

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治製炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

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。pit pattern 診断は病変の認識に有用であったが、表面構造の変化が白色光観察、色素内視鏡や拡大観察でも認識し得ない病変があり、さらに、病変の範囲診断においても、必ずしも有用ではないものがあるので注意を要すると考えられた。

共同研究者

日比紀文、岩男泰、¹⁾、松本譽之、樋田信幸²⁾、平田一郎、渡辺真³⁾、渡辺聡明⁴⁾、田中正則⁵⁾、味岡洋一⁶⁾、田中信治、岡志郎⁷⁾、鶴田修⁸⁾、渡辺憲治⁹⁾、高木承¹⁰⁾、小林清典、佐田美和¹¹⁾、飯塚文瑛¹²⁾、黒河聖、今村哲理¹³⁾、五十嵐正広¹⁴⁾、浜谷茂治、樫田博史、伊藤治、大塚和朗、水野研一¹⁵⁾

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

症例の集積とそれらの pit pattern の検討から腫瘍性の pit pattern である Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) と非腫瘍性の pit pattern である Non-Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (Non-NPUC) とに分けられると考えられた。そこでさらなる症例の集積と、拡大観察を用いた target biopsy による効率のよいサーベイランスの可能性を検討した。

B. 研究方法

参加施設から、dysplasia、UC 関連癌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。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) の増加するに伴い、UC 関連腫瘍の増加が懸念される。

UC 関連癌の多くは内視鏡的に認識が可能であり、その発見に色素内視鏡が有用であることが報告されており、色素拡大内視鏡による pit pattern 診断の有効性も報告されている。これまで dysplasia、UC 関連癌

C. 研究結果

pit pattern 診断は病変の認識に有用であった。特に、背景粘膜の炎症性変化と比較して腫瘍性の表面構造の変化は少なかった。しかし、表面構造の変化が白色光観察、色素内視鏡や拡大観察でも認識し得ない病変がある。さらに、病変の範囲診断におい

でも、必ずしも有用ではないものがあった。

また、NBI による拡大観察の意義は今回の検討では不明確であった。

D. 考察

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、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く、その程度は不均一であることが指摘されていた。一方、NonNPUC 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。

しかし、一見Ⅰ型 pit pattern を呈する dysplasia の存在があり、これは通常内視鏡では病変の指摘は困難であり、今後の課題である。また、pit pattern 診断は病変の認識に有用であったが、病変の範囲診断においては、必ずしも有用ではないものがあるので注意を要すると考えられた。

今後は、白色光観察、色素内視鏡に加え、NBI 等の特殊光観察の有効性についても検討する必要があると考えられた。

E. 結論

今後は、さらに症例の集積と解析をすすめていくとともに、pit pattern 診断を併用した Target biopsy の有効性を検証する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kudo SE : New frontiers of endoscopy from the large intestine to the small intestine. *Gastrointestinal Endoscopy*, 66;S3-S6, 2007

工藤進英, 大塚和朗, 樫田博史, 伊藤治, 水野研一, 請川淳一, 浜谷茂治 : 潰瘍性大腸炎関連癌の pit pattern 診断. *早期大腸癌*, 11;57-60, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

クローン病に対する PET 検査の有用性の検討

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：クローン病（以下 CD）に対する FDG-PET 検査の有用性について検討した。吻合部狭窄を含めた狭窄病変は FDG-PET 検査で比較的明瞭に表現されたが、成人例では造影検査が FDG-PET 検査よりも特異性が高く、有用性は否定的であった。癌合併症例の FDG-PET 検査の陽性率は 50%であり、陽性率が低い原因としては CD に合併する癌に粘液癌が多いことも関与している可能性があると思われた。局所再発に関しては FDG-PET よりも MRI の方が周囲臓器との位置関係、浸潤範囲の診断に有用であった。直腸肛門病変に対する FDG-PET 検査は、低侵襲に瘻孔の走行および一次口の検索が可能である症例も存在するが、サーベイランスに関しては診断の精度、費用等を考慮すると、サーベイランスプログラムに組み込む検査としては適切ではないものと思われた。

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

A. 研究目的

CD に対する FDG-PET 検査が有用であるかどうかを、特に CD の colitic cancer に対するサーベイランスという点を中心に検討を行った。

B. 研究方法

対象は 2005 年 6 月以降、CD 患者に対して FDG-PET 検査を行った 9 症例である。これらの症例に対し 1. 吻合部再発による狭窄病変の FDG-PET 所見 2. CD に合併した直腸癌症例の FDG-PET 所見 3. 直腸肛門病変の悪化に伴い直腸切断術を行った症例の FDG-PET 所見について検討した。

C. 研究結果

1. 吻合部再発による狭窄病変に対する FDG-PET

所見。

造影検査で吻合部およびその口側の回腸に狭窄病変が認められているが、FDG-PET 所見でも同部位に強い集積が認められた。切除標本でも強い狭窄部位と FDG-PET の陽性部位は一致していた。

2. CD のために直腸切断術を行った症例の FDG-PET 所見。

表 1 の症例 1 から 4 が CD に合併した直腸肛門部癌のために腹会陰直腸切断術を行った症例の詳細である。粘液癌 3 例中 2 例は FDG-PET で集積が認められた。予後は不良で、術後 15 ヶ月間局所再発を生じていない 1 症例を除いて残りの 3 症例は、2 症例が局所再発を生じており、1 症例は死亡していた。

現在までに直腸肛門病変の悪化に伴い直腸切断術を行った CD 症例で、術前に FDG-PET 検査を行うことができた症例の詳細を表 1 の症例 5-8 に示した。白血球数や CRP 値の上昇など炎症所見を認めていた 2 症例はいずれも FDG-PET 所見は陽性であった。炎症所見を認めなかった症例では 1 例陽

