

(3) 平成 20 年度第 1 回：8 週間隔投与で緩解維持困難なクローン病に対する治療戦略：倍量投与か投与期間短縮か

計画的維持投与の新たな問題点として、8 週間隔での寛解維持困難例（2 次無効）に対する対応を論じた。当科での治療成績では、高用量での 8 週間隔投与よりも、むしろ 5mg/kg のまま投与期間を 4～6 週間隔に短縮することで、高率に再緩解導入が可能であり、より長期的な QOL の向上に寄与するものと考えられた。さらに製薬会社による IFX 倍量投与の臨床試験のみならず、投与期間短縮の効果と安全性を多施設共同研究で行うことを模索したが、保険適応外使用に対する査定が予想以上に厳しく多施設共同研究の実施は困難と結論された。

(4) 平成 20 年度第 2 回：免疫調節剤継続群・中断群・非併用群での緩解維持効果の相違

IFX の 2 次無効による投与期間短縮は、40-60% にも及んでいることが明らかになった。ならば、2 次無効に陥る症例を抑制する観点から、再度免疫調節剤併用の意義を論じた。

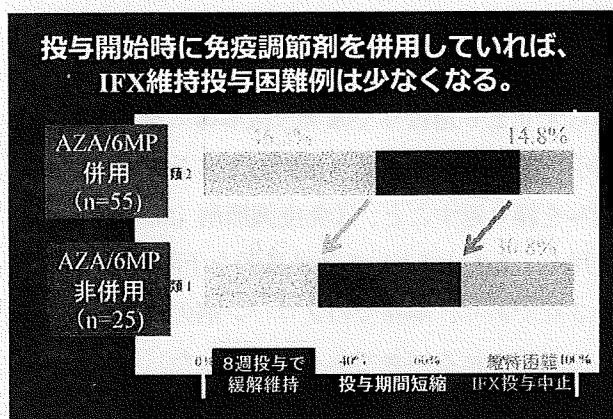


図 1：免疫調節剤併用の有無による Infliximab 計画的維持投与の成否 (%)

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

なることを抑制していた。

AZA/6MP 併用による肝脾 T 細胞リンパ腫発生のリスク管理は重要であるが、この結果は AZA/6MP 併用を支持する結果であった。

(5) 平成 21 年度第 1 回：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

IFX2 次無効の対策のひとつとして、GCAP/GMA の有用性を検討した。奏功率は 45.5% を示したが、再緩解導入率はわずか 9.1% であった。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結論した。

(6) 平成 21 年度第 2 回：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

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。

より治療目標を高くすれば、免疫調節剤併用はやはり望ましい結果であり、2 次無効を予防する意義も存在していた。

E. 結論

IFX の計画的維持投与は、2 次無効防止し癒痕治癒を含む完全寛解をめざすのならば、本来 AZA/6MP 併用が望ましい。中途半端なリスク回避ではなく、この事実を踏まえリンパ腫併発のリスク管理法も議論すべきである。

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.

3) Nakahara S, Arimura Y, Saito K, Goto A, **Motoya S**, Shinomura Y, Miyamoto A, Imai K. Association of SLC22A4/5 Polymorphisms with Steroid Responsiveness of Inflammatory Bowel Disease in Japan. Dis Colon Rectum. 2008 May; 51(5):598-603.

4) 津谷亮介、**本谷 聡**、田中浩紀、中垣 卓、西岡 均、萩原 武、小澤 広、黒河 聖、安保智典、今村哲理。Infliximab が有効であったシクロスポリン抵抗性難治性潰瘍性大腸炎の1例。日本消化器病学会誌:105(5)679-685, 2008.

5) 田中浩紀、**本谷 聡**、今村哲理。クローン病に対する Infliximab の効果と問題点：大腸病変と小腸病変の比較。消化器科:45(4), 395-401. 2007.

6) **本谷 聡**、田中浩紀、中垣 卓、ほか。Crohn 病における Infliximab 治療：粘膜治癒の維持と腸病変の推移。胃と腸:42(13), 1832-1842. 2007.

2. 学会発表

1) **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。

2) **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。

3) 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。

4) **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

5) **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。

6) **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

7) 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。

8) 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：ステロイドナীব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。

9) 下立雄一、渡邊秀平、**本谷 聡**「潰瘍性大腸炎：外科治療のタイミング」潰瘍性大腸炎術後回腸囊炎発症例の術前腸管活動性とその長期予後の関係。第5回消化管学会総会、2009,2.東京。10) 渡邊秀平、下立雄一、**本谷 聡**「クローン病：内科外科の治療ストラテジー」Infliximab 計画的維持投与における免疫抑制剤併用の効果。第5回消化管学会総会、2009,2.東京。

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

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

1 3) **本谷 聡**「クローン病の再燃を断ち切る」インフリキシマブ維持治療がもたらしたクローン病治療の変遷。第 9 4 日本消化器病学会総会、2008, 5. 福岡。

1 4) **本谷 聡**、那須野正尚、今村哲理「クローン病の長期予後：本邦のエビデンスを求めて」クローン病に対する Infliximab Top-down 治療による長期成績：Top-down 治療開始時期、病型の相違を含めて。第 9 4 日本消化器病学会総会、2008, 5. 福岡

1 5) 那須野正尚、**本谷 聡**、今村哲理。「炎症性腸疾患：分子標的治療の新展開」難治性潰瘍性大腸炎に対する抗 TNF- α 抗体 (Infliximab) の緩解導入と維持投与による長期成績。第 9 4 日本消化器病学会総会、2008, 5. 福岡。

1 6) **本谷 聡**、那須野正尚、今村哲理。IBD の新しい治療法の評価—現状と問題点—：クローン病に対する抗 TNF- α 抗体 (infliximab) 計画的維持投与による長期成績。第 62 回日本大腸肛門病学会学術集会。2007, 11, 2. 東京高輪プリンスホテル。

