

## IBDニュース vol.37

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

クローン病の小腸狭窄性病変に対する  
拡張術

福岡大学筑紫病院消化器科 松井敏幸



## 合併症発生頻度

クローン病の診断は診断基準に従って行われますが、その後の治療選択には明確な手順はありません。クローン病には様々な合併症が現れますが、その合併症の克服が長期治療成績を向上させる上で重要な点です。しかし、合併症に対する治療のタイミングは必ずしも医師にとって明らかではありません。クローン病の主な腸管に出現する合併症としては、腸の狭窄、腸同士の癒孔、腸の穿孔と肛門部病変などが挙げられます。腸管外に現れる合併症として、骨・関節の炎症、皮膚の炎症、肝臓・胆道の炎症、などが挙げられます。東北大学の織内先生らは、クローン病患者さんのうち、長期に経過をみた方での合併症が出現する比率は、腸の癒孔46%、腸管の狭窄は71%に及ぶと報告しました。われわれの行った断面調査では、253名のクローン病患者さんの合併症を調べたところ、狭窄、痔瘻、外瘻、内瘻、あるいは合併症なしの頻度は、それぞれ28例(11%)、91例(36%)、24例(9%)、44例(17%)、57例(23%)でした。このようにクローン病では、腸管の狭窄が最も頻繁に遭遇する合併

症でありますし、クローン病での手術適応理由の第一位と考えられています。以上のように腸管狭窄の発現は外科的な治療の適応となりやすく、早期に対処する必要があります。

## 症状

狭窄症状の主なものは、腹痛です。腸の潰瘍などの炎症による狭窄は内科的な治療で軽減することがあります。しかし、炎症を繰り返して腸に線維性の狭窄ができると内科的な治療ではなかなか直りません。同じ部位に再び潰瘍ができその病変部位の狭窄は徐々に進行します。ついには腸閉塞症状(高度の腹痛、食事を吐くイレウス)が繰り返されます。こうなると食事は取れないことは勿論、腸の穿孔や全身の代謝障害のため生命の危険も生じ何らかの手段で狭窄を取る必要があります。

## 内視鏡的拡張術

クローン病の大腸と幽門部の狭窄には既に内視鏡を用いた拡張術が有効であることは確立しています。本邦でも海外でもこの治療の有効性は認識され、実際の治療手順に盛り込まれて、広く行われています。なお、腸の狭窄が最

も起こりやすいのは小腸です。その理由は、小腸の内腔が大腸の内腔より狭いためです。しかしながら、これまで小腸に対する内視鏡治療は選択肢にあっていませんでした。その理由は、小腸に到達することができる内視鏡装置ならびに技術がなかったからです。最近、本邦で発明されたダブルバルーン内視鏡が活躍する場が多くなり、小腸に対しても様々な内視鏡による治療が行われるようになりました。狭窄に対する拡張術もそのひとつです(他に出血を止める操作、腫瘍を切除する操作、生検する操作などがあります)。これに対し、カプセル内視鏡も小腸の病変の診断に用いられていますが(最近保険適応となりました)、この装置では腸の病変の治療は出来ませんし、逆に狭窄があるとそこにカプセルが滞留するためクローン病では検査が行えません(禁忌である)。そこで、小腸内視鏡による実際の狭窄拡張術の手順とこの方法が持つ危険な点、ならびに有効性について述べてみます。