性、1例陰性という結果であった。最終的な病理検査では4例とも悪性所見は認めなかった。

3. 病理所見と standardized uptake value (SUV) 値

表1にFDG-PETで陽性を示した5症例のSUV値を示した。矢印の左が早期像、右が後期像のSUV値である。癌合併症例のSUV値よりも悪性所見を認めない症例の瘻孔部のSUV値の方がむしろ高値を示していた。

D. 考察

CDでは、潰瘍性大腸炎（以下UC）において威力を発揮した内視鏡検査が、疼痛を有する肛門病変や多発する狭窄病変のために十分に行うことができない。そのため確立されたサーベイランスプログラムはなく、各施設で試行錯誤しているのが現状である。CT、MRI、造影検査や分泌物の病理検査、瘻孔上皮の搔爬で得られた組織の病理検査などが現在行われているが確定診断が付く症例が多いとは言えない。最近、癌の早期発見のための検査方法として、多くの施設で導入されている¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)は炎症性腸疾患では、偽陽性が多いとの報告がある。また、UCの領域では癌の合併症例の検索ではなく、小児を中心に、低侵襲で活動性と罹患範囲の同定に役立つとの報告が増加している。CDに関してもNeurathらが同様の報告をしている。CDに合併する癌症例に対する、FDG-PETの有用性を検討した報告は我々が検索できた範囲ではなく、今回まだ少数例の検討ではあるが、術前にFDG-PET検査を行い、術後の病理検査で確定診断をつけることができた9症例について検討を行った。

CDに合併する癌症例の組織型は粘液癌の比率が高いと報告されている。FDG-PET検査の粘液癌での陽性率は41から58%と報告されており、CD症例に合併する癌症例のFDG-PETの陽性率が低い要因の一つとして粘液癌が多いことが関与している可能性はあると思われる。

今後重要となってくるのは、空置しているにも

かわらず、症状が増悪してくる症例や、直腸狭窄のために内視鏡検査や直腸指診を行うことができない症例である。癌の確定診断が付いていないが、直腸肛門病変の悪化または本人の希望のために、直腸切断術を行った4例の詳細を表1に示した。直腸肛門病変とFDG-PET検査の有用性を評価するには、同部位の炎症の有無を検討しなければならない。炎症反応が陽性である症例で偽陽性となるのはある程度仕方がないものと思われる。一方、炎症反応が陰性である症例でFDG-PETで集積を認める症例に関しては、最終的な術式の選択に迷いが生じてしまう。表1の6例目の症例は直腸・肛門狭窄のために排便障害を生じた症例であるが、腰椎麻酔下でブジーでの拡張を行い、自己ブジーで経過観察を行うか、直腸切断術を行うかで、患者自身も迷いが生じた症例である。FDG-PET検査の結果も参考に、最終的に本人が直腸切断術を希望したため直腸切断術を行った。

E. 結論

サーベイランスに新しい検査法を導入するには、診断の精度とコストに見合った情報量が得られるかどうかを検討しなければならない。今回の検討で、肛門周囲の瘻孔の走行と一次口の同定にFDG-PET検査が有用であることは分かったが、診断精度、他の検査法の精度および、コストを考慮すると、現時点ではクローン病のサーベイランスにFDG-PET検査を導入することは有用ではないものと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

池内浩基、中埜廣樹、内野 基ほか、クローン病に対するPET検査の有用性の検討。日本大腸肛門病学会誌 (in press) 2008

2. 学会発表

内野 基、池内浩基、松岡宏樹ほか、クローン病

に対する PET の有用性と問題点。第 69 回日本臨床
外科学会総会、横浜、11 月 2 日

なし

2 実用新案登録

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

3 その他

1 特許取得

特になし

表 1 クロウン病のために直腸切断術を行った症例のFDG-PET検査の詳細

症例	年齢	性別	病歴期間(年)	病型	PET所見	SUV値	CRP値(mg/dl)	病理所見	癌症例の壁深達度	癌症例のstage	予後
1	54	男	10	小腸大腸	+	7.2→8.5	2.2	粘液癌	A	II	16ヶ月後局所再発
2	42	男	15	小腸大腸	+	3.8	3.6	粘液癌	A	IIIa	15ヶ月局所再発(-)
3	46	女	23	小腸大腸	-		0	粘液癌	AI	IIIa	12ヶ月後局所再発
4	32	男	8	小腸大腸	-		0.2	印環細胞癌	A	IIIa	4ヶ月後死亡
5	41	男	14	小腸大腸	-		0.1	悪性所見(-)			軽快
6	29	女	10	小腸大腸	+	11.2→13.5	0.2	悪性所見(-)			軽快
7	48	男	15	大腸	+	7.2→8.3	2.2	悪性所見(-)			軽快
8	39	男	20	小腸大腸	+	9.7→12.7	1.8	悪性所見(-)			軽快

SUV: standardized uptake value

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

クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法

分担研究者 飯田 三雄 九州大学大学院病態機能内科学 教授

研究要旨：クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術は、近年、小腸の診断・治療に汎用されている小腸内視鏡を用いた新しい治療である。狭窄解除として有用と考えられるが、本治療の確立のためには、適応、手技、有用性及び偶発症などについての検討を要する。今回は、各施設の現状や実際の手技、有用性、偶発症発生率などを知る目的でアンケート調査を企画した。

