

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17年度研究報告書

平成18年3月

主任研究者 日 比 紀 文

慶應義塾大学消化器内科

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 17 年度研究報告書

平成 18 年 3 月

主任研究者 日比 紀文
慶應義塾大学消化器内科

序

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）は厚生労働省特定疾患の難病に指定されている原因不明の難治性慢性腸疾患であり、根本的な治療法が確立されていないため、5-アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤などが炎症反応や免疫反応の抑制を目的として使用されている。両疾患は欧米に比べれば患者数は少ないものの、我が国においても増加の一途をたどり、潰瘍性大腸炎では約8万人強、クローン病も2万人強にまで増加し、発症年齢が青少年期であることより、患者は学業、就職、結婚、妊娠などの面で様々な障害を受け大きな社会問題になっている。また、長期・慢性の経過をたどる症例も少なくなく、慢性炎症を母地とした発癌のリスクも考慮されなければならない。21世紀の消化器病学の分野で克服すべき重要な疾患のひとつであるといっても過言ではない。

厚生労働省（旧厚生省）の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」が昭和48年に発足して以来30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（案）も策定され、抗炎症剤・免疫抑制剤の投与、栄養療法により多くの患者が緩解状態を得られるにいたっており、発症・病態のメカニズム、増悪因子なども徐々に明らかとなってきた。しかし、一部の患者においては治療に難渋したり手術が必要となってQOLが低下し、根本的な病因・病態の解明とそれに基づいたより有効で副作用の少ない治療法の確立が必要とされている。

本年度も、一部の研究プロジェクトを見直した上で、分担研究者・研究協力者の先生のご協力のもとに本調査研究を進め、ここ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。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。

最後に、本年度は難病医学研究財団の主催、厚生労働省等の後援により、国際シンポジウムおよび市民公開シンポジウムを開催することができた。国際シンポジウムは昭和57年の白鳥常男教授によるもの、平成6年の武藤徹一郎教授によるものに続いて、実に12年ぶり3回目の開催であった。国際シンポジウム、市民公開シンポジウムとも多数の参加者を得て成功裡に終えることができ、ご協力頂いた班員の先生方に感謝したい。

平成18年3月

主任研究者 日比紀文

目 次

研究報告	
総括研究報告	1
分担研究報告	7
研究成果に関する一覧	113
学会発表に関する一覧	133
研究事業報告	149
構成員名簿	161

研 究 報 告

総括研究報告

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、昨年度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し、得られた成果を非専門医や患者、コメディカルに還元し、本疾患について正しい情報と適切な診療を広く普及させることを目標とした。このために 12 のプロジェクトを設定し、さらに重点研究として粘膜再生治療に関する分科会を継続し、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の電子化入力作業が完了し、そのデータ解析により本邦における両疾患の実態が把握された。また、臨床調査個人票データより日常生活動作低下者の分布とその危険因子について時間断面的に検討し、関連ある因子が明らかとなった。病因・増悪因子の検索では、遺伝学的検討で日本人においては TNFSF15 が UC の感受性遺伝子ではなく CD の感受性遺伝子であることが明らかとなった。免疫学的側面では CD モデルの IL-10 ノックアウトマウスの検討で、腸管型と考えられる M 型マクロファージが、IL-10 の非存在下では通常では反応しない腸内細菌に対して局所免疫反応を Th1 型に誘導し腸炎を発症することを明らかとした。診断・治療面では、UC においてこれまで一定のコンセンサスが得られていない局所療法について再検討し、現行の治療指針を改訂した。CD においては、infliximab 投与例の全国多施設調査症例の経過の分析により、再発時ないし維持投与の形で反復投与を受けている症例が多く、本邦においても infliximab の反復投与の有用性が明らかとされた。外科的治療法については、UC 術後 pouchitis の診断基準を作成し、また CD の肛門部病変の診断アトラスを作成し現行診断基準の問題点を明らかとした。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・手引きを作成した。さらに、UC の診療ガイドラインを作成し公表した。また、新たなプロジェクトとして専門医以外のための内視鏡診断アトラスを作成することとした。再生分科会では、Wnt シグナルを可視化したマウス、TOP-GFP マウスを作成し、腸管上皮幹細胞の純化を行い、これらの細胞を網羅的遺伝子解析を行うことにより新規腸管上皮幹細胞マーカーを同定した。さらに、消化管粘膜再生における HGF の作用機序を解明するために DNA マイクロアレイ解析を用いて検討したが、HGF の作用と抗アポトーシス作用の関連性は明らかでなかった。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) では約 8 万人強、クローン病 (CD) も 2 万人強と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、治療指針の改訂をおこない、さらに診療ガイドライン、診断アトラスの整備を進め専門医以外の一般医に対する啓蒙・教育により全国的な診断・治療レベルの

