

200731053A

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 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡 辺 守

平成 20 (2008) 年 3 月

## 序

炎症性腸疾患（IBD）である潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）は、現在その患者数が 10 万人に達する原因不明の難治性疾患である。現在まで、根本的な治療法が無く、若年発症患者が多いため、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患者も少なくない。両疾患の絶対数増加の実態を鑑みても、特に重症例においてはその難病としての位置づけは未だ不変である。従って、正確な重症度分類を明確化とし、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り国民的要請と考えられる。即ち、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。

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」班は 30 年にわたり、炎症性腸疾患の現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにするとともに予防策の追究を行ってきた。これまでの班会議を更に発展させ、新しい時代の炎症性腸疾患診療を目指して、平成 19 年 4 月新研究班がスタートした。新研究班ではこれまでの多因子疾患としての病因解明と治療応用のための研究や診断基準、治療体系の改訂—診療の標準化・重症度基準の見直しに加え、国民・患者・一般臨床医に対する啓発・広報活動の強化、特定疾患研究 30 年の総括疫学解析による疾病構造の変化の研究、多施設間情報ネットワークを主要プロジェクトに据え、患者の QOL 向上と医療費抑制に貢献したいと考えている。

新研究班のプロジェクトの順調な遂行により、難治性疾患克服対策事業のモデルケース、即ち、希少疾病から患者数の急増により難治例のみが研究対象となる、国民・患者・一般臨床医に対する難治性疾患の理解により、患者 QOL 向上のみならず、医療経済的・社会経済的問題解決に繋がる、多施設共同による日本オリジナル新治療法の海外発信により、国際臨床試験への参加が可能となり、新治療法の早期導入・共通化をはかれるようになる、早期の診断・治療により炎症性腸疾患の自然史を変え、患者 QOL の向上および医療費の抑制に繋がる、といった IBD 治療の新時代が来る事を切望している。

初年度にもかかわらず、実りある研究成果を挙げてくださいいただいた分担研究者の諸先生に深謝致したい。また、この研究班を遂行して行くにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいている日比紀文前班長にこの場を借りて感謝致したい。

平成 20 年 3 月

主任研究者 渡 辺 守

# 目 次

I.総括研究報告	1
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
II.分担研究報告	7
【国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画】	
国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動 (案)	7
高後 裕 (旭川医科大学病院消化器内科)	
診療ガイドライン作成・改訂一般向け情報の作成と患者立脚型ガイドライン開発	11
上野 文昭 (大船中央病院)	
【特定疾患研究30年の総括的疫学解析による疾患構造変化の追究】	
臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究ならびに予後調査のためのシステム構築	14
武林 亨 (慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)	
潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する検討—多施設共同症例・対照研究—	36
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
炎症性腸疾患患者の成長障害について—臨床調査個人票を用いた検討—	40
友政 剛 (群馬大学大学院医学系研究科)	
【研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備】	
「多施設臨床研究ネットワーク整備」による 「インフリキシマブによる術後再発予防効果の検討」	44
佐々木 巖 (東北大学大学院生体調節外科)	
【潰瘍性大腸炎の診断基準および重症度基準の改変】	
潰瘍性大腸炎の上部消化管病変の意義	45
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)	
潰瘍性大腸炎の重症度判定と臨床指標に関するアンケート調査報告	47
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)	
【クローン病の診断基準の改変】	
Crohn病診断基準としての肛門病変	50
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)	
クローン病診断基準の改変：アンケート調査報告	52
飯田 三雄 (九州大学大学院病態機能内科学)	
Crohn病肛門病変の画像診断	56
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)	

## 【治療の標準化を目指した指針案改訂】

Azathioprine使用に関する標準化治療指針作成に向けて；

TPMT遺伝子多型測定の意義……………58  
松井 敏幸（福岡大学筑紫病院消化器科）

潰瘍性大腸炎治療指針（案）の改訂……………60  
松本 誉之（兵庫医科大学下部消化管）

クローン病治療指針（案）の改訂……………62  
松本 誉之（兵庫医科大学下部消化管）

## 【診療ガイドライン作成・改訂】

本邦におけるPouchitisの実態調査と治療指針の検証……………64  
佐々木 巖（東北大学大学院生体調節外科）

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  
小児部分の作成（案）……………66  
余田 篤（大阪医科大学応用医学講座小児科）

## 【内科的治療法の工夫—再発予防の観点から】

抗TNF- $\alpha$ 抗体（infliximab）によるクローン病維持治療の意義……………71  
本谷 聡（JA北海道厚生連札幌厚生病院第一消化器科）

潰瘍性大腸炎患者におけるステロイド性骨粗鬆症の治療：  
ビスフォスフォネートと活性型ビタミンD3とのオープン化無作為割付比較試験……………74  
光山 慶一（久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門）

内科的治療法の工夫 - 再発防止の観点から潰瘍性大腸炎の再燃と  
細菌由来スーパー抗原の関与に関する研究……………76  
鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科）

クローン病に対するinfliximab計画的維持投与：  
病型ごとの適切な併用療法の検討……………78  
本谷 聡（JA北海道厚生連札幌厚生病院第一消化器科）

炎症性腸疾患患者TPMT遺伝子多型解析と血中6-TGN濃度……………82  
藤山 佳秀（滋賀医科大学消化器内科）

## 【癌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に対するサーベイランス法の確立……………84  
渡邊 聡明（帝京大学医学部外科）

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3報—……………87  
杉田 昭（横浜市立市民病院外科）

