

# クローン病患者と睡眠障害に関する文献検討

藤原さおり<sup>1)</sup>

## Literature Review on Crohn's Disease Patients and Sleep Disorders

Saori Fujiwara

### 要旨

目的：クローン病患者と睡眠障害との関連性を明らかにし、今後の研究への示唆を得ることを目的に文献検討を行った。

方法：医学中央雑誌Web版 (ver.5), Pub Med, CINAHLを用いた文献検索を行い、本テーマに即した12件について検討した。

結果：睡眠障害と概日リズムの乱れが、炎症性サイトカインのアップレギュレーションを引き起こし、炎症性腸疾患再燃の潜在的な引き金になることが分かった。潰瘍性大腸炎患者よりもクローン病患者の睡眠の質の悪化は、疾患活動性と臨床的再燃に関連しており、睡眠品質指数(以下PSQI)が5を超える患者は疾患炎症性が高く、腹痛や下痢といった臨床症状が夜間の睡眠障害に影響を及ぼし、PSQIが8を超えると入院や手術のリスクが上昇する可能性が示唆された。また、疾患活動性のあるクローン病患者は寛解期の患者と比べて睡眠効率が低く、日中の過度の眠気に苦痛を感じていることが分かった。文献検討の結果、クローン病患者と睡眠障害には関連性が示され、疾患活動性の上昇とともに、睡眠の質の低下や睡眠障害や高まることが分かった。

考察：クローン病患者と睡眠障害には因果関係があり、クローン病患者における睡眠の質の維持や改善は、病態の寛解維持だけでなく、QOLにも関連しており、今後日本での実態調査や、睡眠障害に着目した看護介入が必要である。

キーワード：クローン病, 睡眠, 睡眠障害, 概日リズム

1) 姫路大学大学院 看護学研究科 博士前期課程

## Abstract

**Purpose:** To conduct a literature review to investigate the relationship between Crohn's disease patients and sleep disorders and exploring its implications on future research.

**Methods:** An online search of the central medical journal (ver.5) was conducted using Pub Med, CINAHL, and 12 cases matching this research topic were selected.

**Results:** Crohn's disease patients and sleep disorders could be related. Sleep quality decreased, and sleep disorders increased with increase in disease activity.

**Conclusion:** Maintenance and improvement of sleep quality in Crohn's disease patients are related not only to remission maintenance but also on quality of life. An intervention-based approach focusing on sleep disorders is necessary.

**Keywords:** Crohn's disease, sleep, sleep disorder, circadian rhythm

## I. はじめに

クローン病は炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease; 以下IBD) の1つで, 病因が特定されていない, 医療費助成対象の指定難病である<sup>1)</sup>. クローン病は, 口腔から肛門に至る全消化管に炎症を引き起こし, 寛解と再燃を繰り返す非特異性の慢性疾患である<sup>2)</sup>. 特にクローン病は, 小腸・大腸を中心とした潰瘍や腸管狭窄, 膿瘍や瘻孔, 肛門病変 (痔瘻) といった腸管合併症に加え, 関節炎やアフタ性口内炎, 眼症状, 結節性紅斑といった腸管外合併症も来す特徴がある. 主な症状は, 腹痛や下痢, 発熱, 倦怠感, 体重減少で, 小腸が障害を受ける事で栄養障害も来しやすい<sup>3)</sup>. また, クローン病は若年者に好発する特徴があり, 日常生活に支障を来すだけでなく, 心身の発達や, 進学や就職, 結婚や出産といったライフイベント, 精神的ストレスといったQOLにも大きく影響を及ぼす<sup>4)</sup>.

クローン病の基本的な治療は薬物療法であり, 2000年までは, ステロイド薬や5アミノサリチル

酸による薬物療法, 絶食による腸管安静, 中心静脈経路による栄養療法が中心だったが, 2002年以降, 生物学的製剤が次々に開発・承認され, クローン病患者の治療選択肢は年々増加しており, 治療目標は, 寛解維持から粘膜治癒を目指す時代になっている<sup>5)</sup>.

私はこれまで, クローン病患者に見られる昼夜逆転の生活や概日リズムの乱れは, 患者個々のライフスタイルや性格, 依存性, クロノタイプ<sup>6)</sup>が関係していると考えていた. しかし, クローン病の病態メカニズムと, 概日リズムや睡眠に関与する腸脳連関との関連から, クローン病という疾患自体が, 概日リズムの乱れや夜間の睡眠障害に影響している可能性があるのではないかと考えた.

