

201128030B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服事業

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、
疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究

平成 22～23 年度総合研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 24 年 (2012 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服事業

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、
疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究

平成 22～23 年度総合研究報告書

研究代表者 日比 紀文
平成 24 年 (2012 年) 3 月

目次

構成員名簿

総合研究報告

研究成果に関する一覧

学会発表に関する一覧

社会活動報告

添付資料

構成員名簿

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教 授
研究分担者	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器内科	教 授
	藤山 佳秀	滋賀医科大学内科学講座	教 授
	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器病態学	教 授
	山本 博徳	自治医科大学消化器内科 富士フイルム国際光学医療講座	教 授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教 授
	松本 主之	九州大学病院消化管内科	診療准教授
	清水 誠治	JR大阪鉄道病院	医務部長 消化器内科部長
	田中 正則	弘前市立病院	医療局長 臨床検査科科长
事務局	立花 佳美	慶應義塾大学医学部消化器内科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL : 03-3353-1211 (内線62320) FAX : 03-3357-2778 E-mail : yoshimitachi@z3.keio.jp	
経理事務 担当者	光永 明弘	慶應義塾大学信濃町研究支援センター TEL : 03-5363-3879 FAX : 03-5363-3507 E-mail : ras-shinanomachi-kourou @adst.keio.ac.jp	

總 合 研 究 報 告

総合研究報告

研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

小腸は悪性腫瘍や炎症性疾患も比較的頻度が少ないことからほとんど顧みられてこなかった臓器であった。クローン病やNSAIDs潰瘍などはその中でも比較的頻度が多いため原因・病態もかなり解明され、診断・治療法も整備されているが、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症は、辛うじて疾患概念が提唱されているものの、臨床疫学、原因・病態、診断法、治療指針などはまったく確立されていない。さらに、この2疾患以外にも血管炎に伴う小腸潰瘍や希少な原因不明の小腸潰瘍症が存在することが明らかとなってきた。これらの患者数が極めて希少な難治性小腸炎症性疾患に対して、疫学的、臨床像、病態学的な解析を進め、さらに診断・治療法の整備・確立を目標としてアプローチした。疫学調査、実態調査では、平成21年度に重点施設実態調査を実施し、その結果を詳細に解析し、その臨床像や病変の特徴、治療に対する有効性などの実態が明らかになってきた。単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に関しては、不全型ベーチェットを満たすものが約半数と最も多く、疑い、ベーチェット徴候なしと続き、完全型が約10%と最も少なかった。完全型ベーチェット病には腸管病変が少ないこと、潰瘍の形態では定型的潰瘍を有するものが約2/3をしめた。また、回盲部の病変は定型病変を有するものに有意に多かった。また手術に寄与する因子として、回腸病変の存在、単純性潰瘍、ステロイド/インフリキシマブの使用があげられた。手術例での再燃率が高いことが明らかとなった。これらの臨床的特徴、病変の特徴を考慮して、さらに過去の報告例の検討、今回実施した実態調査の解析、集積した内視鏡/X線造影の形態学的検討、分担研究者・研究協力者とのコンセンサス形成により、腸管ベーチェット/単純性潰瘍および非特異性多発性小腸潰瘍症に対する疾患概念と診断基準(案)を作成した。腸管ベーチェット/単純性潰瘍に対するインフリキシマブの有効性を検討したところ、狭義の(ベーチェット徴候の全くない)単純性潰瘍では有効性が低かった。非特異性多発性小腸潰瘍症における家系調査では、家族歴が判明した10例のうち60%で血族結婚がみられ、40%で同胞の発症が推測され、遺伝子解析を進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

小腸は、これまでX線造影検査しかアプローチの手段がなく、悪性腫瘍や炎症性疾患も比較的頻度が少ないことからほとんど顧みられてこなかった臓器であった。その中でもクローン病やNSAIDs潰瘍などは比較的頻度が多いためその臨床像や病態がかなり解明され、診断・治療法も整備されているが、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症は、辛うじて疾患概念が提唱されているものの、臨床疫学、原因・病態、診断法、治療指針などはまったく確立されていない。さらに、この2疾患以外にも血管炎に伴う小腸潰瘍や希少な原因不明の小腸潰瘍症が存在することが明らかとなってきた。疫学的にはこれらの小腸潰瘍症は東洋人に多いが、本邦での疫学調査は皆無であり、患者数の実態すら明らかではない。同じ炎症性の腸疾患である潰瘍性大腸炎やクローン病については厚生労働科学研究費補助金「難治性炎症性腸管障害に関

する調査研究」による精力的な研究により、原因、診断法、治療法が明らかになりつつあるが、単純性潰瘍、非特異性小腸潰瘍症などは、病因、病態が不明であり、根本的な治療法も存在しない。さらに、患者数が極めて希少であるため、患者会が存在しないことなどより、精神的に不安、悩みを抱えながら日常生活を送られている患者も少なくない。

