

*「小児クローン病治療ガイドライン」より

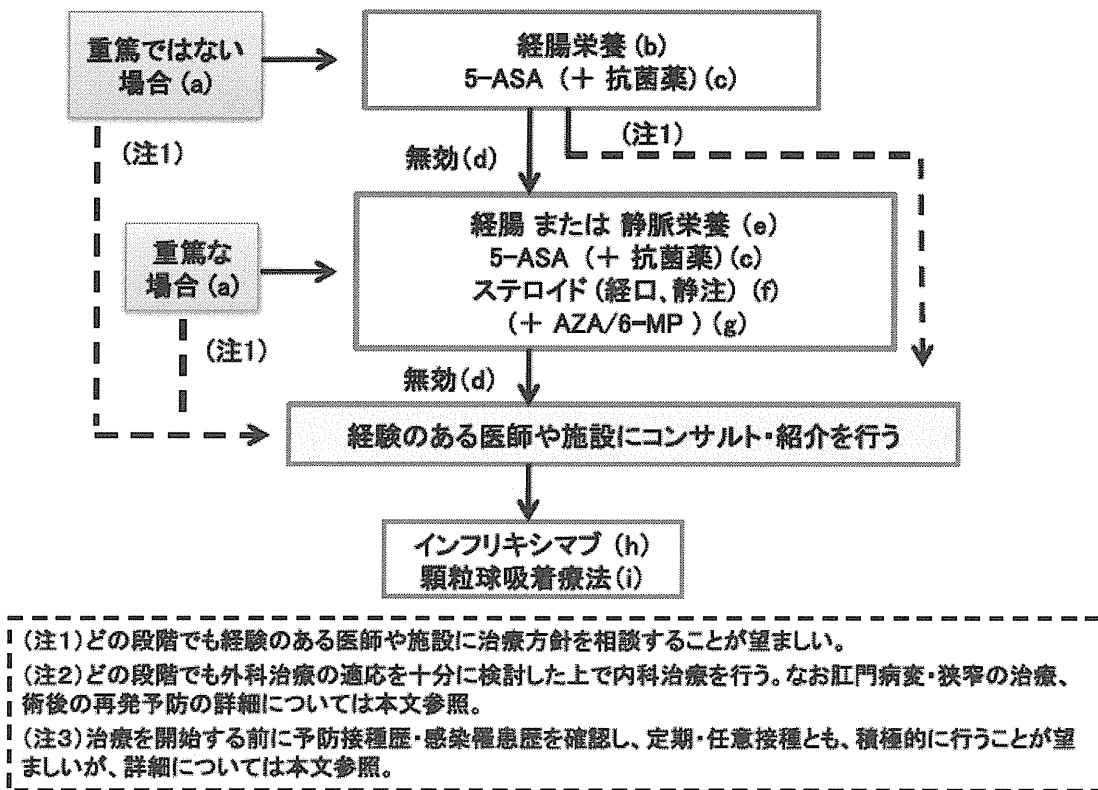


図 小児クローン病：活動期の治療

日本小児栄養消化器肝臓学会 小児クローン病治療ガイドライン作成委員会

総 説

小児クローン病治療ガイドライン

大阪府立急性期・総合医療センター小児科¹⁾、大阪医科大学小児科²⁾、パルこどもクリニック³⁾、国立成育医療研究センター消化器科⁴⁾、宮城県立こども病院総合診療科⁵⁾、群馬大学医学部小児科⁶⁾、沖縄県立中部病院小児科⁷⁾、順天堂大学医学部小児科⁸⁾、横浜市大附属市民総合医療センター内科⁹⁾、埼玉県立小児医療センター総合診療科¹⁰⁾、岩手医科大学小児科¹¹⁾、大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科¹²⁾、慶応義塾大学消化器内科¹³⁾、昭和大学豊洲病院小児科¹⁴⁾、札幌厚生病院小児科¹⁵⁾、横浜市立市民病院外科¹⁶⁾、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科¹⁷⁾、社会保険中央総合病院内科¹⁸⁾、野尻こどもファミリークリニック¹⁹⁾、大阪労災病院外科²⁰⁾、藤沢こどもクリニック²¹⁾、兵庫医科大学消化器内科²²⁾、もりおかこども病院小児科²³⁾

日本小児栄養消化器肝臓学会小児クローン病治療ガイドライン作成委員会

田尻 仁¹⁾ 余田 篤²⁾ 友政 剛³⁾ 新井 勝大⁴⁾
虻川 大樹⁵⁾ 石毛 崇⁶⁾ 岩間 達⁷⁾ 大塚 宜一⁸⁾
国崎 玲子⁹⁾ 窪田 満¹⁰⁾ 佐々木美香¹¹⁾ 山田 寛之¹²⁾
井上 詠¹³⁾ 鍵本 聖一¹⁰⁾ 小林 昭夫¹⁴⁾ 今野武津子¹⁵⁾
清水 俊明⁸⁾ 杉田 昭¹⁶⁾ 鈴木 康夫¹⁷⁾ 高添 正和¹⁸⁾
豊田 茂¹⁹⁾ 根津理一郎²⁰⁾ 藤澤 卓爾²¹⁾ 松本 誉之²²⁾
米沢 俊一²³⁾

キーワード：寛解導入，栄養療法，インフリキシマブ，予防接種，成長障害，QOL

クローン病は、潰瘍性大腸炎とともに原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、根治的な治療法は未だ見出されていない。患者数は国内でも増加傾向にあり、小児患者も同様に増加していることが推測されている。

診断基準は厚生労働省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班により作成されており、小児クローン病の診断においても適用できる¹⁾。しかし小児では、成人と異なる特有の鑑別すべき疾患の存在、自然経過の違いなどに特に留意をする必要がある。

診断の留意点としては、小児では消化器症状を主徴とせず、体重減少・成長障害・不明熱・鉄欠乏性貧血などの消化管外症状が先行することがある。また、若年者のクローン病では診断時の病変範囲がより広範かつ重症であり、病変が進展することが多いとの報告がある^{2,3)}。小腸病変が存在する頻度が高く、診断時に10~40%の患者で既に成長障害を認めるとされる。成長のスパートが起きる思春期に発症する患者が多いことから、的確な成長の評価を行いながら治療を選択す

る必要がある。同時に学校生活や心理的問題に配慮しなければならないという小児期特有の一面もある。

これら小児クローン病の特殊性を念頭に、2005年に日本小児栄養消化器肝臓学会および日本小児IBD研究会は小児クローン病治療指針作成ワーキンググループを結成し、小児クローン病治療指針案を作成した⁴⁾。この治療指針案は、炎症性腸疾患の診療に不慣れな小児科医でもよりの確な治療を行えることを主眼において作成され、今日まで利用されてきた。一方で近年、生物学的製剤の普及や海外を中心とした栄養療法のエビデンスの蓄積などがあり、小児クローン病の治療を取り巻く状況は大きく変化しつつある。そのような背景から、今回、小児クローン病治療指針案を改定する運びとなった。改定にあたっては、日本小児栄養消化器肝臓学会・日本小児IBD研究会所属の小児科医・小児外科医・内科医の他、日本消化器病学会所属の内科医・外科医を評価パネルとして加え、コンセンサスステートメントに基づく治療ガイドラインとして作成した。

