

IBD ニュース vol.58

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 の疫学—その動向と考え方

福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター
 平井郁仁

最初に申し上げておきたいのですが、私は炎症性腸疾患 (IBD) の疫学に関するプロではありません。では、IBD を専門とする臨床医である私が何故、「IBD の疫学」をテーマとした原稿を担当したのでしょうか？それは、IBD という疾患を知るため、果てはその診療 (患者さんへの説明も含みます) や研究において疫学の知識が必要だからです。患者数や地域性などについてのマス (大きな単位) としての情報を知ることが、疾患の全体像や課題を把握するのに非常に有用です。例えば、日本において大腸がんの罹患数はがん全体のトップに位置しています。絶対数では男性の方が多のですが、がん死亡数は女性では大腸がんが最も多くなっています (国立がん研究センター資料より)。これらのことから、①大腸がんが日本で増えていること、②男性の罹患率が女性より高いこと、③生命予後は女性の方が悪いこと、などの全体像が理解できます。さらに、女性は大腸がんの精密検査 (内視鏡検査) の受診率が低く、進行がんで見られる率が男性より高いのではないかといったことが類推でき、疾患が抱える問題点が明らかになります。

それでは、IBD の疫学データを見ていきましょう。これから示すデータは「一目でわかる IBD」という医師向けの冊子から抜粋したもので、特定疾患の申請書類のデータに基づいています。図1は、経年的にみた IBD 患者数の推移です。潰瘍性大腸炎 (UC) もクロー

ン病 (CD) も明らかに右肩上がりであり、増加傾向です。IBD の病因は、単一ではなく、遺伝的素因、環境因子、免疫異常などが複雑に作用しています。腸内細菌の影響も大きく、IBD 患者さんと健康人では腸内細菌叢のパターンが違うとの指摘もあります。IBD が急増している理由としては、環境因子である食生活の欧米化や衛生環境の改善などがあげられます。確かに欧米では日本より UC、CD ともに罹患率 (一定期間にどれだけの患者さんが発生したかを示す率) や有病率 (ある1時点において、疾病を有している人の割合) が高い傾向にあります。欧米への移住者は IBD のリスクが高まると結論した報告もありますし、患者数の増加にある程度は環境因子が反映している可能性はあると思います。しかし、人種差やリスク遺伝子の違いなども考慮に入れる必要があり、日本における大規模な疫学調査が必要です。厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (以下、研究班) では、こうした取り組みを行っており、近い将来、IBD 発症や増悪のリスク因子に関して明確な疫学データが示されると思います。

次に IBD の構成年齢について考えてみましょう。急速に高齢化が進む日本で若年層に多い IBD はこのまま増え続けるのでしょうか。ヒントの1つに発症年齢があります (図3)。CD では男女とも15-35歳に大きなピークがあり、これより高齢になると減ってきています。一方、UC では若年層の15-40歳で

大きなピークがあるのは同様ですが、50-60歳代でもかなり発症していることが見てとれます。UC においては高齢発症が少なからず認められ、高齢化社会でも増えていく可能性があるといえます。高齢者に UC を発症する一要因として過去喫煙者の禁煙が指摘されています。欧米では以前から報告されていましたが、日本でも禁煙する方が増えたため、このような傾向が顕在化してきているようです。われわれの施設における検討でも、過去喫煙者の禁煙は、UC 発症のリスクが約3倍になることがわかっています。ただし、喫煙は多くの有害性があり、例えば高齢の UC 患者さんに喫煙を勧めるのはナンセンスです。今後は若年で発症した IBD 患者さんも年齢を重ねて高齢化しますし、若年層だけでなく年齢に応じた QOL など治療目標の設定や治療方法の確立が必要となってくると思われます。

研究班は申請書類の項目からたくさん有益なデータをまとめてきました。ここではお示しませんが、IBD 患者さんの発症後の活動性推移や治療に抵抗する難治化のリスクなども報告されています。最初に述べましたが、これらの疫学データは非常に重要で、最終的には患者さんに還元されるべきものです。今後も IBD の疫学データから様々な情報が提供されると思いますが、皆さまがそれらを活用されるために本稿が少しでも役立てば幸いです。

