

## 2. 学会発表

1) 本谷 聡。Infliximab はクローン病の natural history を変えるか：再入院率、癒痕治癒率からみた緩解維持期間の検討。第 93 回日本消化器病学会総会、2007, 4, 20 . ホテル青森。

2) 田中浩紀、本谷 聡、今村哲理。Infliximab 計画的維持投与における免疫抑制剤、成分栄養療法の長期併用効果の検討。第 93 回日本消化器病学会総会、2007, 4, 21 . ホテル青森。

3) 本谷 聡、那須野正尚、今村哲理。Infliximab 計画的維持投与法の現況と問題点から展望したクローン病の長期治療指針。第 49 回日本消化器病学会大会、2007, 10, 19. 神戸ポートピアホテル。

4) 本谷 聡、那須野正尚、今村哲理。IBD の新しい治療法の評価—現状と問題点—：クローン病に対する抗 TNF- $\alpha$  抗体 (infliximab) 計画的維持投与による長期成績。第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会。2007, 11, 2. 東京高輪プリンスホテル。

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

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

研究協力者 光山 慶一 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門 准教授

研究要旨：近年、治療のためのステロイドの使用によるステロイド性骨粗鬆症が問題となっており、本邦でも 2004 年にステロイド性骨粗鬆症のガイドラインが発表された。そこでステロイド加療中の炎症性腸疾患患者の骨量を評価し、潰瘍性大腸炎患者においては無作為割付試験を行い治療効果の検討を行った。ステロイド加療中の炎症性腸疾患患者の 40～50%に骨粗鬆症を認めた。潰瘍性大腸炎患者の骨粗鬆症治療において、アレンドロネートはアルファカルシドロールに比して骨代謝マーカーと骨量の有意な改善効果を認めた。

共同研究者

増田 淳也、山崎 博、桑木 光太郎、  
鶴田 修、佐田 通夫

久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門

A. 研究目的

近年、ステロイド治療によるステロイド性骨粗鬆症が問題となっており、本邦でも 2004 年にステロイド性骨粗鬆症のガイドラインが発表され、炎症性腸疾患 (IBD) においても骨粗鬆症に対する検査、治療が今後重要となるものと考えられる。本研究では、ステロイド治療中の IBD の骨量を評価するとともに、潰瘍性大腸炎 (UC) でのアレンドロネートとアルファカルシドロールとの無作為割付比較試験を行なった。

B. 研究方法

- ①2005 年 4 月から 2007 年 4 月において当科通院中のステロイド治療中 IBD 患者の骨量と骨代謝マーカー (尿中 NTx、血中 BAP) を測定した。
- ②UC 患者に対し無作為割付によりアレンドロネート (Bis 群) とアルファカルシドロール (D3 群) の比較試験を行った。投与開始後 3 ヶ月、6

ヶ月、12 ヶ月目に骨代謝マーカーの測定を、6 ヶ月、12 ヶ月目に骨量を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究に当たっては当大倫理委員会の承認を得、患者の同意を得て行った。データ処理に当たっては症例リストを作成した後、氏名、住所等の個人情報 を特定される可能性のあるデータを消去した上で解析を行った。

C. 研究結果

- ①ステロイド治療中の IBD 患者では 40～50% に治療を要する骨量低下を認めた。骨量は年齢と負の相関、体重と正の相関を示した。
- ②UC の骨粗鬆症治療において、Bis 群では 3 ヶ月目より代謝マーカーの有意な低下を認め、腰椎骨量は 6 ヶ月目から有意な改善を認めた。Bis 群では D3 群に比し 12 ヶ月後の骨量の有意な改善を認めた。骨量と骨代謝マーカーの間には有意な相関は認めなかった。また Bis 群と D3 群とで UC の再燃率、増悪率に有意差は認められず、両群共に有害事象はほとんどみられなかった。

#### D. 考察

IBD においては疾患の特性や長期にわたる加療により骨量の低下が指摘されている。また、ステロイド治療中の患者では骨折の頻度が高いことが指摘されている。今回、ステロイド治療中の IBD 患者の約半数においてガイドライン上で加療を要するレベルの骨量低下が認められた。したがって IBD の治療においてステロイドを開始する場合、骨量の測定と骨粗鬆症の治療を考慮する必要があると考えられた。

骨粗鬆症の第一選択薬としてビスフォスフォネートが、第二選択薬としてビタミン D3 製剤がガイドラインで推奨されている。しかし、ビスフォスフォネートは消化器系の副作用を有し、また、腸管からの吸収量が少ない薬剤であるため、IBD において他疾患と同等の治療効果、認容性を示すかは不明であった。今回の検討で、ビスフォスフォネートはビタミン D3 製剤に比して有意に高い治療効果を示し、かつ副作用や認容性もビタミン D3 と差がなかった。このことから、ビスフォスフォネートは UC においても骨粗鬆症治療薬として有用と考えられた。

#### E. 結論

ステロイド治療中の IBD 患者では治療を要する骨粗鬆症が認められ、骨粗鬆症の予防的治療が必要と考えられた。また、UC のステロイド性骨粗鬆症に対しビスフォスフォネートは有用と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

分担研究者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)は緩解と再燃を繰り返す病因不明の慢性の難治性疾患であり、社会的および医療経済的問題も大きく、その予防や治療に国家的対応が迫られている。本疾患は免疫疾患として認識されているが、その原因や慢性化に対する情報は、それ程明らかでは無い。本研究では、本疾患に対する免疫学検討を免疫の中樞をなすT細胞レセプター(TCR)レパトアの解析を用いて行った。その結果、UC患者末梢血には健康人末梢血に比較して、有意なTCRBV4の偏りとポリクロナールな発現が確認された。このTCRBV4の変化は、streptococcal mitogenic extoxin Z-2(SMEZ-2)に起因する事が明らかとなった。さらに、UC罹病年数とTCRBV4の偏りは有意に相関し、UCの慢性化にSMEZ-2が関連する可能性が示唆された。

