

IBDニュース vol.34

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

クローン病治療において抗TNF α 抗体がもたらすもの

旭川医科大学病院消化器内科 蘆田知史



はじめに

クローン病に対する抗TNF α 抗体 (Infliximab, レミケード) の治療成績がはじめて報告されたのは1999年のことであった。以来、米国においては、臨床試験 (ACCENT I,II,III) の成績が相次いで報告され、クローン病に対する強い緩解導入力をもった治療として炎症性腸疾患の臨床分野に大きな地位を確立した。本邦でも臨床試験の後、2002年より市販され、我々の現場に登場したのである。日本の医学界では他にも多くの例があるが、欧米で確立した新しい治療は、情報をはるか先に広まり、健康保険の適応を今か今かと待ち続けることがある。このレミケードもそのような薬剤だった。我々の病院でも、栄養療法を真面目に続けながら、クローン病の病勢の

悪化のために繰り返し入院したり、強い症状のために社会復帰できない患者さんが何人もいらっしゃった。この薬剤が、このような従来の治療でうまくいかない患者さんの経過を変えることができるか、それは我々にとってとても大きな期待だった。

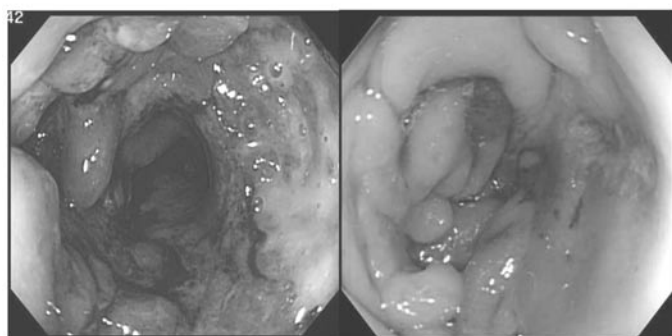
以来、早いもので5年が経過した。本稿では我々の病院でレミケード治療を行った患者さんの経過について、要点をまとめ、この薬剤がクローン病の治療をどのように変えたか、現在の問題点は何か、私見を述べてみたい。

緩解導入治療の成績

レミケードの治療成績は、CDAI (Crohn's disease activity index) という症状や体重、ヘマトクリット値を数値化したスコア値で表現されるのが一般的で、欧

米の臨床成績もこの指標を用いて報告されている。このスコア値が150点以下になると緩解状態と表現される。概ね1日の下痢の回数が2-3回、貧血や著しい低体重がなく、痔瘻などの合併症があまりない状況と考えて良い。従来の治療でうまくいかず、2002-2004年の間に我々の病院で入院治療を行った患者さん32例にレミケードを投与した結果、投与前平均215点であったCDAIは、投与後8週目で25例 (78%) で150点以下となった。8割の患者さんで緩解導入できた。この結果は、欧米の報告よりもむしろ良かった。内視鏡所見も90%以上の患者さんで改善した。しかし、狭窄が既に強く、手術の適応とされた患者さんの病変は、この薬剤でも改善が乏しかった。これまでクローン病の治療法で、このような成績

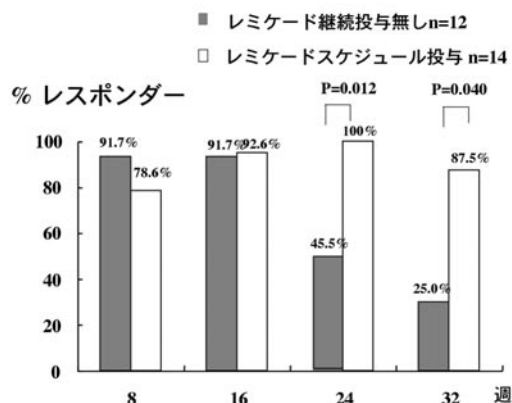
レミケード投与による大腸内視鏡所見の改善



投与前

投与後4週

レミケード投与後の長期経過



を示す薬剤はなかった。同じように緩解導入しようとするれば、4～8週間も絶食しIVHのまま入院しているしかなかったが、この薬剤を用いれば、絶食せず外来でも緩解導入治療ができる可能性があるということがわかった。

緩解維持効果について

欧米ではレミケードで緩解導入したあと、8週間毎にレミケードを定期的に投与(スケジュール投与)すると長期間緩解維持ができると報告されている。本邦では、症状が落ち着いている患者に対する緩解維持投与は健康保険の適応にない。しかし、投与後に症状が再燃すれば、再投与が可能である。我々の病院で、レミケードを用いて緩解導入を行い、その後、痔瘻などの再燃の徴候がみられたためにほぼ8週毎にレミケードの投与を行った患者さんと、緩解導入投与を行っただけで経過観察した患者さんの経過を比べた。その結果、最初のCDAIから70点あるいは25%以上の低下を示す患者さん(レスポonder)の割合は、投与後16週まではどちらの患者さんでも同じ割合となったが、24週目、すなわち投与後半年が経過す