図1 患者数の推移 (医療受給者証・登録者証交付件数, 2014年末)

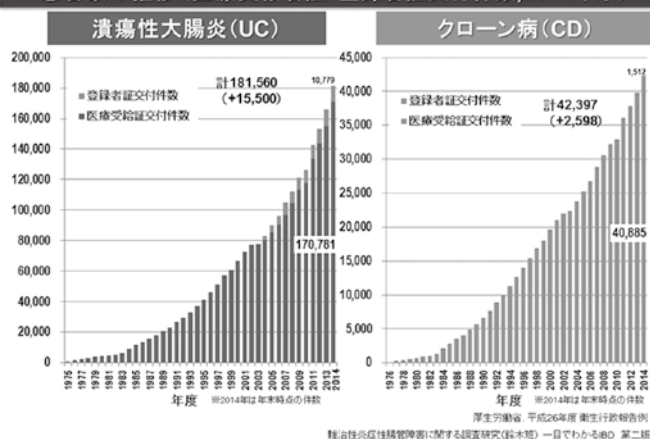
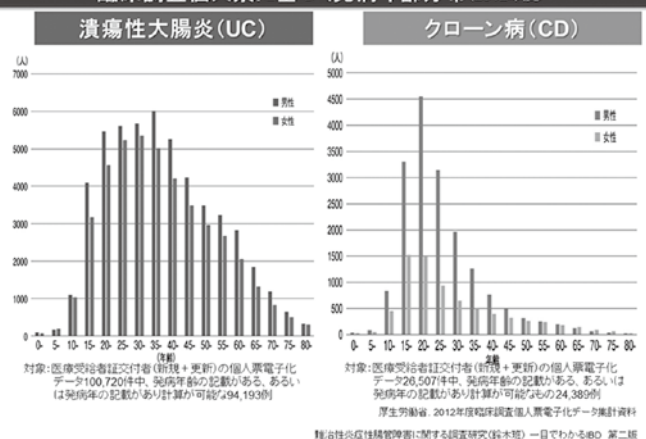


図3 臨床調査個人票に基づく発症年齢分布 (2012年度)



IBDに対する腹腔鏡手術のメリット・デメリット

三重大学 消化管・小児外科学 荒木俊光

腹腔鏡手術とは

IBDに対する治療の基本は内科的なものですが、しばしば抵抗性で、外科的治療＝手術が必要となることがあります。これらの手術を実施するために、以前は大きくお腹を切開する開腹手術が標準的でしたが、近年の技術的な進歩に伴い、これらの一部あるいは大部分の手技を、お腹の中にカメラと鉗子などを貫通させ、二酸化炭素を送気することでスペースを確保し、お腹の外から操作する腹腔鏡手術が広く行われるようになってきました。

腹腔鏡手術の特徴

腹腔鏡手術では創が小さいことが第一の特徴です。このため、一般的に術後の疼痛が少なく、離床が早くなることから、早期の肺炎、血栓形成の予防に対して通常の開腹手術より有利であると考えられています。また、創が目立たないという整容性の観点からもメリットがあります。さらに、腸管が空気に触れない、あるいは余分な把持が少ないことから、腸閉塞の原因となる腸管癒着を減少させることにつながるとされます。

医療側からみたメリットとしては、手術視野の向上が挙げられます。通常の開腹手術では術者しか操作部位が見えていないことがしばしばありますが、手術に参加するすべての医師や看護師、そして周りのスタッフもカメラを経由した同一の画面が共有できます(図1)。また、操作部位に近接できるため、拡大されたより詳細な観察下での操作や、手が届かない深い部位での操作が可能となります。

一方で腹腔鏡手術には、器具のコスト、手術時間(麻酔時間)、および人件費が開腹手術に比べてかかることがデメリットの一つです。手術中、手による触覚がない、画面外の操作が確認できないなどから、知らないうちに臓器を損傷してしまうリスクも存在します。また、実施する施設間、術者間の技術的な格差が開腹手術と比べて大きいとも言われています。

