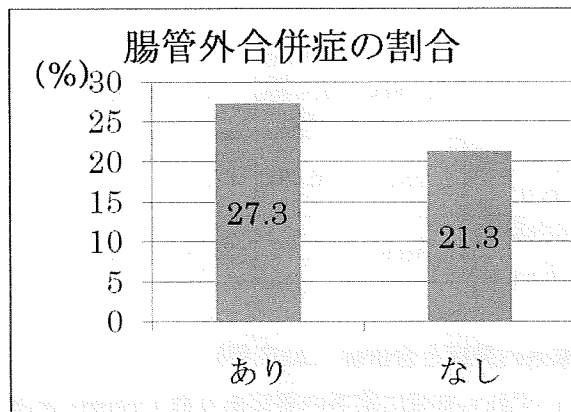
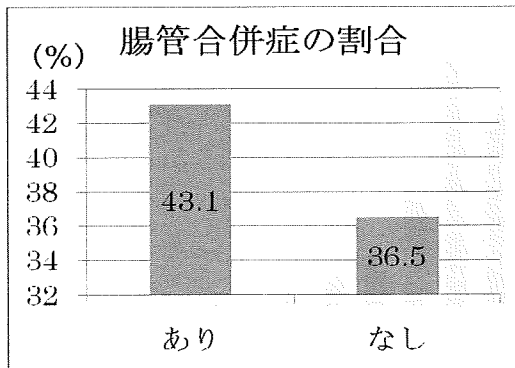
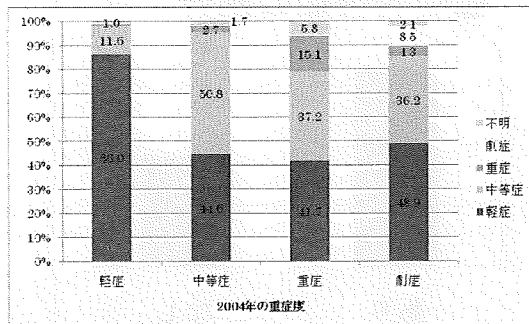


CD (いずれも有意に家系内発症あり群で合併症を併発する割合が高い)

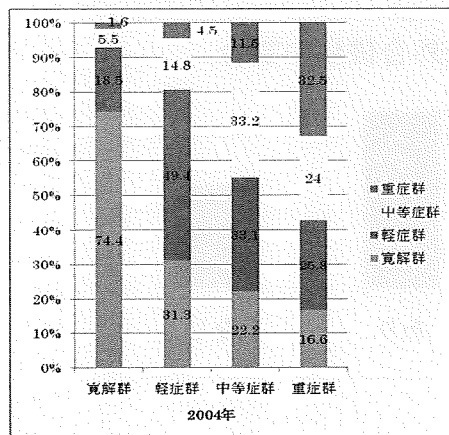


20. 重症度の変化(2004年から2006年)

UC

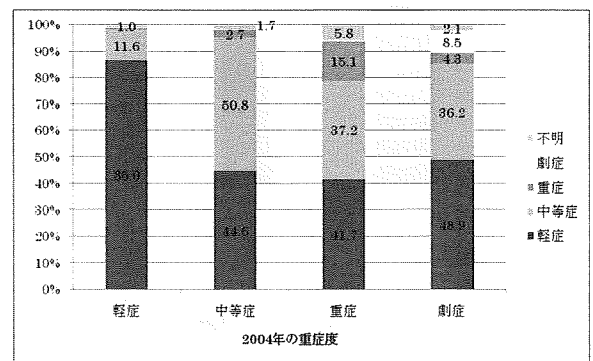


CD: IOIBD score の変化



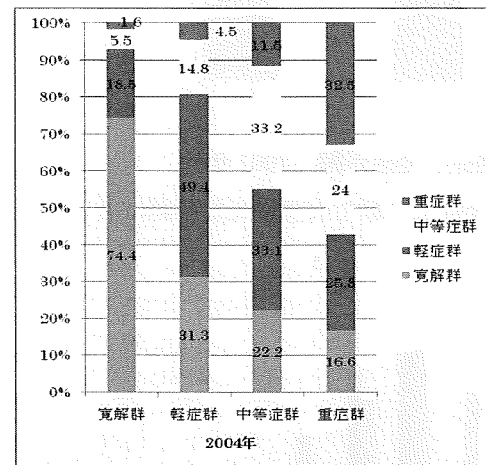
21. 重症度の変化(2004年から2006年)

UC



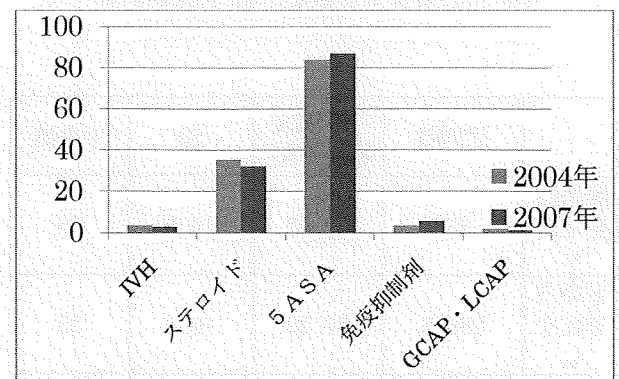
CD: IOIBD score の変化

※重症度標記: 緩解は IOIBD score の 0, 1、以下 軽症 2, 3、中等症 4, 5、重症 6 以上とした。



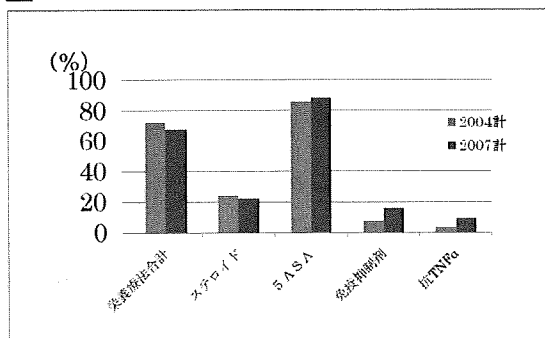
22. 内科治療の変化 (2004年から2007年、複数回答可)

UC (どの治療も有意に変化している)



	IVH	ステロイド	5ASA	免疫抑制剤	GCAP・LCAP	全体症例数
2004年	3.41 (%)	35.16	83.42	3.50	1.84	47177
2007年	2.98	31.96	86.87	5.45	1.41	46293

CD (どの治療も有意に変化している)



	栄養療法合計	ステロイド	5A SA	免疫抑制剤	抗TNFα	全体症例数
2004年	72.3	24.4	85.9	7.3	3.4	15113
2007年	67.8	22.4	88.4	15.7	9.5	10940

<資料2> 患者情報登録システムに関するアンケート結果

<回答施設> 38 施設

<回答施設での診療患者数>

UC 5785 名、CD4042 名 (重複あり)

<回答施設での診療医師数>

308 名 (重複あり)

<患者データベース>

あり 34 施設 なし 3 施設 作成中 1 施設

<データベースでの PC 利用>

あり 33 施設 なし 2 施設

<使用ソフト> Excel、Filemaker pro がほとんど。

<登録患者> 全患者 10 施設 一部患者 25 施設

<登録医師> 全医師 3 施設 一部医師 32 施設

<登録情報の利用> 診療 13 施設 研究 32 施設 (複数回答可)