1 7) **本谷 聡**、那須野正尚、今村哲理。Infliximab 計画的維持投与法の現況と問題点から展望したクローン病の長期治療指針。第 49 回日本消化器病学会大会、2007, 10, 19. 神戸ポートピアホテル。

1 8) 田中浩紀、**本谷 聡**、今村哲理。Infliximab 計画的維持投与における免疫抑制剤、成分栄養療法の長期併用効果の検討。第 93 回日本消化器病学会総会、2007, 4, 21. ホテル青森。

1 9) **本谷 聡**。Infliximab はクローン病の natural history を変えるか：再入院率、癒痕治療率からみた緩解維持期間の検討。第 93 回日本消化器病学会総会、2007, 4, 20. ホテル青森。

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

Image Enhanced Endoscopy による潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡の有用性

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：潰瘍性大腸炎に対するサーベイランス内視鏡は、その至適方法が未確立である。Image Enhanced Endoscopy や色素拡大内視鏡を用いた、効率の良いサーベイランス内視鏡法の確立と、視認不可能な dysplasia に対する PDD の有用性を検討した。

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

Image Enhanced Endoscopy を主体とした潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡法の確立

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎長期経過例に、NBI 全大腸観察によるサーベイランス内視鏡を行い、異常所見に AFI や色素拡大内視鏡を併用して質的診断をおこなった。内視鏡的に視認不可能な flat dysplasia に対し、5-ALA による PDD (Photodynamic diagnosis) を行った。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の審査を通過。

C. 研究結果

NBI によるサーベイランス内視鏡は、白色光で拾い上げて色素拡大内視鏡を併用したサーベイランス内視鏡と同等の病変検出率であった。AFI は病変の質的診断に寄与した。PDD は他の様々な検査法で視認不可能であった flat dysplasia を認識できた。

D. 考察

Image Enhanced Endoscopy で拾い上げ、色素拡大内視鏡による精査を行うか絞り込むことで、検査

時間の短縮が図れた。PDD は二次精査に有用であった。

E. 結論

Image Enhanced Endoscopy を併用した潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡は従来の検査法より効率がよく、かつ存在診断、質的診断に寄与すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe K, Hida N, Ajioka Y, Hori K, Kamata N, Sogawa M, Yamagami H, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Matsumoto T, Arakawa T. Photodynamic diagnosis of endoscopically invisible flat dysplasia in patients with ulcerative colitis by visualization using local 5-aminolaevulinic acid-induced photosensitization. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010 (in press)

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 2. 実用新案登録 3. その他
すべてなし

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、慶応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、定期的に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究班によるこれまでの検討で、有所見部から生検組織を採取する、いわゆる狙撃生検の有用性が示されてきた。

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

B. 研究方法

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

(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ル委員会により、臨床

試験の内容として、下記の項目が決定された。

(1) 試験方法：step biopsy 群と狙撃生検群に割り付ける無作為化比較試験(Randomized controlled trial)。

(2) 対象：発症後7年以上経過した潰瘍性大腸炎症例(左側大腸炎型・全大腸炎型)。

(3) 生検採取方法：step biopsy 群では、欧米のガイドラインに示されている step biopsy 採取方法に準拠する。すなわち、10cm 毎に4個ずつの生検組織を採取し、有所見部が認められた場合には、その部位からも生検組織を採取する。狙撃生検群では、これまでに行われた厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の多施設共同研究で施行された方法に準拠して生検組織を採取する。

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

(5) 予定登録症例総数 200 例

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

3) Tanaka T, Watanabe T, Kazama Y, Tanaka J, Kanazawa T, Kazama S, Nagawa H. Loss of Smad4 protein expression and 18qLOH as molecular markers indicating lymph node metastasis in colorectal cancer—a study matched for tumor depth and pathology. *J Surg Oncol* 97(1):69-73, 2008

4) Ohnishi T, Watanabe T, Nozawa H, Kitayama J, Nagawa H. Telomerase activity of blood samples and recurrence of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 55(86-87):1513-1518, 2008

5) Watanabe T. Recent advances in chemotherapy and chemoradiotherapy for gastrointestinal tract cancers. *Int J Clin Oncol* 13(6):472-473, 2008

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

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

8) 渡邊聡明. 消化器癌 21世紀のサーベイランス 大腸癌とサーベイランス 遺伝子診断の立場から.

Modern Physician 28(7):1016-1021, 2008

2. 学会発表

1) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H. Prognosis and metastatic potential of colorectal carcinoids compared with adenocarcinomas: Results of nationwide registry over 15 years. 44th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL, USA. 2008年6月2日

2) Watanabe T. Preoperative chemoradiotherapy for lower rectal cancer. 3rd Colorectal Disease Symposium in Tokyo. Tokyo, Japan. 2008年6月21日

3) Watanabe T, Matsumoto T, Watanabe M, Hibi T. For the establishment of surveillance of colitic cancer. 3rd Japan-Korea IBD Symposium 'Highlight of IBD in Asia: From Research to Clinic'. Seoul, Korea. 2008年9月20日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記事項なし

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

炭酸ガス送気内視鏡の炎症性腸疾患における意義

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：クローン病長期経過例の増加に伴い、残存腸管の癌の合併が問題となってきた。当該施設ならびに関連施設での治療歴のあるクローン病に合併した大腸癌の罹患率を検討すると、標準人口に比して有意に高値であった。一方、癌スクリーニング法として、炭酸ガス送気内視鏡検査法は安全性かつ操作性に問題なく実施できると考えられた

共同研究者 水島恒和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

潰瘍性大腸炎における大腸癌の合併は良く知られており、スクリーニング法も導入されているが、クローン病についての本邦における報告は少ない。しかしながら、クローン病では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た。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。