そこで、小腸内視鏡の汎用が開始された絶好の好機であること、それら光学器機の精度で日本がハイレベルに位置すること、これらの小腸潰瘍症が日本に比較的多く存在することが予想され、世界を先導する可能性を秘め、疾患が慢性難病で、その解決は人類にとって極めて切実であることより、まず、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症の2疾患に焦点を絞って全国規模の疫学調査を行い、臨床像、検査異常像、内視鏡像、病理像の包括的解析を実施し、診断基準の確立、治療指針・ガイドライン作成を行うことを目的とした。

一方で、基礎科学の発達に伴い、小腸にしか存在しない免疫装置クリプトパッチの日本人による発見や、小腸にのみ存在する腸内細菌フローラの認識、さらには腸以外の免疫難病もが腸内細菌フローラに規定される可能性など、近年、次々と大発見がもたらされており、これらの基礎医学的解析を駆使し、免疫学的、遺伝子学的、腸内細菌学のアプローチでこれらの小腸潰瘍症の病態を追究した。

B. 研究方法

a：原因不明の小腸潰瘍症に対する疫学調査、実態調査

対象疾患を、おもに単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症の2疾患に絞って重点調査を行った。対象施設は、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」を構成する施設および両疾患の症例報告を行っている施設（計70施設）で、統一フォーマットの実態調査表を送付し、42施設から回答が得られた。

調査項目は各疾患の診療実績、症例のプロフィール、臨床症状、消化管病変の特徴、家族歴、合併症（ベーチェット病がある場合はその特徴）、治療歴について調査した。同時に単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症以外の原因不明の小腸潰瘍症の実態についても調査した。

単純性潰瘍/腸管ベーチェット病は338症例の回答が得られ、そのうち臨床像や病変の特徴など詳細に記載のある311症例を対象として、ベーチェット徴候の有無、腸管病変の特徴、存在部位、病変の数、治療法について多面的に解析を行った。また、手術に寄与する因子の抽出を行った。

b：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病の病変の特徴の解析

本研究参加施設で経験した症例、およびこれまでに文献的に報告されている症例を集積し、病変の特徴を整理した。

c：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病および非特異性多発性小腸潰瘍症に対する疾患概念、診断基準の作成

過去の報告例の検討、今回実施した実態調査の解析、集積した画像検査の形態学的検討により疾患概念および診断基準（案）の作成を行った。

d：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの有効性の検討

クローン病や慢性関節リウマチの寛解導入、寛解維持に有効である抗TNF- α 製剤インフリキシマブが、単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対して投与し有効であったとする報告も散見される。本研究参加施設で経験したインフリキシマブ投

与症例についてその有効性を検討した。

e：非特異性多発性小腸潰瘍症における家系調査

非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時に発症し、慢性持続性の潜出血と低蛋白血症を特徴とする小腸疾患として1970年代に本邦ではじめて報告された。本症の小腸病変は輪走・斜走する浅い辺縁明瞭な潰瘍を特徴とするが、組織学的には特異的所見に欠如し、加えて極めて稀であることから、消化管専門医でも臨床診断が統一されているとは言いがたいのが現状である。小腸内視鏡が急速に普及し、原因不明の小腸潰瘍に遭遇する機会が明らかに増加しており、本症の疾患概念を確立することは重要と考えられる。一方、臨床的に本症と診断された患者の一部では、家族内発症、あるいは血族結婚が確認されている。そこで、本症の疾患概念の確立の一助として、既診断例の家族歴を調査し本症に遺伝的背景が関与するかどうかを検討した。

本研究の参加施設において、非特異性多発性小腸潰瘍症と診断された患者の家族歴を詳細に再聴取した。回腸を主座とした非特異的な多発潰瘍、慢性持続性かつ潜性の出血による貧血と低蛋白血症、および結核菌感染症や長期の薬物使用による腸病変が否定されたものを検討対象とした。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対しては、個人情報・秘密保持・人権保護に配慮し、血液や生検検体、手術検体などからの資料採取に際しては、研究目的の十分な説明を行った。また、被検者が研究協力を拒否しても不利益を受けないことを十分に説明し、インフォームドコンセントを得た。さらに調査研究に関しては各施設の倫理委員会の認可を受け、目的、必要性、安全性、副作用、さらには拒否しても不利益を受けないことの説明を徹底させた。また、文書における同意を得た上で実施するものとした。

C. 研究結果

a：原因不明の小腸潰瘍症に対する疫学調査、実態調査

重点施設実態調査依頼をした計70施設中、54施設より回答が得られ（平成21年12月20日現在）、症例を経験している施設が計42施設あった。内訳は、単純性潰瘍215例、非特異性多発性小腸潰瘍症38例、それ以外の原因不明小腸潰瘍症59例と、かなり実態が明らかにされつつあると考えられる。

