

厚生労働科学研究費補助金（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

総括／分担研究報告書（令和2年度）

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：平井郁仁 福岡大学医学部消化器内科学講座 教授

研究要旨：1. 現行の潰瘍性大腸炎診断基準の一部を改訂した（2021年3月改訂）。改訂点は、診断の基準の脚注の追加である。2. 現行のクローン病診断基準を一部改訂した（2021年3月改訂）。診断の手順への追記および病型分類の追記が今回の主な改訂点である。3. 本プロジェクトでは、この他に炎症性腸疾患の疾患活動性指標集の改定、カプセル内視鏡など新規のモダリティーによる診断、診断困難例の検討、小児の診断基準作成に取り組んでいる。このうち、炎症性腸疾患の疾患活動性指標集は本プロジェクトの成果として2020年度に3月に改訂第二版を発刊した。4. 長期経過例の増加に伴い潰瘍性大腸炎、クローン病とともに予後に直結する悪性腫瘍の合併が問題となってきたが、本プロジェクトにおいて両疾患の癌サーベイランス方法の確立に向けた各個研究が進行中である。

共同研究者

芦塚伸也（宮崎大学医学部附属病院消化器内科学講座循環体液制御学分野）、新井勝大（国立成育医療研究センター消化器科/小児IBDセンター）、飯島英樹（大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学）、石毛 崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学）、江崎幹宏（佐賀大学医学部附属病院消化器内科）、小金井一隆（横浜市立市民病院炎症性腸疾患科）、田邊 寛（福岡大学筑紫病院病理部）、長沼 誠（関西医科大学内科学第三講座）、馬場重樹（滋賀医科大学医学部附属病院消化器内科 栄養治療部）、東 大二郎（福岡大学筑紫病院外科）、久部高司（福岡大学筑紫病院消化器内科）、平岡佐規子（岡山大学病院炎症性腸疾患センター）藤井俊光（東京医科歯科大学消化器内科）、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）渡辺憲治（兵庫医科大学炎症性腸疾患センター 内科）

理組織学的に検討し、結果に応じて改訂することを目的とする。CDとUCの診療は日進月歩であり、新たに導入もしくは保険承認された検査や診断機器および治療方法を反映させて基本的には毎年度改訂を行っていく方針である。

B. 研究方法

1. UCの診断基準改訂

診断基準改訂プロジェクト委員と協議し、さらに多くの班会議参加者（100名以上）に意見を求めCDの診断基準を毎年度改訂する。

2. CD診断基準改訂

診断基準改訂プロジェクト委員と協議し、さらに多くの班会議参加者（100名以上）に意見を求めUCの診断基準を毎年度改訂する。

3. 今後の診断基準・重症度基準の改変に向けて

①「炎症性腸疾患の疾患活動性指標集」は、平成21年の発刊から8年が経過しており、指標の使用頻度を文献検索にて解析・集計し、新規指標追加やなどの検討を行った。

②本邦におけるCDの小腸病変に対する画像検査はこれまで小腸造影が中心であった。CD診断基

A. 研究目的

本プロジェクト研究は潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)との診断基準を臨床的あるいは病

準の主要所見である縦走潰瘍や敷石像の描出にはX線造影やバルーン内視鏡が必要である。しかしながら、現在ではカプセル内視鏡やCT、MRIなどのCross-sectional imagingも多用されており、施設によってはX線造影やバルーン内視鏡以外のモダリティーでのみ小腸病変が評価されている。したがって、将来的にはカプセル内視鏡やCross-sectional imagingによってCDの診断が確定できるような診断基準の改訂が必要になると考えられる。そこで、CDの小腸病変に対する検査の現状と医師の考え方を明らかにするために班員施設へのアンケート調査を実施した。

③以下の2つの臨床研究が進行中である。

- 1) 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 2: 国内多施設共同試験
- 2) クローン病術後再発評価に関するカプセル内視鏡評価の意義—多施設前向きコホート研究—

4. 炎症性腸疾患における癌サーベイランス法の確立

炎症性腸疾患の長期罹患者では癌の合併リスクが増加するため、適切なサーベイランス法の確立が必要である。現在、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 2が進行中である。

(倫理面への配慮)

