

ULTIMATE study に関しては研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られていない。③漢方薬青蒿の有効性評価の研究は先行試験で有効性・安全性が確認されたため、近日中に前向き試験を開始し、参加施設との連携を進めて速やかな症例登録を進める。④CERISIER trial に関しては、候補症例が限られるため登録が遅れている状況だが、引き続き参加施設との連携を進めて登録症例の増加を目指す。

E. 結論

炎症性腸疾患に対するより適切な内科治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。内科治療の選択肢が増えてきた現在、それぞれの治療の使い分け、適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、これらの治療法の効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするために必須であると考えられ、社会的な期待も大きい課題である。本臨床研究の結果は、UC、CD に対する的確な治療法の確立に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki K1, Higuchi H1, Shimizu S1, Nakano M1, Serizawa H1, Morinaga S1. Endoscopic snare papillectomy for a solitary Peutz-Jeghers-type polyp in the duodenum with ingrowth into the common bile duct: Case report. World J Gastroenterol 26 8215-20

2. Hirata E1, Shimizu S, Umeda S, Kobayashi T, Nakano M, Higuchi H, Serizawa H, Iwasaki N, Morinaga S, Tsunematsu S. Hepatocyte nuclear factor 1 α -inactivated hepatocellular adenomatosis in a patient with maturity-onset diabetes of the young type 3: case report and literature review.

NihonShokakibyogakkaiZasshi. 9 1696-704

3. 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), 中野 雅, 齊藤 詠子, 豊永 貴彦, 日比 紀文【炎症性腸疾患-ファーストタッチから長期マネジメントまで】 炎症性腸疾患の診断 病型と重症度の判定(解説/特集) 内科 2015 116(4) 565-568

3. 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), 中野 雅, 日比 紀文【内科プライマリケアのための消化器診療 Update】 小腸・大腸疾患 潰瘍性大腸炎(解説/特集) Medicina2015 52(10) 1714-1716

4. 加藤 裕佳子(北里大学北里研究所病院 消化器内科), 芹澤 宏, 梅田 智子, 中野 雅, 小林 拓, 清水 清香, 常松 令, 渡辺 憲明, 土本 寛二経皮内視鏡的胃瘻造設術に関する意識調査からみた適応判断の問題点(原著論文) 在宅医療と内視鏡治療 2015 19(1) 70-77

5. 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), 中野 雅, 日比 紀文【内科疾患の診断基準・病型分類・重症度】(第2章)消化器 炎症性腸疾患(解説/特集) 内科 2015 115 (6) 956-959

6 中野 雅, 小林 拓, 加藤麻由子, 和田由加利, 森ただえ, 柴田順子, 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 Gastroenterological Endoscopy2015 57 820

7. 日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井上 詠腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の診断法や治療法は確立したか分子消化器病 12 (1) 43-48

9. 日比 紀文、小林 拓、中野 雅、渡辺 憲明腸疾患-病態研究から標的治療への展開- 日本から世界に発信する新しい診断・治療炎症性最新医学 2015 270 (2) 106-111

2. 学会発表

1. 加藤 麻由子(北里大学北里研究所病院 内視鏡センター), 小林 拓, 和田 由加利, 柴田

順子, 森 ただえ, 石橋 とよみ, 日比 紀文, 中野 雅, 芹澤 宏, 長沼 誠 炎症性腸疾患患者における新規腸管洗浄剤の受容性、有効性、安全性の検討 非炎症性疾患患者との比較(会議録) 第 75 回日本消化器内視鏡技師学会 東京 2015. 10. 10

2. 豊永 貴彦(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), 小林 拓, 斉藤 詠子, 中野 雅, 梅田 智子, 日比 紀文 ステロイドが奏功した関節炎症状合併重症 microscopic colitis の一例(会議録) 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸 2015. 10. 23

3. 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), 中野 雅, 豊永 貴彦, 日比 紀文 粘膜免疫と皮膚免疫 臨床免疫学的アプローチからみた炎症性腸疾患の疾患感受性遺伝子(会議録) 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸 2015. 10. 23

4. 森川 淳(北里大学北里研究所病院 消化器内科), 中野 雅, 小林 拓, 梅田 智子, 清水 清香, 樋口 肇, 常松 令, 芹澤 宏, 渡辺 憲明, 土本 寛二, 日比 紀文, 大作 昌義, 森永 正二郎 スクリーニング上部消化管内視鏡検査にて偶然発見された Hamartomatous inverted polyp の 1 例第 100 回日本消化器内視鏡学会 関東地方会 東京 2015. 6. 13

5. 齋藤 義正(北里大学北里研究所病院 消化器内科胃腸センター), 芹澤 宏, 中野 雅, 中村 正彦, 鈴木 秀和, 金井 隆典 特殊な胃内環境により尿素呼気試験が陽性を示した *Helicobacter pylori* 陰性胃炎の一例(会議録/症例報告) 第 24 回日本臨床環境医学会総会 東京 2015. 6. 6

6. 小林拓、中野雅、日比紀文 大腸内視鏡と便中バイオマーカーS100A12 を組み合わせた潰瘍性大腸炎の治療戦略 第 89 回日本消化器内視鏡学会 名古屋 2015. 5. 29

7. 小林拓、中野雅、石橋とよみ、梅田智子、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 10

1 回日本消化器病学会総会 仙台 2015. 4. 24

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

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

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：「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班では、DIAMOND study としてクローン病に対するダリムマブとアザチオプリンの併用効果に関する多施設前向き試験を行った。オープンラベルのランダム化比較試験であり、観察期間は 52 週、主評価項目は 26 週時の寛解率とした。2011 年 6 月から 3 年間に 176 例が本試験に登録され、85 例がアダリムマブ単独群に、91 例がアダリムマブ・アザチオプリン併用群に割り付けられた。主評価項目の 26 週時寛解率は単独群 71.8%、併用群 68.1%であり、統計学的差はなかった。一方、26 週時の内視鏡的改善率は単独群よりも併用群で有意に高かった (83.6% vs. 64.4%, $p=0.022$)。以上より、クローン病に対してアダリムマブとアザチオプリンの併用とアダリムマブ単独治療は同等の臨床効果を示すが、前者でより強力な粘膜治癒効果が期待できると結論した。

