

第二版

炎症性腸疾患の 疾患活動性評価指標集

厚生労働省研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)

令和2年3月

■ 発刊にあたって

福岡大学医学部消化器内科学講座教授 平井郁仁先生を主導としたプロジェクトメンバーの多大なるご尽力によって「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集-第二版」が完成した。初版は、各種存在する炎症性腸疾患の活動性指標の存在とそれら活動性指標に関する理解を深めることを目的に、前研究班長渡辺守先生のご指示のもと松井敏幸先生の主導によって平成22年(2010年)3月に「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集-初版」が発刊された。

個々の炎症性腸疾患患者に的確な治療を実施する際には正確な病勢判断が必須であり、その際用いるべき疾患活動性指標の適切な選択とその理解に役立つことを目的に発刊され、今日まで実地医家にとってもわかりやすく大いに汎用されてきた。

初版発刊以降も炎症性腸疾患患者数は増加の一途をたどり、炎症性腸疾患診療は成人領域ばかりか小児科医を含め日常診療上欠かせない理解を深めるべき重要な難治性疾患となっている。また最近では、炎症性腸疾患治療のゴールは、臨床症状に基づく寛解のみならず腸管病変の粘膜治癒の同時達成が長期予後改善に重要と認識され新たな治療目標と位置付けられてきた。さらに、新規画像診断技術の開発に伴う腸管病変粘膜治癒を判断する新たな診断基準も次々と提唱されている。初版から10年を経た今日、各種特異的分子制御薬を中心として次々と新規薬剤が導入され大きく進展しつつある炎症性腸疾患診療の現在、診療に欠かせない病勢の的確な把握に際し用いられるべき各種活動性評価指標の一層の理解を深めるために「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集」の改訂が求められた。そして平井先生の主導によって、カプセル内視鏡をはじめとする新規画像診断基準や小児診断基準など新たに開発された疾患活動性評価指標も加えた改訂版が完成した。患者数はさらに増大し次々と新規治療法が導入されるであろう今後の炎症性腸疾患診療に際し、本改訂版が的確な病勢判断基準に有用性を発揮し実地医療で汎用されることを願うと同時に、研究班の貴重な業績としてその作成に関わった平井先生をはじめとするプロジェクトメンバー各位のご努力に心から御礼申し上げる。

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
研究代表者 鈴木 康夫
(東邦大学医療センター佐倉病院 IBDセンター)

■ 炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集改訂版の発刊にむけて

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の診断基準改訂プロジェクトの主導のもと、平成22年(2010年)3月に、初版の「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集」(以下、指標集)が発刊された。この時の主目的は、炎症性腸疾患の活動性指標に関する理解を深め、実地臨床や臨床研究で活用する際に役立つ解説集を作成することであった。疾患活動性指標に関しては、英文の文献で採択されている指標を検索し、汎用されているものを取り上げた(この基本的なスタンスは本改訂版でも同様である)。また、日本での使用状況が高いもの、日本で作成されたオリジナリティーの高いものを追加し、最終的に潰瘍性大腸炎(UC)で11指標、クローン病(CD)で8指標を採択した。当時、UCでは多くの臨床的活動指数が存在し、臨床試験で用いられる活動性指標は統一されていなかった。したがって、各活動指数の特性やlimitationを知ることが重要であり、初版の指標集では、臨床的寛解の定義やそれぞれの活動指数の作成過程を詳細に記載した。一方、CDの活動指数についてはCrohn's disease activity index(CDAI)が、ほとんどの臨床試験で使用されていた。ただし、算出が複雑で汎用性に欠けることや自覚所見に偏重している面などから、簡便性を重視したものや他覚所見を取り入れた活動性指標がCDAIの短所を補う指標として導入されていた。それらは、採択数は少ないものの一部の臨床試験で適用されており、初版の指標集では、CDAIとの相違や相関性について詳しく解説した。その後も簡便化への指向は続いており、現在はHarvey-Bradshaw indexやCDAIの症状の項目(腹痛と便頻度のサブスコア)の合計のみで算出するPatient-Reported Outcome 2(PRO2)などが広く用いられている。今回の改訂版では、こうした傾向の記載だけでなく、エキスパートが論文で指摘している活動性指標に関する意見なども解説文に追記している。

近年では、UC、CDともに小児発症例が増加しており、侵襲のない項目だけで構成するなど成人とは異なる指標が求められている。この改訂版では、小児の指標であるPediatric ulcerative colitis activity index、Pediatric Crohn's disease activity indexを追加し、解説している。

ここ10年で炎症性腸疾患の治療は飛躍的に進歩し、それに伴い治療目標や長期的な展望に基づく活動性のモニタリング方法も変化している。現時点においては、粘膜治癒や組織学的治癒が妥当性のある治療目標となっており、その評価方法としての内視鏡スコアや組織学的活動性スコアが広く用いられている。本改訂版では新たに提唱された内視鏡スコアや組織学的活動性スコアの追加とともに、粘膜治癒や組織学的治癒の定義についても可能な限り記載している。また、カプセル内視鏡やMRIなど新規に導入された診断機器についての活動性指標が新たに提唱されており、実臨床や臨床治験での使用率も徐々に高まってきている。こうした状況をふまえて、今回の改訂にあたり新規の診断機器に関する活動性指標もいくつか採択している。

以上が、今回の改訂の骨子と改訂事項の要点である。炎症性腸疾患の診療や臨床研究において、この改訂版が実地医家の先生方に有用なツールになれば幸いである。最後に、本冊子は、診断基準の改訂プロジェクト委員、鈴木康夫研究班班長をはじめとした班員の先生方の多大なご協力とご指導がなければ完成し得なかった。この場を借りて心から感謝申し上げる。

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
診断基準の改訂プロジェクト プロジェクトリーダー 平井 郁仁
(福岡大学医学部 消化器内科学講座)

■ 第二版における各指標選択の経緯

本冊子は、各指標の最新の採択状況を明らかにし、汎用されている指標を取り上げ「炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標集」の改訂を行うことを目的に作成された。改訂に際して、1. 前回収載されている指標の削除は行わず、便覧的指標集の作成を目指し、2. 本邦に起源を有する指標を積極的に収載すること、3. 第一版に収載されている指標に関してvalidation（妥当性の検証）等に関する記載内容を最新の情報を取り入れて修正・追記すること、4. 近年、増加傾向にある①小児に関する指標、②粘膜治癒や組織学的治癒の評価に用いられているMRIやカプセル内視鏡といった画像評価法に関する指標および病理所見に関する指標、③患者のQOL（quality of life）に関する指標の使用状況について明らかにすること、以上を念頭に置いて改訂作業を進めた。論文検索で得られた結果より検討を重ね、採択する指標を選択し、各指標の作成過程、妥当性、反応性、実用性について、各指標の提唱論文や、それらの検証を試みた論文報告などを可能な限り検証した。治療目標とされる粘膜治癒の定義に関しては、現在のところ統一した見解はない状況にある。しかし、粘膜治癒の定義について記載がある報告を抜粋・検証し、採択率の高い定義について可能な限り追記した。

UCにおける指標は、PubMedを用い、[Ulcerative colitis] and [Clinical trial] (English)を検索ワードとして文献検索を行った。リストアップされた約900編（2009. 1. 1～ 2017. 10. 30）の論文のうち、疾患活動性指標（Clinical index, CI）や、内視鏡的活動性スコア（Endoscopic index, EI）などの指標による評価があると推定された297編の論文を選出し、その詳細を検討した。297編の論文で用いられていた各指標の使用頻度を表1～4に示した。CIでは、Mayo score（partial Mayo scoreを含む）、DAI score（Sutherland indexを含む）、CAI score（Rachmilewitz indexを含む）の使用頻度が高く、Simple clinical colitis activity index（SCCAI）や、小児の指標であるPediatric Ulcerative colitis activity index（PUCAI）が、それに続いた。EIでは、Mayo score（Mayo endoscopic Subscoreを含む）、DAI score（Sutherland indexを含む）、Baron index（modified Baron scoreを含む）、Matts classificationの使用頻度が高く、Ulcerative colitis endoscopic index of severity（UCEIS）がそれに続いた。病理の指標ではGeboes histopathology score（GHS）が多く用いられていた。集約された結果から検討を重ね、SCCAI、UCEIS、PUCAI、GHSをUCの新規収載指標とした。

クローン病（CD）についても、PubMedを用い、[Crohn's disease] and [Clinical trial] (English)を検索ワードとして文献検索を行った。リストアップされた約1000編（2009. 1. 1～ 2017. 10. 30）の論文のうち、CIやEIなどの指標による評価があると推定された408編の論文を選出し、その詳細を検討した。408編の論文で用いられていた各指標の使用頻度を表5～8に示した。UCと異なり、CDのCIでは、CDAIが多くの研究で採択され、champion indexと言える結果であった。Harvey-Bradshaw index（Simple CDAI）、IOIBD score、小児の指標であるPediatric Crohn's disease activity index、肛門病変の指標であるPerianal Crohn's disease activity indexがそれに続いた。EIでは、Simple endoscopic score for Crohn's disease（SES-CD）、Crohn's disease endoscopic index of severity（CDEIS）、Rutgeerts scoreの使用頻度が高かった。カプセル内視鏡の指標としては、Capsule endoscopy Crohn's disease activity index（CECDAI）、Lewis scoreの使用頻度が高かった。今回の調査で、MRIを用いた活動性指標では、Van Assche indexの使用が多く、それにMagnetic resonance index of activity（MaRIA）score、MRI enterography global score（MEGS）、Magnetic resonance enterocolonography（MREC）scoreが続いた。なお、新規指標の収載に関しては、本研究班のメンバーから、肛門病変に関する指標と日本のオリジナルであるMREC scoreの収載の要望が多く寄せられた。論文検索結果と集約された意見を基に検討を重ね、Perianal Crohn's disease activity index、Lewis score、CECDAI、Pediatric Crohn's disease activity index、MaRIA score、MREC scoreをCDの新規収載指標とした。

QOL関連の指標としては、UC、CD共にIBDQが多く用いられていることが判明したが、著作権の問題があり、今回は収載を見合わせた。QOL関連の指標については、今後の改訂に際して収載を検討する方針とした。

以上のような経緯で、本冊子の改訂における新規収載指標を選択した。炎症性腸疾患の疾患活動性評価指標の現況を整理し、臨床的寛解や粘膜治癒の定義についての検証・追記ができた点では意義がある改訂と考える。不十分な面や今後の課題は残っているものの、実地臨床、臨床試験、学会発表および論文等において、本冊子が評価指標選択の一助になれば幸いである。

表1. 潰瘍性大腸炎に用いられている疾患活動性指標
(n=275、重複あり)

疾患活動性評価指標	使用報告数 (%)
Mayo score (Partial Mayo scoreを含む)	117 (42.5)
DAI score (Sutherland indexを含む)	53 (19.3)
CAI score (Rachmilewitz indexを含む)	49 (17.8)
Simple clinical colitis activity index (SCCAI)	28 (10.2)
Pediatric Ulcerative colitis activity index (PUCAI)	24 (8.7)
Lichtiger index	10 (3.6)
Pouchitis disease activity index (PDAI)	8 (2.9)
その他	17 (6.2)

表2. 潰瘍性大腸炎に用いられている内視鏡的活動性スコア
(n=164、重複あり)

内視鏡的活動性スコア	使用報告数 (%)
Mayo score (Mayo endoscopic subscoreを含む)	113 (68.9)
DAI score (Sutherland indexを含む)	49 (29.9)
Rachmilewitz index	11 (6.7)
Baron index (modified Baron indexを含む)	8 (4.9)
Pouchitis disease activity index (PDAI)	8 (4.9)
Matts classification	7 (4.3)
Ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS)	6 (3.7)
その他	5 (3.0)

表3. 潰瘍性大腸炎に用いられている病理の指標
(n=18、重複あり)

病理の指標	使用報告数 (%)
Geboes histopathology score (GHS)	11 (61.1)
Riley score	3 (16.7)
Robarts histological index	2 (11.1)
その他	6 (33.3)

表4. 潰瘍性大腸炎に用いられているQOL関連の指標
(n=58、重複あり)

QOL関連の指標	使用報告数 (%)
IBDQ	42 (72.4)
Short form-36 health survey questionnaire (SF-36)	10 (15.5)
Short inflammatory bowel disease questionnaire (SIBDQ)	6 (12.1)
European quality of life-5 dimensions-5 level (EQ-5D-5L)	5 (6.6)
その他	13 (17.1)

表5. クロウン病に用いられている疾患活動性指標
(n=354、重複あり)

疾患活動性評価指標	使用報告数 (%)
Crohn's disease activity index (CDAI)	258 (72.9)
Harvey-Bradshaw index (Simple CDAI)	62 (17.5)
Pediatric Crohn's disease activity index	43 (12.1)
IOIBD score (Oxford score)	4 (1.1)
Perianal Crohn's disease activity index	3 (0.8)
その他	27 (7.6)

表6. クロウン病に用いられている内視鏡的活動性スコア
(n=86、重複あり)

内視鏡的活動性スコア	使用報告数 (%)
Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)	33 (38.4)
Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)	30 (34.9)
Rutgeerts score	29 (33.7)
Capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI)	4 (4.7)
Lewis score (capsule endoscopy score)	2 (2.3)
その他	5 (7.0)

表7. クロウン病に用いられているMRIの指標
(n=6)

MRIの指標	使用報告数 (%)
Van Assche index	2 (33.3)
Magnetic resonance index of activity (MaRIA) score	1 (16.7)
MRI enterography global score (MEGS)	1 (16.7)
Magnetic resonance enterocolonography (MREC) score	1 (16.7)
その他	1 (16.7)

表8. クロウン病に用いられているQOL関連の指標
(n=68、重複あり)

QOL関連の指標	使用報告数 (%)
IBDQ	50 (65.8)
Short form-36 health survey questionnaire (SF-36)	7 (9.2)
European quality of life-5 dimensions-5 level (EQ-5D-5L)	2 (2.6)
その他	17 (22.3)

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
研究分担者 岸 昌廣
(福岡大学筑紫病院 炎症性腸疾患センター)

目次

I. 潰瘍性大腸炎に対する疾患活動性評価指標	1-18
1. 難治性炎症性腸管障害に関する研究班の重症度分類	2
2. Truelove-Witts index	3
3. Powell-Tuck index (St. Mark's Index)	4-5
4. Seo index	6
5. Lichtiger index	7
6. Sutherland index (disease activity index)	8
7. Mayo score	9-10
8. Rachmilewitz index	11
9. Pouchitis disease activity index (PDAI)	12
10. Baron index、modified Baron index	13
11. Matts classification	14
12. Simple clinical colitis activity index (SCCAI)	15
13. Ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS)	16
14. Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)	17
15. Geboes histopathology score (GHS)	18
II. クロウン病に対する疾患活動性評価指標	19-38
1. Crohn's disease activity index (CDAI)	20-21
2. Harvey-Bradshaw index (Simple CDAI)	22
3. IOIBD index (Oxford score)	23
4. Van Hees index (Dutch activity index)	24
5. Scoring method of evaluating for radiographic factors (Fukuoka index)	25
6. Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)	26-28
7. Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)	29-30
8. Rutgeerts score	31
9. Perianal Crohn's disease activity index	32
10. Lewis score	33
11. Capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI)	34
12. Pediatric Crohn's disease activity index	35-36
13. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) score	37
14. Magnetic resonance enterocolonography (MREC) score	38
■ 参考文献	39-43
■ 関係者一覧	44

I

潰瘍性大腸炎に対する 疾患活動性評価指標

〈本項の構成〉

潰瘍性大腸炎の各評価指標(index)を文献検索し、引用頻度の高い指標を、以下の3項目についてまとめた。

- ① 指標に関するコメント
- ② 原著から抜粋した指標の和訳
- ③ 文献調査に基づく重症度のcutoff valuesおよび有効性の定義

今回調査した文献のなかで、③の記述が確認できなかった指標については原著の内容を検討し、その指標の関連事項を抜粋して記載した。

Cutoff valuesまたはdefinitionsの記載において、表形式で記載した部分は調査した文献の結果を、それ以外は原著に述べられている値(それ以外は引用文献を明記)を表している。

