

IBDニュース vol.28

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

炎症性腸疾患治療指針の変遷 ～治療指針はどのようにしてできてきたか～

弘前大学医学部第一内科 教授 棟方 昭博



炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease、以下IBD)とは、潰瘍性大腸炎とクローン病の総称であり、両疾患とも未だ病因が不明な疾患です。治療指針案を作成している厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」では、原因究明、予後の改善と生活の質(Quality of life)を高めることを目的として、治療法の進歩と共に治療指針の小改訂を繰り返しています。潰瘍性大腸炎とクローン病の具体的な治療指針の変遷と改訂点について簡単に説明します。

【潰瘍性大腸炎】

潰瘍性大腸炎の治療指針案は、厚生省特定疾患「難治性炎症性腸管障害調査研究班」で作られました。この研究班では、潰瘍性大腸炎とクローン病の原因の究明や治療方法の確立、患者さんの予後やQuality of lifeの改善などを目指して研究を行っています。一番初めは、昭和48年に「潰瘍性大腸炎調査研究班(土屋班)」としてスタートしました。以後、名前を変えながらクローン病と一緒に研究班となったり別々の研究班となったりしながら、昭和61年からは厚生省特定疾患「難治性炎症性腸管障害調査研究班」となりました。また、平成11年度からは、厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」に移行しました。昭和50年度(潰瘍性大腸炎・クローン病調査研究班(土屋班))に初めて潰瘍性大腸炎の治療指針が作成されました。その後、昭和60年度(消化吸収障害調査研究班(白鳥班))、平成6年度(難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班))に改訂され、平成10年度(下山班)には軽症*1・中等症*2の治療を一部改訂、さらに平成13年度(下山班)には重症*3・難治症*4例への治療が期待される血球成分除

去療法*5とシクロスポリン持続静注療法*6が治療指針に加われました。しかし、現行の薬物治療に対しても抵抗性を示すいわゆる難治例が多く存在するのが現状であり、治療指針を新たに再検討する必要性が生じ、平成15年度(日比班)潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案の作成をおこないました。平成15年度の治療指針の大きな改訂点として、①潰瘍性大腸炎の難治例の治療指針の追加、②経口ペンタサ錠の高用量*7へ変更、③最近開発されたプレドネマ注腸、ペンタサ注腸剤といったステロイド注腸剤*8の治療指針への組み込みがおこなわれました。さらに平成16年度には、近年の免疫抑制剤の普及による緩解維持療法の進歩が欧米で多数報告されていることからわが国における難治例の緩解維持における治療指針が必要となり新たに改訂されました。これにより潰瘍性大腸炎の患者さん(特に難治例)の長期にわたる緩解維持が期待され、Quality of lifeを向上させることが可能になると考えられます。現在の日比班では治療の進歩に伴い、年度毎ごとに治療指針の改訂を行うことにしています。潰瘍性大腸炎の治療指針案は「治療原則」と「薬物療法」からなります。薬物療法ではチャート図のように、重症度に応じて薬物の種類とその使用法を選択しますが、緩解導入後も再燃を予防するため薬物療法を継続することが重要です。重症例やある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、入院の上、脱水、電解質異常、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策を行います。激症*9型は内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術をするかどうかを決定します。潰瘍性大腸炎は根治療法がまだ見つからない病気です。しかし、現在では治療法の研究が進み、外科的治療も含め治療法の選択の幅が広がり、病勢をコントロールし、Quality of lifeの高い生活

