

200936001A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡 辺 守

平成 22 (2010) 年 3 月

序

炎症性腸疾患（IBD）である潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）は、現在我が国においても患者数が10万人を超える原因不明の難治性疾患である。いまだ根本的な治療法が無く、若年発症患者が多いため、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活の制限、学業・就労に大きな制限を生じ、QOLが大きく損なわれている患者も少なくない。両疾患の絶対数増加の実態を鑑みても、特に重症例においてはその難病としての位置づけは未だ不変である。したがって、病因究明を目指すこと、これを診断・治療体系に反映させること、そして研究成果を広く社会に発信することは、患者QOLの向上という点においても、さらには医療経済・社会経済への貢献という点においてもきわめて重要である。

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」班は過去35年にわたり、炎症性腸疾患の現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにするとともに予防策の追究を行ってきた。これまでの班会議を更に発展させ、新しい時代の炎症性腸疾患診療を目指して、平成19年4月研究班がスタートした。研究班ではこれまでの多因子疾患としての病因解明と治療応用のための研究や診断基準、治療体系の改訂—診療の標準化・重症度基準の見直しに加え、国民・患者・一般臨床医に対する啓発・広報活動の強化、特定疾患研究35年の総括疫学解析による疾病構造の変化の研究、多施設間情報ネットワークを主要プロジェクトに据え、患者のQOL向上と医療費抑制に貢献すべく調査研究をおこなった。

3年間の限られた期間内ではあったものの、各々のプロジェクトの順調な遂行により、予想を超える大きな成果を得ることができた。本研究班の成果を基礎とし、さらなる研究の発展を図ることにより、難治性疾患克服対策事業のモデルケース、即ち、希少疾病から患者数の急増により難治例のみが研究対象となる、国民・患者・一般臨床医に対する難治性疾患の理解により、患者QOL向上のみならず、医療経済的・社会経済的問題解決に繋がる、多施設共同による日本オリジナル新治療法の海外発信により、国際臨床試験への参加が可能となり、新治療法の早期導入・共通化をはかれるようになる、早期の診断・治療により炎症性腸疾患の自然史を変え、患者QOLの向上および医療費の抑制に繋がる、といったIBD治療の新時代が来る事を切望している。

この3年間、実りある研究成果を挙げていただいた分担研究者の諸先生に深謝致したい。また、この研究班を遂行して行くにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいた日比紀文前班長にこの場を借りて感謝致したい。

平成22年3月

研究代表者 渡辺 守

目 次

I. 総括研究報告	1
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
II. 分担研究報告	7
国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画	
国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動(案)	7
高後 裕 (旭川医科大学病院消化器内科)	
専門医育成プログラムの創成	
潰瘍性大腸炎・クローン病の鑑別診断アトラス—どこで間違いやすいか診断の勘所—	12
大川 清孝 (大阪市立総合医療センター)	
清水 誠治 (大阪鉄道病院消化器内科)	
潰瘍性大腸炎とクローン病の鑑別診断アトラス	13
清水 誠治 (大阪鉄道病院消化器内科)	
特定疾患研究 30 年の総括的疫学解析による疾患構造変化の追究	
臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究ならびに予後調査のためのシステム構築	14
武林 亨 (慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)	
潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する多施設共同症例対照研究	22
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
潰瘍性大腸炎の診断基準および重症度基準の改変	
潰瘍性大腸炎の診断基準と重症度改訂プロジェクト	27
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)	
クローン病の診断基準の改変	
クローン病診断基準の改変：最終報告	29
飯田 三雄 (九州大学大学院病態機能内科学)	
新しい診断デバイス利用による診療の工夫	
クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法	32
飯田 三雄 (九州大学大学院病態機能内科学)	
炎症性腸疾患に対する炭酸ガスを用いた CT colonography (enterography) の検討	34
花井 洋行 (浜松南病院消化器・IBD センター)	
治療の標準化を目指した指針案改訂	
クローン病治療指針改訂	37
松本 誉之 (兵庫医科大学内科(下部消化管))	
潰瘍性大腸炎治療指針改訂	44
松本 誉之 (兵庫医科大学内科(下部消化管))	

クローン病肛門部病変に対する治療指針の作成	53
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)	
潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針の改訂案(小児部分)	55
余田 篤 (大阪医科大学小児科)	
診療ガイドライン作成・改訂	
クローン病診療ガイドライン作成と潰瘍性大腸炎診療ガイドライン改訂	61
上野 文昭 (大船中央病院)	
内科的治療法の工夫 –再発予防の観点から–	
潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の診断と治療コンセンサス 作成プロジェクト	63
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)	
日本人クローン病における免疫調節剤がインフリキシマブの有効性ならびに 体内動態に与える影響の検討	65
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)	
プラセボを用いた RCT による Probiotics の潰瘍性大腸炎緩解維持療法に対する 有効性の検討	67
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)	
免疫調節治療が炎症性腸疾患患者の長期経過に与える影響	69
松本 誉之 (兵庫医科大学内科(下部消化管))	
炎症性腸疾患手帳(厚労省渡辺班:潰瘍性大腸炎用)作成 一日常診療における効率の良い情報収集	70
飯塚 文瑛 (東京女子医科大学炎症性腸疾患センター(消化器内科))	
小児クローン病に対するインフリキシマブ使用法の検討	72
友政 剛 (群馬大学大学院医学系研究科)	
炎症性腸疾患の急性増悪(再燃)における腸管細菌感染症の実態	77
花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBD センター)	
Infliximab 抵抗性クローン病への対応:血球成分吸着除去療法(GCAP/GMA)の可能性	78
本谷 聡 (JA 北海道厚生連 札幌厚生病院第一消化器科)	
Infliximab 計画的維持投与におけるクローン病の癒痕治癒率と「完全寛解」率	80
本谷 聡 (JA 北海道厚生連 札幌厚生病院第一消化器科)	
クローン病小腸病変に対する内視鏡検査と生物学的有効性の検討	82
渡辺 憲治 (大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)	
癌サーベイランス法の確立	
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	83
渡邊 聡明 (帝京大学外科)	
クローン病患者における大腸癌罹患率の検討	85
伊藤 壽記 (大阪大学大学院生体機能補完医学講座)	

クローン病に合併した直腸肛門管癌と非クローン病直腸肛門管癌の検討 —クローン病における cancer surveillance に向けて—	87
藤井 久男 (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部)	

回腸囊炎の内視鏡像の検討 —内視鏡診断の標準化に向けて—	90
藤井 久男 (奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部)	

外科的治療法の工夫

本邦における Pouchitis の実態調査と治療指針の検証	93
佐々木 巖 (東北大学大学院生体調節外科)	

