

2010.24/23A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

難治性腸管吸収機能障害 Microscopic colitis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

原因不明の難治性吸収障害Microscopic colitis(以下MC)は本邦では未だ広く認知されていない疾患概念であるが、従来、わが国では欧米に比して患者の存在は著しく少ないものとされてきた。しかしながら、平成21年度より調査・研究活動を開始した本研究班の実態調査はこれを大きく覆すものであり、予想以上の患者の存在が明らかとなった。これはわが国に於ける食生活の欧米化と深い関わりがあるものと推察されているが、その原因の詳細は未だ全く不明である。さらに憂慮されることは、今後各地で急速に展開するであろうMC患者の増加に対して、我が国の診療体制が全く統一性に欠き、疾患概念から診断・治療に至るまで明確な基準と指針が示されないまま、手探りの状態で診療が実施されている現状である。現在の体制では、重要な他疾患との鑑別や重症度に応じた治療適応の判断に加え、エビデンスに立脚した診療を実施する事が著しく困難な状況にある。

本研究班がこれまでの調査から明らかにした最も重要な成果の一つは、我が国のMCが欧米と全く異なる臨床像を呈する可能性を提示したことである。この様な欧米との疾患像の相違は、いわゆる炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)においてもしばしば経験されているが、つまりは欧米のデータに立脚した診断・治療体制を構築しても我が国の現状に即したものは到底言えないことを明確に示している。従って診断・治療のプロセスもまた我が国独自のものとしなければならないばかりでなく、我が国独自の疾患概念を世界に向けて発信する機会であることを念頭に、調査研究を進める必要がある。

本研究班はこうした使命の共通認識の下、本邦MCの実態に具体的な対策を立案・実行すべく、引き続き調査研究を実施している。対象を拡大した実態調査に於いては、初回調査で明らかとなった疫学的・臨床的な全体像、重症・難治例の疫学的な特徴、中核施設における診断・治療の実態を再確認したばかりでなく、これらに基づいた現状に於ける問題点の洗い出しを各分担研究において実施した。本年度の調査と分析作業は一定の成果に達しており、次年度以降、本格的な取り組みが開始される診断・治療指針策定に向けた十分な基盤作りを達成し得たものと自負している。

さらに、前年度より着手した基礎研究体制の整備の中で、「正常腸上皮細胞培養系を用いた上皮吸収機能解析法」という、世界に類を見ない画期的な解析手法の開発に成功している。MCの病因が上皮機能に密接に関連するものとされながら、全く病因解明に至っていない現状に対し、革新的な進歩をもたらす解析ツールへと発展するポテンシャルを秘めていることは明らかである。次年度以降、同解析法の成熟がもたらす研究成果は大いに期待される場所である。

本年度における研究班の活動を踏まえ、実態調査の推進・診療指針策定・基礎研究による病因究明を柱とする調査研究体制を次年度以降も維持・発展させることにより、国民の要請に十分応えられる我が国MCの診療体制の整備を一刻も早く達成したいと考えている。

最後に、この1年間本研究班の活動にご協力頂き、多くの成果を挙げて頂いた諸先生に、この場を借りて深謝申し上げたい。

平成23年3月

研究代表者 渡辺 守

**難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野**

**難治性腸管吸収機能障害に関する調査研究  
「Microscopic Colitis班」**

**平成21-22年度の総括と  
平成23年度以降の展望**

**主任研究者 東京医科歯科大 消化器内科  
渡辺 守**

**Microscopic Colitis (MC)**

**MCは慢性下痢を主症状とする難治性腸疾患である**

- 慢性の持続性・間欠性の下痢が1か月以上持続（多くは年単位）
- 原因は不明
- 大腸内視鏡検査では所見なく、診断に時間が掛かる
- 病理診断(上皮直下collagen bandの肥厚、リンパ球浸潤)が唯一の診断法
- エビデンスのある治療はなく、しばしば大腸切除を受ける

**MCは慢性に経過し、QOLが著しく損なわれる例が存在**

29歳 女性

- 1995年 下痢、腹痛を繰り返し、検査を施行するも“精神的”な症状と診断
- 2000年 大腸粘膜の組織検査からMCが疑われる
- ステロイド、免疫調節剤、成分栄養療法など施行するが年に数回入院を要する
- 2007年より在宅中心静脈栄養管理を行なうも、1日数リットルの下痢を繰り返す