妥当性の検証の有無については、原著の記述を参考とし、各指標の最後の頁にValidated又はNot validatedと記載した。

1 難治性炎症性腸管障害に関する研究班の重症度分類

日本の難治性炎症性腸管障害に関する研究班(以下、研究班)における重症度分類は、1975年の潰瘍性大腸炎の診断基準(案)の「病態の分類」ではじめて提示されている。当初はTruelove & Witts¹⁾やCurtius²⁾、Ewart & Lennard-Jones³⁾、井上⁴⁾、田井・田中⁵⁾らの分類を参考に軽症、中等症、重症の3型に分類された。しかし、主治医の臨床判断が重症度の決定には最も重要であるとの判断から、排便回数、発熱、頻脈の程度、赤沈値などの基準項目について具体的な数値は入れられなかった。その後、重症度判定の施設間のバラツキなどが問題となり、より客観性のある重症度分類が求められるようになった。そこで1985年には国際的にも共通性が高いTrueloveの分類の6項目をそのまま採用することとなったが、貧血の項目だけは軽度貧血の多い日本人に適した数値としてヘモグロビン値を設定するとともに、さらに劇症を亜分類として定義するに至った⁶⁾。顕血便の判定に関しては、定義がなされていなかったが、2016年に研究班(鈴木班)の診断基準改訂プロジェクト(松井敏幸ら)で、具体的な定義が加えられた⁷⁾。また、2020年度の研究班(鈴木班)の診断基準改訂プロジェクト(平井郁仁ら)で、CRPに関する項目が加えられている⁸⁾。

現在、日本の日常臨床において頻用されているgrading scaleで、特定疾患申請書類の記載項目にも挙げられている。なお、妥当性に関する検討はなされていない。

Not validated

■ 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の重症度分類⁸⁾

項目	重症度		
	重症	中等症	軽症
(1)排便回数	6回以上	重症と軽症との中間	4回以下
(2)顕血便	(+++)		(+)~(-)
(3)発熱	37.5度以上		(-)
(4)頻脈	90/分以上		(-)
(5)貧血	Hb 10g/dL以下		(-)
(6)赤沈 またはCRP	30mm/h以上 3.0mg/dL以上		正常 正常

注:顕血便の判定

(-)血便なし

(+)排便の半数以下でわずかに血液が付着

(++)ほとんどの排便時に明らかな血液の混入

(+++)大部分が血液

注:軽症(3)、(4)、(5)の(-)とは37.5℃以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb 10g/dL以下の貧血がない、ことを示す。

注:CRPの正常値は施設の基準値とする。

注:重症とは(1)および(2)の他に全身症状である(3)または(4)のいずれかの項目を満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。軽症は6項目すべてを満たすものとする。

注:中等症は重症と軽症の中間にあたるものとする。

注:潰瘍性大腸炎による臨床症状(排便回数、顕血便)を伴わない赤沈やCRPの高値のみで中等症とは判定しない。

注:重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により急性劇症型と再燃劇症型に分ける。劇症の診断基準は以下の5項目を全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 of 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。

1) Truelove SC, et al. Br Med J 1955; 2(4947): 1041-1048

2) Curtius F. In: Die Colitis Ulcerosa und ihre Konservative Behandlung: Springer Verlag; 1962

3) Ewart WB, et al. Lancet 1960; 2(7141): 60-64

4) 井上幹夫, 他. 厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班(土屋班)昭和49年度業績集 1975; 99-100

5) 田井千秋, 他. 外科 1974; 36: 665

6) 吉田豊, 他. 厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班(白鳥班)昭和60年度業績集 1986; 26-27

7) 松井敏幸, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」. 平成28年度分担研究報告書・別冊 2016; 1-3

8) 平井郁仁, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」. 令和元年度分担研究報告書 2020年3月

2 Truelove-Witts index

潰瘍性大腸炎(UC)の臨床評価に際し、初めて適用された指標である。1955年に報告されたUCに対するステロイド療法の評価で適用されている¹⁾。臨床症状(排便回数、顕血便)と検査データ(腋窩温、脈拍数、ヘモグロビン値、赤沈)で構成される。この指標の特徴は、定性評価である点にある。日本でも重症度分類に用いられているように、活動性を経時的に捉えるより、治療前の状態を群分けする場合に適している。

実際の臨床試験の評価に用いるには、評価が数値化されていないことから有効性を指摘することが難しい。本指標は軽症、重症、中等症の3段階評価であるが、中等症に関しては「軽症と重症の間」と定義されている。

近年では、2016年に日本において行われた、UC関連癌のサーベイランスにおける狙撃生検とランダム生検の有用性を検討する多施設共同試験において用いられた⁹⁾

Not validated

■ Truelove-Witts index¹⁾

項目	重症度*	
	重症	軽症
1. 下痢回数	≥6回/日	≤4回/日
2. 血便	肉眼的血液の混入	少量の血液の混入
3. 発熱	午後の平均体温≥37.5℃または 4日間の内2日以上で体温≥37.8℃	発熱なし
4. 頻脈	≥90(beats/min)	頻脈なし
5. 貧血(輸血可)	≤75%ヘモグロビン	重症でない
6. 赤沈(mm/h)	≥30	<30

*中等症:重症と軽症の間

■ Cutoff values

定義されていない(指標自体が重症度分類基準)。

■ Definitions

臨床的寛解: 排便回数1-2回/日、血便なし、発熱なし、頻脈なし、Hb正常値若しくは正常化傾向、赤沈正常値若しくは正常化傾向、体重増加

不変または悪化: 自明(self-explanatory; 不変と悪化が評価者により明らかに判断できる)

臨床的改善: 中間(all intermediate cases; 不変と臨床的寛解の中間の改善)

1) Truelove SC, et al. Br Med J 1955; 2(4947): 1041-1048

9) Watanabe T, et al. Gastroenterology 2016; 151: 1122-1130

3 Powell-Tuck index (St. Mark's index)

臨床所見および内視鏡所見を有するUC74症例を対象に、内視鏡所見－臨床所見、内視鏡所見－組織学的所見、内視鏡所見－赤沈および内視鏡所見－病変の拡がりとの相関をそれぞれ検討した。その際の臨床所見が本指標である¹⁰⁾。

総計222の臨床所見(グレード0またはグレード1以上)と内視鏡所見(グレード0またはグレード1以上)に関してクロス表を用いて χ^2 検定を実施したところ、一般状態、腹痛、排便回数、便性状、血便において有意な相関が認められた。組織学的所見、赤沈および病変の拡がりでは内視鏡所見と、それぞれの評価に明らかな相関を認めていない。

原著では、指標の開発を目的としていないため臨床試験では用いられていない。本論文の結論として、一般状態、排便回数、便性状を内視鏡所見の出血の有無と組み合わせることで重症度判定と臨床評価を容易にすると推察している。なお、本指標は別名St. Mark's Indexと称される。

Not Validated

■ Powell-Tuck index (St. Mark's index)¹⁰⁾

1. 一般状態	スコア	6. 食欲不振	スコア
障害なし*	0	なし*	0
障害はあるが、通常の日常生活可能	1	あり	1
日常生活に支障を来たす	2		
日常生活困難	3		
2. 腹痛	スコア	7. 悪心・嘔吐	スコア
腹痛なし*	0	なし*	0
排便時腹痛あり	1	あり	1
持続した腹痛あり	2		
3. 排便回数	スコア	8. 腹部圧痛	スコア
<3回/24時間*	0	なし*	0
3~6回/24時間	1	軽度	1
>6回/24時間	2	中等度	2
		反跳痛あり	3
4. 便性状	スコア	9. 眼、関節、口腔、皮膚の合併症	スコア
正常、ほぼ正常	0	なし*	0
軟便	1	合併症の何れかで軽症の所見を認める	1
水様便	2	合併症の何れかで重症の所見を認める。 または2つ以上で軽症の所見を認める	2
5. 血便	スコア	10. 体温	スコア
血便なし*	0	<37.1℃*	0
少量	1	37.1~38℃	1
少量以上	2	>38℃	2

*:原著では便性状を除く「0」についてそれぞれ所見がない場合としている。
本項ではSuhterlandとXiaoらの報告¹¹⁾に記載された表現を採用した。

〈参考〉-内視鏡所見、組織学的所見、病変の拡がり-

・内視鏡所見

- グレード0:出血なし(易出血性なし、自然出血なし)
- グレード1:出血あり(易出血性あり、自然出血なし)
- グレード2:出血あり(易出血性あり、自然出血あり)

・組織学的所見

- グレード1:急性炎症なし(多形核白血球なしの慢性炎症細胞浸潤、正常粘液の不活性上皮)
- グレード2:軽度炎症(少量の多形核白血球を含む慢性炎症細胞浸潤、正常またはやや異常の不活性上皮)
- グレード3:中等度または高度炎症(多量の多形核白血球を含む慢性炎症細胞浸潤の増加、上皮におけるムチンの顕著な減少)

組織学的所見における血管像

- 0:正常
- 1:軽度増加
- 2:明らかな拡張血管

・病変の拡がり

- 遠位型:S状結腸と下行結腸の結合部を越えない
- 全大腸型:肝彎曲を越える
- 中間型:遠位型と全大腸炎の中間

■ Cutoff values

原著では定義されていない。

Mild	Moderate	Severe
Powell-Tuck index = 5~15		Powell-Tuck index ≥ 16

*20ポイントスケールの場合

■ Definitions

原著では定義されていない。一般に認められるPowell-Tuck indexは内視鏡所見を含まない0~20ポイント評価であるが、本報告に先駆けて外来患者を対象としたプレドニゾンの1回投与と分割投与の比較において提案された指標¹²⁾では内視鏡所見(0:出血なし、1:易出血性、2:自然出血)を含めて0~22ポイント評価となっている。そこでは、以下の如くスコアを定義している。この場合、全体評価に対する内視鏡所見の評価の割合が、臨床所見評価に比べ相対的に低くなる。

- 寛解:症状スコア「0」(内視鏡所見を含まない)
- 改善:トータルスコア(内視鏡所見を含む)で2ポイント以上の減少
- 不変:トータルスコア(内視鏡所見を含む)で1ポイント以内の増減
- 悪化:トータルスコア(内視鏡所見を含む)で2ポイント以上の増加
- 被験者定義の寛解:3.5未満¹³⁾

Powell-Tuck indexを適用するにあたり、内視鏡所見も含めた22ポイント評価もあるので注意を要する。

Remission	Response
Powell-Tuck index = 0 (0~20ポイント)	Δ Powell-Tuck index ≥ 2 (0~22ポイント)
Powell-Tuck index ≤ 3 (0~20ポイント)	Δ Powell-Tuck index ≥ 3 (0~20ポイント)
Powell-Tuck index ≤ 4 (0~22ポイント)	Powell-Tuck index ≤ 5 (0~20ポイント)

10) Powell-Tuck J, et al. Dig Dis Sci 1982; 27: 533-537
 11) Sutherland LR, et al. In: Sartor RB, Sandborn WJ, editors. Kirsner's Inflammatory Bowel Disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p453-468
 12) Powell-Tuck J, et al. Scand J Gastroenterol 1978; 13: 833-837
 13) Higgins PDR, et al. Gut 2005; 54: 782-788

4 Seo index

福岡大学のグループにより報告された、72名のUC患者データから新たに定量化された指標である¹⁴⁾。

本指標は、UCの評価法を定めるために重回帰分析を採択し評価項目が選択されている。クローン病におけるCDAI、Dutch activity index等に比肩するものであり、海外の論文での採択率も高い。また、妥当性の検証も行われており、信頼性が高い指標である。原著によると、まず、臨床パラメータとして8項目、検査値パラメータとして15項目、および内視鏡検査パラメータとして1項目(Baron index)の計24項目を選択した。これらに対し、重症度(数値化したTruelove-Witts Index(軽症:1、中等症:2、重症:3)とのspearmanの順位相関係数を求め有意な相関を認めた項目を独立変数とした。続いて従属変数を重症度とし、stepwiseに重回帰分析を実施し、指標を構成する項目を決定した。計算を容易にするため重回帰係数および定数を丸めた後、計算式を確立した。新たに作成された計算式に基づいて計算された値と重症度の値の相関から、cutoff値が提案されている。客観的に数値化できることがこの指標の最大の利点である。2005年に報告されたインフリキシマブの重症UCを対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験(救済治療の試験)においてエントリー基準の一つとして適用されている¹⁵⁾。

Validated

■ Seo index¹⁴⁾

	変数		加重値
X ₁	血便	0=極少量またはなし 1=あり	×60 = Y ₁
X ₂	排便回数(/日)	1=≤4; 2=5~7; 3=≥8	×13 = Y ₂
X ₃	赤沈(mm/h)		×0.5 = Y ₃
X ₄	ヘモグロビン(g/dL)		×-4 = Y ₄
X ₅	アルブミン(g/dL)		×-15 = Y ₅
	定数		200

$$\text{Seo index} = \sum_{i=1}^5 Y_i + 200$$

■ Cutoff values

軽症	中等症	重症
150以下	150~220	220以上

■ Definitions(特に追加治療の必要性について)

Seoらは、本指標を報告した後、改めてTruelove-Witts Indexとの比較を検討している。Truelove-Witts indexで中等症被験者と判定される53名を対象としてステロイド治療を実施し、2週間以内に軽症に移行した18名を除く、35名の被験者(中等症持続例)について検討した¹⁶⁾。これらの被験者はTruelove-Witts indexでは中等症であるが、26名は寛解へ移行、9名が結腸切除となった。

Seo indexでは、寛解した被験者ではステロイド治療開始1週後、2週間後評価時点ともに治療開始前に比べ有意に治療反応を示していたが、結腸切除に至った症例では治療反応を示していなかった。Truelove-Witts indexでは検出不能であった治療反応をSeo indexでは指摘しうることを示された。また、2週間後評価時点のSeo indexにおいて180以下の被験者21名は全て寛解に至った一方、180以上の被験者14名中9名が結腸切除の転帰を示した。このことから、2週間後での評価時点のSeo index値180以上は、結腸切除を考慮すべきcutoff値である。

被験者定義の寛解:<120

被験者定義の改善:30以上の減少¹³⁾

Remission	Response
Seo index < 100 Seo index ≤ 150	Δ Seo index ≥ 70

13) Higgins PDR, et al. Gut 2005; 54: 782-788

14) Seo M, et al. Am J Gastroenterol 1992; 87: 971-976

15) Järnerot G, et al. Gastroenterology 2005; 128: 1805-1811

16) Seo M, et al. Am J Gastroenterol 1995; 90: 1759-1763

5 Lichtiger index

重症の潰瘍性大腸炎に対するシクロスポリン持続静注療法の有効性と安全性を確認するために開発された指標である^{17,18)}。20名の静注ステロイド療法無効の重症例を対象にシクロスポリン4mg/kg/day、プラセボを14日間持続静注し、無作為化二重盲検群間比較試験にて評価した。

本指標はその目的が重症患者の評価であること、評価期間が短いことから、被験者の短期の状態変化に主眼をおいている。これらを考慮して「有効」の評価が2日間連続で効果が持続していることを条件としている。また、夜間の下痢、便失禁を評価項目に加えている点特徴的である。また、2人以上の医師による評価において1ポイント以上の相違がないことおよび盲検下とキーオープン後の改善率が同様であることから、本指標の信頼性を示唆している。

近年では、2012年に報告された重症UCに対するシクロスポリンとインフリキシマブを比較したCYSIF試験で本指標が適用されている¹⁹⁾。

Not Validated

■ Lichtiger index¹⁷⁾

1. 下痢(排便回数)	スコア	5. 腹痛または腹痙攣	スコア
0～2	0	なし	0
3または4	1	軽度	1
5または6	2	中等度	2
7～9	3	高度	3
10	4	6. 一般状態	スコア
2. 夜間下痢	スコア	極めて良好	0
なし	0	かなり良好	1
あり	1	良好	2
3. 排便時における顕血便の割合(%)	スコア	普通	3
0	0	不良	4
<50	1	極めて不良	5
≥50	2	7. 腹部圧痛	スコア
100	3	なし	0
4. 便失禁	スコア	軽度かつ局所的	1
なし	0	軽度～中等度かつ広汎性	2
あり	1	高度または反跳痛	3
		8. 抗下痢薬使用の有無	スコア
		なし	0
		あり	1

■ Cutoff values

重症の定義としては12以上¹⁷⁾、もしくは11以上¹⁸⁾とされる。

Mild	Moderate	Severe
	Lichtiger index = 2～10 Lichtiger index = 2～11	Lichtiger index ≥ 11 Lichtiger index ≥ 12

■ Definitions

有効(治療に反応): 2日連続で10以下¹⁷⁾、もしくは10未満かつ3点以上の低下¹⁹⁾

無効(治療反応なし): 14日の投与終了後2日連続で10以上

寛解: ≤ 3

臨床的改善: ベースラインの50%以上のスコア減少

Remission	Response
-	Lichtiger index ≤ 9 ΔLichtiger index ≥ 3 ΔLichtiger index ≥ 5

17) Lichtiger S, et al. Lancet 1990;336: 16-19

18) Lichtiger S, et al. N Engl J Med 1994; 330: 1841-1845

19) Laharie D, et al. Lancet 2012; 380: 1909-1915

6 Sutherland index (disease activity index)

メサラジン注腸の有効性と安全性を評価するために開発された指標である²⁰⁾。遠位大腸(肛門から5~50cm以内)に病変を有する153名の活動期UCを対象にメサラジン注腸4gとプラセボ注腸を6週間投与し、無作為化二重盲検比較試験にて評価した。