潰瘍性大腸炎に合併したColitic Cancerに対するPET検査所見の検討……………90  
池内 浩基（兵庫医科大学外科学講座）

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)	
<b>【新しい診断デバイス利用による診療の工夫】</b>	
クローン病に対するPET検査の有用性の検討 .....	95
池内 浩基 (兵庫医科大学外科学講座)	
クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法 .....	98
飯田 三雄 (九州大学大学院病態機能内科学)	
炎症性腸疾患における炭酸ガス送気内視鏡の意義 .....	100
伊藤 壽記 (大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座)	
<b>【外科的治療法の工夫】</b>	
今後の外科プロジェクト研究について .....	102
佐々木 巖 (東北大学大学院生体調節外科)	
クローン病周術期の感染症 .....	104
畠山 勝義 (新潟大学消化器一般外科学)	
潰瘍性大腸炎における周術期感染症 .....	105
畠山 勝義 (新潟大学大学院消化器一般外科学)	
潰瘍性大腸炎手術適応例における直腸病変の管理 .....	106
藤井 久男 (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部)	
クローン病に対する腹腔鏡手術 .....	109
渡邊 昌彦 (北里大学外科)	
<b>【外科的治療の予後】</b>	
クローン病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討—RCT projectの 進行状況— (第5報) .....	110
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	
クローン病手術例の妊娠、出産例の検討—多施設共同研究— (中間報告) .....	113
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	
潰瘍性大腸炎術後患者における骨粗鬆症の現状調査 .....	117
亀岡 信悟 (東京女子医科大学第二外科)	
<b>【日本人特有の疾患関連遺伝子解析】</b>	
炎症性腸疾患における疾患感受性候補遺伝子の関連解析 .....	120
今井 浩三 (札幌医科大学)	
日本人クローン病患者におけるInfliximab治療効果と TNFR遺伝子多型との関連 .....	122
村松 正明 (東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学)	

## 【免疫異常機構の解析と治療応用】

- 炎症性腸疾患におけるTh1/Th17バランスとその制御 .....124  
日比 紀文 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
- 炎症性腸疾患における酸化修飾蛋白の同定 ..... 129  
内藤 裕二 (京都府立医科大学医学部消化器内科)
- 炎症性腸疾患患者における血清IgG糖鎖のガラクトース欠損と疾患活動性との相関 ..... 131  
飯島 英樹 (大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学)
- 炎症性腸疾患におけるFc受容体の役割 ..... 133  
吉田 優 (神戸大学医学部消化器内科)
- 加齢促進をアイデアとする炎症性腸疾患治療の試み ..... 135  
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)
- 自然発症小腸炎マウスモデルにおける不飽和脂肪酸の効果 ..... 141  
三浦 総一郎 (防衛医科大学校内科学講座)
- 炎症性腸疾患における制御性T細胞の発現とその機能 ..... 142  
猿田 雅之 (東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科)
- 難治性急性期潰瘍性大腸炎患者の早期予後予測因子としての末梢血  
および粘膜免疫制御性T細胞 ..... 144  
松本 誉之 (兵庫医科大学内科下部消化管科)

## 【組織再生修復の解析と治療応用】

- DSS腸炎における骨髄間葉系幹細胞治療 ..... 145  
今井 浩三 (札幌医科大学)
- EGF前駆体の細胞内ドメインが標的とする核内蛋白の同定と大腸における意義 .....147  
城 卓志 (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器代謝内科学)
- 炎症性腸疾患における上皮分化/増殖機構の解析と粘膜再生治療への応用 ..... 149  
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)
- 上皮細胞分化形態形成蛋白エピモルフィンの腸上皮細胞保護作用に関する研究 ..... 155  
飯塚 政弘 (秋田大学医学部第一内科)
- Th-1型反応と腸管上皮におけるRIG-I発現調節 ..... 157  
石黒 陽 (弘前大学光学医療診療部)
- クローン病大腸組織におけるエンドセリン変換酵素とエンドセリン受容体の発現 ..... 159  
押谷 伸英 (大阪市立大学大学院医学研究科消化器器管制御内科学)

<b>【宿主-微生物相互作用解析と治療応用】</b>	
IBDの病態解明に向けて:	
難治性炎症性腸疾患におけるサイトメガロウイルス感染の関与 .....	161
千葉 勉 (京都大学消化器内科)	
潰瘍性大腸炎患者のLCAP前後における腸内細菌叢のT-RFLP法による解析 .....	166
藤山 佳秀 (滋賀医科大学消化器内科)	
NODs蛋白関連サイトカインIL-32 $\alpha$ の炎症性腸疾患病変粘膜における発現 .....	167
藤山 佳秀 (滋賀医科大学消化器内科)	
腸管炎症における自然免疫応答の制御機構の解明と治療への応用 .....	169
石原 俊治 (島根大学医学部第二内科)	
プロテオーム解析を用いた潰瘍性大腸炎のバイオマーカー探索 .....	174
坪内 博仁 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学)	
潰瘍性大腸炎における常在細菌成分に対する異常なサイトカイン応答とその機構 .....	176
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)	
<b>【炎症による発癌メカニズム解析】</b>	
炎症と発癌における骨髄の役割 .....	178
今井 浩三 (札幌医科大学)	
潰瘍性大腸炎におけるSmadリン酸化シグナル伝達の解析 .....	180
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科))	
<b>III.研究成果の刊行に関する一覧</b> .....	183
<b>IV.学会発表に関する一覧</b> .....	199
<b>V.社会活動報告</b> .....	217
<b>VI.研究事業報告</b> .....	221
<b>VII.添付資料</b> .....	349
<b>VIII.研究班構成</b> .....	497

