

潰瘍性大腸炎外科に対する治療指針 update への取り組み

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学附属病院 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎に対する外科治療指針を up-date する上で、検討すべき課題として就学期における難治例の手術適応、および潰瘍性大腸炎関連腫瘍の手術術式を採り上げて検討した。また、潰瘍性大腸炎に合併する肛門病変について実態を調査し、その臨床的特徴を明らかにした。

A. 研究目的

就学期における潰瘍性大腸炎（以下 UC）難治例が術後は見違えるように身体的・精神的成長を遂げ社会復帰を果たしている自験例から、社会的障害克服の面から就学期における手術適応を検討することにした。

UC 関連腫瘍（dysplasia/cancer 合併例）のサーベイランスについて認識が広まる中、外科治療方針についてはこれまであまり議論されていない。コンセンサス形成に向けて現状把握を試みた。

クローン病に合併する肛門病変はよく知られているが、UC に合併する肛門病変はまとまった検討がされていないので、実態を調査し、その臨床的特徴を明らかにすることにした。

B. 研究方法

1. 就学期における難治例の手術適応

小児炎症性腸疾患の内科治療担当医を想定して日本小児 IBD 研究会メンバー施設で診療に従事する医師を対象に、就学期患者の診療実態と就学期患者に対する外科治療についての意識を質問内容とするアンケート調査を行った。

2. UC 関連腫瘍の外科治療方針

研究班の外科系メンバー施設に対し、dysplasia/cancer 合併例に対する術式選択、リンパ節郭清度等、具体的な事項についてアンケート調査を行った。また、本邦報告例について、外科治療面から検討した。

3. UC に合併した肛門病変

研究班の外科系メンバー施設に対し、アンケート調査を行い、ついで、全国の日本大腸肛門病学会肛門科専門医の勤務する病院に対してもアンケート調査を行った。

（倫理面への配慮）

アンケート調査から得られた症例データは個人が特定できないよう匿名化した。

C. 研究結果

1. 就学期における難治例の手術適応

102 施設に郵送し、39 施設の医師から回答を得た（回収率 38%）。施設別内訳では総合病院・大学病院が 72%を占めていたが、診療患者数は 10 人

未満が 62%と 1 施設あたりの患者数は多くなかった。しかし、65%が手術例を経験しており、手術適応についても 93%が内科的治療無効の重症例であったがどのような状況で相対的治療を考えるかについてはステロイド長期投与や薬剤の副作用のほかに進学が困難になるおそれや将来的に内科治療ではコントロール困難と考えたときに手術を考えるという回答が少なくなかった。手術による QOL 低下についても肯定する意見は少なく、就学期特有の社会的障害（就学、進学、就職）を相対的適応として治療指針に加味することに反対する意見は少なかった。

2. UC 関連腫瘍の外科治療方針

21 施設中 18 施設から回答を得た（回収率 85.7%）。標準手術は、IAA 50%、IACA 25%、症例に応じて検討しているが 25%であった。なお標準手術として IACA を選択されている施設は、癌検出時には術式を変更されていた。リンパ節郭清度と郭清範囲については、癌検出領域のみ D2 郭清が 28%、癌検出領域のみ D3 郭清が 56%、癌検出以外の領域も郭清するが 16%と意見が分かれていた。

本邦報告例 113 例を集計した。77%が下腸間膜動脈領域に発生していた。癌病変数は、1 病変 66%、2 病変 15%、3 病変 11%、4 病変以上 8%であり、34%が多発例であった。術前異型上皮の診断にて手術を施行し、術後の病理検索で癌と診断されたものが、22 例（19%）存在した。このうち、41%は MP 以深の進行癌であった。また UC 術後の残存大腸からの癌発生例が 13 例報告されていた。

3. UC に合併した肛門病変

研究班外科系関連施設（以下 研究班施設）のアンケート調査結果により、UC に合併する肛門病変は、一般の肛門疾患やクローン病に合併する肛門疾患とはその臨床的特徴が異なる可能性が示唆された。

アンケート調査を依頼した日本大腸肛門病学会肛門科専門医の勤務する病院 94 施設中 30 施設から回答を得（回収率 31.9%）、2,365 例が集積された。肛門病変合併症例は 505 例、発症率は 21.4%であった。これは、研究班外科系施設の 8.6%よりも高い頻度であった。施設別合併頻度は 0

～85.7%と様々であった。術前には429例中、痔核が239例(55.7%)、痔瘻110例(25.6%)、裂肛72例(16.8%)の順に多く、術後では76例中、痔瘻39例(51.3%)、痔核21例(27.6%)、裂肛15例(19.7%)の順であった。

D. 考察

潰瘍性大腸炎の内科治療の進歩により治療の選択肢が増え、緊急手術を回避できる症例が増えている一方で、各種治療に抵抗し、炎症が慢性に持続したり、短期間に再燃する症例も依然存在する。小児例の相対的手術適応は治療に対する反応性や成長障害を含む薬剤の副作用を中心に考慮されてきた。就学期には就学、進学、就職といった社会的障害を受けやすい時期であり将来の進路に影響するので、安定した外科治療成績が得られる現在、就学期難治例には手術適応も念頭にいれるよう治療指針に注記が望まれる。

潰瘍性大腸炎関連腫瘍の本邦報告例の集計結果、病変は左側大腸に多く、術前に把握できている病巣のリンパ節郭清範囲は問題が少なくと思われたが、多発性が少なくなく、しかも、術前診断されていない進行癌病巣が少なからず存在することが判明し、潰瘍性大腸炎関連腫瘍の外科治療方針についてコンセンサスを形成することの重要性が浮き彫りとなった。

