

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18年度研究報告書

平成19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 18 年度研究報告書

平成 19 年 3 月

主任研究者 日 比 紀 文
慶應義塾大学消化器内科

序

平成 19 年の冬は史上かつてないほどの暖冬で、東京都心では、2 月に入っても降雪を観測しないまま早々と梅が咲いてしまい、桜の開花も早く迎えようとしている。こうした穏やかな気候とは裏腹に、ひとたび政治の世界に目を移せば、昨年の秋に安倍晋三総理が就任した早々、県知事による汚職や談合により相次ぐ辞任、閣僚や大物議員の政治資金問題や不適切発現、教育現場でのいじめや未履修問題など激動の波が渦巻いているが、ことわれわれを取り巻く医療・医学教育現場でも、診療報酬の引き下げ、包括医療評価、臨床研修医新制度など厳しい状況に直面している。

前主任研究者、故下山孝兵庫医科大学第 4 内科学教授のあとをうけ、厚生科学研究費補助金特定疾患研究事業「難治性炎症性腸管障害」調査研究班の主任研究者を拝受したのは平成 14 年であった。以後、下山班長のプロジェクト中心の研究態勢を引き継いで発展させ、班員全員が一致協力して研究を進め、5 年間（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 年プラス 3 年となった）にわたる分担研究者ならびに研究協力者の先生方のおかげで、各プロジェクトで数多くの実りある研究成果が得られてきた。ここに平成 19 年度の研究報告書をお届けするとともに、この場を借りて分担研究者・研究協力者の先生方ならびに関係各位に厚く御礼を申し上げたい。

本研究班の歴史は、昭和 48 年に潰瘍性大腸炎が厚生労働省（旧厚生省）の特定疾患に指定された（ついでクローン病も指定された）ことに遡る。くしくも、それは私が医学部を卒業した年で、私の医者として人生は特定疾患研究班を中心とする炎症性腸疾患研究とともに歩んできたと言っても過言ではない。特定疾患研究事業（現在の難治性疾患克服研究事業）の対象疾患の要件としては、希少性、原因不明、治療法未確立、長期の生活への支障の 4 項目が挙げられているが、これはとりもなおさず、希少なるが故に疾病疫学を明らかにすること及び残りの 3 項目についてはこれを克服、解決することが臨床調査研究班に求められているということである。欧米に比して炎症性腸疾患の罹患患者数が少ないこと、よって本疾患を研究の対象とする臨床医、研究者が少ないことより、病因・病態の解明、新しい治療法の開発に関しては欧米に大きく水をあけられてきた。しかし、私自身を含めた本疾患の研究に携わるものが自らを切磋琢磨努力し、海を渡って欧米の最先端知識や技術に触れてそれを吸収することによって、ここ 10 年でその差はかなり縮まってきていると言えよう。本邦から世界に発信する新しい知見や治療法も散見されるようになったが、今一つのブレイクスルーが望まれるところである。

個々の研究プロジェクトに話をうつせば、着実に研究成果を示して頂いたプロジェクトもあれば、さまざまな事情により当初の計画通りに進まずいまだ進行中のプロジェクトもあり、5 年間の研究期間で各プロジェクトの研究成果を完結できなかったことが残念である。本年度で私が主任研究者を務める研究班は終了するが、来年度以降も「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」は継続するものと考えており、今後の研究成果に期待する次第である。論文などに発表する研究成果以外に、本研究班の大きなテーマの 1 つとして、本邦全体としての炎症性腸疾患診療レベルの均一化と向上のために各種の画像アトラス集（内視鏡、サーベイランス、肛門病変など）や診療ガイドラインを作成したことが挙げられる。現在、完成したものより順次小冊子として頒布しているが、近い将来に研究班よりすべてをまとめたものを出版予定であり、全国の本疾患の診療に携わる医療従事者の先生方の診療にお役に立ち、ひいては患者の QOL の向上に役立つことを願ってやまない。

本年度が最終年度で研究業績をまとめて評価を受ける関係で、ご多忙の中、幾度となく調査・評価関係の書類提出をお願いした分担研究者・研究協力者の先生方のご協力に感謝の意を表したい。また、5 年間の研究期間のあいだに、研究班として 3 回目の国際シンポジウムや市民公開シンポジウムを開催することができ、これもひとえに班員の先生方のご協力の賜物であり、深く御礼申し上げます。最後に、今後の研究班の発展を祈念しつつ筆を置く次第である。