# I. 総括研究報告



## 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

主任研究者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)の制御へ向け、新しい調査研究班をスタートした。前研究班の成果を継続しつつ、本研究班ではいくつかのプロジェクトを新たな中心的課題として取り上げた。すなわち、1) 総括的疫学解析により疾患構造変化を追究すること、2) 基礎研究の推進により患者 QOL の向上に直結する新しい診断・治療法の開発をはかること、3) 重症度分類の改訂および診断・治療ガイドラインの再整備をおこない、最新の知見を取り入れた診療体系を確立すること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上に寄与すること、を目標とした。疫学解析プロジェクトは、我が国における UC および CD の特定疾患研究 30 年の総括的疫学解析を目指し新規に開始され、新しい患者情報登録・予後追跡システムの構築のみならず、全国レベルでの多施設臨床研究を目的としたネットワーク整備にも着手した。基礎研究プロジェクトでは、新しい診断・治療法を開発することを目標とした 5 つのプロジェクトについて精力的な研究が進められた。日本人特有の疾患関連遺伝子解析プロジェクト、免疫異常機構の解析と治療応用プロジェクト、組織再生修復の解析と治療応用プロジェクト、腸内細菌の関与追求と治療応用プロジェクト、炎症による発癌メカニズム解析プロジェクト、の各々で優れた研究成果が得られ、本研究班での研究成果を海外にむけ広く発信することが可能であった。診療体系確立のための臨床プロジェクトでは、現行の重症度基準の改訂、エビデンスとコンセンサスに基づく治療指針の整備、手術適応と術後再発の防止などを進め、全国規模での診療レベルの向上をはかることを目的とした。さらに、日本独自の技術を利用した診断システム、癌サーベイランスシステムの開発に向けても調査研究が進められた。啓発・広報・専門医育成プロジェクトでは、国民・患者および一般臨床医・医療従事者にむけ診断・治療・管理知識等の普及を目的とした広報・啓蒙活動が行われた。事業推進委員会を設け、各種市民公開講座や一般臨床医向けの教育講座が企画されたほか、炎症性腸疾患患者向けに社会支援制度や助成制度を解説した冊子を作成するなど啓蒙活動がおこなわれた。

### 分担研究者

飯田三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授  
今井浩三 札幌医科大学 学長  
佐々木巖 東北大学大学院医学系研究科外科病態学  
生体調節外科学 教授  
上野文昭 大船中央病院・特別顧問  
藤山佳秀 滋賀医科大学内科学講座消化器内科学 教授  
廣田良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学教室 教授  
松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授  
日比紀文 慶應義塾大学医学部内科学（消化器）教授  
鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科、消化器センター教授  
千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器病態学 教授  
味岡洋一 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・  
診断病理学分野病理学教授  
渡邊聡明 帝京大学医学部外科消化器外科 教授  
松本譽之 兵庫医科大学内科学下部消化管科 教授  
杉田 昭 横浜市立市民病院外科 部長  
武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)は、いまだ根本的治療が無く、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活や学業・就労に大きな制限を生じ、患者 QOL を大きく損なう難治性炎症性腸疾患である。患者数が増加の一途をたどる今日において、我が国における両疾患の総括的疫学解析をおこなうこと、病因・病態を究明し新しい診断・治療法を開発すること、時代に即した診断・治療・重症度分類の見直しをおこなうこと、およびこれら最新の情報を患者、医師、医療従事者のみならず広く社会に発信していくことは、患者の QOL を向上させるのみならず、医療経済への貢献においても国民的要請であると考えられる。本研究班では UC および CD に対して、1) 特定疾患研究 30 年の詳細な総括的疫学解析による疾患構

造変化を追究し、発症と増悪に関わる因子群の解析により多因子疾患としての病因を明らかにすること、2) 基礎研究を強力に推進し、患者 QOL の向上に直結する新しい診断・治療法の開発をはかること、3) 重症度分類の改訂および診断・治療ガイドラインの再整備をおこない、最新の知見を取り入れた診療体系を確立すること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上に寄与することで、総国民医療費の抑制にも寄与すること、を  
目指すものである。

前研究班で成果の得られた重要なテーマの調査・研究を継続しつつ、本研究班ではいくつかのプロジェクトを新たな中心的課題として取り上げた。すなわち、新しい個人調査票の導入と活用による全国レベルにおける総括的疫学解析を推進し、我が国における炎症性腸疾患の疾病構造の特性と変化を総括し、病病態に影響を及ぼす因子の解明を目標とした。基礎的研究プロジェクトの重点課題としては、基盤研究部門である免疫学研究および組織再生研究をさらに進展させ、多因子疾患としての病因の明確化、免疫異常を標的とする治療の開発、粘膜再生治療の開発に取り組んだ。また、現行の診断基準のうち重症度基準の改訂、エビデンスとコンセンサスに基づく治療指針の整備、手術適応と術後再発の防止などを進め、全国規模での診療レベルの質的向上と均一化を目標とした。さらに、得られた成果を国際シンポジウム、市民公開講座、インターネットなどを通じ広く社会に還元し、正しい情報の普及に取り組むのみならず、専門医育成プログラムの作成および一般医家に対する啓発活動にも取り組んだ。これら目標のため、当初設定した具体的なプロジェクト (p) は以下の通りである。

p-A 啓発・広報・専門医育成プロジェクト

A1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・  
広報活動・情報企画

A2) 専門医育成プログラムの創成

p-B 総括的疫学解析プロジェクト

B1) 特定疾患研究 30 年の総括的疫学解析による  
疾患構造変化の追究

p-C 病因解明および治療応用ための基礎研究プロジェクト

C1) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析

C2) 免疫異常機構の解析と治療応用

C3) 組織再生修復の解析と治療応用

C4) 腸内細菌の関与追究と治療応用

C5) 炎症による発癌メカニズム解析

p-D 臨床プロジェクト

D1) 診断基準および重症度基準の改変

D2) 治療指針案改訂

D3) 再発予防のための内科的治療法の工夫

D4) 診療ガイドライン作成・改訂

D5) 癌サーベイランス法の確立

D6) 治療法選択に有用な内視鏡アトラス  
改訂

D7) 外科的治療法の工夫

D8) 外科的治療法後の再燃防止

D9) 外科的治療の予後

(倫理面への配慮)

