

博士論文

潰瘍性大腸炎の短期・長期術後合併症
に関する検討

岡田 聡

潰瘍性大腸炎の短期・長期術後合併症
に関する検討

東京大学大学院医学系研究科

平成 28 年 4 月入学

医学博士課程 外科学専攻

指導教員 石原聡一郎教授

岡田 聡

目次

目次.....	1
略語一覧.....	3
要旨.....	4
序文.....	5
第1章 Stoma outlet obstruction の臨床的特徴及び治療に関する検討	
1-1 背景と目的.....	16
1-2 対象と方法.....	17
1-3 結果.....	22
1-4 考察.....	36
1-5 小括.....	40
第2章 回腸囊炎及びUC 関連大腸癌発生のリスク因子となるSNPs の解析	
2-1 背景と目的.....	42
2-2 対象と方法.....	44
2-3 結果.....	53
2-4 考察.....	66

2-5 小括.....	72
結論.....	73
謝辭.....	74
引用文献.....	75

略語一覽

BMI: body mass index

CD: crohn's disease

Hb: hemoglobin

HGD: high-grade dysplasia

IAA: ileo-anal anastomosis

IACA: ileo-anal canal anastomosis

IBD: inflammatory bowel disease

IL-1 β : Interleukin-1 β

IPAA: ileal pouch-anal anastomosis

IRA: ileo-rectal anastomosis

QOL: quality of life

RCT: randomized controlled trial

SNPs: single nucleotide polymorphisms

SOO: stoma outlet obstruction

UC: ulcerative colitis

要旨

本研究では、潰瘍性大腸炎の短期・長期術後合併症に関して検討を行った。第1章では、大腸手術後の stoma outlet obstruction(SOO)の発生頻度、リスク因子に関して解析を行った。Loop ileostomy は独立した有意な SOO のリスク因子であり、直腸癌に対する手術よりも潰瘍性大腸炎(UC)に対する回腸嚢手術時に多いことが明らかとなった。第2章では、日本人の UC 術後の回腸嚢炎発症、UC 関連大腸癌発生のリスク因子の解析を行った。*IL1B* (rs1143627 TT) と術前腸管外合併症がそれぞれ独立した回腸嚢炎のリスク因子であることが明らかになった。

序文

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) の一つである潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) は、主として大腸粘膜にびまん性非特異性炎症を起こす原因不明の疾患である。本邦での潰瘍性大腸炎 (UC) の罹患数は増加の一途にあり[1]、疫学調査では、UC の患者数は平成 26 年度に推計 219,685 人であり、人口 10 万人あたり 172 人程度であった[2]。

UC の特徴的な臨床症状は、持続性または反復性の粘血便、下痢、腹痛であり、病変の進展範囲や経過などにより下記のように分類される[3]。

- 1) 病変の拡がりによる病型分類：全大腸炎、左側大腸炎、直腸炎、右側あるいは区域性大腸炎。
- 2) 病期の分類：活動期、寛解期。
- 3) 臨床的重症度による分類：軽症、中等症、重症、激症。
- 4) 臨床経過による分類：再燃寛解型、慢性持続型、急性激症型、初回発作型。

UC の原因は未だ解明されていないが、近年の研究から、遺伝的素因に環境因子(食事、喫煙、衛生環境など)が加わり、腸内細菌に対する異常な免疫応答が引き起こされる、多因子疾患であると考えられている[4]。

UC の治療の基本は内科的治療であるが、内科治療抵抗例や癌化例に対しては、外科的治療が必要となる。内科的治療に関しては、重症度や罹患範囲、病気の活動性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。軽症例に対しては、直腸炎型の場合は 5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA 製剤)の経口剤や局所製剤による寛解導入治療を行う。左側大腸炎型・全大腸炎型の中で左側大腸に炎症が強い場合は、5-ASA 製剤の使用に加えてステロイド注腸やブデゾニド注腸フォーム剤の使用が有効なことがある。症状の改善が見られた場合はステロイド製剤を漸減中止し、5-ASA 製剤の投与による寛解維持療法を継続する。中等症に対しては、軽症例に対する治療に加えてステロイドの経口製剤を用いる。効果が得られない場合およびステロイドの減量に伴って症状の増悪または再燃がみられるステロイド依存例に対しては、免疫調節薬であるアザチオプリンや 6-MP を併用する。免疫調節薬の効果不十分あるいは不耐例に対しては、タクロリムスの経口投与、血球成分除去療法、抗 TNF α 抗体製剤、トファシチニブ経口投与、ベドリズマブ点滴静注も考慮する。重症例および劇症例に対しては、ステロイドの点滴静注を行い、効果が得られた場合は漸減する。しかし、効果が得られなかった場合、シクロスポリンの持続静注、タクロリムスの経口投与、血球成分除去療法、抗 TNF α 抗体製剤、トファシチニブ経口投与、ベドリズマブ点滴静注のいずれかの治療を行う[3]。

近年の内科的治療の進歩は目覚ましいが外科治療が必要な症例も依然として存在する。実際、2018 年に UC の治療薬として新たに承認されたトファシチニブ経口投与は、投与開始後 8 週時点での寛解率が 16.6 - 18.5%[5]、ベドリズマブ点滴静注は、投与開始後 6

週時点での寛解率が 16.9%[6]であり、治療効果が得られない内科治療抵抗例(重症例、難治例)や癌化例に対しては、厚生労働省の UC に対する外科治療指針[3]に示されているように外科手術が必要である(表 1)。1990 年に UC 症例の 28%が外科手術を必要としたと報告されている[7]。2000 年代以降も全 UC 症例の 7.6 - 8.9%の症例が外科手術を行ったと報告されている[8,9]。生物学的製剤の導入に伴い手術率は低下してきているが、外科手術が必要となる症例が存在する。

表 1. 潰瘍性大腸炎における手術の適応（文献[3]より改変引用）

絶対適応

- ①大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
- ②重症型、劇症型で強力な内科治療が無効な例
- ③大腸癌 および high-grade dysplasia

相対適応

- ①難治例:内科的治療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、
内科的治療で重症の副作用が発現、または発現する可能性が高い例
 - ②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
 - ③大腸合併症:狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例
-

QOL, quality of life

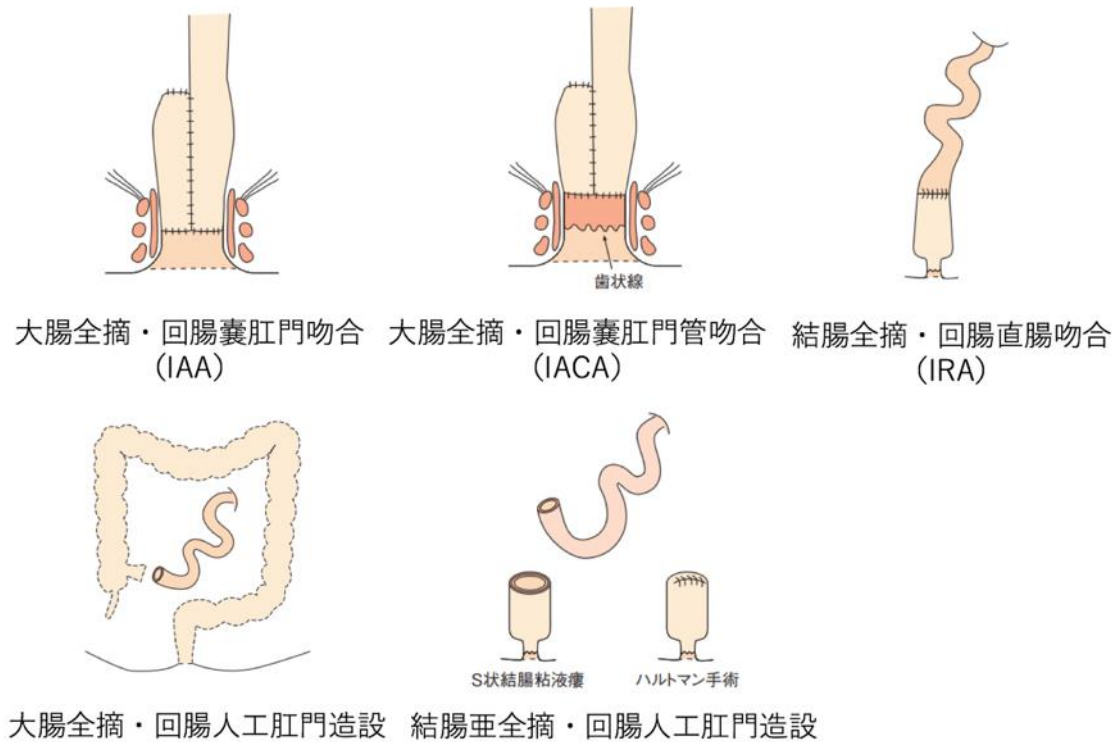


図1: 潰瘍性大腸炎に対する主な術式

出典:「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)平成 29 年度総括・分担研究報告書

厚生労働省の UC 治療指針によると、UC に対する手術術式は 5 種類示されており、時代的な変遷がみられる(図 1)。現在多くの症例で標準術式とされているものは、最終的に回腸嚢を作成する術式である。1970 年代までは、結腸・直腸を全摘し、回腸永久人工肛門にする、大腸全摘・回腸人工肛門造設術が主に行われており、直腸の炎症が軽度である症例には、結腸全摘を行い回腸と直腸吻合を行う、回腸直腸吻合術 (ileo-rectal anastomosis; IRA) が選択されていた[10]。しかし永久人工肛門と術後の残存直腸の炎症の再燃や癌化を回避する目的で、1978 年に Parks ら[11]が全大腸を切除し、回腸嚢を作り肛門(管)と吻

合する、大腸全摘及び回腸囊肛門(管)吻合(ileal pouch-anal anastomosis; IPAA)を考案し、報告した。Parksらの回腸囊はS型回腸囊であったが、のちに宇都宮ら[12]によってJ型回腸囊として改良され、現在は標準術式として多くの施設でJ型回腸囊によるIPAAが施行されている[13]。IPAAには、肛門管内の粘膜を抜去し、回腸囊と肛門を手縫い吻合する回腸囊肛門吻合(ileo-anal anastomosis; IAA)と、肛門管内の粘膜を温存し、回腸囊と肛門管を器械吻合する回腸囊肛門管吻合(ileo-anal canal anastomosis; IACA)の2種類の方法がある。

IPAAを行う際は、患者の全身状態などにより一期手術を行う場合と分割手術を行う場合がある(図2)。何期に分けて手術を行うかは、重症度や患者の全身状態、術前の内科的治療などによって決定される[14]。一部の専門施設においては、人工肛門を造設しないで一期的にIPAAを施行することを推奨する報告[15,16]もみられるようになってきているが、その適応となる症例は限定的である。二期手術は、一期目にIPAA+回腸人工肛門造設、二期目に人工肛門閉鎖を行う方法と、一期目に結腸垂全摘、二期目に残存直腸切除・IPAAを行う、modified 2 stage IPAAという方法がある[17]。緊急手術症例などの全身状態不良例の場合、縫合不全などの術後合併症のリスクが高いことが報告されており[18,19]、三期に分けた手術が行われる。一期目に結腸垂全摘+回腸人工肛門造設+S状結腸粘液瘻造設、二期目にIPAA+回腸人工肛門造設、三期目に人工肛門閉鎖が行われることが多い。結腸垂全摘は、回腸人工肛門とS状結腸粘液瘻を腹壁に挙上するため、腹腔内に吻合がなく、縫合不全の危険を回避できるという利点がある。

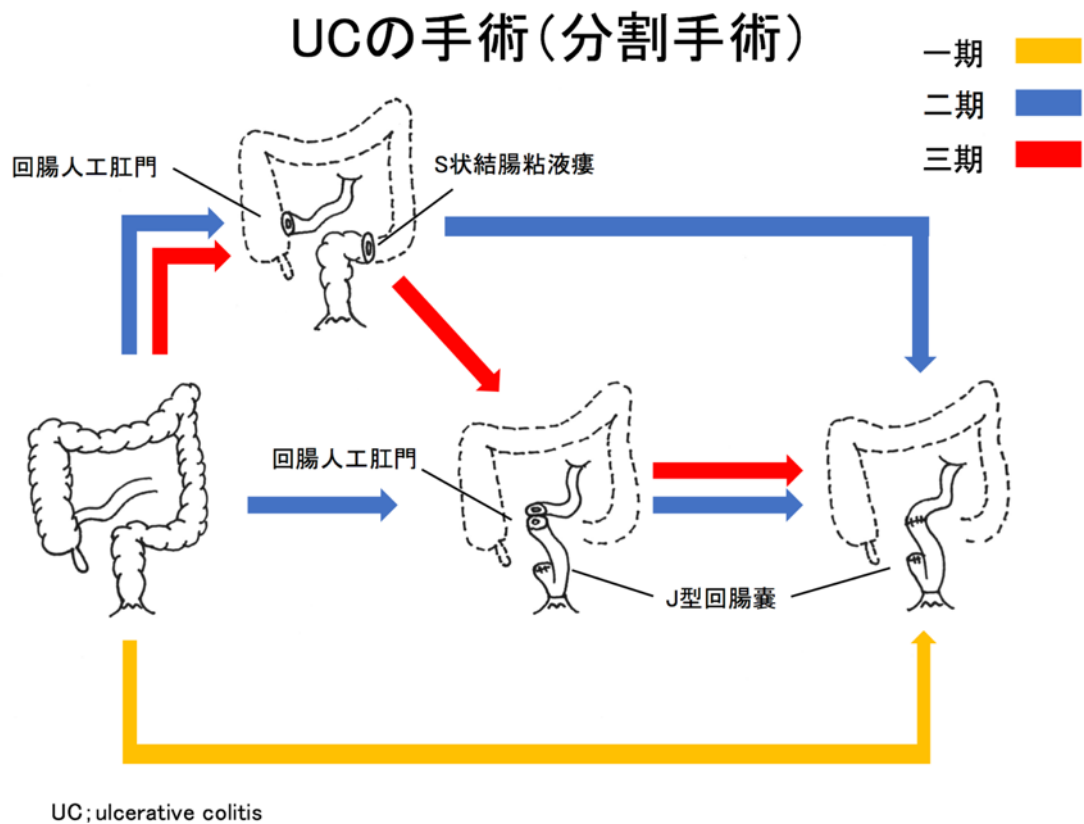


図 2: UC の分割手術の流れ

重症度や患者の全身状態、術前の内科的治療の内容によって一期から三期に分けて外科治療が選択される。

UC に対する手術の術後短期合併症としては、腸閉塞、創感染、縫合不全、出血などが挙げられる[20,21]。いずれも発生すると患者の QOL は下がり、重篤な経過を辿ることも少なくない。また術後長期合併症として、腸閉塞、回腸囊炎、回腸囊機能不全、術後の発癌などが挙げられる。IPAA 術後の 3707 例の術後合併症の検討で、Fazio VW らは UC 術後に腸閉塞が 20.4%、回腸囊炎は 35.9% 発症したという報告をしており、共に術後の大きな問題となっている[20]。そこで本研究では UC 術後の合併症として、特に術後腸閉塞と回腸囊炎に焦点をあてることとした。

UC に対する IPAA 術後の腸閉塞の頻度は、既報では 8.7–23% と報告されている[22–29]。複数の既報では、IPAA に伴う一時的回腸人工肛門造設後の、腸閉塞の最も起こりやすい場所は、人工肛門の腹壁挙上部位近傍であったと報告されている[22,23]。この人工肛門の腹壁挙上部位が閉塞起点となって起こる腸閉塞のことを、**stoma outlet obstruction (SOO)** といい、治療法が異なることから通常の腸閉塞と区別されることが多い[30]。SOO に関しては、1972 年に JK Ritchie らが UC 術後の腸閉塞を検討し、**ileostomy** に原因があり再造設を要した症例が 236 例中 9 例(3.5%) にみられたと報告しており、これが調べた限りでは初めて SOO という病態を報告したものである[31]。実際に **stoma outlet obstruction** という用語を初めて用いたのは、1997 年の Oliveira L らで、**loop ileostomy** 造設後の合併症として 2 例を報告し、1 例においては人工肛門からの減圧が治療として有効であったと述べている[30]。UC 術後症例においては、2008 年に松岡らが、UC 患者のストーマ関連合併症の一つとして SOO の頻度が 7.0% であったと報告した[32]。それ以外には SOO が

ileostomy の癒着と捻れが原因で発症したという 4 例の症例報告[33] があるものの、これまで SOO に関する報告は少ない。

SOO は腸閉塞のひとつであるが、他の腸閉塞と治療法が異なる。一般的に術後の麻痺性腸閉塞などに対する治療は、経鼻イレウス管や経鼻胃管による腸管減圧が行われることが多い。一方で SOO は人工肛門からの減圧が有効であり、経鼻からの減圧では改善しない場合もある。したがってその治療にあたっては SOO という疾患の存在を認識することが重要となる。そこで本論文では、まず第 1 章において、SOO の頻度、リスク因子、経過及び治療について明らかにすることを目的とした。

