

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

クローン病患者の便性異常に対する食物繊維の効果

分担研究者 高添 正和 社会保険中央総合病院 内科 部長

研究要旨：[目的] クローン病では、QOLに影響を与える症状の一つに下痢がある。水溶性食物繊維の付加が下痢の改善に効果があるのかをみる。[方法] クローン病患者で便性異常を6例に水溶性食物繊維を10～15g、2か月間付加した。[結果] 排便回数は、平均で開始前に対して30.5%減少した。また6例中4例が1日5行以下となり、IOIBDスコア評価で1つ改善した。性状は水様便が3例から2例に、泥状便が2例から0例に、普通便が0例から3例に変化した。QOLでは、3例に排便時の苦痛の軽減、1例に夜間の排便回数の減少がみられた。[まとめ] 水溶性食物繊維はクローン病患者の病勢を悪化させずに便性を改善させることが示唆された。

共同研究者
斎藤 恵子

所属 社会保険中央総合病院 管理栄養士

排便回数および便の性状と栄養状態、食事調査をした。便の調査と食事内容については、自己記入方式とした。

【食物繊維の組成】

使用した食物繊維の栄養成分は、1袋25gあたりエネルギー3kcal、脂質0g、水溶性食物繊維5gである。透明な液体で無味無臭に近いため、飲み物に加えたり調理にも使用が可能である。粘性はあるが、経鼻用チューブ5Frでも詰まることはない(表1)。

表1 用いたガラクトマンナンの栄養成分値

| 1袋25g当たり | |
|--------------|-------|
| エネルギー (kcal) | 3 |
| タンパク質 (g) | 0.025 |
| 脂質 (g) | 0 |
| 糖質 (g) | 0.73 |
| 食物繊維 (g) | 5 |
| Na (mg) | 17 |
| K (mg) | 16 |
| Ca (mg) | 2 |
| Mg (mg) | 2 |
| P (mg) | 21 |
| Fe (mg) | 0.4 |
| 塩分相当量 (mg) | 43 |
| 水分 (g) | 19.3 |

A. 研究目的

クローン病の食事療法は、腸管を安静に保つため低脂肪・低残渣の食事が基本とされている。食物繊維は腸管を刺激し、またフードプロセージの原因ともなりやすく、狭窄等が存在する場合には重篤な症状を呈する要因ともなるので、摂取しない方がよいとされてきた。しかし、食物繊維の研究が進むに従って食物繊維の概念が変わり、機能性が明らかになってきた。

食物繊維は水溶性と難水溶性とに分けられ、それぞれ生理作用が異なる。なかでも水溶性食物繊維は腸管に与える刺激が少なく、水分吸収能に優れ、下痢の予防、改善効果があるといわれている。クローン病においても腸内細菌叢を整える、腸管粘膜の萎縮を予防するなど有益な生理作用と、下痢を軽減し患者のQOLを向上させることが期待されている。

今回われわれは、クローン病患者の便性異常に対して水溶性食物繊維を付加し、良好な感触を得たので報告する。

B. 研究方法

対象は当院に通院中のクローン病患者6名(男性4名、女性2名、年齢22～50歳)である。6例全例に腸の部分切除の既往歴はない。

使用した水溶性食物繊維は、豆科植物のグアプラントの胚乳から得られたガラクトマンナンである。この食物繊維を1日10g～15g、飲み物もしくはEDに溶解して摂取してもらった。観察期間は2か月とし、その間の排

C. 研究結果

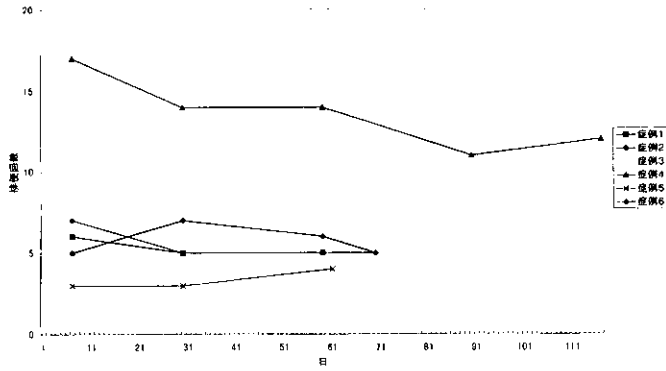
1. 6例の排便回数の変化(図1)

図1は6例の排便回数の変化を表したものである。縦軸を排便回数、横軸を日数とした。直線は各症例の1週間の平均値を結んだものである。

症例4は付加後1週間で腹部膨満感、ガス発生等の随伴症状が出現したため、食物繊維を5gに減少した。グラフが示すように、前例において回数は改善傾向

あるいは現状維持を維持している。

図1 排便回数の変化



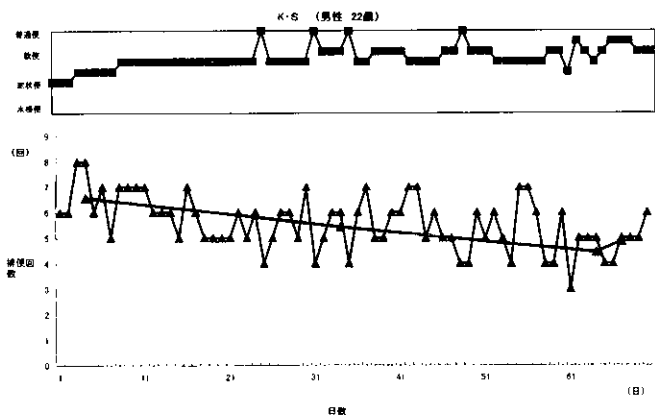
2. 症例 1

K.S 22歳 男性 小腸・大腸型クローン病
 身長 172.5cm 体重 54.0kg BMI 18.1
 病歴 15歳頃より体重減少, 下痢, 腹痛等出現. 近医にて過敏性大腸炎と診断.
 H9年頃より痔瘻出現. H10年4月, 加療目的で当院肛門科を受診した際, クローン病を疑われ内科受診. 小腸造影にて回腸に敷石状潰瘍を認め, クローン病の確定診断を受ける. 同月経腸栄養導入目的にて内科入院.
 その後外来にてフォロー. H11年7月, 痔瘻悪化と栄養状態改善のため再入院し, シートン法施行. その後1日7~8行の下痢が続いたため, 食物繊維を15g付加してみることにした.

栄養 ED 1,200kcal
 CD食 エネルギー 1,200kcal 蛋白質 40g 脂質 30g 食物繊維 8g
 薬剤 ペンタサ (3g)

排便回数は, 開始前7~8行だったが, 2か月後には4~5行となった.
 緑の線は1週間の平均値を結んだものである.
 便の性状は, 泥状から軟便だったものが, 徐々に軟便から普通便に改善した (図2).

図2



栄養状態の変化 (表2)

TP, Alb, CRPは改善し, 体重も増加した.

表2 栄養状態の変化

| | TP g/dl | Alb g/dl | CRP mg/dl | WBC ×10 ⁹ /μl | RBC ×10 ⁴ /μl | Hb g/dl | PLT ×10 ⁹ /μl | 体重 kg |
|-----|------------|-------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|----------|
| 開始前 | 6.3 | 3.7 | 1.5 | 32 | 392 | 32.6 | 12.5 | 54.0 |
| 終了後 | 7.1 | 4.3 | 0.8 | 27 | 398 | 33.2 | 14.1 | 56.0 |

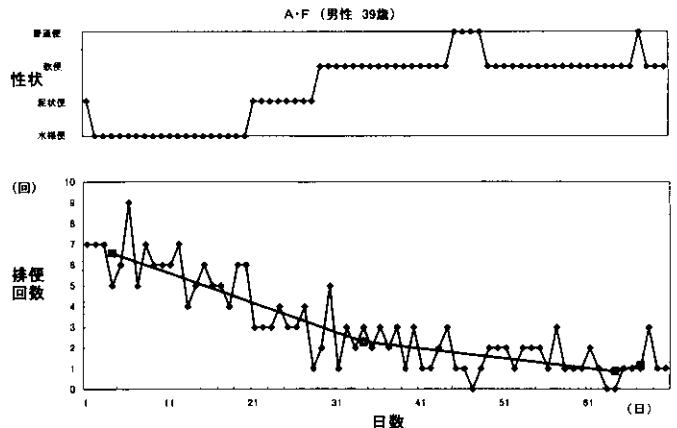
3. 症例 2

A.F 39歳 男性 小腸・大腸型クローン病
 身長 174cm 体重 54kg BMI 17.8
 病歴 H10年8月イレウスにて発症. 他院にてクローン病の診断を受ける.
 食事療法とED開始. H11年1月頃より, 体重減少, 残尿感, 下血となり, 入院となる. 回腸・膀胱の癒着が疑われたが, 精査は本人が拒否したため対症的に治療. (ペンタサ2g, ED600kcal)
 H11年3月, 東京に転勤となり, 当院を受診. 精査の結果, 回腸・膀胱癒があったため, 禁食しED2,100kcalのみとしたが, 1日7~8行の下痢が続いたため, 食物繊維を15g付加することとした.

薬剤 ペンタサ (3g)

排便回数は, 開始前7~8行だったが, 2か月後には1~2行となった.
 緑の線は1週間の平均値を結んだものである.
 便の性状は, 水様便だったものが, 徐々に軟便から普通便に改善した (図3).

図3



栄養状態の変化 (表3)

TP, Alb, CRPに大きな変化はないが, 血小板数は増多していたものが, 著明な改善を認めた. 体重は微量ながら増加した.