**15年間、1日20回の下痢、年間数回のみ摂食可能、仕事も不可能  
脱水症状により頻回通院、年3-4回の入院が必要**

## MCはなぜ難病なのか？

### ～これまでのMC診療の問題点～

#### 1 原因不明の稀少疾患である

疾患概念が不明瞭・医師側の認識の欠如 → 患者数は少ない  
単施設での症例数少ない

#### 2 本邦での大規模な疫学調査がない

推定患者数・年齢分布・罹患率・有病率が全く不明

#### 3 しばしば重症化、難治化する

通常の摂食困難例、入退院例 → QOLの低下  
精神的疾患と混同され、治療が遅れる → 難治化の要因

#### 4 明確な診断基準がない

臨床症状が多岐にわたる  
画像診断(X線、内視鏡)による診断が不可能  
病理医による診断基準の違い・専門病理医の欠如

#### 5 治療に難渋する

原因不明・診断基準の欠如 → 有効な治療法の欠如

研究班による症例集積・集約的治療法の開発の必要性

## 平成21-22年度における調査研究

### ○参加施設による会議及び全国調査を実施

平成21年11月	全国調査実施準備会合
平成21年12月	第1回全国調査開始
平成22年1月	第1回全国調査集計
平成22年2月	第2回全国調査開始→集計中

”難治性腸管障害に関する調査研究班”との緊密な連携の下、  
全国59施設を対象に我が国で初めてMicroscopic Colitisの  
診断・治療の実態調査→ これまでに例のない145例を解析した！

## 第1/2回全国調査により明らかとなったMCの実態

### A) 重症・難治MC患者に対する対策の必要性

我が国におけるMC患者の急激な増加

- ・国民生活の欧米化→MC患者増加の可能性

⇒本調査で総計145例のMC患者を認知

働き盛り世代における重症・難治例の存在

- ・長期ステロイド・免疫調節薬及び大腸全摘術・在宅IVH管理を要する重症・難治例の存在
- ・患者総数の約15%が、40歳代に集中

⇒働き盛り世代で特に重症・難治化している

重症・難治化による著しい患者QOLの低下

- ・重症・難治例に対する根治的治療の欠如

⇒長期入院・通院による患者QOLの低下

### B) MCの疾患概念確立と 診断・治療指針策定の必要性

医療者側の統一した疾患概念の欠如

- ・施設間における疾患イメージの相違
- 50% “薬剤起因性の予後良好な疾患”
- ⇔ 50% “時に難治・重篤となり外科治療を考慮する疾患”

⇒統一した疾患概念の確立と認知の必要性

統一した診断基準・治療指針の欠如

- ・診断に1年以上要する症例の存在
- ・”過敏性腸症候群”との明確な鑑別指針の欠如
- ・施設間の著しい治療法の相違
- ⇒13種に上る経験的な治療薬投与の実態

⇒統一した診断基準・治療指針策定の必要性

## C) わが国独自のMC概念の樹立と原因究明の必要性

### 我が国独自の診断プロセス・疾患カテゴリーの存在

- ・我が国独自の診断ツールである小腸内視鏡・特殊光内視鏡・カプセル内視鏡の普及⇒MC診断にも既に応用
- ・従来所見が無いとされていた大腸粘膜微細病変の存在
- ・欧米の概念には無い明らかな小腸病変の存在

⇒欧米ではMCの病態を誤って理解している可能性

### 病因究明と疾患特異的治療確立の必要性

- ・我が国独自のMC発症背景・病因の存在
- ・MCの病因に基づく重症・難治例に対する治療法の欠如

⇒病因究明と重症・難治例に対する治療法確立の必要性

## 【評価委員会のコメント】

### 専門的・学術的観点からの評価

○中核施設における調査は順調に進んでいる。今後診断指針の確立によりさらに調査範囲を広げることが望まれる。

→診断基準の策定と実態調査継続の必要性！

○今後小腸内視鏡検査を用いた病態の把握、解明において海外との共同研究が見込める。また、小腸における免疫担当細胞異常が想定されており、クローン病などの研究にも有益な情報が得られる可能性がある。

○腸管局所で起きている免疫異常の本態や形態上の特徴がはっきりすれば診断方法の開発につながることを期待できる。

○研究組織は妥当である。初回の全国調査はほぼ終わっており、臨床的特徴が解明されている。

○わが国の本疾患の疫学的実態を明らかにした。また小腸にも病変が及ぶことも新たに示した。

○Microscopic Colitisの多くは軽症例であるが、重症例があり、予想以上に多いことから、今後基礎的研究の実績のある研究代表者らによる病態解明が期待できる。

