

(Hartmann 手術) (最終手術)、回腸囊肛門吻合術、回腸囊肛門管吻合術、結腸垂全摘術 (S 状結腸粘液瘻) がある。今回の検討では大腸全摘術が 49% と約半数を占め、続いて回腸囊肛門管吻合術 15.3%、結腸全摘 (Hartmann 手術) (最終手術) 11.2%であった。

5. 手術後合併症

一期目手術 (初回手術) の合併症は短期 (1 カ月以内) が 54% (56/103 例)、晩期 (それ以降) が 16% (15/96 例)、二期目手術例では短期 20% (3/15 例)、晩期 21% (3/14 例)、三期目手術では短期 0% (0/5 例)、晩期 25% (1/4 例) であり、一期目手術後に重篤な合併症がみられた。

一期目手術の術後短期合併症は 54% (56/103 例) と高頻度で、創感染が 27 例と最も多くを占め、重篤な全身合併法である肺炎を 17 例 (18%)、敗血症を 13 例 (13%) にみとめた (表-9)。肺炎の起炎菌のうち、MRSA は 4 例、カンジダは 1 例であった。術後晩期合併症は 16% (15/96 例) と減少し、肺炎は 1 例のみであった (表-10)。

6. 最終手術後の術後経過

自然肛門温存例の排便機能は排便回数が 6 回/日 (中央値) (n=22) で soiling は 12% (6/26 例)、夜間排便は 33% (8/24 例)、人工肛門症例のうち管理困難例は 1.4% (1/76 例) と良好であった。また、PS を健常時、手術直前、最終手術後で比較すると、PS 0 または 1 の症例はそれぞれ、92%、62%、76%を手術直前に低下した PS は術後に改善がみられた (表-11)。社会復帰は 79% (67/85 例) と高率であった。

7. 死亡例

手術後死亡例は 16% (23/143 例) と頻度が高く、術後 1 カ月以内の死亡例は 5% (7/143 例) であった。死亡例のうち手術との関連があると考えられた症例は 64% (14/22 例) とであった。これらの症例の死亡原因は肺炎が 86% (12/14 例) と最も多くを占め、他の合併症が併存した症例もみられた (表-12)。

D. 結語

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。今後さらに術後 QOL などの手術の効果、合併症の危険因子などを詳細に解析する予定である。

E. 文献

1) 杉田昭：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—。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 24 年度総括、分担研究報告書。P90

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. 高齢者潰瘍性大腸炎手術例の多施設共同研究参加施設

兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座	50例
東北大学胃腸外科	11
東北労災病院大腸肛門外科	11
三重大学消化管、小児外科	11
福岡大学筑紫病院外科	10
東京女子医科大学第2外科	8
大阪労災病院外科、西宮市立中央病院外科	4
東京大学大腸肛門外科	2
奈良県立医科大学中央内視鏡、超音波部	1
横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター	49

表-2. 高齢者UC手術例の概要 (n=143)

M:F	100:43
UC発症年齢(平均)	68才(33-88)
初回手術時年齢(平均)	75才(70-89)
最終手術時年齢(平均)	76才(70-89)
調査時年齢(平均)	76才(70-89)

表-3. 高齢者UC手術例の手術適応 (n=143)

重症	54例 (38%)
難治	66例 (49%)
大腸癌、dysplasia	33例 (23%)

表-4. 高齢者UC手術例の手術適応
難治 (n=66)

◆内科治療で寛解導入困難	21例
寛解維持困難	26
合併症発生	8
◆ステロイド	
大量投与	8
副作用	8
◆PS低下	37(50%、37/74例)

表-5. 高齢者UC症例の手術適応
難治 (PS低下) (n=37)

PS	0	1	2	3	4
健常時	49	12	2	3	0
手術直前	32	14	10	15	4

表-6. 高齢者UC手術例の従前併存疾患
(n=86)*

併存疾患あり	84% (72/86例)
心疾患	25例
肺疾患	9
糖尿病	15
深部静脈血栓	9
その他	47

* : 併存疾患の有無について記載のあった症例

表-7. 高齢者UC手術例の手術直前治療 (n=143)

