

博士論文

潰瘍性大腸炎口側伸展とそのリスクファクター
に関する検討

安西紘幸

目次

目次	1
略語一覧	3
要旨	4
序文	5
第 1 章 潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する疫学的な検討	
1-1 背景	16
1-2 目的	18
1-3 対象と方法.....	19
1-4 結果	21
1-5 考察.....	42
第 2 章 Appendiceal orifice inflammation と潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する検 討	
2-1 背景	48
2-2 目的	50
2-3 対象と方法	51

2-4 結果	55
2-5 考察.....	65
結論	69
謝辭	70
引用文献.....	71

略語一覽

ACG: American College of Gastroenterology

AGA: American Gastroenterological Association

AOI: appendiceal orifice inflammation

BSG: British Society of Gastroenterology

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

EIM: extra-intestinal manifestation

HGD: high-grade dysplasia

LGD: low-grade dysplasia

SD: standard deviation

TNF: tumor necrosis factor

UC: ulcerative colitis

5-ASA: 5-amino-salicylic acid

要旨

本研究では、潰瘍性大腸炎口側伸展と appendiceal orifice inflammation (AOI)とよばれる、潰瘍性大腸炎に特異的な虫垂開口部の炎症所見をテーマとして、潰瘍性大腸炎の患者背景、内視鏡検査所見、臨床経過を評価した。第1章で潰瘍性大腸炎の自然史として口側伸展率、口側伸展のリスクファクター、大腸癌および dysplasia が検出される頻度、手術率を明らかにし、第2章において AOI 合併率と AOI 合併例の臨床学的な特徴を明らかにすることを目的とした。

その結果、直腸炎型潰瘍性大腸炎の10年累積口側伸展率は33.8%であり、口側伸展のリスクファクターは潰瘍性大腸炎の若年発症とステロイド加療歴であった。AOI 合併率は直腸炎型潰瘍性大腸炎で19%であり、AOIを合併した症例は有意に口側伸展率が高かった。

序文

潰瘍性大腸炎は主に粘膜と粘膜下層を侵し、大腸にびまん性非特異性炎症を来す原因不明の疾患であり、1875 年にはじめて Wilks と Moxon によって、粘血便、水様便を伴う非特異的大腸炎として報告された[1]。本邦では 1928 年にはじめて報告され[2]、1975 年に厚生省指定の特定疾患治療研究対象に指定された。以来、多数の関連する論文が報告されているが、潰瘍性大腸炎の原因は未だ解明されていない。潰瘍性大腸炎の年齢分布としては、30 歳代の成人が最も多く、次いで 50 歳代に小さなピークを認め、幅広い年齢層に有病者を認める[3]。また、潰瘍性大腸炎の患者数は 1970 年以降から右肩上がりに増加し、2014 年度の患者数（特定疾患登録者証および医療受給者証所持者数の合計）は 181,560 人にまで増加している[3]。今後も増加すると予想される潰瘍性大腸炎患者の治療方針を決めるにあたって、潰瘍性大腸炎の自然史を把握することは非常に重要である。

潰瘍性大腸炎の内科的治療は、罹患範囲と重症度に応じて決定されるため、それらを把握することが重要である[4]。潰瘍性大腸炎の罹患範囲は、右側あるいは区域性大腸炎型といった特殊型もあるが、多くの症例において、罹患範囲は直腸から連続し、全大腸炎型（病変の範囲が脾彎曲部を越えているもの）、左側大腸炎型（病変の範囲が直腸 S 状部を越えるが脾彎曲部を越えないもの）、直腸炎型（病変の範囲が直腸 S 状部までにとどまるもの）の3型に分類される（図 1）[4]。潰瘍性大腸炎の重症度分類は Truelove - Witts index をもとに作成され [5]、排便回数、顕血便、発熱、頻脈、貧血、赤沈値により、軽症、中等症、重症に分類される（表 1）。さらに、重症の中で特に症状が激しく重篤なものを劇症型としている。また、難治性

潰瘍

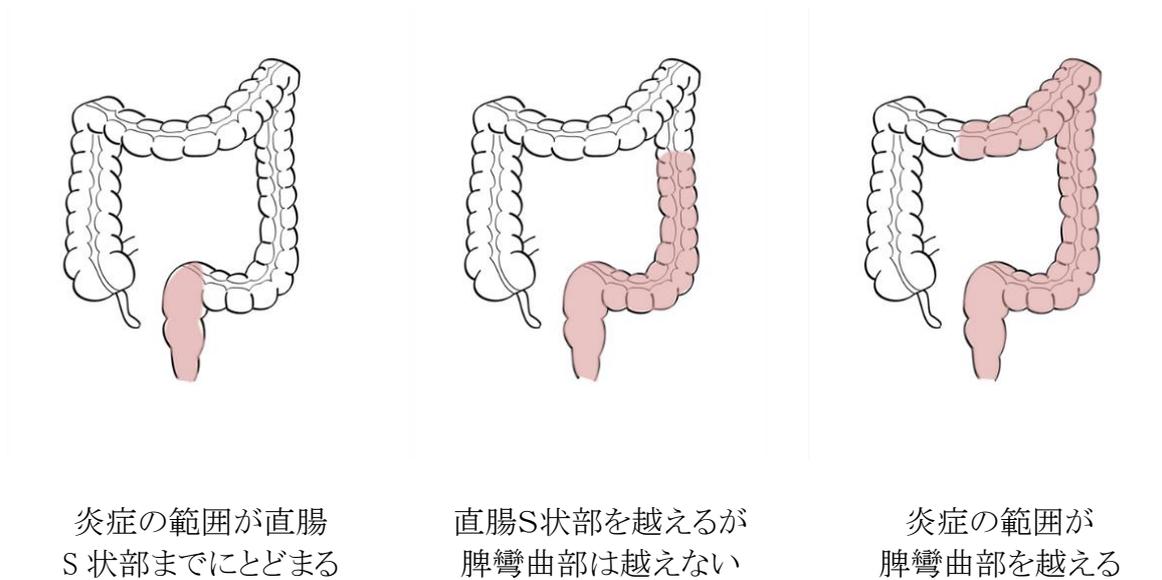


図1 潰瘍性大腸炎の病型分類

潰瘍性大腸炎は直腸から連続する炎症所見を特徴とし、右側あるいは区域性大腸炎型の特殊型もあるが、原則的には、直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型潰瘍性大腸炎の3型に分類される。

表1. 潰瘍性大腸炎の臨床的重症度による分類

	重症	中等症	軽症
1) 排便回数	6 回以上		4 回以下
2) 顕血便	(+++)		(+) ~ (-)
3) 発熱	37.5℃以上	重症と	(-)
4) 頻脈	90/分以上	軽症と	(-)
5) 貧血	Hb 10g/dL以下	の中間	(-)
6) 赤沈	30mm/h以上		正常

※軽症は 6 項目すべて満たすものとする。

中等症は重症と軽症の中間にあたるものとする。

重症とは 1) および 2) の他に全身症状である 3) または 4) のいずれかを満たし、かつ 6 項目のうち 4 項目以上を満たすものとする。

※劇症の診断基準は以下の 5 項目をすべて満たすものとする。

- ①重症基準を満たしている。
- ②15 回/日以上血性下痢が続いている。
- ③38℃以上の持続する高熱がある。
- ④10,000/mm³以上の白血球増多がある。
- ⑤強い腹痛がある。

※難治性潰瘍性大腸炎とは、

- 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(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)
 - ②ステロイド依存例(ステロイド漸減中の再燃)
- 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。

(平成 28 年度 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針から引用[4])

性大腸炎とは厳密なステロイド療法にもかかわらず、治療抵抗性もしくはステロイド依存性を認める症例としている。

潰瘍性大腸炎の治療指針では、寛解導入療法を「直腸炎型」と「左側大腸炎型・全大腸炎型」で大別して記載している(図 2)。直腸炎型潰瘍性大腸炎では、5-amino-salicylic acid (5-ASA) 製剤の経口投与や、5-ASA 製剤またはステロイドの注腸剤や坐剤による局所療法が有用であるとされている。一方で、「安易なステロイド全身投与は避ける」とされている。左側大腸炎型および全大腸炎型に関しては、軽症から中等症、重症、劇症型の重症度に応じた治療指針が示されており、ステロイド、免疫調節薬、抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤などの強力な全身治療が必要となることも少なくない。また、重症、劇症、難治例に関しては、常に外科的治療の必要性を念頭に置き、適切なタイミングで手術を考慮することも大切である。このような観点からも、潰瘍性大腸炎の罹患範囲を把握することは、非常に重要である。

内科的治療が奏効しない潰瘍性大腸炎症例は常に外科的治療の可能性を念頭におき、診療にあたる必要がある。潰瘍性大腸炎の手術率は、炎症範囲が広い症例ほど高いことが知られており、直腸炎型潰瘍性大腸炎より左側大腸炎型潰瘍性大腸炎で手術率が高く、全大腸炎型潰瘍性大腸炎が潰瘍性大腸炎の病型で最も手術率が高いと報告されている[6-8]。Leijonmarck らの報告では、直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積手術率が5年、10年、25年でそれぞれ14%、21%、34%であり、全大腸炎型潰瘍性大腸炎の累積手術率は5年で30%、10年で40%、25年で65%と、高率であった[9]。

寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸		プレドニゾロン点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用	緊急手術の適応を検討 ※外科医との連携のもと 状況が許せば以下の 治療を試みてもよい
		※中等症で炎症反応が 強い場合や、 上記で改善ない場合は プレドニゾロン経口投与	・経口剤:5-ASA製剤 ・注腸剤:5-ASA注腸 ・ステロイド注腸	・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法
直腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※安易なステロイド全身投与は避ける			

平成28年度 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針改変

図2 潰瘍性大腸炎の治療方針

直腸炎型潰瘍性大腸炎の治療は局所療法が治療の中心となり、安易なステロイドの全身投与は避ける必要がある。左側大腸炎型、全大腸炎型潰瘍性大腸炎は重症度に応じた治療が必要であるが、強力な全身治療が必要となることも少なくない。

略語: 5-ASA, 5-amino-salacylic acid

長期罹患潰瘍性大腸炎患者は大腸癌の合併リスクが高いことが知られている。1990年に Ekblom らは、一般集団と比較した潰瘍性大腸炎患者の大腸癌発生相対危険度を報告し、全大腸炎型では 14.8 倍、左側大腸炎型では 2.8 倍、直腸炎型では 1.7 倍としており、全大腸炎型に限ると癌合併率は 5.4% と報告している[10]。潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクとしては、その他にも多くの報告があり罹患範囲、罹病期間[11]、炎症の重症度[12]、若年発症[10]、大腸癌の家族歴[13]、原発性硬化性胆管炎合併[14]、などが報告されている。

サーベイランス内視鏡検査は潰瘍性大腸炎合併大腸癌を早期に発見することを目的として、発癌リスクの高い潰瘍性大腸炎症例に対して施行することが推奨されている[15-17]。サーベイランス内視鏡検査の対象、開始時期、施行頻度、方法に関しては、多くのガイドラインが作成されている[18-22]。表 2 に主なサーベイランス内視鏡検査のガイドラインを提示する。潰瘍性大腸炎合併大腸癌の発癌リスクとして、特に重要なリスクファクターと考えられているのは罹患範囲と罹病期間である。そのため、全大腸炎型、左側大腸炎型は、サーベイランス内視鏡検査の対象とされているが、直腸炎型では、サーベイランス内視鏡検査の対象としていないガイドラインが多い。本邦ではサーベイランス内視鏡検査の対象症例を、発症から 7 年経過した全大腸炎型および左側大腸炎型としている。欧米のガイドラインと比較しても、開始時期や間隔に関しては多少の違いはみられるものの、対象の罹患範囲は左側大腸炎型と全大腸炎型をサーベイランスの対象としている点は共通している[23, 24]。

表 2. 各国の潰瘍性大腸炎に対するサーベイランス内視鏡検査のガイドライン

ガイドライン	開始時期	対象病型	間隔
ACG [22]	8-10 年	全・左側大腸炎型	1-2 年
AGA [19]	8-10 年	全・左側大腸炎型	1-2 年
BSG [18]	6-8 年	全・左側大腸炎型	高リスク群:1 年 中リスク群:3 年 低リスク群:5 年
ECCO [24]	6-8 年	全・左側大腸炎型	高リスク群:1-2 年 低リスク群:3-4 年
本邦	7 年	全・左側大腸炎型	1 年

ACG: American College of Gastroenterology

AGA: American Gastroenterological Association

BSG: British Society of Gastroenterology

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

潰瘍性大腸炎の罹患範囲は経過中に直腸炎型が左側大腸炎型や全大腸炎型に、左側大腸炎型が全大腸炎型に口側伸展することが知られている[10, 25-29]。炎症の範囲は基本的には直腸から口側に連続性に広がる性質があり、欧米の報告では直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展率は 27-44%であり[30, 31]、さらに口側伸展症例の 10%が全大腸炎型に伸展したとの報告もある [32]。潰瘍性大腸炎の活動性や重症度を評価するバイオマーカーとして、CRP、血沈、便中カルプロテクチンが潰瘍性大腸炎の病勢と相関しているとする報告があるが[33-36]、炎症範囲に関しては大腸内視鏡検査を施行しなければ評価が難しいことが多い。口側伸展が認められた症例では、口側伸展が認められない症例よりも臨床経過が悪いとする報告があり[25]、口側伸展のリスクファクターについてもいくつかの報告がされているが、統一された見解は得られていない[30, 37-46]。潰瘍性大腸炎は経過中に再燃と寛解を繰り返すことが特徴であり、その都度、罹患範囲と重症度を把握し、適切な治療法を選択することが重要である。

潰瘍性大腸炎は、直腸から連続する炎症所見を原則とし、前述のように、罹患範囲により全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型の3つに分類される。しかし、潰瘍性大腸炎の中には skip lesion として炎症所見を認める症例が報告されている[47-49]。特に虫垂開口部にみられる炎症所見は、appendiceal orifice inflammation (AOI)と呼ばれ、潰瘍性大腸炎に特徴的な skip lesion として報告されている[48, 50, 51]。また、虫垂切除が潰瘍性大腸炎の病勢を抑えるとの報告があることから、虫垂周囲の炎症と潰瘍性大腸炎の病態にはなんらかの関係があると考えられる[52-57] (表 3)。

