

201231001A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業  
(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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡 辺 守

平成 25 (2013) 年 3 月

## 序

潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）に代表される炎症性腸疾患（IBD）は、我が国において現在患者数が17万人を超える原因不明の難治性疾患である。いまだ根本的治療法が無く、若年発症患者が多いため、慢性の経過の中で様々な合併症を引き起こし、日常生活のみならず学業・就労に大きな制限を生じ、QOLが大きく損なわれている患者も少なくない。両疾患の絶対数増加の実態を鑑みても、特に重症例においてはその難病としての位置づけは未だ不変である。したがって、病因究明を目指すこと、これを診断・治療体系に反映させること、そして研究成果を広く社会に発信することは、患者QOLの向上という点においても、さらには医療経済・社会経済への貢献という点においてもきわめて重要である。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班は過去35年にわたり、炎症性腸疾患の現状・実態を調査し、発症病因や増悪因子を明らかにするとともに、本疾患群に対する厚生労働事業の主要な役割を担ってきた。日比紀文・前班長の後を引き継ぐ形で平成19年度からの3年間研究代表者を努めさせていただく機会をいただいた後、平成22年度から新しい調査研究班を組織した。分担研究者の諸先生のご協力により、班会議の使命でもある診断基準、治療体系の改訂―診療の標準化・重症度基準の見直しに加え、我が国における疫学解析の最新化、質の高い臨床および基礎研究、そして社会に対する班研究成果公表の各々で大きな成果を得ることができ、新研究班3年目となる平成24年度においても、十分な成果をあげることが可能であった。1年間の期間延長申請が認められることとなり、平成25年度も本調査研究班が継続されることとなったが、今後も多くの方からのご助言を受け止め、かつIBD診療・研究を取り巻く急激な変化を見逃すことなく、時代が必要とする調査研究をすすめることで、患者のQOL向上と社会貢献に努めたいと考えている。

新研究班で掲げた新しいプロジェクトの遂行により、患者数の急増により希少疾病から難治例のみが研究対象となる難治性疾患克服対策事業のモデルケースとなりうる可能性があると考えます。また、特定疾患研究35年にわたる疾病構造の変化を総括的に解析し、病因解明と治療応用のための研究を強力に推進し、多施設共同による日本オリジナルの臨床研究成果を海外に発信し、これら成果を患者・一般臨床医など広く社会へ公表することにより、患者QOL向上を図るのみならず、新しい診断と治療の開発・導入により炎症性腸疾患の自然史を変え、医療経済的・社会経済的問題解決に繋がる貢献が可能であると信じている。

これまでも実りある研究成果を挙げていただいた分担研究者・研究協力者の諸先生に深謝致すとともに、この研究班のスタートにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいた日比紀文前班長にこの場を借りて感謝致します。

平成25年3月

研究代表者 渡辺 守

# 目 次

I. 総括研究報告	1
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 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	
総括的疫学解析プロジェクト	
臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究	9
武林 亨 (慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学)	
潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子 (多施設共同・症例対照研究)	16
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
クローン病のリスク因子に関する多施設共同・症例対照研究	29
廣田 良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)	
患者視線に基づいた研究成果公表・広報活動プロジェクト	
患者視線に基づいた研究成果公表・広報活動プロジェクト	36
高後 裕 (旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)	
診療標準化コアプロジェクト	
潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変	
潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変	41
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)	
診療ガイドライン作成・改訂	
炎症性腸疾患診療ガイドラインの作成と改訂	46
上野 文昭 (大船中央病院)	
標準化を目指した治療指針の改訂	
潰瘍性大腸炎治療指針改訂	48
中村 志郎 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)	
クローン病治療指針改訂	50
中村 志郎 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)	
画期的な診断・治療の開発プロジェクトー診断面からー	
新たなデバイスを用いたクローン病小腸病変の診断と治療	
本邦クローン病におけるカプセル内視鏡所見の検討	61
松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学)	

クローン病画像診断におけるCT enterographyの有用性についての検討	63
松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学)	

クローン病小腸病変に対するバルーン小腸内視鏡とMREの比較試験： 国内多施設共同試験	65
渡辺 憲治 (大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)	

### 癌サーベイランス法の確立

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	68
渡邊 聡明 (東京大学腫瘍外科)	

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8報- ~Crohn病に合併した直腸肛門管癌のsurveillance program確立の検討~	71
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

### 画期的な診断・治療の開発プロジェクトー治療面からー

難治性潰瘍性大腸炎に対する新規治療の位置づけ	
クローン病に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討：進捗状況	75
松本 主之 (九州大学大学院病態機能内科学)	

### 外科治療法の現状と工夫・予後

Crohn病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討 (RCT)	77
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

クローン病の術後療法に関する調査研究 (術後の計画的管理法の確立)	80
福島 浩平 (東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建工学分野)	

回腸囊炎に関する調査研究 -「難治」の定義について-	82
福島 浩平 (東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建工学分野)	

クローン病肛門部病変の重症度	84
二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)	

就学期における潰瘍性大腸炎難治例に対する外科治療の適応について~小児科医の意見~ 日本小児IBD研究会メンバー施設を中心としたアンケート調査	87
藤井 久男 (奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部)	

高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術の検討~多施設共同研究~	90
杉田 昭 (横浜市立市民病院外科)	

高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術と問題点	91
飯合 恒夫 (新潟大学消化器・一般外科学)	

瘻孔および腹腔内膿瘍を合併したクローン病に対する低侵襲治療法の有効性および 安全性に関する研究	92
渡邊 昌彦 (北里大学医学部外科学)	

## 診療に伴う合併症／副作用および特殊型への対策プロジェクト

### 潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎および血栓症

潰瘍性大腸炎合併サイトメガロウイルス腸炎の診断と治療コンセンサス作成プロジェクト・・・ 94  
鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）

炎症性腸疾患における血栓症発症の危険因子に関する研究

～単施設後ろ向き研究の結果からみた多施設共同研究の提案～ …………… 96  
高後 裕（旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野）

炎症性腸疾患における生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する研究

～多施設共同研究プロトコールの提案～ …………… 100  
高後 裕（旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野）

### 炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策

炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の他施設共同前向き実態調査

（特に感染症との関連）第3報 …………… 104  
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）

炎症性腸疾患患者におけるインフルエンザワクチンの免疫原性・安全性・有効性に関する研究

～「予防接種に関するワクチンの有効性・安全性等についての分析疫学研究：廣田班」との共同研究～ …………… 107  
渡辺 憲治（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学）

炎症性腸疾患における免疫抑制療法中のB型肝炎再活性化に関する調査研究 …………… 111  
坪内 博仁（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）

### 炎症性腸疾患と他臓器相関に関する臨床研究

多施設共同観察研究 炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査

～難治性膵疾患に関する調査研究班との共同研究～ …………… 114  
岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）

### 炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策

炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策 …………… 117  
三浦 総一郎（防衛医科大学校）

### 特殊な年齢層における炎症性腸疾患患者の治療指針の必要性

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握～前向き多施設共同研究の計画～ …………… 121  
三浦 総一郎（防衛医科大学校）

小児IBD最新治療の実施状況に関する全国調査 …………… 124  
清水 俊明（順天堂大学医学部小児科）

## 診療に有用なバイオマーカー開発

### 免疫関連バイオマーカーの開発

自然免疫系による慢性炎症性腸疾患の制御機構に関する研究 …………… 126  
竹田 潔（大阪大学大学院医学系研究科）

IL-10 <sup>-/-</sup> 移入腸炎を用いたCXCR3阻害剤の役割	129
石黒 陽 (国立病院機構弘前病院消化器血液内科)	
アポトーシス細胞の移入による腸炎抑制の試み	131
石原 俊治 (島根大学医学部内科学講座第二)	
サイトメガロウイルス感染合併潰瘍性大腸炎マウスモデルの確立	134
千葉 勉 (京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)	
dnTGF- $\beta$ RIIマウス大腸炎におけるIL-23, IL-17による制御機構	136
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)	
リンカー部スレオニンリン酸化smad2/3蛋白発現による腸管幹細胞マーカーの探索	138
岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)	
炎症性腸疾患モデルにおけるリコンビナントトロンボモジュリン(rTM)の効果	140
三浦 総一郎 (防衛医科大学校)	
腸管の慢性炎症におけるabberant lymphocyte migrationに対する Autotaxin/Lisospholipase Dの関与と阻害効果	142
三浦 総一郎 (防衛医科大学校)	
腸炎惹起性ROR $\gamma$ t非依存的Classical Th1細胞の発達分化	144
日比 紀文 (慶應義塾大学医学部内科学)	
腸炎惹起性メモリーCD4 <sup>+</sup> T細胞を標的とした炎症性腸疾患根治療法の開発	146
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学分野)	
<b>臨床的バイオマーカーの開発</b>	
潰瘍性大腸炎における末梢血および大腸粘膜内NKG2A <sup>+</sup> T細胞の減少	153
桂田 武彦 (北海道大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)	
胃型形質発現 (MUC5AC) と疾患活動性との関連 ~Tacrolimusを導入した中等症・重症潰瘍性大腸炎症例での検討~	155
城 卓志 (名古屋市立大学大学院医学研究科消化器代謝内科学)	
CAP治療効果予測因子としての温感の意義とメカニズムについての研究	157
飯塚 政弘 (秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)	
<b>疾患特異的バイオマーカーの開発</b>	
炎症性腸疾患における免疫寛容関連E3ユビキチン・リガーゼGRAILの関与	158
飯島 英樹 (大阪大学消化器内科)	
<b>腸内細菌関連バイオマーカーの開発</b>	
クローン病の腸内細菌叢プロファイル解析：多施設共同研究-validation study	161
藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科)	

新規乳酸菌由来の活性物質による新規腸炎治療の開発	164
高後 裕 (旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)	
腸管上皮のオートファジーによる <i>Citrobacter rodentium</i> 感染の制御	170
吉田 優 (神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野)	
<b>炎症による発癌バイオマーカーの開発</b>	
炎症性発癌におけるDNA損傷応答の意義	172
味岡 洋一 (新潟大学大学院医歯学総合研究科)	
MSCによる腫瘍イニシエーション抑制機構の解明	174
今井 浩三 (東京大学医科学研究所)	
炎症性大腸発癌における組織修復マクロファージの役割	176
坪内 博仁 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学)	
Colitic cancerにおけるAtoh1発現の意義	179
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
<b>粘膜修復機構解析と治療応用</b>	
腸炎における造血幹細胞と骨髄ニッチの異常	186
今井 浩三 (東京大学医科学研究所)	
潰瘍性大腸炎における大腸上皮の創傷治癒に対するWnt5a short peptideの 効果に関する検討	188
内藤 裕二 (京都府立医科大学)	
大腸上皮幹細胞培養とその臨床応用技術開発	190
渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
<b>III. 研究成果に関する一覧</b>	197
<b>IV. 学会発表に関する一覧</b>	211
<b>V. 知的財産権・社会活動報告</b>	231
<b>VI. 研究事業報告</b>	237
<b>VII. 研究成果の別刷り</b>	259
<b>VIII. 研究成果の刊行物</b>	411
<b>IX. 研究班構成</b>	523

# I. 総括研究報告

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

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

潰瘍性大腸炎(UC) およびクローン病(CD)は、主として若年者に発症し、再燃と寛解を繰り返しつつ長期にわたり経過することにより、多くは学業期・就労期にある患者 QOL を大きく損なう難治性疾患である。今日なお患者数が増加の一途をたどりいまだ根本的治療が無いことが、医学的見地のみならず社会的にも重要な問題となっている。本調査研究班は、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者 QOL の向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通じ医療財政へ貢献することを目的とし、平成 22 年度より新たに研究を開始した。

前組織が受けた評価に基づく改編をおこない、新しいプロジェクト構成での研究を継続している。すなわち、1) 疫学解析の最新化により疾患構造変化を追究し、発症に関わる環境因子を明らかにすること、2) 多施設間で共有する情報ネットワークを利用し、質の高い臨床研究を推進すること、3) バイオマーカー探索と再生医療の二つをキーワードとした目的志向型基礎研究を展開し、臨床の場に直結する新しい診断・治療法開発を図ること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上と医療経済への貢献を目指すこと、を中心課題とした調査研究を推進している。

平成 24 年度も、掲げた目標に沿った成果をあげることができた。すなわち、個人情報データの電子化が飛躍的に進み、疫学解析の最新値が共有できるようになった。今後はこれら疫学指標が随時公表可能になると期待される。臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準・治療指針・ガイドラインのアップデートがすすみ、順次公表、あるいは公表後のさらなる改訂作業が進んでいる。多施設臨床研究も着実に進行し、その成果は一部すでに公表することができた。基礎研究では、「新しいバイオマーカーの探索」と「新しい再生医療技術の開発」に焦点を絞った研究が成果を出ししつつあり、学術的にもきわめて高い評価を受けることとなった。成果公表・啓発プロジェクトは、市民公開講座や医師への啓発活動を積極的におこない、作成した刊行物も好評であるなど、本研究班の活動が広く認知されることとなった。

