

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腫瘍外科 教授

研究要旨:47 都道府県より送付されてきた臨床調査個人票(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。この電子化データを基に記述統計解析を行い、「2006 年度報告書」として本報告書とは別に冊子にまとめた。この冊子は、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。

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、臨床経過別症例数、手術症例数、年齢別手術症例数、初診から手術までの期間別症例数、手術回数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、罹患部位による症例数、腸管合併症による症例数、腸管外合併症による症例数、手術症例数、年齢別手術症例数、初診から手術までの期間別症例数、手術回数別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、データのセキュリティを確保し、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臨床調査個人票(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 52%、慢性持続型 26%、急性電撃型 2%、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。5) 手術症例数:2,680 例に手術が行われており、総症例数の 5.6%であった。6) 年齢別手術症例数:男性では 26 歳~30 歳、女性では 31 歳~35 歳をピークとした比較的広範囲な年齢分布を示した。7) 初診から手術までの期間別症例数:男女とも 3 つのピークがみられる期間分布を示した。最も高いピークが 1 月~2 月、2 番目のピークが 12 月~23 月、3 番目のピークが 10 年~14 年であった。8) 手術回数別症例数:手術回数が 1 回のみ症例が 57%、2 回の症例が 28%、3 回の症例が 13%、4 回の症例が 2%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。3) 罹患部位による症例数:回腸のみの症例が 18%、結腸のみの症例が 9%、回腸・結腸のみの症例が 47%、肛門病変を伴う症例が 26%であった。4) 腸管合併症による症例数:頻度の高い合併症を挙げると、男女とも狭窄、肛門部病変、内瘻の順であった。5) 腸管外合併症による症例数:頻度の高い合併症を挙げると、男性ではアフタ性口内炎、関節痛・関節炎、肝機能障害の順であった。女性では関節痛・関節炎、アフタ性口内炎、肝機能障害の順であった。6) 手術症例数:5,200 例に手術が行われており、総症例数の 35.5%であった。7) 年齢別手術症例数:男女とも 21 歳~25 歳をピー

クとした年齢分布を示した。8) 初診から手術までの期間別症例数：比較的早期に手術が行われており、時間の経過とともに手術例が漸減する傾向がみられた。9) 手術回数別症例数：手術回数が1回だけの症例が73%、2回の症例が17%、3回の症例が8%、4回の症例が2%であった。

D. 考察

潰瘍性大腸炎ならびに Crohn 病における疫学的データについては、これまでも一定の規模で調査・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集計されたことはない。臨床調査個人票を基にした今回のデータは、医療受給者証交付申請を行った症例に限られていること、個人票が統一書式になる前のものであること、など集計・解析にあたっての問題はあるものの、本邦の両疾患のおおよその実態を把握するうえでは、重要で有益な情報を提供するものと考えられる。なお、本データが個人情報であることを勘案し、個人や施設などが特定さ

れないようなデータ処理をすべきであり、慎重な取扱いが必要である。

E. 結論

潰瘍性大腸炎と Crohn 病の臨床調査個人票データを電子化し、基本的な記述統計解析を行った。

F. 文献

該当なし。

G. 知的所有権の取得状況

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

臨床調査個人票の在り方に関する検討

分担研究者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生 教授

A. 現行の臨床調査個人票の問題点

特定疾患治療研究事業は、「原因不明、治療方法未確立であり、かつ後遺症を残すおそれが少ない疾病」として調査研究を進めている疾患のうち、診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く患者数が少ないため、公費負担の方法を取らないと原因の究明、治療方法の開発などに困難をきたすおそれのある疾患を対象としている。すなわち、本来、臨床調査個人票のデータは医療費助成を行う際の資料となるのみでなく、疾患の研究に使用されるべきものである。

この前提で考えた場合、臨床調査個人票は(1)医療費助成の申請書としての位置づけ、ならびに(2)基礎疫学データを得るデータソース、としての2つの側面を同時に持つ必要がある。しかしながら、記載内容の煩雑さ、曖昧さといった臨床調査個人票の内容に関する問題点と、入力率など手続きに関する問題点によって、いずれの観点からも十分な効果を上げるために改善が必要と考えられる。

B. 記載項目・内容等に関する問題点

臨床調査個人票は臨床医が日常診療の中で記載しており、記載項目が多いと、煩雑さのために記載内容が不正確になる可能性がある。また、電子データへの変換の負担も大きく、都道府県から国へデータ報告がなされない一因と考えられる。

医療費助成の必要項目を満たし、かつ罹患率や有病率のデータを確実に把握できる項目だけに絞り込むことも一つの考え方である。この際には、研究班としての枠組みを活用し、臨床研究のための患者登録・追跡の仕組みを設ける必要がある。

現在の臨床調査個人票の各記載項目について、問題点および改善に関する提案を以下に挙げる。

(全体としての考え方)

- 質問の必要性、質問内容の重複の有無を見直すと同時に、記載データがどのような時点のものなのか(この1年のうちの最重症時なのか、直近なのか、など)を特にはっきり定義することが必要。
- 選択肢を吟味し、自由記載欄に解答を書かねばならない事態はできるだけ避けられるよう

にした方が、解析に耐えうるデータが集まりやすい。

- また、それぞれの患者に固有のIDを振り、経時的な状態の変化を追えるようにしたほうが良い。

さらに、記載の際、参考にできるマニュアルの作成が必要。

(個別のポイント)

- ・IC新規用

氏名	性別	1.発症年月日	2.初診年月日	3.入院年月日	4.退院年月日	5.死亡年月日	6.調査年月日
姓							
名							
住所							
1.昭和 2.平成	年	月	日	年	月	日	年
1.昭和 2.平成	年	月	日	年	月	日	年
1.昭和 2.平成	年	月	日	年	月	日	年
1.昭和 2.平成	年	月	日	年	月	日	年

☆生年月日：個人票では和暦だが、コンピュータ入力するときは西暦に変換している。変換ミスを防ぐためにも、西暦に統一することが必要。

☆住所：転居により、症例のフォローができなくなってしまうことがないよう、対策が必要。患者に固有のIDを振るなどの処理が必要か。

☆発症年月：定義があいまいで、症状出現時、医療機関受診時、診断時などが混在してしまう。

☆初診年月日：疾患の経過を通じて、はじめて医療機関を受診した日なのか、前医を含まない、現在通院中の医療機関をはじめて受診した日なのか不明。

☆死亡の情報をどう集めるか、検討が必要。現在の臨床調査個人票は、おもに医療費の助成のために提出されるため、死亡した場合は提出がなくなるだけで、“死亡した”との報告はなされない。臨床調査個人票を用いた疾患の死亡率の推定は、現段階では困難である。

生活状況	1.健康 2.軽度 3.中等 4.重度 5.入院 6.入院 7.その他()
発症状況	1.急性 2.慢性 3.不明 4.不明 5.不明 6.不明 7.不明
診断状況	1.確定 2.疑い 3.不明 4.不明 5.不明 6.不明 7.不明

☆生活状況：それぞれの選択肢の定義・基準が明らかでなく、質の高い情報は得られないと思われる。単項目選択なのか、複数選択可能なのかも明らかでないが、それによって回答は異なってくると考えられる。過去1年間についての状況などと期間を限定することも必要。入院については大体の期間

を記すのも有益と考えられる。

☆受診状況：生活状況と同じ。

以上の項目については、UC・CD および新規・更新のどの個人票についても共通である。

病態	1. 初発症 2. 再燃/再発 3. 慢性持続 (1, 2) 4. 再燃 5. 急性増悪 6. 不明
重症度	1. あり (1, 2) 2. あり (3) 3. あり (4) 4. あり (5) 5. あり (6) 6. なし
病変の広がり	1. 軽度 2. 中等度 3. 重症 4. 重症 5. 不明 (下記参照)
最近の罹患部位	1. 盲腸 2. 結腸 (S状 2. 下行 3. 横行 4. 上行) 3. 盲腸 4. 結腸 5. 不明
腸管合併症	1. あり () 2. なし ()
腸管外合併症	1. あり () 2. なし ()
家族内発生	1. あり () 2. なし ()

☆病態：臨床経過の定義が明らかでない。(重症度のように、記載欄の下部に診断基準を記載したほうがわかりやすいか。) 臨床経過各項目と難治性の定義の関係も明らかでない。両方とも必要なか？

☆重症度：判定時期が不明。新規症例であっても、治療前なのか後なのかによって重症度は異なるため、統一した基準が必要。過去 1 年間の最も重症な時期の重症度で代表させるか？

☆病変の広がり：現在の記載方法では、診断基準に基づく罹患部位の分類を推定することは困難。また、罹患部位全てにチェックが付けられているかどうかも確実でない。(病変部の最も上部(口側)のみチェックを付けているなどのケースも考えられる。) 直腸炎型、左側大腸型、全大腸炎型と明記してしまうのも一つの方法である、外科的治療後の場合、うまく記載できない場合が考えられるので、外科治療後の選択肢も必要か。

☆腸管合併症：代表的なものは選択肢を作成した方がよい。また、腸管外合併症の項目がない。

☆家族内発生：何親等まで記載するのか明らかにする。不明の欄も必要。

腸管合併症	1. あり () 2. なし ()
腸管外合併症	1. あり () 2. なし ()

☆内科的治療：どの期間に行った治療なのか定義が不明。ステロイドは最大投与量の記載があった方がよい。免疫抑制剤は、代表的なものは選択肢に。GCAP や LCAP の選択肢も必要。使用している薬剤の投与経路、投与期間などの情報は必要ではないか？

