

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クローン病治療指針(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:クローン病において一般臨床医などにおける治療の標準化を目指した治療指針(案)を、プロジェクトチームや総会での討議を元にして、改訂した。重要なポイントは、栄養療法と薬物療法を病状と患者の受容性を総合判断した上での選択制としたことである。

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)

A. 研究目的

クローン病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

現行平成19年度版の治療指針(案)では、クローン病と診断されたら、原則として入院して栄養療法を行うとある。この数年生物学的製剤の導入に伴う種々の治療成績などを元にして薬物療法の位置づけも明かとなってきた。

今回の改訂案では、栄養療法を主体とした治療法と薬物を主体とした治療法について、重症度別に寛解導入と寛解維持について記載した。さらに、実際

の治療に当たっては、両者の利点と欠点を十分に考慮し、患者の病状と受容性や希望をもとにインフォームドコンセントを得た上で選択する形とした。

D. E. 考察と結論

今回の改訂により、患者の病態と受容性・意思に配慮した標準治療が可能になると思われた。今後、現在作成中のガイドラインとの位置づけなどを含めた形でさらに改善していく予定である。

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

Crohn 病肛門病変に対する治療指針の作成 - アンケート調査報告 -

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 病肛門病変の診断、治療の現状についてアンケート調査を行った。ほぼルーチンに肛門病変の検索が行われており、72.9%に病変がみられ、痔瘻・膿瘍の頻度が最も高く(54.4%)、裂肛などの潰瘍性病変は11.8%であった。痔瘻・膿瘍に対する外科治療としては、まず、seton 法が選択されており、根治術の適応は単純痔瘻に限られていた。外科治療後の長期経過は不良で、痔瘻根治術では45.8%、seton 法では46.6%に再発が生じていた。Infliximab 治療は複雑多発痔瘻を中心に感染巣をコントロールした後に導入され、短期的には81.8%の有効率であった。今回のアンケート調査を踏まえて、Crohn 病肛門病変に対する治療指針を作成する予定である。

佐々木 巖 東北大学大学院外科病態学生体調節外科  
杉田 昭 横浜市立市民病院外科  
東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科

A. 研究目的

「Crohn 病肛門病変の診断と治療」は外科系プロジェクト研究として取り上げられ、I. 肉眼所見アトラスの作成、II. 診断基準としての肛門病変、III. 治療指針の作成を目標として進行している。I については小冊子を刊行し高い評価を得ており、II については現在進められている診断基準の改訂案の中に副所見として取り上げられる予定である。今年度は最後のテーマである治療指針の作成に取りかかっており、今回、Crohn 病肛門病変に対する現状を把握するために、外科系施設を対象としてアンケート調査を行った。

B. 研究方法

肛門病変の頻度、診断、病態については、2007年1月から12月までの症例を対象とした。痔瘻・膿瘍に対しては、治療方針を問うとともに、外科治療後5年以上経過した症例を対象として、長期経過を調査した。また、現状でのInfliximab (IFX) 治療の適応、評価についても調査した。そのほか、裂肛・潰瘍、皮垂、肛門狭窄に対する治療方針ならびに人工肛門の適応についても調査を行った。外科系14施設にアンケート用紙を送付し、12施設から回答が得られた。

C. 研究結果

2007年1月から12月に診療の対象となった症例1000例のうち712例に肛門病変の検索が行われていた。12施設中10施設は症状のない症例も含めてルーチンに検索されており、病変陽性例に対しては、内視鏡、CT、MRIなどの画像検査も加えられていた。肛門病変の病態まで記載された施設からの回答では、検索総数399例中291例(72.9%)に肛門病変がみられ、痔瘻・膿瘍が217例(54.4%)と最も頻度が高く、うち160例が複雑多発例であった。以下、皮垂17.8%、肛門狭窄14.5%で、裂肛など潰瘍性病変の頻度は11.8%であった(表1)。

痔瘻・膿瘍に対しては軽症例には抗菌剤が選択され(9/12施設)、外科治療は中等度以上の有症状に行われており、10施設はseton 法で観察した後に単純痔瘻であれば、痔瘻根治術も考慮するとの回答であった。複雑多発痔瘻には、全施設がseton 法の適応となっていた。

痔瘻・膿瘍に対する外科治療後の長期経過は不良で、痔瘻根治術では45.8%、seton 法では46.6%が再発を生じており、人工肛門の適応も各々13.3%、29.4%であった(表2, 3)。IFX 治療については、全施設で感染巣をコントロールした後に、多くは継続維持治療が行われており、短期的な有効率は81.8%であった(表4)。

裂肛・肛門潰瘍に対しては、11施設でINFを含めた

腸病変に準じた内科的治療の適応とされ、皮垂に対しても積極的な切除の適応はないとの回答であった。肛門狭窄については経肛門的な拡張術の適応となるが、直腸病変に起因した直腸肛門の長い狭窄には効果は乏しく、人工肛門適応例が多いこと、および癌合併のリスクも考慮した対応が必要との意見が多くみられた。

腸病変の関与については、大腸とくに直腸病変の評価、管理が必須との見解で一致していた。

#### D. 考察

今回のアンケート調査から、肛門部の検査がほぼルーチンに行われていることが明らかとなり、Crohn 病の長期経過の中で肛門病変の管理の重要性の認識が高まっていることを裏付ける結果と考える。最も頻度が高く、管理の難しい痔瘻、膿瘍に対する根治術の適応は単純痔瘻に限定されていたが、術後の長期経過は不良であり、さらに慎重な対応が望まれる。複雑多発痔瘻に根治術の適応はなく、seton 法での管理となるが、留置期間は長期に及んでおり、今後、seton 法だけで寛解を導ける病態も明らかになりたい。今回の調査では、IFX 治療の集計例は 59 例と少なく、適応は慎重に行われていることが推察されたが、短期的な有効率は高く、期待できる治療として評価されている。今後は、安全性を加え、seton 法との併用、および投与開始時期などさらに具体的に適応の基準を検討していく必要がある。

#### E. 結論

今回、アンケート調査で得られた結果を本邦におけるコンセンサスとしてとらえ、さらに文献的検索を追加して治療指針の作成を終了させる予定である。

#### 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

なし

表1. CD肛門病変の頻度・病態

検査総例	433例	肛門病変陽性	219(73.7%)
病変のうちわけ記載	399例	対照性病変	291(72.9%)
病変		対照性病変	対照性病変
潰瘍性病変	47/399 (11.8%)	291	(18.2%)
裂肛	43		
深い裂肛	2		
seton法適用	2		
痔瘻・膿瘍	217 (54.4)		(34.6)
複雑多発	180		
膿瘍	17 (4.3)		(5.8)
深部膿	3 (0.8)		(1.0)
皮膚瘻	71 (17.8)		(24.4)
肛門狭窄	58 (14.5)		(18.9)
混合痔	2 (0.5)		(0.7)
病変の割合	83/211 (34.3)	83/292 (46.0)	

表2. 痔瘻根治術後の長期経過

対象：痔瘻根治術後5年以上経過した135例		
創治癒不良	18 / 59 (30.5%)	不明 76
再発	27 / 59 (45.8%)	#
肛門機能低下 (便失禁)	7 / 59 (11.9%)	#
肛門狭窄	14 / 135 (10.4%)	
ストーマ造設	18 / 135 (13.3%)	

表3. seton法ドレナージ後の長期経過

対象：seton法後5年以上経過した204例		
seton全抜去例	129 (63.2%)	
留置期間	3ヶ月以上 1, 6ヶ月 2, 15.3ヶ月 1 34ヶ月 1, 36ヶ月 1, 60~100ヶ月 1	
再発	96 (46.6)	
肛門機能低下 (便失禁)	15 (7.4)	
ストーマ造設	60 (29.4)	

