

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、臨床試験を開始した。2009年1月に本臨床試験が公開され、現在症例登録が進んでいる。

共同研究者

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

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎では、罹病期間が長くなると、大腸癌発癌のリスクが高まる。一方、潰瘍性大腸炎合併大腸癌の術後生存率は、stage II では一般大腸癌と差が無いが、stage III では、一般大腸癌より不良であると報告もある。従って、潰瘍性大腸炎合併癌では、早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。潰瘍性大腸炎合併癌の早期発見のためには、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した。

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

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され、2010年12月現在、200例を越える症例数が登録されたが、実際に解析対象の条件を満たしている症例は200例に満たない状況である。そこで、現在は適格症例が200例を越えるまで臨床試験を継続している状況である。適格症例数が200例を越えた時点で症例登録を終了し、病理学的解析を含めて最終解析を行う予定である。

#### 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、現在継続中である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Watanabe T: New approaches for early detection

of ulcerative colitis (UC) associated cancer and surgical treatment of UC patients. Recent Advances Research Update 11(2):213-217, 2010

2) Yamada H, Matsuda K, Akahane T, Shimada R, Horiuchi A, Shibuya H, Aoyagi Y, Nakamura K, Hayama T, Iinuma H, Nozawa K, Ishihara S, Watanabe T: A Case of Fulminant Amebic Colitis with Multiple Large Intestinal Perforations. International Surgery 95:356-359, 2010

3) Watanabe T, Ajioka Y, Matsumoto T, Tomotsugu N, Takebayashi T, Inoue E, Iizuka B, Igarashi M, Iwao Y, Ohtsuka K, Kudo SE, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto T, Hirata I, Murakami K, Nagahori M, Watanabe K, Hida N, Ueno F, Tanaka S, Watanabe M, Hibi T: Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial. Journal of Gastroenterology 46(Suppl 1): 11-6, 2011

4) Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K: on behalf of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.

Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer in Japan: a nationwide Japanese study.

Inflammatory bowel diseases (Epub ahead of print)

5) Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M: Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. Hepatogastroenterology (in press)

6) Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Ikeuchi H, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hib T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H: Predicting Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer using Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Analysis. Clinical Colorectal Cancer (in press)

7) Watanabe T: Efficacy of probe-based confocal laser endomicroscopy for surveillance in ulcerative colitis. Endoscopy (in press)

8) Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M: An interval of less than 5 years between the first and the second operation is a risk factor for a third operation for Crohn's disease. Inflammatory Bowel Diseases (in press)

9) Ishihara S, Watanabe T, Nagawa H: Free colonic perforation in a Crohn's Disease Patient with loop ileostomy - Report of a case -. International Surgery (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

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記事項なし

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—

分担研究者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科 部長

研究要旨

潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併する小腸、大腸癌は、Crohn 病では進行癌で発見されることが多い。本研究班のアンケート集計による Crohn 病に合併した大腸癌 30 例（痔瘻癌をのぞく）のうち、平成 20 年度本研究班業績集で報告した Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌（痔瘻癌を除く）の特徴は罹病期間が長く、発見の動機は臨床症状の変化が 72%で、進行癌であり、予後は不良であった。早期発見を目的とする癌 surveillance 法に関して、本邦では欧米と異なって直腸肛門管が多く、欧米の surveillance program の使用は困難であるため、本邦の Crohn 病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断には本邦独自の surveillance program の確立が必要である。

今回は Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する surveillance program の確立が可能か否かを検討する目的で preliminary study を行うこととし、本研究班外科協力施設で「10 年以上経過した直腸、肛門病変（痔瘻を含む）をもつ Crohn 病症例を対象として 1 年間、参加施設で生検、または細胞診を主として癌を診断する」protocol を作成（11 施設）、その有用性、安全性を検証することとした。本研究班に参加する外科、内科の各施設を中心に倫理委員会での承認後に検査の実施を開始することとした。

1. 研究目的

本研究は本邦での潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と治療後の予後を分析して現状を明らかにするとともに、生存率の解析から予後規定因子を分析し、それに基づいて生存率の向上のための指針を考案することを目的としている。

現在までの本邦報告例や本研究班でのアンケート分析から、本邦の Crohn 病患者に合併する癌は大腸癌で、欧米と異なって直腸、肛門管癌（痔瘻癌を除く）が多いことが特徴であり、欧米の surveillance program の使用は困難であることから、本邦独自の surveillance program の検討が必要と考えられた(1)。

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する本邦独自の surveillance program の確立が可能か否かを検討する目的で、まず本研究班で preliminary study を行うこととし、外科協力施設で protocol を作成して実施の可否を検討(2)、今回は preliminary study の実施に向けて

protocol 最終案を確定することとした。

2. 対象、方法

Preliminary study として作成した protocol 原案(2)に本研究班外科協力外科施設 11 施設で細部を修正し、最終案を決定した。

3. 結果

本研究班で作成した protocol 最終案では、10 年以上経過した直腸、肛門病変（痔瘻を含む）をもつ Crohn 病症例を対象として 1 年間、本研究参加施設で生検、または細胞診を主として直腸肛門管癌を診断し、その有用性と安全性を検証することとした（表-1）。

Crohn 病に合併した直腸肛門管癌に対する surveillance program 確立のための preliminary study としての本 protocol 最終案を倫理委員会での承認を経たのちに、本研究班に参加している外科、内科施設を中心に参加可能施設で検査の実施

を開始することとした。

#### 4. 文献

1) 杉田昭：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 4 報—。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 20

年度総括、分担研究報告書. P52-54

2) 杉田昭：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 5 報—。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 21 年度総括、分担研究報告書. P107-108

表-1 Crohn 病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する surveillance program 確立のための preliminary study(案)

#### <目的>

Crohn 病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断を目的とする surveillance program の確立のために preliminary study 案を作成し、その有用性、安全性を検討する。

#### <対象>

- 10 年以上にわたり直腸、肛門管に狭窄、痔瘻などの病変を認める Crohn 病症例
- 直腸空置例を含む

#### <方法>

- 症状記載（粘液、下血の有無、疼痛、狭窄症状の有無など）
  - 病変部検索
    - 1) 視診、触診
    - 2) 直腸、肛門管病変：
      - 外来診察、CF 施行時に生検する\*。
      - これらが困難な高度狭窄例などは腰椎麻酔下生検する\*。
      - 粘液があれば、必ず細胞診を併用する。
      - 可能な限り、生検部位の写真を撮る。
    - 3) 痔瘻：
      - 外来診察時に生検する\*（必要があれば局所麻酔下生検）。
      - これらが困難であれば腰椎麻酔下生検を行う\*。
      - 粘液があれば、必ず細胞診を併用する。
    - 4) 腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）：生検、細胞診時に施行する。
    - 5) 骨盤 MRI（原則として生検、細胞診時から前後 1 カ月以内）
- <注>\*：生検の際には採取部位、生検個数を記載する
- 悪性腫瘍の疑いがあれば、適宜、検査を再施行する。