共同研究者 平井郁仁、松井敏幸
福岡大学筑紫病院消化器科

A. 研究目的

クローン病（以下、CD）の狭窄病変は、外科的手術の主要因である。CDの易再燃性や長期経過を考慮すると、内視鏡的バルーン拡張術（以下、拡張術）にて狭窄をコントロールし、手術を回避する意義は、極めて高い。本邦では、小腸内視鏡（主に Double balloon endoscopy）を用いた拡張術がいくつかの施設で行われており、学会¹⁾や論文^{2), 3)}にて報告されている。しかしながら、単一施設の症例数は限られており、その適応、手技、有用性および偶発症などの解析は十分ではない。新しい診断デバイスを用いた診療として、本治療を取り上げ、その確立を目的として検討する。

B. 研究方法

現状では、CDの小腸狭窄に対する拡張術は、従来の上部消化管、終末回腸、大腸および術後吻合部の狭窄部に対する拡張術の方法に準じて施行されている。対象者の選択、スコープやバルーンカテーテルなどのデバイスの選択や使用法は、各施設で異なり、統一されていない。このため、各施設

の拡張術の現況を知る目的で、アンケート調査を企画し、第2回の総会でアンケート案を示した。我々は、学会報告で、適応においては、狭窄の長さ、術後癒着の有無などが重要であること、偶発症は容認できる範囲であることおよび長期的な手術回避率が高いことを示した¹⁾。これらの結果に基づき、今回は、拡張術施行の現状、適応、使用機器、手技・鎮静、有用性、偶発症と対策の6つを主項目とし、19の設問から成るアンケート案を呈示した。このアンケート案に対して班員の先生方に意見や問題点を挙げて頂き、必要な修正を施した後に、本年、3月にアンケート実施予定である。その後、5月末には、アンケート回収終了し、内容を解析することとしている。

C. 結論

CDの小腸狭窄に対する拡張術は、近年、普及しつつある小腸内視鏡を用いた新しい治療である。CD治療の選択肢となり得るように、今後、本治療法の検討を継続する。

D. 参考文献

1) 平井郁仁, 松井敏幸. Crohn病の小腸狭窄に対するダブルバルーン小腸内視鏡を用いた内視鏡的拡張術の有用性。

Gastroenterol Endosc 49 (Suppl 2): S2155,
2007

2) Hirai F, Matsui T, Yao K, et al.
Efficacy of carbon dioxide insufflation
in endoscopic balloon dilation therapy
using double balloon endoscopy .
Gastrointest Encosc 66(Suppl): S26-29 ,
2007

3) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al.
Clinical outcomes of enteroscopy using
the double-balloon method for strictures
of the small intestine. World J
Gastroenterol 11 : 1087-1089, 2005

G. 研究発表

学会発表

平井郁仁, 松井敏幸. Crohn 病の小腸狭
窄に対するダブルバルーン小腸内視鏡を用
いた内視鏡的拡張術の有用性. 第 74 回日
本消化器病学会総会 神戸ポートピアホテ
ル 平成 19 年 10 月 19 日

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

炎症性腸疾患における炭酸ガス送気内視鏡の意義

研究協力者 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 教授

研究要旨:炎症性腸疾患における炭酸ガス送気内視鏡のパイロット研究を行い、操作性、安全性に大きな問題のないことを確認した。今後 RCT で有用性を検証する予定である。

共同研究者 中島 清一¹、飯島 英樹²、根津 理一郎³、西田 俊朗¹

- 1 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座
- 2 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座
- 3 労働者健康福祉機構 大阪労災病院 外科

A. 研究目的

エアの 150 倍という高い被吸収性を有する炭酸ガスを送気に用いる炭酸ガス送気内視鏡（以下 CO₂内視鏡）は、検査後の腹痛を有意に軽減させることが示されており、狭窄を有する炎症性腸疾患症例における応用が期待されている。しかしながら炎症性腸疾患患者に対する内視鏡は、スクリーニング目的の内視鏡と異なりしばしば長時間となるため、CO₂の体内移行が全身へ及ぼす影響は十分に検証しておく必要がある。また CO₂の持続送気は粘膜局所の血流を増加させることが知られており、炎症を有する粘膜への安全性の確認も必要である。炎症性腸疾患における CO₂内視鏡の意義を検証するため、以下のパイロット研究を行った。

B. 研究方法

内視鏡検査・処置を要すると判断された炎症性腸疾患患者を対象に CO₂内視鏡を施行し、スコピストによる操作性の評価、経皮 CO₂分圧計による CO₂送気の全身への影響、局所粘膜の経

時的撮像による CO₂送気の局所粘膜への影響を検討した。

なお、本研究プロトコルは IRB 承認のもと、患者への十分な説明と同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

パイロット研究対象患者は 14 例、男:女=9:5、年齢中央値 37 (23 - 69) 才、疾患の内訳はクローン病 9 例（うち術前 1 例）、潰瘍性大腸炎 5 例（うち術前 1 例）であった。全例専用の CO₂送気装置（UCR、オリンパスメディカル システムズ）および経皮 CO₂分圧計（TOSCA 500、Radiometer Basel AG, Switzerland）を使用し、大腸内視鏡 7 例、シングルバルン内視鏡 3 例、直腸鏡 2 例および Pouchoscopy 2 例を行った。

内視鏡検査に要した時間は中央値 29 (5 - 90) 分、完遂率は 13/14 (93%) であった。分圧計の動作異常による 1 例を除き CO₂送気の全身への影響は認めなかった。スコピストの 5 段階評価による内視鏡の操作性（挿入の容易さ、送水の勢い等）は「問題なし」～「容易にできる」が 80%以上を占め、CO₂送気によるスコープの操作性はエア送気内視鏡と比して特に問題ないものと思われた。

