

センターに送付する。

- 5) 医師は、登録時および以後8週間毎に登録患者にQOLおよび経済状況質問書を手渡す、または送付する。
- 6) 登録された患者は、登録時および以後8週間毎に主治医から渡されたQOLおよび経済状況質問書に記入を行い、登録センターに送付する。

C; 調査対象症例数 600-1000症例

D; 調査期間 2年間 (以後延長について検討する)

E; 登録対象症例

下記条件を満たし、緩解導入治療を実施するクローン病患者 (入院、外来は問わない)。また、各施設において、試験開始前1年間に同様の緩解導入治療を実施したクローン病患者も登録可能とする。

尚、原則として生物学的製剤 (レミケード) による緩解導入治療を受けた患者1名に対し、生物学的製剤 (レミケード) 以外の緩解導入治療を受けた患者1名を登録する。

- 1) 18歳以上
- 2) 調査票記入と郵便による返信 (2か月に1度) を2年以上行うことについて同意が得られた症例

ここでいう緩解導入治療とは、

- (1) ステロイドの投与開始または増量
- (2) 免疫抑制剤の投与開始
- (3) レミケードの投与

(4) TPN

(5) 一日30kcal/kg以上の経腸栄養・成分栄養法

(6) 手術などの外科療法

F; 評価項目

登録患者における以下項目の調査期間中の状況およびその変化について解析を行う。

- 1) 症例の背景因子
- 2) 病型・重症度などの分布
- 3) 治療法の現況
- 4) 各種治療法の効果
- 5) 入院・重症感染症・合併症発症・副作用発現などの発生頻度
- 6) 患者のQOL
- 7) 各種治療法による医療資源消費とコスト
- 8) 疾患の長期経過

上記のプロトコールは、臨床試験プロジェクトチームにより検討された。このプロトコールに従って実際の臨床試験実施は、全国30施設よりなる自主的臨床試験組織「J-TREAT研究会」により平成18年2月以降2年間の研究期間で実施される。

また、研究の倫理面への配慮として、各研究実施施設の倫理委員会の承認を得ることを研究遂行の条件とし、本試験本臨床試験に関する費用については、同研究会が負担することとなった。

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

分担研究者 上野 文昭 大船中央病院 特別顧問

研究要旨：潰瘍性大腸炎の診療の支援を目的とした診療ガイドラインを開発した。文献情報のエビデンス・レベルとデルファイ法により形成された専門家のコンセンサスを統合した推奨グレードを設定し、推奨ステートメントを選別した。エビデンス・レベルと専門家の評価が解離した指標にも推奨基準を設け、実際の診療との適合性を図った。コンセンサスの形成過程と推奨への関与への透明性を図った。推奨ステートメントには解説を加え、病態に応じたアルゴリズムを作成し、専門医の評価により修正を加えた後に情報を公開した。

共同研究者

尾藤誠司¹⁾ 小林健二²⁾ 井上 詠³⁾ 古宮憲一⁴⁾
五十嵐正広⁵⁾ 伊藤裕章⁶⁾ 正田良介⁷⁾ 杉田 昭⁸⁾
野口善令⁹⁾ 樋渡信夫¹⁰⁾ 福島恒男¹¹⁾ 松井敏幸¹²⁾
松本誉之¹³⁾ 棟方昭博¹⁴⁾

所属

国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室¹⁾
東海大学総合内科²⁾
慶應義塾大学包括先進医療センター³⁾
国立病院東京医療センター消化器科⁴⁾
癌研有明病院内視鏡診療部⁵⁾
北野病院消化器内科・炎症性腸疾患センター⁶⁾
国立国際医療センター総合外来部⁷⁾
横浜市立市民病院外科⁸⁾
名古屋第2赤十字病院総合内科⁹⁾
いわき市立総合磐城共立病院¹⁰⁾
横浜市立脳血管医療センター¹¹⁾
福岡大学筑紫病院消化器科¹²⁾
兵庫医科大学下部消化器科¹³⁾
弘前大学第1内科¹⁴⁾

A. 研究目的

本研究班のプロジェクト研究として、平成16年度より潰瘍性大腸炎（以下UCと略す）の診療における適切な判断を支援するための診療ガイドライン（以下PGと略す）を開発中であった。開発骨子として、科学的妥当性を保持するために臨床エビデンスを基盤とし、なおかつ臨床現場での適合性や利用コンプライアンスを高める目的で専門家のコンセンサスも重視した。

本年度はエビデンスとコンセンサスの双方により規定される透明性の高い推奨基準を決定し、各々の診療指標に推奨グレードを設定し推奨指標を選定し

た。さらに推奨指標に解説を付記し、アルゴリズムを作成することにより一般医家が使いやすいPGを開発し、専門医グループの評価を得た上で公表することを目指した。

B. 研究方法

1. 前年度研究の経過：5名で構成される評価パネルと、IBD専門医6名、総合内科医2名および病院管理者2名の計10名で構成される専門家パネルを設立した。評価パネルにより過去20年間の原著論文、総説、既存のPGなどの文献情報が収集され、よくデザインされた疫学的研究以上のエビデンス・レベルを有する情報を選別しこれを基に診療指標を作成した。またエビデンスを得にくい項目に関しては専門家の意見交換や既存のPGから指標を抽出した。それぞれの診療指標に根拠となる情報源とエビデンス・レベルを付記し、原著論文については構造化抄録を作成した上で専門家パネルに配布し、各委員がその適切性を9段階に評価した。この後専門家パネル委員を招集し、協議の上で診療指標が再構築され、同様の適切性評価を計3回行い、専門家のコンセンサスを形成した。

2. 推奨グレードの決定：それぞれの指標項目の基となるエビデンス・レベルと専門家による適切性評価の中央値をもとに各診療指標の推奨グレードを決定した（表1）。エビデンスの質が高く、なおかつ専門家の評価が高い指標を推奨グレード“A”とし、エビデンスの質または専門家の評価がやや低下した場合に推奨グレードを一段階下げ“B”とした。質の高いエビデンスを欠くが専門家の評価が高い場合、またはエビデンスの質が高くても専門家の評価が低い場合を推奨グレード“I”として、臨床への適合性を図った。現行のエビデンス・レベルは治療に関する指標にはよく適合するものの、疾患概念・診断・経過観

察に関する指標には適切でない場合も多い。この点を考慮し、治療以外の指標には専門家の意見をより重視した推奨グレードを別個に設定した（表2, 3）。

表1. 診療ステートメントの推奨グレードとその意味

A	標準的な診療行為として行うことを強く推奨できる
B	標準的な診療行為として行うことを推奨できる
C	標準的な診療行為として行うことを推奨できない
D	標準的な診療行為として行うべきでない
I	エビデンスと専門家の意見が解離し、標準的な診療行為として明確に推奨しにくい 1. 専門家のコンセンサスは得られているが、エビデンスが不足する 2. エビデンスはあるが、専門家の評価は高くない

表2. エビデンスとコンセンサスを統合した推奨グレードの設定基準-1
(治療に関するステートメント)

		デルファイ評価中央値				
		≥8	7	6	5	≤4
エビデンス・レベル	I	A	A	I	C	C
	II	A	B	C	C	C
	III	B	I	C	C	C
	IV、V	I	I	C	C	D

