

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計画、実施した。最終結果は、来年度前半にまとめられる予定である。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。治療指針への記載は来年度に達成される。

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、神山篤史、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. 研究方法

1) クローン病外科治療と Infliximab 術後併用療法前向き臨床試験（UMIN000002604）
オープンラベル無作為割り付け前向き臨床試験を、班会議メンバーを基盤とする全国多施設共同

研究の形で実施した。

2) クロウン病術後治療管理指針の作成

内科系班員の協力の下、海外の文献を参考に術後管理指針案をコンセンサス形成の形で実施した。

C. 結果

1) クロウン病外科治療と Infliximab 術後併用療法前向き臨床試験 (UMIN00002604)

2008年9月より登録を開始し、2012年3月に43例の登録をもって終了した。2014年3月末に、すべての症例の間差治期間が終了する予定である。現在のところ、術後 Infliximab 併用群と非併用群間で内視鏡的および臨床的再発率に大きな違いが認められる。

2) クロウン病術後治療管理指針の作成

クロウン病術後管理方法の試案 (012014 版) を作成し、来年度に治療指針に記載する。

(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。

D. 考察

クロウ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寛解維持治療として、現時点では

Infliximab や Adalimumab などの生物学的製剤の投与が選択される場合が少なくない。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。例えば、術後の経過観察を適切に行うことにより再発を早期に診断し生物学的製剤を含めた適切な治療を選択すれば、予後に違いはないのではないかという疑問が残る。渡辺班の一連の研究で、術後の基本的な管理方法、Infliximab の本邦における術後再発に対する有効性は示されたものと考えられる。今後に残された課題を列挙すると、

- 1) 術後症例に対する生物学的製剤の適応の明確化 (再発危険因子の解明) と使用方法の確立
- 2) 術後長期成績の変化の有無
- 3) 費用対効果の検証
- 4) 腸管不全例に対する治療法の確立などが挙げられる。

E. 結論

クロウ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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe K, Fukushima K, et al. Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: A multicenter study. J Gastroenterol. Published on line 7 April 2013.
- 2) Sasaki K, Martha Igarashi, Manami Hinata, Yuna Komori, Fukushima K: Simulation of drug release from PLGA particles in vivo. J Drug Delivery 1:1-8, 2013
- 3) T Watanabe, I Sasaki, A Sugita, K Fukushima, K Futami, T Hibi, M Watanabe :Time Trend and Risk Factors for Reoperation in Crohn's Disease in Japan. Hepato-Gastroenterology 59:1081-1086 2012
- 4) T Watanabe, I Sasaki, A Sugita, K Fukushima, K Futami, T Hibi, M Watanabe : 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 18:17-24 2012
- 5) Shiga H, S. Takagi, R. Inoue, Y. Kinouchi, T. Ohkubo, S. Takahashi, K. Negoro, H. Yokoyama, S. Kato, K. Fukushima, N. Hiwatashi, T. Shimosegawa What determines the later clinical course of patients who do not undergo colectomy at the first attack? A Japanese cohort study on ulcerative colitis. Digestion. 2010;81:104-12.
- 6) 福島浩平ほか クロウン病手術のすべて 胃十二指腸クロウン病手術 2013; 67: 1277-1280.
- 7) 福島浩平ほか 大腸全摘術後残存象徴の適応現象について 炎症性腸疾患の外科治療 MEDICAL VIEW 2013: 118-121.
- 8) 福島浩平ほか. 消化管術後の便通異常 medicina 2012; 49: 295-297.

- 9) 高橋賢一、福島浩平ほか 空置的回腸瘻が栄養指標に与える影響についての検討 外科と代謝・栄養 2011; 45: 141-149.
- 10) 高橋賢一、舟山裕士、西條文人、福島浩平、小川仁、羽根田祥、渡辺和宏、鈴木秀幸、佐々木巖：ストーマ造設合併症の分類と問題点。日本大腸肛門病会誌 63(9)593 2010
- 11) 舟山裕士、高橋賢一、西條文人、小川仁、羽根田祥、渡辺和宏、鈴木秀幸、福島浩平、佐々木巖：合併症をおこさない回腸及び結腸ストーマの造設法。日本大腸肛門病会誌 63(9)609 2010
- 12) 福島浩平、鈴木秀幸、高橋賢一 炎症性腸疾患とプロバイオティクス、乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス。京都大学学術出版会 2010; 521-526
- 13) 舟山裕士、福島浩平ほか Crohn 病腸管病変に対する外科治療 日本大腸肛門病会誌 2010; 63: 875-880.

2. 学会発表

- 1) 福島浩平ほか 炎症性腸疾患症例におけるストーマ合併症とその対策 第 66 回日本大腸肛門病学会 2011 年 11 月 25 日 東京

- 2) 小森佑奈、福島浩平ほか Differential Display による腸内細菌 mRNA 解析の試み 第 15 回腸内細菌学会 2011 年 6 月 16 日 東京
- 3) 日當愛美、福島浩平ほか 潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘術後の腸内細菌叢の変動 第 15 回腸内細菌学会 2011 年 6 月 16 日 東京
- 4) 福島浩平ほか 大腸全摘兼回腸囊肛門(管)吻合術後に回腸囊前壁の stapleline が脱出あるいは下垂し、排便困難を来した潰瘍性大腸炎の 2 例 65 回 日本大腸肛門病学会 (2010.9) 浜松
- 5) 佐々木佳織、福島浩平ほか 消化管を標的としたドラッグデリバリーシステムの検証と応用 第 87 回 日本消化器病週間 2010 年 10 月 21 日 横浜
- 6) 福島浩平 大腸全摘術後の小腸上皮細胞の機能変化 第 87 回 日本生理学会 2010 年 5 月 21 日 盛岡

- ## 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

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：診療の進歩に合わせて、1) 回腸囊炎の内視鏡診断アトラスの改訂、2) 診断基準の改訂、3) 治療指針の改訂、4) 「難治」の定義、5) 「寛解」の定義（案）の作成を行った。回腸囊炎の発症は今後とも増加すると見込まれるが、その診断の適正化と治療の標準化に貢献すると考えられる。

