

3) CTE の方法： 腸管洗浄液 1.8L を 4 分割し 450mL ずつ 15 分毎に経口摂取させる。服用開始 1 時間後に鎮痙剤を投与し、造影 CT を行う。画像情報は Multiplanar reconstruction (MPR) 像にて評価する。

4) 検討項目：

(A) 小腸 X 線所見との比較；CTE 検査前後 1 ヶ月以内に行った小腸 X 線検査（経口小腸造影、小腸二重造影）における粘膜不整像、びらん・潰瘍、敷石像、腸管変形（狭窄、嚢状変形等）、瘻孔等の病変と比較し、感度・特異度・正確度・陽性的中率・陰性的中率を算出する。

(B) 小腸内視鏡所見との比較；1 ヶ月以内に行った小腸内視鏡検査におけるびらん・潰瘍、敷石像、狭窄などの病変と比較し、感度・特異度・正確度・陽性的中率・陰性的中率を算出する。

(C) 手術標本と CTE 所見の比較；狭窄の存在、狭窄の数についても感度・特異度・正確度・陽性的中率・陰性的中率について比較検討する。また、狭窄部の CTE の所見と病理所見との対比を行う。

(D) 内科治療効果の評価； 生物学的製剤による治療前後での CTE 画像を検討し、有効例と無効例の CTE の画像的特徴を検討する。

(E) 被験者の忍容性； 質問表で回答を得る。

(F) 被曝量； 被曝線量について記録する。

(倫理面への配慮)

登録は患者イニシャル(姓, 名)、生年月日(西暦)、カルテ番号を用いて行う。

C. 進捗状況

他施設共同研究とするため、現在、倫理委員会への申請準備中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 竹内 健, 小山繁彰, 飯田貴之, 阿部仁郎, 小泉雅廣, 日比智弘, 佐藤慎祐, 中村元哉, 和田

健, 渡邊文利, 花井洋行・腸管三次元 CT 診断の実際—炎症性腸疾患における CT enterography の有用性・胃と腸・47(1)・66-76・2012

2) 竹内 健, 花井洋行, 小山繁彰(分担)・腹部 CT・MRI 検査、画像と流れで理解できる Visual 小腸疾患マニュアル 診療のポイントとコツ(山本博徳, 砂田圭二郎, 矢野智則編) メディカルビュー社・37-48・2011

3) 竹内 健, 花井洋行・診断法 その他の診断法(超音波/CT/MRI) クロウン病の診療ガイド(NPO 法人日本炎症性腸疾患協会(CCFJ)編) 文光堂・25-29・2011

2. 学会発表

1) 竹内 健, 池谷賢太郎, 飯田貴之・クローン病診断におけるダブルバルーン小腸内視鏡・CT enterography 同日検査の有用性の検討・第 54 回日本消化器内視鏡学会東海地方会・アクロシティ浜松・2011 年 12 月 10 日

2) 竹内 健, 飯田貴之, 阿部仁郎, 渡邊文利, 花井洋行・CT enterography によるクローン病小腸病変の手術適応の評価・第 53 回日本消化器病学会大会・福岡国際会議場・2011 年 10 月 20 日

3) 竹内 健, 飯田貴之, 阿部仁郎, 渡邊文利, 小山繁彰, 花井洋行・小腸クローン病におけるクエン酸マグネシウム等張液を用いる CT enterography の標準化・第 7 回日本消化管学会総会学術集会 国立京都国際会館・2011 年 2 月 19 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

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

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

分担研究者 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 法と狙撃生検法を比較する無作為化比較試験(Randomized controlled trial)を開始した。2009年1月に本臨床試験が公開され、症例登録を開始した。2011年4月、250例が登録され、登録を終了した。現在、病理組織学的検討を進めている段階である。

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する報告もある。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、定期的が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) 登録症例：本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。2011年4月、250例が登録された時点で症例登録を終了した。

D. 考察

現在、採取された生検標本の病理学的解析を行っている。今後、各サンプルの臨床背景情報と組織所見について解析を行い、具体的な至適サーベイランス法について検討を行う予定である。

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、症例登録を終了した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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 17(3):802-8, 2011

3) 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, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H. Predicting Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer using Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction Analysis. Clinical Colorectal Cancer 10(2):134-41, 2011

4) Watanabe T. Efficacy of probe-based confocal laser endomicroscopy for surveillance in ulcerative colitis. Endoscopy 43(4):374, 2011

5) Watanabe T, Kobunai T, Ikeuchi H, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H. RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer. International Journal of Oncology 38(1):201-207, 2011