回腸嚢炎は、IPAA 術後の回腸嚢に非特異的炎症をきたす疾患である。原因は不明であるが、多くは UC 術後に発症し、家族性大腸腺腫症術後の発症は少ないことにより、UC の発症機序との関連が推察されている[34]。回腸嚢炎の診断は、排便回数の増加、血便、便秘切迫または腹痛、発熱などに加えて、内視鏡所見が重要とされている[35]。1994 年に臨床症状、内視鏡所見、病理組織所見の 3 項目からなる Pouchitis Disease Activity Index(PDAI) [36]が報告され、用いられてきた。しかし、病理組織所見によるスコア決定を待つために回腸嚢炎の診断が遅れるという課題があり、病理組織所見を除いても回腸嚢炎の診断精度に問題がなかったことから、現在では病理組織所見を除いた modified PDAI が汎用されている[37]。UC 術後の長期合併症の一つである回腸嚢炎を発症すると患者の QOL は著しく下がる[38]。また、重症回腸嚢炎を発症した症例や難治性の瘻孔などの肛門病変ができた症例では、人工肛門の再造設が必要となることも多い[39]。欧米からは、IBD の疾

患感受性遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms: SNPs) が、回腸囊炎のリスク因子になっているという報告がある[40,41]。ところが、IBD はその頻度や病型などにおいて人種差が大きいことが疫学的に知られており、欧米人のリスク SNPs が必ずしも日本人には当てはまらないことも知られている[42,43]。現時点では、日本人における回腸囊炎発症のリスク因子となる SNPs の報告はない。

UC 患者の臨床経過におけるもうひとつの問題点として、長期罹患に伴う発癌リスクの増大が挙げられる[44]。本邦においても UC の手術症例における大腸癌合併例の割合が増加してきている[45]。したがって、発癌の高リスク群を選別することが重要視されており、European Crohn's Colitis Organization のガイドラインでは、UC 関連大腸癌のリスク因子として、狭窄病変の存在、dysplasia の既往、病変範囲、炎症の重症度、大腸癌の家族歴、原発性硬化性胆管炎の併存が挙げられている[46]。しかしこの中にリスク因子となる SNPs は含まれていない。海外からは、複数の SNPs が UC 関連大腸癌のリスク因子であることが報告されているが[47]、現時点では、日本人における UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNPs の報告はない。そこで本論文では、第 2 章において回腸囊炎発生及び UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNPs を明らかにすることを目的とした。

第 1 章

Stoma outlet obstruction の臨床的特徴及び治療に関する検討

1-1 背景と目的

UC に対する手術として、現在では IPAA が標準術式であるが、縫合不全を回避する目的で、前述のように一時的人工肛門造設を行うことが多い。しかしながら、人工肛門に関連した合併症が起こることもあり、中でも SOO は、IPAA 術後のみでなく、直腸癌に対する人工肛門造設造設術後にも発症することが報告されている。本邦から宗像らが、直腸癌の手術の際の一時的 ileostomy 造設後の SOO の頻度は 58 例中 6 例(10.3%)であったと報告している[48]。UC、直腸癌のそれぞれにおいて SOO のケースシリーズは散見されるが、SOO の頻度や、リスク因子を解析した報告は少ない。

そこで、第 1 章では、直腸癌または UC に対し人工肛門造設した症例を対象として、SOO の発生頻度とリスク因子を明らかにすることを目的とした。

1-2 対象と方法

【対象症例】

2012年1月から2017年3月の期間に、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科においてUCまたは直腸癌に対して手術を行った際、人工肛門造設を行った345例を対象とした。

【人工肛門造設の適応】

直腸癌に対する人工肛門造設の適応は、最終的には術者判断ではあるが、主に低位の吻合症例、吻合後のエアリーク試験陽性症例、吻合時のリングが不完全な症例、全身状態不良(American Society of Anesthesiologists スコア 3-4)の症例などであった。UCに対する人工肛門造設の適応は、全身状態不良の症例に対しては結腸亜全摘術と一時的回腸人工肛門造設が行われ、低位の吻合となるIPAAでは一部の症例を除いてほとんどの症例で一時的回腸人工肛門造設が行われていた。

【SOOの定義、診断】

本検討におけるSOOの定義は、術後腸閉塞を発症した症例で、CT(computed tomography)画像による診断で、人工肛門の腹壁挙上部位の口側の拡張を認め、挙上部位に閉塞起点がみられるものとした。典型的なCT画像を、図3に示す。回腸人工肛門の輸入脚(口側腸管)の、口側腸管の拡張および腹壁挙上部位での急峻な口径狭小化を認める。

SOO の典型的な症状は、嘔気、嘔吐、腹痛であるが、それらの症状は術後早期の麻痺性イレウスや癒着性イレウスの症状と類似している。症状や X 線画像のみで SOO の診断を行うことは困難であり、SOO の診断には CT 検査が必須である。そこで本研究では、解析期間を電子カルテ上で CT 画像による SOO の診断が可能な 2012 - 2017 年とした。術後フォローアップが 2 ヶ月未満の症例や、家族性大腸腺腫症症例は対象から除外した。

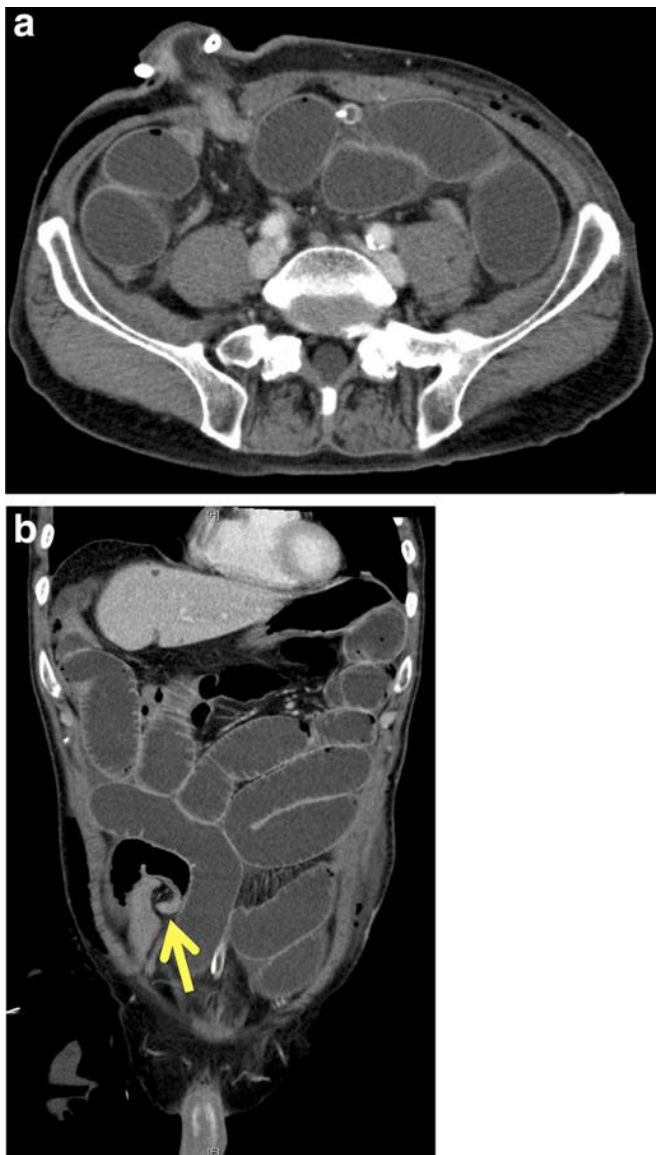


図 3: stoma outlet obstruction の CT 画像 文献[52]から転載

(a) 体軸断面 (b) 冠状断面: 人工肛門の輸入脚(口側腸管)の、腹壁挙上部位での急峻な口径狭小化と、口側腸管の拡張を認める。

【方法】

まず診療録より後方視的に情報を収集し、腸閉塞を発症した症例は全て CT 画像を見返し、前述の定義に従い SOO の診断を行った。次に SOO のリスク因子となる臨床病理学的因子を解析した。臨床病理学的因子は、年齢、性別、人工肛門造設部位 (ileostomy vs. colostomy)、造設方法 (loop vs. end)、手術方法 (開腹 vs. 腹腔鏡)、術式 (IPAA、結腸垂全摘術、低位前方切除術、腹会陰式直腸切断術、ハルトマン手術、その他)、既往歴 (心血管系疾患、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、糖尿病、虫垂切除歴)、BMI (body mass index)、血清ヘモグロビン値 (Hb 値)とした。臨床病理学的因子は、既報で腸閉塞のリスク因子として報告されている心血管系疾患[24]、BMI[49]、性別[25]、年齢[33]を含めた。また虫垂切除歴は、既報[24,50]で腸閉塞のリスク因子を検討する際、解析されることが多い因子であったため、本論文でも解析対象とした。既往歴 (心血管系疾患、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、糖尿病) は、術前の精密検査の時点で各疾患の診断基準に則り診断されていたものを、診療録より後方視的に抽出した。SOO のリスク因子は、人工肛門造設を行った 345 症例において解析したのち、UC 症例 44 例と直腸癌症例 301 例のそれぞれにおいて解析した。最後に SOO に対する治療及び経過について検討した。検討項目は、SOO の発生時期、SOO に対する治療方法、治療後の経過、術後在院日数、術後のフォローアップ期間とした。

【統計学的解析】

全ての統計学的解析には The EZR (Easy R) program in the free R software environment (<https://www.R-project.org/>)[51] を使用した。カテゴリー変数は「数(%)」で記載し、単変量解析には Pearson's chi-squared 検定あるいは Fisher の検定を用いた。多変量解析はロジスティック回帰分析を用いた。連続変数は「平均(範囲)」で記載し比較には t 検定を用いた。p 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

【倫理】

本研究は東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受けて施行した(審査番号 3252- (8))。

1-3 結果

【患者背景】

はじめに、解析の対象となった 345 例の患者背景を表 2 に示す。疾患の内訳は直腸癌が 301 例(87.2%)、UC が 44 例(12.8%) であった。UC に併発した癌の症例は UC 症例に含めた。人工肛門の種類は 225 例(65.2%) が ileostomy で、120 例(34.8%) が colostomy であった。また 255 例(73.9%) が loop ストーマで、90 例(26.1%) が end ストーマであった。手術方法は 345 例中 286 例(82.9%) が腹腔鏡手術であった。性別は男性が 345 例中 236 例(68.4%) と多かった。平均フォローアップ期間は 29.9 カ月 [範囲: 2.2 - 88.6 カ月] であった。

表 2: 人工肛門造設症例の臨床的因子

因子		N = 345
年齢	平均値 ± 標準偏差	62.6 ± 13.3
性別	男性	236 (68.4%)
	女性	109 (31.6%)
疾患	直腸癌	301 (87.2%)
	潰瘍性大腸炎	44 (12.8%)
BMI (kg/m ²)	平均 [範囲]	22.6 [13.8–40.3]
Hb (g/dL)	平均 [範囲]	12.7 [5.7–22.9]
既往歴	虫垂炎手術歴	48 (13.9%)
	心血管系疾患	13 (3.8%)
	慢性閉塞性肺疾患	17 (4.9%)
	糖尿病	39 (11.3%)
	高血圧	110 (31.9%)
ストーマの種類	Loop ileostomy	207 (60.0%)
	End ileostomy	18 (5.2%)
	Loop colostomy	48 (13.9%)
	End colostomy	72 (20.9%)
手術方法	腹腔鏡	286 (82.9%)
	開腹	59 (17.1%)
術式	IPAA	26 (7.5%)
	結腸垂全摘術	15 (4.3%)
	低位前方切除術	131 (38.0%)
	括約筋間直腸切除術	63 (18.3%)
	高位前方切除術	8 (2.3%)
	腹会陰式直腸切断術	54 (15.7%)
	ハルトマン手術	16 (4.6%)
	その他	32 (9.3%)

BMI, body mass index; Hb, 血清ヘモグロビン; IPAA, ileal pouch-anal anastomosis; SOO, stoma outlet obstruction:

【SOO の発生率及びリスク因子】

全ストーマ造設症例における SOO の発生率は 345 例中 29 例(8.4%) であった。SOO に対するリスク因子の単変量解析の結果を表 3 に示す。臨床病理学的因子の中で SOO 発症の有意なリスク因子であったのは、①loop ileostomy (オッズ比 6.46, 95%信頼区間 1.92–21.80, $p < 0.001$)、②年齢 [SOO 発症症例(平均 56.4 歳± 標準偏差 15.5 歳) vs. SOO 非発症症例(平均 63.2 歳± 標準偏差 13.0 歳), $p = 0.01$]、③慢性閉塞性肺疾患 (オッズ比 3.73, 95%信頼区間 1.13–12.29, $p = 0.021$)、④UC (オッズ比 6.26, 95%信頼区間 2.74–14.29, $p < 0.001$) の 4 因子であった。次に臨床病理学的因子の中で、腸閉塞発症のリスク因子として報告のある因子を用いて多変量解析を行った。多変量解析の結果を表 4 に示す。UC (オッズ比 5.76, 95%信頼区間 1.99–16.71, $p = 0.001$) と loop ileostomy (オッズ比 10.13, 95%信頼区間 2.46–41.79, $p < 0.001$) が独立した有意な SOO 発症のリスク因子であった。

術式別に SOO の発生頻度を解析すると、IPAA は他の術式と比較して、有意に SOO が多かった($p < 0.001$)。IPAA が施行された 26 例中 11 例(42.3%)に SOO が発生した。一方で、腹会陰式直腸切断術後に SOO が発生した症例はなかった。IPAA は UC 症例に対して施行する。そのため SOO の原因が IPAA という術式なのか、UC という疾患なのかという疑問点が生じる。そこで疾患ごとに SOO の発生頻度を解析すると、SOO の発生率は、UC 症例では 44 例中 12 例(27.3%)、直腸癌症例では 301 例中 17 例(5.7%) であり、UC 症例に有意に多かった($p < 0.001$)。ストーマ造設部位別に SOO の発生頻度を解析すると、

ileostomy 造設後は 225 例中 27 例(12.0%)、colostomy 造設後は 120 例中 2 例(1.7%) であり、ileostomy 造設後に有意に多かった($p < 0.001$)。ストーマ造設方法別に SOO の発生頻度を解析すると、loop ストーマ造設後は 225 例中 27 例(10.6%)、end ストーマ造設後は 90 例中 2 例(2.2%) であり、loop ストーマ造設後に有意に多かった($p = 0.014$)。以上より、人工肛門造設後に SOO を発症した 29 例中 26 例(89.7%)が loop ileostomy 造設症例であった。

年齢に関しては、ROC(receiver-operating characteristic) 曲線を用いて、年齢のカットオフ値を 56 歳として、56 歳以上と 56 歳未満の 2 群に分けて検討した。その結果、SOO 発症症例(平均 56.4 歳 \pm 標準偏差 15.5 歳)は、SOO 非発症症例(平均 63.2 歳 \pm 標準偏差 13.0 歳)と比較して、平均年齢が有意に若かった($p = 0.01$)。既報では BMI 低値が、IPAA 後の SOO 発症のリスク因子であった[49]が、今回の我々の検討の結果では、有意なリスク因子ではなかった。

表 3: SOO のリスク因子の単変量解析 (UC 症例 + 直腸癌症例)

因子	SOO 発症なし N = 316 (91.6%)	SOO 発症あり N = 29 (8.4%)	オッズ比 [95%信頼区間]	p 値
年齢 平均値 ± 標準偏差	63.2 ± 13.0	56.4 ± 15.5	0.96 [0.94-0.99]	0.01
性別				
男性	215 (68%)	21 (72.4%)	1.23 [0.53-2.88]	0.63
女性	101 (32%)	8 (27.6%)		
BMI (kg/m ²) 平均 [範囲]	22.6 [13.8-40.3]	21.9 [15.5-27.7]		0.33
Hb (g/dL) 平均 [範囲]	12.7 [5.7-22.9]	12.6 [8.3-15.6]		0.83
既往歴				
虫垂炎手術歴	47 (14.9%)	1 (3.4%)		0.099
心血管系疾患	11 (3.5%)	2 (6.9%)	2.05 [0.43-9.75]	0.29
慢性閉塞性肺疾患	13 (4.1%)	4 (13.8%)	3.73 [1.13-12.29]	0.021
糖尿病	37 (11.7%)	2 (6.9%)	0.56 [0.12-2.45]	0.76
高血圧	99 (31.3%)	11 (37.9%)	1.34 [0.61-2.94]	0.47
疾患				
潰瘍性大腸炎	32 (10.1%)	12 (41.4%)	6.26 [2.74-14.29]	< 0.001
ストーマの種類				
Loop ileostomy	181 (57.3%)	26 (89.7%)	6.46 [1.92-21.80]	< 0.001
その他	135 (42.7%)	3 (10.3%)		
手術方法				
腹腔鏡	259 (82%)	27 (93.1%)	2.97 [0.69-12.85]	0.19
開腹	57 (18%)	2 (6.9%)		