表4. CD肛門病変に対するInfliximab治療

Infliximabの適応	複雑多発痔瘻	5
	他病変を合併した痔瘻	4
	seton法で効果の充分でない場合	1
	secondary lesion	1
Infliximabの投与開始	感染重コントロールの後	11/12 施設
	未使用	1
Infliximab使用例 (2007年1月~12月)	59例 schedule 42・Episodic 8・不明 9	
有効例	39 / 48 (81.8%)	判定不可 2, 不明 1

※ 今回のアンケート調査での痔瘻症例は217例であり、IFX投与は概算で27.2% (59/217) に投与されたことになる。

## 患者の視点を重視したクローン病診療ガイドライン開発

研究分担者 上野 文昭 大船中央病院 特別顧問

研究要旨：医療提供者と患者側が情報共有できる診療ガイドライン策定を目指して、当初から患者の視点を十分に意識したクローン病の診療ガイドラインを開発した。エビデンスに基づいた推奨ステートメントを作成し、専門家グループによる評価が進行中である。Delphi 法により形成されたコンセンサスを透明に介入させ、科学的妥当性と臨床適用性・適合性点とともに有する診療ガイドラインの公開を予定している。

共同研究者：松本譽之<sup>1</sup>、伊藤裕章<sup>2</sup>、井上詠<sup>3</sup>、小林清典<sup>4</sup>、小林健二<sup>5</sup>、杉田昭<sup>6</sup>、鈴木康夫<sup>7</sup>、野口善令<sup>8</sup>、渡邊聡明<sup>9</sup>、松井敏幸<sup>10</sup>、渡辺守<sup>11</sup>、正田良介<sup>12</sup>、樋渡信夫<sup>13</sup>、尾藤誠司<sup>14</sup>、中山健夫<sup>15</sup>、山口直比古<sup>16</sup>、日比紀文<sup>3</sup>

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

### A. 研究目的

医療提供者と患者側が適切な情報を共有し、よりよい診療に貢献できるようなクローン病（以下 CD と略す）診療ガイドラインの開発を目的とした。

### B. 研究方法

1. 基本方針：患者の視点を反映した医療に役立つよう、また医療提供者と患者の情報共有を図るため、患者立脚型の診療ガイドラインを目指した。推奨ステートメント作成の基盤は現存する臨床エビデンスであり、日本医療機能評価機構医療技術評価総合研究医療情報サービスセンター（Minds 医療情報サービス）の診療ガイドライン作成の手引き 2007 に準拠した。本ガイドラインは日本消化器病学会との共同開発であり、作成方法を共通化した。

2. 開発方法：消化器内科医・外科医、総合内科医計 8 名で構成する作成委員会と、消化器内科医・外科医、

総合内科医計 5 名で構成する評価委員会を独立して設置した。それぞれの委員会の総合内科医には臨床疫学にも専門的知識を有する委員を選定した。CD の診療カテゴリーごとに、作成委員が患者の視点を十分意識し、また作成委員の診療現場で多数の患者から疑問を抽出し、クリニカル・クエスチョンを策定した。これらに対応する文献情報を一括して検索し、文献リストが作成委員に配布され、論文抄録から推奨指標作成の根拠となりうる文献を選別した後に、論文全文が担当委員に配布された。これを基に最終採択文献が選別され、担当委員が作成した推奨ステートメントと解説文が評価委員会に諮られ、その結果を基に作成委員により修正が加えられた。最終案は再び評価委員会に諮られ、現在その適切性につき Delphi 評価およびコンセンサス会議にて最終検討中である。

### C. 研究結果

1. クリニカル・クエスチョンの策定と文献情報の収集・選別：クローン病の診療における主項目 9、副項目 57 のカテゴリーが設定され、これに対応した診療上の疑問を、患者の視点を意識して作成した。また直接患者から抽出した疑問の中には、医師が想定し得なかった疑問も 28 項目に及んだ。これらの疑問に対する文献情報は、メディアセンターにて一括して検索された。配信された該当文献リストには、英文 5096 件、和文 2267 件の論文が含まれ、抄録をもとに担当委員により英文 558 件、和文 59 件に絞り込まれた後、論文全文を発注し、担当委員により推奨ステートメント作成に必要な文献が採択された。

2. 推奨ステートメントの作成と評価：推奨ステートメントは各担当作成委員が文献情報を基に作成したが、

質の高いエビデンスが希薄な項目も少なくないため、担当委員の見解や既存の情報も加味する必要性を生じた。また項目ごとに担当委員により解説が加えられた。これらが一括して評価委員会に配布され、コンセンサス会議にて修正案が作成され、これに基づき担当作成委員により修正が加えられた。

3. 最終案の評価と推奨グレードの策定：作成委員会最終案に対し、評価委員会におけるコンセンサス会議を挟んだ Delphi 法による評価が進行中である。また個々の指標の推奨グレードは、文献情報のエビデンス・レベルと Delphi 評価の中央値を統合した基準により策定される予定である。

#### D. 考察

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の事業として発足したプロジェクト研究による炎症性腸疾患の診療ガイドライン開発は、すでに前年度までに潰瘍性大腸炎診療ガイドラインを刊行、ウェブ上でも公開し、さらに一般向け情報も同様に印刷物とウェブ情報を公開した。しかし先行した潰瘍性大腸炎診療ガイドラインは、当初から医師のみを利用対象として開発されたため、一般向け情報もやや難解であり、また患者の視点が捉えられていないという反省点もあった。

クローン病診療ガイドラインでは、当初から患者側の視点を意識し、患者の視点を十分に汲み入れたクリニカル・クエストを出発点とした。病態の複雑な CD ではクエスト数が多く、対応する文献数も膨大であった。担当委員による文献の絞り込みの結果、英文に比して和文の採択論文が著しく少ないことが問題点として露呈した。また、比較的新しい治療法を除き、質の高いエビデンスが予想以上に少なく、推奨ステートメント作成に当たりしばしば既存の記述や担当委員の意見を介入させる必要性が生じた。

エビデンスに基づいた推奨指標は科学的妥当性が高い反面、臨床適用性や適合性に欠けることが少なくないとされている。また文献のエビデンス・レベルは研究デザインにより決定され、文献自体の質を保証するものではない。このため専門家の評価は必須で、推奨グレード決定に際しコンセンサスも無視することはできない。問題は不透明なコンセンサス形成過程とその介入である。

このため評価委員会では Delphi 法を用いた公式的コンセンサス形成を図り、コンセンサスの介入に透明性が維持できるような推奨グレードの基準を設定した。この作業は現在進行中である。科学的妥当性が高く、なおかつ診療現場で利用しやすい診療ガイドラインの公開が予定されている。

#### E. 結論

患者の視点を重視した CD の診療ガイドライン開発が進行中である。臨床エビデンスを基盤に、専門家のコンセンサスを透明に介入させた推奨指標が策定される予定である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ 上野文昭. 日常診療に EBM をどう取り入れるか. 炎症性腸疾患ガイドラインを中心に. *Medicina* 2008;45:821-824
- ・ 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ガイドライン. *診断と治療* 2008;96:1866-1872.
- ・ 上野文昭. IBD 診療に役立つガイドライン. *Intestine* 2009;13:15-23