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
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
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

大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合術は、本邦でも潰瘍性大腸炎に対する標準術式となって約 20 年を経過する。術後の長期合併症である回腸囊炎（Pouchitis）は患者の QOL を著しく損ねるが、一般医にその概念、診断、治療法、予後などが十分広く伝わっているというには疑問が残る現状である。今後の症例数の増加を考慮すると、本邦においても標準的診断治療法の確立と一般臨床医に対する啓蒙活動が必要である。また、様々な疫

学データの蓄積も重要になって来る。

今回、臨床研究の進展と新規治療法の出現に合わせてこれらの改訂作業を行った。また、近年、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。

本研究の目的は、上記のような状況を背景に、回腸囊炎に対する診断の適正化と治療の標準化を確立することである。

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）を中心に、文献検索と討議により検討し各種の試案を作成した。その後、全体会議により広く意見を聴取し一部修正を加えたのち、専門医によるコンセンサス形成によって決定した。

（倫理面への配慮）

内視鏡診断アトラスの作成にあたっては、個人情報情報の漏洩に十分配慮した。その他の課題では、倫理的な問題点はとくに生じないものと判断された。

C. 研究結果

1) 回腸囊炎の内視鏡診断アトラスの改訂アトラスに診断基準、治療指針を加えた。また、参考として PDAI を掲載した。Cuffitis、Staple line ulcer の写真を加えた。

Pouchitis は手術後 2 年以内に発症することが多く、抗生剤治療がおこなわれることが多い。治

療の第一歩は正確な診断から出発する。内視鏡検査を中心に、感染性腸炎を鑑別し適切な治療につなげることが重要である。この観点から、臨床研究の進展に合わせて診断基準も見直されるべきものであろう。

2) 診断基準の改訂

旧版を基本に、除外すべき感染症としてクロストリジウム腸炎が加えられた。また、初回診断時に内視鏡検査を非梅雨とすること、組織学的検査は必須ではないこと、極めてまれではあるが dysplasia を生じる可能性を記載し、臨床症状と内視鏡所見の乖離した Irritable pouch syndrome について記載を加えた。

本邦では、術後回腸囊からの dysplasia の報告は認められないが、残存直腸粘膜における場合と同様に注意を喚起していく必要がある。

Irritable pouch syndrome の病態は、十分解明されておらず疾患概念の確立とともに残された課題といえる。

3) 治療指針の改訂

新しい治療法として、血球成分除去療法、Infliximab などの出現に伴い改訂を行った。今後、可能なかぎりエビデンスのある治療を作り上げていく努力が重要である。

4) 「難治」の定義

回腸囊炎の難治の定義を定めるとともに、それに基づくアンケート調査を実施した。回腸肛門(管)吻合術施行総数の約 5%に難治例が認められた。現状の治療内容は、抗菌剤の継続投与、ステロイド坐剤の投与などが中心であった。

今回、「難治」を定義したことによって、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。

5) 「寛解」の定義(案)の作成

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。

D. 考察

回腸囊炎の問題を取り上げ、内視鏡アトラス・

診断基準・治療指針の作成に始まって、な難治・寛解の定義などを着実に進めてきた。これらの適宜改訂作業は不可欠であるが、確かな臨床研究の基盤づくりをほぼ終了した感がある。また、回腸囊炎の多く(60%)は術後2年以内に発症し、臨床的に大きな問題である難治例も手術例の約5%に認められるなど臨床像の概要は明らかとなった。

今後の問題点を列挙すると

- 1) 難治例に対する治療方針の確立
 - 2) 回腸囊炎発症予防
 - 3) 回腸囊炎発症例の長期遠隔成績
 - 4) 抗菌剤長期服用の問題点
 - 5) 回腸囊炎発症の危険因子
 - 6) 回腸囊炎発症要因の解明
- など多数の課題がある。

そもそも、潰瘍性大腸炎難治例に対し手術適応の時期をどうすればよいか、という問題が何より大事である。具体的には「結果的に」手術適応となるかどうかを如何に見極めるか、結果的に手術適応となると判断しても早期の手術がQOLの改善にどの程度貢献するのか、またその経済的効果はどうか、という点を明らかにすることが重要である。外科治療を潰瘍性大腸炎の治療体系にどのよう位置付けるのかという問題は、本当はまだよくわからないのではないだろうか。

E. 結論

診療の進歩に合わせて、1) 回腸囊炎の内視鏡診断アトラスの改訂、2) 診断基準の改訂、3) 治療指針の改訂、4) 「難治」の定義、5) 「寛解」の定義(案)の作成を行った。回腸囊炎の発症は今後も増加すると見込まれるが、その診断の適正化と治療の標準化に貢献すると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
1) Sasaki K, Martha Igarashi, Manami Hinata, Yuna Komori, Fukushima K: Simulation of drug

release from PLGA particles in vivo. J Drug Delivery 1:1-8, 2013

2) Hinata M, Fukushima K, et al. A shift from colon- to ileum-predominant bacteria in ileal-pouch feces following total proctocolectomy. Dig Dis Sci 2012; 57: 2965-2974.

3) Fukushima K. Intestinal adaptation following total proctocolectomy in patients with ulcerative colitis: Lessons from animal models. Nano-Biomedical engineering 2012 Imperial College Press 2012: 333-340

4) Shiga H, S. Takagi, R. Inoue, Y. Kinouchi, T. Ohkubo, S. Takahashi, K. Negoro, H. Yokoyama, S. Kato, K. Fukushima, N. Hiwatashi, T. Shimosegawa What determines the later clinical course of patients who do not undergo colectomy at the first attack? A Japanese cohort study on ulcerative colitis. Digestion. 2010;81:104-12.

5) 福島浩平ほか 回腸囊炎 (pouchitis) 炎症性腸疾患の外科治療 MEDICAL VIEW 2013: 99-101.

6) 福島浩平ほか 大腸全摘術後残存象徴の適応現象について 炎症性腸疾患の外科治療 MEDICAL VIEW 2013: 118-121.

7) 舟山裕士、福島浩平ほか 潰瘍性大腸炎関連大腸癌の外科治療 日消病会誌 2013; 110: 391-395.

