

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

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<sup>1</sup>、山上博一<sup>1</sup>、竹内 健<sup>2</sup>、鈴木康夫<sup>2</sup>、  
矢野智則<sup>3</sup>、歌野健一<sup>4</sup>、山本博徳<sup>3</sup>、平井郁仁<sup>5</sup>、  
松井敏幸<sup>5</sup>、長沼誠<sup>6</sup>、日比紀文<sup>7</sup>、大塚和朗<sup>8</sup>、  
渡辺守<sup>8</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学<sup>1</sup>

東邦大学医療センター佐倉病院内科<sup>2</sup>

自治医科大学消化器内科<sup>3</sup>

福島県立医科大学会津医療センター

小腸大腸肛門科<sup>4</sup>

福岡大学筑紫病院消化器内科<sup>5</sup>

慶應義塾大学医学部消化器内科<sup>6</sup>

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<sup>7</sup>

東京医科歯科大学消化器病態学<sup>8</sup>

A. 研究目的

クローン病(CD)小腸病変に対する画像診断は、欧米ではMRI(MRE)による評価が主流となってきたており、MREと内視鏡所見の相関性に関する報告やMREを含んだCD disability indexなどが出てきている。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MREで近年関心が高まっている粘膜治癒がどの程度正確に評価できるのかにも検討の余地がある。

バルーン小腸内視鏡が開発された本邦から、小腸内視鏡所見とMRE所見の比較検討を行い、相補的検査法である両検査法を組み合わせたCD小腸病変診断ストラテジーを構築し、至適治療方針につなげていく必要がある。本研究をProgress Study(Prospective controlled study comparing balloon-assisted entoscopy and MR enterography for small bowel lesion in patients with Crohn's disease)と名付け、次相の多施設共同前向き研究の前段階として、下記の方法にて検討を行う。

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(図1)。

小腸内視鏡は従来の内視鏡スコアの欠点を克服すべく新規のオリジナルスコアを開発し、検査は後の検証のために動画撮影とする。MRE撮影法は先進的なものでなく、1.5TのMRI機器を用いた世界の標準的な検査法とした(図2)。更に疾患活動性バイオマーカーとして世界で用いられてきているカルプロテクチンの測定も行う。

C. 研究結果

2013年7月にUMIN登録(UMIN000011250)を行い、8月に第二次参加施設の募集を行った。下記の施設を加えた全国14施設にて国内多

施設共同前向き試験を行うこととした（弘前大学医学部消化器血液内科学講座、国立病院機構弘前病院臨床研究部、埼玉医科大学総合医療センター消化器肝臓内科、滋賀医科大学消化器内科、京都大学医学部附属消化器内科、京都府立医科大学消化器内科、若草第一病院、久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門炎症性腸疾患センター、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）。10月のJDDW2013にてKick-off Meetingを行い、現在、各施設で倫理委員会申請、予備的検討を行っている。

#### 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。また本検討を海外に周知していくためにも、研究の初

期段階から海外と連携しつつ進めていく必要がある。

#### E. 結論

各施設で検査機器や検査法に若干の違いがあるなかで、可及的に手法を統一し、研究を具体的に前進させる必要がある。

#### 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  
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

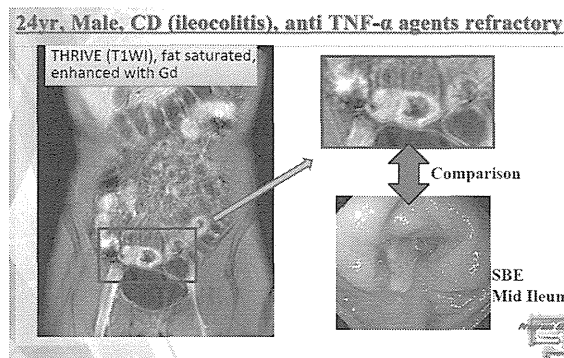


図 1



図 2

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。40施設から250例が登録された時点で登録を終了した。採取された全生検標本(4,211個)を、複数の病理医が解析を行い、最終的な病理組織学的診断が確定された。現在、各生検標本の臨床背景情報と病理組織学診断との最終的な比較検討を進めている段階である。

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。このため定期的に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可能であった。病理診断に関しては、4,211個の生検標本の病理診断が確定した。

#### D. 考察

現在、生検標本の病理診断と生検採取部位の臨床的特徴や生検組織が採取された症例の臨床データとの関係について最終解析を進めている段階である。腫瘍性変化のある生検標本が、実際にはどのような内視鏡所見を示す部位から採取されたのかを明らかにすることにより、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、データの最終解析を行っている。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

① Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. World J Gastroenterol 20(1):78-90, 2014