研究方法1、2は専門家によるコンセンサス形成のみで倫理的問題は生じない。3-①は文献検索と既に確立された指標の解説にとどまり、倫理的問題は生じない。3-②は、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。他のプロジェクト研究については倫理審査を通過したもののみを採択しており、倫理面には十分配慮している。

C. 研究結果

1. UC診断基準を改めて、2021年3月に改訂した。診断の基準の項に注4に鑑別疾患として家族性地中海熱に留意すべきことを記載した。別紙に全文を掲載する。

2. CD診断基準を改め、2021年3月に改訂した。診断の手順に家族性地中海熱や非特異性多発性小腸潰瘍症を鑑別すべきと追記した。また、病型分類をモントリオール分類に従つて修正・追記した。別紙に全文を掲載する。

3-①. 検討結果に基づき改訂第二版を作成し、令和2年3月に発刊した。

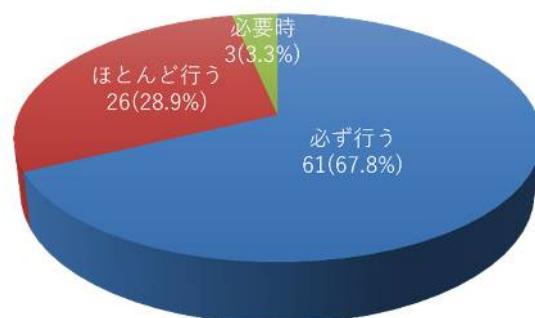
3-②. 以下にアンケート内容と結果を示す。

Q1. クローン病の確定診断時（初回）に小腸の検査を行いますか？

必ず行う ほとんどの症例で行う 必要時に行う
あまり行わない 行わない

その他（ ）

有効回答：90



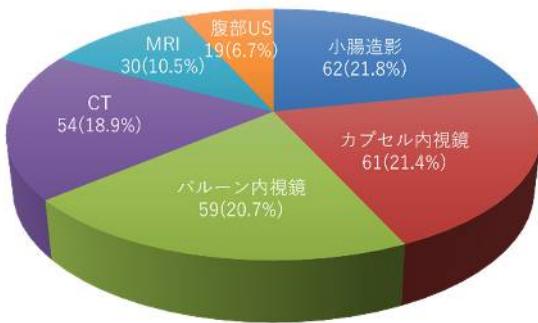
Q2. 該当者なくアンケート結果なし

Q3. 1で必ず行う、ほとんどの症例で行う、必要時に行うと回答された先生にお伺いしますが、検査機器は何を用いますか？（複数回答可）

小腸造影 CT MRI 腹部US カプセル内視鏡
バルーン内視鏡

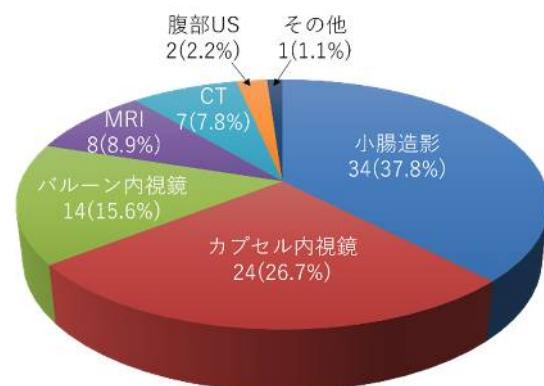
その他（ ）

有効回答：285



Q4. 3の回答のうち最も汎用し、重視している診断機器は？（1つのみ選択）

小腸造影 CT MRI 腹部US カプセル内視鏡
バルーン内視鏡
その他（ ）
有効回答：90



Q5. 4で選択した検査機器を用いる理由は？（複数回答可）

最も有用 低侵襲 病変描出能が高い 使い慣れている コスト 簡便 ガイドライン・診断基準で推奨されている 管外性の情報も得られる
その他（ ）
有効回答：242

理由	回答数	回答率
病変描出能が高い	46	19.0%
使い慣れている	45	18.6%
低侵襲	39	16.1%
最も有用	33	13.6%
簡便	24	9.9%
管外性の情報も得られる	12	5.0%
コスト	7	2.9%
ガイドライン・診断基準で推奨されている	7	2.9%
その他	29	12.0%

