

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

クローン病肛門部病変に対する治療指針の作成

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：外科系プロジェクト研究として進めてきた「クローン病肛門部病変の診断と治療」の最後のテーマである肛門部病変に対する治療指針案を作成した。外科系施設の協力の下、I. 一般的事項、II. 診断的事項、III. 病態別治療指針、IV. 人工肛門の適応の4つの項目から内容を構成し、より実用的な治療の解説書とした。今後、現行の「肉眼所見アトラス」に診断、治療の項を加えて一つの冊子として「クローン病肛門部病変の診断と治療」を刊行する予定である。

共同研究者

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

味して「クローン病肛門部病変に対する治療指針案」を作成し、2009年7月平成21年度第1回総会で提案しほぼ合意が得られた。その後、検証を目的として外科系14施設に郵送にてアンケート調査を行ない、細部の修正を加えた（回答13施設）。

A. 研究目的

「クローン病肛門部病変の診断と治療」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部病変、III. 治療指針の作成を目的として調査・研究を行ってきた。Iについては2006年1月に冊子を刊行し高い評価を得た。IIについては2007年1月に診断基準に該当する特徴的所見を呈示し、現在進められている診断基準改訂案の中に副所見として取り上げられることになっている。2008年7月から最後のテーマである「治療指針の作成」を進めており、肛門部病変に対する取り扱いを病態別および症状別により具体的に提示し、日常診療に活用できる治療指針の作成を目指すものである。

B. 研究方法

外科系施設から得られた調査から肛門部病変に対する本邦における実態（診断、病態別治療法ならびに外科治療後の長期経過など）を検証し、平成20年度業績集に報告した。本邦における現状を踏まえ、現在「クローン病治療指針案」の中に記されている肛門部病変の治療指針案、ならびに文献的検索を加

C. 研究結果

今回の肛門部病変の治療指針の作成に当たって、日常的に実践的に活用できることを目的としており、病態別治療法の選択ばかりでなく、クローン病における肛門部病変の特徴、長期経過の中での留意点なども含めて提案した。従って、I. 一般的事項、II. 診断的事項、III. 病態別治療指針、IV人工肛門の適応の4つの項目に分けてわかりやすく解説を加えた（表1）治療指針案最終稿を下記に提示する。

「クローン病肛門部病変に対する治療指針案」

I. 一般的事項

クローン病において、肛門部は回盲部と同様に罹患頻度の高い部位であり、その病変は再発をくり返し、難治化することから、長期的にQOLを維持するためにも管理が重要となる。治療に際しては、局所の病態を的確に診断するだけでなく、腸病変とくに大腸病変の活動性を評価して治療法を決定し、局所の外科治療の選択には病変の制御とともに肛門機能にも配慮する。

肛門部は癌合併頻度の高い部位であり、長期経過例に対しては臨床症状の変化に留意し、癌を疑う場合には積極的に組織学的検索（生検・細胞診）を行ない早期発見に努める。

II. 診断的事項

肛門周囲、肛門管を含めた局所の病態の評価は、経験ある外科医、肛門科医との連携の下、必要に応じて麻酔下での検査を行なう(EUA: Examination under anesthesia)。画像検査としては、内視鏡検査、瘻孔造影、CT、MRI、経肛門的超音波検査を用いて肛門管から直腸周辺の炎症性変化を評価する。腸病変については、罹患部位、活動性を把握する。肛門機能についても、用手的診察、肛門内圧検査を用いて肛門括約筋機能を評価する。

III. 病態別治療指針

1. 痔瘻・膿瘍

軽症例(日常生活に支障のない程度の自覚症状)に対しては、切開排膿とともにトロンボゾールや抗菌剤(ニューキノロン系、セフェム系など)を投与する。中等症(持続性の疼痛、排膿)以上の症状がある場合には、seton法によるドレナージを第1選択とする。下部大腸に活動性病変がなく単純な痔瘻であれば、痔瘻根治術も選択肢の一つとなるが、術後創治療に時間がかかること、および再発率の高いことを考慮して適応を決定する。複雑多発例や再発をくり返す場合には、痔瘻根治術の適応は控え、seton法ドレナージを継続する。薬物治療(免疫調節剤、生物学的製剤)を導入する場合は、ドレナージによって局所の感染巣を制御した後に開始する。日常生活を制限する程の高度症状(重症例)を諸治療によっても制御できない場合には人工肛門造設術を考慮する。

2. 直腸(肛門管)一腫瘍

効果的な内科的治療法はなく、腫からの便・ガスの排出が多い場合には外科治療を考慮する。局所的には経肛門的あるいは経腔的に advancement flap法を行なうが、人工肛門の併用を必要とする。

3. 裂肛・肛門潰瘍

中等度以上の症状があれば、併存する痔瘻・膿瘍の外科的処置に加えて、腸病変に準じて内科的治療を選択する。

4. 皮垂

腫張、緊満、疼痛により排便にも支障を来たす場合には、外科治療を考慮してもよい。痔瘻を誘発することもあり、切除範囲は最小限にとどめる。

5. 肛門部狭窄

肛門狭窄と直腸肛門狭窄を見極めて治療法を選択する。肛門狭窄(肛門管に限局した輪状狭窄)に対してはブジーを用いた拡張あるいは経肛門的拡張術の適応となる。下部直腸病変に関連した直腸肛門狭窄については、拡張術の効果は乏しく日常生活が困難な場合には人工肛門造設も考慮する。

IV. 人工肛門の適応

直腸肛門部癌の合併および著しいQOLの低下を来たす重症の肛門部病変に対して人工肛門造設の適応となる。

重症の肛門部病変とは、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘻、膿瘍、尿道瘻、線維性の強い直腸肛門狭窄、および肛門機能の低下により便失禁を来たした場合などが相当する。

重症の肛門部病変に対する一時的人工肛門、永久的人工肛門(直腸切断術)の選択は個々の背景を考慮し、患者との協議の下に決定する。一時的人工肛門造設を行っても直腸肛門部病変は再燃ばかりでなく癌合併のリスクがあり、継続的な観察が必要である。

D. 考察

「クローン病肛門部病変に対する治療指針案」を平成21年度第2回総会で提案し合意が得られた。痔瘻・膿瘍以外の病変に対する取り扱いにまで言及した解説書は文献的にも見当たらず実用的な治療指針

案になったものとする。Infliximabなど分子生物学的製剤に関しては、総論的な解説にとどめており、今後、長期的な有用性および安全性まで検証し、効果的な投与法を追記する必要がある。

E. 結論

外科系プロジェクト研究として進めてきた「クローン病肛門部病変の診断と治療」は今回の作業で終了した。今後、肛門部病変肉眼所見アトラスに修正、ならびに画像所見を加え、さらに診断基準としての肛門部病変、肛門部病変に対する治療指針案まで含めて一つの冊子を作成する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 二見喜太郎ほか・特集：炎症性腸疾患-最近の動向、Crohn病における肛門部病変の治療・外科・71(13)・1559-1564・2009

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 クローン病肛門部病変治療指針の作成

— アンケート調査 + 文献検索 —

① 高頻度・QOLへの関与・腸病変の管理	⇒ I. 一般的事項
② 癌合併を含めた長期的観察・肛門機能	
③ 診断 : 局所・骨盤部・腸管	⇒ II. 診断的事項
④ 重症度 : 自覚症状から3段階	⇒ III. 病態別治療指針
⑤ 難治例とは	
⑥ 痔瘻・膿瘍に対する治療法の選択 痔瘻根治術 seton法ドレナージ 内科的治療(とくに生物学的製剤)	
⑦ 痔瘻・膿瘍以外の病変に対する治療	⇒ IV. 人工肛門の適応
⑧ 人工肛門造設・高度の肛門部病変	

