

D. 考察

この研究をとおして、未だに結論がえられない点が多数存在することが一層あきらかになるとともに、現時点では、メンバー間でも相当に意見の相違が存在することが明らかとなった。

E. 結論

今後さらにエビデンスを集めて検討を続ける必要性があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

田尻 仁¹、友政 剛²、今野武津子³、余田 篤⁴、小林昭夫⁵、虻川大樹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。小児クローン病に対するインフリキシマブ使用に関する見解。日本小児科学会雑誌 113(11), 1755-1757, 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

なし

「小児クローン病に対するインフリキシマブ使用に関する見解」

【はじめに】

クローン病は潰瘍性大腸炎とともに原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、根本的な治療法は未だ見いだされていない。最近わが国では成人、小児とも増加傾向にあり、小児科領域においてもその治療法が問題となりつつある。小児クローン病の治療目標は、原病の寛解導入、寛解維持、QOLの向上、二次性徴を含めた児の成長と成熟を妨げないことにある。

とくに小児の成長を正常に保つために成長抑制作用と骨代謝障害作用のあるステロイド薬を長期に使用することは厳に避けなければならない。最近開発された生物学的製剤の一つであるインフリキシマブは、クローン病の寛解導入に対して有効であり、ステロイド抵抗例・減量困難例への有用性も示されている。しかし、わが国の小児に対してはインフリキシマブの適応や安全性などについては未だ明確な指針はなく、検討すべき課題が多い。本報告は、わが国の小児クローン病治療におけるインフリキシマブの適応、有効性および安全性について、標記ワーキンググループに参加している各分野の専門家の現時点での意見を集約したもので、ここに紹介する。

【最近の動向】

成人でのインフリキシマブ使用の適応は、conventional therapy に対して抵抗性の中等症ないし重症の活動期症例あるいは外瘻を有する症例とされているが、小児での適応は未だ明確でない¹⁻³。小児クローン病に対しては、小児クローン病治療指針作成ワーキンググループにより、2005年に初めて治療指針案が作成された⁴。この治療指針案でも、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみインフリキシマブを使用すべきであると記載されている。2002年にインフリキシマブが成人において健康保険の適応となってから、本薬を投与されるクローン病症例は次第に増加しており、少数ながら小児での使用例も報告されている^{5,6}。一方、海外では近年急速に集積されつつあるインフリキシマブの治療成績を加味して新しいクローン病治療ガイドラインが次々と作成されている⁷⁻⁹。

【ワーキンググループの暫定的合意】

このような最近のクローン病治療の進歩に対応するために、2008年に小児クローン病に対する生物学的製剤使用法検討ワーキンググループが発足した。現在、本ワーキンググループは、どのような症例に、どのようにインフリキシマブを使用すべきかを検討中である。現在までの主な合意事項を以下に挙げる。

(1) 小児においてもその短期的有効性は明らかであるが、長期成績や長期投与に伴う重篤な有害事象についての情報は不十分である。したがって、小児への適応については今後十分に検討する必要がある。現時点では本薬の使用は慎重にすべきである。(2)

インフリキシマブ治療は、適応や投与方法などに関して専門的な判断が不可欠で、同療法に関する相談・紹介先となる施設のリストを公開する必要がある。(3)以上のことが解決するまでの間、暫定的な指針の存在が望ましい。

(2)については、今後そのようなリストの作成が望まれるが、現時点では日本炎症性腸疾患協会 (<http://www.ccfj.jp/>) から「全国のIBD診療医リスト」が公開されており利用可能である。(3)については、本ワーキンググループが暫定的な指針を作成したので以下に示す。

1. 活動期における寛解導入

1) 適応

海外のガイドラインでは、成人、小児とも、中等症以上で、conventional therapy に反応しない症例がインフリキシマブの適応とされている(いわゆるstep-up therapyである)。成人、小児とも必ずしもクローン病活動度の定義は明確ではないが、小児の場合の中等症は活動指数PCDAI 30以上とする報告がある^{10,11)}。Conventional therapy とは、栄養療法、5-ASA 製剤、ステロイド薬、免疫調整薬、抗菌薬などを含むものである。インフリキシマブで寛解導入後においても、それまでのconventional therapy を継続するか漸減中止するかはケースバイケースで行う。FDA(アメリカ食品医薬品局)では対象を6才以上としており、6才未満では一部の難治例で例外的に使用されているのが現状である。小児特有の問題である成長障害が明らかな症例では、従来手術に加えて最近ではインフリキシマブの有効性が報告されている¹²⁾。

2) 投与方法

インフリキシマブ5mg/kgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週と計3回投与する¹³⁾。

3) 効果

クローン病の寛解導入に対するインフリキシマブの効果は成人と同等に有効である。海外の報告では、投与後10週の時点で臨床的改善が88%、臨床的寛解が58%の症例で得られている¹¹⁾。しかし多くの例が、

インフリキシマブを中止することにより再燃する。

4) 禁忌・投与中止

禁忌として、重篤な感染症(敗血症等)、活動性結核、本剤の成分又はマウス由来の蛋白質に対する過敏症の既往歴、脱髄疾患(多発性硬化症等)およびその既往歴、うっ血性心不全が挙げられている¹³⁾。さらにB型肝炎、高度の狭窄も禁忌と考えられている。慎重投与として軽度の狭窄、軽度のinfusion reaction、結核の疑いが挙げられる。重篤なinfusion reaction や感染症などの副作用がみられたときには直ちに中止する。

2. 寛解維持効果

1) 適応

どのような例で、寛解維持の目的でインフリキシマブが投与されるべきかについては、現在までのエビデンスからは結論できない。step-up therapy の場合、寛解維持のために投与を必要とする症例が多い。なお寛解導入のためにインフリキシマブを3回投与され、10週の時点で臨床的に改善が得られなかった例はインフリキシマブの維持投与の適応とはならない。

2) 投与方法

寛解維持におけるインフリキシマブ投与方法は、scheduled therapy(0週、2週、6週の後に8週毎に投与する方法)が成人では保険適応となっている。

3) 効果

小児でも、クローン病の寛解維持に対するインフリキシマブの効果は成人と同等に有効である。その維持投与は少なくとも1年間是有効であることが示されている¹¹⁾。長期間追跡した成績では、インフリキシマブの反復投与が必要な症例が42~56%、インフリキシマブの効果消失例が25~28%との報告がある^{14,15)}。

3. 外瘻などに対する効果

成人では、外瘻、痔瘻に対してインフリキシマブが有効であり、また外瘻閉鎖維持効果も示されている¹⁶⁾。ただし外瘻には狭窄を伴っている場合が多い

ので造影検査などで狭窄の性状を十分に評価すべきである。なお肛門病変に対しては、内科的・外科的治療に関して、外科医と十分に協議することが望ましい。

4. 免疫調整薬との併用

インフリキシマブと併用する場合、免疫調整薬の主たる目的は antibodies to infliximab (HACA または ATI) の出現を抑えることである¹⁷⁾。

