

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

クローン病肛門部病変に対する治療指針の改訂案

研究協力者 二見喜太郎 福岡大学筑紫病院外科 教授  
東 大二郎 福岡大学筑紫病院外科 講師  
平野由紀子 福岡大学筑紫病院外科 助教

研究要旨：クローン病肛門部病変に対する治療指針は、外科系プロジェクト研究の成果として2010年11月に採用され、現在に至っている。今回、改訂案として①自覚症状に客観的所見を加味した重症度の指標としてPDAIの採用、②生物学的製剤投与に関する記載、③一時的人工肛門の閉鎖の可否に関する記載の3点を追加掲載した改訂案を提示し、平成27年度第2回総会で合意が得られた。

共同研究者

杉田 昭(横浜州市立市民病院)、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)、福島浩平(東北大学大学院 医工学研究科消化管再建医工学分野・医学系研究科分子病態外科分野)、渡辺聡明(東京大学 腫瘍外科・血管外科)、池内浩基(兵庫医科大学病院 IBD センター)、藤井久男(奈良県立医科大学 中央内視鏡部)、楠 正人(三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科)、板橋道朗(東京女子医科大学 第2外科)、前田 清(大阪市立大学 腫瘍外科)、亀山仁史(新潟大学歯科学総合病院 消化器外科)、高橋賢一(東北労災病院 大腸肛門外科)、木村英明(横浜国立大学附属 市民総合医療センター)、水島恒和(大阪大学 消化器外科)

A. 研究目的

現行のクローン病肛門部病変に対する治療指針は外科系プロジェクト研究の成果として2010年11月に採用されたものであるが、5年の経過の中で、若干の問題点が生じてお

り、約2年前から改訂を目的に作業を行ってきた。改訂のポイントは、①客観的所見も加味した重症度の評価の追加、②生物学的製剤投与に関する記載、③一時的人工肛門閉鎖の可否に関する記載の3点であり、外科系プロジェクト研究として、アンケートにより外科系施設から集積した症例の検証、ならびに各施設の現状を集約した形で改訂の作業を進めた。

B. 研究方法

重症度の評価に関しては、現行では社会生活の制約から軽症、中等症、重症の3段階に分類を行なっているが、客観的所見も含めた指標が必要との意見から検討を加えてPDAI(Perianal Crohn's Disease Activity Index)<sup>1)</sup>を採用することで合意を得られた。PDAIは5つの事項が5段階で評価されており、点数化により実臨床の中で内科医にも分かりやすい重症度指標となるが、sexual activityに関しては、若年者が多いことなどから不明となることが多く、これをsocial activityに代えたmodified PDAIで評価することを提

案し、外科系施設の意見を問うた。生物学的製剤については短期的な効果はすでに示されており、長期的な有用性についての意見を問うた。人工肛門については、肛門部病変に起因した一時的人工肛門症例の長期経過を集計し、人工肛門閉鎖の可否を検討した。

#### C. 研究結果

重症度の指標として PDAI の採用および代用としての modified PDAI の有用性について合意が得られた(平成 26 年度報告書 P122～125)。生物学的製剤の記載としては、短期的な効果は示されているが、長期的な有用性のエビデンスが充分でないこと、および直腸肛門狭窄症例には効果のないことを記載することで合意が得られた。人工肛門については、肛門病変に起因した一時的人工肛門では閉鎖後の再発が高率にみられること(平成 26 年度報告書 P126～128)から、閉鎖が難しいことを加えて記載することで合意を得た。

以上の 3 つの事項を加えて改訂案を作成し、平成 27 年度第 2 回総会で合意が得られた(表 1)。

また、PDAI についても参考資料として掲載することで合意を得た(表 2)。

#### D. 考察

PDAI を加えることにより、自覚症状だけでなく客観的所見により内科医にも分かりやすい重症度の評価が可能と考える。また、点数による評価から治療法とくに外科治療の適応の指標としても有用と考える。生物学的製剤の投与は肛門部病変に対しても多く行なわれている現状はあるが、長期的な有用性については安全性とともに今後に残された問題であり、肛門部病変に対する安易な適用に注意を促すことにもなると思われる。人工肛門については、肛門部病変に起因した一時的な人工肛門の閉鎖が難しいことを掲載す

ることにより実臨床での患者への説明に役立つものとする。

#### E. 結論

今回の改訂により、実臨床的で内科医にも分かりやすい治療指針になるものとする。今回の改訂を踏まえて「クローン病肛門部病変のすべて」の改訂を予定している。

#### 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

石橋由紀子、二見喜太郎：クローン病肛門部病変に対する重症度の検討. JDDW2013, 2013 年 10 月, 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

#### 参考文献

- 1) Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. J Clin Gastroenterol 20: 27-32, 1995
- 2) 二見喜太郎：クローン病肛門部病変のすべて—診断から治療まで—, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 23 年度報告書：79-81, 566-608, 2012

# 表1. クローン病肛門部病変に対する治療指針（2016年1月改訂）

## I. 一般的事項

クローン病において、肛門部は回盲部と同様に罹患頻度の高い部位であり、その病変は再発をくり返し、難治化することから、長期的にQOLを維持するためにも管理が重要となる。

治療に際しては、局所の病態を的確に診断するだけでなく、腸病変とくに大腸病変の活動性を評価して治療法を決定し、局所の外科治療の選択には病変の制御とともに肛門機能にも配慮する。

肛門部は癒合併頻度の高い部位であり、長期経過例に対しては臨床症状の変化に留意し、癌を疑う場合には積極的に組織学的検査（生検・細胞診）を行い早期発見に努める。

## II. 診断的事項

肛門周囲、肛門管を含めた局所の病態の評価は、経験ある外科医、肛門科医との連携の下、必要に応じて麻酔下での検査を行う（EUA: Examination under anesthesia）。

画像検査としては、内視鏡検査、瘻孔造影、CT、MRI、経肛門的超音波検査を用いて肛門管から直腸周辺の炎症性変化を評価する。

腸病変については、罹患部位、活動性を把握する。

肛門機能についても、用手的診察、肛門内圧検査を用いて肛門括約筋機能を評価する。

## III. 病態別治療指針

### 1. 痔瘻・膿瘍

軽症例（日常生活に支障のない程度の自覚症状）に対しては、切開排膿とともにメロニダゾール（\*）や抗菌剤（ニューキノロン系、セフェム系など）を投与する。

中等症（持続性の疼痛、排膿）以上の症状がある場合には、seton法によるドレナージを第1選択とする。下部大腸に活動性病変がなく単純な痔瘻であれば、痔瘻根治術も選択肢の一つとなるが、術後創治癒に時間がかかること、および再発率の高いことを考慮して適応を決定する。