D. 考察

本パイロット研究では CO₂送気の局所粘膜への影響については十分な検討はできなかった

が、操作性、安全性に大きな問題はないことが確認された。以上の研究結果をふまえ、エア送気内視鏡とのランダム化比較試験を開始する予定である。

E. 結論

炎症性腸疾患において、CO₂内視鏡は操作性、安全性に大きな問題がないことが確認された。

G. 論文

中島清一, 高橋剛, 相馬大人, 西村潤一, 西田俊朗「NOTESにおける至適な送気法」
日本コンピュータ外科学会誌 9(2): 73-77,
2007

Omori T, Nakajima K, Taniguchi E, Ohashi S, Nishida T. 「Laparoscopic intragastric surgery under carbon dioxide pneumostomach」
J Laparoendosc Adv Surg Tech 18(1): 47-51,
2008

Nakajima K, Souma Y, Ohashi S, Nishida T. 「Is it really necessary to close gastrotomy in NOTES? A lesson learned from laparoscopic intragastric surgery.」
Gastrointest Endosc, 2008 (in press)

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

今後の外科プロジェクト研究について

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科分野 教授

研究要旨：渡辺班の外科系プロジェクトについて、日比班からの継続課題および渡辺班における新規課題について総括した。我々は、研究チームとして国際的にも認知されるべきである。そのためには、テーマの選定や研究デザインを吟味すると共に、研究スピードの促進もはかられる必要がある。

A. 研究背景

内科治療の進歩にもかかわらず治療体系全体に占める外科治療の重要性は何ら変わっていない。それどころか、各疾患の自然史の中で外科治療を適切な時期に、また、どのような術式を適応するかによって患者の長期的なQOLが大きく左右されることが認識されつつある。厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（以下渡辺班）においても、日常臨床における問題点を抽出し、インパクトのあるテーマを選別すること、エビデンスレベルの高い結果をまとめ上げることが求められる。

B. 日比班における外科系プロジェクトの継続

日比班での外科系プロジェクトから得られた過去数年の成果を整理した。

渡辺班では、日比班の継続プロジェクトを引き継ぐことが了承された。

1) クロウン病

クロウン病肛門病変を、ガイドラインや診断基準にどのように組み込んでいくのかということについて検討を続行する。また、クロウン病術後の妊娠出産について、術後栄養療法の再発予防効果についても検討を継続する。

2) 潰瘍性大腸炎

回腸囊炎の診断基準について、Pouchitis

Disease Activity Index (PDAI) と対比しながら

ら、厚労省の診断基準の有用性を検討すると共に、治療指針の内容についても検証する必要がある。とくに、再燃を繰り返したり抗生物質で改善のみられない症例に対し有効な治療法を確立することが求められる。そこでは、難治性の回腸囊炎に対しても原疾患と同じように緩解維持あるいは再発予防といった考え方が必要になるかもしれない。

術後長期経過例の予後は、外科治療の適応拡大を考慮する上できわめて重要であることから、重要課題として検討する予定である。骨粗鬆症は、本疾患が若年発症し長期の経過をたどることや術前のステロイド蓄積を考慮すると、近い将来必ずや大きな問題となる。我が国の現状を調査することは、人種差や生活習慣の違いを考慮すれば不可欠であり、骨粗鬆症ガイドラインに乗っ取った治療をどのような症例にいつから始めるべきかといった点が検討されるものと考えられる。また、増えつつある高齢者に対する術式の選択などもQOLの観点から解析する予定である。

3) クロウン病、潰瘍性大腸炎両者に関する課題

炎症性腸疾患における癌合併についてはアンケート調査結果のさらなる解析に加え、クロウン病に合併する癌の早期発見に向けた積極的な取り組みを開始する予定である。

C. 渡辺班における新規外科系プロジェクト

回腸囊炎に対する実態調査は、回腸囊炎プロジェクト立案当初から明らかにすべき課題として取り上げられていたが、内視鏡アトラスの作成および診断基準の提示を経てようやく客観的データの集積が可能となった。前向きに症例を集積し、治療反応性などを中心に検討する予定である。

また、外科系関係者のみならず渡辺班における各部門（癌サーベイランス法の確立（渡辺聡明）、診療ガイドラインの作成・改訂（上野文昭）、宿主-微生物相互作用解析と治療応用（藤山佳秀）、研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備（日比紀文、武林 亨））とも連携しつつプロジェクトの推進をはかることが合意された。

上記の考えのもとに分子標的薬のクローン病術後再発予防効果を検討する予定である。この検討では、分担研究者および研究協力者を越えた新たな研究グループの枠組み作りもかねており、「研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備」チームと共同で進められる。

また、炎症性腸疾患の感染性合併症の実態を明らかにすると共に、実効のある対策を提示すること目標として調査研究が行われる。

D. おわりに

外科系のプロジェクトチームは、分担研究者、研究協力者をはじめ多くの外科医の積極的な協力によって、様々な成果を生み出すことができた。今後は研究班によって得られた成果を、国内および海外の学会で、また論文化することによって積極的にアピールすることが重要である。また、研究チームとして国際的にも認知されるべきである。そのためには、テーマの選定や研究デザインを吟味すると共に、研究スピードの促進もはかられる必要がある。その意味でも、研究班の枠組みを超えた「多施設臨床研究ネットワーク整備」が重要であり、モデル事業ともいえる「Infliximabの術後再発予防効果」への

各施設の積極的な参加を期待している。また、外科ならではの特性を生かした「臨床材料もちいた病態の解明」を積極的に推し進め、外科医の行うあるいは外科医にしかできない基礎研究の底上げをはかる必要がある。