共同研究者

本谷聡（札幌厚生病院）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、久松理一（杏林大学）、仲瀬裕志（京都大学）、吉村直樹（東京山手メディカルセンター）、石田哲也（大分赤十字病院）、加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター）、中川倫夫（千葉大学）、江崎幹宏（九州大学）、長堀正和（東京医科歯科大学）、松井敏幸（福岡大学筑紫病院）、内藤裕二（京都府立医科大学）、金井隆典（慶應義塾大学）、鈴木康夫（東邦大学佐倉病院）、野島正寛（東京大学医科学研究所病院）、渡辺守（東京医科歯科大学）、日比紀文（北里大学北里研究所病院）

効果に関する前向き研究を行った。

B. 研究方法

2011 年 6 月から 2014 年 6 月の 3 年 1 ヶ月の期間に、抗 TNF- α 抗体と免疫調整剤投与歴のない活動期 CD (CDAI 220~450) を対象とし、オープンラベルランダム化前向き研究を行った。単独群は ADA による寛解導入・維持療法で治療し、併用群では ADA 開始時よりアザチオプリンを併用した。52 週経過観察し、主評価項目は 26 週時の寛解率 (CDAI<150) とし、副次項目として 2、4、12、52 週の寛解率と有効率 (Δ CDAI>70)、および 26 週と 52 週の大腸内視鏡所見改善率 ($\text{SES-CD}\leq 4$ ないし Δ SES-CD ≥ 8) を検討した。

(倫理面への配慮)

患者に不利益のないプロトコールとした。各施設の倫理審査委員会の承認された上で試験を開始した。

A. 研究目的

抗 TNF- α 抗体はクローン病 (CD) に対して強力な治療効果を有する。なかでも、キメラ型抗体インフリキシマブ (IFX) においては、免疫調節剤の併用により寛解維持効果が向上することが示されている。一方、ヒト型抗体アダリムマブ (ADA) における併用効果は不明である。そこで、本調査研究班では 2011 年から ADA とチオプリンの併用

C. 研究結果

177 例が本試験に参加し、85 例が単独群に、92 例が併用群に割り付けられた。併用群 1 例は CD

が否定されたため除外となった。単独群の 63 例、併用群の 62 例が 52 週の試験を終了した（図 1）

図 1

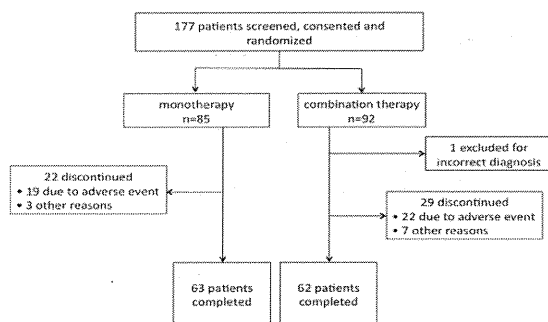
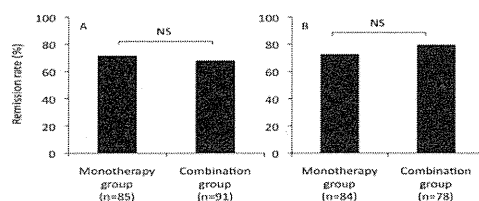


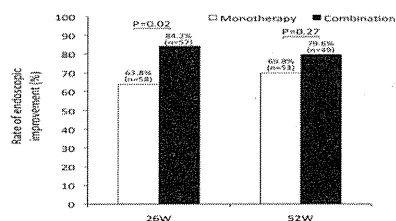
図 2 に主評価項目の解析結果を示す。A に示すように、ITT 解析では単独群と併用群で 26 週の寛解率に差はなかった（単独群 71.8%、併用群 68.1%、 $p>0.05$ ）。また、副作用出現例を除外した PP 解析でも寛解率に差はなかった（B）。

図 2



一方、大腸内視鏡所見改善率を検討すると、26 週時には併用群で単独群よりも有意に高知を示した（83.6% vs. 64.4%, $p=0.022$ ）が、52 週時には差はなかった（図 3）。

図 3



試験中止に至った有害事象の発生率は単独群で 22%、併用群で 24%であった。その内容として、CD の増悪が単独群で 21%、併用群 8%と前者で高く、治療薬の副作用による中止は 1%および 17%と後者で高かった（いずれも $p<0.05$ ）。

D. 考察

本研究は、CD における ADA とチオプリンの併用効果を前向きに検討した臨床研究として世界初のものと考えられる。最近のコホート研究や遡及的検討では、CD に対する ADA と免疫調節薬の併用効果に関する一定の結論は得られていない。これらの報告を含むメタ解析の結果では、併用により寛解導入効果は向上するが、明らかな寛解維持効果は認められていない。本研究では 52 週までの観察期間において、チオプリンの併用は寛解維持には影響しないものの、26 週時での粘膜治癒効果を向上する可能性が示唆された。本研究結果は、IFX とは異なり ADA とチオプリンの併用効果は軽微であることを証明した貴重なものと考えている。長期経過の解析、および併用すべき患者群を抽出するためのサブ解析が急務と思われる。

E. 結論

活動期 CD に対する ADA とチオプリンの併用効果は ADA 単独治療とほぼ同等と考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

（現在投稿中）

2. 学会発表

（本年 3 月および 5 月に発表予定）

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

特記事項なし。

「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

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
共同研究者 平井 郁仁 福岡大学筑紫病院消化器内科 准教授
松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

研究要旨：本分担研究では、新しい診断デバイスとしてバルーンアシスト下小腸内視鏡を取り上げ、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法に関する検討を行っている。現在、本治療の短期的および長期的な治療効果と安全性を明らかにする目的で班員施設を中心に多施設共同前向き試験を進行中である。計 112 例の試験登録をもって登録終了とし、既に短期成績についての解析はほぼ終了している。現在、短期成績についての論文の作業中である。また、累積手術率や累積再拡張施行率などの長期成績に関する検討を継続検討中である。