UCに合併した肛門病変は、痔核、裂肛、痔瘻の三大肛門疾患に加えて、UCに関連した二次性病変(瘻孔・膿瘍)、手術に関連した二次性病変(瘻孔・膿瘍)など多岐にわたって存在している。10例以上のUCを診療している肛門科施設の93.8%の施設が、何らかのUC肛門病変を経験していた。また33.3%の施設で、術前・術後症例の両者を経験していた。このことは、UC患者は術前術後にかかわらず肛門病変を合併しうることを示唆している。肛門科施設では、非手術例で痔核が、術後で痔瘻が多かったが、研究班施設では、非手術例・術後例ともに痔瘻が最も多かった。このことは、診療するUCの重症度やUC手術の影響を反映している可能性がある。

E. 結論

内科治療指針は最新知見を取り入れて年々ブラッシュアップし、より詳細にup-dateしている。外科治療に大きな変化はないが、外科的処置を受ける病態の理解を深め、より患者に則した外科治療指針にup-dateしていく必要がある。とくに、

増加が見込まれる潰瘍性大腸炎関連腫瘍に対する外科治療指針作成に向けての取り組みが重要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

小山文一、藤井久男、稲次直樹、吉川周作、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、山岡健太郎、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、内本和晃、中島祥介. 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第1報—自験例の検討— 日本大腸肛門病学会雑誌 67 巻 2 号 2014年 in press

2. 学会発表

1) 小山文一、藤井久男、中島祥介、杉田昭、佐々木巖、池内浩基、二見喜太郎、根津理一郎. 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変—アンケート調査結果 第68回日本大腸肛門病学会学術集会(京王プラザホテル)平成25年11月15日

2) 錦織直人、小山文一、中川正、中村信治、植田剛、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、藤井久男、中島祥介. 潰瘍性大腸炎癌化における外科治療の現状と問題点 第68回日本大腸肛門病学会学術集会(京王プラザホテル)平成25年11月15日

3) 錦織直人、藤井久男、小山文一、中川正、中村信治、植田剛、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中島祥介. 潰瘍性大腸炎癌化における診断と外科治療 第67回日本大腸肛門病学会学術集会(福岡国際会議場)平成24年11月17日

4) 中川正、小山文一、内本和晃、中村信治、植田剛、錦織直人、藤井久男、吉川周作、稲次直樹、中島祥介. 就学期における難治性潰瘍性大腸炎の手術適応とタイミング 第65回日本大腸肛門病学会学術集会(アクロシティ浜松)平成22年10月27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

「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 九州大学病態機能内科学

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を調査した結果、クローン病確診例および疑診例のいずれにおいてもカプセル内視鏡下での小腸微細粘膜病変の検出頻度は高かった。そこで、クローン病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を検討したところ、クローン病では主要所見である縦走潰瘍や敷石像に加えて、線状びらんを認めることが多く、また小腸病変は高率に縦走のみならず横走配列を示すことが多かった。これらの所見に注目すればカプセル内視鏡所見のみからもクローン病の拾い上げが可能と考えられた。

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

カプセル内視鏡検査は小腸粘膜病変を評価する上で有用な検査手段である。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も、カプセル内視鏡は本症確診・疑診例のいずれにおいても高率に小腸粘膜病変が検出されることが明らかとなった。しかし、同時に比較的高頻度にカプセルの腸管内滞留が起こりうることも明らかとなった。

そこで、全国多施設を対象としたアンケート調査結果をもとに、本邦クローン病診療におけるカプセル内視鏡検査の位置づけを再評価し、本症診療におけるカプセル内視鏡の更なる可能性について検討を加えることとした。

B. 研究方法

（検討1）

本邦クローン病診療におけるカプセル内視鏡の小腸検査法としての必要性の評価については必要・不必要の二者択一とした。また、他小腸検査法との優先順位の評価については、小腸X線検査・経口的バルーン内視鏡検査・経肛門的バルーン

内視鏡検査・腹部CT検査およびカプセル内視鏡の5つの検査法より優先順位の高いものから番号を付し順位付けを行うこととした。なお、本検討は確診例と疑診例に分けて設問を作成し評価を依頼した。

なお、本アンケート調査におけるクローン病確診例と疑診例は以下のように定義した。

確診例：従来の消化管X線・内視鏡検査でクローン病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、あるいは既にクローン病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型潰瘍またはアフタ、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クローン病が疑われ、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。

（倫理面への配慮）

本研究はアンケート調査であるため、個人の特定に繋がる可能性のある個人情報の提供を求める設問を行わないよう配慮した。

（検討2）

<研究対象ならびに概要>

クローン病疑診例のうち、a)クローン病確診に至った症例、b)炎症性病変を有するもクローン病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。

目標症例数

100例(クローン病群 50例、非クローン病群 50例)

評価項目

主要評価項目：クローン病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：小腸型クローン病におけるカプセル内視鏡所見の特徴

<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。

<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スコアを算出する。以上の粘膜病変の特徴とLewisスコアについて、クローン病群と非クローン病群の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クローン病診断基準としてのMowらの基準の妥当性を評価する。

C. 研究結果

(検討1)

アンケート調査の結果、クローン病確診94例中83例(88%)で、疑診80例中58例(73%)でカプセル内視鏡下に何らかの小腸病変が確認された。一方、カプセルの腸管内滞留頻度は確診例で7.4%、

疑診例で6.0%であり、全カプセル内視鏡検査症例における滞留頻度(0.7%)よりも高かった。

以上の結果をもとに、本症におけるカプセル内視鏡の必要性を評価した場合、38施設中27施設(71%)で確診例にカプセル内視鏡は必要と判断された。さらに、疑診例では39施設中35施設(90%)が本検査の必要性を評価した