平成 19 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	135
学会発表に関する一覧	157
研究事業報告	191
添付資料	203
構成員名簿	219

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消化器内科 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、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 13 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、臨床調査個人票および地域保健・老人保健事業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。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。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。免疫学的側面では成分栄養剤に含まれるアミノ酸のうち L-His に治療効果があり、なおかつその効果は用量依存的であること、単球・マクロファージがその治療効果のターゲットであることが明らかとなった。診断・治療面では、UC においては重症度・病型分類を含めた診断基準を欧米のものと比較検討し、大きな相違のないことを確認した。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、infliximab の短期治療効果が発症後早期に投与した群において改善率、緩解率、有効率のいずれにおいても有意に高いことが明らかとされた。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、昨年度公表した UC の診療ガイドラインをもとに、インターネット版および一般向けガイドラインを作成した。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の作成、臨床試験等に適切な臨床活動性指標と内視鏡指標の推奨を行った。再生分科会では、Wnt シグナルを可視化した TOP-GFP マウスを作成して腸管上皮幹細胞の純化を行い、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、ヒト UC では Notch シグナルが異常活性化することで杯細胞が減少していることが推測され、Notch/ γ -セクレターゼの阻害剤の治療効果が示された。

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、原因不明の難治性疾患である。根本的な治療法が無く、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活の制限、学業・就労に大きな制限を生じ、QOL が大

きく損なわれている。したがって、両疾患の病因・病態を究明し、根本的な新しい治療法を開発することは急務であると考えられる。すなわち、治療によって患者の QOL を向上させるのみならず、医療経済・社会経済的な貢献の面を考える上でも、両疾患に対する重点的な調査研究が必要である。そこで本研究で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 13 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 2006 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：臨床活動性指標と内視鏡指標の標準化

p-13：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、個人情報の秘密保持・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 2006 年度治療指針案 UC においては、診断基準等について欧米と本邦のものを比較検討した。罹患範囲については、本邦の診断基準における罹患範囲の分類は欧米での罹患範囲の分類とおおよその整合性が計られており、本邦の診断基準を改訂せずに使用するべきであると考えられた。重症度分類については、欧米においては Truelove and Witts の Index が最も引用されており、本邦の重症度分類は Truelove and Witts の Index を改変して作成された経緯があり、引き続き使用していくことは可能であると考えられた。また、難治例の定義についても、重症度やステロイド治療抵抗性の面からみて、欧米における定義とおおむね一致していると考えられた。

CDにおいては、過去4年間のアンケート調査により抗TNF- α 抗体(infliximab)の短期効果と反復投与による長期効果が欧米のそれらとほぼ同様であることが判明したことより、発症後早期のinfliximab投与例を解析し、早期投与の妥当性を検証するために、診断後12ヶ月以内にinfliximabを投与した症例数を調査し、症例の臨床像と治療経過を検討した。投与2週後のinfliximabの効果は改善率、緩解率、有効率のいずれにおいても早期投与群で有意に高く、2週後のinfliximabの有効率に独立して影響を与える要因として投与時年齢と狭窄の有無が抽出され、臨床的効果の点からは早期投与は妥当と考えられた。以上をふまえ、治療指針(案)にinfliximabの短期治療効果について言及した。

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術後回腸囊炎(Pouchitis)の管理と予防
- ・ UC手術例の術後長期経過の検討
- ・ UC術後妊娠・出産の検討
- ・ UC手術例の術後QOL
- ・ CD肛門病変の診断と治療
- ・ CD術後緩解維持に対する栄養療法の有用性の検討
- ・ CDに対する新しい術式の評価と開発に関する研究
- ・ UC・CDに合併した小腸、大腸癌の特徴と予後
- ・ 炎症性腸疾患に対する腹腔鏡手術の調査

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、今後治療指針の作成、本邦における実態調査を行う。UC手術例の術後長期経過の検討では、排便機能は良好で、合併症も少なく、社会生活に大きな制限は無かった。また、UC術後妊娠・出産の検討では、妊娠中、分娩後はspotting、夜間排便が増加するものの、術後妊娠、出産の経過は良好であった。

