

IBDニュース vol.54

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
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1
東京女子医科大学病院第二外科医局内
TEL:03-6273-0380 FAX:050-3730-5500
http://www.ccfj.jp/ メール: info@ccfj.jp

IBDとがん

兵庫医科大学 炎症性腸疾患学講座内科部門 樋田信幸

炎症とがん

炎症とがんには密接な関連があり、がんの約25%が慢性的な感染や炎症から発生すると言われていています。ピロリ菌の感染による慢性胃炎から発生する胃癌や肝炎ウイルスによる慢性肝炎から発生する肝臓がんが知られていますが、消化管に慢性的な炎症を生じる炎症性腸疾患（IBD）も例外ではありません。

IBD とがん

IBDの患者さんは、発症してからの経過期間が長くなるにつれて、がんが発生しやすくなります。2001年の欧米の報告では、潰瘍性大腸炎（UC）の患者さんに大腸がんが発生する確率は10年で1.6%、20年で8.3%、30年で18.4%と言われていています。また、炎症をおこしている範囲が広いほど、大腸がんが発生しやすくなります。範囲が狭い直腸炎型のUC患者さんに大腸がんが発生する確率は一般の人と大きく変わりませんが、全大腸炎型の患者さんは一般の人に比べて14.8倍がんが発生しやすと言われています。

クローン病（CD）においても、UCと同様に長期経過に伴って大腸がんが発生します。消化管のあらゆる部位に炎症をおこすCDは、大腸だけではなく、肛門管や瘻孔、小腸にもがんが発生する場合があります。

がんを早期に診断するためには

根治できる段階でがんを診断・治療するためには、がんによる症状が出てから検査するのでは遅く、IBDの症状が落ち着いている時期に定期的に検査を受けることが大切です。

UC患者さんに対しては、大腸内視鏡

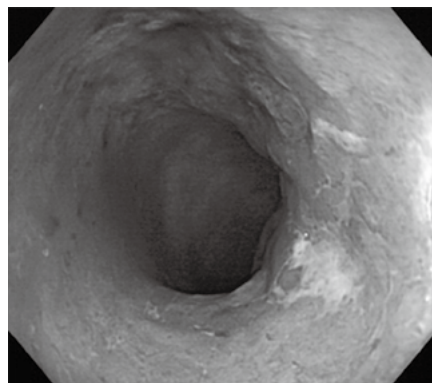
検査と生検病理組織検査（内視鏡で腫瘍を疑う部位などを一部つまんで顕微鏡で調べる検査）を定期的に行います。これをサーベイランスと言います。サーベイランスの目的は、dysplasia（ディスプラジア：異型上皮）と呼ばれるがんになる前の腫瘍や早期のがんを診断することにあります。今のところ血液検査などの他の検査では、がんを早期に診断することはできません。UCを発症してから8-10年の段階で初回のサーベイランスを行います。その後は、炎症をおこしている範囲の広さなどのがんの発生リスクに応じて、1年から2年毎にサーベイランスを繰り返します。IBDの患者さんの腸の粘膜には炎症で生じた様々な変化があるために、腫瘍が発生していたとしてもそれを内視鏡検査で医師が見つめることは簡単ではありません。（図）とくに検査の際に炎症が強いと腫瘍の有無が診断できなくなるので、症状が落ち着いている寛解の時期に検査を受けていただくことが理想です。

一方、炎症を生じている消化管のあらゆる部位にがんが発生する可能性が

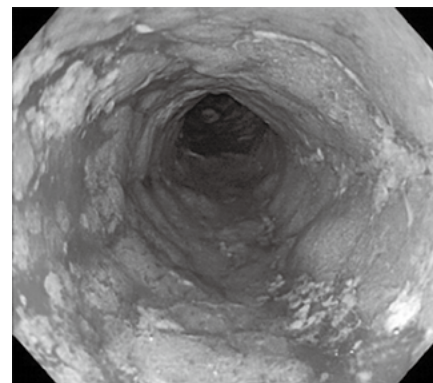
あるCDの患者さんにおいては、がんを早期に診断する方法がまだ確立されていません。日本のCD患者さんは、とくに直腸や肛門、痔瘻にがんが出来やすいという特徴があります。そのため、CDを発症してからの経過が長く、直腸・肛門が慢性的な炎症によって狭くなっている方や難治性の痔瘻をお持ちの方については、内視鏡検査や麻酔下の痔瘻部の生検病理組織検査、MRI検査などでがんのチェックを定期的に行った方が良いと考えられます。