表3 栄養状態の変化

| | TP g/dl | Alb g/dl | CRP mg/dl | WBC ×10 ⁹ /μl | RBC ×10 ⁴ /μl | Hb g/dl | PLT ×10 ⁹ /μl | 体重 kg |
|-----|------------|-------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|----------|
| 開始前 | 7.4 | 3.5 | 1.5 | 60 | 426 | 10.6 | 56.2 | 44.7 |
| 終了後 | 7.3 | 3.8 | 1.7 | 81 | 445 | 10.8 | 34.9 | 46.0 |

4. まとめ

排便回数は、平均で開始前に対して30.5%減少した。
また6例中4例が1日5行以下となり、IOIBDスコア評価で1つ改善した。

性状 (表4)

QOLでは、3例に排便時の苦痛の軽減、1例に夜間の排便回数の減少がみられた。

表4 性状

| | 水様便 | 泥状便 | 軟便 | 普通便 |
|--------|-----|-----|----|-----|
| Before | 3 | 2 | 1 | 0 |
| After | 2 | 0 | 1 | 3 |

D. 考察

1. 今回、クローン病患者の便性異常の改善を目的として、6例の患者の栄養管理にガラクトマンナンを付加した結果、個々の患者によって効果が現れる日数に差

はあるものの、平均して2～3週間目から回数および性状に変化が現れ、4～5週間目にはかなりの改善がみられた。また回数に変化のない症例でも、夜間の便通が減って楽になったという症例もあった。

- 付加時に腹部膨満感、ガス発生等の随伴症状により、食物繊維の量を減少せざるを得なかった症例もあったが、全例で病態の悪化は認められなかった。
- クローン病患者において、便の回数、性状を改善することは、夜間の熟睡感や社会生活への復帰そして便失禁への恐怖の軽減など、QOLの向上に役立つことが示唆された。
- またこの結果は術後の便性の改善にも応用できると考えられる。ただし付加量には固体差があり、注意深く行うことが重要と考えられる。

今回は便のpH、細菌培養、血中DAO活性等の測定は行っていないため、腸内細菌叢の改善、小腸絨毛の増殖等は判明しないが、今後の研究の課題としたい。

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
 分担研究報告書

高分子デキストラン硫酸モデルの病態の解析
 —大腸粘膜における増殖因子の発現—

分担研究者 坪内 博仁 宮崎医科大学 第二内科 教授

研究要旨:[目的]大腸炎モデルを用いて、大腸炎および粘膜修復過程における増殖因子とそのレセプターの関わりを明らかにする。[方法]CBA/Jマウスに3%高分子デキストラン硫酸(DSS)を8日間経口投与した後、3,6,9,12日に屠殺し大腸炎発生および粘膜修復過程を検討した。[結果]3%DSS経口投与4日目より、血性粘液が便に付着するようになり、6から7日目には肛門周囲に血液が付着した。8日間でDSS投与を終了したが、終了後6日目には有形便となり、12日目には病理学的に粘膜はほぼ修復された。[総括]DSS大腸炎モデルを用いて、大腸粘膜の修復過程を観察した。今後は免疫組織化学などで、増殖因子とそのレセプターの関わりを明らかにすると共に、肝細胞増殖因子による治療を試みる。

共同研究者

井戸 章雄, 弘野 修一, 宮田 義文,
 山本 章二郎, 田原 良博

所属 宮崎医科大学 第二内科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成するびまん性の非特異的炎症性疾患であり、下痢、血便、腹痛、発熱、貧血などの臨床症状を呈する。現在、潰瘍性大腸炎の治療としては、抗炎症という観点からプレドニゾロンとサラゾスルファピリジンが使用されているが、中にはこれらの薬物に対して抵抗性を示し、難治性の潰瘍が長期持続する症例が散見される。そのため、これまでの抗炎症治療に加えて、粘膜修復を促進する新しい治療法の開発は重要な課題と考えられる。

本研究では高分子デキストラン硫酸による大腸炎モデル¹⁾を用いて、粘膜障害とその修復過程における増殖因子とそのレセプターの関わりを明らかにし、肝細胞増殖因子(HGF)を用いた新しい治療法の開発を試みる。

B. 研究方法

6週齢のCBA/Jマウスに3%高分子デキストラン硫酸を8日間のみ経口投与した後、経時的に屠殺し、潰瘍の修復過程を病理学的に検討した。

C. 研究結果

3%DSS経口投与4日目より、血性粘液が便に付着するようになり、6から7日目には肛門周囲に血液が付着した。8日間でDSS投与を終了したが、終了後6日目に

は有形便となった。病理学的にはDSS終了後3日目には脱落した上皮が、9日目には腺管構造がわずかに出現し、12から14日目にかけて粘膜はほぼ修復された。

D. 考察

炎症性腸疾患に代表される消化管の炎症は粘膜のホメオスターシス機構の障害と考えられる。消化管粘膜のホメオスターシスは管腔内の粘膜傷害因子に対する防御機能と粘膜傷害時の修復機能に依存しているが、これらの防御および修復機能にはサイトカイン、ケモカイン、増殖因子等、多数の因子が関与することが明らかになりつつある。増殖因子は粘膜修復過程において、細胞増殖と分化、細胞外基質の形成、血管新生といった組織の再構築に関与している²⁾。

HGFは肝細胞や他の上皮細胞の増殖を促進し、そのレセプターであるc-metの発現は肝臓と消化管上皮で確認されている。これまで、小腸粘膜修復過程においてHGFが小腸上皮の増殖と運動に関与すること³⁾、また胃粘膜修復時にはc-metの発現が増強すること⁴⁾が報告されている。また、最近大腸癌細胞を用いたin vitroの実験で上皮細胞増殖因子(EGF)と形質転換因子(TGF)αによる修復作用がHGFによって増強されることが報告された⁵⁾。

本研究ではDSSによる大腸炎モデルを用いて、粘膜修復過程の病理学的な観察を行った。今後、このモデルを用いて、大腸炎および傷害粘膜の修復過程における種々の増殖因子とそのレセプターの関わりを検討し、in vivoにおいて大腸粘膜修復におけるHGFの役割を明らかにするとともに、HGFを用いた新しい治療法の確立を試みる。

E. 参考文献

- 1) Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R: A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology* 1990;98:694-702.
- 2) Beck PL, Podolsky DK: Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999;5:44-60.
- 3) Dignass AU, Lynch-Devaney K, Podolsky DK: Hepatocyte growth factor/scatter factor modulates intestinal epithelial cell proliferation and migration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994;202:701-709.
- 4) Tsuji S, Kawano S, Tsujii M, Fusamoto H, Kamada T: Roles of hepatocyte growth factor and its receptor in gastric mucosa. A cell biological and molecular biological study. *Dig. Dis. Sci.* 1995;40:1132-1139.
- 5) Wilson AJ, Gibson PR: Role of growth factor receptor in basal and stimulated colonic epithelial cell migration in vitro. *Exp. Cell. Res.* 1999;250:187-196.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎における 6-Mercaptoprine の緩解維持
およびステロイド減量効果の検討

分担研究者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部 内科 教授

研究要旨: [目的] 本邦における炎症性腸疾患に対する免疫抑制剤の使用例は少なく, 臨床効果, 長期予後について詳細に報告された例はない. [方法] 潰瘍性大腸炎に対する6-MP少量投与のステロイド減量, 緩解維持効果および安全性について, 6-MP非使用例との比較も含め検討した. [結果] 1) ステロイド併用6-MP投与群 (27例) は, 非投与群 (25例) に比して重症例が多かったにもかかわらず, 1年後のステロイド量が有意に低く, 中止された症例は6-MP投与群52%, 非投与群20%であった. 2) 緩解維持を目的として使用した26例の緩解維持率は1年後92.3%, 2年後88.4%であった. 3) 副作用は9例 (17%) であり, 脱毛, 軽度の骨髄抑制 (白血球数の減少) 消化器症状, 高アミラーゼ血症, 肝機能障害が主なものであり, いずれも可逆性のものであった. [総括] 6-MP少量投与の潰瘍性大腸炎に対する有効性および, 安全性が確認された.

共同研究者

長沼 誠, 佐藤 俊朗, 一松 収, 船越 信介,
岡沢 啓, 金井 隆典, 緒方 晴彦, 岩男 泰,
渡辺 守

所属 慶應義塾大学医学部 内科

を行い, クロウン病における有効性について報告してきた⁴⁾. しかし欧米においても潰瘍性大腸炎の免疫抑制剤の有効性, 特に緩解維持効果, PSL減量効果の報告例はクロウン病に比して少ない. そこで今回我々は潰瘍性大腸炎に対する免疫抑制剤 (6-MP少量投与) のステロイド減量, 緩解維持効果および安全性について, 6-MP非使用例との比較も含めて, 検討した.

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は原因不明の炎症性腸疾患でいまだ根本的な治療法はない. 近年食生活の欧米化, 診断効率の向上により, 本邦における登録患者数は上昇傾向である. 5-ASA 製剤やステロイド剤により多くの潰瘍性大腸炎は緩解導入・維持が可能であるが, 一部の症例で緩解維持やステロイド離脱困難な症例が存在する. 欧米ではすでに潰瘍性大腸炎¹⁾ やクロウン病^{2,3)} に対する 6-Mercaptoprine (6-MP) や Azathioprine (AZA) の緩解維持効果, ステロイド離脱効果について報告され確立した治療法となっている. 一方本邦では炎症性腸疾患に対する免疫抑制剤の使用例は少なく, 臨床効果, 長期予後, 副作用などについて詳細に報告された例はない. 日本では, “難治疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究”において, 潰瘍性大腸炎はクロウン病とともに AZA, 6-MP が有効であると報告され, 現在ヒューマンサイエンス財団の協力を得て, 日本においても緩解維持効果に対するアザチオプリンの臨床試験が行われている.

我々の施設では約 30 年前より, クロウン病の瘻孔閉鎖・緩解維持を目的として 6-MP の少量投与 (30mg/日)

B. 研究方法

対象は慶應義塾大学病院消化器内科における潰瘍性大腸炎患者のうち緩解維持またはステロイド減量目的で 6-MP 30mg/日を使用した 53 例である. 評価項目は 1) ステロイド減量効果, 2) 緩解維持効果, 3) 副作用の発現率・その内容の 3 項目とした. ステロイド減量効果は活動性の上昇に対しステロイドが開始または増量された症例に 6-MP が投与された症例 27 例, および投与されなかった症例 25 例の臨床背景, ステロイド減量効果, 緩解維持率について比較検討した. ただしステロイド増量により症状が改善されず, 手術や他の治療法 (白血球除去療法, サイクロスポリンなどの使用) を要した症例は対象から除いた. 緩解維持効果については表 1 における活動性スコアにおいて 2 点以下, ステロイド未使用例 26 例の緩解維持率について検討した. 再燃の定義は 1) 潰瘍性大腸炎の症状悪化による入院, 2) ステロイドの開始または増量を要した症例, 3) 活動性スコアの 2 点以上の上昇, を再燃とした (表 1). なお 2 群の比較として, χ^2 独立性の検定, 1 検定および Kaplan-Meier 法を用い, 5% 以下を有意ありとした.