<期間> 開始後 1 年間

#### <結果解析>

1. 直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の発見率を検討する。
2. 検査に伴う合併症を集計する。

炎症性腸疾患関連腫瘍診断における内視鏡検査の意義

研究分担者 工藤 進英 昭和大学横浜市北部病院消化器センター 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）関連腫瘍の内視鏡診断を容易にするため、拡大内視鏡像と組織像を検討した。非腫瘍性 pit pattern からの生検で UC 関連腫瘍が検出される可能性は極めて低かった。また UC 関連腫瘍にみられる Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) に着目することにより、より確度の高い診断が可能となる。

一方、粘膜の血管像を観察する Narrow band imaging (NBI) 観察では、非腫瘍が腫瘍性の vascular pattern を呈することがあり、鑑別が困難となることがある。

共同研究者 浜谷茂治、伊藤治、大塚和朗、池田晴夫、  
児玉健太、小形典之、和田祥城、若村邦彦、林靖子、  
久津川誠<sup>1)</sup>

所属

<sup>1)</sup> 昭和大横浜市北部病院、

整になり、被覆細胞の核が目立つ傾向がみられることを報告していった。

そこで、UC 関連腫瘍の早期診断と、効率のよいサーベイランスの可能性を検討した。

B. 研究方法

寛解期粘膜の拡大内視鏡所見と同部からの生検標本を比較検討し、拡大観察の有効性について検討した。また、dysplasia、UC 関連癌の拡大内視鏡像と組織像を集計し臨床病理学的に比較検討した。pit pattern 分類は工藤の分類を参考にした。また、vascular pattern 分類を用いて Narrow band imaging (NBI) 観察を行った。

（倫理面への配慮）本研究への参加について、患者から、文書で同意を得て、データの取得を行っている。また、拡大内視鏡を用いた検査は通常の診療に使用されており安全性は高い。

C. 研究結果

非腫瘍性 pit pattern である I 型、II 型を呈する部位生検 2608 個からの生検では腫瘍性病変は検出されなかった。また、NBI 観察でも非腫瘍性と考えられる normal pattern、faint pattern を呈する部位からの生検では腫瘍性病変は検出されなかった。一方、寛解期でも、白色光観察で発赤が強い部位は非腫瘍でも NBI 観察で茶色を呈し、拡大観察では dense pattern 様に観察されることがあった。

A. 研究目的

孤発性大腸腫瘍の内視鏡診断は、表面微細構造を観察することにより正確に行うことができるが、潰瘍性大腸炎（UC）関連腫瘍の早期診断は特徴的な鑑別点が明らかになっていないため容易ではなかった。しかし、UC 関連癌の多くが、内視鏡的に認識が可能であり、発見に色素内視鏡や拡大内視鏡観察が有用であることが報告されている。これまで我々は、UC 関連腫瘍症例の pit pattern を検討し、腫瘍性の pit pattern—Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (NPUC) として、大小不同、極性の消失、疎な腺管密度、癒合、腺口開大（大型円形を含む）管状 pit の開大、elongation、絨毛の腫大、大小不同といった所見が領域性を持って様々な程度で認められるといったことがあり、一方、非腫瘍性の pit pattern である Non-Neoplastic Pit Pattern of Ulcerative Colitis (Non-NPUC) として、そろった大きさ、均一、pit の極性の保持があり、IV 型絨毛状 pit では大小不同が少なく、領域性が不明瞭で Pit pattern が均一であるといった特徴をあげてきた。さらに、Endocytoscopy による超拡大内視鏡観察を行い、腺腔スリットの辺縁が不

#### D. 考察

寛解期粘膜に於いて、非腫瘍性 pit pattern である I 型、II 型を呈する粘膜から腫瘍が検出される可能性は低く、過剰な生検を減らすことができる可能性がある。しかし、背景粘膜に炎症性変化を伴っていると、腫瘍性病変との鑑別が難しくなることがある。特に NBI 観察では炎症時のうっ血、血流増加、血管拡張を反映して、腫瘍性様の vascular pattern が観察されることがあり、注意を要すると考えられた。

#### E. 結論

拡大内視鏡による表面微細構造の観察を行うことにより、UC 関連腫瘍の診断を効率的に行える可能性があるが、背景粘膜に炎症があると鑑別が困難となる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Watanabe T, Ajioka Y, Matsumoto T, Tomotsugu N, Takebayashi T, Inoue E, Iizuka B, Igarashi M, Iwao Y, Ohtsuka K, Kudo SE, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto T, Hirata I, Murakami K, Nagahori M, Watanabe K, Hida N, Ueno F, Tanaka S, Watanabe M, Hibi T; Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial. J Gastroenterol 46 (Supplement 1):11-16. 2011

大塚和朗、工藤進英:潰瘍性大腸炎関連癌の診断、サーベイランス. 日比紀文、久松理一企画、消化器 Book02 炎症性腸疾患. 羊土社 (東京) 175-179. 2011.

##### 2. 学会発表

久津川誠・工藤進英:炎症性腸疾患の経過観察における内視鏡検査. 潰瘍性大腸炎関連腫瘍のサーベイランスにおける 拡大内視鏡観察・第79回日本消化器内視鏡学会総会.(東京, 2010. 5. 14)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究  
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

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

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

潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスの有効性を決める上で、トラフ値を有効血中濃度に高めることが重要である。今回市販後にタクロリムスを使用した症例の血中トラフ濃度の推移を後ろ向きに検討した。トラフ値は投与後平均5日目で有効血中濃度である10ng/mLに到達しており、臨床試験時より早期に血中濃度を高めることが可能であった。投与開始時の禁食と初期投与量を高用量に設定した症例ではトラフ値10ng/mLに到達する日数の短縮に寄与することが示された。さらに初期投与高用量は副作用発現頻度には影響しないことが示された。以上よりタクロリムス使用時に摂食している場合には初期投与量を高く設定することが、早期治療効果を得るのに有用である可能性が示唆された。

共同研究者 長沼 誠1、仲瀬裕志、千葉 勉2、  
兵庫医大、松本誉之3、筑紫病院、松井敏幸4、斉藤  
理子、日比紀文5、札幌厚生、本谷聡6、加藤 順7、  
渡辺憲治8、国崎玲子9、吉村直樹10、猿田雅之11、  
鈴木康夫12、城 卓志13、藤山佳秀14、飯田三雄  
15、平田一郎16、杉村一仁17、上野義隆18、内藤  
裕二19、佐々木誠人20、坪内博仁21、

