

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

平成 26 ~ 28 年度 総合研究報告書

研究代表者 鈴木 康夫

平成 29 (2017) 年 3 月

序

IBD は原因・病態不明の慢性炎症性の難治性疾患にも関わらず、本邦における近年における患者数の増大は著しく、本研究班による 25 年ぶりの全国的疫学研究によって既に UC 約 20 万人、クローン病約 6 万人と IBD 患者総数は実に約 26 万人前後に達していることが判明し、世界でも有数の IBD 罹患国と言っても過言でない状況になった。従って IBD 患者にとって、適正な診断基準の策定・改訂と治療戦略を確立し QOL を高め本邦の医療状況に適合した最適な診療体制を構築することは、IBD 患者のみならず国民医療福祉の向上にとっても極めて重要かつ急務の課題と認識されている。

「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発症要因の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、新規治療法の確立と適正運用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等政策研究事業において多大なる貢献を果たしてきた。平成 26 年度から厚生労働省難病対策研究事業が変革され、難病治療開発に繋がる基礎研究を推進する「実用化研究事業」と、難病における疫学研究や診断・治療指針の作成そして広報活動を担う「政策研究事業」に二分化された。「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班も、基礎研究分野は「実用化研究事業」の一環として新たな研究体制が東京医科歯科大学消化器内科教授渡辺守先生を研究代表責任者としてスタートし、臨床分野は「政策研究事業」の一環として私が研究代表責任者としてスタートし、両研究班は 3 年間に渡り共同開催として研究総会を年に 2 回、計 6 回共に実施し、基礎研究と臨床研究が相互に補完し合いながら運用することができた。

今回の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」は IBD 診療に関わる内科・外科・小児科領域で日本を代表するエキスパートの先生方 17 人の研究分担者、95 人の研究協力者を班員としてオールジャパン体制の研究組織として運用することができた。本研究班では大きく 5 つの骨子を掲げ、前研究班から引き続き実施中のプロジェクトと共に研究分担者の先生方を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的プロジェクト案を立案していただき班員を中心に実行して頂いた。3 年間という短い期間ではあったが、数多くの研究成果を排出し日本の IBD 診療の最適化と QOL 向上を可能にする新たな診療体制構築に大きく貢献することが出来たこと、そして一部の成果は世界的にも大いに注目される研究成果となった。さらに昨年末より、新たに難病指定されたクローンカイト・カナダ症候群と多発性小腸潰瘍症が本研究班の研究対象疾患として加わることになった。本研究班を終了するに際し改めて本研究班の運用にご尽力をいただいた、顧問の先生方・分担研究者の先生方そして数多くの班研究協力者の先生方に深く御礼申し上げますと共に、本研究班によって生み出された数々の実績が新研究班の構築と発展に大いに貢献し引き継がれることを祈念いたします。

平成 28 年 3 月

研究代表者

鈴木康夫

目 次

総合研究報告..... 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)

総合分担研究報告

1 疫学・研究成果公表プロジェクト

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
および追跡調査計画..... 7
西脇 祐司(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

炎症性腸疾患のリスク因子：多施設共同・症例対照研究..... 12
大藤さとし(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..... 20
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)

3 ガイドラインの改訂

診療ガイドラインの作成・改訂..... 28
上野 文昭(大船中央病院消化器・IBDセンター)

4 標準化を目指した治療指針の改訂

潰瘍性大腸炎治療・クローン病治療指針改訂..... 31
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・クローン病 治療指針 平成26年度改訂版
(平成27年1月27日)..... 34

・潰瘍性大腸炎・クローン病 治療指針 平成27年度改訂版
(平成28年1月31日)..... 58

・潰瘍性大腸炎・クローン病 治療指針 平成28年度改訂版
(平成29年1月25日)..... 89

クローン病肛門部病変に対する治療指針の改訂案..... 113
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)

クローン病術後療法に関する調査研究..... 115
福島浩平(東北大学院分子病態外科学分野・消化管再建医工学分野)

回腸囊炎に関する調査研究	118
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)	

5 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	120
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))	

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)	125
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	129
岡崎 和一(関西医科大学内科学第三講座)	

6 - a) 的確な診断・治療の確立プロジェクト - 治療面から -

的確な診断・治療の確立プロジェクト 治療面から	134
松本 主之(岩手医科大学)	

「新しい診断デバイス利用による診療の工夫」 クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法	136
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)	

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(平成26年度～平成28年度)	139
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	

6 - c) 的確な診断・治療の確立プロジェクト - 治療面から -

的確な診断・治療の確立プロジェクト 治療面から	142
中野 雅(北里大学北里研究所病院 消化器内科)	

カプセル化された漢方薬青蘆の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全の検証	149
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)	

7 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	152
緒方 晴彦(慶應義塾大学医学部 内視鏡センター)	

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(平成26年度～平成28年度)	155
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	

8 癌サーベイランス法の確立

癌サーベイランス法の確立	158
渡邊 聡明(東京大学腫瘍外科・血管外科)	

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 (平成26年度～平成28年度)	163
渡辺 憲治(大阪市立総合医療センター)	

潰瘍性大腸炎、Crohn病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 - Crohn病の直腸肛門管癌(痔瘻癌を含む)に対するsurveillance programの検討 平成26-28年度総括	166
杉田 昭(横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター)	

9 外科系プロジェクト

外科系プロジェクト研究の総括(平成26-28年)	170
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 多施設共同研究によるprospective study 平成26-28年度総括	173
杉田 昭(横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター)	

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	177
池内 浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)	

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	181
池内 浩基(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)	

クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究	183
小山 文一(奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡部)	

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	187
仲瀬 裕志(札幌医科大学消化器内科学講座)	

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	194
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	197
穂苅 量太(防衛医科大学校内科学)	

妊娠者炎症性腸疾患診療の現状把握と対策	202
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	206
清水 俊明(順天堂大学医学部小児科)	

12 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…………… 217
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))
久部 高司(福岡大学筑紫病院 消化器内科)
平井 郁仁(福岡大学筑紫病院 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)
- ・クローン病診断基準(2017年1月21日改訂)…………… 222
- ・潰瘍性大腸炎の診断基準(2017年1月21日改訂)…………… 226
- 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…………… 232
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)

13 腸内細菌プロジェクト

- 腸内細菌プロジェクト 総括…………… 237
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…………… 240
金井 隆典(慶應義塾大学医学部内科学(消化器))

14 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…………… 242
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と
中長期予後との関連の検討…………… 244
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)
- CAP治療効果予測因子としての温感の意義に関する研究…………… 247
飯塚 政弘(秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター)

15 誌上発表

- 潰瘍性大腸炎術後の小腸病変について 出血を中心に…………… 249
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)
- ガスクロマトグラフ質量分析計による潰瘍性大腸炎の診断
および病勢評価マーカー探索…………… 252
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)
- 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…………… 254
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)
- 青黛によるオキサゾロン腸炎の修飾機序についての研究…………… 256
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)

・研究成果の刊行に関する一覧表	258
・研究班構成	301

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
総合研究報告書

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に関する研究を長年牽引してきた研究班における臨床研究分野の継続と一層の発展を期して2014年から新たに3年間計画で組織されたものである。本研究班では新たに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結果を得た。即ち、1)本邦における炎症性腸疾患の包括的疫学研究を進展させること、2)炎症性腸疾患患者のQOL向上と診療の適正化を可能にする診断基準と治療指針を作り上げること、3)各種臨床的課題を解決するための多施設共同臨床試験を計画実行すること、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、を目標とした。疫学研究においては、IBDの疾病構造の変遷を解析し将来の患者動向を予測、発症・増悪因子を抽出、適切な医療体制構築に寄与することを目指す研究プロジェクトを実施することとした。QOLの高い診療の適正化においては、従来の診断基準の見直し改訂、新規診療体制に合わせた臨床個人調査票の改訂、現状に即した内科・外科・小児治療指針・ガイドラインの改訂作業を実施した。多施設共同臨床研究の推進としては、最適な内科治療の確立を目指す多施設共同臨床研究の推進する目的で、診断面・バイオマーカー・治療法に関する数多くのプロジェクトが立案・実施開始され、最適な内科的・外科治療法が実施可能となった。前研究班から継続されてきたIBD関連大腸癌の早期発見を目指すサーベイランス法確立のプロジェクトが完結した。国民および実臨医家に本研究成果を普及させる目的でホームページを開設、国民および医師向けに作成された各種冊子をネット上で自由に閲覧可能に公開した。また炎症性腸疾患の新規治療法の可能性を探る腸内細菌叢の解析と便移植法の臨床研究成果を報告した。

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・重症例を数多く有するにもかかわらず患者数の増大が著しい潰瘍性大腸炎・クローン病の診断・治療法の確立と患者のQOL向上、および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が

変革され、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。前班長渡辺守先生が主任研究者を務めた研究班の臨床部門の継続とさらなる発展を期し、大きく5つの骨子を掲げ新たに任命させていただいた研究分担者の先生を中心にそれぞれの骨子に沿った具体的プロジェクト案を立案し実施を開始した。

疫学研究では、臨床調査個人票を中心に包括的疫学解析を施行し、炎症性腸疾患の疾患構造変遷の明確化を目指した。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を行った。また、日比・渡辺研究班から継続し蓄積された腸内細菌叢の変動と疾患発症および病態への影響を探る研究を推進し、難治性患者に対する新規治療法の可能性としての便移植法の研究を推進した。

免疫抑制剤や抗体製剤など各種新規治療法が臨床実施可能内になったことより、本邦にとって真に有用な治療法を検討する目的で多施設共同臨床研究を立案・遂行した。

本邦が世界をリードする優れたMRI/CT/バルーン内視鏡検査法という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の開発・確立に向けた研究を推進した。

前研究班で実施されてきた炎症性発癌サーベイランス研究を推し進め、炎症性腸疾患合併早期癌診断法を確立する研究を完結した。

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継続した。

QOLの向上を目指す外科治療法の工夫と、術後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推進され結果報告がなされた。

炎症性腸疾患に各種存在する合併症の実態を明らかにして、その適切な対処法を確立する研究を立案・実行した。

また、患者数の増加が明らかになった高齢者および小児患者の実態と対応に関し研究を開始した。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的に、研究班の各種研究プロジェクトの実施内容、研究成果物を一覧できるホームページを開設した。

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

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 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

10-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

11 腸内細菌プロジェクト

12 内科治療における個別化と最適化

13 希少疾患プロジェクト

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3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」した者ではUC発症に対するORが約3倍に上昇した。また、衛生仮説との関連では、「急性胃腸炎の既往」を有する者でUC発症に対するORの低下を認めた。

クローン病発症に関する危険因子の検討では、中間解析で虫垂炎の診断既往、食事からのクリプトキサンチン摂取を認めたが、未だ症例数が不十分であり今後の解析が待たれる。

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。軽症から中等症以上への移行に関連する因子として、ステロイド使用、手術、便回数、便性、出血の有無、病変の広がり、血中ヘモグロビン濃度、血清アルブミン濃度が、3年間持続軽症例ではステロイド使用、便回数、病変の広がり、血清アルブミン濃度がそれぞれ関係していた。一方、発症時中等症例が軽症に移行することに関連

する因子は、Hb高値であり、若年発症、出血量が中等-多量、ステロイド使用は、軽症への移行を妨げる方向に関連する因子であった。

難病疫学研究班と共同で全国有病者数(男女別)の推計を目的とした一次調査を企画立案・実施した。その結果、潰瘍性大腸炎約20万人、クローン病約6万人の患者数が明らかになった。さらに今後、IBDの臨床像や受療状況の把握を目的とした二次調査の企画立案も合わせて進めていく。

2 広報活動/専門医育成プロジェクト

一般医向け「一目で分かるIBD」の改訂版を作成した。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、その有効性の実証を東京医科歯科大学関連病院群で実施中である。国民向け啓蒙活動として、一般人向け各種冊子を発刊した。これら研究班によって得られた各種研究成果を公開する目的で、班研究ホームページを開設し、多くの接続が確認されている。

3 新たな診断基準案作成

新規CD例を対象に、現行の診断基準を用いた診断実態に関する多施設調査を行ない、現行の診断基準は良好な機能を有していると考えられた。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。

臨床個人票に基づき軽症発症者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。

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作成が日本消化器病学会との共同研究によって完成した。

5 標準化を目指した治療指針の改訂

潰瘍性大腸炎・クローン病の治療指針が逐年的に改訂された。

クローン病の治療指針の改訂では、抗 TNF- 抗体製剤導入に伴う結核併発リスク・各種感染症・癌合併時に関する医学的な対応について記載を追加、内科治療指針で栄養療法を行う場合の経腸栄養剤の選択について詳細を追記し、外科治療指針では周術期管理に「術後ステロイドカバー」の詳細を付記し新たに「クローン病術後管理治療指針」の項を追加された。

潰瘍性大腸炎の治療指針改訂では、抗 TNF- 抗体製剤導入に伴う結核併発リスク・各種感染症・癌合併時に関する医学的な対応について記載を追加し、修正点として重症例のステロイド治療に関しプレドニゾンの1日最大投与量、ならびに重症例で当初のステロイド治療が無効な場合の内科治療の改訂を行った。外科治療指針では、周術期管理において「術後ステロイドカバー」に関する注意を付記された。

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が終了した。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染は潰瘍性大腸炎 (UC) 難治化の一因と考えられているが、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法や抗ウイルス剤の有効性については一定の見解が得られていない。CMV 感染合併 UC に対する治療適正化に向けて、大腸粘膜における CMV-DNA を定量化できる mucosal PCR 法を指標として、CMV 感染合併 UC に対する適切な免疫制御療法と抗ウイルス剤の投与基準の明確化を目的とした多施設共同前向き臨床試験がスタートした。炎症性腸疾患に合併する骨粗しょう症の実態調査研究がスタートした。

7 的確な診断・治療の確立プロジェクト

7-a 診断面から

新たに低侵襲の大腸カプセル内視鏡検査法の実施が可能になったことから、潰瘍性大腸炎における大腸カプセル内視鏡アトラスを作成中である。新規クローン病診断に有用な MREnterography を中

心とした画像アトラスを作成した。潰瘍性大腸炎における色素内視鏡法と NBI 法の比較試験が終了した。

7-b バイオマーカーから

便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性が明らかにされた。

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計画・実行された。これらの研究を円滑かつ迅速に遂行することを目的に公開し参加を促すホームページを開設した。抗 TNF 抗体製剤に免疫腸節薬を併用の有無による寛解導入効果に関する研究が終了した。

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

潰瘍性大腸炎に合併する炎症発癌のサーベイランス内視鏡検査における至適方法論を明らかにするため、欧米で実施されている random biopsy と本邦で提唱された target biopsy との比較臨床試験結果を論文化し世界的反響を呼んだ。

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 の確立を目的に pilot study (案) を作成しその有用性、安全性を検証し、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、再発危険因子を正確に抽出することが重

要で多施設共同で prospective study を開始することとした。

9-c 合併症/副作用への対策プロジェクト

潰瘍性大腸炎 に合併するサイトメガロウイルス腸炎の診断法・治療法の確立に向けた検討、炎症性腸疾患患者に対するステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する検討が開始された。

1 0 炎症性腸疾患患者の特殊型への対策プロジェクト

10-a 妊娠出産の転帰と治療内容に関する多施設共同研究

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)への影響を検討する多施設共同研究を立案した。「自己免疫疾患・リウマチ・炎症性腸疾患患者にける妊娠のガイドライン作成」研究班と共同研究を着手した。

10-b 高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

本研究班によって発症率の上昇を認めた高齢者潰瘍性大腸炎患者治療の新たなガイドライン作成に着手することとした。

10-c 小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査を開始

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が開始された。小児炎症性腸疾患治療指針が作成された。

1 1 腸内細菌プロジェクト

n-酪酸を産生する *F. prausnitzii* と潰瘍性大腸炎の疾患活動性との相関を検討し疾患活動性と有意に逆相関したことより、潰瘍性大腸炎の病態に *F. prausnitzii* が強く関与するとともに、そのプロバイオティクスとしての可能性が示唆された。近年、注目されている糞便微生物移植療法 (fecal microbiota transplants ; FMT) の難治性潰瘍性大腸炎患者に対する安全性および有効性の探索的研究が複数の大学で実施され、現状の方

式による有効性は否定的と結論された。

1 2 内科治療における個別化と最適化

投与開始早期の血中濃度測定を利用し潰瘍性大腸炎のインフリキシマブ寛解導入効果を予測する研究、インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較する研究、難治性潰瘍性大腸炎患者に対するタクロリムスとインフリキシマブ投与の寛解導入療法として有効性の比較試験が終了した。漢方薬である青黛の有効性が難治性潰瘍性大腸炎に有効である可能性があり、他施設共同で検証試験が開始されたが、肺高血圧症を発症する副作用が明らかになり中止となった。

1 3 希少疾患プロジェクト

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 α 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た。“ベーチェット病”研究班との共同研究にて腸管型ベーチェット病に関する治療ガイドラインの改定作業が開始された。本年度から新規難病指定された、クロンクカイト・カンダ症候群と多発性小腸潰瘍症が本研究班の研究対象疾患として追加された。ベーチェット病の一部の患者に骨髄異形性症候群 (MDS) が合併することが知られており、特に trisomy 8 を有する症例が多数を占める。一方、trisomy 8 を有する MDS では消化管病変を合併しやすいことも報告されている。本調査では trisomy8 に合併する消化管病変と腸管ベーチェット病の相違点を明らかにすることで病態解明へつなげることを目的とし、まず本邦の実態を明らかにすべく全国調査を開始する。家族性地中海熱が潰瘍性大腸炎類似の腸炎を生じること、家族性地中海熱の疾患感受性遺伝子が同定されたことを受け、全国的に家族性地中海熱の発症例実態調査を開始した。

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、3年間にそれらの目標を達成するために計画された各プロジェクトはほぼ終了し大いなる成果を上げ、国民健康福祉と適正医療の実施に大きく貢献することができたと結論される。

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および追跡調査計画

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：難病疫学班が作成した調査マニュアルにしたがって、潰瘍性大腸炎、クローン病の全国疫学調査・一次調査を実施した。本調査は難病疫学班と合同での実施である。調査計画は倫理審査委員会の承認および調査委託契約などを経て、進められた。調査診療科・対象数は内科、外科、小児科、小児外科の4科、計3,741病院である（いずれも「消化器疾患担当科」宛に調査依頼を送付）。2016年1月に第一回締切、2月に再依頼（督促）を実施し、3月に第一回の集計作業を実施した。その結果、潰瘍性大腸炎は潰瘍性大腸炎は219,700人（95%信頼区間：184,000-255,400）、クローン病は70,700人（95%信頼区間：56,700-84,700）という推定有病者数が算出された。

潰瘍性大腸炎・クローン病の患者数実態が明らかになった次の段階として、本疾患患者の予後、要因別の予後比較など疾患像を明らかにする追跡調査が期待されている。平成28年度は、潰瘍性大腸炎・クローン病を対象とした追跡調査の可能性について、疫学・生物統計学的観点から検討した。

共同研究者

村上義孝、大庭真梨

（東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野）

朝倉敬子、桑原絵里加

（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）

竹内健

（東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター）

長堀正和

（東京医科歯科大学医学部消化器内科）

久松理一

（杏林大学医学部消化器内科）

大藤さとこ、福島若葉

（大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学）

鈴木康夫

（東邦大学医療センター佐倉病院消化器センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎およびクローン病の全国疫学調査は1992年の実施以来、20年以上実施されてい

ない。本研究では上記疾患の有病者数の男女別推計を目的とした全国疫学調査を、難病疫学班と合同で実施した。

潰瘍性大腸炎・クローン病の患者数実態が明らかになった次の段階として、本疾患患者の予後、要因別の予後比較など疾患像を明らかにする追跡調査が期待されている。平成28年度には、潰瘍性大腸炎・クローン病を対象とした追跡調査の可能性について、疫学・生物統計学的観点から検討した。

B. 研究方法

1. 全国疫学調査

難病疫学班が作成した調査マニュアル「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」の中の一調査の方法に準拠することとした。また本調査研究を遂行するにあたり、難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H26-難治等(難)-一般-089）

(研究代表者：中村好一 (自治医科大学公衆衛生学)) (以下、疫学班)と合同で調査を実施することとした。

2. 予後調査の計画立案

潰瘍性大腸炎・クローン病の追跡調査の研究計画書の策定にあたり、各種臨床研究の研究計画書を閲覧した。その中で追跡調査の企画に必要な項目として、最初に検討すべき7項目を決定し、検討を行った(1.研究目的、2.研究対象、3.説明と同意、4.追跡方法・予後、5.エンドポイント・調査項目、6.サンプルサイズの試算、7.研究の実際)。検討に際しては、初めに疫学専門家と生物統計家が中心になって討論し、1.研究目的と5.エンドポイント・調査項目の検討の際に、潰瘍性大腸炎・クローン病の専門医を加え、議論を行った。専門医との討論は対面およびメールにて実施した。

(倫理面への配慮)

全国疫学調査に関わる調査計画書は東邦大学医学部倫理委員会で審議され、平成27年11月24日に承認された(承認番号27086)。

C. 研究結果

1. 全国疫学調査

潰瘍性大腸炎は潰瘍性大腸炎は219,700人(95%信頼区間:184,000-255,400)、クローン病は70,700人(95%信頼区間:56,700-84,700)という推定有病者数が算出された。

表 全国一次調査における、潰瘍性大腸炎・クローン病の推計有病者数

疾患名	性別	推計患者数	患者数の95%信頼区間
潰瘍性大腸炎	男女計	219,700	184,000 ~ 255,400
	男性	118,800	99,800 ~ 137,900
	女性	100,800	83,900 ~ 117,800
クローン病(確定)	男女計	70,700	56,700 ~ 84,700
	男性	49,100	38,900 ~ 59,300
	女性	21,600	17,700 ~ 25,500
クローン病(疑診)	男女計	4,200	3,400 ~ 5,100
	男性	2,800	2,200 ~ 3,400
	女性	1,400	1,100 ~ 1,700

(2015年難病疫学班との共同調査結果、(平成28年度難病疫学班調査報告書より引用))

2. 予後調査の計画

1) 研究目的

従来の難病疫学班などが実施する二次調査、つまり最新患者における臨床像の把握ではなく、患者追跡を意識したベースライン調査を実施、追跡によるエンドポイント把握を行う、追跡調査が重要であることが臨床医との議論で明らかになった。研究目的を「潰瘍性大腸炎およびクローン病患者を対象に、長期追跡による予後とその関連要因を検討する」という方向で設定することが確認された。

2) 研究対象

1.の研究目的に照らし合わせると、研究対象は「対象病院において診断基準に基づいて潰瘍性大腸炎、クローン病と確定診断をうけた初診患者」となる。これについては対象者リクルートなど実際的な問題から、男女・年齢制限は設けない方がよいのでは、という意見があった。また前向き(prospective)な患者リクルートでは対象者の集積に限界があるため、調査開始からさかのぼって(retrospective)対象者をリクルートする必要が議論された。

なお疾患の性質上、潰瘍性大腸炎とクローン病は分け患者リクルートすることが確認された。

対象患者の組み入れ

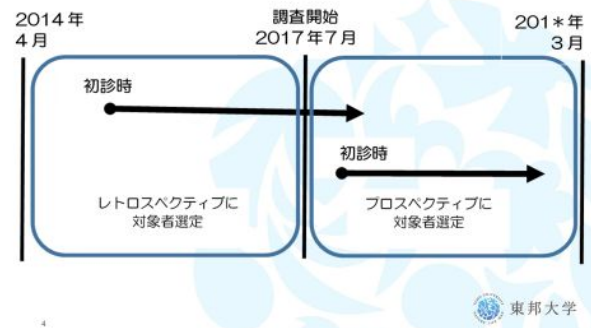


図1 対象患者の組み入れの模式図

3) 説明と同意

本研究のような追跡調査において、患者一人ひとりに説明し同意を取得するかは、実査上大きな問題である。収集情報は「匿名化された既存情報」のみである場合、現行の倫理指針では、対象患者からの同意取得および施設倫理委員会での審査は必ずしも要しないが、提供いただく既存情報の内容について、施設の所属長が把握する必要がある。そのため「匿名化された既存資料のみ」で追跡調査を行う際も、各施設の倫理委員会での審査が必要であり、その対応支援が必要であることが確認された。ただ本研究において、人口動態統計に基づいた死亡情報やがん登録を利用したがん罹患の利用を考えていくのであれば、患者に対し文書による説明と同意が必要となる。将来的な研究の発展可能性を鑑みると、患者一人ひとりから文書による説明と同意を取得するのがよいのでは、という意見となった。

4) 追跡方法・予後

患者エントリ日は対象病院で潰瘍性大腸炎、クローン病と確定診断がついた日とする。患者予後の確認は(1年ごとなど)定期的に行い、手術の有無、がん化の有無、死亡・生存などを確認する。予後の確認方法は手術、がん化についてはカルテ情報を、死亡・生存については人口動態統計を利用する。人口動態統計の利用は統計法に基づき行い、性別、生年月日、都道府県・市町村コード、(参考資料として原死因)によって照合を行う、などが確認された。

5) エンドポイント、調査項目

エンドポイントとしては、手術、がん化、死亡が代表的である。調査項目としては臨床調査個人票と同様な情報が必須となる。すなわち基本情報: 1. 病院名 (IDで管理可能), 2. 記入者名, 3. 記入日, 4. 患者イニシャル, 5. 生年月, 6. 性別, 7. 発症時期、患者情報: 8. これまでの手術

の有無 (あり・なし), 9. 今までの癌化の有無 <UC> 10. 重症度 (最重症時), 11. 重症度 (現在) 重症度区分は臨床調査個人票の基準に従う (軽症・中等症・重症・劇症) <CD> 10. 重症度 (最重症時), 11. 重症度 (現在) が挙げられた。なお重症度区分は CDAI を使用するか IOIBD を使用するか確認が必要である。また CDAI+ の重症度分類 (軽症・中等症・重症、難病情報センターHPに記載あり) もあるという情報もあった。

6) サンプルサイズの試算

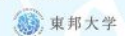
サンプルサイズを計算するにあたり条件が必要である。今回は追跡研究を想定していることから効果指標としてハザード比、統計的な条件は両側検定、有意水準 5%、検出力 80% とした。想定する疾患としてクローン病とし、エンドポイントは手術とし、手術率が患者エントリ後 5 年で 33.3% (難病情報センター資料より) とした場合のサンプルサイズを算定した。なお k 回の試算では検討対象とした要因の集団における存在率が問題となる。今回は 50% (1:1), 33% (1:2), 20% (1:4), 10% (1:9) の 4 パターンについて検討した。その結果が次表である。

患者数の試算 (2群計)

(手術率発症後5年で33.3%、集積1年、追跡3年と5年の場合)

追跡	曝露割合	50%	33%	20%	10%
5年	ハザード比1.2	2620	2787	3720	6450
	1.5	534	537	685	1140
	2.0	188	177	210	340
3年	ハザード比1.2	3788	4011	5330	9220
	1.5	772	768	970	1610
	2.0	272	252	295	460

(斜線は3000例未満)



なお上記の5年手術率を10%とした結果は以下のとおりである。

患者数の試算

(手術率発症後5年で10%、集積1年、追跡3年と5年の場合)

追跡	曝露割合	50%	33%	20%	10%
5年	ハザード比 1.2	8208	8970	11625	20300
	1.5	<u>1750</u>	<u>1662</u>	<u>2085</u>	<u>3400</u>
	2.0	<u>596</u>	<u>564</u>	<u>640</u>	<u>950</u>
3年	ハザード比 1.2	12518	13674	17690	30870
	1.5	<u>2672</u>	<u>2529</u>	<u>3160</u>	<u>5140</u>
	2.0	<u>908</u>	<u>858</u>	<u>965</u>	<u>1430</u>

(斜線は3000例未満)

東邦大学

7) 研究の実際

全国一次調査における班員病院の有病者数を確認すると、潰瘍性大腸炎約2万強、クローン病1万2千人であった。この有病者数には新規受診例(うち新規発生)のほかに、多数の長期受診例が存在する。そのため High volume center における一年間の新規患者数を聴取したところ、潰瘍性大腸炎で200人、クローン病で50人とのことであった。これをもとに試算すると10施設の High volume center で患者リクルートを行ったばあい、潰瘍性大腸炎2000人、クローン病500人が集積可能と推察される。

D. 考察

全国疫学調査の回収率は約6割と高く、病院規模(層)別で大学病院、特別階層での回収率は高い傾向にあった。今回の有病者数推計の結果を衛生行政報告例における特定医療費(指定難病)受給者証所持者数と比較すると、平成27年度(2015年度)衛生行政報告例では潰瘍性大腸炎では166,085人、クローン病では41,279人であった。特定医療費(指定難病)受給者証所持者は受給者申請が必要であり、軽症例が含まれていない可能性がある。そのため「潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療市指針(平成26年度改訂版)」に基づく本研究における推計有病者数よりも少ない人数であるとも考えられる。

本調査の限界として今回複数医療機関受診の

重複率を考慮しなかったことがあげられる。これは調査方法上の問題であり、通常の難病疫学班の調査では二次調査の情報をもとに検討が実施される。ただ平成4年調査における重複率が0.9%であり、2院以上受診する患者が大多数でないことから、重複率の影響は低いと思われる。診療所を含めなかったことによる有病者数の過小評価の問題であるが、一病院あたり有病者数は病床規模が大きくなるにつれて増加する傾向がみられる。このことから対象疾患の患者が病床規模の大きい大病院に集中して受診していると推察される。本研究の有病者数は診療所を除外しているものの、わが国の潰瘍性大腸炎、クローン病の有病者数を反映した数字になっていると考えられる。

予後調査の計画については、研究対象者のリクルート方法、説明と同意、追跡方法・予後、サンプルサイズ計算についてはほぼアイデアの整理ができたといえる。一方、研究目的、研究対象、エンドポイント、調査項目などについては臨床専門医を交えた更なる検討が臨床研究として必要であると思われる。研究デザインとしての形式的な準備がほぼ完了した現在、計画としての内容的充実が求められているといえる。今後、臨床研究として内容の充実を進め、最終的な研究計画と実施を念頭において進めていく必要があると思われる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎、クローン病の有病者数の男女別推計を目的とした全国疫学調査を、難病疫学班と合同で実施した。また、同疾患の追跡調査の可能性について、疫学・生物統計学的観点から検討した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 桑原 絵里加, 西脇 祐司 .【炎症性腸疾患
新しい考えかたに基づく実地診療の実践】 セミ
ナー 実地医家実践すべき診療のプロセス
炎症性腸疾患の疫学調査の現状 . Medical
Practice . 2016 ; 33(5):725-729.

2) 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 . 2015;144(1):19-22.

2.学会発表

1) 中村孝裕、桑原絵里加、西脇 祐司 . 炎症性
腸疾患の臨床調査個人票の電子化データを用い
た記述疫学研究(第2報) . 日本公衆衛生学会(宇
都宮、平成26年11月6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

炎症性腸疾患のリスク因子：多施設共同・症例対照研究

研究協力者 大藤 さとこ 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授

研究要旨：近年、本邦における潰瘍性大腸炎（UC）およびクローン病（CD）の患者数は増加している。その背景には、遺伝的素因、細菌・ウイルスへの感染、食物成分による腸管粘膜の異常反応、腸管の循環障害など様々な説があるものの、未だ解明には至っていない。そこで、炎症性腸疾患のリスク因子を明らかにするために、研究班班員の協力を得て、多施設共同・症例対照研究を実施した。

症例は初めて UC または CD の診断を受けた患者、対照は症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち、各症例に対し、性・年齢（5 歳階級）が対応する患者 2 人（消化器科 1 人、他科 1 人）とした。情報は、患者記入用調査票（生活習慣・生活環境、食習慣）、医師記入用調査票、および臨床調査個人票を用いて収集した。統計解析は、多重ロジスティック回帰モデル（unconditional model）を用いて、UC または CD 発症に対する各要因のオッズ比、95%信頼区間を算出した。

UC 発症リスクを増加させる要因としては、炎症性腸疾患の家族歴、禁煙、断酒、和菓子・洋菓子高摂取、ももの高摂取、鉄の高摂取、イソフラボン高摂取、ストレスイベント、などであり、UC 発症リスクを低下させる要因としては、虫垂切除歴、みかんの高摂取、いちごの高摂取、れんこん高摂取、こんにゃく高摂取、きのこ類の高摂取、ビタミン B1 の高摂取、コーヒーの高摂取、保育園・幼稚園への通園、急性胃腸炎既往、口腔衛生（はみがき）などであった。

CD 発症リスクを増加させる要因としては、虫垂切除歴、受動喫煙、アトピー性皮膚炎既往、砂糖類の高摂取、ももの高摂取、初潮年齢が 13 歳以上、流行性耳下腺炎既往、A 型性格、などであり、CD 発症リスクを低下させる要因としては、みかんの高摂取、キウイの高摂取、脂溶性食物繊維、きのこ類の高摂取、年収 700 万以上、口腔衛生（はみがき）などであった。

炎症性腸疾患の発症には、家族歴、虫垂切除歴、喫煙・飲酒習慣、食習慣、エストロゲン、をはじめとする多くの因子が関与している可能性が考えられた。

共同研究者

近藤亨子、松永一朗、福島若葉（大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学）、山上博一（大阪市立大学大学院医学研究科・消化器内科学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター・消化器内科）、長堀正和、渡辺守（東京医科歯科大学・消化器病態学）、西脇祐司（東邦大学医学部・社会医学／衛生学）、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院・消化器内科）、For the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis and for Crohn's Disease.

A. 研究目的

近年、本邦のみならず、南欧、アジア諸国など世界各地において、潰瘍性大腸炎（UC）の有病率および罹患率が上昇している^{1,2)}。その背景には、遺伝的素因、細菌・ウイルスへの感染、食物成分による腸管粘膜の異常反応、腸管の循環障害など様々な説があるものの、未だ解明には至っていない。そこで、炎症性腸疾患のリスク因子を明らかにするために、本研究班・班員の協力を得て、多施設共同・症例対照研究を実施した。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

多施設共同・症例対照研究

2. 対象

症例は、調査施設において初めて UC または CD と診断を受けた患者、とした。他院で確定診断後に紹介受診した患者の場合は、その確定診断が紹介受診前 3 ヶ月以内 (UC)、6 ヶ月以内 (CD) であれば登録可能とした。除外基準は、現在、悪性新生物を有するものとした。

対照は、症例と同じ施設に通院している他疾患患者のうち、各症例に対し性・年齢 (5 歳階級) が対応する患者 2 人とした。このうち 1 人は消化器科から、もう 1 人は他科 (整形外科、眼科、総合診療科など) から選出した。除外基準は、現在、悪性新生物を有する者、現在、1 週間以上下痢・腹痛が続いている者、炎症性腸疾患の既往がある者、とした。

調査施設に過度の負担を掛けることなく、長期的に対象者の登録を継続できるよう、各調査施設において症例と対照のセットを 1 年間に 2 セット (症例 2 人 + 対照 4 人) 登録することとした。

3. 情報収集

生活習慣、既往歴などに関する情報収集は、UC または CD のリスク因子に関する系統的レビュー^{3,4)}に基づき作成した自記式質問票を使用した。食習慣に関しては、すでに妥当性が検証されている「自記式食事歴法質問票 (DHQ : diet history questionnaire)」を使用し、過去 1 ヶ月と 1 年前の食物摂取頻度・摂取量を調査した。症例の発症時期、病状などの臨床情報は、医師記入用調査票および臨床調査個人票を用いて収集した。

4. 統計解析

解析には logistic regression model を使用し、各要因のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (95%CI) を算出した。喫煙状況について「禁煙した」と報告した者のうち、禁煙から本調査までの期間が 1 年未満の者は「現在喫煙」と扱った。飲酒状況についても、断酒から本調査までの期間が 1 年未満の者は「現在飲酒」とみなした。炎症性腸疾患の

家族歴については、UC または CD の家族歴を 2 親等以内に有する場合に「家族歴あり」と定義した。連続変数のレベル分けは、可能な限り、対照群の三分位となるように分類した。傾向性の検定では、各カテゴリーに連続した数値を割り当て、logistic regression model により p 値を算出した。

多変量解析では、症例と対照の特性比較で有意差を認めたと変数および過去の研究結果から UC または CD のリスク因子と疑われる変数 (BMI、虫垂炎既往、炎症性腸疾患の家族歴、喫煙歴、飲酒歴) を、モデルに含めた。

総ての解析は両側検定により行った。解析には、SAS Version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、大阪市立大学医学部・倫理審査委員会の承認を得た。また、必要に応じて、各調査施設においても倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. UC 症例対照研究

UC の症例対照研究は、平成 20 年 9 月から平成 26 年 3 月までの期間で対象者の登録を行った。本研究の登録基準に合致した合計 358 人 (症例 151 人、対照 207 人) の登録例のうち、調査票の回答が得られた 308 人 (症例 133 人、対照 175 人) を解析対象とした。

UC 発症と関連を認めた因子を表 1 にまとめた。UC 発症リスクを増加させる要因は、炎症性腸疾患の家族歴 (OR=3.33)、禁煙 (OR=2.36)、断酒 (OR=3.64)、和菓子高摂取 (OR=2.33)、洋菓子高摂取 (OR=2.22)、ももの高摂取 (OR=2.05)、鉄分の高摂取 (OR=2.38)、イソフラボン高摂取 (OR=2.06)、ストレスイベント (OR=1.74) などであった。UC 発症リスクを低下させる要因は、虫垂切除歴 (OR=0.30)、みかんの高摂取 (OR=0.51)、いちごの高摂取 (OR=0.41)、れんこん高摂取 (OR=0.42)、こんにゃく高摂取 (OR=0.42)、きの

こ類の高摂取 (OR=0.54) ビタミン B1 高摂取 (OR=0.50) コーヒーの高摂取 (OR=0.45) 保育園・幼稚園への通園 (OR=0.46) 急性胃腸炎既往 (OR=0.30) 口腔衛生 (はみがき) (OR=0.55) などであった。

2. CD 症例対照研究

CD の症例対照研究は、平成 23 年 10 月から平成 28 年 3 月までの期間で対象者の登録を行った。本研究の登録基準に合致した合計 279 人 (症例 116 人、対照 163 人) の登録例のうち、調査票の回答が得られた 241 人 (症例 101 人、対照 140 人) を解析対象とした。

CD 発症と関連を認めた因子を表 2 にまとめた。CD 発症リスクを増加させる要因は、虫垂切除歴 (OR=2.44) 受動喫煙 (OR=4.10) アトピー性皮膚炎既往 (OR=4.46) 砂糖類の高摂取 (OR=2.41) ももの高摂取 (OR=2.20) 初潮年齢が 13 歳以上 (OR=6.53) 流行性耳下腺炎既往 (OR=1.91) A 型性格 (OR=7.64) などであった。CD 発症リスクを低下させる要因としては、みかんの高摂取 (OR=0.33) キウイの高摂取 (OR=0.41) 脂溶性食物繊維 (OR=0.48) きのこと類の高摂取 (OR=0.27) 年収 700 万以上 (OR=0.32) 口腔衛生 (はみがき) (OR=0.31) などであった。

D. 考察

炎症性腸疾患は多因子疾患であると認識されており、そのリスク因子を解明するため、これまでにさまざまな研究が実施されてきた。しかし、「炎症性腸疾患の家族歴」や「虫垂切除歴」以外のリスク因子に関しては必ずしも明確な結論が得られていないのが現状であった⁵⁾。その背景として、所謂特定疾患に属する UC および CD は、近年患者数が増加しているとはいえ他疾患に比べると発生数が少ないため、十分な対象者数を確保した症例対照研究を実施しリスク因子を明らかにするのは困難であったこと、また、これまでの研究は Prevalent case (UC または CD の有病例) を用いた症例対照研究が多かったため、示唆されたリスク因子と結果指標 (UC または CD の発生)

との時間性が不明確であり、reverse causality (因果の逆転) の可能性を論駁することは困難であったこと、がある。そこで、本症例対照研究では、reverse causality の可能性を最小限とするため、Incident case (UC または CD の新患) の登録を採用した。

本研究の結果、UC または CD の発症と関連を認めた変数としていくつかの要因が検出されたが (表 1、表 2 参照) このうち「炎症性腸疾患の家族歴」による UC・CD リスクの増加、は過去の研究結果と一致している⁶⁾。従って、炎症性腸疾患の発症には遺伝的素因が関与していることが考えられる。

「虫垂切除歴」による UC リスクの低下および CD リスクの増加、についても過去の研究結果と同様である⁷⁾。ただし、これまでの研究では、CD の初期症状が「虫垂炎」と診断され「虫垂切除歴」と CD との関連を検出した可能性 (reverse causality) も指摘されてきた。本研究では Incident case を使用しているが、reverse causality の可能性について論駁するには、虫垂切除時の年齢と CD 発症時期との時間性について詳細に検討する必要がある。

「禁煙」による UC リスクの増加についても過去の研究結果と一致している⁷⁾。特に、本研究では、喫煙していたときの積算喫煙本数が多い者、40 歳未満での禁煙、また禁煙後の期間が 5 年以内では、発症リスクの増加が顕著であった。従って、これに該当する者が禁煙する際には、UC 発症に注意する必要がある。また、「喫煙」と CD 発症との関連については、本研究では有意な関連を認めなかった。ただし、本研究では、対象者数が少なかったことによる検出力不足が影響した可能性は否定できない。なお、本研究では「受動喫煙」による CD リスクの増加を認めており、これは「喫煙」と CD リスクの増加に関する過去の報告を支持する所見であるかもしれない。「受動喫煙」と CD 発症との関連については、これまであまり報告がなく、今後の研究結果の蓄積が必要である。

食習慣では、「菓子類」の高摂取で UC リスクの

増加、「砂糖類」の高摂取で CD リスクの増加を認めた。これまでの研究では、「砂糖類」の高摂取で炎症性腸疾患の発症が増加することが報告されており⁸⁾、これに一致する所見であると考えられる。また、糖類の代謝に関連するビタミン B1 を多く摂取していた者では、UC リスクが低下しており、糖類の蓄積が UC 発症に関与しているのかもしれない。このほか、これまでの研究では、「蛋白質」や「脂肪」の高摂取による炎症性腸疾患の発症リスクの増加や「果物・野菜」や「食物繊維」の高摂取による発症リスクの低下が示唆されていたが⁶⁾、本研究ではその一部（みかん、いちご、りんご、こんにゃく、きのこ類の高摂取による UC 発症リスクの低下、およびみかん、キウイ、きのこ類の高摂取による CD 発症リスクの低下）のみ一致した所見を認めた。一般に、食事と炎症性腸疾患の発症との関連を検討するための研究は、実施が大変難しい。その理由には、食習慣の poor recall、消化器症状のために診断前でも食習慣を無意識に変えている可能性、などが挙げられる。本研究では Incident case(UC または CD の新患)を対象とした症例対照研究を行うことによりこれらが生じる可能性を最小限とするよう配慮したが、本研究で関連を検出した食事因子の一部には一般的に炎症性腸疾患の患者が摂食するのを控えるよう指導されている食品も含まれている。従って、これらの食事因子の一部が reverse causality により関連を検出したにすぎないという可能性も否定できない。これら食事因子と炎症性腸疾患の発症との関連について結論を得るには、前向きコホート研究での検証が必要であろう。

これまでの研究では、「経口避妊薬」や「ホルモン補充療法」が、炎症性腸疾患の発症リスクを増加させる可能性が報告されてきた。メタアナリシスでも、「経口避妊薬」の使用者では、UC の発症リスクが 1.53 倍、CD の発症リスクが 1.51 倍増加することが報告されている⁹⁾。イソフラボンは、エストロゲンと同様の構造を有することから、食事性エストロゲンとも呼ばれている。本研究では、「イソフラボン」の高摂取者（特に女性）では潰

瘍性大腸炎の発症リスクが約 2 倍に増加した¹⁰⁾。ただし、イソフラボンと UC 発症との関連については、本研究報告がはじめてであり、この関連について結論を得るには、今後の研究結果の蓄積が必要である。しかし、炎症性腸疾患の家族歴を有する女性は、念のため、「イソフラボン」をとりすぎないように注意することが得策であるかもしれない。

衛生仮説とは、衛生環境が改善されたことにより、免疫能が発達する幼少期の細菌・ウイルス感染が減少し、免疫能が十分に成熟しなかった結果、炎症性腸疾患の発症が増加しているという仮説である。この仮説は、衛生環境が整った国に移住した者を対象とした研究や、「socioeconomic status が高いほど炎症性腸疾患の発症リスクが高い」という研究結果から示唆されてきたものである¹¹⁾。しかし、本研究では衛生仮説に関連する様々な要因について検討したが、衛生仮説を支持する一貫した関連は認めなかった。日本という単一の地域で実施した研究では、衛生環境が似通っており、衛生環境による関連を検出しえなかった可能性は否定できない。しかし、衛生仮説といっても、多くの衛生指標で一貫した関連を示すことは極めて困難である。また、幼少期のどの時点における衛生環境が炎症性腸疾患の発症に影響するのかどうかも未だ明らかではない。従って、衛生仮説を検証するには、衛生環境が様々な集団を対象とした研究により、様々な角度から調査検討することが必要であろう。

炎症性腸疾患は、近年患者数が増加してきたとはいえ、稀少性という特性を有する疾患のため、リスク因子に関する報告数は他疾患と比べて明らかに少ない。しかし、炎症性腸疾患の発症に対するリスク因子の解明は、疾患の一次予防につながる。炎症性腸疾患の新たな発症者を可能な限り予防するため、リスク因子に関する研究結果を蓄積していくことが必要であろう。

E. 結論

UC および CD の発症関連要因を明らかにするた

め、症例対照研究を実施した。これら疾患の発症には、炎症性腸疾患の家族歴、虫垂切除歴、喫煙・飲酒習慣、食習慣、エストロゲン、をはじめとする多くの因子が関与している可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterol* 2004; 126: 1504-17.
- 2) Cosnes J et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2011; 140: 17856-94.
- 3) 大藤 さとこ、他 . 潰瘍性大腸炎のリスク要因に関する検討 (文献的考察と研究計画). 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班 平成 18 年度総括・分担研究報告書・ pp169-83.
- 4) 廣田 良夫、他 . クロウン病の発症関連因子に関する検討 (文献的考察と研究計画). 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班 平成 22 年度総括・分担研究報告書・ pp27-44.
- 5) 大藤 さとこ .【炎症性腸疾患のいま】 疫学と研究の進展 炎症性腸疾患の疫学 わが国と欧米を比較して(解説/特集) . 医学のあゆみ 2016; 256(10):1003-1007.
- 6) 大藤 さとこ、他 .炎症性腸疾患の危険因子 . 日本臨床 2012; 70(s1): 52-55.
- 7) 大藤 さとこ .【炎症性腸疾患 - 病態研究から標的治療への展開 - 】 発症に関与するリスク因子解明 . 最新医学 2015; 70(2): 195-204.
- 8) 大藤 さとこ、他 for The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis : 潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究 .大腸疾患 NOW 2009;177-82 .

- 9) Cornish JA, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394-2400.
- 10) Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PLoS One*. 2014;9(10):e110270.
- 11) Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat. Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 205-17.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) 大藤さとこ .【炎症性腸疾患のいま】 疫学と研究の進展 炎症性腸疾患の疫学 わが国と欧米を比較して(解説/特集) . 医学のあゆみ 2016; 256(10):1003-1007.
- 2) Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PLoS One*. 2014;9(10):e110270.
- 3) 大藤 さとこ .【炎症性腸疾患 - 病態研究から標的治療への展開 - 】 発症に関与するリスク因子解明 . 最新医学 2015; 70(2): 195-204.
- 4) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 .【ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開】 炎症性腸疾患のリスク因子(解説/特集) . 成人病と生活習慣病 2014; 44(3): 256-260.

5) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 .【炎症性腸疾患攻略の手引き-これだけは知っておきたい!】ここまでわかってきた炎症性腸疾患の疫学と病態 今後の課題は? 炎症性腸疾患の疫学(解説/特集). *Medicina* 2014; 51(6): 994-996.

6) 大藤 さとこ、渡辺 憲治、廣田 良夫 .【潰瘍性大腸炎・クローン病 実地医家は増え続ける患者をどのように診ていくか】 セミナー/実地医家が知っておくべき実地診療に必要な診断プロセス 炎症性腸疾患はなぜ、増えているのか? 疫学と環境因子 . *Medical Practice* 2012;29(7);1119-1120.

7) 大藤 さとこ、乾 未来、井手 悠一郎、福島 若葉、廣田 良夫 . 炎症性腸疾患の危険因子 . *日本臨床* 2012; 70(s1): 52-55.

8) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 .【潰瘍性大腸炎 長期経過観察例の諸問題】再燃の因子となるものは? *臨床消化器内科* 2011; 26(8): 1115-24.

9) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、押谷 伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守 .【わが国の IBD の実態をみる 疫学研究より】潰瘍性大腸炎のリスク因子 多施設共同・症例対照研究より . *IBD Research* 2009; 3(4): 271-6.

10) 武林 亨、朝倉 敬子、大藤 さとこ、福島若葉、廣田 良夫 :【これからの IBD 研究における研究班の使命は】 総括的疫学解析による疾病構造変化の追究 . *IBD Research* 2008; 2(1): 28-37.

11) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、押谷 伸英、渡辺 憲治、長堀 正和、渡辺 守 The Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis : 潰瘍性大腸炎のリスク因子に関する症例対照研究 . *大腸疾患 NOW* 2009 ; 177-82 .

2 . 学会発表

1) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 . イソフラボン摂取と潰瘍性大腸炎発生との関連 . 日本公衆衛生学会 (宇都宮、平成 26 年 11 月 6 日)

2) 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、for the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. 日本疫学会 (名古屋、平成 27 年 1 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
なし
- 2 . 実用新案登録
なし
- 3 . その他

表 1 . 潰瘍性大腸炎の発症と示唆される各要因との関連

要因	本研究結果	過去の報告
炎症性腸疾患の家族歴	OR=3.33*	増加
虫垂切除歴	OR=0.30**	低下
過去喫煙 (禁煙)	OR=2.36**	増加

現在喫煙	OR=0.60	低下？
過去飲酒（断酒）	OR=3.64**	-
食事		
砂糖類	砂糖類：OR=0.71 和菓子：OR=2.33** 洋菓子：OR=2.22**	増加？
蛋白質	蛋白質：OR=0.81	増加？
脂肪、脂肪酸	脂質：OR=0.63	増加？
果物、野菜	果実類：OR=0.91 みかん：OR=0.51* いちご：OR=0.41* もも：OR=2.05** 緑黄色野菜：OR=0.76 その他の野菜：OR=0.73	低下？
食物繊維	食物繊維：OR=1.08 れんこん：OR=0.42** こんにゃく：OR=0.42** きのこ類：OR=0.54*	低下？
微量元素/ビタミン	鉄：OR=2.38** ビタミンB1：OR=0.50**	-
飲料	コーヒー：OR=0.45**	低下？
イソフラボン	OR=2.06**	-
エストロゲン	経口避妊薬：OR=1.42	増加
母乳	OR=1.11	低下
衛生仮説		
兄弟数	OR=1.65	低下？
社会経済学的状況	年収700万以上：OR=1.32	増加？
保育園・幼稚園への通園	OR=0.46*	-
急性胃腸炎既往	OR=0.30**	-
口腔衛生（はみがき）	OR=0.55*	-
ストレスイベント	OR=1.69**	増加？

* P<0.1, ** P<0.05

表2．クローン病の発症と示唆される各要因との関連

要因	本研究結果	過去の報告
炎症性腸疾患の家族歴	OR=3.54	増加
虫垂切除歴	OR=2.44*	増加？

過去喫煙（禁煙）	OR=1.95	増加
現在喫煙	OR=1.29	増加
受動喫煙	OR=4.10**	-
アトピー性皮膚炎既往	OR=4.46**	-
食事		
砂糖類	砂糖類：OR=2.41**	増加？
蛋白質	蛋白質：OR=1.77	増加？
脂肪、脂肪酸	脂質：OR=0.92	増加？
果物、野菜	果実類：OR=0.85	低下？
	みかん：OR=0.33**	
	もも：OR=2.20**	
	キウイ：OR=0.41**	
	緑黄色野菜：OR=0.76	
	その他の野菜：OR=0.73	
食物繊維	食物繊維：OR=0.61	低下？
	脂溶性食物繊維：OR=0.48*	
	きのこ類：OR=0.27**	
エストロゲン	経口避妊薬：OR=5.49	増加
	初潮年齢 13 歳以上：OR=6.53**	
母乳	OR=0.67	低下
衛生仮説		
兄弟数	OR=0.44	低下？
社会経済学的状況	年収 700 万以上：OR=0.32**	増加？
流行性耳下腺炎既往	OR=1.91**	-
口腔衛生（はみがき）	OR=0.31**	-
A 型性格	OR=7.64**	-

* P<0.1, ** P<0.05

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
総合研究報告書（平成 26 年度～平成 28 年度）

国民・患者・一般医に対する啓発・専門医育成プロジェクト

研究分担者 長堀正和¹⁾、松岡克善²⁾ 東京医科歯科大学消化器内科 特任准教授¹⁾、講師²⁾

研究要旨：本プロジェクトは炎症性腸疾患（IBD）の診断・治療・予後・管理等に関する知識等を、国民・患者およびその家族、また、一般臨床医・医療従事者に広く普及することと同時に、IBD 専門医を育成するプログラムを創成することを目的とした活動である。本研究期間に、国民・患者および家族を対象とし4つのトピックに関して情報冊子を作成した。また、一般臨床医向けに「一目で分かる IBD」の改訂を行った。これらの資料はいずれも研究班ホームページで公開している。さらに、web 上での教育機会の提供のために e-learning を日本炎症性腸疾患学会（JSIBD）と共同で開発した。

IBD 専門医を育成するプログラムを創成するに当たり、北海道地区において、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している。このシステムにより、IBD 専門施設と一般医との間での患者情報に関する共有が容易となるだけでなく、専門医の数や、診療上の役割に関するニーズが明らかになることが期待される。また、導入に要するコストに問題が解決されれば、他地区での導入が可能であることが明らかとなった。また、新難病法において都道府県ごとに行われる難病指定医研修の参加医師は、IBD 専門医育成の候補の1つと考えられた。今後、JSIBD と連携し、難病拠点病院を中心とした専門医育成を検討していく予定である。

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）

竹内健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）

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）

藤井久男（吉田病院消化器内視鏡・IBD センター）

中村志郎（兵庫医科大学内科学下部消化管科）

穂苅量太（防衛医科大学・内科）

金井隆典（慶應義塾大学医学部・消化器内科）

A. 研究目的

本プロジェクトは炎症性腸疾患（IBD）の診断・治療・予後・管理等に関する知識、特に本研究班における研究成果を、国民・患者およびその家族、また、一般臨床医・医療従事者に広く普及することと同時に、IBD 専門医を育成するプログラムを

創成することを目的とする。

B. 研究方法

1. 国民・患者（および家族）・一般医に対する啓発・広報活動

国民・患者（および家族）にとって必要な IBD に関する知識についての啓発のために、診療状況に応じたトピックについて段階的に情報冊子を作成した。また、一般臨床医向けに IBD の診断・治療・病態を視覚的に理解できるようにするために「ひと目でわかる IBD」を作成した。これら作成した冊子は、すべて研究班のホームページから閲覧・ダウンロードできるようにした。

治療指針やガイドラインだけでは解決できない課題について、e-learning を日本炎症性腸疾患学会（JSIBD）と共同で作成した。

2. 専門医育成プログラム創設

IBD 専門医（内科医および外科医）が必要とされることは自明であるが、実際の育成プログラムに関しては前例がなく、まずは、北海道地区において、クラウド型電子カルテシステムを用いたコホート研究を継続し、このシステムの研究目的として、専門医の必要数や、診療上の役割に関するニーズを明らかにしようとした。

（倫理面への配慮）

アンケート等の患者から得られた情報に関する情報の公表に際しては、個人が同定できる内容は含まれない。「北海道地区 IBD 診療ネットワーク」は「厚生労働省 医療情報システムの」安全管理ガイドライン」等の関連ガイドラインを遵守し、患者情報の取り扱いに関して十分に保護体制をとって行われている。

C. 研究結果

1. 国民・患者（および家族）・一般医に対する啓発・広報活動

1) 情報冊子の作成

本研究期間中に「潰瘍性大腸炎の皆さんへ 知っておきたい治療に必要な基礎知識」（図 1）、「クローン病の皆さんへ 知っておきたい治療に必要な基礎知識」（図 2）、「妊娠を迎える炎症性腸疾患患者さんへ 知っておきたい基礎知識 Q&A」（図 3）、「炎症性腸疾患の手術について Q&A」（図 4）の 4 つのトピックについて、患者・家族向けの情報冊子を作成した。これらはいずれも研究班のホームページ (<http://ibd-japan.org/>) から閲覧・ダウンロードが可能である。

さらに一般臨床医向けに「ひと目でわかる IBD」の改訂を行った（図 5）。潰瘍性大腸炎、クローン病の疫学・診断・病態・臨床像・治療・予後について基本的な事項を視覚的に理解できる構成になっている。この資料は研究班のホームページより申請すればスライド形式で入手可能であり、難病指定研修会、院内勉強会、薬剤師会、患者会、看護学校、医学部学生といった場で講演資料とし

ても活用されている。

図 1 潰瘍性大腸炎の皆さんへ - 知っておきたい治療に必要な基礎知識

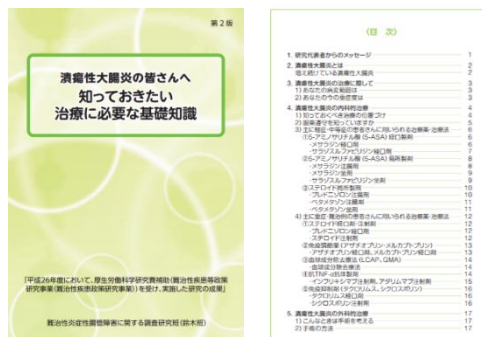


図 2 クローン病の皆さんへ - 知っておきたい治療に必要な基礎知識

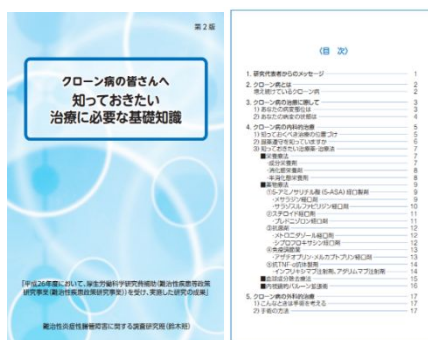


図 3 -妊娠を考える炎症性腸疾患患者さんへ - 知っておきたい基礎知識 Q & A



図 4 炎症性腸疾患の手術について Q & A

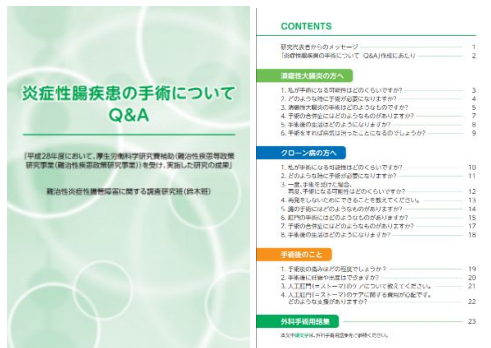


図5 ひと目でわかる IBD



2) e-learning 作成

IBD を専門としない消化器医にとって治療指針、ガイドラインによって基本原則は習得することは可能であるが、それらだけでは解決できない状況も日常臨床では遭遇し得る。そこで、web 上での教育機会を提供するために e-learning を作成し、研究班のホームページで公開した。症例ベースの設問を multiple choice 形式で解答した後に、解説を通じて学習できるシステムである。診断 15 問、治療 12 問、疫学・予後 6 問を作成した。今後も順次、設問を拡充していく予定である。

2. 専門医育成プログラム創設

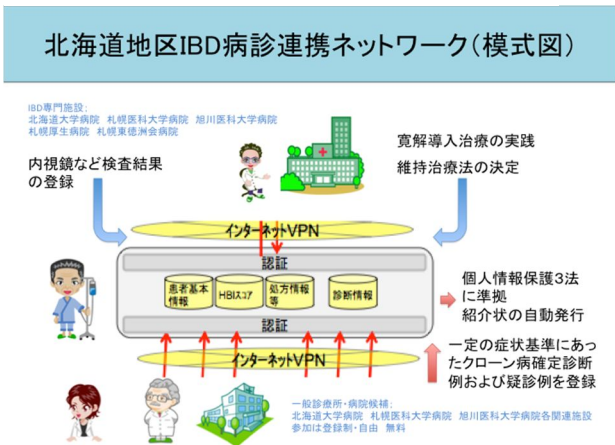
北海道地区 IBD 診療ネットワークは、クラウド型電子カルテシステムを用い、IBD 専門施設と一般医との間での双方向に容易に患者情報を共有するシステムである(図6)。詳細は本プロジェクトの共同研究者(藤谷幹浩:旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野)より報告されるが、本システムの活用実態からクローン病疑いの患者における確定診断および治療方法の変更に関してニーズがあると思われた。

D. 考察

1. 国民・患者(および家族)・一般医に対する啓発・広報活動

班会議からのオフィシャルな情報の発信は、患者・国民のニーズに合致しているものと考えられた。これらのツールを活用することで、国民・患者・家族に疾患に対する正しい知識について啓発

図6 北海道地区 IBD 診療ネットワーク



することが可能になると考えられる。また、多忙な外来診療において補助的なツールとしても活用可能と考えている。その結果、IBD 患者さんの管理の向上が期待できる。

「ひと目でわかる IBD」については、各種の講演会や勉強会での使用可能と考えられ、IBD の正確な知識の普及に活用することで、診断・治療の向上に寄与できると考えている。

2. 専門医育成プログラム創設

北海道地区 IBD 診療ネットワークが同地域のみでなく、全国のあらゆる地区で同様のシステムが有用かは検討が必要と思われ、来年度は首都圏での活用を開始し、同様の検討を行う予定である。

また、日本専門医機構が実施する「新専門医制度」との位置関係や、厚生科学審議会疾病対策部会が提唱する「難病の医療提供体制の在り方」との整合性を考慮しつつ、日本炎症性腸疾患学会との協力を視野に入れながら、IBD 専門医育成プログラムの創設を目指していく。

E. 結論

1. 国民・患者(および家族)・一般医に対する啓発・広報活動

国民・患者(および家族)・一般医に対する啓発・広報活動に関しては、今後、更新される診療ガイドラインや治療指針も含めて、IBD における研究や診療内容の進歩に伴い、今後も提供する情報

を適時、アップデートし、研究班 HP 等にて公開していくことが重要と思われた。

2. 専門医育成プログラム創設

IBD 専門医育成プログラムの創成は容易ではないが、その育成対象となる消化器医（内科医および外科医）として、新難病法において各都道府県ごとに行われる難病指定医研修の参加医師が候補の1つと考えられ、本年度の千葉県での研修の講演を皮切りに、全国都道府県での研修会でも同様に、「一目でわかる IBD」（第二版）」を活用していくことが可能と思われた。また、本年度中に開設される研究班 HP 上にて、新たな情報の提供や、炎症性腸疾患学会（JSIBD）とも連携し、E-learning などの教育システムを構築していくことが重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y : Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan. *J Gastroenterol.* (Epub ahead of print). 2016
2. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Fujioka T, Araki A, Watanabe M : Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy. *Journal of Gastroenterology.* (Epub ahead of print). 2016
3. Nagaishi T, Watabe T, Jose N, Tokai A, Fujii T, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M : Epithelial

Nuclear Factor- κ B Activation in Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Carcinogenesis. *Digestion.* 93(1):40-46, 2016

4. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group : Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 10(11): 1259-1266, 2016
5. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T : Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 151(6):1122-1130, 2016
6. Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, Naganuma M, Sato T, Takada T, Tsuji H, Kushiro A, Nomoto K, Kanai T : A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 22: 2802-2810, 2016
7. 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, Kanai T : Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission. *Digestion*. 93: 66-71, 2016
8. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T : Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Dig Endosc*. 28: 665-70, 2016
 9. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T : The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is Useful to Predict Medium- to Long-Term Prognosis in Ulcerative Colitis Patients with Clinical Remission. *J Crohns Colitis*. 10: 1303-9, 2016
 10. Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, Mori K, Kitazume MT, Shimamura K, Nakamoto N, Matsuoka K, Ebinuma H, Naganuma M, Kanai T : Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages. *Immunol Lett*. 176: 18-27, 2016
 11. Ijiri M, Fujiya M (correspondence), Ueno N, Kashima S, Watari T, Fujii S, Okumura T. Syphilis infection throughout the whole gastrointestinal tract. *Endoscopy* (in press)
 12. Konishi H, Fujiya M (correspondence, equal contributor), Tanaka H, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, Akutsu H, Tanabe H, Kohgo Y. Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK mediated apoptosis. *Nature Communications* 7:12365, 2016.
 13. Iwama T, Sakatani A, Fujiya M (correspondence), 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* 8:2, 2016.
 14. Takenaka K, 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): 1832-1838, 2015
 15. 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
 16. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T : An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 15: 163, 2015.
 17. Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, Mori M, Suzuki H, Uo M, Hashimoto M, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S,

- Kitazume MT, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T, Kanai T : Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Patients with Ulcerative Colitis in Remission. *PLoS One*. 10: e014071, 2015
18. 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: 1775-83, 2015
 19. Takayama T, Okamoto S, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Bessho R, Hibi T, Kanai T : Computer-Aided Prediction of Long-Term Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis after Cytoapheresis Therapy. *PLoS One*. 10: e0131197, 2015
 20. Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T : Combination therapy with infliximab and thiopurine compared to infliximab monotherapy in maintaining remission of postoperative Crohn's disease. *Digestion*. 91: 233-8, 2015
 21. 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 inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Clin Nutr*. 34: 1202-9, 2015
 22. Moriichi K, Fujiya M (correspondence), Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Inaba Y, Ito T, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y. Quantification of autofluorescence imaging can accurately and objectively assess the severity of ulcerative colitis. *International Journal of Colorectal Diseases* 30(12):1639-43, 2015.
 23. Tanaka K, Fujiya M (correspondence), Konishi H, Ueno N, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 27;467(4):847-52, 2015.
 24. 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 (Baltimore)*, 94(37):e1500, 2015.
 25. Kashima S, Fujiya M (correspondence), Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic *Lactobacillus brevis*, improves the fibrosis in murine colitis. *Translational Research* 166(2):163-175, 2015.
 26. Ando K, Fujiya M (correspondence), Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Ohtake T, Kohgo Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 improves the intestinal injury by regulating apoptosis via trefoil factor 2 in mice with anti-CD3-induced enteritis. *Inflammatory Bowel Diseases* 21(7):1541-52, 2015.
 27. Konishi H, Fujiya M (correspondence),

- Kohgo Y. Host-Microbe Interactions via Membrane Transport Systems. *Environ Microbiol* 17(4):931-7, 2015.
28. Saito E, Nagahori M, Fujii T, Otsuka K, Watanabe M : Efficacy of salvage therapy and its effect on operative outcomes in patients with ulcerative colitis. *Digestion*. 89(1): 55-60, 2014
 29. Fujii T, Naganuma M, Kitazume Y, Saito E, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M : Advancing magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Digestion*. 89(1): 24-30, 2014
 30. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M : Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 147(2): 334-342, 2014
 31. Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y, for the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis : Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan. *PloS One*. 9(10): 110270, 2014
 32. 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 Behcet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 49(1): 156-162, 2014
 33. Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M : A randomized clinical trial of mesalazine suppository: the usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings. *J Crohns Colitis*. 8: 1444-53, 2014
 34. Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T : Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 1426-34, 2014
 35. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T : Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 1820-7, 2014
 36. Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, Hibi T : A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis*. 8: 981-91, 2014
 37. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T : Modified bowel preparation regimen for use in

- second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc.* 26: 665-72, 2014
38. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T : Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90:130-6, 2014
39. Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T : Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab. *Digestion.* 89: 201-8, 2014
40. Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE : NFIL3-Deficient Mice Develop Microbiota-Dependent, IL-12/23-Driven Spontaneous. *Colitis J Immunol.* 192: 1918-27, 2014
41. Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T : Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation. *PLoS One.* 2:9 e84619, 2014
42. Fujiya M, Konishi H, Kamel M.K.M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. microRNA-18a induces apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Oncogene* 33(40):4847-56, 2014.
- 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

診療ガイドラインの作成・改訂

研究協力者 上野文昭 大船中央病院消化器・IBD センター 特別顧問

研究要旨：初版の潰瘍性大腸炎およびクローン病診療ガイドラインを統合し、新しい開発手法を採択した炎症性腸疾患ガイドラインの策定作業が、日本消化器病学会との共同プロジェクトとして進められ、2016年10月に「炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2016」が公開された。腸管ペーチェット病に関して、ペーチェット病に関する調査研究班（水木班）の協力の下に、診療ガイドラインの作成作業が進行中である。また、関節リウマチ（RA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成に関する研究班との共同作業で、診療ガイドライン案が作成された。

共同研究者

渡邊聡明（東京大外科）
松井敏幸（福岡大筑紫病院消化器内科）
渡辺守（東京医科歯科大消化器内科）
井上詠（慶應義塾大予防医療センター）
小俣富美雄（聖路加国際病院）
加藤順（和歌山県立医大第2内科）
金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）
国崎玲子（横浜市大市民総合医療センターIBDセンター）
小金井一隆（横浜市立市民病院外科）
小林清典（北里大新世紀医療開発センター）
小林健二（亀田京橋クリニック）
猿田雅之（慈恵医大消化器内科）
高橋賢一（東北労災病院大腸肛門外科）
仲瀬裕志（京都大消化器内科）
長堀正和（東京医科歯科大消化器内科）
野口善令（名古屋第2赤十字病院総合内科）
平井郁仁（福岡大筑紫病院消化器内科）
本谷聡（札幌厚生病院IBDセンター）
渡辺憲治（大阪市立総合医療センター消化器内科）
鈴木康夫（東邦大医療センター佐倉病院消化器内科）
小林拓（北里大炎症性腸疾患先進治療センター）
松岡克善（東京医科歯科大消化器内科）
久松理一（杏林大第三内科）
谷他諭史（名古屋市立大消化器内科）
新井勝大（国立成育医療センター器病態系内科学部消化器科）
岳野光洋（日本医科大リウマチ膠原病内科）
松本主之（岩田医大消化器内科消化管分野）
穂苅量太（防衛医大消化器内科）

齋藤 滋（富山大産科婦人科）

A．研究目的

炎症性腸疾患（IBD）の診療に携わる医療提供者とIBD患者を支援するために、初版の潰瘍性大腸炎（UC）診療ガイドラインとクローン病（CD）診療ガイドラインの推奨指標を、新たなエビデンスを基に改訂を加え、最近の診療の実態を反映させた適切な診療指標を提供することを目的とした。

腸管ペーチェット病に関しては、新規承認された治療法を反映させたコンセンサス・ステートメントを開発し、一般医家および一般消化器内科医を対象に疾患に対する知識の普及と基本的な診療のガイドラインの作成を目指した。

また、関節リウマチ（RA）や炎症性腸疾患（IBD）罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成し、妊娠・授乳期の安全で適正な診療指標を提供することを目的とした。

B．研究方法

改訂作業は日本消化器病学会との共同の下に行われ、UCとCDを統合したIBD診療ガイドラインとした。診療ガイドライン開発手法として世界標準となってきたGRADEシステムに準じた方法を採用した。

2疾患を併合するため初版よりも大幅にクリニカルクエスション（CQ）の絞り込みを行った。CQに関連性のある文献の1次検索は委託業者によって行われ、担当委員が2次選別を行い、個々に文献を入手した。

担当委員がCQに対応する推奨草案を作成し、メール上の意見交換と2回の会議上での討論を経て推奨ステートメント最終案が取り纏められた。

診療行為に関するステートメントの推奨の強さは、エビデンスの確かさ(エビデンスレベル)、患者の価値観や好み、有益性と有害性の評価、コストや資源の利用を検討しながら、Delphi法を用いて作成委員の投票により決定した。

すなわちステートメントの適切性を9段階評価し(9が最も適切、1が最も不適切)、13名の委員の評価の中央値が9または8である場合を強い推奨とし、7の場合を弱い推奨(提案)、6以下はステートメントを再検討することとした。

作成委員会案が評価委員会に諮られ、作成委員会にフィードバックされた。この内容につき、担当委員が必要に応じた修正・加筆を行い、作成委員会修正案を作成した。また、推奨指標に基づいてUCおよびCDの各病態における診療アルゴリズムを作成した。

最終的にCQ、これに対応する推奨ステートメント、解説文、そして引用文献を確定した。推奨ステートメントにはエビデンスレベルとDelphi中央値、引用論文には研究デザインを付記した。最終案は本研究班を構成するIBD専門医にメール配信され、内部審査を経た。現在に全文の英文化を進めている。

腸管ペーチェット病の診療ガイドラインは、ペーチェット病研究班(水木班)より協力の要請を受け、本研究班のプロジェクトリーダーが参加し、両班による共同開発が開始された。基本的方針として、ペーチェット病の概要、病態、疫学、主症状、副症状、特殊型、および診断基準・重症度分類に関して簡潔にまとめを記載する。眼症状は治療に限定してCQを作成するが、眼症状以外の主症状や副症状、特殊型の症状、所見に関しては、診断に関するCQも作成する。希少疾患であるためシステマティックレビューは行わないが、CQに対してそれぞれ検索、解説する。フォーマルコンセンサスの形成は、基本的にはDelphi法で行うが、各推奨文に対しパネリストが直接討論(round table discussion)も行う。研究班のホームページを用いたパブリックコメントを求めるなどの取り決めを行った。

IBD罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療方針の策定に当たっては、当初、関節リウマチ(RA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針の作成当班(齋藤班)より協力の要請があり本研究班2名が齋藤班に参加し、共同開発を行った。CQに対する推奨ステートメント案が文献エビデンスに基づいて作成され、本研究班関係者により複数回の審査を受け、修正が図られた。

(倫理面への配慮)本研究の性質上、倫理面で

の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

改訂IBD診療ガイドラインにおいては、疾患概念、臨床像、診断、治療総論、IBDに対する治療介入法、UCの治療、CDの治療、消化管合併症、がんサーベイランス、特殊状況のIBDの9カテゴリーで、合計60項目のクリニカルクエスション(CQ)を策定し、これらに対して文献エビデンスを基に推奨ステートメントと解説文が作成された。

推奨の強さを決定するためのDelphi評価では、122の推奨ステートメントのうち32項目は推奨の強さを提示する必要がないと判断され、残る90項目につきDelphi評価が行われた。うち83項目は中央値8以上で強い推奨が得られ、7項目は中央値7で弱い推奨となり、中央値6以下の項目はなかった。ただし6項目では最高値と最低値の幅が4以上となり評価が分かれたため、再検討を要した。

これらの推奨の強さを付記した作成委員会案が評価委員会に提出され、複数回の修正の後、最終案が確定した。推奨ステートメントにはエビデンスレベルとDelphi評価中央値が付記された。

また、最終決定した推奨ステートメントを反映した診療アルゴリズム(フローチャート)が、UCおよびCDの診断と各病態における治療に関して作成された。IBDの病態は複雑で、アルゴリズムはUCの診断1、治療4、CDの診断1、治療3の計9図が作成された。

完成した診療ガイドラインは、「炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン2016」と題した出版物として公開された。

腸管ペーチェット病に対する診療ガイドラインでは、消化器医やリウマチ医などから構成される作成ワーキンググループを立ち上げ、同委員によるCQのたたき台作成が終了した。

IBD罹患女性患者の妊娠、出産を考えた診療指標は、本研究班関係者の意見を反映した最終案が策定された。

D. 考察

日本消化器病学会主導で、各種消化器疾患の診療ガイドラインの作成・改訂が行われており、IBD診療ガイドラインも本研究班が全面的に協力する形で策定された。その開発方法は世界的に主流となりつつあるGRADEシステムに準じた方法が採択されている。GRADEシステムでは、推奨の強さがエビデンスだけでなく種々の価値観を勘案するため、より実臨床に則しているという観点からは優れた方法と言える。

その一方で、GRADEシステムではきわめて厳密

な文献エビデンスの吟味が要求される。また単一研究によって得られたエビデンスではなく、系統的レビュー（メタ解析）による質の高いエビデンスに基づいて推奨指標を作成するのが通常である。この作業は臨床医の能力と労力を超えるものであり、諸外国では臨床疫学の専門家が担当するのが通常である。臨床専門医がこの作業を担当している日本の診療ガイドライン開発では、明確にGRADE システムを標榜することが困難となり、GRADE に準じた開発手法とし、柔軟な運用を行うこととなった。

文献エビデンスの入手に際して最大の問題は財源であった。本研究班からの資金提供は期待できず、また消化器病学会からの財源は文献1次検索の段階で枯渇した。そのため担当委員が個々の施設で文献資料を収集するという不測の事態となり、無償の労力と時間の提供に加え大きな負担を強いることとなった。今後の健全な診療ガイドライン開発のために、臨床疫学専門家の参加と財源の確保が大きな課題として残った。

また、GRADE システムを採用した海外の診療ガイドラインでは、質の高いエビデンスの存在する項目に限定した推奨指標を作成する傾向にある。今回開発した IBD 診療ガイドラインは、診療現場にできる限り網羅的な推奨指標を提供する意図があり、GRADE システムの手法とは相いれない場合が少なくなかった。一部の治療に関する項目を除き、GRADE システムに準じたとは言いがたい面もある。

腸管ペーチェット病に対する治療は、抗 TNF α 抗体製剤の承認などにより、大きく変わりつつあり、実臨床に適した診療ガイドライン作成が望まれている。一方でペーチェット病、特に特殊型は希少疾患であるため文献的なエビデンスは十分とは言えない。これらの状況を踏まえて鈴木班と水木班が共同で専門医によるコンセンサスをもとに診療ガイドラインを作成することは、一般医家および一般消化器内科医に腸管型ペーチェットに対する診断および治療の知識の普及につながり、最終的には患者への貢献となることが期待される。

IBD の治療薬は多彩であるが、このうちステロイド剤、免疫調節薬、生物学的製剤などは、自己免疫性疾患をはじめとした他疾患の治療薬と共通する。今回の妊娠、出産時の治療に関する研究では、関節リウマチ（RA）罹患女性患者を含む診療指標の策定が図られたが、妊娠、出産が問題となる年齢層を考えると、IBD においてより深刻な問題と言える。患者のみならず、医療提供者側も漠然とした不安を抱いて、不適切な治療が行われることが少なくない現状から考えて、文献エビデ

ンスと専門医の見解に基づいた妥当性の高い診療指標を提供することは有意義と考えられる。

E．結論

IBD 診療ガイドラインが日本消化器病学会と共同で開発され、公開された。UC および CD 診療ガイドライン初版とは作成方法が異なるため、改訂というよりも、むしろ新規作成に近い内容となった。

鈴木班と水木班が共同で腸管型ペーチェット病診療ガイドラインの作成に着手し、基本骨格が完成した。

IBD 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた診療ガイドラインの最終案が策定された。

F．健康危険情報 なし

G．研究発表 現時点で未発表

H．知的財産権の出願・登録状況

- 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

潰瘍性大腸炎治療・クローン病治療指針改訂

分担研究者 中村志郎¹、松井敏幸²

兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座（内科部門）¹、福岡大学筑紫病院 消化器内科²
役職 教授^{1,2}

研究要旨：治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎とクローン病の治療指針の改訂を行った。**潰瘍性大腸炎**では、新規薬剤としてペンタサ顆粒[®]、アザニン[®]、リアルダ錠[®]を追記された。安全対策として、抗 TNF- 抗体製剤導入前の結核スクリーニング、PCP(ニューモシチス)肺炎に対する ST 合剤の予防投与、癌既往あるいは併発患者に対する免疫抑制系薬剤使用上の注意(クローン病でも同様)、タクロリムスの長期使用に伴う腎障害などについて注意喚起した。外科治療指針では、回腸嚢炎治療指針において、標準治療抵抗例の内科治療内容を修正した。**クローン病治療指**では、新規薬剤として、ペンタサ顆粒[®]、アザニン[®]、ブデソニド(ゼンタコート[®])、効能追加としてアダリムマブの効果減弱例に対する増量が追記された。栄養療法で使用する経腸栄養剤の選択についても詳細を追記した。外科治療指針では、周術期管理にステロイド・カバーに関する注意、さらには「クローン病術後管理治療指針」の項が追加され、肛門病変の術式が改訂され seton 法が追加された。

共同研究者

杉田 昭³、余田 篤⁴、安藤 朗⁵、金井隆典⁶、長堀正和⁷、樋田信幸¹、穂苅量太⁸、渡辺憲治⁹、仲瀬裕志¹⁰、竹内 健¹¹、上野義隆¹²、新井勝大¹³、福島浩平¹⁴、二見喜太郎¹⁵、鈴木康夫¹¹（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門¹、福岡大学筑紫病院消化器内科²、横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター³、大阪医科大学小児科⁴、滋賀医科大学消化器内科⁵、慶應義塾大学消化器内科⁶、東京医科歯科大学消化器内科⁷、防衛医科大学校消化器内科⁸、大阪市立総合医療センター消化器内科⁹、札幌医科大学医学部消化器内科学講座¹⁰、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科¹¹、広島大学病院内視鏡診療科¹²、国立生育医療研究センター 器官病態内科部 消化器科、¹³東北大学大学院分子

病態外科・消化管再建医工学¹⁴、福岡大学筑紫病院外科¹⁵）

A．研究目的

一般に臨床医が潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療を行う際の指針として従来の治療指針を元に新たなエビデンスや知見・保険適応の改訂や追加などに配慮した治療指針を作成することを目的とし、一般医が使用しやすい形に追記修正した。

B．研究方法

まず、プロジェクトチーム（メンバーは共同研究者一覧を参照）で、従来の治療指針、ならびに国内外のガイドラインやをコンセンサス・ステートメントなどを元にして、最近の文献的エビデンスや治療に伴う

新たな知見にも基づいて、従来の治療指針の問題点を洗い出し、それぞれに関して改訂素案を分担して作成した。その素案に対して、インターネット上のメーリングリストやプロジェクトミーティングにより討議を行い、コンセンサスを得た。さらにその結果を全分担研究者・研究協力者に送付し意見を求めた。最終的に第2回総会で得られたコンセンサスに基づき修正を行い、改訂案を作成した。

(倫理面への配慮)

あらかじめ各班員に内容を検討いただき問題点を指摘頂いた。

C. 研究結果

平成 26-28 年度 改訂版の改正点について、**潰瘍性大腸炎(UC) 内科治療指針**では、新規薬剤として新たに保険承認されたメサラジン製剤のペンタサ顆粒[®]、リアルダ錠[®]を寛解導入療法と寛解維持療法、および治療指針(内科)の表に追記し、また免疫調節薬のアザニン[®]も、イムランにならび追加した。

安全対策として、抗 TNF- 抗体製剤導入前の結核スクリーニングの徹底、ならびに、高齢者や免疫不全の強い患者に対して、強く免疫を抑制する治療を重複して行う場合、致死的な経過例の報告もあるニューモシスチス肺炎併発への対策として ST 合剤の予防投与を検討する必要性、さらに、悪性疾患の併発や既往を有する炎症性腸疾患患者に対し、チオプリン製剤・抗 TNF- 抗体製剤を使用する場合の注意原則などを、クローン病と伴に治療原則に追記した。また、難治例に対する治療薬であるタクロリムスの長期継続投与に伴う腎障害について、<注 8>に以下の文言を追加し、注意喚

起した(潰瘍性大腸炎のみ)。

外科治療指針では、回腸嚢炎治療指針において、メトロニダゾールおよびシプロキササンによる標準治療で効果が不十分な場合の内科治療の記載を、「薬剤の増量、2 剤の 4 週間の併用、ほかの抗菌剤の使用を考慮する」に修正した。

クローン病(CD) 内科治療指針では、まず既存治療薬である抗 TNF- 抗体製剤のアダリムマブ(ヒュミラ[®])について、効果減弱例に対する 1 回 40mg から 80mg 投与への増量の効能追加、新規治療薬として、ペンタサ顆粒、アザニンに加え、アンテドラッグ・ステロイドであるプデソニド(ゼンタコート[®])が新たに保険承認され、活動期の治療、軽症～中等症の項と治療指針(内科)の表に追加した。

外科治療指針では、周術期管理にステロイドカバーについて適応や治療内容が追記され、新たに「クローン病術後管理治療指針」の項も追加された。そして肛門病変に対する術式が改訂され、seton 法の追加と直腸腔瘻の人工肛門造設治療に、直腸切断術が追記された。

D. 考察

内科治療指針では、新規薬剤としてペンタサ顆粒[®]、アザニン錠[®] (UC/CD)、リアルダ錠[®](UC)、ゼンタコート錠[®](CD)が追加された。安全対策とし結核スクリーニング、ST 合剤の予防投与、癌既往・併発時の免疫抑制系薬剤の使用上注意(UC・CD)、またタクロリムスの長期継続投与に伴う腎障害(UC)について注意喚起した。**外科治療指針**では、UC で難治性回腸嚢炎に対するペンタサ坐剤を含めた治療内容の修正、CD では周術期のステロイド・カバー、術後管理治療指針、肛

門病変の術式の改訂がなされた。

E．結論

治療の標準化を目指して新たな治療指針改訂が行われた。

F．健康危険情報

治療指針の使用に伴う、健康危険情報は報告されていない。

G．文献

なし

H．知的所有権の取得状況

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

潰瘍性大腸炎・クローン病 治療指針

平成 26 年度 改訂版

(平成 27 年 1 月 27 日)

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」(鈴木班)
平成 26 年度分担研究報告書 別冊

平成 27 年 1 月

目次

潰瘍性大腸炎

1. 潰瘍性大腸炎治療指針	1-7
2. 潰瘍性大腸炎外科治療指針	8-9
3. 回腸嚢炎治療指針	11
4. 小児潰瘍性大腸炎治療指針	12

クローン病

1. クローン病治療指針	13-16
2. クローン病外科治療指針	17-18
3. クローン病肛門部病変に対する治療指針	19
4. クローン病術後管理治療指針	20
5. 小児クローン病治療指針	21-22

潰瘍性大腸炎治療指針

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況、保険適応などをもとに、本研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)の状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いるが生検結果は参考にとどめる。

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。また、内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

劇症型は急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

小児例では、短期間に全大腸炎型に進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。薬用量等については、小児治療指針を参照のこと。

高齢者では、免疫抑制効果の強い治療薬剤による副作用(カリニ肺炎などの日和見感染など)により致死的となることがあるため、治療効果判定などを早期に行い必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要がある。

中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。ステロイド剤は重症度や治療歴などをもとに適正な用量で治療を開始し、漫然とした長期投与や減量中止後短期間における繰り返し投与は副作用や合併症につながることもあるので注意が必要である。通常、ステロイド使用時の初期効果判定は1~2週間以内に行い、効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する。

腸管外合併症(壊疽性膿皮症など)の難治例も手術適応となることもあるので専門家に相談することが望ましい。

また、ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注・タクロリムスの経口投与・インフリキシマブの点滴静注・アダリムマブの皮下注射などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

重症例・ステロイド抵抗例の治療は専門知識を要するため、可能な限り専門家に相談することが望ましい。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF-抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“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(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF-抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF-抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告があり、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。寛解導入後も、再燃を予防するため寛解維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

寛解導入療法

1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®・サラゾピリン®・アサコール®)による治療を行う。これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤:5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン®坐剤1日1~2gやペンタサ®坐剤1日1g 注1、あるいは注腸剤としてはペンタサ®注腸1日1.0gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン®坐剤1日1~2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ®注腸1日20~40mg、ステロネマ®注腸1日3~6mg)を使用する。

経口剤:ペンタサ®錠1日1.5~4.0g 注2 またはサラゾピリン®錠1日3~4g 注3、あるいはアサコール®錠1日2.4~3.6gを使用する 注2。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン®坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止し、寛解維持療法に移行する。

ステロイドを含む製剤は、長期投与で副作用の可能性があるので、症状が改善すれば漸減中止が望ましい。

以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、左側大腸炎・全大腸炎の中等症に準じるが、副腎皮質ステロイド剤の全身投与（特に大量投与）は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

ペンタサ®錠1日1.5～4.0g 注2 またはサラゾピリン®錠1日3～4g 注3、あるいはアサコール®錠1日2.4～3.6g 注2 を経口投与する。ペンタサ®注腸を併用すると効果の増強が期待できる 注4。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。

改善がなければ以上に加えて中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】の治療を行う。

左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

(1)炎症反応や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾン1日30～40mgの経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾン1日30～40mgの経口投与を併用する。

これで明らかな効果が得られたら、20mgまで漸次減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾンの経口投与を中止するまで続けてもよい。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

(2)プレドニゾンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合（ステロイド依存例）は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】の治療を行う。

(3)プレドニゾンの経口投与を行っても、1～2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ重症の(1)、(2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行う。

C. 重症

(1)入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。常に手術治療の適応に注意し、必要に応じて外科医等と連携して治療に当たる。

(2)薬物療法としては、当初よりプレドニゾン1日40～80mg（成人においては1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする。）の点滴静注を追加する。さらに症状や状態に応じてペンタサ®錠1日1.5～4.0gまたはサラゾピリン®錠1日3～4gの経口投与やアサコール®錠1日2.4～3.6g、及び注腸剤を併用しても良い。

これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、その後は2週間毎を目安とし30mg、20mgと病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】、(2)【ステロイド依存例】に準じた治療を行う。必要と思われる症例には、当初より難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。

(3)前項の治療を行っても1～2週間程度で明らかな改善が得られない場合（ステロイド抵抗例）は、難治例の(1)に従い血球成分除去療法 注6・シクロスポリン（サンディムン®）持続静注療法 注7・タクロリムス（プロGRAF®）経口投与 注8・インフリキシマブ（レミケード®）点滴静注 注9・アダリムマブ（ヒュミラ®）皮下注射 注10のいずれかの治療法を行う。

なお、これらの選択肢のうち一つの治療法で効果が不十分な場合に安易に次々と別の治療法を試すことは慎重であるべきで、外科治療の考慮も重要である。

(4)以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、すみやかに手術を考慮する。

D. 劇症型（急性劇症型または再燃劇症型）

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。

(1)ステロイド大量静注療法を行う 注5。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。大量静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失することの無いよう早期に行う。

(2)以上の治療で激しい症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症の(1)、(2)に従いステロイド大量投与による治療に移行する。

(3)(1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、シクロスポリン持続静注療法 注7、タクロリムスの経口投与 注8を試みてもよいが、改善の無い例または改善が期待できない例では時機を失することなく緊急手術を行う。