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2) 意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受ける。検体提供の有無により、治療など不利益を被ることはない。3) 個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5) 研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮している。マウスの実験に関しても、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るといふ人道的な配慮が必要であることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。また臨床治験においては 1) 倫理委員会及び医薬品等臨床研究審査委員会で審査し承認を得る。2) 被験者の自由意志に基づいて同意を得られた場合にのみ治験参加とする。

B. 研究成果

本研究の成果をプロジェクトごとに報告する。

p-A: 啓発・広報・専門医育成プロジェクト

A1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・  
広報活動・情報企画

A2) 専門医育成プログラムの創成

本プロジェクトでは、国民・患者および一般臨床医・医療従事者に向け診断・治療・管理知識等の普及を目的とした広報・啓蒙活動が行われた。事

業推進のため、地域別の責任者が選定され、推進委員会が研究班内に設けられ、市民公開講座、一般臨床医・コメディカル向けの教育講座が企画された。実際、平成19年度事業として北海道地区における市民公開講座が初めて本研究班主催で実施されたほか、今後各地での開催が予定されている。また本研究班より、炎症性腸疾患患者向けに社会支援制度や助成制度を解説した冊子「皆さんを支える社会制度とその他の支援」を作成したほか、前研究班での成果として「炎症性腸疾患・内視鏡アトラス」が刊行されたことを受け、本研究班でもこれを積極的に利用することにより、一般臨床医・消化器内視鏡医の内視鏡診断の質的向上に向けた啓蒙活動が引き続きおこなわれた。

#### p-B: 総括的疫学解析プロジェクト

##### B1) 特定疾患研究30年の総括的疫学解析による疾患構造変化の追究

我が国におけるUCおよびCDの基礎疫学指標を求めるとの方法を確立し、最新の推定値を求めることを目的としプロジェクトを開始した。従来おこなわれてきた臨床調査個人票データの解析を継続し、県別年齢調整有病率・重症度分布・手術率を算出した。また、これまでの検討から臨床調査個人票のさまざまな問題点が明らかとなったことを受け、本研究班では新規に患者情報登録・予後追跡をおこなうシステムの構築につき検討を開始した。

さらに本プロジェクトでは、疫学解析のみならず、分担研究者および研究協力者の所属する専門施設を網羅した全国レベルの連携のもとに、多施設臨床研究を目的としたネットワーク整備にも着手した。実際、我が国でCD治療に用いられる各種治療の長期効果評価等の目的で、多施設臨床研究J-treatが進行し、またインフリキシマブ製剤のCD手術例に対する術後緩解維持効果の検討が多施設共同前向き試験として実際に企画されるなど、全国レベルでの今後の臨床研究の展開の基礎が築かれた。

#### p-C: 病因解明および治療応用のための基礎研究プロジェクト

基礎研究プロジェクトは、新しい診断・治療法の基盤を構築することを最大の目標とし、5つのプロジェクトの各々について精力的な研究が進められた。

##### C1) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析プロジェクト

上については、CD患者におけるTNF $\alpha$ 受容体(TNFRSF1A)の遺伝子多型とインフリキシマブ治療効果に相関がある可能性など、遺伝子多型が日本人固有の薬理的マーカーになりうる可能性が明らかにされた。また、UCにおける疾患感受性候補遺伝子の関連解析など、その他の大規模な解析も進行中である。C2) 免疫異常機構の解析と治療応用プロジェクトでは、炎症性腸疾患に見られる免疫異常の解明およびこれに基づく新規治療法の開発を目指した。ここでは、粘膜免疫制御に関わるTおよびBリンパ球、食細胞、消化管上皮細胞の機能と異常を、分子レベルから組織・個体レベルまでの解析システムを用い明らかにする試みがなされ、分担研究者および研究協力者より新規性に富む成果の発表が数多くおこなわれた。C3) 組織再生修復の解析と治療応用プロジェクトでは、消化管上皮細胞の修復・再生を促進する新しいコンセプトに基づく治療法開発に向け、多くの研究プロジェクトが進展した。腸管上皮細胞の分化・増殖に関わる分子機構の解明や、骨髄細胞による消化管上皮再生促進を利用した治療応用など、優れた研究成果が得られることとなった。C4) 腸内細菌の関与と追求と治療応用プロジェクトでは、消化管に常在する細菌叢と宿主であるヒトの相互作用の変調が疾患の発症・維持に関わるとの考えにたち、腸内細菌叢の変動と疾患活動性の関連の解析がおこなわれた。また、抗菌ペプチドやサイトカイン産生など、宿主側の微生物応答が病態に及ぼす影響についても研究が大いに進展した。C5) 炎症による発癌メカニズム解析プロジェクトでは、近年大きな問題となりつつある炎症性腸疾患長期罹患患者における発癌に関し、その分子メカニズムに関する基礎研究がおこなわれた。主として、炎症の遷延により引き起こされる消化管上皮細胞内におけるシグナル伝達異常と上皮細胞の異常増殖機構について、分子レベルでの理解が進んだ。

