

当) から回答が得られた。

現在の診断基準改定案に対して 36 名中 25 名 (69.4%) が変更の必要性を感じていた (1 名は回答なし)。

「概念」に関しては、35 名中 23 名 (65.7%) が変更の必要ありと回答した。具体的には、「消化管以外 (とくに皮膚) にも転移性病変がおこる」という記載に対する疑問が 68% を占め、「転移性」という用語は悪性腫瘍を連想させ不適であるとの意見が多かった。「若い成人におこる」という部分に関しても、10 代の患者は成人でないことより若年者という表現の方が望ましい、との意見も 24% にのぼった。

「臨床症状」に関する記載では、変更の必要性を感じているのは 37 名中 9 名 (24.3%) にとどまった。具体的には、腹部不定愁訴が多いことを記載する、虫垂炎類似症状で発症することは削除する、消化管外合併症による代表的症状を追加する、といった意見が多かった。

「肛門病変」に関しては、35 名中 12 名 (34.3%) が変更を支持し、うち 70% が肛門狭窄の記載を推薦した。2 名は、クローン病肛門病変肉眼所見アトラス (3) を参照することを記載したほうがよいと回答した。なお、クローン病の診断にあたって、必ず肛門病変を評価するのが 23 名 (62.2%)、過半数の症例で評価しているのが 12 名 (32.4%) であった。

「胃・十二指腸病変」に関しては、37 名中 21 名 (56.8%) が記載変更を支持したが、3 名 (8.1%) は項目そのものを削除し

てよいと回答した。記載変更を支持した全員が、竹の節状外観を追加するべきと回答した。なお、クローン病の診断にあたって、必ず胃・十二指腸病変を評価するのが 8 名 (21.6%)、過半数の症例で評価しているのが 18 名 (48.7%) であった。

「消化管外病変」に関しては、37 名中 31 名 (83.8%) が変更を支持した。具体的には、腸癌が記載されていることに対する疑問を抱いているのが 27 名、アミロイドーシスが栄養代謝合併症の中に記載されているのは不適当と考えたものが 17 名であった。

「病理所見」に関しては、34 名中 25 名 (73.5%) が変更の必要がないと回答した。ただし、5 名は註釈の文面の変更を支持し、2 名が結核との鑑別を具体的に記載することを希望した。

主要所見と副所見からなる「診断の基準」に関しては、33 名中 23 名 (69.7%) が変更の必要性があると回答した。新たな診断基準所見候補として、肛門病変、胃・十二指腸病変、内瘻・外瘻の 3 項目を挙げた。肛門病変を主要所見に加えることを支持したものが 24.0%、副所見に加えるのが 68.0% であった。胃・十二指腸病変では、主要所見 8.3%、副所見 58.3% で、診断基準には加えなくてよいとしたのが 33.3% にのぼった。内瘻・外瘻は、24.0% が主要所見に、52.0% が副所見にするようにと回答した。その他、アフタに関しては縦列することを削除してもよい、縦列する不整形潰瘍やアフタは主要所見でもよい、肛門病変

はクローン病に特異的な一次性肛門病変に限定する、などの意見が寄せられた。

Indeterminate colitis に関する「付記」に関しては、このままでよいとしたものが 35 名中 23 名 (65.7%) であったが、この付記事項そのものを削除してよいと回答したのも 5 名 (14.3%) にのぼった。変更した方がよいと回答したのが 6 名 (17.1%) であったが、具体的には、文章を簡略化する方向に変更すると記載されていたのが大多数であった。炎症性腸疾患患者を診断する過程における indeterminate colitis の取扱いに関する意見を尋ねたところ、クローン病や潰瘍性大腸炎の診断基準を厳密に適応し、その診断基準をいずれも満たしていない場合は必ず indeterminate colitis と診断しているものは 6 名 (16.2%) にすぎなかった。

ダブルバルーン小腸内視鏡検査、カプセル内視鏡検査、CT 検査、MRI 検査などの新しい診断検査機器に関する項目を設けたほうがよいかどうかを尋ねたが、すべての検査機器で 15.2%～39.4%の賛同しか得られず、診断基準の中に検査機器に関する記載はすべて行う必要はないとしたのが 12 名 (36.4%) にのぼった。

#### D. 考察

現在用いているクローン病診断基準改定案に対して改善の必要性を感じているのは 7 割で、残りの 3 割は変更の必要性がないと回答した。しかし、変更の必要性がないと答えた 3 割のすべての回答用紙において、

その他の設問では問題点が指摘されていた。現在の診断基準改定案に変更の必要がない、という意見は、現在の診断基準改定案で大きな問題を感じていない、ということであり、変更の余地がない、という意味ではないと考えられた。

診断基準の問題点としては、肛門病変の取扱い、竹の節状外観に代表される胃・十二指腸病変を新たに診断基準所見として採用するか、不整形潰瘍やアフタに関する変更を行うか、などが挙げられる。診断基準とは、専門医を対象にしたものではなく、あくまでも一般医師を対象としたものであるため、所見が専門的になりすぎると診断率が低くなる可能性がある。所見を得るために、特殊な施設で高度な検査が必要とされるようでは、十分な診断基準とは言い難い。

