

IBDニュース vol.25

クローン病と潰瘍性大腸炎に関する医療情報

特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会
Crohn's & Colitis Foundation of Japan
〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1
社会保険中央総合病院内
TEL: 03-3364-0514 FAX: 03-3364-0515
http://www.ccfj.jp/ メール: info@mail.ccfj.jp

日米における今後の研究課題と治療の方向性

新潟大学名誉教授
(財) 国際医学情報センター理事長
朝倉 均



昔は自然界から何か体によい物質を探し、基礎研究で裏打ちしてから病人に与えて薬を開発して参りました。今は科学が進歩して、ある病気がどのような機序で起きるのかを研究して、その病気のプロセスをブロックする物質を合成して治療しようという考えが主流になっております。

腸は腸内環境に反応する臓器

病気はどのようにして起きるのでしょうか？健康で過ごせる人、すぐ病気になる人、病気が長引く人、人それぞれ病気に對する素因を、学問的には疾患感受性遺伝子と言いますが、両親から貰っています。しかし、遺伝病と異なり、潰瘍性大腸炎やクローン病はいくつもの遺伝子と環境因子の組み合わせで決められるものではありません。最近分かってきた重要な研究は、人の腸粘膜を構成する腸管上皮細胞は単に粘液を分泌する臓器ではなく、腸内の環境に對して様々に反応する臓器であることが分かりました。人の腸内には主に両親から受け継がれた腸内細菌が無数に存在して共栄共存しております。腸内に細菌が初めて入って来た時は激しく反応しますが、その後は経口免疫寛容という機序でこの反応は抑えられてしまします。腸粘膜上皮細胞は腸内細菌に反応するNODやtoll-likeレセプターという受容体を保有していて、腸内細菌が放出するLPSという物質やその他の細菌物質に反応して適切に処理して腸が過剰に反応しないようにします。この受容体に問題があると、適切に処理できず体は過剰に反応してしま

います。この反応を抑える機序に制御性Tリンパ球の存在が明らかになりました。すなわち、体は外からの刺激物質(抗原)と体(疾患感受性遺伝子)とが免疫反応を介して炎症が起こらないように、うまくバランスをとって正常に機能するように働いているのです。このバランスが失われると病気になるります。

素因としての疾患感受性遺伝子

疾患感受性遺伝子として、コーカシアンと呼ばれる白人ではIBD 1から9までの報告があります。しかし、日本人ではこれら白人で報告されている疾患感受性遺伝子の変異は見られていません。私が日本人潰瘍性大腸炎で見出した第6染色体IBD 3にある組織適合抗原HLA B52-DR2はユダヤ人や英国人の一部にみられましたが、他の白人には見られません。一方、白人のクローン病の疾患感受性遺伝子と報告されたNOD2遺伝子の変異(一塩基遺伝子変異)は白人で見られましたが日本人や黒人では見られません。NOD2遺伝子の変異を有するクローン病患者さんは、若年発症で、回腸型や狭窄を呈することが多いように、今報告されている疾患感受性遺伝子は、病気の亜型サブタイプを決める遺伝子変異です。

原因は腸内細菌か？

原因は不明です。しかし、原因の一つに細菌菌体成分や食事の中の抗原物質が疑われております。腸内細菌には生後両親から貰う常在腸内細菌と赤痢菌やサルモネラ菌などの病原腸内細菌がありますが、この常在腸内細菌

菌にも善玉菌と悪玉菌とがあることが分かってきました。善玉菌は乳酸菌のように腸上皮細胞に有用な物質を産生する菌です。善玉菌であるLactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, 大腸菌Nissle 1917は潰瘍性大腸炎の緩解期に服用すると5-アミノサリチル酸と同じくらい緩解維持効果がありますし、潰瘍性大腸炎の手術後の回腸囊炎を予防することも明らかになりました。しかし、潰瘍性大腸炎の活動期にこの善玉菌を服用しても効果は少ないのです。善玉菌には激しく燃えている腸炎の炎症を抑える力はあっても弱いのです。現在、悪玉菌の検索が始まっております。

免疫を介した生体反応

正常では腸粘膜を包んでいる上皮細胞は、細菌からの刺激を適切に処理して大事に至らないように調節していますが、潰瘍性大腸炎では杯細胞消失のように腸粘膜上皮細胞の性質が変化し、刺激を上手く処理できないために炎症が燃え盛るのではないかと考えられるようになりました。この炎症反応にはTリンパ球を介したTh1とTh2反応とがあり、抗原を取り込んだマクロファージはインターフェロン・ガンマー、インターロイキン12、TNFアルファなどのサイトカインを産生してTリンパ球をTh1系リンパ球に分化させ、この反応が過剰になると炎症を起こす様々な物質を産生させて、生体を守るよりも破壊して病気になるります。