疫学、臨床、基礎研究を包括し、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携をもって多面的・複合的にすすめる本調査研究が継続して進展することで、計画期間内で「患者 QOL の向上と医療財政への貢献」のための十分な成果が得られることが期待される。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)は、学業・就労期にある若年者に数多く発症し、慢性に経過する様々な症状により患者 QOL を大きく損なう難治性炎症性腸疾患である。いまだ根本的治療が無く、今日なお患者数が増加の一途をたどることが、医学的見地のみならず社会的観点からも重要な問題となっている。したがってこれら両疾患について、我が国における最新

の疫学解析をおこなうこと、時代に即した診断・治療・重症度分類の見直しをおこなうこと、病因を究明し新しい診断・治療法を開発すること、およびこれら最新の情報を広く社会に発信していくことは、患者 QOL の向上のみならず厚生労働行政への貢献という点においても重要である。平成 19 年度より 3 年間、UC および CD に関する調査研究をおこなった本班は、平成 22 年度より、新たに調査・研究を開始した。

すなわち、前調査班での達成度評価に基づいて、さらに継続し発展させるプロジェクト、達成により終了し次なるステップとして開始するプロジェクト、および課題を統合し焦点を絞るプロジェクト等を考案し、新しい研究体制のもとで調査研究を開始した。すなわち、1) 特定疾患研究35年を経過した最新の疫学解析により疾患構造変化を追究し、発症と増悪に関わる因子解析により多因子疾患としての病因を明らかにすること、2) 組織する多施設間で情報を共有し、このネットワークを利用した質の高い臨床研究の推進と成果報告をすすめること、3) バイオマーカー探索と再生医療の二つをキーワードとした集約型基礎研究を推進し、患者QOLの向上に直結する新しい診断・治療法の開発をはかること、4) 国民、患者、一般医家への啓発を促進し、治療レベルの向上と画一化を介した診療体系の質的向上に寄与することで、総国民医療費の抑制にも寄与することを目指し、これらを中心的課題とした。

具体的なプロジェクト(p)体系は以下の通りである。p-A) 総括的疫学解析プロジェクトでは、前研究班で着手した新しい臨床調査個人票の活用と全国レベルでのデータベース化をさらにすすめ、我が国における炎症性腸疾患の最新疫学解析をアップデートすること、および発症に関わる因子の多施設解析を目指した。p-B) 臨床プロジェクトでは、診断基準・重症度基準の改訂、治療指針・ガイドラインの改訂などのコアプロジェクトをおこなうのみならず、専門施設を網羅した全国レベルでの班会議ネットワークを最大限に利用した質の高い複数の多施設臨床研究を継続した。p-C) 基礎研究プロジェクトでは、新規診断・重症度診断・治療法選択の指標となりうるさまざまなバイオマーカーを明らかにするプロジェクト、および消化管再生機構を解明し臨床応用技術開発を目指す再生医療プロジェクトを2大プロジェクトとし、目的志向型研究を展開した。p-D) 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクトでは、調査研究班で得られた成果を社会に還元し、専門医育成および一般医家啓発のための活動をさらに発展させた。最終的には、これら複数のプロジェクトの有機的連携と効率的な成果の公開により、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者QOLの向上を目指すこと、また総国民医療費の抑制を通

じ医療財政へ貢献することを目的とした。

#### 【p-A 総括的疫学解析プロジェクト】

- A1) 疾患構造変化の総括
- A2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析

#### 【p-B 臨床プロジェクト】

- B1) 臨床研究シーズ探索ワーキンググループ
  - i) 内科的治療法の工夫
  - ii) 外科的治療法の工夫
  - iii) 外科的治療法後の再燃防止
  - iii) 新しい診断デバイスの利用
- B2) 臨床研究推進ワーキンググループ
  - i) Infliximabによる術後緩解除維持療法の検討
  - ii) 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立
  - iii) クロウン病術後経腸栄養療法の効果の検討
  - iv) J-TREAT
- B3) 診療標準化コアプロジェクト
  - i) 潰瘍性大腸炎診断基準および重症度基準の改変
  - ii) クロウン病診断基準の改変
  - iii) 診療ガイドライン作成・改訂
  - iv) 治療指針

#### 【p-C 基礎研究プロジェクト】

- C1) バイオマーカー探索プロジェクト
  - i) 血清プロテオーム解析によるバイオマーカー探索
  - ii) 疾患発症と腸内細菌マーカー
  - iii) 炎症発癌におけるバイオマーカー
  - iv) 免疫学的マーカー
  - v) 疾患感受性遺伝子の解析
- C2) 腸管再生研究プロジェクト
  - i) 消化管上皮再生機構解明と治療応用
  - ii) 上皮・間質相互作用による組織修復機構解明

#### 【p-D 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト】

- D1) 国民・患者・一般臨床医への啓発・広報活動
- D2) 専門医育成プログラムの策定

(倫理面への配慮)

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究

の適否などを議論・審査し承認を得る、2) 意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受けることとし、検体提供の有無により治療に不利益を被ることはない、3) 個人のプライバシーの保護を厳密に行う、4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う、5) 研究目的でのみ検体を使用しその他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮した。動物実験に関しても、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮が必要であることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。また臨床治験においては 1) 倫理委員会及び医薬品等臨床研究審査委員会で審査し承認を得る、2) 被験者の自由意志に基づいて同意を得られた場合にのみ治験参加とする等の十分な配慮をおこなった。

## B. 研究成果

### 全体成果の総括

平成 22-24 年度においては、当初目的に掲げた研究計画を十分遂行することができた。前研究班発足以来継続してきた総括的疫学解析によって、本邦の IBD に関する疫学解析の最新値が共有できるようになった。臨床個人調査票の改訂とこれを利用した情報の電子化により、今後は一層データの信頼度が高まるものと考えられる。臨床プロジェクトは、我が国における診療体系の質的向上を目指すコアプロジェクトは計画通りにすすみ、内容を最新化しながらの改訂作業が継続している。加えて複数の多施設臨床研究が着実に進行し、一部は論文発表も済んだ。さらに新しい臨床研究の実施可能性と必要性に関する議論の結果、本邦発の研究成果を海外に発信する基盤が十分整った。基礎研究プロジェクトでは、平成 22-24 年度に、Nature Genetics、Nature Medicine、Cancer Res、Gastroenterology、Gut、Journal of Immunology、Inflammatory Bowel Disease、American Journal of Gastroenterology 誌など、当該領域の一流誌に多くの研究成果が掲載された。成果公表プロジェクトについては、市民公開講座や医師に対する啓発活動への評価が高く、本班で作成した刊行物も好評であるなど、本調査研究班の活動が社会的に広く