作成にあたっては、極力論文のエビデンスを重視した。委員が分担して論文のチェックを行い、4回の会議

連絡先住所：(〒558-8558) 大阪市住吉区万代東3-1-56
大阪府立急性期・総合医療センター小児科

田尻 仁

とその間のメールのやりとりにより、それらのエビデンスの妥当性を討議しコンセンサスを形成した。ただし、このガイドラインは、近年標準的となりつつあるエビデンスによる推奨文の列挙を中心としたガイドラインの形式をとっていない。その第一の理由は、本疾患の頻度が低く、また様々な治療法が組み合わせて行われることが多いために、主要な治療法に関して良質なエビデンスが存在しない場合が多く、専門家のコンセンサスが主要な役割を果たさざるを得ないことである。第二の理由は、小児クローン病の多くを内科・外科医が診療している我が国の実状に鑑みて、このガイドラインが、成人を主な対象とした厚生労働省の治療指針¹⁾と整合性を保ち、かつ比較しながらの併読が容易である必要があるためである。そのような現状であるが、将来的にはさらなるエビデンスの蓄積とガイドライン作成上の工夫によって、よりエビデンスを明確に示す形のガイドラインに発展させる必要があると考えられる。

このガイドラインは、特に消化器病を専門としない小児科医および、小児患者の経験に乏しい内科医・外科医に利用されることを念頭に作成されている。対象とする患者は、7歳～18歳未満の小児期および思春期のクローン病患者である。乳幼児期発症のクローン病患者の診療にあたっては、原発性免疫不全との鑑別を要する場合があります。予後不良例も少なくないため、小児炎症性腸疾患患者の診療経験のある施設に相談し治療を進めることが望ましい。

以下、まず小児期クローン病の治療原則を述べ、引き続き治療の各論を述べる。

小児期クローン病の治療原則

小児期クローン病患者の診療では、栄養療法、薬物治療、外科治療、心理面の支援が中心となる。その治療原則を以下に述べる。

1) 寛解導入療法および寛解維持療法は、栄養療法を中心に行う。

2) 診断時にすでに成長障害・骨年齢遅延などが認められることが少なくない。小児は心身両面の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な身体的発育と精神面での発達を達成することが治療の目標となる。そのため、成長曲線を活用した身長・体重の定期的なチェックや、心理的・社会的サポートが必要とされる。またステロイド薬は寛解維持に有用ではなく、ステロイド薬の長期投与は成長障害の原因となる。

3) ステロイド依存の小児ではアザチオプリンあるいは6-メルカプトプリン (AZA/6-MP) が、ステロイド薬の減量や離脱に有用である。さらに寛解維持にも

有用である。AZA/6-MP が無効あるいは禁忌の患者ではメトトレキサートも選択薬の一つである。

4) 小児期クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤 (インフリキシマブあるいはアダリムマブ) の適応は慎重に判断すべきであり、経験豊富な医師へのコンサルトが勧められる。特に感染症に留意し、治療開始前に未罹患・未接種の生ワクチンをできる限り接種することが望ましい。なお AZA/6-MP と生物学的製剤の併用例について稀ではあるが特に若年男性で hepatosplenic T cell lymphoma を含む悪性腫瘍の発生が海外で報告されており、十分に注意すべきである。

5) 薬用量は原則として体重換算で決める。

6) 寛解導入および維持に使用する薬物は、ほとんどが小児では保険適応外である。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

7) 内科治療に抵抗する合併症に対しては外科治療の適応とタイミングを十分に検討し、時機を逸することがないように留意する。

栄養療法

1) 診断時及び活動期の治療

原則として入院精査を行い、診断が確定した時点で、すぐに経腸栄養剤による完全経腸栄養療法 (exclusive enteral nutrition ; EEN) および、薬物療法を開始する (図)。EEN とは全必要エネルギーを経腸栄養剤で補充することである。重篤な場合のみならず、重篤でない場合も、活動期の治療としてまずは EEN を試みる。EEN と部分的な経腸栄養療法を比較すると、EEN の方が部分的な経腸栄養療法よりも寛解導入率が優れていることが示されている⁵⁾。本邦では諸外国の報告よりも EEN による寛解導入率が高く、85～90% の症例で寛解が得られている。

EEN の有効率は、特に初回の治療においては、ステロイド療法と差がないことが示されている⁶⁾。また、体重・身長増加の問題に関しては限られたエビデンスではあるが、EEN の方がステロイド療法よりも成長に関しては良好である⁶⁾。ただ、EEN がなぜ有効であるかに関しては、栄養状態の改善、抗原摂取量の減少、アミノ酸による直接の抗炎症効果、腸内細菌叢の変化などが示唆されているが、十分に証明はされていない。

経腸栄養剤には成分栄養剤 (elemental diet ; ED)、消化態栄養剤、半消化態栄養剤があり、活動期の治療に用いられる。各々の有効率に差はないとの報告もあるが、我が国では脂肪含有量の少ない ED が広く用いられている。ED は浸透圧性下痢を起こしやすいので、

