

2015/0051A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鈴木 康夫

平成 28 (2016) 年 3 月

序

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD)、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : UC) とクローン病 (Crohn' s disease : CD)、は一端発症すると大部分の患者は再燃と寛解を繰り返しながら慢性の経過を辿る難治性疾患である。病因・病態は不明のままであり完治を可能にする療法はなく、長期に渡る通院加療そして頻回の入院加療を強いられその結果、就学・就業あるいは結婚・出産といった日常生活にも支障をきたし QOL は大きく損なわれている。平成 27 年 1 月 1 日より施行された難病法により、両疾患は指定難病と同時に特定医療費助成対象疾患に改めて認定された。近年、両疾患症例数の増加は極めて顕著であり、平成 27 年度には UC 総数は 18 万人、CD 総数は 4 万人を超え、UC は指定難病そして特定医療費助成対象疾患の中で最大患者数の疾患となっている。

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班は過去 40 年にわたり、本邦における IBD の実態を明らかにし IBD 発症・増悪要因解明に向けた疫学研究、時代に即した診断基準や治療指針の作成・改訂、最適治療法の確立と新規治療法開発を目指す多施設共同臨床研究の推進、病因・病態の解明を目指す基礎研究など広範囲な研究実績によって、厚生労働省難治性疾患対策事業において長年多大なる貢献を果たしてきた。平成 26 年度からは厚生労働省難病対策研究事業が変革され、主に難病疫学研究や診断・治療指針作成そして広報活動を担う「政策研究事業」の一環として「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」が私を研究代表責任者として 3 年間のプロジェクトが新規にスタートして 2 年間で終了した。

本研究班では大きく 5 つの骨子を掲げ、研究分担者の先生を中心にそれぞれの骨子に沿って各種具体的プロジェクトが立案され進行中である。2 年目 2 回の総会が終了し、前研究班から引き継いだものを含めた全てのプロジェクト研究完遂に向け 2 年度目が終了し、ここに第二版の業績集を発刊することができた。各プロジェクト計画立案と実行・完遂向け多大なるご尽力をいただいている班分担研究者および班協力研究員の諸先生方に深く御礼申し上げますと共に、多くの貴重なるご助言を頂いている東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学・前班長渡辺守先生および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・元班長日比紀文先生を始めとする班研究顧問の先生方に深謝申し上げます。

平成 28 年 3 月

研究代表者 鈴木康夫

目 次

I. 総括研究報告..... 1

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

鈴木 康夫(東邦大学医療センター 内科学講座)

II. 分担研究報告

1 疫学・研究成果公表プロジェクト

臨床調査個人票データを用いた記述疫学..... 7
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査..... 11
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子(多施設共同・症例対照研究)
—喫煙・飲酒習慣に着目して—..... 14
大藤さとこ(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

潰瘍性大腸炎発生に対するリスク因子(多施設共同・症例対照研究)
食品摂取頻度に着目して..... 25
大藤さとこ(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

クローン病のリスク因子に関する多施設共同症例・対照研究..... 37
大藤さとこ(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

2 広報活動／専門医育成プロジェクト

国民・患者・一般医に対する啓発・専門医育成プロジェクト..... 48
長堀 正和(東京医科歯科大学医学部附属病院 消化器内科)

「国民・患者・一般臨床医に対する啓発・広報活動」の報告と
今後の方向性に関する提案..... 53
長堀 正和(東京医科歯科大学附属病院 消化器内科)

「外科手術患者向け冊子」作成の進捗報告..... 57
長堀 正和(東京医科歯科大学附属病院 消化器内科)

広報活動／専門医育成プロジェクト

IBDを専門とする消化器医育成プログラムの開発

-IBD病診連携ネットワークによる北海道コホート研究の総括と今後の展望..... 61
藤谷 幹浩(旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野)

潰瘍性大腸炎(UC)手帳の改訂..... 66
飯塚 文瑛(東京女子医科大学消化器内科)