一方、これらの反応を抑えるリンパ球の存在が分かって来ました。これらのリンパ球は、CD4・

CD25 陽性リンパ球、Th3 リンパ球、Tr1 リンパ球とも呼ばれ、インターロイキン10やTGFベータなどのサイトカインを放出してTh1やTh2反応を抑えますが、炎症性腸疾患ではこれらの働きが落ちているのではないかと考えられています。白血球除去療法やGM-CSFによる治療は、白血球の産生母地である骨髄を刺激して、炎症を抑える白血球を動員させてくるのではないかと考えてい

る学者もおります。

現在検討されている治療

薬物治療は5-アミノサリチル酸(ペンタサ)、スルファサラジン(サラゾピリン)、それで無効な場合はプレドニゾロンやベータ・メタゾンなどのステロイド薬、さらに日本では保険適応でないアザチオプリンや6-MPなどの免疫抑制薬、白血球除去療法、クローン病では抗TNF α 抗体(レミケ-

ド)が用いられております。現在、欧米では抗体療法の開発が盛んで、白血球が血管内皮細胞に接着するのを抑制する抗接着分子抗体、マクロファージとTリンパ球が反応するところを抑える抗インターロイキン12抗体や抗インターフェロン・ガンマー抗体は有効性が高いという報告があります。その次の時代は炎症に関係する細胞内転写分子を抑制する薬物療法が登場すると思われます。

リレーエッセイ「私とIBD」

横浜市立市民病院 外科
杉田 昭



私が医師になってから26年が経った。大学を卒業して2年後に横浜市立大学第2外科に所属し、炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease: IBD)に出会う機会を得た。この時に第2外科教授であった土屋先生が現在の「厚労省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」の班長として仕事をされ、この分野の専門家である竹村先生、福島先生にお会いしてこの分野の仕事に加えていただくこととした。本邦で多くの潰瘍性大腸炎やクローン病の患者さんに対してよい治療成績をあげているだけでなく、何名かの先生が協力して一生懸命に患者さんの診断治療にあたっていたからである。患者さんの数が多いといっても、当時は潰瘍性大腸炎は100名を越えていたものの、クローン病は40名以下であったと思われる。

新米の医師にとってIBDの患者さんを診療するのはなかなか大変な仕事であったと記憶している(患者さんにとっても大変であったと思われるが……)。なぜなら経過の長い患者さんは多くの経験にもとづく知識を新米医師よりもっているからである。この点は今でも変わっておらず、20年以上を経過した現在でも教科書に書かれていない知識を患者さんの話か

ら得ることができる。最近では時間の関係で患者さんとゆっくり話ができないことがあり、申し訳なく、また残念である。

IBDの治療法には内科治療と外科治療があり、病気の状態によっていずれかを選択する。医師は通常はいずれか一方の専門家であることが多い。私たちの外科では当初から外科医が外科治療だけでなく、内科治療も行っており、これが私たちの診療の大きな特徴である。このようにして長い間患者さんを診させていただくと、IBDの経過、治療法、効果の実際が十分に理解でき仕事量は増えるものの私たちの環境は恵まれていると考えている。できるだけこのような治療方針で患者さんをいろいろな角度から治療できればよいと思っている。また内科治療と外科治療があるために患者さんの治療法について内科の先生方とよく話をする機会がある。IBDの治療にあたってこれを専門にする他施設の外科医の先生方との情報交換は勿論、内科の先生方との意見交換も大切である。これらを通して多くの先生方ともお知り合いになれたことも私の財産である。

IBD患者さんの特徴は年齢が若く、治療の目的は「QOL(Quality

of life: 生活の質)の改善と社会復帰」である点が本症の特徴である。この目的のために診療にあたる医師は正確な診断とそれにもとづく確かな治療法を提供する必要がある。IBDに対する外科治療の位置づけを考えると、潰瘍性大腸炎では原則として回腸囊肛門(管)吻合術を行い、クローン病では小範囲切除、狭窄形成術、シートン法などの治療法が確立されていることから、内科治療の効果のない患者さんには積極的に外科治療を受けていただくのがよいと考えている。