1 東京医科歯科大学消化器内科、2 京都大学消  
化器内科、3 兵庫医科大学内科学下部消化管科、  
4 福岡大学筑紫病院消化器科、5 慶應義塾大学消  
化器内科、6 札幌厚生病院IBDセンター、7 岡  
山大学消化器内科、8 大阪市立大学大学院医学研  
究科消化器内科学、9 横浜市立大学附属市民総合  
医療センター・IBDセンター、10 社会保険中央  
総合病院内科、11 東京慈恵会医科大学消化器・  
肝臓内科、12 東邦大学医療センター佐倉病院内  
科、消化器センター、13 名古屋市立大学消化器  
内科、14 滋賀医科大学消化器内科、15 九州  
大学病態機能内科学、16 藤田保健衛生大学消化  
管内科、17 新潟市民病院消化器科、18 広島  
大学病院内視鏡診療部、19 京都府立医科大学消  
化器内科、20 愛知医科大学消化器内科、21 鹿  
児島大学消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の治療法は近年厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」(以下研究班)のプロジェクト研究グループより「エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」が出版されている。これによると活動期の治療法としてステロイド、血球成分吸着除去療法があり、また重症例ではステロイド強力静注、シクロスポリンA持続静注などが治療法として提唱されている。しかしステロイドについては抵抗例・依存例があることや長期使用に伴う副作用の問題より、難治例、ステロイド不耐例に対する新たな治療方法・治療薬剤の登場が望まれている。またシクロスポリンA持続静注療法については入院が必要なこと、経口に切り替えた際の血中濃度の調節が容易ではないこと、長期経過例の検討では多くの症例が手術に移行するなどの問題点がある。

タクロリムスはシクロスポリンと類似した免疫抑制作用を持ち、ヘルパーT細胞内でFK506結合蛋白(FKBP)と結合後、カルシニューリンの活性を阻害し、IL-2をはじめとする各種サイトカインの産生を抑制することにより免疫反応を抑制すると考えられている。難治例の潰瘍性大腸炎に対する臨床試験が本邦で行われ、2回のプラセボを用いた二重盲検比較試験によりその有効性が示され、2009年7月よ



り保険承認されている。後期 II 相試験では投与開始 2 週間の血中トラフ濃度を高トラフ値 (10-15ng/mL) に保つことがプラセボ群に比して有意に改善率が高いことが示され、重症例を含んだ急性期に対しては早期に高トラフ値に保つことの重要性が示唆されている。

現在副作用発現を軽減する目的より、1 回あたりの初回投与量を移植領域に使用する量より少ない 0.025mg/kg (1 日 0.05mg/kg) で投与することが提唱されている。しかし実際には平成 21 年度研究班のプロジェクト研究より (平成 22 年 1 月開催)、効果発現を速やかにする理由で初期投与量を高く設定している症例が存在することが確認されている。

そこで本研究では、1) 初期投与量、2) タクロリムス血中トラフ値の推移と有効血中濃度に到達するまでの日数、3) 副作用の発現とトラフ値との関連を明らかにすることを目的として、研究班の分担研究者、研究協力者の各施設に調査表作成の依頼を行った。特に初期投与量を高くしている症例のトラフ値の推移や安全性について検討した。治療成績については各施設の臨床研究と重複することや各施設の治療効果判定基準が異なることより参考データとして調査した。

## B. 研究方法

平成 21 年 10 月に研究班の分担研究者、研究協力者、および班会議に参加している施設に対して電子メールにて使用状況の確認を行い、潰瘍性大腸炎に対してタクロリムスを使用している施設のうち調査協力が可能な 21 施設を調査施設対象とした。その後以下の項目が含まれた調査表を郵送にて送付した。年齢、性別、体重、罹病期間、罹患範囲、投与時重症度、ステロイド使用状況 (ステロイド抵抗、依存)、投与開始時の入院・外来の有無、摂食の有無、投与開始後 2 週間のタクロリムス投与量、血中トラフ値、治療効果、有害事象の有無と発現時のタクロリムス濃度。本研究は治療効果を解析することは主目的でないが、治療成績の目安を把握するために、治療効果について主治医の判断で寛解、改善、不変、中止の 4 つで判定した。改善以上を有効とし、投与開始後 2 週間での有効率のみを解析した。

調査表を郵送後平成 22 年 1 月までに回答が得られた症例のうち、初期投与を経静脈的に施行している症例、調査表の記載欠落項目が多く解析困難であった症例を除いた 136 例を解析対象とし、以下の内容について解析をおこなった。1) タクロリムス使用症例の臨床背景、2) 投与開始後から 15 日目までの血中トラフ値推移、3) 外来にて使用した症例の臨床的特徴と血中トラフ値の推移、4) 入院患者における血中濃度が 10ng/mL に到達するまでの日数と寄与する臨床背景因子、5) 副作用の頻度、種類と寄与する因子。

なお調査後外来使用例については血中濃度測定回数が少なく、4) については正確なデータを拾い上げることが困難であることが判明したため、入院例のみを解析対象とした。なお統計学的処理については SPSS (バージョン 17) を使用し、カイ 2 乗検定、対応のある t 検定を用いて、さらに 3 群間の比較については一元配置分析にて検定した。

## (倫理面への配慮)

患者情報の漏えい防止などに留意して研究を遂行している。現在本研究に関して倫理委員会申請予定である。

## C. 研究結果

### 1) タクロリムス使用症例の臨床背景

タクロリムス使用開始時の臨床背景を表 2 に示す。罹病期間は平均 5.7 年であり、発症後 1 年以内に開始された症例は 17 例 (13%) であった。重症度は中等症が 85 例 (63%)、重症が 47 例 (35%) であり、2 例はステロイド減量の目的 (離脱目的) でタクロリムスが導入されていた。プログラブ開始時に摂食していた症例が 74 例であり、していなかった症例よりも多かった。また使用初期に濃度調節のため頻回に採血が必要なことより、タクロリムス導入時に入院していた症例は 110 例 (81%) であった。うち 11 例は 2 週間以内に退院した。一方投与初期より外来にて投与された症例も 25 例 (18%) であった。初期投与量は 1 回あたり 0.5-5mg であり、平均初期投与量は 1.95mg であった。体重あたりの初期投与量は 0.017mg/kg から 0.14mg/kg であり平均は 0.042mg/kg であった。

うち初期投与量を 40%以上高く設定した症例 (0.035mg/kg 以上) は 69 例と半数以上をしめ、特に初期投与量を 2 倍以上 (0.05mg/kg 以上) に設定した症例は 30 例 (22%) であった。なお主治医の判断による 2 週間以内の有効例 (寛解または改善) は 100 例 (70%) であった。また 2 週間以内に中止された症例は 15 例でありうち 9 例が副作用例、4 例が無効例 (2 例は不明) であった。