表1 潰瘍性大腸炎の活動性を下記のように9点満点で評価

| 潰瘍性大腸炎の活動性を下記のように9点満点で評価 | | | | | |
|--------------------------|-----------|---|----|---------|---------|
| 排便回数 | 1-2 | 0 | 発熱 | < 37.5° | 0 |
| | 3-5 | 1 | | 37.5-38 | 1 |
| | 6-10 | 2 | | 38< | 2 |
| | 11< | 3 | | | |
| 潜血 | occult(-) | 0 | 腹痛 | なし | 0 |
| | occult(+) | 1 | | あり | 1 |
| | 肉眼的血便 | 2 | | 頻脈 | < 100/分 |
| | | | | 100/分< | 1 |

再燃の定義

- 1) 潰瘍性大腸炎の症状悪化による入院
- 2) PSLの開始または増量を要した症例
- 3) 上記スコアの2点以上の上昇

C. 研究結果

1 患者背景対象の平均年齢は31.6才(18-63才), 性別, 男性28例, 女性25例平均罹病期間は3.8年であった. 病型は再燃緩解型42例, 慢性持続型11例, 罹患範囲は全結腸炎35例, 左側型18例であった(表2).

表2 対象

| | | |
|--------|----------------------|-------|
| 性別 | 男 28例 | 女 25例 |
| 開始年齢 | 31.6 ± 12.3才 (18-63) | |
| 平均罹病期間 | 3.8 ± 1.2年 | |
| 病型 | 慢性持続型 | 11例 |
| | 再燃緩解型 | 42例 |
| 罹患範囲 | 全結腸炎型 | 35例 |
| | 左側型 | 18例 |
| 平均観察期間 | 4.3 ± 3.0年 (2-12年) | |

2 ステロイド減量効果6-MPのステロイド減量効果を検討していく上で, 6-MP併用例と非併用例の臨床背景につき比較した(表3). 年齢・性別・罹患範囲・ステロイド使用量については両群で差は認められなかった. しかし開始するまでの平均罹病期間については6-MP使用例は非使用例に比べ長い傾向にあった. さらに観察開始時の活動スコアは6-MP使用例4.7, 非使用例4.0であり(p=0.024), 6-MP使用例はより重症患者に使用されている傾向が認められた.

表3 ステロイド併用6-MP使用例と非使用例の臨床背景の検討

| | 使用例 (27) | 未使用例 (25) | |
|---------------------|-------------|-------------|-----------|
| 性別 (男:女) | 14:13 | 14:11 | |
| 平均年齢 (才) | 35.2 ± 9.6 | 30.2 ± 10.7 | |
| 病型 (慢性持続 / 再燃緩解) | 11:16 | 7:18 | |
| 罹患範囲 (全結腸 / 左側) | 15:12 | 11:14 | |
| 平均罹病期間 (年) | 3.6 ± 1.5 | 2.6 ± 2.0 | p = 0.046 |
| 6-MP開始時 ステロイド使用量 | 25.2 ± 10.5 | 27.3 ± 6.1 | |
| 活動度スコア | 4.7 ± 1.3 | 4.0 ± 0.8 | p = 0.024 |

次に1年後のステロイド量について検討すると, 6-MP併用例では10mg以下へ減量可能であった症例は89%, ステロイド中止が可能であった症例は52%であり, それぞれ非併用例に比して高い割合であった(図1). さらにそれぞれの緩解維持率について検討すると6-MP非使用例は4-5ヶ月頃より, 再燃する症例が増える傾向にあった. 1年後の緩解維持率は6-MP使用例92.6%, 非使用例56%であり, 6-MP非使用例は再燃する割合が高かった(図2).

図1 6-MPのステロイド減量効果

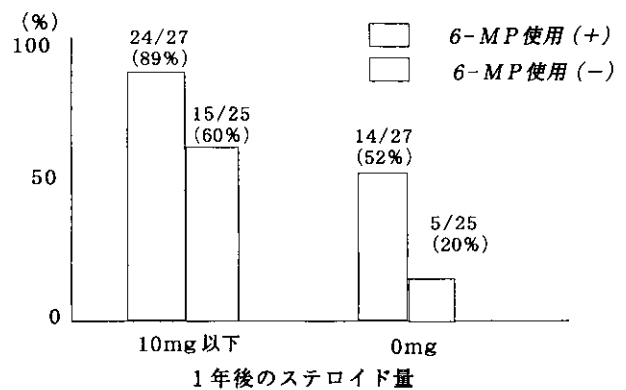
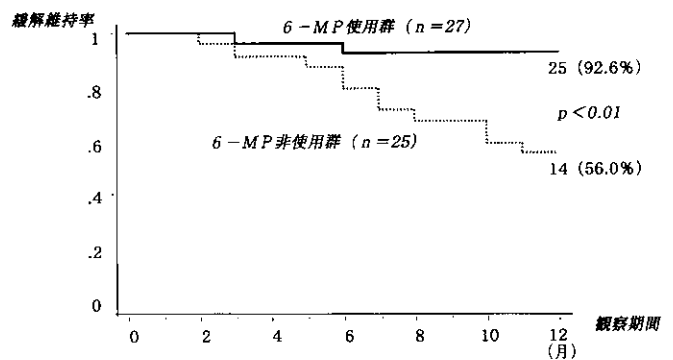
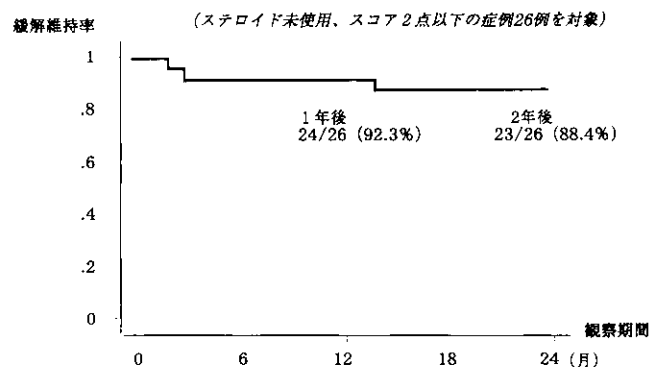


図2 PSL併用例における6-MP使用例と非使用例の緩解維持率



3 緩解維持効果 次にステロイド未使用例, 活動性が2点以下の患者に対する6-MP使用例, すなわち緩解維持効果について検討した. 1年後92.3%, 2年後88.4%と高い緩解維持率を示した(図3).

図3 潰瘍性大腸炎における6-MPの緩解維持効果



4 副作用 (表4) 副作用については9例 (17%) の症例で認められ、脱毛、軽度の骨髄抑制(白血球数の減少) 消化器症状、高アマラーゼ血症、肝機能障害が主なものであった。骨髄抑制については投与開始後早期に発現した症例が大部分であった。これらの症例はすべて薬剤中止により改善され、不可逆性の症例は認められなかった。また2例で大腸癌の発症が認められたが、他臓器癌や悪性リンパ腫の発症は認められなかった。

図4 副作用

| 9例 (17%) | |
|--------------|----|
| 骨髄抑制 (軽症) | 5件 |
| 脱毛 | 4件 |
| 高アマラーゼ血症・肝障害 | 2件 |
| 消化器症状 | 2件 |

すべて投与中止・減量により改善し、可逆性であった

D. 考察

今回の我々の解析により潰瘍性大腸炎の緩解維持効果、ステロイド減量効果に6-MPの少量投与が有用である可能性が示唆された。さらに我々が使用した6-MP 30 mg /日 (0.3-0.7mg/体重) は欧米で使用されている量 (1-1.5 mg /体重) の約3/1-2/1量であり、欧米の報告例に比して重篤な副作用がなく、より安全に使用が可能であることが示された。しかし今回の我々の検討はretrospectiveな解析であり、ステロイド減量の期間、程度が症例によって異なっていることより、薬剤効果については慎重な評価が必要であるが、現在本邦においても潰瘍性大腸炎の緩解維持に対するAZAの効果について臨床研究が行われている状況である。6-MP, AZAの炎症性腸疾患に対する作用機序については不明な点が多い。AZAを投与されている多発性硬化症患者において、NK細胞の細胞障害作用が著明に低下していることが知られている⁵⁾。しかし潰瘍性大腸炎患者においてNK細胞が増加している根拠はないため、AZAのNK細胞に対する影響は、炎症性腸疾患に対する作用機序とは関係のないものかもしれない。一方6-MPが潰瘍性大腸炎において認められるT細胞の活性異常を抑制する事が知られており⁶⁾、このことが治療効果と何らかの関係があると考えられている。潰瘍性大腸炎におけるAZAのステロイド減量効果についてはいくつかの報告があり、活動性潰瘍性大腸炎に対しAZAを併用したKirkら⁷⁾の報告では、プラセボ群に比して、ステロイド減量された量や疾患の活動性や有意に低下したことが示されている。またRosenbergらの⁸⁾報告においても10 mg以上のステロイド使用例においてAZA1.5mg/kg/日投与群がプラセボ群に比してステロイド減量の程度が大きかったことが示されている。

このように6-MP, AZAの炎症性腸疾患に対する最も重要な効果は、ステロイド減量効果であり、我々の今回の結果もこれらと同様な成績が得られた。さらにretrospectiveな解析ではあるが、6-MP使用例は非使用例に比してより重症例が多いにもかかわらず、再燃例が低い傾向にあったことが示された。一方潰瘍性大腸炎の緩解維持効果の報告例はステロイド減量効果の例に比べ少なく、最近ではHawthorneらの報告のみである⁹⁾。この報