5. 副作用

1) Infusion reaction

本剤投与中あるいは投与終了後 2 時間以内に重篤なアナフィラキシー様症状(呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等)が現われることがある¹³⁾。

2) ATI (antibodies to infliximab)

ATI 陽性となった場合には infusion reaction の頻度が高くなるとともにインフリキシマブへの反応が低下することなどが報告されている¹⁸⁾。

3) 遅発性過敏症

本剤投与後 3 日以上経過後に遅発性過敏症(筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等)があらわれることがある¹³⁾。

4) 感染症

膿瘍、日和見感染、結核、B 型肝炎の合併に対しては成人と同様、またはそれ以上に注意が必要である¹⁹⁾。結核については投与前に必ず検査を行う。

5) 悪性腫瘍

2007 年に若年クローン病 9 名において hepatosplenic T cell lymphoma 発症の報告²⁰⁾があり、悪性腫瘍の発生が増えることが懸念されていた。最近、全ての TNF 阻害剤について、小児期、思春期の患者に使用した場合に悪性腫瘍発生のリスクが上昇するとして、FDA から強い警告が出された。FDA の調査によると、TNF 阻害剤を使用した小児期、思春期の患者のうち 48 人が悪性腫瘍(その約半数が

悪性リンパ腫)を発症し、30 カ月以上同種薬を使用した場合に悪性腫瘍のリスクが高まることが示されている²¹⁾。

【今後の課題】

top-down therapy とは、上記の step-up therapy とは異なり病初期から conventional therapy と同時かそれに先じてインフリキシマブを導入する治療法である。小児に対する top-down therapy は、海外においても一部の症例で行われているのが現状で、その長期的な有用性については不明である。わが国でも、top-down therapy は経験豊富な医師によって十分に検討された症例のみにその適応を限られるべきと思われ、一般的な使用方法としては勧められない。広範囲罹患例などの重症例への初期からのインフリキシマブ使用については今後のデータの集積を待って検討すべき課題である。

【結語】

現時点では、(1) 小児クローン病へのインフリキシマブ投与は保険の適応外使用である。したがって、(2) 本薬物の使用に際しては、適応の是非を慎重に検討すべきである。(3) その使用にあたっては、家族・本人に効果と有害事象について詳しい説明を行い、同意を得ることが望ましい。(4) 小児クローン病に対するインフリキシマブ治療には専門的な判断が不可欠であり、小児クローン病患者の診療経験のある医師や施設にコンサルトすることが望ましいことを改めて強調しておきたい。

【引用文献】

- 1) Lichtenstein GR, et al. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 935—939.
- 2) Travis SP, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006 ; 55 Suppl 1: i16—35.
- 3) Hommes DW. Guidelines for treatment with

- infliximab for Crohn's disease. *Neth J Med* 2006 ; 64 : 219—229.
- 4) 今野武津子, 小林昭夫, 友政剛, 他, 日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療指針作成ワーキンググループ. 小児クローン病治療指針案 *日本小児科学会雑誌* 2005 ; 7 : 815—820.
 - 5) 鈴木光幸, 北野陽子, 菊池健二郎, 他. 抗TNF α 抗体療法により腸管皮膚瘻が軽快したクローン病の女児例. *日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌* 2004 ; 18 : 73—78.
 - 6) 菅田健, 西村直子, 武藤太一朗, 他. インフリキシマブ(抗TNF α 抗体)が奏効した小腸型クローン病の15歳男児例. *小児科* 2004 ; 45 : 2093—2097.
 - 7) de Ridder L, Benninga MA, Taminiau JA, et al. Infliximab use in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 ; 45 : 3—14.
 - 8) Veres G, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab therapy for pediatric Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2007 ; 1869—1880.
 - 9) Markowitz J. Current treatment of inflammatory bowel disease in children. *Dig Liver Dis.* 2008 ; 40 : 16—21, 2007 Nov 7.
 - 10) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a Pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991 ; 12 : 439—447.
 - 11) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al; REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 863—873.
 - 12) Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm bowel dis.* 2008, 14 : 839—849.
 - 13) Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol.* 2002 ; 97 : 2962—2972.
 - 14) Wewer V, Riis L, Vind I, et al. Infliximab dependency in a national cohort of children with Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 ; 42 : 40—45.
 - 15) de Ridder L, Rings EH, Damen GM, et al. Infliximab dependency in pediatric Crohn's disease: long-term follow-up of an unselected cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 ; 14 : 353—358.
 - 16) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 ; 350 : 876—885.
 - 17) Duburque C, Lelong J, Iacob R, et al. Successful induction of tolerance to infliximab in patients with Crohn's disease and prior severe infusion reactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 ; 24 : 851—858.
 - 18) Miele E, Markowitz JE, Mamula P, et al. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ; 38 : 502—508.
 - 19) Friesen CA, Calabro C, Christenson K, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ; 39 : 265—269.
 - 20) Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 ; 44 : 265—267.
 - 21) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>

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

研究協力者 花井 洋行 浜松南病院 消化器病・IBDセンター センター長

研究要旨：IBD患者における急性増悪時の腸管病原性細菌感染の頻度は42.5%であった。検出菌の中では *Clostridium difficile* が30%をしめており、IBD以外の患者からの検出菌とは明らかに差を認めた。急性増悪時の細菌感染の関与の重要性が示唆された。

共同研究者：飯田貴之、竹内 健、新井 修、渡辺文利、高田弥生、氏次初枝、藤田 桂

所属：浜松南病院 消化器病・IBDセンター

A. 目的

近年欧米で *Clostridium difficile* がIBD患者の増悪や重症化の一因として注目されている。本研究は本邦におけるIBD患者の急性増悪における腸管病原性細菌の感染の状況を把握することを目的とした。

B. 研究方法

外来受診患者を対象とし、IBD以外の急性下痢症の患者とIBD患者の急性増悪（下痢、腹痛）の起炎菌を便の好気性および嫌気性培養を18ヶ月間観察し比較検討した。

（倫理面への配慮）

検査結果の集計は個人名が特定できないよう症例番号を用いた。

C. 研究結果

IBD患者での病原性細菌の検出率は42.5%でIBD以外の患者では44.2%であった。しかし、前者では *Clostridium difficile* が30%と最多であったのに対し、後者では *Campylobacter jejuni* が18%と最多であった。

CD陽性者16名のうちCDtox in陽性者は4名で、内視鏡上偽膜性腸炎の所見を呈したのは1名のみであった。

CDtox in陽性者で本格的再燃に至ったのは2名のUC患者でいずれも20歳代の女性でステロ

イド依存性であり、免疫調整剤投与にてステロイド離脱の経過中であった。

D. 考察

今回の結果では病原性細菌陽性のIBD患者の30%から *Clostridium difficile* が検出され、IBD以外の患者に比して明らかに高頻度であった。CDtox inについては繰り返し検体を採取することで陽性率が上昇するとの報告があり、培養陽性の場合には複数回の検査が必要と考える。欧米で報告がある高い毒性を有する菌種による病態は認めなかったが、本格的な再燃に至った症例もあり、再燃の一因として *Clostridium difficile* 感染は留意することが必要である

