

- Hibi T. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohn Colitis* 8(9): 981-91, 2014
5. 岩男泰、下田将之、杉野吉則、浦岡俊夫、吉田諭史、井上詠、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、緒方晴彦、金井隆典、長谷川博俊、三上修治、亀山香織、八尾隆史. 内視鏡検査からみたcolitic cancerの初期病変-拡大内視鏡所見を中心に-. *胃と腸* 49(10):1464-78, 2014
 6. 小林拓、岩男泰、下田将之、長沼誠、金井隆典、内野基、池内裕基、杉野吉則. 内視鏡的に遡及的検討が可能であった潰瘍性大腸炎合併大腸粘膜内腫瘍の1例. *胃と腸* 49(10):1511-16, 2014
 7. 小林拓 潰瘍性大腸炎とクローン病は何が違うのか(1) 免疫学的違いは? *Medicina* 51(6):1004-7.
 8. 小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、中野雅、日比紀文 IBD診療に有用なインデックスはこれだ! IBD診療に使用されるインデックスの今後の展望 *IBD Research* 8(1): 37-42, 2014.
 9. 日比紀文、小林拓、中野雅 ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開 潰瘍性大腸炎の内科治療 近年の変化 *成人病と生活習慣病*44(3): 311-315, 2014.
 10. 日比紀文、小林拓、中野雅 内科疾患 最新の治療 明日への指針(第2章) *消化器潰瘍性大腸炎* 内科 113(6):1059-1061, 2014.
 11. 日比紀文、小林拓、中野雅 生物学的製剤の適応があるリウマチ類縁疾患 炎症性腸疾患(解説/特集) *Rheumatology Clinical Research* 3(2): 78-82, 2014.
 12. 日比紀文、小林拓、中野雅、渡辺憲明 直腸投与製剤 これまで集積されたノウハウと薬物治療の最前線 エキスパートに学ぶ! 薬物治療における直腸投与製剤の位置づけと活用のポイント 潰瘍性大腸炎(解説/特集) *薬局* 65(9): 2426-2430, 2014.
2. 学会発表
 1. Taku Kobayashi*, Katsuyoshi Matsuoka, Yoko Yokoyama, Koji Sawada, Tateshi Fujiyoshi, Takafumi Ando, Yoshifumi Ohnishi, Tetsuya Ishida, Masashi Oka, Masahiro Yamada, Takashi Nakamura, Tomoko Ino, Toyoko Numata, Hirofumi Aoki, Jun-ichi Sakou, Masahiro Kusada, Tomoki Maekawa, and Toshifumi Hibi A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. 2nd AOCC, Seoul, 2014, 6. 20
 2. 小林拓, 松岡克善, Scott E. Plevy. NFIL3欠損マウスにおける自然発症腸炎の免疫学的発症機序. 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014年4月
 3. 小林拓、長沼誠、久松理一、松岡克善、中野雅、緒方晴彦、日比紀文、金井隆典. クローン病狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術の短期・長期成績. 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014年5月
 4. 中野雅、小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏 遠位回腸検索における受動彎曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡PCF-PQ260Lの有用性の検討 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014年5月
 5. 小林拓、松岡克善、竹内修、日比紀文、Scott Plevy. 炎症性腸疾患感受性遺伝子NFIL3欠損マウスは自然免疫異常を介し腸炎を自然発症する. 第51回消化器免疫学会総会、京都、2014年7月
 6. 小林拓. 炎症性腸疾患感受性遺伝子NFIL3の機能とその欠損マウスにおける腸炎の発症機序解明. 第42回日本臨床免疫学会総会、東京、2014年9月

7. 細江直樹、中野雅、南木康作、三枝慶一郎、碓井真吾、筋野智久、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、井上詠、芹澤宏、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患者に対するクエン酸モサプリドを用いた大腸カプセル内視鏡前処置法第32回日本大腸検査学会総会、東京、2014年9月
 8. 石橋とよみ、小林拓、渡辺由紀、中野雅、梅田智子、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第11回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、東京、2014年10月
 9. 小林拓、松岡克善、横山陽子、澤田康史、藤好建史、安藤貴文、大西佳文、石田哲也、岡政志、山田雅弘、中村隆志、井野友子、日比紀文 潰瘍性大腸炎847例を対象とした白血球除去療法の大規模使用成績調査. JDDW 神戸 2014年10月
 10. 中野雅、小林拓、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏 遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第52回小腸研究会、東京、2014年11月
 11. 小林拓、松岡克善、横山陽子、日比紀文 潰瘍性大腸炎847例を対象とした白血球除去療法の大規模使用成績調査. 第69回大腸肛門病学会総会. 横浜、2014年11月
 12. 小林拓 ランチョンセミナー「潰瘍性大腸炎のモニタリングと治療の最適化」第99回日本消化器内視鏡学会関東地方会、東京、2014年12月
 13. 中野雅、小林拓、梅田智子、樋口肇、清水清香、常松令、芹澤宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、中里圭宏 クロウン病遠位回腸検索における受動湾曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第99回日本消化器内視鏡学会関東地方会、東京、2014年12月
 14. 小林拓 IBD診療の基本「治療編」第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 東京、2014年12月
 15. 梅田智子、小林拓、中野雅、芹澤宏、渡辺憲明、石橋とよみ、鈴木幸男、日比紀文 当院における炎症性腸疾患に対する免疫調節役使用の実態 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月
 16. 加藤麻由子、小林拓、和田由加利、森だだえ、柴田順子、中野雅、芹澤宏、長沼誠、石橋とよみ、梅田智子、渡辺憲明、日比紀文 炎症性腸疾患患者におけるモビプレップの受容性、有効性、安全性の検討 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月
 17. 森川淳、小林拓、筋野智久、中野雅、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 広範な小腸病変を合併した潰瘍性大腸炎の一例 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得 該当なし
 2. 実用新案登録 該当なし
 3. その他 該当なし