##### 2. 学会発表

- ・ 上野文昭. 炎症性腸疾患ガイドラインの開発経過と問題点. パネルディスカッション 3: 消化器疾患診療ガイドラインの現状と問題点. 第 94 回日本消化器病学会総会. 2008 年 5 月, 福岡
- ・ 上野文昭, 松井敏幸, 日比紀文. クローン病診療ガイドライン (案) の作成過程. 消化器病学会特別企画 6: 消化器病学会ガイドライン最終報告—炎症性腸疾患—. 第 50 回日本消化器病学会大会. 2008 年 10 月, 東京
- ・ 上野文昭. クローン病診療ガイドライン (案) の概要. 消化器病学会特別企画 6: 消化器病学会ガイドライン最終報告—炎症性腸疾患—. 第 50 回日本消化器病学会大会. 2008 年 10 月, 東京

#### H. 知的財産権の願・登録状況

該当なし。

免疫調節治療が炎症性腸疾患患者の末梢免疫システムに与える影響

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：炎症性腸疾患 (IBD) に対する免疫調節治療の末梢免疫システムに与える影響をサスペンションアレイ (SA) 法を用いて網羅的に検討。潰瘍性大腸炎 (UC) には白血球除去療法 (CAP) を、クローン病にはインフリキシマブ (IFX) を投与された症例を選択。結果、UC と CD では MIP-1 $\beta$  の分泌に逆相関が証明され、IL-10 は UC のみで発現増強が証明された。両疾患間における免疫学的病態の相違が反映された。

共同研究者

福永 健、中村志郎、上小鶴孝二

所属 兵庫医科大学内科（下部消化管）

が相反し、両疾患の本態を区別する key である可能性が示唆された。

E. 結論

SA 法による CAP/IFX の IBD 患者に及ぼす免疫学的作用の俯瞰的把握はこれら新しい治療の作用機序解明と効果予測に加え、IBD の病態理解に繋がると期待された。

F. 文献

Dig Dis Sci 2007; 52 : 2725-31.

G. 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

A. 研究目的

IBD に対する CAP/IFX の作用発現機序を検討すべく SA 法により末梢血における蛋白レベルの網羅的解析をおこなった。

B. 研究方法

UC 患者 18 名に LCA (5 名), GMA (13 名) を、CD 患者 15 名に IFX を導入。初回 CAP/IFX 前後で末梢血を採取、SA 法で蛋白レベルの網羅的定量的解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

十分なインフォームド・コンセントの後文書で同意を得た上で検体を採取した。

C. 研究結果

初回 CAP 前後で UC 末梢血 IL-10, MIP-1 $\beta$  は有意に増加 ( $P < 0.03$ ), IL-13 は有意に減少 ( $P < 0.03$ )。初回 IFX 前後では CD 末梢血における IL-5 と MIP-1 $\beta$  の有意な減少 ( $P < 0.05$ ) を認めた。

D. 考察

GMA の UC での即時的な末梢免疫制御性 T 細胞の発現増強をこれまで報告し、末梢 IL-10 増加はこれを支持する結果である。一方、CD は IL-5, IL-10 をはじめ cytokine, chemokine 全体に減少傾向で、IFX の全般的な免疫抑制効果が示された。MIP-1 $\beta$  は CD と UC で結果

Infliximab 8週間隔投与で緩解維持困難なクローン病に対する治療戦略：  
倍量投与か投与期間短縮か

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によるクローン病の標準的な緩解維持治療は、5mg/kgを0,2,6週投与での緩解導入後、8週間ごとに計画的維持投与を行うことである。しかし、8週間隔投与で緩解維持が困難な例では、投与期間を4～6週に短縮投与（Intensive maintenance）することにより再燃した46.7%で再緩解導入が可能であった。一方、1回あたりのInfliximab高用量投与（6.0～8.1mg/kg）8週間隔投与では22.2%の再緩解導入にとどまった。今後は、Infliximab倍量（10mg/kg）投与や投与期間短縮による緩解維持効果について、多施設共同研究の実施が強く望まれる。

共同研究者

渡邊秀平<sup>1)</sup>、下立雄一<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>、那須野正尚<sup>1)</sup>、中垣 卓<sup>2)</sup>、  
細川雅代<sup>2)</sup>、有村佳昭<sup>2)</sup>、篠村恭久<sup>2)</sup>、今井浩三<sup>2)</sup>

所属

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>

画的維持投与されたクローン病患者76名を対象として、再燃傾向（CDAI150以上で臨床症状の増悪とCRP上昇を伴う時点）により8週間隔投与での緩解維持が困難になった30例に対し、医師の判断により、投与期間の4～6週間への短縮か、高用量投与（6.0～8.1mg/kg）8週間隔投与を行い、再緩解導入率（CDAI150未満、CRP陰性、IOIBD 0～1）を検討した。

C. 研究結果

A. 研究目的

抗TNF- $\alpha$ 抗体（Infliximab）によるクローン病の緩解維持には、5mg/kgを0,2,6週投与での緩解導入後、8週間ごとに計画的維持投与を行うことが2007年11月に保険適応となり、本邦においても標準的な緩解維持治療となった。

しかし、8週間隔投与では緩解維持が困難な例も少なくなく、より長期間の緩解維持には、さらなる内科治療の工夫が必要である。

本稿では、Infliximab8週間隔維持投与で再燃傾向を示したクローン病における、投与期間の4～6週間隔への短縮（Intensive maintenance）と、1回あたりの高用量投与（6.0～8.1mg/kg）かつ8週間隔投与での、臨床的有用性（再緩解導入）を検討した。

B. 研究方法

Infliximab 5mg/kgで緩解導入され8週間ごとの計

IFX投与期間短縮（Intensive maintenance）

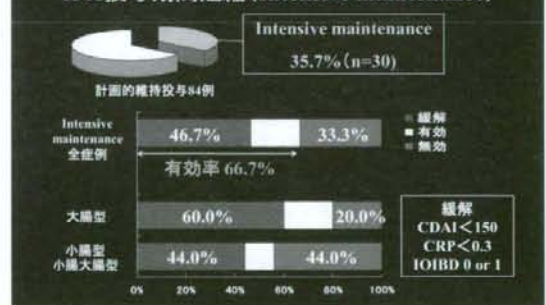


図1：Infliximabの投与期間短縮を要する頻度と、これによる再緩解導入率（%）

8週間ごとのInfliximab計画的維持投与を行った35.7%で4～6週間隔への投与期間短縮を必要とした。このうち、46.7%で再緩解導入が可能であり、66.7%で有用性を認めた。再緩解導入により完全に緩解維持が可能となった例では、2年後に内視鏡的な癒着治療も得られており、極めて有用性が高い治療法であると考えられた。

33.3%では投与期間短縮も無効であったが、このうち

約半数では十二指腸回腸瘻や回腸膀胱瘻の合併が新たに確認され外科手術を必要とした。

また大腸型では再緩解導入率が60.0%に及んだが、小腸型・小腸大腸型では44.4%とやや低い傾向を示した(図1)。

一方8週間隔での投与を継続し、1回あたりの高用量投与には、76例の計画的維持投与のうち、14例に6.0~7.5mg/kg、4例に7.6~8.1mg/kg投与が施行された。再緩解導入率は、それぞれ21.4%、25.0%であり、投与期間短縮による再緩解導入成績より低い傾向を示した。

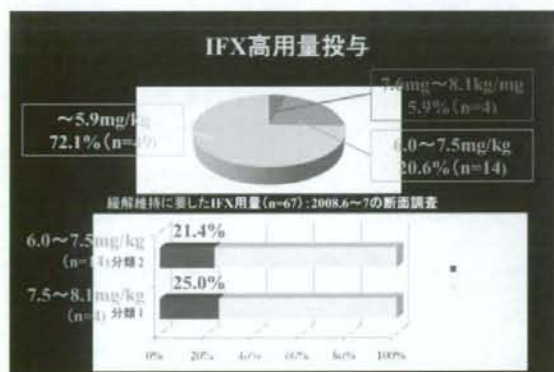


図2: Infliximabの高用量投与を要する頻度と、これによる再緩解導入率(%)