肛門病変が腹部症状より先行して出現し、とくに一次性肛門病変ではクローン病の特異性も高いことは知られているが、たとえクローン病を専門的に診療している医師ですら内科系医師であれば肛門病変に関する診療経験は少なく、ましてや一般医師を対象とする場合は、どの程度正確な診断がなされるかが問題である。クローン病肛門病変肉眼所見アトラスは非常に有益な冊子であるが、手元にないと参考にすることが出来ず、どの程度の施設に配布されているのか、どのようにしたら入手することができるのか、まだ問題点は多い。

胃・十二指腸病変に関しては、診断所見として採用することに意義を唱える者も

多かったが、一般医師を対象とした場合、上部消化管検査のみで診断可能であることは有利な点である。ただし、クローン病の胃・十二指腸病変に関する啓蒙が十分になされていないと見逃しが増加する可能性がある。

現在の診断基準改定案では、不整形潰瘍やアフタに関して、縦列していること、上部消化管と下部消化管にあること、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がみられること、などの条件がつけられているが、これらの条件をもう少し緩やかにしてもいいのではないかと、という意見が寄せられた。確かに、肉芽腫の検出率は低いため、なかなかクローン病の診断ができない症例が存在するのも事実である。しかし、条件を緩やかにすることで、腸管ベーチェット病など他の疾患がクローン病と誤診される症例もでてくる可能性もある。慎重な検討が必要であると考える。

#### E. 結論

アンケート調査を行うことで、現在用いられているクローン病診断基準改定案に改善すべき問題点が含まれていることが明らかになった。

#### 今後の予定

今回のアンケート調査結果を参考にしたうえで、ワーキンググループで新しいクローン病診断基準案を組み立てる。その改正案をさらに班員に配布し、更なる問題点を明確にし、校正を繰り返すことで、より実務的な診断基準を作成していく予定である。

る。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 八尾恒良. クローン病診断基準 (改定案). 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書 1995 pp63-66
- 2) 樋渡信夫. クローン病の診断基準. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 平成13年度研究報告書 2002 p76-77
- 3) 佐々木巖. Crohn病肛門病変肉眼所見アトラス. 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障害に関する調査研究平成17年度研究報告書別冊 2006

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

Crohn 病肛門病変の画像診断

研究協力者 二見 喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 准教授

研究要旨：Crohn 病の痔瘻・膿瘍に対しインフリキシマブ治療を 25 例に行った。そのうち治療前に MRI 検査を行なった 11 例の画像所見と治療後経過を検討した。MRI 所見で限局型の 4 例はインフリキシマブが有用であったが、びまん型（5 例）、隔壁型（2 例）では、長期的な有用性は得られなかった。また、CT との比較では、MRI は瘻管の走行、および形状の診断に優れていた。  
Crohn 病痔瘻・膿瘍の診断・治療に際し、MRI は有用であり、より効果的な治療法の選択にもつながるものと思われる。

共同研究者

東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科

A. 研究目的

Crohn 病肛門病変の治療としてインフリキシマブが投与されることが多くなり、画像による肛門部の深部、細部にわたる診断が重要となっている。とくに MRI は診断に有用とされており、外科治療後にインフリキシマブ治療を行った痔瘻・膿瘍症例について治療後の経過を MRI 所見と比較し、その有用性を検討した。

B. 研究方法

2007 年 12 月までに Crohn 病痔瘻・膿瘍に対し、外科処置（切除、シードレナージ）後にインフリキシマブ治療を行った症例は 25 例であった。治療後の経過としては、追加治療を必要としなかった症例を良好群、外科以外の追加治療を要した症例を中間群、外科処置・入院を要した症例を不良群の 3 群に分け検討した（平均観察期間 41.1 ± 19.65 ヶ月）。治療前に MRI 検査を行なった 11 例については、その所見を限局型（瘻管が追え、かつ、瘻管の壁が確認できる）びまん型（瘻管が

追えない、または瘻管の壁が確認できない）、隔壁型（瘻管内に隔壁を認める）の 3 つに分類し、治療後の経過を比較検討した。また、少数例ではあるが、MRI と CT 画像との比較も行った。

C. 研究結果

インフリキシマブ治療後の経過は、良好：8 例（32%）、中間：5 例（20%）、不良：12 例（48%）であった。このうち、インフリキシマブ治療前に MRI を施行した 11 症例では良好 2 例、中間 2 例、不良 7 例で、経過良好群、中間群はすべて術前の MRI 所見では限局型であった。経過不良群 7 例中 5 例がびまん型であり、2 例は限局型に隔壁型を伴っていた。また、同時に行った CT との比較では膿瘍の描出には違いはみられなかったが、瘻管の走行および形状の診断には MRI がより有用であった。

D. 考察

Crohn 病痔瘻・膿瘍の診断、とくに痔瘻の走行、瘻管の形状の検索には CT に比べ MRI が有用と思われた。また、術前の MRI 所見からインフリキシマブの効果と比較し、限局型の症例に有用性が高

いと思われた。今後、肛門病変の罹病期間なども考慮したMRI所見との対比などさらに症例を貯蓄して検討を行う必要がある。

#### E. 結語

MRI検査はCrohn病痔瘻・膿瘍の細部の診断に有用であり。より効果的な治療法の選択にもつながるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

東大二郎・二見喜太郎・河原一雅・成富一哉・永川祐二・クローン病痔瘻病変に対するインフリキシマブ製剤治療法・第62回日本大腸肛門病学会学術集会・2007.11.02-03・東京

二見喜太郎・Crohn病における外科治療の実際と今後の課題 -肛門病変と術後再発に対するインフリキシマブの治療効果-・レミケード最新情報報告会・2008.02.13・東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 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