Mayo Scoreと同様、病変の活動度評価にBaron index (13頁10項を参照のこと)を引用した内視鏡所見を取り入れている。内視鏡所見とその他の評価項目は、それぞれ相関が見られているものを選択している。本指標は容易かつ簡便に評価することを目的に作成された。信頼性の検証はされていないが、各評価項目は以前に実施された臨床試験において高い頻度で使用された評価項目で構成されている。指標全体で評価するのみならず、各評価項目のみを独立項目として評価することも可能である。なお、内視鏡所見を除く各評価項目は1日の状態に基づいて評価される。

原著ではメサラジン注腸とプラセボ注腸において各評価項目および評価項目全体に関しての変化量を比較することで有効性を評価している。粘膜所見(内視鏡所見)を含む点が最大の特徴であり、最近のclinical trialでの採択率は高い。近年ではOgataらが、FK506(タクロリムス)の治療評価の指標として使用している^{21,22)}。

Not Validated

■ Sutherland index (disease activity index)²⁰⁾

1. 排便回数	スコア	3. 粘膜所見	スコア
正常回数	0	正常	0
正常回数より1~2回/日多い	1	軽度の易出血性	1
正常回数より3~4回/日多い	2	中等度の易出血性	2
正常回数より5回/日以上多い	3	滲出物, 自然出血	3
2. 血便	スコア	4. 医師の全般的評価	スコア
なし	0	正常	0
縞状に血液が付着する(わずかな血液付着)	1	軽症	1
明らかな血液の混入	2	中等症	2
大部分が血液	3	重症	3

※点数は1日の所見に基づく

■ Cutoff values

原著では定義されていない。軽症は3~6、中等症は7~10、重症は11以上とされることが多い。

Mild	Moderate	Severe
DAI=3~6	DAI=7~10	
	DAI=3~9 DAI=4~9 DAI=3~8	DAI=10~12 DAI=11~12

■ Definitions

原著では定義されていない。寛解は2以下で、血便スコア0とされることが多い。

被験者定義の寛解:2.5未満¹³⁾

Remission	Response
DAI=0	Δ DAI \geq 1
DAI \leq 1	Δ DAI \geq 2
DAI \leq 2	Δ DAI \geq 3
DAI \leq 3	Δ DAI \geq 4
DAI \leq 1; Item1,2=0; Δ item3 \geq 1	DAI \geq 1~3

13) Higgins PDR, et al. Gut 2005; 54: 782-788

20) Sutherland LR, et al. Gastroenterology 1987; 92: 1894-1898

21) Ogata H, et al. Gut 2006; 55: 1255-1262

22) Ogata H, et al. Inflamm bowel dis 2012; 18: 803-808

7 Mayo score

メサラジン経口剤の有効性と安全性を評価するために開発された指標である²³⁾。軽症から中等症の87名の活動期UCを対象にメサラジン4.8g、1.6g、プラセボを6週間投与し、無作為化二重盲検比較試験にて評価した。

指標の構成はSutherland indexと同様であるが、本指標の内視鏡所見を除く各評価項目はSutherland indexと異なり3日間のデータに基づいて評価される。原著では各投与群においてcomplete response、partial responseおよびno responseの割合をプラセボ群と比較することで有効性を評価している。

Mayo scoreは、近年の大規模臨床試験にて最も採択されている指標である。例えば、インフリキシマブのUCに対する臨床試験(Act 1およびAct 2)で本指標が適用されている²⁴⁾。また、Mayo scoreの一部を独自に改変した指標も頻繁に用いられている。Feagan BGらは $\alpha_4\beta_7$ インテグリン抗体MLN02の有効性を評価する試験においてmodified Mayo scoreとして、Mayo scoreにおける排便スコア、血便スコア、医師による全般的評価に、被験者による評価(functional assessment by the patient)を加えたUCCS (ulcerative colitis clinical score)を評価指数として検討を行なっている²⁵⁾。また、Mayo scoreは、以下に記載するMayo endoscopic SubscoreあるいはPartial mayo scoreとして、サブスコアの1項目や組み合わせが頻用されている。簡便で頻用されている一方、妥当性に関する検討はなされておらず、寛解や粘膜治癒の定義の統一はなされていない。 *Not Validated*

〈参考〉

□ Partial Mayo scoreについて

本指標の評価項目のうち、内視鏡スコアを除いた排便回数、血便、医師による全般的評価の3項目をもって、partial Mayo scoreとして頻用される。

□ Mayo endoscopic Subscoreについて

本指標の評価項目のうち、内視鏡の粘膜所見のみをもって、Mayo endoscopic Subscore (MES)として、単独で内視鏡的活動性の指標として頻用される。MES 1ポイント以上の低下を内視鏡的改善、MES 0もしくは1を内視鏡的粘膜治癒として用いることが多い^{26,27)}。しかしMESの0と1の間における再燃率が異なるとの報告もなされ、現在も議論されている^{28,29)}。4段階評価であり簡便ではあるが、それゆえに治療前後のスコアの変化に乏しい場合があることや、血管透見像について部分的あるいは軽微な場合が反映されないという問題点も孕んでいる点に留意する。

■ Mayo score²³⁾

1. 排便回数*1	スコア	3. 粘膜所見	スコア
正常回数	0	正常または非活動性所見	0
正常回数より1~2回/日多い	1	軽症(発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱)	1
正常回数より3~4回/日多い	2	中等症(著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん)	2
正常回数より5回/日以上多い	3	重症(自然出血、潰瘍)	3
2. 血便*2	スコア	4. 医師による全般的評価(PGA)*3	スコア
血便なし	0	正常	0
排便時の半数以下でわずかに血液が付着(縞状)する	1	軽症	1
ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる	2	中等症	2
大部分が血液である	3	重症	3

※点数は3日間の所見に基づく

*1 排便回数は各々の被験者で正常回数を設定し、スコア化する。

*2 血便スコアは1日の内で最も高度な血便状態を記録する。

*3 PGA (Physician's global assessment: 医師による全般的評価)は、他の3つの評価基準(排便回数、血便、粘膜所見)、腹部不快感、全身状態、主治医所見および被験者の印象等を参考に記録する。

■ Cutoff values

原著では定義されていない。以下の表に示すように定義されることが多い。

Mild	Moderate	Severe
3~5	6~10	11~12
3~10		

■ Definitions

原著では以下のように定義されている。しかし、各試験で独自に定義がなされ、用いられることが多い。

Complete response: 全ての症状の完全な消失(全てのitemが「0」)

Partial response: 本質的には改善であるが、complete responseではない

No response: 早期離脱、改善効果の不足

Treatment failure: 一つ以上のitemが悪化した場合

被験者定義の寛解: 2.5未満¹³⁾

Remission	Response
Mayo Score = 0 Mayo Score ≤ 1 Mayo Score ≤ 2 Mayo Score ≤ 3 Mayo Score ≤ 6 Item1, 2, 4 = 0; Item3 = 0 or 1 Item2, 3 = 0; Item1, 4 = 0 or 1 Mayo Score ≤ 2; All items ≤ 1 Mayo Score ≤ 2; Item3 ≤ 1 Mayo Score ≤ 2; Item2, 3 = 0; Item1, 4 ≤ 1	Δ Mayo Score ≥ 1 Δ Mayo Score ≥ 3 Δ Mayo Score ≥ 3; Δ Mayo Score ≥ 30% decrease; Δ Item2 ≥ 1 or Item2 ≤ 2

13) Higgins PDR, et al. Gut 2005; 54: 782-788

23) Schroeder KW, et al. N Engl J Med 1987; 317: 1625-1629

24) Rutgeerts P, et al. N Engl J Med 2005; 353: 2462-2476

25) Feagan BG, et al. N Engl J Med 2005; 352: 2499-2507

26) Barreiro-de Acosta M, et al. J Crohns Colitis 2016 ; 10 : 13-19

27) Vuitton L, et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 801-813

28) Yokoyama K, et al. Gastroenterol Res Pract 2013; 192794

29) Mazzuoli S, et al. Dig Liver Dis 2013; 45: 969-977

8 Rachmilewitz index

メサラジンとスルファサラジンの有効性と安全性を比較するために開発された指標である³⁰⁾。CAI \geq 6かつEI \geq 4の222名の活動期UCを対象にメサラジン1.5g、スルファサラジン3.0gを8週間投与し、無作為化二重盲検並行群間比較試験にて評価した。本報告では臨床所見(clinical activity index: CAI)と内視鏡所見(endoscopic index: EI)を別々に提案しており、以後臨床評価部分をCAIとして引用される場合が多い。

CAIは基本的に評価前1週間の状態に基づき評価される。EIは内視鏡検査における活動期の特徴的所見4項目につき各々点数にし、その総和をスコアとするものである。本指標を提唱した試験においては、同時点におけるCAIとEIの寛解率に乖離が認められており、臨床所見からなるCAIと粘膜所見によるEIは時相により必ずしも相関しないことを示している。なお、臨床的指標のCAIは妥当性の検証がなされている一方、EIに関しては検証されていない。

Validated : CAI, Not Validated : EI

〈参考〉-8週後評価時点での寛解率-

	CAI(寛解: \leq 4)	EI(寛解: \leq 4)
メサラジン	74%	49%
スルファサラジン	81%	47%

■ Rachmilewitz index³⁰⁾

Clinical activity index(CAI)

1. 1週間の排便回数	スコア	4. 腹痛/腹痙攣	スコア
<18	0	なし	0
18~35	1	軽度	1
36~60	2	中等度	2
>60	3	高度	3
2. 血便(1週間の平均に基づく)	スコア	5. 大腸炎に起因する体温上昇(°C)	スコア
なし	0	37~38	0
少量	2	>38	3
多量	4	6. 腸管外合併症	スコア
3. 評価者による症状に関する一般状態	スコア	虹彩炎、結節性紅斑、関節炎	各々3
良好	0	7. 臨床検査所見	スコア
普通	1	赤沈>50mm in 1 st hr	1
不良	2	赤沈>100mm in 1 st hr	2
かなり不良	3	ヘモグロビン<100g/L	4

Endoscopic index(EI)

1. 粘膜顆粒化(光を反射して散乱させる顆粒化)	スコア	3. 粘膜脆弱度	スコア
なし	0	なし	0
あり	2	軽度増加(易出血性)	2
		高度増加(自然出血)	4
2. 血管透見像	スコア	4. 粘膜損傷(粘液、線維素、滲出物、びらん、潰瘍)	スコア
正常	0	なし	0
不明瞭/ほぼ消失	1	軽度	2
消失	2	高度	4

■ Cutoff values

Mild to moderate: CAI \geq 6, EI \geq 4

Mild	Moderate	Severe
CAI=5~6	CAI=7~11	CAI \geq 12
CAI=4~12	CAI=6~12	

■ Definitions

Clinical remission: CAI \leq 4

Endoscopic remission: EI \leq 4

Remission		Response	
CAI	EI	CAI	EI
CAI \leq 3~5 CAI(Component 1~4) \leq 2 CAI \leq 4 with Δ CAI \geq 2	EI \leq 2~5	Δ CAI \geq 1~5 Decrease 50% from baseline	Δ EI \geq 1

30) Rachmilewitz D. BMJ 1989; 298(6666): 82-86

9 Pouchitis disease activity index(PDAI)

Sandbornらは、回腸囊肛門吻合術(IPAA: ileal pouch-anal anastomosis)後の回腸囊炎に関する指標(PDAI)を開発し、これまで報告されている回腸囊炎に関する指標と比較することを目的に検討した³¹⁾。Mayo clinicにおける4グループ [①潰瘍性大腸炎に対しIPAAを実施した後、回腸囊炎の臨床症状と矛盾しない10症例、②潰瘍性大腸炎に対しIPAAを実施したが回腸囊炎の症状を有しない5症例、③家族性腺腫性ポリポシス(FAP:familial adenomatous polyposis)に対しIPAAを実施したが回腸囊炎の症状を有しない5症例、④潰瘍性大腸炎に対しブルック回腸瘻(Brooke ileostomy)を実施した5症例]25症例を対象とし、これまでに報告されていた回腸囊炎に関する2つの指標(pouchitis triad, histopathologic index)と比較した。PDAIは回腸囊炎の臨床症状を有する症例群がその他の群と比較して有意に高い値を示した。回腸囊炎の臨床症状を有する10症例全てPDAI基準で回腸囊炎と診断されたが、対象とした2つの指標では何れも10症例の内1例のみが回腸囊炎と診断された。また、臨床症状のない症例はPDAIにおいて全て回腸囊炎とは診断されなかった。以上より、回腸囊炎におけるPDAIの有用性が示された。少数例での検討で作成に至った指標であるが、現在、回腸囊炎に関しての評価を目的とした指標は、本指標以外に存在せず、回腸囊炎の評価を要する場合には、本指標の使用が推奨される。 Not Validated

■ Pouchitis disease activity index³¹⁾

臨床症状		内視鏡的炎症		スコア
排便回数	スコア	浮腫		1
外科切除後の通常排便回数	0	顆粒化		1
外科切除後の通常排便回数より1~2回多い	1	易出血性		1
外科切除後の通常排便回数より3回以上多い	2	血管透見像の消失		1
血便	スコア	粘液滲出		1
なしまたは極少量	0	潰瘍		1
毎日、顕血便あり	1	急性組織学的炎症		
便意切迫または腹部痙攣	スコア	好中球浸潤		スコア
なし	0	軽度		1
時々	1	中等度+陰窩膿瘍		2
いつも	2	高度+陰窩膿瘍		3
発熱(体温>37.8℃)	スコア	LPF(弱拡大:100倍)での潰瘍(平均)		スコア
なし	0	<25%		1
あり	1	25 to 50%		2
		>50%		3

※回腸囊炎は合計スコア7点以上と定義する。

〈参考〉

□ Modified pouchitis disease activity index(modified PDAI)について

PDAIは、1990年代に提唱され、回腸囊炎に関する指標として広く用いられている指標である。しかし、PDAIは、臨床症状に加え、内視鏡所見、病理組織学的所見が含まれる。Shenらは、内視鏡による負担、計算の煩雑さ、病理組織学的評価に要する時間という問題を考慮し、感度、特異度がPDAIと同程度であるmodified pouchitis activity index(modified PDAI)を作成している³²⁾。

31)Sandborn WJ, et al. Mayo Clin Proc 1994; 69: 409-415

32)Shen B, et al. Dis Colon Rectum 2003; 46: 748-753

10 Baron index, modified Baron index

Baronらは、潰瘍性大腸炎の内視鏡評価において、評価すべき視点を60人の被験者の1000のS状結腸鏡の結果について3人の専門医のinterobserver variationの観点から検討した³³⁾。

3人の評価が全て合致した場合は「agreement」、2人の場合は「dissent」、3人の評価が全て異なる場合は「disagreement」とし、該当項目を評価した。その結果、2値データ(例えば潰瘍や出血の有無)では非常に高いinterobserver variationが得られるが、連続データ(例えば色、粘膜表面の粒状変化等)では高いinterobserver variationは得られなかった。これらの結果を考慮し、本指標においては粘膜表面の出血の程度が最も高い普遍性を得られると判断され、評価項目を出血に絞ることとなった。

各種論文において、本指標を改定したmodified Baron indexが多数報告され、使用されている。Modify版の中にはグレードを4段階(0~3)から5段階(0~4)へ変更しているものや、評価項目の中に粒状変化(粘膜顆粒化)や病変評価(潰瘍の程度)を取り入れているものもあるが、出血の程度を基本としている点は共通している。本稿ではHawthorneらによってアザチオプリンの寛解維持効果を検討するために実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験にて適用されたmodify版を取り上げ、掲載した³⁴⁾。

Validated

■ Baron index³³⁾

所見	活動度	グレード
正常粘膜(鋼状に入り組んだ粘膜)、枝状に分かれた明確な血管透見像、自然出血なし、易出血性なし	正常	0
グレード0と2の間の所見	異常だが出血なし	1
自然出血は認めないが、易出血性	中等度出血あり	2
自然出血を認め、易出血性	高度出血あり	3

■ Modified Baron index (Hawthorne index)³⁴⁾

所見	グレード
正常粘膜	0
血管透見像消失を伴った顆粒化または浮腫化粘膜	1
易出血性	2
自然出血あり	3

■ Cutoff values

原著において定義されていない。

■ Definitions

原著において定義されていない。

Remission	Response
Baron index=0 (nomal mucosa) Baron index=0~1 (nomal mucosa ~ loss of vascular pattern)	—

Modified Baron index含む。

33) Baron JH, et al. Br Med J 1964; 1(5375): 89-92

34) Hawthorne AB, et al. BMJ 1992; 305(6844): 20-22

11 Matts classification

Mattsらが、直腸生検の手技をレビューし、簡単で安全な方法を報告した論文で提唱された内視鏡的および組織学的評価のための指標である³⁵⁾。UC126例における生検切片についての組織学的所見を内視鏡所見および臨床所見(排便回数、便性状、血便、粘液、ヘモグロビン値、血沈)と対比させ、各々報告している。内視鏡所見に関しては、以前より、日本において高い頻度で引用されているが、海外での引用頻度は低い。内視鏡所見の項目は、Baron index同様、出血性に重点をおいた指標である。