クローン病周術期の感染症

協力研究者 畠山 勝義 新潟大学消化器・一般外科学 教授

研究要旨：クローン病手術では、術前栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症発生率が高いことが予想される。当院におけるクローン病手術症例の周術期感染症、特に Surgical site infection (SSI) について検討した。1998年1月から2006年12月までで、当科で行ったクローン病手術症例44例について検討した。手術時年齢は18歳から61歳（平均34.2歳）。男性：女性は36例：8例だった。SSIは44例中21例（47.7%）と高率に認めた。創外感染として、カテーテル感染を11.3%に認めた。SSIの発生に影響する因子を検討したところ、SSI群は術中出血量、汚染手術例が有意に多く、入院期間が有意に延長していた。

共同研究者氏名

岩谷 昭、飯合恒夫、松澤岳晃、高橋聡、
寺島哲郎、川原聖佳子、丸山 聡、谷 達夫
新潟大学消化器・一般外科学

A. 研究目的

クローン病手術では、術前栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症発生率が高いことが予想される。当院におけるクローン病手術症例の周術期感染症、特に Surgical site infection (SSI) について検討した。

B. 研究方法

対象および方法：1998年1月から2006年12月までで、当科で行ったクローン病手術症例44例。手術時年齢は18歳から61歳（平均34.2歳）。男性：女性 = 36例：8例だった。

C. 研究結果

- ① SSIは21例/44例(47.7%)と高率に認めた。切開部表層SSIは15例、切開部深層SSIは1例、臓器/体腔SSIは8例だった(重複あり)。創外感染としては、MRSA腸炎1例、カテーテル感染5例(11.3%)認めた。
- ② SSIの発生に影響する因子について、性別、年齢、BMI、直前ステロイド投与有無、ステロイド総投与量、術前TP、Alb、Hb、CRP値、術中出血量、手術時間、術中内視鏡の有無、創汚染度について検討したところ、SSI症例は有意に出血量が多く、汚染手術が多かった。
- ③ SSI発症例は、有意に入院期間が延長していた(30.5日 VS 17.9日)。

- ④ SSIで分離された菌はグラム陽性球菌、陰性桿菌、嫌気性菌と様々だったが、カテーテル感染はセラチアが検出されていた。

D. 考察

当院におけるクローン病手術症例のSSI発生率は47.7%と高率だった。SSI群は術中出血量、汚染手術例が有意に多く、入院期間が有意に延長していた。

E. 結論

今後、SSIを減少させるような術前術後管理、手術手技について検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。
2. 学会発表
第69回日本臨床外科学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

潰瘍性大腸炎における周術期感染症

協力研究者 畠山 勝義 新潟大学消化器・一般外科学 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する手術では、術前栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症発生率が高いことが予想される。当院における潰瘍性大腸炎に対し回腸囊肛門吻合術後の Surgical site infection (SSI)について検討した。1997年4月から2007年3月までで、当科で潰瘍性大腸炎に対し回腸囊肛門吻合術症例が行われ69例について検討した。SSIは69例中29例(42.0%)と高率に認められた。そのうちSSIの発生に影響する因子を検討したところ、男性、輸血症例、初回手術時SSI発症例が、有意にSSIを多く発症した。SSI発症例は、有意に入院期間が延長していた。

共同研究者

岩谷 昭、飯合恒夫、高橋聡、島田能史、
小林康雄、須田和敬、丸山聡、谷達夫、
新潟大学消化器・一般外科学

A. 研究目的

潰瘍病大腸炎に対する手術では、術前栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症発生率が高いことが予想される。当院における潰瘍性大腸炎に対し回腸囊肛門吻合術後の周術期感染症、特に Surgical site infection (SSI)について検討した。

B. 研究方法

対象および方法：1997年4月から2007年3月までで、当科で潰瘍性大腸炎に対し回腸囊肛門吻合術が行われた69症例。手術時年齢は14歳から67歳(平均36.2歳)。男性：女性 = 37例：32例だった。

C. 研究結果

- ① SSIは29例/69例(42.0%)と高率に認められた。切開部表層SSIは15例、切開部深層SSIは2例、臓器/体腔SSIは17例だった(重複あり)。創外感染としては、腸炎3例、肺炎1例、カテーテル感染2例認め、感染症と鑑別を要するステロイド離脱症候群は8例認められた。
- ② SSIの発生に影響する因子について、性別、年齢、BMI、直前ステロイド投与有無、ステロイド総投与量、術前TP、Alb、Hb、WBC値、術中出血量、手術時間、輸血有無、吻合法、分割手術、抗生剤の種類、投与期間、について検討したところ、男性、輸血症例が有意に多くSSIを発症していた。

- ③ 3期分割手術症例38例について検討したところ、1期目にSSIを発症したものが、2期目も有意に多くSSIを発症していた。

- ⑤ SSI発症例は、有意に入院期間が延長していた(39.4日 VS 26.2日)。

D. 考察

1. 潰瘍性大腸炎に対する回腸囊肛門吻合術のSSI発生率は42.0%と高率だった。
2. SSI群は男性、輸血症例が有意に多かった。
3. 3期分割症例では、大腸亜全摘時にSSIを発症したものが、回腸囊肛門吻合術時にも有意に多くSSIが発生していた。
4. SSI群は入院期間が有意に延長していた。

E. 結論

今後、SSIを減少させるような術前術後管理、手術手技について検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。
2. 学会発表
学会発表準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