単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に関して解析結果を以下に示す。今回の解析では、ベーチェット徴候に関して、以下の用に定義して行った。
・完全型/不全型→腸管型ベーチェット病、疑い/

ベーチェット徴候なし：単純性潰瘍

・主症状2つ以上→腸管型ベーチェット病、口腔内アフタのみ、主症状なし、という分類でも行った。

【ベーチェット徴候】

・完全型 10.3%、不全型 49.5%、疑い 23.8%、ベーチェット徴候なし 16.4%

【ベーチェット主症状別】

・主症状2つ以上 65.6%、口腔内アフタのみ 15.1%、なし 19.3%

【潰瘍の形態】

・定型的潰瘍 63.7%、非定型病変のみ 23.5%、不明 12.9%

【初発症状】

・腹痛 53.4%、下痢 19.6%、血便 19.0%、発熱 16.1%、消化管外症状 22.8%、その他 2.3%

・腹痛、下痢：疑い/ベーチェット徴候なしは完全型/不全型に比べて有意に高い。

・消化管外症状：完全型/不全型は疑い/ベーチェット徴候なしに比べて有意に高い。

・腹痛：口腔内アフタのみ、なしは主症状2つ以上に比べて有意に高い。

・消化管外症状：主症状2つ以上は口腔内アフタのみ、なしに比べて有意に高い。

・腹痛、血便：定型病変+は定型病変-に比べて有意に高い。

【罹患部位】

・回腸 50.2%、回盲部 69.1%と多い。

・回盲部：定型病変+は定型病変-に比べて有意に高い。

・盲腸、結腸、直腸、食道：定型病変-は定型病変+に比べて有意に高い。

【主病変部位】

・回腸 21.2%、回盲部 40.2%と多い。

・回盲部：定型病変+は定型病変-に比べて有意に多い。

・胃、直腸：定型病変-は定型病変+に比べて多い。

【潰瘍の数】

・全体では1個が39.2%と最も多い。

・定型病変+198は定型病変-113に比べて有意に多い。

【非定型病変】

・アフタ様 29.9%、不整形 13.8%、円形/類円形 19.5%、多発 20.7%と多い。

【腸管合併症】

・狭窄 16.1%、瘻孔 10.0%、膿瘍 6.4%、穿孔 4.2%、その他 5.1%

・狭窄：消化管外症状なしは主症状2つ以上、口腔内アフタのみより有意に多い。

【腸管外病変】

・全体では口腔内アフタが70.7%と最も多い。

・眼病変、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎：完全型/不全型は疑い/ベーチェット徴候なしより優位に多い。

・眼病変、関節炎：定型病変-は定型病変+に比べて有意に多い。

【内科的治療】

・5-ASA製剤 63.3%、ステロイド 51.8%、コルヒチン 30.9%と多く、レミケード 17.0%

・コルヒチン：完全型/不全型は疑い/ベーチェット徴候なしに比べて優位に多い。

・コルヒチン：定型病変-は定型病変+に比べて有意に多い。

【手術歴】

・あり 37.3%、なし 62.7%

・あり：定型病変+は定型病変-に比べて有意に高い。

・定型病変+でベーチェット徴候なしでは71.7%が手術歴あり。

【手術理由】

・狭窄 16.4%、穿孔 13.8%、虫垂炎（疑い） 6.9%と多い。

単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に関しては、完全型ベーチェット病には腸管病変が少ないこと、手術例での再燃率が高いことが明らかとなった。また、回盲部の病変は定型病変を有するものに有意に多かった。手術に寄与する因子として、回腸病変の存在、単純性潰瘍、ステロイド/インフリキシマブの使用があげられた。

定型病変を有するものに限って、単純性潰瘍と腸管ベーチェット病の臨床像、病変の特徴の異同を検討したが、病変部位、数、腸管合併症、内科的治療、腸管切除率などに関して違いは認めなかった。