<臨床調査個人票形式への出力>

可 4 施設 不可 31 施設

<臨床調査個人票記入場所>

外来 23 施設 医局・研究室 16 施設

その他 1 施設 (病歴室)

<システム参加>

する 32 施設 しない 0 施設 その他 6 施設

(作業内容により、現在のデータが使用できれば、などの条件の記載あり。)

<登録可能患者>

全患者 20 施設 一部患者 18 施設

<個人情報管理用 PC>

設置可能 27 施設 不可能 3 施設 その他 8 施設

<個人票作成支援機能>

使用する 31 施設 使用しない 0 施設

その他 5 施設 回答なし 2 施設 (事務や電子カルテとの兼ね合いによるとの記載あり。)

<作成支援機能なしのシステムに協力可か?>

なしで簡便な方がよい 13 施設

あったほうがよいが協力する 20 施設

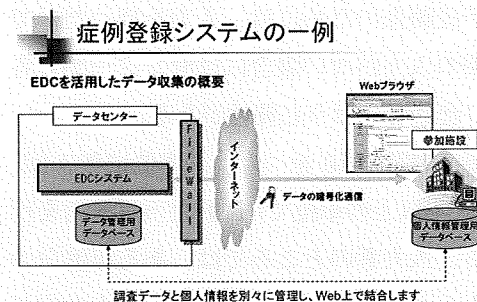
協力しない 1 施設 その他 2 施設 回答なし 2 施設

<予後調査時期>

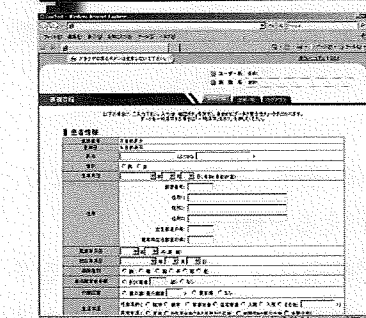
7~9 月 29 施設 それ以外の時期 3 施設

その他 4 施設 回答なし 2 施設

<資料3> 患者情報登録システム概要



登録画面イメージ



- 【概要】
- ・標準的なブラウザで表示可能
 - ・入力時にデータチェックを実施
 - ・データの一括インポート
 - ・患者の個人情報は入力者側へ、調査票の臨床データはデータセンターへ保存される。ブラウザ上でデータを結合し表示

<資料4>システム必要要件

◎炎症性腸疾患患者情報登録システムに必要な機能(案)

1. 概要

- 複数施設より、多数の医師による患者情報入力があり、それを中央の登録センターに収集する。参加施設数は多くて数十(20~30)の単位。登録患者数は数千人~数万人程度の予定。
- 炎症性腸疾患は難病指定を受けており、毎年臨床調査個人票という指定形式の調査票(紙ベース)を一定時期(7月~9月頃)に記載することになっている。この情報は、最終的には厚生労働省に収集される。本患者情報登録システムも、この調査票に準じた入力項目を置き、臨床調査個人票の形式で出力できるようにすることを考えている。(この出力機能は、臨床調査個人票の記入と患者情報登録システムへの入力の二つの仕事が重なることを避けるための、現場の医師へのサービスの意味がある。)臨床調査個人票との患者登録システムの最大の違いは、追加で予後調査(経年的なデータの推移の調査、癌化や死亡の確認)を行うことである。予後調査のためには、入力を待つだけでなく、定期的に入力がない場合にはセンターから各施設へ問い合わせを行う必要がある。
- 患者一人毎に固有のIDをつけ、基本的に年1回、長年(20~30年以上の単位で)にわたって入力を行う。よって、入力者のところでは、ある年度分の入力をしようとした際に、前年度分の入力内容が入力画面に反映され、変更部分だけ書き換えができるようにする。センターでは、同一患者に関する経年的データ一覧と、同一年の全患者データ一覧の両方ができると好ましい。センターで、自動的に簡単な集計なども行えると良い。

2. 入力

- 情報入力は、決まった場所にあるPCだけでなく、どこにあるPCでも行えると良い。
- 臨床調査個人票の記載項目は、近々変更される予定。この、変更後の調査票に準じた項目を入力項目とし、プラス予後調査を行う。
- なお、入力項目には、今後、画像情報が含まれる

可能性がある。

3. データの送付

- 情報は、ネット経由で収集できると簡便だが、厳重なセキュリティーが必要である。個人情報の扱いについては後述。

4. 出力

- 臨床調査個人票の形式どおりに出力する。臨床調査個人票は時々書式に変更があるが、今回予定されている改訂後は、しばらく改訂しない予定。

- 出力時、個人情報の扱いはどうするか?

5. 個人情報管理

- 各施設においては、患者の個人情報を含んだ全情報を入力する。システム上で個人情報は切り離し、登録センターには個人情報ではない部分の入力内容のみ収集する。個人情報とそうでない部分の情報との対応表は各施設で専用のPCを用意し、管理する予定。(この部分は要検討。)
- 患者の個人IDの管理をどうするか?(どのようにIDをつけていくか、IDと個人情報の対応表の管理をセンターは行わなくて良いのか?)
- 臨床調査個人票への出力時には、できれば自動的に個人情報部分とそれ以外の部分が一緒になってプリントアウトされると望ましい(個人情報管理用PCに限って)が、不可能であれば個人情報以外の部分をプリントアウトし、個人情報部分は患者や事務に記載してもらうこととする。

6. その他オプション機能

- 各入力者に対し、自己入力分については患者リストが出力できるようにし、研究や診療に役立てられるようにしたい。
- すでに、エクセルやファイルメーカーなどで患者一覧を作成している施設もある。ある程度はこういった情報も取り込めると良い。(一定の入力項目の並び、入力条件にしたエクセル表は取り込めるようにする、など。)

<資料5>臨床調査個人票に関する調査結果

様々な意見があり、相反する意見が寄せられた項目もあった。

以下に記載する意見は、それらの中でも比較的共通に、多く寄せられたものである。

- 新規症例は詳細に、更新症例は簡便に。
 - 外科手術後症例の記載が困難
 - 患者自身の記載欄を明確に定義し、記載してもらう。(住所、氏名、生年月日、年齢、身長、体重など)
 - “いつのデータを記載するのか”の定義を明確に。(特に病変の広がりや重症度、臨床症状、検査所見)
 - 保健種別、身障者手帳の有無、介護認定、生活状況の項目は不要では?
 - 前医のデータは不要では?
-
- UCで血漿成分除去療法、CDで抗体療法の項目追加。
 - CDの栄養療法は記載をもっと簡素にしては? (内科的治療のひとつとしては?)
 - 手術理由が現実に即していない。(特にCD) 具体的な選択肢の提案多数あり。
 - 術式は選択肢に。
-
- 検査項目の要・不要:
 - 便培は更新では不要。
 - 血液データは意味がないのでは? (もしくは、大幅に項目を減らしては?)
 - CDのツ反は更新では不要。

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

潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する検討
—多施設共同症例対照研究—

研究分担者 廣田 良夫 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎のリスク因子を検討するため、多施設共同の症例対照研究を実施中である。症例は初めて潰瘍性大腸炎の診断を受けた患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち、各症例に対し性・年齢（5歳階級）が対応する患者2人（消化器科1人、他科1人）とした。調査施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各調査施設において症例と対照のセットを1年間に2セット登録することとした。生活習慣、生活環境、既往歴などに関する情報収集は、潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューに基づき本研究用に開発した自記式質問票を使用して行う。このほか、潰瘍性大腸炎の発症時期、病状などの臨床情報については、臨床調査個人票を用いて情報収集を行う。