クローン病手帳の厚労省研究班版 新規作成の提案	68
飯塚 文瑛(東京女子医科大学)	
3 新たな診断基準案作成	
潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準および重症度基準の改変	70
松井 敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)	
潰瘍性大腸炎およびクローン病の軽症例の推移	74
松井 敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)	
クローン病、潰瘍性大腸炎診断基準 診断の手順作成	76
松井 敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)	
「新たな診断基準案作成」	
カプセル内視鏡所見に基づいたクローン病診断基準の確立	78
松本 主之(岩手医科大学消化器内科消化管分野)	
江崎 幹宏(九州大学病態機能内科学)	
4 ガイドラインの改訂	
炎症性腸疾患診療ガイドラインの改訂	83
上野 文昭(大船中央病院)	
腸管型ベーチェット診療ガイドライン作成プロジェクト	85
久松 理一(杏林大学医学部第三内科学)	
5 標準化を目指した治療指針の改訂	
クローン病治療指針改訂	87
中村 志郎(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座(内科部門))	
松井 敏幸(福岡大学筑紫病院 消化器内科)	
潰瘍性大腸炎治療指針改訂	89
中村 志郎(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座(内科部門))	
松井 敏幸(福岡大学筑紫病院 消化器内科)	
クローン病肛門部病変に対する治療指針の改訂案	91
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)	
平野由紀子(福岡大学筑紫病院外科)	
6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト	
総括：増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト	94
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座(消化器管蔵王内科))	
潰瘍性大腸炎における急性増悪・再燃因子の前向き実態調査 (特に腸管感染症について)	96
岡崎 和一(関西医科大学消化器肝臓内科)	
炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析	98
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座)	

増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト	
炎症性腸疾患の患者効用値からみた生物学的製剤治療の	
医療経済学的効果に関する研究 ―単施設試験の総括と今後の展開―	101
藤谷 幹浩(旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学)	

7-a) 的確な診断・治療の確立プロジェクト ―診断面から―

8. 的確な診断・治療の確立プロジェクト―診断面から―	105
緒方 晴彦(慶應義塾大学医学部内視鏡センター)	
潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み	107
緒方 晴彦(慶應義塾大学医学部内視鏡センター)	
長沼 誠(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
潰瘍性大腸炎の予後予測、粘膜炎症評価における新規内視鏡画像	
強調表示の有用性に関する検討	109
内藤 裕二(京都府立医科大学)	
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	111
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	

7-b) 的確な診断・治療の確立プロジェクト ―バイオマーカー―

的確な診断・治療の確立プロジェクト―バイオマーカープロジェクト総括	113
金井 隆典(慶應義塾大学内科学(消化器内科))	
潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、	
便潜血反応と中長期予後との関連の検討	116
金井 隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
長沼 誠(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
チオプリン誘発白血球減少症とNUDT15遺伝子多型の関連	119
安藤 朗(滋賀医科大学内科学講座消化器内科)	
炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用と	
NUDT15遺伝子多型との相関性に関する多施設共同研究(MENDEL Study)	122
角田 洋一(東北大学病院・消化器内科)	
木内 喜孝(東北大学高度教養教育学生支援機構・臨床医学開発室)	
NUDT15 Knockout cellsを用いたNUDT15遺伝子変異から	
チオプリン誘発性白血球減少症に至る分子メカニズムの解明	124
中村 志郎(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門)	
炎症性腸疾患病態におけるMEFV遺伝子変異の意義	126
本澤 有介(京都大学医学部附属病院消化器内科)	

7-c)	的確な診断・治療の確立プロジェクトー治療面からー	
	的確な診断・治療の確立プロジェクトー治療面からー	129
	中野 雅(北里大学北里研究所病院内視鏡センター)	
	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： 解析結果の報告	133
	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)	
	「的確な診断・治療の確立プロジェクトー治療面からー」 クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法	135
	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)	
	平井 郁仁(福岡大学筑紫病院消化器内科)	
	松井 敏幸(福岡大学筑紫病院消化器内科)	
	多施設共同臨床試験「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」	138
	松岡 克善(東京医科歯科大学消化管先端治療学)	
	特殊型炎症性腸疾患におけるアダリムマブとステロイドの前向き無作為化比較試験 Castle Study：国内多施設共同試験	141
	渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	
	カプセル化された漢方薬青蒿の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証	143
	金井 隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
	長沼 誠(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
8	癌サーベイランス法の確立	
	潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立	146
	渡邊 聡明(東京大学腫瘍外科)	
	外科手術症例からみた潰瘍性大腸炎癌合併例における臨床病理学的検討	149
	渡邊 聡明(東京大学腫瘍外科)	
	「潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後ー第11報ー ーCrohn病に合併した直腸肛門管癌の作成したsurveillance programの 実施についてー」	151
	杉田 昭(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)	
	潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡におけるNBIと色素内視鏡の比較試験 Navigator Study：国内多施設共同前向きランダム化比較試験	155
	渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	
9	外科系プロジェクト	
	ー外科系プロジェクト研究の現状と方針ー	157
	杉田 昭(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)	
	Crohn病手術例の再発危険因子の検討 ー多施設共同研究によるprospective studyのprotocol検討ー	159
	杉田 昭(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)	