最初に、大腸と幽門部狭窄に対する拡張術について簡単に触れましょう。大腸の狭窄は、内視鏡が到達しやすいため比較的拡張治療が容易でした。す



図1

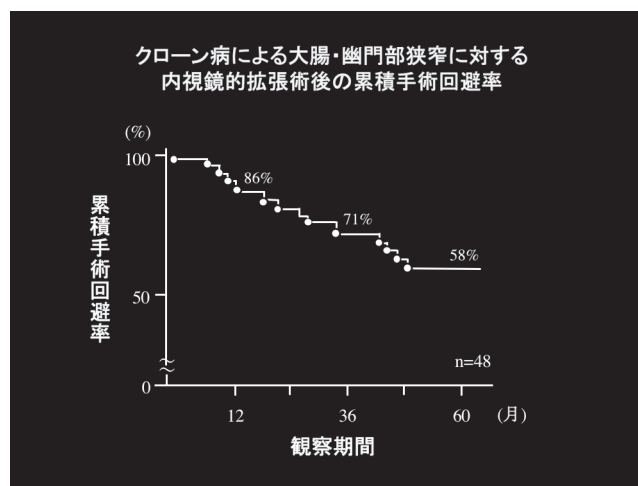


図2

なわち大腸では、その先端からバルーンを直接出して狭窄部を広げます(図1)。これまでに行われた治療の成績も悪くありません。われわれが内視鏡治療した多数の患者さんでは、3年後の手術回避率が71%、5年後の手術回避率が58%でした(図2)。仮に拡張術を行わなかったら、ほぼ全員が狭窄部に対する手術を受けていた訳ですから、この成績は決して悪くありません。100例近い方に対し拡張術を行い、合併症は3%程度発生しました(腸が僅かに裂け、手術が必要でした)。したがって、絶対安全とはいえませんが、丁寧に操作すれば手術を避けえる良い方法と言えますでしょう。

### 小腸狭窄拡張術

それでは、大腸より狭くなりやすい小腸の狭窄(図3)はどのように治療されているのでしょうか? これまでは、外科医が開腹のもと切除あるいは狭窄形成術を行ってきました。ダブルバルーン内視鏡は、主に肛門から挿入され(口から入れることもある)、小腸のどの部位でも到達できます(図4)。しか

し、術後の癒着や狭窄があればそのままでは入りません。

このダブルバルーン内視鏡検鏡は、外筒を有する二重構造になっています。これまでの内視鏡になかった特異な点は、外筒と内視鏡先端の両方にバルーンが付いていることです(図5)。このバルーンを膨らませると小腸を捉えて内視鏡が抜けるのを防ぎます。ダブルバルーン内視鏡先端が病変部に到達すると、内視鏡先端からガイドラインワイヤー付きのバルーン(風船)を出して、狭窄部に当て、そこを膨らませます。心臓などの血管が狭くなり、心筋梗塞を起こす危険がある場合には血管内に小さな風船を入れ狭窄した血管を膨らませ血流を増します(図6)。この方法と原理はまったく同じです。内視鏡を用いた治療は手術と異なり何度でも行える点が利点です。この拡張手技を行う際には風船(バルーン)の圧を徐々に上げるようにして、慎重に行います。内視鏡を用いた拡張術の適応は、軽度の(長くない)狭窄で、その部位に潰瘍がなく、周囲に瘻孔や膿瘍がなく、内視鏡が届くところ、という条件にな

ります。われわれの施設ではすでに25例ほどのクローン病患者さんにこの治療を行いました。その結果、治療が成功した方は75%程度と比較的高く、しかも穿孔などの合併症は経験していません。また、小腸狭窄が解除されたあとに再び小腸の狭窄がぶり返すことがあります(大腸の狭窄も再発します)。その場合には再び拡張術が繰り返されます。その間、内科的な治療を併用しておけば、手術回避の成績も悪くはありません。現在のところ、このダブルバルーン内視鏡を用いた拡張術の手技は容易でないため、全国では施行できる施設が限られています。徐々に多数の施設が行うようになってきています。最近では内視鏡拡張術に際し通常の空気ではなく炭酸ガスを注入することによりさらに安全性と成功率が増すことも分かっています。このように患者さんの安全に配慮した内視鏡的拡張術の手技が確立することを願っています。その結果、小腸や大腸の狭窄に苦しむ患者さんに朗報をもたらす事が期待されます。