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

eNOS 遺伝子多型（活性）による潰瘍性大腸炎個別化治療のための基礎的研究

研究協力者 佐々木 誠人 愛知医科大学消化器内科 教授

研究要旨: IBD の治療のターゲットとされている血管内皮細胞の接着因子を制御する eNOS 活性には個人差（遺伝子多型）がある。そのため、接着因子の発現に個人差があることが予想され、病態や治療への反応性が異なる可能性がある。そこで、eNOS 遺伝子多型による個別化治療法を目的に培養細胞を用いた基礎的研究を行った。結果、eNOS 活性の違いにより接着因子の発現が異なることが示され、個別化治療への応用の可能性が示された。

共同研究者

岡庭紀子（愛知医科大学消化器内科）

された。また、この作用は L-NIO により消失した。

A. 研究目的

Mucosal addressin cell adhesion molecular-1 (MAdCAM-1) など血管内皮の接着因子は、炎症性腸疾患における抗体療法のターゲットとなる重要な分子である。接着因子の発現を調整する因子の 1 つに endothelial NOS (eNOS) があるが、その活性には個人差（遺伝子多型）があることが知られている。

B. 研究方法

血管内皮細胞 (SVEC4-10) に eNOS 遺伝子を導入し eNOS 強制発現株を樹立した。この細胞株をサイトカインにて刺激した場合の接着因子 (MAdCAM-1, ICAM-1, VCAM-1) の発現を mock 導入株と比較した。また、eNOS 阻害剤 (L-NIO) による影響を検討した。

C. 研究結果

eNOS 強制発現株においては、サイトカイン刺激により誘導される各種接着因子 (MAdCAM-1, ICAM-1, VCAM-1) が著明に抑制

D. 考察

炎症により誘導される血管接着因子 (MAdCAM-1, ICAM-1, VCAM-1) は、eNOS により制御されており、個々の eNOS 活性の違いが接着因子の発現およびその後引き起こされる局所の炎症に影響すると思われる。

E. 結論

eNOS 遺伝子多型（活性）に基づいた、患者個々への治療選択の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okaniwa N, Sasaki M, Mizushima T, Ogasawara N, Funaki Y, Joh T, Kasugai K: eNOS plays an important role in the regulation of colonic inflammation: a novel therapeutic target and a

predictive marker for the prognosis of ulcerative colitis. Free Radic Res. 12:1-10, 2014.

- 2) 山口純治, 佐々木誠人, 舟木康, 小笠原尚高, 飯田章人, 増井竜太, 野田久嗣, 岡庭紀子, 春日井邦夫: 腸炎における新規バイオマーカー, Serum-derived Hyaluronan-Associated Proteins. Ulcer Research. 41(1), 41-42, 2014.

2. 学会発表

- 1) 野田久嗣, 佐々木誠人, 春日井邦夫: オリゴ糖生成酵素のプレバイオティクス効果による腸内細菌を介した腸管炎症制御. 第11回日本消化管学会. 東京, 2015年2月13日.
- 2) 野田久嗣, 佐々木誠人, 舟木康, 小笠原尚高, 飯田章人, 増井竜太, 岡庭紀子, 山口純治, 春日井邦夫: Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism法によるマウス腸内細菌叢の解析—DSS腸炎時の変化—. 第42回日本潰瘍学会. 東京, 2014年10月31日.
- 3) 増井竜太, 田邊敦資, 佐々木誠人, 長尾一寛, 松本朋子, 天池真名美, 野原真子, 下郷彰礼, 北洞洋樹, 岡庭紀子, 郷治滋希, 野田久嗣, 柳本研一郎, 田村泰弘, 近藤好博, 伊藤義紹, 井澤晋也, 徳留健太郎, 小笠原尚高, 春日井邦夫: 消化管出血精査を契機に診断された高度腸管狭窄を伴った小腸型クローン病の2例. 第7回日本カプセル内視鏡学会. 東京, 2014年7月27日.
- 4) 野田久嗣, 佐々木誠人, 春日井邦夫: 腸管内の短鎖脂肪酸はGPR43を介して単核球からのサイトカイン産生を制御し腸炎を抑制する. 第100回日本消化器病学会総会. 東京, 2014年4月26日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
天野エンザイム株式会社, 城卓志, 佐々木誠人: 「酵素組成物及びその用途」特許第5627184号
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

