

で適応基準を満たす症例を中心にGCAPを施行した。

GCAP 施行方法：多施設共同研究時の施行方法同様、一回当たりの体外循環量は30ml/min. × 60min. とし治療回数は1～2回/週で連続施行し5～6回行った。

C. 結果

<Retrospective study>

無作為施行時の症例13例の患者背景および治療成績を一覧表(表1)にまとめた。

13症例中、有効症例数8例(61.5%)、無効症例数5例であった。

臨床経過、罹患範囲および重症度に関して有効と無効症例の間に差は認めなかった。

その他、各種血液検査値に於ても有効と無効症例間に相違は認めなかった。

各症例の大腸内視鏡検査所見を比較検討したところ、深掘れ潰瘍型を呈する症例はほとんどが無効で有効症例はビラン型か潰瘍形成型であった。

各症例の治療経過、特にステロイド投与が開始されてから本療法開始までに要した期間を検討したところ、4週以上の長期を要した症例はほとんど無効であった。

表1 G-1 治療結果一覧表

患者No.	年齢(性別)	PSL 総投与量 (mg)	治療開始前2週間のPSL量 (mg)	開始時PSL量 (mg)	PSL追加量から治療開始までの期間(日)	開始時CH50値 (U/mL)	内視鏡所見	重症度分類	結果	副作用	備考
(1)	R.T.	8000	0	0	0	49.3	偽びらん型潰瘍形成	中等症	改善		
(2)	I.K.	10000	280	20	30	25.2	潰瘍形成	重症	改善		
(3)	E.A.	6000	140	10	28	50.1	びらん	中等症	著明改善	腹痛	
(4)	K.M.	6000	440	40	28	49.6	偽びらん型潰瘍形成	重症	不変		手術
(5)	H.H.	5000	280	20	28	42.6	潰瘍形成	重症	改善		
(6)	M.F.	4000	420	30	28	32.4	潰瘍形成	重症	著明改善	腹痛	
(7)	A.I.	0	0	0	0	29.9	びらん	中等症	不変		PSL増量
(8)	M.S.	37000	420	30	28	38.9	潰瘍形成	中等症	改善		
(9)	Y.O.	2500	1060	60	53	28.2	潰瘍形成	重症	不変		手術
(10)	A.S.	2000	840	60	53	20.1	偽びらん型潰瘍形成	重症	不変		手術
(11)	C.A.	30000	1120	80	26	37.4	偽びらん型潰瘍形成	重症	改善		
(12)	H.T.	8000	820	80	230	10.0	偽びらん型潰瘍形成	重症	不変		手術
(13)	R.T.	8000	0	0	0	48.9	偽びらん型潰瘍形成	中等症	著明改善		

<Prospective study>

Retrospective studyの結果をもとに、ステロイド投与未使用あるいは投与期間が4週以内かつ大腸内視鏡検査所見にてビラン型および潰瘍形成型を呈する症例を適応症例と設定し、平成12年4月以降入院加療を要する中等症から重症活動期潰瘍性大腸炎患者を対象にGCAPを実施した。

表2 結果

No.	症例	病型	重症度	罹病期間	内視鏡像	導入時のPSL投与期間(日)	導入時のPSL総投与量(mg)	結果
(1)	35歳・F	再燃・全	重症	15年	潰瘍形成	14	700	緩解
(2)	22歳・M	再燃・全	重症	5年	深掘れ潰瘍	58	940	不変
(3)	23歳・F	再燃・全	重症	6年	びらん	28	1050	緩解
(4)	37歳・M	初発・左	中等症	6ヶ月	びらん	0	0	緩解
(5)	36歳・M	再燃・全	中等症	8年	潰瘍形成	30	720	緩解
(6)	34歳・M	慢性・全	重症	14年	潰瘍形成	1800	20000	不変
(7)	24歳・F	再燃・左	中等症	7年	びらん	0	0	緩解
(8)	32歳・M	再燃・全	中等症	10年	潰瘍形成	29	700	緩解
(9)	32歳・M	再燃・左	中等症	1年	びらん	0	0	緩解
(10)	24歳・M	再燃・全	重症	7年	びらん	0	0	緩解
(11)	15歳・F	初発・左	重症	2ヶ月	潰瘍形成	25	1700	緩解
(12)	32歳・F	再燃・全	重症	3年	びらん	25	800	緩解
(13)	21歳・M	初発・全	中等症	2ヶ月	びらん	7	140	緩解

緩解率 85%

表2に示す様に、適応基準に合致した11症例および適応基準外2症例、合計13症例の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象症例とした。

適応基準に合致した11症例は全てGCAP療法によって緩解導入に成功したが、適応基準外の2症例は無効で、他の治療法に変更後緩解となった。

D. 考察

下山らの活動期潰瘍性大腸炎患者における顆粒球吸着療法、多施設共同無作為割付比較試験の成績をもとに、平成12年4月より顆粒球吸着除去療法(GCAP)が活動期潰瘍性大腸炎患者の治療法として一般臨床治療法として認可され広く施行されつつある。しかし本療法の潰瘍性大腸炎に於ける治療体系全体に於ける位置づけは不明確であり、他の薬剤特にステロイド治療の影響など今後解決しなければならない課題が少なくないと思われる。実際最近の本療法実施報告の結果を見ると、各施設間の有効率に大きな相違があり、評価自体が未だ一定していない印象すら与えている。その主原因として、各施設間で施行された対象症例の病勢や治療経過といった患者背景に相違が存在することが推測される。潰瘍性大腸炎患者それぞれの病態病勢は多様であり、多様な病態病勢を的確に判断し適切な治療を選択することこそ潰瘍性大腸炎治療の最も重要なポイントである。従って、GCAP治療が最も有効である病態病勢の条件が存在する可能性がある。我々は以前から活動期潰瘍性大腸炎患者の病勢を的確に判断し適切な治療を選択する方法として、総合的臨床活動指数と共に大腸内視鏡検査所見が重要であることを提唱してきた。本研究結果からGCAPに於ても同様に大腸内視鏡検査所見の重要性が示され、内視鏡所見の違いによってGCAPの結果が予測可能であることを示したことは臨床に極めて有意義であると思われる。さらに各種患者背景の中でステロイド治療歴に注目したところ、ステロイド投与期間が長期に渡っている症例に比べ、短期間の症例に有効であることも示された。以上の2条件を満たす症例に対しprospectiveに実施した成績が100%緩解導入に成功し、無作為に実施した有効率が62%であったことを考えると、我々の設定した適応基準は妥当と思われた。

それでは深掘れ潰瘍を呈する患者と長期ステロイド投与患者がGCAPに抵抗性を示す傾向があることは何を意味するのであろうか。深掘れ潰瘍がステロイド抵抗性症例に多いこと、長期ステロイド投与にもかかわらず活動期にあることはステロイド抵抗症例であることを示していると解釈されることから、ステロイド抵抗性症例にはGCAPも抵抗性を示すことが推測された。つまり、GCAPはステロイドに十分反応する病態病勢の患者に対して施行することによって有効性が高まると考えた。従ってGCAPは、ステロイド療法に代わりえるあるいはステロイドの減量に寄与する新たな治療法として位置付けられると考えている。今後はさらに、1回当たり処理する血液量を増量させたり施行期間を短縮させるといった施行方式の改善によって、各種病勢病態に対しても有効か否かの検討が必要と思われた。

E. 結論

顆粒球吸着除去療法は出来るだけ早期に実施することが有効性を向上させると共に、ステロイドに代わるあるいはステロイドの減量を可能にするQuality of Lifeの高い有効な治療法であると思われた。

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

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案

分担研究者 棟方 昭博 弘前大学医学部 第一内科 教授

研究要旨:潰瘍性大腸炎の治療指針は、1975年に潰瘍性大腸炎の薬物治療指針案が厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎・クローン病調査研究班(土屋班)で作成されて以来、小改訂がなされてきた。本症の治療指針は、治療法の進歩や病因・病態の解明とともに改訂を重ねていく必要がある。今回は、重症例や難治症例への治療として近年注目されている血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法に関して班での検討を行った。血球成分除去療法に関しては多施設共同研究での検討を行い、シクロスポリン持続静注療法に関してはアンケートにて治療効果を調査した。その結果、両治療法の有効性は確かであり、新たに治療指針改訂案に加えることとした。また、これまでの治療指針に明記されていたACTHは、その有用性の少なさ及び使用頻度の低さから考えて今回の治療指針改訂案からは削除することとした。

共同研究者
下山 孝
所属 兵庫医科大学 消化器内科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の薬物治療指針(案)は1975年に厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎・クローン病調査研究班の内科的治療分科会(班長:土屋周二,分科会長:井上幹夫)で作成された。以後改訂が重ねられ、平成10年度には軽症・中等症の治療を一部改訂し現行の潰瘍性大腸炎治療指針改訂案(平成10年度研究報告書,班長:下山 孝)となった。本症の治療指針は、治療法の進歩や病因・病態の解明とともに改訂を重ねていく必要がある。今回は、重症例や難治症例への治療として近年注目されている血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法に関して班での検討を行った。

B. 研究方法

血球成分除去療法に関しては多施設共同研究での検討を行い、シクロスポリン持続静注療法に関しては使用経験のある施設にアンケート調査を行い治療効果を検討した。

C. 研究結果

班での検討の結果、重症例や難治症例に対する血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法の有効性は確かであり、両治療法を新たに治療指針改訂案に加えることとした。また、これまでの治療指針では重症例の治療としてACTHの使用が明記されていたが、文献的にその有用性を示唆するものがなく、最近では使用頻度も極

めて低いことから今回の治療指針改訂案では削除することとした。以上を基に、平成13年12月の総会で具体的な改訂案を呈示し、関係各位と意見を交換し、潰瘍性大腸炎治療指針改訂案を作成した。

主な改訂点は、血球成分除去療法とシクロスポリン持続静注療法を追加したこととACTHを削除したことであるが、その他に重症(1)の項の文を一部修正した。

本症の治療指針改訂案は、治療法の進歩や病因・病態の解明とともに今後も改訂を重ねていかねばならないものと考えている。

以下に、改訂案の全文を記載する。

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案
(下山班:平成14年1月25日)

治療原則

重症例やある程度の全身障害を伴う中等症例に対しては、入院のうえ、脱水、電解質異常(特に低カリウム血症)、貧血、低蛋白血症、栄養障害などに対する対策が必要である。激症型は極めて予後不良であるので、内科と外科の協力のもとに強力な治療を行い、短期間の間に手術の要、不要を決定する。