5ASA	71例	(50%)
Prednisolone	98	(69%)
	経口37例、静注36例、注腸2例	
	総量(中央値) (n=107)	1000mg(0-7500)
	術前1ヶ月(中央値)(n=62)	508mg(0-3000)
Azathioprine	16	(11%)
6MP	4	(3%)
血球成分除去療法	35	(24%)
CyA	3	(2%)
IFX	2	(1.4%)
タクロリムス	6	(6%)

表-8. 高齢者UC手術例の手術術式 (n=143)

一期目手術

大腸全摘、回腸人工肛門造設術	70例	(49%)
結腸(亜)全摘、直腸温存術(吻合)	12	(8.4)
結腸全摘、Hartmann手術(最終)	17	(11.2)
回腸囊肛門吻合術	4	(2.8)
回腸囊肛門管吻合術	22	(15.3)
結腸亜全摘、S状結腸粘液瘻造設術	10	(7)
その他		

表-9. 高齢者UC手術(一期目)の術後合併症
短期* (n=103)**

合併症あり	54% (56/103例)
創感染	27例
肺炎	18 (17%)
	細菌性: 7(MRSA 4), 真菌性: 1(カンジダ)
敗血症	13 (13%)
腹腔内膿瘍	5
縫合不全	4
腸閉塞	4
肺塞栓	1

*: 術後1カ月以内

** : 合併症の有無についてについて記載のあった症例

表-10. 高齢者UC手術(一期目)の術後合併症
晩期* (n=96)**

合併症あり	16% (15/96例)
回腸嚢炎	2
肺炎	1
腹腔内膿瘍	1
縫合不全	1
腸閉塞	1
吻合部狭窄	1
胆嚢結石	1

*: 術後1カ月より以降

** : 合併症の有無についてについて記載のあった症例

高齢者UC手術(二期目)の術後合併症
短期* (n=15)**

合併症あり	20% (3/15例)
腸閉塞	2
肺炎(真菌性)	1

*:術後1カ月以内

** :合併症の有無について記載のあった症例

表-11. 高齢者UC手術例の最終手術後術後経過 (n=123)*

PS	0	1	2	3	4
健常時 (n=66)	49 (74%)	12 (18%)	2	3	0
手術直前 (n=75)	32 (43%)	14 (19%)	10	15	4
最終手術後 (n=69)	38 (55%)	19 (21%)	6	2	3

* : 初回手術後経過 (中央値) 32カ月 (0.13-170)

表-12. 高齢者UC手術の死亡例（手術との関連あり）(n=14)
死亡理由

肺炎	86% (12例)
併存：	胆嚢穿孔1、腸炎1、脳梗塞1、 創哆開1、残存結腸再燃1*
肺塞栓	7% (1例)
敗血症	7% (1例)

*：上行結腸癌で結腸部分切除術後

クローン病肛門部病変の重症度の検討

研究協力者 二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 教授
東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科 講師
石橋由紀子 福岡大学筑紫病院外科 助教

研究要旨：クローン病肛門部病変に対する治療法の選択ならびに治療効果の判定には重症度としての指標が必要となる。平成 24 年度第 2 回総会において 1995 年に報告された PDAI を改変した modified PADA を提案し外科治療の選択に有用な指標となることを報告した。今回、治療後 6 ヶ月以上観察中の 71 例の経過を検討し、治療法選択の指標としての妥当性ならびに治療効果の判定にも有用となることを示した。

用性を検討した。

A. 研究目的

平成 23 年 10 月に刊行した「クローン病肛門部病変のすべて—診断から治療まで—」¹⁾には、症状からみた重症度分類を記載したが、適切な治療法の選択、治療効果の判定には充分とはいえ、病態まで加えてより客観的な指標として臨床的に活用できる重症度分類が求められており、平成 24 年度第 2 回総会において一つの案を呈示した。今回、さらに症例を集積し、治療後の経過から治療法選択の妥当性ならびに効果判定の指標としての有用性の検討を行った。

B. 研究方法

PDAI ((Perianal disease activity index) ²⁾は、症状を中心に種々の病態が評価された実用性の高い重症度分類であるが、項目の中に sexual activity が含まれていることに問題があり、未成年者が多いクローン病では適応できないことも少なくなく、また社会性から日本人にはそぐわないと考え、この項目を就学、就業状況を指標とした social activity に改変した modified PDAI を提案した（平成 24 年度第 2 回総会）。今回、肛門部病変に対する治療後 6 ヶ月以上観察中の 71 例を対象として治療効果を調査して、治療選択ならびに効果判定の指標としての modified PDAI の有