E. 結論

IBD患者増悪時にける細菌感染症の関与の重要性が示唆された。とりわけ *Clostridium difficile* に関しては今後も情勢を追跡調査していくことが重要と考えられる。

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

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

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

研究協力者 本谷 聡 札幌厚生病院 第一消化器科/IBD センター 主任部長

研究要旨： Infliximab の 8 週間隔投与で緩解維持が困難な、いわゆる Infliximab の 2 次無効例に対する血球成分吸着除去療法 (GCAP/GMA) の有用性が期待されている。

Infliximab ナイーブなクローン病では良好な成績を示すが、すでに Infliximab 投与間隔短縮を余儀なくされている例では、奏成功率は 45.5%を示したが、再寛解導入率はわずか 9.1%にすぎなかった。しかし、下痢に対する有用性は比較的高率に認められ、QOL 向上を目的としたオプション治療としての有用性は、さらに検討されるべきと思われた。

共同研究者

下立雄一¹⁾、今村哲理¹⁾、渡邊秀平²⁾、那須野正尚¹⁾、中垣 卓²⁾、田中浩紀²⁾、細川雅代²⁾、有村佳昭²⁾、今井浩三²⁾

所属

札幌厚生病院 第一消化器科¹⁾
札幌医大 第一内科²⁾

B. 研究方法

当科で CCAP/GMA を施行したクローン病 17 例 (男性 8 例：女性 9 例、平均年齢 32.7 (17-47) 才、平均罹患年数 7.15 (1-16.5) 年、平均 CDAI 317.6 (227-398)、うち 76.5%が生物学的製剤抵抗例で IFX 抵抗例 11 例、ADM 抵抗例 2 例である。) の寛解率・有効率を求めた。

寛解は CDAI<150、有効は Δ CDAI>70 とした。

A. 研究目的

クローン病の寛解維持には、5mg/kg、8 週間隔での infliximab (IFX) 計画的維持投与が、クローン病の再燃を防ぐ標準的な寛解維持治療と広く認識されつつある。しかし、8 週間隔投与では寛解維持が困難な例も少なくなく、より長期間の寛解維持には、さらなる内科治療の工夫が必要である。

顆粒球吸着除去療法 (GCAP/GMA) は、2009 年 1 月に既存治療抵抗性クローン病に対する使用が、潰瘍性大腸炎に次いで保険承認されており、いわゆる Infliximab 2 次無効例での有用性が期待されている。しかし、GCAP/GMA の有効性は本邦での栄養療法無効例での検討が中心であるため、IFX 抵抗例での効果は明らかではない。そこで本稿では、IFX 無効クローン病での有効性を検討し GCAP/GMA 治療の位置づけを考察した。

C. 研究結果

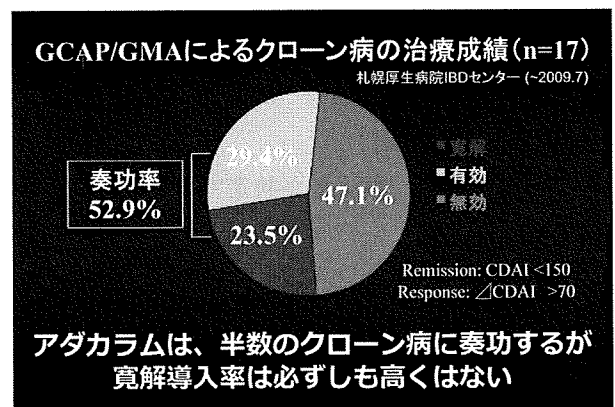


図 1 : GCAP/GMA によるクローン病の治療成績

CDAI が 70 ポイント以上低下し、臨床症状の改善を認めた有効例も含めた有用率は 52.9%であり、概ね半数のクローン病に GCAP/GMA は奏功した。しかし、CDAI が 150 ポイント未満となり、寛解導入と判定されたのは 23.5%にとどまった。(図 1)

IFX/ADM 抵抗例に限ると寛解率は 7.6%にとどまり、生物学的製剤抵抗例では GCAP/GMA での再寛解導入は困難であると思われる。ただし寛解には至らないものの排便回数を中心に臨床症状が改善し 38.5%で有効性が確認できた。(図 2)

GCAP/GMA もまた発症早期での治療効果は比較的高く、3年未満例で寛解率 66.6%を示したが、3年を過ぎると 20.0%、10年過ぎると 14.4%と低下した。

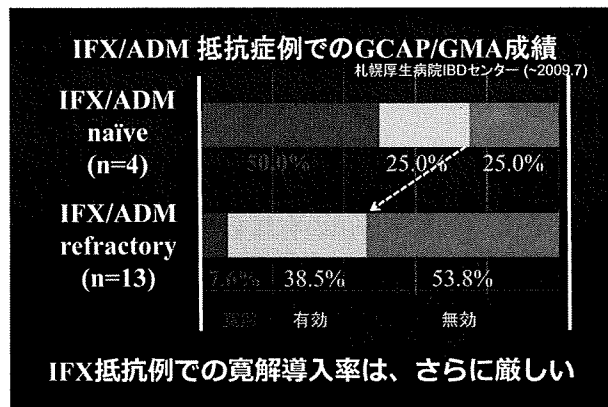


図 2:Infliximab ナイブ例と抵抗例での GCAP/GMA の治療成績の相違

D. 考察

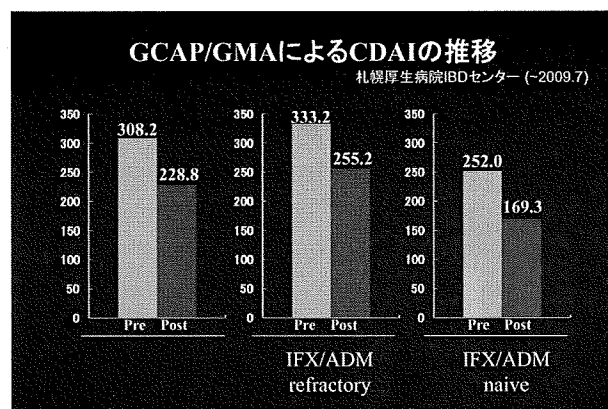


図 2:Infliximab ナイブ例と抵抗例での GCAP/GMA の治療成績の相違

IFX/ADM 抵抗例では、IFX ナイブ例に比べ、罹病期間も長く病態も複雑化していることが、本稿で示した、GCAP/GMA での低い寛解導入率という結果の一因となった可能性がある。実際、CDAI の低下は IFX/ADM 抵抗例でも認められており、多少の自覚症状の改善は GCAP/GMA にも期待できる。したがって QOL 向上に繋がるオプション治療としての有用性は引き続き検討されるべきと思われる。(図 3)

