

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」
平成 16 年度～18 年度総合研究報告書

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

目 次

総合研究報告	1
研究成果の刊行に関する一覧	9
学会発表に関する一覧	29
研究事業報告	137

総合研究報告

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

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、病因・増悪因子を明らかとし、診断基準、治療指針の見直しを図るとともに新治療法を確立することを目標とした。このために13のプロジェクトおよび粘膜再生治療に関する分科会を設定し、調査・研究を進めた。疫学的検討では、個人調査票の電子化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。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り、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。病因・増悪因子の検索においては、遺伝学的検討では、日本人においては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。腸内細菌の検討では、培養によらない新しい腸内細菌叢同定法・定量法を開発し、炎症性腸疾患患者でBacteroides属が減少していた。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・治療では、UCにおいて難治例の定義を、ステロイド抵抗例とステロイド依存例を区別して定義し、また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、平成14年度より新たに認可された抗TNF- α 抗体(infliximab)の治療指針における位置づけを明らかにするために、使用状況と治療効果について全国多施設アンケート調査を行い、治療指針を改訂した。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の診断基準作成、治療指針の確立を目的とし、症状・内視鏡所見・組織所見に関する実態調査を行い、基準となる内視鏡アトラスを作成した。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。また、文献等によるエビデンスと専門家による意見を集約するデルファイ法によってUCの診療ガイドラインを作成、公表した。UC癌化については、内視鏡的有所見部の狙撃生検を併用したプロトコルを多施設共同で実施し、欧米で行われている盲目的生検によるサーベイランスと遜色のない癌、dysplasiaの発見率が得られ、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。再生分科会においては再生分科会では、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。

分担研究者

棟方昭博 弘前大学教授
藤山 佳秀 滋賀医科大学教授
飯田三雄 九州大学大学院教授
佐々木 巖 東北大学大学院教授
味噌洋一 新潟大学大学院助教授
松井敏幸 福岡大学筑紫病院教授
上野文昭 大船中央病院特別顧問
高後 裕 旭川医科大学教授
千葉 勉 京都大学大学院教授
松本譽之 兵庫医科大学教授
木内喜孝 東北大学大学院助教授
武林 亨 慶應義塾大学教授
名川弘一 東京大学大学院教授
杉田 昭 横浜市立市民病院部長
杉村一仁 新潟大学大学院講師
土肥多恵子 国立国際医療センター研究部長
岡野栄之 慶應義塾大学教授
坪内博仁 鹿児島大学大学院教授
今井浩三 札幌医科大学学長
渡辺 守 東京医科歯科大学大学院教授

A. 研究目的

増加の一途をたどる炎症性腸疾患患者の多くは若年期に発症し、慢性かつ難治性であるために勤務制限や日常生活の制限、婚姻・出産の障害、場合によっては長期入院や外科手術が必要となり、労働可能年齢層における生産性の低下、QOLの低下が社会問題となっている。

本研究は本邦での炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の現状・実態を調査し、臨床面から病因や増悪につながる因子を追究し、さらに遺伝学的・免疫学的な基礎研究を通じて病因・病態の解明をすすめ、新しい治療法の開発、予防法の確立をはかるとともに、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、治療指針の整備を進めるとともに、正しい医療情報の伝達・普及により、本症患者のQOL向上に努めることを目標とした。

B. 研究方法

専門施設を網羅した全国レベルの研究組織とし、横断的基盤研究班との密接な連携のもとに、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の病因・病態の解明、新しい治療法の開発と予防法の確立、診断基準・治療指針の整備などをすすめ、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

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治療指針案 UCにおいては、現行の薬物治療に対する難治例が多く存在し、社会的問題でもあることから、免疫抑制剤を中心とした潰瘍性大腸炎難治例の緩解維持療法について検討し、免疫抑制剤（アザチオプリン、6-MP）を中心とした治療法を加えることにより現行の治療指針を改訂した。また、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、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、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、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。さらに臨床の現場で赤沈測定があまり行われていないことをふまえて重症度分類の見直しを行った。

