

IBDニュース vol.57

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

免疫調節薬

杏林大学 医学部 第三内科学 久松理一

炎症性腸疾患の治療は寛解導入療法（抑え込む治療）と寛解維持療法（良い状態を維持する治療）から成り立っています。薬の特性として寛解導入療法向きの薬剤と寛解維持療法に適している薬剤があります。免疫調節薬とは緩やかに免疫を抑えることで炎症性腸疾患の活動性を抑える薬剤で、寛解維持療法に使用されます。日本で使用されるのは主にチオプリン製剤（アザチオプリン、6-メルカプトプリン）です。メトトレキセートも欧米ではしばしば用いられていますが、日本ではまだ限られた症例のようです。そこで、ここではチオプリン製剤について解説します。

アザチオプリンは体内で6-メルカプトプリンに変換されます。したがってアザチオプリンは6-メルカプトプリンのプロドラッグと呼ばれています。6-メルカプトプリンは体内で6-TGNという代謝物に変わり、この物質が薬理作用を発揮します。この代謝の速度には個人差があることがわかっています。欧米人とことなり日本人での標準投与量は少なく設定されています。アザチオプリンで50mg/日、6-メルカプトプリンなら30mg/日が標準となります。ただし個人差もありますので注意が必要です。

免疫調節薬（チオプリン製剤やメトトレキセート）の最も良い適応は潰瘍性大腸炎ではステロイド依存性潰瘍性大腸炎です。過去に副腎皮質ステロイドの治療を複数回受けられた患者さんや副腎皮質ステロイド減量中に再燃してしまい、なかなかオフにならない患者さんでは免疫調整薬を投与して次の再燃発作が来ないようにします。免疫

調整薬の効果は1～2年たったあとに、そういえばこの薬を始めてから再燃発作が減った、副腎皮質ステロイドの治療を必要としなくなった、というような長いスパンで実感することになります。ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎でも免疫調節薬を使用することがあります。ただしその場合、他の寛解導入療法（血球成分除去療法、抗TNF α 抗体製剤など）で病勢を抑え、その後の寛解維持療法としてチオプリン製剤を使用します。

クローン病でも寛解維持療法として免疫調節薬を使用します。副腎皮質ステロイド治療後などに使用します。経腸栄養療法と併用することもあります。また、抗TNF α 抗体製剤と併用することがあります。抗TNF α 抗体製剤を使用している間に抗TNF α 抗体製剤そのものに対する抗体ができてしまい効果が減弱することや投与時反応（アレ르기ー反応）が出現することを防ぐためです。特にキメラ型抗体であるインフリキシマブ（レミケード）を使用する場合には考慮します。さらにインフリキシマブではそれまで抗TNF α 抗体製剤治療歴のない患者さんに初めて使用する場合は免疫調節薬と併用する群で成績が優れていることが報告されています。完全ヒト型のアダリムマブ（ヒュミラ）を使用する場合に併用の優位性を明らかに示す報告はまだありません。

チオプリン製剤を使用する際には副作用にも注意します。特に問題になるのは骨髄抑制による白血球減少症です。発生率は高くはありませんが、場合によっては入院治療が必要になることがあります。開始最初の2か月間に起こ

ることが多いと言われており、チオプリン製剤の代謝が遅く血中濃度が上がりやすい人、NUDT15遺伝子の特定の型を持つ人に起こりやすいと言われていています。以前は前者の代謝が遅い人になりやすいと考えられてきましたが、最近ではむしろ後者の影響が強いのではないかと考えられています。その他に肝機能障害や脱毛、嘔気や食思不振といった症状がでることがあります。脱毛や嘔気は骨髄抑制の前症状として出ることがあるので飲み始めにこのような症状が出たらいったん内服を中止し主治医に相談することが大事です。副作用をモニタリングするために投与開始最初は1～2週間ごとに採血検査を行います。2か月を過ぎて安定期に入ったら1～2か月ごとの採血で副作用をチェックしていきます。定期検査をすることで多くの患者さんに安全に使用することが可能です。また、免疫調節薬の長期内服によって悪性腫瘍の発生リスクが高まるのではないかと議論があります。確かに統計学的には免疫調節薬内服群でリスクが数倍高まるという報告がありますが、絶対値としての発生数が低くクローン病の進行や副腎皮質ステロイドの副作用を考えたときに、使用を否定するまでの根拠にはなっていません。

免疫調節薬は炎症性腸疾患治療の長期戦略を考える上でとても大切な薬です。いっぽうで、副作用が全くないわけではありません。主治医の先生とよく相談して安全に使用することが最も大切です。

