

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（令和2年度～令和元4年度）

潰瘍性大腸炎とクローン病の診断基準改訂プロジェクト

診療の現状に基づいた現行診断基準の改訂－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. 潰瘍性大腸炎診断基準改訂作業を令和2年度～令和4年度の年度毎に行ってきた。最新の診断基準は、2023年3月改訂分である（別紙に全文を掲載）。2. クローン病診断基準の改訂作業を令和2年度～令和4年度の年度毎に行ってきた。最新の診断基準は、2023年3月改訂分である（別紙に全文を掲載）。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訂、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の検討、小児の診断基準作成などに取り組んできた。炎症性腸疾患の疾患活動性指標集はプロジェクトの成果として2020年度に発刊した。さらにこの指標集を英文化し、2022年に公開した。4. 長期経過例の増加に伴い潰瘍性大腸炎、クローン病ともに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。

今後の課題は、①早期診断や診断精度の向上に寄与する潰瘍性大腸炎およびクローン病の診断基準の改訂、②潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療指針やガイドラインを有効に活用する上での診断基準・重症度分類の適正化、③小児診断基準の確立、などがあげられる。診断基準・重症度分類は、疾患の取り扱いの根幹に関わるものであり、今後も研究班での継続した検討、意見集約および広報が望まれる。

A. 研究目的

本プロジェクト研究は潰瘍性大腸炎とクローン病の診断基準を臨床的あるいは病理組織学的に検討し、その結果に応じて改訂することを目的とする。炎症性腸疾患の診療は日進月歩であり、新たに導入（保険承認）されたバイオマーカーや診断機器を反映させて基本的には毎年度改訂を行っていくことが望ましいと考えている。

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している。

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している。

3. その他の診断基準・重症度分類に関する検討事項

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、新たな指標の追加や指標の使用頻度などの検討を行った。

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。このため、診断基準改訂プロジェクト委員会を中心にカプセル内視鏡を用いたクローン病診断体系について検討した。また、小腸カプセルによるモニタリングのあり方についての検討を行ってきた。

③ 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。

#### 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、主に潰瘍性大腸炎関連腫瘍 (Ulcerative colitis associated neoplasm, UCAN) に対する検討を行っている。

(倫理面への配慮)

研究方法1、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や専門家によるコンセンサス形成が主体であるので倫理的問題はない。3-①は文献検索によるレビューを基にした研究であり、倫理的配慮は不要である。その他の各個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、年度毎に改訂を行ってきた。この3年間における主な改訂点は、以下のごとくである。

- ・潰瘍性大腸炎の診断手順のフローチャートを改変した。
- ・鑑別を要する疾患として家族性地中海熱を追記した。
- ・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。
- ・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)

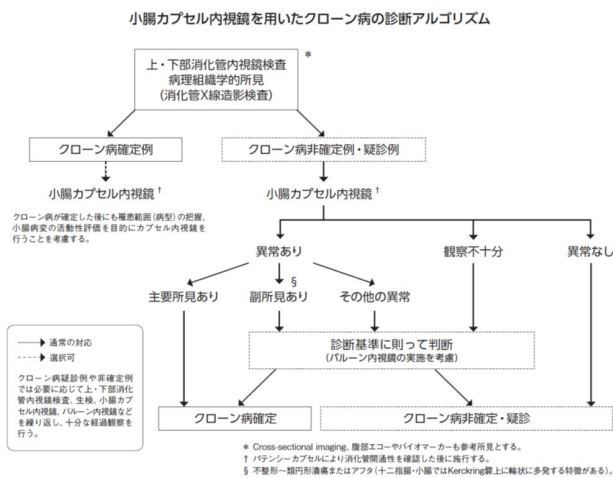
② ステロイド依存例  
(適正なステロイドの漸減中の再燃、あるいは中止後の易再燃)

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。

2. クローン病診断基準を改め、年度毎に改訂を行ってきた。この3年間における主な改訂点は、以下のごとくである。

- ・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疾患として追記した。
- ・病型分類をモントリオール分類に従って修正・追記した。
- ・クローン病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。
- ・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。

・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（下図）を作成した。



### 3. その他の診断基準・重症度分類に関する検討事項

#### 3-①

「炎症性腸疾患の疾患活動性指標集」を改訂し、改訂第二版として令和2年3月に発刊した。さらに、改訂第二版を基に英語版を作成した。「A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation」のタイトルで、令和3年3月2日にJournal of Gastroenterology誌の電子版として公開した。

#### 3-②

「クローン病術後再発に関するカプセル内視鏡評価の意義に関する検討」、「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」の2つの各個研究が進行中である。

#### 3-③

令和4年度の潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針に「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。

#### 4

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)の追加検討(Navigator 2)」の各個研究が進行中である。

