

令和 2 年度厚生労働科学研究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

—外科系プロジェクト研究の現状と方針—

研究分担者 杉田昭 横浜市立市民病院 臨床研究部 部長

研究要旨：炎症性腸疾患に対する外科治療の適応の検討、手術術式および術後管理の工夫、予後の分析などから外科治療の位置づけを明らかにし、外科治療成績の向上を図ることを目的として現在、以下の外科プロジェクト研究を多施設共同で行っている。

潰瘍性大腸炎：①慢性回腸囊炎の診断、治療；本症の治療は抗菌剤が使用されており、平成 28 年度本研究班業績集の潰瘍性大腸炎外科治療指針に抗菌剤併用、使用期間の延長などを記載したが、中止困難例、無効例が存在する。慢性回腸囊炎の診断、的確な治療を検討するためステートメントを作成することとし、CQ 作成を終了、文献検索を行っている。②大腸癌、*dysplasia* 症例の治療方針の検討（多施設共同研究）；癌サーベイランスプログラムの確立プロジェクトで手術例 406 例の解析から癌サーベイランスの有用性と発症時期の遅い症例でサーベイランス開始時期を早めることなどを提唱し、*Am J Gastroenterol* (2019) に掲載された。手術術式を含めた適正な治療を検討する。③本症に合併した大腸癌手術例についての全国でのアンケート調査結果から術後生存率、再発危険因子を検討した結果が *Anticancer Res* に掲載予定である。④本症手術例の血栓塞栓症についての前向きコホート研究の結果が *Crohn's & Colitis 360* 誌に掲載予定である。⑤潰瘍性大腸炎術後の小腸出血の分析結果が *J Gastroenterol 2021 56* に掲載された。⑥本症の治療目的である QOL の向上のために、外科治療、内科治療を行った症例の QOL を適確に判定する患者質問票を作成し（横断研究）、155 例が登録され、中間解析を行った。⑦外科治療的確化プロジェクト：重症での手術例について、カルシニューリン阻害剤、生物学的製剤使用開始時期前後で重症手術例は 30% で変化がなく、分割手術の施行率に変化はなく、今後、術後合併症の検討を行う。Crohn 病：①直腸肛門管癌に対する癌 *surveillance program* の有用性の検証；症例集積をさらに継続して多数例での結果の解析を継続している。現在までの登録症例のうち定期的検査を継続する症例を選定し、継続例での癌発見率も高いことから本 *surveillance program* の有用性が示された。今後、早期の癌症例の発見、予後の改善への寄与を検討する。②大腸癌、小腸癌、腸管外悪性腫瘍の診断について全国アンケート調査結果を含め、クローン病癌サーベイランス指針が作成された。更に検討を継続する。③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*—：370 例を集積予定で、2020/12/31 までに 380 例が登録されて登録を終了した。今後、経過を観察して再発率、再発危険因子の検討を行う。④術後吻合部潰瘍性病変の評価（再発の評価）；吻合部に生じた潰瘍の形態から再発との関連を分析して論文作成中である。

腸管バレーチェット、単純性潰瘍に対する外科治療の現況調査：研究協力施設からのアンケート調査施で 95 例を集積、臨床的特徴、再発などについて論文作成中である。

炎症性腸疾患外科手術例レジストリ：プロジェクト進行中である。

潰瘍性大腸炎、Crohn 病外科治療指針改訂：手術適応、手術時期、手術術式、術後管理などについて追記、改訂した。今後も両疾患について適宜、改訂予定である。

## 共同研究者

二見喜太郎(福岡大学筑紫病院外科)

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)

畑啓介(東京大学大腸肛門外科)

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)

板橋道朗(東京女子医科大学消化器、一般外科)

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)

小山文一(奈良県立医大中央内視鏡部)

## A. 研究目的

炎症性腸疾患に対する外科治療の適応の適正化、適正な手術術式および術後管理、それらに基づく予後の向上の検討によって外科治療の位置づけを明らかにしていくことを目的とし、各種プロジェクト研究を多施設共同研究で行う。