C. 研究結果

対象は 71 例（年齢 37.6 歳、男女比 47 対 24、小腸型 6、小腸大腸型 61 例、大腸型 4 例）で、治療後経過観察は平均 14.2 ヶ月（6～23 月）であった。治療開始時の modified PDAI は 8.99（1～18）で、最終観察時には 5.23 に軽減した。総点別の検討では、5 点以下では拡張術以外に外科治療を要することは稀であった。6 点以上になると瘻孔や膿瘍に対する外科治療が必要となり、軽症例や単発例には切開排膿で効果が得られた（mod PDAI 9.85→6.90）。複雑多発例になると seton 法ドレナージの適応となり、治療前 11.40 から最終観察時 8.79 に減少したが、seton 法は症状軽減にはすぐれるがドレナージを継続する外科治療であり、瘻孔の数が score に影響するため mod PDAI では高めに出ることに留意しなければならない。16 点以上になると人工肛門の適応が考慮されることになる。抗 TNF α 抗体製剤についても検討したが約 80%の症例に投与されており肛門部病変の重症度だけで適応を決めるのは難しいと思われた。Social activity に関しては治療効果がよく反映されていた [mod PDAI 11.16→0.78]。

D. 考察

自験例の検討から、modified PDAI を外科治療選択の指標とすることは治療経過からみて妥当で、治療効果の判定にも有用な指標になるものと思われた。問題点としては seton 法症例における効果判定では瘻孔の数は継続されるため、score が高めに出ることであり、今後の課題として検討していきたい。

E. 結論

sexual activity を social activity に改変した modified PDAI はクローン病肛門部病変に対する治療法の選択ならびに治療効果の判定に有用で、重症度の指標として適応可能と考える。今後は外科系施設の意見を集約して、研究班としての案に仕上げていく予定である。

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

石橋由紀子、二見喜太郎：クローン病肛門部病変に対する重症度の検討. JDDW2013, 2013 年 10 月、東京

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

参考文献

1) 二見喜太郎：クローン病肛門部病変のすべて一診断から治療まで一. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 23 年度報告書：79-81、566-608、2012

2) Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn' s disease as measured by a new disease activity index. J Clin Gastroenterol 20: 27-32, 1995

時代変遷による潰瘍性大腸炎の外科的治療の検証

研究協力者 渡邊 昌彦 北里大学医学部外科学 教授

研究要旨 潰瘍性大腸炎の診断で手術を施行した 164 例を対象として、これを前期（69 例）、中期（56 例）、後期（39 例）に分けて手術適応やアプローチ法につき検討を行った。前期では緊急症例が 18.8%であり、難治性・狭窄症例が 68.1%を占めていた。また、腹腔鏡下手術は 1.4%であった。中期では腹腔鏡下手術の割合が 37.5%に増えていた。後期では緊急手術の割合が 30.8%に増加し、難治性・狭窄症例は 48.7%に減少した。一方、癌合併例の割合は増加し、腹腔鏡下手術が 46.1%まで増加した。潰瘍性大腸炎に対する内科的治療の進歩により、全手術症例数ならびに難治性症例は減少していた。一方、緊急手術や癌合併例の割合が増加していた。腹腔鏡下手術の普及にともない、その割合も増加していた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する内科的治療の進歩により手術症例は減少傾向にある。時代変遷による潰瘍性大腸炎に対する手術治療の変化を検証し、手術のアプローチ法についての妥当性を明らかにする。

B. 研究方法

1998 年から 2012 年までに潰瘍性大腸炎の診断で手術を施行した 164 例を対象とした。これを 1998 年から 2002 年までの前期（69 例）、2003 年から 2007 年までの中期（56 例）、2008 年から 2012 年までの後期（39 例）の 3 群に分けて手術適応やアプローチ法についての検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、患者様への十分な説明のうえ、患者様の自由意思選択下に文書による承諾を得て行われたものである。

C. 研究結果

前期では緊急 13 例（18.8%）、待機 56 例（81.2%）であった。手術適応は癌・異型（A 群）が 9 例（13.0%）、難治性・狭窄等（B 群）が 47 例（68.1%）、出血・中毒性巨大結腸症等（C 群）が 13 例（18.8%）であった。アプローチ法は開腹（OS）が 32