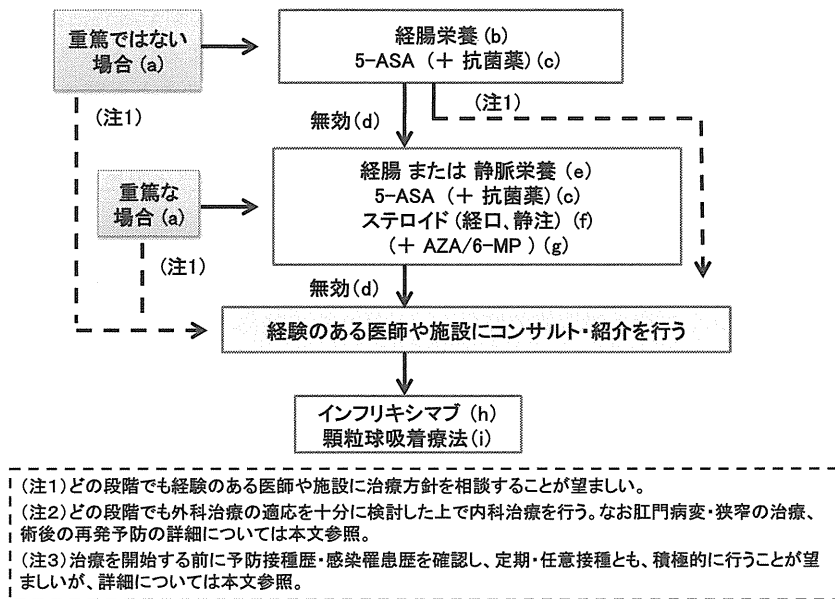


図 小児クローン病：活動期の治療

- (a) 「重篤な場合」とは下記1)～7)のいずれかの場合である。
 - 1) 頻回（6回/日以上）の激しい下痢，下血，腹痛を伴い経腸栄養が困難。
 - 2) 高度の腸管狭窄や腸閉塞が存在し経腸栄養が困難。
 - 3) 高度の肛門病変，瘻孔，膿瘍形成があり経腸栄養が困難。
 - 4) 消化管出血が持続。
 - 5) 38℃以上の高熱，腸管外症状（関節炎，結節性紅斑，壊疽性膿皮症，口内炎など）により衰弱が強くなり，安静の上全身管理を要する。
 - 6) 著しい栄養障害がある。
 - 7) （※参考）PCDAIが70点（またはCDAIが450点）以上。
- (b) 重篤でない場合でも経口および経管投与による絶食・経腸栄養が第一選択となる。
- (c) 肛門病変，瘻孔にメトロニダゾールやシプロフロキサシンの併用が有効な場合がある。
- (d) ここでの無効とは2週間以内に改善が認められない場合，または2か月以内に寛解導入できない場合であり，有効とはそれ以外とする。
- (e) 重篤な場合には，絶食・経腸栄養を選択する。ただし上記(a)の1), 2), 3)のいずれかの場合には絶食・静脈栄養を施行する。
- (f) 中等症以上で，栄養療法，5-ASA，抗菌薬などの治療が無効な場合には，ステロイドを投与する。
- (g) 原則としてステロイド抵抗性ないしステロイド依存性の場合に投与する。
- (h) ステロイドや栄養療法等が無効な場合はインフリキシマブの投与を考慮する。本邦の小児ではアダリムマブの使用経験はまだ少ない。
- (i) 本邦の小児では顆粒球吸着療法の使用経験はまだ少ない。

低濃度 (0.5kcal/ml, 浸透圧 380mOsm/L) を 600ml/日程度から開始し，濃度を漸増させ (0.75→最高 1.0kcal/ml, 760mOsm/L), 1日の全必要エネルギー量まで増量する (学童では 50~60kcal/kg/日)。EDのアミノ酸による独特の味が苦手な場合が多いためフレーバーを添加するか，あるいはゼリー/シャーベット状にするとよい。経口での摂取が困難な場合には，入院中に経鼻胃チューブの自己挿入あるいは家族による挿入を習得させ，注入ポンプを用いて夜間睡眠中に投与する。経口で下痢をもよおす場合でも，経管投与をゆっくり行うことで下痢を防げることもある。なお，EDは脂肪含有

量が0.9%と少なく，単独で2週間以上使用する場合には必須脂肪酸が不足するので，脂肪乳剤を経静脈的に補う必要がある (20%脂肪乳剤を5~10ml/kg/日，週1~2回)。諸外国では微量元素や必須ビタミンなどが十分に添加されたクローン病のために作られた栄養剤が使用されているが，我が国の状況では，常に欠乏に注意する必要がある。

重篤で絶対的腸管安静を保つ必要がある場合には絶食の上で中心静脈栄養 (TPN) を施行する。TPNを必要とする重篤な場合とは，頻回の激しい下痢・下血・腹痛を伴い経腸栄養が困難な場合，高度の腸管狭窄に

よる通過障害が存在する場合、重度の肛門病変、瘻孔、膿瘍形成がある場合、などである。

絶食・TPNが2週間以上続く場合には、脂肪、ビタミン類、セレンなどの微量元素欠乏に注意する。特に必須脂肪酸は栄養の内容によらず、重篤な場合ほど短期間に欠乏することが示されており⁷⁾、2週間以上単独でEENやTPNを継続しなければならない場合は、定期的に補充する必要がある。ビタミン類に関しては、脂溶性ビタミン、特にビタミンKは腸内細菌叢の変化によっても欠乏症になりやすい。水溶性ビタミンの中では、特にビタミンB12が動物性食品に広く分布しているため、食事制限によって欠乏しやすく、回腸末端での吸収障害が欠乏に関与する場合もある。鉄、亜鉛、カルシウム不足に注意するべきであるが、微量元素に関しては、通常の栄養では不足しないセレンに注意する必要がある。セレン欠乏で、爪の白色化、筋肉痛、不整脈などが生じる。ビタミン類と微量元素の補充は、それぞれ単独の静注製剤や配合剤の経静脈的投与が行われる。EEN時は同様の内服薬を使用する。但し、微量元素の内服薬に関しては適切な製剤がなく、市販のサプリメントなどを利用する。

2) 寛解維持療法および術後の再発予防法

寛解は臨床症状、検査成績、および内視鏡・画像所見を指標として判定するが、必ずしも明確なものではない。クローン病の活動度の評価として、成人ではCrohn's disease activity index (CAI)、小児ではPediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) が用いられているが、その改善が腸管炎症の治癒を反映するかどうかは議論の余地があり、その評価には注意を要する。

寛解導入後は、症状をみながらクローン病食（低残渣・低脂肪食）を始めていくが、再燃をきたすことが少なくない。寛解導入後初めての再燃までの期間はEENの方がステロイド療法よりもやや短い⁶⁾。長期に寛解を維持するためには、必要摂取熱量の50%以上を経腸栄養剤から摂取することが望ましい。EENから食事に移行する時は、少しずつ経腸栄養剤を減量し、クローン病食の割合を増加させる。必要摂取熱量の50%を経腸栄養剤から、50%をクローン病食から摂取する形で維持する。再燃した場合は、薬物療法の変更を考慮すると共に、経腸栄養剤を増量し、活動期が続く場合はEENに戻す。但し、栄養療法のみでは約2~3年で約60~80%が再燃する。経腸栄養剤の割合を必要摂取熱量の50%以下に減量するためには、下記の何らかの薬物療法の併用、強化が必要である。尚、EDを用いたEENはQOLの低下を招きやすい。治療法によるQOLへの影響に関しては、他の治療法に比してEENが一番大きい⁸⁾。EENによるQOLの低下は今後の検討

課題であるが、運動や課外活動などに積極的に参加させ、食事制限によるストレスの発散に努めるなど、QOLの向上を図ることが望ましい。

薬物治療（用法と用量については表を参照）

(1) 5-アミノサリチル酸 (5-ASA)

重篤でない場合では、比較的安全性の高い5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤が第一選択薬として用いられる。おもにメサラジンをを用いるが、大腸型であればサラゾスルファピリジンでも良い。副作用としてともに痔炎、発疹、白血球減少、間質性腎炎、肝障害などがあるが、メサラジンのほうが安全性は高い。ただし痔炎はメサラジンに多いとされる。

(2) 抗菌薬

肛門病変、瘻孔を伴う場合にメトロニダゾールやシプロフロキサシンが有効なこともある。メトロニダゾールの使用期間は、長期に及ばないようにし、1~2か月でその有効性を評価して無効であれば中止する。副作用として末梢神経障害、味覚異常、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。なお高熱があり炎症所見が強い場合には、膿瘍形成などの合併が考えられるので、CT、MRIなどの検索を行い、必要に応じて広域スペクトラムの抗菌薬を使用する。