表3. エビデンスとコンセンサスを統合した推奨グレードの設定基準-2
(疾患概念・リスク・診断・経過観察に関するステートメント)

		デルファイ評価中央値				
		≥8	7	6	5	≤4
エビデンス・レベル	I	A	A	I	C	C
	II	A	B	I	C	C
	III	A	B	I	C	C
	IV、V	I	I	C	C	D

3. 推奨ステートメントの選定：前述の基準により推奨グレード A, B, I の診療指標を推奨ステートメントとして選定した。

4. 解説文の作成：選定された推奨ステートメントを診療上の疑問ごとにまとめ、根拠となった文献情報やその他の記載を参照しながらパネル委員が解説文を作成した。これを専門家パネルに配布し、評価を受けた上で修正を加えた。

5. アルゴリズムの作成：選定された推奨ステートメントの内容を基に、診断、遠位大腸炎型潰瘍性大腸炎の緩解導入治療、軽症～中等症の左側・全大腸炎型潰瘍性大腸炎の緩解導入治療、重症の潰瘍性大腸炎に対する治療、緩解期の潰瘍性大腸炎における維持療法のそれぞれにつきアルゴリズムを作成し、専門家の評価を得て修正を加えた。

6. 専門医の評価：専門家パネルの評価を受けた最終案を当研究班に關与する専門医に配布し、公表前の最終審査を受けた。指摘された点につき専門家パネルが再検討をし、妥当と考えられる意見を採択し修正を加えた。また専門医による複数の学術集会において原案を提示し、意見交換を図った。

7. 情報公開：一般医家への浸透を目的として、印刷物のみならず電子情報としての公表を考慮した。なお、本研究の方法論から考えて、研究者および研究対象者に対する倫理上の問題点は指摘できない。

C. 研究結果

前項で述べた手順で行った本プロジェクト研究の結果として潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインが完成した。開発方法から推奨ステートメントとその解説に至るまでのすべて内容を網羅した「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」と題する印刷物が平成18年1月に刊行され、国内の診療現場に広く配布された。また電子情報を財団法人日本医療機能評価機構の Minds 医療情報サービス・ホームページに掲載依頼中である。

D. 考察

近年内外の PG 開発手順は厳密な基準に基づいたものが主流となってきている。従来の専門医の意見の集成による PG の欠点を補い、科学的妥当性を保持するために臨床エビデンスをその基盤としている。しかしエビデンスに固執することの弊害も指摘されている。診療現場の状況と解離し、適合性が不足するため利用コンプライアンスが低下することも問題点の一つといえる。

特に炎症性腸疾患は病因不明で病態が複雑であるため、様々な状況下で文献情報をそのまま採択できないことも少なくない。今回 UC の PG 開発にあたり、厳密な開発基準に準拠しながらも、専門家の意見を十分に汲み入れる配慮をした。本 PG で最終的に選定した推奨ステートメントでも、エビデンス・レベルと専門家の評価が解離を呈した項目が治療カテゴリーで約 20%、その他のカテゴリーで半数近くに及んだ。この結果から、エビデンスのみに依存した PG は利用段階でのコンプライアンスが低いことが予測でき、今回の開発手法の妥当性を示すものと考えられる。

本 PG の特徴はエビデンスとコンセンサスの統合である。すなわち文献情報のエビデンス・レベルと専門家の評価のコンセンサスの双方から推奨グレードを設定した点にある。エビデンスとコンセンサスという異質な指標を統合することに反論もあろう。しかし純粋にエビデンスに基づいて開発されたとされる PG においても、最終的な推奨ステートメントの選定や推奨グレードの設定に専門家の意見が介在していることも少なくなく、なおかつその部分に不透明

さが見られることもある。

本 PG 開発ではコンセンサスを採択する一方で、その過程と関与の程度の透明性を追及した。専門家の評価に際し、単なる意見を求めるのではなく、個々の指標の基となる文献情報の十分な提供により、エビデンスを意識した評価を得る努力を行った。またコンセンサスの形成にはデルファイ法を用い、偏向的な意見による支配を除外し中立的な意見の集約を図った。最終的な推奨グレードの決定段階ではコンセンサスを採択するものの、その関与の程度を明らかにした。推奨ステートメントの選別には意見は介在せず、推奨グレードのみに従った。

専門家パネルによる十分な評価を経た最終案は本研究班に関与する専門医の審査を受け、また外部の学術集会において専門医の意見を聴取した。その結果を基に専門家パネル委員の判断により若干の修正がなされたが、大きな変更点はなく、UC の診療における適正な指標との賛同を得られたものと解釈している。

なお、コンセンサスを統合した点がやや特殊であるものの、本 PG は昨今推奨されている開発手順を十

分に意識している。その一つである Conference on Guideline Standardization (COGS) の基準のほとんどを満たしている。

E. 結論

現存する臨床エビデンスと専門家のコンセンサスを統合した UC の診療ガイドラインを開発した。コンセンサス形成過程と推奨グレードへの関与の透明性の保持に努めた。

F. 今後の展望

今回開発された PG の効果に関しては未検討であり、実際に UC 患者のアウトカム改善に寄与することができるかという点の評価が望まれる。また本 PG を基盤とした患者用情報の作成も急務と考えられる。

G. 参考文献

PG 開発にあたって引用した文献は膨大であり、ここでは省略する。引用文献はすべてガイドライン本文に記載されている。

p53 免疫染色偽陰性 dysplasia の apoptosis

分担研究者 味岡 洋一 新潟大学医歯学総合研究科 教授

研究要旨：p53 免疫染色は潰瘍性大腸炎に発生する dysplasia と偶発腺腫との病理組織学的鑑別に有用な補助手段であるが、dysplasia には p53 遺伝子に異常があっても免疫染色陰性のものが (p53-IHC 偽陰性) あり、それらと偶発腺腫との鑑別には他の補助手段が必要となる。本研究では、p53-IHC 偽陰性 dysplasia と p53 遺伝子に異常がない腺腫 (IBD 非合併) の apoptosis 出現状況を TUNEL 法を用いて比較検討した。p53-IHC 偽陰性 dysplasia は腺腫に比べ、apoptosis 出現頻度が有意に低く、p53 遺伝子異常により apoptosis が抑制されていると推定された。以上のことから、apoptosis の検索は p53-IHC 偽陰性 dysplasia と UC に偶発する腺腫との鑑別に有用な補助手段になりうると考えられた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に発生する dysplasia の多くには p53 遺伝子異常がある。そのことから、dysplasia と偶発腺腫との組織学的鑑別には、p53 蛋白異常発現を同定する免疫染色が有用な補助手段として用いられている。しかし、p53 遺伝子異常を伴う dysplasia の中には p53 免疫染色陰性となるものもある (p53-IHC 偽陰性)。こうした病変では dysplasia の病理診断が困難なことがあり、p53 免疫染色の他に、有用な診断補助手段が必要とされている。

p53 遺伝子は細胞周期の停止と apoptosis 誘導に関わっており、p53 遺伝子異常を伴う細胞では apoptosis が阻害されている可能性がある。本研究ではこのことを踏まえ、p53-IHC 偽陰性 dysplasia の apoptosis 出現状況を検討し、apoptosis の検索がその病理診断に有用かどうかを検討した。