BMI, body mass index; Hb, 血清ヘモグロビン; SOO, stoma outlet obstruction:

表 4: SOO のリスク因子の多変量解析 (UC 症例 + 直腸癌症例)

因子	SOO 発症なし N = 316 (91.6%)	SOO 発症あり N = 29 (8.4%)	オッズ比 [95%信頼区間]	p 値
年齢 平均値 ± 標準偏差	63.2 ± 13.0	56.4 ± 15.5	0.97 [0.94-1.02]	0.27
性別				
男性	215 (68%)	21 (72.4%)	1.38 [0.50-3.80]	0.54
女性	101 (32%)	8 (27.6%)		
BMI (kg/m ²) 平均 [範囲]	22.6 [13.8-40.3]	21.9 [15.5-27.7]	0.93 [0.83-1.06]	0.30
Hb (g/dL) 平均 [範囲]	12.7 [5.7-22.9]	12.6 [8.3-15.6]	0.86 [0.67-1.12]	0.26
既往歴				
虫垂炎手術歴	47 (14.9%)	1 (3.4%)	0.32 [0.04-2.62]	0.22
心血管系疾患	11 (3.5%)	2 (6.9%)	1.33 [0.17-10.53]	0.79
慢性閉塞性肺疾患	13 (4.1%)	4 (13.8%)	4.99 [0.99-25.18]	0.06
糖尿病	37 (11.7%)	2 (6.9%)	0.88 [0.18-4.47]	0.88
高血圧	99 (31.3%)	11 (37.9%)	2.40 [0.82-6.99]	0.11
疾患				
潰瘍性大腸炎	32 (10.1%)	12 (41.4%)	5.76 [1.99-16.71]	0.001
ストーマの種類				
Loop ileostomy	181 (57.3%)	26 (89.7%)	10.13 [2.46-41.79]	< 0.001
その他	135 (42.7%)	3 (10.3%)		
手術方法				
腹腔鏡	259 (82%)	27 (93.1%)	1.08 [0.18-6.23]	0.92
開腹	57 (18%)	2 (6.9%)		

BMI, body mass index; Hb, 血清ヘモグロビン; SOO, stoma outlet obstruction:

続いて、UC 症例 (N = 44) において SOO 発症のリスク因子の単変量解析を行った(表 5)。Loop ileostomy 造設症例の 27 例中 11 例(40.7%) が術後に SOO を発症しており、end ileostomy 造設症例の 17 例中 1 例(5.9%) と比較して、有意に SOO の発症が多かった (オッズ比 11.00, 95%信頼区間 1.27-95.50, $p = 0.015$)。また UC 症例においては、SOO 発症症例の術後在院日数は平均 40.3 日と、SOO 非発症症例の 24.2 日と比較して有意に長かった($p < 0.0001$)。ストーマ閉鎖までの期間は、SOO 発症症例は平均 155.1 日と SOO 非発症症例の 250.4 日と比較して有意に短かった($p < 0.0001$)。尚、SOO 発症症例のうち入院継続のまま人工肛門閉鎖を行った症例はなかった。

表 5:SOO のリスク因子の単変量解析(UC 症例)

因子	SOO 発症なし N = 32 (72.7%)	SOO 発症あり N = 12 (27.3%)	オッズ比 [95%信頼区間]	p 値
年齢 平均値± 標準偏差	51.3 ± 15.8	47.2 ± 15.7		0.43
性別				
男性	25 (78.1%)	10 (83.3%)	1.4 [0.24–7.93]	0.99
女性	7 (21.9%)	2 (16.7%)		
BMI (kg/m ²) 平均 [範囲]	21.8 [16.0–32.0]	22.2 [17.2–27.7]		0.78
Hb (g/dL) 平均 [範囲]	13.1 [8.8–16.9]	12.7 [10.1–14.9]		0.54
既往歴				
心血管系疾患	1 (3.1%)	1 (8.3%)	2.82 [0.16–49.01]	0.48
慢性閉塞性肺疾患	0 (0%)	2 (16.7%)		0.07
高血圧	6 (18.8%)	4 (33.3%)	2.17 [0.49–9.64]	0.3
ストーマの種類				
Loop ileostomy	16 (50%)	11 (91.7%)	11.0 [1.27–95.5]	0.015
End ileostomy	16 (50%)	1 (8.3%)		
手術方法				
腹腔鏡	30 (93.8%)	12 (100%)		0.99
開腹	2 (6.2%)	0 (0%)		

BMI, body mass index; Hb, 血清ヘモグロビン; SOO, stoma outlet obstruction:

最後に直腸癌症例 (N = 301)において SOO 発症のリスク因子の単変量解析を行った (表 6)。Loop ileostomy 造設症例の 180 例中 15 例(8.3%) が術後に SOO を発症しており、その他の 121 例中 2 例(1.6%) と比較して、有意に SOO の発症が多かった (オッズ比 5.41, 95%信頼区間 1.21–24.10, $p = 0.019$)。また直腸癌症例において、SOO 発症症例の術後在院日数は平均 32.3 日と、SOO 非発症症例の 23.4 日と比較して有意に長かった($p = 0.012$)。尚、SOO 発症症例のうち、1 例は SOO が改善しないため入院継続のまま人工肛門閉鎖を行った。

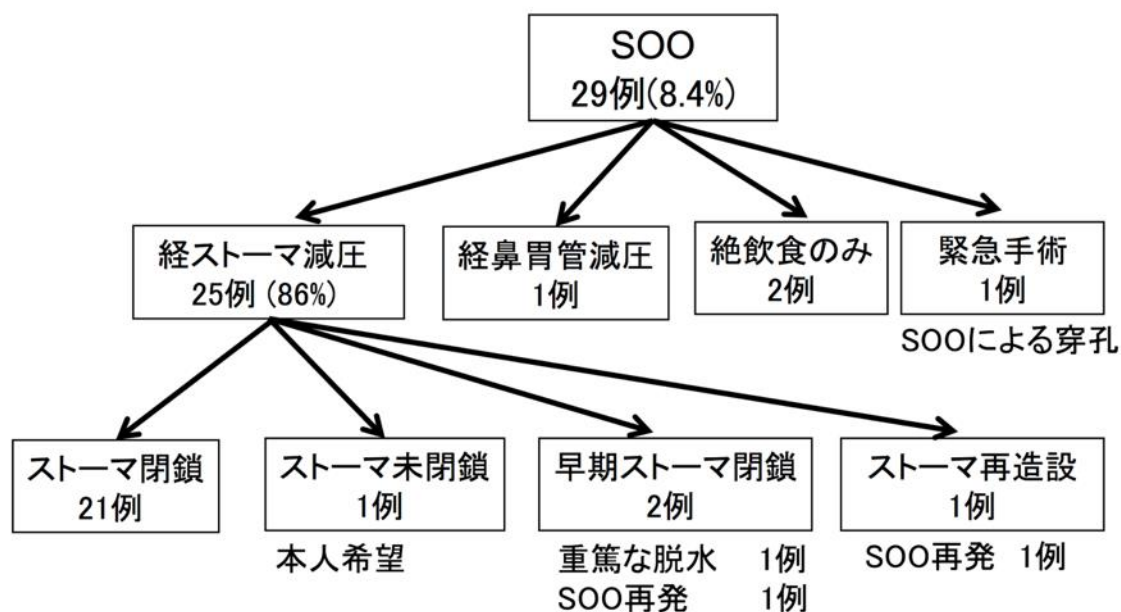
表 6:SOO のリスク因子の単変量解析(直腸癌症例)

因子	SOO 発症なし N = 284 (94.4%)	SOO 発症あり N = 17 (5.6%)	オッズ比 [95%信頼区間]	p 値
年齢 平均値 ± 標準偏差	64.5 ± 11.9	62.9 ± 12		0.59
性別				
男性	190 (66.9%)	11 (64.7%)	0.91 [0.33–2.53]	0.85
女性	94 (33.1%)	6 (35.3%)		
BMI (kg/m ²) 平均 [範囲]	22.7 [13.8–40.3]	21.7 [15.5–27.5]		0.3
Hb (g/dL) 平均 [範囲]	12.7 [5.7–22.9]	12.6 [8.3–15.6]		0.85
既往歴				
虫垂炎手術歴	47 (16.5%)	1 (5.9%)	0.32 [0.04–2.43]	0.49
心血管系疾患	10 (3.5%)	1 (5.9%)	1.71 [0.21–14.21]	0.48
慢性閉塞性肺疾患	13 (4.6%)	2 (11.8%)	2.80 [0.57–13.5]	0.2
糖尿病	37 (13%)	2 (11.8%)		0.99
高血圧	93 (32.7%)	7 (41.2%)		0.47
ストーマの種類				
Loop ileostomy	165 (58.1%)	15 (88.2%)	5.41 [1.21–24.10]	0.019
その他	119 (41.9%)	2 (11.8%)		
手術方法				
腹腔鏡	229 (80.6%)	15 (88.2%)	1.80 [0.40–8.11]	0.75
開腹	55 (19.4%)	2 (11.8%)		

BMI, body mass index; Hb, 血清ヘモグロビン; SOO, stoma outlet obstruction:

【SOO の治療と経過】

SOO に対する治療を図 4 に示す。SOO を発症した 29 例のうち 25 例 (86%) に対して人工肛門の腹壁挙上部位から口側腸管へのチューブ挿入による経ストーマ減圧を行った。25 症例のうち 22 症例 (88%) と大多数の症例が経ストーマ減圧のみで改善が得られ、再発も認めず予定通りに人工肛門閉鎖を行った。1 例は経ストーマ減圧にて一旦 SOO が改善したものの、減圧チューブの抜去後に SOO を再発し、人工肛門再造設を行った。2 例は SOO 改善後に当初予定していたより早期にストーマ閉鎖を行った。原因は、1 例は SOO の再発、もう 1 例は重篤な脱水であった。経ストーマ減圧以外の治療を行った 4 例のうち、1 例は経鼻胃管による腸管減圧、2 例は絶食のみによる保存的治療で改善を得た。1 例は SOO による通過障害のため口側腸管が穿孔し、腹膜炎を発症し、緊急手術で人工肛門再造設を行った。



SOO, stoma outlet obstruction

図 4: SOO に対する治療経過

SOO を発症した 29 例中 25 例(86.2%) に経ストーマ減圧を行った。25 例中 22 例(88%) は経ストーマ減圧のみで改善が得られ、再発も認めなかった。経ストーマ減圧にて一旦 SOO が改善したものの、減圧チューブの抜去後に SOO を再発し、人工肛門再造設を行った症例が 1 例あった。また SOO 改善後に、予定していたより早期にストーマ閉鎖を行った症例が 2 例あった。原因は 1 例は SOO 再発、もう 1 例は重篤な脱水であった。経ストーマ減圧以外の治療を行った 4 例のうち、1 例は経鼻胃管による腸管減圧、2 例は絶食のみによる保存的治療で改善を得た。1 例は SOO による通過障害のため口側腸管が穿孔し緊急手術で人工肛門再造設を行った。

SOO の原則的な治療である経ストーマ減圧[33,49]を図 5 に示す。ストーマの口側小腸にネラトンカテーテルを愛護的に挿入すると、腸液の排液が得られ、SOO が解除される。



図 5: 経ストーマ減圧

典型的な経ストーマ減圧では、loop ileostomy の口側小腸にネラトンカテーテルを愛護的に挿入すると、腸液の排液が大量に得られ、人工肛門の腹壁挙上部位が起点となった腸閉塞が解除される。一般的には十分な減圧がなされたのちに、ネラトンカテーテルは抜去され、追加の処置を要さないことが多い。

SOO の発症時期を図 6 に示す。SOO 発症時期の中央値は、人工肛門造設から 6 日[範囲; 3-41 日]であった。29 例中 22 例(75.9%) が、術後2週間以内に SOO を発症した。SOO の発生は、術直後より経口摂取を開始した後に多かった。術後フォローアップ期間の平均値は 29.9 カ月[範囲:2.2-88.6 カ月]であった。SOO を発症した 29 症例中 5 例(17.2%) が、その後の経過中に SOO 以外の腸閉塞を発症した。しかし、SOO 発症は術後の腸閉塞発症の有意なリスク因子ではなかった。

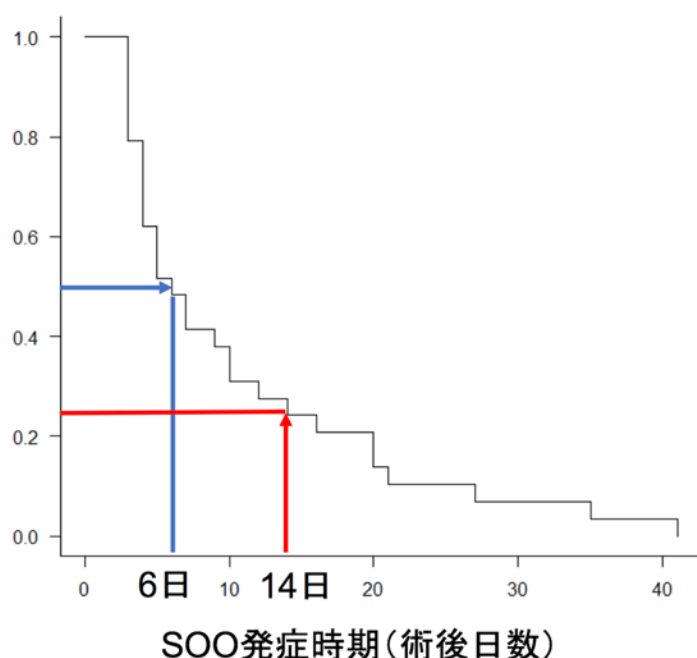


図 6: SOO の発症時期

SOO 発症時期の中央値は、人工肛門造設から 6 日[範囲; 3-41 日]であった。29 例中 22 例(75.9%) が、術後2週間以内に SOO を発症した。

1-4 考察

本研究は、大腸癌及び UC 術後合併症である stoma outlet obstruction (SOO) の、リスク因子、経過、治療に関して解析を行ったものである。多変量解析では UC (オッズ比 6.27, 95%信頼区間 2.36–16.65, $p < 0.001$) と loop ileostomy (オッズ比 6.90, 95%信頼区間 1.97–24.18, $p = 0.002$) が、独立した SOO のリスク因子であった。UC 症例における術後の SOO の発生率は 44 例中 12 例 (27.3%) であり、同時期に施行された直腸癌に対する一時的人工肛門造設症例の SOO の発生率は 301 例中 17 例 (5.6%) であり、UC 術後に高率に発生していた[52]。また UC 症例に限定した解析、直腸癌症例に限定した解析においてともに、単変量解析で loop ileostomy が SOO のリスク因子であった。

UC44 症例において術式別に SOO の発生頻度をみると、結腸垂全摘後に SOO を発症したのは、15 例中 1 例(16.7%) のみであったのに対し、IPAA 後は 26 例中 11 例(42.3%) であった。このことから、IPAA + ileostomy 造設という術式が、SOO 発症に関与していることが示唆された。SOO の発生頻度が UC 術後と直腸癌術後において著明な差があることの原因を考えると、IPAA の際に造設する一時的な ileostomy と、直腸癌手術の際に造設する一時的な ileostomy を比較すると、IPAA の際は、回腸末端の腸管を約30cm用いて回腸嚢を造設し、さらに回腸嚢と肛門(管)を吻合するため、回腸末端が肛門に固定され小腸間膜にテンションがかかる。一方で、直腸癌の際に造設する一時的な ileostomy は、元々の解剖学的位置である回盲部に造設されるため、小腸間膜にかかるテンションが少な

い。水島らも、IPAA 術後の腸閉塞のリスク因子の検討で、回腸嚢と ileostomy との距離が 30cm 未満の症例において有意に腸閉塞が多いことを報告しており[26]、IPAA という術式により小腸間膜にテンションがかかることが、SOO の発症機序に関与していると考えられる。

