

201024057A (別冊あり)

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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡 辺 守

平成 23 (2011) 年 3 月

序

潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）に代表される炎症性腸疾患（IBD）は、現在我が国においても患者数が15万人を超える原因不明の難治性疾患である。いまだ根本的な治療法が無く、若年発症患者が多いため、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活の制限、学業・就労に大きな制限を生じ、QOLが大きく損なわれている患者も少なくない。両疾患の絶対数増加の実態を鑑みても、特に重症例においてはその難病としての位置づけは未だ不変である。したがって、病因究明を目指すこと、これを診断・治療体系に反映させること、そして研究成果を広く社会に発信することは、患者QOLの向上という点においても、さらには医療経済・社会経済への貢献という点においてもきわめて重要である。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班は過去35年にわたり、炎症性腸疾患の現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにするとともに予防策の追究を行ってきた。日比紀文前班長の後を引き継ぐ形で、平成19年度からの3年間、研究代表者を努めさせていただき機会をいただき調査研究をおこなった。分担研究者の諸先生のご協力により、班会議の使命でもある診断基準、治療体系の改訂—診療の標準化・重症度基準の見直しに加え、我が国における疫学解析の最新化、質の高い臨床および基礎研究、そして社会に対する班研究成果公表の各々で大きな成果を得ることができ、このたび厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業として継続されることとなった。平成22年度からすでにスタートした新しい研究班では、多くの方からいただいたご助言を受け止め、かつIBD診療・研究を取り巻く急激な変化を見逃すことなく、時代が必要とする調査研究をすすめることで、患者のQOL向上と社会貢献に努めたいと考えている。

新研究班で掲げた新しいプロジェクトの遂行により、患者数の急増により希少疾病から難治例のみが研究対象となる難治性疾患克服対策事業のモデルケースとなりうる可能性があると考えます。また、特定疾患研究35年にわたる疾病構造の変化を総括的に解析し、病因解明と治療応用のための研究を強力に推進し、多施設共同による日本オリジナルの臨床研究成果を海外に発信し、これら成果を患者・一般臨床医など広く社会へ公表することにより、患者QOL向上を図るのみならず、新しい診断と治療の開発・導入により炎症性腸疾患の自然史を変え、医療経済的・社会経済的問題解決に繋がる貢献が可能であると信じている。

新研究班における初年度にもかかわらず、実りある研究成果を挙げていただいた分担研究者・研究協力者の諸先生に深謝致したい。また、この研究班のスタートにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいた日比紀文前班長にこの場を借りて感謝致したい。

平成23年3月

研究代表者 渡辺 守

目 次

I. 総括研究報告	1
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
II. 分担研究報告	7
総括的疫学解析プロジェクト	
臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究ならびに予後調査のための システム構築	7
武林 亨 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)	
食習慣と潰瘍性大腸炎との関連 (多施設共同・症例対照研究)	17
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
クローン病の発症関連因子に関する検討 (文献的考察と研究計画)	27
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
患者視線に基づいた研究成果公表・広報活動プロジェクト	
国民・患者・一般臨床医に対する啓発活動・広報活動 (案)	45
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)	
診療標準化コアプロジェクト	
潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変	52
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)	
「難治性疾患の医療費構造に関する研究」班での議論から	55
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
診療ガイドライン作成・改訂	
クローン病および潰瘍性大腸炎診療ガイドラインの作成と改訂	57
上野 文昭 (大船中央病院)	
標準化を目指した治療指針の改訂	
潰瘍性大腸炎治療指針改訂	59
松本 譽之 (兵庫医科大学内科〈下部消化管〉)	
クローン病治療指針改訂	68
松本 譽之 (兵庫医科大学内科〈下部消化管〉)	
小児クローン病に対する治療指針の作成	75
田尻 仁 (大阪府立急性期・総合医療センター小児科)	
友政 剛 (群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野)	
新たなデバイスを用いたクローン病小腸病変の診断と治療	
本邦クローン病診療におけるカプセル内視鏡検査の位置づけ	78
松本 主之 (九州大学病院消化管内科)	

新しい診断デバイス利用による診療の工夫」クローン病小腸狭窄に対する 内視鏡的拡張療法	81
松本 主之 (九州大学病院消化管内科)	
MRエンテロコロノグラフィ (MREC)によるクローン病の小腸大腸病変の同時評価の検討	83
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
クローン病小腸病変に対するCT enterographyの検討 -クエン酸マグネシウム等張液による腸管拡張法とガス拡張方法の画像比較-	86
花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)	
クローン病におけるCT検査の有用性：アンケート調査	88
花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)	
癌サーベイランス法の確立	
潰瘍性大腸炎における炎症性発癌に対するサーベイランス法の確立	92
渡邊 聡明 (帝京大学外科)	
潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 -第6報-	95
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	
炎症性腸疾患関連腫瘍診断における内視鏡検査の意義	97
工藤 進英 (昭和大学横浜市北部病院消化器センター)	
難治性潰瘍性大腸炎に対する新規治療の位置づけ	
タクロリムス使用時における投与初期トラフ濃度の推移	99
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
適切な免疫調節剤投与方法、infliximab二次無効例に対する対処	
インフリキシマブ維持投与時における免疫調節薬併用の意義	106
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)	
術後infliximab併用による寛解維持効果	
クローン病の外科治療とInfliximab併用療法の効果 (続報)	109
佐々木 巖 (東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野)	
外科治療法の現状と工夫	
Pouchitis内視鏡アトラス・回腸囊炎診断基準案改訂について	111
佐々木 巖 (東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野)	
回腸囊炎治療指針案の改訂について	113
佐々木 巖 (東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野)	
クローン病の術後長期経過例におけるIntestinal failure (Short bowel syndrome)に ついての調査研究と対策	115
佐々木 巖 (東北大学大学院医学系研究科生体調節外科学分野)	
炎症性腸疾患の周術期における深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症についての研究 (多施設共同研究)	117
亀岡 信悟 (東京女子医科大学第二外科 炎症性腸疾患センター)	

潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変の検討 -多施設研究に向けて-	119
藤井 久男 (奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部)	

潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変についての調査研究 -外科系施設の集計結果-	121
藤井 久男 (奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部)	

「クローン病肛門部病変のすべて」作成に向けて	123
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)	

外科治療法の予後

Crohn病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討 (RCT) -中間解析-	125
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

Crohn病人工肛門造設例の経過と合併症の検討 -多施設共同研究- (中間報告)	128
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

クローン病における人工肛門造設例の検討	133
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)	

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製

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製 プロジェクト	135
鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)	

炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策

炎症性腸疾患の急性増殖・再燃因子の他施設共同前向き実態調査 (特に感染症との関連性)	138
岡崎 和一 (関西医科大学消化器肝臓内科)	

免疫調節薬使用患者におけるワクチン接種の指針 (案) の作成	141
岡崎 和一 (関西医科大学消化器肝臓内科)	

炎症性腸疾患の急性増悪 (再燃) における腸管細菌感染症の実態	145
花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBDセンター)	

潰瘍性大腸炎術後感染性合併症の調査・研究 (中間解析)	146
楠 正人 (三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻 病態修復医学講座 消化管・小児外科学)	

炎症性腸疾患に合併するリンパ増殖性疾患の現状

わが国におけるIBD患者のリンパ増殖性疾患の現状に関する実態調査	148
岡崎 和一 (関西医科大学消化器肝臓内科)	

炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策

炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策	150
三浦 総一郎 (防衛医科大学校内科学)	

高齢発症炎症性腸疾患患者の治療指針の必要性

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握 -臨床個人調査票による検討-	152
三浦 総一郎 (防衛医科大学校内科学)	

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握 -多施設へのアンケート調査の提案と前向き多施設共同研究の提案-	154
三浦 総一郎 (防衛医科大学校内科学)	

免疫関連バイオマーカーの開発

炎症性腸発癌過程においてAIDが果たす役割の解明	156
千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)	
血清IgA糖鎖解析を用いた炎症性腸疾患新規バイオマーカーの開発	160
飯島 英樹 (大阪大学消化器内科学)	
IBD腸管炎症に関わる炎症性サイトカインによるEGFシグナルを介した大腸細胞増殖機序 -HB-EGF-C末端シグナルを標的とした網羅的薬剤探索-	163
城 卓志 (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学)	
クローン病および潰瘍性大腸炎におけるオートタキシンの関与	165
三浦 総一郎 (防衛医科大学校内科学)	
DSS誘発性腸炎におけるメタボローム解析	166
吉田 優 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)	
腸炎惹起性メモリーCD4 ⁺ T細胞を標的とした炎症性腸疾患根治療法の開発	168
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
新規単鎖脂肪酸受容体 (GPR43) の腸炎における役割	173
佐々木 誠人 (愛知医科大学消化器内科)	
自然免疫系による慢性炎症性腸疾患の制御機構に関する研究	174
竹田 潔 (大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学)	
炎症性腸疾患合併発癌に対する抗TNF療法の有用性	177
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学)	
クローン病の病態における制御性B細胞の機能解析	181
石原 俊治 (島根大学医学部内科学講座第二)	
炎症性腸疾患モデルにおける病態抑制性樹状細胞の同定と新規樹状細胞療法の試み	184
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)	

臨床的バイオマーカーの開発

血球成分除去療法の治療効果予測因子としての温感の有用性	187
飯塚 政弘 (秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)	
サイクロスポリン作用機序からみたバイオマーカー検索	188
石黒 陽 (弘前大学光学医療診療部)	

疾患特異的バイオマーカーの開発

血漿アミノ酸プロファイルを用いた炎症性腸疾患の診断・活動性モニタリング	190
日比 紀文 (慶應義塾大学医学部内科)	

潰瘍性大腸炎関連ペプチドHuman Neutrophil Peptide-1の腸管上皮細胞への作用	192
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)	
allele解析からみた薬物代謝酵素遺伝子型による免疫調節剤の有効性、安全性	
バイオマーカーの探索	195
内藤 裕二 (京都府立医科大学消化器内科)	
日本人クローン病における疾患感受性遺伝子と寛解維持期間との関係について	197
木内 喜孝 (東北大学高等教育開発推進センター)	
腸内細菌関連バイオマーカーの開発	
炎症性腸疾患の腸内細菌囊プロファイル (tRFLP) 解析	199
藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座〈消化器内科〉)	
う蝕病原性口腔細菌 (虫歯菌) S. mutansによる炎症性腸疾患憎悪の可能性と そのメカニズム	203
中島 淳 (横浜市大附属病院消化器内科)	
炎症による発癌バイオマーカーの開発	
炎症性発癌におけるDNA二重鎖切断とDNA損傷応答	205
味岡 洋一 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)	
骨髄間葉系幹細胞と大腸癌細胞との相互作用	207
今井 浩三 (東京大学医科学研究所先端医療研究センター癌制御分野)	
粘膜修復機構解析と治療応用	
骨髄間葉系幹細胞由来gut trophic factorと腸上皮再生	209
今井 浩三 (東京大学医科学研究所先端医療研究センター癌制御分野)	
大腸上皮幹細胞培養とその臨床応用技術開発	211
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
III. 研究成果に関する一覧	215
IV. 学会発表に関する一覧	229
V. 知的財産権・社会活動報告	245
VI. 研究事業報告	249
VII. 研究成果の別刷り	275
VIII. 研究成果の刊行物	375
IX. 研究班構成	473