そこで本研究では, クローン病患者と睡眠障害との関連性を明らかにすることを目的として文献検討を行った.

## Ⅱ. 研究方法

### 1. 文献の検索方法

クローン病の睡眠障害に関する国内外の研究動向および睡眠障害の実態を明らかにするため包括的な文献研究を行った。国内文献の検索には、医学中央雑誌 Web 版 (ver.5) を用い、キーワードは「クローン病」「睡眠」「睡眠障害」「概日リズム」とし、検索対象期間は2021年6月までの全年検索とした。国外文献の検索には、Pub Med, CINAHL を用い、キーワードは「Crohn's disease」「sleep」「sleep disorder」「circadian rhythm」とし、検索対象期間は2021年6月までの全年検索とした。

### 2. 文献の選定方法

文献選定は図1の手順で実施した。2021年7月1日に検索を行い、209件の文献が抽出された。このうち、重複していた文献12件を除外し、①潰瘍性大腸炎患者のみを対象とした研究 ②炎症性腸疾患以外の腸疾患を対象とした研究 ③研究目的が睡眠障害ではない研究 ④対象が小児のみに限定されている研究を除外した。結果、発表年が2006年の文献1件、2013年の文献1件、2015年の文献1件、2016年6月から2021年6月の5年間で本研究目的に適した文献10件、計13件を本研究の対象文献とした。

### 3. 分析方法

クローン病患者の睡眠障害との関連性を明らかにするため、論文のタイトル、著者名、掲載誌、発表年、研究実施国、研究デザイン、参加人数、データ収集、分析方法、研究内容について整理し、各文献の研究内容から睡眠障害の実態と研究データを抽出した。

### 4. 倫理的配慮

使用する文献は出典元を明確に示し、著作権の保護を遵守した。また、分析対象文献の研究内容

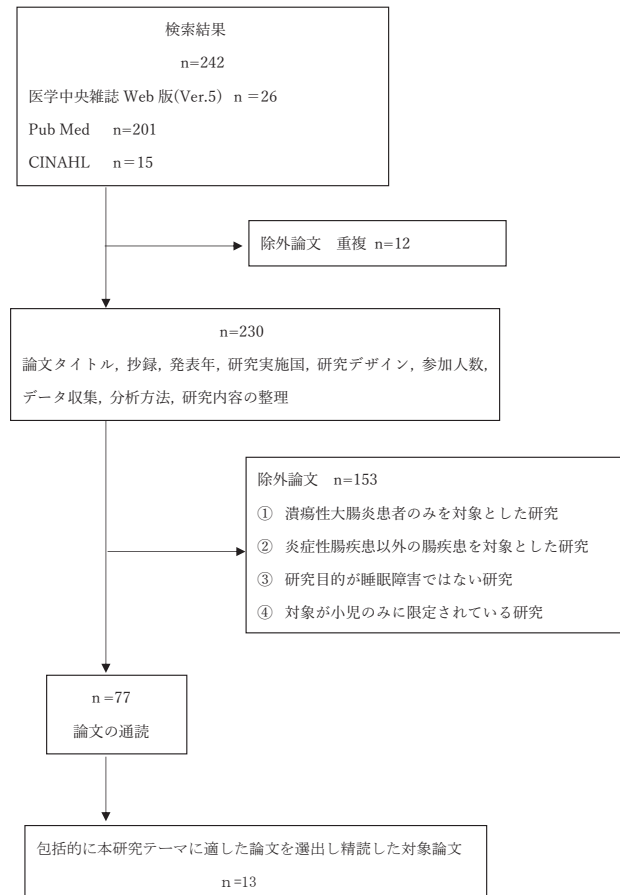


図1 クローン病患者の睡眠障害に関する文献選定の手順

や解釈に齟齬がないよう留意し、特に海外文献に関しては正確な翻訳を行った。

## Ⅲ. 結果

### 1. 対象文献の概要

分析対象文献13件は、2006年が1件、2013年が1件、2015年が1件、2016年が1件、2018年が2件、2019年が3件、2020年が3件、2021年が1件だった。研究デザインはすべて量的研究で、研究実施国は、アメリカが7件、イタリアが1件、ギリシャが1件、ブラジルが1件、イスラエルが1件、中国が1件、日本が1件だった(表1)。