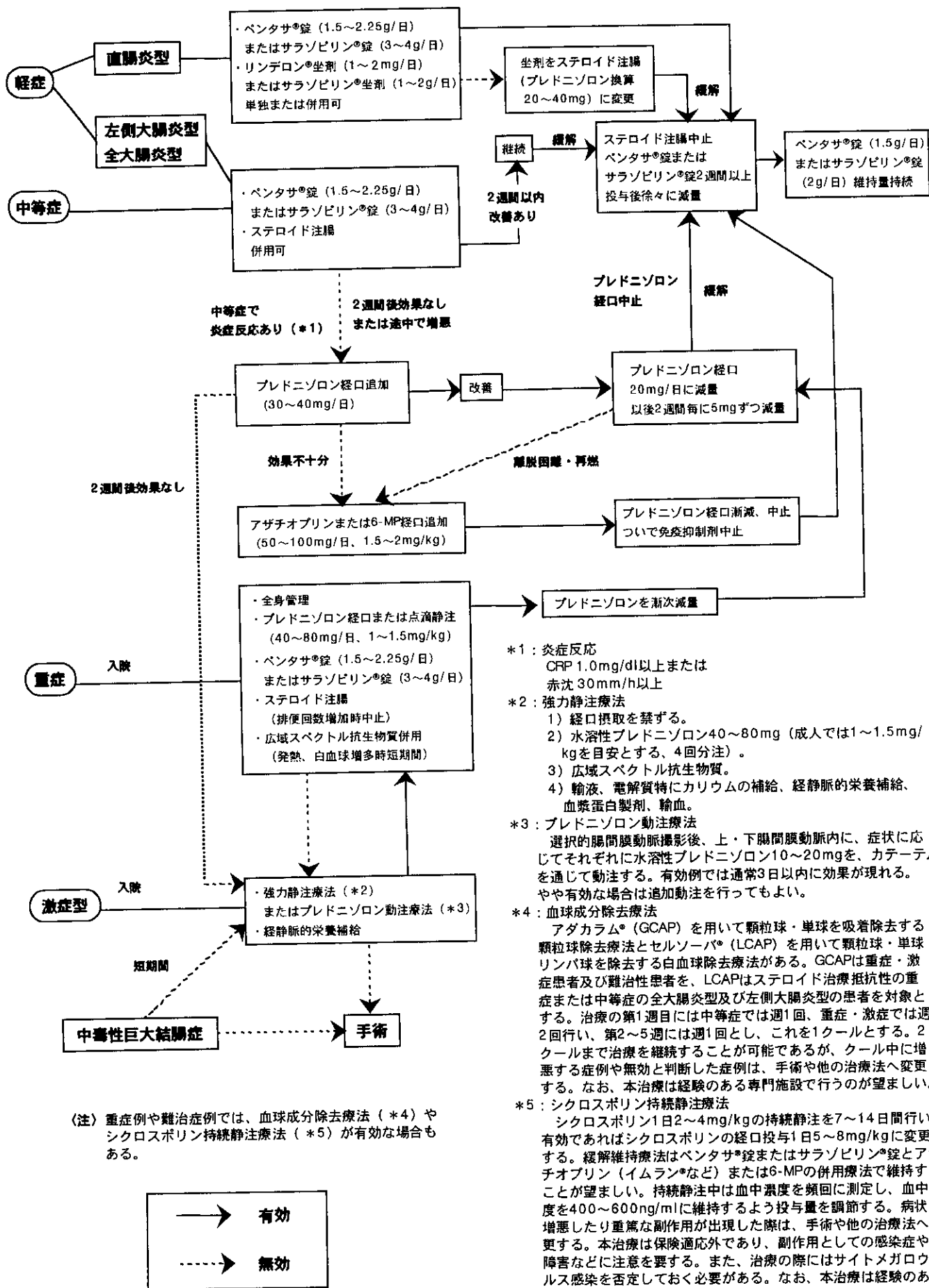
薬物療法

薬物療法は、次のごとく主として重症度に応じて薬物の種類とその使用方法を選択して行う。緩解導入後も、再燃を予防するため維持療法を行う。

治療継続中に急性増悪を起こした場合や維持療法中に再燃を起こした場合には、前回の活動期と同一の治療法が奏効しないことや、より重症化することが多いので、これらの点を参考にして治療法を考慮する。

重症例、難治例は専門医に相談するのが望ましい。

図 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案



- *1: 炎症反応
CRP 1.0mg/dl以上または赤沈 30mm/h以上
- *2: 強力静注療法
1) 経口摂取を禁ずる。
2) 水溶性ブレドニゾン40~80mg (成人では1~1.5mg/kgを目安とする、4回分注)。
3) 広域スペクトル抗生物質。
4) 輸液、電解質特にカリウムの補給、経静脈的栄養補給、血漿蛋白製剤、輸血。
- *3: ブレドニゾン動注療法
選択的腸間膜動脈撮影後、上・下腸間膜動脈内に、症状に応じてそれぞれに水溶性ブレドニゾン10~20mgを、カテーテルを通じて動注する。有効例では通常3日以内に効果が現れる。やや有効な場合は追加動注を行ってもよい。
- *4: 血球成分除去療法
アダカラム[®] (GCAP) を用いて顆粒球・単球を吸着除去する顆粒球除去療法とセルソーパー[®] (LCAP) を用いて顆粒球・単球・リンパ球を除去する白血球除去療法がある。GCAPは重症・激症患者及び難治性患者を、LCAPはステロイド治療抵抗性の重症または中等症の全大腸炎型及び左側大腸炎型の患者を対象とする。治療の第1週目には中等症では週1回、重症・激症では週2回行い、第2~5週には週1回とし、これを1クールとする。2クールまで治療を継続することが可能であるが、クール中に増悪する症例や無効と判断した症例は、手術や他の治療法へ変更する。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。
- *5: シクロスポリン持続静注療法
シクロスポリン1日2~4mg/kgの持続静注を7~14日間行い、有効であればシクロスポリンの経口投与1日5~8mg/kgに変更する。緩解維持療法はペンタサ[®]錠またはサラゾピリン[®]錠とアザチオプリン (イムラン[®]など) または6-MPの併用療法で維持することが望ましい。持続静注中は血中濃度を頻回に測定し、血中濃度を400~600ng/mlに維持するよう投与量を調節する。病状が増悪したり重篤な副作用が出現した際は、手術や他の治療法へ変更する。本治療は保険適応外であり、副作用としての感染症や腎障害などに注意を要する。また、治療の際にはサイトメガロウイルス感染を否定しておく必要がある。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。

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

潰瘍性大腸炎の内視鏡重症度分類の検討

分担研究者 藤井 久男 奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授

研究要旨：【目的】現在の内視鏡分類の問題点は、1)項目の列挙のみである、2)外来において治療対象となる患者のほとんどが中等症となる、3)治療効果判定など経時的変化を評価しづらい、があげられる。そこでより使いやすい潰瘍性大腸炎の内視鏡重症度評価法について検討する。【方法】Matts分類および研究班の活動期内視鏡所見に示されている内視鏡所見12項目によるチェックシートを用いた6段階の分類を作成した。さらにこのチェックシートを用いて、検者による内視鏡診断の相違について検討した。【結果】チェックシートに記載することで、1)所見の記載漏れがなくなる、2)各所見ごとの客観的評価が可能となる、3)同一Gradeにおける内容の違いがわかる、といった点で潰瘍性大腸炎の診療に有用であった。また、検者間での内視鏡診断は、一致率がおおむね70%以上と良好な結果が得られた。【総括】チェックシートを用いた評価方法は有用であると考えられた。潰瘍性大腸炎の内視鏡像に精通していないものでは診断に差がみられる可能性があり、各所見の定義・典型像の呈示が必要ではないかと考えられた。

共同研究者

西沼 亮, 畑 倫明, 石川博文, 小山文一,
土井新也, 中川 正, 松本 寛, 中尾 武,
武内 拓, 中島祥介

所属 奈良県立医科大学 第一外科

1997年3月より内視鏡検査時に所見をチェックシートに記載し、有用性について検討した。

表1

Matts' classification (original)	厚生省難治性炎症性腸管障害調査研究班 活動期内視鏡所見による分類(H5年 武藤班)
1. Normal.	1) 軽度 (mild): 血管透見像消失、粘膜細顆粒状、発赤、小黄色点
2. Mild granularity of mucosa, with mild contact bleeding.	2) 中等度 (moderate): 粘膜粗造、易出血性(接触出血)、びらん、小潰瘍、粘血膿性分泌物付着、その他の活動性炎症所見
3. Marked granularity and oedema of the mucosa, contact bleeding, and spontaneous bleeding.	3) 強度 (severe): 広範な潰瘍、著明な自然出血
4. Severe ulceration of mucosa with haemorrhage.	(注) 内視鏡的に観察した範囲でもっとも所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前向きなことであり、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の診療には、病勢の正確な把握が必要とされるが、臨床症状のみではその把握が難しく、内視鏡による観察が不可欠である。現在内視鏡分類には、Matts分類¹⁾のほか、研究班では3段階の活動期内視鏡所見重症度分類(Table.1)²⁾が示されているが、これらの分類の問題点として、1)項目の列挙のみである、2)外来診療において治療対象となる患者のほとんどが中等症となる、3)治療効果判定など経時的変化を評価しづらい、があげられる。そこで病勢の経時的変化をより簡便かつ客観的に評価可能とするために、内視鏡所見の評価方法について検討を行った。

B. 研究方法

1) 内視鏡分類とチェックシートの作成

Matts分類および研究班の活動期内視鏡所見に示されている12項目(微細顆粒状粘膜、血管透見性消失、発赤、浮腫、易出血性、小黄色点、膿性粘液の付着、粘膜粗造、びらん・小潰瘍、自然出血、広範囲潰瘍、腸管拡張不良)を用いて、6段階のGradeとチェックシートを作成した(Fig.1)。みられた所見のマークされた部分にチェックをいれ、最重症所見によりGradeを決定した。

図1 チェックシート

	微細顆粒状粘膜	血管透見性消失	発赤	浮腫	易出血性	小黄色点	膿性粘液の付着	粘膜粗造	びらん・小潰瘍	自然出血	広範囲潰瘍	腸管拡張不良
1												
2a	◎		わずか	わずか								
2b	↓	◎	軽	軽	わずか	○						
3a		↓	中等	中等	◎	↓	◎	◎				
3b			強	強	↓	↓	↓	↓	◎	◎	◎	○
4			強	強					↓	◎	◎	↓

2) 検者間による診断の差についての検討

内視鏡所見の検者間による差がみられるかどうかについて上記で作成したチェックシートをもちいて検討した。大腸内視鏡検査を施行している医師18名(日本消化器内視鏡学会認定医9名, 同未認定医9名)を対象とし, 潰瘍性大腸炎20症例の内視鏡像を1症例3画像ずつカラープリントしたものを評価してもらい, 診断の一致率について検討した。

C. 研究結果

チェックシートを用いることで, 1) 所見の記載漏れがなくなる, 2) 各所見ごとの客観的評価が可能となる, 3) 同一Gradeでも内容の違いが表現できる, といった点で, 病勢の把握に有用であると思われた。

検者間における診断の差については, 認定医以上ではおおむね80%以上一致した。未認定医では, 7項目で認定医よりも有意に一致率が低い結果が得られたが, おおむね70%以上の一致率が得られた(Table.2)。

表2 所見の一致率

	日本消化器内視鏡学会 認定医 以上	同 未認定医
顆粒状粘膜	87.8%	85.1%
血管透見性消失	95.5%	93.1%
発赤	52.5%	38.2% *
浮腫	57.0%	49.4% *
易出血性	66.1%	57.4% *
小黄色点	83.0%	71.1% *
膿性粘液の付着	85.9%	77.1% *
粘膜粗造	89.2%	72.9% *
びらん・小潰瘍	82.1%	61.6% *
自然出血	83.6%	85.8%
広範囲潰瘍	92.2%	88.1%
腸管拡張不良	92.2%	89.9%

* P<0.05 (McNemar Test)