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・クローン病治療指針の改訂案（小児部分）

研究協力者 余田 篤 大阪医科大学小児科 講師

研究要旨：小児の潰瘍性大腸炎とクローン病では成人と異なる特徴がある。小児の治療にさいしては、小児に対応した診療指針が必要であり、両疾患の治療指針の小児部分の作成ワーキンググループが作られている。成人領域で作成された潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針の改訂案に準じて、同ワーキンググループで討議、検討し、潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針改定案（小児部分の治療原則）を作成した。この小児部分の治療指針改定案により、小児期潰瘍性大腸炎とクローン病の治療原則を明らかにした。

共同研究者

余田 篤¹、友政 剛²、今野武津子³、小林昭夫⁴、牛島高介⁵、鍵本 聖⁶、金子浩章⁷、清水俊明⁸、田尻仁⁹、田原卓浩¹⁰、豊田 茂¹¹、中里 豊¹²、米沢俊一¹³、三木和典¹⁴、内田恵一¹⁵、根津理一郎¹⁶、鈴木康夫¹⁷、高添正和¹⁸

所属：日本小児 IBD 研究会ワーキンググループ

大阪医科大学小児科¹、パルこどもクリニック²、札幌厚生病院小児科³、昭和大学附属豊洲病院小児科⁴、久留米大学医療センター小児科⁵、埼玉県立小児医療センター総合診療科⁶、みらいこどもクリニック⁷、順天堂大学小児科⁸、大阪府立急性期・総合医療センター小児科⁹、たはらクリニック¹⁰、神奈川県衛生看護専門学校附属病院小児科¹¹、中里小児科¹²、もりおかこども病院小児科¹³、市立伊丹病院小児科¹⁴、三重大学大学院消化管小児外科学¹⁵、大阪労災病院外科¹⁶、東邦大学医療センター佐倉病院内科¹⁷、社会保険中央総合病院内科炎症性腸疾患センター¹⁸

A. 研究目的

成人領域で潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針改定案^{1,2)}が作成されているが、小児期潰瘍性大腸炎とクローン病の診療にさいしては成長障害、重症度や病変の広がり、薬用量など、成人と異なる特徴がある。このために、潰瘍性大腸炎とクローン病の治療原則の小児部分を作成する必要がある。成人領域で作成された同治療指針案に準じて、ワーキング

グループで討議、検討し、小児潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針案の治療原則を作成する。この治療原則により、小児の潰瘍性大腸炎とクローン病の特徴を明らかにし、一般医師が小児期潰瘍性大腸炎とクローン病の診療に際して、参考となることを目的とした。

B. 研究方法

ワーキンググループは潰瘍性大腸炎とクローン病のグループからなる。両グループではそれぞれ小児期潰瘍性大腸炎治療指針案^{3,4)}、小児クローン病治療指針案⁵⁾を作成し既に報告されている。小児の潰瘍性大腸炎とクローン病に関する文献情報を検索し、得られた情報の中から、わが国で行うことが可能な診療行為についての治療原則案（小児部分）を作成した。

なお作成にあたり既に成人の潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針に記載されている内容については重複しないことを原則とした。

C. 研究結果

前項の手順で作成された潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針の改定案（治療原則、小児部分）を以下に報告する。

- (1) 小児の炎症性腸疾患の臨床的特徴^{6,7,8,9,10,11)}。
 - (a) 重症化・広範囲化しやすい。
 - (b) ステロイドの長期投与や疾患の炎症の持続により成長障害がみられやすい。
 - (c) 成人よりもステロイド依存性になりやすい。
 - (d) 年齢・体重によって薬用量が異なる。

(e) 社会的・精神的なケアを必要とする。

(2) 小児の潰瘍性大腸炎の臨床的特徴^{12,13)}。

(a) 診断時、成人に比して全大腸炎型が多い。

(b) 診断時、成人に比して重症例が多い。

(c) 発症後に広範囲化および重症化する傾向が成人よりも強い。

(d) ステロイド関連合併症をおこしやすい。

以上のような特徴を考慮して小児期潰瘍性大腸炎の治療原則(案)を作成した。

「小児期潰瘍性大腸炎の治療原則(案)」

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

1) 身長・体重などの成長速度を定期的に確認する必要がある¹⁴⁾。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。

2) 成人に比して、発症後の病変の広範囲化、重症化がみられやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。

3) 薬用量は原則として体重換算で決める。

4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。

(3) 小児のクローン病の臨床的特徴¹⁵⁾

(a) 成人に比較して小腸大腸型(50%以上)が多い。

(b) 成人に比較して広範囲で、合併症も多い。

(c) 成人に比較して上部消化管病変を合併しやすい。

(d) 発症時に潰瘍性大腸炎に比較して、低身長、骨密度の低下傾向がより強い。

(e) 消化器症状を主徴とせず、体重減少や成長障害、不明熱、鉄欠乏性貧血などの腸管外症状が先行することが多い。

以上の特徴を考慮して小児期クローン病の治療原則(案)を作成した。

「小児期クローン病の治療原則(案)」

小児は、心身の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、身長・体重の定期的なチェック

¹⁴⁾や、心理的・社会的サポートが必要とされる。治療法の選択にあたっては、栄養療法を積極的に取り入れる^{16,17,18)}、ステロイドは寛解維持の目的では使用しないなどの原則が成人患者以上に配慮されることが望ましい。治療の安全性についても特別な注意が必要であり、生物学的製剤の使用に際しては専門的な判断が求められる。

D. 考察

小児期炎症性腸疾患では病変はより広範なことが多く、重症化しやすい。また、成長障害の合併など成人と比較して小児特有の点が考慮される。このような特徴を理解して治療する必要がある、小児期潰瘍性大腸炎とクローン病の治療原則について研究した。

E. 結論

潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針改定案(治療原則の小児部分)を作成した。わが国で小児期潰瘍性大腸炎とクローン病の診療に携わるすべての医師が炎症性腸疾患の治療に十分な経験を有するとは限らず、今回の研究により小児期潰瘍性大腸炎とクローン病の治療原則が明らかとなり、実際の診療に有用であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 余田 篤, 友政 剛, 牛島 高介, 他: 小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案(2008年) 日児誌 2008;112:1876-1879
- 2) 松本 譽之 潰瘍性大腸炎治療指針改定案 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成19年度報告書 425-430
- 3) 松本 譽之 クローン病治療指針改定案 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成19年度報告書 439-444
- 4) 今野武津子, 小林昭夫, 友政剛, 他: 小児クローン病治療指針案 日児誌2005;109:815-820
- 5) 友政 剛, 小林昭夫, 牛島高介, 他: 小児潰瘍大腸炎治療指針案 日児誌2004;108:611~614
- 6) Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Sep;26(6):795-806.

Review.

- 7) Yamamoto T, Nakahigashi M, Abbi R, et al. Impact of long term enteral nutrition on clinical and endoscopic disease activity and mucosal cytokines during remission in patients with Crohn's disease; a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:
 - 8) Tung J, Loftus EV, Freese DK, et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1093-100
 - 9) Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12:8:684-91.
 - 10) Uchida K, Araki T, Toiyama Y, et al. Preoperative steroid-related complications in Japanese Pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;49:74-9.
 - 11) Mackner LM, Sisson DP, Crandall WV. Review: psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2004; 29: 243-57.
 - 12) Hugh J. Freeman. Comparison of longstanding pediatric-onset and adult-onset Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:183-186
 - 13) Bannerjee K, Camacho-Hubner C, Babinska K, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:270-275
 - 14) Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel diseases in Wisconsin; A statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:525-31.
 - 15) Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 557-63
 - 16) Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993 Sep;105(3):681-91.
 - 17) Barton JR, Ferguson A. Failure to record variables of growth and development in children with inflammatory bowel disease. *BMJ*. 1989;298:865-6.
 - 18) Mir-Madjlessi SH, Michener WM, Farmer RG. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:571-5
- G. 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
なし
- 解説：いくつかの疫学のおよび症例集積研究によって、小児では、成人に比して診断時の病変がより広範囲であることが知られている。発症後に重症化、広範囲化する頻度は成人に比して高い。診断時の重症度に関する論文のエビデンスは不十分であるが、わが国の臨床個人調査表を用いた症例集計において、成人よりも重症例が多いことが示されている。これら成人との違いは、治療法の選択に際して考慮される必要がある。なお、10歳以下の例は症例数が少ないため、その特徴は明らかにされていない。
- (2) 小児の潰瘍性大腸炎の治療における特徴^{4,5,6,7,8,9,10,11}
- (a) 成人よりもステロイド依存性になりやすい：推奨グレードB (Ⅲa・7)
 - (b) ステロイド関連合併症をおこしやすい：推奨グ