図1,2に本症確診例ならびに疑診例における小腸検査法の優先順位に関するアンケート結果を示す。上述したように、カプセル内視鏡の必要性は確診例・疑診例のいずれにおいても高いと判断されたのに対し、小腸検査法としての優先順位はいずれにおいても低かった。

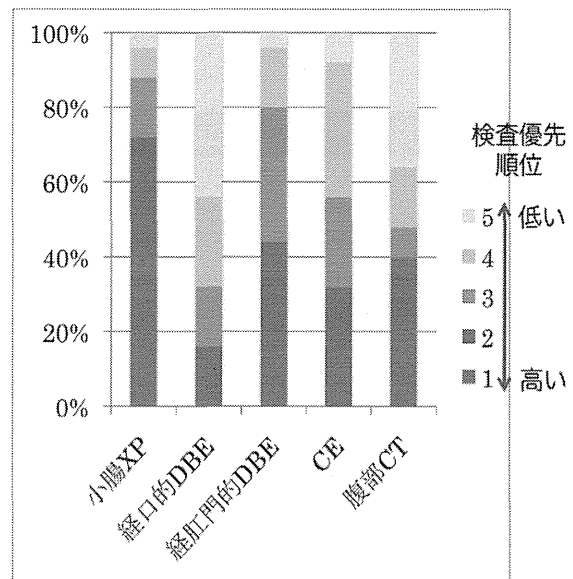


図1. クローン病確診例

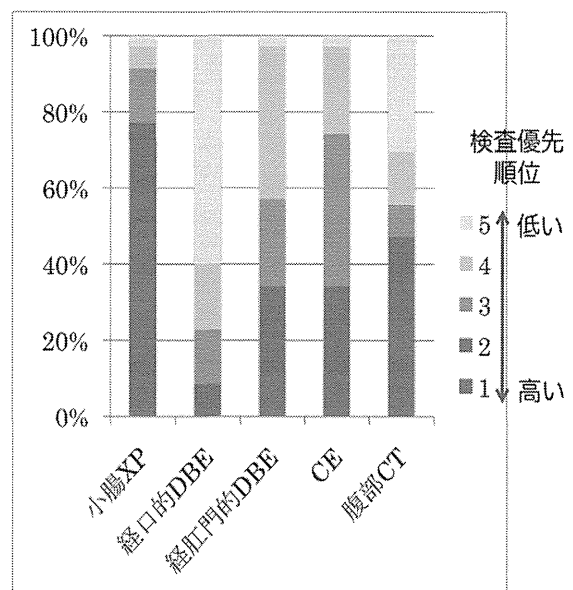


図2. クローン病疑診例

(検討2)

これまでにクローン病23例、非クローン病13例の計36例のカプセル内視鏡画像と臨床データが集積された。平均年齢はクローン病患者で30.1歳、非クローン病患者で47.8歳であり、クローン病患者が有意に若年であったが、性別、臨床所見(腹部症状・肛門病変、腸管外症状)は2群間で差を認めなかった。血液データではTP値のみが非クローン病患者で低値であったが、CBC、CRP値は2群間で差を認めなかった。

カプセル内視鏡画像は連結可能匿名化された状態で保存され、臨床情報を知らされていない内視鏡医が読影を行った。以下に、クローン病群と非クローン病群におけるカプセル内視鏡所見の比較を示す。

カプセル内視鏡所見の比較①

| | CD例 (n=23) | 非CD例 (n=13) | P値 |
|------------|------------|--------------|-------|
| 絨毛欠損* | | | |
| 線状 | 1 (4%) | 2 (15%) | NS |
| 面状 | 1 (4%) | 3 (23%) | NS |
| アフタ・びらん病変数 | 23 [12-44] | 8 [6.5-31.5] | 0.04 |
| びらん形態別* | | | |
| 類円形 | 10 (43%) | 6 (46%) | NS |
| 不整形 | 21 (91%) | 10 (77%) | NS |
| 線状 | 18 (78%) | 3 (23%) | 0.002 |
| 輪状・斜走 | 5 (22%) | 5 (38%) | NS |

*所見陽性例(陽性率)を示す。

カプセル内視鏡所見の比較②

| | CD例 (n=23) | 非CD例 (n=13) | P値 |
|--------|---------------|---------------|-------|
| 潰瘍数 | 5 [1-9] | 1 [0-6.5] | NS |
| 病変配列 | | | |
| 縦走 | 10 (43%) | 1 (8%) | 0.03 |
| 横走 | 17 (74%) | 2 (15%) | 0.001 |
| 潰瘍形態別 | | | |
| 類円形 | 3 (13%) | 3 (23%) | NS |
| 不整形 | 18 (78%) | 6 (46%) | 0.06 |
| 縦走 | 16 (70%) | 2 (15%) | 0.005 |
| 輪状 | 3 (13%) | 5 (23%) | NS |
| 敷石像 | 7 (30%) | 0 (0%) | 0.03 |
| ルイススコア | 337 [143-736] | 225 [0-375.5] | NS |

*所見陽性例(陽性率)を示す。

2群におけるカプセル内視鏡所見を比較すると、クローン病群では主要所見である縦走潰瘍と敷石像に加えて、線状びらんの出現頻度が非クローン病群に比べて有意に高かった。さらに、クローン病群では病変の縦走配列のみならず、横走配列を