重症例、特に劇症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見（膨隆、腸雑音など）に留意し、適宜腹部単純X線撮影などによる観察を行う。

E. 難治例

適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合（ステロイド抵抗例）と、ステロイド投与中は安定してい

るがステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例等よりなる。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者QOLの状態などによる手術適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者と相談の上で治療法を選択する。

(1)ステロイド抵抗例

ステロイドによる適正な治療にもかかわらず、1～2週間以内に明らかな改善が得られない場合である。

重症度が中等症以上では血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与 注8・インフリキシマブの点滴静注<注9>・アダリムマブの皮下注射<注10>・シクロスポリンの持続静注が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では白血球除去療法が推奨される。重症度が高く経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が推奨される。これらで寛解導入された場合は寛解維持療法の項に示すようにアザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法<注11>に移行する。なお、インフリキシマブの点滴静注で寛解に導入された場合は8週毎の投与、アダリムマブの皮下注射で寛解に導入された場合は2週毎の投与による寛解維持療法が選択可能である。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として下掘れ状の円形潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断(アンチゲネミア:C7-HRP等によるウイルス感染細胞数の測定)、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいはPCRによるウイルスの検出が行われるが判断基準は議論がある。

(2)ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるアザチオプリン(イムラン®など)50～100mg/日または6-MP(ロイケリン®)30～50mg/日を併用する<注11>。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3ヶ月を要することがある。

これが有効で副作用がない時は、上記の免疫調節薬を開始して1～2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意し適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を続ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例で活動期には、血球成分除去療法<注6>やタクロリムス経口投与<注8>やインフリキシマブの点滴静注<注9>やアダリムマブ皮下注射<注10>も考慮する。

(3)これらの治療で効果が不十分、あるいはQOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。

(4)小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

F. 中毒性巨大結腸症

重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした状態である。直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに、短期間劇症の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法の項参照)。

仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合は本症が考えられる。

寛解維持療法

以下の5-ASA製剤の経口投与または局所治療の単独または併用を行う。直腸炎型の寛解維持では局所治療の単独あるいは併用も有用である。

経口剤:ペンタサ®錠 1日 1.5～2.25g<注12>またはサラゾピリン®錠 1日 2gあるいはアサコール®錠 1日 2.4gを投与する。

局所治療:ペンタサ®注腸 1日 1.0g<注12>またはサラゾピリン®坐剤 1日 0.5～1g やペンタサ®坐剤 1日 1g<注1>を使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などの難治例では原則として免疫調節薬による寛解維持治療を行う。また、インフリキシマブで寛解導入を行った例では8週ごとのインフリキシマブ投与、アダリムマブで寛解導入を行った例では2週ごとのアダリムマブ投与による寛解維持療法を行っても良い。

ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られている。

注1 ペンタサ®坐剤は病型によらず直腸部の炎症性病変に対し有用である。

注2 寛解導入療法としてペンタサ®錠は国内外の報告より、高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。また、アサコール®錠では1日3.6gが望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。

注3 サラゾピリン®錠は発疹のほか溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。

注4 ペンタサ®錠経口投与とペンタサ®注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。

注5 ステロイド大量静注療法
全身状態の管理。

水溶性プレドニゾロン40～80mg(成人では1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする。)。小児では水溶性プレドニゾロン1日1.0～2.0mg/kgを目安とし、最大で1日60～80mg程度とする。

小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。

ステロイド大量静注療法の効果判定は、手術時機を失することの無いように速やかに行う。

注6 血球成分除去療法

アダカラム®を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルソーバ®を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法(LCAP)がある。

原則1クール計10回とし、劇症では計11回まで保険適応である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行ったほうが効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。

重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきであり、有効性の判定も早期(2週間程度)に行なうべきである。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

注7 シクロスポリン持続静注療法(*)

シクロスポリン1日量2~4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、200~400ng/mL程度を目安として維持するよう投与量を調節する。

改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

投与後1週間以内に明らかな改善効果を認めた場合は、最大14日間まで静注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP(*)の経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。

本治療は、血中濃度の厳密な管理が必要であること、重篤な感染症や腎不全の副作用がありうることから、専門施設で行うのが望ましい。

注8 タクロリムス経口投与

タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10~15ng/mL)がその後は低トラフ(5~10ng/mL)にする。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MP(*)による寛解維持療法に移行する。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

注9 インフリキシマブ点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。

投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい

注10 アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mg

の皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

注11 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MP(*)では30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。

上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。

注12 ペンタサ®錠1日1.5~2.25gによる寛解維持の場合、コンプライアンスを改善するために1日1回投与が望ましい。2g1日1回投与は1g1日2回投与よりも有用という海外のエビデンスがある。また、ペンタサ®錠とペンタサ®注腸1日1.0gの2~3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

小児ではペンタサ®錠30~60mg/kg/日を、ペンタサ®注腸は1日1.0gを使用する。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

平成26年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

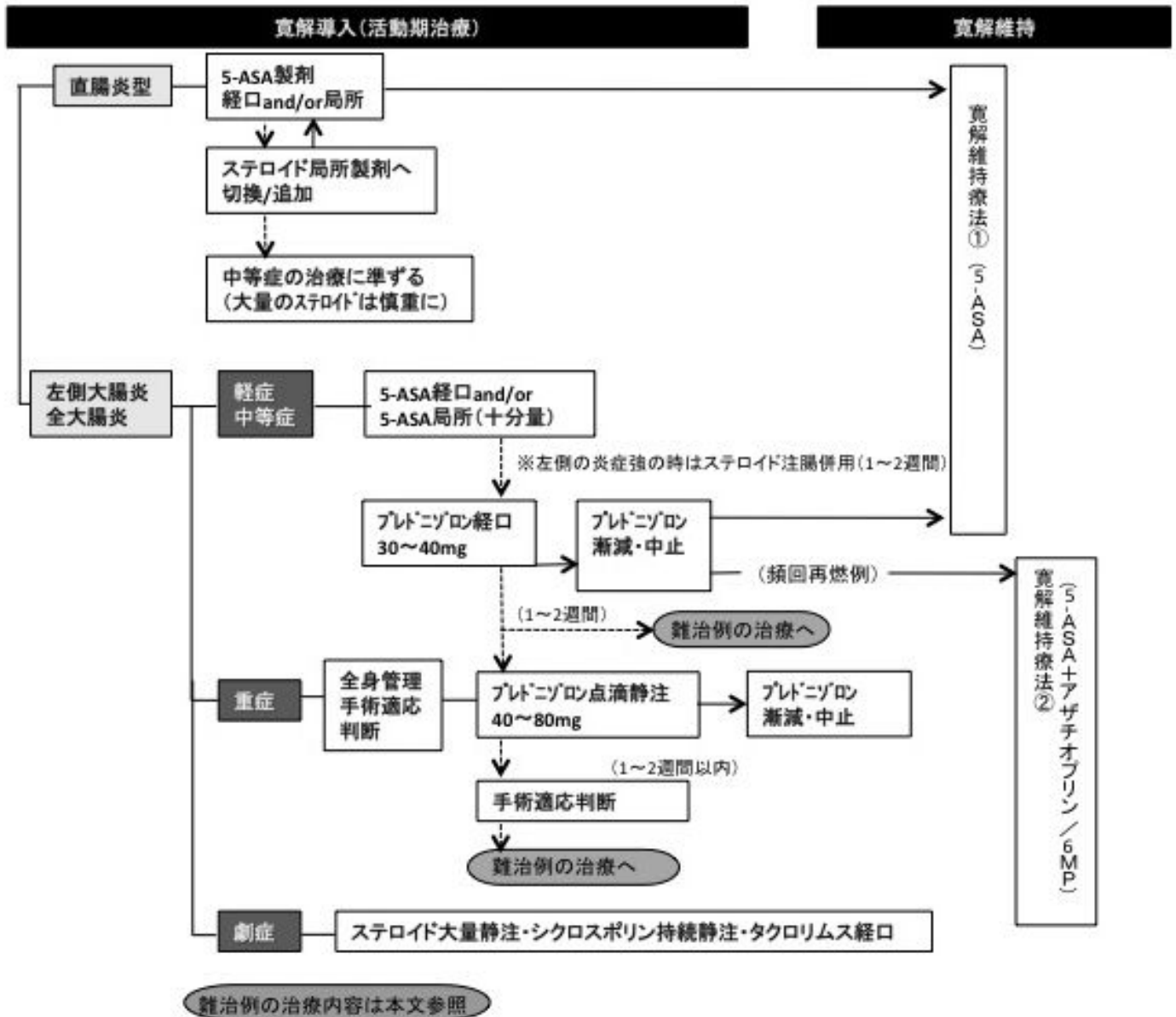
寛解導入療法					
		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	全大腸炎型	経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾロン経口投与 ※ さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う ※ 直腸部に炎症を有する場合はベタサ坐剤が併用		・プレドニゾロン点滴静注 ※ 状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 改善しなければステロイド抵抗例の治療を行う ※ 状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※ 外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ※ 上記で改善しなければ手術
	直腸炎	経口剤: 5-ASA製剤、 坐剤: 5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 安易なステロイド全身投与は避ける			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例		
	免疫調節薬: ・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		中等症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮		
寛解維持療法					
		非難治例	難治例		
		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**		

*: 現在保険適応には含まれていない、** インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

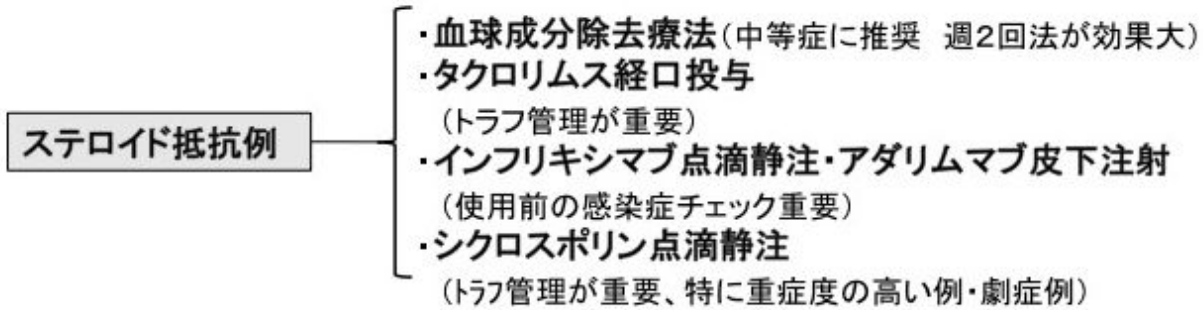
5-ASA経口剤(ペンタサ錠®、アサコール錠®、サラゾピリン錠®) 5-ASA注腸剤(ペンタサ注腸®) 5ASA坐剤(ペンタサ坐剤®、サラゾピリン坐剤®) ステロイド注腸剤(プレドネマ注腸®、ステロネマ注腸®) ステロイド坐剤(リンデロン坐剤®)

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

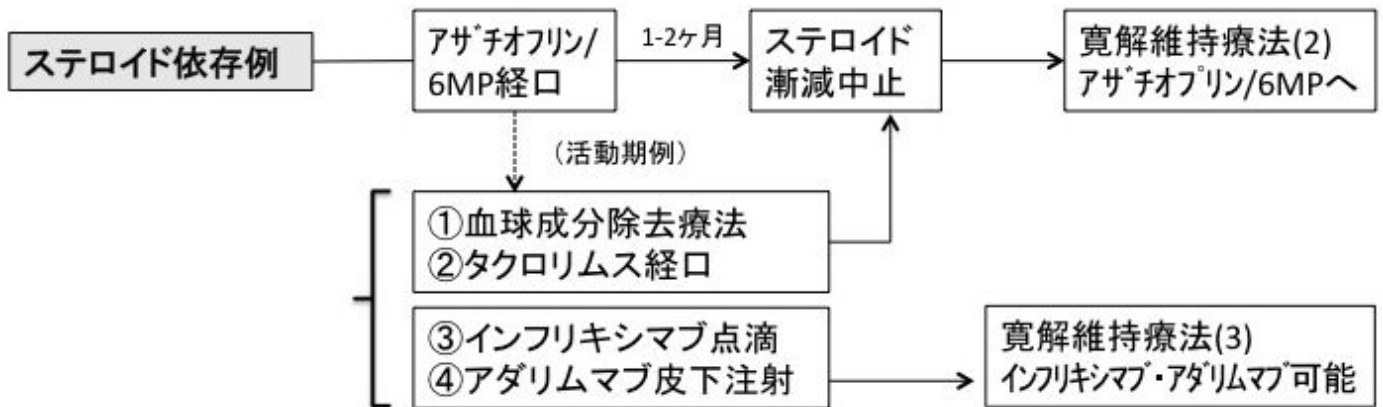
潰瘍性大腸炎 フローチャート



潰瘍性大腸炎 難治例の治療



※これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し(専門家の意見を聞く)、外科治療も考慮する



1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
重症型、劇症型で強力な内科治療(ステロイド大量静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射など)が無効な例
大腸癌および high grade dysplasia(UC-)

注 、 は(準)緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

難治例: 内科的治療(ステロイド、免疫調節剤、血球成分除去療法など)で十分な効果がなく、日常生活が困難になるなど QOL が低下した例、内科的治療(ステロイド、免疫調節剤)で重症の副作用が発現、または発現する可能性のある例

腸管外合併症: 内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。

大腸合併症: 狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia(UC-III)のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2. 術式の選択

主な術式は下記の5種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術(IAA: ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術(IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸亜全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

注 1 分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

注 2 小児成長障害に関しては思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X 線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい。

注 3 高齢者は予備力が低く、免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発して重篤な状態になることが少なくない。安全な手術、手術前後の合併症の予防のためには治療効果判定を早期に行い、効果が認められない症例には他の内科治療の選択は十分慎重に考慮して、時期を失することなく外科治療を選択することが重要である。

注 4 本症に対する腹腔鏡補助下手術や小開腹による手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間で手術が必要な症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

3. 術後管理

免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって手術前後に感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発することがあるため、的確な診断、治療を行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

回腸人工肛門造設例では排液量が多いことから、術後の水分、電解質管理を適正に行う。

<注> 術後ステロイドカバー

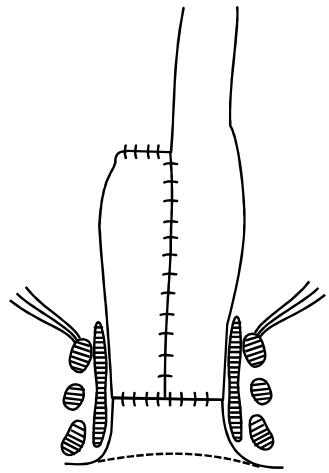
ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与方法が行われている。

対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常維持投与量以上の投与は不要とされている。またステロイド坐剤、注腸製剤を長期使用した症例も副腎機能が低下していることがある。

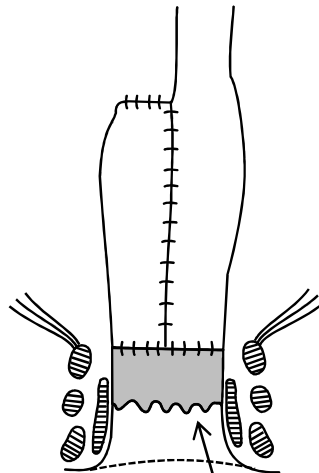
使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早い
ハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と
術後 1 日は 200 300mg、術後 2 日は 100-200mg、その
後徐々に減量して、術後約 7 日で通常、経口プレドニゾ
ロン 15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行いな
がら速やかに減量、中止する *

* :ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発
生に留意して時間をかけて減量する。

潰瘍性大腸炎に対する主な術式



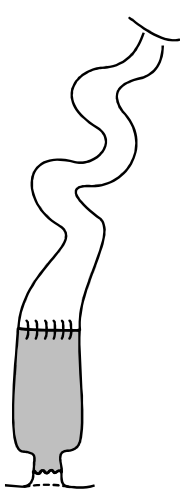
大腸全摘、
回腸囊肛門吻合術 注



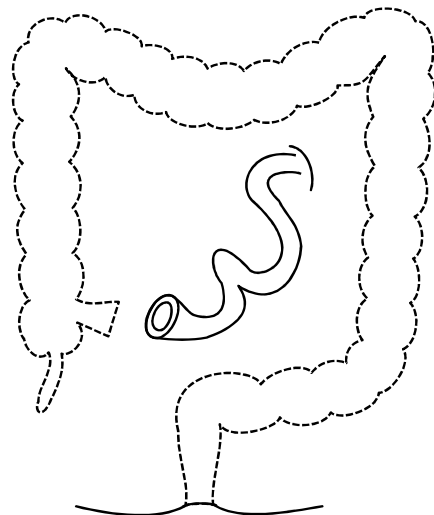
大腸全摘、
回腸囊肛門管吻合術 注

歯状線

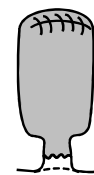
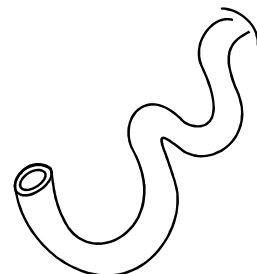
注 図はJ型回腸囊



結腸全摘、
回腸直腸吻合術



大腸全摘、
回腸人工肛門造設術



S状結腸粘液囊

Hartmann手術

結腸(垂)全摘、
回腸人工肛門造設術

回腸囊炎治療指針

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシ(400~600mg/日)の2週間投与を行う。効果が不十分な場合は、2剤併用あるいはほかの抗菌剤を用いてもよい。
2. 抗菌剤治療抵抗例に対しては、可能であれば5-ASA注腸、ステロイド注腸、ベタメタゾン坐薬などを加える。脱水を認める症例では補液をおこなう。これらの治療により効果が得られないか再燃寛解を繰り返す場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい
3. 免疫調節薬、インフリキシマブ、血球成分除去療法が有効な場合がある。
4. 治療不応例は、感染性腸炎合併の可能性を再度考慮する。

小児期潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- 1) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。
- 2) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長速度を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。
- 3) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。

劇症、難治例の治療は経験豊富な施設が推奨される。

小児薬用量

(1) 5-ASA 製剤

ペンタサ®錠

寛解導入療法: 50 ~ 100mg/kg/日、最大量 4.0g/日
(低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。)

寛解維持療法: 30 ~ 60mg/kg/日

経口サラゾピリン®: 40 ~ 100mg/kg/日、最大量 4.0g/日

(2) 局所製剤

ペンタサ®注腸: 20mg/kg/日、最大量 1.0g/日

プレドネマ®注腸: 1日(体重 10 ~ 20kg: 5 ~ 10mg,
20 ~ 40kg: 10 ~ 20mg, 40kg 以上: 20mg)

ステロネマ®注腸: 1日(体重 10 ~ 20kg: 0.5 ~ 1.0mg,
20 ~ 40kg: 1 ~ 2mg, 40kg 以上: 2mg)

サラゾピリン®坐剤: 1 ~ 2 個/日

リンデロン®坐剤: 1日(体重 10 ~ 20kg: 0.5mg,
20 ~ 40kg: 1mg, 40kg 以上: 1 ~ 2mg)

(3) 経口・静注プレドニゾン

軽症・中等症 0.5 ~ 1mg/kg/日、最大量 40mg/日、

中等症・重症 1 ~ 2mg/kg/日、最大量 60 ~ 80mg/日、

重症ではメチルプレドニゾンのパルス療法が選択されることもある。

パルス療法とは、メチルプレドニゾン(30mg/kg/日: 最大量 1000mg/日)を1日1回 1 ~ 2 時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休薬する。

プレドニゾンの漸減はおよそ 8 ~ 10 週後に断薬できるように設定するが、病状により適宜設定する。

(4) 免疫調節薬

アザチオプリン(イムラン®など) 0.5 ~ 1.0mg/kg/日 で開始し、適宜増減(最大量 2.5mg/日)する。

6-MP(ロイケリン®)はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

シクロスポリン点滴静注: 2mg/kg/日の 24 時間持続静注で開始し、血中濃度は 200 ~ 400ng/mL を目標とする。

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師がクローン病患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況などをもとに、研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性を考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者のQOLを高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者QOLに影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになってきた。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン(炎症型、狭窄型、瘻孔型)と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要である。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

主な内科治療法としては、栄養療法と薬物療法がある。栄養療法は副作用が少ないという特徴があるが、一定量以上を継続するため患者の受容性が重要である。薬物療法との併用も有用とされている。薬物療法では、免疫抑制を伴うものが多いので、感染などの合併症などに注意して治療を行う。なお、強い合併症(狭窄、膿瘍、瘻孔など)では外科治療の適応の検討が重要である。

クローン病においても、長期経過により大腸癌(痔瘻癌を含む)・小腸癌が報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要である(詳細については、小児治療原則を参照のこと)。なお、合併症が複雑になる前の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う(特に高齢者や免疫抑制の強い患者)。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF-抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す「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(改訂版)」に基づいた医療的対応が必要である。

免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF-抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF-抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告が有り、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行なう。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独であるいは組み合わせで治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する(詳細については小児治療原則を参照)。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症~中等症

重篤な副作用が少なく投与しやすいことから5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®[3gまで保険適応]、大腸型ではサラゾピリン®[4gまで保険適応]でも良い)が第一選択薬として用いられる。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常900kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、(2)中等症~重症に準じて治療するが、治療法を選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症~重症

薬物療法を中心とする場合

上記(1)の軽症~中等症の治療の他、経口ステロイド(プレドニゾロン40mg/日程度(重症例では40~60mg/日)を投与する。また、メロニダゾール(フラジール®)1日750mgやシプロフロキサシン(シプロキサ®)1日400~800mgを試みる方法もある。ステロイドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるがとくに長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイドの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン®)を1日50~100mg(1~2mg/kg)程度併用するのもひとつの方法である。効果発現までに3~4ヶ月を要することもある。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンのかわりに6-MP(ロイケリン®)(*)を用い

ることも出来る。

ステロイドや栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブにはステロイドの減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後2週、6週に投与し、寛解維持療法として以後8週間の間隔で投与を行なう。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。一方、アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

インフリキシマブ・アダリムマブともに投与中に効果が減弱(次回注射時まで症状が悪化すること)が見られることがある。インフリキシマブでは10mg/kgへの増量が可能である。インフリキシマブ、アダリムマブとも期間短縮が有用という海外のエビデンスがある(*)。また、他の薬剤へ変更することも一つの方法である。

栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う場合は、成分栄養剤(エレンタール®)あるいは消化態栄養剤(ツインライン®等)を第一選択として用いる。但し、受容性が低い場合には半消化態栄養剤(ラコール®等)を用いてもよい。経鼻チューブを用いて十二指腸～空腸に投与するが経口法でもよい。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎると下痢をおこすことがある。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1kgあたり30kcal以上を目標として投与する。病状と患者の受容性やQOLに配慮して適宜投与量の増減や経口法の併用、調理の工夫などを行ってもよい。

成分栄養剤を用いる場合には10～20%脂肪乳剤200～500mLを週1～2回点滴静注する。また亜鉛や銅などの微量元素欠乏にも注意する。

小児では原則として、栄養療法を先行して行い、治療効果が不十分な症例においてステロイド、免疫調節薬などの投与を検討することが望ましい。

血球成分除去療法の併用

栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない場合で、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラム®による顆粒球吸着療法(GMA)を、一連の治療につき基本的に週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。尚、潰瘍性大腸炎では治療間隔の指定なく認可されているがクローン病では認められていない。

(3)重症(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)

外科的治療の適応の有無を検討した上で下記の内科治療を行う。

薬物療法を中心とする場合

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または静脈投与(プレドニゾロン40～60mg/日)を行う。ステロイド抵抗例ではインフリキシマブあるいはアダリムマブの投与を考慮する。

栄養療法を中心とする場合

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の経腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、絶食の上、完全静脈栄養療法を行う。通過障害や膿瘍などが無い場合は、インフリキシマブあるいはアダリムマブを併用してもよい。

(4)瘻孔の治療

内瘻と外瘻(痔瘻を含む)がある。まず、外科治療の適応を検討する。必要に応じて外科医や専門医の意見・協力を求める。薬物治療としては、インフリキシマブやアダリムマブが使用される。アザチオプリンも外瘻に有効な場合がある。なお、内瘻への効果は弱いという意見が多い。

寛解維持療法

活動期に対する治療によりいったん寛解が導入されたら、長期に寛解を維持する治療を行う。穿孔型あるいは肛門部病変を合併した患者、腸管切除を受けた患者、寛解導入時にステロイド投与が必要であった患者は再燃しやすいので注意が必要である。

寛解維持療法としては、在宅経腸栄養療法、薬物療法(5-ASA製剤、アザチオプリン等)が用いられる。アザチオプリンは、腸管病変の他肛門部病変の寛解維持にも有効である。またインフリキシマブやアダリムマブにより寛解導入された後は、それぞれの定期的投与が寛解維持に有効である。

在宅栄養療法では、1日摂取カロリーの半分量以上に相当する成分栄養剤や消化態栄養剤の投与も寛解維持に有用であるが、栄養剤の投与や選択にあたっては患者個々のQOLやADL・受容性などを考慮すべきであり、受容性が低い場合には半消化態栄養剤を用いてもよい。短腸症候群など、在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。

在宅経腸栄養療法は、小児の寛解維持にも有用である。

肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め寛解導入すべく、内科的治療に努める。外科医・肛門科との連携の下に病態を把握し治療法を選択する。痔瘻・肛門周囲膿瘍に対しては、必要に応じてドレナージなどを行い、さらにメトロニダゾール(*)や抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブ・アダリムマブによる治療は、上記により膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで考慮する。裂肛、肛門潰瘍に対しては腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄については、経肛門的拡張術を考慮する。難治例に関しては、専門の外科医・肛門科などの専門医との連携が望ましい。

・狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所に通過障害症状の原因となる狭窄を認める場合は、内科的治療で炎症を鎮静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意し、無効な場合は外科手術を考慮する。

・外科手術後の再発予防

の寛解維持療法に準じて行われる。5-ASA 製剤、免疫調節薬(アザチオプリン・6-MP(*))、メトロニダゾール(*)は術後再発を予防する可能性が考慮され、インフリキシマブ、アダリムマブ、栄養療法は術後再発予防効果があるとする報告もあるが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。内視鏡検査や小腸、注腸造影検査で病変再発が確認された場合には、一般的なクローン病の寛解導入療法に準じて治療する。

- 注1 寛解状態とは、IOIBDスコアが0または1、CRP陰性、血沈正常の状態をいう。
- 注2 サラゾピリン®に比較してペンタサ®の安全性は高いが、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などの副作用が報告されている。
- 注3 プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発症させることがあるので、極力避けなければならない。
- 注4 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。このような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合は程度に応じて減量、または一時中止する。
- 注5 投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブ・アダリムマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。
- 注6 メトロニダゾール(*)の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。
- 注7 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期的あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべきである。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

平成26年度クローン病治療指針(内科)

活動期の治療(病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う)

軽症～中等症		中等症～重症		重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ錠 [®] 、サラゾピリン錠 [®] (大腸病変) 栄養療法(経腸栄養療法) 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、 ・成分栄養剤(エレンタール [®]) ・消化態栄養剤(ツインライン [®] など)を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる		薬物療法 ・経口ステロイド(プレドニゾロン) ・抗菌薬(外ロダゾール [®] 、シプロフロキサシンなど*) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合: アザチオプリン、6-MP* ※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合: インフリキシマブ [®] ・アダリムマブ [®] 栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤(エレンタール [®]) ・消化態栄養剤(ツインライン [®] など)を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着療法(アダカラム [®]) ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適用		外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う 薬物療法 ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ [®] ・アダリムマブ [®] (通常治療抵抗例) 栄養療法 ・経腸栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法(合併症や重症度が特に高い場合) ※ 合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※ 通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ [®] ・アダリムマブ [®] を併用してもよい
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再発予防	
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ錠 [®] サラゾピリン錠 [®] (大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP* ・インフリキシマブ [®] ・アダリムマブ [®] (インフリキシマブ [®] ・アダリムマブ [®] により寛解導入例では選択可) 在宅経腸栄養療法 ・エレンタール [®] 、ツインライン [®] 等を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する	まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシートン法など 内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍 外ロダゾール [®] 、抗菌剤・抗生物質 インフリキシマブ [®] ・アダリムマブ [®] ・裂肛、肛門潰瘍: 腸管病変に準じた内科的治療 ・肛門狭窄: 経肛門的拡張術	【狭窄】 ・まず外科治療の適応を検討する。 ・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術 【瘻孔】 ・まず外科治療の適応を検討する。 ・内科的治療(外瘻)としては インフリキシマブ [®] アダリムマブ [®] アザチオプリン	寛解維持療法に準ずる 薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ錠 [®] サラゾピリン錠 [®] (大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP* 栄養療法 ・経腸栄養療法 ※ 薬物療法との併用も可	

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。 *：現在保険適応には含まれていない

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍(腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍)
小腸癌、大腸癌(痔瘻癌を含む)

注 は(準)緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

難治性腸管狭窄、内瘻(腸管腸管瘻、腸管膀胱瘻など)、外瘻(腸管皮膚瘻)

腸管外合併症:成長障害など(思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨のX線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい)

内科治療無効例

難治性肛門部病変(痔瘻、直腸瘻など)、直腸肛門病変による排便障害(頻便、失禁など QOL 低下例)

2. 術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、術式は短腸症候群の回避など長期的な QOL の向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二期的吻合も考慮する。

(1) 小腸病変

腸管温存を原則とし、合併症の原因となっている主病変部のみを対象とした小範囲切除術や限局性の線維性狭窄では狭窄形成術を行う。狭窄形成術では可能な限り、病変部の生検を行う。

注 手術時には可能な限り、残存小腸長を記録する。

(2) 大腸病変

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲、または多発し、直腸病変が比較的軽度で肛門機能が保たれている場合には大腸全摘、自然肛門温存術を行う。直腸の著しい狭窄、瘻孔には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。

(3) 胃十二指腸病変

内視鏡的拡張術が無効な十二指腸第1部から第2部にかけての線維性狭窄例には胃空腸吻合、または狭窄形成術を行う。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、あまり行われない。

(4) 肛門部病変(詳細は「クローン病に対する直腸肛門病変の治療指針」を参照)

直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion:クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion:原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの2次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion:クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に

診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、Seton 法などの局所治療を行う。難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄例、直腸瘻には人工肛門造設術を考慮する。難治例は専門家による治療が望ましい。

注1 腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

注2 本症に対する腹腔鏡補助下手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、腸管が脆弱な症例、高度の腹腔内癒着例、複雑な腸管瘻症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

3. 術後管理

腸管病変により術前に貧血や低アルブミン血症などの栄養障害を合併することが多く、なるべく術前にこれらを補正する。必要であれば術前にイレウス管による減圧、経皮的膿瘍ドレナージ、外瘻部の皮膚管理などを行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

本症の病変部腸管や腸管切除のために栄養障害や排液量増加による脱水を併発する症例には輸液、経腸栄養剤による治療を適正に行う。

<注> 術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来報告と経験に基づいた投与法が行われている。

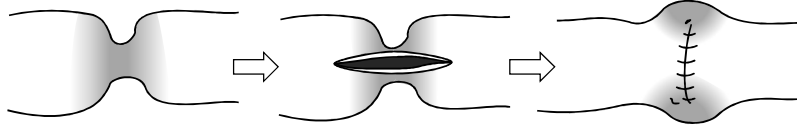
対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。

使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早いハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と術後1日は200-300mg、術後2日は100-200mg、その後徐々に減量して、術後約7日で通常、経口プレドニゾロン15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行いながら速やかに減量、中止を試みる*

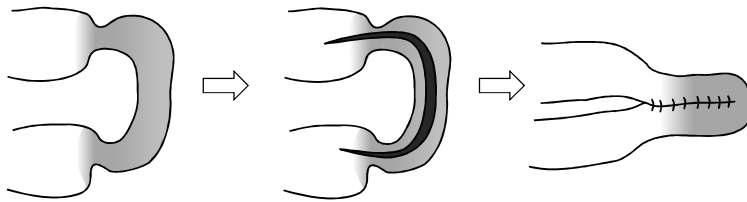
*:ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発生に留意して時間をかけて減量する。

クローン病に対する狭窄形成術: strictureplasty

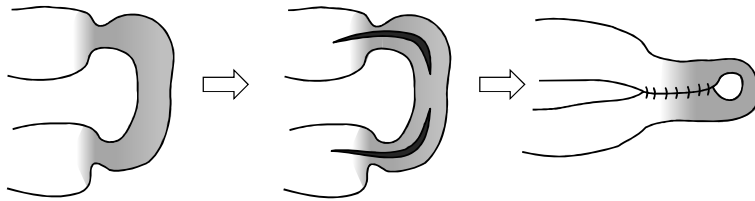
Heineke-Mikulicz strictureplasty



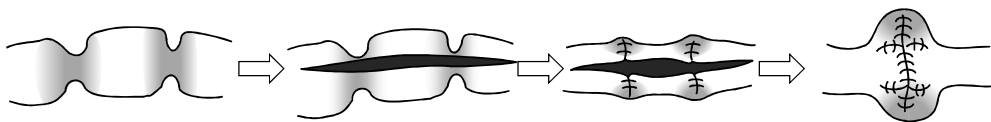
Finney strictureplasty



Jaboulay strictureplasty



Double Heineke-Mikulicz strictureplasty



Side-to-side isoperistaltic strictureplasty



クローン病肛門部病変に対する治療指針

・ 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。

肛門部は癌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索(生検・細胞診)を行い早期発見に努める。

・ 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索を行う(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。

・ 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トロニダゾール(*)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、膣からの便・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膣的に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たす場合には、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(肛門管に局限した輪状狭窄)に対してはブ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。

・ 人工肛門の適応

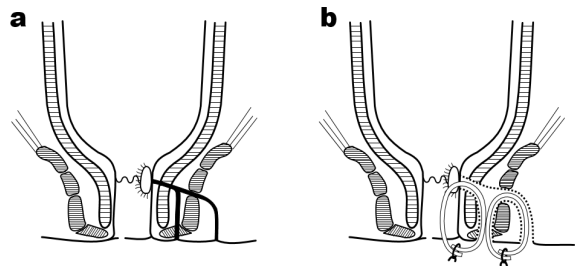
直腸肛門部癌の合併および著しいQOLの低下を来たす重症の肛門部病変に対して人工肛門造設の適応となる。

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た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癌合併のリスクがあり、継続的な観察が必要である。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

Seton法(drainage seton)の基本的な手技



a: 肛門管内にprimary lesion(原発巣)をもつ低位筋間、坐骨直腸窩痔瘻

b: 瘻管、膿瘍腔を搔爬後にprimary lesionと2次口間、及び2次口と2次口間にsetonをゆるく挿入する。

(注)Primary lesion(原発巣)が明らかでない痔瘻症例では2次口間のみsetonを挿入する。

序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その再発病変は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から1年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高いと考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

小児クローン病治療指針

小児期クローン病の治療原則

- 1) 寛解導入療法および寛解維持療法は、栄養療法を中心に行う。
- 2) 診断時にすでに成長障害・骨年齢遅延などが認められることが少なくない。小児は心身の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、成長曲線を活用した身長・体重の定期的なチェックや、心理的・社会的サポートが必要とされる。またステロイドは寛解維持に有用ではなく、ステロイドを漫然と投与すると成長障害の原因となる。
- 3) ステロイド依存の小児でもアザチオプリン・6-MP は、ステロイド減量や離脱に有用である。さらに寛解維持にも有用である。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者ではメトトレキサート(メソトレキサート®)も選択薬の一つである。
- 4) 小児期クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤(インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®))の適応は慎重に判断すべきことであり、専門家へのコンサルトが勧められる。なおアザチオプリン・6-MP と生物学的製剤の併用例について特に若年男性で hepatosplenic T cell lymphoma を含む悪性腫瘍の発生が報告されており、十分に注意すべきである。
- 5) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 6) 寛解導入および維持に使用する薬物(下記)は、ほとんどが小児では保険適応外である。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

小児における栄養療法の原則

寛解導入療法は、経腸栄養剤による栄養療法が中心であり、1日の全必要エネルギー量を投与する(学童では50~60kcal/kg/日)。成分栄養剤(ED:エレンタール®など)のみで長期間栄養療法を行う場合には経静脈的に脂肪乳剤を補う(5~10mL/kg体重/日、週1~2回)。寛解維持の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%をEDで摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013; 117: 30-37. 参照のこと。

小児薬用量

1) 5-ASA 製剤

ペンタサ®錠(50~100mg/kg/日:最大量 3g/日)

サラゾピリン®錠(40~100mg/kg/日:最大量 4g/日)

2) 経口・静注プレドニゾン

プレドニン®(1~2mg/kg/日:最大量 40~60mg/日)

3) 免疫調節薬

アザチオプリン(イムラン®など)(1.0~2.0mg/kg/日:分1)

6-MP(ロイケリン®)(0.5~1.0mg/kg/日:分1)

アザチオプリンは、0.5~1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減する(最大量 2.0mg/kg/日)。6-MP はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

メトトレキサート(メソトレキサート®)(10mg/m² 週 1 回皮下注:最大量 15mg/m²、寛解後は週 1 回内服)。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者に対して試みる。

4) 抗菌薬

フラジール®(15mg/kg/日:分2 経口)

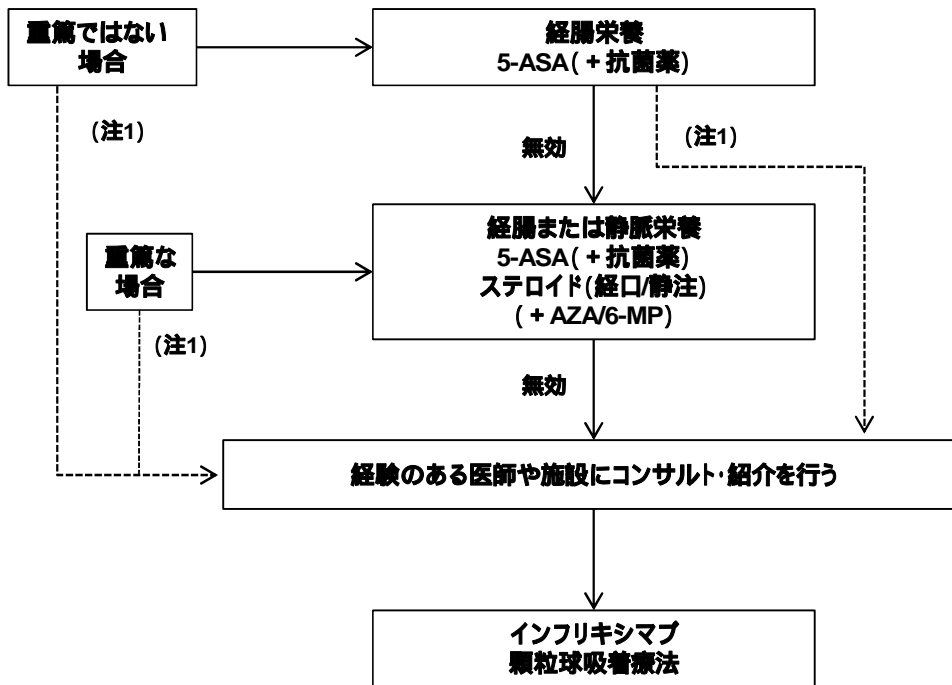
シプロキサ®(20mg/kg/日:分2 経口か点滴静注、最大量 400mg/日)(15歳未満の小児では禁忌とされるため、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある)

5) 生物学的製剤

インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)

投与方法および投与量は「小児クローン病治療ガイドライン」本文の記載を参照のこと。

小児クローン病:活動期の治療



(注1) どの段階でも経験のある医師や施設に治療方針を相談することが望ましい。

(注2) どの段階でも外科治療の適応を十分に検討した上で内科治療を行う。なお肛門病変・狭窄の治療、術後の再発予防の詳細については本文参照。

(注3) 治療を開始する前に予防接種歴・感染罹患歴を確認し、定期・任意接種とも、積極的に行うことが望ましいが、詳細については本文参照。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013;117:30-37

潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針

平成 27 年度 改訂版

(平成 28 年 1 月 31 日)

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」(鈴木班)
平成 27 年度分担研究報告書 別冊

平成 28 年 1 月

目次

潰瘍性大腸炎

1. 潰瘍性大腸炎診断基準(2010年2月改訂)…………… 1
2. 潰瘍性大腸炎治療指針(2016年1月改訂)…………… 4
3. 潰瘍性大腸炎外科治療指針(2016年1月改訂)…………… 11
4. 回腸囊炎治療指針(2016年1月改訂)…………… 14
5. 小児潰瘍性大腸炎治療指針(2016年1月改訂)…………… 15

クローン病

6. クローン病診断基準(2013年1月)…………… 16
7. クローン病治療指針(2016年1月改訂)…………… 18
8. クローン病外科治療指針(2016年1月改訂)…………… 22
9. クローン病肛門部病変に対する治療指針(2016年1月改訂)…………… 24
10. クローン病術後管理治療指針(2015年3月作成)…………… 26
11. 小児クローン病治療指針(2016年1月改訂)…………… 27
12. 関係者一覧…………… 29

1. 定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。

WHO の Council for International Organization of Medical Science (CIOMS) 医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

An idiopathic, non-specific inflammatory disorder involving primarily the mucosa and submucosa of the colon, especially the rectum. It appears mainly in adults under the age of 30, but may affect children and adults over the age of 50. Its aetiology remains unknown, but immunopathological mechanisms and predisposing psychological factors are believed to be involved. It usually produces a bloody diarrhoea and various degrees of systemic involvement, liability to malignant degeneration, if of long duration and affecting the entire colon.

(訳)主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。

2. 診断の手順

慢性の粘血・血便などがあり本症が疑われるときには、放射線照射歴、抗生剤服用歴、海外渡航歴などを聴取するとともに、細菌学的・寄生虫学的検査を行って感染性腸炎を除外する。次に直腸あるいはS状結腸内視鏡検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。このさい、生検を併用する。これだけの検査で多くは診断が可能であるが、必要に応じて注腸X線検査や全大腸内視鏡検査などを行って、腸病変の性状や程度、罹患範囲などを検査し、同時に他の疾患を除外する。

3. 診断基準

次のa)のほか、b)のうちの1項目、およびc)を満たし、下記の疾患が除外できれば、確診となる。

- a) 臨床症状:持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
- b) 内視鏡検査:)粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、)多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーススを認める。
注腸X線検査:)粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、)多発性のびらん、潰瘍、)偽ポリポーススを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。
- c) 生検組織学的検査:活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的の所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b)c)の検査が不十分、あるいは施行できなくとも切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば、確診とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどがある。

注1 まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐに来院する(病悩期間が短い)場合もあるので注意を要する。

注2 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。

注3 Indeterminate colitis
クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

4. 病態(病型・病期・重症度)

A. 病変の拡がりによる病型分類

- 全大腸炎 total colitis
- 左側大腸炎 left-sided colitis
- 直腸炎 proctitis
- 右側あるいは regional colitis right-sided or segmental colitis
- 区域性大腸炎 regional colitis

注 4 左側大腸炎は、病変の範囲が脾彎曲部を越えていないもの。

注 5 直腸炎は、前述の診断基準を満たしているが、内視鏡検査により直腸 S 状部(RS)の口側に正常粘膜を認めるもの。

注 6 右側あるいは区域性大腸炎は、クローン病や大腸結核との鑑別が困難で、診断は経過観察や切除手術または剖検の結果を待たねばならないこともある。

注 7 胃十二指腸にびまん性炎症が出現することがある。

B. 病期の分類

- 活動期 active stage
- 寛解期 remission stage

注 8 活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態。

注 9 寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態。

C. 臨床的重症度による分類

- 軽症 mild
- 中等症 moderate
- 重症 severe

診断基準は下記の如くである。

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6 回以上		4 回以下
2) 顕血便	(+++)		(+)-(-)
3) 発熱	37.5 以上	重症と 軽症と の中間	(-)
4) 頻脈	90/分以上		(-)
5) 貧血	Hb10g/dL 以下		(-)
6) 赤沈	30mm/h 以上		正常

注 10 軽症の 3)、4)、5)の(-)とは 37.5 以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb10g/dL 以下の貧血がない、ことを示す。

注 11 重症とは 1)および 2)の他に全身症状である 3)または 4)のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすものとする。軽症は 6 項目すべて満たすものとする。

注 12 左記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。

注 13 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の 5 項目をすべて満たすものとする。
重症基準を満たしている。
15 回/日以上血性下痢が続いている。
38 以上の持続する高熱がある。
10,000/mm³以上の白血球増多がある。
強い腹痛がある。

D. 活動期内視鏡所見による分類

- 軽度 mild
- 中等度 moderate
- 強度 severe

診断基準は下表の如くである。

炎症	内視鏡所見
軽度	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、アフタ、小黄色点
中等度	粘膜粗ざら、びらん、小潰瘍 易出血性(接触出血) 粘血膿性分泌物付着 その他の活動性炎症所見
強度	広汎な潰瘍 著明な自然出血

注 14 内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間に施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

E. 臨床経過による分類

- 再燃寛解型 relapse-remitting type
- 慢性持続型 chronic continuous type
- 急性劇症型(急性電撃型) acute fulminating type
- 初回発作型 first attack type

- 注 15 慢性持続型は初回発作より6ヶ月以上活動期にあるもの。
- 注 16 急性劇症型(急性電撃型)はきわめて激的な症状で発症し、中毒性巨大結腸症、穿孔、敗血症などの合併症を伴うことが多い。
- 注 17 初回発作型は発作が1回だけのもの、しかし将来再燃をきたし、再燃寛解型となる可能性が大きい。

2. 診断基準

少なくとも1つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合。また、臨床症状に関わらず内視鏡的に重症の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。除外すべき疾患は、感染性腸炎(サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルス腸炎などのウイルス腸炎、寄生虫疾患)、縫合不全、骨盤内感染症、術後肛門機能不全、クローン病などがある。

F. 病変の内眼所見による特殊型分類

偽ポリポーシス型
萎縮性大腸炎型

G. 治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義

- 厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの。
ステロイド抵抗例(プレドニゾロン 1~1.5mg/kg/日の1~2週間投与で効果がない)
ステロイド依存例(ステロイド漸減中の再燃)
- ステロイド以外の厳密な内科的治療下にありながら、頻回に再燃をくりかえすあるいは慢性持続型を呈するもの。

H. 回腸囊炎の診断基準

・概念

回腸囊炎(pouchitis)は、自然肛門を温存する大腸(亜全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異的炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し、家族性大腸腺腫症術後の発生少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推定されている。

・回腸囊炎の診断

1. 項目

a) 臨床症状

- 1) 排便回数の増加
- 2) 血便
- 3) 便意切迫または腹痛
- 4) 発熱(37.8 以上)

b) 内視鏡検査所見

軽 度: 浮腫、顆粒状粘膜、血管透見像消失、軽度の発赤
中等度: アфта、びらん、小潰瘍[#]、易出血性、膿性粘液
重 度: 広範な潰瘍、多発性潰瘍[#]、びまん性発赤、自然出血

[#]: staple line ulcer のみの場合は、回腸囊炎の内視鏡所見とは区別して所見を記載する。

潰瘍性大腸炎治療指針(2016年1月改訂)

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況、保険適応などをもとに、本研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)の状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いるが生検結果は参考にとどめる。

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。また、内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

劇症型は急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

小児例では、短期間に全大腸炎型に進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。薬用量等については、小児治療指針を参照のこと。

特に高齢者や免疫力の低下が疑われる患者では、強く免疫を抑制する治療に伴う副作用(ニューモシスチス肺炎などの日和見感染など)により致死的となることがあるため、ST合剤の予防投与などを積極的に考慮し、治療効果判定など早期に行い必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要がある。

中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。ステロイド剤は重症度や治療歴などをもとに適正な用量で治療を開始し、漫然とした長期投与や減量中止後短期間における繰り返し投与は副作用や合併症につながるがあるので注意が必要である。通常、ステロイド使用時の初期効果判定は1~2週間以内に行い、効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する。

腸管外合併症(壊疽性膿皮症など)の難治例も手術適応となることがあるので専門家に相談することが望ましい。

また、ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注・タクロリムスの経口投与・インフリキシマブの点滴静注・アダリムマブの皮下注射などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

重症例・ステロイド抵抗例の治療は専門知識を要するため、可能な限り専門家に相談することが望ましい。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF-抗体療法を導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“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(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF-抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF-抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告があり、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

患者が悪性疾患を併発した場合、原則としてチオプリン製剤・カルシニューリン阻害剤・抗TNF-抗体製剤は、悪性疾患の治療終了までは中止することを検討する。また、これらの薬剤を悪性疾患の治療後あるいは既往歴を有する患者に使用する場合には、その薬剤の必要性と悪性疾患再発への影響を十分に検討し適応を判断する。

手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。寛解導入後も、再燃を予防するため寛解維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

寛解導入療法

1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®顆粒/錠・サラゾピリン®錠・アサコール®錠)による治療を行う。これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤：5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン®坐剤1日1～2gやペンタサ®坐剤1日1g 注1、あるいは注腸剤としてはペンタサ®注腸1日1.0gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン®坐剤1日1～2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ®注腸1日20～40mg、ステロネマ®注腸1日3～6mg)を使用する。

経口剤：ペンタサ®顆粒/錠1日1.5～4.0g 注2 またはサラゾピリン®錠1日3～4g 注3、あるいはアサコール®錠1日2.4～3.6gを使用する 注2。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン®坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止し、寛解維持療法に移行する。

ステロイドを含む製剤は、長期投与で副作用の可能性があるので、症状が改善すれば漸減中止が望ましい。

以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、左側大腸炎・全大腸炎の中等症に準じるが、副腎皮質ステロイド剤の全身投与(特に大量投与)は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

ペンタサ®顆粒/錠1日1.5～4.0g 注2 またはサラゾピリン®錠1日3～4g 注3、あるいはアサコール®錠1日2.4～3.6g 注2 を経口投与する。ペンタサ®注腸を併用すると効果の増強が期待できる 注4。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。

改善がなければ以上に加えて中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】の治療を行う。

左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

(1)炎症反応や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾン1日30～40mgの経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾン1日30～40mgの経口投与を併用する。

これで明らかな効果が得られたら、20mgまで漸次減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾンの経口投与を中止するまで

続けても良い。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

- (2)プレドニゾンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合(ステロイド依存例)は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】の治療を行う。
- (3)プレドニゾンの経口投与を行っても、1～2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ重症の(1)、(2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行う。

C. 重症

- (1)入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。常に手術治療の適応に注意し、必要に応じて外科医等と連携して治療に当たる。
- (2)薬物療法としては、当初よりプレドニゾン1日40～80mg(成人においては1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする。)の点滴静注を追加する。さらに症状や状態に応じてペンタサ®顆粒/錠1日1.5～4.0gまたはサラゾピリン®錠1日3～4gの経口投与やアサコール®錠1日2.4～3.6g、及び注腸剤を併用しても良い。

これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、その後は2週間毎を目安とし30mg、20mgと病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】、(2)【ステロイド依存例】に準じた治療を行う。必要と思われる症例には、当初より難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。

- (3)前項の治療を行っても1～2週間程度で明らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、難治例の(1)に従い血球成分除去療法 注6・シクロスポリン(サンディムン®)持続静注療法 注7・タクロリムス(プログラフ®)経口投与 注8・インフリキシマブ(レミケード®)点滴静注 注9・アダリムマブ(ヒュミラ®)皮下注射 注10のいずれかの治療法を行う。

なお、これらの選択肢のうち一つの治療法で効果が不十分な場合に安易に次々と別の治療法を試すことは慎重であるべきで、外科治療の考慮も重要である。

- (4)以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、すみやかに手術を考慮する。

D. 劇症型(急性劇症型または再燃劇症型)

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。

- (1)ステロイド大量静注療法を行う 注5。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。大量静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失することの無いよう早期に行う。
- (2)以上の治療で激しい症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症の(1)、(2)に従いステロイド大量投与による治療に移行する。
- (3)(1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、シクロスポリン持続静注療法 注7、タクロリムスの経口投

与注8を試みてもよいが、改善の無い例または改善が期待できない例では時機を失することなく緊急手術を行う。

重症例、特に劇症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見(膨隆、腸雑音など)に留意し、適宜腹部単純X線撮影などによる観察を行う。

E. 難治例

適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合(ステロイド抵抗例)と、ステロイド投与中は安定しているがステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例等よりなる。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者QOLの状態などによる手術適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者と相談の上で治療法を選択する。

(1) ステロイド抵抗例

ステロイドによる適正な治療にもかかわらず、1~2週間以内に明らかな改善が得られない場合である。

重症度が中等症以上では血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与注8・インフリキシマブの点滴静注注9・アダリムマブの皮下注射注10・シクロスポリンの持続静注が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では白血球除去療法が推奨される。重症度が高く経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が推奨される。これらで寛解導入された場合は寛解維持療法の項に示すようにアザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法注11に移行する。なお、インフリキシマブの点滴静注で寛解に導入された場合は8週毎の投与、アダリムマブの皮下注射で寛解に導入された場合は2週毎の投与による寛解維持療法が選択可能である。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として下掘れ状の円形潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断(アンチゲネミア:C7-HRP等によるウイルス感染細胞数の測定)、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいはPCRによるウイルスの検出が行われるが判断基準は議論がある。

(2) ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるアザチオプリン(イムラン®・アザニン®など)50~100mg/日または6-MP(ロイケリン®)30~50mg/日を併用する注11。これらの効果発現は比較的緩徐で、1~3ヶ月を要することがある。

これが有効で副作用がない時は、上記の免疫調節薬を開始して1~2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意し適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を

続ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例で活動期には、血球成分除去療法注6やタクロリムス経口投与注8やインフリキシマブの点滴静注注9やアダリムマブ皮下注射注10も考慮する。

- (3) これらの治療で効果が不十分、あるいはQOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。
- (4) 小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

F. 中毒性巨大結腸症

重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした状態である。直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに、短期間劇症の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法の項参照)。

仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合は本症が考えられる。

寛解維持療法

以下の5-ASA製剤の経口投与または局所治療の単独または併用を行う。直腸炎型の寛解維持では局所治療の単独あるいは併用も有用である。

経口剤:ペンタサ®顆粒/錠 1日 1.5~2.25g注12またはサラゾピリン®錠 1日 2gあるいはアサコール®錠 1日 2.4gを投与する。

局所治療:ペンタサ®注腸 1日 1.0g注12またはサラゾピリン®坐剤 1日 0.5~1g やペンタサ®坐剤 1日 1g注1を使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などの難治例では原則として免疫調節薬による寛解維持治療を行う。また、インフリキシマブで寛解導入を行った例では8週ごとのインフリキシマブ投与、アダリムマブで寛解導入を行った例では2週ごとのアダリムマブ投与による寛解維持療法を行っても良い。

ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られている。

- 注1 ペンタサ®坐剤は病型によらず直腸部の炎症性病変に対し有用である。
- 注2 寛解導入療法としてペンタサ®顆粒/錠は国内外の報告より、高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。また、アサコール®錠では1日3.6gが望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。
- 注3 サラゾピリン®錠は発疹のほか溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。
- 注4 ペンタサ®顆粒/錠経口投与とペンタサ®注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。
- 注5 ステロイド大量静注療法

全身状態の管理。

水溶性プレドニゾロン40～80mg(成人では1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする)。小児では水溶性プレドニゾロン1日1.0～2.0mg/kgを目安とし、最大で1日60～80mg程度とする。

小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。

ステロイド大量静注療法の効果判定は、手術時機を失することの無いように速やかに行う。

注6 血球成分除去療法

アダカラム[®]を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルソーバ[®]を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法(LCAP)がある。

原則1クール計10回とし、劇症では計11回まで保険適応である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行ったほうが効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。

重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきであり、有効性の判定も早期(2週間程度)に行うべきである。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

注7 シクロスポリン持続静注療法(*)

シクロスポリン1日量2～4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、200～400ng/mL程度を目安として維持するよう投与量を調節する。

改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

投与後1週間以内に明らかな改善効果を認めた場合は、最大14日間まで静注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP(*)の経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。

本治療は、血中濃度の厳密な管理が必要であること、重篤な感染症や腎不全の副作用がありうることから、専門施設で行うのが望ましい。

注8 タクロリムス経口投与

タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10～15ng/mL)がその後は低トラフ(5～10ng/mL)にする。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MP(*)による寛解維持治療に移行する。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

注9 インフリキシマブ点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分に行い、投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで

短縮することができるが、副作用の発現に注意する。

投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい

注10 アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

注11 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MP(*)では30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。

上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1～2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。

注12 ペンタサ[®]顆粒/錠1日1.5～2.25gによる寛解維持の場合、コンプライアンスを改善するために1日1回投与が望ましい。2g1日1回投与は1g1日2回投与よりも有用という海外のエビデンスがある。また、ペンタサ[®]顆粒/錠とペンタサ[®]注腸1日1.0gの2～3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

小児ではペンタサ[®]顆粒/錠30～60mg/kg/日を、ペンタサ[®]注腸は1日1.0gを使用する。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

平成27年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

寛解導入療法

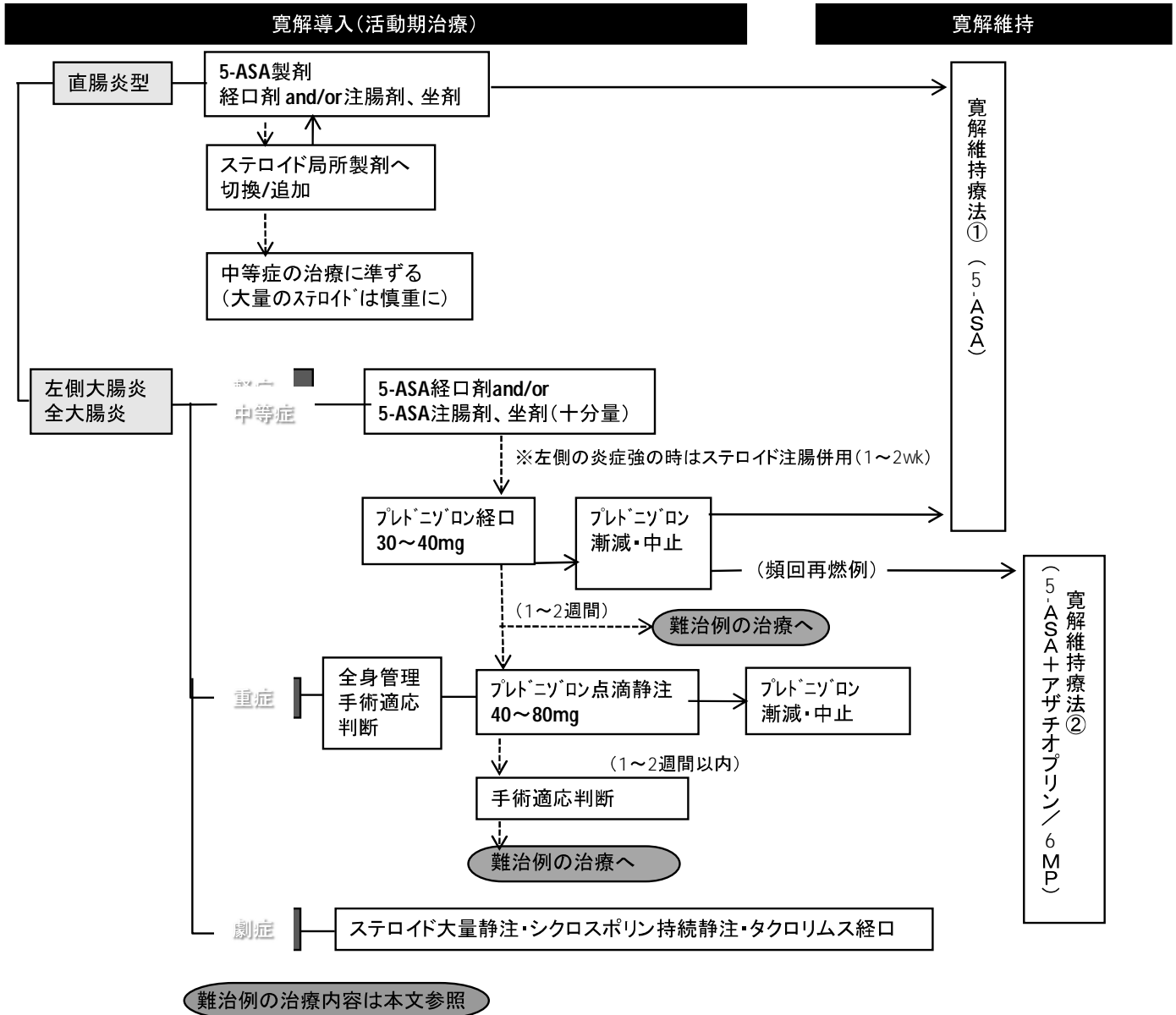
		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	全大腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※ さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う ※ 直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		・プレドニゾン点滴静注 ※ 状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※ 状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※ 外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ※ 上記で改善しなければ手術
	直腸炎	経口剤:5-ASA製剤、 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 安易なステロイド全身投与は避ける			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例		
	免疫調節薬:・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		中等症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮		
寛解維持療法					
非難治例			難治例		
5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)			5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**		

*: 現在保険適応には含まれていない、** インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

5-ASA経口剤(ペンタサ®顆粒/錠、アサコール錠®、サラゾピリン錠®) 5-ASA注腸剤(ペンタサ注腸®) 5ASA坐剤(ペンタサ坐剤®、サラゾピリン坐剤®)
ステロイド注腸剤(プレドネマ注腸®、ステロネマ注腸®) ステロイド坐剤(リンデロン坐剤®)

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。
薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

潰瘍性大腸炎 フローチャート



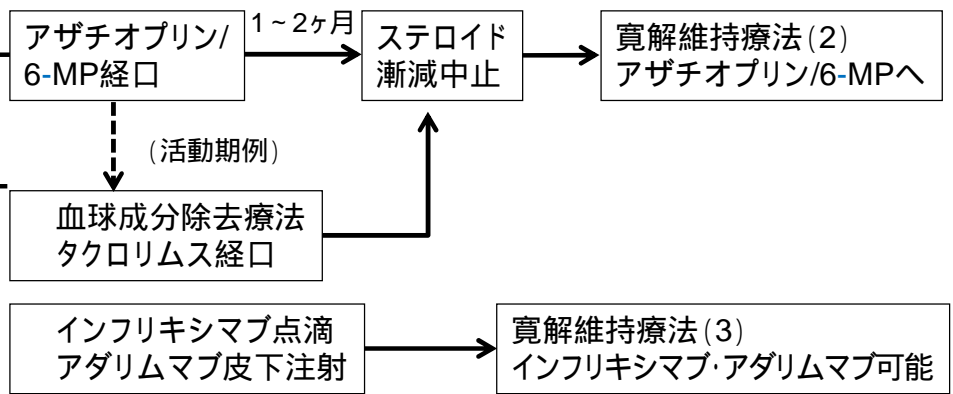
潰瘍性大腸炎 難治例の治療

ステロイド抵抗例

- ・**血球成分除去療法** (中等症に推奨 週2回法が効果大)
- ・**タクロリムス経口投与**
(トラフ管理が重要)
- ・**インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射**
(使用前の感染症チェック重要)
- ・**シクロスポリン点滴静注**
(トラフ管理が重要、特に重症度の高い例・劇症例)

これらのオプションの複数使用は、感染症や合併症を慎重に判断し (専門家の意見を聞く)、外科治療も考慮する

ステロイド依存例



1.手術適応

(1)絶対的手術適応

大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
重症型、劇症型で強力な内科治療(ステロイド大量静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射など)が無効な例
大腸癌および high grade dysplasia(UC-)

注 、 は(準)緊急手術の適応である。

(2)相対的手術適応

難治例:内科的治療(ステロイド、免疫調節薬、血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブまたはアダリムマブなど)で十分な効果がなく、日常生活、社会生活が困難な QOL 低下例(便意切迫を含む)、内科的治療(ステロイド、免疫調節剤)で重症の副作用が発現、または発現する可能性が高い例。
腸管外合併症:内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。
大腸合併症:狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia(UC-III)のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2.術式の選択

主な術式は下記の5種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1)大腸全摘、回腸囊肛門吻合術(IAA: ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2)大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術(IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

(3)結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4)大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5)結腸全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

注 1 分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

注 2 小児成長障害に関しては思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X 線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい。

注 3 高齢者は予備力が低く、免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発して重篤な状態になることが少なくない。安全な手術、手術前後の合併症の予防のためには治療効果判定を早期に行い、効果が認められない症例には他の内科治療の選択は十分慎重に考慮して、時期を失することなく外科治療を選択することが重要である。

注 4 本症に対する腹腔鏡補助下手術や小開腹による手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間で手術が必要な症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

3. 周術期管理

免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって手術前後に感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発することがあるため、的確な診断、治療を行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

回腸人工肛門造設例では排液量が多いことから、術後の水分、電解質管理を適正に行う。

<注> 術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与方法が行われている。

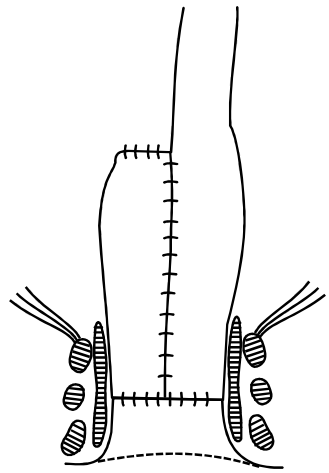
対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常維持投与量以上の投与は不要とされている。またステロイド坐剤、注腸製剤を長期使用した症

例も副腎機能が低下していることがある。

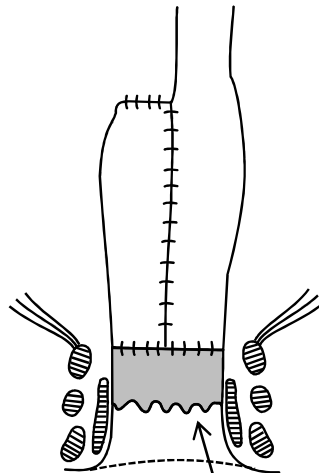
使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早い
ハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と
術後 1 日は 200～300mg、術後 2 日は 100～200mg、そ
の後徐々に減量して、術後約 7 日で通常、経口ブレド
ニゾン 15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行
いながら速やかに減量、中止する(＊)。

(＊)ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発
生に留意して時間をかけて減量する。

潰瘍性大腸炎に対する主な術式



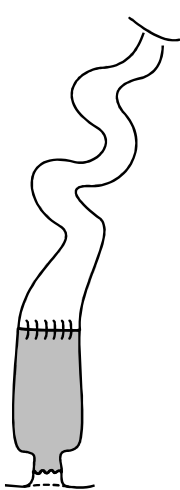
大腸全摘、
回腸囊肛門吻合術 注



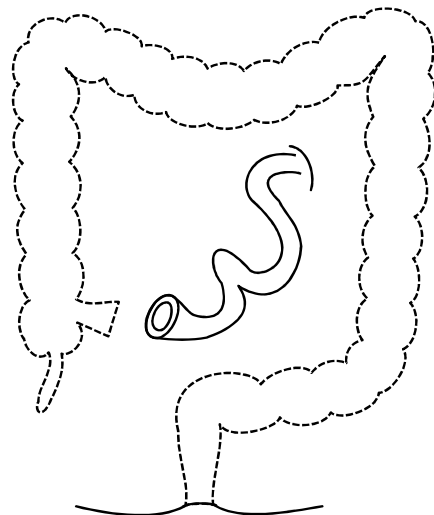
歯状線

大腸全摘、
回腸囊肛門管吻合術 注

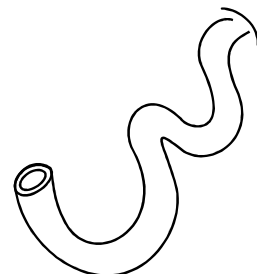
注 図はJ型回腸囊



結腸全摘、
回腸直腸吻合術



大腸全摘、
回腸人工肛門造設術



S状結腸粘液瘻



Hartmann手術

結腸(垂)全摘、
回腸人工肛門造設術

回腸囊炎治療指針(2016年1月改訂)

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシ(400~600mg/日)の2週間投与を行う。効果が不十分な場合は、2剤併用あるいはほかの抗菌剤を用いてもよい。
2. 抗菌剤治療抵抗例に対しては、可能であれば5-ASA注腸/坐剤、ステロイド注腸、ベタメタゾン坐薬などを加える。脱水を認める症例では補液を行う。これらの治療により効果が得られないか再燃寛解を繰り返す場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。
3. 免疫調節薬、インフリキシマブ、血球成分除去療法が有効な場合がある。
4. 治療不応例は、感染性腸炎合併の可能性を再度考慮する。

小児期潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- 1) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。
- 2) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長速度を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。
- 3) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。

劇症、難治例の治療は経験豊富な施設が推奨される。

小児薬用量

(1) 5-ASA 製剤

ベンタサ®顆粒/錠

寛解導入療法: 50 ~ 100mg/kg/日、最大量 4.0g/日
(低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。)

寛解維持療法: 30 ~ 60mg/kg/日

経口サラゾピリン®錠: 40 ~ 100mg/kg/日、最大量 4.0g/日

(2) 局所製剤

ベンタサ®注腸: 20mg/kg/日、最大量 1.0g/日

ベンタサ坐剤: 20mg/kg/日、最大量 1.0g/日

プレドネマ®注腸: 1日(体重 10 ~ 20kg: 5 ~ 10mg,
20 ~ 40kg: 10 ~ 20mg, 40kg 以上: 20mg)

ステロネマ®注腸: 1日(体重 10 ~ 20kg: 0.5 ~ 1.0mg,
20 ~ 40kg: 1 ~ 2mg, 40kg 以上: 2mg)

サラゾピリン®坐剤: 1 ~ 2 個/日

リンデロン®坐剤: 1日(体重 10 ~ 20kg: 0.5mg,
20 ~ 40kg: 1mg, 40kg 以上: 1 ~ 2mg)

(3) 経口・静注プレドニゾン

軽症・中等症 0.5 ~ 1mg/kg/日、最大量 40mg/日、

中等症・重症 1 ~ 2mg/kg/日、最大量 60 ~ 80mg/日、

重症ではメチルプレドニゾンのパルス療法が選択されることもある。

パルス療法とは、メチルプレドニゾン(30mg/kg/日; 最大量 1000mg/日)を1日1回 1 ~ 2 時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休薬する。

プレドニゾンの漸減はおよそ 8 ~ 10 週後に断薬できるように設定するが、病状により適宜設定する。

(4) 免疫調節薬

アザチオプリン(イムラン®・アザニン®など) 0.5 ~ 1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減(最大量 2.5mg/日)する。

6-MP(ロイケリン®)はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

シクロスポリン点滴静注: 2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度は 200 ~ 400ng/mL を目標とする。

クローン病診断基準 (2013年1月改訂)

1. 概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。原著では回腸末端炎と記載されているが、現在では口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうることが判明している。消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。

2. 主要事項

- (1) 好発年齢: 10代後半から20代
- (2) 好発部位: 大多数は小腸や大腸、またはその両者に縦走潰瘍や敷石像などの病変を有する。
- (3) 臨床症状: 腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸瘻孔(内瘻、外瘻)、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。
- (4) 臨床所見
 - A. 消化管病変
 - [1] 腸病変: 縦走潰瘍 注1、敷石像 注2、非連続性または区域性病変(skip lesion)、不整形～類円形潰瘍、多発アフタ(注3)
 - [2] 肛門病変: 裂肛、cavitating ulcer 注4、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂(edematous skin tag)、肛門狭窄など
 - [3] 胃・十二指腸病変: 多発アフタ、不整形潰瘍、竹の節状外観、ノッチ様陥凹、敷石像など
 - [4] 合併症: 腸管狭窄、腸閉塞、内瘻(腸-腸瘻、腸-膀胱瘻、腸-腔瘻など)、外瘻(腸-皮膚瘻)、悪性腫瘍(腸癌、痔瘻癌)
 - B. 消化管外病変(二次的な合併症を含む)
 - [1] 血液: 貧血、凝固能亢進など
 - [2] 関節: 腸性関節炎、強直性脊椎炎など
 - [3] 皮膚: 口内アフタ、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、多形滲出性紅斑など
 - [4] 眼: 虹彩炎、ブドウ膜炎など

[5] 栄養代謝: 成長障害、低蛋白血症、微量元素欠乏、ビタミン欠乏、骨障害など

[6] その他: 原発性硬化性胆管炎、血管炎、膵炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど

(5) 開腹時所見

腸間膜附着側に認められる縦走する硬結、脂肪組織の著明な増生(creeping fat)、腸壁の全周性硬化、腸管短縮、腸管狭窄、瘻孔形成(内瘻、外瘻)、腸管塊状癒着、腸間膜リンパ節腫脹などが観察される。

(6) 病理学的所見

A. 切除標本肉眼所見

- [1] 縦走潰瘍 注1
- [2] 敷石像 注2
- [3] 瘻孔
- [4] 狭窄
- [5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ(注3)

B. 切除標本組織所見

- [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(局所リンパ節にもみられることがある) 注5
- [2] 全層性炎症 注6
- [3] 局所性～不均衡炎症
- [4] 裂溝
- [5] 潰瘍

C. 生検組織所見

- [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 注5
- [2] 不均衡炎症

注1 基本的に4～5cm以上の長さを有する腸管の長軸に沿った潰瘍。虚血性腸病変や感染性腸炎で縦走潰瘍を認めることがあるが、発症や臨床経過が異なり、炎症性ポリポーシスや敷石像を伴うことはまれである。潰瘍性大腸炎でも縦走潰瘍を認めることがあるが、その周辺粘膜は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する。

注2 縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小不同の密集した粘膜隆起。虚血性腸病変でまれに敷石像類似の所見を呈することがあるが、隆起部分の高さは低く、発赤調が強い。

注3 本症では縦列することがある。

注 4 肛門管から下部直腸に生じる深く幅の広い有痛性潰瘍。

注 5 腸結核などでも認められることがある。

注 6 主にリンパ球集簇からなる炎症が消化管壁全層に及ぶもの。

注 11 竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

注 12 縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

注 13 腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

3. 診断基準

(1) 主要所見

- A. 縦走潰瘍 注 7
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 注 8

(2) 副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ 注 9
- b. 特徴的な肛門病変 注 10
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変 注 11

確診例:

- [1] 主要所見の A または B を有するもの。注 12
- [2] 主要所見の C と副所見の a または b を有するもの。
- [3] 副所見の a, b, c すべてを有するもの。

疑診例:

- [1] 主要所見の C と副所見の c を有するもの。
- [2] 主要所見 A または B を有するが潰瘍性大腸炎や腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの。
- [3] 主要所見の C のみを有するもの。注 13
- [4] 副所見のいずれか 2 つまたは 1 つのみを有するもの。

注 7 小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

注 8 連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

注 9 典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。また、3 ヶ月以上恒存することが必要である。また、腸結核、腸型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs 潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

注 10 裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn 病肛門病変肉眼所見アトラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

4. 病型分類

本症の病型は縦走潰瘍、敷石像または狭窄の存在部位により、小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類する。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が稀な部位にのみ存在する場合は、特殊型とする。特殊型には、多発アフタ型、盲腸虫垂限局型、直腸型、胃・十二指腸型などがある。

疾患パターンとして合併症のない炎症型、瘻孔形成を有する瘻孔形成型と狭窄性病変を有する狭窄型に分類する。

【付記】Indeterminate colitis

クローン病と潰瘍性大腸炎の両疾患の臨床的、病理学的特徴を合わせ持つ、鑑別困難例。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

5. 重症度分類

治療に際し、重症度分類を下記の項目を参考に行う。

	CDAI#	合併症	炎症 (CRP 値)	治療反応
軽症	150-220	なし	わずかな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重症	450 <	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

#: CDAI (Crohn's disease activity index)

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師がクローン病患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況などをもとに、研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性を考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者のQOLを高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者QOLに影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになってきた。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン(炎症型、狭窄型、瘻孔型)と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要である。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

主な内科治療法としては、栄養療法と薬物療法がある。栄養療法は副作用が少ないという特徴があるが、一定量以上を継続するため患者の受容性が重要である。薬物療法との併用も有用とされている。薬物療法では、免疫抑制を伴うものが多いので、感染などの合併症などに注意して治療を行う。なお、強い合併症(狭窄、膿瘍、瘻孔など)では外科治療の適応の検討が重要である。

クローン病においても、長期経過により大腸癌(痔瘻癌を含む)・小腸癌が報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要である(詳細については、小児治療原則を参照のこと)。なお、合併症が複雑になる前の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、ニューモシスチス肺炎をはじめとする日和見感染症のリスクを考慮し、ST合剤の予防投与などの検討も含め慎重に行う(特に高齢者や免疫抑制の強い患者)。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF-抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す「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(改訂版)」に基づいた医療的対応が必要である。

免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、抗TNF-抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF-抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告が有り、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

患者が悪性疾患を併発した場合、原則としてチオプリン製剤・抗TNF-抗体製剤は、悪性疾患の治療終了までは中止することを検討する。また、これらの薬剤を悪性疾患の治療後あるいは既往歴を有する患者に使用する場合には、その薬剤の必要性和悪性疾患再発への影響を十分に検討し適応を判断する。

初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行う。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独あるいは組み合わせで治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する(詳細については小児治療原則を参照)。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症~中等症

重篤な副作用が少なく投与しやすいことから5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®顆粒/錠(3gまで保険適応)、大腸型ではサラゾピリン®錠(4gまで保険適応)でも良い)が第一選択薬として用いられる。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常900kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、(2)中等症~重症に準じて治療するが、治療法の選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症~重症

薬物療法を中心とする場合

上記(1)の軽症~中等症の治療の他、経口ステロイド(プレドニゾン 40mg/日程度(重症例では40~60mg/日)を投与する。また、メロニダゾール(フラジール®)(*) 1日750mg やシプロフロキサシン(シプロキサ®)(*) 1日400~800mgを試みる方法もある。ステロイドは強力な

抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるがとくに長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイドの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン®・アザニン®)を1日50~100mg(1~2mg/kg)程度併用するのもひとつの方法である。効果発現までに3~4ヶ月を要することもある。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンのかわりに6-MP(ロイケリン®)(*)を用いることも出来る。

ステロイドや栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブにはステロイドの減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後2週、6週に投与し、寛解維持療法として以後8週間の間隔で投与を行う。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。一方、アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

インフリキシマブ・アダリムマブともに投与中に効果が減弱(次回注射時まで症状が悪化すること)が見られることがある。インフリキシマブでは10mg/kgへの増量が可能である。インフリキシマブ、アダリムマブとも期間短縮が有用という海外のエビデンスがある(*)。また、他の薬剤へ変更することも一つの方法である。

栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う場合は、成分栄養剤(エレンタール®)あるいは消化態栄養剤(ツインライン®等)を第一選択として用いる。但し、受容性が低い場合には半消化態栄養剤(ラコール®等)を用いてもよい。経鼻チューブを用いて十二指腸~空腸に投与するが経口法でも良い。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎると下痢をおこすことがある。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1kgあたり30kcal以上を目標として投与する。病状と患者の受容性やQOLに配慮して適宜投与量の増減や経口法の併用、調理の工夫などを行っても良い。

成分栄養剤を用いる場合には10~20%脂肪乳剤200~500mLを週1~2回点滴静注する。また亜鉛や銅などの微量元素欠乏にも注意する。

小児では原則として、栄養療法を先行して行い、治療効果が不十分な症例においてステロイド、免疫調節薬などの投与を検討することが望ましい。

血球成分除去療法の併用

栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない場合で、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラム®による顆粒球吸着療法(GMA)を、一

連の治療につき基本的に週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。なお、潰瘍性大腸炎では治療間隔の指定なく認可されているがクローン病では認められていない。

(3)重症(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)

外科的治療の適応の有無を検討した上で下記の内科治療を行う。

薬物療法を中心とする場合

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または静脈投与(プレドニゾロン40~60mg/日)を行う。ステロイド抵抗例ではインフリキシマブあるいはアダリムマブの投与を考慮する。

栄養療法を中心とする場合

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の経腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、絶食の上、完全静脈栄養療法を行う。通過障害や膿瘍などがない場合は、インフリキシマブあるいはアダリムマブを併用してもよい。

(4)瘻孔の治療

内瘻と外瘻(痔瘻を含む)がある。まず、外科治療の適応を検討する。必要に応じて外科医や専門医の意見・協力を求める。薬物治療としては、インフリキシマブやアダリムマブが使用される。アザチオプリンも外瘻に有効な場合がある。なお、内瘻への効果は弱いという意見が多い。

寛解維持療法

活動期に対する治療によりいったん寛解が導入されたら、長期に寛解を維持する治療を行う。穿孔型あるいは肛門部病変を合併した患者、腸管切除を受けた患者、寛解導入時にステロイド投与が必要であった患者は再燃しやすいので注意が必要である。

寛解維持療法としては、在宅経腸栄養療法、薬物療法(5-ASA製剤、アザチオプリン等)が用いられる。アザチオプリンは、腸管病変の他肛門部病変の寛解維持にも有効である。またインフリキシマブやアダリムマブにより寛解導入された後は、それぞれの定期的投与が寛解維持に有効である。

在宅栄養療法では、1日摂取カロリーの半分量以上に相当する成分栄養剤や消化態栄養剤の投与も寛解維持に有用であるが、栄養剤の投与や選択にあたっては患者個々のQOLやADL・受容性などを考慮すべきであり、受容性が低い場合には半消化態栄養剤を用いてもよい。短腸症候群など、在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。

在宅経腸栄養療法は、小児の寛解維持にも有用である。

肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め寛解導入すべく、内科的治療に努める。外科医・肛門科との連携の下に病態を把握し治療法を選択する。痔瘻・肛門周囲膿瘍に対しては、必要に応じてドレーナージなどを行い、さらにメトロニダゾール(*)や抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブ・アダリムマブによ

る治療は、上記により膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで考慮する。裂肛、肛門潰瘍に対しては腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄については、経肛門的拡張術を考慮する。難治例に関しては、専門の外科医・肛門科などの専門医との連携が望ましい。

・狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所に通過障害症状の原因となる狭窄を認める場合は、内科的治療で炎症を鎮静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意し、無効な場合は外科手術を考慮する。

・外科手術後の再発予防

の寛解維持療法に準じて行われる。5-ASA 製剤、免疫調節薬(アザチオプリン・6-MP(*))、メトロナゾール(*)は術後再発を予防する可能性が考慮され、インフリキシマブ、アダリムマブ、栄養療法は術後再発予防効果があるとする報告もあるが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。内視鏡検査や小腸、注腸造影検査で病変再発が確認された場合には、一般的なクローン病の寛解導入療法に準じて治療する。

きである。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

- 注1 寛解状態とは、IOIBDスコアが0または1、CRP陰性、血沈正常の状態をいう。
- 注2 サラゾピリン®に比較してペンタサ®の安全性は高いが、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などの副作用が報告されている。
- 注3 プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発症させることがあるので、極力避けなければならない。
- 注4 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。このような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合は程度に応じて減量、または一時中止する。
- 注5 投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。
インフリキシマブ・アダリムマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。
- 注6 メトロナゾール(*)の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。
- 注7 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期的あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべ

平成27年度クローン病治療指針(内科)

活動期の治療(病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う)

軽症～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)
<p>薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠、サラゾピリン錠®(大腸病変)</p> <p>栄養療法(経腸栄養療法) 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、 ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など) を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。</p> <p>※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる</p>	<p>薬物療法 ・経口ステロイド(プレドニゾロン) ・抗菌薬(外ロニダゾール®、シプロフロキサシンなど*) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合: アザチオプリン、6-MP* ※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合: インフリキシマブ・アダリムマブ</p> <p>栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など) を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。</p> <p>血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着療法(アダカラム®) ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適用</p>	<p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p>薬物療法 ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ(通常治療抵抗例)</p> <p>栄養療法 ・経腸栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法 (合併症や重症度が特に高い場合) ※ 合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※ 通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい</p>

寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再発予防
<p>薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン錠®(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP* ・インフリキシマブ・アダリムマブ (インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例では選択可) 在宅経腸栄養療法 ・エレンタール®、ツインライン®等を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。 ※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する</p>	<p>まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシートン法など</p> <p>内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍 外ロニダゾール®、抗菌剤・抗生物質 インフリキシマブ・アダリムマブ</p> <p>・裂肛、肛門潰瘍: 腸管病変に準じた内科的治療</p> <p>・肛門狭窄: 経肛門的拡張術</p>	<p>【狭窄】 ・まず外科治療の適応を検討する。</p> <p>・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術</p> <p>【瘻孔】 ・まず外科治療の適応を検討する。</p> <p>・内科的治療(外瘻)としては インフリキシマブ アダリムマブ アザチオプリン</p>	<p>寛解維持療法に準ずる 薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン錠®(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP*</p> <p>栄養療法 ・経腸栄養療法 ※ 薬物療法との併用可</p>

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。
* : 現在保険適応には含まれていない

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍(腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍)
小腸癌、大腸癌(痔瘻癌を含む)

注 は(準)緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

難治性腸管狭窄、内瘻(腸管腸管瘻、腸管膀胱瘻など)、外瘻(腸管皮膚瘻)

腸管外合併症:成長障害など(思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨のX線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい)

内科治療無効例

難治性肛門部病変(痔瘻、直腸瘻など)、直腸肛門病変による排便障害(頻便、失禁など QOL 低下例)

2. 術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、術式は短腸症候群の回避など長期的な QOL の向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二次的吻合も考慮する。

(1) 小腸病変

腸管温存を原則とし、合併症の原因となっている主病変部のみを対象とした小範囲切除術や限局性の線維性狭窄では狭窄形成術を行う。狭窄形成術では可能な限り、病変部の生検を行う。

注 手術時には可能な限り、残存小腸長を記録する。

(2) 大腸病変

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲、または多発し、直腸病変が比較的軽度で肛門機能が保たれている場合には大腸全摘、自然肛門温存術を行う。直腸の著しい狭窄、瘻孔には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。

(3) 胃十二指腸病変

内視鏡的拡張術が無効な十二指腸第1部から第2部にかけての線維性狭窄例には胃空腸吻合、または狭窄形成術を行う。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、あまり行われない。

(4) 肛門部病変(詳細は「クローン病肛門部病変に対する治療指針」を参照)

直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion:クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion:原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの2次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion:クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に

診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、seton法などの局所治療を行う。難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄例、直腸瘻には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。難治例は専門家による治療が望ましい。

注1 腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

注2 本症に対する腹腔鏡補助下手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、腸管が脆弱な症例、高度の腹腔内癒着例、複雑な腸管瘻症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

3. 周術期管理

腸管病変により術前に貧血や低アルブミン血症などの栄養障害を合併することが多く、なるべく術前にこれらを補正する。必要であれば術前にイレウス管による減圧、経皮的膿瘍ドレナージ、外瘻部の皮膚管理などを行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

本症の病変部腸管や腸管切除のために栄養障害や排液量増加による脱水を併発する症例には輸液、経腸栄養剤による治療を適正に行う。

<注> 術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与法が行われている。

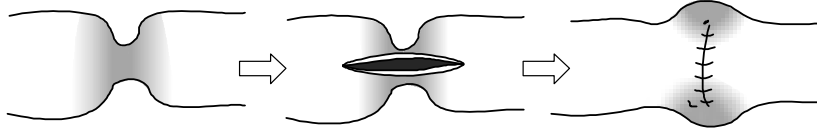
対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。

使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早いハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と術後1日は200~300mg、術後2日は100~200mg、その後徐々に減量して、術後約7日で通常、経口プレドニゾロン 15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行いながら速やかに減量、中止を試みる(*)。

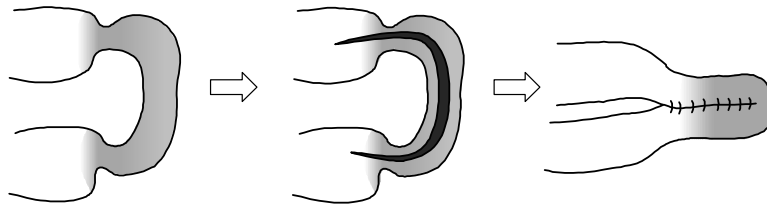
(*)ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発生に留意して時間をかけて減量する。

クローン病に対する狭窄形成術: strictureplasty

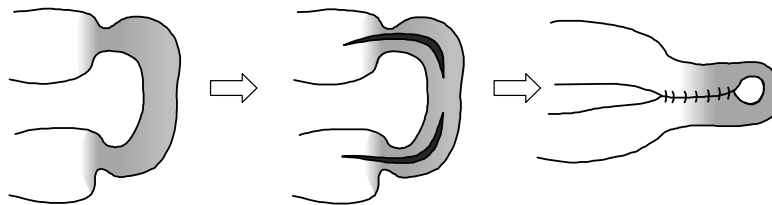
Heineke-Mikulicz strictureplasty



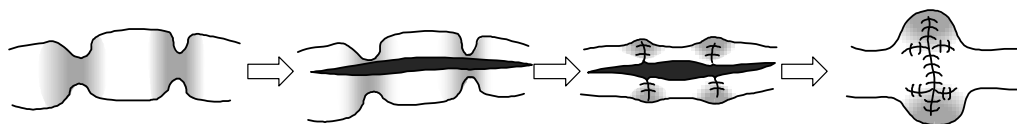
Finney strictureplasty



Jaboulay strictureplasty



Double Heineke-Mikulicz strictureplasty



Side-to-side isoperistaltic strictureplasty



クローン病肛門部病変に対する治療指針(2016年1月改訂)

・ 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。

肛門部は癌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索(生検・細胞診)を行い早期発見に努める。

・ 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索を行う(EUA: Examination under anesthesia)。

画像検査としては、内視鏡検査、瘻孔造影、CT、MRI、経肛門の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。

・ 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トロニダゾール(*)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) - 腔瘻

効果的な内科的治療法はなく、腔からの便・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腔的に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たす場合には、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)に対してはブ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. 補足

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。

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。

・ 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の低下を来た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。

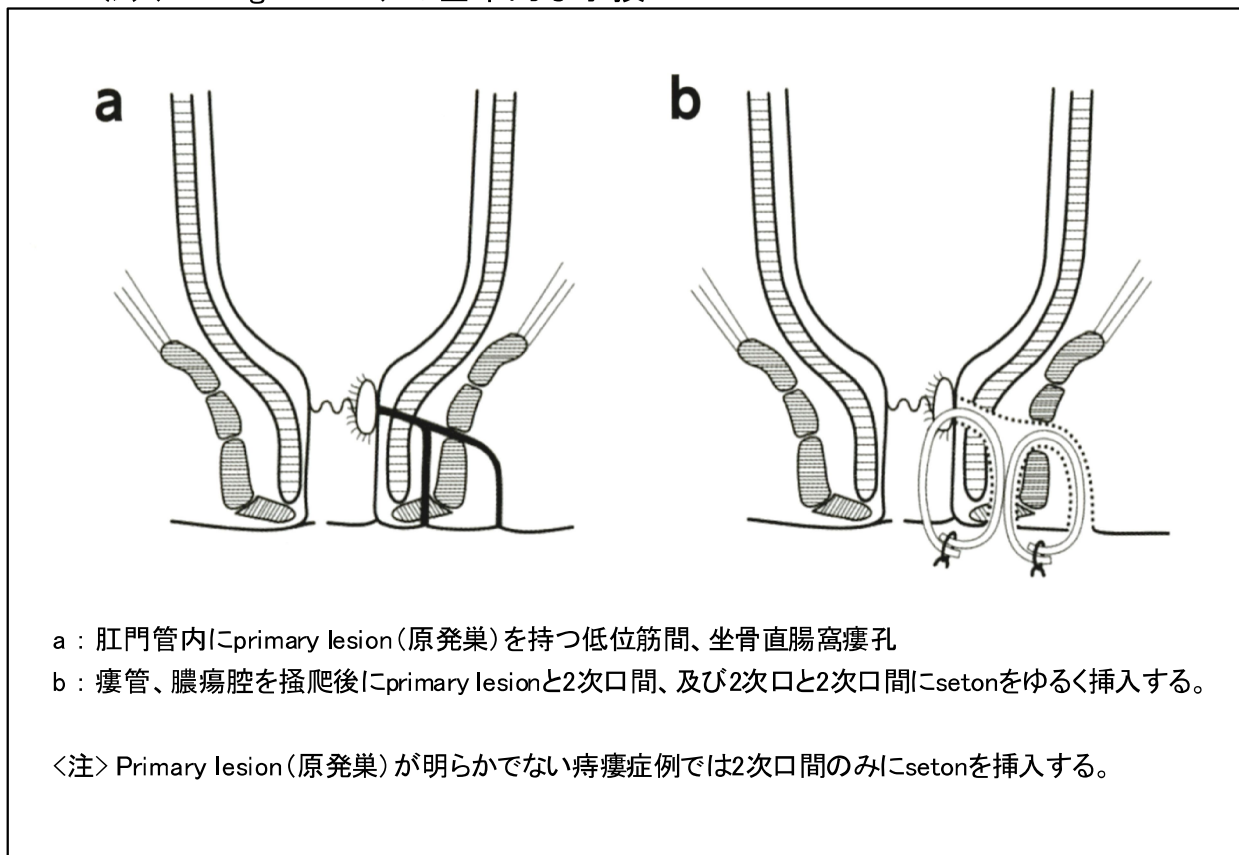
重症の肛門部病変とは、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘻、腔瘻、尿道瘻、線維性の強い直腸肛門狭窄、および肛門機能の低下により便失禁を来たした場合などが相当する。

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癌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。

Seton法 (drainage seton) の基本的な手技



Perianal Crohn's Disease Activity Index (PDAI)

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, 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 fistula with significant undermining	4. gross fluctuance / abscess	4. unable to school or social work

※ : modified PDAI

Irvine EJ : 1995 J. Clin Gastroenterology

序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その再発病変は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から1年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高いと考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

小児期クローン病の治療原則

- 1) 寛解導入療法および寛解維持療法は、栄養療法を中心に行う。
- 2) 診断時にすでに成長障害・骨年齢遅延などが認められることが少なくない。小児は心身の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、成長曲線を活用した身長・体重の定期的なチェックや、心理的・社会的サポートが必要とされる。またステロイドは寛解維持に有用ではなく、ステロイドを漫然と投与すると成長障害の原因となる。
- 3) ステロイド依存の小児でもアザチオプリン・6-MP は、ステロイド減量や離脱に有用である。さらに寛解維持にも有用である。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者ではメトトレキサート(メソトレキセート®)も選択薬の一つである。
- 4) 小児期クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤(インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®))の適応は慎重に判断すべきことであり、専門家へのコンサルトが勧められる。なおアザチオプリン・6-MP と生物学的製剤の併用例について特に若年男性で hepatosplenic T cell lymphoma を含む悪性腫瘍の発生が報告されており、十分に注意すべきである。
- 5) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 6) 寛解導入および維持に使用する薬物(下記)は、ほとんどが小児では保険適応外である。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

小児における栄養療法の原則

寛解導入療法は、経腸栄養剤による栄養療法が中心であり、1日の全必要エネルギー量を投与する(学童では50~60kcal/kg/日)。成分栄養剤(ED:エレンタール®など)のみで長期間栄養療法を行う場合には経静脈的に脂肪乳剤を補う(5~10mL/kg体重/日、週1~2回)。寛解維持の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%をEDで摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013; 117: 30-37. 参照のこと。

小児薬用量

1) 5-ASA 製剤

ペンタサ®顆粒/錠(50~100mg/kg/日:最大量3g/日)

サラゾピリン®錠(40~100mg/kg/日:最大量4g/日)

2) 経口・静注プレドニゾン

プレドニン®(1~2mg/kg/日:最大量40~60mg/日)

3) 免疫調節薬

アザチオプリン(イムラン®・アザニン®など)(1.0~2.0mg/kg/日:分1)

6-MP(ロイケリン®)(0.5~1.0mg/kg/日:分1)

アザチオプリンは、0.5~1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減する(最大量2.0mg/kg/日)。6-MP はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

メトトレキサート(メソトレキセート®)(10mg/m² 週1回皮下注:最大量15mg/m²、寛解後は週1回内服)。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者に対して試みる。

4) 抗菌薬

フラジール®(15mg/kg/日:分2 経口)

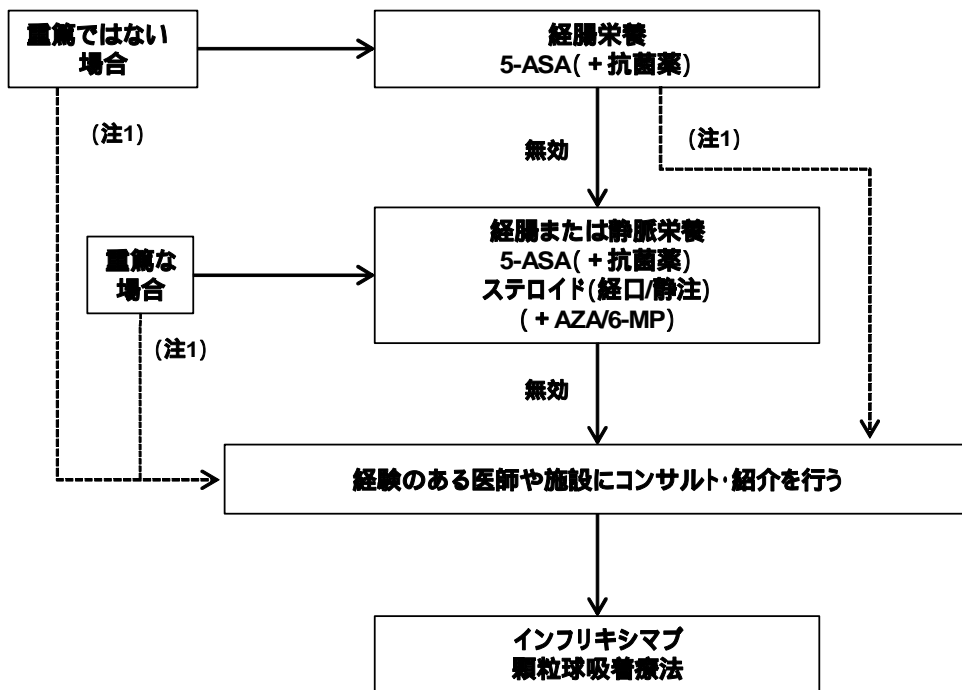
シプロキササン®(20mg/kg/日:分2 経口か点滴静注、最大量400mg/日)(15歳未満の小児では禁忌とされるため、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある)

5) 生物学的製剤

インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)

投与方法および投与量は「小児クローン病治療ガイドライン」本文の記載を参照のこと。

小児クローン病:活動期の治療



- (注1) どの段階でも経験のある医師や施設に治療方針を相談することが望ましい。
- (注2) どの段階でも外科治療の適応を十分に検討した上で内科治療を行う。なお肛門病変・狭窄の治療、術後の再発予防の詳細については本文参照。
- (注3) 治療を開始する前に予防接種歴・感染罹患歴を確認し、定期・任意接種とも、積極的に行うことが望ましいが、詳細については本文参照。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013;117:30-37.