○次年度の研究では分子レベルでの検討も視野にいれている。

○小腸病変が存在する可能性を示唆するなど、大いに発展性が期待できる。

→病因解明に向けた基礎研究の必要性！

### 行政的観点からの評価

○今後の実態解明により、対策を考える基礎的データが得られる。

### 総合的に勘案すべき事項についての評価

○基礎的データが多い。

→我が国独自の疾患概念確立を！

## 平成23年度以降の研究計画の指針

### わが国におけるMC患者の実態把握

・継続的な患者実態把握の為の全国調査の推進

⇒診断・治療指針策定の基盤資料の構築

### MC疾患概念の統一と診断・治療指針の策定・普及

・我が国の実態に即した診断基準の策定

・科学的根拠に基づく治療指針の提示

⇒欧米の概念とは明確に異なる我が国独自の基準策定

⇒同基準の普及による医療者側の統一した疾患認知の向上

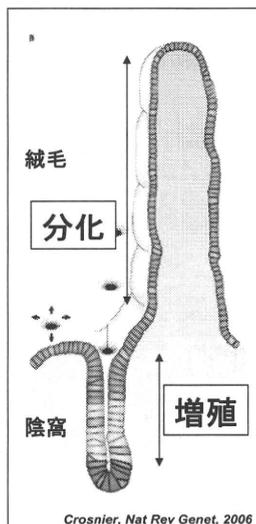
⇒早期の適切な治療介入による重症・難治化の回避

### 我が国独自の病因・病態解明と疾患特異的治療法開発

・病因・病態の中心を成す腸管上皮細胞に特化した研究

⇒病因解明と創薬に向けた治療標的細胞・分子の同定

## 腸上皮機能の破綻に着目したMC病因の追究



### 豊富な臨床サンプルの蓄積

⇒正常腸管を含む国内外随一の腸管組織バンクを既に整備

平成21年度厚生労働科学研究

"特定難治性疾患患者の回腸・大腸生検組織バンク構築に関する研究"

"小腸生検検体大規模解析による特定難治性疾患病態理解に関する研究"

### 高度な上皮細胞内分子機構・解析技術

⇒炎症腸管における上皮細胞機能異常が

Notch/Wnt分子シグナル破綻により成立する事を証明

(Okamoto R, Nature Med, 2002) (Matsumoto T, Gastroenterology, 2005)

(Tsuchiya K, Gastroenterology, 2007) (Aragaki M, BBRC, 2008)

(Okamoto R, Am J Physiol, 2009) (Akiyama J, BBRC, 2010)

### 世界初の腸管上皮・初代培養法の開発

⇒最長120日を越える世界初の<sup>大腸</sup>腸管上皮初代培養に成功

(論文投稿中)

⇒世界トップレベルの研究基盤に立脚したMC病因の追究が可能

## 世界に向けた我が国発の新たな疾患概念の提唱

我が国は世界的にも稀で高度かつ独自の内視鏡技術を  
(小腸内視鏡/特殊光内視鏡)をMC診断プロセスに既に応用

我が国独自の診断プロセスにより、欧米の概念には全く存在しない  
大腸粘膜微細病変と小腸病変の存在が明らかとなっている



「Microscopic Colitis」という概念を根本から変える？  
「Micro Enteritis」! ?

⇒ 欧米では全く考えられなかったMCの実態解明と疾患概念の創出

⇒ 病理から内視鏡へのMC診断プロセスのパラダイムシフト

⇒ 世界に向けたわが国発の新たな疾患概念/診断プロセス  
に加え、我々にしかできない病態解明を発信

## 平成23年度以降研究組織及び研究プロジェクト

### プロジェクト I. わが国におけるMC患者の実態調査

- ・清水誠治 (JR大阪鉄道病院・消化器内科)
- ・岡本隆一 (東京医科歯科大学・消化器病態学)

⇒ 継続的な患者実態の把握と拠点病院を中心とする調査システムの構築

### プロジェクト II. MC診断基準の策定・普及

- ・平田一郎 (藤田保健衛生大学・消化管内科学)
- ・松井敏幸 (福岡大学筑紫病院・消化器科)
- ・田中正則 (弘前市立病院・臨床検査科)

⇒ 診断基準策定に向け、臨床・内視鏡・病理の各観点から問題点を抽出

## 平成23年度以降研究組織及び研究プロジェクト

### プロジェクト III. MC治療指針の作成に向けて

・松本主之(九州大学大学院医学研究院・病態機能内科学)

⇒治療指針策定に向け、現状と問題点の抽出

### プロジェクトIV. 我が国独自の病因・病態解明と 疾患特異的治療法開発

- ・三浦総一郎(防衛医科大学校・内科学)
- ・岡本隆一/土屋輝一郎(東京医科歯科大学・消化器病態学)

⇒病態解明に向けた基礎研究の基盤整備・研究システムの構築

# 目 次

I. 総括研究報告	1
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis 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	
実態調査	
collagenous colitis の実態調査	19
清水 誠治 (JR 大阪鉄道病院消化器内科)	
診断基準の作成に向けて～現状と問題点～	
Prospective study of collagenous colitis associated with administration of proton pump inhibitors	22
平田 一郎 (藤田保健衛生大学・消化管内科)	
Collagenous colitis の臨床像と内視鏡像	23
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)	
Microscopic colitis の生検診断基準	25
田中 正則 (弘前市立病院臨床検査科)	
治療指針の作成に向けて～現状と問題点～	
Collagenous colitis : 現状と問題点	26
松本 主之 (九州大学病院消化管内科)	
Microscopic colitis の病態の解明に向けて	28
三浦 総一郎 (防衛医科大学校内科学講座)	
小腸生検検体を用いた Microscopic Colitis 病態解明	32
土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学消化器内科)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	37
IV. 学会発表に関する一覧	39
V. 社会活動報告	43
VI. 研究事業報告	45
VII. 研究成果の別刷り	49
VIII. 研究班構成	133

