

201128029B

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22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 渡 辺 守

平成24(2012)年3月

序

本研究班が厚生労働省難治疾患克服研究事業・研究奨励分野として発足した平成21年当時、難治性吸収障害 Microscopic colitis(以下 MC)は本邦では全く認知されていない疾患概念であった。それ故、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、本疾患患者の正確な実態を把握することすら困難な状況にあった。しかしながら、3年に渡る本研究班による本邦初の実態調査の結果は、従来のこうした認識を大きく覆すものであり、むしろ我が国に予想以上の患者が既に存在すること明確に示す驚くべき結果であった。欧米で生活様式の近代化とともに MC 患者数が増加の一途を辿り、今なお増加し続けている歴史的経過をみると、本研究班が明らかにした実態は、我が国が近い将来同じ道を歩むであろうことを強く警告していると考えざるを得ない。しかしながら、本研究班による3年に渡る啓蒙活動をもってしても、今なお我が国の国民全般における MC の疾患認知度が必ずしも高くない現状は憂慮すべき問題である。

さらに憂慮されることは、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、全く経験的な診療が実施されている現状である。調査の実施により明らかとなった MC 診断・治療の驚くべき無秩序な実態に対し、本研究班では、一定の基準として我が国で広く普及し、なおかつエビデンスに立脚した診療の基盤となり得る診断・治療指針の策定を喫緊の課題と定め、強い使命感の下にこれを断行した。本研究を通じて提示された我が国初の MC 診断基準及び治療指針は、今後の MC 診療におけるスタンダードとなるべきものであると自負しており、既に専門誌等を通じ広く公開されている。今後、さらなる啓蒙活動を積極的かつ継続的に実施することにより、我が国に於ける MC の認知度向上と統一した診断・治療プロセスの普及に繋げていくことが必要であることは言うまでもない。

しかしながら、本研究班がこれまでの調査を通して明らかにした最も重要な成果は、我が国の MC が欧米と全く異なる疾患像を有する可能性を提示した事である。この様な疾患臨床像における欧米との差異は、炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)を始めとする難病診療においてしばしば経験されるものであるが、MC においてもまた同様であり、従って自ら蓄積したエビデンスの下に MC 診断・治療プロセスを我が国独自のものへと成熟させ、これに立脚した診療体制の構築が必要であることを強く提示したものに他ならない。また、真に適切な治療体系の確立には、欧米の概念と比べ小腸病変を特徴とする我が国 MC の病因・病態解明研究が必須であり、その独自の成果を世界に向けて積極的に発信していくべきである事を同時に示している。

本研究班はこうした使命の共通認識の下、病因解明に向けた研究基盤整備も進めてきた。その結果、「正常腸上皮細胞培養系を用いた上皮機能解析法」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。我が国発のこの革新的なツールを用いた研究は、既にヒト腸管組織検体を用いたあらゆる疾患の病態解析に積極的に応用され、画期的な成果を挙げ続けていることから、近い将来、欧米では発見し得ない我が国独自の MC 病因・病態の発見・同定につながるものと確信している。

2年間にわたる本研究を総括するにあたり、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対し、この場を借りて深謝申し上げると共に、今後急速に増大することが予想される我が国 MC 患者に対し、十分対応できる診療体制を遅滞なく整備していく為には、実態調査・診療指針の普及・基礎研究による病因究明を柱とする調査研究の維持・継続と弛まない発展が不可欠である事を確認しておきたい。

平成24年3月

研究代表者 渡辺 守

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	
疾患概念と定義	
Prospective study of Collagenous colitis associated with PPI	17
平田 一郎 (藤田保健衛生大学消化管内科)	
診断基準の策定に向けて	
Collagenous colitis の臨床像と内視鏡像	18
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)	
Collagenous colitis の診断の契機となる要因について	20
清水 誠治 (大阪鉄道病院消化器内科)	
Microscopic colitis の病態の解明に向けて	22
田中 正則 (弘前市立病院臨床検査科)	
治療指針の策定に向けて	
Microscopic colitis の治療指針策定にむけて	24
松本 主之 (九州大学病院消化管内科)	
病態の解明に向けて	
Microscopic colitis の病態の解明に向けて	27
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	41
土屋 輝一郎 (東京医科歯科大学消化器内科)	
Microscopic Colitis 患者由来腸管上皮細胞培養の確立とその薬剤応答性の解析	48
緒方 晴彦 (慶應義塾大学医学部内視鏡センター)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	53
IV. 学会発表に関する一覧	59
V. 知的財産権・社会活動報告	69
VI. 研究事業報告	71
VII. 研究成果の別刷り	77
VIII. 研究班構成	335