を送ることが多くの患者さんで可能となりました。

【クローン病】

クローン病の治療指針案は1986年に厚生省特定疾患「難治性炎症性腸管障害調査研究班」(白鳥班)で初めて作成されて以来、大きな改定がなされずに使用されてきました。また、1993年にクローン病の栄養療法治療指針案が研究班会議で討議されましたが、十分なコンセンサスが得られませんでした。クローン病の治療指針案は、クローン病患者さんに正しい治療を行なうため、患者さん自身がこの病気の治療に関する十分に理解を深めていただくため、病勢をコントロールし患者さんのQuality of lifeを向上するためを目的として作成されました。現在の医学では、クローン病を完治させる治療法はありません。そのため、薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、病変の炎症の再燃・再発を予防することが重要な治療目標となり、患者さんがより充実した生活をしていくための治療法を考えたものです。1997年(下山班)には長い間改訂されなかったクローン病の治療指針改訂案が作成されました。従来の治療指針案では薬物療法と栄養療法が独立しており、小腸や大腸といった主病変の部位により治療法が選択されていました。下山班の治療指針改訂案では薬物療法と栄養療法を分けずに臨床経過の中で治療法を選択できるようになりました。また、欧米でクローン病の治療薬として用いられているアミノサリチル酸製剤*10が、わが国の臨床の現場でも使用可能となったことから治療指針案に盛り込まれました。治療指針案は、①初診・診断時および急性増悪期の治療、②緩解維持療法および術後再燃防止・再発予防、③再燃・再発に対する治療の臨床経過の段階ごとに治療方法を示しています。具体的

