

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
分担研究報告書

Crohn 病手術例の再発危険因子の検討
—多施設共同研究による prospective study (案) —

研究分担者	杉田 昭	横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター
研究協力者	二見 喜太郎	福岡大学筑紫病院 外科
	舟山 裕士	仙台赤十字病院 外科
	根津 理一郎	西宮市立中央病院 外科
	藤井 久男	奈良県立医科大学 中央内視鏡、超音波部
	渡邊 聡明	東京大学 腫瘍外科
	池内 浩基	兵庫医科大学 炎症性腸疾患講座
	板橋 道朗	東京女子医科大学 第2外科
	福島 浩平	東北大学 分子病態外科
	小金井 一隆	横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科
	水島 恒和	大阪大学 消化器外科
	亀山 仁史	新潟大学 消化器、一般外科

研究要旨：

Crohn 病は経過中に内科治療が有効でなく、外科治療を必要とする症例が少なくないが、術後再発があることがよく知られている。術後再発には内視鏡または造影検査診断、臨床症状の出現、再手術の3種類がある。術後の再発危険因子についてはそれぞれの再発の定義にもとづいて罹病期間、罹患範囲、手術適応、吻合法など種々の因子が挙げられ、諸家の報告が一致していない因子が多くみられる。再発予防治療には近年、生物学的製剤もあげられ、治療によっては高価で医療費が増加し、また副作用を伴うこともある。そこでこれらの点を考慮しながら術後再発を減少させるには、本邦での再発危険因子を正確に抽出することが重要で、そのためには多施設共同で prospective study を行うことが必要であり、本プロジェクト研究を行うこととした本研究での対象、再発因子としての検討項目、再発の定義、検査方法などについて適正なプロトコルを作成し、検討を開始する予定である。

A. 研究目的

Crohn 病は経過中に内科治療が有効でなく、外科治療を必要とする症例が少なくないが、術後再発があることがよく知られている。術後再発には内視鏡または造影検査診断、臨床症状の出現、再手術の3種類があり、内視鏡検索による再発（回腸結腸吻合部）は1年以内に72%と術後早期に見られ(1)、累積再手術率は5年で16-43%、10年で26-57%と報告されている(2)。術後は5アミノサ

リチル酸製剤のみの治療で全く再発しない症例もあり、再発危険因子についてはそれぞれの再発の定義にもとづいて罹病期間、罹患範囲、手術適応、吻合法など種々の因子が挙げられ（表-1）、諸家の報告が一致していない因子や相対する因子が多くみられる。本研究班の retrospective study で perforating type が non perforating type に比べて有意に再手術率が高いことが報告されている(3)。

表-1 Crohn 病初回腸切除術後再発危険因子

著者	症例数	再発の定義	再発危険因子
Caprilli (1996)	110	内視鏡	端々吻合 (5ASA投与例)
Cattan (2002)	118*	臨床症状または内視鏡	腸管外合併症
Sachar (1983)	93	鏡	術前罹病期間
Heimann (1993)	164	造影または再手術	吻合部の数と断端の炎症
Bernell (2000)	907**	臨床症状	肛門病変、広範囲切除
Bernell (2001)	833***	臨床症状	吻合>人工肛門
Greenstein (1988)	770	臨床症状	Perforating indication
Post (1996)	689	再手術	若年発症、空腸病変、瘻孔
Platell (2001)	228	再手術	術後経過観察期間
Martel (2002)	84***	再手術	手術時年齢 (若年)
Borley (2002)	280	再手術	小腸型

* 回腸直腸吻合 **回盲部、結腸右半切除 ***結腸切除

表-2 検索項目 (案)

- ✓ 発症年齢
- ✓ 罹患範囲 (CF, 小腸造影で正確に診断)
- ✓ 生活歴 (喫煙)
- ✓ 術前治療 (5ASA、ステロイド、ED, 免疫調節剤、生物学的製剤など)
- ✓ 手術適応 (個々の適応、Perforating type, Non perforating typeなど)
- ✓ 手術術式 (切除部位、吻合法、病変の遺残の有無)
- ✓ 手術所見、切除標本病理所見 (瘻孔の有無など)
- ✓ 術後治療内容
- ✓ 複数回手術歴
- ✓ 肛門病変の有無 (痔瘻)
- ✓ 人工肛門の有無
- ✓ バルーン拡張の有無
- ✓ 術後合併症
- ✓ その他

再発予防治療には近年、生物学的製剤もあげられ、治療によっては高価で医療費が増加し、また副作用を伴うこともある。そこでこれらの点を考慮しながら術後再発を減少させるには本邦での再発危険因子を正確に抽出することが重要で、そのためには多施設共同で prospective study を行う必要があり、本プロジェクト研究を行うこととした。

B. 研究方法の検討 (案)

1. 対象

Crohn 病腸切除例

- 1) 初回手術、複数回手術例
- 2) 狭窄形成術併用例を含む

2. 検索項目 (表-2)