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括研究報告書

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 渡辺 守 東京医科歯科大学消化器病態学分野 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)は、いまだ根本的治療が無く、今日なお患者数が増加の一途をたどる難治性炎症性腸疾患であり、適切で、かつ時代に即した医療サービスの提供が、医学的見地のみならず社会的観点からも重要である。本調査研究班は、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者 QOL の向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通じ医療財政へ貢献することを目的とし、平成 22 年度より新たに研究を開始した。

前調査班における達成度評価に基づく改編をおこない、新しいプロジェクト構成での調査研究を開始した。すなわち、1) 疫学解析の最新化により疾患構造変化を追究し、発症と増悪に関わる環境因子を明らかにすること、2) 多施設間で共有する情報ネットワークを利用し、質の高い臨床研究を推進すること、3) バイオマーカー探索と再生医療の二つをキーワードとした目的志向型基礎研究を展開し、臨床の場に直結する新しい診断・治療法開発を図ること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上と医療経済への貢献を目指すこと、を中心課題として掲げた。

平成 22 年度は、当初掲げた計画につき一定の成果をあげることができた。すなわち、前研究班以来継続してきた疫学解析により、疫学解析の最新値が共有できるようになった。臨床個人調査票の改訂とこれを利用した情報の電子化により、今後一層データの集積が進むと期待される。臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準・治療指針・ガイドライン策定が予定に沿ってすすみ、多くは公表の後のさらなる改訂作業が進んでいる。複数の多施設臨床研究も着実に進行し、その成果は一部すでに公表された。基礎研究では、「新しいバイオマーカーの探索」と「新しい再生医療技術の開発」に焦点を絞った研究が成果を出ししつつあり、学術的にも高い評価を受けている。成果公表・啓発プロジェクトは、市民公開講座や医師への啓発活動を積極的におこない、作成した刊行物も好評であるなど、本研究班の活動が広く認知されることとなった。

疫学、臨床、基礎研究を包括し、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携をもって多面的・複合的にすすめる本調査研究が継続して進展することで、計画期間内で「患者 QOL の向上と医療財政への貢献」のための十分な成果が得られることが期待される。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)は、学業・就労期にある若年者に数多く発症し、慢性に経過する様々な症状により患者 QOL を大きく損なう難治性炎症性腸疾患である。いまだ根本的治療が無く、今日なお患者数が増加の一途をたどることが、医学的見地のみならず社会的観点からも重要な問題となっている。したがってこれら両疾患について、我が国における最新の疫学解析をおこなうこと、時代に即した診断・治療・重症度分類の見直しをおこなうこと、病因を究明し新しい診断・治療法を開発すること、およびこれら最新の情報を広く社会に発信していくことは、患者 QOL の向上のみならず厚生労働行政への貢献という点においても重要である。平成 19 年度より 3 年間、UC および CD に関する調査研究をおこなった本班は、平成 22 年

度より、新たに調査・研究を開始した。

すなわち、前調査班での達成度評価に基づいて、さらに継続し発展させるプロジェクト、達成により終了し次なるステップとして開始するプロジェクト、および課題を統合し焦点を絞るプロジェクト等を考案し、新しい研究体制のもとで調査研究を開始した。すなわち、1) 特定疾患研究 35 年を経過した最新の疫学解析により疾患構造変化を追究し、発症と増悪に関わる因子解析により多因子疾患としての病因を明らかにすること、2) 組織する多施設間で情報を共有し、このネットワークを利用した質の高い臨床研究の推進と成果報告をすすめること、3) バイオマーカー探索と再生医療の二つをキーワードとした集約型基礎研究を推進し、患者 QOL の向上に直結する新しい診断・治療法の開発をはかること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を

促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上に寄与することで、総国民医療費の抑制にも寄与することを旨とし、これらを中心課題とした。

具体的なプロジェクト (p) 体系は以下の通りである。

p-A) 総括的疫学解析プロジェクトでは、前研究班で着手した新しい臨床調査個人票の活用と全国レベルでのデータベース化をさらにすすめ、我が国における炎症性腸疾患の最新疫学解析をアップデートすること、および発症に関わる因子の多施設解析を目指した。p-B) 臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準の改訂、治療指針・ガイドラインの改訂などのコアプロジェクトをおこなうのみならず、専門施設を網羅した全国レベルでの班会議ネットワークを最大限に利用した質の高い複数の多施設臨床研究を継続した。p-C) 基礎研究プロジェクトでは、新規診断・重症度診断・治療法選択の指標となりうるさまざまなバイオマーカーを明らかにするプロジェクト、および消化管再生機構を解明し臨床応用技術開発を目指す再生医療プロジェクトを2大プロジェクトとし、目的志向型研究を展開した。p-D) 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクトでは、調査研究班で得られた成果を社会に還元し、専門医育成および一般医家啓発のための活動をさらに発展させた。最終的には、これら複数のプロジェクトの有機的連携と効率的な成果の公開により、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者QOLの向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通じ医療財政へ貢献することを目的とした。