② 岸川 純子, 野澤 宏彰, 渡邊 聡明. Colitic cancer の発生メカニズムと予防 IBD 関連癌早期発見のためのサーベイランス内視鏡. G. I. Research 21(5):340-345, 2013

③ 岸川 純子, 田中 潤一郎, 田中 敏明, 渡邊 聡明. 大腸-直腸-の手術を受ける患者さんへ. 消化器外科 Nursing 18(10):882-893, 2013

④ 岸川 純子, 野澤 宏彰, 須並 英二, 渡邊 聡明. 潰瘍性大腸炎関連大腸腫瘍の治療をどう行うか. 消化器の臨床 16(3):276-280, 2013

⑤ 岸川 純子, 風間 伸介, 須並 英二, 渡邊 聡明. 潰瘍性大腸炎関連腫瘍発見のためのサーベイランス内視鏡. IBD Research 7(2):108-113, 2013

##### 2. 学会発表

① Watanabe T. Surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. The 68 th Annual Meeting of the Japan Society of Coloproctology. Korea-Japan Joint Symposium. Colitic cancer related to ulcerative colitis. Tokyo, Japan. 2013/11/15

#### 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

「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 9 報—  
—Crohn 病に合併した直腸肛門管癌の surveillance program 確立の検討—」

分担研究者	杉田 昭	横浜市立市民病院	炎症性腸疾患センター	センター長
共同研究者	二見喜太郎	福岡大学筑紫病院		外科
	根津理一郎	西宮市立中央病院		外科
	池内 浩基	兵庫医科大学		炎症性腸疾患学講座
	舟山 裕士	東北労災病院		大腸肛門外科
	福島 浩平	東北大学		胃腸外科
	古川 聡美	社会保険中央総合病院		大腸肛門病センター
	水島 恒和	大阪大学		消化器外科
	渡辺 憲治	大阪市立大学		消化器内科
	飯合 恒夫	新潟大学		消化器、一般外科

研究要旨

Crohn 病に合併する小腸、大腸癌は早期発見が困難で、本研究班のアンケート集計で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り、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 の確立の可否を検討する目的で、本研究班参加外科、病理施設で pilot study (案) を作成した。10 年以上経過した直腸、肛門病変（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、癌の診断を行って、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 11 施設で倫理委員会での承認が得られ、pilot study を実施している。現在までに本 pilot study に基づいて検査を行った 302 例のうち、14 例（4.3%）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 11 例、痔瘻癌 2 例、dysplasia 1 例であった。本 program は癌発見率が高く、surveillance program として有効である可能性が考えられた。今回の pilot study の結果から本プログラムを基本として本邦での Crohn 病に合併する直腸、肛門管癌 surveillance program を作成する予定である。

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が多くないことか

ら、大腸癌の早期診断に対する対策が必要である。

本邦で Crohn 病に合併する大腸癌は欧米の結腸癌が多い点と異なって、痔瘻癌を含む直腸、肛門管癌が多いことが特徴であることから、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、protocol (案) を作成し、以下のプロジェクトを施行中である。

#### 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 (案) を作成した。Protocol の内容は、10 年以上経過した直腸、肛門病変 (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 11 施設で pilot study を施行している。

#### C. 研究結果 (中間結果)

現在までに Crohn 病 302 例に検査が行われ、直腸肛門管悪性腫瘍を 14 例 (4.3%) と高頻度に認めた。その内訳は直腸癌 11 例、痔瘻癌 2 例で、dysplasia 例で、直腸癌のうち 3 例は直腸空置例であった (表-3)。検査法は大腸内視鏡検査による生検、および全身または腰椎麻酔下生検が 97 例ずつと多くを占めた (表-4)。

#### 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 pilot study を開始し、直腸肛門管癌が高頻度に診断されたことから、本プログラムは

surveillance program として有効である可能性が考えられた。今回の pilot study の結果から本プログラムを基本として本邦での Crohn 病に合併する直腸、肛門管癌 surveillance program を作成する予定である。

#### E. 文献

- 1) 杉田昭：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 4 報—。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究。平成 20 年度総括、分担研究報告書。P52-54
- 2) 杉田昭：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 5 報—。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究。平成 21 年度総括、分担研究報告書。P107-108

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表-1 Crohn 病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する surveillance program 確立のための pilot study

---

<目的>

Crohn 病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断を目的とする surveillance program の確立のために preliminary study 案を作成し、その有用性、安全性を検討する。