術後回腸囊(のう)炎

横浜市立市民病院 炎症性腸疾患科 辰巳健志

潰瘍性大腸炎(UC)に対する外科治療では炎症の場となる大腸を切除します。大腸を切除したあとに肛門から便が出る機能を残すためには、回腸(小腸の終わりの方)と肛門(または肛門管)をつなぐ必要があります。回腸をそのまま肛門(または肛門管)につないでしまうと、排便の回数がとても多くなってしまいうため、回腸をつなぎあわせて袋(回腸囊)をつくり肛門(または肛門管)につなぎます。この手術が現在標準的に行われている大腸全摘・回腸囊肛門(管)吻合術です。(図)

手術後には多くの患者さんで日常生活や社会生活の制限が少なくなりQOL(Quality of life)が改善します。一方、手術後の合併症のひとつとして上記の手術で作成した回腸囊に炎症が起る回腸囊炎があります。

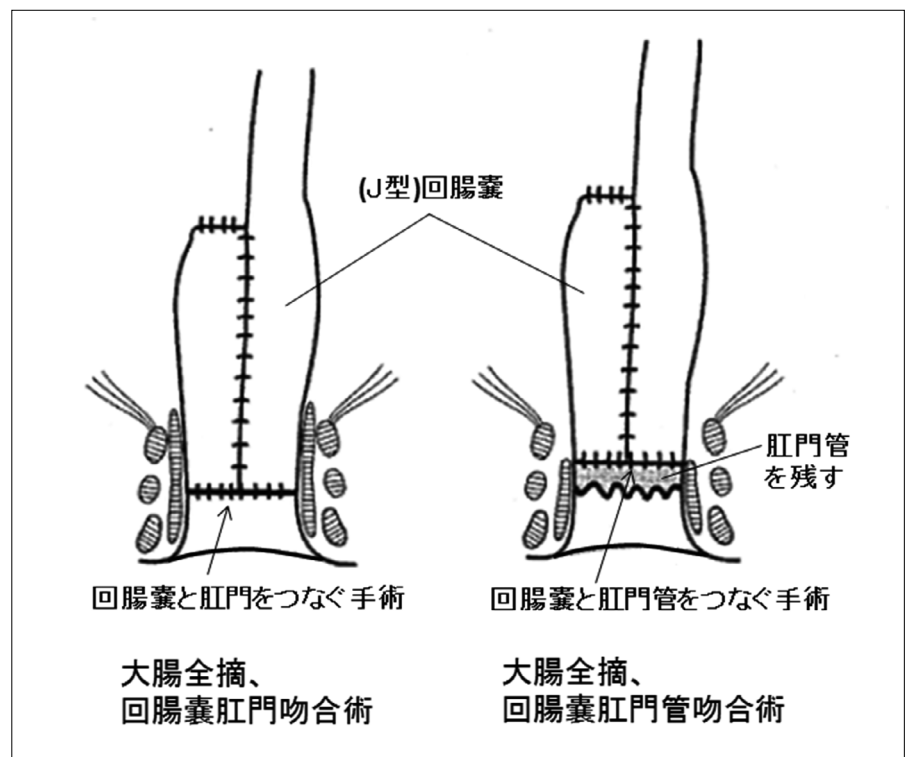
一般に手術後は便の回数が多く、手術直後は1日に10回以上となることも稀ではありません。しかし時間が経ってくるに伴って減少し、平均すると1日6-7回になることが多いとされています。また、便の状態もバナナのような形のある便が出ることはあまりありませんが、完全な水便にはならないのが一般的です。ところが回腸囊炎になると、排便回数がいつもより増加したり、水様下痢になったり、あわててトイレに駆け込むようになってきます。発熱や下血を伴うこともあります。UCと症状は似ていますが、UCのように全身状態に影響を与えるほど重篤なものはとても稀です。原因は現在のところ不明ですが、もっとも有力な考え方は、大腸を切除したことや回腸囊に腸内容が停滞することによっておきる回腸囊の腸内細菌の変化などが、もともとUCを引き起こした免疫的な背景と相まって回腸囊内に炎症を引き起こすという説です。また、手術のやり方(図の回腸囊肛門吻合術と回腸囊肛門管吻合術)によって回腸囊炎になりやすくなるかどうかは変わりません。

回腸囊炎と診断するためには基準が来ています。(1)症状(排便回数の増加、血便、便意切迫、腹痛、発熱)があり、(2)内視鏡である程度以上の状態であること(潰瘍、出血、発赤、粘液、など)が両方満たされた上で、細菌・ウイルスなどの感染性腸炎、手術に伴う感染症、肛門機能低下やクローン病に診断変更となるようなことがない時に「回腸囊炎」と診断します。