D. 考 察

潰瘍性大腸炎の内視鏡像は多彩で, さまざまな経過を示す。特に, 再燃を繰り返す症例では癒痕の上に新たな炎症が加わり複雑な像を呈することが少なくない。チェックシートを用いた内視鏡所見の評価は, より視覚的で簡便にその変化を認識することができ, 評価の定量性・反応性・再現性の面から非常に有用であると考えられた。ただし, 病変の範囲をどう取り扱うか, また各所見項目の重み付けについては今後検討の余地がある。さらにこの評価方法の信頼性を検討する目的で, このチェックシートを用いて, 検者間における内視鏡診断の差が見られるかどうか検討したところ, 日本消化器内視鏡学会未認定医でも個々の所見で約70%以上の一致率を示し, 良好な結果であった。しかしながら, 未認定医では認定医に対し7項目において一致率が低い結果を示しており, 評価基準を作成する場合は各所見の定義・典型像の呈示が必要である。

E. 参考文献

- 1) Matts SGF: The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. QJM 30: 393-407, 1961
- 2) 樋渡信夫: 潰瘍性大腸炎診断基準改定案。厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書。pp90-92, 1994

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

潰瘍性大腸炎内視鏡像のチェックシートパターン解析について

分担研究者 藤井 久男 奈良県立医科大学 内視鏡部 助教授

研究要旨:【目的】潰瘍性大腸炎内視鏡像のチェックシート記載パターンにより緩解導入および緩解維持を予測する。【対象】当科外来通院中の潰瘍性大腸炎患者のうち、1997年3月より2001年3月の間に、8回以上大腸内視鏡検査を受けた38名(のべ452回)を対象とした。【方法】再燃時の内視鏡所見を前回報告したチェックシートにプロットしたパターンと、疾病経過(緩解導入に要した期間・緩解維持期間)との間の関連性について検討した。【結果】再燃時の内視鏡Gradeによる臨床経過の差はみられなかった。チェックシートのパターンをその形から、小塊状型・大塊状型・クシ状型の3つの型にわけて検討すると、緩解導入に要する期間は、小塊状型・大塊状型・クシ状型の順に短く($p=0.021$)、緩解維持期間は小塊状型・クシ状型・大塊状型の順に長かった($p=0.019$)。【結論】チェックシートを用いて、再燃時の内視鏡所見をパターン分析することにより、緩解導入および緩解維持といった臨床経過を予測できることが示唆された。

共同研究者

西沼 亮, 石川 博文, 小山 文彦, 中川 正,
 松本 寛, 中尾 武, 武内 拓, 中島 祥介
 所属 奈良県立医科大学 第一外科

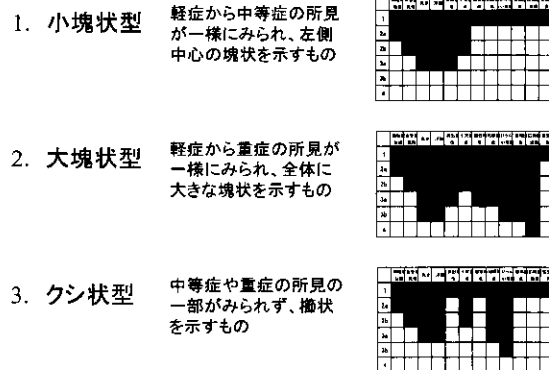
A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の内視鏡による活動度診断において我々が考案した12項目からなるチェックシートが臨床経過の把握に有用であることを報告してきた。今回、潰瘍性大腸炎の再燃時内視鏡所見により、臨床経過(緩解導入に要する期間、緩解維持期間)の予測が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

対象は、奈良県立医科大学附属病院第一外科外来通院中の潰瘍性大腸炎患者のうち1997年3月より2001年3月の間に8回以上大腸内視鏡検査を受けた38名(のべ452回)とした。再燃時の内視鏡所見を、チェックシートのパターンにより、1-軽症から中等症の所見が一樣にみられ、左側中心の塊状を示す小塊状型、2-軽症から重症の所見が一樣にみられ、全体に大きな塊状を示す大塊状型、3-中等症や重症の所見の一部のみみられず、櫛状を示すクシ状型の3つの型にわけて(Fig.1)。内視鏡Gradeおよびこの3つの型により臨床経過に差がみられるかを、緩解導入に要する期間を累積活動期率として、緩解維持期間を累積緩解率率として、Kaplan-Meier法にて解析した。有意差検定はLog-rank testを用い、有意水準を5%とした。

図1



C. 研究結果

38症例において、期間中にみられた再燃回数は65回であった。Gradeによる検討では、緩解導入および緩解

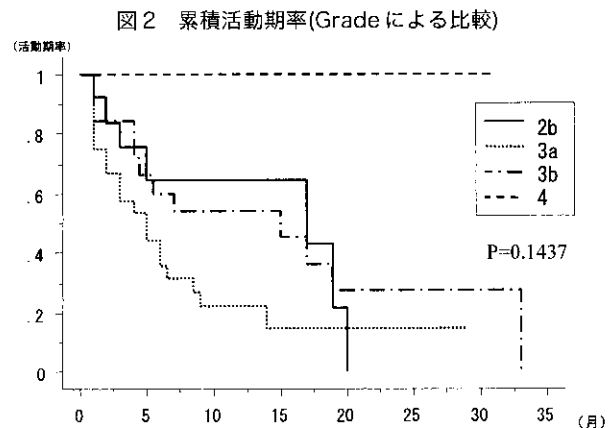


図3 累積緩解期率(Gradeによる比較)

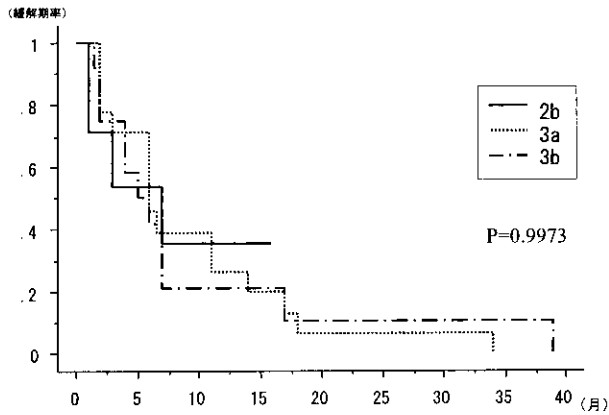


図4 累積活動期率

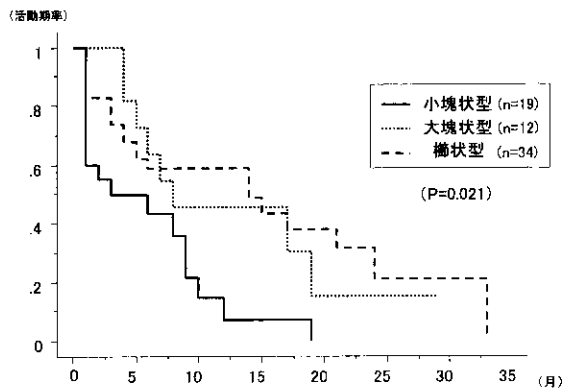
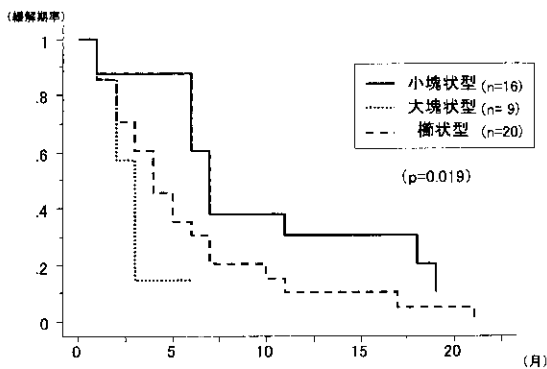


図5 累積緩解期率



維持に関連はみられなかった(Fig.2, 3). チェックシートパターンによる検討では, 緩解導入に要する期間は小塊状型・大塊状型・クシ状型の順に有意に短く($p=0.021$), 緩解維持期間は小塊状型・クシ状型・大塊状型の順に有意に長かった($p=0.019$) (Fig.4, 5).

D. 考察

潰瘍性大腸炎においては, 臨床症状がなくても内視鏡的に活動期にあるものが少なくないことから, 治療内容の決定に内視鏡所見は必須と考えられる. しかしながら潰瘍性大腸炎の内視鏡像は多彩であり, その内視鏡像から臨床経過の予測は困難と考えられてきた. 藤谷ら¹⁾は, 通常内視鏡所見と累積非再燃率の間に関連はみられなかったが, 拡大内視鏡所見との間に相関がみられたとしている. 我々は多彩な通常内視鏡像から, 潰瘍性大腸炎患者の臨床経過の予測さらには最適な治療の提供を目標に, 多くの情報から構成される複雑な内視鏡画像を単純なチェックシートパターンに置き換えて臨床経過を評価した. 今回の検討でも, 内視鏡のGradeによる解析では内視鏡的重症度と臨床経過に関連は認めていない. しかしながら, チェックシートパターンと臨床経過との間に関連がみられたことから, 通常内視鏡所見でも各内視鏡所見を正確に把握し単純なパターン化を行うことで, 臨床経過の予測が可能であるという結果が示唆された.

E. 参考文献

- 1) 藤谷幹浩, 斎藤裕輔, 前本篤男ら: 内視鏡像から潰瘍性大腸炎の再燃を予知できるか—再燃予知に関する拡大内視鏡検査の有用性—. *ENDOSCOPIA DIGESTIVA* 1999; 11(7): 1041-1048

重症潰瘍性大腸炎に合併した深部静脈血栓症の術前診断と周術期管理

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院 生体調節外科 教授

共同研究者

西條 文人, 舟山 裕上, 内藤 広郎,
福島 浩平, 柴田 近, 上野 達也, 北山 卓,
米沢 仁志¹⁾, 高橋 成²⁾, 木内 喜孝²⁾
所属 東北大学大学院 生体調節外科¹⁾,
東北大学大学院 消化器病態学²⁾

A. はじめに

潰瘍性大腸炎(以下, UC)の腸管外合併症として深部静脈血栓症の本邦における報告は比較的少ないとされてきたが, 近年増加傾向が認められ, 注意を要する合併症となってきた。今回, 我々は, 右総腸骨静脈血栓症, 肺塞栓症を合併した重症UCに対し, 術前より抗血栓療法を行い, 手術を施行し得た症例を経験したので報告する。

B. 症 例

症例:19歳, 男性

主訴:下血

家族歴, 既往歴:特記事項なし。

現病歴:平成11年9月, 下血にて発症。近医を受診したところ, 全大腸炎型UCの診断を受け, プレドニン40mg/日にて治療を開始した。いったん緩解となったが, その後2度の再燃緩解を繰り返し, プレドニゾロン離脱困難となって2001年3月20日手術目的で当科紹介入院となった。入院時, プレドニゾロン60mg/日が投与されていた。

入院時現症:身長172cm, 体重66kg, 体温38.5°C, 血圧131/64mmHg, 脈拍108/分, 整。腹部所見では, 軟, 軽度腹部膨満を認めたが, 圧痛は認めなかった。排便回数10回/日(顕血便+++), 血沈19mm(1時間), 53mm(2時間)。重症潰瘍性大腸炎と診断された。