腹腔鏡手術の種類

IBDに対する腹腔鏡手術では腸管同士を吻合することがほとんどであるため、約4cmの小切開創から腸管を引き出して、お腹の外で吻合します。よって、完全な腹腔鏡手術とは言えず、正確には腹腔鏡補助手術となります。開腹手術と腹腔鏡手術のちょうど中間

にあたるハイブリッド腹腔鏡下手術は、5～7cmの小切開創に片手を最初から腹腔内に挿入する方法で、Hand-assisted Laparoscopic Surgery(用手/手指・補助下の腹腔鏡手術:HALS)と呼ばれています。創自体は大きくなるものの、繊細な操作や触覚が応用できるなどのメリットがあります。

標準的な腹腔鏡下手術は、腹部に5-10mmの創を4-5か所に置いて手術を行います。これらの創をさらに減らし、手術で切除した臓器を取り出す4cmの傷の部分だけを使って腹腔鏡下手術を行い、創を臍に隠し、より整容性を目指した方法は単孔式内視鏡手術(図2・3)と呼ばれます。お腹の創は少なくなる分、通常の内視鏡手術よりもさらに手術難度は高くなるため、比較的簡単な手術が良い適応とされています。

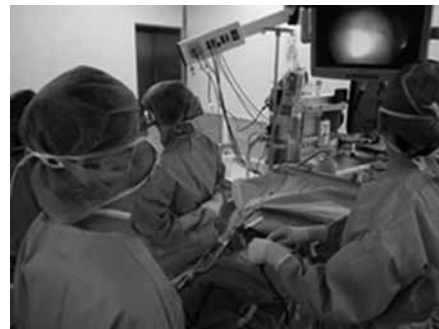
潰瘍性大腸炎に対する腹腔鏡手術

内視鏡外科診療ガイドラインでは、潰瘍性大腸炎に関しては、「経験豊富な施設において腹腔鏡手術を行ってもよいが、術式の複雑さや難度を考慮するとそのメリットは限定的である。」と記載されています。整容性が優れるとする報告以外に腸管運動回復までの期間、在院日数の短縮、出血量、死亡率などの短期成績に差は認められていません。そして、排便回数や失禁の頻度などの長期成績にも差はないと言われています。一方、女性に対して卵巣周囲の癒着軽減による妊孕性の保持や、腸管癒着の軽減による腸閉塞の減少に期待されています。

クローン病に対する腹腔鏡手術

前出のガイドラインにおいて、クローン病では、「非穿孔型の回盲部限局性病変に対する初回手術は、腹腔鏡のよい適応である。」、逆に「瘻孔、膿瘍、炎症性腫瘍、多臓器(尿管、膀胱など)との瘻孔形成例は良い適応といえない。」と記載されています。再手術に応用されることもあります。癒着の影響を受けやすいため、それぞれの施設や術者によっても適応に対する考え方が異なります。

クローン病でも腹腔鏡手術によって手術時間は延長するものの、合併症を増やすことなく、出血量の減少、創感染の減少、腸管機能の早期回復、入院期間の短縮などのほか、疼痛や整容性の面でも優位であるとされます。術後の腸閉塞や創のヘルニアといった長期



(図1) 腹腔鏡手術における手術視野の共有



(図2) 単孔式内視鏡手術操



術後7日目 術後12カ月
(図3) 単孔式内視鏡手術創

成績も、腹腔鏡は開腹手術に対して優れていると言われています。しかしながら、術後の再発や再手術といったクローン病そのものの長期予後については、開腹手術と差がないとする報告がほとんどです。

おわりに

このようにIBDに対する腹腔鏡手術は、経験豊富な施設で実施する上では安全と考えられていますが、術式は難度が高く、現時点ではメリットは限定的です。このメリットを最大に得るためには、その適応を施設ごとに慎重に決定できているかに左右されると言えます。IBD患者は若年層に多いため、その利点に魅力はある一方で、IBDに対する手術で最も大事なものは“腸”に対する手技であって“創”ではありません。もし、腹腔鏡手術を受ける場合には、担当医と十分に相談することが重要です。