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

分担研究者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院 消化器科 教授

研究要旨：Azathioprine の炎症性腸疾患に対する有効性は数多く報告され、本邦でも主として緩解維持目的で使用される機会が増えてきた。しかし、本剤には一定頻度での副作用発現があることが知られており、その対策を熟知しておかなければならない。Azathioprine の代謝に関わる重要な酵素として、thiopurine methyl transferase があるが、その遺伝子多型の測定が、Azathioprine の副作用発現の予測に有効であるか否かを検討した。

共同研究者

高津 典孝 福岡大学筑紫病院 消化器科

A. 研究目的

Azathioprine (以下 AZA) の炎症性腸疾患(以下 IBD) に対する緩解維持効果についての有効性は数多く報告され、本邦でも 2006 年 6 月に潰瘍性大腸炎(以下 UC)、クローン病(以下 CD) に対して AZA が保険適応となり、その使用頻度も増加していくと思われる。しかし、本剤には一定頻度での副作用発現があることが知られており、副作用の中には激しい場合(白血球減少症、敗血症)があるため、その対策を熟知しておかなければならない。

AZA の代謝に関わる重要な酵素として、thiopurine methyl transferase(以下 TPMT) があるが、TPMT の遺伝子多型の測定が、AZA の副作用発現の予測に有効であるか否かを検討した。

B. 研究方法

当院にてフォロー中の炎症性腸疾患の患者で現在 AZA 使用中の者、今後、使用するかもしれない者、以前 AZP にて副作用をおこし、投与中止となった者のうち、十分なインフォームドコンセ

ントが得られた 137 例(UC89 例、CD46 例、BD2 例) を対象にした。それぞれに対して、4 つの変異アレル(TPMT \*2, TPMT \*3B, TPMT \*3C, TPMT \*8) を direct sequence 法にて測定した。

そして、TPMT 変異アレルの頻度、TPMT \*1/\*1 type の副作用発現頻度、TPMT \*1/\*1 type の 6-TGN 血中濃度、変異アレルを有する例の特徴について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子の研究結果は、さまざまな問題を引き起こす可能性があるため、外部に漏洩しないよう取り扱いを慎重に行い、血液の検体や個人の診療情報は厳重に保管した。

C. 研究結果

137 例中 135 例(98.5%) が TPMT \*1/\*1 の正常パターンで、2 例(1.5%) が TPMT \*1/\*3C と変異アレルのヘテロを有した。TPMT \*1/\*1 type の副作用発現頻度は、AZA 投与中もしくは投与歴のある 112 例で検討し、副作用発現率は 23.2% (26 例/112 例)、白血球減少症(白血球数 ≤ 3000/μl) は 11 例(9.8%) に認めた。また、無顆

粒球症(好中球数 $\leq 500/\mu l$ )を呈した例が、2例(1.79%)あった。TPMT \*1/\*1 type の6-TGN 血中濃度は、AZA 50mg/日 連日投与、投与期間3ヵ月以上で、6-TGN の計測を行った41例で検討し平均血中濃度  $366 \pm 209.6 \text{ pmol}/8 \times 10^8 \text{ RBC}$ (基準値 235~450)とばらつきが見られた。TPMT \*1/\*3Cを有する2例のうち、1例はAZAの減量を必要としたが、投与継続可能であった。2例とも骨髄抑制等の重篤は副作用は見られていない。

#### D. 考察

当院で検討した137例中、変異アレル(TPMT \*3C)をヘテロの形で有した例は、2例/137例(1.5%)あり、既存の報告よりも低頻度であった。正常なTPMT活性を有すると予測したTPMT \*1/\*1 type の例でも、AZA投与による副作用発現は高頻度であった。TPMT \*1/\*1 type の6-TGN 血中濃度は、ばらついた。

#### E. 結論

当院での検討の結果、TPMT 遺伝子多型の測定はAzathioprine の副作用防止目的に測定する意義は小さいと思われた。TPMT 活性の測定や、ITPase等の他の遺伝子異常の検討が必要と思われた。

#### F. 参考文献

- 1) Kubota T, Nishida A, Takeuchi K, et al. Frequency Distribution of Thiopurine S-Methyltransferase Activity in Red Blood Cells of a Healthy Japanese Population. Ther Drug Monit 26:319-321, 2004
- 2) Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, et al. Low-dose azathioprine is effective and safe maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. J. Gastroenterol. 38:740-746, 2003

#### G. 研究発表

学会発表

- 1) 高津典孝, 村上右児, 久部高司, 平井郁仁, 松井敏幸. Azathioprine の副作用発現の予測に関する TPMT 遺伝子多型測定の意義について 第90回日本消化器病学会九州支部例会 長崎 平成19年11月30日
- 2) 高津典孝, 村上右児, 久部高司, 平井郁仁, 松井敏幸. Immunomodulator によるクローン病治療の新展開 第4回日本消化管学会総会学術集会 大阪 平成20年2月7日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
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

潰瘍性大腸炎治療指針（案）の改訂

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：潰瘍性大腸炎の実地診療における指針として、研究班で作成された治療指針（案）は大きな役割を果たしている。一方、新たな治療法の開発、エビデンスとコンセンサスを重視したガイドラインも作成された現在、治療指針が実値以下における治療の標準化に役立つような位置づけを持つ必要がある。現在、分担研究者や研究協力者の先生方から寄せられたご意見を元に、プロジェクトチームにおいて、現在の治療指針の改訂すべき点の見直し、新たな治療指針の方向性などを検討している。また本年度は、従来の治療指針に関して、最近の導入された治療など最低限修正すべき点を討議の上で修正を加えた。