# 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  
難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究  
総括研究報告書

難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究

研究代表者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

研究要旨：本研究班は難治性腸管吸収機能障害 Microscopic Colitis(以下 MC)に対し、わが国における全国規模の現状・実態調査を行い、これを通じて診断・治療プロセスの標準化を目指すとともに、発症病因や増悪因子を明らかにする基礎研究を同時に遂行することにより、病因に根ざした新たな治療法の開発を目的に調査研究を実施している。本年度は MC に関する全国実態調査をさらに拡大し、集計及び分析を実施した。前年度の第1回調査に加え新たに難治性腸管疾患を専門とする地域中核病院を加え、総計 140 例に上る症例を認知した。これら症例の分析の結果、1) MC には難治・重症例が約 16%存在し、これらは働き盛りの 40 歳代に集積していること、2) MC は疾患概念の統一がされておらず、他疾患との鑑別が困難な例が少なからず存在する事、3) MC には 13 種に上る薬剤が使用され、また明確で統一した治療指針が存在しない事、また薬剤そのものも原因となること、4) 小腸病変を伴う本邦独自の疾患カテゴリーの存在の可能性、が改めて確認された。病因究明を目指した基礎研究プロジェクトに於いては本疾患の本質的病因と考えられる腸管上皮細胞の機能的解析に必須である正常腸管上皮の培養系確立に取り組み、手法開発において著しい成果を獲得している。本年度の成果を更に発展させる事により、MC 患者に対する我が国の現状に立脚した診断・治療体系の確立のみならず、独自の疾患概念の確立と本質的な病因の究明を達成し得るものと期待される。

共同研究者（研究分担者）

福岡大学筑紫病院・消化器科 松井敏幸  
藤田保健衛生大学・消化管内科学 平田一郎  
防衛医科大学校・第2内科 三浦総一郎  
弘前市立病院・臨床検査科 田中正則  
大阪鉄道病院・消化器内科 清水誠治  
東京医科歯科大学・消化器病態学 岡本隆一  
東京医科歯科大学・消化器病態学 土屋輝一郎

患の症例の報告が増加しつつあり、一般医家の関心も一部で高まりつつある。しかしながら、わが国に於ける同疾患の国民に於ける認知度は著しく低く、潜在的な罹患患者が多数存在しても、重篤な症状を呈するまで放置されることが懸念される。また、関係団体のいずれに於いても明確な診断・治療指針が示されていない現状では、他疾患、例えば過敏性腸症候群等の診断の下で不適切な治療を施されている例が少なからず存在すると考えられる。にもかかわらず、同疾患の実態を全国規模で包括的に調査した資料は皆無であり、我が国の実態及び動向を捉えることが困難な状況にあった。従って、診断・治療の指針を標準化するとともに、同疾患の病因・病態を究明し、病因に根ざした治療法開発を推進することは、強い国民的要請の下行われていると考えている。

本研究班は上記の如き要請に従い、平成 21 年度

1. 研究目的

Microscopic colitis (以下 MC)は、1970 年代に欧米で確立された疾患概念である。欧米では早くから潜在的な罹患患者数の増加が示されていたが、原因は不明であり、従って現在まで根本的な治療法がない。軽症で経過する例に混在し、慢性・重篤な経過を取る例が知られ、集学的な治療を実施しても QOL が大きく損なわれる場合がある。生活の欧米化とともにわが国に於いても欧米並の罹患数の増加が高く危惧され、実際わが国における同疾

より調査研究を開始している。その目的は、1)MC に対し、わが国における現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにすること、2)標準的な診断・治療指針を策定し難治・重症化を回避する診断・治療システムの確立を目指すこと、3)先端技術を応用した解析手法により病因の解明をすすめる、病因に立脚した新規治療法の開発を実現すること、を通じ我が国における MC 診療の体系化と質の向上を図り、最終的にこれを世界に向け発信すること、を目指している。また、本研究を通じて明らかにされる本症の実態・病因・標準化した診断治療体系については、本症の診療に携わる医師、コメディカル、患者、家族および国民に対し伝達・普及を図ることにより本症の国民的認知を高め、患者の QOL 向上を確保する。