関係者一覧

研究代表者: 鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

診断基準

研究分担者: 松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科消化管分野)

共同研究者: 松本 主之 (岩手医科大学消化器内科)

樋渡 信夫 (広瀬病院)

平田 一郎 (谷向病院消化器内科)

花井 洋行 (浜松南病院消化器病・IBD センター)

小林 清典 (北里大学病院消化器内科)

田中 信治 (広島大学病院内視鏡診療科)

押谷 伸英 (愛染橋病院内科)

蘆田 知史 (札幌徳洲会病院 IBD センター)

井上 詠 (慶應義塾大学消化器内科)

平井 郁仁 (福岡大学筑紫病院消化器内科)

杉田 昭 (横浜市立市民病院・炎症性腸疾患センター)

渡邊 聡明 (東京大学腫瘍外科・血管外科)

藤井 久男 (奈良県立医科大学附属病院中央内視鏡・超音波部)

岩下 明德 (福岡大学筑紫病院病理部)

味岡 洋一 (新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野)

田中 正則 (弘前市立病院臨床検査科)

治療指針

研究分担者: 中村 志郎 (兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門)

共同研究者: 松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)

杉田 昭 (横浜市立市民病院・炎症性腸疾患センター)

二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)

安藤 朗 (滋賀医科大学・消化器内科)

金井 隆典 (慶應義塾大学消化器内科)

長堀 正和 (東京医科歯科大学・消化器内科)

穂苅 量太 (防衛医科大学校内科学(消化器))

渡辺 憲治 (大阪市立総合医療センター消化器内科)

仲瀬 裕志 (京都大学医学部附属病院内視鏡部)

竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院・消化器内科)

上野 義隆 (広島大学病院内視鏡診療科)

福島 浩平 (東北大学大学院分子病態外科・消化管再建医工学)

余田 篤 (大阪医科大学小児科)

樋田 信幸 (兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門)

診断基準・治療指針作成にあたり、多大なご協力をいただきました内科・外科・小児科の多くの先生方にあらためて御礼申し上げます。

潰瘍性大腸炎・クローン病 治療指針

平成 28 年度 改訂

(平成 29 年 1 月 25 日)

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」(鈴木班)
平成 28 年度分担研究報告書 別冊

平成 28 年 1 月

潰瘍性大腸炎治療指針(2017年1月改訂)

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師が潰瘍性大腸炎患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況、保険適応などをとて、本研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

重症度や罹患範囲・QOL(生活の質)の状態などを考慮して治療を行う。活動期には寛解導入治療を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。なお、寛解の判定は臨床症状や内視鏡を用いるが生検結果は参考にとどめる。

重症例や全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。また、内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。

劇症型は急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

小児例では、短期間に全大腸炎型に進展しやすい、重症化しやすいなどの特徴があり、成長障害にも配慮した治療が必要である。薬用量等については、小児治療指針を参照のこと。

特に高齢者や免疫力の低下が疑われる患者では、強く免疫を抑制する治療に伴う副作用(ニューモシスチス肺炎などの日和見感染など)により致死となることがあるため、ST合剤の予防投与などを積極的に考慮し、治療効果判定など早期に行い必要に応じて他の治療法や外科治療を選択する必要がある。

中等症以上の症例では、ステロイド治療が必要となることが多い。ステロイド剤は重症度や治療歴などをとて適正な用量で治療を開始し、漫然とした長期投与や減量中止後短期間における繰り返し投与は副作用や合併症につながるため注意が必要である。通常、ステロイド使用時の初期効果判定は1~2週間以内に行い、効果不十分な場合は他の治療法の追加や切り替えを検討する。

腸管外合併症(壊疽性膿皮症など)の難治例も手術適応となることがあるため専門家に相談することが望ましい。

また、ステロイド抵抗例などの難治例や重症例では、血球成分除去療法やシクロスポリン点滴静注・タクロリムスの経口投与・インフリキシマブの点滴静注・アダリムマブの皮下注射などの選択肢があるが、必要に応じて専門家の意見を聞くことが望ましい。特に強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、感染症などのリスクを考慮し慎重に行う。

重症例・ステロイド抵抗例の治療は専門知識を要するため、可能な限り専門家に相談することが望ましい。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF-抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す“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(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、シクロスポリン、タクロリムス、抗TNF-抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF-抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告があり、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

患者が悪性疾患を併発した場合、原則としてチオプリン製剤・カルシニューリン阻害剤・抗TNF-抗体製剤は、悪性疾患の治療終了までは中止することを検討する。また、これらの薬剤を悪性疾患の治療後あるいは既往歴を有する患者に使用する場合には、その薬剤の必要性和悪性疾患再発への影響を十分に検討し適応を判断する。

手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。寛解導入後も、再燃を予防するため寛解維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や寛解維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を選択する。重症例、難治例は専門家に相談するのが望ましい。

寛解導入療法

1. 直腸炎型

5-ASA(5-アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®顆粒/錠・サラゾピリン®錠・アサコール®錠・リアルダ®錠)による治療を行う。これで改善がなければ、製剤(経口剤、坐剤、注腸剤)の変更や追加、あるいは成分の異なる局所製剤への変更または追加を行う。

局所製剤：5-ASA製剤では、坐剤としてはサラゾピリン®坐剤1日1～2gやペンタサ®坐剤1日1g 注1、あるいは注腸剤としてはペンタサ®注腸1日1.0gを使用する。

ステロイドを含む製剤ではリンデロン®坐剤1日1～2mgまたはステロイド注腸(プレドネマ®注腸1日20～40mg、ステロネマ®注腸1日3～6mg)を使用する。

経口剤：ペンタサ®顆粒/錠1日1.5～4.0g 注2 サラゾピリン®錠1日3～4g 注3、アサコール®錠1日2.4～3.6g、リアルダ®錠1日2.4～4.8gいずれかをを使用する 注2。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン®坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止し、寛解維持療法に移行する。

ステロイドを含む製剤は、長期投与で副作用の可能性があるので、症状が改善すれば漸減中止が望ましい。

以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、左側大腸炎・全大腸炎の中等症に準じるが、副腎皮質ステロイド剤の全身投与(特に大量投与)は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、追加治療のメリットとデメリットを考慮し、経過観察するという選択肢もある。

小児では短期間に全大腸炎型に進展しやすい。

2. 左側大腸炎型・全大腸炎型

A. 軽症

ペンタサ®顆粒/錠1日1.5～4.0g 注2、サラゾピリン®錠1日3～4g 注3、アサコール®錠1日2.4～3.6g、リアルダ®錠1日2.4～4.8g 注2 いずれかを経口投与する。ペンタサ®注腸を併用すると効果の増強が期待できる 注4。左側大腸の炎症が強い場合はステロイド注腸の併用が有効な場合がある。

2週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、可能ならステロイド注腸は漸減中止する。寛解導入後は後述の寛解維持療法を行う。

改善がなければ以上に加えて中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】の治療を行う。

左側大腸炎型は罹患範囲が脾彎曲を超えないものと定義されている。

B. 中等症

基本的には軽症に準じてよいが、

(1)炎症反応や症状が強い場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾン1日30～40mgの経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で2週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾン1日30～40mgの経口投与を併用する。

これで明らかな効果が得られたら、20mgまで漸次減量し、以後は2週間毎に5mg程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾンの経口投与を中止するまで

続けても良い。その後は軽症に準じて治療継続を原則とする。

(2)プレドニゾンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合(ステロイド依存例)は、難治例の(2)の【ステロイド依存例】の治療を行う。

(3)プレドニゾンの経口投与を行っても、1～2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ重症の(1)、(2)または難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行う。

C. 重症

(1)入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。常に外科治療の適応に注意し、必要に応じて外科医と連携して治療に当たる。

(2)薬物療法としては、当初よりプレドニゾン1日40～80mg(成人においては1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする。)の点滴静注を追加する。さらに症状や状態に応じてペンタサ®顆粒/錠1日1.5～4.0g、サラゾピリン®錠1日3～4gの経口投与やアサコール®錠1日2.4～3.6g、リアルダ®錠1日2.4～4.8g、及び注腸剤を併用してもよい。

これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾンを漸次減量し40mgで寛解導入を期し、その後は2週間毎を目安とし30mg、20mgと病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)【プレドニゾン経口投与】、(2)【ステロイド依存例】に準じた治療を行う。必要と思われる症例には、当初より難治例の(1)の【ステロイド抵抗例】の治療を行ってもよい。

(3)前項の治療を行っても1～2週間程度で明らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、難治例の(1)に従い血球成分除去療法 注6・シクロスポリン(サンディムン®)持続静注療法 注7・タクロリムス(プログラフ®)経口投与 注8・インフリキシマブ(レミケード®)点滴静注 注9・アダリムマブ(ヒュミラ®)皮下注射 注10のいずれかの治療法を行う。

なお、これらの選択肢のうち一つの治療法で効果が不十分な場合に安易に次々と別の治療法を試すことは慎重であるべきで、外科治療の考慮も重要である。

(4)以上の治療でも明らかな改善が得られない、または改善が期待できない時は、すみやかに手術を考慮する。

D. 劇症型(急性劇症型または再燃劇症型)

劇症型は、急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医との密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ、次のように取り扱う。

(1)ステロイド大量静注療法を行う 注5。この際、経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給を行う。大量静注療法の効果判定は、外科医等と連携の上、手術時機を失すことの無いよう早期に行う。

(2)以上の治療で激烈な症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症の(1)、(2)に従いステロイド大量投与による治療に移行する。

(3)(1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、シクロスポリン持続静注療法 注7、タクロリムスの経口投

与注8を試みてもよいが、改善の無い例または改善が期待できない例では時機を失することなく緊急手術を行う。

重症例、特に劇症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見(膨隆、腸雑音など)に留意し、適宜腹部単純X線撮影などによる観察を行う。

E. 難治例

適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合(ステロイド抵抗例)と、ステロイド投与中は安定しているがステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例等よりなる。難治例の治療に当たっては、これまで投与した薬物による副作用、病態や治療による患者QOLの状態などによる手術適応を考慮し、それぞれのメリット・デメリットなどを患者と相談の上で治療法を選択する。

(1) ステロイド抵抗例

ステロイドによる適正な治療にもかかわらず、1~2週間以内に明らかな改善が得られない場合である。

重症度が中等症以上では血球成分除去療法やタクロリムスの経口投与注8・インフリキシマブの点滴静注注9・アダリムマブの皮下注射注10・シクロスポリンの持続静注が選択可能である。

中等症で重症度が低い例では白血球除去療法が推奨される。重症度が高く経口摂取が不可能な劇症に近い症例ではシクロスポリンの選択が推奨される。これらで寛解導入された場合は寛解維持療法の項に示すようにアザチオプリンや6-MPによる寛解維持療法注11に移行する。なお、インフリキシマブの点滴静注で寛解に導入された場合は8週毎の投与、アダリムマブの皮下注射で寛解に導入された場合は2週毎の投与による寛解維持療法が選択可能である。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリジウム感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在する。サイトメガロウイルス腸炎の合併症例に対しては抗ウイルス剤の併用が有効な場合がある。

サイトメガロウイルス感染合併例の典型的内視鏡所見として下掘れ状の円形潰瘍を形成する。診断には末梢血による診断(アンチゲネミア:C7-HRP等によるウイルス感染細胞数の測定)、生検病理所見による核内封入体の証明や免疫染色によるウイルス抗原の同定、あるいはPCRによるウイルスの検出が行われるが判断基準は議論がある。

(2) ステロイド依存例

プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合である。通常、免疫調節薬であるアザチオプリン(イムラン®・アザニン®など)50~100mg/日または6-MP(ロイケリン®)30~50mg/日を併用する注11。これらの効果発現は比較的緩徐で、1~3ヶ月を要することがある。

これが有効で副作用がない時は、上記の免疫調節薬を開始して1~2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。寛解導入後は副作用に注意し適宜採血などを行いながら寛解維持療法としての投与を続

ける。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例で活動期には、血球成分除去療法注6やタクロリムス経口投与注8やインフリキシマブの点滴静注注9やアダリムマブ皮下注射注10も考慮する。

- (3) これらの治療で効果が不十分、あるいはQOL(生活の質)の低下した例では手術を考慮する。
- (4) 小児では成長障害がみられる例においても手術を考慮する。

F. 中毒性巨大結腸症

重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした状態である。直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに、短期間劇症の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う(外科療法の項参照)。

仰臥位腹部単純X線撮影で、横行結腸中央部の直径が6cm以上の場合は本症が考えられる。

寛解維持療法

以下の5-ASA製剤の経口剤投与または局所治療の単独または併用を行う。直腸炎型の寛解維持では局所治療の単独あるいは併用も有用である。

経口剤:ペンタサ®顆粒/錠 1日1.5~2.25g注12、サラゾピリン®錠 1日2g、アサコール®錠 1日2.4g、リアルダ®錠 1日2.4g いづれかを投与する。

局所治療:ペンタサ®注腸 1日1.0g注12またはサラゾピリン®坐剤 1日0.5~1g やペンタサ®坐剤 1日1g注1を使用する。

なお、ステロイド抵抗例や依存例などの難治例では原則として免疫調節薬による寛解維持治療を行う。また、インフリキシマブで寛解導入を行った例では8週ごとのインフリキシマブ投与、アダリムマブで寛解導入を行った例では2週ごとのアダリムマブ投与による寛解維持療法を行っても良い。

ステロイドには長期の寛解維持効果が乏しいことが知られている。

- 注1 ペンタサ®坐剤は病型によらず直腸部の炎症性病変に対し有用である。
- 注2 寛解導入療法としてペンタサ®顆粒/錠は国内外の報告より、高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。また、アサコール®錠では1日3.6g、リアルダ®錠では1日4.8gが望ましい。小児でも高用量の効果が高いことが知られている。
- 注3 サラゾピリン®錠は発疹のほか溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。
- 注4 ペンタサ®顆粒/錠経口投与とペンタサ®注腸を併用する場合には、経口4.0gと注腸1.0gの併用が望ましい。
- 注5 ステロイド大量静注療法

全身状態の管理。

水溶性プレドニゾロン40～80mg(成人では1～1.5mg/kgを目安とし、最大で1日80mg程度とする)。小児では水溶性プレドニゾロン1日1.0～2.0mg/kgを目安とし、最大で1日60～80mg程度とする。

小児ではメチルプレドニゾロンのパルス療法が選択されることもある。

ステロイド大量静注療法の効果判定は、手術時機を失することの無いように速やかに行う。

注6 血球成分除去療法

アダカラム®を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法(GMA)とセルソーバ®を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法(LCAP)がある。

原則1クール計10回とし、劇症では計11回まで保険適応である。通常週1回行うが、症状の強い症例などでは週2回行ったほうが効果が高い。治療中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。

重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきであり、有効性の判定も早期(2週間程度)に行うべきである。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい。

注7 シクロスポリン持続静注療法(*)

シクロスポリン1日量2～4mg/kgを24時間持続静注投与で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、200～400ng/mL程度を目安として維持するよう投与量を調節する。

改善が見られないときや病状が増悪したり、重篤な副作用(感染症、腎不全)が出現したりする際は、手術や他の治療法へ変更する。

投与後1週間以内に明らかな改善効果を認めた場合は、最大14日間まで静注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP(*)の経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。

本治療は、血中濃度の厳密な管理が必要であること、重篤な感染症や腎不全の副作用がありうることから、専門施設で行うのが望ましい。

注8 タクロリムス経口投与

タクロリムスを用いる際は当初は高トラフを目指す(10～15ng/mL)がその後は低トラフ(5～10ng/mL)にする。寛解導入後は、アザチオプリンや6-MP(*)による寛解維持治療に移行する。腎障害・手指振戦などの副作用に注意する。3ヶ月を越える長期投与では、腎機能障害の危険が増加し、時に不可逆性となる場合もあるため慎重な経過観察が必要である。なお、本治療は血中濃度が迅速に測定可能な環境の専門施設で行うのが望ましい。

注9 インフリキシマブ点滴静注

インフリキシマブは初回投与後さらに第2週、第6週に投与し、有効な場合は維持療法として以後8

週間の間隔で投与が可能である。事前に感染症のチェック等を十分行い、投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。

投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。なお、本治療は専門施設で行うのが望ましい

注10 アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

注11 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。通常アザチオプリンでは50mg/日程度、6-MP(*)では30mg/日程度より開始し、副作用や効果をみながら適宜増減する。

上記のような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1～2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合程度に応じて減量、または一時中止する。

注12 ペンタサ®顆粒/錠1日1.5～2.25gによる寛解維持の場合、コンプライアンスを改善するために1日1回投与が望ましい。2g1日1回投与は1g1日2回投与よりも有用という海外のエビデンスがある。また、ペンタサ®顆粒/錠とペンタサ®注腸1日1.0gの2～3日に1回の間欠投与や週末2日間の併用投与も有用である。

小児ではペンタサ®顆粒/錠30～60mg/kg/日を、ペンタサ®注腸は1日1.0gを使用する。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

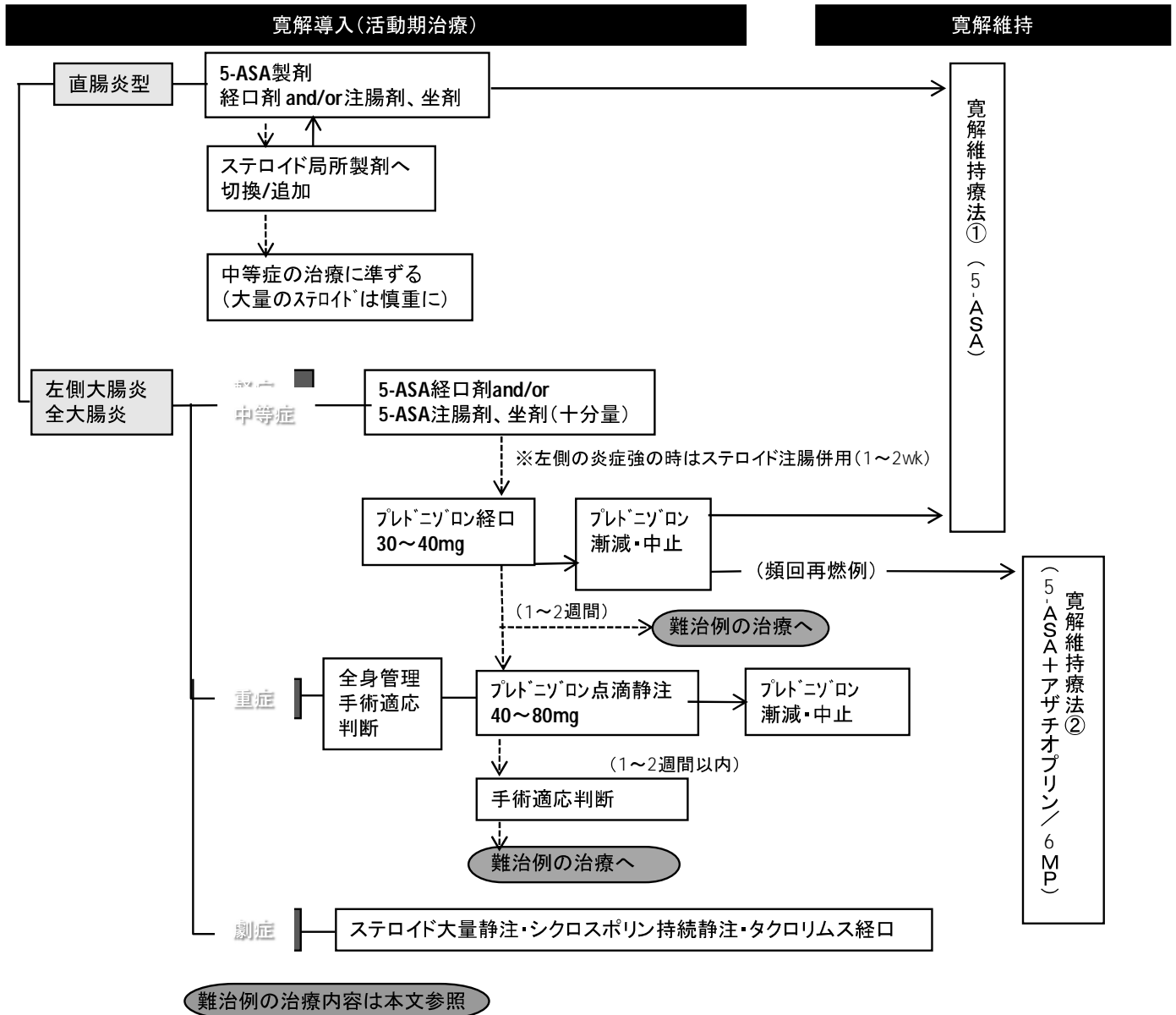
平成28年度潰瘍性大腸炎治療指針(内科)

寛解導入療法		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	全大腸炎型	経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※ さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う ※ 直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		・プレドニゾン点滴静注 ※ 状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※ 状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※ 外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ※ 上記で改善しなければ手術
	直腸炎	経口剤: 5-ASA製剤、 坐剤: 5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※ 安易なステロイド全身投与は避ける			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例		
	免疫調節薬: ・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		中等症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮		
寛解維持療法					
非難治例			難治例		
5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)			5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**		

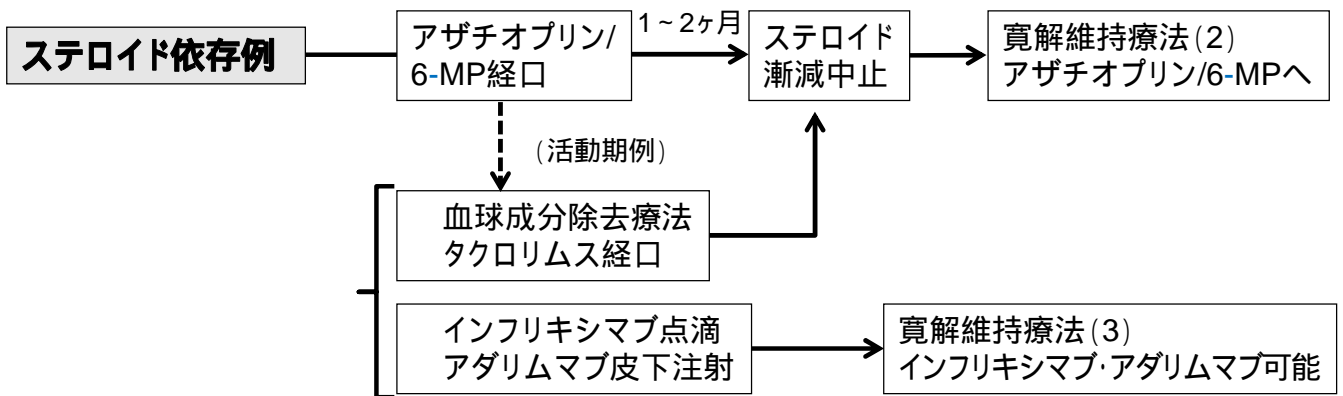
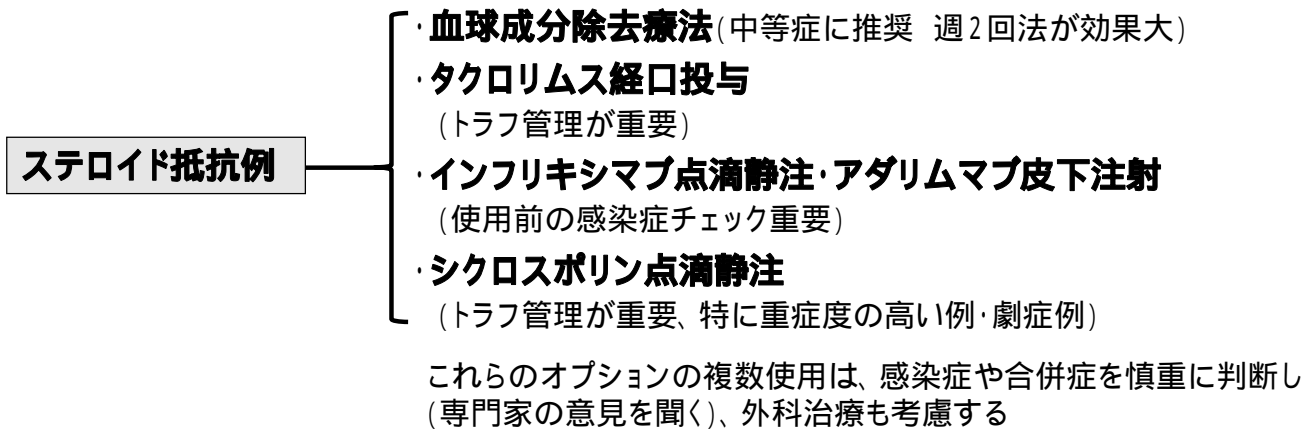
*: 現在保険適応には含まれていない、** インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合
5-ASA経口剤(ペンタサ®顆粒/錠、アサコール錠®、サラゾピリン錠®、リアルタ®錠) 5-ASA注腸剤(ペンタサ注腸®) 5ASA坐剤(ペンタサ坐剤®、サラゾピリン坐剤®)
ステロイド注腸剤(プレドネマ注腸®、ステロネマ注腸®) ステロイド坐剤(リンデロン坐剤®)

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。
薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

潰瘍性大腸炎 フローチャート



潰瘍性大腸炎 難治例の治療



1.手術適応

(1)絶対的手術適応

大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
重症型、劇症型で強力な内科治療(ステロイド大量静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射など)が無効な例
大腸癌および high grade dysplasia(UC-)

注 、 は(準)緊急手術の適応である。

(2)相対的手術適応

難治例:内科的治療(ステロイド、免疫調節薬、血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブまたはアダリムマブなど)で十分な効果がなく、日常生活、社会生活が困難な QOL 低下例(便意切迫を含む)、内科的治療(ステロイド、免疫調節剤)で重症の副作用が発現、または発現する可能性が高い例。
腸管外合併症:内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。
大腸合併症:狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia(UC-III)のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

2.術式の選択

主な術式は下記の5種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術(IAA: ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術(IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、または Hartmann 手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。

注 1 分割手術として Hartmann 手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹膜炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

注 2 小児成長障害に関しては思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨の X 線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい。

注 3 高齢者は予備力が低く、免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発して重篤な状態になることが少なくない。安全な手術、手術前後の合併症の予防のためには治療効果判定を早期に行い、効果が認められない症例には他の内科治療の選択は十分慎重に考慮して、時期を失することなく外科治療を選択することが重要である。

注 4 本症に対する腹腔鏡補助下手術や小開腹による手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、重症で腸管の脆弱な症例や全身状態が不良で短時間で手術が必要な症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

3. 術後管理

免疫抑制効果の強い治療(ステロイド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブなどの継続投与)によって手術前後に感染性合併症(日和見感染による肺炎など)を併発することがあるため、的確な診断、治療を行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

回腸人工肛門造設例では排液量が多いことから、術後の水分、電解質管理を適正に行う。

<注> 術後ステロイドカバー

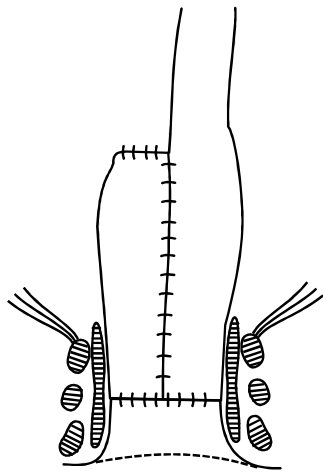
ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与方法が行われている。対象に関してはプレドニゾロン5mg/日以下の投与例では通常維持投与量以上の投与は不要とされている。またステロイド坐剤、注腸製剤を長期使用した症例も副腎機

能が低下していることがある。

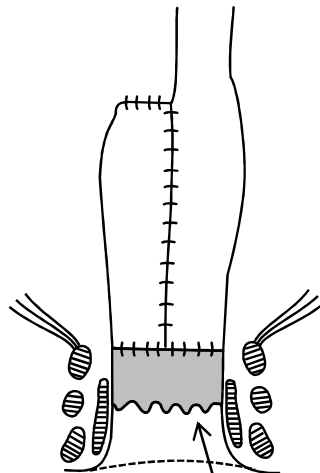
使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早い
ハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と
術後 1 日は 200～300mg、術後 2 日は 100～200mg、そ
の後徐々に減量して、術後約 7 日で通常、経口ブレド
ニゾン 15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行
いながら速やかに減量、中止する(＊)。

(＊)ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発
生に留意して時間をかけて減量する。

潰瘍性大腸炎に対する主な術式



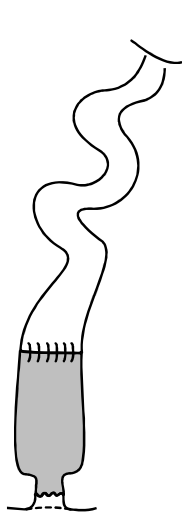
大腸全摘、
回腸囊肛門吻合術 注



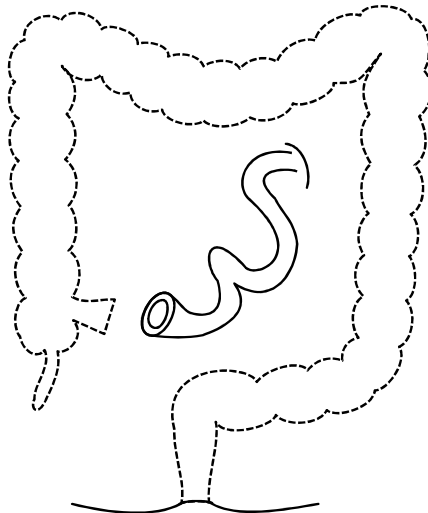
大腸全摘、
回腸囊肛門管吻合術 注

歯状線

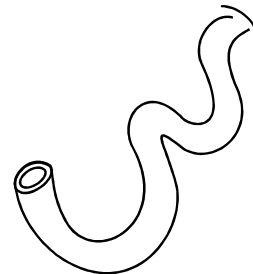
注 図はJ型回腸囊



結腸全摘、
回腸直腸吻合術



大腸全摘、
回腸人工肛門造設術



S状結腸粘液囊



Hartmann手術

結腸(亜)全摘、
回腸人工肛門造設術

回腸囊炎治療指針(2017年1月改訂)

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシン(400 - 600mg/日)の2週間投与を行う。効果が不十分な場合はメトロニダゾールまたはシプロフロキサシン、あるいは2剤を使用して4週間を目安として投与する。さらに効果が乏しい場合はほかの抗菌剤の使用を考慮する。難治例のなかには抗菌剤の長期投与を要する例があるが、副作用の出現に留意し、薬剤の減量を図る。
2. 抗菌剤治療抵抗例に対しては、可能であれば5-ASA注腸/坐剤、ステロイド注腸、ベタメタゾン坐薬などを加える。脱水を認める症例では補液を行う。これらの治療により効果が得られないか再燃寛解を繰り返す場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。
3. 免疫調節薬、インフリキシマブ、血球成分除去療法が有効な場合がある。
4. 治療不応例は、感染性腸炎合併の可能性を再度考慮する。

小児期潰瘍性大腸炎の治療原則

小児潰瘍性大腸炎の治療に際しては、以下のことを配慮する必要がある。

- 1) 発症後、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比して病変の広範囲化、重症化が見られやすい。そのため成人よりも積極的な治療を必要とする場合が多い。
- 2) 身長・体重・二次性徴・骨年齢などの成長速度を定期的に確認する必要がある。身長・体重の評価には成長曲線が有用である。成長障害の原因となるステロイドは、寛解維持の目的には使用しない。
- 3) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 4) 思春期に特徴的な心理的、社会的問題が存在し、専門的カウンセリングを含めた心理的サポートを考慮する必要がある。

劇症、難治例の治療は経験豊富な施設が推奨される。

小児薬用量

(1) 5-ASA 製剤

ペンタサ®顆粒/錠

寛解導入療法: 50 ~ 100mg/kg/日、最大量 4.0g/日
(低用量で効果不十分な例では高用量に増量する。)

寛解維持療法: 30 ~ 60mg/kg/日

サラゾピリン®錠: 40 ~ 100mg/kg/日、最大量 4.0g/日

(2) 局所製剤

ペンタサ®注腸: 20mg/kg/日、最大量 1.0g/日

ペンタサ坐剤: 20mg/kg/日、最大量 1.0g/日

ブレドネマ®注腸: 1日(体重 10 ~ 20kg: 5 ~ 10mg,
20 ~ 40kg: 10 ~ 20mg, 40kg 以上: 20mg)

ステロネマ®注腸: 1日(体重 10 ~ 20kg: 0.5 ~ 1.0mg,
20 ~ 40kg: 1 ~ 2mg, 40kg 以上: 2mg)

サラゾピリン®坐剤: 1 ~ 2 個/日

リンデロン®坐剤: 1日(体重 10 ~ 20kg: 0.5mg,
20 ~ 40kg: 1mg, 40kg 以上: 1 ~ 2mg)

(3) 経口・静注プレドニゾン

軽症・中等症 0.5 ~ 1mg/kg/日、最大量 40mg/日、

中等症・重症 1 ~ 2mg/kg/日、最大量 60 ~ 80mg/日、

重症ではメチルプレドニゾンのパルス療法が選択されることもある。

パルス療法とは、メチルプレドニゾン(30mg/kg/日; 最大量 1000mg/日)を1日1回 1 ~ 2 時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休薬する。

プレドニゾンの漸減はおおよそ 8 ~ 10 週後に断薬できるように設定するが、病状により適宜設定する。

(4) 免疫調節薬

アザチオプリン(イムラン®・アザニン®など) 0.5 ~ 1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減(最大量 2.5mg/日)する。

6-MP(ロイケリン®)はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

シクロスポリン点滴静注: 2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度は 200 ~ 400ng/mL を目標とする。

本治療指針の対象と位置づけ

この治療指針は、一般の医師がクローン病患者を治療する際の標準的に推奨されるものとして、文献的なエビデンス、日本における治療の現況などをもとに、研究班に参加する専門家のコンセンサスを得て作成された。また、患者の状態やそれまでの治療内容・治療への反応性などを考慮して、治療法を選択(本治療指針記載外のものを含めて)する必要がある。本治療指針に従った治療で改善しない特殊な症例については、専門家の意見を聞くあるいは紹介するなどの適切な対応が推奨される。

本治療指針は、毎年必要な改訂を行う。

治療原則

未だクローン病を完治させる治療法はない。治療の目的はクローン病の活動性をコントロールし、患者のQOLを高めることにある。また、狭窄や瘻孔形成などの合併症は、患者QOLに影響するので、その治療や予防が重要である。最近の治療法の進歩により内視鏡的寛解も期待できるようになってきた。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮した上で、医師が治療法を選択し、エビデンスとともに患者に提示して話し合い決定する。治療法の決定には、重症度が重要であるが、重症度は活動度、合併症、疾患パターン(炎症型、狭窄型、瘻孔型)と炎症度合いを加味して決定される。さらに、寛解期であっても継続的に治療を行うことが重要である。また、発症早期や再発早期に積極的に治療を行うことは重要と考えられている。

主な内科治療法としては、栄養療法と薬物療法がある。栄養療法は副作用が少ないという特徴があるが、一定量以上を継続するため患者の受容性が重要である。薬物療法との併用も有用とされている。薬物療法では、免疫抑制を伴うものが多いので、感染などの合併症などに注意して治療を行う。なお、強い合併症(狭窄、膿瘍、瘻孔など)では外科治療の適応の検討が重要である。

クローン病においても、長期経過により大腸癌(痔瘻癌を含む)・小腸癌が報告されているので注意する。

小児例では、成長障害や薬物の影響などに配慮した治療が必要である(詳細については、小児治療原則を参照のこと)。なお、合併症が複雑になる前の適切なタイミングでの外科治療が有用であるが、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照のこと。

また、強い免疫抑制を伴う治療の重複使用においては、ニューモシスチス肺炎をはじめとする日和見感染症のリスクを考慮し、ST合剤の予防投与などの検討も含め慎重に行う(特に高齢者や免疫抑制の強い患者)。

B型肝炎ウイルス感染者(キャリアおよび既往感染者)に対し各種の免疫を抑制する治療を行う場合、HBVの再活性化によるB型肝炎を発症する可能性が考慮される。このため抗TNF-抗体療法の導入に際しても、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の示す「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(改訂版)”に基づいた医療的対応が必要である。

免疫を抑制する治療としては、副腎皮質ステロイド(中等量以上)、アザチオプリン、6-MP、抗TNF-抗体製剤(インフリキシマブ・アダリムマブ)が該当する。

抗TNF-抗体製剤治療では結核併発のリスクが報告されており、本剤の投与に際しては十分な問診および胸部X線検査に加え、インターフェロン遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い、疑わしい場合には積極的に胸部CT検査も併用する必要がある。これらスクリーニング検査で陽性所見が一つでもあれば潜在性結核感染を疑い本剤開始3週間前からINH(原則300mg/日)を6~9ヶ月間投与する。ツベルクリン反応等の検査陰性例や、抗結核薬による予防投与例からも導入後に活動性結核が認められた報告が有り、本剤治療期間中には肺および肺外結核の発現に留意し、経過観察を行う。

患者が悪性疾患を併発した場合、原則としてチオプリン製剤・抗TNF-抗体製剤は、悪性疾患の治療終了までは中止することを検討する。また、これらの薬剤を悪性疾患の治療後あるいは既往歴を有する患者に使用する場合には、その薬剤の必要性と悪性疾患再発への影響を十分に検討し適応を判断する。

初発・診断時および活動期の治療

初発・診断時や活動期には寛解導入を目的とした治療を行い、いったん寛解が導入されたら長期に寛解を維持する治療を行う。治療法には薬物療法、栄養療法などの内科的治療法と外科的治療法があり、単独であるいは組み合わせで治療法が選択される。小児では原則として、最初に栄養療法を中心に治療法を選択する(詳細については小児治療原則を参照)。多くの患者では外来治療により日常生活や就学・就労が可能であるが、重症あるいは頻回に再燃し、外来治療で症状の改善が得られない場合には入院や外科的治療を考慮する。

1. 活動期の治療

(1) 軽症~中等症

薬物療法としてはブデソニド(ゼンタコート®)〔1日朝1回9mg〕または5-ASA(5アミノサリチル酸)製剤(ペンタサ®顆粒/錠〔3gまで保険適応〕、大腸型ではサラゾピリン®錠〔4gまで保険適応〕でも良い)が用いられる。ブデソニドは病変局所で効果を発現し、吸収後速やかに不活化され全身性の副作用が軽減されるステロイドで、臨床症状の改善により有用であるが、病変の主座が回腸から上行結腸の場合に選択し、開始8週間を目安に継続投与が必要か検討を行い、中止する際には用量を漸減する。また、患者の受容性がある場合には、栄養療法も有用で通常900kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、(2)中等症~重症に準じて治療するが、治療法の選択に際しては病状と治療効果・副作用のバランスに注意し、場合によっ

ては従来の治療による経過観察という選択肢もある。

(2) 中等症～重症

薬物療法を中心とする場合

上記(1)の軽症～中等症の治療の他、経口ステロイド(プレドニゾロン 40mg/日程度(重症例では 40～60mg/日)を投与する。また、メトロニダゾール(フラジール®)(*)1日 750mg やシプロフロキサシン(シプロキサン®)(*)1日 400～800mg を試みる方法もある。ステロイドは強力な抗炎症作用を有し寛解導入効果に優れるがとくに長期投与で副作用が問題となるため、寛解導入を目的として投与したのち漸減中止する。

ステロイド(ブデソニド含む)の減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン(イムラン®・アザニン®)を1日 50～100mg(1～2mg/kg)程度併用するのもひとつの方法である。効果発現までに3～4ヶ月を要することもある。副作用の発現には十分注意する。アザチオプリンのかわりに6-MP(ロイケリン®)(*)を用いることも出来る。

ステロイド(ブデソニド含む)や栄養療法(詳細は後記)等の寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)の投与を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブにはステロイド(ブデソニド含む)の減量・離脱効果もある。インフリキシマブは初回投与後2週、6週に投与し、寛解維持療法として以後8週間の間隔で投与を行う。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注する。なお、投与時反応が無ければ3回目以後は、点滴速度を最大で1時間あたり5mg/kgまで短縮することができるが、副作用の発現に注意する。一方、アダリムマブは初回160mgの皮下注射を行い、2週間後に80mgの皮下注射を行う。その後は40mgの皮下注射を2週間ごとに寛解維持療法として行う。条件が満たされれば、患者自身による自己注射も可能である。

インフリキシマブ・アダリムマブともに投与中に効果が減弱することがある(次回注射時までには症状が悪化すること)。効果が減弱した場合、インフリキシマブでは10mg/kgへの増量、アダリムマブでは1回80mgへの増量が可能である。インフリキシマブ、アダリムマブとも期間短縮が有用という海外の報告もある(*)。また、他の薬剤へ変更することも一つの方法である。

栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う場合は、成分栄養剤(エレンタール®)あるいは消化態栄養剤(ツインライン®等)を第一選択として用いる。但し、受容性が低い場合には半消化態栄養剤(ラコール®等)を用いてもよい。経鼻チューブを用いて十二指腸～空腸に投与するが経口法でもよい。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎると下痢をおこすことがある。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1kgあたり30kcal以上を目標として投与する。病状と患者の受容性やQOLに配慮して適宜投与量の増減や経口法の併用、調理の工夫などを行ってもよい。

成分栄養剤を用いる場合には10～20%脂肪乳剤 200

～500mLを週1～2回点滴静注する。また亜鉛や銅などの微量元素欠乏にも注意する。

小児では原則として、栄養療法を先行して行い、治療効果が不十分な症例においてステロイド、免疫調節薬などの投与を検討することが望ましい。

血球成分除去療法の併用

栄養療法及び既存の薬物療法が無効又は適用できない場合で、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の症例に対しては、寛解導入を目的としてアダカラム®による顆粒球吸着療法(GMA)を、一連の治療につき基本的に週1回×5週を1クールとして、2クールを限度に施行できる。なお、潰瘍性大腸炎では治療間隔の指定なく認可されているがクローン病では認められていない。

(3) 重症(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)

外科的治療の適応の有無を検討した上で下記の内科治療を行う。

薬物療法を中心とする場合

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または静脈投与(プレドニゾロン 40～60mg/日)を行う。ステロイド抵抗例ではインフリキシマブあるいはアダリムマブの投与を考慮する。

栄養療法を中心とする場合

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の間腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、絶食の上、完全静脈栄養療法を行う。通過障害や膿瘍などがない場合は、インフリキシマブあるいはアダリムマブを併用してもよい。

(4) 瘻孔の治療

内瘻と外瘻(痔瘻を含む)がある。まず、外科治療の適応を検討する。必要に応じて外科医や専門医の意見・協力を求める。薬物治療としては、インフリキシマブやアダリムマブが使用される。アザチオプリンも外瘻に有効な場合がある。なお、内瘻への効果は弱いという意見が多い。

寛解維持療法

活動期に対する治療によりいったん寛解が導入されたら、長期に寛解を維持する治療を行う。穿孔型あるいは肛門部病変を合併した患者、腸管切除を受けた患者、寛解導入時にステロイド投与が必要であった患者は再燃しやすいので注意が必要である。

寛解維持療法としては、在宅経腸栄養療法、薬物療法(5-ASA製剤、アザチオプリン等)が用いられる。アザチオプリンは、腸管病変の他肛門部病変の寛解維持にも有効である。またインフリキシマブやアダリムマブにより寛解導入された後は、それぞれの定期的投与が寛解維持に有効である。

在宅栄養療法では、1日摂取カロリーの半分量以上に相当する成分栄養剤や消化態栄養剤の投与も寛解維持に有用であるが、栄養剤の投与や選択にあたっては患者個々のQOLやADL・受容性などを考慮すべきであり、受容性が低

い場合には半消化態栄養剤を用いてもよい。短腸症候群など、在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。

在宅経腸栄養療法は、小児の寛解維持にも有用である。

・肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め寛解導入すべく、内科的治療に努める。外科医・肛門科との連携の下に病態を把握し治療法を選択する。痔瘻・肛門周囲膿瘍に対しては、必要に応じドレナージなどを行い、さらにメロニダゾール(*)や抗菌剤・抗生物質等で治療する。インフリキシマブ・アダリムマブによる治療は、上記により膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで考慮する。裂肛、肛門潰瘍に対しては腸管病変に準じた内科的治療を選択する。肛門狭窄については、経肛門的拡張術を考慮する。難治例に関しては、専門の外科医・肛門科などの専門医との連携が望ましい。

・狭窄の治療

内視鏡が到達可能な箇所に通過障害症状の原因となる狭窄を認める場合は、内科的治療で炎症を鎮静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意し、無効な場合は外科手術を考慮する。

・外科手術後の再発予防

の寛解維持療法に準じて行われる。5-ASA 製剤、免疫調節薬(アザチオプリン・6-MP(*))、メロニダゾール(*)は術後再発を予防する可能性が考慮され、インフリキシマブ、アダリムマブ、栄養療法は術後再発予防効果があるとする報告もあるが、現状では術後再発予防の治療法は確立されていない。内視鏡検査や小腸、注腸造影検査で病変再発が確認された場合には、一般的なクローン病の寛解導入療法に準じて治療する。

- 注1 寛解状態とは、IOIBDスコアが0または1、CRP陰性、血沈正常の状態をいう。
- 注2 サラゾピリン®に比較してペンタサ®の安全性は高いが、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などの副作用が報告されている。
- 注3 プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発症させることがあるので、極力避けなければならない。
- 注4 アザチオプリンや6-MP(*)の副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害、脱毛などが起こり得る。このような副作用は投与開始後早期に起こることがあるため、投与開始早期は頻回に血液検査を行い(投与開始後1~2週間を目安にし、その後は数週間おき)、白血球数減少やその他の異常が発現した場合は程度に応じて減量、または一時中止する。
- 注5 投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤

な時は投与を中止し、全身管理を行う。

インフリキシマブ・アダリムマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。

- 注6 メロニダゾール(*)の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害(めまい、ふらつき)などがある。
- 注7 感染罹患歴および予防接種の接種歴を確認し、定期的あるいは任意接種のワクチンを適宜接種すべきである。ステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤等の投与中は、生ワクチンの投与は原則禁忌となる。

(*) 現在保険適応には含まれていない。

平成28年度クローン病治療指針(内科)

活動期の治療(病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う)

軽症～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブデソニド ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠、サラゾピリン錠®(大腸病変) <p>栄養療法(経腸栄養療法)</p> <p>許容性があれば栄養療法</p> <p>経腸栄養剤としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など) <p>を第一選択として用いる。</p> <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。</p> <p>※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる</p>	<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口ステロイド(プレドニゾン) ・抗菌薬(外ロクタゾール*、シプロフロキサシンなど*) <p>※ステロイド減量・離脱が困難な場合: アサチオプリン、6-MP*</p> <p>※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合: インフリキシマブ・アダリムマブ</p> <p>栄養療法(経腸栄養療法)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など) <p>を第一選択として用いる。</p> <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。</p> <p>血球成分除去療法の併用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・顆粒球吸着療法(アダカラム®) <p>※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適応</p>	<p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ(通常治療抵抗例) <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経腸栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法(合併症や重症度が特に高い場合) <p>※ 合併症が改善すれば経腸栄養療法へ</p> <p>※ 通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい</p>

寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再発予防
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン錠®(大腸病変) ・アサチオプリン ・6-MP* ・インフリキシマブ・アダリムマブ <p>(インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例では選択可)</p> <p>在宅経腸栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エレンタール®、ツインライン®等を第一選択として用いる。 <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい。</p> <p>※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する</p>	<p>まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシートン法など</p> <p>内科的治療を行う場合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痔瘻・肛門周囲膿瘍 ・外ロクタゾール*、抗菌剤・抗生物質 ・インフリキシマブ・アダリムマブ <p>・裂肛、肛門潰瘍: 腸管病変に準じた内科的治療</p> <p>・肛門狭窄: 経肛門的拡張術</p>	<p>【狭窄】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・まず外科治療の適応を検討する。 <p>・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術</p> <p>【瘻孔】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・まず外科治療の適応を検討する。 <p>・内科的治療(外瘻)としては インフリキシマブ アダリムマブ アサチオプリン</p>	<p>寛解維持療法に準ずる</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン錠®(大腸病変) ・アサチオプリン ・6-MP* <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経腸栄養療法 <p>※ 薬物療法との併用も可</p>

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。
*: 現在保険適応には含まれていない

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症、内科的治療で改善しない腸閉塞、膿瘍(腹腔内膿瘍、後腹膜膿瘍)
小腸癌、大腸癌(痔瘻癌を含む)

注 は(準)緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

難治性腸管狭窄、内瘻(腸管腸管瘻、腸管膀胱瘻など)、外瘻(腸管皮膚瘻)

腸管外合併症:成長障害など(思春期発来前の手術が推奨される。成長障害の評価として成長曲線の作成や手根骨のX線撮影などによる骨年齢の評価が重要であり、小児科医と協力し評価することが望ましい)

内科治療無効例

難治性肛門部病変(痔瘻、直腸瘻など)、直腸肛門病変による排便障害(頻便、失禁などQOL低下例)

2. 術式の選択

外科治療の目的は内科治療に抵抗する合併症の除去であり、術式は短腸症候群の回避など長期的なQOLの向上を考慮して選択する。全身状態不良例では二次的吻合も考慮する。

(1) 小腸病変

腸管温存を原則とし、合併症の原因となっている主病変部のみを対象とした小範囲切除術や限局性の線維性狭窄では狭窄形成術を行う。狭窄形成術では可能な限り、病変部の生検を行う。

注 手術時には可能な限り、残存小腸長を記録する。

(2) 大腸病変

病変部の小範囲切除術を原則とする。病変が広範囲、または多発し、直腸病変が比較的軽度で肛門機能が保たれている場合には大腸全摘、自然肛門温存術を行う。直腸の著しい狭窄、瘻孔には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。

(3) 胃十二指腸病変

内視鏡的拡張術が無効な十二指腸第1部から第2部にかけての線維性狭窄例には胃空腸吻合、または狭窄形成術を行う。狭窄形成術は手技上困難なことが多く、あまり行われない。

(4) 肛門部病変(詳細は「クローン病肛門部病変に対する治療指針」を参照)

直腸肛門病変には「クローン病特有原発巣」(primary lesion:クローン病自体による深い潰瘍性病変)、「続発性難治性病変」(secondary lesion:原発巣から感染などによって生じた痔瘻などの2次的病変)、「通常型病変」(incidental lesion:クローン病と関連のない通常の病変)があり、クローン病特有原発巣の有無などで病変を的確に

診断して病態に適した治療法を選択する。

最も多い難治性痔瘻には腸管病変に対し内科的、外科的治療を行い、seton法などの局所治療を行う。難治性肛門病変、保存的治療で改善しない直腸肛門狭窄例、直腸瘻には人工肛門造設術(直腸切断術を含む)を考慮する。難治例は専門家による治療が望ましい。

注1 腸管腸管瘻では主病変の腸管切除と瘻孔を形成した病変部でない腸管の瘻孔部楔状切除を行う。

注2 本症に対する腹腔鏡補助下手術は通常の開腹術に比べて整容性の点で優れているが、腸管が脆弱な症例、高度の腹腔内癒着例、複雑な腸管瘻症例などでは適応を慎重に考慮する。本治療は専門施設で行うのが望ましい。

3. 周術期管理

腸管病変により術前に貧血や低アルブミン血症などの栄養障害を合併することが多く、なるべく術前にこれらを補正する。必要であれば術前にイレウス管による減圧、経皮的膿瘍ドレナージ、外瘻部の皮膚管理などを行う。

術前ステロイド投与例では感染性合併症の増加だけでなく、吻合術例での縫合不全の危険性などがあり、可能であれば、術前にステロイドを減量する。また術後はステロイドカバーを行い、副腎機能不全に留意しながらステロイドを減量する。

本症の病変部腸管や腸管切除のために栄養障害や排液量増加による脱水を併発する症例には輸液、経腸栄養剤による治療を適正に行う。

<注> 術後ステロイドカバー

ステロイドを長期投与された患者では手術後のステロイド分泌が十分でなく、急性副腎機能不全を起こす可能性があり、ステロイドカバーが必要と考えられている。しかし明確なエビデンスに基づいた方法はなく、従来の報告と経験に基づいた投与法が行われている。

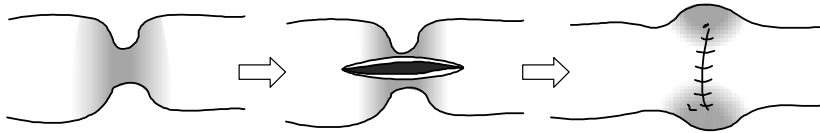
対象に関してはプレドニゾロン 5mg/日以下の投与例では通常の維持投与量以上の投与は不要とされている。

使用されるステロイド製剤は術直後には代謝の早いハイドロコチゾンが用いられることが多く、術後当日と術後1日は200~300mg、術後2日は100~200mg、その後徐々に減量して、術後約7日で通常、経口プレドニゾロン 15mg/日前後に変更し、十分に経過観察を行いながら速やかに減量、中止を試みる(*)。

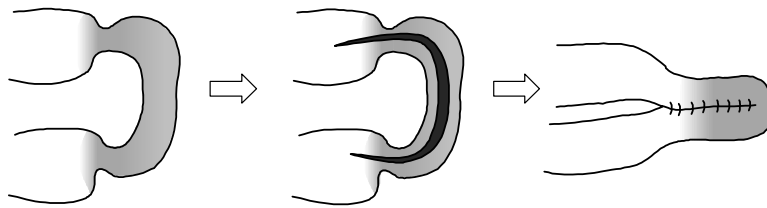
(*)ステロイド減量時には急性副腎機能不全症の発生に留意して時間をかけて減量する。

クローン病に対する狭窄形成術: strictureplasty

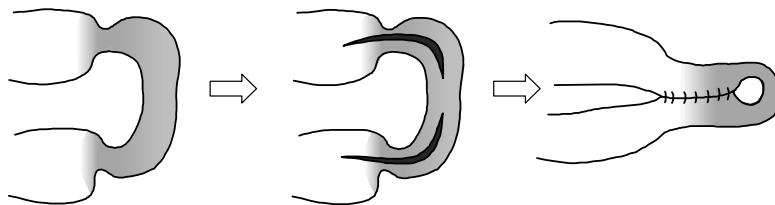
Heineke-Mikulicz strictureplasty



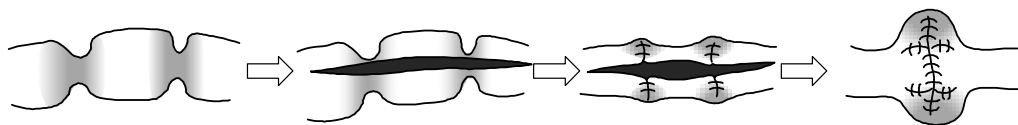
Finney strictureplasty



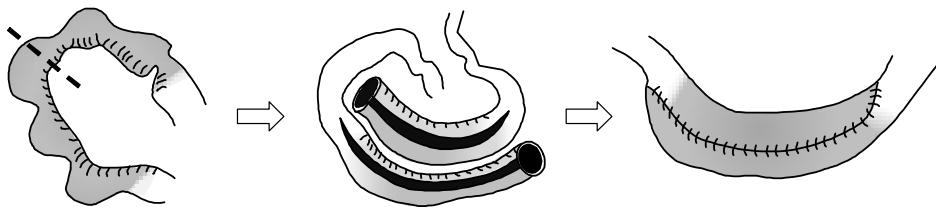
Jaboulay strictureplasty



Double Heineke-Mikulicz strictureplasty



Side-to-side isoperistaltic strictureplasty



クローン病肛門部病変に対する治療指針(2016年1月改訂)

・ 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。

肛門部は癌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索(生検・細胞診)を行い早期発見に努める。

・ 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索を行う(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。

・ 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トロニダゾール(*)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、膣からの便・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膣的に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たす場合には、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(肛門管に局限した輪状狭窄)に対してはブ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. 補足

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。

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。

・ 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の低下を来た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。

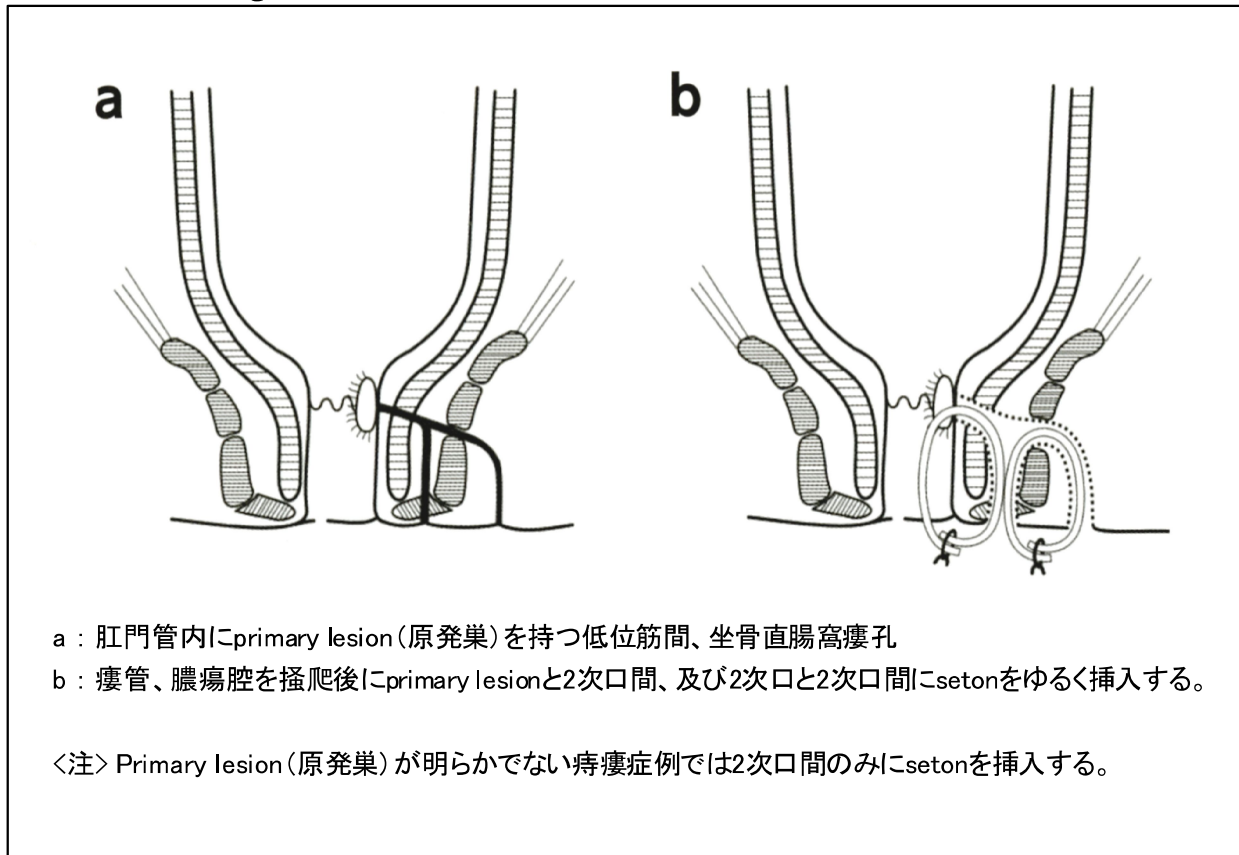
重症の肛門部病変とは、seton法ドレナージや薬物療法の併用でも制御できない痔瘻、膿瘍、尿道瘻、線維性の強い直腸肛門狭窄、および肛門機能の低下により便失禁を来たした場合などが相当する。

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癌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。

Seton法 (drainage seton) の基本的な手技



Perianal Crohn's Disease Activity Index (PDAI)

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, 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 fistula with significant undermining	4. gross fluctuance / abscess	4. unable to school or social work

※ : modified PDAI

Irvine EJ : 1995 J. Clin Gastroenterology

序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その再発病変は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から1年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高いと考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

小児期クローン病の治療原則

- 1) 寛解導入療法および寛解維持療法は、栄養療法を中心に行う。
- 2) 診断時にすでに成長障害・骨年齢遅延などが認められることが少なくない。小児は心身の発達過程にあることから、二次性徴を含めた正常な成長と発達を達成することが求められる。そのため、成長曲線を活用した身長・体重の定期的なチェックや、心理的・社会的サポートが必要とされる。またステロイドは寛解維持に有用ではなく、ステロイドを漫然と投与すると成長障害の原因となる。
- 3) ステロイド依存の小児でもアザチオプリン・6-MP は、ステロイド減量や離脱に有用である。さらに寛解維持にも有用である。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者ではメトトレキサート(メソトレキサート®)も選択薬の一つである。
- 4) 小児期クローン病の治療に際しては安全性に特別な注意が必要である。とくに生物学的製剤(インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®))の適応は慎重に判断すべきことであり、専門家へのコンサルトが勧められる。なおアザチオプリン・6-MP と生物学的製剤の併用例について特に若年男性で hepatosplenic T cell lymphoma を含む悪性腫瘍の発生が報告されており、十分に注意すべきである。
- 5) 薬用量は原則として体重換算で決める。
- 6) 寛解導入および維持に使用する薬物(下記)は、ほとんどが小児では保険適応外である。したがってその使用にあたっては、本人・家族に効果と副作用について詳しく説明して、十分な同意を得ることが望ましい。

3) 免疫調節薬

アザチオプリン(イムラン®・アザニン®など)(1.0~2.0mg/kg/日:分1)

6-MP(ロイケリン®)(0.5~1.0mg/kg/日:分1)

アザチオプリンは、0.5~1.0mg/kg/日で開始し、適宜増減する(最大量 2.0mg/kg/日)。6-MP はアザチオプリンの概ね半量を目安とする。

メトトレキサート(メソトレキサート®)(10mg/m² 週 1 回皮下注:最大量 15mg/m²、寛解後は週1回内服)。アザチオプリン・6-MP が無効あるいは禁忌の患者に対して試みる。

4) 抗菌薬

フラジール®(15mg/kg/日:分2 経口)

シプロキシサン®(20mg/kg/日:分2 経口か点滴静注、最大量 400mg/日)(15 歳未満の小児では禁忌とされるため、治療上の有益性を十分に考慮する必要がある)

5) 生物学的製剤

インフリキシマブ(レミケード®)あるいはアダリムマブ(ヒュミラ®)

投与方法および投与量は「小児クローン病治療ガイドライン」本文の記載を参照のこと。

小児における栄養療法の原則

寛解導入療法は、経腸栄養剤による栄養療法が中心であり、1 日の全必要エネルギー量を投与する(学童では 50~60kcal/kg/日)。成分栄養剤(ED:エレンタール®など)のみで長期間栄養療法を行う場合には経静脈的に脂肪乳剤を補う(5~10mL/kg 体重/日、週1~2回)。寛解維持の経腸栄養療法としては、全摂取カロリーの30~70%をEDで摂取する。長期にわたり経腸栄養療法を行う場合には、必須脂肪酸やセレンを含む微量元素の欠乏に留意する。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013; 117: 30-37. 参照のこと。

小児薬用量

1) 5-ASA 製剤

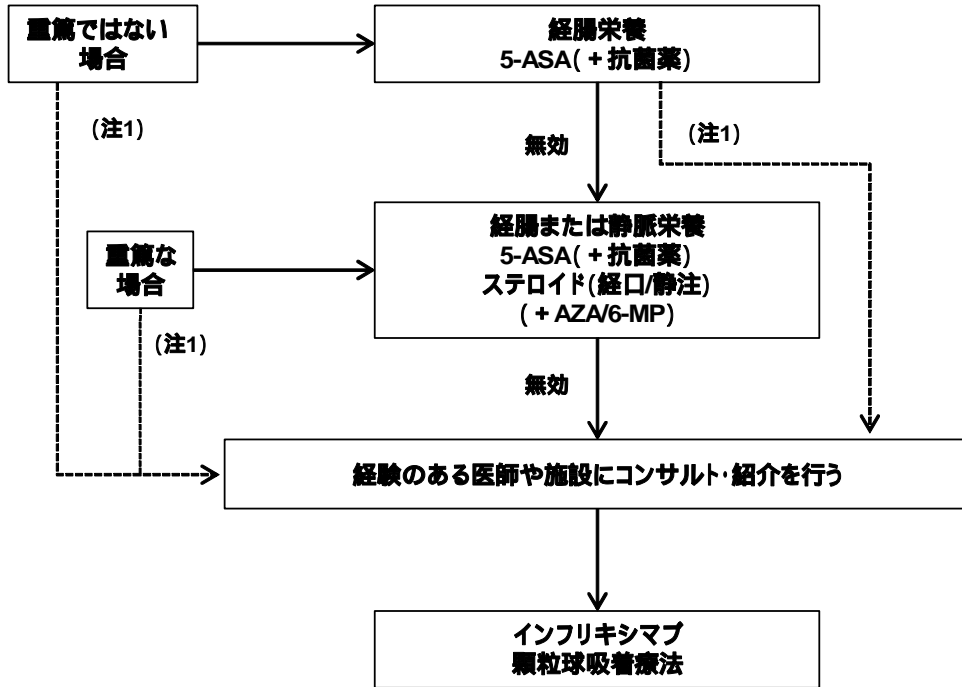
ペンタサ®顆粒/錠(50~100mg/kg/日:最大量 3g/日)

サラゾピリン®錠(40~100mg/kg/日:最大量 4g/日)

2) 経口・静注プレドニゾン

プレドニン®(1~2mg/kg/日:最大量 40~60mg/日)

小児クローン病:活動期の治療



(注1) どの段階でも経験のある医師や施設に治療方針を相談することが望ましい。

(注2) どの段階でも外科治療の適応を十分に検討した上で内科治療を行う。なお肛門病変・狭窄の治療、術後の再発予防の詳細については本文参照。

(注3) 治療を開始する前に予防接種歴・感染罹患歴を確認し、定期・任意接種とも、積極的に行うことが望ましいが、詳細については本文参照。

詳細は「小児クローン病治療ガイドライン」日本小児科学会雑誌 2013;117:30-37.

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、2010 年 1 月に採用されたもので、今回時代に即した形で改訂をすすめてきた。この 3 年間の改訂作業により 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、 生物学的製剤投与に関する記載、 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合意を得られ、平成 27 年度の治療指針に採用された。

共同研究者

杉田 昭(横浜市立市民病院)、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(吉田病院)、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(横浜市立大学附属 市民総合医療センター)、水島 恒和(大阪大学 消化器外科)

B. 研究方法

重症度の客観的指標としては、最も広く用いられている PDAI (Perianal Crohn 's Disease Activity Index)¹⁾ を取り上げ、その有用性を検討した。PDAI は日常臨床の中で判断可能な 5 つの事項が 5 段階で評価されており、点数化により内科医にも分かりやすい客観的指標となるが、Sexual activity については若年者が多いことなどから不明なことも多く、Social activity に置き換えた modified PDAI を提案してその有用性も検討した。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質問を行った。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を集積し、人工肛門閉鎖の可否を検討した。

A. 研究目的

クローン病肛門病変に対する治療指針は 2010 年 1 月に採用されたもので、5 年を経過して新たな問題も生じており、平成 26 年度から改訂に着手した。客観的指標としての重症度分類、生物学的製剤の有効性、一時的人工肛門閉鎖の可否を改訂のポイントとして、外科系施設にアンケート調査を行い、集積した症例の分析、ならびに質問表により現状を評価した。

C. 研究結果

PDAI に関しては、集積した 166 例の検討を行い 5 つの構成因子のうち Type of disease が最も重要な因子となっていた。Sexual activity が評価できた症例は 57 例(34.3%)のみで点数的にも最も低い値であった。一方、Social activity については 126 例で評価可能であった。治療法の選択だけでなく治療効果の指標としての有用性も示

唆された²⁾。人工肛門については集積した 829 例のうち 659 例が一時的人工肛門症例で、61.2%が肛門病変に起因していた。659 例中 197 例(29.8%)に人工肛門の閉鎖が行われていたが、肛門病変起因例ではわずかに 10.0%で、このうち 78.9%に人工肛門閉鎖後に肛門病変の増悪が生じていた³⁾。生物学的製剤の長期効果については、長期的な寛解維持が難しく、とくに直腸肛門狭窄例には効果が期待できないとの意見が多くを占めた³⁾。

D. 考察

重症度の評価として、PDAI を加えることにより肛門病変に不慣れな内科医にも分かりやすく、治療法選択の指標としての有用性も期待できる。生物学的製剤の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だが、とくに直腸肛門狭窄に留意した対応が必要である。

肛門病変に起因した一時的人工肛門に対しては、肛門病変増悪のリスクから閉鎖が難しいことが明らかとなった。

E. 結論

この 3 年間の改訂作業により、前記した 3 点を追記した改訂案が平成 27 年度の治療指針に掲載され、臨床的に活用されることを期待したい。今回の改訂を踏まえて 2010 年 11 月に刊行した「クローン病肛門部病変のすべて」についても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) 二見喜太郎ほか：クローン病肛門病変の重症度の検討

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 26 年度研究報告書：P122-125, 2015

3) 二見喜太郎ほか：クローン病肛門病変に対する人工肛門症例の検討

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 26 年度研究報告書：P126-128, 2015

クローン病術後療法に関する調査研究

研究分担者 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
役職 教授

研究要旨：クローン病術後の再発予防を目的として適切な管理指針を作成するとともに、Infliximab の併用効果について研究を行なった。その結果、前者においては平成 27 年度改訂版クローン病治療指針に術後管理治療指針として記載した。また、後者においては、多施設共同前向き無作為試験を実施し、2 年間の術後経過観察期間における再発率は Infliximab 併用群 53%、非併用群 95%であり、クローン病術後における Infliximab の併用療法は、本邦においても再発予防に有効であることが明らかになった。

共同研究者

杉田 昭、横浜市民病院外科
二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科
畠山勝義、新潟大学消化器・一般外科
池内浩基、兵庫医科大学外科
藤井久男、吉田病因消化器内視鏡・IBD センター
高橋賢一、羽根田祥、東北労災病院大腸肛門外科
水島恒和（大阪大学消化器外科
板橋道朗、東京女子医科大学第二外科
渡邊聡明、東京大学腫瘍外科
楠 正人、三重大学消化管・小児外科学
渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節
外科学分野
神山篤史、石巻赤十字病院外科
根津理一郎 大阪労災病院外科
舟山裕士、仙台赤十字病院外科

A. 研究目的

周知のごとくクローン病に対する外科治療の問題点は、術後再発とそれによる再手術をいかに回避するののかということである。そのために重要なことは、術後管理の方法と、術後の寛解維持療法の薬物療法の適応と薬剤選択である。本研究の目的は、クローン病術後

管理指針を作成し治療指針に記載すること、我が国における Infliximab 術後併用療法の効果を明らかにすることである。

B. 研究方法

1) クローン病術後管理指針の作成

専門家による合意形成により作成した。外科部会および治療指針部会での承認により決定した。

2) Infliximab の術後併用療法の効果

平成 21 年度より、「外科系プロジェクト」チームと「研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備」チームを中心に研究組織を立ち上げ研究を開始した。2 年間の観察期間終了した後、解析症例を確定し術後再発率を中心に検討した。内視鏡所見は中央判定とし、客観性を担保することに留意した。

（倫理面への配慮）

前向き無作為試験を実施するにあたり、各施設における倫理委員会の承認を得た。十分なインフォームドコンセントのもと、患者の同意を得て研究を実施した。

C. 研究結果

1) クローン病術後管理指針の作成

平成 27 年度改訂版クローン病治療指針に術後管理治療指針として記載した。その内容は以下の如くであった。

序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その再発病変は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から 1 年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高い

と考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

2) Infliximab の術後併用療法の効果

最終的に、解析対象症例は、Infliximab 併用群、非併用群ともに 19 例であった。両群間において、年齢、性別、発症から手術にいたる期間、喫煙、病型、術式などの背景因子には差を認めなかった。

術後 2 年間の経過観察期間において、「再発」を内視鏡的再発 (Rutgeerts スコア 3 以上)、臨床的再発 (CDAI 150 以上) あるいは副作用発現をふくむ脱落のいずれか 1 つを満足するものと定義し、再発率を検討すると、Infliximab 併用群では 53%、非併用群では 95% であった ($p=0.0032$)。副次解析 (ロジスティック回帰分析) において、登録時の CDAI、狭窄形成術の有無、手術回数のおいづれの調整においても Infliximab 併用群が、有意差を持って再発が低率であった。

Infliximab 併用群で再発が確認されたのは 4 例あり、3 例が内視鏡的再発でそのいずれも CDAI では再発基準を満たさず術後 24 ヶ月時点での再発であった。1 例は術後 6 ヶ月で CDAI 値により再発と判定された。

一方、Infliximab 非投与群において無再発を 1 例に認めたが、その症例は 74 歳と高齢で病型は大腸型であった

D. 考察

クローン病術後管理のポイントは、言うまでもなく術後再発、再手術の予防である。積極的な内科な治療介入として、現時点では高リスク群に対する Infliximab や Adalimumab などの生物学的製剤の術後投与が選択される。しかし、低リスク群

も含めた術後の全症例に対し、生物学的製剤の術後投与が必須であるという根拠は得られていない。医療経済上も、適正使用方法の確立が必要である。

かかる観点から、Infliximab 術後併用療法の有用性を検証するとともに、標準的術後管理方法を提示することが、まず求められた。

術後 Infliximab 併用前向き試験における術後再発率は、Infliximab 併用群では 53%、非併用群では 95%であった。本邦においても、術後の Infliximab 併用が術後再発の発現回避に有効であるとする結果は、必ずしも新しい研究成果ではないが、いくつかの興味深い点を指摘できる。第一点は、Infliximab 併用群で再発を確認できた 4 例のうち 3 例が、術後 2 年目の内視鏡所見で再発と判定された点である。どこまでを「短期」成績とするかはまちまちであろうが、中長期的な治療成績を十分検討する重要性和再発診断における内視鏡検査の重要性を示唆するものである。もう一点は、症例数の限られる本研究ではあるが、Infliximab 非併用群において、臨床的にも内視鏡的にも再発が認められない症例が存在したという点である。本研究の問題点は、本邦において術後再発の「危険因子」が必ずしも十分に検討されていないことである。そのため、クローン病術後再発危険因子を明らかにするための前向き試験が企画され症例登録が開始されている。

E. 結論

クローン病術後の再発予防を目的として適切な管理指針を参考にすることにより、クローン病術後の QOL の向上と予後の改善が期待される。術後に Infliximab を併用することにより、本邦においても術後 2 年において再発率を低下させるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Infliximab の術後併用療法の効果について
投稿準備中

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

回腸囊炎に関する調査研究

研究分担者 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
役職 教授

研究要旨：回腸囊炎の寛解の定義を検討し、既存の診断基準、難治の定義との齟齬のなきよう注意を払い決定した。また、各種の回腸囊炎診断基準、治療指針の改訂必要性について検討した。「臨床的寛解」は、強力な治療*を中止し、診断基準にあげた臨床症状が消失した状態を 1 ヶ月間以上継続した状態を指す。内視鏡検査を施行した場合には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態とする。（*強力な治療とは、抗菌剤、プレドニゾロン、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法を指す。）さらに、回腸囊炎治療指針の改訂について問題点を整理した。

共同研究者

杉田 昭、小金井一隆、横浜市民病院外科
池内浩基、兵庫医科大学外科
渡邊聡明、東京大学腫瘍外科
二見喜太郎、東大二郎、福岡大学筑紫病院外科
藤井久男、吉田病院消化器内視鏡・IBD センター
板橋道朗、東京女子医科大学第二外科
亀山仁史、新潟大学消化器・一般外科
水島恒和、大阪大学消化器外科
高橋賢一、羽根田祥、東北労災病院大腸肛門外科
楠 正人、三重大学消化管・小児外科学
渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節外
科学分野
神山篤史、石巻赤十字病院外科
根津理一郎 大阪労災病院外科
舟山裕士、仙台赤十字病院外科

A. 研究目的

本研究においては、回腸囊炎に関連し内視鏡診断アトラスの作成、診断基準、治療指針を策定し順次改定を行ってきた。鈴木班では、「臨床的寛解」の定義および今後の改訂作業の対象となる項目について検討することを目的とした。

B. 研究方法

班員および研究協力者などの専門家による合意形成により寛解を定義した。

（倫理面への配慮）

症例の個人情報扱うことはないため、とくに倫理面での配慮は必要ないものと考えられた。

C. 研究結果

「臨床的寛解」の定義は、

「強力な治療*を中止し、診断基準にあげた臨床症状が消失した状態を 1 ヶ月間以上継続した状態を指す。内視鏡検査を施行した場合には、診断基準にあげた中等度以下の所見を認める状態とする。（*強力な治療とは、抗菌剤、プレドニゾロン、免疫調節剤、生物学的製剤、血球成分除去療法を指す）」とした。

回腸囊炎の各種指針の問題点を列挙すると、回腸囊炎の診断指針では、感染症合併例、Secondary pouchitis の取り扱い、治療指針では抗菌剤の投与期間、新規治療の位置づけなどが今後の改訂作業のポイントと考えられた。

D. 考察

平成 24 年度の業績週で報告しているが、難治例の発生頻度は、全手術例の 5%程度であり、治療に難渋する場合も少なくない。「臨床的寛解」明確に定義することにより、治療内容や予後を的確に評価できると考えられる。今後、抗菌剤依存性あるいは抵抗性の症例に対して新しい治療法が試みられるものと考えられるが、その際の治療効果を比較検討する上で、「臨床的寛解」を明確に定義することが重要である。一方、臨床現場を考慮すると、「寛解状態」の判定に内視鏡検査を必須とするのは現実的でない。一方、内視鏡検査は病態の把握や治療効果の判定や治癒機転の解析などには極めて重要と考えられる。従って、内視鏡検査が寛解の判断に不可欠ではないが、積極的に施行される状況が望ましいと考えられる。

また、各種指針の見直しは継続的に行う必要がある。

E. 結論

回腸囊炎の「臨床的寛解」の定義を検討し、決定した。必要性について検討し、継続的な改訂作業が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（投稿準備中）

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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つで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）

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感染が注目される場所であるが、IBD患者における短期的予後に関する報告では悪化、普通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。

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。

（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26年1月から平成28年12月までの登録症例は計31例であった。男女比は17:14で、病型は全結腸型19例、左側型10例、直腸型2例であった。検出された病原体の内訳は、*Clostridium difficile* 12例、*cytomegalovirus* 4例、*Campylobacter jejuni* 3例、*Salmonella* 2例、*Clostridium perfringens* 1例、*Aeromonas* spp. 1例、病原性大腸菌9例（0-1,0-6,0-8,0-18,0-125,0-161）であった。登録

症例の31例中27例(87%)では、観察期間中に疾患活動性の悪化は見られなかった。

感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となったのは4例で、全例男性で、全結腸型であった。うち2例はcytomegalovirus感染で、その他の2例はClostridium difficile感染であった。

本調査研究は前研究班から継続して行っている。平成22年1月から平成28年12月までの登録症例は計77症例であった。男女比は4:3で、病型は全結腸型50例、左側型21例、直腸型6例であった。検出された病原体の内訳は、Clostridium difficile 26例、cytomegalovirus 21例、Campylobacter jejuni 5例、Clostridium perfringens 3例、Salmonella 2例、Aeromonas spp. 1例、MSSA 1例、病原性大腸菌 22例(0-1,0-6,0-8,0-18,0-25,0-74,0-119,0-125,0-128,0-161,0-169)であった。

登録症例の77例中68例(88%)では、観察期間中に疾患活動性の悪化は見られなかった。感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となったのは8例(10%)で、cytomegalovirus感染あるいはClostridium difficile感染で、うち1症例は両者の重複感染であった。

Clostridium difficile感染合併を認めた症例のうち10例でNAP-1変異の有無についての検討を行ったが、全例binary toxinは陰性で、NAP-1変異株の発生は否定的であった。

2) 合併症・増悪因子アンケート調査結果:

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。一次アンケートに回答のあった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。

二次アンケートについては現在10施設において倫理審査委員会での承認が得られており、7施設から回答が得られた。

・C型肝炎合併について

一次アンケートで回答があった施設で診療を行ったC型肝炎患者は9361名であった。

二次アンケートに対して回答のあった施設で診療を行ったC型肝炎患者は3366名であり、そのうちCD病患者は9名、潰瘍性大腸炎患者は23名であった。これらの患者に対する炎症性腸疾患に対する治療として用いられていた薬剤はステロイド0名、免疫調節薬1名、生物学的製剤2名であり、UC患者ではステロイド11名、免疫調節薬8名、生物学的製剤3名であった。C型肝炎合併患者に対してC型肝炎の治療が行われた患者はCD1名、UC13名であった。C型肝炎治療中に炎症性腸疾患の悪化を認めた患者はUC1名のみであった。

・ニューモシスチス肺炎(PCP)について

一次アンケートでPCPを発症したCD患者は3名(AZA/6MP+生物学的製剤2名、生物学的製剤1名)、UC患者は6名(AZA/6MP1名、生物学的製剤5名)であった。

二次アンケートでは4名(CD1名、UC3名)の回答が得られた。いずれの患者もステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤の複数併用が行われていた。CD患者は6MP、インフリキシマブ(IFX)で加療されていたが、活動性の改善が見られないため、10mg/kgでの投与に変更されて6か月後にPCP発症していた。UC患者はいずれも再燃したため、治療強化を行なうことで症状の改善が見られた段階でPCP発症していた。

・がんの合併について

一次アンケート発がんについては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ていた。

二次アンケートではCD17名、UC18名と回答があった。CDではCD発症平均年齢が33歳、癌発症

までの平均罹患期間が 16.2 年であった。この間に使用されていた薬剤はステロイド 4 名、平均投与量 1470 mg、免疫調節薬 7 名、平均投与期間 75.5 か月、生物学的製剤 15 名、インフリキシマブの平均投与回数は 31.1 回、アダリムマブ 48.3 回であった。癌の内訳は乳癌 2、直腸癌 2、皮膚癌 2、痔瘻癌、肛門管癌、胃癌、肺癌、膵癌、腎癌、甲状腺癌、慢性骨髄性白血病、HTLV-関連脊髄症であった。

UC では UC 発症平均年齢は 44.2 歳、癌発症までの平均罹患期間は 14.6 年であった。使用されていた薬剤はステロイド 7 名、平均投与量 5003 mg、免疫調節薬 7 名、平均投与期間 55.8 年、生物学的製剤は 1 名、ADA 投与回数は 24 回であった。癌の内訳は乳癌 6 名、胃癌 2 名、大腸癌 2 名、肺癌、直腸カルチノイド、前立腺癌、尿管癌、精巣腫瘍、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群であった。

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た。

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、一次アンケートでは C 型肝炎合併 IBD 患者は 0.6% であり、二次アンケートでは 0.9% であり、一般献血者と比較すると低い値であった。

IBD 患者に対する C 型肝炎治療をされた 14 名中 1 名で C 型肝炎の悪化が見られた。ソホスブビル/レジバスビルにより治療を行われていた患者で

あった。ソホスブビル/レジバスビルにより治療を行われた患者であった。今後直接作用型抗ウイルス薬による C 型肝炎の治療が主流になるため、注意を要する可能性がある。

ニューモシスチス肺炎発症した患者はいずれもステロイド、粘液調節薬、生物学的製剤を使用されていた患者であり、いずれの患者も ST 合剤は使用されていない患者であった。上記薬剤を複数種類使用する場合は、ST 合剤の使用を行うことが望まれる。

発癌については、二次アンケートでは種々の癌の報告があった。発癌年齢の平均年齢は 52 才であり、IBD の罹患期間は 14.5 年であった。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

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

1. Ando Y, Mazzurana L, Forkel M, **Okazaki K**, Aoi M, Schmidt PT, Mjösberg J, Bresso F. Downregulation of MicroRNA-21 in Colonic CD3+ T Cells in UC Remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Dec;22(12):2788-2793
2. Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Sameshima Y, Fukushima T, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H. Phase 1 Clinical Study of siRNA Targeting Carbohydrate Sulphotransferase 15 in Crohn's Disease Patients with Active Mucosal Lesions. *J Crohns Colitis.* 2016 Aug 1. pii: jjw143.
3. Suzuki K, Arumugam S, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Mizumoto S, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Hashiguchi T, Yoneyama H, Asakura H. Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis *PLoS One.* 2016 Jul 3;11(7):e0158967. doi: 10.1371/journal.pone.0158967.
4. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, **Okazaki K**. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One.* 2015 Aug 14;10(8):e0135552. doi: 10.1371/journal.pone.0135552.
5. Suzuki R, Fukui T, Kishimoto M, Miyamoto S, Takahashi Y, Takeo M, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Uchida K, Nishio A, **Okazaki K**. Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of cancer stem cells and correlates with carcinogenesis in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. *J Crohns Colitis.* 2015 9(7):565-74.
6. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, **Okazaki K**, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cytotherapy.* 2015 May;17(5):680-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.007.
7. Kawa S, **Okazaki K**, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):805-1
8. Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, **Okazaki K**. Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2

Ameliorates Murine Experimental Colitis.
Digestion. 2014 Oct 1;90(3):167-178

9. Kishimoto M, Fukui T, Suzuki R, Takahashi Y, Sumimoto K, Okazaki T, Sakao M, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, **Okazaki K**.
Phosphorylation of Smad2/3 at Specific Linker Threonine Indicates Slow-Cycling Intestinal Stem-Like Cells Before Reentry to Cell Cycle. Dig Dis Sci. 2014 ; 60(2):362-74.

