

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

研究分担者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院臨床医学研究センター（消化器内科） 教授
共同研究者 久部高司、平井郁仁 福岡大学筑紫病院消化器内科
共同研究者 鈴木康夫 東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科

研究要旨：(1)2013年に記載されていたクローン病の診断基準を、本年度新たに改訂した（2017年1月21日改訂）。改訂点は、診断手順を加えて記載したことである。文章に加え、フローチャートを掲載した。(2)潰瘍性大腸炎診断基準は、2010年以来新たに改訂した（2017年1月21日改訂）。その主な項目は、診断手順を作成して、フローチャートとともに書き加えた。顕出血の重症度を改め文章化した。顕出血が明らかでない場合も確診できるように基準を改めた。その他、鑑別診断名や診断困難例の分類などを加えた。(3)臨床個人票に基づくデータベースに基づく軽症発症者の長期的な病勢の推移は今回論文化された。軽症例の疫学と経過が解明されたことになる。

今後の課題は、クローン病の診断基準と重症度分類を国際的な討議に挙げ、よりvalidationをすすめること。クローン病ならびに潰瘍性大腸炎の治療困難例の定義が必要である。合併症についても判断基準を明確にし、より速やかな治療手順に結び付けたい。今後とも全国的な意見の集約や広報が必要である。

A．研究目的

Crohn病（CD）と潰瘍性大腸炎（UC）の診断基準の改訂を臨床的に検討する。今回は診断手順を改め、記載した。今後は重症度の記載と診断困難例の定義と記載を重点的に改定する。なお、UC軽症例の長期経過は数年間解析したので論文化されたため今回から解析を進めなかった。本プロジェクトの主な目的は、診断基準改を進め、ガイドラインにも反映させることである。

1. CDの診断基準の更なる改訂を進め、その内容をガイドラインにも反映させたい。また、CDの診断基準の適切性を検証し、より適切な記述に改める目的で、新規診断したCD例を対象として診断実態に関する実態調査を行ない、2014年英文で発表した。診断困難例の記載を改めたい。

2. UC診断基準は、2010年に改訂したが、今回新たに改定する。その主な改訂点は診断手順を作成して、フローチャートとともに書き加えることである。

3. 潰瘍性大腸炎の「軽症」の定義作成

その目的は、軽症例の経年的な病勢推移を求めることにある。また、臨床個人票をデータベース化し、疾患病勢推移を解析してきた。

B．研究方法

1. CDとUCの診断基準の改訂を進めるため、診断基準改定作業委員16名全員にアンケート調査を行い、さらに多くの班会議参加者（100名以上）に意見を求めた。その結果、本年度新たに改訂した（2017年1月21日改訂）。その項目は、診断手順を加えたが、文章に加え、フローチャートを掲

載した。クローン病の診断基準の validity を検証する目的で、全国施設より初診 CD 患者の診断状況をアンケート調査してきた。

2. UC 診断基準は 2010 年以來、新たに改定する (2017 年 1 月 21 日改訂) その主な改訂点は診断手順を作成して、フロ - チャートとともに書き加えたことである。また、重症度を記載する際に重要な顕血便の記載を改めた ((+), (++)、(++)) を文章化した。顕血便の判定：

(-) 血便なし

(+) 排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++) ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(++) 大部分が血液

さらに診断困難例の定義を見直し、indeterminate colitis という呼称から inflammatory bowel unclassified に改めた。また、軽症発症例で顕血便を伴わない例を、確診にする際、内視鏡所見と生検所見が複数回基準に一致した場合診断可能とした。

3. 潰瘍性大腸炎の「軽症」の定義作成

今後、軽症例をより詳細に定義するが、その方法として、臨床個人票データを活用する。

(倫理面への配慮)

匿名化されたアンケートまたは、匿名化されたデータベースによる全国調査が主体であるので倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. 最終的に CD 診断基準を改め、2017 年 1 月 21 日に改訂する。別紙に全文を掲載する。

CD 診断基準の有用性を確認する目的で新規診断例が 638 例集計された。579 例 (90.8%) が確診され、同一期間内に CD 疑診とされた症例が 59 例 (9.2%) あった。この結果は英文論文として公表され、診断基準の運用状況が良好と確認された。

2. UC 診断基準を、改めて、2017 年 1 月に出版する (別紙参照)

3. UC 軽症例の解析

潰瘍性大腸炎の軽症例の重症度推移を臨床調査個人票電子化データ解析より研究する。この軽症例の経過については、疫学班と合同で軽症例の活動度推移 (再燃比率、寛解維持率、など) を算出できた。すなわち、発症後 3 年間約 70% が軽症で推移する。また、3 年連続で軽症であったものはその後も軽症で推移する可能性が高いことが判明した。この内容は欧文誌に掲載された。

D. 考察

1. CD の診断基準も一定しているはずであるが、実際には細部が曖昧であった。今回改訂では多数意見をもとに意見の一致を見た。したがって、CD 診断基準の現行の項目はよく機能している。アフタのみの CD に関しても診断は安定しており、主要項目に加え副所見も問題ない。疑診例の記載に、鑑別を要する疾患にベーチェット病を加えることになり、疑診例に関する記述を一部改めた。すなわち、「主要所見の A または B を有するが虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎と鑑別できないもの」という文章を「主要所見の A または B を有するが潰瘍性大腸炎やベーチェット病・単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの」と改めた。