本研究の推進により、我が国における本疾患の現状を明らかにするとともに、今後継続的な調査研究を実施することにより、実態と動向を追跡可能な疫学統計の整備が可能となる。これはわが国の健康政策における本疾患の重要性を認識し、施策を遂行する上で、国民の理解と合意を得るためには不可欠の重要な基礎資料である。また、現行の治療実態とアウトカムにつき、実態を調査することにより、わが国における本疾患の臨床的特徴が浮き彫りとなり、これに最適な診断基準、重症度判定法、臨床スコアの策定、およびエビデンスに立脚した治療指針の策定・普及が可能となる。さらに一定の診療レベルの確保と標準化に基づき、重症化への進展を可及的に阻止することにより、総国民医療費の抑制に寄与するものである。これらと平行して実施される病因・病態解明を追求する基礎研究プロジェクトは、上記実態調査と現行の治療システムでは生じるであろう、難治例に対する対策の限界を打破し得る唯一の手段と認識しており、中長期的な戦略上は最も重要かつ必須のプロジェクトである。これら調査研究と基礎研究を両輪とし、本研究を協力に推進することにより、今後わが国における増加が見込まれる本症患者の、継続的な QOL 向上が確保可能となるものと期待される。

## 2. 研究方法

本研究は難治性腸疾患を専門とする全国の各施設に研究分担者を配置し、これを統合するセンターを申請者の施設とする組織により遂行する。難治性腸管吸収機能障害である MC に対して、全国調査に基づく疫学的解析を加え、わが国に於ける同疾患の実態と社会的意義を明確にし、診断基準及び治療指針の策定、治療レベルの向上と標準化、早期からの適切な診断治療の促進、及び国民、患者、一般医家への疾患概念の認知・普及を目指す。長期的には本症患者発症・増悪に関わる因子解析により、我が国の MC における病因を明確化し、集学的・横断的基礎研究と連携による疾患成立機序の解明を通じて難治症例に対する新しい治療法の開発を計ることを目的とする。以上の目的を達成するために下記のプロジェクト研究を推進することとした。

### p-A 包括的疫学解析プロジェクト

#### A 1) MC の患者分布及び新規発症・診断の実態調査

MC の地域・性別・年齢層別の患者分布、及び新規診断症例の調査を継続的に行い、わが国における MC 罹患患者の将来予測とリスク要因抽出を可能とするデータベースの構築を目指す。

#### A 2) 臨床調査個人票の作成と普及

今後予想される患者総数の増加の実態を正確に追跡する全国的な患者登録システムを構築する。このため、本研究の臨床プロジェクトと密に連携し、統一した診断・重症度評価の基準を臨床調査個人票に反映させ、これを集計・分析・管理する拠点を形成する。

#### A 3) 重症化予測因子の疫学的解析と予測アルゴリズムの作成

臨床調査個人票の集計を基に特に重症症例に対しリスク要因の解析を加え、重症化を予測するパラメーターの抽出と、診断時にこれを予測するアルゴリズムの作成を試みる。

### p-B 臨床プロジェクト



実際に回答が得られた対象施設は 28 施設であり、いずれも各地区の消化管疾患治療の中核施設であり、全国調査にふさわしい回答分布が得られた(図 3)。

「Microscopic Colitis」全国実態調査

集計状況					
依頼数 59 回答数 28 (回答率 48%)					
札幌医科大学	第一内科	北海道	新潟大学	第一外科	新潟県
旭川医科大学	消化器・血液腫瘍内科	北海道	名古屋市立大学	消化器内科	愛知県
札幌厚生病院	第一消化器科	北海道	三重大学	消化管・小児外科	三重県
東北大学	外科	宮城県	兵庫医科大学	消化器内科	兵庫県
東北大学	消化器内科	宮城県	大阪大学	消化器内科	大阪府
秋田大学・秋田赤十字病院	消化器内科	秋田県	大阪市立大学	消化器内科	大阪府
横浜国立大学	消化器内科	神奈川県	関西医科大学	第三内科	大阪府
北里大学	消化器外科	神奈川県	菅原第一病院	消化器内科	大阪府
北里大学	消化器内科	神奈川県	京都大学	消化器内科	京都府
昭和大学横浜市北部病院	消化器センター	神奈川県	広島大学	内臓腫瘍科	広島県
横浜市民病院	外科	神奈川県	岡山大学	消化器・肝臓内科	岡山県
防衛医科大学校	消化器内科	埼玉県	鳥栖大学	第二内科	鳥栖県
帝京大学	外科	東京都	福岡大学筑紫病院	外科	福岡県
慶応義塾大学	消化器内科	東京都	福岡大学筑紫病院	消化器内科	福岡県
東京医科歯科大学	消化器内科	東京都	久留米大学	消化器内科	福岡県

図3. 集計状況及び参加施設

対象症例を解析した結果その結果、1)男女比はおよそ 4:6 であり、主要罹患年代は 60 歳代が最も多いこと(図 4)、2) 患者の全国地域分布としては一定の傾向は認めないこと(図 5)、3) 社会生活状況としては、婚姻・就業の著しい低下は見られていないこと(図 6)、が明らかとなった。