共同研究者

鈴木隆二 1)、塩原教之 1)、  
青木博 2)、長村愛作 2)

1) (独)国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター  
2) 東邦大学医療センター佐倉病院内科

A. 研究目的

慢性の難治性腸疾患である潰瘍性大腸炎(UC)を対象に病因や病態形成にリンパ球を中心とした免疫反応が何らかの形で関与した結果炎症症状を呈するものと仮定し、炎症局所に浸潤したTリンパ球のT細胞受容体(T cell receptor; TCR)レパトア解析により抗原特異的免疫応答の有無を検討すると共に、炎症局所におけるTCRレパトアと炎症性サイトカイン発現プロファイルおよび臨床症状との関連性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

研究対象：潰瘍性大腸炎患者約20例、クローン病患者約20例および対照群として非特異的な大腸炎患者または大腸ポリプ切除患者20例とする(初発、再燃、重症度は問わない)。ただし感染症などの合併症を伴う場合は対象から除外した。

UC患者由来臨床サンプルの採取：本研究に使用した臨床サンプルは、東邦大学医療センター佐倉病院内科に受診した患者から、末梢血を採血および内視鏡検査時に採取した罹患部組織を使用した。大腸内視鏡検査時に対象患者の初発年齢、病悩期間、臨床症状(活動度を含む)、病型、病変分布、臨床的及び内視鏡的重症度、一般血液検査所見、合併症、既往歴についての詳細な情報を得た。

TCR解析：我々が保有するAdaptor-ligation PCR法およびMicroplate-hybridization法を用いてTCRAV、TCRBVを定量的に検出した。さらに、

TCRの抗原認識部位であるCDR3領域に関しては、CDR size spectratypingによるクロナリティーの検討を行った。

SMEZ-2抗体価の検出：リコンビナントSMEZ-2を用いたELISA測定系を作成し検討した。

#### (倫理面への配慮)

患者には研究内容および検体採取の方法・危険性を説明し、インフォームドコンセントを文書で取得した上で検体の提供を受けた。検体については連結匿名化にてプライバシーの保護をはかった。

#### C. 研究結果

1. UC患者末梢血および腸管炎症局所でTCRBV4を有するT細胞(TCRBV4-T細胞)のPolyclonalな増加が観察された。
2. TCRBV4-T細胞は溶血性レンサ球菌由来のスーパー抗原であるSMEZ-2により増加すること(*in vitro*)およびTCRBV4に偏りのみられたUC患者で血漿中抗SMEZ-2抗体価が高いことが確認された。
3. 末梢血でTCRBV4に偏りのあったUC患者の罹患期間は、偏りのない患者の罹患期間に比べて有意に長かった。

#### D. 考察

長期に渡るスーパー抗原の暴露がT細胞を中心とした獲得免疫系を全身性に攪乱することに

#### E. 結論

UC患者は、緩解-再燃サイクルにSMEZ-2による関与が強く示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

Shiobara N, Suzuki Y, Aoki H, Gotoh A, Fujii Y, Hamada Y, Suzuki S, Fukui N, Kurane I, Itoh T, Suzuki R. Bacterial superantigens and T cell receptor beta-chain-bearing T cells in the immunopathogenesis of ulcerative colitis. Clin Exp Immunol. 150(1):13-21, 2007. Equib 2007 Jul 5.

#### 2. 学会発表

Suzuki Y, Shiobara N, Saniabadi A, Suzuki S, Suzuki R. Bacterial superantigens and TCRVB-bearing T cells in the immunopathogenesis of ulcerative colitis. 15th United European Gastroenterology Week (27-31 October 2007). Paris, France. 29 October 2007.

#### 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

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

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：Infliximab を計画的維持投与する際の免疫調節剤（AZA/6MP）の併用は、Infliximab 投与により誘導される抗二重鎖 DNA 抗体産生に代表される新たな免疫反応を抑制する。これにより遅発性過敏症の発症率を低下させるのみならず、再燃率や手術率をも軽減し、良好な緩解維持に寄与している。特に大腸病変を有するクローン病では、長期の非再入院率を向上させることから、免疫調節剤併用がより望ましい。

共同研究者

那須野正尚<sup>1)</sup>、西岡 均<sup>1)</sup>、萩原 武<sup>1)</sup>、前田  
聡<sup>1)</sup>、小澤 広<sup>1)</sup>、黒河 聖<sup>1)</sup>、中野渡正行<sup>1)</sup>、  
今村哲理<sup>1)</sup>、田中浩紀<sup>2)</sup>、中垣 卓<sup>2)</sup>、  
細川雅代<sup>2)</sup>、有村佳昭<sup>2)</sup>、今井浩三<sup>2)</sup>  
札幌厚生病院 第一消化器科<sup>1)</sup>  
札幌医大 第一内科<sup>2)</sup>

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、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行い、引  
き続き少なくとも 8 週間ごとの計画的維持投与  
を行うことが重要である。しかし、従来  
Infliximab の維持投与には免疫調節剤  
(Azathiopurine:AZA もしくは  
6-mercaptopurine:6MP) 併用が望ましいと考えら  
れてきたが、ごく最近これらの併用は長期緩解  
維持に影響を与えないとする報告もなされ、治  
療方針決定少なからず混乱をきたしている。

本研究では、Infliximab による新たな免疫反  
応誘導のひとつとして抗二重鎖 DNA 抗体 (dsDNA  
Ab) の出現頻度と、緩解維持を阻止するような  
臨床経過への影響の可能性を検討し、免疫調節  
剤併用は必要性を明らかにするために、病型に  
よる相違も含めて考察した。

B. 研究方法

Infliximab を投与され、計画的維持投与を少  
なくとも 2 年間以上継続し、抗核抗体と dsDNA Ab  
を経時的に測定したクローン病患者 64 名を対  
象した。