#### p-D: 臨床プロジェクト

臨床プロジェクトでは、現行の診断基準の中でも重症度基準の改訂、エビデンスとコンセンサスに基づく治療指針の整備、手術適応と術後再発の防止などを進め、全国規模での診療レベルの向上をはかることを目的として以下のプロジェクトを推進した。

D1) 診断基準および重症度基準の改変では、10万人以上に増加した炎症性腸疾患の重症度分類を

見直し、分類に則した治療法の選択指針を改良するための討議が開始された。D2)治療指針案改訂では、前研究班に引き続き重症度分類別のエビデンス・ベースの治療指針の改訂を行い、適切な標準治療の一般医家への周知を行い、医療費の抑制に貢献することが目標として掲げられた。D3)再発予防のための内科的治療法の工夫では、再発予防のための既存および新規の内科的治療法を整備する目的で、CDに対するインフリキシマブ製剤の長期維持療法に関する投与方法比較研究が開始された。D4)診療ガイドライン作成・改訂では、前研究班（日比班）に引き続き、CDとUCの診療ガイドライン改訂のための討議が開始された。D5)癌サーベイランス法の確立では、本疾患の長期経過例の蓄積に伴い増加すると予想される癌サーベイランスの確立を目指し、精密内視鏡観察技術を用いた日本独自のサーベイランス方法の確立に向けて様々な臨床研究がおこなわれた。また、本邦で先進的に応用可能な小腸内視鏡の本疾患診断における位置づけに取り組む。さらに、潰瘍性大腸炎長期罹患例の大腸癌合併の調査研究に加え、日本オリジナルの小腸内視鏡を応用し小腸型クローン病長期罹患例に対する小腸癌合併の実態を世界に先駆けて調査研究を行う。D6)治療法選択に有用な内視鏡アトラスの改訂では、前研究班で作成した初版内視鏡アトラスを治療法選択に有用となるよう改訂することが確認された。D7)外科的治療の工夫、D8)外科的治療後の再燃防止および D9)外科的治療の予後では、CDおよびUCの術後再発要因を検討するとともに、術後の緩解維持療法（薬物療法、栄養療法）の評価および長期予後の検討が開始された。

## C. 評価

### 1) 達成度について

本研究の当初の目的に沿って研究計画をほぼ遂行することができた。国民・患者・一般医家向けの啓蒙プロジェクト、若手医師の育成プログラムの作成は着実にすすみつつあり、次年度にはさらに大きな成果が見込まれる。総括的統計解析に関しては、本研究班で新規に患者情報登録・予後追跡をおこなう臨床個人調査票システムの構築が開始されたのみならず、日本初の臨床研究を海外にも広く発信するための多施設ネットワーク整備の基礎も築かれた。基礎研究プロジェクトでは、

Nature Medicine、Gastroenterology、Cancer Research、Journal of Immunology 誌など、当該領域の一流誌に多くの研究成果が掲載され、本研究班での成果を海外に向け広く発信することが可能であった。臨床プロジェクトでは、重症度分類の見直しや診療ガイドライン改訂により我が国における診療体系の質的向上を目指すプロジェクトが始動したほか、日本独自の技術を利用した診断システム、癌サーベイランスシステムの開発に向けてのプロジェクトが進展した。本研究班で推進する研究は、基礎研究から疫学研究および臨床研究までを包括し、多面的かつ複合的にすすめられるべきものであるが、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携により、初年度における本研究の達成度はきわめて高いものと考えている。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究では、患者・一般医家のみならず広く社会に対して広報・啓蒙活動が行われた。市民公開講座、一般臨床医・コメディカル向けの教育講座など積極的な情報発信が実際におこなわれ、また今後も継続して予定され、社会的意義はきわめて高いと考えられる。また基礎的研究プロジェクトに関しては、免疫学的解析あるいは消化管上皮細胞の再生メカニズムの解析を通じて炎症性腸疾患の新たな治療標的の可能性を提示したのみならず、遺伝子多型解析による新たな診断・治療効果予測法の可能性、プロバイオティクスを用いた疾患制御の考え方の導入、および colitic cancer の早期発見・予防に向けた解析をスタートすることができ、一部はすでにインパクトの高い海外学術雑誌に掲載されるなど、学術的国際評価も高いと考えられる。

### 3) 今後の展望について

国民・患者および地域の一般臨床医・医療従事者への啓蒙活動については、班会議内に設置した推進委員会の主導により、さらに全国レベルで展開していきたい。専門医育成プログラムについては、セミナーの開催やIBD診療ガイドDVD等の作成に加え、治療法の選択に役立つ内視鏡アトラス作成などを継続課題とする予定である。

総括的統計解析プロジェクトでは、新規臨床個人調査表の活用により、有病率・罹患率等の最新データの調査検討をおこなう他、リスク要因に関

する疫学研究を継続する。さらに、患者登録・予後追求研究の枠組み構築とこれを利用した多施設疫学研究の支援システム構築に向けて、参加施設の検討と本システムを活用した研究計画の立案に着手し、実際の運用まですすめていきたい。

基礎研究プロジェクトでは、初年度としてはむしろ免疫学的・細胞生物学的基礎知見を明らかとすることに主眼をおき、世界的にも注目されるインパクトの高い研究成果が得られた。今後はこれらの知見に基づく新しい治療戦略の確立を念頭におき、多角的アプローチを用いた研究を展開していきたい。

臨床研究プロジェクトでは、現行の診断基準、特に重症例の判定基準を明確にし、エビデンスとコンセンサスに立脚した治療指針の改訂と普及、さらには診療ガイドラインの改訂へ向けた討議をさらに継続し、炎症性腸疾患診療レベルの向上と均一化による医療経済への貢献を目指すと同時に、本邦から発信する生物学的製剤の開発、粘膜再生治療の臨床応用をも重要なプロジェクトとして検討を続けたい。