8) 福島浩平ほか. 消化管術後の便通異常 medicina 2012; 49: 295-297.

9) 福島浩平、小川 仁、羽根田祥、渡辺和宏、神山篤史、鈴木秀幸、三浦 康、柴田 近、佐々木巖、日當愛美、小森祐奈、佐々木佳織、高橋賢一、舟山裕士 難治性回腸の炎の病態と治療 胃と腸 2011;46:

10) 高橋賢一、福島浩平ほか 空置的回腸瘻が栄養指標に与える影響についての検討 外科と代

謝・栄養 2011; 45: 141-149.

11) 福島浩平、佐々木巖、小川 仁、羽根田祥、渡辺和宏、神山篤史、鈴木秀幸、舟山裕士、高橋賢一、日當愛美、佐々木佳織: 回腸囊炎の病因・病態と腸内細菌叢. IBD Research;4(2);89-93, 2010

12) 福島浩平、鈴木秀幸、高橋賢一 炎症性腸疾患とプロバイオティクス、乳酸菌とビフィズス菌のサイエンス. 京都大学学術出版会 2010; 521-526

13) 小川 仁、福島浩平ほか C. Difficile 関連難治性回腸囊炎の3例 日消外会誌 2010; 43: 270-276.

2. 学会発表

1) 平嶋 均、福島浩平ほか 消化器系ストーマ感染起因菌の分子生物学的解析 第29回ストーマリハビリテーション学会 2012年2月4日 郡山

2) 福島浩平ほか 炎症性腸疾患症例におけるストーマ合併症とその対策 第66回日本大腸肛門病学会 2011年11月25日 東京

3) 小森佑奈、福島浩平ほか Differential Displayによる腸内細菌 mRNA 解析の試み 第15回腸内細菌学会 2011年6月16日 東京

4) 日當愛美、福島浩平ほか 潰瘍性大腸炎に対する大腸全摘術後の腸内細菌叢の変動 第15回腸内細菌学会 2011年6月16日 東京

5) 福島浩平ほか 大腸全摘兼回腸囊肛門(管)吻合術後に回腸囊前壁の stapleline が脱出あるいは下垂し、排便困難を来した潰瘍性大腸炎の2例 65回 日本大腸肛門病学会 (2010.9) 浜松

6) 佐々木佳織、福島浩平ほか 消化管を標的としたドラッグデリバリーシステムの検証と応用 第87回 日本消化器病週間 2010年10月21日 横浜

7) 福島浩平 大腸全摘術後の小腸上皮細胞の機能変化 第87回 日本生理学会 2010年5月21日 盛岡

「潰瘍性大腸炎、Crohn 病に対する外科治療の現状と工夫、予後」

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

研究要旨

潰瘍性大腸炎、Crohn 病に対する外科治療の現状と工夫、予後を検討するため、平成 22 年から 24 年度までに以下の課題について外科プロジェクト研究（多施設共同研究）を各責任者のもとで行った。プロジェクト研究名は①潰瘍性大腸炎術後の難治性回腸囊炎の定義、調査研究、②就学期の潰瘍性大腸炎難治例に対する外科治療、③潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変の検討、④潰瘍性大腸炎周術期の深部静脈血栓症の調査研究、⑤高齢者潰瘍性大腸炎手術例の検討－手術適応、手術時期、手術術式、予後－、⑥Crohn 病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討－RCT－、⑦潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の予後－Crohn 病に合併した直腸肛門管癌の surveillance program 確立の検討－（癌サーベイランス法の確立プロジェクトに含まれる）、⑧Crohn 病の長期経過例における intestinal failure の調査と対策、⑨Crohn 術後インフリキシマブ併用療法の効果（再発予防）－多施設共同研究－、⑩Crohn 病人工肛門造設例の経過と合併症の検討－多施設共同研究－、⑪Crohn 病手術後の累積再手術率およびそのリスクファクターの検討、⑫Crohn 病肛門病変の重症度分類、である。

各プロジェクトの結果を以下に示す。潰瘍性大腸炎に関しては、①難治性回腸囊炎の定義は臨床症状、内視鏡所見の組み合わせなどを含め、継続して診断基準の検討する、②就学期難治例では外科治療が成長障害だけでなく、就学のための治療として重要な選択肢となる、③肛門病変は Crohn 病と異なり、本症に特有の病変がない、④周術期深部静脈血栓症の発生について頻度、危険因子を検討する前向き研究を開始する、⑤高齢者手術例（70 歳以上で初回手術）については術後の QOL が良好であるが、肺炎を主とする重篤な合併症があるとの結果で、さらに検討を継続する、Crohn 病については、⑥術後経腸栄養療法は施行の compliance の低下があり、また再発予防効果がない、⑦本邦で多く合併する直腸肛門管癌に対する surveillance program の案を作成、pilot study での発見率が高値であったことからプログラムを決定する、⑧短腸などによる intestinal failure の危険因子と対策を明らかにした、⑨インフリキシマブの術後再発予防効果について近日中に RCT の結果を解析する、⑩人工肛門造設例では腸管吻合術と同様に狭窄、瘻孔などの合併する、⑪初回手術と再手術までの期間が短い例は再々手術のハイリスク群である、⑫肛門病変は PCDAI は重症度の客観的評価しと治療法選択の指標となる可能性がある、などの点を明らかにした。

そのほか、潰瘍性大腸炎、Crohn 病治療指針改訂プロジェクト（責任者：松本譽之、中村志郎先生）で潰瘍性大腸炎、Crohn 病外科治療指針改訂案を本研究班参加外科施設で検討し、手術適応、術式、周術期管理、手術シエマなどを本プロジェクトに提出した。