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、1)わが国における全国規模の実態調査を行い、これを通じてわが国独自の疾患概念の確立を行うこと、2)同概念に立脚したわが国独自の診断・治療指針を策定すること、3)病態解明研究の遂行とこれを基盤とした新規治療法開発を行うこと、を目的とし平成 22-23 年度の調査研究を実施した。本研究期間に於いては、MC に関する全国実態調査をさらに拡大し、集計及び分析するとともに、重症例に焦点を当て、臨床的特徴の解析を行った。その結果、総計 140 例に上る症例を認知し、1) MC には難治・重症例が約 16%存在し、特に若年女性発症例に於いて既存治療に抵抗性の経過を辿る可能性があること、2) MC は疾患概念・診断基準の統一がされておらず、他疾患との鑑別において難渋する例が少なからず存在すること、3) 薬剤そのものも原因となるにも拘わらず、MC には 13 種に上る薬剤が探索的に使用され、明確で統一した治療指針が存在しない事、4) 小腸病変を伴う本邦独自の疾患カテゴリーが存在する可能性があること、が改めて確認された。また本邦における上記実態を踏まえ、本研究班ではわが国初の MC 病理診断基準(案)、及び治療指針(案)を策定し、提示した。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異常の解析に必須となる、腸管上皮の初代培養系を用いた機能解析系、及び疾患動物モデルの確立に取り組み、手法開発において著しい成果を獲得している。本研究の成果を更に発展させ、普及・啓蒙する事により、今後わが国で急激な増加を辿ることが予想される MC 患者に対し、わが国独自の病態と患者背景に根ざした診断・治療体系を確立し得るとともに、病因に立脚し、難治例に対しても適用が可能な新規治療法の確立へと発展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
慶応義塾大学・内視鏡センター 緒方 晴彦
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・消化管先端治療学 岡本隆一
東京医科歯科大学・消化器病態学 土屋輝一郎

1. 研究目的

Microscopic colitis (以下 MC)は、1970 年代に欧米で確立された慢性下痢を主徴とする疾患概念である。欧米で実施された調査研究においては近年患者数の急激な増加が示されているものの、病因の本態は不明であり、従って現在まで根本的な

治療法は確立されていない。また欧米における臨床像として、軽症で経過する例に混在し、慢性・重篤な経過を取り、集学的な治療を実施しても長期的に QOL が著しく損なわれる例が存在する事が知られている。

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患の症例の報告も増加しつつある。しかしながら我が国に於ける同疾患の国民、一般医家に於ける認知度は著しく低く、このため潜在的な罹患患者が多数存在しても認知され難い状況にある。また、明確な診断・治療指針が存在しない現状では、過敏性腸症候群等の類似疾患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。このような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、従って我が国の実態及び動向を捉え、今後増加の一途を辿ると考えられる同疾患に対し、適切な診断・治療体制を構築することが困難な状況にあった。

本研究班は上記の現状に対し、1)わが国におけるMCの実態を調査し、独自の病態および疾患概念を明らかにすること、2)わが国の実態に即した診断・治療指針を策定し、MC患者に対し早期診断・早期治療を可能とする体系化された医療環境を全国的に整備すること、3)本分野に於ける最先端の手法を導入する事により病因解明研究を実施し、病因に立脚した新規治療法の開発を実現すること、を目的とし平成21年度より継続的な調査研究を実施している。本研究を通じて明らかにされるわが国独自の病態・病因及び標準化した診断治療体系は、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広く伝達・普及を図り、これを通じて本症の国民的認知を高め、患者のQOL向上を確保する。また最終的には本研究における上記成果を世界に向け発信すること、を目指している。

本研究の推進により、わが国における本疾患の現状を明らかとし、更に今後も継続的な実態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、対策を実施する上で、国民の理解と合意を得るためには不可欠な基礎資料である。更に一定の診療レベルの確保と標準化により、重症化への進展を阻止し、総国民医療費の抑制に寄与することが可能である。また、並行して実施される病因・病態解明研究は、現行治療に対する難治例への対策としては中長期的な戦略上、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する本研究を推進することにより、今後わが国に於いて増加が見込まれる本症患者に対し、適切な診断・治療環境の提供と継続的な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主要施設に研究分担者を配置し、以下のプロジェクトを遂行した。

P1 包括的疫学解析プロジェクト

(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した。

(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ため、患者の診断・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・管理するシステムの構築を試みた。

(3) 重症・難治化予測因子の抽出

(2)における臨床調査個人票の集計を基に特に重症・難治化症例に対しリスク要因の解析を加え、重症化を予測する因子の抽出を試みた。

P2 臨床プロジェクト

(1) 実態に即した診断基準の作成

施設間に統一した基準が存在しない現在の診断プロセスを見直し、P1-(1)で得られたわが国の実態に合わせた診断基準の作成を行った。

(2) 現行治療の評価と治療指針の作成

現行治療のエビデンスを調査・評価し、各治療のわが国における普及度と治療効果の実態を客観的に評価し、これに即した治療指針の作成を行い、公表する。

P3 病因解明及び治療法開発を目指した基礎研究

(1) 腸管上皮細胞異常の解析系構築

本症の主徴である腸管における吸収・分泌機能異常は即ち腸管上皮細胞の機能異常に帰結する。本症に特有の腸上皮細胞機能異常を網羅的かつ経時的に解析するため、これまで全く不可能であったヒト腸管上皮細胞の初代培養系を構築し、患者検体から純化した腸管上皮細胞の機能解析法の構築を行った。