CDにおいては、平成 14 年度より新たに認可された抗 TNF- α 抗体（infliximab）の治療指針における位置づけをめざし、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 例が追跡検討可能で、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が、手術適応として、反復投与群で狭窄が有意に多かった。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。以上をふまえ、治療指針（案）に infliximab 反復投与における免疫

抑制剤の併用に言及した。

p-2：外科的治療法の確立と工夫 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確立し、さらに (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。UC 術後の妊娠、出産例の集計を行い、おおむね術後の妊娠・出産の経過は順調であった。

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。現行の診断基準の問題点を明らかとし、肛門病変の診断治療に関するガイドラインの作成を進めている。CD に対する外科治療の現状調査では、以前に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、UC に合併した大腸癌症例の治療と予後を明らかにする、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。

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

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

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: データベースの拡充・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、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。

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。また、UC 患者の 19%、CD 患者の 34% で日常生活動作の低下しており、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低下に関与していた。

UC ならびに CD における疫学的データについては、全国規模で両疾患のデータが公表されたことはなく、個人調査票をもとにしたデータ集積・解析ならびに公表は、本邦の両疾患の実態を把握し、その動向を一般国民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た。

p-5: 医師主導の臨床試験の実施とその評価 臨床治験施行中であった FK-506、MRA など 4 種類の新規治療薬の試験実施の促進および情報の公開を図った。治療指針（案）に含まれる未承認薬のうちアザチオプリンについては、臨床試験を行った結果、海外と同様の成績が得られ、適応症の追加承認がなされた。また、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 欧米で行われている盲目的生検採取を併用したサーベイランスに対して、より効率的な本邦独自のサーベイランスプロトコルの確立を目的として、内視鏡的有所見部の狙撃生検を併用した色素散布内視鏡（施設によっては拡大内視鏡観察を併用）によるプロトコルを策定し、多施設の共同研究を行った。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い、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。今回の検出率は、欧米で主流となっている盲目的に多数の生検（1 例あたり 32-40 個以上）による検出率と同等のものであり、内視鏡的有所見部を同定し生検を行うことで効率的かつ患者さんへの負担を低減した形でのサーベイランスが可能であることを明らかにし得た。

一方、一般に本方法を普及させるには、生検部位の参考となるアトラス作成が重要であり、プロジェクトメンバーおよび賛同する施設より典型例の内視鏡写真を集積し、その内視鏡的な肉眼所見から分類した形でアトラスを完成した。

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が示された。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 IBD3 領域の絞込みについての検討では、全てのマーカーの中で最も強い相関を認めたのはクラス I centromere 側に位置する C2-4-4. allele239 であった。また、HLA-B との haplotype 解析、連鎖不平衡解析を行った結果、UC と強く相関を認めた対立遺伝子はいずれも従来日本人 UC との相関が報告されている B*52 と強い正の連鎖不平衡の関係にあることが明らかとなった。以上の結果より、日本人 UC の感受性遺伝子は HLA 内、特にクラス I の centromere 側からクラス III の telomere 側にかけて存在し、B*52 と強い連鎖不平衡を呈していると考えられた。

日本人炎症性腸疾患と IBD5 領域との関連については、解析したすべての SNP において日本人 CD 及び UC と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。

TNFSF15 と日本人炎症性腸疾患との関連についての replication study では、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) 健常者と UC 患者の糞便中細菌叢の T-RFLP プロファイルを用いて解析した結果、健常者のほとんどが大きな一つのクラスターを形成し、潰瘍性大腸炎患者のほとんどは別のクラスター群に分けられた。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。UC 患者の糞便中には、健常者からは検出されないフラグメント (Pfs) が認められ、その多くは通常の培養法では検出困難な難培養細菌を含むものであった。また、クラスターの形成に投与薬剤や病型は関与していなかった。T-RFLP 法による解析から、難培養細菌を含めた腸内細菌叢の多様性が、UC 患者と健常人では異なることが明らかとなった。腸内細菌叢の変化が炎症の結果生じたものか、UC の病因に直接関与する変化なのか、今後