告例では2ヶ月以上緩解維持されている症例に対し、AZAが投与されているが、1年後の緩解維持率はAZA投与例66%、プラセボ群41%であり、緩解維持についても有効であることが示されている。我々の検討でも6-MP投与例の緩解維持率は1年後92.3%、2年後88.4%と高い緩解維持率であった。Hawthorneらの報告に比して比較的軽症例に使った可能性は否定できない。しかし我々の症例も過去に頻回再燃例やステロイド依存例であった症例が多かったにもかかわらず高い緩解維持率を示した。6-MP, AZAの副作用のうち重篤なものは睪炎、感染症、骨髄抑制であるが、我々の検討では睪炎、感染症などの重篤な副作用は認められなかった。量依存性に副作用の割合が増加することが知られており、我々の設定した30mg/日の少量投与がこれまでの欧米の報告例とほぼ同様の効果で、重篤な副作用が少ないことが示された。骨髄抑制については投与してから比較的早期に発症した例が多かったが、これまでの報告例では投与後時期を限定することなく出現すると言われている¹⁰⁾。また投与開始直後におこる骨髄抑制は比較的重症例が多く、軽症から中程度の骨髄抑制は投与後期間が経ってからおこると言われている¹⁰⁾。このことより投与後初期に採血などのモニタリングが重要であり、我々も投与開始後2ヶ月は少なくとも2週間毎に採血を行っている。また悪性腫瘍との関係についてはnon-Hodgkin悪性リンパ腫や大腸癌以外の発症とAZAの投与に明らかな関係は認められなかったことが報告されている¹¹⁾。我々の検討では対象53例のうち大腸癌が2例認められたが、いずれも多発癌、背景粘膜にdysplasiaが認められ、いわゆるcolitic cancerであると考えられた。さらに大腸癌以外の他臓器癌、悪性リンパ腫などの合併は認められなかった。今回の検討より6-MP少量投与の潰瘍性大腸炎に対する効果、安全性が確認された。現在AZAを用いた治験が進行中で、今後保険適応を含めた検討がなされることが望まれる。

E. 参考文献

- 1) Hawthorn AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al: Randomised controlled trial of azathioprine in ulcerative colitis. *BMJ* 1992;305:20-2.
- 2) Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al: Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptoprine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-7.
- 3) O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, et al: Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978;2:955-7
- 4) Hibi T, Iwao Y, Yajima T, Inoue N, Ueno Y, Takaishi H, Watanabe M and Ishii H: Immunosuppressive agents in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J. Gastroenterol* 1995;30:121-123.
- 5) Shih WWH, Ellison GW, Myers LW, et al: Locus of selective depression of human natural killer cells by azathioprine. *Clin Immunol Immunopath* 1982;23:672-81.
- 6) Leman B, Shanahan F, Targan S, et al: Serial study of immunologic alterations in patients with IBD on long term treatment with 6-MP: effect of CTL. *Gastroenterology* 1988;94:A255.
- 7) Kirk AP, Lennard-Jones JE: Controlled trial of aza-

thioprine in chronic ulcerative colitis. *British Medical Journal* 1982;284:1291-2.

- 8) Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B et al: A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-99
- 9) Present DH, Meltzer SJ, Krumholtz MP, et al: 6-Mercaptoprine in the management of inflammatory bowel disease: short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9.
- 10) Connell WR, Kamm MA, Ritchie JK et al: Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:1081-5
- 11) Connell WR, Kamm MA, Dickson M et al: Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-51.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

重症潰瘍性大腸炎におけるサイクロスポリン持続静注療法の検討

研究要旨: [目的] 潰瘍性大腸炎にはステロイド大量静注によっても緩解導入困難なステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎患者も稀でなく、内科的治療の限界として外科的療法の対象となっている。最近欧米にてその様な症例に対してサイクロスポリン持続静注療法の有用性が報告された。そこで当科にて経験したサイクロスポリン持続静注療法施行症例を解析し、その有効性および適応と限界を明らかにした。 [方法] 当科に入院加療を必要とした症例中、厚生省班会議作製重症度分類に従い重症と判定されサイクロスポリン持続静注療法が選択された15症例について検討した。 [結果] 治療効果は一週間以内に判定され、15症例中10例(66.7%)が緩解導入し、5例(33.3%)は改善を認めずその後全例手術になった。なお治療中重篤な副作用は認めなかった。サイクロスポリン持続静注療法を必要とした症例は、ステロイド反応例に比べ入院時の活動指数(UCAI)が有意に高値であった。サイクロスポリン持続静注療法に反応せず手術に至った症例は入院時の大腸内視鏡所見で広範な粘膜欠損像を呈し、治療開始1週後のUCAIの改善度が有意に低値であった。本療法による緩解導入後の再燃率はステロイド静注療法後と同等であった。 [総括] 本研究よりサイクロスポリン持続静注療法がステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎に対し極めて有用な治療法であることが示されたと同時にその適応と限界も示された。

共同研究者

鈴木 康夫, 吉村 直樹, 齋藤 康

所属 千葉大学医学部 第二内科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の多くの症例はザラゾピリン、5ASAおよびステロイド投与によって緩解導入が容易になったが、重症化した症例では従来の薬物投与量では緩解導入が困難でそのような症例に対しては更に1mg/kg～1.5mg/kgのステロイド大量静注療法が施行されている。しかしその様なステロイド大量静注療法によっても緩解導入困難な症例も稀でなく、それらの多くは内科的治療の限界として外科的療法の対象となっている。最近そのようなステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎に対してサイクロスポリン持続静注療法の有用性が欧米で報告され注目されたり、そこで我々が経験したサイクロスポリン持続静注療法症例を解析しその有効性を検討すると同時に、患者背景因子、臨床症状、血液検査および内視鏡検査所見といった一般臨床所見から本治療法の適応と限界の判定を試みた。さらに、サイクロスポリン持続静注療法で緩解導入に至った症例の約2年間に於ける再燃率を検討し再燃予防効果の有無についても検討した。

B. 研究方法

過去2年間当科に入院加療を必要とした症例中、厚生省班会議作製重症度分類²⁾に従い重症と判定されサイク

ロスポリン持続静注療法が選択された15症例(男9例, 女6例, 平均年齢36.9±15.6歳, 臨床経過分類にて再燃緩解型14例, 初発型1例, 罹患範囲では全大腸炎型14例, 左側型1例)について検討した。治療方針は、重症と判定された症例は原則として60～80mg/日のプレドニン大量静注療法を施行、1～2週後に改善を認めない場合3～4mg/kg/日のサイクロスポリン持続静注療法を追加した。サイクロスポリン持続静注療法施行中は頻回に血中濃度を測定し投与量を調整した。検討項目としては、罹病期間、再燃回数や総プレドニン投与量といった患者背景因子、治療開始前に施行した大腸内視鏡所見、血液生化学、血算そしてCRPといった血液検査について各症例毎に分析した。さらにUlcerative Colitis Activity Index (UCAI) (表1)³⁾を用い、各症例毎に治療期間中の活動指数の変化についても検討した。

C. 研究結果

図1に示すごとく、過去2年間に当科に入院加療した重症症例は26症例(男12例, 女14例, 平均年齢32.0±12.4歳, 臨床経過分類にて再燃緩解型22例, 初発型4例, 罹患範囲では全大腸炎型22例, 左側型4例)ありそれらの症例中、15症例にサイクロスポリン持続静注療法が施行され10症例(66.7%)が緩解導入に成功し、残り5症例(33.3%)は症状の改善を認めずその後全例手術になった。副作用としては、1例に血圧上昇、1例に手指振戦を認めるも治療の中止を必要とせずそれ以外に異常を認めなかった。

次にサイクロスポリン持続静注療法の有効性を治療開始前に予測しうるか否かを検討する目的で、ステロイ

表1 UCAI (Ulcerative colitis activity index)

| A. 臨床症状 | | SCORE | MAX |
|-----------------|--|-------|-----|
| 1. (1)便性状 | NORMAL=0, SOFT=1 (OUT PATIENT) LOOSE=2, WATERY=3 | □×6 | 18 |
| (2)便回数 | 0~2/DAY=0 (IN PATIENT) 3~4/DAY=1, 5~/DAY=2 (この項目は(1)か(2)の一方のみ点数化) | □×3 | |
| 2. 下血 | OCCULT BLOOD(-)=0, (+~++)=1 MACROSCOPIC BLOOD=2 REMARKABLE BLOOD=3 | □×10 | 30 |
| 3. 腹痛 | NONE=0, SLIGHT=1 MODERATE=2, SEVERE=3 | □×5 | 15 |
| 4. 一般状態 | WELL=0, SLIGHT DISTURBED=1 MODERATELY D.=2 SEVERELY D.=3 | □×10 | 30 |
| 5. 体重減少 | LESS THAN 1% (IN 1 WEEK)=0 MORE THAN 1% (IN 1 WEEK)=1 | □×10 | 10 |
| 6. 発熱 | <37.5°C=0, 37.5~38.0°C=1 38.0~38.5°C=2, >38.5°C=3 | □×10 | 30 |
| B. 検査データ | | | |
| 1. CRP | (-)~(±)=0, (+)~(2+)=1, (3+)=2, (4+)~=3 | □×10 | 30 |
| 2. TP | ≥6.5g/dl=0, <6.5g/dl=1 | □×10 | 10 |
| 3. A/G | ≥1.04=0, <1.04=1 | □×10 | 10 |
| 4. K値 | ≥3.6Eq/l=0, <3.6Eq/l=1 | □×10 | 10 |
| C. 合併症 | | | |
| 1. 関節症状 | 無=0, 有=1 | □×5 | 5 |
| 2. 皮膚症状 | 無=0, 有=1 | □×5 | 5 |
| 3. その他の合併症 | 無=0, 有=1 | □×5 | 5 |

評価 UCAI=SCORE/MAX(208)×100 [] 点
20以下：非活動期，20以上：活動期

図1 重傷潰瘍性大腸炎の治療成績 (計26症例)