☆薬剤による副作用は、原因と考えられる薬剤を記入する欄も必要。

内科的治療	1. ステロイド 2. 免疫抑制剤 3. 抗TNF-α 4. 5-ASA 5. 6-MP 6. 腸管外合併症 () 7. その他 ()
手術理由	1. 出血 2. 腸管狭窄 3. 穿孔 4. 腸炎 5. 腸癌 6. 腸管外合併症 () 7. その他 ()
手術経路	1. 開腹 2. 腹腔鏡 3. 開腹 4. 開腹 5. 開腹 6. 開腹 7. 開腹 8. 開腹 9. 開腹 10. 開腹 11. 開腹 12. 開腹 13. 開腹 14. 開腹 15. 開腹 16. 開腹 17. 開腹 18. 開腹 19. 開腹 20. 開腹 21. 開腹 22. 開腹 23. 開腹 24. 開腹 25. 開腹 26. 開腹 27. 開腹 28. 開腹 29. 開腹 30. 開腹 31. 開腹 32. 開腹 33. 開腹 34. 開腹 35. 開腹 36. 開腹 37. 開腹 38. 開腹 39. 開腹 40. 開腹 41. 開腹 42. 開腹 43. 開腹 44. 開腹 45. 開腹 46. 開腹 47. 開腹 48. 開腹 49. 開腹 50. 開腹 51. 開腹 52. 開腹 53. 開腹 54. 開腹 55. 開腹 56. 開腹 57. 開腹 58. 開腹 59. 開腹 60. 開腹 61. 開腹 62. 開腹 63. 開腹 64. 開腹 65. 開腹 66. 開腹 67. 開腹 68. 開腹 69. 開腹 70. 開腹 71. 開腹 72. 開腹 73. 開腹 74. 開腹 75. 開腹 76. 開腹 77. 開腹 78. 開腹 79. 開腹 80. 開腹 81. 開腹 82. 開腹 83. 開腹 84. 開腹 85. 開腹 86. 開腹 87. 開腹 88. 開腹 89. 開腹 90. 開腹 91. 開腹 92. 開腹 93. 開腹 94. 開腹 95. 開腹 96. 開腹 97. 開腹 98. 開腹 99. 開腹 100. 開腹
手術合併症	1. あり () 2. なし ()
術後合併症	1. あり () 2. なし ()
術後合併症の発生	1. あり () 2. なし ()

☆外科的治療：主な術式、術後合併症は選択肢にし

ては？

以降、臨床症状及び所見の項：最近の所見を記載となっているが、この 1 年間で最も症状が悪かったときを記載するなど、いつのデータを記載するかを検討が必要か？

また、UC の臨床調査個人票 (新規) の全体的な流れについて、UC 診断基準の中にある“診断の手順”に従って記載してゆくようにしたほうが良いとの意見もあった。すなわち、実際には UC ではないが UC と診断されてしまう症例を除外する目的で、臨床症状、鑑別に必要な病歴聴取、感染症の有無、内視鏡検査、病理所見と記載していつて、記載しながら診断を明らかにしてゆけるようだと有益であるとの意見があった。

・ UC 更新用
UC 新規用のものと同じ。

・ CD 新規用
症例の基本情報については、UC と同様の問題点があり、そちらを参照。

最近の罹患部位	1. 盲腸 2. 結腸 3. 結腸 4. 結腸 5. 結腸 6. 結腸 7. 結腸 8. 結腸 9. 結腸 10. 結腸 11. 結腸 12. 結腸 13. 結腸 14. 結腸 15. 結腸 16. 結腸 17. 結腸 18. 結腸 19. 結腸 20. 結腸 21. 結腸 22. 結腸 23. 結腸 24. 結腸 25. 結腸 26. 結腸 27. 結腸 28. 結腸 29. 結腸 30. 結腸 31. 結腸 32. 結腸 33. 結腸 34. 結腸 35. 結腸 36. 結腸 37. 結腸 38. 結腸 39. 結腸 40. 結腸 41. 結腸 42. 結腸 43. 結腸 44. 結腸 45. 結腸 46. 結腸 47. 結腸 48. 結腸 49. 結腸 50. 結腸 51. 結腸 52. 結腸 53. 結腸 54. 結腸 55. 結腸 56. 結腸 57. 結腸 58. 結腸 59. 結腸 60. 結腸 61. 結腸 62. 結腸 63. 結腸 64. 結腸 65. 結腸 66. 結腸 67. 結腸 68. 結腸 69. 結腸 70. 結腸 71. 結腸 72. 結腸 73. 結腸 74. 結腸 75. 結腸 76. 結腸 77. 結腸 78. 結腸 79. 結腸 80. 結腸 81. 結腸 82. 結腸 83. 結腸 84. 結腸 85. 結腸 86. 結腸 87. 結腸 88. 結腸 89. 結腸 90. 結腸 91. 結腸 92. 結腸 93. 結腸 94. 結腸 95. 結腸 96. 結腸 97. 結腸 98. 結腸 99. 結腸 100. 結腸
---------	---

☆最近の罹患部位：“最近”の定義が明らかでない。また、病変のある部位全てに確実にチェックが入るように、それぞれの部位名の後ろに(あり、なし、不明)の欄を作って、丸を付けていくようにした方がよい。

内科的治療	1. ステロイド 2. あり () 3. なし ()
免疫抑制剤	1. ステロイド 2. あり () 3. なし ()
腸管外合併症	1. あり () 2. なし ()

☆内科的治療：新規導入され、使用頻度の増えている薬剤については項目を立てることが必要。免疫抑制剤、TNF-α抗体製剤など。自由記載欄の内容は解析が困難なことが多いため、他の内容についても、できる限り自由記載欄への記載は少なくなるように項目を立てることが必要。使用している薬剤の投与経路、投与期間などの情報は必要ではないか？

☆薬剤による副作用：何の薬剤によるものなのか、分かるようにする。

外科的治療	1. 盲腸 2. 結腸 3. 結腸 4. 結腸 5. 結腸 6. 結腸 7. 結腸 8. 結腸 9. 結腸 10. 結腸 11. 結腸 12. 結腸 13. 結腸 14. 結腸 15. 結腸 16. 結腸 17. 結腸 18. 結腸 19. 結腸 20. 結腸 21. 結腸 22. 結腸 23. 結腸 24. 結腸 25. 結腸 26. 結腸 27. 結腸 28. 結腸 29. 結腸 30. 結腸 31. 結腸 32. 結腸 33. 結腸 34. 結腸 35. 結腸 36. 結腸 37. 結腸 38. 結腸 39. 結腸 40. 結腸 41. 結腸 42. 結腸 43. 結腸 44. 結腸 45. 結腸 46. 結腸 47. 結腸 48. 結腸 49. 結腸 50. 結腸 51. 結腸 52. 結腸 53. 結腸 54. 結腸 55. 結腸 56. 結腸 57. 結腸 58. 結腸 59. 結腸 60. 結腸 61. 結腸 62. 結腸 63. 結腸 64. 結腸 65. 結腸 66. 結腸 67. 結腸 68. 結腸 69. 結腸 70. 結腸 71. 結腸 72. 結腸 73. 結腸 74. 結腸 75. 結腸 76. 結腸 77. 結腸 78. 結腸 79. 結腸 80. 結腸 81. 結腸 82. 結腸 83. 結腸 84. 結腸 85. 結腸 86. 結腸 87. 結腸 88. 結腸 89. 結腸 90. 結腸 91. 結腸 92. 結腸 93. 結腸 94. 結腸 95. 結腸 96. 結腸 97. 結腸 98. 結腸 99. 結腸 100. 結腸
手術理由	1. 出血 2. 腸管狭窄 3. 穿孔 4. 腸炎 5. 腸癌 6. 腸管外合併症 () 7. その他 ()
手術経路	1. 開腹 2. 腹腔鏡 3. 開腹 4. 開腹 5. 開腹 6. 開腹 7. 開腹 8. 開腹 9. 開腹 10. 開腹 11. 開腹 12. 開腹 13. 開腹 14. 開腹 15. 開腹 16. 開腹 17. 開腹 18. 開腹 19. 開腹 20. 開腹 21. 開腹 22. 開腹 23. 開腹 24. 開腹 25. 開腹 26. 開腹 27. 開腹 28. 開腹 29. 開腹 30. 開腹 31. 開腹 32. 開腹 33. 開腹 34. 開腹 35. 開腹 36. 開腹 37. 開腹 38. 開腹 39. 開腹 40. 開腹 41. 開腹 42. 開腹 43. 開腹 44. 開腹 45. 開腹 46. 開腹 47. 開腹 48. 開腹 49. 開腹 50. 開腹 51. 開腹 52. 開腹 53. 開腹 54. 開腹 55. 開腹 56. 開腹 57. 開腹 58. 開腹 59. 開腹 60. 開腹 61. 開腹 62. 開腹 63. 開腹 64. 開腹 65. 開腹 66. 開腹 67. 開腹 68. 開腹 69. 開腹 70. 開腹 71. 開腹 72. 開腹 73. 開腹 74. 開腹 75. 開腹 76. 開腹 77. 開腹 78. 開腹 79. 開腹 80. 開腹 81. 開腹 82. 開腹 83. 開腹 84. 開腹 85. 開腹 86. 開腹 87. 開腹 88. 開腹 89. 開腹 90. 開腹 91. 開腹 92. 開腹 93. 開腹 94. 開腹 95. 開腹 96. 開腹 97. 開腹 98. 開腹 99. 開腹 100. 開腹
手術合併症	1. あり () 2. なし ()
術後合併症	1. あり () 2. なし ()
術後合併症の発生	1. あり () 2. なし ()

☆外科的治療：手術理由は、その他にチェックが入

ることが多く、選択肢の全面的な見直しが必要。その他の自由記載欄に記入が多かった内容は、狭窄・閉塞、痔ろう・肛門周囲膿瘍、ろう孔・穿孔などであった。(過去の手術回数のみ記す形にしたほうがよいのでは、との意見もあり。)