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－	163
池内 浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)	
小児潰瘍性大腸炎症例の外科治療 －手術適応、術式、長期予後－第2報	165
池内 浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)	
UC周術期血栓塞栓症のスクリーニングの前向き研究	167
板橋 道朗(東京女子医科大学第二外科)	
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2報	170
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)	
クローン病術後療法に関する調査研究---Infliximab術後併用療法	172
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)	
班研究の効率化と一般病院におけるIBD外科診療の均てん化を 目的とした共通データフォーマットの作成	174
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)	
クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究	176
藤井 久男(奈良県立医科大学付属病院 中央内視鏡・超音波部)	
クローン病再手術率の時代変遷	179
渡邊 聡明(東京大学腫瘍外科)	
10 合併症/副作用への対策プロジェクト	
合併症/副作用への対策プロジェクト 総括	181
仲瀬 裕志(京都大学医学部附属病院内視鏡部)	
mucosal PCR法をマーカーとしたCMV感染合併潰瘍性大腸炎の治療適正化	185
松浦 稔(京都大学医学部附属病院病院消化器内科)	
炎症性腸疾患における骨代謝障害に関する実態調査－多施設共同研究に向けて－	189
松浦 稔(京都大学医学部附属病院病院消化器内科)	
本邦IBDにおける大腸癌/dysplasiaの危険因子の検討 －前向き観察的コホート研究にむけて－	193
中村 志郎(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門)	
合併症/副作用への対策プロジェクト 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	195
藤谷 幹浩(旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学)	

11 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト	
炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト……………	200
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
炎症性腸疾患合併妊娠—前向き観察型研究—……………	202
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握—前向き多施設共同研究の計画—……………	207
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
高齢者中等症潰瘍性大腸炎におけるステロイドvs血球成分除去療法の 前向き観察型比較試験の提案……………	210
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	
小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査……………	213
清水 俊明(順天堂大学医学部小児科)	
12 腸内細菌プロジェクト	
腸内細菌プロジェクト(総括)……………	220
安藤 朗(滋賀医科大学消化器内科)	
潰瘍性大腸炎に対する糞便移植法の現状と効果(中間報告)……………	221
安藤 朗(滋賀医科大学消化器内科)	
難治性腸疾患に対する健常人糞便移植の安全性および有効性の検討……………	225
金井 隆典(慶應義塾大学医学部消化器内科)	
潰瘍性大腸炎に対する抗菌剤併用便移植療法の有効性の検討……………	228
長田 太郎(順天堂大学消化器内科)	
13 内科治療における個別化と最適化	
潰瘍性大腸炎における生物学的製剤の個別化と最適化……………	230
小林 拓(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)	
14 誌上発表	
CAP治療効果予測因子としての温感の意義に関する研究……………	233
飯塚 政弘(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)	
潰瘍性大腸炎に対する青黛の有効性と安全性……………	235
鈴木 英雄(筑波大学医学医療系)	
マウスモデルを使用した腸炎における青黛の炎症修飾機序についての研究……………	237
吉田 優(神戸大学大学院医学研究科内科講座消化器内科学分野)	

III. 研究成果の刊行に関する一覧	239
IV. 学会発表に関する一覧	253
V. 知的財産権・社会活動報告	271
VI. 研究事業報告	275
VII. 研究成果の別刷	301
VIII. 研究成果の刊行物	371
IX. 研究班構成	461

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括研究報告書

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

研究代表者 鈴木 康夫 東邦大学医療センター内科学講座 教授

研究要旨：本研究班は、1973年以降炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease:IBD)に関する診断法・治療法の確立と各種臨床・基礎研究の推進を長年牽引してきた「難治性炎症性腸管障害調査研究班」における、疫学研究、診断と治療基準作成・改訂と各種臨床研究の継続と一層の発展を期して3年計画で新たに組織され研究班の2年目が終了した。本研究班は5つの研究骨子を掲げ、その骨子に沿った数多くのプロジェクト研究を開始した。即ち、①本邦における炎症性腸疾患の包括的疫学研究を発展させること、②炎症性腸疾患患者のQOL向上と診療の適正化の指針を作り上げること、③各種臨床的課題の解決に向け、多施設共同臨床試験を計画実施すること、④研究成果を広く発信し、実地医療における適正な炎症性腸疾患診療の普及を図ること、⑤本疾患の重要性に関する国民的認知の普及に努めること、を本研究班の実行骨子とした。①疫学研究においては、IBDの疾病構造の時代的変遷を解析し将来の患者動向を予測、発症・増悪因子の抽出し本邦における適正医療体制構築に寄与することを目指し各種研究プロジェクトが実施され、さらに全国規模IBD疫学研究が「難病疫学研究班」との共同で新たにスタートした。②診療の適正化においては、内科・外科・小児治療指針が逐年的改訂が行われた。③最適化診療確立に向けた臨床研究の推進として、各種内科治療法と外科治療法の最適化を目指す多施設共同臨床研究、診断法の向上を目指す新規画像診断法の診断基準作製・新規バイオマーカーの開発、便秘・漢方という新規治療の研究案が立案された。前研究班から継続されたIBD関連癌の実態解明、早期発見を目指すサーベランス法の試験結果が報告された。④本研究班業績の啓蒙と診療の質向上と均一を目的に、実地医家向け「一目でわかるIBD」の改訂がなされた。⑤国民啓蒙目的にIBD診療に関わる各種患者向け冊子の作成が行われた。