### D. 考察

1. 現行の潰瘍性大腸炎診断基準は特に運用上の問題点はなく、この3年間においてA. 臨床症状、B. ①内視鏡検査、②注腸X線検査およびC. 生検組織学的検査の主要項目に変更・修正は行っていない。しかしながら、新たな疾患概念として家族性地中海熱の腸病変が注目されており、鑑別すべき疾患として加えた。また、便中カルプロテクチンやロイシンリッチα2グリコプロテイン

(LRG)など新規のバイオマーカーによる活動性・重症度の判定が可能になり、保険承認による使用方法を基に追記・修正を行った。従来ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎の定義はステロイド大量静注を意識した記載で、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とされていた。外来での経口ステロイドが汎用されている現状とそぐわず、治療指針でのステロイド抵抗例との整合性を考えて、上記に修正した。

2. 現行のクローン病診断基準は特に運用上の問題点はなく、この3年間において主要所見および副所見の項目に変更・修正は行っていない。しかしながら、細かい語句の修正や追記、さらに診断手順のフローチャートに必要な事項を追記した。また、鑑別疾患に家族性地中海熱および原因遺伝子が特定され診断基準が作成された非特異的多発性小腸潰瘍症を追加した。また、カプセル内視鏡が汎用されていることから、早期の診断を容易にする目的でカプセル内視鏡を用いたクローン病診断アルゴリズムを作成した。

## 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。また、重症度基準は、治療方法の選択に直結するため、診療の現状に配慮し、治療指針やガイドラインの記載内容にも有用な基準である必要がある。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。また、長期罹患患者の増加に伴い増加し続ける癌の有効なサーベイランス方法の確立も急務である。以上を本プロジェクトの主軸として次年度からのプロジェクトを進めていきたい。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol.*; 57(4):246-266,2022.

2. Imakiire S, Takedatsu H, Mitsuyama K, Sakisaka H, Tsuruta K, Morita M, Kuno N, Abe K, Funakoshi S, Ishibashi H, Yoshioka S, Torimura T, Hirai F. Role of Serum Proteinase 3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in the Diagnosis, Evaluation of Disease Severity, and Clinical Course of Ulcerative Colitis. *Gut Liver.* 16(1): 92-100,2022.

3. Shinzaki S, Matsuoka K, Tanaka H, Takeshima F, Kato S, Torisu T, Ohta Y,

Watanabe K, Nakamura S, Yoshimura N, Kobayashi T, Shiotani A, Hirai F, Hiraoka S, Watanabe M, Matsuura M, Nishimoto S, Mizuno S, Iijima H, Takehara T, Naka T, Kanai T, Matsumoto T. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a potential biomarker to monitor disease activity in inflammatory bowel disease receiving adalimumab: PLANET study. *J Gastroenterol.* 56(6): 560-569,2021.

4. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 56(5):489-526,2021.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 向坂秀人, 久能宣昭, 阿部光市, 船越禎広, 石橋英樹, 平井郁仁. 潰瘍性大腸炎の内視鏡診断と鑑別疾患 正確な診断と状況判断に必要な所見を逃さない. *消化器内科* 4(6) : 15-25, 2022.

9. 久能宣昭, 阿部光市, 船越禎広, 石橋英樹, 平

井郁仁. 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(2): 163-172, 2022.

10. 中村正直、渡辺憲治、大宮直木、平井郁仁、大森鉄平、徳原大介、中路幸之助、能田貞治、江崎幹宏、鮫島由規則、後藤秀実、寺野 彰、田尻久雄、松井敏幸. 本邦における小腸狭窄が疑われた患者に対するタグ非搭載 パテンシーカプセル検査の全国多施設前向き調査. Gastroenterol Endosc. 63(10): 2242-2252, 2021.

11. 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.

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

13. 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、畑 啓介、二見喜太郎、味岡洋一、田邊 寛、岩下明德. 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. 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 年 2 月 3 日-4 日

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 年 5 月 13 日-15 日

3. Imakiire S, Yi-Ling Ko, Shibata M, Nomaru R, Yamashita T, Yasuda H, Sakisaka H, Matsuoka S, Kuno N, Abe K, Ishibashi H,

Funakoshi S, Ishida Y, Ashizuka S, Hirai F. Prospective Study of Predictive Factors of Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease Undergoing Anti-TNF- $\alpha$  Antibody Therapy. The 10th Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis(AOCC) (Web 開催) 2022 年 6 月 16 日-18 日

4. 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 年 6 月 24 日-25 日

5. 今給黎 宗、柴田 衛、平井郁仁、ほか. 抗 TNF- $\alpha$  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 年 11 月 25-26 日

6. 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 年 12 月 3 日-4 日

7. 吉岡慎一郎、水落建輝、荒木俊博、鶴田耕三、森田 俊、吉村哲広、桑木光太郎、竹田津英稔、江崎幹宏、平井郁仁、光山慶一. 新規バイオマーカー ACP353/PR3ANCA の成人及び小児 IBD 診断における有用性: 多施設共同研究. 第 12 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 (東京) 2021 年 11 月 26 日-27 日

8. 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

9. 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

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