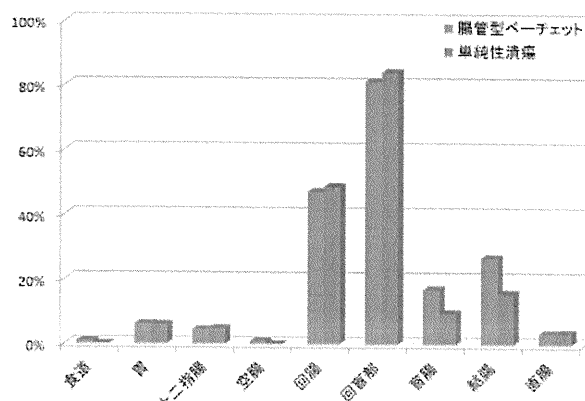


図 定型病変を有する症例の病変部位

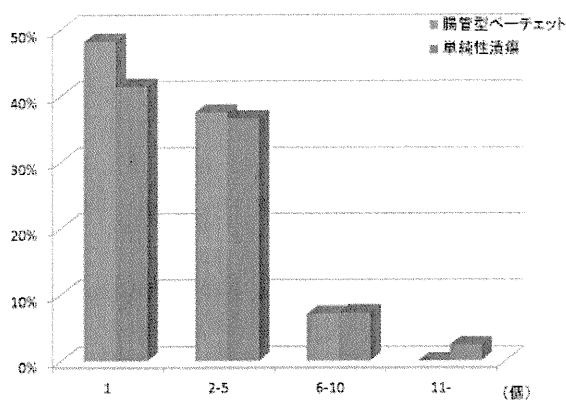


図 定型病変を有する症例の潰瘍の数

b: 単純性潰瘍/腸管ベーチェット病の病変の特徴の解析

腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の腸管病変の分布、病変数について再発性口腔内アフタの有無別から検討したところ、回盲部単発例は再発性口腔内アフタ(-)群に多くみられ、回盲部以外の病変と多発病変は再発性口腔内アフタ(+)群に多い傾向であった。

また、過去30年間の邦文文献検索により、回腸終末部を除く小腸に概ね類円形と判断できる打ち抜き様潰瘍がみられる症例29例を集計し、病像につき分析を行ったところ、報告されている疾患名称が多岐にわたっており、また病像にはかなりのばらつきがあり、均一な疾患とは考えにくいことが判明した。

c: 単純性潰瘍/腸管ベーチェット病および非特異性多発性小腸潰瘍症に対する疾患概念、診断基準の作成

過去の報告例の検討、今回実施した実態調査の解析、集積した内視鏡/X線造影の形態学的検討により、ベーチェット病(完全型・不全型)の腸病変を腸管ベーチェットとし、回盲弁をまたぐ典型的潰瘍を狭義の単純性潰瘍と定義するとともに、部位に拘わらず典型的潰瘍病変を広義の単純性潰瘍症候群として、その概念の提唱と診断基準の作成をおこなった。

さらに、専門家メンバーによるコンセンサスワーキンググループを立ち上げ、論文エビデンスと専門家の意見によるステートメント案を作成し、デルファイ法によってコンセンサスを集約し、診療ステートメントを作成した(内容については本研究報告書・・・頁を参照)。

d: 単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの有効性の検討

インフリキシマブを投与した腸管ベーチェット病(疑い例を含む)6例中4例では潰瘍の癒痕

化とその維持が可能であった。インフリキシマブの計画維持投与で寛解が維持された症例中、最も長いもので約3年であった。ベーチェット徴候を伴わない単純性潰瘍2例では治癒は得られなかった。

e: 非特異性多発性小腸潰瘍症における家系調査

本症16例中13例について詳細な家族歴の聴取が可能であった。対象患者は女性11例、男性2例で、臨床症状(原因不明の貧血)の出現年齢は8歳から37歳、小腸病変の診断時年齢は13歳から52歳と長期罹患例が多かった。13例中3例は両親、同胞を含めた家族例の詳細が不明であった。残る10例中4例では血族結婚はなかった。一方、他6例では、両親の家系内に血族結婚が確認された。その内訳は、両親がいとこ婚であったものが4家系、父方と母方の祖父母にいとこ婚が確認されたのが2家系であった。また、血族結婚を認めた6家系中3家系で患者の同胞に慢性持続性腸疾患の家族歴が確認された。さらに、血族結婚が明らかでなかった4例中1例では同胞に慢性再発性の小腸潰瘍性疾患の病歴があった。すなわち、家族歴が判明した10例のうち60%で血族結婚がみられ、40%で同胞の発症が推測された。

D. 考察

疫学調査/実態調査については平成21年度に重点施設調査を行ったが、原因不明の小腸潰瘍症を診療する可能性のある専門施設は網羅されており、かなりの割合の症例が把握することが可能であったと考えられる。多角的な解析により、ベーチェット徴候の有無による臨床像や消化管病変の特徴が明らかとなり、さらに内科的治療に抵抗し外科的切除にいたる臨床要因を抽出することができたと考えられる。今後さらに本格的な疫学的な解析には、消化器専門施設、膠原病専門施設を網羅した全国レベルの調査が必要と考えられる。

病態追究に関しては、非特異性多発性小腸潰瘍症の一部が常染色体劣性遺伝の形式をとる疾患である可能性が示唆されてきており、原因遺伝子の追究のためにゲノム解析や罹患同胞対解析を進める予定である。