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
 平成 26 - 28 年度分担研究報告書

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。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の再燃・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・増悪を認められた潰瘍性大腸炎症例のうち、便、血液、または組織の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.)

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

UC:Rachmilewitz index, Mayo score

Crohn:CDAI

(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。

C. 研究結果

平成 26 年 1 月から平成 28 年 12 月までの登録症例は計 31 例であった。男女比は 17 : 14 で、病型は全結腸型 19 例、左側型 10 例、直腸型 2 例であった。検出された病原体の内訳は、Clostridium difficile 12 例、cytomegalovirus 4 例、Campylobacter jejuni 3 例、Salmonella 2 例、Clostridium perfringens 1 例、Aeromonas spp. 1 例、病原性大腸菌 9 例 (0-1,0-6,0-8,0-18,0-125,0-161) であった。(表 2)

登録症例の 31 例中 27 例 (87%) では、観察期間中に疾患活動性の悪化は見られなかった。

感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となったのは 4 例で、全例男性で、全結腸型であった。うち 2 例は cytomegalovirus 感染で、その他の 2 例は Clostridium difficile 感染であった。

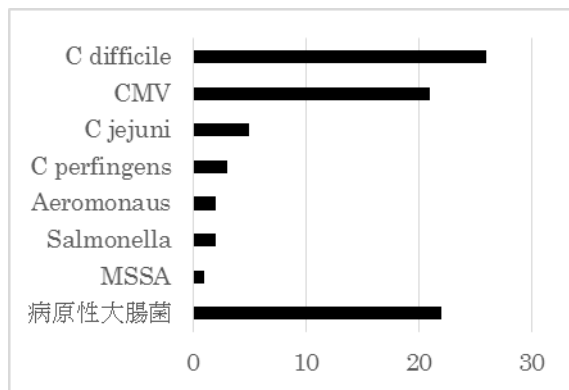
本調査研究は前研究班から継続して行っている。平成 22 年 1 月から平成 28 年 12 月までの登録症例は計 77 症例であった。男女比は 4 : 3 で、病型は全結腸型 50 例、左側型 21 例、直腸型 6 例であった。検出された病原体の内訳は、

Clostridium difficile 26 例、cytomegalovirus 21 例、Campylobacter jejuni 5 例、Clostridium perfringens 3 例、Salmonella 2 例、Aeromonas spp. 1 例、MSSA 1 例、病原性大腸菌 22 例 (0-1,0-6,0-8,0-18,0-25,0-74,0-119,0-125,0-128,0-161,0-169)であった。(表 2)

登録症例の 77 例中 68 例 (88%) では、観察期間中に疾患活動性の悪化は見られなかった。感染合併後に疾患活動性が悪化して手術となったのは 8 例 (10%) で、cytomegalovirus 感染あるいは Clostridium difficile 感染で、うち 1 症例は両者の重複感染であった。

Clostridium difficile 感染合併を認めた症例のうち 10 例で NAP-1 変異の有無についての検討を行ったが、全例 binary toxin は陰性で、NAP-1 変異株の発生は否定的であった。

表 2 . 再燃時感染合併症例の病原体の内訳
(2012/1 ~ 2016/12)



D . 考察

分担研究者施設における後ろ向き予備調査では、継続治療を行っていた潰瘍性大腸炎 122 例中の再燃症例は 69 例 (56.6%)、延べ再燃回数は 117 回で、そのうち再燃時に感染合併をみとめた症例は 38 例 (55.1%) であった。これは過去の本邦における報告と類似したものであった。

今回、平成 22 年 1 月から平成 28 年 12 月までに登録された 77 例中 68 例 (88%) は、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た。検出された病原体は、これまでも感染合併の頻度が高いことが指摘されていた cytomegalovirus および Clostridium difficile が多く見られた。しかし予備調査と比較して腸管感染合併は全体として少なくなっている印象があり、潰瘍性大腸炎治療の変化に伴った傾向ではないかと思われた。

再燃時感染合併後に疾患活動性が悪化した症例は計 9 例で、そのうち 8 例は観察期間中に手術となった。手術となった症例は、8 例中 7 例が全結腸型の男性で、平均年齢は 60 歳、関与した病原体は cytomegalovirus 感染、Clostridium difficile 感染、あるいは両者の重複感染であった。以上より、比較的高齢男性で、再燃時に cytomegalovirus あるいは C difficile 感染合併を認めた全結腸型の症例では手術を念頭において治療を行う必要があると思われた。

また Clostridium difficile NAP-1 変異株の発生について調査したが、対象となった 10 例は全例 binary toxin 陰性であった。このことより本邦における潰瘍性大腸炎に合併する Clostridium difficile 感染症での NAP-1 変異株の発生は、現段階では否定的であると思われた。

E . 結論

平成 22 年 1 月から平成 28 年 12 月までに登録された潰瘍性大腸炎・再燃時感染合併 77 症例のうち 68 例 (88%) は感染合併後に疾患活動性の悪化を認めなかった。関与した病原体としては、Clostridium difficile、cytomegalovirus、各種病原性大腸菌が多くみられた。感染合併後に手術を要したのは 8 例で、比較的高齢で、男性、全結腸型が大多数で、Clostridium difficile 感染 cytomegalovirus 感染、あるいは両者の重複感染であった。

Clostridium difficile 感染症例で NAP-1 変異株の有無について調査したが、全例 binary toxin 陰性であった。

F . 健康危険情報
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Mazzurana L, Forkel M, **Okazaki K**, Aoi M, Schmidt PT, Mjösberg J, Bresso F. Downregulation of MicroRNA-21 in Colonic CD3+ T Cells in UC Remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Dec;22(12):2788-2793
2. Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Sameshima Y, Fukushima T, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H. Phase 1 Clinical Study of siRNA Targeting Carbohydrate Sulphotransferase 15 in Crohn's Disease Patients with Active Mucosal Lesions. *J Crohns Colitis.* 2016 Aug 1. pii: jjw143.
3. Suzuki K, Arumugam S, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Mizumoto S, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Hashiguchi T, Yoneyama H, Asakura H. Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis *PLoS One.* 2016 Jul 13;11(7):e0158967. doi: 10.1371/journal.pone.0158967.
4. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, **Okazaki K**. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One.* 2015 Aug 14;10(8):e0135552. doi: 10.1371/journal.pone.0135552.
5. Suzuki R, Fukui T, Kishimoto M, Miyamoto S, Takahashi Y, Takeo M, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Uchida K, Nishio A, **Okazaki K**. Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of cancer stem cells and correlates with carcinogenesis in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. *J Crohns Colitis.* 2015 9(7):565-74.
6. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, **Okazaki K**, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cytotherapy.* 2015 May;17(5):680-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.007.
7. Kawa S, **Okazaki K**, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2015 Jul;50(7):805-1

8. Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, **Okazaki K.**
Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2 Ameliorates Murine Experimental Colitis. Digestion. 2014 Oct 1;90(3):167-178
9. Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, **Okazaki K.**
Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2 Ameliorates Murine Experimental Colitis. Digestion. 2014 Oct 1;90(3):167-178
10. Kishimoto M, Fukui T, Suzuki R, Takahashi Y, Sumimoto K, Okazaki T, Sakao M, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, **Okazaki K.**
Phosphorylation of Smad2/3 at Specific Linker Threonine Indicates Slow-Cycling Intestinal Stem-Like Cells Before Reentry to Cell Cycle. Dig Dis Sci. 2014 ; 60(2):362-74.

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

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一次アンケートに引き続いて、二次アンケートを行った。

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)

告や、HCV 合併 IBD に対する抗 TNF 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 (PCP) 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。PCP 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 PCP 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 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

A. 研究目的

炎症性疾患 (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ことを考えられる。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 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

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)

二次アンケートについては患者情報を収集するため、各施設において倫理審査委員会での承認を得たのちに、患者個人情報が特定できないよう、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。

一次アンケートに回答のあった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。

二次アンケートについては現在10施設(愛知医科大学、旭川大学、大阪大学、関西医科大学、北里大学北里研究所病院、杏林大学、東京大学、札幌医科大学、東京医科歯科大学、東邦大学佐倉病院、兵庫医科大学、広島大学)において倫理審査委員会での承認が得られており、7施設(愛知医科大学消化器内科、旭川大学消第三内科、大阪

大学消化器内科、関西医科大学第三内科、北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター、杏林大学第三内科、東京大学腫瘍外科、東京医科歯科大学消化器内科、兵庫医科大学炎症性腸疾患内科)から回答が得られた。

・C型肝炎合併について

一次アンケートで回答があった施設で診療を行ったC型肝炎患者は9361名であった。

二次アンケートに対して回答のあった施設で診療を行ったC型肝炎患者は3366名であり、そのうちCD病患者は9名、潰瘍性大腸炎患者は23名であった。これらの患者に対する炎症性腸疾患に対する治療として用いられていた薬剤はステロイド0名、免疫調節薬1名、生物学的製剤2名であり、UC患者ではステロイド11名、免疫調節薬8名、生物学的製剤3名であった。C型肝炎合併患者に対してC型肝炎の治療が行われた患者はCD1名、UC13名であった。C型肝炎治療中に炎症性腸疾患の悪化を認めた患者はUC1名のみであった。

・ニューモシスチス肺炎(PCP)について

一次アンケートでPCPを発症したCD患者は3名(AZA/6MP+生物学的製剤2名、生物学的製剤1名)、UC患者は6名(AZA/6MP1名、生物学的製剤5名)であった。

二次アンケートでは4名(CD1名、UC3名)の回答が得られた。いずれの患者もステロイド、免疫調節薬、生物学的製剤の複数併用が行われていた。CD患者は6MP、インフリキシマブ(IFX)で加療されていたが、活動性の改善が見られないため、10mg/kgでの投与に変更されて6か月後にPCP発症していた。UC患者はいずれも再燃したため、治療強化を行なうことで症状の改善が見られた段階でPCP発症していた。

・がんの合併について

一次アンケート発がんについては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ていた。

二次アンケートではCD17名、UC18名と回答が

あった。CD では CD 発症平均年齢が 33 歳、癌発症までの平均罹患期間が 16.2 年であった。この間に使用されていた薬剤はステロイド 4 名、平均投与量 1470 mg、免疫調節薬 7 名、平均投与期間 75.5 か月、生物学的製剤 15 名、インフリキシマブの平均投与回数は 31.1 回、アダリムマブ 48.3 回であった。癌の内訳は乳癌 2、直腸癌 2、皮膚癌 2、痔瘻癌、肛門管癌、胃癌、肺癌、膵癌、腎癌、甲状腺癌、慢性骨髄性白血病、HTLV-関連脊髄症であった。

UC では UC 発症平均年齢は 44.2 歳、癌発症までの平均罹患期間は 14.6 年であった。使用されていた薬剤はステロイド 7 名、平均投与量 5003 mg、免疫調節薬 7 名、平均投与期間 55.8 年、生物学的製剤は 1 名、ADA 投与回数は 24 回であった。癌の内訳は乳癌 6 名、胃癌 2 名、大腸癌 2 名、肺癌、直腸カルチノイド、前立腺癌、尿管癌、精巣腫瘍、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群であった。

D. 考察

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、一次アンケートでは C 型肝炎合併 IBD 患者は 0.6% であり、二次アンケートでは 0.9% であり、一般献血者と比較すると低い値であった。

IBD 患者に対する C 型肝炎治療をされた 14 名中 1 名で C 型肝炎の悪化が見られた。ソホスブビル/レジバスビルにより治療を行われていた患者であった。ソホスブビル/レジバスビルにより治療を行われた患者であった。今後直接作用型抗ウイルス薬による C 型肝炎の治療が主流になるため、注意を要する可能性がある。

ニューモシスチス肺炎発症した患者はいずれもステロイド、粘液調節薬、生物学的製剤を使用されていた患者であり、いずれの患者も ST 合剤は使用されていない患者であった。上記薬剤を複数種類使用する場合は、ST 合剤の使用を行うことが望まれる。

発癌については、二次アンケートでは種々の癌の報告があった。発癌年齢の平均年齢は 52 才で

あり、IBD の罹患期間は 14.5 年であった。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二次調査を行い、データを解析する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Mazzurana L, Forkel M, **Okazaki K**, Aoi M, Schmidt PT, Mjösberg J, Bresso F. Downregulation of MicroRNA-21 in Colonic CD3+ T Cells in UC Remission. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Dec;22(12):2788-2793
2. Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Sameshima Y, Fukushima T, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H. Phase 1 Clinical Study of siRNA Targeting Carbohydrate Sulphotransferase 15 in Crohn's Disease Patients with Active

- Mucosal Lesions. *J Crohns Colitis*. 2016 Aug 1. pii: jjw143.
3. Suzuki K, Arumugam S, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, **Okazaki K**, Suzuki Y, Mizumoto S, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Hashiguchi T, Yoneyama H, Asakura H. Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis *PLoS One*. 2016 Jul 3;11(7):e0158967. doi: 10.1371/journal.pone.0158967.
 4. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, **Okazaki K**. Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity. *PLoS One*. 2015 Aug 14;10(8):e0135552. doi: 10.1371/journal.pone.0135552.
 5. Suzuki R, Fukui T, Kishimoto M, Miyamoto S, Takahashi Y, Takeo M, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Uchida K, Nishio A, **Okazaki K**. Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of cancer stem cells and correlates with carcinogenesis in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer. *J Crohns Colitis*. 2015 9(7):565-74.
 6. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, **Okazaki K**, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cytotherapy*. 2015 May;17(5):680-8. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.02.007.
 7. Kawa S, **Okazaki K**, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2015 Jul;50(7):805-1
 8. Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, **Okazaki K**. Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2 Ameliorates Murine Experimental Colitis. *Digestion*. 2014 Oct 1;90(3):167-178
- Kishimoto M, Fukui T, Suzuki R, Takahashi Y, Sumimoto K, Okazaki T, Sakao M, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, **Okazaki K**. Phosphorylation of Smad2/3 at Specific Linker Threonine Indicates Slow-Cycling Intestinal Stem-Like Cells Before Reentry to Cell Cycle. *Dig Dis Sci*. 2014 ; 60(2):362-74.
- 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
総合 研究報告書

的確な診断・治療の確立プロジェクト 治療面から

研究分担者 松本主之 岩手医科大学 教授

研究要旨：平成 26 年度から 3 年間に亘って、炎症性超疾患に対する的確な診断・治療の確立を目指したプロジェクトを展開した。クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術の短期・および長期の臨床の有効性、クローン病にアダリムマブ治療における免疫調整薬併用の有効性、腸管ベーチェット病に対するステロイドとアダリムマブの前向き比較検討、インフリキシマブ二次無効症例に対する経腸栄養療法併用効果に関する前向き試験、寛解期活動期潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ休薬試験、および活動期潰瘍性大腸炎に対する青薫の寛解導入効果および安全性の検証である。これらのプロジェクトのうち、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術の短期効果、同病に対するアダリムマブと免疫調整薬の併用効果、およびインフリキシマブ二次無効例に対する経腸栄養療法併用の有効性に関しては一定の結論を得られ、一部は論文化された。

共同研究者

平井郁仁（福岡大学筑紫病院）
渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）
久松理一（杏林大学）
小林 拓、日比紀文（北里大学北里研究所病院）
長沼 誠、金井隆典（慶應義塾大学）
渡辺 守（東京医科歯科大学）
鈴木康夫（東邦大学佐倉病院）

1) クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法、2) 活動期クローン病に対するアダリムマブと免疫調整薬併用効果、および寛解期クローン病における免疫調整薬休薬の影響（DIAMOND および DIAMOND2 試験）、3) 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 試験）、4) インフリキシマブによる寛解維持治療における効果不十分なクローン病患者を対象とした栄養療法併用効果確認試験（CERISIER 試験）、5) IFX 治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対する IFX の中止および継続群の寛解維持率比較研究（HAYABUSA 試験）、および 6) カプセル化された漢方薬青薫の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証である。
（倫理面への配慮）

すべての臨床試験において、代表施設と参加施設における倫理審査を受け、同意を得たうえで行った。倫理面に十分に配慮したと考えている。

A. 研究目的

本プロジェクトの目的は、炎症性腸疾患の診断と治療に直結する臨床的課題に関して、本研究班の総力をあげて前向き研究を行い一定の結論を導きだすことにある。

B. 研究方法

本プロジェクトでは、渡辺班から継続されたものを含めた 6 つの研究（7 課題）に関して、プロトコル委員会を中心にプロトコルを立案し、分担研究者と研究協力者のコンセンサスを得た上で前向き研究を推進した。研究項目は医科の通りである。

C. 研究結果

研究結果の詳細は、各研究報告を参照されたい。クローン病に対する内視鏡的拡張術に関しては、客観的に評価した症状に基づいてその短期有効性が明らかとなり、従来単一施設の遡及的検討と同等ないしそれ以上の有効性が証明された。DIAMOND 1 では、26 週時の寛解率はほぼ同様であり、併用群で粘膜病変の改善率が高い傾向がみられた。一方、DIAMOND 2 に関しては最終年度をもって症例登録を終了した。CERISIER 試験は目標症例数に到達しなかったが、中間解析において成分栄養剤併用群で有意に高い寛解率が得られた。HAYABUSA 試験は当初症例登録に難渋したが、H28 年度に症例集積が進んだため、試験期間延長となった。潰瘍性大腸炎に対する青薫の短期効果に関する前向き研究は、症例登録は順調であったが、有害事象が懸念されたため、試験中止に至った。

D. 考察

H26 年から H28 年の 3 年間で、前述のように 7 課題の臨床研究が行われ、一定の成果が得られたと考えられる。なかでも、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張術の短期効果は論文作成まで至り、さらにクローン病に対するアダリムマブと免疫調整薬の併用効果に関しては、論文掲載まで至った。その他の試験結果も炎症性腸疾患の治療指針に影響を与える重要な結果が得られるものと期待される。

E. 結論

本プロジェクトにおける臨床研究の成果を概説した。継続中の研究を完遂することで、さらなるエビデンスが得られるものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（別項目参照）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし。

「新しい診断デバイス利用による診療の工夫」 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 診療教授
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。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計画し、平成 23 年度第 1 回総会で試験方法その他の承認を得た。目標症例を 100 例とし、平成 23 年 8 月から平成 25 年 10 月の期間に登録し、計 112 例が試験に登録された。このうち組み入れ基準を満たし、データの集積が可能であった計 95 症例が解析対象となった。短期成績の解析は終了し、現在論文投稿の準備中である。長期成績に関する観察期間も終了しており、データを収集中である。

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、バルーンアシスト下内視鏡 (Balloon assisted enteroscopy, BAE) 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。本分担研究は、新しい診断デバイスを用いた診療の一つとして取り上げ、その確立を目的とした。

B. 研究方法

CD の小腸狭窄に対する EBD の有用性、安全性を多施設共同オープンラベル前向き観察試験にて明らかにする。平成 23 年第 2 回総会で以下に示すような試験概要、試験実施計画書が承認された。

了承が得られた。

前向き試験の概要

通常の治療範囲で CD の小腸狭窄に対する EBD を行い、その結果を評価する観察試験を医師主導型臨床試験として行った。適応基準 (表 1) を満たし、同意が得られた患者を登録センター (福岡大学筑紫病院消化器内科) に登録した。EBD 前後の狭窄症状を Visual analogue scale (VAS) で評価し、短期試験の primary endpoint とした。その後 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にて評価した。副次的評価項目は有害事象の有無と内容とした。

表 1. 試験の適応

1. 小腸狭窄による症状を有する。
 2. 小腸の狭窄長が 5cm 以下。
 3. 狭窄部に以下の条件を伴わない*。
 -) 瘻孔もしくは膿瘍などの穿孔性合併症
 -) 深い潰瘍
 -) (病変もしくは癒着による) 高度の屈曲
- * 拡張術施行前に CT や小腸造影、内視鏡検査にて確認する。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から平成 25 年 10 月の間に 24 施設、計 112 例が試験登録された。目標症例に達したため平成 25 年 10 月 31 日をもって症例登録を終了とした。短期成績に関する中間解析の結果は、平成 25 年 (Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2013) と平成 26 年 (United European Gastroenterology Week, 2014) に国際学会で報告した。また、平成 28 年度 第 1 回総会で最終の短期成績について以下のように報告した。解析対象は 95 症例で、男性 66 例、女性 29 例、EBD 施行時年齢: 38.5 ± 10.4 歳、罹病期間: 11.1 ± 8.8 年、既手術症例: 58 例 (61.1%) であった。Primary endpoint である短期的成功は、66 例に認められ、成功率は 69.5% であった。合併症は 5 例 (5.3%) で認められ、治療 (輸血、内視鏡的止血術) を要する出血例が 3 例、血腫形成と限局性腹膜炎がそれぞれ 12 例であった。以上の短期的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⁾⁻⁶⁾。この短期成績については現在、論文投稿準備中である。

長期成績については、2015 年 10 月に観察期間が終了し、EBD 施行 1 年後および 2 年後の症例シートを収集中である。本治療の長期成績に関する報告は極めて少なく、いずれも少数の後ろ向きコホート試験である^{7), 8)}。したがって多数例の多施設前向き試験である本研究の意義は高いと考える。データ収集と解析を進め、学会や論文で成果を発信したい。

D. 結論

CD の小腸狭窄に対する EBD については、BAE が普及している本邦におけるエビデンスが不可欠である。短期成績においては本治療の短期的な有用性と安全性がこれまでの後ろ向き試験とほぼ同等であることが証明された。この成績に関しては近日中に論文投稿予定である。長期成績に関しては症例シートの収集を徹底し、解析を行っていく予定としている。本前向き試験により CD 小腸狭窄 EBD の有用性や安全性を明らかにし、この治

療の確立に努めたい。

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) 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.
- 5) Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc.* 70: 1030-1036, 2009.
- 6) Gill RS, Kaffes AJ. Small bowel stricture characterization and outcomes of dilatation by double-balloon enteroscopy: a single-centre experience. *Diagn Ther Endosc.* 7: 108-114, 2014.
- 7) 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.
- 8) Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M, et al. Long-term Outcomes in Patients with Small Intestinal Strictures Secondary to Crohn's

Disease After Double-balloon
Endoscopy-assisted Balloon Dilation. Inflamm
Bowel Dis. 22: 380-386,2016

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

2) Ono Y, Hirai F, Matsui T, et al. Value of
concomitant endoscopic balloon dilation for
intestinal stricture during long-term
infliximab therapy in patients with Crohn's
disease. Dig Endosc 24: 432-438, 2012.

3) 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.

4) Hirai F. Current status of endoscopic
balloon dilation for Crohn's disease. Intest
Res.2017 in press.

2. 学会発表

1) Hirai F, Matsumoto T, Matsui T. 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.

2) Hirai F, Matsumoto T, Matsui T. Efficacy of
endoscopic balloon dilation for small bowel
strictures in patients with Crohn's disease:
A nationwide, multi-center, open-label,

prospective cohort study. United European
Gastroenterology Week, 2014.

3) Hirai F. Endoscopic balloon dilation for CD
stricture. The 4th Annual Meeting of Asian
Organization for Crohn's & Colitis. 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 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 (平成 26 年度 ~ 平成 28 年度)

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- 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- 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

佐野弘治¹、末包剛久¹、松本主之²、仲瀬裕志³、久松理一⁴、平井郁仁⁵、小林清典⁶、国崎玲子⁷、長堀正和⁸、竹内 健⁹、大藤さとし¹⁰、福島若葉¹⁰、梁井俊一²、稲場勇平¹¹、藤谷幹浩¹¹、櫻庭裕丈¹²、遠藤克哉¹³、勝野達郎¹⁴、大森鉄平¹⁵、飯塚文瑛¹⁵、小林 拓¹⁶、秋山純一¹⁷、本田 穰¹⁸、佐藤 公¹⁹、佐々木誠人²⁰、谷田諭史²¹、加賀谷尚史²²、馬場重樹²³、安藤 朗²³、内藤裕二²⁴、深田憲将²⁵、岡崎和一²⁵、細見周平²⁶、湯川知洋²⁶、鎌田紀子²⁶、山上博一²⁶、宮崎孝子²⁷、中村志郎²⁷、松浦 稔²⁸、亀田昌司²⁹、石田哲也³⁰、松本史弘³¹、金城福則³²、金城 徹³³、上野義隆³⁴、田中信治³⁴、渡辺知佳子³⁵、穂苅量太³⁵、高橋索真³⁶、進士明宏³⁷、北村和哉³⁸、辻川知之³⁹、山下真幸⁴⁰、長沼 誠⁴¹、鈴木康夫⁹、上野文昭⁴²、日比紀文¹⁶、渡辺 守⁸(大阪市立総合医療センター消化器内科¹、岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野²、札幌医科大学消化器内科³、杏林大学医学部第三内科学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病態学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、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¹¹、弘前大学

大学院医学研究科消化器血液内科学講座¹²、東北大学消化器内科¹³、千葉大学消化器内科¹⁴、東京女子医科大学消化器病センター¹⁵、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¹⁶、国立国際医療研究センター消化器内科¹⁷、新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野¹⁸、山梨大学医学部第1内科¹⁹、愛知医科大学消化器内科²⁰、名古屋市立大学消化器内科²¹、国立病院機構金沢医療センター消化器科²²、滋賀医科大学消化器内科²³、京都府立医科大学消化器内科²⁴、関西医科大学消化器肝臓内科²⁵、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学²⁶、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科部門²⁷、京都大学消化器内科²⁸、松山赤十字病院胃腸センター²⁹、石田消化器 IBD クリニック³⁰、自治医科大学附属さいたま医療センター消化器科³¹、浦添総合病院消化器内科³²、琉球大学光学医療診療部³³、広島大学内視鏡診療科³⁴、防衛医科大学消化器内科³⁵、香川県立中央病院消化器内科³⁶、諏訪赤十字病院腫瘍内科³⁷、金沢大学消化器内科炎症性腸疾患センター³⁸、国立病院機構東近江総合医療センター消化器内科³⁹、聖マリアンナ医科大学消化器内科⁴⁰、慶應義塾大学医学部消化器内科⁴¹、大船中央病院消化器 IBD センター⁴²

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 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- 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。(下図)なお、潰瘍の部位が異なっても、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)

症例登録を促進するため、2016 年 11 月に Study Group Meeting を行い、プロトコール変更を決定した。長径 1 cm 以下の病変も登録可能で、潰瘍の大きさが判定できるような内視鏡写真等があ

れば、長径判定の対象物が写っていない写真でもエントリー可とした。最終的な内視鏡写真データの採用の可否は内視鏡中央判定会議で決定されることとした。

(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 37 施設が参加表明し、症例を蓄積中である(2016 年 12 月現在 13 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 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、日常診療に的確な根拠を与え得る。2015 年に韓国や台湾でも ADA が腸管型ベーチェット病患者に対して承認されており、本 study の新規性を担保するため、稀少疾患ゆえの困難な状況はあるが、症例登録を促進する必要がある。

E. 結論

本研究により BE 治療における抗 TNF- 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

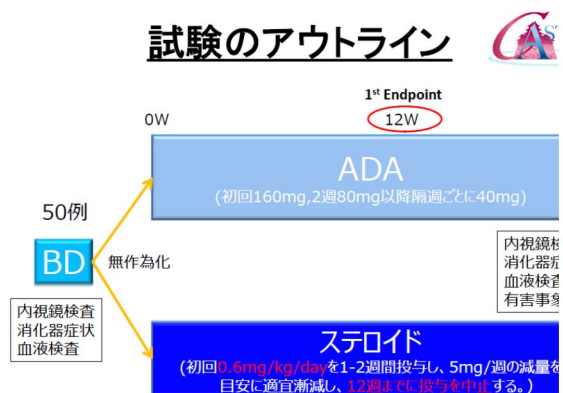
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



的確な診断・治療の確立プロジェクト 治療面から

研究分担者 中野雅 北里大学北里研究所病院 消化器内科 部長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩し、様々な治療法の出現が実臨床の場に多大な恩恵をもたらしている。その一方で治療法ごとの適切な症例選択、最適な投与時期・投与方法などの決定が重要な課題となっている。的確な治療法を確立するためのエビデンスの構築を目指して多施設共同の臨床研究を行っている。特に潰瘍性大腸炎に対して インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study 投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み (PROMPT study 改め ULTIMATE study) カプセル化された漢方薬青薫の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証についての臨床研究を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

共同研究者

日比紀文（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（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）

長沼誠（慶應義塾大学医学部消化器内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）ならびにクローン病（CD）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗 TNF 抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療の選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用することが現在求められている。本プロジェクトでは UC ならびに CD に対する的確な治療法の確立のためのエビデンスを創出することを目的としている。

B. 研究方法

インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study

インフリキシマブ（IFX）継続投与によって寛解が維持され（維持期間は問わず）、ステロイド治療からの離脱および粘膜治癒を達成している UC 患者を対象として、IFX 治療中止もしくは継続の割り付けを行い、48 週後の寛解維持率を 2 群間で比較検討し、IFX 治療中止の妥当性および IFX 治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study 改め ULTIMATE study

近年、IFX 投与中に二次無効となった炎症性腸疾患症例では IFX の血中濃度が低下していることが示されている。特に急性期重症 UC においては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要である。早期の IFX 血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症

例で血中濃度が維持あるいは低下しているかは明らかでなかったが、投与開始早期（投与後 1-2 週）の血清 IFX 濃度とその減少がその後の有効性予測（投与後 14 週）に有用であるかどうかを検討する。

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

UC に対する漢方薬青黛の有効性は経験的に知られているが、これまでに科学的に有効性が実証された報告はない。先行研究 20 症例（投与量 2g/日）の検討で、改善率は 65%、有害事象は軽度の肝障害 2 例のみで、寛解導入治療における有効性ならびに安全性が確認された。より少量での有効性を検討するため 3 段階の容量設定（0.5g/日、1g/日、2g/日）を行い、8 週後の有効率を主要評価項目とするプラセボをコントロールに置いた二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

（倫理面への配慮）

前述の研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study

目標症例数 200 例（IFX 治療継続群 100 例、IFX 治療中止群 100 例）のうち 2017 年 1 月 17 日現在 21 施設から 83 症例の登録（そのうちすでに割付された症例が 42 症例（IFX 治療継続群 20 例、IFX 治療中止群 22 例））が得られた。精力的に登録奨励を行なっているものの目標症例数へ未到達のため、試験登録期間を半年間延長（2017 年 7 月 30 日まで）した。

投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study 改め ULTIMATE study

投与開始早期（投与後 2 週）の IFX 濃度がその後の有効性予測（投与後 14 週）に有用であることを報告した（Kobayashi T, Suzuki Y et al. J Gastroenterol 2015）。さらに超早期の血中濃度

ならびにその傾きに便中 IFX 濃度を加えてより早期かつ正確な予測を可能にするための研究

（ULTIMATE study）を進めている。研究組織の構築とプロトコール作成を行い、現在研究開始準備中である。便中 IFX 濃度測定系の validation が終了すれば、参加予定施設数 10 施設、目標症例数 50 例の予定で開始予定である。

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

目標症例数 120 例（プラセボ群、0.5g/日投与群、1.0g/日投与群、2.0g/日投与群の各群 30 例ずつ）のうち 2017 年 1 月 11 日現在 86 例の登録を得たが、2016 年 12 月 27 日付の厚生労働省医薬・生活局からの通達（本試験と直接関係する症例ではないが、青黛を摂取した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症（PAH）が複数例発現）を受けて、被験者への安全を最優先し 2017 年 1 月 11 日以降の新規登録を中止することとした。すでに投与が終了している症例の PAH 発症に関しては、被験者へのアンケート調査を中心に慎重な経過観察を行う。

D. 考察

HAYABUSA study に関しては現在登録継続中である。ULTIMATE study に関しては研究開始準備中である。漢方薬青黛の臨床研究は中止となったが、安全性の評価に加えて投与終了症例のデータ解析を行い、検証試験をふまえた新たな臨床試験開始の妥当性について検討する予定である。

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

カプセル化された漢方薬青蘗の潰瘍性大腸炎に対する有用性と安全性の検証

本試験と直接関係する症例ではないが、青蘗を摂取した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症（PAH）が複数例発現（2016年12月27日付の厚生労働省医薬・生活局からの通達）したことを受けて、2017年1月11日以降の新規登録を中止することとした。

G. 研究発表

1. 論文発表

Okabayashi S, Kobayashi T [corresponding author], Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T. Steroid-refractory extensive enteritis complicated with ulcerative colitis successfully treated with adalimumab. *Intest Res* In Press 2017

Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Scientific Reports* Oct 13(6) 35014 2016

Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, Ohtsu K, Matsui T, Hibi T. Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phlebosclerosis: results from a large-scale nationwide survey. *J Gastroenterol* May 4 1218-9 2016

Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Osaki K, Watanabe M, Hibi T. First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled

trial and its post-hoc analysis. *J Gastroenterol* Mar;51(3) 241-51 2016

Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc* Sep;26(5) 665-72 2016

小林 拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野 雅、日比紀文 特集 難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療戦略を考える！ チオプリン系免疫調節薬による難治性潰瘍性大腸炎の治療戦略 *IBD Research* 10(2) 85(13)-89(17) 2016

加藤麻由子、小林 拓、和田由加利、森ただえ、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高張性腸管洗浄剤（モビブレップ®）の受容性、有効性、安全性の検討 *日本大腸検査学会雑誌* 32（2）27(91)-34(98) 2016
水谷洋祐、中野 雅、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、小林 拓、樋口 肇、常松 令、芹澤 宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、鈴木慶一、森永正二郎 十二指腸粘膜下腫瘍との鑑別が困難であった Gastric mucosal prolapse polyp の1例 *日本消化器内視鏡学会関東支部機関誌* 88（1）106-107 2016 2016

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 2015

Hirata E1, Shimizu S, Umeda S, Kobayashi T, Nakano M, Higuchi H, Serizawa H, Iwasaki N,

Morinaga S, Tsunematsu S.
Hepatocyte nuclear factor 1 -inactivated
hepatocellular adenomatosis in a patient with
maturity-onset diabetes of the young type 3:
case report and literature review.

NihonShokakibyogakkaiZasshi.9 1696-704
2015

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 116(4)

565-568 2015

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) Medicina 52(10)

1714-1716 2015

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 19(1) 70-77 2015

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

115(6) 956-959 2015

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 Endoscopy 57

820 2015

日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井上
詠 腸管パ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 57
820 2015

日比紀文、久松理一、小林 拓、中野 雅、井
上 詠 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 270(2)

106-111 2015

Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T,
Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K,
Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N,
Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified
bowel preparation regimen for use in
second-generation colon capsule endoscopy in
patients with ulcerative colitis.

Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T,
Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K,
Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N,
Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Dig Endosc
26 巻 5 号 665-672

2014

Kobayashi T and Hibi T Ulcerative colitis:
Which makes patients happier, surgery or
anti-TNF? Nat Rev Gastroenterol Hepatol 11
巻 5 号 272-273 2014

Yokoyama Y*, Matsuoka K*, Kobayashi
T*[*First authorship shared], Sawada K,
Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka
M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki
H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, 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 巻 9 号 981-991
2014

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 12014

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 薬局 65 巻 9 号
2426-2430 2014

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

Rheumatology Clinical Research
3 巻 2 号 78-82 2014

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 巻 1 号 37-42 2014

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 巻 3 号
311-315 2014

2. 学会発表

Maria Carla Tablante , Taku Kobayashi ,
Takahiko Toyonaga , Satoshi Kuronuma , Osamu
Takeuchi , Masaru Nakano , Eiko Saito , Satoko
Umeda , Jose Sollano , Toshifumi Hibi : The role
of NLRP3 in the regulation of IL10 expression
in gut macrophages APDW 2016 神戸 2016 年 11
月 3 日

尾崎 良、小林 拓、齊藤詠子、豊永貴彦、岡
林慎二、梅田智子、中野 雅、森永正二郎、日比
紀文 潰瘍性大腸炎における大腸内視鏡下生検組
織による臨床的再燃予測 第 34 回 日本大腸検査
学会総会 東京 2016 年 10 月 8 日

岡林慎二、小林 拓、尾崎 良、梅田智子、豊
永貴彦、齊藤詠子、中野 雅、田中淳一、日比紀
文、

森永正二郎 線維筋痛症が先行した、非典型臨床
経過を呈したクローン病の 1 例 第 44 回日本臨床
免疫学会総会 東京 2016 年 9 月 8 日 八木澤啓司、
齊藤詠子、小林 拓、尾崎 良、岡林慎二、梅田
智子、豊永貴彦、中野 雅、松原 肇、日比紀文
潰瘍性大腸炎患者への局所製剤使用アドヒア
ランスと治療成績 第 7 回日本炎症性腸疾患学
術集会 京都 2016 年 7 月 10 日

梅田智子、小林 拓、豊永貴彦、齊藤詠子、
中野 雅、常松 令、日比紀文 腸管スピロヘータ
症を合併した IBD5 例の検討 第 7 回日本炎症性腸
疾患学会学術集会 京都

2016 年 7 月 10 日

梅田智子、中野 雅、小林 拓、中里圭宏、日
比紀文 クローン病遠位回腸病変の検索における
細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第
102 回日本消化器内視鏡学会関東支部例会 東京
2016 年 6 月 11 日

中野 雅、小林 拓、中里圭宏、梅田智子、豊
永貴彦、齊藤詠子、芹澤 宏、渡辺憲明、日比紀
文 クローン病遠位回腸病変検索のための MR エ
ンテログラフィーと PCF-PQ260L 使用大腸鏡併用
の試み 第 91 回日本消化器内視鏡学会総会 第 91
回日本消化器内視鏡学会総会 東京 2016 年 5 月
12 日

豊永貴彦、小林 拓、日比紀文 潰瘍性大腸炎の
病勢モニタリングにおける S100A12 測定の有用性
第 102 回日本消化器病学会総会 東京 2016 年 4 月
23 日

小林 拓、中野 雅、日比紀文 炎症性腸疾患に
おけるインフリキシマブ血中濃度測定と最適化
第 102 回日本消化器病学会総会 東京 2016 年 4 月
21 日

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 年 10 月 10 日

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、齊藤 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 年 10 月 23 日

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 年 10 月 23 日

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 年 6 月 13 日

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 年 6 月 6 日

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 8 9 回日本消化器内視鏡学会名古屋 2015 年 5 月 29 日

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 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015 年 4 月 24 日

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薬使用の実態 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会 TKP ガーデンシティ品川 2014 年 12 月 14 日
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 広汎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 TKP ガーデンシティ品川 2014 年 12 月 14 日

加藤麻由子, 小林拓, 和田由加利, 森 ただえ, 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 TKP ガーデンシティ品川 2014 年 12 月 14 日
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 シェーンバッハ・サボー 2014 年 12 月 7 日

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 ホテル東京ガーデンパレス 2014 年 11 月 15 日

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 ソラシティカンファレンス御茶ノ水 2014 年 10 月 4 日

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 帝京大学霞ヶ関キャンパス 2014 年 9 月 6 日

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 87 回日本消化器内視鏡学会総会 マリンメッセ福岡 2014 年 5 月 15 日

細江直樹, 中野雅, 緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患者に対する大腸カプセル内視鏡の前処置法モサプリドの効果 第 100 回日本消化器病学会総会 東京国際フォーラム 2014 年 4 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

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：平成 27 年度に活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1g、1 日 2g）を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性を明らかにすることを目的に、探索的に前向き臨床試験を行い、成果を報告した。現在平成 27 年度の成果を踏まえた、多施設共同による無作為二重盲検試験を施行しており、平成 28 年 12 月までに約 70% の症例登録が終了している。

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、福田知広、野村絵奈、吉松祐介、吉田康佑、南木康作、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）、久松理一（杏林大学）、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）

日 2g) を 8 週間投与経口投与した際の安全性、臨床的有用性を明らかにすることを目的に、探索的に前向き臨床試験を行い、難治例を含めた症例に対して、約 70% で臨床的有効であることを報告した(Digestion 2016)。一方で先行探索試験において、高い有効性が確認されるとともに、約 10% の軽度の肝機能障害を有する問題点が確認され、より少量投与における臨床的有効性を検証する必要があると考えた。今回活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛を 1 日 0.5g、1g、2g 使用した際の有効性についてプラセボ群と比較する多施設共同二重盲検比較試験を計画し、有効性と安全性の観点から潰瘍性大腸炎に対する青黛の至適量を明らかにすることを目的とする。

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 α 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。平成 27 年度に、活動性潰瘍性大腸炎患者に対して青黛 1 日 2 回（1 回 1g、1

B. 研究方法

活動性潰瘍性大腸炎患者を対象に、青黛カプセル 1 日 2g、1g、0.5g またはプラセボを 8 週間投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした多施設共同・二重盲検・前向き・無作為割付試験を行う。

【評価項目】

(1) 試験開始後 8 週目における有効率

「有効」の定義： Mayo スコア 3 点以上かつ 30% 以上低下、かつ血便サブスコア

1 点以上の低下または血便サブスコアが 0 か 1

(2) 副次的評価項目

- 1) 8 週目における寛解率
- 2) 8 週目における Mayo スコアの推移
- 3) 8 週目における内視鏡的寛解率
- 4) 4, 8 週目における partial Mayo スコアの推移
- 5) 4, 8 週目における Lichtiger スコアの推移
- 6) 8 週目における便潜血定量の推移
- 7) 8 週目における便中カルプロテクチン値の推移
- 8) 試験期間中の安全性

(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

本試験は平成 27 年 9-10 月に慶應義塾大学医学部にて研究計画書を作成し、プロトコル委員による修正を 11-12 月にかけて行い、平成 28 年 2 月に倫理委員会の承認を得て、平成

28 年 3 月に第 1 例目の登録を開始した。その後、平成 28 年 12 月までに 28 施設において倫理委員会の承認が得られ、21 施設より 86 例（目標症例 120 例）の登録がされている。今後 2017 年 4 月頃までに目標登録を終了させ、その成果を報告予定である。

D. 考察

青黛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。先行研究により、科学的に有効性、安全性を検証することが可能となった。現在適切な容量を検討するために、多施設共同による無作為二重盲検比較試験が行われ、その成果は平成 29 年上半期に得られると考えている。一方で、本試験とは関係なく、自主的に青黛を購入し服用した患者において、肺動脈性高血圧症の副作用が発生していることも明らかになっており、今後研究班と連携を取りながら、副作用を中心とした実態調査を行う予定である。

E. 結論

活動性潰瘍性大腸炎患者に対する青黛治療の安全性と有効性および至適量を検証する臨床研究を行っている。青黛は難治性潰瘍性大腸炎の治療の 1 つのオプションとして期待されるとともに、安全性については今後の前向き調査により明らかにしていく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

青黛を摂取した潰瘍性大腸炎患者において、青黛の摂取と因果関係の否定できない肺動脈性肺高血圧症が発現した症例が複数例存在することが判明し、平成 28 年 12 月に厚生労働省より、注意喚起の連絡がされた。これを踏まえ、各研究施設代表責任者に対して、皆様の施設で現在臨床試験に参加している患者さん、自己購入で青黛を使用されている患者に対しては青黛により肺動脈性肺高血圧症が生じる可能性があること、肺動脈性肺高血圧症が疑われる場合には青黛の摂取を

中止させ適切な処理を行うことを注意喚起する旨を通達した。

2. 実用新案登録 特になし

3. その他
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Takeshita K, Takeshita T, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hisamatsu T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study. Digestion 2016 93(3):193-201.
2. Sugimoto S, Naganuma M, Kanai T. Indole compounds may be promising medicines for ulcerative colitis. J Gastroenterol. 2016 51(9):853-61.
3. Naganuma M, Mizuno S, Nanki K, Sugimoto S, Tanai T. Recent trends and future directions for the medical treatment of ulcerative colitis. Clin J Gastroenterol. 2016;9(6):329-336.
4. 長沼誠、杉本真也、金井隆典 青黛 Intestine 2016; 20:380-384

2. 学会発表

1. 杉本真也、長沼誠、金井隆典 カプセル化した青黛の潰瘍性大腸炎の寛解導入における有用性 日本消化器病学会総会シンポジウム 2016.4.21
2. 福田知広、長沼誠、金井隆典 治療抵抗性・難治性潰瘍性大腸炎に対する青黛の有用性 JDDW 2016 パネルディスカッション 2016.11.3

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

8 . 的確な診断・治療の確立プロジェクト 診断面から

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 クロー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

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 バルーン小腸内視鏡が開発された本邦から、小腸内視鏡所見と MRE 所見の比較検討を行い、相補的検査法である両検査法を組み合わせた CD 小腸病変診断ストラテジーを構築し、至適治療方針につなげていく必要がある。また MRE により、どの程度 CD の（鑑別）診断が可能なのか、アトラス作成を通して検討していく。更に、現存する CD 内視鏡スコアには幾つかの課題が指摘されており、新 CD 小腸内視鏡スコアを作成し、その評価も行っていく。

B. 研究方法

- 1 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。
 - 2 MRE とバルーン小腸内視鏡を施行した症例の集積を feasibility study として行い、51 症例のエントリーを得た。2nd study は MRE と経肛門的バルーン小腸内視鏡を行った症例を、経肛門的バルーン小腸内視鏡の画像データを回腸終末部まで使用する群と深部回腸まで使用する群の 2 群にランダム化し、経肛門的バルーン小腸内視鏡の動画を内視鏡中央判定するデザインとすることとした。さらに一般医向け MRE アトラスの作成を行った。
- い
（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

1 平成 27 年 1 月、プロトコールを作成、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 年度では、第一段階 40 例の画像収集が終了、CCE-2 ビデオから判定した重症度スコアの項目の重みづけ、採用項目の統計学的な解析が終了し、スコアが完成した。

2 feasibility study の結果は、年齢 34.5 (±10.3) 歳、男性 38 例女性 13 例、罹病期間 6.25 (±9.2) 年、CRP0.10 (±1.75)mg/dl の臨床背景であった。MRE 前処置は 91.4% の症例がポリエチレングリコール液で、内服量 1000 (±300.6) cc であった。MRE での腸管拡張は右側結腸が 81.8% と最も良好で、バルーン小腸内視鏡の到達部位は会長中部が 41.7% で最多であった。新内視鏡スコアは SES-CD と相関を認めた ($r=0.62$)。今回検討した回腸終末部と回腸下部での MRE スコア (MaRIA score) と新内視鏡スコア (炎症スコアと変形スコア) の比較では、回腸下部の MaRIA スコアと新内視鏡炎症スコアの相関が不良であった ($r=0.26$, $P=0.078$)。MRE では、前処置液の大腸流出と MRE 撮影時の回腸位置移動による内視鏡との対比困難、バルーン小腸内視鏡では狭窄等による深部挿入困難が課題であった。さらに本研究をもとに一般医向け MRE アトラスを完成させた。

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重症度を判定する重症度スコアおよび、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作成する。重症度スコアが完成し、まず本スコアを広く公表することで、患者に優しい大腸カプセル内視鏡が普及されることが期待できる。

2 MRE アトラスにより、国内における MRE の普及に寄与して参りたい。feasibility study と 2nd study により新内視鏡スコア開発と CD 小腸モニタリング strategy の構築を行って参りたい。

E. 結論

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重症度を判定する重症度スコアおよび、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作成する。重症度スコアが完成し、まず本スコアを広く公表することで、患者に優しい大腸カプセル内視鏡が普及されることが期待できる。

2 本邦でしか実施できない 2nd study のプロトコールで、欧米が提唱する CD 小腸モニタリング strategy の有用性と課題を明らかにし、世界の CD 小腸モニタリング strategy を改革するとともに、臨床現場に有用な CD 新内視鏡スコアを開発して参りたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Hosoe N, Matsukawa S, Kanno Y, Naganuma M, Imaeda H, Ida Y, Tsuchiya Y, Hibi T, Ogata H, Kanai T.

Cross-sectional small intestinal surveillance of maintenance hemodialysis patients using video capsule endoscopy: SCHEMA study. *Endosc Int Open*. 2016 May;4(5):E589-96. Epub 2016 Apr 15.

Hosoe N, Watanabe K, Miyazaki T, Shimatani M, Wakamatsu T, Okazaki K, Esaki M, Matsumoto T, Abe T, Kanai T, Ohtsuka K, Watanabe M, Ikeda K, Tajiri H, Ohmiya N, Nakamura M, Goto H, Tsujikawa T, Ogata H. Evaluation of performance of the Omni mode for detecting video capsule endoscopy images: A multicenter randomized controlled trial.

Endosc Int Open. 2016 Aug;4(8):E878-82. Epub 2016 Aug 8.

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. October 27, 2015, Barcelona, Spain (Poster)

細江直樹, 宮永亮一, 南木康作, 中里圭宏, 水野慎大, 松岡克善, 長沼誠, 緒方晴彦, 金井隆典: 大腸カプセル内視鏡を使用した潰瘍性大腸炎粘膜治癒の評価. 第34回日本大腸検査学会総会 2016.10.8 シンポジウム 東京

2 渡辺憲治、竹内 健、長沼 誠: クローン病粘膜病変に対する MR enterography とバルーン小腸内視鏡の多施設共同前向き比較試験 Progress Study. 第102回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション3「IBD モニタリングツールをいかに使いこなすか?」2016年4月23日 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

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 (平成 26 年度 ~ 平成 28 年度)

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：欧米でクローン病小腸病変評価の主流となりつつある MRE と、本邦で開発されたバルーン小腸内視鏡の所見を比較し、相補的な画像診断法である両検査法により、クローン病診療の最適化に寄与するクローン病小腸病変モニタリングストラテジーを検討していく。MRE アトラスを作成により、MRE の国内普及に貢献すると共に、クローン病新小腸内視鏡スコア開発し世界に提案していく。

共同研究者

佐野弘治¹、末包剛久¹、渡部公彦²、細見周平²、湯川知洋²、鎌田紀子²、山上博一²、竹内 健³、石川ルミ子⁴、鈴木康夫³、矢野智則⁵、山本博徳⁵、長沼 誠⁶、金井隆典⁶、奥田茂男⁷、日比紀文⁸、大塚和朗⁹、北詰良雄¹⁰、渡辺 守⁹、別府剛志¹¹、平井郁仁¹¹、松井敏幸¹¹、櫻庭裕丈¹²、石黒 陽¹³、加藤真吾¹⁴、馬場重樹¹⁵、安藤 朗¹⁵、穂苅量太¹⁶、内山和彦¹⁷、高木智久¹⁷、内藤裕二¹⁷、桑木光太郎¹⁸、光山慶一¹⁸、長坂光夫¹⁹、大宮直木¹⁹、前本篤男²⁰、屋代香絵²¹、吉田篤史²²、遠藤 豊²²、上野文昭²²、村上義孝²³

大阪市立総合医療センター消化器内科¹、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学²、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科³、東邦大学医療センター佐倉病院放射線科⁴、自治医科大学消化器内科⁵、慶應義塾大学医学部消化器内科⁶、慶應義塾大学医学部放射線診断科⁷、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⁸、東京医科歯科大学消化器病態学⁹、東京医科歯科大学放射線科¹⁰、福岡大学筑紫病院消化器内科¹¹、弘前大学医学部消化器血液内科学講座¹²、国立病院機構弘前病院臨床研究部¹³、埼玉医科大学総合医療センター消化器肝臓内科¹⁴、滋賀医科大学消化器内科¹⁵、防衛医科大学校消化器内科¹⁶、京都府立医科大学消化器内科¹⁷、久留米大学医学部内

科学講座消化器内科部門炎症性腸疾患センター¹⁸、藤田保健衛生大学消化器内科¹⁹、札幌東徳洲会病院 IBD センター²⁰、大船中央病院放射線科²¹、大船中央病院消化器 IBD センター²²、東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野²³

A. 研究目的

クローン病(CD)小腸病変に対する画像診断は、欧米ではMRI(MRE)による評価が主流となっており、MRE と内視鏡所見の相関性に関する報告やMREを含んだCD disability indexなどが出てきている。クローン病小腸病変は大腸病変に比べ、臨床的活動性や炎症反応値との相関性が低く、その掌握には緻密な画像診断を要する。また近年関心が高まっている粘膜治癒がMREでどの程度正確に評価できるのかにも検討の余地がある。

バルーン小腸内視鏡が開発された本邦から、小腸内視鏡所見とMRE所見の比較検討を行い、相補的検査法である両検査法を組み合わせたCD小腸病変診断ストラテジーを構築し、至適治療方針につなげていく必要がある。またMREにより、どの程度CDの(鑑別)診断が可能なのか、アトラス作成を通して検討していく。更に、現存するCD内視鏡スコアには幾つかの課題が指摘されており、新CD小腸内視鏡スコアを作成し、その評価も行っていく。これらの取組は、CD患者の入院や手術の責任病変であることが多いCD小腸病変の

適切なコントロールに寄与し、厚生労働行政的にも意義ある課題である。

B. 研究方法

UMIN 登録 (UMIN000011250) を行い、2013 年末より各施設で MRE とバルーン小腸内視鏡を施行した症例の集積を feasibility study として行い、51 症例のエントリーを得た。feasibility study の結果をもとに、次相 2nd study のプロトコル立案のための Study Group Meeting を開催した。2nd study も多施設共同研究で、MRE と経肛門的バルーン小腸内視鏡を行った症例を、経肛門的バルーン小腸内視鏡の画像データを回腸終末部まで使用する群と深部回腸まで使用する群の 2 群にランダム化し、経肛門的バルーン小腸内視鏡の動画を内視鏡中央判定するデザインとすることとした。この 2nd Study のなかで、新内視鏡スコアの validation も医療統計専門家 (村上義孝教授) 指導のもと行うこととした。

一般医向け MRE アトラスの作成を行った。このアトラスは、国内 MRE の新規導入・普及に寄与し、初学者にも理解し易い内容で、MRE 新規導入を検討している施設の放射線科医や放射線技師にとっても有益な内容となった。国内に存在する MRE 関係の書籍のなかで最高の内容になったと言える。

(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

feasibility study の結果は、年齢 34.5 (±10.3) 歳、男性 38 例女性 13 例、罹病期間 6.25 (±9.2) 年、CRP0.10 (±1.75)mg/dl の臨床背景であった。MRE 前処置は 91.4% の症例がポリエチレングリコール液で、内服量 1000 (±300.6) cc であった。MRE での腸管拡張は右側結腸が 81.8% と最も良好で、バルーン小腸内視鏡の到達部位は会長中部が 41.7% で最多であった。新内視鏡スコアは

SES-CD と相関を認めた ($r=0.62$)。今回検討した回腸終末部と回腸下部での MRE スコア (MaRIA score) と新内視鏡スコア (炎症スコアと変形スコア) の比較では、回腸下部の MaRIA スコアと新内視鏡炎症スコアの相関が不良であった ($r=0.26$, $P=0.078$)。MRE では、前処置液の大腸流出と MRE 撮影時の回腸位置移動による内視鏡との対比困難、バルーン小腸内視鏡では狭窄等による深部挿入困難が課題であった。

MRE アトラスの内容は下記の通りとなった。

発刊にあたって	鈴木康夫
序文	渡辺憲治
・ MRE 検査法の解説	
1. MRI の基本	北詰良雄
2. MRE の変遷	北詰良雄
3. MR enteroclysis	前本篤男
4. MRE の前処置	北詰良雄
5. MRE の撮像法	奥田茂男
6. MRE の所見解説	奥田茂男
7. MRE の評価法	奥田茂男
・ クロウン病診療における MRE の位置付け	長沼 誠
・ クロウン病に特徴的な MRE 所見	大塚和朗
・ 他疾患の MRE (MRI) 所見	渡辺憲治
・ 他の画像診断法	
1. 小腸造影検査	平井郁仁
2. 腹部超音波検査	畠 二郎
3. CT enterography	竹内 健
・ クロウン病肛門周囲病変に対する骨盤 MRI と CT	奥田茂男
・ FAQ	矢野智則

作成協力者

兵庫医科大学炎症性腸疾患外科 池内浩基
 弘前大学 消化器血液内科学 櫻庭 裕丈
 埼玉県立小児医療センター 総合診療科

原 朋子
滋賀医科大学 消化器内科
馬場 重樹川
崎医科大学 検査診断学 内視鏡・超音波部門
畠 二郎
札幌東徳洲会病院 IBD センター
前本 篤男
大船中央病院 放射線科
屋代 香絵
大船中央病院 消化器・IBD センター
吉田 篤史
防衛医科大学校 消化器内科
渡辺 知佳子
穂苅 量太

クローン病 MR enterography (MRE) アトラス

D. 考察

MRE アトラスにより、国内における MRE の普及に寄与して参りたい。feasibility study と 2nd study により新内視鏡スコア開発と CD 小腸モニタリング strategy の構築を行って参りたい。

E. 結論

本邦でしか実施できない 2nd study のプロトコールで、欧米が提唱する CD 小腸モニタリング strategy の有用性と課題を明らかにし、世界の CD 小腸モニタリング strategy を改革するとともに、臨床現場に有用な CD 新内視鏡スコアを開発して参りたい。

に、臨床現場に有用な CD 新内視鏡スコアを開発して参りたい。

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、竹内 健、長沼 誠：クローン病粘膜病変に対する MR enterography とバルーン小腸内視鏡の多施設共同前向き比較試験 Progress Study. 第 102 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション 3「IBD モニタリングツールをいかに使いこなすか？」2016 年 4 月 23 日 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

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・血管外科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患における癌サーベイランス法の確立を目的に、潰瘍性大腸炎に関しては2つのランダム化比較試験と1つの多施設後方視研究、クローン病に関しては1つの前向き研究を行った。狙撃生検とランダム生検の比較では腫瘍発見数がほぼ同等であることが示された。また、NBIと色素内視鏡のランダム化比較試験も症例集積とサーベイランス内視鏡はすでに行われ最終解析中である。多施設後方視研究は大腸手術症例を対象とし400症例以上の集積が行われ解析が行なわれている。クローン病の直腸肛門病変を有する症例では癌の発生が5.1%にみられ、サーベイランスが重要であることが示された。狙撃生検とランダム生検の比較試験に関してはすでに英文誌 Gastroenterology 誌に報告されたが、その他の試験も今後英文誌に投稿予定である。

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（慶應義塾大学刈り草センター）

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（札幌医科大学消化器内科学講座）

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）

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）

渡辺憲治（大阪市立総合医療センター消化器内科）

佐野弘治（大阪市立総合医療センター消化器内科）

末包剛久（大阪市立総合医療センター消化器内科）

猿田雅之（東京慈恵会医科大学消化器内科）

斎藤彰一（東京慈恵会医科大学内視鏡科）

田尻久雄（東京慈恵会医科大学消化器内科）

西山宗希（広島大学内視鏡診療科）

岡 志郎（広島大学内視鏡診療科）

嶋本文雄（広島大学人間文化学部健康科学科病態病理学）

竹内 健（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科）

大宮直木（藤田保健衛生大学消化器内科）

藤井茂彦（京都桂病院消化器内科）

柿本一城（大阪医科大学第二内科）

岡田俊彦（大阪医科大学第二内科）

井上拓也（大阪医科大学第二内科）

細見周平（大阪市立大学消化器内科学）

湯川知洋(大阪市立大学消化器内科学)
 鎌田紀子(大阪市立大学消化器内科学)
 山上博一(大阪市立大学消化器内科学)
 西下正和(正啓会 西下胃腸病院)
 福知 工(済生会中津病院消化器内科)
 櫻井俊治(近畿大学消化器内科)
 榎田博史(近畿大学消化器内科)
 樋田信幸(兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座)
 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)
 前畠裕司(九州大学病態機能内科学)
 岡本康治(九州大学病態機能内科学)
 江崎幹宏(九州大学病態機能内科学)
 後藤英世(高野病院消化器内科)
 野崎良一(高野病院消化器内科)
 川野伶緒(山口大学医学部附属病院臨床研究センター)
 小金井一隆(横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター)
 舟山裕士(仙台赤十字病院外科)
 根津理一郎(西宮市立中央病院外科)
 佐々木 巖(みやぎ健診プラザ)
 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

炎症性腸疾患において消化管の癌サーベイランス法の確立は非常に重要な課題である。潰瘍性大腸炎においては大腸癌の発見方法として dysplasia を見つけることが重要であるが、生検方法やその観察方法に関してはまだ確立していない。クローン病の消化管癌の早期発見方法は確立していないが本邦では直腸肛門部の癌が多いことが報告されている。

そこで以下の4つのプロジェクトを行い炎症性腸疾患の癌サーベイランス法の確立を目的に研究を行った。

- 1 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立
- 2 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)

3 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

4 Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討

B. 研究方法

1 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

潰瘍性大腸炎のサーベイランス内視鏡症例を対象に狙撃生検群とランダム生検を比較するランダム化比較試験を行った。

2 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)

潰瘍性大腸炎のサーベイランス内視鏡症例を対象に Narrow Band Imaging(NBI) と色素内視鏡の2群を比較するランダム化比較試験を行った。

3 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

多施設から後方視的に潰瘍性大腸炎癌合併の外科手術症例の集積を行い解析を行った。

4 Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討

クローン病直腸肛門病変合併症例を対象に1年に1回麻酔科生検または大腸内視鏡によるサーベイランスを行い前向きにデータを集積した。

(倫理面への配慮)

いずれも倫理審査を経たのちに、前向き試験に関しては適切な説明の元、同意を得て行った。

C. 研究結果

1 潰瘍性大腸炎に対する癌サーベイランス法の確立

52施設より246症例の登録があり、狙撃群114症例、ランダム群107症例が最終解析の対象となった。1回の大腸内視鏡あたりの腫瘍性病変発見生検数は狙撃生検群0.211個、ラン

ダム生検群 0.168 個であり、1 回の大腸内視鏡あたりの腫瘍性病変発見患者数は狙撃群 13 人(11.4%)、ランダム群 10 人(9.3%)であった。狙撃生検群とランダム生検群で主要評価項目である腫瘍性病変発見数はほぼ同等であることが示された。この成果は Gastroenterology 誌に発表され、また当該号の表紙に採用された。

2 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)

2015 年 10 月時点で 263 例を集積し、症例登録を終了した。2015 年 12 月に全症例の内視鏡検査が終了し、最終解析が現在行われており、今後英文誌への投稿が予定されている。

3 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

本年度は倫理承認がおり、10 施設から潰瘍性大腸炎合併大腸癌または dysplasia 計 400 症例以上のデータが集積され、解析を行っている。今後のサーベイランス方法や手術方法を決定する上で重要な結果が得られることが期待される。

4 Crohn 病に合併した大腸癌の surveillance program 確立の検討

10 年以上直腸肛門病変を有するクローン病症例では麻酔科の生検および大腸内視鏡による生検で 5.1%に癌が発見された。今後プロスペクティブに症例の追跡を行っていく予定である。

D. 考察

潰瘍性大腸炎の癌サーベイランスに関する二つのランダム化試験はいずれも潰瘍性大腸炎における腫瘍性病変発見方法に関するランダム化比較試験であり今後の診療方法やガイドラインをも変えうる重要な試験である。一方でこれらの成果は専門施設における成果であり、この内容がそのまま一般施設においても外装し一般化できるかどうかは今後の課題であると考えられた。また、クローン病に関し

ては 10 年以上直腸肛門病変を有するクローン病症例では癌合併例があることが示されたが、その早期発見方法に関しては今後の課題であると考えられた。

E. 結論

炎症性腸疾患の癌サーベイランスに関し、潰瘍性大腸炎に関しては 2 つのランダム化比較試験と 1 つの多施設後方視研究、クローン病に関しては前向き研究を行った。特に狙撃生検とランダム生検を比較したランダム化比較試験では世界で初めて直接比較が行われ、両群共に腫瘍性病変の検出率はほぼ同等であることが示された。その他の試験も成果が報告され今後英文誌に報告を予定している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.

Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. Gastroenterology 151(6) 1122-1130 2016

2 Anzai H, Hata K, Ishihara S, Osada T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Watanabe T Caution against the resect-and-discard strategy for dysplastic polyps in ulcerative colitis Am J Gastroenterol In press 2016

3 Hata 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 28(3) 260-5 2016

4 Hata 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

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

6 Shinagawa T, Hata K, Watanabe T Hepatic Portal Venous Gas After Colonoscopy for Ulcerative Colitis: A Case Report J Crohns Colitis 9(11) 1058-9 2015

7 畑 啓介, 石原 聡一郎, 渡邊 聡明 Colitis associated cancer の診断と治療の最前線 日本消化器病学会雑誌 113(3) 430-438 2016

8 岸川 純子, 風間 伸介, 畑 啓介, 安西 紘幸, 小澤 毅士, 山口 博紀, 石原 聡一郎, 須並 英二, 北山 丈二, 渡邊 聡明 colitic cancer 早期発見, 診断のためのサーベイランス法ランダム生検と狙撃生検の比較 胃と腸 49(10) 1479-1486 2014

9 飯田 祐基, 風間 伸介, 石原 聡一郎, 須並 英二, 渡邊 聡明 炎症性腸疾患 (IBD) 癌化とサーベイランス 成人病と生活習慣病 44(3) 299-304 2014

2. 学会発表

1 Watanabe T Surveillance colonoscopy for ulcerative colitis-associated neoplasia Asian Pacific Digestive Week 2016 Kobe 2016年11月4日

2 Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Kiyomatsu T,

Kawai K, Nozawa H, Ishihara S, Watanabe T Surveillance colonoscopy in Japan The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis Kyoto 2016年7月8日

3 Watanabe T Advances in endoscopic detection of dysplasia in IBD American Society for Colorectal Surgeon Los Angeles 2016年4月30日

4 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

5 Anzai H, Kazama S, Kiyomatsu T, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Hata K, Kawai K, Yamaguchi H, Nozawa H, Kanazawa T, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T Effectiveness of 34-year surveillance colonoscopy program for long-standing ulcerative colitis in a single institution 2014 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference Orlando 2014年12月5日

6 Ishii H, Hata K, Kazama S, Shuno Y, Kawai K, Ishihara S, Sunami E, Watanabe T Long-term functional outcomes and quality of life in patients with ulcerative colitis who underwent hand-sewn or stapled ileal pouch-anal anastomosis. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis Seoul 2014年6月21日

7 畑啓介, 岸川 純子, 安西 紘幸, 室野 浩司, 佐々木 和人, 安田 幸嗣, 西川 武司, 大谷 研介, 田中 敏明, 清松 知充, 川合 一茂, 野澤 宏彰, 石原 聡一郎, 渡邊 聡明 潰瘍性大腸炎癌サーベイランスと Sporadic adenoma 第71回日本大腸肛門病学会学術集会 伊勢 2016年11月18日

8 畑 啓介, 安西 紘幸, 渡邊 聡明 手術症例

からみた Colitic cancer の多発率と術前認識
 率：多施設共同レトロスペクティブ研究 JDDW
 2016 神戸 2016 年 11 月 3 日

9 品川貴秀、畑啓介、岸川純子、安西紘幸、室
 野浩司、大谷研介、西川武司、安田幸嗣、田中敏
 明、清松知充、川合一茂、野澤宏彰、石原聡一郎、
渡邊聡明 クロウン病における術後治療と累積再
 手術率の検討 第 7 回日本炎症性腸疾患学会学術
 集会 京都 2016 年 7 月 10 日

10 畑 啓介、岸川 純子、渡邊 聡明 潰瘍性大
 腸炎サーベイランスプログラムにおける腫瘍発
 生率およびリスクファクター 第 91 回日本消化器
 内視鏡学会総会 東京 2016 年 5 月 12 日

11 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

12 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

13 畑 啓介、風間伸介、岸川純子、安西紘幸、
 小澤毅士、石原聡一郎、須並英二、渡邊聡明 潰
 瘍性大腸炎併発大腸癌の検討およびその早期発
 見法 第 25 回日本消化器癌発生学会総会 博多
 2014 年 11 月 13 日

14 渡邊聡明 潰瘍性大腸炎、クロウン病におけ
 る発癌 その診断と治療 第 69 回日本大腸肛門病
 学会学術集会 横浜 2014 年 11 月 8 日

15 岸川純子、風間伸介、仁禮貴子、小沢毅士、石
 原聡一郎、須並英二、北山丈二、渡邊聡明 薬物療
 法の進歩に応じた炎症性腸疾患の外科治療 当科
 における潰瘍性大腸炎サーベイランス症例につ
 いての検討 第 114 回日本外科学会定期学術集会
 京都 2014 年 4 月 5 日 2 .

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
 (予定を含む)

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 (平成26年度～平成28年度)

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：潰瘍性大腸炎（UC）の慢性炎症に関連する腫瘍 colitic cancer/dysplasia (CC/D)の早期発見に寄与するサーベイランス内視鏡（UC-SC）は、患者数の多い欧米から色素（拡大）内視鏡の有用性等が報告されてきた。一方、本邦で開発された narrow band imaging (NBI)のUC-SCにおける有用性は示されていない。新型NBI発売を契機に、世界標準とされる全大腸色素内視鏡観察と全大腸NBI観察の2群による多施設共同前向きランダム化比較試験を行い、増加するUC-SCにおいて、高精度で高効率なSC法を検討することとした。

共同研究者

佐野弘治¹、末包剛久¹、猿田雅之²、斎藤彰一³、田尻久雄²、西山宗希⁴、岡志郎⁴、田中信治⁴、味岡洋一⁵、嶋本文雄⁶、竹内健⁷、鈴木康夫⁷、大宮直木⁸、藤井茂彦⁹、柿本一城¹⁰、岡田俊彦¹⁰、井上拓也¹⁰、細見周平¹¹、湯川知洋¹¹、鎌田紀子¹¹、山上博一¹¹、西下正和¹²、福知工¹³、櫻井俊治¹⁴、樫田博史¹⁴、樋田信幸¹⁵、平井郁仁¹⁶、松井敏幸¹⁶、前畠裕司¹⁷、岡本康治¹⁷、江崎幹宏¹⁷、後藤英世¹⁸、野崎良一¹⁸、川野伶緒¹⁹
大阪市立総合医療センター消化器内科¹、東京慈恵会医科大学消化器内科²、東京慈恵会医科大学内視鏡科³、広島大学内視鏡診療科⁴、新潟大学大学院医歯学総合研究科分子病態病理学⁵、県立広島大学人間文化学部健康科学科病態病理学⁶、東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科⁷、藤田保健衛生大学消化器内科⁸、京都桂病院消化器内科⁹、大阪医科大学第二内科¹⁰、大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学¹¹、正啓会 西下胃腸病院¹²、済生会中津病院消化器内科¹³、近畿大学消化器内科¹⁴、兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座内科学部門¹⁵、福岡大学筑紫病院消化器内科¹⁶、九州大学病態機能内科学¹⁷、高野会 高野病院消化器内科¹⁸、山口大学医学部附属病院臨床研究センター¹⁹

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）患者数の増加に伴い、腫瘍性病変発生リスクの高い高齢患者数も増加してきている。低分化腺癌や粘液癌など悪性度の高い腫瘍が発生する頻度が高い colitic cancer/dysplasia (CC/D)の早期発見による救命は、医療経済的、厚生労働行政的にも重要な課題である。

本邦の高い内視鏡技術を基盤として、真にUC患者にとって有益なサーベイランス（SC）法を確立するため、国内主要施設による多施設共同前向きランダム化比較試験を行う。現在世界のスタンダードとされる色素内視鏡観察に対する新システムによる narrow band imaging (NBI) 観察の非劣性試験を行う。狙撃生検による高精度かつ高効率なSC法の確立に対するエビデンスの供与を目指す。

B. 研究方法

年齢20歳以上の罹患年数7年以上の全大腸炎型ないし左側腸炎型で、部分Mayoスコア2以下のUC症例を対象に、インジゴカルミン散布による全大腸色素内視鏡観察群と全大腸NBI観察群に大阪市立大学医薬品食品効能評価センターのWEBランダム化割付けシステムを用いてランダム化

され、狙撃生検のみにてサーベイランス内視鏡を行う(下図)。内視鏡機器はオリンパス社製 EVIS LUCERA ELITE CF-HQ2901 を用い、病理は中央判定にて診断を行う。内視鏡医は、予め用意された所見アトラスを参照し、病変の形態や色素(拡大)内視鏡および NBI 観察所見を記録する。

非劣性マージン 10%等で必要症例数 260 例と設定した。罹病期間 7 年以上の全大腸炎型か左側腸炎型で部分 Mayo スコア 2 以下(内視鏡サブスコア 1 以下)を対象に全国 13 施設で行った(UMIN000013527)。狙撃生検を基本としたが必要に応じランダム生検も容認した。2 名の専門病理医が臨床情報不知で免疫組織化学染色併用にて病理診断を行った。主要評価項目は両群の腫瘍性病変検出率とした。なお、本研究は日本消化管学会の多施設研究助成を受けている。

(UMIN000013527)

(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 14 施設が参加し、2014 年 4 月から 2015 年 10 月まで 263 例が登録された。NBI 群 133 例、PCE 群 130 例にランダム化され、種々の臨床的背景、大腸癌家族歴、UC 関連腫瘍歴、内視鏡医経験年数などに両群で有意差はなかった。速報値の解析結果では、症例ベースの腫瘍性病変検出率は、NBI 群(22.1%)、PCE 群(14.7%)で有意差はなく($p=0.17$)、非劣性マージンの点でも NBI 群は PCE 群に劣らないと結論した。検体ベースの各病変数比較(NBI vs PCE)でも sporadic adenoma (14 vs 13, $p=1.00$)、low grade dysplasia (7 vs 3, $p=0.33$)、high grade dysplasia or cancer (6 vs 3, $p=0.50$) で有意差はなく、生検個数も 1.80/例 vs 1.85/例 ($p=0.88$) で有意差はなかったが、UC 関連腫瘍は NBI 群(7.1%)、PCE 群(3.3%)と NBI の検出率が高い傾向があった($p=0.08$)。総観察時間(11.9 vs 16.3 分: $p<0.01$)、総検査時間(17.2 vs 21.5 分:

$p<0.01$)は有意に NBI 群が短かった。腫瘍性病変の JNET 所見は、vessel pattern、surface pattern 共に type 2A と type 2B が主体であった。

D. 考察

第一世代の NBI では潰瘍性大腸炎サーベイランスに対して有用性を見いだせておらず、グローバルコンセンサス(SCENIC International Consensus, Gastroenterology 2015;148:639-651)でも否定的に記載されていたが、第二世代の NBI を用いた RCT で、今回世界で初めて有用性を客観的に証明した。また本邦の大腸内視鏡技術の高さも示す結果となった。

E. 結論

全大腸 NBI 観察のトレーニングを受けた医師は Mayo 内視鏡サブスコア 1 以下の症例に対して panchromoendoscopy に代わって、NBI-SC を行ってもよく、腫瘍性病変検出能は同等で、内視鏡検査時間は有意に短い。

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

Kenji Watanabe, Navigator Study Group: Comparison between newly-developed NBI and panchromoendoscopy for surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis: a prospective multicenter randomized controlled trial, Navigator Study.

1) 11th Congress of ECCO, oral presentation. March 19, 2016, Amsterdam (Best investigator-initiated study Abstract Award 2016)

2) DDW 2016 Session: ASGE Presidential

Plenary. May 23, 2016, San Diego, USA.

3) AOCC2016: Best abstract presentation.

July 8, 2016, 京都 (Best Abstract Award)

4) JDDW 2016 Integrated Program 1.(S) The current status and issue of colitic cancer.