3. 術後再発の定義

- 1) CDAI、内視鏡または消化管造影検査、再手術など
- 2) Primary endpoint の設定、Secondary endpoint: 再発のための手術

4. 術後定期的検査

- 1) 方法: CDAI、内視鏡または消化管造影検査
- 2) 検査時期: 術後 6 カ月、以後 1 年おき

5. 術後再発後経過

C. 今後の方針

研究方法を十分に検討して適正なプロトコールを作成した後に検討を開始する。

D. 文献

1) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al: Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. Gut 25:665-672, 1984

2) Williams JG, Wong WD, Rothenberger,

et al: Recurrence of Crohn's disease after resection. Br J Surg 78:10, 1991

3) 福島恒男。杉田昭、馬場傷三、ほか: Crohn病術後因子の検討。厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成7年度研究報告書。58-60、1996

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
分担研究報告書

クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究

研究協力者 藤井 久男 奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡・超音波部 教授

研究要旨：クローン病術後再発は早期に吻合部近傍に発生することから、吻合部潰瘍の臨床的意義が重要である。吻合部線上の潰瘍性病変が再発病変であるか否かは外科手術成績（術後再発率）にかかわる重大な問題であり、また、治療介入を行うべきかどうかにかかわる。クローン病術後吻合部潰瘍の実態を把握すべく調査票を作成した。次年度に調査を行い、コンセンサスを形成する予定である。

共同研究者

小山文一¹、植田剛²、杉田昭³、池内浩基⁴、福島浩平⁵、渡邊聡明⁶、荒木俊光⁷、飯合恒夫⁸、板橋道明⁹、内野基⁴、亀岡伸悟⁹、亀山仁史¹⁰、楠正人⁷、小金井一隆³、高橋賢一¹¹、根津理一郎¹²、東大二郎¹³、二見喜太郎¹³、舟山裕士¹⁴、水島恒和¹⁵、吉岡和彦¹⁶

（奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部¹、奈良県立医科大学消化器・総合外科²、横浜市民病院炎症性腸疾患センター³、兵庫医科大学 IBD センター外科⁴、東北大学大学院消化器再建医工学・分子病態外科学分野⁵、東京大学大腸肛門外科⁶、三重大学消化器外科⁷、白根健生病院⁸、東京女子医科大学第二外科⁹、新潟大学消化器外科¹⁰、東北労災病院大腸肛門外科¹¹、西宮市立中央病院外科¹²、福岡大学筑紫病院外科¹³、仙台赤十字病院外科¹⁴、大阪大学消化器外科¹⁵、関西医科大学附属香里病院外科¹⁶）

A. 研究目的

クローン病患者の 70-80%は長期経過中に一度は外科手術を受けるとされるが、術後再発率の高さが問題であり、術後再発のリスク因子の解明や術後再発を防ぐ方策について臨床研究が続けられてきた。一方、近年、生物学的製剤の登場により、臨床的寛解のみならず、内視鏡的粘膜治癒も治療目標に考えられるようになってきた。したがって、術後再発を早期に診断し、生物学的製剤な

どの治療介入を行うことによりクローン病術後の予後改善が期待される。術後再発は、1984 年の Rutgeert らの報告（Gut 25:665-672）などから早期に吻合部付近に起こることが知られており、大腸内視鏡、バルーン小腸内視鏡やカプセル内視鏡などによる吻合部の観察がより重要となってきている。

術後の内視鏡検査ではクローン病術後の吻合線上にびらん・潰瘍がしばしば観察される。大腸癌手術など他の疾患における吻合部線上には、術後のごく早期を除いて、びらん・潰瘍が少ないことより、吻合部線上の潰瘍性病変はクローン病の病態と関連があると考えられる。しかし、クローン病における肛門手術創の治癒遷延はよく知られており、吻合部線上の潰瘍を再発とみなすかどうかは議論のあるところである。とくに外科治療において吻合部線上潰瘍を再発と取るべきか否かは術後再発率にかかわる大きな問題であり、外科系プロジェクト研究として採り上げることにした。

B. 研究方法

自験例の検討から検討すべき項目を抽出し、調査票案を作成した。これを外科系プロジェクトメンバーに諮り、最終的な調査票を作成した。

（倫理面への配慮）

調査用紙は当該施設以外では患者を特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

作成した調査票を示す。

本調査票では術後吻合部潰瘍を吻合部線上潰瘍と吻合部近傍潰瘍に分けて検討することにした。また、同時期の大腸癌手術など他の疾患における術後吻合部潰瘍（吻合部線上潰瘍と吻合部近傍潰瘍）についても調査し、比較することにした。

術後の治療や経過観察は内科で行われることが少なくないので、外科系プロジェクトメンバーに諮り作成した調査用紙を内科系メンバーの施設にも送付して調査することになった。また、同時に研究班メンバーに術後吻合部潰瘍についての認識をアンケート調査することにした。

D. 考察

平成 27 年度に調査を実施し、集計を行う。本調査により、クローン病における術後吻合部潰瘍（吻合部線上潰瘍と吻合部近傍潰瘍）の実態を把握するとともに、再発とすべきかどうかのコンセンサスを形成したい。また、治療介入をするべきかどうかの検討資料にしたい。