### 2. クローン病と睡眠障害との関連

2013年に Ananthakrishnan らは、3173名の IBD 患者を対象とした質問票での調査研究で、寛解期の

表1 対象文献一覧

著者	発表年	論文タイトル	研究対象	研究方法 評価ツール
Ananthakrishnan, et al	2013	Sleep Disturbance and Risk of Active Disease in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis	IBD患者3173名	相関研究 SCDAI <sup>注1)</sup>
Parekh Parth J MD, et al	2015	Sleep Disorders and Inflammatory Disease Activity Chicken or the egg?	IBD患者	文献レビュー
Risa Uemura, et al	2016	Sleep disturbances in Japanese patients with inflammatory bowel disease and their impact on disease flare, Sleep Disorders and Inflammatory Disease Activity	IBD患者136名	相関研究 PSQI HR-QOL
George Michalopoulos, et al	2018	Association of sleep quality and mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission	IBD患者90名	相関研究 PSQI 腸粘膜評価
M Anthony Sofia, et al	2020	Poor Sleep Quality in Crohn's Disease Is Associated With Disease Activity and Risk for Hospitalization or Surgery	CD患者90名と対照被験者82名	相関研究 PSQI HBI <sup>注2)</sup> CRP <sup>注3)</sup>
guihua Hao, et al	2020	Sleep quality and disease activity in Patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis	IBD患者	文献レビュー
Taha Qazi, et al	2018	Sleep and Inflammatory Bowel Disease: An Important Bi-Directional Relationship	IBD患者	文献レビュー
Laurie Keefer, et al	2006	An Initial Report of sleep Disturbance in Inactive Inflammatory Bowel Disease	IBD患者16名とIBS患者9名と対照被験者7名	相関研究 PSQI ESS <sup>注4)</sup>
Daise Luna Paixao, et al	2019	Evaluation of Home polysomnography Findings Quality of Sleeping, and Fatigue in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series	IBD患者20名	実態調査研究 相関研究 H-PSG PSQI
Taha Qazi, et al	2019	The Use Actigraphy Differentiates Sleep Disturbances in Active and Inactive Crohn's Disease	CD患者72名	実態調査研究 相関研究 HBI PROMIS <sup>注5)</sup> ESS WHIIRS <sup>注6)</sup> CRP アクティグラフィ
Thomas Bazin, et al	2019	Altered sleep quality is associated with Crohn's disease activity: an actimetry study	CD患者34名	実態調査研究 相関研究 HBI CDAI <sup>注7)</sup> アクティグラフィ
Yael Weintraub, et al	2020	Clock Gene Disruption is an initial Manifestation of inflammatory Bowel Diseases	IBD患者14名と対照被験者18名	実態調査研究 CDAI CRP 便カルプロテクチン <sup>注8)</sup>

著者	発表年	論文タイトル	研究対象	研究方法 評価ツール
Andrea Balleio, et al	2021	A meta-analysis in sleep quality in inflamm atory bowel disease	IBD患者	文献レビュー

注1) SCDAI (Simplified Clinical Disease Activity Index) : 簡易的なクローン病の臨床活動疾患指数

注2) HBI (Harvey Bradshaw Index) : 簡易的なクローン病の臨床活動疾患指数

注3) CRP (C-Reactive-Protein) : C反応性たんぱく質

注4) ESS (Epworth sleepiness Scale) : エプワース眠気尺度

注5) PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) : 睡眠関連障害を評価するアンケート調査票

注6) WHIIRS (Women's Health Initiative Insomnia Rating Scale) : 女性の健康イニシアチブ不眠症評価尺度

注7) CDAI (Clinical Disease Activity Index) : クローン病の臨床活動疾患指数

注8) 便中カルプロテクチン : 腸管の炎症度を反映する非侵襲性のマーカー

クローン病で睡眠障害のある患者は、6か月で活動性リスクが2倍に増加 (OR 2.0, 95%CL 1.45-2.76) し、潰瘍性大腸炎では睡眠の影響は認めなかったと報告した<sup>7)</sup>。

2015年に Parekhらは、睡眠障害と概日リズムの乱れが、炎症性サイトカインのアップレギュレーションを引き起こし、IBD再燃の潜在的な引き金になることを示唆した<sup>8)</sup>。