そこで、残存腸管の経過中での定期的なスクリーニングが必要となる。一般に、内視鏡検査が行なわれているが、狭窄病変を伴うクローン患者では空気の送気による腹満にて検査が完遂できない場合がある。炭酸ガスは空気に比して、実に150倍という高い被吸収性を有し、炭酸ガス送気内視鏡では検査中、および検査後の腹痛を有意に軽減できることが示されている。そこで、狭窄病変を伴うクローン病での炭酸ガス送気内視鏡の安全性ならびに操作性についてパイロット研究

を行い検討した。

B. 研究方法

当院及び関連施設で治療歴のあるクローン病患者294名（男性204例、女性90例）を対象として、診療録の患者情報より、大腸癌合併状況について検討した。クローン病診断時年齢は中央値で24歳、観察期間は13年であった。

炭酸ガス送気内視鏡を用いた、研究対象者は、14例（男性9、女性5名）であり、年齢中央値37、疾患別ではクローン病9例、潰瘍性大腸炎5例であった。

C. 研究結果

クローン病患者294名の内、7例の大腸癌を経験した。癌診断時年齢は中央値で51歳、クローン病診断時から24年経過していた。本邦での大腸癌罹患率に対する標準化比は5.80と有意に高値を示した。

検査所要時間は中央値で29分、完遂率は93%であり、炭酸ガス送気による全身への影響は認めなかった。内視鏡操作性についても、特に問題を認めなかった。

D. 考察

欧米と同様に、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り、今後は患者にとって、低侵襲で安全な癌サーベイランス法の確立が必要となる。

E. 結論

クローン病の経過観察中に合併する残存腸管の癌、特に大腸癌罹患率は高率であった。そうした癌に対す

るスクリーニング法として、炭酸ガス送気内視鏡検査は安全性、操作性に問題なく実施できると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. Kiyokazu Nakajima, Yoshihito Souma, Shuichi Ohashi, Toshirou Nishida.

Is it really necessary to close gastrotomy in NOTES? A lesson learned from laparoscopic intragastric surgery.

Gastrointestinal Endoscopy 68(2): 403-404, 2008.

3. Takeshi Omori, Kiyokazu Nakajima, Shuichi Ohashi, Tsuyoshi Takahashi, Junichi Nishimura, Yoshiki Sawa, Toshirou Nishida.

Laparoscopic Intragastric Surgery Under Carbon Dioxide Pneumostomach.

Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques 18(1):47-51, 2008.

4. 中島清一、高橋剛、相馬大人、西村潤一、西田俊朗 . 「NOTES」における至適な送気法. 日本コンピュータ外科学会誌 9(2):73-77, 2007.

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

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

外科治療による難治性の克服と外科治療成績向上にむけて
平成 19 年度～平成 21 年度の研究総括

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：内科治療の進歩に合わせた Up-to-date の診断基準、治療指針を策定する中で、診断基準、治療指針に取り入れるべき事項について外科の立場から検討した。外科治療成績のさらなる向上と術後 QOL の向上を計るには、やはり内科と外科の連携が重要で、本研究班が目指す内科、外科を統合した治療指針が望まれる。

共同研究者：

小山文一、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⁾
健生会奈良大腸肛門病センター²⁾

A. 研究目的

炎症性腸疾患に対する外科治療は、潰瘍性大腸炎に対しては大腸垂全摘・回腸囊肛門（管）吻合術、クローン病の腸管病変に対しては狭窄形成術を併用した minimal surgery と標準的術式が広く行われ、一定の成績が得られるようになった。しかし、内科治療の進歩に合わせて外科治療も見直しが必要である。本研究班においても Up-to-date の診断指針、治療指針を策定する中で、診断基準、治療指針に取り入れるべき事項について、外科の立場から検討した。

B. 研究方法

平成 19 年度は外科手術の工夫として、潰瘍性大腸炎の回腸囊肛門（管）吻合術の難易度にかかわる温存直腸における炎症のコントロール方法について検討した。平成 20 年度は外科治療を含む潰瘍性大腸炎治療指針の改定に合わせ、就学期における難治性潰瘍性大腸炎の手術適応について検討した。また、潰瘍性大腸炎術後の QOL に大きく関わる回腸囊炎の治療についてセフ

テム系抗生剤の有用性を評価し、多施設共同臨床比較試験実施の可能性について検討した。さらに回腸囊炎治療の効果判定に重症度評価が不可欠であるので、平成 21 年度は回腸囊炎診断に関わる内視鏡医間の内視鏡診断のばらつきについて検討した。クローン病についても、特に直腸肛門管癌合併の外科治療成績が著しく不良であるので、外科治療成績の向上を目指し、根治可能な病期での発見のためのサーベイランス法について検討した。

C. 研究結果

1. 潰瘍性大腸炎の回腸囊肛門（管）吻合術前には下部直腸に対し積極的に局所療法を行うことにより、温存直腸・肛門管の炎症を制御し、ステロイド全身投与の減量・中止を計ることが可能となった。

2. 就学期における難治性潰瘍性大腸炎の手術に際しては学校の春休み、夏休み、冬休みに合わせた手術日の設定など患者さんに負担の少ない治療計画を約 80%の症例で実施できた。

3. 難治の回腸囊炎 4 例に対し、第二世代のセフェムを単独で使用し、2 週間以内に 2 例が症状消失、2 例に症状改善が得られた。しかし、投与期間は 21～40 日と比較的長期投与を要した。

4. 回腸囊炎の重症度評価においては内視鏡的評価が欠かせないが、研究班で作成した内視鏡的重症度の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が、内視鏡的重症度の判定はばらつきが大きかった。

5. クロウン病に合併した直腸肛門癌 (CD 群) と非クロウン病痔瘻癌の自験例を含む本邦報告例 (非 CD 群) の検討では、癌診断時年齢は CD 群が平均年齢で約 20 年若く、痔瘻病悩期間も短期の傾向があると分かった。また、粘液癌の頻度は CD 群 48.0%、非 CD 群 64.4% と CD 群の方がやや低かった。