CDの肛門部病変の診断は内科医には困難を伴

うため、肛門病変肉眼所見アトラスを作成し公表した。これによりCD肛門病変に対する診断能の向上が期待され、さらにCDの現行の診断基準への肛門病変の項目の復活の是非につき検討を加えた。CDに対す術式の現況調査では、吻合法では端々吻合、FEEが多く、狭窄形成ではHeineke-Mikulicz法が多かった。外科治療成績に関する調査では、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。

UC・CDに合併した小腸、大腸癌の特徴と予後に関する全国88施設に対するアンケート調査では、UCに合併した大腸癌については、手術例の生存率は通常の大腸癌と同等であり、大腸癌の病期は重要な予後規定因子であり、サーベイランスコロノスコーピーは生存率に寄与する可能性があると考えられた。CDに合併した小腸、大腸癌については、CDの罹病期間が長い症例に多く、直腸、肛門管癌が多くを占め、病期が早期の例では長期生存が得られた。また、痔瘻癌の発生に留意することが重要と考えられた。

p-3: QOLの評価と改善 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、人工肛門造設の有無を除くと術式によるQOLの相違はなかった。QOLの向上には一時的人工肛門造設の頻度を低下させることが重要と考えられ、今後、術後長期のQOLの検討が必要である。

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UC48,255件、CD14,643件で、そのデータ解析により、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、臨床調査個人票 2003 年のデータを使用して検討を行い、重症度分布は UC 男女差なし、CD 僅かに女性が重篤な傾向、罹患部位は UC が直腸、CD が回腸と結腸（回腸>結腸）に多かった。さらに、ステロイド、免疫抑制剤の使用は CD より UC で多く、それに伴って内服薬による副作用出現率も UC で多かった。また CD では栄養療法施行例が多かった。外科的治療の件数は CD において UC の 3 倍以上あり、手術理由としては、難治例以外に、UC で出血、中毒性巨大結腸症、癌が多く、CD では腸管の狭窄・閉塞、穿孔、痔瘻に関するものが多かった。一方、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%であり、都道府県により臨床調査個人票の提出や入力状況にばらつきがあることが明らかとなった。難治性疾患克服対策研究事業の受給率がおおよそ 70~80%と推測されることと併せ、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-、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 の登録を進めている。また、ステロイド投与を受けていない UC に対する白血球除去療法 (LCAP) の効果と安全性に関する多施設共同研究では、治療後に有意に CAI、内視鏡スコアの減少を認め、有害事象も軽微で、既報の臨床試験と同等と考えられた。

p-6：癌化のサーベイランス法の確立 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、さら

に、拡大内視鏡を用いた colitic cancer、dysplasia の pit 診断プロジェクトを進めている。また、平成 14-15 年度に行ったプロスペクティブスタディで腫瘍性病変を認めた症例の追跡調査により、腫瘍性変化が確認されなくなることも多い反面、短期間の内に癌化する症例が見られたため、注意深い経過観察が必要と考えられた。一方、サーベイランス対象となるハイリスク群の絞り込みに、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 の癌化過程 (colitic cancer) における Smad のリン酸化を介するシグナル伝達について検討し、Smad3C 末部リン酸化は増殖抑制あるいは腫瘍抑制因子として、一方、Smad3 リンカー一部リン酸化は、腫瘍促進因子として colitic cancer 発症に関与する可能性が示唆された。

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、日本人炎症性腸疾患との関連についての replication study で、調べた全ての SNP において、日本人 CD と強い相関を認め、以前の報告について再現性を確認した。また、日本人 UC とは関連しないことが示された。

p-8：腸内細菌の関与 (病態・治療への応用) 腸内細菌叢を正しく評価できる新しい腸内細菌菌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り、さらに、UC 患者の腸内細菌叢は 5 つのサブクラスターに分けられた。