UC 症例の IPAA 術後は腸閉塞発症のリスクが高いことが報告されている[23,29,53]。しかし、これらの報告は治療法の異なる SOO とその他の腸閉塞を区別しておらず、SOO の実際の頻度やリスク因子に関してはこれまで報告は少なかった。その点で本論文は、SOO のみに焦点を絞り、検討した点で新規性がある。また、SOO の発生率やリスク因子を UC と直腸癌との間で比較した点も本研究が初めてである。

SOO の発症時期の中央値は、人工肛門造設から 6 日[範囲; 3-41 日]であった。術後の経口摂取開始後に 29 例中 18 例(62.1%) が SOO を発生していた。この理由としては、食事開始に伴う人工肛門からの排液の増加や、術後の人工肛門の粘膜浮腫などが原因として考えられる。また SOO を発症すると、絶食となり経口摂取再開が遅れるため、UC 症例、直腸癌症例ともに、術後在院日数が SOO 発症症例において有意に延長していた。SOO は医療経済的にも大きな問題であることが明らかになった。

SOO に対する治療は、人工肛門腹壁挙上部位から口側腸管へのチューブ挿入による経ストーマ減圧により、25 例中 22 例(88%) が改善を得ており、麻痺性イレウスや癒着性イレウスなどに対する絶食、イレウス管による腸管減圧とは、治療法が異なっていた。実際の臨床では、嘔気、嘔吐、腹痛などの SOO の典型的な症状は、術後の麻痺性イレウスや癒着性イレウスと症状が類似しており、症状のみで SOO を診断することは困難である。SOO は

発症機序がその他の腸閉塞と異なるため、診断を誤ると正しい治療法が選択されないリスクがある。今回の研究では、まず診療録より後方視的に情報を収集し、腸閉塞を発症した症例は全て CT 画像を見返し、前述の定義に従い SOO の診断を行った。SOO を発症した 29 症例中、治療として経鼻胃管が選択されていた 1 例と、絶飲食のみが選択されていた 2 例は、今回の研究で初めて SOO と診断された。腸閉塞発症時には、正しく SOO と診断できていなかった可能性が考えられ、腸閉塞発症時点での SOO の正診率は 29 例中 26 例 (89.7%) であった。したがって UC 術後、特に ileostomy を造設した IPAA 術後は、SOO が高率に起こることを念頭に置き、腸閉塞を発症した際は、正しい診断と治療の選択が重要である。また SOO が遷延あるいは再発した場合は、予定よりも早期に人工肛門閉鎖を考慮することが重要である。

現在 SOO の確立された予防法はない。SOO の発生頻度を減らすためには、人工肛門の造設方法に着目した報告がある。内野らは、人工肛門造設の際の挙上腸管のローテーションについて、口側腸管を 6 時方向に捻って造設した場合と、口側腸管を 3 時方向にして、間膜が捻れないように自然に造設した場合とを比較し、捻れが少ない方が SOO が少なかったことを報告している[54]。既報では、loop ileostomy は腸管内容物が肛門側腸管に流入することを防ぐため 180 度捻るべきとする報告[55]があるが、Marcello らは腸間膜を無理に捻ることで、outlet obstruction などの合併症を引き起こすと報告しており[22]、Winslet らは、人工肛門を捻る場合と捻らない場合を比較して、腸管内容物の肛門側腸管への流入は同程度であったと報告している[56]。したがって、人工肛門は捻れない自然な形で造

設することが有効である可能性があるが、造設方法に関しては今後 **randomized controlled trial (RCT)** など実際に検証が必要であると考ええる。

また、近年人工肛門造設に伴う合併症が多いことから、人工肛門造設を行わない方法を推奨する報告もある。例えば一期で **IPAA** を行っても、合併症や安全性に問題はなかったという報告[15,16,57]や、一期目に結腸垂全摘を行い、二期目に **IPAA** を行う方法 (**modified 2 stage IPAA**) によって、縫合不全の発生頻度が一般的な方法に比べて有意に減少したという報告[58]である。Megeらは腹腔鏡補助下の **IPAA** 術後の腸閉塞が、**ileostomy** 造設を行わない **modified 2 stage IPAA** で減少したと報告しており[17]、人工肛門造設を省略することにより恩恵にあずかる症例も存在することが明らかになった。**IPAA** の際に人工肛門を造設するか否かは現時点ではまだ明確な答えはないが、今後はどのような症例が本当に人工肛門造設を必要とするのかを明らかにすることで、人工肛門造設の要否に基づいた適切な治療戦略を立て、**SOO** を含めた術後合併症を減らせる可能性がある。

本研究の **Limitation** としては、単一施設における集団を対象とした、後ろ向き研究であり、症例数も比較的少数であることが挙げられる。リスク因子を含めた解析に関しては、より大規模な症例数での検討が必要である。**SOO** の予防に関しては、文献的な考察をもとに今後 **RCT** などによる検証が必要であると考えられ、この点は今後の課題である。

1-5 小括

SOO の独立したリスク因子は、UC と loop ileostomy であった。SOO 発症時期の中央値は人工肛門造設から 6 日 [範囲;3-41 日] であった。SOO を発症した 29 例中 22 例 (75.9%) が術後2週間以内に SOO を発症した。SOO に対する治療に関しては、経ストーマ減圧を行った 25 例中 22 例(88%) が改善を得た。Loop ileostomy 症例、特に UC 症例では、SOO の頻度が高いことを念頭に、腸閉塞の発生時には CT 検査を行い、SOO と診断された場合は経ストーマ減圧を行うことが重要である。

第 2 章

回腸囊炎及び UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNPs の解析

2-1 背景と目的

UC 術後は、第1章で述べた様な短期合併症を回避した後も、長期の経過で合併症を発症することがある。特に IPAA 術後に回腸嚢炎を発症すると、患者の QOL は著しく低下する[38]。また、重症回腸嚢炎を発症した症例や難治性の瘻孔などの肛門病変ができた症例に対しては人工肛門の再造設が必要となる場合もある[39]。我々の過去の報告では、術前腸管外合併症が、術後の回腸嚢炎発症のリスク因子であることが明らかとなっている[59]。我々は今回の検討において、術後の回腸嚢炎発症のリスク因子の一つとして SNP に着目した。

SNP は、ある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で 1%以上の頻度で見られるものである。SNP はヒトが保有する 30 億の塩基対の中に約 1000 万カ所存在し、このうち遺伝子領域には約 100 万カ所存在する。この違いが、体質の違いやある特定の病気への疾患感受性、薬剤効果への反応性などの個人差を生み出す要因になっているとされている。

炎症性腸疾患と SNPs との関係について、Sehgal らはクローン病の疾患感受性遺伝子である *TNFSF15* (rs3810936) と *NOD2* (rs2066844) の SNPs が、アメリカ人の IPAA 術後の重症回腸嚢炎のリスク因子であることを報告した[40]。またアメリカの3つの専門施設から、*NOD2insC* の SNP が慢性回腸嚢炎のリスク因子であることが報告されている[41]。
TNFSF15 は、欧米人とアジア人のクローン病の疾患感受性遺伝子であることも報告されて

いる[60]。ところが、炎症性腸疾患の頻度や病型に関しては人種差が大きいことが疫学的に知られており、欧米人のリスク SNPs が必ずしも日本人には当てはまらないことが報告されている。例えば、*NOD2* の SNP は欧米人のクローン病の疾患感受性遺伝子であるが[61]、日本人においてこの SNP は多型がみられないことが報告されている[42,43]。このように炎症性腸疾患と SNPs との関係については、人種ごとに検討することが重要である。しかしながら、現時点では日本人の炎症性腸疾患の患者における回腸嚢炎発症のリスク因子となる SNPs の報告はなく、日本人における回腸嚢炎発症に関わる SNPs の解析を行うことが重要である。

長期罹患 UC が大腸癌のリスク因子であることは良く知られており、生命予後を左右する重大な合併症である[44]。そこで、UC 関連大腸癌は術後合併症ではないが、今回同時に SNPs との関連性をみることにした。European Crohn's Colitis Organization のガイドラインでは、UC 関連大腸癌のリスク因子として、狭窄病変の存在、*dysplasia* の既往、病変範囲、炎症の重症度、大腸癌の家族歴、原発性硬化性胆管炎の併存[46]があげられているが、リスク因子となる SNPs は含まれていない。海外からは、複数の SNPs が UC 関連大腸癌のリスク因子であることが報告されているが[47]、本邦からの報告はこれまでにない。

そこで、第 2 章では、日本人における回腸嚢炎及び UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNPs を明らかにすることを目的とした。

2-2 対象と方法

【対象症例】

1989年7月から2016年1月の期間に、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科において手術を行い、回腸嚢を造設したUC症例104例を対象とした。フォローアップが術後2年未満の症例や回腸嚢に対する内視鏡的評価が行われていなかった13例は本研究から除外し、最終的に91例を解析対象とした。

【回腸嚢炎の診断】

回腸嚢炎の診断は、modified pouchitis disease activity index (mPDAI) にて行った[37]。mPDAIは、臨床症状と内視鏡所見から点数づけを行い、12点満点のうち5点以上を回腸嚢炎と定義するものである。回腸嚢炎は急性回腸嚢炎と慢性回腸嚢炎にわけ、急性+慢性回腸嚢炎を全回腸嚢炎と定義した。回腸嚢炎の定義は、既報に従い[37,62] 急性回腸嚢炎は、2-4週の抗菌薬投与で症状が軽快した症例とし、慢性回腸嚢炎は、①治療のため4週間以上の抗菌薬投与を要した症例、②抗菌薬に加えて生物学的製剤や血球成分除去療法などの集学的治療を要した症例とした。慢性回腸嚢炎は、抗菌薬投与により症状が改善するが投与を中止すると炎症が再燃する抗菌薬依存例と、抗菌薬投与が効かない抗菌薬抵抗例の二つからなる。回腸嚢に瘻孔が存在する症例や、回腸嚢のより近位の小腸に炎症がある症例は、Crohn's disease of the pouchとして回腸嚢炎の診断から除外した。

【SNPs の選別】

これまでに、回腸囊炎のリスク因子となる SNP として、*TNFSF15* がアメリカから報告されている[40]。この SNP は日本人の IBD 疾患感受性 SNP であることが報告されている[63-65]。しかし、これまで日本人の回腸囊炎発症のリスク因子となる SNPs の報告はない。同様に、日本人の UC 関連大腸癌の発生のリスク因子となる SNPs の報告もない。そこで、解析する SNPs を選別するにあたり、まず既報における日本人の IBD 疾患感受性 SNPs を対象とした。2006 年から 2016 年までの期間で、日本人における IBD 疾患感受性 SNPs を報告した論文を Pubmed で網羅的に検索したところ、計 6 編 22SNPs[63-68]が該当した。この中には、アメリカ人のコホートで回腸囊炎発症と関連していると報告された *TNFSF15* SNP (rs3810936) も含まれていた。

次に、癌発生に関しても、同様に日本人における UC 関連大腸癌の発生リスク SNPs の報告はなかったため、海外のメタアナリシスで報告された UC 関連大腸癌発症のリスクとなる 8SNPs [47]を加えて検討の対象とした。

これらの候補 SNPs の中から、下記の除外基準を設けて対象となる SNPs を選定した。① no gene (遺伝子がコードされていない部分)、gene desert (遺伝子砂漠) に該当する 9SNPs、②1000 genomes (GRCh38) で報告されている日本人 minor allele frequency < 0.1 の 6SNPs、③ IBD 疾患罹患オッズ比 < 1.17 の 4SNPs。上記の基準で除外したところ、最終的に 11 個の SNPs (*TNFSF15*, *TNF- α* , *NFKB1L1*, *NKX2-3*, *IL1B*, *MHC*, *ITLN1*,

FCGR2A, UHMK1, TBC1D1, ELFI) を検討対象とした。研究対象 SNPs の選定方法を図 7 に示す。対象となった SNPs を表 7 に示す。

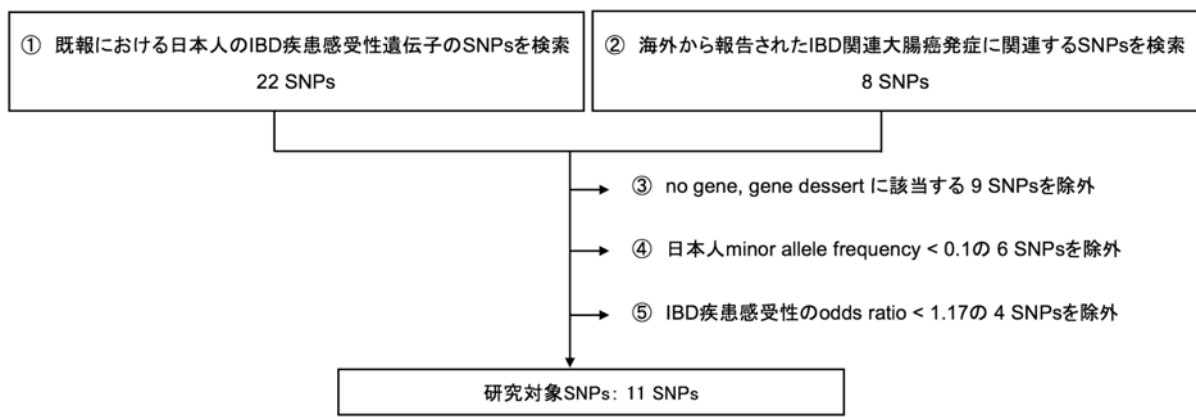


図 7: 研究対象 SNPs の選定方法

表 7: 本論文で解析した SNPs

SNP 番号	遺伝子	Allele 1/2	日本人に おける アレル頻度	疾患罹患 オッズ比	疾患関連	引用文献
rs1143627	<i>IL1B</i>	C/T	47%/53%	2.97	IBD 関連大腸癌	47
rs2274910	<i>ITLN1</i>	T/C	30%/70%	1.84	IBD 関連大腸癌	47
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	A/G	81%/19%	1.65	IBD 関連大腸癌, 日本人 UC	47, 64, 66
rs7765379	<i>MHC</i>	T/G	85%/15%	1.95	日本人 CD	67
rs3219184	<i>NFKBIL1</i>	A/G	81%/19%	1.93	日本人 UC	63
rs768910	<i>UHMK1</i>	T/A	52%/48%	1.39	日本人 CD	64
rs73243351	<i>TBC1D1</i>	G/A	76%/24%	1.31	日本人 IBD	64
rs1799964	<i>TNF-α</i>	T/C	87%/13%	1.31	日本人 CD	63, 68
rs7329174	<i>ELF1</i>	A/G	76%/24%	1.27	日本人 CD	67
rs3810936	<i>TNFSF15</i>	T/C	37%/63%	1.19	日本人 IBD, 日本人 CD	63, 65, 68
rs10883365	<i>NKX2-3</i>	G/A	47%/53%	1.17	日本人 IBD	63

SNPs, single nucleotide polymorphisms; IBD, inflammatory bowel disease; UC, ulcerative colitis;
CD, crohn's disease:

【DNA 抽出と SNP Genotyping】

SNPs 解析の際、検体として使用した腸管粘膜組織は、74 症例は手術検体、17 症例は術後の内視鏡検査時の生検検体から採取した。それらの検体から作成したホルマリン包埋ブロック (FFPE) から切り出した 10 μm 厚の切片から、QIAamp DNA FFPE tissue kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて DNA を抽出した。2 本鎖 DNA 濃度は Qubit dsDNA HS assay kit (Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, CA, USA) を用いて測定し、SNP genotyping のために至適化した。SNP genotyping は TaqMan technology (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific) を用いて行った。これは、図 8、9 に示すように、PCR 前後の蛍光強度の差を測定することで塩基配列を同定する方法であり、Pre-read (蛍光強度測定) \rightarrow PCR 反応 \rightarrow Post-read (蛍光強度測定) の順で行った。PCR 及び蛍光強度測定機器は The 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) を用いた。試薬は TaqPath proamp mastermix 5 μL , Taqman SNP genotyping assay 0.5 μL , Genomic DNA, 精製水 4.5 μL を用いて、計 10 μL の系で実施した。SNP genotyping は Pre-read 25 $^{\circ}\text{C}$ 30 秒、PCR 反応 (95 $^{\circ}\text{C}$ 5 分 \rightarrow 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 秒+60 $^{\circ}\text{C}$ 1 分を 60 サイクル)、Post-read 25 $^{\circ}\text{C}$ 30 秒の順番に行った。タイピングにあたって、カルテ上から臨床情報を取得したのちに、患者に個別の ID 番号を割り当て匿名化し (医師1)、SNPs タイピングのデータは、臨床情報を知らない別の医師がマニュアルでクラスター分類した (医師2)。10%以上のタイピング不良症例があった場合や、クラスター分類が不十分であった SNPs は統計解析の対象から除外し