共同研究者

佐々木巖	東北大学	生体調節外科
渡邊聡明	東京大学	大腸肛門外科
福島浩平	東北大学	生体調節外科
亀岡信悟	東京女子医科大学	第2外科
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	消化器外科
楠正人	三重大学	消化管・小児外科
舟山裕士	東北労災病院	大腸肛門外科
藤井久男	奈良県立大学	内視鏡超音波部
飯合恒夫	新潟大学	消化器一般外科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎、Crohn 病は手術が治療の重要な治療の選択肢であり、外科治療の効果と問題点を検討することは患者の QOL の向上のために必要である。これらを検討するために両疾患に対する手術の効果、術後経過、術後合併症、癌発見のための surveillance program などを外科プロジェクト研究として検討することとし、本研究班参加施設を中心に多施設共同で各課題についてプロジェクト研究を行った。

B. 対象、方法

(1) 検討した外科治療に関する課題

以下に示す課題について各責任者のもとに平成 22 年から 24 年度まで本研究班参加施設を中心として多施設共同研究を行った。

①潰瘍性大腸炎術後の難治性回腸嚢炎の定義、調査研究

②就学期の潰瘍性大腸炎難治例に対する外科治療

③潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変の検討

④潰瘍性大腸炎周術期の深部静脈血栓症の調査研究

⑤高齢者潰瘍性大腸炎手術例の検討－手術適応、手術時期、手術術式、予後－

⑥Crohn 病術後経腸栄養療法の再発予防効果の検討－RCT－

⑦潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の予後－Crohn 病に合併した直腸肛門管癌の surveillance program 確立の検討－（癌サーベイランス法の確立プロジェクトに含まれる）

⑧Crohn 病の長期経過例における intestinal failure の調査と対策

⑨Crohn 術後インフリキシマブ併用療法の効果（再発予防）－多施設共同研究－、⑩Crohn 病人工肛門造設例の経過と合併症の検討－多施設共同研究－

⑪Crohn 病手術後の累積再手術率およびそのリスクファクターの検討

⑫Crohn 病肛門病変の重症度分類

(2) 外科治療指針の改訂

潰瘍性大腸炎、Crohn 病治療指針改訂プロジェクト（責任者：松本譽之、中村志郎先生）で潰瘍性大腸炎、Crohn 病外科治療指針改訂案作成を行った。

C. 結果

(1) 潰瘍性大腸炎

①難治性回腸嚢炎の定義：臨床症状、内視鏡所見の組み合わせなどを含め、継続して診断基準を検討する。

②就学期難治例の外科治療：外科治療が成長障害だけでなく、就学のための治療として重要な選択肢となる。

③肛門病変：Crohn 病と異なり、本症に特有の病変がない。

④周術期深部静脈血栓症：発生頻度、危険因子を検討する前向き研究を開始する。

⑤高齢者手術例（70 歳以上で初回手術）については術後の QOL が良好であるが、肺炎を主とする重篤な合併症があるとの結果で、さらに検討を継続する。

(2) Crohn 病

⑥術後経腸栄養療法の再発予防効果：術後栄養療法は施行の compliance 低下があり、また再発予防効果がない。

⑦直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する

surveillance program (癌サーベイランス法の確立プロジェクトに含まれる) : 本邦では結腸癌が多発する欧米と異なり、直腸肛門管癌の合併が多く、本邦独自の癌 surveillance program(案)を作成、その後に施行した pilot study で直腸肛門管癌の発見率が高値であったことからプログラムを決定する。

⑧短腸などによる intestinal failure : 危険因子と対策を明らかにした。

⑨インフリキシマブの術後再発予防効果 : 登録は終了しており、近日中に RCT の結果を解析する。

⑩人工肛門造設例の経過と合併症 : 腸管吻合術と同様に狭窄、瘻孔などを合併、また直腸切断術も行われる。

⑪Crohn 病再々手術 : 初回手術と再手術までの期間が短い例は再々手術がのハイリスク群である。

⑫肛門病変 : PCDAI は重症度の客観的評価しと治療法選択の指標となる可能性がある。

D. 考察

潰瘍性大腸炎、Crohn 病に対する外科治療の効果、問題点、予後、位置づけの検討には多施設共同のプロジェクト研究が必要であり、今後も本研究班外科施設で課題を分析して有効な外科治療の向上、位置づけを検討する予定である。

高齢者潰瘍性大腸炎に対する手術と問題点

研究協力者 飯合 恒夫 新潟大学消化器・一般外科学（病院講師）

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）は若年者に多い疾患とされている。しかし時に高齢者にも発症し、その治療に苦慮することがある。外科治療においては、UCの手術は肛門温存術である大腸全摘、回腸囊肛門吻合術（IPAA）が標準術式となったが、高齢者については手術のタイミングや術式の選択など様々な問題点が残されている。当科で手術を施行した高齢者UCを検討し、高齢者UCの外科治療の問題点について考察した。

共同研究者氏名

亀山仁史、島田能史、野上 仁、畠山勝義
所属 新潟大学消化器・一般外科学

A. 研究目的

当科で手術を施行した高齢者UCを検討し、高齢者UCの外科治療の問題点について考察する。

B. 研究方法

対象および方法：1985年から2012年まで、当科で行った65歳以上のUCを対象とした。男/女=6/7。

C. 研究結果

① 病型

・全大腸炎型 全例
・重症 9例 軽症 4例
・急性劇症型 6例
再燃寛解型 3例
慢性持続型 4例

② サイトメガロウイルス感染 5例（38.5%）

③ 手術適応

急性増悪 4例
中毒性巨大結腸症 3例
穿孔 2例
大腸癌の合併 4例

④（準）緊急 9例、待機 4例

⑤ 術式

IPAA 3例
APR 1例
大腸全摘 → IPAA 6例
大腸全摘、粘液瘻 2例
大腸全摘、ハルトマ 1例

⑥ 合併症

*大腸全摘術（n=7）

発症から手術まで 25（0-69）日

重症感染症 5例（71.4%）（腹腔内膿瘍 3例、血流感染 1例、ヘルペス脳炎 1例）
創哆開 3例（42.9%）

1例は転院後死亡、2例は人工肛門のまま術後入院期間 59（14-468）日

*IPAA（n=9）

重症感染症 1例（11.1%）
無呼吸発作（再挿管） 1例
術後入院期間 18（12-69）日

IPAA後の排便機能は良好であった。

D. 考察

高齢者UCは重症で手術することが多く、術後合併症が多かった。IPAAの成績は比較的良好であった。

E. 結論

高齢者UCは、手術のタイミングを早める必要がある。術式は症例を選べばIPAAも可能であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