## B. 研究方法

本研究班で潰瘍性大腸炎、クローン病、腸管ペーチェット病または単純性潰瘍についての現状分析、治療法の改善について外科プロジェクト研究を行う。

(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

①慢性回腸囊炎の診断、治療；本症の治療は抗菌剤が使用されており、平成28年度本研究班業績集の潰瘍性大腸炎外科治療指針に抗菌剤併用、使用期間の延長などを記載したが、中止困難例、無効例が存在する。慢性回腸囊炎の診断、的確な治療を検討するためステートメントを作成することとし、CQ作成を終了、文献検索を行っている。②大腸癌、dysplasia 症例の治療方針の検討(多施設

共同研究)；癌サーベイランスプログラムの確立プロジェクトで手術例406例の解析から癌サーベイランスの有用性と発症時期の遅い症例でサーベイランス開始時期を早めることなどを提唱し、Am J Gastroenterol (2019)に掲載された。手術術式を含めた適正な治療を検討する。③本症に合併した大腸癌手術例についての全国でのアンケート調査結果から術後生存率、再発危険因子を検討した結果が Anticancer Res に掲載予定である。④本症手術例の血栓塞栓症についての前向きコホート研究の結果が Crohn's & Colitis 360 誌に掲載予定である。⑤潰瘍性大腸炎術後の小腸出血の分析結果が J Gastroenterol 2021 56 に掲載された。⑥本症の治療目的である QOL の向上のために、外科治療、内科治療を行った症例の QOL を適確に判定する患者質問票を作成し(横断研究)、155例が登録され、中間解析を行った。⑦外科治療的確化プロジェクト：重症での手術例について、カルシニューリン阻害剤、生物学的製剤使用開始時期前後で重症手術例は30%で変化がなく、分割手術の施行率に変化はなく、今後、術後合併症の検討を行う。

## 2.Crohn 病

①直腸肛門管癌に対する癌 surveillance program の有用性の検証；症例集積をさらに継続して多数例での結果の解析を継続している。現在までの登録症例のうち定期的検査を継続する症例を選定し、継続例での癌発見率も高いことから本 surveillance program の有用性が示された。今後、早期の癌症例の発見、予後の改善への寄与を検討する。②大腸癌、小腸癌、腸管外悪性腫瘍の診断について全国アンケート調査結果を含め、クローン病癌サーベイランス指針が作成された。更に検討を継続する。③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－：370例を集積予定で、2020/12/31までに380例が登録されて登録を終了した。今後、経過を観察して再発率、再発危険因子の検討を行う。④術後吻合部潰瘍性病変の評価(再発の評価)；吻合部に生じた潰瘍の形態から再発との関連を分析して論文

作成中である。

### 3.腸管バッチェット、単純性潰瘍に対する外科治療の現況調査

研究協力施設からのアンケート調査で 95 例を集積、臨床的特徴、再発などについて論文作成中である。

### 4. 炎症性腸疾患外科手術例レジストリ：プロジェクト進行中である。

### 5. 潰瘍性大腸炎、Crohn 病外科治療指針改訂

手術適応、手術時期、手術術式、術後管理などについて追記、改訂した。今後も両疾患について適宜、改訂予定である。

## D. 考察

各種の多施設共同研究により炎症性腸疾患に対する外科治療成績の効果と位置づけを明らかにして QOL 向上のために適正な外科治療を行う必要がある。

## E. 結論

炎症性腸疾患に対する外科治療の位置づけは内科治療、外科治療の進歩、変遷によって変化している。各種のプロジェクト研究によって、外科治療の現状と問題点を解析して位置づけを明らかにし、治療成績の向上はかることによって治療の目標である QOL の向上につながる事が重要である。