E. 結論

IFX 抵抗例クローン病において、GCAP/GMA は QOL を向上せしめるオプション治療としての有用性が期待できるが、再寛解導入を期待するには厳しい成績であった。

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

- 1) **本谷 聡**「クローン病治療の新ストラテジー」クローン病に対する顆粒球吸着除去療法 (GCAP/GMA) の有用性と位置づけ：第 95 回日本消化器病学会総会、2009. 5. 札幌
- 2) 田中浩紀、**本谷 聡**、今村哲理。シンポジウム「潰瘍性大腸炎の長期予後」Infliximab による難治性潰瘍性大腸炎の長期治療戦略：第 95 回日本消化器病学会総会、2009. 5. 札幌。
- 3) 下立雄一、渡邊秀平、**本谷 聡**。シンポジウム「潰瘍性大腸炎の治療の進歩：ガイドラインを超えて」潰瘍性大腸炎における顆粒球除去療法 (GCAP) の臨床成績：ステロイドナイブ例とステロイド既存投与例を比較して：第 77 回日本消化器内視鏡学会総会、2009. 5. 名古屋。
- 4) **本谷 聡**、下立雄一、今村哲理。ワークショップ「クローン病と新たに保険適応された GCAP 療法」クローン病に対する顆粒球吸着除去療法 (GCAP/GMA) の有用性と位置づけに関する考察：第 30 回日本アフェレシス学会学術大会、2009. 9. 札幌。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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

研究協力者 本谷 聡 札幌厚生病院 第一消化器科/IBD センター 主任部長

研究要旨： 臨床的寛解のみならず構造的寛解、さらに機能的寛解をも満たす完全寛解を Infliximab によるクローン病の治療目標と仮定し、CDAI<150、CRP 正常、内視鏡的癒痕治癒、さらに 8 週間隔での維持投与可能（非 2 次無効）すべてを満たす「完全」寛解率は、IFX 治療開始時からの免疫調節剤併用群で 42.3%、非併用群では 23.2%であった。

共同研究者

田中浩紀¹⁾、下立雄一、今村哲理
 札幌厚生病院 第一消化器科/IBD センター

A. 研究目的

抗 TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ(IFX)によるクローン病の標準治療は、5mg/kg を 0, 2, 6 週投与で寛解導入した後、8 週間隔投与を繰り返す計画的維持投与である。しかし、IFX はマウスのアミノ酸配列を 25%有するキメラ型抗体であるがゆえに、繰り返す投与による効果減弱や新たな免疫反応の誘導も危惧される。よって、IFX 自身の抗原性を制御しつつ長期間の寛解を維持するためには、肝脾 T 細胞リンパ腫をはじめとする悪性疾患のリスク回避を優先した併用不要論も根強く、いまだ議論が尽きないのが現状である。

一方、インフリキシマブが治療に用いられる慢性関節リウマチでは、クローン病よりもさらに IFX による治療戦略論が進み、臨床的寛解のみならず構造的寛解、機能的寛解をすべて満たす完全寛解を目指し、IFX の倍量投与や投与期間短縮も応用した「強化された」寛解維持により長期予後を改善する取り組みが積極的になされている。クローン病においても CDAI が 150 未満である臨床的寛解のみならず、血清学的寛解、内視鏡的癒痕治癒（構造的寛解）と IFX 投与間隔から検討した 2 次無効回避率から、これらをすべて満たす完全寛解率を検討し、IFX 計画的維

持投与が少なくとも 3 年以上の長期予後の改善に寄与するか免疫調節剤併用の有無を中心に検討した。さらに「強化された寛解維持」である IFX 投与期間短縮も長期予後改善に寄与するか検討した。

B. 研究方法

2008 年 10 月までに当科で IFX 治療され 1 年以上経過観察したクローン病 182 例（平均観察期間 3 年 6 ヶ月：平均年齢 32.3 歳）のうち計画的維持投与を施行した 160 例を解析した。

C. 研究結果

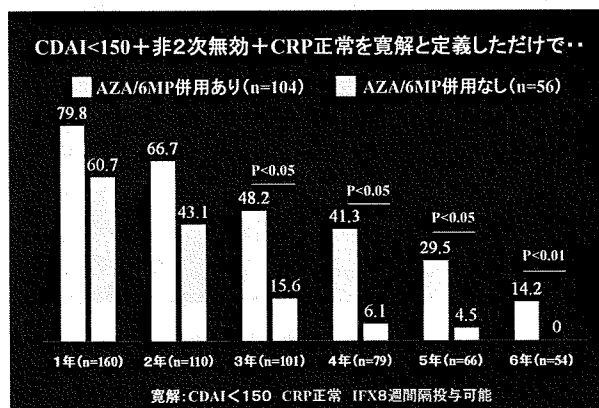


図 1：臨床的 outcome をより完全寛解に近づけて、累積寛解維持率を免疫調節剤併用の有無により求めた

- 1) CDAI<150 かつ CRP 正常、IFX 8 週間隔投与可能例を寛解とした場合、3 年後・5 年後の維持率は AZA/6MP 併用群では 48.2%・29.5%、AZA/6MP 非併

用群では 15.6%・4.5% ($p < 0.05$) であった。(図 1)
 2) 二次無効による 3 年後・5 年後の IFX 中止 (断念) 率は、AZA/6MP 併用群では 28.9%・32.1%、AZA/6MP 非併用群では 45.4%・88.9%と上昇した。3) 二次無効による IFX 投与間隔短縮率は 3 年後・5 年後に AZA/6MP 併用群では 48.2%・68.1%、AZA/6MP 非併用群では 62.2%・100%と上昇した。ただし、投与間隔を短縮することにより約 45%で再び再寛解導入可能であった。4) 3 年経過までの癒痕治癒率は AZA/6MP 併用群では 58.5%に対し AZA/6MP 非併用群では 45.4%にとどまった。5) 以上より完全寛解率は AZA/6MP 併用群では 42.3%に対し AZA/6MP 非併用群では 23.2%であった。

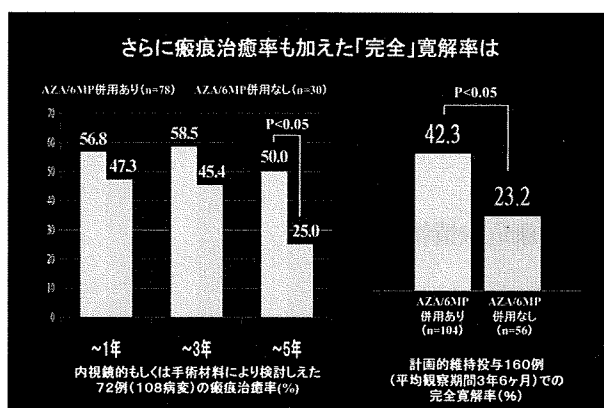


図 2 : 癒痕治癒率と完全寛解率

D. 考察

より良い IFX 治療とは、臨床的にも内視鏡的にも寛解が長期に維持され、これにより QOL が向上することであろう。IFX 開始時からの AZA/6MP 併用は、これらを満たす「完全」寛解率を有意に向上した。無論、慢性関節リウマチで提唱されたこの概念がすべてクローン病に合致するかは議論の余地が残る。しかし、より高い治療目標を掲げ、IFX の 2 次無効例に対する倍量投与も、投与期間短縮も、この完全寛解を目指すための治療ツールであるとする慢性関節リウマチの治療概念は、クローン病においても積極的に導入されるべきと思われる。