「Microscopic Colitis」全国実態調査

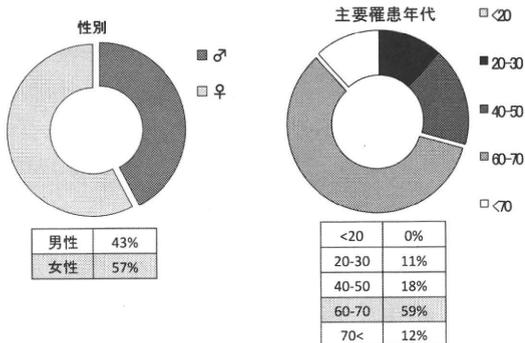


図4. 性別及び主要罹患年代

「Microscopic Colitis」全国実態調査

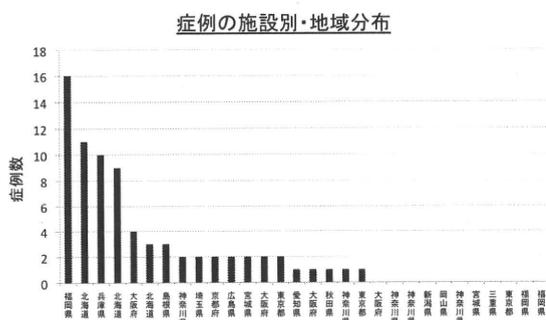


図5. 対象患者の地域分布

「Microscopic Colitis」全国実態調査

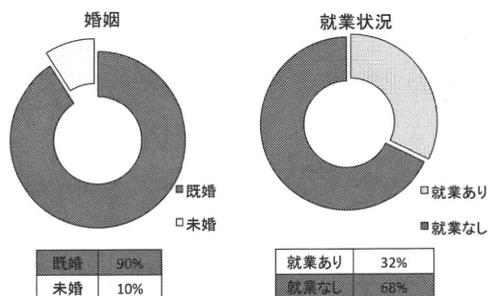


図6. 対象患者の社会生活状況

しかしながら、長期ステロイド剤投与・免疫調節剤投与・長期中心静脈栄養・大腸全摘術を要したとされる重症・難治例重症例は 40 歳代に多く存在し、働き盛り世代において著しい患者 QOL の低下につながっていることが示唆された(図 7)。

「Microscopic Colitis」全国実態調査

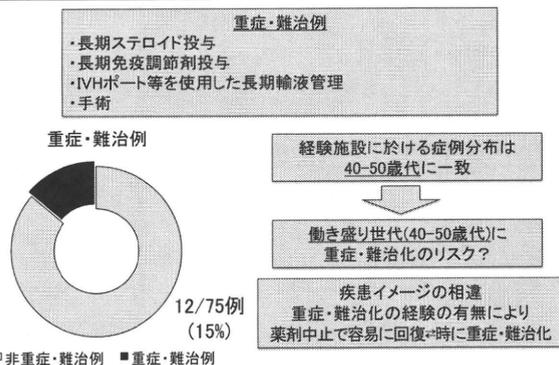


図7. 重症・難治例の実態

この結果により、我が国における MC 患者は従来考えられていたよりはるかに多く存在することが改めて確認された。また難治・重症の経過を辿る症例のリスク因子として、発症年齢が重要である可能性も示されており、今後これら重症・難治例の社会的背景、生活実態、合併疾患の有無や各種薬剤に対する治療反応性の相違など、詳細な調査を通じ、さらなるリスク因子の洗い出しが可能となるものと期待される。

2) 疾患概念の確立と診断指針策定の必要性

初回調査及び追加調査の対象施設のいずれに於いても、MC に対する疾患の認識として、「薬剤副作用による予後の良い疾患」と「時に難治・重篤となる疾患」という相違がみられた。診断に於

いては一定の基準は存在せず、確定診断に1年以上要する症例の存在が確認された一方(図8)、病理学的所見(コラーゲンバンド又は上皮間リンパ球の増多)を軸とする診断が現時点での共通する土台であり、この場合、本邦に於ける内視鏡生検法を標準化する必要があること、など今後診断指針を確立する上で基盤となる本疾患診断の現時点の問題点が明確となった(図8)。

「Microscopic Colitis」全国実態調査

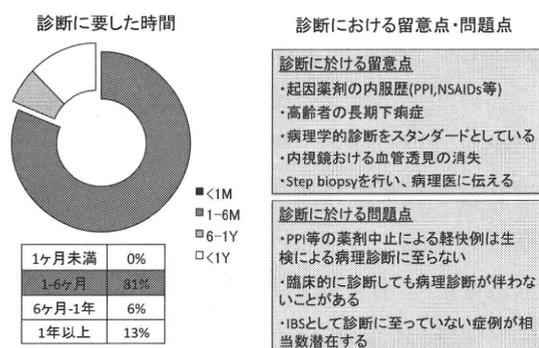


図8. 診断における実態

病理学的所見とともに、特徴的な内視鏡所見(周辺に粘膜変化を伴わない縦走潰瘍(裂創)、表層の血管透見不良、微細血管の増生、顆粒状変化、Cat scratch sign など)の存在も指摘されており、これらが診断・治療体系の中でどのような位置づけをするべきか、病理診断との比較検討により明らかにすべきであることが認識された。本結果により、欧米に於いてはMCの診断・治療に一定のコンセンサスが存在する一方、我が国に於いては診断に至るプロセスに共通因子が存在するものの体系化されておらず、鑑別を要する他疾患との明確な相違を盛り込んだ疾患概念の確立と診断基準策定が必要であることが確認された。