(2) 疾患モデル動物の開発

(1)において明らかとなる腸管上皮機能異常の

解析、及び薬剤効果の成体効果の解析を可能とする本疾患のマウスモデルの開発を(1)と並行して推進した。

P4 啓蒙・広報プロジェクト

(1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓蒙・広報

P1-3 において得られた成果を一般医家に向け公開・提示し、疾患概念及び診断・治療プロセスの啓蒙と普及を推進した。同時に国民に向け本症の実態を発信し、疾患認知度を高める事により早期受診・診断の促進を図った。

3. 研究結果及び考察

本研究は難治性腸管吸収障害 Microscopic colitis (以下MC)に対し、我が国における実態解明と、独自の臨床像及び疾患概念に基づいた診断基準・治療指針の策定、病因・病態解明とそれに基づく治療法開発、を目的とした。本研究期間においては、前述の計画に則り推進し、以下の成果を得た。

P1 包括的疫学解析プロジェクト

(1)MC の患者分布及び新規発症・診断の実態調査
本研究期間内に実施した調査により、計 140 例に上る診断例を認知し分析を行った。その結果、以下の点が明らかとなった (図 1)。

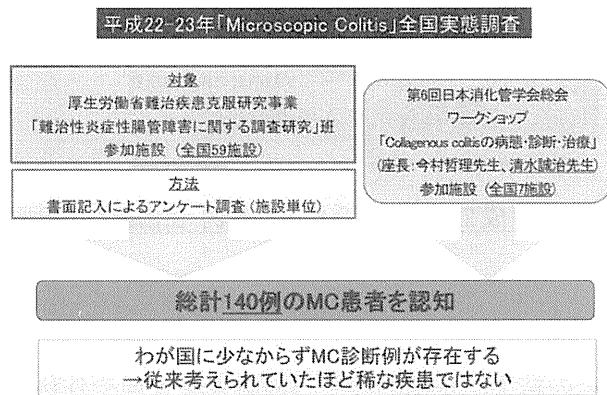


図 1. 平成 22 年-23 年 全国調査の概要(1)

i) 重症・難治例の存在と患者 QOL の低下

対象症例を解析した結果、男女比はおおよそ 4:6 であり、主要罹患年代は 60 歳代が最も多いこと、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、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、が明らかとなった(図 2)。

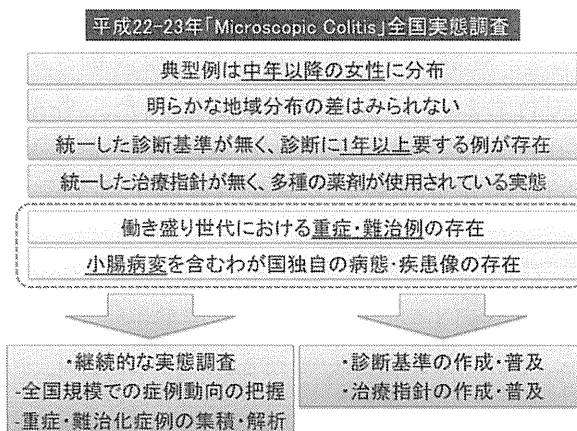


図 2. 平成 22 年-23 年 全国調査の概要(2)

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。この結果、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、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が示された。

ii) 疾患概念の確立と診断指針策定の必要性

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、病理学的所見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 2)。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)、表層の血管透視不良、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。

iii) 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(図 3)、治療法は施設により大きく異なること、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。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構築の必要性が確認された。

「Microscopic Colitis」全国実態調査

MCIに対する治療の経験	治療		回答施設
	関連薬剤の中止		
	loperamide	ロベミン®など	47%
	mesalazine	ペンタサ	47%
	albumin tartrate	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	サラゾピリン®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%
	Infiximab	レミケード	6%
	trimebutine	セレキノ®など	6%
	mepenzolate	トランコロロン®など	6%
	長期輸液管理		11%
	手術		11%

図 3. MC における治療の実態

iv) 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事のない、小腸に病変を有する症例の存在が確認された(図 2)。これは従来の疾患定義を覆すもので、前述の内視鏡所見と併せ、我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おり、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。