【p-A 総括的疫学解析プロジェクト】

- A1) 疾患構造変化の総括
- A2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析

【p-B 臨床プロジェクト】

- B1) 臨床研究シーズ探索ワーキンググループ
 - i) 内科的治療法の工夫
 - ii) 外科的治療法の工夫
 - iii) 外科的治療法後の再燃防止
 - iii) 新しい診断デバイスの利用
- B2) 臨床研究推進ワーキンググループ
 - i) Infliximabによる術後緩解維持療法の検討

- ii) 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

- iii) クロウン病術後経腸栄養療法の効果の検討

- iv) J-TREAT

- B3) 診療標準化コアプロジェクト

- i) 潰瘍性大腸炎診断基準および重症度基準の改変

- ii) クロウン病診断基準の改変

- iii) 診療ガイドライン作成・改訂

- iv) 治療指針

【p-C 基礎研究プロジェクト】

- C1) バイオマーカー探索プロジェクト

- i) 血清プロテオーム解析によるバイオマーカー探索

- ii) 疾患発症と腸内細菌マーカー

- iii) 炎症発癌におけるバイオマーカー

- iv) 免疫学的マーカー

- v) 疾患感受性遺伝子の解析

- C2) 腸管再生研究プロジェクト

- i) 消化管上皮再生機構解明と治療応用

- ii) 上皮・間質相互作用による組織修復機構解明

【p-D 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト】

- D1) 国民・患者・一般臨床医への啓発・広報活動

- D2) 専門医育成プログラムの策定

(倫理面への配慮)

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

査委員会審査し承認を得る、2) 被験者の自由意志に基づいて同意を得られた場合にのみ治験参加とする等、の十分な配慮をおこなった。

B. 研究成果

平成22年度研究成果をプロジェクトごとに報告する。

【p-A 総括的疫学解析プロジェクト】

A1) 疾患構造変化の総括

臨床調査個人票データを用い、2010年11月初旬までの情報に基づくUC・CDの基礎疫学指標について、県別年齢調整有病率・患者属性・治療状況などの最新推定値を更新した。また、患者コホート設定、患者情報登録・予後追跡システム構築作業を継続した。その結果、経年的に有病率が上昇傾向にあることが再確認された。電子化データの蓄積にともない、患者属性、疾患の特徴、治療内容などについて経時的な変化をみるのが可能になっており、今後連結データの有効活用によりさらなる情報が得られることが期待される。

A2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析

全国38施設共同の症例対照研究としてUCのリスク因子の検討を継続した。自記式質問表と臨床調査個人票を用い情報収集を行った結果、「肉・魚・卵」の摂取頻度が高い者では潰瘍性大腸炎発生に対するオッズ比(OR)上昇を認め、和菓子、洋菓子、貝類、紅茶でもORは増加を示した。一方コーヒー摂取ではOR低下を認めた。今後、さらなる対象者数の蓄積により栄養素に関する検討を深めることで、疾患発症メカニズムの考察に重要な知見を提供すると期待される。

【p-B 臨床プロジェクト】

B1) およびB2)の臨床研究プロジェクトでは、平成21年度までの前研究班で多施設臨床研究が開始されたプロジェクト、すなわちCD術後のIFX併用療法の効果についての多施設共同前向き無作為試験が前研究班より引き続き継続中である他、IBD経過症例における癌サーベイランス法の検討、クローン病術後経腸栄養療法の効果の検討、CDに対する人工肛門造設症例の長期経過に関する研究、およびJ-TREAT研究についてさらなる症例の蓄積とデータ解析が進んだ。これらに加え、

新しい臨床研究の立案あるいはその予備検討も図られた。内科プロジェクトとしては、寛解維持中にインフリキシマブ(IFX)の治療効果が減弱する二次無効CD症例に対する免疫調節薬の有用性の検証、あるいはタクロリムスによる治療効果の検証のための臨床研究がおこなわれた。また、UC・CD診療における特殊な状況に関わる調査についても、治療薬剤使用患者と妊娠転帰との関連、高齢者(65歳以上)UC・CDにおいて予後に関与するリスク因子解析が開始された他、UCに合併するサイトメガロウイルス腸炎やIFX治療とリンパ増殖症疾患発症の危険性の調査が検討された。外科プロジェクトでは、CD術後長期経過症例におけるIntestinal failure (Short bowel syndrome)に関する調査研究、UCへの肛門病変合併に関する調査研究をおこなった。新しい診断・治療デバイスを用いたIBD診療の調査研究プロジェクトでは、CD診療におけるカプセル内視鏡検査の有用性や使用現況の調査研究の他、CDに見られる小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張療法について多施設共同前向き試験の実施に向けた予備検討がおこなわれた他、IBD診療におけるCT enterography、MRI enterocolonography、さらにはIBD罹患者の癌診断に対する拡大内視鏡像の有用性に関する調査もすすんだ。B3)の診療標準化コアプロジェクトでは、診断基準・診療ガイドライン・治療指針のアップデートを継続しておこなった。すなわちUC診断基準は2010年2月案にさらなる改訂を加え、またCD診断基準は2010年2月案にさらにECCO分類に準じた重症度分類を追加することなどの議論をふまえた調査が継続中である。UC治療指針については、内科・外科・小児科分野を一体とした形の治療指針となるよう改訂を行った。CD治療指針は、小児科治療の内容の一新と、新しいエビデンスや保険適応などに配慮して改訂を行った。本調査研究版と日本消化器病学会で共同開発されたCD診療ガイドラインは、その後国内承認を受けた治療を加えた追補改訂版を作成し公開準備中である。また、前研究班で開発したUC診療ガイドラインの英文版を作成し公開した。UC診療ガイドラインは改訂計画が進行中である。また、回腸囊炎診断基準案と治療指針案の改訂作業を行った他、Pouchitis内視鏡診断アトラスの改訂作業を行った。外科系プロジェクトとして進めた「CD