2016年に上村らは、日本のIBD患者136名を対象に、睡眠の質を評価するピッツバーグ睡眠品質指数 (以下PSQI) と、健康関連QOLである日本版8項目短体健康調査SF-8 (以下HR-QOL) で評価した結果、睡眠障害の有病率は44.1%で、すべてのHR-QOLスコアは睡眠障害のない患者よりも有意に低く、1年以内に疾患フレアを持ち (P=0.02)、睡眠障害が1年以内のIBD再燃の重要な危険因子であると報告した。2013年の Ananthakrishnanらの研究結果との差異は、クローン病と潰瘍性大腸炎で疾患フレアのリスクに違いを認めなかったことであり、サンプルサイズの違いや患者の人種的な違いに起因する可能性を示唆した<sup>9)</sup>。

2018年に Michalopoulosらは、臨床寛解にあるIBD患者90名を対象に、PSQIと内視鏡による腸粘

膜を観察した結果、粘膜治癒のないクローン病患者はPSQI指数が高く (P < 0.001)、粘膜治癒の欠如は睡眠の質に関連しているが (P < 0.05)、潰瘍性大腸炎患者での関連は認められなかったと報告した<sup>10)</sup>。

2020年に Sofiaらは、クローン病の睡眠の質の低下は、疾患活動性と臨床的再燃に関連しており、PSQIが5を超える患者は疾患炎症性が高く、腹痛や下痢といった臨床症状が夜間の睡眠障害に影響を及ぼす、PSQIが8を超えると入院や手術のリスクが上昇し、睡眠の質が客観的な疾患活動との関連指標である可能性を示唆した<sup>11)</sup>。Haoら<sup>12)</sup> や Qaziら<sup>13)</sup> も、睡眠の質と疾患活動との間に有意な関連があると報告し、Qaziらは、永続的な炎症を患うIBD患者の睡眠不足の改善が、疾患の経過を変える可能性があることを示唆した<sup>13)</sup>。

2006年に Keeferらは、16名のIBD患者 (クローン病8名、潰瘍性大腸炎8名) と健常者の睡眠ポリグラフ (睡眠の異常を調べる検査方法) とPSQIによる比較実験を行った結果、IBD患者は健常者と比べ睡眠の質が悪く、PSQIスコアも高かったと報告した<sup>14)</sup>。2019年に Paixaoらは、IBD患者20名 (クローン病9名、潰瘍性大腸炎11名) を対象に、ホームポリソムノグラフィ (以下H-PSG) と

PSQIでの調査を行った結果、H-PSGでは疾患活動性における特徴的な差は認めなかったが、全患者のPSQI指数が高かったと報告した<sup>15)</sup>。2019年にカジらは、睡眠をアクティグラフィ（毎日の活動や睡眠パターンを調べる方法）で測定した結果、中等度から重度の疾患活動を有する患者は軽症患者よりも睡眠効率が有意に低く（ $P=0.03$ ）、睡眠の断片化と有意に関連していた（ $P=0.02$ ）と報告した<sup>16)</sup>。Bazinらも、アクティグラフィによる調査の結果、疾患活動性のある患者は寛解期の患者と比べて睡眠効率が低く、日中の過度の眠気に苦痛を感じていたと報告した<sup>17)</sup>。

2020年にWeintraubらは、21歳未満の患者を対象に健常者と時計遺伝子（CLOCK, BMA-L1, CRY1, CRY2, PER 1 and PER 2）の発現レベルを比較した結果、末梢血や腸粘膜での時計遺伝子の減少を認め、時計遺伝子の発現変化がIBD病因の初期事象である可能性を示唆した<sup>18)</sup>。

2021年にBallesioらは、2021年3月までのIBDにおける睡眠の質に関する系統的レビューとメタアナリシスを実施した。睡眠の質とIBDとの関係の方向性に明確な結果を出すことはできなかったが、活動性IBDの患者は寛解期の患者と比較して睡眠不足である傾向があること、潜在的な予防的影響を見出すためには、ポリノグラフィーやアクチノグラフィーといった測定による研究が今後さらに必要であること、非薬理的睡眠介入の必要性や、睡眠の質を目標とする治療戦略が今後の課題であると報告した<sup>19)</sup>。

#### Ⅳ. 考察

対象文献はすべて、クローン病と睡眠障害は関連性があり、寛解期の患者よりも、疾患活動期・再燃期の患者に睡眠障害が起こる可能性が高く、

同じ炎症性腸疾患でも、潰瘍性大腸炎に比べ、クローン病患者に睡眠障害が有意に起きている可能性が示されていた。先行文献での報告や統計学的結果を踏まえると、クローン病と睡眠障害の因果関係はあると考えられる。クローン病においては、今だ完治させる治療法はなく、再燃と寛解を繰り返し、その経過中に高度な狭窄や瘻孔、膿瘍といった腸管合併症の形成を通じて手術に至るケースも多い。クローン病の手術率は、発症後5年で33.3%、10年で70.8%と高く、さらに手術後の再手術率も5年で28%と高率<sup>20)</sup>であり、再燃・再発予防が重要である。Ungaroらは、このような臨床経過の特徴から、クローン病の治療目標は、腸管切除を回避する長期予後と粘膜治癒を、発症早期から達成することであり、深い寛解（症状寛解と内視鏡的寛解）が得られることで、クローン病の進行を抑制し、長期予後を改善できると述べている<sup>21)</sup>。よって、クローン病の再燃や疾患活動性に関連している睡眠障害を改善することは、寛解維持や長期予後につながる重要な支援であると考えられる。さらに、睡眠の質が、クローン病の疾患活動性の客観的指標となる可能性があり、定期的な睡眠の質のモニタリングや評価が必要であると考えられる。

2020年に、2015年のSTRIDEの改訂版であるSTRIDE IIが公表されたが、治療戦略とともに、長期ターゲットとして患者報告型アウトカムであるQOLの評価が新たに組み込まれている<sup>22)</sup>。Bazinらの研究結果では、患者が日中の過度の眠気に苦痛を感じていたと報告しており、睡眠障害が、クローン病患者の日常生活やQOLに影響することが考えられる。病いと共に生活するクローン病患者の治療・生活サポートの役割を担う看護師は、どのような生活上の問題がQOLに影響するのかをアセスメントし、患者の視点から患者の生活を

捉える必要がある。浅井らは、日本での慢性疾患のセルフマネジメントの概念分析の文献レビューの結果、慢性疾患と共に生きる患者が、医療者とのパートナーシップに基づく協働により、患者がセルフマネジメントを実践する意義を述べている<sup>23)</sup>。よって、寛解維持のための睡眠の必要性をクローン病患者へ情報提供を行い、患者自身が生活リズムや睡眠改善の必要性を理解し、セルフケア行動を変容できるよう支援する必要があると考える。

日本でのIBD患者の睡眠障害に焦点を当てた実態調査研究は、上村らの報告以外はなく、看護研究での報告は行われていない。海外での研究結果と違い、上村らの日本における研究結果では、クローン病と潰瘍性大腸炎で疾患フレアのリスクに違いを認めず、上村らは、差異の要因として、サンプルサイズ以外に、患者の人種の違いを示唆している。クローン病の発病には、特定の遺伝子体質が免疫システムに影響することが考えられている。クローン病の罹患率が高い欧米諸国で、患者に共通することが多い遺伝子が100種類以上報告されており、欧米では、自然免疫を活性化させるNod 2やIN23Rとの関連性が強いとされているが、日本人での関連は明確ではない。逆に、日本人に特有の原因遺伝子があるなど、欧米とアジアでは人種差があることが分かっている<sup>24)</sup>。欧米と日本では、生活環境だけでなく、原因遺伝子の違いがあるため、日本でのクローン病と睡眠障害の実態や、疾患活動性との関連性をより明らかにするためには、さらなる研究が必要であると考えられる。よって、日本におけるクローン病患者の睡眠障害に焦点を当てた看護研究は意義が高いと考えられ、得られた研究結果は、日本のIBD医療や看護に貢献できると考える。

## V. 結論

文献検討の結果、クローン病患者と睡眠障害の因果関係が示された。さらに、病態の疾患活動性ととも、睡眠の質の低下や睡眠障害が高まることも分かった。

**利益相反:**本研究は、申告すべきCOI状態はない。

## VI. 引用文献

- 1) 小林拓, 日比紀文: 炎症性腸疾患の概念と定義と疫学, 日本消化器病学会雑誌, 98 (1), 5-11, 2009.
- 2) 平井郁仁: クローン病の診断基準と鑑別疾患, 消化器内科, 13 (4), 21-26, 2021.
- 3) 高添正和: クローン病の栄養療法. 日本消化器病学会雑誌, 104 (12), 1707-1713, 2007.
- 4) 富田真佐子, 片岡優実, 矢吹浩子: クローン病患者において病状の不安定さがもたらす日常生活への心理社会的影響, 日本難病看護学会誌, 11 (3), 198-208, 2007.
- 5) 松岡克善: クローン病の内科治療原則, 消化器内科, 3 (4), 49-54, 2021.
- 6) 北村真吾, 肥田昌子, 三島和夫: クロノタイプによる睡眠覚醒パターン, 気分調節の特徴, 時間生理学, 18 (2), 68-75, 2012.
- 7) Ashwin Ananthakrishnan, Mille D Lomg, Christopher F, et al. Sleep Disturbance and Risk of Active Disease in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis, Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology, 11 (8), 965-971, 2013.
- 8) Parekh Parth J MD, Oldfield C IV MS, Chaliapallisri, et al. Sleep Disorders and Inflammato-