向上・均一化を図るとともに、患者・コメディカルへの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12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2005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：癌化の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：内視鏡診断アトラス作成

p-12：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2005年度治療指針案
UCにおいては、これまで一定のコンセンサスが得られていない局所療法について再検討した。これまでの局所製剤の特性や有効性の報告より、直腸S状部までの潰瘍性大腸炎症例では坐剤が有効であることが多いことが確認され、特に各製剤の使い分けについては、コンプライアンスの問題もありあえて選択の余地を残した。また、5-ASA製剤の経口と注腸剤の併用は、欧米の報告に基づいて経口4.0gと注腸1.0gの併用が最も有効であるとの結論に達した。これらの知見を盛り込んで、現行の治療指針（案）を改訂した。

CDにおいては、抗TNF- α 抗体（infliximab）が本邦CDの経過に与える影響を、平成15年度に開始した全国多施設調査症例を用いて解析した。233例中182例が検討可能で、85例が定期的あるいは非定期的な反復投与を受けていた。反復投与群と非反復投与群で、性別、年齢、罹患部位、病型、狭窄の有無に差はなかった。一方、両群で手術率にも差はなかった（33% vs. 38%）が、手術適応として、反復投与群で狭窄が有意に多かった（71% vs. 46%、 $p=0.004$ ）。非手術例を対象に最終経過観察時の治療を比較すると、反復投与例で非反復投与例よりも免疫抑制剤の使用頻度が有意に高かった（47% vs. 21%、 $p=0.002$ ）。以上をふまえ、治療指針（案）にinfliximab反復投与における免疫抑制剤の併用を言及した。

p-2: 外科的治療法の確立と工夫 本年度は以下のプロジェクトを進めている。

- ・ UC 術後 pouchitis 診断基準作成に関する調査
- ・ UC 手術例の術後妊娠、出産の検討
- ・ CD 外科治療成績の調査
- ・ CD 肛門病変の検討と治療
- ・ CD に対する在宅中心静脈栄養の現況調査
- ・ CD 術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討
- ・ CD 外科治療成績に関する多施設共同研究
- ・ UC・CD に合併した小腸大腸癌の特徴と予後の検討

・ IBD に対する腹腔鏡手術手技に関する共同研究
UC 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、この内視鏡所見を基本とした診断基準を作成したが、(m)PDAI と比較して診断・治療の有効性を検証した。この結果、(m)PDAI と比較してより多くの症例が拾い上げ可能であり、より早期に治療可能でこの診断基準の有用性が示された。

CD の肛門部病変の診断は内科医には困難を伴うため、肛門病変肉眼所見アトラスを作成し公表した。現行の診断基準の問題点を明らかとし、今後肛門病変の診断治療に関するガイドラインを作成することとした。CD に対する外科治療の現状調査では、前回の調査を行った施設での、2005 年 6 月の時点における再手術・再発・再燃状況を調査し、端々吻合で 25%、FEE で 50%、側々吻合で 67%の再手術率であった。