免疫調節剤併用の有無による抗核抗体と  
dsDNA Ab の出現頻度を求め、さらに dsDNA Ab  
陽性例での 2 年間の緩解維持率、要手術率、投  
与時反応および遅発性過敏症の出現率から、  
dsDNA Ab 出現時の臨床経過へ与える影響を検討  
した。

さらに免疫調節剤の併用意義を、より明確に  
すべく、AZA/6MP 併用の有無による再発による  
非再入院率を、小腸病変を有する症例と大腸病  
変を有する場合に分けて考察した。

(倫理面への配慮)

血液検査の結果の一部を、臨床研究としてま  
とめ学会等に報告することについて、文書によ  
る包括同意を得た。

C. 研究結果

(1) 自己抗体出現率

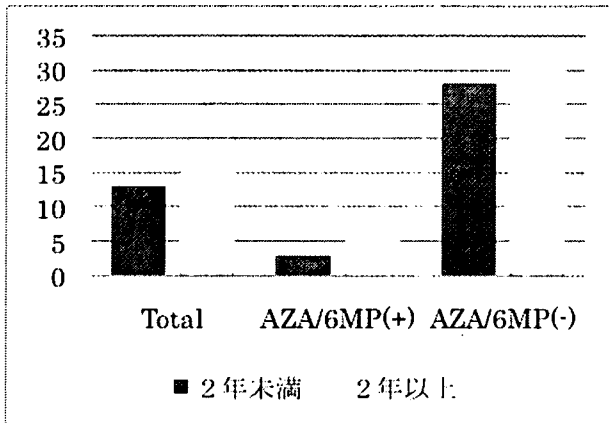
Infliximab 計画的維持投与中に、一過性であ  
れ抗核抗体が出現する頻度は 2 年未満で 39%、2  
年以上で 44% である。AZA/6MP を初回 Infliximab  
投与以前から、もしくは導入治療時期に併用し

た場合には26%に抑制されるが、併用なしの場合、2年未満でも60%、2年以上では72%と極めて高率に及ぶ。

dsDNA Ab の出現率は、2年未満で13%、2年以上で16%である。AZA/6MP の併用は、これを2年未満で3%、2年以上でも5%に抑制するが、併用がないと、2年未満で28%、2年以上では32%に上昇する (p<0.01) (図1)。

また dsDNA Ab 以外には、抗SS-B抗体、抗カルジオリピン抗体陽性も認めた。

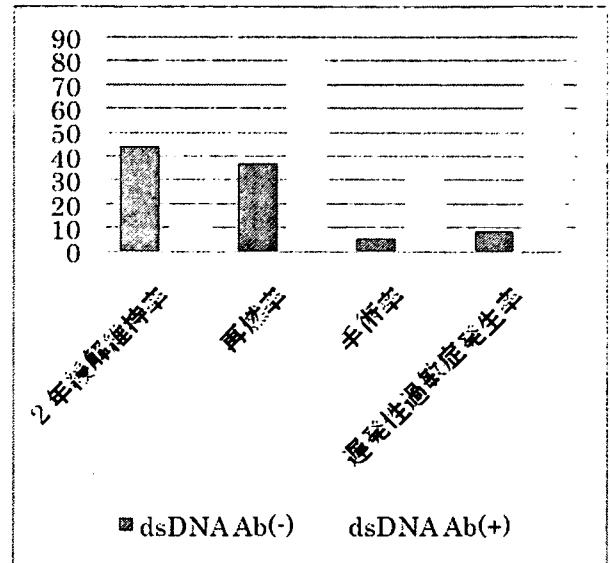
図1: Infiximab による抗二重鎖DNA抗体出現率 (%)



## (2) 抗二重鎖DNA抗体出現による臨床経過への影響

dsDNA Ab 出現の有無により、Infiximab 計画的維持投与患者での、2年間の緩解維持率、再燃率、手術率、さらに Infiximab の特徴的な副作用のひとつである投与時反応と遅発性過敏症の発生率を検討した。

図2: 抗二重鎖DNA抗体による臨床経過への影響 (%)



CDAI が150未満、かつ Infiximab の8週間ごとの再投与間隔を短縮する必要がなかったものを緩解とした。dsDNA Ab 陰性例では44.4%の緩解維持率を得たが、dsDNA Ab 陽性例ではわずか10.0%にとどまった (p<0.01)。

CDAI が150以上となり、腹痛、下痢等の症状に対して何らかの治療を要したものを再燃と定義した場合の再燃率は、dsDNA Ab 陰性例での37.1%に対し、dsDNA Ab 陽性例で80.0%と高かった (p<0.01)。同様に、腸管切除を必要とした症例も dsDNA Ab 陰性例での5.6%に対し、dsDNA Ab 陽性例では30.0%に及んでいた (p<0.05)。

さらに、投与時反応と遅発性過敏症の発生率も dsDNA Ab 陽性例で高頻度に発生していた。

(dsDNA Ab 陰性 9.3%に対し、dsDNA Ab 陽性例 70.0%)

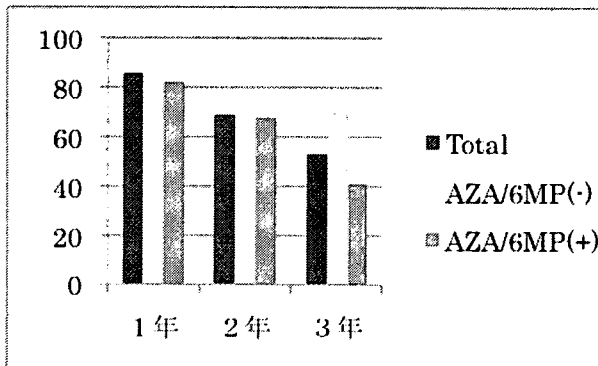
dsDNA Ab 陽性例のほとんどすべてが、AZA/6MP を併用していないことを考慮すると、免疫調節剤の適切な併用が、臨床経過をより安定させ QOL 向上を伴う緩解維持を可能にしていると思われる。