「肛門部病変の診断と治療」は2010年1月に治療指針案を作成し作業を終えた。

【p-C 基礎研究プロジェクト】

前研究班とはプロジェクト形態を変え、基礎研究プロジェクトでは「バイオマーカー探索」と「消化管再生研究」を2大プロジェクトとする目的志向型研究を展開した。

具体的に「バイオマーカー探索」において、ヒト血清プロテオーム解析では、血中HNPが活動期のUC患者で上昇することが明らかとなった。HNPは抗菌作用を持つペプチドであるが、大腸上皮細胞株に高濃度のHNPを作用させるとIL-8の発現亢進が認められ、UCではHNPがさらなる好中球遊走を促進し炎症に関わること、そしてこの因子がUCの病勢を反映するマーカーとなる可能性が示された。また、アミノ酸プロファイルより算出するアミノインデックスを開発し、これがUC・CDの診断やUCの活動性評価に有用であることを明らかにした。またDSS誘発性腸炎モデルマウスを用い、血清および腸管組織を用いたメタボローム解析、あるいはヒト血清IgAの糖鎖構造の解析を進行中であり、さらに新しく有用な血清バイオマーカー探索を継続している。また遺伝子マーカーでは、IL12B遺伝子のCDリスクハプロタイプをホモで保有する患者が有意に短い寛解維持期間と相関するとのデータが明らかになりつつある。また、薬剤代謝酵素の遺伝子多型を解析し、これにより個々の患者の免疫調整薬の至適投与量の決定に役立つ試みが進んでいる。免疫学的マーカーとしては、マウスのモデルで新たに

Gr-1^{high}CD11b⁺CD11c⁺サブセットとして認識される自然免疫細胞、腸管B細胞内にCpG DNAに反応してinterleukin (IL)-10を産生するB細胞サブセット、さらにはPIR-A/B^{med}で認識される病態抑制性樹状細胞が存在することが明らかとなり、これらの新規サブセットの細胞が腸管炎症を制御するとの知見が得られた。またGPR43、オートタキシン(ATX)分子などが組織における新しいバイオマーカーあるいは新たな治療ターゲットとなる可能性が示された。

「消化管再生研究」では、骨髄間葉系幹細胞(MSC)の腸管再生への関与が明らかとなった。すなわちMSC移

入が腸炎の回復を促進するとの成果を報告したのみならず、このメカニズムとして、MSC由来gut trophic factorが腸管上皮細胞の増殖を促進する一方でアポトーシスを抑制することを明らかにした。また、腸管上皮細胞の研究も多いに進んだ。すなわち正常なマウス大腸上皮細胞を、無血清・無フィーダー条件で、継代操作を経て、一年を超える長期にわたり体外培養する技術を世界で初めて確立した。この成果は、将来的に正常なヒト大腸上皮細胞を体外培養する技術につながり多くの上皮研究に貢献する可能性を強く提示するのみならず、培養細胞を用いた再生医療の可能性をも示唆するものであり、内外から多くの注目を集めることとなった。

【p-D 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト】

本調査研究班の研究活動とUC・CDの診断・治療・管理知識の普及を目的とし、国民・患者および一般臨床医・医療従事者に向け広く広報・啓発をおこなう本プロジェクトは、前研究班で築いた基盤を利用しさらに活発にすすめられた。平成21年度までに全国でおこなってきた研究成果報告会の内容に、さらにアップデートした情報を加えた市民公開講座を平成22年度に札幌でおこなった。また一般臨床医向けの報告会も継続し、H22年度には滋賀県において医師会の協力のもと複数の地で開催した。また、炎症性腸疾患(IBD)専門医育成のプロジェクト委員会を組織し、IBD診療の実態と専門医の必要性に関する予備調査を実施した。今後は、IBD専門医育成の必要性を具体化し、システム構築を目指していく予定である。

C. 評価

1) 達成度について

新研究班を組織し初年度となる平成22年度では、当初目的に掲げた研究計画を十分遂行することができた。前研究班発足以来継続してきた総括的疫学解析によって、本邦のIBDに関する疫学解析の最新値が共有できるようになった。臨床個人調査票の改訂とこれを利用した情報の電子化により、今後は一層データの信頼度が高まるものと考えられる。臨床プロジェクトは、我が国における診療体系の質的向上を目指すコアプロジェクト

トは計画通りにすすみ、内容を最新化しながらの改訂作業が継続している。加えて複数の多施設臨床研究が着実に進行し、一部は論文発表も済んでいる。さらに新しい臨床研究の実施可能性と必要性が研究班内で絶えず議論できる状況が続いており、本邦発の研究成果を海外に発信する基盤は十分整っている。基礎研究プロジェクトでは、平成22年度に、Nature、Proc Natl Acad Sci USA、Cancer Res、Gastroenterology、Journal of Immunology、Inflammatory Bowel Disease、European J Immunology 誌など、当該領域の一流誌に多くの研究成果が掲載された他、質の高い研究が多数進行中である。成果公表プロジェクトについては、市民公開講座や医師に対する啓発活動への評価が高く、本班で作成した刊行物も好評であるなど、本調査研究班の活動が社会的に広く認知されている。基礎研究、疫学研究および臨床研究を包括し、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携をもって多面的・複合的にすすめる本研究班の達成度はきわめて高いものであったと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