E. 結論

クローン病における術後吻合部潰瘍（吻合部線上潰瘍と吻合部近傍潰瘍）について実態を把握するための調査票を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 小山文一、藤井久男、中島祥介、杉田昭、荒木俊光、池内浩基、大毛宏喜、中村利夫、根津理一郎、橋本可成、福島浩平、二見喜太郎、舟山裕士、前田清、吉岡和彦、渡邊聡明、渡邊昌彦、潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変

—第 2 報、日本大腸肛門病会誌、67(6)、380-389、2014

2) 伊藤太祐、稲次直樹、吉川周作、増田勉、榎本泰三、内田秀樹、久下博之、大野隆、横谷倫世、山岡健太郎、下林孝好、稲垣水美、横尾貴史、植田剛、武内拓、小山文一、藤井久男、中島祥介、榎本泰典、大林千穂 大腸全摘後、遺残尿道瘻が原発と考えられる癌の発生をみたクローン病の一症例、日本大腸肛門病会誌、67(4)、279-284、2014

2. 学会発表

1) 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、中本貴透、内本和晃、中島祥介、潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変の検討、第 100 回日本消化器病学会総会、東京国際フォーラム、2014 年 4 月 24 日

2) 中本貴透、小山文一、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、藤井久男、中島祥介、当科における潰瘍性大腸炎難治例に対するタクロリムス使用例の検討、第 114 回日本外科学会定期学術集会、国立京都国際会館、2014 年 4 月 5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

クローン病術後吻合部観察の経験数) (2008年1月1日～2013年12月31日)

内視鏡施行頻度も把握する必要があるので、該当手術症例全例を対象とします。

(手術術式)

遠位回腸部分切除、回盲部切除、結腸部分切除を施行し、吻合を行った症例。初回か数回目かは問わない。

上部消化管病変（例えば、十二指腸狭窄による胃空腸吻合）は除外とします。

腸管切除を施行しても、非吻合術式は除外とします。

吻合法（手縫い、機械、端端、端側、側側 など）は問いません。

(観察方法)

内視鏡による観察とします。

大腸内視鏡、バルーン小腸内視鏡いずれも含めます。カプセル内視鏡は吻合線を全周観察できているか不明なので除外します。

(潰瘍と狭窄について)

吻合線上潰瘍 「吻合線上に存在する潰瘍」

吻合部近傍潰瘍 「口側、肛門側を含め、吻合部近傍に存在する潰瘍」とします。

狭窄については、内視鏡挿入時に通過不能であったものを狭窄とします。

1. 貴施設において、上記手術を施行した全症例数 () 例
2. 上記のうち術後1回以上内視鏡を施行し、吻合部が確認できた症例数 () 例

※2. で「0」例とご回答された場合は下記アンケートにご回答いただければ終了です。

※2. で1例以上のご回答をされた場合は、個々の症例に関する質問にわかる範囲でご回答ください。

合わせて、吻合部潰瘍・吻合部近傍潰瘍に関する認識についてのアンケートについてもご回答よろしくお願い申し上げます。

1. 吻合線上潰瘍は再発と考えますか？ はい ・ いいえ ・ わからない
潰瘍形態によっては再発と考える
具体的な形態()
2. 1. で「はい」または「わからない」とご回答された場合、
治療介入が必要ですか？ はい ・ いいえ ・ わからない
3. 吻合部近傍潰瘍は再発と考えますか？ はい ・ いいえ ・ わからない
4. 3. で「はい」または「わからない」とご回答された場合、
治療介入が必要ですか？ はい ・ いいえ ・ わからない
5. 術後観察に対するモダリティは？ 内視鏡 ・ 造影 ・ CT ・ MR ・ その他
6. 実施可能かどうかは別にして、術後初回観察の適切な時期は？ <ご意見>
() か月
7. 実際に多くの症例で行っている術後初回観察の時期は？ () か月
8. 実施可能かどうかは別にして、次回以降適切な経過観察間隔は？ <ご意見>
() か月
9. 実際に多くの症例で行っている経過観察間隔は？ () か月
10. その他、本調査についてご意見がございましたら、ご記入下さい。

ご施設名： _____

ご記載して頂いた方のお名前： _____

ご多忙のところ、ご協力誠にありがとうございました。

クローン病術後吻合線上潰瘍・吻合部近傍潰瘍の症例

(施設名: _____ 患者 No. _____)

A. 患者背景

性別: (男性 ・ 女性)
生年(西暦): (西暦 年)
CD発症年月: (西暦 年 月)
CD病型: (小腸大腸型 ・ 小腸型 ・ 大腸型)