E. 結論

IFX 計画的維持投与は AZA/6MP 併用により長期的な臨床的寛解維持率を有意に向上させ、2 次無効による IFX 中止・投与間隔短縮を抑制した。長期的な

癒痕治癒率を向上させる可能性も示唆され、完全寛解率を有意に向上させ長期予後のさらなる改善に強く寄与しうると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本谷 聡、那須野正尚、渡邊秀平、下立雄一、今村哲理。クローン病に対する Infliximab の Top-down 治療による長期成績。消化器科:48 (3) 274-281, 2009.
- 2) 本谷 聡、渡邊秀平、下立雄一、西岡 均、萩原武、前田 聡、小澤 広、黒河 聖、今村哲理。Biologics 無効例への対応: インフリキシマブ抵抗性クローン病をどう治療するか。IBD Research3 (3) 227-233, 2009.

2. 学会発表

- 1) 本谷 聡、渡邊秀平、下立雄一。ワークショップ「炎症性腸疾患治療における免疫抑制剤の位置づけ」Infliximab 計画的維持投与における免疫抑制剤併用によるクローン病の長期寛解維持・癒痕治癒効果: 第 51 回日本消化器病学会大会 (JDDW2009)、2009. 10. 京都。
- 2) 本谷 聡。ワークショップ「炎症性腸疾患の新治療」基調講演: 免疫調節剤と生物製剤を用いた現在の炎症性腸疾患治療: 第 6 回日本消化管学会総会、2010. 2. 福岡。
- 3) 本谷 聡、田中浩紀、下立雄一、今村哲理。ワークショップ「潰瘍性大腸炎: 内科治療はどこまで可能か」Infliximab による難治性潰瘍性大腸炎の手術回避を目指した長期治療戦略: 第 6 回日本消化管学会総会、2010. 2. 福岡。
- 4) 下立雄一、本谷 聡、今村哲理。ワークショップ「クローン病治療に対する分子標的治療」クローン病に対する Infliximab 長期臨床成績。: 第 6 回日本消化管学会総会、2010. 2. 福岡。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

研究協力者 渡辺 憲治 大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

研究要旨：クローン病小腸病変に対する内視鏡検査と生物学的製剤の有効性の検討を行い、外来にて施行可能な小腸内視鏡による検査法を用いて、生物学的製剤が小腸病変に有効なことを示した。

共同研究者：山上博一、十河光栄、鎌田紀子、高塚正樹、細見周平、森本謙一

A. 研究目的

自覚症状や血液検査等では評価困難なクローン病小腸病変に対して有効な小腸内視鏡検査を開発し、それを用いて生物学的製剤のクローン病小腸病変に対する有効性を検討した。

B. 研究方法

シングルバルーン小腸内視鏡（経肛門挿入）を用いて、CO₂送気併用一人法で通常大腸内視鏡検査枠にて外来検査し、回腸、大腸別の所見、Infliximabの有効性を評価した。

C. 研究結果

53例に対する検討で、回腸上部まで11例、回腸中部まで30例が観察でき、回腸下部より口側に病変があった症例が56%で、うち16%は回腸下部より口側の方が病変の活動性が高かった。全体で約半数の症例が回腸下部より口側まで観察することが、clinical managementに寄与した。大腸、吻合部を含む回盲部、回腸でInfliximabの粘膜治癒効果は概ね差がなかった。

D. 考察

クローン病小腸病変は画像診断や臨床所見による認識が大腸病変より困難で、病変が進行してからInfliximabを投与開始することが、Infliximabの小

腸病変に対する評価を下げていと推測された。

E. 結論

シングルバルーン小腸内視鏡による検査はクローン病患者の治療方針立案に有用で、Infliximabは大腸病変のみならず小腸病変にも有効である。

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

1) 渡辺憲治、鎌田紀子、山上博一。クローン病小腸病変に対するInfliximabの内視鏡的有効性と投与法の工夫。第95回日本消化器病学会総会。札幌。2009年5月8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

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。

共同研究者

味岡洋一¹、松本譽之²、武林 亨³、井上永介⁴、飯塚文瑛⁵、五十嵐正広⁶、岩男 泰⁷、大塚和朗⁸、工藤 進英⁸、小林清典⁹、佐田美和⁹、田中信治¹⁰、友次直輝¹¹、樋田信幸²、平田一郎¹²、松本主之¹³、渡辺憲治¹⁴、上野文昭¹⁵、渡辺 守¹⁶、日比紀文¹⁷ (新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野¹、兵庫医科大学下部消化管科²、慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学³、北里大学薬学部臨床統計⁴、東京女子医科大学消化器病センター⁵、癌研有明病院内科⁶、慶應義塾大学内科⁷、昭和大学横浜市北部病院消化器センター⁸、北里大学東病院内科⁹、広島大学病院内視鏡診療科¹⁰、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター¹¹、藤田保健衛生大学消化管内科¹²、九州大学大学院病態機能内科学¹³、大阪市立大学医学部消化器内科¹⁴、大船中央病院・消化器肝臓病センター¹⁵、東京医科歯科大学消化器病態学¹⁶、慶應義塾大学医学部・消化器内科¹⁷)

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、定期的到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ール委員会により 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、臨床試験を開始した。

(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ール委員会により、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
予定症例登録期間 2009年1月-2010年12月
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、開始され、現在、全国の**施設が本試験に参加し、2010年1月12日現在、86例の症例がすでに登録されている。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ていく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発見するための、至適生検採取法を明らかにするための臨床試験を開始し、現在症例登録が進んでいる状況である。2010年12月に症例登録が終了し、結果を解析できる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Kobunai T, Sakamoto E, Yamamoto Y, Konishi T, Horiuchi A, Shimada R, Oka T,

Nagawa H. Gene expression signature for recurrence in stage III colorectal cancers. *Cancer* 115(2):283-292, 2009

- 2) Tanaka T, Watanabe T, Kitayama J, Kazama Y, Tanaka J, Kanazawa T, Kazama S, Nagawa H. Chromosome 18q deletion as a novel molecular predictor for colorectal cancer with simultaneous hepatic metastasis. *Diagn Mol Pathol* 18(4):219-25, 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

特記事項無し

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

クローン病患者における大腸癌罹患率の検討

研究協力者 伊藤 壽記 大阪大学大学院生体機能補完医学講座 教授

研究要旨：クローン病患者 294 名における大腸癌罹患率を正常人と比し検討した。本邦の 2002 年における大腸癌罹患率に対する標準化比は 5.80 (95%CI 2.13-12.68) と標準人口に比し有意に高値であった。