高率に認めた。

次に、クローン病群において、小腸分位別にカプセル内視鏡所見を比較した結果を示す。

CD例におけるカプセル内視鏡所見②

| | 上部小腸 | 中部小腸 | 下部小腸 |
|-------|---------|---------|----------|
| 潰瘍数* | 0[0-1] | 0[0-2] | 3[1-6] |
| 潰瘍形態別 | | | |
| 類円形 | 0 (0%) | 1 (4%) | 3 (13%) |
| 不整形 | 7 (30%) | 9 (39%) | 15 (65%) |
| 輪状 | 0 (0%) | 1 (4%) | 3 (13%) |
| 縦走 | 5 (22%) | 8 (35%) | 15 (65%) |

*中央値 [4分位範囲]を示す。

P<0.05*

P<0.01*

✓縦走潰瘍の発生率は下部小腸に有意に高い。

(*McNemar検定)

CD例におけるカプセル内視鏡所見③

| | 上部小腸 | 中部小腸 | 下部小腸 |
|---------|----------|----------|--------------|
| 敷石像 | 1 (4%) | 5 (21%) | 4 (17%) |
| 病変配列 | | | |
| 縦走 | 5 (22%) | 4 (17%) | 3 (13%) |
| 横走 | 12 (52%) | 7 (30%) | 4 (17%) |
| ルイススコア* | 0[0-225] | 0[0-225] | 271[135-429] |

*中央値 [4分位範囲]を示す。

P<0.05*

下部小腸では上部小腸に比べて病変活動度が高度である。

(*Wilcoxonの符号付順位検定)

小腸分位別の粘膜傷害を比較すると、縦走潰瘍の出現頻度が上部・中部小腸に比べて下部小腸で有意に高かった。また、下部小腸におけるLewisスコアは上部小腸に比べて有意に高値であった。

D. 考察

クローン病に対するカプセル内視鏡の優先順位を評価したアンケート調査の結果、カプセル内視鏡の有用性は低く見積もられていた。その理由としてはまず第一に、アンケート調査を行った時期は本邦ではクローン病確診例はカプセル内視鏡検査の禁忌とされており、腸管内滞留に対する危惧が強く影響したものと考えられる。一方、画像所見を中心とした本邦クローン病診断基準に照らし合わせた時に、カプセル内視鏡で拾い上げられた所見がどの程度診断に寄与し得るのか不明である点が影響している可能性も否めない。そこで、クローン病診断におけるカプセル内視鏡の有用性を検

討してみた。その結果、主要所見である縦走潰瘍、敷石像に加えて、クローン病群では線状びらんが高率に確認された。一方、その他のびらん・潰瘍出現頻度はクローン病群、非クローン病群で明らかな差を認めなかった。したがって、カプセル内視鏡においても粘膜病変の形態に着目することがクローン病拾い上げにおいて有用と考えられた。さらに、個々の病変配列に注目すると、クローン病群では縦走配列のみならず横走配列を認めることが多く、なかでも横走配列の出現頻度は74%と高率であった。従来、クローン病の粘膜病変は縦走配列を示すことが多いことが示唆されているが、今回の結果では縦走配列よりも横走配列の出現頻度が高かった。この点に関しては、生理的条件下に撮像を行うカプセル内視鏡では腸管長軸方向の所見を拾い上げにくいことが可能性が示唆される。一方、腸管短軸方向における所見の拾い上げは良好であった。特に、小腸粘膜病変の横走配列は有意差は得られなかったものの、上部ないし中部小腸で出現頻度が高かった。よって、カプセル内視鏡では病変形態のみならず病変配列にも注目することが有用で、とりわけ上部・中部小腸に横走する粘膜傷害を認めた場合、本症を念頭に置く必要があると考えられた。

集積症例数は少ないものの、クローン病群における粘膜傷害所見を小腸3分位に分けて比較した。その結果、総潰瘍数は分位間で差を認めなかったが、下部小腸で縦走潰瘍の出現頻度が高かった。同様に、各分位におけるLewisスコアを比較すると、上部小腸に比べて下部小腸で有意に高かった。本結果から、カプセル内視鏡所見からもクローン病における小腸病変は下部小腸で高度となることが確認された。非クローン病群との小腸分位別の比較検討は行っていないが、小腸病変の分布や各

分位における病変活動度の差異に着目することもカプセル内視鏡におけるクローン病拾い上げの一助となるかもしれない。

E. 結論

カプセル内視鏡によるクローン病拾い上げにおいては、クローン病主要所見に加えてびらん形態や病変配列に着目することが有用と考えられた。今後さらに症例を集積し、多数例を用いて検証を行う必要があると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・江崎幹宏、松本主之. クローン病におけるカプセル内視鏡－わが国の現状－IBD Research 5:157-162;2011

・Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, et al. Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: A multicenter survey. J Gastroenterol Hepatol 29(1):96-101, 2014

2. 学会発表

・Matsumoto T. How to use new devices for the diagnosis and treatment of IBD. 6th Korean-Japan IBD symposium, Keio Plaza Hotel, Tokyo, January 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

「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

研究分担者 松本 主之 九州大学病態機能内科学
共同研究者 平井 郁仁 福岡大学筑紫病院消化器内科 講師
松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

研究要旨：本分担研究では、新しい診断デバイスとしてバルーンアシスト下小腸内視鏡を取り上げ、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法に関する検討を行っている。本治療の短期的および長期的な治療効果と安全性を明らかにする目的で班員施設を中心に多施設共同前向き試験を計画し、平成 23 年度第 1 回総会で試験方法その他の承認を得た。目標症例を 100 例とし、平成 23 年 8 月から試験登録を開始した。その後、総会の度に登録症例数、中間解析を報告してきた。平成 25 年 10 月の時点で計 112 例が試験に登録され、当初の予定である 100 例を達成したため、同年 10 月 31 日をもって登録終了とした。登録終了時の概要については、平成 25 年度第 2 回総会で報告した。今後は短期成績の解析を進めるとともに長期成績に関する検討を継続する予定である。