た。そして、SNPs タイピングの結果を個別の ID 番号を用いて臨床情報と再度統合し、さらに別の医師が統計解析を行った(医師3)。

Allele1(A)の配列を持つDNAにはVICプローブが、Allele2(G)の配列を持つDNAにはFAMプローブがハイブリダイゼーションする

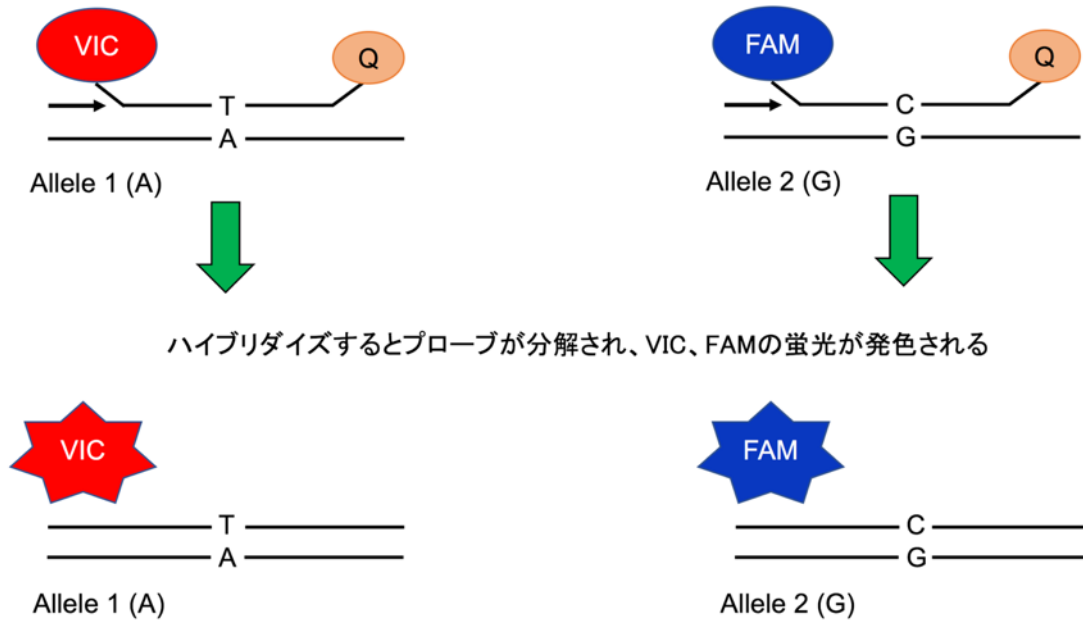


図 8: SNP genotyping: Taqman technology の理論

それぞれの Allele に対応する塩基に VIC と FAM の二種類の蛍光が付着しており、ハイブリダイズが進むと、対応した Allele に付着したプローブが分解され、蛍光が放出される。PCR 前後の蛍光の差で Allele の配列を決定する。

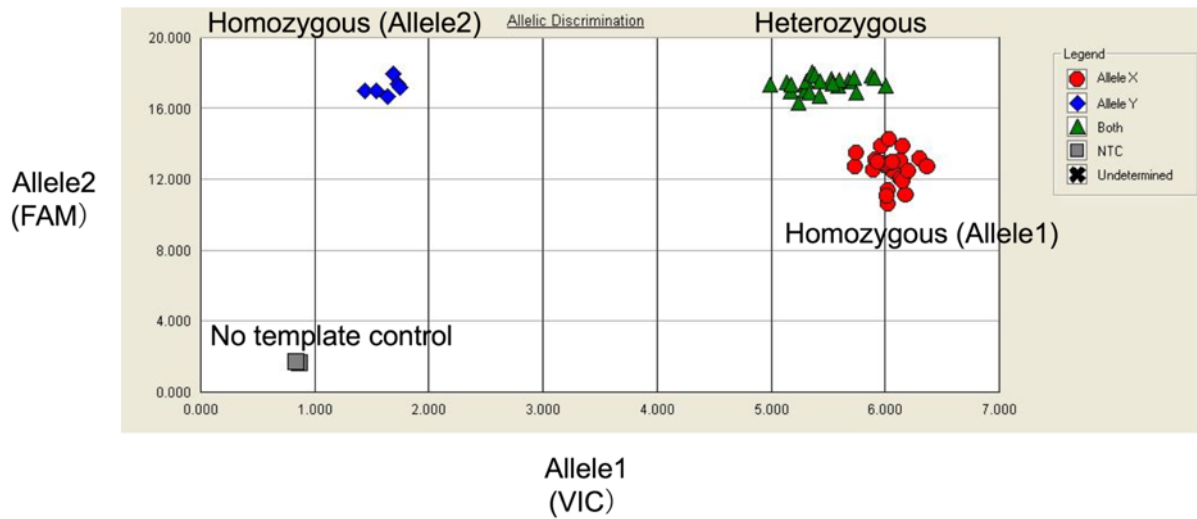


図 9: SNP genotyping: Taqman technology の測定結果の模式図

The 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems) を用いて PCR が進むと、対応した Allele に付着したプローブが分解され、蛍光が放出される。蛍光の種類と割合で、Allele1(VIC) の Homozygous 群、Allele2 (FAM) の Homozygous 群、Heterozygous 群 (VIC/FAM) の 3群にクラスター分類される。

【統計学的解析】

全ての統計学的解析には The EZR (Easy R) program in the free R software environment (<https://www.R-project.org/>)[51]を使用した。カテゴリー変数の比較には Pearson's chi-squared 検定あるいは Fisher の検定を用いた。SNPs と回腸囊炎の有無、または UC 関連大腸癌発症の有無との解析は、SNPs の型によって Allele1/ Allele1 (Homozygous)、Allele2/ Allele2 (Homozygous)、Allele1/ Allele2 (Heterozygous) に3群化し、解析には Cochran-Armitage test を用いた。また SNPs と UC 関連大腸腫瘍との関係については、高度異形成 (high-grade dysplasia) 以上のものを癌と定義した。回腸囊炎の累積発生率の解析は Kaplan-Meier 法で行い、2 曲線の比較は Log-rank 検定で行った。多変量解析には、Cox 比例ハザードモデルを使用し、結果は「ハザード比 (95%信頼区間)」で記載した。p 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

【倫理】

本研究は東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受けて施行した(審査番号 11589-(4))。

2-3 結果

【対象症例の臨床的因子】

解析の対象となった91例の患者背景を表8に示す。全回腸嚢炎は91例中22例(24.2%)、慢性回腸嚢炎は91例中13例(14.3%)にみられた。測定を行った11個のSNPsのうちタイピングが成功したのは、*ELF1* (rs7329174), *FCGR2A*, (rs1801274), *IL1B* (rs1143627), *ITLN1* (rs2274910), *MHC* (rs7765379), *TNF α* (rs1799964), *TNFSF15* (rs3810936), *UHMK1* (rs768910)の8個のSNPsであった。それ以外の3個のSNPsのうち *NFKBIL1*, *NKX2-3* はタイピング結果が重なり明確なクラスター分類が不可能であり、*TBC1D1* は10%以上の症例でどちらの蛍光も示さずタイピングが不可能であったため、解析から除外した。タイピング成功例、タイピング結果が重なった例、10%以上の症例でどちらの蛍光も示さなかった例のうち、代表例を図10に示す。腸管外合併症は、術前に発症した壊疽性膿皮症、強直性脊椎炎、仙腸関節炎、末梢性関節炎、ブドウ膜炎および原発性硬化性胆管炎を対象とした。胆石、尿路結石、深部静脈血栓症は非免疫関連の腸管外合併症であるため、本研究では対象から除外した。

表 8: 回腸囊作成症例の臨床的因子

因子		N = 91
性別	女性	38 (41.8%)
	男性	53 (58.2%)
UC 発症年齢 (年) 平均 ± 標準偏差		39.5 ± 15.1
病型	直腸炎型	0 (0%)
	左側大腸炎型	9 (9.9%)
	全大腸炎型	82 (90.1%)
喫煙歴		20 (22.0%)
術前腸管外合併症		14 (15.4%)
術前のチオプリン製剤使用歴		16 (17.6%)
術前の抗 TNF- α 抗体製剤の投与歴		2 (2.2%)
術前のタクロリムス・シクロスポリン製剤使用歴		4 (4.4%)
手術理由	癌 / HGD	23 (25.3%)
	内科治療抵抗性	68 (74.7%)
重症度	軽症	14 (15.4%)
	中等症	48 (52.7%)
	重症	29 (31.9%)
術式	IACA	57 (62.6%)
	IAA	34 (37.4%)
フォローアップ期間 (年) 中央値 (範囲)		12.7 (2.2–25.5)
回腸囊炎	全回腸囊炎	22 (24.2%)
	慢性回腸囊炎	13 (14.3%)
	抗菌薬依存例	7 (7.7%)
	抗菌薬抵抗例	6 (6.6%)

UC, ulcerative colitis; HGD, high-grade dysplasia; IACA, ileo-anal canal anastomosis;

IAA, ileo-anal anastomosis:

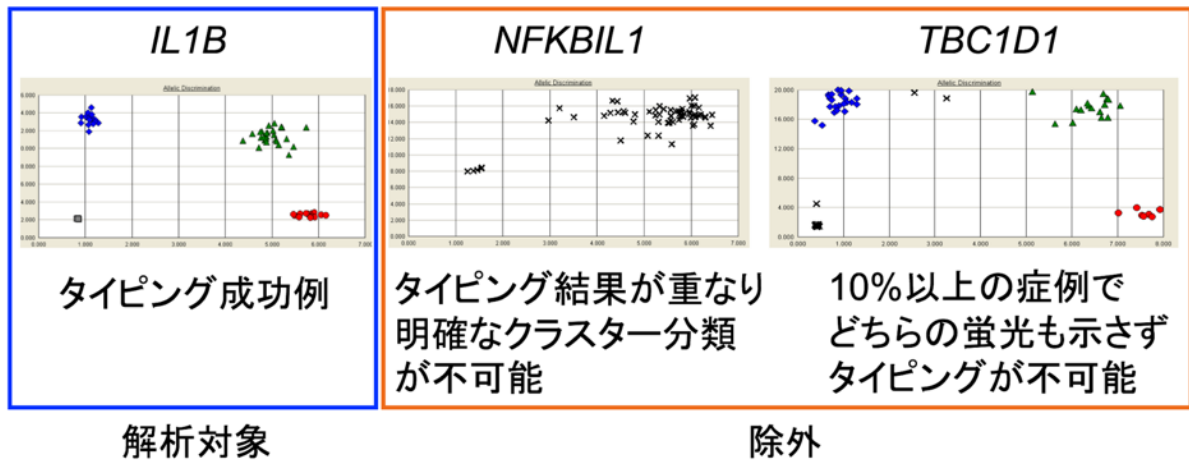


図 10: SNPs タイピング結果

91 症例の SNPs タイピングの結果のうち、タイピング成功例 (*IL1B*)、タイピング結果が重なり明確なクラスター分類が不可能であった例 (*NFKBIL1*)、10%以上の症例でどちらの蛍光も示さずタイピングが不可能であった例 (*TBC1D1*) を示す。

【UC 関連大腸癌の発症に関わる SNPs の解析】

UC 関連大腸癌の発症に関わる SNPs の解析結果を表 9 に示す。回腸嚢を造設した 91 例の手術適応は、癌/HGD であった症例が 23 例(25.3%)、内科治療抵抗例が 68 例(74.7%) であった。測定した 8SNPs の中で UC 関連大腸癌/ HGD の発症に有意に関連する SNPs はみられなかった。

表 9: UC 関連大腸癌と SNPs の関連

遺伝子/SNP ID	Genotype	内科治療抵抗例	癌/HGD	p 値
		N = 68	N = 23	
<i>ELF1</i> rs7329174	A/A	36 (52.9%)	10 (43.5%)	0.6227
	A/G	25 (36.8%)	11 (47.8%)	
	G/G	7 (10.3%)	2 (8.7%)	
<i>FCGR2A</i> rs1801274	A/A	41 (60.3%)	9 (39.1%)	0.0958
	A/G	25 (36.8%)	13 (56.5%)	
	G/G	2 (2.9%)	1 (4.3%)	
<i>IL1B</i> rs1143627	T/T	21 (30.9%)	4 (17.4%)	0.354
	C/T	31 (45.6%)	13 (56.5%)	
	C/C	16 (23.5%)	6 (26.1%)	
<i>ITLN1</i> rs2274910	C/C	35 (51.5%)	11 (47.8%)	0.826
	T/C	23 (33.8%)	10 (43.5%)	
	T/T	10 (14.7%)	2 (8.7%)	
<i>MHC</i> rs7765379	T/T	55 (80.9%)	19 (82.6%)	0.602
	T/G	13 (19.1%)	3 (13.0%)	
	G/G	0 (0.0%)	1 (4.3%)	
<i>TNF-α</i> rs1799964	C/C	2 (2.9%)	0 (0.0%)	0.35
	T/C	17 (25.0%)	8 (34.8%)	
	T/T	49 (72.1%)	15 (65.2%)	
<i>TNFSF15</i> rs3810936	C/C	25 (36.8%)	9 (39.1%)	0.337
	C/T	36 (52.9%)	10 (43.5%)	
	T/T	7 (10.3%)	4 (17.4%)	
<i>UHMK1</i> rs768910	A/A	23 (33.8%)	8 (34.8%)	0.295
	T/A	31 (45.6%)	13 (56.5%)	
	T/T	14 (20.6%)	2 (8.7%)	

SNPs, single nucleotide polymorphisms; HGD, high-grade dysplasia:

【回腸囊炎発症に関わる SNPs の解析】

回腸囊炎発症に関わる SNPs の解析結果を表 10 に示す。*IL1B* SNP (rs1143627) の TT genotype を有する患者の 25 例中 11 例 (44%) が全回腸囊炎を発症しており、*IL1B* SNP (rs1143627) の TT genotype は統計学的に有意な全回腸囊炎発症のリスク因子であった ($p = 0.0324$)。また *IL1B* (rs1143627) の TT genotype を有する患者の 25 例中 8 例 (32%)、*ITLNI* (rs2274910) の TT genotype を有する患者の 12 例中 4 例 (33.3%) が慢性回腸囊炎を発症しており、2 つの SNPs はともに統計学的に有意な慢性回腸囊炎発症のリスク因子であった ($p = 0.0061$, $p = 0.0392$)。回腸囊炎発症症例のうち、抗菌薬依存例と抗菌薬抵抗例に有意に関連した SNPs はみられなかった。

表 10: 回腸囊炎と SNPs の関連

遺伝子/SNP ID	Genotype	全回腸囊炎		P 値	慢性回腸囊炎		p 値
		無	有		無	有	
<i>ELF1</i> rs7329174	A/A	37 (53.6%)	9 (40.9%)	0.984	41 (52.6%)	5 (38.5%)	0.897
	A/G	23 (33.3%)	13 (59.1%)		28 (35.9%)	8 (61.5%)	
	G/G	9 (13.0%)	0 (0.0%)		9 (11.5%)	0 (0.0%)	
<i>FCGR2A</i> rs1801274	A/A	39 (56.5%)	11 (50.0%)	0.874	44 (56.4%)	6 (46.2%)	0.703
	A/G	27 (39.1%)	11 (50.0%)		31 (39.7%)	7 (53.8%)	
	G/G	3 (4.3%)	0 (0.0%)		3 (3.8%)	0 (0.0%)	
<i>IL1B</i> rs1143627	T/T	14 (20.3%)	11 (50.0%)	0.0324	17 (21.8%)	8 (61.5%)	0.0061
	C/T	37 (53.6%)	7 (31.8%)		40 (51.3%)	4 (30.8%)	
	C/C	18 (26.1%)	4 (18.2%)		21 (26.9%)	1 (7.7%)	
<i>ITLN1</i> rs2274910	C/C	35 (50.7%)	11 (50.0%)	0.672	42 (53.8%)	4 (30.8%)	0.0392
	T/C	26 (37.7%)	7 (31.8%)		28 (35.9%)	5 (38.5%)	
	T/T	8 (11.6%)	4 (18.2%)		8 (10.3%)	4 (30.8%)	
<i>MHC</i> rs7765379	T/T	56 (81.2%)	18 (81.8%)	0.709	64 (82.1%)	10 (76.9%)	0.314
	T/G	13 (18.8%)	3 (13.6%)		14 (17.9%)	2 (15.4%)	
	G/G	0 (0.0%)	1 (4.5%)		0 (0.0%)	1 (7.7%)	
<i>TNF-α</i> rs1799964	C/C	2 (2.9%)	0 (0.0%)	0.636	2 (2.6%)	0 (0.0%)	0.276
	T/C	17 (24.6%)	8 (36.4%)		19 (24.4%)	6 (46.2%)	
	T/T	50 (72.5%)	14 (63.6%)		57 (73.1%)	7 (53.8%)	
<i>TNFSF15</i> rs3810936	C/C	28 (40.6%)	6 (27.3%)	0.56	30 (38.5%)	4 (30.8%)	0.896
	C/T	32 (46.4%)	14 (63.6%)		38 (48.7%)	8 (61.5%)	
	T/T	9 (13.0%)	2 (9.1%)		10 (12.8%)	1 (7.7%)	
<i>UHMK1</i> rs768910	A/A	26 (37.7%)	5 (22.7%)	0.358	27 (34.6%)	4 (30.8%)	0.625
	T/A	31 (44.9%)	13 (59.1%)		38 (48.7%)	6 (46.2%)	
	T/T	12 (17.4%)	4 (18.2%)		13 (16.7%)	3 (23.1%)	