B. 手術時情報 ※調査期間内での初回手術を1回目としてカウントしてください。

1. 術前治療 複数回答有
(5-ASA ・ PSL ・ AZA/6-MP ・ IFX/ADA ・ GMA ・ MTZ ・ 栄養療法)
2. 手術年月日 (西暦 年 月 日)
3. 手術時年齢 (歳)
4. 手術適応 (狭窄 ・ 穿孔 ・ 出血 ・ 癌 ・ 瘻孔 ・ 膿瘍 ・ その他 ())
5. 手術術式 (回盲部切除 ・ 小腸部分切除 ・ 結腸部分切除)
6. 吻合法 (端端 ・ 側側 ・ 側端 ・ その他 ())
(手縫い ・ 機械)
7. 術後治療 複数回答有
(5-ASA ・ PSL ・ AZA/6-MP ・ IFX/ADA ・ GMA ・ MTZ ・ 栄養療法)

C. 再手術情報

1. 回数 (回目) ※調査期間内での初回手術を1回目としてカウントしてください。
2. 術前治療 複数回答有
(5-ASA ・ PSL ・ AZA/6-MP ・ IFX/ADA ・ GMA ・ MTZ ・ 栄養療法)
3. 再手術年月日 (西暦 年 月 日)
4. 再手術時年齢 (歳)
5. 手術適応 (狭窄 ・ 穿孔 ・ 出血 ・ 癌 ・ 瘻孔 ・ 膿瘍 ・ その他 ())
6. 手術術式 (回盲部切除 ・ 小腸部分切除 ・ 結腸部分切除)
7. 吻合法 (端端 ・ 側側 ・ 側端 ・ その他 ())
(手縫い ・ 機械)
8. 術後治療 複数回答有
(5-ASA ・ PSL ・ AZA/6-MP ・ IFX/ADA ・ GMA ・ MTZ ・ 栄養療法)

※再手術回数が2回以上になる際は、本ページの再手術欄を1回につき1枚使用してください。

(施設名： _____ 患者 No. _____)

D. 内視鏡検査情報

1. (_____) 回目 ※項目 B 手術後の初回内視鏡を 1 回目としてカウントしてください。

2. 内視鏡年月日 (西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日)

3. 吻合部線上潰瘍の有無* (あり(出現 継続) ・ なし(継続 治癒))

* 前回検査との関係を含め記載してください。1 回目はあり・なしのみご記載ください。

ありの場合 前回と同じ形態 (はい ・ いいえ) ※2 回目以降、はいの場合は下記記入不要

形態 (線状 ・ 地図状)

環周度 (1/3 周以下 ・ 1/3~2/3 ・ 2/3 周以上)

深さ (浅い ・ 深掘れ ・ 1 と 2 の中間)

狭窄 (あり ・ なし)

4. 吻合部近傍潰瘍の有無* (あり(出現 継続) ・ なし(継続 治癒))

* 前回検査との関係を含め記載してください。1 回目はあり・なしのみご記載ください。

ありの場合 前回と同じ形態 (はい ・ いいえ) ※2 回目以降、はいの場合は下記記入不要

存在部位 (口側 ・ 肛門側 ・ どちらも)

個数 (単発 ・ 多発 (4 個以内 ・ 5 個以上))

形態 (アフタ様 ・ 不整形 ・ 縦走 ・ 地図状)

アフタ様、不整形の場合、縦列配列 (あり ・ なし)

狭窄 (あり ・ なし)

いずれかありの場合 吻合部以外の病変の有無 (あり ・ なし)

(食道 ・ 胃 ・ 十二指腸 ・ 空腸 ・ 回腸 ・ 結腸 ・ 直腸 ・ 肛門 ・ 腸管外病変)

その他特記事項があれば記載ください

(_____)

E. 内視鏡検査後の治療

1. 治療変更 (あり ・ なし)

有の場合 (_____)

変更理由 (_____)

2. 再手術 (あり ・ なし)

その他特記事項があれば記載ください

(_____)

※術後内視鏡回数が数回になる際は、本ページを 1 回の内視鏡に 1 枚ずつ使用してください。

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
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎術後の小腸病変について
-出血を中心に-(サイトメガロウイルス腸炎を含む) 第1報

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 教授
消化管再建医工学分野

研究要旨：潰瘍性大腸炎術後に発生する出血を中心とした小腸炎について、我が国で初めての大規模調査を実施した。潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42 例 (0.8%) の発生をみた。さらに、死亡例が 5 例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血、小腸炎はその発生頻度は少ないものの重症化することから、その存在を十分啓蒙する必要がある。

共同研究者

神山篤史、石巻赤十字病院外科
池内浩基、内野 基、兵庫医科大学炎症性腸疾患センター外科
鈴木康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科
渡辺和宏、長尾宗紀、
東北大学大学院生体調節外科学分野
高橋賢一、羽根田 祥、
東北労災病院大腸肛門外科
杉田 昭、小金井一隆、辰巳健志、山田哲弘、
横浜市民病院外科
二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科
藤井久男、奈良医科大学中央内視鏡・超音波部
吉岡和彦、関西医科大学付属香里病院外科
亀岡信悟、板橋道朗、橋本拓造、
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
河口貴昭、社会保険中央病院内科
平井郁仁、高津典孝、
福岡大学筑紫病院消化器内科
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、関西医科大学香里病院消化器内科
池田圭祐、福岡大学筑紫病院病理