共同研究者

松井敏幸、鈴木康夫、伊藤裕章、岩男 泰、  
安藤 朗、押谷伸英、應田義雄、樋田信  
幸、福永 健、中村志郎

福岡大学筑紫病院、東邦大学医療センター  
佐倉病院、北野病院、慶応義塾大学、滋賀  
医科大学、大阪市立大学大学院、兵庫医科  
大学

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は、再燃と緩解を繰り返す病因不明の難治性炎症性腸疾患であり、近年増加が著しい。実地医家において治療される機会が増加しているが、原因に対する特異的治療が無いことから、難治例などでは治療法選択や決断に難渋することも少なくない。特殊な症例は別として、一般の実地臨床において治療の標準化の元となる治療指針の存在はきわめて重要である。また、上野文昭先生のプロジェクトで作られたガイドラインも存在することから、両者が相乗的に作用するよう考慮する必要がある。治療指針に関して、上記のような目的に合致するような形での改訂を行うことを目的

とした。

B. 研究方法

上記の目的で分担研究者、研究協力者の方からアンケート形式でご意見をいただき、それらを参考にしてプロジェクトメンバーを中心に改訂のための問題点の抽出などの作業を行っている。

また、当面の保険適応の追加や改訂などの情報を元として、現行の治療指針のマイナーチェンジを行った。

（倫理面への配慮）

C. D. 考察と研究結果

現在、検討を行っている点を表1に示す。

本年度の治療指針のマイナーチェンジは以下のような点を主体に行った。

1) 病型分類で【「左側大腸炎」の罹患範囲は、脾弯曲までとする（欧米と同じ基準）】という形で日比班の総会でコンセンサスは得られているので、この点を治療指針の中に記載する。



2) アザチオプリンが保険適応になったので、記載の修正を行う。

3) 保険診療が認められていない治療法（投薬量）に関しては、「……しても良い」という形に修正し、オプショナルな選択肢として提供する。実際には、5-ASAの高用量、6-MP、シクロスポリンなどが相当する。

#### E. 結論

上記のようなマイナーチェンジを行うとともに、来年度に向けて、治療指針の位置づけなどをプロジェクトチームで検討中である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 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

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

クローン病治療指針（案）の改訂

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：クローン病においても実地診療における指針として、研究班で作成された治療指針（案）は大きな役割を果たしている。一方、新たな治療法の開発が治療法の選択に重要となっている。また、エビデンスとコンセンサスを重視したガイドラインに関しても現在作成が進んでいる。治療指針の方向性についてはガイドラインの作成状況などを見た上で検討する必要があることから本年度は、従来の治療指針に関して、最近の導入された治療など最低限修正すべき点を討議の上で修正を加えた。

共同研究者

共同研究者

松井敏幸、鈴木康夫、伊藤裕章、岩男泰、安藤 朗、押谷伸英、應田義雄、樋田信幸、福永 健、中村志郎

所属 福岡大学筑紫病院、東邦大学医療センター佐倉病院、北野病院、慶応義塾大学、滋賀医科大学、大阪市立大学大学院、兵庫医科大学

それらを参考にしてプロジェクトメンバーを中心に改訂のための問題点の抽出などの作業を行っている。

また、当面の保険適応の追加や改訂などの情報を元として、現行の治療指針のマイナーチェンジを行った。

（倫理面への配慮）

C. D. 考察と研究結果

本年度の治療指針のマイナーチェンジは以下のような点を主体に行った。

- 1) インフリキシマブの維持投与が認可されたことから、その点を改訂する。
- 2) アザチオプリンが保険適応になったので、記載の修正を行う。
- 3) 保険診療が認められていない治療法（投薬量）に関しては、「・・・しても良い」という形に修正し、オプションな選択肢として提供する。実際には、5-ASAの高用量、6-MP、シクロスポリンなどが相当する。

A. 研究目的

クローン病は、再燃と緩解を繰り返す病因不明の難治性炎症性腸疾患であり、近年増加が著しい。手術後の再発率も高く、内科を中心とする標準的な治療指針が重要である。一方、上野文昭先生のプロジェクトで新たなガイドラインも作成中である。最終的には両者が有機的に関連するような形で作り上げる必要がある。本年度は、上記のような目的に合致するような形での最小限の改訂を行うことを目的とした。

B. 研究方法

上記の目的で分担研究者、研究協力者の方からアンケート形式でご意見をいただき、

E. 結論

上記のようなマイナーチェンジを行うと

ともに、来年度に向けて、治療指針の位置づけなどをプロジェクトチームで検討中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

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

本邦における Pouchitis の実態調査と治療指針の検証

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科 教授

研究要旨：これまでに作成した回腸囊炎の診断基準と治療指針を用いて、今後本邦における Pouchitis の実態調査および治療指針とその効果、予後を明らかにするための調査票を作成した。2008 年 4 月より調査を開始する予定である。

共同研究者

福島浩平、小川 仁  
東北大学胃腸外科  
舟山裕士、高橋賢一、  
東北労災病院外科

A. 研究目的

大腸全摘・回腸囊肛門吻合術は、本邦でも潰瘍性大腸炎に対する標準術式となつて約 20 年を経過する。術後の長期合併症である Pouchitis は患者の QOL を著しく損ねるが、本邦におけるその発症頻度、時期、発症後の経過と治療法の効果は明らかでない。我々は 2005 年から 2007 年にかけて、本邦における回腸囊炎の統一診断基準および治療指針を作成した。今後、これらを用いて本邦における Pouchitis の実態調査と治療指針の検証を行うことを目的とする。