(3) ステロイド薬

中等症以上で、栄養療法(経口および経腸栄養療法)およびメサラジン(±抗菌薬)では寛解が得られない場合、または重篤な場合(チャート脚注(a)参照)には、EENもしくは絶食・TPNとともにステロイド薬を経口もしくは静注で投与する。初期量はプレドニゾン1~2mg/kg/日(最大量40~60mg/日)として、臨床的改善が認められた場合は同量を2~4週間維持し、その後4~8週間かけて漸減中止する(減量方法については表を参照)。十分量のステロイド薬を2週間投与しても寛解しない場合は、ステロイド抵抗例として次の治療へ進む。また、クローン病では一般に減量中および中止後に再燃する可能性が高いため、ステロイド薬開始と同時に免疫調節薬の併用を考慮する。ステロイド薬は寛解維持に有用ではなく、漫然と長期間投与すべきではない。

(4) 免疫調節薬

長期使用で寛解維持効果が認められ、ステロイド薬の減量・中止が可能であることが示されている。また、難治性瘻孔の改善も期待できる。ただし、AZA/6-MPの効果発現には3~4か月を要する事が多い。AZA/6-MPのステロイド薬の減量効果、寛解維持効果を期待して、ステロイド薬を開始する時に始めからAZA/6-MP併用を勧める意見もある⁹⁾。

表 小児の薬用量

分類	一般名	商品名	剤型	用法	用量	成人用量	備考
5-ASA製剤	メサラジン	ペンタサ	錠	経口	50～100mg/kg/日	1.5～3g/日	錠剤は粉碎できないため、年少児では少量の水に短時間漬けて錠剤を崩してから飲ませるようにするか、顆粒を用いる
		メサラジン	顆粒	経口			
	サラゾスルファピリジン	サラゾピリン	錠	経口	40～100mg/kg/日	2～4g/日	
ステロイド薬	プレドニゾン	プレドニン	錠, 散, 注	経口, 静注	1～2mg/kg/日	40～60mg/日	0.5mg/kg/日までは2週毎に0.2～0.3mg/kg/日, 以降0.1～0.2mg/kg/日ずつ減量する
免疫調節薬	アザチオプリン	イムラン	錠	経口	1.0～2.0mg/kg/日: 分1	50～100mg/日	0.5mg/kg/日で開始し, 適宜増減する
	6-メルカプトプリン*	ロイケリン*	散	経口	0.5～1.0mg/kg/日: 分1		アザチオプリンの概ね半量を目安とする
	メトトレキサート*	メトトレキサート*	錠, 注	経口, 皮下	～10mg/m ² /週	15mg/週	週1回皮下注, 寛解後は週1回内服 アザチオプリン・6-MPが無効あるいは禁忌の患者に対して試みる
抗菌薬	メトロニダゾール*	フラジール*	錠	経口	15mg/kg/日:分2	500mg/日:分2	
	シプロフロキサシン*	シプロキサシン*	錠, 注	経口, 点滴 静注	20mg/kg/日:分2	400mg/日	15歳未満の小児では禁忌とされるため, 治療上の有益性を十分に考慮する必要がある
生物学的製剤	インフリキシマブ	レミケード	注	点滴静注	本文参照		
	アダリムマブ	ヒュミラ	注	皮下	本文参照		

*現在保険適応には含まれていない。

AZA/6-MPの重要な副作用として瘰癧と骨髄抑制がある。その他、消化器症状(嘔気・嘔吐)頭痛・倦怠感・脱毛・肝障害も認められる。瘰癧は重篤な副作用であり、3～15%の患者に生じ、典型的には治療開始後数週間、早ければ1週以内にも起こる。投与を中止すると軽快するが、再開するとすぐに瘰癧を再発する。骨髄抑制としては白血球減少・好中球減少が多く、稀に、重篤な再生不良性貧血・汎血球減少症を起こす。骨髄抑制は用量依存性に生じるため、AZA/6-MPは少量(AZAでは0.5mg/Kg/日)より開始し、副作用や検査値などを確認しながら漸増することが望ましい。AZA/6-MP服用中は、末梢血液検査のモニターが必須であり、投与開始2週間は週2回の頻度で検査を行う。AZA/6-MPの維持量は白血球数4,000(3,000～5,000)/ μ l程度を目安に調整する。

AZA/6-MPの投与によりリンパ腫発生リスクが増加することが知られているが、一方で大腸がん発生を減少させることから、全体としての悪性疾患発生リスクの有意な増加はないとされている。

AZA/6-MPが無効あるいは禁忌の症例に対して、メトトレキサートが有効とされている¹⁰⁾。副作用として

骨髄抑制、肝線維症、肺線維症が挙げられる。

(5) 生物学的製剤

ステロイド薬や栄養療法などの標準治療が無効な中等症～重症例では、インフリキシマブなどの生物学的製剤の投与を考慮する。外瘻を有する例、持続する消化管出血を認めるなど重篤な症例でも良好な寛解導入効果を認め、その他にもステロイド薬の減量・離脱効果、成長障害の改善効果などが確認されている¹¹⁾。インフリキシマブは初回投与後2週、6週に投与し、寛解維持療法として以後8週間の間隔で投与を行う。効果発現は迅速で、2週間以内に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。インフリキシマブに対する投与時反応に備えながら5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。寛解が得られない場合は10mg/kgに増量することで寛解を得られることがある。

ただし、効果減弱によりインフリキシマブの増量または期間短縮などの対応が必要となる二次無効例の検討など、小児における長期寛解維持効果や副作用についてのデータは十分蓄積されておらず、その適応は慎重に判断すべきで、経験を積んだ医師へのコンサルトが勧められる。インフリキシマブは長期の休業期間を

経て再投与した場合、高い頻度で投与時反応をきたすため、安易な導入は避け、長期的戦略をたてて中断することのないよう計画的に投与する。禁忌として、高度の狭窄を有する症例が挙げられる。副作用としては①投与時反応 (infusion reaction)：投与直後から数時間以内に起こる嘔気・皮疹・血圧低下など。②遅発性過敏症：再投与時に、3~12日後に血清病様の症状が出現することがある。③悪性腫瘍：チオプリン製剤と生物学的製剤の併用例において極めて稀な頻度であるが特に若年男性で致死的な hepatosplenic T cell lymphoma を含む悪性腫瘍の発症が海外で報告されており、十分に注意すべきである¹²⁾。④感染症：結核およびB型肝炎の発症や重症感染症に留意する必要がある。とくに重症肝炎・劇症肝炎を起こす de novo B型肝炎に対しては、最近、厚生労働省から「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」が公表されている¹³⁾。⑤血球貪食性リンパ組織球増殖症：EBVやCMV感染に伴う血球貪食性リンパ組織球増殖症の発症が報告されている。クローン病に伴う高サイトカイン血症によるもの他、インフリキシマブやチオプリン製剤の関与が指摘されている¹⁴⁾。また、ヒト抗キメラ抗体 (human antichimeric antibody, HACA) によって起こるアレルギー反応や不応例があり、HACAの産生によりインフリキシマブで十分な効果が得られない場合はアダリムマブを用いる。アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間毎に維持療法として行う。しかし、アダリムマブの小児に対する有効性・安全性のデータは、欧米では報告が集積しているが、本邦における小児での使用経験はまだ少ない。

(6) 顆粒球吸着療法 (GMA)

成人では、栄養療法および既存の薬物療法が無効または適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症~重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラム[®]による顆粒球吸着療法を行う。原則として週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。しかし、小児におけるエビデンスは乏しい。