(2) 臨床調査個人票の作成と普及

本研究期間に於いて、特に重症・難治例の病態を把握する手段として、個人票を作成・回収するシステムの構築を試みた(図 4)。本症に関連する背景因子・病像・治療への応答性をデータベース化する際に必要な項目を列挙し、本調査に於いて重症・難治例を経験した施設を対象に調査票の記入を依頼した。同調査票により收拾した内容を基

に以下の(3)の分析を行い、システムの有効性を確認することが可能であった。

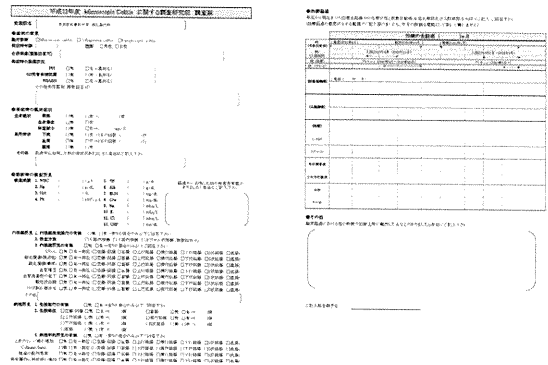


図 4. MC 症例調査票

(3) 重症・難治化予測因子の抽出

平成 23 年度調査に於いて、(2)における臨床(症例)調査個人票を該当施設に記入を依頼し、回収・集計を行った(図 5)。



図 5. 平成 23 年度 MC 重症・難治例 症例調査の概要

その結果、長期的な中心静脈栄養管理や外科手術を要した症例は初発年齢が 20-30 代の女性にみられることが明らかとなり、これらが難治化を予想するリスクとなり得る可能性が示された(図 6)。

平成23年度「Microscopic Colitis 重症・難治例」症例調査

発症年齢	性別	臨床診断	治療	罹病期間(ヶ月)	転帰
53	♂	Collagenous colitis	大腸全摘・PSL・Tac・IFX	72	IFX継続中
29	♀	Collagenous colitis	PSL・6-MP・LCAP・Octreotide 長期CV力ネ管理	132	CV力ネ管理継続中
38	♀	Lymphocytic colitis	PSL・Octreotide・長期CV力ネ管理	84	CV力ネ管理継続中
58	♂	Lymphocytic colitis	PSL・6-MP	62	6-MP継続中
35	♀	Lymphocytic colitis	MTX・PSL	49	PSL継続中
44	♀	Collagenous colitis	PSL	8	PSL中止軽快
61	♀	Collagenous colitis	PSL	5	PSL中止軽快
76	♀	Collagenous colitis	PSL	3	PSL中止軽快

図6. 平成23年度MC重症・難治例 調査結果の概要

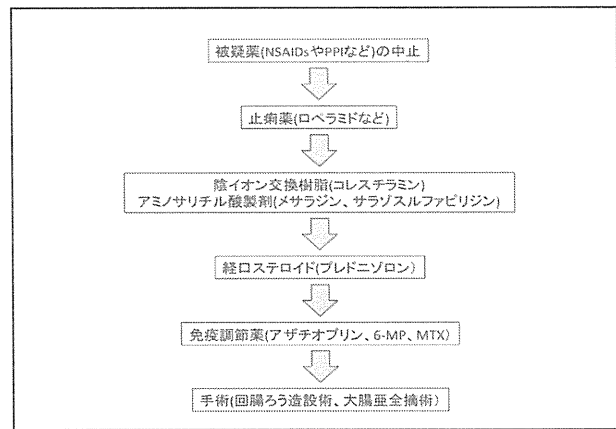


図7. MC 治療指針の概要 (案)

P2 臨床プロジェクト

(1) 実態に即した診断基準の作成

上記の調査結果に基づき、疾患概念の確立と診断基準の策定を進めた。現時点では本邦症例に於いて特異な内視鏡所見や小腸病変を呈する可能性を念頭に起きつつ、以下の組織所見を診断基準とする案が提示された(表1)。また病理診断に際しては、1)大腸各部位からのStep Biopsyにより診断能の向上が期待できること、2)臨床的にMCが疑われる場合にそれを病理医に伝えることの重要性、が指摘された。

	Collagenous colitis	Lymphocytic colitis
表層上皮直下のコラーゲン層(SECB)の肥厚	あり(SECB $\geq 10\mu m$)	なし(SECB $< 7\mu m$)
上皮内リンパ球(IEL)の増加	大多数に見られるが、診断に必須ではない	IEL ≥ 20 /表層上皮細胞100個
粘膜固有層のリンパ球・形質細胞浸潤	軽度～中等度(まれに高度)	
表層上皮の傷害(平坦化・剥離など)	大多数に見られるが、診断に必須ではない	
陰窩の配列異常	なし～軽微	

注意1:大腸全域の各部位から生検する。
注意2:SECBの肥厚と陰窩の配列異常はオリエンテーション不良の標本では判定しない。

表1. MCの組織学的診断基準(案)