## (3) AZA/6MP 併用による非再入院率 (図3)

ここまで、免疫調節剤は、Infiximab 計画的維持投与中の自己抗体産生やクローン病の再燃

を抑制し、長期的な緩解維持に寄与すると論じてきた。

図3：免疫調節剤併用の有無による非再入院率 (%)



しかし、Infliximab 計画的維持投与症例を、AZA/6MP 併用の有無により非再入院率を検討したところ（群間での成分栄養療法の処方量に有意差はない）、計画的維持投与全体での1年後非再入院率が86%のところAZA/6MP 非併用では93%に対しAZA/6MP 併用例では82%であった。同じく2年後の非再入院率も全体で69%のところ、AZA/6MP 非併用では70%に対しAZA/6MP 併用例では68%であり、AZA/6MP 併用意義という観点からは、何ら有意差を認めなかった。そればかりか、3年後には、全体で53%のところ、AZA/6MP 非併用では70%を維持したのに対しAZA/6MP 併用例では41%であり、有意差は認めないものの、むしろAZA/6MP 併用例での再入院率が高い傾向が得られた。

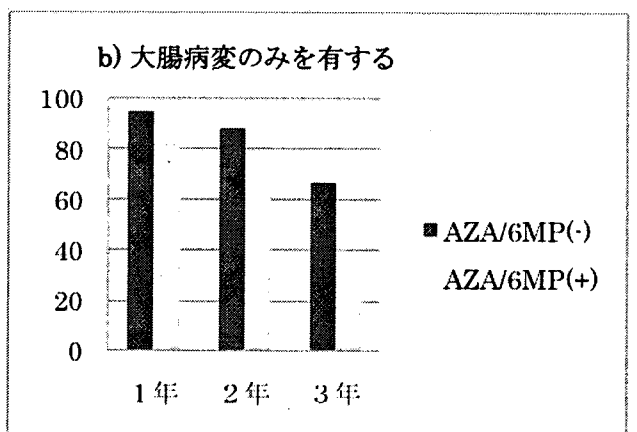
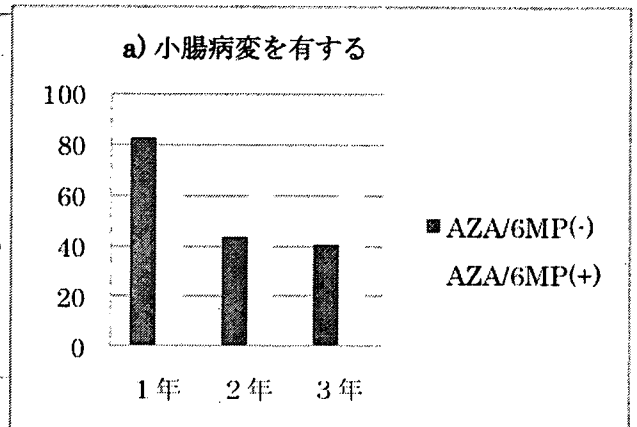
(4) 病型によるAZA/6MP 併用意義 (図4)

AZA/6MP 併用によるInfliximabの計画的維持投与法は高率に大腸病変を癒癒させる。病変の癒癒治癒は、クローン病再燃による再入院を抑制するはずであろう。したがって病型による相違（おもに大腸病変のみを有する場合と、小腸病変を有する場合）によるAZA/6MP 併用意義を検討した。

小腸病変のみを有する場合の非再入院率はAZA/6MP 併用により2年を経過すると低下する傾向がある。しかし、大腸病変に対する効果は

まったく逆でAZA/6MP 併用により2年を経過非再入院率は大きく向上する。

図4：病型の相違による免疫調節剤併用の有無による非再入院率 (%)



D. 考察

Infliximab 再投与によるdsDNA Ab出現は広く認識され、ループス症候群の合併が強く疑われる場合にはInfliximabを投与中止する必要がある。

dsDNA Abは、その多く(70%)がCDAIが150以上に増悪した再燃傾向をきたした際に出現していたことから、Infliximab自体への抗体(antibody to Infliximab: ATI)産生の時期に概ね一致し、Infliximabの効果を減弱させている可能性が考えられる。

小腸病変では大腸病変に比し、長期経過例での免疫調節剤併用意義が乏しい点は、AZA/6MPによる回腸末端での腸内細菌の変化や感染の惹



起に関与してクローン病の再燃が生じている可能性も考えられた。

#### E. 結論

Infliximab を計画的維持投与する際の免疫調節剤の併用は、緩解維持に悪影響を及ぼす抗二重鎖 DNA 抗体産生を明らかに抑制している。すなわち免疫調節剤は、Infliximab 反復投与による新たな免疫反応を抑制し維持治療の QOL 向上に寄与していると考ええる。

また、免疫調節剤を併用した Infliximab の計画的維持投与は大腸病変に対しての効果が、小腸病変より高いことから、少なくとも大腸型に対しては免疫調節剤の併用を、肝炎ウイルスキャリアなど一部の症例を除いて必須とすべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 1) 田中浩紀、本谷 聡、今村哲理

クローン病に対する Infliximab の効果と問題点：大腸病変と小腸病変の比較。消化器科：45(4), 395-401. 2007.

###### 2) 本谷 聡、田中浩紀、中垣 卓、ほか。

Crohn 病における Infliximab 治療：粘膜治癒の維持と腸病変の推移。胃と腸：42(13), 1832-1842. 2007.