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

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、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後—第 7 報—
—Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討—

研究分担者 杉田 昭 横浜市立市民病院外科 部長

研究要旨

Crohn 病に合併する小腸、大腸癌は、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 病に合併した小腸大腸癌 30 例（痔瘻癌をのぞく）のうち、直腸、肛門管に発生した癌が 68% を占め、欧米の結腸癌が多いとする報告と異なって、本邦の特徴である。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、結腸癌合併の多い欧米での surveillance program の使用は適さない。Crohn 病に合併する小腸、大腸癌の予後の改善には、本邦で合併頻度の高い直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断が重要であり、本邦独自の surveillance program の確立が必要である。

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 pilot study を行うこととし、本研究班参加外科、病理施設で作成した pilot study (案) に基づいて 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、本研究班協力施設で生検、または細胞診を主として癌の診断を行い、その有用性、安全性を検証することとした。現在、本臨床研究に関して外科 6 施設で倫理委員会での承認が得られている。現在まで 24 例に検査が行われ、明らかな悪性所見を示した症例は見られてない。本研究を本研究班に参加する外科、内科の各施設で幅広く行い、多数例での検討を行う予定である。

A. 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。

本邦の Crohn 病患者に合併する小腸、大腸癌は、

結腸癌合併が多い欧米と異なって直腸、肛門管癌（痔瘻癌を含む）が多いことが特徴であり、欧米の surveillance program の使用は適さず、本邦独自の surveillance program 確立の検討が必要である (1)。

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する

surveillance program の確立が可か否かを検討する目的で、まず本研究班で pilot study を行うこととし、外科協力施設で protocol を作成し、調査票に修正を加えて最終案を確定、今回は本研究班参加協力施設で pilot study を開始した。

B. 研究対象、方法

Pilot study として作成した protocol 原案を本研究班参加協力施設 11 施設で細部を修正し、最終案を決定した (2)。

C. 研究結果

1) Protocol 決定、調査票作成

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（直腸空置例を含む）を対象として 1 年間、本研究班参加施設で直腸、肛門管病変部および痔瘻から生検、または細胞診を行い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）。

2) 調査表の作成、修正

臨床症状、所見、病理検査などを含む調査表を作成、病理所見記載部分に修正を加えて確定した（新潟大学医歯学総合研究科分子診断病理学分野 味岡洋一先生による監修）。

3) 研究参加施設

本研究班参加協力施設のうち、6 施設で倫理委員会で承認が得られ、研究を開始した（表-2）。

4) Pilot study 中間結果

24 例に細胞診、生検を行ったところ、悪性所見は見られなかった（表-3）。

D. 考察

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 pilot study を開始した。本研究を本研究班に参加する外科、内科の各施設で幅広く行い、多数例での検討を行う予定である。

E. 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

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願、登録状況
なし

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。
-

表-2. Cohn病に合併する直腸肛門管癌、痔瘻癌に対する surveillance program 確立のための pilot study

倫理委員会 承認済

兵庫医科大学	下部消化管外科
福岡大学筑紫病院	外科
新潟大学	消化器、一般外科
大阪労災病院	外科
東北大学	生体調節外科
横浜市立市民病院	外科

表-3. Crohn病に合併した直腸肛門管癌に対する surveillance program 確立
- Pilot study 施行状況 -

◆症例数 24例

◆検査方法

外来診察時細胞診	16例
内視鏡下生検	5
外来時生検	1
局所麻酔下生検	1
全身麻酔下生検	1

◆結果 悪性細胞なし

2012.1.26現在、(横浜市立市民病院外科)

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

下部消化管内視鏡による潰瘍性大腸炎モニタリングの実態調査

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎の診療において下部消化管内視鏡検査は欠くことのできない検査である。しかし、潰瘍性大腸炎に対する適正な内視鏡検査の指針は確立されていない。そこで、今回の検討では、専門施設へのアンケート調査による潰瘍性大腸炎診療における内視鏡検査の実態調査を行った。その結果、50%以上の症例が1年に1回の下部消化管内視鏡検査を受けており、また入院症例での施行率は90%を超えていた。一方、70%を超える施設で大腸内視鏡検査による潰瘍性大腸炎増悪の経験があり、入院症例においては全大腸観察率が全大腸炎型であったとしても65%にとどまっていた。内視鏡検査は潰瘍性大腸炎の診療において必要不可欠な検査ではあるが、活動性のために深部挿入が困難な症例や内視鏡検査によって増悪する症例が存在することがあり、特に活動期の症例においては非侵襲性の検査との併用が必要であると考えられた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の診療において下部消化管内視鏡検査は、診断・重症度判定・治療効果判定・癌のsurveillanceなどに欠くことのできない検査である。しかし、潰瘍性大腸炎に対する適正な内視鏡検査を行うための指針は確立されていない。そこで今回の検討では、専門施設へのアンケート調査による潰瘍性大腸炎診療における内視鏡検査の実態調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