臨床診断 (以下に疾患を記載できること)	
① 瘻管性肛瘻	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない
② 瘻管性肛瘻	1. 鑑別できる 2. 鑑別できない

☆鑑別診断：腸結核を選択肢に加えたほうがよい。

- ・ CD 更新用
CD 新規用に同じ。

C. 手続き等に関する問題点

臨床調査個人用データを活用した調査研究活動についての最大の問題点は、IBD では、臨床調査個人票が全ての患者について提出されるわけではなく、提出された個人票の情報も、全てが国でのデータ集約に供されているわけではないことである。このため、現状では、わが国の IBD の記述疫学指標（罹患率、有病率）、IBD 患者の臨床像、予後調査などについて、臨床調査個人票のデータを用いて peer-reviewed journal に掲載されるような国際レベルの臨床疫学研究を行うことは困難である。

以下に問題点を挙げる。

- 臨床調査個人票は特定疾患治療研究事業の一環として実施されているにも関わらず、各都道府県では、医療費助成の側面のみ強調されている実状が推察される。たとえば、臨床調査個人票は、記載医師の元から都道府県に提出され、都道府県担当者によってコンピュータ入力され、厚生労働省で集約される。この流れのうち、医師による記載以降の部分では、都道府県から厚生労働省へのデータ提出率が全国平均で 60%弱と低くなっており、臨床調査個人票データの質を落とす大きな原因となっている。この点について、提出率の改善を図ることを目的に、国から各都道府県への情報のフィードバックと趣旨の徹底が必要と考えられる。
- データ入力の質に関しても、キーボードの打ち間違いと思われるミス（西暦と和暦の変換ミス、医療知識があればしないような単語の記載ミスなど）も多い。都道府県から確実にデータを収集できる体制を整える、または都道府県と同時に国にもデータが集まるような、医師が直接使用できるオンライン入力のシステムを導入する、といった対策を講じることも検討すべきである。

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立し、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、県別年齢調整有病率の算出、および重症度別罹患部位分布・治療内容・日常生活動作・受診状況について解析を行った。

共同研究者

西脇祐司¹⁾ 朝倉敬子¹⁾ 北洞哲治²⁾
井上 詠³⁾ 石毛 崇⁴⁾ 友政 剛⁴⁾

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⁾
群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学⁴⁾

(1) UC, CD の罹患率・有病率等の推定

A. 研究目的

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県別年齢調整有病率の算出を行い，さらに疫学指標算出における臨床調査個人票の問題点を検討した。

B. 研究方法

臨床調査個人票 2003 年データ（2006 年 2 月時点までの情報に基づく）および 2004 年データ（2006 年 10 月時点までの情報に基づく）を使用した。地域保健・老人保健事業報告（2003 年）および衛生行政報告例（2004 年）における特定疾患医療受給者票所持者数との比較により，県別に国への臨床調査個人票情報提出率を算出し，提出率の高い都道府県について県別年齢調整有病率を算出した。（2003 年については 80%以上の提出のあった UC20 県，CD20 県，2004 年については 85%以上の提出のあった UC26 県，CD25 県を算出対象とした。）

C. 研究結果および考察

■ 受給者数：

2003 年：UC 40536 名，CD 11301 名

2004 年：UC 47720 名，CD 13210 名

（なお，2004 年 CD については，年齢推定不可能であった 1 例を除いた 13209 人で県別年齢調整有病率の算出を行った。）

■ 県別年齢調整有病率：

2003 年：UC 45.29～76.80 人

CD 10.96～28.23 人

2004 年：UC 33.8～70.2 人

CD 10.0～27.9 人

（以上，人口 10 万人あたり）

臨床調査個人票情報提出率の低さの問題を考慮すると，実際の有病率は算出値より高いものと考えられるが，年度によるデータのばらつきは比較的小さかった。また，CD については，明らかに西の都道府県ほど有病率が高い傾向が見られた。

■ 現在の年齢の記載がないケースが，UC、CD とも全臨床調査個人票の 8%程度あり，生年月日からの年齢推定を行ったものの，年齢調整に支障をきたした。発症年齢については，記載がないケースが UC、CD とも 35%程度あり，小児症例の検索に支障をきたした。

■ 臨床調査個人票の問題点については，別添資料参照。

<2003年>

・算出方法および算出値

県別年齢調整有病率(UC)

・臨床調査個人票の報告率が、地域保健・老人保健事業報告による特定疾患医療受給者票所持者数に対し、80%を超える県について検討した。

・地域によって年齢構成が異なるため、昭和60年モデル人口を用いて年齢調整を行った。

・人口10万人に対する有病率は、45.29~76.80人の範囲にあった。

・報告率の高い県では、有病率が高い傾向が見られた。

県名	年齢調整有病率 (人口10万人別)	報告率(%)
山形県	52.30	104
福島県	52.74	86
茨城県	47.26	96
群馬県	45.37	80
神奈川県	59.31	80
静岡県	60.22	95
富山県	54.23	84
石川県	45.29	86
福井県	49.81	94
岐阜県	50.80	81
愛知県	49.80	90
兵庫県	63.72	84
和歌山県	62.78	100
奈良県	78.80	123
岡山県	59.88	89
山口県	69.74	69
愛媛県	48.05	80
高知県	53.41	92
徳島県	62.78	97
香川県	48.14	90

・算出値

県別年齢調整有病率(UC)

・人口10万人に対するUC年齢調整有病率は、33.8~70.2人の範囲にあった。(H15年度:45.3~76.8人)

県名	衛生行政報告例 (人)	臨床調査個人票 (人)	報告率 (%)	調整有病率	平成15年度報告率上位県
富山県	630	602	105.1	61.0	鳥取県
福井県	434	452	104.1	56.5	山形県
徳島県	541	558	103.1	66.1	和歌山県
山梨県	288	294	102.1	33.8	山口県
青森県	674	687	101.9	45.9	高知県
高知県	452	400	101.8	55.3	富山県
岩手県	755	764	101.2	56.8	長崎県
山形県	688	695	101.0	58.2	福井県
栃木県	1176	1175	99.9	57.6	茨城県
群馬県	1149	1145	99.7	55.6	福島県

夏なっているのは4県のみ

県別年齢調整有病率(CD)

・人口10万人に対する有病率は、10.96~28.23人の範囲にあった。

・報告率と有病率の相関関係は、UCほど明らかでなかった。

・南方の県ほど、有病率の高い傾向があった。

県名	年齢調整有病率 (人口10万人別)	報告率(%)
山形県	10.96	102
福島県	13.13	97
茨城県	12.97	97
群馬県	14.70	84
埼玉県	11.81	82
富山県	18.48	82
石川県	18.85	88
福井県	15.90	100
岐阜県	16.75	85
愛知県	15.64	89
兵庫県	16.40	91
和歌山県	23.78	102
奈良県	28.23	123
岡山県	22.44	82
山口県	25.88	100
徳島県	18.26	83
香川県	18.83	84
高知県	23.29	99
徳島県	22.81	104
愛媛県	22.21	90

県別年齢調整有病率(CD)

・人口10万人に対するCD年齢調整有病率は、10.0~27.9人の範囲にあった。(H15年度:11.0~28.2人)

県名	衛生行政報告例 (人)	臨床調査個人票 (人)	報告率 (%)	調整有病率	平成15年度報告率上位県
青森県	265	278	104.6	22.5	鳥取県
徳島県	189	196	103.7	27.9	長崎県
山形県	120	123	102.5	12.4	和歌山県
富山県	213	217	101.9	22.4	山形県
長崎県	277	281	101.4	22.6	山口県
高知県	164	166	101.2	25.2	福井県
福井県	121	122	100.8	17.2	高知県
京都府	469	469	100.0	16.7	福島県
岩手県	212	211	99.5	16.5	茨城県
奈良県	255	252	98.6	18.6	富山県

夏なっているのは15県のみ

<2004年>

・算出方法

県別年齢調整有病率の算出

・平成16年度の臨床調査個人票データを使用。(前回までは平成15年度) 症例数 UC新規 5849人 UC更新 41371人 合計 47220人
CD新規 1149人 CD更新 12060人 合計 13209人

※衛生行政報告例では UC 79897人 CD23100人

・臨床調査個人票データの国への報告率が、衛生行政報告例による特定疾患医療受給者票所持者数に対し、85%を超える県について検討した。(UCは26、CDは25の都道府県であった。)

・地域によって年齢構成が異なるため、昭和60年モデル人口を用いて年齢調整を行った。

・平成16年度のほうが、全体的に個人票の国への報告率が高かった。

・年齢記載の問題

年齢の記載について

・現在の年齢欄に記載のない症例

UC新規 248例(全体の4.2%) UC更新3610例(8.7%)
CD新規 44例(3.8%) CD更新1097例(9.1%)

→生年月日記載が不正確で年齢不詳だった症例: CD更新の1例。

・発症年齢欄に記載のない症例

UC新規 1329例(22.7%) UC更新15376例(37.2%)
CD新規 247例(21.5%) CD更新4479例(37.1%)

→このうち発症年月日の記載もなく、発症年齢不明だった症例

UC新規 487例(8.3%) UC更新4174例(10.1%)
CD新規 87例(7.6%) CD更新1202例(10.6%)