2. 潰瘍性大腸炎の診断基準は、より軽症例の診断を可能としたが、その妥当性を検証するためには、臨床的な経過分析に基づく解析や予後の予測因子も必要となる。

3. UC 軽症例は多くが軽症のまま推移するか否か、臨床個人票に基づくデータベースを構築し解析された。この内容は英文論文となり、臨床個人票のデータが活用さうことが証明された研究となった。軽症例の取り扱いは医療情報として重要であるが、全国レベルでの大規模症例の解析はほとんどない。本研究で、軽症例の予後はほぼ解析されたので、今後は、中等症や重症例についても分析を進めたい。

E. 結論

炎症性腸疾患の診断基準とその改訂は、逐次行

うことが肝要である。治療手段や医療政策にも活用可能な成果が生まれつつある。今後、各プロジェクト間の連携も望ましい。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1, 著者名 : Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y.

論文名 : Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan.

雑誌名 : J Gastroenterol. 2016 Apr 13. [Epub ahead of print]

2, 著者名 : Yano Y, Matsui T, Matsushima Y, Takada Y, Kinjo K, Shinagawa T, Yasukawa S, Yamasaki K, Okado Y, Sato Y, Koga A, Ishihara H, Takatsu N, Hirai F, Hirano Y, Higashi D, Futami K.

論文名 : Time tend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan.

雑誌名 : J Colitis Diverticulitis. 1: 1000107, 2016

3, 著者名 : Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T.

論文名 : Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease.

雑誌名 : J Crohns Colitis. 10: 1-9, 2016

4, 著者名 : Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, Esaki M, Kawaguchi T, Takazoe M, Matsumoto T, Matsui T, Tanaka H, Motoya S, Suzuki Y, Kiyohara Y, Kitazono T, Kudo M.

論文名 : Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population.

雑誌名 : J Gastroenterol. 51: 672-681, 2016

5, 著者名 : Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y,

Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Japanese study group for Pregnant women with IBD.

論文名 : Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. 雑誌名 : Intest Res. 6; 14: 139-145, 2016

6, 著者名 : Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.

論文名 : Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial.

雑誌名 : Inflamm Bowel Dis. 21(9): 2114-2122, 2015

7, 著者名 : Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, Matsui T, Ota A, Iwashita A.

論文名 : Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.

雑誌名 : Pancreas. 44 (3): 434-440, 2015.

8, 著者名 : Hirai F, Matsui T.

論文名 : Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease
雑誌名 : Integr Food Nutr Metab 2(2): 148-150, 2015.

9, 著者名 : Matsui T.

論文名 : Malignancies: colitic cancer and small bowel cancer (intestinal cancer) in IBD.

書籍名 : Atlas of inflammatory bowel diseases. Springer, 187-199, 2015.

- 10, 著者名 : Hirai F, Matsui T.
書籍名 : Small bowel endoscopy.
雑誌名 : Atlas of inflammatory bowel diseases, Springer, 97-118, 2015.
- 11, 著者名 : Beppu T, Ono Y, Matsui T., Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K.
論文名 : Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease.
雑誌名 : Dig Endosc. 27: 73-81, 2015
- 12, 著者名 : Sato Y, Matsui T., Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.
論文名 : Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery.
雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol. 30 (12): 1713-9, 2015
- 13, 著者名 : Hisabe T, Hirai F, Matsui T., Watanabe M.
論文名 : Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan.
雑誌名 : J Gastroenterol. 49: 93-9, 2014
- 14, 著者名 : Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T.
論文名 : Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey)
雑誌名 : Hepatogastroenterology, 61 (134): 1654-60, 2014
- 15, 著者名 : Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T., Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group
論文名 : Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort.
雑誌名 : J Gastroenterol. 49:683-691, 2014
- 16, 著者名 : Takahashi H, Matsui T., Hisabe T, Hirai F, Takatsu N, Tsurumi K, Kanemitsu T, Sato Y, Kinjo K, Yano Y, Takaki Y, Nagahama T, Yao K, Washio M.
論文名 : Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation. J Gastroenterol Hepatol. 29: 1603-1608, 2014
- 17, 著者名 : Tsurumi K, Matsui T., Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Hisabe T, Sato Y, Beppu T, Fujiwara S, Ishikawa S, Matsushima Y, Okado Y, Ono Y, Yoshizawa N, Nagahama T, Takaki Y, Yao K.
論文名 : Incidence, clinical characteristics, long-term course, and comparison of progressive and nonprogressive cases of aphthous-type Crohn's disease: a single-center cohort study.
論文名 : Digestion. 87: 262-268, 2013
- 18, 著者名 : Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Satou Y, Takahashi H, Ishikawa S, Tsurumi K, Hisabe T, Matsui T.
論文名 : Impact of CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and short-term remission in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus.
雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol. 29:60-66, 2014

19, 著者名：櫻井俊弘、松井敏幸、青柳邦彦、岩下明德、岩切龍一、壁村鉄平、二見喜太郎、松本主之、光山慶一、壬生隆一。

論文名：炎症性腸疾患の腸管外合併症。

論文名：胃と腸 48: 591-600, 2013

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

名称 クローン病の活動性の分類

番号 2011-106270

出願者 イーエヌ大塚(株)

学校法人 兵庫医科大学 松本誉之

学校法人 福岡大学 松井敏幸

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし