

201324001A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡 辺 守

平成 26 (2014) 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、現在我が国においても患者数が17万人を超える原因不明の難治性疾患である。いまだ根本的な治療法が無く、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、日常生活の制限、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した本調査研究班の成果により、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、継続して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したい。また、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たい。

平成26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・分析疫学研究・・・・・・・・ 7
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学講座衛生学)

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)・・・・ 14
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・・・・ 36
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・・・・ 51
高後 裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)

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・・・・ 57
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・・・・ 59
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・・・・ 61
中村 志郎(兵庫医科大学内科(下部消化管))

クローン病治療指針改訂・・・・ 63
中村 志郎(兵庫医科大学内科(下部消化管))

潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する外科治療－外科治療指針作成に向けて・・・・ 65
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)

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…………… 67
松本 主之(九州大学病態機能内科学)

「新しい診断デバイス利用による診療の工夫」

クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法…………… 70
松本 主之(九州大学病態機能内科学)

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 Progress Study :

国内多施設共同試験…………… 72
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…………… 74
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 ー第9報ー

～Crohn病に合併した直腸肛門管癌のsurveillance program確立の検討～…………… 76
杉田 昭(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)

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…………… 81
松本 主之(九州大学病態機能内科学)

特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの

前向き無作為化比較試験

Castle Study：国内多施設共同試験…………… 83
渡辺 憲治(大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学)

外科治療法の現状と工夫・予後

クローン病の術後療法に関する調査研究

(Infliximab術後併用療法との計画的管理法の確立)…………… 85
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 ー「寛解」の定義についてー…………… 88

福島 浩平(東北大学大学院分子病態外科学分野・消化管再建医工学分野)

高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術の検討(手術適応、手術時期、手術術式、予後)

ー多施設共同研究ー(中間報告)…………… 90
杉田 昭(横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター)

クローン病肛門部病変の重症度の検討……………	100	
二見喜太郎(福岡大学筑紫病院外科)		
時代変遷による潰瘍性大腸炎の外科的治療の検証……………	102	
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		
プロジェクト研究—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……………	104	
鈴木 康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科)		
クローン病に対する適切な免疫調節療法		
インフリキシマブ二次無効例に対する対処		
鈴木 康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科)……………		107
炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究……………	111	
高後 裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)		
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多施設共同研究……………	116	
高後 裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)		
炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策		
我が国における炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の前向き実態調査		
(特に感染症との関連性)……………	121	
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～……………	124	
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……………	126	
坪内 博仁(鹿児島市立病院)		
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—……………	129	
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……………	132	
三浦総一郎(防衛医科大学校)		

高齢及び小児期発症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－	134
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	137
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	140
竹田 潔(大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学)	
難治性潰瘍性大腸炎におけるCXCR3阻害剤の可能性	143
石黒 陽(国立病院機構弘前病院消化器血液内科)	
炎症発癌におけるMFG-E8の役割	146
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	150
千葉 勉(京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座)	
DSS誘発性モデルマウスにおける病態制御性樹状細胞の検討	153
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座)	
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	156
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座)	
Schizophyllanを利用した新規Drug delivery systemによる炎症性腸疾患の治療法	161
光山 慶一(久留米大学内科学講座消化器内科部門久留米大学炎症性腸疾患センター)	
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	163
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座)	
腸管の慢性炎症におけるabberant lymphocyte migrationに対する Autotaxin/Lisophospholipase Dの関与と阻害効果	166
三浦総一郎(防衛医科大学校)	
炎症性腸疾患患者腸内で低下するFusicatenibacter saccharivoransによる 腸炎抑制効果についての検討	168
日比 紀文(北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター)	
金井 隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
臨床的バイオマーカーの開発	
潰瘍性大腸炎における血球成分除去療法前後のケモカインプロファイリング	170
坪内 博仁(鹿児島市立病院)	