- 論文発表
投稿準備中。
- 学会発表
第67回日本大腸肛門病学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

「クローン病肛門部病変のすべて — 診断から治療まで —」の作成

研究協力者 二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 診療教授

共同研究者

佐々木 巖 東北大学大学院外科病態学生体調節外科

杉田 昭 横浜市立市民病院外科

東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科

石橋由紀子 福岡大学筑紫病院外科

研究要旨：外科系プロジェクト研究として進めてきた「クローン病肛門部病変の診断と治療」の成果として平成23年10月に「クローン病肛門部病変のすべて—診断から治療まで—」を刊行した。診断的には典型的な症例ばかりでなく軽症例から癌合併例まで肉眼所見に加えて画像所見も掲載した。治療法については病態別の方針を示すとともに人工肛門造設ならびに seton 法については症例を呈示してより具体的な解説を加えた。クローン病肛門部病変の診断から治療が一冊に網羅された本邦でもはじめての解説書として診療科を問わず実臨床に活用できるものと期待している。

A. 研究目的

「クローン病肛門部病変の診断と治療」は、Ⅰ．肉眼所見アトラスの作成、Ⅱ．診断基準としての肛門部病変の呈示、Ⅲ．治療指針案の作成の3項目をテーマとした外科系プロジェクト研究であり、平成22年1月に診断基準案、治療指針案の承認を得て一応の終結をみた。肛門部は内科医にとってなじみのうすい領域であり、診療科を問わずクローン病の診療に携わる医師に分かりやすい解説書が求められており、本プロジェクト研究の成果を基に診断から治療までを具体的に症例呈示を加えた「クローン病肛門部病変のすべて」の作成に着手した。

B. 研究方法

一般的な肛門部の診かたからクローン病の特徴的な肛門部病変を掲載した「肉眼所見アトラス」（平成18年2月刊行）を基調として、軽症の病変、肛門部病変先行例を追加するとともに、種々の画像所見を加えて診断的により具体的に

解説を行った。また、近年増加している肛門部癌における組織診断の重要性を症例で示し、治療については病態別の治療方針を提示するとともに人工肛門の適応あるいは適切なシートン法など実際の手技を症例を用いて解説した。

C. 研究結果

クローン病の肛門部病変の診断から治療までが一冊で分かる解説書として「クローン病肛門部病変のすべて—断から治療まで—」を平成23年10月に刊行した。内容としては以下の項目から成り立っている。Ⅰ．診断の実際、Ⅱ．体位による所見の違い、Ⅲ．肛門部病変の解説、Ⅳ．肛門部病変の分類、Ⅴ．病態別症例呈示、Ⅵ．画像所見、Ⅶ．診断基準としての肛門部病変、Ⅷ．治療指針（病態別治療方針）、Ⅸ．外科治療の実際

D. 考察

クローン病において肛門部病変は、長期的QOLを左右するばかりでなく、病変を知れば早期診断を導く手掛かりとしても重要であり、クローン病

の診療に携わる医師にとって欠かせない領域である。このような解説書の普及によりクローン病肛門部病変に対する認識、理解が高まり、ひいては診療の向上につながるものと考ええる。

E. 結論

クローン病肛門部病変に対する診断から治療までを多くの症例を盛り込んだ具体的な解説書となっており、診療科を問わず日常臨床の中で活用されるものと期待している。

最後に御協力いただいた外科系プロジェクトメンバーの諸先生方に厚く御礼申し上げます

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
二見喜太郎・クローン病の診断基準-肛門病変の診断基準・クローン病の治療ガイド・NPO 法人

日本炎症性腸疾患協会編・2011.10

二見喜太郎・クローン病の外科治療-肛門病変・クローン病の治療ガイド・NPO 法人日本炎症性腸疾患協会編・2011.10

二見喜太郎、東大二郎・クローン病肛門病変に対する外科治療・IBD を究める・メディカルビュー社・2011.11

日比紀文、佐々木巖、二見喜太郎・Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラス・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 17 年度研究報告書(別冊)・2006

2. 学会発表

二見喜太郎・クローン病肛門部病変のすべて・第 66 回日本大腸肛門病学会総会・ランチョンセミナー・2011.11・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

クローン病に対する低侵襲治療法の有効性及び安全性に関する研究

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 クローン病に対して手術を施行した 180 症例（狭窄 85 例，瘻孔および膿瘍 95 例）を対象として，手術時間，出血量，経口摂取開始日，在院日数，合併症発生率を検討した．狭窄例における腹腔鏡下手術の手術時間は 205.0 ± 108.1 分，出血量は 146.7 ± 259.7 ml，術後合併症発生率は 9.5% で開腹移行率は 7.1% であった．また術後の経口摂取開始日は 4.0 日，在院日数は 19.0 日であった．瘻孔・膿瘍例では，腹腔鏡鏡下手術群の手術時間は 213.7 ± 60.0 分，出血量は 183.2 ± 186.7 ml，術後合併症発生率は 12.5% で開腹移行率は 16.7% であった．経口摂取開始日は 3.5 日，在院日数は 20.0 日であった．経口摂取，在院日数では結果が有意に良好であり，出血量や合併症発生率においても良好であった．したがって腹腔鏡下手術は有用かつ安全であることが示唆された．

A. 研究目的

近年，クローン病に対する腹腔鏡下手術の報告が数多くみられ，安全かつ有効な推奨されるべき術式である．しかし炎症による強固な癒着や豊富な新生血管が存在する瘻孔や膿瘍を伴った症例では，手術手技において高度な技術を要する．クローン病症例の手術成績を検証し，本術式の妥当性を明らかにする．

B. 研究方法

1994 年から 2012 年までに手術を施行した 180 例（狭窄のみ 85 例，瘻孔および膿瘍 95 例）を対象とした．手術適応は内科的な治療においてコントロールが困難な症状を有する症例とし，緊急手術症例は適応外とした．