入院時一般検査所見:血小板数, フィブリノーゲン, AT-IIIの上昇と, 血液ガスで動脈血酸素飽和度の軽度低下を認めるほかは正常範囲であった。

腹部CT検査:右総腸骨静脈内に造影欠損像を認め, 静脈内血栓の所見と考えられた。

肺血流シンチグラフィ検査:右肺上葉S2, S6領域に欠損像を認めた。

以上より, 右腸骨静脈血栓症, 肺塞栓症を合併した潰瘍性大腸炎と診断され術中・術後肺塞栓症の増悪予防策として, 手術前日に下大静脈フィルターを挿入し, ダンテ

パリンナトリウム(フラグミン[®])5000単位/日を投与した。

手術所見:2001年3月22日, 大腸亜全摘, 回腸瘻, 直腸粘液瘻造設術を施行した。全大腸にわたり広範な病変を認め全大腸炎, 活動期の所見を得た。

術後経過:ダンテパリンナトリウム(フラグミン[®])を術中, 術後も継続し, 術後プレドニゾロンを60mg/日投与した。術後経過は良好であったが, 術後第8病日の造影にて下大静脈フィルターに血栓の付着を認めたためウロキナーゼを開始し, 術後14病日に血栓の消失を確認した後, 下大静脈フィルターを抜去した。その後, ワーファリンを内服し, TT(INR)にて血液凝固系をモニターし, 大きな合併症なく2001年4月21日退院した。

C. 考 察

UCの腸管外合併症は多彩であるが, 血栓症は1936年Bargen^ら²⁾が報告して以来, 一般に認識されるようになった。炎症性腸疾患で血栓症が合併する理由についてはあきらかではないが, Mori^ら³⁾, Souto^ら⁴⁾は炎症性腸疾患とくに活動期において血液凝固能の亢進および血管内皮の障害を報告している。また, Shubnich^ら⁵⁾, Dhillon^ら⁶⁾は潰瘍性大腸炎において微小血管内に血栓形成がみられることを観察している。これらのことから炎症性腸疾患では血栓形成が起りやすい状態にあることが推測される。

Edwards^ら⁷⁾は, UCの6.4%に下肢静脈血栓を, 1.6%に肺塞栓の合併を認めたと報告しており, また, Bargen^ら²⁾は, UCに合併する血栓症の頻度について, 1500例中18例(1.2%)と報告している。1986年Mayo clinicのTalbot^ら⁸⁾は, 7199例の炎症性腸疾患で検討し, 7199例中92例(1.3%)に血栓症の合併を認め, そのうち61例(66%)が末梢深部血栓または肺塞栓であり, この61例中15例(24.6%)が術後に, また41例(67%)が原疾患の活動期に発生したと報告している。なお, 教室における過去のUC手術例数は200例であり, 過去の経験を含めると発生頻度としては1%に相当した。

また, 一般外科領域についてみると, 米国大腸直腸外科学会での報告では, 術後肺塞栓の頻度は, 2%以下とされており, 死亡率は, その半分以下であった⁹⁾。本邦では, 森本^ら¹⁰⁾が1996年までの一般外科における術後静脈血栓症と肺塞栓の頻度について, 深部静脈血栓12%, 非致命的肺塞栓1.7%, 致命的肺塞栓0.6%と報告しており, これをみると, 一般外科手術においても肺塞栓の頻度は決して低くない。しかし, 一般外科手術と炎

症性腸疾患手術例を比較した報告がないため、実際に炎症性腸疾患において血栓症の合併が多いか否かはあきらかではない。今後、症例の集積に伴いあきらかとなっていくものと思われる。

近年本邦における肺塞栓症は、増加傾向であり⁹⁾、重症化せずに軽症のうちに見過ごされている可能性も少なくないと思われる。Graefら¹¹⁾の報告によれば、UCが血栓症に合併する頻度は、臨床的に1.2~9%、剖検例では6.6~39%であり、剖検例で高い頻度となっている。

血栓症のリスクファクターのひとつに炎症性腸疾患があげられており、これらのスコア化により予防措置を考慮する試みがなされている⁹⁾。したがってUCの術前検査として、凝固亢進状態の有無のチェックが必要であるが、特に血清D-dimerの上昇は肺塞栓、深部静脈血栓症患者の90%以上に出現するといわれており、有用なマーカーとなりうる可能性がある¹¹⁾。画像診断としては、下肢超音波、CT、MR-venographyなどによる下肢静脈血栓の検索が必要であろう。

予防は、炎症性腸疾患においてはステロイド剤その他により大腸の炎症をコントロールすることがもっとも重要であるほかは、一般的な外科手術例と同じである。術中術後の物理的予防法として弾力ストッキング、間欠的送気式下肢圧迫法が行われるが、ハイリスク症例および血栓症の既往を有する症例に対しては抗凝固療法としてヘパリン、低分子ヘパリンの投与を行うべきであろう。

UCに合併した下肢血栓症に対する抗凝固療法に関してEdwardsら⁷⁾は下肢静脈血栓症例で抗凝固療法をうけた例では肺塞栓の合併が認められなかったのに対し、抗凝固療法をうけなかった例では18.5%に肺塞栓を認めたと報告しており、予防的抗凝固療法が有効であると述べている。自験例では、術後下大静脈フィルターからの下大静脈造影で血栓形成を認めており、術後致命的となりうる肺塞栓を予防できた。このように血栓症の治療とUCの治療を平行して行わなければならない症例では、十分な肺塞栓症の予防が重要であると考えられる。緊急性のない場合には、血栓症の治療を行った後、UCに対する治療を行うこととなるが、手術にあたっては、自験例のように静脈血栓の存在が確認され、新しい血栓形成の可能性が高い場合には下大静脈フィルターの挿入を含め、肺塞栓症の予防は十分に行うべきであろう。

術前より肺塞栓に対しては予防が重要であり、米国で

はガイドラインが作成されている⁹⁾。米国のガイドラインをそのまま本邦において適応可能かどうかはまだ議論の余地があるが、潰瘍性大腸炎の治療にあたっては静脈血栓症の合併に留意し、症例により抗血栓凝固療法、予防処置が必要と考えられた。

D. 文献

- 1) 中野 起, 中村真潮, 藤岡博文: 静脈血栓症と肺塞栓症. 静脈学 8:211-228,1997
- 2) Bagen JA, Barker NW: Extensive arterial and Venous thrombosis complicating chronic ulcerative colitis. Arch Intern Med 58:17-31,1936
- 3) Mori K, Watanabe H, Hiwatashi N, et al. Studies on blood coagulation in ulcerative colitis and Crohn's disease. Tohoku J exp Med 132: 93-101, 1980
- 4) Souto JC, Maartinez E, Roca M, et al. Prothrotic state and signs of endothelial lesion in plasma of patients with inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 40: 1883-1889, 1995
- 5) Shubnich MG, Lopunova Z, Karbovnitskaia LP, et al: Histochemical properties of the heparin-protein complex of mast cells and the state of the blood coagulating system in a primary lesion focus of non-specific ulcerative colitis. Arkiv Pathologie 38:60-65,1976
- 6) Dhillon AP, Anthony A, Sim R, et al: Mucosal capillary thrombi in rectal biopsies. Histopathology 21:127-133,1992
- 7) Edwards FC, Truelove SC: The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III Complications. Gut 5:1-15,1964
- 8) Talbot RW, Heppell J, Dozois RR et al: Vascular complications of inflammatory bowel disease. Mayo Clin Proc 61:140-145,1986
- 9) Denstman F, Lowry A, Vernava A et al: Practice parameters for the prevention of venous thromboembolism. Dis Colon Rectum 43:1037-1047,2000
- 10) 森本裕二, 剣物 修, 早川峰司: 周術期肺塞栓の原因と発生頻度. 呼吸と循環 48: 875-881, 2000
- 11) Graef V, Baggenstoss AH, Sauer WG et al: Venous thrombosis occurring in nonspecific ulcerative colitis. Arch Intern Med 117:377-382,1996

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

潰瘍性大腸炎治療におけるサイクロスポリン A および
顆粒球除去療法の位置づけ

分担研究者 日比 紀文 慶應義塾大学 内科 教授

研究要旨：【目的】ステロイド抵抗性・重症潰瘍性大腸炎に対するサイクロスポリン A(CsA)の有効性は欧米を中心に報告され、一方近年本邦において顆粒球除去療(GCAP)の安全性および有用性が報告されてきている。両治療法の臨床背景、治療効果の検討を行い、ステロイド抵抗性または依存性潰瘍性大腸炎に対する両治療の選択について考察した。【方法】ステロイド抵抗例に対してCsA施行した18例、GCAPを施行した13例の治療効果(著効、有効、無効)をCAI12点以上、11点以下に分け検討した。またステロイド依存例に対してGCAPを施行した8例の治療効果について検討した。【結果】1) CAI12点以上の重症例に対してCsA群16例中無効例は1例のみ(6%)であったが、GCAP群では6例中4例(66%)が無効例であった。一方CAI11点以下のGCAP群7例中6例(86%)は著効例であった。2) ステロイド依存例に対しGCAPを施行した全例でステロイドの減量が可能で、うち5例は緩解導入が可能であった。3) 副作用はCsA43%、GCAP9%であった。【結論】CsAはCAI12点以上のステロイド抵抗性重症潰瘍性大腸炎に有用であり、GCAPは中等症例やステロイド依存例のステロイド減量効果に有用であることが示唆された。

共同研究者

長沼 誠、船越 信介、井上 詠、緒方 晴彦、
岩男 泰、石井 裕正
所属 慶應義塾大学医学部 内科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎治療の基本は5-アミノサリチル酸製剤(スルファサラジン、メサラジン)および副腎皮質ステロイドであり、多くの症例は両治療法により緩解導入が可能である。しかし従来の治療法に反応しないステロイド抵抗例やステロイドの減量により再燃するステロイド依存例、ステロイド副作用例が存在する。本邦においてこれらの症例は手術の適応となる場合が多い¹⁾。近年欧米を中心にステロイド抵抗性、難治例に対するサイクロスポリン A(以下CsAと略す)の有効性が報告されており²⁻⁴⁾、手術前の炎症を抑える手段、あるいは手術に変わる治療法として注目されており、本邦においてもその有効性が報告されてきている⁵⁻⁶⁾。一方白血球除去療法⁷⁻⁸⁾、顆粒球除去療法(granulocytapheresis, 以下GCAPと略す)⁹⁾の有効性についても本邦を中心に報告されており、GCAPについては平成12年4月より保険適応となり一般の施設でも治療が行えるようになった。しかしCsA持続静注やGCAPの適応や治療の位置づけについて検討された例はない。今回我々はCsA持続静注およびGCAPの臨床背景、治療成績、副作用などを検討することにより、両治療法の潰瘍性大腸炎治療、特にステロイド抵抗

例・依存例における位置づけについて考察した。

B. 研究方法

対象は慶應義塾大学病院内科における潰瘍性大腸炎登録者832例のうち、CsA持続療法を行った症例21例(以下CsA群)、およびGCAPをおこなった症例29例(以下GCAP群)である。CsAのプロトコールは初回投与量を4mg/kg/日とし、至適血中濃度を400-600ng/mlに保つように投与量を調節した。投与期間は14-17日であった。GCAPは顆粒球、単球を吸着する吸着型血浄化器(G1カラム:商品名 アダカラム)を用い、1回の治療を30ml/分、60分の設定で行った。治療間隔は基本的に週1回、合計5回(4週間)としたが、重症例2例については最初の1週間のみ2回、その後1週間に1回の計6回の治療を行った。両治療法の治療目的、臨床背景(年齢、性別、罹病期間、罹_範囲、病型)、治療効果、副作用について比較検討した。治療効果を判定するために治療前後のclinical activity index(CAI)を計算し、また有効性を以下のように定義した。