自記式質問票の作成に当たり、Pubmedを用いて潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する系統的レビューを実施した。その結果、検討すべき主たる要因として、兄弟数、母乳栄養、小児期の感染曝露歴、measles vaccineを含むワクチン接種歴、ペット飼育、喫煙、飲酒、虫垂手術を含む既往歴、炎症性腸疾患の家族歴、経口避妊薬、各種食事因子などが考えられた。

これらの情報を基に、研究にて使用する質問票などの書式および実施要領を作成し、平成20年9月より対象者の登録を開始した。平成21年12月末日時点で情報収集が完了した症例54人、対照56人を対象に中間解析を実施したところ、症例の方が対照と比べてBMIが低い、虫垂炎既往が少ない、UC家族歴が多い、などの特徴を認めた。喫煙歴と潰瘍性大腸炎との関連については、「過去喫煙」でORの上昇（5.23, 95%CI=1.45-18.9）、「現在喫煙」でORの低下（0.21, 95%CI=0.02-1.87）を認めた。また、1日喫煙本数が多いほどORが上昇しており（Trend P=0.078）、15本以上では境界域の有意差を認めた（OR=3.21, 95%CI=0.92-11.1）。積算本数の検討でも、本数が多いほどORが上昇する傾向があった。

今後は、対象者登録を継続し、喫煙と潰瘍性大腸炎の関連について検証するとともに、その他のリスク因子の解析をも進める予定である。

共同研究者

大藤さとこ、福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）、押谷伸英、渡辺憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器器官制御内科）、長堀正和、渡辺守（東京医科歯科大学消化器病態学）
The Japanese Case-Control Study Group for
Ulcerative Colitis*

A. 研究目的

近年、本邦のみならず、南欧、アジア諸国など世

界の各地において、潰瘍性大腸炎の有病率および罹患率が上昇している。その背景には、環境因子をはじめとする未知のリスク因子の関与が示唆されている。

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

B. 研究方法

本研究班の班員および研究協力者が所属する全国39施設の協力を得て、症例対照研究の手法により研究を実施する。

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

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

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

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

解析にはconditional logistic regression modelを使用し、潰瘍性大腸炎発症に対する各種要因のオッズ比(OR)および95%信頼区間(95%CI)を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、各調査施設の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

本研究で使用する自記式質問票の作成に当たり、Pubmedを用いて最近10年間に報告されたリスク因子に関する情報収集を行った¹⁻³⁾。

潰瘍性大腸炎の発症関連因子を検討した該当論文40編のうち、コーホート研究は8編、症例対

照研究は25編であった。複数の研究から一貫した結論が認められる関連因子には、高リスク因子として「炎症性腸疾患の家族歴」、低リスク因子として「過去喫煙」、「虫垂切除歴」が挙げられた(表1)。食事因子については「砂糖摂取」、「蛋白摂取」、「脂肪摂取」で潰瘍性大腸炎発症リスクの上昇、「ビタミンCなどの抗酸化物質」で発症リスクの低下、などが疑われているが、現在のところ報告数は少なく得られた結果も一貫していない(表1)。この他、「socioeconomic statusが高いほど炎症性腸疾患の発症リスクが高い」という研究結果をもとに「衛生仮説:幼少期の感染曝露により潰瘍性大腸炎の発生リスクが減少する」が提唱され注目を集めているが⁴⁾、小児期の感染症(measles、mumps等)やワクチン接種歴(MMRワクチン等)に着目した4研究⁵⁻⁸⁾の結果では、統計学的に有意な関連は検出されていない。

これらの情報を基に、本研究で検討すべき主たる要因として、兄弟数、母乳栄養、小児期の感染曝露歴、measles vaccineを含むワクチン接種歴、ペット飼育、喫煙、飲酒、虫垂手術を含む既往歴、炎症性腸疾患の家族歴、経口避妊薬、各種食事因子などを選択し、自記式質問票を作成した。その後、調査協力が得られた39施設において、倫理審査の承認を得て、平成20年9月より対象者の登録を開始した。

平成21年12月末日時点で情報収集が完了した症例54人、対照56人を対象に、中間解析を実施した。症例の平均年齢は40.7歳であり、男性が50%を占める。疾患の重症度は、軽症28%、中等症52%、重症21%であった(表2)。

症例と対照の背景因子を比較したところ、症例の方が対照と比べてBMI(kg/m²)が低い(mean BMI: 21.5 vs. 23.6, P=0.018)、虫垂炎既往が少ない(7% vs. 13%, P=0.528)、UC家族歴が多い(7% vs. 0%, P=0.055)、などの特徴を認めた。また、喫煙歴、飲酒歴においても症例と対照の特性に差を認めた(表2)。

喫煙歴と潰瘍性大腸炎との関連に着目した単変量解析では、「過去喫煙」でORの上昇(5.23, 95%CI=1.45-18.9)、「現在喫煙」でORの低下(0.21,

95%CI=0.02-1.87) を認めた。また、1日喫煙本数が
多いほどORが上昇しており (Trend P=0.078)、15本
以上では境界域の有意差を認めた (OR=3.21,
95%CI=0.92-11.1)。積算本数の検討でも、本数が多
いほどORが上昇する傾向があった。なお、BMIや飲酒
歴で調整後も、信頼区間の幅は広がるものの同様の
関連を検出した (表3)。

D. 考察

近年、本邦のみならず、南欧、アジア諸国など
世界の各地において、潰瘍性大腸炎の有病率およ
び罹患率が上昇している。その背景に医療の発達
に伴う診断技術の向上があることはいままでもな
いが、一方で環境因子をはじめとする未知のリス
ク因子の関与も示唆されている。

潰瘍性大腸炎のリスク因子について検討した過去
の研究では、「IBD家族歴」、「過去喫煙」で発症リス
クの増加、「虫垂切除」、「現在喫煙」で発症リス
クの減少などが示唆されている。しかし、これらの研究
のほとんどが「prevalent case: 過去〇〇年以内に
診断された患者」を症例としていたため、「疾患発生
のために変化させた後の生活習慣」と「疾患発生」
の関連を検討している可能性 (reverse causality)
の問題が指摘されてきた。また、潰瘍性大腸炎の患
者は、その消化器症状のために診断前でも生活習慣
を無意識に変えている可能性があり、このため過去
の生活習慣に関するpoor recallが生じた可能性 (情
報バイアス) も否定できなかった。

そこで、本症例対照研究ではpoor recallや
reverse causalityの可能性を最小限とするため、
「incident case: 初めて潰瘍性大腸炎の確定診断を
受けた患者」を症例として登録している。対象者の
登録開始から約1年が経過した現時点において、登録
数は限られているものの、これまでの研究で示唆さ
れている因子を同様に検出しえたことは、研究の妥
当性を支持するものと考えている。

もし、示唆されたリスク因子が潰瘍性大腸炎の発
生と真の因果関係を有しているなら、対象者の蓄積
を重ねる毎に算出される信頼区間の幅が徐々に狭く
なり、真の相対危険に近づくことが期待される。逆

に、対象者の蓄積とともに相対危険、信頼区間がそ
のような方向性で算出されなければ、初期に得られ
た関連は偶然により検出されたものにすぎないと解
釈することができる。