SNPs, single nucleotide polymorphisms:

【全回腸嚢炎発症のリスク因子の解析】

全回腸嚢炎のリスク因子に関する単変量解析を表 11 に示す。術前腸管外合併症 (ハザード比 3.288, 95%信頼区間: 1.326–8.150, $p = 0.01018$) と *IL1B* (rs1143627) TT genotype (ハザード比 2.423, 95%信頼区間: 1.049–5.594, $p = 0.03824$) が全回腸嚢炎発症の有意なリスク因子であった。全回腸嚢炎のリスク因子に関する多変量解析を表 12 に示す。多変量解析では、術前腸管外合併症 (ハザード比 3.313, 95%信頼区間: 1.325–8.289, $p = 0.01044$) と *IL1B* (rs1143627) TT genotype (ハザード比 2.425, 95%信頼区間: 1.049–5.61, $p = 0.03835$) が全回腸嚢炎の独立したリスク因子であった。*IL1B* (rs1143627) を TT homozygous と CT heterozygous + CC homozygous の 2 群に分け、全回腸嚢炎の累積発生率の解析を行った。Kaplan-Meier 曲線を図 11 に示す。

表 11: 全回腸囊炎発症のリスク因子の単変量解析

因子	単変量解析				
	ハザード比	95%信頼区間	p 値		
性別	男性	1.091	0.4662–2.554	0.8406	
病型	全大腸炎型	0.382	0.1116–1.308	0.1254	
重症度	軽症	1			
	中等症	0.9707	0.269–3.502	0.9637	
	重症	0.9511	0.487–1.857	0.8832	
喫煙歴 (+)		0.4928	0.1455–1.669	0.2555	
術前腸管外合併症		3.288	1.326–8.150	0.01018	
	単発/多発	3.787E-09	0-Inf	0.9987	
	関節炎/その他	2.788	0.3339–23.29	0.3437	
術前のチオプリン製剤使用歴		2.243	0.8209–6.130	0.1152	
術前の抗 TNF- α 抗体製剤の投与歴		0	N/A	0.9976	
術前のタクロリムス・シクロスポリン製剤の投与歴		0.9998	0.8658–1.155	0.9979	
免疫抑制薬に対する治療抵抗性		1.907	0.6955–5.230	0.2097	
手術理由	癌/HGD	2.06	0.8292–5.119	0.1196	
術式	IAA	1.06	0.4263–2.634	0.9007	
rs1143627	<i>IL1B</i>	TT	2.423	1.049–5.594	0.03824
rs2274910	<i>ITLN1</i>	TT	1.338	0.4516–3.962	0.5995
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	AA	0.787	0.341–1.816	0.5745
rs7765379	<i>MHC</i>	TT	1.16	0.3921–3.429	0.789
rs768910	<i>UHMK1</i>	TT	1.149	0.3885–3.397	0.802
rs1799964	<i>TNF-α</i>	TT	0.5912	0.2477–1.411	0.2362
rs7329174	<i>ELF1</i>	AA	0.6126	0.2616–1.434	0.2589
rs3810936	<i>TNFSF15</i>	CC	0.5384	0.2105–1.378	0.1965

HGD, high-grade dysplasia; IAA, ileo-anal anastomosis:

表 12: 全回腸囊炎発症のリスク因子の多変量解析

因子	多変量解析				
	ハザード比	95%信頼区間	p 値		
術前腸管外合併症	3.313	1.325–8.289	0.01044		
rs1143627	<i>IL1B</i>	TT	2.425	1.049–5.610	0.03835

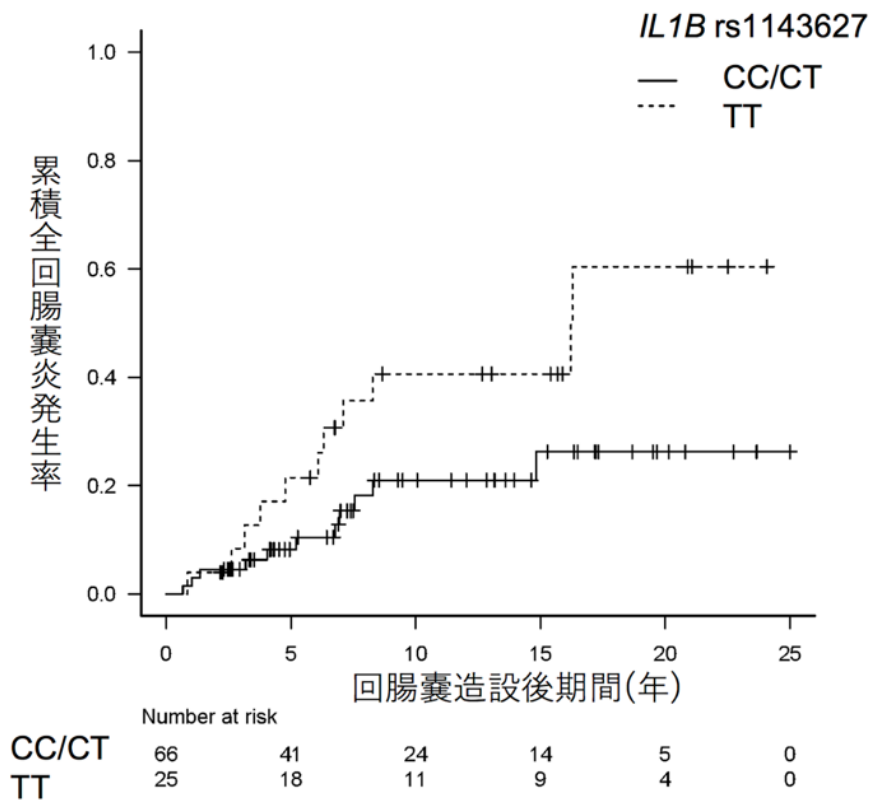
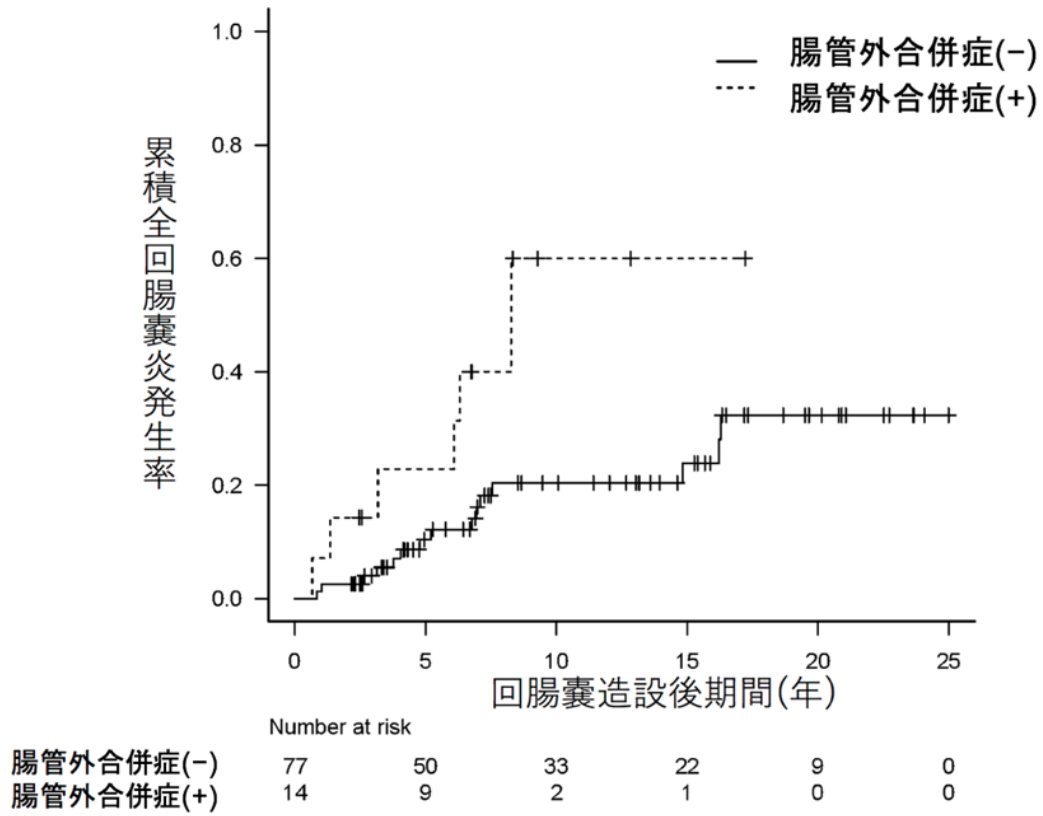


図 11: Kaplan-Meier 曲線による全回腸囊炎の累積発生率の解析

【慢性回腸囊炎発症のリスク因子の解析】

慢性回腸囊炎のリスク因子に関する単変量解析を表 13 に示す。術前腸管外合併症 (ハザード比 4.231, 95%信頼区間: 1.376–13.01, $P = 0.01186$) と *IL1B* (rs1143627) TT genotype (ハザード比 3.554, 95%信頼区間: 1.161–10.88, $p = 0.02636$) が慢性回腸囊炎発症の有意なリスク因子であった。慢性回腸囊炎のリスク因子に関する多変量解析を表 14 に示す。多変量解析では、術前腸管外合併症 (ハザード比 3.977, 95%信頼区間: 1.292–12.24, $p = 0.01613$) と *IL1B* (rs1143627) TT genotype (ハザード比 3.382, 95%信頼区間: 1.101–10.39, $p = 0.03331$) が慢性回腸囊炎の独立したリスク因子であった。*IL1B* (rs1143627) を TT homozygous と CT heterozygous + CC homozygous の 2 群に分け、慢性回腸囊炎の累積発生率の解析を行った。Kaplan-Meier 曲線を図 12 に示す。

サブ解析として、手術理由、重症度、免疫抑制薬に対する治療抵抗性が、全回腸囊炎・慢性回腸囊炎発症と関連するかを検討したが、それらは有意なリスク因子ではなかった。また腸管外合併症の種類や数が、全回腸囊炎・慢性回腸囊炎発症と関連するかも検討した。腸管外合併症は 91 例中 14 例(15.4%) にみられた。腸管外合併症の種類で最も多かったのは関節炎で 91 例中 10 例(11.0%) であった。腸管外合併症の中で関節炎を有する患者は、腸管外合併症を有しない患者と比較して、有意に高率に慢性回腸囊炎を発症していた (ハザード比 0.376, 95%CI 0.1565-0.9033, $p = 0.02872$)。腸管外合併症の種類と数(単発 vs. 多発)が、全回腸囊炎・慢性回腸囊炎発症と関連するかを検討したが、それらは有意なリスク因子ではなかった。

表 13: 慢性回腸囊炎発症のリスク因子の単変量解析

因子	単変量解析				
	ハザード比	95% 信頼区間	p 値		
性別	男性	0.8738	0.2935–2.601	0.8084	
病型	全大腸炎型	0.4352	0.09575–1.978	0.2815	
喫煙歴 (+)		1.109	0.303–4.056	0.8762	
重症度	軽症	1			
	中等症	0.8204	0.1649–4.082	0.809	
	重症	0.899	0.3943–2.05	0.8002	
術前腸管外合併症		4.231	1.376–13.01	0.01186	
術前のチオプリン製剤使用歴		2.044	0.5597–7.464	0.2794	
術前の抗 TNF- α 抗体製剤の投与歴		0	N/A	0.9981	
術前のタクロリムス・シクロスポリン製剤の投与歴		0.9998	0.8301–1.204	0.9983	
免疫抑制薬に対する治療抵抗性		1.781	0.486–6.524	0.3838	
手術理由	癌/HGD	1.089	0.2987–3.970	0.8972	
術式	IAA	0.6329	0.1728–2.318	0.4898	
rs1143627	<i>IL1B</i>	TT	3.554	1.161–10.88	0.02636
rs2274910	<i>ITLN1</i>	TT	2.945	0.9058–9.577	0.07257
rs1801274	<i>FCGR2A</i>	AA	0.6782	0.2278–2.019	0.4854
rs7765379	<i>MHC</i>	TT	0.802	0.2204–2.918	0.7378
rs768910	<i>UHMK1</i>	TT	1.532	0.4213–5.568	0.5173
rs1799964	<i>TNF-α</i>	TT	0.4061	0.1363–1.210	0.1058
rs7329174	<i>ELF1</i>	AA	0.5599	0.183–1.712	0.3092
rs3810936	<i>TNFSF15</i>	CC	0.7049	0.2163–2.297	0.5618

HGD, high-grade dysplasia; IAA, ileo-anal anastomosis

表 14: 慢性回腸囊炎発症のリスク因子の多変量解析

因子	多変量解析				
	ハザード比	95% 信頼区間	p 値		
術前腸管外合併症		3.977	1.292–12.24	0.01613	
rs1143627	<i>IL1B</i>	TT	3.382	1.101–10.39	0.03331

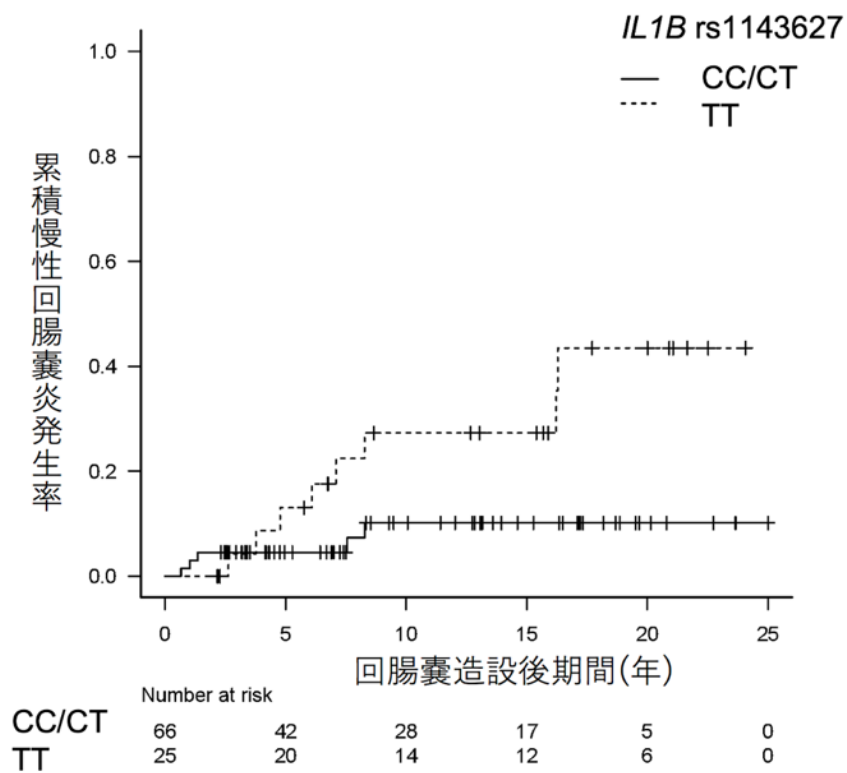
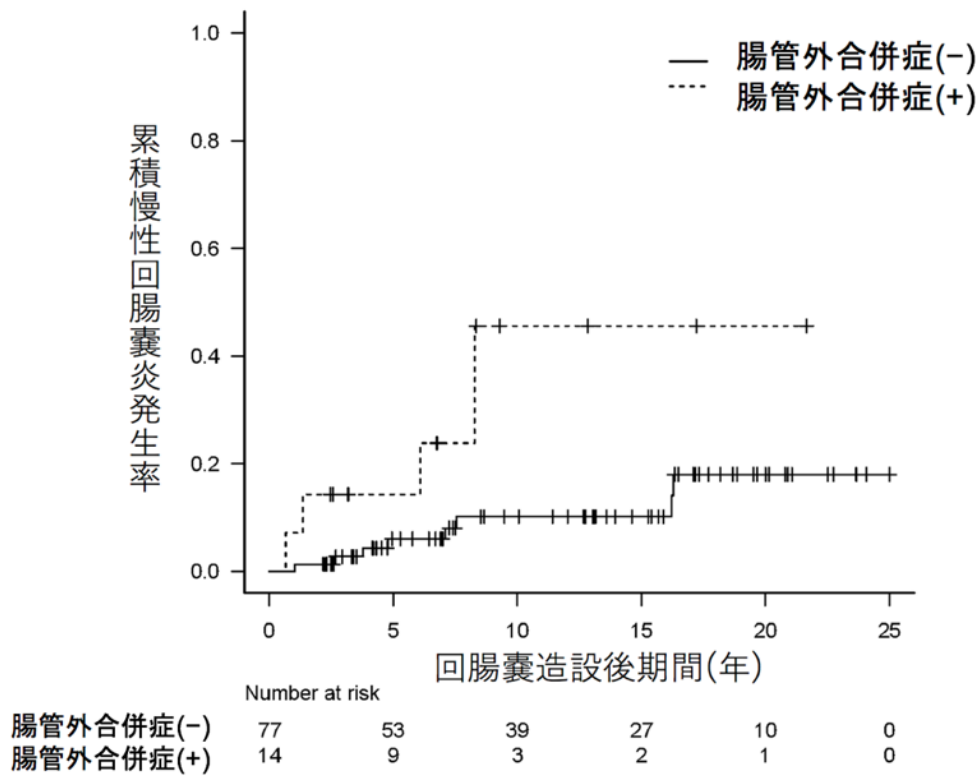