I B D N E W S

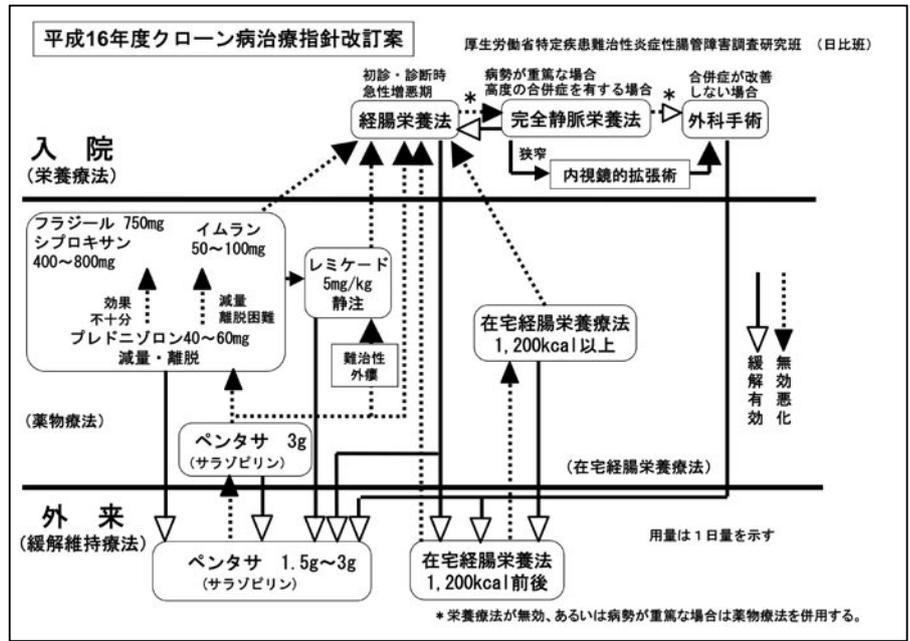
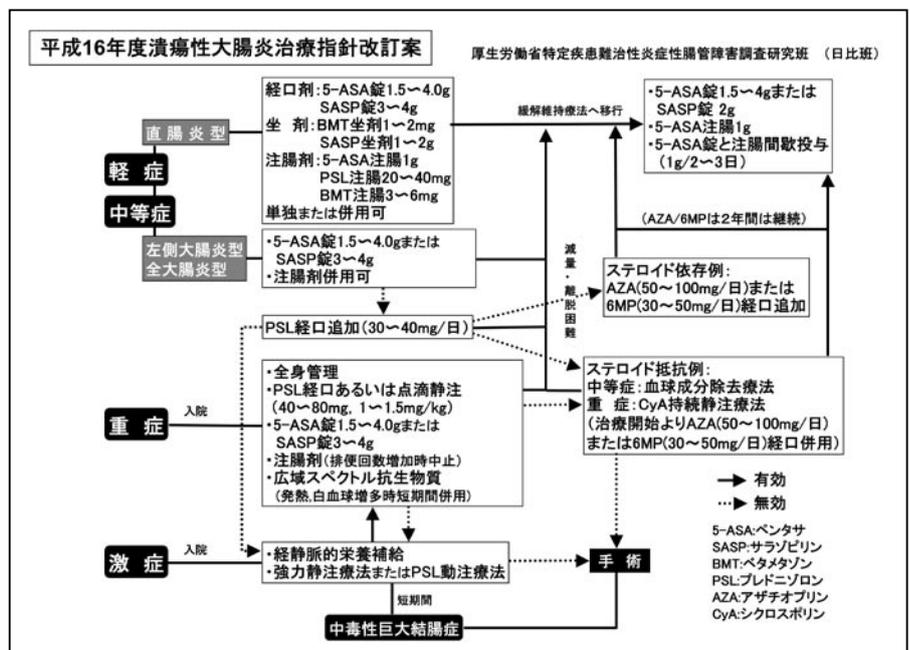
には、①初診時、急性増悪時には入院の上、栄養療法を施行する。②経腸栄養を主体とし、重篤な病態では完全静脈栄養療法から開始する。③炎症の程度によっては薬物療法から開始してよい。④緩解に至ったら緩解維持療法として在宅経腸栄養療法*11、アミノサリチル酸製剤あるいは両者を継続する。⑤ステロイドの減量離脱困難な時には、免疫抑制剤*12を併用する。⑥再燃とともに再入院して栄養療法を施行することが確実な治療法である、といった点が新たに治療指針に加わりました。また、肛門部病変に対する治療も追加されています。近年、分子標的治療薬といわれる抗腫瘍壊死因子*13（抗TNF- α 抗体）がクローン病の治療薬として注目され、平成14年度（日比班）より新たな治療指針の改訂の必要性が論じられました。また、班会議では治療の進捗に応じて年度ごとに治療指針が改訂されることになりました。平成15年度の治療指針改訂案には、これまで経腸栄養療法にステロイド、あるいはステロイドと免疫抑制剤の併用による治療、または完全静脈栄養療法*14に効果のない患者さんに抗TNF- α 抗体の投与の必要性が盛り込まれました。平成16年度には抗TNF- α 抗体の反復投与により緩解維持、栄養療法の軽減、ステロイドの減量が可能であると考えられ、抗TNF- α 抗体の反復投与が治療指針改訂案に盛り込まれました。当科でも抗TNF- α 抗体の反復投与により、これまで頻回の入院、手術療法を繰り返していた患者さんが良好なQuality of lifeを得て、満足されている患者さんもいます。また、かねてから班会議（日比班）で必要性が論じられてきた小児のクローン病の治療指針案が平成16年度に作成され、成人とは異なった二次性徴を含めた正常な成長と発達を考慮した治療方針が展開されております。

[解説]

- *1 排便回数が4回以下。血便はあるかないか。37.5℃以上の発熱、頻脈、Hb10g/dl以下の貧血。赤沈値30mm/h以上。
- *2 重症と軽症の間。
- *3 排便回数が6回以上。明らかな血便。37.5℃以上の発熱、90回/分以上の頻脈、Hb10g/dl以下の貧血。赤沈値30mm/h以上。
- *4 厳密なステロイド（商品名：プレドニソロンなど）療法下にありながら、ステロイド抵抗例とステロイド依存例を難治性潰瘍性大腸炎であると定義された。