クローン病の外科治療と Infliximab 併用療法の効果	95
佐々木 巖 (東北大学大学院生体調節外科)	

炎症性腸疾患の周術期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症に ついての研究(中間報告)	97
亀岡 信悟 (東京女子医科大学第二外科)	

潰瘍性大腸炎小児期(15歳以下)手術例における術後 catch up growth の検討	99
楠 正人 (三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻病態修復医学講座 消化管・小児科)	

炎症性腸疾患関連腫瘍診断における拡大内視鏡所見の検討	101
工藤 進英 (昭和大学横浜市北部病院消化器センター)	

外科的治療の予後

クローン病の術後症例における intestinal failure(short bowel syndrome)に ついての調査研究と対策	103
佐々木 巖 (東北大学大学院生体調節外科)	

Crohn 病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討 —RCT project の中間解析—	104
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

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5報—	107
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

Crohn 病人工肛門造設例の経過と合併症の検討 —多施設共同研究—	109
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

日本人特有の疾患関連遺伝子解析

分子クローニング法によるクローン病病因解明へのアプローチ	111
飯塚 政弘 (秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)	

潰瘍性大腸炎における pouch 機能率からみた術式選択の妥当性についての検討	112
池内 浩基 (兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科)	

手術症例からみた潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌症例の現状	115
池内 浩基 (兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科)	

Allelic expression imbalance を用いた感受性遺伝子機能解析	118
木内 喜孝 (東北大学高等教育開発推進センター)	

免疫異常機構の解析と治療応用

- 難治性炎症性腸疾患の病態におけるサイトメガロウイルス感染の関与…………… 120
千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)
- 腸炎惹起性免疫記憶 CD4+T 細胞の老化促進を応用した新規治療法の開発…………… 124
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)
- 炎症性腸疾患における Th17 免疫応答の関与…………… 126
日比 紀文 (慶應義塾大学医学部内科学)
- TNBS 小腸炎における樹状細胞サブセットの役割…………… 132
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)
- シクロスポリンによる TGF- β シグナルを介した腸上皮アポトーシスの制御…………… 135
石黒 陽 (弘前大学光学医療診療部)
- クローン病の病態における制御性 B 細胞の機能解析…………… 137
石原 俊治 (島根大学医学部内科学講座第二)
- NF- κ B を介した MAdCAM-1 制御機構における Angiotensin II type 1 receptor の役割…………… 140
城 卓志 (名古屋市立大学大学院消化器代謝内科学)
- 自然免疫系による慢性炎症性腸疾患の制御機構に関する研究…………… 143
竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科)
- クローン病におけるオートタクシンの関与…………… 146
三浦総一郎 (防衛医科大学校病院内科学)

疾患特異的バイオマーカーの探索

- プロテオーム解析を用いた炎症性腸疾患のバイオマーカー探索…………… 147
坪内 博仁 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学)
- 糖鎖解析に基づいた炎症性腸疾患新規バイオマーカーの開発…………… 150
飯島 英樹 (大阪大学消化器内科学)
- 炎症性腸疾患における Peroxiredoxin-6 の役割…………… 152
内藤 裕二 (京都府立医科大学医学部)
- クローン病の新規バイオマーカーについての検討…………… 155
光山 慶一 (久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門)
- EPA 由来生理活性物質を用いた炎症性腸疾患に対する新規治療法の検索…………… 156
吉田 優 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)

組織再生修復の解析と治療応用

- DSS 腸炎における骨髄間葉系幹細胞治療…………… 158
今井 浩三 (札幌医科大学)
- 炎症性腸疾患における上皮再生機構の解明と治療応用…………… 160
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)

宿主-微生物相互作用解析と治療応用

クローン病の腸内細菌叢プロファイル(T-RFLP)：多施設共同研究…………… 164
藤山 佳秀 (滋賀医科大学消化器内科)

炎症による発癌メカニズム解析

潰瘍性大腸炎における炎症性発癌早期病変(dysplasia)と散発性腺腫との
病理学的鑑別について…………… 167
味岡 洋一 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)

潰瘍性大腸炎における DNA メチル化を介した糖鎖合成不全…………… 169
土肥 多恵子 (国立国際医療センター研究所)

III. 研究成果に関する一覧…………… 171

IV. 学会発表に関する一覧…………… 185

V. 社会活動報告…………… 199

VI. 研究事業報告…………… 203

VII. 研究成果の別刷り…………… 223

VIII. 研究成果の刊行物…………… 337

IX. 研究班構成…………… 489

I. 総括研究報告

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

総括研究報告書

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

研究要旨

潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)の制御を目指した調査研究班を組織し、中心課題として複数のプロジェクトを掲げ研究をおこなった。3年目にあたる平成21年度においてもその各々において着実な進展が得られた。すなわち、国民・患者・一般医家への啓発を促進し治療レベルの向上を介した診療体系の質的向上をはかること、特定疾患研究30年を総括する疫学解析により疾患構造変化を追及し多因子疾患としての病因を明らかにすること、重症度分類の改訂および診断・治療ガイドラインの再整備をおこない最新の診療体系を確立すること、次世代の診療の向上を目的とした質の高い臨床研究を推進すること、および基礎研究を推進し患者QOLの向上に直結する新しい診断・治療法の開発すること、を目指し調査・研究をおこない大きな進展が得られた。

啓発・広報・専門医育成プロジェクトでは、国民・患者・一般臨床医・医療従事者に向け診断・治療・管理知識等の普及を目的とした事業が積極的に行われ、本班の研究成果の社会的認知を高めることができた。総括的疫学解析プロジェクトでは、前年度までに構築を開始した患者情報登録システムを利用することで、我が国におけるIBD基礎疫学指標、および重症度分布や手術率重症度の経時変化の最新値を明らかにしたのみならず、潰瘍性大腸炎のリスク因子として新規のものを明らかにする臨床研究が進展した。多施設間情報ネットワークプロジェクトでは、研究者の連携と情報の共有による多施設臨床研究を複数開始し、CDに対する各種治療の長期効果の評価を目指した研究や、インフリキシマブ製剤のCD手術例に対する術後緩解維持効果の検討など複数の多施設臨床試験がおこなわれた。臨床プロジェクトでは、診断基準や重症度基準、治療指針や診療ガイドラインなど診療指針の作成・改訂作業はほぼ予定通り期間内に終了した。また前年度に引き続き、内科的治療の工夫、外科的治療の工夫、新しいデバイスを用いる診療の工夫など、次世代の診療の質的向上のためのシーズ探索と調査研究をおこなった。基礎研究プロジェクトでは、新しい診断・治療法の基盤を構築することを最大の目標とし、前年度まで推進した「日本人特有の疾患関連遺伝子解析」、「免疫異常機構の解析」、「組織再生修復の解析と治療応用」、「腸内細菌の関与追求」、「炎症による発癌メカニズム解析」の5プロジェクトに、新しく「疾患特異的バイオマーカーの探索」を加えて精力的な研究が進められ、世界的にも評価の高い成果をあげた。本研究班の研究代表者・分担研究者が協調的研究体制を築くことにより総括的疫学解析・基礎研究・臨床研究を包括的に推進することができ、当初の目的に沿った研究成果が確実に挙げられたと同時に、今後のさらなる研究の推進によって、日常生活までもが制限される難治性患者に対し、QOLの向上・対費用効果の高い医療の提供を目指した研究が継続されることが強く望まれる。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)は、いまだ根本的治療が無く、慢性の経過の中で生じる様々な合併症により患者QOLを大きく損なう難治性炎症性腸疾患である。これら疾患が学業・就労期にある若年者に数多く発症すること、また本邦でも今日なお患者数が増加の一途をたどることは、医学的見地のみならず社会的観点からも重要な問題となっている。したがって、我が国における両疾患の最新の疫学解析をおこなうこと、病因・病態を究明し新しい診断・治療法を開発する