D. 考察

自然肛門温存手術が確立された潰瘍性大腸炎の外科治療に残された課題は、腹腔鏡手術を含むより低侵襲の手術、術後合併症のさらなる低減、さらに内科治療の進歩に合わせた手術適応の見直しである。

1) 術後合併症の低減のため、手術適応を検討すべき難治症例では内科治療の段階から温存直腸の術前管理に目を向けて局所治療に重心を移すことが重要と考えられる。

2) 回腸囊炎の診断、治療はまだエビデンスが少なく、引き続き検討が必要である。回腸囊炎に対する抗菌剤の有効性に対する臨床比較試験は少なく、多施設共同臨床比較試験実施の価値があると考えられた。

3) 進学、就職という人生のひとつの節目にさしかかる就学期の難治例には特別な配慮が必要で手術適応について付記が望ましいと思われた。

クロウン病においては、外科治療成績の向上が最重要課題である。クロウン病における癌化は、まだ頻度は少ないものの、報告例が漸増しており、潰瘍性大腸炎と同様に cancer surveillance が問題となってきた。クロウン病は壁肥厚や壁外への炎症の波及がみられることが多く、癌の早期診断が難しい。とくに直腸肛門部癌は発見時に高度進行例が多く、予後が不良である。欧米においても具体的な cancer surveillance 法は確立しておらず、欧米に比し種々の診断モダリティを使用出来る環境が整っているわが国で cancer surveillance 方法のコンセンサスを作り上げる意義は大きい。

E. 結論

炎症性腸疾患の外科治療成績のさらなる向上と術後

QOL の向上を計るには、まだいくつかの課題がある。

これらの解決には、やはり内科と外科の連携が重要で、内科は難治例、重症例に対しては手術適応を意識した治療が望まれ、外科からは内科治療からスムーズに外科治療へ移行できるよう内科へ積極的に働きかける必要がある。総論ではなく、可能な限り具体的な適応や対処法として治療指針に反映させて示す時期にきていると思われる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hisai F, Matsui T, Aoyagi K, Inoue N, Hibi T, Oshitani N, Fujii H, Kobayashi K, Suzuki Y, Tanaka S: Validity of activity indices in ulcerative colitis: comparison of clinical and endoscopic indices. *Digestive Endoscopy* 22(1): 39-44, 2010.

2. Fukuda Y, Takazoe M, Sugita A, Kosaka T, Kinjo F, Otani Y, Fujii H, Koganei K, Makiyama K, Nakamura T, Suda T, Yamamoto S, Ashida T, Majima A, Morita N, Murakami K, Oshitani N, Takahama K, Toshihara M, Tsujikawa T, Watanabe M: Oral spherical adsorptive carbon for the treatment of intractable anal fistula in Crohn's disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 103: 1721-1729, 2007.

3. 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

4. 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.

5. 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.

6. 藤井久男: Colitic cancer—サーベイランスと外科治療. Gastroenterol Endosc. 50(8): 1699-1710, 2008.

7. 向川智英、藤井久男、小山文一、中川正、小林豊樹、児島祐、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介: 潰瘍性大腸炎緩解期に発生した腸管囊腫様気腫症の1例. Gastroenterol Endosc. 50(5): 1319-1324, 2008.

8. 横山貴司、石川博文、坂本千尋、藤井久男、渡辺明彦: Crohn 病の腸管膀胱瘻に対して尿管皮膚瘻を施行した1例. 日本臨床外科学会雑誌 70(1): 213-218, 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. 植田剛、小山文一、中川正、内本和晃、大槻憲一、中村信治、錦織直人、藤井久男、中島祥介: ビデオシンプジウム 大腸全摘・回腸肛門吻合術に対する手術の工夫 大腸全摘・回腸囊肛門吻合術における粘膜剥去法の工夫 ローンスターレトラクターと回転式開肛器を用いた粘膜下層注入併用による経肛門的粘膜剥去法. 第64回日本大腸肛門病学会総会 (福岡) 2009. 11. 7.

3. 中川正、藤井久男、小山文一、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: ワークショップ IBD の手術適応とタイミング (外科、内科の立場から) 就学期における難治性潰瘍性大腸炎の手術適応について. 第64回日本大腸肛門病学会総会 (福岡) 2009. 11. 6.

4. 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.

5. 中村信治、庄雅之、小山文一、野見武男、赤堀宇広、榎本浩士、中川正、内本和晃、大槻憲一、山戸一郎、植田剛、藤井久男、中島祥介: エリスロポイエチンの炎症性腸疾患に対する新規治療の可能性. 第109回日本外科学会定期学術集会 (福岡) 2009. 4. 2.

6. 中川正、藤井久男、小山文一、向川智英、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介: 潰瘍性大腸炎手術適応例における直腸潰瘍の管理. 第63回日本消化器外科学会総会 (札幌) 2008. 7. 17.

7. 中村信治、庄雅之、小山文一、野見武男、赤堀宇広、榎本浩士、向川智英、中川正、内本和晃、大槻憲一、藤井久男、中島祥介: 炎症性腸疾患に対するエリスロポイエチンによる新規治療戦略の可能性. 第63回日本消化器外科学会総会 (札幌) 2008. 7. 16.

8. 中村信治、庄雅之、小山文一、野見武男、赤堀宇広、榎本浩士、向川智英、中川正、内本和晃、大槻憲一、藤井久男、中島祥介: 炎症性腸疾患に対するエリスロポイエチンによる新たな治療の可能性とその機序. 第108回日本外科学会定期学術集会 (長崎) 2008. 5. 16.

9. 中川正、藤井久男、小山文一、向川智英、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介: 直腸に広範な潰瘍を形成した潰瘍性大腸炎4例の検討. 第94回日本消化器病学会総会 (福岡) 2008. 5. 10.