潰瘍性大腸炎手術適応例における直腸病変の管理

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部 准教授

研究要旨：緊急手術となる重症、激症例ではしばしば緊急・準緊急手術として結腸垂全摘、S状結腸粘液瘻造設・一時的回腸瘻造設術が行われ、二期目の手術としてIACAまたはIAAが行われる。重症、激症例においてあるいは待機手術例においても、慢性持続型では直腸の炎症が強い場合が少なくない。潰瘍性大腸炎手術適応例においては、手術手技をより容易にし、術後合併症を防ぐために、下部直腸・肛門管の炎症制御を目的とした局所療法を行うとともに、ステロイド剤の減量・中止を目指すべきである。

共同研究者 小山文一¹⁾、中川 正¹⁾、内本和晃¹⁾、大槻憲一¹⁾、中村信治¹⁾、中島祥介¹⁾、吉川周作²⁾、稲次直樹²⁾

¹⁾奈良県立医科大学 消化器・総合外科、²⁾ 厚生会奈良大腸肛門病センター

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する標準的術式は自然肛門を温存する回腸肛門管吻合術（IACA）または直腸粘膜拔去・回腸肛門吻合術（IAA）である。手術に際しては、温存する肛門管や粘膜拔去を行う下部直腸の炎症をコントロールしておくことが、手術の難易度や術後合併症率を低減させるのに重要と考えられる。今回、潰瘍性大腸炎手術適応例に対する直腸の管理について検討した。

B. 研究方法

2001年1月から2007年12月の潰瘍性大腸炎手術症例44例の臨床経験に基づいて研究を行った。

C. 研究結果

IPRA(ileal pouch rectal anastomosis:温存直腸が4cm以上)が10例、IACA(ileal pouch anal canal anastomosis)が12例、IAA(ileal pouch anal anastomosis)が22

例であった。緊急・準緊急手術の施行が21例、待機手術であったものが23例であった。術前には、全身状態に注意しながら、局所療法に重点を置き、ステロイド剤の全身投与量を漸減していった。

D. 考察

緊急手術となる重症、激症例ではしばしば緊急・準緊急手術として結腸垂全摘、S状結腸粘液瘻造設・一時的回腸瘻造設術が行われる。その後、二期目の手術としてIACAまたはIAAが行われる。重症、激症例では時に深部大腸に比べ直腸病変が軽い症例rectal sparingがあるが、通常、直腸病変の炎症も高度で、二期目の手術に備えて下部直腸の炎症をコントロールが必要である。この場合、経口的5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤の投与は無効であるので、必然的に局所療法を選択することになる。また、多くの症例で緊急・準緊急手術の直前はステロイドの大量投与が行われているので、ステロイドの漸減も図る必要がある。われわれの施設では、術後、全身状態の回復を待ってステロイド注腸剤と5-ASA注腸剤の併用を開始し、ステロイド全身投与の漸減・中止後も二期目の手術まで続行して

いる。直腸の炎症が中等度と比較的軽い場合は、ステロイド注腸剤または 5-ASA 注腸剤単剤の注腸を行い、可能な限りステロイドの減量を図っている。

この場合の基本的な考え方は以下の通りである。

1) 二期目の手術時に吻合や粘膜剥去を行うことになる下部直腸・肛門管の炎症をできるだけ抑える。

2) 遠位大腸は切除するので、全身状態悪化につながらなければ、コントロールの対象とせず、ステロイド剤の全身投与を可能な限り減量・中止にもっていく。

3) 下部直腸の炎症が強い症例は、術後の肛門管での再燃を危惧して、二期目の手術として IAA を選択する。

待機手術例においても、慢性持続型で直腸の炎症が強い場合は術前に緊急・準緊急手術例と同様な方法で直腸病変を制御する必要がある。

直腸の炎症が比較的軽い待機手術例でも、ステロイドの中止が出来ていない場合は、全身投与のステロイド剤はステロイドの注腸剤や坐剤に変更し、可能なら 5-ASA 注腸剤もしくはサラゾピリン坐薬に変更して手術に臨む。

潰瘍性大腸炎手術適応例における直腸病変の管理法

ステロイドの全身投与は漸減・中止

緊急・準緊急手術	直腸の炎症	管理法	
→ 結腸全摘 粘液瘻 一時的回腸瘻	高度	プレドニロン+5-ASA混注腸 (30~50ml)	
	中等度	プレドニロン注腸 または5-ASA注腸 (30~50ml)	
待機手術	活動期	高度	プレドニロン+5-ASA混注腸
		中等度	プレドニロン注腸 または5-ASA注腸
	緩解期		5-ASA注腸またはSASP坐薬

E. 結論

潰瘍性大腸炎手術適応例においては、手術手技をより容易にし、術後合併症を防ぐた

めに、下部直腸・肛門管の炎症制御を目的とした局所療法を行うとともに、ステロイド剤の減量・中止を目指すべきである。これらのことを念頭において、内科と外科の緊密な診療連携を遂行することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

内本和晃 1), 藤井久男 2), 小山文一 1), 向川智英 1), 中川正 1), 大槻憲一 1), 中村信治 1), 笠井孝彦 3), 野々村昭孝 3), 中島祥介 1) 1)

奈良県立医科大学消化器・総合外科、2)同中央内視鏡・超音波部、3)同病理診断学・抗ウイルス剤にて治癒後に再燃したサイトメガロウイルス回腸炎の 1 例・Gastroenterological Endoscopy・49 巻 10 号・2721-2727・2007.10

2. 学会発表

中川 正 1)、藤井 久男 2)、小山 文一 1)、向川 智英 1)、内本 和晃 1)、大槻 憲一 1)、中村 信治 1)、中島 祥介 1) 1)奈良県立医科大学消化器・総合外科、2)同中央内視鏡・超音波部・直腸に広範な潰瘍を形成した潰瘍性大腸炎 4 例の検討・第 87 回日本消化器病学会近畿支部例会・大阪国際交流センター・2007.9.8