#### D. 考察

8週間隔での Infiximab 投与による緩解維持困難例に対する治療法の確立は、すでに臨床現場の緊急を要する課題として認識されている。基準投与量である5mg/kgから10mg/kgの倍量投与による再緩解導入の試みは、製薬会社による臨床試験で検証されることがすでに決定しており、1日も早い解析と適応承認が待たれるところである。

一方、すでに維持投与が行われているクローン病の概ね60%に、early rescueとしてInfiximabの投与期間短縮投与を必要とするとの論文もあり、今回の研究結果から倍量投与より再緩解導入成績が優れると予想される投与期間短縮での維持投与方法も、適応承認を目的にさらなる情報の蓄積を推進する必要があると思われた。

#### E. 結論

8週間隔ごとのInfiximab計画的維持投与では緩解維持が困難なクローン病では、高用量での8週間隔投与よりも、むしろ5mg/kgのまま投与期間を4~6週間隔に短縮することで、高率に再緩解導入が可能であり、より長期的なQOLの向上に寄与するものと考えられた。

より良いInfiximab維持治療法の確立のために、今後は多施設共同研究の実施が望まれる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 津谷亮介、本谷 聡、田中浩紀、中垣 卓、西岡均、萩原 武、小澤 広、黒河 聖、安保智典、今村 哲理。Infiximabが有効であったシクロスポリン抵抗性難治性潰瘍性大腸炎の1例。日本消化器病学会誌:105(5):679-685, 2008・2) Nakahara S, Arimura Y, Saito K, Goto A, Motoya S, Shinomura Y, Miyamoto A, Imai K. Association of SLC22A4/5 Polymorphisms with Steroid Responsiveness of Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dis Colon Rectum. 2008 May; 51(5):598-603.

##### 2. 学会発表

1) 本谷 聡「クローン病の再燃を断ち切る」インフリキシマブ維持治療がもたらしたクローン病治療の変遷。第94日本消化器病学会総会、2008, 5. 福岡。  
2) 本谷 聡、那須野正尚、今村哲理「クローン病の長期予後: 本邦のエビデンスを求めて」クローン病に対するInfiximab Top-down治療による長期成績: Top-down治療開始時期、病型の相違を含めて。第94日本消化器病学会総会、2008, 5. 福岡。  
3) 那須野正尚、本谷 聡、今村哲理。「炎症性腸疾患: 分子標的治療の新展開」難治性潰瘍性大腸炎に対する抗TNF- $\alpha$ 抗体(Infiximab)の緩解導入と維持投与による長期成績。第94日本消化器病学会総会、2008, 5. 福岡。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



Infliximabによるクローン病の計画的維持投与：  
免疫調節剤継続群・中断群・非併用群での緩解維持効果の相違

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8週間ごとに計画的維持投与する際、免疫調節剤(AZA/6MP)併用の臨床的意義について検討した。Infliximab投与開始時からのAZA/6MP併用により、8週間隔投与での緩解維持率は向上し、維持困難によるinfliximab中止率は大きく低下する。AZA/6MPの併用中断により8週間隔での維持率はやや低下するが、4～6週間隔にInfliximab投与を短縮することにより、緩解維持はAZA/6MP継続にほぼ匹敵させうる。また、この場合のAZA/6MP併用期間は少なくとも1年以上あることが望ましい。

中途からのAZA/6MP併用では、8週間隔での維持率は大きく低下するが、投与間隔短縮により緩解困難例は少なくなる。よって、Infliximab計画的維持投与にはAZA/6MPを少なくとも1年以上併用することが望ましく、さらに臨床的な長期緩やかな緩解維持を得るためにはInfliximab投与間隔短縮も、特にAZA/6MPを中断した場合や中途併用した場合で有用性が高く、より良いInfliximab緩解維持のために必要である。

をより長期間維持するための内科的治療法の確立を展

共同研究者

渡邊秀平<sup>1)</sup>、下立雄一<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>、那須野正尚<sup>1)</sup>、中垣 卓<sup>2)</sup>、  
細川雅代<sup>2)</sup>、有村佳昭<sup>2)</sup>、篠村恭久<sup>2)</sup>、今井浩三<sup>2)</sup>

所属

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)によるクローン病の緩解維持治療として、8週間ごとに再投与を繰り返す計画的維持投与方法が、その標準治療として本邦においても広く認識されてきた。しかし、8週間隔での維持投与では、緩解維持が困難になる場合も多く、投与期間の短縮や倍量投与などより良いInfliximab維持治療の工夫と治療指針の、早急な確立が強く望まれている。

一方、キメラ型モノクローナル抗体である

Infliximabを繰り返し投与する場合には、免疫調節剤(Azathiopurine:AZA/6-mercaptopurine:6MP)を併用することが望ましいとされているが、これらを併用しないInfliximabのmono-therapyを支持する考えも根強く、見解の一致を見ていないのが現状である。

本研究では、クローン病の再燃を未然に防ぎ、緩解

望して、Infliximabの8週間隔の計画的維持投与の長期予後と、免疫調節剤併用効果の関係を、維持投与の成否・投与期間短縮の必要性を評価点として、明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

Infliximabを0,2,6週投与で緩解導入後、8週間隔で計画的維持投与された症例に限定し、少なくとも2年間以上経過観察可能であった80例(男性54例:女性26例)を対象とした。(平均年齢32.0歳、平均罹患期間8.7年、小腸型20例・小腸大腸型48例・大腸型12例)

Infliximab開始時からAZA/6MPが併用された55例では、併用が継続できた44例と副作用の出現等により併用を中断した11例で、また、AZA/6MPの併用なくInfliximabが開始された25例では、その効果減弱やInfusion reactionの発生等により維持投与経過途中に初めてAZA/6MPを開始した8例、最終的に併用が全く行われなかった17例での臨床経過を、①8週間隔での緩解維持可能例 ②投与間隔を4～6週に短縮し緩解維持が可能例 ③緩解維持困難でInfliximab維持治療を中止した例の、それぞれの頻度を臨床的な評価ポイントとしてInfliximab投与後の平均観察期間3.4

年時点での断面調査として解析し、Infliximab 維持投与時の AZA/6MP の併用意義を検討した。

### C. 研究結果

図 1 に Infliximab 投与開始時からの AZA/6MP 併用の有無による計画的維持投与の長期的な経過での成否を示した。

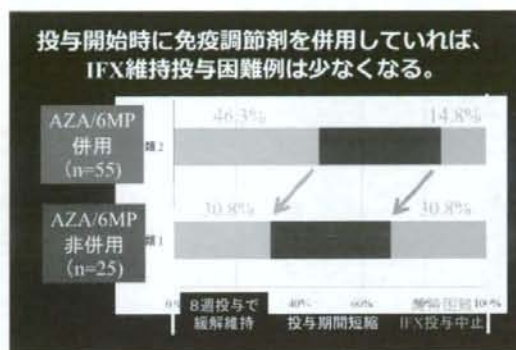


図 1 : 免疫調節剤併用の有無による Infliximab 計画的維持投与の成否 (%)

投与開始時からの AZA/6MP 併用により、8 週間隔の緩解維持は 46.3% で可能であるのに比べ、非併用では 30.8% に過ぎなかった。投与期間短縮は併用群、非併用群ともに約 38% で必要としていたが、維持投与が無効となり Infliximab 中止に至った頻度は、AZA/6MP 併用群での 14.8% に対し非併用群では 30.8% に及んだ。免疫調節剤の併用は、infliximab 緩解維持が長期経過の途上で困難になることを抑制していた。