##### 2. 学会発表

###### 1) 本谷 聡、那須野正尚、今村哲理

「Immunomodulator によるクローン病治療の新展開」抗 TNF- $\alpha$  抗体 (infliximab) 投与時における免疫調節剤併用投与の意義と問題点。第 4 回日本消化管学会学術集会、2008, 2, 7-8. 大阪。

#### 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

炎症性腸疾患患者TPMT遺伝子多型解析と血中6-TGN濃度

分担研究者 藤山 佳秀 滋賀医科大学 教授

研究要旨：アザチオプリン（AZA）と6-メルカプトプリン（6-MP）の副作用発現との関連について、TPMT 遺伝子多型と6-TGNs 濃度を測定した。健常人41人、IBD患者70人（UC 50人、CD 20人）についてTPMT 遺伝子多型をPCR法と制限酵素処理により検討した結果、健常人1人にTPMT\*1/\*3Cのヘテロ接合体を認めた。また、AZA、6-MP投与IBD症例における血中6-TGNs濃度の検討AZA/6-MP内服中のIBD患者83人（UC 41人、CD 42人）の6-TGNs濃度をHPLC法にて測定した。平均血中濃度は $277.9 \pm 199.8 \text{ pmol}/8 \times 10^8$ 赤血球であった。

A. 研究目的

アザチオプリン（AZA）と6-メルカプトプリン（6-MP）の代謝にかかわるTPMT遺伝子の多型と代謝産物6-TGNs濃度について検討した。

B. 研究方法

健常人41人、IBD患者70人（UC 50人、CD 20人）についてTPMT 遺伝子多型をPCR法と制限酵素処理により検討した。また、AZA、6-MP投与IBD症例における血中6-TGNs濃度の検討AZA/6-MP内服中のIBD患者83人（UC 41人、CD 42人）の6-TGNs濃度をHPLC法にて測定した。

（倫理面への配慮）

今回の検討は滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと、患者の同意を得て行った。

C. 研究結果

TPMT 遺伝子多型解析の結果、健常人に1人にTPMT\*1/\*3Cのヘテロ接合体を認めた。顆粒球減少を認めたIBD患者すべてがwildタイプであった。また、AZA換算平均1日投与量は $52.6 \pm 8.7 \text{ mg}$ であった。6-TGNsの平均血中濃度は $277.9 \pm 199.8 \text{ pmol}/8 \times 10^8$

赤血球で、緩解期にある患者で有意に高かった（緩解期 $342.8 \pm 184.6$ 、活動期 $232.9 \pm 159.7$ ）。

D. 考察

今回の結果では、TPMT 遺伝子多型と副作用発現に関連は見いだせなかった。ただ、TPMT活性低下をきたすヘテロ接合体の検出により、AZA/6-MPの重篤な副作用を未然に防ぐ意味は大きいと考えられる。一方、平均50mg/日のAZA内服にても当院の患者では十分な6-TGNsの濃度上昇が得られていたことより、AZA50mg/日の投与は至適投与量と推察される。

E. 結論

TPMT 遺伝子多型と副作用発現に明かな関連は見いだされなかった。AZA50mg/日の投与は妥当と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Andoh A, Tsujikawa T, Ban H, Hashimoto T, Bamba S, Ogawa A, Sasaki M, Saito Y, Fujiyama Y. Monitoring 6-Thioguanine Nucleotide Concentrations in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Gastroenterol Hepatol (in press).

## 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

潰瘍性大腸炎における炎症性発癌に対するサーベイランス法の確立

分担研究者 渡邊 聡明 帝京大学外科 教授

研究要旨:潰瘍性大腸炎における炎症を背景にした発癌を早期発見するための効率的なサーベイランス法を確立するために、(1) 狙撃生検を行うべき内視鏡所見の特徴を明らかにし、(2) 発癌のハイリスク症例を選別する分子生物学的マーカーを確立すること、を目的とした。多施設共同研究の結果、腫瘍性病変のが示す、内視鏡検査時の特徴的所見が明らかとなった。また、非腫瘍性直腸粘膜における網羅的遺伝子発現解析により、潰瘍性大腸炎における、腫瘍性病変合併例、非合併例の予測モデルを作成した結果、accuracy87-98%の精度でクラス予測を行うことができた。以上の結果から、発癌のハイリスク症例を選別し、狙撃生検をより効率的にできる可能性が考えられた。

共同研究者

味岡洋一<sup>1)</sup>松本譽之<sup>2)</sup>上野文昭<sup>3)</sup> 武林  
亨<sup>4)</sup>日比紀文<sup>5)</sup>  
新潟大学<sup>1)</sup>兵庫医科大学<sup>2)</sup>大船中央病院<sup>3)</sup>  
慶応義塾大学衛生学公衆衛生学<sup>4)</sup>慶應義塾  
大学消化器内科<sup>5)</sup>

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎における炎症を背景にした発癌を早期発見するための効率的なサーベイランス法を確立することを目的とする。

このために、(1)サーベイランスの際に、狙撃生検を行うべき内視鏡所見の特徴を明らかにし、さらに、(2) 発癌のハイリスク症例を選別する分子生物学的マーカーを確立すること、を目的とする。

B. 研究方法

(1) これまでに行われたサーベイランス内視鏡検査の多施設共同研究で、実際に癌あるいは dysplasia が認められた症例を対象として、腫瘍性病変を認めた生検採取部位の内視鏡所見を解析し、その特徴を明

らかにする。

(2) 癌あるいは dysplasia を認めた10症例 (UC-Ca 群) および、認められなかった43例 (UC-NonCa 群) を対象とする。対象症例の非腫瘍性直腸粘膜の標本を用いて、DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行う。UC-Ca 群および UC-NonCa 群の間で発現の異なる遺伝子群を同定し、この遺伝子セットも用いて腫瘍性病変合併例、非合併例を予測する予測モデルを作成する。(倫理面への配慮)

多施設共同研究に関しては、各施設でインフォームドコンセントを得て行う。また、個人情報の扱いに関しては十分配慮し、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点を明確にする。