A. 研究目的

クローン病 (Crohn's disease, CD) は長期的にはほとんどの症例が外科的手術を要するが、腸管狭窄は手術の主要因の一つである。内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic balloon dilation, EBD) は以前から腸管狭窄を有する CD 症例の手術回避目的で広く行われてきた。従来は上部および下部の内視鏡スコープが到達する範囲でのみ施行されてきたが、近年、バルーン小腸内視鏡 (Balloon enteroscopy, BE) の登場とともに小腸狭窄に対する EBD が本邦を中心に普及しつつある¹⁾⁻⁵⁾。しかし、適応や手技が確立しているとはいえず、前向き試験による有効性の評価はなされていない。本分担研究で新しい診断デバイスを用いた診療の一つとして、本治療を取り上げ、その確立を目的として検討する。

B. 研究方法

現在、CD の小腸狭窄に対する EBD の有用性、安全性を明らかにする目的で多施設共同オープンラベル前向き観察試験を施行中である。試験

の Primary endpoint は EBD 後の症状消失または改善

の有無とし、症状評価は EBD 施行前後の Visual analogue scale (VAS) を用いて行っている。腸管狭窄による腹痛、腹部膨満感、嘔気の 3 つの症状について検討し、技術的に EBD が成功し、全ての VAS が改善した症例を短期的成功例と定義している。さらに EBD 後 2 年間の追跡調査を行い、長期的有用性を再 EBD 施行率および外科手術施行率で評価している。副次的評価項目としては有害事象の有無と内容としている。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から登録を開始し、平成 25 年 10 月に登録終了とした。最終登録症例は 112 例であり、平成 27 年 12 月時点で、脱落例 16 例を除く 96 症例についての短期成績の最終解析を行った。この成績については平成 26 年度第 2 回総会にて報告した。対象は男性 66 例、女性 29 例で、EBD 施行時年齢：38.5±10.4 歳、罹病期間：11.1±8.8 年、外科治療の既往があった症例が 58 例 (61%) であった。Primary endpoint

である短期的成功は、66 例で達成し、成功率は 69%であった。有害事象は 5 例(5%)で認められ、4 例が治療（輸血、内視鏡的止血術）を要する出血もしくは血腫形成例で、1 例が保存的加療で改善した限局性腹膜炎あった。これらの短期治療成績や合併症発生率は、これまでの後ろ向き試験による報告とほぼ同等であった¹⁾⁻³⁾。

D. 結論

CD の小腸狭窄に対する EBD については、BE が普及している本邦におけるエビデンスが必要である。本治療の短期的な有用性と安全性は本研究で証明された。短期成績については論文化の作業を行っており、世界へ向けて発信していきたいと考えている。長期成績については引き続き検討を継続している。EBD は CD 患者にとって外科手術が回避できる有用な低侵襲治療である。今回のプロジェクト研究により本治療の確立とさらなる普及に努めたい。

E. 参考文献

- 1) Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 66: S108-112, 2007.
- 2) Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 69: 84-93, 2009
- 3) Hirai F, Beppu T, Sou S, et al. Endoscopic balloon dilatation using double balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures of Crohn's disease. *Dig Endosc.* 22: 200-204, 2010.
- 4) Hirai F, Matsui T, Yao K, et al. Efficacy of carbon dioxide insufflation in endoscopic balloon dilation therapy using double balloon endoscopy. *Gastrointest*

Encosc 66(Suppl): S26-29, 2007

- 5) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 11: 1087-1089, 2005

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平井郁仁, 別府孝浩, 松井敏幸. クロウン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術. *日消誌* 109: 386-392, 2012, 別府孝浩, 松井敏幸. クロウン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術.

- 2) Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 26:545-551, 2014

2. 学会発表

- 1) 平井郁仁, 別府孝浩, 松井敏幸. クロウン病小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術の適応, 治療手技の妥当性および有用性とその要因に関する検討. 第 84 回日本消化器内視鏡学会総会, 2012

- 2) Fumihito Hirai, Takayuki Matsumoto, Toshiyuki Matsui. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study. The 1st Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2013

- 3) 平井郁仁, 松井敏幸, 松本主之. クロウン病の小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の有用性と安全性—多施設共同前向き観察試験の中間解析より—. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 2014

- 4) Fumihito Hirai, Toshiyuki Matsui, Takayuki Matsumoto. Efficacy of endoscopic balloon

dilation for small bowel strictures in patients with Crohn' s disease: A nationwide, multi-center, open-label, prospective cohort study. OP038 UEG Week 2014

5) Fumihito Hirai, Kazeo Ninomiya. Diagnosis and treatment for small bowel disorders using double balloon enteroscopy. XIX ADVANCED ENDOSCOPY COURSE in Bogota, 2015

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

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」

研究分担者 松岡 克善 東京医科歯科大学消化管先端治療学 講師

研究要旨：本研究は、中等症から重症ステロイド抵抗性もしくは依存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を直接比較し、両薬剤の位置づけや使い分けに関する evidence を確立することを目的としている。本試験の試験デザインは、多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割り付け・head-to-head 比較である。ステロイド抵抗性もしくは依存性を示す中等症～重症潰瘍性大腸炎患者を無作為にタクロリムス治療群もしくはインフリキシマブ治療群に割り付け 10 週間の治療を行う。主要評価項目は 10 週後の有効率である。全国 39 施設が参加しており試験が進行している。本研究の結果は、難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して quality の高いエビデンスを世界に向けて発信出来るものと考えている。

共同研究者

鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）
日比紀文（北里大学北里研究所病院）
渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）
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内視鏡センター）
樋田信幸（兵庫医科大学下部消化管科）
松浦 稔（京都大学医学部消化器内科）
猿田雅之（慈恵会医科大学消化器内科）
朝倉敬子（東京大学保健学講座）

B. 研究方法

本試験の試験デザインは、多施設共同・オープンラベル・前向き・無作為割り付け・head-to-head 比較である。選択基準は、DAI スコア 6 以上、かつ内視鏡所見サブスコアが 2 以上の中等症から重症の患者で、ステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性を示す 20 歳以上の症例である。

被験者を無作為に infliximab 投与群もしくは tacrolimus 投与群に割り付け、10 週間の治療を行う。主要評価項目は 10 週間後の有効率である。各群 65 名、計 130 名の参加を目指している。