A. 研究目的

本申請研究は、1973年以降「難治性炎症性腸管障害」に関する研究を長年に渡り牽引してきた研究班の継続とさらなる発展を目指し、いまだ原因不明で難治例を数多く有するにもかかわらず、近年患者数の増大が顕著な潰瘍性大腸炎・クローン病の診断・治療法と患者のQOL向上を実現する最適な治療法を確立と共に医療経済の適正化を図り、国民福祉と社会貢献を目指すものである。

B. 研究方法

平成26年度から厚生労働省難病対策研究事業の変革に伴い、本研究班は難病疫学研究や診断・治

療指針作成そして広報活動を担う「政策研究事業」の一環として発足した研究班の2年目が終了した。前研究班の臨床部門の継続とさらなる発展を目標に5つの骨子を掲げ、研究分担者を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的各種プロジェクト案の立案とその実施がなされる。

疫学研究では、臨床調査個人票を基に包括的疫学解析を施行、炎症性腸疾患の疾患構造変遷を明確化する。また、本邦では遺伝的素因以外の生活環境や食事内容の欧米化に一致して患者数が増加していることから、本疾患発症の外的リスク因子存在の可能性が示唆されることから、主に食事を中心とした外的発症要因の症例対象研究が潰瘍

性大腸炎とクローン病で行う。さらに、「難病疫学研究班」との共同研究で全国規模の IBD 疫学研究を開始する。

免疫抑制剤や抗体製剤など強力な新規治療法が臨床実施可能になったことより、従来からの治療法とそれら新規の治療法を組み合わせ本邦にとって最適化された治療法を確立する目的で多施設共同臨床研究を各種立案し遂行する。

本邦が世界をリードする MRI/CT/バルーン内視鏡検査法という優れた画像診断技術を駆使し炎症性腸疾患の病勢・治療評価に役立てる新規画像診断法を開発し確立に向けた研究を立案・実行する。前研究班で実施されてきた炎症性発癌サーベランス研究を推し進め、炎症性腸疾患合併早期癌の存在診断法を確立する研究結果を解析し、新たな診断法を開発する。

新たに蓄積された治療法・診断法のエビデンスに基づき、逐年的に実施してきた診断基準・重症度基準の改訂を行う。

QOL の向上を目指す外科治療法の工夫と、周術期合併症の実態を明らかにし適切な改善策を構築するために各種外科系多施設臨床研究が組織する。

炎症性腸疾患に各種存在する合併症や妊娠合併症例の実態を明らかにして、その適切な対処法を確立する。

今後、患者数の増加が見込まれる高齢者および小児患者の治療実績と治療上の問題点を明らかにして、新たな診療基準の構築を目指す。

本研究成果を広く発信し本疾患の医学的・社会的重要性に関する国民的認知の普及をめざし、一般医家・患者への啓発を行うことで診療体系の均一化と質的向上を図ることを目標に、印刷物の発行を中心に啓蒙システムを構築する。

具体的プロジェクト項目を以下に記す。

1 疫学プロジェクト

1-a リスク因子に関する多施設共同・症例対照研究

1- b 炎症性腸疾患の記述疫学—臨床調査個人票電子化データより

2 広報活動／専門医育成プロジェクト

3 新たな診断基準案作成

4 ガイドラインの改訂

—日本消化器病学会との連携—

5 標準化を目指した治療指針の改訂

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

7-b バイオマーカーから

7-c 治療面から

8 癌サーベランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベランス法の確立

8-b Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

9-b 外科治療後の再燃防止

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

10 合併症・副作用への対策プロジェクト

11 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

11-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

11-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

11-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

12 腸内細菌プロジェクト

13 希少疾患プロジェクト

腸管型ベーチェット病の診療ガイドライン改訂

倫理面への配慮

各種プロジェクトの遂行に際しては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得る。2) 意義と必要性を説明しその自由意思に基づき同意を得られた場合のみ検体提供を受ける。検体提供の有無によって治療など不利益などを被ることはない。3) 個人のプライバシーの