### 3) エビデンスに基づく治療体系確立の必要性

本調査の分析に於いては、治療薬剤は延べ13種に上り、治療法は施設により大きく異なること、明確な治療指針は存在しないこと、経験的・対症的治療が各施設個々の判断で行われている実態が確認された(図9)。各治療におけるエビデンスの確立と、重症度を考慮した治療体系の構築を実施し、最終的に標準化した治療指針

「Microscopic Colitis」全国実態調査

治療		回答施設
関連薬剤の中止		
loperamide	ロペミン®など	47%
mesalazine	ベントサ	47%
albumin tannate	タンナルビン®など	29%
乳酸菌製剤	ビオフェルミン®など	17%
SASP	サラゾプリン®など	17%
corticosteroids	プレドニン®など	11%
polycarbophil Ca	コロネル®など	11%
azathioprine	イムラン®など	6%
6-MP	ロイケリン®など	6%
tacrolimus	プロGRAF	6%
Infliximab	レミケード	6%
trimebutine	セレキノン®など	6%
mepenzolate	トランコロン®など	6%
長期輸液管理		11%
手術		11%

図9. 治療における実態

の策定までを滞りなく遂行することの必要性が確認された。

### 4) 本邦独自の疾患像の存在

欧米における症例では示されたことのない、小腸に病変を有する症例の存在が改めて確認された。これは従来の疾患定義を覆すもので、わが国独自の疾患像が存在する可能性を示している。このような結果は、1) 本邦の遺伝的背景に基づく本疾患の臨床像が小腸病変の頻度を高めている可能性、及び 2) 本症診断を積極的に実施している施設の多くが、本邦で開発された小腸内視鏡及びカプセル内視鏡に精通している施設でもあり、小腸病変を拾い上げる機会が多かった可能性、のいずれをも含むものであり、今後の検討により疾患全体に占める小腸病変の頻度・特徴・臨床経過との関連、といった点を明らかにする必要がある。

### 5) 上皮細胞機能を標的とする病因究明・新規治療法開発

上皮細胞に焦点を絞り、MCに於ける機能異常を解明するため、患者上皮細胞を採取・培養し、in vitro における機能解析系の確立を目指している。本年度着手した研究に於いて、従来全く不可能とされた正常腸管上皮細胞の長期培養に成功するだけでなく、上皮細胞機能の解析にも用いることが可能であることを既に確認している(投稿中)。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

本年度実施した拡大調査の結果、初年度に認められた1) 疾患概念・診断・治療における認知不足と施

設間相違、2) 欧米の既存概念と異なる本邦症例の臨床像が再確認され、更なる研究計画遂行の必要性が確認された。上記問題の解決に向け本研究班を継続運営した結果、具体的な実態の提示、特異な臨床像の抽出等、診断・治療指針策定に必須な基礎資料の蓄積に成功しており、当初計画を十分に達成し得たと考える。さらに、基礎研究に於いては、世界初の培養系の確立という画期的成果を既に達成している。今後本研究の更なる推進を通じ、我が国独自の診断基準・治療指針の作成に加え、病因に迫る基礎研究を追求する。

## 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本年度成果は我が国のみならずアジア地域に於ける MC の実態解明を行ったのみならず、遺伝的・民族背景が臨床像を大きく変える可能性を提示しており、疾患成立の疫学的因子を明らかとしている点で学術的・国際的な意義の高い成果と言える。また、本邦における小腸病変の存在の可能性は欧米の概念には無いものであり、MC の疾患スペクトラムを考える上で全く新しい概念につながる学術的意義の高い知見である。

一連の研究成果は、欧米の資料に基づき本邦の診療体系を構築することの妥当性に疑問を提示する科学的根拠を与えるものであり、わが国の健康施策にも重要な社会的インパクトを与えるものである。さらに世界初の上皮細胞培養系を用いた病因解明手法は既に国際的に高い評価を獲得しており、内外いずれに於いても高い学術的意義を有すると確信している。

## 3) 今後の展望について

本年度の成果に基づき、次年度においては重点研究として1) 我が国独自のMC疾患概念の確立・提唱、2) 専門施設による集約的な診断基準・治療指針作成、3) 上皮細胞機能を標的とする病因究明・新規治療法開発 の3プロジェクトを掲げ、