(2) 現行治療の評価と治療指針の作成

さらに前記調査結果と現時点でのわが国の治療リソースを考慮した治療指針の策定を進め、MCに用いるべき薬剤を具体化した治療指針(案)を提示した(図7)。

P3 病因解明及び治療法開発を目指した基礎研究

(1) 腸管上皮細胞異常の解析系構築

本研究班発足以来3年に及ぶ条件検討の結果、マウス及びヒト腸管上皮の長期初代培養に成功した。またこれら培養がわずか1個の生検検体からほぼ無限に培養継続・長期保存が可能であるのみならず、正常腸管組織から採取した際には腸管上皮特異的な吸収・分泌機能を保持していることを確認した。これら技術は世界に先駆けた画期的技術であるのみならず、本症の病態解明の切り札となるものであり、既に本技術を応用した腸疾患患者を対象とした疾患解析を進めている。

(2) 疾患モデル動物の開発

NC/Ngaマウスに対するNSAIDsの長期(3週間)の投与により回腸粘膜の肥厚とコラーゲン線維の増生が誘導されることが確認された。

P4 啓蒙・広報プロジェクト

(1) 国民・患者・一般臨床医に対する啓蒙・広報
本研究成果は一般医家に向けた特集記事として平成24年1月刊行の専門誌への掲載が決定している。更に本疾患を対象としたラジオ番組への出演等を通じ国民に向けての広報・啓蒙活動を行った。

1) 達成度について

本年研究期間に実施した調査の結果、多くのMC症例が認知されたのみならず、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た。上記問題の解決に向け本研究を遂行した結果、1)

実態把握の為の個人用システムの構築、2)重症・難治化因子の抽出、2)実態に則した診断・治療指針(案)の策定に至っており、当初計画を十分に達成し得たと言える。更に、病態解明を目指した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、疾患モデルの構築も一定の成果を得ており、更なる推進による成果の獲得が十分期待できる状況にある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究成果は我が国独自の病態の可能性を提示したのみならず、同様の遺伝的・民族背景を有する東アジア諸国、特に韓国・中国のMCに於いても欧米と異なる観点で疾患の診断・治療を行うべき可能性を提示しており、学術的・国際的な意義が高い成果と言える。特に本邦における小腸病変の存在は欧米における疾患概念には全く無いものであり、MCそのものの疾患概念に新たな領域を提示し、全く新しい疾患カテゴリーの創出につながる可能性がある。

一連の研究成果は、本邦独自の疾患背景に基づく診断・治療体系の構築に必須の資料であり、わが国におけるMC対策を実施する上でも重要な社会的インパクトを与えるものである。さらに世界初の腸管上皮細胞培養系を用いた病因解明へのアプローチは既に国際的に高い評価を獲得しており、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

本研究の成果に基づき、今後必要な重点研究として以下の4プロジェクトを掲げ、MCに対するわが国の診療体制の更なる拡充を目指す。

1) MCの診断・治療に関する全国実態調査の継続

本研究に於いて実施した全国調査・個人調査による病態把握を継続的に実施する事により、策定した診断・治療指針(案)を実態に沿って逐次改訂していくことが可能となる。更に難治・重症例に対する調査を更に蓄積する事により、難治・重症化

リスクの洗い出しと患者の層別化・治療指針決定アルゴリズムの確立へと発展する事が期待できる。

2) 我が国独自のMC疾患概念の確立・提唱

本調査では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、これら我が国の実態から抽出される実態・臨床像を体系化し、疾患概念の再定義と診断プロセスにおける小腸病変の取扱いを明確化することにより、我が国独自のMC疾患概念の確立へと発展させる事ができる。

3) 診断・治療指針の運用・改訂

本研究において策定した診断・治療指針に則り、MC症例を積極的に診断してきた拠点施設に於いて同指針の積極的な運用を行うと共に、実態に即した改訂を継続的に行うことにより、適切な診断・治療指針の速やかな普及を遂行可能とする拠点施設を中心としたネットワークの構築が可能となる。

4) 病因究明・新規治療法開発を目指した基礎研究

本研究により構築した世界初の正常腸上皮培養系を更に発展させ、微小患者検体から *in vitro* 解析が可能な培養系、及び疾患モデルマウスを用いた病態解明を更に推進する事により、本疾患の病態の本質に迫る世界に先駆けた研究成果のみならず、現存する治療に不応の最難治例にも有効な画期的治療法の確立につながる事が期待できる。

5. 結論

本研究により、我が国MCの実態が明らかとなったのみならず、我が国初のMC診断・治療指針(案)を策定した。我が国独自の疾患像を呈するMCは、今後も継続的な調査研究活動を行うと同時に、病因究明を目指した基礎研究を強力に推進する事が必要であり、これにより更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・向上へと発展する事が期待される。