<対象>

- 10 年以上にわたり直腸、肛門管に狭窄、痔瘻などの病変を認める Crohn 病症例
- 直腸空置例を含む

<方法>

- 症状記載（粘液、下血の有無、疼痛、狭窄症状の有無など）
  - 病変部検索
    - 1) 視診、触診
    - 2) 直腸、肛門管病変：
      - 外来診察、CF 施行時に生検する\*。
      - これらが困難な高度狭窄例などは腰椎麻酔下生検する\*。
      - 粘液があれば、必ず細胞診を併用する。
      - 可能な限り、生検部位の写真を撮る。
    - 3) 痔瘻：
      - 外来診察時に生検する\*（必要があれば局所麻酔下生検）。
      - これらが困難であれば腰椎麻酔下生検を行う\*。
      - 粘液があれば、必ず細胞診を併用する。
    - 4) 腫瘍マーカー（CEA, CA19-9）：生検、細胞診時に施行する。
    - 5) 骨盤 MRI（原則として生検、細胞診時から前後 1 カ月以内）
- <注>\*：生検の際には採取部位、生検個数を記載する
- 悪性腫瘍の疑いがあれば、適宜、検査を再施行する。

<期間> 開始後 1 年間

<結果解析>

1. 直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の発見率を検討する。
  2. 検査に伴う合併症を集計する。
-

表-2. Crohn病に合併する直腸肛門管癌、痔瘻癌に対する surveillance program 確立のための pilot study 参加施設

兵庫医科大学	炎症性腸疾患学講座
福岡大学筑紫病院	外科
新潟大学	消化器、一般外科
大阪労災病院	外科
西宮市立中央病院	外科
東北大学	胃腸外科
東北労災病院	大腸肛門外科
社会保険中央総合病院	大腸肛門病センター
大阪市立大学	消化器内科
大阪大学	消化器外科
横浜市立市民病院	炎症性腸疾患センター

表-3. Pilot study の直腸肛門部悪性腫瘍  
- 全施設 (2014. 1. 16現在) -

◆症例	302例
◆結果	直腸肛門部悪性腫瘍合併 4.3% (14例)
	直腸癌 11例
	痔瘻癌 2例
	Dysplasia 1例



表－4. Pilot study で行われている検査法  
 －全施設(2014.1.16現在)－

◆症例	302例
◆検査法*,**	
細胞診	39例
CF	97
外来生検	6
麻酔下生検	97
◆直腸肛門部悪性腫瘍診断	13例**
CF	7
麻酔下生検	6

\*:重複あり、\*\* :1施設 診断法欠損

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

研究分担者 松本 主之 九州大学病態機能内科学

研究要旨：本研究班の主導の臨床研究が進行している。目的はアダリムマブによる寛解維持治療中のアザチオプリンの併用効果を検証することである。現在、前向きランダム化オープンラベル試験でアダリムマブ単剤とアダリムマブ・アザチオプリン併用の2群における26週時の寛解率を主評価項目としたオープンラベルの前向き臨床試験として症例登録が進んでいる。2013年12月31日の時点で、全国42施設から151例の症例が登録されている。

共同研究者

仲瀬裕志、渡辺憲治、久松理一、本谷 聡、  
蘆田和史、伊藤裕章、鈴木康夫、松井敏幸、  
日比紀文、渡辺 守

A. 研究目的

アダリムマブは完全ヒト型抗TNF- $\alpha$ 抗体であり、本邦でも2010年にCDに対する使用が認可され、臨床の場で広く用いられている。

アダリムマブに先行して開発されたキメラ型抗TNF- $\alpha$ 抗体インフリキシマブによるCDの緩解導入・維持効果はアザチオプリンの併用により増強することが欧米の大規模臨床試験で確認されている。これに対して、アダリムマブとアザチオプリンの併用効果に関しては未だ不明である。そこで、本邦のクローン病におけるアダリムマブとアザチオプリンの併用効果を明らかにするため、多施設前向き臨床研究が平成22年度より本調査研究班参加施設を中心に進行中である。

B. 研究方法

医師主導型の多施設共同前向き無作為割付試験の形態で研究である。アザチオプリンのプラセボ使用は困難と考えられたため、オープンラベル試験の形式でプロトコールを作成した。

対象はCrohn's disease activity index (CDAI)

220-450の活動期CD患者で、過去に抗TNF- $\alpha$ 抗体および免疫調整薬（アザチオプリン、6メルカプトプリン、タクロリムス、メトトレキサート等）の投与歴のない症例である。

対象をアダリムマブ単剤投与群（初回160mg、2週後80mg、以降2週毎に40mg投与）とアザチオプリン併用群（上記に加え試験開始後4週までに一定量となる25-100mgのアザチオプリンを投与）の2群にランダム化し、26週後の寛解率