また、単純性潰瘍/腸管ベーチェット病の難治例に対するインフリキシマブの有効性を検討し、その有効性のみならず、効果予測因子も(少数例の検討ながら)明らかとすることができ、今後の治療指針の作成、診療ガイドラインの改訂作業に向けて道筋をつけることができたと考えられる。さらに保険適応症の取得に向けた道筋をつけることができたと考えられる。

単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症を含め

た原因不明の小腸潰瘍症については、国際的にもこれまでにほとんど報告がなく、実態はおろか、その疾患概念すら定まっていない。そうした状況のもとで、本邦を含めたアジアに多いと想定されている本症の大規模な実態調査が行われたのは画期的なことであり、今回の解析結果をもとに内外に発信するインパクトは非常に高いと考えられ、英文で発表予定である。

治療法に関しても、まったくの手探り状態であったのが、今回の研究により、インフリキシマブが単純性潰瘍／腸管ベーチェット病に対して有効であることが示され、その成果の発表は内外に大きなインパクトを与えている (Inflamm Bowel Disease 誌; IF 4 など)。

さらに疾患概念や診断基準を確立し、標準的治療法を確立することにより、希少疾患である本症においても患者、家族、パラメディカルに対する情報を発信することが可能となり、社会的な意義が大きいと考えられる。難治性で慢性に経過し、しばしば QOL も損なわれる疾患であるので、免疫学的および遺伝学的な病態解明が進んだことにより、新しい治療法の開発にもつながり、長い目で医療経済・社会経済的に貢献しうるものである。

E. 結論

炎症性腸疾患の専門施設を中心として実施した重点施設実態調査の解析で、計 42 施設で単純性潰瘍 338 例、非特異性多発性小腸潰瘍症 59 例、それ以外の原因不明小腸潰瘍症 89 例と相当数の症例が存在することが明らかとなった。単純性潰瘍／腸管ベーチェット病について多角的に解析し、その臨床像や病変の特徴を明らかにすることができ、臨床像、病変の特徴は両者で相違がないことが明らかとなった。治療法に関しては、難治性の単純性潰瘍／腸管ベーチェット病に対してインフリキシマブが有効であることが示された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi T, Matsuoka K, Sheikh SZ, Elloumi HZ, Kamada N, Hisamatsu T, Hansen JJ, Doty KR, Pope SD, Smale ST, Hibi T: Rhtman PB, Kashiwada M, Plevy SE. NFIL3 Is a Regulator of IL-12 p40 in Macrophages and Mucosal Immunity. *J Immunol* 186(8): 4649-55, 2011

Naruse H, Hisamatsu T, Yamauchi Y, Chang JE, Matsuoka K, Kitazume MT, Arai K, Ando S, Kanai T, Kamada N, Hibi T: Intracellular bacteria recognition contributes to maximal interleukin (IL)-12 production by IL-10-deficient macrophages. *Clin Exp Immunol*

164(1): 137-44, 2011

Hirai F, Beppu T, Nishimura T, Takatsu N, Ashizuka S, Seki T, Hisabe T, Nagahama T, Yao K, Matsui T, Beppu T, Nakashima R, Inada N, Tajiri E, Mitsuru H, Shigematsu H: Carbon dioxide insufflation compared with air insufflation in double-balloon enteroscopy: a prospective, randomized, double-blind trial. *Gastrointest Endosc.* 73(4):743-749, 2011

Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Osaki R, Bamba S, Inatomi O, Shimizu T, Fujiyama Y. A new isoform of interleukin-32 suppresses IL-8 mRNA expression in the intestinal epithelial cell line HT-29. *Mol Med Report.* May-Jun;4(3): 483-7. 2011

Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, and Watanabe M: Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. *Nat Med.* In press; 2011

D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermayer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *Am J Gastroenterol.* 106:199-212, 2011

Tanaka M: Simple biopsy criteria differentiating among Crohn's disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis. Annual General Meeting of IOIBD (International Organization for The Study of Inflammatory Bowel Disease) (Bruges, Belgium) March 31-April 3, 2011

岩男 泰、井上 詠、筋野智久、細江直樹、柏木和弘、緒方晴彦、松岡克善、矢島知治、久松理一、金井隆典、長沼 誠、日比紀文:【腸管 Behcet 病と単純性潰瘍 診断と治療の進歩】治療面からみた腸管 Behcet 病・単純性潰瘍の経過 抗 TNF- α 抗体 (インフリキシマブ) 投与例の検討. *胃と腸* 46(87): 1051-1059, 2011

井上 詠、日比紀文: 腸管型ベーチェット病と単純性潰瘍. *Annual Review 消化器* 2011.