炎症性腸疾患の専門施設55施設にアンケートを送付し回答を得た。

(倫理面への配慮)

アンケートの設問はいずれも各施設での実態を問うものであって、個人を特定できるような項目は一切含まれていない。

C. 研究結果

55施設にアンケートを送付し、42施設(73%)から回答を得た。回答施設での患者総数は、概数で10,560人であった。

・大腸内視鏡検査による潰瘍性大腸炎増悪の経験

あり 71%, なし 29%

<外来>

・大腸内視鏡検査施行頻度

1年に1回 51%, 2年に1回 23%, 3年に1回 13%

・大腸内視鏡検査の目的

活動性評価 49%, 大腸癌サーベイランス 34%, 医療費助成更新のため 17%

・病型に関わらず前大腸観察が必要か?

必要 64%、不要 14%

・全大腸観察率

全大腸炎型 86%, 左側大腸炎型 76%, 直腸炎型 65%

<入院>

・検査別実施割合

大腸内視鏡 93%, 注腸 17%, CT 66%

・全大腸観察率

全大腸炎型 65%, 左側大腸炎型 60%

D. 考察

本研究より、本邦における下部消化管内視鏡による潰瘍性大腸炎モニタリングの実態の一端が明らかとなった。

50%以上の症例が1年に1回の下部消化管内視鏡検査を受けており、また入院症例での施行率は90%を超えており、潰瘍性大腸炎診療において下部消化管内視鏡は必要不可欠な検査であることは間違いない。しかし、70%を超える施設で大腸内視鏡検査による潰瘍性大腸炎増悪の経験があると回答していた。また入院症例においては全大腸観察率が全大腸炎型であったとしても65%にとどまっていたことは、検査による増悪の危険性を憂慮してのことであると考えられる。以上より、大腸内視鏡検査は潰瘍性大腸炎患者、特に活動期の症例にとっては決して低侵襲の検査ではないことが明らかとなった。入院症例ではCTが66%で実施されていることから明らかなように、下部消化管内視鏡検査のみならず、特に活動期の症例では、活動性の評価のためには、侵襲の低い検査も併用する必要があると考えられた。

E. 結論

潰瘍性大腸炎の診療において下部消化管内視鏡検査は不可欠な検査ではあるが、検査により潰瘍性大腸炎が増悪する危険や、全大腸が観察できないことがあるなどの欠点もあり、非侵襲的な検査を併用するなどの工夫も必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

I. 謝辞

アンケートにご回答頂きました先生方に深謝いたします。

日本人クローン病における免疫調節剤がインフリキシマブの有効性ならびに体内動態に与える影響の検討

分担研究者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授

研究要旨：クローン病においては、抗 TNF- α 抗体製剤インフリキシマブが寛解導入と共に寛解維持にも有効性を発揮することが明らかにされている。一方、インフリキシマブ維持投与中効果が減弱する症例が存在し、効果減弱予防には免疫調整剤の併用が有効とされているが詳細な機序は不明のままである。そこで、寛解期でインフリキシマブ定期的維持投与中の症例に対して免疫調節剤アザチオプリン投与前後におけるインフリキシマブ血中濃度の推移を比較検討したところ、アザチオプリン併用後インフリキシマブの増加率検討した場合有意に増加させる可能を認めた。

A. 研究目的

インフリキシマブ(IFX)は難治性クローン病寛解導入療法に極めて有効で、ステロイド抵抗性難治性症例の寛解導入療法として既に位置づけられてきた。しかし一端 IFX によって寛解導入されてもその後、多くの症例が再燃を経験し IFX の再投与が必要となる。そのような再燃毎に IFX の投与を繰り返す場合 (episodic 投与) には抗 IFX 抗体が産生され易く、抗 IFX 抗体の存在は IFX 投与時のアナフィラシイ様即時型反応の発現と共に IFX 効果減弱の要因とされている。そこで抗 IFX 抗体産生予防を目的に、IFX 投与開始と共にアザチオプリン(AZA)といった免疫調節剤 (IM 製剤) を併用することが推奨されてきた。その後、本邦でも 2007 年から IFX 投与による寛解導入後も継続的に 8 週間隔で IFX の投与を繰り返す (schedule 投与法) 寛解維持療法が認可され、寛解導入後も長期に渡り定期的 IFX 投与の継続が推奨されている。IM 製剤自体はクローン病治療に有効な薬剤であることから、IFX の schedule 投与方法時にも抗 IFX 抗体産生抑制効果と治療効果増強効果の両面から併用することは有用と考えられる。しかし、大規模長期 IFX 投与試験である ACCENT I 試験の解析結果では、episodic 投与時とは異なり schedule 投与時には IM 製剤併用の有無に関わらず IFX 長期臨