## 2) 投与開始後からの血中トラフ値の推移

投与開始後から 2 週間の血中トラフ値の推移を図 1 に示す。平均トラフ値は Day 4 で 9.9+/-5.7ng/mL に達し、Day 7 で 10ng/mL を超え (11.3+/-4.6ng/mL)、以後 Day15 まで 10-15ng/mL の間を推移していた。ただし Day 4 の段階でのトラフ値の範囲は 1.7-25.5、Day7 では 3.7-24.0ng/mL であり症例により濃度の推移に違いが見られた。5ng/mL まで到達する平均日数 4.8 日、10ng/mL 到達平均日数は 8.3 日であり、2 週間以内に中止した症例も含め 26 例 (19%) は Day 15 までに 10ng/mL に到達していなかった。

## 3) 外来使用例の臨床的特徴と血中トラフ値の推移

外来で施行された 25 例全例で摂食しており、24 例 (96%) が中等症であった。ステロイド抵抗例は 5 例 (20%) のみであり、17 例 (68%) がステロイド依存例に対してタクロリムスが導入されていた。平均初期投与量は 0.042mg/kg であり、入院例と有意な差は認められなかった。しかし 0.035mg 以上の投与量で開始された症例は 18 例 (72%) であり、入院例 51 例 (46%) に比して、高用量で開始された症例が有意に多かった ( $p=0.019$  オッズの 95%信頼区間 1.03-1.42)。

導入後 1 週間のトラフ値測定回数は 1.5 回であり、入院例の 2.8 回に比べ有意に少なかった ( $P<0.001$ )。トラフ値 5ng/mL 以上に到達した日数は 7.8 日であり、入院例 4.1 日に比べ到達日数が長いことが確認された ( $p=0.009$ )。また有効血中濃度である 10ng/mL に到達した症例は 8 例 (32%) のみであり、初期投与量を高く設定している症例が多いにもかかわらず、濃度を安定させることが容易ではないことが示唆され

た。ただし外来患者で最初の 1 週間に 3 回以上トラフ値を測定している 6 例について検討すると 4 例で 2 週間以内にトラフ値は 10ng/mL に到達しており、到達しなかった 2 例中 1 例は 4 日目に 9.3ng/mL に到達していたため減量された症例であった。

## 4) 有効血中濃度に到達するまでの日数に寄与する臨床背景因子

上記より外来患者では血中濃度測定回数が少なく、トラフ値が有効血中濃度に到達するまでのより正確な日数を検討するには困難であると考えられた。有効血中濃度に到達するまでの日数に寄与する臨床背景因子について検討するために投与開始時に入院していた 111 例についてトラフ値が 10ng/mL に到達する日数について検討した。入院患者 111 例中トラフ値が 10ng/mL に到達しなかった 16 例、記載不足で解析が不能であった 1 例を除いた 94 例を対象として臨床背景の違いと 10ng/mL 到達日数との関係を検討した (表 3)。性別、罹病期間、罹患範囲、重症度の違いによって平均到達日数の差は認められなかったが、タクロリムス投与初日に食事をしていない症例、初期投与量が高い症例で有意にトラフ値が 10ng/mL に到達する日数の短縮が認められた (表 3)。初期投与量について 0.035 以下、0.035-0.05、0.05 以上の 3 群に分けるとトラフ値測定回数については 3 群で明らかな差がないにも関わらず、初期投与量 0.05 以上では平均 5.4 日でトラフ値が 10ng/mL に到達していたが、0.035 以下では 8.1 日であり、一元配置分析により 0.05 以上の症例が 0.035 以下の症例に比して有意に 10ng/mL 到達日数が短いことが確認された (0.035 以下 95%信頼区間 7.03-9.14、0.05 以上 95%信頼区間 4.16-6.66、 $p$  値=0.004) (図 3)。次に初期投与量とトラフ値が 10ng/mL に到達する日数との関係が食事の有無が影響を与えるかについて検討するために食事あり、なしに分けて初期投与量 0.035 以下、0.035-0.05、0.05 の 3 群の 10ng/mL 到達日数について検討した。投与開始日に食事をしていない例では 10ng/mL 到達日数が、0.035 以下では 6.4 日 (95%信頼区間 5.53-7.42)、0.035-0.05 では 5.5 日 (4.41-6.59)、0.05 以上では 4.9 日

(2.95-6.87)と初期投与量が多い群で到達日数は低い傾向にあったが、有意差は認められなかった。一方投与開始日に食事をしている例では10ng/mL到達日数が0.035以下で9.7日(95%信頼区間7.96-11.44)、0.035-0.05では9.6日(6.88-12.29)、0.05以上では5.9日(4.05-7.77)であり、摂食している際には初期投与量が0.05以上の症例では0.035以下の群に比して有意に10ng/mL到達日数が低いことが示された(図4)。以上より入院患者ではタクロリムス投与開始時に摂食しない場合には有効血中濃度に到達する日数が短くなるが、摂食している場合でも初期投与量を高くすることが到達日数短縮に寄与していることが考えられた。

#### 5) 副作用

副作用は36症例(27%)、42回認められた。内容は振戦、しびれなどの神経症状が20症例で最も多く、以下消化器症状(吐気、胃痛)、腎障害、感染症などが認められた。感染症は菌血症が3例、肺炎が1例、膣炎が1例であった。副作用発生時のタクロリムス濃度は3.2-34ng/mLであり、最高血中濃度は4.8-36ng/mLであった。副作用によりタクロリムスを中止した症例は9症例(25%)、減量例は10症例(28%)であった。菌血症、肺炎全例(4例)、腎機能障害5例中4例でタクロリムスが中止された。次に副作用に寄与する臨床背景について検討した(表5)。平均初期投与量は副作用の有無で差は認められず、また初期投与量0.05mg/kg以上の症例で副作用の発現率は11例(35%)であり、初期投与量0.035mg/kg以下の15例(29%)と差が認められなかった( $p=0.357$ )。最高血中濃度の平均は副作用あり群がなし群に比べ高い傾向にあったが、有意な差は認められなかった(副作用あり16.4ng/mL、副作用なし14.3ng/mL、 $P=0.067$ )。その他副作用発現に寄与する因子は認められなかった(表5)。