B. 研究方法

以前に作成された診断基準と治療指針をもとに、「Pouchitis 調査票」を作成した。2008 年 3 月中に各施設に送付し、調査を開始する予定である。

C. 研究結果

現時点では、調査結果は得られていない。

D. 考察

潰瘍性大腸炎に対する pouch surgery 後の pouchitis (回腸囊炎) の発症頻度は 20～50%とする報告が多い。診断基準/診断法、また観察期間によって発症頻度は異なってくると考えられるが、本邦のこれまでの報告では 7～12%と欧米に比べ低いとされている。当初この点を検証することを予定していたが、多施設間での retrospective な検討にはそぐわないと考え、当面の重点は発症時期、治療指針とその検証、また pouchitis 発症後の経過 (初回発作型、再燃緩解型、慢性持続型) の頻度を明らかにすることに重点を置いた。また、より治療に対する反応性から「抗生剤有効性」「抗生剤依存性」「抗生剤抵抗性」に分類し、それぞれの頻度と経時的変化を捉えることも目的とした。

これらの調査を通じて、本邦の pouchitis 発症と経過、治療の有効性を明らかにし、さらには難治例に対する治療法を確立することが今後の課題である。

E. 結論

回腸囊炎に対する診断基準、治療指針をもとに、本邦での実態調査を 2008 年度より開始する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Fukushima K, Fujii H, Yamamura T, Sugita A, Kameoka S, Nagawa H, Futami K, Watanabe T, Hatakeyama K, Sawada T, Yoshioka K, Kusunoki M, Konishi F, Watanabe M, Takahashi K, Ogawa H, Funayama Y, Hibi T, Sasaki I; Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Pouchitis atlas for objective endoscopic diagnosis.

J. Gastroenterol. 2007. 42(10):799-806

福島浩平、舟山裕士、小川 仁、佐々木巖、高橋賢一：大腸全摘後の回腸囊炎の内視鏡診断. 消化器内視鏡;19(6);878-882, 2007

### 2. 学会発表

舟山裕士：潰瘍性大腸炎の外科治療の現状と問題点. 第11回山形県炎症性腸疾患研究会（山形）平成19年6月

福島浩平、小川 仁、神山篤史、佐々木巖：回腸囊炎に対する診断と治療の進歩. 第184回日本消化器病学会東北支部例会（仙台）平成20年2月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

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

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)

研究協力者 余田 篤 大阪医科大学応用医学講座小児科 講師

研究要旨:小児の潰瘍性大腸炎では成人と異なる特徴がある。したがってこの治療にさいしては、小児に対応した診療指針が必要であり、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の小児部分の作成ワーキンググループをつくった。成人領域で作成されたエビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインの作成方法に準じて、同ワーキンググループでデルファイ法により討議、検討し、潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインの小児部分を作成した。この小児部分のガイドラインにより、小児期潰瘍性大腸炎の特徴を明らかにした。

共同研究者

友政 剛<sup>2</sup> 小林昭夫<sup>3</sup> 蛇川大樹<sup>4</sup>  
牛島高介<sup>5</sup> 鍵本聖一<sup>6</sup> 今野武津子<sup>7</sup> 清水俊明<sup>8</sup>  
田尻 仁<sup>9</sup> 永田 智<sup>10</sup> 藤澤卓爾<sup>11</sup> 内田恵一<sup>12</sup>  
根津理一郎<sup>13</sup> 井上 詠<sup>14</sup> 杉田 昭<sup>15</sup> 鈴木康夫<sup>16</sup>  
上野文昭<sup>17</sup>

大阪医科大学応用医学講座小児科<sup>1</sup>、群馬大学小児科<sup>2</sup>、昭和大学附属豊洲病院小児科<sup>3</sup>、宮城県立こども病院総合診療科<sup>4</sup>、久留米大学医療センター小児科<sup>5</sup>、埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科<sup>6</sup>、札幌厚生病院小児科<sup>7</sup>、順天堂大学医学部小児科思春期科<sup>8, 10</sup>、大阪府立急性期・総合医療センター小児科<sup>9</sup>、藤沢こどもクリニック<sup>11</sup>、三重大学大学院消化管・小児外科学<sup>12</sup>、大阪労災病院外科<sup>13</sup>、慶應義塾大学包括先進医療センター<sup>14</sup>、横浜市立市民病院外科<sup>15</sup>、東邦大学医療センター佐倉病院内科<sup>16</sup>、大船中央病院・消化器肝臓病センター<sup>17</sup>

A. 研究目的

成人領域で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<sup>1)</sup>が2006

年に作成されているが、小児期潰瘍性大腸炎の診療にさいしては成長障害、重症度や病変の広がり、薬用量など、成人と異なる特徴がある。このために、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の小児部分の作成ワーキンググループを作る必要がある。成人領域で作成された同ガイドラインの作成方法に準じて、ワーキンググループで討議、検討し、小児潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインを作成する。このガイドラインにより、小児の潰瘍性大腸炎の特徴を明らかにし、一般医師が小児期潰瘍性大腸炎の診療にさいして、使いやすくすることを目的とした。