疾患活動性バイオマーカーとしてのMUC5ACの有効性 ーアダリムマブ治療を開始したbiologic naive Crohn's diseaseでの検討ー	173
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)	
腸炎におけるSerum-derived Hyaluronan-Associated Proteins発現	175
佐々木誠人(愛知医科大学消化器内科(消化管部門))	
CAP治療効果予測因子としての温感と皮膚灌流圧に関する研究	176
飯塚 政弘(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)	
疾患特異的バイオマーカーの開発	
IBDバイオマーカーLRGの臨床応用に向けて	178
飯島 英樹(大阪大学大学院・医学系研究科・消化器内科学)	
腸内細菌関連バイオマーカーの開発	
腸内細菌関連炎症性腸疾患バイオマーカーの開発	
Data Mining手法によるクローン病の腸内細菌関連バイオマーカーの検討	181
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	184
高後 裕(旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学)	
腸炎におけるClaudin-2の役割について	190
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)	
炎症による発癌バイオマーカーの開発	
炎症性発癌におけるDNA損傷応答の意義	192
味噌 洋一(新潟大学大学院医歯学総合研究科)	
Colitic cancerにおけるAtoh1発現の意義	194
渡辺 守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
潰瘍性大腸炎の炎症性発癌過程におけるmicroRNAsメチル化の意義	201
楠 正人(三重大学大学院医学系研究科消化管・小児外科学)	
粘膜修復機構解析と治療応用	
腸上皮細胞運命に対するMSCのニッチ作用	203
有村 佳昭(札幌医科大学消化器・免疫・リウマチ内科学講座)	
炎症性腸疾患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	205
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……………	207
渡辺 守(東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野)	
III. 研究成果に関する一覧……………	213
IV. 学会発表に関する一覧……………	229
V. 知的財産権・社会活動報告……………	247
VI. 研究事業報告……………	251
VII. 研究成果の別刷り……………	275
VIII. 研究成果の刊行物……………	403
IX. 研究班構成……………	461

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・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。新しいプロジェクト構成での研究をすすめ、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た。平成 25 年度には 1 年間の期間延長を得てさらなる調査・研究をおこなった結果、掲げた目標に沿った成果をあげることができ、疫学解析結果、臨床研究成果、基礎研究成果の多くを論文公表した。また、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・複合的にすすめた本調査研究が今後も継続し進展することで、「患者 QOL の向上と医療財政への貢献」のための基礎が築かれたものとする。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC) およびクローン病(CD)は、若年者に数多く発症し、慢性に経過する症状により患者 QOL を大きく損なう難治性炎症性腸疾患である。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である。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、およびこれら最新情報を広く社会に発信することは、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 22 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 25 年度に一年間の期間延長を得て、

調査・研究をおこなった。

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、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ネットワークを利用した複数の多施設臨床研究を計画した。
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バイオマーカーを探索すること、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ことを 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 疫学プロジェクト】

【p-B 臨床プロジェクト】

B-(1) 診療標準化コアプロジェクト

B-(1)-1 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

B-(1)-2 診療ガイドライン作成・改訂

B-(1)-3 標準化を目指した治療指針の改訂

B-(2) 画期的な診断・治療の開発プロジェクト ー 診断からー

B-(2)-1 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

B-(2)-2 癌サーベイランス法の確立

B-(3) 画期的な診断・治療の開発プロジェクト

B-(3)-1 難治性炎症性腸疾患に対する新規治療の位置づけ

B-(3)-2 クローン病に対する適切な免疫調節剤投与に対する対処

B-(3)-3 外科治療の現状と工夫

B-(4) 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

B-(4)-1 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

B-(4)-2 炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策

B-(4)-3 炎症性腸疾患と他臓器相関に関する臨床研究

B-(4)-4 炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策

B-(4)-5 高齢及び小児期発症炎症性腸疾患患者の治療指針の必要性

【p-C 基礎プロジェクト】

C-(1) 診療に有用なバイオマーカー開発

C-(1)-1 免疫関連バイオマーカー

C-(1)-2 臨床的バイオマーカー

C-(1)-3 疾患特異的バイオマーカー

C-(1)-4 腸内細菌関連バイオマーカー

C-(1)-5 炎症による発癌バイオマーカー

C-(2) 粘膜修復機構解析と治療応用

【p-D 研究成果公表プロジェクト】

(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。検体提供の有無により、治療など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する。マウスの実験に関しても国際社会がヒトの健康のためとはいえども、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を求めてい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