ると、レミケードの継続投与を行わない患者さんでは、症状が再燃しCDAIが増加する患者さんの割合が増えた。この結果はやはりこれまでの欧米での臨床試験の成績と同様で、半年以上も良い状態を保つためには、スケジュール投与方法が重要であることが我々の解析でも明らかになった。現在緩解維持投与の効果については治験が終了し、健康保険の適応について申請中となっている。

レミケード投与がクローン病治療を変えたか?

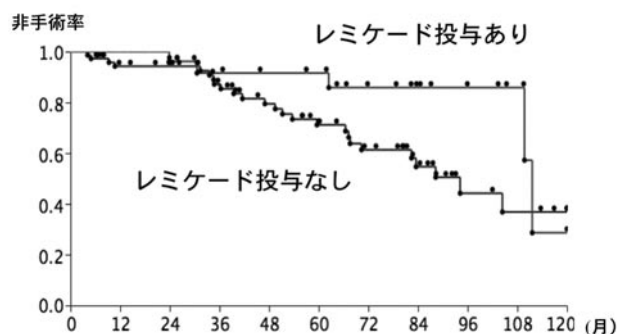
クローン病治療の現場において我々が最も心を痛めるのは、せっかく良くなった状態が再燃し、再び入院治療をしなければならない状況になり、学校や仕事を休まなければならないことだ。また、手術により病変を切除したのに、何年かたつとまた同じような病変が腸管に出現し、再手術を余儀なくされる点である。これらの点が改善されなければ、クローン病治療が進歩したとはいえないと思われる。我々の病院で入院しレミケード治療をおこなった患者さんの、退院後1年の再入院率は30%である。この割合は、以前まとめ

た我々の病院で退院後に在宅経腸栄養療法を行った患者さんの再入院率と大きな差がない結果であった。しかし、患者さんの2年以内の再入院のリスクを多変量解析という統計的手法で検討すると、再入院リスクの低い患者さんは、レミケードのスケジュール投与を行っている患者さんであることがわかった。一方、再入院のリスクの高い患者さんは、手術により残存小腸長が2m以下となった患者さんだった。これらの結果は、レミケードの継続投与の緩解維持効果が大きいこと、手術を繰り返している患者さんでは、レミケードの投与に加え、在宅経腸栄養法などの治療を組み合わせることで良い状態を保つ工夫が必要であることを示している。手術再発率の減少がみられるかどうかは、まだ長期の成績の解析が必要であるが、我々の現時点の解析では、手術後レミケードを投与した患者さんでは再手術率が低く、有望な結果が得られている。術後治療としてのレミケード投与の時期などについては今後臨床試験が必要と思われる。

今後の問題点について

我々が感じている最も大きな問題は、レミケード投与中に効果がなくなったり、強いアレルギー反応を起こす患者さんが少数ではあるが出現していることである。これらの対策としては、種類の異なる抗TNF α 製剤が使用できるようになることが最も重要で、現在2つの製剤が臨床試験中となっている。これらの薬剤が1日も早く市販されることを期待する。

レミケード投与症例の術後再発抑制効果





経腸栄養剤 (1) 「成分栄養剤」

国立国際医療センター消化器科 正田良介

—はじめに—

成分栄養剤は元々宇宙食として開発されたと言われており、我々が知りうる必要な栄養素を組み合わせられてつくられている。そのために、食事を楽しむといったことを目的とせず、成分が一定で管理しやすく、「かさ」が少なく、摂取により栄養状態を一定期間保つ事が可能で、排泄物が少なくなるなど目的に合致したものであったと思われる。また、自然物質に含有される未知の物質を地球外へ持ち出さない意味もあったのかもしれない。それでも、点滴で行う経静脈栄養に比較すれば、腸管を使用し（経腸栄養）、少量ながら自然の食事成分を含有する点はより生理的であるといえる。他方、自然の食事に比較すれば当然としても、自然の材料からつくられている半消化態や消化態栄養剤に比較して非生理的つまり不自然な食事である。しかし、この成分が確認されたもの（のみ）からつくられていることが、クローン病の治療効果に関係している可能性が指摘されている。残念ながら、潰瘍性大腸炎に対する治療効果はない。