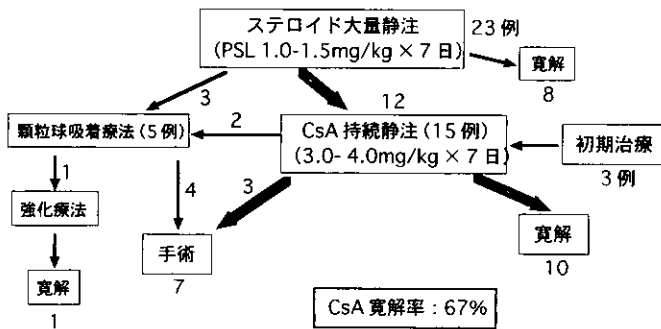
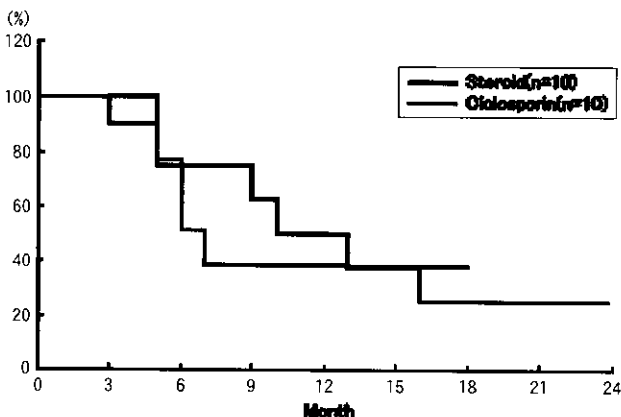


図2 サイクロスポリン併用群とステロイド単独投与群の Kaplan-Meier 法による再発率の比較



下大量静注療法のみで緩解導入に成功した症例群 (PSL群), ステロイド大量静注療法にて緩解導入に至らず更にサイクロスポリン持続静注療法を追加して緩解導入に成功した症例群 (CsA群) 及びサイクロスポリン持続静注療法にても症状の改善を認めず手術に至った症例群 (Ope群) 間で治療開始前に施行した大腸内視鏡所見および各種臨床所見と血液検査所見を比較検討した。重症症例の内視鏡所見を検討したところ、粘膜の発赤腫張が強くその表面にビランを伴うビラン腫大型、強い粘膜の発赤腫張と共に潰瘍が多発している潰瘍腫大型、潰瘍は深く一部縦走傾向を伴い周囲の粘膜の発赤腫張は著しく所謂偽ポリポーシスの状態を呈している偽ポリポーシス深掘れ潰瘍型、深掘れ潰瘍が広範囲に認められその間に偽ポリポーシスが散在した状態を呈する偽ポリポーシス粘膜欠損型の4型に分類された。各症例群を以上の内視鏡所見分類に従って検討したところ、PSL群はビラン腫大型と潰瘍腫大型、CsA群は偽ポリポーシス深掘れ潰瘍型、Ope群は粘膜欠損型であった。臨床症状および血液検査値からは各群に有意な差は認めなかったが、それらを統合したUCAI値(%)に相違を認めた。入院時のUCAI値はPSL群(43.4±5.5%)に比べCsA群(66.5±17.7%)とOpe群(60.3±12.0%)は有意に(p<0.05)高値であった。各群の治療開始1週後のUCAI値の減少数を比較すると、PSL群は21.0±9.7%、CsA群は34.7±12.6%、Ope群は15.0±12.6%で、Ope群はCsA群に比して有意に(p<0.05)低値であった。Kaplan-Meier法を分析すると、10症例のサイクロスポリン持続静注療法緩解導入後の50%再発率は7.0ヶ月で10症例のステロイド大量静注療法緩解導入症例群との間に有意な差は認めなかった(図2)。

D. 考察

今回の検討より、従来であれば大腸全摘術以外治療法のなかったステロイド不応性重症潰瘍性大腸炎に対しサイクロスポリン持続静注療法が極めて有効な治療法であることが判明した。またサイクロスポリンの血中濃度をモニターすることによって重篤な副作用が生じることが予防出来た。しかしながら本治療法にても緩解導入困難な症例も存在し結果全外科的処置が施行されたが、不用意な多量のステロイド剤と免疫抑制剤の投与は術後の経過を悪化させ患者のQuality of Life低下を引き起こす要因となる。従ってサイクロスポリン持続静注療法の適応と限界を治療前あるいは治療後出来るだけ早期に決定することは極めて重要な課題である。今回の検討から、入院時における患者背景因子、臨床症状や各種血液検査単独では治療効果を予測することは不可能であったが、それらを総合した活動指数UCAIを用いることによって可能となった。ステロイド大量静注療法単独では緩解導入されずサイクロスポリン持続静注療法を必要とした患者群は、単独で緩解導入された患者群に比して有意に入院時UCAI値が高値であった。従って入院時点でUCAI値を用いることによってサイクロスポリン持続静注療法の必要性が判断された。今回の検討症例中3例が、入院時少量のステロイド投与あるいは全くステロイドが投与されていないにも拘わらずUCAI値が高値な為、ステロイド大量静注療法を施行せず直接本療法を適応し速やかに緩解導入に成功した。今後サイクロスポリン持続静注療法を積極的に適応する上で貴重な症例と考えた。しかし入院時のUCAI値では最終的有効性は判定出来なかった。更に1週後のUCAI値を検討したところ、

有効例は無効例に比べ有意にUCAI値が低下していた。従って本療法は速やかに効果を発現し外科的療法の必要性が早期から判定可能となった。また入院時の大腸内視鏡所見の解析で、無効例では粘膜欠損型を呈する症例がほとんどであった。従って入院時の大腸内視鏡所見によりサイクロスポリン持続静注療法の有効性が判断された。以上より活動指数が高く内視鏡所見で粘膜欠損型の症例は外科的療法の対象と思われた。サイクロスポリン持続静注療法による緩解導入後はステロイド大量静注療法に比べ緩解維持率が同等であったことより、明らかな再燃予防効果は有していないと思われた。更に症例数を増やし検討する必要があると思われるが再燃予防に関してはさらなる工夫が必要と思われた。

E. 参考文献

- 1) Russell D. Cohen, Robert Stein, Stephan B. Hanauer: Intravenous Cyclosporin in Ulcerative Colitis: A Five-Year Experience. American J Gastro 1999;94:1587-1592.
- 2) 棟方昭博：潰瘍性大腸炎診断基準改訂案 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案 平成9年度作製
- 3) Yoshikawa W., Kasanuki J., Watanabe H., et al: Gastroenterol Endosc 1988;30:725-729.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

ステロイドアンテドラッグ注腸療法の成績

研究要旨：[目的] 難治性の潰瘍性大腸炎（UC）症例に対して，ステロイドのアンテドラッグであるプロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）の注腸療法を施行し，その有効性と安全性を検討した．[対象・方法] 1998年9月より当院にてBDP注腸療法を施行された難治性のUC17例（全大腸炎型10例，左側大腸炎型5例，直腸炎型2例）を対象とした．BDP注腸療法は単独，もしくは他の治療法に追加して施行した．尚，BDP注腸液は独自に院内にて調剤したものを使用した．[結果] 著効4例，有効8例，無効4例，評価中1例（有効率：75%）であった．副作用は特に認めなかった．[総括] 左側大腸炎型もしくは全大腸炎型で左側大腸に強い炎症が存在する難治性のUC症例に対して，BDP注腸療法は極めて有効かつ安全な治療法である．頻便症例に対してはステロイドパルス療法の併用が有用であり，これによりBDP注腸療法の導入が効率的にでき，寛解に至った症例を経験した．また，BDP注腸液を院内にて調剤することでコストダウン・患者の利便性の改善・注腸液の腸管内滞留性の向上が得られた．

共同研究者

茂木 健太，野川 秀之，秋谷 寿一，
今 陽一，長廻 紘¹⁾，澤田 俊夫²⁾

所属 群馬県立がんセンター 消化器内科¹⁾，
同 消化器外科²⁾

有効性の評価については，臨床症状・血液検査所見・大腸内視鏡検査所見等を参考にして総合的に判断した．

C. 研究結果

有効例は12例でそのうち寛解，もしくはほぼ寛解に至ったもの4例を著効とした．無効例は4例で，残り1例は現在評価中である．著効例は全大腸炎型で中等症が2例，左側大腸炎型で重症，中等症が各1例であった．無効例は4例中3例が全大腸炎型・重症であり，残り1例は全大腸炎型・中等症であったが，ステロイド抵抗性の症例（ヒダントイン剤内服例）であった（表1）．

A. 研究目的

ステロイド注腸療法は，潰瘍性大腸炎（UC）の左側大腸炎型や直腸炎型に対して，比較的副作用の少ない効率のよい治療法であり，ベタメタゾンの注腸液が製品化されている（ステロネマ）．しかし注腸療法といえども大量もしくは長期間の使用に際しては副作用が問題となる．そこで我々はベタメタゾンに代えて，ステロイドのアンテドラッグであるプロピオン酸ベクロメタゾン（BDP）の注腸液を院内にて調剤し，使用している¹⁾．BDPは極めて強力なコルチコステロイドでありながら，体内に吸収されると速やかに代謝され不活化される．そのため副作用が極めて少ないとされている²⁾．今回，難治性のUCに対するBDP注腸療法の有効性及び安全性について検討したので報告する．

B. 研究方法

対象は1998年9月以降に当院にて，BDP注腸療法が施行された難治性UC17例である．男性7例，女性10例，年齢は19～71才まで，平均36.2才．病型分類では，全大腸炎型10例，左側大腸炎型5例，直腸炎型2例であった．重症度による分類では，重症6例，中等症11例，前治療では全症例でステロイド（PSL）が投与されていた．

D. 考 察

1. BDP注腸療法の有効性と安全性

対象17症例中，著効例・有効例は12例であり，有効率は75%であった．これら17例は，前治療として全例で何らかのステロイドが投与されており，それでも改善が認められなかった難治性のUCであった．このことを考慮すれば，有効率75%は十分に評価できる数値と思われた．BDPはデキサメタゾンやベタメタゾンの数百倍の生理的活性をもつとされる，極めて強力なコルチコステロイドであり，他のステロイドで改善が認められない症例に対しても，十分な効果が期待できる³⁾．適応する病型は，BDP注腸液が届く範囲という物理的な条件から，直腸炎型・左側大腸炎型ということになるが，全大腸炎型でも左側に強い炎症がある症例では大変有用であった．無効の4例中3例は全大腸炎型の重症例であり，左側大腸には改善効果を認めたが，病状全体の改善にはつながらなかった．虫垂炎からのBDP投与等も検討したが，患者側の手術に対する希望が強く，外科手術となった⁴⁾．他の1例は，ステロイドの減弱作用を有するヒダントイン剤（抗て