表 3. 虫垂切除と潰瘍性大腸炎の症状改善率に関する既存の報告

著者	年	国	症例数	症状改善率
Okazaki [52]	2000	日本	1	100%
Jarnerot [53]	2001	スウェーデン	6	16.7%
Selby [54]	2002	オーストラリア	8	87.5%
Jo [55]	2003	日本	9	55.6%
Bolin [56]	2009	オーストラリア	30	40%
Bageacu [57]	2011	フランス	8	100%

その他にも AOI の臨床的意義に関しては、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展との関連や、AOI を合併した症例では潰瘍性大腸炎の臨床経過が悪いなどの報告がなされているが、一定の見解が得られていない[58-60]。D'Haens らは AOI を合併した症例の方が AOI を合併していない症例と比較して、潰瘍性大腸炎の臨床経過が悪かったと報告し[61]、Matsumoto らは、AOI を合併した症例の方が、AOI を合併していない症例と比較して上行結腸の炎症所見がより強かったと報告している[62]。一方で、Byeon らの報告では、AOI の有無は潰瘍性大腸炎の寛解、治療経過、重症度に関与しないとしており[63]、AOI の臨床的意義に関しては controversial である。

潰瘍性大腸炎診断時の AOI 合併率は報告によって 8-75% と大きく値が異なる[51, 61]。この理由としては、AOI の明確な評価基準がなく、報告ごとにそれぞれの基準を使って評価していることや、AOI の診断を手術の切除検体で評価している報告もあれば、内視鏡検査所見で評価している報告もあることなどが考えられる[61, 62, 64]。本研究において、AOI を合併した潰瘍性大腸炎症例の臨床的な特徴を把握するにあたり、AOI の内視鏡検査所見を客観的に評価するための基準が必要であると考えた。

近年、アジア諸国において潰瘍性大腸炎の有病率が増えてきているものの、潰瘍性大腸炎の正確な臨床経過、疫学に関しては未だ解明されていない。アジアにおける潰瘍性大腸炎の疫学に関してまとめた報告は少なく[65-67]、口側伸展に関してまとめた報告は韓国から2つの報告がされているのみで、本邦からの報告はない[38, 41]。本研究では、潰瘍性大腸炎の罹患範囲に注目し、患者背景、内視鏡検査所見、臨床経過を多方面から検討することで、潰瘍性大腸炎症例の口側伸展とそのリスクファクタ

一を明らかにすることを目的とした。第 1 章で潰瘍性大腸炎の自然史として直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率と口側伸展のリスクファクターを検討し、さらに、潰瘍性大腸炎合併大腸癌および、その前癌病変である dysplasia が検出される頻度と手術率を明らかにすることを目的とした。また、第 2 章では潰瘍性大腸炎の AOI 合併率と AOI 合併例の臨床学的な特徴を明らかにすることを目的とした。

第 1 章

潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する疫学的な検討

1-1 背景

潰瘍性大腸炎に対する治療方針は罹患範囲と重症度に応じて異なる。直腸炎型潰瘍性大腸炎に対しては 5-ASA 製剤の経口投与と局所療法が選択されるのに対し、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎と全大腸炎型潰瘍性大腸炎ではより強力な治療が必要とされることがある。さらに、直腸炎型よりも全大腸炎型の方が経過中の手術率が高いことが知られている。

直腸炎型潰瘍性大腸炎は他の潰瘍性大腸炎に比べて、発癌のリスクが低いとされている一方で、炎症範囲が口側伸展する症例が少なからず存在し、その病態把握は大腸癌のサーベイランス内視鏡検査を計画する上でも、潰瘍性大腸炎合併大腸癌の早期発見につながる可能性があるために重要である。また、直腸炎型潰瘍性大腸炎は全大腸炎型潰瘍性大腸炎と比較して手術率が低いとされているが[6]、口側伸展をした直腸炎型潰瘍性大腸炎症例の手術率に関しては報告されていない。さらに、欧米からは直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する報告があるが、本邦において直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展率やそのリスクファクターを縦断的に調査し、まとめた報告はこれまでにない。潰瘍性大腸炎の罹患率が増えている現在、その病態を把握することは非常に意義のあることである。

1-2 目的

本研究では、直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率とそのリスクファクターを明らかにすることを目的とした。また、直腸炎型潰瘍性大腸炎における手術率と潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌やその前癌病変である dysplasia の頻度を明らかにすることを目的とした。

1-3 対象と方法

【対象】

研究対象は、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科(旧第一外科)で1979年から2014年の間に直腸炎型潰瘍性大腸炎と診断された症例とした。潰瘍性大腸炎の診断は、臨床所見、内視鏡検査所見、病理学的所見に基づいて診断された症例とした。罹患範囲は全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型の3つに分類し、炎症の範囲が直腸 S 状部までにとどまるものを直腸炎型潰瘍性大腸炎として、本研究の対象とした。

【方法】

当院の診療記録から患者背景および臨床経過を抽出し、後ろ向き研究として、その臨床学的な特徴に関して調査を行い、データ解析を行った。大腸内視鏡検査は発症7年以上経過した左側大腸炎型、全大腸炎型潰瘍性大腸炎に対して年1回施行した。直腸炎型潰瘍性大腸炎に関しては、内科的治療の効果判定目的や、臨床症状が増悪した際に大腸内視鏡検査を施行した。潰瘍性大腸炎の炎症範囲の口側伸展の有無に関しては、大腸内視鏡検査でのマクロ所見で評価を行った。

【解析項目】

患者背景[性別、潰瘍性大腸炎の発症年齢、大腸内視鏡検査の追跡期間、喫煙

歴、ステロイド加療歴、腸管外合併症(関節痛、壊疽性膿皮症、原発性硬化性胆管炎、強直性脊椎炎、結節性紅斑)の有無]と炎症範囲の口側伸展の有無の関係を比較検討した。また、対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎症例の累積口側伸展率を推定し、口側伸展のリスクファクターを同定した。また、経過中に潰瘍性大腸炎合併大腸癌とその前癌病変である dysplasia を合併した症例の頻度を明らかにした。さらに、直腸炎型潰瘍性大腸炎の手術率を明らかにした。

【統計学的解析】

全ての統計学的解析には JMP pro version 10 software packages (SAS Institute)を用いた。口側伸展群と非口側伸展群間の患者背景因子である性別、潰瘍性大腸炎発症年齢、大腸内視鏡検査追跡期間の統計解析に関して、カテゴリ変数に対しては Pearson の χ^2 検定もしくは Fisher の正確検定を用いた。直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率に関しては Kaplan-Meier 法を用いた。またそのリスクファクターとして、腸管外合併症の有無、喫煙歴、発症年齢、ステロイド加療歴を独立変数として、口側進展の有無を従属変数として Log-rank 検定を用いた単変量解析を行った。その後、腸管外合併症の有無、喫煙歴、発症年齢、ステロイド加療歴を独立変数として、口側進展の有無を従属変数として Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行い、口側伸展のリスクファクターの抽出を行った。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

本研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認の下、実施した(倫理審査番号: 3252-(5))

1-4 結果

【患者背景】

1979年から2014年にかけて東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科(旧第一外科)で直腸炎型潰瘍性大腸炎と診断された症例は96症例であった。経過中に大腸内視鏡検査を当院で一度しか施行していない症例は30症例であり、それらの症例を除外した残りの66例を対象とした。本研究の対象となった66症例の患者背景を表4に示す。男性が36例、女性が30例。発症年齢の平均が34.9(±13.6)歳、追跡期間の中央値が7年(2-27)、口側伸展した症例が34例であった。経過中に口側伸展し、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎の診断となった症例が19例、全大腸炎型潰瘍性大腸炎の診断となった症例が15例であった(図3)。

表 4. 本研究の対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎症例の患者背景

	N = 66
性別（男 / 女）	36 例 / 30 例
UC 発症年齢（± SD）	34.9（± 13.6）
大腸内視鏡検査追跡期間 /（年）	7（range 2 - 27）*
直腸炎型からの口側伸展	34 例（51.5%）
左側大腸炎型への口側伸展	19 例
全大腸炎型への口側伸展	15 例

略語： UC, ulcerative colitis; SD, standard deviation

統計： 中央値*

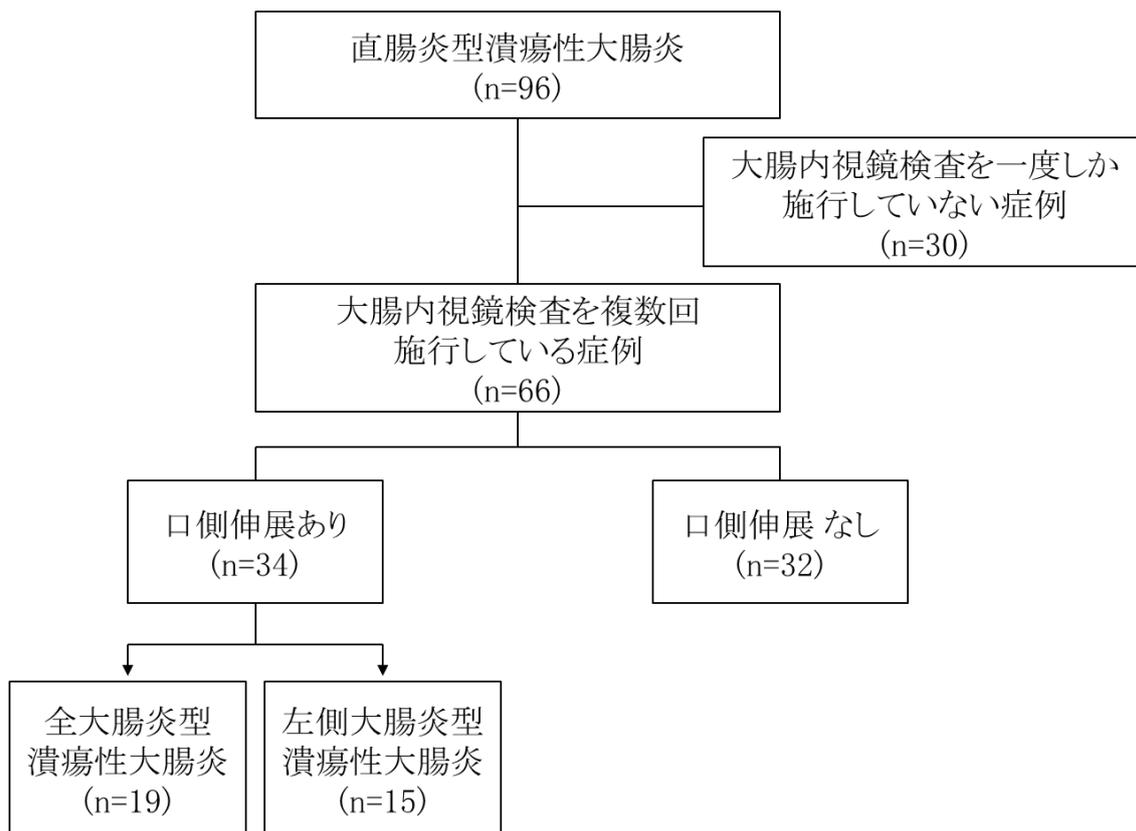
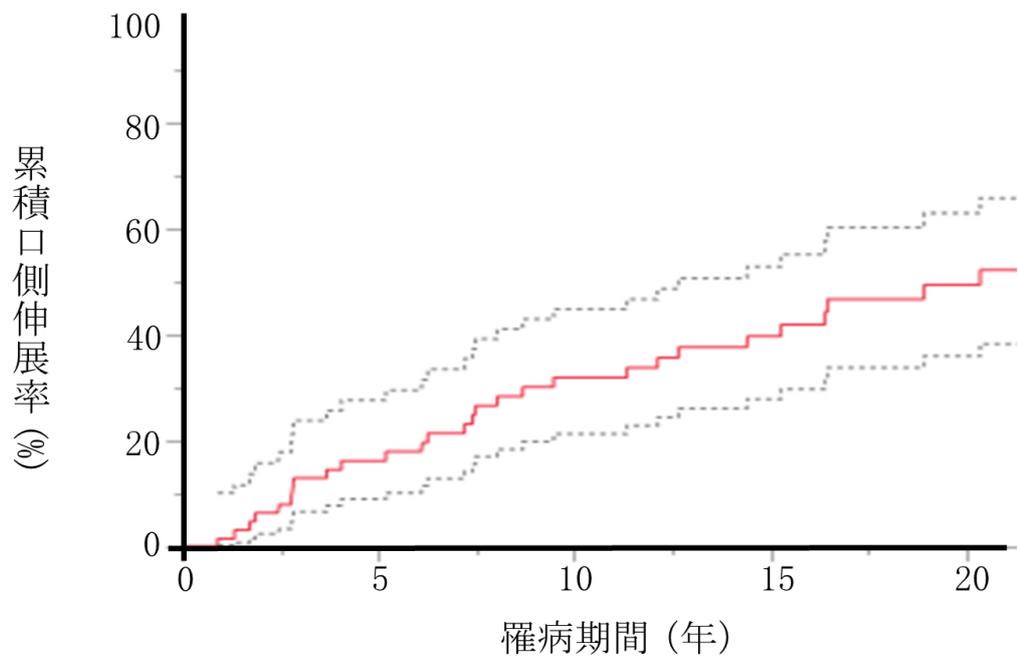


図3 本研究の対象となった症例の臨床経過フローチャート

直腸炎型潰瘍性大腸炎 96 症例のうち、大腸内視鏡検査を一度しか行っていない 30 症例は本研究から除外した。残りの 66 症例のうち、口側伸展を認めた症例は 34 例、口側伸展を認めなかった症例は 32 例であった。

【直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率】

直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率は5年で17.9%、10年で33.8%、15年で41.9%、20年で52.2%であった(図4)。



Number at risk:

66 50 37 27 18

図 4 直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率
直腸炎型潰瘍性大腸炎の 10 年累積口側伸展率は 33.8%、20 年累積口側伸展率は 52.2%であった。(点線: 95%信頼区間)