腸管ベーチェット診療コンセンサスステートメント改訂案の検証

研究分担者 松本 主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：これまで2007年日比班において第1版腸管ベーチェット診療コンセンサスステートメントを作成し、2012年には抗TNF・抗体製剤（インフリキシマブ）の使用状況に合わせて改訂、さらに2013年には保険承認に伴いアダリムマブを標準治療に組み入れた改訂版を作成してきた。今回、この2013年改訂版が現在の治療現場で周知されているか、また内容についてコンセンサスが得られているかの全国アンケート調査を計画した。

共同研究者

久松理一 慶應義塾大学医学部消化器内科
平井郁仁 福岡大学筑紫病院消化器内科
小林清典 北里大学医学部新世紀医療開発センター
長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科
松下光伸 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）
小林健二 亀田京橋クリニック消化器内科
小金井一隆 横浜市立市民病院外科
国崎玲子 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
岳野光洋 横浜市立大学附属病院臨床検査部
岸本暢将 聖路加国際病院
Immuno-Rheumatology Center
上野文昭 大船中央病院消化器肝臓病センター
田中正則 弘前市立病院臨床検査科

度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された²。その後、我が国での炎症性腸疾患における抗TNF・抗体製剤（インフリキシマブ）の使用経験が増加するに従い、腸管ベーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになり、同様の傾向は韓国などベーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められるようになった。そこで、2012年に原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班（日比班）において治療の現状に沿うように抗TNF・抗体製剤（インフリキシマブ）を標準治療に位置づけた改訂版を作成した³。さらに世界に先駆けアダリムマブが腸管ベーチェット病に保険承認されたことを受けて2013年にはアダリムマブを標準治療に組み入れた改訂版が作成された。今回、この2013年度改訂版が腸管ベーチェット病診療の現場に周知され、その内容に関してコンセンサスが得られているかどうかを調査することとした。

A. 研究目的

2007年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）がはじめて腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された¹。そしてこれをもとにベーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）により2009年に腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成21年

1) Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified

Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

2) 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

3) Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Hirai F, Nagahori M, Matsushita M, Kobayashi K, Kishimoto M, Takeno M, Tanaka M, Inoue N, Hibi T. The 2nd edition of consensus statements for the diagnosis and management of Intestinal Behçet's Disease - Indication of anti-TNF・monoclonal antibodies.

J Gastroenterol. 2014 Jan;49(1):156-62.

B. 研究方法

2013 年度版腸管ベーチェット病診療ガイドライン(添付資料 1)に関する全国アンケート調査を行う(添付資料 2)。消化器内科医のみならず、腸管ベーチェット病の診療に関与する消化器外科医、リウマチ膠原病内科医も含める。

(倫理面への配慮)

本調査は患者個人情報を含むものではないため倫理的に問題はない。

C. 研究結果

2014 年度に班で討議を重ね添付資料のアンケート調査用紙を作成し全国調査を開始した。

D. 考察

2013 年度版コンセンサス・ステートメント作成

では抗 TNF α 抗体製剤は標準治療に位置づけられた。また、いくつかの治療がオプション治療に位置づけられた。さらに、感染症などの副作用に対する留意が記載された。また、治療目標がはじめて明確に記載された。これらは責任者の久松、オブザーバーの上野の 2 名を除いた 11 名の共同研究者によるデルファイ法を用いて行われたが、実際の医療現場で周知され、またその内容に合意形成がなされているかどうか確認する作業は重要である。本アンケート調査によって実態が把握され、コンセンサス・ステートメントのさらなる改良が期待される。

E. 結論

2013 年度版腸管ベーチェット病診療ガイドラインについて実地医療現場でのコンセンサスが得られているかどうかの全国調査を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

本年度は調査開始年であるため研究発表はない。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究
原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究
分担研究報告書

腸管ペーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

研究分担者 久松理一 慶應義塾大学医学部内科学 講師

我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤（インフリキシマブ）の使用経験が増加するに従い、腸管ペーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などペーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ペーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家による議論によりコンセンサス・ステートメント改訂版を作成した。

共同研究者

平井郁仁、松本主之、小林清典、長堀正和
松下光伸、小林健二、小金井一隆、国崎玲子
岳野光洋、岸本暢将、上野文昭、田中正則

2) 石ヶ坪良明. 腸管ペーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ペーチェット病に関する調査研究 (研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