B. 研究方法

ワーキンググループから評価パネル委員(11名)と、専門家パネル(9名)委員を設立した。MEDLINE, Cochrane Libraryを主なソースとし、1987年1月1日から2006年12月までの小児の潰瘍性大腸炎に関する文献情報を検索し、得られた情報の中から、わが国で行うことが可能な診療行為の有用性をレベル別に選択し、構造化抄録を作成した。これらの文献情報を基に推奨ステートメ

ントを作成し、文献情報のエビデンス・レベルと3回のデルファイ評価後の最終中央値を基準に推奨グレードを決定し、11項目の推奨ステートメントを選定した<sup>1)</sup>。

なお作成にあたり既に成人の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に記載されている内容については重複しないことを原則とした。

### C. 研究結果

前項の手順で作成されたエビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン小児部分(案)を以下に報告する。

(1) 小児の潰瘍性大腸炎の臨床的特徴<sup>2,3)</sup>。

(a) 診断時、成人に比して重症例が多い：推奨グレードI (V・7)

(b) 診断時、成人に比して全大腸炎型が多い：推奨グレードI (Ⅲb・8)

(c) 発症後に広範囲化および重症化する頻度は成人よりも強い：推奨A (Ⅲb・8)

解説：いくつかの疫学および症例集積研究によって、小児では、成人に比して診断時の病変がより広範囲であることが知られている。発症後に重症化、広範囲化する頻度は成人に比して高い。診断時の重症度に関する論文のエビデンスは不十分であるが、わが国の臨床個人調査表を用いた症例集計において、成人よりも重症例が多いことが示されている。これら成人との違いは、治療法の選択に際して考慮される必要がある。なお、10歳以下の例は症例数が少ないため、その特徴は明らかにされていない。

(2) 小児の潰瘍性大腸炎の治療における特徴<sup>4,5,6,7,8,9,10,11</sup>

(a) 成人よりもステロイド依存性になりやすい：推奨グレードB (Ⅲa・7)

(b) ステロイド関連合併症をおこしやすい：推奨グレードA (Ⅲb・8)

(c) 緩解維持療法においてステロイド減量のためにAZA/6-MPは有効である：推奨グレードB (Ⅲa・8)

解説：ステロイド抵抗例については、小児でもアフレーシス、シクロスポリンが緩解導入に用いられ、とくにシクロスポリンの静注で緊急手術の回避率が高い。しかし、緩解維持効果は両者ともに明らかではなく、成人より低率ながら最終的には半数以上が大腸全摘に至る。ステロイドパルス療法は重症大腸炎の緩解導入率を上げるかもしれないが、予後を改善し、ステロイドの減量ができるという証左はない。小児においては緩解維持作用のないステロイドの長期投与は、成長障害をはじめとするステロイド関連合併症をおこしやすく、避けなければならない。一方、小児は成人よりもステロイド依存を来しやすい。このため、ステロイドの減量・中止を図り、緩解を維持するために他の方法を積極的に用いる。この目的で6MP/アザチオプリンは有効である。なお、小児に対する薬用量は体重あたりで算出する。

(3) 小児の潰瘍性大腸炎における成長障害<sup>5,12,13</sup>

(a) 小児の潰瘍性大腸炎では成長障害を起こすことがある：推奨グレードA (Ⅲb・8)

(b) 小児の潰瘍性大腸炎では体重と身長を定期的に評価する：推奨グレードA (Ⅲb・9)

解説：小児の潰瘍性大腸炎の中で手術に至った重症例では、成長障害が高率に認められており、その一因としてステロイド治療の関与が示唆されている。また疾患活動度と成長速度に有意な相関があることも示されている。なおステロイド治療と成長障害との関連は必ずしも明らかではなく、小児潰瘍性大腸炎の成長障害には、ステロイドに加えて他の因子も関与しているものと推測される。小児IBD患者の身体計測が少ない、ないしは皆無であったとの報告があり、ステロイド長期間投与を余儀なくされる場合には、体重と身長を定期的に計測して、成長障害の有無を評価することが重要である。

(4) 小児の潰瘍性大腸炎における外科手術の適応<sup>14,15,16</sup>

(a) 成人例における適応に加えて、成長障害が認

められる例では手術を考慮する：推奨グレードI (IV・9)

(b) 成人と同様、大腸全摘、回腸囊肛門吻合術あるいは回腸囊肛門管吻合術が標準術式である：推奨グレードA (Ia・8)

解説：小児における外科手術の適応としては、成人例における適応に加え、小児期に特有な成長障害を考慮しなければならない。術後は確実にステロイドからの離脱が可能であり、成長障害を有する例では”catch-up”が得られる。確実なcatch-upを得るためには、骨端線が閉鎖する前に手術を行う必要がある。術式は小児でも成人と同様であり、術後長期経過においても良好な排便機能が得られる

(5)小児の潰瘍性大腸炎患児のQOL<sup>17,18,19</sup>

(a)小児特有の心理・社会的ストレスや障害に十分に配慮する：推奨グレードI (V・8)

解説：小児の潰瘍性大腸炎では、思春期という精神的に不安定な時期に好発する傾向があり、心理・社会的問題から患児やその家族のQOLがしばしば低下する。家庭内における親子の心理的葛藤、授業中や集団生活内で便意や腹痛などが頻発することの不安感、勉強やクラブ活動、修学旅行など学校活動の制限、友人関係、異性関係、進級・進学・就職の問題など患児を取巻く心理・社会的ストレスに対して主治医は十分に目を向けて、QOLの著しい低下が起こっていないかどうか評価すべきである。必要であれば専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを行う。なおQOL低下のリスクファクターとして疾患の重症度、年齢、罹患期間などが示されている。