グレードA (III b・8)

- (c) 緩解維持療法においてステロイド減量のためにAZA/6-MPは有効である：推奨グレードB (III a・8)

解説：ステロイド抵抗例については、小児でもアフレーシス、シクロスポリンが緩解導入に用いられ、とくにシクロスポリンの静注で緊急手術の回避率が高い。しかし、緩解維持効果は両者ともに明らかではなく、成人より低率ながら最終的には半数以上が大腸全摘に至る。ステロイドパルス療法は重症大腸炎の緩解導入率を上げるかもしれないが、予後を改善し、ステロイドの減量ができるという証左はない。小児においては緩解維持作用のないステロイドの長期投与は、成長障害をはじめとするステロイド関連合併症をおこしやすく、避けなければならない。一方、小児は成人よりもステロイド依存を来しやすいため、ステロイドの減量・中止を図り、緩解を維持するために他の方法を積極的に用いる。この目的で6MP/アザチオプリンは有効である。なお、小児に対する薬用量は体重あたりで算出する。

- (3) 小児の潰瘍性大腸炎における成長障害^{5, 12, 13}

- (a) 小児の潰瘍性大腸炎では成長障害を起こすことがある：推奨グレードA (III b・8)
(b) 小児の潰瘍性大腸炎では体重と身長を定期的に評価する：推奨グレードA (III b・9)

解説：小児の潰瘍性大腸炎の中で手術に至った重症例では、成長障害が高率に認められており、その一因としてステロイド治療の関与が示唆されている。また疾患活動度と成長速度に有意な相関があることも示されている。なおステロイド治療と成長障害との関連は必ずしも明らかではなく、小児潰瘍性大腸炎の成長障害には、ステロイドに加えて他の因子も関与しているものと推測される。小児IBD患者の身体計測が少ない、ないしは皆無であったとの報告があり、ステロイド長期間投与を余儀なくされる場合には、体重と身長を定期的に計測して、成長障害の有無を評価することが重要である。

- (4) 小児の潰瘍性大腸炎における外科手術の適応^{14, 15, 16}

- (a) 成人例における適応に加えて、成長障害が認められる例では手術を考慮する：推奨グレードI

(IV・9)

- (b) 成人と同様、大腸全摘、回腸囊肛門吻合術あるいは回腸囊肛門吻合術が標準術式である：推奨グレードA (I a・8)

解説：小児における外科手術の適応としては、成人例における適応に加え、小児期に特有な成長障害を考慮しなければならない。術後は確実にステロイドからの離脱が可能であり、成長障害を有する例では”catch-up”が得られる。確実なcatch-upを得るためには、骨端線が閉鎖する前に手術を行う必要がある。術式は小児でも成人と同様であり、術後長期経過においても良好な排便機能が得られる

- (5) 小児の潰瘍性大腸炎患児のQOL^{17, 18, 19}

- (a) 小児特有の心理・社会的ストレスや障害に十分に配慮する：推奨グレードI (V・8)

解説：小児の潰瘍性大腸炎では、思春期という精神的に不安定な時期に好発する傾向があり、心理・社会的問題から患児やその家族のQOLがしばしば低下する。家庭内における親子の心理的葛藤、授業中や集団生活内で便意や腹痛などが頻発することの不安感、勉学やクラブ活動、修学旅行など学校活動の制限、友人関係、異性関係、進級・進学・就職の問題など患児を取巻く心理・社会的ストレスに対して主治医は十分に目を向けて、QOLの著しい低下が起こっていないかどうか評価すべきである。必要であれば専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを行う。なおQOL低下のリスクファクターとして疾患の重症度、年齢、罹患期間などが示されている。

- (6) 薬用量

経口5-ASA：30～60mg/kg/日，MAX 4.0g/日

経口SASP：60～100mg/kg/日，MAX 4.0g/日

5-ASA注腸：20mg/kg/日，MAX 1.0g/日

SASP坐剤：成人で1～2個/日

経口PSL：中等症（炎症反応なし）0.5～1mg/kg/日，MAX 40mg/日，中等症・重症1～2mg/kg/日，MAX 80mg/日，

静注PSL：1～2mg/kg/日：MAX80mg/日

注腸PSL：体重10～20kg：5～10mg，20～40kg：10～20mg，40kg以上：20mg

ベタメタゾン坐剤：体重10～20kg：0.5mg，20～

40kg:1mg, 40kg以上:1~2mg

AZA:1.0~2.5 mg/kg/日

6MP:0.75~1.5 mg/kg/日

シクロスポリン静注:2mg/kg/日の24時間持続静注

薬用量解説 メサラジン経口の投与量は用量依存性であり, 不応例では他の薬剤を追加する前に, 副作用に注意しながら増量を考慮する(80~100mg/kg/日:MAX4.0g/日)。

6-MPやアザチオプリンは効果がみられるまでに3ヶ月(1~4ヶ月)程度かかる。初回投与時は週1回程度血液検査をして, 血球減少, 肝・腎障害に注意する。

シクロスポリンは2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し, 血中濃度を頻繁に測定しながら2~3日で血中濃度400ng/ml程度に増量する。1日投与量は2mg/kg程度になることが多い。シクロスポリンの経静脈投与は経験のある施設で行うことが望ましく, 頻回の血中濃度のモニタリングが必要である。

D. 考察

成人に比較して小児の潰瘍性大腸炎の患者数は少なく, このために文献情報が少なくなり, 成人に比較し質の高いエビデンスを欠くが, 専門家の評価でコンセンサスを形成した。

E. 結論

エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインの小児部分を作成した。わが国で小児期潰瘍性大腸炎の診療に携わるすべての医師が炎症性腸疾患の治療に十分な経験を有するとは限らず, 今回の研究により小児期潰瘍性大腸炎の特徴がより明らかとなり, 実際の診療に有用であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 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診療ガイドライン開発 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17年度研究報告書, p37-38
- 2) Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory

bowel diseases in Wisconsin: A statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:525-31.

- 3) Mir-Madjlessi SH, Michener WM, Farmer RG. Course and prognosis of idiopathic ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986;5:571-5
- 4) Kirschner B. Safety of azathioprine and 6-Mercaptopurine in paediatric patients with Inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1998; 115:813-21.
- 5) Uchida K, Araki T, Toiyama Y, Yoshiyama S, Inoue M, Ikeuchi H, Yanagi H, Miki C, Yamamura T, Kusunhoki M. Preoperative steroid-related complications in Japanese Pediatric patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2005;49:74-9.
- 6) Masunaga Y, Ohno K, Ogawa r, Hashiguchi M, Echizen H, Ogawa H. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Annals of Pharmacotherapy* 2007;41:1:188-9.
- 7) Tung J, Loftus EV, Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton III JM, Harmsen S, Sandborn WJ, Faubion Jr, WA. A Population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1093-100.
- 8) Hyams J, Markowitz J, Lere T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, Otle A, Evans J, Pfefferdorn M, RoshF, Rothbaum R, Kugathasan S, Mezoff A, Wyllie R, Tolia V, Delrosario JF, Moyer MS, Oliva-Hemker M, LeleikoN, Pediatric inflammatory bowel disease collaborative research group. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1118-1123.