November 2, 2016, 神戸

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

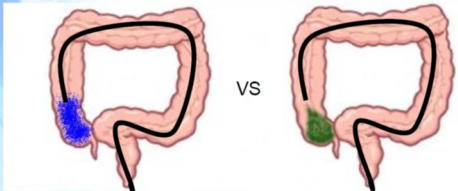
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Endoscopic methods




VS

PCE Group
Pancolonic spraying of Indigo carmine solution

NBI Group
Pancolonic NBI observation with focusing on "surface pattern"

Basically only targeted biopsy*
* If needed, random biopsy was allowed
e.g.; background mucosa surrounding CC/D for invisible flat dysplasia



潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後
- Crohn 病の直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する surveillance program の検討
平成 26-28 年度総括

研究分担者 杉田昭 横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター センター長

研究要旨

Crohn 病に合併する小腸、大腸癌は早期発見が困難で、結腸癌が多い欧米の報告と異なり、本邦では直腸肛門管（痔瘻癌を含む）を多く合併する。本症に合併した直腸、肛門管癌は早期発見が困難なため予後不良で、その改善には結腸癌発見のために作成された欧米の surveillance program ではなく、本研究班で施行した pilot study の結果を踏まえて直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断を目的とした surveillance program（案）を作成し、有症状例の診断手順とともに癌 surveillance program を平成 26 年度業績集に提示した（表 - 1）。対象とした 10 年以上経過した直腸、肛門病変（痔瘻を含む）をもつ Crohn 病症例を本研究班協力施設で集計して経年的に集積を継続したところ、最終的な登録症例は 477 例と増加してそのうち 23 例（5.1%）と高頻度に直腸肛門管の悪性腫瘍が診断され、内訳は直腸癌 18 例、痔瘻癌 3 例、直腸 group4 1 例、dysplasia1 例であった（診断法：大腸内視鏡検査が 10 例、麻酔下生検が 12 例。1 例で結果欠損）（表 - 2）。

Crohn 病の直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する本 surveillance program は有効と考えられ、今後は現在までに登録された症例について定期的に検査を継続してその有用性を検討する予定である。

共同研究者

二見喜太郎	福岡大学筑紫病院	外科
根津理一郎	西宮市立中央病院	外科
池内浩基	兵庫医科大学	炎症性腸疾患学講座外科部門
舟山裕士	仙台赤十字病院	外科
福島浩平	東北大学	胃腸外科
小金井一隆	横浜市立市民病院	炎症性腸疾患科
古川聡美	東京山手メディカルセンター	大腸肛門病センター
水島恒和	大阪大学	消化器外科
渡辺憲治	大阪市立大学	消化器内科
渡辺聡明	東京大学	腫瘍外科

治療後の予後を分析して特徴を明らかにして生

存率の向上のための指針を考案することを目的としている。

Crohn 病では相対危険度は高い小腸癌より併発患者数が多く、また進行癌で発見されることから予後が不良である大腸癌の早期診断に対する対策が必要である。本症に合併する大腸癌は、本邦では結腸癌が多い欧米と異なって、痔瘻癌を含む直腸、肛門管癌が多いことが重要な特徴であり、これらの疾患を対象にした癌 surveillance program を作成が必要である(1)。本研究班では pilot study の結果に基づいて、癌の合併を疑わせる有症状例の診断手順の作成に加え、本邦独自の直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）に対する癌 surveillance program（案）を作成した(2)（表

A. 研究目的

本研究は本邦での潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と

- 1)

本 surveillance program に参加している各施設での症例を更に集積してその有用性を検討する。

B. 研究方法

本研究班で作成した癌 surveillance program に基づいて対象患者を 10 年以上経過した直腸、肛門病変 (痔瘻を含む) をもつ Crohn 病症例 (直腸空置例を含む) とし、共同研修参加施設で直腸、肛門管病変部および痔瘻から生検、または細胞診を行って直腸肛門管癌の診断を行った。

(倫理面への配慮)

参加施設の症例を匿名化して結果を集積、分析した。

C. 研究結果

1. 癌診断率

本 surveillance program に基づいて検査が行われた Crohn 病症例は 447 例で、直腸肛門管の悪性腫瘍が 23 例 (5.1%) と後篇度に診断された (直腸癌 18 例、痔瘻癌 3 例、直腸 group 4 1 例、dysplasia 1 例) (表 - 2)。癌が発見された検査法は大腸内視鏡検査による生検、および全身または腰椎麻酔下生検がそれぞれ 10 例、12 例であった (1 例: 診断法記載欠損)。癌 surveillance program に記載されたように初回検査以降、繰り返した検査で直腸癌が発見された症例がみられた。

D. 考察

Crohn 病の直腸肛門管癌 (痔瘻癌を含む) に対する本 surveillance program は対象症例数が増加しても高頻度に癌が診断され、癌 surveillance として有効と考えられた。今回の検討では MRI は本 surveillance program での癌発見に有用な手法との結論は得られなかったが、頻度の高い粘液癌には有用な検査であり、検査を継続して検討することとする。検査の継続により癌が診断された症例があることから、今後は現在までに登録された症例について本 program に記載されているように定期的に検査を継続してその有用性を検討する予定である。

E. 結論

Crohn 病の直腸肛門管癌 (痔瘻癌を含む) に対する本 surveillance program は癌 surveillance として有効と考えられた。今後は更に多くの症例での本 surveillance program の有効性の検証が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G: 研究報告

1. 学会発表

- Sugita A, Futami K, Nezu R, et al: The Analysis of colorectal cancer with Crohn ' s Disease and pilot study of cancer surveillance by multicenter analysis in Japan. ASCRS Annual Scientific Meeting. 5/17-21 2014 Hollywood Florida,
- Sugita A: Cancer surveillance in IBD. 15th Asia Pacific Federation of Coloproctology Congress 10/5-7 2015 Melbourne,

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

I. 文献

- 1) 杉田昭: 潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 - 第 4 報 - . 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. 平成 20 年度総括、分担研究報告書. P52-54
- 2) 杉田昭: 潰瘍性大腸炎、Crohn 病に合併した小腸、大腸癌の特徴と予後 - 第 10 報 - . 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. 平成 26 年度総括、分担研究報告書. P117-119

表 - 1 クロウン病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の診断指針と
癌サーベイランスプログラム（案）

1. 目的

クロウン病に合併する直腸肛門管癌（痔瘻癌を含む）の早期診断を目的として有症状例の診断手順、および癌サーベイランスプログラム(*)を提示する。

2. 有症状例の診断手順

長期経過した痔瘻を含む直腸肛門管病変（空置直腸を含む）をもち、下血、狭窄、疼痛、粘液の増加などの臨床症状の変化のあるクロウン病症例に対しては、癌合併の可能性を考慮して直腸肛門診察、積極的な分泌物の細胞診や大腸内視鏡検査または麻酔下での生検、腫瘍マーカー検査、骨盤 CT 検査または骨盤 MRIなどを考慮する。

3. 癌サーベイランスプログラム

<対象>

- 直腸、肛門管に潰瘍、狭窄、痔瘻などの病変を 10 年以上、認める
クロウン病症例（直腸空置例を含む）

<方法>

- 癌のサーベイランスを目的として臨床症状の有無にかかわらず、原則として 1 年毎に以下の検査を行うことが望ましい。
- 病変部検索
 - 1) 視診、触診、直腸指診を行う。
 - 2) 直腸、肛門管病変：
大腸内視鏡検査による生検を行う。
これらが困難な高度狭窄例などは全身、または腰椎麻酔下に生検を行う。
粘液があれば細胞診を併用する。
 - 3) 痔瘻：
外来診察時に可能であれば生検や細胞診を行う
(局所麻酔下の搔爬、生検およびブラッシング)。
これらが困難であれば全身、または腰椎麻酔下生検を行う。
粘液があれば細胞診を併用する。
 - 4) 腫瘍マーカー (CEA, CA19-9 など): 生検、細胞診時に施行する。
 - 5) 可能であれば骨盤 CT 検査または骨盤 MRI を併用する。
- 悪性腫瘍の疑いがあれば検査を適宜、繰り返して施行する。

(*)癌サーベイランスプログラムは現状で評価のできるエビデンスに乏しく、本研究班での研究結果などをもとに専門医が討議して作成した。

表-2. Crohn病に対する大腸癌surveillance program施行状況
-全施設(2016.7.21現在)-

◆症例 447例(422例←372例←340例←302例)

◆直腸肛門部悪性腫瘍合併
5.1%(23例)

(5.0%:21例←4.8%:18例←5.3%:18例←4.6%:14例)

直腸癌	18例
痔瘻癌	3
Group 4	1
Dysplasia	1

外科系プロジェクト研究の総括（平成 26 28 年）

研究分担者 杉田昭 横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター センター長

研究要旨：炎症性腸疾患に対する治療の目的は患者の QOL の向上であり、外科治療は医学的な内科治療無効例、癌合併例を対象とするとともに術後経過が良好であれば患者の社会的状況を考慮して適応を拡大して行うことにより QOL 向上に大きく寄与すると考えられる。これらの観点から外科プロジェクト研究は、新しい内科治療の効果や外科治療の予後からみた手術適応の検討、手術術式の標準化、改善と術式選択の適正化、術後管理の問題点と対策、QOL を含めた術後経過の分析などの重要な課題について多施設共同で多数の症例を対象として行われている。3 年間の検討課題と結果を以下に述べる。

潰瘍性大腸炎： 周術期血栓、塞栓合併の実態と予防；解析が終了し、結果の外科治療指針への掲載を検討する。 pouch 機能の短期、長期成績の検討；2000 例を超える症例を集積し解析中である。 小児例の手術適応、手術術式、経過の検討；解析を終了、外科治療指針への追記予定である。 大腸癌合併例の病理学的検討；癌サーベイランスプログラムの確立プロジェクトで約 400 例の切除検体を解析し、本症に対する手術術式を検討する。 術後消化管出血例の検討；結果のまとめ中、術後管理の注意事項として検討する。

Crohn 病： 直腸肛門管癌に対する癌 surveillance program の有用性の検証；有症状例の診断手順、surveillance program の確定と、有用性を報告し、更に結果を集積する。「クローン病肛門病変のすべて」；内容を追加して改訂予定である。 初回腸切除または狭窄形成術後の再発危険因子の検討 - prospective study - ；protocol が確定、各施設で倫理委員会申請中、承認された施設で症例を登録中である。 術後吻合部潰瘍性病変の評価（再発の評価）；300 例の解析終了、さらに前向き研究準備中である。 腸切除例に対する抗 TNF 製剤の再発予防効果の検討 - RCT - ；結果をまとめ中で、再発予防治療として検討する。 再手術、再々手術例の最近の動向の検討；2485 例を集計、解析中で、現状を明らかにする。

新規プロジェクト：「腸管ペーチェットに対する外科治療の現況調査」について protocol が確定したため、参加協力施設にアンケートを依頼して調査を開始する。

潰瘍性大腸炎、クローン病外科治療指針：各年度に以下の改訂を行った。

平成 26 年度：潰瘍性大腸炎、クローン病の術後のステロイドカバーの方法

平成 27 年度：潰瘍性大腸炎では手術適応の改訂と追記、クローン病では肛門部病変に対する手術術式の追記

平成 28 年度：難治性回腸嚢炎の治療指針の変更、追記

共同研究者

福島浩平（東北大学分子病態外科）

渡邊聡明（東京大学大腸肛門外科）

池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患講座
外科部門）

二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）

舟山裕士（仙台赤十字病院外科）

根津理一郎（西宮市立中央病院外科）

藤井久男（吉田病院）

板橋道朗（東京女子医科大学第2外科）

小金井一隆（横浜市民病院炎症性腸疾患科）

篠崎大（東京医科学研究所腫瘍外科）

亀山仁史（新潟大学消化器、一般外科）

A. 研究目的

炎症性腸疾患に対する外科治療の適応、手術術式および術後管理の工夫、予後の向上を検討して外科治療の位置づけを明らかにしていくために各種の多施設共同研究によるプロジェクト研究が必要である。

B. 研究方法

本研究班では外科プロジェクト研究として潰瘍性大腸炎に対しては、周術期の血栓、塞栓合併の実態と予防、pouch機能の検討、小児例の手術適応、手術術式、経過の検討、大腸癌合併例の病理学的検討（癌サーベイランスプログラムの確立プロジェクト）、術後消化管出血例の検討を行い、Crohn病に対しては直腸肛門管癌に対して作成した癌surveillance programの有用性の検証、「クローン病肛門病変のすべて」の改訂、初回腸切除または狭窄形成術後の再発危険因子の検討 - prospective study -、術後吻合部潰瘍性病変の評価（再発の評価）、腸切除例に対する抗TNF製剤の再発予防効果の検討 - RCT -、再手術、再々手術例の最近の動向の検討を継続して行っている。また、潰瘍性大腸炎、クローン病改訂プロジェクトで外科治療指針改訂案を継続的に本研究班参加外科施設で作成し、本プロジェクトに提出している。

（倫理面への配慮）

参加施設の症例を匿名化して結果を集積、分析することとしている。

C. 研究成果

1. 潰瘍性大腸炎

周術期血栓、塞栓合併の実態と予防；解析が終了し、結果の外科治療指針への掲載を検討する。pouch機能の短期、長期成績の検討；2000例を超える症例を集積し解析中である。小児例の手術適応、手術術式、経過の検討；解析を終了、外科治療指針への追記予定である。大腸癌合併例の病理学的検討；癌サーベイランスプログラムの確立プロジェクトで約400例の切除検体を解析し、本症に対する手術術式を検討する。術後消化管出血例の検討；結果のまとめ中、術後管理の注意事項として検討する。

2. Crohn病

直腸肛門管癌に対する癌surveillance programの有用性の検証；有症状例の診断手順、surveillance programの確定と、有用性を報告し、更に結果を集積する。「クローン病肛門病変のすべて」；内容を追加して改訂予定である。初回腸切除または狭窄形成術後の再発危険因子の検討 - prospective study -；protocolが確定、各施設で倫理委員会申請中、承認された施設で症例を登録中である。術後吻合部潰瘍性病変の評価（再発の評価）；300例の解析終了、さらに前向き研究準備中である。腸切除例に対する抗TNF製剤の再発予防効果の検討 - RCT -；結果をまとめ中で、再発予防治療として検討する。再手術、再々手術例の最近の動向の検討；2485例を集計、解析中で、現状を明らかにする。

3. 新規プロジェクト

「腸管ペーチェットに対する外科治療の現況調査」についてprotocolが確定したため、参加協力施設にアンケートを依頼して調査を開始する。

4. 潰瘍性大腸炎、クローン病外科治療指針

各年度に以下の改訂を行った。

平成26年度は潰瘍性大腸炎、クローン病の術

後のステロイドカバーの方法、平成 27 年度は潰瘍性大腸炎では手術適応の改訂と追記、クローン病では肛門部病変に対する手術術式の追記、平成 28 年度は難治性回腸嚢炎の治療指針の変更、追記を行った。

D. 考察

炎症性腸疾患に対する治療の目的は患者の QOL の向上であり、外科治療は内科治療無効例、癌合併例を対象とするだけでなく、術後経過が良好な手術であれば患者の社会的状況を考慮して適応を拡大することにより、治療の本来の目的である QOL 向上に大きく寄与する。今後、本症に対する外科治療の位置づけを各種の retrospective, prospective な研究により明らかにしてさらに適正な外科治療が行われるように検討していくことが必要である。

E. 結論

内科治療、外科治療は経時的に変遷しており、今後も多施設共同研究で問題点、方針を継続して検討し、外科治療成績の向上をはかることが患者の QOL 改善に重要である。

F: 健康機関情報

特になし

G: 研究発表

今後予定

H: 知的財産権の出願、登録状況

特になし

厚生労働科学研究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

Crohn 病手術例の再発危険因子の検討
多施設共同研究による prospective study
平成 26-28 年度総括

研究分担者 杉田昭 横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター センター長

研究要旨：Crohn 病は経過中に外科治療を必要とする症例が多く、術後再発が一定の頻度であることが知られている。術後の再発危険因子は罹病期間、罹患範囲、手術適応、吻合部など種々の因子が主に欧米で挙げられているが、諸家の報告で一致していない。術後再発予防は本症に対する治療目的である QOL の改善に必須の課題である。術後再発予防治療は治療法によって医療費の増加や重症の副作用を伴うことがある。これらの点を考慮して術後再発予防治療を行うには本邦での再発危険因子とそれにもとづく治療対象患者を正確に抽出することが必要であり、本プロジェクト研究は多施設共同による prospective study により正確な術後再発危険因子を明らかにすることを目的に開始された。対象を初回腸切除、または狭窄形成術を施行した Crohn 病症例として再手術を含む再発率と再発危険因子を検討することを目的として protocol を作成した。内容は多施設共同による prospective study として 2 年間の登録期間で 370 例を集積し、5 年間の経過観察を行うこととした。現在は本プロジェクト参加施設で倫理委員会に承認申請を行っており、承認された施設では症例登録が開始されている。本プロジェクトにより Crohn 病の術後再発危険因子を明らかにすることで、術後再発治療の対象症例が明確にして患者の QOL 改善と医療費や副作用を考慮した適正な再発予防治療を行うことが可能となると考えられる。

共同研究者

二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）
舟山裕士（仙台赤十字病院外科）
根津理一郎（西宮市立中央病院外科）
藤井久男（吉田病院）
渡邊聡明（東京大学腫瘍外科）
池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患講座外科部門）
福島浩平（東北大学分子病態外科）
小金井一隆（横浜市立市民病院炎症性腸疾患科）
板橋道朗（東京女子医科大学第 2 外科）
水島恒和（大阪大学消化器外科）
亀山仁史（新潟大学消化器、一般外科）
村上義孝（東邦大学医学部社会医学講座
医療統計学分野）
西脇祐司（東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野）

A. 研究目的

Crohn 病は経過中に外科治療を必要とする症例が多く、術後再発が一定の頻度であることが知られている。術後再発には内視鏡または造影検査診断、臨床症状の出現、再手術があり、内視鏡検査による再発（回腸結腸吻合部）は 1 年以内に 72% と術後早期に見られ(1)、累積再手術率は 5 年で 16-43%、10 年で 26-57% と報告されている(2)。術後再発危険因子はそれぞれの再発の定義にもとづいて罹病期間、罹患範囲、手術適応、吻合部などが主に欧米で挙げられているが、それぞれの定義での再発危険因子は諸家の報告で一致していない（表 - 1）。本研究班で行われた retrospective study では初回手術の適応が perforating type が non perforating type に比べて有意に再手術率が高いことが報告されている(3)。術後再発予防は本症

に対する治療目的である QOL の改善に必須の課題である。現在は術後再発予防治療として免疫調節剤や生物学的製剤などの治療が行われているが、治療法によっては医療費の増加や重症の副作用を伴うことがある。これらの点から本邦での再発危険因子とそれにもとづく治療対象患者を正確に抽出することが必要であり、そのために本プロジェクト研究での多施設共同による prospective study により正確な術後再発危険因子を明らかにすることが重要である。

B. 研究方法

Crohn 病初回腸切除術、または狭窄形成術後の再発危険因子を多施設共同で prospective study で明らかにすることを目的とし、protocol を作成した。

(倫理面への配慮)

参加施設の症例を匿名化して結果を集積、分析することとした。

C. 研究成果

1. Protocol の作成

1) 対象

初回腸切除、または狭窄形成術を施行した Crohn 病症例

2) 検討方法

多施設共同で prospective に Crohn 病手術例の術後再発率、再発危険因子を検討する。後述する再発の定義、検索方法により再発を診断し、再発の有無にかかわらず、術後経過観察期間は 5 年とする。共同研究を行う各施設で症例ごとに調査票に記入し、横浜市立市民病院炎症性腸疾患センターに設置した研究事務局で集計する。結果の統計解析は東邦大学医学部社会医学講座で行う。

3) 登録症例数、期間

予定登録症例数は 370 例、登録期間は登録開始から 2 年間とする(経過観察期間: 5 年間)。

4) 再発の定義、検索方法

初回手術部位の再発を検討することとし、以下の方法で再発の有無を検索する。

CDAI : 術後 6 カ月おき、150 以上を再発とする再発時には内視鏡、画像検査(造影検査など)で部位を含めた再発の確認を行う。

定期的内視鏡、画像検査(造影検査、CT 検査、MRI など)

臨床症状の有無にかかわらず、施行する。可能であれば内視鏡検査(詳細な観察が可能なため)を行う。初回は術後 6 カ月、以後は 1 年おき。

臨床症状(腹痛、瘻孔、発熱など)

内視鏡、画像検査(造影検査、CT 検査、MRI など)で部位を含めた再発の確認を行う。

再手術(初回手術部位の再発)

他部位の再発による手術も記載

5) 再発危険因子として検討する項目】

- 性別
- 発症年齢
- 診断時年齢
- 術前罹病期間
- 生活歴(喫煙): 年数、手術時の喫煙の有無、術後の喫煙の有無
- 家族歴(潰瘍性大腸炎、クローン病): 第 1 親等、第 2 親等
- 罹患範囲: C F . 注腸造影検査、小腸造影検査などで正確に診断
- 腸管外合併症
- 術前治療
全期間: 5 A S A、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤、GCAP, IFX, ADA、その他
初回手術時(1 年前まで): 5 A S A、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤、GCAP, IFX, ADA、その他
- 肛門病変の有無
 - ✓ 術前: 痔瘻、裂肛、痔核、膿皮症、その他
 - ✓ 術後: 痔瘻、裂肛、痔核、膿皮症、その他
- 手術適応
 - ✓ Perforating type, Non perforating type (術前検査、切除標本で決定)
 - ✓ 個々の手術適応
狭窄、閉塞、瘻孔(外瘻: 罹患腸管記載、内瘻: 罹患腸管、瘻孔の対象臓器記載)

膿瘍（腹壁腸管膿瘍、腸間膜内膿瘍、腸管腸管間膿瘍、後腹膜膿瘍）

大量出血、内科治療に抵抗（狭窄、瘻孔、膿瘍、出血を除く）*癌症例は除く

✓ 責任病変（主病変）

空腸、回腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸、虫垂、十二指腸、その他（ ）

● 手術所見

✓ 断端の肉眼病変の有無

✓ 瘻孔の有無

✓ 狭窄形成術：狭窄部位の所見（潰瘍、潰瘍癒痕、肉芽腫の有無）

✓ 主病変以外の病変の有無

● 病理所見：断端の病変の有無、肉芽腫の有無（ ）

● 手術術式ほか

✓ 責任病変（主病変）：空腸、回腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸、虫垂、十二指腸、その他（ ）

✓ 切除部位：小腸、大腸、小腸大腸

：空腸、回腸、回盲部、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、虫垂、直腸

✓ 切除長：全長、小腸、大腸

✓ 小腸長：術前長、残存小腸長（残存病変、正常）

✓ 吻合法：端々吻合、機能的端々吻合、その他（ ）

：Albert-Lembert 縫合、Gambee 一層吻合、層々吻合、その他（ ）

✓ 吻合個所（狭窄形成術部は除く）

✓ 手術術式の詳細：空腸切除術、回腸切除術、回盲部切除術、結腸右半切除術、横行結腸切除術、下行結腸切除術、S状結腸切除術、結腸左半切除術、結腸亜全摘術、結腸全摘術、前方切除術（高位、低位）、直腸切断術、楔状切除術（部位 ）、その他（ ）

狭窄形成術：Heineke Mikulicz 法（ ）か

所、

Finney 法（ ）か所、Jabouley 法（ ）

か所、Double Heineke-Mikulicz 法（ ）

か所、Side to side isoperstaltic 法

（ ）か所

✓ 人工肛門造設術：小腸、結腸、一時的、永久

✓ 開腹術、腹腔鏡下手術

✓ 病変の遺残

部位：十二指腸、空腸、回腸、回盲部、結腸、直腸、肛門

所見：縦走潰瘍、狭窄、その他（ ）病変長

診断方法：視診、触診、術中内視鏡

術中確認が不可能な症例（術前検査の種類）

● 術後合併症

縫合不全、腹腔内膿瘍、その他

（ ）

● 術後治療

✓ 薬物、栄養療法

5ASA、ステロイド、栄養療法、免疫調節剤、GCAP、IFX、ADA、そのほか

✓ 内視鏡的拡張術

6) 統計解析方法

4) で定義された術後再発をエンドポイントとして、術後再発に関連する危険因子を統計的に解析する。はじめに術後再発率を人年法により算出し、危険因子ごとに比較し、必要に応じて Kaplan-Meier 曲線、ログランク検定を実施する。最終的には候補となる危険因子を説明変数とした Cox 回帰を実施し、交絡要因と調整したハザード比による比較を実施する。

2. 倫理委員会申請

横浜市立市民病院炎症性腸疾患センターの倫理委員会で本研究が承認され、現在までに6例に登録を完了した。現在、本研究参加施設で倫理委員会に承認申請中である。

D. 考察

本プロジェクトにより本症の初回腸切除、または狭窄形成術を施行した Crohn 病症例の再手術を含む再発率と再発危険因子の解析が可能となる。

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし

E. 結論

Crohn 病の術後再発危険因子を明らかにすることにより、術後再発治療の対象症例が明確にして患者の QOL 改善と医療費や副作用を考慮した適正な再発予防治療を行うことが可能となると考えられる。

I: 文献

- 1) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al: Natural history of recurrent Crohn 's disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. Gut 25:665-672, 1984
- 2) Williams JG, Wong WD, Rothenberger, et al: Recurrence of Crohn's disease after resection. Br J Surg 78:10, 1991
- 3) 福島恒男、杉田昭、馬場傷三、ほか: Crohn 病術後因子の検討. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成 7 年度研究報告書. 58-60、1995

F. 健康機関情報

特になし

G. 研究発表

今後予定

表-1. Crohn病初回腸切除術後再発危険因子

著者	症例数	再発の定義	再発危険因子
Caprilli (1996)	110	内視鏡	端々吻合 (5ASA投与例)
Cattan (2002)	118*	臨床症状または内視鏡	腸管外合併症
Sachar (1983)	93	鏡	術前罹病期間
Heimann (1993)	164	造影または再手術	吻合部の数と断端の炎症
Bernell (2000)	907**	臨床症状	肛門病変、広範囲切除
Bernell (2001)	833***	臨床症状	吻合>人工肛門
Greenstein (1988)	770	臨床症状	Perforating indication
Post (1996)	689	再手術	若年発症、空腸病変、瘻孔
Platell (2001)	228	再手術	術後経過観察期間
Martel (2002)	84***	再手術	手術時年齢 (若年)
Borley (2002)	280	再手術 再手術	小腸型

* 回腸直腸吻合 **回盲部、結腸右半切除 ***結腸切除

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

研究分担者 池内浩基 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座 教授

研究要旨：小児潰瘍性大腸炎(UC)手術症例は、各施設の症例数が少ないため、特に長期予後に関するデータがないのが現状である。小児手術症例の長期予後を明らかにすることにより、術前のインフォームドコンセント時にも役立つデータを提供することができると考え、今回の多施設共同研究を提案した。研究は平成 26 年度に立案し、アンケートを作成、兵庫医科大学で倫理委員会の承認を得たのち、参加施設の倫理委員会の承認を得た。平成 27 年度にアンケートの集計を行い、回答があった施設のデータをもとに中間報告を行った。最終年度の 28 年度に集積された 212 例を検討し、報告した。今回の検討で、小児 UC 手術症例の累積 10 年の pouch 機能率が 91.7%であることが明らかとなった。また、pouch 機能不全となる要因は回腸嚢炎と肛門周囲の瘻孔形成であった。

共同研究者

福島浩平	東北大学大学院分子病態外科
杉田 昭	横浜市立市民病院炎症性腸疾患科
渡邊聡明	東京大学腫瘍外科
内野 基	兵庫医科大学 IBD 外科
舟山裕士	仙台赤十字病院外科
高橋賢一	東北労災病院大腸肛門外科
板橋道朗	東京女子医科大学消化器外科
畑 啓介	東京大学腫瘍外科
小金井一隆	横浜市立市民病院炎症性腸疾患科
木村英明	横浜市立大学総合医療センター
楠 正人	三重大学消化管・小児外科
内田恵一	三重大学消化管・小児外科
亀岡仁史	新潟大学消化器外科
藤井久男	吉田病院外科
根津理一郎	西宮市立中央病院外科
水島恒和	大阪大学消化器外科
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
佐々木 巖	宮城検診プラザ
余田 篤	大阪医科大学小児科
田尻 仁	大阪府立総合医療センター

A. 研究目的

小児 UC 症例も増加傾向にあるが、その周術期合併症、術式、術後の長期経過については明らかにされていない。その要因の一つとしては、各施設の症例数が少数であるために十分な検討が困難であることが挙げられる。そこで、班会議の参加施設でアンケート調査を行い、小児 UC 手術症例の現状と長期経過を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成 26 年度：立案、アンケートの作成。
平成 27 年度：兵庫医科大学および参加施設での倫理委員会審査、終了後アンケートの回答。
平成 28 年度：アンケート結果の集計および発表。

なお、今回の研究では手術時年齢が 17 歳未満の症例を小児手術例と定義した。

(倫理面への配慮)

アンケートは匿名化し行った。また、参加施設は各施設の倫理委員会の承認を得たの後に、今回の研究に参加した。

C. 研究結果

- 1) 登録症例数：12施設から212例の登録があった。
- 2) 臨床的背景：登録症例の臨床的特徴を表-1に示した。男児113例、女児99例で77例(36.3%)の症例が緊急手術であった。
- 3) 手術適応：表2に手術適応を示した。術前に成長障害を認めた症例は19例(9.0%)存在した。
- 4) 術式：表3に選択された術式を示した。大腸全摘・回腸囊肛門吻合術(IPAA)が112例(52.8%)に、大腸全摘・回腸囊肛門管吻合術が93例(43.9%)に行われていた。
- 5) 長期経過：累積10年のpouch機能率を検討した。Pouch手術を予定し、術後の合併症のためにPouchが機能しなかった症例はなかった。図1に全症例の、図2に男児、女児の累積10年のpouch機能率を示した。全症例の累積10年pouch機能率は91.7%であった。また、性別では男児93.2%、女児90.1%で有意差は認めなかった。(P=0.35) さらに、初回手術が緊急手術/待機手術でも検討を行ったが、緊急手術:89.9%、待機手術:94.2%と有意差を認めなかった。(P=0.77) 術式別の検討では、IPAA:87.6%、IACA:97.6%とIPAAのpouch機能率が不良であったが、有意差はなかった。(p=0.23)
- 6) Pouch機能不全の要因：表4にpouch機能不全となった症例の要因を示した。回腸囊炎と肛門周囲の瘻孔形成が2大要因であった。
- 7) 死亡症例：死亡症例の詳細を表5に示した。周術期死亡症例はなかった。

D. 考察

小児の手術症例は成人以上に長期にわたるQOLの維持が必要である。術後のpouch機能率は少数例の報告では100%との報告もあるが、

今回の多施設での検討では91.7%であり、性別、術式、待機手術/緊急手術という要因で有意差はないことが明らかとなった。

Pouch異能不全となる要因は回腸囊炎と肛門周囲の瘻孔形成であり、これは成人症例と同じであり、pouchの炎症のコントロールと瘻孔形成症例の治療法の確立が今後の検討課題であることが明らかとなった。

本邦の小児UC手術症例の長期経過が明らかとなり、手術の説明時などに、実際のデータを示せるようになったと考えられる。

E. 結論

1. 小児UC症例では36.3%に緊急手術が行われていた。
2. 周術期死亡症例はなかった。
3. 累積10年のpouch機能率は91.7%であった。
4. Pouch機能不全となる主な要因は回腸囊炎と肛門周囲の瘻孔形成であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表:第58回日本消化器病学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 臨床的背景

登録数	212
性別(男性/女性)	113 / 99
病悩期間(ヶ月)	22.5 (0.3-195)ヶ月
重症度	
軽症	35
中等症	88
重症	81
劇症	7
不明	1
緊急手術(%)	77 (36.3%)

表2 手術適応

難治	131
ステロイドの副作用	3
重症発作	48
出血	21
中毒性巨大結腸症	5
穿孔	4

表3 選択された術式

		1期的 手術	2期分割 手術	3期分割 手術
IPAA	112 (52.8%)	4	58	50
IACA	93 (43.9%)	42	46	5
その他	7 (3.3%)			
IRA	5			
結腸全摘	2			

表4 Pouch機能不全の要因

肛門周囲瘻孔形成	4
Pouch-膣瘻	3
回腸囊炎+肛門周囲瘻孔形成	2
回腸囊炎	1
小腸念転	1

表5 死亡症例

死亡時年齢	死因	術後経過期間	備考
8歳	不明 (副腎不全の疑い)	1か月	1期手術後、転院先で突然死
16歳	不明 (軟膜性イレウスの疑い)	12ヵ月	CPAで搬送
23歳	脳静脈洞血栓症	6年6か月	Salvage redo-JPAA症例

図1 累積10年Pouch機能率

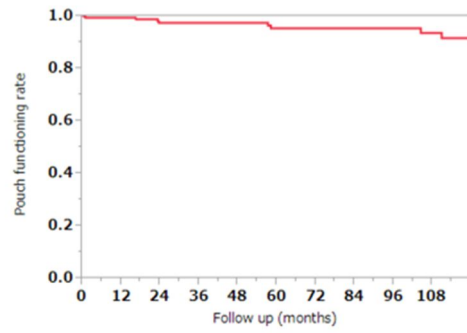
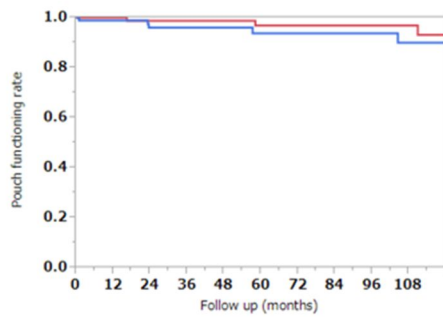


図2 累積10年Pouch機能率(男児 vs 女児)



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

研究分担者 池内浩基 兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（以下 UC）に対する標準術式は大腸全摘・回腸囊肛門（管）吻合であるが、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。その頻度や要因による報告は様々で単施設の調査しかない。そこで多施設共同研究として本邦の症例を集積し、要因を明確にすること、さらに長期維持改善への対策を考案するため今回の研究を立案した。研究は平成 26 年度に立案し、アンケートを作成、兵庫医科大学で倫理委員会の承認を得たのち、参加施設の倫理委員会の承認を得た。平成 27 年度にアンケートの集計を行い、回答があった施設のデータをもとに中間報告を行った。最終年度の 28 年度に集積された 2,376 例を検討して報告した。累積 10 年の pouch 機能率は 95.8%であった。Pouch failure の危険因子はクローン病への術後診断の変更）が独立した危険因子であった（hazard ratio13.4）

共同研究者

福島浩平	東北大学大学院分子病態外科
杉田 昭	横浜市立市民病院 IBD センター
渡邊聡明	東京大学腫瘍外科
内野 基	兵庫医科大学 IBD 外科
舟山祐士	仙台赤十字病院外科
高橋賢一	東北労災病院大腸肛門外科
亀岡信悟	東京女子医科大学第二外科
板橋道朗	東京女子医科大学第二外科
小金井一隆	横浜市立市民病院 IBD センター
木村英明	横浜市大総合医療センター
楠 正人	三重大学消化管・小児外科
荒木俊光	三重大学消化管・小児外科
亀岡仁史	新潟大学消化器外科
藤井久男	奈良県立医科大学内視鏡超音波部
吉岡和彦	関西医科大学滝井病院外科
根津理一郎	西宮市立中央病院外科
水島恒和	大阪大学消化器外科
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
佐々木 巖	宮城検診プラザ

A. 研究目的

UC 手術症例は増加しており、その長期予後を検討することは、今後手術を予定している患者に説明するうえで、重要なデータとなる。単施設の報告例は存在するが、多施設の多数例の報告は本邦にはないため、本邦の現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

UC に対し pouch 手術を行った症例を対象とし、患者背景、UC 背景、術後 pouch 機能の有無、pouch failure の集計をアンケート調査により集計した。検討項目は性別、生年月日、UC 発症年齢、手術時年齢、手術適応、病変の範囲、術直前の重症度、臨床経過分類、術前治療の種類、UC 関連疾患の合併有無、初回手術時の診断、及び最終診断、分割手術計画、肛門吻合の種類、pouch 形態、pouch 機能日、pouch failure となった日または最終確認日、pouch failure の理由、死亡症例とその理由とした。平成 26 年度：立案、アンケートの作成。平成 27 年度：兵庫医科大学および

参加施設での倫理委員会審査、終了後アンケートの回答。平成 28 年度：アンケート結果の集計および発表を行った。

(倫理面への配慮)

各施設で匿名化されたデータを使用したため、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

全国 13 施設、2,376 症例が集積された。回腸囊肛門吻合 (IAA) 1,298 例、回腸囊肛門管吻合 (IACA) 1,078 例であり、縫合不全は全 176 例 (7.4%) 術式の差はなかった (IAA: 87、IACA89)。死亡症例は 34 例 (1.4%)、周術期死亡は 10 例 (0.4%) であった。27 例が人工肛門閉鎖不可能であり早期 pouch 機能率は 98% であった。Pouch 非機能の理由は本人希望 (高齢を含む) 7、縫合不全の治癒遅延 9、死亡 7、進行がん 7 であった。Pouch 非機能の危険因子は 3 期分割手術 (odds ratio6.4)、縫合不全 (odds ratio9.8) であった。

Pouch 機能 2,349 例では 61 例 (2.6%) が pouch failure となっており、累積 10 年の pouch 機能率は 95.8% であった。Pouch failure の要因は回腸囊炎 7、肛門管再燃 3、cancer/dysplasia4、肛門機能不全 6、絞扼性イレウス 4、骨盤内合併症 (膿瘍、瘻孔) 36 であった。Pouch failure の危険因子は術後診断の変更 (クローン病、Indeterminate colitis) が独立した危険因子であった (hazard ratio13.4)。最終診断が UC の場合、pouch 機能率は 96.9%/10 年であったが診断変更の場合 46.8%/10 年であった ($p<0.01$)。

D. 考察

pouch 非機能は高齢などを理由とした本人希望であり、このため 3 期分割手術がリスクとなったと推測される (分割手術予定であったが初回以降の手術を行わなかった)、肛門温存手術での肛門機能には縫合不全が大きくかかわると考えられる。

長期機能維持は診断変更症例では有意に低下していた。膿瘍、瘻孔の骨盤合併症も大きくかかわっていると推測される。

E. 結論

縫合不全症例では pouch が機能しない症例が増加するため、その予防に努める必要がある。術後診断がクローン病またはその疑いとなった場合には pouch 機能率が有意に低下することが明らかとなった。今後はさらに pouch 機能不全を予防する工夫、治療を模索する必要がある。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し (執筆中)

2. 学会発表

無し (今後予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

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（平成 26-28 年度）

クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究

研究協力者 小山 文一 奈良県立医科大学附属病院 中央内視鏡部 病院教授

研究要旨：クローン病外科手術後の再発率は高く、吻合部に好発するとされている。近年、内視鏡を中心とした診断モダリティの進歩と生物学的製剤の登場により、粘膜治癒が治療目標となってきたこともあり外科手術後の吻合部を観察する機会が増えている。クローン病では術後吻合線上にしばしば潰瘍をとともなうが、経過中に特に治療変更を行わなくても増悪しないことも経験的に多い。再発とどうかの判断が困難であり、外科的アウトカムの評価にかかわる重要な問題である。

本邦におけるクローン病術後内視鏡観察例を集積し、吻合線上潰瘍、吻合部近傍潰瘍の現状を把握することを目的とし、集積結果をもとに術後吻合部周囲の再発であるか否かの判断を行う。

共同研究者

植田 剛¹、藤井久男²、杉田 昭³、池内浩基⁴、福島浩平⁵、渡邊聡明⁶、荒木俊光⁷、板橋道朗⁸、内野 基⁴、亀岡信悟⁹、亀山仁史¹⁰、楠 正人⁷、小金井一隆³、高橋賢一¹¹、根津理一郎¹²、橋本可成¹³、東 大二郎¹⁴、二見喜太郎¹⁴、舟山裕士¹⁵、水島恒和¹⁶（奈良県立医科大学消化器・総合外科¹、吉田病院消化器内視鏡・IBD センター²、横浜市立市民病院炎症性腸疾患センター³、兵庫医科大学炎症性腸疾患外科⁴、東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学分野⁵、東京大学大腸肛門外科⁶、三重大学消化管・小児外科学⁷、東京女子医科大学第二外科⁸、牛久愛和総合病院⁹、新潟大学消化器・一般外科¹⁰、東北労災病院大腸肛門外科¹¹、西宮市立中央病院外科¹²、順心病院消化器センター¹³、福岡大学筑紫病院外科¹⁴、仙台赤十字病院外科¹⁵、大阪大学消化器外科¹⁶）

A. 研究目的

本邦のクローン病術後の吻合部観察症例における吻合部潰瘍（吻合線上潰瘍、吻合部近傍潰瘍）の現状を把握し、クローン病の再発病変であるか否かの判断を行う。

B. 研究方法

2008 年 1 月 1 日~2013 年 12 月 31 日の間にクローン病の診断にて回腸部分切除、回盲部切除、結腸切除を施行した症例を、当研究班の協力者を中心に集積し、そのうち術後内視鏡観察を施行した症例の吻合線上潰瘍、吻合部近傍潰瘍の発生状況を後方視的に検討する。前年度に症例集積に先立ち、当研究班の協力者を中心に予備調査として、吻合部潰瘍の認識調査を行った 21 施設を中心として、症例集積を行った。

（倫理面への配慮）

症例集積の際に、個人情報漏洩を配慮し、ID 化して集積する。

C. 研究結果

現在協力施設 17 施設より症例集積し、324 例の術後症例を検討した。

手術適応としては、狭窄 215 例（66.4%）と最多であり、続いて、瘻孔 61 例、穿孔 31 例、膿瘍 18 例、出血 3 例、癌発症 3 例であり、その他の適応として 15 例であった。術式としては、回盲部切除（結腸右半切除を含む）188 例（58.0%）と最多であり、回腸部分切除 101 例、結腸部分切除（結腸亜全摘を含む）55 例

であった。吻合方法としては、機能的端端吻合（器械吻合）が170例（52.5%）と最多であり、端端手縫い吻合123例が続いた。

内視鏡評価であるが、324例中275例（84.9%）に術後吻合部評価目的に内視鏡が施行されており、うち263例（275例中95.6%）で吻合部並びに吻合部近傍の観察が可能であった。本報告書作成までを観察期間とすると、延べ735回（平均2.28回/例）の内視鏡が施行され、うち682回（92.8%）が吻合部並びに吻合部近傍の観察が可能であった。術後初回内視鏡までの期間は平均508.4日であり、うち、複数回の評価可能症例は181例（65.8%）であった。

吻合線上潰瘍の発生は、術後初回内視鏡時で、123例（44.2%）であった。うち線状潰瘍が72（58.5%）と最多であり、地図状20例、縦走7例の順であった。術後治療の変化と照らし合わせると、地図状、縦走潰瘍の際に、治療強化を行う症例を多く認め、線状であれば、経過観察されている傾向にあった。複数回施行症例も含め、累積では160例（58.1%）に潰瘍を認め、経過観察中に出現する症例も散見する傾向にある。

吻合部近傍潰瘍の発生は、術後初回内視鏡時で、104例（38.9%）であった。うち存在部位として、口側57例、肛門側20例、どちらとも19例、不明8例で、口側に多い傾向にあった。潰瘍形態としては、アフタ状47例、地図状11例、不整形19例、縦走21例、その他1例であり、アフタ性病変が最も多かった。個数としては1個、2-4個、5個以上と概ね同割合であり、4個以内が約2/3を占めていた。術後治療の変化と照らし合わせると、吻合線上潰瘍と同様の傾向があり、アフタ状少数個症例で経過観察が多く、不整形、縦走潰瘍や5個以上の際に、治療強化を行う症例を多く認めた。累積では137例（51.3%）に潰瘍を認め、経過観察中に増加傾向にある。

治療変更は全体の約40%に行われており、

軽度の再燃と判断した際に免疫調節薬の追加を、縦走潰瘍では、生物学的製剤の導入を行う傾向にあり、狭窄を伴う症例では、バルーン拡張または手術が行われていた。

D. 考察

クローン病術後の吻合部潰瘍の実態調査を行うことにより、腸管切除後の吻合線上潰瘍と吻合部近傍潰瘍の発生が、大腸癌などの腸管切除症例（約1%程度、当科でのクローン病以外の手術症例検討による）より高率に発生していることが分かった。また近年では内視鏡技術の発達により、粘膜治癒を治療目標とする頻度も多くなってきていることとも照らし合わせると、発生頻度を集積した本研究結果は、クローン病外科手術症例の内視鏡評価基準を考えるうえで、重要な研究であると考えられる。

しかしながら、手術適応の違い、術後生物学的製剤や免疫調節薬の予防投与の有無、術後残存病変の有無などにより、術後治療が異なるため、今後は症例集積が進みとともに、治療介入と潰瘍発生の関連も検討が必要である。そのうえで一定の判断基準がないこと、どれほどの治療介入が必要であるかなど不明な点もまだまだ多く、集積結果の検討にて、一定の見解を得ることが必要であると考えられる。

E. 結論

クローン病術後の吻合部観察にて、吻合線上潰瘍や吻合部近傍潰瘍の発生が改めて高率であることが分かった。今後さらに、治療介入の有無などを加味して評価することにより、吻合部潰瘍の実態に即した基準を設けられるような研究としたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 植田剛, 藤井久男, 小山文一, 井上隆, 中本貴透, 中島祥介. IBD治療の critical

point-私ならこうする 潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性に見極めと治療方針 どこで手術を決断するか? 臨床消化器内科

31(6) : 641-647, 2016

2) 小山文一, 中島祥介、藤井久男、中村信治、植田剛、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、稲次直樹、吉川周作. 炎症性腸疾患に合併した肛門病変の診断と治療 臨床外科 70(2) : 178-185, 2015

3) 小山文一、藤井久男、稲次直樹、吉川周作、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、山岡健太郎、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、内本和晃、中島祥介. 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第1報 自験例の検討 日本大腸肛門病学会雑誌 67(2) : 59-67, 2014

4) 小山文一、藤井久男、中島祥介、杉田昭、荒木俊光、池内浩基、大毛宏喜、中村利夫、根津理一郎、橋本可成、福島浩平、二見喜太郎、舟山裕士、前田清、吉岡和彦、渡邊聡明、渡邊昌彦. 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第2報 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業「難治性腸管障害に関する調査研究」斑 外科系プロジェクト研究 外科系関連施設・肛門科施設のアンケート調査結果 日本大腸肛門病学会雑誌 67(6) : 380-389, 2014

5) 伊藤太祐、稲次直樹、吉川周作、増田勉、榎本泰三、内田秀樹、久下博之、大野隆、横谷倫世、山岡健太郎、下林孝好、稲垣水美、横尾貴史、植田剛、武内拓、小山文一、藤井久男、中島祥介、榎本泰典、大林千穂. 日本大腸肛門病学会雑誌 67(4) : 279-284, 2014

2. 学会発表

1) 植田剛、井上隆、中本貴透、小山文一. 内科・外科ともに行う立場から見た難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略. 日本消化器病学会近畿支部第105回例会 大阪国際交流センター-2016年9月17日

2) 植田剛、小山文一、井上隆、中本貴透、佐々

木義之、中村保幸、尾原伸作、藤井久男、中島祥介. 内科的治療・外科手術をともに行う立場から見た難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略. 第71回日本大腸肛門病学会学術集会三重県営サンアリーナ 2016年11月18日

3) 中本貴透、植田剛、小山文一、錦織直人. 当科における潰瘍性大腸炎癌化手術症例の検討. 日本消化器内視鏡学会第97回近畿支部例会 京都テルサ 2016年11月26日

4) 植田剛、小山文一、中村信治、錦織直人、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、藤井久男、中島祥介. クローン病関連直腸肛門部癌症例の特徴から見たサーベイランスの可能性について. 第70回日本大腸肛門病学会学術集会 名古屋観光ホテル 2015年11月13日

5) 中本貴透、小山文一、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、藤井久男、中島祥介. 当科における潰瘍性大腸炎難治例に対するタクロリムス使用例の検討. 第114回日本外科学会定期学術集会 国立京都国際会館 2014年4月5日

6) 小山文一、藤井久男、稲次直樹、吉川周作、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、山岡健太郎、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、内本和晃、中島祥介. 潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変の検討. 第100回日本消化器病学会総会 東京国際フォーラム 2014年4月24日

7) 小山文一、藤井久男、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、中島祥介. 潰瘍性大腸炎の回腸囊肛門吻合術における肛門展開の工夫 ローンスターリトラクターと稲次式回転型開肛器の応用 第69回日本大腸肛門病学会学術集会 横浜ベイホテル東急 2014年11月7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

合併症・副作用への対策プロジェクト

研究分担者 仲瀬裕志 札幌医科大学消化器内科学講座 教授

研究要旨:炎症性腸疾患には、疾患自体に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。本プロジェクトでは3年間で以下の研究に取り組んだ。(1)潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス(以下CMV)感染症の診断、治療法の確立(2)炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす骨代謝への影響(3)炎症性腸疾患における血栓症の頻度ならびに危険因子の同定である。CMV感染合併例に対する治療に関しては、粘膜内CMV-DNAコピー数をマーカーとした前向き臨床試験の立案・開始が可能となった。また、炎症性腸疾患に対する短期ステロイドの骨代謝への影響に関しては、前向き観察研究のプロトコルが立案された。血栓症については、欧米と同様炎症性腸疾患患者では頻度が高く、今後は血栓予防の介入研究の必要性が示唆された。

共同研究者

松浦 稔 (京都大学医学部附属病院)
山田 聡 (京都大学医学部附属病院)
小野寺 馨 (札幌医科大学消化器内科学講座)
鈴木康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院)
竹内 健 (東邦大学医療センター佐倉病院)
山田哲弘 (東邦大学医療センター佐倉病院)
長沼 誠 (慶応義塾大学医学部)
松岡克善 (東京医科歯科大学)
藤井俊光 (東京医科歯科大学)
福井寿朗 (関西医科大学内科学 第三講座)
高津典孝 (田川市立病院)
藤谷幹浩 (旭川医科大学内科学講座)
安藤勝祥 (旭川医科大学内科学講座)
稲場勇平 (市立旭川病院消化器病センター)
野村好紀 (旭川医科大学内科学講座)
上野伸展 (旭川医科大学内科学講座)
盛一健太郎 (旭川医科大学内科学講座)
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)
田邊裕貴 (国際医療福祉大学病院消化器内科)
高後 裕 (国際医療福祉大学病院消化器内科)

A. 研究目的

炎症性腸疾患には、疾患自体に伴う合併症ならびに治療経過中に生じる合併症が存在する。これらの合併症は、増加する炎症性腸疾患患者のQOLの低下につながる。本プロジェクトでは、3年間にわたり、(1)潰瘍性大腸炎に合併するCMV感染症の診断、治療法の確立(担当 松浦 稔)(2)炎症性腸疾患患者に対する短期ステロイド投与が及ぼす骨代謝への影響(担当 松浦 稔)(3)炎症性腸疾患における血栓症の頻度ならびに危険因子の同定(担当 藤谷幹浩)について取り組んできた。

B. 研究方法

(1)サイトメガロウイルス合併潰瘍性大腸炎におけるガンシクロビル・GMAA併用療法の有効性について
CMV感染合併UC患者に対する抗ウイルス剤および顆粒球除去療法を併用した治療の有効性に関する検討(多施設共同臨床試験)を行った。
(2)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 渡辺班での研究成果から、大腸粘膜でCMV-DNAが1000copy以上検出された場合、大腸粘膜内組織学的CMV陽性

率が高くなることが明らかとなった。この結果を基に、大腸粘膜生検組織を用いた mucosal PCR 法をマーカーとした新たな臨床研究のプロトコールを立案した。

(3) 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 - 炎症性腸疾患患者に対する骨代謝への影響を検討する前に、班会議に参加している炎症性腸疾患専門医に対して、骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを開始した。

(4) 入院した炎症性腸疾患患者に対し、エコー、CT、MRI を行うことにより血栓が生じる頻度、危険因子の同定を試みた。

(倫理面への配慮)

本研究は「GCP の遵守」およびヘルシンキ宣言に基づいた倫理的原則に準拠して臨床試験実施計画書を作成し、各施設の倫理委員会 (IRB) の承認を得ている。臨床試験実施に際しては、研究対象者に本研究の内容や不利益も含め文書による説明を行い、対象者からの自主的な同意 (インフォームド・コンセント) を得た上で実施している。また症例毎に決められたコード番号により臨床情報や検査データを管理し、被験者の個人情報の保護、人権への配慮、プライバシーの保護に努めている。

C. 研究結果

(1) 解析結果では、抗ウイルス単独群では臨床症状および CRP 値の改善を認めるも、内視鏡的活動度の改善効果は認められなかった。顆粒球除去療法治療単独、または抗ウイルス+顆粒球除去療法併用群では臨床症状や CRP 値だけでなく、内視鏡的活動度の改善も認められた。

(2) CMV 感染合併 UC 患者の治療方針を明らかにするプロトコール作成を開始した。CMV 感染合併 UC 患者に対して、免疫制御療法の強化を基本的治療とし、上記で改善得られず、かつ腸管局所での CMV-DNA が高い症例 (1,000copy/microg・DNA) に対して抗ウイル

ス剤の追加投与を無作為に割り付け、その有用性を検証する試験デザインを立案し、本プロトコール作成は完成した。京都大学の方では、倫理委員会の承認が得られた。現在、多施設で倫理委員会での審査中であり、試験はすでに実施可能状態である。

(3) 骨粗鬆症の検査・予防に関するアンケートを行った。その解析結果に基づき、炎症性腸疾患患者における短期ステロイド投与による骨代謝への影響を前向きに検討する研究のプロトコールはほぼ完成した。再度、共同研究者間で調整し、各倫理委員会に提出予定である。

(4) 今回の検討結果から、入院中の炎症性腸疾患患者の血栓リスクは、欧米からの報告よりも高いことが示唆された。

D. 考察

炎症性腸疾患に見られる合併症、中でも UC 患者におけるサイトメガロウイルス感染の潰瘍性大腸炎に合併した CMV 感染の治療法については、未だに結論がついていない。今回、我々が完成したプロトコールによる前向き研究がその回答を導きだしてくれると考えられる。炎症性腸疾患患者に合併する骨粗鬆の問題は以前から注目されている。しかしながら、他の免疫疾患と異なり、炎症性腸疾患治療において、ステロイド使用期間は限られている。炎症性腸疾患患者にステロイド治療を開始する場合の bisphosphonate 剤投与の必要性について、我々は前向き試験に取り組んでいく必要があるものと考えている。

さらに、本邦においても、炎症性腸疾患患者における血栓傾向は高く、今後は、血栓予防の介入試験を検討すべきである。

E. 結論

CMV 感染合併に対する治療指針を確立するためのプロトコールを確立し得た。本試験を遂行し、新たなエビデンスを世界に発信する。

さらに、短期ステロイド投与による骨代謝への影響、血栓症の予防に向けた前向き研究を今後も推進していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Nakase H**, Herfarth H. Cytomegalovirus (CMV) colitis, CMV hepatitis and systemic CMV infection - common features and differences. *Inflamm Intest Dis*. 2016, 1:15-23.
2. **Nakase H**, Onodera K. targeting cytomegalovirus during ulcerative colitis flare-ups. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016, Jun2:1-7.
3. **Nakase H**, Keum B, Ye BD, Park SJ, Koo HS, Eun CS. Treatment of inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2(nd) Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul. *Intest Res*. 2016,14:231-239.
4. Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Naoki M, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, **Nakase H**. Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages. *Scientific Repors*. 2016, 6:35014.
5. Iida T, Goto A, **Nakase H**. An unusual cause of persistent abdominal pain. *Gastroenterology*. 2016, 151:811-812.
6. Kai M, Niinuma T, Kitajima H, Yamamoto E, Harada T, Aoki H, Maruyama R, Toyota M, Sasaki Y, Sugai T, Tokino T, **Nakase H**, Suzuki H. TET1 Depletion Induces Aberrant CpG Methylation in Colorectal Cancer Cells. *PLoS One*. 2016. 11:e0168281.
7. Yoshino T, **Nakase H**, Takagi T, Bamba S, Okuyama Y, Kawamura T, Oki T, Obata H, Kawanami C, Katsushima S, Kusaka T, Tsujikawa T, Naito Y, Andoh A, Kogawa T. Risk factors for developing colorectal cancer in Japanese patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study-CAPITAL (Cohort and Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study I. *BMJ Open Gastroenterol*. 2016,3(1):e000122.
8. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, **Nakase H**, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 151:1122-1130, 2016.
9. Hiejima E, **Nakase H**, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T. Diagnostic accuracy of Endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Dig Endosc*. 28; 548-55, 2016.
10. Tamaki H, **Nakase H**, Inoue S, Kawanami C, Itani T, Ohana M, Kusaka T, Uose S, Hiroshi H, Tojo M, Noda T, Arasawa S, Izuta M, Kubo A, Ogawa C, Matsunaka T, Shibatouge M. Efficacy of probiotic

- treatment with *Bifidobacterium longum* 536 for induction of remission in active ulcerative colitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial. *Dig Endosc.* 28: 67-74, 2016.
11. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, Diamond Study Group. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis.* 10:1259-1266, 2016.
 12. Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K. Retrospective Analysis of Growth Speed of 54 Lesions of Colitis-associated Colorectal Neoplasia. *Anticancer Res.* 36:3731-3740, 2016.
 13. Hiejima E, Kawai T, Nakase H, Tsuruyama T, Morimoto T, Yasumi T, Taga T, Kanegane H, Hori M, Ohmori K, Higuchi T, Matsuura M, Yoshino T, Ikeuchi H, Kawada K, Sakai Y, Kitazume MT, Hisamatsu T, Chiba T, Nishikomori R, Heike T. Reduced Numbers and proapoptotic features of mucosal-associated invariant T Cells as a characteristic finding in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 21:1529-1540, 2015.
 14. Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K. Osteopontin deficiency accelerates spontaneous colitis in mice with disrupted gut microbiota and macrophage phagocytic activity. *PLoS One.* 10:e0135552, 2015.
 15. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanaida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T. A-open label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 15:163, 2015.
 16. Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Nakase H. Efficacy of Thiopurines in Bio-naive Japanese Patients with Crohn's Disease: A Single-center experience. *Intest Res.* 13:266-273, 2015.
 17. Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S. Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study. *Cytotherapy.* 17:680-688, 2015.
 18. Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H. Efficacy and safety of long-term maintenance treatment with thiopurine in Japanese patients with

- ulcerative colitis *Intest Res.* 13:250-258, 2015.
19. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H. Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short and long-term data from a retrospective observational study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2:e000021, 2015.
 20. Okada, K, Arai S, Nakase H, Kohno H, Nakamura F, Takeda M, Toda, Y Itoh H, Adachi S, Ikemoto M. Autocrine pathways involving S100A8 and/or S100A9 that are postulated to regulate the immunological functions of macrophages in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 456:415-20, 2015.
 21. Nakase H, Yoshino T, Matsuura M. Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use- *Inflamm Bowel Dis.* 2014, 20: 2151-2156.
 22. Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T. Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat-shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease. *Gut.* 63: 1902-1912, 2014.
 23. Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation. *Intest Res.* 12: 5-11, 2014.
 24. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H. Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis :results from a single center experience. *BMC Gastroenterol.* 14:80, 2014.
 25. Yoshino T, Nakase H. Not the end of the role of anti-viral therapy in active ulcerative colitis with HCMV reactivation. *Aliment Pharmacol Ther.* 39:1247, 2014
 26. Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T. Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 46:219-226, 2014.
 27. Minami N, Yoshino T, Nakase H. Unique endoscopic findings of colitis-associated colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and Lynch syndrome. *J Crohn 's Colitis.* 8: 336-337, 2014.
- 2.学会発表
- 1) 海外学会
 1. Nakase H. Optimizing the use of current treatment to achieve therapeutic success. Seoul International Digestive Disease. Seoul. 2016. Nov 24.
 2. Nakase H. Diagnosis and therapeutic endoscopy in inflammatory bowel disease. Seoul International Digestive Disease. Seoul. 2016. Nov 25.
 3. Toyonaga T, Matsuura M, Nakase H, Yamada S, Minami N, Honzawa Y, Yoshino T, Okazaki K, Chiba T. Microbial balances altered by restriction of dietary iron ameliorated immune-mediated colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn 's and

- Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21
4. Matsuura M, Nakase H, Yoshino T, Chiba T. Clinical impact of magnifying chromoendoscopy on assessment of mucosal healing and prediction of disease relapse in quiescent ulcerative colitis. The 9th Annual Meeting of European Crohn's and Colitis Organisation, Copenhagen, 2014, February 21.
 5. Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. Digest Disease Week 2014, Chicago, 2014.May.
 6. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: The involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. Digestive Disease Week, Chicago, 2014, May
 7. Minami M, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Ali Madian, Honzawa Y, Nakase H: Short and long term outcomes of severe ulcerative colitis patients treated with tacrolimus and infliximab. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 8. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Honzawa Y, Fukata N, Yoshino T, Chiba T, Okazaki K: Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 9. Koshikawa Y, Nakase H, Honzawa Y, Yoshino T, Matsuura M, Chiba T, Fujii S, Kusaka T, Kokuryu H: Ischemic stenosis of small intestine; Case report and review of the literatures, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 10. Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H: Long-term outcomes of ulcerative colitis patients on thiopurine maintenance treatment. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 11. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
 12. Yoshino T, Nakase H, Matsuura M, Chiba T: Effect of early induction with immunomodulators on long-term clinical remission in bio-naive patients with Crohn's disease, The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Seoul, 2014, June
- 2) 国内学会
1. 南尚希, 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 重症潰瘍性大腸炎における手術予測因子についての検討. 第 100 回日本消化器病学会近畿支部例会, 大阪, 2014 年 2 月
 2. 吉野琢哉, 松浦稔, 仲瀬裕志. 抗 TNF- α 抗体製剤不応・不耐クローン病患者におけるタクロリムスの有用性について. 第

- 100 回日本消化器病学会総会，東京，2014 年 4 月
3. 松浦稔，南尚希，仲瀬裕志．潰瘍性大腸炎の粘膜治癒判定における色素拡大内視鏡観察の臨床的意義．第 87 回日本消化器内視鏡学会総会，福岡，2014 年 5 月
4. 樋口浩和，吉野琢哉，松浦稔，仲瀬裕志．潰瘍性大腸炎における定量的内視鏡下炎症粘膜評価法の開発．第 87 回日本消化器内視鏡学会総会，福岡，2014 年 5 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

<p>発明者： 仲瀬裕志、松浦稔、吉野琢哉、樋口浩和、池本洋祐 発明の名称：画像処理装置及び内視鏡装置 (Image processing device and endoscope device) 国際出願番号：PCT/JP2013/063384 国際出願日：2013/05/14 米国出願番号：14/415,378 欧州出願番号：13819629.0 中国出願番号：201380038083.7</p>
<p>発明者： 仲瀬裕志、松浦稔、吉野琢哉、樋口浩和、池本洋祐 発明の名称：病変評価情報生成装置 (Lesion evaluation information generator, and method and computer readable medium thereof) 米国出願番号：14/260,599 (出願日：2014/04/24) ドイツ出願番号：102014105826.7 (出願日：2014/04/25) 中国出願番号：201410168802.3 (出願日：2014/04/24)</p>

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
総合 研究報告書

炎症性腸疾患患者の特殊型への対策

研究分担者 穂苅量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：

本プロジェクトでは、1) 小児 IBD 2) 妊娠者 IBD 3) 高齢者 IBD それぞれの特殊性を明らかにし、各々の診断、治療法の確立を目指す。加えて、広報活動プロジェクトと共同し、各々の情報を患者さんや一般医向けに啓蒙・配信することを目指した。平成 26-28 年度は 1) 小児では内科治療の成績と手術症例の検討、超早期 IBD の全国調査がなされた。また 2) 妊娠のマネージメントの患者さん向けパンフレットを作成し、ホームページでの公開と冊子の配布を行った。IBD 合併妊娠の後ろ向き研究を全国で実施し、英文雑誌に掲載した。IBD 合併妊娠の前向き観察研究が進行した。3) 高齢者 IBD は後ろ向き観察研究を実施し、その結果から高齢者 IBD のステロイド vs 血球成分除去療法の前向き観察型比較試験の protocol が確定し、研究が開始された。

共同研究者

清水俊明 (順天堂大学医学部小児科)
新井勝大 (国立成育医療研究センター)
大塚宜一 (順天堂大学医学部小児科)
国崎玲子 (横浜市立大学附属市民総合医療センター IBD センター)
田尻仁 (大阪府立急性期・総合医療センター)
角田文彦 (宮城県立こども病院総合診療科・消化器科)
萩原真一郎 (埼玉県立小児医療センター総合診療科)
柳忠宏 (久留米大学小児科)
石毛崇 (群馬大学小児科)
加藤沢子 (信州大学小児科)
齋藤武 (千葉大学小児外科)
井上幹大 (三重大学大学院消化管・小児外科)
青松友規 (大阪医科大学小児科)
清水泰岳 (国立成育医療研究センター消化器科)
藤原武男 (東京医科歯科大学国際健康推進医学分野)
友政 剛 (パルこどもクリニック院長)
山田寛之 (大阪府立母子センター消化器内分泌科)

余田 篤 (大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科)
牛島高介 (久留米大学医療センター小児科)
永田 智 (東京女子医科大学小児科)
内田恵一 (三重大学医学部小児外科)
竹内一夫 (埼玉大学教育学部学校保健学講座)
渡辺知佳子 (防衛医科大学校内科)
高本俊介 (防衛医科大学校内科)
東山正明 (防衛医科大学校内科)
三浦総一郎 (防衛医科大学校)
本谷聡 (札幌厚生病院 IBD センター)
田中浩紀 (札幌厚生病院 IBD センター)
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)
長堀正和 (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)
長沼誠 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
金井隆典 (慶應義塾大学医学部消化器内科)
杉田昭 (横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター)
国崎玲子 (横浜市立大学附属市民総合医療センター)
飯塚文瑛 (東京女子医科大学 IBD センター (消化器内科))

仲瀬裕志（京都大学消化器内科）
加賀谷尚史（金沢大学附属病院 消化器内科）
山上博一（金沢医療センター 消化器内科）
渡辺憲治（大阪市立大学 消化器内科）
中村志郎（兵庫医科大学 内科学下部消化管科）
石原俊治（島根医科大学 消化器内科）
江崎 幹宏（九州大学病院 病態機能内科・消化器内科）
松井敏幸（福岡大学筑紫病院 消化器内科）
加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター消化器内科）
飯塚正弘（秋田赤十字病院消化器内科）

A. 研究目的

特殊型 IBD の特殊性を明らかにし、各々の診断、治療法の確立を目指すこと。加えて、各々の情報を患者さんや一般医向けに啓蒙・配信することを目指すこと。

B. 研究方法

(1) 小児 IBD の実態調査：本研究はアンケート調査票を送付する後方視的検討である。1 次調査として、国内の小児科研修施設、小児外科研修施設および小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にはがきによるアンケート調査票を送付した。2 次調査は IFX、ADA、FK506、CsA で治療された、もしくは、手術を受けた小児 UC 患者を診療している施設のうちアンケート調査に承諾頂いた施設に送られた。

超早期 IBD の全国調査：2013 年 10 月～2015 年 12 月までに、Web-based の登録システムに登録された本邦の新規 IBD 症例について、解析を行った。

診断時の Paris 分類に基づいて、次の項目を検討した。

(2) 炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、前向き観察型の調査を多施設共同で行った。

(3) 多施設共同による前向き、非ランダム化

試験を開始した。

（倫理面への配慮）

(1) 参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施した

(2) 参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施した

(3) 参加施設の倫理委員会の承認を得て、実施した

C. 研究結果

(1) 小児 IBD の実態調査：IFX、FK506、CsA の有効性と安全性を検証した。その結果、いずれの薬剤も小児 UC 患者に有用であることが確認された。特に、有効例はいずれも 7 割以上に認めており、好成績であった。

超早期 IBD の全国調査：265 名の小児患者が登録され、22 名が除外基準に該当したため、243 名（CD 91 名、UC 146 名、IBD-U 6 名）について検討した。本邦の CD 病患者では、EUROKIDS の患者に比べて、大腸病変が有意に少なく、上部消化管病変を含む広範病変と肛門周囲病変が有意に多いことが明らかになった。本邦 UC の病変範囲は、EUROKIDS で同等であった。

(2) 妊娠患者さん向けパンフレットの作成：広報活動プロジェクトと共同し、炎症性腸疾患合併妊娠の生活指導、服薬、検査、手術などにつき Q&A 形式からなる冊子を作成した。内容にはかかりつけ医にも十分参考になる内容とし、患者さん側のみならず医療サイドの質的向上を目指す内容とした。

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、後ろ向きの観察型の調査：免疫調整剤や抗体製剤を使用して妊娠に及んだ転帰と非使用者で疾患活動性や妊娠転帰の比較を実施し、免疫調整剤や抗体製剤は転帰を悪化させないとの結論を得て、論文化した。

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、前向き観察型の調査：平成 27 年 7 月の倫理委員会承認後、症例の登録を開始した。現時点までに、現時点で 59 例（クローン

病 23 例、潰瘍性大腸炎 36 例)の登録があり、そのうちクローン病 13 例、潰瘍性大腸炎 20 例の出産があった。

(3) 高齢者 IBD のステロイド vs 血球成分除去療法の前向き観察型比較試験：代表実施施設の倫理委員会を通過し、他施設の倫理委員会の承認手続きが行われている。

D. 考察

(1) 小児 UC に対する IFX の有効性が短期的 (8 週後) および長期的 (1 年後) にも確認された一方、明らかな有害事象は小児においても認められなかった。

超早期 IBD の患者数が明らかになったが診断指針・治療指針の作成が重要と思われ、継続課題としていく必要がある。

(2) 妊娠者の免疫調整剤や抗体製剤使用は明らかに転帰を悪化させるわけではなく、適切に症例を選択し、適切な症例には使用が進められる。また疾患活動性は前向きな検討が必要である。正確に把握し、また評価することの困難な服薬アドヒアランスに着目した報告はほかに例がない。貴重なデータが蓄積されており、今後も継続が必要である。

(3) 高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多い。高齢者 IBD は増加しており、極めて有用なデータとなると予想される。

E. 結論

特殊型 IBD の治療法には一般とは異なる注意点がありさらなる検討を加えていくことで有意義である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各章参照

2. 学会発表

各章参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把握

研究分担者 穂苅量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：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、制御のためのデータ収集を目的とする。臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、入院患者を対象とした多施設共同の後ろ向き研究を行ってきたが、より詳細なリスク因子につき検討するため、多施設共同前向き研究、および中等症 UC に対する血球成分除去療法 vs ステロイドの前向き観察型比較試験を多施設共同で開始した。

共同研究者 高本俊介、渡辺知佳子、三浦総一郎¹、田中浩紀、本谷聡²、松本史弘³、長堀正和、渡辺守⁴、松岡克善、金井隆典⁵、日比紀文⁶、横山薫、小林清典⁷、谷田諭史⁸、坪内博仁⁹、松井敏幸¹⁰、加藤真吾¹¹ 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院 IBD センター 3 自治医科大学付属さいたま医療センター消化器科 4 東京医科歯科大学消化器内科 5 慶應義塾大学医学部消化器内科 6 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 7 北里大学東病院消化器内科 8 名古屋市立大学病院 消化器内科 9 鹿児島大学医学部付属病院消化器内科 10 福岡大学筑紫病院消化器内科 11 埼玉医科大学総合医療センター消化器内科

新規発症 IBD 患者の多施設共同前向き研究

A. 研究目的

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を発見、制御することを目的とする。

これまでに、臨床個人調査票を用いた記述疫学研究、過去 3 年間の入院患者を対象とした後ろ向き多施設共同研究を行ってきたが、より詳細なリスク因子につき検討する目的で、前向きの多施設共同研究を計画した。

B. 研究方法

(1) 患者登録方法

最近 1 年以内に発症あるいは診断された潰瘍性大腸炎 (UC)・クローン病 (CD) の患者を、60 歳以上の「高齢者群」と 16 歳以上 40 歳未満の「非高齢者群」に分類する (いずれも発症時あるいは診断時の年齢)。高齢者 1 人に対応して、同時期に発症し、なるべく重症度や病型の近い非高齢者 1 人を対照者として登録する。登録された患者は 1 年後、2 年後に追跡調査を行う。なお、治療内容には介入しない。

(2) 調査項目 (UC・CD とも)

年齢・性別

臨床症状、重症度、病型、罹患範囲

発症から診断までの期間、鑑別に苦慮した疾患合併症の有無 (腸管・腸管外)

併存疾患、投薬の有無 (特に NSAID、抗凝固薬、抗血小板薬)

治療方法、薬剤投与による副作用の有無 (特に免疫調節薬や生物学的製剤)

手術の有無、あれば手術理由、術式

入院の有無、あれば入院理由、期間、転帰

血液データ (白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、CRP)

C. 結果

この前向き研究は 2011 年 12 月に防衛医科大学校倫理委員会で承認されており、多施設共同研究として 2016 年 3 月まで患者登録を行った。これまでに 14 例が登録され、現在追跡調査中である。

D. 考察

これまでの臨床個人調査票および多施設共同後ろ向き研究から、高齢者 IBD での経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多く、多施設共同の前向き研究が不可欠であると考え、今回計画した。特に併存疾患やそれに対する投薬の有無（特に NSAID、抗凝固薬など）治療内容と治療による副作用、術後合併症の有無に重点を置く。

E. 結論

高齢者炎症性腸疾患の特性につき、多施設共同研究の結果を報告した。また、予後に直結する因子を解析するため、前向きの多施設共同研究を計画し、進めている。

F. 健康危険情報 なし

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

A. 研究目的

中等症高齢者潰瘍性大腸炎（UC）に対する血球成分除去療法(GMA/LCAP)の有効性と安全性を明らかにすることを目的に、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する。

B. 研究方法

(1) 試験デザイン

多施設共同による前向き、非ランダム化試験

(2) 対象患者

以下のすべてを観たし、除外基準に抵触しない者
Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下の患者
年齢が 65 歳以上の患者
血管確保が可能と判断された患者
事前に試験計画を文書で説明し、患者本人の自由意志による同意を文書により得られた患者

(3) 除外基準

重篤な感染症を合併している患者および合併が疑われる患者
重篤な心疾患、腎疾患のある患者
低血圧症患者（収縮期血圧 80 mmHg 以下）
極度の脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血（Hb 8g/dl 未満）の患者
悪性腫瘍を併存している患者
12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者
重篤な腸管外合併症を有する患者
登録日前 2 週間以内に 5-ASA 製剤を投与開始、もしくは増量した患者
登録日前 4 週間以内に タクロリムスを投与した患者
登録日前 4 週間以内に 血球成分除去療法を施行した患者
登録日前 4 週間以内に チオプリン製剤を新たに使用開始、あるいは増量した患者
登録日前 3 か月以内に ステロイド投与を行った患者（ただし、坐剤およびブレドネマ注腸は可）
その他、本試験への組み入れを担当医師が不適当と判断した患者

(4) 試験方法

各参加施設の判断でステロイドあるいは CAP いずれかの治療を選択する。

ステロイドの使用法

UC 治療指針案に則った方法で投与する
GMA/LCAP の治療方法

標準的な方法により行う。試験開始時に投与中のその他の治療薬は投与量の維持を原則とするが、減量は可能とする。

(5) 評価項目

主要評価項目

・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率

・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる有効率

・治療開始 10 週後の手術移行率

安全性

中止例も含め、随伴症状および臨床検査値異常変動が発現した場合に、その症状、発現日、程度、処置、経過、試験による治療との因果関係などについて詳細に記録する。特に感染症、糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管障害、骨折などの副作用発現率を評価する。

転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、手術率、死亡率を評価する。

その他

治療開始前、治療開始後 5,10 週後の以下の項目について調査する (Mayo score および CAI スコア算出を想定)

・臨床症状

排便回数、血便の状況、腹痛および腹部圧痛の有無・程度、便失禁の有無、夜間の下痢の有無、止痢剤の必要性

・血液検査

末梢血：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数

生化学：AST, ALT, LDL-C、総蛋白、アルブミン、CRP、HbA1c、随時血糖

(6) 解析方法

解析対象集団

本試験は Intention-to-treat (ITT) 解析を実施するため、登録された全症例を解析の対象とする。

解析手法

有効性に関しては寛解導入率や有効率を算出。安全性については副作用発現率を算出する。転帰については手術移行率、2nd line 治療移行率を算

出。

(7) 目標症例数

後ろ向き研究での手術移行率

高齢者 PSL 使用者 19%

非使用者 4%

割り付け

PSL : GMA/LCAP = 2 : 3

エラー 0.05

1- 0.8

サンプルサイズ 約 140

目標症例数 150 名

C. 結果

この前向き研究は防衛医科大学校倫理委員会で承認された。さらに、多施設共同研究として以下の参加施設の倫理委員会を経て、順次患者登録を開始する予定である。

参加予定施設：防衛医科大学校、埼玉医科大学総合医療センター、秋田赤十字病院、兵庫医科大学、札幌厚生病院、杏林大学、慶應義塾大学、新潟大学、京都府立医科大学、福岡大学筑紫病院、東京医科歯科大学、北里大学東病院、東京慈恵会医科大学、浜松南病院、大森敏秀胃腸科クリニック

D. 考察

これまでの臨床個人調査票および多施設共同後ろ向き研究から、高齢者 IBD での経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者 IBD に関する報告も内外で増えているが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多い。特にステロイドの使用について、骨粗鬆症など直接の副作用のほか、サイトメガロウイルス再活性化などを招いて、腸管切除を要する例が高齢者では多いと考えられる。そこで、本邦で広く行われている GMA/LCAP がその有効性および安全性において高齢者に適していた治療である可能性を念頭に、ステロイドと前向きに比較する臨床試験を

提案した。

E . 結論

なし

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Hokari R, Miura S. Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition. *Digestion*. 92(2):108-119. 2015
2. Higashiyama M, Suzuki H, Watanabe C, Tomita K, Komoto S, Nagao S, Nakanishi K, Miura S, Hokari R. Lethal hemorrhage from duodenal ulcer due to small pancreatic cancer. *Clin J Gastroenterol*. 8(4):236-9. 2015
3. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol*. 2015 Jul 28. (in press)
4. Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(11):1610-7. 2015
5. Ueda T, Hokari R, Higashiyama M, Yasutake Y, Maruta K, Kurihara C, Tomita K, Komoto S, Okada Y, Watanabe C, Usui S, Nagao S, Miura S. Beneficial effect of an omega-6 PUFA-rich diet in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced mucosal damage in the murine small

intestine. *World J Gastroenterol*. 21(1):177-86 2015

6. Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajyo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(4):667-73

7. 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. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. *Intest Res*.14(2) 139-45, 2016.

2 .学会発表

1. Yoshikawa K, Sato H, Takajo T, Maruta, K Yasutake Y, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Investigation of mismatch cases between magnetic resonance enterocolonography and endoscopy in intestinal lesion of patients with Crohn's disease Crohn's and colitis foundation of America 2015 Orlando USA 2015.12.
- 2 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Effect of nicotine on DSS-induced colitis in point of adhesion molecules on the microvascular endothelium 10th World Congress for Microcirculation Kyoto 2015.9.
- 3 Maruta K, Kurihara C, Hozumi H, Takajo T,

Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R Nicotine significantly affects the expression of vascular endothelial adhesion molecules and ameliorates DSS induced colitis. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5
4 Yasutake Y, Hokari R, Inoue Y, Takajo T, Maruta K, Sato H, Narimatsu K, Kurihara C, Okada Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin. Digestive Disease Week 2015 Washington USA 2015.5
5. Takajo Takeshi, Okada Yoshikiyo, Kurihara Chie, Yoshikawa Kenichi, Furuhashi Hirotsuka, Maruta Koji, Enomoto Shingo, Tanichi Masaaki, Yasutake Yuichi, Higashiyama Masaaki, Toda Hiroyuki, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Shimizu Kunio, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota. Stress Induced Different Psychological Disorders Showed Characteristic Patterns of Gut Microbiota Leading to Bowel Movement Disturbance in Rats. DDW 2016 San Diego USA. 2016.5.
6 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 成松 和幸, 佐藤 宏和, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 穂苅 量太, 三浦 総一郎インドメタシン腸炎に対する尿酸の効果日本消化吸収学会総会 東京 2015.11
7 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 永尾 重昭, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 ABCG2 を介した消化管への尿酸排泄の抗炎症効果の検討 日本消化器病学会 東京 2015.10
8 好川 謙一, 佐藤 宏和, 穂苅 量太 IBD 治療戦略における内視鏡の役割 クロウン病大腸病変の内視鏡所見による評価と MRenterocolonography の

比較 日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2105.5

9 安武 優一, 高城 健, 丸田 紘史, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 栗原 千絵, 好川 謙一, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 インドメタシン誘発小腸潰瘍に対する尿酸の抗炎症効果 日本消化器病学会 仙台 2015.4

10. 渡辺知佳子、白壁和彦、東山正明、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎、穂苅量太 Celiac病の実態の臨床調査．第47回 日本消化吸収学会総会（神戸）2016．11

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

妊娠者炎症性腸疾患診療の現状把握と対策

研究分担者 穂苅量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：

炎症性腸疾患合併妊娠の啓発のため、「妊娠を迎える炎症性腸疾患患者さんへ。知っておきたい基礎知識 Q&A」を作成し、web で公開している。

炎症性腸疾患合併妊娠の転機と治療について、前向き観察型の調査を多施設共同で行った。アドヒアランスの情報も加味したところ、アドヒアランスが低下していること、また妊娠中の炎症性腸疾患の活動性に何らかの影響がある可能性がうかがわれたが、妊娠転機に影響を及ぼすかどうかについては、さらなるデータの蓄積により明らかになる見込みである。日本人において、生物学的製剤・免疫調節剤の使用の現状を正確に把握した信頼度の高い調査結果となる見込みである。

共同研究者

渡辺知佳子、高本俊介¹、本谷聡²、松本主之³、長堀正和、渡辺守⁴、長沼誠、金井隆典⁵、杉田昭⁶、国崎玲子⁷、飯塚文瑛⁸、仲瀬裕志⁹、加賀谷尚史¹⁰、山上博一、渡辺憲治¹¹、中村志郎¹²、石原俊治¹³、江崎 幹宏¹⁴、松井敏幸¹⁵（順不同）
1 防衛医科大学校内科 2 札幌厚生病院 IBD センター
3 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科消化管分野 4 東京医科歯科大学消化器内科 5 慶應義塾大学医学部消化器内科 6 横浜市立市民病院 炎症性腸疾患センター 7 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
8 東京女子医科大学 IBD センター（消化器内科） 9 京都大学消化器内科 10 金沢大学附属病院 消化器内科 11 金沢医療センター 消化器内科 12 大阪市立大学 消化器内科 13 兵庫医科大学 内科学下部消化管科 14 島根医科大学 消化器内科 15 九州大学病院 病態機能内科・消化器内科 16 福岡大学筑紫病院 消化器内科

A. 研究目的

妊娠可能年齢の IBD 患者は少ない。薬物代謝の面からも日本人における正確な IBD 治療と活動性、妊娠転帰の情報の蓄積と解析は社会的需要が高いと考えられる。

また、患者の服薬への不安から、妊娠に際してはアドヒアランスが低下することが想定される。この点について、正確な情報を患者さんに提供した。そして IBD 合併妊娠の前向き観察型研究において、アドヒアランスを加味してデータの解析を行った。

B. 研究方法

平成 28 年度報告書 参照
（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て（承認番号 2287）、UMIN に登録した（000018134）。共同研究機関においては、各調査施設の倫理委員会の承認を得た。詳細は平成 28 年度報告書 参照

C. 研究結果

平成 27 年 7 月の倫理委員会承認後、症例の登録を開始した。現時点までに、現時点で 59 例（クローン病 23 例、潰瘍性大腸炎 36 例）の登録があり、そのうちクローン病 13 例、潰瘍性大腸炎 20 例の出産があった。

服薬アドヒアランスについては、とくにメサラジン製剤において、妊娠初期と授乳にあたり、服薬への不安から自己中断する例が目立った。これは主治医からの服薬指導により改善される場合が多かったが、疾患活動性への一定の影響がある可能性がうかがわれた。

生物学的製剤については、現時点で 16 例が妊娠後期のデータがあり、そのうち 7 例で 26 週までに最終投与がなされていた。そして出産までに便通などの活動性の悪化が見られた例は 4 例、低出生体重および早産が 1 例あった。逆に 26 週以降も投与がなされた症例は 9 例あり、合併症はなかった。

D. 考察

アドヒアランスの低下により重症化した例は無かったが、活動性の悪化に関与している可能性が示唆された。妊娠可能な IBD 患者への啓蒙することは、不必要な疾患活動性の増悪の防止に効果的と考えられる。また、それに伴う医療費増大を抑制する効果を期待する。

また現時点では、免疫調節剤による先天奇形や産科合併症はない。出生時体重など胎児毒性に関するデータとアドヒアランス情報を蓄積し、日本人における正確な情報を発信できる見込みである。

E. 結論

IBD 患者啓蒙のための情報を web やハンドブックで発信した。

日本人における IBD 合併患者の現状を、前向き観察型研究で解析した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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; Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan. *Intest Res.* 14(2):139-45. 2016
2. Yoshikawa K, Kurihara C, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Narimatsu K, Okada Y, Higashiyama M, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Tajiri H, Hokari R. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol.* 2016 Apr 13.
3. Sato H, Zhang LS, Martinez K, Chang EB, Yang Q, Wang F, Howles PN, Hokari R, Miura S, Tso P. Antibiotics Suppress Activation of Intestinal Mucosal Mast Cells and Reduce Dietary Lipid Absorption in Sprague-Dawley Rats. *Gastroenterology.* 151(5):923-932. 2016
4. Sato H, Higashiyama M, Hozumi H, Sato S, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Narimatsu K, Yoshikawa K, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R. Platelet interaction with lymphatics aggravates intestinal inflammation by suppressing lymphangiogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 311(2):G276-84. 2015
5. Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K,

Nagao S, Hokari R, Miura S. Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition. *Digestion*. 92(2) 108-19. 2015

6. Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajyo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R. Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(4) 667-73 2015

2.学会発表

1. Chikako Watanabe, Soichiro Miura, Ryota Hokari Neutrophil trafficking to microvessels is largely enhanced by PepT1 mediated bacterial peptide transport in TNF-alpha-challenged murine colonic mucosa in vivo. *APDW Aisa Pacific Digestive Disease Week 2016*
2. Furuhashi Hirotaka, Higashiyama Masaaki, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Yasutake Yuichi, Yoshikawa Kenichi, Kurihara Chie, Okada Yoshikiyo, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota Dietary Emulsifier Polysorbate-80 Exacerbates Indomethacin-Induced Small Intestinal Lesions in Mice *DDW2016*
- 3 Higashiyama Masaaki, Sato Hirokazu, Furuhashi Hirotaka, Hozumi Hideaki, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Yasutake Yuichi, Yoshikawa Kenichi, Kurihara Chie, Okada Yoshikiyo, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota Platelets Interaction With Lymphatics Aggravates Intestinal Inflammation via Suppression of Lymphangiogenesis *DDW 2016*
- 4 Yasutake Yuichi, Hokari Ryota, Inoue Yasushi, Takajo Takeshi, Maruta Koji, Sato Hirokazu, Narimatsu Kazuyuki, Kurihara Chie, Okada Yoshikiyo, Yoshikawa Kenichi, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro Protective Role of Uric Acid Excretion to the Intestinal Tract on Small Intestinal Injury Induced by Indomethacin *DDW 2016*
- 5 Takajo Takeshi, Okada Yoshikiyo, Kurihara Chie, Yoshikawa Kenichi, Furuhashi Hirotaka, Maruta Koji, Enomoto Shingo, Tanichi Masaaki, Yasutake Yuichi, Higashiyama Masaaki, Toda Hiroyuki, Watanabe Chikako, Komoto Shunsuke, Tomita Kengo, Shimizu Kunio, Nagao Shigeaki, Miura Soichiro, Hokari Ryota Stress Induced Different Psychological Disorders Showed Characteristic Patterns of Gut Microbiota Leading to Bowel Movement Disturbance in Rats *DDW 2016*
- 6 Yoshikiyo Okada, Yoshikazu Tsuzuki, Yuichi Yasutake, Koji Maruta, Takeshi Takajo, Hirotaka Furuhashi, Masaaki Higashiyama, Kenichi Yoshikawa, Kengo Tomita, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Chie Kurihara, Shigeaki Nagao, Soichiro Miura, Ryota Hokari Anti-Inflammatory Effect of Novel Probiotic Yeasts Isolated From Japanese "Miso" on DSS-Induced Colitis *DDW 2016*
- 7 Kenichi Yoshikawa, Chie Kurihara, Hirotaka Furuhashi, Takeshi Takajo, Koji Maruta, Yuichi Yasutake, Yoshikiyo Okada, Masaaki Higashiyama, Chikako Watanabe, Shunsuke Komoto, Kengo Tomita, Shigeaki Nagao, Soichiro Miura, Ryota Hokari Psychological Stress Exacerbates Indomethacin-Induced Small Intestinal Injury Possibly via

- Changes in Intestinal Microbiota DDW 2016
- 8 K. Maruta, C. Kurihara, H. Furuhashi, T. Takajo, Y. Yasutake, Y. Okada, K. Yoshikawa, M. Higashiyama, C. Watanabe, S. Komoto, K. Tomita, S. Nagao, S. Miura, R. Hokari
Suppressive Effect of Nicotine on Expression of MAdCAM-1 in Colitis
Experimental Biology 2016
- 9 渡辺知佳子、白壁和彦、東山正明、高本俊介、富田謙吾、三浦総一郎、穂苅量太 Celiac 病の実態の臨床調査 第 47 回 日本消化吸収学会 総会
- 10 渡辺 知佳子, 穂苅 量太, 三浦 総一郎 消化管ポリポーシス疾患 クロンカイト・カナダ症候群における 消化管腫瘍・小腸病変について 第 54 回 小腸研究会
- 11 好川謙一、猿田雅之、穂苅量太 ストレスと小腸疾患 第 54 回 小腸研究会
- 12 古橋廣崇、伊東傑、寺田尚人、西井慎、溝口明範、高城健、丸田紘史、安武優一、白壁和彦、東山正明、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、永尾重昭、三浦総一郎、穂苅量太 乳化剤による腸内細菌叢の変化が腸炎を誘発する機序第 54 回 小腸研究会
- 13 古橋廣崇、寺田尚人、西井慎、溝口明範、杉原奈央、埜芳典、和田晃典、高城健、丸田紘史、安武優一、好川謙一、東山正明、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、永尾重昭、三浦総一郎、穂苅量太 乳化剤がインドメタシン腸炎に与える影響 第 58 回日本消化器病学会大会
- 14 古橋廣崇、東山正明、穂苅量太 小腸・大腸非腫瘍疾患における内視鏡の活用 慢性下痢の鑑別疾患としての腸管スピロヘータ症の内視鏡診断 第 92 回 日本消化器内視鏡学会
- 15 好川 謙一, 栗原 千枝, 高城健, 丸田 紘史, 安武 優一, 佐藤 宏和, 成松 和幸, 岡田 義清, 東山 正明, 渡辺 知佳子, 高本 俊介, 富田 謙吾, 永尾 重昭, 三浦 総一郎, 穂苅 量太 小腸潰瘍のストレス性増悪における Microbiota-Gut-Brain Axis の関与 第 102 回

日本消化器病学会総会

- 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（平成 26 年度～平成 28 年度）

小児期発症炎症性腸疾患の治療に関する全国調査

研究協力者 清水俊明 順天堂大学医学部小児科・教授
IBD 最新治療の実施状況に関する全国調査ワーキンググループ

研究要旨：小児期発症炎症性腸疾患（小児 IBD）は、成人例に比しその病変部位が広範囲に及ぶことや急速に重篤化することなどが知られている。それゆえ、インフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、タクロリムス（FK506）、シクロスポリン（CsA）などの薬剤は、小児 IBD の治療において広く使用されるようになったが、その長期使用効果や合併症に関しては十分な検討はなされていない。そこで小児期発症 IBD 患児における IFX、ADA、FK506、CsA を中心とした免疫調節薬の治療状況と手術症例に対する術前投与薬の影響を検討した。小児科、小児外科研修施設ならびに小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にアンケート調査を送付した。1 次調査の返信率は 61.2%で、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに 17 歳未満のクローン病（CD）871 人、潰瘍性大腸炎（UC）1,617 人、腸管ベーチェット（BD）59 人、分類不能型腸疾患（IBDU）85 人の発症が確認された。2 次調査では、さらに詳細な治療状況・成績をまとめた。その結果、IFX の小児 CD に対する効果は、寛解が 54.7%で有効性が確認されたものが 69.6%であった。しかし、32.0%が無効もしくは投与後反応などの合併症を認め、敗血症を呈したものが 2 人確認された。小児 UC に対する IFX の有効性は短期的（8 週後）には 52.7%に確認され、明らかな有害事象は認められなかった。小児 UC に対する FK506、CsA の検討では、いずれの薬剤も短期的有効性は 85.1%と 71.2%で高かったが、再燃率が高く、その後、内科的治療（third line therapy）や手術を要する症例が少なくなかった。小児 UC 手術例に対する術前投与薬の検討では、手術前のステロイド薬、免疫調節薬、生物学製剤などの使用に関し手術部位感染の発生に明らかな相関がないことが確認された。IBD 治療経過中に発症する膵炎は 1%前後に認められ、その原因の半数が薬剤性であることが解った。以上より、成人同様、小児 IBD 患者の治療薬として、IFX、ADA、FK506、CsA は、いずれも比較的安全で効果が期待される治療薬であることがわかった。特にステロイド依存例もしくは抵抗例などに適応があると考えられた。

共同研究者

大塚宜一（順天堂大学医学部小児科客員准教授）
友政 剛（パルこどもクリニック院長）
田尻 仁（大阪府立急性期・総合医療センター小児医療センター主任部長）
国崎玲子（横浜市立大学附属市民総合医療センター准教授）
石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学助教）

山田寛之（大阪府立母子センター消化器内分科医長）
新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科医長）
余田 篤（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科准教授）
牛島高介（久留米大学医療センター小児科准教授）
青松友槻（大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科助教）

永田 智（東京女子医科大学小児科教授）
 内田恵一（三重大学医学部小児外科准教授）
 竹内一夫（埼玉大学教育学部学校保健学講座教授）
 穂苅量太（防衛医科大学内科教授）
 三浦総一郎（防衛医科大学内科教授）
 渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科教授）
 鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科教授）

A. 研究目的

小児期発症炎症性腸疾患（小児 IBD）は、成人例に比しその病変部位が広範囲に及ぶことや急速に重篤化することなどが知られている¹⁾。それゆえ、インフリキシマブ（IFX）、アダリムマブ（ADA）、タクロリムス（FK506）、シクロスポリン（CsA）などの薬剤は、小児 IBD の治療において広く使用されるようになったが、その長期使用効果や合併症に関しては十分な検討はなされていない。そこで小児期発症 IBD 患児における IFX、FK506、CsA を中心とした免疫調節薬の治療状況と手術症例に対する術前投与薬の影響を検討した。

B. 研究方法

本研究はアンケート調査票を送付する後方視的検討である。1 次調査として、国内の小児科研修施設、小児外科研修施設および小児 IBD を治療している「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に属する内科施設、計 683 施設にはがきによるアンケート調査票を送付し、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに経験された診断時年齢が 17 歳未満の小児 IBD 患者数および IFX、ADA、FK506、CsA 使用症例数、手術例数、膵炎合併例数を確認した。

2 次調査は、1 次調査で確認された IFX、ADA、FK506、CsA 使用症例、手術症例、膵炎合併例を対象とし、患者の年齢、性別、家族歴、発症時期、疾患の重症度および分布、合併症、他の投薬、投薬スケジュールおよびレジメン、各薬剤を使用する理由、各薬剤の効果や有害事象などに関するア

ンケート調査を行った。親、兄弟や姉妹がかい潰瘍性大腸炎（UC）、クローン病（CD）および他の自己免疫疾患に罹患しているものを家族歴陽性とした。重症度評価には小児クローン病活動指数（PCDAI）および小児潰瘍性大腸炎活動指数（PUCAI）を用いた^{2,3)}。

（倫理面への配慮）

本研究を行うにあたり個人情報に関して十分配慮し、順天堂大学における倫理委員会の承認を得て行った。その他、必要に応じて、それぞれの施設の倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

第 1 次調査

回答率は 61.2% (683 施設中 418) であった（表 1）。2000 年 1 月から 2012 年 12 月までに小児の CD 871 人、UC 1,617 人、BD 59 人および IBDU 85 人の発症が確認された。そのうち 589 人に IFX、ADA、CsA、FK506 が投与された。CD 患者では IFX 284 人、ADA 34 人、FK506 15 人、CsA 4 人であった。また、UC 患者は IFX 77 人、ADA 1 人、FK506 88 人、CsA 86 人であった。一方、IFX で治療されていたものが CD 33.7%、UC 5.1%、BD 6.3%、IBDU 6.3%であった。CD 患者の約 10.6%と UC 患者の 13.2%で手術が行われ、膵炎合併率は CD 1.9%、UC 3.3%であった。

	Crohn's disease			Ulcerative colitis		
	Ped.	Ped Surg.	Physicians	Ped.	Ped Surg.	Physicians
IFX	130	12	142	45	9	23
	27.40%	32.40%	43.00%	4.80%	8.10%	4.90%
ADA	18	0	16	1	0	0
	3.80%	0	4.80%	0.10%	0	0
FK506	9	0	6	54	7	27
	1.90%	0	1.80%	5.80%	6.30%	5.80%
CYA	3	0	1	47	5	34
	0.60%	0	0.30%	5.00%	4.50%	7.20%
total	475	37	330	935	111	469

表 1 小児 IBD 患者に対する IFX、ADA、CsA、FK506 の使用状況

Ped.: Pediatricians, Ped Surg.: Pediatric Surgeons.