(CDAI<150)を主評価項目に設定した。また、12週後の6TGN濃度と26週の時点のアダリムマブ抗体(AAA)も測定した。

C. 研究結果

2013年12月31日の時点で、42施設から147例の登録があった。目標症例数は200例、登録終了を2013年12月31日と設定していたが、予定より登録数が少ないため、登録終了を2014年6月30日まで延長し、目標症例数を達成することとした。

D. 考察

インフリキシマブ既投与例や同薬に対する二次無効例におけるアダリムマブの有効性に関しては、欧米の大規模臨床試験と本邦の臨床試験でほぼ同様の結果が得られている。一方、インフリキシマブとアザチオプリンの併用が、各々の単独治療法

よりも高い長期寛解維持を示すとされているが、アダリムマブとアザチオプリン併用の効果については、欧米の遡及的検討で若干検討されているに過ぎない。

本臨床試験を行うことにより、本邦クローン病に対するアダリムマブとアザチオプリンの併用効果が明らかになると思われる。約半年の登録期間延長により、目標症例数が達成されることが期待される。

#### E. 結論

クローン病に対するアダリムマブとアザチオプリンの併用効果に関する前向き試験が進行中で

ある。

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

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
予定なし。

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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

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：世界で初めて腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤 adalimumab が保険承認された本邦より、腸管型ベーチェット病寛解導入療法における adalimumab とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を国内多施設共同前向き研究で行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築する。

共同研究者

松本主之<sup>1</sup>、仲瀬裕志<sup>2</sup>、久松理一<sup>3</sup>、  
平井郁仁<sup>4</sup>、小林清典<sup>5</sup>、日比紀文<sup>6</sup>、渡辺守<sup>7</sup>

1. 岩手医科大学医学部 内科学講座  
消化器科消化管分野
2. 京都大学 消化器内科・内視鏡部
3. 慶應義塾大学医学部 消化器内科
4. 福岡大学筑紫病院 消化器内科
5. 北里大学東病院 消化器内科
6. 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
7. 東京医科歯科大学 消化器内科

A. 研究目的

特殊型炎症性腸疾患である腸管型ベーチェット病(BD)は欧米では患者数が少なく、本邦でも専門施設でさえ、クローン病や潰瘍性大腸炎に比べて患者数が少ない。こうした状況のなかで、5-アミノサリチル酸製剤、コルヒチン、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤などの治療が行われているが、各治療のエビデンスは乏しく、本邦でも治療指針でなくコンセンサスステートメントの形で治療の方針が示されている現状である。

ヒト型抗 TNF $\alpha$  抗体製剤である adalimumab (ADA) が世界で初めて本邦で 2013 年 5 月に保険承認された。Castle Study (Comparison of

Adalimumab and Steroid in Intestinal Behcet's disease) と名付けた国内多施設共同前向きランダム化比較試験（オープンラベル）で、BE 寛解導入療法における ADA とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築することを目的とする。厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究「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」（日比班）の共同研究にて本研究を行う。

B. 研究方法

目標症例数は 50 例とし、データセンターである大阪市立大学 医薬品食品効能評価センターの WEB ランダム化システムを用いて、臨床研究保険に加入して行う。回盲部に典型的な打ち抜き潰瘍(長径 1cm 以上)を有する BD 患者を対象とし、ADA 群(初回 160mg, 2 週 80mg 以降隔週ごとに 40mg) とステロイド群(初回 0.6mg/kg/day を 1-2 週間投与し、5mg/週の減量を目安に適宜漸減し、12 週までに投与を中止する)の 1:1 に割付けし、主要評価項目は 12 週後の内視鏡的改善率とする。(図)

内視鏡中央判定委員は、下記の 3 名の先生に担当して頂く(横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター 国崎玲子、東京医

科歯科大学 消化器内科 長堀正和、東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科 竹内 健)。データセンターでデータの集積、データベース作成を行い、統計解析は下記の3名の先生に担当して頂く(大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 大藤さところ、福島若葉、廣田良夫)。

### C. 研究結果

2013年8月に研究参加施設の募集を行い、12月にUMIN登録(UMIN000012469)を行った。12月2日より症例登録を開始している。現在、全国22施設が参加を表明し、倫理委員会申請を行っている。

### D. 考察

韓国では国策としてKASID(The Korean Association for the Study of Intestinal Diseases)にBE症例が集積され、本分野で種々の報告がなされている。欧米で少ない本疾患の診療分野で、世界で初めて抗TNF $\alpha$ 抗体製剤が承認