外科治療

クローン病における外科治療は根治的なものではなく、再発を抑えるものではないが、その目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、症状を劇的に改善しQOLの向上をもたらすことが出来る。なぜならクローン病は腸管壁全層性に炎症をきたす結果、狭窄や瘻孔などの形態変化をきたした病変に対しては抗炎症

治療は無効だからである。絶対的手術適応としては穿孔、大量出血、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍があり、緊急もしくは準緊急手術を要する。相対的手術適応としては難治性狭窄、内瘻、外瘻、内科的治療無効例、活動性腸管病変に伴う難治性腸管外合併症 (成長障害、壊疽性膿皮症など)、難治性肛門部病変が含まれる。

術式としては狭窄、瘻孔など合併症の原因となった病変部腸管のみの小範囲切除にとどめ、小腸の短い線維性狭窄や残存小腸が短い場合には狭窄形成術を行う。手術時期は成長障害を伴った例では成長の可能性が十分に残っている時期に行われるべきであり、それによって成長障害や性発育遅延の改善が期待される。しかし、術後の再発率は高く、その予防法も確立されていない。また、小児でも肛門病変の合併は高頻度であり、複雑痔瘻・肛門周囲腫瘍が有痛性の場合には、内科的治療と並行して、局所の外科療法 (切開排膿、seton drainage) を早急に行う。

予防接種

クローン病の治療においては、ステロイド薬、免疫調節薬、生物学的製剤が必要となることが少なくない。これらの薬を使用している患者は易感染性宿主として、生ワクチンの接種が原則禁忌となる。

炎症性腸疾患 (IBD) における易感染性宿主の定義は、1) ステロイド薬による治療 (プレドニン換算で20mg/日以上、体重10kg未満では2mg/kg/日以上) を2週間以上継続している、もしくは終了後3か月以内である、2) 有効量のAZA/6-MPによる治療中、もしくは、終了後3か月以内である、3) メトトレキサートによる治療中、もしくは終了後3か月以内である、4) インフリキシマブによる治療中、もしくは終了後3か月以内である、5) 重度の栄養不良状態 (protein-calorie malnutrition) であることとされている¹⁵⁾。

そのため、IBD患者においては、診断時より、予防接種歴と感染罹患歴を確認する。特に水痘については、接種歴・罹患歴が明らかでない場合、血清抗体価を評価すべきである。生ワクチン接種の適応がある患者では、速やかな接種がのぞまれ、遅くとも、上記薬物導入の1~3か月前までに接種を完了すべきである。ただし、症状が重篤で上記薬物の導入が急がれる場合は感染症に注意しながら治療を優先し、上記薬物剤投与終了3か月後から接種を行うことができる。

不活化ワクチンについては、上記薬物の使用下でもすべて接種が可能である。病態を見ながら、任意接種のワクチンを含め、スケジュール通りに積極的な接種を勧める。

心理社会的側面

クローン病は慢性疾患であり、小児期もしくは思春期の患者では、健康な同世代の児に比べてQOLが低いことが示されている⁸⁾。

具体的には、食事療法・栄養療法による食事の制限に加え、通院や入院もしくは体調不良による欠席日数増加のための学力低下と友人形成の機会喪失、self-esteem（自分を肯定する態度＝ありのままの自己を尊重し受け入れる態度）の低下、病気により家族への依存度が増すことによる精神的・社会的成長の遅れ、成長障害と性発育遅延、慢性疾患に伴う将来への不安と抑うつ状態、家族の負担と家族関係の変化などがその要因となっている。

疾患活動性が高い患者、再発を繰り返す患者、成長障害が明らかな患者ほどQOLが低いことが知られており、原病のコントロールと成長障害への適切な対応が求められる。

クローン病患者がこれらの問題に対応する適切な能力を身につけるためには、医療従事者が、患者のQOLを損なっている問題点を明らかにして、介入していくことが必要である。

IBDの疾患特異的QOL評価のための調査票で、既に15か国語に翻訳され用いられているIMPACT-IIIの日本語版が作成された。IMPACT-IIIは35問の質問に対して5択形式で答えるもので、1) 消化器症状、2) 全身症状、3) 精神的機能、4) 社会的機能、5) 身体イメージ、6) 治療・介入といった6個のカテゴリーについての評価が可能である¹⁶⁾。

特にクローン病のためにQOLが低下している小児患者では積極的にIMPACT-IIIのような評価ツールを用いることで患者のニーズを明らかにした上での、心理社会的介入が求められる。適切な介入は、患者が病気への対処法を学び、自己管理能力を向上させるとともに、self-esteemの向上にも貢献する。

この際には、医師、看護師、臨床心理士、管理栄養士、ソーシャルワーカー、教師といった多職種に加え、家族の理解と協力を得てのアプローチが有用である。不安や抑うつ状態がある患者では、精神科や心療内科（可能であれば小児の心の診療に精通している医師）による治療やカウンセリングも積極的に考慮していく必要がある。

また、特に長期入院を必要とする患者では、成人施設で診療されている場合であっても、小児病棟での療養や、院内学級の利用などに十分に配慮することが望まれる。

成長障害への対応

小児期発症のクローン病が成人と異なる重要な特徴は、思春期に罹患した場合、成長障害、性発育遅延などの問題をきたすことである。一部の患者では腹部症状に先行して成長障害のみが認められる。成長障害の頻度は評価法によって異なり、欧米の報告では23%～36%であるが、我が国での実態は不明である。成長の問題は、小児のクローン病の診療における注意すべきポイントであり、その正常化は主な治療目標の一つである。したがって、初診時に身長、体重、二次性徴を適確に評価し、さらに治療開始後もこれらの指標を定期的に評価する必要がある。初診時にすでに成長障害をきたしている症例においても、原病および栄養障害を適切に治療することによって、より正常に近い成長が期待できる。

クローン病における成長障害の病因としては、栄養摂取不足、小腸における吸収不全、炎症性サイトカインの作用、ステロイド薬の長期服用などがあげられている¹⁷⁾。ステロイド薬による成長抑制はプレドニゾロン5mg/m²（体表面積）連日投与で出現し、10mg/m²/日以上では必発とされる。ステロイド薬で寛解導入できた場合でも速やかにステロイド薬を減量・中止することが望ましい。思春期にステロイド薬を使用した患者は最終身長が低値であったことが示されており、思春期の期間の治療には注意すべきである¹⁸⁾。ステロイド薬で寛解導入できた場合は速やかに減量・中止とするのが望ましい。

クローン病では、小児期や青年期においても骨塩量の低下が高頻度で起こる。骨粗鬆症は未治療のクローン病における腸管外症状の一つであり、胃腸症状が明らかになる前にまれに骨症状が出現することがある。小児のクローン病では骨塩量の低下が41%認められ、その原因は栄養不良、高サイトカイン血症など多因子であるが、ステロイド治療が最も関係すると報告されている。

文 献

- 1) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(渡辺班). 潰瘍性大腸炎・クローン病平成23年度診断・治療指針. 平成23年度分担研究報告書別刷. 2011.
- 2) 浦島裕史, 原田友一郎, 大森意索, 他. 小児期潰瘍性大腸炎とCrohn病の疫学調査. 日本小児科学会雑誌 1996; 100: 792-797.
- 3) Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008; 135: 1114-1122.