ステロイド抵抗例：ステロイド体重あたり1~1.5mgの1~2週間投与で効果がない。
 ステロイド依存例：ステロイドの減量に伴って増悪または再燃が起り、離脱が困難な場合。
 *5 大腸の粘膜内で血球成分が異常活性化することによって、炎症がおきていると考えられている。これらの活性化した血球成分を血液中から取り除く療法。LCAP（白血球除去療法）とGCAP（顆粒球除去療法）がある。
 *6 ステロイドが効かない重症例に施行する免疫抑制剤の点滴静注療法。商品名：サンディミュン。
 *7 経口ペンタサの保険適用は1日2.25g（9錠）までだが、高用量投与により高い効果が期待できることから、1日4g（16錠）まで投与することが認められた。
 *8 肛門付近の腸管病変に対してステロイド溶解液を直接注入する療法。

- *9 15回以上の排便回数。38℃以上の発熱。10000/mm以上の白血球増加。強い腹痛が認められる重症型。
- *10 商品名：ペンタサ・サラゾピリンなど。
- *11 在宅でチューブなどを用いて、栄養剤を摂取する療法。
- *12 商品名：イムランなど。
- *13 商品名：レミケード。
- *14 太い静脈にカテーテルを挿入し、高濃度、高カロリー（糖分、アミノ酸、電解質）の点滴で1日に必要な栄養を補給する。



リレーエッセイ「私とIBD」

兵庫医科大学第2外科
池内 浩基



はじめに

福岡大学筑紫病院の二見助教授からバトンを受け取りました。まだまだ臨床経験は二見先生には及びませんが、私とIBDとの出会い、そして今までを簡単に述べたいと思います。現在でも、内科、外科ともにIBDを専門にしている病院は少ないと思います。私たちの兵庫医科大学病院では、内科にはクローン病の栄養療法、潰瘍性大腸炎の血球成分除去療法の開発に努力された、故下山孝教授が、外科にはJ型回腸囊肛門吻合術を考案した宇都宮讓二教授が居られたことが、今日の基礎になっています。

自己紹介

私は昭和62年3月に兵庫医科大学を卒業し、宇都宮讓二教授の第二外科に入局しました。2年間の研修医、約2年半の関連病院での勤務の後、平成4年6月から兵庫医大の第二外科に勤務しています。当時、潰瘍性大腸炎（以下UC）の手術数は少しずつ増加していましたが、クローン病（以下CD）の手術数は年間5から10例程度と、一般病院よりもやや多い程度でした。私も当時は直腸癌の臨床研究をしており、IBDはまったく素人でした。

私とクローン病

平成8年頃であったと思います。私の前にCDを診ていた先輩の先生が、関連病院に転勤となり、私にその後をするようにとの命令が下りました。当時、癌治療グループに比べると症例数も少なかったのですが、その後消化器内科の先生方のご協力もあり、症例数は順調にのび、平成17年10月現在のCD手術症例数は445例、延べ手術回数は623回になっています。CDは手術のみで、すべての病変を切除してしまうことは困難であるため、原則的には内科疾患であると言われています。しかし、病気の進行とともに、腸管の連続性が障害され、手術となる患者さんが

少なからず存在するのが現状です。また、進行が早く、多数回の手術の結果として短腸症候群を生じる患者さんがおられ、このような患者さんを少なくすることが、我々医療従事者に課せられた今後の課題です。再手術率を低下させる試みとして、当院では原則的に、術後には栄養療法と食事指導を行っていますが、この治療法には賛否両論が存在するのが現状です。ただ、我々の臨床データを示しますと、病気の勢いが強いと言われている穿孔型のCDで栄養療法を行わなければ、累積5年の再手術率は41%と高率であり、栄養療法を行っていた患者さんの再手術率（13%）よりも有意に不良であるため、少なくとも穿孔型のDC患者さんには十分に指導した方が、良好な予後が得られるのではないかと考えています。

私と潰瘍性大腸炎

下部消化管グループのグループ長であった楠正人助教授が三重大学第二外科の教授として栄転され、また、UCを中心に担当されていた荘司講師が、お父様の他界による家業継承のため退職されました。そのため、平成13年よりUCも私が担当するようになりました。

