	有効	不変	悪化	奏効率 (%)
ベタメサゾン注腸	58	27	7	6	18	58.6
プレドニゾン注腸	40	10	12	7	11	61.1
メサラジン注腸	23	7	6	4	6	56.5
<単剤無効後併用例>						
ベタメサゾン+メサラジン注腸	7	2	0	1	4	28.6
プレドニゾン+メサラジン注腸	24	10	4	3	7	58.3

(Table 2) 内視鏡重症度別奏効率

内視鏡重症度	BM	PS	MZ	BM + MZ	PS + MZ
2b	3/4 (75.0%)	2/3 (66.6%)	1/6 (16.7%)	1/1 (100%)	1/2 (50.0%)
3a	19/29 (65.5%)	3/11 (27.3%)	9/13 (69.2%)	0/1 (0.0%)	3/5 (60.0%)
3b	12/25 (48.0%)	15/24 (62.5%)	3/4 (75.0%)	1/4 (25.0%)	9/16 (56.3%)
4	-	2/2 (100%)	-	0/1 (0.0%)	1/1 (100%)
計	58.6%	61.1%	56.5%	28.6%	58.3%