複雑多発例や再発をくり返す場合には、痔瘻根治術の適応は控え、seton法ドレナージを継続する。

薬物治療（免疫調節薬、生物学的製剤）を導入する場合は、ドレナージによって局所の感染巣を制御した後を開始する。

日常生活を制限する程の高度症状（重症例）を諸治療によっても制御できない場合には人工肛門造設術を考慮する。

### 2. 直腸（肛門管）－ 膿瘍

効果的な内科的治療法はなく、膿からの便・ガスの排出が多い場合には外科治療を考慮する。局所的には経肛門的あるいは経陰的にadvancement flap法を行うが、人工肛門の併用を必要とする。

### 3. 裂肛・肛門潰瘍

中等度以上の症状があれば、併存する痔瘻・膿瘍の外科的処置に加えて、腸病変に準じて内科的治療を選択する。

### 4. 皮垂

腫張、緊満、疼痛により排便にも支障を来す場合には、外科治療を考慮してもよい。痔瘻を誘発することもあり、切除範囲は最小限にとどめる。

### 5. 肛門部狭窄

肛門狭窄と直腸肛門狭窄を見極めて治療法を選択する。肛門狭窄（肛門管に限局した輪状狭窄）に対してはプジーを用いた拡張あるいは経肛門的拡張術の適応となる。

下部直腸病変に関連した直腸肛門狭窄については、拡張術の効果は乏しく日常生活が困難な場合には人工肛門造設も考慮する。

## 6. 追記

1) 「重症度の評価には、自覚症状に客観的所見も加味されたPDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) も参考にする。

ただし、Sexual activity の評価が難しい場合には、社会生活評価項目(Social activity) に代えて、概ね5点を目途に外科医、肛門科医と外科治療について協議する。」PDAI (Modified PDAI) の掲載

2) 「生物学的製剤の使用に際しては、短期的な有用性は示されているが、長期的な効果についてはevidenceが十分でなく、直腸肛門狭窄にも留意する」

## IV. 人工肛門の適応（直腸切断術を含む）

直腸肛門部癌の合併および著しいQOLの低下を来す重症の肛門部病変に対して人工肛門造設の適応となる。

重症の肛門部病変とは、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘻、膿瘍、尿道瘻、線維性の強い直腸肛門狭窄、および肛門機能の低下により便失禁を来した場合などが相当する。

重症の肛門部病変に対する一時的人工肛門、永久的人工肛門（直腸切断術）の選択は個々の背景を考慮し、患者との協議の下に決定する。一時的人工肛門造設を行っても直腸肛門部病変は再燃ばかりでなく癒合併のリスクがあり、継続的な観察が必要である。

「また、肛門病変増悪のリスクから、一時的人工肛門の閉鎖は難しいことが多い」

(\*) 現在保険適応には含まれていない。

# 表2. Perianal Crohn's Disease Activity Index (PDAI)

Irvine EJ : 1995 J. Clin Gastroenterology

| Discharge                                                               | Pain/stricture                      | Restriction of sexual activity        |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 0. no discharge                                                         | 0. no activity restriction          | 0. no restriction                     |
| 1. minimal mucous discharge                                             | 1. mild discomfort, no limited      | 1. slight restriction                 |
| 2. mod. mucous / purulent discharge                                     | 2. mod. discomfort, limited         | 2. mod. limitation                    |
| 3. substantial discharge                                                | 3. marked discomfort, limited       | 3. marked limitation                  |
| 4. gross fecal soiling                                                  | 4. severe pain<br>severe limitation | 4. unable to engage                   |
| Type of perianal disease                                                | Degree of induration                | ※Restriction of social activity       |
| 0. no perianal disease / tag                                            | 0. no induration                    | 0. no restriction                     |
| 1. anal fissure or mucosal tear                                         | 1. minimal induration               | 1. slight restriction                 |
| 2. < 3 perianal fistula                                                 | 2. mod. induration                  | 2. mod. limitation                    |
| 3. ≥ 3 perianal fistula                                                 | 3. substantial induration           | 3. marked limitation                  |
| 4. anal sphincter ulceration or<br>fistula with significant undermining | 4. gross fluctuance / abscess       | 4. unable to school<br>or social work |

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

総括：増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト

研究分担者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科) 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎における再燃・増悪因子は不明で、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、その詳細については不明である。本プロジェクトでは、潰瘍性大腸炎再燃・増悪時における腸管感染症合併に関与する病原体、疾患活動性への影響について、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）と炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析多を行う。本プロジェクトはいづれも分担研究および協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て開始されている。

共同研究者

大宮美香（関西医科大学内科学第三講座）

深田憲将（関西医科大学内科学第三講座）

2) 炎症性腸疾患患者におけるC型肝炎ウイルス感染の影響、ニューモシスチス肺炎の現状、発がんの現状についてアンケート調査を行い、検討する。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としてストレス、視床下部-脳下垂体-副腎（HPA-axis）・ANS-免疫系、NSAIDs、PGNs、抗生物質による腸管細菌叢の変化、感染症（全身性感染症、腸管感染症（*Cl. difficile*, CMV, pathogenic *E. coli*, etc.）、クローン病における喫煙などの仮説がある。全身性感染症がIBDの再燃・増悪に関与するという報告は散見されるがエビデンスは少ない。特に腸管感染症ではCl.Difficile感染やCMV感染が目されるところであるが、IBD患者における短期的予後に関する報告では悪化、普遍の報告が相半ばしている。

本プロジェクトでは、これら因子のなかで腸管感染症の関与と炎症性腸疾患合併症とリスク解析を行う。

B. 研究方法

1) 潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与について、多施設で前向きに調査する。

（倫理面への配慮）

プロジェクトの遂行に当たっては、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、関西医科大学附属枚方病院院内臨床研究審査委員会 第H100926号およびH1403102号承認のもと、個人情報保護法に基づき症例を匿名化した。

C. 研究結果

1) 潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与：平成27年1月から12月までの登録症例は潰瘍性大腸炎の計9例であった。登録症例の経過は、9例中7例は感染合併後に疾患活動性の悪化は見られなかったが、2例は感染合併後に悪化し手術となった。

2) 一次アンケートを当研究班参加90施設へ送付し、38施設より回答を得た。38施設で2012年から2014年まで診療をしていた炎症性腸疾患患者は19347名であり、クロー

ン病(CD)患者が7718名、潰瘍性大腸炎(UC)患者が11656名であった。

#### D. 考察

平成24年1月から平成25年12月の2年間に登録された47例中43例(91%)では、腸管感染合併後に疾患活動性の悪化が見られなかった。

平成27年1月から12月に登録された9例のうち7例(78%)で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかったことから、腸管感染症が潰瘍性大腸炎の増悪因子となっている可能性は低いと思われる。

当研究班で診療を行っているIBD患者はCD:UC=2:3であり、全体の患者数CD:UC=38271:155116(2013臨床個人調査票より)と比較すると、CDの患者割合が多く、CDは専門施設で診療されていることが考えられる。