こと、時代に即した診断・治療・重症度分類の見直しをおこなうこと、およびこれら最新の情報を患者、医師、医療従事者のみならず広く社会に発信していくことは、患者QOLの向上のみならず、厚生労働行政への貢献という点においてもきわめて重要である。UCおよびCDに関する調査・研究の目的とし、平成19年度に開始され本年度で3年目となる本研究班においては、これまでのプロジェクトをさらに発展させ、1) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上に寄与するこ

とで、総国民医療費の抑制にも寄与すること、2) 特定疾患研究 35 年を経過した現時点での疫学解析により疾患構造変化を追究し、発症と増悪に関わる因子群の解析により多因子疾患としての病因を明らかにすること、3) 班会議で組織する多施設間で情報を共有し、そのネットワークを最大限に利用した質の高い臨床研究を推進すること、4) 重症度分類の改訂および診断・治療ガイドラインの再整備をおこない、最新の知見を取り入れた診療体系を確立すること、5) 基礎研究を強力に推進し、患者 QOL の向上に直結する新しい診断・治療法の開発をはかることを目指し、複数のプロジェクトを中心的課題として継続した。

具体的には、啓発・広報・専門医育成プロジェクトでは、調査・研究班で得られた成果を広く社会に還元し、かつ専門医育成および一般医家に対する啓発のための活動を前年度までの基盤を利用しさらに発展させた。総括的疫学解析プロジェクトでは、我が国における炎症性腸疾患の最新の疫学指標を得るため、新しい臨床調査個人票の導入と活用による全国レベルで総括的疫学解析継続して調査研究をおこなった。多施設間情報ネットワークプロジェクトでは、専門施設を網羅した全国レベルでの班会議ネットワークを最大限に利用し、前年度までに準備が整った質の高い複数の多施設臨床研究を継続した。臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準の改訂、エビデンスとコンセンサスに基づく治療指針の整備をおこなうのみならず手術適応と術後再発の防止法に関する調査研究をすすめる、全国規模での診療レベルの質的向上と均一化をさらに推進することを目標とした。基礎研究プロジェクトでは、新しい診断・治療法の基盤を構築することを目標として掲げたプロジェクト、すなわち 1) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析、2) 免疫異常機構の解析と治療応用、3) 組織再生修復の解析と治療応用、4) 腸内細菌の関与追求と治療応用プロジェクト、5) 炎症による発癌メカニズム解析に加え、6) 疾患特異的バイオマーカー探索プロジェクトを推進した。これら目標のため、平成 21 年度開始時に設定した具体的なプロジェクト (p) は以下の通りである。ここに掲げる複数のプロジェクトの有機的連携と効率的な成果の公開により、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者 QOL の向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通じ医療財政へ貢献することを目的とした。

p-A 啓発・広報・専門医育成プロジェクト

- A1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓発・広報活動
- A2) 専門医育成プログラムの創成

p-B 総括的疫学解析プロジェクト

- B1) 総括的疫学解析による疾患構造変化の追究
- B2) 炎症性腸疾患のリスク因子に関する疫学解析

p-C 多施設間情報ネットワークプロジェクト

- C1) 研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備

p-D 臨床プロジェクト

- D1) 診断基準および重症度基準の改変
- D2) 治療指針案改訂
- D3) 再発予防のための内科的治療法の工夫
- D4) 診療ガイドライン作成・改訂
- D5) 癌サーベイランス法の確立
- D6) 新しい診断デバイス利用による診療の工夫
- D7) 外科的治療法の工夫
- D8) 外科的治療の予後解析

p-E 病因解明および治療応用のための基礎研究プロジェクト

- E1) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析
- E2) 免疫異常機構の解析と治療応用
- E3) 組織再生修復の解析と治療応用
- E4) 宿主微生物相互作用解析と治療応用
- E5) 炎症による発癌メカニズム解析
- E6) 疾患特異的バイオマーカーの探索 (倫理面への配慮)

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る、2) 意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受けることとし、検体提供の有無により治療に不利益を被ることはない、3) 個人のプライバシーの保護を徹底に行う、4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う、5) 研究目的でのみ検体を使用しその他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮した。動物実験に関しても、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮が必要であることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。また臨床治験においては 1) 倫理委員会及び医薬品等臨床研究審査委員会で審査し承認を得る、2) 被験者の自由意志に基づいて同意を得られた場合にのみ治験参加とする等、の十分な配慮をおこなった。

B. 研究成果

平成 21 年度研究成果をプロジェクトごとに報告する。

p-A: 啓発・広報・専門医育成プロジェクト

- A1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画

A2) 専門医育成プログラムの創成

初年度より積極的に取り組んできた国民・患者・一般臨床医・医療従事者に向け診断・治療・管理知識等の普及を目的とした啓発活動および班研究成果報告事業が引き続き積極的に行われた。本調査研究班で開始された市民公開講座は、平成 21 年 5 月には関西・中四国地区(徳島県)でも開催され、研究班の概要とプロジェクト研究の紹介、および IBD 診療の進歩の現状と研究活動について広報活動をおこない、本研究班で炎症性腸疾患患者向けに社会支援制度や助成制度を解説した冊子「皆さんを支える社会制度とその他の支援」の配布がおこなわれた。また、北海道医師会との共催で一般臨床医向けの研究成果報告会も実際に開催され、本研究班の成果を実地臨床医家へ広く公開し、情報を共有することが可能であった。また、一般臨床医向けに配布可能な内視鏡アトラスと診療指針を総合した冊子「潰瘍性大腸炎・クローン病の鑑別診断アトラス」の編集がほぼ終了した。さらに、IBD を専門的に診療する医師を対象にアンケート調査票の作成をすすめた。これによって、IBD の診療現場の実情や要望を把握し、これを参考にして、専門医育成事業の方向性を決定することが可能になると考えられる。

