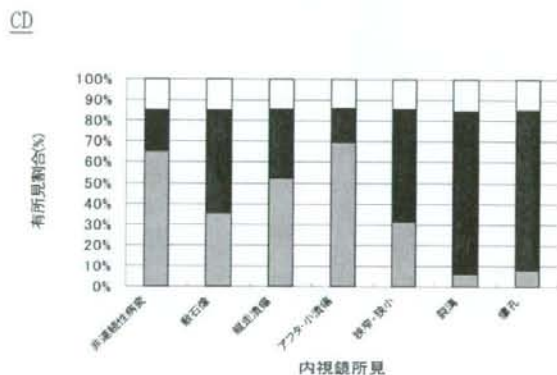
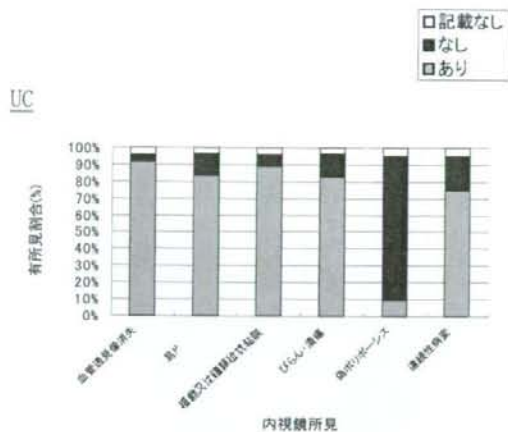


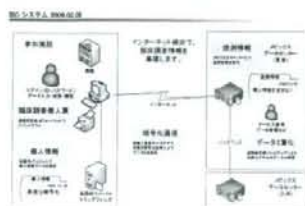
◎新規申請症例における内視鏡所見(複数回答可)

<資料3> 患者情報入力画面(案)



<資料2> 患者登録システム概要

システム概要



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—

研究分担者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨：近年、潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率が上昇しているが、その背景には環境要因をはじめとする、新しいリスク因子の関与が示唆されている。そこで、本研究班・班員が所属する全国 40 施設の協力を得て、多施設共同の症例対照研究を実施し、潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討する。

症例は調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者とし、前向きに登録する。また、症例と同じ施設に通院している他疾患患者から、1 症例につき 2 人の対照を選出する。マッチング因子は性・年齢（5 歳階級）とする。これら症例と対照のセットを各調査施設において 1 年間に 2 セット登録することとした。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴質問票」を使用する。このほか、潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報は、臨床調査個人票を用いて収集する。

各調査施設における倫理審査の申請を平成 20 年 6 月から 8 月に実施し、承認が得られた施設から順次対象者の登録を開始した。平成 21 年 1 月末時点における登録者数は、合計 15 人（症例 8 人、対照 7 人）である。今後、登録数の蓄積を待って、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する解析を行う予定である。

共同研究者：大藤さとこ 1)、福島若葉 1)
押谷伸英 2)、渡辺憲治 2)、長堀正和 3)、
渡辺 守 3)、The Japanese Case-Control
Study Group for Ulcerative Colitis 5)

所属：1) 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学、2) 大阪市立大学大学院医学研究科消化器器官制御内科、3) 東京医科歯科大学消化器病態学

A. 研究目的

近年、本邦のみならず、南欧、アジア諸国など世界の各地において、潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率が上昇している。その背景には、環境因子をはじめとする未知のリスク因子の関与が示唆されている。

そこで、潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討するため、多施設共同の症例対照研究を実施する。

B. 研究方法

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員および研究協力者が所属する全国 40 施設の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施する。

症例は、調査施設において初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた 80 歳未満の日本人とし、前向きに登録する。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、その確定診断が紹介受診前 3 ヶ月以内であれば登録可能とした。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者とした。

対照は、症例と同じ施設を受診した患者のうちで、各症例に対し、性、年齢（5 歳階級：*0 ~ *4 歳、*5 ~ *9 歳）が対応する患者 2 例とした。このうち 1 例は、消化器内科（外科）の患者から選出し、もう 1 例は他科（整形外科、眼科、総合診療部など）の患者から選出する。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者、現在、1 週間以上下痢・腹痛が続いている者、潰瘍性大腸炎の既往がある者、とした。

調査施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各調査施設において症例と対照のセットを1年間に2セット登録することとした。

生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票」を使用する。このほか、症例の発症時期、病状などの臨床情報は、潰瘍性大腸炎・臨床調査個人票を用いて収集する。

個人特性の差を多変量解析の手法により調整し、潰瘍性大腸炎発症に対するリスク因子を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、各調査施設の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

我々は、これまでに潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューを実施し、本調査で検討すべき要因を明確にするとともに、質問票など研究で使用する書式および実施要領を作成してきた。

また、各調査施設における倫理審査の申請を平成20年6月から8月に実施し、承認が得られた施設から順次対象者の登録を開始している。平成21年1月末時点における登録数は合計15人(症例8人、対照7人)である。今後、登録数の蓄積を待って、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する解析を行う予定である。

D. 考察

潰瘍性大腸炎は患者数が限られているため、リスク因子の検討にはコホート研究よりも症例対照研究が用いられることが多い。しかし、症例対照研究の手法で生活習慣と潰瘍性大腸炎発生との関連を検討する場合、研究デザイン自体が有する限界点のために慎重な結果の解釈が必要となることもある。例えば、「prevalent case (new case + old case): 過去〇〇年以内に診断された患者」を使用した過去の多くの症例対照研究では、reverse causality (「病気の発生により変化した生活習慣」と「病気」の関連

を検討している可能性)の問題が指摘されてきた。また、潰瘍性大腸炎の患者は、その消化器症状のために診断前でも生活習慣を無意識に変えている可能性があり、このため過去の生活習慣に関する poor recall が生じた可能性(情報バイアス)も否定できなかった。

そこで、現在、実施中の症例対照研究では、reverse causality の可能性を最小限とすべく、prevalent case を症例とするのではなく、「incident case (new case only): 初めて潰瘍性大腸炎の確定診断を受けた患者」を症例とし、前向きに継続した症例登録を行っている。

また、対照に関しては、消化器内科(外科)と他科患者から2種類の対照を選択している。一般に、消化器内科(外科)の対照との比較では潰瘍性大腸炎に対する関連因子の影響を過小評価、他科の対照との比較では潰瘍性大腸炎に対する関連因子の影響を過大評価することが考えられ、結果の解釈に還元できるよう研究デザインの段階でこれらを考慮した手法を選択した。

この他、特に食習慣に関する情報収集では、すでに妥当性が検証された自記式食事歴法質問票を使用しているため、食品・栄養素の両面から詳細に検討することが可能である。また、消化器症状のために食習慣が変化した可能性についても検討できるよう、過去の食習慣と現在の食習慣の両方を調査し、さらに潰瘍性大腸炎の発症時期や症状出現により食習慣が変わった可能性についても情報収集を行っている。

今回、合計40施設の協力が得られたため、1年間に1施設当たり2セットの登録であっても、数年間登録を継続することにより十分な症例数の確保が期待できる。また、前向きに登録を継続することで、リスク因子の変化について検討することも可能となる。

これまでに incidence case を使用した研究は非常に限られており、このような研究から得られる情報は潰瘍性大腸炎のリスク因子に関して新たな知見を提供するものとする。また、潰瘍性大腸炎のリスク因子の解明は、近年の患者増を説明する根拠を提供するのみならず、本疾患の予防法確立に寄与するものと考えている。

E. 結論

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班の班員が所属する全国40施設において、多施設共同の症例対照研究を実施している。

各調査施設における倫理審査の申請は平成20年6月から8月に実施し、平成20年9月より対象者の登録を開始した。今後、登録数の蓄積を待って、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する解析を行う予定である。