- 9) Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28:54-58.
- 10) Ramakrishna J, Langhans N, Calenda K, Grand RJ, Verhave M. Combined use of cyclosporine and azathioprine or 6-mercaptopurine in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996;22:296-302.
- 11) Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y, Syou H, Yoden A, Hujino J, Tanikawa M, Yamashita T, Kimura S, Kanou M, Sawada K, Morikawa A. Granulocyte Adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48 : 750-754.
- 12) Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology.* 1993 ;105:681-91.
- 13) Barton JR, Ferguson A. Failure to record variables of growth and development in children with inflammatory bowel disease. *BMJ.* 1989;298:865-6.
- 14) Nicholls S, Vieira MC, Majrowski WH, Shand WS, Savage MO, Walker-Smith JA. Linear growth after colectomy for ulcerative colitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995;21:82-6.
- 15) Tilney HS, Constantinides V, Ioannides AS, Tekkis PP, Darzi AW, Haddad MJ. Pouch-anal anastomosis vs straight ileoanal anastomosis in pediatric patients: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2006 ; 41:11:1799-808.
- 16) Koivusalo A, Pakarinen MP, Rintala RJ. Surgical complications in relation to functional outcomes after ileoanal anastomosis in pediatric patients with ulcerative colitis. *J Pediatr Surg.* 2007;42:2:290-5.
- 17) Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12:8:684-91.
- 18) Mackner LM, Sisson DP, Crandall WV. Review: psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2004; 29: 243-57.
- 19) Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35: 557-63

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

研究分担者 上野 文昭 大船中央病院 特別顧問

研究要旨：当研究班のプロジェクトグループと日本消化器病学会により共同開発し昨年度完成したクローン病ガイドライン案の内部審査を行い、公表に向けた最終案を作成した。また、前研究班で開発した潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの改訂計画を吟味検討し、その作業に着手した。

共同研究者

松本譽之¹、伊藤裕章²、井上詠³、小林清典⁴、小林健二⁵、杉田昭⁶、鈴木康夫⁷、野口善令⁸、渡邊聡明⁹、松井敏幸¹⁰、渡辺守¹¹、正田良介¹²、樋渡信夫¹³、尾藤誠司¹⁴、日比紀文³、中山健夫¹⁵（兵庫医科大学下部消化管科¹、北野病院炎症性腸疾患センター²、慶應義塾大学消化器内科³、北里大学東病院消化器内科⁴、大船中央病院内科⁵、横浜市立市民病院外科⁶、東邦大学医療センター佐倉病院内科⁷、名古屋第2赤十字病院総合内科⁸、帝京大学医学部外科⁹、福岡大学筑紫病院消化器科¹⁰、東京医科歯科大学消化器内科¹¹、国立国際医療センター総合外来部¹²、いわき市立総合磐城共立病院¹³、独立行政法人国立病院機構本部研究課臨床疫学推進室¹⁴、京都大学健康情報学¹⁵）

終案を消化器病学会ホームページにて会員に限定公開しパブリックコメントを求めた。また、当研究班研究分担者・研究協力者に対して電子情報を配信し、内部審査を得た。

これらの方法で得られた指摘をもとに、担当作成委員が適宜必要な修正を加え、評価委員会の答申を経て審査後最終案が作成された。

消化器病学会側からの公表に当たり、他の消化器疾患診療ガイドラインとの統一性を図る必要が生じ、さらに細部の修正を加えた。

前研究班により開発され 2006 年に公表された潰瘍性大腸炎（UC）診療ガイドラインを、最新のエビデンスと現在のわが国の診療の実情を考慮しながら改訂を加えた。作成委員が最新のエビデンスを検索・吟味・選別し、担当箇所の推奨ステートメントと解説を修正し、評価委員が修正、最終案の推奨ステートメントの適切性をデルファイ評価する予定である。また項目をクリニカルクエスチョン形式に変更し、エビデンスレベルの基準と推奨グレードの設定基準を CD ガイドラインと統一化するなど、2つの炎症性腸疾患の診療ガイドラインの整合性を図ることとした。

（倫理面への配慮）

ガイドライン開発委員と保険医療産業との利益相反を調査し開示した。また利益相反を回避するため、推奨ステートメント作成の基盤は文献エビデンスとし、評価委員会のコンセンサス形成はデルファイ法を用いた公式的手法とし、特定の個人の意見による

A. 研究目的

エビデンスを基盤とし専門家の意見と評価を適切に加味したクローン病診療ガイドラインを開発し、また現存する潰瘍性大腸炎診療ガイドラインを最近の動向を踏まえて改訂する。これらの診療ガイドラインは、炎症性腸疾患の診療における妥当性の高い指標を提供し、患者アウトカムの改善に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

平成 20 年度に日本消化器病学会との共同開発により完成したクローン病（CD）診療ガイドライン最

影響を防いだ。

C. 研究結果

2009年4月から6月までの2ヶ月間、CD診療ガイドライン最終案が日本消化器病学会ホームページに会員に対して公開された。55件のアクセスがあったが、コメントは1件のみであった。

同最終案は2009年5月に当研究班研究分担者・研究協力者68名に配信され、2週間の期限で審査を得た。39名が回答し、うち32名が現行のまま承認、7名から若干の問題点の指摘を受けたが根幹にかかわる大きな問題点はなかった。

指摘事項を作成委員会・評価委員会にフィードバックし、必要な修正を加えて公表に向けた最終案が2009年8月に完成した（別刷資料）。その後消化器病学会からの公表にあたり、他の消化器疾患ガイドラインと統一性を図るために修正が必要となり、その作業を行った。現在出版準備中である。

UC診療ガイドライン改訂は現在進行中であり、来年度には公開が予定されている。

D. 考察

現在出版準備中のクローン病（CD）診療ガイドラインは緻密な作成過程を経た科学的妥当性の高い診療指針である。しかし他の消化器疾患ガイドラインとの統一化を図ったため、専門家の意見の介入過程を十分開示していないことが問題点として指摘できる。また、原則的に有料の出版物であるため、利用者が限定され本来の目的を達成する上での障壁ともなりうる。

そこで、すべての医療提供者と一般に広く公開すべく、2009年8月に完成した最終案の公開も検討中である。

ガイドライン開発の主流であるエビデンスに基づいた診療ガイドラインは、科学的妥当性が高い一方、臨床適用性・適合性に欠ける場合がある。また旧来の専門家の意見を基にした診療指針は、臨床的に使いやすいものの科学的妥当性の検証が不可能である。専門家のコンセンサスをデルファイ法を用いて公式的に形成し、その介入を透明化した推奨グレードの

設定は、当研究班が前研究班から引き継いだ独自の新しい手法であり、学術的意義を有すると考えられる。

従来標準的治療と実験的治療の見きわめが困難であった炎症性腸疾患の診療におけるガイドラインの存在意義は大きく、また患者数の増加とともに診療の機会が多くなった一般医への適切な診療指針の提供は社会的にもきわめて重要である。

UC診療ガイドライン改訂計画は開発グループ内で決定され、来年度公表をめざして作業が進行中である。改訂版ではCD診療ガイドラインとの整合性を図るために、エビデンスレベルの基準や推奨グレードの設定基準を見直している。

E. 結論

エビデンスを基盤とし、専門家の公式的コンセンサスを介入させたCD診療ガイドラインを開発した。また、現存するUC診療ガイドラインの改訂作業が進行中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 上野文昭. IBD診療に役立つガイドライン. Intestine 13:15-23, 2009

2. 学会発表

1) 上野文昭. 炎症性腸疾患の診療ガイドライン. 第30回日本大腸肛門学会北海道地方会. 特別講演. 2009年10月、札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の重症化・難治化にサイトメガロウイルス腸炎の併発の関与が注目されているが詳細は不明で臨床現場では診断・治療に際し混乱も見られる。従って、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に関するコンセンサス を作製することは急務と考え、まずは本邦における潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の実態把握を目的にアンケート調査を実施した。その結果、潰瘍性大腸炎の難治化・重症化の要因として重要な要因であることが明らかにされた。また、診断に際しては施設間でばらつきがあり、標準的診断法を確立する必要がある、今後検討することが急務と思われた。