p-B: 総括的疫学解析プロジェクト

B1) 特定疾患研究 30 年の総括的疫学解析による疾患構造変化の追究

我が国における UC・CD についての最新基礎疫学指標を得ることを目的とし開始された本プロジェクトは、平成 21 年度も着実に進展した。前年度までに構築を開始した患者情報登録・予後追跡のための効率的な患者情報集積 IT システムを利用し解析することで、IBD 有病率の経年的増加が明確となった。これに加えて、県別年齢調整有病率・性比・年齢分布・生活状況・内科的治療内容・内視鏡検査所見などの基礎疫学指標、および重症度分布や手術率重症度の経時変化の最新値を明らかにした。

B2) 炎症性腸疾患のリスク因子に関する疫学解析
潰瘍性大腸炎のリスク因子として新規のものを明らかにする目的で、全国 39 の多施設での症例対照研究を推進した。潰瘍性大腸炎症例を前向きに登録し、対照群との比較において発症に対するリスク因子の多変量解析をおこなう研究をすすめた。平成 21 年 11 月 5 日時点において登録者数が 39 施設、合計 122 人となり、患者集団で対照に比して有意に BMI が低い、虫垂炎既往が少ない、IBD 家族歴が多いなどの特徴が明らかとなった。これらの検証のため、登録患者数のさらなる蓄積と解析を現在も継続中である。

p-C 多施設間情報ネットワークプロジェクト

研究者の連携と情報の共有による多施設臨床研

究を複数開始した。具体的には、我が国で CD 治療に用いられる各種治療の長期効果評価の目的で多施設臨床研究 J-TREAT が進行し、またインフリキシマブ製剤の CD 手術例に対する術後緩解維持効果の検討が前向き試験として開始されたほか、複数の臨床研究が立案・議論され、全国レベルでの研究がおこなわれている。質の高い臨床研究成果を発信するためには、多症例の集積が必須であること、また研究の立案段階からすぐれた計画が練られていることが重要であるが、本研究班で推進する臨床研究は、IBD 専門施設を網羅した全国レベルでのネットワークを最大限に利用したものであり、大きな成果が期待されると考える。

p-D: 臨床プロジェクト

前年度に引き続き、診断基準・重症度基準の改訂、エビデンスとコンセンサスに基づく治療指針の整備をおこなうのみならず、手術適応と術後再発の防止法に関する調査研究をすすめ、全国規模での診療レベルの質的向上と均一化をさらに推進することを目標とし以下のプロジェクトを推進した。

D1) 診断基準および重症度基準の改変では、炎症性腸疾患の重症度分類を見直し、分類に則した治療法の選択指針を改良するための討議がなされた。緩解や治療効果の判定に適切な疾患活動指数や内視鏡スコア導入の検討がすすんだ。クローン病の診断基準の改定作業は議論を尽くし、本年度に終了した。D2) 治療指針案改訂では、研究班内に設置したワーキンググループでエビデンス・ベースの治療指針改訂に関する議論を重ね、我が国独自の治療指針の作成が終了した。D3) 再発予防のための内科的治療法の工夫では、再発予防のための既存および新規の内科的治療法を整備することを目的とした研究がおこなわれ成果を挙げた。D4) 診療ガイドライン作成・改訂では、CD 診療ガイドラインについては策定が完了し、日本消化器病学会より出版されたのちに消化器病学会会員全員に配布される予定となった。UC 診療ガイドラインについても、2010 年度に最終案が作成され、公表することが予定されるなど、着実な成果があげられた。している。

D5) 癌サーベイランス法の確立は、長期経過例の集積に伴い増加すると予想される癌のサーベイランス法の確立にむけてプロジェクトが開始された。サーベイランスプロトコル委員会により、臨床試験の詳細が決定された。予定登録症例総数 200 例以上の臨床試験に関する情報を医学情報大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に公開し、臨床試験が開始された。2009 年 11 月現在、約 80 例の症例がすでに登録されている。本試験の成果により、潰瘍性大腸炎に対する至適サーベイランス法が明確になることが期待される。D6) 新しい

診断デバイス利用による診療の工夫では、本邦で先進的に利用可能な小腸内視鏡による拡張術の臨床的位置づけの検討をおこない、CDの小腸狭窄に対する拡張術が本邦でかなり普及してきていること、その適応、有用性および偶発症などが明らかとなった。これら結果をふまえ、本研究班よりCDの小腸狭窄に対するバルーン拡張術の適応基準を発信可能であると考えられた。D7)外科的治療の工夫、D8)外科的治療後の予後解析では、外科系分担研究者が中心となってCDおよびUCの術後再発要因を検討するとともに、術後の緩解維持療法(薬物療法、栄養療法)の評価および長期予後を検討する臨床研究をおこなった。すなわち、a) Pouchitisについて診断基準、治療指針案の作成を達成できた。b) CDの外科治療に関する実態調査をおこない、今後の外科治療の課題を明確にした。c) CD 肛門病変のアトラスを完成させ診断基準を作成した。d) CD 術後再発に対するインフリキシマブ治療効果の検証を継続した。e) IBD 外科治療に際するSSIの実態調査と予防法の工夫が示された。f) 外科治療後の予後解析として、成分栄養剤による栄養療法群と対照群の2群につき、観察対象期間中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比較する研究を開始した。g) 術後の妊娠・出産調査につき多施設共同研究をおこない、妊娠可能年代の女性患者数、腸管手術歴、手術術式、妊娠時の治療や活動性、妊娠および出産経過、新生児の状態などの解析をおこなった。h) 大腸癌調査のため、クローン病合併大腸癌のうち、直腸肛門管癌症例の詳細を検討した。i) IBD 患者に対する手術状況調査として研究班参加施設でアンケート調査をおこない、本邦における内科的治療の進歩がIBDのnatural historyにいかなる変化をもたらしてきたのか、外科的治療の適応症例がいかなる変化を示しつつあるかについて解析をおこなっている。

p-E: 病因解明および治療応用のための基礎研究プロジェクト

本プロジェクトは、新しい診断・治療法の基盤を構築することを最大の目標とし、前年度まで推進した5つのプロジェクトに新しく「疾患特異的バイオマーカーの探索」を加えた6つについて精力的な研究が進められた。