※年月日や年齢の記載は正確性に問題があると思われるケースが多い。記載年齢と年月日からの計算年齢の不一致も多い。

(2) 臨床調査個人票データに基づく臨床疫学的検討 - 全症例および成人例について

A. 研究目的

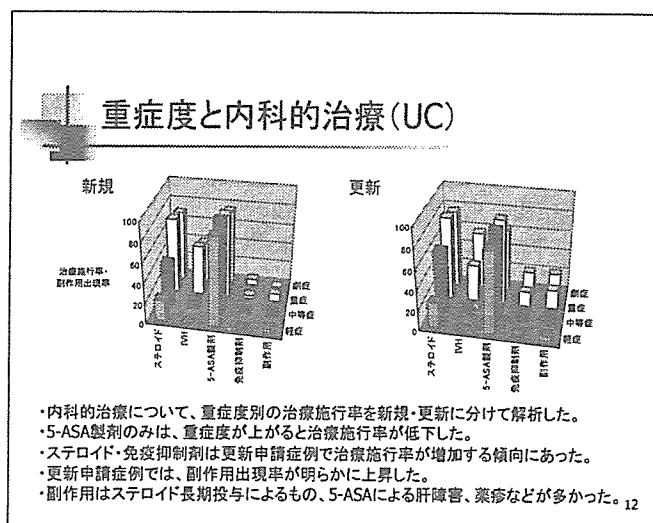
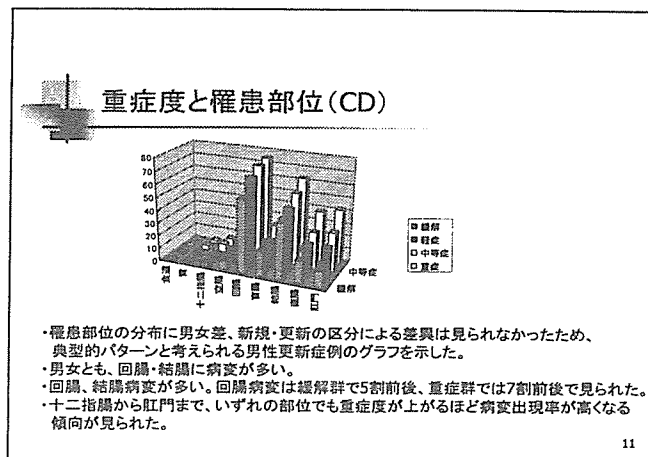
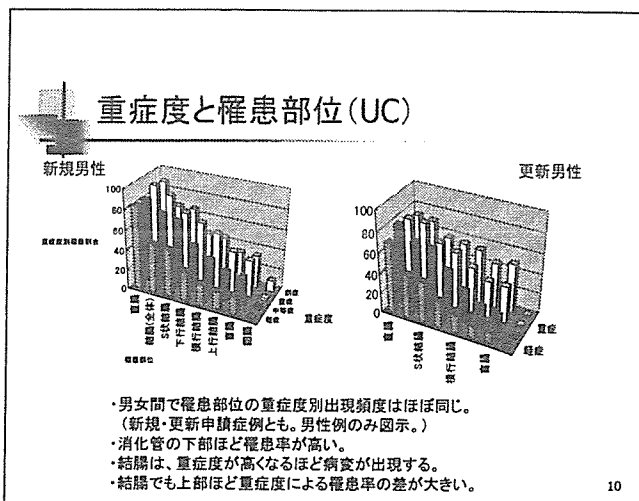
臨床調査個人票データより、UC・CDの臨床像、治療の実態などについて、臨床疫学的な検討を行う。

B. 研究方法

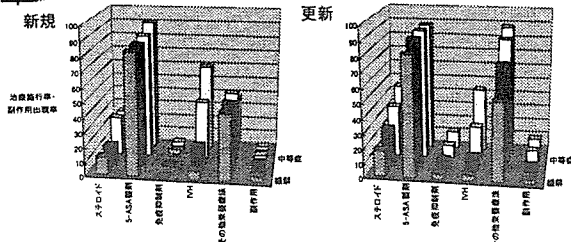
UCおよびCDにつき、臨床調査個人票2003・2004年データを使用し、重症度別罹患部位分布・治療内容・日常生活動作・受診状況について解析を行った。なお、重症度は、UCでは臨床調査個人票に記載のものをそのまま、CDでは、記載されたIOIBDを0,1は緩解、2,3を軽症、4,5を中等症、6以上を重症として解析した。

C. 研究結果および考察

- UD、CDとも男女間で罹患部位に差はなかった。UCでは、消化管の下部（肛門側）ほど罹患率が高く、重症度が高くなるほど上部（口側）に病変が出現する傾向が見られた。CDでは、回腸、結腸に病変が多く、いずれの部位においても、重症度が上がると病変出現率が高くなる傾向が見られた。
- 内科的治療の解析では、UCでは、更新申請例（病歴の長い者）で、ステロイドや免疫抑制剤の使用率が高かった。薬剤の副作用では、ステロイド長期投与に伴うもの、5-ASAによる肝障害、薬疹が多かった。CDでは、UCに比較して内科的治療を行っている症例は少なかった。栄養療法施行症例が多く、経過の長い軽症以上の症例では7～8割程度で栄養療法が行われていた。
- 外科的治療（手術）は、CDにおいてUCの3倍以上の件数があった。手術理由は、UCでは難治・出血が多く、CDでは穿孔・難治・腸管外合併症が多かったが、その他に分類されてしまうケースが最も多かった。その他の内訳を見ると、狭窄・閉塞や肛門病変に関するものが多かった。CDの手術理由については、選択肢内容の検討が必要である。
- 要介助症例は、UC、CDとも、重症度の高い症例でも10%未満であった。CDの方が、UCよりも日常生活に支障をきたしている症例の割合がやや高かった。
- 受診状況では、CDで、UCよりも軽症の症例でも入院する場合が明らかに多く、重症症例は、UCの方が、CDよりも入院する場合が多い傾向が見られた。



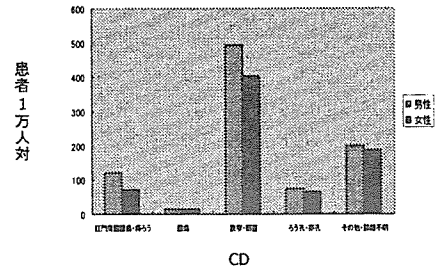
重症度と内科的治療(CD)



- ・UCに比べ、全体に薬剤を使用している症例の割合が少ない。(特にステロイド)
- ・UCに比べ、副作用の出現した症例は少ない。
- ・栄養療法施行症例が多い。特に、経過の長い軽症以上の症例では7~8割程度で栄養療法が施行されている。

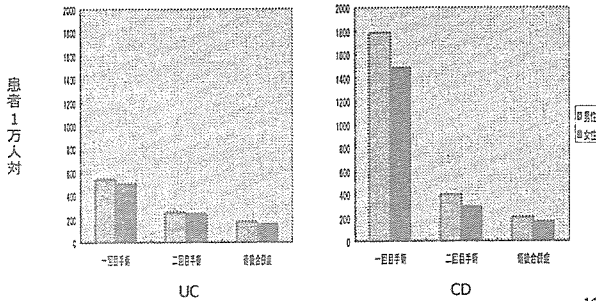
13

外科的治療(手術理由・詳細)



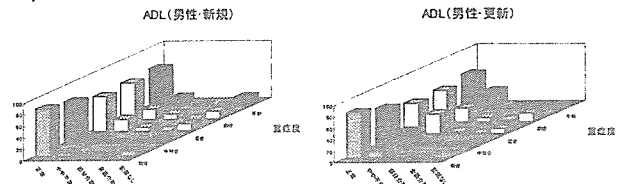
16

外科的治療(手術件数)



14

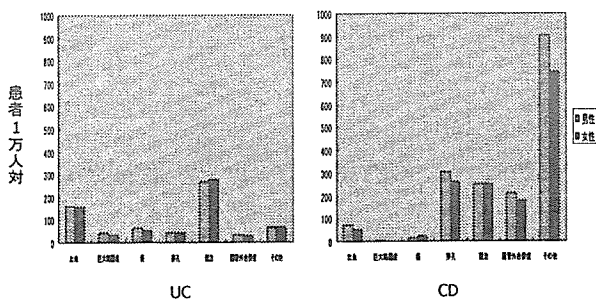
重症度とADL(UC)



- ・ADL正常は軽症例で80%程度、重症~劇症では50~60%程度であった。要介助例は劇症でも8~9%であった。
- ・男女間で重症度別ADLの程度は差なし。(新規・更新申請症例とも。男性例のみ図示。)
- ・新規症例と更新症例の比較では、新規症例のほうが経過が短いためか、中等症・重症・劇症の症例でもADL正常のケースが多い。ただし、その代わり少なくなっているのはやや不自由のケースであり、部分介助・全面介助のケースは新規でも更新でも差なし。

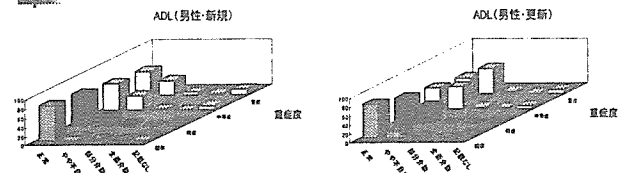
9

外科的治療(手術理由)



15

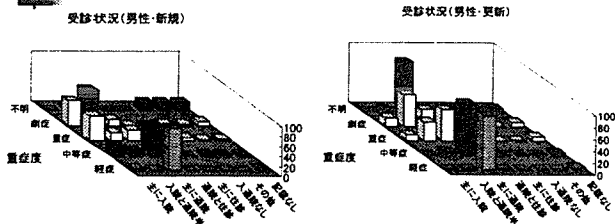
重症度とADL(CD)