—成分栄養剤とは—

特殊な疾病の治療のための特定の栄養素のみを含有する場合を除いて、経腸栄養剤は生体に必要な3大栄養素であるタンパク質・炭水化物・脂肪をどのような形態で含有しているかにより、成分栄養剤・消化態栄養剤・半消化態栄養剤に分類される。主に含有するタンパク質（窒素源）の状態によりこれらは分類されるが、成分栄養剤はタンパク質を構成する最小単位である（合成）アミノ酸を窒素源とし、炭水化物はデキストリンで供給されている。国内で市販されている成分栄養剤は脂肪として自然物質である大豆油を含有しているが、その含有量が極端に少ないことが特徴である。脂肪はエネルギー的には効率の良い栄養素であるが、必須脂肪酸（生体内で合成できない脂肪の構成成分）を必要最低限摂取すれば生体の維持は可能である。長期間にわたり成分栄養剤のみを摂取すると、この必須脂肪酸の供給のために経静脈的な脂肪乳剤が必要になる。また、超微量元素といわれるセレンウムなどの欠乏（ほんの少しの経口食や時には水道水にも通常の必要量が含有されているとも報告されている）が発生する点も注意が必要である。

—クローン病に対する治療効果について—

緩解導入療法：活動期クローン病を落ちつかせる効果に関しては、1970年代から成分栄養剤の有効性は知られており、1980 - 90年代には科学的にそれを証明する報告が数多くなされている。当時の緩解導入療法の主体であったステロイド治療と比較するとその抗炎症効果は同等か低いものの、高率（～80%）に合併する栄養不良状態に対してより有利に作用するものと考えられていた（ステロイド治療するとエネルギー消費が亢進して栄養状態は悪化させる）。

緩解維持療法：炎症が落ちついた状態を保つ効果に関しては、日本での全国調査で一日1000kcal以上のエネルギーを成分栄養剤で摂取することで、小腸に病変を持つクローン病患者さんの緩解率を有意に高くすることが示されている。最近では、科学的にきちんと計画された臨床研究でもその緩解維持効果が示されている。

—クローン病に対する治療効果の理由—

当初治療効果の理由として考えられていた腸管安静（腸管の中に物質を入れないことでその運動などを抑える）は、経静脈栄養療法と成分栄養療法との差がないことから余り重要ではないと考えられるようになった。抗原性があるタンパク質を含有しないこと、炎症を引き起こす作用がある生体内活性物質（エイコサノイド）の原料である脂肪（n-6系または ω 6多価不飽和脂肪酸と言われている）の含有量が少ないことや脂肪の含有量自体少ないことが、有効性と関連しているのではないかと推測されている。この点に関しては、後半（次回）でさらに触れることとする。

—まとめ—

成分栄養剤は小腸病変をもつクローン病の緩解導入には有効であるが、薬物療法に比較するとその抗炎症効果は低い。緩解維持に関してもその有効性が示唆されているが確定的ではない。ただ、治療効果に比較して副作用が低いことや薬物療法とは作用機序が異なることから、重要な治療手段の一つとして栄養療法を確保しておくべきであると個人的には考えている。後半では、本当に成分栄養剤でなければこの治療効果はないのかを述べたい。すなわち、より生理的な半消化態や消化態栄養剤、さらには特定の食事を除外する exclusion diet の治療効果についての現状を示したい。

経腸栄養剤の分類と内容

分類	成分栄養剤	消化態栄養剤	半消化態栄養剤
窒素源	アミノ酸	オリゴペプチド	タンパク質
脂肪内容	大豆油	大豆油	各種油
炭水化物内容	デキストリン	デキストリン	炭水化物
アミノ酸・タンパク質含有量	4.4	3.8	3.0-5.5
脂肪含有量	0.08	1.3	2.0-5.5
炭水化物含有量	21.2	18	12.1-18.4

成分栄養剤

商品名

エレントール

消化態栄養剤

商品名

エンテールド

ツインライン

半消化態栄養剤

商品名

ラコール

ハーモニックF

エンシュアリキッド



写真：エレントール

IBD（潰瘍性大腸炎とクローン病）のがん化について

IBD（潰瘍性大腸炎とクローン病）は、発病後長期になるとがん化の危険性が増加することが知られています。そこで、IBDに合併するがんの特徴や発見方法などについて、質問にお答えするかたちで解説します。

質問1 潰瘍性大腸炎やクローン病は、病気が長くなるとがん化する危険性があるというのは本当ですか？

IBDのなかでもとくに潰瘍性大腸炎は、発病されてからの期間が長くなると大腸がんが発生する危険性がでてきます。欧米の検討では、がんが見つかる患者さんの頻度は発病後10年で1～2%、20年で5～12%とされており、日本でもほぼ同程度と考えられています。クローン病は潰瘍性大腸炎よりはがん化の頻度が低いようですが、発病後10年以上の患者さんではがん化に対する注意が必要になります。