謝辞

*The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. に所属する研究者は以下のとおりである；本谷 聡（札幌厚生病院・第一消化器科）、今井 浩三、有村 佳昭（札幌医科大学・第一内科）、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）、飯塚 政弘（秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター）、石黒 陽（弘前大学・光学医療診療部消化器血液内科）、舟山 裕士（東北労災病院・大腸肛門外科）、杉村 一仁（新潟市民病院・消化器科）、長堀 正和、渡辺 守（東京医科歯科大学・消化器病態学）村松 正明（東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学）、日比 紀文、井上 詠（慶応義塾大学医学部・消化器内科）、亀岡 信悟、板橋 道朗（東京女子医科大学・第二外科）、渡邊 聡明（帝京大学・外科）、工藤 進英、大塚 和朗（昭和大学横浜北部病院・消化器センター）、小林 清典（北里大学東病院・消化器内科）、中島 淳、高橋 宏和（横浜市立大学附属病院・消化器内科）、杉田 昭（横浜市立市民病院・外科）、鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・内科）、三浦 総一郎、穂苅 量太（防衛医科大学校・内科）、花井 洋行（浜松南病院・消化器病／IBDセンター）、城 卓志、佐々木 誠人（名古屋市立大学大学院医学研究科・消化器／代謝内科学）、平田 一郎（藤田保健衛生大学・消化管内科）、楠 正人（三重大学大学院医学系研究科・消化管／小児外科学）、藤山 佳秀、安藤 朗（滋賀医科大学・消化器内科）、伊藤 裕章（(財) 田附興風会医学研究所北野病院・消化器センター）、大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）、押谷 伸英、渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科・

消化器器官制御内科）、飯島 英樹（大阪大学大学院・消化器内科学）、余田 篤（大阪医科大学・小児科）、岡崎 和一（関西医科大学・消化器肝臓内科）、吉岡 和彦（関西医科大学附属枚方病院・外科）、北野 厚生（医療法人若弘会若草第一病院）、内藤 裕二（京都府立医科大学医学部）、千葉 勉、仲瀬 裕志（京都大学・消化器内科）、藤井 久男（奈良県立医科大学・消化器／総合外科）、松本 譽之、福永 健（兵庫医科大学・内科学下部消化管科）、池内 浩基（兵庫医科大学・外科）、石原 俊治（島根大学医学部・内科学講座第2）、田中 信治、上野 義隆（広島大学病院・光学医療診療部）、松井 敏幸、久部 高司（福岡大学筑紫病院・消化器科）、二見 喜太郎（福岡大学筑紫病院・外科）、片岡 寛章（宮崎大学医学部・病理学講座 腫瘍・再生病態学分野）、稲津 東彦（宮崎大学医学部・内科学講座 循環体液制御学分野）、坪内 博仁（鹿児島大学大学院歯学総合研究科・消化器疾患／生活習慣病学）、金城 福則（琉球大学医学部附属病院・光学医療診療部）

F. 健康危険事象 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武林亨、朝倉敬子、大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫：【これからのIBD研究における研究班の使命は】 総括的疫学解析による疾病構造変化の追究。IBD Research 2008；2(1)：28-37.
- 2) 大藤さとこ、福島若葉、廣田良夫、押谷 伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守 The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis*：潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究。大腸疾患 NOW 2009；177-82.

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

乳幼児期発症炎症性腸疾患患者の臨床的特徴
—特定疾患臨床調査個人票データの解析—

研究協力者 友政 剛 群馬大学大学院小児科学 非常勤講師

研究要旨：5歳以下発症 IBD 患者の臨床調査個人票データを集計した。成人と比べ、男女比では UC/CD とも男子の比率が高く、家族歴が UC で多くみられたが、年長児との比較では差をみられなかった。重症度については、年長児や成人との間に明らかな差を認めなかった。内視鏡所見としては疾患に特徴的な所見が高頻度にみられたが CD で肉芽腫を認めた症例は無かった。

共同研究者

石毛 崇

群馬大学大学院医学系研究科小児科学

A. 研究目的

小児期発症の炎症性腸疾患患者には、成人発症者と比較し多くの臨床的差異があることが指摘されている。本研究では、さらに乳幼児発症例になんらかの臨床的特徴があるか否かを、特定疾患臨床調査個人票をもちいて検討した。

B. 研究方法

平成 15 年～平成 18 年にオンラインにて新規登録された臨床調査個人票データのうち、発症年齢 5 歳以下で、かつ現年齢 6 歳以下の症例 (UC13 例、CD7 例) について、男女比・家族歴・罹患範囲・登録時重症度の集計を行った。

(倫理面への配慮)

個人票データのうち個人の特定につながる氏名・住所・生年月日などのデータを除いたものを利用した。データ管理についてはデータへのアクセスを研究協力者・共同研究者に限定し、使用するコンピュータおよび使用場所を限定して情報漏洩に配慮した。

C. 研究結果

UC は男子 9 例、女子 4 例、CD は男子 6 例、

女子 1 例であった (図 1)。家族内発症は UC で 3 例、

CD にはみられなかった (図 2)。重症度は UC では 1 例が軽症、9 例が中等症、2 例が重症例であった。CD の IOIBD スコアは中央値 4 点、0 点の患者が 2 名みられた一方、最重症例は 8 点であった (図 3)。罹患範囲は CD では成人と明らかな差異を認めなかったが、UC では直腸病変を有する頻度が有意に低かった (図 4、5)。病理所見は UC では 10 例で施行されていて、びまん性炎症 9 例、陰窩膿瘍 7 例、杯細胞減少を 8 例に認めた。CD では 6 例で CF を施行されていて、skip lesion 5 例、敷石状病変 1 例、縦走潰瘍 2 例、アフタ性病変を 6 例に認めた。病理にて肉芽腫を認めた症例は無かった。

D. 考察

統計結果からは、男性発症の比率が高い可能性、特に UC において家族歴を有する頻度が高い可能性、罹患範囲では UC で rectal sparing が多い可能性などが示された。いずれも症例数が少なく、さらなる症例の蓄積による検討が必要と考えられた。

E. 結論

乳幼児期発症 IBD 患者において、いくつかの成人・学童期発症者と異なる臨床学的特徴があることが示唆された。

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

石毛崇・第35回 日本小児栄養消化器肝臓学会・フジソフト秋葉ビル(東京)・2008年10月11日(土)～12日(日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)
とくになし

図1

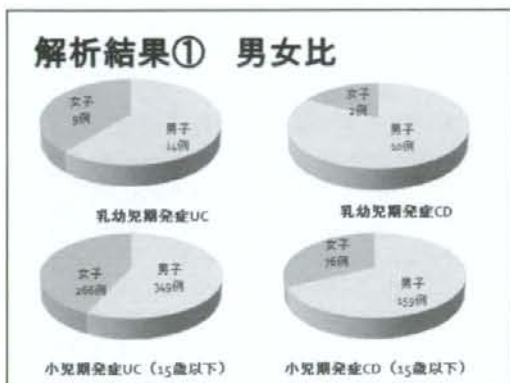


図2

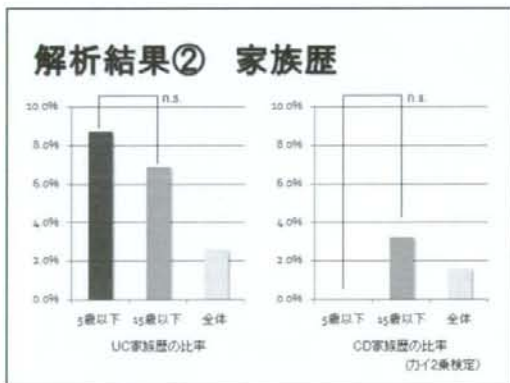


図3

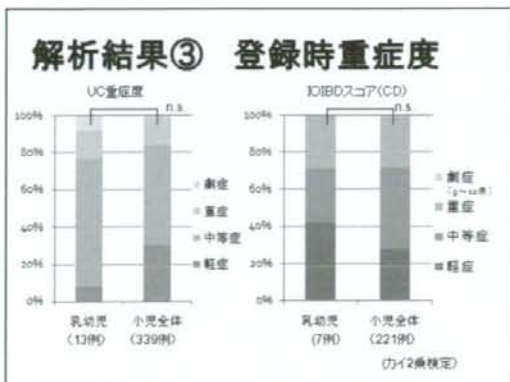
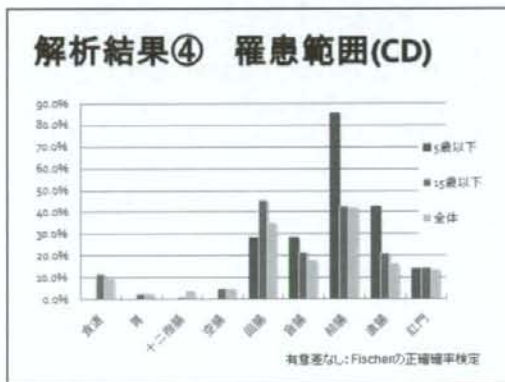
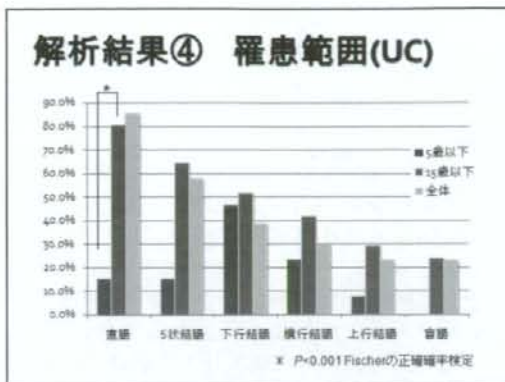