3-③、4

研究の詳細については各研究責任者が別個に報告予定である。

D. 考察

炎症性腸疾患の診断基準は、専門家ののみならず一般医家にも理解しやすく、実臨床での使用に耐えうるものでなくてはならない。また、その存在価値は可能な限り早期に、かつ適切な診断を導くことにある。このため、診断基準には新たに加わった検査機器やバイオマーカーなどの情報を取り上げることや日々進歩する治療の実際に応じて修正することが望まれる。これらの実現のためには、本プロジェクトで取り上げている研究の継続が必要である。重点課題と考えているCDの小腸病変に対する検査方法に関しては、今回のアンケート結果からカプセル内視鏡が汎用され重要視されていることが明らかとなった。今後はカプセル内視鏡を用いた診断基準の改訂に向けての検討が急務と考えられる。

E. 結論

診断方法や機器の進歩はめざましく、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。特にCDの小腸病変に対する検査方法の確立は重要な課題であり、これを解決することでより早期の診断につながるような診断基準の改訂を目指したい。また、生命予後改善の観点から、増加し続ける炎症性腸疾患合併癌の有効なサーベイランス方法の確立を課題として進めていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hata K, Ishihara S, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Kunisaki R, Nakase H, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N, Tanaka S, Takeuchi Y, Shinozaki M, Ogata N, Moriichi K, Hirai F, Sugihara K, Hisamatsu T, Suzuki Y, Watanabe M, Hibi T. Long-Term Follow-Up of Targeted Biopsy Yield (LOFTY Study) in Ulcerative Colitis Surveillance Colonoscopy. *J Clin Med.* 9(7):2286-2301, 2020.

2. Nakase H, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Wagatsuma K, Yokoyama Y, Hisamatsu T. Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Japan IBD COVID-19 Taskforce, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research. *Digestion.* 4:1-9, 2020.

3. Dominik Bettenworth, Arne Bokemeyer, Lei Kou, Rocio Lopez, James F Bena, Sara El Ouali, Ren Mao, Satya Kurada, Amit Bhatt, Torsten Beyna, Brendan Halloran, Matthew Reeson, Hosomi S, Kishi M, Hirai F, Ohmiya N, Florian Rieder. Systematic review with meta-analysis: efficacy of balloon-assisted enteroscopy for dilation of small bowel Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 52(7):1104-1116, 2020.

4. Sakisaka H, Takedatsu H, Mitsuyama K, Mochizuki S, Sakurai K, Sakisaka S, Hirai F. Topical Therapy with Antisense Tumor Necrosis Factor Alpha Using Novel -Glucan-Based Drug Delivery System Ameliorates Intestinal

Inflammation. *Int J Mol Sci.* 21(2): E683. doi:

10.3390/ijms21020683, 2020.

5. Hirai F, Takeda T, Takada Y, Kishi M, Beppu T, Takatsu N, Miyaoka M, Hisabe T, Yao K, Ueki T. Efficacy of enteral nutrition in patients with Crohn's disease on maintenance anti-TNF-alpha antibody therapy: a meta-analysis. *J Gastroenterol.* 55(2):133-141, 2020.

7. 仲瀬裕志、松本主之、松浦 稔、飯島英樹、松岡克善、大宮直木、石原俊治、平井郁仁、我妻康平、横山佳浩、久松 理一. COVID-19 パンデミック状況下における炎症性腸疾患の管理に関する専門家の意見 JAPAN IBD COVID-19 TASKFORCE 厚生労働科学研究費補助金(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班. 日本消化管学会雑誌 4(1):15-24, 2020.

8. 平井郁仁. クローン病治療の最先端. *Medical Science Digest.* 46(7):10-14, 2020.

9. 平井郁仁. クローン病小腸狭窄病変に対するバルーン拡張術. *INTESTINE.* 24(3):177-184, 2020.

10. 今給黎 宗、石橋英樹、平井郁仁. 炎症性腸疾患の診断：臨床医が診断時に注意すべきポイントとは？診断に迷ったらどうする？新規 modality をどう使いこなす？ *Pharma Medica.* 38(11):31-35, 2020.

11. 松岡 賢、平井郁仁. 潰瘍性大腸炎の診断はどうのように行い、治療開始するのか？ *Medical Practice.* 37(12):1848-1854, 2020.