A. 研究目的

ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対する治療法として infliximab と tacrolimus が用いられている。作用機序の異なる両薬剤の治療効果を直接比較した試験はこれまで行われていない。本研究では、中等症から重症ステロイド抵抗性もしくは依存性潰瘍性大腸炎に対する両薬剤の治療効果を直接比較し、両薬剤の位置づけや使い分けに関する evidence を確立することを目的としている。

（倫理面への配慮）

本試験は参加施設の倫理委員会での承認を得て行っている。

C. 研究結果

現在全国 39 施設で倫理委員会での承認が得られて試験が進行している。試験期間は、平成 28 年 1 月 31 日（登録期間として）である。現在の登録症例数は 51 例である。

D. 考察

ステロイド抵抗性もしくはステロイド依存性の潰瘍性大腸炎に対する治療薬としての infliximab と tacrolimus の使い分けについて一定の基準がないのが現状である。本試験の結果によって両薬剤の治療効果の違いが明らかになることが期待される。

E. 結論

本研究の結果は、難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略に対して quality の高いエビデンスを世界に向けて発信出来るものと考えている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takenaka N, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Fujioka T, Matsuoka K, Naganuma M, Watanabe M: Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring systems in the deep small intestine in Crohn' s disease. Inflammatory bowel disease. 21(8):1832-8, 2015
- 2) Matsuoka K, Saito E, Fujii T, Takenaka K, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M: Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis. Intest Res. 13(3):219-226, 2015
- 3) Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T: Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of $\alpha 4$ Integrin, in Induction Therapy for Patients with Active Ulcerative Colitis. Gastroenterology, 149(7):1775-1783, 2015
- 4) Nagaishi T, Watabe T, Jose N, Tokai A,

Fujii T, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K: Epithelial NF-kB Activation in Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-associated Carcinogenesis. (in press), Digestion, 2015

- 5) 大塚和朗、竹中健人、長堀正和、松岡克善、藤井俊光、齊藤詠子、渡辺 守: 【下部消化管:炎症からの発癌】 炎症発癌の診断小腸のサーベイラン ス. Intestine. 19(4):381-384, 2015

2. 学会発表

- 1) Matsuoka K, Saito E, Watanabe M: Salvage therapy for corticosteroid-refractory ulcerative colitis patients: Results from the real-life clinical practice. JDDW 2015. 東京. 2015 年 10 月 10 日
- 2) Matsuoka K: Novel Diagnostic Criteria for Intestinal Behcet' s Disease: the Reality. The 3rd annual meeting of AOCC. Beijing, 2015 年 6 月 19 日
- 3) Nagahori M, Fujii T, Saito E, Matsuoka K, Ohtsuka K, Watanabe M, TMDU UC Cohort Study Group: The prognosis of ulcerative colitis patients who are treated with corticosteroid in an academic inflammatory bowel disease center and community hospitals. DCDDW2015, Washington, 2015 年 5 月 16 日
- 4) Matsuoka K, Naganuma M, Kanai T: New drug development for inflammatory bowel disease in Japan: an example of collaboration among academia, industry, and government. 第 101 回日本消化器病学会総会. 仙台. 2015 年 4 月 25 日
- 5) Matsuoka K, Kuwahara E, Nishiwaki Y, Watanabe M: Epidemiology and temporal change of IBD management in Japan: Results from the Japanese IBD registry

data. Annual Meeting of KASID

2015, Seoul, 2015 年 4 月 19 日

- 6) 武市瑛子、大谷賢志、藤井俊光、松岡克善、櫻井 幸、藤田めぐみ、野崎賢吾、福田将義、根本泰宏、井津井康浩、中川美奈、東正新、土屋輝一郎、大岡真也、長堀正和、渡辺 守、荒木昭博、大塚和朗、柿沼 晴、朝比奈靖浩：潰瘍性大腸炎に対する inflixmab 投与により間質性肺炎が誘発されたと考えられる一例. 日本消化器病学会関東支部第 337 回例会, 東京, 2015 年 12 月 5 日
- 7) 竹中健人、大塚和朗、北詰良雄、福田将義、野崎賢吾、岩本史光、木村麻衣子、藤井俊光、松岡克善、長堀正和、渡辺 守：クローン病小腸病変に対するバルーン内視鏡および MRI 所見. 第 53 回小腸研究会. 盛岡. 2015 年 11 月 7 日
- 8) 堤 大樹、秋山慎太郎、松岡克善、和田祥城、北畑富貴子、福島啓太、水谷知裕、新田沙由梨、藤井俊光、岡田英理子、大島 茂、岡本隆一、東 正新、土屋輝一郎、永石宇司、長堀正和、中村哲也、朝比奈靖浩、渡辺 守：鋸歯状病変を合併した潰瘍性大腸炎関連大腸腫瘍の一例. 日本消化器病学会関東支部第 336 回例会. 東京. 2015 年 9 月 26 日
- 9) 北澤優美、村川美也子、福田将義、松岡克善、井津井康浩、中川美奈、柿沼 晴、大岡真也、朝比奈靖浩、渡辺 守：腹腔内遊離ガスを伴った α -グルコシダーゼ阻害薬による腸管気腫症の 1 例(会議録/症例報告). 日本内科学会関東地方会 617 回. 東京. 2015 年 9 月 12 日
- 10) 引山智香、大谷賢志、勝倉暢洋、藤井俊光、松岡克善、水谷智裕、大島 茂、土屋輝一郎、岡本隆一、東正新、永石宇司、長堀正和、荒木昭博、中村哲也、渡辺 守、岡田英理子、福田将義、大塚和朗、渡邊 健、石田信也：クローン病で免疫調節薬による