平成25年度成果の総括

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をお

こなつた。複数の多施設臨床研究が着実に進行し、多くの論文発表をおこなつた。基礎研究プロジェクトでは、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つた。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つたと考える。

以下に各々のプロジェクト研究の成果を記す。

【p-A 疫学プロジェクト】

1) 疾患構造変化の総括

日本における UC・CD の基礎疫学指標につき、臨床調査個人票の電子化データを用いて最新推定値を求めた。

2) 有病率・罹患率の上昇に関わる新しいリスク因子解析

UC・CD の発症リスク因子を多施設共同・症例対照研究で解析した。

【p-B 臨床プロジェクト】

B-(1) 診療標準化コアプロジェクト

ここでは、下記の項目につき、内容の最新化しながらおこなつた。

B-(1)-1 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定

B-(1)-2 診療ガイドライン作成・改訂

B-(1)-3 標準化を目指した治療指針の改訂

B-(2) 画期的な診断・治療の開発プロジェクト

B-(2)-1 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

ここでは、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法の多施設共同前向き試験、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、クローン病におけるカプセル内視鏡所見の検討をすすめた。

B-(2)-2 癌サーベイランス法の確立

B-(3) 画期的な診断・治療の開発プロジェクト

B-(3)-1 難治性炎症性腸疾患に対する新規治療の位置づけ

ここでは、多施設臨床試験として「難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスとインフリキシマブの治療効果比較試験」、「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究」をおこなつた。

B-(3)-2 クローン病に対する適切な免疫調節剤投与に対する対処

また、「インフリキシマブ二次無効例に対するアダリムマブと免疫調節剤併用療法の検討」、「インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果の検討」、「アダリムマブと免疫調節剤併用中の寛解クローン病患者における免疫調節剤休薬の検討」、「特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為化比較試験」をおこなつた。

B-(3)-3 外科治療の現状と工夫

「クローン病術後療法としてのインフリキシマブ併用療法の検討」、「回腸囊炎に関する調査研究」、「高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術の検討」、「クローン病肛門部病変の重症度分類に関する検討」をおこなつた。

B-(4) 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

B-(4)-1 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など

ここでは、「CMV 感染合併潰瘍性大腸炎診断における大腸組織内 CMV-DNA 定量評価の意義の検討」、「潰瘍性大腸炎術後の消化管出血について(サイトメガロウイルス腸炎を含む)」、「炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究」をおこなつた。

B-(4)-2 炎症性腸疾患にともなう感染症の現状とその対策

「我が国における炎症性腸疾患の急性増悪・再燃因子の前向き実態調査」、「炎症性腸疾患における HBV 感染の現状」を調査した。

B-(4)-3 炎症性腸疾患と他臓器相関に関する臨床研究

ここでは、「炎症性腸疾患に合併する自己免疫性膵炎の実態調査」、「免疫修飾的治療下の炎症性腸疾患患者に

対するインフルエンザワクチン接種の有効性の検討」をおこなった。

B-(4)-4 炎症性腸疾患患者の妊娠出産における現状とその対策
妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究をおこなった。

B-(4)-5 高齢及び小児期発症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を前向き多施設共同研究でおこない、小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査を施行した。