B. 研究方法

PCR-direct sequence 法で exon 5-8 のいずれかに遺伝子変異が確認されている p53-IHC 偽陰性 dysplasia 3 病変 49 領域と、p53 遺伝子変異、p53 蛋白異常発現のいずれも認められない腺腫 (IBD 非合併) 9 病変 69 領域を検討対象とした。TUNEL 法を用いて apoptosis を検出した。各病変領域ごとに強拡大 (対物 40 倍) で apoptotic cell を算定し、3 視野の平均を各領域の apoptotic number (AN) として、p53-IHC 偽陰性 dysplasia と散発性腺腫の値とを比較した。

C. 研究結果

p53-IHC 偽陰性 dysplasia の AN は p53 遺伝子変異陰性・蛋白異常発現陰性の腺腫の AN に比べ、有意に

低値であった (それぞれ 0.3 ± 0.7 と 13.7 ± 9.3) ($p < 0.0001$)。

D. 考察

p53 免疫染色は、炎症粘膜を発生母地とする dysplasia と、炎症粘膜に偶発する腺腫との病理学的鑑別に有用な補助手段であるが、p53 遺伝子異常のある dysplasia でも免疫染色陰性となる場合があり、それらと偶発腺腫との鑑別は必ずしも容易ではない。Colitic cancer サーベイランスでは、生検診断で dysplasia とされた場合は腸切除の、偶発腺腫の場合は内視鏡的切除の適応となる。従って p53 染色が両者の鑑別に効力を発揮しない病変では、患者の治療方針決定に支障を来すことになるため、p53 免疫染色以外に dysplasia を診断するための有用な診断補助手段が必要とされている。

今回の検討結果から、p53 遺伝子に異常がある dysplasia では、免疫染色が陰性であっても apoptosis が抑制されていることから遺伝子異常の存在を推定することが可能と考えられた。一方 p53 遺伝子異常のない散発性腺腫では高頻度に apoptosis が出現していた。このことから、p53-IHC 偽陰性の dysplasia の診断 (散発性腺腫との鑑別) には、apoptosis の検索が有用な補助手段の一つになりうると考えられた。今後症例数を増やし、dysplasia と散発性腺腫を判別するための apoptosis 数の cut off 値を決定する必要がある。

E. 結論

Apoptosis の検索は、p53-IHC 偽陰性 dysplasia の病理診断のための有用な補助手段になりうると考えられた。

F. 文献

味岡洋一. 潰瘍性大腸炎における腫瘍性病変の診断
—特に生検診断—病理と臨床 23: 843-851, 2005

味岡洋一、渡辺英伸、須田和敬、馬場洋一郎、清水
大喜、西倉 健、渡辺 玄. Dysplasia, 癌の生検
診断のプロセス. 早期大腸癌 9: 63-71, 2005

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

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 教授

研究要旨:潰瘍性大腸炎(以下 UC)に合併する大腸腫瘍の高危険群である長期罹患・広範囲罹患症例は、surveillance の対象とされているが、その有用性は十分とは言えず、腫瘍を合併する危険度が更に高い症例を選別することが重要である。estrogen receptor (ER) は正常大腸粘膜において加齢とともに methylation が高頻度となり、散発性大腸癌でもメチル化されていることから、ER の methylation は散発性大腸癌が発生する背景粘膜の特徴のひとつであると報告されている。そこで、長期罹患、広範囲罹患 UC 症例の非腫瘍性粘膜における 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た。その結果、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た。さらに、部位別の検討においても腫瘍合併 UC 症例の非腫瘍性粘膜では、直腸から上行結腸までの広範囲で ER の methylation を認めた。以上より UC の非腫瘍性粘膜における ER の methylation は腫瘍発生の新たな危険因子となり、長期罹患、広範囲罹患症例の中からさらに高危険群を拾い上げ、surveillance の有用性に寄与すると思われた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, 以下 UC) における大腸腫瘍合併の危険因子として長期罹患・広範囲罹患が挙げられる。これらの危険因子を有する患者に対して surveillance が推奨されており、定期的な大腸内視鏡検査にて内視鏡的に腫瘍の初期病変を発見すると共に大腸の各部位から多数生検を行い内視鏡では発見困難な腫瘍性病変を組織学的に発見することを目的としている。しかし、UC に合併する腫瘍性病変の内視鏡診断や組織学的診断は、慢性炎症を背景粘膜として発生することや、腫瘍の肉眼形態、組織形態の特殊性ゆえに困難な場合があり、surveillance が有効に機能しているとは言い難い。この有効性を向上させるためには腫瘍発生を予測するマーカーとなりえる新たな危険因子が必要である。

遺伝子の不活化のメカニズムのひとつとしてプロモーター領域の methylation が注目されている。methylation は、変異や欠失と異なり遺伝子の塩基配列自体には変化を起こすことなく不活化させることから epigenetic な異常と呼ばれている。多数の遺伝子が methylation によって不活化されていることが明らかになりつつあるが、この中で加齢とともに methylation を受ける遺伝子があることが明らかにされ、age-related methylation と呼ばれている。例えば正常大腸粘膜におけるエストロゲンレセプター (estrogen receptor, 以下 ER) 遺伝子の methylation

は、加齢とともに頻度を増し大腸癌においては高率にみとめられることから、大腸腫瘍が発生する背景粘膜の特徴のひとつと考えられている。

本研究では、UC の慢性炎症性粘膜における ER の methylation の解析が大腸腫瘍発生の新たな危険因子となり得るか検討した。

B. 研究方法

1. インフォームドコンセントを取得後、大腸全摘術を施行された腫瘍合併 UC の大腸各部位(直腸, S状結腸, 下行結腸, 横行結腸, 上行結腸, 盲腸)における非腫瘍性粘膜、および surveillance での内視鏡診断と組織学的診断にて腫瘍非合併が確認された症例の大腸各部位からの生検材料を用いた。
2. OCT 包埋した新鮮凍結材料から laser capture microdissection にて粘膜上皮細胞のみ切り出し DNA を抽出した。
3. combined bisulfite restriction analysis (COBRA) 法にて ER の methylation の程度を定量的に解析した。まず、agarose bead を用いて sodium bisulfite にて処理し、非メチル化シトシンをチミンに変換した。CpG island を含まない primer を用いて methylation を受けている DNA と受けていない DNA を区別なく PCR にて増幅した。増幅された PCR 産物を Bst UI にて制限酵素処理した。

その後、電気泳動にて methylation を受けている DNA と受けていない DNA を分離し、densitometry にて定量化し、%methylation を算出した。