今後は、「対象者登録の継続」により、示唆された
リスク因子を検証することが必要と考えている。ま
た、喫煙と潰瘍性大腸炎発生との関連については、
過去喫煙の禁煙時期や禁煙理由も考慮し、結果を詳
細に解釈していく予定である。登録数の蓄積により
検出力が上がれば、その他のリスク因子についても
検討可能となろう。

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

E. 結論

潰瘍性大腸炎のリスク因子について検討するため、
多施設共同症例対照研究を実施しており、現在も症
例・対照の登録を継続中である。現在、各施設から
の登録は徐々に安定してきており、現時点までの登
録例においても、喫煙と潰瘍性大腸炎との関連が示
唆されている。今後は、対象者数の蓄積により、喫
煙との関連を検証するとともに、その他のリスク因
子の解析も実施していく予定である。

付記

*The Japanese Case-Control Study Group for
Ulcerative Colitis. に所属する研究者は以下のと
おりである; 本谷 聡 (札幌厚生病院・第一消化器
科)、今井 浩三、有村 佳昭 (札幌医科大学・第一
内科)、高後 裕 (旭川医科大学内科学講座・消化器
/血液腫瘍制御内科学分野)、飯塚 政弘 (秋田赤十
字病院附属あきた健康管理センター)、石黒 陽 (弘
前大学・光学医療診療部消化器血液内科)、舟山 裕
士 (東北労災病院・大腸肛門外科)、杉村 一仁 (新
潟市民病院・消化器科)、長堀 正和、渡辺 守 (東

京医科歯科大学・消化器病態学) 村松 正明 (東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学)、日比 紀文、井上 詠 (慶応義塾大学医学部・消化器内科)、亀岡 信悟、板橋 道朗 (東京女子医科大学・第二外科)、渡邊 聡明 (帝京大学・外科)、工藤 進英、大塚 和朗 (昭和大学横浜北部病院・消化器センター)、小林 清典 (北里大学東病院・消化器内科)、中島 淳、高橋 宏和 (横浜市立大学附属病院・消化器内科)、杉田 昭 (横浜市立市民病院・外科)、鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院・内科)、三浦 総一郎、穂苅 量太 (防衛医科大学校・内科)、花井 洋行 (浜松南病院・消化器病/IBDセンター)、城 卓志、佐々木 誠人 (名古屋市立大学大学院医学研究科・消化器/代謝内科学)、平田 一郎 (藤田保健衛生大学・消化管内科)、楠 正人 (三重大学大学院医学系研究科・消化管/小児外科学)、藤山 佳秀、安藤 朗 (滋賀医科大学・消化器内科)、伊藤 裕章 (財) 田附興風会医学研究所北野病院・消化器センター)、大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学)、押谷 伸英、渡辺 憲治 (大阪市立大学大学院医学研究科・消化器器官制御内科)、飯島 英樹 (大阪大学大学院・消化器内科学)、岡崎 和一 (関西医科大学・消化器肝臓内科)、吉岡 和彦 (関西医科大学附属枚方病院・外科)、北野 厚生 (医療法人若弘会若草第一病院)、内藤 裕二 (京都府立医科大学医学部)、千葉 勉、仲瀬 裕志 (京都大学・消化器内科)、藤井 久男 (奈良県立医科大学・消化器/総合外科)、松本 譽之、福永 健 (兵庫医科大学・内科学下部消化管科)、池内 浩基 (兵庫医科大学・外科)、石原 俊治 (島根大学医学部・内科学講座第2)、田中 信治、上野 義隆 (広島大学病院・光学医療診療部)、松井 敏幸、久部 高司 (福岡大学筑紫病院・消化器科)、二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院・外科)、片岡 寛章 (宮崎大学医学部・病理学講座 腫瘍・再生病態学分野)、稲津 東彦 (宮崎大学医学部・内科学講座 循環体液制御学分野)、坪内 博仁 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・消化器疾患/生活習慣病学)、金城 福則 (琉球大学医学部附属病院・光学医療診療部)

参考文献

- 1) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 植村小夜子, 廣田良夫: 潰瘍性大腸炎のリスク要因に関する検討 (文献的考察と研究計画). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成18年度分担研究報告書.
- 2) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫, ほか. 潰瘍性大腸炎のリスク因子—多施設共同・症例対照研究より. *IBD Research*; 3(4): 271-6, 2009.
- 3) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫, ほか. 潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究. *大腸疾患 NOW*; 177-82, 2009.
- 4) Edward V, Loftus JR: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterol* 126: 1504-17, 2004.
- 5) Davis RL, Kramarz P, Bohlke K *et al*: Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the vaccine safety datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 155: 354-9, 2001.
- 6) Feeney MA, Murphy F, Clegg AJ *et al*: A case-control study of childhood environment risk factors for the development of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14: 529-34, 2002.
- 7) Morris DL, Montgomery SM, Thompson NP *et al*: Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British cohort study. *Am J Gastroenterol* 95: 3507-12, 2000.
- 8) Thompson NP, Montgomery SM, Wadsworth MEJ *et al*: Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol* 12: 25-30, 2000.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫, 押谷 伸英, 渡辺 憲治, 長堀 正和, 渡辺 守, For the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. 潰瘍性大腸炎のリスク因子—多施設共同・症例対照研究より. IBD Research 2009; 3(4): 271-6.
- 2) 武林 亨, 朝倉 敬子, 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫. 【これからの IBD 研究における研究班の使命は】 総括的疫学解析による疾病構造変化の追究. IBD Research 2008; 2(1): 28-37.
- 3) 大藤 さとこ, 福島 若葉, 廣田 良夫, 押谷 伸英, 渡辺 憲治, 長堀 正和, 渡辺 守, The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis *. 潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究. 大腸疾患 NOW 2009 ; 177-82.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 最近10年間に報告された潰瘍性大腸炎のリスク因子

リスク因子	報告数	相対危険
炎症性腸疾患家族歴	7	2.27~12.5
虫垂切除歴	17	0.06~1.60
喫煙歴		
過去喫煙	11	1.4~6.24
現在喫煙	8	0.3~1.2
食習慣		
砂糖(菓子、ソフトドリンク等)	4	1.6~3.98
蛋白(卵、肉類等)	5	0.2~4.45
脂肪、脂肪酸	4	2.34~33.9
野菜	1	0.7
果物	2	0.5~2.9

参考文献: 1-3)