さらに本年度より、UC に合併した大腸癌症例の治療と予後を明らかにするとともに、CD に合併した小腸、大腸癌の特徴・治療・予後を明らかにする目的で、全国 88 施設に対するアンケート調査を開始した。これにより、本邦における UC、CD 癌症例の特徴の分析、術後生存率、通常の小腸大腸癌との比較、生存率向上に寄与する因子の検討が可能になると考えられる。

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。

また、UC 手術例の術後 QOL について検討を加え、術後経過とともに QOL は改善すること、1 日排便回数は多くの QOL に影響し、漏便は精神的な影響から日常の役割を制限していること、人工肛門造設例では閉鎖後も含めて QOL が低下していることが明らかとなった。また、術式による QOL の相違はなかった。

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 48,255 件、CD 14,643 件で、電子化入力作業が終了した。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、臨床経過では再燃緩解型が約半数を占めていた。本解析結果の公表は、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。

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きの方法を確認し、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開始した。臨床調査個人票データによる受給者数は、地域保健・老人保健事業報告データの約 47%であった。また、臨床調査個人票 2003 年のデータを使用し、日常生活動作低下者の分布とその危険因子について時間断面的に検討し、UC 患者の 19%、CD 患者の 34%で日常生活動作の低下し、年齢、性別 (UC)、発病から初回認定までの期間、部位の広がり、合併症などの因子が関与している

ことが明らかとなった。

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)、UCに対するBifidobacterium製剤の二重盲検比較試験を実施している。さらに、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を進めている。

p-6：癌化のサーベイランス法の確立 前年度までの研究で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、その発見率が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、サーベイランスを実施する際の手引きとなるように、代表的なdysplasiaや癌の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完了した。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。一方、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、長期罹患、広範囲罹患UC症例の非腫瘍性粘膜におけるestrogen receptor (ER)のmethylationを定量的に解析し、大腸腫瘍発生の危険因子としての有効性を検討し、腫瘍合併UC症例の非腫瘍性粘膜におけるER methylationの程度は腫瘍非合併UC症例に比較し有意に高値を示し、UCの非腫瘍性粘膜におけるERのmethylationが腫瘍発生の新たな危険因子となりうることを示された。さらに、p53染色で陰性の遺伝子変異の症例に対して、その補助的なものとしてアポトーシスの有無を検討することが有用であった。

p-7：疾患関連遺伝子の追究 山崎らにより報告された日本人CDの感受性遺伝子の候補であるTNFSF15 (TL1A)について、レプリケーションス

タディを実施し、6カ所のSNPsについてUCとの相関は認められずCDとの相関が認められた。臨床表現型解析では肛門病変があるCDが相関する可能性が示唆された。

さらに、IBD5約250kbの範囲を網羅的に解析を行い、日本人IBDとの関連は認めなかった。

p-8：腸内細菌の関与（病態・治療への応用）
新たに開発した腸内フローラ自動解析およびFISHによる解析により、Bacteroides fragilisがIBD患者において減少していることが示された。

また、新たな腸内細菌の解析法として糞便からの16SrRNAについてT-RFTPにて解析を行い、UC患者における腸内細菌プロファイルが健常人とは異なっていることが示唆された。現在、病型別に5つのクラスターに分けて検討を行っている。

治療に関しては、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継続するとともに、UCに対するBifidobacterium製剤(BBG-01)の二重盲検比較試験を開始した。

p-9：病態追究（病因解明に向けて） ステロイド治療抵抗性UCでは、Thrombospondin (TSP)-1の発現低下により、TGF- β /Smad系のシグナル伝達障害が生じ、一方で、TGF- β /mad系のシグナル伝達障害がTSP-1の発現低下に関与し、炎症の持続する病態を形成している可能性が示唆された。