認知されることとなった。基礎研究、疫学研究および臨床研究を包括し、研究代表者・分担研究者および研究協力者の有機的連携をもって多面的・複合的にすすめる本研究班の達成度はきわめて高いものであったと考える。

以下に各々のプロジェクト研究の成果を記す。

### p-A 総括的疫学解析プロジェクト

#### A1) 疾患構造変化の総括(武林)

- 日本における潰瘍性大腸炎 (UC)・クローン病 (CD) の基礎疫学指標やについて、臨床調査個人票の電子化データを用い、最新の推定値を求めた
- 解析項目：単年度のデータより、日本全国ならびに県別の年齢調整有病率、重症度と日常生活、罹患範囲。個人番号で連結された複数年度のデータより、内科治療の変化及び重症度の推移、外科的治療前後の症状・検査所見の推移を解析した。

この他、臨床のニーズに沿った解析項目の選定を目的に、班員に対し希望調査を施行。

#### A2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析 (廣田)

- 潰瘍性大腸炎およびクローン病の発症関連因子を検討するため、多施設共同・症例対照研究を実施中である。現時点での主要結果は、以下の通りである：潰瘍性大腸炎の高リスク因子は、BMI 低値、潰瘍性大腸炎の家族歴、禁煙 (特に禁煙後 10 年未満)、断酒、ストレスイベント、イソフラボン高摂取など；低リスク因子は、虫垂炎既往、口腔衛生など。平成 24 年より開始したクローン病については、現在、登録数を蓄積中である。

### p-B 臨床プロジェクト

#### B1) 臨床研究シーズ探索ワーキンググループ

##### i) 内科的治療法の工夫 (日比、鈴木)

- ステロイド抵抗例・依存例に対する新規治療薬である tacrolimus と infliximab の治療効果を head-to-head で前向きに比較するための多施設共同臨床試験を開始した。

##### Diamond study

「アダリムマブと免疫調整剤併用中の寛解クローン病患者における免疫調整剤休薬の検討」の試験プロトコ

ールを確立した

●各参加施設での倫理委員会承認に向けた申請準備を開始した

●潰瘍性大腸炎難治化の要因：サイトメガロウイルス腸炎合併の存在の検討実態調査：研究班班員へのアンケート調査を実施し、難治化にサイトメガロウイルス腸炎合併例が多く存在すること、既感染サイトメガロウイルスの再活性化により生じる腸炎であること、典型臨床像は比較的高齢症例でステロイド投与後に生じること、典型的内視鏡像は深掘れ潰瘍多発だが多様な内視鏡像を呈すること等を明らかにした一般臨床医に広く啓蒙するためにサイトメガロウイルス腸炎合併難治性潰瘍性大腸炎症例を集め病像・診断・治療を解説した症例集を刊行した診断法は未だ確立されていないことから各種診断法を比較検討し、最適な診断基準の作成の試みを進行中

●クローン病難治化の要因：抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤 Infliximab (IFX) 効果減弱の解析：IFX 効果減弱の病態解析し、独自に血中 IFX 測定系 ELISA を確立 ELISA を用い、効果減弱症例では抗 IFX 抗体が存在することを明らかにした。IFX 倍量投与により血中濃度・臨床症状の是正を示した

●免疫調節薬 (Immunomodulator: IM) 併用の検討：IM の併用により血中 IFX クリアランスを是正する可能性を明らかにした

ii) 新しい診断デバイスの利用 (松本主)

●本邦クローン病診断におけるカプセル内視鏡検査の位置づけを評価するためにアンケート調査で以下の結果を得た。

①クローン病確診94例中83例 (88%)、クローン病疑診80例中58例 (73%) の症例でカプセル内視鏡下に小腸粘膜傷害を確認し得た。②クローン病疑診例では36例 (45%) でカプセル内視鏡検査後に最終診断が得られ、23例 (29%) はクローン病の確定診断が得られた。③クローン病確診例では7例 (7%) に、疑診例では5例 (6%) にカプセル滞留が確認された。

●クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic balloon dilation, EBD) の本邦での現状、有用性、安全性を班員施設へのアンケート調査にて明らかにした。アンケート調査で明らかに

なった短期的および長期的有効性や安全性をふまえ、多施設前向き試験を計画した。

B2) 臨床研究推進ワーキンググループ

i) 外科治療の工夫 (福島)

●クローン病術後 Infliximab 併用による寛解維持効果：前向き多施設共同研究であり症例の登録を終了した。

●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：多施設共同研究であり、本邦におけるクローン病術後腸腸胃腸の発生状況について調査した。論文を投稿中である。

●クローン病の術後療法に関する調査研究：標準的術後管理の確立を目剤指針案を作成中である。

●潰瘍性大腸炎術後における回腸囊炎に対する対策：内視鏡診断アトラスの改訂、診断基準、治療指針の改訂を行った。また、回腸囊炎「難治」の基準を作成、実態調査が進行中である。

●潰瘍性大腸炎術後周術期の消化管出血について、調査を検討している。

ii) 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立 (渡邊)

●潰瘍性大腸炎合併腫瘍の早期発見のためのサーベイランスにおいて有用な生検採取法を明らかにする全国多施設の臨床試験を推進してきた。

●内視鏡検査時に 10 cm 毎に 4 個ずつ生検を採取し、さらに腫瘍が疑われる所見のある部位からも生検組織を採取する方法を step biopsy 群とした。

●腫瘍が疑われる所見のある部位からのみ生検組織を採取する方法を Target 群とした。

●step biopsy 群と Target 群と分けて両方法の比較検討を行っている。

●現在までに全症例が登録され、実際の内視鏡検査も終了している。

●現在、採取された生検組織の病理組織学的診断を行っている段階である。

iii) 外科的治療法後の再燃防止 (杉田)

●潰瘍性大腸炎、クローン病外科治療指針：両疾患の手術適応、術式の紹介、そのシェーマを更新した。潰瘍性大腸炎では新しい内科治療後や小児の適応、手術術式の位置づけと留意点、Crohn 病では小児の手術適応、膿瘍の位置づけ、各種の狭窄形成術の紹介、