表2. 対象者の特性

変数		case (N=54)		r
		n	(%)	
年齢(歳)	mean (SD)	40.7	(14.4)	4
	median (range)	37.8	(19.4-76.7)	4
性別	男性	27	(50)	;
	女性	27	(50)	;
発病からの期間(カ月)	mean (SD)	5.2	(10.3)	†
	median (range)	2.0	(0-54)	
重症度	軽症	8	(28)	†
	中等症	15	(52)	
	重症	6	(21)	
BMI(kg/m ²)	mean (SD)	21.5	(3.1)	2†
	median (range)	21.3	(15.6-29.3)	2†
アレルギー既往	なし	30	(56)	;
	あり	24	(44)	;
虫垂炎既往	なし	50	(93)	;
	あり	4	(7)	;
家族数(人)	mean (SD)	4.1	(1.2)	3
	median (range)	4.0	(2-8)	4
兄弟数(人)	mean (SD)	2.8	(1.5)	2
	median (range)	2.0	(0-7)	2
出生順	mean (SD)	2.1	(1.4)	1
	median (range)	2.0	(1-6)	2
学歴(年)	mean (SD)	20.8	(4.2)	2†
	median (range)	20.0	(14-44)	2†
婚姻歴	既婚	34	(63)	;
	それ以外	20	(37)	;
クローン病家族歴	なし	54	(100)	;
	あり	0	(0)	;
潰瘍性大腸炎家族歴	なし	50	(93)	;
	あり	4	(7)	;
喫煙歴	never	29	(54)	;
	ever	21	(39)	;
	current	4	(7)	;
飲酒歴	never	19	(35)	;
	ever	18	(33)	;
	current	17	(31)	;
母親の出産時年齢(歳)	mean (SD)	28.0	(3.5)	2†
	median (range)	28.0	(22-37)	2†
母乳栄養(カ月)	mean (SD)	8.7	(6.7)	8
	median (range)	8.0	(0-26)	8
人工乳の開始時期(カ月)	mean (SD)	3.5	(4.0)	4
	median (range)	3.0	(0-12)	3
保育園への通園	なし	43	(80)	;
	あり	11	(20)	;
幼稚園への通園	なし	16	(30)	;
	あり	38	(70)	;

NA: not applicable

* カイニ乗検定、あるいはWilcoxon rank sum test

表3. 喫煙と潰瘍性大腸炎発生との関連

変数	case (N=54)		control (N=56)		単変量解析		多変量解析*				
	n	(%)	n	(%)	OR	(95%信頼区間)	P value	OR	(95%信頼区間)	P value	
喫煙歴	never	29	(54)	37	(66)	1.00		1.00			
	ever	21	(39)	5	(9)	5.23	(1.45 - 18.9)	0.012	9.59	(1.62 - 56.9)	0.013
	current	4	(7)	14	(25)	0.21	(0.02 - 1.87)	0.160	0.22	(0.02 - 2.37)	0.212
						(Trend P=0.874)		(Trend P=0.968)			
喫煙開始年齢(歳)	never	29	(54)	37	(66)	1.00		1.00			
	20歳未満	13	(24)	5	(9)	3.02	(0.67 - 13.6)	0.150	3.55	(0.59 - 21.3)	0.166
	20歳以上	12	(22)	14	(25)	1.69	(0.53 - 5.41)	0.379	1.94	(0.48 - 7.85)	0.352
						(Trend P=0.258)		(Trend P=0.214)			
1日喫煙本数(本)	0	29	(54)	37	(66)	1.00		1.00			
	<15	7	(13)	10	(18)	1.16	(0.29 - 4.59)	0.830	1.79	(0.42 - 7.58)	0.430
	15+	18	(33)	9	(16)	3.21	(0.92 - 11.1)	0.067	3.64	(0.71 - 18.7)	0.122
						(Trend P=0.078)		(Trend P=0.111)			
喫煙期間(年)	0	29	(55)	37	(66)	1.00		1.00			
	<15	10	(19)	10	(18)	1.77	(0.51 - 6.17)	0.369	1.85	(0.42 - 8.20)	0.418
	15+	14	(26)	9	(16)	1.85	(0.49 - 6.98)	0.363	1.92	(0.38 - 9.63)	0.428
						(Trend P=0.782)		(Trend P=0.736)			
積算喫煙本数(本)	0	29	(55)	37	(66)	1.00		1.00			
	<150	7	(13)	10	(18)	1.67	(0.45 - 6.25)	0.444	2.20	(0.47 - 10.4)	0.319
	150+	17	(32)	9	(16)	1.93	(0.56 - 6.67)	0.299	1.58	(0.32 - 7.86)	0.579
						(Trend P=0.262)		(Trend P=0.422)			

*BMI、飲酒歴で調整

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

潰瘍性大腸炎の診断基準と重症度改訂プロジェクト

研究分担者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

研究要旨：1) 潰瘍性大腸炎 (UC) の寛解基準；UC の寛解の定義に一定の基準はない。本臨床プロジェクトでは、UC の重症度を客観化するための活動性指標 (AI) について検討してきた。今回は、寛解の定義について最近の文献で解析した。AI については、CAI、DAI が汎用され、内視鏡スコアは Baron score、Rachmilewitz endoscopic index の使用頻度が高かった。CAI では、3 もしくは 4 以下を、同様に DAI については 1 もしくは 2 以下を寛解としているものが多かった。内視鏡スコアでは、寛解の定義は確立されていなかった。以上の結果から、AI については CAI もしくは DAI を用いた寛解の定義は妥当と結論した。2) UC の診断基準の改訂；UC の診断基準は 1995 年以來改訂されていない。今回は、18 名の委員によるアンケート調査を行った。その結果、UC 診断基準では、組織診断、早期病変の診断、Indeterminate colitis の診断、胃十二指腸病変、難治性の基準、術後回腸囊炎診断基準などを補筆・改訂する必要があることが判明した。

共同研究者 平井郁仁、久部高司 福岡大学筑紫病院消化器科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の重症度の改訂を目的とする。重症度の評価は疾患活動性指標で行われてきた。その指標の適切性を評価することを目的とした。さらに診断基準の見直しも開始した。

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎の重症度は様々な手法で評価されてきた。その gold standard となる臨床指標ならびに内視鏡指標は存在しない。そこで、①過去の臨床研究で用いられてきた指標を多数の文献から計測し、使用される頻度とその指標における寛解の定義を調べた。②研究者にアンケート調査を行い、厚生省の活動性分類の適切性の評価を行った。③UC の診断基準の改訂；UC の病態解明も進歩し、幾つかの改訂が必要である。最近の動向に合致する診断基準の改訂を試みるため、18 名の委員に対するアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

患者個人の情報に配慮して研究を行った。

C. 研究結果

①文献検索；PubMed より過去 10 年間の 900 文献を検索し、活動性指標が記載されている 225 論文から、活動性指標と内視鏡指標の使用動向と寛解の定義を抽出した。最も頻用された指数は CAI (Rachmilewitz 26%) であり、次に DAI (亜分類 Sutherland 17%, Mayo 11%) であった、3 番目が Lichtiger 指標 (9%) であった。さらに、寛解は CAI では 0-3 あるいは 4 以下、DAI では 0-2 と多様であった。内視鏡スコアの用いられ方と寛解 (R) の定義は、Baron (30%, R: 0-1), Rachmilewitz (16%, R: 0-3), Matts (3%, R: 0) の順であった。内視鏡寛解の定義も多様であることが分かった。②アンケート調査では、厚生省活動性分類を中心に、その使用頻度、寛解の定義、軽快者の定義、他の活動性指標や内視鏡指標との比較などを調べた。

73% の施設が用いていた。軽快者の定義は 57% が妥当とした。寛解は症状消失ないし軽症 (厚生省分類) とする施設が 82% であった。他の分類では、CAI, DAI, Lichtiger が順に多かった。内視鏡スコアは Matts 分類が最も頻用され、次いで Baron 分類であった。さらに、これらを統一する必要性

があるとの意見が多かった。③アンケート調査の結果、組織診断、早期病変の診断、Indeterminate colitis の診断、胃十二指腸病変、難治性の基準、術後回腸囊炎診断基準などを補筆・改訂する必要性があることが判明した。