さらに、併用継続群、併用中断群、非併用群、中途併用群での、Infliximab 計画的維持投与の長期的な経過での成否を図 2 に示した。

AZA/6MP 併用を中断した場合は、8 週間隔での

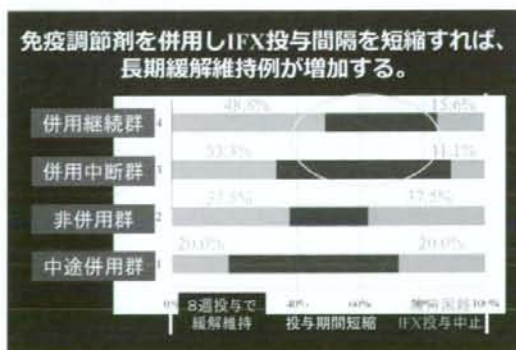


図 2 : 免疫調節剤併用継続・中断・中途併用による

### Infliximab 計画的維持投与の成否 (%)

緩解維持率は 33.3% と、継続可能であった場合での 48.8% と比べ少なくなる。しかし、投与間隔短縮により緩解維持が継続できる場合も 55.6% におよび、最終的に維持投与が無効と判断されたのは 11.1% と、併用継続できた 15.6% に匹敵する成績を示した。すなわち、Infliximab 開始時からある一定期間 AZA/6MP が併用できれば、その後は個々の患者の状況に応じて AZA/6MP を中断しても、良好な長期経過が得られる可能性を示唆している。

AZA/6MP の併用期間については、1 年未満にとどまった場合と、1 年以上併用可能だった場合の比較を図 3 に示した。8 週間ごとの緩解維持成功率は、1 年前後での併用期間に差を認めないが、緩解維持困難例では 1 年以上併用での 7.3% に対し、1 年未満の併用では 30.5% を示した。

この結果から AZA/6MP の併用期間は、Infliximab 投与開始から、少なくとも 1 年間は継続することが望ましいと考えられた。

一方、Infliximab 開始時には併用していなかったものの、効果減弱等の理由により途中で AZA/6MP を併用した場合には、8 週間隔での緩解維持が可能だった例は 20.0% と最も少なかったが、60.0% が投与期間の短縮を必要としたが、むしろこの方法により臨床的緩解維持は 80% で可能であり、維持投与が無効と判断されたのは 20.0% にとどまった。

維持投与期間中、まったく AZA/6MP が併用されなかった場合、8 週間隔維持投与可能例は 37.5% と少なく、投与間隔を短縮しても緩解維持が困難になる場合が多く、37.5% が維持投与無効と判定された。

これらの結果は、免疫調節剤の併用と、症例に応じた Infliximab 投与期間の適切な短縮が、長期間の QOL 向上に大きく寄与するものと思われた。

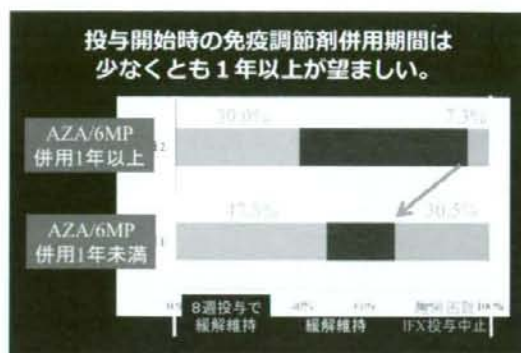


図3:免疫調節剤併用期間によるInfliximab計画的維持投与の成否 (%)

#### D. 考察

InfliximabとAZA/6MP併用治療での、肝脾T細胞リンパ腫発症リスク増大の懸念は、より安全性を高めたInfliximab治療を模索するあまり、AZA/6MPを併用しないmono-therapyの概念を本邦に広めることになった。しかし本研究の結果は、Infliximab投与開始時からAZA/6MPを併用することが8週間隔投与での緩解維持率を高め、1年以上併用可能だった場合にはAZA/6MPの中断により併用療法からの離脱が可能であることを強く示唆していた。Infliximabから離脱するのではなく、AZA/6MPからの離脱により、緩解維持率を高めつつ肝脾T細胞リンパ腫発症リスクを抑えることも可能ではないかと思われた。

一方、肝炎ウイルスのキャリア、骨髄抑制などによりAZA/6MP併用が行えない場合や、治療の同意を得る過程でAZA/6MP併用が遅れた場合であっても、Infliximab投与期間の4～6週間隔への短縮により緩解維持が可能になることも明らかにされた。

Infliximabの半減期は14日程度であるのだから、投与間隔は8週間に固執するのではなく、個々の病態に応じて短縮することも、きわめて有用かつ重要であると思われた。

#### E. 結論

「計画的維持投与を行いさえすれば、AZA/6MP併用は不要である。」との誤解は一掃されるべきであり、

「Infliximab開始時には、原則的にAZA/6MPを少なく

とも1年以上併用し、個々の症例に応じてAZA/6MP中断継続を決定しつつ、Infliximab計画的維持投与を継続する。」ことがクローン病の長期緩解維持に重要である。

また8週間での緩解維持が困難でも、投与期間を短縮することにより臨床的緩解維持が可能であり、特にAZA/6MP中断例や中途併用例で有用性が高く

Infliximab投与法のオプションとして認められるべきと考える。

#### 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

1) 本谷 聡、田中浩紀、益子博幸「クローン病の手術適応と再燃をめぐって」抗TNF- $\alpha$ 抗体(Infliximab)によるクローン病腸管手術後の緩解維持効果：非再入院率・非再手術率からの検討。第50回消化器病学会大会(JDDW2008)、2008、10、東京。

2) 下立雄一、那須野正尚、本谷 聡「IBD診療における内視鏡の役割」5ASAに対するDLST陽性潰瘍性大腸炎の臨床病理学検討。第76回消化器内視鏡学会総会(JDDW2008)、2008、10、東京。

3) 下立雄一、渡邊秀平、本谷 聡「潰瘍性大腸炎：外科治療のタイミング」潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎発症例の術前腸管活動性とその長期予後の関係。第5回消化管学会総会、2009、2、東京。

4) 渡邊秀平、下立雄一、本谷 聡「クローン病：内科外科の治療ストラテジー」Infliximab計画的維持投与における免疫抑制剤併用の効果。第5回消化管学会総会、2009、2、東京。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

大腸組織 CMV PCR 法陽性潰瘍性大腸炎における  
抗ウイルス治療の意義についての前向き検討

研究協力者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 教授

研究要旨: CMV 消化管感染症が潰瘍性大腸炎の再燃や重症化に関与しているという報告が多数なされている。治療に免疫調節剤を使用する潰瘍性大腸炎患者にとって、CMV 感染は致命的ともなりうる重篤な合併症である。血液による診断率が低いため、大腸組織を用いた PCR 分析が、より早期の CMV 腸炎診断に有用であることが知られている。しかし、抗ウイルス治療の適応については現在のところ明確な指標がなく、個々の施設によってさまざまである。そこで UC 治療に抗ウイルス治療を併用群と非併用群にわけ、治療後の内視鏡所見の改善度と、治療開始 1 年後の経過を前向きに調査し、抗ウイルス治療の意義について検討した。

共同研究者 大宮美香、松下光伸  
関西医科大学内科学第三講座 消化器肝臓内科

A. 研究目的

大腸組織 CMV PCR 法陽性潰瘍性大腸炎患者において、治療後の内視鏡所見の改善度と、治療開始 1 年間の観察により、抗ウイルス治療の意義について検討する。

B. 研究方法

血中アンチゲネミア法陰性かつ大腸組織 PCR 法陽性の中等症～重症潰瘍性大腸炎患者 16 例を、Blackstone 内視鏡スコア 7 以上の治療群と 7 以下の非治療群に分類した。内視鏡スコア 7 については、深掘潰瘍があれば治療群、なければ非治療群とした。治療群には UC 治療と抗 CMV 治療を、非治療群には UC 治療のみを行い、この 2 群の治療開始 2 ヶ月後の内視鏡所見改善度とエントリー 1 年間の経過について調査した。