藤井久男 1), 小山文一 2), 向川智英 2), 中川正 2), 内本和晃 2), 大槻憲一 2), 中村信治 2), 中島祥介 2), 吉川周作 3), 稲次直樹 3) 1)奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部、2)同消化器・総合外科、3)厚生会奈良大腸肛門病センター・潰瘍性大腸炎術後 Pouchitis に対する内視鏡検査の重要性・第 74 回日本消化器内視鏡学会総会・神戸国際会議場・2007.10.18

藤井久男 1), 小山文一 2), 向川智英 2), 中川正 2), 内本和晃 2), 大槻憲一 2), 中村信治 2), 中島祥介 2) 1)奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部、2)同消化器・総合外科・平滑筋臓器における免疫・炎症に関わるプレイヤー達 基礎から臨床まで炎症性腸疾患 (IBD)における平滑筋の関わり・第 49 回日本平滑筋学会総会・橿原ロイヤルホテル・2007. 7. 4

中村信治 1), 庄雅之 1), 野見武男 1), 赤堀宇広 1), 榎本浩士 1), 小山文一 1), 向川智英 1), 藤井久男 2), 中島祥介 1) 1)奈良県立医科大学消化器・総合外科、2)同中央内視鏡・超音波部・炎症性腸疾患モデルにおける Erythropoietin の障害抑制効果についての検討・第 62 回日本消化器外科学会学術総会・京王プラザホテル・2007. 7. 18

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

クローン病に対する腹腔鏡手術

研究協力者 渡邊 昌彦 北里大学外科 教授

研究要旨：クローン病(以下, CD)は再手術率が高く, polysurgery となることもまれではないため, より侵襲性の低い術式の選択が望まれる. よって, 腹腔鏡手術の低侵襲性を明らかにし, その手技を一般化できれば, 患者 QOL 向上につながるものと思われる.

共同研究者 小澤平太 北里大学外科

A. 研究目的

本研究では, 開腹手術(OS)と腹腔鏡手術(LS)を比較して, LSのCDに対する低侵襲手術としての妥当性を明らかにすることを目的とした.

B. 研究方法

1987年3月から2007年12月までの間に当教室で初回腹部手術を施行した100例を対象とし, 術後短期治療成績と術後5年無再発率について両群間を比較検討することとした.

C. 研究結果

LSとOSでは, それぞれ手術時間(中央値)170分, 200分($p=0.571$), 出血量(中央値)75.0ml, 200ml($p=0.036$), 術後経口摂取開始日(中央値)9.5病日, 11病日($p=0.347$), 術後在院日数25.0日, 38.5日($p=0.004$)であった. 術後合併症では, イレウスをそれぞれ3.4%, 7.0%($p=0.492$), 創感染を3.4%, 7.0%($p=0.492$), 縫合不全を6.9%, 4.2%($p=0.578$)に認めた. 術後5年無再発率はそれぞれ61.5%, 86.9%で両群間に差はなかった($p=0.432$)

D. 考察

LACの出血量と術後在院日数がOSより良好であったが, この結果は早期癌に対するRCTの結果と一致しており, CDにおいてもLACの短期治療成績が良好であることがうかがえる.

E. 結論

クローン病に対する腹腔鏡手術は, 慎重に行なえば狭窄や瘻孔を主病変とする場合でも可能であり, 低侵襲手術として妥当なものであるといえる.

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

小澤平太、渡邊昌彦. クローン病に対する腹腔鏡手術の治療成績・第20回日本内視鏡外科学会総会・仙台国際センター・2007/11/20

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

「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)」

分担研究者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科 部長

研究要旨

初回腸切除、または狭窄形成術を受けたクローン病症例に対し、術後在宅経腸栄養療法の再発予防効果を検討する目的で本研究班では無作為割付試験を平成15年4月より開始した。プロトコルは症例を栄養療法群と対照群に分け、前者は成分経腸剤（エレンタール）900-1200kcal/日を食事に併用、後者は食事のみとして、消化管造影検査または内視鏡検査を1年毎に行い、手術を加えた部位の再発をエンドポイントとした。登録予定症例数は各群80例ずつとした。本研究に対して倫理委員会の承認を受けた施設は9施設で、平成20年2月現在、6施設で106症例が本研究に登録されている。

A. 研究目的

クローン病の内科治療は生物学的製剤の開発により変化しているが、現状では外科治療が必要な症例は減少していない。手術例では術後再発率が高いことから再発予防の治療が必要であるが、現在確立された治療法はない。本邦で在宅経腸併用療法が従来、術後の再発予防を目的として行われてきたが、食事ができる状態となった後の本療法の継続の困難性と施設間で有効性が異なることが問題であった。本研究班では本療法の効果を明らかにする目的で、腸管病変に対して初回手術を受けたクローン病症例を対象として無作為割付試験を行っており、現在、症例を集積中である。

B. プロトコルの概要

平成15年度業績集に報告した概略を示す（表-1）(1)。

1. 対象

クローン病が原因で形成された狭窄、瘻孔、膿瘍などの腸管病変部に対し外科的に切除術または狭窄形成術等を行った症例で、術後の経腸栄養療法が可能な症例を対象とする。年齢、性別、病変像、

手術部位、術式（バypass術は除く）は制限しない。在宅経腸栄養管理の療法が不可能な症例や、主治医が対象に適さないと判断した症例は除外する。倫理面への配慮：倫理委員会で承認された施設で同意を得られた症例に行う。