A. 研究目的

2007 年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（日比班）がはじめて腸管ペーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された¹。そしてこれをもとにペーチェット病に関する調査研究班（石ヶ坪班）により 2009 年に腸管ペーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された²。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤（インフリキシマブ）の使用経験が増加するに従い、腸管ペーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などペーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ペーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した。

1) Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

B. 研究方法

研究分担者が“腸管ペーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～”をもとに生物学的製剤による治療の文献報告を参考に、腸管ペーチェット病のコンセンサス・ステートメント改訂案を作成し、共同研究者と意見交換を行いながらさらなる改訂を加えていった。各ステートメントの評価方法には責任者の久松、オブザーバーの上野の 2 名を除いた 11 名の共同研究者によるデルファイ法を用いた。

C. 研究結果

日本、韓国を中心に抗 TNF α 抗体製剤（報告例のほとんどはインフリキシマブによるもの）による腸管ペーチェット治療成功例が報告されているが、いずれもが症例報告レベルのものであり高いエビデンスレベルを伴った臨床試験は認められなかった。改訂版においてはこれまでオプション治療として位置づけられていた抗 TNF α 抗体製剤を標準治療の中に組み入れた。その際、治療目標を明確にするべきかどうか議論が行われた。粘膜治癒を目標とするという意見、CRP 陰性化を目指すという意見、治療目標の記載は時期尚早であるという意見が挙がったが、抗 TNF α 抗体製剤の漫然とした使用を防ぐ意味でも治療目標を記載すべきであるという意見にまとまった。内視鏡的粘膜治癒は理想ではあるが実践的ではないという意見が多く、可能な限り CRP 陰性化を目指すという記載となった。抗 TNF α 抗体製剤以外の治療、ステロイド、

添付資料 1

免疫調節薬、経腸栄養療法などについてもより実臨床に近いものに改訂した。これに伴い旧版に存在した治療フローチャートは実臨床と合致しないため削除とした（添付資料参照）。

D. 考察

本ステートメント作成における議論の結果、腸管ペーチェットに対する抗 TNF α 抗体製剤の有効性はすべての専門家により認識されていたが、その治療目標、適応症例の選択については若干の意見の相違がみられた。その理由は、高いエビデンスを伴った臨床試験の結果が存在せず、過去の症例報告と各専門家の経験に基づいて議論せざるを得なかったことによる。本ステートメントに示された新たな治療コンセンサスをもとにさらなる症例を集積し、最終的にエビデンスレベルの高い臨

床試験成績を出すことが期待される。

E. 結論

腸管ペーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家による議論によりコンセンサス・ステートメントを改訂した。

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

なし

添付資料 1

腸管ペーチェット病診療コンセンサスステートメント案 (2012)

2012年度 改訂版作成に当たって

2007年当時の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班)がはじめて腸管ペーチェット病・単純性潰瘍の診療に関するコンセンサス・ステートメントの開発に着手し、その成果が報告された^{*1}。そしてこれをもとにペーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)により2009年に腸管ペーチェット病診療ガイドライン平成21年度案～コンセンサス・ステートメントに基づく～が作成された^{*2}。その後、我が国での炎症性腸疾患における生物学的製剤(インフリキシマブ)の使用経験が増加するに連れ、腸管ペーチェット病においてもその有効例が数多く報告されるようになってきている。同様の傾向は韓国などペーチェット病の発症率の高い諸外国でも認められており、今回の改訂では主に腸管ペーチェット病の治療におけるインフリキシマブの位置づけについて現在の治療の現状に沿うように、文献的資料と専門家によるコンセンサスにより作成した^{*3}。今回の改訂に際してはペーチェット病に関する調査研究班(石ヶ坪班)で行われた腸管ペーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態調査も参考資料として用いられた^{*4}。

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または類円形の深掘れの潰瘍^{*5}が内視鏡やX線造影で確認され、ペーチェット病診断基準^{*6}の完全型あるいは不全型の条件を満たす。
2. 臨床所見から急性虫垂炎や感染性腸炎を否定できる。さらに臨床所見ならびに内視鏡やX線造影で、クローン病や腸結核、薬剤性腸炎などを鑑別できる。
上記2項目を満たす症例を腸管ペーチェット病と診断する。

重症度判定

重症度は、発熱や腸管外病変などの全身症状の有無、腹部所見(腹痛の程度、炎症性腫瘍や反跳痛の有無)、潰瘍の深さや腸管合併症(出血、狭窄、瘻孔など)の有無、炎症反応(CRP、白血球数、血沈)、貧血の程度などから総合的に判断する。

治療目標

腸管ペーチェット病の治療においては、腹部症状や腸管外症状の消失とともに可能な限りCRPの陰性化を目標とする。長期的には腸管機能障害への進展、頻回の外科手術を回避することが重要である。