加療中に好中球減少を認め、自己免疫性無顆粒球症と診断した一例. 日本消化器病学会関東支部第 335 回例会. 東京. 2015 年 7 月 18

- 11) 秋山慎太郎、大岡真也、水谷知裕、松岡克善、藤井俊光、岡田英理子、大島 茂、井津井康浩、中川美奈、岡本隆一、土屋輝一郎、柿沼 晴、東 正新、永石宇司、中村哲也、長堀正和、荒木昭博、大塚和朗、朝比奈靖浩、渡辺 守：免疫染色が診断の一助となった肝内胆管癌小腸転移の 1 例. 第 100 回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 東京. 2015 年 6 月 14 日
- 12) 三代博之、井上恵美、藤井俊光、齊藤詠子、井津井康浩、岡田英理子、大島 茂、松岡克善、中川美奈、岡本隆一、土屋輝一郎、柿沼 晴、東 正新、大岡真也、永石宇司、中村哲也、長堀正和、荒木昭博、大塚和朗、朝比奈靖浩、渡辺 守：周期的な腹痛・発熱を主訴とし MEFV 遺伝子変異を認めた否定型家族性地中海熱の 1 例. 第 334 回 日本消化器病学会関東支部例会. 東京. 2015 年 5 月 23 日

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

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

研究協力者 渡辺 憲治 大阪市立総合医療センター 副部長

研究要旨：世界で初めて腸管型ベーチェット病に対して抗 TNF- α 抗体製剤 adalimumab が保険承認された本邦より、腸管型ベーチェット病寛解導入療法における adalimumab とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を国内多施設共同前向き研究で行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- α 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築する。

共同研究者

松本主之¹、仲瀬裕志²、久松理一³、平井郁仁⁴、
小林清典⁵、国崎玲子⁶、長堀正和⁷、竹内 健⁸、
大藤さとこ⁹、福島若葉⁹、上野文昭¹⁰、渡辺守⁷、
日比紀文¹¹

1. 岩手医科大学医学部 内科学講座
消化器科消化管分野
2. 京都大学 消化器内科・内視鏡部
3. 慶應義塾大学医学部 消化器内科
4. 福岡大学筑紫病院 消化器内科
5. 北里大学東病院 消化器内科
6. 横浜市立大学附属市民総合医療センター
炎症性腸疾患センター
7. 東京医科歯科大学 消化器内科
8. 東邦大学医療センター佐倉病院 消化器内科
9. 大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学
10. 大船中央病院 消化器肝臓病センター
11. 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

A. 研究目的

特殊型炎症性腸疾患である腸管型ベーチェット病(BD)は欧米では患者数が少なく、本邦でも専門施設でさえ、クローン病や潰瘍性大腸炎に比べて患者数が少ない。こうした状況のなかで、5-アミノサリチル酸製剤、コルヒチン、栄養療法、ス

テロイド、免疫調節剤などの治療が行われているが、各治療のエビデンスは乏しく、本邦でも治療指針でなくコンセンサスステートメントの形で治療の方針が示されている現状で(T. Hisamatsu, et al. J Gastroenterol 2014; 49:156-162)、本邦の多施設共同研究でデータを構築することが、厚生労働行政上、大切である。

ヒト型抗 TNF α 抗体製剤である adalimumab (ADA) が世界で初めて本邦で 2013 年 5 月に保険承認された。Castle Study (Comparison of Adalimumab and Steroid in Intestinal Behcet's disease) と名付けた国内多施設共同前向きランダム化比較試験(オープンラベル)で、BE 寛解導入療法における ADA とステロイドの有効性および安全性に関する比較検討を行い、腸管型ベーチェット病治療における抗 TNF- α 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築することを目的とする。

B. 研究方法

目標症例数は 50 例とし、データセンターである大阪市立大学 医薬品食品効能評価センターの WEB ランダム化システムを用いて、臨床研究保険に加入して行う。回盲部に典型的な打ち抜き潰瘍(長径 1cm 以上)を有する BD 患者を対象とし、ADA 群(初回 160mg, 2 週 80mg 以降隔週ごとに 40mg)とステロイド群(初回 0.6mg/kg/day を 1-2 週間

投与し、5mg/週の減量を目安に適宜漸減し、12 週までに投与を中止する) の 1:1 に割付けし、主要評価項目は 12 週後の内視鏡的改善率とする。(図)。なお、潰瘍の部位が異なっている、内視鏡観察時に最大径の潰瘍を評価対象とすることをプロトコール委員の間で協議、確認した。

(UMIN000012469)

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

C. 研究結果

現在全国 34 施設が参加表明し、症例を蓄積中である (2016 年 1 月現在 6 例)。

D. 考察

韓国では KASID (The Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) に BD 症例が集積され、本分野で種々の報告がなされている。欧米で少ない本疾患の診療分野で、世界で初めて抗 TNF α 抗体製剤が承認された本邦からエビデンスを創出していく意義は大きく、日常診療に確かな根拠を与え得る。

E. 結論

本研究により BE 治療における抗 TNF- α 抗体製剤の位置付けに関するエビデンスを構築して参りたい。

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

渡辺憲治、腸管型ベーチェットにおけるアダリムマブの位置付けと課題、第 89 回 日本消化器内視鏡学会総会、名古屋国際会議場、

2015 年 5 月 29 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

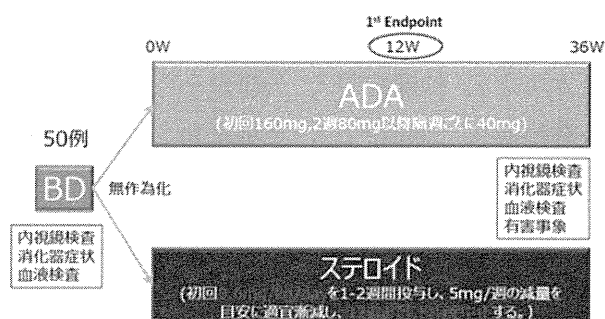
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

試験のアウトライン



Castle Study 1 例目 (ADA 群) の ADA 投与開始前内視鏡像

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

カプセル化された漢方薬青黛の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究要旨：活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1 g、1 日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性について検討した。40%の症例が慢性持続型であったにもかかわらず、臨床的寛解率 33%、有効率 72%、内視鏡の有効率は 61%と高い効果が確認された。副作用はすべて可逆性のものであった。今後多施設共同による無作為二重盲検試験を施行する予定である。