C. 研究結果

1. 腫瘍合併 UC が 8 例 (癌合併例 6 例, dysplasia 合併例 2 例), 腫瘍非合併 UC が 10 例, 計 18 症例の大腸各部位の非腫瘍性粘膜のうち 105 検体が解析可能であった。両群の平均年齢は、それぞれ 55.3 ± 13.9 歳 (range, 45-74 歳), 48.1 ± 10.1 歳 (range, 33-69 歳) であり有意差をみとめなかった。また、平均罹患期間は、 16.9 ± 5.3 年 (range, 7-22 年), 17.9 ± 7.4 年 (range, 10-31 年) であり有意差をみとめなかった。
2. 腫瘍合併 UC の非腫瘍性粘膜における平均 %methylation は $25.4 \pm 17.8\%$ であり、腫瘍非合併 UC の $4.0 \pm 6.4\%$ に比較し有意に高値であった ($p < 0.001$)。
3. 大腸各部位における比較では、直腸から上行結腸までの広い範囲で、腫瘍合併 UC の非腫瘍性粘膜は腫瘍非合併 UC より有意に %methylation が高かった (直腸, 42.2% vs. 6.9% , $p < 0.001$; S 状結腸, 33.2% vs. 3.8% , $p < 0.001$; 下行結腸, 32.4% vs. 5.4% , $p < 0.001$; 横行結腸, 15.0% vs. 3.6% , $p < 0.05$; 上行結腸, 15.2% vs. 1.7% , $p < 0.05$; 盲腸, 13.6% vs. 2.3% , NS)。
4. 炎症の程度と %methylation には有意な相関を示さなかった。

D. 考察

今回の検討では、腫瘍合併 UC の非腫瘍性粘膜は、広範囲に methylation を受けており、更に前癌病変である dysplasia を合併した症例においても同様であったことから、ER の methylation は UC に合併する腫瘍発生の早期、あるいは前段階に起こる変化であることが示唆された。

慢性炎症性粘膜から腫瘍発生に至る過程、すなわち前癌状態では、上皮細胞や間質細胞に様々な変化が起こっていることが推測されるが、その変化は、慢性炎症に伴い増加した exogenous carcinogen や reactive oxygen specie と、host genetic difference による局所での攻撃因子と防御因子の相互作用の結果として引き起こされる genetic な変化であると推測される。過去の報告においても UC の非腫瘍性粘膜における p53 遺伝子の異常や、chromosomal instability, loss of heterozygosity の存在が指摘されている。Age-related methylation の mechanism はまだ解明されていないが、genetic な変化と同様に粘膜上皮細胞は epigenetic な変化をきたすと考えられる。本研究において、腸炎の程度と ER methylation とは相関しなかったことから、ER methylation は、

一時的な炎症ではなく、累積した炎症が要因となっていると思われる。

また、今回の検討では、腫瘍合併 UC において腫瘍の占拠部位だけでなく、ほとんどの部位で広範囲に ER の methylation が高値であった。この結果から、例えば直腸からの生検材料を用いた methylation の定量的解析により、従来から危険因子とされてきた長期罹患、広範囲罹患 UC 症例の中から更に腫瘍発生の高危険群の選別が可能となることが示唆された。選別された高危険群に対して surveillance colonoscopy の間隔を短縮し、内視鏡診断には色素内視鏡を、組織診断には p53 遺伝子異常の解析などの補助的診断を積極的に用いることで、UC に合併する大腸腫瘍の診断能を向上させることが期待された。

E. 結論

UC の非腫瘍性粘膜における ER の methylation の定量的解析は、大腸腫瘍発生の高危険群の拾い上げに有効なマーカーとなり、surveillance の効率化に寄与することが示唆された。

F. 文献

1. 刊行・論文発表

1. Fukuda A, Nakase H, Seno H, Nabeshima M, Sawada M, Chiba T. Refractory enterovesical and duodenocolic fistulas in Crohns disease successfully managed with tacrolimus. J Gastroenterol 40:433-435:2005.
2. Matsuura M, Nakase H, Okazaki K, Nishio A, Fukui K, Chiba T: Effect of basic FGF on experimental colitis in IL10-KO mice. Gastroenterology 128:975-986:2005.
3. Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, Takeda J, Kusaka T, Fujita T, Ichikawa K, Tomita S, Ohkura Y, Ono Y, Imura J, Chiba T, Fujimori T: Methylation of the estrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in long-standing and extensive ulcerative colitis. Gut 54:1287-1292:2005.
4. Sekikawa A, Fukui H, Fujii S, Nanakin A, Kanda N, Uenoyama Y, Sawabu T, Hisatsune H, Seno H, Fujimori T, Chiba T: Possible role of REG I α protein in ulcerative colitis and colitic cancer. Gut 54:1437-1444:2005.
5. Watanabe T, Yamori M, Kita T, Chiba T, Wakatsuki Y. CD4+CD25+T cells regulate colonic localization of CD4 T cells reactive to a microbial antigen. Inflamm Bowel Dis 11:541-550:2005.