林 紀夫、日比紀文、上西紀夫、下瀬川 徹 編、中外医学社、東京、pp73-78. 2011

井上 詠、緒方晴彦：腸管ベーチェット病・単純性潰瘍。2011

山本博徳、砂田圭二郎、矢野智則 編：Visual 小腸疾患診療マニュアル。Medical View、東京、pp112-121。2011

藤山佳秀 企画：特集一小腸疾患：診断と治療の進歩。日本内科学会雑誌 100(1)：20-176, 2011
松井敏幸、松本主之、青柳邦彦 編。小腸内視鏡所見から診断へのアプローチ。医学書院 2011。

高木靖寛、古賀章浩、平井郁仁、別府孝浩、矢野豊、松村圭一郎、別府剛志、長浜 孝、久部高司、松井敏幸、岩下明德、原岡誠司、池田圭祐、田邊寛、二見喜太郎、前川隆文：口腔内アフタの有無別からみた腸管 Behçet 病および単純性潰瘍の病変分布と臨床経過。胃と腸 46(7)：996-1005, 2011
松本主之、江崎幹宏、久保倉尚哉、平野敦士、梁井俊一、藤岡 審、森山智彦、浅野光一、平橋美奈子、中村昌太郎、飯田三雄：腸型 Behçet 病と単純性潰瘍：小腸内視鏡所見の比較。胃と腸 46：1007-1015, 2011

松本主之：胃と腸図譜。非特異性多発性小腸潰瘍症。胃と腸 46：1714-1717, 2011

2. 学会発表

Inoue N, Watanabe M, Matsui T, Fujiyama Y, Okazaki K, Matsumoto T, Yamamoto H, Shimizu S, Tanaka M, Hibi T: Clinical Survey of Intestinal

Behçet's Disease and Simple Ulcer: the First Multicenter Study in Japan. 76th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, Oct 28-Nov 2, 2011, Washington D.C.

Okamoto R: Notch-Hes1 pathway and TNF- α synergistically up-regulates OLFM4 expression in the inflamed mucosa of the human intestine. DDW2011, May 5. 17, 2011, Chicago

細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：カプセル内視鏡による成人発症 Henoch-Schoenlein 紫斑病の小腸病変の検討 第 97 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 2011. 5. 13 東京

細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：慢性維持透析患者における小腸病変のサーベイランス 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会 2011. 8. 17 シンポジウム 名古屋

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果に関する一覧

書籍

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ
松井敏幸 平井郁仁 別府孝浩	小腸X線検査(クローン病を中心に)	山本博徳 砂田圭二郎 矢野智則	小腸疾患診療マニュアル 診療のポイントとコツ	メディカルビュー	東京	18-28
藤山佳秀 佐々木雅也	第4章 病態下の静脈・経腸栄養 F. 炎症性腸疾患に対する栄養療法	日本静脈経腸栄養学会	日本静脈経腸栄養学会 静脈経腸栄養ハンドブック	南江堂	東京	361-370
藤山佳秀 安藤 朗	第7章 病因・病態 II 病原微生物による感染論	日比紀文	炎症性腸疾患	医学書院	東京	269-275
田中正則	生検所見と生検診断	日比紀文	炎症性腸疾患	医学書院	東京	225-233
田中正則	鑑別診断	日比紀文	炎症性腸疾患	医学書院	東京	234-241
西村直之	慢性出血性小腸潰瘍症(非特異性多発性小腸潰瘍症)	山本博徳	ダブルバルーン小腸内視鏡アトラス	医学書院	東京	72-73

論文

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Kobayashi T Matsuoka K Sheikh SZ Elloumi HZ Kamada N Hisamatsu T Hansen JJ Doty KR Pope SD Smale ST <u>Hibi T</u>	Rothman PB, Kashiwada M, Plevy SE. NFIL3 Is a Regulator of IL-12 p40 in Macrophages and Mucosal Immunity.	J Immunol	186(8)	4649-55	2011
Naruse H Hisamatsu T Yamauchi Y Chang JE Matsuoka K Kitazume MT Arai K Ando S Kanai T Kamada N <u>Hibi T</u>	Intracellular bacteria recognition contributes to maximal interleukin (IL)-12 production by IL-10-deficient macrophages.	Clin Exp Immunol	164(1)	137-44	2011
Hirai F Beppu T Nishimura T Takatsu N Ashizuka S Seki T Hisabe T Nagahama T Yao K <u>Matsui T</u> Beppu T Nakashima R Inada N Tajiri E Mitsuru H Shigematsu H	Carbon dioxide insufflation compared with air insufflation in double-ballon enteroscopy : a prospective, randomized, double-blind trial.	Gastrointest Endosc	74(4)	743-9	2011
Ashida T Kohgo Y Munakata A Noguchi M Iizuka B Endo Y Hanai H Yoshikawa T Matsumoto T Aoyama N <u>Matsui T</u> Mitsuyama K <u>Hibi T</u>	A multicenter study of the efficacy and safety of leukocytapheresis therapy without concomitant systemic steroid treatment in patients with active ulcerative colitis.	Transfus Apher Sci	44(2)	113-117	2011
Hirai F <u>Matsui T</u> Ishibashi Y Higashi D	Asymptomatic pulmonary cryptococcosis in a patient with Crohn's disease on infliximab: case report.	Inflamm Bowel Dis	17(7)	1637-8	2011