肛門病変の治療法の記載などを行った。

- Crohn 病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討 (Randomized control trial) —多施設共同研究— : 栄養療法群 (+) 45 例、栄養療法(-)群の比較で、累積再発率に有意差はなく、術後栄養療法には本症の再発予防効果はなかった。
  - Crohn 病人工肛門造設例の経過、合併症と危険因子の検討—多施設共同研究—:人工肛門を造設した Crohn 病 1041 例について、造設の適応、術後経過、合併症と危険因子を検討し、人工肛門造設例も吻合例と同様に再発に留意する必要がある。
  - 潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 : 本邦での現状を全国の施設にアンケート調査を行い、集計した
- ① 潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌 : 本邦手術例 185 例を集計、手術例の予後は通常の大腸癌と同様で、癌進行度が予後の規定因子であり、癌サーベイランスが重要である。② Crohn 病に合併した小腸、大腸癌 30 例を集計し、本邦では直腸肛門管癌が多くを占め、現在は進行癌で発見されるため予後が不良であることを明らかにした。現在は適正な癌サーベイランスプログラムの確立を目的として素案を作成し、多施設で pilot study を施行中である。Crohn 病に合併した直腸肛門病変の診断と治療 : 痔瘻をはじめとする診断のアトラスを作成し、現在、治療法の指針を作成中である。
- Crohn 病の術後症例における intestinal failure(short bowel syndrome)についての調査研究と対策—多施設共同研究— : 班会議参加外科施設に intestinal failure の実態を明らかにする目的でアンケート調査を行い、101 例を集計し、その発生頻度、予後を検討した。
  - Crohn 病手術例の妊娠、出産例の検討—多施設共同研究— : 班会議参加外科施設にアンケート調査を行い、38 例を集計し、妊娠、出産の経過は概ね良好であるが、早期産と低体重児の頻度が高いことに留意する必要がある。
  - 炎症性腸疾患の周術期における深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症についての研究—多施設共同研究— : 班会議参加外科施設にアンケート調査を行い、潰瘍性大

腸炎 3450 例中、DVT51 例 (1.5%) を集計した。現在、前向き研究で、術前スクリーニング法などの検討を行う予定である。

- 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変についての調査研究—多施設共同研究— : 肛門病変合併 270 例を集計し、術前、術後とも痔瘻が多いとの結果であった。
- B3) 診療標準化コアプロジェクト
- i) 潰瘍性大腸炎診断基準および重症度基準の改変 (松井)
  - 潰瘍性大腸炎初発例の診断、Indeterminate colitis の診断、胃十二指腸病変、術後回腸嚢炎と難治例の定義についてアンケート調査を行った。
  - iii) クロウン病診断基準の改変 (松井)
  - 潰瘍性大腸炎とクロウン病診療ガイドライン作成時に、診断基準記載で貢献した。
  - クロウン病と潰瘍性大腸炎の診断基準の改訂を進め、改定案を策定してきた。
  - クロウン病診断基準の妥当性について多施設共同で validation 研究を行った。
  - iv) 診療ガイドライン作成・改訂 (上野)
  - クロウン病診療ガイドラインの開発と刊行
  - クロウン病診療ガイドライン update version の刊行
  - クロウン病診療ガイドライン update version のウェブ公開
  - クロウン病診療ガイドライン英語版の作成
  - 炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎・クロウン病) 診療ガイドラインの改訂に着手
  - iv) 治療指針 (松本誉・中村)
  - 治療の標準化を目指し 2007 年度以降、新規治療の承認などに平行し潰瘍性大腸炎とクロウン病の治療指針の改訂を行った。潰瘍性大腸炎では特に難治例に対し、平成 21 年度タクロリムス、平成 22 年度インフリキシマブ、クロウン病では H21 年度血球成分除去療法、平成 22 年度アダリムマブを追加、平成 23 年度にはインフリキシマブ効果減弱への対応を追記した。H24 年度は小児クロウン病ガイドラインの収載と B 型の de novo 肝炎対策を追記予定である。
- V) 特殊型炎症性腸疾患の病態解明 (三浦、岡崎、鈴木)
- 炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策

炎症性腸疾患患者の妊娠転帰における免疫調整剤や生物学的製剤の与える影響を retrospective に調査し、9施設52名の患者から返信を受理した。同薬剤の使用群と非使用群で現在のところ明らかな差異を認めていない。同様に prospective に調査する目的でプロジェクトチームをつくり研究計画を策定しその検討を開始した。

- 高齢者炎症性腸疾患患者の治療指針の必要性  
高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子を発見、制御することを目的として、過去の入院患者に関する後ろ向き多施設共同研究を行い、基礎疾患や病型、術後合併症の発生率、生物学的製剤の使用状況などにつき比較検討を行った。前向き研究に現在着手している。
- わが国におけるIBD患者の感染予防対策としてワクチン接種の指針を作成した。
- 炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の他施設共同前向き実態調査（特に感染症との関連性）の登録開始した。
- 我が国におけるIBD患者のリンパ増殖性疾患の現状に関する実態調査を行った。

#### p-C 基礎研究プロジェクト

C1) バイオマーカー探索プロジェクト（千葉、坪内、藤山、三浦、日比、千葉、竹田、渡辺）

- 潰瘍性大腸炎バイオマーカーhuman neutrophil peptide の腸管への作用を解析した。
- 炎症性大腸発癌における組織修復マクロファージの役割を解析した。
- 炎症性腸疾患モデルにおけるリコンビナントトロノボモジュリン（rTM）の効果を研究し rTM が HMGB-シグナルを阻害し実験腸炎を改善させることを見出した。
- 腸炎状態における肝臓免疫攪乱メカニズム
- 新規乳酸菌由来の活性物質および内因性抗菌物質デフェンシンを用いた炎症性腸疾患治療の開発
- CMV 潜伏感染モデル動物を確立し、CMV 潜伏感染の炎症性腸疾患における役割の解明に貢献した。
- Indetermined colitis の中に、地中海熱の原因遺伝子のヘテロの変異例の存在を確認報告した。