同時に全国規模の実態調査を継続的に実施することにより、上記課題に対する実効的対策の早期確立を目指す。

### 1) MC の診断・治療に関する全国実態調査の継続

本年度実施した全国調査を継続的に実施する事により、今後実施する診断・治療指針策定と、同指針による診療体系全体へのインパクトをモニターする事が可能となる。さらに難治・重症例に対するより詳細な調査を加える事により、重症度による患者の層別化・治療指針決定アルゴリズムの確立と診断・治療プロセスの統一・標準化を行うことを更に追求する。特定の調査対象施設に於いては、引き続き定点観測を実施し、MC に対する注意喚起を促しつつ、より多くの症例の拾い上げと早期診断の促進を継続的に行う。

### 2) 我が国独自の MC 疾患概念の確立・提唱

本年度実態調査では施設間の疾患認識の相違が改めて浮き彫りとなっている。一方で小腸病変を初めとする独自の疾患像も呈することが再認識されており、これらわが国の実態から抽出される実態・臨床像を体系化し、疾患概念の明確な定義と診断プロセスの確立を行う必要がある。次年度以降は本課題を更に推進し、病理・内視鏡像と臨床像が体系化した、我が国独自の MC 疾患概念の確立を目指す。

### 3) 専門施設による集約的な診断基準・治療指針作成

本年度実施した拡大実態調査において、医療施設間の診断・治療戦略にも大幅な相違が再確認されたことを踏まえ、MC 症例を積極的に診断してきた拠点施設を抽出し、これら施設に於ける診断・治療プロセスの統合を目指す。これら拠点施設に於ける診療体制が、わが国各地域に普及することにより、研究班で策定した診断・治療の指針が速やかに国民に還元され得るネットワークの構築を目指す。

### 4) 腸上皮細胞機能を標的とする病因究明・新規治療法開発

本年度構築した正常腸上皮培養系を更に発展

させ、次年度以降は微小患者検体から *in vitro* 解析が可能な培養システムを構築すると同時に、吸収障害に関わる遺伝子群の解析、さらにライブ環境に於ける吸収機能の解析法構築を目指す。

## 5. 結論

本年度研究により、我が国の MC の実態がより詳細に明らかとなったのみならず、我が国独自の疾患像を明らかにする必要性がさらに浮き彫りとなった。本研究班が今後も継続的な調査研究活動を推進すると同時に、病因究明を目指した基礎研究を強力に推進することにより、わが国 MC のさらなる実態解明と診療体制の向上、新しい治療法開発を通じた難治患者の QOL 改善・向上へとつながることが期待される。

「Microscopic Colitis」全国実態調査

対象

厚生労働省難治疾患克服研究事業  
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班  
参加施設 (全国59施設)

方法

- 書面記入によるアンケート調査 (施設単位)
- ・患者分布の基本情報(患者総数・性別・年齢分布)
  - ・社会的背景 (婚姻状況・就業状況)
  - ・診断 (診断に要する期間・診断に関わる問題点)
  - ・治療 (具体的な治療法・治療薬の使用状況)
  - ・重症・難治例の経験

図1. 対象及び調査項目

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野  
「Microscopic Colitis」全国実態調査・アンケート調査票

事務局：東京医科歯科大学・消化器内科（事務局代表：岡本 隆一）  
〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45, E-mail: rokamoto.gast@tmd.ac.jp  
Tel:03-5803-5877, FAX:03-5803-0268

1. Microscopic Colitis 患者の患者数・プロフィールについて

Q1: 現在貴施設で Microscopic Colitis と診断され、加療中の患者総数及び性別・婚姻状況・就業状況による内訳を教えてください。およその人数で結構ですので、下表に分かる範囲でご記入下さい。

患者総数 ( )名

患者内訳	
男性( )名	女性( )名
既婚( )名	未婚( )名
就業あり( )名	就業なし( )名

Q2: 貴施設で加療中の Microscopic Colitis 患者で最も多い年齢層はどれですか。以下の中で最も当てはまる選択肢の□内に✓印を記入してお選び下さい。

- 20 歳未満
- 20 歳～30 歳代
- 40 歳～50 歳代
- 60 歳～70 歳代

2. Microscopic Colitis の診断について

Q3: 貴施設における Microscopic Colitis の診断について、初発症状の出現から診断確定に至るまでに要する期間はおよそどれくらいですか。以下の中で最も当てはまる選択肢の□内に✓印を記入してお選び下さい。

- 1ヶ月未満
- 1ヶ月～6ヶ月
- 6ヶ月～1年
- 1年以上

Q4: 貴施設における Microscopic Colitis の診断について、本邦に明確な診断基準が存在しない現状を踏まえ、特に留意している点、または難渋したご経験等がございましたら、下記に自由にご記入頂き、お教え下さい。

[ ]

図 2. 調査用紙(1)