E1) 日本人特有の疾患関連遺伝子解析プロジェクトについては、分担研究者らにより日本人UC患者のゲノムワイド相関解析がすすめられ、FCGR2A、SLC26A3 遺伝子などのSNPが疾患関連遺伝子として強く発症と相関するとの新しい知見が見出され報告され(Nature Genet 2009)、日本人特有の疾患関連遺伝子をGWAS解析で明らかにした報告として大きな注目を集めた。E2) 免疫異常機構の解析と治療応用プロジェクトでは、本年度において

は難治性炎症性腸疾患患者を対象としたCMV感染合併の早期診断法の検討、炎症性腸疾患におけるTh1/Th17 バランスとその制御機構の解析、CD14陽性腸管マクロファージのクローン病への関与の解析など、粘膜免疫担当細胞の機能と異常を、分子レベルから組織・個体レベルまでの解析システムを用い明らかにする試みがなされ、分担研究者および研究協力者より新規性に富む成果の発表が数多くおこなわれた。E3) 組織再生修復の解析と治療応用プロジェクトでは、消化管上皮細胞の修復・再生を促進する新しいコンセプトに基づく治療法開発に向け、多くの研究プロジェクトが進展した。たとえば腸管上皮細胞の分化・増殖に関わるNotchシグナル分子機構が炎症後粘膜再生へ関わるメカニズムや、骨髄間葉系幹細胞による消化管上皮再生促進を利用した治療応用など、本年度も優れた研究成果が得られた。E4) 腸内細菌の関与追求と治療応用プロジェクトでは、消化管に常在する細菌叢と宿主であるヒトの相互作用の変調が疾患の発症・維持に関わるとの考えにたち、腸内細菌叢の変動と疾患活動性の関連の解析がおこなわれた。また、抗菌ペプチドやサイトカイン産生など、宿主側の微生物応答が病態に及ぼす影響についても研究が大いに進展した。E5) 炎症による発癌メカニズム解析プロジェクトでは、近年大きな問題となりつつある炎症性腸疾患長期罹患患者における発癌に関し、その分子メカニズムに関する基礎研究がおこなわれた。たとえば、炎症により強発現する遺伝子編集酵素(AID)と癌抑制遺伝子の変異誘導機構がさらに明らかとなり、炎症の遷延と上皮細胞の異常増殖能の獲得について、分子レベルでの理解が進んだ。新しく立ち上げたE6)疾患特異的バイオマーカー探索プロジェクトでは、患者血清蛋白の解析により明らかにしたHNPのバイオマーカーとしての臨床的意義に関する研究などが大いにすすんだ。

C. 評価

1) 達成度について

3年目となる平成21年度においても、当初目的に掲げた研究計画をほぼ遂行することができた。成果公表については、市民公開講座の開催や若手医師に対する啓蒙活動への評価も高く、本班で作成した刊行物も好評であるなど、本調査研究班の活動が社会的に広く認知されたと考えている。総括的統計解析では、本邦のIBDに関する疫学解析の最新推定値が得られたのみならず、臨床個人調査票を改訂し、情報を安全かつ有効に共有しうるITシステムが構築できた。多施設情報ネットワークについては、日本発の臨床研究を海外に広く発信するための基盤づくりがすすんだのみならず、実際に複数の多施設臨床研究が開始・進行し、一部では情報収集を終了しデータ解析を残すのみ

となった。臨床プロジェクトでは、重症度分類の見直しや診療ガイドライン改訂により我が国における診療体系の質的向上を目指すプロジェクトが計画通りにすすみ、ほぼ終了した。また、日本独自の内視鏡技術を利用した治療法の評価、癌サーベイランスシステムの開発に向けてのプロジェクトもさらに進展した。基礎研究プロジェクトでは、平成 21 年度に限っても Nature Genetics 誌、Journal of Clinical Investigation、Gastroenterology、Journal of Immunology、Inflammatory Bowel Disease 誌など、当該領域の一流誌に多くの研究成果が掲載された。本研究班で推進する研究は、基礎研究から疫学研究および臨床研究までを包括し、多面的かつ複合的にすすめてきたものであるが、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携により、本年度における達成度はきわめて高いと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

昨年度に引き続き、患者・一般医家のみならず広く社会に対して成果の発信が行われた。市民公開講座や、一般臨床医向けの積極的な啓発活動が実際におこなわれ、社会的意義はきわめて高いと考えられる。また基礎的研究プロジェクトに関しては、免疫学的解析あるいは消化管上皮細胞の再生メカニズムの解析を通じて炎症性腸疾患の新たな治療標的の可能性を提示したのみならず、新たなバイオマーカーや日本人特有の遺伝子変異が診断・治療効果予測に有用である可能性を提示することができ、一部はすでにインパクトの高い海外学術雑誌に掲載されるなど、学術的国際評価もきわめて高いと考えられる。

3) 今後の展望について

最終年度となる本年度において、当初の目的に沿った研究計画をほぼ遂行することができたが、各々のプロジェクトをさらに継続することで、IBD 患者の QOL 向上と医療経済への貢献がさらに期待されると考える。すなわち、本研究班で築いた基盤をもとに、研究成果の公表および啓発活動を継続することで本研究班による難病対策に対する社会的認知がより高まるであろう。総括的疫学解析ではすでに最新の基礎疫学推定値が得られつつあるが、今後は発症リスク因子も明確になるであろう。臨床プロジェクトにおいては、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインなどの診療指針の継続的改訂作業の組織基盤が構築されたとともに、日本発で良質の多施設臨床研究が実際の成果の公表にまで至るであろう。基礎研究では各々のプロジェクトで大きな成果が挙げられたが、今後はこれらの知見を集約し、例えば臨床に有用なバイオマーカーの開発、新しい組織再生治療の開発など応用技術開発がすすむであろう。今

後も本研究班の代表者・分担者の研究協力がさらに継続し、「患者 QOL の向上と医療財政への貢献」の具体化のために成果の利用が図られるよう、環境整備と研究者間の有機的連携が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

当初の目標を着実に遂行できた部分が多く、一定の効率で大きな成果があげられた。特に、本研究班の重要な課題ととらえた多施設臨床研究の推進について、実際に分担研究者および研究協力者の所属する多施設間での横断的な臨床試験が複数開始され、これまでの班会議に例をみないほどの有機的連携にもとづく調査研究が進んでいるものと考えている。一方、基礎研究プロジェクトは、新規の知見が得られるなど一定の進展を見せてはいるものの、安全性かつ有効性の点で既存の治療を上回り、かつ実際の臨床応用までを視野に入れることの可能なプロジェクトの拾い上げと、これを優先した班会議による積極的プロジェクト支援を引き続き課題として取り組む必要があると考えた。