IBDの基本薬 (5-アミノサリチル酸)

東京女子医科大学 大森鉄平

5-アミノサリチル酸 (5-ASA) は潰瘍性大腸炎とクローン病に共通する基本となる薬です。以前から使用されている薬ですが、種類や薬剤の形状、投与方法などが増え、今も常に新しい話題が提供されます。ここでは5-ASA製剤についてまとめたいと思います。

5-ASAを主成分としたサラゾスルファピリジン (SASP) は、もともとリウマチに使用されていましたがIBDに対しても抗炎症作用を発揮することがわかりました。しかし、5-ASAに結合しているスルファピリジンに対しての副作用がたびたび経験されるため、スルファピリジンを含まない5-ASA製剤が開発されることになりました。

世界的には様々な5-ASAが使用されていますが、日本においては時間依存性に5-ASA成分が放出されるペンタサ®と腸内のpH(酸性とかアルカリ性)の変化に依存して放出されるアサコール®の2種類が保険適用となっており、SASP製剤であるサラゾピリン®と合わせて3種類の薬が用いられています。

厚生労働省研究班治療指針では軽症または中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法(炎症をなくし症状を改善する治療)として、ペンタサ® 1日1.5~4.0gまたはアサコール® 1日2.4~3.6g、あるいはサラゾピリン® 1日3~4gを経口投与するとされています。また寛解維持療法(炎症が落ち着き、症状がない良い状態を維持する治療)としてはペンタサ® 1日1.5~2.25gまたはアサコール® 1日2.4gあるいはサラゾピリン® 1日2gを投与するとされています。一方でクローン病に対しての治療指針では軽症から中等症の活動性クローン病に対して、ペンタサ® (1日3gまで保険適用)、または大腸にしか炎症がない場合はサラゾピリン® (4gまで保険適用)を用いるとされています。寛解維持療法の治療指針としては5-ASA製剤は他の治療(在宅経腸栄養療法、アザチオプリン、インフリキシマブ、アダリムマブなど)と一緒に記載されていますが、治療効果は限定的であるとも言われています。

そして同じ5-ASA成分を含む薬には経口薬以外に坐剤(サラゾピリン®坐剤、ペンタサ®坐剤)や注腸剤(ペンタサ®注腸)といった、おしりから入れて直接炎症のある腸の部分に薬効成分を届ける種類のお薬(局所製剤)もあります。

この基本薬である5-ASAがよく効くために大切なことは炎症がある腸に十

剤型	薬剤名と規格	特色	適応
錠剤	サラゾピリン®錠	大腸の腸内細菌により分解され5-ASA成分が放出	潰瘍性大腸炎 クローン病(大腸型)
	ペンタサ®錠	エチルセルロースの多孔性コーティングから徐々に放出	潰瘍性大腸炎 クローン病
	アサコール®錠	pH依存性コーティングがpH7以上で溶解し、大腸に放出	潰瘍性大腸炎 クローン病(適用外)
顆粒	ペンタサ®顆粒	添加物が少なく、服薬量が軽減できる	潰瘍性大腸炎 クローン病
坐剤	サラゾピリン®坐剤 ペンタサ®坐剤	直腸に直接5-ASA成分を送達する	潰瘍性大腸炎 クローン病(適用外)
注腸	ペンタサ®注腸	直腸~S状結腸に直接5-ASA成分を送達する	潰瘍性大腸炎 クローン病(適用外)

分量の5-ASA成分を到達させることです。このため、様々な放出方法や形状の5-ASAが開発されているのです。さらに寛解導入療法の基本である5-ASA経口薬を使ってもそれだけでは効果不十分となる理由の一つに、炎症がある部分に十分量の5-ASAが届いていないことがあります。そういった場合には、先ほどの局所製剤(直腸のみであれば注腸剤)を併せて使用することでしっかり効いてくれることも珍しくありません。