共同研究者

杉本真也、清原裕貴、新井万里、大野恵子、牟田口真、水野慎大（慶應義塾大学）、小林拓、日比紀文（北里大学北里研究所病院）、松岡克善、渡辺守（東京医科歯科大学）、竹内健（東邦大学佐倉医療センター）、鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は 10-20 才代に発症し再燃と緩解を繰り返し慢性に経過する腸疾患である。基本的な治療薬は 5-アミノサリチル酸製剤と栄養療法であるが、治療効果がない場合には副腎皮質ホルモン、免疫調節剤が使用されている。さらに新規免疫調節剤であるタクロリムス、抗 TNF・抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブの使用が可能となっているが、治療抵抗例、効果減弱例、免疫抑制による感染症などの副作用もある点が問題である。近年漢方薬である青黛の成分が潰瘍性大腸炎に有効であることが報告されているが（World J Gastroenterol 2013）、その安全性、臨床的、内視鏡的有用性を前向きに評価した検討はない。本研究は活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛を 1 回 1g、1 日 2 回、8 週間投与した際の安全性、臨床的有用性について明らかにするこ

とを目的とする。

B. 研究方法

活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1 g、1 日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性について明らかにする。安全性評価として、試験期間中に発現した青黛との関連性が否定出来ない有害事象を発現した患者数および割合を検討する。主有効性評価項目として臨床的改善率について検討する。

【試験デザイン】 非無作為化非対照介入研究

【評価項目】

安全性評価

試験期間中に発現した、青黛との関連性が否定出来ない有害事象を発現した患者数、および割合。

有効性評価

主有効性評価項目

臨床的改善率（すべての Mayo スコアが 1 以上減少した症例）

副有効性評価項目

- 1) 臨床的寛解率
- 2) 内視鏡的寛解率
- 3) Mayo スコアの推移
- 4) Partial Mayo スコア（内視鏡スコアを除いた 3 項目の総和）の差
- 5) 便潜血定量・便中カルプロテクチンの推移

(倫理面への配慮)

症例報告書等における被験者の記載は、被験者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮し連結可能匿名化の上実施する。すなわち、被験者の氏名やイニシャルは使用せず、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される被験者識別コードを用いて行う。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)。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。本研究に関するすべての情報は、盗難、紛失等が起こらないよう、慶應義塾大学医学部消化器内科教室内の鍵のかかる場所に保管し、研究終了後に焼却処分する。また対象者から同意撤回に関する申し出があった場合には、調査票をシュレッターにかけて処分し、入力データも削除する。研究の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないよう行う。

C. 研究結果

本研究は2つの前向きコホート研究により行われた。まず平成27年3月から7月までに第1コホートの10例について有効性、安全性を評価した。有効性については77%において臨床的な効果が確認された。安全性については1例の感染性腸炎が発症したが、治療薬とは関連ないものと考えられた。2例で肝機能障害を生じたが、治療薬中止2-4週間後に回復が確認された。

肝障害が認められたことより第2コホートは試験開始2週間後に来院、安全性を確認するプロトコルへ変更し、さらに10例を対象に試験を継続した。平成27年12月に試験が終了した。第2コホートでは新たな有害事象は認められなかった。第2コホートでは有効例のうち治療開始2週間目では症状の改善が認められず、4週以降で改善した症例が半数認められた。

第1コホートと第2コホートを合わせた症例の40%は慢性持続型であった。また有効性は臨

床的寛解率33%、有効率72%、内視鏡的有效率は61%であった。

D. 考察

本研究はカプセル化した青黛の有効性、安全性を前向きに検証した初めての臨床試験であり、高い有効率が確認された。また速やかに症状が改善する症例も存在する一方で4-8週後に寛解・有効となった症例も存在した。一方可逆性とはいえない2例の肝機能障害が認められたことより、慎重に投与する必要があると考えられた。

本治療法は民間療法として一部の患者により使用されているが、安全性については確立されていないことが懸念される。本研究は従来の報告と比べ、カプセル化することによって定められた量を患者へ投与することが可能となり、科学的に有効性、安全性を検証することが可能となった。本試験の1日2gの投与量では副作用の懸念がある一方で、短期間では治療効果が得られないことも明らかになった。以上より異なる容量による安全性と有効性を検証する必要があると考えられ、現在多施設共同による無作為二重盲検試験を計画し、平成27年度中には開始予定である。

E. 結論

活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛を1回1g、1日2回、8週間投与した際の臨床的有用性および重篤な副作用がなかったことが確認された。今後多施設共同による無作為二重盲検試験を施行する予定である。

F. 健康危険情報

1例の感染性腸炎が発症したが、治療薬とは関連ないものと考えられた。2例で肝機能障害を生じたが、治療薬中止2-4週間後に回復が確認された。

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. Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(1):37-45. 2015.
 3. Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, Kanai T. Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study. Clin Nutr. 34(6):1202-9. 2015.
2. 学会発表
1. Makoto Naganuma, Yasushi Iwao, Nagamu Inoue, Katsuyoshi Matsuoka, Tadakazu Hisamatsu, Haruhiko Ogata, Takanori Kanai.
Diagnosis of ulcerative colitis-associated intraepithelial neoplasia using magnifying endoscopy. DDW2015、米国 2015 年 5 月.
 2. Keiichiro Saigusa, Tadakazu Hisamatsu, Mari Arai, Hiroki Kiyohara, Shinya Sugimoto, Kiyoto Mori, Kozue Takeshita, Kosaku Nanki, Makoto Naganuma, Tatsuya Takeshita, Yoshihiro Nakazato, Tomoharu Yajima, Nagamu Inoue, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Takanori Kanai.
Usefulness of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity for evaluating endoscopic activity of ulcerative colitis patients treated with infliximab. DDW2015、米国 2015 年 5 月.
 3. 新井万里, 長沼誠, 金井隆典.
臨床的寛解潰瘍性大腸炎患者における Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) による中長期予後の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、2015 年 5 月.
 4. 長沼誠、岩男泰、金井隆典.
潰瘍性大腸炎合併大腸癌初期病変の内視鏡像の検討. 第 89 回日本消化器内視鏡学会、愛知、2015 年 5 月.
 5. Tadakazu Hisamatsu, Nobukazu Ono, Akira Imaizumi, Maiko Mori, Hiroaki Suzuki, Michihide Uo, Masaki Hashimoto, Makoto Naganuma, Katsuyoshi Matsuoka, Shinta Mizuno, Mina T. Kitazume, Tomoharu Yajima, Haruhiko Ogata, Yasushi Iwao, Toshifumi Hibi, Takanori Kanai.
Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Ulcerative Colitis. ACG 2015、米国、2015 年 10 月.
- 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