の検討が必要である。

プロバイオティクス VSL#3 の UC 寛解導入効果の多施設二重盲検比較試験については、投与を終了し今年度中にキーオープンの上、結果を公表する予定である。プレバイオティクス・プロバイオティクスの実態調査を患者会の協力を得て実施した。結果はプレバイオティクスの使用率は CD で 11.5%、UC で 21.8%と低く、プロバイオティクスは CD で 63.3%、UC で 69%であり、特に乳酸菌、ビフィズス菌、ヤクルトの使用頻度が高かった。

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割 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。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。

DSS 腸炎モデルに対する bFGF の経直腸投与は濃度依存的に腸炎を改善した。その作用機序について、in vivo において bFGF が大腸上皮細胞における細胞増殖を促進させることが示された。また、bFGF による腸管上皮の Barrier function の強化も示唆され、bFGF が腸炎改善効果を示し、IBD の新たな治療になり得ると考えられた。

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 $I\kappa B \rightarrow NF\kappa B$ 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 平成 16 年度より UC の診療ガイドライン作成を開始し、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分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完成版を公開した。さらに、インターネット版も公開し、患者・一般向けのガイドラインもリライト作業中である。CD の診療ガイドラインも平成 18 年度より同様の手法にて進めており、日本消化器病学会と共同で開発中である。

p-11: 内視鏡診断アトラス作成 UC・CD の内視鏡専門家でアトラス作成プロジェクトを構成し、一般消化器医や内視鏡医を対象として UC・CD の診断・治療方針決定に役立つ内視鏡所見を集積し、解説を加えた内視鏡診断アトラスを作成した。

p-12: 臨床活動性指標と内視鏡指標の標準化 臨床試験を報告した文献調査により、CD では臨床活動性指標として CDAI が広く用いられていたが、UC では Rachmilewitz の CAI や Sutherland の DAI などさまざまな指標が用いられていた。さらに、代表的な 8 施設において、複数の指標を用いて UC・CD 患者の治療に対する各指標の推移の相違について検討を加え、臨床試験における適切な指標を推奨した。

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。平成 17 年度には難病医学研究財団の主催により、欧米の第一線で活躍している研究者・臨床家を招聘して国際シンポジウムを開催した。また研究班として平成 17 年度、18 年度にそれぞれ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、上皮細胞のオートクリン因子であるアクチビン A の阻害物質であるフォリスタチンの投与により DSS 腸炎および TNBS 腸炎、IL-10 ノックアウトマウス腸炎が抑制され、フォリスタチンが上皮の修復促進作用により大腸における炎症反応を軽減していると考えられた。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。

臨床治療を目的とした検討では、DSS、TNBS 腸炎モデルに対する HGF の治療効果は有意であった。作用機序として HGF の直接的な抗炎症作用が示唆された。また HGF の傷害粘膜修復促進作用は、粘膜上皮細胞の増殖促進のみならず、アポトーシスの抑制作用が示唆された。HGF 発現ベクターを利用した遺伝子治療もその有効性が確認された。一方、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 -シ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、各年度の分担研究報告書において詳述されているので、そちらを参照されたい。

D. 考察

疫学：難治性疾患克服対策研究事業として新たに導入された臨床調査個人票電子化データを活用して UC、CD の基礎疫学指標算出の可能性を検討するという点については、さまざまな角度からこれを実施しえた。しかしながら、比較的患者数の多いこれらの疾患においては、受給率・提出率ともに罹患率・有病率を推定しうるほどには高くなく、最終的な目標である罹患率・有病率の推定には至らなかった。これらの問題点把握を、今後の展望につなげることが必要である。

病因・増悪因子：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新しい治療法の開発につながるものと期待される。遺伝子に関する検討では、これまでに CD における NOD2 遺伝子の関与が欧米とは全く異なり人種差のあること、本邦での HLA-DRB1 と小腸型 CD との相関を明らかにすることができた。今後、全く異なる疾患関連遺伝子の追究が必要であり、単一民族である本邦での追究は国際的にも意義深いものである。腸内細菌に関する検討では、培養法によらない腸内フローラ自動解析法や T-RFLP 法の開発を達成できた。プロバイオティクス製剤に関する臨床試験は開始されたばかりであり、今後の解析が待たれる。