私たちの役割は患者さんの社会復帰の手助けをすることだと考えている。IBDの患者さんには大変なことが多くあると思うが、是非、強い意志を持って社会復帰の努力をしていただきたいと考えている。実際に私の拝見している患者さんたちはそれを実際に行っており、その努力に頭がさがる思いをすることが多い。少しキザではあるが、患者さんが元気で生活してくれているのを見ることに私にとって一番のエネルギー源となっている。これからもできる限り、IBD患者さんの治療の手助けができればよいと思っている。

潰瘍性大腸炎の食事

社会保険中央総合病院 管理栄養士
斎藤恵子



潰瘍性大腸炎（以下、UC）の食事療法についてはガイドラインがなく、厳しい制限や逆に全く制限のない場合があり、患者さんの混乱、不安やストレスの原因となっています。

炭水化物について

炭水化物は効率のよいエネルギー源で、ご飯、粥、餅、パスタ、パン、うどん等がありますが、なかでもご飯、粥、餅等のつぶ（難消化性でんぷん）が残っているものがお勧めです。難消化性でんぷんは、便性、腸内細菌叢の改善作用を有しています。緩解期では、もっと難消化性でんぷんの多い穀類、例えば玄米、発芽玄米、粟、ひえ、麦、胚芽米、ライ麦パンや、シリアルなどを摂って下さい。

タンパク質について

タンパク質は、身体を構成する大切な栄養素です。腸管粘膜の治療にも必須で、高タンパク質食が勧められてきましたが、日本の食事はすでに十分な高タンパク質食であり、これ以上あえてタンパク質を摂取する必要はありません。またタンパク質には必ず不分離脂肪が含まれており、調理に油を使わなくても、タンパク質に含まれる脂肪を合計すると結構な量になり、タンパク質の摂り過ぎは脂肪の過剰摂取となります。1食につきタンパク質の食材を一品（約60～80g）か二品に決めることが低脂肪食にもつながるポイントです。またUCではタンパク質に対する抗原性は認められていませんが、脂肪の関係から動物性のものより植物性・魚介類のほうがよいでしょう。

脂肪について

脂肪の多量の摂取は腸管運動を

刺激するので控えましょう。以前は、動物性は悪いが植物性はよいとされていました。しかし植物性でもリノール酸系（コーン油やべに花油、ぶどう種子油など）はIBDの炎症を増強、アレルギー疾患を惹起するなどの作用が解明され、最近では控えるべきとされています。 α -リノレン酸系のしそ油、えごま油、魚油（EPA、DHA）は、炎症抑制作用が期待され、摂取を勧めています。オレイン酸系（オリーブ油、キャノーラ油）は炎症の増強や抑制に関与せず、酸化しにくいので加熱調理に適しています。動物の脂は控え、魚介類を中心に、調理にはオレイン酸系、 α -リノレン酸系と、油を使い分けて下さい。

食物繊維について

以前は控えるべき食品の代表の食物繊維でしたが、発芽大麦[GBF®]がUC用の個別評価型病者用食品として許可されたことで食物繊維の概念が大きく変わりました。[GBF®]は発芽した大麦の皮（穀皮）で、便中の水分を吸収し下痢を軽減し、腸内細菌の餌になり、腸内細菌が産生した酪産などの短鎖脂肪酸が大腸粘膜を正常に近づけることが認められました。当院でも6～7割の患者さんで便の改善、便回数の減少、大腸内視鏡のダメージスコアの改善がみられました。今まで制限していた食物繊維で治療！これは驚くべき事でした。[GBF®]に限らず玄米やシリアルでもある程度の効果が期待できると考えています。

不溶性食物繊維（きのこ類、ごぼう、海草、こんにゃくなど）は便量を増やす働きがあります。消化液やホルモンを刺激し、腸管運動を活発にするので、活動期では

控えましょう。また腸管が狭くなっている場合には詰まる原因にもなるので、小さくきざんだり柔らかく煮たりして下さい。

水溶性食物繊維にはご飯などに含まれる難消化性でんぷん、りんご、バナナなどに含まれるペクチン、昆布のぬめりの部分の成分であるアルギン酸ナトリウムなどがあります。腸管の刺激が比較的小さいので体調の悪いときでも摂取可能で、便中の水分コントロールをします。