## 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

# Rate of Reoperation Decreased Significantly After Year 2002 in Patients With Crohn's Disease



Takahide Shinagawa,\* Keisuke Hata,\* Hiroki Ikeuchi,‡ Kouhei Fukushima,<sup>S,||</sup> Kitaro Futami,<sup>||</sup> Akira Sugita,<sup>#</sup> Motoi Uchino,<sup>‡</sup> Kazuhiro Watanabe,<sup>\*\*</sup> Daijiro Higashi,<sup>||</sup> Hideaki Kimura,<sup>‡‡</sup> Toshimitsu Araki,<sup>§§</sup> Tsunekazu Mizushima,<sup>|||</sup> Michio Itabashi,<sup>||</sup> Takeshi Ueda,<sup>##</sup> Kazutaka Koganei,<sup>#</sup> Koji Oba,<sup>\*\*\*</sup> Soichiro Ishihara,\* and Yasuo Suzuki<sup>†††</sup>

\*Department of Surgical Oncology, \*\*\*Department of Biostatistics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; †Department of Inflammatory Bowel Disease, Division of Surgery, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan; ‡Division of Surgical and Molecular Pathophysiology, \*\*Department of Surgery, Graduate School of Medicine, ||Laboratory of Gastrointestinal Reconstruction, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, Sendai, Japan; ||Department of Surgery, Fukuoka University Chikushi Hospital, Chikushino, Japan; #Department of Inflammatory Bowel Disease, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Yokohama, Japan; ‡‡Inflammatory Bowel Disease Center, Yokohama City University Medical Center, Yokohama, Japan; §§Department of Gastrointestinal and Pediatric Surgery, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan; |||Department of Gastroenterological Surgery, Therapeutics for Inflammatory Bowel Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; ||Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; ##Department of Surgery, Nara Medical University, Kashihara, Japan; †††Department of Internal Medicine, Sakura Medical Centre, Toho University, Tokyo, Japan

**BACKGROUND & AIMS:** Patients with Crohn's disease (CD) can require multiple intestinal surgeries. We examined time trends and risk factors for reoperation in patients with CD who underwent intestinal surgery, focusing on the effects of postoperative medical treatments.

**METHODS:** We performed a retrospective analysis of 1871 patients with CD who underwent initial intestinal resection at 10 tertiary care institutions in Japan, with an initial surgical date after May 1982. We collected data on the background characteristics of all patients, including Montreal Classification, smoking status, and medical therapy after surgery (tumor necrosis factor antagonists [anti-TNF] agents or immunomodulators). The primary outcome was requirement for first reoperation. Rate of reoperation was estimated using the Kaplan–Meier method, and risk factors for reoperation were identified using the Cox regression model.

**RESULTS:** The overall cumulative 5- and 10-year reoperation rates were 23.4% and 48.0%, respectively. Multivariable analysis showed that patients who underwent the initial surgery after May 2002 had a significantly lower rate of reoperation than patients who underwent surgery before April 2002 (hazard ratio [HR], 0.72; 95% CI, 0.61–0.86). Preoperative smoking (HR, 1.40; 95% CI, 1.18–1.68), perianal disease (HR, 1.50; 95% CI, 1.27–1.77), and ileocolic type of CD (HR, 1.42; 95% CI, 1.20–1.69) were significant risk factors for reoperation. Postoperative use of immunomodulators (HR, 0.60; 95% CI, 0.44–0.81) and anti-TNF therapy (HR, 0.71; 95% CI, 0.57–0.88) significantly reduced the risk. Anti-TNF was effective in the bionative subgroup.

**CONCLUSIONS:** The rate of reoperation in patients with CD significantly decreased after May 2002. Postoperative use of anti-TNF agents might reduce the reoperation rate for bionative patients with CD.

**Keywords:** IBD; Inflammatory Bowel Disease; Outcomes; Environmental Factor.

**Abbreviations used in this paper:** ADA, adalimumab; anti-TNF $\alpha$ , anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  antibody drugs; CD, Crohn's disease; ED, elemental diet; HR, hazard ratio; IBD, inflammatory bowel disease; IFX, infliximab; IM, immunomodulators; RGIBD, Research Group for Intractable Inflammatory Bowel Disease of the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.