- 4) 今野武津子, 小林昭夫, 友政 剛, 他. 小児クローン病治療指針案. 日本小児科学会雑誌 2005 ; 109 : 815—820.
- 5) Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula : a randomised controlled trial. *Gut* 2006 ; 55 : 356—361.
- 6) Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis. enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 795—806.
- 7) Trebble TM, Wootton SA, May A, et al. Essential fatty acid status in paediatric Crohn's disease : relationship with disease activity and nutritional status. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 ; 18 : 433—442.
- 8) Hill R, Lewindon P, Muir R, et al. Quality of life in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010 ; 51 : 35—40.
- 9) Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 895.
- 10) Turner D, Grossman AB, Rosh J, et al. Methotrexate following unsuccessful thiopurine therapy in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 2804—2812.
- 11) Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children : REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin* 2011 ; 27 : 651—662.
- 12) Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 2146—2153.
- 13) http://www.jsh.or.jp/medical/date/09v50_38-42.pdf#search=「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」
- 14) Biank VF, Sheth MK, Talano J, et al. Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 2011 ; 159 : 808—812.
- 15) Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004 ; 10 : 677—692.
- 16) 新井勝大, 清水俊明, 位田 忍, 他. 小児炎症性腸疾患における Quality of Life の評価 : 日本語版 IMPACT-III アンケート調査票の作成. 日本小児科学会雑誌 2011 ; 115 : 820—822.
- 17) Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, et al. Guidelines for management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 839—849.
- 18) Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, et al. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002 ; 51 : 26—29.

「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

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 准教授

研究要旨：本邦クローン病におけるカプセル内視鏡の使用実態調査の結果から、本検査法は微細病変の評価に優れることから初期段階のクローン病の拾い上げに有用である可能性が推察された。そこで、本症と他の小腸炎症性疾患の鑑別に有用なカプセル内視鏡所見の抽出ならびに基準の確立を目指して多施設共同研究を実施することを企画した。本研究開始にあたり、研究代表施設における倫理審査委員会の許可を既に取得した。クローン病疑診でカプセル内視鏡を実施し確定診断に至った50例と粘膜傷害を有するもクローン病が否定された50例の計100例の集積を目標とし、カプセル内視鏡所見の詳細な比較検討を行う予定である。

共同研究者：

江崎幹宏（九州大学病院消化管内科）

A. 研究目的

本邦クローン病（以下、CD）診療におけるカプセル内視鏡の位置づけを明らかにする目的で、平成22-23年度の分担研究で本邦CDにおけるカプセル内視鏡の使用実態調査（以下、実態調査）を実施した。その結果、本検査法は微細な小腸粘膜病変の描出能に優れることから、とりわけCD疑診例において有用性が高い可能性が推測され、本症の拾い上げに有用なカプセル内視鏡所見に関する検討が必要と思われた。

カプセル内視鏡所見に基づいた本症の診断基準については、これまで欧米からいくつかの案^{1)~3)}が報告されているが、いずれの基準も曖昧なもので妥当性の評価も行われていないのが現状である。実際、OMED-ECCO コンセンサス⁴⁾においても現時点ではカプセル内視鏡所見に基づいた妥当なCD診断基準はないと記載されている。しかし、前回の実態調査では、CD疑診例のうち73%でカプセル内視鏡下に何らかの粘膜傷害が確認され、そのうち36%の症例ではCD確定が得られていることから、本症診断に有用なカプセル内視鏡所見の抽出はパテンシーカプセル導入により検査機会が増加する可能性の高い本邦において喫緊の課題と言える。

そこで、本分担研究ではカプセル内視鏡所見に基づいたクローン病診断基準の確立をめざして、本症と他の小腸炎症性疾患の鑑別に有用なカプセル内視鏡所見・基準を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

①研究対象ならびに概要

前回の実態調査では、CD確定例と疑診例を以下のよう

に定義した。
確定例：従来の消化管X線・内視鏡検査でCDの主要所見である敷石像ないし縦走潰瘍が既に認められた症例、あるいは既にCDと臨床診断し治療が開始された症例。
疑診例：臨床症状、血液検査所見、副病変（肛門部病変、消化管の広範囲の不整形潰瘍またはアフタ、特徴的な胃・十二指腸病変）、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫のいずれかからCDが疑われ、従来の小腸X線・内視鏡検査に先行してカプセル内視鏡が施行された症例、あるいは従来の消化管X線・内視鏡検査で敷石像ないし縦走潰瘍が認められなかった症例。

このうち、本分担研究では疑診例のうち、a)CD確定に至った症例、b)炎症性病変を有するもCDが否定された症例を検討対象とし以下の概要で研究を行うこととした。

研究デザイン

後ろ向き研究

目標症例数

100 例 (CD 群 50 例、非 CD 群 50 例)

評価項目

主要評価項目：CD 診断に結びつくカプセル内視鏡所見の抽出

副次評価項目：小腸型 CD におけるカプセル内視鏡所見の特徴

②検討項目

臨床情報として、年齢、性別、臨床症状 (腹痛、下痢、発熱、体重減少、関節症状、肛門病変)、血液データ (CBC、CRP、ESR、TP、Alb)、カプセル内視鏡に先行実施された消化管検査ならびにその所見、最終臨床診断を、また、内視鏡画像としてカプセル内視鏡全画像を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床情報ならびに内視鏡画像については各研究分担施設において連結可能匿名化を行う。

③評価方法

a) 臨床情報を知らされていない内視鏡医 2 名によりカプセル内視鏡画像を再評価する。内視鏡所見については、病変分布・病変数、病変配列の有無、病変種類に着目する。また、各症例において Lewis スコア⁵⁾を算出する。以上の粘膜病変の特徴と Lewis スコアについて、CD 群と非 CD 群の 2 群で比較する。

b) 再評価した内視鏡所見における interobserver agreement を評価する。また、カプセル内視鏡所見に基づく CD 診断基準としての Mow らの基準¹⁾の妥当性を評価する。

C. 研究結果

本研究実施にあたり、平成 24 年 11 月 26 日付けで研究代表施設である九州大学病院の倫理審査委員会の研究実施許可が得られた。それに伴い、平成 24 年度第 2 回総会で、正式に研究分担施設に本研究への協力を依頼した。今後、研究分担施設へ関係文書を送付し症例蓄積を早急に開始する予定である。

D. 結論

パテンシーカプセルの導入により本邦においてもク

ローン病診療におけるカプセル内視鏡使用機会は増加するものと推測される。本研究の遂行によりクローン病と他の小腸炎症性疾患との鑑別に有用な内視鏡所見を見出すことにより、クローン病診療におけるカプセル内視鏡の位置付けの確立を目指したい。

E. 参考文献

1. Mow WS, Lo SK, Targan SR, et al. Initial experience with wireless capsule endoscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:31-40, 2004
2. Dubcenco E, Jeejeebhoy KN, Petroniene R, et al. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 62:538-44, 2005
3. Golder SK, Schreyer AG, Endlicher E, et al. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 21:97-104, 2006
4. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy* 41:618-37, 2009
5. Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 27:146-54, 2008