回腸囊炎の治療には抗生物質の内服治療(シプロフロキサシン、メトロニダゾール)が有効で、まず試みるべき治療法です。多くの患者さんは抗生物質を飲むことにより改善することが多いのですが、抗生物質が無効の場合や中止後に再発を繰り返す場合は5-アミノサリチル酸製剤や副腎皮質ステロイドの注腸剤や坐剤への変更が必要なものもあります。速やかに代謝され副作用がより少ない新しいステロイドのブデゾニドやプロバイオティクス(腸内細菌を

整える薬)の1種であるVSL #3などが有効であると海外から報告がされておりますが、残念ながら日本ではまだ販売されていないため使用することができません。

日本で行ったアンケート調査によると、発生頻度は手術後5年で13.6%、10年で21.7%と報告されておりますが、たいていは抗生物質の内服治療で改善することが多く、入院するほど重症なものはとても稀です。日本における診断基準では、排便回数の増加などの症状と特徴的な内視鏡像を認めるときに回腸囊炎と診断するとされております。また感染性腸炎(細菌やウイルスによる腸炎)なども回腸囊炎と症状が似ているので、UCの手術後に突然の水様下痢、排便回数の増加が見られた時には回腸囊炎の可能性も考え、病院受診をお勧めします。



便の検査で分かること

慶應義塾大学 医学部 医学研究科（消化器内科）
河口貴昭

便は「からだからのお便り」と言われるように、体調についての様々な情報を私たちに与えてくれます。ふだんから便の形や色、におい、排便回数などで自分の健康状態を把握されている方も多いと思います。では便の検査ではどのようなことが分かるのでしょうか。

【便潜血検査】 便に含まれる微量の血液を測定することで腸からの出血を検出する検査です。とても検出力が高く、例えば浴槽いっぱいの水に血液を一滴たらただけでも血液を検出できるほどです。通常は腸にできたガンを早期に発見するためのスクリーニング検査として用いられますが、腸の粘膜に炎症がある（粘膜が傷ついて出血している）かどうかの指標としても用いることもできます。軽度の腸管炎症であれば血液検査よりも鋭敏に反応するため、

便潜血反応が陰性であれば大腸の炎症はほとんど落ち着いていると考えていかもかもしれません。ただし痔をお持ちの方は肛門からの出血も検出してしまいうため注意が必要です。

【微生物検査】 下痢や血便の原因のひとつとして、病原性のある有害な菌やウイルスの腸内への感染が考えられます。便の検査によって病原菌を特定したり、その菌に対してどの抗菌薬が効きやすいかを調べたりすることができます。

【代謝物検査】 便に含まれる栄養素や代謝物の量をしらべること、腸管の消化吸収の能力を評価することができます。たとえば便中の脂肪量を測定することで脂肪の消化吸収障害を評価します。

【新たな便検査】 腸の炎症の程度を調べる方法として、カルプロテクチンと

いう新しい便検査法が開発され、潰瘍性大腸炎については近いうちに保険適応となる予定です。腸の炎症細胞から出たタンパク質の量を測定するため、血液検査（白血球、CRP、血沈など）よりも腸そのものの炎症の程度を評価することができます。通常、腸の炎症の範囲や程度の評価は内視鏡検査で行われますが、カルプロテクチン値は内視鏡による炎症の評価結果とも相関することがわかっており、炎症性腸疾患とくに潰瘍性大腸炎の新たな疾患活動性マーカーとして期待されます。

炎症性腸疾患の患者さんの便に含まれる腸内細菌の種類を調べるとその量や種類が健常者と大きく異なっていることが知られています。腸内細菌の異常が病気にどのように悪影響を及ぼしているのか、治療にどう応用するかなど、世界中で研究が進められています。

シリーズ併用薬 - 抗生物質 -

東京医科歯科大学消化器内科
潰瘍性大腸炎・クローン病先端治療センター 藤井俊光

シリーズの第3回は抗生物質についてです。一般に抗生剤、抗菌薬ともいわれますが、炎症性腸疾患（IBD）の患者さんでも様々なシーンで処方されることがあると思います。潰瘍性大腸炎やクローン病そのもの、あるいは膿瘍などの合併症の治療として使用されることもあります。ステロイドや免疫調節薬を使用するときの感染症の予防に対してであったり、炎症性腸疾患と関係なく日常生活の中で感染する様々な感染症の治療にも当然用いられます。