例（46.4%）、HALS が 36 例（52.2%）、腹腔鏡下（LS）が 1 例（1.4%）であった。中期では緊急 10 例（17.9%）、待機 46 例（82.1%）であり、手術適応は A 群 3 例（5.4%）、B 群 43 例（76.8%）、C 群 10 例（17.8%）であった。アプローチ法は OS が 30 例（53.6%）、HALS が 5 例（8.9%）、LS が 21 例（37.5%）であった。後期における緊急手術は 12 例（30.8%）、待機手術は 27 例（69.2%）であった。手術適応では A 群 7 例（17.9%）、B 群 19 例（48.7%）、C 群 13 例（33.3%）であり、アプローチ法は OS が 20 例（51.3%）、HALS が 1 例（2.6%）、LS が 18 例（46.1%）であった。

D. 考察

本研究において、潰瘍性大腸炎に対する全手術症例数ならびに難治性症例は、内科的治療の進歩の影響で減少していた。一方、緊急手術症例や癌合併症例の割合が増加していた。腹腔鏡下手術の普及にともない、その割合も増加していた。

E. 結論

潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下手術のエビデンスは確立されていないが、有用なアプローチであることが示唆された。今後は、その適応を考慮しながら症例の蓄積の必要性を再認識し、エビデンスを構築していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. M.Naito, T.Sato, T.Nakamura,
M.Watanabe: Short-term outcomes of
laparoscopic surgery to Crohn's disease
with fistulas or abscesses:

International Surgical Week 2013

2. 小澤平太, 中村隆俊, 内藤正規, 池田篤,
旗手和彦, 小倉直人, 佐藤武郎, 三浦啓壽,
筒井敦子, 山梨高広, 和田治, 小野里航, 渡
邊昌彦: 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下大
腸全摘術の検討: 第26回日本内視鏡外科
学会総会

3. 内藤正規, 佐藤武郎, 小倉直人, 山梨高
広, 三浦啓壽, 筒井敦子, 中村隆俊, 渡邊
昌彦: クロウン病に対する腹腔鏡下手術の
妥当性の検討 特に瘻孔や膿瘍を伴った症
例に対しての有効性と安全性について: 第
68回日本大腸肛門病学会学術集会

G. 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

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

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授

研究要旨：本プロジェクトは、本邦難治性潰瘍性大腸炎(UC)症例におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染性腸炎に対する診断と治療に関するコンセンサスの作製を試み実地医療に役立てることを目的としている。既に、本プロジェクトメンバーが経験した症例により CMV 腸炎合併難治性 UC 症例の診断根拠・臨床経過・治療経過・内視鏡所見を解説した症例集を刊行した。次の課題として、UC 難治化に関与する CMV 感染性腸炎の存在を的確に診断し治療上有用な診断法を明らかにする比較試験を実施し一定の結論を得たことから論文作製に着手し、さらに CMV 感染性腸炎合併難治性 UC に対する適切な治療法の指針策定を目指した prospective study を開始した。

石黒 陽 (弘前大学 光学医療診療部)
仲瀬裕志 (京都大学 消化器内科)
大宮美香 (関西医科大学枚方病院 消化器内科)
池田圭祐 (福岡大学筑紫病院 病理)
平井郁仁 (福岡大学筑紫病院 消化器科)
長沼 誠 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)
松岡克善 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)
福知 工 (大阪府済世会中津病院 消化器内科)
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院 内科)
平山圭穂 (東邦大学医療センター佐倉病院 内科)

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)の難治性要因としてサイトメガロウイルス(CMV)再活性化に伴う腸炎の合併が関与することが世界的に注目されている。しかし、的確な治療法選択に対して有用な難治性 UC に CMV 腸炎の合併を判断する診断法は未だ確立していないのが現状である。そこで、研究課題 1：本プロジェクト参加施設で治療された CMV 腸炎合併難治性 UC 症例を登録し、各種臨床情報に加え血中 CMV 抗原測定、病変部組織中 CMV 抗原免疫染色に加え PCR 法による CMV/DNA 定量化を実施し、各検査結果を比較解析する。