10. 中川正、藤井久男、小山文一、向川智英、児島祐、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介: 潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌5例の検討. 第62回日本大腸肛門病学会総会 (東京) 2007. 11. 2.

11. 石川博文、渡辺明彦、山本克彦、大山孝雄、右田和寛、中村卓、坂本千尋、中西敬介、藤井久男: 潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌3例の検討. 第62回日本大腸肛門病学会総会 (東京) 2007. 11. 2.

12. 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.

13. 中川正、藤井久男、小山文一、向川智英、内本和晃、大槻憲一、中村信治、中島祥介: 直腸に広範な潰瘍を形成した潰瘍性大腸炎4例の検討. 第87回日本

日本消化器病学会近畿支部例会（大阪） 2007. 9. 8.

14. 中村信治、庄雅之、小山文一、向川智英、中川正、内本和晃、大槻憲一、野見武男、赤堀宇広、榎本浩士、藤井久男、中島祥介：炎症性腸疾患マウスモデルにおける Erythropoietin の障害抑制効果についての検討. 第 62 回日本消化器外科学会総会（東京）2007. 7. 18.

15. 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：シンポジウム平滑筋臓器における免疫・炎症に関わるプレイヤー達基礎から臨床まで 炎症性腸疾患 (IBD) における平滑筋の関わり（榎原）. 第 49 回日本平滑筋学会総会 2007. 7. 4.

16. 中村信治、庄雅之、小山文一、向川智英、中川正、内本和晃、大槻憲一、野見武男、赤堀宇広、榎本浩士、藤井久男、中島祥介：炎症性腸疾患マウスモデルにおける Erythropoietin の障害抑制効果. 第 107 回日本外科学会定期学術集会（大阪）、2007. 4. 13.

17. 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、石川博文、渡辺明彦：腸管膀胱瘻を合併したクローン病 (CD) の診断と治療. 第 107 日本外科学会定期学術集会（大阪） 2007. 4. 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

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

外科系関連研究の総括

研究分担者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科 教授

研究要旨：渡辺班の外科系プロジェクトについて、現在までの総括を行った。従来型の本研究班が本邦における実態調査に加え新たな前向き研究も増加しつつある。研究チームとして国際的にも認知されるためには、テーマの選定や研究デザインを吟味すると共に、研究スピードの促進もはかられる必要がある。

共同研究者

渡辺和宏、小川 仁、羽根田祥、鈴木秀幸（東北大学大学院生体調節外科）

福島浩平（東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学）

舟山裕士、高橋賢一（東北労災病院大腸肛門外科）

杉田 昭（横浜市立市民病院外科）

渡邊聡明（帝京大学医学部消化器外科）

池内浩基（兵庫医科大学外科学）

亀岡信悟（東京女子医科大学第二外科）

楠 正人（三重大学大学院消化管・小児外科学）

畠山勝義（新潟大学大学院消化器・一般外科）

藤井久男（奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部）

二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）

吉岡和彦（関西医科大学附属牧方病院外科）

渡邊昌彦（北里大学医学部外科）

プロジェクト研究「外科的治療法の工夫」（佐々木）、「外科的治療の予後」（杉田先生）、癌サーベイランス法の確立（渡辺先生）から、外科系関連のものを抽出した（図1）。

研究のほぼ終了した課題は、学会発表や論文投稿を通じ成果を広くかつ迅速に公表する努力が必要である。その中で、研究分担者が特に比較かかわったものについて概要をする。

1) クロウン病

クローン病術後再発の問題は、本疾患の外科治療の中で最重要課題といっても過言ではない。この問題に関し、わが国で開発された成分栄養療法の再発予防効果について検討がなされ、結果を解析中である。それに引き続いて外科治療とInfliximab 併用の緩解維持効果について前向き無作為比較試験がスタートし症例を集積中である。クローン病肛門病変については、ガイドラインや診断基準に加えることがなされた。詳しくはそれぞれの報告を参照されたい。

新たな検討課題として、人工肛門症例の経過、癌サーベイランス、腸管機能不全の調査が開始されている。

2) 潰瘍性大腸炎

回腸囊炎の診断基準について、Pouchitis Disease Activity Index (PDAI)と対比しながら、厚労省の診断基準の有用性を検討すると共に、治療指針の内容についても検証する必要がある。とくに、再燃を繰り返したり抗生物質で改善のみられない症例に対し有効な治療法を確立することが

A. 研究背景

炎症性腸疾患における内科治療の進歩は著しいものがあるが、各疾患の自然史の中で外科治療を適切な時期に、また、どのような術式を適応するかによって患者の長期的なQOLが大きく左右されることが認識されつつある。厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（以下渡辺班）においても、日常臨床における問題点を抽出し、インパクトのあるテーマを選別すること、エビデンスレベルの高い結果をまとめ上げることが求められる。

B. 外科系関連プロジェクトの概要

求められる。そこでは、難治性の回腸囊炎に対しても原疾患と同じように緩解維持あるいは再発予防といった考え方が必要である。かかる観点から、回腸囊炎の実態調査、診断基準および治療指針の検証を行った。現在結果を集計中であり、我が国における回腸囊炎は抗生剤治療に比較的良く反応するものの、抗生剤抵抗性あるいは依存性症例も決して少なくないことが明らかとなっている。

術後長期経過例の予後は、外科治療の適応拡大を考慮する上できわめて重要である。内科治療の進歩によって手術症例ははたして減少したかという課題について興味深い検討がなされた。また、骨粗鬆症は本疾患が若年発症し長期の経過をたどることや術前のステロイド蓄積を考慮すると、近い将来必ずや大きな問題となる。人種差や生活習慣の違いを考慮した解析がなされた。詳しくは、個別の報告を参照されたい。

3) クロウン病、潰瘍性大腸炎両者に関する課題

周術期の合併症は、古くて新しい問題であるがあまり解析がなされてこなかった。今回、感染性合併症と血栓症を中心に調査が開始された。詳しくは、個別の報告を参照されたい。