一般献血者におけるC型肝炎ウイルス抗体陽性率は1-2%であるが、今回の調査ではC型肝炎合併IBD患者は0.6%であり、一般献血者と比較すると低い値であった。C型肝炎に対する治療がIBDの臨床経過に与える影響はほとんどないものと推測されるが、C型肝炎治療中にUCを発症した患者も見られることより、インターフェロンによる治療には注意が必要であることが考えられる。治療内容及び経過観察中の詳細が不明であるため2次調査で明らかにする。ただし、今後は直接作用型抗ウイルス薬がC型肝炎の治療の中心になり、免疫に直接作用する薬剤の使用が少なくなるため治療に伴う新規発症患者は見られなくなる可能性もある。

ニューモシスチス肺炎はUC患者で生物学的製剤を使用している患者において、最も多く発症してきている。前治療でステロイドによる治療を行っていることが推測される。2次調査ではステロイドの影響について明らかにしたい。

罹患期間の長い患者では癌が発症してくるため注意喚起がされている。今回の研究では、免疫調節薬と生物学的製剤の単独あるいは併用をした患者間で、発がん率に大きな差が見られなかった。

しかし、CDでは免疫調節薬と生物学的製剤を使用していない患者からの発がん率は使用していない患者の発がん率より高率である。免疫調節薬と生物学的製剤を使用する患者では疾患活動性が高いことが考えられる。また、UCでは薬剤の影響よりは疾患活動性や罹患期間の長さが発がんのリスクファクターであることが知られており、2次調査では薬剤の使用期間や疾患活動性、罹患期間について検討を行う必要がある。

#### E. 結論

潰瘍性大腸炎における再燃・増悪因子は不明であり、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、今年度の登録症例9例中7例で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。

またClostridium difficile感染合併におけるNAP-1変異の有無についての調査においては、今年度は登録症例がなかった。

#### 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

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

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）

研究分担者 岡崎 和一 関西医科大学消化器肝臓内科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎における再燃・増悪因子は不明で、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、その詳細については不明である。本研究では、潰瘍性大腸炎再燃・増悪時における腸管感染症合併に関与する病原体、疾患活動性への影響について、多施設で前向きに調査を行うことを目的とする。本研究はUMIN登録後、順次参加協力施設の倫理委員会の申請・承認を経て登録開始した。

共同研究者

大宮美香（関西医科大学内科学第三講座）  
深田憲将（関西医科大学内科学第三講座）  
佐々木誠人（愛知医科大学消化器内科）  
大川清孝（大阪市立十三市民病院）  
北村和哉（金沢大学消化器内科）  
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）  
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）  
谷田論史（名古屋市立大学消化器代謝内科）  
花井洋行（浜松南病院 IBD センター）  
飯田貴之（浜松南病院 IBD センター）  
加藤 順（和歌山県立医科大学第二内科）

表 1. 多施設共同前向き研究における検討項目

|                | 再燃前 | 再燃時 | 2 週後 | 4 週後 |
|----------------|-----|-----|------|------|
| 培養検査           |     | ●   | ●    | ●    |
| Activity Index | ●   | ●   | ●    | ●    |
| 内視鏡検査          | ○   | ○   |      |      |

Activity Index

Rachmilewitz index (CAI) , Mayo score

（倫理面への配慮）

プロジェクトの遂行に当たっては、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、関西医科大学附属枚方病院院内臨床研究審査委員会 第 H100926 号承認のもと、個人情報保護法に基づき症例を匿名化した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎再燃・増悪因子としての腸管感染症の関与について、多施設で前向きに調査する。

B. 研究方法

研究協力施設において、調査期間中に再燃・増悪を認めた潰瘍性大腸炎症例のうち、便、血液、または組織培養検査で腸管感染症合併が確認された症例を登録し、原因となった病原体、感染前後の疾患活動性の変化を検討する。（表 1.）

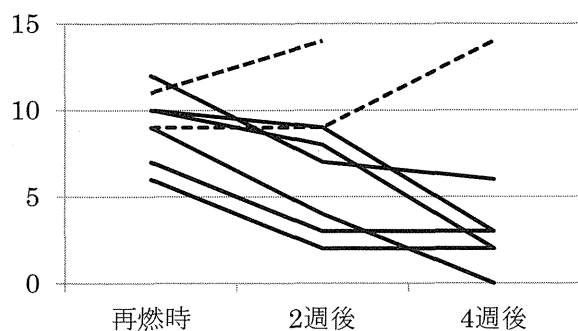
C. 研究結果

平成 27 年 1 月から 12 月までの登録症例は潰瘍性大腸炎の計 9 例であった。男女比は 6 : 3 で、病型は全結腸型 7 例、左側型 2 例であった。検出された病原体の内訳は、Clostridium difficile 4 例、Cytomegalovirus 1 例、Salmonella 1 例、病原性大腸菌 4 例（0-1, 0-18, 0-161）であった。

登録症例の経過は、9 例中 7 例は感染合併後に疾患活動性の悪化は見られなかったが、2 例は感染合併後に悪化し手術となった。（表 2.）手術と

なった1例はClostridium difficile感染例で、もう1例はClostridium difficileとCytomegalovirusの混合感染であった。

表2. 感染合併症例の経過



#### D. 考察

前研究班における平成24年1月から平成25年12月の2年間に登録された47例中43例(91%)では、腸管感染合併後に疾患活動性の悪化が見られなかった。

また平成26年に登録された6例全例においても感染合併による疾患活動性の悪化は見られなかった。

平成27年1月から12月に登録された9例のうち7例(78%)で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかったことから、腸管感染症が潰瘍性大腸炎の増悪因子となっている可能性は低いと思われる。

Clostridium difficile感染合併症例におけるNAP-1変異株の有無についても同時に調査を行っているが、今年度は登録症例がなかった。

#### E. 結論

潰瘍性大腸炎における再燃・増悪因子は不明であり、候補因子のひとつに腸管感染症の関与が挙げられているが、今年度の登録症例9例中7例で感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。

またClostridium difficile感染合併におけるNAP-1変異の有無についての調査においては、今年度は登録症例がなかった。

#### 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

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

炎症性腸疾患合併症とリスク因子の解析

研究分担者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨：炎症性腸疾患患者での C 型肝炎、ニューモシスチス肺炎、発がん、胆管病変の現状についてアンケート調査を行った。

共同研究者

深田 憲将（ 関西医科大学内科学第 3 講座 ）  
大宮 美香（ 同上 ）  
福井 寿朗（ 同上 ）  
松下 光伸（ 同上 ）  
鈴木 康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座）

A. 研究目的

炎症性症疾患（IBD）患者は年々増加しており、今後もさらに増加することが予想されている。患者数の増加に伴い、様々な感染症を合併する患者も増加してくるものと考えられる。また、ステロイド、タクロリムス、アザチオプリンなどの免疫調節薬や抗 TNF $\alpha$  抗体などの種々の薬剤が使用されるようになってきている。

これらの薬剤の使用に関して、B 型肝炎ウイルス感染者に関しては医薬品医療機器総合機構（PMDA）より免疫抑制作用を注する医薬品の投与に伴う B 型肝炎ウイルス増殖について注意喚起が行われたり、日本肝臓学会より「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」により核酸アナログ薬の投与が推奨されている。