- ・ADL正常は緩解症例で80%弱、軽症で55~70%弱程度、中等症で45~60%、重症で30~50%であった。介助必要例は重症例でも4~7%であった。
- ・男女間で重症度別ADLの程度は差なし。(新規・更新申請症例とも。男性例のみ図示。)
- ・新規症例と更新症例の比較では、UCと同様、新規症例のほうが経過が短いためか、中等症・重症・劇症の症例でもADL正常のケースが多い。ただし、その代わり少なくなっているのはやや不自由のケースであり、部分介助・全面介助のケースは新規でも更新でも差なし。
- ・UCとCDを比較すると、要介助者の割合は変わらないが、CDのほうが重症度が上がるほどADL正常者は少なく、やや不自由な症例の割合が多くなっていた。

10

重症度と受診状況(UC)



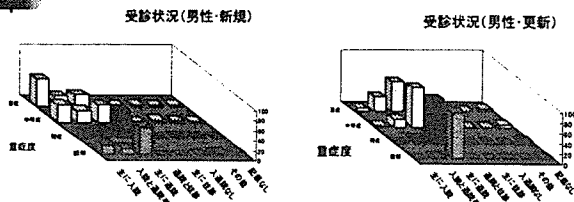
- 入院率は、新規登録症例で明らかに高く、軽症5%前後、中等症25～30%、重症65～70%、劇症70～80%であった。(更新症例では1%以下、7%程度、40%程度、50～65%)
- 入院も通院もしていない症例は更新症例では重症度問わず1%未満、新規症例では2～8%であった。
- 男女間比較では、新規登録女性の劇症例でわずかに入院率が高かった。(男性例のみ図示)

11

D. 結論 ((1)、(2) を総括して)

- 臨床調査個人票情報提出率は全国平均で 60%弱である。年度によるばらつきは大きくなさそうであるものの、正確な疫学指標を算出するのに適切なデータとは言いがたい。今後、情報集積体制の改善が望まれる。
- 臨床像の解析についても、記載内容の不確実さ、電子化の際の誤入力の問題などが大きく影響していると考えられる。やはり、臨床調査個人票の内容の吟味、画一化された記載方法の徹底などが必要である。

重症度と受診状況(CD)



- 入院率は、UCと同様新規登録症例で明らかに高く、軽症30%前後、軽症35～40%、中等症55～60%、重症70～80%であった。(更新症例では5%弱、10%弱、15～20%程度、35%程度)
- UCとCDの入院率を比較すると、病状の軽い症例では、CDのほうが明らかに入院率が高かったが、病状が重い症例では、UCのほうが入院率がわずかに高い傾向が見られた。
- 入院も通院もしていない症例は更新症例では重症度問わず1%未満～1%程度、新規症例では2～5%であった。
- 受診状況に男女間で差はなかった。(図示は男性例のみ。)

12

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

研究協力者 友政 剛 群馬大学大学院医学系研究科 非常勤講師

研究要旨:潰瘍性大腸炎およびクローン病の特定疾患医療受給者証交付件数は、平成 16 年度でそれぞれ 79,897 名、23,100 名と報告されており、増加傾向にあるとされているが、近年の患者数の増加を背景とした小児の疫学的調査はこれまでなされていない。この特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票データを利用して、小児炎症性腸疾患の臨床学的特徴の把握に必要な基礎疫学データを算出することを目的とした疫学研究を行なっている。

共同研究者

石毛 崇¹⁾ 朝倉 敬子²⁾ 武林 亨²⁾

所属

群馬大学大学院医学系研究科¹⁾

慶應義塾大学衛生学公衆衛生学²⁾

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当たり担当者が記載する臨床調査個人票について、その電子化されたデータを用いて小児期発症症例を対象に記述統計解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

平成 16 年度に登録された臨床調査個人票の電子化データを用い記述統計を行った。潰瘍性大腸炎・Crohn 病それぞれにおいて男女比・小児期発症者の比率・家族歴の比率等を解析した。

(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

平成 16 年度に各都道府県から登録された個人票は、潰瘍性大腸炎 47,220 人、Crohn 病 13,210 人であった。算出に当たっては発症時年齢を基準とし、発症時年齢に記載のない症例では発症年一出生年を発症時年齢とした。それでも全体の約 1 割で発症時年齢の推定が不可能であった。発症年齢 15 歳未満を小児期発症者とし解析を行った。以下、解析結果を示す。

【潰瘍性大腸炎】全登録症例における小児の比率：3.8%。15 歳未満小児のうち 10 歳以上の比率 82.1%。男女比(全登録症例):成人発症者 1.12:1 (p<0.001)、

小児期発症 1.02:1 (有意差無し)。男女比(新規登録者に限定)小児期発症者 1.38:1 (p<0.001)、成人発症者 1.30:1 (p<0.05)。

潰瘍性大腸炎の家族(両親・兄弟・子供)内罹患率：成人 1.9%、小児期発症者 4.1%。

【Crohn 病】全登録症例における小児の比率：6.3%。15 歳未満小児のうち 10 歳以上の比率 86.2%。

男女比(全登録症例):成人発症者 2.36:1 (p<0.001)、小児期発症 1.77:1 (p<0.001)。男女比(新規登録者に限定)小児期発症者 2.23:1 (p<0.001)、成人発症者 2.66:1 (p<0.001)。

Crohn 病の家族(両親・兄弟・子供)内罹患率：成人 1.7%、小児期発症者 2.2%。

D. 考察

潰瘍性大腸炎・Crohn 病とも過去の報告に比べ小児期発症者の比率は低いこと、小児でより家族歴を有する比率が高いことが全国集計により明らかになった。但し電子化データの登録率が低いこと、発症年齢の算出できない症例が多いことなどから結果の解釈には慎重を要するものと考えられた。

E. 結論

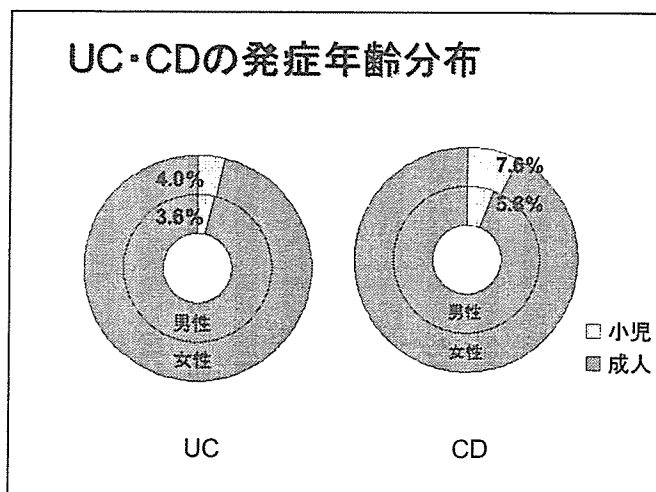
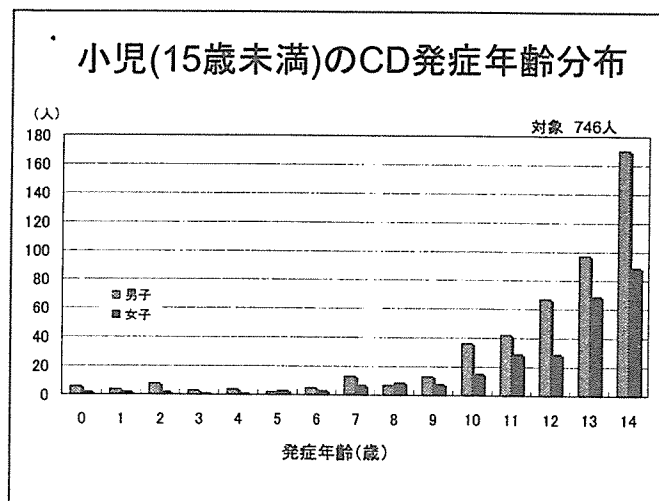
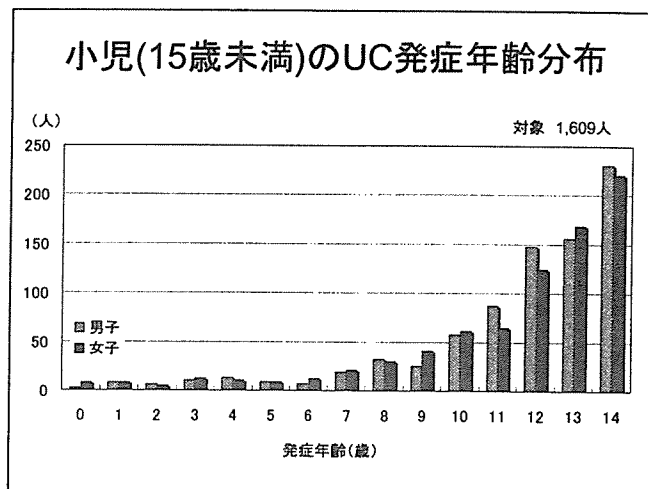
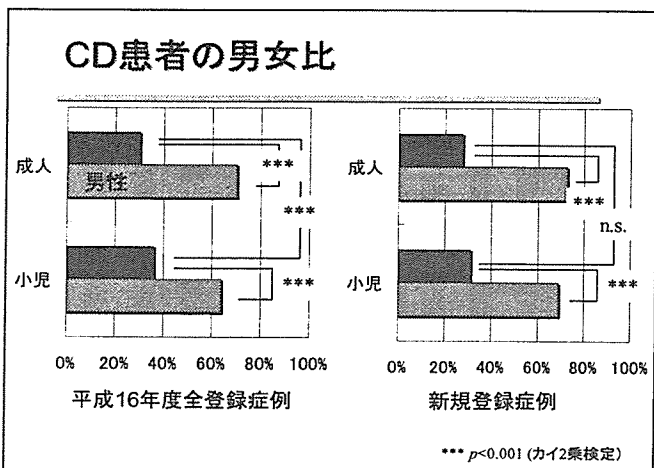
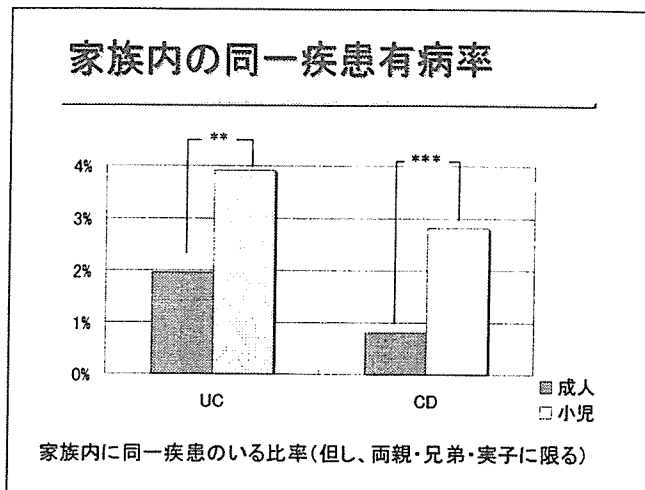
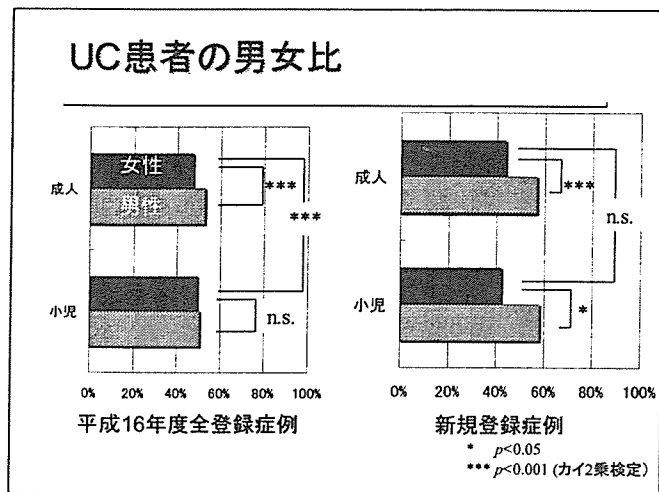
潰瘍性大腸炎・Crohn 病小児期発症者につき大規模データを用い基礎疫学統計を行った。今後結果の公表をすすめる予定である。