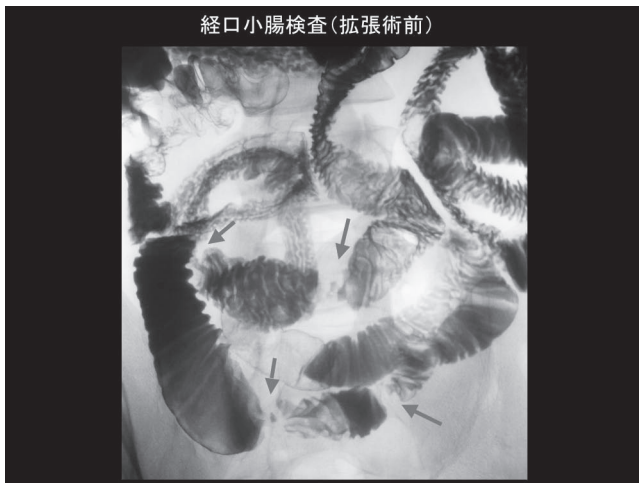


図3



図4



図5

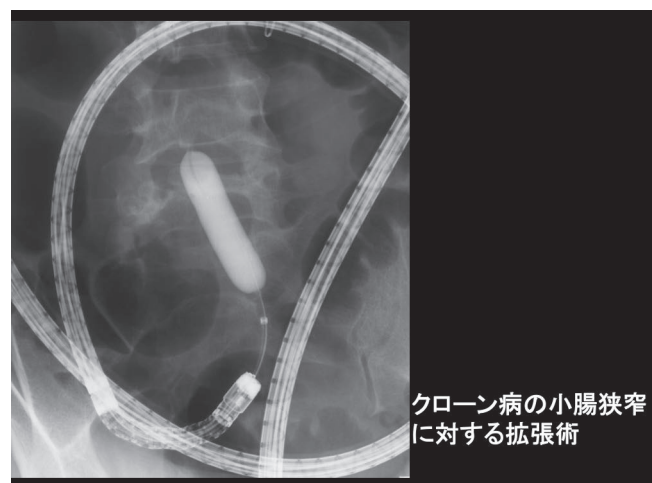


図6



# 「免疫調整剤」

社会保険中央総合病院 内科 吉村直樹

## 潰瘍性大腸炎（以下 UC）で用いられる免疫調整剤

UC で免疫調整剤の適応となるのは標準的なステロイド治療を行っても治療に難渋する難治症例であり、以下の2つを難治症例と定義しています。

### ①ステロイド抵抗性症例

ステロイドの適正な投与（通常プレドニゾン (PSL)40～60mg/ 1日程度）にもかかわらず1～2週間以内に明らかな改善を認めない症例。

### ②ステロイド依存性症例

ステロイドが有効だが、減量すると再燃を繰り返しステロイドからの離脱が困難な症例。

①のステロイド抵抗性の難治症例において手術を回避し、内科的緩解導入を目的に用いる免疫調整剤がシクロスポリン（以下 CsA: 商品名：サンディミュン<sup>®</sup>）です。また、CsA による緩解導入後の緩解維持療法、または②のステロイド依存性の難治症例においてステロイドの減量、中止および緩解維持を目的に用いる免疫調整剤がアザチオプリン（以下 AZA: 商品名：イムラン<sup>®</sup>、アザニン<sup>®</sup>）、6-メルカプトプリン（以下 6-MP: 商品名：ロイケリン<sup>®</sup>）です。

## シクロスポリン（CsA）

CsA はまだ保険適用となっていませんが、厚生労働省の治療指針にも明記されており、本療法の導入によりステロイド抵抗性難治症例で手術を回避し、緩解導入できる症例は飛躍的に増加しました。

通常、中心静脈栄養 (IVH) 管理下にサンディミュン<sup>®</sup> を 24 時間持続静注療法にて投与します。有効濃度の維持および副作用発現予防のため、CsA 投与中は血中濃度を測定します。本療法は作用発現が極めて速く、多くの症例で投与開始後 7 日以内には血便、腹痛の軽減など臨床症状の改善を認めます。原則、2 週間の持続静注療法を施行し、臨床症状、血液検査所見、内視鏡所見の改善を認めれば緩解と判定、食事を開始し CsA を経口薬に替えます。CsA は脂溶性製剤であり経口の場合、食事、胆汁分泌の影響により吸収率が変わり血中濃度が安定しないことがあるので、経口薬はサンディミュン<sup>®</sup> の血中濃度パラツキを改善したネオオラル<sup>®</sup> の投与が推奨されています。2 週間で治療効果が得られない場合は、外科的治療の適応となります。

CsA の副作用としては、腎障害、肝障害、高血圧、中枢神経症状、頭痛、手指振戦、歯肉炎、多毛などがあります。妊娠中の投与に関しては問題ないとする報告もありますが、現時点では避けることが望ましいでしょう。

当施設では重症難治性症例 114 例に本療法を施行し、投与後 2 週間の内視鏡的、臨床的效果判定で 89 例 (78.1%) が改善しました。通常は、ステロイド投与後にその反応を見てから本療法を導入しますが、大腸内視鏡所見が広範な粘膜欠損を伴う深掘れ潰瘍型で臨床的活動指数の高い激症例はステロイド抵抗性が十分予測されるので、最近ではステロイドを使用せず当初から CsA を単独で投与する “Top-down” 療法も試みられており、その有効性が報告されています。図 1 に CsA の “Top-down” 療法が著効した症例の大腸内視鏡所見を提示します。

## アザチオプリン / メルカプトプリン (AZA/6-MP)

AZA/6-MP は効果発現までに通常 3～4 ヶ月を要するため、ステロイド抵抗性 UC 症例の緩解導入には適しません。CsA による緩解導入後の緩解維持療法またはステロイド依存性症例のステロイドの減量、離脱および緩解維持を目的として用いる免疫調整剤です。