#### 4) 研究内容の効率性について

当初の目標を着実に遂行できた部分が多く、一定の効率で大きな成果があげられた。しかしながら個々のプロジェクトは現段階においては未だ準備段階にあるものも多く、例えば個人データの集積による多施設間でのデータ共有とこれに基づく疫学解析、多施設での前向き臨床試験については、実際の運用は今後の課題であり、分担研究者および研究協力者、あるいは参加施設間でのさらなる有機的連携が必要であると考えられた。また基礎研究プロジェクトでは、安全性かつ有効性の点で既存の治療を上回り、かつ実際の臨床応用までを視野に入れることの可能なプロジェクトの拾い上げと、これを優先した班会議による積極的プロジェクト支援も有用であることが考えられた。

#### D. 結論

研究代表者、分担研究者および研究協力者の協調的研究体制により、難治性炎症性腸疾患克服のための多岐にわたるプロジェクトを遂行する統合的研究事業が開始された。初年度においては、啓蒙・広報活動、疫学調査研究、基礎研究、臨床プロジェクトの各々において当初目指した成果が確実にあげられた。今後のさらなる研究の推進と統

合的アプローチによる成果の集約により、日常生活における QOL の著しい低下を余儀なくされる炎症性腸疾患患者に対し、正しい情報の普及、高度でかつ均一な水準を維持した診断・治療体系の供給、さらには基礎研究で得られた知見に基づく新しい治療法開発とその臨床応用が早期に可能になるものと期待される。

## II. 分担研究報告

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

分担研究報告書

国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動（案）

研究協力者 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：近年増加している潰瘍性大腸炎・クローン病について、診断・治療・管理知識等の普及を目的とした広報・啓蒙活動を国民・患者および一般臨床医・医療従事者に向け広く発信するプロジェクトが策定された。事業推進のため、地域別の責任者が選定され、推進委員会が研究班内に設けられ、市民公開講座、一般臨床医・コメディカル向けの教育講座が計画されている。平成19年度の第一回事業として、札幌市において北海道地区における市民公開講座が実施された。今後各地域での開催が予定されている。

共同研究者；渡辺 守 1)、蘆田知史 2)、福永 健 3)、佐々木巖 4)、松井敏幸 5)、松本譽之 6)、岩男 泰 7)

東京医科歯科大学消化器病態学 1)、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 2)、兵庫医科大学内科学下部消化管科 3)、東北大学紫病院消化器科 4)、福岡大学筑紫病院消化器科 5)、兵庫医科大学内科学下部消化管科 6)、慶應義塾大学包括先進医療センター7)

A. 研究目的

本プロジェクトの目的は、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性腸管障害に関する調査研究班」の事業として、潰瘍性大腸炎、クローン病を含む難治性炎症性腸管障害に関する啓発活動・広報活動を推進し、その診断、治療、管理知識等の普及を図ることであり、このため  
1) 広く市民・患者・その家族等に対して、啓発活動を推進すること、2) 地域の一般臨床医・医療従事者へ、教育活動をおこなうことをその実践とする。

B. 研究方法

これらの事業推進のため、難治性腸管障害

に関する調査研究班内の啓発・広報・専門医養成プロジェクト内に「国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動」推進委員会（仮称）をおくこととされた。

推進委員会は、全国を北海道、東北、関東甲信越、中部近畿中四国、九州の5地区に分けて各地区の責任者をおき、各地区の地区責任者と班長とにより構成される。この委員会が各地区の活動の概要を立案や開催経費、各地区の実施計画の掌握、必要なパンフレット等の用意などを行うこととなった。これに基づき、各地区での行事は地区責任者が判断して計画され、(1)国民、患者、患者家族を対象とした市民公開講座、医療相談会 (2) 地域の一般臨床医、栄養師、コメディカルを含めた医療従事者を対象とした講演会を年1回以上開催する計画となった。この他、患者団体、地方公共団体等から集会に講師派遣の養成があれば、これに応じ啓発活動を行うこととし、これらに必要なパンフレットなどは事務局で用意することとなった。また、これらの活動は、自

治体や保健所等、都道府県・市の医師会、看護協会、栄養師会等との連携を保ち、共催・後援を得るとともに、不公平のないように留意しながら患者団体とも連携して行うこととされている。

現在、具体的な地域での事業計画の策定が行われている。また、今後一般臨床医やコメディカルに対する教育内容の整備を行い、統一された標準的な診断・治療についての資料を作成する予定となっている。また、これらは、ネット上からも参照可能なように homepage などを立ち上げる予定である。

### C. 研究結果

本プロジェクトにおける平成 19 年度の事業の一つとして、北海道地区における市民公開講座が平成 20 年 1 月 19 日、札幌市北区区民センターホールで開催された。公開講座は、研究班の主催、北海道難病連の炎症性腸疾患分科会「北海道 IBD」の共催で開催された。内容は、研究班長である東京医科歯科大学渡辺守教授より、研究班の概要とプロジェクト研究の紹介、および「IBD 診療の進歩と近未来像 - 治る時代へ -」と題された、IBD 診療の進歩の現状と研究活動について講演がなされた。また、旭川医科大学の蘆田知史より、「炎症性腸疾患 (IBD) の基礎知識」の講演を行った。配付資料は、慶応義塾大学の日比教授らによって作成された、「潰瘍性大腸炎の正しい知識と理解 (第 2 版)」「潰瘍性大腸炎の正しい知識と理解 (別冊) - 緩解期に入ったら -」、  
「クローン病の正しい知識と理解 (第 2