C. おわりに

外科系のプロジェクトチームは、分担研究者、研究協力者をはじめ多くの外科医の積極的な協力によって、様々な成果を生み出すことができた。今後は研究班によって得られた成果を、国内および海外の学会で、また論文化することによって積極的にアピールすることが重要である。また、研究チームとして国際的にも認知されるべきである。そのためには、テーマの選定や研究デザインを吟味すると共に、研究スピードの促進もはかられる必要がある。その意味でも、研究班の枠組みを超えた「多施設臨床研究ネットワーク整備」が重要である。また、外科ならではの特性を生かした「臨床材料をもちいた病態の解明」を積極的に推し進め、外科医の行うあるいは外科医にしかできない基礎研究の底上げをはかる必要がある。

図1. 外科系関連プロジェクト

| 渡辺班発足時 | 現在 |
|-------------------------|--------------------|
| CD ED再発予防 | CD Infliximab 再発予防 |
| CD 妊娠出産 | CD 人工肛門例の経過 |
| UC CD 癌の実態 | CD 癌サーベイランス |
| UC 骨粗鬆症 | UC, CD 感染性合併症 |
| UC 長期予後 術式、QOL | UC, CD 深部血栓症、肺塞栓 |
| 回腸嚢炎実態調査、診断基準および治療指針の検証 | |
| CD 肛門病変 | ガイドライン、治療指針 |
| CD 腸管機能不全、SBS | |

炎症性腸疾患周術期の感染症

研究協力者 島山 勝義 新潟大学消化器・一般外科学 教授

研究要旨：炎症性腸疾患手術では、術前栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症発生率が高いことが予想される。当院における炎症性腸疾患手術症例の周術期感染症、特に surgical site infection (SSI) について検討した。当科で行った Crohn 病手術症例 44 例と潰瘍性大腸炎手術症例 69 例について検討した。Crohn 病では、SSI は 44 例中 21 例 (47.7%) に認めた。創外感染として、カテーテル感染を 11.3% に認めた。SSI の発生に影響する因子を検討したところ、出血量と汚染手術が危険因子であった。また SSI 発症群の入院期間は有意に延長していた。潰瘍性大腸炎では、SSI は 69 例中 29 例 (42.0%) に認めた。男性、輸血有、初回手術時の SSI 発症が SSI の危険因子であった。Crohn 病と同様に、SSI 発症群の入院期間は延長していた。

共同研究者：

岩谷 昭、飯合恒夫、松澤岳晃、高橋聡、
寺島哲郎、川原聖佳子、丸山 聡、谷 達夫
所属：新潟大学消化器・一般外科学

A. 研究目的

炎症性腸疾患手術では、術前栄養障害やステロイド治療などにより周術期感染症発生率が高いことが予想される。当院における炎症性腸疾患手術症例の周術期感染症、特に surgical site infection (SSI) について検討した。

B. 研究方法

対象および方法：1998 年 1 月から 2006 年 12 月までで、当科で行った Crohn 病手術症例 44 例と 1997 年 4 月から 2007 年 3 月までに、当科で潰瘍性大腸炎に対し回腸囊肛門吻合術を行なった 69 例。

C. 研究結果

① Crohn 病では、SSI は 21 例/44 例 (47.7%) に認めた。切開部表層 SSI は 15 例、切開部深層 SSI は 1 例、臓器/体腔 SSI は 8 例だった (重複あり)。創外感染としては、MRSA 腸炎 1 例、カテーテル感染 5 例 (11.3%) 認めた。潰瘍性大腸炎では、SSI は 29 例/69 例 (42.0%) に認めた。切開部表層 SSI は 15 例、切開部深層 SSI は 2 例、臓器/体腔 SSI は 17 例だった (重複あり)。創外感染としては、腸炎 3 例、肺炎 1 例、カテーテル感染 2 例認め、感染症と鑑別を要するステロイド離脱

症候群は 8 例に認めた。

② SSI の発生に影響する因子について検討したところ、Crohn 病では出血量と汚染手術が、潰瘍性大腸炎では、男性、輸血有、前手術に SSI 有が危険因子であった。

③ SSI 発症例は、有意に入院期間が延長していた (Crohn 30.5 日 VS 17.9 日、潰瘍性大腸炎 39.4 日 VS 26.2 日)。

④ Crohn 病手術の SSI で分離された菌はグラム陽性球菌、陰性桿菌、嫌気性菌と様々だったが、カテーテル感染はセラチアが検出されていた。

D. 考察

当院における炎症性腸疾患手術症例の SSI 発生率は Crohn 病 47.7%、潰瘍性大腸炎 42.0% と高率だった。SSI 発症例の入院期間は有意に延長していた。

E. 結論

今後、SSI を減少させるような術前術後管理、手術手技について検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。

2. 学会発表

第 69 回日本臨床外科学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

UC 患者手術後 SSI 発症抑制に対する LCAP の有効性および骨粗鬆症の現状調査

研究協力者 亀岡 信悟 東京女子医科大学第二外科 主任教授

研究要旨：①潰瘍性大腸炎（以下、UC）術後術野感染症（以下、SSI）の発症抑制に対する LCAP の有効性の検討：LCAP 療法を手術直後に行い好中球活性を制御し SSI 発症抑制の効果を検証する目的で共同研究を行った。手術症例 140 例（LCAP 施行 37 例、非施行 103 例）である。SSI 発症率は、LCAP 群 10.8%、対照群 28.2%であった（ $p=0.069$ ）。Ⅱ期分割手術では、LCAP 群 3.6%、対照群 24.4%で LCAP 群において有意に SSI 発症が低率であった（ $p=0.0134$ ）。術後入院期間は LCAP 群 36 例では 24.9 ± 11.1 （日）であったのに対し、対照群 103 例では 31.2 ± 14.6 （日）であり、術後入院期間は LCAP 群で有意に短縮されていた（ $p=0.018$ ）。LCAP 施行群の顆粒球エラスターゼ値の変動を SSI 発症例と非発症例で比較すると LCAP 施行前においても SSI 発症例で高値であった。潰瘍性大腸炎手術後の SSI 発症抑制に対し LCAP 療法は有効な治療である。