治療

A. 標準治療

1. 腹痛、下痢、下血などの消化器症状および全身症状の強い場合、内視鏡やX線造影で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾン換算0.5mg～1.0mg/kg/dayの初期投与量を1～2週間継続し、改善があれば週5mgぐらいずつ漸減し可能な限り中止する。あるいは寛解導入療法としてインフリキシマブ5mg/kgを点滴静注で0、2、6週の3回投与を行う。有効例についてはその後8週毎の維持投与へ移行する(投与方法の詳細はクローン病に順ずる。保険未承認)。なお軽～中等症では5-ASA製剤が寛解導入に有効な場合がある。

添付資料 1

2. 症状が軽快した場合は、維持療法として5-ASA製剤やコルヒチンを使用してもよい。5-ASA製剤の投与量はメサラジン 2.25g～4.0g/day、あるいはサラゾスルファピリジン 3～4g/dayとする。
3. 副腎皮質ステロイド薬やインフリキシマブによる治療に抵抗する場合、ステロイド薬を漸減中に症状が再燃する場合はアザチオプリン（初期投与量として 25-50mg/日）などの免疫調節薬^{*7}の投与を考慮する。アザチオプリンの使用にあたっては白血球減少症や肝機能障害などの副作用をモニタリングする必要がある。
4. 完全静脈栄養療法は発熱などの全身症状が強く、狭窄、瘻孔、出血などを伴う例、穿孔の危険が高いと判断される例、高度の口腔・上部消化管病変により継続して経口摂取困難な例、薬物治療抵抗例などの急性期に短期間用いる。長期間のカテーテル留置は敗血症や血栓症のリスクになることも考慮すべきである。完全静脈栄養療法や絶食にて症状の改善が得られた例では経腸栄養療法への移行を考慮してもよい。
5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は寛解導入に有効な場合がある。とくに薬物治療抵抗例や重症度の高い例、狭窄など消化管障害の強い例で適応となる。なお経腸栄養療法を行う際には患者の受容性やQOLに配慮する。
6. 外科治療は内科治療で改善が期待できない病態に適応がある。高度の狭窄、穿孔、膿瘍形成、大量出血をきたす症例では絶対適応であり、内科的治療に抵抗する難治例、瘻孔の合併などにより著しくQOLが低下した症例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には、切除範囲が最小限となるようにする。
7. 術後再発の頻度は、とくに噴火口様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く、吻合部付近に好発する。術後再発予防に有効な治療法はいまだ確立されていないが、原病の再発率が高く複数回の外科治療の可能性あることを踏まえ、5-ASA製剤、免疫調節薬、メトロナゾール、インフリキシマブなどの薬物療法や経腸栄養療法などの治療を考慮してもよい。
8. 眼病変を有するベーチェット病症例では眼科医と治療方針を調整すべきである。

B. オプション治療

*潰瘍病変に対して内視鏡下エタノール散布が有効とする報告があり、特に薬物療法抵抗例では考慮しても良い。

*関節炎（特に末梢性関節炎）を認める症例では抗リウマチ薬としての効果を期待して、メサラジンからスルファピリジンを成分にもつサラゾスルファピリジンへの変更を考慮してもよい。

添付資料 1

補填

※1 Kobayashi K, Ueno F, Bito S, Iwao Y, Fukushima T, Hiwatashi N, Igarashi M, Iizuka BE, Matsuda T, Matsui T, Matsumoto T, Sugita A, Takeno M, Hibi T. Development of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behcet's disease using a modified Delphi approach. J Gastroenterol. 42(9):737-45, 2007.

※2 石ヶ坪良明. 腸管ベーチェット病診療ガイドライン平成 21 年度案 ～コンセンサス・ステートメントに基づく～ 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明)、平成 22 年 12 月

※3 文献的エビデンスはインフリキシマブによるものが多数を占めているが、現在日本ではアダリムマブの臨床試験が進行中である。

※4 石ヶ坪良明、岳野光洋、菊地弘敏、長堀正和、井上詠、黒沢美智子. 腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブ治療の実態. 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明) 平成 23 年度 総括・分担研究報告書(平成 24 年 3 月)、p89-93

※5 典型的肉眼所見(付図 1)

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。

※6 ベーチェット病の完全型、不全型の診断は厚生労働省ベーチェット病診断基準(2003 年)に基づく。

※7 アザチオプリン以外の免疫調節薬、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサートの選択を考慮してもよいが、使用経験の豊富な施設、医師に相談すること。また使用に際しては副作用のモニタリングを十分に行うこと。

※8 内視鏡検査、X 線造影検査で腸管ベーチェット病の典型的病変を呈しても、ベーチェット病診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と呼び、腸管ベーチェット病と区別するが、その経過については腸外病変も含めて臨床的観察を要する。

※9 腸管ベーチェット病の画像(特に内視鏡)所見に関しては、多様性や経時的変化の報告があり、非典型例の診断においては、鑑別診断を更に慎重に行う。

※10 病理組織学的所見(付図 2)