【p-C 基礎プロジェクト】

C-(1) 診療に有用なバイオマーカー開発

- C-(1)-1 免疫関連バイオマーカー
- C-(1)-2 臨床的バイオマーカー
- C-(1)-3 疾患特異的バイオマーカー
- C-(1)-4 腸内細菌関連バイオマーカー
- C-(1)-5 炎症による発癌バイオマーカー

上記の通り診断、重症度判定、発癌、感染症同定のためのバイオマーカーの探索プロジェクトをすすめた。その結果、虫垂リンパ組織、Th17誘導性ミエロイド細胞、CXCR3分子、クローン病感受性遺伝子A20、リンパ管新生がIBDの免疫制御に果たす役割や、ケモカインプロファイリング、SHAP分子発現、Fecal lipocalinレベル、温感・皮膚還流圧、LRG分子のマーカーとしての役割、腸内細菌関連バイオマーカーの検討、DNA 損傷応答・遺伝子メチル化・MFG-E・Atoh1 発現の癌化のマーカーとしての役割が明らかとなった。

C-(2) 粘膜修復機構解析と治療応用

体外で増やした腸上皮幹細胞の移植により正常な腸管を再生しうることを動物実験で明確にした。培養大腸細胞を移植治療に利用する技術の基礎として、消化管疾患再生医療研究に大きなインパクトを与えることとなった。また、骨髄間葉系幹細胞治療の研究においても有望な結果を得た。

【成果報告・啓発・専門医育成プロジェクト】

1) 国民・患者・一般臨床医への啓発・広報活動

全国各地で「一般向け研究成果発表会」を計11回行った。また「一般臨床医向け研究成果発表会」を計17回行い、さらに一般臨床医向けの啓発活動に用いる冊子

を作成し、全国各地で開催された勉強会や講演会、啓蒙活動などに資料提供を行った。

2) 専門医育成プログラムの策定

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、この結果から専門医に求められる要件を明らかにし、育成プログラム作成の準備をおこなった。

C. 評価

1) 達成度について

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、最終年度となる平成25年度において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、我が国における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、Cell Stem Cell 2013)。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

学術的には、バイオマーカーと再生医療に焦点を絞った本研究班による成果が高い意義をもつものと考えられる。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、一流誌に掲載され、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

本研究班の成果を基礎として、今後も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ことにより、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、再生医療基礎技術開発など、今後の大きな進展が期待できる基盤を築いたものと考え。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調的研究体制により、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。4年目となる平成25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。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・分析疫学研究

研究分担者 西脇 祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：記述疫学研究として、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。16歳以下の小児についての解析も行った。次に、分析疫学研究として、軽症例の予後解析を実施した。

症例の予後解析を行った。

研究協力者

氏名：中村 孝裕¹⁾、桑原絵里加¹⁾、井上 詠²⁾、
武林 亨³⁾、長堀正和⁴⁾、松井敏幸⁵⁾

所属：1) 東邦大学医学部社会学講座衛生学分野
2) 慶應義塾大学医学部予防医療センター 3) 慶應
義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室 4) 東京医
科歯科大学消化器内科 5) 福岡大学筑紫病院消化
器内科

B. 研究方法

1) 有病率の算出には、臨床調査個人票 2011年データ（UC、CDとも2013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（2011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UC30都県、CD30都府県とした。

2) 小児の解析については、Montreal分類に基づき発症時年齢が16歳以下を小児として解析を行った。年齢調整有病率に関しては、直接法を用いて5歳階級別に算出していることから19歳以下の有病率を算出した。家族内発症では、個人票に記載されている家系内発生をもとに2003年から2011年の年度ごとに割合を比較した。

3) 軽症のUC患者の予後に関する検討
発病からの期間別予後(図5)、軽症から中等症に移行した例の予後と特徴について解析した。また、電子化データを2003年から2011年まで個人番号で連結し、発症時に軽症だった例または3年間継続して軽症だった例が中等症以上になった時をイベントありと定義して生存時間分析を行った。中等症以上になるリスク因子を、Cox比例ハザード分析を用いて解析した。