- 炎症性腸疾患病原性メモリーT細胞の増殖、維持機構における骨髄 IL-7 産生細胞の十分性が証明された。本細胞をターゲットとした IBD の新たな治療戦略の可能性が示唆された。
- 炎症発がんによく認められる粘液産生形質に着目し腸管上皮細胞分化制御における必須遺伝子である Atoh1 の大腸がんにおける機能を解析した。その結果、大腸がんにおける Atoh1 発現は粘液形質発現のみならず、がん幹細胞形質を発現し抗がん剤耐性を獲得することを明らかとした。
- 炎症性発癌における DNA 損傷応答の意義について検討した。
- 潰瘍性大腸炎（UC）粘膜では、正常大腸粘膜に比べ高頻度にDSB（DNA二重鎖切断）が起きていた。
- 炎症性発癌早期病変（dysplasia）では、非腫瘍粘膜に比べ高頻度にDSBが起きていた。
- 以上のことから、DSBは炎症性発癌に重要な役割を果たしていることが推定された。

- T細胞依存性の腸管炎症を抑制するミエロイド細胞サブセットを同定。
- ビフィズス菌が、大腸でIL-10産生性T細胞を誘導することにより腸管炎症を抑制することを発見。
- ビタミンB9が大腸制御性T細胞を維持し、腸管炎症を抑制することを発見。

C2) 腸管再生研究プロジェクト

i) 消化管上皮再生機構解明と治療応用（渡辺）

- 大腸上皮幹細胞を in vitro で増やしうること、また増やした大腸上皮幹細胞が他個体の大腸上皮においても上皮幹細胞として機能し、正常な陰窩を再生しうることを明確にした。培養大腸細胞を移植治療に利用する技術の基礎として、消化管疾患における再生医療研究に大きなインパクトを与えるである。

ii) 上皮・間質相互作用による組織修復機構解明（今井）

- 「骨髄-腸管連関」を応用した骨髄間葉系幹細胞治療の前臨床試験を施行し、有望な結果を得た。現在、その有効性機序を継続して検討している。

#### p-D 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト（高後・渡辺）

## D1) 国民・患者・一般臨床医への啓発・広報活動

平成19年度から全国各地で「一般向け研究成果発表会」を計11回行った。

- 最新の研究成果を盛り込んだ一般向け資料を作成し、上記の発表内容を標準化するとともに、自主的な一般向けの講演会への資料提供を行った。
- 平成20年度から、北海道、滋賀県、鹿児島県、千葉県の4都道府県において「一般臨床医向け研究成果発表会」を計17回行い、さらに今年度中に5回予定している。
- 一般臨床医向けの啓発活動に用いる冊子およびスライドを作成し、全国各地で開催された勉強会や講演会、啓蒙活動などに計488回の資料提供を行った。

## D2) 専門医育成プログラムの策定

- 平成21年度に班会議参加施設を対象としてIBD診療の現状や専門医のニーズに関するアンケート調査を行い、58施設から回答を得た。
- 上記の結果、1施設あたりのIBD専門医は数名程度であること、専門医育成の必要性は高いが大半の施設で育成プログラムを持っていないこと、専門医教育は卒後3～5年程度の消化器医を対象とすべきであることが明らかになった。
- IBD専門医に求められる具体的な診療内容を明らかにする目的で、クラウド型電子カルテシステムを用いたIBD病診連携ネットワーク実験を進行中である。この結果から専門医に求められる要件を明らかにし、育成プログラムの作成の根拠とする。

## C. 評価

### 1) 達成度について

平成22年度よりスタートした本研究班では、現時点までにも多くの成果が上がり、目的に沿った研究計画達成度は班全体として90%と考えている。3年間で終了予定であった本調査研究班は、追加申請の結果1年間の期間延長をいただいたので、計4年間で100%の達成度を目指し、以下の通り研究を遂行する予定である。複数のプロジェクトを設定しスタートした本研究班では、現時点においてすでに大きな成果があげられた。すなわち1) 総括的疫学解析では、新しく構築した患者情報登録・予後追跡システムを利用し、我が国にお

るUCおよびCDの総括的疫学解析が進み、最近の患者数増加と疾病構造変遷の背景となる環境因子の関与が明らかになった。2) 基礎研究プロジェクトでは、前研究班の成果を集約し、「バイオマーカー探索」と「腸管再生研究」に重点をおいた結果、いくつかの新しい血清マーカーやゲノム遺伝子マーカーの発見があった。腸管再生研究では、世界で初となる大腸上皮幹細胞の体外培養技術、および本法で得られる培養細胞の移植による傷害上皮の再生技術を本研究班から公表し、大きな注目を集めることとなった(Nat Med 2012)。3) 臨床プロジェクトでは、本研究班で整備した拠点研究機関参加型臨床研究が進み、すでにいくつかはその成果を公表した。4) 成果報告・啓発・専門医育成プロジェクトでは、診断・治療・管理知識等の普及を目的とした広報・啓蒙活動を広くおこなった。事業推進委員会による各地での市民公開講座や一般臨床医向けの教育講座のほか、本研究班独自の広報・啓蒙冊子の作成などの活動も目的通り遂行した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について  
基礎研究プロジェクトはこれまでも一定の評価を得てきたが、新しく組織した本研究班においてはバイオマーカーと再生医療に焦点を絞った研究が大きな成果をあげている。特に再生研究において、大腸幹細胞の体外培養技術を確立しこれを用いた腸管上皮移植が可能であることを実験的に示した成果は本研究班オリジナルのものであり、Nature Medicine誌に掲載され、また多くの国際学会でも注目を集めるなど、本研究班の研究成果を強くアピールしている。また、患者・一般医家を含む社会一般に向け本研究班の成果発信を目指す市民公開講座や臨床医向け報告会は、多くの難治性疾患克服事業の中でも評価を受けているプロジェクトであり、広く国民への啓蒙という点でも、また本調査研究班の成果の発信という点でも、社会的な意義がきわめて大きいと考える。

### 3) 今後の展望について

研究班4年目の最終年度となる平成25年度においては、以下の未達成課題についての研究を重点的にすすめる予定である。すなわち、①計10年間にわたる疫学

データ解析の結果として、統計学的有意差が明らかでない高いエビデンスの論文公表に至る。②近年の患者数増加のリスク因子解析を大規模多施設研究として質の高い論文として公表する。③「炎症性腸疾患患者における内視鏡による癌サーベイランス法確立」、④「クローン病術後のインフリキシマブ併用療法の効果についての多施設共同研究」、⑤「クローン病術後の生物製剤の再燃予防効果」などの多施設共同研究においても、学術的にも社会的にもインパクトの大きな研究成果として公表までに至る。基礎研究では、⑥2012年に世界で初めてとなる報告した「培養大腸上皮細胞を用いた傷害上皮の治療技術」のヒト臨床への応用を図る研究を推進し、これらの特許取得、論文公表をおこなう。⑦また、疾患特異的バイオマーカー探索では、実際の症例の診断・病型分類・治療効果の予測に有効で、簡便に利用できるバイオマーカー分子の臨床応用を図る。さらに、⑧市民向け成果報告会や、⑨専門医師育成プログラムをすすめ、すでに高い評価を得ている研究成果報告会をほぼ全国で開催することが可能となるのみならず、⑩炎症性腸疾患診療専門医師育成プログラムに基づいて、医師向け講習会・成果報告会の開催が未だ開催していない地域で開催できる。