F. 文献

守田則一、広橋紀正、中村建一：IBD の全国疫学調査(第 1 報)：潰瘍性大腸炎の疫学的研究。厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 4 年度研究報告書 p145-148, 1993

守田則一、広橋紀正、中村建一：IBD の全国疫学調査(第 2 報)：クローン病の疫学的研究。厚生省特定疾

G. 知的所有権の取得状況
該当なし (予定を含む)



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安全性の検討 —多施設共同研究—

分担研究者 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 教授

研究要旨：ステロイド全身投与を行っていない活動期潰瘍性大腸炎を対象に、セルソーバEXによるLCAP週2回、3週施行した場合の治療効果について、多施設共同研究で検討した。その結果、CAI (Lichtiger) は治療前 11.7 ± 2.6 から治療後 6.6 ± 4.1 へ有意に低下し、CA4以下の緩解基準を満たす症例は7/20例(35%)、CAIの減少が3以上となった症例は15/20例(75%)であった。内視鏡所見、IBDQも治療後有意に改善した。これらの結果から、LCAPはステロイド非併用下でも、既報の臨床試験と同等の治療効果ができると考えられた。

共同研究者

蘆田知史 ¹⁾	棟方昭博 ²⁾	野口光徳 ³⁾
飯塚文瑛 ⁴⁾	遠藤豊 ⁵⁾	花井洋行 ⁶⁾
吉川敏一 ⁷⁾	松本誉之 ⁸⁾	青山伸郎 ⁹⁾
松井敏幸 ¹⁰⁾	光山慶一 ¹¹⁾	日比紀文 ¹²⁾

所属

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¹⁾
弘前大学医学部第1内科²⁾
仙台社会保険病院消化器科³⁾
東京女子医科大学附属消化器病センター⁴⁾
昭和大学藤が丘病院内科⁵⁾
浜松医科大学光学医療診療部⁵⁾
京都府立医科大学第1内科⁷⁾
兵庫医科大学消化器内科⁸⁾
神戸大学医学部附属病院光学医療診療部⁹⁾
福岡大学筑紫病院消化器科¹⁰⁾
久留米大学医学部第2内科¹¹⁾
慶應義塾大学医学部内科学¹²⁾

本治療は、ステロイド投与により症状が十分改善しない症例や、ステロイド治療の効果を増強したい重症例などが良い適応と考えられ、健保の適応もこのように規定されている。

一方、UCは若年層に好発する難病であり、その治療に用いられるステロイド剤の長期投与は、種々の副作用発現につながり、患者のQOLの観点からも大きな課題の一つとなっている。症例の中には以前のステロイド治療で副作用が発現したためにステロイド治療について大きな不安を持つ症例もある。従って、ステロイド投与以外の安全で有効な緩解導入治療の開発は、本疾患の治療上有用性が高いといえる。本研究は、これらの観点から、ステロイド非投与の活動期・中等症症例に対して、ステロイド投与とLCAPの治療効果と安全性について、多施設共同のrandomized control trialにて比較することを目的とし、研究計画および実施要項が策定され、参加施設の倫理委員会の承認を得て2003年5月より順次実施に至った。

その後、参加各施設より、ステロイド治療への割り当てを拒否する症例が多く、症例の無作為割り付けが困難との報告が相次ぎ、2004年5月より、本研究適応症例に対し、LCAPを実施するopen trialに移行した。この結果、本研究の目的は、ステロイド未投与症例におけるLCAPの治療効果・安全性を検証することとなった。

B. 方法

臨床試験の実施は、試験参加施設において、試験法について施設倫理委員会の承認に基づいて施行された。

1) 対象症例

A. 研究の背景・目的

2002年、潰瘍性大腸炎(以下UC)の活動期における緩解導入を目的としてLCAP(Leukocyte apheresis)に用いるセルソーバEXが健保適用となった。LCAPは、厚生労働省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班で行われた臨床治験において、LCAPとステロイド剤(今まで使用されて効果が不十分であった量のステロイドを増量しないまま併用)との併用療法で、ステロイド単剤(多量療法:ステロイドを1~1.5mg/kg/日)よりも有意に有効であり、しかも安全性が高いことが明らかにされた。これらの結果から、

厚生労働省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班による潰瘍性大腸炎の診断基準に該当する患者のうち、以下のすべての基準を満たすものを本試験対象症例とした。

1. 一ヶ月以内にステロイド剤投与（内服、静注）を受けていない活動期UC患者（CAI \geq 4に相当すると考えられる患者）
2. 登録2週間前に内視鏡検査を行ったUC患者（EI \geq 4）
3. 左側大腸炎型、全大腸炎型

2) 除外症例
以下の項目のいずれかに合致する症例は、体外循環のリスク、および疾患の悪化の可能性などを考慮し試験対象から除外した。

- ① 直腸炎型
- ② 血液データとして、白血球数3000/mm³未満、または、血小板数10万/mm³未満のいずれかに該当する患者
- ③ CAI \geq 12、激症例
- ④ 深掘れ潰瘍、広範囲な潰瘍、大量下血、穿孔、中毒性巨大結腸症を有する患者
- ⑤ 感染症を合併しているか、または合併が疑われる患者
- ⑥ 重篤な心血管系疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、呼吸器疾患、代謝性疾患、神経筋疾患のある患者
- ⑦ 最高血圧80 mmHg以下の低血圧症の患者
- ⑧ アレルギー（メシル酸ナファモスタットなどの薬剤アレルギーも含む）の既往症や過敏反応の経験のある患者、またはその恐れのある患者
- ⑨ 過去1ヶ月以内に、免疫抑制剤の投与を受けた患者
- ⑩ アンジオテンシン変換酵素阻害剤を服用中の患者
- ⑪ 妊婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑫ 低体重（35 kg以下）の患者
- ⑬ 12歳未満または70歳以上

3) LCAPの実施法と評価

LCAPは、肘静脈などの末梢静脈に脱血ルート・返血ルートを確認し、メシル酸ナファモスタットで抗凝固処理したセルソーバEXカラムに、末梢血を30-40 ml/minの定流量で60分間、総計1800 ml-2400 mlを閉鎖循環する方法とした。

上記の対象症例に、2回/週で3週間、計6回のLCAPを施行した。施行中の期間は5-ASA製剤、免疫抑制剤などの潰瘍性大腸炎治療薬の増量あるいは新たな投与は行わないこととした。

評価項目としては、LCAP 施行前と施行後4週目のCAI (Colitis Activity Index, Lichtiger I) の改善率をprimary endpointとして評価し、LCAP施行前と施行4週目の内視鏡所見の変化 (E. I)、施行期間中の副作用の発現、施行前後のIBDQスコアの変化を

secondary endpointとして評価した。

4) 治療前後のCAI, EI, およびIBDQスコア値の差は、Wilcoxon t test で検定し、 $p < 0.05$ の時に有意差ありとした。

C. 結果

全国20施設の20症例に対し、平均5.6回のLCAPが施行された。症例の背景因子は表1に示した。施行前、施行後のCAIの値は、治療前 11.7 ± 2.6 から治療後 6.6 ± 4.1 に有意に低下した (Fig. 1)。治療前後の内視鏡所見は20例中15例で比較が可能で、これらの症例のEIも 8.9 ± 2.5 から 6.3 ± 3.0 へ有意に低下した (fig. 2)。CAIが4以下となった場合を緩解とすると、LCAPにより治療開始後4週以内に緩解に至った症例は、7/20例 (35%) であった。また、治療後CAI4以下とはならないが、前値と比較し3以上低下した症例も8/20例 (40%) 認められた。LCAPによってCAIが3以上低下しない無効例は、5/20例 (25%) であった。LCAPによる副作用は、4/20例 (20%)、LCAP施行回数で見ると計111回の施行中8回 (7.8%) に認められた。副作用の内訳は、頭痛3回、嘔気2回、倦怠感2回、気分不快1回、発熱1回で、いずれも体外循環中および終了後の一過性で軽微なものであった。貧血は2例で副作用として報告された。