12. 平井郁仁、岸 昌廣、高津典孝、竹内健、別府剛志、高田康道、長沼 誠、大塚和朗、渡辺憲治、松本主之、江崎幹宏、小金井一隆、杉田 昭、畠 啓介、二見喜太郎、味岡洋一、田邊 寛、岩下明徳. 炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集（第二版）厚生労働科学研究費補助金(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班. 2020.03 月

2. 学会発表

1. Laurent Peyrin-Biroulet, Bruce E. Sands,

William Sandborn, Peter D.R. Higgins, Hirai F, Vipul Jairath, Ruth Belin, Yan Dong, Elisa Gomez Valderas, Debra Miller, Vipin Arora, April Naegeli, Paul Pollack, Jay Tuttle, Hibi T. Effect of 52 Weeks of Mirikizumab on Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Scores in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease. 28th United European Gastroenterology Week (UEGW) (Web 開催) 2020 年 10 月 10 日-14 日

2. Bruce E. Sands, William Sandborn, Laurent Peyrin-Biroulet, Peter Higgins, Hirai F, Vipul Jairath, Geert R. D'Haens, Maria T. Abreu, Ruth Belin, Elisa Gomez Valderas, Debra Miller, April Naegeli, Vipin Arora, Paul Pollack, Jay Tuttle, Hibi T. Efficacy and Safety of Mirikizumab After 52-Weeks Maintenance Treatment in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. 28th United European Gastroenterology Week (UEGW) (Web 開催) 2020 年 10 月 10 日-14 日

3. 平井郁仁、Bruce E. Sands、William Sandborn、Laurent Peyrin-Biroulet、Vipul Jairath、Maria T Abreu、酒井文宣、里井洋一、Ruth Belin、Elisa Gomez Valderas、Debra Miller、April Naegeli、Vipin Arora、Paul Pollack、Jay Tuttle、渡辺 守、日比紀文. クローン病患者における Mirikizumab 52 週投与時の有効性及び安全性-全体集団及び日本人集団の結果. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会学術集会(Web 開催) 2020 年 12 月 5 日

4. 今給黎 宗、石橋英樹、松岡弘樹、松岡 賢、向坂秀人、久能宣昭、阿部光市、石田祐介、船越禎広、平井郁仁. 家族性地中海熱関連消化管病変の一例. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 (Web 開催) 2020 年 12 月 5 日

5. 向坂秀人、竹田津 英稔、向坂彰太郎、平井郁仁. IBD モデルマウスへのコルヒチン投与による治療効果の検討. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会

学術集会(Web 開催) 2020 年 12 月 5 日

6. 久能宣昭、今給黎 宗、松岡弘樹、松岡 賢、石田祐介、阿部光市、石橋英樹、船越禎広、青木光希子、竹下盛重、藤田昌樹、平井郁仁. 急速な経過をたどった Pembrolizumab (抗 PD-L1 抗体) 関連大腸炎の 1 例. 第 11 回日本炎症性腸疾患学会学術集会(Web 開催) 2020 年 12 月 5 日

7. Hirai F, Takeda T, Kishi M. Endoscopic balloon dilatation for stricture lesion of Crohn's disease. JDDW 2020 (神戸) 2020 年 11 月 5 日-8 日

8. 高野祥子、堤 信、シャルマ紗花、高津典孝、平井郁仁、小川 厚. 思春期の炎症性腸疾患者が同世代と体験を共有する場の検討・第一報. 第 67 回日本小児保健協会学術集会 (Web 開催) 2020 年 11 月 4 日-6 日

9. 今給黎 宗、阿部光市、松岡弘樹、向坂秀人、松岡 賢、久能宣昭、石橋英樹、石田祐介、船越禎広、竹下盛重、平井郁仁. 小腸カプセル内視鏡にて経時的变化を観察した好酸球性胃腸炎の一例. 第 58 回日本小腸学会学術集会 (名古屋) 2020 年 10 月 24 日

10. 向坂秀人、竹田津英稔、向坂彰太郎、平井郁仁. コルヒチンによる IBD モデルマウスの治療効果の検討. 第 57 回日本消化器免疫学会総会 (Web 開催) 2020 年 7 月 2 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