図4



CD14 陽性腸管マクロファージのクローン病病態への関与

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部内科学 教授

研究要旨

消化管は腸内細菌との共生関係にある特殊な臓器であり、他の組織とは異なり、常に抑制性の免疫が優位になっている。近年、この腸管特異的抑制性免疫システムにおいて、腸管マクロファージ(Mf)が重要な役割を担っていることが明らかになってきた。一方で、腸管 Mf の抑制能の破綻は腸内細菌に対する過剰な免疫応答を惹起し、炎症性腸疾患のような腸管慢性炎症の引き金となる。我々は、クローン病の腸管粘膜において自然免疫関連受容体である CD14 を高発現した特殊な Mf を同定した。本細胞は腸内細菌刺激により過剰な IL-23 産生することで、腸管 T 細胞の過剰な活性化を誘導することが明らかになった。また、クローン病腸管 Mf では IL-23 のみならずクローン病疾患関連遺伝子として知られる TL1A を高発現していることが明らかとなった。TL1A は腸管 T 細胞の活性化において IL-23 と協調的に働くことが示唆された。さらに IFN-g は腸管 Mf の分化に影響を及ぼし、IFN-g 存在下で分化誘導された Mf は IL-23 高産生炎症性 Mf となる。その結果、異常分化を遂げた腸管 Mf は IL-23 を介してさらに IFN-g 産生を亢進させる。このように、クローン病腸管粘膜局所では、腸管 Mf を中心とし構築された炎症性フィードバックサイクルが病態形成に深く関与していると考えられる。

共同研究者

久松理一¹、岡本 晋¹、鎌田信彦¹、小林 拓¹、
井上 詠²、金井隆典¹、緒方晴彦³、岩男 泰³
慶應義塾大学消化器内科¹

同 包括先進医療センター²

同 内視鏡センター³

A. 研究目的

常に食餌抗原や腸内細菌に曝されている腸管粘膜では、それらの抗原に対して過剰な免疫反応を誘導するのは好ましくなく、むしろ恒常性を保つため過剰な免疫反応を抑制的に制御する機構が存在すると考えられる。近年、この腸管の低反応性を説明する機序として腸管の自然免疫をつかさどるマクロファージ(Macrophage; Mf)の特殊性が明らかとなってきた。近年、ヒト腸管粘膜に存在するMfは細菌の貪食・処理能は有しているものの、CD14などの自然免疫関連分子の発現を欠き、腸内細菌に対して低応答となっていることが報告された。一方で、炎症性腸疾患では、腸管Mfの腸内細菌に対する免疫寛容が破

綻し、過剰な炎症反応を惹起すると考えられる。

しかしながら、ヒト炎症性腸疾患の病態における腸管粘膜Mfの役割は未だ不明な点も多く残されている。これまでの報告で、炎症性腸疾患患者腸管粘膜ではCD14陽性のMfサブセットが存在していることが明らかになっている。そこで今回、我々は、ヒト腸管粘膜に存在するCD14陽性Mfサブセットに注目し、本サブセットの炎症性腸疾患への関わりを追求した。

B. 研究方法

- ①大腸粘膜正常部、潰瘍性大腸炎、およびクローン病腸管粘膜より粘膜固有層単核細胞(lamina propria mononuclear cells; LPMC)を分離し、フローサイトメトリーにより、CD14 陽性 Mf サブセットの存在割合、表面抗原発現解析を行った。
- ②LPMC より CD14 陽性 Mf を単離し、腸内細菌抗原である Escherichia coli (E. coli), Enterococcus faecalis (E. faecalis) のにより刺激し、産生されるサイトカインを測定した。
- ③LPMC, CD14 陽性細胞除去 LPMC を E. faecalis にて刺激し、産生されるサイトカインを測定した。
- ④LPMC より CD4 陽性 T 細胞を単離し、CD14 陽性 Mf 由来の炎症性サイトカインである IL-23, TNF- α ,

TL1Aにより刺激し、産生されるサイトカインを検討した。

⑤LPMCの培養上清を単球からMfの*in vitro*での分化時に添加し、炎症環境のMf分化に対する影響について検討した。

C. 研究結果および考察

①炎症性腸疾患患者、特にクローン病患者腸管粘膜においてCD14陽性細胞が著明に増加していた。

②クローン病腸管粘膜より単離したCD14陽性Mfは、正常部腸管粘膜や潰瘍性大腸炎患者由来の同一サブセットと比較して、腸内細菌刺激により、多量のIL-23、TNF- α を産生することが示された。またTL1Aは転写レベルで著明な誘導が認められた。

③クローン病患者由来LPMCを腸内細菌抗原刺激することにより、クローン病由来LPMCから多量のインターフェロンIFN-g産生誘導が認められた。一方で、Th17サイトカインであるIL-17の産生誘導は認められなかった。この腸内細菌刺激によるIFN-g産生はCD14陽性Mfを除去したLPMCでは認められなかった。

④単離した粘膜固有層T細胞を用いた実験の結果、T細胞からのIFN-g産生には、CD14陽性Mfから産生されるIL-23、TNF- α が関与していることが示された。TL1Aは単独ではTh1/Th17サイトカイン誘導効果は認められなかったがIL-23との相乗作用が認められた。

⑤クローン病患者由来LPMCの培養上清をMfの*in vitro*での分化時に添加することでIL-23高産生型の炎症性Mfが誘導された。LPMCからIFN-gを中和除去することによりMf異常分化は抑制された。

D. 考察

本研究により、炎症性腸疾患、特にクローン病における腸管Mfの病的役割が明らかとなった。また、CD14陽性腸管Mfから産生されるIL-23が、クローン病の腸管炎症において重要な役割を担っていることが示唆された。IL-23は、その受容体の変異が炎症性腸疾患の罹患リスクを減少させることが報告され、炎症性腸疾患の責任因子の1つとして注目されている。IL-23はIL-17の産生を

特徴とするTh17型免疫の活性化因子であり、Th17型の炎症性免疫反応において中心的役割を担っていると考えられる。しかしながら、本研究において、CD14陽性腸管Mfから産生されるIL-23はIL-17の産生を誘導せず、むしろTh1サイトカインであるIFN-gの産生を強く誘導することが明らかとなった。さらに、クローン病腸管炎症局所で産生誘導されているIFN-gは、Mf分化に影響を及ぼし、IL-23高産生型の炎症性Mfを誘導することが示された。

以上のように、クローン病腸管炎症局所では、CD14陽性腸管Mfが炎症反応の中心を担っていることが示唆された。腸管Mfが産生するIL-23はTNF- α やTL1Aと協調して働き、主に腸管粘膜固有層のT細胞からのIFN-g産生を誘導し、クローン病のTh1型炎症性免疫反応を主体とする腸管炎症を亢進させると考えられる。さらにこのIFN-g優位な炎症環境は腸管Mfの分化に影響を及ぼし、IFN-g存在下で分化誘導されたMfはIL-23高産生炎症性Mfとなる。その結果、異常分化を遂げた腸管MfはIL-23を介して更なるTh1型炎症性免疫反応の活性化、慢性持続化を引き起こすと考えられる。

E. 結語

クローン病腸管炎症局所では、CD14陽性腸管MfがIL-23-IFN-gの炎症性サイクルを構築し、腸管局所炎症の慢性・持続化に寄与していることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Andou A, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kamada N, Kobayashi T, Okutsu T, Takeda T, Hashimoto M, Sato A, Ohtsu H, Suzuki M, and Hibi T. Dietary Histidine Uptake Ameliorates IL-10-Deficient Cell Transfer Murine Colitis by Inhibition of Pro-inflammatory Cytokine Production from Macrophages Gastroenterology 2008; in press.

Ichikawa H, Okamoto S, Kamada N, Nagamoto H,

Kitazume MT, Kobayashi T, Chinen H, Hisamatsu T, Hibi T. Tetomilast suppressed production of proinflammatory cytokines from human monocytes and ameliorated chronic colitis in IL-10-deficient mice. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(11): 1483-1490.

Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL-23 differently regulates Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2008; 57(12): 1682-1689.

Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Chinen H, Kobayashi T, Sato T, Sakuraba A, Kitazume MT, Sugita A, Koganei K, Akagawa KS, Hibi T. Unique CD14-positive intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn's disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest*. 2008; 118(6): 2269-2280.

鎌田信彦、日比紀文: CD14 陽性腸管マクロファージが IL-23/IFN-g を介してクローン病の病態に寄与している. *Intestine*: 2008. in press.

鎌田信彦、日比紀文: 炎症性腸疾患における腸管マクロファージの病的役割. *日本薬理学会雑誌*: 2008. In press.

鎌田信彦、日比紀文: 獲得免疫異常による慢性炎症持続. *BIO Clinica*: 23(13): 27-31, 2008.

鎌田信彦、日比紀文: CD14 陽性腸管マクロファージが IL-23/IFN-g を介してクローン病の病態に寄与している. *分子消化器病学* 5 (4): 88-91, 2008.

鎌田信彦、日比紀文 他: 消化管自然免疫破綻と炎症性腸疾患. *細胞工学* 27 (8): 770-774, 2008.

2. 学会発表

Kamada N, Hibi T. Unique intestinal macrophage subset contributes to the pathogenesis of Crohn's disease via IL-23/IFN-gamma axis. 13th US-Japan GI & Liver Meeting in 21st Century, Tokyo, Japan. 2008.

Kamada N, Hibi T et al., IFN-g induces IL-23 producing DC-like macrophage via suppression of endogenous IL-10 signaling. 95th Annual Meeting of American Association of

Immunologists, San diego, 2008.

鎌田信彦、日比紀文 他: Unique CD14⁺ intestinal macrophages play a central role in the pathogenesis of Crohn's disease via IL-23/IFN-gamma axis. 第38回日本免疫学会総会、京都 2008.

本田治樹、日比紀文 他: クローン病腸管における TL1A 及び IL-23 の Th1/Th17 型免疫反応への寄与. 第38回日本免疫学会総会、京都 2008.

久松理一、日比紀文 他: クローン病病態における IL-23 高産生腸管マクロファージの関与. 日本臨床免疫学会総会、東京 2008.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

回腸囊炎の治療

- セフェム系抗生剤の有用性について -

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：潰瘍性大腸炎術後に発生する Pouchitis の治療としてメロニダゾールとシプロフロキサシンが第一選択とされている。しかし、メロニダゾールは高用量で末梢神経障害などの副作用が問題となり、保険適応外である。第二世代セフェム系抗生剤は適応菌種が大腸菌などに限られるが自験例の検討では有効性はシプロフロキサシンと同等であった。Pouchitis に対する第二世代セフェム系抗生剤の有用性について、多施設共同の臨床比較試験を提案した。

共同研究者

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

所属 奈良県立医科大学消化器・総合外科¹⁾
健全会奈良大腸肛門病センター²⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎術後に発生する pouchitis の治療については、メロニダゾールまたはシプロフロキサシンが第一選択とされている。pouchitis 難治例に対してはしばしば反復、長期投与が必要となり、メロニダゾールとシプロフロキサシンは種々の点で使いにくい。2 剤に代わり第二世代セフェム系抗生剤を選択肢とすることの可能性を検討した。

B. 研究方法

平成 18 年度の研究班で retrospective に検討した時は、メロニダゾールまたはシプロフロキサシンから変更した例が多かったので、今回は前向き研究として、投与前 2 週間以上他の抗菌剤を使用せず、投与前治療は変更なしで治療効果を判定した。治療効果は 2 週間後の症状（腹痛、排便回数の改善）、4 週間後の症状、内視鏡検査で判定した。

C. 研究結果

1990 年から 2008 年までに経験した潰瘍性大腸炎術後で、研究班が作成した回腸囊炎診断基準を満たす Pouchitis 症例は 24 例であった。このうち 4 例に第二

世代セフェム系抗生剤セフォチアムを単独で使用した。いずれも難治例（慢性持続型 1 例、再燃緩解型 3 例）である。

セフォチアムの投与期間は 21 日～40 日であったが、症状は 2 週間以内に 4 例中 2 例に改善がみられ（うち 1 例は投与前は自覚していなかったが、投与後に排便回数が減少した）、2 例で消失した。1 例が内視鏡検査で投与前後の変化を確認できなかったが、症状または内視鏡検査で改善がみられたものを有効とすれば 4 例すべて有効であった。

D. 考察

潰瘍性大腸炎術後の Pouchitis に対する治療は、欧米で抗菌剤のメロニダゾールやシプロフロキサシンの有効性が示され第一選択とされている。しかし、平成 18 年度の研究班で報告したように自験例での有効率はメロニダゾールで 63.2% と高くなく、一方、シプロフロキサシンは 85.7% と高く、メロニダゾール無効例にも有効であった。メロニダゾールは高用量、長期使用で悪心などの消化器症状や味覚異常、手指のしびれなどの末梢神経障害が問題となることもある。また、現在のところ保険診療適応外である。一方、シプロフロキサシンは抗菌種が広域スペクトラムを示すので、頻用すると耐性菌が問題となる。

Pouchitis 症例の中には再燃寛解を繰り返したり、慢性的に持続する例が少なくない。このような症例に

対しては、5-アミノサリチル酸製剤やステロイドなどの combination therapy を試みるが、抗菌剤が有効な場合、メトロニダゾールやシプロフロキサシンの反復使用や長期投与になることがある。欧米の報告でもメトロニダゾールとシプロフロキサシンの長期使用、2剤の交代使用、併用が示されている。

平成18年に報告した Pouchitis 難治例自験例では第二世代セフェム系抗生剤が使用例6例すべてで有効であったが、今回セフォチアム単独使用で検討しなおしても4例すべてで有効であった。第二世代セフェム系抗生剤の多くは大腸菌を始めとする好気性のグラム陰性桿菌に有効で、シプロフロキサシンより安価で抗菌スペクトラムがより狭いことは実地診療上好ましい。

Pouchitis に対する第二世代セフェム系抗生剤の有効性について臨床比較試験による検証が必要であるが、各施設における pouchitis 症例は多くなく、多施設による共同研究が必要である。

Pouchitis に対するメトロニダゾールの有効性についてのランダム化臨床比較試験は1994年にMaddenらが慢性 Pouchitis 例13例に行ったものがある。ここではプラセボまたはメトロニダゾール1,200mg/日を2週間投与した後、試験薬を交代して投与する二重盲検クロスオーバー比較試験としている。効果判定は排便回数改善で行っている。シプロフロキサシンについては2001年にShenらが急性 pouchitis 16例で、メトロニダゾール20mg/kg/日とシプロフロキサシン1,000mg/日の2週間投与をランダム化臨床比較試験で行っている。効果判定はPDAIを用い、症状、内視鏡所見、組織学的所見で行っている。

欧米で行われた2つの臨床比較試験は、わが国の臨床で使用されている用量に比し高用量であり、被験者数も少ないので、Pouchitis に対する抗菌剤について改めて臨床比較試験を行う意義があると思われる。第二世代セフェム系抗生剤の有効性の検証には、プラセボを用いる二重盲検試験は実施が難しいので、メトロニダゾールかシプロフロキサシンとの比較試験になる。この場合、メトロニダゾールが保険診療適応外薬であること、シプロフロキサシンでは非劣性の検証となることが課題である。

E. 結論

潰瘍性大腸炎術後に発生する Pouchitis に対して第二世代セフェム系抗生剤が有効で、メトロニダゾールやシプロフロキサシンに代わり使用できるならば、副作用や耐性菌、保険診療上の問題がより少ないと考えられるので、検証のため多施設共同臨床比較試験が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

藤井久男、小山文一、中川正、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介：術後 Pouchitis の診断と治療。消化器内視鏡 20(8)：1231-1239、2008

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

クローン病の外科治療と Infliximab 併用療法の効果

研究分担者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科学分野 教授

研究要旨:クローン病の外科治療と Infliximab の併用療法の効果について、班会議研究分担者、研究協力者を中心として本邦の主要な炎症性腸疾患診療施設を加え、多施設共同前向き無作為試験を計画し、研究を開始した。