②骨粗鬆症の現状調査：9 施設において手術を施行した UC 術後症例のうち骨密度が測定された症例について、アンケート調査研究を行った。対象は潰瘍性大腸炎手術例 122 例で、手術適応は、骨障害 7 例、難治 84 例、癌 13 例、出血 12 例、その他 6 例であった。122 例中、骨粗鬆症は 63 例（51.6%）の症例に認められた。骨障害発生は 19 例（15.6%）であった（脊椎圧迫骨折 13 例、大腿骨頭壊死 6 例）。手術時年齢では 50 歳以上の症例が有意に骨粗鬆症の頻度が高かった（ $p=0.025$ ）。年齢別の傾向は女性では有意（ $p=0.02$ ）であったが男性では有意差は認めなかった。潰瘍性大腸炎の発症年齢、手術までの期間、入院回数、ステロイド総投与量では有意差を認めなかった。

骨粗鬆症発症は手術時年齢 50 歳以上の女性で特に高頻度であることが推測された。骨粗鬆症の合併を念頭に、予防と治療にあたる必要がある。

共同研究者

板橋道朗（女子医大 2 外）、飯塚文瑛（女子医大消内）、白鳥敬子（女子医大消内）、河野透（旭川医大 2 外）、楠正人（三重大学医学部消化管・小児外科学）、中村利夫（浜松医大 2 外）、竹末芳生（兵庫医大）池内浩基（兵庫医大 2 外）、大毛 宏喜（広島大外）
佐々木巖（東北大外）杉田昭（横浜市民外科）畠山勝義（新潟大外）二見喜太郎（福岡大筑紫病院外）渡邊聡明（帝京大外）国崎玲子（横浜市大難病医療センター）

潰瘍性大腸炎（以下、UC）患者の周術期には、SSI の危険因子が多数存在するため、通常の大腸手術よりも SSI の発症は高頻度である⁴。今回、LCAP 療法を手術直後に行うことによって好中球活性を制御し SSI 発症抑制の効果を検証する目的で、前向きに 6 施設による共同研究を行った。

B. 研究方法

2002 年 5 月から 2006 年 3 月において全国 6 施設で手術を施行した UC 患者に対して術後 LCAP 療法を施行し、SSI 発症抑制効果について検討した。対照群は同時期に手術を実施した UC 患者を対象とした。

LCAP の実施は、セルソーバ EXTM（旭化成メディカル社製）を使用し、抗凝固剤としてメシル酸ナファモスタットを用い術後 2 時間以内に開始した。

I UC 患者手術後 SSI 発症抑制に対する LCAP の有効性

A. 研究目的

(倫理面への配慮)

また、本研究およびLCAPの実施については、各医療機関の倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

1) SSI発症率: SSI発症率は、LCAP群全体では37例中4例(10.8%)に発症したのに対し、対照群全体では103例中29例(28.2%)に発症し、LCAP群においてSSI発症が抑制される傾向にあった($p=0.069$)。分割手術の程度別に検討すると、II期分割手術では、LCAP群では28例中1例(3.6%)に発症、対照群では86例中21例(24.4%)に発症しており、LCAP群において有意にSSI発症が低率であった($p=0.0134$)。

2) 術後入院期間: LCAP群36例では 24.9 ± 11.1 (日)であったのに対し、対照群103例では 31.2 ± 14.6 (日)であり、術後入院期間はLCAP群で有意に短縮されていた($p=0.018$)。

3) LCAP施行群の顆粒球エラスターゼ値の変動をSSI発症例と非発症例で比較するとLCAP施行前においてもSSI発症例で高値であった。

3) 安全性: LCAP施行中に発生した有害事象は、40例中5例(12.5%)に認められた。しかしながら、いずれも一過性のものであり、LCAP中止に至らず処置なく回復した。また、いずれもLCAP特有のものではなく体外循環治療に一般的に見られる有害事象であった。

D. 考察

潰瘍性大腸炎の周術期には、SSI発症の危険因子が多数存在するため、SSIの発症の頻度が高い。最近になり感染防御方策によりその頻度は低下することが判明したが、通常の周術期管理のみでは限界がある。一方、近年になり好中球活性が亢進するとSSIの頻度が増加することが明らかとなり、好中球活性の制御がSSIの抑制に重要な因子であることが判明した。さらには好中球活性の制御を目的とするLCAP療法を施行したところSSIの発症を抑制することができることが報告された。そこで、手術直後のLCAP療法によるSSI発症抑制の効果を検証する目的で、炎症性腸疾患を専門とする6施設において前向きに共同研究を行った。

SSI発症率は、LCAP群においてSSI発症が抑制される傾向にあった。特にII期分割手術では、LCAP群は3.6%のみに発症、対照群の24.4%に比べ低率でありLCAP

の施行は術後のSSI発症の予防に有効であった。術後の入院期間は、LCAP群で有意に短縮されていた($p=0.018$)。手術の分割術式別に検討すると2期分割手術では、LCAP群28例では 23.5 ± 8.3 (日)であったのに対し、対照群86例で 31.3 ± 14.2 (日)であり、LCAP群において有意に術後入院期間が短縮された($p=0.012$)。

LCAPは潰瘍性大腸炎の内科治療に広く用いられて安全性も確認されている治療方法である²⁸⁾が、本研究では手術直後にLCAPを施行するため、その安全性についても検討を加えた。LCAP施行中の有害事象は、5例に8件であったが、いずれも一過性のものであり、LCAP中止に至らず処置なく回復していた。また、これらの有害事象はいずれもLCAP施行に特異的なものではなく、体外循環治療に一般的に見られる有害事象であった。