質問2 がん化しやすい患者さんの特徴はありますか？

潰瘍性大腸炎の患者さんで特にがん化に対する注意が必要なのは、①発病されてから8～10年以上、②大腸の広範囲に病気が広がっている、③再燃を繰り返したり血便や腹痛などが慢性的に持続している、④血縁者に大腸がんの人がいる、⑤原発性硬化性胆管炎という病気を合併していることなどで

す。クローン病でも、①発病されてから8～10年以上、②腸のバイパス手術を受けたことがある、④腸や肛門に難治性の瘻孔がある患者さんではとくに注意が必要です。

質問3 IBDに合併する大腸がんは、通常の大腸がんとは違いがありますか？

通常の大腸がんと比較して、2個以上の病変が発生するケースが多いことや、がんの周囲に前がん病変を伴う頻度が高いことなどが特徴です。がん自体の進行度や転移のしやすさなどは、通常の大腸がんと変わりがないとする報告が多いですが、進行してから発見される場合も少なくないので注意が必要です。

質問4 がん化を早期に発見するにはどのような検査を受ければ良いですか？

潰瘍性大腸炎では、直腸のみに病気が限局する患者さんを除き、発病後8年以上経過したら自覚症状が無くても年1回はがん化の監視を目的とした大腸内視鏡検査を受けることをお勧めします。我々医師は、大腸内視鏡検査に生検という組織検査も加えてがん化の有無は勿論、前がん病変がないかどうか注意深く観察します（図1）。なおクローン病については、がん化が比較的少ないことや検査が難しい小腸や瘻孔にがんができることもあり、がん化の

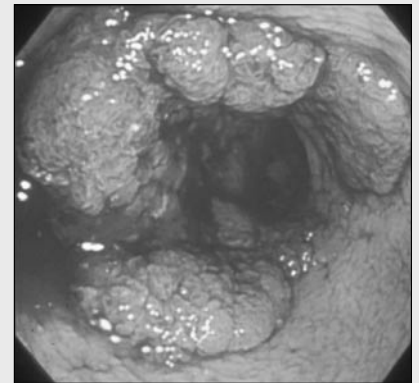


図1 潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌

早期発見を行うためにどのような検査を行うと良いか現在も検討が続けられています。

質問5 がんや前がん病変が見つかった場合、どのような治療を受けるのですか？

潰瘍性大腸炎やクローン病にかかわらず、がんが発見されたら病気があるところを手術で切除する必要があります。とくに潰瘍性大腸炎では、大腸を全部取る手術を行いません。前がん病変のみの場合は、外科手術を受けるか短期の経過観察にするか分かれるところですが、病変部から採取した組織の所見などから判断しています。

（小林清典）

みなさまからのご質問お待ちしております。

潰瘍性大腸炎に対する新しいお薬の候補の治験に参加してみませんか？

潰瘍性大腸炎は、ステロイド剤や免疫抑制剤などいろいろなお薬を用いて長期間にわたって治療を必要とする非常に治りにくい病気です。今、この病気に対するより良い薬を開発するための治験を実施しています。ぜひ、治験にご協力ください。

治験に参加していただける方

●ペンタサあるいはサラゾピリンによる内服治療を2週間行っても症状が改善しない方●20才以上で治験参加中に2週間の入院治療を受けていただける方●治験参加中に内視鏡検査を受けていただける方●女性の場合、妊娠中もしくは授乳中でない方（注1）上記以外の基準によりご参加いただけない場合があります。治験にご参加頂けるか否かは最終的に治験担当医師の判断によります。（注2）治験に参加いただく期間は約4～6週間であり、その内2週間は入院が必要です。（注3）今回の治験では、プラセボ（有効成分を含まないお薬）の併用やプラセボのみが使用される場合があります。

治験募集期間 2007年12月まで。定員になり次第終了します。

詳細は日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）ウェブサイトをご覧ください。下記まで直接お問い合わせください。

【お問い合わせ先】 京都大学医学部附属病院消化器内科

電話 (075) 751-4319 (月～金 9:00～17:00) 治験事務担当メール宛先 rinsho@kuhp.kyoto-u.ac.jp

—編集後記—

蘆田先生の分かりやすい表現を用いて、クローン病のレミケード治療を解説していただきました。ありがとうございます。エレンタール、レミケードがいかに長期経過に影響を及ぼすか、そろそろ、まとまったデータがでるのでしょうか？（屋代庫人）

※6月の総会で、個人会員の年会費が1口1000円3口以上に改定されました。詳しくはウェブサイトをご覧ください。

発行 NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会 編集 IBD ニュース編集委員会

本内容の一部または全部を著作権法の定める範囲を越え、無断で複写、複製、転載、テープ化、ファイルに落とすことを禁じます。