CsA による緩解導入後の緩解維持療法で AZA/6-MP を用いる場合、AZA/6-MP 投与後もしばらくネオオラル<sup>®</sup> を継続投与し AZA/6-MP の効果が発現するのを待つネオオラル<sup>®</sup> の投与を中止とし、以後 AZA/6-MP と 5-ASA 製剤を併用して維持療法を行うのが標準的です。

一方、ステロイド依存性の難治症例では、緩解を維持しステロイドからの離脱をはかる目的で AZA/6-MP が用いられます。AZA/6-MP の投与は経口で、通常は AZA50mg または 6-MP30mg を初期投与量として白血球減少などの副作用に注意しながら最終的には AZA は 1.0～3.0mg/kg、6-MP は 1.0～1.5mg/kg を目標に増量維持継続します。

副作用としては、投与量に関係なく出現するものと投与量に依存して出現するものがあります。前者には発熱、発疹、倦怠感、嘔気、下痢などがあり、後者には骨髄抑制、脱毛、感染症などがあります。発現時期は投与後数週間以内に好発しますが、1 年以上経過してから発生する場合もあるので注意深い観察が

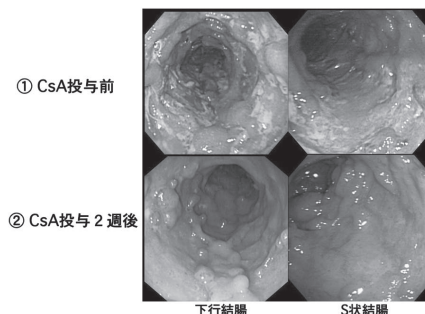


図1 CsA の “Top-down” therapy が著効した症例  
大腸内視鏡所見図

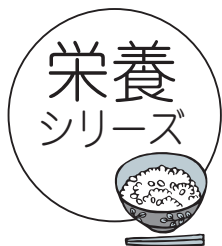
必要です。一方、催奇形性、妊娠、出産、授乳に関しては影響ないという報告もありますが、動物実験で多量投与による催奇形性が確認されていることもあり、現時点では妊娠適齢期の女性患者には他の治療を選択するのが望ましいでしょう。

## クローン病（以下 CD）で用いられる免疫調整剤

CD は UC と異なり、活動期の緩解導入目的で用いるべき即効性のある免疫調整剤はなく、現在その役割は抗 TNF- $\alpha$  抗体（インフリキシマブ:IFX; レミケード<sup>®</sup>）に委ねられているのが現状です。CD では以前より AZA/6-MP の有用性が認められていますが、効果発現に 3～4 ヶ月を要するためステロイド抵抗性症例に対する早期の緩解導入効果は期待できません。AZA/6-MP は主としてステロイド依存性難治性 CD のステロイドの減量と中止、緩解維持、及び難治性瘻孔に対して用いられます。特に肛門病変、腸管皮膚瘻などの難治性瘻孔に対する緩解誘導効果、腸管切除後の再発予防に有効です。最近では IFX 投与例において AZA/6-MP が IFX に対する抗体産生を抑制し、効果減弱の回避に有用なことも報告されています。

## おわりに

CsA は現時点ではまだ保険適用外の薬剤ですが、イムラン<sup>®</sup>、アザニン<sup>®</sup> については 2006 年 6 月、2007 年 11 月にステロイド依存性 UC、CD に対する保険適用が認められました。免疫調整剤も副作用に留意し、患者さんへの十分なインフォームドコンセントの下に投与すれば、無意味な長期大量ステロイド投与により生じる合併症及び QOL の低下を回避でき、患者の QOL 向上に寄与する薬剤になることを最後に強調したいと思います。



# 「糖質 その4」 糖質の代謝

社会保険中央総合病院管理栄養士 斎藤恵子

小腸粘膜上皮から吸収された単糖類は、微絨毛膜を通して毛細血管網へと移動し、最終的に毛細血管網が集合して門脈を経て肝臓へ運ばれます（ちなみに大食いでも痩せている人は、胃袋が膨らんで門脈を塞いでしまい、栄養素が肝臓に行き難くなるため太らないのだそうです）。ここで、フルクトースやガラクトースなどの単糖のほとんどはブドウ糖に変換されます。

ブドウ糖は細胞内の酵素系によって酸化を受け、エネルギーを発生し、最終的には水と二酸化炭素まで分解され体外に排出されます。この化学反応は、空気中における燃焼と同じですが、生体内での反応（生理的燃焼）は複雑な酵素反応の過程を経て、生成エネルギーのほとんどがアデノシン三リン酸（ATP）の分子内に存在する高エネルギー-リン酸結合のエネルギーに変換されます。