図 12: Kaplan-Meier 曲線による慢性回腸囊炎の累積発生率の解析

2-4 考察

回腸嚢炎、発癌は、患者の QOL および生命予後を著しく低下させうる UC 術後の合併症である。したがって、リスク因子を同定することは臨床的に有意義であるが、日本人の UC 術後の回腸嚢炎および発癌のリスク因子の報告は少ない。

本論文は、*IL1B* (rs1143627) TT genotype が、日本人における全回腸嚢炎、慢性回腸嚢炎発症の独立したリスク因子であったことを初めて報告したものである。術前の腸管外合併症は、これまでの報告[59]と同様に、今回の検討でも全回腸嚢炎、慢性回腸嚢炎発症の独立したリスク因子であった。

Interleukin-1 β (IL-1 β) は主に単球から分泌される炎症性サイトカインである。IL-1 β は細胞内に前駆体として存在し、Caspase-1 や感染や傷害に伴う危険シグナルに応答して炎症の惹起を制御する分子複合体である Inflammasome によって活性化され、細胞外に分泌されると、T 細胞や Th17 細胞に作用して、細胞性免疫の亢進や IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインの産生を促進し、炎症を引き起こす[69]。したがって IL-1 β の分泌の調整は炎症を抑える上で非常に重要であり、生体内では、IL-1 受容体アンタゴニスト(IL1RA)がその役割の一端を担っている。IL1RA は、IL-1 α , β と同じ受容体に結合するが、シグナル伝達を行わない。従ってこの分子は IL-1 α , β と拮抗することによって IL-1 作用を調節しているものと考えられている[70]。

今回、我々が調べた *IL1B* (rs1143627) SNP は、*IL-1β* のプロモーター領域の-31-bp position の TATA box に存在している。また、*IL1B* (rs1143627) の T アレルは *IL-1β* の発現促進に関連するという報告がある[71]。実際に、日本人においては、*IL1B* (rs1143627) -31C/T が日本人の自己免疫性甲状腺疾患の重症度に相関するという報告[72]や、*IL1B* (rs1143627) が乾癬患者の抗 TNF- α 抗体製剤の治療効果に影響する[73]という報告があり、他の炎症性疾患においても重症度や治療奏功性に関与していることが明らかになっている。これらの報告から、*IL1B* (rs1143627) SNP は元々 UC 関連癌の候補として選択したものであるが、回腸囊における *IL-1β* の発現を調節している SNP である可能性が考えられる。

回腸囊炎に関しては、回腸囊炎の粘膜内の単球において、炎症性サイトカインが産生されていることがいくつかの既報で報告されている[74-77]。また、*IL-1β* の上昇は回腸囊炎に特異的ではなく、活動性の UC や CD でも見られることも報告されている[78]。既報では、*IL-8*, *IL1B*, migration inhibitory factor-related protein 14 (*MRP-14*), macrophage inflammatory protein-2 α (*MIP-2 α*), matrix metalloproteinase-1 (*MMP-1*) の転写レベルが回腸囊炎患者で亢進していることが報告されている[76]。

回腸囊炎発症に関連する SNPs については英国人のコホートから既報がある。*IL-1* 受容体アンタゴニスト(*ILRA1*)の SNP (rs419598)が英国人の回腸囊炎発症に関与しているというものである[79]。*ILRA1* 遺伝子と *IL1B* 遺伝子は同一の chromosome 上で隣接しており、密接に関係している。従って、*IL1B* (rs1143627) と *ILRA1*(rs419598) の SNP も関係

していると考えられる。日本人に注目すると、*IL1B* (rs16944) と *IL1B* (rs1143627) との間に連鎖不平衡の関係があり[80]、*IL1B* (rs1143627)の T アレルと *IL1B* (rs16944)の C アレルが *IL1B* の発現に関与しているという報告がある[81]。以上より、*IL1B* は日本人のコホートにおいても、回腸囊炎の病態に関わっている可能性が高いと考えられる。

今回の我々の研究では、*IL1B* (rs1143627) TT genotype を有すると、全回腸囊炎、慢性回腸囊炎発症のリスクが高くなるということが明らかになった。これを IL-1 β の機能とこれまでの既報とあわせて、回腸囊炎発症の仮説を考えた。回腸囊炎発症の仮説を図 13 に示す。

IL1B のプロモーター領域の SNP である rs1143627 の TT genotype を有する患者においては、腸内細菌の刺激が回腸囊粘膜に入った際、回腸囊内の IL-1 β の分泌が亢進する。IL-1 β が T 細胞に作用し、IL-8 や IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインの産生が亢進し、回腸囊炎を引き起こすと考えられる。

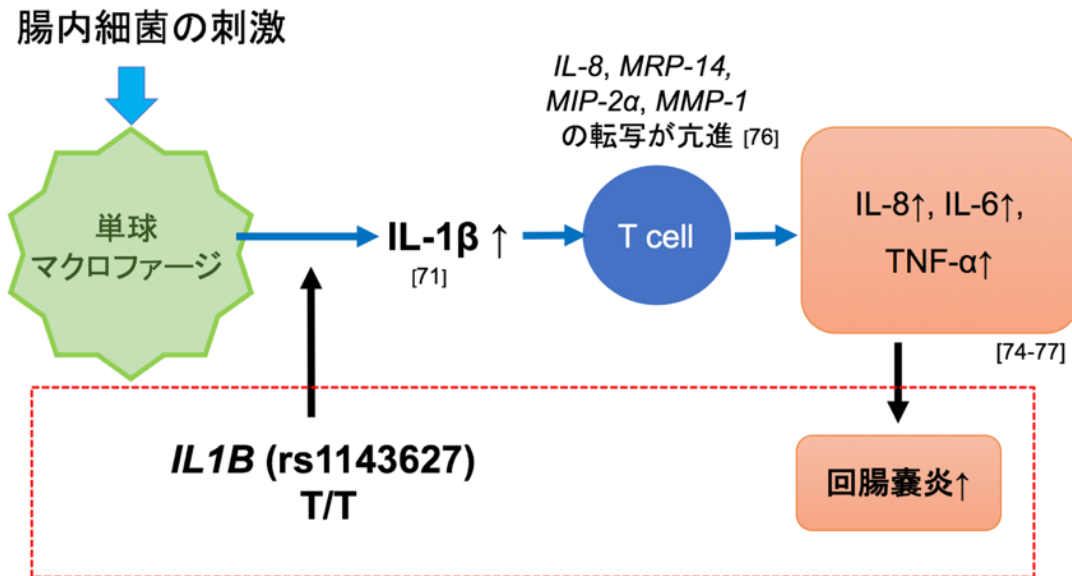


図 13: 回腸囊炎発症の仮説

IL1B のプロモーター領域の SNP である rs1143627 の TT genotype を有する患者においては、腸内細菌の刺激が回腸囊粘膜に入った際、回腸囊内の IL-1β の分泌が亢進する。IL-1β が T 細胞に作用し、IL-8 や IL-6、TNF-α などの炎症性サイトカインの産生が亢進し、回腸囊炎を引き起こすと考えられる。

MRP-14, migration inhibitory factor-related protein 14; MIP-2α, macrophage inflammatory protein-2α; MMP-1, matrix metalloproteinase-1:

IL-1 β 阻害薬は、本邦において、遺伝性周期熱症候群であるクリオピリン関連周期性症候群、既存治療で効果不十分な家族性地中海熱、TNF 受容体関連周期性症候群など多彩な炎症性疾患の治療薬としてすでに実臨床で使用されている[82]。人体への投与の安全性がある程度確立されていることから、今回の研究の結果をさらに詳細に検討することで、将来的に回腸嚢炎の治療薬として、IL-1 β 阻害薬が臨床応用できる可能性が考えられた。

アメリカ人のコホートで回腸嚢炎発症と関連していた *TNFSF15* SNP (rs3810936) [40,41] は、今回の我々の日本人のコホートでの検討では、全回腸嚢炎、慢性回腸嚢炎ともに関連は見られなかった。これは、アメリカ人と日本人という人種差が影響している可能性も考えられた。

UC 関連大腸癌は UC 罹患患者において長期経過の中で大きな問題となる。近年行われたランダム化比較試験で、サーベイランスにおける狙撃生検の有用性[83]が報告されているが、UC 関連大腸癌の早期発見はサーベイランスを行っても困難である。そこで、我々は今回追加の検討として、UC 関連大腸癌を予測するリスク SNPs の同定も試みた。IBD 関連大腸癌のリスク SNPs の報告は本邦からはまだないため、今回我々はアメリカ人のコホートの 6 本の文献とイタリア人のコホートの 1 本の文献のメタアナリシス[47]で報告されたリスク SNPs から、前述の SNPs の選択基準に則って 3 つの SNPs を選択した。今回の検討では、3 つの SNPs はいずれも統計学的に有意なリスク因子とはならなかった。これに関しては、単施設における症例数では患者数が少なく統計学的に検出力が不足していたことが原因

の一つとして考えられ、より多くの患者を対象としたコホートで再検討を行う必要があると考えられた。

本研究の **Limitation** について考察する。第一に本研究は単施設における後ろ向き研究であり、**SNP** タイピングに関しては、日本人における別の **validation** コホートで検討を行っていないことである。第二に本研究で解析を行ったのは **11SNPs** のみであるが、**IBD** 疾患感受性 **SNPs** 以外にも日本人の回腸囊炎発症のリスク **SNPs** が存在している可能性があり、ゲノムワイド相関解析を行うことが、より望ましいと考えられた。第三に今回の検討では **3つ** の **SNPs** のタイピングの結果、クラスター分けが十分にできずあるいは **10%** 以上のタイピング不良症例があったため検討対象から外している。原因としては、抽出した **DNA** の質が不十分であった可能性や、市販の **SNP** タイピングのためプライマーのデザインが適切でなかった可能性が考えられた。第四に **UC** 関連大腸癌の研究対象として、今回は手術切除症例のみを検討しており、選択バイアスがあった可能性がある。手術切除症例以外も含めて検討した場合は、日本人のコホートでも有意であった可能性も考えられた。**UC** 関連大腸癌に関しては、日本人の大腸癌のリスク因子として報告されている **SNPs** を検討していないことも **Limitation** である。

以上のような **Limitation** はあるものの、腸管外合併症や *IL1B* (rs1143627) **TT genotype** を有する患者に対しては、症状出現の際に早期の回腸囊内視鏡を行い、炎症を認めた場合は早期の治療介入をすることが肝要であると考えられる。

2-5 小括

日本人の UC 術後の回腸嚢炎、UC 関連大腸癌発生のリスク因子の解析を行った。

IL1B (rs1143627 TT) と術前腸管外合併症はそれぞれ独立した回腸嚢炎のリスク因

子であった。UC 関連大腸癌発生のリスク因子となる SNPs は、今回の検討ではみられ

なかった。

結論

1. 大腸手術後の stoma outlet obstruction(SOO) の発生頻度、リスク因子に関して解析を行った。Loop ileostomy は独立した有意な SOO のリスク因子であり、直腸癌に対する手術よりも UC に対する IPAA 手術後に多いことが明らかとなった。
2. 日本人の UC 術後の回腸囊炎発症、UC 関連大腸癌発生のリスク因子の解析を行った。*IL1B* (rs1143627 TT) と術前腸管外合併症はそれぞれ独立した回腸囊炎のリスク因子であった。

謝辞

本研究を進めるにあたり、東京大学大学院 医学系研究科 外科学専攻 臓器病態
外科学講座 腫瘍外科学・血管外科学 石原聡一郎教授、同 畑啓介特任講師に
は、研究の概要をはじめ研究の進め方、具体的なデータの解釈、また論文の作成に
あたって、多岐に渡る詳細な御指導を頂き、深く感謝いたします。

引用文献

1. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, Kato J, Kobayashi K, Kobayashi K, Koganei K, Kunisaki R, Motoya S, Nagahori M, Nakase H, Omata F, Saruta M, Watanabe T, Tanaka T, Kanai T, Noguchi Y, Takahashi KI, Watanabe K, Hibi T, Suzuki Y, Watanabe M, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 53 (3):305-353. doi:10.1007/s00535-018-1439-1,2018.
2. Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba MS, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Suzuki Y, Nakamura Y. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol*. doi:10.1007/s00535-019-01603-8,2019.
3. 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)平成 29 年度総括・分担研究報告書.
4. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 448 (7152):427-434. doi:10.1038/nature06005,2007.
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panes J, Octave Induction OI, Investigators OS. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 376 (18):1723-1736. doi:10.1056/NEJMoa1606910,2017.

6. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A, Group GS. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369 (8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734,2013.
7. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 31 (3):329-333,1990.
8. Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, Ng SS, Leung WK, Wu JC, Wong VW, Chan FK, Sung JJ. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. *Am J Gastroenterol* 104 (3):647-654. doi:10.1038/ajg.2008.74,2009.
9. Moore SE, McGrail KM, Peterson S, Raval MJ, Karimuddin AA, Phang PT, Bressler B, Brown CJ. Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum* 57 (1):83-90. doi:10.1097/DCR.0000000000000003,2014.
10. Aylett SO. Conservative surgery in the treatment of ulcerative colitis. *Br Med J* 2 (4850):1348-1351. doi:10.1136/bmj.2.4850.1348,1953.
11. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. *Br Med J* 2 (6130):85-88. doi:10.1136/bmj.2.6130.85,1978.
12. Utsunomiya J, Yamamura T, Kusunoki M, Natori H, Fujimoto Y, Shoji Y, Iwama T. J-pouch: change of a method over years. *Z Gastroenterol Verh* 24:249-251,1989.
13. Bach SP, Mortensen NJ. Ileal pouch surgery for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 13 (24):3288-3300,2007.

14. Mege D, Figueiredo MN, Manceau G, Maggiori L, Bouhnik Y, Panis Y. Three-stage Laparoscopic Ileal Pouch-anal Anastomosis Is the Best Approach for High-risk Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Analysis of 185 Consecutive Patients. *J Crohns Colitis* 10 (8):898-904. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw040,2016.
15. Ikeuchi H, Nakano H, Uchino M, Nakamura M, Noda M, Yanagi H, Yamamura T. Safety of one-stage restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 48 (8):1550-1555. doi:10.1007/s10350-005-0083-z,2005.
16. Davies M, Hawley PR. Ten years experience of one-stage restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 22 (10):1255-1260. doi:10.1007/s00384-006-0243-1,2007.
17. Mege D, Colombo F, Stellingwerf ME, Germain A, Maggiori L, Foschi D, Buskens CJ, de Buck van Overstraeten A, Sampietro G, D'Hoore A, Bemelman W, Panis Y. Risk Factors for Small Bowel Obstruction After Laparoscopic Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Inflammatory Bowel Disease: A Multivariate Analysis in Four Expert Centres in Europe. *J Crohns Colitis* 13 (3):294-301. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy160,2019.
18. Goligher JC, Hoffman DC, de Dombal FT. Surgical treatment of severe attacks of ulcerative colitis, with special reference to the advantages of early operation. *Br Med J* 4 (5737):703-706. doi:10.1136/bmj.4.5737.703,1970.
19. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Maylin V, Lavergne-Slove A, Valleur P. Subtotal colectomy for severe acute colitis: a 20-year experience of a tertiary care center with an aggressive and early surgical policy. *J Am Coll Surg* 197 (3):379-385. doi:10.1016/S1072-7515(03)00434-4,2003.

20. Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, Coffey JC, Heneghan HM, Kirat HT, Manilich E, Shen B, Martin ST. Ileal pouch anal anastomosis: analysis of outcome and quality of life in 3707 patients. *Ann Surg* 257 (4):679-685.
doi:10.1097/SLA.0b013e31827d99a2,2013.
21. Okada S, Hata K, Yokoyama T, Sasaki K, Kawai K, Tanaka T, Nishikawa T, Otani K, Kaneko M, Murono K, Emoto S, Nozawa H. Postoperative bleeding after subtotal colectomy in two patients with severe ulcerative colitis. *J Dig Dis* 19 (10):641-645.
doi:10.1111/1751-2980.12658,2018.
22. Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, Jr., Coller JA, Murray JJ, Veidenheimer MC. Obstruction after ileal pouch-anal anastomosis: a preventable complication? *Dis Colon Rectum* 36 (12):1105-1111,1993.
23. Francois Y, Dozois RR, Kelly KA, Beart RW, Jr., Wolff BG, Pemberton JH, Ilstrup DM. Small intestinal obstruction complicating ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 209 (1):46-50,1989.
24. Dolejs S, Kennedy G, Heise CP. Small bowel obstruction following restorative proctocolectomy: affected by a laparoscopic approach? *J Surg Res* 170 (2):202-208.
doi:10.1016/j.jss.2011.03.004,2011.
25. Dafnis G. Early and late surgical outcomes of ileal pouch-anal anastomosis within a defined population in Sweden. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 28 (7):842-849.
doi:10.1097/MEG.0000000000000618,2016.

26. Mizushima T, Kameyama H, Watanabe K. Risk factors of small bowel obstruction following total proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis with diverting loop-ileostomy for ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol Surg* 1 (2):122–128,2017.
27. Ishii H, Hata K, Kishikawa J, Anzai H, Otani K, Yasuda K, Nishikawa T, Tanaka T, Tanaka J, Kiyomatsu T, Kawai K, Nozawa H, Kazama S, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Incidence of neoplasias and effectiveness of postoperative surveillance endoscopy for patients with ulcerative colitis: comparison of ileorectal anastomosis and ileal pouch-anal anastomosis. *World J Surg Oncol* 14:75. doi:10.1186/s12957-016-0833-5,2016.
28. Kameyama H, Hashimoto Y, Shimada Y, Yamada S, Yagi R, Tajima Y, Okamura T, Nakano M, Miura K, Nagahashi M, Sakata J, Kobayashi T, Kosugi SI, Wakai T. Small Bowel Obstruction After Ileal Pouch-Anal Anastomosis With a Loop Ileostomy in Patients With Ulcerative Colitis. *Ann Coloproctol* 34 (2):94-100. doi:10.3393/ac.2017.06.14,2018.
29. MacLean AR, Cohen Z, MacRae HM, O'Connor BI, Mukraj D, Kennedy ED, Parkes R, McLeod RS. Risk of small bowel obstruction after the ileal pouch-anal anastomosis. *Ann Surg* 235 (2):200-206,2002.
30. Oliveira L, Reissman P, Noguerras J, Wexner SD. Laparoscopic creation of stomas. *Surg Endosc* 11 (1):19-23. doi:10.1007/s004649900287,1997.
31. Ritchie JK. Ulcerative colitis treated by ileostomy and excisional surgery. Fifteen years' experience at St. Mark's Hospital. *Br J Surg* 59 (5):345-351. doi:10.1002/bjs.1800590504,1972.

32. 松岡宏樹 池内浩基, 中埜廣樹. 潰瘍性大腸炎患者 stoma 関連性合併症の検討. 日本外科学会誌 109 (397),2008.
33. Fujii T, Morita H, Sutoh T, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Outlet Obstruction of Temporary Loop Diverting Ileostomy. *Hepatogastroenterology* 62 (139):602-605,2015.
34. Gao XH, Li JQ, Khan F, Chouhan H, Yu GY, Remer E, Stocchi L, Hull TL, Shen B. Difference in the frequency of pouchitis between ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: is the explanation in peripouch fat? *Colorectal Dis* 21 (9):1032-1044. doi:10.1111/codi.14651,2019.
35. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, Brzezinski A, Petras RE, Fazio VW. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. *Gastroenterology* 121 (2):261-267. doi:10.1053/gast.2001.26290,2001.
36. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 69 (5):409-415. doi:10.1016/s0025-6196(12)61634-6,1994.
37. Shen B, Achkar JP, Connor JT, Ormsby AH, Remzi FH, Bevins CL, Brzezinski A, Bambrick ML, Fazio VW, Lashner BA. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 46 (6):748-753. doi:10.1097/01.DCR.0000070528.00563.D9,2003.
38. Hata K, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Kishikawa J, Anzai H, Watanabe T. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis:

Diagnosis, management, risk factors, and incidence. *Dig Endosc* 29 (1):26-34.

doi:10.1111/den.12744,2017.

39. Bach SP, Mortensen NJ. Revolution and evolution: 30 years of ileoanal pouch surgery. *Inflamm Bowel Dis* 12 (2):131-145.

doi:10.1097/01.MIB.0000197547.80558.59,2006.

40. Sehgal R, Berg A, Polinski JI, Hegarty JP, Lin Z, McKenna KJ, Stewart DB, Poritz LS, Koltun WA. Genetic risk profiling and gene signature modeling to predict risk of complications after IPAA. *Dis Colon Rectum* 55 (3):239-248.

doi:10.1097/DCR.0b013e31823e2d18,2012.

41. Tyler AD, Milgrom R, Stempak JM, Xu W, Brumell JH, Muise AM, Sehgal R, Cohen Z, Koltun W, Shen B, Silverberg MS. The NOD2insC polymorphism is associated with worse outcome following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Gut* 62 (10):1433-1439. doi:10.1136/gutjnl-2011-301957,2013.

42. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Kazumori T, Nakamura Y. Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. *J Hum Genet* 47 (9):469-472. doi:10.1007/s100380200067,2002.

43. Inoue N, Tamura K, Kinouchi Y, Fukuda Y, Takahashi S, Ogura Y, Inohara N, Nunez G, Kishi Y, Koike Y, Shimosegawa T, Shimoyama T, Hibi T. Lack of common NOD2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 123 (1):86-91,2002.

44. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48 (4):526-535. doi:10.1136/gut.48.4.526,2001.

45. Uchino M, Ikeuchi H, Hata K, Okada S, Ishihara S, Morimoto K, Sahara R, Watanabe K, Fukushima K, Takahashi K, Kimura H, Hirata K, Mizushima T, Araki T, Kusunoki M, Nezu R, Nakao S, Itabashi M, Hirata A, Ozawa H, Ishida T, Okabayashi K, Yamamoto T, Noake T, Arakaki J, Watadani Y, Ohge H, Futatsuki R, Koganei K, Sugita A, Higashi D, Futami K. Changes in the rate of and trends in colectomy for ulcerative colitis during the era of biologics and calcineurin inhibitors based on a Japanese nationwide cohort study. *Surg Today*. doi:10.1007/s00595-019-01845-2,2019.
46. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P, Langner C, Limdi JK, Pellino G, Zagorowicz E, Raine T, Harbord M, Rieder F, European Cs, Colitis O. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 11 (6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008,2017.
47. Li H, Jin Z, Li X, Wu L, Jin J. Associations between single-nucleotide polymorphisms and inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers in inflammatory bowel disease patients: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol* 19 (8):1018-1027. doi:10.1007/s12094-017-1634-1,2017.
48. 宗像 慎也 河雅, 嵩原 一裕, 田代 良彦, 石山 隼, 杉本 起一, 小島 豊, 五藤 倫敏, 富木 裕一, 坂本 一博. 回腸瘻を造設した直腸癌症例における術後 Outlet obstruction の検討. *日本外科系連合学会誌* 40 (1):20-24,2015.

49. Okita Y, Araki T, Kondo S, Fujikawa H, Yoshiyama S, Hiro J, Inoue M, Toyama Y, Kobayashi M, Ohi M, Inoue Y, Uchida K, Mohri Y, Kusunoki M. Clinical Characteristics of Stoma-Related Obstruction after Ileal Pouch-Anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *J Gastrointest Surg* 21 (3):554-559. doi:10.1007/s11605-016-3329-2,2017.
50. Cox MR, Gunn IF, Eastman MC, Hunt RF, Heinz AW. The operative aetiology and types of adhesions causing small bowel obstruction. *Aust N Z J Surg* 63 (11):848-852. doi:10.1111/j.1445-2197.1993.tb00358.x,1993.
51. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 48 (3):452-458. doi:10.1038/bmt.2012.244,2013.
52. Okada S, Hata K, Emoto S, Murono K, Kaneko M, Sasaki K, Otani K, Nishikawa T, Tanaka T, Kawai K, Nozawa H. Elevated risk of stoma outlet obstruction following colorectal surgery in patients undergoing ileal pouch-anal anastomosis: a retrospective cohort study. *Surg Today* 48 (12):1060-1067. doi:10.1007/s00595-018-1698-8,2018.
53. Aberg H, Pahlman L, Karlbom U. Small-bowel obstruction after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 22 (6):637-642. doi:10.1007/s00384-006-0215-5,2007.
54. 内野 基, 池内浩基, 坂東 俊宏, 松岡 宏樹, 松本 譽之, 竹末 芳生, 富田 尚裕. Loop ileostomy 造設の工夫と outlet obstruction 予防効果. *日本大腸肛門病会誌* 64 (2):73-77,2011.

55. Fasth S, Hulten L. Loop ileostomy: a superior diverting stoma in colorectal surgery. *World J Surg* 8 (3):401-407,1984.
56. Winslet MC, Drolc Z, Allan A, Keighley MR. Assessment of the defunctioning efficiency of the loop ileostomy. *Dis Colon Rectum* 34 (8):699-703,1991.
57. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Lucas M, Heuschen G, Herfarth C. One- or two-stage procedure for restorative proctocolectomy: rationale for a surgical strategy in ulcerative colitis. *Ann Surg* 234 (6):788-794. doi:10.1097/00000658-200112000-00010,2001.
58. Zittan E, Wong-Chong N, Ma GW, McLeod RS, Silverberg MS, Cohen Z. Modified Two-stage Ileal Pouch-Anal Anastomosis Results in Lower Rate of Anastomotic Leak Compared with Traditional Two-stage Surgery for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 10 (7):766-772. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw069,2016.
59. Hata K, Ishii H, Anzai H, Ishihara S, Nozawa H, Kawai K, Kiyomatsu T, Watanabe T. Preoperative Extraintestinal Manifestations Associated with Chronic Pouchitis in Japanese Patients with Ulcerative Colitis After Ileal Pouch-anal Anastomosis: A Retrospective Study. *Inflamm Bowel Dis* 23 (6):1019-1024. doi:10.1097/MIB.0000000000001094,2017.
60. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, Cardon L, Takazoe M, Tanaka T, Ichimori T, Saito S, Sekine A, Iida A, Takahashi A, Tsunoda T, Lathrop M, Nakamura Y. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet* 14 (22):3499-3506. doi:10.1093/hmg/ddi379,2005.

61. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411 (6837):603-606. doi:10.1038/35079114,2001.
62. Shen B. Acute and chronic pouchitis--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9 (6):323-333. doi:10.1038/nrgastro.2012.58,2012.
63. Arimura Y, Isshiki H, Onodera K, Nagaishi K, Yamashita K, Sonoda T, Matsumoto T, 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 (8):1217-1230. doi:10.1007/s00535-013-0866-2,2014.
64. 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):672-681. doi:10.1007/s00535-015-1135-3,2016.
65. Kakuta Y, Kinouchi Y, Negoro K, Takahashi S, Shimosegawa T. Association study of TNFSF15 polymorphisms in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 55 (10):1527-1528. doi:10.1136/gut.2006.100297,2006.
66. Asano K, Matsushita T, Umeno J, Hosono N, Takahashi A, Kawaguchi T, Matsumoto T, Matsui T, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Kiyohara Y, Tsunoda T, Kamatani N, Iida M, Nakamura Y, Kubo M. A genome-wide association study identifies three new susceptibility loci for

ulcerative colitis in the Japanese population. *Nat Genet* 41 (12):1325-1329.

doi:10.1038/ng.482,2009.

67. Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Hirano A, Johnson TA, Kumasaka N, Morizono T, Hosono N, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamada T, Suzuki Y, Tanaka H, Motoya S, Hosokawa M, Arimura Y, Shinomura Y, Matsui T, Matsumoto T, Iida M, Tsunoda T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. A genome-wide association study identifies 2 susceptibility Loci for Crohn's disease in a Japanese population.

Gastroenterology 144 (4):781-788. doi:10.1053/j.gastro.2012.12.021,2013.

68. Hirano A, Yamazaki K, Umeno J, Ashikawa K, Aoki M, Matsumoto T, Nakamura S, Ninomiya T, Matsui T, Hirai F, Kawaguchi T, Takazoe M, Tanaka H, Motoya S, Kiyohara Y, Kitazono T, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Association study of 71 European Crohn's disease susceptibility loci in a Japanese population. *Inflamm Bowel Dis* 19 (3):526-533. doi:10.1097/MIB.0b013e31828075e7,2013.

69. Muro M, Mrowiec A. Interleukin (IL)-1 Gene Cluster in Inflammatory Bowel Disease: Is IL-1RA Implicated in the Disease Onset and Outcome? *Dig Dis Sci* 60 (5):1126-1128. doi:10.1007/s10620-015-3571-6,2015.

70. Arend WP. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol* 54:167-227. doi:10.1016/s0065-2776(08)60535-0,1993.

71. Ponomarenko MP, Arkova O, Rasskazov D, Ponomarenko P, Savinkova L, Kolchanov N. Candidate SNP Markers of Gender-Biased Autoimmune Complications of Monogenic Diseases Are Predicted by a Significant Change in the Affinity of TATA-

Binding Protein for Human Gene Promoters. *Front Immunol* 7:130.

doi:10.3389/fimmu.2016.00130,2016.

72. Hayashi F, Watanabe M, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y. Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. *Clin Exp Immunol* 158 (3):281-286. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.04034.x,2009.

73. Loft ND, Skov L, Iversen L, Gniadecki R, Dam TN, Brandslund I, Hoffmann HJ, Andersen MR, Dessau RB, Bergmann AC, Andersen NM, Andersen PS, Bank S, Vogel U, Andersen V. Associations between functional polymorphisms and response to biological treatment in Danish patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J* 18 (3):494-500. doi:10.1038/tpj.2017.31,2018.

74. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Moller N, Andersson M, Jess T. Association between tumour necrosis factor-alpha inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ* 350:h2809. doi:10.1136/bmj.h2809,2015.

75. Gionchetti P, Campieri M, Belluzzi A, Bertinelli E, Ferretti M, Brignola C, Poggioli G, Miglioli M, Barbara L. Mucosal concentrations of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in pelvic ileal pouches. *Dig Dis Sci* 39 (7):1525-1531,1994.

76. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Menges M, Schilling M, Meuer SC, Zeuzem S, Stallmach A. Increased cytokine transcripts in pouchitis reflect the degree of

inflammation but not the underlying entity. *Int J Colorectal Dis* 21 (5):419-426.

doi:10.1007/s00384-005-0024-2,2006.

77. Patel RT, Bain I, Youngs D, Keighley MR. Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 38 (8):831-837,1995.

78. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140 (6):1756-1767.

doi:10.1053/j.gastro.2011.02.016,2011.

79. Brett PM, Yasuda N, Yiannakou JY, Herbst F, Ellis HJ, Vaughan R, Nicholls RJ, Ciclitira PJ. Genetic and immunological markers in pouchitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8 (10):951-955,1996.

80. Mikami T, Meguro A, Teshigawara T, Takeuchi M, Uemoto R, Kawagoe T, Nomura E, Asukata Y, Ishioka M, Iwasaki M, Fukagawa K, Konomi K, Shimazaki J, Nishida T, Mizuki N. Interleukin 1 beta promoter polymorphism is associated with keratoconus in a Japanese population. *Mol Vis* 19:845-851,2013.

81. Chen H, Wilkins LM, Aziz N, Cannings C, Wyllie DH, Bingle C, Rogus J, Beck JD, Offenbacher S, Cork MJ, Rafie-Kolpin M, Hsieh CM, Kornman KS, Duff GW. Single nucleotide polymorphisms in the human interleukin-1B gene affect transcription according to haplotype context. *Hum Mol Genet* 15 (4):519-529.

doi:10.1093/hmg/ddi469,2006.

82. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol* 6 (4):232-241. doi:10.1038/nrrheum.2010.4,2010.

83. 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. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.002,2016.