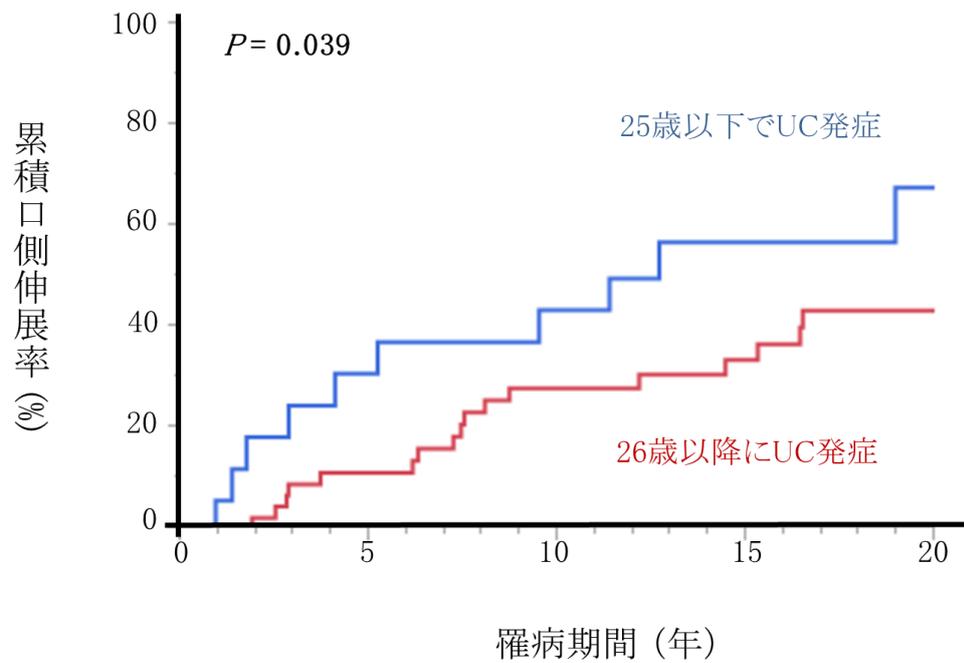
【直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展リスクファクターの解析】

本研究の対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎 66 症例のうち、口側伸展を認めた症例は 34 症例あり、そのうち左側大腸炎型となった症例は 19 例、全大腸炎型となった症例は 15 症例であった(図 3)。口側伸展のリスクファクターに関して単変量解析を行った結果を表 5 に示す。口側伸展症例において腸管外合併症ありと診断された 5 例の内訳は、関節炎を合併した症例が 3 例、深部静脈血栓症を合併した症例が 2 例であった。また、非口側伸展症例において腸管外合併症ありと診断された 1 例は関節炎の合併であった。潰瘍性大腸炎を 25 歳以下で発症した症例と 26 歳以上で発症した症例とで分けたところ、25 歳以下で潰瘍性大腸炎を発症した症例で累積口側伸展率が有意に高い結果となった(図 5)。また、ステロイドの加療歴の有無別に累積口側伸展率を比較したところ、ステロイド加療歴ありの症例において、累積口側伸展率が有意に高い結果であった(図 6)。腸管外合併症の有無と喫煙歴の有無に関しては累積口側伸展率に有意な差を認めなかった(図 7, 8)。

表 5. 口側伸展のリスクファクターに関する単変量解析

	口側伸展症例 (N = 34)	非口側伸展症例 (N = 32)	<i>P</i> 値
25 歳以下の若年発症	11	7	0.039
ステロイド加療歴あり	10	1	0.002
腸管外合併症あり	5	1	0.401
喫煙歴あり	8	7	0.990

統計: Log-rank 検定



Number at risk:

25歳以下でUC発症	18	11	9	6	1
26歳以降にUC発症	48	39	28	22	15

図5 潰瘍性大腸炎発症年齢別の累積口側伸展率
潰瘍性大腸炎を25歳以下で発症した症例で累積口側伸展率が有意に高かった ($P = 0.039$)。

略語: UC, ulcerative colitis

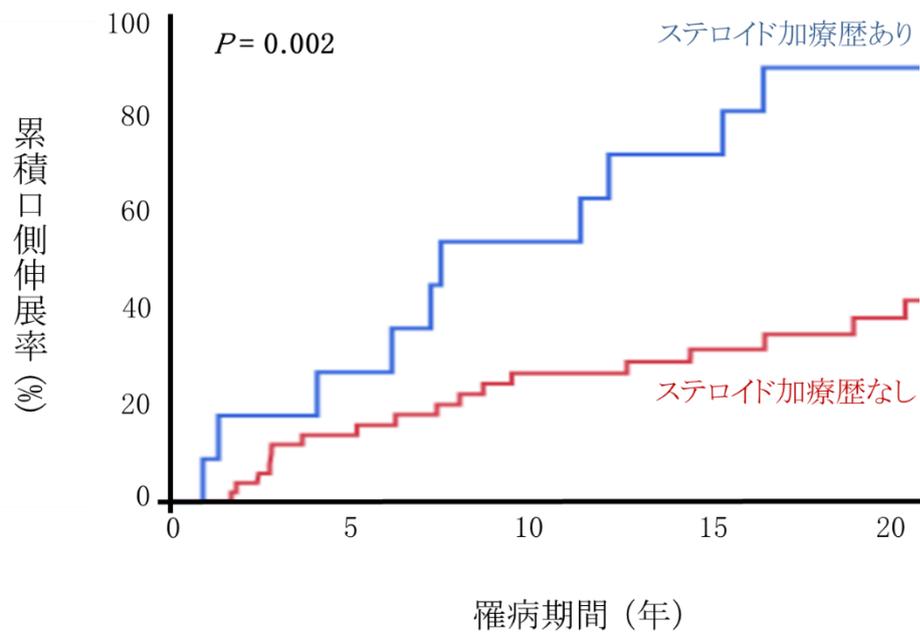
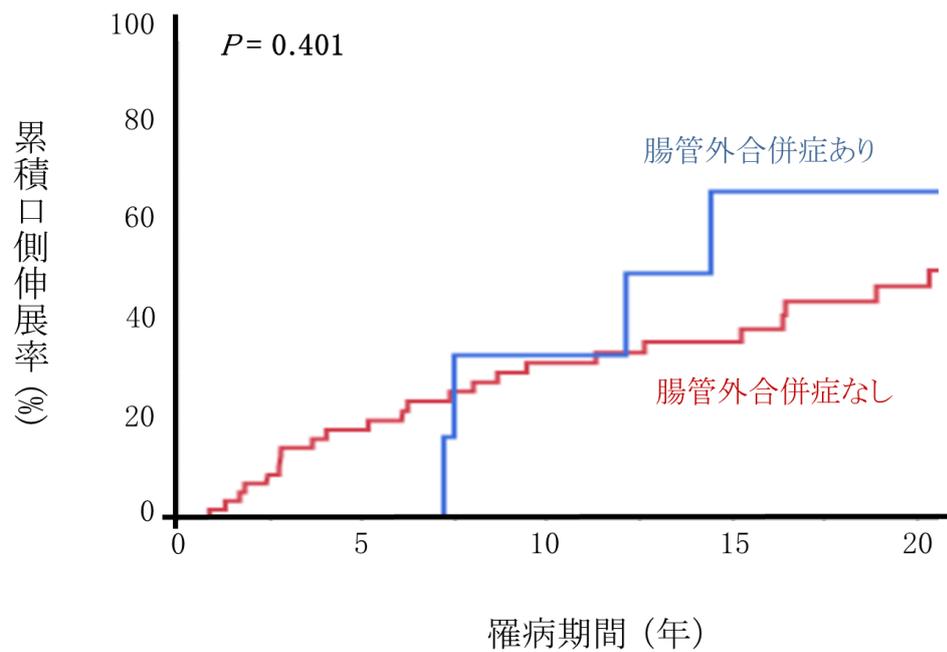


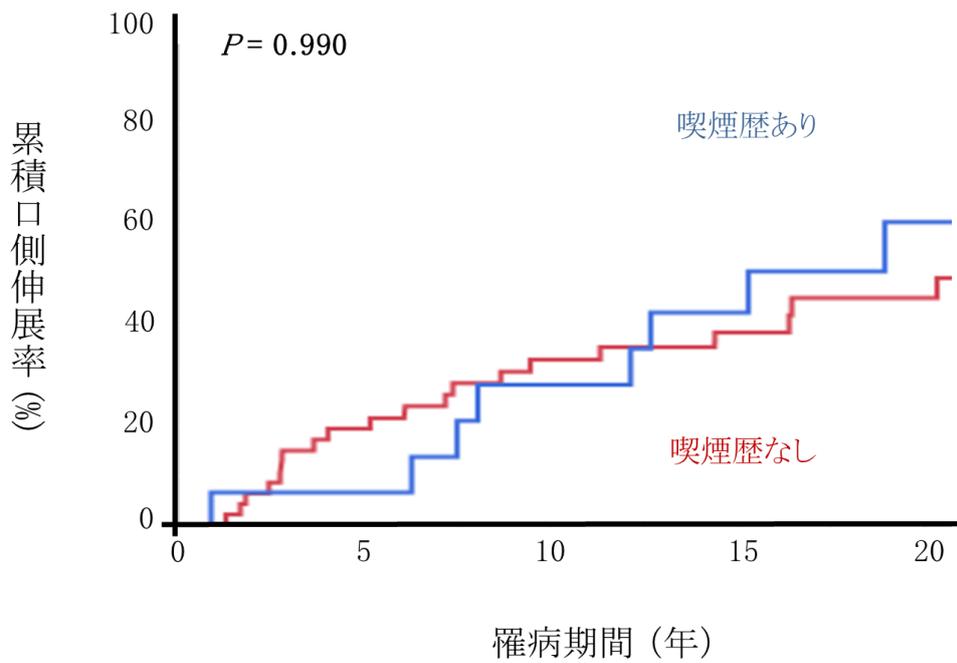
図6 ステロイド加療歴の有無別の累積口側伸展率
ステロイド加療歴のある潰瘍性大腸炎症例において、累積口側伸展率が有意に高かった ($P=0.002$)。



Number at risk:

	0	5	10	15	20
腸管外合併症あり	6	6	5	3	3
腸管外合併症なし	60	45	34	26	17

図7 腸管外合併症の有無別の累積口側伸展率
 腸管外合併症の有無では累積口側伸展率に有意な差を認めなかった($P=0.401$)。



Number at risk:		罹病期間 (年)				
		0	5	10	15	20
喫煙歴あり		15	14	11	8	5
喫煙歴なし		51	38	28	21	15

図8 喫煙歴の有無別の累積口側伸展率
喫煙歴の有無では累積口側伸展率に有意な差を認めなかった($P=0.990$)。

【直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展のリスクファクターに関する多変量解析】

対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎症例の口側伸展のリスクファクターに関する多変量解析の結果を示す(表6)。口側伸展に関しては、25歳以下の若年発症(ハザード比 2.33、95%信頼区間 1.03 - 5.14、 $P=0.043$)と、ステロイドの加療歴(ハザード比 3.70、95%信頼区間 1.45 - 8.71、 $P=0.008$)が独立したリスクファクターであることが明らかになった。

表 6. 直腸炎型潰瘍性大腸炎口側伸展のリスクファクターに関する多変量解析

	ハザード比	95% 信頼区間	<i>P</i> 値
25 歳以下の若年発症	2.33	1.03 - 5.14	0.043
ステロイド加療歴あり	3.70	1.45 - 8.71	0.008
腸管外合併症あり	1.03	0.27 - 3.31	0.962
喫煙歴あり	1.48	0.63 - 3.92	0.387

統計: Cox 比例ハザードモデル

【直腸炎型潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌と dysplasia の頻度】

本研究の対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎 66 症例のうち、経過中に dysplasia が検出された症例は 2 例あり、atypical cell が検出された症例が 1 例であった(図 9)。すべての症例において、発症から 20 年以上経過して dysplasia または atypical cell が検出された(図 10)。その内訳は、全大腸炎型潰瘍性大腸炎に口側伸展した 15 例中、1 例で high-grade dysplasia (HGD)、1 例で low-grade dysplasia (LGD) が検出された。HGD が検出された症例に対しては大腸全摘、回腸囊肛門吻合術が施行され、病理結果は adenocarcinoma T1b (SM) N0 M0 pStage I であった。LGD が検出された症例に対しては内視鏡的粘膜切除術が施行され、病理結果は adenocarcinoma pTis (M), ly0, v0 pStage 0 であった(表 7)。すべての症例で口側伸展の後に dysplasia または atypical cell が検出されていることは、潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクファクターとして「罹患範囲」が報告されていることに合致する。また、すべての症例で潰瘍性大腸炎発症 20 年目以降に dysplasia または atypical cell が検出されていることは、潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクファクターとして「罹病期間」が報告されていることに合致する。

また、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎に伸展した 19 例中、1 例で atypical cell が検出された。同病変に対しては、内視鏡的粘膜切除術が施行され、病理結果は adenoma または LGD の診断であった。その後、定期的な内視鏡サーベイランスを行いながら、慎重に経過観察しており、現在までに HGD や癌は検出されていない。