#### D. 考察

タクロリムスは2009年に保険承認され、適応は中等症から重症の難治例(ステロイド抵抗性、ステロイド依存性)である。臨床試験時と市販後のタクロリムス

使用例との違いは血中濃度が同日に判明するため速やかに投与量の変更が可能であること、外来投与が可能であること、それに伴い食事をしている症例が比較的多いこと、などがあげられる。臨床試験時はトラフ値測定を施設外で行っていたため1回目の投与変更が投与開始日から3-4日かかっていた。このため有効血中濃度に到達する日数が平均1週間以上要していたが、市販後では測定当日に血中トラフ値が判明し投与量を変更できるため、トラフ値の推移が臨床試験と比べて短縮されることが推測された。一方で摂食により小腸でのタクロリムスの吸収が低下し、トラフ値に影響する可能性があることより、外来で施行する場合にトラフ値が不安定になる可能性が考えられた。しかしこのようなさまざまな要因が含まれている現状で、実際に市販後にタクロリムスのトラフ値の推移について検討されている研究はなかった。本研究より以下のことが明らかになった。1) 半数以上の症例で初期投与量を高く設定しておりトラフ値を早期に上げる工夫をしており、実際にトラフ値は投与後平均5日目で10ng/mLに到達していた。2) 入院例での検討では投与開始日に禁食している症例が摂食している症例に比べ有意に有効血中濃度到達日数を短縮していることが示された。摂食している症例では初期投与量を高くすることが、タクロリムスの有効血中濃度に到達するまでの日数を短縮することに寄与していることが示された。さらに初期投与量を高く設定しても副作用発現に影響しないことが示された。3) 外来投与例では、初期投与量を高くしても濃度が有効血中濃度に到達するまでに時間を要する症例が多かった。以上よりタクロリムスを効率よく使用するためには活動性の高い病変では初期投与量を高く設定すること、または重症度によっては一時的に禁食にすることが有効血中濃度へ早期に到達し、有効性を高めるために有用であると考えられた。一方外来で投与する場合は活動性が比較的軽度なステロイド依存例のステロイド減量目的に有用である可能性が考えられた。ただ外来患者の検討では比較的早期にトラフ値が立ち上がった症例は最初の1週間で3回以上濃度が測定されており、投与初期に頻回に通院することが可能であ

ば、より活動性の高い症例に対しても有用である可能性が示唆された。

トラフ値の観点から見ると有効にタクロリムスを使用するためには今回の検討からは投与初期は入院か頻回に外来へ受診する必要があることが考えられた。また外来で施行する場合には頻回の測定を行った方が効率よく血中濃度を上げることができることが示唆された。しかしトラフ値を調節するために本来入院する必要のない患者も入院して加療する必要がある点や頻回に来院する必要がある点が本剤を広く使用していく上で、克服していく必要のある問題点である。また医療経済的に頻回に血中濃度を測定することの問題も考慮していく必要があると思われる。本剤の有用性をより引き出すためには同日にトラフ値を測定できるシステムと効率よく有効血中濃度に到達するプロトコールを構築していくことが必要であると考えられた。

#### E. 結論

タクロリムス使用時に摂食している場合には初期投与量を高く設定することが、早期治療効果を得るのに有用である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Akira T, Fujii T, Tsuchiya K, Suzuki S, Okada E, Araki A, Naganuma M, Watanabe M: MR enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. **Inflam Bowel Dis.** (in press) 2010
2. Kameyama K, Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, Hibi T, Watanabe M: Il-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4(+) Il-7Ralpha (high) memory T cells in chronic colitis. **Eur J Immunol.** 40: 2423-2436, 2010

3. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M: The supression of Hath1 gene expression directly regulated by Hes1 via Notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases.** (in press) 2010
4. Shinohara S, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, Watanabe M: Upregulated IL-7R  $\alpha$  expression on colitogenic memory CD4+ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis. **J Immunol.** (in press) 2010
5. Akiyama J, Okamoto R, Iwasaki M, Zheng X, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Delta-like 1 expression promotes goblet cell differentiation in Notch-inactivated human colonic epithelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** 393: 662-667, 2010

##### 2. 学会発表

1. Fujii T, Kanai T, Tomita T, Nemoto Y, Totsuka T, Naganuma M, Nagahori M, Watanabe M: FTY720 supresses the Development of Colitis by Modulating the Trafficking of Colitogenic CD4+ T cells in Bone Marrow. 2010 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference. Florida, 2010年12月10日
2. Nakamura T, Watanabe M: A long-term, fully-deffined culture system for colonic epithelial cells that allows efficient expansion of stem cell compartment. The 1st JSGE International Topic Conference -Stem Cells in Digestive Organs-. Kamakura, 2010年9月25日
3. Watanabe M: Novel insight into the

pathogenesis of inflammatory bowel disease.  
International Symposium of Advances in  
Medical and Surgical Treatment of Colorectal  
disorders 10-13 de august 2010. Chile, 2010  
年8月12日

なし  
3. その他  
なし

4. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 via Notch signaling directly suppresses Atoh1/Hath1 gene transcription, resulting in the goblet cell depletion of Ulcerative Colitis. DDW2010. New Orleans, 2010年5月3日
5. Watanabe M: Key issues in the pathogenesis of UC: How much do we know? 第96回 日本消化器病学会総会. Niigata, 2010年4月23日
6. 長沼 誠、渡辺 守: 難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス初期投与量と血中トラフ値の推移の検討 (多施設協同研究). 第52回 日本消化器病学会大会. 横浜. 2010年10月14日
7. 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: 腸炎惹起性メモリーCD4+T細胞再循環経路をターゲットとした炎症性腸疾患の治療戦略. 第52回 日本消化器病学会大会. 横浜. 2010年10月14日
8. 長堀正和、玄 世鋒、渡辺 守: クロウン病における thioprinies 併用 infliximab 計画的維持投与例の検討と、維持困難例での methotrexate の有用性. JDDW2010. 横浜. 2010年10月13日
9. 渡辺 守: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究. 難治性疾患克服研究推進事業研究成果発表会 難治性疾患克服研究の成果と今後. 東京. 2010年5月23日
10. 長沼 誠、長堀正和、渡辺 守: Infliximab 時代における免疫調節剤の有用性. 第96回 日本消化器病学会総会. 新潟. 2010年4月22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

表1

### 臨床背景と 血中トラフ濃度が10ng/mLに到達するまでの日数

臨床背景		患者数(割合)	平均日数	P値
性別	男性	49(52%)	7.5±3.7	0.74 <sup>a)</sup>
	女性	45(48%)	6.9±3.5	
罹病期間	4年以下	56(62%)	7.6±3.6	0.109 <sup>a)</sup>
	5年以上	35(38%)	6.6±3.7	
病型	全大腸炎型	69(78%)	7.3±3.8	0.963 <sup>a)</sup>
	左側大腸炎型	19(22%)	7.0±3.0	
重症度	中等症	54(59%)	7.6±3.7	0.147 <sup>a)</sup>
	重症	37(41%)	6.5±3.3	
ステロイド	抵抗性	50(58%)	7.4±3.8	0.686 <sup>a)</sup>
	依存性	36(42%)	7.0±3.1	
投与初日の食事	あり	44(48%)	8.6±4.0	<0.001 <sup>a)</sup>
	なし	48(52%)	5.7±2.4	
初期投与量 (mg/kg/回)	0.035以下	46(53%)	8.1±3.5	0.011 <sup>b)</sup>
	0.035超～0.05未満	20(23%)	8.0±3.9	
	0.05以上	21(24%)	5.4±2.8	
投与後血中濃度 測定回数(1週間)	3回以下	32(34%)	7.9±3.7	0.81 <sup>a)</sup>
	4回以上	62(66%)	7.2±3.5	