共同研究者

東北大学大学院消化管再建医工学分野・分子病態外科学分野 福島浩平

東北大学大学院生体調節外科学分野

羽根田祥、小川 仁、鈴木秀幸

東北労災病院大腸肛門外科 舟山裕士、高橋賢一

東北大学大学院消化器病態学分野 木内喜孝

慶応大学公衆衛生学教室 武林 亨

慶応大学消化器内科学教室 日比紀文

東京医科歯科大学大学院消化器病態学 渡辺 守

ほか研究協力者、分担者

A. 研究背景

内科治療の進歩にもかかわらずクローン病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。非可逆的狭窄を中心とする手術適応には、大きな変化はとくに見られない。クローン病の外科治療における最大の課題は、術後の緩解状態をいかに長期に維持し、再燃および再手術を防止するかという点である。再手術を回避できれば、頻回の手術の結果として生じる短腸症候群のリスクを軽減できる。

また、わが国の臨床研究の現状と炎症性腸疾患頻度を考慮すると、質の高い研究成果と結果の迅速性を求めるならば、多施設臨床研究ネットワークの整備が急務である。

B. プロジェクトの立案

上記の背景を踏まえ、「外科系プロジェクト」チームと「研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備」チームとの共同で、分子標的薬である

Infliximabのクローン病外科治療との併用効果について検討するプロジェクトを立ち上げた。コアメンバーを中心に研究計画を立案し、各施設の倫理委員会にて承認の後研究開始となった(表1)。

C. 計画の概要

回盲部切除術などの腸切除術後約1ヶ月以内に、無作為に Influximab の投与群と非投与群に割付け、1年後および2年後の内視鏡再発の有無とそのグレード1)、CDAI からみた臨床的再発の有無を検討する。班会議研究分担者、研究協力者のみならず広く参加施設を募り、各群50例、合計100例を予定している。現在まで、28施設が参加の意向を示している。

D. おわりに

ごく最近になって、Infliximab の術後再燃予防効果について報告がなされ、良好な成績が示されている2)。しかし、この報告は症例数が各群11例、13例と極めて少数である点、さらに免疫調節剤の併用を認めている点でわれわれの計画とは異なるものである。より多くの症例数、本邦での検討、班会議を母体とした多施設臨床研究という点で、本研究の遂行意義は十分認められるものと考えている。

E. 文献

1) Regueiro, P, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*; 128(4):856-61.

2) Regueiro, P, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*; 136:441-50.

潰瘍性大腸炎における緩解の定義について - 文献検索からみた最近の動向を中心に

研究分担者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の緩解および治療に対する有効性の定義に一定の基準はない。本臨床プロジェクトでは、いぜんから潰瘍性大腸炎の重症度を客観化するための活動性指標について検討してきた。その結果、活動指数や内視鏡スコアは有用であるが、どの指標に統一するかについては更なる検討が望まれた。今回は、潰瘍性大腸炎の緩解の定義について多数の文献を集計し、最近の動向について解析した。活動指数については、CAI、DAI が汎用され、内視鏡スコアは Baron score、Rachmilewitz endoscopic index の使用頻度が高かった。CAI を採用している報告では、3 もしくは 4 以下を、同様に DAI については 1 もしくは 2 以下を緩解としているものが多かった。内視鏡スコアでは、緩解を定義している報告は少なかった。今回の結果から、活動指数については CAI もしくは DAI を用いた緩解の定義は可能かつ妥当であることが示唆された。

共同研究者

平井 郁仁 福岡大学筑紫病院消化器科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（以下、UC）の緩解や治療に対する有効性についての明確な定義はない。臨床治験や論文では、報告者が様々な活動性指標や内視鏡スコアを用いて定義し、治療の有用性が論じられている。以前に行った研究班施設へのアンケート調査でも、緩解の定義は施設間で異なっていた（Figure 1）。今回、UC の定義に用いられている活動性指標や内視鏡スコアを明らかとするとともに、実際の定義の詳細を知ることが目的として、最近の報告を検索し、集計した。

B. 研究方法

PubMed を使用し、[Ulcerative colitis]と[Clinical trial]で文献検索（1999. 1. 1～2008. 12. 31）し、約 900 文献をリストアップした。その中から、Abstract をみて活動指数もしくは内視鏡スコアによる評価があると推定された論文を 225 編選出した。そして、活動指数もしくは内視鏡スコア各々の使用頻度および緩解の定義があるものについてはその定義方法を集計、解析した。

C. 研究結果

①臨床的活動指数

UC の評価に用いられている活動指数の集計を Table 1

に示す。よく用いられている指数は、CAI（26%）、DAI（Sutherland: 17%, Mayo: 11%）、Lichtiger index（9%）などであった。このうち、CAI を採用している論文の緩解の定義は、CAI ≤ 3 が 52%、CAI ≤ 4 が 21%であった。DAI については、DAI ≤ 2 が 27%、DAI ≤ 1 が 22%、DAI = 0 が 13%であった。

②内視鏡スコア

UC の評価に用いられている内視鏡スコアの集計を Table 2 に示す。使用頻度は、Baron score（30%）、Rachmilewitz endoscopic index（REI, 16%）、Matts grade（3%）の順であった。Baron score を用いて内視鏡的緩解を定義してある論文は、36%にしか過ぎず、score ≤ 1 が 21%、0 が 15%であった。REI を採用している論文では、60%が緩解を定義しており、REI ≤ 3 が 40%、REI ≤ 4 が 11%であった。

D. 考察

現行の UC 重症度基準である厚労省分類は、治療法選択の判断基準としては、有用である。しかし、緩解を定義したり、治療効果を判定するには十分でない。あいまいな基準でなく、客観的に評価し、緩解者や軽快者を定義する手段としては、活動指数や内視鏡スコアは有効である。今回の論文集計では、活動指数は、CAI や DAI が汎用され、具体的な緩解の定義も比較的なされていた。内視鏡スコアは、Baron score と Rachmilewitz endoscopic index の使用頻度が高かったが、緩解の定義には、ばらつきがみられた。論文報告で使用頻度が高い指標と定義を用いれば、緩解の定

義を統一することも可能ではあろう。今後、本臨床プロジェクトによりさらに追加検討が必要である。

E. 結論

UCの緩解、治療への有効性の定義は、現行の重症度基準のみでは困難であり、明確な定義作成のためには活動指数や内視鏡スコアを活用する必要がある。

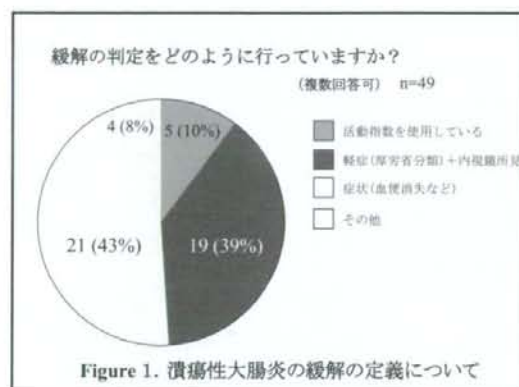


Table 1. UCの評価に用いられている活動指数 n=225

CAI (Rachmilewitz index)	58 (26%)
DAI (Sutherland)	38 (17%)
DAI (Mayo)	25 (11%)
Lichtiger index	21 (9%)
Truelove-Witts index	17 (8%)
Powell-Tuck index	8 (4%)
Simple Clinical Colitis AI	8 (4%)
Seo's AI	6 (3%)
その他	15 (7%)
独自の指数	21 (9%)
不明	10 (4%)

Table 2. UC評価に用いられている内視鏡スコア n=225

Baron score *	68 (30%)
Rachmilewitz EI	35 (16%)
Matts grade	6 (3%)
Tytgat EGS	4 (2%)
その他	11 (5%)
独自のIndex	23 (10%)
不明	78 (35%)

* Modified Baron score を含む

クローン病診断基準の改定：アンケート調査報告第二報

研究分担者 飯田 三雄 九州大学大学院病態機能内科学 教授

研究要旨：現行のクローン病診断基準を改訂するために、新たな診断基準暫定案を作成し、アンケート調査を二回実施した。12名のワーキンググループメンバーにアンケート調査用紙を送付し、二回ともに全員から回答が得られた。暫定案における主な改正点は、副所見に特徴的な肛門病変と胃・十二指腸病変を追加して、確診例と疑診例の定義を変更したこと、概念を新しくしたこと、消化管病変の中に合併症という単独項目を入れたこと、開腹時所見を追加したこと、病型分類を明確にしたこと、indeterminate colitisに関する付記を簡素化したこと、などであったが、全員が基本的に暫定案を支持した。病理学的所見に関しては、瘻孔、狭窄、類円形潰瘍、不均衡炎症などの追加が要望された。今後、この調査結果をもとにして、新しい診断基準案を作成していく予定である。