診断・治療：治療指針に関しては新しい治療法を組み入れた改訂を進めることができた。また、UC 難治例の定義を明確にし、UC 難治例に対する治療指針の作成を達成できた。CD に対する infliximab の使用実態調査により免疫抑制剤の使用を含めて infliximab の治療指針での位置づけが達成できた。診療ガイドラインの開発については、UC は完了し、CD は日本消化器病学会との共同開発になったために開発作業が多少遅れているが、近日中に完成予定である。外科的治療に関しては、pouchitis の診断

治療法の確立、手術後長期経過の検討など複数のプロジェクトが進行しており、調査結果の解析には今しばらくの期間が必要である。新しい治療法としては、UC に対する FK506 や CD に対する MRA といった新規治療薬の臨床治験を完了し承認が期待できる。アザチオプリンの適応追加のための臨床試験は完了し適応症追加が承認された。癌化サーベイランス法の検討は、多施設共同試験を終了した結果により本邦独自のサーベイランス法を提案するとともに内視鏡所見アトラスも作成し、英文誌にも投稿中である。

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療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

疫学：臨床調査個人票を有効に利用し、理論疫学的な解析を加えることにより、本邦における炎症性腸疾患の実態、および急速な増加の要因、さらに病因および増悪に関わる因子の絞り込みが可能になると考えられた。病因・増悪因子：遺伝子および免疫・サイトカインの検討ではその異常な側面が明確となりつつあり、発病・増悪に関与する因子がしばられてきた。CD では欧米とは異なる疾患感受性遺伝子が存在し、今後本邦独自の検討が進んでいる。診

断・治療：UCにおいてはステロイド療法を中心に考えた難治例を定義し、血球成分除去療法とシクロスポリンAやさらに局所療法についても位置づけした治療指針の改訂によって、より明確な治療法の選択が可能となった。CDにおいては、抗TNF- α 抗体治療の効果の限界や有効症例が明らかとなり、抗TNF- α 抗体治療をより効果的に使用することができるようになった。一方、FK506やMRAといった新規治療薬の承認やアザチオプリンの適応追加のための臨床試験を完了した。再生分科会においては、HGFの腸炎治療に対する有効性が明らかとなり、粘膜再生を目指した新しい治療法としてと大きく期待できると考えられた。

これらの調査研究成果をふまえて診療ガイドラインや各種アトラスを作成・公表することにより、

全国的な診療レベルの向上、一定化を可能にし、ひいては患者QOLの向上に寄与することができると考えられた。

F. 研究発表

一覧表参照

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者	論文	書籍全体の編集者	書籍	出版社	出版地	出版年	ページ
棟方昭博、福田眞作	活動期の薬物療法 (5-ASA剤、副腎皮質ホルモン)	日比紀文	消化器病セミナー94	へるす出版	東京	2004	1-11
Ishikawa H, Kanamori Y, Hamada H and Kiyono H	Development and Function of Organized Gut-Associated Lymphoid Tissues.	Jiri Mestecky	Mucosal Immunology	Academic Press	San Diego	2004	385-405
畠山勝義	W型回腸囊作成のこつ.	北島政樹	消化器外科診療二頁の秘訣	金原出版	東京	2004	264-265
畠山勝義	直腸および肛門管.	松野正紀、北島政樹、加藤治文	標準外科第10版	医学書院	東京	2004	625-647
牧山和也	大腸内視鏡検査と注腸X線検査.	日比紀文	シミュレーション内科、下部消化管疾患の診療	永井書店	大阪	2004	21-25
山村武平、池内浩基	潰瘍性大腸炎外科治療の変遷と臨床成績.	落合武徳	大腸癌・炎症性腸疾患	MEDICAL VIEW	東京	2004	26-41