一方、IBDの病態への腸内細菌の関与は以前より報告されているものの腸内細菌認識が腸炎を惹起する機構は明確になっておらず、今回、IL-10ノックアウトマウスを用いて腸管マクロファージの腸内細菌認識と腸炎誘導機構について検討を行なった。腸管型と考えられるM型マクロファージが内因性のIL-10産生を欠くため、本来、腸内細菌刺激に対し抑制性に働く腸管マクロファージがIL-12やIL-23を過剰産生する炎症性のマクロファージへと異常分化し、Th1型の慢性腸炎の発症に寄与していることが示唆された。また、IBDの病態形成において、免疫制御性CD4+CD25+T細胞やケモカインfractalkine/CX3CR1系が関与していることが示された。

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 昨年度より作成している UC の診療ガイドラインを完成し、専門家等の意見を反映させて修正した上で公表した。さらに、CD についても本年度より診療ガイドラインの作成を開始し、ガイドライン開発パネルを設立して診療ガイドラインの作成を進めている。

p-11:内視鏡診断アトラス作成:UC・CD の診断・治療方針決定に役立つ内視鏡所見を網羅した内視鏡診断アトラスの作成を開始した。

p-12: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。さらに、難病医学研究財団の主催により、国際シンポジウムとともに市民公開シンポジウムを開催した。

粘膜再生治療分科会 azoxymethane 大腸発癌マウスモデルを用いて、DSS 飲水内投与による大腸炎合併による大腸発癌への影響について検討し、IL-13 など Th2 型サイトカインが発癌及び腫瘍の進展を促進する可能性が強く示唆された。Wnt シグナルを可視化したマウス、TOP-GFP マウスを作成し、腸管上皮幹細胞の純化を行い、これらの細胞を網羅的遺伝子解析を行うことにより新規腸管上皮幹細胞マーカーを同定した。

また、消化管粘膜再生における HGF の作用機序を解明するために DNA マイクロアレイ解析を用いて DSS 腸炎ラット及び TNBS 腸炎ラットについて検討したが、抗アポトーシスに関連した遺伝子群の遺伝子発現は 2 つのモデル間で異なり、HGF 投与により大きく変動せず、HGF の作用と抗アポトーシス作用の関連性は明らかでなかった。さらに、DSS 腸炎においてドナー由来骨髄間葉系幹細胞は腸管局所に動員されたにもかかわらず、明らかな治療効果を認めなかった。

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、全国規模でこれら両疾患のデータが公表されたことがなく、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 18 年度は疫学班と共同で全国規模で疫学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、ケモカイン、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:現行の UC 治療指針を局所療法を加えた形で改訂したことにより、長期にわたる緩解維持が期待され、局所療法をうまく活用することにより、QOL を良好に向上させることが可能になると考えられる。CD に関しては本邦においても infliximab 反復投与やその免疫抑制剤との併用が有用であることが示され、infliximab の定期的な反復投与により、難治例での長期緩解が維持されるものと考えられる。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・手引きの作成により、より精度の高いサーベイランスの実施が普及するものと考えられる。外科的治療に関しては、pouchitis や CD 肛門病変の診断アトラス、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より、手術成績や再燃率の点から、術式・吻合形式の選択について検討を進める予定である。診療ガイドラインの作成については、UC

のガイドライン作成を完了し公表したが、今後 CD のガイドラインを作成する予定である。また、一般臨床医（非専門医）にとって UC・CD の診断を容易で確実なものにするために、内視鏡診断アトラスを作成する予定である。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-、UC に対するプロバイオティクス二重盲検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。基礎的な検討としては、純化した腸管上皮幹細胞に特異的なマーカーを追究する予定である。

E. 結論

3 年の研究期間の 2 年目である今年度は、昨年度に見直して整理した各研究プロジェクトを進め、来年度までに確実に成果をあ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、各種診断アトラスの作成により、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てい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た。