また1種類の経口5-ASA製剤で十分な効果が得られなかった場合、すぐに別の治療に変更はせず、他の5-ASA製剤に変更するとよい場合もあります。これは、5-ASA成分を放出する仕組み(Drug Delivery System: DDS)が異なることで、効果が発揮されることがあるためです。それぞれの薬のDDSはどれも十分量の5-ASA成分が炎症の粘膜に届くよう開発されたものですが、人それぞれ体の状態は異なり、設計通りに効果が得られないこともあります。このため、DDSの異なる5-ASA(もしくはSASP)製剤に変更することで改善する場合があります。しかし、どの5-ASAを使用しても炎症が良くならない場合もあり、必要があればより強力な治療を積極的に行うことも大切です。主治医の先生とよく相談して治療の内容を決めることが重要です。

さてIBDの治療では寛解導入後にいかに長い間、寛解維持を続けることはとても大切なことです。寛解維持の継続は、入院・手術はもちろん、炎症によって引き起こされる癌などを回避できる要となります。IBD治療の基本薬としての5-ASA製剤において、もう一つ重要なことは「毎日決められた投薬量をきちんと服用できているか」とい

24か月後の再燃率の違い

服薬が守られていない場合

再燃

寛解

服薬が守られている場合

再燃

寛解

Kane A et al. Am J Med. 2003; 114:39-43より著者作成

うことです。これは服薬コンプライアンスという言葉で表現されますが、いかに寛解導入が図れ、自覚的な症状がなくなっても服薬コンプライアンスが下がる(薬を飲まない)と、炎症が再び起こり具合が悪くなるのが知られているからです。これは5-ASA製剤に限った話ではありませんが、一番身近にある薬であればあるほど、また飲む錠数が多ければ多いほど、私たちは「ついつい」「うっかり」を起しやすくなります。

最後に、最近の話題として新しい形状の5-ASA製剤が登場したことを簡単に触れたいと思います。それは顆粒タイプの製剤(ペンタサ®顆粒)で、多くの場合、1日1~3包で今までの内服量と同じ分の5-ASA成分が服用できます。錠数が減ることはもしかしたら「ついつい」「うっかり」から身を守ることに貢献できるかもしれません。

IBDの基本薬である5-ASA製剤についてお話しさせていただきました。十分な量を腸に届けて炎症を改善させること・また十分な量で良い状態を維持するために5-ASA製剤は様々な工夫がされています。しかし身体を良い状態にするには薬だけでなく、継続的に努力する姿勢も大切であることを忘れないでください。

IBD と東洋医学

千葉大学柏の葉診療所・漢方内科 勝野達郎

東洋医学とは？

「東洋医学」とは、古代中国に起源を持ち、その後、東アジア地域に広がり、経験が積み重ねられて来た伝統医学のことで、薬物療法・鍼灸療法・按摩療法の3分野があります。

筆者は2年前までは保険診療によるIBD治療に従事し、現在は様々な疾患に対して東洋医学に特化した自由診療による治療を行っております。IBDの治療は、もちろん現代医学に基づく治療法で行われるべきですが、体調を改善し維持する目的で、東洋医学が役立つことがあるかも知れません。

東洋医学の健康に対する考え方

その1、自然環境からの影響

東洋医学の最も基本的な考え方は、中国の前漢～後漢の時代に編纂された「黄帝内経（こうていだいけい）」という書物に記載されており、現在でもこの書物に基づいた診療が行われています。（「黄帝」とは、中国の伝説上の皇帝です。）

「黄帝内経」の概論には、「自然には四季の変化がある。寒（さむさ）・暑（あつさ）・燥（かわき）・湿（しめりけ）・風（ふう）が生じ、これらが過ぎると健康に影響する。」と書かれています。寒と暑は温度の変化を、燥と湿は湿度の変化を指します。また、気圧の変化により風（かぜ）が吹きますので、風（ふう）とは気圧の変化を指します。つまり、温度・湿度・気圧という自然環境の変化のしかたが、一人一人の体が持つ許容範囲を越えた際に、健康状態に影響を与える可能性があると言っています。