緩解導入:治療後にCAI4点以下となった症例、有効:治療前後でCAI3点以上の減少、これ以外を無効とした。両治療法の潰瘍性大腸炎における治療の位置づけを検討するため、ステロイド抵抗例の中で治療前CAI12以上であった症例の治療効果をCsA群とGCAP群で比較検討した。ステロイド抵抗例は本治療施行前にPSL30mg/日を少なくとも2週間以上投与されていたにもかかわらず症状が改善されなかった症例と定義した。また過去1ヶ月のPSL投与量が300mg以上であり、かつ緩解導入

されていない症例 (CAI5点から9点) をステロイド依存例と定義し、この基準にあてはまる症例に対してGCAPをおこなった8例の治療成績、ステロイド量の推移について検討をおこなった。

C. 研究結果

臨床背景 (年齢、罹病期間、罹_範囲、病型) については両治療法で明らかな差は認められなかった (平均年齢: CsA 群 34.0 才 (18-55), GCAP 群 38.0 才 (17-64), 罹病期間: CsA 群 6.8 年 (2-18), GCAP 群 6.5 年 (1-17), 罹_範囲 (全結腸炎型: 左側型): CsA 群 14:7, GCAP 群 14:15, 病型 (再燃緩解: 慢性持続): CsA 群 15:6, GCAP 群 14:15)。しかし治療前の平均CAIについてはCsA 群 15.0 (10-20), GCAP 群 10.7 (5-17) であり, CsA を施行した症例でCAIが有意に高かった。また治療目的についてはCsA 群では (21例) ステロイド抵抗例 18例, ステロイド減量中に再燃し再増量を防ぐために施行した症例 (再増量防止例) が3例であった。GCAP 群では (29例) ステロイド抵抗例 13例, 再増量防止例が8例, ステロイド依存例が8例であった。ステロイド抵抗例の中で治療前CAIが12点以上の症例 (重症例) はCsA 群 16例, GCAP 群 6例であった。これら重症例について治療効果を検討したところ, CsA 群は著効例 7例, 43% であったのに対し, GCAP 群では著効例は 1例, (17%) のみであり, 4例 (67%) は無効例であり, うち2例は3回の治療のち手術を必要とした。また治療前後の平均CAIの推移ではCsA 群では治療により有意に低下したのに対し, GCAP 群では有意な低下は認められなかった。一方CAI11点以下の症例ではGCAP 群 7例中 6例 (87%) が著効であり, 無効例は認められなかった。GCAP を行ったステロイド依存例 8例中 5例で治療により緩解導入が可能となり, 残りの3例も有効例であった。さらに全例が治療前のPSL量が10mg/日以上であったが, 治療によりステロイドの減量が可能であった。5回の治療後にステロイドが離脱された症例はなかったが, その後4例については月1-2回/日の維持療法を行い, うち3例は緩解維持・ステロイド離脱が可能であった (観察期間6-13ヶ月)。副作用はCsA 群では9例 (43%) で認められた。最も多い副作用は一過性の振戦が3例であった。他に重篤な副作用として細菌性肺炎が2例で認められたが, CsAの投与中止および抗生剤の投与にて臨床症状, X線上治癒した。また他の副作用もいずれも可_性のものであった。一方GCAP 群では治療後の微熱 (1例), 発疹 (1例) の計2例 (9%) であった。

D. 考察

これまでCsA およびGCAP 両治療法の有効性の報告例は本邦の学会などで報告されてきたが, 両治療法の使い分けに関する検討については報告例は少ない。両者の比較については治療期間がCsAが2週間, 顆粒球除去療法が4週間であり期間が異なること, サイクロスポリンAが保険外適応であること, 片方が装置を使用するため比較試験が難しいことより, 今回我々はretrospectiveに両者の臨床背景, 治療効果などの検討を行った。その結果ステロイド抵抗性重症例 (CAI12点以上) ではCsA 群では43%の症例で緩解導入が可能であり, 無効例は1例のみであったが, GCAP 群では67%の症例で無効であり, 有効例は1例 (17%) のみであった。一方CAIが11点以下ではGCAPを施行した症例の87%で緩解導入が可能であった。GCAPは重症例・激症例でも有効であ

るという報告例も多いが, 現行の週1-2回の治療では治療効果が緩徐であるため, 治療効果がない場合に穿孔や中毒性巨大結腸など緊急手術を要する可能性があることに注意する必要がある。実際他院でGCAP無効例のため当院に転院した症例で中毒性巨大結腸症のため, 転院後すぐに緊急手術を要した例を2例経験している。これらの経験, および今回の検討よりステロイド抵抗性の重症例についてはCsA, もしくは血中濃度測定の問題などによりCsAが使用できない施設では早期に手術を検討することが望ましいと思われる。一方CAIが11点以下のステロイド抵抗例, ステロイド依存例については副作用が少ないことよりGCAPがよい適応になると考えられる。

CsA, GCAPはともに長期予後に関しては不明な点が多い。CsAに関してはCohenらはCsA 静注療法施行後アザチオプリン, 6-MPを使用した症例の手術回避率が未使用例に比して高いことを報告し, CsA持続静注による緩解導入後の緩解維持効果としてアザチオプリンや6-MPが有用であることを報告した¹⁰⁾。我々は易再燃・ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎に対しCsAにより緩解導入⁵⁾, その後6-MPにて約4年間緩解維持されている症例を経験している。一方顆粒球除去療法についても現在緩解維持に使用する試みが行われており, 今後の症例の蓄積による検討が待たれる。

E. 結論

ステロイド抵抗性または依存性潰瘍性大腸炎に対するCsA 持続静注療法およびGCAPの治療効果, 副作用を検討することにより難治性潰瘍性大腸炎の治療選択について考察した。ステロイド抵抗性重症例ではCsA, 中等症またはステロイド依存例ではGCAPの治療選択が望ましいと考えられた。

F. 参考文献

- 1) 樋渡信夫, 棟方昭博, 宇都宮讓二他. 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案. 厚生省特定疾患_難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成6年度業績集. p76-78.
- 2) Lichtinger S, Present DH. Preliminary report. Cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. Lancet 1990; 336:16-19.
- 3) Lichtinger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N. Engl J Med 1994; 106: A714.
- 4) Kozarek R, Bedard C, Patterson D et al. Cyclosporin use in the pre-colectomy chronic ulcerative colitis patient: A community experience and its relationship to prospective and controlled clinical trials. Am J Gastroenterol 1995; 90:2093-96.
- 5) 宮崎敬子, 久松理一, 海老沼浩利, 他. シクロスポリンA持続静注療法が著効したステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎の1例. 日消誌 1999; 96: 1290-1294
- 6) 松橋信行, 中釜齊, 武藤徹一郎他. Cyclosporinが奏功したsteroid抵抗性潰瘍性大腸炎の一例. 日本大腸肛門病学会誌 1990; 43: 636-640
- 7) Sawada K, Ohnishi K, Fukui S et al. Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 1995; 30:332
- 8) Ayabe T, Ashida T, Taniguchi N, et al. A pilot study of

- centrifugal leukocyte apheresis for corticosteroids-resistant active ulcerative colitis. *Intern Med* 1997;36:322
- 9) 下山 孝. 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法－他施設共同無作為割付比較試験－. *日本アフェレーシス学会雑誌* 1999; 18: 117-131.
- 10) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1587-92.

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対するサイクロスポリン持続静注療の成績と適応基準

協力研究者 鈴木 康夫 千葉大学医学部付属病院 第二内科 助手

研究要旨:活動期潰瘍性大腸炎療法の中心はステロイド投与であるが、大量ステロイド投与によっても緩解導入困難なステロイド不応性重症症例も稀でなく内科治療の限界として大腸全摘術が施行される。最近、手術回避可能な治療法としてサイクロスポリン持続静注療法(CsA)が報告されたが、本邦では報告例が少なく治療成績や適応基準は不明である。そこで治療成績と適応基準を明確にする為に、重症潰瘍性大腸炎患者で大量ステロイド投与に反応せずCsAが施行された前期12症例の検討から、緩解導入率は50%、治療前の内視鏡所見で深掘れ潰瘍を呈し総合臨床活動指数(UCAI)が高度な症例はステロイド不応性でCsA投与を必要としていた。また重症患者で内視鏡所見とUCAI値から大量ステロイド投与を行わずあるいは単独で入院直後から施行した12例を含みCsAが施行された後期28症例の緩解導入率は75%で、入院直後からの施行症例では92%であった。サイクロスポリン持続静注療法は大腸全摘術を回避する有効な治療法で内視鏡所見とUCAIをもとに早期に適応決定が可能であり、単独投与の有効性を明らかにし重症潰瘍性大腸炎患者のさらなる緩解導入率向上に寄与すると思われた。

共同研究者
吉村 直樹, 齋藤 康
所属 千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学

A. 研究目的

活動期潰瘍性大腸炎に対してはステロイド投与が極めて有効な治療法であることが明らかにされ、現在では活動期潰瘍性大腸炎治療の中心として行なわれている。しかしながら、大量のステロイド投与によっても緩解導入困難なステロイド抵抗性重症症例も稀でない。そして、このような重症症例に対しては内科的治療の限界として一般的には大腸全摘術が施行されている。一方、病態の解明と共に潰瘍性大腸炎には免疫機構の異常が存在することが推測され、異常な免疫機構の是正によって治療効果を期待する各種免疫抑制剤投与が試みられつつある。1994年Lichtiger等の報告以来、免疫抑制剤の一つであるサイクロスポリンの持続静注投与が、ステロイド大量投与によっても反応しない重症症例に対して有効であることが欧米を中心に報告され、大腸全摘術によってのみ治癒しうる重症症例に対しても内科的に緩解導入を可能にする新たな治療法として注目されている。しかしながら、本邦に於いては未だ施行症例数が極めて少なく実際の有効性や適応基準など不明な点が多く、今後広く一般臨床で施行することは未だ困難な状況にある。我々は以前より重症潰瘍性大腸炎患者に対して積極的にサイクロスポリン持続静注療法を行ってきた。そこで、我々が現在まで施行したサイクロスポリン投与症例の成績から有効性を明らかにした。また現在までのところ、一定期間

の大量ステロイド投与後無効と判断されて初めてサイクロスポリン持続静注療法を開始することが原則とされている。しかし、大量ステロイド投与後さらに強力な免疫抑制剤を併用することは、重篤な感染症をはじめとする副作用の合併が危惧され、サイクロスポリン無効後手術を施行した場合には感染症の合併や術創回復遅延といった困難な術後管理が余儀なくされ患者のQuality of Life(QOL)が著しく損なわれる恐れがある。そこで、当科に入院加療したサイクロスポリン持続静注療法を施行した重症潰瘍性大腸炎症例を検討することによって有効性を明らかにすると共に、ステロイド治療の反応性にかかわらずサイクロスポリン療法の必要性を早期に決定しうる適応基準が存在するか否かを検討し、今後本療法が適切に運用されるために寄与することを目的とした。

B. 研究方法

対象:サイクロスポリン持続静注療法(CsA)を開始した1997年1月から2001年9月までの間、当科に於て入院加療しステロイド大量静注療法およびCsAが施行された、各種項目の検討が可能な重症潰瘍性大腸炎患者(UC)52症例を対象とした。