2 次調査

a) 小児 CD における IFX の効果

患者背景

回答が得られた施設は 64/110 (58.2%) で、IFX を用いて治療された小児 CD 患者総数は 181 人であった。このうち 91/181 人 (50.3%) が小児および内科 IBD 専門施設で診療されていた。男児 62.2%、女児 37.8% で、男女比は 1.6 であった (表 2)。CD 患者は平均 11.8 歳 (0-16.8 歳) で発症し、平均 13.4 歳 (1.3-22.5 歳) で IFX が開始されていた。IFX 開始時の年齢は 83.7% が 10 歳以上であったが、2 か月未満のものも 2.3% に認められた。CD の家族歴を持つ患者数は 8.5% であった。広範囲結腸炎 (L3) が最も多かった (69.4%)。上部病変は 48.1% に認められ、うち食道 10 人 (6.4%)、胃 40 人 (25.5%)、十二指腸 34 人 (21.7%) であった。Paris 分類では B1 型 (非狭窄・非穿通例) が最も多かったが、肛門周囲病変は 34.8% に認められた。発症から IFX 初回投与までの期間は、75.4% が 2 年未満であり、1 年から 2 年未満が最も多く、次いで 1 か月未満が多かった (図 1)。

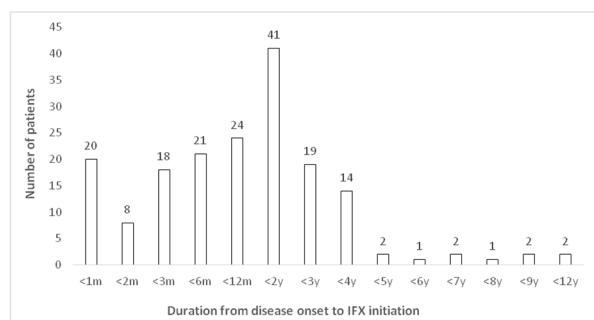


図 1 発症から IFX 初回投与までの期間

Pediatric Crohn's Disease Patients	
Number of patients	181
Sex (male/female)	107/65
Age at onset	11.8 (0-16.8) years of age
Age at first IFX	13.4 (1.3-22.5) years of age
Paris classification	Upper GI: 87/181 (48.1%)
L4ba esophagus	4 (2.2%)
L4ba stomach	11 (6.1%)
L4ba duodenum	7 (3.9%)
L4ba esophagus+stomach	2 (1.1%)
L4ba stomach+duodenum	23 (12.7%)
L4ba esophagus+stomach+duodenum	4 (2.2%)
L4b jejunum+proximal 2/3 of ileum	36 (19.9%)
L1 distal 1/3 of ileum+cecum	22 (12.2%)
L2 colon	15 (8.3%)
L2 rectum	1 (0.6%)
L2 colon+rectum	27 (14.9%)
L3 L1+L2	109 (60.2%)
Disease type	
B1 non stenosis+non penetration	117 (64.6%)
B2 fibrotic stenosis lesion	43 (23.8%)
B3 penetration lesion	14 (7.7%)
B2+3	2 (1.1%)
P perianal lesion	63 (34.8%)
Dosage of IFX maintenance therapy	
3 mg	1
5 mg	151
7 mg	3
8 mg	1
10 mg	14
Interval of IFX maintenance therapy	
3 weeks	1
6 weeks	4
8 weeks	128

表 2 IFX 使用小児 CD 患者の背景

GI: Gastrointestinal

IFX 効果

IFX の効果は寛解、臨床的有効、1 次無効、2 次無効で検討した (表 3)。寛解導入に至った症例が 54.7%、その他、有効性を認めたものが 14.9% であった。また、維持療法として継続して使用されていたものが 42.0% であった。一方、28.2% が無効例 (1 次無効 6.1%、2 次無効 22.1%) であった。37 人の 2 次無効例のうち、12 人が増量、13 人が投与期間の短縮、12 人が増量および投与期間短縮で対応されていた。しかし、投薬を中止された症例はいなかった (表 4)。

Pediatric Crohn's Disease Patients	
Effectiveness	
remission induction	23 (12.7%)
remission maintenance	76 (42.0%)
effectiveness	27 (14.9%)
primary non-response	11 (6.1%)
secondary non-response	40 (22.1%)
Steroid usage	
decrease	16 (13.9%)
discontinue	59 (51.3%)
no change	40 (34.8%)

表3 IFX の効果

	Primary non-response	Secondary non-response
Increased dose	1	12
Shortened infusion schedule	0	13
Increased dose and shortened infusion schedule	1	12
Discontinued	8	0

表4 IFX1次無効例および2次無効例への対応

IFX 安全性

無効もしくは投与後反応などの合併症を示した症例は32.0%であった(表5)。Infusion reactionが最も多く、次いで、感染症、血球貪食リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis; HLH)、ループス様反応などであった。infusion reactionとしてアナフィラキシー、痙攣、発疹、発熱、嘔吐などが認められた。感染症は6.1%に認められ、敗血症が2例あった。1例はIFXの継続投与で状態が改善し、その後IFXは中止されている。もう1例は敗血症性ショックを呈し死亡している。なお、悪性腫瘍の合併は報告されていない。

Adverse events	# of Patients
Infusion reaction ^{*1}	33 (18.2%)
Infection ^{*2}	12 (6.6%)
Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)	2 (1.1%)
Lupus-like reaction	1 (0.6%)
Liver dysfunction	3 (1.7%)
Pancreatitis	1 (0.6%)
Others ^{*3}	6

表5 IFX 投与に対する合併症

b) 小児 UC に対する IFX の検討

回答が得られた施設はで、IFXを用いて治療された小児UC患者総数は36人であった。性別(男/女)17/19例、年齢13.1 ± 3.3歳、PUCAI(中央値)47.5、導入理由(ステロイド依存/抵抗)23/13例、手術歴(あり/なし/不明)8/26/2例、IBD家族歴(2親等)4例、生物学的製剤は全例IFXであった。IFX導入前の治療は、図2の通りである。

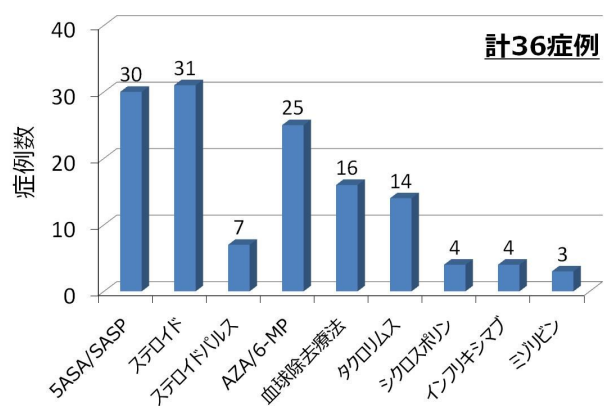


図2 IFX 導入前の治療薬

治療効果判定は、IFX投与後8週と1年に行った。8週後の短期的効果の結果は、Complete responder 12 / 36例 (33.3%)、PUCAI低下 20 points and/or PUCAI < 10、Partial responder 7 / 36例 (19.4%)、PUCAI低下 20 points and PUCAI 10、Non-responder 13 / 36例 (36.1%)、投与回数 < 1 or 2回 > 効果なしと判定して中止 < 3回以上 > PUCAI低下 < 20 point、判定不能 4 / 36例 (11.1%) であった。1年後の長期的効果の結果は、寛解維持 7 / 10例 (33.3%)、再燃なし and PUCAI < 10、寛解維持失敗 3 / 10例 (19.4%)、再燃あり and/or PUCAI 10であった。また、手術になった症例が 11 / 36例 (30.6%) であった。

副反応・合併症を認めたものは、投与時反応(発疹、(軽度)血圧低下、頭痛・嘔気 各1名)3例、帯状疱疹1例、急性巣状細菌性腎炎1例で27例には問題は認められなかった。

c) 小児 UC に対する FK506、CsA の検討

回答が得られた施設で、FK506 / CsA を用いて治療された小児 UC 患者総数は下記の通りである。一次調査症例数 (FK506 / CsA) 88 / 86 例、

二次調査症例数 (FK506 / CsA) 56 / 45 例、2 週後の短期的効果の結果は、

FK506 寛解 / 有効 / 無効 47.8 / 37.3 / 14.9 %
CsA 寛解 / 有効 / 無効 15.6 / 55.6 / 28.9 %
で、治療 2 週間後の寛解誘導率は、FK506 が有意に高かった(p<0.002)。

1 年後の長期的効果の結果は、

FK506 寛解/再燃治療中/手術:33.3 / 28.6 / 38.1 %
CsA 寛解/再燃治療中/手術 : 31.1 / 11.1 / 55.6 %
であった。

全体としては、CsA は、ステロイド抵抗性で重症度の高い症例に投与されていた。また、FK506、CsA いずれも短期的有効性は 85.1% / 71.2% と高かった。しかし、再燃率が高く、内科的治療(third line therapy) や手術を要する症例が少なくなかった。副作用として、FK506 (56 例中) で低 Mg 血症(9 例)、振戦(7 例)を、また、CsA (45 例中) では脳症・けいれん(4 例)を認めた。

d) 小児 UC 手術例に対する術前投与薬剤の検討

2000 年以降に手術治療を受けた 17 歳未満の患者数は CD 90 例 (10.6%)、UC 200 例 (13.2%) であった。そのうち、回答が得られ UC で手術歴の記載が無かった 3 例を除く 136 例を対象とした。

男児 77 例、女児 59 例、初発時年齢は中央値 12.0 (0.3-17.7) 歳、手術時年齢は中央値 14.1 (2.4-18.9) 歳、病悩期間は中央値 679 (16-3611) 日、PUCAI は 45 (0-85) であった。

手術理由は、表 6 の通りであった。

手術理由	例数 重複あり	%
穿孔	4	3
大出血	16	11
中毒性巨大結腸	6	4
大腸癌	0	0
劇症型	4	3
成長障害	13	9
難治例	109	77
QOL 低下	33	23
薬剤副作用	17	12
腸管外合併症	2	1

表 6 手術理由

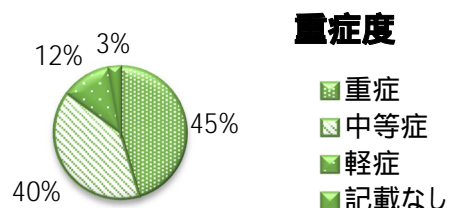


図 3 手術例の重症度分類

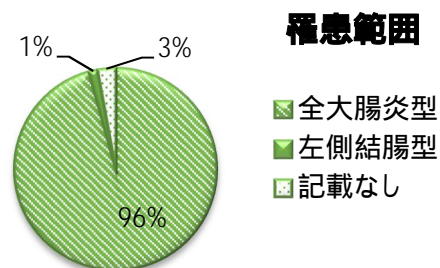


図 4 手術例の罹患範囲

手術部位感染 (SSI) の発生頻度は、136 例中 36 例(26%)で、創感染 28 例、縫合不全 4 例、骨盤内膿瘍 14 例を認めた

本検討の結果、SSI 発生頻度は、女児が男児に比して有意に多い、手術直前のCRP 値、および、手術1か月前の総プレドニゾロン量は、SSI 発生に關与する傾向(但し、いずれも有意差なし)がみられる、手術前90日以内、および、30日以内の、免疫調節薬、生物学製剤の種類や、その有無とSSI 発生には相関関係を認めない、などのことが解った。

e) 小児 IBD 治療経過中に発症した膵炎

回答が得られた施設で、膵炎発症 IBD 患者は34名、うち UC 男:女=12:11名、CD 男:女=8:3、年齢中央値:12歳6か月(2歳~16歳8か月)であった。IBD 発症から膵炎発症までの平均期間は19か月(発症3か月前~発症後14年)、病期は初発寛解前:44.1%、寛解期:26.5%、再燃期:29.4%であった。膵炎の原因としては薬剤性:53%、IBD 自体に伴うもの:32.4%、自己免疫性:2.9%と続き、原因薬剤としては AZA:50%、5ASA:41.7%で大半が占められた。重症度スコアの記載のあった全症例が軽症(0点:85%、1点:5.8%、2点:2.9%)であった。膵炎の治療期間は1週間以内:26.5%、1か月以内:50%であった。薬剤性では原因薬剤の中止、IBD 自体に伴うものまたは自己免疫性では、原疾患のコントロールにより自然軽快した。再燃症例は3例、慢性化症例は1例であった。

D. 考察

IBD は生涯続く慢性疾患であり、特に難治例に対する治療方針の決定は困難をきわめる。成人 CD 患者においては、早期の寛解導入、ステロイド薬の減量、手術の回避が重要なポイントであるが、いずれにおいても TNF 製剤の有効性が報告されている⁴⁻⁶⁾。また、同様に中等症や重症の成人 UC 患者においても TNF 製剤は有効である⁷⁻⁹⁾。小児における検討では、成人と同様に IFX の CD・UC 患者に対する有効性が報告されているが¹⁰⁻¹⁴⁾、長期的な有効性や安全性の検討は少ない。そこで、本

邦初となる、小児 IBD 患者における IFX、FK506、CsA の有効性と安全性および2次無効例などを中心に検証した。

・小児 CD における IFX

CD における IFX の効果に関しては、99人(54.7%)が寛解導入に至っている。その他、有効性を認めたものが14.9%で、126人(69.6%)に効果を認めている。また、IFX を用いることでステロイド薬の中止、減量および回避されたものが115人確認されており、ステロイド薬の使用頻度ならびに投与量は、明らかに低下している。Hyams らによる北米、西欧、イスラエルで行われた REACH study では、8週毎に IFX 療法を受けている54週時点の小児 CD 患者で臨床的反応性を33/52(63.5%)に、また、臨床的寛解を29/52(55.8%)に確認し、ステロイド療法を受けていた24人中12人が10週時点で、また、残り10/12人が54週時点でステロイド薬を中止している¹⁰⁾。臨床的寛解および臨床的反応性の導入率に関しては本検討もほぼ同等であり、IFX による治療は、本邦の小児 CD 患者に対しても有用であることが証明された。

IFX の使用に際しては、本邦小児における HLH などの重症感染症や肝脾 T 細胞リンパ腫などの悪性疾患の発生頻度が気になるところである。本検討からは、過去13年間に及ぶ181人の IFX 使用小児 CD 患者において HLH が2人報告されているが、悪性疾患の報告はなかった。Hyams らは、8週毎に IFX を投与した際、2.9%に infusion reaction を認め、うち2人にアナフィラキシーを認めている¹⁰⁾。また、重症感染症を5.5%に認めている。同様に Cameron らは17%に infusion reaction を認め、重症感染症は3%であったと報告している¹⁴⁾。いずれの研究においても、死亡例や悪性腫瘍症例は認められていない。本検討における合併症の発生頻度は、他の研究と比較してもほぼ同等であったが、敗血症の1人は死亡しており、IFX による治療は、感染症に対する十分な配慮が必要であると考えられた。

本検討は、小児 CD 患者を対象とした IFX の1

次および2次無効例のはじめての検討である。その結果、1次無効例が6.1%、2次無効例が22.1%であった。37人の2次無効例のうち、12人が増量、13人が投与期間の短縮、さらに12人が増量プラス投与期間の短縮で対応されていた。維持療法中のCD患者においては、約20%程度に2次無効を認める可能性が示唆された。

・小児UCに対するIFX、FK506、CsA

いずれの薬剤も小児UC患者に有用であることが確認された。特に、有効例はいずれも7割以上に認めており好成績であった。ただし、寛解維持においてはIFXは有効であったが、FK506、CsAは成人同様、十分な結果は得られず、再燃を認める例が多かった。一方、それらの薬剤は、手術時のSSI発生に明らかな影響は与えないことが確認された。

・小児IBD治療経過中に発症した膵炎

今回のアンケート調査結果から、小児UCおよびCDとも1.3~1.4%程度に膵炎の合併が認められた。全例が軽症例であったが、治療導入時や再燃時に発症しやすい傾向があった。原因として薬剤性が半数を占めていることに留意する必要があると考えられた。

本研究は、小児IBD患児に対する本邦初の全国的な後方視的研究であり、現在増加傾向にある小児IBD患者の新たな治療法の選択に貢献できるものと考えられる。

E. 結論

以上より、成人同様、IFX、ADA、FK506、CsAは、小児IBD患者の治療薬として、いずれも治療効果ならびに合併症の発生頻度は、欧米諸国の報告と比較し、ほぼ同等であり安全で効果が期待される治療薬であることがわかった。特にステロイド依存例もしくは抵抗例などに適応があると考えられた。

参考文献

1. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol*. 2010;45:911-7.
2. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991; 12:439-47.
3. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-432.
4. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337:1029-35.
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002;359:1541-9.
6. Rutgeerts P, D'haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumors necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999;117:761-9.
7. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
8. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:201-11.
9. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et

- al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128:1805-11.
10. Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863-73.
 11. Sinitsky DM, Lemberg DA, Leach ST, et al. Infliximab improves inflammation and anthropometric measures in pediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:810-6.
 12. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138:2282-91.
 13. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1430-6.
 14. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for pediatric IBD: the Scottish national experience. *Arch Dis Child*. 2015;100:399-405.
- F. 健康危険情報**
なし
- G. 研究発表**
- 1. 論文発表**
1. Hosoi K, Ohtsuka Y, Fujii T, Kudo T, Matsunaga N, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T. Treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32: 114-119.
 2. Fujii T, Sato M, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Aoyagi Y, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T. Assessment of the Family History of Patients with Ulcerative Colitis at a Single Center in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016; 63: 512-515.
 3. Shouval DS, Biswas A, Kang YH, Griffith AE, Konnikova L, Mascanfroni ID, Redhu NS, Frei SM, Field M, Doty AL, Goldsmith JD, Bhan AK, Loizides A, Weiss B, Yerushalmi B, Yanagi T, Lui X, Quintana FJ, Muise AM, Klein C, Horwitz BH, Glover SC, Bousvaros A, Snapper SB. Interleukin 1 Mediates Intestinal Inflammation in Mice and Patients With Interleukin 10 Receptor Deficiency. *Gastroenterol*. 2016; 151:1100-1104
 4. Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB, Yamashita Y, Yamamoto K. Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report. *BMC Gastroenterol*. 2016; 28:online
 5. 柳忠宏, 牛島高介. 免疫抑制治療患者から生まれた児へのワクチン接種. *IBD Research*. 2016; 10:175-179.
 6. Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int*. 2015; 57: 113-8.
 7. Suzuki M, Sai JK, Shimizu T. Acute pancreatitis in children and adolescents.

World J Gastrointest Pathophysiol 2014; 5: 416-26.

8. Jimbo K, Ohtsuka Y, Kojima Y, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. Increased expression of CXCR3 axis components and matrix metalloproteinase in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Pediatr Int* 2014; 56: 873-83.
9. 中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明. 胎児・新生児の肝・胆道系の発生. *周産期医学* 2014; 44: 1273-6.

2. 学会発表

1. Hosoi K, Ohtsuka Y, Oka I, Arai N, Sato M, Kyodo R, Miyata E, Matsumura S, Obayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Niiijima S, Shimizu T. The long-term effects and adverse events of infliximab therapy for pediatric Crohn's disease: Japanese national survey. The 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Montreal, Canada. 2016年10月8日
2. Hosoi K, Ohtsuka Y, Oka I, Arai N, Sato M, Kyodo R, Miyata E, Matsumura S, Obayashi N, Jimbo K, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T. The treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan. The 4th Annual Meeting of Asia Organization for Crohn's & Colitis. Kyoto, Japan. 2016年7月9日
3. Yanagi T, Ushijima K, Japanese working group of the national survey of treatments for pediatric IBD. The clinical relevance of tacrolimus for ulcerative colitis in children: a national survey of the treatments for pediatric inflammatory

bowel disease in Japan. The 4th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis. Kyoto International

- Conference Center, Kyoto 2016年7月7日
4. Uchida K, Inoue M, Otake K, Matsushita K, Nagano Y, Araki T, Ohtsuka Y, Tajiri H, Kunisaki R, Shimizu T, Kusunoki M. Surgical site infection after surgery for pediatric ulcerative colitis. 24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons. ヒルトン福岡シーホーク, 福岡. 2016年5月25日
5. 内田恵一, 井上幹大, 大竹耕平, 小池勇樹, 松下航平, 長野由佳, 荒木俊光, 大北喜基, 川村幹雄, 近藤哲, 橋本清, 小林美奈子, 問山裕二, 田中光司, 井上靖浩, 毛利靖彦, 楠正人. 小児潰瘍性大腸炎手術におけるSSI発生と術前投与薬の影響. 第116回日本外科学会定期学術集会. 大阪国際会議場, 大阪. 2016年4月15日
6. Yanagi T, Ushijima K, The clinical relevance of tacrolimus for ulcerative colitis in children: a national survey of the treatments for pediatric inflammatory bowel disease in Japan The 2nd Japan-Taiwan-Korea Joint Meeting of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Century Tower South Hall #801, Juntendo University School of Medicine, Tokyo. 2015年11月28日
7. Hosoi K, Kudo T, Jimbo K, Obayashi N, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Shimizu T. Galectin-9 is overexpressed in the intestinal mucosa of pediatric crohn's disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's and ColitisChina World Hotel, 北京、中国. 2015年6月18日
8. Hosoi K, Kudo T, Obayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Aoyagi Y, Fujii T, Ohtsuka Y, Shimizu

- T. Increased expression of interleukin-26 in the mucosa of pediatric inflammatory bowel disease. The 11th Congress of the Asian Society for Pediatric Research & the 118th Annual Meeting of the Japan Pediatric Society, 大阪国際会議場、大阪. 2015年4月15日
9. 細井賢二, 工藤孝広, 佐藤真教, 宮田恵理, 松村成一, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明. Tacrolimus 療法を要した幼児期発症の難治性炎症性腸疾患の検討. 第15回日本小児IBD研究会, 大阪. 北浜フォーラム、大阪. 2015年2月8日
 10. 新井勝大, 国崎玲子, 角田文彦, 村越孝次, 鍵本聖一, 柳忠宏, 石毛崇, 清水俊明, 岩間達, 井上幹大, 中山佳子, 青松友槻, 望月貴博, 河島尚志, 熊谷秀規, 田尻仁, 岩田直美, 清水泰岳. 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究報告2014. 第15回日本小児IBD研究会 北浜フォーラム、大阪. 2015年2月8日
 11. 細井賢二, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児期発症炎症性腸疾患における治療選択と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 東京, 2014. 12. 14
 12. 小児IBD最新治療の実施状況に関する全国調査ワーキンググループ, 内田恵一, 井上幹大, 大竹耕平, 小池勇樹, 楠正人. 小児潰瘍性大腸炎手術における術前投与薬剤の手術部位感染への影響(全国調査より). 第41回日本小児栄養消化器肝臓学会. 東京ステーションコンファレンス、東京. 2014年10月12日
 13. 藤井徹, 佐藤真教, 細井賢二, 大林奈穂, 幾瀬圭, 神保圭佑, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 小児期発症潰瘍性大腸炎の家族歴と遺伝子検索. 第41回日本小児栄養消化器肝臓学会. 東京ステーションコンファ
 レンス、東京. 2014年10月12日
 14. 箕輪圭, 鈴木光幸, 大塚宜一, 清水俊明, 小児IBD最新治療の実施状況に関する全国調査ワーキンググループ. 小児期発症炎症性腸疾患関連膵炎についての全国調査結果 第41回日本小児栄養消化器肝臓学会. 東京ステーションコンファレンス、東京. 2014年10月12日
 15. 青松友槻, 余田篤, 玉井浩. 小児期発症炎症性腸疾患における最新治療の実施状況に関する全国調査. 第41回日本小児栄養消化器肝臓学会. 東京ステーション. 2014年10月12日
 16. Yanagi T, Ushijima K, Shimizu T, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Ohtsuka Y, Yoden A, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Kazuo T. The clinical relevance of tacrolimus for ulcerative colitis in children: a national survey of the treatments for pediatric inflammatory bowel disease in Japan. PiBD2014. De Doelen Congress Centre, Rotterdam, the Netherlands. 2014年9月10日
 17. 藤井徹, 大塚宜一, 清水俊明, 小児IBD研究会ワーキンググループ. 小児炎症性腸疾患における免疫調節薬と生物学的製剤の治療に関する全国調査. 第117回日本小児科学会学術集会. 名古屋国際会議場、愛知. 2014年4月12日
 18. 青柳陽, 大林奈穂, 神保圭佑, 鈴木光幸, 藤井徹, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 自己免疫性膵炎(2型)の合併が疑われた潰瘍性大腸炎の2症例. 第117回日本小児科学会学術集会総会. 名古屋国際会議場、愛知. 2014年4月13日
 19. 神保圭佑, 藤井徹, 細井賢二, 松村成一, 大林奈穂, 幾瀬圭, 青柳陽, 工藤孝広, 大塚宜一, 清水俊明. 家族歴を有する潰瘍性大腸炎の検討. 第117回日本小児科学会学術集会総

会．名古屋国際会議場、愛知．2014年4月
13日

20. 藤井徹，大塚宜一，清水俊明，小児IBD研究会ワーキンググループ．小児期発症炎症性腸疾患における免疫調節薬と生物学的製剤の治療に関する全国調査．第14回日本小児IBD研究会．ベルサール八重洲、東京．2014年2月2日

3. 社会活動

1. 柳 忠宏（飯塚病院）．北九州市立八幡病院小児科勉強会．北九州市立八幡病院．2016年11月4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

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れることが証明された研究となった。軽症例の取り扱いが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

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

クローン病診断基準(2017年1月21日改訂)

責任者 福岡大学筑紫病院消化器内科 松井 敏幸

1. 概念

本疾患は原因不明であるが、免疫異常などの関与が考えられる肉芽腫性炎症性疾患である。主として若年者に発症し、小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる。原著では回腸末端炎と記載されているが、現在では口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこりうる事が判明している。消化管以外にも種々の合併症を伴うため、全身性疾患としての対応が必要である。臨床像は病変の部位や範囲によるが、下痢や腹痛などの消化管症状と発熱や体重減少・栄養障害などの全身症状を認め、貧血、関節炎、虹彩炎、皮膚病変などの合併症に由来する症状も呈する。病状・病変は再発・再燃を繰り返しながら進行し、治療に抵抗して社会生活が損なわれることも少なくない。

2. 主要事項

(1) 好発年齢：10代後半から20代

(2) 好発部位：大多数は小腸や大腸、またはその両者に縦走潰瘍や敷石像などの病変を有する。

(3) 臨床症状：腹痛、下痢、体重減少、発熱などがよくみられる症状である。ときに腸閉塞、腸瘻孔(内瘻、外瘻)、腸穿孔、大出血で発症する。腹部不定愁訴も少なからず認められるが、腹部症状を欠き、肛門病変に伴う症状、不明熱、関節痛などで発症することもある。

(4) 臨床所見

A. 消化管病変

[1] 腸病変：縦走潰瘍(註1)、敷石像(註2)、非連続性または区域性病変(skip lesion)、不整形～類円形潰瘍、多発アフタ(註3)

[2] 肛門病変：裂肛、cavitating ulcer(註4)、難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂(edematous skin tag)、肛門狭窄など

[3] 胃・十二指腸病変：多発アフタ、不整形潰瘍、竹の節状外観、ノッチ様陥凹、敷石像など

[4] 合併症：腸管狭窄、腸閉塞、内瘻(腸-腸瘻、腸-膀胱瘻、腸-膣瘻など)、外瘻(腸-皮膚瘻)、悪性腫瘍(腸癌、痔瘻癌)

B. 消化管外病変(二次的な合併症を含む)

[1] 血液：貧血、凝固能亢進など

[2] 関節：腸性関節炎、強直性脊椎炎など

[3] 皮膚：口内アフタ、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、多形滲出性紅斑など

[4] 眼：虹彩炎、ブドウ膜炎など

[5] 栄養代謝：成長障害、低蛋白血症、微量元素欠乏、ビタミン欠乏、骨障害など

[6] その他：原発性硬化性胆管炎、血管炎、膵炎、胆石症、尿路結石症、肝障害、アミロイドーシスなど

(5) 開腹時所見

腸間膜付着側に認められる縦走する硬結、脂肪組織の著明な増生 (creeping fat)、腸壁の全周性硬化、腸管短縮、腸管狭窄、瘻孔形成 (内瘻、外瘻)、腸管塊状癒着、腸間膜リンパ節腫脹などが観察される。

(6) 病理学的所見

A. 切除標本肉眼所見

- [1] 縦走潰瘍 (註 1)
- [2] 敷石像 (註 2)
- [3] 瘻孔
- [4] 狭窄
- [5] 不整形～類円形潰瘍またはアフタ (註 3)

B. 切除標本組織所見

- [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 (局所リンパ節にもみられることがある) (註 5)
- [2] 全層性炎症 (註 6)
- [3] 局所性～不均衡炎症
- [4] 裂溝
- [5] 潰瘍

C. 生検組織所見

- [1] 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 (註 5)
- [2] 不均衡炎症

(註 1) 基本的に 4～5 cm 以上の長さを有する腸管の長軸に沿った潰瘍。虚血性腸病変や感染性腸炎で縦走潰瘍を認めることがあるが、発症や臨床経過が異なり、炎症性ポリポーシスや敷石像を伴うことはまれである。潰瘍性大腸炎でも縦走潰瘍を認めることがあるが、その周辺粘膜は潰瘍性大腸炎に特徴的な所見を呈する。

(註 2) 縦走潰瘍とその周辺小潰瘍間の大小不同の密集した粘膜隆起。虚血性腸病変でまれに敷石像類似の所見を呈することがあるが、隆起部分の高さは低く、発赤調が強い。

(註 3) 本症では縦列することがある。

(註 4) 肛門管から下部直腸に生じる深く幅の広い有痛性潰瘍。

(註 5) 腸結核などでも認められることがある。

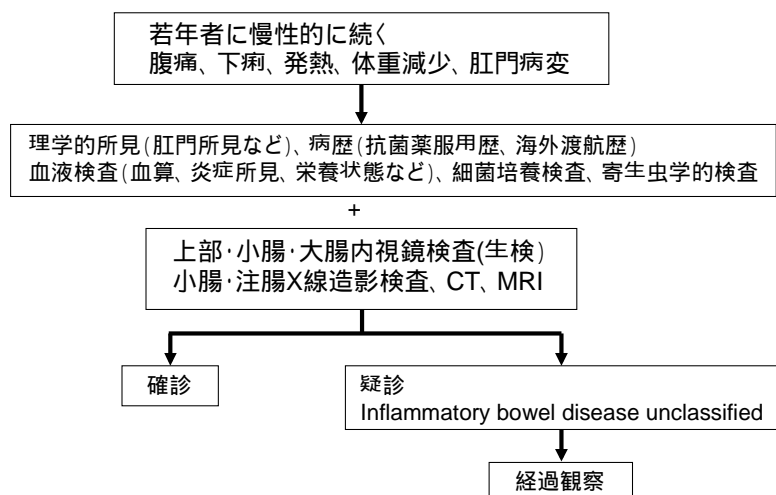
(註 6) 主にリンパ球集簇からなる炎症が消化管壁全層に及ぶもの。

3. 診断の手順

若年者に慢性的に続く腹痛や下痢、発熱、体重減少、肛門病変などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行うとともに、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。腸管外合併症が診断の契機となる症例もあり既往歴についても詳細に聴取する。肛門病変の評価についてはクローン病に精通した大腸肛門病専門医による診断が望まれる。次に上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査、バルーン小腸内視鏡検査、小腸・大腸 X 線造影などにより全消化管検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。また、MRI や CT 所見は診断の参考となる。典型的な画像所見を欠く場合にも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の証明で確診されるため積極的に生検を行う。さらに細菌学的・寄生虫学的検査を行って他疾患を除外する。除外すべき疾患として潰瘍性大腸炎、腸結核、腸管型ベーチェット病、リンパ濾胞増殖

症、薬剤性大腸炎、エルシニア腸炎などがある。こうした検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合は inflammatory bowel disease unclassified として経過観察を行う。

診断の手順フローチャート



4. 診断の基準

(1) 主要所見

- A. 縦走潰瘍 (註7)
- B. 敷石像
- C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫 (註8)

(2) 副所見

- a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ (註9)
- b. 特徴的な肛門病変 (註10)
- c. 特徴的な胃・十二指腸病変 (註11)

確診例：{1}主要所見のAまたはBを有するもの。(註12)

{2}主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの。

{3}副所見のa, b, cすべてを有するもの。

疑診例：{1}主要所見のCと副所見のcを有するもの。

{2}主要所見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ができないもの。

{3}主要所見のCのみを有するもの。(註13)

{4}副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

(註7)小腸の場合は、腸間膜付着側に好発する。

(註8)連続切片作成により診断率が向上する。消化管に精通した病理医の判定が望ましい。

(註9)典型的には縦列するが、縦列しない場合もある。また、3ヶ月以上恒存することが必要である。

また、腸結核、腸管型ベーチェット病、単純性潰瘍、NSAIDs潰瘍、感染性腸炎の除外が必要である。

(註10)裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など。Crohn病肛門病変肉眼所見ア

トラスを参照し、クローン病に精通した肛門病専門医による診断が望ましい。

(註 11)竹の節状外観、ノッチ様陥凹など。クローン病に精通した専門医の診断が望ましい。

(註 12)縦走潰瘍のみの場合、虚血性腸病変や潰瘍性大腸炎を除外することが必要である。敷石像のみの場合、虚血性腸病変を除外することが必要である。

(註 13)腸結核などの肉芽腫を有する炎症性疾患を除外することが必要である。

5. 病型分類

本症の病型は縦走潰瘍、敷石像または狭窄の存在部位により、小腸型、小腸大腸型、大腸型に分類する。これらの所見を欠く場合やこれらの所見が稀な部位にのみ存在する場合は、特殊型とする。特殊型には、多発アフタ型、盲腸虫垂限局型、直腸型、胃・十二指腸型などがある。

疾患パターンとして合併症のない炎症型、瘻孔形成を有する瘻孔形成型と狭窄性病変を有する狭窄型に分類する。

【付記】鑑別困難例

クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断がえられない症例は inflammatory bowel disease

Unclassified (IBDU)とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断がえられない症例は indeterminate colitis (IC)とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

6. 重症度分類

治療に際し、重症度分類を下記の項目を参考におこなう。

	CDAI*	合併症	炎症 (CRP 値)	治療反応
軽症	150-220	なし	わずかな上昇	
中等症	220-450	明らかな腸閉塞などなし	明らかな上昇	軽症治療に反応しない
重症	450<	腸閉塞、膿瘍など	高度上昇	治療反応不良

* CDAI(Crohn's disease activity index)

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

潰瘍性大腸炎の診断基準（2017年1月21日改訂）

責任者 福岡大学筑紫病院消化器内科 松井 敏幸

1. 定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。WHOのCouncil for International Organization of Medical Science(CIOMS)医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

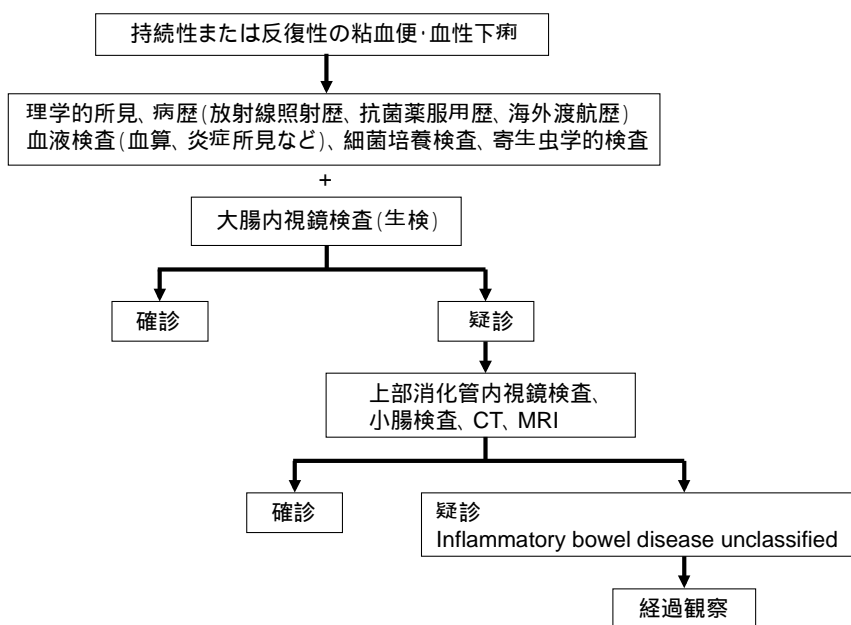
An idiopathic, non-specific inflammatory disorder involving primarily the mucosa and submucosa of the colon, especially the rectum. It appears mainly in adults under the age of 30, but may affect children and adults over the age of 50. Its aetiology remains unknown, but immunopathological mechanisms and predisposing psychological factors are believed to be involved. It usually produces a bloody diarrhoea and various degrees of systemic involvement, liability to malignant degeneration, if of long duration and affecting the entire colon.

(訳)主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。

2. 診断の手順

持続性または反復性の粘血便・血性下痢などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行い、さらに放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。次に大腸内視鏡検査や生検を行い、必要に応じ注腸X線検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。また、典型的な血便を伴わず内視鏡所見で本疾患を疑う症例も存在するため、細菌学的・寄生虫学的検査を行うと共に、上部消化管検査や小腸検査などを行い感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外する。こうした検査で多くは2週間から1ヶ月の期間で診断は可能であるが、診断が確定しない場合はinflammatory bowel disease unclassifiedとして経過観察を行う。

診断の手順フローチャート



3. 診断の基準

- A. 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。
- B. 内視鏡検査：) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性（接触出血）を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーススを認める。iii) 原則として病変は直腸から連続して認める。
 注腸 X 線検査：) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、) 多発性のびらん、潰瘍、) 偽ポリポーススを認める。その他、ハウストラの消失（鉛管像）や腸管の狭小・短縮が認められる。
- C. 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常（蛇行・分岐）、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

確診例：

- [1] A のほか B の または 、および C を満たすもの。
 [2] B の または 、および C を複数回に渡って満たすもの。
 [3] 切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認めるもの。

注 1) 確診例は下記の疾患が除外できたものとする。

細菌性赤痢、クロストリディウム・ディフィシル腸炎、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、カンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラミジア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸管型ベーチェット病など

注 2) 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見

が得られた時に本症と「確診」する。

注3) 鑑別困難例

クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断がえられない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU)とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断がえられない症例は indeterminate colitis (IC)とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

4. 病態（病型・病期・重症度）

A. 病変の拡がりによる病型分類

全大腸炎 total colitis

左側大腸炎 left-sided colitis

直腸炎 proctitis

右側あるいは区域性大腸炎 right-sided or segmental colitis

注1) 左側大腸炎は、病変の範囲が脾彎曲部を越えていないもの。

注2) 直腸炎は、前述の診断基準を満たしているが、内視鏡検査により直腸S状部(RS)の口側に正常粘膜を認めるもの。

注3) 右側あるいは区域性大腸炎は、クローン病や大腸結核との鑑別が困難で、診断は経過観察や切除手術または剖検の結果を待たねばならないこともある。

注4) 虫垂開口部近傍に非連続性病変を認めることがある。

注5) 胃十二指腸にびまん性炎症が出現することがある。

B. 病期の分類

活動期 active stage

寛解期 remission stage

注6) 活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態。

注7) 寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態。

C. 臨床的重症度による分類

軽症 mild

中等症 moderate

重症 severe

診断基準は下記の如くである。

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6回以上		4回以下
2) 顕血便	(+++)		(+)~(-)
3) 発熱	37.5度以上	重症と軽症との	(-)
4) 頻脈	90/分以上	中間	(-)
5) 貧血	Hb10g/dL以下		(-)
6) 赤沈	30mm/h以上		正常

注8) 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

注9) 軽症の3)、4)、5)の(-)とは37.5以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb10g/dL以下の貧血がない、ことを示す。

注10) 重症とは1)および2)の他に全身症状である3)または4)のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。軽症は6項目すべてを満たすものとする。

注11) 中等症は重症と軽症の中間にあたるものとする。

注12) 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の5項目をすべて満たすものとする。

重症基準を満たしている。

15回/日以上血性下痢が続いている。

38以上の持続する高熱がある。

10,000/mm³以上の白血球増多がある。

強い腹痛がある。

D. 活動期内視鏡所見による分類

軽度 mild

中等度 moderate

強度 severe

診断基準は下表の如くである。

炎症	内視鏡所見
軽度	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、アフタ、小黄色点
中等度	粘膜粗ぞう、びらん、小潰瘍 易出血性（接触出血） 粘血膿性分泌物付着 その他の活動性炎症所見
強度	広汎な潰瘍 著明な自然出血

注13) 内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間に施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

E. 臨床経過による分類

再燃寛解型	relapse-remitting type
慢性持続型	chronic continuous type
急性劇症型（急性電撃型）	acute fulminating type
初回発作型	first attack type

注14) 慢性持続型は初回発作より6ヶ月以上活動期にあるもの。

注15) 急性劇症型（急性電撃型）はきわめて激的な症状で発症し、中毒性巨大結腸症、穿孔、敗血症などの合併症を伴うことが多い。

注16) 初回発作型は発作が1回だけのもの、しかし将来再燃をきたし、再燃寛解型となる可能性が大きい。

F. 病変の肉眼所見による特殊型分類

偽ポリポーシス型
萎縮性大腸炎型

G. 治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義

1. 厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの。

ステロイド抵抗例（プレドニゾロン 1-1.5mg/kg/日の1-2週間投与で効果がない）

ステロイド依存例（ステロイド漸減中の再燃）

2. ステロイド以外の厳密な内科的治療下にありながら、頻回に再燃をくりかえすあるいは慢性持続型を呈するもの。

H. 回腸囊炎の診断基準

. 概念

回腸囊炎(pouchitis)は、自然肛門を温存する大腸(亜)全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異的炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し、家族性大腸腺腫症術後の発生は少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推定されている。

. 回腸囊炎の診断

1. 項目

a) 臨床症状

1) 排便回数の増加 2) 血便 3) 便意切迫または腹痛 4) 発熱(37.8度以上)

b) 内視鏡検査所見

軽度：浮腫、顆粒状粘膜、血管透見像消失、軽度の発赤

中等度：アフタ、びらん、小潰瘍*、易出血性、膿性粘液

重度：広範な潰瘍、多発性潰瘍*、びまん性発赤、自然出血

*: staple line ulcer のみの場合は、回腸囊炎の内視鏡所見とは区別して所見を記載する。

2. 診断基準

少なくとも1つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合。また、臨床症状に関わらず内視鏡的に重症の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。除外すべき疾患は、感染性腸炎(サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルス腸炎などのウイルス腸炎、寄生虫疾患)、縫合不全、骨盤内感染症、術後肛門機能不全、クローン病などがある。

「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

研究分担者 松本主之 岩手医科大学消化器内科消化管分野 教授
研究協力者 江崎幹宏 九州大学病態機能内科学 講師

研究要旨：クローン病と他の小腸炎症性疾患の鑑別に有用なカプセル内視鏡所見の抽出ならびに基準の確立を目指して多施設共同研究を実施した。集積された 108 例のカプセル内視鏡所見を解析した結果、クローン病では主要所見である縦走潰瘍、敷石像に加えて、不整形潰瘍の出現頻度が有意に高かった。また、不整形ないし線状びらんの出現頻度がクローン病で有意に高く、これらの病変の縦走配列・輪状配列といった病変配列の規則性がクローン病で高率に確認された。以上から、カプセル内視鏡において小腸粘膜病変の配列の規則性に着目することがクローン病診断に有用である可能性が示唆された。ただし、カプセル内視鏡初心者との所見一致度は低く、所見の拾い上げに関する教育が必要と考えられた。

A. 研究目的

本邦クローン病（以下、CD）診療におけるカプセル内視鏡の位置づけを明らかにする目的で、本邦 CD におけるカプセル内視鏡の使用実態調査（以下、実態調査）を実施した。その結果、本検査法は微細な小腸粘膜病変の描出能に優れることから、とりわけ CD 疑診例において有用性が高い可能性が推測され、本症の拾い上げに有用なカプセル内視鏡所見に関する検討が必要と思われた。

カプセル内視鏡所見に基づいた本症の診断基準については、これまで欧米からいくつかの案^{1) - 3)}が報告されているが、いずれの基準も曖昧なもので妥当性の評価も行われていないのが現状である。実際、OMED-ECCO コンセンサス⁴⁾においても現時点ではカプセル内視鏡所見に基づいた妥当な CD 診断基準はないと記載されている。しかし、前回の実態調査では、CD 疑診例のうち 73%でカプセル内視鏡下に何らかの粘膜傷害が確認され、そのうち 36%の症例が CD 確診に至っていることから、本症診断に有用なカプセル内視鏡所見の抽出はパテンシーカプセル導入により検査機会が増加する可能性の

高い本邦において喫緊の課題と言える。そこで、本分担研究ではカプセル内視鏡所見に基づいた CD 診断基準の確立をめざして、本症と他の小腸炎症性疾患の鑑別に有用なカプセル内視鏡所見・基準を見出すことを目的とした。

B. 研究方法

研究対象ならびに概要

本研究では、以下の基準を満たす症例の臨床情報およびカプセル内視鏡画像を多施設から収集した。

（症例登録基準）

- a)アスピリンを含む NSAIDs の常用歴がない。
- b)炎症性腸疾患疑い、ないしは除外目的でカプセル内視鏡が実施された。
- c)カプセル内視鏡で何らかの小腸粘膜傷害が確認された。
- d)検査時間内にカプセルが盲腸に到達している。

研究デザイン

後ろ向き研究

目標症例数

100 例（CD 群 50 例、非 CD 群 50 例）

評価項目

主要評価項目：

・CD 診断に結びつくカプセル内視鏡所見の抽出

副次評価項目：

・小腸型 CD におけるカプセル内視鏡所見の特徴

・血液学的パラメーターとカプセル内視鏡重症度の相関

検討項目

臨床情報として、年齢、性別、臨床症状（腹痛、下痢、発熱、体重減少、関節症状、肛門病変）、血液学的パラメーター（CBC、CRP、ESR、TP、Alb）、カプセル内視鏡に先行実施された消化管検査ならびにその所見、最終臨床診断を、また、内視鏡画像としてカプセル内視鏡全画像を検討する。

（倫理面への配慮）

臨床情報ならびに内視鏡画像については各研究分担施設において連結可能匿名化を行う。

評価方法

a)臨床情報を知らされていない内視鏡医によりカプセル内視鏡画像を再評価する。内視鏡所見については、病変分布・病変数、病変配列の有無、病変種類に着目する。また、各症例において Lewis スコア⁵⁾を算出する。以上の粘膜病変の特徴と Lewis スコアについて、CD 群と非 CD 群の 2 群で比較する。

b)CD 群において、小腸通過時間をもとに上部・中部・下部の 3 区域に小腸を区分し、各区域における病変数、病変配列の有無、病変種類の出現頻度を比較する。

c)血液学的パラメーターと Lewis スコアの相関の有無を評価し、カプセル内視鏡による小腸粘膜評価の臨床的意義を検討する。

d)CD 群と非 CD 群のカプセル内視鏡を複数の消化器内科医で読影し、所見の一致度を評価する。

C. 研究結果

CD 群と非 CD 群の臨床像、カプセル内視鏡所見の比較

22 施設から計 108 例（CD63 例、非 CD45 例）のカプセル内視鏡画像と臨床データが集積さ

れた。対象患者において、平均年齢は CD 患者が 25.8 歳、非 CD 患者が 43.4 歳であり、CD 患者が有意に若年であり、肛門病変併存頻度が CD 患者で有意に高かった。血液データでは TP 値のみが非 CD 患者で低値であったが、CBC、CRP 値は 2 群間で差を認めなかった。

カプセル内視鏡画像は連結可能匿名化された状態で保存され、臨床情報を知らされていない内視鏡医が読影を行った。以下に、CD 群と非 CD 群におけるカプセル内視鏡所見の比較を示す。

CE所見の比較-major lesion-

	CD例 (n=63)	非CD例 (n=45)	P値
潰瘍数	9 [2-20]	2 [0-7]	0.0001
潰瘍形態別			
類円形	18 (29%)	14 (31%)	NS
不整形	53 (84%)	27 (60%)	0.0071
縦走	49 (78%)	9 (20%)	<0.0001
輪状	12 (19%)	8 (18%)	NS
敷石像	21 (33%)	1 (2%)	<0.0001
ルイススコア	450 [225-1012]	225 [68-525]	0.0055

*所見陽性例（陽性率）を示す。

CE所見の比較-minor lesion-

	CD例 (n=63)	非CD例 (n=45)	P値
アフタ・びらん			
病変数	42 [18-93]	8 [4 -24.5]	<0.0001
びらん形態別*			
類円形	47 (75%)	32 (71%)	NS
不整形	56 (89%)	29 (64%)	0.0037
線状	57 (90%)	17 (38%)	<0.0001
輪状・斜走	21 (33%)	9 (20%)	NS
病変配列			
縦走	35 (56%)	3 (7%)	<0.0001
輪状	47 (75%)	4 (9%)	<0.0001

*所見陽性例（陽性率）を示す。

2 群におけるカプセル内視鏡所見を比較すると、CD 群では主要所見である縦走潰瘍と敷石像に加えて、不整形潰瘍の出現頻度が高かった。さらに線状びらんの出現頻度が非 CD 群に比べて有意に高く、小病変の縦走のみならず輪状配列を認める症例が CD 群で有意に多かった。

CD 群の小腸区域別のカプセル内視鏡所見

CD 群において、小腸区域毎のカプセル内視鏡所見を比較した結果を示す。

CD例におけるCE所見-major lesion-

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
潰瘍			
陽性例(率)	29 (46%)	32 (51%)	51 (81%)
病変数*	0[0-5]	1[0-5]	5[1-8]
潰瘍形態別			
類円形	6 (10%)	7 (11%)	15 (24%)
不整形	24 (38%)	30 (48%)	46 (73%)
輪状	3 (5%)	5 (8%)	7 (11%)
縦走	16 (25%)	25 (40%)	44 (70%)
敷石像	8 (13%)	12 (19%)	11 (17%)

*中央値 [4分位範囲]を示す。

下部小腸における不整形潰瘍および縦走潰瘍の出現率は上部・中部小腸に比べて有意に高かった。
(Wilcoxonの符号付順位検定およびMcNemar検定による)

CD例におけるCE所見-minor lesion-

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
アフタ・びらん			
陽性例(率)	52 (83%)	58 (92%)	61 (97%)
病変数*	14[3-38]	11[4-29]	10[6-21]
びらん形態別			
類円形	29 (46%)	35 (56%)	32 (51%)
不整形	36 (57%)	38 (60%)	47 (75%)
線状	38 (60%)	39 (62%)	46 (73%)
輪状・斜走	7 (11%)	10 (16%)	10 (16%)

*中央値 [4分位範囲]を示す。

小腸区域間でアフタ・びらん数ならびに各びらん陽性率に差を認めなかった。
(Wilcoxonの符号付順位検定およびMcNemar検定による)

CD例におけるCE所見-minor lesion-

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
病変配列			
縦走	25 (40%)	18 (29%)	9 (14%)
輪状	32 (51%)	24 (38%)	10 (16%)
ルイススコア*	0[0-300]	143[0-361]	337[143-768]
腸管洗浄度**	4[3-4]	3[3-4]	2[2-3]

*中央値 [4分位範囲]を示す。

**腸管洗浄度: 4; excellent, 3; good, 2; not good, 1; poor

上部小腸では、病変の輪状・縦走配列の出現率が高かった。一方、下部小腸では他部位に比べて病変活動度が高かった。
(McNemar検定およびWilcoxonの符号付順位検定による)

小腸区域別の粘膜傷害を比較すると、潰瘍性病変は下部小腸で高頻度に認められたが、上部小腸でも約半数の症例で潰瘍性病変が確認された。また、これらの潰瘍性病変は不整形潰瘍、縦走潰瘍が主体であった。一方、アフタ・びらんといった小病変はいずれの区域にも高頻度に出現し、区域間での病変頻度に差を認めなかった。ただし、上部小腸では病変の輪状・縦走配列の出現率が下部小腸に比べて高かった。

血液学的パラメーターとLewisスコアの相関

血液学的パラメーター (CBC、CRP、ESR、TP、Alb) と Lewis スコアの相関の有無について、CD 全例および小腸型 CD 例において検討した。その結果、血清 Alb 値のみが Lewis スコアと中程度の相関 (相関係数-0.4814) を認めたが、その他の血液学的パラメーターとは相関していなかった。

カプセル内視鏡所見に関する観察者間変動

対象 108 例から Lewis スコアにおける内視鏡的重症度がほぼ同等の CD25 例、非 CD25 例を抽出し、カプセル内視鏡読影初心者 2 名との観察者間変動を評価した。その結果、不整形潰瘍、敷石像の所見一致度は比較的良好であったが、その他の所見では一致度は低かった。

CE初級者2名との所見一致率とκ係数

カプセル所見	読影医1		読影医2	
	一致率	κ係数	一致率	κ係数
潰瘍性病変				
類円形潰瘍	62%	-0.004	77%	0.36
不整形潰瘍	78%	0.35	83%	0.66
縦走潰瘍	56%	0.05	73%	0.38
輪状潰瘍	80%	0.31	73%	0.22
敷石像	88%	0.50	87%	0.52
びらん・アフタ病変				
類円形びらん	50%	0.07	60%	0.12
不整形びらん	78%	0.30	73%	0.29
線状びらん	42%	0.07	50%	0.12
輪状びらん	74%	0.25	77%	0.26
病変配列				
縦走配列	68%	0.14	67%	0.22
輪状配列	68%	0.30	67%	0.34

読影医1:CE経験数10例弱, 消化器内科医2年目
読影医2:CE経験数30例弱, 消化器内科医7年目

D. 考察

CD 診断におけるカプセル内視鏡の有用性を検討する目的で、臨床症状・血液データあるいは他画像検査から CD 疑診とされカプセル内視鏡検査を実施した症例を集積した。その結果、CD 群では非 CD 群に比較して CD 診断基準の主要所見である縦走潰瘍、敷石像に加えて不整形潰瘍の出現頻度が有意に高かった。本結果から、CD と粘膜傷害をきたす他疾患の鑑別では、カプセル内視鏡においても縦走潰瘍や敷石像といった主要所見に着目することが重要と考えられた。加えて、アフタやびらんといった小病変を 2 群間で比較すると、CD 群で不整形ないし線状びらんが有意に多く、これらの小病変の輪状ないし縦走配列を認めた症例が多かったことから、小病変配列の規則性の有無に着目するこ

とも CD と他疾患の鑑別に有用である可能性が示唆された。

CD におけるカプセル内視鏡を小腸区域毎に比較すると、不整形潰瘍、縦走潰瘍といった潰瘍性病変は下部小腸に高率に出現していた。従来より、CD の小腸病変は下部小腸で高度となることが報告されているが、カプセル内視鏡所見の検討結果からも同様の特徴が確認された。一方、CD では上部小腸病変は稀とされてきたが、今回の検討では上部・中部小腸においても約半数の症例で潰瘍性病変が確認された。さらに、アフタ・びらんといった小病変は、いずれの区域においてもきわめて高率に認められた。近年、カプセル内視鏡を用いた欧米からの報告においても、CD の約半数で粘膜傷害を認めたことが報告されている⁶⁾⁷⁾。したがって、CD の上部小腸病変は決して稀ではないことを認識する必要があると思われた。

カプセル内視鏡においても、縦走潰瘍や敷石像が確認されれば CD 診断は容易である。一方、腹部症状を伴わず他の臨床症状などから CD が疑われるような症例でカプセル内視鏡が実施される場合も存在する。このような症例では、縦走潰瘍や敷石像といった主要所見を形成する前段階にある場合もあると考えられ、初期段階の CD 拾い上げに有用な粘膜病変の特徴を見出すことは重要と考えられる。それら粘膜所見の候補として、線状びらんといった粘膜病変の形態や小病変の輪状配列や縦走配列といった病変配列の規則性が挙げられた。この点に関して、各所見の CD 診断に対する感度、特異度、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) について検討すると、線状びらんは感度、NPV は良好であるものの、特異度、PPV は低率であった。一方、縦走配列、輪状配列といった病変配列の規則性については、感度、NPV は線状びらんのそれよりやや低率であったが、良好な特異度、PPV が算出された。よって、初期 CD を的確に拾い上げるには、びらんの形態に加えて輪状配列を中心とした病変配列の規則性に着目するこ

とが重要と考えられた。本検討で CD の粘膜病変の特徴とされている縦走配列より輪状配列の有用性が高かった理由としては、カプセル内視鏡が生理的条件下に撮影されるため、管腔長軸方向の評価が困難な場合が少なくないことが挙げられる。

今回得られたカプセル内視鏡所見の再現性を検証するために読影医間変動を検討した。その結果、カプセル内視鏡初心者との所見一致度は、不整形潰瘍や敷石像については比較的良好であったが、小病変および病変配列の一致度は低かった。このような結果となった要因として、読影医に対するカプセル内視鏡所見の教育不足、読影医のカプセル内視鏡経験不足などが挙げられる。したがって、今後は綿密なカプセル内視鏡所見のすり合わせを行った上で十分なカプセル内視鏡読影経験を有する医師との読影者間変動を評価するとともに、読影者内変動の評価も行う必要があると思われた。

本検討では、カプセル内視鏡における重症度と血液学的パラメーターの関連についても検討した。その結果、血清アルブミン値と Lewis スコアは中程度の相関を認めたが、血清 CRP 値をはじめとする他の炎症パラメーターとは相関しなかった。実際、比較的高度の小腸粘膜病変を有していても、腹部症状や炎症反応上昇を認めない場合もあることから、CD 非狭窄例ではカプセル内視鏡による小腸病変評価を行うことは臨床的意義を有するものと考えられた。

E. 結論

カプセル内視鏡下に CD と他疾患を鑑別するには、CD 主要所見に加えてびらん形態や小病変の配列の規則性に注目することが重要と考えられた。なかでも、上部小腸を中心に見られる輪状配列、縦走配列といった規則的な粘膜病変配列は、初期 CD の拾い上げに有用な所見である可能性が示唆された。ただし、これらのカプセル内視鏡所見の有用性を明らかにするために更なる検証試験が必要と考えられた。

(参考文献)

1. Eliakim R, et al.: Eur J Gastroenterol Hepatol, 15:363-7, 2003
2. Mow WS, et al.: Clin Gastroenterol Hepatol, 2:31-40, 2004
3. Dubcenco E, et al.: Gastrointest Endosc, 62:538-44, 2005
4. Bourreille A, et al.: Endoscopy, 41:618-37, 2009
5. Gralnek IM, et al.: Aliment Pharmacol Ther, 27:146-54, 2007
6. PetruzzIELLO C, et al.: World J Gastroenterol 16:3299-3304, 2010
7. Flamant M, et al.: Inflamm Bowel Dis 19:1390-1396, 2013

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, et al. Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: A multicenter survey. J Gastroenterol Hepatol 29(1);96-101, 2014

・ 江崎幹宏、松本主之. ここまで来た炎症性腸疾患の新展開-カプセル内視鏡. 成人病と生活習慣病 44;289-292, 2014

・ 江崎幹宏、森山智彦、松本主之. 小腸内視鏡検査-どこまでわかるのか? Medicina 51;1038-41, 2014

・ 江崎幹宏、松本主之. カプセル内視鏡の実臨床への応用 最新医学 70(2):244-9, 2015

2. 学会発表

・ 江崎幹宏、松本主之、鈴木康夫. クロウン病におけるカプセル内視鏡所見の検討(コアシンポジウム) 第11回日本消化管学会総会学術集会 2015, 2月 東京

・ 江崎幹宏、松本主之、鈴木康夫. クロウン病におけるカプセル内視鏡所見の検討(ワークショップ) 第89回日本消化器内視鏡学会総会 2015年5月 名古屋

・ Esaki M, Matsumoto T, Yamamoto S, et al. Capsule endoscopic findings for the diagnosis of Crohn's disease: A case-control study. 11th Congress of ECCO, Mar 2016, Amsterdam, Netherland (Poster presentation)

・ Esaki M, Matsumoto T, Yamamoto S, et al. Capsule endoscopic findings for the diagnosis of Crohn's disease: A case-control study. DDW2016, May 2016, San Diego, USA (Oral presentation)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

なし

2. 実用新案登録

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
 総合研究報告書（平成26年度～平成28年度）

腸内細菌プロジェクト 総括

研究分担者 安藤 朗 滋賀医科大学 消化器内科 教授

研究要旨：炎症性腸疾患の腸内細菌叢は、健常人と比較して多様性の低下や酪酸産生菌の減少などに特徴づけられる。腸内細菌叢の変化を是正する治療法の一つとして、患者の腸内細菌叢を正常な腸内細菌叢と置き換える糞便移植法(fecal microbiota transplantation: FMT)が注目されている。本プロジェクトでは、炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎に対するFMTの有効性及び安全性を追求することを目的とした。

共同研究者

金井 隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）

長田 太郎（順天堂大学医学部附属順天堂医院
消化器内科）

大宮 直木（藤田保健衛生大学消化管内科）

中川 倫夫（千葉大学消化器内科）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）に対する糞便移植法の安全性及び効果を検討することを目的としている。

B. 研究方法

（患者対象）軽症～中等症の潰瘍性大腸炎
 （ドナー選択）

施設	ドナー
慶應義塾大学	親族 (2親等)
滋賀医科大学	親族 (2親等)
千葉大学	親族 (2親等)
藤田保健衛生大学	親族・知人
順天堂大学	親族(2親等) 2015年より親族以外も

（ドナーのスクリーニング）血清学的検査および便細菌検査を行う。

（効果判定基準および判定時期）

施設	効果判定基準	効果判定時期
慶應義塾大学	Myo臨床スコアの変化	12週
滋賀医科大学	有効: Mayoスコア3点以上減少、 寛解: Mayoスコア2点以下	8週
千葉大学	Lichtigerスコアの変化	8週
藤田保健衛生大学	有効: Mayoスコア3点以上減少、 寛解: Mayoスコア2点以下	8週

（倫理面への配慮）

各施設で、倫理委員会の承認を得て施行している。

（細菌学的評価方法と評価時期）

施設	評価法	効果判定時期
慶應義塾大学	16S sequence	12週
滋賀医科大学	T-RFLP	8週
千葉大学	16S sequence	8週
藤田保健衛生大学	16S sequence	8週

C. 研究結果

（ドナースクリーニング結果）

施設	適格性 (不適格ドナー数/スクリーニング数)	不適格の主な理由
慶応義塾大学	10/12	ドナー病原性E. coli陽性 2例
滋賀医科大学	16/57	サイトメガロ抗体価ミスマッチ 6例 ドナー便CD抗原陽性 4例
千葉大学	12/35	血液検査異常(脂質異常など)や 大腸腺腫など
藤田保健衛生大学	2/17	ドナーCD抗原陽性 1例、 ドナー病原性E. coli陽性 1例
順天堂大学	8/60	サイトメガロ抗体ミスマッチ 3例 ドナーCD抗原陽性 2例 ドナー抗生剤服用 3例
合計	48/181 (26.5%)	

ドナースクリーニングでは、合計 181 名の登録者のうち 48 名 (26.5%) で不適格となった。

(FMT の安全性)

施設	FMT施行数	FMTに伴う有害事象
慶応義塾大学	10	なし
滋賀医科大学	41	なし
千葉大学	12	なし
藤田保健衛生大学	15	ドナー便から後日CD培養陽性 1例 E. coli(O15)感染既往のドナー便使用 1例

藤田保健衛生大学の症例では、2 症例で感染リスクを持つドナー便の使用が認められたが、その他の施設では、FMT に伴う有害事象は認められなかった。

(臨床効果)

施設	FMT施行数	FMT施行前臨床活動度	効果判定
慶応義塾大学	10	Mayoスコア 6.5 (3-8)	1例で改善
滋賀医科大学	41	Mayoスコア 5.6 ± 2.4	有効:11/41 (26.8%)、 寛解:なし
千葉大学	12	Lichtigerスコア 2.9 ± 2.5	改善:3例 増悪:2例
藤田保健衛生大学	15	Mayoスコア 4.7 ± 2.9	有効:3/15 (20.0%)、 寛解:1例
合計	78		有効:18/78 (23%) 寛解:1/78 (1.3%)

4 施設合計 78 例に FMT が施行され、有効例は 78 例中 18 例 (23%)、寛解例は 78 例中 1 例 (1.3%) であった。

施設	FMT施行数	FMT前臨床活動度	効果判定
滋賀医科大学	41	Mayoスコア 5.6 ± 2.4	有効:11/41 (26.8%) 寛解:なし
藤田保健衛生大学	15	Mayoスコア 4.7 ± 2.9	有効:3/15 (20.0%) 寛解:1例
合計	56	Mayoスコア 5.2 ± 2.7	有効:14/56 (25.0%) 寛解:1/56 (1.8%)

4 施設のうち、判定基準が同じである 2 施設 (滋賀医科大学および藤田保健衛生大学) での結果をまとめると、有効例が 56 例中 14 例 (25%)、寛解例が 56 例中 1 例 (1.8%) で

あった。

(内視鏡的效果)

施設	FMT施行数	内視鏡評価法	効果判定時期	内視鏡的改善症例
慶応義塾大学	10	未施行	12週	—
滋賀医科大学	41	Mayo内視鏡スコア	8週	0
千葉大学	12	Mayo内視鏡スコア	8週	0
藤田保健衛生大学	15	Mayo内視鏡スコア	8週	1(内視鏡的寛解)

FMT の内視鏡的效果は、1 例で内視鏡的寛解が認められたが、その他は内視鏡的には改善は認められなかった。

(単回 FMT の UC に対する細菌学的効果)

施設	FMT施行数	結果
慶応義塾大学	10	細菌学的に一定の効果認めず
滋賀医科大学	41	細菌学的に一定の効果認めず
千葉大学	12	効果未判定
藤田保健衛生大学	15	27%定着、47%不完全定着

単回 FMT 後のレシピエントへのドナーの腸内細菌の解析を行った。藤田保健衛生大学では □多様性の変化から 27%の症例で定着、47%で不完全定着の可能性が示唆された。慶応義塾大学および滋賀医科大学では FMT によるレシピエントの腸内細菌への影響は一定の効果は認められなかった。

(抗生剤前処置併用 FMT の効果)

順天堂大学および藤田保健衛生大学では、FMT の前処置として抗生剤 (AFM 療法) を使用し、その効果を検討している。

< 順天堂大学 >

	AFM		P
	Monotherapy (n = 19)	AFM + FMT (n = 17)	
Decrease of Lichtiger's index (CAI)	3.3 ± 3.3	4.8 ± 3.9	0.23
Clinical response, n (%)	13 (68.4)	14 (82.4)	0.33
Clinical remission, n (%)	3 (15.8)	6 (35.3)	0.18

< 藤田保健衛生大学 >

	FMT単独群	AFM併用FMT群
有効性	1/6 (16.7%)	2/9 (22.2)

いずれの施設においても抗生剤併用群との統計学的有意差は認められなかった。

D. 考察

軽症 ~ 中等症の潰瘍性大腸炎に対する単回 FMT の効果について、有効が 23%、寛解が 1.3%であり、この結果は、既報の RCT でのブ

ラセボ群と同様であった (Rossen NG et al. Gastroenterology. 2015; Jul; 149(1): 110-118, Moayyedi P et al. Gastroenterology. 2015; 149(1): 102-109)。さらに、内視鏡的には、1例を除いて改善が得られた症例は認められなかった。

FMTは潰瘍性大腸炎のdysbiosisを是正することを目的としている。FMTによるレシピエントの腸内細菌叢への効果が期待されたが、今回の検討では一定の効果は認められなかった。

滋賀医科大学におけるドナー便の腸内細菌叢の検討では、有効群のドナー便では酪酸産生菌である*Bifidobacterium*の割合が、非有効例群と比較して高い結果であった。一方、Clostridium cluster IVはresponder群のドナー便で低い結果であった。Clostridium cluster IVは、酪酸高産生菌であり抗炎症作用が報告されている。このことから、ドナー便においてClostridium cluster IVの割合が低いことはFMTの効果に対しては不利に働く要因となる。

各施設から検討においていくつかのlimitationが考えられた。各施設でのFMTは、open-labelでの検討のため、バイアスが含まれている可能性が考えられる。また、今回は単回投与のFMTのため、複数回投与での効果の検討の余地があると考えられる。ドナー選択については、本研究では2親等と制限を設けて行ったが(順天堂大学は2015年より親族以外も可)、近親者の腸内細菌と患者の腸内細菌は類似している可能性もあり、FMTの目的として患者の腸内細菌叢を変えることとするのであれば、近親者はドナーとしては適当でない可能性が考えられる。

E. 結論

大腸内視鏡アプローチによる単回FMTは、軽症～中等症UCに対して安全に施行できることが確認された。しかし、その臨床的および内視鏡的效果については限定的であった。

(今後の課題)

腸内細菌叢の構成的変化がUC(炎症性腸疾患)の病態形成にどれくらい深く関与しているかの証明が必要である。現在のFMTの方法で、偏性嫌気性菌を含めたドナー細菌叢が実際に定着しているかどうかの評価法の確立が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, Kuwahara-Arai K, Haga K, Shibuya T, Hiramatsu K, Watanabe S. Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jan;23(1):116-125. doi: 10.1097/MIB.0000000000000975. PubMed PMID: 27893543.
2. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2016 Oct 11. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27730312.

2. 学会発表

各施設の報告書参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部内科学（消化器） 教授

研究要旨：糞便微生物移植療法（fecal microbiota transplants；FMT）が、再発性の *Clostridium difficile*（CD）感染症患者に有用であることが報告された。潰瘍性大腸炎やクローン病に対しても有効であったとする報告もあるが、その有効性については結論がでない。本研究では難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与（糞便移植）の安全性および有効性を探索的に検討することを目的とし、難治性の潰瘍性大腸炎・CD 感染症・腸型ペーチェット病患者に対して、主に糞便投与の安全性を確認する臨床試験を開始した。

共同研究者

水野慎大、南木康作、松岡克善、清原裕貴、新井万里、大野恵子、牟田口真、杉本真也、中里圭宏、長沼誠、緒方晴彦

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病をはじめとした炎症性腸疾患と腸内細菌の dysbiosis の関連性は、次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の解析が可能となったことにより近年明らかになってきている。これまで我々は *Clostridium butyricum* が TLR2/MyD88 経路を介して強力に IL-10 産生マクロファージを誘導し、この IL-10 が直接的に腸炎を抑制するメカニズムを初めて明らかにし、腸内細菌をターゲットとした治療法を科学的に証明してきた。

再発を繰り返す *Clostridium difficile*（CD）感染症患者に、糞便微生物移植法（fecal microbiota transplantation；FMT）および既存治療を行ったランダム化比較試験が報告され、経口バンコマイシンを用いた既存治療では 2-3 割の患者にのみ有効であったのに対し、FMT 群では 8 割以上の患者に有効性が認められた。この結果より、FMT は再発性 CD 感染症治療として有効であり、現在では欧米の CD 感染症治療ガイドラインにも掲載されている。

FMT は CD 感染症のみならず、潰瘍性大腸炎に

対する有効性も報告されているが、近年報告されたランダム化比較試験では、その有効性については意見が分かれている。

本研究は難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与（糞便移植；FMT）の安全性および有効性を探索的に検討することを目的としている。現在の治療指針に記載されている潰瘍性大腸炎治療法の多くは免疫抑制療法であり、腸内細菌の制御という異なる機序による治療法の開発が進むことは、既存治療でコントロールに難渋している難治性腸疾患患者にとって朗報となりうる。

B. 研究方法

対象患者を下記に該当する 15 歳以上の患者とした

- 1 既存治療抵抗性の活動期潰瘍性大腸炎患者
5 A S A、プレドニゾロン、抗 TNF 抗体製剤、タクロリムス、免疫調節薬のいずれかによる治療が行われたにも関わらず、疾患活動性を有するもの。
- 2 既存治療に抵抗性の腸管ペーチェット病
プレドニゾロン、もしくは抗 TNF 抗体製剤による治療が行われたにも関わらず、消化管に潰瘍が残存しているもの。
- 3 再発性クロストリジウム感染性腸炎患者
バンコマイシン、もしくはメトロニダゾールに

よる治療にも関わらず下痢・腹痛などの消化器症状を有するもの。

ドナーの選択基準は対象患者の配偶者を含む 2 親等以内の親族とした。ただし、潰瘍性大腸炎患者 10 例の検討が終了して、本法の安全性が確認されたため、2016 年 11 月より親族に限定したドナー要件を削除したが、未成年は除外した。

下部消化管内視鏡を用いて、生食によって調整したドナー糞便を散布し、12 週後まで外来で経過観察を行った。これにより、FMT の安全性、有用性について前向きに検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院倫理委員会に事前に申請し、承認を得ており、UMIN への登録も行っている。

C. 研究結果

倫理委員会承認後、当院消化器内科外来通院中の難治性腸疾患患者を対象に試験を開始した。平成 26 年 3 月に登録を開始し、潰瘍性大腸炎患者 10 例、腸管パーチェット病患者 1 例、再発性クロストリジウム感染性腸炎患者 3 例の登録および糞便微生物移植を終え、潰瘍性大腸炎患者に対する検討は予定症例数の投与・観察を終了している。

潰瘍性大腸炎の病勢悪化以外、重篤な有害事象は認めていない。潰瘍性大腸炎患者 10 例の臨床スコアを用いた臨床的疾患活動性の経時的変化では、臨床的改善例を 1 例認めたのみで、寛解にいたった症例はなかった。潰瘍性大腸炎患者の移植前後の便中腸内細菌叢解析を行ったが、多様性や構成菌種に有意な変化は認められなかった。

D. 考察

基礎医学研究では、腸内細菌叢が腸管免疫の制御に深く関わっていることが次々に明らかとなっている。腸内細菌叢の改善が炎症抑制に有効であることを示す結果も蓄積されつつある。FMT は従来の治療とは異なるアプローチとして注目されているが、本邦における安全性の検証が

十分ではなかった。3 年間の本研究を通して、安全性の検証という当初の目標は達成された。今後は、UC に対する寛解維持効果の検証なども含めて、FMT が有効性を示す疾患・病型・患者像などの探索を進め、より洗練された治療法を確立することが期待される。

E. 結論

難治性腸疾患患者に対する健常人の糞便投与(糞便移植)の安全性および有効性を探索的に検討する試験を開始し、活動期潰瘍性大腸炎患者に対する安全性が確認されたが、臨床的な有効性および明らかな腸内細菌叢の改善効果は確認されなかった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Single fecal microbiota transplantation failed to change intestinal microbiota and had limited effectiveness against ulcerative colitis in Japanese patients. Shinta Mizuno, Takanori Kanai et al. *Intest Res.* in press.

2. 学会発表

1) Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation on ulcerative colitis. The 4th Annual Meeting of AOCC. (2016/6)

2) 難治性消化管疾患に対する糞便微生物移植法の経過報告. 第 102 回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション (2016/4)

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

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

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学内科学（消化器内科） 教授

研究要旨：平成26年-28年度の3年間で、バイオマーカープロジェクトは1 便中カルプロテクチン・便鮮血定量のバイオマーカーとしての有用性、2 炎症性腸疾患診断・疾患活動性評価における、MEFV 遺伝変異検索の意義、3 炎症性腸疾患患者におけるチオプリン関連副作用とNUDT15 遺伝子多型との関連、4 CAP 治療効果予測因子としての温感と皮膚血流量測定の意義について研究がされた。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の疾患活動性を評価することは患者の治療、長期予後などを検討する上で重要である。また現在の治療指針における治療薬として5-アミノサリチル酸製剤、栄養療法、副腎皮質ステロイド、免疫調節薬、免疫抑制剤、生物学的製剤などがあるが、その治療効果や副作用を予測するマーカーの開発は重要である。新規の病態解明、バイオマーカー開発に関するプロジェクトは他研究班（渡辺班）にて行われているため、本プロジェクトでは既存・既報のバイオマーカー・遺伝子を対象として、的確な診断・治療の確立のためのバイオマーカー探索の意義・妥当性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

本プロジェクトは3年間で4つの課題について研究が企画、遂行された。

- 1 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
- 2 炎症性腸疾患病態におけるMEFV 遺伝子変異の意義
- 3 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基礎的および臨床的検討

4 CAP 治療効果予測因子としての温感と皮膚血流量測定の意義

（倫理面への配慮）

本研究における個人情報の匿名化を厳密に行う。多施設共同研究におけるデータ移送は連結匿名化により取り扱い、データ解析機関において、データ元の個人情報が漏洩しないように十分配慮する。

C. 研究結果

潰瘍性大腸炎バイオマーカーのプロジェクトについては1 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度との関係の検討については平成27年12月の段階で382例、2 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討については461例の登録（12施設）が行われている。

本試験は一部研究参加施設の倫理委員会承認通過が遅れたこともあり、登録期間を平成29年1月まで延長した。その後解析を行い、平成29年度中には成果を報告予定である。

またMEFV 遺伝子変異の意義に関する研究は炎症性腸疾患において約20%の症例で変異があること、クローン病肛門病変・凶作・瘻孔例で変異が多いことが示された。

さらに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

する研究は、主研究施設である、東北大学がAMEDの研究費を取得し、検査キットプロジェクト、DNAバンキングの構築、データシェアリングなどの各プロジェクトを精力的に遂行している。バイオマーカープロジェクトとの関与における研究では、多施設共同研究で、炎症性腸疾患患者におけるNUDT15 遺伝子多型の評価を行っている。現在1104症例が集積され、対象患者において、Hetero変異が約18、Homo 変異(T/T)が約3%存在すること脱毛の100%、白血球減少の大部分でT/Tホモ変異を有することなどを明らかにした。また近年韓国のGVAS研究より、FTOやRUNX1がチオプリン製剤の副作用に関与する報告がされたが、本邦の検討では、FTOやRUNX1遺伝子多型と副作用発現に有意差が得られなかった。

CAP治療効果予測因子としての温感と皮膚血流量測定の意味については、多施設共同研究に関するproposalが平成28年度になされた。

D. 考察

潰瘍性大腸炎バイオマーカーのプロジェクトについては現在登録が終了し、今後便中カルプロテクチン、便鮮血定量と内視鏡活動度との関連、長期予後との関連についてデータ解析し、成果を公表予定である。

MEFV遺伝子変異の意味については単施設の研究において、疾患活動性のバイオマーカーになる可能性が示され、今後より多くの症例を集積するために、多施設共同研究により評価がなされることが期待される。

NUDT15 遺伝子多型は2014年に韓国人IBD患者を対象としてチオプリンによる白血球減少症のゲノムワイド相関解析が行われ、NUDT15 遺伝子のR139C多型(以降NUDT15 遺伝子型)が強い相関を示すことが報告された。本プロジェクト研究において日本人IBD患者を対象とした研究が行われ、2つの施設から遺伝子多型の変異アリルをホモ接合で保有する患者全例で、高度の白血球減少をきたしていること、ヘテロで保有する患者でも白血

球減少の頻度が高く長期に薬剤を継続できないことを確認し報告した。しかし、本研究は対象症例数が少数例と限定的であり、さらなる確認が必要であると考えられ、本プロジェクトが開始された。プロジェクト研究により脱毛、高度骨髄抑制はNUDT15 遺伝子のHomo変異と関連があることが示され、今後臨床性能試験を行うこと、可能な特許を取得すること、最終的に薬事承認を取得することが目標である。

E. 結論

NUDT15 遺伝子多型の検索については、今後さらに症例を蓄積し、薬事承認をが将来得られることが期待される。

他の研究も来年度以降に成果が得られ、論文公表されることが考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
各章参照
2. 学会発表
各章参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当せず
2. 実用新案登録
該当せず
3. その他
該当せず

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と中長期予後との関連の検討

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：本研究では便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性を明らかにする。本研究は便中カルプロテクチンと便潜血反応、血中炎症反応、大腸内視鏡活動度との関連を検討する研究、および得られた便中カルプロテクチン値と潰瘍性大腸炎長期予後の関連を検討する研究の 2 つから構成される。平成 28 年 12 月までに約 850 例の登録が終了している。

共同研究者

佐々木誠人（愛知医科大学）、城卓志（名古屋市立大学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、山本博徳（自治医科大学）、小林拓（北里大学北里研究所病院）、本谷聡（札幌厚生病院）、飯島英樹（大阪大学）、横山純二（新潟大学）、松岡克善（東京医科歯科大学）、遠藤豊（大船中央病院）、市川仁志（東海大学八王子病院）、穂苅量大（防衛医科大学）、山上博一（大阪市立大学）、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

潰瘍性大腸炎の病勢の判断には下部消化管内視鏡検査が多用されており、これまで粘膜治癒は主に内視鏡活動度で評価されてきたが、内視鏡検査は検査に伴う苦痛や偶発症のリスクを伴うことや内視鏡施行者間による内視鏡スコアのインターオブザーバー（観察者間変動）問題がしばしば指摘されている。そこで、内視鏡検査に代わりより安全で簡便な粘膜治癒を評価する代替検査（サロゲートマーカー）の登場が期待されている。

カルプロテクチンは s100 蛋白に属する 36kDa のカルシウム・亜鉛結合蛋白であり、主に好中球の細胞質の主要成分である。腸管局所に炎症が起こると、白血球が腸管壁を通じて移行するため、糞便中の白血球由来物質であるカルプロテクチ

ン量を測定することにより腸管炎症度を把握することが可能となる。また、カルプロテクチンは非常に安定した物質であり、便中カルプロテクチンは室温で少なくとも 3 日間保存が可能である。潰瘍性大腸炎においては、炎症を有する活動期には便中カルプロテクチン値は高値となり、炎症が治まっている寛解期には便中カルプロテクチン値は低値となる。さらに、内視鏡的活動度と便中カルプロテクチン値は相関することが報告されている。

このような性質を利用して、便中カルプロテクチン ELISA 検査は欧米において腸管器質的疾患と腸管機能的疾患の鑑別や、潰瘍性大腸炎患者の病勢のモニタリングに有用な安価で簡便な検査として広く用いられている。しかし現在までのカルプロテクチンに関する研究の対象症例は 200 例以上の報告例はなく、また日本人での有用性を示したデータは少ない。また現在症状以外で疾患活動性を評価する方法として血液検査（CRP、血小板値、ヘモグロビン値、アルブミン値）、便潜血反応、大腸内視鏡検査などがあるが、カルプロテクチンと既存のマーカーとを比較した研究は多くない。さらにカルプロテクチンと潰瘍性大腸炎長期予後との関連について検討した報告はない。

本研究により便中カルプロテクチン測定の有用性が明らかになれば、将来的に大腸内視鏡の回数の軽減やより侵襲の少ないカルプロテクチンを用いた治療計画が可能になると考える。

B. 研究方法

1) 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度との関係の検討

大腸内視鏡検査の施行、内視鏡活動度の評価を行う。内視鏡施行後3日～1か月以内に便中カルプロテクチンおよび血液検査・便潜血検査を施行する。通常外来施行日に便潜血検査および血液検査は行い、また便中カルプロテクチン測定のための糞便は約1gを採取し、3日以内に提出する。その後カルプロテクチンの測定を行う

2) 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討

臨床的寛解患者を対象に、1)と同様に同意および登録をおこない、便中カルプロテクチン便潜血反応、採血検査を行う。検査後1年間の臨床的再燃の有無を前向きに調査し、カルプロテクチン値と再燃との関係を検討する。

(倫理面への配慮)

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

平成27年9月のより慶應義塾大学病院において臨床試験が開始されたのを皮切りに、平成28年12月までにプロジェクト1 便中カルプロテ

クチンと内視鏡活動度との関係の検討については平成27年12月の段階で382例、2 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討については461例の登録(12施設)が行われている。

本試験は一部研究参加施設の倫理委員会承認通過が遅れたこともあり、登録期間を平成29年1月まで延長した。その後解析を行い、平成29年度中には成果を報告予定である。

D. 考察

カルプロテクチンと炎症性腸疾患に関する研究は海外を中心に行われており、また本邦でも山本らがカルプロテクチンと予後との関連の研究をおこなっている。しかし既存報告例は200例以内の報告例であり、これまで本邦で大規模症例を対象とした研究はされていない。また近年便潜血定量が簡便で内視鏡的活動度と相関関係があることが報告されているが、内視鏡活動性、カルプロテクチン値、便潜血検査、CRPなどの血液マーカーなどとの関連および予後について大規模に解析した報告は多くない。本研究は多施設で大規模な対象症例を解析することにより、潰瘍性大腸炎に対するバイオマーカー・予後因子としてのカルプロテクチンの意義について明らかにすることを目的としてプロトコール作成を行っている。現在登録状況は順調であるが、今後さらなる登録数の増加を目指している。

E. 結論

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と中長期予後との関連の検討するため、症例登録を平成27年9月より開始し、順調に登録数を伸ばしている。平成29年度には成果を報告予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. Dig Endosc. 2016; 28:665-670.
2. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Nakazato Y, Hosoe N, Matsoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) is useful to predict medium to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. J Crohn Colitis 2016 J Crohns Colitis. 2016;10:1303-1309

2.学会発表

本研究に関連した学会発表はなし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

CAP 治療効果予測因子としての温感の意義に関する研究

研究協力者 飯塚政弘 秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター 所長

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)難治例を対象に、血球成分除去療法(CAP)治療効果予測因子として温感の有用性について検討した。その結果、CAP 施行中に温感が認められた場合の寛解率は 82%で温感が認められない場合の寛解率(41.4%)に比べて有意に高値で($p<0.01$)、CAP 施行時の温感の有無は CAP 治療効果予測因子として有用と考えられた。CAP 有効例では CAP 施行後皮膚温とともに皮膚灌流圧が上昇しており、温感・皮膚温の上昇に局所の血流量の増加が関与している可能性が示唆された。また、皮膚灌流圧の上昇は CAP の新たな可能性を示唆するものと考えられた。今後、本研究を多施設共同研究として行うべきか検討中である。

共同研究者

衛藤 武（秋田赤十字病院消化器内科）
相良志穂（秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター）
熊谷 誠（秋田赤十字病院臨床工学課）

A. 研究目的

本研究の目的は、潰瘍性大腸炎(UC)難治例に対する血球成分除去療法(CAP)の治療効果予測因子として CAP 治療時の温感の有用性を検証し、そのメカニズムを解析することである。

B. 研究方法

2002 年 6 月～2016 年 12 月に CAP 治療を施行した UC 難治例のうち 48 例(90 回)において CAP 施行時の温感（手、足、腹部など）の有無による寛解率を検討した。また、このうち 11 例(15 回)にレーザー血流計(SensiLase(TM) PAD3000, カネカメディックス)で足背部の皮膚灌流圧を測定した。また、対照として透析患者 11 例、LDL-apheresis 施行例 1 例に対しても同様に皮膚灌流圧を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会で承認され、インフォームドコンセントの下に行った。

C. 研究結果

CAP 施行中、手、腹部、足などに温感が認められた症例の寛解率は 82%で、温感が認められなかった症例の寛解率(41.4%)に比べて有意に高値を示した($p<0.01$)。

足背皮膚灌流圧は、CAP 施行前(54.3mmHg)に比べ CAP 開始後上昇を示し、終了時には有意な上昇(73.5mmHg)を示した($p<0.01$)。また、CAP 有効例は無効例に比べ、灌流圧は上昇傾向を示した。一方、透析患者では透析開始前に比べて透析後足背皮膚灌流圧は低下を示し($p<0.01$)、LDL-apheresis 施行例では LDL-C の低下に伴い皮膚灌流圧の上昇を認めた。

D. 考察

CAP 施行時に温感を認めた症例の CAP 治療効果は温感を認めなかった症例に比べて有意に優れており、これまでの検討にて実際に皮膚温の上昇も確認された。皮膚灌流圧は糖尿病や末梢血管障害患者の微小循環の指標に用いられており、今回 CAP 治療時の皮膚血流量の評価も皮膚灌流圧で行った。症例を追加した今回の検討でも CAP 施行後皮膚灌流圧が上昇を示したことより、CAP 施行時の温感や皮膚温上昇が生じる機序として局所の血流量増加が関与している可能性が示唆された。

また、CAPによる皮膚灌流圧(血流量)の上昇は、動脈硬化性疾患への治療応用など、CAPの新たな可能性を示唆するものとも考えられた。今後の課題として、本研究を多施設共同研究として行うべきか、CAPによる皮膚温、皮膚灌流圧の上昇についてはコントロールを用いた検討を行うべきかについて検討中である。

E. 結論

CAP施行時の温感の有無は治療効果予測因子として有用と考えられた。温感・皮膚温の上昇が生じる機序として局所の血流量増加が関与している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

なし

2. 学会発表

1. 飯塚 政弘、衛藤 武、相良 志穂、石井 透、相良 八木澤 仁. 潰瘍性大腸炎ステロイド依存例に対する Long-Interval CAP の治療効果の検討 長期治療成績も含めてー. 第 23 回日本消化器関連学会週間. 東京(グランドプリンスホテル新高輪) 平成 27 年 10 月 10 日.

2. 飯塚 政弘、衛藤 武、相良 志穂. 潰瘍性大腸炎ステロイド依存例に対する CAP 治療方法に関する検討. 第 56 回日本消化器病学会大会. 神戸(神戸国際展示場) 平成 26 年 10 月 23 日.

3. 飯塚 政弘、相良 志穂、衛藤 武. 潰瘍性大腸炎に対する血球成分除去療法治療効果予測因子としての温感の意義とメカニズムについての検討. 第 55 回日本消化器病学会大会. 東京(品川プリンスホテル).平成 25 年 10 月 10 日.