また、難治化した UC 症例に CMV 感染性腸炎の合併と判断された場合の治療戦略は確立されていない。そこで、研究課題 2：CMV 腸炎合併難治性 UC 症例に対して実施された各種治療法の治療結果を比較検討することを目的とする。

B. 研究方法

研究課題 1：

集計センターを東邦大学医療センター佐倉病院内科講座に置き、本プロジェクト参加施設において CMV 腸炎合併 UC と診断された症例出現後直ちに集計センターに症例登録を実施、その後血中 CMV 抗原結果を含む各種臨床データを記入した調査票と共に、病変部位および病変近傍非病変部位から採取した大腸粘膜検体の一部を京都大学医学部消化器内科学講座へ、一部は福岡大学筑紫病院病理学講座へ搬送した。京都大学医学部消化器内科学講座では組織中に存在する CMV・DNA 定量を PCR 法で実施した。福岡大学筑紫病院病理学講座では通常病理学検査に加え大腸粘膜中の CMV 抗原免疫染色を実施した。それら全ての結果は、東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座に集積解析され、各種臨床情報や血液検査そして内視鏡検査所見と共に、血中 CMV 抗原量・病変部 CMV 免疫染色法・

病変部 CMVPCR 法値間の比較分析を試みた。

研究課題 2 :

本研究班参加全施設に対し参加を求め、CMV 感染性腸炎合併難治性 UC と診断されたと同時に登録する前向き研究を開始した。診断された症例は治療が開始されると同時に慶応義塾大学医学部消化器内科学講座に登録、その後の臨床経過を書類に記載し提出することとした。登録症例から得られた各種治療法とその後の臨床経過を分析し、CMV 腸炎合併難治性 UC における適切な治療法のアルゴリズムの作成を探索することにした。

C. 研究結果

研究課題 1 に関する詳細は京都大学医学部消化器内科学講座仲瀬先生作成の報告書を参照していただきたい。

研究課題 2 : 現在までに 39 症例が登録されており、登録患者の背景は Fig. 1 に示す。CMV 再活性化腸炎の診断根拠は CMV antigenemia 79%、組織免疫染色 23%、組織中 CMV・PCR 法 15%、組織封入体所見 3% であった。登録後実施された治療法に関しては 39 症例中 27 症例が解析可能であり、12 症

例では抗ウイルス剤のみの投与が実施され、15 症例では抗ウイルス剤は実施されず、ステロイド剤減量のみ実施された症例が 4 例とステロイド投与に加え内科治療の強化療法が実施された症例が 11 例含まれていた。そこで、抗ウイルス剤投与症例群と未投与症例群間でその後の治療経過を比較した結果、抗ウイルス剤未投与症例群が投与症例群に比べ改善を示した患者割合が有意に高かった (Fig. 2)。両群間において、平均年齢・罹病期間・罹病範囲・臨床的重症度 (Mayo スコア)・内視鏡的重症度 (Mayo 内視鏡スコア)・ステロイド投与量・免疫抑制剤併用率・血中 CMV 抗原個数に関して相違は認めなかった。

D. 発展性と展望

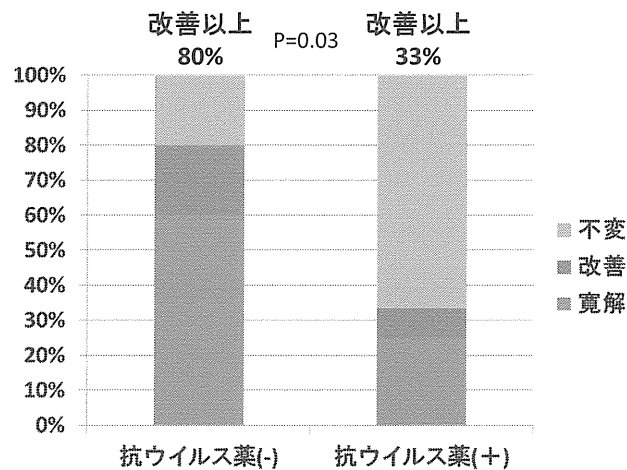
研究課題 1 に関しては論文作成が終了し、近日中に英文投稿予定である。

研究課題 2 に関しては、症例の登録中であり更なる症例を集積し詳細な解析を実施予定であり、その結果で CMV 再活性化腸炎合併に伴う難治性 UC 症例に対する治療のアルゴリズム策定を試みる。