C. 研究結果

(1) 腫瘍性病変が示す、内視鏡検査時の特徴的所見として、以下の様に分類できることが明らかとなった。

1) Protruded lesion

2) Slightly elevated lesion

3) Flat lesion

4) Depressed lesion

5) Mixed-type lesion

(2) UC-Ca 群および UC-NonCa 群の間で発現の異なる遺伝子として、合計 40 遺伝子が抽出された。これらの遺伝子を用いて、腫瘍性病変合併例、非合併例を予測する予測モデルを作成した結果、sensitivity 100%, specificity 83-98%, positive predictive value 59-91%, negative predictive value 100%, accuracy 87-98% の精度でクラス予測を行うことができた。

#### D. 考察

内視鏡所見の検討により、潰瘍性大腸炎における腫瘍性病変が呈する特徴が明らかとなった。今後は、これらの病変を狙撃生検するサーベイランス法と、欧米を中心として行われている、10cm毎に4個づつ、あるいは合計33個以上の生検を行うサーベイランス法との有用性を比較検討する臨床試験が必要と考えられる。また、網羅的遺伝子発現解析による、腫瘍性病変合併例の予測式の精度をあげるために、症例数を増やした検討を継続することが重要と考えられる。

#### E. 結論

サーベイランスで、腫瘍性病変を効率的に発見するための、狙撃生検を行うべき部位の内視鏡的特徴が明らかとなった。遺伝子発現解析により腫瘍性病変のハイリスク症例を予測できる可能性が考えられた。以上より、発癌のハイリスク症例を選別し、狙撃生検をより効率的にできる可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Watanabe T, Kobunai T, Toda E, et al. Gene expression signature and the prediction of ulcerative colitis-associated colorectal cancer by DNA microarray. Clin Cancer Res 13(2): 415-420, 2007

2) Kojima T, Watanabe T, Nagawa H. Basic fibroblast growth factor enema improves experimental colitis in rats. Hepatogastroenterology 54(77):1373-7, 2007

3) Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M, et al. Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 14(2):259-64, 2008

4) 渡邊聡明. 増え続ける炎症性腸疾患-最新の治療-潰瘍性大腸炎のサーベイランスと Colitic Cancer. 外科治療 96(4):792-800, 2007

5) 渡邊聡明. colitic cancer の新しい診断 pit pattern から molecular まで 潰瘍性大腸炎の腫瘍化における病理と molecular event メチル化解析・マイクロアレイ解析の意義. 早期大腸癌 11(1):21-25, 2007

##### 2. 学会発表

1) Toshiaki Watanabe. Surveillance for colitic cancer in ulcerative colitis. 4th Joint Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology and American Gastroenterological Association (第4回日米消化器病学会合同会議

)Pathophysiology up to date and new emerging therapy of inflammatory bowel disease. 青森 2007年4月20日

2) 渡邊聡明. 炎症性腸疾患-良性から悪性疾患への変貌-. 第295回日本消化器病学会関東支部例会 東京 2007年7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、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後—第 3 報—」

分担研究者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科 部長

研究要旨

潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併する小腸、大腸癌は本邦における両疾患の長期経過例の増加とともに徐々に増加している。潰瘍性大腸炎では surveillance colonoscopy により、前癌病変である dysplasia や早期癌が発見される頻度が増えたが、Crohn 病では進行癌で発見されることが多い。本研究では本邦における潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併する小腸、大腸癌の症例の特徴、治療法、予後について症例報告をおこなった 88 施設と本研究班参加施設にアンケート調査を依頼し、治療後の予後改善を目的として、疾患の特徴、予後、予後規定因子を解析することとした。

アンケート集計例で今回は Crohn 病に合併した小腸、大腸癌症例 36 例のうち、痔瘻癌をのぞいた 30 例の特徴、予後を検討した。癌診断時年齢（中央値）は 37 歳、Crohn 病の罹病期間は 14 年で、68%は直腸、肛門管に発生しており、がん発見の動機は臨床症状出現 60%と多かった。組織学的には高分化腺癌（13/30 例）、粘液癌（9/30 例）が多く、手術率は 86%（26/30 例）、組織学的進行度は stage 0 が 1 例、stage I が 3 例、II が 7 例、IIIa が 5 例、IIIb が 5 例、IV が 3 例）と進行癌が多くを占め、根治度は A14 例、B6 例、C5 例で、術後化学療法が 13 例に行われていた。治療後の累積生存率は 5 年で 45%、10 年で 30%であった。生存率に寄与する因子は癌進行度であった。

Crohn 病に合併した小腸、大腸癌は早期発見が困難で、治療後の予後は良好ではなかった。予後規定因子は癌進行度であり、Crohn 病罹病期間が長い例で直腸、肛門管癌の頻度が高いことなどを考慮して積極的な生検を行うなどの適正な surveillance program の作成が必要である。

1. 研究目的

本研究では本邦での潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と治療後の予後を分析して現状を明らかにするとともに、生存率の解析から予後規定因子を分析し、生存率の向上を図ることを目的とした。

Crohn 病に合併する悪性腫瘍として大腸癌、小腸癌、腸管外悪性腫瘍として悪性リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、胆管癌、肝臓癌などが挙げられている。食道、胃は多くないが、小腸、大腸をあわせた癌合併頻度は一般人口に比べて高いとする報告が多い(1)。今回は痔瘻癌をのぞいた本邦の小腸、大腸癌の特徴と予後を分析した。

2. 対象、方法

潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸

癌の報告例を年数を限らず、潰瘍性大腸炎、Crohn 病、癌をキーワードにして本邦の文献を検索し、発表のあった 88 施設および本研究班参加施設に症例の特徴と予後についてのアンケート調査を依頼した。今回の対象は Crohn 病に合併した小腸、大腸癌症例 36 例のうち、痔瘻癌をのぞいた 30 例とし、特徴、予後、予後規定因子を解析した。生存率は Kaplan Maier 法で検討した。