治療に関しては、プロバイオティクス・プレバイオティクスの使用状況を調査し、UC では、69.0%がプロバイオティクスを、21.8%がプレバイオティクスを、CD では、62.6%がプロバイオティクスを、11.5%がプレバイオティクスを使用していた。プロバイオティクスでは、乳酸菌製剤、ビフィズス菌製剤、ヤクルトを、プレバイオティクスでは、オリゴ糖を用いている割合が多いことが明らかとなった。

p-9：病態追究 (病因解明に向けて) 慢性大腸

炎の発症、持続における骨髄の役

CD4⁺CD45RB^{high}T 細胞移入慢性大腸炎モデルで検討し、骨髄が IL-7 依存性に病原 CD4⁺T_{EM} 細胞を維持することが明らかとなり、骨髄が慢性大腸炎の再燃、緩解において病原性細胞のリザーバーとして機能する可能性が示唆された。

また、成分栄養剤に含まれるアミノ酸自体が腸炎を抑制する効果があるのではないかと考え、腸炎モデルを用いて検討を行い、アミノ酸の中でも効果があるものと、効果が無いものがあると考え、検討したところ L-Ala には効果は無く、L-His には治療効果があり、なおかつその効果は用量依存的事であること、治療効果のターゲットとして単球・マクロファージが考えられ、LPS により活性化される I κ B \rightarrow NF κ B のシグナル伝達における p65 に対 L-his が結合、阻害する可能性が示唆された。

さらに、炎症性腸疾患患者の血中アミノ酸プロファイルを健常人と比較検討し、UC 患者、CD 患者、健常人でそれぞれ異なるプロファイルを示し、それぞれの診断に有用となる判別式を作成した。
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 昨年度末に公表した UC の診療ガイドラインについて、Minds を通してインターネット版を公開し、一般向けのリライト作業も進めている。さらに、CD についての診療ガイドライン作成を日本消化器病学会と共同で進めている。

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内視鏡専門家を中心とするプロジェクトチームにより進めた。

p-12：臨床活動性指標と内視鏡指標の標準化 文献調査および多施設での症例ごとの複数指標の検討により、UC に関しては、各活動指数は病勢をよく反映していると考えられ、いずれの指数間も高い正の相関を示していたが、内視鏡指標は、病勢把握に有用であるものの、活動期にスコアが偏る傾向があり（症例間の差が表現されにくい）、治療前より治療後の方がより活動指数と相関す

ると考えられた。CD に関しては、活動指数は CDAI が広く用いられており、これをさらに統一化することが必要と考えられた。

p-13：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、本研究班と炎症性腸疾患研究会との共催により、市民公開講座を開催した。

粘膜再生治療分科会 基礎的な検討としては、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、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。

臨床治療を目的とした検討では、傷害腸管に動員された骨髄由来細胞は分泌系細胞に偏って分化する傾向を認めた。ヒト UC では Notch シグナルが異常活性化することで杯細胞が減少していることが推測され、Notch/ γ -セクレターゼの阻害剤の治療効果が期待された。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：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、各都道府県によりデータの入力率が大幅に異なることが問題であると考えられ、今後疫学班と共同で全国規模での疫学調査（とくに CD）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、とくに遺伝子学的検討では欧米とは異なる日本人独自の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：UC の診断基準（重症度分類、難治例の定義を含む）を欧米のものと比較検討した結果、基本的な相違はみられないことより、本邦における臨床研究の成果を海外に発信する際にもその点が問題になることはないと考えられた。CD に関しては発症早期での infliximab 投与の有効性が示され、今後、CD の病態に応じたより効果的な infliximab の投与方法が検討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たことにより、今後、診断基準や治療指針の作成が進むものと考えられる。CD に対する外科治療の現況調査により、手術成績や再燃率などが明らかとなり、術式・吻合形式の選択や新しい術式の開発について検討を進める予定である。

粘膜再生治療分科会では、基礎的な検討では、

腸管上皮幹細胞の単離に成功し、培養および機能解析を WNT シグナル系を中心に進めている。また、腸管上皮細胞の分化に Notch シグナルが関与することを明らかとし得た。今後、これらの知見をもとに、粘膜再生治療に応用していく方法を探っていく必要がある。臨床治療を目的とした検討では、動員された骨髄由来細胞の上皮再生・修復に関する役割をさらに解明し、将来的な治療応用を目指す必要がある。 γ -セクレターゼの阻害剤はすでにアルツハイマー病で臨床治験中であり、ヒトでの副作用、安全性に関するデータがあり新規治験薬としても有望である。また、骨髄不全モデルにおいて外因性 MSC 移植の治療効果を認めたことより、内因性（レシピエント由来）MSC とのニッチ競合などの検討課題もあるが、GVHD の治療としてすでにヒトに投与経験があり、認容性に問題はなく、臨床応用の可能性も高いと考えられる。