（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

狭窄症例では，開腹手術（OS）を 43 例，腹腔鏡下手術（LS）を 42 例に施行した．開腹既往がある症例は，OS 群 41 例，LS 群 35 例であった．

出血量は LS 群が 146.7

± 259.7 ml であったのに対して，OS 群では

220.0 ± 224.1 ml であった（*N.S.*）．LS 群の術後経口摂取開始日と在院日数は 4.0（1-84）日と 19.0（7-108）日であったが，OS 群では 9.0（1-42）日と 34.5（13-145）日であった（ $p=0.05$ ）．手術時間は LS 群が 205.0 ± 108.1 分であるのに対して，OS 群は 186.8 ± 72.1 分であった（*N.S.*）．合併症発生率は LS 群 9.5% に対して OS 群 20.9% であった（ $p=0.05$ ）．開腹移行率は 7.1% であった．

瘻孔および膿瘍を合併した症例では，OS 群 71 例，LS 群 24 例であった．出血量は LS 群が 183.2 ± 186.7 ml であり，OS 群は 444.8 ± 442.1 ml であった（ $p=0.05$ ）．LS 群の術後経口摂取開始日と在院日数は 3.5（1-19）日と 20.0（8-76）日であったが，OS 群では 9.0（1-31）日と 34.0（8-76）日であった（ $p=0.05$ ）．手術時間は LS 群が 213.7 ± 60.0 分であるのに対して，OS 群は 221.6 ± 95.2 分であった（*N.S.*）．合併症発生率は LS 群 12.5% に対して OS 群 11.3% であった（*N.S.*）．LS 群の 16.7% が術中に開腹移行した．

D. 考察

本研究において，LS 群の術後経口摂取開始日，術後在院日数は有意差をもって成績が良好であった．また，狭窄例では術後合併症率も低かった．瘻孔および膿瘍例では，LS 群の出血量が有意に少なかった．しかし，開腹移行率は大腸癌症例における報告と比較して高い結果であった．過去の報告も考慮すると，クローン病に対する腹腔鏡下手術は有効かつ安全であることが示された．

E. 結論

クローン病に対する腹腔鏡下手術は有用であることが示された。今後は本研究のような単一施設での後ろ向き研究による症例の蓄積とともに、多施設での前向き研究の必要性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 小澤平太, 國場幸均, 中村隆俊, 池田篤, 内藤正規, 小倉直人, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 潰瘍性大腸炎に対する整容性を重視した腹腔鏡下大腸全摘術 小切開併用との比較: 日本内視鏡外科学会雑誌 17 巻 3 号, Page303-309(2012. 06)
2. 小澤平太, 中村隆俊, 國場幸均, 池田篤, 内藤正規, 佐藤武郎, 三浦啓寿, 筒井敦子, 小倉直人, 渡邊昌彦: 【炎症性腸疾患のすべて-新しい治療戦略】潰瘍性大腸炎 潰瘍性大腸炎の外科治療 腹腔鏡下手術: 臨床外科 67 巻 10 号 Page1235-1241(2012)
3. 内藤正規, 渡邊昌彦: 【炎症性腸疾患 最近の動向】炎症性腸疾患に対する腹腔鏡下手術のエビデンス: 外科治療 104 巻 1 号, Page52-56(2011)
4. 内藤正規, 佐藤武郎, 小澤平太, 池田篤, 小倉直人, 小野里航, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 【外科医のための大腸癌の診断と治療】大腸癌の外科治療 腹腔鏡下手術 大腸全摘術 潰瘍性大腸炎, 家族性大腸腺腫症: 臨床外科 65 巻 11 号 Page359-363(2010)

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(Helsinki, 2013. 8)
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(福岡, 2013. 11)

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: クロー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(新宿, 2013. 11)
4. 池田篤, 筒井敦子, 三浦啓壽, 小倉直人, 内藤正規, 中村隆俊, 佐藤武郎, 渡邊昌彦: 炎症性腸疾患に対する外科治療の現況と展望 当院におけるクローン病に対する術式の変遷: 第 112 回日本外科学会定期学術集会(幕張, 2012. 4)
5. 小澤平太, 池田篤, 内藤正規, 佐藤武郎, 小野里航, 小倉直人, 中村隆俊, 渡邊昌彦: 潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡下大腸全摘術の変遷と展望: 第 111 回日本外科学会定期学術集会(東京, 2011. 5)
6. 池田篤, 小澤平太, 内藤正規, 佐藤武郎, 小野里航, 中村隆俊, 井原厚, 渡邊昌彦: 潰瘍性大腸炎の術後に発生した stomal volvulus の検討: 第 110 回日本外科学会定期学術集会(名古屋, 2010. 4)

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：

研究要旨：本プロジェクトの目的は、サイトメガロウイルス(CMV)腸炎を併発することによって難治化した潰瘍性大腸炎(UC)に対する診断と治療に関するコンセンサスを形成することにある。研究班参加施設に対してCMV腸炎を合併したUCの診断根拠・臨床像・内視鏡所見および治療経過に関してアンケート調査を実施した。その結果に基づき、一般臨床医がCMV腸炎合併潰瘍性大腸炎の診療の参考になることを目的とした、各種CMV腸炎合併UCの典型・非典型的の臨床症状・診断根拠・治療経過・内視鏡所見を解説したアトラスを作成刊行した。UCにおけるCMV腸炎合併時の適切な診断法は確立されてはいないことから、各種診断法を比較検討したところ大腸粘膜中CMV・PCR法は感度が最も高く、一定の閾値を設定することにより治療実施の決定に際し有用であると思われた。現在、CMV腸炎合併潰瘍性大腸炎に対する適切な治療法を検索する目的で、班会議参加施設を中心に前向き登録を実施し症例の集積と解析を実施中である。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)に対しては各種強力な治療法が実施されているにも関わらず改善困難な難治症例が少なくない。それら難治性症例において既感染のサイトメガロウイルス(CMV)が再活性化して腸炎を合併し病態の増悪を惹起し潰瘍性大腸炎を難治化させている症例の存在が注目されている。しかし、潰瘍性大腸炎にCMV腸炎の合併した症例の実態は不明であると同時にそのような症例に対する診断法や治療法は標準化されずにいる。本プロジェクトは、本邦におけるCMV腸炎を合併し難治化した潰瘍性大腸炎の実態を明らかにすると同時に、診断と治療に対するコンセンサス作成を目的とする。