床成績には変化がないことが報告され IFX 単独投与が支持される一方、SONIC study では IFX 単独投与に比べ AZA 併用で臨床効果が有意に高いことが報告され、IFX 投与時の IM 製剤併用による有用性に関しては未だ不明の点が多い。従って、IFX schedule 投与時 IM 併用の有無により IFX の体内動態に相違が生じるか否かを解析する目的で、IFX schedule 投与症例における AZA 併用の有無による血中 IFX 濃度を測定した。

B. 研究方法

Fig. 1 に示すように、IFX 単独 schedule 投与中で寛解期にあるクローン病症例を 10 名選択し、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、IFX 投与に併用して AZA 50mg 投与を開始し 24 週間併用を継続する。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。

C. 結果

Fig. 2 に示すように、AZA 投与前の平均 IFX trough 濃度値に比較して AZA 投与後の平均 IFX trough 濃度値は上昇する傾向が認められ、AZA 併用中止後の平均 IFX trough 濃度値は再び低下する傾向を

認めた。さらに、AZA 併用前を基準にした Δ 値による比較を試みたところ、AZA 併用後に比べ AZA 中止後は有意に低下していた (Fig. 3)。

なお、AZA 投与中は大きな副作用は認めず血中 CRP 値や臨床的活動指数 CDAI 値に関しても AZA 投与前後では有意な変動を認めなかった。

D. 考察

IFX Δ 値による変動を解析したところ、AZA 併用により IFX 血中濃度が上昇する可能性が示唆された。そしてその要因として、対象症例は既に長期的 IFX 投与が継続され寛解維持を実現していることより血中抗 IFX 抗体産生を抑制し IFX トラフ値を上昇させた機序ではなく、IFX の血中からのクリアランスを AZA 併用により低下させた可能性が推測される。

E. 結語

AZA 併用により血中 IFX トラフ値を上昇させる可能性が推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表：2011 年福岡 DDW

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

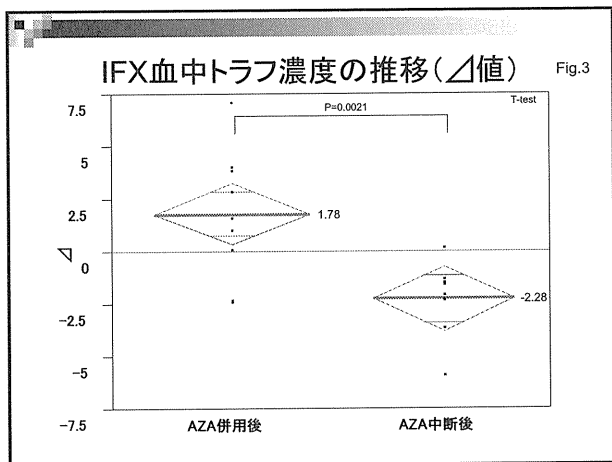
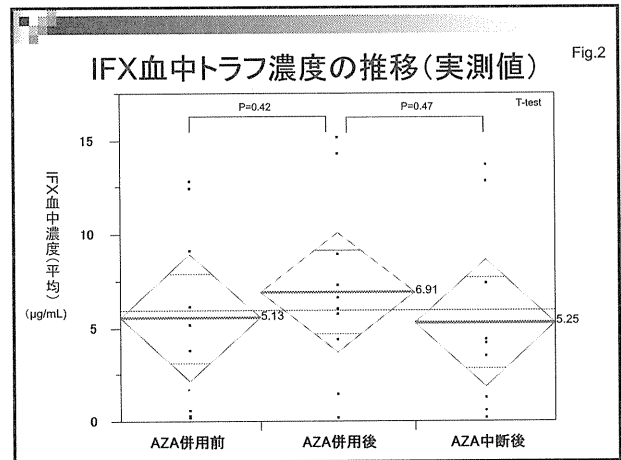
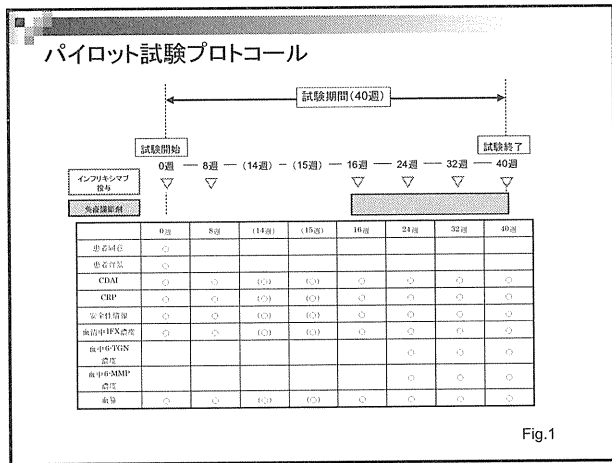
- 1) Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of Infliximab in Crohns disease. *Gastroenterology* 2004;126;402-413
- 2) Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum Infliximab to clinical outcome after schedule 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