保護を厳密に行う。4) 希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5) 研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない等、人権および利益の保護をおこなうように配慮している。また、臨床治験においては1) 倫理委員会および医薬品等臨床研究審査委員会で審議し承認を得る。2) 被験者の自由意思に基づいて同意を得られた場合のみ治験参加とする。

C. 研究結果

本研究成果をプロジェクトごとに1年間の結果および経過に関して総括する。

1 疫学プロジェクト

1-a リスク因子に関する多施設共同研究

前研究班で既に潰瘍性大腸炎各種発症危険因子特に、平成26年度は、「飲酒習慣」や「衛生仮説」とUC発症との関連について検討し、「断酒」「禁煙」により発症率の上昇が示された。

1-b 炎症性腸疾患の記述疫学—臨床調査個人票電子化データよりUC, CDの医療受給者数は増加し続けており、臨床調査個人票を用いた有病率は持続的に上昇傾向にある。同時に本邦の高齢化と共にIBDの高齢化が進行しつつあることが明らかになった。現在、「難病疫学研究班」との共同研究として全国調査を実施中の経過が報告された。

2 広報活動／専門医育成プロジェクト

実地医家向け「一目で分かるIBD」の改訂作業が終了し改訂版が完成した。また、IBD専門医を育成するプログラム創成の試みとして、北海道地区におけるクラウド型電子カルテシステムを用いたコホート研究が進行中である。国民向け啓蒙活動として、一般人向け「治療内容」の改訂冊子の発刊に至った。

3 新たな診断基準案作成

新規UC症例およびCD症例の確定診断に至る新たな診断フローチャートが作成された。

臨床個人票に基づき軽症発症の長期的な病勢の推移を解析し多くが軽症のまま推移することが解明された。その他、中等症例の継時的推移の分析も行われた。

4 ガイドラインの改訂

—日本消化器病学会との連携—

前研究班により開始された潰瘍性大腸炎とクローン病診療ガイドラインを統合した新しい炎症性腸疾患ガイドライン策定に向けた作業が進行中で近日中に公表予定である。

5 標準化を目指した治療指針の改訂

クローン病の治療指針の改訂では、ペンタサ顆粒剤を新規に追加、アザニンをアザチオプリン製剤として追記した。改正点として高齢者に対するST合剤の予防投与の検討、悪性疾患併発・既往歴者への治療薬投与時の注意を追記した。外科治療術式の選択が改訂された。

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂でも、ペンタサ顆粒剤を新規に追加、アザニンをアザチオプリン製剤として追記した。改正点として高齢者に対するST合剤の予防投与の検討、悪性疾患併発・既往歴者への治療薬投与時の注意を追記した。外科治療指針では、相対的手術適応の改訂、回腸囊炎にペンタサ坐剤の適応が追加された。

6 増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

本研究ではわが国のIBD患者における各種合併症について実態をアンケート調査する準備が開始された。また、増悪因子として重要な腸管感染症の合併に関しての調査も継続中である。

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

潰瘍性大腸炎における大腸カプセル内視鏡の有用性を検討すると同時にアトラスを作成する研究がスタートし、症例の蓄積が進んでいる。クローン病小腸粘膜病変診断に対する、バルーン小腸内視鏡検査とMREの比較試験が継続中である。

7-b バイオマーカーから

便中カルプロテクチンを用いた潰瘍性大腸炎病勢判定における既存マーカーとの比較試験が順調に継続中である。

チオプリン誘導体による白血球減少・脱毛に関する副作用発現にNUDT15遺伝子多型が本邦においても強く相関することが明らかにされ、遺伝子診断キット開発に向けた新たな研究が提案された。

IBD 発症に関わる感受性遺伝子として、MEFV 遺伝子変異が新たに報告された。

7-c 治療面から

数多くの治療法に関する多施設共同臨床研究が進行中であるが、新たに漢方製剤である青蒿の有効性と安全性を検証する試験、早期血中濃度を測定しインフリキシマブ投与の長期的有効性の予測試験が提案された。各種臨床研究には世界的にも独自性の高い試験があり、早期終了が期待される。

8 癌サーベイランス法の確立

8-a 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

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に欧米で実施されている random biopsy と本邦で提唱された target biopsy との比較臨床試験の解析が終了し、target biopsy が効率的な生検法であると考えられた。