D. 結論

研究代表者、分担研究者および研究協力者の協同的研究体制により、難治性炎症性腸疾患克服のための多岐にわたるプロジェクトを遂行する統合的研究事業を推進した。最終年度となる本年度においても、啓蒙・広報活動、疫学調査研究、基礎研究、臨床プロジェクトの各々において当初目指した成果が確実にあげられた。今後のさらなる研究の推進と統合的アプローチによる成果の集約により、日常生活における QOL の著しい低下を余儀なくされる炎症性腸疾患患者に対し、正しい情報の普及、高度でかつ均一な水準を維持した診断・治療体系の供給、さらには基礎研究で得られた知見に基づく新しい治療法開発とその臨床応用が早期に可能になるものと期待される。

II. 分担研究報告

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

国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動（案）

研究分担者 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 教授

研究要旨：近年増加している潰瘍性大腸炎・クローン病について、診断・治療・管理知識等の普及を目的とした広報・啓蒙活動を国民・患者および一般臨床医・医療従事者に向け広く発信するプロジェクトが策定された。そして、平成 19 年度に地域別の責任者からなる推進委員会が設けられ、平成 21 年度までに全国 6 カ所において研究成果報告会が行われた。参加者の感想や質問の集計結果から、市民・患者はオフィシャルな情報を求めており、本研究成果発表の意義は大きいと考えられた。参加者の意向や治療指針の改訂などをもとに定期的な資料のアップデート、更なる情報公開を推進していく必要があると考えられた。また、平成 20 年度に開催された一般臨床医向けの報告会についても同様に検証し、広告活動の充実や内容の標準化を目指した報告資料の作成を行った。次年度の報告会から実用化される予定である。また、今年度より炎症性腸疾患 (IBD) 専門医育成のプロジェクト委員会を設定し、IBD 診療の実態と専門医の必要性に関するアンケート調査を実施した。今後、集計結果をもとに IBD 専門医の育成プログラムを創成していく。

共同研究者；渡辺 守 1)、藤谷幹浩 2)、福永健 3)、佐々木巖 4)、松井敏幸 5)、松本譽之 6)、岩男 泰 7) 蘆田知史 8)

所属；東京医科歯科大学消化器病態学 1)、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 2)、兵庫医科大学内科学下部消化管科 3)、東北大学紫病院消化器科 4)、福岡大学筑紫病院消化器科 5)、兵庫医科大学内科学下部消化管科 6)、慶應義塾大学包括先進医療センター7)、札幌東徳洲会病院 IBD センター8)

A. 研究目的

本プロジェクトの目的は、厚生労働科学研究(難治性炎症性腸管障害に関する調査研究)の研究成果等について、調査に参加した患者・一般臨床医(関連する国民を含む)を主な対象として、その研究成果を積極的に公開し普及することにより、本疾患に関する調査・研究に対する国民・患者・一般臨床医の理解と協力を得ることで、調査・研究の一層の推進を図ることにある。このため1) 広く市民・患者・その家族等に対して、啓発活動

を推進し、さらに地域の一般臨床医・医療従事者へ、研究成果の報告とその解説に基づく教育活動を行うこと、2) IBD 専門医の育成プログラムを創成し実行すること、をその実践とする。

B. 研究方法

1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画

事業推進のため、平成 19 年に設立された「国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動」推進委員会(仮称)により、平成 20 年度から患者・国民に対する研究成果報告会が 6 回、一般臨床医向けの研究成果報告会が 1 回開催された。今年度は、報告会参加者の質問・意見等を参考に講演内容を標準化し、本事業をさらに推進していくための方向性を検討した。

2) 専門医育成プログラムの創成

今年度は、プロジェクト委員会を設け、班会議参加施設における IBD 診療の実態を調査する(一般臨床医、一般消化器専門医、IBD を専門とする消化器医・所属する施設との関わり：アンケート調査)。次年度以降は、アンケート調査結果

ももとに初期研修医レベル、後期研修医レベル、消化器科専門医レベルでの研修プログラムと達成目標を試作・試行していく。さらに、このプログラムに参加する医師、指導する医師は、相互に施設を訪問・滞在し、プログラムの実践に対する評価を行い、最終的に、標準的な研修プログラムを策定する。

C. 研究結果

1)平成20年度から、各地区で計6回の患者・国民に対する研究報告会が実施された。報告会の内容は、班長である東京医科歯科大学渡辺守教授より、研究班の概要とプロジェクト研究の紹介、および「IBD診療の進歩と近未来像 - 治る時代へ」と題された、IBD診療の進歩の現状と研究活動について講演がなされ、さらに研究協力者らにより「炎症性腸疾患(IBD)の基礎知識」の講演を行った。配付資料は、慶応義塾大学の日比教授らによって作成された、「潰瘍性大腸炎の正しい知識と理解(第2版)」「潰瘍性大腸炎の正しい知識と理解(別冊)一緩解期に入ったらー」、「クローン病の正しい知識と理解(第2版)」を用いた(図1)。

参加者から、「研究班の班長の話を通じて直接聞くことができ、希望がもてた」「基礎知識・治療薬の開発状況がよくわかった」などの感想が多く、患者・国民はこのようなオフィシャルな情報が求めており、本研究成果発表の意義は大きいと考えられた。また、①術後の回腸嚢炎の治療、新規治療の開発状況などの一般に知り得ない治療の内容、②妊娠中の治療継続の可否、遺伝の問題、③食事の内容、食事療法や健康食品の効果、などについての質問が多かった。以上の現状を加味し、情報コンテンツの標準化を行い、統一されたスライド、資料を作成した。これによって研究分担者・協力者による標準化された報告会活動の実施が可能となった。

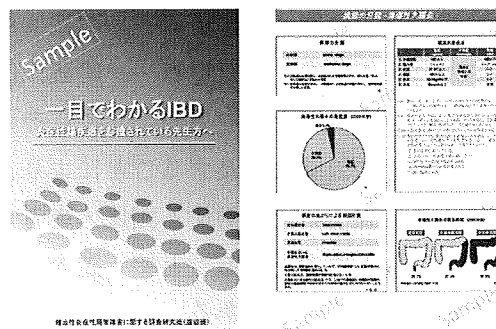
図1 第一回 患者・国民に対する研究成果報告会。平成20年1月19日 於 札幌



一方、一般臨床医向けの研究成果報告会は、平成21年1月21日、札幌市北海道医師会館において、北海道医師会との共催で開催され、一般臨床医46名の参加を得た。

その内容は、渡辺守班長による「班会議研究活動報告」、蘆田知史先生による「プロジェクト報告一炎症性腸疾患診療の最新動向と一般臨床医の関わり」など4講演とIBDケースカンファレンスの二部構成であった。講演内容のアンケート調査では90%以上が今後のIBD診療に役立ったと回答し、概ね好評であった。今後期待される内容として新しい研究成果や治療法の解説が上げられた。そこで最新のIBD診療についての内容を盛り込んだ「一般臨床医向けのIBD報告資料」を作成した(図2)。この資料は2002年に出版されたIBDcurrent(下山班監修)をもとにプロジェクトメンバーが編集し、同時に図表のスライドを作成して講演の際に使用することで、講演内容の標準化を図った。一方運営上の問題点として、広告方法や費用の負担、講演者の選定方法が挙げられた。今後プロジェクト委員会を中心にその方向性を決めていきたい。