B. 研究方法

I)本研究班参加全施設を対象として、CMV腸炎を合併した潰瘍性大腸炎に関する以下の質問項目に関する調査を実施した。1)1年間に経験したUC合併CMV腸炎合併UC症例数2)CMV腸炎合併の確定診断法3)UCにCMV腸炎合併時の治療法

4)UCにCMV腸炎合併時の臨床的特徴5)CMV腸炎合併UCの内視鏡的特徴

II)プロジェクト参加施設で経験したCMV合併UC症例を集積整理し、典型的および非典型的の症例の臨床経過・内視鏡所見・検査値・診断方法・治療法・治療経過を実臨床に役立つ形のアトラス作製を試みた。

III)UCにCMV腸炎合併と確定診断された同一症例において、血中CMV IgM、血中CMV antigenemia、大腸組織中封入体、大腸組織免疫染色法、大腸組織CMV PCR法を比較検討し感度および特異性の高い治療上有用な診断法を明らかにする。

IV)CMV合併UC症例に対する有効な治療法を明らかにするため、CMV合併UC症例を東邦大学医療センター佐倉病院内科に登録し、各種臨床情報と共に治療法と治療結果を分析する前向き試験を実施し、各種治療法の治療成績を比較分析する。

C. 研究結果

I)本研究班に所属する35施設から調査票を回収しえた。その調査票による解析で

1)1年間に経験したUC症例数6515症例の中で

CMV 腸炎合併症例は 155 症例 2.38%であった。

2) 重複回答を含め確定診断法、血中 CMV antigenemia 90%、組織封入体の証明 60%、組織中 CMV 抗原免疫染色法が 50%、組織 CMV PCR 法が 30%で血中 IgM 抗 CMV 抗体測定が 10%であった。また、血中 CMV antigenemia 法の有意個数は、1 個が 35.7%、2 個が 21.5%、3 個が 7.1%で 5 個以上が 35.7%であった。

3) CMV 腸炎の治療法としては 78.8%の施設では抗ウイルス薬剤を Ganciclovir 2 週間投与し、8.1%の施設が Ganciclovir 1 週間で 12.1%の施設がその他の治療法であった。

4) 最も多く回答された key word は、ステロイド投与中、重症・難治例、高齢者であった。

5) 最も多く回答された key word は、深掘れ潰瘍と打ち抜き様潰瘍であった。

II) 2011 年 7 月、プロジェクト参加 8 施設から集積した 29 症例より構成される、典型的内視鏡所見を呈するおよび非典型的内視鏡所見を呈する CMV 腸炎を合併した UC 症例における、内視鏡像・CMV 腸炎診断根拠・治療法・治療経過を分かりやすく解説した 63 ページの症例アトラスを刊行した。

III) UC に CMV 腸炎を合併した同一症例において実施された各種診断法を比較検討したところ、大腸粘膜 CMV・PCR 法が最も感度が高く、一定のコピー数以上で治療の必要の有無を判断する基準になることが推測された。その詳細は京都大学消化器内科仲瀬先生の報告書を参考にして頂きたい。

IV) 現在、前向き試験として症例を集積中であり、最終分析には至っていないが、現在までの集積された限定 39 症例における分析結果では、抗ウイルス剤投与による症例群の治療結果と比較して抗ウイルス剤未投与で UC 自体に対する治療を強

化した症例群で有意に全般改善度が高かった。研究は続行中であり、今後の解析結果が必要である。

倫理面への配慮)

各研究内容は、東邦大学医療センター佐倉病院、その他研究参加施設における倫理審査委員会の審査を受け承認されている。

D. 考察

UC に CMV 腸炎の合併する症例が稀でないことが明らかにされたと同時に、高齢者でステロイド投与がなされている症例において合併する危険が特に高いこと、内視鏡所見としては深い・打ち抜き様潰瘍が比較的典型的ではあるが非典型的画像を呈する症例が存在することが判明した。診断法として大腸粘膜 CMV・PCR 法が最も感度に優れており、一定のコピー数以上を示した症例においては積極的 CMV 腸炎治療の実施開始基準になる可能性が示唆された。CMV 腸炎合併 UC 症例に対する適切な治療法は今後の前向き試験の分析を待つ必要がある。

E. 結論

UC において CMV 再活性化に伴う CMV 腸炎の合併が難治化の要因の一つであることが明らかにされたことから、今後適切な対処法の確立が求められる。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
特になし

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：クローン病においてインフリキシマブ(Infliximab:IFX)投与は、寛解導入療法として極めて有効であると同時に定期的投与継続により長期寛解維持も高率に実現可能にすることも明らかにされている。しかし、IFX 寛解維持投与中に治療効果の減弱する(Loss of Response:LOR)症例が比較的高率に出現し、その要因として抗 IFX 抗体の存在が関与していることを明らかにした。また、抗 IFX 抗体産生の機序として単球系による免疫抑制機構の破たんが存在することが推測された。

(倫理面への配慮)

A. 研究目的

新規治療法である抗 TNF- α 抗体製剤インフリキシマブ (Infliximab:IFX) は難治性クローン病(CD)症例の高い寛解導入率と長期寛解維持を可能とすることが明らかにされ、現在では本邦 CD 治療の中心的治療薬として汎用されるようになった。しかし同時に、寛解導入後の長期寛解維持を目的に定期的維持投与中にもかかわらず、再度病勢の増悪を認める症例、即ち二次無効症例(LOR)が少なからず存在することが明らかになり、LOR に対する適切な対処法の確立が急務となっている。本研究プロジェクトでは、二次無効症例の要因の解析と共に適切な対処法の確立を目指した。