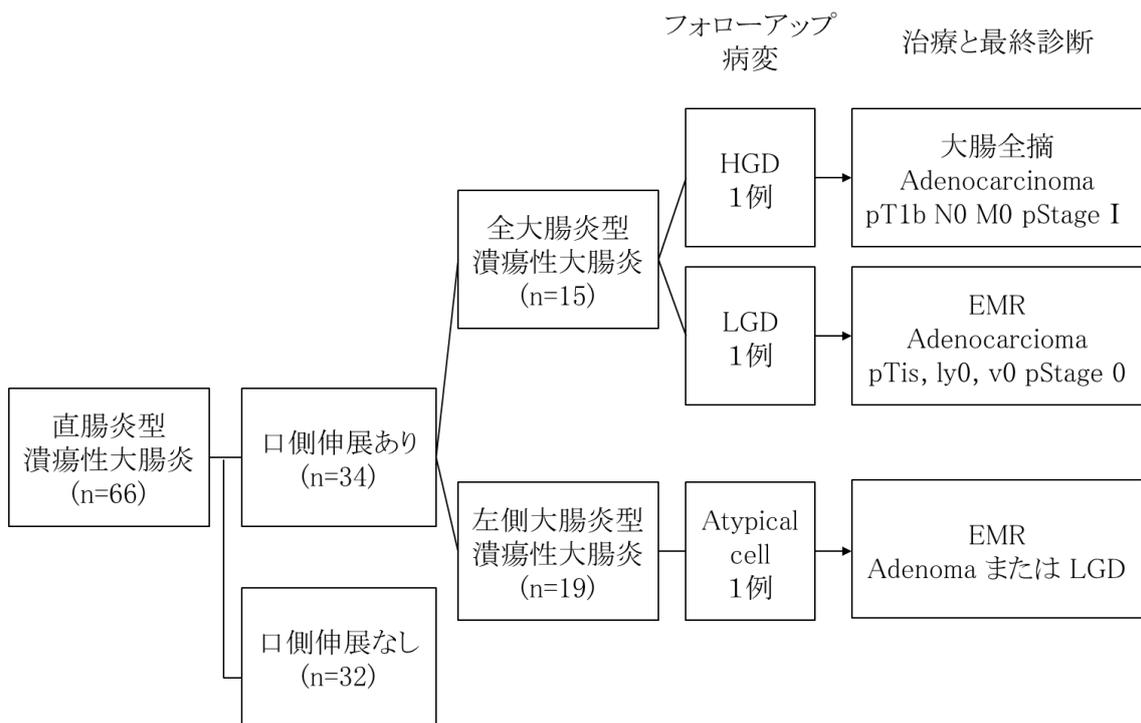
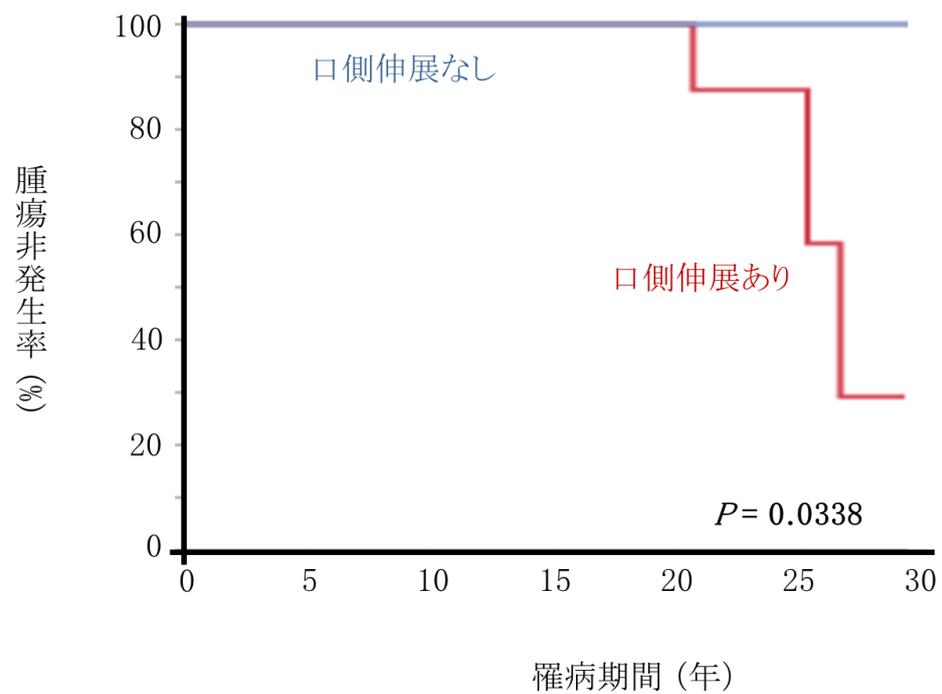


図 9 直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展と腫瘍発生フローチャート

全大腸炎型に伸展した 15 例のうち 2 症例で dysplasia が検出された。HGD が検出された症例は大腸全摘、回腸囊肛門吻合術が施行され、病理結果は adenocarcinoma T1b (SM) N0 M0 pStage I であった。LGD が検出された症例は内視鏡的粘膜切除術が施行され、病理結果は adenocarcinoma pTis (M), ly0, v0 であった。

略語： HGD, high-grade dysplasia; LGD, low-grade dysplasia; EMR, endoscopic mucosal resection



Number at risk:

	0	5	10	15	20	25	30
口側伸展なし	32	26	22	16	11	5	3
口側伸展あり	34	22	16	14	10	4	1

図 10 直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展と腫瘍非発生率
口側伸展した症例で有意に dysplasia の発生率が高かった ($P = 0.0338$)。

表 7. 経過中に dysplasia が検出された症例の患者背景

性別	発症年齢 (歳)	口側伸展時 罹患年数 (年)	伸展形式	病変部位	診断時 罹患年数 (年)	病理結果
女	37	7	全大腸炎型	下行結腸	25	腺癌 (Stage I)
男	39	8	全大腸炎型	直腸	20	腺癌 (Stage 0)
男	36	12	左側大腸炎型	直腸	26	腺腫または LGD

略語: LGD, low-grade dysplasia

【直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積手術率】

本研究の対象となった直腸炎型潰瘍性大腸炎 66 症例のうち、経過中に外科的治療の介入が必要となった症例は 6 例であった(図 11)。その内訳は、左側大腸炎型に口側伸展した症例が 1 例、全大腸炎型に口側伸展した症例が 5 例であった。口側伸展を認めなかった直腸炎型症例において、経過中に腸管切除が必要となった症例はなかった。また、直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積手術率に関しては 5 年で 5.0%、10 年で 10.0%、15 年で 16.4%、20 年で 25.7%であった(図 12)。外科的治療が必要となった全 6 症例の患者背景を表 8 に示す。直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展後に手術が施行された症例のうち、大腸癌が手術理由となった症例は発症から長期経過した症例であった。また、口側伸展後に潰瘍性大腸炎の難治例もしくは、重症例で手術が必要となった症例は 5 例であった。そのうち 3 例は、口側伸展してから比較的短時間で手術が必要であった。

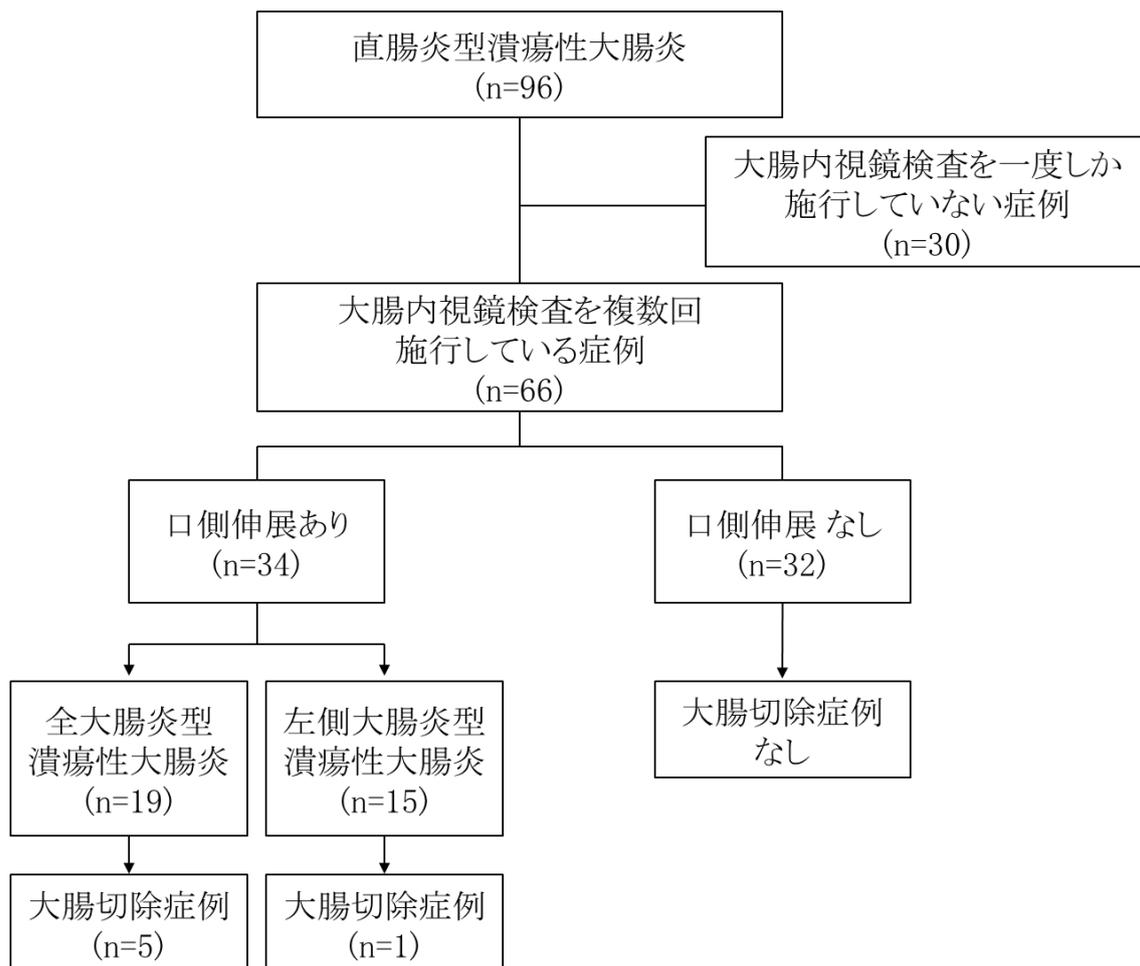
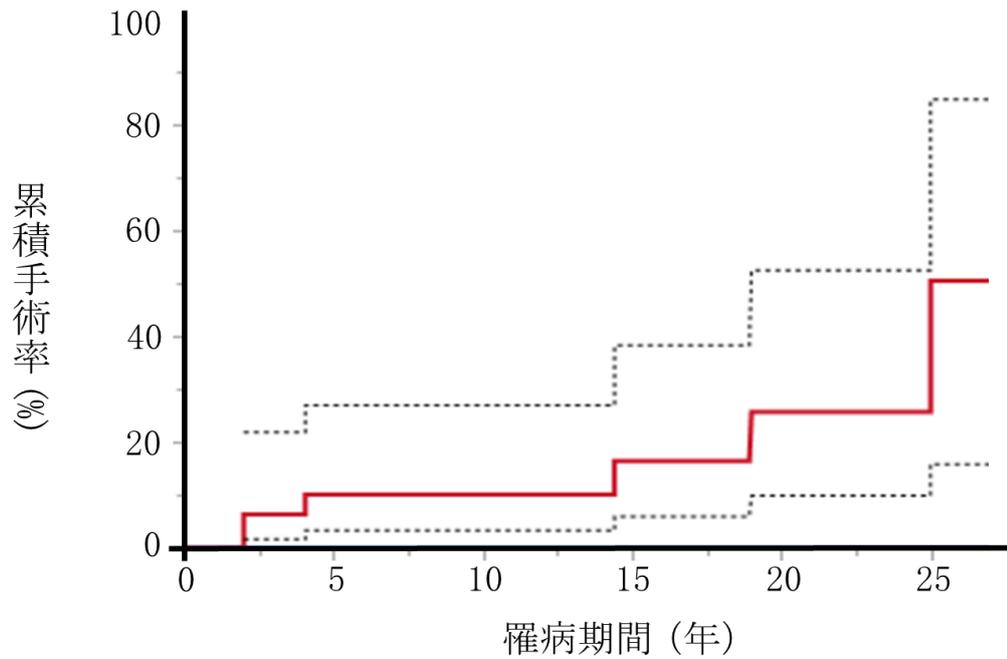


図 11 直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展と手術症例のフローチャート
経過中に口側伸展を認めなかった症例で手術が必要となる症例は 1 例もなかった。
一方で、口側伸展した症例のうち、全大腸炎型に伸展した 19 例では 5 症例で、左側
大腸炎型に伸展した 15 例では 1 症例で大腸切除が施行された。



Number at risk:

34 25 18 14 9 2

図 12 直腸炎型潰瘍性大腸炎から口側伸展した症例における累積手術率
直腸炎型潰瘍性大腸炎から口側伸展した症例における累積手術率は 10 年で 10.0%、20 年で 25.7%であった。(点線：95%信頼区間)

表 8. 経過中に手術が施行された症例の患者背景

性別	発症年齢 (歳)	口側伸展時 罹患年数 (年)	伸展形式	手術時 罹患年数 (年)	手術理由	術式
女	41	14	全大腸炎型	14	難治	Ileostomy→IRA
男	12	4	全大腸炎型	4	重症	STC+IRA
女	37	7	全大腸炎型	25	大腸癌	IAA
女	23	1	全大腸炎型	1	重症	STC→IACA
女	19	1	左側大腸炎型	3	難治	IAA
男	37	7	全大腸炎型	10	重症	STC→IACA

略語: IRA, ileorectal anastomosis; STC, subtotal colectomy; IAA, ileo-anal anastomosis;
IACA, ileo-anal canal anastomosis

1-5 考察

本研究では直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展率を縦断的に解析し、10 年累積口側伸展率は 33.8%、20 年累積口側伸展率は 52.2%であった。直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展のリスクファクターの解析では、既存の報告で検討されている患者背景因子のうち、重症・難治を除く、喫煙歴、腸管外合併症の有無、潰瘍性大腸炎の若年発症、ステロイド加療歴のすべてを用いた解析を行った。その結果、口側伸展のリスクファクターは、潰瘍性大腸炎の若年発症(25 歳以下)とステロイドの加療歴がある症例であった。本研究では、Gillen らの 25 歳以下で潰瘍性大腸炎を発症した症例で潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクが高かったとする報告をふまえ、25 歳以下で潰瘍性大腸炎を発症した症例を若年発症(young adults)として分類した[68]。さらに、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展後に、2 症例で dysplasia が検出され、1 例で atypical cell が検出された。そのうちの 2 例で癌の診断となり、最終病理結果は pTis(M), ly0, v0 pStage 0 と pT1b(SM) N0 M0 pStage I であった。本研究の結果、直腸炎型潰瘍性大腸炎口側伸展症例の臨床経過が明らかとなった。