共同研究者 水島桓和¹⁾、中島清一¹⁾、甲斐康之¹⁾、土岐祐一郎¹⁾、森 正樹¹⁾、飯島英樹²⁾、玉川浩司³⁾、根津理一郎⁴⁾

- 1 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科
- 2 大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科
- 3 大阪府立急性期・総合医療センター 外科
- 4 労働者健康福祉機構 大阪労災病院 外科

A. 研究目的

クローン病長期経過例の増加に伴い、小腸大腸癌の合併が問題となってきている。クローン病患者における小腸大腸癌合併のリスクは、正常人に比し高いと考えられており、欧米の報告ではクローン病患者の発癌率は 3%前後である。持続する肛門病変や人工肛門造設術後の残存腸管が、癌化のハイリスクとなる。本邦でも症例数の増加に伴い、同様の傾向が明らかになりつつある。しかし、これまでに本邦のクローン病患者における小腸大腸癌罹患率に関する報告はない。

B. 研究方法

当科および関連施設で治療歴のあるクローン病患者 294 例を対象とした。男性 204 例、女性 90 例、クローン病診断時年齢(中央値)は 24 歳(1-73 歳)、最終確認までの観察期間(中央値)は 13 年(1-52 年)であった。診療録より患者情報を抽出し、観察期間における大腸癌の合併状況について検討した。

C. 研究結果

対象症例中の大腸癌合併症例は 7 例であった。原発部位は、直腸 4 例、痔瘻・肛門管 2 例、原発不明(肝転移) 1 例であった。大腸癌診断時年齢(中央値)は 51 歳(38-61 歳)、クローン病診断からの期間(中央値)は 24 年(15-34 年)であった。本邦の 2002 年における大腸癌罹患率に対する標準化比は 5.80 (95%CI 2.13-12.68) と標準人口に比し有意に高値であった。

D. 考察

欧米の報告と同様に、本邦でもクローン病患者における大腸癌罹患率は高率であった。今後クローン病長期経過例の増加に伴い、さらなる大腸癌合併例の増加が予想される。

E. 結論

腸炎関連癌に関する危険因子の解析、サーベイランスプログラムの確立が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mizushima T, Yuko Ohno, Kiyokazu Nakajima, Yasuyuki Kai, Hideki Iijima, Mitsugu Sekimoto, Toshirou Nishida, Riichiro Nezu, Toshinori Ito, Yuichiro Doki, Masaki Mori.

Malignancy in Crohn' s disease: Incidence and Clinical Characteristics in Japan. Digestion. (in press) 2009.

2. 学会発表

- 1) 水島恒和, 中島清一, 甲斐康之, 玉川浩司, 松田 宙, 山本浩文, 池田正孝, 竹政伊知朗, 関本貢嗣, 西田俊朗, 根津理一郎, 伊藤壽記, 土岐祐一郎, 森 正樹: クロウン病に合併した悪性腫瘍症例の検討. 第 109 回日本外科学会定期学術集会, 福岡, 2009. 4. 3-5.
- 2) 水島恒和, 中島清一, 甲斐康之, 玉川浩司, 松田 宙, 山本浩文, 池田正孝, 竹政伊知朗, 関本貢嗣, 西田俊朗, 根津理一郎, 伊藤壽記, 土岐祐一郎, 森 正樹: クロウン病患者における大腸癌罹患率の検討. 第 64 回日本大腸肛門病学会学術集会, 福岡, 2009. 11. 6-7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

特記すべきものなし。

2. 実用新案登録

特記すべきものなし。

3. その他

特記すべきものなし。

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

クローン病に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—

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：クローン病（CD）における直腸肛門管癌の cancer surveillance 法確立に向けて、CD 合併直腸肛門部癌症例、非 CD の痔瘻癌症例の自験例および本邦報告例を集計し検討した。CD に合併した直腸肛門部癌症例は非 CD 病痔瘻癌症例よりも若年で、痔瘻発症から癌診断までの期間も短かった。サーベイランス対象としては痔瘻発症後 10 年以上経過例が一つの目安である。サーベイランス手段は内視鏡検査が第一であるが、直腸肛門部の狭窄例が多いので CT、MRI などの画像診断が有用である。しかし、非 CD 痔瘻癌症例より粘液癌の頻度がやや低く、細胞診や麻酔下生検などを駆使しなければならない。具体的な方法についてコンセンサスが必要である。また、高危険群に対する予防的切除も検討課題である。

共同研究者

小山文一、中川正、内本和晃、中村信治
植田剛、錦織直人、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

潰瘍性大腸炎では cancer surveillance 法が確立されつつあり、その成果も報告されている。一方、クローン病（以下、CD）においては癌合併例の報告はまだ少数である。直腸肛門部の癌合併症例は術前診断が困難とされ、発見時にはすでに周囲に広範囲に進展しており、仙骨合併切除、骨盤内臓全摘などの拡大手術が必要となることも少なくない。今回、CD における直腸肛門管癌の cancer surveillance 法確立に向けて、CD 合併直腸肛門部癌症例、非 CD の痔瘻癌症例の自験例および本邦報告例を集計し検討した。

B. 研究方法

1983 年～2009 年の間に経験した CD 合併直腸肛門部癌（以下：CD 群）と同時期の非 CD の痔瘻癌症例（以下：非 CD 群）を検討した。さらに、本邦報告例について医学中央雑誌を source に、CD 群では「ク

ローン病」かつ「直腸癌」または「肛門部癌」または「痔瘻癌」をキーワードに、対照として非 CD 群では「痔瘻癌」をキーワードに 1983 年～2009 年の間の会議録を含む報告例を集積、整理し、自験例を含めて検討した。

C. 研究結果

自験例は CD 群 4 例、非 CD 群 4 例である（表 1）。CD 群、非 CD 群ともすべての症例で増強する肛門痛、肛門狭窄、粘液の増量といった肛門部症状の変化が診断の契機であり、CD 群の症例 2 を除き、内視鏡下もしくは瘻孔部の生検、細胞診にて術前確定診断が可能であった。

CD 群では、CD 発症から癌診断までの病悩期間は中央値 18 年、痔瘻発症から癌診断までの期間は不明例 1 例を除いた 3 例で中央値 14 年（5～17 年）であった。非 CD 群では、痔瘻発症から癌診断までの期間は中央値 17.5 年（11～35 年）であった。CD 群と非 CD 群を比較すると、癌診断時平均年齢は CD 群が 33.0 歳、非 CD 群が 64.5 歳であった。

CD 群の症例 2 は持続する肛門痛の出現を訴えたが肛門狭窄のため内視鏡検査が出来なかった。痔瘻発症から 17 年経過していることから癌化の危険性が高いと判断して、予防的腹会陰式直腸切断術に踏み