分 担 研 究 報 告

目 次

1. 潰瘍性大腸炎の局所療法に関する研究－平成17年度治療指針改訂案を含めて－…… 10
棟方 昭博 弘前大学医学部内科学第1講座
2. 潰瘍性大腸炎に対する粘膜保護剤注腸療法の有用性…… 16
後藤 秀実 名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学
3. 潰瘍性大腸炎に対するRebamipide注腸の有効性と血中吸収動態…… 18
牧山 和也 長崎大学光学医療診療
4. 小児潰瘍性大腸炎緩解導入治療におけるステロイドの効果の判定に要する
観察期間の研究…… 21
友政 剛 群馬大学小児科
5. クロウン病の薬物療法に関する研究：治療指針改訂案(2006)…… 23
飯田 三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
6. Crohn病(CD)の緩解維持に対するAzathioprine(AZA)の有効性と安全性…… 29
松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科
7. 回腸囊炎診断基準の検証…… 31
佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科
8. Crohn病外科治療成績に関する多施設共同研究(第一報)…… 33
佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科
9. Crohn病に対する在宅中心静脈栄養の現況調査(第一報)…… 35
佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科
10. 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－(第3報)…… 37
杉田 昭 横浜市民市民病院外科
11. 潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後－第1報－…… 39
杉田 昭 横浜市民市民病院外科
12. Crohn病肛門病変の診断と治療…… 42
二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科
13. IACA術後pouch関連合併症に対する経肛門的salvage手術…… 44
伊藤 壽記 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座
14. UCに対する標準術式としてのHand-assist 腹腔鏡補助下大腸全摘術…… 45
伊藤 壽記 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座
15. 潰瘍性大腸炎手術における術野感染症(SSI:surgical site infection)と
ベストプラクティスの効果に関する調査研究…… 46
亀岡 信悟 東京女子医科大学第2外科
16. 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡補助下手術の検討－標準化に向けて－…… 48
藤井 久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部

17.	潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡補助下手術のpitfall-安全に行うために……………	50
	藤井 久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部	
18.	当科で手術したcolitic cancerの検討……………	52
	畠山 勝義 新潟大学消化器・一般外科学	
19.	J-TREAT Registry クロウン病調査研究プロトコルの作成……………	53
	高後 裕 旭川医科大学第3内科	
20.	エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン開発……………	55
	上野 文昭 大船中央病院	
21.	p53免疫染色偽陰性dysplasiaのapoptosis……………	58
	味岡 洋一 新潟大学医歯学総合研究科	
22.	IBDの病態解明に向けて:潰瘍性大腸炎における腫瘍発生危険因子としての エストロゲンレセプターメチル化の解析……………	60
	千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	
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……………	64
	松本 誉之 兵庫医科大学総合内科下部消化管	
24.	Colitic cancer、dysplasiaの拡大内視鏡所見……………	66
	工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院消化器センター	
25.	潰瘍性大腸炎とCrohn病の臨床調査個人票に関する研究……………	68
	名川 弘一 東京大学大学院医学系研究科	
26.	難治性炎症性腸管障害の罹患、有病、予後に関する疫学研究……………	70
	武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	
27.	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……………	72
	木内 喜孝 東北大学大学院消化器病態学分野 杉村 一仁 新潟大学医歯学総合病院第三内科	
28.	IL18遺伝子プロモーター領域多型と炎症性腸疾患との相関……………	74
	田村 和朗 兵庫医科大学先端医学研究所家族性腫瘍部門	
29.	潰瘍性大腸炎の腸内細菌T-RFLPプロファイル解析……………	77
	藤山 佳秀 滋賀医科大学消化器内科	
30.	潰瘍性大腸炎患者における血清IP-10値測定とGCAPによる変動……………	79
	押谷 伸英 大阪市立大学大学院消化器器官制御内科学	
31.	潰瘍性大腸炎患者の虫垂粘膜リンパ球サブセット・サイトカインプロファイルの 検討……………	80
	岡崎 和一 関西医科大学第3内科	
32.	IBDにおけるadiponectinの役割……………	84
	今井 浩三 札幌医科大学	
33.	潰瘍性大腸炎におけるリポカリン型プロスタグランジンD合成酵素発現……………	85
	三浦 総一郎 防衛医科大学校第2内科	