A. 研究目的

現在のクローン病診断基準は、1994年度に大幅に変更された改訂案(1)に対して、indeterminate colitisに関する項目が付記されたものが用いられている(2)。平成19年度に、渡辺班の分担研究者および研究協力者に対して、現行の診断基準改訂案に関するアンケート調査を行ったところ、種々の問題点が明らかとなった。その指摘に基づいた新たな診断基準暫定案を作成し、アンケート調査を行った。

B. 研究方法

診断基準暫定案第一版(表1)を作成し、12名の医師からなるワーキンググループメンバー(別項)(内科7名、外科3名、病理2名)に対して、概念、主要事項、診断の基準、病型分類、付記項目の変更点に関する24項目の設問から構成されるアンケート調査用紙を送付した。

さらに、そのアンケート結果を基にして診断基準暫定案第二版(表2)を作成し、同メンバーに対して第二回アンケート調査を行った。

C. 研究結果

第一回アンケート調査では、12名全員(回収率100%)から回答が得られた。

「概念」に関しては、12名全員が現行案よりも暫定案の方を支持し、7名(58%)では更なる改訂が必要と回答した。具体的には、「病因としてサイトカインが関与することを記載する必要はない」「外科手術を受けると社会生活が損なわれるかのよう

な印象を受ける表現になっている」との意見であった。

「臨床症状」に関する記載では、回答が得られた11名全員が現行案よりも暫定案の方を支持した。うち1名は暫定案の更なる変更を指摘したが、文言の変更程度にとどまっていた。

「消化管病変」は「腸病変」「肛門病変」「胃・十二指腸病変」「合併症」の4項目への変更を行ったが、全員がその変更を支持した。それぞれの内容に関しては、5名(42%)が更なる変更の必要を訴えた。具体的には、「腸病変に類円形潰瘍を追加する」「肛門病変ならびに胃・十二指腸病変の記載順の変更」「合併症で肛門瘻を削除し出血を記載する」との指摘であった。

「消化管外病変」に関しては、12名全員が現行案よりも暫定案の方を支持したが、4名(33%)は更なる改訂が必要と回答した。具体的には、「壊死性膿皮症を壊疽性膿皮症に変更する」「骨障害や肝障害を追加する」との指摘された。

暫定案では現行案にはない「開腹時所見」を追加したが、全員がその追加を支持した。ただし、2名(17%)が「縦走する硬結を追加する」「腸管の短縮を追加する」「腸壁硬化という用語よりも腸壁の全周性硬化のほうが適している」「creeping fat 以外に fat wrapping という用語もよく用いられる」と指摘した。

「病理学的所見」に関しては、「肉眼所見」の更な

る変更を4名(33%)が指摘し、「組織所見」と「生検所見」に対してはそれぞれ1名(8%)が変更を要望した。具体的には、「肉眼所見に瘻孔と狭窄を加える」「肉眼所見の不整形潰瘍を不整形一類円形潰瘍に変更する」「組織所見の局在リンパ節を局所リンパ節に変える」「組織所見に局所性一不均衡炎症を追加する」「生検所見にも不均衡炎症を追加する」ことが指摘された。

「診断の基準」に関しては、主要所見は現行どおりのままで、副所見を大幅に改訂した。11名中1名(9%)が胃・十二指腸病変を副所見として採用することに反対したが、その他の項目は全て賛同された。ただし、副所見aの不整形潰瘍に関しては不整形一類円形潰瘍に変更した方がいいこと、胃・十二指腸病変の具体的所見は註釈として記載すること、が指摘された。副所見の改訂に伴い、確診例と疑診例も変更したが、全員が現行案よりも暫定案のほうを支持した。

註釈に関しては、肛門病変の診断に関してクローン病に精通した肛門病専門医の判断が必要なこと、胃・十二指腸病変に関しても同様の専門医の判断が望ましいこと、を追加すべきであると指摘された。

「病型分類」に関しては、現行案のままで提示したが、3名(25%)は変更の必要性があることを指摘した。すなわち、特殊型の定義が不明瞭であるために整合性がとれない記載になっているのではないか、との回答であった。

Indeterminate colitisに関する「付記」に関しては、現行案に比べて内容を大幅に縮小したが、若干の文言の変更を除けば全員が暫定案を支持した。以上の結果に基づき作成した暫定案第二版に関する第二回アンケート調査でも12名全員から回答が得られた。

「概念」に関しては、1名が文言の変更を指摘したが、基本的には全員が暫定案第二版を支持した。

「主要事項」では、「好発年齢」の中に具体的な肉眼形態が記載されていることが不適切であると指摘された。また、「臨床症状」に関して腸穿孔を加えた方がいいことも指摘された。「消化管病変」で

は、skin tagからedematous skin tagへの変更が望ましく、合併症で腸穿孔を加えたほうがよいと指摘された。Cavitating ulcerはできれば日本語標記が望ましいことも指摘された。「消化管外病変」では、内容に関する問題点は指摘されなかったが、項目名を「消化管外病変(二次的な合併症を含む)」にした方がいいとの指摘があった。

「開腹時所見」は11名中10名(91%)がそのまま採用してよいと回答した。残り1名は、以前の班会議で提唱された開腹所見分類を参考に文言を変更してもらいたいのではないかと提案した。

「病理学的所見」に関しては、1名(8%)が「局所性一不均衡炎症」を「非連続性一不均衡炎症」に変更した方がいいことを指摘した。残りの11名は、そのまま採用してよいと回答した。

「診断の基準」に関して、「主要所見・副所見」は暫定案第二版がそのまま支持された。「確診例・疑診例」では、3名(25%)が変更を要求した。具体的には、疑診例1は疑診例3または疑診例4でカバーできるので削除してよい、との指摘があった。1名は、肉芽腫が確認できない症例は確診例にすべきではない、との考えを示し、確診例、疑診例ともに大幅に変更することを要求した。

「病型分類」に関しては、3名(25%)が更なる変更を希望した。「欧米で頻用されている狭窄型、瘻孔型、炎症型という分類も記載した方がいいこと」と「直腸型の概略を明記する」ことが指摘された。また、虫垂限局型を記載することに対する疑問も投げ掛けられた。

Indeterminate colitisに対する「付記」に関しては、大きな変更の指摘はなかった。

D. 考察

診断基準を改変する理由は、その疾患ではない患者を確実に除外できるようにすることとともに、確定診断が得られないがために適切な治療が受けられず不利益を被っている患者を減少させるためである。すなわち、感度も特異度も現行の診断基準案より改善させる必要がある。そのためにはクローン病に特異的な形態や形態学的変化を診断基準として採用しなければならぬ。その特異的項目

が、肛門病変と胃・十二指腸病変である。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よく知られている。肛門病変を診断基準として採用することに異論を唱えるものはなかったが、問題点も存在する。クローン病を診断する時点では、内科にかかっていることが多く、肛門診察に不慣れた医師が診療にあたっていることが挙げられる。普段からクローン病を多数診ている専門医であっても、内科医であれば肛門病変に関しては外科医に一任していることが多いのも事実であり、診断基準に肛門病変を採用しても的確に利用されるかどうか問題となる。ましてや、クローン病を専門にしていない一般医師が対象になった場合は、overdiagnosisが生じることもunderdiagnosisになってしまうことも懸念される。クローン病肛門病変肉眼所見アトラス(3)は非常に有益な冊子であるが、手元になければ参考にすることが出来ず、取り寄せようとしても入手経路がわからない。また、症例は個々それぞれ異なっており、典型病変ばかりではないため、肛門診察に携わった経験の浅い医師がアトラスのみを頼りに診察しても、正確な診断が行われるとも限らない。そこで、クローン病に精通した肛門病専門医の診断が望ましい、との註釈を入れざるを得なかったが、そうならば診断基準が一般医師を対象としたもの、という定義に相反することにもなる。

胃・十二指腸病変に関しては、ワーキンググループ内で診断基準として採用することに異議を唱えた者はいなかった。上部消化管内視鏡検査は、消化器専門病院でなくとも広く普及しており、多くの施設で診断機会が得られ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正確な知識がどの程度普及しているかが問題点である。たとえ、竹の節状外観という用語を知っていても、実際に経験したことが少ない場合は、見逃される可能性も十分にあり、underdiagnosisに繋がる。アフタ様病変に関しては、通常のびらん性胃炎と鑑別することが困難な場合がある。逆に、典型的なクローン病のアフタ様病変が通常の