D. 考察

①研究班内でアンケート調査が効率よく行われ、さらに海外文献調査も効率よく行われた。一定の傾向が把握可能であった。海外の研究者の動向が理解され、多くの問題点が明らかになった。本邦でもほぼ同様の傾向があり、海外と同様に臨床指標と内視鏡指標の統一への希望があった。最近では、DAI と Baron 分類が多用されるようになり、これからの傾向を示唆していた。ただし、寛解の定義も曖昧で、臨床効果を比較する基準となる指標が存在しないことが大きな問題であろう。海外と国内で臨床指標と内視鏡指標を用いる際の傾向は同様である。国際治験や共同研究では指標の統一化がはかられ始めた。

今年度、臨床指標と内視鏡指標の主なものを評価集として出版する。この出版には班会議の合意が得られている。さらに、診断基準についても改訂を進める。

E. 結論

文献上、臨床指標として DAI、CAI が頻用されている。内視鏡指標として Baron と Rachmilewitz 指標が用いられている。しかし、寛解の定義は確実なものがない。UC 診断基準では、組織診断、早期病変の診断、Indeterminate colitis の診断、胃十二指腸病変、難治性の基準、術後回腸囊炎診断基準などを補筆・改訂する必要性があることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

1. Murakami Y, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Takaki Y, Nagahama T, Hisabe T, Beppu T, Miyaoka M, Maki S, Takeichi M, Nishimura T, Ueki T, Yao K : Efficacy of azathioprine in mild or moderate relapse of Crohn's disease: clinical and endoscopic evaluation. *Digestive Endoscopy* 22(10):25-32, 2010
2. Hirai F, Matsui T, Aoyagi K, Inoue N, Hibi T, Oshitani N, Kobayashi K, Suzuki Y and Tanaka S : Validity of activity indices in ulcerative colitis: comparison of clinical and endoscopic indices. *Digest Endosc* 22:39-44, 2010
3. Takatsu N, Matsui T, Murakami Y, Ishihara H, Hisabe T, Nagahama T, Maki S, Beppu T, Takaki Y, Hirai F and Yao K : Adverse reactions to azathioprine cannot be predicted by thiopurine S-methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 24:1258-1264, 2009
4. 西村 拓、松井敏幸、平井郁仁、高木靖寛、津田純郎、池田圭祐、岩下明德、頼岡 誠、畠山定宗、帆足俊男、古賀有希、櫻井俊弘、梶原哲郎 : Idiopathic mesenteric phlebosclerosis (特発性腸間膜静脈硬化症) の経過. *胃と腸* 44(2): 191-205, 2009
5. Hirai F, Matsui T: A critical review of endoscopic indices in ulcerative colitis: inter-observer variation of the endoscopic index. *Clin J Gastroenterol* 1:40-45, 2008
6. Yano Y, Matsui T, Uno H, Hirai F, Futami K, Iwashita A : Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1683-1688, 2008
7. 松井敏幸、別府孝浩、平井郁仁、高木靖寛、西村拓、池田圭祐、小野陽一郎、松尾静香、矢野 豊、

久部高司、長浜 孝、津田純郎、東 大二郎、二見喜太郎：Crohn 病の胃・十二指腸狭窄性病変に対する内視鏡的拡張術の有用性。 胃と腸 42(4)：461-476, 2007

8. 久部高司、松井敏幸、宮岡正喜、頼岡 誠、西村拓、村上右児、長浜 孝、高木靖寛、平井郁仁、八尾建史、津田純郎、池田圭祐、岩下明德、二見喜太郎、眞武弘明：潰瘍性大腸炎の上部消化管病変の臨床と経過—頻度と経過を中心に—。胃と腸 42(4)：449-460, 2007

9. Hirai F, Matsui T, Yao K, Sou S, Seki T : Efficacy of carbon dioxide insufflation in endoscopic balloon dilation therapy by using double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 66(3)：S26-S29, 2007

10. 平井郁仁、高津典孝、二宮風夫、馬場崇徳、金光高雄、諸隈 強、辛島嘉彦、大津健聖、簗田竜平、宮岡正喜、楨信一郎、村上右児、別府孝浩、武市昌郎、西村 拓、津田純郎、松井敏幸、二見喜太郎、岩下明德：Crohn 病における長期経過 経過良好例 (non-disabling disease) の予測。胃と腸 42(13)：1843-1858, 2007

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

文献

- 1, Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M.
A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for ulcerative colitis in the Japanese population.
Nat Genet. 2009; 41(12): 1325-9
- 2, Takatsu N, Matsui T, Murakami Y, Ishihara H, Hisabe T, Nagahama T, Maki S, Beppu T, Takaki Y, Hirai F, Yao K.
Adverse reactions to azathioprine cannot be predicted by thiopurine S-methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease.
J Gastroenterol Hepatol 2009; 24(7): 1258-64.
- 3, Higashi D, Futami K, Egawa Y, Hirano K, Tomiyasu T, Ishibashi Y, Simomura T, Nii K, Kuroki H, Maekawa T, Ono Y, Matsui T.
Infliximab treatment for anal fistula in patients with Crohn's disease.
Anticancer Res 2009; 29(3): 927-33.
- 4, Takazoe M, Matsui T, Motoya S, Matsumoto T, Hibi T, Watanabe M.
Sargramostim in patients with Crohn's disease: results of a phase 1-2 study.
J Gastroenterol 2009; 44(6): 535-43.
- 5, Yano Y, Matsui T, Uno H, Hirai F, Futami K, Iwashita A.
Risks and clinical features of colorectal cancer complicating Crohn's disease in Japanese patients.
J Gastroenterol Hepatol 2008; 23(11): 1683-8.
- 6, Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T.

Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists.
Gastrointest Endosc. 2007; 66(3 Suppl): S99-107.

7, Ohmiya N, Yano T, Yamamoto H, Arakawa D, Nakamura M, Honda W, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Yao T, Matsui T, Iida M, Tanaka S, Chiba T, Sakamoto C, Sugano K, Goto H.

Diagnosis and treatment of obscure GI bleeding at double balloon endoscopy.
Gastrointest Endosc. 2007; 66(3 Suppl): S72-7.

8, Hirai F, Matsui T, Yao K, Sou S, Seki T.

Efficacy of carbon dioxide insufflation in endoscopic balloon dilation therapy by using double balloon endoscopy.
Gastrointest Endosc. 2007; 66(3 Suppl): S26-9.

9, Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, Yao T, Matsui T, Iida M, Goto H, Sakamoto C, Chiba T, Sugano K.

Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy.
Gastrointest Endosc. 2007 Sep;66(3 Suppl):S108-12.