C 型肝炎ウイルス感染者については、HCV に対する治療が IBD 発症の契機となったという報告や、HCV 合併 IBD に対する抗 TNF $\alpha$  抗体治療は安全に行える、IBD 患者に対する HCV 治療中に IBD が増悪したという報告など一定の見解は

得られていない。

また、免疫抑制療法が多く用いられるようになってきたために、呼吸器感染症や発がんの発症が懸念されている。呼吸器感染症の中でもニューモシスチス肺炎は非 HIV 患者で発症した場合は重篤下肢休息の経過となることがあり、死亡率は 10～20%と報告されている。ニューモシスチス肺炎に対する対策として、免疫抑制療法を行う場合には ST 合剤の予防投与が推奨されている。炎症性腸疾患患者において ST 合剤の予防投与がどのような患者に対して行われているのか、どの程度の患者がニューモシスチス肺炎を発症しているのかを検討し、今後の治療につなげることができると考える。

また、アザチオプリンや 6MP などチオプリン製剤の使用、抗 TNF $\alpha$  抗体の使用下での発がんについて、様々な報告がされている。本邦からの炎症性腸疾患患者での上記薬剤の使用による発がんについては報告が少なく、どのような患者に対してどのような使用をすると発がんのリスクがあるのか明らかとなっていない。

今回厚生労働科学研究 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」班において炎症性腸疾患患者における C 型肝炎ウイルス感染の影響、ニューモシスチス肺炎の現状、発がんの現状についてアンケート調査を行い、検討する。



## B. 研究方法

2012年から2014年までの3年間における厚生労働科学研究 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」班参加施設で診療を行った炎症性腸疾患患者、C型肝炎患者、炎症性腸疾患患者での治療内容と発がん、胆管病変の合併患者についてアンケート形式で調査を行う。

(倫理面への配慮)

患者個人情報特定できないよう、個人情報保護法に基づき匿名化を行う。

## C. 研究結果

一次アンケートを当研究班参加90施設へ送付し、38施設より回答を得た。38施設で2012年から2014年まで診療をしていた炎症性腸疾患患者は19347名であり、クローン病(CD)患者が7718名、潰瘍性大腸炎(UC)患者が11656名であった。そのうち、C型肝炎を合併している患者は119名(CD43名、UC76名)であった。C型肝炎に対する治療が行われていたのは20名(CD5名、UC15名)であり、無治療で経過観察されている患者は69名(CD28名、UC41名)名であった。C型肝炎に対する治療はインターフェロン単独が7名(UC7名)、ペグインターフェロン+リバビリン併用が13名(CD5名、UC8名)であった。C型肝炎治療中にUCを発症した患者が2名(UC2名)認められた。また、C型肝炎治療中のIBDの経過は増悪したのが4名(CD2名、UC2名)で、治療中あるいは経過観察中にIBDが不変であったものが27名(CD9名、UC18名)であった。

回答のあった38施設での炎症性腸疾患に対する治療として、免疫調節薬、免疫調節薬と生物学的製剤併用、生物学的製剤単独、これらの治療を行っていない患者数はCDでそれぞれ710名(9%)、1176名(15.2%)、1301名(16.9%)、4531名(58.7%)であり、潰瘍性大腸炎では1623名(13.9%)、418名(3.5%)、363名(3.1%)、9252名(79.3%)であった。

ニューモシスチス肺炎の発症には免疫調節薬や生物学的製剤が考えられる。これらの患者のうち、ニューモシスチス肺炎を発症した患者が9名(CD3名、UC6名)おり、CDではAZA/6MPと生物学的製剤併用されていた患者が2名、生物学的製剤単独が1名、潰瘍性大腸炎ではAZA/6MP単独使用で1名、生物学的製剤単独使用で5名認められた。ニューモシスチス肺炎ではサルファメソキサゾール・トリメトプリム(ST)合剤の投与により発症を予防することが行われているが、ステロイド、AZA/6MP、生物学的製剤をそれぞれ併用あるいは3剤使用する際にST合剤の予防投与を行うと回答した施設を多く認めた。

発がんについては238名(CD70名、UC168名)であった。消化管がんがCDでは41名(58%)、UCでは121名(78%)でいずれの疾患群でも最も多く認めた。免疫調節薬、免疫調節薬と生物学的製剤併用、生物学的製剤単独、これらの薬剤を使用していない患者での発がん率はCDではそれぞれ15名(2.1%)、18名(1.5%)、25名(1.9%)、12名(0.3%)であった。UCではそれぞれ25名(1.5%)、5名(1.2%)、8名(2.2%)、130名(1.4%)であった。

IBD患者における胆管病変の合併はCDで49例(0.63%)、UCで86例(0.73%)と合併率に変化は認められなかった。

## D. 考察

当研究班で診療を行っているIBD患者はCD:UC=2:3であり、全体の患者数CD:UC=38271:155116(2013臨床個人調査票より)と比較すると、CDの患者割合が多く、CDは専門施設で診療されていることが考えられる。

一般献血者におけるC型肝炎ウイルス抗体陽性率は1-2%であるが、今回の調査ではC型肝炎合併IBD患者は0.6%であり、一般献血者と比較すると低い値であった。C型肝炎に対する治療がIBDの臨床経過に与える影響はほとんどないものと推測されるが、C型肝炎治療中にUCを発症した患者も見られることより、インターフェロンによる治療には注意が必要であることが考えられる。治療

内容及び経過観察中の詳細が不明であるため2次調査で明らかにする。ただし、今後は直接作用型抗ウイルス薬がC型肝炎の治療の中心になり、免疫に直接作用する薬剤の使用が少なくなるため治療に伴う新規発症患者は見られなくなる可能性もある。

ニューモシスチス肺炎はUC患者で生物学的製剤を使用している患者において、最も多く発症してきている。前治療でステロイドによる治療を行っていることが推測される。二次調査ではステロイドの影響について明らかにしたい。

罹患期間の長い患者では癌が発症してくるため注意喚起がされている。今回の研究では、免疫調節薬と生物学的製剤の単独あるいは併用をした患者間で、発がん率に大きな差が見られなかった。しかし、CDでは免疫調節薬と生物学的製剤を使用していない患者からの発がん率は使用していない患者の発がん率より高率である。免疫調節薬と生物学的製剤を使用する患者では疾患活動性が高いことが考えられる。また、UCでは薬剤の影響よりは疾患活動性や罹患期間の長さが発がんのリスクファクターであることが知られており、二次調査では薬剤の使用期間や疾患活動性、罹患期間について検討を行う必要がある。