組織学的評価としてのMatts classificationは、これまで多くの論文で採択されてきたが、近年では後述するGeboes histopathology score (GHS)の採択率の方が高くなっている。

Not Validated

■ Matts classification³⁵⁾

□ Histological features

所見	グレード
正常所見	1
円形細胞または好中球の粘膜または粘膜固有層への浸潤	2
粘膜、粘膜固有層、粘膜下組織への多量の細胞浸潤	3
粘膜の全ての層に多量の細胞浸潤を伴い、陰窩膿瘍を認める	4
潰瘍、びらん、壊死の何れかを粘膜に認め、その層の全てまたは部分的に細胞浸潤を認める	5

□ Sigmoidoscopic findings

所見	グレード
正常	1
軽度の接触出血を伴う軽度顆粒状粘膜	2
粘膜の顕著な顆粒化および浮腫化、接触出血および自然出血	3
出血を伴う粘膜の重症潰瘍	4

■ いわゆるMattsの内視鏡所見分類(日本語改変)³⁶⁾

所見		グレード
血管透見像正常、易出血性なし	正常	1
血管透見像なし、易出血性なしまたはごく軽度、自然出血なし、粘膜発赤軽度、微細顆粒状、膿様粘液なし	軽度	2
血管透見像なし、易出血性あり、自然出血あり、粘膜浮腫状、発赤しやや粗、膿様粘液の付着あり	中等度	3
潰瘍、易出血性、自然出血著明、粘膜浮腫状、膿様粘液の付着あり、腸管の拡張不良	高度	4

■ Cutoff values

原著では定義されていない。

■ Definitions

評価されたUC126例について臨床的活動度をActive、Semi-Active、Quiescentと分類し、sigmoidoscopy grading、rectal biopsy gradingを評価したときの件数は以下の通りである。

		Active	Semi-active	Quiescent*
Sigmoidoscopy grading	1	0	1	22
	2	0	5	24
	3	23	4	0
	4	44	2	0
Rectal biopsy grading	1	0	0	10
	2	1	1	18
	3	10	6	16
	4	16	2	2
	5	40	3	1

*: Rectal biopsy grading が1と評価された1症例においてSigmoidoscopy grading:1-2と評価された

35) Matts SG. Q J Med 1961; 30: 393-407

36) 丹羽寛文, 他. 日内会誌 1993; 82: 639-643

12 Simple clinical colitis activity index (SCCAI)

Powell-Tuck indexは潰瘍性大腸炎の活動性指標として広く知られているが、夜間の排便回数や便意切迫などを加えて用いられることが多かった。SCCAIは、Powell-Tuck indexを基として、夜間の症状を項目に加える反面、より簡便にUCの疾患活動性を評価することを目標に作成された指標である³⁷⁾。

57例、63回の評価機会を対象に、Powell-Tuck indexに複数項目を加えて評価し、Powell-Tuck indexとの相関が良好であった5項目に、さらに腸管外合併症を加えて構成されている。その後、113例で、Scoring system for the complex integrated disease index (Seo index)との相関性の評価が行われ、いずれの病型においても、高い相関性が確認されている。原著では、評価項目が簡便であり、非専門医や患者自身でも、外来での初期評価が可能であるとしている。

Jowettらは、Seo indexを用いて、SCCAIの信頼性を評価している³⁸⁾。そのなかで、SCCAI 5以上を再燃と定義した場合、感度92%、特異度93%、正診率88%、陰性的中率95%であったとしている。また、患者と医師の間における評価の乖離はわずか($\kappa = 0.35, 95\% \text{CI}; 0.09-0.62$)で、より詳細な症状と血液学的所見を評価項目に含むSeo indexと、良好な相関性を示した($r = 0.79, p < 0.01$)としている。

近年では、2016年に日本において行われた、UC関連腫瘍のサーベイランスにおける狙撃生検とランダム生検の有用性を検討する多施設共同試験において適用された⁹⁾。

Validated

■ Simple clinical colitis activity index (SCCAI)³⁷⁾

排便回数(日中)	スコア	血便	スコア
1~3回	0	わずか	1
4~6回	1	時折明らか	2
7~9回	2	いつも明らか	3
>9回	3		
排便回数(夜間)	スコア	一般状態	スコア
1~3回	1	かなり良好	0
4~6回	2	わずかに標準以下	1
便意切迫	スコア	不良	スコア
急	1	かなり不良	3
即刻	2	極めて不良	4
失禁	3	腸管外合併症	スコア
		1つの合併症ごとに	1

■ Cutoff values

原著においては定義されていない。13, 38)の文献より引用したcutoff値を示す。

Mild	Moderate	Severe
SCCAI = 3~5	SCCAI = 6~11	SCCAI ≥ 12

■ Definitions

原著においては定義されていない。13, 38)の文献より引用したdefinitionsを示す。

Remission	Response
SCCAI < 2.5 SCCAI ≤ 2	Δ SCCAI > 1.5

9) Watanabe T, et al. Gastroenterology 2016; 151: 1122-1130

13) Higgins PDR, et al. Gut 2005; 54: 782-788

37) Walmsley RS, et al. Gut 1998; 43: 29-32

38) Jowett SL, et al. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 164-171

13 Ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS)

UCの活動性評価において様々な内視鏡評価の指標が用いられているが、従来の指標は、検者間の評価の差異が指摘され、validateされた指標は存在しなかった。こうした問題点をTravisらが指摘し、解決するため、本指標の開発に至った^{39,40)}。

まず、動画を使用して、活動性を評価するための内視鏡所見の項目が10種類抽出された。次に、各々の所見について、VASによる検者内および検者間一致率が検証された。その結果から、活動性との相関が高く、検者内および検者間で高い一致率を示した“血管透見像”、“出血”、“びらんと潰瘍”が、UCEISの評価項目として採択された。

本指標は、“血管透見像”、“出血”、“びらんと潰瘍”に関して、それぞれを最も所見が強い部位で別個に評価し、それらを合計して求める点の特徴である。これにより、各所見の変化が容易に評価でき、MESに代表されるgrading scaleと比較して、より客観的に重症度の評価を行うことを可能としている。また、スコアの範囲が0～8点と広く、内科的治療前後の内視鏡的改善の程度が客観的に評価しやすいという利点も有する。

原著では、UCEIS値とUCの重症度に相関が見られることが確認されているが、活動性のcutoff値は厳密には定義されていない。Cutoff値とdefinitionsの定義が、今後の課題と思われるが、粘膜治療に関する論文での採択率は高まってきている。

Validated

■ Ulcerative colitis endoscopic of severity (UCEIS)³⁹⁾

評価項目 (最重症部位で評価)	スケール (評価点)	定義	スコア
血管透見像	正常	正常血管透見像。樹枝状血管が明瞭に観察されるが、樹枝状血管の辺縁部位が不鮮明あるいは部分的消失。	0
	部分消失	血管透見像が部分的に消失。	1
	消失	血管透見像が完全に消失。	2
出血	なし	出血なし	0
	粘膜出血	内視鏡挿入時に、いくつかの点状あるいは線状の凝血塊が粘膜表面にみられるが洗浄で除去可能。	1
	軽度の管腔出血	管腔内に少量の出血がみられる。	2
	中等度あるいは重症の管腔出血	内視鏡挿入時に顕出血がみられる。あるいは洗浄しても粘膜から湧出性出血がみられる。あるいは出血性粘膜から湧出性出血がみられる。	3
びらんと潰瘍	なし	びらんや潰瘍がみられない正常粘膜。	0
	びらん	辺縁は平坦な白色あるいは黄色調の5mm以下の小さな粘膜欠損。	1
	浅い潰瘍	びらんと比較し、白苔に覆われた明瞭な潰瘍で、5mmを超える粘膜欠損だが、表層にとどまるもの。	2
	深い潰瘍	辺縁が少し盛り上がった深い潰瘍	3

■ Cutoff values

原著においては定義されていない。Ikeyaらは、タクロリムスを投与したUC41例を対象に、UCEISとMayo endoscopic scoreを用いて有効性を評価している。その中で、下表に示すcutoff値を用いている。ここでは参考として、その値を示す⁴¹⁾。

Mild	Moderate	Severe
UCEIS=2~4	UCEIS=5~6	UCEIS=7~8

■ Definitions

原著においては定義されていない。Vuittonらは、15名のIBD専門医によるデルファイ法での投票の結果から、内視鏡的寛解と内視鏡的反応の定義に関するコンセンサス形成を試みている。その結果、UCEISの0を内視鏡的寛解、UCEISの2以上の改善を内視鏡的反応と定義することに高い同意が得られたと報告している²⁷⁾。UCEISのcutoff値に関しては、今後も検討が必要と思われるが、ここでは参考としてこれらの値を記載する。

Remission	Response
UCEIS=0	UCEIS Δ2

27) Vuitton L, et al. Aliment Pharmacol Ther 2017; 45: 801-813

39) Travis SP, et al. Gut 2012; 61: 535-542

40) Travis SP, et al. Gastroenterology 2013;145: 987-995

41) Ikeya K, et al. Journal of Crohn's and colitis 2016; 10: 286-295

14 Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)

小児のUC患者は、成人と比較して重症例や、全大腸炎型が多いという特徴を有する⁴²⁾。小児例の疾患活動性を、侵襲なく、的確に反映する指標が必要と判断され、本指標が開発された⁴³⁾。

原著によると、北米の小児IBD専門医36名が参加し、デルファイ法を用いて、既存のUCの指標から11の評価項目を抽出した。続いて、小児UC患者(2~18歳)157名のコホートに対して、患者1名につき2名の独立した小児消化器科医による全体評価(Physician's global assessment; PGA)を行い、評価項目の重みづけを行っている。さらに、validationを行うために、別の小児UC患者48名のコホートに対して、全大腸内視鏡所見、PGA、Mayo score、Truelove-Witts indexの改訂版を用いて評価し、PUCAIとの相関が検討され、PGA ($r=0.91, p<0.001$)、全大腸内視鏡活動性指標($r=0.77, p<0.001$)、Mayo score ($r=0.95, p<0.001$)のいずれとも良好な相関が示された。また、成人で頻用されるLichtiger indexとSeo indexとも良好な相関が示され、さらに、観察者間の信頼性(interobserver reliability; ICC>0.87)、検者内の信頼度(test-retest reliability; ICC=0.94, 95%CI: 0.87-0.97)も良好であった。

なお、日本の小児UCの治療指針においても、本指標に基づき治療方針を決定することが推奨されている⁴⁴⁾。

Validated

■ Pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)⁴³⁾

腹痛	スコア	1日の排便回数	スコア
痛みなし	0	0~2回	0
我慢できる痛み	5	3~5回	5
我慢できない痛み	10	6~8回	10
		9回以上	15
直腸出血	スコア	夜間の排便(夜間覚醒)	スコア
なし	0	なし	0
少量のみの出血が排便回数の50%未満にみられる	10	あり	10
少量の出血がほぼ毎回の排便にみられる	20	活動度	スコア
多量の出血(便量の50%以上)	30	活動制限なし	0
便の性状	スコア	ときに活動に制限あり	5
有形	0	著しい活動制限あり	10
部分的に有形	5		
完全に無形	10		

■ Cutoff values

Mild	Moderate	Severe
PUCAI=10~30	PUCAI=35~60	PUCAI=65~85

■ Definitions

Remission	Response
PUCAI<0	Δ PUCAI \geq 20

42) Duricova D, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8: 1351-1361

43) Turner D, et al. Gastroenterology 2007; 133: 423-432

44) 久松理一, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」。平成30年度分担研究報告書 2019; 21-24

15 Geboes histopathology score (GHS)

UCの治療目標として、内視鏡的な粘膜治癒を目指すことに異論はないと思われる。近年、さらに高い治療目標として、組織学的治癒を目指すべきであるという議論もなされるようになり、組織学的活動性評価が重要視されるようになってきた。過去にいくつかのUCの組織学的評価の指標が提唱されているが、これらは、好中球の浸潤に主眼をおいて作成されている。しかし、びらんや潰瘍と、好中球の関係に関するデータは少なく、また、これらの指標は再現性の検証がなされていない。そこで、妥当性を明確にした評価指標を作成することを目的として、本指標は開発された⁴⁵⁾。

原著では、3名の評価者による2回の鏡検により、検証がなされている。炎症性粘膜68例、非炎症性粘膜31例、合計99例のHE染色で評価がなされた。採取された病理検体が良好、つまりは組織学的評価に耐えうるものであれば、全体での評価の一致率は65%で、“good or acceptable quality”であった。評価者に起因する評価の不一致は35%でみられ、複数の検体を比較した際に、あるいは非連続性に活動性がみられた場合に発生していた。UCでは非連続性に病変が見られることがあり、複数の検体を採取した場合には、最も活動性が高い検体を評価することに留意する。また、陰窩構造の不整(Grade 0)については評価者間一致率が不良であったとしている。このことから、陰窩構造の不整に関してはより正確な定義の必要性を唱えている。

本指標は、陰窩構造不整、慢性炎症細胞浸潤、粘膜固有層における好中球と好酸球の浸潤、上皮における好中球の浸潤、陰窩破壊、びらん・潰瘍の各項目について、それぞれ独立して評価する点が特徴である。従来の指標のように、好中球浸潤の程度といった一つの項目のみに左右されず、その他の評価項目も含めた評価が行われる。なお、原著においては、cutoff値、definitionsは設定されていない。

最近では、経口のスフィンゴシン1リン酸(S1P)受容体アゴニストとして開発中のオザニモドの臨床試験における副次評価項目として本指標が用いられ、組織学的有効性の評価がなされている⁴⁶⁾。 *Validated*

■ Geboes histopathology score(GHS)^{45,47)}

Grade 0 陰窩構造不整		Subgrade	Grade 3 上皮への好中球浸潤	
なし		0.0	なし	3.0
軽度		0.1	<5%の陰窩	3.1
軽度もしくは中等度びまん性または多巣性		0.2	<50%の陰窩	3.2
高度びまん性または多巣性		0.3	>50%の陰窩	3.3
Grade 1 粘膜固有層の慢性炎症細胞浸潤		Grade 4 陰窩破壊		
増加なし		1.0	なし	4.0
軽度増加		1.1	疑い: 陰窩の一部に高度の好中球浸潤あり	4.1
中程度増加		1.2	疑い: 陰窩の高度萎縮・消失	4.2
高度増加		1.3	あり	4.3
Grade 2 粘膜固有層の好中球と好酸球浸潤		Grade 5 びらん・潰瘍		
2A 好酸球浸潤	増加なし	2A.0	なし	5.0
	軽度増加	2A.1	再生上皮と近傍の炎症細胞浸潤	5.1
	中程度増加	2A.2	疑い(表層上皮の部分剥離)	5.2
	高度増加	2A.3	びらん	5.3
2B 好中球浸潤	増加なし	2B.0	潰瘍または肉芽組織	5.4
	軽度増加	2B.1		
	中程度増加	2B.2		
	高度増加	2B.3		

■ Cutoff values

原著においては定義されていない。

■ Definitions

原著においては定義されていない。46)、48)の文献におけるものを引用した。

Remission	Response
GHS<2 GHS<3	—

45)Geboes K, et al. Gut 2000; 47: 404-409

46)Sandborn WJ, et al. N Engl J Med. 2016; 374: 1754-1762

47)味岡洋一, 他. 胃と腸 2018; 53: 148-156

48)Bessissow T, et al. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1684-1692

II

クローン病に対する 疾患活動性評価指標

〈本項の構成〉

クローン病の各評価指標(index)を文献検索し、以下の3項目に関してまとめた。

- ① 指標に関するコメント
- ② 原著から抜粋した指標の和訳
- ③ 文献調査に基づく重症度のcutoff valuesおよび有効性の定義

今回調査した文献中のなかで、③の記述が確認できなかった指標については原著の内容を検討し、その指標の関連事項を抜粋して記載した。

Cutoff valuesまたはdefinitionsの記載において、表形式で記載した部分は調査した文献の結果を、それ以外は原著に述べられている値(それ以外は引用文献を明記)を表している。

妥当性の検証の有無については、原著の記述を参考とし、各指標の最後の頁にValidated又はNot validatedと記載した。

1 Crohn's disease activity index (CDAI)

クローン病(CD)に対するプラセボを対照としたプレドニゾン、スルファサラジン、アザチオプリンの有効性を評価するために実施されたNCCDS (National Cooperative Crohn's Disease Study)において開発された指標である⁴⁹⁾。1979年以前はプラセボを対照とした臨床試験は殆ど実施されておらず、本試験を評価するために厳密に策定されたCDに対する疾患活動性評価指標が必要であった。