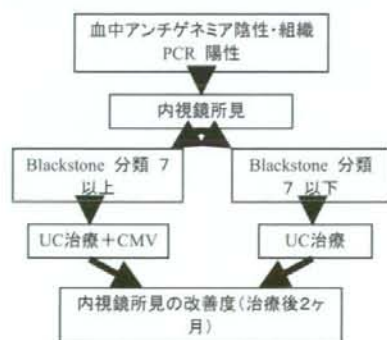


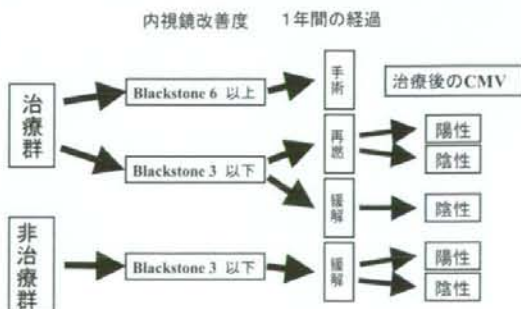
図 1. 試験デザイン

(倫理面への配慮)

関西医科大学医学倫理委員会承認 231 号のもと、個人情報保護法に基づき検体を匿名化した。

C. 研究結果

治療群 8 例中、治療後の内視鏡スコアが 6 以上の 3 例は 1 年以内に手術となった。他の治療群 5 例は、治療後の内視鏡スコアが 3 以下の緩解となり、うち 3 例は 1 年以内に再燃、他の 2 例は 1 年後も緩解を維持していた。非治療群 8 例は、治療後の内視鏡スコアが全例 3 以下の緩解となり、1 年後も全例緩解を維持していた。非手術例での治療後内視鏡時の CMV PCR 再検の結果は、治療群再燃例では陽性 2 例、陰性 1 例、治療群緩解例は 2 例とも陰性、非治療群では陽性 3 例、陰性 5 例であった。



D. 考察

抗 CMV 治療を併用しても内視鏡的緩解とならな

い深掘潰瘍をともなう PCR 陽性潰瘍性大腸炎は、種々の内科的治療にも抵抗性を示し、外科的治療となる可能性が高い。深掘潰瘍をともなわない PCR 陽性潰瘍性大腸炎は、通常の UC 治療のみで緩解となりうる。緩解となった後でも PCR 陽性が散見されるため、PCR 法は必ずしも再活性化を示すものではなく、潜伏感染や病的意義の少ない CMV 発現をも検出している可能性がある。

#### E. 結論

深掘潰瘍のない潰瘍性大腸炎では、大腸組織 CMV PCR 法陽性でも、抗ウイルス治療併用なしで全例緩解となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 島谷 昌明、松下 光伸、若松 隆宏、大宮 美香、内田 一茂、高岡 亮、関 寿人、岡崎 和一、バルミチン酸デキサメタゾンの静注が有効であった単純性潰瘍の 1 例 Gastroenterological Endoscopy. 50: 1109-1114, 2008

2) Sumimoto K, Matsushita M, Okazaki T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K. Crohn's disease accompanied by purulent discitis and psoas abscesses. Inflamm Bowel Dis. 14: 728-730, 2008

3) Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Okazaki K, Ikehara S. Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats. Inflamm Bowel Dis. 14: 826-838, 2008

4) Toyonaga T, Matsushita M, Matsumoto T, Fukui T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K. Endoscopic injection therapy for a bleeding exposed vessel in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 572-573, 2008

5) Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K. Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease.

Inflamm Bowel Dis. (in press)

6) Matsushita M, Ando Y, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Association of "ulcerative appendicitis" and appendiceal adenocarcinoma.

Inflamm Bowel Dis. (in press)

#### 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

図1

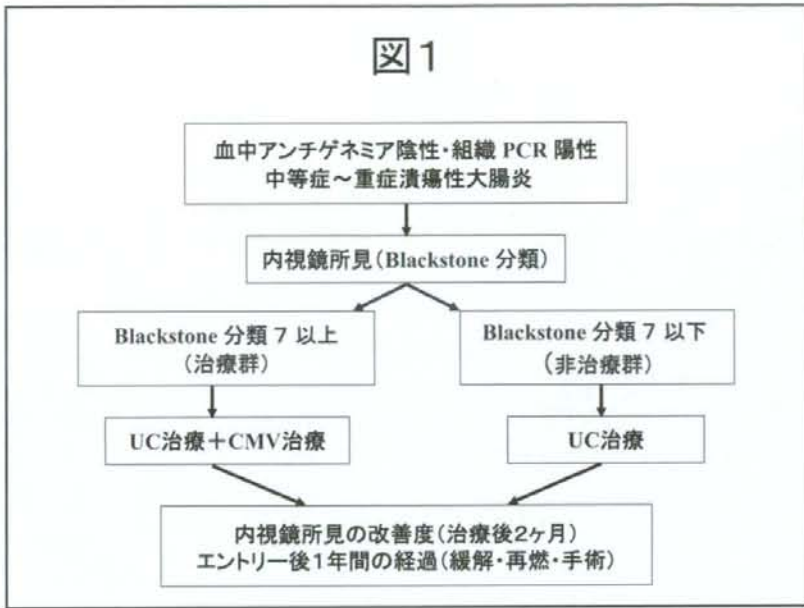
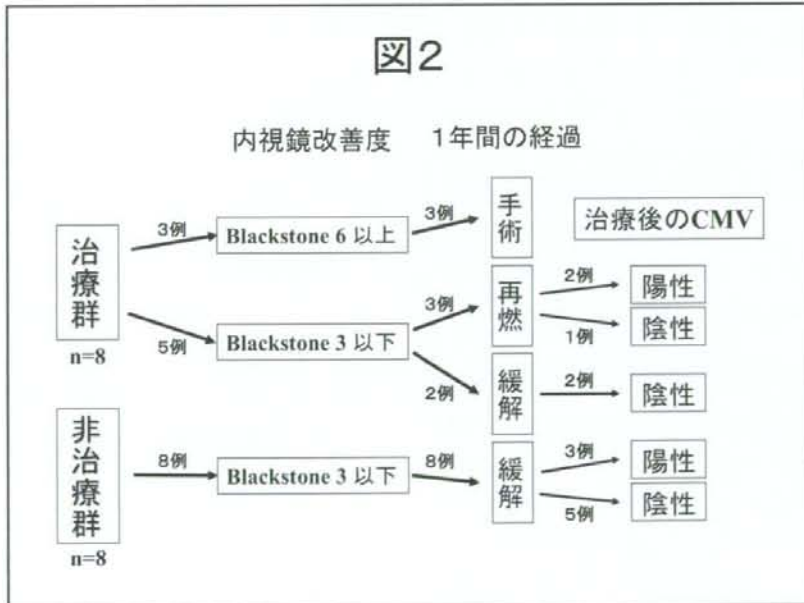


図2



## 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

研究分担者 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至適サーベイランス法を明らかにすることを目的とした。このため、欧米を中心に行われている step biopsy 法を無作為化比較試験(Randomized controlled trial)で比較検討するための、臨床試験を企画した。2009年1月に本臨床試験が公開され、現在症例登録が開始されている。本試験により、潰瘍性大腸炎に対する至適サーベイランス法を明らかにするためには、臨床試験参加施設の協力を得て、十分な登録症例数を確保できる体制を整えることが重要と考えられる。