がんの発生を予防するには

炎症の程度が強く、長く続くほど、がんは発生しやすくなります。がんの発生を未然に防ぐには、炎症が落ち着いている状態を保つことが大切です。サラゾピリン®やペンタサ®、アサコール®といった5-アミノサリチル酸製剤には、がんの発生を抑える効果があると言われており、その意味においても症状が落ち着いている寛解の時期を含めてしっかり服用を続けることが推奨されます。



図A：潰瘍性大腸炎患者さんに合併した大腸がんの内視写真



図B：活動期の潰瘍性大腸炎患者さんの内視写真（がんは合併していない）

A,Bはとてもよく似ており、内視鏡の所見だけではがんの合併の診断が難しいことがあります。腫瘍を疑う場合には生検病理組織を行って診断を確定します。

抗 TNF α 抗体製剤の利点と注意点 (2)

東京山手メディカルセンター (旧 社会保険中央総合病院) 炎症性腸疾患内科 河口 貴昭

前号では抗 TNF α 抗体製剤の概略と一般的な注意点について述べました。今回は日本で使われている2つの抗体製剤、インフリキシマブとアダリムマブの相違点について説明します。

インフリキシマブ

インフリキシマブ (商品名: レミケード[®]) は点滴で静脈に投与されるタイプの抗 TNF- α 抗体製剤です。従来の治療では効果不十分な中等度から重度の活動性を有するクローン病、または外瘻を有するクローン病に対する寛解導入および寛解維持に、また中等症から重症の難治性潰瘍性大腸炎に適応があります。両疾患とも、体重 1 kg あたり 5 mg を初回投与後、2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間の間隔で維持投与を行います。

インフリキシマブは世界初の抗体製剤で、TNF α と結合する抗体部分がマウス蛋白由来 (全体の 25%) で、その他がヒト由来のタンパクでできています (キメラ型モノクローナル抗体)。前回述べたように、インフリキシマブをはじめとした抗 TNF α 抗体製剤は、腸管の炎症反応の主役である TNF α という物質を強力にブロックするため、非常に高い抗炎症効果を示します。また高分子量タンパクですので体内での分解が遅く、長期間体内にとどまって薬効を発揮するため、維持療法中は 8 週ごとの投与となります。

インフリキシマブの問題点は、蛋白製剤であるため急性のアレルギー反応 (まれに重篤なアナフィラキシー) を起こす可能性があることや、投与を繰り返しているうちに人体がこの抗体タンパクを「異物」と認識して抗体 (抗インフリキシマブ抗体: ATI) を産生してしまい、そのせいで効果が減弱してしまったりする点にあります。投与時のアレルギー反応を防ぐためには、点滴速度を遅くしたり抗アレルギー剤やステロイド剤を併用したりする必要があるかもしれません。維持投与中に効果が減弱した場合、クローン病においてはインフリキシマブを体重 kg あたり 10 mg へ増量する事で効果を増強させることが可能です。潰瘍性大腸炎に対しては現在のところ効果減弱時

の増量や期間短縮は認められていません。

アダリムマブ

アダリムマブ (商品名: ヒュミラ[®]) は皮下注射により投与されるタイプの抗 TNF- α 抗体製剤です。従来の治療では効果不十分な場合の中等症から重症の活動期クローン病および活動期潰瘍性大腸炎に対して保険適応があります。ただし潰瘍性大腸炎に関しては、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤治療を考慮すること、寛解維持効果は確認されていないため漫然と投与しないこと、と添付文書に記載されています。寛解導入療法として初回に 160 mg (4 本)、2 週間後に 80 mg (2 本)、さらに 2 週間後に 40 mg (1 本) を皮下注射し、その後は寛解維持療法として 40 mg (1 本) を 2 週間間隔で投与していきます。現時点では潰瘍性大腸炎、クローン病ともに効果減弱症例に対する増量や期間短縮は保険認可されていません。

アダリムマブのメリットとしては、TNF α との結合部も含めて抗体全体が 100% ヒト由来のタンパクで構成されており、しかも血管内ではなく皮下に注射して徐々に吸収される薬剤であるため、インフリキシマブと比較して全身性の急性アレルギー反応がおこりにくいという点が挙げられます。しかし 100% ヒト由来タンパクのアダリムマブでも体内でこの薬剤に対する抗体 (抗アダリムマブ抗体: ATA) が産生されることがあり、

治療効果が減弱する可能性はあります。この薬剤は病院で自己注射手技の指導を受ければ自宅で自己注射する事が可能となるため、病院での拘束時間が減らせるというメリットもあります。自宅で管理する場合は冷蔵庫での保存が必要です。アダリムマブの副作用として、皮下注射した部位が赤く腫れたり、かゆくなったりする (注射部位反応) ことがあります。薬剤を皮下に注入する際の痛みに関しては、薬液を人肌程度に温めてからできるだけゆっくり注入する事や、注射部位を冷やしたりすることで軽減できます。

両者の使い分けについて

以上のようにインフリキシマブとアダリムマブはそれぞれに長所のある薬剤ですので、この 2 剤のどちらを選択するかについては疾患の重症度や薬剤の安全性、利便性、患者さんの好み (インフリキシマブは病院管理型、アダリムマブは患者管理型) など総合的に判断する必要があります。残念なことに、どちらか一方の薬剤に対して抗体ができると、もう一方の薬剤に対しても抗体ができやすいということが最近の研究で報告されています。大切なことは、これらの薬剤を必要とする患者さんというのは他の治療薬ではコントロールできない重症度の高い方々ですので、安易に投薬を中断したり変更したりせずに、医師の指導のもと安全に留意しつつ使用していくべきでしょう。

一般名 (製品名)	インフリキシマブ (レミケード [®])	アダリムマブ (ヒュミラ [®])
抗体の構成	75% ヒト由来 + 25% マウス由来タンパク	100% ヒト由来タンパク
投与方法 / 時間	静脈点滴 / 2 時間	皮下注射 / 数分
投与間隔	0、2、6 週、以後 8 週毎	2 週毎
投与量	体重 kg あたり 5mg (生理食塩水 250ml に溶解)、CD は効果減弱時 10mg に増量可 (UC は不可)	初回 4 本、2 回目 2 本、3 回目以降 1 本、CD・UC とともに増量・期間短縮不可
投与場所	病院	自宅での自己注射可
10 割負担の単価	1 バイアル (100mg) 100,285 円	1 本 71,097 円
国際誕生	1998 年	2002 年
国内保険適応	2002 年 (CD)、2010 年 (UC)	2010 年 (CD)、2013 年 (UC)
対象	既存治療が効果不十分な①中等度～重度の活動性または外瘻を有するクローン病の寛解導入・維持 ②中等症～重症の潰瘍性大腸炎	既存治療が効果不十分な①中等症から重症の活動期クローン病の寛解導入・維持 ②中等症～重症の潰瘍性大腸炎
薬に対する抗体産生	可能性あり (ATI)	可能性あり (ATA)
主な副作用	投与時反応 (点滴中の全身性アレルギー)、感染症の誘発	注射部位反応 (注射部が赤く腫れる)、感染症の誘発

IBDで不足しがちな栄養素

鈴鹿医療科学大学保健衛生学部医療栄養学科 中東真紀
四日市羽津医療センター IBDセンター長 山本隆行

はじめに

栄養素には、主に体のエネルギーを作るための炭水化物と脂質、血液や筋肉を作るためのタンパク質、体の調子を整えるビタミンやミネラルがあります。それに加えて、食物繊維と水も必要な栄養素として私たちの体を支えています。栄養素の必要量は、年齢や性別、生活活動量によって個々に違い、各栄養素の絶妙なバランスによって正常に代謝・吸収されて、私たちの体を維持しています。栄養素の消化・吸収能力は、疾患の種類や消化管症状、薬物投与によっても左右されるため、栄養素の過不足は、日常の食生活の中で予防対策をしておくことも大切です。

潰瘍性大腸炎で不足しがちな栄養素

潰瘍性大腸炎は、病変部位が大腸だけであり栄養素不足は問題ないと考えますが、下痢や下血、発熱などの症状が継続する場合には、食事摂取量が減って必要な水分量が増えるために、消化吸収の良い食事内容にして積極的に水分を摂ることが大切です。大腸全摘術後の場合には、1日最低2リットル以上の水分補給が必要になりますので、脱水に注意します。

クローン病で不足しがちな栄養素

クローン病では、発熱や下痢、腹痛などの症状により食事摂取量が減り、エネルギーやタンパク質の不足が長く続くと免疫機能も低下して感染しやすい状態になってしまいます。また、下痢の回数や下血量が多い場合などには、鉄欠乏性貧血（小球性正色素性貧血）になり、血清カリウム、血清マグネシウムなどの低下にも繋がるために、腸管を安静にさせるPPN（末梢静脈栄養法）やTPN（中心静脈栄養法）、成分栄養療法が施行されますが、長期間に渡る場合には、微量栄養素のセレン欠乏が心配になります。セレン欠乏は筋力の低下や不整脈・頻脈などの心筋症の症状が起きますが、血清中の濃度で評価できます。

腸内の広範囲の切除を行った場合は、小腸での吸収能力が減少して重篤な栄養障害が起きます。回腸末端部および回盲弁（パウヒン弁：回腸と盲腸の境界にある弁）が残っていれば、ビタミンB₁₂は回腸末端部で吸収することができますが、回腸末端部に炎症がある場合や切除術後にはビタミンB₁₂が不足し、薬物投与（サラゾピリン®）などで葉酸不足になることもあるので注意が必要です。

ビタミンB₁₂と葉酸は、造血に関与するビタミンなので、不足すると巨赤芽球性貧血（大球性正色素性貧血）を引き起こす要因にもなります。鉄分やビタミンB₁₂、葉酸を多く含むレバーは吸収が良い食品ですが脂質も含まれているため、一度にたくさん摂るのではなく、積極的に毎日の食事の中に取り入れる工夫が大切です。腸管に狭窄の

ある場合は食物繊維量が制限されるため、腸内細菌叢の善玉菌のエサが減少します。症状が改善した時期（寛解期）では、水溶性食物繊維を多く含むバナナやりんごなどの果物、オリゴ糖などをヨーグルトに入れて摂取するシンバイオティクスがお勧めです。

おわりに

IBDで不足しがちな栄養素は、炎症部位や症状、手術歴や薬物投与量、食事の好み、生活環境などにより個人差がありますが、その状態に応じた1日の必要栄養量を算出して、栄養素の過不足を評価することで、適切な栄養ケアマネジメントが可能になります。

是非、主治医の他にも専門的な知識を持った、信頼のできる管理栄養士や薬剤師、看護師にご相談ください。

クローン病寛解期の食事 1日の必要栄養基準量の目安

栄養素	目安量
エネルギー量 (kcal)	体重1kgあたり1日30～35kcal
たんぱく質量 (g)	体重1kgあたり1日1.5g前後
脂質量 (g)	寛解移行期は20～30g未満、n-3系脂肪酸を積極的に摂取する
食物繊維量 (g)	1日10～15g程度（水溶性食物繊維の摂取を心掛けて、不溶性食物繊維は控える。狭窄のある場合には1日5g以下に制限する）
ビタミン・ミネラル量	食事摂取基準量以上
水分量 (mL)	体重1kgあたり35mL（大腸全摘出後は1日2L以上）

シンバイオティクス（プロバイオティクス+プレバイオティクス）

プロバイオティクス (Probiotics)	プレバイオティクス (Prebiotics)
プロバイオティクスとは、腸内の善玉菌を増やして腸内細菌のバランスを保つ、人体に良い影響を与える微生物のこと。または、それらを含む製品、食品のこと。プロバイオティクスの健康効果には、主に腸内フローラの改善による整腸作用や免疫調節作用があげられる。	プレバイオティクスとは、プロバイオティクスバクテリアにエネルギー源を与える物。または、それらを含む製品、食品のこと。プレバイオティクスは消化管内の善玉菌の増殖を促進し、悪玉菌の増殖を抑制する作用がある。
食品：ヨーグルト、ぬか漬、納豆、味噌などの植物性乳酸菌	食品：オリゴ糖や食物繊維（ポリデキストロース、イヌリンなど）の一部