版)」を用いた。150 名を超える一般市民・患者が参加し、講演終了後に行われた Q&A コーナーでは、治療法や食事療法、疾患の原因や遺伝に関する質問が 30 以上寄せられ、渡辺教授より解答が行われた。

### D. 考察

準備期間が短く、不十分な準備による開催だったが、北海道 IBD 関係者によるポスターの配布、広報活動、地域新聞への記事掲載により北海道地域としては多数の聴衆が参集した。聴衆の感想については現在アンケートを集計中であるが、非常に明快でわかりやすいとする感想が多かった。本講座の内容に基づき市民公開講座の標準化が行われ、次年度に各地域での開催が予定されている。

### E. 結論

市民公開講座は国民の炎症性腸疾患に対する理解を深める上で極めて効果的で、研究班員による最新の情報・知見を広く公開することは意義深いと考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Tanabe H, Ayabe T, Maemoto A, Ishikawa C, Inaba Y, Sato R, Moriichi K, Okamoto K, Watari J, Kono T, Ashida T, Kohgo Y. Denatured human alpha-defensin attenuates the



- bactericidal activity and the stability against enzymatic digestion. *Biochem Biophys Res Commun.* 22: 358(1), 349-355, 2007.
2. Kato J, Kobune M, Ohkubo S, Fujikawa K, Tanaka M, Takimoto R, Takada K, Takahari D, Kawano Y, Kohgo Y, Niitsu Y. Iron/IRP-1-dependent regulation of mRNA expression for transferrin receptor, DMT1 and ferritin during human erythroid differentiation. *Exp Hematol.* 35(6): 879-887, 2007.
  3. Takahashi H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, Iizuka H. Psoriasiform and pustular eruption induced by infliximab. *J Dermatol.* 34(7): 468-472, 2007.
  4. Takahashi N, Nagamine M, Tanno S, Motomura W, Kohgo Y, Okumura T. A diacylglycerol kinase inhibitor, R59022, stimulates glucose transport through a MKK3/6-p38 signaling pathway in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 17: 360(1) 244-250, 2007.
  5. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Iron overload and cofactors with special reference to alcohol, hepatitis C virus infection and steatosis/insulin resistance. *World J Gastroenterol.* 21: 13(35), 4699-706, 2007.
  6. Mizukami Y, Kohgo Y, Chung DC. Hypoxia inducible factor-1 independent pathways in tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res.* 1: 13(19) 5670-5674, 2007.
  7. Fujiya M, Musch MW, Nakagawa Y, Hu S, Alverdy J, Kohgo Y, Schneewind O, Jabri B, Chang EB. The *Bacillus subtilis* quorum-sensing molecule CSF contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. *Cell Host Microbe.* 14:1(4) 299-308, 2007.
  8. Ohhira M, Motomura W, Fukuda M, Yoshizaki T, Takahashi N, Tanno S, Wakamiya N, Kohgo Y, Kumei S, Okumura T. Lipopolysaccharide induces adipose differentiation-related protein expression and lipid accumulation in the liver through inhibition of fatty acid oxidation in mice. *J Gastroenterol.* 42(12): 969-978, 2007.
  9. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, Nakamura K, Sasajima J, Minoguchi M, Mizukami Y, Yanagawa N, Fujii T, Obara T, Okumura T, Kohgo Y. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut.* 57(3): 339-343, 2008.
  10. Motomura W, Yoshizaki T, Ohtani K, Okumura T, Fukuda M, Fukuzawa J, Mori K, Jang SJ, Nomura N, Yoshida I, Suzuki Y, Kohgo Y, Wakamiya N.

Immunolocalization of a Novel  
Collectin CL-K1 in Murine Tissues. J  
Histochem Cytochem. 56(3): 243-252,  
2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特許（出願中）特願 2008-012009,

2008年1月22日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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  
分担研究報告書

診療ガイドライン作成・改訂  
一般向け情報の作成と患者立脚型ガイドライン開発

分担研究者 上野 文昭 大船中央病院 特別顧問

研究要旨：潰瘍性大腸炎の適正な診療に関する情報共有を目的として、医師向け診療ガイドラインにわかりやすい解説を加えて改編した一般向け情報を作成した。クローン病の診療ガイドラインに関しては、患者の視点を反映した医療を支援することを目指し、当初から患者の視点を十分に意識したガイドライン開発が進行中である。

共同研究者

松本譽之<sup>1</sup>、伊藤裕章<sup>2</sup>、井上詠<sup>3</sup>、小林清典<sup>4</sup>、小林健二<sup>5</sup>、杉田昭<sup>6</sup>、鈴木康夫<sup>7</sup>、野口善令<sup>8</sup>、渡邊聡明<sup>9</sup>、松井敏幸<sup>10</sup>、渡辺守<sup>11</sup>、正田良介<sup>12</sup>、樋渡信夫<sup>13</sup>、尾藤誠司<sup>14</sup>、中山健夫<sup>15</sup>、山口直比古<sup>16</sup>、日比紀文<sup>3</sup>、吉田雅博<sup>17</sup>、山口直人<sup>17</sup>、高橋奈津子<sup>17</sup>、八重ゆかり<sup>17</sup>、西山可南子<sup>17</sup>