風邪をこじらせたりして処方された抗生物質を内服した場合に、IBDが悪化してしまわないのか心配な人もいます。これに関して明確な答えを示すことができるほどの十分な研究がされているとは言えませんが、いくつかの大きな研究があります。92人の

潰瘍性大腸炎の患者さんを前向きに経過をみたときに、寛解維持していた人と再燃してしまった人では抗生物質の内服をした場合としなかった場合で差はなかったと報告されています。また、英国での大きなデータベースを用いた、1,205人のクローン病患者さんと2,230人の潰瘍性大腸炎患者さんにおいて抗生物質の使用がどのように影響したかをみた研究では、抗生物質を使用したことがある場合クローン病では再燃のリスクを低下させ潰瘍性大腸炎では影響がなかったとされています。この研究方法では直接の因果関係を示すことはできませんが、いずれにしても抗生物質の使用はIBDに対して明らかな悪影響はなさそうです。

ただし、IBD患者さんにかぎらず、抗生物質の使用・使用後に下痢を来

すことは一般にもよくあります。その中には抗生物質の使用により腸管内の細菌のバランスが崩れ、クロストリジウム・ディフィシルなどの菌が増殖しそれによる腸炎が引き起こされていることがあります。その場合は便の検査を行い適切な治療を行わなければなりませんので、抗生物質使用後に下痢が続く場合は主治医の先生によく相談してください。

細菌による感染症の治療には抗生物質は重要な役割を果たします。免疫調節薬等を使用中の場合はしっかりと感染をコントロールすることがより大切になりますので、IBDが悪化することを心配して抗生物質を使わないようにするのはではなく、感染に対する十分な治療を受けるよう心がけてください。

IBD こどもキャンプ報告

国立成育医療研究センター 消化器科 新井勝大

昨年8月、静岡県三島市立箱根の里少年自然の家において、一泊二日の第5回IBDこどもキャンプが開催された。

これまでで最多の17人のIBDの子供達とその家族、先輩IBD患者、その他のスタッフを合わせた総勢90名でのキャンプとなった。

開所式とオリエンテーションの後、子供と大人に分かれてのアクティビティーが始まった。

子ども達の切り絵体験では、切り絵作家の水口千令先生の指導の下、個性溢れる素晴らしい作品が作り出された。エレンタールのボトルをつかったゲームでは、子供から大人まで、参加者の歓声ははげ、夜はキャンプファイヤーで盛り上がった。ウォークラリーでは、大人も一緒になり、吹き矢やスイカ早

食い競争など、大いに盛り上がった。

新しい試みとなった“しゃべくりIBD”では、「病気になる前から一番頑張った事」、「友達に病気の事をどう話している?」、「親との関係で悩むことはないか?」、「とっておきのストレス解消法」、「将来の夢」といったテーマに沿って、子供達が本音で語り合った。友達との関係、受験、将来の夢などを語り合い、病気に振り回されることなく前を見て頑張っている姿や、病気を通して医療職や人の役に立つ仕事を考える様になったとの声に、真剣に耳を傾け意見を交わす姿が印象的だった。これを機に、子供達の距離が縮まり、就寝時間以降も、それぞれの寝室で“しゃべくりIBD”の延長戦が展開されていた。

大人グループも、「IBDの子どもた

ちが抱える壁と、乗り越えるための工夫」と題したワークショップを行い、IBDの子供たちを支える立場としての想いや悩みを語り合った。子供の将来への不安、食事や活動の制限との葛藤、子離れ・親離れの悩みなど、自分一人で抱えていた想いを、近い立場の人たちと共有でき、また、現実社会で堂々と生きている先輩IBD患者の姿にふれ、今までとは違うスタンスで子供達を見守っていけるようになった家族も少なくなかったと思う。

参加者全員にとって忘れられない、有意義な夏の思い出となった。

キャンプを応援いただいたすべての皆様に、心から感謝申し上げるとともに、更に素晴らしいキャンプへと発展させるべく、頑張っていきたい。

日本炎症性腸疾患協会 (CCFJ) 講演会

専門医が教える炎症性腸疾患の最新治療

日時 平成28年3月19日(土) 13:00～15:00 (受付開始 12:30)

場所 東北労災病院 8階 多目的ホール

講演1 「潰瘍性大腸炎・クローン病 最新の内科治療方針」
遠藤 克哉 先生 (東北大学病院 消化器内科)

講演2 「潰瘍性大腸炎・クローン病 外科治療の進歩」
高橋 賢一 先生 (東北労災病院 大腸肛門外科)

詳細はHP <http://ccfj.jp/> または CCFJ 事務局

Tel 03-6273-0380 (月・金) Mail info@ccfj.jp にて