CMV再活性化判明時の臨床背景

	抗ウイルス薬未使用 (n=15)	抗ウイルス薬使用 (n=12)	
平均年齢(才)	52.7	46.3	0.51
罹病期間(年)	9.0	2.9	0.11
罹患範囲(全:左)	11:4	9:3	0.71
重症度(重:中)	5:10	3:9	0.68
Mayoスコア	9.0	8.8	0.83
Mayo内視鏡スコア	2.7	2.3	0.08
登録前ステロイド使用	7(47%)	7(58%)	0.58
登録前 免疫抑制剤2剤以上	7(47%)	6(50%)	0.82
CMV抗原個数	2.6	6.0	0.42

Fig.1



寛解: Partial Mayo 0-1
 改善: すべてのスコア1以上減少

Fig.2

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

研究分担者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター佐倉病院内科 教授

研究要旨：難治性潰瘍性大腸炎(UC)に対してインフリキシマブ(IFX)の投与が新規治療法と開始されたが、クローン病(CD)とは寛解導入時における治療成績に相違が認められた。またUCに対するIFXの有効性はIFX投与2週間後のCRP値の改善度合いによって決定され、大腸全的術を含めた長期経過の予測因子になることが推測された。

岩佐亮太（東邦大学医療センター佐倉病院 内科）
山田哲弘（東邦大学医療センター佐倉病院 内科）
竹内健（東邦大学医療センター佐倉病院 内科）

A. 研究目的

インフリキシマブ(Infliximab: IFX)はクローン病治療の中心的薬剤として汎用されてきたが、最近新たに難治性潰瘍性大腸炎(UC)の治療薬として投与が追加開始された。しかし、CDに比べ投与実績の少ないUCに対する治療成績は十分に明らかにされてはいない。また、CDに比べUCにおけるIFXの有効性は症例ごとのバラつきが多いとの報告が散見されている。そこで、難治性UCにおけるIFXの有効性を明らかにすると同時に、有効症例と無効症例の相違に関し臨床的背景と共に血中トラフIFX濃度を分析し比較検討した。

B. 研究方法

2010年から2012年の間、東邦大学医療センター消化器内科でIFX投与によって治療が実施された難治性UC72症例を対象とした。その各種背景因子は表1に示す。IFX投与は保険適応に従い、5mg/Kg体重で投与した。臨床的改善度合いの判定にはUCの活動性を示すpMayoスコアを用い比較検討した。臨床的改善はIFX投与開始後14週の時点でpMayoスコアが50%以上減少した場合を有効、50%未満の場合を無効、スコアが増悪した場合を悪化と定義した。また、血中のトラフIFX濃度は既に我々が報告している、f-IFX濃度を測定可能なELISA kitを用い測定した。

C. 研究結果

難治性UC72症例に対してIFX治療が実施され、14週の時点で32症例が有効、24症例が無効、16症例が増悪と判定された。有効症例群、無効症例群、増悪症例群、それぞれ

の群間における臨床的背景因子には有意な相違は認めなかった(表1)。

各症例群間におけるIFX投与開始後2週目の時点における血中トラフIFX値、pMayo値、CRP値、IFX投与前(week0)CRP値/IFX投与2週後CRP値比を検討したところ、pMayo値、CRP値、CRP比に有意な差を認めた(表2)。

また、Kaplan-Meier曲線による大腸全摘術回避率の解析では、有効症例群に比較して増悪症例群では回避率が有意に低値であった(Fig.1)。

D. 発展性と展望

難治性UC症例に対するIFX投与の長期的有効性の推測にIFX投与2週後のCRP値を用いることで推測可能になることが示されたことは臨床的に意義深い。さらに今後は、IFX投与前における症例の臨床的特徴を明らかにする必要があると思われる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) Ryota Iwasa, Akihiro Yamada, Ken Takeuchi, Yasuo Suzuki: The association between the effectiveness of IFX on maintenance of remission and the endoscopic findings in the patients with ulcerative colitis refractory to corticosteroids. Asian IBD symposium, Seoul, Korea, 2012. 11
 - 2) 岩佐亮太、竹内 健、鈴木康夫: 難治性潰瘍性大腸炎インフリキシマブ治療における