直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する報告は欧米では多くなされているが、アジアからの報告は少ない(表 9)。既存の報告では口側伸展発症率に関する横断的解析と縦断的な解析がされており、口側伸展に関しては 27%から 44%に合併するとされている。本邦に関しては、pubmed、医学中央雑誌で調べた範囲で、縦断的に口側伸展率を解析した報告はこれまでにない。また、Langholz らや Park らは直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積手術率に関して報告しているが、その他のほとんどの報告においては、累積手術率の検討は行われていない[30, 41]。さらには、潰瘍性大腸炎合併大

腸癌との関連について報告した症例はない。近年、アジア諸国において潰瘍性大腸炎の有病率が増えてきているものの、潰瘍性大腸炎の正確な臨床経過、疫学に関しては未だ解明されていない。アジアにおける潰瘍性大腸炎の疫学に関してまとめた報告は少なく[65-67]、口側伸展に関してまとめた報告は韓国から2つの報告がなされているのみで、本邦からの報告はなかった[38, 41]。

表 9. 直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展のリスクに関する既存の報告

著者	年	国	症例数	統計	口側伸展率	口側伸展のリスクファクター					リスク
						喫煙歴あり	EIMあり	重症・難治	UCの若年発症	ステロイド加療歴	
Farmer [42]	1993	アメリカ	828	横断的	34.0%	NA	+	+	+	-	EIM 重症例 UCの若年発症
Langholz [69]	1996	デンマーク	515	縦断的	累積 10 年 39.0%	NA	NA	NA	NA	-	-
Meucci [40]	2000	イタリア	273	横断的	27.1%	+	NA	+	-	+	非喫煙者 難治例 ステロイド加療歴
Fdez-Morera [46]	2003	スペイン	121	横断的	29.6%	NA	+	NA	NA	NA	EIM
Chatzicostas [39]	2006	ギリシャ	62	縦断的	累積 10 年 36.8 %	+	NA	-	-	-	非喫煙者
Park [41]	2007	韓国	93	縦断的	累積 5 年 33.0% 累積 10 年 44.5%	NA	NA	NA	NA	NA	-
Eleftheriadis [26]	2007	ベルギー	35	横断的	37.1%	NA	NA	NA	NA	NA	-
Kim [38]	2014	韓国	98	横断的	27.6 %	-	-	+	NA	+	Mayo score 高値 難治例 ステロイド加療歴
本研究		日本	66	縦断的	累積 10 年 33.8% 累積 20 年 52.2%	-	-	NA	+	+	UCの若年発症 ステロイド加療歴

略語: EIM, extra-intestinal manifestation; UC, ulcerative colitis; NA, not applicable

本研究では直腸炎型潰瘍性大腸炎の 10 年累積口側伸展率は 33.8%であり、既存の報告と同様の結果であった。既存の横断的解析では経時的な評価がされていないため、口側伸展の病態をより正確に把握するには本研究のように縦断的解析の方が、向いていると考えられる。

本研究ではステロイド加療歴がある症例と潰瘍性大腸炎を若年で発症している症例が、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展の独立したリスクファクターとして抽出された。一方で、腸管外合併症の有無、喫煙歴の有無に関しては、リスクファクターとはならなかった。Farmer らは、この結果と同様の報告をしており、潰瘍性大腸炎の若年発症が直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展に関与しているとしている[42]。若年発症した潰瘍性大腸炎症例の方が病勢をコントロールしにくいと報告した既存の文献とも一致する[70-72]。ステロイド加療歴に関しては、Kim らがリスクファクターとして報告しているために、本研究でもリスクファクターとして含めたが[38]、すでに口側伸展している結果として難治例となり、ステロイドを使用している可能性が考えられた。これは、Meucci らが口側伸展症例では難治症例が多かったとの報告[40]や、Kim らの口側伸展症例で内視鏡検査所見の Mayor score 高値の症例が多かったとする報告[38]とも一致している。そのため、本研究で明らかとなった、口側伸展のリスクファクターでは若年発症がより重要であり、そのような症例においては、口側伸展のリスクを考え、大腸内視鏡検査を行っていく必要があると考えられた。

既存の報告では、口側伸展に関するリスクファクターに関して、いくつかの因子が報告されており、喫煙の有無[39, 40]、腸管外合併症の有無[46]、潰瘍性大腸炎の若年発症[42]、潰瘍性大腸炎の重症度[38, 42]などが知られている。本研究において、腸管外合併症がリスクファクターとして関与しなかった結果に関しては、腸管外合併症の

罹患率が欧米に比べてアジアでは低いとされていることも一因と考えられた[73, 74]。

今回、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展後の臨床経過を検討したところ、2 症例で dysplasia が検出され、1 症例で atypical cell が検出された。これらのすべての症例は、口側伸展を認めたのちに dysplasia または atypical cell を指摘されている。これは、潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクファクターとして全大腸炎型、左側大腸炎型が報告されていることに合致している。また、すべての症例が潰瘍性大腸炎発症 20 年目以降に dysplasia または atypical cell を指摘されていることから、潰瘍性大腸炎合併大腸炎のリスクファクターとして「罹病期間」が重要であることが示唆された。本研究で dysplasia が検出された 2 症例の内訳としては、全大腸炎型に口側伸展した症例で HGD が 1 症例、LGD が 1 症例で検出された。下行結腸に HGD が検出された症例は、全大腸炎型潰瘍性大腸炎へと炎症範囲が口側伸展した症例であり、最終病理結果は粘膜下層へ浸潤する癌 (pSM 癌) であった。全大腸炎型潰瘍性大腸炎に口側伸展し、LGD が検出されたもう一方の症例では、直腸の病変に対して内視鏡的粘膜切除術が施行され、病理結果は adenocarcinoma pM 癌であった。また、左側大腸炎型に口側伸展した症例で atypical cell が検出された症例では、atypical cell が検出された直腸の病変に対して内視鏡的粘膜切除術が施行され、最終病理結果は adenoma または LGD の診断であった。

サーベイランスの方法に関しては、多くのガイドラインが作成されており、サーベイランス内視鏡検査の開始時期に多少の違いはあるものの、対象症例に関してはほとんどのガイドラインで左側大腸炎型と全大腸炎型としている[19, 75, 76]。European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) のガイドラインが唯一、潰瘍性大腸炎発症から 6 ～ 8 年で直腸炎型を含むすべての症例に対して、罹患範囲の再確認の

ために大腸内視鏡検査を施行することを推奨しているが、その後のフォローアップに関しては明記されていない[24]。

本邦の潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインでは、「広汎な大腸炎を有する患者に対して、発症から8～10年経過後に、1年または2年に1度大腸内視鏡検査と生検を行う」ことが推奨されている。しかし、本研究結果を参考にすると、直腸炎型潰瘍性大腸炎であっても口側伸展した症例に関しては、潰瘍性大腸炎合併大腸癌のリスクがあるため、サーベイランス内視鏡検査の対象とする必要があると考えられた。本研究では、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展のリスクファクターとして、潰瘍性大腸炎の若年発症と、治療薬にステロイドの加療歴があげられていたが、潰瘍性大腸炎合併大腸癌の発症リスクに関しては、症例数が少ないため、因子の解明には至らなかったものの、口側伸展を認めた症例に関しては、サーベイランス内視鏡検査の対象として慎重に経過をフォローしていく必要があると考えられた。

直腸炎型潰瘍性大腸炎は手術率が低いとされていたが、20年累積手術率は25.7%であり、決して低い値ではない。また、外科的治療を必要とした症例は、すべて口側伸展した症例であった。手術が必要となった症例の内訳は潰瘍性大腸炎合併大腸癌1例、内科的治療が奏効せず外科的治療の介入が必要となった症例が5例であった。

本研究においては、いくつかのlimitationがある。第一に大学病院という性質上、直腸炎型潰瘍性大腸炎の中でも、より重症例のみが紹介されている可能性があり、selection biasにより、累積口側伸展率がより高く見積もられている可能性がある。第二に本研究が単施設における、後ろ向き研究であったことがあげられる。潰瘍性大腸炎症例は年々増え続けている疾患ではあるが、未だ、一施設における症例数は少ない。そのため、今後は、より多くの症例で潰瘍性大腸炎の臨床学的な特徴の解析を行って

いくことが重要である。

本研究の結果から、直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展は、手術率の点でも大腸癌合併のリスクの点でも重要であることが明らかになった。その口側伸展のリスクファクターとして潰瘍性大腸炎の若年発症とステロイド加療歴がリスクであることが明らかになった。

第 2 章

Appendiceal orifice inflammation と潰瘍性大腸炎の

口側伸展に関する検討

2-1 背景

潰瘍性大腸炎のなかには炎症所見が直腸から連続しない症例があることが報告されており、特に appendiceal orifice inflammation (AOI) と呼ばれる非連続性の虫垂開口部の炎症所見が報告されている[48, 51, 77](図 13)。AOI の臨床的意義に関しては、一定の見解が得られていない[61-63, 78, 79]。これらの原因として、AOI の明確な評価基準がないことで、AOI 合併率がそれぞれの報告で大きく異なっていることも一因と考えられる[51, 80]。実際に、AOI は粘膜面の軽度発赤程度の炎症から、虫垂開口部の腫大、肥厚を認める程の重度の炎症までその炎症所見は様々であるが、炎症の程度を適切に評価している報告はなく、臨床的な意義を客観的に評価するための基準が必要であると考えた。

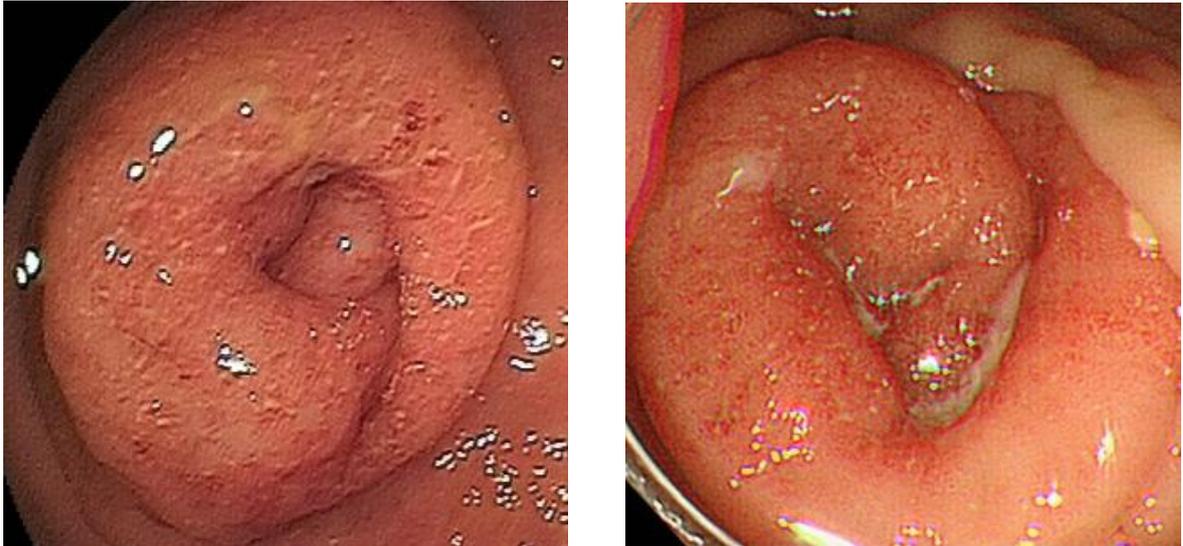


図 13 Appendiceal orifice inflammation の内視鏡検査所見
虫垂開口部に細顆粒状変化を伴う発赤と粘液の付着を認める。

2-2 目的

本研究では AOI の炎症をスコアリングにより客観的に評価し、潰瘍性大腸炎の AOI 合併率を明らかにすることを目的とした。さらに、AOI を合併した症例の臨床所見(治療経過、内視鏡検査所見)を評価検討し、臨床学的な特徴として、口側伸展との関係を明らかにすることを目的とした。

2-3 対象と方法

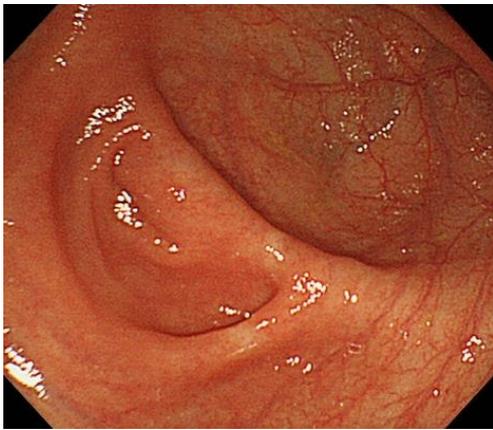
【対象】

研究対象は、東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科(旧第一外科)で2004年から2014年にかけて潰瘍性大腸炎の診断で大腸内視鏡検査を施行した症例とした。罹患範囲としては、直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型潰瘍性大腸炎を含めた、すべての病型とした。潰瘍性大腸炎の診断は、臨床所見、内視鏡検査所見、病理学的所見に基づいて確定した。大腸内視鏡検査で全大腸を観察していない症例、虫垂切除の既往がある症例は除外した。

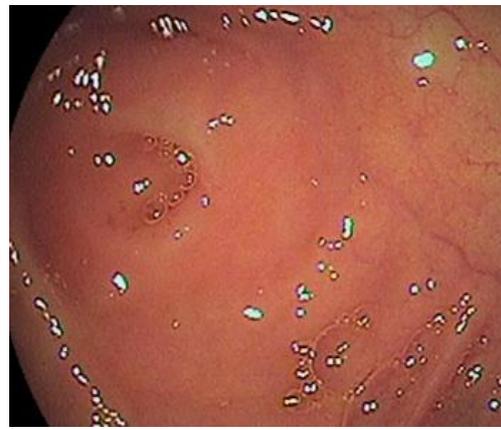
【方法】

当院の診療録から患者背景および臨床経過を抽出した。AOIの発症は、AOIをはじめ大腸内視鏡で指摘した時点と定義した。さらに、電子カルテの大腸内視鏡写真から虫垂開口部の発赤を評価し、炎症の程度を0(炎症所見なし: 正常粘膜)、1(軽度炎症: 血管透見像なし)、2(中等度炎症: 血管透見像なし、粘膜浮腫状、粘膜発赤軽度)、3(高度炎症: 血管透見像なし、粘膜の著名な浮腫、膿様粘液の付着あり)の四段階に分類した(図14)。虫垂開口部の炎症に関しては、二人の医師が独立して評価を行った。さらに、炎症の評価が一致しなかった場合は、より炎症の評価が低い方を採用した。その後、虫垂開口部の炎症スコアが2、3の症例をAOIあり群、炎症スコアが0、1の症例をAOIなし群として分類した。病型は炎症の罹患範囲によって全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型の3つに分類し、大腸内視鏡