松岡克善、長沼 誠、

慶應義塾大学医学部消化器内科
福地 工、大阪済生会中津病院消化器内科
長堀正和、東京医科歯科大学消化器病態学
国崎玲子、横浜市立大学消化器内科

A. 研究目的

近年、潰瘍性大腸炎に対する手術後に消化管（主に小腸）から大量の持続性出血を来したり、術後の残存小腸に炎症が継続したりすることで、治療に難渋したとする報告が散見される。このような病態に対する単施設での経験症例数は少なく、症例報告においてのみ、その存在を知るに過ぎないのが現状である。本研究班（鈴木班）においては、UC 術後の小腸病変に対する調査研究を引き継いで実施する。

本研究の目的は、「単施設では経験数の少ない潰瘍性大腸炎術後の小腸炎・小腸出血を集積し、本邦における術後小腸病変の現状を知り、その治療法を確立すること」である。

B. 研究方法

班会議協力研究機関を中心に炎症性腸疾患主要診療施設にアンケートによる後ろ向き調査を実施した。潰瘍性大腸炎に対する一連の手術（大

腸全摘術、大腸垂全摘術、回腸肛門（管）吻合、ストーマ閉鎖術）施行後に発生する小腸炎のうち、以下の条件を満たすものを「潰瘍性大腸炎術後小腸炎・小腸出血」とし調査対象とした。

- 1) 出血については、胃および十二指腸球部のみからの出血は除き、球部以外の十二指腸は含めることとした。また、あくまで輸血、緊急手術、および何らかの積極的な治療が講じられた病態に限定した。
- 2) 出血を主症状としない小腸炎については、あくまで術後に炎症に対する積極的治療を必要とした症例とし、術前から存在した可能性のあるもの、術後に新たに発生したものなどは問わないこととした。
- 3) 出血を伴わない小腸炎について、具体的には、術後ストーマ排液過量により蛋白漏出性腸炎を来した症例（輸液以外の特殊治療を必要とするもの）や回腸穿孔などを指すとした。
- 4) 内視鏡検査、CT 検査などにより、病変が回腸囊のみに限局しかつ厚生労働省班会議診断基準により回腸囊炎と診断された場合は、回腸囊炎として取り扱い今回の調査から外すこととした。ただし、回腸囊以外の小腸にも明らかに病変が認められる場合には、回腸囊炎診断基準に合致するしないにかかわらず今回の調査対象とした。
- 5) サイトメガロウィルスなど特異的感染症も本研究の調査対象とした。

研究実施体制として、班会議外科系研究グループに加え、内科系研究者を中心としたサイトメガロウィルス腸炎研究グループとおの合同により実施した。

（倫理面への配慮）

連結のできない匿名化とし、個人情報の特定化につながらないように十分な配慮のもとに実施した。

C. 研究結果

41 施設より回答を得た（回収率 89%）。本年度の研究では、その概要についてまとめた。

まず、発生頻度についてみると 41 施設中 22 施設で症例を経験しており、潰瘍性大腸炎 5284 手術症例中 42 例（0.8%）の発生頻度であった。患者背景として男性 30 例（71%）、女性 12 例（29%）と男性に多く、術前の重症度でみると劇症・重症が 24 例（57%）、中等症が 12 例（29%）、軽症が 6 例（14%）であった。罹患範囲は、全大腸炎型が 36 例（86%）、左側大腸炎型 6 例（14%）であった。手術適応は、難治 21 例（50%）、重症 7 例（17%）、癌合併 5 例（17%）、出血 4 例（10%）、穿孔 3 例（7%）、中毒性巨大結腸症と狭窄が各 1 例であった。

術式は大腸（垂）全摘術を伴う初回手術が 37 例（88%）を占めたが、人工肛門閉鎖術でも 2 例に認められた。

病変範囲についてみると、小腸にのみ病変が存在する症例が半数（22 例、52%）であり、小腸に加え胃十二指腸にも病変が存在する症例が 13 例、31%であった。さらに、十二指腸下行脚・水平脚に病変を有する症例は、7 例（17%）であった。

臨床症状は、高頻度順に大量出血（31 例、74%）、38℃以上の高熱（24 例、57%）、人工肛門からの多量（2000ml 以上）の排液（14 例、33%）、激しい腹痛（14 例、33%）、腸閉塞（12 例、29%）、穿孔（3 例、7%）であった。さらに、随伴所見として Hypovolemic shock を 15 例（36%）、DIC を 13 例（31%）に認めた。

小腸病変発症時にサイトメガロウィルスのアンチゲネミア検査、PCR 検査、免疫組織学的検査により陽性所見が得られたものが 9 例（21%）、陰性が 20 例（48%）、未検査が 13 例（31%）であった。