クローン病診断基準の改変

研究分担者 飯田 三雄 九州大学大学院病態機能内科学 教授

研究要旨：現行のクローン病診断基準の問題点を解決するために、渡辺班の分担研究者および研究協力者 55 名に対して 2 回、12 名からなるワーキンググループメンバーに対して 3 回、合計 5 回のアンケート調査を繰り返して行った。提案された意見に関しては、班会議総会等で討論し、採用の可否を決定した。最終的に、概念の大幅改訂、消化管病変の体裁変更、消化管外病変の改訂、開腹時所見の新規追加、病理学的所見の見直し、病型における病態別分類の追記、indeterminate colitis に関する付記の簡素化を行ったうえで、肛門病変と胃・十二指腸病変を新たに副所見へ追加し、副所見が全て揃えば確診例にできるよう定義した。自験 36 例の後向き検討で初回検査時の診断能をみてみると、現行の診断基準では 80.6%しか確診例にならなかったが、新しい診断基準を用いれば 97.2%が確診例となった。改変した新しいクローン病診断基準を用いることで、早い段階から確定診断が得られ、適切な治療が早期に開始されることが望まれる。

共同研究者 古賀秀樹 松本主之
所属 九州大学大学院病態機能内科学

A. 研究目的

現在のクローン病診断基準（表 1-5）は、1994 年度に大幅に変更された改訂案（1）に対して、indeterminate colitis に関する項目が付記されたものが用いられている（2）。現行の診断基準の問題点を明らかにし、クローン病を専門としていない一般医師でも病初期から正確にクローン病の診断が可能となるような診断基準を新たに作成する。

B. 研究方法

（1）臨床医学系医師（小児科を含む内科系および外科系）と病理を中心とする基礎医学系医師からなる分担研究者および研究協力者 55 名に対して、現行の診断基準に関する問題点を中心とした 30 項目の設問を含むアンケート調査を平成 19 年 12 月に行った。

（2）上記のアンケート調査から明らかとなった問題点を踏まえて、診断基準の暫定改訂案を作成し、12 名の医師からなるワーキンググループ（WG）メンバー（別項）（内科 7 名、外科 3 名、病理 2 名）に対して、現行診断基準からの変更点を中心とした 24 項目の設問から

なるアンケート調査を行った（平成 20 年 6 月）。その解析結果をもとに暫定案をさらに改訂し、再度 WG メンバーに郵送したうえで、問題点を指摘してもらった。このようなアンケート調査を平成 20 年 12 月と平成 21 年 6 月に繰り返し施行した。合計 3 回にわたる WG メンバーの意見調整によって、WG 改訂案を作成した。

（3）初回にアンケート調査を行った 55 名の分担研究者および研究協力者に対して平成 21 年 12 月に WG 改訂案を郵送し、問題点の抽出を行った。その結果をもとに WG 改訂案を調整し、平成 22 年 1 月の班会議総会にて最終案として発表した。同会での最終討議の結果を反映させて、新しいクローン病診断基準（案）を作成した。

C. 研究結果

（1）分担研究者および研究協力者に対する初回アンケート調査

55 名のうち 37 名（67.3%）から回答が得られた。36 名中 25 名（69.4%）が現在の診断基準に対して変更の必要性を感じていた。

「概念」に関しては、35 名中 23 名（65.7%）が変更の必要ありと回答した。具体的には、「消化管以外（とくに皮膚）にも転移性病変がおこる」という記載に対

する疑問が68%とを占め、「転移性」という用語は悪性腫瘍を連想させ不適であるとの意見が多かった。

「臨床症状」に関する記載では、腹部不定愁訴が多いことを記載する、虫垂炎類似症状で発症することは削除する、消化管外合併症による代表的症状を追加する、との意見が得られた。

「肛門病変」に関しては、肛門狭窄の記載が提案された。クローン病肛門病変肉眼所見アトラス (3) の参照を記載したほうがよいとの回答もあった。

「胃・十二指腸病変」に関しては、37名中21名(56.8%)が竹の節状外観を追加すべきと回答した。

「消化管外病変」に関しては、腸癌がこの項目に記載されていることに対する疑問を27名が指摘した。また、17名は、アミロイドーシスが栄養代謝合併症の中に記載されているのは不相当と回答した。

主要所見と副所見からなる「診断の基準」に関しては、33名中23名(69.7%)が変更の必要性があると回答した。新たな診断基準所見として、肛門病変、胃・十二指腸病変、内瘻・外瘻の3項目が候補に挙げられた。ただし、いずれも副所見にとどめた方がよいとの指摘が圧倒的であった。アフタや小潰瘍に関しては、縦列することを削除してもよいとの意見が寄せられた。

Indeterminate colitisに関する「付記」に関しては、クローン病の診断基準の中に記載することへの疑問が寄せられ、6名(17.1%)は簡素化すべきと答え、5名(14.3%)は削除してよいと回答した。

(2) WGメンバーに対するアンケート調査結果

分担研究者および研究協力者に対する初回アンケート調査の結果解析により作成した暫定案第一版(表1~5)をWGメンバーに郵送し、WGによる第一回アンケート調査を施行した。12名全員から回答が得られ、回収率は100%であった。

「概念」に関しては、病因としてサイトカインが関与することを記載する必要はないと指摘された。また、外科手術を受けると社会生活が損なわれるかのような印象を受ける表現を避けるべきであると回答された。

「臨床症状」に関する記載では、全員が暫定改訂案を支持した。

「消化管病変」は「腸病変」「肛門病変」「胃・十二指腸病変」「合併症」の4項目への変更を行ったが、全員がその変更を支持した。それぞれの内容に関しては、腸病変に類円形潰瘍を追加すること、肛門病変ならびに胃・十二指腸病変の記載順を変更すること、合併症では肛門癌を削除すること、が提案された。

「消化管外病変」に関しては、壊死性膿皮症を壊疽性膿皮症に変更すること、骨障害や肝障害を追加すること、が提案された。

暫定案には現行案にはない「開腹時所見」を追加したが、全員がその追加を支持した。ただし、縦走する硬結や腸管の短縮を追加したほうがよいと回答された。また、腸壁硬化という用語よりも腸壁の全周性硬化のほうが適しているのではないかと提案もあった。

「病理学的所見」に関しては、肉眼所見に瘻孔と狭窄を追加すること、肉眼所見の不整形潰瘍を不整形~類円形潰瘍に変更すること、組織所見の局在リンパ節を局所リンパ節に変更すること、組織所見に局所性~不均衡炎症を追加すること、生検所見にも不均衡炎症を追加することが指摘された。

「診断の基準」に関しては、主要所見は現行どおりのままで、副所見を大幅に改訂し、肛門病変と胃・十二指腸病変を追加した。1名のみ胃・十二指腸病変を副所見として採用することに反対したが、その他の項目は全て賛同された。ただし、副所見aの不整形潰瘍に関しては不整形~類円形潰瘍に変更した方がよいこと、胃・十二指腸病変の具体的所見は註釈として記載すること、が指摘された。副所見の改訂に伴い、確診例と疑診例も変更したが、全員がその変更を支持した。

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

「病型分類」に関しては、特殊型の定義が不明瞭であるために整合性がとれない記載になっているのではないかと、との回答があった。

Indeterminate colitisに関する「付記」に関しては、現行案に比べて内容を大幅に縮小し、若干の文言の変更を除けば全員が暫定案を支持した。

以上の結果に基づき作成した暫定案第二版に関する第二回アンケート調査でも12名全員から回答が得られた。

「概念」に関しては、1名が文言の変更を指摘したにとどまった。

「主要事項」では、「好発年齢」の中に具体的な肉眼形態が記載されていることが不適切であるとの指摘があった。また、「臨床症状」に腸穿孔を加えた方がよいことも指摘された。「消化管病変」では、skin tag から edematous skin tag への変更が望ましく、合併症にも腸穿孔を加えたほうがよいことが指摘された。「消化管外病変」では、内容に関する問題点は指摘されなかったが、項目名を「消化管外病変（二次的な合併症を含む）」にした方がよいとの指摘があった。