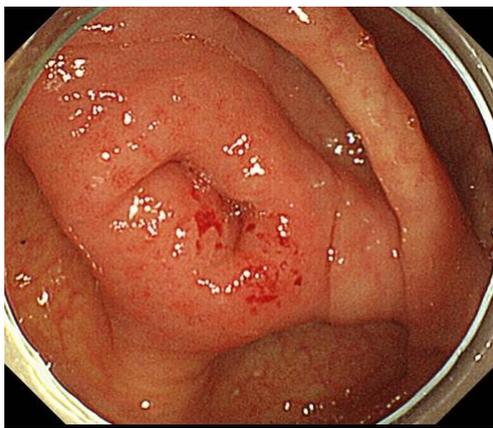
検査の度に炎症範囲を評価した。さらに、直腸炎型潰瘍性大腸炎と左側結腸型潰瘍性大腸炎症例に関しては、炎症範囲の口側伸展の有無もあわせて評価を行った。これらの結果をもとに、後ろ向き研究としてAOIとその臨床学的な特徴に関してデータ解析を行った。



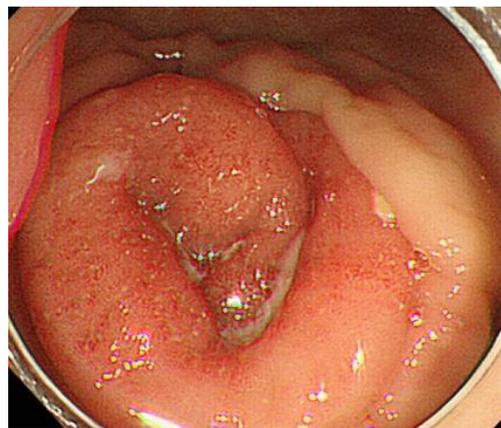
0
(炎症所見なし)



1
(軽度炎症)



2
(中等度炎症)



3
(高度炎症)

図 14 内視鏡検査所見による appendiceal orifice inflammation の炎症スコア
スコア0: 正常粘膜
スコア1: 血管透見像なし
スコア2: 血管透見像なし、粘膜浮腫状、粘膜発赤軽度
スコア3: 血管透見像なし、粘膜の著名な浮腫、膿様粘液の付着あり

【解析項目】

性別、罹患範囲、発症年齢、喫煙歴、潰瘍性大腸炎の家族歴、口側伸展の有無、腸管外合併症の有無を後ろ向きに調査した。AOIあり群とAOIなし群で患者背景因子を比較検討し、口側伸展のリスクファクターに関して検討を行った。

【統計学的解析】

全ての統計学的解析は JMP pro version 10 software packages (SAS Institute) で行った。AOIあり群とAOIなし群の患者背景因子に関して、カテゴリー変数に対しては Pearson の χ^2 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を用いて統計解析を行った。潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率に関しては Kaplan-Meier 法を用いた。口側伸展のリスクファクターとして、発症年齢、喫煙歴、潰瘍性大腸炎の家族歴、腸管外合併症の有無、AOIの有無に関して群分けし、口側伸展の有無をイベントとして Log-rank 検定を用いた単変量解析を行った。その後、ステップワイズ法で潰瘍性大腸炎の家族歴、腸管外合併症の有無、AOIの有無を独立変数として選択し、口側伸展の有無を従属変数として Cox 回帰分析による口側伸展のリスクファクターの抽出を行った。P 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。

2-4 結果

【患者背景】

2004年から2014年にかけて東京大学医学部附属病院大腸・肛門外科(旧第一外科)で潰瘍性大腸炎の診断で大腸内視鏡検査を施行した症例は189例であった。その内訳は、直腸炎型47例、左側大腸炎型50例、全大腸炎型潰瘍性大腸炎92例であった。内視鏡検査所見でAOIが認められた症例は26例であった。本研究の対象となった症例の患者背景を表10に示す。AOIあり群において、腸管外合併症ありと診断された5例の内訳は、関節炎を合併した症例が3例、深部静脈血栓症を合併した症例が1例、ブドウ膜炎を合併した症例が1例であった。また、AOIなし群において腸管外合併症ありと診断された30例は、関節炎を合併した症例が20例、結節性紅斑を合併した症例が3例、壊疽性膿皮症を合併した症例が2例、膠原病を合併した症例が2例、深部静脈血栓症を合併した症例が1例、ブドウ膜炎を合併した症例が1例、原発性硬化性胆管炎を合併した症例が1例であった。AOIあり群とAOIなし群の患者背景因子に明らかな差を認めなかった。さらに、臨床経過を図15に示す。

表 10. AOI あり群 と AOI なし 群 の患者背景

		AOI あり群 N=26	AOI なし群 N=163	P 値
性別	男	13	82	0.98*
	女	13	81	
UC発症年齢(歳)		29 (range 11-65)	29 (range 7-81)	0.87**
フォローアップ期間(年)		16 (range 2-44)	18 (range 1-45)	0.35**
腸管外合併症あり		5	30	1.00*
UC の家族歴あり		0	11	0.37*
喫煙歴あり		6	24	0.28*
ステロイド加療歴あり		22	85	0.76*

略語: AOI, appendiceal orifice inflammation; UC, ulcerative colitis

統計: Pearson's chi-squared 検定*, Mann-Whitney U 検定**

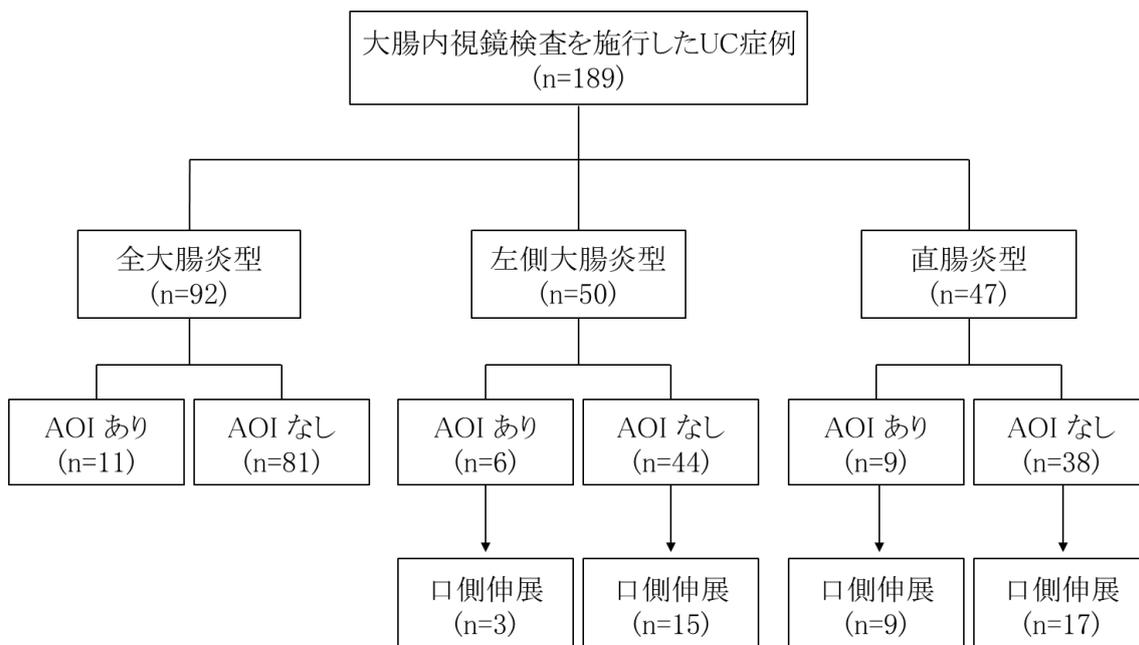


図 15 本研究の対象となった症例の臨床経過フローチャート

潰瘍性大腸炎の診断で大腸内視鏡検査を施行した症例は 189 例であった。全大腸炎型潰瘍性大腸炎 92 例、左側大腸炎型 50 例、直腸炎型 47 例であり、すべての症例に対して AOI の有無を評価した。左側大腸炎型潰瘍性大腸炎と直腸炎型潰瘍性大腸炎に対しては、口側伸展の有無も評価した。

略語： UC, ulcerative colitis； AOI, appendiceal orifice inflammation

【潰瘍性大腸炎の罹患範囲ごとの AOI 合併率】

大腸内視鏡検査で AOI ありと診断された 26 症例の罹患範囲を図 16 に示す。内訳としては、直腸炎型で 9 例(19.1%)、左側大腸炎型で 6 例(12.0%)、全大腸炎型で 11 例(12.0%)であった。3 群間で AOI の合併率に有意差は認められなかった($P = 0.48$)。

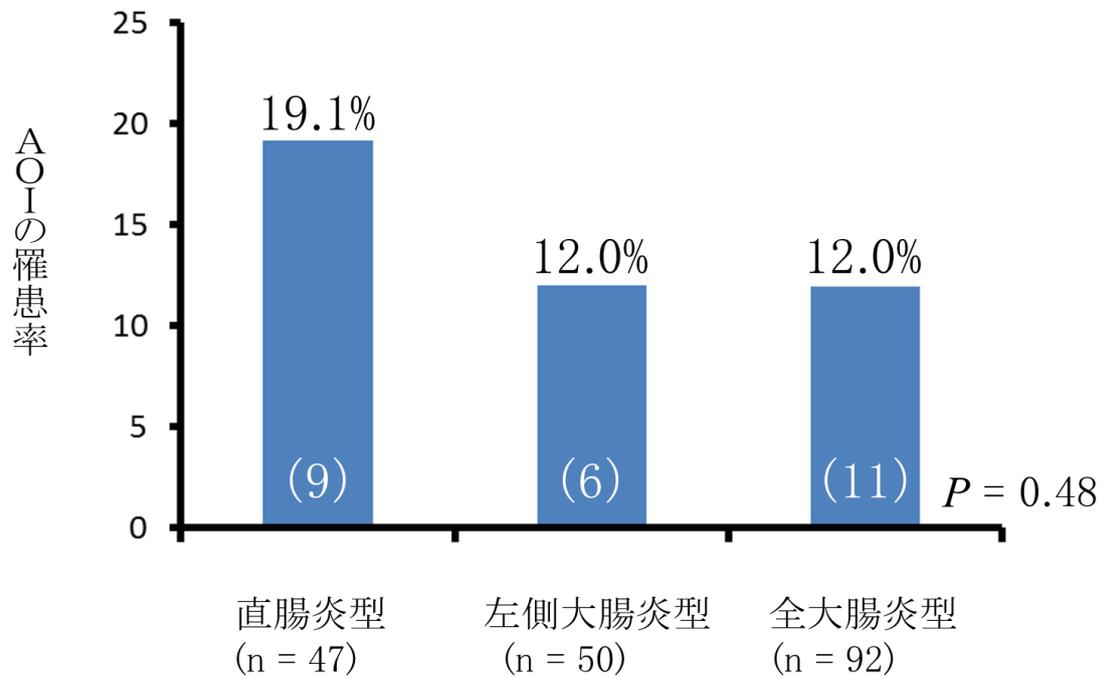


図 16 潰瘍性大腸炎の罹患範囲別 AOI 合併率
 罹患範囲別の AOI 合併率に有意差は認められなかった ($P = 0.48$)。
 略語: AOI, appendiceal orifice inflammation

【AOIと潰瘍性大腸炎の口側伸展に関する検討】

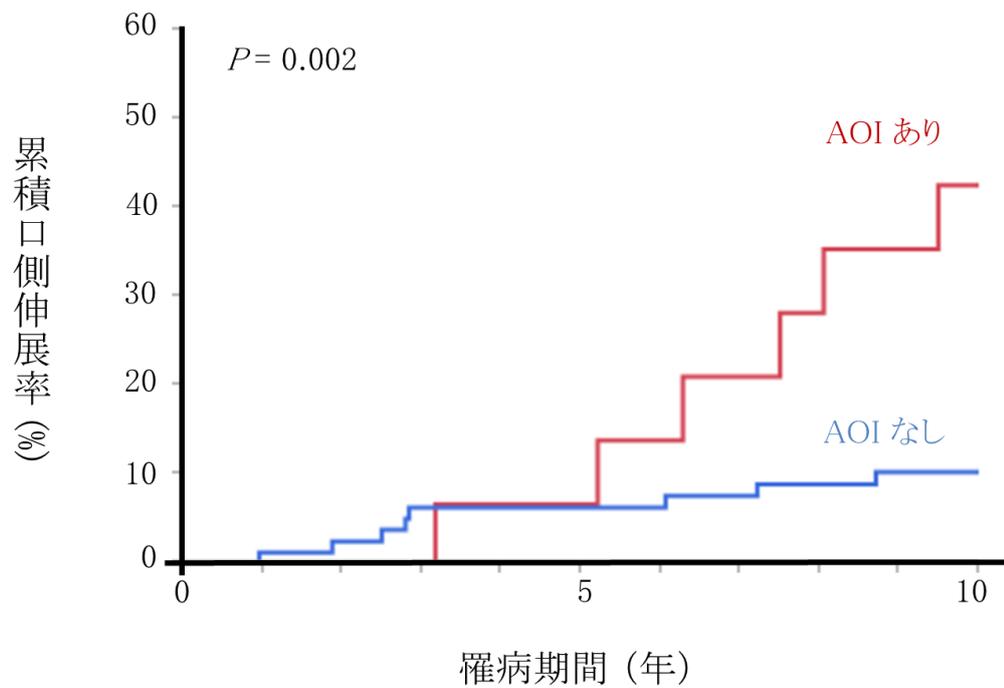
直腸炎型、左側大腸炎型を AOI あり群と AOI なし群に分け、それぞれの炎症の口側伸展数を比較した結果を表 11 に示す。その結果、直腸炎型潰瘍性大腸炎では、AOI 群において有意に口側伸展率が高かった ($P = 0.003$)。さらに、直腸炎型、左側大腸炎型潰瘍性大腸炎において、累積口側伸展率を検討した結果を図 17 に示す。その結果、AOI を合併していた症例において、有意に口側伸展率が高かった ($P = 0.002$)。