非特異的炎症による多様な病変を呈しうるが、深掘れ潰瘍の内面を滲出壊死層、肉芽組織層、線維組織層が取り巻くのが典型像である。これらの 3 層構造は一般に菲薄で、潰瘍底は概して平坦である。リンパ球集簇が形成されても、潰瘍底とその近傍に局限することがクローン病と異なる。まれに類上皮肉芽腫を認めることがある。特異的な粘膜所見はなく、生検による積極的診断は困難である。

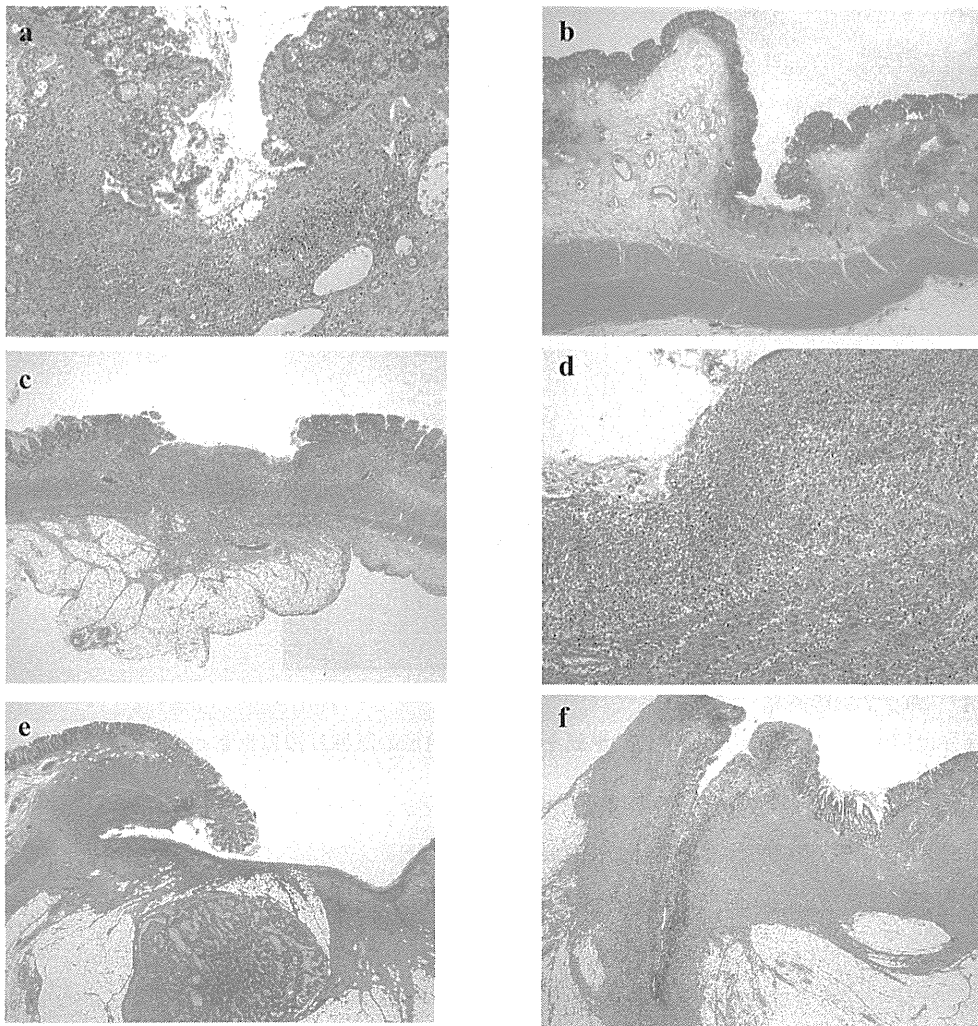
添付資料 1



付図 1 典型的肉眼所見

回盲弁は開大し、回腸末端に管腔の約半周を占める卵円形の深掘れ潰瘍を認める。周囲との境界は比較的明瞭である。

添付資料 1



付図2 病理組織学的所見

- a : 初期には粘膜の限局性炎症により浅い潰瘍を形成する。
- b : 次第に深掘れとなり、フラスコ型の潰瘍となる。
- c : 大型化した潰瘍でもその底部は概ね平坦である。
- d : 潰瘍底は滲出壊死層と薄い肉芽組織層が被覆し、線維組織層は目立たないことが多い。
- e : 潰瘍底の3層構造が菲薄なため、固有筋層が浸食されれば穿孔の危険が高まる。
- f : クロウン病類似の瘻孔が形成される場合もある。

添付資料 1

平成 24 年度

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

(研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科)

ベーチェット病に関する調査研究班

(研究代表者 石ヶ坪良明 横浜市立大学病態免疫制御内科学)