1976年、112症例の187の受診歴から、従属変数として医師の全般評価(4段階評価)、独立変数として18の予測変数を設定し、重回帰分析を実施し、現在適用されている8変数が選択された⁵⁰⁾。1979年のNCCDSの結果に併せて、同時期にCDAIの再評価についても報告された⁵¹⁾。本報告で、先に選択された8変数の妥当性の検証がNCCDSとTAS-Study (A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease)⁵²⁾にエントリーされた症例の1058の評価機会を対象に実施された。その結果、2回の重回帰分析での類似性が示され、8変数がCDの評価に適していることが明らかにされた。このようにCDAIは妥当性が厳密に検証された指標であり、現在、CD評価におけるgold standardと位置付けられ、clinical trialにおける採択率は非常に高い。しかしながら、下記に記載した問題点や煩雑性が指摘されており、単純化した指標が求められているのも事実である。主観的な臨床症状によるシンプルなスコアでもCDAIの代替指標になり得るとの報告があり、実際に最近のいくつかの治験で採用されている^{53,54)}。

Validated

■ CDAIの課題と内包する問題点^{55,56)}

CDAIはCDの臨床的な疾患活動性評価指標として最も用いられているchampion indexである。しかしながら、以下に述べるような課題や運用上の問題点も指摘されている。

1. 主観的項目のうち、一般状態と腹痛の程度は活動性評価のために重要な因子であるが、被験者側の個人差によってスコアのバラツキが生じ、信頼性や妥当性に欠ける面がある。
2. 後ろ向きの評価では正確に症状が評価されない可能性があるため、スコア算定に必要な7日間の状態を確実に評価するためには、原則的に前向きで実施される必要がある。
3. 標準体重が明確に定義されていない。
4. スコアの重み付けを被験者間で統一するため、スコアの記載方法(例えば一般状態は発病前の状態を良好な状態として、評価するなど)を被験者へきちんと説明する必要がある。
5. 瘻孔や消化管狭窄は、存在の有無のみで算定されるため、瘻孔や狭窄患者の重篤度を的確に反映できない。
6. 人工肛門造設患者では、CDAIが算定できない。

実際に臨床的活動指数として用いる場合には、上述したスコア算定上の制限に関して留意する必要がある。

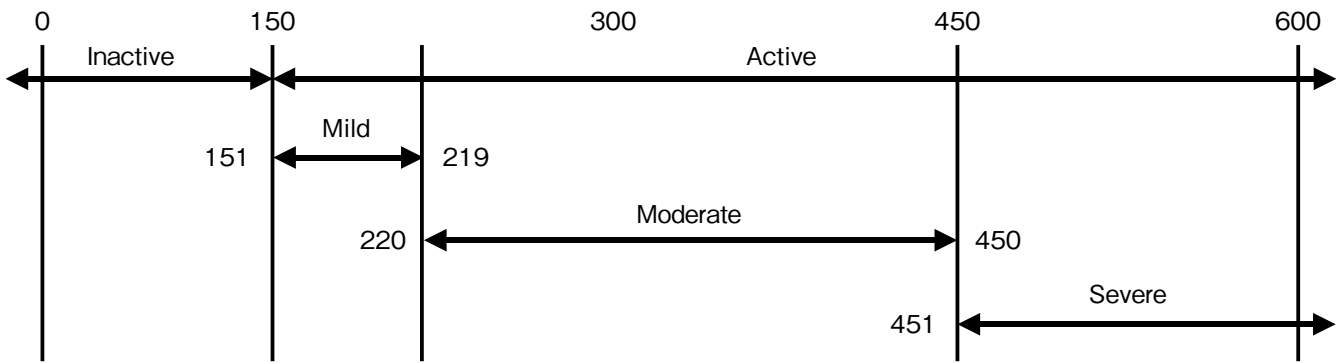
■ Crohn's disease activity index (CDAI)^{50, 51)}

1	過去1週間の水様または泥状便の回数: (*1)	×2=X1
2	過去1週間の腹痛評価の合計: 0 = なし; 1 = 軽度; 2 = 中等度; 3 = 高度	×5=X2
3	過去1週間の一般状態評価の合計: 0 = 良好; 1 = やや不良; 2 = 不良; 3 = かなり不良; 4 = 極めて不良	×7=X3
4	クローン病に起因すると推定される症状または所見: (1)関節炎または関節痛 (2)皮膚または口腔内病変(壊疽性膿皮症、結節性紅斑など) (3)虹彩炎またはブドウ膜炎 (4)裂肛、痔瘻または肛門周囲膿瘍 (5)その他の瘻孔(腸-膀胱瘻など) (6)過去1週間の100°F (37.8°C)を超える発熱 (1)から(6)の1項目につき1点を加算し、その合計	×20=X4
5	下痢に対するロペミンまたはオピオートの使用: 0 = なし; 1 = あり	×30=X5
6	腹部腫瘍: 0 = なし; 2 = 疑いあり(筋満感ないしソーセージ様の腫脹した触知感); 5 = あり	×10=X6
7	ヘマトクリット値: 男性: 47-ヘマトクリット値、女性: 42-ヘマトクリット値	×6=X7
8	体重: 100×(1-[体重/標準体重])	×1=X8

$$CDAI = \sum_{i=1}^8 X_i$$

*1: 回腸造瘻術施行の場合、1/3として評価

■ Cutoff values



■ Definitions

Remission	Response	Relapse
$CDAI \leq 150, \Delta CDAI \geq 100$ $CDAI \leq 150, \Delta CDAI \geq 75$ $CDAI \leq 150, \Delta CDAI \geq 70$ $CDAI \leq 150, \Delta CDAI \geq 60$ $CDAI \leq 150, \Delta CDAI \geq 50$ $\Delta CDAI \geq 100$ CDAI ≤ 150 , Steroid free CDAI ≤ 150 , Steroid ≤ 10 mg/day Reduction of CDAI by at least 40% compared with Baseline	$\Delta CDAI \geq 100$ $\Delta CDAI \geq 70$ $\Delta CDAI \geq 60$ $CDAI > 150, \Delta CDAI \geq 50$ $CDAI \leq 150, 50 \leq \Delta CDAI \leq 75$ $\Delta CDAI \geq 100, Steroid \leq Entry$ $\Delta CDAI \geq 70, Steroid \leq Entry$ Reduction of CDAI by at least 25% compared with baseline, $\Delta CDAI \geq 70$	$\Delta CDAI \geq 100$ $CDAI > 150, \Delta CDAI \geq 100$ $CDAI > 150, \Delta CDAI \geq 75$ $CDAI > 150, \Delta CDAI \geq 60$ $CDAI > 250$ $CDAI > 200$ $CDAI > 200, \Delta CDAI \geq 100$ $CDAI > 200, \Delta CDAI \geq 60$ $150 < CDAI < 250, \Delta CDAI \geq 75$ $150 < CDAI < 250, \Delta CDAI \geq 50$ Increase in CDAI of 35% or more from the baseline value, $\Delta CDAI \geq 70$ with $CDAI \geq 175$

- 49) Summers RW, et al. Gastroenterology 1979; 77: 847-869
 50) Best WR, et al. Gastroenterology 1976; 70: 439-444
 51) Best WR, et al. Gastroenterology 1979; 77: 843-846
 52) Singleton JW, et al. Gastroenterology 1979; 77: 887-897
 53) Lewis JD, et al. Inflamm Bowel Dis. 2020; 26: 304-313
 54) Jong MJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16: 648-663
 55) Sandborn WJ, et al. Gastroenterology 2002; 122: 512-530
 56) Sostegni R, et al. Aliment Pharmacol Ther 2003; 11-17

2 Harvey-Bradshaw index (simple CDAI)

CDAIは測定に7日間を要し、臨床検査を含む多数の項目から構成されており、比較的煩雑である。Harvey-Bradshaw indexは、このようなCDAIの複雑性を解消することを目的に開発された指標である⁵⁷⁾。測定は前日の3つの臨床症状と評価時の腹部腫瘍と合併症の5つにより構成される。各評価項目について重み付けや平均等の計算の必要はなく、容易に短時間での測定と評価が可能である。また、ESRやCRPのような炎症活性指標の臨床検査データとも独立しており、CDAIに比べ算定が容易であることから別名simple CDAIとも称されている。

原著によると、前向きな臨床研究として112症例に対し、CDAIとの相関を検討したところ、高い相関関係を示した($r=0.93, p<0.001$)。

本指標の作成目的を反映し、CDAIに比べ算定は容易となり、近年の治験や臨床試験における採択率は高い。しかしながら、1日の水様便回数でスコアが大きく左右する点が課題として挙げられている⁵⁸⁾。また、腸切除後や過敏性腸症候群合併で増加した水様便の回数は、真の病態評価とかけ離れた高いスコアになる可能性が高い。

Validated

■ Harvey-Bradshaw index (HBI, Simple CDAI)⁵⁷⁾

1	一般状態 0 = 良好; 1 = やや不良; 2 = 不良; 3 = かなり不良; 4 = 極めて不良
2	腹痛 0 = なし; 1 = 軽度; 2 = 中等度; 3 = 高度
3	1日あたりの水様便回数
4	腹部腫瘍 0 = なし; 1 = 疑いあり; 2 = あり; 3 = あり、圧痛を伴う
5	合併症 関節痛、ブドウ膜炎、結節性紅斑、アフタ性潰瘍、壊疽性膿皮症、裂肛、新たな瘻孔、膿瘍; 1項目につき1点

■ Definitions

Remission	Response	Relapse
HBI ≤ 4 HBI ≤ 3 HBI ≤ 3, Steroid free HBI = 0 or 1	HBI = 2 or 3	HBI ≥ 4 HBI ≥ 6 HBI ≥ 3, Steroid ≥ 300mg/month

57) Harvey RF, et al. Lancet 1980; 1 (8167): 514

58) Sturm A, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2019; 26; 273-284

3 IOIBD score (Oxford score)

IOIBD (the international organization for study of inflammatory bowel disease)によって纏められた疾患活動性評価の指標である⁵⁹⁾。IOIBDにおいて寛解、再燃の定義はなされていないが、1987年、当時の厚生省研究班はこの指標を採用し、ESRとCRPの判定結果を加えて寛解および再燃を定義した⁶⁰⁾。その後、日本で広く用いられるようになった指標である。主観的項目で主に構成されているHarvey-Bradshaw indexとの相関は高い($r=0.756$)が、客観的項目に重きをおいたVan Hees indexとの相関は高くない($r=0.423$)。

時間依存性5-ASA製剤の承認を目的として実施された臨床試験において適用された指標であり、その後、国内で実施された複数の臨床試験においても用いられている。項目に挙げられた事項の有無で点数化する指標のため、CDAIに比べて極めて簡便である。

厚生労働省より難病受給者申請の際に提出が義務づけられている現行の臨床調査個人票にも本スコアを記載する欄がある。従って日本では使用頻度が高く、本スコアを基にした解析も少なくないが、海外における使用頻度は高くない。

Validated

■ IOIBD score⁵⁹⁾

1	腹痛
2	1日6回以上の下痢あるいは粘血便
3	肛門部病変
4	瘻孔
5	その他の合併症
6	腹部腫瘍
7	体重減少
8	38℃以上の発熱
9	腹部圧痛
10	10g/100mL以下のヘモグロビン

1項目につき1点とする

■ Definitions

Remission	Relapse
IOIBD=0又は1で、赤沈・CRPが正常化の状態にあるもの	IOIBD \geq 2で、赤沈・CRPが異常なもの

59) Myren J, et al. Scand J Gastroenterol 1984; Suppl.19: 1-27

60) 小林絢三. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班(井上班)昭和61年度業績集 1987; 31-32

4 Van Hees index (Dutch activity index)

CDAIの主観的で煩雑であるという問題点を解決し、客観的にCDの炎症活性を評価することを目的に開発された指標である⁶¹⁾。1980年、63症例における85の評価機会に対し、従属変数としてphysician global assessment (PGA、医師の全般評価:5段階評価)、独立変数として18の予測変数を設定して重回帰分析を実施した結果、現在適用されている9変数が選択された。医師の全般評価は3人の専門医により独立に実施され、コンセンサスを得て、85の従属変数を確定した。

64症例のCD患者に対し、Van Hees index (VHI)、CDAIとPGAとの相関を検討したところ、CDAIとPGAには中等度の相関があったが($r=0.57$)、VHIとPGAには強い正の相関がみられた($r=0.91$)。VHIとCDAIには中等度の相関がみられた。 $(r=0.67)$ 。部分集団(病変部位:小腸型、小腸大腸型、外科適応:あり、なし)におけるVHIとPGAの相関を検討したところ、何れも高い相関がみられた($r=0.86\sim 0.92$)。

VHIは客観的項目のみで構成されており、主観的項目の個人差に左右されない点では優れている。しかしながら、QOLに直結する主観的項目はCDの活動性評価の上で欠かせないとする意見も多い^{62,63)}。

VHIは客観的項目のみのため、結果的にはCDAIだけでなく他の指標(HBI, OMGE index等)との相関性は高くない。現状では、人工肛門を有する症例などCDAIが算出できない症例を対象とする臨床試験で補完的指標として用いられている。

Validated

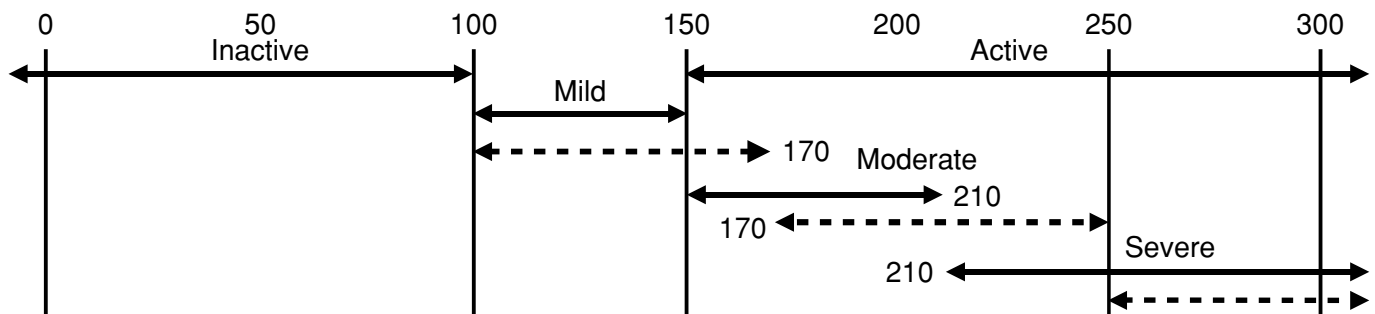
■ Van Hees index (Dutch activity index)⁶¹⁾

項目	単位/コード
Y1 血清アルブミン	g/L
Y2 ESR	mm after 1h
Y3 ケトレインデックス(W/H ²) W=10×体重(kg)、H=身長(m)	kg/m ²
Y4 腹部腫瘍	1 = なし; 2 = 疑いあり; 3 = 直径<6cm; 4 = 直径6~12cm; 5 = 直径>12cm
Y5 性別	1 = 男性; 2 = 女性
Y6* 体温	℃
Y7 便性状	1 = 有形便; 2 = 軟便、不定形便; 3 = 水様便
Y8 クロウン病に起因する腸切除歴	1 = なし; 2 = あり
Y9 腸管外病変	1 = なし; 2 = あり

*: 平熱の場合は37℃で算出する; 発熱については過去1週間の夕方の平均体温から算出する

$$\text{Total score} = -209 - 5.48 \times Y1 + 0.29 \times Y2 - 0.22 \times Y3 + 7.83 \times Y4 - 12.3 \times Y5 + 16.4 \times Y6 + 8.46 \times Y7 - 9.17 \times Y8 + 10.7 \times Y9$$

■ Cutoff values



■ Definitions

Remission	Relapse
VHI ≤ 120	VHI ≥ 150

61) van Hees PA, et al. Gut 1980; 21: 279-286

62) Cao Q, et al. Scand J Gastroenterol. 2019; 54: 1458-1466

63) Leong RWL, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8: 1237-1245

5 Scoring method of evaluating for radiographic factor (Fukuoka index)

福岡大学筑紫病院消化器科においてX線学的所見を数値化するために開発された指標である⁶⁴⁾。栄養療法[経管経腸栄養療法(enteral nutrition:EN)および経静脈栄養療法(total parenteral nutrition:TPN)]が施行された活動期CD132例について、短期治療効果の比較および非寛解要因を明らかにすることを目的とする研究において適用された。小腸はゾンデ法小腸二重造影法、大腸は注腸X線検査による所見をスコア化した。本指標は、指標の開発自体を目的としていなかったため、validateされていないが、近年ではインフリキシマブの内視鏡的治療効果判定に適用された⁶⁵⁾。