いずれの解析も、重症度は、UCは個人票で用いられる軽症、中等症、重症、劇症のまま解析

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) 次に、16歳以下の小児に焦点を当てた研究が少ないことから、小児の年齢調整有病率を算出し、記述疫学的な解析を行った。

3) UCは特定疾患の中でも患者数が多く、特に軽症の患者は社会参加や助成の可否について議論がなされる点である。近年の患者数の増加により財政面の負担や、患者や患者家族の精神身体的負担も増していることから、症例数の多い軽

した。CDについては個人票で IOIBD スコアもしくは同スコア 0-4 点を寛解、5, 6 点を軽症、7, 8 点を中等症、9, 10 点を重症とし 4 段階にカテゴリ化して解析した。

(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東邦大学医学部社会医学講座衛生学(510 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委員会で承認を得ている。また 2013 年 5 月の東邦大学医学部倫理委員会承認を得ている。(承認番号 25010)

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 2011 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
2011 年 : UC 133543 名, CD 34721 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
2011 年 : UC 97016 名, CD 23854 名

電子化率は、2010 年は全体で UC 72.6%、CD 68.7%であり、前年の 2010 年とほぼ同様であった。

■ 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
2011 年 : UC 97.2 CD 29.3

(以上、人口 10 万人あたり)

2) 都府県別 (都道府県別電子化率(図 3・図 4))

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
2011 年 : 64.8~117.4
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

2011年：19.0～41.4

(以上、人口10万人あたり)

2) 小児期発症の記述疫学

19歳以下の年齢調整有病率は人口10万人あたりCDは2.0、UCは4.2であった。発症年齢が16歳以下の小児はCD 2476人、UC 4194人であった(図5)。性差はCD 男性:女性=1.8:1.0、UC 男性:女性=1.1:1.0であった。成人と同様であった(図6)。

家族内発症として、CDはCDの、UCはUCの家系内発生の割合を小児と成人それぞれに2003年から2011年の新規登録者のデータを解析した(図7)。CD、UCともにいずれの年度においても小児は成人よりも高くCDは成人で1.3-3.1%、小児で2.4-5.1%、UCでは成人2.6-3.3%、小児は4.9-10.5%であった。小児の家系内発症はCD、UCともに有意な増加は見られなかった(コクランアーミテージ検定, CD: $p=0.28$, UC: $p=0.10$)。

小児の重症度については(図8)、2011年の新規登録患者のうち、16歳以下のCD患者ではIOIBDスコアの平均値は1.71(中央値3)、更新登録患者では平均値3.39(中央値1)であり、新規・更新登録いずれも成人の平均値よりも高かった。UCでは2011年16歳以下の新規登録患者は中等症が最も多く、更新登録患者では軽症の占める割合が最も多かった。

3) 軽症例のうち、発病から1年以内の患者は約40%が軽症、約45%が中等症、10%が重症であった。発病から5年以上経過した例については、7割程度が軽症にとどまっていた。発症時に軽症だった例は、8年後に6割程度が軽症のままであり(図9)、残りは中等症以上に再燃していた。また、罹病期間を問わず3年間継続して軽症だった例は、6年後に約75%が軽症にとどまった(図10)。再燃のリスクファクターとして、初発時軽症例ではステロイド使用、手術、便回数、便性、出血の有無、病変の広がり、血中ヘモグロビ

ン濃度、血清アルブミン濃度が、3年間持続軽症例ではステロイド使用、便回数、病変の広がり、血清アルブミン濃度がそれぞれ関係していた(図11, 12)。病理所見も関係する可能性も示唆された(図13)。

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。両疾患とも有病率は上昇していた。

臨床調査個人票を用いた疫学の強みは、データ数の多さと、仮の個人番号で年度ごとのデータを連結することが可能な点である。一方で、必ずしも全員の患者が個人票を提出していない点、電子化が一部の地域でほとんど行われていない点や、死亡例・中断例の追跡が困難など、限界も存在する。この点を勘案した上で、個人票データの解析結果を解釈していく必要があるだろう。

E. 結論

UC、CDの患者数は増加し続けており、有病率は持続的に上昇傾向にある。今後も、基礎疫学指標の変化を継続的に観察していく。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

書籍として以下のものあり。

1) 桑原絵里加、朝倉敬子. 炎症性腸疾患の疫学. 胃と腸 48: 547-553, 2013

2) 桑原絵里加、朝倉敬子、武林亨. わが国と世界のIBD疫学の概要. 炎症性腸疾患の外科治療, pp2-5, メジカルビュー社 東京, 2013年

2. 学会発表

1) 中村 孝裕、桑原絵里加、西脇祐司: 小児と成

人の炎症性腸疾患 臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究、第72回日本公衆衛生学会総会、三重、2013年10月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図2

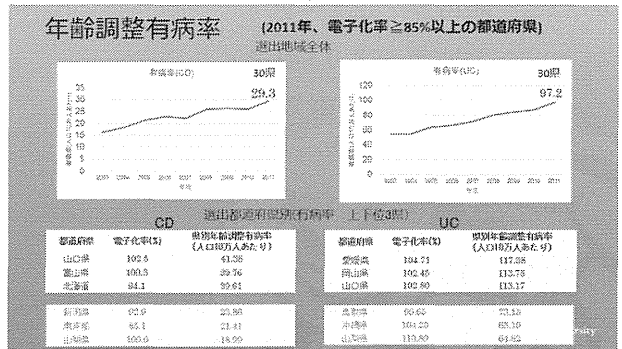


図3

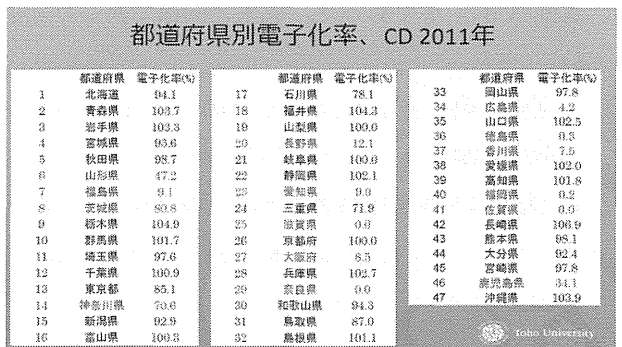


図4

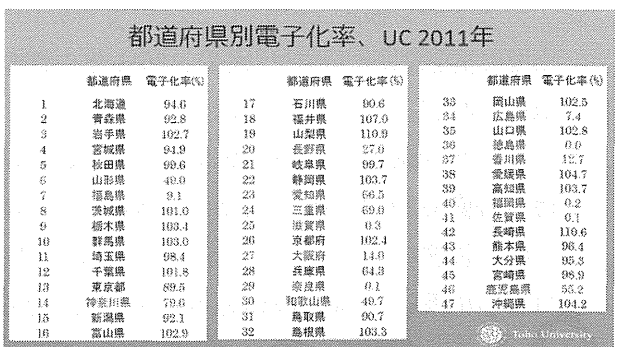


図1

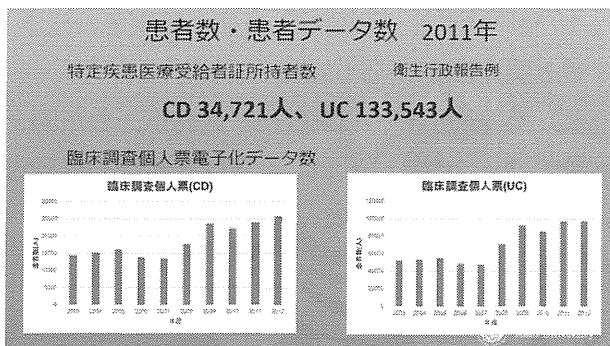


図5

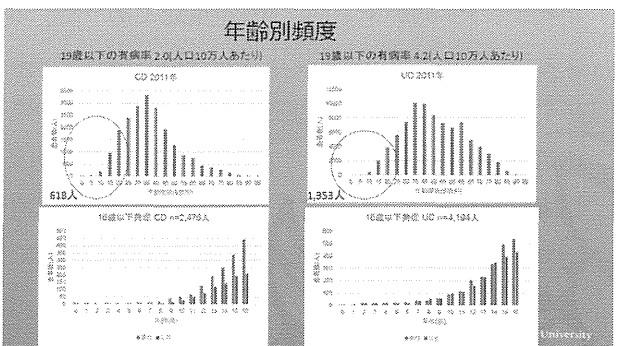


図 6

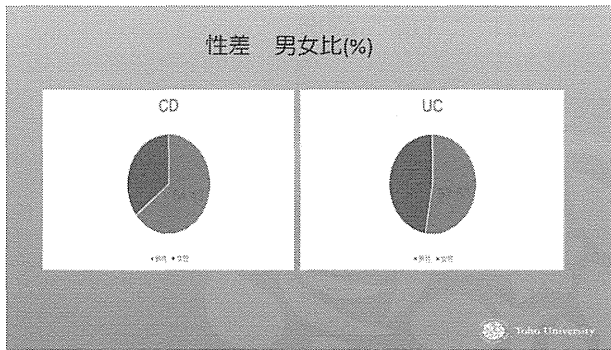
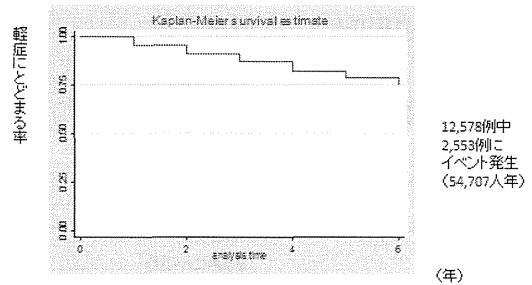


図 10. 3年連続軽症例

結果(Kaplan-Meier 曲線)



3年間軽症が続いた例は、6年後までに75%程度が軽症にとどまっている。

図 7

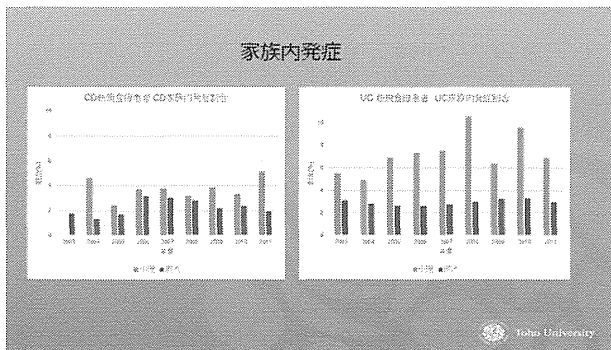


図 8

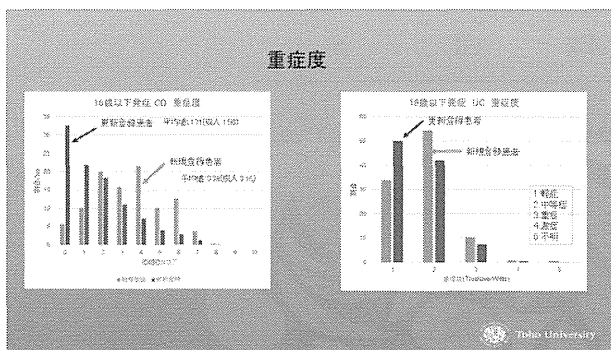


図 9. 初発軽症例

結果(2003-11年)