治療は内科的治療が中心であるが、14 例（33%）に手術が施行され、全体では 5 例（12%）の死亡例を認めた。

D. 考察

本研究によって、本邦における潰瘍性大腸炎術後の出血を中心とする小腸病変の発生頻度が明らかとなった。さらに、死亡例も存在することが

示された。重症・劇症例の術後が多いことから、免疫抑制状態や全身状態の不良が発症に関与すると思われる。しかし、サイトメガロウイルス感染については、病変発生の直接的な契機となったり、増悪に積極的に関与することを証明できる症例は必ずしも多くないと思われた。治療内容などを中心に更なる解析を行っている。

E. 結論

潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42 例 (0.8%) の発生をみた。さらに、死亡例が 5 例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血、小腸炎はその発生頻度は少ないもののきわめて重篤に陥ることが少なくないことから、その存在を十分啓蒙する必要がある。

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

なし

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
分担研究報告書

回腸囊炎に関する調査研究—「寛解」の定義と今後の方向性—

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 教授
消化管再建医工学分野

研究要旨：昨年度に続き回腸囊炎の寛解の定義を検討し、決定した。既存の診断基準、難治の定義との齟齬のなきよう注意を払った。以下にその定義を記す。

「臨床的寛解」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。内視鏡検査を施行した場合には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態とする。（*強力な治療とは、抗菌剤、プレドニゾロン、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法を指す。）

必要に応じ改定する。今後の方向性としては、各種治療法の臨床的寛解導入率の比較や、現実に行われている抗菌剤長期連用における問題点の解明が挙げられる。

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
島山勝義、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
高橋賢一、羽根田祥、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
渡辺和宏、神山篤史、長尾宗紀、
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
舟山裕士、仙台赤十字病院外科
佐々木巖、宮城検診プラザ

るようになってきた。平成22年度に「難治」を定義した際に行ったアンケート調査では、全手術症例の約5%に難治例が認められた。

現時点では、回腸囊炎の病因は不明であり根治的な治療法が確立されていないことから、「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、「寛解」の定義を確立しておくことは、将来的に医療給付の面から不可欠である。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。さらに、外科系関係者の合議によりコンセンサス形成によって、定義を決定した。

（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。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎に対する肛門温存手術の増加につれて、回腸囊炎は珍しい疾患ではなくなった。抗菌剤投与が治療の第1選択であるが、抗菌剤抵抗性あるいは依存性を示す「難治」例が散見され

C. 研究結果

昨年度の研究において、以下の3案を土台に協議を進めた。以下にその3案を示す。

(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、プレドニゾロン、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法を指す)

(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。

協議によって以下の文面とすることになった。回腸囊炎治療における「臨床的寛解」の定義

「臨床的寛解」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。内視鏡検査を施行した場合には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態とする。(※強力な治療とは、抗菌剤、プレドニゾロン、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法を指す。)

欧米では、Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) あるいはそこから組織学的所見を省いた modified PDAI が用いられることが多い。寛解の定義にあたっては、とくに modified PDAI との齟齬を避ける配慮が必要である。今回の「臨床的寛解」の定義において、内視鏡検査を実施し(内視鏡検査は必須ではない)診断基準にある中等度の所見項目を認めた場合は、臨床所見が消失しても mPDAI で Pouchitis と診断される可能性がある。しかし、その場合には内視鏡的に多彩な病像により中等度の所見のほとんどの項目を満足することが必要であり、現実的にはあまり生じないと考

えられる。また、寛解を「臨床的寛解」と定義したことで、内視鏡的炎症所見とは切り離して扱うこともできる。

D. 考察

本研究によって、回腸囊炎の臨床経過を客観的に記述することが可能になったと考えられる。今後、抗菌剤依存性あるいは抵抗性の症例に対して新しい治療法が試みられるものと考えられるが、その際の治療効果を比較検討する上で、「臨床的寛解」を明確に定義することが重要である。

臨床現場を考慮すると、「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。一方、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。

一連の回腸囊炎に関する臨床研究によって、内視鏡アトラス、診断基準、治療指針の作成、難治および臨床的寛解の定義などを行ってきた。臨床研究をより客観的に記述し検討することが可能となった。

今後、難地底に対する治療法を中心に研究が進展することを期待する。

E. 結論

回腸囊炎における「臨床的寛解」の定義を決定した。臨床的寛解の定義付けは、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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎術後の Pouch 機能の検討
- 術後早期機能率、長期機能率、Pouch failure の要因と治療 -

研究分担者 池内 浩基 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（以下 UC）に対する標準術式は大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合であるが、縫合不全、骨盤内膿瘍、回腸囊炎、痔瘻などにより肛門機能が維持できずに人工肛門を必要とする pouch 非機能（pouch failure）症例が存在する。その頻度や要因による報告は様々で、長期的な pouch 非機能率は欧米で 5-10%、本邦で 0.3-9.7%と報告されているが、単施設の調査しかない。そこで班会議において、多施設共同研究を行い、本邦の症例を集積することとした。