潰瘍性大腸炎の術式の変遷

UCに対する術式としては、粘膜切除を行いJ-pouchと肛門とを吻合する回腸囊肛門吻合術（以下IAA）と粘膜切除を行わずに、肛門管とJ-pouchとを吻合する回腸囊肛門管吻合術（以下IACA）があります。当教室では宇都宮教授が着任以来、IAAを第一選択術式として行って来ました。IACAが1期的に行うことができる術式として発展してきたのに対して、IAAは粘膜切除に伴う、内肛門括約筋の機能低下により、1期的手術は長い間困難であろうと言われていました。しかし平成9年に当時の楠正人助教授が粘膜切除法を従来法から、超音波メスを用いた方法に変更し、括約筋機能の低下を最小限に抑えることができるようになりました。

そのため症例を選んで、平成11年よりIAAにおいても1期的な手術を開始しました。当科におけるUC手術症例数は2005年10月現在780例ですが、そのうち203例が1期的IAA症例です。ただ、すべての症例に1期的な手術を行うことができるわけではなく、患者さんの安全を第一にすることが最も優先させるべきであろうと考えています。そのため、術前条件、術中条件を満たさない患者さんに対しては当然、空置的回腸人工肛門を造設しています。術式の変遷を図1に示しました。さらに近年、高齢者の手術症例が増加してきており、術後のQOLを考慮し術式を選択することも重要だと考えています。IAA、IACAが適応となる患者さんが多いものの、大腸を全摘して回腸人工肛門にした方がQOLの向上を望める患者さんもおられるのも事実です。

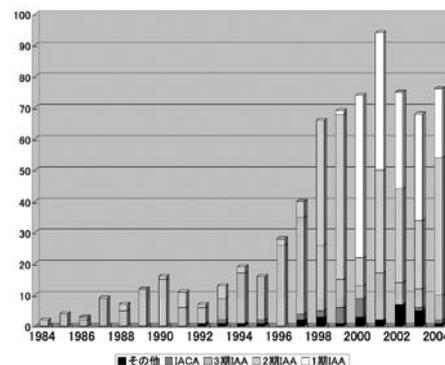


図1 潰瘍性大腸炎の術式の変遷

おわりに

内科と外科の協力がなければ、UCもCDも治療成績の向上は望めません。内科的治療の限界を正確に把握し、手術を行うことによって手術成績も向上するものと思います。

前回、今回と外科が続きましたので、次回は滋賀医科大学消化器内科の佐々木雅也先生にお願いしました。佐々木先生は、馬場前教授、藤山教授のもと、IBDの内科的治療の最前線で活躍されている先生です。貴重なお話が聞けるものと期待しております。

潰瘍性大腸炎で大腸全摘手術を受けることになりました。 手術後の日常生活について教えてください。

A：潰瘍性大腸炎に対する手術方法のうち、現在、最も多く行われている大腸全摘、回腸囊肛門吻合術、あるいは肛門管吻合術の手術後についてご説明します。

両者とも大腸をすべて切除し、小腸で袋を作り、前者ではこの袋を肛門に、後者では2cmほど残した直腸につながります。どちらも自然肛門を残し、一時的に人工肛門を作る場合があっても、最終的には手術前と同じように、肛門から排便があります。

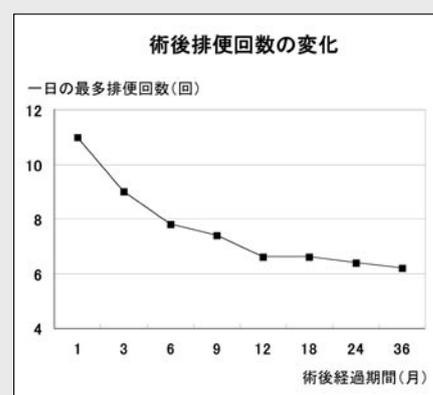
元々、小腸では栄養を吸収し、大腸では腸管内容から水分を吸収して便を形作り、これを肛門まで輸送しています。手術によって大腸がなくなると水分の吸収が減るため、便の水分が多くなり、排便回数も増えます。手術後早期には、排便は一日10回以上で、就寝中に3～4回排便がある場合もあります。また、便の漏れ、肛門近くの痛み、周りの皮膚のただれが生じる患者さんもいます。しかし、これらは時間の経過とともに改善してゆきます。たとえば、最も多い回数