腸管ベーチェット・単純性潰瘍コンセンサス・ステートメント改訂ワーキンググループ

久松理一 慶應義塾大学医学部消化器内科

平井郁仁 福岡大筑紫病院消化器内科

松本主之 九州大学病院消化管内科

小林清典 北里大学東病院消化器内科

長堀正和 東京医科歯科大学消化器内科

松下光伸 関西医科大学内科学第 3

小林健二 大船中央病院光学診療部

小金井一隆 横浜市立市民病院外科

国崎玲子 横浜市立大学センター病院 IBD センター

岳野光洋 横浜市立大学免疫・血液・呼吸器内科

岸本暢将 聖路加国際病院アレルギー膠原病科

上野文昭 大船中央病院

田中正則 弘前市立病院臨床検査科

事務局 井上 詠 慶應義塾大学医学部消化器内科

資料 1

腸管ペーチェット病診療コンセンサス・ステートメント案 (2013年9月1日 改訂) についてのアンケート調査

ご氏名：

ご所属：

ご施設名：

● 回答者の背景について

回答者の専門

消化器内科 消化器外科 リウマチ膠原病 その他 ()

腸管ペーチェット病の診療実績 (施設実績)

~10人 11~30人 31~50人 50人以上

腸管ペーチェット病の診療実績 (個人としての診療経験)

~10人 11~30人 31~50人 50人以上

腸管ペーチェット病診療コンセンサス・ステートメント案の存在を知っているか

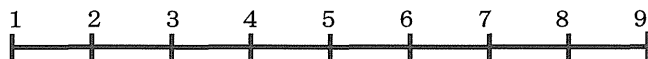
知っている 知らない

資料 1

*現在の腸管ペーチェット病診療コンセンサス・ステートメント案（添付資料）について評価をお願いします。目安としては、納得できないと思ったら1～3、中間ならば4～6、納得できると思ったら7～9で選んでください。

- 全体としての評価（目盛に丸を付けてください 9段階評価）

まったく役立たない



ご意見（)

*各ステートメントに関して評価をお願いします。

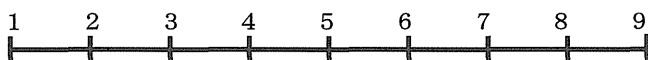
- 診断について

診断

1. 典型的には回盲部を中心に円形または類円形の深掘れの潰瘍^{**6}が内視鏡やX線造影で確認され、ペーチェット病診断基準^{**6}の完全型あるいは不全型の条件を満たす。
 2. 臨床所見から急性虫垂炎や感染性腸炎を否定できる。さらに臨床所見ならびに内視鏡やX線造影で、クローン病や腸結核、薬剤性腸炎などを鑑別できる。
- 上記2項目を満たす症例を腸管ペーチェット病と診断する。

まったく納得できない

完全に納得できる



ご意見（)

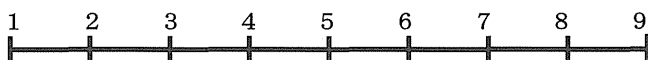
- 重症度判定について

重症度判定

重症度は、発熱や腸管外病変などの全身症状の有無、腹部所見（腹痛の程度、炎症性腫瘍や反跳痛の有無）、潰瘍の深さや腸管合併症（出血、狭窄、瘻孔など）の有無、炎症反応（CRP、白血球数、血沈）、貧血の程度などから総合的に判断する。

まったく納得できない

完全に納得できる



ご意見（)

資料 1

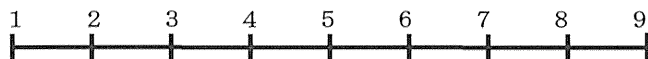
● 治療目標について

治療目標

腸管ペーチェット病の治療においては、腹部症状や腸管外症状の消失とともに可能な限り CRP の陰性化を目標とする。長期的には腸管機能障害への進展、頻回の外科手術を回避することが重要である。

まったく納得できない

完全に納得できる



ご意見 ()

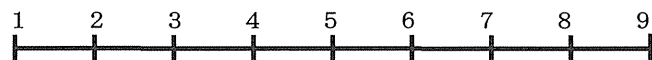
● 標準治療について

A. 標準治療

1. 腹痛、下痢、下血などの消化器症状および全身症状の強い場合、内視鏡や X 線造影で深掘れの潰瘍が確認された場合、寛解導入療法として副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮する。プレドニゾン換算 0.5mg~1.0mg/kg/day の初期投与量を 1~2 週間継続し、改善があれば週 5mg ぐらいずつ漸減し可能な限り中止する。あるいは寛解導入療法としてアダリムマブを初回 160mg、2 週後 80mg、4 週後 40mg を皮下注射し、有効例については隔週 40mg の皮下注射で維持治療へ移行する（保険承認）。またインフリキシマブ 5mg/kg を使用する場合は点滴静注で 0、2、6 週の 3 回投与を行う。有効例についてはその後 8 週毎の維持投与へ移行する（投与方法の詳細はクローン病に順ずる。保険未承認）。なお軽~中等症では 5-ASA 製剤が寛解導入に有効な場合がある。副腎皮質ステロイド、抗 TNF α 抗体、免疫調整薬を用いる場合には感染症ならびに悪性腫瘍のスクリーニングと使用後のモニタリングを行うべきである。