B. 研究方法

IFX 二次無効(LOR)発症の要因として、抗 IFX 抗体が産生されその結果として適正血中 IFX 濃度を維持できなくなる機序が推測されている。そこで、血中 IFX 濃度測定を可能とする ELISA kit を開発し、個々の LOR 症例における血中 IFX 濃度をおよび抗 IFX 抗体の存在を分析することとし、さらに抗 IFX 抗体産生機序の解明を目指して各種免疫学的背景因子の解析を試みた。

各研究内容は、東邦大学医療センター佐倉病院内、倫理審査委員会における審査を受けて承認された。

C. 研究結果

血中 TNF- α に結合可能な IFX(functional infliximab:fIFX)濃度の測定が可能な ELISA kit の作製に成功した。その ELISA kit を用い LOR 症例において IFX 投与間隔を平均 4 週間に短縮し投与継続中の症例群と長期寛解維持され 8 週間隔で IFX 投与を継続されている症例群間で IFX 投与直後の fIFX 濃度を比較したところ、有意に LOR 症例群で fIFX 濃度が低値であった。また、それら二次無効症例における各種免疫学的背景因子を解析した結果、TGF- β を中心とした単球系免疫抑制機能が低下していた。

D. 考察

IFX 投与中の患者では抗 IFX 抗体産生が生じ、それら抗 IFX 抗体の中で IFX における TNF- α との結合部位を特異的に認識する抗体が高率に存在した患者では、fIFX 濃度の低下が誘導される結果、病勢の増悪を招くことが推測された。また通常の免疫応答では、抗 IFX 抗体の IFX への結合による免疫抗原抗体産物は単球系細胞により処理された後の TGF β を中心とした

抑制系免疫応答反応が誘導される結果、抗体産生の抑制と病勢の鎮静化が誘導されるが、LOR発症症例では単球系機能異常が存在し抑制免疫機能が障害され抗体の過剰産生が推測された。従って、今後の研究課題は障害された抑制系免疫機能を是正する治療法を介入させることによって IFX に対する抗体産生を抑制し病勢の改善が図られるか否かを検討する必要があると考えられた。

E. 結論

CD 患者の中には単球系の免疫抑制機構に障害を有する症例群が存在し、IFX 投与後の LOR 発症要因の一因をなしていることが推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koji Sono, Akihiro Yamada, Yasushi Yoshimatsu, Nobuo Takada, Yasuo Suzuki : Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease. Cytokine 59(2):410-416, 2012. 8
 - 2) Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y : Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. Inflamm Bowel Dis. 16(11):1898-904, 2010
 - 3) 曾野浩治, 山田哲弘, 吉松安嗣, 高田伸夫, 鈴木康夫 : 特集 I 炎症性腸疾患の病態解明と治療戦略 Infliximab 二次無効クローン病における関連因子. 消化器内科, 57(5) : 568-574, 2013
- 2) Akihiro Yamada, Yasuo Suzuki : Improved Mucosal Healing During infliximab Maintenance Therapy Initiated Following Resection of Active Lesions in Crohn's Disease Patients. DDW2012, San Diego, USA, 2012. 05. 21
 - 3) Yasuo Suzuki, Akihiro Yamada: Improved mucosal healing during infliximab maintenance therapy initiated following resection of active lesions in Crohn's disease patients. UEGW 2011, Stockholm, Sweden, 2011. 10. 22-26
 - 4) Yasuo Suzuki: IMPROVED MUCOSAL HEALING DURING SCHEDULED INFLIXIMAB MAINTENANCE THERAPY IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE INITIATED FOLLOWING SURGICAL RESECTION OF ACTIVE LESIONS. UEGW 2011, Stockholm, Sweden, 2011. 10. 24
 - 5) Akihiro Yamada, Yasuo Suzuki, Koji Sono: A new assay for monitoring functional serum infliximab level in Crohn's disease patients. UEGW 2011, Stockholm, Sweden, 2011. 10. 24
 - 6) Yasuo Suzuki, Akihiro Yamada: A New Assay for Monitoring Functional Serum Anti-Tumour Necrosis Factor Antibody Level in Crohn's Disease Patients Who Maintained and Those Who Lost Response to Anti-TNF. DDW 2011, Chicago, USA,

2011.05.07-10

- 7) 曾野浩治, 山田哲弘, 鈴木康夫: (ワークショップ)
- 8) IFX 二次無効クローン病における関連因子の検討. 第99回日本消化器病学会, 鹿児島, 2013/3/21

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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、4 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その危険因子について明らかにしていく。

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ロンビン-アンチトロロンビン 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して、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。

B. 研究方法

1. 単施設後ろ向き研究の結果解析

2009 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科に入院した消化管疾患患者全 897 人 (炎症性腸疾患 196 人 (UC 53 人、CD 143 人)、消化管癌 273 人、その他の消化管疾患 430 人) (図 1) を対象として行った単施設後ろ向き研究の結果を解析する。

図 1

患者背景		
	潰瘍性大腸炎(UC) (n=53)	クローン病(CD) (n=143)
年齢	44 (17-75) 歳	35 (15-76) 歳
性別	男:女 32:20	男:女 102:41
BMI	20.8 (15.4-33.6)	19.1 (14.3-24.5)
罹病期間	4 (0-26)年	13.5 (0.5-30)年
病型	Proctitis:left: total 0: 4: 48	ileitis: ileo-colitis: colitis 58: 78: 8
活動性 (CAI/CDAI)	CAI 8.5 (1-16)	CDAI 152(83-317)
喫煙	7/53 (13.2%)	37/143 (25.9%)
血栓症の既往歴	0/53 (0%)	0/143 (0%)
中心静脈カテーテル	20/53 (37.7%)	42/143 (29.4%)
ステロイド使用	24/53 (45.3%)	6/143 (4.2%)
免疫調節剤使用	20/53 (37.7%)	31/143 (21.7%)
手術	3/53 (5.7%)	26/143 (18.2%)
糖尿病	1/53 (1.9%)	0/143 (0%)
脂質異常症	4/53 (7.5%)	2/143 (1.4%)
高血圧	4/53 (7.5%)	6/143 (4.2%)

2. 多施設前向き試験の研究計画の確定および実施

単施設後ろ向き研究の解析結果をもとに、多施設前向き試験の研究計画を確定し実施を目指した。