なお、CsAを大量ステロイド治療後無効と判断してから初めて併用を試みていた1997年1月から1999年3月までを前期治療群とした。

前期治療群の検討結果から、大量ステロイド投与を行わずあるいはステロイド投与が全くなされていない症例に対する単独投与も含めて、入院直後の初期治療法としてCsAを積極的に試みた1999年4月から2001年9月までを後期治療群として区別し比較検討した。

検討項目:全症例に対し入院直後各治療開始前,治療開始2週後,治療開始4週後あるいは退院前に大腸内視鏡検査を施行,可能な限り深部大腸まで観察した。

各症例の大腸内視所見は(1)びらん型(2)潰瘍型(3)深掘れ潰瘍型(4)粘膜欠損型の4型(写真1)のいずれかに肉眼分類し比較検討した。

- (1) 粘膜の浮腫,発赤とびらんが顆粒状に存在するびらん型
- (2) 潰瘍が多発し粘膜の浮腫,発赤も強いが潰瘍は比較的浅い潰瘍型
- (3) 潰瘍は深く周辺粘膜の腫脹も強く偽ポリポージスを伴う深掘れ潰瘍型
- (4) 深掘れ潰瘍が更に広範に認められる粘膜欠損型として分類

また総合的に臨床活動性を把握する目的で,我々が作製した臨床症状と血液検査から簡便に計算できるUlcerative Colitis Activity Index(UCAI)(表1)を用いた。

写真1

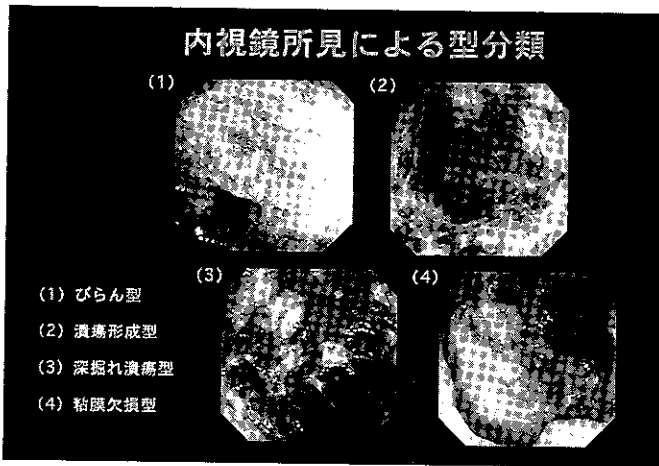


表1 Ulcerative Colitis Activity Index (U.C.A.I)

			SCORE	Max
Clinical symptoms	I-1 stool (out-patients)	normal=0, soft=1, loose=2, watery=3	□×6	18
	I-2 frequency of diarrhea (in-patients)	0~2 frequency/day=0, 3~4=1, 5~=2	(□+□)×3	
	II melena	occult blood (-)=0, occult blood (+)=1, macroscopic blood ++=2, remarkable blood=3	□×10	
	III abdominal pain	none=0, slight=1, moderate=2, severe=3	□×5	
	IV general status	well=0, slightly disturbed=1, moderately d=2, severely d=3	□×10	
V body weight loss	less than 1% (in 1 week)=0, more than 1% (in 1 week)=1	□×10	10	
VI fever	below 37.5°C=0, 37.5°C~38.0°C=1, 38.0°C~38.5°C=2, over 38.5°C=3	□×10	30	
Laboratory data	I CRP	1~±=0, ++=2, +++=3	□×10	30
	II total protein	≥6.5g/dL=0, <6.5g/dL=1	□×10	10
	III A/G	>1.0=0, <1.0=1	□×10	10
	IV K	>3.6mEq/L=0, <3.6mEq/L=1	□×10	10
Complications	I Joint manifestation	(-) =0, (+) =1	□×5	5
	II Skin manifestation	(-) =0, (+) =1	□×5	5
	III others	(-) =0, (+) =1	□×5	5

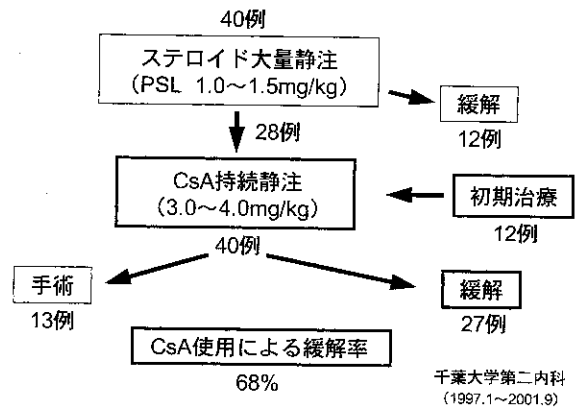
治療方法:大量ステロイド投与方法(PSL)とは,一日当たり1~1.5mg/kgのプレズニゾロンを2分割して点滴静注を1~2週間継続し効果を検討した。

サイクロスポリン持続静注療法(CsA)とは,一日当たり原則4mg/kg体重のサイクロスポリンを持続静注投与し1~2週間持続効果を検討した。血中濃度は400~500ng/ml前後に設定した。

C. 研究結果

全体で対象重症UC患者は52症例あり,PSLによる緩解導入率は30%,PSL無効後施行したCsAの緩解導入率58%,PSL投与を施行せず初期治療として行われたCsAの緩解率92%で,CsA全体の緩解導入率は68%であった(表2)。

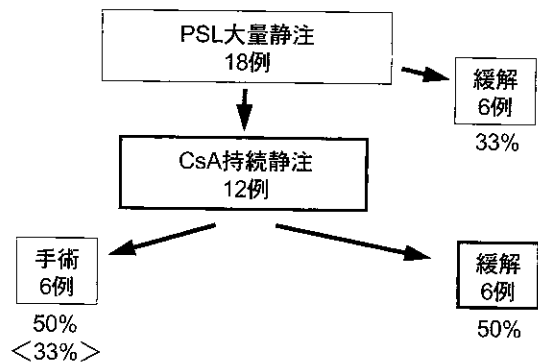
表2 重症潰瘍性大腸炎の治療成績(計52症例)



次に上記成績を前期治療群(1997.1~1999.3)と後期治療群(1999.4~2001.9)に分けて分析を試みた。

前期に於いては,PSLが行なわれた重症UC患者は18症例であった。PSL療法にて緩解した症例は6例で33%であった。残り12例にCsAが併用され6例50%が緩解,残り6例には大腸全摘術(Ope)が施行された(表3)。

表3 重症潰瘍性大腸炎の前期治療成績(18症例)(1997.1~1999.3)



これらそれぞれの治療群間に於ける入院直後治療開始前の各種血液検査値や症状単独では相違を認めなかったが,UCAI値で比較するとPSL緩解群43.4±5.5に比較して,CsA緩解群66.5±17.7とOpe群60.3±12.0は有意に高値であった。更にCsA一週間のUCAI改善率を比較すると,CsA緩解群34.7±12.6とOpe群15.0±12.6と有意な差を認めた(表4)。

表4 入院時における臨床データと治療反応性

	UCAI (%)	治療1week間のUCAIの変化 (%)	CRP (mg/dl)	WBC (μl)	Hb (g/dl)	Pt (10 ³ /μl)	TP (g/dl)	罹病期間 (年)	再燃回数 (解)	総PSL量 (g)
PSL群	43.4 ± 5.5	21 ± 9.7	4.6 ± 3.2	11820 ± 1354	11.3 ± 1.5	50.6 ± 16.7	5.9 ± 0.2	1.9 ± 2.0	1.8 ± 0.8	0.6 ± 0.6
CyA群	68.5* ± 17.7	34.7 ± 12.6	4.3 ± 2.9	8850 ± 3396	10.8 ± 1.9	38.4 ± 13.8	5.6 ± 0.5	4.1 ± 4.0	3 ± 1.4	15.9 ± 34.2
Ope群	60.3* ± 12.0	15.0* ± 12.6	3.6 ± 2.4	8833 ± 3699	10.8 ± 2.7	39.4 ± 13.6	5.4 ± 0.5	5.3 ± 9.7	3.2 ± 2.1	37.8 ± 79.6

* P < 0.05 Mean ± S.D.

各治療群の治療前大腸内視鏡所見を比較したところ、深掘れ潰瘍を呈する症例はステロイド抵抗性であり、粘膜欠損型ではCsAでも緩解導入困難な内科治療の限界症例で手術になる可能性が高くなることが推測された(表5)。

表5 内視鏡所見と前期治療成績 (n=18)

	びらん型	潰瘍形成型	深掘れ潰瘍型	粘膜欠損型
PSL群 (6)	3	3		
CsA群 (6)		1	4	1
Ope群 (6)			1	5

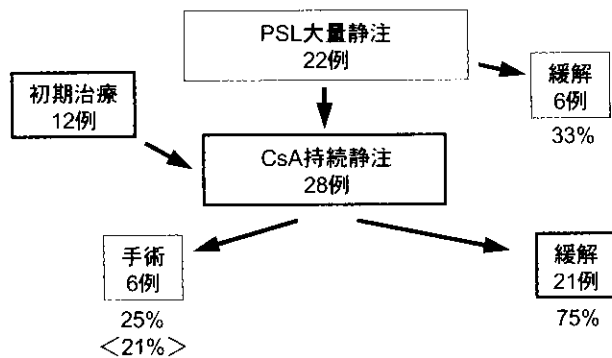
後期に於いては、表4, 5の結果に基づき可能な限り大量ステロイド投与を行わず内視鏡所見で深掘れ潰瘍を有しUCAIの高値な症例はステロイド不応性と判断しCsAを行うこととした。

当科入院前に既にPSLが行なわれていた症例を含めPSLが22例、単独を含めCsAを初期治療した症例が12例、合計重症UC患者は34例であった。PSL投与にて緩解した症例は6例33%、残り16例にCsAが併用され10例63%が緩解、残り6例がOpeされた。

CsA初期治療された12例では、11例92%が緩解し残り1例がOpeされた。

CsAの全体では75%が緩解した。(表6)

表6 重症潰瘍性大腸炎の後期治療成績 (34症例)
(1999.4~2001.9)



D. 考察

今回の我々の報告で、一般的には大腸全摘術が施行されるステロイド抵抗性重症症例の多くがサイクロスポリン持続静注療法(CsA)によって緩解導入可能で手術を回避出来ることが明らかにされたことより、既に欧米で報告されている様に極めて有効な内科的治療であることが確認された。

次に本研究の重要性は、ステロイドの大量投与による反応性を判断せずにCsAの適応性の可能性を示したことにある。現在のところ、CsAは大量ステロイド投与後の臨床効果を見極めた後に初めて投与されるべき治療法として位置づけられ、投与後のステロイド不応性以外CsAの適応基準を論じた報告はない。しかし、大量のステロイド投与後に追加してCsAを併用して緩解導入に成功しても結果的には長期の入院を必要とするばかりか、強力な免疫抑制状態を生じ副作用や重篤な感染症の併発などの注意が必要で、長期ステロイド投与による治療遷延化も危惧される。CsAによっても改善せず大腸全摘術が施行されればそれらの副作用はさらに増幅し術後経過を悪化させる要因になる。従ってCsAによる緩解導入の成功にもかかわらずQOLを大きく損なう恐れがある。そこで我々は、出来るだけ早い段階でステロイド抵抗性を見極めCsAの必要性を決定し実施することが重要と考えた。Retrospectiveな解析から、総合的臨床活動指数と大腸内視鏡所見に違いが存在することを明らかにし、その結果に基づきprospectiveに実施した治療成績が以前よりも向上したことから新たに設定した適応基準が妥当性を有すると思われた。臨床的に簡便な方法での確に、ステロイド抵抗性およびCsA療法の必要性さらにCsA療法の有効性と抵抗性までの判断の可能性を治療前の時点で示したことは極めて意義深い。