3. 結果

症例の概要は小腸癌 3 例、大腸癌 27 例で、罹患範囲は小腸型 3 例、大腸型 4 例、小腸大腸型 23 例、癌診断時年齢が 37 才（中央値）、平均罹病期

間が14年であり(表-1)、発見の動機は下血、腸閉塞などの臨床症状で発見された例が60%と多くを占めた(表-2)。癌の部位は直腸、肛門管が68%のと最も多く、多発例を3例に認め、手術が可能であったのは86%(26/30例)であった。組織学的検索では高分化腺癌が43%(13/30)、粘液癌が30%(9/30例)と多くを占め、dysplasiaを17%(4/24)に認めた(表-3)。手術術式は小腸切除術4例、大腸切除術11例、直腸切断術14例、骨盤内臓全摘術3例であった。組織学的進行度はstage 0が1例、stage Iが3例、IIが7例、IIIaが5例、IIIbが5例、IVが3例)と進行癌が多くを占め、根治度はA14例、B6例、C5例で、術後化学療法が13例に行われていた(表-4)。治療後の予後は治療開始後32ヶ月(中央値)で50%が生存(無再発生存13例)で(表-5)、治療後の累積生存率は5年で45%、10年で30%であった(図-1)。織学的癌進行度の生存率では有意差は出なかったが(図-2)Coxの回帰分析ではクローン病発症時年齢、癌診断時年齢、病理組織、癌進行度のうち、生存率に大きく寄与する因子は癌進行度であった(表-6)。

## 6. 考察

Crohn病に合併した小腸、大腸癌の予後が不良な原因は早期が困難であることが大きな要素を占める。本症による直腸肛門狭窄例で大腸内視鏡検査が不可能な症例や痔瘻癌の早期発見には狭窄症状の増強、血便、粘液排出の増加などに留意し、積極的に生検診断を行う必要があると考えられる。小腸癌では狭窄、貧血などの症状はCrohn病の増悪との鑑別が困難で、現在のところ有効な早期発見の手段はないと思われるが、本症を念頭において経過を観察する。小腸癌、痔瘻癌を含む大腸癌の早期発見のために適切な surveillance program の確立が必要である。

## 7. 文献

1) Ullman TA, Itzkowitz SH: Cancer risk in Inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease. ( Edited by Satsangi J, Sutherland LR) Churchill Livingstone p. 605-619, 2003

表-1 Crohn病に合併した小腸、大腸癌  
(n=30)

M:F	20:10
CD発症年齢(中間値)	22才(10-59)
癌診断時年齢	37才(26-73)
CD罹病期間	14年(0-37)
罹患範囲	小腸3、大腸4、小腸大腸23、

表-2 Crohn病に合併した小腸、大腸癌の発見の動機  
(n=30)

臨床症状(下血、腸閉塞など)	60%(19/30例)
腫瘍マーカー上昇	23%(7例)
肛門生検	27%(8例)



表-3 Crohn病合併小腸、大腸癌の病理組織学的検討 (n=30)

部位	回腸3、上行結腸2、横行結腸1、下行結腸1、S状結腸6 直腸16、肛門管12(68%)
単発:多発	21:3
組織学的分類	高分化13、中分化5、 低分化3、粘液癌9 Dysplasia 17%(4/24)

表-4 Crohn病に合併した小腸、大腸癌に対する治療 (n=30)

手術	小腸切除術 4 大腸切除術 11 直腸切断術 14 骨盤内臓全摘術 3
組織学的進行度(大腸癌取り扱い規約、第6版) stage	0:1, I:3, II:7, IIIa:5, IIIb:5, IV:3
根治度	A:14 B:6 C:5
術後化学療法	13例

表-5 Crohn病に合併した小腸、大腸癌の予後 (n=30)

治療後経過期間(中央値)	32ヶ月(0-178)
予後	生存 15例(50%)(無再発13例) 死亡 15例(再発14例) (局所再発6、遠隔転移3、腹膜播種3)

図-1 Crohn病に合併した小腸、大腸癌の治療後累積生存率 (n=30)

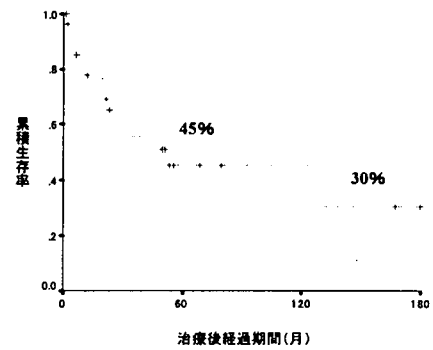


図-2 Crohn病に合併した小腸、大腸癌の治療後累積生存率 (n=30) —組織学的病期—

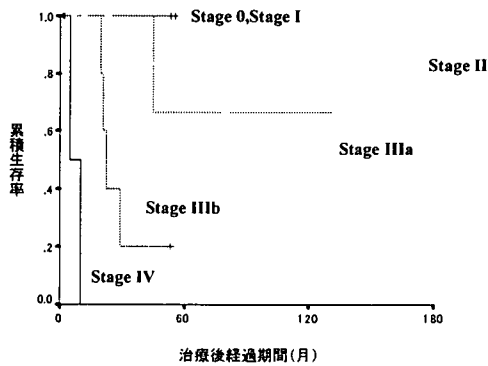


表-6 生存率に寄与する因子の検討

因子	有意確率	Exp(B)
CD発症時年齢 (20才未満、以上)	0.465	0.443
癌診断時年齢 (40才未満、以上)	0.225	2.948
病理組織型 (高、中、低分化、粘液癌)	0.414	1.335
Stage (大腸癌取り扱い規約)	0.007	6.286