表1 難治性潰瘍性大腸炎に対するプロピオン酸ベクロメタゾン注腸療法の成績

| 症例 | 年齢・性 | 病型 | 重症度 | 臨床経過 | 前治療 | 成績・転帰 |
|---------|---------|--------|-----|-------|----------------------|-----------|
| 1. F.K | 71才, 女性 | 左側大腸炎型 | 重症 | 慢性持続型 | PSL i.v./ AZP | 著効 |
| 2. Y.T | 22才, 女性 | 全大腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL p.o./enema/ GCAP | 著効 |
| 3. T.O | 25才, 女性 | 左側大腸炎型 | 中等症 | 再燃寛解型 | PSL p.o./enema | 著効 |
| 4. A.S | 22才, 女性 | 全大腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL p.o. | 著効 |
| 5. T.I | 54才, 男性 | 全大腸炎型 | 重症 | 再燃寛解型 | PSL i.v./p.o. | 有効 |
| 6. M.E | 27才, 男性 | 直腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL p.o./sup | 有効 |
| 7. M.I | 19才, 女性 | 全大腸炎型 | 重症 | 慢性持続型 | PSL p.o./enema | 有効 |
| 8. T.M | 35才, 男性 | 左側大腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL p.o./enema | 有効 |
| 9. K.Y | 70才, 女性 | 全大腸炎型 | 中等症 | 再燃寛解型 | PSL p.o. | 有効 |
| 10. K.H | 45才, 男性 | 左側大腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL p.o. | 有効 |
| 11. T.K | 25才, 男性 | 全大腸炎型 | 中等症 | 再燃寛解型 | PSL p.o./enema | 有効 |
| 12. T.J | 54才, 男性 | 直腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL sup | 有効 |
| 13. M.I | 25才, 女性 | 全大腸炎型 | 重症 | 再燃寛解型 | PSL i.v./p.o./パルス | 無効→ ope |
| 14. K.T | 34才, 男性 | 全大腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL p.o./enema | 無効→ (ope) |
| 15. K.N | 29才, 女性 | 全大腸炎型 | 重症 | 慢性持続型 | PSL i.v./p.o./パルス | 無効→ ope |
| 16. A.M | 35才, 女性 | 全大腸炎型 | 重症 | 再燃寛解型 | PSL i.v./パルス | 無効→ ope |
| 17. Y.M | 24才, 女性 | 左側大腸炎型 | 中等症 | 慢性持続型 | PSL enema | 評価中 |

んかん薬)の長期投与例であり、前治療として、PSLの強力静注療法・パルス療法・動注療法等が施行されていたが、すべて無効であった。

BDPは上記のごとく極めて強力なコルチコステロイドであるが、投与された粘膜局所で強力な抗炎症作用を発揮した後体内で速やかに不活性化されるので、副作用の少ない安全性の高い薬剤である。我々も経過中、BDPが原因と考えられるような副作用は経験しておらず、逆に他のステロイドの副作用と考えられる満月様顔貌がBDP注腸療法に変更してから改善した症例を経験した。これはBDP注腸療法の安全性をうらやけるものと考えられた。

2. 頻便例に対するステロイドパルス療法の併用効果

頻便傾向の患者にとっては、注腸により腸管内に注入された薬液を十分な時間保持することは困難である。そのうえ、注腸が腸管粘膜を刺激することで症状がさらに悪化し、極めて苦痛の多い治療法となることがある。我々は、著効例のなかで、頻便をステロイドパルス療法で速やかに改善させ、BDP注腸療法を効率的に導入することができた症例を経験したので報告する。

[症例] 70才, 女性。

[家族歴/既往歴] 特記すべきことなし。

[現病歴] 1997年4月発症(粘血便)。近医にて大腸内視鏡検査を受け、UC(左側大腸炎型)と診断された。1997年10月より同医入院となり、5-ASA・PSL(60mg i.v.)・BDP(プロパデルム)enemaにて治療されたが、症状の改善を認めなかった。免疫抑制剤(AZP)による治療も試みられたが、顆粒球減少のため中止となった。寛解が得られぬまま入・退院を繰り返していたが、症状が悪化したため1999年2月25日、手術目的にて当院を紹介され転院となった。

[入院後の経過] 入院時、患者は下腹部痛・著明な頻便(排便回数は15~20回/day)のため、注

腸療法を拒否していた。入院後の大腸内視鏡検査では直腸から脾わん曲部までびまん性の強い炎症を認めた。直腸には深い下掘れ潰瘍が多発しており、S状結腸・下行結腸は粘膜面全体が潰瘍で覆われていた。易出血性も著明であった(写真1)。ステロイドパルス療法(ソルメドロール1000mg/day)を開始したところ、治療開始直後より症状の著明な改善が認められた。ソルメドロールは3日間連投し、4日間休薬とした。当初、症状の改善は投与した3日間のみで、休薬中には再度悪化していたが、ステロイドパルス療法4回終了時頃より休薬中も症状の改善が持続するようになった。それにともなって、注腸療法に対する患者の不安も徐々に解消されたため、BDP注腸療法を併用して施行した(図1)。その後順調に改善傾向を示し、退院後現在まで再燃・再発は認められていない(写真2)。

写真1 入院時の大腸内視鏡所見

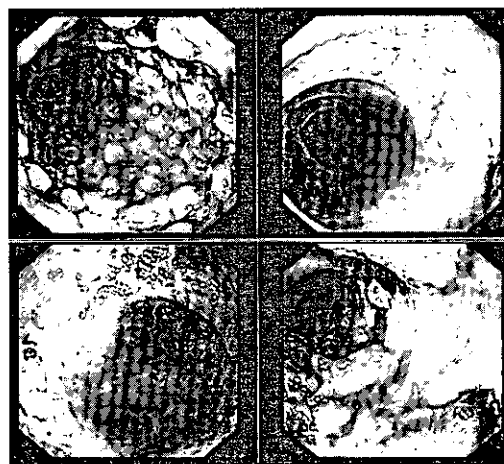


図1 入院後の治療経過

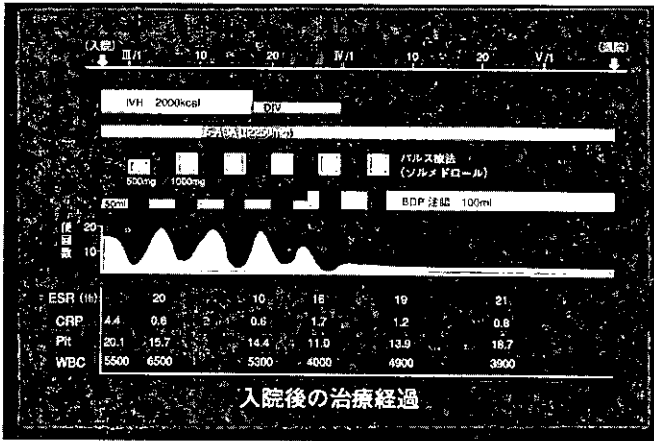
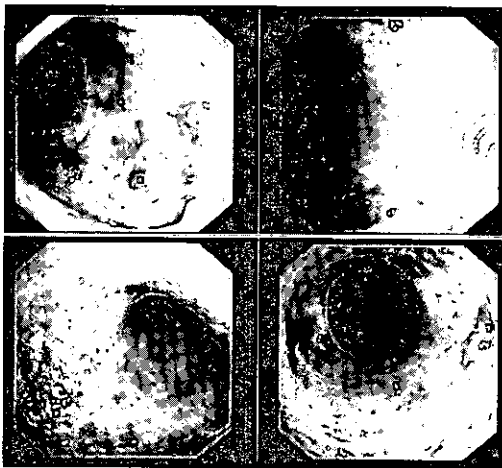


写真2 退院後6ヶ月目の大腸内視鏡所見



3. 院内にて調剤したBDP注腸液の利点

BDP注腸液を院内にて調剤することの利点は、以下の3点である。

①コストダウン

UCに対するBDP注腸療法は保険適応外の治療となるため、より安価な費用で行えることが重要である。BDP注腸液は我が国では未だ製品化されていないため、プロパデルムクリームが代用されている。BDP注腸液は、院内にて調剤することで、プロパデルムクリームの約半分の費用で作ることができる(約100円/50ml)。

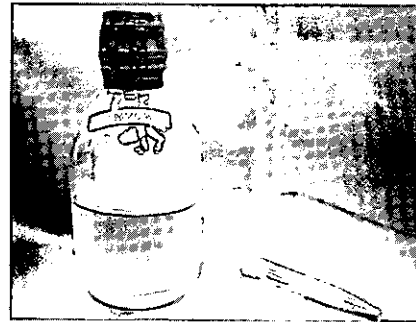
②患者の利便性の改善

プロパデルムクリームは、微温湯に難溶性であるため、患者は使用直前に毎回手間をかけて注腸液を作らなければならない。当院調剤例の場合、1度に350mlの注腸液が調剤できるので、その手間を省くことができる。

③腸管内滞留性の向上

当院調剤例の場合、基剤として1%メチルセルロース液を用いているので注腸液に適度な粘張度をもたせることができ、注腸液の腸管内での滞留性を高めている(写真3)。

写真3 院内にて調剤したプロピオン酸ベクロメタゾン注腸液



E. 結論

難治性のUC(左側大腸炎型)に対して、BDP注腸療法は極めて有効かつ安全性の高い治療法である。BDP注腸療法の実用化、および注腸液の製品化が望まれる。

F. 参考文献

- 1) 島田修治, 青山隆夫, 澤田俊夫, 他: ジプロピオン酸ベクロメタゾン注腸液の薬剤学的検討と潰瘍性大腸炎患者への適用 病院薬学 1998;24:449-456.
- 2) 栗原陽一, 猪狩弘之, 猪狩 俊, 他: 潰瘍性大腸炎のプロピオン酸ベクロメタゾンによる注腸療法 大腸肛門誌 1986;36:45-53.
- 3) 青木哲哉, 松本蕃之, 仲川真紀, 他: 潰瘍性大腸炎におけるプロピオン酸ベクロメタゾン注腸療法の臨床的検討 臨床成人病 1994;24:1281-1286.
- 4) Hashizume, M., Takano, H., Sugimachi, K: Corticosteroid administration via artificial caecal fistula in ulcerative colitis. Lancet 1989;11:515.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