Higashi D, Futami K Ishibashi Y Egawa Y Maekawa T <u>Matsui T</u> Iwashita A Kuroki M	Clinical course of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis.	Anticancer Res	31(7)	2499-504	2011
Miyaoka M <u>Matsui T</u> Hisabe T Yano Y Hirai F Takaki Y Nagahama T Beppu T Murakami Y Maki S Takatsu N Ninomiya K Ono Y Kanemitsu T Nishimata N Tanabe H Ikeda K Haraoka S Iwashita A	Clinical and endoscopic features of amyloidosis secondary to Crohn's disease; diagnostic value of duodenal observation and biopsy.	Dig Endosc	23(2)	157-65	2011
Matsumoto T Esaki M Kurahara K Hirai F Fuchigami T <u>Matsui T</u> Iida M	Double-contrast barium enteroclysis as a patency tool for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy.	Dig Dis Sci	13	3247-53	2011
Ogata H Kato J Hirai F Hida N <u>Matsui T</u> Matsumoto T Koyanagi K Hibi T	Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus(FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis	Sep 1	1-6	2011
Hisabe T Ninomiya K <u>Matsui T</u> Karashima Y Sato Y Nagahama T Takaki Y Hirai F Yao K Higashi D Futami K Iwashita A	Small bowel lesions detected with wireless capsule endoscopy in patients with active ulcerative colitis and with post-proctocolectomy.	Dig Endosc	23(4)	302-309	2011

Okada Y Yamazaki K Umeno J Takahashi A Kumasaka N Ashikawa K Aoi T Takazoe M Matsui T Hirano A Matsumoto T Kamatani N Nakamura Y Yamamoto K Kubo M	HLA-Cw*1202-B*5201-DRBI*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease.	Gastroenterology	141	864-871	2011
Hirai F Beppu T Nishimura T Takatsu N Ashizuka S Seki T Hisabe T Nagahama T Yao K Matsui T Beppu T Nakashima R Inada N Tajiri E Mitsuru H Shigematsu H	Carbon dioxide insufflation compared with air insufflation in double-balloon enteroscopy: a prospective, randomized, double-blind trial.	Gastrointest Endosc	73(4)	743-749	2011
平井郁仁 松井敏幸	NSAIDs その他の非特異性の潰瘍:非特異性多発性小腸潰瘍症など	日本内科学会雑誌	100(1)	96-101	2011
池田圭祐 岩下明德 田邊 寛 原岡誠司 太田敦子 大重要人 金光高雄 平井郁仁 高木靖寛 松井敏幸 蔵原晃一 大津健聖 大城由美	NSAID起因性小腸病変の病理組織学的特徴と鑑別診断	胃と腸	46(2)	137-143	2011
高木靖寛 古賀章浩 平井郁仁 別府孝浩 矢野 豊 松村圭一郎 別府剛志 長浜 孝 久部高司 松井敏幸 岩下明德 原岡誠司 池田圭祐 田邊 寛 二見喜太郎 前川隆文	口腔内アフタの有無別からみた腸管 Behcet病および単純性潰瘍の病変分布と臨床経過	胃と腸	46(7)	996-1005	2011

平井郁仁 岸 昌廣 佐藤祐邦 小野陽一郎 矢野 豊 久部高司 長浜 孝 高木靖寛 八尾建史 松井敏幸 東 大二郎 二見喜太郎 金光高雄 池田圭祐 岩下明德	Crohn病の食道病変 その合併頻度、臨床像、内視鏡所見について	胃と腸	46(8)	1233-45	2011
松井敏幸	小腸潰瘍	消化器now		4-5	2011
Takedatsu H Mitsuyama K Mochizuki S Kobayashi T Sakurai K Takeda H Fujiyama Y Koyama Y Nishihira J Sata M	A new therapeutic approach using a schizophyllan-based drug delivery system for inflammatory bowel disease.	Mol. Ther	in press		2012
Bamba S Andoh A Ban H Imaeda H Aomatsu T Kobori A Mochizuki Y Shioya M Nishimura T Inatomi O Sasaki M Saitoh Y	The severity of dextran sodium sulfate-induced colitis can differ between dextran sodium sulfate preparations of the same molecular weight range.	Dig. Dis. Sci	57(2)	327-334	2012
Bamba S Tsujikawa T Sasaki M Fujiyama Y Andoh A	Immunomodulators and immunosuppressants for Japanese patients with ulcerative colitis.	ISRN Gastroenterol		194624 (Epub)	2011
Imaeda H Andoh A Fujiyama Y	Development of a new immunoassay for the accurate determination of anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease.	J. Gastroenterol	Online First™	Sep 28	2011
Aomatsu T Imaeda H Matsumoto K Kimura E Yoden A Tamai H Fujiyama Y Mizoguchi E Andoh A	Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease.	Aliment. Pharmacol. Ther.	34(8)	941-948	2011