表 11.罹患範囲ごとの AOI 合併と口側伸展に関する検討

		AOI あり	AOI なし	<i>P</i> 値
直腸炎型	口側伸展 (+)	9	17	0.003
	口側伸展 (-)	0	21	
左側大腸炎型	口側伸展 (+)	3	15	0.65
	口側伸展 (-)	3	29	
合計		15	82	

略語: AOI, appendiceal orifice inflammation

統計: Pearson's chi-squared 検定



Number at risk:

AOI あり 群	15	13	9
AOI なし 群	82	73	65

図 17 AOI あり群と AOI なし群の累積口側伸展率

AOI ありと診断された症例では、AOI を認めなかった症例と比較して、口側伸展率が有意に高かった ($P=0.002$)。

略語：AOI, appendiceal orifice inflammation

【直腸炎型潰瘍性大腸炎と左側大腸炎型潰瘍性大腸炎のリスクファクターの検討】

潰瘍性大腸炎口側伸展のリスクファクターに関して、潰瘍性大腸炎の家族歴、腸管外合併症の有無、AOI の有無を独立変数とし、口側伸展の有無を従属変数とした多変量解析を行ったところ、AOI ありと診断された症例では、AOI なしと診断された症例に比べて、有意に口側伸展率が高かった(表 12)。

表 12. 潰瘍性大腸炎の口側伸展リスクファクターの検討

	単変量解析		多変量解析	
	P 値	ハザード比	95% 信頼区間	P 値
AOI あり	0.0017	3.67	1.77 - 7.18	0.0008
腸管外合併症あり	0.64	1.44	0.67 - 3.60	0.37
UC の家族歴あり	0.45	2.18	0.63 - 5.81	0.19

略語: AOI, appendiceal orifice inflammation; UC, ulcerative colitis

統計: Log-rank 検定を用いた単変量解析, Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析

2-5 考察

Cohen らが 1974 年に初めて手術検体を用いて AOI の報告をして以来、AOI の合併率に関しては、いくつかの報告がなされてきた[77, 81-90]。しかし、この時代の報告では AOI の合併率は手術検体を用いて評価検討がなされてきたため、より重症の潰瘍性大腸炎が対象となっており、AOI の合併率が高く評価されている可能性が考えられる。1993 年に Saitoh らが、内視鏡検査下に AOI をはじめて報告したが、一例報告であり、AOI の合併率に関しては言及していない[91]。それ以降、潰瘍性大腸炎に特異的な AOI の内視鏡検査所見に関する 13 編の報告がされているが、そのうち、横断的解析による検討は 11 編の報告でされており[51, 64, 80, 91-98]、縦断的解析による検討が 2 編でなされている[62, 63](表 13)。これらの報告では AOI の合併率は 7%から 75%と大きく差があり、さらに臨床所見との関連に関しても統一された見解がなされていない[51, 61-64, 80, 92, 94-98]。この理由としては、AOI の炎症評価が報告者によって統一されていないことが一因と考えられた。そこで、本研究では内視鏡検査所見をスコアリングすることで、より確実な AOI 合併率が明らかになると考えた。本研究では AOI の炎症所見の程度をスコアリングすることによって、客観的な評価を行った結果、罹患範囲によって AOI の合併率に差を認めず、12%から 19%であった。

表 13. AOI の内視鏡所見に関する既存の報告

著者	年	国	症例数	統計	AOI 合併率	臨床経過との関係
Saitoh [91]	1993	日本	1	横断的	–	NA
Takizawa [92]	1997	日本	41	横断的	12.2%	NA
D'Haens [61]	1997	ベルギー	20	横断的	75.0%	AOI 合併例は炎症が再燃する
Okawa [94]	1998	日本	56	横断的	17.9%	NA
Horie [95]	1999	日本	16	横断的	25.0%	NA
Yang [96]	1999	韓国	94	横断的	25.5%	NA
Yamagashi [97]	2002	日本	279	横断的	19.4%	AOI 合併例は臨床経過に差を認めない
Matsumoto [62]	2002	日本	40	縦断的	57.5%	AOI 合併例は内科的治療が奏功する
Mutinga [64]	2004	アメリカ	127	横断的	9.4%	AOI 合併例は臨床経過に差を認めない
Ladefoged [80]	2005	デンマーク	73	横断的	27.4%	NA
Byeon [63]	2005	韓国	94	縦断的	51.1%	AOI 合併例は炎症の寛解、重症度、口側伸展率 に 関係 を 認 め な い
Rubin [51]	2010	アメリカ	367	横断的	7.9%	NA
Naves [98]	2011	スペイン	NA	横断的	–	NA
本研究		日本	97	縦断的	12–19%	AOI 合併例は炎症範囲の口側伸展率が高い

略語: AOI, appendiceal orifice inflammation; NA, not applicable

今回、対象となった症例は潰瘍性大腸炎に対して内科的治療の介入があった症例だけでなく、内科的治療を行っていない症例も含めて評価検討を行った。さらに AOI の炎症所見をより正確に評価するため、炎症の程度を 0 から 3 までの 4 段階に分け、スコア 2 以上の症例を AOI ありとした。スコアリングに関しては、相互評価者間の信頼性を測定し、2 人の評価者の一致率 (κ 値) は 69.8% であり substantial と判断された。直腸炎型潰瘍性大腸炎の口側伸展リスクに関してはスコア 1 を含めても (スコア 1 以上の症例を AOI ありとしても) 同様の結果であったことから (データ略)、AOI の所見は軽度であったとしても、潰瘍性大腸炎の病勢を反映している可能性が考えられた。

本研究では AOI ありと診断された症例は、AOI を認めなかった症例と比較して、口側伸展率が有意に高かった。AOI の内視鏡検査所見に関する報告はこれまでに多くされてきているが、AOI を認めた症例の口側伸展率に関する報告は、Beyon らと Rubin らの報告のみである[51, 63]。また、Pubmed と医学中央雑誌で調べた範囲で、本邦において AOI の有無と臨床経過の関与に関して縦断的に解析した報告は、これまでにない。D'Haens らは AOI を合併した症例の方が、経過中に炎症反応が重症化すると報告している[61]。その一方で、Matsumoto らは AOI ありと診断された症例の方が、内科的治療の奏効率が高く、寛解率が高かったと報告しているが、観察期間が 12 ヶ月であり、短期成績の報告であった[62]。本研究では、長期的かつ縦断的に AOI と臨床経過の評価を行い、その結果、潰瘍性大腸炎の口側伸展との関連を示した。潰瘍性大腸炎の病態を把握するには、本研究のような縦断的解析が、適していると考えられる。

潰瘍性大腸炎の口側伸展は潰瘍性大腸炎合併癌のリスクファクターであることが報告されており[99]、AOI を合併した潰瘍性大腸炎症例は慎重に大腸内視鏡検査で経

過フォローしていく必要がある。Farmer や Mir-Madjlessi らは直腸炎型潰瘍性大腸炎の炎症が口側伸展することを報告し、若年発症の潰瘍性大腸炎症例との関連を報告した[100-102]。本研究でも、直腸炎型潰瘍性大腸炎 47 例のうち 9 例もの症例で AOI を認め、すべての症例において、その後に口側伸展している。そのため、大腸内視鏡検査施行時には、AOI の有無にも注意して観察を行うことが重要である。また、AOI を合併した、直腸炎型や左側大腸炎型潰瘍性大腸炎症例においては、その後の口側伸展の可能性が高いことを念頭において、診療にあたることが重要である。

本研究においては、いくつかの limitation がある。第一に AOI の診断を、内視鏡検査所見のみで診断し、組織学的指標に基づいた検討を行っていない点である。しかし、炎症所見の評価に関しては ECCO のコンセンサスガイドライン[103]で明記されているように、臨床所見と内視鏡検査所見での評価が推奨されていることから、内視鏡検査所見での評価がされていれば、組織学的検査を行わなくても十分評価できていると判断した。第二に単施設における後ろ向き研究であったことがあげられる。東京大学医学部附属病院の電子カルテで内視鏡検査所見を検討できるのは 2004 年以降の症例であり、可能な限りの検討を行った。今後は観察期間を長くして AOI の臨床学的特徴の検討解析を行っていくことが重要である。

本研究の結果は、AOI の炎症所見をスコアリングして評価を行った。また、AOI ありと診断された症例で口側伸展する率が有意に高いことが判明した。

結論

本研究では潰瘍性大腸炎患者における炎症の口側伸展率をテーマとして、縦断的に調査を行った。後ろ向きに内視鏡検査所見、臨床経過を解析し、以下の結果を得た。

1. 直腸炎型潰瘍性大腸炎の累積口側伸展率は、10年で33.8%、20年で、52.2%であった。口側伸展のリスクファクターは、潰瘍性大腸炎を若年で発症した症例と、ステロイド加療歴のある症例であることが明らかとなった。また、直腸炎型潰瘍性大腸炎の経過中に手術を要した症例や dysplasia または atypical cell が検出された症例はすべて口側伸展した症例であった。
2. 客観的な AOI のスコアリングにより、潰瘍性大腸炎の AOI 合併率は直腸炎型で19%、左側大腸炎型で12%、全大腸炎型で12%であることが明らかになった。AOIを有する症例は、有意に炎症範囲の口側伸展率が高かった。

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 渡邊聡明教授、腫瘍外科学 野澤宏彰准教授には研究全般にわたり多大なる御指導・御鞭撻を賜り、深く感謝致します。また、東京大学腫瘍外科学 畑啓介特任講師には、データの解釈、研究の進め方、また論文の作成など、多岐に渡る詳細な御指導を頂き、深く感謝いたします。

また、多くの先生方に多大なる御協力を頂きました。ここに深甚なる謝意を表します。

引用文献

1. Wilks S MW: **Lectures on Pathological Anatomy. 2nd Ed Philadelphia Lindsay and Blakiston** 1875.
2. 稲田龍吉: **重症大腸炎について**. *日消会誌* 1928, **27**:625-638.
3. 稲葉裕: **電子入力された臨床調査個人票に基づく特定疾患治療研究医療受給者調査報告書**. 2005.
4. **潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 平成 28 年度 改訂版**.
5. Truelove SC, Witts LJ: **Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial**. *British medical journal* 1955, **2**(4947):1041-1048.
6. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, Tsianos E, Beltrami M, Odes S, Munkholm P *et al*: **Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years**. *Gastroenterology* 2007, **132**(2):507-515.
7. Sicilia B, Vicente R, Arroyo MT, Arribas F, Gomollon F: **[Ulcerative pancolitis predicts the need for colectomy: study of an incident cohort of patients with ulcerative colitis in Aragon (Spain)]**. *Gastroenterologia y hepatologia* 2005, **28**(2):55-59.
8. Choquet A, Yamamoto-Furusho JK, Reyes E, Takahashi-Monroy T, Vargas-Vorackova F, Uscanga L: **[Predictors of colectomy in patients with ulcerative colitis. A cohort analysis of 184 cases]**. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 2004, **56**(1):11-15.
9. Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G: **Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study**. *Gut* 1990, **31**(3):329-333.
10. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO: **Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study**. *The New England journal of medicine* 1990, **323**(18):1228-1233.
11. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: **The risk of colorectal cancer in ulcerative**

- colitis: a meta-analysis.** *Gut* 2001, **48**(4):526-535.
12. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T: **Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study.** *Gastroenterology* 2007, **133**(4):1099-1105; quiz 1340-1091.
 13. Velayos FS, Loftus EV, Jr., Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Sandborn WJ: **Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study.** *Gastroenterology* 2006, **130**(7):1941-1949.
 14. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO: **Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis.** *Gastrointestinal endoscopy* 2002, **56**(1):48-54.
 15. Hata K, Watanabe T, Kazama S, Suzuki K, Shinozaki M, Yokoyama T, Matsuda K, Muto T, Nagawa H: **Earlier surveillance colonoscopy programme improves survival in patients with ulcerative colitis associated colorectal cancer: results of a 23-year surveillance programme in the Japanese population.** *British journal of cancer* 2003, **89**(7):1232-1236.
 16. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, Watanabe K, Hanai H, Nakase H, Kunisaki R, Matsuda K, Iwakiri R, Hida N *et al*: **Comparison of Targeted vs Random Biopsies for Surveillance of Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer.** *Gastroenterology* 2016, **151**(6):1122-1130.
 17. Kishikawa J, Keisuke H, Kazama S, Anzai H, Shinagawa T, Muro K, Kaneko M, Sasaki K, Yasuda K, Otani K *et al*: **Results of a 36-year surveillance program for ulcerative colitis-associated neoplasia in the Japanese population.** *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 2017.
 18. Eaden JA, Mayberry JF: **Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease.** *Gut* 2002, **51** Suppl 5:V10-12.
 19. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf

- S, Johnson D *et al*: **Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence.** *Gastroenterology* 2003, **124**(2):544-560.
20. Kornbluth A, Sachar DB: **Ulcerative colitis practice guidelines in adults.** **American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.** *The American journal of gastroenterology* 1997, **92**(2):204-211.
21. Rutter MD: **Surveillance programmes for neoplasia in colitis.** *Journal of gastroenterology* 2011, **46 Suppl 1**:1-5.
22. Kornbluth A, Sachar DB: **Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.** *The American journal of gastroenterology* 2010, **105**(3):501-523; quiz 524.
23. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L *et al*: **Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults.** *Gut* 2011, **60**(5):571-607.
24. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollon F, Hauser W, Herrlinger K *et al*: **Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations.** *Journal of Crohn's & colitis* 2013, **7**(1):1-33.
25. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH *et al*: **Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study).** *Scandinavian journal of gastroenterology* 2009, **44**(4):431-440.
26. Ekblom A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO: **Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study.** *Gastroenterology* 1992, **103**(3):954-960.
27. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V: **Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis.** *Gastroenterology* 1992, **103**(5):1444-1451.
28. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V: **Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen**