前研究班でも基礎研究プロジェクトは一定の評価を得てきたが、新しく組織した本研究班においては、バイオマーカーと再生医療に焦点を絞った研究成果がすでに結実しつつある。これら成果の多くは、本研究班の継続期間中に、きわめて高い学術的国際的評価を受けるものとなることが期待されている。また、患者・一般医家を含む社会一般に向け本研究班の成果発信を目指す市民公開講座や臨床医向け報告会は、多くの難治性疾患克服事業の中でも評価を受けているプロジェクトであり、広く国民への啓蒙という点でも、また本調査研究班の成果の発信という点でも、社会的な意義がきわめて大きいと考える。

3) 今後の展望について

初年度となる本年度、当初の目的に沿って進めた各プロジェクトをさらに継続することで、IBD患者のQOL向上と医療経済への貢献がさらに期待できると考える。疫学プロジェクトで得られる基礎疫学値と患者情報データベースは、研究のための情報としてのみならず医

療経済的視点でみてもその情報は重要である。より質の高いデータの収集・解析を進めることが、研究および医療行政の発展に寄与するであろう。臨床プロジェクトにおいては、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインなどの診療指針の継続的改訂作業が継続されるとともに、日本発で良質の多施設臨床研究が数多く成果公表に至るであろう。基礎研究では本研究班による大きな研究成果が着実にあげられつつある。今後は実際に臨床に有用なバイオマーカーの開発、新しい組織再生治療の開発などの応用技術開発へのシフトもすすむであろう。また、本研究成果の公表と啓発活動を継続することで、難病対策に対する社会的認知がより一層高まるであろう。

今後も本研究班の代表者・分担者の研究協力がさらに継続し、「患者QOLの向上と医療財政への貢献」の具体化のために成果の利用が図られるよう、さらなる研究の進展が望まれる。

4) 研究内容の効率性について

当初の目標を着実に遂行できた部分が多く、期待された効率で成果があげられたと考える。基礎研究では、焦点を絞ったプロジェクト策定により、臨床応用に結びつけるバイオマーカーの発見、世界に例のない大腸上皮細胞培養技術開発など、今後の大きな進展が期待できると考える。また疫学解析と臨床研究は、前研究班で分担研究者・研究協力者班員の密接な連携を築いたことにより、今後の研究期間で複数の多施設臨床研究が着実に成果をあげると考えている。

D. 結論

研究代表者、分担研究者および研究協力者の協調的研究体制により、難治性炎症性腸疾患克服のためのプロジェクトを遂行する統合的調査研究を開始した。初年度となる本年度においても、疫学解析、臨床プロジェクト、基礎研究、成果の発信と啓発活動の各々で当初目指した成果が確実にあげられた。統合的アプローチによる研究の継続およびその加速により、日常生活におけるQOLの著しい低下を余儀なくされる炎症性腸疾患患者に対し、高度でかつ均一な水準を維持した診断・治療体系の維持、基礎研究で得られた知見に基づ

く新しい治療法開発とその臨床応用、およびこれに基づく正しい情報の普及が可能になるものと期待される。

II. 分担研究報告

臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究ならびに予後調査のためのシステム構築

研究分担者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨：日本における潰瘍性大腸炎（UC）・クローン病（CD）の基礎疫学指標について、最新の推定値を求め、これを目的として研究を行った。臨床調査個人票データを用い、県別年齢調整有病率・患者属性・治療状況などについて集計を行った。また、難治性炎症性腸管障害（IBD）患者コホート設定、患者情報登録・予後追跡システム構築の実施について引き続き検討を行った。

共同研究者

氏名：西脇祐司¹⁾、朝倉敬子¹⁾、桑原絵里加¹⁾、村重綾彩¹⁾、井上 詠²⁾

所属：1) 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 2) 慶應義塾大学医学部消化器内科

A. 研究目的

わが国における潰瘍性大腸炎およびクローン病の罹患率、寛解率、再発率など疫学指標を算出することは、これらの疾患の動態を正しく把握するのに必要であり、また難治性疾患克服対策研究事業の基礎資料としても欠かせない。このため、本年も、引き続き臨床調査個人票からの県別年齢調整有病率他の算出を行い、かつ予後追跡などを主要な目的とした患者情報登録システムの実施について、検討を継続した。

B. 研究方法

有病率の算出には、臨床調査個人票 2008 年データ（UC、CD とも 2010 年 11 月初旬までの情報に基づく）を使用した。衛生行政報告例（2008 年）における特定疾患医療受給者票所持者数との比較により、都道府県別に国への臨床調査個人票情報提出率を算出し、提出率の高い都道府県について県別年齢調整有病率を算出し（提出率 85%以上の UC22 府県、CD21 府県が算出対象）、経年的な変化についても検討した。

また、発病年齢、日常生活と重症度や年齢、罹患部位について検討した。発病年齢と日常生活は 2007 年のデータ、罹患部位は 2008 年のデータを使用した。

罹患範囲による病型分類は、下記に基づき分類した。

UC：1998 年 2 月潰瘍性大腸炎診断基準改定案

CD：2010 年 2 月「新しいクローン病診断基準(案)」

個人票から得られる罹患部位の情報と臨床における罹患範囲の定義は厳密には一致しないため、注意が必要である。まず、UC のうち全大腸炎型は、日本の基準では「横行結腸中央より口側に炎症がある場合」とされるが、個人票から横行結腸中央より口側あるいは肛門側かを判断することは不可能である。このため、欧米型の分類に基づき、炎症の存在が脾彎曲部より口側＝横行結腸を含む口側とした。UC の更新例では改善による病型変化が予測され、新規例のみ解析した。