## 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

研究協力者 池内 浩基 兵庫医科大学外科学講座 准教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（以下 UC）に合併する colitic cancer 症例に対する FDG-PET 検査の有用性について検討した。特に、癌の壁深達度、および UC の活動性と PET 検査所見について検討した。CRP 値が陽性となる再燃時の PET 検査は、強い炎症を伴う病変が強陽性として表現されるため、colitic cancer の診断に用いることはできないことが明らかとなった。壁深達度が MP 以上の症例では陽性になるものの、粘膜内癌の症例では 2 症例とも陰性であった。また、内視鏡検査での病理診断が High grade dysplasia の症例であっても、PET 検査所見が陽性の症例では MP 以上の進行癌である可能性があるため、手術を急ぐべきであると思われた。

共同研究者 中埜廣樹<sup>1)</sup> 内野 基<sup>1)</sup> 中村光宏<sup>1)</sup> 松岡宏樹<sup>1)</sup> 富田尚裕<sup>1)</sup> 福田能啓<sup>2)</sup> 中村志郎<sup>3)</sup> 松本誉之<sup>3)</sup>

- 1) 兵庫医科大学外科学講座
- 2) 兵庫医科大学臨床栄養部
- 3) 兵庫医科大学内科学下部消化管科

組織型は高分化型腺癌であった。6 症例が陽性であった。図 1 に示した症例は UC の再燃のためにステロイド治療中（プレドニゾン 15mg/日投与）であり、CRP 値は 1.6mg/dl と陽性であった。この症例の PET 所見は、UC の活動性の病変が強陽性に表現されてしまい、S 状結腸の病変を同定することはできなかった。また、standardized uptake value（以下 SUV）値は早期 15、後期 17 と極めて高い値を示した。

図 2 の症例は病悩期間 16 年の UC 症例であり、6 ヶ月前の内視鏡時の病理所見で HGD と診断され手術を勧められるも、本人の同意が得られなかった症例である。今回の内視鏡時の病理検査でも HGD と診断された。本症例では PET 検査でも陽性所見を示したため今回手術となった。切除標本の病理検査では、壁深達度は MP の高分化型腺癌で、リンパ節は 1 群に転移を認め、stage は IIIa であった。

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（以下 UC）のサーベイランスの検査方法として FDG-PET 検査が有用であるかどうかの検討を行う。

### B. 研究方法

2007 年 11 月から 2008 年 1 月までに、癌または High grade dysplasia（以下 HGD）の診断で手術となった UC 症例に対し、術前 FDG-PET 検査を行い、術前の臨床的特長、術後の病理検査等を検討し FDG-PET 検査の有用性について検討した。

### C. 研究結果

表 1 に対象症例の詳細を示した。偽陰性であった 2 症例はいずれも粘膜内癌であり、

#### D. 考察

炎症性腸疾患と PET 検査に関する報告は、いずれも炎症の範囲と炎症の程度の診断には有用であるという報告であり、colitic cancer と PET 検査に関する報告は存在しない。炎症性腸疾患では炎症性病変が偽陽性に表現れることと、組織型が通常の大腸癌と比較して粘液癌の比率が高く、偽陰性の頻度が高いことが問題点として報告されている。一方で UC の colitic cancer の臨床的特長を見てみると、頻回に再燃する症例や重症化した症例は比較的早期に手術となってしまうため、軽度の炎症が長期間持続した症例に多い特徴がある。今回の症例をみても、8 症例中 7 症例はいずれも寛解期の症例であり、CRP 値は陰性であり、ステロイド治療も受けていない症例であった。

PET 検査の有用性と欠点を、まず壁深達度から見ると、粘膜内癌はいずれも陰性であり、早期の colitic cancer の診断には有用とは言えない結果であった。また、再燃時の UC では炎症性病変が強陽性に表現されてしまい、診断価値はなく、UC の colitic cancer のサーベイランスという目的に対しては、CRP 値が陰性の症例に限るべきであると思われた。

UC の内視鏡時の病理検査は病理医により dysplasia と癌の診断にかなりばらつきがあるのが現状である。今回の症例 8 の場合は内視鏡の肉眼所見は DALM と表現される病変であり、手術を前提とする症例ではあるが、病理診断が HGD であり、患者が手術に同意しない症例であった。UC の colitic cancer 症例は、DALM 様病変だけではなく、粘膜面の病変が炎症性病変にマスクされ粘膜下層以深に広がる症例も多く存在する。このような症例に対する PET 検査は症例 8 のように有用である可能性が高く、内視鏡時の病理検査が dysplasia であり、対象病

変の PET 検査が陽性であるような症例では進行癌の可能性があり手術を急ぐべき症例であると思われる。

#### E. 結論

1. UC 症例に対する癌のサーベイランスを目的とした PET 検査は、CRP が陰性の症例に限るべきである。
2. 内視鏡検査時の病理検査が dysplasia であっても PET 検査所見が陽性の病変に関しては進行癌の可能性があり、手術を急ぐべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 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

表 1 対象症例の詳細

症例	年齢	病愼期間 (年)	性別	術前 診断	PET所見	SUV値	CRP	壁深 速度	組織型
1	22	10	男	Mod.	—		0.1	M	well
2	55	29	女	HGD	—		0.2	M	well
3	64	11	女	poor.	+	5~6.8	0.2	MP	poor
4	67	10	女	well	+	15→17	1.6	MP	mod.
5	74	28	女	mod.	+	6.34	0.1	A	mod.
6	68	18	男	well	+	7.86→10.78	0.1	SS	well
7	57	29	男	well	+	8.93→14.06	0.1	SS	well>muc
8	39	16	男	HGD	+	3.93	0	MP	well>muc

SUV: standardized uptake value

図 1 症例 4 (67歳、女性)

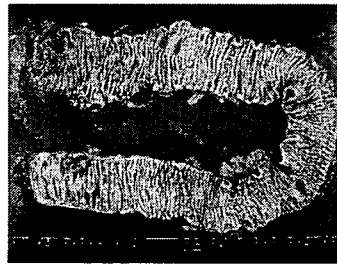


図 2 症例 8 (39歳、男性)