- County. *Gastroenterology* 2003, **125**(6):1576-1582.
29. Jess T, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, Munkholm P, Sandborn WJ: **Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004.** *Gut* 2006, **55**(9):1248-1254.
30. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V: **Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996, **31**(3):260-266.
31. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, Allan RN: **Progression of ulcerative proctosigmoiditis: incidence and factors influencing progression.** *European journal of gastroenterology & hepatology* 1996, **8**(6):555-558.
32. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Kjellevold O, Schulz T, Vatn MH, Moum B: **Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study).** *Inflammatory bowel diseases* 2006, **12**(7):543-550.
33. Karoui S, Laz S, Serghini M, Bibani N, Boubaker J, Filali A: **Correlation of C-reactive protein with clinical and endoscopic activity in patients with ulcerative colitis.** *Digestive diseases and sciences* 2011, **56**(6):1801-1805.
34. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: **Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease.** *Inflammatory bowel diseases* 2005, **11**(8):707-712.
35. Turner D, Seow CH, Greenberg GR, Griffiths AM, Silverberg MS, Steinhart AH: **A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indices in ulcerative colitis.** *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009, **7**(10):1081-1088.
36. Lee SH, Kim MJ, Chang K, Song EM, Hwang SW, Park SH, Yang DH, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ *et al*: **Fecal calprotectin predicts complete mucosal healing and better**

- correlates with the ulcerative colitis endoscopic index of severity than with the Mayo endoscopic subscore in patients with ulcerative colitis. *BMC gastroenterology* 2017, **17**(1):110.
37. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF: **Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence.** *Inflammatory bowel diseases* 2012, **18**(7):1356-1363.
 38. Kim B, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH: **Proximal disease extension and related predicting factors in ulcerative proctitis.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014, **49**(2):177-183.
 39. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Potamianos S, Paspatis G, Mouzas I, Romanos J, Mavrogeni H, Kouroumalis E: **Factors associated with disease evolution in Greek patients with inflammatory bowel disease.** *BMC gastroenterology* 2006, **6**:21.
 40. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, Ferraris L, Panelli MR, Prada A, Sostegni R *et al*: **The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII).** *The American journal of gastroenterology* 2000, **95**(2):469-473.
 41. Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, Cho YK, Yu CS, Choi KS, Chung JW *et al*: **Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea.** *Inflammatory bowel diseases* 2007, **13**(3):278-283.
 42. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB: **Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients.** *Digestive diseases and sciences* 1993, **38**(6):1137-1146.
 43. Eleftheriadis N, Lambrecht G, D'Haens G, Baert F, Cabooter M, Louis E, Assche GV, Schurmans P, Caenepeel P, Outryve MV *et al*: **Maintenance therapy for ulcerative colitis has no impact on changes in the extent of ulcerative colitis.** *Journal of Crohn's & colitis* 2007, **1**(1):21-27.
 44. Karoui S, Kallel L, Dahmani Z, Boubaker J, Filali A: **[Frequency of proximal colonic extension of distal ulcerative colitis].** *La Tunisie medicale* 2007, **85**(8):669-672.

45. Moum B: **Medical treatment: does it influence the natural course of inflammatory bowel disease?** *European journal of internal medicine* 2000, **11**(4):197-203.
46. Fdez-Morera JL, Rodrigo L, Lopez-Vazquez A, Rodero SR, Martinez-Borra J, Nino P, Gonzalez S, Lopez-Larrea C: **MHC class I chain-related gene A transmembrane polymorphism modulates the extension of ulcerative colitis.** *Human immunology* 2003, **64**(8):816-822.
47. Krugliak Cleveland N, Rubin DT, Hart J, Weber CR, Meckel K, Tran AL, Aelvoet AS, Pan I, Gonsalves A, Gaetano JN *et al*: **'Patients with Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis Frequently Have Subclinical Inflammation in the Proximal Colon'.** *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2017.
48. Park SH, Yang SK, Park SK, Kim JW, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ *et al*: **Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare.** *Canadian journal of gastroenterology & hepatology* 2014, **28**(3):125-130.
49. Joo M, Odze RD: **Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy.** *The American journal of surgical pathology* 2010, **34**(5):689-696.
50. Podolsky DK: **Inflammatory bowel disease.** *The New England journal of medicine* 2002, **347**(6):417-429.
51. Rubin DT, Rothe JA: **The peri-appendiceal red patch in ulcerative colitis: review of the University of Chicago experience.** *Digestive diseases and sciences* 2010, **55**(12):3495-3501.
52. Okazaki K, Onodera H, Watanabe N, Nakase H, Uose S, Matsushita M, Kawanami C, Imamura M, Chiba T: **A patient with improvement of ulcerative colitis after appendectomy.** *Gastroenterology* 2000, **119**(2):502-506.
53. Jarnerot G, Andersson M, Franzen L: **Laparoscopic appendectomy in patients with refractory ulcerative colitis.** *Gastroenterology* 2001, **120**(6):1562-1563.

54. Selby WS, Griffin S, Abraham N, Solomon MJ: **Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis but does not affect its course.** *The American journal of gastroenterology* 2002, **97**(11):2834-2838.
55. Jo Y, Matsumoto T, Yada S, Nakamura S, Yao T, Hotokezaka M, Mibu R, Iida M: **Histological and immunological features of appendix in patients with ulcerative colitis.** *Digestive diseases and sciences* 2003, **48**(1):99-108.
56. Bolin TD, Wong S, Crouch R, Engelman JL, Riordan SM: **Appendectomy as a therapy for ulcerative proctitis.** *The American journal of gastroenterology* 2009, **104**(10):2476-2482.
57. Bageacu S, Coatmeur O, Lemaitre JP, Lointier P, Del Tedesco E, Phelip JM, Roblin X: **Appendectomy as a potential therapy for refractory ulcerative proctitis.** *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2011, **34**(2):257-258.
58. Park SH, Yang SK, Kim MJ, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Ye BD, Byeon JS, Myung SJ, Kim JH: **Long term follow-up of appendiceal and distal right-sided colonic inflammation.** *Endoscopy* 2012, **44**(1):95-98.
59. Strisciuglio C, Giannetti E, Giugliano FP, Greco L, Campione S, M DA, Staiano A, Miele E: **Periappendiceal inflammation in pediatric ulcerative colitis.** *Inflammatory bowel diseases* 2013, **19**(8):1617-1621.
60. Allez M, Modigliani R: **Clinical features of inflammatory bowel disease.** *Current opinion in gastroenterology* 2000, **16**(4):329-336.
61. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P: **Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study.** *The American journal of gastroenterology* 1997, **92**(8):1275-1279.
62. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M: **Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis.** *Gastrointestinal endoscopy* 2002, **55**(2):180-185.
63. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM, Lee YJ, Hong SS, Kim KJ, Lee GH *et al*: **Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal**

- orifice inflammation status.** *Inflammatory bowel diseases* 2005, **11**(4):366-371.
64. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, Farraye FA: **The clinical significance of right-sided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis.** *Inflammatory bowel diseases* 2004, **10**(3):215-219.
65. Lok KH, Hung HG, Ng CH, Kwong KC, Yip WM, Lau SF, Li KK, Li KF, Szeto ML: **Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: experience from a single center in Hong Kong.** *Journal of gastroenterology and hepatology* 2008, **23**(3):406-410.
66. Thia KT, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Yang SK: **An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia.** *The American journal of gastroenterology* 2008, **103**(12):3167-3182.
67. Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Hibi T, Watanabe M, Takebayashi T: **Prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan.** *Journal of gastroenterology* 2009, **44**(7):659-665.
68. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN: **Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis.** *Gut* 1994, **35**(11):1590-1592.
69. !!! INVALID CITATION !!! [31].
70. Sinclair TS, Brunt PW, Mowat NA: **Nonspecific proctocolitis in northeastern Scotland: a community study.** *Gastroenterology* 1983, **85**(1):1-11.
71. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, Ransil B, Wild G, Cohen A, Edwardes MD *et al*: **Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis.** *Gastroenterology* 2001, **120**(1):13-20.
72. Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, Odes S, Mouzas IA, Beltrami M, Langholz E *et al*: **Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort.** *The American journal of gastroenterology* 2007, **102**(8):1692-1701.
73. Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakanuma Y: **Analysis of 388 cases**

- of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology* 2004, **29**(3):153-159.
74. Kamisawa T, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Funata N: **Primary sclerosing cholangitis may be overestimated in Japan.** *Journal of gastroenterology* 2005, **40**(3):318-319.
75. Cairns S, Scholefield JH: **Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups.** *Gut* 2002, **51 Suppl 5**:V1-2.
76. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, Eaden JA, Rutter MD, Atkin WP, Saunders BP *et al*: **Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002).** *Gut* 2010, **59**(5):666-689.
77. Cohen T, Pfeffer RB, Valensi Q: **"Ulcerative appendicitis" occurring as a skip lesion in chronic ulcerative colitis; report of a case.** *The American journal of gastroenterology* 1974, **62**(2):151-155.
78. Park SH, Loftus EV, Jr., Yang SK: **Appendiceal skip inflammation and ulcerative colitis.** *Digestive diseases and sciences* 2014, **59**(9):2050-2057.
79. Takeda Y, Nakase H, Mikami S, Inoue T, Satou S, Sakai Y, Chiba T: **Possible link between ulcerative colitis and in situ adenocarcinoma of an appendiceal mucocoele: importance of inflammation in the appendiceal orifice related to UC.** *Inflammatory bowel diseases* 2008, **14**(6):873-874.
80. Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, Engel P: **Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 2005, **40**(10):1192-1196.
81. Perry WB, Opelka FG, Smith D, Hicks TC, Timmcke AE, Gathright JB, Jr., Farr GH, Jr., Beck DE: **Discontinuous appendiceal involvement in ulcerative colitis: pathology and clinical correlation.** *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 1999, **3**(2):141-144.

82. Scott IS, Sheaff M, Coumbe A, Feakins RM, Rampton DS: **Appendiceal inflammation in ulcerative colitis**. *Histopathology* 1998, **33**(2):168-173.
83. Kroft SH, Stryker SJ, Rao MS: **Appendiceal involvement as a skip lesion in ulcerative colitis**. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1994, **7**(9):912-914.
84. Groisman GM, George J, Harpaz N: **Ulcerative appendicitis in universal and nonuniversal ulcerative colitis**. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1994, **7**(3):322-325.
85. Davison AM, Dixon MF: **The appendix as a 'skip lesion' in ulcerative colitis**. *Histopathology* 1990, **16**(1):93-95.
86. Shalygina NB, Kanshina OA, Kanshin NN: **[Involvement of the appendix in the inflammatory process in severe nonspecific chronic ulcerative colitis in children]**. *Arkhiv patologii* 1989, **51**(5):24-26.
87. Kahn E, Markowitz J, Daum F: **The appendix in inflammatory bowel disease in children**. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1992, **5**(4):380-383.
88. Goldblum JR, Appelman HD: **Appendiceal involvement in ulcerative colitis**. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1992, **5**(6):607-610.
89. Jahadi MR, Shaw ML: **The pathology of the appendix in ulcerative colitis**. *Diseases of the colon and rectum* 1976, **19**(4):345-349.
90. Lumb G, Protheroe RH: **Ulcerative colitis; a pathologic study of 152 surgical specimens**. *Gastroenterology* 1958, **34**(3):381-407.
91. Saitoh M IY, Yoshino K: **A case of appendicitis with ulcerative colitis, so-called "ulcerative appendicitis"**. *Gastroenterol Endosc* 1993, **35**:1879-1886.
92. Takizawa H KM, Hirose S, Asakura H: **Appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis**. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 1997, **9**:217-221.

93. D'Haens GR, Lashner BA, Hanauer SB: **Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis.** *The American journal of gastroenterology* 1993, **88**(8):1174-1178.
94. Okawa K, Aoki T, Sano K, Harihara S, Kitano A, Kuroki T: **Ulcerative colitis with skip lesions at the mouth of the appendix: a clinical study.** *The American journal of gastroenterology* 1998, **93**(12):2405-2410.
95. Horie H KF, Togashi K, Kashiwagi H, Kanazawa K: **Significance of periappendiceal inflammation in the patients with distal ulcerative colitis.** *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 1999, **11**:119-124.
96. Yang SK, Jung HY, Kang GH, Kim YM, Myung SJ, Shim KN, Hong WS, Min YI: **Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent.** *Gastrointestinal endoscopy* 1999, **49**(6):743-747.
97. Yamagishi N, Iizuka B, Nakamura T, Suzuki S, Hayashi N: **Clinical and colonoscopic investigation of skipped periappendiceal lesions in ulcerative colitis.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 2002, **37**(2):177-182.
98. Naves JE, Lorenzo-Zuniga V, Marin L, Manosa M, Oller B, Moreno V, Zabana Y, Boix J, Cabre E, Domenech E: **Long-term outcome of patients with distal ulcerative colitis and inflammation of the appendiceal orifice.** *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 2011, **20**(4):355-358.
99. Etchevers MJ, Aceituno M, Garcia-Bosch O, Ordas I, Sans M, Ricart E, Panes J: **Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis.** *Inflammatory bowel diseases* 2009, **15**(9):1320-1325.
100. Farmer RG: **Clinical features and natural history of inflammatory bowel disease.** *The Medical clinics of North America* 1980, **64**(6):1103-1115.
101. Farmer RG: **Factors in the long-term prognosis of patients with inflammatory bowel disease.** *The American journal of gastroenterology* 1981, **75**(2):97-103.
102. Mir-Madjlessi SH, Michener WM, Farmer RG: **Course and prognosis of idiopathic**

ulcerative proctosigmoiditis in young patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1986, **5**(4):571-575.

103. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, Burisch J, Gecse KB, Hart AL, Hindryckx P *et al*: **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.** *Journal of Crohn's & colitis* 2017, **11**(6):649-670.