#### E. 結論

炎症性腸疾患患者におけるC型肝炎ウイルス感染の影響、ニューモシスチス肺炎の現状、発がんの現状について引き続き一次調査と、二次調査を追加で行うことを予定する。

#### 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

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

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—

研究協力者 藤谷 幹浩 旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学 准教授

研究要旨:近年、活動期のクローン病 (CD) や重症の潰瘍性大腸炎 (UC) に対し抗 TNF $\alpha$  抗体 (Infliximab や Adalimumab) が用いられるようになり、患者 QOL の改善に寄与している。一方、これらの生物学的製剤は高価であり、かつ本邦では生物学的製剤の使用率が 30 % と他国に比べて高いため医療費の高騰が問題となっている。しかし、現在まで炎症性腸疾患 (IBD) 治療における生物学的製剤の費用対効果についての研究は少ない。本研究では、本邦における IBD 患者の QOL を調査票 (SF36、IBDQ) を用いて定量化し、infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにすることを目的とした。Preliminary な検討として、まず当科の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き研究を行った。その結果、CD 患者において infliximab の手術回避に対する増分費用対効果は 685 万円/手術 1 件回避/年であった。引き続いて、CD および UC 患者の IBDQ を調査し、QOL 向上に対する増分費用対効果に関する断面研究を行った。その結果、CD および UC 患者の増分費用対効果はそれぞれ 741 万円/QALY/年、760 万円/QALY/年であることを明らかにした。今後は、新規 infliximab 導入者を対象とした試験やバイオシミラーを用いた試験、さらには他の治療法の費用対効果についても検討し、医療経済効果からみた IBD 患者における各種治療法の有用性を明らかにしていく予定である。

共同研究者

堂腰達矢 (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)

稲場勇平 (市立旭川病院消化器病センター)

上野伸展 (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)

盛一健太郎 (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)

前本篤男 (札幌東徳洲会病院 IBD センター)

蘆田知史 (札幌徳洲会病院 IBD センター)

田倉智之 (大阪大学大学院医学系研究科・医療経済産業政策学)

高後 裕<sup>6</sup> (国際医療福祉大学病院消化器内科)

性腸疾患は未だに原因不明であり根治治療はない。また、多様な腸管・腸管外合併症をきたし、社会生活を損なわれることが少なくない。そのため、IBD 患者の QOL をいかに保つかが治療上重要となっている。

活動期の CD や重症の UC に対し生物学的製剤である抗 TNF $\alpha$  抗体 (Infliximab、Adalimumab) が保険適応となり、QOL の改善に役立っている (Brian G, Am J Gastroenterol, 2003)。一方、これらの生物学的製剤は非常に高価であり、本邦ではこれらの薬剤の使用率がおよそ 30% と他国に比べて高くなっているため、生物学的製剤の導入以来医療費の高騰が問題となっている。しかし、現在まで炎症性腸疾患治療における生物学的製剤の費用対効果についての報告は非常に少ない。また、費用対効果は各国の経済状況や医療制度に

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症

よっても大きく異なることから、本邦でも独自の QOL データを用いた費用対効果は明らかにする必要があります。本研究では、まず当科における IBD 患者を対象に手術回避における生物学的製剤の増分費用対効果 (ICER) (図 1) を後ろ向きに調査した。

図 1 増分費用対効果

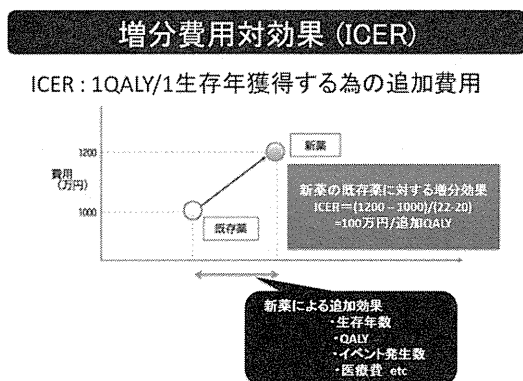


図 2 手術回避に対する増分費用対効果

|                                                              | 抗TNFα抗体<br>非投与群 | 抗TNFα抗体<br>投与群 |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| 一年以内の手術例                                                     | 15<br>(25.8%)   | 1<br>(3.8%)    |
| 総手術症例数                                                       | 58              | 26             |
| 抗TNFα抗体治療費 :1508,085yen/year<br>(50kg,5mg/kg/8w投与時)          |                 |                |
| 手術回避に対する増分費用対効果<br>=1508085/(0.258-0.038)<br>≒685万円/手術1件回避/年 |                 |                |

その結果、infliximab の手術回避に対する増分費用対効果は 685 万円/手術 1 件回避/年であった。(図 2)。また、1QALY あたりの増分費用対効果は 750 万円/QALY/年であった(図 3)。

そこで本研究では、CD および UC 患者の QOL について調査票 (SF36、IBDQ) を用いて定量化し、QOL 向上における生物学的製剤の増分費用対効果を明らかにする。さらに、その成果をもとにバイオシミラーやその他の治療法の増分費用対効果に関しても明らかにし、IBD 治療全般における医療経済学的な効果を明確にすることを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. 対象

当大学に通院中の炎症性腸疾患患者を対象とする。

### 2. 目標症例数

- ・ CD infliximab 投与例 100 例  
standard 50 例
- ・ UC infliximab 投与例 50 例  
standard 50 例

### 3. 研究の概要

病歴データ、治療データを収集し、2ヶ月毎の QOL データを一年間にわたって追跡調査する。治療効果とそれに関わる医療コストについて分析を行い生物学的製剤の費用対効果を分析する。この際、iPad を用いた端末用のアンケート用紙を作成し、診察待ち時間を利用してデータを QOL 収集した。

### 4. エンドポイント

#### (1) 主要エンドポイント

生物学的製剤の投与群と非投与群における増分費用対効果を分析する。その際、本研究結果では不足がある場合は、必要に応じて既報の研究データを引用する。

#### (2) 副次エンドポイント

生物学的製剤投与患者の疾患活動性と QOL との関係を明らかにする。

#### (倫理的配慮)

本臨床研究実施に先立ち、各実施医療機関の臨床研究審査委員会は、試験実施計画書、被検者への説明同意文書の記載内容および試験実施の適否等に関して審査を行う。

## C. 研究結果

infliximab 投与群 CD および UC 患者はそれぞれ 61 例、3 例であり、非投与群はそれぞれ 11 例、27 例であった。CD および UC 患者における infliximab 投与群の IBDQ の total score はそれぞれ 164.0、177.8 であった (図 3)。CD 患者の infliximab 投与群では非投与群に比べ IBDQ の total score が低かったが、これは infliximab 投与した群がより重症例であったことを示唆すると考えられた。

infliximab 投与による増分費用対効果を算出した結果、CD 患者では 741 万円/QALY/年、UC 患者では 760 万円/QALY/年であった。

図 3 IBD 患者の IBDQ スコア

|    |          | Total score<br>( /224) | Bowel systems | Emotion health | Systemic systems | Social Function |
|----|----------|------------------------|---------------|----------------|------------------|-----------------|
| CD | 抗TNFα投与  | 164.0                  | 5.8           | 5.4            | 4.9              | 5.8             |
|    | 抗TNFα非投与 | 174.4                  | 6.0           | 5.8            | 5.6              | 6.0             |
| UC | 抗TNFα投与  | 177.8                  | 6.1           | 5.9            | 5.5              | 6.3             |
|    | 抗TNFα非投与 | 173.8                  | 6.0           | 5.7            | 5.2              | 6.2             |