A. 研究目的

クローン病 (Crohn's disease, CD) は長期的にはほとんどの症例が外科的手術を要するが、腸管狭窄は手術の主要因の一つである。内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic balloon dilation, EBD) は以前から腸管狭窄を有する CD 症例の手術回避目的で広く行われてきた。従来は上部および下部の内視鏡スコープが到達する範囲でのみ施行されてきたが、近年、バルーンアシスト下内視鏡 (Balloon assisted enteroscopy, BAE) の登場とともに小腸狭窄に対する EBD が本邦を中心に普及しつつある¹⁾⁵⁾。しかし、適応や手技が確立しているとはいえず、前向き試験による有効性の評価はなされていない。本分担研究は、新しい診断デバイスを用いた診療の一つとして取り上げ、その確立を目的とした。

B. 研究方法

CD の小腸狭窄に対する EBD の有用性、安全性を多施設共同オープンラベル前向き観察試験にて明らかにする。平成 23 年第 2 回総会では以下に

示すような試験概要、試験実施計画書の改定などについて報告し、班員の先生方、施設に了承が得られた。

前向き試験の概要

通常の診療範囲で CD の小腸狭窄に対する EBD を行い、その結果を評価する観察試験とする。各々の施設で適応(表1)を満たし、同意が得られた患者を登録センター(福岡大学筑紫病院消化器内科)に登録する。登録後に Visual analogue scale (VAS) で患者の閉塞症状を評価し、その後、EBD を施行する。この時の狭窄部の性状や拡張圧など EBD に関する事項を記録し、後に症例シートへ記載する。EBD 施行 4 週後に再度 VAS を行い、閉塞症状を評価する。すなわち症状消失の有無、程度を primary endpoint とする。その後 2 年間の追跡調査を行い、長期的有用性を再 EBD 施行率および外科手術施行率で評価する。副次的評価項目としては有害事象の有無と内容とする。

表 1. 試験の適応

1. 小腸狭窄による症状を有する。
 2. 小腸の狭窄長が 5cm 以下。
 3. 狭窄部に以下の条件を伴わない*。
 - i) 瘻孔もしくは膿瘍などの穿孔性合併症
 - ii) 深い潰瘍
 - iii) (病変もしくは癒着による) 高度の屈曲
- * 拡張術施行前に CT や小腸造影, 内視鏡検査にて確認する。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から登録開始としたが, 平成 25 年 10 月の時点で 24 施設, 計 112 例が試験登録済みである。目標症例は 100 例としていたが, これを達成したため, 平成 25 年 10 月 31 日をもって症例登録を終了とした。平成 26 年 1 月時点で, 短期的な効果に関するデータ解析が可能であった 69 症例についての中間解析を行い, 平成 25 年度第 2 回総会にて報告した。中間解析の対象は男性 50 例, 女性 19 例で, EBD 施行時年齢: 38.3 ± 9.7 歳, 罹病期間: 10.7 ± 8.2 年, 外科治療の既往があった症例が 43 例 (62.3%) であった。Primary endpoint である短期的成功は, 50 例に認められ, 成功率は 72.5% であった。合併症は 2 例 (2.9%) で認められ, いずれも治療 (輸血, 内視鏡的止血術) を要する出血例であった。これらの短期的治療成績は, これまでの後ろ向き試験による報告とほぼ同等であった¹⁾⁻³⁾。

D. 結論

CD の小腸狭窄に対する EBD については, BAE が普及している本邦におけるエビデンスが不可欠である。中間解析では本治療の短期的な有用性が示唆されている。今後は, 短期的効果の解析を続けるとともに長期的効果の検討を継続する予定である。本前向き試験により CD 小腸狭窄 EBD の有用性や安全性を明らかにし, この治療の確立に努めたい。

E. 参考文献

- 1) Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by

double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 66: S108-112, 2007.

- 2) Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 69: 84-93, 2009
- 3) Hirai F, Beppu T, Sou S, et al. Endoscopic balloon dilatation using double balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures of Crohn's disease. *Dig Endosc.* 22: 200-204, 2010.
- 4) Hirai F, Matsui T, Yao K, et al. Efficacy of carbon dioxide insufflation in endoscopic balloon dilation therapy using double balloon endoscopy. *Gastrointest Encosc* 66(Suppl): S26-29, 2007
- 5) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 11: 1087-1089, 2005

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 平井郁仁, 別府孝浩, 松井敏幸. クロウン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術. *日消誌* 109: 386-392, 2012
 - 2) Ono Y, Hirai F, Matsui T, et al. Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 24: 432-438, 2012
 - 3) Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* in press
2. 学会発表
 - 1) 平井郁仁, 別府孝浩, 松井敏幸. クロウン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術の適応, 治療手技の妥当性および有用性とその要因に関する検討. 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012
 - 2) Fumihito Hirai, Takayuki Matsumoto, Toshiyuki Matsui. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study. The 1st Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2013

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⁷、大塚和朗⁸、
渡辺守⁸

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

福島県立医科大学会津医療センター

小腸大腸肛門科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

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病態学⁸

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

平成 24 年度第 1 回総会で初めて本研究の提案を行った。その後、第一次共同研究者でプロトコルや具体的な検査法について数回の打合せを行い、プロトコルの概要を確定した。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