クローン病における Roxithromycin 持続投与の有効性の検討

分担研究者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部 内科 教授

研究要旨:[目的]クローン病の病因として腸管粘膜における免疫学的機序の関与が知られている。一方、近年びまん性汎細気管支炎などにおいてマクロライド系抗生物質の有用性が確認され、その機序として気管支粘膜における免疫異常の是正が報告されている。今回、我々はクローン病における Roxithromycin 持続投与の有効性の検討を行った。[方法]1998年1月から1998年6月までの当科外来を受診した CDAI 150以上かつ CRP 1mg/dl 以上の活動期患者10例(男性5例、女性5例)を対象とした。Roxithromycin を300mg/日、分2で8週間経口投与を行い、可能な症例については最長74週まで投与した。クローン病の activity の指標として CDAI, CRP, 血沈, Hbを、栄養指標として Alb, CH-Eを用い、Roxithromycin 投与前後で比較した。[結果]1)投与前の CDAI が250未満の比較的活動性の低いものに関して、炎症を抑制しうることが示唆された。2)投与前後の罹患範囲の型による差は認められなかった。3)本剤持続投与に伴い、副作用の発現は特に認めなかった。[総括]マクロライド系抗生物質投与により一部のクローン病患者の炎症抑制に効果を認め、クローン病患者の QOL の改善につながる可能性が示唆された。

共同研究者

岡沢 啓, 佐藤 俊朗, 一松 収, 船越 信介,
高木 英忠, 福井 一人, 江崎 俊彦,
長沼 誠, 中野 雅, 井上 詠, 金井 隆典,
岩男 泰, 渡辺 守

所属 慶應義塾大学医学部 内科

平均31.5歳で病発期間は5~17年平均9.9年であった。Roxithromycin を300 mg / 日、分2で8週間経口投与を行い、可能な症例については最長74週まで投与した。病型は小腸型1例、大腸型1例、小腸大腸型8例である。併用薬についてはRoxithromycin投与期間中原則的に変更せず継続とし、Roxithromycin投与期間も原則として8週間以上を基本とした。クローン病の activity の指標として CDAI, CRP, 血沈, Hbを、栄養指標として Alb, CH-Eを用い、Roxithromycin 投与前後で比較した。

A. 研究目的

クローン病は若年者に好発する慢性炎症性腸疾患であり、その病因として腸管粘膜における免疫学的機序の関与が知られている。治療として経腸栄養療法や5-ASA, ステロイドなどの薬剤療法が行われているが、緩解維持に難渋し入院を繰り返す症例も多く、QOLを考慮した薬剤の開発が待たれる。一方、近年びまん性汎細気管支炎や慢性副鼻腔炎においてマクロライド系抗生物質の有用性が確認され、その機序として気管支粘膜における免疫異常の是正が報告されている。そこで今回我々は、マクロライド系抗生物質 Roxithromycin の活動期クローン病に対する有効性につき検討した。

B. 研究方法

1998年1月から1998年6月までの当科外来を受診した、平成6年度の厚生省特定疾患クローン病診断基準を満たし、腸管狭窄によるイレウスや大量出血を認めない CDAI 150以上かつ CRP 1mg/dl 以上の活動期患者10例(男性5例、女性5例)を対象とした。年齢は23~40歳、

C. 研究結果

CDAI が250未満であった5例中3例で臨床的緩解状態に導入でき、現在も緩解を維持している。症例によってはいわゆる steroid sparing effect も期待できるものもあった。投与前の CDAI が250以上であった群は一例を除き増悪し、ステロイド療法や入院加療を要した。投与前の CDAI が250未満、250以上で2群に分け、投与前後の CRP, CDAI を比較すると投与前 CDAI が250未満の群では投与後に5例中4例で CRP, CDAI の低下を認めた。Roxithromycin 投与前 CDAI 250未満の群および250以上の群にて投与前後の各種指標を比較検討した。CDAI 250未満の群では各種炎症および活動性の指標にてすべて改善を認めたが、CDAI 250以上の群ではそれらはすべて増悪を認めた。また、栄養面の指標の Alb, CH-E は著変なかった。次に主病変が大腸か小腸かにより2群に分けた。Ciprofloxacin と Metronidazole の併用療法では大腸型に有効であると報告されているが、本薬剤では投与前後で、病型による明らかな差は認められなかった。

D. 考察

腸管腔には食餌抗原や腸内細菌が常に存在しており、これらに対して自己抗原同様に tolerance が誘導されており、炎症性腸疾患はこのような免疫調節機構の破綻が原因と考えられている。IL-2ノックアウトマウスなどの炎症性腸疾患モデルにおいて germ free 下では腸炎が発症しないことより腸内細菌の病原性が強調されてきた。最近では抗生物質の Metronidazole と Ciprofloxacin の組み合わせによる治療効果につき報告が見られる。1996年に Prantera らは活動期クローン病を対象にした randomized controlled study にて活動期クローン病で Metronidazole, Ciprofloxacin 併用療法がステロイドとほぼ同等の効果をあげたことを報告している。また、1998年、Greenbloom らは活動期クローン病72例につき本療法の詳細な検討を行い、大腸型に有効であり、2剤にステロイド併用で90%が改善すると報告している。ここではいずれも、抗菌作用を期待しての併用療法であるが、Ciprofloxacin には免疫調節作用があることも報告され、注目されている。一方、近年炎症性腸疾患に対するシクロスポリンの有用性が示され、本邦でも各施設で試みられ始めているが、マクロライド系の薬剤である FK506 はシクロスポリン類似の免疫調節作用があり、炎症性腸疾患においてもその有効性が報告されている。マクロライド系薬剤の作用として抗菌作用の他、文献的にはT細胞の増殖抑制、各種炎症性サイトカインの産生抑制、好中球遊走因子および化学遊走能の抑制による好中球集積抑制が主な作用と考えられている。クローン病では単球、マクロファージ系細胞機能の異常が病因に関与している可能性が示唆され、活性化マクロファージより産生されるIL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ は活動期組織において上昇しており、クローン病の病態からみてマクロライド系抗生物質が奏功する可能性は十分に考えられた。今回の我々の検討により一部のクローン病患者の活動性抑制、あるいは緩解維持に Roxithromycin の持続投与が有効である可能性が示唆された。また、びまん性汎細気管支炎や慢性副鼻腔炎においてすでに本剤の長期投与は行われているが、1年以上の長期投与例を含め自験例すべてにおいて本剤による明らかな副作用を認めず、患者QOLの面からも好ましい結果が得られた。また、従来 Erythromycin などのマクロライド系薬剤はモチリンレセプターアゴニスト類似の働きをし、腸管蠕動運動を促進し過敏性腸症候群や糖尿病患者における偽性

腸閉塞などに用いられることもある。本検討においては下痢の増悪などの症状を訴えるものはなかったが、腹部膨満感や便秘を伴うクローン病患者での検討も考慮したい。今回、対象としたのは活動期クローン病患者であり、ステロイドや5-ASA製剤の補助として緩解導入を後押しするものと期待し検討を行ってきたが、一部の患者では緩解導入補助効果の他、長期投与で緩解を維持する効果も期待できることが示唆された。その副作用発現の低さも考慮すれば、今後、緩解導入効果よりも術後あるいは他剤で緩解導入後の緩解維持効果を期待した投与方法を検討していく必要があると考えられた。

E. 参考文献

- 1) C.Prantera, F.Zannoni, Maria Lia Scribano, Eva Berto, A.Andreoli, Anna Kohn, and C.Luzi: An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: A randomized, controlled clinical trial of Metronidazole plus Ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91 (2):328-332.
- 2) Greenbloom SL, Steinhart AH, and Greenberg GR: Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1998;12(1):53-56.
- 3) K.Fellermann, D.Ludwig, M.Stahl, T.David-Walek, and E.F.Stange: Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: Immunomodulation by Tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol* 1998;93 (10):1860-1866.
- 4) Hirohata S, Nakanishi K: Suppression of cytokine production of human memory T cells by Roxithromycin. *Jpn J Allergol* 1995;44 (11):1322-1330.
- 5) Sakito O, Kadota J, Kohno S, Abe K, Shirai R, Hara K: Interleukin 1 β , tumor necrosis factor alpha, and interleukin 8 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with diffuse panbronchiolitis: A potential mechanism of macrolide therapy. *Respiration* 1996;63:42-48.
- 6) Scarpignato C, Pelosini I: Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility. *Can J Gastroenterol* 1999;13 Suppl A:50A-65A.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

潰瘍性大腸炎に対する rebamipide (antioxidant) の注腸療法の試み

分担研究者 牧山 和也 長崎大学医学部 光学医療診療部 助教授

研究要旨：[目的] 潰瘍性大腸炎（以下、UC）においては、活性化された好中球やマクロファージから産生される過剰な活性酸素・フリーラジカルが微小循環障害、脂質過酸化反応を増強し、大腸粘膜上皮細胞障害を惹起し、炎症形成機序に強く関与していることが明らかになっている。さらに、抗酸化作用をもつ rebamipide が DSS 腸炎、TNBS 腸炎を抑制することも報告されている。そこで、今回、UC 患者に対し本剤の注腸投与を行い臨床的に効果があるかどうかを検討した。[方法] UC 患者 3 例に対し文書による同意をえて、rebamipide 150mg 懸濁液の注腸療法を朝、夕 2 回、4 週間試みた。患者は、ステロイド依存性の左側大腸炎型（34 歳、男性）と全大腸炎型（24 歳、男性）の 2 例、再燃した直腸炎型（35 歳、女性）の 1 例であった。いずれも病勢は中等症以上であった。[結果] 臨床症状、内視鏡所見において明らかに有効性反応を認めた。副作用は認めなかった。[総括] Rebamipide の注腸療法は、中等度以下の遠位大腸炎に、あるいはステロイド離脱療法の一つとして期待がもてる新しい治療法と考えられた。