図2 一般臨床医向けのIBD報告資料



2) 専門医育成プログラムの創成

本プロジェクトの創成に向けて、プロジェクト委員会を設けた。最初に、現状の IBD 診療の規模、IBD 診療が日常的に行われている医療機関・教育機関におけるスタッフの充足状況、現状での IBD 専門医のニーズ、IBD 診療に関する教育プログラムの現状を明らかにする目的で、アンケートによる実態調査を行った(図 3)。年度内に集計を行い、報告する予定である。

図 3 IBD 診療の実態に関するアンケート調査票

D. 考察

1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動・情報企画

平成 20 年度から、各地区で実施された計 6 回の患者・国民に対する研究報告会についての検証から、患者・国民はこのようなオフィシャルな情報が求めていることが判明し、本研究発表の意義は大きいと考えられた。一方、新規治療の開発状況、妊娠中の治療継続の可否、遺伝の問題、食事療法や健康食品の効果など、患者と医療者側との間に温度差のある情報に対する不安があることを示していると考えられ、適切な情報ソースの作成と医療従事者に対する教育・コンセンサス形成が必要であることを示していると考えられた。そこで、参加者の意見・感想を加味して情報コンテンツの標準化を行い、統一されたスライドや資料を作成した。これによって研究分担者・協力者による整合性のとれた報告が可能となった。また、最新の診療情報や治療指針の改定内容を取り入れた定期的な資料のアップデート、改訂作業が必要

であると同時に、更なる情報の公開をめざしたコンテンツ整備(ダウンロード可能な形式や動画配信、出版物など)について今後推進していく予定である。

一般臨床医向けの研究報告会についても概ね好評であった。今後期待される内容としては、治療に関する解説が最も多く、ほぼ同数に新しい研究成果や治療法の解説が上げられていたことから、最新の治療法を掲載し、内容を標準化した報告資料を作成した。今後は、同一の資料にもとづいた整合性の高い研究報告会が各地で実施されるものと期待される。

2) 専門医育成プログラムの創成

今年度より専門医育成のためのプロジェクト委員会が設けられた。本プロジェクトの出発点として、IBD 診療の実情と専門医に対する意識調査を目的としたアンケートを実施し、現在集計中である。この結果をもとに日常診療の実情の即した IBD 専門医の育成プログラムを開発していく予定である。

E. 結論

国民・患者に対する啓発活動・広報活動・情報企画は、この研究班の活動内容や研究成果を広く還元していく上で極めて意義深いと考えられた。また、一般臨床医においても、患者数の増加に伴いこの分野の知識の解説には高い関心があることが明らかとなった。今後、講演内容の標準化に基づいて、本研究報告活動をさらに推進していく。IBD 専門医の育成プログラムの創成に関しては、日常診療の実情に即したプログラムの作成を目的に、アンケートによる実態調査を行い、現在集計中である。今後、この結果をもとに次年度以降のプログラム試行、評価へと展開していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inaba Y, Ashida T, Ito T, Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Watari J, Ayabe T, Mizukami Y,

- Fujiya M, Kohgo Y. The expression of the anti-microbial peptide α -defensin/cryptidins in intestinal crypts decreases at the initial phase of intestinal inflammation in a model of inflammatory bowel disease, IL-10 deficient mice. *Inflammatory Bowel Diseases* (in press). (H21年度)
- 2) Sakamoto J, Fujiya M, Okamoto K, Nata T, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Watari J, Ashida T, Kohgo Y. Immunoprecipitation of nucleosomal DNA is a novel procedure to improve the sensitivity of serum screening for the p16 hypermethylation associated with colon cancer. *Cancer Epidemiology* (in press). (H21年度)
- 3) Kashima S, Nata T, Fujiya M, Moriichi K, Nomura Y, Ueno N, Itabashi K, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Okamoto K, Mizukami Y, Ebisawa Y, Chisato N, Kono T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Yamada M, and Kohgo Y. Obscure gastrointestinal bleeding from vascular lesions formed by venous and lymphatic congestion due to post-operative adhesion and subsequent mesenteric torsion 50 years after appendectomy. *Gut* (in press). (H21年度)
- 4) Nakamura K, Sasajima J, Mizukami Y, Ii M, Yamazaki M, Sugiyama Y, Fujii R, Kawamoto T, Nishikawa T, Sato K, Fujiya M, Tanno S, Okumura T, Shimizu N, Kawabe J, Karasaki H, Kono T, Bardeesy N, Chung DC, Kohgo Y. Hedgehog promotes neovascularization in pancreatic cancers by regulating Ang-1 and IGF-1 expression in bone-marrow derived pro-angiogenic cells. *PloS One* (in press). (H21年度)
- 5) Sawada K, Fujiya M, Itabashi K, Suzuki Y, Kubo K, Kashima S, Nomura Y, Nata T, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Itoh T, Moriichi K, Okamoto K, Ikuta K, Tanabe H, Mizukami Y, Kohgo Y. Collagenous colitis appeared after the 6-year administration of lansoprazole. *Clin J Gastroenterol* (in press). (H21年度)
- 6) Ikuta K, Ueno N, Hosoki T, Sato K, Honda M, Fujiya M, Torimoto Y, Yamochi T, Ota H, Kohgo Y. Atypical mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with macroglobulinemia in the transverse colon. *Internal Medicine* 2010 (in press) (H21年度)
- 7) Nata T, Fujiya M, Tanabe H, Ueno N, Konno Y, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Sato R, Moriichi K, Okamoto K, Maemoto A, Mizukami Y, Watari J, Ashida T, Kohgo Y. A case of small cell carcinoma of the esophagus treated with an EMR who remained in clinical remission for 18 months; its endoscopic features with specific light spectra. *BMJ Case Reports* 2010 (in press). (H21年度)
- 8) Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Ito T, Watari J, Kono T, Fujiya M, Ashida T, Ayabe T, Kohgo Y. Precursor Processing of Human Defensin-5 Is Essential to the Multiple Functions in vitro and in vivo. *J Innate Immunity* 2:66-76, 2010. (H21年度)
- 9) Watari J, Moriichi K, Tanabe H, Sato R, Fujiya M, Miwa H, Das KM, Yutaka Kohgo. Differences in genetic instability and cellular phenotype among Barrett's, cardiac, and gastric intestinal metaplasia in a Japanese population with *Helicobacter pylori*. *Histopathology* 55(3):261-9, 2009. (H21年度)
- 10) Kentaro Moriichi, Jiro Watari, Kiron M. Das, Hiroki Tanabe, Mikihiro Fujiya, Toshifumi Ashida and Yutaka Kohgo. Effects of *Helicobacter pylori* infection on genetic instability, the aberrant CpG island methylation status and the cellular

phenotype in Barrett's esophagus in a Japanese population. Int J Cancer 124(6):1263-9, 2009. (H21年度)