CD治療において粘膜治癒の重要性が指摘されているものの、現在、小腸病変評価のスコアは、カプセル内視鏡を用いたLewis scoreとCapsule endoscopy Crohn's disease activity indexしか存在しない。本指標は、大腸や回腸末端に限らず小腸の病変もスコア化が可能なX線の所見を基に作成されている。しかし、現在広く行われているバルーン小腸内視鏡を想定した内視鏡スコアではないため、今後、このスコアを内視鏡の所見にも使用するならば、バルーン小腸内視鏡の所見を考慮した様々な改訂や検証が必要である⁶⁶⁾。

Not Validated

■ Scoring method of evaluating for radiographic factors (Fukuoka index)⁶⁵⁾

隆起性病変(敷石像または炎症性ポリープ)	
0点	なし
1点	疎な炎症性ポリープのみ
2点	散在性に認められるもの
3点	散在性と密在の中間または狭い範囲(長さ4cm以下)に密在するもの
4点	比較的広範囲に密在するもの
潰瘍性病変(縦走潰瘍、不整形潰瘍または癒痕*)	
0点	なし
1点	癒痕
2点	開放性か癒痕か不明
3点	潰瘍が活動性で横径が5mm未満の縦走潰瘍または浅く幅広の不整形潰瘍
4点	潰瘍が活動性で横径が5mm以上の縦走潰瘍または境界鮮明な深い幅広の不整形潰瘍
*:縦走潰瘍は長さ5cm以上とし、5cm未満の場合は不整形潰瘍とした。	
狭窄**	
0点	なし
1点	狭小部より口側の拡張がなく狭小部分の管腔幅が隣接する正常腸管の1/2以上
2点	口側の拡張がなく狭小部分の管腔幅が1/2以下
3点	管腔の狭小化が著明で口側腸管の拡張を伴う
**:狭窄は十分な空気量が注入された二重造影像で判定した。	

- ・小腸は上・中・下部小腸および終末回腸(回盲弁より約30cm)の4区域に分け、区域ごとに隆起性病変、潰瘍性病変、狭窄の程度をスコア化した。さらに各所見のスコアを合計し、小腸隆起スコア、小腸潰瘍スコア、小腸狭窄スコアとした。
- ・大腸は盲腸・上行・横行・下行・S状結腸・直腸の6区域に分け、各所見ごとに小腸同様スコア化した。
- ・1つの区域に病変が多発する場合、最も病変が高度な部分の所見で代表させた。
- ・病変範囲は1点以上の病変が存在する区域数の合計とした。
- ・回盲部切除例における吻合部病変は小腸スコアに加え、また、吻合部を含む口側30cmを1区域とした。

■ Definitions

病変の評価について、原著⁶²⁾では図解されている。

64) 古川尚志, 他. 日消誌 1997; 94: 813-825

65) Sou S, et al. Dig Endosc 2006; 18: 29-33

66) 松井敏幸, 他. Gastroenterol Endosc 2006; 48: 291-302

6 Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)

CDの疾患活動性を評価する際に、内視鏡所見は極めて重要であるが、本指標が提唱される前には、内視鏡所見を評価する指標はなかった。また、内視鏡検査は当時十分に普及しておらず、全大腸を観察する挿入法も確立していなかったために、CDの臨床試験では、内視鏡検査自体がほとんど実施されていなかった。しかし、内視鏡が普及し、挿入技術が向上すると、CDの内視鏡所見を評価する指標が求められるようになり、内視鏡医による病変の重症度評価の標準化を目的としてCDEISが作成された⁶⁷⁾。

原著によると、75症例のCD患者の内視鏡データから従属変数としてGELS (global evaluation of lesion severity)、独立変数としてASSD、ASSU、PRES (病変、潰瘍性病変)、ISRCF (病変、潰瘍性病変)の6変数を設定し、重回帰分析により6変数全てを含む6つの係数が決定された。CDEISとGELSの相関係数は $r=0.83$ であった ($p<0.001$)。続いて新たな103症例でCDEISとGELSを評価したところ前回同様の高い相関を示した ($r=0.81$, $p<0.001$)。内視鏡を2回実施した54症例における変化(1回目:臨床的活動期、2回目:経口prednisone服用3~5週後)に対してもCDEISとGELSにおいて高い相関を示した ($r=0.72$, $p<0.001$)。

近年では、抗IL-23抗体製剤であるリサンキズマブの臨床試験や、CDにおけるバイオマーカーを用いたtight controlの治療への効果を評価した無作為化第Ⅲ相試験「CALM試験」、メルカプトプリン(日本では未承認)の有効性を評価したプラセボ対照二重盲検試験「TOPPIC試験」において使用されている^{68,69,70,71)}。

現在まで、CDにおける内視鏡的評価は、回腸末端部から大腸病変を主とした観察が行われており、小腸は観察可能なごく限られた部位のみに限定されていたことから、CDEISは、これらの観察範囲を基準として作成された指標である。バルーン小腸内視鏡が実臨床で使用されるようになった現在では、大腸病変のみならず深部小腸にも主眼を置いた内視鏡スコアが用いられるべきだが、後述するLewis scoreやCapsule endoscopy Crohn's disease activity indexがカプセル小腸内視鏡所見の活動性評価の指標として一部の臨床試験などで採択されるにとどまっている^{72,73)}。

Validated

■ Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS)⁶⁷⁾

1	ISRCF(個々の直腸大腸セグメントに認められる深層潰瘍の頻度) ^{*1} $X1=(\text{深層潰瘍が認められるセグメント数}^{*2})/(\text{観察したセグメント数})$	$X1 \times 12 = Y1$
2	ISRCF(個々の直腸大腸セグメントに認められる表層潰瘍の頻度) $X2=(\text{表層潰瘍が認められるセグメント数})/(\text{観察したセグメント数})$	$X2 \times 6 = Y2$
3	ASSD(観察セグメントあたりの病変(潰瘍性病変を含む)の拡がり(cm)) ^{*3} $X3=(\text{セグメント表面における病変(潰瘍性病変を含む)の拡がり(cm)の和})/(\text{観察したセグメント数})$	$X3 \times 1 = Y3$
4	ASSU(観察セグメントあたりの潰瘍性病変 ^{*4} の拡がり(cm)) $X4=(\text{セグメント表面における潰瘍性病変の拡がり(cm)の和})/(\text{観察したセグメント数})$	$X4 \times 1 = Y4$
5	PRES(非潰瘍性狭窄の有無) $X5=\text{観察したセグメントにおける非潰瘍性狭窄の有無}$ 0 = なし; 1 = あり	$X5 \times 3 = Y5$
6	PRES(潰瘍性狭窄の有無) $X6=\text{潰瘍性病変が認められるセグメントにおける潰瘍性狭窄の有無}$ 0 = なし; 1 = あり	$X6 \times 3 = Y6$

$$\text{Total score} = \sum_{i=1}^6 Y_i$$

*1: ISRCFは病変が認められたセグメント数を観察したセグメント数で除することによって算出する。ISRCFは0(観察したセグメントに病変が全く認められない)から1(観察したセグメント全てに病変が認められる)の値を取り得る。

*2: セグメント = 直腸、S状結腸および左側大腸、横行結腸、右側大腸、回腸

*3: Table 1に示される9項目の病変または潰瘍性病変のみが含まれるセグメント表面の割合を、10cmの直線アナログスケールを用いて評価する。

0: 病変または潰瘍性病変が全く認められない

10: セグメント表面の全てに病変または潰瘍性病変が認められる

*4: 潰瘍性病変=アフタ性潰瘍、表層潰瘍、深層潰瘍、潰瘍性狭窄

Table 1. 9つの粘膜病変リスト

病変	定義または備考
1 偽ポリープ	—
2 治癒した潰瘍	スリガラス様の白変部位
3 明らかな紅斑(斑状、帯状またはびまん性)	軽度または中等度の紅斑は除外
4 明らかな粘膜浮腫	軽度または中等度の粘膜浮腫は除外
5 アфта性潰瘍	小さく(2~3mm)、隆起状または平面状の赤色病変(中心部は白色)
6 表層潰瘍	アфта性または深層潰瘍以外の全ての潰瘍
7 深層潰瘍	明らかな深層潰瘍のみ
8 非潰瘍性狭窄	成人用内視鏡の通過が困難または不可能
9 潰瘍性狭窄	成人用内視鏡の通過が困難または不可能

〈参考〉CDEISの算出例

	直腸	S状結腸 および 左側大腸	横行結腸	右側大腸	回腸		
各セグメントに深層潰瘍が存在すれば12を、存在しなければ0を乗ずる	0	0	12	0	/	=12	(Total 1)
各セグメントに表層潰瘍が存在すれば6を、存在しなければ0を乗ずる	0	0	6	6	/	=12	(Total 2)
各セグメントにおける病変の拡がり(cm)*	0.0	2.0	8.0	6.0	/	=16.0	(Total 3)
各セグメントにおける潰瘍性病変の拡がり(cm)*	0.0	0.0	6.0	1.5	/	=7.5	(Total 4)
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4						=47.5	(Total A)
全体的または部分的に観察したセグメントの数(n=1-5)						=4	n
Total A ÷ n						=11.9	(Total B)
潰瘍性狭窄が存在すれば3を、しなければ0を乗ずる						+0	C
非潰瘍性狭窄が存在すれば3を、しなければ0を乗ずる						+3	D
Total B + C + D						=14.9	CDEIS
+セグメントを部分的に観察した場合および回腸を観察した場合は、観察した表面の長さを10cmのアナログスケールに読み替える							

上記例における内視鏡所見は以下のとおり：

- (a) 直腸は正常；
 - (b) S状結腸および左側大腸の20%に非潰瘍性病変が認められる；
 - (c) 横行結腸の80%に表層潰瘍および深層潰瘍を含む病変が認められる；横行結腸の60%は潰瘍性病変である；
 - (d) 右側大腸は非潰瘍性狭窄のため部分的にしか観察できなかった；観察できた右側大腸の60%に病変が認められる；15%は表層潰瘍である；
 - (e) 回腸は観察していない
- 潰瘍性狭窄はいずれの観察セグメントにも認められていない

■ Cutoff values

原著では定義されていない。

■ Definitions

原著では定義されていない。

11)より引用すると、「寛解」を規定するなら以下の2通り

- ・ 病変の消失
- ・ 修復病変の癒痕化の確認

11)より引用すると、「改善」を規定するなら以下の通り

- ・ 深層潰瘍が消失し、少なくとも2項目以上の評価項目の改善

各臨床試験における定義を下表に示す^{69,70,71)}。

Remission	Response	Mucosal healing
<ul style="list-style-type: none">・ Complete; CDEIS=0・ CDEIS ≤ 4 for patients with isolated ileitis・ CDEIS ≤ 2 for patients with isolated ileitis	<ul style="list-style-type: none">・ CDEIS decrease of >5 points・ >50% CDEIS reduction from baseline	<ul style="list-style-type: none">・ absence of mucosal ulceration

11) Sutherland LR, et al. In: Sartor RB, Sandborn WJ, editors. Kirsner's Inflammatory Bowel Disease. 6th ed. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2004. p453-468

67) Mary JY, et al. Gut 1989; 30: 983-989

68) Colombel JF, et al. Lancet 2017; 390: 2779-2789

69) Feagan BG, et al. Lancet 2017; 389: 1699-1709

70) Feagan BG, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3: 671-680

71) Mowat C, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016 ; 1: 273-282

72) Melmed GY, et al. Gastrointest Endosc 2018; 88: 947-955

73) Hall BJ, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 1253-1259

7 Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)

粘膜病変の重症度はCDの活動性を判定するために重要な因子であり、粘膜治癒を治療目標としている今日では臨床試験の重要なエンドポイントである。CDEISは、CD評価において妥当性が検証された内視鏡スコアであるが、算出が複雑であり、日常臨床はもちろん、臨床試験での運用も容易ではない。そこで、算出が簡便で、妥当性が高い内視鏡スコアの作成を目的としてSES-CDが提唱されるに至った⁷⁴⁾。CDEISの評価項目が参照され、SES-CDでは潰瘍の大きさ、面積、面積の割合、狭窄が変数として選択された。CD91症例の内視鏡所見を詳細に検討し、厳密な統計学的解析の結果、下記のスコアが制定された。

抗TNF- α 抗体など内科治療の進歩に伴い、粘膜治癒はCDの現実的な治療目標となっている。よって、前項のCDEISや本内視鏡スコアを用いて粘膜治癒が定義され、エンドポイントとして多数の臨床試験で検討されている。しかしながら、粘膜治癒の定義は各試験毎に異なり統一されていない現状にある。また、前項で指摘した小腸病変の評価を含め課題は残されている⁷³⁾。

Validated

■ Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)⁷⁴⁾

評価項目	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease values			
	0	1	2	3
潰瘍の大きさ	なし	アフタ様潰瘍(Φ0.1~0.5cm)	潰瘍(Φ0.5~2cm)	大潰瘍(Φ>2cm)
潰瘍面積	なし	<10%	10~30%	>30%
病変面積	なし	<50%	50~75%	>75%
狭窄の有無	なし	1箇所、通過可能	多発、通過可能	通過不能

Φ: 直径

小腸-大腸をあらかじめ5つの部位に定義し、それぞれの部位について内視鏡評価を実施する。

1. 回腸	回腸部は観察可能な範囲までをスコア化する。回腸スコアには回盲弁あるいは回腸結腸吻合部を含まない。
2. 右結腸	右結腸部には回盲弁、盲腸、肝彎曲までの上行結腸が含まれる；回盲部に限局したクローン病の場合、この部位においてスコア化する。
3. 横行結腸	横行結腸部は肝彎曲と脾彎曲の間の部位と定義される。
4. 左結腸	左側結腸部には下行結腸(脾彎曲~)と直腸S状結腸接合部までのS状結腸までが含まれる。
5. 直腸	直腸部は直腸S状結腸接合部から末端部までと定義される。

〈参考〉SES-CDスコアリング様式例⁶⁶⁾

	回腸	右結腸	横行結腸	左結腸	直腸	合計
潰瘍の大きさ(0~3)	-	2	1	1	1	5
潰瘍面積(0~3)	-	1	1	1	1	4
その他の病変面積(0~3)	-	2	1	1	1	5
狭窄(0~3)	-	3	0	0	0	3
					SES-CD=	17

■ Cutoff values

原著では定義されていない。参考として各臨床試験における定義を示す^{75, 76, 77)}。

Mild	Moderate	Severe
SES-CD = 3~6	SES-CD = 7~16 SES-CD = 7~15	SES-CD > 16 SES-CD ≥ 16

■ Definitions

原著では定義されていない。参考として各臨床試験における定義を示す^{75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84)}。

Response	Remission	Mucosal healing
> 50% reduction from baseline (or for a baseline SES-CD of 4, ≥ 2 point reduction)	SES-CD = 0~2 SES-CD = 0~3 SES-CD ≤ 2 SES-CD ≤ 4 and ≥ 2 point reduction from baseline	SES-CD = 0 SES-CD = 0~3 SES-CD ≤ 2

-
- 66) 松井敏幸, 他. *Gastroenterol Endosc* 2006; 48: 291-302
73) Hall BJ, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1253-1259
74) Daperno M, et al. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512
75) Af Björkesten CG, et al. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 528-537
76) Khanna R, et al. *Inflamm bowel Dis* 2014; 20: 1850-1861
77) Tajra JB, et al. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 441-445
78) Baert F, et al. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468
79) Af Björkesten CG, et al. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 543-551
80) Dai C, et al. *PLoS One* 2014; 9: e110797
81) Fukuchi T, et al. *BMC Gastroenterology* 2014, 14:124
82) Yu L, et al. *Mediators of Inflammation* 2015; 793764
83) Vuitton L, et al. *Gut* 2016; 65: 1447-1455
84) Feagan B, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 932-942

8 Rutgeerts score

回腸切除を実施した89症例の予後再燃因子を確認する試験において提案された内視鏡評価の指標である⁸⁵⁾。小腸型あるいは小腸大腸型CDで外科切除を実施し、回腸-大腸吻合術を施行された被験者に対して、吻合部およびneo-terminal ileum (術後吻合部の口側回腸)の内視鏡的重症度を評価するために考案された。

原著では、初回手術80例、2回目の手術9例、合計89症例を検討対象としている。そのうち、回腸末端切除あるいは、右半結腸切除が施行され、吻合部から30cmまでを内視鏡で評価した症例は22例であり、結果として、術後1年における再発率は73%であった。手術理由が、膿瘍や瘻孔など穿孔性合併症であった場合は、狭窄が理由で手術に至った場合と比較して、症状の再燃が高率であった。さらに、内視鏡的活動性を含む各種の項目を用いて単変量解析、ステップワイズ法による回帰分析を行うことで、再手術に対するリスクの評価がなされている。その結果、術後の内視鏡所見(単変量解析;P=0.0001、回帰分析;P=0.0001)と、術前の疾患活動性(単変量解析;P=0.0001、回帰分析;P=0.041)が強く影響していることが示された。このことから、術後1年における吻合部の内視鏡的な活動性が最も予後を反映すると結論している。

