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４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　主任教授

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（2023 年 3 月改訂）。主な改訂点は、治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義の変更、バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の記載の修正および追記、潰瘍性大腸炎診断手順のフローチャートの一部改訂である。２．現行のクローン病診断基準を一部改訂した（2023 年 3 月改訂）。主な改訂点は、バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の記載の修正および追記、カプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズムへの追記である。３．本プロジェクトでは、この他に小児の診断基準作成、カプセル内視鏡を用いたクローン病診断体系および小腸病変のモニタリングの確立に取り組んでいる。
４．長期経過例の増加に伴い潰瘍性大腸炎では、予後に直結する悪性腫瘍の合併が問題となってきている。本プロジェクトにおいて潰瘍性大腸炎関連腫瘍（Ulcerative colitis associated neoplasm, UCAN）に対する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（福岡大学医学部消化器内科学講座）、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（大阪警察病院消化器内科）、石毛　崇（群馬大学大学院医学系研究科小児科学）、江﨑幹宏（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）、田邉　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光学医療診療部）、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（兵庫医科大学消化器内科学炎症性腸疾患センター）

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. 潰瘍性大腸炎の診断基準改訂

　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）に意見を求め潰瘍性大腸炎の診断基準を毎年度改訂する。

2. クローン病診断基準改訂

　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）に意見を求めクローン病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現在の潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準は基本的に成人を想定した基準であり、小児患児に特化した診断基準は存在しない。小児患児は成人患者と同様の画像検査を行うことが困難である、

超早期発症型炎症性腸疾患においては単一遺伝子疾患の鑑別が必要な場合がある、など成人の診断と異なった思慮が必要である。そこで、小児を対象とした潰瘍性大腸炎・クローン病の診断基準の作成を計画しており、小児科医の共同研究者を中心に検討を行っている。

②令和２年度および令和３年度に行ったアンケート調査で、カプセル内視鏡がクローン病の小腸検査として汎用され、重要視されていることが明らかとなった。従来のＸ線検査やバルーン内視鏡検査だけでなく、カプセル内視鏡やCross-sectional imagingによってクローン病の診断確定が可能になるように診断基準の改訂が必要である。令和３年度にはカプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズムを作成した。今後、このアルゴリズムを用いたクローン病診断の妥当性について検証を行う予定である。また、以下の２つの関連した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および３-①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。３-②における進行中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．潰瘍性大腸炎診断基準を改めて、2023年３月に改訂した。治療反応性に基づく難治性潰瘍性大腸炎の定義を以下の様に変更した。

> 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。
>
> ① ステロイド抵抗例（適正なステロイドの投与を1～2週間行っても効果がない）
>
> ② ステロイド依存例（適正なステロイドの漸減中の再燃、あるいは中止後の易再燃）
>
> 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。

バイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の項へ保険承認の追加に基づき追記・修正を行った。潰瘍性大腸炎の診断手順のフローチャートを改変し、必要事項を追記した。別紙に全文を掲載する。

２．クローン病診断基準を改め、2023年３月に改訂した。カプセル内視鏡を用いた場合のクローン病診断アルゴリズムへの追記およびバイオマーカーによる鑑別診断・活動性・重症度判定の項へ保険承認の追加に基づき追記・修正を行った。別紙に全文を掲載する。

3-①. 本年度は、「小児炎症性腸疾患診断における留意事項」と「超早期発症型炎症性腸疾患診断の手引き」を診断基準・治療指針に追加し、小児炎症性腸疾患の診断における留意事項を示した。

3-②、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

炎症性腸疾患は増加し続けており、より早期

の正確な診断が求められている。診断基準は、診断精度を上げると同時に実臨床で使用し易く、かつ治療につながる重要な所見を正しく評価できるものでなくてはならない。また、Treat to target の実践のためには、症状を評価する疾患活動性指標やバイオマーカー、内視鏡スコアなどの標準化と適正使用の啓蒙が必要である。このため、使用頻度が高まった新しい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。

現在の重点課題と考えているクローン病の小腸病変に対する検査方法の確立や小児炎症性腸疾患の診断基準作成に関しては、診断基準改訂プロジェクト委員を中心に次年度以降も引き続き検討予定である。

E. 結論

炎症性腸疾患の診断基準は、新規の診断機器やバイオマーカーの開発や普及などに伴い、遅滞なく改訂することが肝要である。本プロジェクトでは、毎年の診断基準改訂に加え、炎症性腸疾患の診断に関するトピックスや課題を追求していく予定である。そのような試みを継続し、より正確で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。小児発症の潰瘍性大腸炎、クローン病が増加している現状から考えると、小児における診断基準の確立は急務である。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. 平井 郁仁, 久能 宣昭, 阿部 光市. Crohn 病の診断と治療　最近の動向を含めて. Gastroenterol Endosc; 64: 1315-1325, 2022

2. 岸　昌廣, 平井郁仁. 潰瘍性大腸炎の診断と疾患活動性の評価. 医学と薬学; 79: 1451-1459, 2022

3. Imakiire S, Takedatsu H, Mitsuyama K, Hirai F, et al. Role of Serum Proteinase 3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in the Diagnosis, Evaluation of Disease Severity, and Clinical Course of Ulcerative Colitis. Gut Liver; 16: 92-100, 2022

4. 久能宣昭, 阿部光市, 平井郁仁ほか. Crohn 病における小腸粘膜治癒評価の意義-X 線の立場から. 胃と腸; 57: 163-172, 2022

２.学会発表

1. 平井郁仁. 本邦の treat to target 確立を目指して. 第 19 回日本消化管学会総会学術集会, 2023

2. 齋藤大祐、平井郁仁、久松理一. Linked color imaging による潰瘍性大腸炎内視鏡観察 ～組織所見を反映する内視鏡評価スケールの確立（SOUL Study）. 第 103 回日本消化器内視鏡学会総会, 2022

3. 武田輝之, 西俣伸亮, 平井郁仁, ほか. クローン病の小腸病変における小腸カプセル内視鏡と便中カルプロテクチンの相関. 第 119 回日本消化器病学会九州支部例会, 2022

4. 今給黎宗, 柴田 衛, 平井郁仁, ほか. 抗 TNF-α抗体製剤治療における Quantum Blue® Reader を用いた薬物モニタリングの有用性. 第 13 回日本炎症性腸疾患学会学術集会, 2022

5. 竹田津英稔, 今給黎 宗, 平井郁仁, ほか. 血清プロテイナーゼ - 3 抗好中球細胞質抗体（PR3-ANCA）は潰瘍性大腸炎の診断および治療経過予測に有用である. 第 118 回日本消化器病学会九州支部例会, 2022

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