共同研究者

石黒 陽 (弘前大学 光学医療診療部)
仲瀬裕志 (京都大学 消化器内科)
大宮美香 (関西医科大学 枚方病院 消化器内科)
池田圭祐 (福岡大学筑紫病院 病理)
平井郁仁 (福岡大学筑紫病院 消化器科)
長沼 誠 (東京医科歯科大学 消化器内科)
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院 内科)

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は難治性慢性炎症性腸疾患の一つであり、再燃と寛解を繰り返すことが特徴の一つとなっている。従来から実施されている大量ステロイド剤投与療法に加え、最近では血球成分吸着除去療法や強力な免疫抑制剤投与の導入、さらには抗 TNF- α 抗体療法など強力な治療法の導入により寛解導入が高率に実現可能になったが、依然として寛解導入困難な難治例が存在する。最近、難治性重症潰瘍性大腸炎においてサイトメガロウイルス (CMV) 腸炎が合併し難治化の要因となっていることが注目されている。しかし、潰瘍性大腸炎に CMV 腸炎合併症例に対する診断や治療法に対しては世界的にも未だ確立したものがなく、臨床現場では方法論をめぐり混乱も認められているのが現状である。そこで、潰瘍性大腸炎に合併したサイトメガロウイルス腸炎の診断と治療に対するコンセンサスを作製することが急務と考えられる。コンセンサス作製に先立ち、本邦における潰瘍性大腸炎に合併したサイトメガロウイルス腸炎の臨床現場における実情を把握することが重要と考え、実態調査を実施した。

B. 研究方法

本調査研究班の参加施設全てを対象として、潰瘍性大腸炎に合併したサイトメガロウイルス腸炎に関する以下の質問項目に関する調査票を配布した。1) 各診療科における1年間に経験するUC合併CMV腸炎症例数は？(可能であれば全UC症例数も) 2) 各診療科におけるCMV腸炎の確定診断法は？ a) 血中CMV IgM抗体測定 b) 血中CMV antigenemia/個数以上 c) 大腸組織中封入体の証明 d) 大腸組織免疫染色法 e) 大腸組織CMV PCR法 3) 各診療科にて実施しているCMV腸炎の治療法 a) Ganciclovir1週間 b) Ganciclovir2週間 c) その他 4) CMV腸炎を治療する際、既に投与されていた薬剤への対応は？ a) ステロイド剤(継続 減量 中止) b) 免疫調節剤(継続 減量 中止) 5) UC合併CMV腸炎の臨床的特徴、重症度、罹病期間、治療歴は？(自由回答) 6) UC合併CMV腸炎の内視鏡的特徴は？(自由回答) アンケートを回収後、各項目に関して分析した。

C. 研究結果

全国本調査研究班に所属する35施設から調査票を回収した。

1) 各診療科における1年間に経験するUC合併CMV腸炎症例数回答された施設における全潰瘍性大腸炎症例数は6515症例でCMV腸炎合併症例は155症例で2.38%に合併と診断されていた。各施設によって合併例の割合にはばらつきが見られ、0%が4施設、5%以下が17施設、5~10%が6施設、10%以上が3施設あった。10%以上と報告した診療部門は全て外科系であり報告数の上位は外科系施設で占め

られていた。

- 2) 各診療科における CMV 腸炎の確定診断法は重複回答を含めての回答で、90%の施設が血中 CMV antigenemia で、約 60%の施設が組織封入体の存在、約 50%が組織中の CMV 免疫染色、約 30%が組織中 CMV PCR 法そして 10%が血中 IgM 抗 CMV 抗体測定であった。また、血中 CMV antigenemia 法に関しては有意個数についての回答では、1 個が 35.7%、2 個が 21.5%、3 個が 7.1%で 5 個以上が 35.7%であった。
- 3) 各診療科にて実施している CMV 腸炎の治療法 78.8%の施設が抗ウイルス薬剤を Ganciclovir 1 2 週間投与し、8.1%の施設が Ganciclovir 1 週間で 12.1%の施設がその他の治療法であった。
- 4) CMV 腸炎を治療する際、既に投与されていた薬剤への対応はステロイド：53%の施設では治療開始後も継続し残り 43%の施設では減量していた。免疫調節剤：57%の施設では継続し 21%の施設では減量、そして残り 18%の施設では中止していた。
- 5) UC 合併 CMV 腸炎の臨床的特徴、重症度、罹病期間、治療歴最も多く回答された key word としては、ステロイド投与中、重症・難治例、高齢者であった。
- 6) UC 合併 CMV 腸炎の内視鏡的特徴は最も多く回答された key word としては、深掘れ潰瘍と打ち抜き様潰瘍であった。

D. 考察

本研究結果は、調査研究班に所属している施設のみへのアンケート調査ではったが潰瘍性大腸炎治療に関わる全国主要施設の大部分が網羅されていることから、現在の本邦における潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎の実態を反映していると考えられる。潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎の臨床的意義は明らかにされているとは言い難いが、臨床的特徴として重症例が最も多く挙げられていたこと、高い合併率を報告した施設が主に外科系施設であったことの理由として難治性重症症例で内科的治療の限界として外科治療された症例での合併率が高いことの反映と理解されることを考え合わせると、潰瘍性大腸炎における難治性・重症化に関与していることが強く推測された。また、大腸内視鏡検査による特徴的形態として深掘れ潰瘍・打ち抜き様潰瘍が上げられたことから、少なくとも典型的内視鏡所見の存在が明らかにされた。また、治療法としては、大部分の施設で抗ウイルス薬剤である Ganciclovir の 2 週間投与が実施されておりほぼ共通の治療法と考えられたが、既に投与さ

れているステロイド剤と免疫調節剤に関しては継続と減量・中止に 2 分され共通した見解を見出すのは現時点では困難であり、各施設における見解の相違と共に個々の症例により対応が異なっていることによる反映と推測された。潰瘍性大腸炎における CMV 腸炎合併機序が解明されることにより既に投与されているステロイド剤・免疫調節剤投与の扱いが明確にされると思われるが、今後は CMV 腸炎合併成立機序の解明研究を進展させると共に多くの治療経過と結果を集積し検討する必要があると考えられた。最も重要な問題点は、潰瘍性大腸炎における CMV 腸炎合併の確定診断をいかにするかという問題である。調査結果からは、多くの施設で血中 CMV antigenemia を測定し診断に用いていたが、陽性と判断する個数にはバラつきが見られ一定の見解を出すのは困難であったことや、血中 CMV antigenemia 測定に加え組織診断法を併用する施設が多く見られた。また、最近では感受性の高い遺伝学的解析法 PCR 法による診断の有用性も報告され始めているが、測定が実施されているのは一部特定の研究施設に限られており、他の治療法との比較が未だ困難な状況であった。即ち、潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎を診療・治療する際に最も基本となるべき診断法が標準化されていない実情が明確にされたと言え、今後標準的あるいは的確な診断法を確立させることが急務と思われる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎においてサイトメガロウイルス腸炎の合併が難治化・重症化に関与していることが強く推測された。

F. 発展性と展望

- 1) 潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎の確定診断法を明らかにする目的で、潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎同一症例における血中 antigenemia 陽性率・陽性個数、潰瘍底・周辺から採取された組織中免疫染色法・封入体証明そして組織 PCR 法をそれぞれ比較検討し感受性・特異性の研究を目指す。
- 2) 一般臨床家に対して啓発する目的で、典型的潰瘍性大腸炎合併 CMV 腸炎症例における臨床経過・大腸内視鏡所見・治療法および治療結果を解説したアトラスを作製を目指す。