IBDQに関する質問票は、9例で施行前後で回収された。これらの症例では、治療前IBDQスコア 4.0 ± 1.0 から治療後 5.0 ± 0.5 へ有意に改善していた (fig. 3)。IBDQの改善は、腹部症状、全身症状、情緒の各カテゴリーで認められ、社会生活の因子は改善しなかった。

D. 考察

これらの検討の結果、ステロイドの全身投与を併用しないLCAPは、35%の症例でCAI4以下で定義される緩解導入効果を示し、一般にUCの治療有効性の指標となる Δ CAI3以上の有効率も75%となった。この結果は、ステロイドの全身投与との併用効果を明らかにした、本邦において施行されたRCTの結果と同様であり、LCAPがステロイド併用、非併用のいずれの場合もUCに対して治療効果を有することを示しており、LCAPの治療効果が単にステロイド作用の増強ではないことを明らかにしたものと考える。副作用の発現も、体外循環中の一過性のものが殆どで、安全性に関する配慮も従来の適応と同様と考えられた。今回の検討では、当初予定されたステロイド治療との効果の比較を行うことはできず、LCAPの治療指針上の位置付けを見直すに足る結果ではない。しかし、ステロイド治療が副作用などの理由で施行できないUC症例に対しては、LCAPを週2回、3週程度行う本治療法は、比較的安全で効果の期待できる選択枝と成り得ることが明らかとなったと考えられる。

E. 研究発表

Kamada N et al. Abnormally differentiated subsets of intestinal macrophage play a key role in

Th1-dominant chronic colitis through excess production of IL-12 and IL-23 in response to bacteria. J. Immunol. 2005; 175: 6900-6908

表1 Patients' Characteristics

患者数	20
性別 (男:女)	8:12
年齢 (歳)	29.9±11.6
罹病期間 (年)	4.0±6.0
入院: 外来*	9: 11
全大腸炎型: 左側大腸炎型	11: 9
中等症: 重症	17: 3
初回発作型: 再燃緩解型: 慢性持続型	4: 12: 4
Lichtiger CAI	11.7±2.6
併用薬剤*	
メサラジン	18 (90%)
ステロイド注腸	4 (20%)
サラゾスルファピリジン	1 (5%)
アザチオプリン	1 (5%)

値は平均±SD *LCAP 開始時

Fig 1. Lichtiger CAIの推移

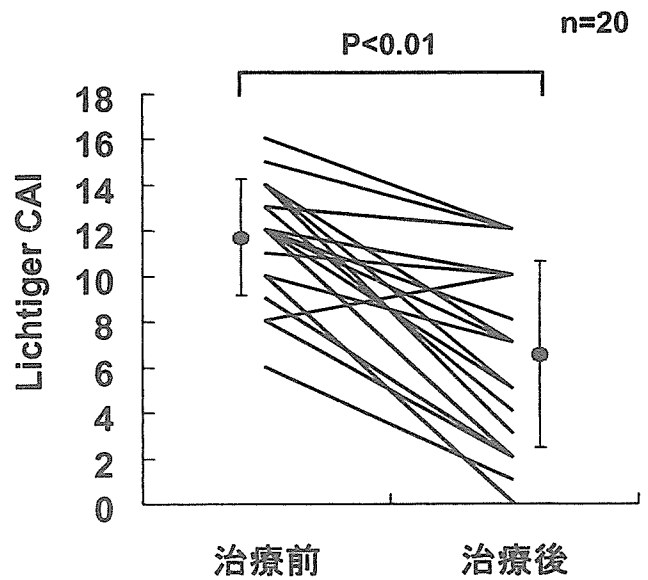


Fig.2 EIの推移

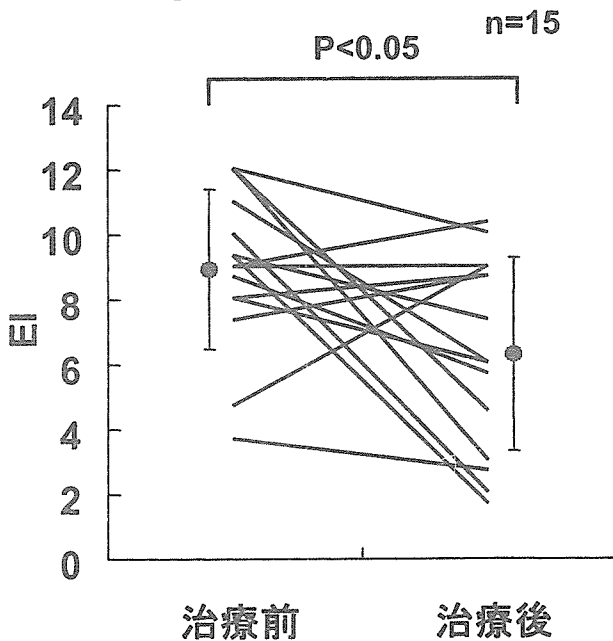
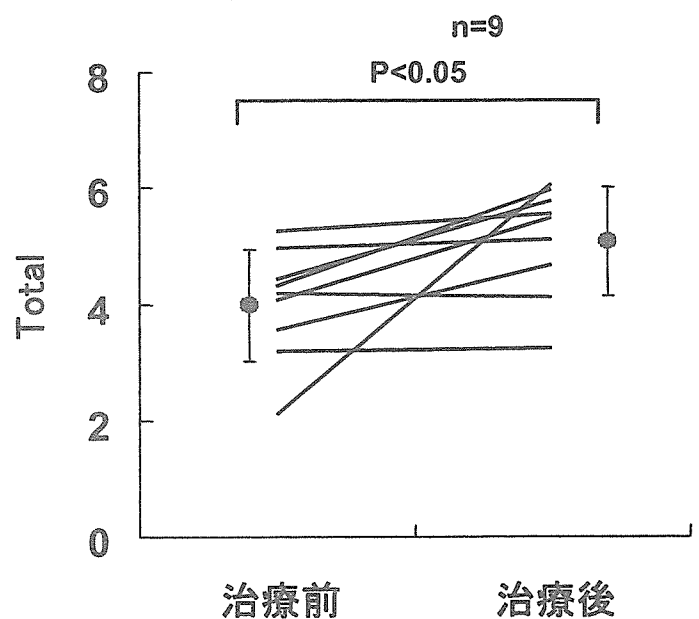


Fig.3 IBDQ



J-TREAT (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool Registry in Japan) 研究の現況 - 中間報告 (1) -

分担研究者 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 教授

研究要旨：本邦におけるクローン病症例を対象とし、多施設共同調査研究「J-TREAT」が開始された。2006年7月の研究開始よりこれまで81症例の登録が行われた。これらの症例では66.7%の症例で抗TNF α 剤の投与を組み合わせた緩解導入治療が行われていた。今後更に症例を蓄積し、本邦におけるクローン病症例の臨床的、医療経済学的現況についての解析が行われる予定である。

共同研究者

松本譽之¹⁾ 鈴木康夫²⁾ 伊藤裕章³⁾
緒方晴彦⁴⁾ 蘆田知史⁵⁾

所属

兵庫医科大学内科学下部消化管科¹⁾
東邦大学医学部付属佐倉病院内科学講座²⁾
大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学講座³⁾
慶應大学消化器内科⁴⁾
旭川医科大学 第三内科⁵⁾

A. 背景・目的

これまで本邦においては、クローン病症例の経過を調査する研究として厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班による特定疾患受給申請書の診断書をデータベースに登録して解析する研究が行われており、患者数やその病型・重症度・治療内容などを明らかにしてきた。

本研究は、医師および患者の双方より情報をより詳細に集積し、本邦におけるクローン病患者の現況について臨床指標のみならず医療経済学的側面を解析することを目的として、本邦における多施設共同調査研究として計画された。また、同時にクローン病患者のQOLについても調査し、重症度や治療法との関係を明らかにすることも目的とした。本研究のプロトコルその他は厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班の臨床試験プロジェクトチーム（プロジェクトリーダー 高後裕、旭川医科大学内科学講座）の助言下に策定され、同研究班の研究者を主体に組織されたJ-TREAT研究会が研究を実施する。

B. 方法

本研究は、米国におけるTREAT (Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool Registry) 研究¹⁾ のプロトコルの供与を受け、これを邦訳すると共に、本邦における独自の項目を追加して医師・患者双方への質問紙を作成、これをデータ解析センターに送付する方法の調査研究として計画された。

本研究に参加する患者は、下記の登録対象症例に適合する症例を医師が選択し、同意が得られた場合に登録医および選択された患者自身が調査票に必要な事項を記入してデータ解析センターに送付する方法で行うこととした。

登録対象症例

- 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
- 3) 次のいずれかの方法で、登録後に緩解導入治療をおこなうクローン病症例、あるいは登録前1年以内に緩解導入治療を行った症例

- (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

調査法
登録された患者は、登録時および以後8週間毎に登録患者にQOLおよび経済状況に関する質問票に記入し、登録した医師は、16週毎（年4回）に登録患者の臨床情報に関する報告書をデータ解析センターに送付する。登録番号により両者のデータを統合し、症例の背景因子、病型・重症度などの分布、治療法の現況、各種治療法の効果、入院・重症感染症・合

併症発症・副作用発現などの発生頻度、患者の QOL、各種治療法による医療資源消費とコスト、疾患の長期経過などについて解析を行う。調査対象症例数は 600-1000 症例とし調査期間は 2 年間とした。