された本邦からエビデンスを創出していく意義は大きく、日常診療に的確な根拠を与え得る。

### E. 結論

本研究によりBE治療における抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築して参りたい。

### F. 健康危険情報

なし

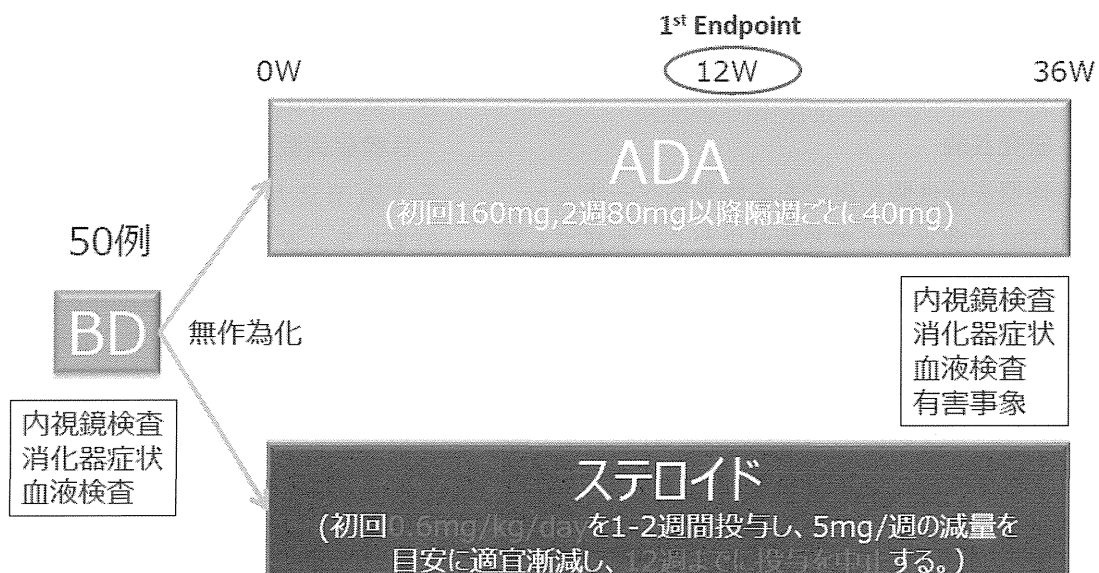
### G. 研究発表

- 論文発表  
なし
- 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし
- その他  
なし

## 試験のアウトライン



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)

研究分担者 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 教授

研究要旨：クローン病術後の標準的かつ具体的な術後管理方法の確立を目指し、Infliximab 併用療法の前向き臨床試験を実施している。本年度3月末をもって試験を終了する。また、適正な標準的術後管理方法の確立を目指し、指針案を作成した。治療指針への記載を準備中である。

共同研究者

武林 亨、慶応義塾大学公衆衛生学  
渡辺 守、長沼 誠、東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野  
杉田 昭、横浜市民病院外科  
高橋賢一、舟山裕士、東北労災病院大腸肛門外科  
二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科  
渡邊聡明、帝京大学外科  
楠 正人、三重大学消化管・小児外科  
亀岡信悟、橋本 拓造、東京女子医科大学第二外科  
羽根田祥、渡辺和宏、鈴木秀幸、東北大学大学院生体調節外科学分野  
本谷 聡、札幌厚生病院消化器科  
池田 篤、北里大学医学部外科  
荒木 靖三、大腸肛門病センターくるめ病院  
太田 章比古、家田病院肛門科  
畠山勝義、新潟大学消化器・一般外科  
池内浩基、兵庫医科大学 IBD センター外科  
藤井久男、奈良医科大学中央内視鏡・超音波部  
中村志郎、兵庫医科大学下部消化内科  
鈴木康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科  
木内喜孝、東北大学高等教育開発推進センター  
山本 隆行、四日市社会保険病院外科  
吉川 周作、医療法人健生会土庫病院奈良大腸肛門病センター  
吉田 優、神戸大学消化器内科

国崎玲子、木村英明、横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患（IBD）センター  
上野義隆、広島大学光学医療診療部  
友次直輝、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター  
井上永介、北里大学臨床統計部門  
樋渡信夫、総合磐城共立病院院長  
飯島英樹、大阪大学消化器内科  
中村好宏、防衛医科大学  
佐々木巖、宮城検診プラザ

A. 研究目的

クローン病は、高頻度に術後再発を来とし、再手術を必要とする場合も少なくないことで知られる。一方、術後治療を適切に行うことにより再発・再手術を回避し、ひいては長期予後の改善につながる可能性が指摘されている。本研究の目的は、クローン病術後の標準的術後管理方法を確立することである。

B. クローン病外科治療と Infliximab 術後併用療法前向き臨床試験（途中経過）

2012年3月に43例の登録をもって登録を終了した。2014年3月末に、すべての症例の間差治療期間が終了する予定である。オープンラベル法であることから中間解析が可能であったが、登録数が少ないことから実施しなかった。2014年1月時点での試験の状況は、