34.	潰瘍性大腸炎腸管局所におけるThrombospondin-1の発現に関する研究……………	86
	棟方 昭博 弘前大学医学部内科学第1講座	
35.	潰瘍性大腸炎患者における血漿Osteopontin (OPN) 値の検討……………	88
	牧山 和也 長崎大学光学医療診療	
36.	実験腸炎におけるHeme oxygenase誘導による病変阻止効果……………	91
	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	
37.	IL-10ノックアウトマウスにおける腸内細菌認識異常とIL-12過剰産生……………	93
	日比 紀文 慶應義塾大学医学部内科	
38.	腸管上皮幹細胞の純化と機能解析……………	95
	岡野 栄之 慶應義塾大学医学部生理学	
39.	粘膜再生治療-基礎面から Tヘルパー2型サイトカイン優位の炎症における再生傷害と大腸発癌……………	97
	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	
40.	粘膜再生治療-基礎面からアクチビンCの機能に関する検討……………	99
	小島 至 群馬大学生体調節研究所	
41.	DSS腸炎における骨髄間葉系幹細胞治療……………	101
	今井 浩三 札幌医科大学	
42.	炎症性腸疾患患者のプロテオーム解析と実験大腸炎モデルに対する HGFの作用機序解析……………	102
	坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学	
43.	粘膜再生治療-基礎面から 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……………	105
	片岡 寛章 宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野	
44.	粘膜上皮再生を標的とした炎症性腸疾患に対する新規治療法の開発……………	108
	渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野	
45.	腸上皮細胞修復に及ぼすエカベトナトリウムの効果……………	112
	渡辺 純夫 秋田大学医学部第1内科	

潰瘍性大腸炎の局所療法に関する研究 －平成 17 年度治療指針改訂案を含めて－

分担研究者 棟方 昭博 弘前大学医学部内科学第 1 講座 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。平成 17 年度の本研究班では、これまで一定のコンセンサスが得られていない局所療法について再検討した。これまでの局所製剤の特性や有効性の報告より、直腸 S 状部までの潰瘍性大腸炎症例では坐剤が有効であることが多いことが確認され、特に各製剤の使い分けについては、コンプライアンスの問題もあり選択の余地を残した。また、5-ASA 製剤の経口と注腸剤の併用は、欧米の報告に基づいて経口 4.0g と注腸 1.0g の併用が最も有効であるとの結論に達した。

共同研究者

牧山和也¹⁾ 岩男 泰²⁾ 五十嵐正広³⁾
金城福則⁴⁾ 北野厚生⁵⁾

所属

長崎大学医学部 光学医療診療部¹⁾
慶應義塾大学医学部 消化器内科²⁾
癌研究所有明病院 内視鏡診療部³⁾
琉球大学医学部 光学医療診療部⁴⁾
東住吉森本病院 消化器病センター⁵⁾

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訂案の作成をおこなった。平成 16 年度には、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の結果、さらなる改訂案が作成された。今回、一定のコンセンサスが得られていない潰瘍性大腸炎における局所療法についての検討を行い、平成 17 年度の改訂案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

平成 17 年度本研究班第 1 回総会において潰瘍性大腸炎の局所療法について欧米の報告をリストアップし、本邦の治療指針における以下の局所療法の問題点をあげ、討議した。

- ①注腸療法の適応とする病型をどうするか。
- ②ペンタサ[®]注腸とステロイド注腸との併用をどうするか。
- ③各注腸剤の使用方法をどうするか。
- ④ペンタサ[®]の経口と注腸との総投与量はどうか。
- ⑤サラゾピリン[®]坐剤の位置づけをどうするか。
- ⑥リンデロン[®]坐薬の位置づけをどうするか。
- ⑦難治例に対する 6-MP 投与下での注腸療法をどうするか。