E. 結論

3 年の研究期間の最終年度である今年度は、昨年度までに見直して整理した各研究プロジェクトを進め、確実に成果をあげられるよう研究基盤を整備して研究・調査を進めた。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

<内科的治療法の工夫と2006年治療指針案>	
潰瘍性大腸炎の診断基準に関する研究－日本と欧米の比較－……………	12
棟方昭博 弘前大学医学部 内科学第一講座	
難治性潰瘍性大腸炎における多剤耐性遺伝子発現に関する研究……………	18
棟方昭博 弘前大学医学部 内科学第一講座	
IBDの臨床指標の評価と確立……………	19
松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科	
IBDにおける赤沈とCRPの置換法の確立……………	21
松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科	
重症難治性潰瘍性大腸炎に対するシクロスポリン持続静注療法の……………	23
Top-down Therapyの有用性の検討 高添正和 社会保険中央総合病院炎症性腸疾患センター	
クローン病の薬物療法に関する研究：治療指針改訂案(2007)……………	24
飯田三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学	
クローン病腸管狭窄の進展予防におけるトラニラストの有用性……………	28
押谷伸英 大阪市立大学医学部消化器器官制御内科学	
小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成18年度）……………	30
友政 剛 群馬大学大学院医学系研究科	
炎症性腸疾患女性患者の5-ASA製剤の妊娠中服用が新生児に及ぼす影響……………	33
高添正和 社会保険中央総合病院炎症性腸疾患	
IBD Handbook：潰瘍性大腸炎用・クローン病用の有用性……………	35
飯塚文瑛 東京女子医科大学消化器内科	
<外科的治療法の確立と工夫>	
Pouchitisに対する治療指針……………	38
佐々木 巖 東北大学生体調節外科	
潰瘍性大腸炎術後Pouchitisの検討－どこまで治療するべきか－……………	40
藤井久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部	

潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門吻合術後長期経過例の検討……………	42
畠山勝義 新潟大学消化器・一般外科学	
炎症性腸疾患におけるストーマ関連合併症について……………	43
佐々木 巖 東北大学生体調節外科	
潰瘍性大腸炎緊急手術例の検討……………	46
畠山勝義 新潟大学消化器・一般外科学	
UC患者手術後SSI (Surgical Site Infection) 発症抑制に対するLCAPの有効性……	47
亀岡信悟 東京女子医科大学第二外科	
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2報—……………	49
杉田 昭 横浜市立市民病院外科	
手術症例からみたColitic Cancerの現状と術式の選択……………	53
山村武平 兵庫医科大学第二外科	
炎症性腸疾患における胆嚢結石症の臨床病理学的検討……………	55
佐々木 巖 東北大学生体調節外科	
IBD術後患者における骨粗鬆症の現状……………	56
亀岡信悟 東京女子医科大学第二外科	
クローン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討……………	58
—RCT projectの進行状況—(第4報)	
杉田 昭 横浜市立市民病院外科	
Crohn病肛門病変の診断と治療……………	61
二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科	
Crohn病における肛門病変先行例の検討……………	63
二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科	
Crohn病における悪性疾患の合併……………	65
二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科	
Crohn病に対する外科治療成績に関する多施設共同研究……………	67
特に狭窄形成術の成績について	
佐々木 巖 東北大学生体調節外科	
クローン病における腸切除後再建法が再手術率、再発形式に及ぼす影響について…	69
伊藤壽記 大阪大学大学院生体機能補完医学講座	