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

潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

研究分担者 渡邊 聡明 東京大学腫瘍外科 教授

研究要旨：長期罹患潰瘍性大腸炎における合併症として知られている炎症を背景にした大腸癌を早期発見するための至適サーベイランス法を明らかにすることを目的とした。臨床試験として、欧米を中心に行われている step biopsy 法と狙撃生検法を比較する無作為化比較試験 (Randomized controlled trial) を行った。2009 年 1 月に本臨床試験が公開され、既に患者エントリーを終了した。246 例が無作為に 2 群に割り付けられ、最終的に狙撃群は 114 例、Step 群は 107 例について解析を行った。一回の検査で発見される腫瘍数、腫瘍発見率、一回の検査における生検組織採取数および検査時間を考慮すると Target biopsy は Step biopsy と比較してより効率的な生検方法と考えられた。

共同研究者

畑 啓介 (東京大学腫瘍外科)
味岡洋一 (新潟大学分子・診断病理学分野)
武林 亨 (慶応義塾大学衛生学公衆衛生学)
友次直輝 (慶應義塾大学臨床リサーチセンター)
井上永介 (北里大学薬学部臨床統計)
安藤 朗 (滋賀医科大学消化器内科)
池内浩基 (兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)、
岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)
緒方晴彦 (慶應義塾大学内視鏡センター)
金井隆典 (慶應義塾大学消化器内科)
杉田 昭 (横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)
仲瀬裕志 (京都大学内視鏡部)
中野 雅 (京都大学内視鏡部)
長堀正和 (東京医科歯科大学消化器内科)
中村志郎 (兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)
西脇祐司 (東邦大学社会医学講座衛生学分野)
福島浩平 (東北大学消化管再建医工学分野)
穂刈量太 (防衛医科大学校消化器内科)
松井敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)
松本主之 (岩手医科大学消化器内科消化管分野)
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)、
日比紀文 (北里大学炎症性腸疾患先進治療センター)
鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院内科)

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の合併症として、大腸癌合併が知られている。罹病期間が長くなると大腸癌発癌のリスクが高くなるため、長期罹患例では大腸癌の早期発見、早期治療が非常に重要な課題である。このため定期的到大腸内視鏡検査を行うサーベイランスが有用であると報告されている。サーベイランス生検方法として、欧米のガイドラインでは、10cm 毎に 4 個ずつ生検組織を採取する step biopsy 法が推奨されている。step biopsy 法では、多くの生検組織の採取が必要となるが、本邦では厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究究班によるこれまでの検討で、有所見部から生検組織を採取する、いわゆる狙撃生検の有用性が示されてきた。しかしながら、これまでに step biopsy と狙撃生検の有用性を直接比較した検討は極めて少ないのが現状である。そこで本研究では、step biopsy と狙撃生検の有用性を Randomized controlled trial で比較検討し、サーベイランスにおける至適生検組織採取法を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

サーベイランスプロトコール委員会により

Step biopsy と狙撃生検の有用性を比較検討するための多施設共同研究の臨床試験のデザインを決定し、臨床試験を行った。

(倫理面への配慮)

多施設共同研究に関しては、各施設でインフォームドコンセントを得て行った。また、個人情報の扱いに十分配慮し、本研究への参加が自由意志で行われ、参加しなくても不利益を得ない点を明確にした。

C. 研究結果

サーベイランスプロトコル委員会により、臨床試験の内容として、下記の項目が決定された。

(1) 試験方法：step biopsy 群と狙撃生検群に割り付ける無作為化比較試験(Randomized controlled trial)。

(2) 対象：発症後7年以上経過した潰瘍性大腸炎症例(左側大腸炎型・全大腸炎型)。

(3) 生検採取方法：step biopsy 群に割り振られた場合は、10cm 毎に4個ずつの生検組織を採取し、有所見部が認められた場合には、その部位からも生検組織を採取する。狙撃生検群に割り振られた場合は、有所見部から生検組織を採取し、さらに直腸からは所見の無い部分からも1個 step biopsy を採取する。

(4) 評価項目：主要評価項目は、サーベイランス内視鏡による腫瘍性病変発見数、副次的評価項目は、検査時間および生検個数とする。

(5) 登録症例：本臨床試験に関する情報が、2009年1月に医学情報 大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)に公開され、臨床試験が開始され、既に症例登録は終了した。

(6) 最終的に52施設から246例が無作為に2群に割り付けられた。

(7) 狙撃群375個、Step群3725個の生検標本の臨床背景情報と病理組織学診断が得られた。

(8) 狙撃群は124例、Step群は122例であった。このうち、狙撃群では炎症の再燃を認めた症例など5例を除外した114例について解析を行った。Step群は、再燃を認めた症例、妊娠例など9例を

除いた107例について解析を行った。

(9) この結果、一回の検査において発見された腫瘍数は、狙撃群とStep群で有意な差は認められず、腫瘍発見率も、狙撃群とStep群で有意な差は認められなかった。また、一回の検査における生検組織採取数は狙撃群の方がStep群よりも有意に少なかった。検査時間は、狙撃群の方がStep群より有意に長かった。

D. 考察

狙撃群とStep群において、一回の検査で発見された腫瘍数、腫瘍発見率、一回の検査における生検組織採取数および検査時間などの詳細なデータは、現在英文論文に投稿中である。

E. 結論

一回の検査で発見される腫瘍数、腫瘍発見率、一回の検査における生検組織採取数および検査時間を考慮するとTarget biopsyはStep biopsyと比較してより効率的な生検方法と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①Hata K, Kazama S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T Laparoscopic surgery for ulcerative colitis: a review of the literature. Surg Today 45(8)933-8, 2015

②Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Shinagawa T, Kazama S, Ishii H, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Surveillance colonoscopy for colitis-associated dysplasia and cancer in ulcerative colitis patients. Dig Endosc Epub ahead 2015