粘膜治癒の意義. 第9回日本消化管学会総会
学術総会, 東京, 2013年1月25日

- 3) 岩佐亮太、竹内 健、鈴木康夫 : 難治性潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ投与の有用性と内視鏡的粘膜評価 インフリキシマブ継続率・寛解維持率の検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会, 京都, 2013年5月10日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

Demographic variables in the 72 patients with active ulcerative colitis, responders, non-responders or worsened infliximab (IFX) induction therapy

Demography	IFX responder (n=32)	IFX non-responder (n=24)	IFX worsened UC (n=16)
Male gender - no. (%)	16/32 (50.0)	14/24 (58.3)	9/16 (56.3)
Age, year	37.5 [30.4-54.4]	36.3 [31.4-44.6]	25.3 [21.5-37.8] ^a
Duration of disease, year	6.0 [2.7-9.6]	4.1 [1.3-7.9]	2.3 [1.4-6.2]
Days after IFX-induction by UC flare-up	38.5 [27.3-69.3]	119.5 [44.0-183.5] ^b	70.0 [40.0-135.8] ^c
Dose of infused IFX, mg/kg	6.1 [5.3-6.6]	5.7 [5.5-6.3]	6.0 [5.2-6.7]
CRP (mg/dL)	1.20 [0.47-3.40]	0.87 [0.29-1.58]	0.82 [0.33-1.18]
Elevated CRP (>0.8mg/dL) - no. (%)	20/32 (62.5)	13/24 (54.2)	9/16 (56.3)
Partial Mayo Score (0-9)	7.0 [5.0-7.0]	7.0 [6.0-7.0]	7.0 [5.0-7.0]
Disease location - no. (%)			
Extensive	24/32 (75.0)	18/24 (75.0)	12/16 (75.0)
Left-sided	8/32 (25.0)	6/24 (25.0)	4/16 (25.0)
Corticosteroid dependent/ refractory disease - no. (%)			
Dependent	22/32 (68.8)	17/24 (70.8)	9/16 (56.3)
Refractory	9/32 (28.1)	4/24 (16.7)	7/16 (43.8)
Present intolerance of IFX - no. (%)			
Acute reaction	5/32 (15.6)	1/24 (4.2)	1/16 (6.3)
Delayed reaction	0/32 (0)	0/24 (0)	0/16 (0)
Acute + Delayed reaction	0/32 (0)	0/24 (0)	0/16 (0)
Concomitant medication - no. (%)			
5-Aminosalicylates	29/32 (90.6)	24/24 (100.0)	15/16 (93.4)
Corticosteroids	21/32 (65.6)	16/24 (66.7)	13/16 (81.3)
Azathioprine/ Mercaptoprine	8/32 (25.0)	8/24 (33.3)	4/16 (25.0)
Previously failed with more than 2 kind of immunosuppressant - no. (%)	5/32 (15.6)	3/24 (12.5)	6/16 (37.5)
Smoking status - no. (%)			
Current smoker	4/32 (12.5)	1/24 (4.2)	1/16 (6.3)
Nonsmoker	25/32 (78.1)	23/24 (95.8)	11/16 (68.8)
Former smoker	3/32 (9.4)	0/24 (0)	4/16 (25.0)

表 1

Certain values are presented as the median [interquartile range] values and compared by Wilcoxon-Mann-Whitney test. Categorical variables are compared by Fisher's exact test. ^a The age was significantly ($P=0.0225$) younger in worsened Group vs responder Group. Days after initiation of IFX-induction were significantly longer in non-responders ($P=0.0035$) or worsened UC ($P=0.0404$) vs responders.

Comparison of the trough functional serum IFX levels, partial Mayo Score and CRP in three groups at 2 week after initiation of IFX infusion

Variable	IFX responder (n=32)	IFX non-responder (n=24)	IFX worsened UC (n=16)	P_1 Value	P_2 Value
Trough f-IFX ($\mu\text{g/mL}$)	23.3 [19.9 - 31.4]	28.6 [22.8 - 34.0]	24.3 [21.9 - 29.1]	N.S.	N.S.
Partial Mayo Score (0-9)	1.0 [0 - 3.0]	5.0 [3.8 - 6.0]	7.0 [4.0 - 8.0]	< 0.0001	< 0.0001
CRP (mg/dL)	0.07 [0.02 - 0.23]	0.21 [0.08 - 0.44]	0.65 [0.21 - 2.18]	0.0370	0.0022
CRP (Week2/ Week0) ratio	0.07 [0.02 - 0.19]	0.39 [0.08 - 0.85]	1.19 [0.76 - 1.89]	0.0010	< 0.0001