Imaeda H Andoh A Aomatsu T Uchiyama K Bamba S TsujiKawa T Naito Y <u>Fujiyama Y</u>	Interleukin-33 suppresses Notch ligand expression and prevents goblet cell depletion in dextran sulfate sodium-induced colitis.	Int. J. Mol. Med	28(4)	573-578	2011
Nonaka M Ma BY Imaeda H Kawabe K Kawasaki N Hodohara K Kawasaki N Andoh A <u>Fujiyama Y</u> Kawasaki T	Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN) recognizes a novel ligand, Mac-2-binding protein, characteristically expressed on human colorectal carcinomas.	J. Biol. Chem	286(25)	22403-22413	2011
Imaeda H Andoh A Aomatsu T Osaki R Bamba S Inatomi O Shimizu T <u>Fujiyama Y</u>	A new isoform of interleukin-32 suppresses IL-8 mRNA expression in the intestinal epithelial cell line HT-29.	Mol. Med. Report	4(3)	483-487	2011
Ban H Bamba S Imaeda H Inatomi O Kobori A Sasaki M TsujiKawa T Andoh A <u>Fujiyama Y</u>	The DPP-IV inhibitor ER-319711 has a proliferative effect on the colonic epithelium and a minimal effect in the amelioration of colitis.	Oncol. Rep	25(6)	1699-1703	2011
Andoh A Imaeda H Aomatsu T Inatomi O Bamba S Sasaki M Saito Y TsujiKawa T <u>Fujiyama Y</u>	Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis.	J. Gastroenterol	46(4)	479-486	2011
藤山佳秀 安藤 朗	【炎症性腸疾患—病因解明と診断・治療の最新知見—】III. 炎症性腸疾患の病因と病態 4. 炎症性腸疾患と腸内細菌叢	日本臨床	2012増刊号	79-84	2012
安藤 朗 藤山佳秀	【免疫統御からみた新しいIBD治療】腸内細菌叢および自然免疫系の制御からみたIBD治療へのアプローチ	IBD Research	5(4)	232-238	2011
吹原美帆 佐々木雅也 仲川満弓 丈達知子 栗原美香 中西直子 岩川裕美 辻川知之 安藤 朗 藤山佳秀	クローン病における血清アルブミン、総コレステロール値測定の意義 潰瘍性大腸炎との比較検討	日本病態栄養学会誌	14(3)	209-217	2011

辻川知之 馬場重樹 藤山佳秀 斉藤康晴	【IBD診療における新しいモダリティを論じる】クローン病におけるバルーン内視鏡の意義	IBD Research	5(3)	170-175	2011
安藤 朗 藤山佳秀	【IBD診療における新しいモダリティを論じる】IBD診療における新たなバイオマーカー 現状と未来	IBD Research	5(3)	148-154	2011
佐々木雅也 辻川知之 安藤 朗 藤山佳秀	【経腸栄養をめぐる最近の話題】炎症性腸疾患における経腸栄養の有用性と問題点	消化と吸収	33(3)	362-373	2011
Mizutani T Nakamura T Morikawa R Fukuda M Mochizuki W Yamauchi Y Nozaki K Yui S Nemoto Y Nagaishi T Okamoto R Tsuchiya K Watanabe M	Real-time analysis of P-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured in vitro.	Biochem Biophys Res Commun	in press		2012
Yui S Nakamura T Sato T Nemoto Y Mizutani T Zheng X Ichinose S Nagaishi T Okamoto R Tsuchiya K Clevers H Watanabe M	Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell.	Nat Med	in press		2012
Yamaji O Nagaishi T Totsuka T Onizawa M Suzuki M Tsuge N Hasegawa A Okamoto R Tsuchiya K Nakamura T Arase H Kanai T Watanabe M	The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis.	J Immunol	in press		2012
Watanabe M Hibi T Lomax KG Paulson SK Chao J Alam M.S Camez AC	Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Japanese Patients With Crohn's Disease.	J Crohns Colitis	in press		2012
Watanabe T Sasaki I Sugita A Fukushima K Futami K Hibi T Watanabe M	Interval of less than 5 years between the first and second operation is a risk factor for a third operation for Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis	18	17-24	2012