図 4 IBD 患者における抗 TNF α 投与の増分費用対効果

|    | 治療法     | IBDQ      |       |
|----|---------|-----------|-------|
|    |         | 導入前       | 現在    |
| CD | 抗TNFα投与 | 122 *     | 164.0 |
| UC | 抗TNFα投与 | 136.7 * * | 177.8 |

\*: Lichtenstein GR, 2004  
\*\*: Irvine EJ, 1996

$$\text{ICER}(\text{CD}) = \frac{\text{増分費用} = 182 - 43 (\text{万円})}{\text{QOLの变化} = (164 - 122) / 224} \Rightarrow 741 \text{万円/QALY}$$
$$\text{ICER}(\text{UC}) = \frac{\text{増分費用} = 182 - 43 (\text{万円})}{\text{QOLの变化} = (177.8 - 136.7) / 224} \Rightarrow 760 \text{万円/QALY}$$

D. 考察

今回の単施設前向き研究の結果から、infliximabの増分費用対効果はCD患者で741万円/QALY/年、UC患者で760万円/QALY/年であった。増分費用対効果の適正值について、本邦では一定の見解が得られていないが、英国では20,000 から30,000 ポンド（約360万円～540万円）、米国では50,000 から100,000 ドル（590万円～1180万円）とされている。今回算出したinfliximab治療による増分費用対効果は、欧米の基準内に収まっており概ね妥当であると考えられる。

一方、最近になって抗TNF α 抗体のバイオシミラーが保険適応となり薬価の低減が可能となった。今後は、バイオシミラーの医療経済効果も明らかにし、これまでのinfliximab治療と比較検討していく必要がある。また、IBD治療は多様化していることから、生物学的製剤のみならず5-ASA製剤や免疫調節薬、白血球除去療法、経腸栄養、

内視鏡的バルーン拡張術などの費用対効果も明らかにしていく予定である。以上の研究成果を積み重ね、医療経済的效果からみたIBD治療全般の評価を行い、治療体系の構築に役立てていきたい。

E. 結論

infliximab の増分費用対効果は CD 患者で 741 万円/QALY/年、UC 患者で 760 万円/QALY/年であった。今後は、バイオシミラーや他の治療法（5-ASA 製剤や免疫調節薬、白血球除去療法、経腸栄養、内視鏡的バルーン拡張術）の費用対効果も明らかにすることで、IBD 治療全般の医療経済的評価を行い、治療体系の構築に役立てていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Iwama T, Sakatani A, Fujiya M, Tanaka K, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K. Increased dosage of infliximab is a potential cause of Pneumocystis carinii pneumonia. *Gut Pathogens* (in press)
- Hasebe T, Ueno N, Musch WM, Nadimpalli A, Kaneko A, Kaifuchi N, Watanabe J, Yamamoto M, Inaba Y, Kono T, Fujiya M, Kohgo Y, Chang EB. Daikenchuto (TU-100) shapes gut microbiota architecture and increases the production of ginsenoside metabolite compound K. *Pharmacology Research & Perspectives* (in perss)
- Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, Katsuno H, Fujiya M. Kono-S anastomosis for surgical prophylaxis of anastomotic recurrence in Crohn’ s disease: an international multicenter study. *J Gastrointest Surg* (in press)

4. Takura T, Fujiya M, Shimada Y, Kohgo Y. Japanese Oncologists Perspectives for Health Economics on Innovative Cancer Treatments. *Int J Clin Oncol* (in press)
  5. Fujiya M, Sakatani A, Dokoshi T, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Gotoh T, Kashima S, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Yokota K, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. A bamboo joint-like appearance is a characteristic finding in the upper GIT of Crohn' s disease patients: A case-control study. *Medicine*, 94(37):e1500, 2015.
  6. Fujiya M. A randomized controlled study shows high-dose barium impaction therapy to be a practical option for preventing the recurrence of colonic diverticular bleeding. *Evidence-based Medicine* 20(4):131, 2015.
  7. Utsumi T, Sasajima J, Goto T, Fujibayashi S, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Inamura J, Shindo M, Moriichi K, Fujiya M, Kohgo Y. The detection of pancreatic and retroperitoneal plasmacytoma helped to diagnose multiple myeloma: a case report. *Medicine* 94(27):e914, 2015.
  8. Konishi H, Fujiya M, Kohgo Y. Host-Microbe Interactions via Membrane Transport Systems. *Environ Microbiol* 17(4):931-7, 2015.
  9. Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Kumano O, Suzuki T, Akanuma M, Yui T, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. The production of coagulation factor VII by adipocytes is enhanced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or isoproterenol. *International Journal of Obesity* 39(5):747-54, 2015.
- 2.学会発表
1. Moriichi K, Fujiya M, Utsumi T, Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Kohgo Y. Quantification of autofluorescence imaging is useful for objectively assessing the severity of ulcerative colitis. DDW 2015 (ASGE), Washington DC, 2015.05.17
  2. Sakatani A, Fujiya M, Sato H, Ijiri M, Kohgo Y. Administration of infliximab extends the duration until the first surgery in Crohn' s disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn' s & Colitis, Beijing, 2015.06.19
  3. Ijiri M, Inaba Y, Fujiya M, Sato H, Sakatani A, Kohgo Y. Clinical factors influencing secondary failure of infliximab. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn' s & Colitis, Beijing, 2015.06.19
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
出願中 「抗腫瘍剤」特願 2016-9224

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（総括）

## 8. 的確な診断・治療の確立プロジェクトー診断面からー

研究分担者 緒方 晴彦 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 教授

### 研究要旨：

- 1 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
- 2 クロウン病粘膜病変に対するバルーン小腸内視鏡と MRE の比較試験 Progress Study: 国内他施設共同試験

### 共同研究者

- 1 緒方晴彦、細江直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）他
  - 2 渡辺憲治（大阪市立総合医療センター消化器内科）他
- 詳細は個別の報告書参照

### A. 研究目的

- 1 潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis, UC）の炎症粘膜病変に対する大腸内視鏡と大腸用カプセル内視鏡（colon capsule endoscopy; CCE）の画像比較による内視鏡アトラスと重症度評価スコアを作成し、その評価を行う。
- 2 クロウン病（Crohn's disease, CD）診療における MR enterography（MRE）の位置づけを明らかにし、バルーン内視鏡（Balloon-assisted enterography, BAE）の新しい活動性スコアの作成を試みる。