Values are presented as the median [interquartile range] values and compared by Wilcoxon-Mann-Whitney test. P_1 values: Responder vs Non-responder; P_2 values: Responder vs Worsened

表 2

Kaplan-Meier curves of the probability of colectomy in responders, non-responders or worsened UC after IFX-induction therapy

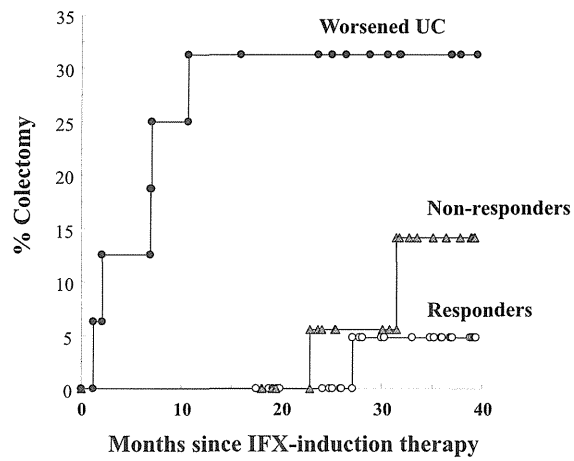


Fig. 1

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

分担研究者 高後 裕 旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学 教授

研究要旨：炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% と健常人に比較して高率であると報告されているが、本邦の IBD 患者の血栓症発症頻度に関する研究は少なく、多施設での前向き研究は行われていない。本研究は、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。昨年度は、当施設の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き研究の結果から、IBD 患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高率であること、中心静脈カテーテルの挿入や血液凝固関連マーカーの異常等が危険因子であることを示した。今年度は、多施設前向き試験の研究計画を作成し、当施設の倫理委員会から承認を得て、本試験への患者のエントリーを開始した。現在、8 施設が本試験に参加することを決定した。今後さらに参加施設を募り、本邦における IBD 患者の血栓症発症頻度や危険因子について明らかにしていく。

共同研究者

藤谷幹浩¹、安藤勝祥¹、伊藤貴博¹、稲場勇平¹、上野伸展¹、富永素矢¹、盛一健太郎¹、田邊裕貴¹、前本篤男^{2,3}、蘆田知史^{2,3}、高後 裕¹ (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¹、旭川医科大学消化管再生修復医学講座²、札幌東徳州会病院 IBD センター³)

対象とした大規模な多施設研究による血栓症の発症頻度およびその危険因子の解析は行われていない。本研究の目的は、IBD 患者における血栓症の頻度と危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることである。昨年度に行った、当施設の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き試験の結果を参考に、今年度は多施設前向き試験の研究計画を作成・実施することを目的とした。

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患 (IBD) における血栓症合併の頻度は 1~7.7% で、健常人と比較して高率であり、IBD は血栓症の独立した危険因子であると考えられている¹⁾⁻³⁾。また、血栓症を合併した IBD 患者は死亡率が高いとされる⁴⁾。一方、本邦における IBD 患者の血栓症の合併頻度について Sonoda らが単施設の前向き研究を行っており、IBD 患者 (47 人) の 17% に静脈血栓症 (無症候性を含む) を認め、高齢、内視鏡的重症度、D ダイマーおよびトロンビン-アンチトロンビン III 複合体高値が危険因子であったと報告している⁵⁾。しかし、本邦の IBD 患者を

B. 研究方法

単施設後ろ向き研究の解析の結果、全炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症者は 196 人中 15 人 (7.7%) であった。潰瘍性大腸炎患者では 53 人中 10 人 (17.3%)、クローン病患者では 143 人中 5 人 (3.4%) が発症しており、消化管癌 (2.9%)、その他の消化管疾患 (1.1%) に比較して、有意に頻度が高かった。発症部位はカテーテル関連と下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、門脈・下腸間膜静脈血栓症が多くを占めた (図 1)。

図 1