味岡洋一<sup>1)</sup>、松本馨之<sup>2)</sup>、武林 亨<sup>3)</sup>、井上永介<sup>4)</sup>、飯塚文瑛<sup>5)</sup>、五十嵐正広<sup>6)</sup>、岩男 泰<sup>7)</sup>、大塚和朗<sup>8)</sup>、工藤進英<sup>9)</sup>、小林清典<sup>9)</sup>、佐田美和<sup>9)</sup>、田中信治<sup>10)</sup>、友次直輝<sup>11)</sup>、樋田信幸<sup>2)</sup>、平田一郎<sup>12)</sup>、松本主之<sup>13)</sup>、渡辺憲治<sup>14)</sup>、上野文昭<sup>15)</sup>、渡辺 守<sup>16)</sup>、日比紀文<sup>17)</sup>(新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野<sup>1)</sup>、兵庫医科大学消化器内科<sup>2)</sup>、慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学<sup>3)</sup>、北里大学薬学部臨床統計<sup>4)</sup>、東京女子医科大学消化器病センター<sup>5)</sup>、癌研有明病院内科<sup>6)</sup>、慶應義塾大学内科<sup>7)</sup>、昭和大学横浜市北部病院消化器センター<sup>8)</sup>、北里大学東病院内科<sup>9)</sup>、広島大学光学医療診療部<sup>10)</sup>、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター<sup>11)</sup>、藤田保健衛生大学消化管内科<sup>12)</sup>、九州大学消化管内科<sup>13)</sup>、大阪市立大学消化器内科<sup>14)</sup>、大船中央病院・消化器肝臓病センター<sup>15)</sup>、東京医科歯科大学消化器病態学<sup>16)</sup>、慶應義塾大学医学部・消化器内科<sup>17)</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に、定期的な大腸内視鏡検査を行うサーベイランスが有用であると報告されている。実際のサーベイランスで、生検組織を採取する方法として、欧米のガイドラインでは、10cm 毎に4個ずつ生検組織を採取する step biopsy 法が推奨されている。step biopsy 法では、多くの生検組織(32個以上)の採取が必要となる。これに対して、本邦では厚生労働省の難

治性炎症性腸管障害に関する調査研究班によるこれまでの検討で、有所見部から生検組織を採取する、いわゆる狙撃生検の有用性が示されてきた。

そこで本研究では、step biopsy と狙撃生検の有用性を比較検討し、サーベイランスにおける至適生検組織採取法を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

サーベイランスプロトコル委員会により Step biopsy と狙撃生検の有用性を比較検討するための多施設共同研究の臨床試験のデザインを決定し、臨床試験を開始する。

#### (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

サーベイランスプロトコル委員会により、臨床試験の内容として、下記の項目が決定された。

- (1) 試験方法: step biopsy 群と狙撃生検群に割り付ける無作為化比較試験(Randomized controlled trial)。
- (2) 対象: 発症後7年以上経過した潰瘍性大腸炎症例(左側大腸炎型・全大腸炎型)。
- (3) 生検採取方法: step biopsy 群では、欧米のガイドラインに示されている step biopsy 採取方法に準拠する。すなわち、10cm 毎に4個ずつの生検組織を採

取し、有所見部が認められた場合には、その部位からも生検組織を採取する。狙撃生検群では、これまでに  
行われた厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する  
調査研究班の多施設共同研究で施行された方法に準  
拠して生検組織を採取する。

(4) 評価項目：主要評価項目は、サーベイランス内  
視鏡による腫瘍性病変発見数とし、副次的評価項目は、  
検査時間および生検個数とする。

(5) 予定登録症例総数 200例

以上の臨床試験に関する情報が、2009年1月に医  
学情報 大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) に公開  
され、臨床試験が開始された。

#### D. 考察

2009年1月に本臨床試験が公開され、現在症例登録  
が開始されている。本試験により、潰瘍性大腸炎に対  
する至適サーベイランス法を明らかにするためには、  
臨床試験参加施設の協力を得て、十分な登録症例数を  
確保できる体制を整えることが重要と考えられる。

#### E. 結論

潰瘍性大腸炎に対するサーベイランスで、腫瘍性病  
変を効率的に見出すための、至適生検採取法を明ら  
かにするための臨床試験を立案し、開始した。

F. 健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 渡邊聡明. 大腸疾患の实地診療・セミナー 炎症性  
腸疾患の現状と实地診断の実際 炎症性腸疾患からの  
発癌とサーベイランス. Medical Practice  
25(4):657-659, 2008

2) 渡邊聡明. IBD の癌化サーベイランスはどのよう  
におこなわれるべきか 炎症性発癌の治療とサーベ  
イランスの未来像. IBD Research 2(2):136-141, 2008

3) 渡邊聡明. 消化器癌 21世紀のサーベイランス 大  
腸癌とサーベイランス 遺伝子診断の立場から.  
Modern Physician 28(7):1016-1021, 2008

##### 2. 学会発表

1) Watanabe T, Matsumoto T, Watanabe M, Hibi T. For  
the establishment of surveillance of colitic  
cancer. 3rd Japan-Korea IBD Symposium '11 Highlight

of IBD in Asia: From Research to Clinic'', Seoul,  
Korea. 2008年9月20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  
特記事項無し



## 炎症性腸疾患関連腫瘍の拡大内視鏡所見の検討

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 関連腫瘍の内視鏡診断を容易にするため、その特徴的な所見を明らかにするため、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 Neoplasitic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) に着目することにより、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、色素内視鏡や画像強調観察を応用した拡大観察でも認識しえない病変がみられた。さらに、病変の範囲診断においても、内視鏡診断と病理診断とが必ずしも一致しない例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<sup>1)</sup>、松本譽之、樋田信幸<sup>2)</sup>、平田一郎、渡辺真<sup>3)</sup>、渡辺聡明<sup>4)</sup>、渡辺憲治<sup>5)</sup>、高木承<sup>6)</sup>、小林清典、佐田美和<sup>7)</sup>、飯塚文珠<sup>8)</sup>、黒河聖、今村哲理<sup>9)</sup>、五十嵐正広<sup>10)</sup>、水野研一<sup>11)</sup>、浜谷茂治、榎田博史、伊藤治、大塚和朗、池田晴夫<sup>12)</sup>

### 所属

<sup>1)</sup> 慶應義塾大、<sup>2)</sup> 兵庫医大、<sup>3)</sup> 藤田保健衛生大、<sup>4)</sup> 帝京大、<sup>5)</sup> 大阪市大、<sup>6)</sup> 東北大、<sup>7)</sup> 北里大東病院、<sup>8)</sup> 東京女子医大、<sup>9)</sup> 札幌厚生病院、<sup>10)</sup> 癌研有明病院、<sup>11)</sup> 新潟大、<sup>12)</sup> 昭和大学横浜市北部病院

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) の治療成績が向上し長期罹患例が増加するとともに、癌のサーベイランスが大きな課題となってきた。定期的な大腸内視鏡検査は有用とされているが、UC 関連腫瘍の初期像を明らかにし、効果的な検査方法を確立することは極めて重要である。

そこで、これまで孤発性腫瘍の診断に極めて有用である表面微細構造を観察して診断ができないかと考えられた。さらに、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。これまで我々は、dysplasia、UC 関連癌症例の pit pattern を検討してきた。腫瘍性の pit pattern—Neoplasitic Pit

Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) として、大小不

同、極性の消失、疎な腺管密度、癒合、腺口開大 (大型円形を含む) 管状 pit の開大、elongation、絨毛の腫大、大小不同といった所見が領域性を持って様々な程度で認められるといったことがあり、一方、非腫瘍性の pit pattern である Non-Neoplasitic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (Non-NPUC) として、そろった大きさ、均一、pit の極性の保持があり、IV型絨毛状 pit では大小不同が少なく、領域性が不明瞭で Pit pattern が均一であるといった特徴をあげてきた。