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

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

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 教授

研究要旨：クローン病においては、抗 TNF- α 抗体製剤インフリキシマブが寛解導入と共に寛解維持にも有効性を発揮することが明らかにされている。一方、インフリキシマブ維持投与中効果が減弱する症例が存在し、効果減弱予防には免疫調整剤の併用が有効とされているが詳細な機序は不明のままである。そこで、寛解期でインフリキシマブ維持投与中の症例における免疫調節剤アザチオプリン投与前後におけるインフリキシマブ血中濃度の推移を比較検討し、免疫調節剤がインフリキシマブの有効性と体内動態に影響を与えるのか否かを検討する計画を立案した。

A. 研究目的

インフリキシマブ (IFX) がクローン病寛解導入療法に極めて有効であることから難治性炎症性腸疾患障害に関する調査研究班作製によるクローン病治療指針案においてもステロイド抵抗性難治性症例の寛解導入療法として既に位置づけられてきた。しかし一端 IFX によって寛解導入されてもその後、多くの症例が再燃を経験し、IFX の再投与が必要となる。そのような再燃毎に IFX の投与を繰り返す場合 (episodic 投与) には抗 IFX 抗体が産生され易く、抗 IFX 抗体の存在は IFX 投与時のアナフィライシー様即時型反応の発現と共に IFX 効果減弱の要因とされている。そこで抗 IFX 抗体産生予防を目的に、IFX 投与開始と共にアザチオプリン (AZA) といった免疫調節剤 (IM 製剤) を併用することが推奨されてきた。その後、本邦でも 2007 年から IFX 投与による寛解導入後も継続的に 8 週間隔で IFX の投与を繰り返す (schedule 投与法) 寛解維持療法が認可され、寛解導入後も長期に渡り定期的 IFX 投与の継続が推奨されている。IM 製剤自体はクローン病治療に有効な薬剤であることから、IFX の schedule 投与法時には抗 IFX 抗体産生抑制効果と治療効果増強効果の両面から併用することは有用と考えられる。しかし、IFX と IM 製剤投与症例において悪性リンパ腫の発生が報告され、IFX と IM 製剤併用における安全性が危惧される

ようになり、IFX 長期寛解維持投与時に IM 製剤を併用すべきか否か議論の的となっている。大規模長期 IFX 投与試験である ACCENT I 試験の解析結果では、episodic 投与時とは異なり schedule 投与時には IM 製剤併用の有無に関わらず IFX 長期臨床成績には変化がないことが報告され IFX 単独投与が支持される一方、SONIC study の中間解析結果では IFX 単独投与に比べ AZA 併用で臨床効果が有意に高いことが報告され、IFX 投与時の IM 製剤併用による有用性に関しては未だ不明のままである。従って、IM 併用が安全性と共に有用か否かを明らかにするためには、IFX schedule 投与時 IM 併用の有無により IFX の体内動態に相違が生じるか否かを解析する必要があると考え、IFX schedule 投与症例における AZA 併用の有無による血中 IFX 濃度の測定を計画した。

B. 研究方法

図 1 に示す研究計画のように、IFX 単独 schedule 投与中で寛解期にあるクローン病症例を 10 名選択し、8 週間隔の IFX 投与直前における血中 IFX 濃度を 2 度測定後、IFX 投与に併用して AZA 50mg 投与を開始し 24 週間併用を継続する。AZA 投与後は 8 週毎の IFX 投与直前における血中 IFX 濃度を測定し、各種血液検査による副作用発現の有無と臨床経過の推移を観察する。また、同時に AZA の血中各種代謝産物を測定し、症例における AZA 薬剤代謝反応の相違

の有無も併せて比較検討することとした。

C. 結果

現在までのところ対象症例全てにおける AZA 投与時の IFX trough 濃度測定が終了していないことから、中間時点での結果ではあるが結果を図 2 に示す。

AZA 投与前の IFX trough 濃度に比較して、AZA 投与後の IFX trough 濃度は上昇する傾向が認められた。

D. 参考文献

- 1) Van Assche G, Magdelaine C, DHaens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohns disease treated with scheduled Infliximab maintenance; a randomized trial. Gastroenterology 2008;134;1861-1868
- 2) Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum Infliximab to clinical outcome after schedule maintenance treatment for Crohns disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4;1248-1253
- 3) Elana AM, Renata V, Mark SS, et al. Association of trough serum Infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohns disease. Cline Gastroente Hepatorol 2006;4;1248-1254
- 4) Menachem Y, Avidan B, Lavy A, et al. Increasing the Infliximab dose is beneficial in Crohns disease patients who responded to a lowe dose and relapsed. Digestion 2005;72;124-128
- 5) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of Infliximab in Crohns disease. Gastroenterology 2004;126;402-413
- 6) Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody response to Infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohns disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2;542-553

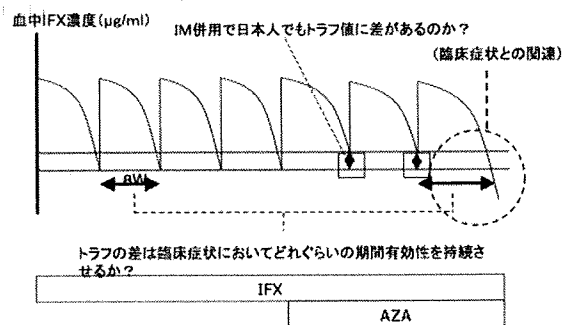


図 1

中間結果: インフリキシマブトラフ値(中央値)

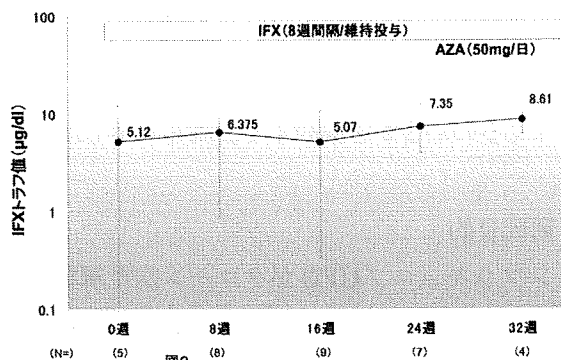


図 2

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

プラセボを用いた RCT による Probiotics の
潰瘍性大腸炎寛解維持療法に対する有効性の検討

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎における長期寛解維持療法として probiotics 投与が有効か否かを検討する目的で、12 ヶ月に渡るプラセボを用いた無作為二重盲検試験を実施し臨床経過および腸内細菌叢の変動を検討した。その結果、Kaplan-Meier 法による比較検討では有意ではないがプラセボ投与群に比べ probiotics 投与群では寛解維持率が高い傾向を認め、治療効果発現必要症例数 (NNT : Number needed treat) は 7 と良好であったことから、probiotics 投与は潰瘍性大腸炎寛解維持に有用である可能性が推測された。

共同研究者

吉松安嗣、山田哲弘

所属 (東邦大学医療センター佐倉病院)

A. 研究目的

Probiotics とは生体に有用性を発揮することが期待される各種生菌製剤の総称で、各種生理活性作用の発揮と共に安全性が高く広範な臨床応用が期待されている。潰瘍性大腸炎 (UC) においても Probiotics 投与の有用性が報告され、我々も既に 5-ASA 製剤を中心とした従来の治療に抵抗性の軽症から中等症活動期 UC 患者に対し Probiotics の一つ BIO-THREE を用い、一定の寛解導入効果を示しその有効性発現機序として腸内細菌叢の是正による可能性を示した¹⁾。Probiotics の有する安全性の高い特徴を考慮し、長期投与による寛解維持療法としての有用性が期待される。そこで本研究では、潰瘍性大腸炎寛解維持療法として Probiotics 長期投与が有効であるか否かを検証することを目的とした。