C. 結果

2006年7月より本研究参加施設において、施設倫理委員会の承認が得られ、順次症例が登録されている。2007年1月末の時点で、全国8施設より81症例(男性60例、女性21例、平均年齢 34.5 ± 12.1)が登録されている。これらの症例において施行された緩解導入治療の内訳をFig. 1に示す。これまで登録された症例では、66.7%の症例でレミケードの投与が行われていた。

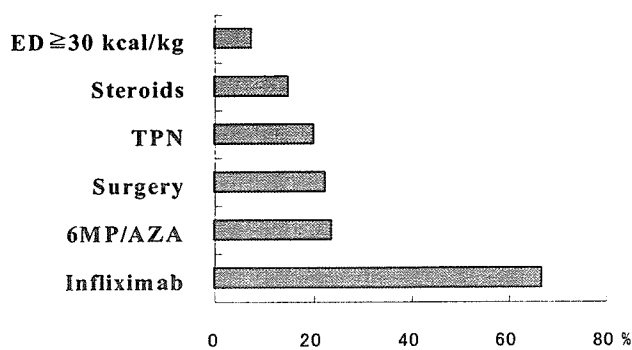
D. 考察

これまでのところ、登録症例の増加は比較的順調であるが、尚多数症例の蓄積を行わなければ国際比較に足る解析を行い得ない。研究会組織による登録促進のための情報開示を積極的におこなうことが必要と考えられた。

E. 文献

1) Lichtenstein GR, et al., Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006 101(5):1030-8.

Fig.1 緩解導入治療の内容



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 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 兵庫医科大学内科下部消化管科 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、十分な診断能を有することが明らかになった。狙撃生検で dysplasia が発見された症例の 3 年後の経過追求を行った。

さらに、狙撃生検の対象となる有所見部の内視鏡診断のベンチマークとなる内視鏡アトラスを作成し刊行した、さらにこの結果を英文化するため検討を行った。

共同研究者

岩男 泰 ¹⁾	工藤進英 ²⁾	大塚和朗 ²⁾
渡邊聡明 ³⁾	名川弘一 ⁴⁾	五十嵐正広 ⁵⁾
味岡洋一 ⁶⁾	渡辺憲治 ⁷⁾	押谷伸英 ⁷⁾
佐田美和 ⁸⁾	小林清典 ⁸⁾	飯塚文瑛 ⁹⁾
千葉俊美 ¹⁰⁾	樋田信幸 ¹¹⁾	

所属

慶應義塾大学¹⁾ 昭和大学横浜北部病院²⁾
帝京大学³⁾ 東京大学大学院⁴⁾
癌研有明病院⁵⁾ 新潟大学大学院⁶⁾
大阪市立大学大学院⁷⁾ 北里大学東病院⁸⁾
東京女子医科大学⁹⁾ 岩手医科大学¹⁰⁾
兵庫医科大学¹¹⁾

各施設に調査票を送り、各病変および症例の夜ごと病変の変化を追跡した。

また、各施設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い刊行した。さらにこの成果を欧文論文とするための検討を行った。

(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

前年度まで施行した多施設共同研究で得た病理所見と内視鏡像の対比を行い、約 4% の症例で dysplasia が証明された。約 3 年間の経過において、27 症例 50 病変の追跡が可能であった。これらの症例および病変の経過追求の結果、前回の結果ですぐに手術を受けたものが 3 例 (全例 UC-IV)、再検後に手術を受けたものが 5 例 (UC-IIIb 3 例、UC-IIIa 1 例)、再検の上内視鏡治療を受けたものが 6 例 (UC-IIIa4 例、UC-IIIa+IIIb 1 例、UC-IIIa+UC-IV 1 例)、再検後経過観察中が 7 例 (UC-IIb が 4 例、UC-IIIa 1 例、UC-IIIb 1 例)、追跡検査が行われなかったのは 6 例であり、狙撃生検に基づく dysplasia 診断がその後の経過追跡に有用であることが示された。

さらに、各施設より提供された dysplasia の内視鏡像の共同検討により早期診断に有用な代表的内視鏡像と病理組織像を抽出し、アトラスを作成した。本アトラスは実地臨床で有用なように代表的所見と共に、サーベイランスのガイドラインとなるべき事項も記載し刊行した。

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た共同研究で、狙撃生検の意義を明らかになった。狙撃生検によるサーベイランスの長期経過における意義を検討する目的で dysplasia が証明された症例の経過追及を行った。

さらに実地臨床において一般医が効率的に狙撃生検を行う為に、Dysplasia 例の内視鏡的特徴や典型例について検討し、その際の生検部位のベンチマークとなる内視鏡アトラスを作成し一般に広報することを目指した。

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。前回 dysplasia が認められた症例 (68 病変) の経過と予後につき、

D. 考察

潰瘍性大腸炎で炎症性発癌のリスクが高い長期経過例や慢性持続型を中心として、腸炎を背景とする大腸癌は、早期の内視鏡診断が重要である。狙撃生検を主体とするサーベイランスにより UC-IIIb や UC-IV と診断されたものは大部分が外科治療の適応となっており、UC-II や UC-IIIa は内視鏡治療により経過観察可能な症例が多いことが示された。今後さらに多数の症例で、長期経過における狙撃生検を主体とするサーベイランスの有用性や適応を検討する必要があると考えられた。

また、狙撃生検を応用したサーベイランス検査が一般医の元で確実に行われるためには、その際のベンチマークとなる所見の把握が重要である。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を作成し

た。今後の問題として、欧米への発信、クローン病を元にした発ガンの実態の把握とサーベイランス法の確立が重要であると考えている。

E. 結論

本研究の結果、より効率的なサーベイランス法の有用性が示された。さらに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. 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
特記事項なし

UC 関連腫瘍の表面微細構造について

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：UC 関連腫瘍の拡大内視鏡像と組織像を検討した。UC 関連腫瘍にみられる Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) では管状 pit の開大、elongation、絨毛の腫大といった所見が領域性を有して認められるが、その程度は不均一であると考えられた。今後の検討方法としては、pit pattern と組織像の厳密な対比を行っていくこと、腫瘍性病変を疑うときは、indigo carmine のみならず crystal violet 染色を行って拡大観察すること、病理診断では P53 免疫染色を施行することが必要と考えられた。

共同研究者

日比紀文 ¹⁾	岩男 泰 ¹⁾	松本誉之 ²⁾
樋田信幸 ²⁾	平田一郎 ³⁾	渡辺真 ³⁾
渡辺聡明 ⁴⁾	田中正則 ⁵⁾	味岡洋一 ⁶⁾
田中信治 ⁷⁾	岡 志郎 ⁷⁾	鶴田 修 ⁸⁾
渡辺憲治 ⁹⁾	高木 承 ¹⁰⁾	小林清典 ¹¹⁾
飯塚文瑛 ¹²⁾	前田 聡 ¹³⁾	黒河 聖 ¹³⁾
今村哲理 ¹³⁾	横山 正 ¹⁴⁾	浜谷茂治 ¹⁵⁾
榎田博史 ¹⁵⁾	大塚和朗 ¹⁵⁾	水野研一 ¹⁵⁾

所属

慶應義塾大¹⁾ 兵庫医大²⁾ 藤田保健衛生大³⁾
帝京大⁴⁾ 弘前市立病院⁵⁾ 新潟大⁶⁾ 広島大⁷⁾
久留米大⁸⁾ 大阪市大⁹⁾ 東北大¹⁰⁾
北里大東病院¹¹⁾ 東京女子医大¹²⁾
札幌厚生病院¹³⁾ 横山胃腸病院¹⁴⁾
昭和大横浜市北部病院¹⁵⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) が増加するにつれ、UC 関連腫瘍の診断学確立が望まれている。さらにきわめて急速に進展する症例もみられ、早期診断は重要な課題である。しかし、その発育様式は孤発性の大腸腫瘍とは異なり、初期像はいまだ明確ではない。pit pattern 診断の有効性は孤発性の大腸腫瘍性病変では明らかである。さらに 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、2005 年度は多施設から、dysplasia、colitic cancer の拡大内視鏡像と組織像を集計し比較検討し、Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) と Non-Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (Non-NPUC) とに分けられると考えられた。今年度は症例をさらに集積し、その有効性を検討した。

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臨床病理学的に比較検討した。pit pattern 分類は工藤の分類を参考にした。

C. 研究結果

UC 関連腫瘍の pit pattern である NPUC では、これまで、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指摘されていた。今回の検討では、さらに症例を集め、ⅢL型、Ⅳ型では管状 pit の開大、elongation、絨毛の腫大といった所見が領域性を有して認められることが多いが、その程度は不均一であることが特徴的であると考えられた。また、Non-NPUC では、極性の乱れが少ない、Ⅳ型絨毛様のものは大小不同が少ない、pit pattern の変化の程度が均一であるといったことが指摘された。今後の検討方法としては、まず pit pattern と組織の厳密な対比を行っていくこと、腫瘍性病変を疑うときは、拡大観察し pit の十分な観察を行い、このとき indigo carmine のみならず crystal violet 染色を行うこと、さらに、病理標本では P53 免疫染色を施行することが必要であると考えられた。

D. 考察

UC 関連腫瘍の診断を困難にしている要因として、背景粘膜が炎症のために多彩な像を呈していることがある。そのため、緩解期に観察を行うことが望ましいが、臨床の間では必ずしも容易ではないことがある。そのため、背景粘膜である UC 粘膜の微細表面構造についても明らかにしていく必要がある。また、内視鏡所見と病理所見の対比が重要であるが、UC 関連腫瘍においては、粘膜深部と表層とで組織像が異なることがあり、表面所見からの内視鏡診断と、深