Most current article

© 2020 by the AGA Institute  
1542-3565/\$36.00

<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.025>



# Ulcerative colitis-related severe enteritis: an infrequent but serious complication after colectomy

Atsushi Kohyama<sup>1</sup>  · Kazuhiro Watanabe<sup>1</sup> · Akira Sugita<sup>2</sup> · Kitaro Futami<sup>3</sup> · Hiroki Ikeuchi<sup>4</sup> · Ken-ichi Takahashi<sup>5</sup> · Yasuo Suzuki<sup>6</sup> · Kouhei Fukushima<sup>7,8</sup>

Received: 6 August 2020 / Accepted: 19 October 2020 / Published online: 5 November 2020  
© Japanese Society of Gastroenterology 2020

## Abstract

**Background and aim** After colectomy for ulcerative colitis (UC), very severe and sometimes lethal enteritis can develop. However, the clinical features remain uncertain because of the low incidence, diversity of symptoms, and undefined diagnostic criteria. The aim of this study was to define postoperative ulcerative colitis-related severe enteritis (UCRSE) and to investigate its clinical features. **Methods** A retrospective multicenter study was performed as a survey of major medical facilities utilizing surgical supplies for inflammatory bowel disease in Japan from 2001 to 2014. UCRSE was defined as a case with massive intestinal bleeding, intestinal perforation, high-output

stoma, and/or a requirement for medications, such as steroids and biologics. Patients with gastroduodenal lesions or pouchitis alone were excluded. The incidence, symptoms, involvement of bacteria, cytomegalovirus reactivation, treatment, and prognosis were examined for patients with UCRSE after colectomy.

**Results** Forty-two (0.8%) out of 5284 cases met the criteria for UCRSE. Major symptoms were massive intestinal bleeding (76.2%), which required a median of 3850 (560–18900) mL blood transfusion; high-output stoma (38.1%) with excretion of fluid of 5000 (2000–7800) mL/day; and intestinal perforation (7.1%). Hypovolemic shock (35.7%) and/or disseminated intravascular coagulation (31.0%) developed as serious complications. Tests for cytomegalovirus reactivation were positive in 26.2% of cases. The presence of pathogenic bacteria was confirmed in only 5 cases. Corticosteroids or infliximabs were effective in half of the patients. Thirteen cases (31.0%) were treated surgically and 22 cases (56.4%) required maintenance therapy. The mortality rate was 11.9%.

**Conclusion** UCRSE is a rare but serious complication after colectomy and is sometimes life-threatening.

✉ Atsushi Kohyama  
atsushikoh@surg.med.tohoku.ac.jp

- <sup>1</sup> Department of Surgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan
- <sup>2</sup> Department of Inflammatory Bowel Disease, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Yokohama, Japan
- <sup>3</sup> Department of Surgery, Fukuoka University, Chikushi Hospital, Fukuoka, Japan
- <sup>4</sup> Department of Inflammatory Bowel Disease, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Japan
- <sup>5</sup> Department of Colorectal Surgery, Tohoku Rosai Hospital, Sendai, Japan
- <sup>6</sup> Inflammatory Bowel Disease Center, Toho University Sakura Medical Center, Sakura, Japan
- <sup>7</sup> Division of Surgical and Molecular Pathophysiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
- <sup>8</sup> Laboratory of Gastrointestinal Tract Reconstruction, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, Sendai, Japan

**Keywords** Ulcerative colitis · Enteritis · Colectomy · Bacteria · Cytomegalovirus

## Abbreviations

|       |   |
|-------|---|
| UC    | Ulcerative colitis                          |
| IBD   | Inflammatory bowel disease                  |
| CMV   | Cytomegalovirus                             |
| UCRSE | Ulcerative colitis-related severe enteritis |
| HOS   | High-output stoma                           |
| PCR   | Polymerase chain reaction                   |
| DNA   | Deoxyribonucleic acid                       |
| CT    | Computed tomography                         |