いずれも詳細は個別の報告書参照。

### B. 研究方法

- 1 本研究は、国内 5 施設における多施設共同研究である。本試験は 2 段階で構成される。第 1 段階では UC 患者を対象に CCE 及び colonoscopy（CS）を実施し、画像を収集する。検査当日は CCE を先行して実施し、同日に CS を実施するが、CS では可能な限り全大腸を観察する。40 例の CCE 画像お

よび CS 画像からアトラス作成に必要な画像所見をピックアップし、アトラスを作成する。さらに CCE による炎症度評価スコアを作成する。第 2 段階では本邦における保険適用患者である CS が施行困難な UC 患者を対象に CCE のみを実施し、作成したスコアの有効性を評価する。

- 2 まず、CD の小腸病変において BAE を用いた内視鏡画像所見のアトラスを作成するとともに、新しい小腸内視鏡スコアを作成する。国内 17 施設において MRE の CD に対する現時点で認知されている MaRIA スコアを用いた小腸病変の評価を行い、内視鏡スコアとの関連性を中心とした feasibility study を実施する。

いずれも詳細は個別の報告書参照。

（倫理面への配慮）

詳細は個別の報告書参照

### C. 研究結果

- 1 各施設における倫理委員会の承認後、平成 27 年 6 月に第一例目の症例組み入れを行った。平成 28 年 1 月 24 日における症例組み入れ数は、第一段階 28 例となっている。第一段階終了は平成 28 年 3 月を予定し、平成 28 年 7 月にスコア作成、アトラス作成終了を予定している。
- 2 feasibility study として 51 症例が登録された。所定の前処置（ポリエチレングリコール約

1000ml) により MRE の腸管拡張は概ね良好であった。BAE の到達部位は回腸中部までが中心であった。回腸終末部における MaRIA スコアと内視鏡スコアとは良好な相関性を認めた。一方、近位回腸においては MaRIA スコアと内視鏡スコアには一部有意な相関性は認められなかった。  
いずれも詳細は個別の報告書参照。

#### D. 考察

1 本研究は、本邦に新規導入された大腸カプセル内視鏡の潰瘍性大腸炎の炎症所見を、従来法である大腸内視鏡所見と比較し、両者を併記したアトラスをまず作成することを目的とする。そのアトラスにより、大腸カプセル内視鏡所見の判定に役立つことが予想される。さらに、世界的に新たな知見を発信することができる。症例組み入れが遅延しており、平成 28 年度に終了するため、各施設における症例組み入れを促進する。

2 MRE の検査法として前処置液の大量流出が認められる場合があり、撮影時の回腸の位置移動による BAE との対比が困難な場合があり課題として残り、MaRIA スコアには炎症、潰瘍の判定における正確性に課題が残る。また、BAE に関しては小腸狭窄や癒着による深部への挿入が困難な場合が避けられない状況が存在するが、次年度において改良すべき点が明確になったことは評価される。

いずれも詳細は個別の報告書参照。

#### E. 結論

1 平成 27 年度は、試験開始、症例組み入れを開始した。平成 28 年度中に本試験の終了、アトラス作成を終了する。

2 feasibility study としての成績は良好であり早急に論文化を目指す。MRE と BAE が相補的であることを踏まえ、より向上したプロトコルを作成し 2nd study を計画する。内視鏡アトラス作成は今年度中の完成を目指す。

いずれも詳細は個別の報告書参照。

#### F. 健康危険情報

個別の報告書参照

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

個別の報告書参照

##### 2. 学会発表

個別の報告書参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

個別の報告書参照

##### 2. 実用新案登録

個別の報告書参照

##### 3. その他

個別の報告書参照



## 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

研究分担者 緒方 晴彦 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 教授  
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部消化器内科 講師

研究要旨：本研究の目的は、多施設共同により、潰瘍性大腸炎患者に対し、大腸内視鏡と大腸カプセル内視鏡を行い、大腸炎症所見を比較し、アトラスを作成し、広く公表することを第一の目的とし、さらに大腸カプセル内視鏡による炎症度評価スコアを作成することも目的とする。各施設における倫理委員会の承認後、平成 27 年 6 月に第一例目の症例組み入れを行った。第一段階終了は平成 28 年 3 月を予定、平成 28 年 7 月に、炎症スコア作成、アトラス作成終了を予定する。

### 共同研究者

細江直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）、久松理一（杏林大学第三内科）、金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）、松岡克善（東京医科歯科大学）、荒木昭博（東京医科歯科大学）、渡辺守（東京医科歯科大学）、吉田篤史（大船中央病院）、遠藤豊（大船中央病院）、上野文昭（大船中央病院）、中野雅（北里大学北里研究所病院）、小林拓（北里大学北里研究所病院）、日比紀文（北里大学北里研究所病院）竹内健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis: UC）は、大腸にびらんや潰瘍を形成する原因不明の炎症性腸疾患である。UC の診断は、大腸内視鏡（Colonoscopy: CS）や注腸 X 線造影を行って、びまん性に広がる腸病変の性状や程度、罹患範囲などを確認する。UC の診療において、このような下部消化管検査は不可欠な検査ではあるが、症状の増悪や疼痛、穿孔のリスクなどの安全性の面から下部消化管検査ができないことがある。

カプセル内視鏡（Capsule EndoScopy: CE）は非侵襲的に腸粘膜の観察が可能であり、本邦では第 2 世代の大腸用 CE（CCE-2、商品名 PillCam COLON

2 カプセル）が 2013 年 7 月に厚生労働省より承認された。CCE-2 の有用性は大腸ポリープに対しては示されているが、UC に対しては国内外で少数例の研究に限られている。

そこで本研究の目的は、多施設共同により、UC 患者に対し、CS と CCE-2 を用い、大腸炎症所見を比較し、アトラスを作成し、広く公表することを第一の目的とし、さらに CCE-2 による炎症度評価スコアを作成することも目的とする。

### B. 研究方法

本研究は、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、東京医科歯科大学消化器内科、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科、大船中央病院で行われる多施設共同研究である。本試験は 2 段階で構成される。第 1 段階では UC 患者を対象に CCE-2 及び CS を実施し、画像を収集する。検査当日は CCE-2 を先行して実施し、同日に CS を実施するが、CS では可能な限り全大腸を観察する。40 例の CCE-2 画像および CS 画像からアトラス作成に必要な画像所見をピックアップし、アトラスを作成する。さらに CCE-2 による炎症度評価スコアを作成する。

第 2 段階では本邦における保険適用患者である CS が施行困難な UC 患者を対象に CCE-2 のみを実施し、作成したスコアの有効性を評価する。

(倫理面への配慮)

各施設で倫理委員会の承認を得たのちに試験を開始する。本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う(連結可能匿名化)。登録、症例報告書の取り扱いは被験者識別コードで特定し、イニシャル、生年月日等の個人特定可能な情報は用いない事とする。符号化された ID と個人名の対応表は、個人情報管理者が施錠できる部屋にて管理する