#### (4) 薬用量

経口5-ASA：30～60mg/kg/日，MAX 4.0g/日

経口SASP：60～100mg/kg/日，MAX 4.0g/日

5-ASA注腸：20mg/kg/日，MAX 1.0g/日

SASP坐剤：成人で1～2個/日

経口PSL：中等症（炎症反応なし）0.5～1mg/kg/日，MAX 40mg/日，中等症・重症1～2mg/kg/日，MAX 80mg/日，

静注PSL：1～2mg/kg/日：MAX80mg/日

注腸PSL：体重10～20kg:5～10mg，20～40kg:10～20mg，40kg以上：20mg

ベタメタゾン坐剤：体重10～20kg:0.5mg，20～40kg:1mg，40kg以上：1～2mg

AZA：1.0～2.5 mg/kg/日

6MP：0.75～1.5 mg/kg/日

シクロスポリン静注：2mg/kg/日の24時間持続静注

薬用量解説 メサラジン経口の投与量は用量依存性であり、不応例では他の薬剤を追加する前に、副作用に注意しながら増量を考慮する（80～100mg/kg/日：MAX4.0g/日）。

6-MPやアザチオプリンは効果がみられるまでに3ヶ月（1～4ヶ月）程度かかる。初回投与時は週1回程度血液検査をして、血球減少、肝・膵障害に注意する。

シクロスポリンは2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度を頻繁に測定しながら2～3日で血中濃度400ng/ml程度に増量する。1日投与量は2mg/kg程度になることが多い。シクロスポリンの経静脈投与は経験のある施設で行うことが望ましく、頻回の血中濃度のモニタリングが必要である。

#### D. 考察

成人に比較して小児の潰瘍性大腸炎の患者数は少なく、このために文献情報が少なくなり、成人に比較し質の高いエビデンスを欠くが、専門家の評価でコンセンサスを形成した。

#### E. 結論

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の小児部分を作成した。わが国で小児期潰瘍性大腸炎の診療に携わるすべての医師が炎症性腸疾患の治療に十分な経験を有するとは限らず、今回の研究により小児期潰瘍性大腸炎の特徴がより明らかとなり、実際の診療に有用であると考えられた。



F. 参考文献

- 1) 上野文昭 : エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン開発  
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17年度研究報告書, p37-38
- 2) Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel diseases in Wisconsin; A statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:525-31.
- 3) Mir-Madjlessi SH, Michener WM, Farmer RG. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:571-5
- 4) Kirschner B. Safety of azathioprine and 6-Mercaptopurine in paediatric patients with Inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998; 115:813-21.
- 5) Uchida K, Araki T, Toiyama Y, Yoshiyama S, Inoue M, Ikeuchi H, Yanagi H, Miki C, Yamamura T, Kusunhoki M. Preoperative steroid-related complications in Japanese Pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;49:74-9.
- 6) Masunaga Y, Ohno K, Ogawa r, Hashiguchi M, Echizen H, Ogawa H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Annals of Pharmacotherapy* 2007;41 : 1:188-9.
- 7) Tung J, Loftus EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton III JM, Harmsen S, Sandborn WJ, Faubion Jr, WA. A Population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1093-100.
- 8) Hyams J, Markowitz J, Lere T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otley A, Evans J, Pfefferdorn M, RoshF, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezoff A, Wyllie R, Tolia V, Delrosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, LeleikoN、Pediatric inflammatory bowel disease collaborative research group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1118-1123.
- 9) Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:54-58.
- 10) Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22:296-302.
- 11) Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y, Syou H, Yoden A, Hujino J, Tanikawa M, Yamashita T, Kimura S, Kanou M, Sawada K, Morikawa A. Granulocyte Adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48 : 750-754.
- 12) Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology.* 1993 ;105:681-91.
- 13) Barton JR, Ferguson A. Failure to record variables of growth and development in children with inflammatory bowel disease. *BMJ.* 1989;298:865-6.

- 14) Nicholls S, Vieira MC, Majrowski WH, Shand WS, Savage MO, Walker-Smith JA. Linear growth after colectomy for ulcerative colitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:82-6.
- 15) Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS, Tekkis PP, Darzi AW, Haddad MJ. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2006 ; 41:11:1799-808.
- 16) Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgical complications in relation to functional outcomes after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2007;42:2:290-5.
- 17) Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12:8:684-91.
- 18) Mackner LM, Sisson DP, Crandall WV. Review: psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2004; 29: 243-57.
- 19) Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 557-63
- G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
- 1 特許取得  
なし
  - 2 実用新案登録  
なし
  - 3 その他  
特になし

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

抗 TNF- $\alpha$  抗体 (infliximab) によるクローン病維持治療の意義

研究協力者 本谷 聡 JA 北海道厚生連 札幌厚生病院 第一消化器科 部長

研究要旨：緩解維持期間の検討から、「免疫調節剤を併用した 0, 2, 6 週投与での確実な緩解導入に引き続いた少なくとも 8 週間ごとの計画的維持投与」がもっとも適切な維持投与方法である。しかし、8 週間隔投与が再燃傾向により困難な場合も少なくなく、投与期間の短縮投与や倍量投与の有用性も向後検討すべきであると思われた。