個々において質の高い複数のプロジェクトを、多角的に、研究者の有機的連携をもってすすめる本研究により、我が国における炎症性腸疾患診療体系の質的向上と均一化を介し患者 QOL の向上が期待されるのみならず、不十分・不適切な医療による病態遷延や医療費高騰を是正し、総国民医療費の抑制を通じ医療財政への貢献も期待されると考える。

#### 4) 研究内容の効率性について

目標を着実に遂行できた部分が多く、期待された効率で成果があげられた。基礎研究では目的志向型プロジェクト策定によって、臨床応用可能なバイオマーカーの発見、培養大腸上皮細胞を用いる上皮修復技術開発など、今後の大きな進展が期待できると考える。また疫学解析と臨床研究は、分担研究者・研究協力者班員の密接な連携が今後のさらなる効率的研究の進展を促進するものと考えている。

#### D. 結論

研究代表者、分担研究者および研究協力者の協同的研究体制により、難治性炎症性腸疾患克服のためのプロジェクトを遂行する統合的調査研究を継続した。2年目となる平成23年度においても、疫学解析、臨床プロジェクト、基礎研究、成果の発信と啓発活動の各々で当初目指した成果が確実にあげられた。統合的アプローチによる研究の継続およびその加速により、日常生活における QOL の著しい低下を余儀なくされる炎症性腸疾患患者に対し、高度でかつ均一な水準を維持した診断・治療体系の維持、基礎研究で得られた知見に基づく新しい治療法開発とその臨床応用、およびこれに基づく正しい情報の普及が可能になるものと期待される。

## Ⅱ. 分担研究報告

臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究

研究分担者 武林 亨 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨：日本における潰瘍性大腸炎（UC）・クローン病（CD）の基礎疫学指標について、最新の推定値を求めることを目的として研究を行った。臨床調査個人票データを用い、県別年齢調整有病率・外科治療の例数と術後経過、内科治療の変遷と重症度の推移について集計を行った。

共同研究者

氏名：桑原絵里加<sup>1)</sup>、朝倉敬子<sup>1)</sup>、西脇祐司<sup>2)</sup>、井上 詠<sup>3)</sup>

所属：1) 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学  
2) 東邦大学医学部社会医学講座衛生学 3) 慶應義塾大学医学部予防医療センター

A. 研究目的

1) わが国における潰瘍性大腸炎およびクローン病の罹患率、寛解率、再発率など疫学指標を算出することは、これらの疾患の動態を正しく把握するのに必要であり、また難治性疾患克服対策研究事業の基礎資料としても欠かせない。このため、2003年より、電子化された臨床調査個人票データから県別年齢調整有病率他の算出を行っている。本年も引き続き年齢調整有病率を算出した。

2) 外科治療を受けた症例の病態把握と内科治療の変化を明らかにすることを目的に、外科治療に関しては、男女別症例数、罹患範囲、年齢分布、手術理由を検討し、次いで術後1年経過した症例を連結し、重症度の推移を解析した。一方、内科治療の変遷については、CDにおける抗TNF $\alpha$ 抗体製剤使用例に焦点を当てた。抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の使用は2002年に認可され、電子化データは2003年分より存在する。症例数の年次推移と使用から5年経過した症例の重症度の変化を解析した。

B. 研究方法

1) 有病率の算出には、臨床調査個人票 2010年データ（UC、CDとも2012年10月初旬までの情報に基づく）を使用した。衛生行政報告例（2010年）における特定疾患医療受給者票所持者数との比較により、都道府県別に国への臨床調査個人票情報提出率を算出し、提出率の高い都道府県について県別年齢調整有病率を算出した。算出対象は提出率85%以上のUC31都県、CD25都府県とした。なお、宮城県と福島県については、震災の影響で2010年度の特定疾患医療受給者票所持者数が不明であるため、電子化率の計算が不可能で除外された。

2) 外科治療を受けた症例についての検討では、術前の解析には2008年のデータ単独で解析した。術前後の比較には、2008年と2009年のデータを連結して使用した。病型は下記に基づき分類した。  
UC：1998年2月潰瘍性大腸炎診断基準改定案  
CD：2010年2月「新しいクローン病診断基準(案)」

個人票から得られる罹患部位の情報と臨床における罹患範囲の定義は厳密には一致しないため、注意が必要である。まず、UCのうち全大腸炎型は、日本の基準では「横行結腸中央より口側に炎症がある場合」とされるが、個人票から横行結腸中央より口側あるいは肛門側かを判断することは不可能である。このため、欧米型の分類に基づき、炎症の存在が脾彎曲部より口側＝横行結腸を含む口側とした。

また、CD は以下のように分類した。

- (1) 小腸型＝空腸・回腸のいずれかに病変あり、盲腸・結腸・直腸にないもの
- (2) 大腸型＝盲腸・結腸・直腸のいずれかに病変あり、空腸・回腸にないもの
- (3) 小腸大腸型＝空腸・回腸のいずれかと、盲腸・結腸・直腸いずれかに病変あり
- (4) 特殊型＝1－3以外

特殊型は胃・十二指腸型、直腸限局型、盲腸虫垂限局型、多発アフタ型などと分類される。前述の

(1) から (3) に入らないものを特殊型とした。特殊例の詳細は例数が少ないため、小腸型、大腸型、小腸大腸型の 3 病型のみ解析した。

重症度は、UC は個人票で用いられる軽症、中等症、重症、劇症を、CD は同様に IOIBD スコアを使用した。

外科治療を受けた症例の重症度の変化については、2008 年と 2009 年のデータを個人番号（匿名化済）で連結し、うち、2008 年に第 1 回手術日の記載があり、かつ 2008 年と 2009 年の両方に記録の残されているものを抽出した。自覚症状、検査所見について 2008 年と 2009 年のデータを比較した。その際、2008 年に関しては、検査日の記載欄がある項目（重症度、ヘモグロビン、自覚症状）は、検査値が術後の結果である例および検査日が不明の例は除外し、手術前後の検査値が比較可能な例だけ抽出して解析した。