本指標を使用する場合の制限の一つは、術後に生じる局所の虚血や通常の吻合部潰瘍とクローン病の再燃による潰瘍の判別が困難な点である。

比較的簡便な内視鏡スコアであり、現在、術後再燃に関する多くの臨床試験で採択されている^{71,86,87,88)}。

Validated

■ Rutgeerts score⁸⁵⁾

術後の再燃に対する内視鏡評価	スコア
回腸末端に病変部位が認められない	=0
アフタ性病変数が5未満	=1
アフタ性病変数が5以上(病変と病変の間に正常粘膜を認める) Skip lesionまたは病変が回腸結腸吻合部に限局(<1cm)している	=2
びまん性炎症粘膜を伴う、びまん性アフタ性回腸炎	=3
大きな潰瘍や結節、そして/または狭窄を伴ったびまん性炎症	=4

■ Definitions

Relapse	Severe recurrence
Rutgeerts score \geq 2	Rutgeerts score=3 or 4

71) Mowat C, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1: 273-282

85) Rutgeerts P, et al. Gastroenterology 1990; 99: 956-963

86) Hellers G, et al. Gastroenterology 1999; 116: 294-300

87) Lochs H, et al. Gastroenterology 2000; 118: 264-273

88) Gegueiro M, et al. Gastroenterology 2009; 136: 441-450

9 Perianal Crohn's disease activity index

CDは高頻度に肛門病変を合併するが、CDAIやHarvey-Bradshaw indexなど従来の活動性指標では、肛門部病変単独の重症度を評価することができない。しかし、肛門病変による高度の症状は、QOLに多大な影響を及ぼすため、単独での評価および治療を必要とする。このような背景から、日常診療や臨床試験においてCDの肛門部病変を単独で、かつ客観的に評価できる指標が求められ、本指標の開発に至った⁸⁹⁾。

原著では37例124回での検討がなされ、医師と患者の肛門病変の評価の一致率は良好であった。評価項目は5項目で構成され、臨床的な評価項目に加え、痛みや性活動の制限に関して患者自身によるQOLの評価がなされる点が特徴的である。また、Loscoらは、62例での評価を行い、PDAI 4以上をcutoff値とした場合、感度87% (CI:76~94%)、特異度81% (CI:69~90%)であったと報告している⁹⁰⁾。また、超音波検査やfistula drainage assessment (FDA)を併用することで正診率が向上するとしている。

Validated

■ Perianal Crohn's disease activity index⁸⁹⁾

排出	スコア	肛門病変のタイプ	スコア
排出なし	0	肛門病変／皮垂なし	0
わずかな粘液排出	1	裂肛もしくは粘膜裂傷	1
中等度の粘液あるいは膿性分泌物排出	2	肛門周囲瘻孔<3	2
明らかな排出	3	肛門周囲瘻孔≥3	3
甚だしい便失禁	4	肛門括約筋潰瘍もしくは明らかに皮膚障害性の瘻孔あり	4
痛み/活動制限		硬化の程度	
活動制限なし	0	硬化なし	0
軽度不快、制限なし	1	わずかに硬化あり	1
中度不快、いくつか活動制限あり	2	中度硬化あり	2
著しく不快、著しく制限あり	3	明らかに硬化あり	3
重度の痛み、重度の制限あり	4	甚だしい波動(Gross fluctuance)／膿瘍	4
性活動の制限			
制限なし	0		
わずかに制限あり	1		
中度の制限あり	2		
著しく制限あり	3		
行えない	4		

■ Cutoff values

原著では定義されていない。90)より引用

Mild	Moderate to Severe
Perianal CDAI<4	Perianal CDAI≤4

■ Definitions

原著では定義されていない。90)より引用

Remission	Response
Perianal CDAI=0	—

89) Irvine EJ. J Clin Gastroenterol 1995; 20: 27-32

90) Losco A, et al. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 742-749

10 Lewis score

カプセル内視鏡(Capsule endoscopy, CE)の登場により、高度の消化管狭窄がなければ*、小腸全域の非侵襲的な画像評価が可能となった。本指標は、CE所見により小腸の炎症性変化をスコア化する目的で開発された⁹¹⁾。炎症性変化として観察者間で高い一致率を示した絨毛浮腫(villous edema)、潰瘍、狭窄の3つの所見が評価項目となっている下表のごとく、各所見ごとに病変個数、分布様式(びまん度)、病変の縦方向への広がり(病変を有するセグメントの長さ)、環周率、狭窄の程度などを評価・点数化し、スコアを算出する。CEの小腸通過時間を3等分し(1st~3rd tertile)、各tertileごとに絨毛スコアと潰瘍スコアを合計した中で最も高いスコア値と、小腸全体でみた狭窄スコアを足したものがLewis scoreとなる。

本指標はCDに特化したものではないため、cutoff値やdefinitionsは、CDの活動性によるものではなく、他の疾患でも認められる非特異的炎症所見を評価するものであることに留意が必要である。近年では、CDの小腸病変のモニタリングや、粘膜治癒に関する試験で本指標が用いられている^{72,73)}。

*:狭窄性病変を有する頻度が高いCDにおいては、パテンシーカプセルにて開通性を確認する必要がある。

Validated

■ Lewis score⁹¹⁾

評価項目	数と性状	スコア	長軸方向の病変範囲	スコア	形態	スコア
①絨毛	正常	0	短い	8	単発	1
	浮腫状	1	長い	12	散発	14
			全体	20	びまん性	17
②潰瘍	なし	0	短い	5	<1/4	9
	単発	3	長い	10	1/4~1/2	12
	数個	5	全体	15	>1/2	18
	多発	10				
③狭窄	なし	0	潰瘍あり	24	通過可能	7
	単発	14	潰瘍なし	2	通過不可能	10
	多発	20				

絨毛、潰瘍と狭窄の各評価項目について(数と性状のスコア×長軸方向の病変範囲のスコア×形態のスコア)から、①絨毛スコア、②潰瘍スコア、③狭窄スコアを求める。

①と②は1st, 2nd, 3rd tertileの各部位について求める。

A. 1st tertileにおける①と②の合計

B. 2nd tertileにおける①と②の合計

C. 3rd tertileにおける①と②の合計

③狭窄スコアは小腸全体で求める。

Lewis score = (AからCの中で最も高いスコア) + ③

■ Cutoff values

Mild	Moderate to Severe
Lewis score = 135 - 789	Lewis score ≥ 790

■ Definitions

Remission	Response
Lewis score < 135	—

72) Melmed GY, et al. Gastrointest Endosc 2018; 88: 947-955

73) Hall BJ, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 1253-1259

91) Gralnek IM, et al. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27: 146-154

11 Capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI)

CEが普及し、CDに対する有用性が認知されるに従い、CDの活動性評価に特化したCEの指標が望まれるようになり、本指標が作成されるに至った⁹²⁾。

本指標は炎症と病変範囲、そして狭窄の3項目よりなる。Small bowel transit time (SBTT)を二等分し、これら3項目を評価し、その合計点で示される定量的なスコアである。原著では、4人の検者間一致率についての検討がなされている。同一患者に対する総スコアは類似性を示し(strong degree of association; WHO classification; inter-classes correlation for multiple observers)、spearmanの相関係数でも高い相関性(0.8-0.93; $p < 0.001$)を示している。原著では、cutoff値やdefinitionsの設定はなされていない。また、採択された臨床試験におけるCECDAI値による粘膜治癒をはじめとした各種の定義も統一されていない^{72,73,93)}。

なお、本指標の妥当性を検証した多施設前向き試験では、評価者間の一致度は高かったが、盲腸到達率は80%程度となっており、小腸全域の観察ができない症例も少なからず存在し、観察範囲に限界があることが指摘されている⁹²⁾。

Validated

■ Capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI)⁹²⁾

①炎症のスコア	
なし	0
軽度～中等度の浮腫、充血、粘膜の剥離	1
重度の浮腫、充血、粘膜の剥離	2
出血、浸出液、アフタ、びらん、0.5cm未満の潰瘍	3
0.5～2cmの潰瘍、偽ポリープ	4
2cm以上の潰瘍	5
②病変範囲	
なし	0
単発	1
多発	2
びまん性	3
③狭窄	
なし	0
単発で通過	1
多発で通過	2
通過不能	3

小腸をSBTTから二等分し、近位と遠位の2区分とする。
 近位と遠位について、部位別スコア=①×②+③を求める。
 総スコア=近位の部位別スコア+遠位の部位別スコア

■ Cutoff values

原著では定義されていない。72)の文献におけるものを参考として引用する。

Mild - moderate	Moderate - Severe
CECDAI \geq 3.5	CECDAI \geq 5.8

■ Definitions

原著では定義されていない。

72) Melmed GY, et al. Gastrointest Endosc 2018; 88: 947-955

73) Hall BJ, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014; 26: 1253-1259

92) Gal E, et al. Dig Dis Sci. 2008; 53: 1933-1937

93) Niv Y, et al. Endoscopy 2012; 44:21-26

12 Pediatric Crohn's disease activity index

小児CDは成人と比して、診断時の病変範囲が広範囲かつ重症であることや、高度病変への進展率が高いとの報告がある^{42,94,95,96}。また、小腸病変を有する割合が高く、診断時に10~40%の患者で既に成長障害を認めるとされる。したがって、小児CD患者の診療では、成長障害や成人例と比べ短期の重症化リスクなどを念頭に入れた配慮が必要である。こうした小児の特性に合わせたCDの疾患活動性指標を作成することを目的とし、1990年に米国・カナダの小児IBD診療に精通した30名の小児消化器科医らによって、本指標が作成された⁹⁷。

原著では、2名の小児科の消化器医師による観察者間一致率が評価され、合計スコアは良好な一致率($r=0.81$)を示し、strong correlationと評価している。また、Physician's global assessment ($r=0.77$)、modified Harvey-Bradshaw score ($r=0.86$)とも良好な相関を示し、excellentであったと評価されている。

本指標の最大の特徴は、症状、検査所見に加えて、身長や体重の変化といった成長の要素を反映させている点にある。算定の際にはヘマトクリット値、赤沈、アルブミン値が小児期の正常値を配慮して設定されており、特にヘマトクリット値は、年齢・性別により異なる基準が設定されていることに注意を要する。これらの臨床検査値については、体格的あるいは人種的な差については検証されていない。また、本指標はCD診断時の指標であり、診断後の成長障害は成長速度曲線を用いて、成長速度の回復を評価すべきである。

Validated

■ Pediatric Crohn's disease activity index⁹⁷⁾

病歴(1週間を想起)					スコア
腹痛					スコア
なし					0
軽度: 短時間で、活動は制限されない					5
中等度/重度: 連日、長時間にわたり、活動の制限や夜間の症状がある					10
患者機能、一般的な健康状態					スコア
活動の制限無く、良好					0
年齢に応じた活動の維持がたまに制限され、標準以下					5
活動の制限が頻繁にあり、非常に損なわれている					10
排便回数と性状					スコア
0~1回の水様便、血液混入なし					0
少量の血便で2回以上の半有形便もしくは0~5回の液状便					5
明らかな血便、もしくは6回以上の水様便もしくは夜間の下痢					10
血液検査					
ヘマトクリット値				スコア	
10歳以下の男女:	11~14歳の男児:	11~19歳の女児:	15~19歳の男児:		
≥33%	≥35%	≥34%	≥37%	0	
28~32%	30~34%	29~33%	32~36%	2.5	
<28%	<30%	<29%	<32%	5	
血沈					スコア
<20 mm / hr					0
20~50 mm / hr					2.5
>50 mm / hr					5
アルブミン値					スコア
≥3.5 g / dL					0
3.1~3.4 g / dL					5
≤3.0 g / dL					10
診察					
体重					スコア
体重増加もしくは意図的な体重維持/減少					0
意図していない体重の不変、1~9%の体重減少					5
10%以上の体重減少					10

身長	スコア
診断時: 成長曲線において、3、5、10、25、50、75、90、95、97パーセンタイルの各曲線を発症前と比較して何本遷移(減少)したかで評価する。 ^{注)}	
1本未満の遷移	0
1本以上2本未満の遷移	5
2本以上遷移	10
観察時:	
成長速度 \geq -1 SD	0
成長速度 $<$ -1 SD、 $>$ -2SD	5
成長速度 \leq -2 SD	10
腹部	スコア
圧痛なし、腫瘤なし	0
圧痛あり、もしくは圧痛を伴わない腫瘤あり	5
圧痛あり、筋性防御、明らかな腫瘤あり	10
直腸周囲病変	スコア
なし、無症候性皮垂	0
1~2箇所の無痛性の瘻孔、乏しい排液、圧痛なし	5
活動性の瘻孔、排液、圧痛、もしくは膿瘍	10
腸管外合併症	スコア
以下の5項目(①この1週間で3日以上発熱 \geq 38.5 $^{\circ}$ C、②明らかな関節痛、③ぶどう膜炎、④結節性紅斑、⑤壊疽性膿皮症)のうち、	
該当項目なし	0
1項目該当	5
2項目以上該当	10

注: 発症前は50パーセンタイルで経過していた症例が、診断時には10パーセンタイルになっていた場合、25パーセンタイルを跨いでおり、「1本以上2本未満の遷移」となり、スコアは5点となる。

■ Cutoff values

Inactive disease	Mild	Moderate to Severe
PCDAI=0~10	PCDAI=10~30	PCDAI=30

■ Definitions

原著では定義されていない。日本の小児クローン病治療指針では、寛解導入治療を行うにあたって活動性が重篤な場合と重篤でない場合を区別すべきであることが示されている。フローチャートにおいては、重篤である場合の定義の1つの条件としてPCDAIが70点以上であることが付記されている。

〈参考〉

□ Weighting pediatric Crohn's disease activity index (wPCDAI) について

PCDAIは、1990年代に小児クローン病の疾患活動性指標として報告されて以降、標準的な評価指標として多用されてきたが、臨床検査、肛門診察所見、成長速度が含まれるため、特に後方視的な研究では欠損値が多く、実用性に問題があった。また、短期間の治療反応性を評価するには適さないという側面もあり、これらを考慮に入れた weighting PCDAI (wPCDAI) が作成されている⁹⁹⁾。

42) Duricova D, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8: 1351-1361

94) Pigneur B, et al. Inflamm Bowel Dis 2010; 16: 953-961

95) Fumery M, et al. Digestive and Liver Disease 2019; 51: 496-502

96) Davies M et al. Scand J Gastroenterol. 2020; 55: 148-153

97) Hyams JS, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 12: 439-447

98) 清水俊明, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」。令和元年度分担研究報告書 別冊2020; 42-44

99) Turner D, et al. Inflamm Bowel Dis. 2012; 18: 55-62

13 Magnetic resonance index of activity (MaRIA) score

横断的画像診断が可能なCT/MRIの応用によってCDの病変を多方向から捉えることが可能となり、非侵襲的に腸管炎症の程度に加え、腸管壁外の情報が容易に得られるようになった。特に欧米では、レントゲン被曝のないMR enterographyが、他の診断法に比べCDの画像診断法として有用性が高いことが報告されている^{100,101,102)}。

本指標はMRIを用いたクローン病の活動性評価のために作成された¹⁰³⁾。原著では50例で検討がなされており、MRIは、内視鏡検査の4~24時間前に、等張希釈したポリエチレングリコール1000~2000mlでの前処置下に施行されている。本指標は、HBIを用いた疾患活動性($r=0.53, p<0.001$)、CDEISを用いた内視鏡的活動性($r=0.78, p<0.001$)と良好な相関を示すことが確認されている。MRIは、大腸だけでなく小腸病変の評価が可能であることに加え、腸管外の情報を得られるため、腸管壁外の評価にも有用である。

原著では、cutoff値の設定とdefinitionsの定義はなされていないが、内視鏡的粘膜治癒をMaRIA<7と定義すると、感度85%、特異度78%と有用性を指摘した報告がある¹⁰⁴⁾。

また、原著では、大腸と回腸末端までの検討であるが、小腸についても内視鏡を指標とすると、粘膜治癒の診断能は感度87%、特異度86%とされている¹⁰⁵⁾。

Validated

■ Magnetic resonance index of activity score¹⁰³⁾

壁厚	スコア
区域内で最も肥厚している部分の厚みの実測(mm)×1.5	
造影後信号増加率	スコア
造影後信号増加率×0.02 造影前後に壁の信号を計測する	
$RCE = \frac{SI_{post} - SI_{pre}}{SI_{pre}} \times 100 \times \frac{SD_{noise\ pre}}{SD_{noise\ post}}$	
RCE: Relative Contrast Enhancement SIpre: 造影前画像上の壁の信号値 SIpost: 造影後画像上の壁の信号値 SDnoise pre: SIpre計測と同じ断面上で、体外に置いた関心領域の標準偏差(SD) SDnoise post: SIpre計測と同じ断面上で、体外に置いた関心領域の標準偏差(SD) (研究班:クローン病MREアトラスP25参照)	
浮腫	スコア
あり×5	
潰瘍	スコア
あり×10	
MaRIA = 1.5×wall thickness(mm) + 0.02×relative contrast enhancement(RCE) + 5×edema + 10×ulcers	