平成22-23年「Microscopic Colitis」全国実態調査

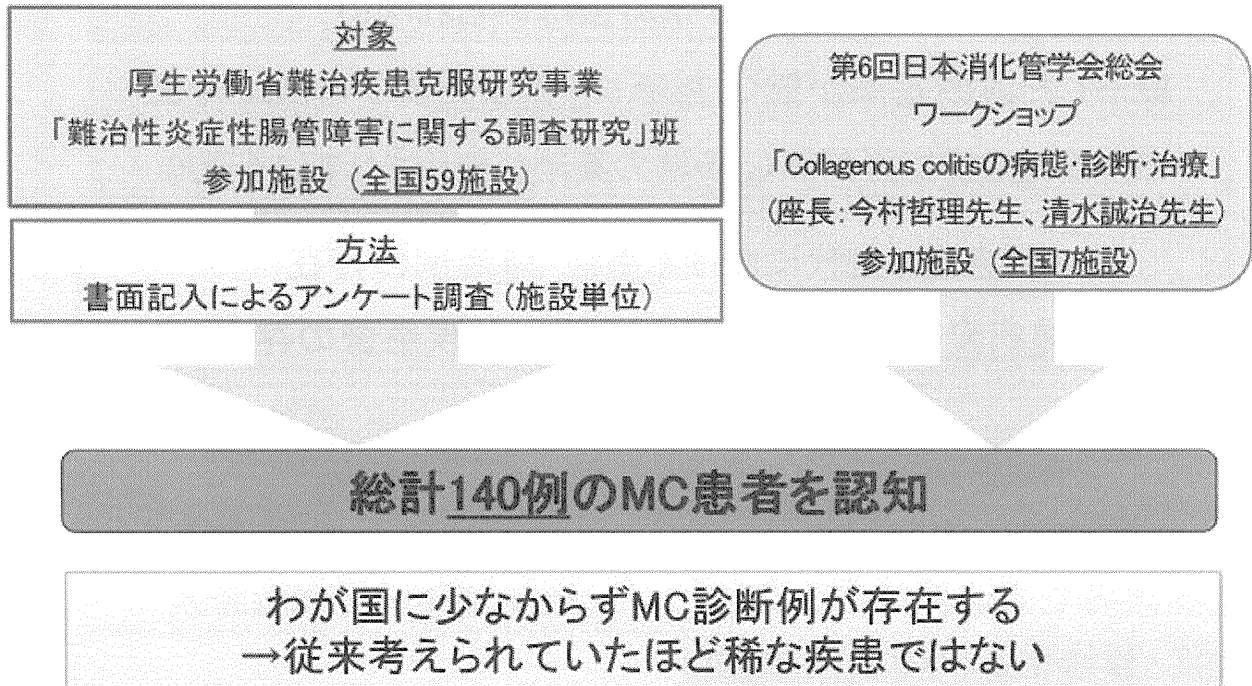


図1. 平成22年-23年 全国調査の概要(1)

平成22-23年「Microscopic Colitis」全国実態調査

典型例は中年以降の女性に分布

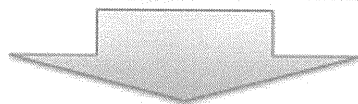
明らかな地域分布の差はみられない

統一した診断基準が無く、診断に1年以上要する例が存在

統一した治療指針が無く、多種の薬剤が使用されている実態

働き盛り世代における重症・難治例の存在

小腸病変を含むわが国独自の病態・疾患像の存在



・継続的な実態調査
-全国規模での症例動向の把握
-重症・難治化症例の集積・解析

・診断基準の作成・普及
・治療指針の作成・普及

図2. 平成22年-23年 全国調査の概要(2)

「Microscopic Colitis」全国実態調査

MCIに対する
治療の経験

治療		回答施設
関連薬剤の中止		
loperamide	ロペミン®など	47%
mesalazine	ペンタサ	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	サラゾピリン®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	プログラフ	6%
Infiximab	レミケード	6%
trimebutine	セレキノン®など	6%
mepenzolate	トランコロロン®など	6%
長期輸液管理		11%
手術		11%

図 3. MC における治療の実態

平成23年度 Microscopic Colitis に関する調査研究班 調査票

貴施設名

●症例の背景

臨床診断 Microscopic colitis Collagenous colitis Lymphocytic colitis

発症時年齢 () 性別 男性 女性

合併疾患(複数回答可)

発症時の服薬状況

PFI 無 有→薬剤名()
 H2受容体拮抗薬 無 有→薬剤名()
 NSAIDS 無 有→薬剤名()
 その他併用薬剤 (複数回答可)

●発症時の臨床症状

全身症状 発熱 無 有→()度
 全身倦怠 無 有
 体重減少 無 有→()kg/月
 局所症状 下痢 無 有→1日の回数 ()行
 血便 無 有→1日の回数 ()行
 腹痛 無 有
 その他 経過中に出現した他の症状がありましたら自由にご記入下さい