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

クローン病におけるインフリキシマブ増量の検討
—血中インフリキシマブ濃度の解析—

分担研究者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授

研究要旨：クローン病(CD)において抗 TNF- α 抗体製剤インフリキシマブ(IFX)が寛解導入・維持において極めて高い有効性を示すことが示されている一方、IFX 長期投与中効果が減弱する二次無効症例が少なからず出現し大きな問題となっている。そのような二次無効症例に対しては IFX 投与間隔の短縮や 1 回 IFX 投与量を増大させることが有効な対処法と考えられ、本邦では 2011 年 10 月より IFX 倍量投与法が正式承認され実施可能となった。しかし現在までに倍量投与法の有効性や倍量投与後血中 IFX 濃度がいかに推移するかを検討した報告はなされていない。そこで、当院において既に IFX 投与間隔を 4 から 6 週間隔に短縮し寛解維持を図らざるをえない二次無効症例に対し、8 週間隔の倍量投与法を実施し臨床症状と共に血中 IFX 濃度の変化を比較解析した。その結果、多くの症例が倍量投与 8 週後も臨床症状や血液検査値に悪化を認めないと同時に、血中 IFX トラフ濃度値においても期間短縮時と同等に維持されていることが示された。

A. 研究目的

インフリキシマブ(IFX)は難治性クローン病(CD)患者の寛解導入に極めて有効であるばかりでなく、IFXで寛解導入後8週毎の定期的投与を継続する寛解維持療法によって以前に増して長期寛解維持が可能になることが示されている。従って、現在では可能な限り8週間隔でIFX投与を継続することがIFXにて寛解導入された難治性CD患者に対する標準的治療法として汎用されている。しかし長期IFX投与中、再び病状が悪化し8週間隔のIFX投与では寛解維持困難になる二次無効症例が少なからず出現(当科実施症における検討では206症例中74症例=36%, Fig1)し、IFX治療における大きな課題となっている。二次無効症例出現の大きな要因として、8週間隔投与では有効血中IFX濃度を維持できないことが推測されている。そして有効血中IFX濃度を維持させる主な実質的対処法として、IFX投与間隔を8週間より短縮して投与する方法と1回投与量を倍量にすることが有効とされている1)。そして2011年10月から本邦では二次無効症例に対しては倍量投与法のみが正式に認可され実施可能になったが、

投与間隔の短縮に比較して有効か否かなど詳細な検討は未だ実施されていない。そこで今回、我々の施設で二次無効症例に対して投与間隔の短縮が継続され倍量投与法が実施された症例において、倍量投与前後における臨床症状・血液検査値およびIFX血中トラフ値を測定し、投与期間短縮法と倍量投与法の有効性の比較を試みた。

B. 研究方法

対象患者は24名で患者背景の詳細はFig.2のとおりで、これら症例に対してIFXは主に4週間隔5mg/体重Kgで投与され寛解維持が図られていた。臨床症状はCrohn's Disease Activity Index(CDAI)に基づき評価し、血液検査値としては炎症所見を反映するCRPを測定した。さらに血中IFX濃度は、既報の機能的IFX濃度測定を可能にする独自開発したELISA法を用い2)、倍量投与を初めて実施する直前即ち投与期間短縮時のトラフ値および倍量投与後8週間時血中IFX値を倍量投与法トラフ値として測定し比較検討した。