共同研究者

福島浩平	東北大学大学院分子病態外科
杉田 昭	横浜市立市民病院 IBD センター
渡邊聡明	東京大学腫瘍外科
内野 基	兵庫医科大学 IBD 外科
舟山祐士	仙台赤十字病院外科
高橋賢一	東北労災病院大腸肛門外科
亀岡信悟	東京女子医科大学第二外科
板橋道朗	東京女子医科大学第二外科
小金井一隆	横浜市立市民病院 IBD センター
木村英明	横浜市大総合医療センター
楠 正人	三重大学消化管・小児外科
荒木俊光	三重大学消化管・小児外科
亀岡仁史	新潟大学消化器外科
藤井久男	奈良県立医科大学内視鏡・超音波部
吉岡和彦	関西医科大学滝井病院外科
根津理一郎	西宮市立中央病院外科
水島恒和	大阪大学消化器外科
二見喜太郎	福岡大学筑紫病院外科
東 大二郎	福岡大学筑紫病院外科
佐々木 巖	宮城検診プラザ

者に説明するうえで、重要なデータとなる。単施設の報告例は存在するが、多施設の多数例の報告は本邦にはないため、本邦の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

UC に対し pouch 手術を行った症例を対象とし、患者背景、UC 背景、術後 pouch 機能の有無、pouch failure の集計をアンケート調査により集計する。検討項目は性別、生年月日、UC 発症年齢、手術時年齢、手術適応、病変の範囲、術直前の重症度、臨床経過分類、術前治療の種類、UC 関連疾患の合併有無、初回手術時の診断、及び最終診断、分割手術計画、肛門吻合の種類、pouch 形態、pouch 機能日、pouch failure となった日または最終確認日、pouch failure の理由、死亡症例とその理由とする。

（倫理面への配慮）

各施設で匿名化されたデータを使用するため、倫理面での問題はない。

A. 研究目的

UC 手術症例は増加しており、その長期予後を検討することは、今後手術を予定している患

C. 研究結果

今回の班会議で、アンケート内容の同意を得たため、各施設にアンケート用紙を送付す

ることとした。

手術技術の進歩も著しいため、対象症例をいつからの症例にするかが討議された。その結果、ここ10年間の症例を集積することとした。

D. 考察

2010年に当科の24年間の1,000例のUC手術症例の長期経過を報告している。術後10年の累積 pouch 機能率は97%、20年の累積 pouch 機能率は89%であった。

UCの手術は、大腸全摘・回腸囊肛門吻合術(IPAA)と肛門管吻合術(IACA)が存在するが、本邦の場合、施設ごとに得意とする術式を第一選択にしている傾向がある。我々の施設の場合はIPAAを第一選択としている。IACAを第一選択としている施設も存在するため、全国調査を行い、両術式を含めたデータを集積することは重要である。

E. 結論

UC術後の長期経過を明らかにすることは手術を考慮している患者に対する重要なデータとなりうる。

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

潰瘍性大腸炎周術期血栓塞栓症のスクリーニングの前向き研究（中間報告）

研究協力者 板橋 道朗 東京女子医科大学第二外科 准教授

研究要旨：本邦における潰瘍性大腸炎症例(UC)手術患者の血栓塞栓症(VTE)発症率を前向きに調査し積極的スクリーニングの必要性を検証、リスク因子を検証する。UCを対象として、手術前に積極的VTEのスクリーニングおよび術後2週間でのVTE発症の有無を調査した。平成25年2月1日から平成26年12月31日までにUC手術例145例が8施設登録された。UC周術期のVTE合併は145例中15例(10.3%)であった。UC周術期のVTE合併は145例中15例(10.3%)であった。UC周術期のVTEの発症頻度は欧米の後ろ向き研究で1.2~4.2%とされているが、本邦での発症率は不明である。本研究では、従来の報告よりもかなり高頻度であることが解明された。今後、詳細な検討を行いUC周術期のVTE発症のリスク因子を解明し、周術期のスクリーニングおよび予防策が必要であると考えられる。

共同研究者

亀岡信悟（東京女子医科大学第二外科）
小川真平（東京女子医科大学第二外科）
杉田 昭（横浜市民病院炎症性腸疾患科）
池内浩基（兵庫医大IBDセンター）
木村英明（横浜市大市民総合医療センター）
二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）
藤井久男（奈良医大外科）
根津理一郎（西宮市立中央病院外科）
福島浩平（東北大学外科）

B. 研究方法

平成25年2月1日から平成26年12月31日までに研究参加施設で手術が施行された潰瘍性大腸炎症例を対象として、手術前に積極的VTEのスクリーニングおよび術後2週間でのVTE発症の有無を調査した。VTEの既往があるもの、下肢静脈瘤があるもの、また、術前Dダイマーを測定して基準値より上昇している症例では下肢静脈超音波検査または造影CT検査を術前に行った。

同時期の一般外科手術症例をコントロールとして比較を行う。術前のリスク因子により、超低リスク、低リスク、中リスク、高リスクの4群に分類して層別化を行った。

（倫理面への配慮）

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008年10月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正、以下臨床研究倫理指針）」を遵守して実施する。研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、被験者の秘密保護に十分配慮する。研究の結