2. 学会発表

- 1) Shuichi Segawa, Yoshihisa Wakita, Hiroshi Hirata, Nobuhiro Ueno, Naoyuki Kobayashi, Mikihiro Fujiya, Kazutoshi Ito and Yutaka Kohgo. Oral administration of heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 ameliorates alcoholic liver disease in ethanol-containing diet-fed C57BL/6N mice. 4th International symposium on ALPD (Alcoholic Liver and Pancreatic Diseases) and cirrhosis. 2009年10月8日. Cairo, Egypt.
- 2) Nata T, Fujiya M, Tanabe H, Mizukami Y, Kohgo Y. microRNA 146 activates NFkB pathway and possibly modulates intestinal inflammation. 13th Internatinal Conference of Mucosal Immunology. 2009年7月7日. Boston, USA.
- 3) K. Okamoto, T. Ashida, R. Sugiyama, T. Nata, Y. Nomura, N. Ueno, C. Ishikawa, Y. Inaba, T. Ito, K. Moriihi, H. Tanabe, M. Fujiya, Y. Kohgo. Infliximab may prevent post-operative recurrences in Crohn's disease. DDW 2009 (AGA). 2009年6月1日. Chicago, USA.
- 4) Moriichi K, Watari J, Das KM, Tanabe H, Fujiya M, Ueno N, Ishikawa C, Inaba Y, Ito T, Sato R, Okamoto K, Kohgo Y. Effects of *Helicobacter pylori* infection on aberrant CpG island methylation status and cellular phenotype in columnar-lined esophagus in a Japanese population. DDW 2009 (AGA). 2009年6月1日. Chicago, USA.
- 5) Fujiya M, Inaba Y, Nata T, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. *Bacillus subtilis*-produced pentapeptide csf contributes to intestinal homeostasis via octn2, a host cell membrane

transporter. 13th Taishotoyama International Symposium on Gastroenterology. 2009年4月18日. Shimoda, Japan.

- 6) 上野 伸展, 瀬川修一, 藤谷幹浩, 杉山隆治, 奈田利恵, 野村好紀, 嘉島 伸, 石川千里, 稲場勇平, 伊藤貴博, 盛一健太郎, 岡本耕太郎, 高後 裕. 新規麦芽乳酸菌の腸管に対する生理活性の解明. 第46回日本消化器免疫学会総会. 松山, 2009年7月30日.
- 7) 河端秀賢, 林 明宏, 杉山隆治, 奈田利恵, 野村好紀, 上野伸展, 嘉島 伸, 石川千里, 伊藤貴博, 盛一健太郎, 岡本耕太郎, 藤谷幹浩, 千里直之, 海老澤良昭, 河野 透, 高後 裕. 潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎 (pouchitis) に関する検討. 第104回日本消化器病学会北海道支部例会. 札幌, 2009年6月6日.
- 8) 藤谷幹浩, 岡本耕太郎, 蘆田知史, 高後 裕. クロウン病術後症例におけるインフリキシマップの効果. 第5回日本炎症性腸疾患研究会. 東京, 2009年2月7日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
 - ・特願 2008-012009 「消化器癌に対する抗腫瘍剤」(出願中)
 - ・特願 2008-22753、PCT/JP2009/000207 「麦芽乳酸菌を用いた腸管保護剤」(出願中)
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・クローン病の鑑別診断アトラス—どこで間違いやすいか診断の勘所—

研究協力者 大川 清孝 大阪市立総合医療センター 副院長
清水 誠治 大阪鉄道病院 消化器内科部長

研究要旨：日常診療において潰瘍性大腸炎またはクローン病との鑑別を要する腸炎にしばしば遭遇し、診療に苦慮することがある。そこで内視鏡像を中心に潰瘍性大腸炎、クローン病との鑑別を目的として、各類似疾患の特徴、診断・鑑別のポイント、どこで間違いやすいかの診断の勘所も含めたアトラス集を、一般消化器臨床医や今後炎症性腸疾患の診療をされる若手医師を対象に作成した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（以下 UC）、クローン病（以下 CD）と診断を間違いやすい疾患の特徴及び内視鏡像を掲載、さらに診断のポイントを記述したアトラス集を作成し、診療レベルの向上に寄与することを目指した。

B. 研究方法

自験例をもとに UC、CD との鑑別に苦慮する類似疾患を列挙し、各疾患の特徴と診断・鑑別のポイント、特にどこで間違いやすいか診断の勘所を記載した。また主に UC、CD のどちらに間違いやすいかも分類した。各疾患の内視鏡像は 2～3 症例掲載し、各々解説コメントを付記している。類似疾患は遭遇しやすい頻度を考慮して選定した。

（倫理面への配慮）

掲載している内視鏡像は個人情報保護に配慮し特定個人の氏名等が判別できるものは掲載していない。

C. 研究結果

今回の研究結果は、「潰瘍性大腸炎・クローン病の鑑別診断アトラス」として編集し、発刊した。

D. 考察

UC、CD との鑑別は単に内視鏡像だけで診断するのは困難であり、患者個々の病歴（臨床経過）や病理組織学的検討など総合的に判断することが大前提である。また、このようなアトラス集はあくまでも参

考資料であり、診断に苦慮する場合は専門医に相談することが大切である。

E. 結論

鑑別診断アトラスは、一般消化器臨床医や若い医師が必要なときにいつでも参照できるよう診察室や病棟、医局などに設置し活用頂ければ幸いである。また、診断の際に他の類似疾患を念頭においているかどうかは非常に重要なことと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 多田正大、大川清孝、三戸岡英樹、清水誠治：内視鏡所見のよみ方と鑑別診断 下部消化管第 2 版 医学書院 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし