

# IBDニュース vol.38

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

## 潰瘍性大腸炎の標準治療

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



潰瘍性大腸炎の原因は不明ですが、様々な素因(学術的には疾患感受性遺伝子といいます)を持った人に、腸内細菌を含めた腸内からの刺激(これを抗原といいます)に対して大腸粘膜が過剰に反応して免疫機序を介して炎症が起こり、腸粘膜が障害されて発病すると考えられています。内視鏡で大腸粘膜を見ますと、軽い場合は粘膜の血管が見えなくなり、更に病気が進みますと粘膜は赤くただれ、粘液の付着が増え、更に進むと、粘膜が剥げてびらんというただれや潰瘍が一面に出来てきます。従って、腸内環境を安定化させようと、病変が軽い人では乳酸菌を主とした善玉菌療法が行われ、さらには除菌療法が行われ一部の人には有効でしたが、まだエビデンスが足りない治療法です。そこで、厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班はエビデンス<sup>1)</sup>とコンセンサス<sup>2)</sup>を統合した潰瘍性大腸炎の治療について解説しております。

治療の基本は病気の活動期は一般の病気と同様に、肉体的・精神的な安静が必要ですが、比較的活動度が落ち着けば通常生活を送ることは問題ありません。増悪因子として過剰な肉体的・精神的な負荷が加わること、および風邪などの上気道炎症が以前から挙げられています。中でも薬の服用の自己中断が一番病気をぶり返す要因です。何時まで薬を服用すべきかのエビデンスはありませんが、少なくとも5年以上は病気が落ち着いた状態が続く必要があるとされています。従って有効性のエビデンスがあり、かつ安全性の

高い治療法が優先されます。また、副作用がある治療法もありますので、患者さんの同意が得られる治療法でなければならないのですが、重症や激症の場合は生命を脅かすこともありますので、ある程度患者さんにも協力していただかないと長期にわたる治療ですので、成果が得られません。現在の保険制度では、薬物療法、血球成分除去療法、および外科療法があります。

### 1. 薬物療法

5-アミノサリチル酸製剤(ペンタサ®、サラゾピリン®)、ステロイドホルモン(プレドニゾロン系薬剤、ベータメタゾン系薬剤)、免疫抑制薬(アザチオプリン・イムラン®、6-MP やシクロスポリンは保険適応外)があります。それぞれの薬剤を重症度、病変・罹患範囲、病気の経過、前回の治療薬物の反応性を考慮して、エビデンスのある治療法が選択されます。

5-アミノサリチル酸製剤やステロイドホルモンは経口薬、注腸薬、坐薬がありますが、重症度や罹患部位、副作用などを考慮して治療法が決められます。注腸薬は敬遠されがちですが、副作用が比較的少なく、有効性が高い治療法です。ステロイド薬は早く治したり、より病気が重くなったりする時に用いられますが、重症の場合は経口より静脈内に注入した方がよく効きます。免疫抑制薬はイムラン®、6-MP およびシクロスポリンがありますが、後二者は保険適応がありません。免疫抑制薬には白血球減少や脱毛などの重大な副作用がありますので、定期的に血液検査をこまめに受ける必要があります。

### 1). 直腸炎型

多くは軽症または中等症ですので、ステロイドの坐薬(リンデロン®坐薬、サラゾピリン®坐薬)、場合によりペンタサ®やサラゾピリン®の経口薬を併用します。ペンタサ®やステロイドの注腸法を単独、または併用することもあります。軽症が多いのですが、なかなか治りにくい例があります。

### 2). 活動期の遠位大腸(直腸・S状結腸)炎型

多くは中等症または軽症です。経口ペンタサ®やサラゾピリン®、ペンタサ®注腸やステロイド注腸がよいでしょう。これらの治療に反応しない場合はプレドニゾロンの経口を併用します。軽症の人が中等症以上に悪化するのは1年で10%以下です。

### 3). 軽症・中等症の活動期全大腸炎・左側大腸炎型

経口ペンタサ®やサラゾピリン®でまず治療し、これで反応しない場合や改善がなかなかの場合は経口プレドニゾロンを併用します。S状結腸の病変が多く患者で一番残りやすいので、ペンタサ®注腸やステロイド注腸を併用する場合があります。ステロイドで反応しない場合や減量すると増悪する場合は免疫抑制薬を併用します。あるいは血球成分除去療法を併用します。

### 4). 重症の潰瘍性大腸炎

多くは全大腸炎型で一部左側大腸炎型ですが、入院のうえ経静脈のステロイドと腸の安静を図る意味で経静脈的栄養療法を行います。半数の人はこの治療で反応しますが、反応しない場合は血球成分除去療法か保険では認めら

れていないシクロスポリンの静脈内投与が行われます。後者は保険の関係で医療側の負担になることと薬の血中濃度を測る必要がありますので、一部の病院でのみ行われています。

### 5) 激症の潰瘍性大腸炎

急性の激症型と再燃激症型とがあり、治療の基本は重症と同じですが、外科との緊密な連携が大事で、治療に反応しない場合は時期を逸することなく手術的治療に移行します。

## II. 血球成分除去療法

ステロイド依存性あるいは抵抗性の中等症や重症患者さんに用いられます。一部の先生はステロイドが必要な患者さんに用いると有効であると報告していますが、確かに有効と思えますが保険では許可されておりません。重症や中等症で内視鏡検査で深掘の、あるいは地図状の潰瘍がある例ではこの治療法でも有効性は低いのですが、サイトメガロウイルス<sup>3)</sup>の感染がある場合もありますので、ウイルス検査をしてもらい、陽性の場合には抗ウイルス療法をすると症状が落ち着く例や血球成分除去療法が有効になることもあります。

## III. 外科療法

腸管大出血、腸穿孔、大腸癌合併では絶対適応になります。また、なかなか治療に反応しない難治性でステロイドの使用で重大な合併症が予測される量に達しそうな場合やステロイド抵抗性の場合、やはり手術の適応になります。現在は大腸全摘出による回腸囊肛門吻合術か回腸囊肛門管吻合術で人工肛門を回避できますが、この手術が

出来る施設は限られております。

## IV. 非活動期（緩解期）の治療

ペンタサ<sup>®</sup>やサラゾピリン<sup>®</sup>で維持療法を行います。副作用がない限り少なくとも5年以上は続けたい。ペンタサ<sup>®</sup>は経口のみならず、注腸療法も効果はあります。しかし、何時まで続けたらよいかのエビデンスはありません。ステロイドは非活動性の維持効果はないといわれていますが、依存例では少量使用している医師もおります。しかし、ステロイドの副作用には注意を要します。時に再び活動期になる再燃緩解型は50%の人にみられますので、その時は再び活動期の治療に戻します。

さて、免疫抑制薬のシクロスポリン<sup>4)</sup>や治験が終了したタクロリムス<sup>5)</sup>で急性活動期の治療が成功しても、その後の緩解維持療法に免疫抑制薬の服用が必要になります。現在使用している免疫抑制薬の服用量では悪性腫瘍の報告は少ないのですが、子宮頸部上皮細胞の異型性が高まる報告や悪性リンパ腫が服用していない患者さんに比べ4倍高まるという報告もありますので、長期に服用しない方がよいのかも知れませんが、止めると再燃する可能性はあります。なお、オメガ3などの魚油脂肪酸栄養サプリメントは賛否両論で結論が出ておりません。

さて、潰瘍性大腸炎が良くなり血便がないのに水様性下痢が続く例があります。多くは、過敏性腸症候群を合併している可能性がありますので、そのような治療薬を併用すると良いでしょう。几帳面で、完璧主義で、神経質な

患者さんが多いので、余計な心配をしないように気を紛らわす趣味やスポーツを持つことも必要でしょう。ただし、ほどほどにすることも忘れないで下さい。最後に、大腸癌を合併する患者が見られるようになりました。炎症が長く続くと癌ができるという研究がありますので、治療をいい加減にしないで、発病して8～10年以上経過した人は嫌がらずに大腸内視鏡検査を受けてください。

現在までに、クルクミン<sup>6)</sup>（緩解維持療法）、糖尿病薬のピオグリタゾン<sup>7)</sup>（軽症～中等症）、善玉菌が沢山含有されているVSL#3<sup>®8)</sup>（緩解維持、回腸囊炎）、大麦由来のGBF<sup>®9)</sup>（軽症・中等症）などが試みられています。潰瘍性大腸炎に対する抗TNF- $\alpha$ 抗体<sup>10)</sup>（中等症～重症に対するインフリキシマブ）が日本人でどのような成績が出るかが待たれます。その他、抗CD25抗体や抗CD3抗体などの抗体療法が欧米で開発されています。残念ながら漢方薬はまだ科学的エビデンスがありません。

- 1) エビデンス ⇒ ある治療法が症状に対して効果があるという証拠
- 2) コンセンサス ⇒ 意見の一致
- 3) サイトメガロウイルス ⇒ ヘルペスウイルスの一種。通常、感染しても症状が出ないが、免疫機能が低下すると症状が出る。抗ウイルス薬で治療。
- 4) シクロスポリン ⇒ 商品名：サンディミュン<sup>®</sup>など
- 5) タクロリムス ⇒ 商品名：プロGRAF<sup>®</sup>
- 6) クルクミン ⇒ ウコンの黄色色素
- 7) ピオグリタゾン ⇒ 商品名：アクトス<sup>®</sup>
- 8) VSL#3<sup>®</sup> ⇒ プロバイオティクスの一類
- 9) 発芽大麦 [GBF<sup>®</sup>] ⇒ プレバイオティクスの一類
- 10) 抗TNF- $\alpha$ 抗体・インフリキシマブ ⇒ 商品名：レミケード<sup>®</sup>

治療法の選択は、以下の3つの要因で決められます。

### 画像検査

大腸内視鏡または注腸X線検査



### 病変範囲の決定と病変の程度

直腸炎型、直腸・S状結腸炎型、  
左側大腸炎型、全大腸炎型

### 症状と血液検査

排便回数、顕血便、発熱  
頻脈、貧血、赤沈



### 重症度

軽症／中等症／重症／激症

### 過去の治療歴と臨床経過

過去の薬剤の種類と量  
経口・注腸・坐薬、経静脈  
薬の反応性・抵抗性  
経過  
再燃緩解型／慢性持続型  
初回発作型／急性激症型

よく分かる！  
解剖と生理

## 下部消化管

東京大学医科学研究所附属病院  
外科長 篠崎 大

口から肛門までは、太い細いはありませんが1本の管のようになっており「消化管」と呼ばれます。これに対して「消化器」とは消化に関係する器官の集まりという意味で、消化管のほかに肝臓・膵（すい）臓・胆管・胆のうなども含まれます。消化ということは、食べた物を小さくして吸収できるようにすることです。歯でかみくだいたり、胃や腸でもまれて小さくすることを機械的な消化と呼び、消化酵素などで大きな分子を小さく分割することを化学的な消化といいます。今回は空腸から大腸まで、「下部消化管」といわれる領域の解剖（ものの名前）と機能について述べることにします。

まず、図1を見てみましょう。十二指腸から下に向かい固定から解放されて移動できる状態になった部分は空腸（くうちょう）と呼ばれます。さらに進んで大腸に近くなると回腸（かいちょう）となります。空腸と回腸との境目はありません。空腸と回腸を合わせた長さは6mくらいと書いてある資料もありますが、これは多分、腸をお腹から取り出して引き延ばした長さでしょう。実際にお腹の中にある時には4mくらいのことが多いです。

「空腸と回腸は移動できる」と書きましたが、まったく自由にどこでも移動するわけではありません。それは「腸間膜」と呼ばれるものが腸についているからです（図2）。腸も酸素や栄養が必要ですし、吸収された栄養を体の他の部分に運ばなくてはなりません。このために血管が必要で、血管が通るのが腸間膜なのです。「膜」といっても実際には脂肪を含んでいて、通常数mmの厚さがあります。

腸の断面図は図3のようになっていて、内側から粘膜、粘膜下層、筋層、漿膜下層、漿膜です。粘膜は食物が直接接触するところです。粘膜には知覚を感じるところがないので痛みがないと

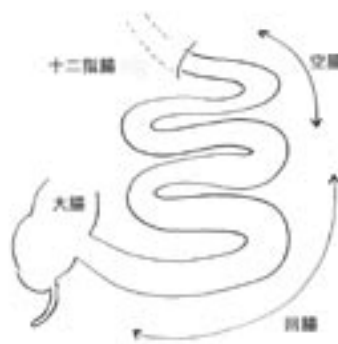


図1

いわれています。だから内視鏡で組織をとっても通常、痛くはないのです。筋層は大部分で2層になっていて腸の運動に重要です。

空腸と回腸の主な仕事は栄養の消化と吸収です。腸液は1日3ℓも出てきて、これまで出てきた消化液と合わせり食べ物を消化し、栄養を吸収します。炭水化物・タンパク質・脂肪など通常の栄養は空腸で吸収されます。このため空腸の内面は「ひだ」がたくさんあり、さらに顕微鏡で見るとさらに細かい「凸凹」（絨毛や微絨毛）があって表面積を大きくしています。接触面が大きくなることで、消化や吸収がしやすくなると考えられています。回腸にもひだはありますが、空腸よりも高さが低く、密ではありません。しかし、対象によって空腸よりも回腸で吸収されやすいものがあり、例えば、胆汁酸、ビタミンB<sub>12</sub>などがこれにあたります。空腸・回腸はどちらかというとな栄養の吸収に目が行きがちですが、吸収する水分の最も多いところです。

回腸と大腸の境は回盲弁またはパウヒン弁と言います。通常は閉じており回腸の終りに内容が来ると開いて大腸に流れます。大腸から回腸へは全く流れないわけではありませんが、流れにくいようになっているため「弁」という名前がついています。図4を見て下さい。大腸は1.5m程度の長さで、盲腸・

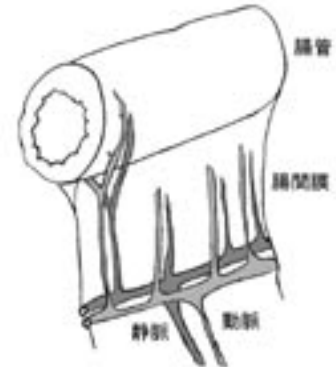


図2

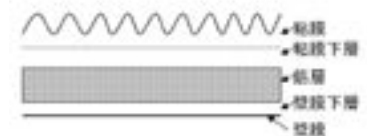


図3

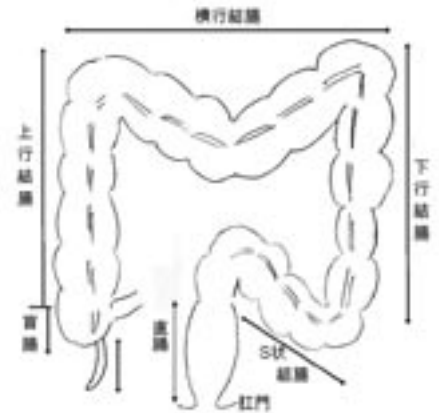


図4

上行結腸・横行結腸・下行結腸・S状結腸・直腸に分かれます。このうち上行結腸・下行結腸・直腸は後腹膜に固定されています。大腸では栄養の吸収はないとされ、水分の吸収が主な役目です。

肛門は便がひとりてに出ないように括約筋が取り巻いています。この筋肉は2つの部分で構成され、外側は自分で調節できる筋肉（随意筋・ずいいきん：外肛門括約筋とも呼びます）、内側は自分の意志で直接調節できない筋肉（不随意筋・内肛門括約筋）になっています。肛門括約筋で狭くなっている部分を肛門管と呼びます。

今回は上部消化管についてです。

## 潰瘍性大腸炎・クローン病は治りますか？

A：潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）は炎症性腸疾患（IBD）と総称され病因はいまだ不明の疾患です。病因解明の研究は世界中で行われており、腸管免疫が何らかの理由で異常に働いていると考えられています。腸管免疫とは、腸管内に侵入した物質のうち、生体に良いもの（栄養素など）は積極的に取り込み、生体に悪いもの（病原菌など）は排除するという生体維持に不可欠な防御バリアシステムのことで、異物を排除する際には様々な免疫細胞が活躍しますが、この反応を炎症と呼びます。IBDではこの腸管免疫システムのスイッチが異常な方向に点火した結果、免疫細胞が自分自身の腸管粘膜を外敵と認識し攻撃することで炎症が引き起こされます。最近の研究によればこのような免疫異常に加え、遺伝的要因と感染、食事、ストレスなどの環境的要因が複雑に絡み合ってIBDは発症すると考えられています。しかし、IBDの原因はまだ同定されておらず、根治的治療法が確立されていないのが現状で、内科的治療は炎症を抑え

る対症療法に過ぎません。

IBDには2つの病期があり、この病期が治療上の重要な目安となります。血便、腹痛などの症状を認め、内視鏡所見で出血、潰瘍などを認める活動期と血便、腹痛などの症状が消失し、内視鏡上も活動期の所見の改善を認め、病勢が落ちついた緩解期があります。活動期の治療はペンタサ®、サラゾピリン®などの5-ASA製剤やステロイド剤で炎症を速やかに鎮静化させ、血便、腹痛などの症状を和らげ緩解状態に導くことが目標となります。緩解状態であっても精神的ストレスの持続、不摂生な食生活、風邪などの感染症などで再燃することはしばしばあり、この再燃と緩解を繰り返すのがIBDの特徴です。ペンタサ®を内服したら血便が止まったので「治った」と解釈し内服も通院もやめてしまう患者さんがいますが、数ヶ月後には再燃し治療を再開する人がほとんどです。これは、「状態が良い」＝「完治した」と勘違いして緩解期の治療を怠ったからであり、完治したわけではありません。IBDの

治療ではこの良い状態を長期に維持し、QOLの向上をはかるために更なる緩解期の治療が必要かつ重要となります。

UCの病変は大腸だけですから手術が必要な場合には、大腸を全摘する手術が根治的治療といえますが、下痢回数増加などQOLの低下を招くこともあります。一方、CDでは小腸にも病変が及ぶので腸管切除による根治はなく、内科的治療が更に重要となるのは言うまでもありません。もちろん、直腸炎型のUCで病変範囲が狭く、ごく軽度の場合には初発症状のみでその後何年も症状が全く認められないこともありますので、このようケースでは一度休薬して経過を見てよいかと思われます。しかし、今、緩解状態でも長い人生、進学、就職、結婚、妊娠・出産などの節目で再燃、増悪することが予想されます。

原則、IBDではUCの大腸全摘出手術後を除けば完治はありません。今後も病氣と上手につきあいQOLの高い生活を送れるよう内科的治療を継続して下さい。（吉村 直樹）

## シリーズ ストレス①

東京女子医科大学  
消化器内科  
（IBDセンター）  
飯塚文彦



これから1年、元気に過ごすことを目標に、「ストレスとその解消方法についての一考察」を4回シリーズでお話します。病氣（IBD）の発症・増悪にはストレスが関与していることが推定されています。ストレスとはいったい何でしょう？ まずは言葉の意味の解説から始めます。

「ストレスとは外的刺激に対する生体反応」で、その外的刺激をストレスと呼びます。しかし日常で用いる「ストレス」とはこのストレスを指している場合が多いようです。

ストレスの原因は、(1)物理・化学・生物学的な嫌悪刺激、(2)精神的緊張・不安や心理的葛藤などに大別できます。

更に日常生活における具体的問題としては、(1)①都市生活に特有な過密・騒音、通勤地獄などの生活環境問題、②デスクを直撃する冷房の風、タバコの煙、③パソコン画面の長時間凝視などの職場環境の問題、④深夜勤務、外傷、月経や月経前緊張、妊娠、深夜の授乳など体内環境の問題などがよく聞かれるストレスの例です。

(2)としては、⑤慣れ親しんだ家族や社会との離別（家族や友人の死・別居、転居・転勤・転職・就職・入学、結婚など）悲しみを伴うことのみならず、新しい環境での不安や、⑥試験勉強や締切に追われる緊張、⑦一瞬にして巨額の金が動く仕事、上下からの板挟みの中間管理職など仕事の種類や立場によるもの、⑧学校・職場・家庭での人間関係の不調など、ストレスの原因には、社会的動物である人間が集団の中で暮らすには避けて通れない様々な問題があり、また徹夜など自然の生活に逆らう暮らしが要因として挙げられます。

これらのストレスが病気の発症や悪化の原因にならないようにするためには、どのように対処（かわす、向き合う）すればよいのでしょうか。過去1年の「人生の出来事」※のストレス評価尺度の合計から自分のストレスの強さを知る方法があります。まずは(a)自己のストレス状態をよく知ることから始めましょう。(b)次に元気でいるためには元気な状態をイメージしましょう。元気な人のイメージは快食・快眠・快便に加え、よく笑い、億劫がらずによく動ける状態が想像されます。元気になるために、ストレスを分析しストレスを解消する方法を記した本も多く出版されています。(c)そして気分をよくなる方法を探る。その方法は個々によっても異なると思われます。皆さんのストレスを解消する方法は何ですか？

※：1967年 Holmes & Rahe「社会的際適応評価尺度」。「配偶者の死」を100とし、「結婚」を50として、1年の出来事のストレス合計によりストレスの程度を示します。

—編集後記—

朝倉名誉教授ありがとうございます。非活動の治療、特に免疫抑制剤と、悪性腫瘍との関わり合い、非常に重要事が書かれています。（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。