これらのデータを総合的に判断すると手術後LCAP施行における安全性は特に問題はないと判断できた。

E. 結論

潰瘍性大腸炎手術後のSSI発症抑制に対しLCAP療法は有効であり、術後入院期間も短縮されていた。

II 骨粗鬆症の現状調査

A. 研究目的

IBDにおける骨障害の頻度はかなり高頻度であることが報告されている。しかしながら、手術を必要とした症例での頻度の報告はない。今回、手術を必要とした潰瘍性大腸炎(以下、UC)における骨密度を測定して骨粗鬆および骨障害の現状を明らかとすることを目的とした。

B. 研究方法

9施設において手術を施行したUC術後症例のうち骨密度が測定された症例について、臨床データをretrospectiveにアンケートによる調査研究を行った。骨密度の測定は腰椎を原則として、不可能な場合には大腿骨を測定部位とした。骨密度70%未満を骨粗鬆症と定義して検討した。骨粗鬆症発症の現状を調査するとともに種々の危険因子についても検討した。統計解析は χ^2 検定でp値0.05以下を有意差ありと判断した。

なお、なお、個人情報には遵守されており、本研究においては倫理面の問題はないと判断した。

C. 研究結果

対象は潰瘍性大腸炎手術例 122 例で手術時年齢 37.4 歳 (14-78 歳)、男性 71 例女性 51 例である。潰瘍性大腸炎の発症年齢は 29.5 歳 (10-74 歳)、発症から手術までの期間は 8.3 年 (1-37 年) であった。手術適応は、骨障害 7 例、難治 84 例、癌 13 例、出血 12 例、その他 6 例であった。

1) 骨粗鬆症発症の現状

122 例中、骨粗鬆症は 63 例 (51.6%) の症例に認められた。骨障害発生は 19 例 (15.6%) であった (脊椎圧迫骨折 13 例、大腿骨頭壊死 6 例)。

2) 骨粗鬆症のリスク因子

手術時年齢では 50 歳以上の症例が有意に骨粗鬆症の頻度が高かった ($p=0.025$)。年齢別の傾向は女性では有意 ($p=0.02$) であったが男性では有意差はみとめなかった。

潰瘍性大腸炎の発症年齢、手術までの期間、入院回数、ステロイド総投与量 (10g 以上) については骨粗鬆症あり群、なし群で各々 30.2 ± 14 、 28.1 ± 10 ($p=0.21$)、 9.0 ± 7.7 、 7.2 ± 6.4 ($p=0.079$)、 3.9 ± 2.2 、 3.9 ± 1.8 ($p=0.48$)、43:17、42:15 (NS)

であり有意差を認めなかった。

D. 考察

Retrospective な調査研究であるが、潰瘍性大腸炎で手術が施行された患者の約 50% と高頻度に骨粗鬆症の合併が認められ、手術時年齢 50 歳以上の女性で特に高頻度であることが推測された。骨障害を呈した患者は 19 例であったが、他の症例では骨粗鬆症が存在するにもかかわらず無症状であった。骨粗鬆症の原因としては、潰瘍性大腸炎保存的治療の key drug である副腎皮質ステロイドの副作用が考えられる。手術要因の多くは難治であり、大量のステロイドが使用された結果とも推測される。手術を受けた大部分の症例が良好な QOL を得ており、さらにステロイド投与を中止可能な状況になっているにもかかわらず、潜在的な骨粗鬆症が存在することは大きな問題である。内科治療期間中はずもとより、外科手術後には骨塩量測定を施行して骨粗鬆症の有無をチェックすることが必要であり、ステロイ

ド使用中の患者には骨粗鬆症の予防も念頭に入れて治療にあたるべきである。

E. 結論

潰瘍性大腸炎手術例の約 50% に骨粗鬆症の合併が認められ、骨障害は 15.6% に認められた。骨粗鬆症発症は手術時年齢 50 歳以上の女性で特に高頻度であることが推測された。骨粗鬆症の合併を念頭に、予防と治療にあたる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①板橋道朗、番場嘉子、橋本拓造、廣澤知一郎、小川真平、亀岡信悟：潰瘍性大腸炎、Crohn 病に対する腹腔鏡下手術 消化器外科 31(10) 1549-1558, 2008

②板橋道朗、番場嘉子、廣澤知一郎、小川真平、亀岡信悟：5. 潰瘍性大腸炎 特集 外科疾患データベース 外科 69(12) 1437-1442, 2007

③番場嘉子、板橋道朗、廣澤知一郎、小川真平、野口英一郎、竹本香織、城谷典保、亀岡信悟：周術期に深部静脈血栓症および肺塞栓症を合併した潰瘍性大腸炎症例の検討 日本大腸肛門病誌 60(6), 342-346, 2007

2. 学会発表

①Michio Itabashi, Yoshiko Bamba, Takuzo Hashimoto, Tomoichiro Hirose, Shinpei Ogawa and Shingo Kameoka: Laparoscopic surgery for Crohn's disease. 11th Congress of Asian Federation of Coloproctology Tokyo 2007 年 9 月 21 日

②Sanae Kaji, Shingo Kameoka, Michio Itabashi, Shinpei Ogawa, Tomoichiro Hirose, Yoshiko Bamba, Souichiro Yamamoto, Yoshimasa Aoyama, Karin Sasaki: A case report and Review: Effect of the stenoplasty as reoperation for the Crohn Disease Patient 11th Congress of Asian Federation of Coloproctology Tokyo 2007 年 9 月 21 日

③Michio Itabashi, Yoshiko Bamba, Tomoichiro Hirose, Shinpei Ogawa and Shingo Kameoka: Hand-assisted laparoscopic surgery for