4. 飯塚 政弘、衛藤 武、相良 志穂. 潰瘍性大腸炎ステロイド依存難治例に対する Long-Interval CAP の治療効果に関する検討. 第 99 回日本消化器病学会総会. 鹿児島(鹿児島県民交流センター) 平成 25 年 3 月 22 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

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（平成 26 年度～平成 28 年度）

潰瘍性大腸炎術後の小腸病変について-出血を中心に-

研究分担者 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
役職 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎術後に発生する出血を中心とした小腸病変について、我が国で初めての多施設共同による大規模調査を実施した。潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42 例（0.8%）に極めて重篤な小腸病変の発生をみられ、死亡例も 5 例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血を中心とする小腸炎は、その発生頻度は少ないものの重症化することから、治療指針への記載の是非を含めその存在を十分啓蒙する必要がある。

共同研究者

神山篤史、石巻赤十字病院外科
池内浩基、内野 基、兵庫医科大学炎症性腸疾患センター外科
鈴木康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科
渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節外科学分野
高橋賢一、羽根田 祥、東北労災病院大腸肛門外科
杉田 昭、小金井一隆、辰巳健志、山田哲弘、横浜市民病院外科
二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科
藤井久男、吉田病院消化器内視鏡・IBD センター
吉岡和彦、関西医科大学付属香里病院外科
亀岡信悟、板橋道朗、橋本拓造、東京女子医科大学第二外科
渡邊聡明、東京大学腫瘍外科
楠 正人、三重大学消化管・小児外科学
河口貴昭、社会保険中央病院内科
平井郁仁、高津典孝、福岡大学筑紫病院消化器内科
石黒 陽、弘前大学光学医療診療部
仲瀬裕志、札幌医科大学消化器内科
大宮美香、関西医科大学香里病院消化器内科
池田圭祐、福岡大学筑紫病院病理
松岡克善、長沼 誠、慶應義塾大学医学部消化器内科
福地 工、大阪済生会中津病院消化器内科

長堀正和、東京医科歯科大学消化器病態学
国崎玲子、横浜市立大学消化器内科氏

A. 研究目的

近年、稀ではあるが潰瘍性大腸炎術後の残存小腸からの出血や、ストーマから多量の排泄物を認め治療に難渋する「術後小腸病変」が報告されている。本来、病変は大腸に局限する潰瘍性大腸炎において、術後という状況下でなぜ病変が生じるのであろうか。おそらくいくつかの要因が複雑に絡み合って発症すると予想されるが、現時点では発生頻度すら明らかではない。本研究の目的は、単施設では経験数の少ない潰瘍性大腸炎術後の小腸炎・小腸出血症例を集積し、本邦における「術後小腸病変」の現状を知り、その治療法を検討することである。

B. 研究方法

班会議研究協力機関を中心に、炎症性腸疾患主要診療施設に後ろ向きアンケート調査を実施した。潰瘍性大腸炎に対する一連の手術（大腸全摘術、大腸亜全摘術、回腸肛門（管）吻合、ストーマ閉鎖術）施行後に発生する小腸炎のうち、以下の条件を満たすものを「潰瘍性大腸炎術後小腸炎・小腸出血」とし調査対象とした。

1) 出血については、胃および十二指腸球部の

みからの出血は除き、球部以外の十二指腸は含めることとした。また、あくまで輸血、緊急手術、および何らかの積極的な治療が講じられた病態に限定した。

2) 出血を主症状としない小腸炎については、あくまで術後に小腸病変に対する積極的治療を必要とした症例とし、術前から存在した可能性のある病変、術後に新たに発生したものなどは問わないこととした。具体的には、術後ストーマ排液過量により蛋白漏出性腸炎を来した症例(輸液以外の特殊治療を必要とするもの)や回腸穿孔などを指すとした。

3) 内視鏡検査、CT検査などにより、病変が回腸囊のみに限局しかつ厚生労働省班会議診断基準により回腸囊炎と診断された場合は、回腸囊炎として取り扱い今回の調査から外すこととした。ただし、回腸囊以外の小腸にも明らかに病変が認められる場合には、回腸囊炎診断基準に合致しないにかかわらず今回の調査対象とした。

4) サイトメガロウィルスなど特異的感染症も本研究の調査対象とした。

研究実施体制として、班会議外科系研究グループに加え、内科系研究者を中心としたサイトメガロウィルス腸炎研究グループとおの合同により実施した。

(倫理面への配慮)

連結のできない匿名化とし、個人情報の特定化につながらないよう十分な配慮のもとに実施した。

C. 研究結果

まず、発生頻度についてみると41施設中22施設で症例を経験しており、潰瘍性大腸炎5284手術症例中42例(0.8%)の発生頻度であった。患者背景として男性30例(71%)、女性12例(29%)と男性に多く、術前の重症度でみると劇症・重症が24例(57%)、中等症が12例(29%)、軽症が6例(14%)であった。罹患範囲は、全大腸炎型が36例(86%)、左側大腸炎型6例(14%)であった。手術適応は、難治21例(50%)、重症7例(17%)、

癌合併5例(17%)、出血4例(10%)、穿孔3例(7%)、中毒性巨大結腸症と狭窄が各1例であった。

術式は大腸(垂)全摘術を伴う初回手術が37例(88%)を占めたが、人工肛門閉鎖術でも2例に認められた。

病変範囲についてみると、小腸にのみ病変が存在する症例が半数(22例、52%)であり、小腸に加え胃十二指腸にも病変が存在する症例が13例、31%であった。さらに、十二指腸下行脚・水平脚に病変を有する症例は、7例(17%)であった。

臨床症状は、高頻度順に大量出血(31例、74%)、38以上の高熱(24例、57%)、人工肛門からの多量(2000ml以上)の排液(14例、33%)、激しい腹痛(14例、33%)、腸閉塞(12例、29%)、穿孔(3例、7%)であった。さらに、随伴所見としてHypovolemic shockを15例(36%)、DICを13例(31%)に認めた。

小腸病変発症時にサイトメガロウィルスのアンチゲネミア検査、PCR検査、免疫組織学的検査により陽性所見が得られたものが9例(21%)、陰性が20例(48%)、未検査が13例(31%)であった。

検査法は消化管内視鏡検査が31/42例(74%)で最も多く、ついでCTが21/42例であり、出血に焦点を絞った検査である血管造影は8/42例(19%)、出血シンチグラムは1/42例(2%)と少なかった。出血例32例に対して行われた止血治療の内訳は、内視鏡的止血10例(31%)、動脈塞栓術9例(28%)、手術13例(41%)でありいずれの止血法も7割前後の有効性であった。治療は内科的治療が中心であり、プレドニソロンが最も多く(26例)ついで抗生物質が半数で投与されていた。ついで、Ganciclovir 18例、Infliximab 14例などであった。14例(33%)に手術が施行され、全体では5例(12%)の死亡例を認めた。死因は、肺炎2例、出血性ショック1例、敗血症ショック1例、不明1例であった。発症後18週(中央値)の時点で、維持的な治療が19例に行なわれており、Infliximab 6例、プレドニソロン4例、免疫調節薬2例、5-ASA 6例、プロトンポンプイ

ンヒビター1例であった。

D. 考察

本研究によって、本邦における潰瘍性大腸炎術後の出血を中心とする小腸病変の発生頻度(0.8%)が明らかとなり、死亡例(5例)も存在することが示された。

術後小腸病変の発症は、重症・劇症例の術後が多いことから、免疫抑制状態や全身状態が発症に関与すると思われる一方で、ストーマ閉鎖術後にも認められることから注意が必要である。サイトメガロウィルスの再活性化の役割については、病変発生の直接的要因となったり、病態の増悪に積極的に関与していることを証明できる症例は必ずしも多くないと考えられた。

内科的治療が中心であるが、薬物療法は必ずしも確立していない実態が明らかとなった。出血例に対しては、各種の止血術が試みられ7割程度の有効性を認めたが、びまん性の病変を有する症例では治療に難渋するものと考えられた。

提示はしなかったが、内視鏡所見も症例によって多彩であり、深掘れ潰瘍が主体のもの、顆粒状粘膜が中心のもの、大量の膿性粘液により被覆されているものなど、あたかも潰瘍性大腸炎であるかのような内視鏡像が展開され、症例によって程度に差があるものの原疾患(潰瘍性大腸炎)との関連が示唆される。類似の小腸病変が家族性大腸腺腫症術後に発症したという報告は、筆者が調べた限りでは認められなかった。

調査結果を踏まえての今後の方向性であるが、対応が遅れるほど、重篤な結果を招来する可能性が高まることから治療指針への記載を検討するとともに広く啓蒙することが重要と考えられる。

E. 結論

潰瘍性大腸炎 5284 手術症例に対して、42

例(0.8%)の発生をみた。さらに、死亡例が5例に認められた。潰瘍性大腸炎術後の小腸からの大出血、小腸炎はその発生頻度は少ないものの、治療法は確立しておらずきわめて重篤に陥る場合があることから、その存在を十分啓蒙する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし(投稿準備中)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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（平成 26 年度～平成 28 年度）

ガスクロマトグラフ質量分析計による潰瘍性大腸炎の診断および病勢評価マーカー探索

研究分担者 吉田優 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 准教授

研究要旨：研究要旨：炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease, 以下 IBD)は、主として潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis, 以下 UC)とクローン病(Crohn's disease, 以下 CD)の2つの病型からなる慢性の腸管炎症を主体とする疾患である。その病態は不明で、また、特異的な診断法もなく、診断は臨床症候、内視鏡、放射線画像、病理検査によって総合的になされるが、実際には、診断困難例も2%から15%存在する。近年、プロテオミクスやメタボロミクスを用いたIBDの病態解析研究が報告され、その有用性が示されている。本研究ではガスクロマトグラフ質量分析(gas chromatography mass spectrometry; 以下 GC-MS)を用いたメタボロミクスを採用し、IBD患者血清の代謝物プロファイルの解析を行い、新たなIBDのバイオマーカーの探索を行った。その結果、潰瘍性大腸炎に対する非侵襲的な血清診断、および、病勢評価モデルを構築した。

共同研究者（報告当時所属）

上小鶴孝二（兵庫医科大学下部消化管科）
 横山陽子（兵庫医科大学下部消化管科）
 福永健（兵庫医科大学下部消化管科）
 中村志郎（兵庫医科大学下部消化管科）

A. 研究目的

近年、プロテオミクスやメタボロミクスを用いたIBDの病態解析研究が報告され、その有用性が示されている。本研究ではGC-MSを用いたメタボロミクスを採用し、IBD患者血清、結腸粘膜の代謝物プロファイルの解析を行ってきた。過去に我々が行った検討では、アミノ酸、および、TCA回路関連分子を含む血清代謝物プロファイルにより、健常人、UC患者、ならびに、CD患者を識別し得る可能性が示された。本研究では、IBD患者血清の代謝物プロファイルの解析し、新たなIBDのバイオマーカーの探索を行った。特に、UC患者の診断、および、病勢評価マーカーの探索を目的とした。

B. 研究方法

UC患者120例、CD患者39例、健常人120例から、それぞれ血清を収集した。UC患者と健常人については、性別と年齢を調整した上で、ランダムに2群に、すなわち、training setとvalidation setに分けた。CD患者は、その識別を行う診断モデルの構築に用いた。各血清は、メタノール・クロロホルム・水を用いて代謝物を抽出し、水溶性画分をGC-MSに供して、主として、水溶性代謝物の解析を行った。得られた代謝物プロファイルは、volcano plot、および、ステップワイズ法を用いてバイオマーカー候補の1次選抜を行った後、training setで多重ロジスティック回帰分析に供し、UCの診断、UCとCDの識別モデル、および、UCの病勢評価モデルをそれぞれ構築した。更にROC解析を行い、cut off値を設定して、validation setでそれぞれの精度を評価した。

（倫理面への配慮）

本研究では、兵庫医科大学および神戸大学

の倫理委員会の承認を経て、ヘルシンキ宣言に基づき同意の得た。

C. 研究結果

GC-MS による代謝物解析結果を多変量解析に供し、診断、および、病勢評価モデルを構築した。その結果、潰瘍性大腸炎と健常人を識別する診断モデルは、training set では AUC 値 0.988, 感度 93.33%, 特異度 95.00%, validation set では感度 95.00%, 特異度 98.33% と高い精度を示した。また、クローン病を識別する診断モデルは、training set では AUC 値 0.965, 感度 85.00%, 特異度 97.44%, validation set では感度 83.33% と高い精度を示した。潰瘍性大腸炎の病勢評価モデルに関しては、training set では AUC 値 0.967, 感度 84.62%, 特異度 88.23%, validation set では感度 84.62%, 特異度 91.18% と高い精度を示し、さらに、validation set で、clinical activity index と有意に高い相関性 ($r_s=0.7371$, $P<0.0001$) を示した。

D. 考察

IBD の診断に関する血清バイオマーカーとして、p-ANCA と ASCA の組み合わせによる診断法(感度 51%, 特異度 94% で UC を識別)や血漿アミノ酸プロファイルに基づく IBD 診断法(multivariate indexes established from plasma aminograms; MIAI、寛解例では AUC 値 0.744, 活動期例では AUC 値 0.879 で UC を識別)が報告されている。我々の診断モデルは、感度 85.00%, 特異度 97.44%, AUC 値 0.965 とより高い精度で UC を識別し得た。

また、UC の病勢を評価し得るバイオマーカーとして、糞便マーカー、特に、カルプロテクチンの有用性が報告され、内視鏡的活動性のみならず臨床的活動性と強い相関性が報告されている(成人例; $r_s = 0.67$, 小児例; $r_s = 0.68$)。また、MIAI は、AUC 値 0.849 と病勢評価においても有用性を示し、clinical activity index と相関性

($r_s = 0.598$) が示されている。我々の病勢評価モデルは、これらのマーカーを上回る診断能 ($r_s = 0.737$, AUC 値 0.967) を示し、有用な臨床ツールとなり得ると考える。

E. 結論

GC-MS を用いたメタボロミクスが、UC のバイオマーカー探索に有用な手法であることを示した。本研究結果は、これまで困難であった UC の早期診断および病勢評価を可能とし、より早期に治療を最適化し得る可能性を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kohashi M, Nishiumi S, Ooi M, Yoshie T, Matsubara A, Suzuki M, Hoshi N, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Fukunaga K, Nakamura S, Azuma T, **Yoshida M**. A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*, 8(9):1010-21, 2014

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（平成 26 年度～平成 28 年度）

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

研究分担者 吉田優 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 准教授

研究要旨： 青黛は、中国で抗炎症薬として使用される漢方薬で、潰瘍性大腸炎にも効果があると言われている。しかし、このような漢方薬が将来的に治療指針に組み込まれるためには、基礎研究によるエビデンスの蓄積と、臨床試験実施を通過しなければならない。そこで本研究では、複数の腸炎モデルマウスを使用し、青黛の生体における効果とその機序の究明を試みた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎で有効例があるとされる青黛は、日本でも一部の医師が使用しており、2013 年にはその効果が論文発表された (Suzuki et al., *World J Gastroenterol* 2013)。ヒドロキシラジカルの除去作用がその一機序であることが示唆されているが、免疫学的作用等の検討は無く、炎症性腸疾患の多様な病態を考慮すると、使用対象を誤れば有害事象を引き起こす危険性もある。本研究では青黛の生体における免疫学的側面に着目した効果検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

腸炎のマウスモデルは多数存在しておりその発症機序・病態は様々であるため、本研究では下記に示す 3 つのモデルを使用した。

オキサゾロン (OXZ) 腸炎モデル IL-10^{-/-}マウス デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 腸炎モデル

腸炎を誘発 / 自然発症したマウスに青黛を経口投与し、腸炎の増悪・減弱が観察されるか検討した。

(倫理面への配慮)

神戸大学動物倫理委員会および、遺伝子組み換え実験安全委員会の承認を得た上、「神戸大学動物実験実施規則」ならびに「神戸大学

遺伝子組み換え実験実施規則」を遵守し動物愛護の精神を持って研究が遂行された。

C. 研究結果

我々の予測に反し、[○]のマウスモデルではコントロール群と比して腸炎レベルに変化を認めなかった。[○]のモデルにおいては明らかな炎症の増悪が観察された。特記すべきは、[○]のモデルでは IL-4、IL-13 が病態に重要とされているが、これらは上昇ではなく低下傾向を示していた。

D. 考察

あくまで動物モデルの結果のため、本結果から青黛がヒト潰瘍性大腸炎を増悪するとは全く言えない。むしろ IL-13 については潰瘍性大腸炎患者で上昇することが知られており、青黛が IL-13 の低下を介して炎症を改善させる可能性はあるものと考えられる。しかし、状況によっては炎症を増悪させる危険性が示唆されたことから、その機序など、更なる検討が必要と考えられる。

E. 結論

青黛は、動物モデルでは明らかな腸炎抑制作用を認めなかった。しかしサイトカインのプロファイルからは、潰瘍性大腸炎に効果を有する可能性は否定できない。本結果は、病態

によっては炎症を増悪させる可能性を示唆しており、更なる慎重な検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

未発表

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（平成 26 年度～平成 28 年度）

青黛によるオキサゾロン腸炎の修飾機序についての研究

研究分担者 吉田優 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 准教授

研究要旨：青黛は、潰瘍性大腸炎に効果があるとされる漢方薬で、現在臨床研究が行われている。しかし、青黛の作用機序については未だ明らかではない。我々は、先行実験で IL-10 ノックアウトマウス、デキストラン硫酸ナトリウム腸炎モデル、オキサゾロン（OXZ）腸炎モデルに対する青黛の効果を検討し、OXZ モデルでは予測に反し青黛にて明らかな腸炎増悪を認める結果を得た。本研究では、増悪機序の究明を試みることにした。青黛投与前後でマウス糞便を採取し 16SrRNA 遺伝子シーケンシングを行ったところ、青黛が腸内細菌叢を大きく変化させる結果を得た。抗生剤投与にて腸炎増悪作用が消失する事から、腸内細菌叢の修飾が腸炎の増悪にかかわることが示唆された。

A. 研究目的

オキサゾロン腸炎は IL-4 や IL-13 が腸炎惹起に重要なサイトカインであることが報告されている。我々は、先行実験において青黛がオキサゾロン（OXZ）腸炎モデルで炎症を増悪させることを見出した。しかし、大腸組織での IL-13 の発現量を検討したところ、青黛投与では IL-13 は減少していることが解り、形質と反駁していた。そこで、OXZ 腸炎の青黛による増悪機序について更なる検討を行った。

B. 研究方法

マウスにオキサゾロン注腸を行い、腸炎を惹起させたのち青黛の経口投与（青黛 5% 含食餌の自由摂取）を行った。青黛投与群、非投与群から大腸組織を採取し mRNA を抽出して遺伝子発現について定量 PCR で検討した。更に、青黛投与前後で糞便を採取し、16SrRNA 遺伝子シーケンシングにて腸内細菌叢の解析を行った。また、抗生剤の前投与（アンピシリン、メトロニダゾール、バンコマイシン、ネオマイシン連日 7 日間投与）

で、腸内細菌を減少させた後に同様の腸炎惹起と青黛投与を行い、腸炎の経過に変化を認めるか観察した。

（倫理面への配慮）

神戸大学動物倫理委員会および、遺伝子組み換え実験安全委員会の承認を得た上、「神戸大学動物実験実施規則」ならびに「神戸大学遺伝子組み換え実験実施規則」を遵守し動物愛護の精神を持って研究が遂行された。

C. 研究結果

大腸組織内の IL-13 レベルが、青黛投与で低下することは前に述べた通りだが、一方で TNF は上昇しており形質と一致していた。青黛投与前後で採取した糞便を使用した 16SrRNA 遺伝子シーケンシングでは、青黛投与群と非投与群では細菌構成が大きく異なっていることを確認した。抗生剤の先行投与後に腸炎惹起と青黛投与を行ったところ、青黛による腸炎増悪効果は消失した。

D. 考察

青黛はOXZ腸炎において、IL-13を低下させるにも関わらずTNFは上昇し、形質上、腸炎を増悪させた。青黛投与前後において腸内細菌叢が大きく変化し、抗生剤による前処置で青黛による腸炎増悪効果が消失することから、青黛による腸内細菌叢変化が腸炎増悪の原因となっていることが示唆された。

E. 結論

青黛は腸内細菌叢を変化させる作用があることが示唆された。本研究で投与された青黛の量は体重換算にして、潰瘍性大腸炎で使用される量よりはるかに多い。細菌叢の変化は投与量によって変わるのか、少量では腸炎の改善が期待できるのか、更なる検討が必要と考える。

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

Adachi S, Hoshi N, Inoue J, Yoshida M.

Modification of Inflammatory Response in the Mouse Model of Dermatitis and Colitis by Indigo Naturalis.

The 45th Annual Meeting of The Japanese society for Immunology.

Okinawa Convention Center, Okinawa, Japan, Dec 5, 2016.

Adachi S, Hoshi N, Inoue J, Yasutomi E, Otsuka T, Nishiumi A, Dhakhwa R, Wang Z, Watanabe D, Koo Y, Yamairi H, Ooi M, Yoshida M, Azuma T.

Indigo naturalis alters the gut microbial

community and modifies course of inflammation in the mouse model of colitis.

24th United European Gastroenterology Week, Vienna, Austria, Oct 17, 2016.

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

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
鈴木康夫	第3章 IBD の診断 1 潰瘍性大腸炎とクローン病の診断(総論)	編集: 日比紀文、久松理一	IBD を日常診療で診る	羊土社	東京	41-50	2017
山田哲弘、鈴木康夫		監修: 日比紀文、山本博徳 編集: 久松理一、矢野智則	実臨床に役立つ IBD 内視鏡	日本メディカルセンター	東京	16-22	2015
竹内 健、新井典岳、笠井ルミ子、鈴木康夫	基礎編 07 CT	総編集者: 渡辺守 編集: 大塚和朗	これで納得! 画像で見抜く消化器疾患 vol.3 小腸	医学出版	東京	45-49	2014
内野 基、池内 浩基	【術後管理に必要な基本アセスメント】腹痛	竹末芳生、藤野智子	術後ケアとドレージ管理のすべて	照林社	東京	59-62	2016
内野 基、池内 浩基	【治療薬の使い方 コツと落とし穴】 その他の治療 外科手術	小林 拓、新崎信一郎	チェックリストでわかる! IBD 治療薬の選び方・使い方	羊土社	東京	116-121	2015
内野 基、池内 浩基	【IBD 診断における問診・理学的所見の取り方のコツ・ピットフォール】 クローン病の増悪? それとも感染? (肛門周囲膿瘍、腹腔内膿瘍)	久松 理一、矢野 智則	実臨床に役立つ IBD 内視鏡 - 診断・モニタリング・サーベイランス	日本医学出版	東京	254-255	2015
Uchino Motoi, Ikeuchi Hiroki, Bando Toshihiro, Hirose Kei, Hida Nobuyuki, Nakamura Shiro	Prevention and prognosis	Kusunoki Masato	Colitis-Associated Cancer	Springer Japan KK	Tokyo	41-57	2015
Ikeuchi Hiroki, Uchino Motoi, Bando Toshihiro, Hirose Kei, Hida Nobuyuki, Nakamura Shiro	Surgical treatment for colorectal cancer in Crohn's disease	Kusunoki Masato	Colitis-Associated Cancer	Springer Japan KK	Tokyo	131-150	2015
内野 基、池内 浩基	Crohn 病の原典	國土典宏	外科学の原典への招待	南江堂	東京	89-92	2015
内野基、池内浩基	【IBD 患者の予後】潰瘍性大腸炎術後患者の長期予後と回腸嚢炎	渡辺守	現場のエキスパートが教える 実践! IBD 診療	医学出版	東京	174-179	2014
長沼誠、金井隆典	炎症性腸疾患における新規治療法開発の現状		Annual Review 2016 消化器	中外医学社	国内	48-55	2016
新井万里、水野慎大、金井隆典	炎症性腸疾患における糞便微生物移植法の過去・現在・未来		Modern Media	栄研化学株式会社	国内	69-73	2016
南木康作、水野慎大、金井隆典	第4章 糞便微生物移植		腸内細菌・口腔細菌と全身疾患	シーエムシー出版	国内	234-241	2015
南木康作、金井隆典	炎症性腸疾患と腸内細菌叢の関わり		Medical Science Digest (第41巻4号)		国内	14-17	2015
志波俊輔、中本伸宏、海老沼浩利、金井隆典	アルコールと消化管疾患		月刊細胞 (第47巻14号)	ニューサイエンス	国内	17-20	2015
堀江義則、山岸由幸、海老沼浩利、金井隆典	栄養指導によるアルコール性肝障害の進展予防の提案	アルコール医学生物学研究会 編	アルコールと医学生物学	響文社	国内	27-31	2015
新井万里、水野慎大、金井隆典	炎症性腸疾患における腸内細菌叢の関与および腸内細菌を標的とした治療への期待		BIO Clinica 12月号 (第30巻14号)	北隆館	国内	33-37	2015
清原裕貴、水野慎大、長沼誠、金井隆典	炎症性腸疾患; その病態と治療の現状		臨床免疫・アレルギー科 (第64巻4号)	科学評論社	国内	338-43	2015
金井隆典	腸内細菌 up to date 今まさに明らかになりつつある全身疾患への影響		Pharma Medica 10月号 (第33巻10号)	メディカルレビュー社	国内	7-8	2015
Takanori Kanai, Yohei Mikami, Atsushi Hayashi	A breakthrough in probiotics: Clostridium butyricum regulates gut homeostasis and anti-inflammatory response in inflammatory bowel disease.		The Japanese Society of Gastroenterology (第50巻9号)	J Gastroenterol	国内	928-39	2015
堀江義則、海老沼浩利、菊池真大、中本伸宏、金井隆典	本邦におけるアルコール性肝硬変の実態		肝臓 (第56巻7号)		国内	366-68	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
堀江義則,海老沼浩利,金井隆典	本邦におけるアルコール性肝障害の実態		日本消化器病学会雑誌 (第112巻9号)		国内	1630-1640	2015
森英毅,津川仁,正岡建洋,金井隆典,佐谷秀行,鈴木秀和	CD44v9 陽性胃癌細胞におけるトラスツズマブ耐性化獲得機構		G.I Research (第23巻4号)	先端医学社	国内	90-91	2015
筋野智久,金井隆典	動物モデルの問題点と工夫(2): 炎症性腸疾患モデル		分子消化器病	先端医学社	国内	70-75	2015
中本伸宏,金井隆典	ヒト腸内細菌と消化管疾患		肝胆膵 2015.6月号 (第70巻6号)	株式会社アークメディア	国内	826-33	2015
堀江義則,海老沼浩利,中本伸宏,金井隆典	間接ビリルビン優位の体質性黄疸合併慢性C型肝炎に対しベグインターフェロンプラスリバピリンプラスシメプレビル3剤併用療法を実施し、横断の増強後に回復を認めた1例		「肝臓」第56巻1号		国内	13-17	2015
清原裕貴,金井隆典	炎症性腸疾患における腸内細菌叢と粘膜免疫の異常	坂口志文	週間 医学のあゆみ (第253巻5号)	医歯薬出版株式会社	国内	437-44	2015
久松理一,金井隆典	今後炎症性腸疾患の新規治療		日本医師会雑誌 (第144巻1号)		国内	67-71	2015
久松理一(日比紀文,金井隆典 監修)	外来で診る消化管疾患		Medical Science Digest	北隆館	国内	51-53	2014
杉田昭・小金井一隆	J型回腸囊、結腸囊の作製法	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	136-140	2014
杉田昭・小金井一隆	潰瘍性大腸炎の外科治療	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	306-313	2014
杉田昭	潰瘍性大腸炎に対する標準治療	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	314-316	2014
杉田昭	潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌 (colitic cancer)	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	317-318	2014
杉田昭・小金井一隆	Crohn 病の外科治療	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	320-326	2014
杉田昭	Crohn 病に対する標準治療	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	327-329	2014
杉田昭	Crohn 病に合併した小腸、大腸癌	杉原健一	Knack&Pitfalls 大腸・肛門外科の要点と盲点	株式会社文光堂	東京	330-331	2014
Iida T, Goto A, Nakase H.	An unusual cause of persistent abdominal pain.	Richard M. Peek, Jr	Gastroenterology	Elsevier	Netherlands	151:811-812	2016
Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Naoki M, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H.	Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages.	Anna Treadway	Scientific Reports.	Springer Nature	USA	6:35014	2016
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, Diamond Study Group.	Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial.	Laurence J. Egan	J Crohns Colitis.	Oxford University Press	U.K	10:1259-1266	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.	Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer.	Richard M. Peek, Jr	Gastroenterology	Elsevier	Netherlands	151:1122-1130	2016
Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K.	Retrospective Analysis of Growth Speed of 54 Lesions of Colitis-associated Colorectal Neoplasia.	A. Seth	Anticancer research	HighWire	USA	36:3731-3740	2016
Nakase H, Keum B, Ye BD, Park SJ, Koo HS, Eun CS.	Treatment of inflammatory bowel disease in Asia: the results of a multinational web-based survey in the 2nd Asian Organization of Crohn's and Colitis (AOCC) meeting in Seoul.	Toshifumi Hibi	Intest Res.	MEDrang Inc	Korea	14:231-239	2016
Oda H, Sato T, Kunishima S, Nakagawa K, Izawa K, Hiejima E, Kawai T, Yasumi T, Doi H, Katamura K, Numabe H, Okamoto S, Nakase H, Hijikata A, Ohara O, Suzuki H, Morisaki H, Morisaki T, Nunoi H, Hattori S, Nishikomori R, Heike T.	Exon skipping causes atypical phenotypes associated with a loss-of-function mutation in FLNA by restoring its protein function.	G-J B van Ommen	Eur J Hum Genet.	Springer Nature	USA	24:408-414,	2016
Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Yasuhara Y, Fujii S, Kusaka T, Manaka D, Kokuryu H.	Ischemic enteritis with intestinal stenosis.	Toshifumi Hibi	Intest Res.	MEDrang Inc	Korea	14: 89-95, 2016.	2016
Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K.	Osteopontin deficiency accelerates spontaneous colitis in mice with disrupted gut microbiota and macrophage phagocytic activity.	Joerg Heber	PLoS One.	PUBLIC LIBRARY SCIENCE	USA	10:e0135552	2015
Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Nakase H.	Efficacy of Thiopurines in Bio-naive Japanese Patients with Crohn ' s Disease: A Single-center experience.	Toshifumi Hibi	Intest Res.	MEDrang Inc	Korea	13:266-273	2015
Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S.	Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study.	John Barrett	Cytotherapy.	Elsevier	Netherlands	17:680-688	2015
Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H.	Efficacy and safety of long-term maintenance treatment with thiopurine in Japanese patients with ulcerative colitis	Toshifumi Hibi	Intest Res.	MEDrang Inc	Korea	13:250-258	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Kimura M, Tsuji Y, Iwai M, Inagaki M, Madian Ali, Yoshino T, Minoru M, Nakase H.	Usefulness of Adalimumab for treating intestinal Behçet's disease with Trisomy 8 Myelodysplastic syndrome; A case report.	Toshifumi Hibi	Intest Res.	MEDrang Inc	Korea	13:166-169	2015
Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H.	Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short and long-term data from a retrospective observational study.	Joseph Lim	BMJ Open Gastroenterol.	BMJ	U.K	2:e000021	2015
Okada, K, Arai S, Nakase H, Kohno H, Nakamura F, Takeda M, Toda, Y Itoh H, Adachi S, Ikemoto M.	Autocrine pathways involving S100A8 and/or S100A9 that are postulated to regulate the immunological functions of macrophages in rats.	W. Baumeister	Biochem Biophys Res Commun.	Elsevier	Netherlands	456:415-20	2015
Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Koga H, Eguchi T, Yamashita H, Dai Ito D, Ashida K.	Therapeutic effect of Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis Combined with Thiopurines for Steroids and Biologics Naïve Japanese Patients with Early-Diagnosed Crohn's Disease.	Tovah Aronin	BMC Gastroenterol.	BIOMED CENTRAL LTD	U.K	0.6694	2014
Nakase H, Yoshino T, Matsuura M.	Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use-	Bret A. Lashner Fabio Cominelli	Inflamm Bowel Dis.	LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS	USA	20: 2151-2156	2014
Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M.	A randomized clinical trial of mesalazine suppository: The usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings.	Laurence J. Egan	J Crohns Colitis.	Oxford University Press	U.K	8:1444-1453	2014
Hirano T, Matsuura M, Nakase H.	Pulmonary Mycobacterium avium infection in a patient with Crohn's disease under treatment of azathioprine.	Matthew Chin	Case Rep Gastroenterol.	KARGER	Switzerland	8: 182-185	2014
Yoshino T, Nakase H	Not the end of the role of anti-viral therapy in active ulcerative colitis with HCMV reactivation.	Roy Pounder	Aliment Pharmacol Ther.	WILEY	Australia	39:1247,	2014
Yamada S, Yoshino T, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H.	Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis :results from a single center experience.	Tovah Aronin	BMC Gastroenterol.	BIOMED CENTRAL LTD	U.K	14:80-----	2014
Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M.	Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation.	Toshifumi Hibi	Intest Res.	MEDrang Inc	Korea	12: 5-11,	2014
Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T.	Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat-shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease.	Emad El-Omar	Gut	BMJ	U.K	63: 1902-1912,	2014
Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, Arakawa T, Naito Y, Matsuura M, Nakase H, Hibi T, Matsumoto T, Nouda S, Higuchi K, Ohmiya N, Goto H, Kurokawa S, Motoya S, Watanabe M.	Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: a multicenter survey.	Akira Ando	J Gastroenterol Hepatol.	Springer	Japan	29: 96-101	2014
Minami N, Yoshino T, Nakase H.	Unique endoscopic findings of colitis-associated colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and Lynch syndrome.	Laurence J. Egan	J Crohn's Colitis.	Oxford University Press	U.K	8: 336-337.	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
中村 志郎, 飯室 正樹.	長期予後	NPO 法人日本炎症性腸疾患協会(CCFJ)	クローン病の診療ガイド 第2版	株式会社 文光堂	東京	98-105	2016
中村志郎,河合幹夫,佐藤寿行.	潰瘍性大腸炎-急性増悪?それとも感染性腸炎の合併?.	久松理一,矢野智則	実臨床に役立つ IBD 内視鏡-診断・モニタリング・サーベイランス	日本メディカルセンター	東京	250-251	2015
Ikeuchi H, Uchino M, Bando T, Hirose K, Hida N, Nakamura S.	Surgical treatment for colorectal cancer in Crohn's disease	Kusunoki Masato	Colitis-Associated Cancer	Springer Japan	Tokyo	131-150	2015
Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Hirose K, Hida N, Nakamura S.	Prevention and prognosis	Kusunoki Masato	Colitis-Associated Cancer	Springer Japan	Tokyo	41-57	2015
中村 志郎.	Crohn 病	金澤一郎, 永井良三 編	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	753-59	2015
桜庭彰人, 久松理一	「内科診断の道しるべ その症候、どう診る どう考える?」テーマ58. 下痢院		Medicina 2016 年増刊号(53 巻 4 号)	医学書院	東京	P300	2016
久松理一	小腸・大腸・肛門疾患 腸管ペーチェット病	編者 三浦総一郎: 総監修 猿田亨男, 北村惣一郎	JMEDJ 治療法便覧 2016 ~ 私の治療 ~	日本医事新報社	東京		2016
久松理一, 日比紀文	腸疾患治療薬	高久史磨 監修	治療薬ハンドブック 2016	株式会社じほう	東京	P495	2016
久松理一	第5章 内視鏡による IBD モニタリング 1. IBD のモニタリングにおける内視鏡の位置づけ	監修 日比紀文, 山本博徳 編集 久松理一, 矢野智則	実臨床に役立つ IBD -診断・モニタリング・サーベイランス-	株式会社 日本メディカルセンター	東京	P86	2016
久松理一	第5章 内視鏡による IBD モニタリング 2. 粘膜治癒という概念の重要性と課題	監修 日比紀文, 山本博徳 編集 久松理一, 矢野智則	実臨床に役立つ IBD -診断・モニタリング・サーベイランス-	株式会社 日本メディカルセンター	東京	P90	2016
久松理一	潰瘍性大腸炎の適切な診療のために	総編集 渡辺守 編者 久松理一, 渡辺憲治	実践! IBD 診療	医学出版	東京	P10-13	2014
福島浩平, 渡辺和宏	回腸囊炎の診断と治療	日比紀文, 久松理一	IBD を日常診療で診る	羊土社	東京	212-216	2016
穂苅量太	消化管領域の立場から	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京都	7	2016
好川謙一, 穂苅量太	Crohn 病	永井良三	消化器研修ノート	診断と治療社	東京都	372-374	2016
渡辺 知佳子, 穂苅 量太, 三浦 総一郎	セリアック病	宮坂信之	日本臨床別冊免疫症候群 I	日本臨床社	大阪	396-400	2015
Hirai F, Matsui T	Small bowel endoscopy	Won Ho Kim, Jae Hee Cheon	Atlas of inflammatory bowel diseases	Springer	Korea	97-118	2015
Matsui T	Malignancies: colitic cancer and small bowel cancer (intestinal cancer) in IBD	Won Ho Kim, Jae Hee Cheon	Atlas of inflammatory bowel diseases	Springer	Korea	187-199	2015
Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K	Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases.	Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K	Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases.	Springer	Japan	1-283	2014
松岡克善, 渡辺 守	3 章 潰瘍性大腸炎の Imaging Atlas /7. 潰瘍性大腸炎 非典型例 (5-ASA アレルギー) .	監修: 緒方晴彦, 松本主之, 編集: 大塚和朗, 長沼 誠, 平井郁仁	炎症性腸疾患 Imaging Atlas	日本メディカルセンター	日本	78-79	2016
松岡克善, 渡辺 守	第6章 IBD 治療中の特殊ケース 5-ASA アレルギー-特徴的内視鏡所見は存在するのか?	日比 紀文 (監修), 山本博徳 (監修), 久松 理一 (編集), 矢野 智則 (編集)	実臨床に役立つ IBD 内視鏡-診断・モニタリング・サーベイランス	日本メディカルセンター	日本	178-183	2015
松岡克善, 水野慎大, 金井隆典	消化器疾患に対する糞便微生物移植.	編集: 竹原徹郎, 金井隆典, 下瀬川徹	Annual Review 消化器 2015	中外医学社	日本	19-24	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
松岡克善	カルシニューリン阻害薬(タクロリムス・シクロスポリン)	監修:日比紀文、編集:小林拓、新崎信一郎	チェックリストでわかる!IBD治療薬の選び方・使い方	羊土社	日本	82-86	2015
上野文昭	該当なし	日本消化器病学会	炎症性腸疾患(IBD)診療ガイドライン2016	南江堂	東京		2016
新井勝大	小児科から成人科への移行期支援(トランジション)	日比紀文	【チーム医療につなげる!】IBD診療ビジュアルテキスト	羊土社	東京	279-281	2016
新井勝大	小児と成人のIBDの違い	日比紀文	【チーム医療につなげる!】IBD診療ビジュアルテキスト	羊土社	東京	248-249	2016
新井勝大	Crohn病	日本小児栄養消化器肝臓学会	小児栄養消化器肝臓病学	診断と治療社	東京	261-267	2014
新井勝大	小児IBD患者~診療上の注意点~	渡辺守	現場のエキスパートが教える実践!IBD診療	医学出版	東京	206-213	2014
飯塚政弘	内科的治療 1.基本的な考え方 2.5-ASA 3.抗菌薬	福島恒男	クローン病の診療ガイド 第2版	文光堂	東京	36-43	2016
小林拓	潰瘍性大腸炎治療前後の画像(経時的)	緒方晴彦、松本主之、大塚和朗、長沼誠、平井郁仁	炎症性腸疾患 Imaging Atlas	日本メディカルセンター	東京	90-93	2016
小林拓	「抗TNF抗体製剤二次無効に対する対応」	日比紀文、久松理一	IBDを日常診療で診る	羊土社	東京	155-158	2015
小林拓	「ステロイド抵抗例の次の一手」	日比紀文、小林拓、新崎信一郎	IBD治療薬の選び方・使い方	羊土社	東京	145-153	2015
Kobayashi T	Treatment options after anti-TNF failure.	Rogler G, Herfarth H, Hibi T, Nielsen O H	Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease.	Karger	東京	229-233	2015
小林拓	2.各治療の最適化とコソ-治療薬を使いこなす「シクロスポリン(CSA)・タクロリムス(TAC)」	渡辺守	実践!IBD診療	医学出版	東京	126-129	2014
竹内 健	第4章 IBDの内科的治療 3 潰瘍性大腸炎・クローン病の治療(各論) アダリムマブの使い方	編集:日比紀文、久松理一	IBDを日常診療で診る	羊土社	東京	149-154	2017
竹内 健	4.その他の診断法(超音波/CT/MRI)	編集:NPO法人日本炎症性腸疾患協会(CCFJ)(顧問福島恒男) 編集協力:渡辺守	クローン病の診療ガイド第2版	文光堂	東京	26-31	2016
竹内 健	クローン病典型例 小腸病変(内視鏡・CT)	監修:緒方晴彦、松本主之 編集:大塚和朗、長沼誠、平井郁仁	炎症性腸疾患 Imaging Atlas 診断の極意と鑑別のポイント	日本メディカルセンター	東京	122-125	2016
竹内 健	C その他の画像検査 【X線検査 下部消化管(CTコロノグラフィ)】	シリーズ総監修:永井良三 責任編集:中島淳 編集:五十嵐良典、榎本信幸、穂苅量太	消化器研修ノート 改訂第2版	(株)診断と治療社	東京	263-266	2016
長堀正和	1-4 IBDを診断するうえでのポイント.	総編集:渡辺守 編集:久松理一、渡辺憲治	現場のエキスパートが教える実践!IBD診療	医学出版	日本	30-31	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
藤井俊光、長堀正和、渡辺守	22. 潰瘍性大腸炎	井上智子・窪田哲朗	病気・病態・重症度からみた疾患別看護過程 第3版	医学書院	日本	404-409	2016
藤井俊光、長堀正和、渡辺守	23. クロウン病	井上智子・窪田哲朗	病気・病態・重症度からみた疾患別看護過程 第3版	医学書院	日本	432-428	2016
長堀正和	第5章 内視鏡によるIBDモニタリング【各論】クロウン病臨床症状と内視鏡所見が一致しない症例(治療強化をどうやって決めるか?)	日比紀文(監修), 山本博徳(監修)	実臨床に役立つIBD内視鏡-診断・モニタリング・サーベイランス	日本メディカルセンター	日本	151-153	2015
長堀正和	1IBD診療のコツ 1-4 IBDを診断するうえでのポイント	久松理一、渡辺憲治	現場のエキスパートが教える実践! IBD診療	医学出版	日本	30-31	2014
長堀正和	2各治療の最適化とコツ 2-1 基本原則:どのように考えるか?	久松理一、渡辺憲治	現場のエキスパートが教える実践! IBD診療	医学出版	日本	90-95	2014
藤谷幹造、高後裕	III 消化管疾患/D. 消化管全般にわたるもの. 2. 好酸球性消化管疾患	菅野健太郎、上西紀夫、小池和彦	消化器疾患最新の治療 2015-2016版	南江堂	東京	280-283	2015
藤谷幹造、高後裕	VI 知っておきたい重要事項 消化器感染症の取り扱い	一般財団法人日本消化器病学会監修、「消化器病診療(第2版)」編集委員会編集	消化器病診療(第2版)	医学書院	東京	486-490	2015
安藤勝祥、藤谷幹造	IBDと静脈血栓症	渡辺守監修、久松理一、渡辺憲治編集	実践! IBD診療	医学出版	東京	76-77	2014
二見喜太郎、東大二郎	(分担)第7章 IBDエキスパートを目指して 2. クロウン病に対する外科治療の実際	日比紀文、久松理一	IBDを日常診療で診る(消化器BOOK02炎症性腸疾患を日常診療で診るとして)	羊土社	東京	P205-211	2017
二見喜太郎	(分担)第1章 診断基準・重症度・分類 3. 肛門病変の診断基準	NPO法人日本炎症性腸疾患協会(CCFJ)編	クロウン病の診療ガイド	文光堂	東京	第2版: P12-16	2016
二見喜太郎	(分担)第5章 外科的治療 3. 肛門病変	NPO法人日本炎症性腸疾患協会(CCFJ)編	クロウン病の診療ガイド	文光堂	東京	第2版: P70-75	2016
二見喜太郎	特集 目で見る肛門疾患 炎症性腸疾患に合併した肛門病変 クロウン病に合併した肛門病変	成人病と生活習慣病編集委員会	成人病と生活習慣病	東京医学社	東京	46(12):1541-1548	2016
二見喜太郎、東大二郎、平野由紀子、林貴臣、三上公治、平野公一、三宅徹、榎研二、池田裕一、山下りさこ、前川隆文	【炎症性腸疾患 IBDと合併症に対する治療薬の考え方と使い方】 どう治療する? IBD患者の合併症へのアプローチ IBD×肛門病変	根本 英一	薬局	南山堂	東京	67(6): 2192-2197	2016
竹田津英稔、光山慶一	第4章・大腸 1. Crohn病	松川 正明(監修), 長浜隆司(編集), 中島 寛隆(編集), 高木 靖寛(編集), 牛尾 純(編集), 鶴田 修(編集)	消化器疾患の臨床分類: 一目でわかる分類95と内視鏡アトラス(改訂版:第2版)	羊土社		140-150	2014
吉岡慎一郎、光山慶一	第4章・大腸 2. 潰瘍性大腸炎	松川 正明(監修), 長浜隆司(編集), 中島 寛隆(編集), 高木 靖寛(編集), 牛尾 純(編集), 鶴田 修(編集)	消化器疾患の臨床分類: 一目でわかる分類95と内視鏡アトラス(改訂版:第2版)	羊土社		151-161	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
長山幸路、光山慶一	第4章・大腸 4 . Behçet 病、胆汁性潰瘍	松川 正明 (監修), 長浜隆司 (編集), 中島 寛隆 (編集), 高木 靖寛 (編集), 牛尾 純 (編集), 鶴田 修 (編集)	消化器疾患の臨床分類: 一目でわかる分類95と内視鏡アトラス (改訂版: 第2版)	羊土社		166-168	2014
桑木光太郎、光山慶一	第4章・大腸 5 . 虚血性大腸炎	松川 正明 (監修), 長浜隆司 (編集), 中島 寛隆 (編集), 高木 靖寛 (編集), 牛尾 純 (編集), 鶴田 修 (編集)	消化器疾患の臨床分類: 一目でわかる分類95と内視鏡アトラス (改訂版: 第2版)	羊土社		169-171	2014
Kenji Watanabe	Colitic cancer	Manabu Muto, Kenshi Yao, Yasushi Sano	Atlas of Endoscopy with Narrow Band Imaging	Springer	Tokyo	324-327	2015
鎌田紀子、山上博一、渡辺憲治	4章 クロウン病の Imaging アトラス クロウン病典型症例 食道・胃・十二指腸病変	緒方晴彦、松本主之	炎症性腸疾患 Imaging Atlas	日本メディカルセンター	東京	108-109	2016
渡辺憲治、味岡洋一	3章 潰瘍性大腸炎の Imaging アトラス 潰瘍性大腸炎に合併した腫瘍	緒方晴彦、松本主之	炎症性腸疾患 Imaging Atlas	日本メディカルセンター	東京	98-99	2016
渡辺憲治、末包剛久、佐野弘治	第5章 内視鏡による IBD モニタリング 各論 クロウン病 術後の内視鏡モニタリング	日比紀文、山本博徳、久松理一、矢野智則	実臨床に役立つ IBD 内視鏡	日本メディカルセンター	東京	145-150	2015
渡辺憲治、野口篤志、鎌田紀子	クロウン病の小腸病変は内視鏡的モニタリングが必要か?	日比紀文、山本博徳、久松理一、矢野智則	実臨床に役立つ IBD 内視鏡	日本メディカルセンター	東京	246-247	2015
Jonathan A. Leighton, Kenji Watanabe, Federico Argüelles-Arias, Juan Manuel Herrerías Gutiérrez	Video Capsule Endoscopy in Suspected Crohn's Disease.	Keuchel M, Hagenmüller F, Tajiri H	Video Capsule Endoscopy: A Reference Guide and Atlas	Springer	Verlag Berlin Heidelberg	221-230	2014
Kenji Watanabe	Chronic Nonspecific Multiple Ulcer of the Small Intestine	Keuchel M, Hagenmüller F, Tajiri H	Video Capsule Endoscopy: A Reference Guide and Atlas	Springer	Verlag Berlin Heidelberg	311-315	2014
渡辺憲治	クロウン病の適切な診療のために	渡辺守、久松理一、渡辺憲治	実践! IBD 診療	医学出版	東京	14-17	2014
宮寄孝子、渡辺憲治	Indeterminate colitis	渡辺守、田中信治	これで納得! 画像で見ぬく消化器疾患 vol.2 大腸	医学出版	東京	28-30	2014
渡辺憲治、森本謙一、鎌田紀子	UC の小腸病変	渡辺守、大塚和朗	これで納得! 画像で見ぬく消化器疾患 vol.3 小腸	医学出版	東京	100-102	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A, Katsumata M, Igarashi Y, Suzuki Y	Level of Fecal Calprotectin Correlates With Severity of Small Bowel Crohn's Disease, Measured by Balloon-assisted Enteroscopy and Computed Tomography Enterography.	Clin Gastroenterol Hepatol	15(1)	56-62	2017
Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T	Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer	Gastroenterology	151(6)	1122-1130	2016
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M11, Hibi T; DIAMOND study group.	Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial.	J Crohns Colitis	10(11)	1259-1266	2016
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.	Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.	INTESTINAL RESEARCH	14(2)	139-45	2016
Yasuo Suzuki, Mitsuo Iida, Hiroaki Ito, Naoto Tachikawa, and Toshifumi Hibi	Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease	Drugs R D.	16(1)	35-43	2016
Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis	J Gastroenterol	51(3)	241-51	2016
Suzuki Y, Iida M, Ito H, Tachikawa N, Hibi T.	Investigation of a High-Dose pH-Dependent-Release Mesalazine on the Induction of Remission in Active Crohn's Disease.	Cross Mark	16(1)	35-43	2016
Suzuki Y, Iida M, Ito H, Saida I, Hibi T.	Efficacy and safety of two pH-dependent-release mesalamine doses in moderately active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study.	INTESTINAL RESEARCH	14(1)	50-59	2016
竹内 健、鈴木康夫	貧血病 最新の診断・治療動向 造血因子欠乏による貧血 消化器疾患における鉄欠乏性貧血診療の考え方	日本臨床	75(1)	106-109	2017
鈴木康夫	特集：演奏性腸疾患(IBD)の内科的治療、最新の話から 【クローン病の治療における5-ASA製剤の役割と今後】	消化器の臨床	19(6)	433-438	2016
鈴木康夫	特集：診断に迷う IBD の非典型例 【 IBD の典型像-臨床所見-】	INTESTINE	20(6)	515-522	2016
鈴木康夫	特集：免疫疾患の trends&topics 2017 【腸管型BD：抗TNF-抗体でどこまで治るか?】	Mebio	33(10)	25-32	2016
竹内 健、石川ルミ子、宮村美幸、山田哲弘、鈴木康夫	特集：非腫瘍性消化管疾患の画像診断 beyond barium study and endoscopy 【炎症性腸疾患のCT colonography(CTC)】	画像診断	36(10)	1019-1027	2016
竹内 健、鈴木康夫	特集：潰瘍性大腸炎 - 明日から使える内科治療のコツと最新情報 【各論】 モニタリング (2) CT colonography	INTESTINE	20(4)	392-397	2016
樋口哲也、鈴木康夫	炎症性腸疾患、Behcet 病の皮膚病変	胃と腸	51(8)	1009-1018	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
竹内 健、宮村美幸、新井典岳、石川ルミ子、山田哲弘、岩佐亮太、佐々木大樹、勝俣雅夫、鈴木康夫	大腸三次元 CT 炎症性腸疾患を中心に	胃と腸	51(7)	891898	2016
鈴木康夫	質疑応答 Pro Pro プロからプロへ 内科・消化器 【炎症性腸疾患の患者が妊娠した際の治療薬使用：回答】	週間 日本医事新報	4807	56-57	2016
竹内 健、鈴木康夫	講座 IBD 治療のピットフォール第 10 回 【クローン病の直腸狭窄病変手術のタイミングは？】	IBD Research	10(2)	53-58	2016
鈴木康夫	炎症性腸疾患に対する血球成分除去療法の日本での位置づけ ステロイド・免疫抑制剤・生物学的製剤との関係について	日本アフェレシス学会雑誌	32(2)	82-87	2016
鈴木康夫	徹底解説！抗 TNF- 抗体に関するギモンを解決！【抗 TNF- 抗体の効果減弱・二次無効に対する治療戦略】	薬局 別冊	67(6)	57-63	2016
竹内 健、鈴木康夫	実地医科が実践すべき診療のプロセス 【クローン病小腸診断の現状と今後の展望】	Medical Practice	33(5)	745-748	2016
竹内 健、鈴木康夫	特集：クローン病治療の最前線 【便中カルプロテクチンによる治療効果モニタリング】	INTESTINE	20(2)	191-195	2016
鈴木康夫	消化器疾患 Inflammatory Bowel Disease (Ulcerative Colitis/Crohn's Disease) 【炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）】	今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2016	16 版	417-420	2016
鈴木康夫	高齢者の IBD 治療	CLINICIAN	63(646)	155-161	2016
鈴木康夫	特集：『早期大腸癌』からの 20 年、『INTESTINE』からの今後 20 年 (炎症分野)【クローン病診療の将来像】	INTESTINE	20(1)	86-90	2016
Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T.	An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease.	BMC Gastroenterol	15(1)	163	2015
Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Hibi T	Twice-daily budesonide 2mg foam induces complete mucosal healing in patients with distal ulcerative colitis.	J Crohns Colitis	10(7)	828-36	2015
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, Kubo M	Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population.	J Gastroenterol	51(7)	672-81	2015
Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	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.	Inflamm Bowel Dis	21(9)	2114-22	2015
Aiba Y, Yamazaki K, Nishida N, Kawashima M, Hitomi Y, Nakamura H, Komori A, Fuyuno Y, Takahashi A, Kawaguchi T, Takazoe M, Suzuki Y, Motoya S, Matsui T, Esaki M, Matsumoto T, Kubo M, Tokunaga K, Nakamura M.	Disease susceptibility genes shared by primary biliary cirrhosis and Crohn's disease in the Japanese population	J Hum Genet	60(9)	525-31	2015
Takayuki Yamamoto, Antonino Spinelli, Yasuo Suzuki, Rogerio Saad-Hossne, Fabio Vieira Teixeira, Idblan Carvalho de Albuquerque, Rodolff Nunes da Silva, Ivan Folchini de Barcelos, Ken Takeuchi, Akihiro Yamada, Takahiro Shimoyama, Lorete Maria da Silva Kotze, Matteo Sacchi, Silvio Danese and Paulo Gustavo Kotze	Risk factors for complications after ileocolonic resection for Crohn's disease with a major focus on the impact of preoperative immunosuppressive and biologic therapy: A retrospective international multicentre study	United European Gastroenterology Journal	0(0)	1-10	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, Suzuki Y, Teixeira FV, de Albuquerque IC, Saad-Hossne R, de Barcelos IF, da Silva RN, da Silva Kotze LM, Olandoski M, Sacchi M, Yamada A, Takeuchi K, Spinelli A.	Direct retrospective comparison of adalimumab and infliximab in preventing early postoperative endoscopic recurrence after ileocaecal resection for crohn's disease: results from the MULTIPER database	J Crohns Colitis	9(7)	541-7	2015
Takeuchi K, Yamada A, Suzuki Y.	[Contribution of computed tomography enterography (CTE) to the diagnosis, follow-up and prognosis of Crohn's disease]	Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi	112(7)	1244-50	2015
Kotze PG, Spinelli A, da Silva RN, de Barcelos IF, Teixeira FV, Saad-Hossne R, de Albuquerque IC, Olandoski M, da Silva Kotze LM, Suzuki Y, Yamada A, Takeuchi K, Sacchi M, Yamamoto T.	Conventional Versus Biological Therapy for Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients With Crohn's Disease: an International, Multicenter, and Observational Study	Intest Res	13(3)	259-65	2015
Matsuzawa Y, Kawashima T, Kuwabara R, Hayakawa S, Irie T, Yoshida T, Rikitake H, Wakabayashi T, Okada N, Kawashima K, Suzuki Y, Shirai K.	Change in serum marker of oxidative stress in the progression of idiopathic pulmonary fibrosis	Pulm Pharmacol Ther	32	1-6	2015
Yasushi Yoshimatsu, Akihiro Yamada, Ryuichi Furukawa, Koji Sono, Aisaku Osamura, Kentaro Nakamura, Hiroshi Aoki, Yukiko Tsuda, Nobuo Hosoe, Nobuo Takada and Yasuo Suzuki	Effectiveness of probiotic therapy for the prevention of relapse in patients with inactive ulcerative colitis	World Journal of Gastroenterology	21 (19)	5985-5994	2015
Suzuki Y, Uchiyama K, Kato M, Matsuo K, Nakagawa T, Kishikawa H, Kimura N, Kasanuki J, Ino S	Potential utility of a new ulcerative colitis segmental endoscopic index combining disease severity and the extent of inflammation.	J Clin Gastroenterol	49 (5)	401-6	2015
鈴木康夫	特集：生物学的製剤が拓く IBD 診療新時代【CD 二次無効症例への対処療法】	Mebio	32 (8)	26-31	2015
新井典岳、竹内 健、鈴木康夫	セッション 3 臨床医学の進歩 1【11.クローン病 (CD)の活動性評価における fecal cal-protectin (FC)、小腸内視鏡 (BE)、computed tomography (CTE)の有用性	東邦医学会雑誌	62 (2)	141	2015
鈴木康夫	特集：BIOLOGICS による自己免疫疾患治療の新時代【炎症性腸疾患】	Mebio	32(5)	59-65	2015
鈴木康夫	特集：炎症性腸疾患-病態研究から標的治療への展開-【抗 TNF 抗体製剤の適切な使用法	最新醫學	70(2)	94-99	2015
竹内 健、鈴木康夫	高齢者の潰瘍性大腸炎における内科治療	IBD Research	3 (1)	30-35	2015
鈴木康夫	Beyond anti-TNF in IBD treatment	Annual Review 2015		25-30	2015
Naganuma M, Suzuki Y, Matsuoka K, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Watanabe M.	[Clinical relevance of tacrolimus trough levels in outpatients with active ulcerative colitis].	Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi	111 (2)	276-87	2014
Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M	Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis.	J Gastroenterol	49(2)	283-29	2014
Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, Yoshinari T, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T	C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease.	J.Gastroenterol	49(2)	254-262	2014
Andoh A, Kobayashi T, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Suzuki Y, Hirai F, Matsui T, Nakamura S, Matsumoto T, Fujiyama Y	Characterization of gut microbiota profiles by disease activity in patients with Crohn's disease using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms.	BIOMEDICAL REPORTS	2(3)	370-373	2014
鈴木 康夫	特別寄稿論文：潰瘍性大腸炎に対する新たな治療戦略	京都消化器医学会会報 30号	30	33-36	2014
鈴木 康夫	Q&A-専門医に聞く IBD	IBD Research	8(3)	207-210	2014
竹内健、宮村美幸、新井典岳、笠井ルミ子、山田哲弘、寺田一志、鈴木康夫	特集：CT colonography の現状と将来【各論(7)炎症性腸疾患における CT colonography の意義】	臨床消化器内科	29(10)	1379-1385	2014
竹内健、新井典岳、宮村美幸、笠井ルミ子、山田哲弘、岡住慎一、寺田一志、鈴木康夫	特集：炎症性腸疾患の画像診断 modalitiy【CT-IBD における CT enterography と CT colonography】	INTESTINE	18(2)	167-173	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
鈴木康夫	特集:腸管ペーチェット病と単純性潰瘍【序説】	INTESTINE	18(6)	537-538	2014
竹内健、新井典岳、鈴木康夫	特集:炎症性腸疾患攻略の手引き-これだけは知っておきたい!【必要な検査-正確な診断のために何をどう行うか?【CT/MRI/超音波検査を使いこなす!】	medicina	51(6)	1042-1046	2014
竹内健、徳山宣、鈴木康夫	画像を診る(93)-鑑別診断のポイント【潰瘍性大腸炎に併発した前癌病変】	消化器の臨床	17(5)	515-518	2014
鈴木康夫	特集:IBD診療におけるインフォームド・コンセントのためのエビデンスを見直す【内科医の立場から クロウン病患者に治療の選択をする際のEBM-治療法決定に際して-】	IBD Research	8(4)	252-257	2014
山田哲弘, 石川真, 竹内健, 宮村美幸, 勝俣雅夫, 菊地秀昌, 岩佐亮太, 古川竜一, 曾野浩治, 長村愛作, 中村健太郎, 青木博, 吉松安嗣, 津田裕紀子, 高田伸夫, 鈴木康夫	高齢者悪性狭窄に対して姑息的大腸ステント留置を行った2例.	Progress of Digestive Endoscopy	85(1)	60-61	2014
竹内 健, 鈴木康夫	症候編:悪心、嘔吐	診断と治療	102	64-69	2014
Yoshino T, Nakase H, Takagi T, Bamba S, Okuyama Y, Kawamura T, Oki T, Obata H, Kawanami C, Katsushima S, Kusaka T, Tsujikawa T, Naito Y, Andoh A, Kogawa T.	Risk factors for developing colorectal cancer in Japanese patients with ulcerative colitis: a retrospective observational study-CAPITAL (Cohort and Practice for IBD total management in Kyoto-Shiga Links) study I.	BMJ Open Gastroenterol	24	3	2016
Nishida A, Imaeda H, Ohno M, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A.	Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis.	J Gastroenterol.	Epub	Epub	2016
Asada A, Bamba S, Morita Y, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Sugimoto M, Sasaki M, Andoh A.	The effect of CYP3A5 genetic polymorphisms on adverse events in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus.	Dig Liver Dis	16	S1590-8658	2016
Andoh A, Nishida A, Takahashi K, Inatomi O, Imaeda H, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Kobayashi T.	Comparison of the gut microbial community between obese and lean peoples using 16S gene sequencing in a Japanese population.	J Clin Biochem Nutr.	59	65-70	2016
Ban H, Bamba S, Nishida A, Inatomi O, Shioya M, Takahashi KI, Imaeda H, Murata M, Sasaki M, Tsujikawa T, Andoh A.	Prognostic factors affecting early colectomy in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with calcineurin inhibitors.	Exp Ther Med.	12	829-834	2016
Kanda T, Nishida A, Ohno M, Imaeda H, Shimada T, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A.	Enterococcus durans TN-3 Induces Regulatory T Cells and Suppresses the Development of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-Induced Experimental Colitis.	PLoS One.	11	7	2016
Morita Y, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A.	Association between serum adalimumab concentrations and endoscopic disease activity in patients with Crohn's disease	J Gastroenterol Hepatol	31	1831-1836	2016
Morita Y, Bamba S, Takahashi K, Imaeda H, Nishida A, Inatomi O, Sasaki M, Tsujikawa T, Sugimoto M, Andoh A.	Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor-alpha antibodies in ulcerative colitis.	Scand J Gastroenterol.	51	934-41	2016
Andoh A.	Physiological Role of Gut Microbiota for Maintaining Human Health.	Digestion.	93	176-81	2016
Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A.	Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease.	Digestion	93	59-65	2016
Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, Bamba S, Kitoh K, Sugimoto M, Andoh A.	Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease.	Inflamm Bowel Dis.	22	303-14	2016
Ohno M, Koyama S, Ohara M, Shimamoto K, Kobayashi Y, Nakamura F, Mitsuru K, Andoh A.	Pyoderma Gangrenosum with Ulcerative Colitis Successfully Treated by the Combination of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis and Corticosteroids.	Intern Med	55	25-30	2016
Asada A, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Kito K, Sugimoto M, Andoh A.	NUDT15 R139C-related thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol.	51	22-9	2016
Takahashi K, Nishida A, Shioya M, Imaeda H, Bamba S, Inatomi O, Shimizu T, Kitoh K, Andoh A.	Interleukin (IL)-1beta Is a Strong Inducer of IL-36gamma Expression in Human Colonic Myofibroblasts.	PLoS One	12	e0138423	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Kanda T, Nishida A, Takahashi K, Hidaka K, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A	Interleukin(IL)-36alpha and IL-36gamma Induce Proinflammatory Mediators from Human Colonic Subepithelial Myofibroblasts.	Front Med (Lausanne).	22	69	2015
Low D, Subramaniam R, Lin L, Aomatsu T, Mizoguchi A, Ng A, DeGruttola AK, Lee CG, Elias JA, Andoh A, Mino-Kenudson M, Mizoguchi E.	Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9.	Oncotarget.	6	36535-50	2015
Takaoka A, Sasaki M, Kurihara M, Iwakawa H, Inoue M, Bamba S, Ban H, Andoh A, Miyazaki Y.	Comparison of energy metabolism and nutritional status of hospitalized patients with Crohn's disease and those with ulcerative colitis.	J Clin Biochem Nutr.	56	208-14	2015
Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S	Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study.	Cytotherapy	17	680-8	2015
Takahashi K, Fujimoto T, Shioya M, Nishida A, Bamba S, Inatomi O, Imaeda H, Kitoh K, Andoh A.	A case of Crohn's disease that developed anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies.	Clin J Gastroenterol	8	88-91	2015
Bamba S, Tsujikawa T, Ban H, Imaeda H, Inatomi O, Nishida A, Sasaki M, Andoh A, Fujiyama Y.	Predicting Mucosal Healing in Crohn's Disease Using Practical Clinical Indices with Regard to the Location of Active Disease.	Hepatogastroenterology	61	689-96.	2014
Andoh A, Kobayashi T, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Suzuki Y, Hirai F, Matsui T, Nakamura S, Matsumoto T, Fujiyama Y.	Characterization of gut microbiota profiles by disease activity in patients with Crohn's disease using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms.	Biomed Rep	3	370-373	2014
Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T.	Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease.	Gut	12	1902-12	2014
Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, Fujimoto T, Ban H, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A.	Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment.	J Gastroenterol.	4	s00535-013-0829-7.	2014
Imaeda H, Takahashi K, Fujimoto T, Bamba S, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Andoh A.	Clinical utility of newly developed immunoassays for serum concentrations of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with Crohn's disease.	J Gastroenterol	1	s00535-013-0803-4.	2014
Yamamoto Takayuki, Tanaka Toshiaki, Yokoyama Tadashi, Shimoyama Takahiro, Ikeuchi Hiroki, Uchino Motoi, Watanabe Toshiaki	Efficacy of granulocyte and monocyte apheresis for antibiotic-refractory pouchitis after proctocolectomy for ulcerative colitis: an open-label, prospective, multicentre study	Therapeutic Advances in Gastroenterology	published online	1-8	2016
Tsuchida Toshie, Takesue Yoshio, Ichiki Kaoru, Ueda Takashi, Nakajima Kazuhiko, Ikeuchi Hiroki, Uchino Motoi	Influence of peri-operative hypothermia on surgical site infection in prolonged gastroenterological surgery	Surgical Infections	17(5)	570-576	2016
Ueda T, Takesue Yoshio, Nakajima Kazuhiko, Ichiki Kaoru, Doita A, Wada Y, Tsuchida T, Takahashi Y, Ishihara M, Ikeuchi Hiroki, Uchino Motoi, Kimura T	Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction	Eur J Clin Microbiol Infect Dis	35	1501-1509	2016
Nakanishi Yuki, Reina-Campos Miguel, Nakanishi Naoko, Llado Victoria, Elmen Lisa, Scott Peterson, Campos Alex, K De Surya, Leitges Michael, Ikeuchi Hiroki, Pellecchia Maurizio, Blumbert Richard S, Diaz-Meco Maria T, Moscat Jorge	Control of Paneth Cell Fate, Intestinal Inflammation, and Tumorigenesis by PKC /	Cell Reports	16(12)	3297-3310	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Kimura Hideaki, Takahashi Kenichi, Futami Kitano, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Tatsumi Kenji, Watanabe Kazuhiro, Maeda Kiyoshi, Watadani Yusuke, Nezu Riichiro, Kameyama Hitoshi, Nakao Sayumi, Kurachi Kiyotaka, Hotokezaka Masayuki, Otsuka Koki, Watanabe Toshiaki, Ozawa Heita	Has widespread use of biologic and immunosuppressant therapy for ulcerative colitis affected surgical trends? Results of a questionnaire survey of surgical institutions in Japan	Surgery Today	46(8)	930-938	2016
Higashi Daijiro, Katsuno Hidetoshi, Kimura Hideaki, Takahashi Kenichi, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Kono Toru, Nezu Riichiro, Hatakeyama Katsuyoshi, Kameyama Hitoshi, Sasaki Iwao, Fukushima Kouhei, Watanabe Kazuhiro, Kusunoki Masato, Araki Toshimitu, Maeda Kiyoshi, Kameoka Shingo, Itabashi Michio, Nakao Sayumi, Maeda Koutaro, Ohge Hiroki, Watadani Yusuke, Watanabe Toshiaki, Sunami Eiji, Hotokezaka Masayuki, Sugita Akira, Funayama Yuji, Futami Kitano	Current State of and Problems Related to Cancer of the Intestinal Tract Associated with Crohn's disease in Japan	Anticancer Research	36	3761-3766	2016
Uchino Motoi, Hirose Kei, Bando Toshihiro, Chohnno Teruhiro, Takesue Yoshio, <u>Ikeuchi Hiroki</u>	Randomized Controlled Trial of Prophylactic Negative-Pressure Wound Therapy at Ostomy Closure for the Prevention of Delayed Wound Healing and Surgical Site Infection in Patients with Ulcerative Colitis	Dig Surg	33(6)	449-454	2016
Hirata Akihiro, Uchino Motoi, Bando Toshihiro, Hirose Kei, Chohnno Teruhiro, Horio Yuki, Nakamura Shiro, Hida Nobuyuki, Hori Kazutoshi, Tomita Naohiro, Takahashi Yoshiko, Takesue Yoshio, <u>Ikeuchi Hiroki</u>	Long-term outcomes and sex differences after restorative proctocolectomy in pediatric patients with ulcerative colitis	Journal of Pediatric Surgery	51(3)	454-460	2016
蝶野 晃弘, 池内 浩基, 堀尾 勇規, 佐々木 真文, 平田 晃弘, 広瀬 慧, 坂東 俊宏, 内野 基, 中楚 廣樹	【難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療戦略を考える！】難治性潰瘍性大腸炎の外科的治療戦略	IBD Research	10(2)	101-105	2016
日衛嶋 栄太郎, 河合 朋樹, 仲瀬 裕志, 鶴山 竜昭, 森本 剛, 八角 高裕, 松浦 稔, 吉野 琢哉, 池内 浩基, 久松 理一, 河田 健二, 酒井 義治, 千葉 勉, 西小森 隆太, 平家 俊男	IBD患者では mucosal associated invariant T細胞が減少しており, アポトーシスの亢進が認められる	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	30(1)	31-32	2016
池内 浩基, 内野 基	【潰瘍性大腸炎-診断と治療の最前線-】潰瘍性大腸炎外科的治療の最前線	日本消化器病学会雑誌	113(3)	424-429	2016
植田 貴史, 竹末 芳生, 中嶋 一彦, 一木 薫, 土井田 明弘, 和田 恭直, 山田 久美子, 土田 敏恵, 高橋 佳子, 石原 美佳, 内野 基, 池内 浩基	【真菌感染症】侵襲性カンジダ症に対して診断・治療ガイドラインバンドル(ACTIONs Bundle 2014)を用いた治療成績の評価	日本外科感染症学会雑誌	13(1)	25-34	2016
Nakatsuji Masato, Minami Manabu, Seno Hiroshi, Yasui Mika, Komekado Hideyuki, Higuchi Sei, Fujikawa Risako, Nakanishi Yuki, Fukada Akihisa, Kawada Kenji, Sakai Yoshiharu, Kita Toru, Libby Peter, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Yokode Masayuki, Chiba Tsutomu	EP4 Receptor-Associated Protein in Macrophages Ameliorates Colitis and Colitis-Associated Tumorigenesis	PLoS Genet	10(11)	Published online	2015
Uchino Motoi, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Bando Toshihiro, Hirose Kei, Hirata Akihiro, Chohnno Teruhiro, Sasaki Hirofumi, Takahashi Yoshiko, Takesue Yoshio, Hida Nobuyuki, Hori Kazutoshi, Nakamura Shiro	Clinical features of refractory pouchitis with penetrating lesions and the efficacy of infliximab treatment for patients with ulcerative colitis after restorative proctocolectomy	Digestion	92	147-155	2015
Uchino Motoi, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Bando Toshihiro, Hirose Kei, Hirata Akihiro, Chohnno Teruhiro, Sasaki Hirofumi, Takahashi Yoshiko, Takesue Yoshio, Hida Nobuyuki, Hori Kazutoshi, Nakamura Shiro	Does pre-operative multiple immunosuppressive therapy associate with surgical site infection in surgery for ulcerative colitis?	Digestion	92	121-129	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Nakara Chiaki, Osawa Kayo, Akiyama Minami, Matsubara Nagahide, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Yamano Tomoki, Hirota Seiichi, Tomita Naohiro, Usami Makoto, Kido Yoshiaki	Expression of AKR1C3 and CNN3 as markers for detection of lymph node metastases in colorectal cancer	Clinical and Experimental medicine	15(3)	333-341	2015
Hiejima Eitaro, Kawai Tomoki, Nakase Hiroshi, Tsuruyama Tatsuaki, Morimoto Takeshi, Yasumi Takahiro, Taga Takashi, Kanegane Hirokazu, Hori Masayuki, Ohmori Katsuyuki, Higuchi Takeshi, Matsuura Minoru, Yoshino Takuya, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Kawada Kenji, Sakai Yoshiharu, Kitazume Mina, Hisamatsu Tadakazu, Chiba Tsutomu, Nishikomori Ryuta, Heike Toshio	Reduced Numbers and Proapoptotic Features of Mucosal-associated Invariant T Cells as a Characteristic Finding in Patients with Inflammatory Bowel Disease	Inflammatory Bowel Diseases	21(7)	1529-1540	2015
Uchino Motoi, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Matsuoka Hiroki, Bando Toshihiro, Hirose Kei, Hirata Akihiro, Chohno Teruhiro, Sasaki Hirofumi, Yokoyama Yoko, Nakamura Shiro, Nakamura Yuko, Takesue Yoshio	Surgery for severe ulcerative colitis during pregnancy: Report of Two cases	Case Reports in Gastroenterology	9	74-80	2015
池内 浩基, 内野 基, 松岡 宏樹, 坂東俊宏, 広瀬 慧, 平田 晃弘, 蝶野 晃弘, 佐々木 寛文	下部消化管：炎症からの発癌【炎症発癌の治療】大腸外科治療の工夫	INTESTINE	19(4)	405-409	2015
池内 浩基	【炎症性腸疾患診療の最前線】内科医に知ってほしい炎症性腸疾患外科治療のタイミング	日本医師会雑誌	144(1)	61-65	2015
池内 浩基	炎症性腸疾患に対する外科治療の現状	兵庫県外科医会会誌	49	5-11	2015
池内 浩基	【炎症性腸疾患外科治療の最近の動向】潰瘍性大腸炎の外科治療	日本外科学会雑誌	116(2)	109-113	2015
内野 基, 松岡 宏樹, 坂東 俊宏, 広瀬 慧, 平田 晃弘, 蝶野 晃弘, 佐々木 寛文, 池内 浩基	潰瘍性大腸炎に対する肛門温存手術後の問題 - 回腸囊炎の現状と対策 -	兵医大医学会誌	39(2)	53-58	2015
Uchino Motoi, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Matsuoka Hiroki, Bando Toshihiro, Ichiki Kaoru, Nakajima Kazuhiko, Takahashi Yoshiko, Tomita Naohiro, Takesue Yoshio	Catheter-associated bloodstream infection after bowel surgery in patients with inflammatory bowel disease	Surgery today	44(4)	677-684	2014
Kono Tomoaki, Hida Nobuyuki, Nogami Koji, Iimuro Masaki, Ohda Yoshio, Yokoyama Yoko, Kamikozuru Koji, Tozawa Katsuyuki, Kawai Mikio, Ogawa Tomohiro, Hori Kazutoshi, <u>Ikeuchi Hiroki</u> , Miwa Hiroto, Nakamura Shiro, Matsumoto Takayuki	Prospective postsurgical capsule endoscopy in patients with Crohn's disease	World Journal of Gastro- intestinal Endoscopy	6(3)	88-98	2014
Uchino Motoi, Matsuoka Hiroki, Bando Toshihiro, Hirata Akihiro, Sasaki Hirofumi, Hirose Kei, Takesue Yoshio, Nakamura Shiro, Tomita Naohiro, <u>Ikeuchi Hiroki</u>	Clinical features and treatment of ulcerative colitis-related severe gastroduodenitis and enteritis with massive bleeding after colectomy.	International journal of colorectal disease	29(2)	239-245	2014
<u>Ikeuchi Hiroki</u> , Uchino Motoi, Matsuoka Hiroki, Bando Toshihiro, Hirata Akihiro, Takesue Yoshio, Tomita Naohiro, Matsumoto Takayuki	Prognosis following emergency surgery for ulcerative colitis in elderly patients.	Surgery today	44(1)	39-43	2014
池内浩基	炎症性腸疾患の外科治療 - 兵庫医大の現状 -	兵庫医科大学医学会雑誌	39(1)	19-23	2014
池内浩基, 内野基, 松岡宏樹, 坂東俊宏, 広瀬慧, 平田晃弘, 佐々木寛文	術式別の術前・術中・術後管理 小腸・大腸 大腸全摘術	臨床外科	69(11)増刊号	138-141	2014
坂東俊宏, 内野基, 松岡宏樹, 中埜廣樹, 池内浩基	潰瘍性大腸炎の術後の生徒がいます - 潰瘍性大腸炎とは(UC)とは ふだんの生活で気をつけるとよいこと	健	43(5)	10-12	2014
松岡宏樹, 内野基, 坂東俊宏, 広瀬慧, 平田晃弘, 蝶野晃弘, 佐々木寛文, 池内浩基	特集：大腸癌治療 - 課題克服のための新たなストラテジー - 潰瘍性大腸炎関連腫瘍の臨床的問題とその対策	消化器の臨床	17(4)	356-360	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
内野基, 池内浩基, 松岡宏樹, 坂東俊宏, 広瀬慧, 平田晃弘, 佐々木寛文, 富田尚裕, 一木薫, 中嶋一彦, 植田貴史, 高橋佳子, 竹末芳生	【細菌性腹膜炎】炎症性腸疾患における穿孔性腹膜炎の治療	日本外科感染症学会雑誌	11(2)	139-146	2014
内野基, 池内浩基	外科学の古典を読む(第40回)Crohn病の原典	外科	76(4)別冊	404-407	2014
松岡宏樹, 内野基, 坂東俊宏, 平田晃弘, 広瀬慧, 佐藤寿行, 河合幹夫, 野上晃司, 上小鶴孝二, 横山陽子, 飯室正樹, 樋田伸幸, 中村志郎, 池内浩基	IBD治療のピットフォール(第1回) クロウン病出血例に対する治療戦略	IBD Research	8(1)	50-55	2014
池内浩基, 内野基, 松岡宏樹, 坂東俊宏, 平田晃弘, 広瀬慧, 佐々木寛文	潰瘍性大腸炎に対する外科治療 Diverting ileostomyは必要か	外科	76(3)	256-260	2014
池内浩基, 内野基, 松岡宏樹, 坂東俊宏, 広瀬慧, 平田晃弘, 佐々木寛文	ここまで来た, 炎症性腸疾患の新展開 潰瘍性大腸炎の外科治療 - 近年の変化	成人病と生活習慣病	44(3)	316-320	2014
桑原隆一, 内野基, 池内浩基	疾患&治療の理解からケアポイントまで クロウン病はわかりガイド (1)まずは押さえよう! クロウン病の原因・発生部位・症状・診断・合併症 (2)こればっちり! クロウン病の治療とケア	日本臨牀	72(1)	70-87	2014
Ando Y, Mazzurana L, Forkel M, Okazaki K, Aoi M, Schmidt PT, Mjösberg J, Bresso F.	Downregulation of MicroRNA-21 in Colonic CD3+ T Cells in UC Remission.	Inflamm Bowel Dis.	22(12)	2788-2793	2016
Suzuki K, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, Okazaki K, Suzuki Y, Sameshima Y, Fukushima T, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Yoneyama H, Asakura H.	Phase 1 Clinical Study of siRNA Targeting Carbohydrate Sulphotransferase 15 in Crohn's Disease Patients with Active Mucosal Lesions.	J Crohns Colitis.	pii	jjw143	2016
Suzuki K, Arumugam S, Yokoyama J, Kawauchi Y, Honda Y, Sato H, Aoyagi Y, Terai S, Okazaki K, Suzuki Y, Mizumoto S, Sugahara K, Atreya R, Neurath MF, Watanabe K, Hashiguchi T, Yoneyama H, Asakura H.	Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis	PLoS One.	13;11(7)	e0158967. doi: 10.1371	2016
Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Itou A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K.	Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity.	PLoS One.	14;10(8)	e0135552. doi: 10.1371	2015
Suzuki R, Fukui T, Kishimoto M, Miyamoto S, Takahashi Y, Takeo M, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Uchida K, Nishio A, Okazaki K.	Smad2/3 linker phosphorylation is a possible marker of cancer stem cells and correlates with carcinogenesis in a mouse model of colitis-associated colorectal cancer.	J Crohns Colitis	9(7)	565-74	2015
Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S.	Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study.	Cytherapy.	17(5)	680-8. doi: 10.1016	2015
Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	50(7)	805-1	2015
Okazaki T, Nishio A, Takeo M, Sakaguchi Y, Fukui T, Uchida K, Okazaki K.	Inhibition of the Dephosphorylation of Eukaryotic Initiation Factor 2 Ameliorates Murine Experimental Colitis.	Digestion	90(3)	167-178	2014
Kishimoto M, Fukui T, Suzuki R, Takahashi Y, Sumimoto K, Okazaki T, Sakao M, Sakaguchi Y, Yoshida K, Uchida K, Nishio A, Matsuzaki K, Okazaki K.	Phosphorylation of Smad2/3 at Specific Linker Threonine Indicates Slow-Cycling Intestinal Stem-Like Cells Before Reentry to Cell Cycle.	Dig Dis Sci.	60(2)	362-74	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Sugimoto S, Naganuma M, Iwao Y, Matsuoka K, Shimoda M, Mikami S, Mizuno S, Nakazato Y, Nanki K, Inoue N, <u>Ogata H</u> , Kanai T	Endoscopic morphological features of ulcerative colitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement.	Gastrointest Endosc.	Epub ahead of print		2016
Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, <u>Ogata H</u> , Iwao Y, Kanai T	The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is Useful to Predict Medium- to Long-Term Prognosis in Ulcerative Colitis Patients with Clinical Remission.	J Crohns Colitis.	10(11)	1303-1309	2016
Hosoe N, Watanabe K, Miyazaki T, Shimatani M, Wakamatsu T, Okazaki K, Esaki M, Matsumoto T, Abe T, Kanai T, Ohtsuka K, Watanabe M, Ikeda K, Tajiri H, Ohmiya N, Nakamura M, Goto H, Tsujikawa T, <u>Ogata H</u>	Evaluation of performance of the Omni mode for detecting video capsule endoscopy images: A multicenter randomized controlled trial.	Endosc Int Open.	4(8)	E878-82	2016
<u>Ogata H</u> , Watanabe M, Matsui T, Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T	Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease.	J Crohns Colitis.	10(9)	1033-41	2016
Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, <u>Ogata H</u> , Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T	First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis.	J Gastroenterol.	51(3)	241-51	2016
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, <u>Ogata H</u> ,	Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission.	Digestion.	93(1)	66-71	2016
細江 直樹, 金井 隆典	炎症性腸疾患に対する大腸カプセル内視鏡の現状と未来	Medical Practice	33(5)	771-772	2016
細江 直樹, 金井 隆典	潰瘍性大腸炎に対する最新の内視鏡診断 拡大内視鏡、超拡大内視鏡、カプセル内視鏡	医学のあゆみ	256(10)	1048-1052	2016
Naganuma M, <u>Hosoe N</u> , Kanai T, <u>Ogata H</u>	Recent trends in diagnostic techniques for inflammatory bowel disease.	Korean J Intern Med.	30(3)	271-8	2015
<u>Hosoe N</u> , Naganuma M, <u>Ogata H</u>	Current status of capsule endoscopy through a whole digestive tract.	Dig Endosc.	27	205 - 15	2015
Naganuma M, <u>Hosoe N</u> , <u>Ogata H</u>	Inflammatory bowel disease and novel endoscopic technologies.	Dig Endosc.	26(Suppl)	20-8	2014
Sugimoto S, <u>Hosoe N</u> , Mizukami T, Tsunoda Y, Ito T, Imamura S, Tamura T, Nagakubo S, Morohoshi Y, Koike Y, Fujita Y, Komatsu H, <u>Ogata H</u> , Kanai T	Effectiveness and clinical results of endoscopic management of sigmoid volvulus using unsedated water-immersion colonoscopy.	Dig Endosc.	26(4)	564-8	2014
Usui S, <u>Hosoe N</u> , Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, <u>Ogata H</u> , Kanai T	Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.	Dig Endosc.	26(5)	665-72	2014
Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, <u>Ogata H</u> , Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T	Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab.	Digestion.	89(3)	201-8	2014
Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, <u>Ogata H</u>	Magnetic resonance enterography of Crohn's disease.	Expert Rev Gastroenterol Hepatol.	9(1)	37-45	2014
Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, <u>Ogata H</u> , Hibi T, Kanai T	Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease.	Digestion.	90(2)	130-6	2014
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

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Sugimoto S, Naganuma M, Iwao Y, Matsuoka K, Shimoda M, Mikami S, Mizuno S, Nakazato Y, Nanki K, Inoue N, Ogata H, Kanai T.	Endoscopic morphological features of ulcerative colitis-associated dysplasia classified according to the SCENIC consensus statement.	Gastrointestinal Endoscopy			in press
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T.	DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial.	J Crohns Colitis			in press
Naganuma M, Okuda S, Hisamatsu T, Matsuoka K, Mori K, Hosoe N, Nakazato Y, Ogata H, Kanai T.	Findings of ulceration and severe stricture on MRE can predict prognosis of Crohn's disease in patients treated with anti-TNF treatment.	Abdom Radiol (NY)			in press
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, Kanai T.	Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission.	Digestion	93(1)	66-71	2016
Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Takeshita K, Takeshita T, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hisamatsu T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study.	Digestion	93(3)	193-201	2016
Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab.	Dig Endosc	28(6)	665-70	2016
Sugimoto S, Naganuma M, Kanai T.	Indole compounds may be promising medicines for ulcerative colitis.	J Gastroenterol	51(9)	853-61	2016
Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) is useful to predict medium to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission.	J Crohns Colitis	10(11)	1303-1309	2016
Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T.	A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter.	PLoS Genet	11(11)	e1005581	2015
Nanki K, Mizuno S, Naganuma M, Kanai T.	Inflammatory bowel disease and the intestinal microbiota.	Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi	112(11)	1947-55	2015
Hisamatsu T, Wada Y, Kanai T.	Inflammatory bowel disease and bone decreased bone mineral density.	Clin Calcium	25(11)	1639-44	2015
Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, Mori M, Suzuki H, Uo M, Hashimoto M, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Kitazume MT, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T, Kanai T.	Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Patients with Ulcerative Colitis in Remission.	PLoS One	10(10)	e0140716	2015
Tang C, Kamiya T, Liu Y, Kadoki M, Kakuta S, Oshima K, Hattori M, Takeshita K, Kanai T, Saijo S, Ohno N, Iwakura Y.	Inhibition of Dectin-1 Signaling Ameliorates Colitis by Inducing Lactobacillus-Mediated Regulatory T Cell Expansion in the Intestine.	Cell Host Microbe	18(2)	183-97	2015
Takayama T, Okamoto S, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Bessho R, Hibi T, Kanai T.	Computer-Aided Prediction of Long-Term Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis after Cytoapheresis Therapy.	PLoS One	10(6)	e0131197	2015
Kashiwagi I, Morita R, Schichita T, Komai K, Saeki K, Matsumoto M, Takeda K, Nomura M, Hayashi A, Kanai T, Yoshimura A.	Smad2 and Smad3 Inversely Regulate TGF- β Autoinduction in Clostridium butyricum-Activated Dendritic Cells.	Immunity	43(1)	65-79	2015
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