びらんと認識されてしまう場合も想定しなければならぬ。肛門病変と同様に、専門医の判断が望ましいとの註釈を付けざるをえないが、これが診断基準の定義に反することは前述した通りである。今後は、胃・十二指腸病変に関するアトラス作成なども念頭に置かねばならないかもしれない。現行の診断基準案では、不整形潰瘍やアフタに関して、縦列していることや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、暫定案ではこの件を緩やかにした。特異度を高めるには、より多くの条件を満たすように設定すればよいが、それでは感度が低下し診断が得られない患者が増加してしまう。ワーキンググループでの評価でも、今回の案に対する否定的な意見はなかった。ただし、条件を緩やかにすることは、腸管ペーチェット病など他の疾患がクローン病とmisdiagnosisされる可能性が高まることにも繋がる。その欠点を補うためにも、特異度が高い肛門病変と胃・十二指腸病変を診断基準として採用する必要があると考えられる。

E. 結論

班員へのアンケート調査から得られた結果をもとに暫定案を作成した。ワーキンググループへのアンケート調査を繰り返すことで、暫定案の問題点も明らかになった。

F. 今後の予定

今回のアンケート調査結果を参考にしうえて、ワーキンググループで新しいクローン病診断最終暫定案を組み立てる。その最終暫定案を再度班員に配布し、更に問題点を明確にし、校正したのちに、完成版を作成していく予定である。

G. 文献

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
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

佐々木 滋, 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. 知的所有権の取得状況
特になし。

ワーキンググループメンバー

- ・ 味岡洋一 (新潟大・病理)
- ・ 岩男泰 (慶応大・内科)
- ・ 岩下明德 (福岡大・病理)
- ・ 小林清典 (北里大・内科)
- ・ 佐々木 滋 (東北大・外科)
- ・ 杉田昭 (横浜市民・外科)
- ・ 田中信治 (広島大・内科)
- ・ 平田一郎 (藤田保険衛生大・内科)
- ・ 樋渡信夫 (磐城共立病院・内科)
- ・ 二見喜太郎 (福岡大・外科)
- ・ 松井敏幸 (福岡大・内科)
- ・ 松本主之 (九大・内科)

(50音順・敬称略)

表1. クロhn病診断基準暫定案第一版(2006.6作成)

※赤字は、病科診断基準からの重要点を示す

<p>1. 概論 本疾患は原因不明であるが、免疫異常やサイトカインが関与していると考えられる免疫性炎症性疾患である。多くは若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じ、重症では腸管全周炎と記載されているが、現在では口唇から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうることが判明している。消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少、栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹膜炎、肝障害などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は肉眼・肉眼を繰り返しながら進行し、外科手術を要する場合も多し。社会生活が阻はれることも少なくない。</p> <p>2. 主要事項 (1) 好発年齢: 10代前半から20代 (2) 好発部位: 大多数は小腸や大腸。またはその両者に短小腸炎や軟便などの病変を有する。 (3) 臨床症状: 腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸穿孔、大出血で発症する。腸穿孔など命にかかると認められる。腸閉塞は欠乏、肛門病変に伴う瘻孔、不規則、腸管狭窄などで発症することもある。</p> <p>(4) 臨床所見 <A>消化管病変 [1] 腸病変: 短小腸炎(注1) 軟石像(注2) 胃腸病変は炎症性疾患(skin test): 小腸炎症像 多発アフタ(注3) [2] 肛門病変: 腸管性痔瘻 肛門周囲膿瘍 瘻孔 cavitating ulcer 浮腫状皮膚瘻 肛門狭窄など [3] 胃・十二指腸病変: 多発アフタ 竹の節状外観 不規則潰瘍 ノッチ様陥凹 軟石像など</p> <p>[4] 合併症: 腸管狭窄 腸閉塞 内瘻(腸-腸管、腸-膀胱瘻、腸-膀胱など) 外瘻(腸-皮膚瘻) 悪性腫瘍(腸癌、肛門癌、肺癌等)</p> <p>消化管外病変 [1] 皮膚: 結核、腸結核性潰瘍など [2] 関節: 腸関節炎、腸管性骨髄炎など [3] 変異: □内アフタ、結節性紅斑、痛風性関節炎 多形赤皮症性紅斑など [4] 眼: 虹膜炎、ブドウ膜炎など [5] 栄養代謝: 成長障害、腸管の炎症、微量栄養欠乏、ビタミン欠乏など [6] その他: 免疫性骨化性腎炎、血算異常、痔瘻、前立腺炎、腸結核など、アミロイドーシスなど</p> <p>(5) 鑑別診断 腸閉塞付着部に認められる結核・腸結核の著明な増生(creeping fat)、腸管硬化、腸閉塞リンパ節腫脹などが観察される。</p> <p>(6) 病理学的所見 <A>切取標本病理所見 [1] 短小腸炎(注1) [2] 軟石像(注2) [3] 不規則潰瘍またはアフタ 切取標本病理所見 [1] 非特異性類上皮細胞性肉芽腫</p>	<p>[別所見/リンパ節にもみられることがある](注4) [2] 全腸性潰瘍(注5) [3] 腸痛 [4] 潰瘍 <C>非特異性肉芽腫 非特異性類上皮細胞性肉芽腫(注4)</p> <p>(注1) 腸管の長軸方向に4~5cm以上の長さを持つ潰瘍。虚血性腸炎や感染性腸炎で短小腸炎を認めることがあるが、発熱や体重減少が顕著なり、炎症性リポビースや軟石像を伴うことはまれである。潰瘍は大腸炎でも短小腸炎を認めることがあるが、その腸管結核は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する。 (注2) 短小腸炎とその周辺小腸腸管の大小不同の炎症した粘膜浮腫。虚血性腸炎でまれに小腸腸管の所見を呈することがあるが、腸管結核の所見は強く、寛容性が低い。 (注3) 本症では解列することがある。 (注4) 非特異性類上皮細胞性肉芽腫は腸結核でも認められることがある。 (注5) 主にリンパ節から集る腸管病変が消化管全層にみられるもの。</p> <p>3. 診断的基準 [1] 主要所見 <A>短小腸炎(注6) 軟石像 <C>非特異性類上皮細胞性肉芽腫(注7) [2] 鑑別所見 <a>消化管の広範囲に認められる不規則潰瘍またはアフタ(注8) 特徴的な肛門病変(注9) <c>特徴的な胃・十二指腸病変(竹の節状外観、ノッチ様陥凹など)</p> <p>確診断 (1) 主要所見の<A>またはを有するもの。(注10) (2) 主要所見の<C>と鑑別所見の<a>またはを有するもの。 (3) 鑑別所見の<a><c>すべてを有するもの。</p> <p>疑診断 (1) 主要所見の<C>と鑑別所見の<c>を有するもの。 (2) 主要所見の<A>またはを有するが虚血性腸炎や感染性大腸炎と鑑別できないもの。 (3) 主要所見の<C>のみを有するもの。(注11) (4) 鑑別所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。</p> <p>(注6) 小腸の場合は、腸管浮腫を伴って発症する。 (注7) 連続切片作成による、消化管に局限した肉芽腫の判定が望ましい。 (注8) 3ヶ月以上持続することが必要である。また、腸結核、腸閉塞、ヘリコバクター感染、薬剤性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。 (注9) 痔瘻、肛門周囲膿瘍、瘻孔、cavitating ulcer、浮腫状皮膚瘻など、Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、肛門病変肉眼による診断が望ましい。 (注10) 短小腸炎のみの場合、虚血性腸炎や感染性大腸炎を除外することが必要である。軟石像のみの場合、虚血性腸炎を除外することが必要である。 (注11) 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。</p> <p>4. 病型分類 本症の病型は短小腸炎、軟石像または狭窄の存在部位による(例・小腸炎、小腸大腸炎、大腸炎、直腸炎、胃・十二指腸炎など)。これらの所見を欠く場合は、特殊型とする。特殊型には多発アフタ型や腸管全層炎型などがある。</p> <p>[付記] Indeterminate colitis クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合併した時、鑑別困難な経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する可能性がある。</p>
--	---

1. 総合

本疾患は集団不明であるが、免疫異常の発症などが考えられる免疫学的特性を有する。本症では若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を形成し、腸管狭窄や穿孔などの特徴的な病変が生じる。診断では診断的検査と組織学的検査とを併せて行い、現在では肛門から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こることが判明している。消化管以外にも様々な合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や程度によるが、下痢や腹痛などの消化器症状と発熱や体重減少などの全身症状を認め、貧血、腸管狭窄、肛門瘻などの合併症が出現する状態とする。病状・検査上異常・画像学的異常は必ずしも顕著し、診断に悩ましい社会生活が妨げられることも少なくない。

2. 主要事項

- 1) 診断年齢: 10代前半から20代
- 2) 診断部位: 大多数は小腸や大腸、またはその両方に慢性潰瘍や腸石像などの病変を有する。
- 3) 臨床症状: 腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸管狭窄、腸管炎、大出血で発症する。腸管狭窄が主な原因からすると認められる。腸管狭窄を伴った慢性疾患に伴う症状、小腸腸、腸管狭窄などで発症することもある。

4) 臨床所見

<A> 消化器病変

- 1) 潰瘍病変: 慢性潰瘍 (注1)
腸石像 (注2)
非連続性またはびくびく病変 (skip lesion)
不整形～限局性潰瘍
多発アフタ (注3)

2) 肛門病変:

- 瘻孔
cavitating ulcer
腸管狭窄
肛門周囲膿瘍
浮腫状皮膚 (skin tag)
肛門狭窄など

3) 胃・十二指腸病変:

- 多発アフタ
不整形潰瘍
竹の節状外観
ノック種腸炎
腸石像など

4) 合併症:

- 腸管狭窄
腸管炎
内痔 (線・環状・線・環状痔、第一痔瘻など)
外痔 (線・皮肉瘻)
悪性腫瘍 (膵臓、肺臓)

 消化器外病変

- 1) 出血: 痔瘻、痔核、痔瘻の内出血など
- 2) 関節: 慢性関節炎、慢性骨髄炎など
- 3) 皮膚: 口内アフタ、結節性紅斑、腸管性皮膚炎
多発赤白色紅斑など
- 4) 腎: 紅斑性、プロト種尿など
- 5) 栄養代謝: 成長障害、血尿、尿酸、塩化カルシウム、ビタミン欠乏、骨髄炎など
- 6) その他: 誘発性機軸性肝臓炎、血管炎、肺炎、好中球、腸結核、肝臓病、アミロイドーシスなど

5) 特徴的所見

- 腸管狭窄部に認められる線状の線状の腸管狭窄 (creeping fat)、線状の腸管狭窄、線状腸炎、線状性ジーン(腸管狭窄)などが特徴的である。

6) 病理学的所見

<A> 切除標本組織所見

- 1) 慢性潰瘍 (注1)
- 2) 腸石像 (注2)
- 3) 瘻孔
- 4) 狭窄
- 5) 不整形～限局性潰瘍またはアフタ

 肛管標本組織所見

- 1) 肛管狭窄と腸管狭窄像
- 腸管狭窄 (腸管) にもみられることがある (注4)
- 2) 慢性潰瘍 (注5)
- 3) 腸管狭窄～不整形潰瘍
- 4) 腸石
- 5) 潰瘍

<C> 非消化器病変

- 1) 非特異性腸炎 (急性腸炎) (注4)
- 2) 不特異性腸炎

- 注1:** 腸管に4～5cm以上の長さを持つ腸管の長軸に沿った潰瘍。急性腸炎や慢性腸炎で慢性潰瘍を認めることがあるが発熱や腸管狭窄が伴わず、急性性ポリボシスや腸石像を伴うことはまれである。潰瘍性大腸炎でも慢性潰瘍を認めることがあるが、その両辺結核は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を有する。
- 注2:** 慢性潰瘍とその周囲に潰瘍部の大小の不均一な結核状、急性腸炎でまれに腸管狭窄部を伴うことがあるが、腸管狭窄部の腸石は強く、発赤が伴わない。
- 注3:** A型では診断されることもある。
- 注4:** 腸管狭窄なども認められることがある。
- 注5:** 主にリンパ球浸潤からなる炎症が慢性腸管狭窄に及ぼるもの。

3. 診断の基準

<1> 主要所見

- <A> 慢性潰瘍 (注1)
- 腸石像
- <C> 非特異性腸炎/急性腸炎 (注7)

<2> 腸石所見

- <a> 消化管広範囲に認められる不整形～限局性潰瘍またはアフタ (注8)
- 特徴的肛門病変 (注9)
- <c> 特徴的所見 - 十二指腸病変 (注10)

補則項

- 1) 主要所見の<A>またはを有するもの、(注11)
- 2) 主要所見の<C>と補助所見の<a>またはを有するもの、
- 3) 補助所見の<a> <c>すべてを有するもの、
- 4) 主要所見の<C>と補助所見の<c>を有するもの、
- 5) 主要所見の<A>またはを有する慢性消化管病変や潰瘍性大腸炎と診断ができないもの、
- 6) 主要所見の<C>のみを有するもの、(注12)
- 7) 補助所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの、

4. 病状分類

- 注1:** 小腸の病変は、腸管狭窄部に限定される。
- 注2:** 腸管狭窄部による、腸管に精通した腸管狭窄は認めない。
- 注3:** 3ヶ月以上持続することが必要である。また、腸管狭窄、腸管外へチロタン酸、急性性潰瘍、NSAIDs潰瘍、腸管狭窄部の除外が必要である。
- 注4:** 瘻孔、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮膚像など、Crohn 病肛門病変両側性アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病変両側性による診断が望ましい。
- 注5:** 竹の節状外観、ノック種腸炎など、クローン病に精通した肛門病変の診断が望ましい。
- 注6:** 慢性潰瘍のみの場合、急性腸炎や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。腸石像のみの場合、急性腸炎を除外することが必要である。
- 注7:** 腸管狭窄などの腸管狭窄を有する急性性腸炎を除外することが必要である。

4. 病状分類

本症の病態は慢性潰瘍、腸石像または狭窄の存在部位により、小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類する。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が腸管狭窄部のみ存在する場合は、特異型とする。特異型には、多発アフタ型、腸管狭窄腸炎型、潰瘍型、胃・十二指腸型などがある。

【HIS】 Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせれば、腸管狭窄、結核状腸炎により、いずれかの疾患の両側性の所見が出発する可能性がある。

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
分担研究報告書

治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針(案)の改訂

研究分担者 松本 誉之 兵庫医科大学内科(下部消化管) 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の増加に伴い、一般臨床医などにおける治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎の治療指針(案)は、重要なテーマである。今回プロジェクトチームや総会での討議を元にして、外科治療との整合性や小児への治療における留意点などを盛り込んだ改訂案を作成した。また、平成21年度以降に向けて寛解導入と寛解維持に分けた治療指針の検討を続けている。

共同研究者

安藤 朗、伊藤裕章、岩男 泰、押谷伸英、
鈴木康夫、長堀正和、松井敏幸

所属

滋賀医科大学(消化器内科)、北野病院(消化器内科)、慶応義塾大学(消化器内科)、大阪市立大学(消化器内科)、東邦大学佐倉病院(消化器病センター)、東京医科歯科大学(消化器内科)、福岡大学筑紫病院(消化器内科)

ラインや最近の文献などの情報を取り入れやすくするため、寛解導入治療と寛解維持治療に分けた形の治療指針の原案について、メーリングリストを介した討議を行い、アウトラインを作成した。

D. E. 考察と結論

平成20年度の改訂で現行治療指針(案)としてほぼ問題ない物となった。しかしながら、次期治療指針では、生物学的製剤など新たな治療や論文報告などを反映しやすい形を目指していきたい。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎患者の治療の標準化を目指して、現行治療指針の問題点を検討し改訂案を作成する。

B. 研究方法

上記共同研究者よりなるプロジェクトチームで問題点を洗い出し、素案を作成し、さらに総会での班員の先生方よりの意見を加え最終的な改訂案を作成した。

C. 研究結果

潰瘍性大腸炎の治療指針(案)に関して、内科治療においては現在のところ、ガイドラインや日本で使用可能な治療法の適応などと大きな齟齬はなく、おおむね問題ないとされた。しかしながら、小児への内科治療の際の留意点や外科治療の法の改善などを盛り込んだ形で平成20年度版として改訂することとなった。

平成21年度版以降を目標として、海外のガイド

F. 知的所有権の取得状況

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