「難病の患者に対する医療等に関する法律」について

独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 副院長 正田良介

「難病の患者に対する医療等に関する法律」、いわゆる「難病法」が本年5月23日に成立し、来年1月から施行されます。現時点で分かっている情報をまとめました。

難病の医療に関する調査および研究の推進

治療方法の開発に向けた難病研究の推進のため、登録は受給者証の申請とともに都道府県が指定する難病「指定医」が行うこととなります。

公平・安定的な医療費助成の制度の確立

研究の促進のみではなく、難病患者さんの福祉面での充実もあげられています。患者さんの自己負担を3割から2割に軽減する方向ですが、重症度を加味して所得に応じた自己負担限度額が設定され、新規も含めた場合には難病患者全体では個人の負担額が減ると試算されています。また、軽症者でも高額医療が必要な患者さんは、医療費助成の対象となるとされています。何れにしても、現行の特定疾患事業の対象患者さんには3年間の経過措置がとられることになっています。

療養生活環境整備事業の実施

国民の理解の促進のための難病情報センターからの情報発信による普及啓

発や患者の社会参加のための機能強化、福祉サービスの充実、就労支援の充実などが提言されましたが、具体的な内容は、省令などでこれから確定していくものと考えられます。

実際にどの疾患が認定されるかという点では、既認定の疾患など160疾患程度を平成27年1月から、残り約170疾患を平成27年夏から指定難病として2段階で認定していくことが示されています。

考えられる問題点と不確定情報

1. 対象疾患（指定難病）と自己負担

潰瘍性大腸炎は全人口の0.1%はすでに越えています。経過措置もあり疾患自体がすぐに除外される可能性は高くないと考えられています。逆に3年後には見直しが行われ、疾患自体が除外されたり、あるいは軽症者が対象外となったり、重症者にもさらに負担が求められる可能性も危惧されています。何れにしても、炎症性腸疾患など既認定の患者さんでは来年以降負担額は上がる場合が多いと試算されています。

2. 難病指定医と新・難病拠点病院

難病指定医は、都道府県の指定を受けることになる可能性が高いとされています。具体的にどのように進んで

いくかなど、まだ不確定です。また新しい医療施設の指定基準も明示されていません。現場では、今までの主治医や医療機関に患者さんがかかれたいという事態は避けたいようですが、未だ流動的な様子です。

3. 情報入力・書類記載

難病指定医は来年以降データベースにインターネットを介して情報入力することになりますが、少なくとも今年度内はなさそうです。今年度の特定疾患受給者証の新規申請に関しては、5月時点で未だに国から都道府県のレベルには指示が降りていないとのこと。継続者（既受給者）に関しては12月末まで受給者証は延長され、（6月頃の）個人調査票送付の際にその旨も伝えられることになり、申請は今年10月以降を目途に行われる予定とされています。

おわりに

刻々と具体的な運用が決まっていく時期ですので、厚生労働省のホームページの「健康・医療分野→難病対策」および「政策について→審議会・研究会等→厚生科学審議会→疾病対策部会」などを参照して、今後の動向にも注意を払っていただきたいと思います。

(2014年5月30日記)

日本炎症性腸疾患協会主催

仲間とともに！
自然の中で楽しもう

第4回
IBD子どもキャンプ

日時 2014年8月23日・24日(1泊2日)

場所 三島市立箱根の里 少年自然の家・キャンプ場
(静岡県三島市宇北原管4710番地の1)

募集人数: IBD患者20名(小学生~高校生)
ご家族 ※先着順

参加費: 子供5,000円 大人8,000円

スタッフ: 先輩患者, 医師, 看護師, 栄養士,
ボランティア等

宿泊場所: 宿泊棟予定

【申込・問合せ先】
CCFJ事務局
FAX: 050-3730-5500
TEL: 03-6273-0380
(電話は月・金の10~15時)

申込締切: 7月10日

日本炎症性腸疾患協会主催

クローン病・潰瘍性大腸炎患者さんのための講演会

日程: 平成26年9月20日(土) 13:30~16:00

場所: 東京大学医科学研究所附属病院8階会議室

(東京都港区白金台4-6-1)

内容: 「自分にあった治療法を学ぼう」

飯塚文瑛先生(東京女子医科大学病院 炎症性腸疾患センター消化器内科)

篠崎大先生(東京大学医科学研究所附属病院 外科)

詳細は NPO 法人 CCFJ (日本炎症性腸疾患協会) HP でご確認ください。
<http://www.ccfj.jp/>