また、CD は以下のように分類した。

(1) 小腸型＝空腸・回腸のいずれかに病変あり、盲腸・結腸・直腸にないもの

(2) 大腸型＝盲腸・結腸・直腸のいずれかに病変あり、空腸・回腸にないもの

(3) 小腸大腸型＝空腸・回腸のいずれかと、盲腸・結腸・直腸いずれかに病変あり

(4) 特殊型＝1－3 以外
特殊型は胃・十二指腸型、直腸限局型、盲腸虫垂限局型、多発アフタ型などと分類される。このうち、胃・十二指腸型には食道病変を、直腸限局型には直腸病変に肛門病変を合併するものや、肛門病変のみものを含めた。肛門病変は新規例、更新例を合算し、別途検討した。

さらに、電子化データが蓄積してきたため、2004 年と 2008 年のデータを登録者の個人番号により連

結し、重症度の変化を検討した。連結データではないものの、2004年から2008年の内科的治療の変化についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

貸与される臨床調査個人票データは、連結不可能匿名化データとして入手されるため、貸与時にはすでに個人は特定できず、個人情報保護される。また、磁気ディスクにより貸与される個人票データの保管場所は衛生学公衆衛生学教室疫学データ室(慶應義塾大学医学部3号館322室)とし、部屋の施錠管理、PCのパスワード管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは、研究終了後速やかに返納する。本研究と同一内容の研究計画は2004年12月開催の慶應義塾大学医学部倫理委委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

いずれも巻末の資料に図表を掲載した。

1) 有病率

新たに算出した2008年の数値に加え、これまでに算出済みの数値も記載した。

■ 特定疾患医療受給者証所持者数

2003年: UC 77170名, CD 22340名
2004年: UC 79897名, CD 23100名
2005年: UC 85453名, CD 24396名
2006年: UC 90627名, CD 25700名
2007年: UC 96993名, CD 27834名
2008年: UC 104721名, CD 29301名

■ 電子化データ数(図1):

2003年: UC 40536名, CD 11301名
2004年: UC 47720名, CD 13210名
2005年: UC 48712名, CD 14113名
2006年: UC 42588名, CD 12087名
2007年: UC 46113名, CD 10940名
2008年: UC 51335名, CD 12516名

■ 県別年齢調整有病率:

1) 選択した地域全体(図2)

2003年: UC 54.1 CD 16.3
2004年: UC 54.1 CD 18.2
2005年: UC 63.6 CD 21.2
2006年: UC 66.5 CD 23.0
2007年: UC 71.8 CD 22.2
2008年: UC 80.2 CD 26.0
(以上、人口10万人あたり)

2) 都道府県別

UC) 2003年: 45.3~76.8
2004年: 33.8~70.2
2005年: 37.6~79.9
2006年: 40.7~85.2
2007年: 43.7~89.0
2008年: 54.7~95.0

CD) 2003年: 11.0~28.2
2004年: 10.0~27.9
2005年: 11.5~32.1
2006年: 12.1~34.5
2007年: 13.1~35.4
2008年: 16.6~38.1
(以上、人口10万人あたり)

2) 発病年齢(図3)

UCでは、発病年齢のピークは25歳代で、以降ならかに減少していた。CDではピークが20歳代で、それ以降はUCに比し急峻な減少を示した。

3) 日常生活と重症度、年齢(図4、5)

UC、CDとも、重症度が上がるごとに日常生活は障害され、特に「やや不自由」の割合が多くみられた。

年齢ごとの日常生活の障害状況は、UCでは、年齢があがるごとにやや不自由、部分介助の割合が増えるのに対して、CDではやや不自由の割合が一貫していた。

4) 罹患部位(図6)

UCでは85%が直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎

型に含まれた。CD では新規例、更新例とも小腸大腸型が多く、4割であった。

5) 連結データを用いた重症度の変遷 (図7)

同一患者を含む集団について、2004年度と2008年度の重症度分布を比較すると、UCではほぼ同じ分布、CDでは若干寛解者が2008年で多かった。

6) 内科的治療の変化 (図8)

UC、CDとも処方を受けていない患者の割合が減少していた。また、免疫抑制剤の処方割合が増えていた。CDでは抗TNF α 抗体製剤の処方割合が著明に増加していた。

D. 考察

もとより特定疾患医療受給者証を所持していない患者も存在することを考慮すると、実際の有病率は算出値より高いものと考えられるが、経年的に有病率が上昇傾向にあることは明らかであろう。患者数増加と比較して有病率上昇が急峻であるが、これは有病率算出に使用する都道府県を、電子化データ提出率85%以上のものとして選択していることが理由の一つと考えられる。2003年ごろは電子化率が85~90%程度の都道府県が算出に使用されることが多かったが、最近では電子化データ提出率が100%に近い都道府県のデータが有病率算出に多く使用されており、最近のデータの方が正確である可能性が高い。電子化率は日本全体ではUCで50%程度、CDで40%台となっているが、電子化率の高い都道府県は100%に近く、低い都道府県は非常に低いということで、両極化が進んでいることがうかがわれる。人口規模の大きい都道府県での電子化データ提出率が低く、改善が望まれる。

電子化データが蓄積してきて、患者属性、疾患の特徴、治療内容などさまざまな面について経時的な変化をみるのが可能になってきた。今後は、連結データの有効な活用方法について検討していくことが必要である。連結データの質を上げるにも、臨床