緩解期では食物繊維の制限は必要なく、むしろ腸内細菌叢を正常な状態に保つためにも摂取するほうがよいでしょう。

乳製品について

UCでは乳糖不耐症が多く、分解されない乳糖が大腸粘膜の悪化や血便を誘発すると言われていました。しかし乳酸菌やビフィズス菌を含んだ発酵食品や発酵乳の摂取は悪玉菌の増殖を抑え、下痢や便秘の予防、ビタミンB群の合成、免疫の活性効果などのほか、緩解維持効果などについても報告され、IBDの患者さんにも有益な働きをすることが注目されています。乳酸菌やビフィズス菌の摂取でガスの臭い、便臭の改善、ガス量の減少に伴う腹部膨満感の改善、便の回数、性状の改善などが実感してもらえるでしょう。

以上のように、これまでの食事療法は「制限」が主でしたが、現在では食事療法からも積極的に良くしていこうという考え方に変わってきています。食事療法を「何も食べられない！」と悲観的に考えず、よいとされる食品を摂って緩解維持していくよう、前向きに考え取り組んで下さい。

会員募集のご案内

CCFJでは、次年度（2005年4月～2006年3月）からの会員を募集します。会員の種別については、右記のとおりとなっておりますので、入会を希望される方やご興味のある方は、事務局にお電話・FAXあるいはメールにてお問合せください。後日、入会に関する案内を送付させていただきます。

尚、会員の皆様には、種類に関わらずIBDニュース及びイベントのお知らせ等をお送りします。

<問合せ先>

NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会 (CCFJ) 事務局
〒169-0073 東京都新宿区百人町3-22-1 社会保険中央総合病院内
TEL:03-3364-0514 FAX:03-3364-0515
Mail : info@mail.ccfj.jp

正会員：この法人の目的に賛同して入会し、この法人の運営を推進する個人及び団体。総会の議決権は有する。(但し、各正会員の表決権は、個人、団体問わず会費の多寡に関わらず同じとなっています)

年会費 個人 1口 1,000円 (1口以上)
団体 1口 10,000円 (1口以上)

賛助会員：この法人の事業を賛助するために入会した個人及び団体。総会の議決は有しない。

年会費 1口 10,000円 (1口以上)

※正会員及び賛助会員とも入会金はありません。

CCFJ BOOK シリーズ1

管理栄養士のための クローン病栄養指導サポートブック

レシピ
110品目

つくって簡単、えらんで簡単、クローン病レシピ集&食品選択基準

管理栄養士のための クローン病栄養指導サポートブック

価格1,400円 (送料・税込み)
A5版横176ページ (カラー16ページ)
※一般の方でも購入いただけます。
郵便振込にてお申し込みください。

口座名：NPO法人CCFJ
口座番号：00130-4-500584
お振込額：1,400円

*送料込・ただし郵便振込み手数料はご負担ください。
*振込人欄に郵便番号・住所・氏名・電話番号をはっきりとご記入ください。
*通信欄に、本の題名・何冊希望とご記入ください。
*お振込みが確認でき次第、メール便、または宅急便でお届けいたします。

その他の書籍、『安心レシピでいただきます!』『潰瘍性大腸炎、クローン病に克つ!』『潰瘍性大腸炎』『クローン病』IBDニュースVol.1～Vol.17)のお取り扱いもいたしております。詳しくはホームページ、または事務局までお尋ねください。お問い合わせ専用メール：iwahashi@mail.ccfj.jp

ご挨拶

日本炎症性腸疾患協会 (CCFJ、Crohn's & Colitis Foundation of Japan) はNPOとして正式に認可され、昨年6月19日、津田ホールで発会式を迎えることが出来ました。NPOとしての組織化に向けて、数年間にわたり沢山の皆様のご指導、ご協力くださり、心から感謝申し上げます。高添、福田、屋代先生方が以前より、IBDニュースをボランティアで作成、メーカーのご協力で配布していましたが、より公共性の高いものを造る必要性を感じ、2000年5月に高添先生達とともに米国、NewYork市のCCFA(Crohn's & Colitis Foundation of America)の事務局を訪ねました。その組織、事業、経営、運営などを見て、私共も日本で将来、患者さん方に役立つ同等のものを作り上げなければならないと決意し、すこしずつ準備し4年後の昨年、やっと立ち上げる事が出来ました。この間、NPOの勉強会、定款づくり、事業内容の検討などの過程において多数の方々のご協力がありましことを忘れてはなりません。

CCFAは1967年に炎症性腸疾患の治癒を目指して設立され、研究費を援助したり、雑誌IBDを刊行したり、1996年からはウェブサイトも立ち上げ、年間数十億円の規模で幅広く活動しています。日本は約40年遅れの発足ですが、これから方向性を確立し、皆様がCCFJの育ての親になってくださるようお願い致します。

日本炎症性腸疾患協会 理事長 福島恒男