「開腹時所見」は、1名が以前の班会議で提唱された英語表記の開腹所見分類を参考に文言を変更したらいいのではないかと提案した。

「病理学的所見」に関しては、1名（8%）が「局所性→不均衡炎症」の「非連続性→不均衡炎症」への変更を提案した。

「診断の基準」に関して、「主要所見・副所見」は暫定案第二版がそのまま支持された。「確診例・疑診例」では、病理専門医である1名が、肉芽腫が確認できない症例は確診例にすべきではない、との考えを示し、確診例、疑診例ともに大幅に変更することを提案した。

「病型分類」に関しては、欧米で頻用されている狭窄型、瘻孔型、炎症型という病態分類も併記した方がよいことを提案した。また、虫垂限局型を記載することに対する疑問も投げ掛けられた。

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

以上の結果を踏まえて作成した暫定案第三版（表1～5）に関して、WG に対する第3回アンケート調査を行った。12名全員から回答が得られ、回収率は100%であった。

「概念」「消化管外病変」「付記」に関しては、12名全員が暫定案第三版を全面的に支持した。「臨床症状」「註釈」に関しても、1名が字句の変更を希望するにとどまった。

「消化管病変」では「合併症」の中に膿瘍を加えた方がよいとの指摘がなされた。

現行案にはない「開腹時所見」では、1名のみが前回のアンケート通り英語表記分類を盛り込むことを主張し、註釈として記載するように要求した。

「病理学的所見」に関しては、1名が局所性→不均衡炎症、の部分、非連続性→不均衡炎症への変更を提案した。

「診断の基準」に関して、主要所見・副所見の変更は指摘されなかった。確診例・疑診例の定義も、前回のアンケートで提案した1名のみが病理中心の診断基準を支持したが、残りの11名は改訂案をそのまま受け入れた。

「病型分類」に関しては、病態による分類を追記していたが、その中の瘻孔型との用語を瘻孔形成型に変更した方がよいと指摘された。

（3）分担研究者および研究協力者に対する最終アンケート調査ならびに班会議総会における討議

三回にわたるWGへのアンケート調査結果に基づき作成したWG改訂案（表1～5）を55名の分担研究者および研究協力者に郵送し、最終アンケート調査を行ったところ、52名（94.5%）から回答を得た。

「概念」に関して、3名が変更を提案したが、うち2名は皮膚病変の追加が必要と回答した。班会議総会での討論し、WG案に皮膚病変を追記することとした。

「主要事項」では、「好発部位」に肛門を加えることを2名が提案したが、班会議総会では否決された。「臨床症状」に関しては、2名が腹部不定愁訴の記載は不要と回答したが、班会議総会ではその必要性が再確認された。また、1名は腸瘻孔という用語に違和感があり、内瘻や外瘻に変更した方がよいのでは提案した。班会議総会では、内瘻、外瘻という用語を併記したうえで腸瘻孔という用語を使用することが承認された。「消化管病変」では、1名のみ腸癌という用語に対して疑問を抱いたが、班会議総会ではそのまま使用が認められた。

「消化管外病変」は、1名が低蛋白血症の追記を提案したが、低蛋白血症は栄養代謝の項目に既に記載されており、それを見逃して回答したものと考えられた。なお、肛門病変にcavitating ulcerの記載があるが、一

一般医師には聞き慣れない用語であるため、定義を註釈として記述しておいた方がいい、との意見が班会議総会で提案された。WGの外科メンバーに確認し、cavitating ulcerに関する註釈を追記することとした。

「開腹時所見」は34名(65%)が英語表記分類は必要ないと回答したが、14名(27%)は英語表記分類を註釈として追記してよいと答えた。3名は変更を提案したが、うち2名が英語表記分類にのみ記載されている3項目を日本語に直して追記することを提案した。総合的に判断し、腸管狭窄、瘻孔形成(内瘻、外瘻)、腸管塊状癒着を追記することを班会議総会で提案し、全会一致で承認された。

「病理学的所見」に関しては、1名の病理医が生検組織所見に、陰窩に配列異常が認められること、basal plasmacytosisやdistal Paneth cell metaplasiaなどのIBD所見がしばしば認められること、の2点を追記するよう提案した。その案に関してはWGの病理メンバー2名へ再確認したが、2名ともクローン病に対する特異性の高い所見のみの記載が望ましいと回答し、新提案の2項目の追記は必要ないという意見で一致をみた。班会議総会でもWG案のままでよいことが確認された。

「診断の基準」に関して、「主要所見・副所見」では3名がアフタや小潰瘍は縦列することこそが重要であると指摘した。縦列に関しては註釈の中に記載することとし、班会議総会で承認された。「確診例・疑診例」では、2名が肉芽腫の確認がない限り確診としない病理案を支持した。しかし、臨床医師からは、肉芽腫の検出率の低さを指摘され、肉芽腫が確認されない限りクローン病と診断できない基準では極めて不都合でありunderdiagnosisが増加する、との意見が多数寄せられ、病理中心の診断基準には絶対反対の立場が多く認められた。班会議総会でも同様の意見となり、病理中心の診断基準案は否決された。さらに、2名は疑診例を少なくすることを希望した。しかし、疑診例は決してクローン病と診断するわけではなく、医療給付の対象になるわけでもない。慎重に経過観察しなければならない症例であることを認識させるためのものであることが班会議総会でも再確認され、疑診例の基準は減らす必要がないとの結論に至った。

「病型分類」に関しては、1名が一次病変の直接の

影響で生じた病変を病型に含めるのかどうかを尋ね、1名は小潰瘍やアフタの存在部位も病型に反映させる新分類を希望した。いずれの提案に関しても、班会議総会で追記や再検討の必要性がないことが確認された。

Indeterminate colitisに対する「付記」に関しては、2名が若干の追記を希望し、1名は現行案にもどしていいのではないかと提案した。しかし、班会議総会では、WG改訂案のままでいいことが確認された。

D. 考察

診断基準を改変する理由は、その疾患ではない患者を確実に除外できるようにすることとともに、確定診断が得られないがために適切な治療が受けられず不利益を被っている患者を減少させるためである。そのためには、感度も特異度も現行の診断基準案より改善させなければならない。すなわち、クローン病に特異的な病態や形態学的変化を新たな診断所見として採用しなければ、そのような基準にはならない。その特異的な項目が、肛門病変と胃・十二指腸病変である

肛門病変が腹部症状よりも先行して出現することが多いことはよく知られており、とくに一次性肛門病変ではクローン病の特異性も高い。よって、肛門病変を診断基準として採用することに異論を唱えるものは皆無であった。問題点は、クローン病の診断は内科医が行うことが圧倒的に多いことである。内科医は肛門診察に不慣れなため、診断基準として肛門病変を採用しても的確に利用できるかどうかは問題である。特に、クローン病を専門にしていない一般医師の場合はますます肛門病変診断に対する抵抗感があると考えられる。そのために、クローン病肛門病変肉眼所見アトラス(3)を十分に参照することを啓蒙し、的確な評価を行ってもらう必要がある。クローン病肛門病変肉眼所見アトラスの普及に関しては、現時点では若干疑問視されるため、一般医師に対して如何にして配付していくかは急務である。肛門病変も典型病変であればよいが、非典型的な病変の場合は安易に結果を出さず、クローン病に精通した肛門病専門医の診断を仰ぐようにしなければならない。underdiagnosisやoverdiagnosisを防ぐことは重要な課題である。一般医師を対象とする診断基準の中に専門医の判断の重要性が説かれているの