内科治療の変遷では、個人票データの内科的治療のその他の欄に、抗 TNF $\alpha$  抗体製剤と考えられる記載がある症例（例：インフリキシマブ、レミケード<sup>®</sup>）を抽出し、記載数の全体における割合を新規例、更新例別に 2003 年から年度ごとに 2010 年まで算出した。次いで、2003 年から 2005 年に抗 TNF $\alpha$  抗体製剤を使用した例から、初回使用の個人票を抽出し、その 5 年後にデータが存在するものと個人番号で連結した。この 728 例の IOIBD スコアの変化を、5 年後の抗 TNF $\alpha$  抗体製剤使用の有無別に比較した。

（倫理面への配慮）

貸与される臨床調査個人票データは、連結不可能匿名化データとして入手されるため、貸与時にはすでに個人は特定できず、個人情報保護される。また、磁気ディスクにより貸与される個人票データの保管場所は衛生学公衆衛生学教室疫学データ室（慶應義塾大学医学部 3 号館 322 室）とし、部屋の施錠管理、PC のパスワード管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは、研究終了後速やかに返納する。本研究と同一内容の研究計画は 2004 年 12 月開催の慶應義塾大学医学部倫理委員会承認を得ている。

### C. 研究結果

いずれも巻末の資料に図表を掲載した。

#### 1) 有病率

新たに算出した 2010 年の数値に加え、これまでに算出済みの数値も記載した。

#### ■ 特定疾患医療受給者証所持者数

2003 年	: UC	77170 名	, CD	22340 名
2004 年	: UC	79897 名	, CD	23100 名
2005 年	: UC	85453 名	, CD	24396 名
2006 年	: UC	90627 名	, CD	25700 名
2007 年	: UC	96993 名	, CD	27834 名
2008 年	: UC	104721 名	, CD	29301 名
2009 年	: UC	113306 名	, CD	30891 名
2010 年	: UC	117855 名	, CD	31652 名

#### ■ 電子化データ数（図 1）:

2003 年	: UC	40536 名	, CD	11301 名
2004 年	: UC	47720 名	, CD	13210 名
2005 年	: UC	48712 名	, CD	14113 名
2006 年	: UC	42588 名	, CD	12087 名
2007 年	: UC	46113 名	, CD	10940 名
2008 年	: UC	51335 名	, CD	12516 名
2009 年	: UC	90823 名	, CD	23346 名
2010 年	: UC	79145 名	, CD	16085 名

電子化率は、2010 年は全体で UC 67.2%、

CD 50.8%であり、例年に比べて高かった2009年より減少していた。

■ 県別年齢調整有病率：

1) 選択した地域全体 (図2)

2003年：UC 54.1 CD 16.3  
2004年：UC 54.1 CD 18.2  
2005年：UC 63.6 CD 21.2  
2006年：UC 66.5 CD 23.0  
2007年：UC 71.8 CD 22.2  
2008年：UC 80.2 CD 26.0  
2009年：UC 84.5 CD 26.3  
2010年：UC 88.4 CD 26.7  
(以上、人口10万人あたり)

2) 都府県別

UC) 2003年：45.3～76.8  
2004年：33.8～70.2  
2005年：37.6～79.9  
2006年：40.7～85.2  
2007年：43.7～89.0  
2008年：54.7～95.0  
2009年：50.0～101.1  
2010年：41.5～111.2  
CD) 2003年：11.0～28.2  
2004年：10.0～27.9  
2005年：11.5～32.1  
2006年：12.1～34.5  
2007年：13.1～35.4  
2008年：16.6～38.1  
2009年：15.8～41.5  
2010年：12.6～40.5  
(以上、人口10万人あたり)

2) 外科治療と内科治療の疫学 (図3)

UCでは52083例中329例(男性27861例中192例、女性24222例中137例)、CDでは12603例中570例(男性8749例中437例、女性3584例中133例)が第1回手術を受けたと記載された。男女比はUC 1:0.71、CD 1:0.30であった(図3)。CD

もUCも全体より若年で手術が行われていた(図4)。手術理由は複数回答で記載され、CDはその他が最多で、次いで他に穿孔、腸管外合併症が多かった。UCでは難治が最多であった(図5)。術前病型分類は、全体の病型分類に比べて広範囲に罹患していた症例が多かった(図6)。術後合併症は、CDで13.6%、UCで27.2%に認められた(図7)。

術前後の変化は有意に改善したものが多く見られた(図8-14)。重症度、ヘモグロビン、IVH治療例の割合はCD、UCそれぞれ有意に改善していた(CD:重症度  $p < 0.001$  Wilcoxon signed-rank test, ヘモグロビン 男性  $p = 0.002$ 、女性  $p < 0.001$  Wilcoxon signed-rank test, IVHの割合  $p < 0.001$   $\chi^2$  二乗検定, UC:重症度  $p < 0.001$   $\chi^2$  二乗検定, ヘモグロビン 男性  $p = 0.003$ 、女性  $p < 0.001$ , Wilcoxon signed-rank test, IVHの割合  $p = 0.02$ , fisherの正確確率検定)。BMIはCDでは男女とも、UCでは男性のみ有意に術後に増加していた(CD:男女とも  $p < 0.001$ , UC:男性  $p = 0.01$ , 女性  $p = 0.48$ , いずれも Wilcoxon signed-rank test)。症状も改善していた。CDでは体重減少、腹痛とも減少し(いずれも  $p < 0.001$   $\chi^2$  二乗検定)、UCでは便出血、腹痛が減少していた( $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  二乗検定)。

内科治療の変遷

抗TNF $\alpha$ 抗体製剤の使用は2003年では新規1.2%、更新3.0%の頻度であったが、年々増加し、2010年には新規8.0%、更新33.1%であった(図15)。連結データを用いた重症度の変遷は、5年後も継続された例が339例、5年間の内に中断された例が389例であった。治療前のIOIBDスコアの中央値は継続使用例が3、中断例が4であり、5年後の中央値は継続例も中断例も2であった。いずれも使用後にスコアは改善していた(図16,17)。経過中の重症度の推移や、製剤を中止した理由は不明である。

D. 考察

有病率の算出については、特定疾患医療受給者証を所持していない患者も存在するため、実際は算出値より高い可能性がある。両疾患とも有病率