●診断時の検査所見

検査成績 1. WBC () / μ L 5. TP () g/dL
 2. Hg () g/dL 6. Alb () g/dL
 3. Hct () % 7. BUN () mg/dL
 4. Plt () $\times 10^4 / \mu$ L 8. Cre () mg/dL
 9. Na () mEq/L
 10. K () mEq/L
 11. Cl () mEq/L
 12. CRP () mg/dL

経過中に出現した他の検査異常値がありましたら自由にご記入下さい

内視鏡所見 1. 内視鏡検査施行の有無 無 有→有りの場合のみ以下ご回答下さい

2. 検査方法 大腸内視鏡 小腸内視鏡 カプセル内視鏡 (複数回答可)

3. 内視鏡所見の有無 無 有→有りの場合のみ以下ご回答下さい

びらん 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 縦走潰瘍(開放性) 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 縦走潰瘍(癒痕) 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 血管増生 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 血管透過性の低下 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 顆粒状粘膜 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 ひび割れ様所見 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 その他

病理所見 1. 生検施行の有無 無 有→有りの場合のみ以下ご回答下さい

2. 生検部位 空腸・回腸 無 有→()個 盲腸 無 有→()個
 上行結腸 無 有→()個 横行結腸 無 有→()個
 下行結腸 無 有→()個 S状結腸 無 有→()個
 直腸 無 有→()個

3. 病理学的所見の有無 無 有→有りの場合のみ以下ご回答下さい

上皮内リンパ球の増加 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 Collagen band 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 陰窩の配列異常 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)
 固有層内の単核球の増加 無 有→部位 (空腸・回腸 盲腸 上行結腸 横行結腸 下行結腸 S状結腸 直腸)

4. 病理学的診断 Collagenous colitis Lymphocytic colitis その他 ()

→裏面もあります

図 4. MC 症例調査票 (1)

●治療経過

発症から現在までの治療全経過中の治療状況と疾患活動期(有症状期間及び入院期間)を矢印でご記入・ご回答下さい
(治療経過の概要が分かる範囲でご記入頂けましたら、年月の詳細は概略として頂いて構いません)

治療の全経過 ()ヶ月										
例: (疾患活動期)	↓発症(2010年4月)			軽快(2010年10月)↓				↑増悪(2011年1月)		
例: (入院期間)	入院(2010年4月～2010年10月)				入院(2011年3月～2011年6月)					
例:(治療)	プレドニン(2010年6月～2010年10月)				プレドニン(2010年5月～)					
例:ステロイド										
(疾患活動期)	↓発症(年 月)									
(入院期間)										
(治療)										
S-ASA										
ステロイド										
免疫調節剤										
生物学的製剤										
手術										
その他										

●その他

臨床経過における他の特徴や治療上特に難渋した点などがありましたら自由にご記入下さい

4

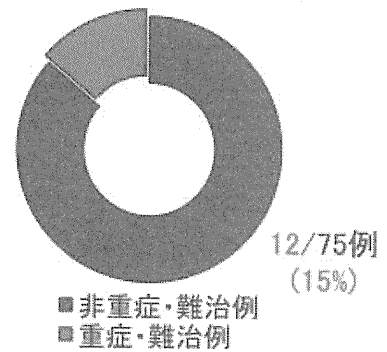
ご記入担当御芳名 _____

図 4. MC 症例調査票 (2)

平成22-23年度「Microscopic Colitis」全国実態調査

重症・難治例

- ・長期ステロイド投与
- ・長期免疫調節剤投与
- ・IVHポート等を使用した長期輸液管理
- ・手術



平成23年度「Microscopic Colitis 重症・難治例」症例調査

対象:
ステロイド・免疫調節剤
長期輸液管理又は手術を要した症例

集計状況:
4施設/8症例

調査項目:

- 1)患者背景 (年齢・性別・合併疾患・服薬)
- 2)臨床症状・検査所見
- 3)診断時の内視鏡所見
- 4)診断時の生検病理所見
- 5)臨床経過の概要

図5. 平成23年度MC重症・難治例 症例調査の概要

平成23年度「Microscopic Colitis 重症・難治例」症例調査

発症年齢	性別	臨床診断	治療	罹病期間(ヶ月)	転帰
53	♂	Collagenous colitis	大腸全摘・PSL・Tac・IFX	72	IFX 継続中
29	♀	Collagenous colitis	PSL・6-MP・LCAP・Octreotide 長期CVカテ管理	132	CVカテ管理 継続中
38	♀	Lymphocytic colitis	PSL・Octreotide・長期CVカテ管理	84	CVカテ管理 継続中
58	♂	Lymphocytic colitis	PSL・6-MP	62	6-MP 継続中
35	♀	Lymphocytic colitis	MTX・PSL	49	PSL 継続中
44	♀	Collagenous colitis	PSL	8	PSL中止 軽快
61	♀	Collagenous colitis	PSL	5	PSL中止 軽快
76	♀	Collagenous colitis	PSL	3	PSL中止 軽快