A. 研究目的

周術期の血栓塞栓症（以下、VTE）は、発症頻度は低いものの肺塞栓症（以下、PE）を発症した場合の死亡率は高率であることが知られている。欧米の報告では炎症性腸疾患（以下、IBD）患者は、VTE発症の高リスクとされているが、本邦での報告は少数例の症例集積のみである。そこで、本邦におけるUC手術患者のVTE発症率を前向きに調査し積極的スクリーニングの必要性を検証、リスク因子を検証する。

果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の試料等を使用しない。

C. 研究結果

平成 25 年 2 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までに UC 手術例 145 例が 8 施設登録された。年齢は平均 44.7 歳、術式は回腸囊肛門吻合術 63 例、回腸囊肛門管吻合術 46 例、全大腸切除・回腸永久人工肛門造設術 9 例、その他 25 例であった。

UC 周術期の VTE 合併は 145 例中 15 例(10.3%)であった。

D. 考察

UC 周術期の VTE の発症頻度は欧米の後ろ向き研究で報告されているのみで、その頻度は 1.2~4.2%とされている。しかしながら、本邦での発症率は不明であり、少数例の後ろ向き研究があるのみである。前向き研究により、本邦における UC 周術期の VTE の発症頻度とリスク因子を解明することを目的とした。本研究では、従来の報告よりもかなり高頻度であることが解明され、UC 周術期の VTE 合併は 145 例中 15 例 (10.3%) であった。

今後、詳細な検討を行い UC 周術期の VTE 発症のリスク因子を解明する予定である。

E. 結論

UC 周術期の VTE 合併は従来の報告よりも高頻度であり 10.3%であった。周術期のスクリーニングおよび予防策が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kazuha HATTA, Shimpei OGAWA, Satoru

SHIMIZU, Michio ITABASHI and Shingo KAMEOKA: Preoperative D-dimer Measurement for Assessment of Venous Thromboembolism in General and Abdominal Surgical Cases. J Tokyo Wom Med Unive 84(Extra3) E397-E405, 2014

2) Michio ITABASHI, Sayumi NAKAO, Yoshiko BAMBA, Takuzou HASHIMOTO, Tomoichiro HIROSAWA, Shinpei OGAWA and Shingo KAMEOKA: The Distribution of Mucosal Inflammation in Resected Specimens from Patients with Refractory Ulcerative Colitis. Tokyo Wom Med Unive 84(Extra3) E338-E341, 2015

3) Michio ITABASHI, Yoshiko BAMBA, Takuzou HASHIMOTO, Tomoichiro HIROSAWA, Shinpei OGAWA and Shingo KAMEOKA: Short-term outcome of restorative proctocolectomy using Hand-Assisted Laparoscopic Surgery for Ulcerative Colitis. Tokyo Wom Med Unive 84(Extra3) E331-E337, 2015

4) Michio ITABASHI, Sayumi NAKAO, Yoshiko BAMBA, Takuzou HASHIMOTO, Tomoichiro HIROSAWA, Shinpei OGAWA and Shingo KAMEOKA: A case of pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with Crohn's disease. Tokyo Wom Med Unive 84(Extra3) E424-E429, 2014

5) Yoshiko BAMBA, Michio ITABASHI, Sayumi NAKAO, Kazuha HATTA, Takeshi IHARA, Mamiko UBUKATA, Sanae KAJI, Takuzo HASHIMOTO, Tomoichiro HIROSAWA, Shinpei OGAWA, Akira SHESHIMO and Shingo KAMEOKA: Risk Factors of Osteoporosis in Patients with Ulcerative Colitis Following Restorative Proctocolectomy. Tokyo Wom Med Unive 84(Extra3) E360-E364, 2014

6) Takuzo Hashimoto, Michio Itabashi, Shinpei Ogawa, Tomoichiro Hirose, Yoshiko Bamba, Sanae Kaji, Mamiko Ubukata,

Sayumi Nakao, Shingo Kameoka: A treatment strategy for preventing pouchitis as a postoperative complication of ulcerative colitis: the significance of the management of cuffitis. Surg Today 44: 1730-1734, 2014

2. 学会発表

1) 中尾紗由美、板橋道朗、番場嘉子、橋本拓造、廣澤知一郎、小川真平、亀岡信悟、藤盛孝博：当科における Colitic cancer の臨床学的検討 第 69 回日本大腸肛門病学会総会 2014 年 11 月 7 日、8 日 横浜

2) 廣澤知一郎、中尾紗由美、産形麻美子、加治早苗、番場嘉子、小川真平、板橋道朗、亀岡信悟：LAC で難渋する IBD 症例における HALS の位置づけ 第 69 回日本大腸肛門病学会総会 2014 年 11 月 7 日、8 日 横浜

3) 中尾紗由美、板橋道朗、番場嘉子、橋本拓造、廣澤知一郎、小川真平、亀岡信悟：Crohn 病に対する HALS の有用性 第 114 回日本外科学会定期学術集会 2014 年 4 月 3-5 日 京都

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