を一日の排便回数としてその推移をみると、回数は次第に減り、1年後には平均6～7回となります(図1)。同様に便の漏れも少なくなり、漏れのある患者さんも減ってゆきます。手術後は、ペンタサ、サラゾピリン、ステロイドホルモン、免疫抑制剤などの治療薬は原則的に中止します。

厚生労働省の難治性腸管障害に関する調査研究班の報告書によると、手術後5年以上経過した患者さんの排便回数は平均で一日5～6回程度、夜間排便がある方は全体の14～19%です。下痢止めが必要な方は半分以下で、少しでも便が漏れる方の率は肛門吻合術で9.7%、肛門管吻合術で2.4%とされています。

排便回数が多くても、就労、就学中などには我慢でき、多くの方は腹痛があってもトイレに駆け込むようなことはありません。

これらの変化から社会復帰も可能になり、前出の報告でも、手術後、日常生活、仕事、食事の制限がない患者さ



んがそれぞれ94%以上、旅行が可能の方が97%以上です。研究班のもうひとつの報告では、様々な指標からみた生活の質は、一般の健常な方と比べて手術前には著しく低く、手術後3ヶ月で徐々に改善し、6ヶ月後には健常な方とほとんど同じになるとされています。

このように、潰瘍性大腸炎の手術後は排便回数がやや多く、漏れが残る場合があっても、多くの患者さんで、食事、仕事を含めた日常生活の制限がなくなり、生活の質の向上が期待できます。

(藪医竹庵)

潰瘍性大腸炎の手術後も、手術前のように食事制限は必要ですか？

A：手術直後は前述のように、排便回数が多く、また人によっては便の漏れなどの症状があるので、症状が落ち着くまでは、脂肪を控えたり、アルコール、唐辛子などの刺激物や、牛乳などの手術前に下痢を引き起こしたようなものは控えてください。症状を見ながら、徐々に食事制限を緩めていってください。最終的には通常のバランスの摂れた食事に戻していきましょう。(2猫のママ)

手術後、下痢の回数が減りませんか。何かよい対策はありますか？

A：便を固めるには米飯やイモ類、バナナやりんごなどの水溶性食物繊維を多く含む食品の摂取がおすすめです。それでも排便回数が多いときには、食物繊維のサプリメントを使用していただくことがあります。人によっては腹部膨満感や、重たい感じがする場合があり、それを不快と感じられる方は、量の調整や中止をする必要があります。(2猫のママ)

みなさまからのご質問お待ちしております。

住宅ローンに関するアンケート・および商品開発終了のお知らせ

前号でもお知らせいたしましたとおり、炎症性腸疾患専門住宅ローンの開発を模索し、住宅ローンに関するアンケートを実施してまいりました。数名の方にご協力をいただきましたが、現時点において、IBD専門住宅ローンは必要性の高いものではないと判断いたしました。そこで、一旦、アンケートおよび商品開発を終了させていただきます。今後も、住宅ローンに関するご相談がございましたら、できる限りの対応をさせていただきますので、事務局までご連絡ください。アンケートにご協力いただきました皆様、ありがとうございました。

CCFJでは会員を募集しております。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。会員の皆様には、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

—編集後記—

一時期休刊状態にあったIBDニュースも、NPO法人化を契機に何とか目標の年4回発刊することができました。「信頼性の高い医療情報の配信」を「わかりやすく平易な言葉」で伝えることを心がけておりますが、読者の皆さまのご期待に答えているのか、いつも自問自答しております。来年も、CCFJをよろしく願います。(事務局太郎)