平成 17 年 12 月に本分担研究の共同研究者 5 名（牧山、岩男、五十嵐、金城、北野）に対し上記問題点に関する詳細なアンケート調査を行い、これをもとに本分担主任研究者（棟方）が平成 17 年度潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案の草案を作成した。平成 18 年 2 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 17 年度治療指針改訂案が決定した。平成 17 年度治療指針改訂案の内容は研究結果の項に示す。

C. 研究結果

Brown J et al による欧米の報告では坐剤の薬剤到達範囲は肛門より約 7～8cm、注腸剤は 50ml で直腸・S 状結腸、100ml で脾彎曲部まで到達するとの報告がある。弘前大学第一内科における検討では、直腸炎型潰瘍性大腸炎の 73%（36 例中 26 例）がステロイドの経口剤や免疫抑制剤を使用することなく、

salicylate 製剤の経口や局所療法、ステロイド局所療法の単剤および併用で治療していた。そのうち92% (26例中24例) が緩解維持可能であった。特にペンタサ[®]経口、リンデロン[®]坐剤の単剤および併用にて69% (26例中18例) が緩解維持可能であった。以上の結果から、直腸・S状部までの罹患範囲では坐剤が奏功する症例が多いものと考えられ、班会議での討論の結果、治療指針改訂案の文中内に盛り込むこととなった。一方、Mateau P et al によれば中等症までの、左側大腸炎型、全大腸炎型潰瘍性大腸炎型におけるペンタサ[®]経口および注腸の併用の場合は経口4.0gと注腸1.0gの併用が有効である。併用時の総投与量については賛否両論で、ペンタサ[®]経口4.0gは未だ保険適応外ではあるが、多くの班員より最新の知見を積極的に取り入れるべきであるとの意見が多く、これも文中に注釈として盛り込むこととなった。

詳細は別ページに添付した平成17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17年度治療指針改訂案の改訂点は以下の通りである。

【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)

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1.0g 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。直腸S状部までの罹患範囲では坐剤が奏功する症例が多い。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1.5～4.0g またはサラゾピリン錠1日2g、ペンタサ注腸1日1.0g 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1.0g 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. ペンタサ経口投与とペンタサ注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。

D. まとめ

これまでの潰瘍性大腸炎治療指針改訂案において、局所療法の位置づけは明確にされていなかった。今回、局所療法の有効性について、罹患範囲と重症度の面から検討し、欧米の新知見を加え、現行の治療指針を改訂した。平成17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長期にわたる緩解維持が期待され、局所療法をうまく活用することにより、Quality of lifeを良好に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) 棟方昭博、牧山和也、岩男 泰、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16年度研究報告書。2005：8-12。
- 5) 山形和史、石黒 陽、棟方昭博：当科における直腸炎型潰瘍性大腸炎の診断と治療の現況。第23回日本大腸検査学会会議録。2005：53。
- 6) Brown J, Haines S, Wilding IR: Colonic spread of three rectally administered mesalazine (Pentasa) dosage forms in healthy volunteers as assessed by gamma scintigraphy. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997, 11(4):685-691.
- 7) Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al: Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate

active ulcerative colitis: a randomised,
double blind, placebo controlled study. Gut,
2005, 54(7):960-965.

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 1.0g 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。直腸 S 状部までの罹患範囲では坐剤が奏功する症例が多い。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心とする。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 1.5～4.0g またはサラゾピリン錠 1 日 2g、ペンタサ注腸 1 日 1.0g 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 1.0g 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. ペンタサ経口投与とペンタサ注腸を併用する場合には、経口 4.0g と注腸 1.0g の併用が望ましい。

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ロン 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ロン 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ロ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（ステロイド依存例）は、難治例の (1) の治療を行う。

(3) プレドニゾロ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