- ry Disease Activity Chicken or the egg?, *Journal of American Journal of Gastroenterology* 110 (4) , 484-488, 2015.
- 9) Risa Uemura, Yasuhiro Fujiwara, Narika Iwamura, et al. Sleep disturbances in Japanese patients with inflammatory bowel disease and their impact on disease flare, Springer Plus, 2016.
- 10) George Michalopoulos, Spyridon Vrakas, Konstantinos, et al. Association of sleep Quality and mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission, *Journal of Annals of Gastroenterology*, 31 (2) , 211-216, 2018.
- 11) M Anthony Sofia, Anna M Lipowska, Nada Zmelter, et al. Poor Sleep Quality in Crohn's Disease is Associated with Disease Activity and Risk for Hospitalization or Surgery, *Journal of Inflammatory Bowel Disease*, 26 (8) , 1251-1259, 2020.
- 12) Guihua Hao, Bingjian Zhu, Yousheng Li, et al. Sleep quality and disease activity in Patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis, *Journal of Sleep Medicine*, 75 (11) , 301-308, 2020.
- 13) Taha Qazi, MD, and Francis A. Farraye: Sleep and Inflammatory Bowel Disease an Important Bi-Directional Relationship, *journal of Inflammatory Bowel Disease*, 25 (5) , 843-852, 2018.
- 14) Laurie Keefer, Ph.D, Edward J, Stepanski, Ph.D, et al. An Initial Report of sleep Disturbance in Inactive Inflammatory Bowel Disease, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2 (4) , 409-416, 2006.
- 15) Daise Luna Paixao, MD, Dalva Poyares, et al. Evaluation of Home polysomnography Findings Quality of Sleeping, and Fatigue in Inflammatory Bowel Disease: A Case Series, *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15 (1) , 39-45, 2019.
- 16) Taha Qazi, MD, Rashimi Verma, et al. The Use Actigraphy Differentiates Sleep Disturbances in Active and Inactive Crohn's Disease, *journal of Inflammatory Bowel Disease*, 25 (6) , 1044-1053, 2019.
- 17) Thomas Bazin, Jean-Arthur Micoulaud Franchi, Nathalie Terras et al. Altered sleep quality is associated with Crohn's disease activity: an actimetry study, *Journal of Sleep & Breathing*, 24 (3) , 971-977, 2019.
- 18) Yael Weintraub, Shlomi Cohen, Nava Chapnik, et al. Clock Gene Disruption is an initial Manifestation of inflammatory Bowel Diseases, *Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18 (1) , 115-122, 2020.
- 19) Andrea Ballesio, Andrea Zagaria, Flavia Baccini, et al. A meta-analysis in sleep quality in inflammatory bowel disease, *journal of Sleep Medicine Reviews*, 60 (12) , 1-12, 2021.
- 20) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班：公益財団法人難病医学研究財団（厚生労働省補助事業）難病情報センター 難病96クローン病, 2021.  
<https://www.nanbyou.or.jp>（最終アクセス2021年9月20日）
- 21) Rian C Ungaro, Clara Yzet, Peter Bossuyt, et al. (2020) : Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease, *Journal of Gastroenterology*, 159, 139-147, 2020.
- 22) Dan Turner, Amanda Ricciuto, Ayanna Lewis, et al. STRIDE II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) : Determining Therapeutic Goals for Treat-To-Target



strategies in IBD, *Journal of Gastroenterology*, Vol. 160, No5, 1570-1583, 2020.

23) 浅井美千代, 青木きよ子, 高谷真由美 他: 我が国における「慢性疾患のセルフマネジメント」の概念分析, 順天堂大学医療看護学部 医療看護研究19, 10-21, 2017.

24) Keiko Yamazaki, Junji Umeno, Atsushi Takahashi, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies 2 Susceptibility Loci for Crohn's Disease in a Japanese Population, *Journal of Gastroenterology*, 144, 781-788, 2013.