a) Student t検定 b) 一元配置法

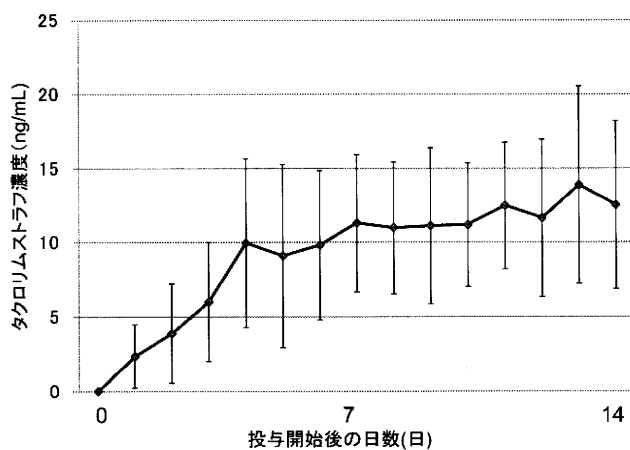
表2

### 副作用に關与する因子

		なし	あり	P値
平均年齢(歳)		37.2	40.2	0.28 <sup>b)</sup>
性別	男	53例	20例	0.755 <sup>a)</sup>
	女	45例	15例	
罹病期間(年)		5.7±6.6	6.0±4.9	0.825 <sup>b)</sup>
病型	全大腸炎型	72例	25例	0.118 <sup>a)</sup>
	左側大腸炎型	22例	8例	
重症度	中等症	59例	23例	0.396 <sup>a)</sup>
	重症	37例	10例	
ステロイド	抵抗性	44例	15例	0.29 <sup>a)</sup>
	依存性	44例	16例	
投与初日の食事	あり	50例	17例	0.304 <sup>a)</sup>
	なし	35例	18例	
平均初期投与量(mg/kg/回)		0.056±0.14	0.040±0.019	0.511 <sup>b)</sup>
初期投与量	0.035mg/kg/回以下	45例	16例	0.258 <sup>a)</sup>
	0.035mg/kg/回超	18例	11例	
平均最高血中濃度(ng/mL)		14.3±5.1	16.4±7.6	0.067 <sup>b)</sup>
最高血中濃度	15ng/mL未満	51例	16例	0.25 <sup>a)</sup>
	15ng/mL以上	36例	18例	

図1

#### タクロリムストラフ濃度の推移



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

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院 教授

研究要旨：炎症性腸疾患治療において抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤インフリキシマブ (IFX) 投与が寛解導入と共にその後の長期寛解維持にも有効性を発揮することが明らかにされると同時に、有効性の維持には IFX 血中濃度の十分な維持が重要と考えられている。一方、IFX 維持投与中効果が減弱する症例（二次無効症例）が少なからず出現することが臨床上大きな課題となっている。IFX 維持投与中における効果減弱の要因として血中 IFX 濃度の低下が指摘され、低下した血中 IFX 濃度を適正化する方法の確立が急務である。最近、SONIC study によって IFX 寛解維持投与中の免疫調節薬アザチオプリン (AZA) 併用が血中 IFX 濃度の上昇と有効性の向上に寄与することが明らかにされたことから、二次無効症例に対しても AZA の併用により IFX 血中濃度を上昇させ有効性を回復することが期待される。そこで IFX 維持投与中の症例に対し AZA 投与を短期に併用し投与前後における IFX 血中濃度の推移を比較検討したところ、AZA 併用により IFX 濃度が上昇する傾向が認められた。今後、IFX 二次無効症例に対して AZA 併用療法の有用性を臨床的に検討することが望まれる。

A. 研究目的

インフリキシマブ (IFX) がクローン病 (CD) 寛解導入と共に長期寛解維持に対しても有効であることが明らかにされ、CD における重要な治療法の一つとして確立されてきた。さらに最近、CD のみならず潰瘍性大腸炎 (UC) に対しても寛解導入と寛解維持投与が新たな治療法として開始され有効な治療法として期待されている。IFX 投与が強力な有効性を発揮することの実証の一方で、臨床上解決しなければならない課題が存在することも明らかにされてきた。それらの中で、寛解維持投与中に IFX の治療効果が減弱する二次無効症例の出現が大きな課題として重要視されている。二次無効症例出現の要因として、抗 IFX 抗体が出現し血中 IFX 濃度を低下させ有効血中 IFX 濃度を維持できなくなることに起因することが明らかにされてきた。従って、いかに有効血中 IFX 濃度を維持するかあるいは低下した血中濃度をいかに回復させるかが CD 治療上の重要課題となっている。最近、新規 CD 患者に対して IFX 寛解導入・維持療法の実施に際して免疫調節薬 Azathiopurine (AZA) 併用の有用性を検証する SONIC study の結果が公表され、寛解導入時から AZA を併用することにより寛解

維持中の血中 IFX 濃度が併用無しに比べ有意に高濃度であると共に臨床的にも寛解維持が高率であることが同時に示され AZA 併用は有用と結論された。しかし、以前に多施設共同臨床試験として寛解導入と長期寛解維持の IFX 有効性を検証する目的実施された ACCENT I, II study における解析結果では AZA 併用の有用性は明らかにされていない。また、IFX と AZA 併用により悪性リンパ腫発生頻度が高まるのではないかと懸念も報告されている。従って、未だ IFX 投与時に対して AZA 併用が有用か否かは今後の慎重な検討が望まれている。さらに IFX 寛解導入後の寛解維持継続中に IFX 効果が減弱し寛解維持困難な症例、即ち二次無効症例の出現が IFX 療法上大きな問題となりその対処法を確立することが急務とされている。二次無効を生じる要因として抗抗体の存在に由来する血中濃度が低下し有効血中濃度を維持できないことが推測されている。二次無効症例における血中濃度を有効濃度に戻す対処法として、1 回投与量を倍量することや投与間隔を短縮することが試みられているが、SONIC study で示された IFX 投与開始時から AZA を併用することや二次無効発症時から新たに AZA を併用することの有用性が期待される。

AZA 投与の臨床的有効性を明らかにするための基礎的検討として、IFX 投与時における AZA 投与が及ぼす薬理動態を症例において検索することが望まれた。

## B. 研究方法

図 1 に示す研究計画のように、IFX 単独で寛解導入後 schedule 投与中で寛解期にあるクローン病症例を 10 名選択、8 週間隔の IFX 投与直前における血中 IFX 濃度を 2 度測定後、AZA 50mg 連日服用を開始、副作用の出現を認めない限り 24 週間併用を継続した。AZA 投与後は 8 週毎の IFX 投与直前における血中 IFX 濃度を測定し、各種血液検査による副作用発現の有無と臨床経過の推移を観察した。また、同時に AZA の血中各種代謝産物を測定し、症例における AZA 薬剤代謝反応の相違の有無も併せて比較検討した。