著書

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山形和史 石黒 陽 棟方昭博	VI. 小腸・大腸 Q19便潜血陽性者の取り 扱いについて	高橋信一	新臨床研修ガイド ラインに基づく消化器内科 Q&A—研修医から の質問319—	総合医学社	東京	2005	118-123
山形和史 石黒 陽 棟方昭博	第4章 炎症性腸疾患 の管理・治療 薬物療法のストラテ ジー：(1) 潰瘍性大 腸炎	日比紀文	新しい診断と治 療のABC 29 炎症性腸疾患	最新医学社	東京	2005	96-103
山形和史 石黒 陽 棟方昭博	I. 消化管疾患、大腸 憩室疾患	高橋信一	消化器疾患ガイ ドライン—最新 の診療指針—	総合医学社	東京	2005	94-97
石黒 陽 棟方昭博	放射線大腸炎	戸田剛太郎 菅野健太郎 上西紀夫	消化器疾患最新 の治療2005- 2006	南江堂	東京	2005	274-275
石黒 陽 山形和史 棟方昭博	C. 小腸・結腸疾患、特 異性腸炎	上西紀夫 菅野健太郎 田中雅夫 滝川 一	講義録 消化器 学	MEDICAL VIEW	東京	2005	323-329
棟方昭博	7. 消化管疾患、潰瘍性 大腸炎	山口 徹 北原光夫 福井次矢	今日の診療指針 2006年版	医学書院	東京	2005	353-354
味岡洋一	病理学的総論	渡辺聡明 味岡洋一 五十嵐正広 田中信治	colitic cancer	日本メジカル センター	東京	2006	265
松井敏幸	潰瘍性大腸炎	山口 徹 北原光夫	今日の診療指針 2005	医学書院	東京	2005	337-338
松井敏幸	非特異性多発性小腸潰 瘍症	白鳥康史 下瀬川徹ら	専門医のための 消化器病学	医学書院	東京	2005	197-200
松井敏幸	非特異性多発性小腸潰 瘍症	千葉 勉 井廻道夫	消化器疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2005	573-574
長浜 孝 松村雅人 松井敏幸	腸結核	千葉 勉 井廻道夫	消化器疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2005	567-570
長浜 孝 松村雅人 松井敏幸	腸型Behcetと単純性潰 瘍	千葉 勉 井廻道夫	消化器疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2005	570-573
佐藤 茂 松井敏幸	Collagenous colitis	千葉 勉 井廻道夫	消化器疾患診療 実践ガイド	文光堂	東京	2005	574-575
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？	上村直実 菅野健太郎	臨床に直結する 消化器疾患治療 のエビデンス	文光堂	東京	2005	224-225
杉田 昭	治療・緊急処置 腹痛 患者の治療のコツ —潰瘍性大腸炎、Crohn 病を中心に—	寺野 彰	腹痛診療のコツ と落とし穴	株式会社 中山書店	東京	2005	193-195
杉田 昭	Crohn病に合併した痔瘻 の治療	名川弘一 鶴丸昌彦 永井秀雄	アッペ・ヘモ・ ヘルニア・下肢 バリックスの手 術	金原出版株式 会社	東京	2005	133-140
土肥多恵子	消化管免疫とその異常	宮坂信之他	臨床免疫	科学評論社	東京	2005	44:419-425
土肥多恵子	消化管の炎症における Th1/Th2反応	斎藤英昭他	Surgery Frontier	メディカルレ ビュー社	東京	2005	4:54-58
土肥多恵子	粘膜免疫の破綻と消化 管疾患	黒川潔他	BIO Clinica	北隆館	東京	2005	6:50-54
坪内博仁 井戸章雄	HGFとc-met	小俣政男 千葉 勉	専門医のための 消化器病学	医学書院	東京	2005	461-463

飯塚政弘 渡辺純夫	下痢と便秘	千葉 勉	看護のための最新医学講座第2版、第4巻 消化管疾患	中山書店	東京	2005	80-83
飯塚政弘	下腹部痛	渡辺純夫 澤田賢一	症状から診る内科疾患	メデイカルビュー社	東京	2005	223-227
堀江泰夫 佐々木雅彦 飯塚政弘 渡辺純夫 鈴木 聡	炎症とアポトーシス	浅香正博	21世紀の胃の炎症学	メデイカルビュー社	東京	2005	187-197
工藤進英	大腸pit pattern診断	工藤進英 (編著)	大腸pit pattern診断	医学書院	東京	2005	