- 1) 試験終了 40 例、未終了 3 例。
- 2) 症例報告書 (Case report form) の提出終了は 31 例。
- 3) 脱落例は 8 例で、その内訳は、試験登録基準を満たさない、来院拒否、内視鏡検査未施行、同意撤回、経過中合併症の併発であった。
- 4) 再発基準を満たすものは Infliximab 併用群では 12 例中 1 例、非併用群は 11 例中 10 例であった。

### C. クロウン病術後管理方法の試案 (012014 版) の作成

昨年度の試案を一部修正した。

#### 序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

#### 1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

#### 2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その病変再発は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持

療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から1年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

#### 3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常の寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高いと考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

#### 4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

### D. 倫理面への配慮

Infliximab 術後併用療法前向き無作為試験を実施するにあたり、各施設における倫理委員会の承認を得た。

### E. 考察

クローン病術後管理のポイントは、言うまでもなく術後再発、再手術の予防である。積極的な内科治療の介入として、現時点では高リスク群に対する Infliximab や Adalimumab などの生物学的製剤の術後投与が選択される。しかし、低リスク群も含めた術後の全症例に対し、生物学的製剤の術後投与が必須であるという根拠はない。医療経済上も、適正使用方法の確立が必要である。

かかる観点から、Infliximab 術後併用療法の有用性を検証するとともに、標準的術後管理方法を提示することが、まず求められよう。

### F. 結論

クローン病術後の標準的かつ具体的な術後管理方法の確立を目指し、Infliximab 術後併用療法の

臨床試験および管理指針試案を作成した。

G. 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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
なし



回腸囊炎に関する調査研究-「寛解」の定義について-

研究分担者 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 教授

研究要旨：回腸囊炎の寛解の定義（案）を検討し、既存の診断基準、難治の定義との齟齬を検討した。寛解の定義は、病態や治療経過を検討する上で重要な概念であることに加え医療給付の問題とかかわる可能性があり、慎重に決定する必要がある。

共同研究者

杉田 昭、小金井一隆、横浜市民病院外科  
二見喜太郎、東大二郎、福岡大学筑紫病院外科  
畠山勝義、飯合恒夫、新潟大学消化器・一般外科

科

池内浩基、兵庫医科大学外科  
藤井久男、奈良医科大学中央内視鏡・超音波部  
舟山裕士、高橋賢一、東北労災病院大腸肛門外科

科

吉岡和彦、関西医科大学付属香里病院外科  
亀岡信悟、東京女子医科大学第二外科  
渡邊聡明、東京大学腫瘍外科

楠 正人、三重大学消化管・小児外科学

羽根田祥、渡辺和宏、鈴木秀幸、東北大学大学院生体調節外科学分野

根津理一郎 大阪労災病院外科

佐々木巖、宮城検診プラザ

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対するパウチ手術の増加につれて、回腸囊炎症例の中に抗菌剤治療に抵抗性あるいは依存性の症例などの「難治」例が散見されるようになってきた。昨年度の報告において、「難治」を定義したと同時に、その定義に基づきアンケート調査を行ったところ、全パウチ手術症例の約5%に難治例が認められた。

難治例の治療を考えるにあたって、根治的な治療法が不明である現状においては、「寛解」導入

あるいは「寛解」維持という考え方が必要になる。そのためには、まず、「寛解」を定義することが必要である。また、そのことは医療給付の観点からも重要と考えられる。本研究の目的は、回腸囊炎の「寛解」を定義することである。

B. 研究方法

6名のワーキンググループ（藤井、池内、飯合、小金井、東、福島）を結成し、討議により「寛解」の定義試案を作成した。

（倫理面への配慮）

今回の「寛解」の定義案を作成する過程においては、個人情報をはじめとする倫理的な問題点は生じないものと判断された。

C. 研究結果

回腸囊炎「寛解」の定義（案）を提示し、今後さらに検討を継続することになった。

（案1）寛解は、すべての治療を中止し診断基準にあげた臨床症状が消失した状態を1ヶ月間以上継続した状態を指す。内視鏡的には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態。

（案2）寛解は、強力な治療\*を中止し診断基準にあげた臨床症状が消失した状態を1ヶ月間以上継続した状態を指す。内視鏡的には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態。（\*強力な治療とは、抗菌剤、プレドニソロン、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法を指す）内視鏡的には、診断基準にあげた中等度以下の所

見を認める状態。

(案3) 寛解は、診断基準にあげた臨床症状がすべて消失した状態を1ヶ月間以上継続した状態を指す。内視鏡的には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態。