所属

兵庫医大下部消化管科<sup>1</sup>、北野病院炎症性腸疾患センター<sup>2</sup>、慶應義塾大消化器内科<sup>3</sup>、北里大東病院消化器内科<sup>4</sup>、大船中央病院内科<sup>5</sup>、横浜市民病院外科<sup>6</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院内科<sup>7</sup>、名古屋第2赤十字病院総合内科<sup>8</sup>、帝京大学外科<sup>9</sup>、福岡大筑紫病院消化器科<sup>10</sup>、東京医科歯科大消化器内科<sup>11</sup>、国立国際医療センター総合外来部<sup>12</sup>、いわき市立総合磐城共立病院<sup>13</sup>、国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室<sup>14</sup>、京都大健康情報学<sup>15</sup>、東邦大学医学メディアセンター<sup>16</sup>、日本医療機能評価機構・医療技術評価総合研究医療情報サービスセンター<sup>17</sup>

A. 研究目的

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の事業として発足したプロジェクト研究による炎症性腸疾患の診療ガイドライン開発は、前年度までに一定の成果を収めた。すなわち、エビデ

ンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎診療ガイドラインを刊行し、また電子情報としてウェブ上で公開した。しかしながら、医師の利用を前提とした情報は一般社会への浸透が困難であるという欠点も露呈した。

そこで本年度は、医療提供者向けガイドラインに一般向け解説を加えて患者側への適切な診療情報の提供を図った。さらにクローン病診療ガイドラインに関しては、患者側の視点を重視した開発を目指した。

B. 研究方法

1. 一般向け解説集の作成と公表：日本医療機能評価機構・医療技術評価総合研究医療情報サービスセンター（Minds 医療情報サービス）の協力を得て、医療提供者向け潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの表題と推奨ステートメントより、患者の視点に立った疑問文を作成した。推奨ステートメント文中の医学用語や難解な用語につき、Minds ワーキンググループが作成した解説を、ガイドライン作成グループが評価し、適宜修正を加えた。またガイドライン作成グループにより、疑問文に対する一般向けのコメントを作成した。最終案はガイドライン作成グループにより校閲された。

2. 患者の視点を重視したクローン病診療ガイドライン開発：クローン病診療ガイドラインは日本消化器病学会と共同で開発を始めた。患者の視点を反映した医療に役立つよう、また医療提供者と患者の情報共有を図るため、患者立脚型ガイドラインの開発を目指した。ガイドラインの出発点となる診療上の疑問の作成にあたり、患者の視点を十分意識し、また作成委員の診療現場で多数の患者から直接疑問を抽出した。抽出された疑問を整理し、作成委員が吟味した上で、評価委員会を経て、文献情報の検索を一括して依頼した。得られた文献リストを作成委員に配布し、論文抄録から推奨ステートメント作成の根拠となりうる文献を選別し、論文全文を入手した。これを基に最終採択文献を選別した。

### C. 研究結果

1. 一般向け解説集の作成と公表：医療提供者向けガイドラインより、一般向けとして必要な47項目の疑問が抽出された。それぞれに対する推奨ステートメントは原文のままとし、推奨グレードも付記された。推奨グレードの根拠となったエビデンス・レベルと専門家の評価レベルは、一般には不要な情報と考え割愛し、また引用文献も削除した。専門的用語に対して加えられた解説は、ウェブ情報では当該頁と別項用語集に、印刷物では用語集として掲載された。それぞれの疑問文に対して、ガイドライン作成班から一般に理解しやすいコメントが付記された。作成した一般向け解説集はガイドライン作成グループの再評価を受けた後、Minds 医療情報サービスのウェブ上で公開され (<http://minds.jcqh.c.or.jp/>)、また引き続き「患者さんと一般の方々のための潰瘍性大腸炎ガイドライン解説」として刊行され、診療現場から一般に配布された。

2. 患者の視点を重視したクローン病診療ガイドライン開発：クローン病の診療における主項目9、副項目57のカテゴリーが設定され、これに対応した診療上の疑問を、患者の視点を意識して作成した。また直接患者から抽出した疑問

の中には、医師が想定し得なかった疑問も28項目に及んだ。これらの疑問に対する文献情報は、メディアセンターにて一括して検索された。配信された該当文献リストには、英文5096件、和文2267件の論文が含まれ、担当委員により英文558件、和文59件に絞り込まれた後、論文全文を発注し、推奨ステートメント作成に必要な最終採択文献を選別中である。

### D. 考察

昨年度当研究班の成果として公表された「エビデンスとコンセンサスに基づいた潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」は、印刷物あるいはウェブ情報として認知され、すでに診療現場に浸透しつつある。しかしながらこのガイドラインは利用対象を医師に限定して開発され、患者の利用を想定していない。医療提供者と患者の情報共有は、診療ガイドラインの重要な目的の一つである。

医師向けガイドラインを一般向けに書き換えるのは困難な作業であるばかりか、文言の変更によりその科学的妥当性を損ねる恐れもある。そこで推奨文はそのままに、一般向けの疑問を作成し、医学用語の解説と診療上の疑問に対する解説文を加えた一般向け解説集を作成した。ウェブ公開を先行させ、引き続き電子情報を基に印刷物も刊行し診療現場から患者へ配布中である。標準的な診療情報を医療提供者側と患者側が共有することにより、適切で効率的な医療が普及することが期待される。

クローン病の診療ガイドラインは、当初から患者の利用も想定した開発に着手した。患者の視点を十分に汲み入れた診療上の疑問を出発点とした。クローン病の複雑な病態に対応するため、疑問の数が多く、またそれに対応する文献数も膨大となった。担当委員により採択文献の絞り込みが行われたが、採択論文数は英文に比して和文のものが著しく少なく、わが国発信のエビデンスが乏しいことが懸念されている。現在、科学的根拠を含む重要文献に基づいた推奨ステートメントの作成準備中である。