研究成果の刊行に関する一覧表
(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編 集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石黒 陽 山形和史 島谷孝司 棟方昭博	術前診断が困難であつたcolitic cancerの1例	渡邊聡明 味岡洋一 五十嵐正広 田中信治 編	Colitic cancer	日本メディカルセンター	東京	2006	234-236
樋田信幸 松本譽之	サーベイランスー本邦と欧米の比較ー	渡邊聡明 味岡洋一 五十嵐正広 田中信治	colitic cancer	日本メディカルセンター	東京	2006	99-104
杉田 昭 木村英明	炎症性腸疾患 炎症性腸疾患の外科治療		別冊・医学のあゆみ 消化器疾患Vol.3-state of arts I. 消化管(食道・胃・腸)	医師薬出版株式会社	東京	2006	597-601
井戸章雄 坪内博仁	劇症肝炎に対するHGFの臨床応用ー開発型の医師主導治験		医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2006	789-790
井戸章雄 沼田政嗣 森内昭博 児玉真由美 坪内博仁	HGFによる粘膜組織修復系の今後の見通しとは?	千葉 勉	分子消化器病	先端医学社	東京	2006	Jun-07
飯合恒夫 谷 達夫 岡本春彦 島山勝義 中島 淳	上行結腸直腸吻合術後に発生した直腸癌の1例	渡邊聡明 味岡洋一 五十嵐正広 田中信治	Colitic Cancerー診断と治療の現況ー	日本メディカルセンター	東京	2006	210-212
	疾病の成り立ちと回復の促進②		内視鏡的治療新体系看護学治療法概説	メジカルフレンド社		2006	144-156
米田正人 藤田浩司 馬渡弘典 中島 淳	NASHの診断[肝疾患の診断と治療]		EBMジャーナル Vol. 8 No. 1	中山書店		2007	12-17
高橋宏和 中島 淳	PPARと大腸癌		医学のあゆみ Vol. 220 No. 1	医師薬出版株式会社		2006	81-86
藤澤聡郎 高橋宏和 富本彩子 米満恭子 中島 淳	消化器：大腸癌とPPARg 2006 9月増刊号		最新医学 臨床遺伝学 '06	最新医学社		2006	2021-29
米田正人 藤田浩司 馬渡弘典 中島 淳	肝疾患の診断と治療 NASHの診断		EBMジャーナル Vol. 8 No. 1 2007	中山書店		2006	18-19
米田正人 藤田浩司 岩崎知之 前山史朗 寺内康夫 中島 淳	(食事療法・運動療法)生活指導		日本臨床 第64巻第6号 別刷			2006	1139-1145
前山史朗 米田正人 中島 淳	非アルコール性脂肪肝炎(NASH) 診断へのアプローチ 病理診断		日本内科学会雑誌 第95巻、第1号			2006	76-81