6. Nakase H, Nishio A, Tamaki H, Matsuura M, Asada M, Chiba T, Okazaki K: Specific antibodies against recombinant protein of insertion element 900 of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Japanese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 12:62-69:2006.
 7. Uza N, Nakase H, Nishimura K, Yoshida S, Kawabata K, Chiba T: Solitary rectal ulcer syndrome associated with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 63: 355-6: 2006.
 8. Fukui T, Nishio A, Okazaki K, Uza N, Ueno S, Kido M, Inoue S, Kitamura H, Kiriya K, Ohashi S, Asada M, Tamaki H, Matsuura M, Kawasaki K, Suzuki K, Uchida K, Fukui H, Nakase H, Watanabe N, Chiba T: Gastric mucosal hyperplasia via up-regulation of gastrin induced by persistent activation of gastric innate immunity in MHC class II-deficient mice. *Gut* 2006 (in press).
 9. 仲瀬裕志、千葉 勉: 炎症性腸疾患における抗サイトカインおよびホルモン療法—新たなる治療法への展開—
G. I. Research 13: 49-53: 2005.
 10. 井上聡子、仲瀬裕志、千葉 勉: 潰瘍性大腸炎の発症機序と憎悪因子。
日本臨床 63: 757-762: 2005.
 11. 松浦 稔、仲瀬裕志、千葉 勉: ニューキノロン系の抗菌薬の効果は？
臨床に直結する消化器疾患治療のエビデンス；
文光堂: 224-225: 2005.
 12. 藤田幹夫、藤井茂彦、富永圭一、武川賢一郎、藤森孝博、千葉 勉: 炎症性腸疾患 (1) IBD 典型例。 *臨床消化器内科* 20: 1829-1834: 2005.
2. 学会発表
1. 井上聡子、仲瀬裕志、西尾彰功、千葉 勉: クロウン病におけるクラリスロマイシン治療の有効性の検討: 第 102 回日本内科学会講演会, 2005. 4. 7
 2. 玉置敬之、仲瀬裕志、千葉 勉: 難治性クロウン病 12 例に対する Tacrolimus の有効性の検討: 第 102 回日本内科学会講演会, 2005. 4. 7
 3. 井上聡子、仲瀬裕志、上野 哲、宇座徳光、北村 浩、浅田全範、玉置敬之、松浦 稔、西尾彰功、千葉 勉: 潰瘍性大腸炎に対する FK506 の緩解導入および維持効果の検討: 第 91 回日本消化器病学会総会, 2005. 4. 14
 4. 玉置敬之、仲瀬裕志、岡崎和一: クロウン病に対する治療として Mycobacterium paratuberculosis は標的となりうるか?: 第 91 回日本消化器病学会総会, 2005. 4. 14
 5. 松浦 稔: 色素拡大内視鏡観察と転写因子の発現からみた潰瘍性大腸炎緩解期における再生粘膜の評価: 第 69 回日本消化器内視鏡学会総会・パネルディスカッション, 2005. 5. 26
 6. 松浦 稔、仲瀬裕志、田畑泰彦、西尾彰功、岡崎和一、千葉 勉: 炎症性腸疾患に対する basic FGF 注腸療法の基礎的検討: 第 42 回日本臨床分子医学会学術集会, 2005. 7. 22
 7. 井上聡子、仲瀬裕志、西尾彰功、千葉 勉: 炎症性腸疾患の炎症および上皮再生における転写因子 NF- κ B の重要性: 第 42 回日本消化器免疫学会総会, 2005. 8. 7
 8. 玉置敬之、仲瀬裕志、西尾彰功、岡崎和一、千葉 勉: ヒト単球細胞における Mycobacterium paratuberculosis の感染性およびクローン病患者における抗 IS900 血清抗体価の検討: 第 42 回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム, 2005. 8. 7
 9. H. Nakase, Y. Tabata, T. Chiba: The Novel Effect of oral drug delivery system targeting M cells and GALT on experimental intestinal inflammation: A New Therapeutic Strategy for Inflammatory Bowel Disease: *Inflammatory Bowel Disease Research Drives Clinics (Germany)*, 2005. 9. 3
 10. H. Nakase, S. Inoue, H. Tamaki, M. Matsuura, A. Nishio, T. Chiba: Long-Term outcome of treatment with tacrolimus therapy in patients with inflammatory bowel disease: *APDW 2005 Asian Pacific Digestive Week 2005*, 2005. 9. 25
 11. 井上聡子、仲瀬裕志、千葉 勉: クロウン病患者の骨量減少における脂溶性ビタミンの役割: 第 47 回日本消化器病学会大会・シンポジウム, 2005. 10. 5
 12. 仲瀬裕志、千葉 勉: QOL の観点からみた難治性炎症性腸疾患治療における免疫抑制剤治療の意義: 第 47 回日本消化器病学会大会・パネルディスカッション, 2005. 10. 5
 13. 上野 哲、仲瀬裕志、宇座徳光、井上聡子、北村 浩、浅田全範、玉置敬之、松浦 稔、千葉 勉: 潰瘍性大腸炎における PCR 法を用いた CMV 感染合併の診断の有用性: 第 47 回日本消化器病学会大会, 2005. 10. 5
 14. 宇座徳光、仲瀬裕志、千葉 勉: 難治性瘻孔を合併するクロウン病に対する免疫抑制剤を中心とした治療戦略: 第 75 回日本消化器内視鏡学会近畿地方会・シンポジウム, 2005. 10. 29
 15. H. Tamaki, H. Nakase, S. Ueno, N. Uza, H. Kitamura, S. Inoue, M. Asada, M. Matsuura,

- K. Okazaki, T. Chiba: The first demonstration of the infectivity and immunological response of mycobacterium paratuberculosis in human monocyte cell and novel specific antibodies against insertion element 900 in patients with crohn's disease: 13th United European Gastroenterology Week (Copenhagen, Denmark), 2005. 10. 15
16. H. Nakase, H. Tamaki, S. Inoue, M. Matsuura, A. Nishio, T. Chiba: Long-term outcome of treatment with tacrolimus therapy in japanese patients with inflammatory bowel disease: 13th United European Gastroenterology Week (Copenhagen, Denmark), 2005. 10. 15
17. 笠原勝宏、仲瀬裕志、千葉 勉: 難治性潰瘍性大腸炎治療におけるタクロリムスの位置付け: 第 84 回日本消化器病学会近畿支部例会・シンポジウム, 2006. 2. 25
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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

分担研究者 松本 誉之 兵庫医科大学総合内科下部消化管 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の長期経過に伴う、炎症性発癌を早期にかつ患者への負担を軽減し効率的に発見することを目的とするサーベイランスシステムの確立を目的とした狙撃生検による多施設共同研究の結果の検討の結果、適切な部位より狙撃生検を行うことにより、欧米の報告（1例あたり40個程度のランダム生検）による検出率とほぼ同等の頻度 dysplasia の診断が可能であることが明らかになった。このためには狙撃生検の対象となる有所見部の同定が重要であり、その元となる内視鏡アトラスの作成を行った。

共同研究者

工藤進英¹⁾ 大塚和朗¹⁾ 渡邊聡明²⁾ 名川弘一²⁾
五十嵐正広³⁾ 味岡洋一⁴⁾ 岩男 泰⁵⁾ 樋田信幸⁶⁾
渡辺憲治⁷⁾ 押谷伸英⁷⁾ 佐田・小林清典⁸⁾
飯塚文瑛⁹⁾ 千葉俊美¹⁰⁾

所属

昭和大学横浜北部病院¹⁾
東京大学大学院²⁾
癌研有明病院³⁾
新潟大学大学院⁴⁾
慶應義塾大学⁵⁾
兵庫医科大学⁶⁾
大阪市立大学大学院⁷⁾
北里大学⁸⁾
東京女子医科大学⁹⁾
岩手医科大学¹⁰⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎からの発癌をより早期にかつ効率的に発見するサーベイランスシステムの確立をめざし、狙撃生検の意義を明らかにすると共に、実際の診療において狙撃生検を確実にを行う為に、Dysplasia 例の内視鏡的特徴や典型例について検討し、本目的に応用可能なアトラス作成をおこなうことにある。

B. 研究方法

上記の目的でプロジェクトメンバーを中心とした多施設共同研究の症例を検討した。特に病理組織学的所見との対比により、適切な症例と内視鏡所見を検討・選択肢しアトラス作成を行った。

（倫理面への配慮）

多施設共同研究の参加者では、インフォームドコンセントを得るため、統一様式の説明文書と同意書を作成した。個人情報に配慮し、本研究への参加が自由意志で行われ、参加しなくても不利益を得ないことを明記した。

C. 研究結果

前年度までのプロトコルに従って集積された367例の狙撃生検について病理所見と内視鏡像の対比を行った。その結果、3.8%の症例から dysplasia が検出された。その大部分は、肉眼的有所見部から得られたものであり、内視鏡的正常部と判定された部分からは1例のみであった。これらの基本情報を元にして、各施設から提示された症例について内視鏡像と病理組織像を検討し、アトラス作成に適切な症例を選択した。

D. 考察

潰瘍性大腸炎で発症後長期経過（10年以上）した症例で、炎症性発癌のリスクが高くなることが知られている。腸炎を背景とする大腸癌は、早期診断が容易でなくまた予後の悪い症例も少なくないといわれている。このような癌の早期診断を目指して、狙撃生検を応用し、患者への負担を軽減しかつ効率的なサーベイランス検査が重要である。我々のこれまでの検討結果で、有所見部から平均4個あまりの生検で、欧米の報告の数十個以上の盲目的生検に匹敵するサーベイランスが可能であることが明らかとなった。しかしながら、実際の狙撃生検には、異常所見部の同定が重要であり、これらの情報を共有しかつ一般化させることが必要である。今回、多施設の多数の症例を内視鏡的・病理組織学的に比較検討し、実地診療に当たり有用なアトラスの案を作成した。