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

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

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 准教授

研究要旨：クローン病の小腸病変について、CT enterography (CTE) の病変検出における有用性を X 線造影検査、小腸内視鏡検査と比較する。さらに、狭窄部位について、生物学的製剤などの内科的治療、内視鏡的バルーン拡張術や外科治療の有効性における適応判断に有効な画像的特徴を検討する。医療被曝の問題より、本研究は被曝量を従来機器より大幅に低減しうる low dose CT により行うこととした。

共同研究者： 竹内 健、鈴木康夫
(東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

A. 研究目的

クローン病 (CD) の小腸病変に対する有用性から、欧米では CT enterography (CTE) は広く行われ、MR enterography (MRE) と共に CD の画像診断の基準法とされているが、本邦では一般的ではない。しかし、CT の医療被曝が重要視され MRE の有用性が注目されているが、空間分解能や検査時間など、CTE が優れる点も多い。

最近、CT における被曝量低減を目的とした low dose CT が開発されている。これは、X 線照射量を身体部位によって調整し (自動被曝制御)、画像再構成に逐次近似画像再構成アルゴリズムを組み合わせることで被曝線量を減量する。Low dose CT の CD 診断における有効性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

当初、本研究は従来型の multi-detector row CT (MDCT) を用いた多施設研究を予定していたが、医療被曝の影響を考慮すれば、low dose CT で検討することが妥当と判断に基づき、low dose CT の普及の状況を調査し、導入した施設に協力を募ることとした。その上で、腸管洗浄剤を経口造影剤とした CTE による多施設共同オープンラベル前向き試験を実施し、X 線造影検査・内視鏡検査との病変検出能の比較、狭窄部位の質的診断能の評価、実際の被曝線量と安全性につい

て検討する。

C. 研究結果

Low dose CT のシステムとしては現在、ASiR (Adaptive Statistical Iterative Reconstruction, GE Healthcare)、IRIS (Iterative Reconstruction in Image Space, Siemens)、iDose (Philips)、AIDR (Adaptive Iterative Dose Reduction, Toshiba)、MBIR (Model-Based Iterative Reconstruction, GE Healthcare) がある。ASiR では 75% の被曝線量を低減してもクローン病病変の描出が可能なが報告されている*。システムを統一して検討するか否かは今後の課題である。

*: Silva IAC, Lawder HJ, Hara A, et al. AJR 194:191-199, 2010.

D. 考察

Low dose CT では、被曝線量の低減は図れる一方で、空間分解能の低下が危惧される。従って、スライス厚などの他の被曝線量に影響を与える因子の設定についての検討も必要になる。

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

竹内 健、笠井ルミ子、山田哲弘、勝俣雅夫、竜美幸、古川竜一、菊地秀昌、岩佐亮太、曾野浩治、長村愛作、中村健太郎、青木博、吉松安嗣、津田裕紀子、高田伸夫、寺田一志、鈴木康夫・CTによるIBD診断・シンポジウム3「IBD診療・治療への更なる挑戦」・第30回日本大腸検査学会総会・東京・2012.9.1

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

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

研究協力者 渡辺 憲治 大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

研究要旨：欧米でクローン病小腸病変評価の主流となりつつある MRE と、本邦で開発されたバルーン小腸内視鏡の所見を比較し、最適なクローン病小腸病変の画像診断法開発と、それに基づいた至適治療方針を、国内多施設共同前向き研究で世界に発信していく。

共同研究者

十河光栄¹、山上博一¹、竹内 健²、鈴木康夫²、矢野智則³、歌野健一⁴、山本博徳³、平井郁仁⁵、松井敏幸⁵、長沼誠⁶、日比紀文⁶、大塚和朗⁷、渡辺 守⁷（大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学¹、東邦大学医療センター佐倉病院内科²、自治医科大学消化器内科³、自治医科大学放射線科⁴、福岡大学筑紫病院消化器内科⁵、慶應義塾大学医学部消化器内科⁶、東京医科歯科大学消化器病態学⁷）

（倫理面への配慮）

本研究は各参加施設の倫理委員会の承認を得て、開始する。

C. 研究結果

各施設によって導入 MRI 機器が異なるなかで、均質な MRE 像を得るためのシーケンスの検討、得られた画像データの読影法について検討している。

またクローン病小腸病変に対する新たな内視鏡スコアを開発し、検討に用いる。

D. 考察

粘膜面の評価（粘膜治癒の評価）には内視鏡観察が優れているが、観察困難部位や腸管壁、壁外の情報が得られない欠点がある。どのような所見が治療効果判定や予後に関与し、それらの所見をもとに、どのような治療を行うことが至適なのか、検討していく必要がある。

E. 結論

今後、各施設の放射線科医にも御協力を頂き、プロトコルを確定し、研究開始、他施設参加募集の予定である。

F. 健康危険情報

なし

A. 研究目的

クローン病小腸病変に対する画像診断は、被曝の問題もあり、欧米では MRI による評価を主流とする動きが起きている。クローン病小腸病変は大腸病変に比べ、臨床的活動性や炎症反応値との相関性が低く、その掌握には緻密な画像診断を要する。また MRI で近年関心が高まっている粘膜治癒が本当に評価できるのかにも疑問が残る。

欧米が進めている MRI (MRE) による画像診断がクローン病患者にとって適切なものか、バルーン小腸内視鏡が開発された本邦から、新たな知見に基づいた、最適なクローン病画像診断法を検討し、至適治療方針につなげていく必要がある。

B. 研究方法

回腸終末部と回腸下部の2部位で MRE 像と小腸内視鏡像を比較検討する。

現在、幹事5施設にて、プロトコルを作成中で、完成後に開示し、他施設の参加を募る。

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

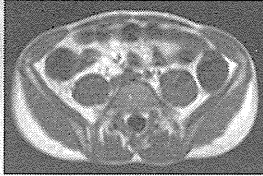
なし

3. その他

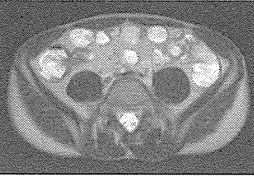
なし

MRE (1.5T)

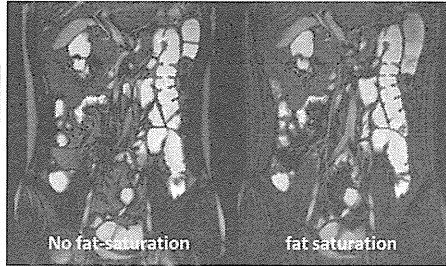
1. TSE (T1WI), axial



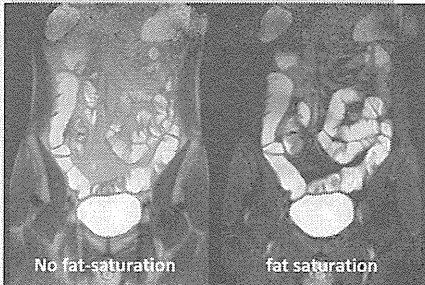
2. Single shot TSE (T2WI), axial



3. Balanced TFE, coronal



4. Single shot TSE (T2WI), coronal



5. TSE (T1WI), coronal



東邦大佐倉
竹内 健先生

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

研究分担者 渡邊 聡明 東京大学腫瘍外科 教授

研究要旨：長期罹患潰瘍性大腸炎における合併症として知られている炎症を背景にした大腸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。臨床試験として、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) を行った。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 月に、40 施設から 250 例が登録され、登録を終了した。現在、各生検標本の採取された臨床背景情報と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