まったく納得できない

完全に納得できる



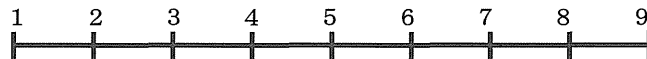
ご意見 ()

資料 1

2. 症状が軽快した場合は、維持療法として 5-ASA 製剤やコルヒチンを使用してもよい。5-ASA 製剤の投与量はメサラジン 2.25g~4.0g/day、あるいはサラゾスルファピリジン 3~4g/day とする。

まったく納得できない

完全に納得できる

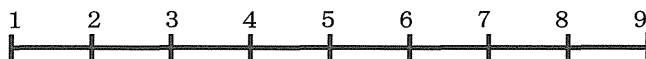


ご意見 ()

3. 副腎皮質ステロイド薬や抗 TNF α 抗体治療による治療に抵抗する場合、ステロイド薬を漸減中に症状が再燃する場合はアザチオプリン (初期投与量として 25-50mg/日) などの免疫調節薬^{※7}の投与を考慮する。アザチオプリンの使用にあたっては白血球減少症や肝機能障害などの副作用をモニタリングする必要がある。

まったく納得できない

完全に納得できる

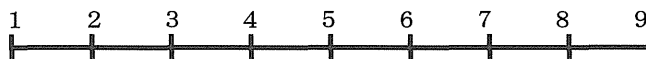


ご意見 ()

4. 完全静脈栄養療法は発熱などの全身症状が強く、狭窄、瘻孔、出血などを伴う例、穿孔の危険が高いと判断される例、高度の口腔・上部消化管病変により継続して経口摂取困難な例、薬物治療抵抗例などの急性期に短期間用いる。長期間のカテーテル留置は敗血症や血栓症のリスクになることも考慮すべきである。完全静脈栄養療法や絶食にて症状の改善が得られた例では経腸栄養療法への移行を考慮してもよい。

まったく納得できない

完全に納得できる



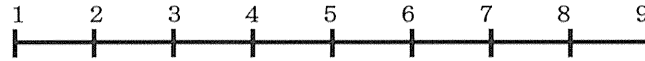
ご意見 ()

資料 1

5. 成分栄養剤を用いた経腸栄養療法は寛解導入に有効な場合がある。とくに薬物治療抵抗例や重症度の高い例、狭窄など消化管障害の強い例で適応となる。なお経腸栄養療法を行う際には患者の受容性やQOLに配慮する。

まったく納得できない

完全に納得できる

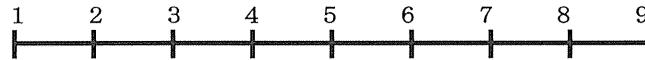


ご意見 ()

6. 外科治療は内科治療で改善が期待できない病態に適応がある。高度の狭窄、穿孔、膿瘍形成、大量出血をきたす症例では絶対適応であり、内科的治療に抵抗する難治例、瘻孔の合併などにより著しくQOLが低下した症例は相対的適応となる。腸管切除を行う場合には、切除範囲が最小限となるようにする。

まったく納得できない

完全に納得できる

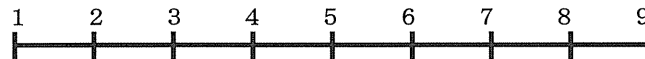


ご意見 ()

7. 術後再発の頻度は、とくに噴火口様の深い潰瘍病変を呈した症例と穿孔や瘻孔を合併した症例で高く、吻合部付近に好発する。術後再発予防に有効な治療法ははまだ確立されていないが、原病の再発率が高く複数回の外科治療の可能性があることを踏まえ、5-ASA製剤、免疫調節薬、メトロニダゾール、抗TNF α 抗体治療などの薬物療法や経腸栄養療法などの治療を考慮してもよい。

まったく納得できない

完全に納得できる



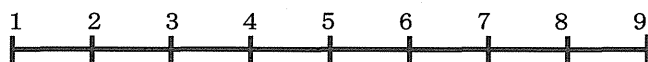
ご意見 ()

資料 1

8. 眼病変を有するペーチェット病症例では眼科医と治療方針を調整すべきである。

まったく納得できない

完全に納得できる



ご意見 ()

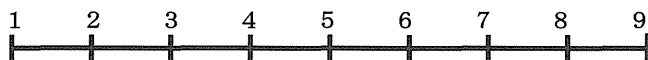
● オプション治療について

B. オプション治療

*潰瘍病変に対して内視鏡下エタノール散布が有効とする報告があり、特に薬物療法抵抗例では考慮しても良い。

まったく納得できない

完全に納得できる



ご意見 ()

*関節炎（特に末梢性関節炎）を認める症例では抗リウマチ薬としての効果を期待して、メサラジンからスルファピリジンに成分にもつサラゾスルファピリジンへの変更を考慮してもよい。

まったく納得できない

完全に納得できる



ご意見 ()