C. 結果

CDAI 値は倍量投与前の平均値 175.6、倍量投与8週間後の平均値は193.1で有意な変化は認められなかった(Fig. 3)。

血中CRP 値は倍量投与前の平均値1.07、倍量投与8週間後の平均値は1.45で有意な変化は認められなかった(Fig. 4)。

血中IFX 濃度は倍量投与前の平均値28.1、倍量投与8週間後の平均値は30.60で有意な変化は認められなかった(Fig. 5)。

CDAI とCRP そして血中IFX 濃度との相関関係を解析したところ、血中IFX 濃度とCRP との間に負の相関が有意に認められた(Fig. 6)。

D. 考察

IFX 投与期間短縮法による総合的臨床活動指数および血液炎症所見を倍量投与法に変更後も有意な悪化は認めない背景には、血中IFX トラフ値がほぼ同等に維持されていたことに起因すると考えられる。また、血中IFX 濃度と血中CRP 値が有意に負の相関を示したことから、血中IFX 濃度の推移は血中CRP 値の変化によって推測可能であることを示し臨床的にも極めて有用であると考えられる。

E. 結語

IFX 維持療法中二次無効に陥った症例に対しては、IFX 投与期間の短縮と同等に倍量投与も有効であり、その背景として血中IFX トラフ値も同等に維持されることによることが推測された。また、血中IFX 濃度の推定に血中CRP 値の測定が有用と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

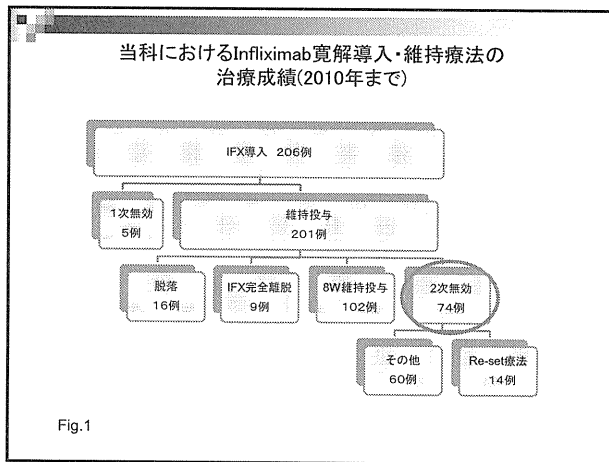
なし

参考文献

1)F.Schnitzl Flexible dosing of Infliximab enable

long-term maintenance of response in patients with refractory Crohn's disease. GUT 2009;58:492-500

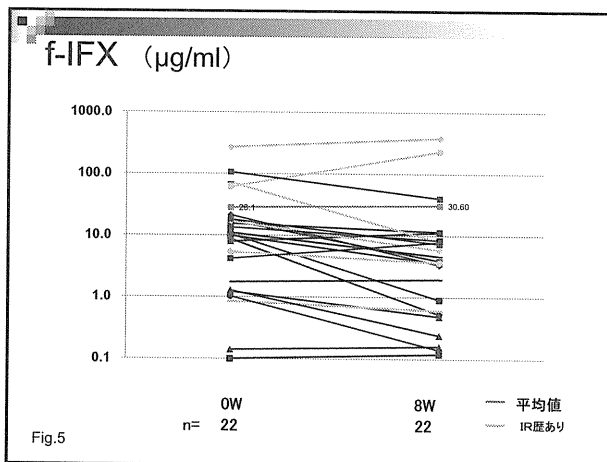
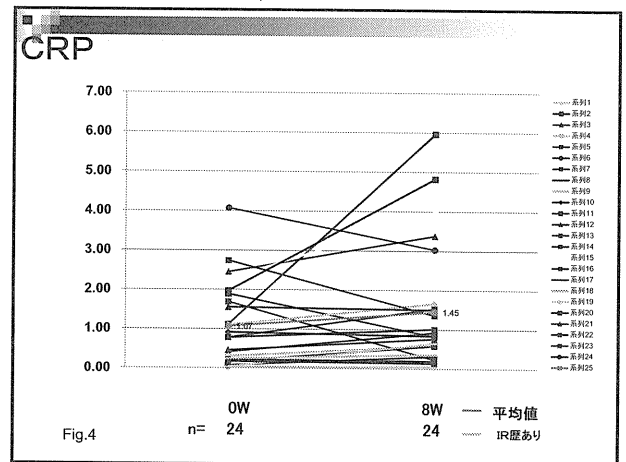
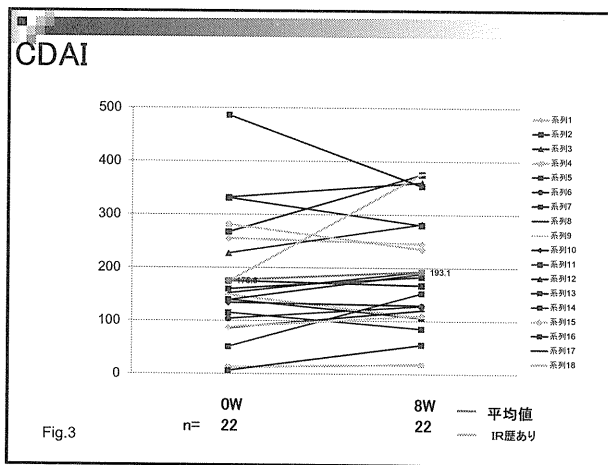
2)A.Yamada