2. 学会発表

- ① Hata K, Ishii, H, Anzai H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Long-term results of pouchoscopy after ileal-pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. the Union of European Gastroenterological Week 2015 Madrid 2015 年 10 月 28 日
- ② 畑 啓介、石原聡一郎、渡邊聡明. 潰瘍性大腸炎合併大腸癌の特徴とサーベイランスの有用性. 日本消化器病学会 仙台 2015 年 4 月 25 日
- ③ 安西紘幸 畑啓介 岸川純子 風間伸介 山口博紀 石原聡一郎 須並英二 北山丈二 渡邊聡明. 当科における潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡についての検討. 第 70 回日本消化器外科学会総会 浜松 2015 年 7 月 15 日
- ④ 渡邊聡明、畑 啓介、須並英二. 潰瘍性大腸炎における発癌 JDDW 東京 2015 年 10 月 8 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

渡邊聡明「潰瘍性大腸炎患者の癌化リスクを決定する方法」特願 2009-092033

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 渡邊 聡明 東京大学腫瘍外科 教授

研究要旨：長期罹患潰瘍性大腸炎患者において大腸癌合併は生命予後にも影響する重大な合併症である。しかしながら、その症例数は一施設では多くなく、多施設における検討が重要である。本研究では主要な専門施設における潰瘍性大腸炎合併大腸癌手術症例をレトロスペクティブに調査することにより、その臨床病理学的検討を行い、適切な治療方針やサーベイランス方法を明らかにすることを目的に研究を行う。

共同研究者

畑 啓介（東京大学腫瘍外科）
杉田 昭（横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター）
池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座）
福島浩平（東北大学消化管再建医工学分野）
二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）
楠正人（三重大学消化管・小児外科学）
藤井久男（奈良県立医科大学中央内視鏡超音波部）
水島恒和（大阪大学臨床腫瘍免疫学寄付講座）
板橋道朗（東京女子医科大学第二外科）
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）
安藤 朗（滋賀医科大学消化器内科）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）
緒方晴彦（慶應義塾大学内視鏡センター）
金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）
仲瀬裕志（京都大学内視鏡部）
中野 雅（京都大学内視鏡部）
長堀正和（東京医科歯科大学消化器内科）
中村志郎（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座）
西脇祐司（東邦大学社会医学講座衛生学分野）
穂刈量太（防衛医科大学校消化器内科）
松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科）
松本主之（岩手医科大学消化器内科消化管分野）
鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎患者において大腸癌は生命予後を規定する重要な合併症であり、潰瘍性大腸炎合併大腸癌症例の臨床病理学的特徴を多数例で解析することが重要であるが、一施設における潰瘍性大腸炎合併癌症例数は多くない。したがって、多施設の症例の蓄積により潰瘍性大腸炎合併癌症例の特徴を明らかにすることにより早期発見方法や治療法を確立することが重要である。そこで、本研究では主要な専門施設においてレトロスペクティブに多発症例の検討を行うこととした。

B. 研究方法

(1) 方法

潰瘍性大腸炎合併大腸癌およびその前癌病変で手術または内視鏡を行った症例に関して、多施設に調査票を送付することで連結可能匿名化の状態でデータを収取し、その臨床病理学的な特徴に関してレトロスペクティブに調査を行う。

(2) 調査項目

性別、手術時年齢、手術時潰瘍性大腸炎罹患期間、原発性胆管硬化症の有無、大腸癌家族歴の有無、リンチ症候群の有無、手術時の潰瘍性大腸炎罹患範囲、癌発見動機、手術術式、異時性癌の有無、病理標本全割の有無、sm 以深 癌の個数、

sm 以深癌に併発する high grade dysplasia の有無、sm 以深癌併発する low grade dysplasia の有無、術前に指摘されていなかった sm 以深癌の有無、潰瘍性大腸炎罹患範囲外の癌、狭窄の有無、炎症性ポリープ(10 個以上)の有無、Neoplasia の範囲、TNM 分類、病理組織型、予後(生存、再発)

(3) 倫理面への配慮

多施設共同研究に関しては、主任研究施設である東京大学においてまず倫理承認を行った上で、各施設で倫理申請を行った。

また、個人情報に関しては各施設で連結可能匿名化を行った上で、個人情報を削除したデータを東京大学にて統計処理する。

C. 研究結果

主任研究施設を含めた 10 施設において倫理申請を行い、すでに 9 施設にて倫理承認が下りている。承認が下りた 9 施設から調査用紙が送付されてきており、最終的にすべての症例が揃ったところで解析を行う予定である。

D. 考察

本件研究は必ずしも一施設では十分な症例数とはいえない潰瘍性大腸炎合併大腸癌症例を本邦の主要な専門施設からの症例をレトロスペクティブに蓄積することでその特徴を明らかにしようとするものである。現在、すべての施設からのデータを待って解析を行う予定である。

E. 結論

多施設における潰瘍性大腸炎合併大腸癌の症例をレトロスペクティブに解析することで潰瘍性大腸炎合併大腸癌の特徴が明らかとなることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

①Hata K, Ishihara S, Watanabe T Successful Surveillance Colonoscopy for Patients with Ulcerative Colitis After Ileorectal Anastomosis. J Crohns Colitis 9(10) 937-8, 2015

②Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Shinagawa T, Kazama S, Ishii H, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka J, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Yasuda K, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Surveillance colonoscopy for colitis-associated dysplasia and cancer in ulcerative colitis patients. Dig Endosc Epub ahead 2015

2. 学会発表

①Hata K, Ishii, H, Anzai H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T Long-term results of pouchoscopy after ileal-pouch anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. the Union of European Gastroenterological Week 2015 Madrid 2015 年 10 月 28 日

②畑 啓介、安西紘幸、渡邊聡明 当科手術例からみた潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2015 年 5 月 30 日

③畑 啓介、岸川純子、安西紘幸、大谷研介、安田幸嗣、西川武、田中敏明、田中潤一郎、清松知充、川合一茂、野澤宏彰、風間伸介、山口博紀、石原聡一郎、須並英二、北山丈二、渡邊聡明 潰瘍性大腸炎合併大腸癌の特徴 第 70 回日本大腸肛門病学会学術集会 名古屋 2015 年 11 月 14 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