E. 結論

本研究の結果、より効率的なサーベイランスに有用で、かつ実地臨床への応用が可能なアトラスの原案を作成した。

F. 文献

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Colitic cancer、dysplasia の拡大内視鏡所見

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 教授

研究要旨：dysplasia、colitic cancer の拡大内視鏡像と組織像を集計し、IV、III_L、V_I、V_N型の pit pattern を呈する Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) と Non-Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NonNPUC) に分類できた。NPUC として、不整、大小不同、pit の極性の消失、領域性、疎な腺管密度、大型円形を含む腺口開大、pit の癒合等があり、NonNPUC として、整であり、均一性、pit の極性の保持等があった。

共同研究者

日比紀文 岩男 泰 井上 詠¹⁾
松本誉之 樋田信幸²⁾ 平田一郎³⁾ 渡辺聡明⁴⁾
五十嵐正広⁵⁾ 渡辺憲治⁶⁾ 高木承⁷⁾
佐田美和 小林清典⁸⁾ 飯塚文瑛⁹⁾
黒河聖 今村哲理¹⁰⁾
浜谷茂治 檉田博史 大塚和朗¹¹⁾

所属

慶應義塾大消化器内科¹⁾
兵庫医大下部消化管²⁾
藤田保健衛生大³⁾
東京大腫瘍外科⁴⁾
癌研有明病院内視鏡部⁵⁾
大阪市大消化器器官制御内科⁶⁾
東北大学第三内科⁷⁾
北里大消化器内科⁸⁾
東京女子医大消化器センター⁹⁾
札幌厚生病院消化器内科¹⁰⁾
昭和大学横浜市北部病院消化器センター¹¹⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) 患者では、罹患期間の長期化とともに大腸癌の発生が急速に増加し、発症後 30 年での癌合併率は 17.8% に達することが報告されている。わが国でも、UC 患者数の急速な増加に伴い UC 関連の大腸腫瘍の急激な増加が予想される。しかし、その初期像は十分に明らかではないため、UC 関連の大腸腫瘍発見の方法として 10cm ごとに 2 ないし 4 箇所からの step biopsy を行うことが提唱されてきた。しかし、これらの方法では、多大な労力と費用がかかり効率が悪い。一方、UC 非合併の大腸腫瘍性病変の内視鏡診断には、pit pattern 分類が極めて有効であ

る。また、UC 関連の腫瘍性病変の診断にも、pit pattern 診断が有効であることが報告されてきている。そこで、dysplasia、colitic cancer の pit pattern の特徴を明らかにするため、これらの拡大内視鏡像を検討した。

B. 研究方法

多施設から、dysplasia、colitic cancer の拡大内視鏡像と組織像を集計し比較検討した。pit pattern 分類は工藤の分類を参考にした。

C. 研究結果

LGD22 例、HGD4 例、m 癌 6 例、sm 以深癌 8 例の計 40 例を検討し、20 例は IV 型 pit pattern を呈していた。さらにそのうち 60% は villous な pattern を示していた。

UC 関連の拡大内視鏡所見の特徴を次のように分けられると考えられた。すなわち、Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) と Non-Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NonNPUC) である。NPUC の特徴として、IV、III_L、V_I、V_N 型を呈するといったことがあげられた。また、そのうち、IV 型では villous pattern が多かったが、深達度で深いものもあった。また鑑別点として、NPUC として、IV 型 pit pattern では、不整が目立ち、III_L 型では、大小不同、pit の極性の消失、領域性、疎な腺管密度、大型円形を含む腺口開大、pit の癒合といった点があった。一方、NonNPUC としては IV-like でも整であり、III_L-like では、大小そろった大きさ、均一、pit の極性の保持といった点が上げられた。

D. 考察

課題としては、腫瘍、非腫瘍の鑑別診断が容易ではないことがあげられる。診断を困難にする要因に、

背景粘膜が多彩であることがあげられる。すなわち、通常の患者における大腸腫瘍では背景粘膜が正常であるが、UC では背景粘膜が修飾されており、腫瘍と非腫瘍の差異が分かりにくく、特に強い炎症を伴うときは診断が困難である。今回の検討では、dysplasia、colitic cancer の pit pattern は I、II、III、IV、V 型を呈しており、特に IV 型 pit pattern (脳回様、絨毛様) が、表面構造の主体と考えられた。しかし、非腫瘍性病変でも小腸絨毛様、IV型類似の pit pattern を呈することがあり、整、不整による鑑別にはより多数例の検討を要すると考えられた。

E. 結論

今後、これらの所見を基に症例の集積と解析をすすめ、より腫瘍性が疑われる病変を絞り込むことに

よって、盲目的な step biopsy による発見ではなく、効率的な dysplasia や colitic cancer の検出ができる可能性があると考えられる。

F. 文献

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

潰瘍性大腸炎と Crohn 病の臨床調査個人票に関する研究

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 48,255 件、Crohn 病 14,643 件で、電子化入力作業が終了した。一昨年度より、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 1 症例当り：183 項目、Crohn 病 1 症例当り：200 項目）の電子化データを基に、記述統計解析を行った。潰瘍性大腸炎では、初診時年齢別症例数、申請時年齢別症例数、初診時及び申請時の 15 歳以下症例数、全症例及び 15 歳以下症例の重症度別症例数ならびに臨床経過別症例数などの解析を行った。Crohn 病では、初診時年齢別症例数、申請時年齢別症例数、初診時及び申請時の 15 歳以下症例数などの解析を行った。

（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、生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 48,255 件、Crohn 病 14,643 件であった。

【潰瘍性大腸炎】1) 年齢分布：初診時年齢別症例数の検討では男女とも 26～30 歳、申請時年齢別症例数の検討では男女とも 31～35 歳にそのピークが見られた。2) 15 歳以下症例数：初診時 15 歳以下の症例数は 2,021 例で全体の 4.5%、申請時 15 歳以下の症例数は 233 例で全体の 0.5%であった。3) 臨床的重症度：全体では軽症 51%、中等症 39%、重症 10%、15 歳以下症例では軽症 39%、中等症 46%、重症 17%であった。

4) 臨床経過：全体では初回発作型 20%、再燃緩解型 54%、慢性持続型 25%、急性電撃型 1%、15 歳以下症例では初回発作型 36%、再燃緩解型 41%、慢性持続型 22%、急性電撃型 1%であった。

【Crohn 病】1) 年齢分布：初診時年齢別症例数の検討では男女とも 21～25 歳、申請時年齢別症例数の検討では男性 31～35 歳、女性 26～30 歳にそのピークが見られた。2) 15 歳以下症例数：初診時 15 歳以下の症例数は 886 例で全体の 6.7%、申請時 15 歳以下の症例数は 86 例で全体の 0.6%であった。

上記の値は暫定的なもので、正確性を担保するために、再度、チェックを行う予定である。

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調査・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。

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ている。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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

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 教授

研究要旨：記述疫学アプローチにより日本における潰瘍性大腸炎 (UC)，クローン病 (CD) の基礎疫学指標を求め
るための方法を確認し，最新の推定値を求めることを最終目的として，臨床調査個人票の有用性の検討を行っ
た。また，臨床調査個人票データを用いた臨床疫学研究として，日常生活動作低下者の分布とその危険因子に
ついて解析を行った。