Infliximab treatment for CD at Toho University Sakura Medical Center (2011.9.1 ~ n=24)

sex	male	15	62.50%
	female	9	37.50%
Age (mean)		32.5	18 ~ 47
Weight (mean)		58.12	43.5 ~ 89
IFX (V)		6.4	5 ~ 9
IFX Introduction (mean) year		3.64	0.8 ~ 6.5
Shortening (mean) year		2.64	0.3 ~ 5.5
Beginning	4 W	22	91.70%
	5 W	1	4%
	6 W	1	4%
	CRP	1.07	0.02 ~ 4.07
	CDAI	175.6	6 ~ 486
Stoma		2	8%
Infusion reactions		6	25%

Fig.2



ノンパラメトリック: Spearmanの順位相関係数(ρ)

変数	vs. 変数	Spearmanの順位相関係数(ρ)	p値(Prob> ρ)
IFX	CRP	-0.3670	0.0015*
CDAI	CRP	0.1566	0.1954
CDAI	IFX	-0.0683	0.5742

Fig.6

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

栄養状態が infliximab の治療効果に及ぼす影響

研究協力者 伊藤 壽記 大阪大学大学院医学系研究科 生体機能補完医学講座 教授

研究要旨： Influximab（以下 IFX）初回導入のクローン病（CD）患者を対象に、IFX 投与前の栄養状態が IFX 治療に及ぼす影響を検討した。Body Mass Index（BMI）が 18.5kg/m²以上の「適正～肥満」と判断された症例では全例に CDAI の改善を認め IFX が奏功したと判断された。BMI が 18.5kg/m²未満の「やせ」と評価された患者は「適正～肥満」群に比して IFX の有効性は有意に低かった。また、Nutritional Risk Index（NRI）が 97.5 以上の「栄養障害リスクなし」とされる全例で IFX が奏効し、有効性が高い傾向がみられた。治療前に栄養状態を適切に評価し、必要に応じて栄養学的介入を行い改善させることによって、奏効率を上げることができると示唆された。

共同研究者 須見遼子¹⁾ 中島清一²⁾ 飯島英樹³⁾ 新崎信一郎³⁾ 中島佐知子³⁾ 水島恒和²⁾ 畑伸顕⁴⁾ 和佐勝史⁵⁾

1)大阪大学大学院医学系研究科 生体機能補完医学講座

2)大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学講座

3)大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学講座

4)大阪大学医学部附属病院 臨床検査部

5)大阪大学大学院医学系研究科 小児成育外科学講座

を認め IFX が奏功したと判断された。一方、「やせ」と評価された患者は 8 例で、うち 2 例に IFX が奏効したものの、残る 6 例では効果を認めず、「適正～肥満」群に比して IFX の有効性は有意に低かった（ $p=0.002$ ）。また、NRI が 97.5 以上の「栄養障害リスクなし」とされる 5 例は全例で IFX が奏効し、有効性が高かった（ $p=0.037$ ）。

D. 考察

IFX を導入予定の CD 患者においては、治療前に栄養状態を適切に評価し、必要に応じて介入を行い改善させることによって奏効率を上げる可能性が示唆された。

A. 研究目的

栄養障害を伴う CD には創傷治癒遅延が存在し、IFX の治療効果に悪影響を及ぼしている可能性があると考え、IFX 投与前の栄養状態が IFX 治療に及ぼす影響を検討した。

B. 研究方法

IFX 初回導入の CD 患者 16 例に対し、IFX 導入時に栄養アセスメントと CD の活動性を評価し、両者の相関を前向きに検討した。栄養状態は BMI と NRI（Nutritional Risk Index）を、CD の活動性は

CDAI（Crohn's Disease Activity Index）を用いて評価した。

C. 研究結果

IFX 導入時に BMI が「適正～肥満」と判断された症例は 8 例で、これら全例に CDAI の改善

E. 結論

IFX 治療における寛解導入過程で、栄養状態不良と考えられる群では奏効率が低かった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

須見遼子, 中島清一, 飯島英樹, 新崎信一郎, 中島佐知子, 水島恒和, 畑伸顕, 和佐勝史, 伊藤壽記: 栄養状態が infliximab の治療効果に及ぼす影響. 第 27 回日本静脈経腸栄養学会, 神戸, 2012. 2. 23 - 24.