さらに、ステロイド剤を全く投与されていない重症UC患者に対して単独でCsAを施行し、全例短期間で緩解導入に成功し、極めて経過順調であることも特筆すべき実績と思われる。

重症潰瘍性大腸炎治療に対する単独CsA療法の可能性を示したことは、上記適応基準に沿って今後さらに積極的にCsA療法を施行し外科的治療の対象患者を減少させ、現行の治療体系よりもよりQOLの高い治療体系の確立を可能にすると思われた。

E. 結論

サイクロスポリン持続静注療法は重症潰瘍性大腸炎患者の手術を回避する有効な治療法であると共に、大腸内視鏡所見および総合的臨床活動指数から適応の決定が可能であり早期に実施することが一層の緩解導入率をもたらし、潰瘍性大腸炎患者のQOLに寄与すると思われた。

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プロピオン酸ベクロメタゾン(BDP)注腸の有用性

分担研究者 金城 福則 琉球大学光学 医療診療部 第一内科 助教授

研究要旨：当科で経験した潰瘍性大腸炎のうち、主としてステロイド抵抗性・依存性の潰瘍性大腸炎 16例に対して1日平均4.2mg(2.5～10mg)のBDP注腸療法を行い、その有効性について臨床的検討を行った。16例の平均年齢は33.5歳、男性7例、女性9例であった。罹患範囲は直腸炎型1例、左側大腸炎型11例、全大腸炎型4例。病型では、再燃緩解型12例、慢性持続型2例、初回発作型2例。重症度では中等症12例、重症4例であった。なお、ステロイド抵抗例は、主としてステロイド強力静注療法やステロイドパルス療法が無効な症例であるが、さらに白血球除去療法が無効な症例も含まれていた。BDP注腸により、投与開始2週後の血便消失率は57%、4週後の血便消失率は93%であり高い治療成績が得られた。また、臨床スコア(0～21)(Lichtiger, S. et al, NEJM, 1994)も8.9から2.3と有意に改善した($p<0.0005$)。平均経口プレドニゾロンの投与量も35mgから23.6mgへと有意に減量できた($p<0.01$)。以上より、BDP注腸は、ステロイド抵抗性・依存性潰瘍性大腸炎の臨床症状の改善、経口ステロイドの減量に有用であると思われた。

共同研究者

豊見山 良作, 外間 昭, 又吉 亮二,
 久貝 雪野, 與那嶺 吉正, 洲鎌 理知子,
 砂川 隆, 半仁出 慎一, 斎藤 厚
 所属 琉球大学 第一内科

型では、再燃緩解型12例、慢性持続型2例、初回発作型2例。重症度では中等症12例、重症4例であった。なお、ステロイド抵抗例には、ステロイド強力静注療法やステロイドパルス療法などに無効な場合のほかに、白血球除去療法や5-ASA注腸療法に無効な症例も含まれていた。

A. 研究目的

本研究の目的は、再燃と緩解を繰り返す原因不明の難治性炎症である潰瘍性大腸炎(UC)に対するBDP注腸療法の有用性を検討することにある。

B. 研究方法

当科で経験した潰瘍性大腸炎のうち、主としてステロイド抵抗性・依存性の潰瘍性大腸炎16例に対して1日平均4.2mg(2.5～10mg)のBDP注腸療法を行い、その有効性について臨床的検討を行った。16例の平均年齢は33.5歳、男性7例、女性9例であった。罹患範囲は直腸炎型1例、左側大腸炎型11例、全大腸炎型4例。病

C. 研究結果

BDP注腸により、投与開始2週後の血便消失率は57%、4週後の血便消失率は93%であり高い治療成績が得られた。また、臨床スコア(0～21)(Lichtiger, S. et al, NEJM, 1994)も8.9から2.3と有意に改善した($p<0.0005$)。平均経口プレドニゾロンの投与量も35mgから23.6mgへと有意に減量できた($p<0.01$)。

D. 結論

BDP注腸は、ステロイド抵抗性・依存性潰瘍性大腸炎の臨床症状の改善、経口ステロイドの減量に有用であると思われた。

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

プロピオン酸ベクロメタゾン注腸療法の位置付け

協力研究者 澤田 俊夫 群馬県立がんセンター 消化器外科 副院長

研究要旨：難治性潰瘍性大腸炎(以下、UC)患者45例を対象に、プロピオン酸ベクロメタゾン(以下、BDP)注腸療法の有効性、安全性、および効率的な使用方法、使用時期について検討した。対象45例中、評価可能症例は40例であった。著効24例・有効11例・無効5例であり、高い有効性(有効率87.5%)を示した。ステロイド依存性の症例では、BDP注腸療法の開始後、全例で他のステロイド剤からの離脱が可能であった。無効例においても全例で直腸粘膜の改善を認めており、手術症例の術前処置としての有用性が示唆された。副作用とおもわれる症状として2例に盗汗を認めたが、注腸療法中止後、速やかに改善した。また、BDP注腸液を院内調剤することにより、コストダウン・腸管内での滞留性の向上等の利点が得られたが、症例数の増加にともなう薬剤部の業務増加の問題・ビン詰めのため移動や保管がしにくい等の欠点も認められた。今後BDP注腸液がステロネマ注腸液のように製品化されれば、これらの問題は解決されるものとおもわれる。

共同研究者
茂木 健太
所属 群馬県立がんセンター 消化器内科

A. 研究目的

BDP注腸療法の有効性・安全性を評価し、難治性UC患者に対する有用度を判断するとともに、より効率的な使用方法を検討することを目的とした。また、BDP注腸液を院内で調剤することによる長所・短所についても検討した。

B. 研究方法

1998年9月から2001年10月までの約3年間に、当院にてBDP注腸療法を施行された難治性UC患者45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使用した。対象症例の選定基準は、①直腸炎型・左側大腸炎型・および全大腸炎型のうち病変の主座が左側大腸にある症例、②ステロネマ注腸が無効、もしくは副作用等で使用できない症例、③ステロイド依存性、もしくは抵抗性の症例等である。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の改善度をもとに総合的に判断した。また、BDP注腸液は独自に院内調剤したものを使用した。

BDP注腸療法の対象症例の選定にあたっては、当治療法の利点・副作用、また治療の必要性等を口頭にて説明し、同意の得られた症例のみを対象とした。

C. 研究結果

対象45例中、40例が評価可能であった。性別は、男性18例、女性22例。年齢は、男性15～72才(平均38.8

才)、女性10～71才(平均34.7才)であった。病型は、全大腸炎型22例、左側大腸炎型13例、直腸炎型5例であった。

内視鏡的に緩解、もしくはほぼ緩解と判断されたもの、または臨床症状がほぼ完全に改善消失したものを『著効』、明らかな改善は認めるが著効にまでは至らなかったものを『有効』とした。

『著効』は24例で、男性9例、女性15例、平均年齢は39.8才。病型別では、全大腸炎型12例・左側大腸炎型7例・直腸炎型5例であった。『有効』は11例で、男性7例、女性4例、平均年齢32.9才。病型別では、全大腸炎型5例、左側大腸炎型6例であった。『無効』は5例で、全例外科手術となった。4例は全大腸炎型の重症例で、1例は全大腸炎型の中等症例であったが、この症例はヒダントイン製剤の長期使用例であった。直腸粘膜のみに限れば、全例に改善効果を認めた。

D. 考察

1) BDP注腸療法の有効性に対する評価

BDPは1964年にイギリスで開発されたニュー-ステロイドであり、デキサメタゾン・ベタメタゾンの数十倍の生理的活性をもつ強力な薬剤である。評価可能であった40例のうち、『著効』は24例、『有効』は11例であり有効率は、87.5%であった。これは、対象となった症例全例がステロイド依存性、もしくは抵抗性の症例であったことを考えれば、きわめて高い数値である。病型別では、全大腸炎型の『著効』『有効』例は17例、左側大腸炎型は13例、直腸炎型は5例であった。全大腸炎型で著効・有効であった症例は、病変の主座が左側大腸にある症例、もしくは腸管が短縮しており注腸液が容易に深部大腸に到達できる症例であった。ステロネマ注腸液(ベタメタゾン)は、約40%が腸管粘膜より吸収されて全身

性の作用として深部大腸の病変にも作用するが、BDP注腸液の場合は全身性の作用はほとんどないため、薬液の効果は薬液が到達した範囲のみに限られる。したがって、適切な体位変換により注腸液をうまく深部大腸にまで到達させることが重要である。虫垂瘻等により、薬液を安定して深部大腸にまで到達させることができれば通常の全大腸炎型の症例に対しても十分な効果が期待できる。ステロネマ注腸に無効であった症例に対しても十分な有効性を示したことから、今後ステロネマ注腸にかわる新たな局所療法として普及することが期待される。

2) BDP注腸療法の安全性に対する評価

BDPはきわめて強力なcorticosteroid剤であるにもかかわらず、血液中や肝臓において速やかに代謝されるため、全身性の副作用がきわめて少ないantedrugである。今回の検討でも、2例で盗汗を認めたがBDPとの明らかな因果関係については不明であった。その他には特に副作用とおもわれる症状は認められなかった。また、他のステロイド剤の内服・点滴静注、ステロネマ注腸の使用により認められていたム-ンフェイス・耐糖能異常等の副作用がBDP注腸療法に変更後は速やかに改善した。これらのことは、BDP注腸療法の高い安全性を示しているものと考えられる。また院内調剤した注腸液の安定性に関しては、冷暗所保存で4週間以上安定であるとの報告があり、患者の通院は月1回程度ですんでいる。

3) BDP注腸療法の効率的な使用方法

○頻便例に対する導入時の工夫

BDP注腸療法は、他の注腸療法と同様、頻便傾向の症例では注腸液を腸管内に保持することが困難であるばかりでなく、それが刺激となってさらに頻便傾向を悪化させることもある。このように頻便のためBDP注腸療法の導入が困難な症例では、ステロイドパルス療法を併用して行っている。ステロイドパルス療法は病室で簡単に施行できて副作用も比較的少なく、注腸療法導入後は速やかに中止できるので、このような場合の併用療法としては適している。

○適応症例の病型・重症度

当院では、患者のコンプライアンスを考慮して、注腸液は1回量100ml、1日2回程度までの使用としている。

1回量100ml程度では、注腸液の到達部位は脾彎曲部くらいまでである。したがって適応の病型は、直腸炎型と左側大腸炎型であるが、病変の主座が左側にある全大腸炎型の症例に対しても有用であった。今回の検討では、院内調剤できる薬液量の関係で、ステロネマ注腸療法に無効もしくは依存性の症例のみを対象とした。今後BDP注腸液が製品化されれば、現在、リンデロン座薬やステロネマ注腸が適応となっているほぼすべての直腸炎型・左側大腸炎型症例が適応になり、よりすみやかに緩解導入できるものと考えられる。適応症例の重症度については、軽症・中等症例への導入では問題はないが、重症例では頻便傾向が強く、前述したようにステロイドパルス療法等の併用が必要である。

○外科手術の術前処置としての有用性

UCに対する外科手術の場合、吻合部となる直腸粘膜の状態は術後の成績に影響を及ぼす。したがって、術前にBDP注腸療法を施行して直腸粘膜の炎症を改善しておくことは重要である。今回の検討では、直腸粘膜に限れば、効果はほぼ100%であり、外科手術の術前処置としての有用性が示唆された。