共同研究者

西脇祐司¹⁾ 北洞哲治²⁾ 松岡克善³⁾ 井上 詠
3)

所属

慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室¹⁾
国際医療福祉大熱海病院・内科²⁾
慶應義塾大学医学部消化器内科³⁾

(1) UC，CD の罹患率・有病率等の推定

A. 研究の目的と方法

わが国におけるクローン病および潰瘍性大腸炎の罹患率，緩解率，再発率など疫学指標を算出することは，これらの疾患の動態を正しく把握するのに必要であり，また難治性疾患克服対策研究事業の基礎資料としても欠かせない。本年は，臨床調査個人票からの受給者数調査を行い，疫学指標算出の問題点を検討した。

B. 臨床調査個人票データによる受給者数調査

各都道府県を通じて，難治性疾患克服対策研究事業における臨床調査個人票の集計結果が電子データとして利用可能となった。

(方法) 臨床調査個人票 2003 年度のデータを使用し (2005 年 7 月時点までの情報に基づく)，受給者数 (新規，更新)，性別，受給者年齢分布，発病年齢分布，発病から初診までの年数，発病から初回認定までの年数について調査，解析した。また，地域保健・老人保健事業報告 (2003 年度) との比較により，提出率を算出した。

(結果と考察)

- 受給者数は，UC 36762 名，CD 10473 名
- 受給者年齢分布のピークは UC30-34 歳，CD

30-34 歳であった

- 発病年齢の分布のピークは UC25-29 歳，CD20-24 歳であった
- 発病から初診までの年数は UC，CD とも中央値 0 年であった。
- 臨床調査個人票からの受給者数は，地域保健・老人保健事業報告データの約 47% であった
- 都道府県により臨床調査個人票の提出にばらつきがある
- 臨床調査個人票データ単独では有病率・罹患率の推定は困難と考えられる (受給率，提出率の問題)

受給者数 (新規，更新) 総数，性別

		新規+更新		新規	更新
		人数	(%)	人数	(%)
UC	男女計	36762	(100%)	3013	(100%)
	男性	19438	(52.9%)	1731	(57.5%)
	女性	17324	(47.1%)	1282	(42.6%)
CD	男女計	10473	(100%)	663	(100%)
	男性	7243	(69.2%)	462	(69.7%)
	女性	3230	(30.8%)	201	(30.3%)

UC 地域保健・老人保健事業報告(2003年度)との比較

	地域保健・老人保健事業報告		%
	事業報告	臨床調査個人票	
00 全国	77170	36762	47.6
19 山梨県	270	0	0.0
26 京都府	1738	0	0.0
38 愛媛県	907	0	0.0
40 福岡県	3235	0	0.0
45 宮崎県	682	0	0.0
27 大阪府	5893	2	0.0
01 北海道	3488	2	0.1
24 三重県	1063	1	0.1
04 宮城県	1517	2	0.1
36 徳島県	531	1	0.2
09 栃木県	1133	20	1.8
02 青森県	633	19	3.0
05 秋田県	666	20	3.0
44 大分県	735	32	4.4

UC 地域保健・老人保健事業報告(2003年度)との比較

	地域保健・老人保健事業報告		%
	事業報告	臨床調査個人票	
00 全国	22340	10,473	46.9
01 北海道	1313	0	0.0
19 山梨県	81	0	0.0
24 三重県	265	0	0.0
36 徳島県	183	0	0.0
38 愛媛県	294	0	0.0
40 福岡県	1140	0	0.0
45 宮崎県	222	0	0.0
26 京都府	452	1	0.2
04 宮城県	422	4	0.2
27 大阪府	1650	5	0.2
09 栃木県	256	5	2.0
05 秋田県	145	5	3.4
02 青森県	252	12	4.8
44 大分県	260	13	5.0
13 東京都	1998	108	5.4
21 岐阜県	280	27	9.3

UC: 要因別ADL低下者の割合

発病～初回認定までの期間(年)	Proportion(%)		OR	95% CI
	事業報告	臨床調査個人票		
0	17.9	1.00	-	-
1-4	19.7	1.13	(1.04-1.22)	-
5-10	23.8	1.44	(1.25-1.65)	-
10-	25.3	1.55	(1.35-1.79)	-
罹患部位	1	17.1	1.00	-
	2	19.5	1.17	(1.10-1.24)
	3以上	21.3	1.31	(1.20-1.43)
腸管合併症	なし	17.3	1.00	-
	あり	34.8	2.56	(2.34-2.80)

12

CD: 要因別ADL低下者の割合

発病～初回認定までの期間(年)	Proportion(%)		OR	95% CI
	事業報告	臨床調査個人票		
0	31.2	1.00	-	-
1-4	34.1	1.14	(1.00-1.31)	-
5-10	37.7	1.34	(1.08-1.65)	-
10-	47.2	1.97	(1.57-2.49)	-
罹患部位	1-2	31.9	1.00	-
	3-4	41.1	1.49	(1.36-1.64)
	5以上	46.1	1.83	(1.53-2.18)
腸管合併症	なし	26.8	1.00	-
	あり	47.3	2.45	(2.25-2.68)
腸管外合併症	なし	30.2	1.00	-
	あり	47.1	2.06	(1.86-2.27)

14

(2) 臨床調査個人票データに基づく臨床疫学的検討

A. 研究の目的および方法

UC 及び CD につき、臨床調査個人票 2003 年データを使用し、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た。

B. 結果と考察

- UC 患者の 19%、CD 患者の 34% で日常生活動作の低下
- 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
- 更なる検討が必要

日常生活

	UC		CD	
	No	%	No	%
正常	30,049	81.1	6,863	66.1
やや不自由であるが独力で可能	6,306	17.0	3,292	31.7
制限があり部分介助	575	1.6	205	2.0
全面介助	104	0.3	24	0.2
計	37,034	100	10,384	100

10

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

分担研究者 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

研究要旨：炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）発症・病態には遺伝的要因が強く関与することが指摘され、欧米では既にクローン病の感受性遺伝子として NOD2 遺伝子、SLC22A4、SLC22A5 遺伝子が同定されている。本研究では欧米で同定された IBD5 領域及び IBD5 領域に存在する SLC22A4、SLC22A5 遺伝子について、日本人炎症性腸疾患患者を対象に相関解析を行い、日本人炎症性腸疾患における IBD5 領域遺伝子の意義について検討した。IBD5 領域について網羅的に解析するために、日本人ハプロタイプ構成を考慮に入れて、全 14 SNP について DNA タイピングを行い症例一対象研究にて解析を行った。その結果、解析したすべての SNP において、日本人クローン病及び潰瘍性大腸炎ともに有意な相関は示さなかった。このことより、IBD5 領域には日本人炎症性腸疾患感受性遺伝子は存在しないことが強く示唆された。このことは、NOD2 遺伝子と同様に、欧米人の炎症性腸疾患と日本人炎症性腸疾患の発症に関わる遺伝的背景が異なることを示している。