## C. 結果

研究期間中において測定した IFX 投与直前の全症例の、血中 IFX 濃度の平均値の推移を図 2 に示す。また、AZA 投与前に測定された全ての血中 IFX trough 濃度の平均値と AZA 投与後 8 週以降に測定された全ての血中 IFX trough 濃度の平均値の比較を図 3 に示す。症例数が限定されているために有意差は認められなかったが、AZA 投与後 IFX trough 濃度が上昇する傾向が認められた。

## D. 参考文献

- 1) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of Infliximab in Crohns disease. *Gastroenterology* 2004;126;402-413
- 2) Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum Infliximab to clinical outcome after schedule maintenance treatment for Crohns disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4;1248-1`253
- 3) Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody response to Infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohns

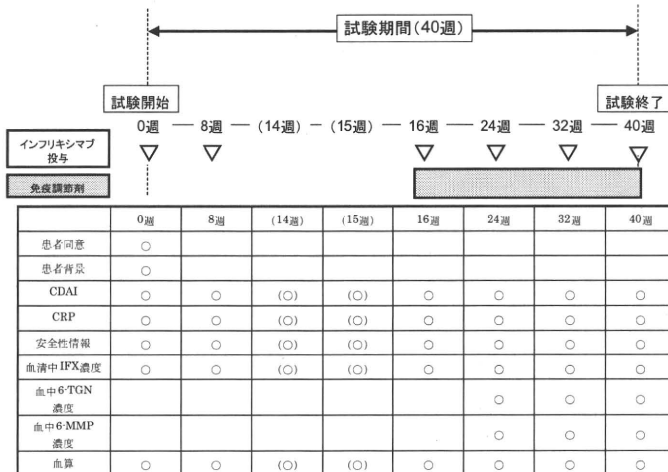
disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2;542-553

- 4) Van Assche G, Magdelaine C, DHaens G, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohns disease treated with scheduled Infliximab maintenance; a randomized trial. *Gastroenterology* 2008;134;1861-1868
- 5) Menachem Y, Avidan B, Lavy A, et al. Increasing the Infliximab dose is beneficial in Crohns disease patients who responded to a lowe dose and relapsed. *Digestion* 2005;72;124-128
- 6) Elana AM, Renata V, Mark SS, et al. Association of trough serum Infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohns disease. *Clin Gastroente Hepatorol* 2006;4;1248-1254
- 7) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D' Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383-95



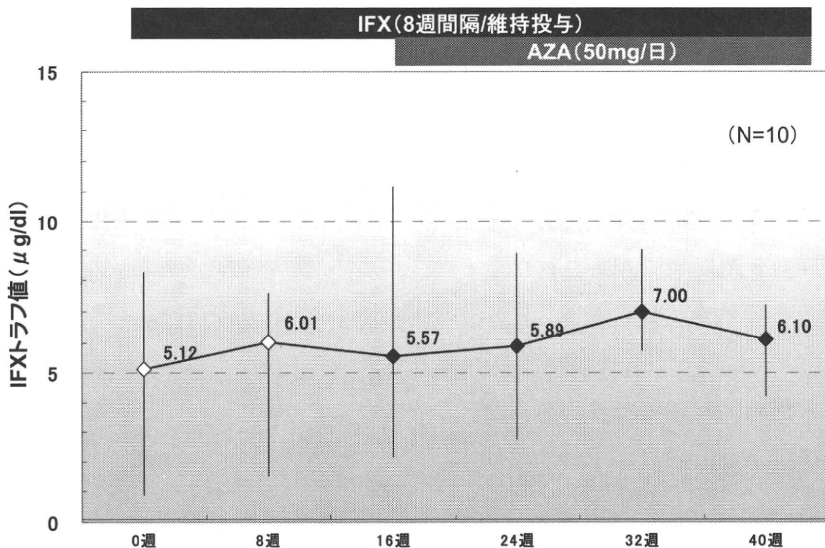
# 試験プロトコール

図1



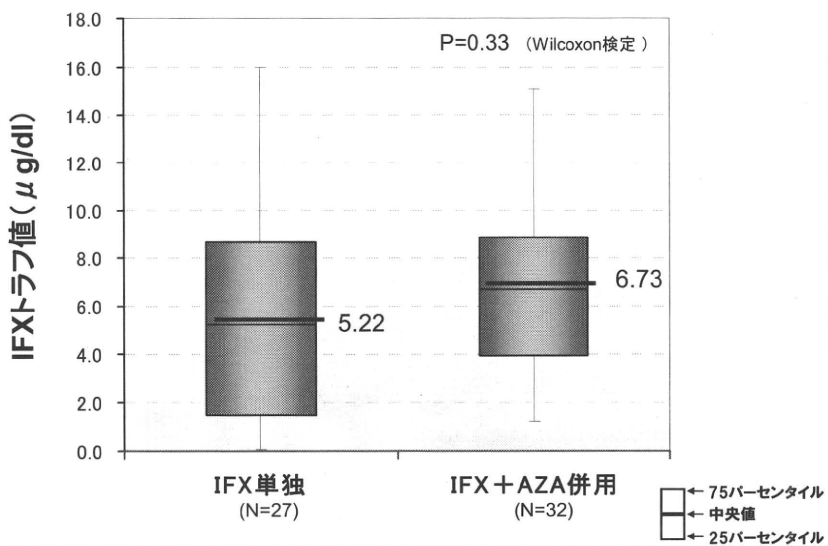
## インフリキシマブトラフ値(中央値)

図2



## インフリキシマブトラフ値(中央値)

図3



クローン病の外科治療と Infliximab 併用療法の効果 (続報)

研究分担者 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 教授

研究要旨：クローン病の外科治療と Infliximab の併用療法の効果について、班会議研究分担者、研究協力者を中心として本邦の主要な炎症性腸疾患診療施設を加え、多施設共同前向き無作為試験を計画し、研究を継続中である。

共同研究者

武林 亨：慶応義塾大学公衆衛生学  
渡辺 守、長沼 誠：東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野  
福島浩平：東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学分野  
杉田 昭：横浜市民病院外科  
高橋賢一、舟山裕士：東北労災病院大腸肛門外科  
二見喜太郎：福岡大学筑紫病院外科  
渡邊聡明：帝京大学外科  
楠 正人：三重大学消化管・小児外科  
亀岡信悟、橋本拓造：東京女子医科大学第二外科  
羽根田祥、小川 仁、渡辺和宏、鈴木秀幸：東北大学大学院生体調節外科学分野  
岡崎和一：関西医科大学第三内科  
吉岡和彦：関西医科大学付属枚方病院外科  
仲瀬裕志：京都大学医学部付属病院内視鏡部  
井上 詠、日比紀文：慶応大学消化器内科  
千葉俊美：岩手医科大学内科学講座  
本谷 聡：札幌厚生病院消化器科  
池田 篤：北里大学医学部外科  
荒木靖三：大腸肛門病センターくるめ病院  
太田章比古：家田病院肛門科  
加賀谷尚史：金沢大学消化器内科  
山本隆行：四日市社会保険病院外科  
吉川 周作：医療法人健全会土庫病院奈良大腸肛門病センター  
嵯山敏男、藤田 浩：鹿児島大学病院消化器内科  
高木智久：京都府立医科大学消化器内科