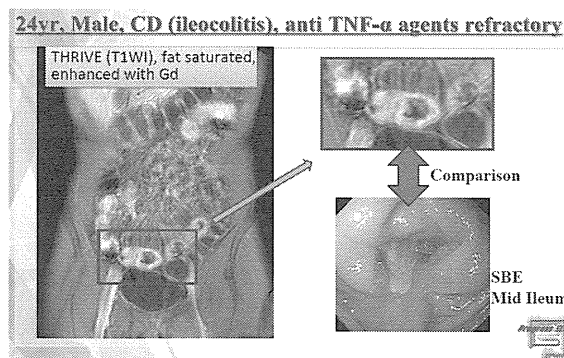


図 1

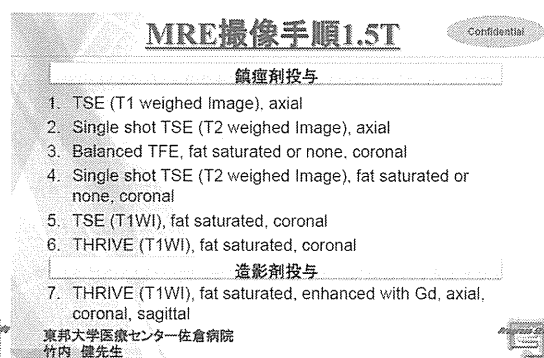


図 2

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。症例登録が進み、40施設から250例が登録された時点で、登録を終了した。登録された症例の臨床データは、データセンターに登録された。また、採取された全生検標本(4,211個)は、複数の病理医により解析が行われ、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 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. *Inflamm Bowel Dis* 18(1):17-24, 2012

③ 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):1081-6, 2012

④ Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Ikeuchi H, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H. Predicting ulcerative colitis-associated colorectal cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Clin Colorectal Cancer* 10(2):134-141, 2011

⑤ Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K; on behalf of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: A nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis* 17(3):802-808, 2011

⑥ Watanabe T, Kobunai T, Ikeuchi H, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H. RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer. *Int J Oncol* 38(1):201-207, 2011

⑦ Watanabe T, Ajioka Y, Matsumoto T, Tomotsugu N, Takebayashi T, Inoue E, Iizuka B, Igarashi M, Iwao Y, Ohtsuka K, Kudo SE, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto T, Hirata I, Murakami K, Nagahori M, Watanabe K, Hida N, Ueno F, Tanaka S, Watanabe M, Hibi T. Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 46(Suppl 1):11-6, 2011

⑧ Ishihara S, Watanabe T, Nagawa H. Free colonic perforation in a patient with Crohn's disease and loop ileostomy: report of a case. *Int Surg* 96(2):159-161, 2011

⑨ Hayama T, Matsuda K, Shibuya H, Akahane T, Horiuchi A, Shimada R, Aoyagi Y, Nakamura K, Yamada H, Ishihara S, Nozawa K, Watanabe T. A case of appendiceal Crohn's disease in which a laparoscopic appendectomy was performed *Int Surg* 95(4):338-342, 2010

2. 学会発表

① Watanabe T. Surveillance for colorectal cancer in ulcerative colitis. The 68th 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

Image Enhanced Endoscopy による潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡の有用性

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：潰瘍性大腸炎に対するサーベイランス内視鏡は、その至適方法が未確立である。Image Enhanced Endoscopy や色素拡大内視鏡を用いた、効率の良いサーベイランス内視鏡法の確立と、視認不可能な dysplasia に対する PDD の有用性を検討した。

共同研究者

山上博一、十河光栄、鎌田紀子、高塚正樹、細見周平、森本謙一

大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学

味岡洋一

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子診断病理学

A. 研究目的

Image Enhanced Endoscopy を主体とした潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡法の確立

B. 研究方法

潰瘍性大腸炎長期経過例に、NBI 全大腸観察によるサーベイランス内視鏡を行い、異常所見に AFI や色素拡大内視鏡を併用して質的診断をおこなった。内視鏡的に視認不可能な flat dysplasia に対し、5-ALA による PDD (Photodynamic diagnosis) を行った。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の審査を通過。

C. 研究結果

NBI によるサーベイランス内視鏡は、白色光で拾い上げて色素拡大内視鏡を併用したサーベイランス内視鏡と同等の病変検出率であった。AFI は病変の質的診断に寄与した。PDD は他の様々な検査法で視認不可能であった flat dysplasia を認識できた。

D. 考察

Image Enhanced Endoscopy で拾い上げ、色素拡大内視鏡による精査を行うか絞り込むことで、検査時間の短縮が図れた。PDD は二次精査に有用であった。

E. 結論

Image Enhanced Endoscopy を併用した潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡は従来の検査法より効率がよく、かつ存在診断、質的診断に寄与すると思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Watanabe K, Hida N, Ajioka Y, Hori K, Kamata N, Sogawa M, Yamagami H, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Matsumoto T, Arakawa T. Photodynamic diagnosis of endoscopically invisible flat dysplasia in patients with ulcerative colitis by visualization using local 5-aminolaevulinic acid-induced photosensitization. *Gastrointestinal Endoscopy* 71;1094-1096, 2010