作り出されたエネルギー量は「カロリー」という単位であらわされます。通常使われる1キロカロリー（kcal）とは、水1リットルを摂氏1度上昇させるために必要なエネルギー量を示します。炭水化物（糖質）は最も大切なエネルギー源で1g当たり約4kcalのエネルギーを発生します。

このエネルギー生成の過程は、大まかに3つの過程に分けられています。第1段階は酸素を使わない「解糖系」です。第2段階は酸素が必要とされる「TCA回路」です。第3段階は「電子伝達系」とよばれ、水素受容体に受け渡された水素が酸化的リン酸化反応で水に分解される際に多量にエネルギーが生成される過程です。

## 解糖系

ブドウ糖は酸素を奪われて酸化が起こり、ピルビン酸にまで分解されてエネルギーが発生します。この代謝が解糖系です。解糖系の最終生成物が乳酸で、急激な運動などで筋肉の細胞内で、エネルギー源として糖が分解され乳酸が蓄積します。乳酸は従来疲労物質であると考えられていましたが、医学的な根拠がなく、最近では疲労物質ではないとも報告されています。

ブドウ糖は肝臓より血糖として循環血流を通して全身の組織に運搬され、エネルギー源として利用されます。一部は一時的に肝臓にグリコーゲンとして蓄えられます。また筋肉内においてもブドウ糖からグリコーゲンに変換され貯蔵されます。

糖質を十分に摂取すると、同時に摂取したたんぱく質がエネルギー源として利用されることが少なくなり、たんぱく質の節約になります。逆に、糖質の摂取量が少なく、脂質の摂取量が多いと、血中のケトン体が増加しアシドーシスを起こしやすくなります。脂質エネルギー比が高く、また糖質を過剰に摂取した場合は、必要以上のものは体脂肪に変換され、腹腔や皮下に蓄積されるので、肥満の原因となります。

肝臓のグリコーゲンは血糖値調節に重要な働きをしており、絶食などの低血糖状態のとき血糖値を維持するために分解されブドウ糖を生成します。筋肉のグリコーゲンは運動の為のエネルギーを効果的に供給するためのエネルギー貯蔵物質として重要です。マラソン

などの長時間エネルギーを必要とする運動では、このグリコーゲンを筋肉にたくさん貯蔵するためにレース1週間前からそして直前にも炭水化物を中心とした食事を摂ります。

## 糖新生

乳酸などの有機酸やグリセリン、アミノ酸などからブドウ糖が産生される一連の過程を糖新生とよびます。糖新生は、基本的には解糖系と逆の反応過程です。

解糖系によって生じたピルビン酸は、さらにビタミンB<sub>1</sub>を補酵素とする脱炭酸反応を経てアセチルCoAという物質に変わります。アセチルCoAは、ミトコンドリアに存在する酵素系であるTCA回路（トリカルボン酸回路）に入ります。TCA回路でできた物質（クエン酸）が、呼吸によって取り入れた酸素と反応することにより水と大量のエネルギーを含む物質、ATP（アデノシン三リン酸）が発生します。

## 電子伝達系

ミトコンドリア、葉緑体、細菌細胞膜などで行なわれた酸化反応で生じた水素は、TCA回路と歯車をかみ合わせるようにして働く「電子伝達系」と「酸化的リン酸化反応」によって最終的に酸素を還元して水になります。

## 最後に

糖質の円滑な代謝を維持する大切な栄養素としてビタミンB群があげられます。詳しくはビタミンの項で。

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、事務局までお電話・FAXあるいはメールにてお問合せください。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

<年会費> 個人1口1,000円（3口以上）

<口座> 三井住友銀行銀座支店 口座番号 普通 7647323 口座名義 特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会 / 三菱東京UFJ銀行新宿中央支店 口座番号 普通 5568986 口座名義 特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会 理事長 福島 恒男 / 郵便局 口座番号 00130-4-500584 口座名義 NPO 法人 CCFJ

※預金口座からの振替による年会費納入方法もございます。詳細はウェブサイト (<http://www.ccfj.jp/>) をご覧になるか、事務局までご連絡ください。

## 編集後記

クローン病はきめの細かい長期間の経過観察が必要な疾患です。その中でも、小腸狭さくによるイレウスが手術か、保存的治療か問題がありました。これからは、ダブルバルーン内視鏡がこの問題を解決します。（屋代庫人）

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。