欧米では、Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) が用いられる場合が多く、寛解の定義にあたってはPDAIとの齟齬を避ける配慮が必要である。組織学的所見は「寛解」基準には含まれないこととしたため、PDAIから組織学的基準を省いたmodified PDAI (mPDAI) との関連を検討した。その結果、今回の寛解の定義(案)で診断基準内視鏡所見で中等度の所見を認めた場合は、臨床所見が消失してもmPDAIでPouchitisと診断される可能性がありうると考えられた。そのため、「内視鏡的には、診断基準にあげた「中等度以下の所見を認める状態」を「軽度以下の所見を認める場合」とした方が良いという意見が述べられた。

#### D. 考察

今後、回腸囊炎難治例が増加が予想されているが、治療経過によって「寛解」あるいは「再燃」といった定義を明確にする必要がある。

前年度の報告において、主要診療機関にアンケート調査したところ、潰瘍性大腸炎に対する全ての回腸囊作製手術の約5%に難治例が認められた。これらの症例の多くは、抗菌剤依存性あるいは抵抗性の症例であるが、難治例の臨床経過や各種の治療法を比較検討する上で、「寛解」を明確に定義する必要が生じる。

「寛解」の定義を行う上で問題点を整理すると、

- 1) あくまで難治例に適応される概念にとらえた方が良い。
- 2) 寛解と治癒を混同せず区別する。
- 3) 寛解を維持する上で、強力な治療を要する場合、「寛解維持療法」としてとらえ医療給付の適応が検討されるように考慮する。

などがあげられる。問題点を整理した背景には、

- 1) 難治に当てはまらない多くの回腸囊炎症例は、

抗菌剤投与によって「治癒」すること、2) 難治例であっても抗菌剤の継続投与によって臨床症状が軽快した状態で維持しうるが、治療中止によって容易に症状の増悪を認める症例が多いこと、などがある。これらを踏まえ「寛解」を定義することが必要である。

臨床現場を考慮した場合、「寛解状態」の判定に、内視鏡検査を必須とするのは現実的でない。しかし、内視鏡検査は病態の把握や治療効果の判定や治癒機転の解析などには極めて重要と考えられる。従って、内視鏡検査が寛解の判断に不可欠ではないが、積極的に施行される状況が望ましいと考えられる。

mPDAIとの齟齬を避けるという観点からみると、内視鏡所見をどう扱うかという問題とほぼ同義である。回腸囊炎では、臨床症状と内視鏡所見の乖離はしばしば経験される場所であり、問題を難しくしている。

手術を経験した症例にとって術後の「難治」の状態は決して許容できるものではない。「寛解」を定義することは、難治例に対する適切な治療法の開発に向けた第一歩と位置付けられる。

#### E. 結論

回腸囊炎における「寛解」の定義を検討した。今回は、意見の集約が図られなかったため、今後の継続課題とした。寛解の定義付けは、難治例の治療法の確立をはじめとする様々な臨床研究の進展に貢献しうるものと考えられる。

#### 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 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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）

—多施設共同研究—（中間報告）

分担研究者	杉田 昭	横浜市立市民病院	炎症性腸疾患センター
共同研究者	池内 浩基	兵庫医科大学	炎症性腸疾患学講座
	福島 浩平	東北大学	胃腸外科
	舟山 裕士	東北労災病院	大腸肛門外科
	楠 正人	三重大学	消化管、小児外科
	二見喜太郎	福岡大学筑紫病院	外科
	亀岡 信悟	東京女子医科大学	第2外科
	根津理一郎	西宮市立中央病院	外科
	渡邊 聡明	東京大学	大腸肛門外科
	藤井 久男	奈良県立医科大学	中央内視鏡、超音波

研究要旨：高齢者は併存疾患を多く持ち、また侵襲に対する予備力が少ないことから、高齢者潰瘍性大腸炎症例では原病の増悪や免疫抑制効果の強い治療によって感染性合併症などを併発し、重篤な状態になるなど若年者と異なる可能性がある。近年、高齢で手術を必要とする潰瘍性大腸炎症例が増加している。高齢者手術例の合併症予防との術後の良好な QOL のために適正な手術適応、手術時期、手術術式、術前術後管理を確立することが重要である。

高齢者潰瘍性大腸炎手術例を「初回手術時年齢が 70 歳以上」と定義し、本研究を多施設共同研究による外科プロジェクト研究とした。今回は本研究班研究協力施設での高齢者潰瘍性大腸炎手術例の現状を retrospective にアンケート調査により分析することとし、調査票を作成して 2004 年から 2013 年までの 10 年間の手術例について手術適応、手術時期、手術術式、術前術後合併症、短期、長期臨床経過など検討した。