IBDを治療されている方から、「食事や生活には注意しているが、毎年寒くなる時期に、お腹の調子が悪くなる。」というお話や、「薬をきちんと飲んでいても、むし暑くなってくると体調をくずしやすい。」などというお話を伺います。そのような方は、おそらく温度・湿度・気圧のいずれかの変化に対する感受性が高すぎて、体調まで変化を来してしまう方だと思われるま

す。東洋医学ではこの感受性をやわらげる治療法が用意されていますので、季節や気候の変化により体調をくずしやすいという方は、東洋医学の治療を試みても良いかも知れません。

東洋医学における健康に対する考え方 その2、感情からの影響

「黄帝内経」ではさらに、「人には、こころの変化がある。喜（よろこぶ）・怒（おこる）・悲（かなしむ）・憂（心配する）・恐（不安になる）が生じ、これらが過ぎると健康に影響する。」と書かれています。人間は社会生活を営まなければならない以上、どなたでも日々感情の変化が発生するはずですが、感情の変化が軽度かつ一時的であれば、健康状態には影響しないでしょう。しかし、感情の変化が激しかったり長く続けば、健康に影響する可能性は大いに考えられます。なお、喜は一見良いことと考えられますが、東洋医学では喜び過ぎると気持ちが緩んで、健康状態に影響すると言われています。

IBDを治療中の方から「ずっと調子良かったのだが、家族のことで心配ごとが出てきて、最近調子が悪くなってきた。」というお話や、「仕事で責任が大きくなり、ストレスが多くなった。最近、血便が増えて来た。」などというお話を伺うことがあります。このような方は、きっと人並み以上に気がついて心を配っている方だと思えます。東洋医学では、上記の感情の変化をやわらげる治療法が用意されていますので、もしご自分が該当すると思われる場合は、東洋医学の治療を試してみても良いかも知れません。

漢方薬を試みる場合の注意点

「東洋医学」で用いられる治療薬のことを、日本では「漢方薬」と呼んでいます。もし漢方薬を試してみようと思われたら、必ずまず現在のIBDの主治医にご相談頂き、漢方薬を試しても良い病状かどうかを判断して頂いて下さい。適切な漢方薬を主治医から処方



アカネ科クチナシの花（左）・シソ科ハッカの花（右）
（千葉大学柏の葉キャンパス薬草園から）

してもらうか、インターネットなどで調べて、漢方薬に詳しい医師・薬剤師がいる病院・薬局を受診されると良いと思われます。一般的に、漢方薬の効果は遅くても2-3ヵ月以内には出てきますので、全く手応えのない同じ処方方を2-3ヵ月以上続けても意味がありません。また、食品にアレルギー反応を起こす方がいるように、漢方薬でも副作用を起こす場合があることを十分ご留意下さい。本稿では詳しくは述べませんが、高血圧・むくみ・肝機能障害・間質性肺炎などに注意する必要があります。漢方薬内服開始後に血液検査などが必要になることがあります。

新たな薬物資源としての漢方薬（天然物の活用）

東洋医学は、薬効のある植物の葉・茎・根、鉱物などを煮てスープを取ったものや、そのまま粉末にしたものを内服して頂くという天然物をフルに活用する医学です。申し上げるまでもなく、IBDの治療薬として広く使用されている5-アミノサリチル酸（ペンタサ®、アサコール®など）は、柳の樹皮に含まれる炎症物質サリチル酸をヒントに合成されたものですし、強力な免疫抑制作用を持つタクロリムス（プログラフ®など）は、筑波山の土壤中で採取された放線菌の産生物の中から見つかった物質です。天然物である乳酸菌を整腸剤として内服されている方も多いと思います。このように、IBDに対しては既に天然物に近い物質を用いた治療が行われていますので、今後もIBD治療の新たな薬物資源として、天然物としての漢方薬が役割を果たす可能性もあり得ると考えています。