8-b Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立

Crohn 病に合併した直腸、肛門管癌に対する surveillance program は安全で、癌発見率が高く、surveillance program として有効であると考えられ、今後全国的に前向きに実施することにした。

9 外科系プロジェクト

9-a 外科的治療法の工夫

潰瘍性大腸炎標準的術式である大腸全的術・回腸囊肛門吻合後の術後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) 症例が存在することから、本邦における症例集積研究を開始することにした。

9-b 外科治療後の再燃防止

クローン病では術後再発が高度に認められることから、その予防を目的としたインフリキシマブ併用療法の前向き試験が終了し、有効性が明らかにされた。

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎術後に発生する出血を中心とした重篤な小腸病変が 0.8% 出現することが明らかに

なった。小児潰瘍性大腸炎症例の外科治療の長期的 QOL の検討を開始することにした。IBD に合併する血栓症の頻度は活動性が強く影響することが明らかになり、予防法の確立が望まれた。

1 0 合併症・副作用への対策プロジェクト

難治性潰瘍性大腸炎の要因としてサイトメガロウイルス再活性化腸炎合併に対する治療介入の必要性を判断する基準として粘膜内 PCR 法によるサイトメガロウイルス量の妥当性を検討する臨床研究案が確定し開始となった。潰瘍性大腸炎におけるステロイド投与によって骨粗鬆症が他疾患同様高率に生じ、その予防法が必要とされるかを前向きに検討する試験案が提示された。

日本人における IBD に合併する炎症発癌の危険因子を解析する前向き研究案が提示された。

1 1 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

11-a 生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状を正確に把握し、それら薬剤の日本人女性における妊娠初期(器官形成期)への影響を多施設共同前向き観察研究で実施中。

11-b 高齢者炎症性腸疾患患者治療の現状を把握し、予後に直結するリスク因子の発見を目指す多施設共同前向き研究を実施中。高齢者に対するステロイド投与を回避する目的で、血球成分除去療法とステロイド投与療法の有効性を比較する前向き観察研究が提案された。

11-c 難治性小児症例は、成長障害など不可逆的障害の出現する前の手術が望まれることから小児 UC 症例を集積し、手術適応、術式、長期予後について検討する全国調査の提案がなされた。

1 2 腸内細菌プロジェクト

潰瘍性大腸炎における糞便微生物移植法(FMT)の有効性の臨床研究を実施中の慶応義塾大学医学部消化器内科、滋賀医科大学消化器内科、順天堂大学消化器内科の3施設から結果報告があり、安全性に問題はないが3施設間で治療成績がバラつき一定の見解には至らなかった。また、実施方法にもバラつきが見られ、プロトコルの画一化や慎重な結果分析など今後に多くの課題が残さ

れる現状評価となった。

1 3 希少疾患プロジェクト

本研究班では、腸管型ベーチェット病の診療ガイドライン作成を担うことが求められている。これまで 2007 年第 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が作成、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、2013 年には保険承認に伴いアダリムマブの標準治療が組み込まれた改訂版を作成してきた。2015 年にはインフリキシマブが保険適応されたことよりさらなる改訂が必要となった。現在、「ベーチェット病研究班」との共同作業によって、新規腸管ベーチェット病ガイドラインが作成中である。

D. 結論

本邦における炎症性腸疾患患者の実態を正確に把握し将来動向を的確に予測、適正な診断・治療法を確立することは炎症性腸疾患患者の QOL 増大ばかりでなく医療経済の適正化にも大いに寄与し、社会経済と国民福祉の充実に貢献すること大である。内科・外科・小児科を問わず全国から 200 人を超える専門医が参加する本研究班は、まさに全日本体制の研究班として、新たな難病対策研究事業体制のもと、それらの目標達成に向け大いなる成果を上げつつあると結論される。

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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

臨床調査個人票データを用いた記述疫学

研究分担者 西脇 祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：研究要旨：記述疫学研究として、日本における潰瘍性大腸炎（UC）・クローン病（CD）の基礎疫学指標について、最新の推定値を求めることを目的として研究を行った。

共同研究者

中村孝裕（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）

桑原絵里加（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）

村上義孝（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）

井上 詠（慶應義塾大学医学部予防医療センター）

長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）

松岡克善（東京医科歯科大学消化器内科）

渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）

について県別年齢調整有病率（参考値）を算出した。算出対象は電子化率 85%以上の UC27 道府県、CD26 道府県とした。

2) 個人票データ数とデータ割合の経年変化

高齢化社会を迎えた昨今、これに伴う対策が急務となっている。電子化率が 85%以上の地域に限定した上で、年齢階級別（5 歳刻み）個人票データ数を経年的（2004～2013 年）に比較した。また、データ数を各年の選出地域の 5 歳階級別人口で除したデータ割合を計算した。更に、新規に罹患し、個人票を新規に提出したデータについても、同様の作業を行った。