吉田 優：神戸大学消化器内科  
木内喜孝：東北大学大学院消化器病態学分野  
松田耕一郎：富山県立中央病院内科  
石黒 陽：弘前大学医学部光学医療診療部  
後藤秀実：名古屋大学大学院消化器内科学  
国崎玲子、木村英明：横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患 (IBD) センター  
上野義隆：広島大学光学医療診療部  
鈴木康夫：東邦大学医療センター佐倉病院内科  
正木忠彦：杏林大学消化器・一般外科  
伊藤裕章：錦秀会インフュージョンクリニック  
友次直輝：慶應大学クリニカルリサーチセンター  
井上永介：北里大学臨床統計部門  
樋渡信夫：総合磐城共立病院院長  
飯島英樹：大阪大学消化器内科  
中村好宏：防衛医科大学  
池内浩基：兵庫医科大学下部消化管外科  
松本譽之、中村志郎：兵庫医科大学消化管内科

A. 研究目的

クローン病症例数の増加とともに、内科治療の進歩にも関わらず手術適応症例は当分の間無くなることはないものと予想される。非可逆的狭窄を中心とする手術適応には大きな変化はとくに見られないが、クローン病の外科治療における最大の課題は、依然として術後の緩解状態をいかに長期に維持し、再燃および再手術を防止するかという点である。再手術を回避できれば、頻回の手術の結果として生じる短腸症候群の発症リスクを軽減できる。

## B. 研究方法

昨年度の業績集において、「外科系プロジェクト」チームと「研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備」チームとの共同で、分子標的薬である Infliximab のクローン病外科治療との併用効果について検討するプロジェクトを立ち上げたことを報告した。

回盲部切除術などの腸切除術後約1ヶ月以内に、無作為に Infliximab の投与群と非投与群に割付し、1年後および2年後の内視鏡再発の有無とそのグレード1)、CDAI からみた臨床的再発の有無を検討する。班会議研究分担者、研究協力者のみならず広く参加施設を募り、各群50例、合計100例を予定し症例を集積中であるが、登録症例数の増加は当初の予想を下回っている。

(倫理面への配慮)

前向き無作為試験を実施するにあたり、各施設における倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

症例を集積中であり、結果は不明である。現在までのところ、試験続行に支障のある有害情報はない。Infliximab の投与を無作為に決定する試験参加に対し、患者ごとの希望(Infliximab の投与あるいは非投与)が強く、症例登録の妨げとなっているようである。昨年度、米国から Infliximab の術後再燃予防効果について報告がなされ、良好な成績が示されている2)。新しい情報が急速に広まる現状では、先行する欧米の臨床研究の成績を on time に把握することができる。このことは本来歓迎すべきことではあるが、炎症性腸疾患の診療にあつては遺伝的背景の相違を十分認識すべきであり、本邦独自の臨床成績を積み上げる必要性は何ら変わることはない。本研究の遂行には、わが国における患者および医師の積極的な協力が不可欠である。

## D. おわりに

より多くの症例数、本邦での検討、班会議を母体とした多施設臨床研究という点で、本研究の遂行意義は十分認められるものと考える。

## E. 文献

- 1) Rutgeerts P, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: A randomized, double-blind, Placebo-controlled trial. *Gastroenterology*; 128:856-61.
- 2) Regueiro, P, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*; 136:441-50.

## 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

福島浩平、渡辺 守、佐々木巖：Crohn 病の長期予後改善を目的とした臨床研究体制の構築とその推進 第96回日本消化器病学会総会（新潟）平成22年4月

## 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

Pouchitis 内視鏡アトラス・回腸囊炎診断基準案改訂について

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:2005 年度に作成した Pouchitis 内視鏡診断アトラスおよび 2007 年度に提唱した回腸囊炎診断基準案の改訂作業を行った。とくに、後者では Dysplasia および Irritable Pouch Syndrome に関する記事術を加えることとした。研究の進歩に合わせて今後も適宜改訂作業を行なうことが重要である。

共同研究者

福島浩平:東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学分野

杉田 昭、小金井一隆:横浜市民病院外科

二見喜太郎、東大二郎、畠山勝義、飯合恒夫:新潟大学消化器・一般外科

藤井久男:奈良医科大学中央内視鏡・超音波部

池内浩基:兵庫医科大学外科

舟山裕士、高橋賢一:東北労災病院大腸肛門外科

吉岡和彦:関西医科大学付属枚方病院外科

亀岡信悟:東京女子医科大学第二外科

渡邊聡明:帝京大学消化器外科

楠 正人:三重大学消化管・小児外科学

羽根田祥、小川 仁、渡辺和宏、鈴木秀幸:東北大学大学院生体調節外科学分野

渡辺 守:東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野

A. 研究目的

大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術は、本邦でも潰瘍性大腸炎に対する標準術式となつて約 20 年を経過する。術後の長期合併症である Pouchitis は患者の QOL を著しく損ねるが、本邦におけるその発症頻度、時期、発症後の経過と治療法の効果は明らかでない。我々は 2005 年から 2007 年にかけて、Pouchitis 内視鏡診断アトラスを作製し本邦における回腸囊炎の統一診断基準案を作成した<sup>1)2)</sup>。今回、臨床研究の進展に合わせてこれらの改訂作業を行った。

B. 研究方法

6 名からなる小プロジェクトメンバーを中心に改訂作業を行った。文献検索を行い 2006 年以降の文献の中

から、30 文献を選択し内容を検討した。その情報を小プロジェクトメンバーにより検討し、協議により、改訂試案を作成、総会にて了承を得た。

(倫理面への配慮)

Pouchitis 内視鏡診断アトラスにあつては、内視鏡写真の症例が特定されないように匿名化を行った。

C. 研究結果

1. Pouchitis 内視鏡診断アトラスの改訂について

以下の点で意見の一致を見た。1) アトラスに診断基準、治療指針を加える。また、参考として PDAI を載せる。2) Cuffitis、Staple line ulcer の写真を加える。3) 感染性腸炎やクローン病などの鑑別診断の写真掲載は見送りとする。4) 組織像についても今回は掲載しないことになった。

2. 回腸囊炎の診断基準案改定について

除外診断項目にある感染性腸炎にクロストリジウム腸炎を加えた。また、解説項目に Dysplasia、Irritable pouch syndrome の記載を加えた。

診断基準(改訂案)

1. 概念

回腸囊炎(Pouchitis)は、自然肛門を温存する大腸(亜)全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異的炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し家族性大腸腺腫症術後の発生は少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推察されている。

2. 回腸囊炎の診断

I. 項目

a) 臨床症状