共同研究者

田中浩紀、那須野正尚、中垣 卓、  
西岡 均、萩原 武、前田 聡、小澤 広、  
黒河 聖、安保智典、今村哲理

所属

札幌厚生病院 第一消化器科

A. 研究目的

抗 TNF- $\alpha$  抗体 (Infliximab) による難治性クローン病の緩解維持には、①その反復投与が有効であること、②免疫調節剤との併用により治療効果減弱を予防することが、本研究班において報告されている。向後は、どのような反復投与が長期間にわたる緩解維持に有用か、より明確な治療指針が必要であると思われる。よって本研究では、緩解維持治療に対する工夫の観点から、より望ましい Infliximab の反復投与方法を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

Infliximab を投与された活動性クローン病患者 100 名を対象として、緩解導入療法 (1 回投与か、0, 2, 6 週投与か) 維持投与方法 (対症的な再投与か、8 週間ごとの経過的な維持投与か) から 4 群に分類し、再燃までの期間を、Azathiopurine: AZA もしくは 6-mercaptopurine: 6MP 併用による効果も含めて検討した。

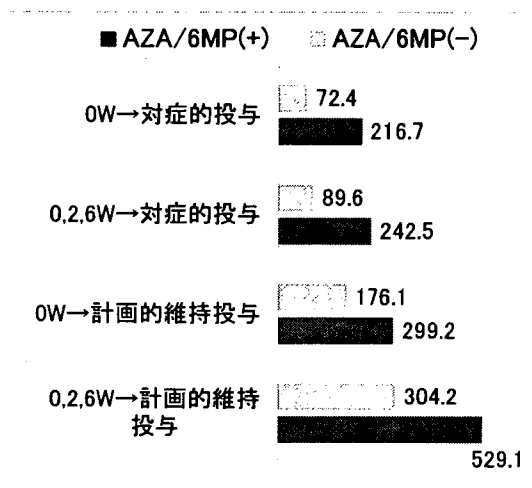
CDAI150 以上の再上昇を確認した時点まで、また予期せぬ infliximab 投与を必要とした時点までを、再燃までの期間とした。Infliximab によるクローン病の適切な維持治療は、①外瘻の有無にかかわらず 0, 2, 6 週投与で確実な緩解導入をすること、②引き続き少なくとも 8 週間ごとに計画的に反復投与を繰り返すこと、

C. 研究結果

Infliximab (IFX) 初回投与からの平均緩解維持期間を、図 1 に示した。

AZA/6MP を併用しないで IFX 単回投与後に、再燃を示すのはわずか 72.4 日後 (n=8) であったが、併用により 216.7 日 (n=8) まで延長した。IFX を 0, 2, 6 週投与しても、AZA/6MP を併用しないと 89.6 日後 (n=6) には再燃傾向を示し対症的な IFX 投与を要するが、併用により 242.5 日 (n=2) に延長した。

図1：Infliximabの導入投与回数と維持投与の相違による平均緩解維持期間（日）



8週間ごとに再投与を繰り返す計画的維持投与により維持期間はさらに延長するが、AZA/6MPを併用しないでIFX単回投与後に計画的維持投与を行っても維持期間は176.1日(n=3)にすぎず、併用により299.2日(n=4)に延長した。0,2,6週投与による、より確実な緩解導入に引き続き計画的維持投与を行うと、さらに長期間の緩解維持が得られる。しかし、AZA/6MP併用がないと304.2日(n=18)と1年以内に再燃傾向を示すのに対し、AZA/6MP併用による計画的維持投与は、529.1日(n=51)と最も安定した長期緩解維持が認められた。

ただし8週間ごとでの計画的維持では、維持投与予定日前に自覚症状の悪化を示し、さらに正常範囲で推移していたCRPが異常値を示すこともある。かかる場合には投与間隔を4~6週程度に短縮し、一時的にintensiveな維持投与を行うことにより再緩解導入され、長期的な癒痕治療を得た症例も経験した。

一方で、クローン病の診断確定直後にステロイド治療に先んじて、infliximabを0,2,6週投与し、臨床的緩解導入と早期癒痕治療に至った例をAZA50mgのみにより維

持をこころみたものの、10か月で活動性病変の再発を認めた症例も経験し、いわゆるTop-down治療よりも、計画的維持投与がより重要であると思われた。

#### D. 考察

8週間ごとの計画的維持では、再燃傾向が強く出現する場合には、本邦での基準投与量である5mg/kgを10mg/kgに増量して再投与する方法と、先述のごとく投与期間の短縮投与が考えられる。いずれもInfliximabの血中濃度を有効に維持できているかが治療成否の鍵となるため、向後は血中濃度測定による維持投与管理を重要となる可能性が考えられる。

また病型・病態によっては免疫調節剤の併用が真にQOLの向上した緩解維持に寄与するののかという議論もあり今後の検討が待たれる。

#### E. 結論

Infliximabによるクローン病の適切な維持治療は、①外瘻の有無にかかわらず0,2,6週投与で確実な緩解導入をすること、②引き続き少なくとも8週間ごとに計画的に反復投与を繰り返すこと、③免疫調節剤(AZA/6MP)を併用し、Infliximabの効果減弱を予防すること、の3点であり、本邦でのクローン病の標準治療として明記されるべきである。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 本谷 聡、田中浩紀、那須野正尚、今村哲理。クローン病に対する生物学的製剤の進歩:Top-down療法。Modern Physician : 27(7), 963-967, 2007.