■ Cutoff values

原著では定義されていない。

■ Definitions

原著では定義されていない。

100) Calabrese E, et al. Inflamm Bowel Dis 2016; 22: 1168-1183

101) Gallego JC, et al. Am J Roentgenol 2019; 213: 1240-1246

102) Wagner M, et al. Journal of Crohn's and Colitis 2018, 718-729

103) Rimola J, et al. Gut 2009; 58: 1113-1120

104) Ordàs I, et al. Gastroenterology 2104; 146: 374-382

105) Takenaka K, et al. Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 1832-1838

14 Magnetic resonance enterocolonography (MREC) score

MREC scoreは東京医科歯科大学により、MRI所見を、DBEあるいは小腸および大腸内視鏡と比較する目的で開発された指標である¹⁰⁶⁾。MaRIAと異なり、各所見をスコア化し、複雑な計算を排した指標となっている。

原著では、ポリエチレングリコール1000~1500mlを60分以内で服用し、臭化ブチルスコポラミン20mg、ガドリニウムを静注を行ったのち、1.5テスラのMRIで撮像する方法が示されている。疾患活動性はCDAIとCRPを、内視鏡所見はSES-CDあるいは改変されたRutgeert's scoreを用いて比較検討されている。SES-CD ($\rho = 0.85, p < 0.001$)、改変されたRutgeert's score ($\rho = 0.88, p < 0.001$)とは良好な相関を示しているが、CDAIとの相関はやや弱く ($\rho = 0.25, p = 0.24$)、CRPとMREC scoreでは統計学的に有意な相関を認めていない ($\rho = 0.10, p = 0.65$)。以上より、臨床症状や炎症所見より、CDの活動性病変の程度を評価する指標であると考えられる。

MRIを用いた画像評価は、内視鏡所見を代替する活動性評価が可能であること、さらに非侵襲的で腸管外の情報をも得られる点で優れている。読影の習熟は要するものの、X線被爆がない点はCTや小腸造影と比較した場合のアドバンテージである。一方、MREC開発時の成績からも、狭窄の指摘には難がある。CDの腸管病変を評価する上で、全てを満たすモダリティは存在しないため、これらを相補的に用いるべきである^{107,108)}。

Validated

■ Magnetic resonance enterocolonography score¹⁰⁶⁾

潰瘍の大きさ、壁肥厚、高強調、病変の深さ	スコア	T2強調画像で腸腰筋と比較して明らかな高信号を呈し、T1でわずかに造影される粘膜	スコア
なし	0	なし	0
アフタ性潰瘍 ($\phi 0.1 \sim 0.5\text{cm}$)	1	<50%	1
大きな潰瘍 ($\phi 0.5 \sim 2\text{cm}$)	2	50~75%	2
非常に大きな潰瘍 ($\phi \geq 2\text{cm}$)	3	>75%	3
潰瘍面	スコア	狭小の存在	スコア
なし	0	>11mm	0
<10%	1	11~6mm	1
10~30%	2	>6mm	2
>30%	3	6~0mm	3

■ Cutoff values

原著では定義されていない。

■ Definitions

原著では定義されていない。

〈参考〉

□ 5-point MR enterocolonography classificationについて

実臨床に則したMRIの指標として、5-point MR enterocolonography classificationが東京医科歯科大学より報告されている。内視鏡所見によるCDEISをゴールドスタンダードとして、MRIの指標として頻用されるMaRIAと比較検討した新しい指標である¹⁰⁹⁾。

106) Takenaka k, et al. Gastroenterology 2014; 147: 334-342

107) Hyun SB, et al. Inflamm Bowel Dis 2011; 17: 1063-1072

108) 藤井俊光, 他. 日消誌 2015; 112: 1251-1258

109) Kitazume Y, et al. AJR Am J Roentgenol 2019; 212: 67-76

■ 参考文献

- 1) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2(4947): 1041-1048
- 2) Curtius F. *Die Colitis Ulcerosa und ihre Konservative Behandlung*. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1962
- 3) Ewart WB, Lennard-Jones JE. Corticosteroids in preoperative medical management of ulcerative colitis. Do they affect surgical success? *Lancet* 1960; 2(7141): 60-64
- 4) 井上幹夫, 桑野和夫, 武富弘行, 他. 潰瘍性大腸炎の病態,特に一般検査成績と重症度との関係について. 厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班(土屋班)昭和49年度業績集 1975; 99-100
- 5) 田井千秋, 田中早苗. 潰瘍性大腸炎の重症度—重篤度数(Critical Number)とエンドキセミア. *外科* 1974; 36: 665
- 6) 吉田豊. 潰瘍性大腸炎重症度分類. 厚生省特定疾患消化吸収障害調査研究班(白鳥班)昭和60年度業績 1986; 26-27
- 7) 松井敏幸, 松本主之, 渡辺信夫, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」。平成28年度分担研究報告書・別冊 2016; 1-3
- 8) 平井郁仁. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」。令和元年度分担研究報告書 2020年3月
- 9) Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of Ulcerative colitis-Associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016; 151: 1122-1130
- 10) Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, et al. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 533-537
- 11) Sutherland LR, Xiao LF. Clinical trial design with an emphasis on indices to measure disease activity. In: Sartor RB, Sandborn WJ, editors. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p453-468
- 12) Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE, et al. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13: 833-837
- 13) Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J, et al. Patient defined dichotomous end points for remission and clinical improvement in ulcerative colitis. *Gut* 2005; 54: 782-788
- 14) Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-976
- 15) Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-1811
- 16) Seo M, Okada M, Yao T, et al. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1759-1763
- 17) Lichtiger S, Present DH. Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active colitis. *Lancet* 1990; 336: 16-19
- 18) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845
- 19) Laharie D, B0urreille A, Branche J, et al. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1909-1915
- 20) Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-1898
- 21) Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262
- 22) Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral Tacrolimus(FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 803-808
- 23) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629
- 24) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476
- 25) Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507

- 26) Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, et al. Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1) : A Longitudinal Cohort Study. *J Crohns Colitis* 10:13-19, 2016
- 27) Vuitton L, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45:801-813
- 28) Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, et al. Clinical study of the relation between mucosal healing and long-term outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterol Res Pract* 192794:2013
- 29) Mazzuoli S, Guglielmi FW, Antonelli E, et al. Definition and evaluation of mucosal healing in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 969-977
- 30) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298(6666): 82-86
- 31) Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 409-415
- 32) Shen B, Achkar JP, Connor JT, et al. Modified pouchitis disease activity index: a simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 748-753
- 33) Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE, et al. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *Br Med J* 1964; 1(5375): 89-92
- 34) Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305(6844): 20-22
- 35) Matts SG. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med* 1961; 30: 393-407
- 36) 丹羽寛文. 炎症性腸疾患 診断と病態 内視鏡からみた診断. *日内会誌* 1993; 82: 639-643
- 37) Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43: 29-32
- 38) Jowett SL, Seal CJ, Phillips E, et al. Defining relapse of ulcerative colitis using a symptom-based activity index. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 164-171
- 39) Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012; 61:535-542
- 40) Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Gastroenterology* 2013; 145:987-995
- 41) Ikeya K, Hanai H, Sugimoto K, et al. The Ulcerative colitis endoscopic index of severity more accurately reflects clinical outcomes and long-term prognosis than the Mayo endoscopic score. *Journal of Crohn's and colitis* 2016; 10: 286-295
- 42) Duricova D, Burisch J, Jess T, et al. Age-related differences in presentation and course of inflammatory bowel disease: an update on the population-based literature. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 1351-1361
- 43) Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric Ulcerative colitis activity index. *Gastroenterology* 2007; 133: 423-432
- 44) 久松理一, 平井郁仁, 小金井一隆, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」。平成30年度分担研究報告書 2019; 21-24
- 45) Geboes K, Riddle R, Ost A, et al. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000; 47: 404-409
- 46) Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016; 374: 1754-1762
- 47) 味岡洋一, 横山純二, 本間照. 炎症性腸疾患の内視鏡的重症度評価における病理組織学的所見の位置づけ. *胃と腸* 2018; 53: 148-156
- 48) Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1684-1692
- 49) Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869
- 50) Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444
- 51) Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979; 77: 843-846

- 52) Singleton JW, Summers RW, Kern F Jr, et al. A trial of sulfasalazine as adjunctive therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 77: 887-897
- 53) Lewis JD, Rutgeerts PR, Feagan BG, et al. Correlation of stool frequency and abdominal pain measures with simple endoscopic score for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2020; 26: 304-331
- 54) Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AM, et al. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 648-663
- 55) Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 512-530
- 56) Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, et al. Review article; Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 11-17
- 57) Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 1(8167): 514
- 58) Sturm A, Maaser C, Calabrese E, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 26: 273-284
- 59) Myren J, Bouchier IAD, Watkinson G, et al. The O.M.G.E. multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1982. A further report on 2,657 cases. *Scand J Gastroenterol* 1984; Suppl.19: 1-27
- 60) 小林絢三. IV分科会長報告 1.内科治療分科会. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班(井上班)昭和61年度業績集 1987; 31-32
- 61) Van Hees PA, van Elteren PH, van Lier HJ, et al. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 279-286
- 62) Cao Q, Huang YH, Jiang M, et al. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol.* 2019; 54: 1458-1466
- 63) Leong RWL, Huang T, Ko Y, et al. Prospective validation study of the international classification of functioning, disability and health score in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8: 1237-1245
- 64) 古川尚志, 山田美加, 櫻井俊弘, 他. Crohn病に対する栄養療法の短期緩解率とその影響因子に関する研究. *日消誌* 1997; 94: 813-825
- 65) Sou S, Matsui T, Yao T, et al. Clinical and endoscopic healing after infliximab treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 2006; 18: 29-33
- 66) 松井敏幸, 和田陽子, 平井郁仁, 他. 炎症性腸疾患の治療と内視鏡—内視鏡所見の標準化と活動性指標の選択—. *Gastroenterol Endosc* 2006; 48: 291-302
- 67) Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif(GETAID).* *Gut* 1989; 30: 983-989
- 68) Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease(CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2779-2789
- 69) Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017; 389: 1699-1709
- 70) Feagan BG, Panés J, Ferrante M, et al. Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 671-680
- 71) Mowat C, Arnott I, Cahill A, et al. Mercaptopurine versus placebo to prevent recurrence of Crohn's disease after surgical resection (TOPPIC): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 273-282
- 72) Melmed GY, Dubinsky MC, Rubin DT, et al. Utility of video capsule endoscopy for longitudinal monitoring of Crohn's disease activity in the small bowel: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 947-955
- 73) Hall BJ, Holleran GE, Smith SM, et al. A prospective 12-week mucosal healing assessment of small bowel Crohn's disease as detected by capsule endoscopy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1253-1259
- 74) Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 505-512
- 75) Af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, et al. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 528-537

- 76) Khanna R, Bouguen G, Feagan BG, et al. A systematic review of measurement of endoscopic disease activity and mucosal healing in Crohn's disease: recommendations for clinical trial design. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1850-1861
- 77) Tajra JB, Calegari JU, de Paula AP, et al. Correlation and concordance measures between clinical, endoscopic and histological scores activity in Crohn's disease under treatment. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54: 441-445
- 78) Baert F, Moortgat L, Van Assche G, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463-468
- 79) Af Björkesten CG, Nieminen U, Sipponen T, et al. Mucosal healing at 3 months predicts long-term endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 543-551
- 80) Dai C, Liu WX, Jiang M, et al. Mucosal healing did not predict sustained clinical remission in patients with IBD after discontinuation of one-year infliximab therapy. *PLoS One* 2014; 9: e110797
- 81) Fukuchi T, Nakase H, Ubukata S, et al. Therapeutic effect of intensive granulocyte and monocyte adsorption apheresis combined with thiopurines for steroid- and biologics-naïve Japanese patients with early-diagnosed Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2014, 14:124
- 82) Yu L, Yang X, Xia L, et al. Infliximab preferentially induces clinical remission and mucosal healing in short course Crohn's disease with luminal lesions through balancing abnormal immune response in Gut mucosa. *Mediators of Inflammation* 2015; 793764
- 83) Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, et al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials. *Gut* 2016; 65: 1447-1455
- 84) Feagan B, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Performance of Crohn's disease clinical trial endpoints based upon different cutoffs for patient reported outcomes or endoscopic activity: analysis of EXTEND data. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 932-942
- 85) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963
- 86) Hellers G, Cortot A, Jewell D, et al. Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's Disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 294-300
- 87) Lochs H, Mayer M, Fleig WE, et al. Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology* 2000; 118: 264-273
- 88) Gegueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136: 441-450
- 89) Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32
- 90) Losco A, Viganò C, Conte D, et al. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 742-749
- 91) Gralnek IM, Defranchis R, Seidman E, et al. Development of a capsule endoscopy scoring index for small bowel mucosal inflammatory change. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 146-154
- 92) Gal E, Geller A, Fraser G, et al. Assessment and validation of the new capsule endoscopy Crohn's disease activity index (CECDAI). *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 1933-1937
- 93) Niv Y, Ilani S, Levi Z, Hershkowitz M, et al. Validation of the Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI or Niv score) : A multicenter prospective study. *Endoscopy* 2012; 44: 21-26
- 94) Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 953-961
- 95) Fumery M, Pariente B, Sarter H, et al. Long-term outcome of pediatric-onset Crohn's disease: A population-based cohort study. *Digestive and Liver Disease* 2019; 51: 496-502
- 96) Davies M, Dodd S, Coultate M, et al. From Paris to Montreal: disease regression is common during long term followup of paediatric Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2020; 55: 148-153
- 97) Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 439-447
- 98) 清水俊明, 田尻 仁, 新井勝大, 他. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班)」。令和元年度分担研究報告書 別冊2020; 42-44

- 99) Turner D, Griffiths AM, Walter TD, et al. Mathematical weighting of the pediatric Crohn's disease activity Index (PCDAI) and comparison with its other short versions. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 55-62
- 100) Calabrese E, Maaser C, Zorzi F, et al. Bowel ultrasonography in the management of Crohn's disease. A review with recommendations of an international panel of experts. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 1168-1183
- 101) Gallego JC, de Juan C, Echarri A, et al. Small-Bowel Crohn disease treated with Anti-tumor necrosis factor- α therapy: MR enterography score changes after 1 year predict Long-term outcomes. *Am J Roentgenol* 2019; 213: 1240-1246
- 102) Wagner M, Ko HM, Chatterji M, et al. Magnetic resonance imaging predicts histopathological composition of ileal Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2018, 718-729
- 103) Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009; 58: 1113-1120
- 104) Ordàs I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 374-382
- 105) Takenaka K, Ohtsuka K, Kirazume Y, et al. Correlation of the endoscopic and magnetic resonance scoring system in the deep small intestine in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1832-1838
- 106) Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, et al. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients With Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 334-342
- 107) Hyun SB, Kitazawa Y, Nagahori M, et al. Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1063-1072
- 108) 藤井俊光, 渡辺守. クロウン病画像診断モダリティーとしてのMRI. *日消誌* 2015; 112: 1251-1258
- 109) Kitazuma Y, Fujioka T, Takenaka K, et al. Crohn's disease: A 5-point MR enterocolonography classification using enteroscopic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 67-76

■ 関係者一覧

- 研究代表者：**鈴木 康夫 (東邦大学医療センター佐倉病院 IBDセンター)
- 研究分担者：**平井 郁仁 (福岡大学医学部 消化器内科)
- 共同研究者：**岸 昌廣 (福岡大学筑紫病院 炎症性腸疾患センター)
高津 典孝 (福岡大学筑紫病院 炎症性腸疾患センター)
竹内 健 (辻仲病院柏の葉 消化器内科・IBDセンター)
別府 剛志 (福岡大学筑紫病院 消化器内科)
高田 康道 (福岡大学筑紫病院 消化器内科)
長沼 誠 (関西医科大学 内科学第三講座)
大塚 和朗 (東京医科歯科大学医学部附属病院 光学医療診療部 消化器内科)
渡辺 憲治 (兵庫医科大学 炎症性腸疾患センター 内科)
松本 主之 (岩手医科大学医学部 内科学講座消化器内科消化管分野)
江崎 幹宏 (佐賀大学医学部 内科学講座消化器内科)
小金井一隆 (横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科)
杉田 昭 (横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科)
畑 啓介 (日本橋室町三井タワー ミッドタウンクリニック)
二見喜太郎 (福岡大学筑紫病院 臨床医学研究センター 外科)
味岡 洋一 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野 臨床病理学分野)
田邊 寛 (福岡大学筑紫病院 病理部)
岩下 明德 (AII病理画像研究所)
- 執筆協力者：**久部 高司 (福岡大学筑紫病院 炎症性腸疾患センター)
清水 泰岳 (国立成育医療研究センター 器官病態系内科部消化器科)
新井 勝大 (国立成育医療研究センター 器官病態系内科部消化器科)