B. 研究方法

試験デザイン及び試験スケジュール

試験開始時の登録症例数は、probiotics 投与群 30 例及びプラセボ投与群 30 例であり、無作為に外来患者をコンピュータによる割付を行った。

患者は、試験開始 4 週間以前から、ペンタサ、サラゾピリンあるいはステロイド投与により、臨床的寛解維持している症例を対象に、プラセボを用いた

二重盲検無作為割付け群間比較試験を実施した。

Probiotics 投与群としては BIO-THREE 錠 1 回 3 錠、1 日 3 回を分割経口投与、プラセボ投与群は 1 回 3 錠、1 日 3 回を分割経口投与させた。投与期間は原則 12 ヶ月とし、投与開始直前、投与 3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後に糞便を採取し、DNA 抽出用の便は GTC 溶液 (100mM Tris-HCl [pH 9.0], 40mM Tris-EDTA [pH 8.0], 4M Guanidine Thiocyanate) に懸濁し DNA 抽出するまで 4°C で保存した。本試験の効果判定に影響を与える同効薬剤 (他の活性生菌剤、瀉下薬等) の服用は、試験開始 1 週間前から試験終了時までの間は禁止した。経口抗生物質の使用は原則として禁止としたが、経口以外の抗生物質については特に規定しなかった。前記基本療法以外に新たに治療を加えた段階で再燃と判断し、投与試験を中止した。

臨床統計学的解析

本臨床成績の統計解析は、SAS software (v. 8.2, Cary, NC, USA) を用いた。Probiotics 投与群及びプラセボ投与群による 12 ヶ月間の両群の累積非再燃率は Kaplan-Meier 法で比較した。有意差検定には、log-rank 法、および一般化 Wilcoxon 法により評価し、95% 信頼区間により検定した。

また、治療効果の指数として、絶対リスク減少 (ARR: Absolute risk reduction)、及びその逆数値である治療効果発現必要症例数 (NNT: Number needed treat) についても算出した。

(倫理面への配慮)

本研究内容は東邦大学医療センター佐倉病院倫理審査委員会における審査を受け承認された。

C. 研究結果

Patient Characteristic

試験開始時には、probiotics 投与群、プラセボ投与群とも 30 例ずつを無作為に割り付けを行った。割り付け後の患者背景については、性別、年齢、発症年齢、罹患年数、発症部位分類、併用薬については両群で差は認められなかった。登録された患者のうち、試験開始前に使用禁止薬剤の使用、参加拒否などプロトコルで定められた除外基準により、両群とも 7 例がドロップアウトとなり、投与を開始した症例は、probiotics 投与群 23 例、プラセボ投与群 23 例となった。

Clinical Results

プラセボ群の 23 例のうち、3 か月までに再発した症例は 4 例、6 ヶ月で 6 例、9 か月で 8 例、12 か月で 10 例であった。probiotics 投与群では、6 ヶ月で 2 例、9 か月で 5 例、12 か月で 7 例となり、各月ごとに両群の再燃率について、カイ 2 乗検定 (両側危険率 $\alpha = 0.05$) を行ったところ、3 ヶ月で $p=0.0363$ 、6 か月で $p=0.1197$ 、9 か月で 0.3259 となった。12 ヶ月後の累積寛解維持率はプラセボ群で 56.6% ($n=13$)、ビオスリー群で 69.5% ($n=16$) であった。また、両群の寛解維持率を log-rank 法で比較検定したところ、 $p=0.302$ 、Hazard ratio=0.607 (95%CI (0.23, 1.59)) であった。一般化 Wilcoxon 法では、 $p=0.248$ であった。

また、絶対リスク減少 (ARR) は 0.13 (標準誤差: 0.141, 95%CI (-0.146, 0.407)) となった。治療効果発現必要症例数 (NNT) は、7 であった。

なお、試験期間中は両群共に有害な事象は特に認めなかった。

D. 考察

単施設ではあるが、probiotics 投与の潰瘍性大腸炎長期寛解維持効果を検証する目的でプラセボとの無作為二重盲検試験を実施し得たことは極めて有意義であった。また、有意差は認めなかったがプラセボに比較して probiotics 投与で寛解維持に一定の

有効性が示され、今後対象患者数を増大すればその有効性さらに明確にされる可能性があると思われた。

E. 結論

probiotics 投与は潰瘍性大腸炎長期寛解維持に有用な治療法である可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

文献

- 1) Yukiko Tsuda, Koji Shirai, Yasuo Suzuki, et al. Clinical effectiveness of probiotics therapy (BIO-THREE) in patients with ulcerative colitis refractory to conventional therapy. Scand J Gastroenterol 2007; 42: 1306-1311.

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

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

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：免疫調節治療が炎症性腸疾患（IBD）の末梢免疫システムに与える長期的影響を検討。クローン病にはインフリキシマブ（IFX）を、潰瘍性大腸炎（UC）には顆粒球吸着療法（GMA）を投与された症例を選択。結果、CD では IFX の投与によって短期的にはこれまで証明してきた UC に対する GMA 同様に末梢免疫制御性 T 細胞の発現を増強し、長期的には末梢血サイトカインの網羅的改善により主に Th1/Th2 バランスを改善することが、UC においては GMA による長期寛解維持効果が証明された。

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）

A. 研究目的

IBD に対する CAP/IFX の長期経過を基礎と臨床面から検討した。

B. 研究方法

他の免疫調節治療 naïve の初回 IFX 導入 CD 患者 22 名における IFX の寛解導入・維持効果の末梢血免疫制御性 T 細胞（Treg）とサイトカイン産生に与える影響の基礎的検討。さらに、UC 31 例で GMA による長期維持治療の効果を無作為割り付け試験（RCT）で臨床的検討を行った。

（倫理面への配慮）

本学倫理委員会の承認と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、RCT に導入した。

C. 研究結果

CD においてこれまでの我々の UC における検討同様、IFX 投与による末梢血 Treg の増強を認め、長期的には特に Th1 系サイトカインの抑制により Th1/Th2 バランスを改善した。GMA は RCT で初めて 1 年後、月 1 回の維持治療の有用性が証明された（GMA : Sham : 対象 = 44.4% : 0.0% : 11.1%）。

D. 考察

これまで GMA の UC での即時的な末梢 Treg 発現増強を報告し、今回 CD に対する IFX でも同様の結果であった。また、IFX の維持投与による Th1/Th2 バランスの改善が示され、同薬の包括的な免疫調節作用が示唆された。UC は RCT により初めて月 1 回の維持治療の有用性が客観的に示され、新規治療への応用が期待された。

E. 結論

難治 IBD 患者への IFX/GMA の基礎的・臨床的検討を報告した。IBD の病態理解・新規治療の開発に繋がると期待された。

F. 文献

なし

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

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

炎症性腸疾患手帳（厚労省渡辺班：潰瘍性大腸炎用）作成
日常診療における効率の良い情報収集

研究協力者 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） 講師

研究要旨：IBD(UC)手帳として10年来使用されている現行の飯塚企画手帳：患者自身が便通などを日常記録する方式：について、日常診療や研究における有用性を検討した。班企画手帳を作成・印刷し、全国の患者と医師に使用可能とすることを合意した。

共同研究者：

長堀正和、長沼 誠、国崎玲子、樋田信幸

所属：東京医科歯科大学消化器内科、横浜市立大学、兵庫医科大学

A. 研究目的

一定の方式で患者に便通状況を記録させる現行の手帳（飯塚企画）の有用性の検証と、変更点、追加点、利用法を検討する。

B. 研究方法

5人の研究者が日常診療で現行の手帳を複数の患者に記載してもらい、有用性と変更点を討議した。現行手帳の特徴は見開き2頁で1週間分が見渡せる。記載項目は、1日は24時間の時刻の位置に便通を——で記載。そこに便通の性状(1/2/3)・出血程度(+++, ++, +) 無・腹痛の有無(●無)。排便の他に、粘液のみ(N) 粘血(T)。睡眠(就眠⇔起床)を付記。また自由記載で、食事時間との関係、月経、や特殊事項(風邪や頭痛で鎮痛薬服用、試験など)も記載。多数のデジタル項目が記載されたものを、アナログ化して理解するため、1週間分の便通変化を数秒で視覚的に理解できる。