調査個人票の情報が確実に電子化されることが重要である。

E. 結論

UC、CDの患者数は増加し続けており、有病率は持続的に上昇傾向にある。今後は、基礎疫学指標の変化を継続的に観察するとともに、変化の理由について検討していくことも重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。書籍として以下のものあり。

1) 朝倉敬子、武林亨：有病率・発病率・死亡率、炎症性腸疾患（日比紀文編）248-250 ページ 医学書院 東京 2010年

2) 朝倉敬子、武林亨：年齢・臨床経過別頻度、炎症性腸疾患（日比紀文編）251-253 ページ 医学書院 東京 2010年

3) 朝倉敬子、武林亨：発症因子としての生活因子、炎症性腸疾患（日比紀文編）259-261 ページ 医学書院 東京 2010年

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

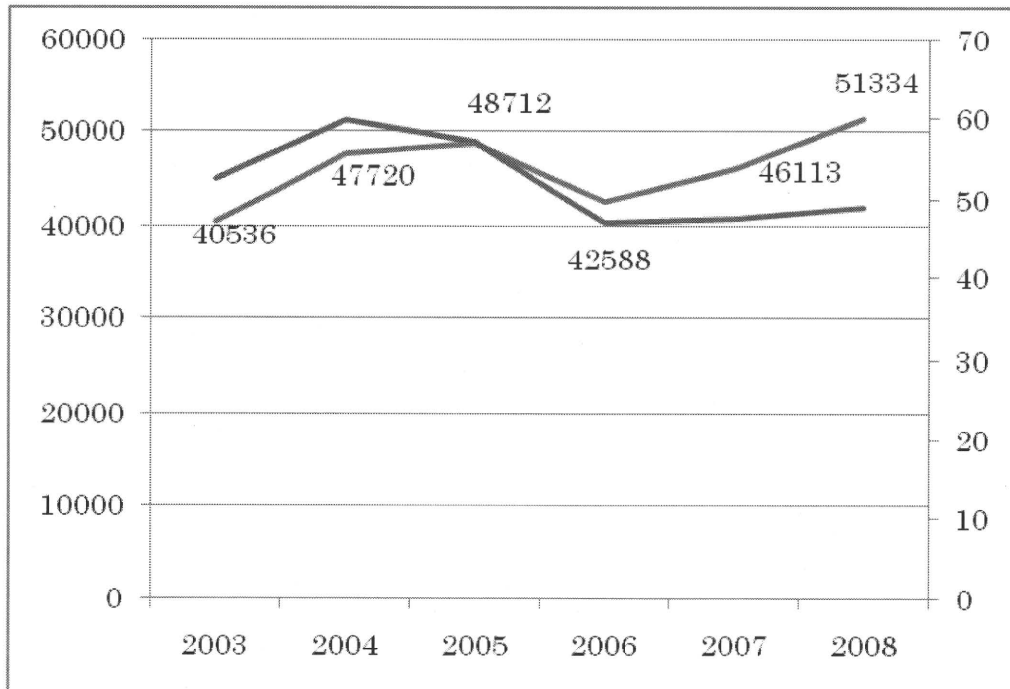
3. その他

なし

〈資料〉

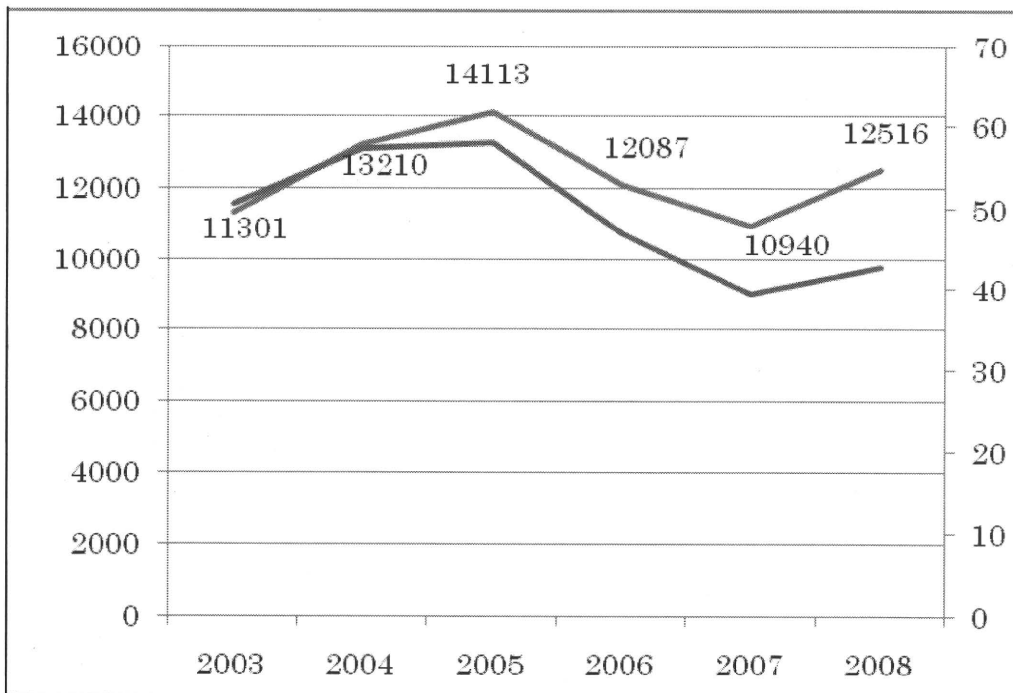
【図1】 臨床調査個人票電子化データ数・電子化率

UC



青：電子化データ数 赤：電子化率

CD



青：電子化データ数 赤：電子化率

【図2】 県別年齢調整有病率の変遷