高齢者潰瘍性大腸炎手術例の手術適応は重症、難治、大腸癌または dysplasia のうち、重症が 38% と多く、難治では術直前の performance status が著しく低下していた。手術術式は大腸全摘、回腸人工肛門造設術が 49% と最も多く、続いて回腸囊肛門管吻合術が 15% であり、最終手術後は大腸全摘術、自然肛門温存術ともに PS が改善し、79% の症例が社会復帰した。術後合併症は一期目（初回）手術の短期（1 カ月以内）に 54% と多くの症例で発生し、重篤な合併症である肺炎が 17%、敗血症が 13% を占めた。手術後死亡は 16%（23 例）で、手術関連死は 14 例であり、その原因は他の合併症の併発も含めて肺炎が 86% と高率であった。

高齢者潰瘍性大腸炎手術例では人工肛門症例を含めて術後 QOL は改善していることから適応のある症例には積極的に手術を考慮し、術後合併症として肺炎が予後を規定することから時期の遅れなく手術を行い、その予防、治療に留意することが重要である。

## A. 研究目的

高齢者は併存疾患を多く持ち、また侵襲に対する予備力が少ないことから、高齢者潰瘍性大腸炎症例では原病の増悪や免疫抑制効果の強い治療によって感染性合併症などを併発し、重篤な状態になるなど若年者と異なる可能性がある。近年、高齢で手術を必要とする潰瘍性大腸炎症例が増加している。高齢者手術例の合併症予防との術後の良好な QOL のために適正な手術適応、手術時期、手術術式、術前術後管理を確立することが重要である。

高齢で手術を行った潰瘍性大腸炎症例の手術、術後経過を分析し、適正な手術適応、手術時期、手術術式、術前術後管理を検討する。

## B. 方法、対象

1. 対象：高齢者潰瘍性大腸炎手術例を「初回手術時年齢が 70 歳以上」と定義し、2004 年から 2013 年までの 10 年間の手術例を検討対象とした。

### 2. 方法

高齢で手術を行った潰瘍性大腸炎症例に対して、今回は手術適応、手術時期、手術術式、術前術後合併症、短期、長期臨床経過などについて、多施設共同研究で retrospective にアンケート調査を行い、現状を明らかにして、適正な手術適応、手術時期、手術術式、術前術後管理を検討することとした。

以下の検討項目をふくむ調査票を作成して共同研究を行う各施設で症例ごとに記入し、これらを集計した。

### 3. 検討項目

(1) 手術適応：重症、難治、大腸癌または dysplasia

難治例では performance status (PS) を含む。

(2) 術前併存疾患

(3) 術前治療：

①種類：ステロイド、血球成分除去療法、生物学的製剤、タクロリムスなど。

②術前期間

③術前治療に関連する合併症

(4) 手術時期

(5) 手術術式

(6) 術後合併症：短期（術後 1 ヶ月以内）、晩期（短期以降）の術後合併症（分割手術例では各時期の手術後についても検討）

(7) 術後死亡、原因

(8) 術後機能（難治例では PS を含む）

## C. 結果

集積した症例数は 157 例であり（表-1）、今回は解析が可能であった 143 例について検討した。

症例の男女比は 100 : 43、潰瘍性大腸炎発症年齢は平均 68 歳、初回手術時年齢は 75 歳、最終手術時年齢は 76 歳、調査票記入時年齢は 76 歳であった（表-2）。

### 1. 手術適応（表-3）

重症 38%、難治 49%、大腸癌または dysplasia 23% であり、重症と大腸癌または dysplasia の頻度が若年者群に比べて高かった。

#### (1) 難治例

手術例は内科治療での寛解導入、維持が困難な症例だけでなく、performance status の低下した症例が 50%（37/74 例：回答のあった 74 例中 37 例）にみられた（表-4）。PS を健常時と手術直前と比較すると、健常時は PS 0 または 1 の症例が 92% であったが手術直前には 62% 名で低下しており、手術直前の PS 低下は著しく低下していた（表-5）。

### 2. 術前併存疾患（表-6）

術前の併存疾患合併率は 84%（72/86 例）と高く、心疾患が 25 例、糖尿病が 15 例と多くみられた。

### 3. 手術直前治療（表-7）

手術直前の治療として prednisole 投与が 69% と最も多く、免疫調節剤 14%、シクロスポリン 2%、インフリキシマブ 1.4%、タクロリムスは 6% の症例で使用されていた。

### 4. 手術術式（表-8）

手術術式には大腸全摘術（回腸人工肛門造設術）、結腸（亜）全摘術（直腸吻合術）、結腸全摘