4) BDP注腸液の院内調剤による長所・短所

BDP注腸液を院内調剤することで、プロパデルムクリーム使用の場合と比較して、コストダウン(プロパデルムクリームの約半分の費用)・薬液の腸管内滞留性の向上(メチルセルロース溶液の使用)・注腸施行前の薬液作製の容易さ等の利点がえられた。しかし、利用患者の増加に伴って、薬剤部の仕事量の増加の問題・大量のビン(数百本)の保管場所の問題等院内においていくつかの問題が発生している。また、患者側でもビンの運搬・家での保管といった問題が発生している。これらの問題は、BDP注腸液がステロネマ注腸液のような製品となり、保険適応となればほとんど改善されるとおもわれる。

E. 結論

BDP注腸療法は、難治性UCに対するきわめて有用かつ安全な局所療法であり、今後ひろく普及されるべき治療法である。そのためにはBDP注腸液の製品化・保険適応化が不可欠である。

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

潰瘍性大腸炎のコントロールにおける Rebamipide 注腸療法の有用性

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：潰瘍性大腸炎(以下 UC)の内科的治療によるコントロールにおいて、注腸法による局所療法はまだ十分確立された治療法とはいえない。本研究では、抗酸化機構異常改善作用をもつ rebamipide の注腸による局所療法を pilot study にて遠位大腸炎型 UC 8 例に試み、有害事象の発現を認めず、7 例 87.5% に臨床所見の改善による有用性と各種臨床的活動指数の減少より判定した有効性を統計学的有意差 ($p < 0.05$) をもって認めた。UC の炎症性組織障害には抗酸化機構異常の関与が示唆され、rebamipide をはじめとする局所療法が UC のコントロールに重要な役割を果たす可能性を強調した。

共同研究者

磯本 一¹⁾、林 徳真吉²⁾
所属 長崎大学医学部 光学医療診療部¹⁾、
長崎大学医学部 病理部²⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (以下, UC) の内科的治療における基本的治療薬は副腎皮質ホルモン(以下, SH)である。しかし、最大の欠点は約10%がSH依存性、抵抗性のいわゆる難治性UCに陥る可能性が高く、また高頻度に厄介な副作用を発現するため、頻繁に長期にわたり使用できないことである。したがって、①白血球除去療法、②シクロスポリン、③アザチオプリン/6-メルカプトプリン、④高用量メサラジン (以下, 5-ASA)、⑤ウリナスタチンなどの非SH療法を駆使しコントロールしなければならない。さらに、注腸法による局所療法を combination therapy のなかに組み込むことも UC をコントロールしていく上で不可欠である。局所療法は、サラゾスルファピリジン (以下, SASP) の坐薬とベータメサゾン注腸療法が一般的であるが、必ずしも満足すべき有用性が認められていない。そこで、我々は、1996年、抗消化性潰瘍剤である rebamipide (以下, REB) が TNBS 腸炎を抗酸化機構異常の改善作用によって抑えることを見出し¹⁾、UC 患者への臨床応用を、1997年、注腸法による局所療法によって初めて試み、その有効性反応を認め報告した²⁾。本研究では、さらに臨床試験を pilot study によって持続有効性と安全性を明確にすることを目的とした。

B. 研究方法

REB (2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2-(1H)-quinolinon-4-yl]-propionic acid) 150mg を 1.5% carboxymethylcellulose の生理食塩水溶液 60ml (pH6.38)

で懸濁液として調整し、1日2回(朝、寝る前)の注腸を4週間、患者の同意をえて実施した。

対象は8例のUC患者(性別:男性4例、女性4例、年齢:平均41歳(24歳~63歳)、病期期間:平均7.4年(1年~18年))であった(表1)。臨床経過による病型は、再燃緩解型が5例、慢性持続型が3例で、罹患範囲は、直腸炎型が2例、直腸・S状結腸炎型が4例、全結腸炎型が2例であった。

表1 潰瘍性大腸炎に対する rebamipide 注腸療法患者の概要

患者	年齢	性	罹患範囲	臨床経過 病型	経過年数	病勢	臨床的 有効性	併用療法
1.Y.M.	35	F.	直腸炎	再燃緩解	7.4年	中等	著効	SASP 3.0g, pred. 5mg → 中止
2.M.K.	63	M.	直腸・S状結腸(全)	再燃緩解	18年	中等	著効	5-ASA 2.25g, pred. 2.5mg → 中止 AZA 50mg → 中止 なし
3.M.S.	61	M.	直腸・S状結腸	慢性持続	1年	軽	著効	なし
4.U.Y.	42	F.	直腸	慢性持続	6年	中等	著効	5-ASA 1.5g
5.O.T.	24	F.	直腸・S状結腸	慢性持続	4年	中等	有効	SASP 3.0g, rhd. 0.25mg → 中止
6.K.S.	33	M.	全結腸	再燃緩解	3.3年	中等	有効	SASP 3.0g, ulina. 20万単位, pred. 10mg → 5mg
7.O.H.	24	M.	全結腸	再燃緩解	6年	中等	やや有効	5-ASA 2.25g, pred. 5mg → 中止
8.S.K.	47	F.	直腸・S状結腸(全)	再燃緩解	13.4年	中等	無効	5-ASA 2.25g, pred. 5mg → 2.5mg

M: male, F: female, SASP: Salsicylazosulphapyridine, 5-ASA: 5-aminosalicylic acid, pred.: prednisolone, rhd.: rhderva, AZA: azathioprine, ulina.: ulina stalin, (全): 過去の最大罹患範囲

有効性の評価は試験前と試験4週後の各種評価項目の比較で行った。一般的臨床的有効性を粘血便の消失と内視鏡所見の改善から著効(粘血便の消失、血管透見像の全般的出現)、有効(粘血便の消失、軽度の炎症所見の残存と血管透見像の部分的出現)、やや有効(粘血便の減少、軽度の炎症所見の残存)、無効を判断し、さらに血液検査(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、血清Fe、炎症反応)の推移と Rachmilewitz's endoscopic index, Floren's histopathological score, Powell-Tuck's index,

Seo's activity index, Rachmilewitz's clinical activity indexの変動を解析した。統計学的有意差検定は、血液検査の推移をt検定によって、各種指標とスコアの減少をWilcoxon符号付順位検定法によって行った。

C. 研究結果

粘血便の消失と内視鏡所見の改善(やや有効以上)を8例中7例87.5%に認めた。SH併用例6例中4例は中止でき2例は減量することができた(表1)。

Rachmilewitz's endoscopic indexは11.13±0.48から7.13±1.20, Floren's histopathological scoreは3.75±0.31から2.88±0.40, Powell-Tuck's indexは6.75±0.59から2.75±0.94, Seo's activity indexは160.45±6.94から113.16±9.65, Rachmilewitz's clinical activity indexは5.13±0.69から2.5±1.07と全ての活動指数の減少を認めた。統計学的には全てp<0.05と有意差のある減少であった。血液検査の推移は試験前後で有意な変動は認めず、有害事象も全例に認められなかった。

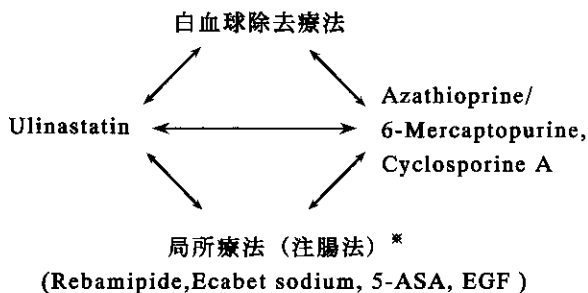
D. 考察

UCの炎症性組織傷害には、主に、好中球と好酸球が遊離する活性酸素、フリーラジカルが関わっている。REBは、本来、胃粘膜内因性プロスタグランジン産生促進作用、胃粘膜血流増加作用、胃粘膜細胞回転賦活作用を有する消化性潰瘍治療薬であるが、さらに、活性酸素産生抑制、消去作用を有していることが明らかにされ^{1),3),4)}、今回のUCに対する注腸療法の抗炎症効果は抗酸化機構異常の改善に主な作用起点があったと考えられる。

REBの注腸併用療法が各種活動指数の有意な減少と臨床的に87.5%と高い有効率を示し、有効であった7例中6例ではSH依存性の中等度発作に対しSHを増量することなく炎症を抑えることができたことは、UCのcombination therapyにおける局所療法の重要性を明確にしたものといえる。

非SH剤の局所療法には⁵⁾、REBの他にEcabet sodium(緩解率:7例中6例85.7%⁶⁾)、5-ASA(有効率:67%~77%^{7),8)})、Epidermal growth factor(緩解率:82%⁹⁾)の有効性が報告されており、今後、無作為二重盲検コントロール試験が必要であるが、局所療法の併用もUC患者のコントロールにおいて欠かせない治療法と考えられる(図1)⁵⁾。

図1 難治性(ステロイド依存性、抵抗性)潰瘍性大腸炎に対する非ステロイド療法の選択と併用療法⁵⁾
 ※注腸法による局所療法は期待される新しい治療
 5-ASA: 5-Aminosalicylic Acid, EGF: Epidermal Growth Factor



REB注腸療法の期待される適応は、主に、併用療法として、①軽症~中等症の直腸炎型、直腸・S状結腸炎型に、②再燃時早期(軽症時に)の非SH療法として、また、③SH離脱療法時の非SH療法として位置付けられると考えられた。

E. 結論

REB注腸療法の臨床的有効性を遠位大腸炎8例に対し7例の87.5%に認め、①軽症~中等症の直腸炎型、直腸・S状結腸炎型に、②再燃時早期(軽症時に)の非SH療法として、③SH離脱療法時の非SH療法に、適応が期待され、UCの内科的コントロールにおける併用療法としてREBの局所療法が有用であることを確認できた。

F. 参考文献

- 1) 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 31 : 985-992,1996.
- 2) Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, et al : Anti-inflammatory effect of rebamipide enema on proctitis type ulcerative colitis:A novel therapeutic alternative. Am J Gastroenterol 95 : 1838-1839,2000.
- 3) Kishimoto S, Sakurai K, Nakano M, et al : The efficacy of rebamipide in a rat model of ulcerative colitis. AGA in San Francisco, #3156,1996.
- 4) 篠崎 大, 武藤徹一郎 : TNBS 腸炎に対する rebamipide の効果. 日消誌 94(臨時増刊):161, 1997.
- 5) 牧山和也 : 炎症性腸疾患治療の最前線 潰瘍性大腸炎. 日消誌 99 : 1-14,2002.
- 6) Kono T, Nomura M, Kasai S, et al : Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis : an open-label study. Am J Gastroenterol 96:793-797, 2001.
- 7) Hanauer SB : Dose-ranging study of mesalamine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis : Results of multicentered placebo-controlled trial. Inflammatory bowel disease 4:79-83,1998.
- 8) Danish 5-ASA group : Topical 5-aminosalicylic acid versus prednisolone in ulcerative proctosigmoiditis. A randomized, double-blind multicenter trial. Dig Dis Sci 32:598-602, 1987.
- 9) Porro GB, Ardizzone S, Pettillo M, et al : Low Pentasa dosage versus hydrocortisone in the topical treatment of active ulcerative colitis : A randomized, double-blind study. Am J Gastroenterol 90:736-739, 1995.