潰瘍性大腸炎の長期合併症として、大腸癌合併が知られている。罹病期間が長くなると大腸癌発癌のリスクが高くなるため、長期罹患例では大腸癌の早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。このため定期的到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が、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。これまでに step biopsy と狙撃生検の有用性を比較した検討は極めて少ないのが現状である。そこで本研究では、step biopsy と狙撃生検の有用性を Randomized controlled study で比較検討し、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 群に割り振られた場合は、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。狙撃生検群に割り振られた場合は、有所見部から生検組織を採取し、さらに直腸からは所見の無い部分からも1個step biopsy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、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。(6) 2011年4月に両群合わせて40施設から250例が登録された時点で症例登録を終了した。登録された40施設ではサーベイランス内視鏡検査が全て終了した。

(7) 40施設のうち39施設からの生検採取標本およびそれらに関する臨床背景情報が回収された。現在生検標本の病理診断と臨床データとの最終解析を進めている段階である。

D. 考察

得られた全サンプルについての臨床背景情報と組織所見について解析を行い、腫瘍性変化が得られた生検標本が、実際にはどのような内視鏡所見により採取された生検標本であるかを検討する予定である。この解析により、サーベイランス内視鏡検査における至適な生検採取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内視鏡検査における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。現在、生検組織の組

織学的特徴と臨床背景情報について検討を進めている段階である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. *Inflammatory Bowel Diseases* 18(1):17-24, 2012

2) Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M. Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. *Hepatogastroenterology* 59(116):1081-1086, 2012

3) 端山 軍、松田圭二、渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎・クローン病・セミナー/実地医家が知っておくべき実地診療に必要な診断プロセス 潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌発癌とサーベイランス法 *Medical Practice* 29(7): 1157-1159, 2012

4) 小澤毅士, 風間伸介, 渡邊聡明. IBD診療の現在 炎症性腸疾患における癌化とサーベイランス *Pharma Medica* 30(9): 29-34, 2012

5) 日吉雅也、風間伸介、須並英二、渡邊聡明. 炎症性腸疾患のすべて—新しい治療戦略 潰瘍性大腸炎 癌合併例に対する治療. *臨床外科* 67(10): 1242-1249, 2012

6) 小澤毅士, 風間伸介, 日吉雅也、須並英二、渡邊聡明. 炎症性腸疾患における癌のサーベイランス *外科* 74(13) 1460-1467 2012

7) 日吉雅也、風間伸介、津野寛和、須並英二、渡邊聡明. 炎症に伴う発癌とサーベイランス *消化器内視鏡* 24(12): 1848-1855, 2012

8) 日吉雅也、風間伸介、須並英二、渡邊聡明. 世界の最新ガイドラインを知る colitic cancer *IBD Research* 6(4): 246-254, 2012

2. 学会発表

- 1) Watanabe T, Watanabe M, Hibi T. Colitic cancer: Risk, detection and surveillance Asian IBD Symposium Seoul 2012. Seoul, Korea. 2012年11月3日
- 2) Hiyoshi M, Sunami E, Ozawa T, Kishikawa J, Nirei T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Kazama S, Nozawa H, Kanazawa T, Nelson H. Tsuno, Kitayama J, Watanabe T. Analysis of the ulcerative colitis patients with colitis-associated cancer or dysplasia receiving surgical treatment. Asian IBD symposium Seoul. Seoul. Korea. 2012年11月3日
- 3) 渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎の癌化—その診断と治療. 第62回炎症性腸疾患研究会. 福岡. 2012年6月22日
- 4) 渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎合併癌の診断と治療. 和歌山市医師会学術講演会・和歌山県立医科大学第二内科同門会. 和歌山. 2012年8月25日
- 5) 渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎合併癌の診断と治療. 山梨IBD講演会2012. 山梨. 2012年9月13日
- 6) 日吉雅也、風間伸介、田中敏明、田中潤一郎、清松知充、谷澤健太郎、川合一茂、金沢孝満、斎藤晋祐、須並英二、北山丈二、渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎合併癌手術症例の検討. 第67回日本大腸肛門病学会学術集会. 福岡. 2012年11月16日
- 7) 仁禮貴子、風間伸介、日吉雅也、田中敏明、田中潤一郎、清松知充、谷澤健太郎、川合一茂、金沢孝満、斎藤晋祐、須並英二、北山丈二、渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎回腸囊肛門管吻合術後の難治性残存直腸腔瘻に対しInfliximab投与が著効した1例. 第67回日本大腸肛門病学会学術集会. 福岡. 2012年11月16日
- 8) 風間伸介、日吉雅也、仁禮貴子、小澤毅士、田中敏明、田中潤一郎、清松知充、谷澤健太郎、川合一茂、金沢孝満、斎藤晋祐、須並英二、北山丈二、渡邊聡明. 炎症性腸疾患長期経過症例に対する当科のサーベイランスとその問題点. 第74回日本臨床外科学会総会. 東京. 2012年12月1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

特記事項なし

「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—」

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から報告しているように欧米の結腸癌が多いとする報告と異なって、直腸肛門管が多く合併することが本邦の特徴である。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）はほとんどが進行癌であり、予後の改善には結腸癌合併の多い欧米での surveillance program の使用は適さず、直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断を目的とした本邦独自の 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、本研究班参加外科、病理施設で作成した pilot study(案)を作成した。10 年以上経過した直腸、肛門管癌（痔瘻を含む）をもつ Crohn 病症例を対象として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、肛門科、消化器内科 10 施設で倫理委員会での承認が得られている。現在までに本 pilot study に基づいて検査を行った 183 例のうち、9 例（5%）と高頻度に直腸肛門管の悪性腫瘍が診断され、内訳は直腸癌 7 例、痔瘻癌 2 例であった。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、更に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。

Crohn 病患者に合併する小腸癌は癌発生の相対危険度は高いものの絶対数は多くなく、大腸癌に対する対策が急がれる。

本邦で Crohn 病に合併する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ることから、欧米の癌 surveillance program 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以下のプロジェクトを開始した。

B. 研究対象、方法

本研究班で Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対

する surveillance program の確立のための pilot study を行うこととし、外科、病理協力施設で protocol を作成した。Protocol の内容は、10 年以上経過した直腸、肛門管癌（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、本研究班参加施設で直腸、肛門管癌病変部および痔瘻から生検、または細胞診を行い、直腸肛門管癌の診断についてその有用性と安全性を検証することとした(表-1)(2)。倫理委員会で承認が得られた本研究班参加協力施設 10 施設で pilot study を開始した。

C. 研究結果（中間結果）

現在までに Crohn 病 183 例に検査が行われ、直腸肛門管悪性腫瘍を 9 例（5%）と高頻度に認めた。内訳は直腸癌 7 例、痔瘻癌 2 例で、前者のうち 3 例は直腸空置例であった。(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