2. 試験群構成

成分栄養剤による栄養療法施行群（栄養療法群）と非施行群（対照群）の2群を設定する。手術前に同意の得られた症例について、手術直後に割付を試験事務局（横浜市立市民病院外科）で無作為に行う。栄養療法群では退院後より成分経腸剤（エレンタール）による栄養療法を1日あたり900Kcalから1200Kcalの間で実施、残りの熱量は食事で摂取する。栄養剤の投与ルート（経口・経管）は制限しない。対照群では退院後、全熱量を食事による栄養補給で実施する。いずれの群とも術後の食事指導は共通の方式ではなく、各施設のプロトコルに沿って行う。退院後のクローン病治療を目的とした治療薬は5アミノリチル酸製剤（ペンタサ・サゾピリン）とし、クローン病の病勢をコントロールする目的で用いる薬剤（副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤）

は使用しないこととする。

3. 観察項目

以下の項目を観察する。

1) 患者背景

推定発症時期・診断確定時期・罹患範囲・喫煙の有無・在宅経腸栄養療法の経験の有無・手術適応 (perforating type, non perforating type の分類を含む)・切除部位 (小腸、大腸)・遺残病変の有無と範囲・術式 (吻合法または狭窄形成術の方法を含む)などを記載する。

観察時期：組込判定時

2) 血液生化学指標

観察時期：組込判定時および以降、4ヶ月おき

3) 病変の活動性の判定

観察時期：組込判定時および以降、4ヶ月おき

4) 食事摂取量

摂取カロリー量・摂取脂肪量 (参加施設の栄養士に依頼)

観察時期：4ヶ月おき

5) 腸管病変部の画像による術後再発の判定 (吻合部、または狭窄形成部)

観察項目：小腸/注腸造影X線検査、もしくは大腸内視鏡検査 (可能であれば、吻合部生検)

観察時期：1年おき、およびエンドポイント判定時

6) 栄養療法施行率の判定

観察時期：4ヶ月おき

4. 解析方法

1) エンドポイント

術後に“再発加療判定基準”により再発と判定した症例は“緩解維持療法不良による再発加療例”として試験は終了し、以降は適正な処置を行うこととする。再発の判定後も退院後5年間は継続して可能な項目の観察は行うものとする。

再発加療判定基準

CDAIが150以上になった場合。

クローン病の病勢悪化により以下の治療を開始した症例：副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗

体の使用や、試験群における栄養剤の1200Kcal以上の投与、対照群における栄養剤の投与、あるいは外科手術などの病勢をコントロールするための治療措置を開始した場合。

3) 解析内容

① 観察対象期間中の1年後、2年後、3年後、4年後、5年後の”緩解維持療法不良による再発加療例”の累積発現頻度を群間で比較、統計的な差異の有無を、 χ^2 乗検定を用いて有意水準5%未満で検定する。

② 治療コンプライアンス (栄養療法施行率)

除外症例の判定

①試験群において病状の悪化のない状況下で4ヶ月以上に渡って栄養剤の下限 (900Kcal/日) を下回る処方もしくは服用しかしていない症例。

②試験群において症状悪化のない状況下で4ヶ月以上に渡って栄養剤の上限 (1200Kcal/日) を上回る処方もしくは服用が行われた場合。

③試験群において症状悪化のない状況下で併用を認めていない薬剤の処方を実施した場合。

なお、プロトコル脱落の理由を必ず確認、患者のコンプライアンス不良による場合には“コンプライアンス不良例”とし、以降は“試験群参考例”として“特に治療法式を制限せずに”経過観察を行う。

④通院中断などの患者側の都合により6ヶ月以上に渡って試験の観察や継続が不可能となった場合。

5. 症例数および期間

症例数：各群80例 (全国研究協力施設での総計)

組込期間：平成15年4月から平成19年3月まで

施行期間：組込後5年間

6. 進行状況

本臨床研究は各々の倫理委員会で承認された研究協力施設で行っている。本研究に対して倫理委員会の承認を受けた研究登録施設は9施設であり (表-2)、現在までに6施設で106症例が本研究に登録されている (表-3)。

当初の検討では組込期間を平成19年3月31日

までの4年間としていたが、平成19年1月25日までの登録患者数は予定の160例に満たないため、組込期間を延長して症例の集積を行うこととした。

効果の検討—RCT project の進行状況— 厚生労働科学研究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15年度研究報告書、p27-28

7. 文献

1) 杉田昭：クローン病術後経腸栄養療法の再発予防

表-1 Crohn病術後栄養療法の有用性
—RCTプロトコルの概要—

- ・対象：腸切除、狭窄形成術のCrohn病初回手術例
- ・栄養療法群(ED投与カロリー：900-1200Ca/日)と対象群
- ・エンドポイント：再発判定基準で再発
(CDAI \geq 150、または病勢悪化による治療開始)
X線検査、内視鏡で確認
- ・必要症例：各群80例、
組み込み(平成15年4月—平成19年3月)から5年間
組み込み期間延長

表-2 Crohn病術後栄養療法の有用性に関する
RCT進行状況

倫理委員会 承認済	
福岡大学筑紫病院	外科、消化器科
北里大学東病院	消化器科
横浜市民病院	外科
横浜市大市民総合医療センター	難病医療センター
関西医科大学	外科
大阪労災病院	外科
大阪大学	臓器制御外科
りんくう総合医療センター	外科
東北大学	生体調節外科

表-3 Crohn病術後栄養療法の有用性に関するRCT進行状況
—登録患者数—(組み込み開始後4年11ヶ月)

横浜市民病院外科	79名
横浜市大市民総合医療センター	14名
大阪大学臓器制御外科	2名
大阪労災病院外科	7名
りんくう病院 外科	3名
北里大学東病院	1名
合計	106名