そこで多施設からの症例の集積と、拡大観察所見の検討を行い、さらにこれ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。また、一部の症例では、細胞レベルの観察が可能な Endocytoscopy も用いて観察した。

### C. 研究結果

病変の肉眼形態に加え、pit pattern による診断は病変の鑑別に有用なことが多かった。しかし、表面構造の変化が通常光観察、色素内視鏡や拡大観察でも炎症性変化と鑑別しえない病変がみられた。さらに、病変の範囲診断においても、病理診断と乖離があり、内視鏡的に境界を指摘できないものがあつた。

また、NBI 等の画像強調観察が有効な例もあつたが、非腫瘍との鑑別が困難な例もみられた。

Endocytoscopy は、細胞レベルでの観察が可能であり、高分化型の例では、腫瘍をよく認識できた。

#### D. 考察

UC 関連腫瘍の pit pattern である NPUC は、内視鏡診断を進める上で大きな指針となる。一方、I 型 pit pattern と鑑別が容易ではない dysplasia の存在があり、このような病変は通常内視鏡のみでは病変の指摘が容易ではない。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例があるので現段階では限界点も考えて臨床応用をしていく必要がある。

今後は、白色光観察、色素内視鏡に加え、NBI 等の画像強調観察や生化学的手法を用いた観察法についても検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

UC 関連腫瘍の早期診断において、限界もあるが、pit pattern 診断を応用することにより、病変の検出が効率的になる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・乾正幸, 水野研一, 大塚和朗, 児玉健太, 工藤由比, 榎田博史, 工藤進英: 潰瘍性大腸炎関連腫瘍のサーベイランスにおける拡大内視鏡観察の意義. *Progress of Digestive Endoscopy*, 73:74-6, 2008

・大塚和朗, 水野研一, 浜谷茂治, 工藤由比, 榎田博史, 児玉健太, 工藤進英: UC 関連癌の 1 例. *胃と腸*, 43:1371, 2008

・工藤進英, 池原伸直, 若村邦彦, 笹島圭太, 井上晴洋, 大塚和朗, 石田文生, 榎田博史, 浜谷茂治: 大腸腫瘍性病変に対する endocytoscopy. *胃と腸*, 43:969-77, 2008

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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 4 報—

研究分担者 杉田 昭 横浜市立市民病院 外科

研究要旨

潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併する小腸、大腸癌のうち、Crohn 病では進行癌で発見されることが多い。平成 19 年度本研究班業績集で報告したアンケート集計による Crohn 病に合併した大腸癌 30 例（痔瘻癌をのぞく）の特徴は直腸、肛門管に高頻度に発生し、進行癌が多く、手術後累積生存率は 5 年で 45%、生存率に寄与する因子は癌進行度という結果で、適正な surveillance program による早期発見が必要であるとの結論であった。

今回は本邦の Crohn 病に多く合併する直腸、肛門管癌（痔瘻癌を除く）18 例の特徴を分析するとともに、大腸癌の surveillance program を欧米文献で検索して使用の妥当性を検討した。18 症例の罹病期間は 15 年（中央値）と長く、発見の動機は下血、肛門痛などの直腸、肛門病変の臨床症状が 72% と多くを占めた。欧米では Crohn 病に直腸癌は有意な増加はなかったとの報告があり、Pub Med で抽出した 447 件の文献のうち、主な文献による surveillance program は extensive CD colitis が適応としていることから、本邦の直腸、肛門管癌が多く、同部の狭窄のある症例が少なくない現状とは異なるため同様の surveillance program の使用は困難と考えられた。

現時点では Crohn 病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断には、罹病期間の長い Crohn 病症例で直腸、肛門病変によると思われる臨床症状の出現、変化がある際には、癌の可能性を考えて指診、大腸内視鏡検査を行い、積極的な生検による診断を行うことが必要と思われた。surveillance program の確立は今後の検討課題である。

1. 研究目的

本研究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ている。

平成 19 年度本研究班業績集で報告した全国アンケート集計による Crohn 病に合併した大腸癌の特徴は、直腸、肛門管に 68% と高頻度に発生し、進行癌が多く、手術後累積生存率は 5 年で 45%（図-1）、生存率に寄与する因子は癌進行度という結果で（表-1）、適正な surveillance program 作成による早期発見が必要であるとの結論であった(1)。

今回は本邦の Crohn 病に多く合併する直腸、肛門管癌（痔瘻癌を除く）の特徴を分析するとともに、大腸癌の surveillance program

を文献で検索してその確立の可能性を検討した。

2. 対象、方法

1) 全国アンケートで集計した Crohn 病に合併大腸癌 30 例（痔瘻癌をのぞく）のうち、直腸肛門管癌 18 例の特徴、発見の動機を検討した。

2) Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program を欧米文献で検索し、使用の妥当性を検討した。

3. 結果

1) 直腸、肛門管癌の特徴と発見の動機

18 症例の概要は Crohn 病発症時年齢が 21 才（中央値）、癌診断時年齢が 38 才、罹病期間が 15 年であり（表-2）、発見の動機は下血などの臨床症状で発見された例が 72% と多くを占め、そのほかは腫瘍マーカー上昇が 28%、肛門生検

が39%であった(表-2)。発見の動機となった臨床症状は多様で、肛門分泌、下血、肛門痛、会陰部腫瘍などであった(表-3)。

## 2) Crohn 病に合併した大腸癌 surveillance program の文献による検索

上記の文献を PubMed. で 1998 年から 2008 年までキーワードを `Crohn's disease, colorectal cancer` で検索して 263 件、`Crohn's disease, cancer surveillance` で検索して 184 件の論文を抽出し、そのうち主な論文の内容を表-4、表-5 に示した。これらの文献では surveillance study の適応を `extensive CD colitis` とした報告が多くみられた。

## 6. 考察

平成 19 年度本研究班業績集で報告したアンケート集計による Crohn 病に合併した大腸癌 30 例(痔瘻癌をのぞく)の分析では、直腸、肛門管に 68% が発生し、進行癌が多く、手術後累積生存率は 5 年で 45%、10 年で 30%、生存率に寄与する因子は癌進行度という結果であり、早期発見には 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と結論した。

今回の直腸、肛門管癌に限った検討では発見の動機は下血、肛門痛などの直腸、肛門病変による臨床症状であった。また、欧米では Crohn 病の大腸癌合併について結腸癌は相対危険度が高いが (R.R: 2.59)、直腸癌は有意な増加はなかった (R.R: 1.42) との報告があり(2)、文献による surveillance program でも extensive CD colitis が適応としていることから、本邦の直腸、肛門管癌が多く、同部の狭窄のため CF が困難な症例が少なくない現状とは異なるため同様の surveillance program の使用は妥当でないと考えられた。

以上の結果から、現時点では Crohn 病に合併する直腸肛門管癌(痔瘻癌を含む)の早期診断には、罹病期間の長い Crohn 病症例で直腸、肛門病変によると思われる臨床症状の出現、変化

がある際には、癌の可能性を考えて指診、大腸内視鏡検査を行い、積極的な生検による診断を行うことが必要と思われる(表-5)。今回の提言が本邦の surveillance program の確立に有効か否かは今後の検討課題である。

## 7. 文献

- 1) 杉田昭: 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-。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究。平成 19 年度総括、分担研究報告書。P87-89
- 2) Ullman TA, Itzkowitz SH: Cancer risk in Inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Disease. (Edited by Satsangi J, Sutherland LR) Churchill Livingstone p. 605-619, 20