図 6. 平成 23 年度 MC 重症・難治例 調査結果の概要

	Collagenous colitis	Lymphocytic colitis
表層上皮直下の コラーゲン層 (SECB) の肥厚	あり (SECB $\geq 10 \mu\text{m}$)	なし (SECB $< 7 \mu\text{m}$)
上皮内リンパ球 (IEL) の増加	大多数に見られるが、診断に 必須ではない	IEL ≥ 20 /表層上皮細胞 100 個
粘膜固有層の リンパ球・形質細胞浸潤	軽度～中等度 (まれに高度)	
表層上皮の傷害 (平坦化・剥離など)	大多数に見られるが、診断に必須ではない	
陰窩の配列異常	なし～軽微	
注意 1: 大腸全域の各部位から生検する. 注意 2: SECB の肥厚と陰窩の配列異常はオリエンテーション不良の標本では判定しない.		

表 1. MC の組織学的診断基準(案)

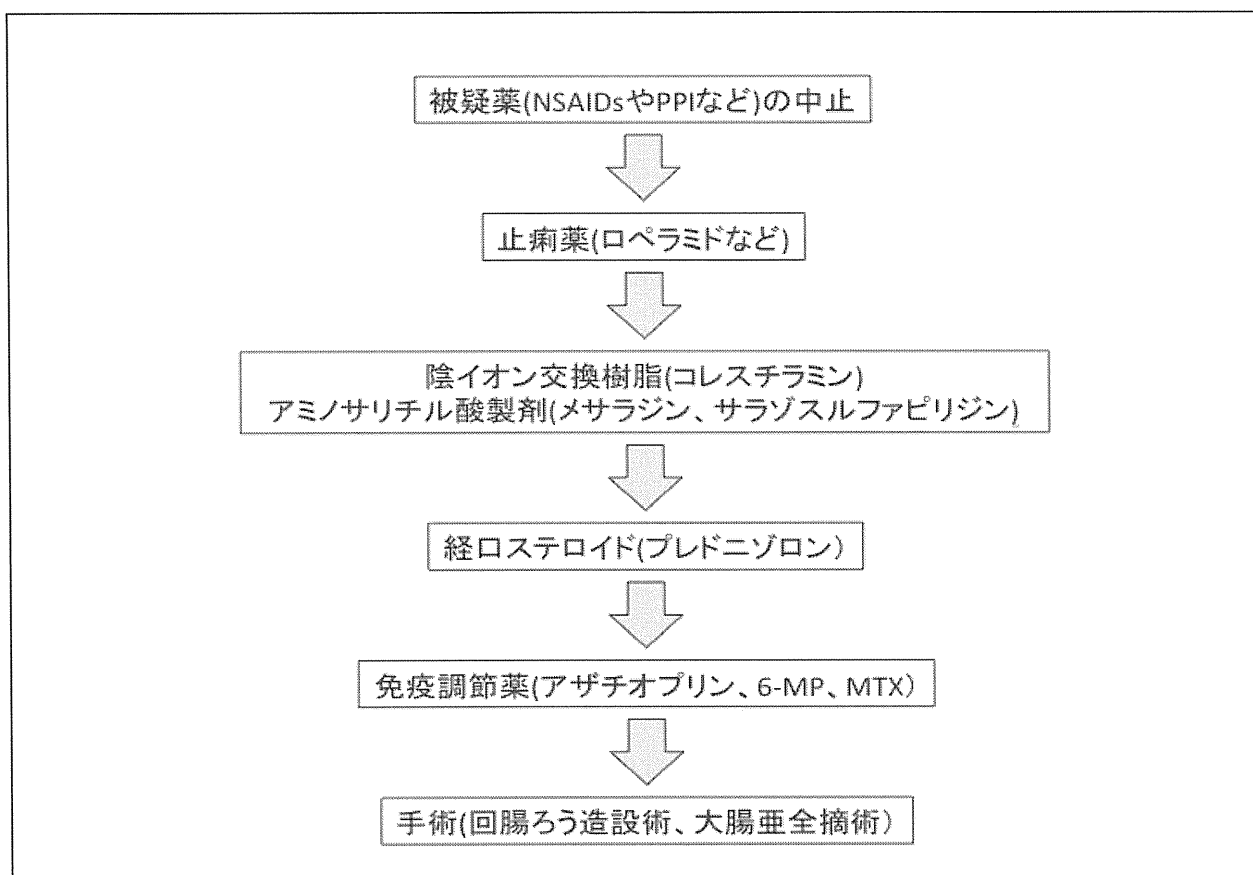


図 7. MC 治療指針の概要(案)

II. 分担研究報告