共同研究者
竹島 史直

所属 長崎大学医学部 光学医療診療部

例 3 は、35 歳、女性で、病悩期間が 7.4 年の左側大腸炎型で、約 7 年間サラゾピリン（2g/日）のみで緩解を維持していた。今回、中等症の再燃を起こし、プレドニン（50mg/日）で緩解後プレドニン（5mg/日）、サラゾピリン（3.0g/日）で 3 カ月間コントロール良好であったが、今回、肛門縁から約 15cm の範囲に中等症の再燃を起こした患者であった。

Rebamipide 注腸剤は、rebamipide 150mg と 1.5% CMC-Na 液 60ml の懸濁液（pH 6.83）として作成した。注腸療法は朝、夕 2 回、4 週間行い、効果は臨床症状と大腸内視鏡検査によって評価した。実施に先立ち文書による十分な説明と同意をえて行った。

C. 研究結果

3 症例ともに臨床症状と内視鏡所見から明らかに有効性反応を認めた。

活動指数の減少率は、Powell-Tuck's Index で平均 64.0%（54.5%～100%）、Seo's Activity Index で平均 28.1%（9.2%～42.9%）、Harig's Endoscopic Score で平均 57.0%（44.4%～66.7%）であった。3 症例ともに不利益な作用は認めなかった。その後、それぞれ 2 年 2 カ月、2 年 3 カ月、1 年 4 カ月になるがサリチル酸塩剤で良好にコントロールされている。

D. 考察

抗胃潰瘍薬である rebamipide には抗炎症作用があることが、種々のストレスあるいは虚血再灌流、Helicobacter pylori によって惹起される胃粘膜傷害を減少させることによって示され、そのメカニズムとして、粘液と内因性プロスタグランデインの産生亢進⁴⁾、抗酸化作用（好中

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（以下、UC）における大腸粘膜の炎症性傷害機序は、誘発因子（環境因子、遺伝子要因、微生物因子など）に対する粘膜内の免疫反応機構あるいは非免疫反応機構が不均衡的に、過剰に反応し、粘膜傷害を惹起していると考えられる。すなわち、粘膜免疫防御機構の制御障害による不均衡反応が UC では Th2 反応系優位の環境下に導かれ上皮細胞の傷害へと進行していくが¹⁾、この傷害は最終的には主に活性酸素・フリーラジカルが強く関与している²⁾。我々は、1996 年、抗潰瘍作用をもつ rebamipide が TNBS 誘発腸炎を抗酸化作用によって抑制することを報告し³⁾、今回、実際に、UC 患者 3 例に注腸法による投与を試み、有効反応を認めたので報告した。

B. 研究方法

中等症の UC 患者 3 例を治療対象として選んだ。症例 1 は、34 歳、男性で病悩期間が 3.3 年の再燃緩解型の左側大腸炎型で、プレドニンで十分な緩解がえられず紹介された患者であった。症例 2 は、24 歳、男性で、病悩期間が 6 年の、これまでに 4 回の入院歴があった再燃緩解型の全大腸炎型で、プレドニン（3mg/日）、ペンタサ（2.25mg/日）の維持療法中に再燃した患者であった。症

球からのスーパーオキシド産生抑制^{3),5)}, 脂質酸化反応⁶⁾, Cu, Zn-SOD活性の保持⁷⁾, ヒドロキシラジカルの消去⁶⁾, 抗サイトカイン作用 (IL-8, IL-1 β , TNF- α の産生抑制)⁸⁾によることが報告されている。このような作用は, UCの炎症病態から考えて, UCの炎症を軽減させる可能性がある。1996年, 我々は, rebamipideがTNBS誘発腸炎における抗酸化機構障害を是正することを報告した³⁾。また, Kishimotoらは, DSS誘発腸炎の血漿と組織中で増加した substance Pを rebamipideは減少させ, 大腸の炎症を抑えることを報告している⁹⁾。このような rebamipideの作用を直接大腸粘膜で発揮させるために注腸法を用いたわけであるが, 明らかな有効性があることをこの3症例は示した。Rebamipide注腸剤をUC患者に使って有効であったとする報告はこれまでになく, UCの新しい治療法になりうることを示唆し, 直腸炎だけでなく左側大腸炎にも有効である可能性がある。

E. 参考文献

- 1) Simmonds NJ, Allen RE, Stevens TR, et al: Chemiluminescence assay of mucosal reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1992;103:186-196.
- 2) Christ AD, Stevens AC, Koepfen H, et al: An interleukin 12-related cytokine is up-regulated in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;307-313.
- 3) Zea-Iriarte WL, Makiyama K, Goto S, et al: Impairment of antioxidants in colonic epithelial cells isolated from trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis rats. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:985-992.
- 4) Kleine A, Kluge S, Peskap BM: Stimulation of prostaglandin biosynthesis mediates gastroprotective effect of rebamipide in rats. *Digest Dis Sci* 1993;38:1441-1449.
- 5) Ogino K, Hobara T, Ishiyama H, et al: Antiulcer mechanism of action of rebamipide, a novel antiulcer compound, on diethyldithiocarbamate-induced antral gastric ulcers in rats. *Eur J Pharmacol* 1992;212:9-13.
- 6) Yoshikawa T, Naito Y, Nakamura S, et al: Effect of rebamipide on lipid peroxidation and gastric mucosal injury induced by indometacin in Rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1993;43:1327-330.
- 7) Oka S, Ogino K, Hobara T, et al: Effects of various mucosal protective drugs on diethyldithiocarbamate-induced antral ulcer in rats. *Eur J Pharmacol* 1991;197:99-102.
- 8) Aihara M, Imagawa K, Funakoshi Y, et al: Effects of rebamipide on production of several cytokines by human peripheral blood mononuclear cells. *Digest Dis Sci* 1998;43:1605-1665.
- 9) Kishimoto S, Hayashi K, Sakurai K. Involvement of substance P in the anti-inflammatory effect of rebamipide against dextran sulfate sodium-induced rat colitis. *DDW in Orlando*;1999:Abstract 4034.

厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班
分担研究報告書

MA_dCAM-1 アンチセンスによる実験的腸炎抑制効果

分担研究者 今井 浩三 札幌医科大学医学部 第一内科 教授

研究要旨：今回我々は、MA_dCAM-1 アンチセンスオリゴヌクレオチド投与によるTNBS腸炎抑制効果について検討した。MA_dCAM-1アンチセンスオリゴヌクレオチド投与群では、体重減少および生存率の臨床症状、組織学的スコアにおいて、TNBS腸炎の抑制効果を認めた。免疫組織学的検討にてMA_dCAM-1分子の発現抑制、また半定量RT-PCRにてMA_dCAM-1 mRNAの発現抑制を認めた。CD4陽性リンパ球の浸潤もまた、MA_dCAM-1発現抑制に一致して、抑制されていた。結果、MA_dCAM-1はTNBS腸炎の発症、つまり腸炎症部位へのリンパ球浸潤に深く関与していることが示唆された。近年、ヒト炎症性腸疾患においてもMA_dCAM-1の発現亢進が報告されている。リンパ球のホーミングに関する血管内皮接着分子とそのリンパ球ライガンドの相互作用の阻害は、特にMA_dCAM-1はその選択的発現より、炎症性腸疾患の新しい治療標的として、さらなる検討に値すると考えられた。

共同研究者
後藤 啓、日野田 祐治

所属 札幌医科大学医学部 第一内科

リンパ組織 (gut associated lymphoid tissue;GALT) の血管内皮細胞に局限され^{5,7,8)}、実験的動物腸炎モデル^{9,10)} やヒトIBD^{11,12)} において、その発現の亢進が報告され、腸管炎症部位へのリンパ球浸潤に重要な役割を担っていると考えられている。我々は、このMA_dCAM-1を標的として、アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いた発現抑制により、腸管へのリンパ球浸潤、すなわち腸炎の抑制効果について検討した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) およびクローン病 (CD) を含む特発性炎症性腸疾患 (IBD) は、原因不明の難治性疾患であり、したがってその治療は未だ十分なものではなく、大きな研究課題の一つである¹⁾。

一方、近年新しい動物モデルの確立により、その免疫学的特長が明らかとなりつつある²⁾。それらの知見を基に、抗TNF- α 抗体に代表される、いわゆる“biological therapy”が臨床応用されつつあり、新しい治療法として期待されている³⁾。

今回我々はIBD、特にCDにおいて、その病因と密接に関係していると考えられている粘膜内の著明な活性化T細胞とマクロファージの浸潤に注目し、リンパ球のホーミングという観点より、新しい治療法を検討した。正常組織および炎症部位へのリンパ球のホーミングは臓器特異的と考えられており、少なくとも部分的には、リンパ球ホーミングレセプターとそのライガンドである血管内皮上の接着分子の相互作用によりコントロールされていると考えられている⁴⁾。腸管粘膜特異的ホーミングを可能にしているのが、リンパ球上 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンと血管内皮細胞上 mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MA_dCAM-1) の相互作用である^{5,6)}。MA_dCAM-1は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子の一つであり、その発現は比較的、腸管関連

B. 研究方法

[腸炎の誘発]

動物腸炎モデルはTNBS誘発腸炎を用いた。すなわち、BALB/cマウスに、day0およびday4に50%エタノール中TNBS1mgを注腸投与し、腸炎を誘発した。day7に屠殺し大腸を摘出した。

[アンチセンスオリゴヌクレオチド治療]

アンチセンスオリゴヌクレオチドは、MA_dCAM-1 mRNAの翻訳開始領域を含む20merのphosphorothioate型のオリゴヌクレオチドを用いた。コントロールには、同様なセンス鎖のオリゴヌクレオチドとした。day0よりday6まで連日1.5mg/kg/day皮下注射にて投与した。

[組織学的スコア]

day7の摘出大腸をホルマリン固定後、パラフィン包埋とし、切片を作成。ヘマトキシレン-エオジン染色にて検討した。杯細胞の消失、腺窩の屈曲、多核球浸潤を伴う急性炎症、単核球浸潤を伴う慢性炎症の4つについて、各0, 1, 2と点数をつけ合計した。満点の8点は重症の腸炎を意味する。