#### C. 研究結果

各施設における倫理委員会の承認後、平成 27 年 6 月に第一例目の症例組み入れを行った。平成 28 年 1 月 24 日における症例組み入れ数は、第一段階 28 例となっている。第一段階終了は平成 28 年 3 月を予定し、平成 28 年 7 月にスコア作成、アトラス作成終了を予定している。

#### D. 考察

本研究は、本邦に新規導入された大腸カプセル内視鏡の潰瘍性大腸炎の炎症所見を、従来法である大腸内視鏡所見と比較し、両者を併記したアトラスをまず作成することを目的とする。そのアトラスにより、大腸カプセル内視鏡所見の判定に役立つことが予想される。さらに、世界的に新たな知見を発信することができる。症例組み入れが遅延しており、平成 28 年度に終了するため、各施設における症例組み入れを促進する。

#### E. 結論

平成 27 年度は、試験開始、症例組み入れを開始した。平成 28 年度中に本試験の終了、アトラス作成を終了する。

#### F. 健康危険情報

本研究に起因する有害事象を認めず。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Naganuma M, Hosoe N, Kanai T, Ogata H: Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease. Korean J Intern Med. 30(3): 271-8, 2015
2. Hosoe N, Naganuma M, Ogata H. Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract. Dig Endosc. 27: 205-15, 2015
3. Naganuma M, Hisamatsu T, Matsuoka K, Kiyohara H, Arai M, Sugimoto S, Mori K, Nanki K, Ohno K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission. Digestion. 93(1):66-71, 2016

##### 2. 学会発表

1. Ohmiya N, Watanabe K, Shimatani Masaki, Wakamatsu T, Okazaki K, Esaki M, Matsumoto T, Abe T, Hosoe N, Kanai T, Ohtsuka K, Watanabe M, Ikeda K, Tajiri H, Nakamura M, Goto H, Tsujikawa T, Ogata H: Usefulness of new algorithm-implemented readingsoftware for small-bowel capsule endoscopy. UEGW 2015. Barcelona, Spain. October 27, 2015,
2. 細江直樹、長沼誠、緒方晴彦: プロトタイプ シングルバルーン小腸内視鏡を使用した過誤腫性小腸ポリープの拡大観察. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2015. 5. 31

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

## 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

研究協力者 内藤 裕二 京都府立医科大学 消化器内科 准教授

研究要旨：  
本検討では、臨床的寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、粘膜組織炎症診断における新規内視鏡画像強調システム Linked Color Imaging (LCI) の有用性を粘膜の炎症細胞浸潤から検討した。

### 共同研究者

高木智久（京都府立医科大学消化器内科）  
内山和彦（京都府立医科大学消化器内科）

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の内視鏡診断に関しては様々なスコアによって評価されているが、長期予後との相関やその客観性に関しては議論が残されている。本検討では、臨床的寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、粘膜組織炎症診断における新規内視鏡画像強調システム Linked Color Imaging (LCI) の有用性を粘膜の炎症細胞浸潤から検討した。潰瘍性大腸炎における内視鏡診断は Mayo score が広く用いられているが、粘膜寛解状態を Mayo0 あるいは 1 とする従来の方法では、Mayo1 からの再燃が多く、適切とはいえない。そこで、内視鏡による潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜の状態を、その病態や予後も含めて的確に把握する方法の確立が臨床上非常に重要と考えられる。粘膜における炎症の程度は従来より胃粘膜等で「粘膜発赤」が非常に強い相関を示していることが知られており、今回大腸粘膜においても「粘膜発赤」をより強調して捉えることで、粘膜下の炎症細胞浸潤や長期予後に関する診断が可能であるかどうかを検討した。また、主観的な「粘膜発赤」をより客観的に捉えるために、発赤の程度を定量化（数値化）して検討した。

### B. 研究方法

本検討に関する対象は臨床的寛解期の潰瘍性大腸炎 26 症例で、LCI で撮影し、かつ同部位から生検を施行した 78 部位を検討した。LCI のパターンは、A：発赤なし（LCI-A）、B：発赤あり（発赤領域内に血管透見あり）（LCI-B）、C：発赤あり（発赤領域内に血管透見なし）（LCI-C）に分類した。生検組織における炎症は Matts の生検組織分類（Matts SG, 1961）に基づいて 5 段階で評価した。また、撮像画像中の生検施行部位に一致して 40 × 40 ピクセルの関心領域（ROI）を設定し、ROI 中の色を CIELAB 色空間として計測し、赤みに強い影響を受ける値を比較した。

（倫理面への配慮）

本検討は、京都府立医科大学の IRC の承認（ERB-C-464）を得ており、患者の同意のもと、検体採取をおこなった。

### C. 研究結果

通常内視鏡観察にて Mayo score 0 と診断した 43 部位では、LCI 分類の A（LCI-A）は 22 部位、B（LCI-B）は 19 部位、C（LCI-C）は 2 部位、Mayo score 1 と診断した 20 部位では LCI-B は 6 部位、LCI-C が 14 部位、Mayo score 2 と診断した 15 部位では LCI-B は 1 部位、LCI-C が 14 部位であり、LCI-A は Mayo 0 以外には含まれていなかった。また、今回の検討では全ての部位で Matts 組織分類は 2 もしくは 3 であり、LCI-A で Matts 組織分

類3の診断率は9.1%、LCI-Bが38.5%、LCI-Cが86.7%となり、LCI分類とMatts組織分類は強い相関を示した。また、LCIの数値化ではLCI分類、内視鏡Mayoスコア、組織スコアと相関して高い値を示した。

#### D. 考察

LCIを用いた潰瘍性大腸炎粘膜の内視鏡分類は従来のMayo scoreとは異なった分類であり、組織における炎症細胞浸潤の程度と相関した。特に、我々の提唱するLCIを用いた内視鏡分類はMayoをさらに細分化できることが明らかとなり、潰瘍性大腸炎の病態を踏まえた新しい客観性の高い内視鏡分類となることが期待された。また、発赤の数値化し、組織炎症との相関を検討することにより、客観的な指標として組織炎症を捉えることができると考えられた。現在、関連施設において他施設共同研究を計画中。

#### E. 結論

新規内視鏡画像強調システム（LCI）は潰瘍性大腸炎における組織炎症の診断、予後の予測に有用であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

粘膜生検に伴うリスクがあるが、通常の臨床における危険性と同様であり、それを逸脱するものではない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

内山和彦、新規内視鏡画像強調システム Linked Color Imaging（LCI）を用いた潰瘍性大腸炎の「粘膜治癒」診断に関する検討 第89回日本内視鏡学会総会 名古屋国際会議場 平成27年5月29日～31日

Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Toyokawa Y, Hotta Y, Tanaka M, Yagi N, Itoh Y.

Assessment of endoscopic mucosal healing of ulcerative colitis using linked color imaging, a novel endoscopic enhancement system. Asian Organisation Crohn and Colitis (AOCC) 2015, 2015 Jun 19-21 (Jun 21); Beijing, China.

#### 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