Article

# Long-Term Follow-Up of Targeted Biopsy Yield (LOFTY Study) in Ulcerative Colitis Surveillance Colonoscopy

Keisuke Hata <sup>1</sup>, Soichiro Ishihara <sup>1,\*</sup>, Yoichi Ajioka <sup>2</sup>, Keiichi Mitsuyama <sup>3</sup>, Kenji Watanabe <sup>4</sup>, Hiroyuki Hanai <sup>5</sup>, Reiko Kunisaki <sup>6</sup>, Hiroshi Nakase <sup>7</sup>, Keiji Matsuda <sup>8</sup>, Ryuichi Iwakiri <sup>9</sup>, Nobuyuki Hida <sup>4</sup>, Shinji Tanaka <sup>10</sup>, Yoshiaki Takeuchi <sup>11</sup>, Masaru Shinozaki <sup>12</sup>, Noriyuki Ogata <sup>13</sup>, Kentaro Moriichi <sup>14</sup>, Fumihito Hirai <sup>15</sup>, Kenichi Sugihara <sup>16</sup>, Tadakazu Hisamatsu <sup>17</sup>, Yasuo Suzuki <sup>18</sup>, Mamoru Watanabe <sup>19</sup> and Toshifumi Hibi <sup>20</sup>

- <sup>1</sup> Department of Surgical Oncology, The University Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan; khata-tky@umin.ac.jp
  - <sup>2</sup> Division of Molecular and Diagnostic Pathology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata 951-8510, Japan; ajioka@med.niigata-u.ac.jp
  - <sup>3</sup> Inflammatory Bowel Disease Center, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830-0011, Japan; ibd@med.kurume-u.ac.jp
  - <sup>4</sup> Center for Inflammatory Bowel Disease, Division of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1, Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan; ke-watanabe@hyo-med.ac.jp (K.W.); hidan@hyo-med.ac.jp (N.H.)
  - <sup>5</sup> Center for Gastroenterology & IBD Research Hamamatsu South Hospital, 26 Shirowa-cho, Minami-ku, Hamamatsu 430-0846, Japan; flw-1013@topaz.plala.or.jp
  - <sup>6</sup> Inflammatory Bowel Disease Center, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune, Minami-ku, Yokohama 232-0024, Japan; kunisakireiko@gmail.com
  - <sup>7</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Sapporo Medical University School of Medicine, S-1, W-16, Chuo-ku, Sapporo 060-8543, Japan; hiropynakase@gmail.com
  - <sup>8</sup> Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-Ku, Tokyo 117-0033, Japan; keiji@med.teikyo-u.ac.jp
  - <sup>9</sup> Faculty of Medicine, Saga University, 5-1-1, Nabeshima, Saga 849-8501, Japan; iwaryu9451.iwa@gmail.com
  - <sup>10</sup> Department of Endoscopy, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan; colon@hiroshima-u.ac.jp
  - <sup>11</sup> Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Showa University School of Medicine, 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8666, Japan; takeyoshi@east.cts.ne.jp
  - <sup>12</sup> Department of Surgery, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan; mshino@ims.u-tokyo.ac.jp
  - <sup>13</sup> Digestive Disease Center, Showa University Northern Yokohama Hospital, 35-1 Chigasaki-chuo, Tsuzuki Yokohama 224-8503, Japan; n.ogata@hotmail.co.jp
  - <sup>14</sup> Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Department of Medicine, Asahikawa Medical University, Asahikawa 078-8510, Japan; morimori@asahikawa-med.ac.jp
  - <sup>15</sup> Department of Gastroenterology and Medicine, Fukuoka University Faculty of Medicine, 7-45-1 Nakanuma, Jonan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan; fuhirai@cis.fukuoka-u.ac.jp
  - <sup>16</sup> Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan; sugi.srg2@gmail.com
  - <sup>17</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, Japan; thisamatsu@ks.kyorin-u.ac.jp
  - <sup>18</sup> Inflammatory Bowel Disease Center, Toho University Sakura Medical Center, 564-1 Shimoshizu, Sakura, Chiba 285-8741, Japan; yasuo-suzuki@sakura.med.toho-u.ac.jp
  - <sup>19</sup> Department of Gastroenterology and Hepatology, Advanced Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan; mamoru.gast@tmd.ac.jp
  - <sup>20</sup> Center for Advanced IBD Research and Treatment, Kitasato Institute Hospital, Kitasato University, 5-9-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan; thibi@insti.kitasato-u.ac.jp
- \* Correspondence: soichiro.ishihara@gmail.com