（倫理面への配慮）

貸与される臨床調査個人票データは、連結不可能匿名化データとして入手されるため、貸与時には個人は特定できず、個人情報保護される。磁気ディスクにより貸与される個人票データの保管場所は東邦大学医学部社会医学講座衛生学（510 室）とし、部屋の施錠管理、PC のパスワード管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは、研究終了後速やかに返納する。本研究の研究計画は東邦大学医学部倫理委員会で承認を得ている（承認番号 25010）。

A. 研究目的

難治性疾患克服対策研究事業の基礎資料として、わが国における潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）の動態を正しく把握するために、2003 年より、臨床調査個人票の電子化されたデータを用いて記述疫学指標を算出している。本年も、引き続き年齢調整有病率（参考値）を中心に解析した。

B. 研究方法

1) 有病率（参考値）

有病率の算出には、臨床調査個人票 2013 年データ（UC、CD とも 2015 年 10 月初旬までの情報に基づく）を使用した。衛生行政報告例（2013 年）における特定疾患医療受給者票所持者数との比較により、都道府県別に国への臨床調査個人票情報電子化率を算出し、電子化率の高い都道府県に

C. 研究結果

いずれも巻末の資料に図表を掲載した。

1) 有病率（参考値）

新たに算出した 2013 年の数値に加え、これまで

に算出済みの数値も記載した。

■ 特定疾患医療受給者証所持者数

2003 年 : UC 77170 名, CD 22340 名
2004 年 : UC 79897 名, CD 23100 名
2005 年 : UC 85453 名, CD 24396 名
2006 年 : UC 90627 名, CD 25700 名
2007 年 : UC 96993 名, CD 27834 名
2008 年 : UC 104721 名, CD 29301 名
2009 年 : UC 113306 名, CD 30891 名
2010 年 : UC 117855 名, CD 31652 名
2011 年 : UC 133543 名, CD 34721 名
2012 年 : UC 143733 名, CD 36418 名
2013 年 : UC 155116 名, CD 38271 名

■ 電子化データ数 (図 1) :

2003 年 : UC 40536 名, CD 11301 名
2004 年 : UC 47720 名, CD 13210 名
2005 年 : UC 48712 名, CD 14113 名
2006 年 : UC 42588 名, CD 12087 名
2007 年 : UC 46113 名, CD 10940 名
2008 年 : UC 51335 名, CD 12516 名
2009 年 : UC 90823 名, CD 23346 名
2010 年 : UC 79145 名, CD 16085 名
2011 年 : UC 97016 名, CD 23854 名
2012 年 : UC 100702 名, CD 26499 名
2013 年 : UC 67854 名, CD 18003 名

電子化率は、2013 年は全体で UC43.7%、CD 47.0%であり、前年の 2012 年より大幅に低下している。これは、電子化の遅れによるものと推測される。

■ 県別年齢調整有病率 (参考値) :

(1) 選択した地域全体 (電子化率 85%以上の地域に限る、図 2)

2003 年 : UC 54.1 CD 16.3
2004 年 : UC 54.1 CD 18.2
2005 年 : UC 63.6 CD 21.2
2006 年 : UC 66.5 CD 23.0

2007 年 : UC 71.8 CD 22.2

2008 年 : UC 80.2 CD 26.0

2009 年 : UC 84.5 CD 26.3

2010 年 : UC 88.4 CD 26.7

2011 年 : UC 97.2 CD 29.3

2012 年 : UC 106.2 CD 31.2

2013 年 : UC 112.6 CD 32.2

(以上、人口 10 万人あたり)

2) データの年齢分布は、全体でも新規登録データでも UC、CD とともに 30-40 歳代にピークがあり、55 歳-60 歳代に小さな 2 番目のピークを認める (図 3-6)。この 2 番目のピークは、年齢階級別の人口で除したデータ割合にすると消失する。

D. 考察

1) 両疾患とも本調査方法での有病率 (参考値) は経年的に上昇している。ただし、本研究で算出している有病率は、特定疾患医療受給者証を所持していない患者が存在する点や、電子化率が 100% でない点から、過小評価になっている可能性がある。

2) データ数分布の経年変化をみるとピークがやや高齢者の方にシフトしているように見えるが、データ割合の経年変化をみるとそのようなピークのシフトは明らかではなく、これは人口構成の高齢化によるものと推測される。今後しばらくの間、本邦の人口の高齢化が進むことはすでに予測されており、UC、CD の患者の高齢化対策も必要となるだろう。