C. 研究結果

1)以下の通り有用性を確認した。①病態把握(重症度判定)が容易。②薬物治療への反応性の判定が容易。③再燃要素を探る手段になる。④記録をスコア化し易く共同研究・自主研のを行う際の症状記録に適している。2)手帳の方式は、それぞれ

に提案してみたが、実際に施行した結果は現行の飯塚企画手帳が最も高い評価を得た。3)現行手帳の変更点として腹痛の記録を現行の2段階から3,4段階にする点、追加点として漏便の項目を増やす点、活動期のスコア化のまとめの頁を追加する点の3点が討議され採択された。

D. 考察

目視で瞬時に多くの項目を把握・理解可能なこの方式の手帳が、①短い時間の外来診の内容を豊かにする、②臨床研究に有用、③患者と医師の相互理解を深める、④専門医の育成に有用など、多数の利点がある価値ある診療補助具である。全国の医師に配布できるようにし、メンバーを中心としてその使用価値を伝達する。患者が増え続けて専門医の養成が必要なこの疾患分野での有用性が見込まれる。患者記載の手帳は、高血圧手帳や糖尿病手帳、痛風手帳など、患者数の多い慢性疾患で広く使用されている。

E. 結論

2010年4月をめどに、再検討したうえで、新しい手帳を(1冊で1年分)全患者数に対応できるように印刷する。

飯塚文瑛(東京女子医大IBDセンター講師)のIBD分野での活動は

日本消化器病学会での座長

日本消化器内視鏡学会での座長

自主企画である研究会の主催

- ① IBD Jr. 研究会 : 年 2 回 : 第 35/36 回
- ② IBD&(entero)Behchet 研究会 : 年 2 回 : 第 19/20 回
- ③ 学内 IBD フォーラム : 年 3 回
- ④ 学内ベネチエ研究会 : 年 3 回
- ⑤ 他地域医師グループ研究会での IBD 診療の講演
- ⑥ 患者対象の保健所主催の講演会での講演
- ⑦ NPO 法人 CCFJ の NEWS の編集長

CCFJ などとともに、主催した新事業 :

「ナンフェス」: (難病の人もそうでない人も参加可能な Walk&Run Festa の実行委員をした。2009 09 27 に 1 日

味の素スタジアムにて、前日準備。当日に 800 人のボランティアを集め、4000 人以上の参加者を得て、開催した。その病人を迎える際の医療サポートと、事業内容を企画・実施した。実行委員長は学芸大学 渡辺雅之教授元、オリンピック銀メダリストや元首相など、著明人も参加。中学生、医学部や社会福祉科やリハビリ科の学生、地元市民、患者団体、医師団、救急士、看護師、製薬会社社員など多彩なメンバーがボランティア活動をした。2010 年度は 2009 年の事業を一般社団法人化し理事となった。2010 年は 9 月 11 日に、味の素スタジアムで施行予定である。

◆症状日記(急性期)		体温 Ke (/)							排便回数・便の性状・治療		(年)
備考	月/日	12/1	12/2	12/3	12/4	12/5	12/6	12/7	記入方法		
時/曜日		火	水	木	金	土	日	月			
0	+	+	+	+	+	+	+	
1	3	+	3	+	
2	+	0	3	+	0	3	
3	
4	
5	+	3	+	0	3	
6	+	3	+	0	3	
7	
8	+	3	+	0	3	
9	+	3	+	0	3	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	+	3	+	0	3	
18	+	3	+	0	3	
19	
20	
21	
22	+	0	3	+	0	3	
23	+	0	3	+	0	3	
合計排便回数		10	11	12	9	7	6	4			
体温 (°C)					36.5	36.5	36.4				

	DAI		Lichtiger CAI	
	治療前	治療後	治療前	治療後
便回数	3	1	便回数	3
血便	2	0	血便	2
医師の印象	2	0	夜間便	1
			漏便	0
			腹痛	1
			(圧痛)	1
			(下痢止め使用)	1
			一般状態	4
合計	7	1	合計	13
				6

手帳を用いて臨床スコアをつけることが可能

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

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

研究協力者 友政 剛 群馬大学大学院医学系研究科 非常勤講師

研究要旨：インフリキシマブはクローン病の治療薬として現在ひろく使用されており、小児例においてもその効果は成人と同等またはそれ以上と考えられている。しかし、小児ではその安全性が確立されておらず、また保険適応はない。そのような現状で、どのように小児クローン病の難治例に本薬を使用すべきかを討議する必要が生じてきた。そこで、本研究班の構成員および小児クローン病の経験を有する小児科医が合同でワーキンググループを結成し、現時点でのコンセンサスを文書にまとめた。

共同研究者

田尻 仁¹、今野武津子³、余田 篤⁴、小林昭夫⁵、
蛇川大樹⁶、新井勝大⁷、井上 詠⁸、今川智之⁹、上
野文昭¹⁰、牛島高介¹¹、内田恵一¹²、鍵本 聖一¹³、
金子浩章¹⁴、河島尚志¹⁵、佐々木美香¹⁶、清水俊明¹⁷、
杉田 昭¹⁸、鈴木康夫¹⁹、高添正和²⁰、豊田 茂²¹、
根津理一郎²²、望月貴博²³、藤沢卓爾²⁴、米沢俊一²⁵、
横田俊平⁹

大阪府立急性期・総合医療センター小児科¹、札幌厚
生病院小児科³、大阪医科大学小児科⁴、昭和大学豊
洲病院小児科⁵、宮城県立こども病院総合診療科⁶、
国立成育医療センター消化器科⁷、慶応義塾大学消化
器内科⁸、横浜市立大学小児科⁹、大船中央病院消化
器肝臓病センター¹⁰、久留米大学医療センター小児科¹¹、
三重大学医学部第二外科¹²、埼玉県立小児医療セ
ンター総合診療科¹³、みらいこどもクリニック¹⁴、
東京医科大学小児科¹⁵、岩手医科大学小児科¹⁶、順
天堂大学医学部小児科¹⁷、横浜市立市民病院外科¹⁸、
東邦大学医療センター佐倉病院内科¹⁹、社会保険中
央総合病院内科²⁰、神奈川県立汐見台病院小児科²¹、
大阪労災病院外科²²、大阪市立総合医療センター小
児科²³、藤沢こどもクリニック²⁴、もりおかこども
病院小児科²

A. 研究目的

クローン病、特にその難治例の治療には困難を極めることが少なくない。近年、開発された抗 TNF α 抗体であるインフリキシマブはその優れた有効性のために、成人のクローン病で広く使用されるように

なった。一方、小児のクローン病においても難治例は存在し、それらの例に対するインフリキシマブの効果も主に海外において相当に確立されている。しかし、その安全性についての確認は十分とはいえず、特に重症感染症や悪性腫瘍との関係が明らかではない。そこで、小児クローン病のどのような例に、またどのような点に留意して本薬を投与すべきなのかについて、現時点での指針が作成される必要が生じてきた。

この研究では、本研究班の構成員と日本小児栄養消化器病学会および日本小児 IBD 研究会が合同でワーキンググループを結成し、小児クローン病に対するインフリキシマブの投与について、一定のコンセンサスを得ることを目的とした。

B. 研究方法

上記のメンバー 26 名が、分担してインフリキシマブの寛解導入効果、維持効果、安全性、依存性などに関する論文のエビデンスをまとめ、それをもとに 3 回の対面会議と、メール会議で討論を進めた。

(倫理面への配慮)

個人情報等にふれることはなかった。

C. 研究結果

討議によって、一定のコンセンサスが得られたため、その結果を文書化して臨床医むけに公表した。文末に、その文書を付記する。