切った。組織型は高分化腺癌であり、MRI 等の画像診断では直腸壁肥厚のみで術前診断に至らなかった。CD 群のうち唯一症例 2 のみが長期無再発生存を得ている。

文献的報告例 CD 群 98 例、非 CD 群 67 例を集計した。癌診断時平均年齢は CD 群で 42.5 ± 12.3 歳、非 CD 群で 65.8 ± 10.2 歳であった。CD 群では CD 発症から癌診断までの CD 病悩期間は中央値 17 年 (0~24 年) であった。また、CD 群では記載のあった症例の 55.7% に痔瘻を合併しており、痔瘻の病悩期間は CD 群で中央値 13 年 (0~36 年)、一方、非 CD 群では中央値 23 年 (0~60 年) であった。組織型で粘液癌の占める率は CD 群 48.0%、非 CD 群 64.4% であった。大腸癌取扱規約の臨床病期によれば、CD 群のうち 91.8% が Stage II 以上の進行癌であった。

D. 考察

CD の長期経過例、特に肛門病変を有する症例では通常と比べて癌の発生率が高く、cancer surveillance の必要性が示唆されている。CD 群の報告例では定期的な経過観察を行っているにも関わらず、肛門症状が出現した時点での精査にて発見され、結果的に進行癌であった症例が大半を占める。さらに非 CD 痔瘻癌よりも若年で、痔瘻病悩期間も短期の傾向があると分かった。また、自験例 CD 群症例 4 のように痔瘻発症から 5 年と短期間での癌合併があることが注目される。

今回の結果を踏まえて CD の直腸肛門管癌に対するサーベイランス方法を検討すると、88.5% の症例で痔瘻発症から 10 年以上が経過してからの癌化症例であり、サーベイランス対象としては、痔瘻発症後 10 年以上が一つの目安となる。

手段としては、肛門管の狭窄がない場合は内視鏡検査が第一であるが、問題は内視鏡観察が困難な狭窄例である。この場合は、CT または MRI が有用で、とくに粘液癌では MRI は描出能が高いが膿瘍との鑑別が必要である。また、CD 群では粘液癌が約半数にとどまっているので、定期的検査による比較検討が必要である。一般の大腸癌で有用とされる PET も炎症との鑑別が必要である。瘻孔から分泌物の排出を

認める場合は細胞診も有用である。肛門痛、肛門狭窄のため診察、内視鏡検査が困難な症例では、麻酔下生検が有用であるとされるが、具体的な生検部位や生検方法についてコンセンサスがなく、本研究班で検討する必要がある。

自験例では癌合併の危険性が高いとして予防的手術を行った症例のみが 5 年以上の無再発生存していることから、高危険群に対する予防的切除も検討課題である。今回の検討からは、1) 痔瘻発症から 10 年以上経過した直腸肛門病変がある、2) サーベイランスのための内視鏡検査が困難、3) 回復が望めない高度な肛門機能障害がある、4) 持続する肛門痛や痔瘻からの粘液排出など肛門症状の変化がみられる、を全て満たす症例を予防的切除の検討対象とするというのがひとつの案である。

E. 結論

CD に合併した直腸肛門部癌はほとんどが進行癌で発見され、予後が極めて不良であることと、潰瘍性大腸炎と異なり内視鏡検査によるサーベイランスが困難であるので、まずは救命可能な病期での発見を目指し、具体的なサーベイランス法についてコンセンサスを得る必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤井久男、小山文一、中川正、内本和晃、中村信治、植田剛、錦織直人、中島祥介、吉川周作、稲次直樹：症例から学ぶ IBD 鑑別診断のコツ 肛門管癌。IBD Research 4(3) 印刷中

2. 学会発表

2) 内本和晃、小山文一、中川正、大槻憲一、中村信治、植田剛、藤井久男、中島祥介：肛門管癌の組織型と治療法について。第 64 回日本消化器外科学会総会 (大阪) 2009. 7. 16

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

なし

表1 自験例の内訳

症例	年齢・性	CD 病愼期間	痔瘻 病愼期間	症状	診断	治療	予後	組織型	Stage
クローン病合併直腸肛門部癌									
1	37・男	16	不明	肛門狭窄	生検	APR	12ヶ月癌死	muc	II
2	33・男	20	17	肛門痛	手術	APR	70ヶ月生存	tub1	II
3	34・男	21	14	会陰部痛	生検	TPE	24ヶ月癌死	muc	IV
4	28・女	11	5	肛門出血	生検	APRs	6ヶ月生存	muc	II
非クローン病痔瘻癌									
5	70・男	—	20	肛門痛	生検	APR	30ヶ月癌死	muc	II
6	64・男	—	11	肛門狭窄	生検	APR	70ヶ月生存	muc	II
7	63・男	—	35	肛門痛	生検	TPE	61ヶ月生存	muc	II
8	61・男	— (年)	15 (年)	肛門痛	生検	TPE	43ヶ月 再発生存	muc	IIIa

APR: 腹会陰式直腸切断術 APRs: 仙骨合併切除腹会陰式直腸切断術 TPE: 骨盤内臓全摘術
muc: 粘液癌 tub1: 高分化型管状腺癌

回腸囊炎の内視鏡像の検討

—内視鏡診断の標準化へ向けて—

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：回腸囊炎の内視鏡診断における内視鏡医間での診断のばらつきについて検討した。18枚の回腸囊炎の写真を15名の下部消化管内視鏡医に読影させ、チェックシートに所見項目、重症度についてチェックする方式をとった。重症度は軽度、中等度が7:8とばらつきの大きい症例や、軽度から重度まで診断がばらつくものもあった。各項目別にみるといずれも70%以上と高い一致率であった。内視鏡医間での項目別一致率は高いが、その所見から導かれる重症度にばらつきが大きいことが判明した。今後各項目から客観的に重症度が導かれるようなチェックシートやスコア化などの工夫が必要である。

共同研究者

小山文一、中川正、内本和晃、中村信治、

植田剛、錦織直人、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

回腸囊炎の内視鏡診断のために、平成15年に本研究班で「回腸囊炎診断アトラス」が作成された。この序文中に「この小冊子と照らし合わせながら共通の土俵で内視鏡所見を記載しつつ診断に役立てていただければ幸いである。」と記載されている。診断基準は、回腸囊炎を数多く診察している炎症性腸疾患の専門医のみならず一般の消化器内視鏡医が使用できるようにする必要がある。今回、複数の消化器内視鏡医による回腸囊炎の診断のばらつきについて検討した。

B. 研究方法

当院で経験した回腸囊炎の内視鏡写真を図1の如く18枚抽出し、当院消化器・総合外科ならびに関連施設の下部消化管診療を担当する医師15名に、表1のリストに所見をチェックする方法で各所見の項目、重症度の一致率を調査した。

(倫理面への配慮)

検討にあたり症例データは個人が特定できないよう匿名化した。

C. 研究結果

重症度分類では軽度：中等度＝14：1と診断の一致率の高かったもの（症例8、15）がある一方で、軽度：中等度＝7：8（症例2）と診断の割れたものや、軽度：中等度：重度＝2：10：3（症例11）といった軽度から重度まで診断がばらついたものもあった。