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

クローン病に対するアダリムマブの寛解維持効果：前向き臨床研究

研究分担者 松本 主之 九州大学病態機能内科学

研究要旨：アダリムマブは2010年、本邦クローン病に保険適応となった完全ヒト型抗TNF- α 抗体である。本邦クローン病に対する本薬の寛解維持効果に影響する要因については未だ不明の点が多い。一方、欧米のクローン病患者では、インフリキシブと免疫調整薬の併用効果が証明されている。そこで、本研究班において、アダリムマブによる寛解維持治療におけるアザチオプリンの併用効果を検証するため、前向き臨床研究を計画し、実施中である。活動期クローン病を対象とし、オープンラベル形式でアダリムマブ単独群、およびアダリムマブ・アザチオプリン併用群の2群における26週時の寛解維持率を主評価項目とした前向き試験が進行している。2013年12月31日に時点で登録症例数が151例となっている。試験終了ないし中止となった20例の中間解析では、併用の3例、単独の4例が試験中止となっていた。前者の中止理由は有害事象であったが、後者では全例効果不十分のため中止となっていた。26週および52週の寛解率は併用群で64%と64%、単独群で56%と44%であり、併用群で高値を示した。

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- α 抗体であり、欧米の大規模臨床試験においてクローン病（CD）の寛解導入・維持効果を有することが証明されている。アダリムマブに先行して開発された抗TNF- α 抗体インフリキシマブによるCDの緩解導入・維持においては、アザチオプリンの併用が有用であることが報告されている。平成22年より本研究班では、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の前向き臨床研究を開始した。

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計画を作成した。対象はCrohn's

disease activity index (CDAI) 220-450の活動期CD患者で、過去に抗TNF- α 抗体や免疫調整薬（アザチオプリン、6メルカプトプリン、タクロリムス、メトトレキセート等）の投与歴があるものは除外とした。

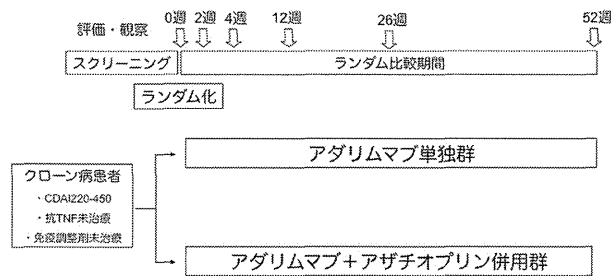
対象をアダリムマブ単独投与群（初回160mg、2週後80mg、以降2週毎に40mg投与）とアザチオプリン併用群（上記に加え試験開始後4週までに一定量となる25-100mgのアザチオプリンを投与）の2群にランダム化し、52週まで治療を継続した（図）。

主要評価項目は26週後の寛解率（CDAI<150）とし、副次評価項目として各観察期の寛解率、改善率、26週および52週後の粘膜治癒率とdeep remission（CDAI<150かつ粘膜治癒）率、効果減弱率、有害事象発生率とした。なお、アダリムマブ投与前、26週後、および52週後の大腸内視鏡検査を必須とし、可能な施設では小腸内視鏡検査も施行することとした。さらに、12週時の血中6TGNと26週の時点のアダリムマブ抗体（AAA）も測定した。26週後におけるアダリムマブ単独群の寛解

率を40%、アザチオプリン併用群の寛解率を60%と仮定し、80%の検出力で必要な症例数は各群95例と算出された。なお、本研究は各施設の倫理審査委員会の承認を受けた。

研究期間として、症例登録の締め切りを2012年12月、研究期間時期を2013年12月に設定した。以上を平成22年度第2回の班会議で報告し、研究を開始した。

図1



C. 研究結果

1) 登録状況

2013年12月31日の時点で全国42施設から151例の活動期CDが本試験に登録された。順調に症例登録は進んだが、2013年6月より登録数が減少したため、登録終了期間を2014年6月30日に、試験終了を2014年6月30日に延長し、目標症例数を達成することとした。

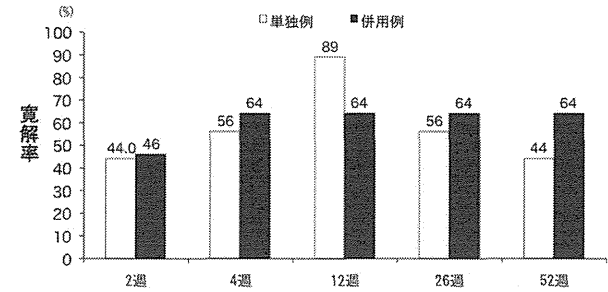
2) 中間解析

2012年12月31日までに試験終了ないし中止となった20例の調査票を回収した。アダリムマブ単独9例、併用11例であり、年齢、性、罹病期間、およびクローン病の病型や合併症に差はなかった。

単独9例中4例、および併用11例中3例で試験中止となっていた。単独例の中止理由は全て効果不十分であったのに対し、併用例では試験導入早期の有害事象（白血球減少2例、頸部リンパ節腫瘍1例）であった。

図2に中止例を含めた寛解率の推移を示す。12週では単独例で併用例よりも寛解率が高かった。しかし、26週では単独例56%、併用例64%、52週では単独例44%、併用例64%と、26週以降では併用例で寛解率が高かった。

図2



D. 考察

欧米の前向き試験において、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が明らかとなっている。しかし、アダリムマブとアザチオプリン併用の効果は未だ明らかではない。本研究はこの点を明らかにする前向き試験である。2013年10月31日の時点で147例と比較的順調に登録されているので、試験期間を6ヶ月間延長することにより目標症例数を達成するものと期待される。

中間解析から興味深い点が指摘できた。併用例では効果不十分のため中止となった症例はなく、いずれも試験開始早期に有害事象のため中止となっていた。このことから、本邦CDにおけるアザチオプリン使用に際しては、開始直後から慎重な態度が必要と考えられる。一方、単独例では12週で良好な寛解率が得られたものの、26週および52週では低下していた。併用群では寛解率が12週以降も同様に推移していた。以上から、アダリムマブとアザチオプリンの併用により良好な寛解維持が得られる可能性が示唆された。本研究を継続・遂行することで、本邦CDの治療における重要なエビデンスが得られるものと推測される。