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

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、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、関西医科大学附属枚方病院外科
仲瀬裕志、京都大学医学部附属病院内視鏡部
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
寄山敏男、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、慶應義塾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
池内浩基、兵庫医科大学下部消化管外科
松本誉之、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

平成21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、当初各群50例、合計100例を予定したが、登録症例数の伸び悩みにより登録期間の延長を余儀なくされた。今年度一杯(平成23年3月末)で登録を終了する予定である。

(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、報告書作成時点で38例の登録がある。効果予測から割り出した必要最低症例数は40例でありその数に近づきつつある。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。一昨年度、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が、症例数が極めて少ない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
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

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

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

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：クローン病の術後長期経過症例の増加に伴い、日常的に輸液を必要とする腸管不全の症例も増えてきている。今回、本調査研究班の外科系施設へアンケート調査を行い、クローン病術後の腸管不全症例についてのデータを分析し、腸管不全の累積発生率、合併症などを検討した。腸管不全の適切な治療について今後検討する予定である。

共同研究者

渡辺和宏、羽根田祥（東北大学大学院生体調節外科）

福島浩平（東北大学大学院分子病態外科学・消化管再建医工学）

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）

根津理一郎（大阪労災病院外科）

水島恒和（大阪大学病院消化器外科）

腸管不全の症例の実態を把握し、問題点を抽出し、適切な治療について検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

本調査研究班の外科系施設 14 施設に、クローン病の手術症例における、腸管不全症例についてのアンケート調査を実施した。腸管不全の定義は、「経口摂取のみでは水分・栄養などのバランスが維持できず、日常的に（週 2 日以上）輸液を必要とする状態」とした。

C. 研究結果

1970 年から 2009 年までにクローン病の診断で 1,703 症例に対して初回手術がおこなわれた。手術症例数は、1990 年から 1999 年までで 511 例、2000 年から 2009 年で 1,016 例と増加していた。上記 1,703 例のうち 68 症例が腸管不全を生じていた。腸管不全発生率は、初回手術から 5 年で 0.8%、10 年で 3.6%、15 年で 6.1%、20 年で 8.5%であった。

他院で初回手術がおこなわれた症例を含めると腸管不全 109 症例のデータが集積された。このうち、データが不十分な 8 症例を除外し、101 症例で検討をおこなった。クローン病の初回手術から腸管不全発症までの期間は平均 10 年であった。腸管不全発症から現在までの観察期間は平均 7.8 年

A. 研究目的

クローン病による複数回の手術既往のある症例や術後長期経過症例が増えていることに伴い、腸管不全（短腸症候群）の症例が増えていると考えられる。しかしながら、その発生頻度や症例の特徴についての調査検討は今までなされていない。

であった。腸管不全発症までの手術回数は3.2回、腸管不全発症時の残存小腸長は162cmであった。

腸管不全症例の78%は点滴を毎日施行しており、96%の症例で高カロリー輸液を使用していた。1回の投与量は1500cc（中央値）であり、点滴による1日平均投与カロリーは1146 kcalであった。61%の症例で経腸栄養を併用した栄養管理がおこなわれていた。

78%の症例に合併症をみとめた。中心静脈カテーテル関連敗血症が57%と最多であり、次いで肝機能異常が32%と多かった。死亡症例を12例にみとめた。敗血症4例、癌死4例、肝不全2例、自殺1例、腸管穿孔1例であった。離脱症例は16例（14.7%）にみとめた。

D. 考察

クローン病の術後長期経過症例において、腸管不全は決して稀な合併症ではないことが、本アンケート結果で示された。クローン病の手術症例は年々増加しており、今後、腸管不全症例が増加することが危惧される。腸管不全症例における問題点を吟味設定し、治療法へ向けての検討をおこなう予定である。また、現在のクローン病治療指針には腸管不全に関する言及がなされていないため、今後、クローン病外科治療指針の改訂の際に、周術期治療として腸管不全の記載を検討して頂く予定である。なお、上記アンケート結果の詳細については、英文誌で論文発表予定である。