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Kanai T, Mikami Y, Hayashi A .	A breakthrough in probiotics: Clostridium butyricum regulates gut homeostasis and anti-inflammatory response in inflammatory bowel disease.	Journal of Gastroenterology	50(9)	928-39	2015
Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T.	Combination therapy with infliximab and thiopurine compared to infliximab monotherapy in maintaining remission of postoperative Crohn's disease.	Digestion	91(3)	233-8	2015
Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H.	Magnetic resonance enterography of Crohn's disease.	Expert Rev Gastroenterol Hepatol	9(1)	37-45	2015
Matsuoka K, Kanai T.	The gut microbiota and inflammatory bowel disease.	Semin Immunopathol	37(1)	47-55	2015
Wada Y, Hisamatsu T* Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, and 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
Kiyohara H, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Kameda H, Seta N, Takeuchi T, Kanai T.	k. A case of Crohn's disease that developed aortitis during treatment with adalimumab.	Intern Med	3	1-9	2014
Matsuoka K, Kanai T.	Gut microbiota and inflammatory bowel disease.	Seminars in immunopathol	37(1)	47-55	2014
Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T.	Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of RORgammat-expressing T cells in experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis	20	1820-7	2014
Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T.	Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease.	Digestion	90	130-6	2014
Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T.	Magnetic resonance enterography of Crohn's disease.	Review Expert Rev Gastroenterol Hepatol	9(1)	37-45	2014
Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T.	Cross-talk between RORgammat+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis	20	1426-34	2014
Kanai T, Miyazaki S, Akatsu T, Nakagawa M, Kameyama K	Long-term follow-up after pancreatoduodenectomy with portal vein resection for a huge solid pseudopapillary neoplasm in an adolescent girl.	Keio J Med	63(3)	52-9	2014
Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T.	Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases.	Keio J Med	63(4)	69-74	2014
Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T.	Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods.	Korean J Intern Med	29	409-15	2014
Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T.	Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab.	Digestion	89	201-8	2014
Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Kanai T.	Diagnosis and management of intestinal Behcet's disease.	Clin J Gastroenterol	7	205-12	2014
Sakuraba A, Iwao Y, Matsuoka K, Naganuma M, Ogata H, Kanai T, Hibi T.	Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease.	Biomed Res Int	2014	610767	2014
Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T.	Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.	Dig Endosc	26	665-72	2014
Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T.	Macrophages and dendritic cells emerge in the liver during intestinal inflammation and predispose the liver to inflammation.	PLoS One	9(1)	e84619	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
杉田昭、小金井一隆、辰巳健志、二木了、黒木博介	Colitic cncer の疫学	日本臨牀	74(11)	1796-1801	2016
DAIJIRO HIGASHI, HIDETOSHI KATSUNO, HIDEAKI KIMURA, KENICHI TAKAHASHI, HIROKI IKEUCHI, TORU KONO, RIICHIRO NEZU, KATSUYOSHI HATAKEYAMA, HITOSHI KAMEYAMA, IWAO SASAKI, KOUHEI FUKUSHIMA, KAZUHIRO WATANABE, MASATO KUSUNOKI, TOSHIMITSU ARAKI, KIYOSHI MAEDA, SHINGO KAMEOKA, MICHIO ITABASHI, SAYUMI NAKAO, KOUTARO MAEDA, HIROKI OHGE, YUSUKE WATADANI, TOSHIAKI WATANABE, EIJI SUNAMI, MASAYUKI HOTOKEZAKA, AKIRA SUGITA, YUJI FUNAYAMA, and KITARO FUTAMI	Current State of and Problems Related to Cancer of the Intestinal Tract Associated with Crohn's Disease in Japan	ANTICANCER RESEARCH International Journal of Cancer Research and Treatment	36	3761-3766	2016
杉田昭、小金井一隆	炎症性腸疾患に対する外科治療の最近の動向と位置づけ	医学のあゆみ	256(10)	1099-1106	2016
Hideaki Kimura, Reiko Kunisaki, Kenji Tatsumi, Kazutaka Koganei, Akira Sugita, Iraru Endo	Prolonged Medical Therapy Increases the Risk of Surgical Complications in Patients with Severe Ulcerative Colitis	Dig Surg	33	182-189	2016
黒木博介、杉田昭、小金井一隆、辰巳健志、二木了、山田恭子、荒井勝彦、福島恒男	潰瘍性大腸炎分割手術 2 期目残存直腸切除時の所見からの検討した 1 期目として施行する Hartmann 手術の留意点	日本消化器外科学会雑誌	48(11)	883-889	2015
杉田昭、小金井一隆、辰巳健志、二木了、黒木博介、山田恭子、荒井勝彦、福島恒男	クローン病に合併した小腸癌の外科治療	INTESTEINE 腸	19(4)	399-404	2015
黒木博介、小金井一隆、辰巳健志、二木了、山田恭子、荒井勝彦、福島恒男、杉田昭	直腸切断術後に小腸と陰創間に瘻孔を形成したクローン病 8 例の検討	日本消化器外科学会雑誌	48(6)	541-548	2015
杉田昭、小金井一隆、辰巳健志、二木了、黒木博介	Colitic cancer / dysplasia の早期発見のために Strategy for early detection of colitic cancer	日本臨牀	73(4)	284-290	2015
杉田昭	潰瘍性大腸炎治療の最近の動向	日本外科学会雑誌	116(2)	99-103	2015
松井敏幸、山崎一朋、久部高司、青見賢明、諸隈強、矢野豊、高木靖寛、平井郁仁、岩下明德、岩男泰、松本主之、大井秀久、安藤朗、江崎幹宏、青柳邦彦、杉田昭、仲瀬裕志、藤谷幹浩、田中信治、清水誠治、国崎玲子、飯塚文瑛、春間賢伴慎一、清水道生、山岸秀嗣、上田善彦、金柿久里子、高杉秀明、小柳佳成、平田嘉幸、関根忠一、林宏行、杉田昭、堀口尚、佐藤英章	潰瘍性大腸炎に伴う colitic cancer の発育進展 遡及例からみた初期病変推定とその形態変化	胃と腸	49(19)	1517-1532	2014
杉田昭、小金井一隆、辰巳健志、二木了、黒木博介、山田恭子、荒井勝彦、木村英明、福島恒男	病理組織からみた colitic cancer の初期病変	胃と腸	49(10)	1407-1422	2014
小山文一、藤井久男、中島祥介、杉田昭、荒木俊光、池内浩基、大毛宏基、中村利夫、根津理一郎、橋本可成、福島浩平、二見喜太郎、舟山裕士、前田清、吉岡和彦、渡邊聡明、渡邊昌彦	潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第 2 報 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研究」班 外科系プロジェクト研究 外科系関連施設・肛門科施設のアンケート調査結果	日本大腸肛門病学会雑誌	67(6)	380-389	2014
杉田昭、小金井一隆、辰巳健志、二木了、黒木博介、山田恭子、荒井勝彦、木村英明、福島恒男	回腸囊肛門管吻合	外科	76(3)	245-250	2014
小林 拓、豊永貴彦、齊藤詠子、中野雅、日比紀文	特集 難治性潰瘍性大腸炎の適切な治療戦略を考える！ チオプリン系免疫調節薬による難治性潰瘍性大腸炎の治療戦略	IBD Research	10(2)	85(13)-89(17)	2016
加藤麻由子、小林 拓、和田由加利、森ただえ、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高張性腸管洗浄剤 (モビプレップ®) の受容性、有効性、安全性の検討	日本大腸検査学会雑誌	32(2)	27(91)-34(98)	2016
水谷洋祐、中野 雅、梅田智子、豊永貴彦、齊藤詠子、小林 拓、樋口 肇、常松 令、芹澤 宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、鈴木慶一、森永正二郎	十二指腸粘膜下腫瘍との鑑別が困難であった Gastric mucosal prolapse polyp の 1 例	日本消化器内視鏡学会関東支部機関誌	88(1)	106-107	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
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	2015
Hirata E1, Shimizu S, Umeda S, Kobayashi T, Nakano M, Higuchi H, Serizawa H, Iwasaki N, Morinaga S, Tsunematsu S.	Hepatocyte nuclear factor 1 -inactivated hepatocellular adenomatosis in a patient with maturity-onset diabetes of the young type 3: case report and literature review.	NihonShokakibyogaikaiZasshi.	9	1696-704	2015
小林 拓, 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	116(4)	565-568	2015
小林 拓, 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)	Medicina	52(10)	1714-1716	2015
加藤 裕佳子, 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	19(1)	70-77	2015
小林 拓, 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	115(6)	956-959	2015
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レップの受容性、有効性、安全性の検討	Gastroenterological Endoscopy	57	820	2015
日比紀文, 久松理一, 小林 拓, 中野 雅, 井上 詠	腸管ペ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	2015
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	炎症性最新醫學	270(2)	106-111	2015
Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T.	Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.	Dig Endosc	26 巻 5 号	665-672	2014
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 巻 6 号	1059-1061	2014
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	薬局	65 巻 9 号	2426-2430	2014
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	Rheumatology Clinical Research	3 巻 2 号	78-82	2014
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 巻 1 号	37-42	2014
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 巻 3 号	311-315	2014
Yokoyama Y, Kamikozuru K, Nakamura S.	Granulomonocytapheresis as a cell-based therapy in an ulcerative colitis patient complicated by aminosalicylate-induced severe lymphocytopenia and pneumonia	Cytherapy	18(9)	1234-6	2016
Yokoyama Yoko, Kamikozuru Koji, Nakamura Shiro	Granulomonocytapheresis as a cell-based therapy in an ulcerative colitis patient complicated by aminosalicylate-induced severe lymphocytopenia and pneumonia	Cytherapy	18(9)	1234-6	2016
樋田 信幸, 中村 志郎, 宮崎 孝子, 横山 陽子, 高川 哲也, 上小鶴 孝二, 河合 幹夫, 木田 裕子, 佐藤 寿行, 堀 和敏	難治性潰瘍性大腸炎に対する adalimumab(完全ヒト型抗 TNF- 抗体製剤)の臨床検討	Progress in Medicine	36(12)	1707-10	2016
中村 志郎, 佐藤 寿行, 河合 幹夫, 横山 陽子, 上小鶴 孝二, 高川 哲也, 木田 裕子, 宮崎 孝子, 飯室 正樹, 樋田 信幸, 堀 和敏.	コルチコステロイド	薬局	67(6)	19-25	2016
木田 裕子, 中村 志郎.	炎症性腸疾患の内科治療(治療指針を中心に)	Medical Practice	33(5)	696-704	2016
中村 志郎, 堀 和敏, 樋田 信幸, 飯室 正樹, 宮崎 孝子, 横山 陽子, 高川 哲也, 上小鶴 孝二, 河合 幹夫, 木田 裕子, 佐藤 寿行, 西尾 昭宏, 夏秋 優.	抗 TNF- 抗体製剤に起因する皮膚病変	胃と腸	51(8)	1062-8	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
横山 陽子, 上小鶴 孝二, 西尾 昭宏, 佐藤 寿行, 河合 幹夫, 木田 裕子, 高川 哲也, 宮崎 孝子, 飯室 正樹, 樋田 信幸, 堀 和敏, 中村 志郎.	血球成分除去療法による難治性潰瘍性大腸炎の治療戦略	IBD Research	10(2)	6-11	2016
飯室 正樹, 中村 志郎.	炎症性腸疾患の初期病変	医学のあゆみ	258(10)	1001-7	2016
中村 志郎.	クローン病	成人病と生活習慣病	46(9)	1116-27	2016
木田 裕子, 佐藤 寿行, 河合 幹夫, 横山 陽子, 上小鶴 孝二, 宮崎 孝子, 樋田 信幸, 中村 志郎.	高齢者の炎症性腸疾患	Modern Physician	36(11)	1161-5	2016
樋田 信幸, 中村 志郎.	Colitis Associated Cancer (いわゆる Colitic Cancer), DALM の診断-拡大内視鏡, IEE も含めて	消化器内視鏡	28(9)	1466-70	2016
上小鶴 孝二, 中村 志郎.	クローン病の鑑別診断	INTESTINE	20(6)	533-42	2016
中村 志郎.	炎症性腸疾患におけるあらたな治療薬の開発状況	医学のあゆみ	256(10)	1081-6	2016
Yokoyama Y, Watanabe K, Ito H, Nishishita M, Sawada K, Okuyama Y, Okazaki K, Fujii H, Nakase H, Masuda T, Fukunaga K, Andoh A, Nakamura S.	Factors associated with treatment outcome, and long-term prognosis of patients with ulcerative colitis undergoing selective depletion of myeloid lineage leucocytes: a prospective multicenter study	Cytherapy	17(5)	680-8	2015
Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, to N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	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	Inflammatory bowel diseases	21(9)	2114-22	2015
Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Hirose K, Hirata A, Chohno T, Sasaki H, Takahashi Y, Takesue Y, Hida N, Hori K, Nakamura S.	Does Pre-Operative Multiple Immunosuppressive Therapy Associate with Surgical Site Infection in Surgery for Ulcerative Colitis	Digestion	92(3)	121-9	2015
Uchino M, Ikeuchi H, Bando T, Hirose K, Hirata A, Chohno T, Sasaki H, Horio Y, Takahashi Y, Takesue Y, Hida N, Hori K, Nakamura S.	Clinical Features of Refractory Pouchitis with Penetrating Lesions and the Efficacy of Infliximab Treatment for Patients with Ulcerative Colitis after Restorative Proctocolectomy	Digestion	92(3)	147-55	2015
Hirata A, Uchino M, Bando T, Hirose K, Chohno T, Horio Y, Nakamura S, Hida N, Hori K, Tomita N, Takahashi Y, Takesue Y, Ikeuchi H.	Long-term outcomes and sex differences after restorative proctocolectomy in pediatric patients with ulcerative colitis	Journal of pediatric surgery	51(3)	454-60	2015
Ogawa T, Ohda Y, Nagase K, Kono T, Tozawa K, Tomita T, Iimuro M, Hida N, Oshima T, Fukui H, Hori K, Watari J, Nakamura S, Miwa H.	Evaluation of discomfort during colonoscopy with conventional and ultrathin colonoscopes in ulcerative colitis patients	Digestive Endoscopy	27	99-105	2015
Kawakami K, Inoue T, Murano M, Narabayashi K, Nouda S, Ishida K, Abe Y, Nogami K, Hida N, Yamagami H, Watanabe K, Umegaki E, Nakamura S, Arakawa T, Higuchi K.	Effects of oral tacrolimus as a rapid induction therapy in ulcerative colitis	World Journal of Gastroenterology	21(6)	1880-86	2015
Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, Watanabe K, Mitsuyama K, Inoue T, Ishigatsubo Y, Suzuki Y, Nagahori M, Satoshi M, Nakamura S, Arora V, Robinson Anne M, Thakkar Roopal B, Hibi T.	Adalimumab for the Treatment of Japanese Patients With Intestinal Behcet's Disease	Clinical Gastroenterology and Hepatology	13	940-8	2015
中村 志郎.	炎症性腸疾患診療の最前線 粘膜治療の定義とその臨床的意義	日本医師会雑誌	144(1)	33	2015
樋田 信幸, 佐藤 寿行, 中村 志郎.	IBD 治療中どのような呼吸器感染症に注意を払うべきか	IBD Research	9(2)	25-29	2015
飯室 正樹, 中村 志郎.	Q&A-専門医に聞く IBD- Q39. IBD 患者が IBD を合併することはあるのでしょうか?	IBD Research	9(2)	62-64	2015
中村 志郎, 宮崎 孝子, 樋田 信幸, 飯室 正樹.	UC に対する抗 TNF 抗体の治療効果	Mebio	32(8)	4-11	2015
中村 志郎, 堀 和敏, 樋田 信幸, 飯室 正樹, 宮崎 孝子, 横山 陽子, 上小鶴 孝二, 高川 哲也, 河合 幹夫, 佐藤 寿行, 木田 裕子, 間島 行則.	抗 TNF- 抗体製剤をどう使うか-その治療戦略	消化器の臨床	18(4)	361-8	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
中村 志郎, 樋田 信幸, 飯室 正樹, 横山 陽子, 木田 裕子.	ステロイド	内科	116(4)	609-14	2015
中村志郎.	潰瘍性大腸炎・クローン病の本邦の現況と治療指針改訂のポイント.	CLINICIAN	62(636)	59-64	2015
Hao Y, Nagase K, Hori K, Wang S, Kogure Y, Fukunaga K, Kashiwamura S, Yamamoto S, Nakamura S, Li J, Miwa H, Noguchi K, Dai Y.	Xilei san ameliorates experimental colitis in rats by selectively degrading proinflammatory mediators and promoting mucosal repair	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	2014	569587	2014
Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T.	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL Survey)	Hepato-Gastroenterology	61(134)	1654-60	2014
Andoh A, Kobayashi T, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Suzuki Y, Hirai F, Matui T, Nakamura S, Matsumoto T, Fujiyama Y.	Characterization of gut microbiota profiles by disease activity in patients with Crohn's disease using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms	Bioscience Reports	2(3)	370-73	2014
Yokoyama Y, Fukunaga K, Kamikozuru K, Sato T, Kawai M, Nogami K, Nagase K, Nakamura M, Iimuro M, Hida N, Nakamura S.	Crohn's disease complicated by hepatitis B virus successfully treated with the use of adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes to suppress inflammatory cytokine profile	Cytherapy	16(6)	821-5	2014
Kohashi M, Nishiumi S, Ooi M, Yoshie T, Matsubara A, Suzuki M, Hoshi N, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Fukunaga K, Nakamura S, Azuma T, Yoshida M.	A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis	Journal of Crohn's and Colitis	8(9)	1010-21	2014
樋田信幸, 中村志郎.	薬物療法5-ASA製剤 基本薬剤の使い方に熟知する	Medicina	51(6)	1054-56	2014
中村志郎, 樋田信幸, 飯室正樹, 宮崎孝子, 横山陽子, 上小鶴孝二, 中村美咲, 奥順介, 河合幹夫, 佐藤寿行, 堀和敏, 高川哲也.	難治性潰瘍性大腸炎に対する抗 TNF- 抗体療法の治療戦略	消化器内科	58(6)	722-29	2014
中村志郎, 樋田信幸, 飯室正樹, 宮崎孝子, 横山陽子, 上小鶴孝二, 中村美咲, 奥順介, 河合幹夫.	抗菌剤起因性急性出血性腸炎	INTESTINE	18(4)	347-52	2014
樋田信幸, 中村志郎.	潰瘍性大腸炎 Surveillance と発癌リスク	臨牀と研究	91(8)	31-34	2014
樋田信幸, 飯室正樹, 中村志郎.	内視鏡検査からみた colitic cancer の初期病変 遡及例の検討を含めて; 通常内視鏡所見を中心に	胃と腸	49(10)	1435-45	2014
中村志郎, 樋田信幸, 飯室正樹, 宮崎孝子, 横山陽子, 高川哲也, 上小鶴孝二, 中村美咲, 奥順介, 河合幹夫, 佐藤寿行, 堀和敏.	治療指針・ガイドラインの実臨床への用い方	最新医学	70(2)	236-43	2014
桑原絵里加, 西脇祐司	【炎症性腸疾患 新しい考えかたに基づく実地診療の実践】セミナー 実地医家が実践すべき診療のプロセス 炎症性腸疾患の疫学調査の現状	Medical Practice	33(5)	725-729	2016
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)	19-22	2015
Shinozaki M, Kobayashi K, Kunisaki R, Hisamatsu T, Naganuma M, Takahashi K, Iwao Y, Suzuki Y, Watanabe M, Itabashi M, Torii A, Takazoe M, Sugita A.	Surveillance for Dysplasia in Patients with Ulcerative Colitis: Discrepancy between Guidelines and Practice.	Dig Endosc.	Jan 9.		2017
Naganuma M, Okuda S, Hisamatsu T, Matsuoka K, Mori K, Hosoe N, Nakazato Y, Ogata H, Kanai T.	Findings of ulceration and severe stricture on MRE can predict prognosis of Crohn's disease in patients treated with anti-TNF treatment.	Abdom Radiol (NY)	Jan;42(1)	141-151	2017
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, Diamond Study Group.	Diamond Study Group. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial.	J Crohns Colitis	Nov;10(11)	1259-1266	2016
Kinoshita S, Nishizawa T, Hisamatsu T, Kanai T, Yahagi N.	Polyglycolic acid sheet for closure of esophagobronchial fistula in a patient with Behçet's disease.	Gastrointest Endosc.	Jul 24. pii: S0016-5107(16)	30380-7	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, Mori K, Kitazume MT, Shimamura K, Nakamoto N, Matsuoka K, Ebinuma H, Naganuma M, Kanai T.	Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages.	Immunol Lett.	Aug;176	18-27	2016
Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab.	Dig Endosc.	Sep;28(6)	665-70	2016
Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, Arai M, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Takeshita K, Takeshita T, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hisamatsu T, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study.	Digestion.	Mar 10;93(3)	193-201	2016
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, Kanai T.	Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission.	Digestion.	93(1)	66-71	2016
Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, Mori M, Suzuki H, Uo M, Hashimoto M, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Kitazume MT, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T, Takanori Kanai T.	Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Patients with Ulcerative Colitis in Remission	PLoS One	Oct 16;10(10)	e0140716	2015
Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Atsushi Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T.	A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter.	PLoS Genetics	Nov 5;11(11)	e1005581	2015
Kiyohara H, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Kameda H, Seta N, Takeuchi T, Kanai T.	Crohn's Disease in which the Patient Developed Aortitis during Treatment with Adalimumab.	Intern Med.	54(14)	1725-32	2015
Mizuno S, Nakazawa A, Ogawa A, Hisamatsu T, Hirose S, Tsukada N.	Periappendicitis during adalimumab treatment for ileocecal Crohn's disease in a 29-year-old male.	Clin J Gastroenterol.	Jun;8(3)	134-7	2015
Hiejima E, Kawai T, Nakase H, Tsuruyama T, Morimoto T, Yasumi T, Taga T, Kanegane H, Hori M, Ohmori K, Higuchi T, Matsuura M, Yoshino T, Ikeuchi H, Kawada K, Sakai Y, Kitazume MT, Hisamatsu T, Chiba T, Nishikomori R, Heike T.	Reduced Numbers and Proapoptotic Features of Mucosal-associated Invariant T Cells as a Characteristic Finding in Patients with IBD.	Inflamm Bowel Dis.	Jul;21(7)	1529-40	2015
Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T.	Combination Therapy with Infliximab and Thiopurine Compared to Infliximab Monotherapy In Maintaining Remission of Postoperative Crohn's Disease.	Digestion.	Mar 24;91(3)	233-238	2015
Wada Y, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Okamoto S, Inoue N, Yajima T, Kouyama K, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Abe T, and Kanai T.	Risk Factors for Decreased Bone Mineral Density in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study	Clin Nutr.	Dec;34(6)	1202-9	2015
Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H.	Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Review	Expert Rev Gastroenterol Hepatol	Jan;9(1)	37-45	2015
Oryoji D, Hisamatsu T, Tsuchiya K, Umeno J, Ueda S, Yamamoto K, Matsumoto T, Watanabe M, Hibi T, Sasazuki T.	Associations of HLA class I alleles in Japanese patients with Crohn's disease.	Genes Immun.	Jan-Feb;16(1)	54-56	2015
Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T.	Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease	Digestion	90(2)	130-6	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T.	Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis.	Oct; 20(10)	1820-7	2014
Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M and Kanai T.	Fecal Microbiota Transplantation for Gastrointestinal Diseases. Review	Keio Journal of Medicine	Dec 25; 63(4)	69-74	2014
Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashia A, Sato T, Matsuoka K, Matanoa M, Ohtad Y, Sugita A, Kazutaka Koganei, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T.	Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and macrophages induce mucosal IL-22 production in Crohn's disease	Inflamm Bowel Dis.	Aug; 20(8)	1426-34	2014
Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Kanai T.	Diagnosis and Management of Intestinal Behçet's disease. Review.	Clin J Gastroenterol.	7	205-212.	2014
Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T.	Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.	Dig Endosc.	Sep; 26(5)	665-72	2014
Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T.	Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab	Digestion	89(3)	201-208	2014
Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T.	Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation.	PLoS One.	Jan 2; 9(1)	e84619	2014
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.	Jan;49(1)	156-62	2014
Takabayashi K, Kashiwagi K, Kawata T, Sato T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Hibi T, Ogata H, Yahagi N, Kitagawa Y, Shigematsu N, Kanai T.	Continuous low-dose irradiation by I-125 seeds induces apoptosis of gastric cancer cells regardless of histological origin.	Cancer Biol Ther.	Jan 1;15(1)	81-88	2014
Higashi D, Katsuno H, Kimura H, Takahashi K, Ikeuchi H, Kono T, Nezu R, Hatakeyama K, Kameyama H, Sasaki I, Fukushima K, Watanabe K, Kusunoki M, Araki T, Maeda K, Kameoka S, Itabashi M, Nakao S, Maeda K, Ohge H, Watadani Y, Watanabe T, Sunami E, Hotokezaka M, Sugita A, Funayama Y, Futami K.	Current State of and Problems Related to Cancer of the Intestinal Tract Associated with Crohn's Disease in Japan	Anticancer Research	36	3761-3766	2016
清水京子 福島浩平編		消化器のひろば	2016 秋号 No.9		2016
Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, Futami K, Ikeuchi H, Sugita A, Nezu R, Mizushima T, Kameoka S, Kusunoki M, Yoshioka K, Funayama Y, watanabe T, Fujii H, Watanabe M	Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease. Multicenter study.	J Gastroenterol	49	231-238	2014
渡辺和宏、長尾宗紀、羽根田祥、舟山裕士、高橋賢一、内藤剛、海野倫明、福島浩平	ディベート 炎症性腸疾患の外科治療 切除吻合法(手縫い吻合VS機械吻合)	外科	76(3)	261-266	2014
小山文一、藤井久男、中島祥介、杉田昭、荒木俊光、池内浩基、大毛宏喜、中村利夫、根津理一郎、橋本可成、福島浩平、二見喜太郎、舟山裕士、前田清、吉岡和彦、渡邊聡明、渡邊昌彦	潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第2報 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」班 外科系プロジェクト研究 外科系関連施設・肛門科施設のアンケート調査結果	日本大腸肛門病学会誌	67(6)	別冊	2014
福島浩平、羽根田祥、渡辺和宏、神山篤史、長尾宗紀、佐々木健吾、舟山裕士、高橋賢一、佐々木健吾、齋藤喬	ここまで来た炎症性腸疾患の新展開 炎症性腸疾患(IBD) 回腸囊炎	成人病と生活習慣病	44	335-339	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
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	Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.	Intest Res.	14(2)	139-45	2016
Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, Hibi T, Kaunitz JD, Miura S.	Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey.	J Gastroenterol	51(4)	327-36	2016
Sato H, Zhang LS, Martinez K, Chang EB, Yang Q, Wang F, Howles PN, Hokari R, Miura S, Tso P.	Antibiotics Suppress Activation of Intestinal Mucosal Mast Cells and Reduce Dietary Lipid Absorption in Sprague-Dawley Rats.	Gastroenterology.	151(5)	923-32	2016
Sato H, Higashiyama M, Hozumi H, Sato S, Furuhashi H, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Narimatsu K, Yoshikawa K, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R.	Platelet interaction with lymphatics aggravates intestinal inflammation by suppressing lymphangiogenesis.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	311(2)	G276-84	2015
Ueda T, Higashiyama M, Narimatsu K, Yasutake Y, Kurihara C, Okada Y, Watanabe C, Yoshikawa K, Maruta K, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Hokari R, Miura S.	Recombinant Thrombomodulin Modulates Murine Colitis Possibly via High-Mobility Group Box 1 Protein Inhibition.	Digestion.	92(2)	108-19	2015
Narimatsu K, Higashiyama M, Kurihara C, Takajo T, Maruta K, Yasutake Y, Sato H, Okada Y, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Hokari R.	Toll-like receptor (TLR) 2 agonists ameliorate indomethacin-induced murine ileitis by suppressing the TLR4 signaling.	J Gastroenterol Hepatol.	30(11)	177-86	2015
Sato H, Tamura C, Narimatsu K, Shimizu M, Takajo T, Yamashita M, Inoue Y, Ozaki H, Furuhashi H, Maruta K, Yasutake Y, Yoshikawa K, Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Nagao S, Miura S, Shinmoto H, Hokari R.	Magnetic resonance enterocolonography in detecting erosion and redness in intestinal mucosa of patients with Crohn's disease.	J Gastroenterol Hepatol.	30(4)	667-73	2015
Watanabe C, Komoto S, Hokari R, Kurihara C, Okada Y, Hozumi H, Higashiyama M, Sakuraba A, Tomita K, Tsuzuki Y, Kawaguchi A, Nagao S, Ogata S, Miura S.	Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.	49 (5)	825-34	2014
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	Time tend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan	Journal of Colitis & Diverticulitis	1	1000107	2016
Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Hibi T	Twice-daily budesonide 2-mg foam induces complete mucosal healing in patients with distal ulcerative colitis.	J Crohns Colitis	10(7)	828-836	2016
Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T	Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease.	J Crohns Colitis	10(9)	1-9	2016
Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, Ohtsu K, Matsui T, Hibi T	Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phleboscrosis: results from a large-scale nationwide survey.	J Gastroenterol		in press	2016
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	Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population.	J Gastroenterol	51	672-681	2016
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	Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.	Inyest Reg.	14(2)	139-145	2016
Yamasaki K, Mtsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao T, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K	Retrospective analysis of growth speed of 54 lesions of colitis-associated colorectal neoplasia.	Anticancer Res.	36(7)	3731-3740	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Kinjo K, Matsui T, Hiasbe T, Ishihara H, Maki S, Chuman K, Koga A, Ohtsu K, Takatsu N, Hirai F, Yao K, Washio M	Increase in colonic diverticular hemorrhage and confounding factors	WJGPT	7(3)	440-446	2016
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	Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease.	Dig Endosc	27	73-81	2015
Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara K, Wayanabe T, Saitoh Y, Igarashi Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sygita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H.	JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection.	Dig Endosc	27(4)	417-434	2015
Hirai F, Matsui T	Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease	Integr Food Nutr Metab	2(2)	148-150	2015
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	Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	Pancreas	44(3)	434-440	2015
Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T	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.	Inflamm Bowel Dis.	21(9)	2114-2122	2015
Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T	First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis-results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post hoc analysis.	J Gastroenterol	51	241-251	2015
Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T	An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active Crohn's disease	BMC Gastroenterol	15(1)	in press	2015
Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T	A hereditary enteropathy caused by mutations in the SLC02A1 gene, encoding a prostaglandin transporter	PLoS Genet.	11(11)	in press	2015
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	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	J Gastroenterol Hepatology	30(12)	1713-1719	2015
Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M	Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan.	J Gastroenterol	49(1)	93-99	2014
大津健聖、松井敏幸、西村 拓、平井郁仁、池田圭祐、岩下明德、頼岡 誠、畠山定宗、帆足俊男、古賀有希、宮岡正喜	漢方薬内服により発症した腸間膜静脈硬化症の臨床経過	日消誌	111(1)	61-68	2014
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	Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort.	J Gastroenterol	49	683-691	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Satou Y, Takahashi H, Ishikawa S, Tsurumi K, Hisabe T, Matsui T	Impact of CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and short-term remission in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus.	J Gastroenterol Hepatol	29(1)	60-66	2014
Hirai F, Beppu T, Takatsu N, Yano Y, Ninomiya K, Ono Y, Hisabe T, Matsui T	Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease.	Dig Endosc	26(4)	545-551	2014
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	Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation.	J Gastroenterol Hepatol	29(8)	1603-1608	2014
Andoh A, Kobayashi T, Kuzuoka H, Tsujikawa T, Suzuki Y, Hirai F, Matsui T, Nakamura S, Matsumoto T, Fujiyama Y	Characterization of gut microbiota profiles by disease activity in patients with Crohn's disease using data mining analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms.	Biomed Rep.	2(3)	370-373	2014
Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T.	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey)	Hepatogastroenterology	61(134)	1654-1660	2014
Takeshita K, Mizuno S, Mikami Y, Sujino T, Saigusa K, Matsuoka K, Naganuma M, Sato T, Takada T, Tsuji H, Kushiro A, Nomoto K, Kanai T.	A Single Species of Clostridium Subcluster XIVa Decreased in Ulcerative Colitis Patients.	Inflamm Bowel Dis.	22	2802-2810	2016
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, Kanai T.	Endoscopic Severity Predicts Long-Term Prognosis in Crohn's Disease Patients with Clinical Remission.	Digestion.	93	66-71	2016
Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M, Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab.	Dig Endosc.	28	665-70	2016
Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Hosoe N, Matsuoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T.	The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity is Useful to Predict Medium- to Long-Term Prognosis in Ulcerative Colitis Patients with Clinical Remission.	J Crohns Colitis.	10	1303-9	2016
Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, Mori K, Kitazume MT, Shimamura K, Nakamoto N, Matsuoka K, Ebinuma H, Naganuma M, Kanai T.	Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages.	Immunol Lett.	176	18-27	2016
Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T	An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease.	BMC Gastroenterol.	15	163	2015
Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, Mori M, Suzuki H, Uo M, Hashimoto M, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Kitazume MT, Yajima T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T, Kanai T.	Decreased Plasma Histidine Level Predicts Risk of Relapse in Patients with Ulcerative Colitis in Remission.	PLoS One.	10	e014071	2015
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	1775-83	2015
Takayama T, Okamoto S, Hisamatsu T, Naganuma M, Matsuoka K, Mizuno S, Bessho R, Hibi T, Kanai T	Computer-Aided Prediction of Long-Term Prognosis of Patients with Ulcerative Colitis after Cytoapheresis Therapy.	PLoS One.	10	e0131197	2015
Takenaka K, 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.	Inflamm Bowel Dis.	21	1832-8	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, Sato T, Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, Kanai T, Hibi T.	Combination therapy with infliximab and thiopurine compared to infliximab monotherapy in maintaining remission of postoperative Crohn's disease.	Digestion.	91	233-8	2015
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 inflammatory bowel disease: A cross-sectional study.	Clin Nutr.	34	1202-9	2015
Kobayashi K, Hirai F, Naganuma M, Watanabe K, Ando T, Nakase H, Matsuoka K, Watanabe M.	A randomized clinical trial of mesalazine suppository: the usefulness and problems of central review of evaluations of colonic mucosal findings.	J Crohns Colitis.	8	1444-53	2014
Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T	Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis.	20	1426-34	2014
Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T	Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis	Inflamm Bowel Dis.	20	1820-7	2014
Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, Sawada K, Fujiiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, Hibi T	A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice	J Crohns Colitis.	8	981-91	2014
Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T	Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis	Dig Endosc.	26	665-72.	2014
Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T	Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease	Digestion.	90	130-6	2014
Yoneno K, Hisamatsu T, Matsuoka K, Okamoto S, Takayama T, Ichikawa R, Sujino T, Miyoshi J, Takabayashi K, Mikami Y, Mizuno S, Wada Y, Yajima T, Naganuma M, Inoue N, Iwao Y, Ogata H, Hasegawa H, Kitagawa Y, Hibi T, Kanai T	Risk and management of intra-abdominal abscess in Crohn's disease treated with infliximab	Digestion.	89	201-8	2014
Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE	NFIL3-Deficient Mice Develop Microbiota-Dependent, IL-12/23-Driven Spontaneous Colitis	J Immunol.	192	1918-27	2014
Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T	Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation	PLoS One.	2:9	e84619	2014
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Knai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T	Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease. A prospective, randomized trial.	J Crohn Colitis	10	1259-1266	2016
Nuki Y, Esaki M, Asano K, Maehata Y, Umeno J, Moriyama T, Nakamura S, Matsumoto T, Kitazono T	Comparison of therapeutic efficacy and safety between tacrolimus and infliximab for moderate to severe ulcerative colitis. A single center experience.	Scand J Gastroenterol	51	700-705	2016
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, Kubo M	Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population. A genome-wide association study	J Gastroenterol	51	672-681	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, <u>Matsumoto T</u> , Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T	Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation of infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease. A prospective clinical trial	Inflammatory Bowel Dis	21	2114-2122	2015
Aiba Y, Yamazaki K, Nishida N, Kawashima M, Hitomi Y, Nakamura H, Komori A, Fuyuno Y, Takahashi A, Kawaguchi T, Takazoe M, Suzuki Y, Motoya S, Matsui T, Esaki M, <u>Matsumoto T</u> , Kubo M, Tokunaga K, Nakamura M	Disease susceptibility genes shared by primary biliary cirrhosis and Crohn's disease in the Japanese population	J Human Genet	60	525-531	2015
<u>Matsumoto T</u> , Yanai S, Toya Y, Nakamura S	Internet-orientated assessment of QOL and actual treatment status in Japanese patients with inflammatory bowel disease. The 3I survey	J Crohns Colitis	9	477-482	2015
Sato S, Chiba T, Nakamura S, <u>Matsumoto T</u>	Serial changes in cytokine profile of patients with ulcerative colitis treated with infliximab.	J Gastroenterol Hepatol	30	1467-1472	2015
Yamamoto K, Chiba T, <u>Matsumoto T</u>	Effect of anti-TNF- α antagonists on oxidative stress in patients with Crohn's disease.	World J Gastroenterol	21	10208-10214	2015
Asano K, Esaki M, Umeno J, Hirano A, Maehata Y, Moriyama T, Nakamura S, <u>Matsumoto T</u> , Kitazono T	Contribution of susceptibility variants at FCGR2A and 13q12 to the risk of relapse among Japanese patients with ulcerative colitis	J Gastroenterol	50	1094-1102	2015
Nagata Y, Esaki M, Umeno J, Fuyuno Y, Ikegami K, Maehata Y, Asano K, Moriyama T, Nakamura S, Kitazono T, <u>Matsumoto T</u> .	Therapeutic strategy for Crohn's disease with a loss of response to infliximab: a single-center retrospective study.	Digestion	91(1)	50-56	2015
Oryoji D, Hisamatsu T, Tsuchiya K, Umeno J, Ueda S, Yamamoto K, <u>Matsumoto T</u> , Watanabe M, Hibi T, Sasazuki T	Associations and epistatic interactions of HLA class I alleles in Japanese patients with Crohn's disease.	Genes Immunity	16	54-56	2015
Esaki M, <u>Matsumoto T</u> , Watanabe K, Arakawa T, Naito Y, Chiba T, Hibi T, <u>Matsumoto T</u> , Higuchi K, Goto H, Motoya S, Watanabe M	Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan. A multicenter survey.	J Gastroenterol Hepatol	29	1207-1214	2014
Hirai F, Watanabe K, <u>Matsumoto T</u> , Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease. A multicenter questionnaire survey: The PEARL survey.	Hepato-gastroenterol	61	1654-1660	2014
Arimura Y, Isshiki H, Onodera K, Yamashita K, Sonoda T, <u>Matsumoto T</u> , Takahashi A, Takazoe M, Yamazaki K, Kubo M, Fujimiya M, Imai K, Shinomura Y	Characteristics of Japanese inflammatory bowel disease susceptibility loci.	J Gastroenterol	49	1217-1230	2014
<u>Watanabe T</u> , Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, <u>Matsumoto T</u> , Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.	Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer.	Gastroenterology	151(6)	1122-1130	2016
Anzai H, Hata K, Ishihara S, Osada T, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, <u>Watanabe T</u>	Caution against the resect-and-discard strategy for dysplastic polyps in ulcerative colitis	Am J Gastroenterol	In press		2016
Hata 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, <u>Watanabe T</u> .	Surveillance colonoscopy for colitis-associated dysplasia and cancer in ulcerative colitis patients.	Dig Endosc	28(3)	260-5	2016
畑 啓介, 石原 聡一郎, 渡邊 聡明	Colitis associated cancer の診断と治療の最前線	日本消化器病学会雑誌	113(3)	430-438	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Hata 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
Hata K, Ishihara S, Watanabe T	Successful Surveillance Colonoscopy for Patients with Ulcerative Colitis After Ileorectal Anastomosis.	J Crohns Colitis	9(10)	937-8	2015
Shinagawa T, Hata K, Watanabe T	Hepatic Portal Venous Gas After Colonoscopy for Ulcerative Colitis: A Case Report	J Crohns Colitis	9(11)	1058-9	2015
岸川 純子, 風間 伸介, 畑 啓介, 安西 紘幸, 小澤 毅士, 山口 博紀, 石原 聡一郎, 須並 英二, 北山 丈二, 渡邊 聡明	colitic cancer 早期発見, 診断のためのサーベイランス法ランダム生検と狙撃生検の比較	胃と腸	49(10)	1479-1486	2014
飯田 祐基, 風間 伸介, 石原 聡一郎, 須並 英二, 渡邊 聡明	炎症性腸疾患(IBD) 癌化とサーベイランス	成人病と生活習慣病	44(3)	299-304	2014
上野文昭	炎症性腸疾患診療(IBD)ガイドライン改訂案について	INTESTINE	20	335-339	2016
上野文昭	潰瘍性大腸炎・クローン病の診療	MP	33	112-116	2016
Shimizu H, Arai K, Tang J, Hosoi K, Funayama R	Exacerbation caused by 5-ASA intolerance in children with ulcerative colitis.	Pediatr Int	Jan 7. EPUB ahead of print		2017
Hosoi K, Ohtsuka Y, Fujii T, Kudo T, Matsunaga N, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T	The treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan.	J Gastroenterol Hepatol	32(1)	114-119	2017
Hosoi K, Arai K, Matsuoka K, Shimizu H, Kamei K, Nakazawa A, Shimizu T, Tang J, Ito S	Prolonged Tacrolimus Use for Pediatric Gastrointestinal Disorder - A Double-edged Sword?	Pediatr Int	Dec 9. EPUB ahead of print		2016
Shimizu H, Arai K, Abe J, Nakabayashi K, Yoshioka T, Hosoi K, Kuroda M	Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis.	Pediatr Int	58(8)	781-785	2016
Obayashi N, Arai K, Nakano N, Mizukami T, Kawai T, Yamamoto S, Shimizu H, Nunoi H, Shimizu T, Tang J, Onodera M	Leopard Skin-like Colonic Mucosa: A Novel Endoscopic Finding of Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	62(1)	56-59	2016
Kawai T, Arai K, Harayama S, Nakazawa Y, Goto F, Maekawa T, Tamura E, Uchiyama T, Onodera M	Severe and Rapid Progression in Very Early-Onset Chronic Granulomatous Disease-Associated Colitis.	J Clin Immunol	35(6)	583-588	2015
Arai K, Funayama R, Takahashi M, Sakai R, Shimizu H, Obayashi N, Matsui A	Validation of predictive equations for resting energy expenditure in Japanese pediatric Crohn's disease patients: preliminary study.	Pediatr Int	57(2)	290-294	2015
Jimbo K, Arai K, Kobayashi I, Matsuoka K, Shimizu H, Yanagi T, Kubota M, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nakazawa A	Isolated Autoimmune Enteropathy Associated With Autoantibodies to a Novel 28-kDa Duodenal Antigen.	J Pediatr Gastroenterol Nutr	60(3)	e17-19	2015
船山理恵, 小椋千沙, 清水香織, 国崎玲子, 藤原武男, 越智真奈美, 高橋美恵子, 松岡朋子, 清水泰岳, 新井勝大	小児クローン病患者における栄養療法および食事療法の QOL との関連性について	日本静脈経腸栄養学会雑誌	31(2)	718-724	2016
新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽	セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討	日本小児科学会雑誌	118(4)	623-629	2014
Iizuka M, Sagara S, Ito M, Hosaka K, Miyazaki M, Sato M, Itaba M.	Characteristic endoscopic features of Helicobacter pylori-negative stomach.	Medical J Akita Red Cross Hosp	4	20-22	2016
Iizuka M, Itaba M, Sagara S.	Metabolic syndrome as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease.	Medical J Akita Red Cross Hosp	3	22-24	2015
Iizuka M, Etou T, Yagisawa H, Ishii T, Sagara S.	One Year of Infliximab Therapy Successfully Improved a Case of Refractory Pouchitis without the Use of Antibiotics.	Intern Med	53	2581-2583	2014
Iizuka M, Sagara S, Oshima Y, Kagaya T, Hatakeyama C, Itaba M.	Obesity as a risk factor for fatty liver and nonalcoholic fatty liver disease in the general population.	Medical J Akita Red Cross Hosp	2	16-18	2014
木村美奈子, 飯塚政弘, 保坂薫子, 大隅康之, 相良志穂	胃 X 線検査によるヘリコバクタ ピロリ感染の予測について	人間ドック	28	774-780	2014
川原明子, 保坂薫子, 佐藤真喜子, 相良志穂, 飯塚政弘	精密検査の受診行動を促すための支援 - 胃がん検診における精密検査の未受診・受診理由の実態調査より -	秋田赤十字病院医学誌	2	19-23	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Yoshimura N(1), Yokoyama Y(2), Matsuoka K(3), Takahashi H(4), Iwakiri R(5), Yamamoto T(6), Nakagawa T(7), Fukuchi T(8), Motoya S(9), Kunisaki R(10), Kato S(11), Hirai F(12), Ishiguro Y(13), Tanida S(14), Hiraoka S(15), Mitsuyama K(16), Ishihara S(17), Tanaka S(18), Otaka M(19), Osada T(20), Kagaya T(21), Suzuki Y(22), Nakase H(23), Hanai H(24), Watanabe K(25), Kashiwagi N(26), Hibi T(27).	An Open-Label Prospective Randomized Multicenter Study of Intensive versus Weekly Granulocyte and Monocyte Apheresis in Active Crohn's Disease	BMC Gastroenterol	15(1)	163	2015
Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe)	Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol.	50(7)	805-15	2015
Sakuraba H, Ishiguro Y, Hasui K, Hiraga H, Fukuda S, Shibutani K, Takai Y.	Prediction of maintained mucosal healing in patients with Crohn's disease undertreatment with infliximab using diffusion-weighted magnetic resonance imaging.	Digestion	89(1)	49-54	2014
江崎幹宏、松本主之	カプセル内視鏡の実臨床への応用	最新医学	70(2)	244-9	2015
江崎幹宏、森山智彦、松本主之	小腸内視鏡検査—どこまでわかるのか？	Medicina	51	1038-41	2014
江崎幹宏、松本主之	ここまで来た炎症性腸疾患の新展開—カプセル内視鏡	成人病と生活習慣病	44	289-292	2014
Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, et al	Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: A multicenter survey.	J Gastroenterol Hepatol	29(1)	96-101	2014
大藤 さとこ .	【炎症性腸疾患のいま】疫学と研究の進展 炎症性腸疾患の疫学 わが国と欧米を比較して(解説/特集).	医学のあゆみ	256(10)	1003-1007	2016
大藤 さとこ .	【炎症性腸疾患 - 病態研究から標的治療への展開 - 】 発症に関するリスク因子解明 .	最新医学	70(2)	195-204	2015
Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis.	Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan.	PLoS One.	9(10)	e110270	2014
大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 .	【ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開】 炎症性腸疾患のリスク因子(解説/特集).	成人病と生活習慣病	44(3)	256-260	2014
大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫 .	【炎症性腸疾患攻略の手引き-これだけは知っておきたい!】ここまでわかってきた炎症性腸疾患の疫学と病態 今後の課題は? 炎症性腸疾患の疫学(解説/特集).	Medicina	51(6)	994-996	2014
Dai Ishikawa, Takashi Sasaki, Taro Osada, Kyoko Kuwahara-Arai, Keiichi Haga, Tomoyoshi Shibuya, Keiichi Hiramatsu, and Sumio Watanabe	Changes in Intestinal Microbiota Following Combination Therapy with Fecal Microbial Transplantation and Antibiotics for Ulcerative Colitis	Inflammatory Bowel Diseases	23-Jan	116-125	2017
植田剛, 藤井久男, 小山文一, 井上隆, 中本貴透, 中島祥介	IBD治療のcritical point-私ならこうする 潰瘍性大腸炎 ステロイド抵抗性に見極めと治療方針 どこで手術を決断するか?	臨床消化器内科	31(6)	641-647	2016
小山文一、中島祥介、藤井久男、中村信治、植田剛、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、稲次直樹、吉川周作	炎症性腸疾患に合併した肛門病変の診断と治療	臨床外科	70(2)	178-185	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
小山文一、藤井久男、稲次直樹、吉川周作、中川正、中村信治、植田剛、錦織直人、山岡健太郎、井上隆、川崎敬次郎、尾原伸作、中本貴透、内本和晃、中島祥介	潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第1報 自験例の検討	日本大腸肛門病学会雑誌	67(2)	59-67	2014
小山文一、藤井久男、中島祥介、杉田昭、荒木俊光、池内浩基、大毛宏喜、中村利夫、根津理一郎、橋本可成、福島浩平、二見喜太郎、舟山裕士、前田清、吉岡和彦、渡邊聡明、渡邊昌彦	潰瘍性大腸炎に合併した肛門病変 第2報 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業「難治性腸管障害に関する調査研究」班 外科系プロジェクト研究 外科系関連施設・肛門科施設のアンケート調査結果	日本大腸肛門病学会雑誌	67(6)	380-389	2014
伊藤太祐、稲次直樹、吉川周作、増田勉、榎本泰三、内田秀樹、久下博之、大野隆、横谷倫世、山岡健太郎、下林孝好、稲垣水美、横尾貴史、植田剛、武内拓、小山文一、藤井久男、中島祥介、榎本泰典、大林千穂	大腸全摘術後、遺残尿道瘻が原発と考えられる瘻の発生をみたクローン病の一症例	日本大腸肛門病学会雑誌	67(4)	279-284	2014
Kakuta Y, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kimura T, Shiga H, Endo K, Negoro K, Kinouchi Y, Shimsoegawa T	NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD	Pharmacogenomics J	16(3)	280-5	2016
Okabayashi S, Kobayashi T [corresponding author], Sujino T, Ozaki R, Umeda S, Toyonaga T, Saito E, Nakano M, Tablante MC, Morinaga S, Hibi T.	Steroid-refractory extensive enteritis complicated with ulcerative colitis successfully treated with adalimumab.	Intest Res	In Press	In Press	2017
Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H.	Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages.	Scientific Reports	Oct 13(6)	35014	2016
Shimizu S, Kobayashi T, Tomioka H, Ohtsu K, Matsui T, Hibi T.	Involvement of herbal medicine as a cause of mesenteric phleboscrosis: results from a large-scale nationwide survey.	J Gastroenterol	May 4	1218-9	2016
Kobayashi T, Suzuki Y, Motoya S, Hirai F, Ogata H, Ito H, Sato N, Osaki K, Watanabe M, Hibi T	First trough level of infliximab at week 2 predicts future outcomes of induction therapy in ulcerative colitis—results from a multicenter prospective randomized controlled trial and its post-hoc analysis.	J Gastroenterol	Mar;51(3)	241-51	2016
Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T.	Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis.	Dig Endosc	Sep;26(5)	665-72	2016
Kobayashi T and Hibi T.	Ulcerative colitis: Which makes patients happier, surgery or anti-TNF?	Nat Rev Gastroenterol Hepatol	May;11(5)	272-3	2014
Yokoyama Y*, Matsuoka K*, Kobayashi T*[*First authorship shared], Sawada K, Fujiyoshi T, -Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, 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
Steinbach EC, Kobayashi T, Russo SM, Sheikh SZ, Gipson G, Kennedy S, Uno JK, Mishima Y, Borst LB, Liu B, Herfarth H, Ting J, Sartor RB, Plevy SE.	Innate PI3K p110 regulates Th1/Th17 development and microbiota-dependent colitis.	J Immunol	15;192(8)	3958-68	2014
Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE.	NFIL3-Deficient Mice Develop Microbiota-Dependent, IL-12/23-Driven Spontaneous Colitis.	J Immunol	192(4)	1918-27	2014
Hosoi K, Ohtsuka Y, Fujii T, Kudo T, Matsunaga N, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Ishige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Ushijima K, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, Takeuchi K, Shimizu T.	Treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan.	J Gastroenterol Hepatol	32(1)	114-119	2017
Fujii T, Sato M, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Jimbo K, Aoyagi Y, Kudo T, Ohtsuka Y, Shimizu T.	Assessment of the Family History of Patients with Ulcerative Colitis at a Single Center in Japan.	J Pediatr Gastroenterol Nutr.	63(5)	512-515	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Suzuki M, Saito N, Naritaka N, Nakano S, Minowa K, Honda Y, Ohtsuka Y, Yamataka A, Shimizu T.	Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children.	Pediatr Int	57(1)	113-8	2015
Suzuki M, Sai JK, Shimizu T.	Acute pancreatitis in children and adolescents.	World J Gastrointest Pathophysiol	5(4)	416-26	2014
Jimbo K, Ohtsuka Y, Kojima Y, Hosoi K, Ohbayashi N, Ikuse T, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Shimizu T.	Increased expression of CXCR3 axis components and matrix metalloproteinase in pediatric inflammatory bowel disease patients.	Pediatr Int	56(6)	873-83	2014
中野聡, 鈴木光幸, 清水俊明.	胎児・新生児の肝・胆道系の発生.	周産期医学	44(10)	1273-6	2014
Nagata K, Endo S, Honda T, Yasuda T, Hirayama M, Takahashi S, Kato T, Horita S, Furuya K, Kasai K, Matsumoto H, Kimura Y, Utano K, Sugimoto H, Kato H, Yamada R, Yamamichi J, Shimamoto T, Ryu Y, Matsui O, Kondo H, Doi A, Abe T, Yamano H, Takeuchi K, Hanai H, Saida Y, Fukuda K, Näppi J, Yoshida H	Accuracy of CT Colonography for Detection of Polypoid and Nonpolypoid Neoplasia by Gastroenterologists and Radiologists: A Nationwide Multicenter Study in Japan.	Am J Gastroenterol	Epub		2016
竹内 健	米国におけるクローン病患者に対する健康保険の支払い額とそのコストドライバーについて	The American Journal of GASTROENTEROLOGY (日本語版)	1(1)	8-9	2016
Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, Suzuki Y, Teixeira FV, de Albuquerque IC, Saad-Hossne R, de Barcelos IF, da Silva RN, da Silva Kotze LM, Olandoski M, Sacchi M, Yamada A, Takeuchi K, Spinelli A.	Direct Retrospective Comparison of Adalimumab and Infliximab in Preventing Early Postoperative Endoscopic Recurrence After Ileocaecal Resection for Crohn's Disease: Results from the MULTIPER Database	Journal of Crohn's and Colitis	9(7)	541-7	2015
竹内 健	トピックス: ワールド コンgress レポート【IBDのセッションを中心に 米国消化器病学会】	IBD Research	8(3)	187-191	2014
Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y	Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan. (Epub ahead of print).	J Gastroenterol			2016
Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Kimura M, Fujioka T, Araki A, Watanabe M	Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy. (Epub ahead of print)	Journal of Gastroenterology			2016
Nagaishi T, Watabe T, Jose N, Tokai A, Fujii T, Matsuoka K, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M	Epithelial Nuclear Factor-x03BA;B Activation in Inflammatory Bowel Diseases and Colitis-Associated Carcinogenesis.	Digestion	93(1)	40-46	2016
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group.	Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial.	J Crohns Colitis	10(11)	1259-1266	2016
Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.	Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer.	Gastroenterology	151(6)	1122-1130	2016
Takenaka K, 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)	1832-1838	2015
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

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Saito E, Nagahori M, Fujii T, Otsuka K, Watanabe M	Efficacy of salvage therapy and its effect on operative outcomes in patients with ulcerative colitis.	Digestion	89(1)	55-60	2014
Fujii T, Naganuma M, Kitazume Y, Saito E, Nagahori M, Ohtsuka K, Watanabe M	Advancing magnetic resonance imaging in Crohn's disease.	Digestion	89(1)	24-30	2014
Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M	Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease.	Gastroenterology	147(2)	334-342	2014
Ohfuji S, Fukushima W, Watanabe K, Sasaki S, Yamagami H, Nagahori M, Watanabe M, Hirota Y, for the Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis	Pre-illness isoflavone consumption and disease risk of ulcerative colitis: a multicenter case-control study in Japan.	PLoS One	9(10)	110270	2014
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 Behcet's disease: indication of anti-TNF monoclonal antibodies.	J Gastroenterol	49(1)	156-162	2014
Naganuma M, Suzuki Y, Matsuoka K, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Watanabe M.	Clinical relevance of tacrolimus trough levels in outpatients with active ulcerative colitis.	日本消化器病学会雑誌	111(2)	276-287	2014
長沼 誠、鈴木康夫、松岡克善、金井隆典、国崎玲子、吉村直樹、長堀正和、渡辺 守	活動性潰瘍性大腸炎に対する外来タクロリムス投与の安全性および血中濃度推移に関する前向き多施設共同研究	日本消化器病学会雑誌	111(2)	276-287	2014
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
Ijiri M, Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Watari T, Fujii S, Okumura T.	Syphilis infection throughout the whole gastrointestinal tract.	Endoscopy	0 (48)	E338-E339	2016
Inaba Y, Ueno N, Numata M, Zhu X, Messer JS, Boone DL, Fujiya M, Kohgo Y, Musch MW, Chang EB.	Soluble bioactive microbial mediators regulate proteasomal degradation and autophagy to protect against inflammation-induced stress.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	311(4)	G634-G647	2016
Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, Akutsu H, Tanabe H, Kohgo Y.	Probiotic-derived ferrichrome inhibits colon cancer progression via JNK mediated apoptosis.	Nature Communications	7	12365	2016
Moriichi K, Fujiya M, Okumura T.	The efficacy of autofluorescence imaging in the diagnosis of colorectal diseases.	Clin J Gastroenterol	9(4)	175-83	2016
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	20(4)	783-90	2016
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	8(2)		2016
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	4(1)	e00215	2016
Sakatani A, Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y.	Lactobacillus brevis-derived polyphosphate inhibits colon cancer progression through the induction of cell apoptosis.	Anticancer Res	36(2)	591-8	2016
Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Fujiya M, et al.	Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition).	Autophagy	12(1)	1-222	2016
Moriichi K, Fujiya M, Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Inaba Y, Ito T, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y.	Quantification of autofluorescence imaging can accurately and objectively assess the severity of ulcerative colitis.	Int J Colorectal Dis	30(12)	1639-43	2015
Tanaka K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y.	Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway.	Biochemical and Biophysical Research Communications	467(3)	541-8	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Fujiya M, Sakatani A, Dokoshi T, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Gotoh T, Kashima S, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriiichi 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 (Baltimore)	94(37)	e1500	2015
Kashima S, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriiichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y.	Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic Lactobacillus brevis, improves the fibrosis in murine colitis.	Translational Research	166(2)	163-175	2015
Ando K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriiichi K, Ikuta K, Tanabe H, Ohtake T, Kohgo Y.	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 improves the intestinal injury by regulating apoptosis via trefoil factor 2 in mice with anti-CD3-induced enteritis.	Inflammatory Bowel Diseases	21(7)	1541-52	2015
Konishi H, Fujiya M, Kohgo Y.	Host-Microbe Interactions via Membrane Transport Systems.	Environ Microbiol	17(4)	931-7	2015
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- or isoproterenol.	International Journal of Obesity	39(5)	747-54	2015
Fujiya M, Kashima S, Ikuta K, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriiichi K, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y.	Decreased numbers of vascular networks and irregular vessels on narrow-band imaging are useful findings for distinguishing intestinal lymphoma from lymphoid hyperplasia.	Gastrointest Endosc	80(6)	1064-71	2014
Fujiya M, Konishi H, Kamel M.K.M, Ueno N, Inaba Y, Moriiichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y.	microRNA-18a induces apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1.	Oncogene	33(40)	4847-56	2014
Fujiya M, Kohgo Y.	ALK inhibition for the treatment of refractory epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma.	Internal Medicine	53(19)	2177-2178	2014
Sawada K, Ohtake T, Hasebe T, Abe M, Tanaka H, Ikuta K, Suzuki Y, Fujiya M, Hasebe C, Kohgo Y.	Augmented hepatic Toll-like receptors by fatty acids trigger the pro-inflammatory state of nonalcoholic fatty liver disease in mice.	Hepatology Research	44(8)	920-934	2014
Ueno N, Hasebe T, Kaneko A, Yamamoto M, Wang Y, Fujiya M, Kohgo Y, Kono T, Musch MW, Chang EB.	TU-100 (Daikenchuto) and Ginger Ameliorate Anti-CD3 Antibody Induced T Cell-Mediated Murine Enteritis: Microbe-Independent Effects Involving Akt and NF- B Suppression.	PLoS One	9(5)	41-47	2014
Higashi D, Katsuno H, Kimura H, Takahashi K, Ikeuchi H, Kono T, Nezu R, Hatakeyama K, Kameyama H, Sasaki I, Fukushima K, Watanabe K, Kusunoki M, Araki T, Maeda K, Kameoka S, Itabashi M, Nakao S, Maeda K, Ohge H, Watadani Y, Watanabe T, Sunami E, Hotokezaka M, Sugita A, Funayama Y, Futami K.	Current State of and Problems Related to Cancer of the Intestinal Tract Associated with Crohn's Disease in Japan.	Anticancer Res.	36(7)	3761-3766	2016
Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi D, Futami K.	Retrospective Analysis of Growth Speed of 54 Lesions of Colitis-associated Colorectal Neoplasia.	Anticancer Res.	36(7)	3731-3740	2016
Nio K, Higashi D, Kumagai H, Arita S, Shirakawa T, Nakashima K, Shibata Y, Esaki M, Manabe T, Nagai S, Ueki T, Nakano M, Ariyama H, Kusaba H, Hirahashi M, Oda Y, Esaki T, Mitsugi K, Futami K, Akashi K, Baba E.	Efficacy and safety analysis of chemotherapy for advanced colitis-associated colorectal cancer in Japan.	Anticancer Drugs	27(5)	457-63	2016
Kimura H, Takahashi K, Futami K, Ikeuchi H, Tatsumi K, Watanabe K, Maeda K, Watadani Y, Nezu R, Kameyama H, Nakao S, Kurachi K, Hotokezaka M, Otsuka K, Watanabe T, Ozawa H.	Has widespread use of biologic and immunosuppressant therapy for ulcerative colitis affected surgical trends? Results of a questionnaire survey of surgical institutions in Japan.	Surg Today.	46(8)	930-938	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
高津典孝, 今村健太郎, 品川知洋, 三宮一朗, 八坂達尚, 安川重義, 二宮風夫, 久部高司, 平井郁仁, 八尾建史, 植木敏晴, 松井敏幸, 平野由紀子, 東大二郎, 二見喜太郎, 中馬健太, 太田敦子, 池田圭祐, 田邊寛, 原岡誠司, 岩下明德	術後に潰瘍性大腸炎からクローン病へと診断が変更になった indeterminate colitis の1例	IBD Research	10(2)	116-124	2016
尾形智子, 南部雅美, 山田静佳, 林田涼, 田邊寛, 池田圭祐, 二見喜太郎, 原岡誠司, 岩下明德	直腸・肛門管洗浄細胞診が有用であったクローン病併肛門管癌の2例	日本臨床細胞学会九州連合会雑誌	47	83-87	2016
平井郁仁, 矢野豊, 高津典孝, 別府孝浩, 石原裕士, 二宮風夫, 小野陽一郎, 古賀章浩, 金城健, 佐藤祐邦, 大門裕貴, 久部高司, 松井敏幸, 東大二郎, 二見喜太郎, 今村健太郎, 田邊寛, 池田圭祐, 岩下明德	【診断困難な炎症性腸疾患】 indeterminate colitis(広義)の経過	胃と腸	50(7)	885-895	2015
二見喜太郎, 東大二郎, 平野由紀子, 池田裕一, 三上公治, 平野公一, 三宅徹, 高橋宏幸, 前川隆文	【炎症性腸疾患外科治療の最近の動向】 Crohn 病肛門病変に対する治療	日本外科学会雑誌	116(2)	87-93	2015
二見喜太郎, 東大二郎, 石橋由紀子, 上床崇吾, 三上公治, 平野公一, 三宅徹, 高橋宏幸, 阿部創世, 前川隆文	特集: ディベート 炎症性腸疾患の外科治療 . Crohn 病に対する外科治療 4. 肛門病変の治療-seton 法 vs その他の治療-	外科	76(3)	287-292	2014
Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, Futami K, Ikeuchi H, Sugita A, Nezu R, Mizushima T, Kameoka S, Kusunoki M, Yoshioka K, Funayama Y, Watanabe T, Fujii H, Watanabe M	Long-term incidence and characteristics of intestinal failure in Crohn's disease: a multicenter study.	J Gastroenterol	49(2)	231-238	2014
Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H.	Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages.	Sci Rep.	13	35014	2016
Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H.	Ileal follicular lymphoma with atypical endoscopic findings.	Endosc Int Open.	4	E323-325	2016
Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Yasuhara Y, Fujii S, Kusaka T, Manaka D, Kokuryu H.	Ischemic enteritis with intestinal stenosis.	Intest Res.	14	89-95	2016
Hiejima E, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T.	Diagnostic accuracy of endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease.	Dig Endosc.	28	548-555	2016
Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H.	Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study.	BMJ Open Gastroenterol.	20	e000021	2015
Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Ito A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K.	Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity.	PLoS One.	10	e0135552	2015
Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Honzawa Y, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H.	Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience.	Intest Res.	13	266-273	2015
Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H.	Efficacy and Safety of Long-Term Thiopurine Maintenance Treatment in Japanese Patients With Ulcerative Colitis.	Intest Res.	13	250-258	2015
Toyonaga T, Matsuura M, Mori K, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Kobayashi T, Hibi T, Nakase H.	Lipocalin 2 prevents intestinal inflammation by enhancing phagocytic bacterial clearance in macrophages.	Sci Rep.	13	35014	2016
Yamada S, Koshikawa Y, Minami N, Honzawa Y, Matsuura M, Nakase H.	Ileal follicular lymphoma with atypical endoscopic findings.	Endosc Int Open.	4	E323-325	2016
Koshikawa Y, Nakase H, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Minami N, Yamada S, Yasuhara Y, Fujii S, Kusaka T, Manaka D, Kokuryu H.	Ischemic enteritis with intestinal stenosis.	Intest Res.	14	89-95	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Hiejima E, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Higuchi H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Adachi S, Izawa K, Kawai T, Yasumi T, Nishikomori R, Heike T.	Diagnostic accuracy of endoscopic features of pediatric acute gastrointestinal graft-versus-host disease.	Dig Endosc.	28	548-555	2016
Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Kimura M, Koshikawa Y, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Nakase H.	Efficacy and Safety of Long-Term Thiopurine Maintenance Treatment in Japanese Patients With Ulcerative Colitis.	Intestinal Research	13	250-8	2015
Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Yamada S, Kimura M, Koshikawa Y, Madian A, Toyonaga T, Nakase H.	Efficacy of Thiopurines in Biologic-Naive Japanese Patients With Crohn's Disease: A Single-Center Experience.	Intestinal Research	13	266-73	2015
Minami N, Yoshino T, Matsuura M, Koshikawa Y, Yamada S, Toyonaga T, Madian A, Honzawa Y, Nakase H.	Tacrolimus or infliximab for severe ulcerative colitis: short-term and long-term data from a retrospective observational study.	BMJ Open Gastroenterology	2	e000021	2015
Toyonaga T, Nakase H, Ueno S, Matsuura M, Yoshino T, Honzawa Y, Ito A, Namba K, Minami N, Yamada S, Koshikawa Y, Uede T, Chiba T, Okazaki K.	Osteopontin Deficiency Accelerates Spontaneous Colitis in Mice with Disrupted Gut Microbiota and Macrophage Phagocytic Activity.	PLoS One.	10	e0135552	2015
Yoshino T, Nakase H, Minami N, Yamada S, Matsuura M, Yazumi S, Chiba T.	Efficacy and safety of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for ulcerative colitis: A meta-analysis.	Dig Liver Dis	46	219-226	2014
Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, Yamada S, Minami N, Yoshino T, Matsuura M	Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection: Importance of Controlling Mucosal Inflammation to Prevent Cytomegalovirus Reactivation.	Intestinal Research	12	5-11	2014
Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, Matsuura M, Yoshino T, Toyonaga T, Shimazu K, Koga H, Yamashita H, Ito D, Ashida K	Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid- and biologics-naïve Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease.	BMC Gastroenterology	13	124	2014
Honzawa Y, Nakase H, Shiokawa M, Yoshino T, Imaeda H, Matsuura M, Kodama Y, Ikeuchi H, Andoh A, Sakai Y, Nagata K, Chiba T	Involvement of interleukin-17A-induced expression of heat shock protein 47 in intestinal fibrosis in Crohn's disease.	Gut	12	1902-12	2014
Yamada S, Yoshino T, Matsuura M, Minami N, Toyonaga T, Honzawa Y, Tsuji Y, Nakase H	Long-term efficacy of infliximab for refractory ulcerative colitis: results from a single center experience.	BMC Gastroenterology	14	80	2014
Hirano T, Matsuura M, Nakase H	Pulmonary Mycobacterium avium Infection in a Patient with Crohn's Disease under Azathioprine Treatment.	Case Reports in Gastroenterol	8	182-185	2014
Nakase H, Yoshino T, Matsuura M	Role in calcineurin inhibitors for inflammatory bowel disease in the biologics era- when and how to use-	Inflammatory Bowel Diseases	20	2151-2156	2014
Fukunaga S, Takedatsu H, Muta H, Mitsuyama K, Torimura T	An unusual cause of colonic stricture with polyps	Gut	in press		2016
Mori A, Yamasaki H, Takedatsu H, Mitsuyama K	Duodenal metastases from lung carcinoma	Intern Med	in press		2016
Nagata S, Mitsuyama K, Kawano H, Noda T, Maeyama Y, Mukasa M, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Akiba J, Tsuruta O, Torimura T	Endoscopic analysis of colorectal serrated lesions with cancer	Intern J Oncol	in press		2016
Yanagi T, Mizuochi T, Takaki Y, Eda K, Mitsuyama K, Ishimura M, Takada H, Shouval DS, Griffith AE, Snapper SB, Yamashita Y, Yamamoto K	Novel exonic mutation inducing aberrant splicing in the IL10RA gene and resulting in infantile-onset inflammatory bowel disease: a case report	BMC Gastroenterol	16 (1)	10(page 1-6)	2016
Kuwaki K, Mitsuyama K, Kaida H, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H, Yamauchi R, Fukunaga S, Abe T, Tsuruta O, Torimura T	A longitudinal study of FDG-PET in Crohn disease patients receiving granulocyte/monocyte apheresis therapy	Cytherapy	18 (2)	291-299	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T	Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer	Gastroenterology	151 (6)	1122-1130	2016
Yoshioka S, Mitsuyama K, Takedatsu H, Kuwaki K, Yamauchi R, Yamasaki H, Fukunaga S, Akiba J, Kinugasa T, Akagi Y, Tsuruta O, Torimura T	Advanced endoscopic features of ulcerative colitis-associated neoplasias: Quantification of autofluorescence imaging	Int J Oncol	48 (2)	551-558	2016
Kominato K, Yamasaki H, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Kuwaki K, Kobayashi T, Yamauchi R, Fukunaga S, Tsuruta O, Torimura T	Increased levels of circulating adrenomedullin following treatment with TU-100 in patients with Crohn's disease	Mol Med Rep	14 (3)	2264-2268	2016
Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, Yamauchi R, Fukunaga S, Torimura T	Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease	World J Gastroenterol	22 (3)	1304-1310	2016
日比紀文(司会)、小林 拓、光山慶一、澤田康史	(学会発表記録) JDDW2016 Kobe サテライトシンポジウム 71:臨床応用 15 年の経験から探る白血球除去療法の新展開: 名啞となった作用機序と長期予後を見据えた位置付け	CCJAPAN	95	42-47	2016
光山慶一	Dysbiosis	Current Therapy	34 (11)	78	2016
山崎 博、光山慶一	潰瘍性大腸炎	MEDICALMENT NEWS	2218	17-18	2016
長田修一郎、鶴田 修、河野弘志、前山泰彦、永田 務、向笠道太、秋葉 純、光山慶一、鳥村拓司	腫瘍分野:大腸鋸歯状病変 現状と将来展望	INTESTINE	20 (1)	25-34	2016
永田 務、鶴田 修、大内彬弘、前山泰彦、進藤洋一郎、久永 宏、福永秀平、火野坂淳、向笠道太、上野恵里奈、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司	大腸の正常拡大内視鏡像	胃と腸	51 (5)	641-646	2016
鶴田 修、河野弘志、永田 務、大内彬弘、進藤洋一郎、久永 宏、森田 拓、火野坂淳、上野恵里奈、前山泰彦、向笠道太、光山慶一、鳥村拓司	画像診断プレゼンテーションの基本手技: 小腸・大腸-腫瘍性疾患	胃と腸	51 (9)	1150-1164	2016
進藤洋一郎、鶴田 修、永田 務、火野坂淳、福永秀平、久永 宏、上野恵里奈、前山泰彦、向笠道太、江森啓悟、光山慶一、鳥村拓司	被検者別の挿入の工夫: 過長大腸、痩せた患者、肥満の患者、多発憩室例、回復術後癒着症例など	消化器内視鏡	28 (4)	613-618	2016
吉岡慎一郎、光山慶一、鶴田 修	診断に苦慮した成人T細胞白血病(ATL)による腸管病変	消化器内視鏡	28 (6)	910-911	2016
光山慶一	クローン病の新規診断	福岡医学会誌 第8巻(福岡県医学会総会記録集)	8	10-12	2016
中村和彦、安藤 朗、金井隆典、仲瀬裕志、光山慶一	(座談会)炎症性腸疾患の病態研究の進歩と今後の展望	日本消化器病学会雑誌	111 (7)	1359-1375	2016
Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T	An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease	BMC Gastroenterol	15 (1)	163(page 1-8)	2015
Tanida S, Inoue N, Kobayashi K, Naganuma M, Hirai F, Iizuka B, Watanabe K, Mitsuyama K, Inoue T, Ishigatsubo Y, Suzuki Y, Nagahori M, Motoya S, Nakamura S, Arora V, Robinson AM, Thakkar RB, Hibi T	Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease	Clin Gastroenterol Hepatol	13 (5)	940-948.e3	2015

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Tanaka M, Ishii H, Azuma K, Saisho C, Matsuo N, Imamura Y, Tokito T, Kinoshita T, Yamada K, Takedatsu H, Mitsuyama K, Hoshino T	Ulcerative colitis in a patient with non-small-cell lung cancer receiving bevacizumab	Invest New Drugs	33 (5)	1133-1135	2015
Inoue H, Emori K, Toyonaga A, Oho K, Kumamoto M, Haruta T, Mitsuyama K, Tsuruta O, Sata M	Long term results of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for portosystemic shunt encephalopathy in patients with liver cirrhosis and portal hypertension	Kurume Med J	61	1-2	2015
Takedatsu H, Mitsuyama K, Torimura T	Nanomedicine and drug delivery strategies for treatment of inflammatory bowel disease	World J Gastroenterol	21 (40)	11343-11352	2015
光山慶一	久留米大学病院 IBD センターの臨床と研究(第1回)	CCJAPAN	87	4-5	2015
竹田津英稔、光山慶一	海外論文紹介: 『再発性クロストリジウム・デオフィシル感染症における経口凍結カプセル糞便移植 JAMA 312: 1772-1778, 2014. Youngster I, et al.』	G.I. Research	23 (3)	239-241	2015
竹田津英稔、光山慶一	IBD 患者の骨粗鬆症の診断と治療	IBD Research	9 (3)	213-218	2015
前山泰彦、鶴田 修、野田哲裕、長田修一郎、向笠道太、住江博明、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司	特集: よくわかる大腸 ESD / EMR ガイドライン: II. LST の定義と病態	INTESTINE	19 (5)	431-435	2015
住江博明、鶴田 修、向笠道太、吉田光、火野坂淳、長田修一郎、野田哲裕、前山康彦、住江修治、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司	早期大腸癌内視鏡治療後の中・長期経過: 早期大腸癌内視鏡治療における異時性多発病変の実態	胃と腸	50 (4)	385-392	2015
河野弘志、鶴田 修、上野恵里奈、澤田昌幸、野田哲裕、長田修一郎、前山泰彦、光山慶一、鳥村拓司	早期消化管癌の深達度診断 2015: 大腸 pit pattern 観察による早期大腸癌の深達度診断	胃と腸	50 (5)	676-685	2015
吉岡慎一郎、鶴田 修、福永秀平、山内亨介、山崎 博、桑木光太郎、竹田津英稔、光山慶一、鳥村拓司、秋葉 純、平井郁仁	狭窄を来す大腸疾患-診断のプロセスを含めて: 症例(3)	胃と腸	50 (10)	1284-1287	2015
河野弘志、長谷川申、野田哲裕、前山泰彦、長田修一郎、光山慶一、鳥村拓司	大腸鑷歯状病変の経過と取り扱い: 癌併存病変の内視鏡診断	胃と腸	50 (13)	1677-1688	2015
野田哲裕、鶴田 修、長田修一郎、前山泰彦、長谷川申、吉田 光、住江博明、向笠道太、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司	通常内視鏡観察における見逃し防止のための対策: 反転観察や先端フード装着など	消化器内視鏡	27 (4)	635-640	2015
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; Kyushu ACP Study Group	Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort	J Gastroenterol	49 (4)	683-691	2014
Nagayama K, Takedatsu H, Mitsuyama K, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, Kobayashi T, Yamauchi R, Kakuma T, Sata M	Univariate analysis to examine predictors of response to leukocytapheresis in ulcerative colitis patients	Ther Apher Dial	18 (3)	244-251	2014
野田哲裕、鶴田 修、長田修一郎、前山泰彦、長谷川申、吉田 光、住江博明、向笠道太、増田淳也、桑木光太郎、秋葉純、河野弘志、光山慶一、佐田通夫、鳥村拓司	大腸 T1(SM)癌に対する内視鏡治療の適応拡大: 完全摘除生検可能な大腸 T1(SM)深部浸潤癌の術前診断 - 通常内視鏡	胃と腸	49 (7)	1003-1014	2014
前山泰彦、鶴田 修、野田哲裕、長田修一郎、吉田 光、向笠道太、住江博明、河野弘志、光山慶一、鳥村拓司	大腸 LST の診断と意義-拡大内視鏡を中心に:LST の pit pattern 診断	胃と腸	49 (12)	1685-1692	2014
光山慶一	炎症性腸疾患におけるプロバイオティクス・プレバイオティクス療法: 最近の進歩	医学のあゆみ	251 (1)	23-26	2014
Kohashi M, Nishiumi S, Ooi M, Yoshie T, Matsubara A, Suzuki M, Hoshi N, Kamikozuru K, Yokoyama Y, Fukunaga K, Nakamura S, Azuma T, Yoshida M	A novel gas chromatography mass spectrometry-based serum diagnostic and assessment approach to ulcerative colitis	Journal of Crohn's and Colitis	8(9)	1010-1021	2014
吉村直樹	生物学的製剤が変えた炎症性腸疾患の内科治療	新薬と臨牀	65(2)	56-63	2016
吉村直樹、中井 歩、高添正和	活動期潰瘍性大腸炎に対する高処理法 GMA の有効性の検討	日本アフェレーション学会雑誌	35(2)	132-137	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
吉村直樹	クローン病-初発例の治療方針 (2)Top-downによる治療法	臨床消化器内科	31(6)	683-692	2016
吉村直樹, 渡辺 守, 本谷 聡, 富永圭一, 松岡克善, 岩切龍一, 渡辺憲治, 日比紀文, AJM300 研究グループ	活動期潰瘍性大腸炎患者の寛解導入療法における経口 4 インテグリン阻害薬 AJM300 の有効性と安全性	INTESTINE	20(5)	497-499	2016
酒匂美奈子, 河口貴昭, 西尾梨沙, 岡田大介, 古川聡美, 岡本欣也, 山名哲郎, 吉村直樹, 佐原力三郎, 高添正和	炎症性腸疾患患者における出産例の検討	日本大腸肛門病学会雑誌	68(1)	13-21	2015
Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajiura T, Suzuki M, Takazoe M	Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice	J Gastroenterol	50(4)	394-405	2015
Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T, AJM300 Study Group	Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of 4 integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis	Gastroenterology	149	1775-1783	2015
Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T	An open-label prospective randomised multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease	BMC Gastroenterol	15	163	2015
吉村直樹, 高添正和	活動期潰瘍性大腸炎に対するメサラジン坐剤 1g の適応と有効性の検討 ~当院における臨床成績~	診療と新薬	51(5)	477-483	2014
園田 光, 藤原高智, 吉村直樹, 唯見徳馬, 河口貴昭, 酒匂美奈子, 高添正和	潰瘍性大腸炎の術後に呼吸器病変、胃・十二指腸病変を合併した 1 例	胃と腸	49(4)	544-549	2014
Kanazawa A, Sako M, Takazoe M, Tadami T, Kawaguchi T, Yoshimura N, Okamoto K, Yamana T, Sahara R	Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, for the maintenance of surgically induced remission in patients with Crohn's disease: a retrospective analysis of 258 patients	Surg Today	44(8)	1506-1512	2014
Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T, Diamond Study Group.	Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: A prospective, randomized trial	J Crohns Colitis	10	1259-1266	2016
Hosoe N, Watanabe K, Miyazaki T, Shimatani M, Wakamatsu T, Okazaki K, Esaki M, Matsumoto T, Abe T, Kanai T, Ohtsuka K, Watanabe M, Ikeda K, Tajiri H, Ohmiya N, Nakamura M, Goto H, Tsujikawa T, Ogata H.	Evaluation of performance of the Omni mode for detecting video capsule endoscopy images: A multicenter randomized controlled trial.	Endosc Int Open	4	E878-882	2016
Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Ohtsuka K, Murakami K, Kobayashi K, Iwao Y, Nagahori M, Iizuka B, Hata K, Igarashi M, Hirata I, Kudo SE, Matsumoto T, Ueno F, Watanabe G, Ikegami M, Ito Y, Oba K, Inoue E, Tomotsugu N, Takebayashi T, Sugihara K, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T.	Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancer.	Gastroenterology	151	1122-1130	2016
Naganuma M, Aoyama N, Suzuki Y, Nishino H, Kobayashi K, Hirai F, Watanabe K, Hibi T.	Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis.	J Crohns Colitis	10	828-836	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi H, Iwakiri R, Yamamoto T, Nakagawa T, Fukuchi T, Motoya S, Kunisaki R, Kato S, Hirai F, Ishiguro Y, Tanida S, Hiraoka S, Mitsuyama K, Ishihara S, Tanaka S, Otaka M, Osada T, Kagaya T, Suzuki Y, Nakase H, Hanai H, Watanabe K, Kashiwagi N, Hibi T.	An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease.	BMC Gastroenterol	15	163. doi: 10.1186/s12876-015-0390-3.	2015
Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T.	A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter.	PLoS Genet	11	e1005581. doi: 10.1371/journal.pgen.1005581.	2015
Tsukahara T, Watanabe K, Watanabe T, Yamagami H, Sogawa M, Tanigawa T, Shiba M, Tominaga K, Fujiwara Y, Maeda K, Hirakawa K, Arakawa T.	Tumor Necrosis Factor Decreases Glucagon-Like Peptide-2 Expression by Up-Regulating G-Protein-Coupled Receptor 120 in Crohn Disease.	Am J Pathol	185	185-196	2015
Kawakami K, Inoue T, Murano M, Narabayashi K, Nouda S, Ishida K, Abe Y, Nogami K, Hida N, Yamagami H, Watanabe K, Umegaki E, Nakamura S, Arakawa T, Higuchi K.	Effects of oral tacrolimus as a rapid induction therapy in ulcerative colitis.	World J Gastroenterol	14	1880-1886	2015
Morimoto K, Watanabe K, Noguchi A, Miyazaki T, Nagami Y, Sugimori S, Kamata N, Sogawa M, Tanigawa T, Yamagami H, Shiba M, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T.	Clinical impact of ultrathin colonoscopy for Crohn's disease patients with strictures.	J Gastroenterol Hepatol	30 Suppl 1	66-70	2015
Matsumoto H, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T.	Booster influenza vaccination does not improve immune response in adult inflammatory bowel disease patients treated with immunosuppressives: a randomized controlled trial.	J Gastroenterol	50	876-886	2015
Kamata N, Oshitani N, Watanabe K, Watanabe K, Hosomi S, Noguchi A, Yukawa T, Yamagami H, Shiba M, Tanigawa T, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Arakawa T.	Efficacy of Concomitant Elemental Diet Therapy in Scheduled Infliximab Therapy in Patients with Crohn's Disease to Prevent Loss of Response.	Dig Dis Sci.	60	1382-1388	2015
Hagihara Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Maeda K, Kamata N, Sogawa M, Shiba M, Tanigawa T, Tominaga K, Watanabe T, Fujiwara Y, Hirota Y, Arakawa T.	Infliximab and/or immunomodulators inhibit immune responses to trivalent influenza vaccination in adults with inflammatory bowel disease.	J Crohns Colitis	8	223-233	2014
Nakayama S, Tominaga K, Obayashi T, Okamoto J, Minamino H, Ominami M, Fukunaga S, Nagami Y, Sugimori S, Machida H, Okazaki H, Sogawa M, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe K, Watanabe T, Fujiwara Y, Arakawa T.	The prevalence of adverse events associated with double-balloon enteroscopy from a single-centre dataset in Japan.	Dig Liver Dis.	46	706-709	2014
中村正直、大森鉄平、渡辺憲治、大宮直木、松井敏幸	小腸カプセル内視鏡のクローン病における位置付け	CC Japan	95	48-50	2016
渡辺憲治、末包剛久、佐野弘治、山崎智朗、佐々木英二、根引浩子	連載講座：IBD治療のピットフォール 第11回 IBD患者のニューモシスチス肺炎	IBD Research	10	193-197	2016
渡辺憲治	日本最多の特定疾患 潰瘍性大腸炎の診療の進歩	都島区医師会誌	121	33-36	2016
鎌田紀子、渡辺憲治	クローン病 生物学的製剤(Bio)二次無効の見極めと治療方針 アダリムマブの二次無効とその対処法	臨床消化器内科	31	701-707	2016
渡辺憲治、末包剛久、佐野弘治、山崎智朗、佐々木英二、根引浩子	徹底解説!抗TNF-抗体に関するギモンを解決! インフリキシマブ・バイオシミラーの臨床効果の差異と課題	薬局	67	2186-2190	2016
渡辺憲治	潰瘍性大腸炎におけるGMA寛解維持療法の有用性の検討	潰瘍	43	ss2-5	2016
渡辺憲治	小腸カプセル内視鏡のすべて	CC Japan	91	12-17	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
渡辺憲治, 末包剛久, 佐野弘治, 山崎智朗, 佐々木英二, 鎌田紀子, 山上博二, 藤原靖弘, 根引浩子, 荒川哲男	【クローン病治療の最前線】抗 TNF- 抗体製剤中止の可能性	Intestine	20	153-158	2016
山本博徳, 緒方晴彦, 松本主之, 大宮直木, 大塚和朗, 渡辺憲治, 矢野智則, 松井敏幸, 樋口和秀, 中村哲也, 藤本一真, 日本消化器内視鏡学会, 日本消化器病学会, 日本消化管学会, 日本カプセル内視鏡学会, 日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員会	小腸内視鏡診療ガイドライン	Gastroenterological Endoscopy	57	2685-2720	2015
渡辺憲治, 末包剛久, 佐野弘治, 山崎智朗, 佐々木英二, 鎌田紀子, 山上博二, 藤原靖弘, 根引浩子, 荒川哲男	診断講座 症例から学ぶ IBD 鑑別診断のコツ 新規モダリティによる画像診断のポイントシリーズ(その4) 画像強調内視鏡を用いた IBD の診断のポイント	IBD Research	9	287-291	2015
鎌田紀子, 渡辺憲治, 細見周平, 湯川知洋, 山上博二	炎症性腸疾患治療の実際 Crohn 病の治療 腸管合併症を有する Crohn 病の治療	内科	116	597-601	2015
渡辺憲治, 細見周平, 野口篤志, 湯川知洋, 鎌田紀子, 山上博一, 富永和作, 渡辺俊雄, 藤原靖弘, 根引浩子, 荒川哲男	クローン病におけるカプセル内視鏡の意義と課題-適正使用に向けて-	日本消化器病学会誌	112	1259-1269	2015
渡辺憲治, 久松理一, 渡辺 守	【炎症性腸疾患-病態研究から標的治療への展開-】新しい時代に入った炎症性腸疾患を考え直す	最新医学	70	181-194	2015
渡辺憲治, 末包剛久, 佐野弘治, 山崎智朗, 佐々木英二, 鎌田紀子, 山上博二, 根引浩子, 荒川哲男	【下部消化管:炎症からの発癌】炎症発癌の診断内視鏡診断 色素拡大観察(拾い上げ)	Intestine	19	367-372	2015
渡辺 憲治, 鎌田 紀子, 山上 博一	【炎症性腸疾患攻略の手引き-これだけは知っておきたい!】 炎症性腸疾患の診断は、どこまで進歩してきたか? 必要な検査 正確な診断のために何をどう行うか? 炎症性腸疾患診断における画像検査のアルゴリズム	Medicina	51(6)	1024-1029	2014
野口 篤志, 渡辺 憲治, 味岡 洋一, 十河 光栄, 寺田 良太, 森本 謙一, 宮崎 孝子, 鎌田 紀子, 山上 博一, 谷川 徹也, 富永 和作, 渡辺 俊雄, 藤原 靖弘, 前田 清, 荒川 哲男	【小腸潰瘍の鑑別診断】再発を来した Crohn 病関連小腸癌の1例	胃と腸	49(9)	1339-1345	2014
渡辺 憲治, 西下 正和, 細見 周平, 渡部 公彦, 野口 篤志, 末包 剛久, 湯川 知洋, 山崎 智朗, 鎌田 紀子, 山上 博一, 佐々木 英二, 佐野 弘治, 藤原 靖弘, 根引 浩子, 荒川 哲男	【colitic cancer の初期病変-遡及例の検討を含めて】内視鏡検査からみた colitic cancer の初期病変 遡及例の検討を含めて (NBI)拡大内視鏡所見を中心に	胃と腸	49(10)	1457-1463	2014

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	鈴木 康夫	東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座	教授
研究分担者	安藤 朗	滋賀医科大学 消化器内科	教授
	池内 浩基	兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座外科部門	教授
	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
	緒方 晴彦	慶應義塾大学医学部 内視鏡センター	教授・センター長
	金井 隆典	慶應義塾大学医学部 消化器内科	教授
	杉田 昭	横浜州市市民病院 炎症性腸疾患センター	副院長・センター長
	仲瀬 裕志	札幌医科大学医学部 消化器内科学講座	教授
	中野 雅	北里大学北里研究所病院 内視鏡センター	部長
	中村 志郎	兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門	教授
	西脇 祐司	東邦大学医学部 社会医学講座 衛生学分野	教授
	久松 理一	杏林大学医学部第三内科学	教授
	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	教授
	穂苅 量太	防衛医科大学校 消化器内科	教授
	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
	松岡 克善	東京医科歯科大学医学部消化管先端治療学	講師
	松本 主之	岩手医科大学医学部 内科学講座消化器内科消化管分野	教授
	渡邊 聡明	東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科・血管外科	教授
研究協力者	青柳 邦彦	福岡赤十字病院 消化器内科	副院長
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 消化器科	医長
	飯島 英樹	大阪大学大学院 医学系研究科 消化器内科学	准教授
	飯塚 文瑛	東京女子医科大学消化器病センター	講師
	飯塚 政弘	秋田赤十字病院附属あきた健康管理センター・ 秋田赤十字病院消化器科兼任	所長
	石黒 陽	国立病院機構弘前病院 消化器血液内科 / 弘前大学医学部	部長・臨床教授
	石原 俊治	島根大学医学部内科学講座第二	准教授
	板橋 道朗	東京女子医科大学消化器病センター外科	准教授
	伊藤 裕章	医療法人錦秀会インフュージョンクリニック	院長
	伊藤 壽記	大阪大学大学院医学系研究科統合医療学寄附講座	教授
	井上 詠	慶應義塾大学病院予防医療センター	准教授
	岩男 泰	慶應義塾大学病院予防医療センター	教授
	岩下 明德	福岡大学筑紫病院 臨床医学研究センター(病理部)	教授
	上野 文昭	大船中央病院消化器・IBD センター	特別顧問
	江崎 幹宏	九州大学病態機能内科学	講師
	大井 秀久	公益財団法人慈愛会今村病院	主任部長
	大川 清孝	大阪府立十三市民病院	院長
	大藤さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学	准教授
	長田 太郎	順天堂大学 消化器内科	前任准教授
	小野寺 馨	札幌医科大学医学部 消化器内科学講座	助教
	小俣富美雄	聖路加国際病院 消化器内科	医長
	小山 文一	奈良県立医科大学附属病院中央内視鏡部	病院教授
	角田 洋一	東北大学病院 消化器内科	助教
	片岡 寛章	宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野(第二病理)	教授
	桂田 武彦	北海道大学病院光学医療診療部	助教
	加藤 順	和歌山県立医科大学第二内科	准教授
	加藤 真吾	埼玉医科大学総合医療センター 消化器肝臓内科	准教授
	亀岡 信悟	医療法人社団 常仁会 牛久愛和総合病院	院長
	亀山 仁史	新潟大学医歯学総合病院 消化器 一般外科	准教授
	北洞 哲治	国際医療福祉大学熱海病院 内科	教授
	北野 厚生	社会医療法人若弘会若草第一病院 消化器内科	名誉院長
	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	教授
金城 福則	社会医療法人 仁愛会 浦添総合病院 消化器病センター	顧問	

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
	楠 正人	三重大学大学院医学系研究科 消化管・小児外科学	教 授
	工藤 進英	昭和大学横浜市北部病院消化器センター	センター長
	国崎 玲子	横浜市立大学附属市民総合医療センター・IBD センター	准教授
	小金井一隆	横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科	科 長
	後藤 秀実	名古屋大学大学院医学研究科消化器内科学	教 授
	小林 清典	北里大学医学部 新世紀医療開発センター	准教授
	小林 健二	亀田京橋クリニック 消化器内科	部 長
	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	副センター長
	櫻庭 裕丈	弘前大学大学院医学研究科地域医療学講座	講 師
	佐々木誠人	愛知医科大学病院 消化管内科	教 授
	猿田 雅之	東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科	主任教授
	篠崎 大	東京大学医科学研究所附属病院 腫瘍外科	准教授
	清水 誠治	JR 大阪鉄道病院 消化器内科	副院長
	清水 俊明	順天堂大学医学部小児科学教室	主任教授
	城 卓志	名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学	教授・病院長
	杉村 一仁	杉村クリニック 内科・消化器内科	院 長
	鈴木 健司	新潟大学医歯学総合病院・消化器内科	講 師
	鈴木 英雄	筑波大学 医学教育学 消化器内科	准教授
	高橋 賢一	独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 大腸肛門病センター	センター長
	竹内 健	東邦大学医療センター佐倉病院 内科学講座	講 師
	武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	教 授
	田尻 仁	大阪府急性期総合医療センター小児科	主任部長
	田中 信治	広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 内視鏡医学	教 授
	田中 正則	弘前市立病院 臨床検査科	副院長
	辻川 知之	国立病院機構東近江総合医療センター	副院長
	寺井 崇二	新潟大学大学院医歯学総合研究科 消化器内科分野	教 授
	土肥多恵子	国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター 消化器疾患研究部	部 長
	内藤 裕二	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学	准教授
	中川 倫夫	千葉大学医学部附属病院 消化器内科	助 教
	中島 淳	横浜市立大学大学院医学研究科 肝胆膵消化器病学教室	主任教授
	長沼 誠	慶應義塾大学医学部 消化器内科	専任講師
	長堀 正和	東京医科歯科大学医学部附属病院 消化器内科	特任准教授
	永山 学	自治医科大学内科学講座 消化器内科	大学院
	野口 善令	名古屋第二赤十字病院 総合内科	副院長・部長
	花井 洋行	浜松南病院 消化器病 IBD センター	センター長
	春間 賢	川崎医科大学・川崎医療福祉大学	特任教授
	尾藤 誠司	独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床疫学研究室	室 長
	平井 郁仁	福岡大学筑紫病院 炎症性腸疾患センター	部 長
	平岡佐規子	岡山大学病院 消化器内科	助 教
	平田 一郎	大阪中央病院 消化器内科	特別顧問
	樋渡 信夫	医療法人ひろせ会 広瀬病院	院 長
	福田 能啓	兵庫医科大学地域総合医療学講座 兵庫医科大学ささやま医療センター	主任教授・病院長
	藤井 久男	社会医療法人平和会 吉田病院 消化器内視鏡・IBD センター	センター長
	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	准教授
	二見喜太郎	福岡大学筑紫病院 外科	診療教授
	舟山 裕士	仙台赤十字病院 外科	外科部長・院長補佐
	細江 直樹	慶應義塾大学医学部内視鏡センター	専任講師・ 副センター長
	松浦 稔	京都大学医学部附属病院 内視鏡部	助 教
	三浦総一郎	防衛医科大学校	学校長
	光山 慶一	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	教 授
	村上 義孝	東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野	教 授
	村松 正明	東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学教室	教 授
	本谷 聡	JA 北海道厚生連札幌厚生病院 IBD センター	センター長・副院長

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
	山上 博一	大阪市立大学大学院 消化器内科学	講 師
	山本 博徳	自治医科大学 内科学講座消化器内科学部門	教 授
	山本 隆行	四日市羽津医療センター IBD センター	IBD センター長
	吉岡 和彦	関西医科大学総合医療センター 外科	教 授
	吉田 優	神戸大学大学院医学研究科内科学講座 消化器内科学分野	准教授
	吉村 直樹	東京山手メディカルセンター 炎症性腸疾患内科	診療部長
	余田 篤	大阪医科大学泌尿生殖発達医学講座小児科	准教授
	渡辺 憲治	大阪市立総合医療センター 消化器内科	副部長
	渡邊 昌彦	北里大学医学部外科	教 授
事 務 局	竹内 健 中澤 理佐 菊池 幸子	東邦大学医療センター佐倉病院 内科 〒285-8741 千葉県佐倉市下志津 564-1 TEL : 043-462-7370 FAX : 043-462-7370 e-mail : ibd.gast@sakura.med.toho-u.ac.jp	
経理事務担当者	上杉 真弓	東邦大学 学事統括部 〒143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16 TEL 03-3762-4151(内線 2107) FAX 03-5763-6580 e-mail : mayumi.uesugi@jim.toho-u.ac.jp	