E. 結論

CDに対するアダリムマブとアザチオプリン併用効果に関する前向き臨床研究の中間解析を行った。26週間および52週間において、併用例でアダリムマブ単独例よりも寛解率が高かった。

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

炎症性腸疾患治療の最適化に向けた臨床試験

研究分担者 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 教授

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患の治療は近年飛躍的に進歩した。一方で、多様化した治療法を適切な症例に適切な方法で行うためのエビデンスが求められている。そこで、炎症性腸疾患に対する治療法の最適化のための多施設共同研究を開始した。現在、「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」「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」「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」「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確認試験」の4つの試験を開始している。これらの試験はいずれも国際的評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

A. 研究目的

炎症性腸疾患に対する治療法は、最近10年間で飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗TNF α 抗体製剤のみならず、タクロリムス・白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように炎症性腸疾患に対する治療選択肢が増えた一方、それらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用することが現在求められている。本研究では、炎症性腸疾患に対する治療法の最適化に向けたエビデンスを創出することを目的としている。

B. 研究方法

①「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」

ステロイド抵抗例・依存例に対する新規治療薬であるタクロリムスとインフリキシマブの治療効果を head-to-head で前向きに比較するための多施設共同臨床試験である。

②「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」

抗TNF α 抗体未使用のクローン病患者を、アダリムマブ単独もしくはアダリムマブと免疫調節剤の併用

による治療群に割り付け、治療効果を比較する試験である。

③「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」

アダリムマブと免疫調節剤の併用で寛解となったクローン病患者を、免疫調節剤を継続する群と中止する群に割り付け、寛解維持効果を比較する。

④「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確認試験」

インフリキシマブに対して二次無効となったクローン病患者に対する栄養療法併用の有効性を検証する試験である。

（倫理面への配慮）

いずれの研究においても、参加施設の倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

いずれの臨床研究も現在症例エントリー中であり、結果は未公表であるであるが、進捗状況は下記のとおりである。

①「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」

現在、目標症例数 130 例に対して、エントリー数は 11 例である。2015 年 2 月までの試験期間を予定している。

②「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」

目標症例数 200 例に対して、エントリー数は約 160 例となっている。

③「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」

目標症例数 200 例であり、現在エントリー数は約 10 名である。

④「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確認試験」

目標症例数は 135 例であり、試験期間は 2016 年 1 月までである。

D. 考察

炎症性腸疾患の治療選択肢が増えてきているが、それらの治療法を最適化することが現在求められている。本研究では、潰瘍性大腸炎においては、難治例に対するタクロリムスとインフリキシマブについて、その治療効果を比較することで、両薬剤をどう使い分けるのかといった疑問に対するエビデンスを提供できると考えている。また、クローン病においては、アダリムマブ投与時に免疫調節剤の併用は必要か、また併用療法を行った場合免疫調節剤をやめることは出来るのか、という重要な clinical questions に対するエビデンスを得ることができると考えている。また、栄養療法がインフリキシマブ二次無効例に対する補助療法となりえるのかという点については、栄養療法が盛んな本邦より発信すべきエビデンスとを考えている。

E. 結論

現在行っている臨床研究の結果は、炎症性腸疾患治療法の最適化に向けた quality の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられ、炎症性腸疾患患者の QOL 向上に役立つことが期待され

る。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hayashi A, Sato T, Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, Kanai T. A single strain of Clostridium butyricum induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice. Cell Host Microbe. 13: 711-22, 2013
- Miyoshi J, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Ichikawa R, Yajima T, Okamoto S, Naganuma M, Sato T, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Mucosal healing with oral tacrolimus is associated with favorable medium- and long-term prognosis in steroid-refractory/dependent ulcerative colitis patients. J Crohns Colitis. 7: 609-14, 2013
- Uo M, Hisamatsu T, Miyoshi J, Kaito D, Yoneno K, Kitazume MT, Mori M, Sugita A, Koganei K, Matsuoka K, Kanai T, Hibi T. Mucosal CXCR4+ IgG plasma cells contribute to the pathogenesis of human ulcerative colitis through Fc γ R-mediated CD14 macrophage activation. Gut, 62: 1734-44, 2013

2. 学会発表

- 水野慎大、松岡克善、金井隆典、難治性潰瘍性大腸炎に対するtacrolimusおよびinfliximab治療の短期および長期治療成績. JDDW 2013. 東京, 2013
- 佐藤俊朗、クレバースハンス、日比紀文: ヒト腸管上皮幹細胞の同定と培養法の確立 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012
- 松岡克善、井上詠、日比紀文: 潰瘍性大腸炎に

| | |
|---|---|
| 対するinfliximab 治療の有効性と位置づけ 第98回日本消化器病学会総会 東京, 2012 | (予定を含む。) 該当なし |
| ● 丸山悠里子、松岡克善、日比紀文：サイトメガロウイルス免疫組織化学染色陽性患者の内視鏡像および臨床経過の検討 第83回日本消化器内視鏡学会総会 東京, 2012 | 1. 特許取得 該当なし |
| 小野祐一、金井隆典、筋野智久、三上洋平、林篤史、松本淳宏、半田一己、松岡克善、久松理一、日比紀文：Naturally-occurring Th17 細胞とColitogenic Th17細胞の分化発達におけるリンパ装置の必須性 第49回日本消化器免疫学会総会 鹿児島, 2012 | 2. 実用新案登録 該当なし 3. その他 該当なし |

H. 知的財産権の出願・登録状況