クローン病癌合併症例の診断・治療・予後について……………	70
山村武平 兵庫医科大学第2外科	
腸管膀胱瘻を合併したクローン病の検討……………	72
藤井久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部	
<データベースの拡充・活用と疫学的解析>	
潰瘍性大腸炎とCrohn病の臨床調査個人票に関する研究……………	74
名川弘一 東京大学大学院医学系研究科	
臨床調査個人票の在り方に関する検討……………	76
武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	
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……………	79
武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	
小児潰瘍性大腸炎およびCrohn病の疫学的特徴に関する研究……………	84
友政 剛 群馬大学大学院医学系研究科	
<医師主導の臨床試験の実施とその評価>	
ステロイド未投与活動期潰瘍性大腸炎に対する白血球除去療法の効果と……………	86
安全性の検討-多施設共同研究-	
高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野	
J-TREAT研究の現況 - 中間報告(1) -……………	89
高後 裕 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野	
<癌化のサーベイランス法の確立>	
潰瘍性大腸炎における炎症性発癌のサーベイランスシステムの確立……………	91
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	
松本誉之 兵庫医科大学内科下部消化管科	
UC関連腫瘍の表面微細構造について……………	93
工藤進英 昭和大学横浜市北部病院消化器センター	
潰瘍性大腸炎の癌化におけるSmadのリン酸化シグナル伝達の解析……………	95
岡崎和一 関西医科大学第3内科	
Colitic cancer, dysplasiaの遺伝子不安定性 (MSI) の検討……………	98
味岡洋一 新潟大学医歯学総合研究科	

<疾患関連遺伝子の追究>

- 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…………… 99
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

<病態追究（病因解明に向けて）>

- 難治性潰瘍性大腸炎における大腸生検組織PCR法を用いた…………… 102
サイトメガロウイルス感染症の早期診断
千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座

- 炎症性腸疾患とTh17細胞…………… 106
藤山佳秀 滋賀医科大学消化器内科

- 炎症性腸疾患の新しい診断・病態進展マーカーの探索+B96…………… 107
～プロテオーム解析を用いて～
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

- 潰瘍性大腸炎腸管局所におけるTransforming growth factor- β 受容体の検討…………… 109
棟方昭博 弘前大学医学部 内科学第一講座

- SAMP1/Yit小腸炎におけるIL-6 trans-signaling抑制剤の効果…………… 111
光山慶一 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

- 腸内細菌環境の変化がエンドトキシン惹起性Tリンパ球migrationに及ぼす影響…………… 113
三浦総一郎 防衛医科大学校内科学

- 熱ショック蛋白質に着目した顆粒球・単球吸着療法の作用機序…………… 114
松本誉之 兵庫医科大学内科下部消化管科

- 一酸化炭素による腸管炎症制御に関する実験的検討…………… 115
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

<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>

- エビデンスに基づく炎症性腸疾患の診療ガイドライン開発…………… 117
医療提供者と一般社会への普及・啓蒙
上野文昭 大船中央病院

分科会

<粘膜再生治療>

- 粘膜再生治療-基礎面から…………… 119
IL-13及びその受容体の消化管粘膜再生における役割
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

粘膜再生治療-基礎面から 血管新生におけるアクチビンの役割に関する検討……………	121
小島 至 群馬大学生体調節研究所	
Wnt活性化腸上皮細胞の解析……………	123
岡野栄之 慶應義塾大学医学部生理学教室	
粘膜再生治療-基礎面から……………	125
上皮細胞の再生と分化における肝細胞増殖因子活性化関連因子の役割	
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	
骨髄不全ラットDSS腸炎における骨髄間葉系幹細胞 (MSC) 治療……………	128
今井浩三 札幌医科大学	
腸管粘膜再生における上皮分化シグナル制御の解析……………	130
渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野	
形態形成分子エピモルフィンの腸上皮細胞創傷治癒に及ぼす効果……………	134
渡辺純夫 順天堂大学消化器内科	

潰瘍性大腸炎の診断基準に関する研究 －日本と欧米の比較－

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18年度では、日米の潰瘍性大腸炎の診断基準を比較検討し、これらの整合性について検討した。欧米においては治療ガイドラインこそ存在するが、治療方針は、各臨床医の裁量に委ねられる傾向にあった。本邦の本研究班で作成された診断基準案は欧米との比較の結果、全体的に整合性がとられており、改めて改訂する必要性がないと判断した。

共同研究者

石黒 陽^{1) 2)} 山形和史²⁾

所属

弘前大学医学部光学医療診療部¹⁾

弘前大学医学部内科学第一講座²⁾

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。また、平成17年度には、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した。今回は、日米の潰瘍性大腸炎の診断基準を比較検討し、これらの整合性について検討した。