稲森正彦 藤田浩司 米田正人 中島 淳 岩崎知之 寺内康夫	食前酒による胃排出能 の変化について： Breath ID systemを用 いた連続呼気採取によ る評価		「アルコール と医学生物 学」Vol. 26	東洋書店		2006	8-10
押谷伸英	炎症性腸疾患	岡庭 豊	year note 2007	医療情報科学 研究所 MEDIC MEDIA	東京	2006	A54-A61
押谷伸英	腸管Behcet病	岡庭 豊	year note 2007	医療情報科学 研究所 MEDIC MEDIA	東京	2006	A64
押谷伸英	便秘症	和田 攻 大久保昭行 矢崎義雄 大内尉義	内科外来診療 実践ガイドー 縮小版ー	文光堂	東京	2006	138-139
押谷伸英	下部消化管 技能編 2スコープの挿入法 pp108-125 監修 メ ディカル朝日 発行	荒川哲男	上部・下部消 化管内市況研 究のskill & spirit -基 本知識と技能 習得のストラ テジー	朝日新聞社 事業開発部	東京	2006	108-125
Higuchi K Matsumoto T Oshitani N Fujiwara Y Nakamura S	Learning skills for gastrointestinal endoscopy (Tokyo) 編集	Higuchi K Matsumoto T Oshitani N Fujiwara Y Nakamura S Chief Editor Arakawa T	Learning skills for gastrointest inal endoscopy	The Asahi Shinbun Company Medical Asahi, Business Development Department	東京	2006	
Oshitani N	Colonoscopy 2 Insetrion pp98-115, Chief Editor Arakawa T. The Asahi Shinbun Company Medical Asahi, Business Development Department (Tokyo)	Higuchi K Matsumoto T Oshitani N Fujiwara Y Nakamura S Chief Editor Arakawa T	Learning skills for gastrointest inal endoscopy	The Asahi Shinbun Company Medical Asahi, Business Development Department	東京	2006	98-115
押谷伸英	9. その他の下部消化管 疾患 d. 粘膜脱症候群 (MPS)	日比紀文	大腸疾患の内 視鏡診断と治 療	診断と治療社	東京	2006	209-211
伊藤博彰 飯塚政弘 他	消化器の実践診断学8 大腸の感染性疾患		総合臨床	永井書店	大阪	2006	55:1762-1767
相良志穂 飯塚政弘 他	消化器の実践診断学9 大腸の腫瘍性疾患ーそ の内視鏡像		総合臨床	永井書店	大阪	2006	55巻:1959- 1963
飯塚政弘 相良志穂 他	消化器の実践診断学10 炎症性腸疾患		総合臨床	永井書店	大阪	2006	55:2154-2157
末永きよみ	外来診察の介助	NPO法人 日本 炎症性腸疾患 協会 (CCFJ)	IBDチーム医 療ハンドブッ ク	文光堂	東京	2006	37-39,
板橋道朗	クローン病の手術と術 後管理	NPO法人日本炎 症性腸疾患協 会 (CCFJ)	IBDチーム医 療ハンドブッ ク	文光堂	東京	2006	136-139

板橋道朗	小腸、結腸 E. 寄生虫・感染性疾患	監修；武藤徹一郎、幕内雅敏 編集；川崎誠治、佐野俊二、名川弘一、野口眞三郎、平田公一 編集協力：渡辺聡明	新臨床外科学第4版	医学書院	東京	2006	547-553
友政 剛	小児のIBD	日本炎症性腸疾患協会	IBDチーム医療ハンドブック	文光堂	東京	2006	164-165
工藤進英 工藤由比 樫田博史 笹島圭太 石田文生	Pit pattern 診断	武藤徹一郎 (監修) 渡辺英伸 杉原健一 多田正大 (編集)	大腸疾患 NOW 2006	日本メディカルセンター	東京	2006	15-21
樫田博史 大塚和朗 工藤進英	内視鏡診断 (拡大内視鏡を中心に) - 拡大観察で狙撃生検が可能になるか	渡辺聡明 味岡洋一 五十嵐正広 田中信治	Colitic cancer - 診断と治療の現況	日本メディカルセンター	東京	2006	61-69