各所見項目別にみると浮腫（72.9%）、軽度の発赤（72.2%）、びまん性発赤（77.4%）、顆粒状粘膜（75.0%）、膿性粘液（82.2%）、易出血性（84.8%）、自然出血（94.4%）、アフタ（83.3%）、広範な潰瘍（94.1%）、多発潰瘍（84.8%）と、いずれの項目でも70%を超える高い一致率であった。

D. 考察

回腸囊炎の診断基準には、「少なくとも一つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合、または臨床症状に関わらず内視鏡的に重度の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。」と記載されている。われわれは下痢や排便回数の増加といった症状出現のない患者でも、内視鏡的に重症と診断され研

究班診断基準に合う場合には積極的に回腸囊炎の治療を行っている。この際、内視鏡診断に検者間でのばらつきが大きければ、治療の必要性や治療方法にも大きなばらつきが生じることになる。

今回は当院ならびに関連施設で下部消化管疾患に従事する15名の消化器内視鏡医を対象として、回腸囊炎の内視鏡診断のばらつきを検討した。15名の中には消化器内視鏡学会専門医のものが7名いるが、従事して日の浅いものも含まれる。また当施設では潰瘍性大腸炎に対する pouch operation の経験も多く、回腸囊炎に対する内視鏡件数も多いが、経験数の少ない施設で勤務する内視鏡医も含めた。

各項目別の所見一致率は、いずれの項目でも70%を超える高い一致率であった。特に膿性粘液、易出血性、自然出血、アフタ、広範な潰瘍、多発潰瘍といった項目では80%以上の高い一致率であった。しかし、内視鏡所見重症度診断の一致率が軽度：中等度=7：8と診断の割れたものや、軽度：中等度：重度=2：10：3と同一症例にもかかわらず軽度から重度まで診断がばらつくことがあった。これは各所見から導き出された重症度診断が、検者の主観によるところが大きいと考えられる。例えば、多発潰瘍がある症例では診断基準に従えば重度となるが、中等度や軽度と判断した内視鏡医は潰瘍の間に介在する粘膜が比較的正常に近く、全体の炎症の程度を主観的に考慮したと思われる。

回腸囊炎の内視鏡診断の際には、検者間での項目別所見一致率にばらつきは少ないものの、重症度診断のばらつきは大きくなっていった。このばらつきを回避するためにはチェックシート方式やスコア化などの手段によって、客観的に重症度を導く必要があり、今後チェックシートやスコア化に向けて開発が必要である。

E. 結論

回腸囊炎の内視鏡診断の重症度分類を導くために、チェックシートやスコア化といった客観的な方法が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 藤井久男、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、吉川周作、稲次直樹：回腸囊炎の診断と臨床経過 初期病変の診断を目指して 経過を中心に. 胃と腸 44(10)：1574-1582, 2009.

2) 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)：1231-1329, 2008.

2. 学会発表

1) Koyama F, Fujii H, Nakagawa T, Uchimoto K, Nakamura A, Ueda T, Nishigori N, Inatsugi N, Yoshikawa S, Nakajima Y: The clinical course and endoscopic features of pouchitis in patients who received pouch operation for ulcerative colitis. The 4th Korea-Japan Inflammatory Bowel Disease Symposium (Tokyo) 2010. 1. 23.

2) 小山文一、藤井久男、中川正、内本和晃、大槻憲一、中村信治、植田剛、錦織直人、中島祥介、吉川周作、稲次直樹：パネルディスカッション 潰瘍性大腸炎の術後経過 潰瘍性大腸炎(UC)術後 Pouchitis の診断と経過. 第64回日本大腸肛門病学会総会(福岡) 2009. 11. 6.

3) 藤井久男、小山文一、向川智英、中川正、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介、吉川周作、稲次直樹：潰瘍性大腸炎術後 Pouchitis に対する内視鏡検査の重要性. JDDW 2008 (第74回日本消化器内視鏡学会総会)(神戸) 2007. 10. 21.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

	浮腫	軽度の発赤	びまん性発赤	顆粒状粘膜	膿性粘液	易出血性	自然出血	アフタ	広範な潰瘍	多発潰瘍
チェック										

重症度: 軽度 中等度 重度

図1 チェック項目と重症度

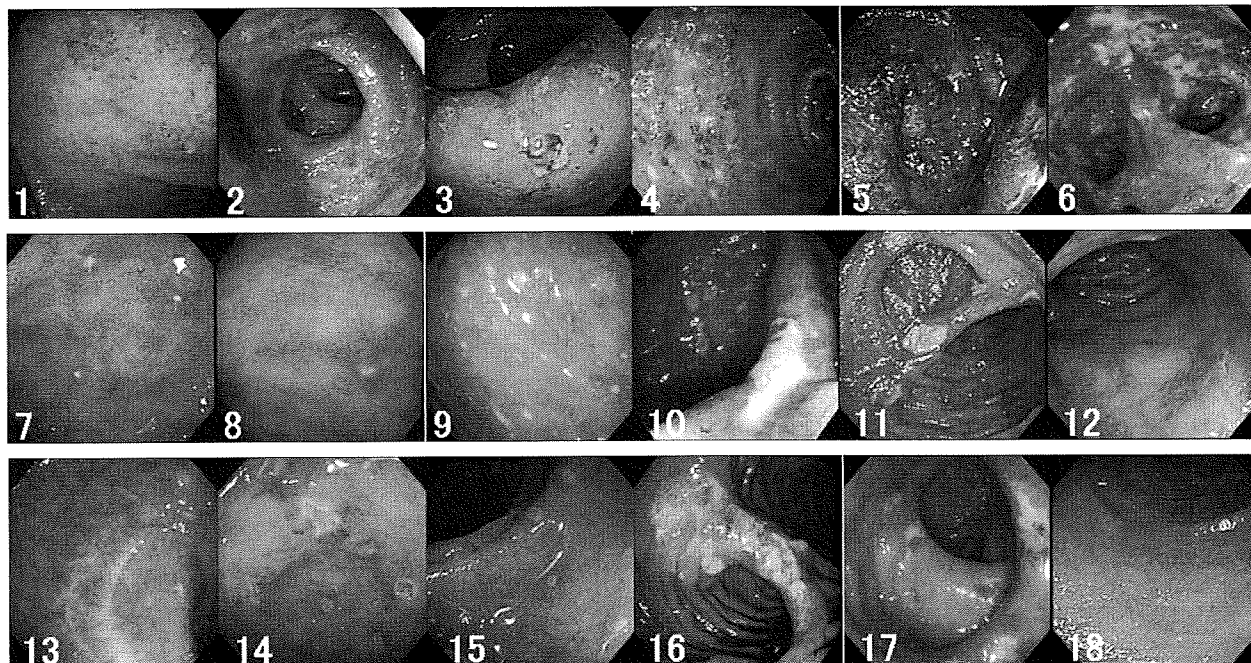


図2 評価写真