B. 研究方法

平成18年度本研究班第1回総会において本邦における潰瘍性大腸炎の診断基準および過去に欧米で報告

された診断基準およびガイドラインをリストアップし、本邦の診断指針における問題点をあげ、討議した。

日米の潰瘍性大腸炎の診断基準の整合性を図るうえでの検討項目として①罹患範囲、②重症度分類、③難治例の定義に絞って検討することが重要であると判断した。これに基づき本分担主任研究者（棟方）が日米の診断基準の整合性を加味し、平成18年度潰瘍性大腸炎の診断指針改訂案の作成について検討した。平成19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、欧米の診断基準に沿った本邦の診断基準の変更が必要か否かを決定した。

C. 研究結果

本邦と欧米の潰瘍性大腸炎の診断基準を文献より比較した。欧米における潰瘍性大腸炎の診断基準は広く浸透しているものはない。2004年にKornbluth Aらが「Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee」、また、Carter MJらが「Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults」を公表している。しかし、いまだ共通の診断基準として用いられているとはいえなかった。欧米では診断に重視される所見は共通であるが、客観的なscoring systemが用いられていないのが現状であった。また、欧米においては治療ガイドラインこそ存在するが、治療方針は、各臨床医の裁量に委ねられる傾向にあった。

以下、診断基準の整合性を図るうえでの検討項目としてあげられた①罹患範囲、②重症度分類、③難治例の定義についての結果を示す。

① 罹患範囲

本邦での罹患範囲の分類は、直腸炎型、直腸から脾彎曲部までの左側大腸炎型、それより口側の全大腸炎型の3つに分類されている。欧米での分類を比較検討すると注腸や坐剤などの局所療法と全身薬物療法との使い分けから脾彎曲部での分類が重視されており、本邦との分類と整合性が図られていると判断した。本研究班第2回総会で班員より Extensive colitis と Pancollitis との使い分けについての提案がなされたが、やはり治療方針を念頭においた場合には必要性が低いと判断し、現状の本邦の罹患範囲の分類を継続していくこととした。

② 重症度分類

PubMed で、過去10年間のUC治療に関する文献における重症度分類の引用件数を検討した。その結果、1955年に提唱された *Truelove SC, Witts LJ* らの潰瘍性大腸炎の重症度分類を基本とした分類が欧米でいまだ広く使われていることを確認した。本邦の重症度分類は *Truelove and Witts* の Index を改変して作製した経緯があり、引き続き使用していくことは可能であると考えられた。

③ 難治例の定義

本邦における難治例の定義はステロイド療法に基づいており、ステロイド抵抗例は急性期中等症、重症のいずれであってもステロイド 1~1.5mg/kg の投与を行って1~2週間で効果のない症例、ステロイド依存例は、ステロイド漸減中に再燃した症例、あるいは、ステロイド10mg/日以上以上の投与を継続している症例と定義している。今回、その妥当性について検討するため、Infliximab、サイクロスポリン、FK506 に対する RCT における難治例の定義について検討した⁽⁷⁻¹⁵⁾。第一にステロイド療法を中心に考えられており、急性期のステロイド抵抗例の定義については、7日間のステロイド療法 (PSL 換算 1mg/kg) を行っても効果のない症例 (*Truelove and Witts* による分類では中等症から重症に相当するもので、判定は7日間のステロイド治療後、依然重症から中等症であるもの) に相当するものが殆どであった。一方、ステロイド依存例については国際的なコンセンサスが得られているとは考えがたい状況であり、当班会議での検討の結果、現行の定義とすることで合意が得られた。

D. まとめ

本邦の本研究班で作成された診断基準案は欧米との比較の結果、全体的に整合性がとられており、治験は別として、臨床上、治療方針決定のためには現行の分類で問題ないと判断された。特にステロイド抵抗例の定義については、異論の余地はないと考えられた。一方、ステロイド依存例の取り扱いについては、国際的な標準化に向けて今後更なる検討を要

すると考えられた。

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) Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*, 2004; 99:1371-85.
- 6) Carter MJ, Lobo AJ, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5:VI-16.
- 7) Gornet J-M, Couve S, Hassani Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 175-181.
- 8) Probert C S J, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003;52: 998-1002.
- 9) Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004 ;53:849-853
- 10) Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73-78.
- 11) Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-1811.
- 12) D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-1329.