共同研究者

土佐正規¹⁾ 野村栄樹¹⁾ 高橋成一¹⁾ 根来健一¹⁾
高木 承¹⁾ 下瀬川徹¹⁾ 井上 詠²⁾

所属

¹⁾ 東北大学大学院消化器病態学分野
²⁾ 慶應義塾大学医学部内科

種によって感受性遺伝子が異なることが判明しているため、欧米の研究結果をそのまま日本人に当てはめることは不可能であり、日本人炎症性腸疾患感受性遺伝子の解明を、行わなければならない。

そこで、本研究では約 250kb に及ぶ IBD5 領域について、SLC22A4 遺伝子と SLC22A5 遺伝子を含め網羅的に、日本人炎症性腸疾患との相関が認められないか検討することを目的とした。

A. 研究目的

炎症性腸疾患（クローン病・潰瘍性大腸炎）の発症に遺伝因子が関与していることは既に定説となり、欧米においては複数の感受性遺伝子座位 (IBD1-9) や感受性遺伝子 NOD2 が同定されていた。その中でも染色体 5 番長腕に存在する IBD5 (5q31) にはサイトカイン遺伝子がクラスターとなって存在し、精力的に解析が行われてきた。2001 年に Rioux JD らにより、IBD5 に存在する 250kb に及ぶ 11 SNPs から構成されるハプロタイプとクローン病が相関を示すことが報告された。その相関は、ヨーロッパにおける大規模な解析でも再確認された。さらにそのハプロタイプの領域について配列解析を進めた結果、2004 年 Peltekova VD らによって、領域内にある SLC22A4 遺伝子と SLC22A5 遺伝子内に存在する機能的 SNP との相関が報告され、NOD2 遺伝子に次ぐ第二のクローン病感受性遺伝子として報告された。

このように疾患感受性遺伝子が同定されることにより、本疾患の病因・病態の解明、診断・治療法の進歩への大きな貢献が予想されている。しかし、人

B. 研究方法

- 1) 対象:クローン病 241 例、潰瘍性大腸炎患者 247 例、健常対照者 (HC) 270 例である。なお、3 省庁合同指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い計画書・患者説明文書・同意書・マニュアル書を作成し、東北大学倫理委員会にて承認された後、検体採取時にインフォームドコンセントを得て研究を行った。
- 2) 解析 SNPs:ゲノムは、ハプロタイプブロックと遺伝子組み換えのホットスポット領域より構成されていることが知られている。このハプロタイプブロック領域は限られた数のハプロタイプで構成されており、数多くの SNP がその領域に存在しても、ハプロタイプを代表する一つの tag SNP をタイピングすることでハプロタイプが決定される領域である。今回対象となっている IBD5 の 250kb 領域については、Tokuhiro らの解析により日本人において一つのハプロタイプブロックを形成していることが判明していた。す

なわち、この領域には約 38 個のある一定以上の情報量を持つ SNP が存在しているが、その内 32 SNP が、6 種のハプロタイプに属する SNP であった。そのため tag SNP を 6 個選ぶことで、32 個の SNP をタイピングするのと同等の情報量となる。さらに残り 6 個の SNP については、どのハプロタイプにも属さない SNP であり、これについてはすべてタイピングを行った。また、Peltekova VD らが報告した SLC22A4 遺伝子の L503F, SLC22A5 遺伝子の-207G/C についてもタイピングを行った。すなわち計 14 個の SNP をタイピングすることで、250kb の IBD5 領域について網羅的に日本人炎症性腸疾患との関連を調査した。

- 3) 遺伝子タイピング:PCR-RFLP を用いて施行した。
4) 統計解析

- ① Hardy-Weinberg proportion test: クローン病群、潰瘍性大腸炎群、健常対照者群それぞれにおいて Hardy-Weinberg proportion test を施行し、各遺伝子型が Hardy-Weinberg 平衡から逸脱していないか確認し、タイピングの信頼度をチェックした。P < 0.05 を有意とみなした。
② Allelic association test: 各マーカーの対立遺伝子頻度について 2×2 χ^2 検定を行い、両群間の差を検定した。
③ 病型別検討: クローン病については、診断時年齢、病型、病態、手術の有無、肛門部病変の有無、潰瘍性大腸炎では、診断時年齢、罹患範囲、強力ステロイド静注療法の有無、手術の有無にて階層化して解析した。

C. 研究結果

- 1) Hardy-Weinberg proportion test: クローン病群、潰瘍性大腸炎群、健常対照者群それぞれにおいて Hardy-Weinberg proportion test を施行し、各遺伝子型が Hardy-Weinberg 平衡から逸脱していないことを確認した。
2) Allelic association test: 検討したすべての SNP において、クローン病、潰瘍性大腸炎ともに相関を認めなかった。また病型別の検討においても、差を認めなかった。

D. 考察

本研究は、炎症性腸疾患感受性遺伝子座位の 1 つである第 5 染色体短腕 (IBD5) 約 250kb の範囲を網羅的に解析を行い、日本人炎症性腸疾患との関連は認めないことを報告した。この結果は、NOD2 遺伝子の変異が日本人クローン病の感受性に影響を与えていないという結果と同様に、欧米人クローン病と日本人クローン病における遺伝的背景が異なることを明確に示している。相関を認めなかった最大の理由は、

欧米で確認された SLC22A4 遺伝子の L503F, SLC22A5 遺伝子の-207G/C の二つの SNP が日本人には稀であることが挙げられる。この点に関して、NOD2 での欧米人における 3 つの common variants が日本人に認められないという結果と同様であった。

今回の解析には、日本人のハプロタイプ構造を念頭に入れて解析をおこなったことで、迅速に網羅的な解析が可能であった。既に、ハップマッププロジェクトの結果も一部参照可能となっており、今後の感受性遺伝子解析のスピードアップにつながることを期待したい。

E. 結論

日本人炎症性腸疾患と IBD5 領域との関連は認めなかった。

F. 文献

Tosa M, Negoro K, Kinouchi Y, Abe H, Nomura E, Takagi S, Aihara H, Omori S, Sugimura M, Takahashi K, Hiwatashi N, Takahashi S, Shimosegawa T. Lack of association between IBD5 and Crohn's disease in the Japanese population demonstrates population specific difference in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 2006 41:48-53.

Table 1. Summary of the SNPs in the IBD5 haplotype.

SNP	minor allele	minor allele frequency				
		CD(n=241)	UC(n=247)	HC(n=255)		
slc2-1	C	0.32	ns	0.31	ns	0.31
slcE4	A	0.29	ns	0.32	ns	0.31
slcF2	T	0.28	ns	0.30	ns	0.32
slc2H3	C	0.40	ns	0.37	ns	0.35
slc2G3	A	0.26	ns	0.30	ns	0.28
slc2I5	C	0.31	ns	0.32	ns	0.32
slc2-2	T	0.37	ns	0.37	ns	0.36
slc2-3	T	0.32	ns	0.31	ns	0.32
slc2-4	G	0.27	ns	0.29	ns	0.26
slc2-5	T	0.43	ns	0.43	ns	0.42
slc2-6	G	0.35	ns	0.36	ns	0.38
slc2J2	A	0.29	ns	0.30	ns	0.31
L503F	T	0.00		0.04		0.00
-207G/C	C	0.00		0.00		0.00

CD, Crohn's disease. UC, ulcerative colitis. HC, healthy control.

Ns, not significant (compared with HC).