論文

発表者	論文	雑誌	巻(号)	ページ	出版年
石黒 陽、山形和史、棟方昭博	炎症性腸疾患の診断と重症度分類.	治療学	38 (11)	28-33	2004
坂本十一、棟方昭博	潰瘍性大腸炎の診断基準.	診断と治療	92 (3)	405-410	2004
棟方昭博、福田眞作	潰瘍性大腸炎：現行の診断基準案の問題点と運用上の注意点.	最新医学	59 (5)	33-38	2004
棟方昭博	薬の知識：メサラジン注腸剤.	臨床消化器内科	19 (4)	481-484	2004
石黒 陽、山形和史、棟方昭博 他	特集：これがColitic Cancerだ IIa型早期癌の1例.	消化器内視鏡	16 (7)	1120-1121	2004
石黒 陽、山形和史、棟方昭博 他	特集：これがColitic Cancerだ IIa集簇様進行癌の1例.	消化器内視鏡	16 (7)	1126-1127	2004
Ishiguro Y, Sakuraba H, Yamagata K, Munakata A.	The presentation of haptenated proteins and activation of T cells in the mesenteric lymph nodes by dendritic cells in the TNBS colitis rat.	Ann. N.Y. Acad. Sci.	1029	346-347	2004
Ishiguro Y, Yamagata K, Munakata A, et al.	Macrophage Migration Inhibitory Factor and Activator Protein-1 in Ulcerative Colitis.	Ann. N.Y. Acad. Sci.	1029	348-349	2004
Sakuraba H, Ishiguro Y, Munakata A, et al.	Transforming growth Factor- β Regulates Susceptibility of Epithelial Apoptosis in Murine Model of Colitis.	Ann. N.Y. Acad. Sci.	1029	382-384	2004
山形和史、石黒陽、棟方昭博	虚血性腸炎の診断と治療.	臨床と研究	81 (9)	58-61	2004
Andoh A, Ogawa A, Kitamura K, Inatomi O, Fujino S, Tujikawa T, Sasaki M, Mitsuyama K, Fujiyama Y	Suppletion of interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-alpha-induced inflammatory responses by leukocytoapheresis therapy in patients with ulcerative colitis.	J. Gastroenterol	39 (12)	6259-6264	2004
Tusjikawa T, Nezu R, Andoh A, Saotome T, Araki Y, Ishizuka Y, Sasaki M, Koyama S, Fujiyama Y	Inflixmab as a possible treatment for the hemorrhagic type of Crohn's diesase.	J. Gastroenterol	39 (3)	7629-7634	2004
Andoh A, Ogawa A, Kitamura K, Inatomi O, Fujino S, Tujikawa T, Sasaki M, Mitsuyama K, Fujiyama Y	Suppression of interleukin-1beta- and tumor necrosis factor-. -induced inflammatory responses by leukocytapheresis therapy in patients with ulcerative colitis.	J Gastroenterol	39	153-163	2004

Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, Andoh A, Takeuchi K, Iida T, Araki T, <u>Fujiyama Y</u> , Toyonaga A, Sata M, Kojima A, Fukuda M and Banba T	Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis.	Inter J Mol Med	13	277-285	2004
Shikina T, Hiroi T, Iwatani K, Ho Jang M, Fukuyama S, Tamura M, Kubo T, <u>Ishikawa H</u> and Kiyono H	IgA class switch occurs in the organized nasopharynx- and gut- associated lymphoid tissue, but not in the diffuse lamina propria of airways and gut.	The Journal of Immunology	172	26475- 26480	2004
Uezu K, Kawakami K, Miyagi K, Kinjo Y, Kinjo T, <u>Ishikawa H</u> and Saito A	Accumulation of gamma-delta T cells in the lungs and their regulatory roles in Th1 response and host defense against pulmonary infection with Cryptococcus neoformans.	The Journal of Immunology	172	1906-1912	2005
Matsuo K, Galson D L, Zhao C, Peng L, Laplace C, Wang K Z Q, Bachler M A, Amano H, Aburatani H, <u>Ishikawa H</u> and Wagner E F	Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) rescues osteoclastogenesis in precursors lacking c-Fos.	The Journal of Biological Chemistry	279	in press	in press
Nonaka S, Naito T, Chen H, Yamamoto M, Moro K, Kiyono H, Hamada H and <u>Ishikawa H</u>	Intestinal gd T Cells Develop in Mice Lacking Thymus, All Lymph Nodes, Peyer's Patches and Isolated Lymphoid Follicles.	The Journal of Immunology	174	989-996	2004
Kai Y, Takahashi I, <u>Ishikawa H</u> , Hiroi T, Mizushima T, Kishi D, Hamada H, Tamagawa H, Ito T, Yoshizaki K, Kishimoto T, Matsuda H and Kiyono H	Absence of common cytokine receptor chain results in the development of colitis by IL-6-producing CD4+ T cells.	Gastroenterol ogy	in press	1-6	2004
Oishi Y, Yao T, Matsui T, Ueki T, <u>Sakurai T</u> , Sakaguchi S	Abnormal pancreatic imaging in Crohn's disease: prevalence and clinical features.	J Gastroenterol	39	26-33	2004