臨床調査個人票を用いた疫学の強みは、全国データであることと、研究用の個人番号で年度ごとのデータを連結することが可能な点である。一方で、必ずしも全員の患者が個人票を提出していない点、電子化が一部の地域でほとんど行われていない点や、死亡例・中断例の追跡が困難など、限界も存在する。個人票データの解析結果は、これらの点を勘案した上で、慎重に解釈する必要がある。

E. 結論

UC, CD の医療受給者数は増加し続けており、臨床調査個人票を用いた有病率（参考値）は持続的に上昇傾向にある。今後も、基礎疫学指標の変化を継続的に観察していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

桑原絵里加、西脇祐司. 【炎症性腸疾患診療の最前線】診療に役立つ炎症性腸疾患の疫学知識. 日本医師会雑誌 144(1) ; 199-22. 2015

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 2

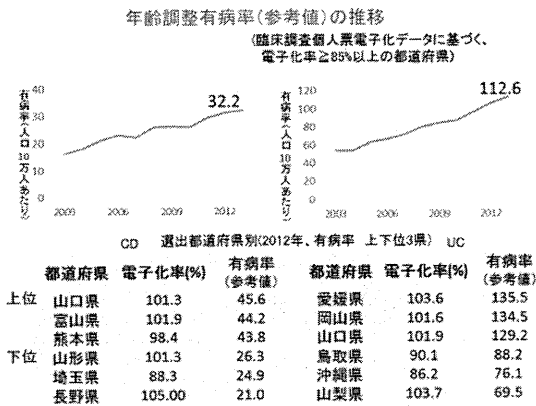


図 3

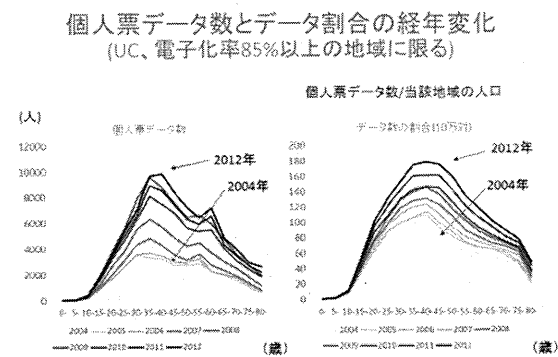


図 4

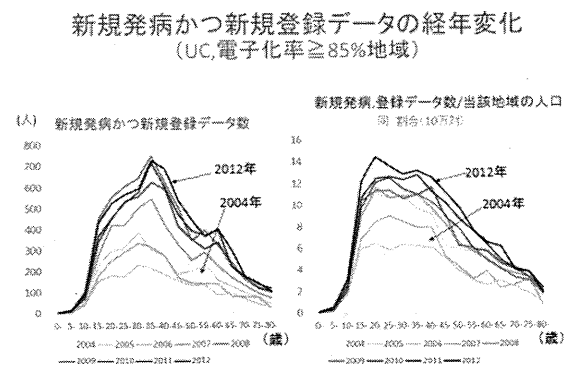


図 1

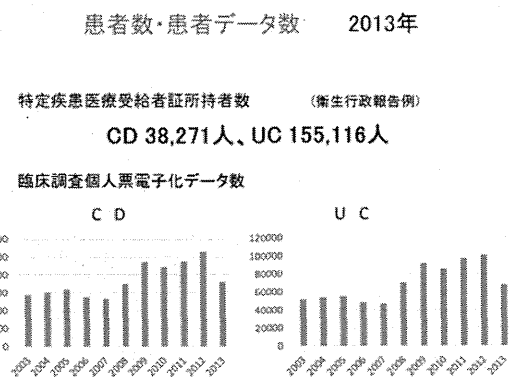


図 5

個人票データ数とデータの割合の経年変化
(CD、電子化率 $\geq 85\%$ 地域)

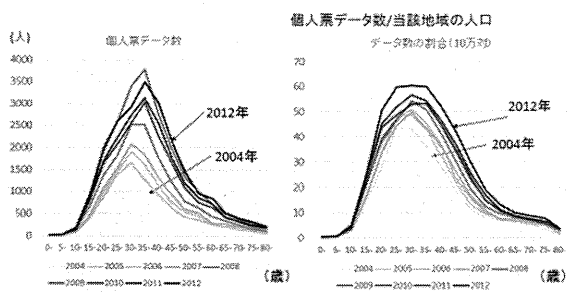


図 6

新規発病かつ新規登録データの経年変化
(CD、電子化率 $\geq 85\%$ 地域)

