

ている。

### 3. 重症

(1) 入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。薬物療法としては、当初よりプレドニゾロン 1日 40～80mg（成人においては1～1.5mg/kgを目安とする）の経口投与あるいは点滴静注、さらにペンタサ錠 1日 1.5～4.0g またはサラゾピリン錠 1日 3～4g の経口投与、及び注腸剤を併用する（注腸が刺激となり排便回数が増える場合は中止）。これで明らかな効果が得られたら、プレドニゾロンを漸次減量し40mgで緩解導入を期し、その後は30mg、20mgと2週間以内を目安に病態に応じて減量し、以後は中等症の(1)、(2)に準じた治療を行う。発熱や白血球増多が著明な期間は、広域スペクトル抗生物質を短期間併用する。必要と思われる症例には、当初より難治例の(2)の治療を行ってもよい。

(2) 前項の治療を行っても明らかな改善が得られない場合（ステロイド抵抗例）は、激症の(1)あるいは難治例の(2)のいずれかの治療法を行う。

(3) 以上の治療でも明らかな改善が得られない時は、すみやかに手術を考慮する。

〈注4〉重症度にかかわらず、ステロイドの使用は漠然と投与することを避ける。

### 4. 激症型（急性激症型または再燃激症型）

激症型はきわめて予後不良であり、次のように取り扱う。

(1) 経口摂取を禁じ、経静脈的栄養補給と次のいずれかを行う。

- a) 強力静注療法
- b) プレドニゾロン動注療法

(2) 以上の治療で激的な症状のほとんどが消失した場合は、この時点から重症(1)の治療に移行する。

(3) (1)の治療を行っても症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法を試みてもよいが、改善の無い例では時期を失することなく緊急手術を行う。

〈注5〉重症例、特に激症型では中毒性巨大結腸症や穿孔を起こしやすいので、腹部所見（膨隆、腸雑音など）に留意し、腹部単純X線撮影に

よる観察を行う。

### \*3. 強力静注療法

- ①経口摂取を禁ずる。
- ②水溶性プレドニゾロン 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。

### \*4. プレドニゾロン動注療法

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プレドニゾロン 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。

### 5. 難治例

(1) ステロイド依存例：プレドニゾロンの減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱が困難な場合は、アザチオプリン（イムランなど）50～100mg/日または6MP 30～50mg/日を併用する。これらの効果発現は比較的緩徐で、1～3ヶ月後に効果が現れることがある。これが有効で副作用がない時は、上記免疫抑制剤を開始して1～2ヶ月後に経口プレドニゾロンを徐々に減量、中止する。緩解導入後は軽症の(1)に従った維持療法を行うが、副作用に注意しながら上記免疫抑制剤は2年間を目安として併用する。

(2) ステロイド抵抗例：ステロイドの適正な治療にもかかわらず、1～2週間以内に明らかな改善が得られない場合で、重症度が中等症では血球成分除去療法を、重症ではシクロスポリン持続静注療法を行ってもよい。この際、アザチオプリン（イムランなど）50～100mg/日または6MP 30～50mg/日を最初から投与することが望ましい。なお、これらの免疫抑制剤は2年間を目安として併用する。緩解導入後は軽症の(1)に従った維持療法を行う。

(3) これらの治療で効果のなく、QOL（生活の質）の低下した例では手術を考慮する。

〈注6〉アザチオプリンや6MPの副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害などが起こり得る。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら減量、または一時中止する。なお、本剤は保険適応外である。

\*5. 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バ (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事が可能であるが、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。重症例に行う場合には、比較的早い時期から併用すべきである。なお、本治療は経験のある専門施設で行うのが望ましい。

\*6. シクロスポリン持続静注療法

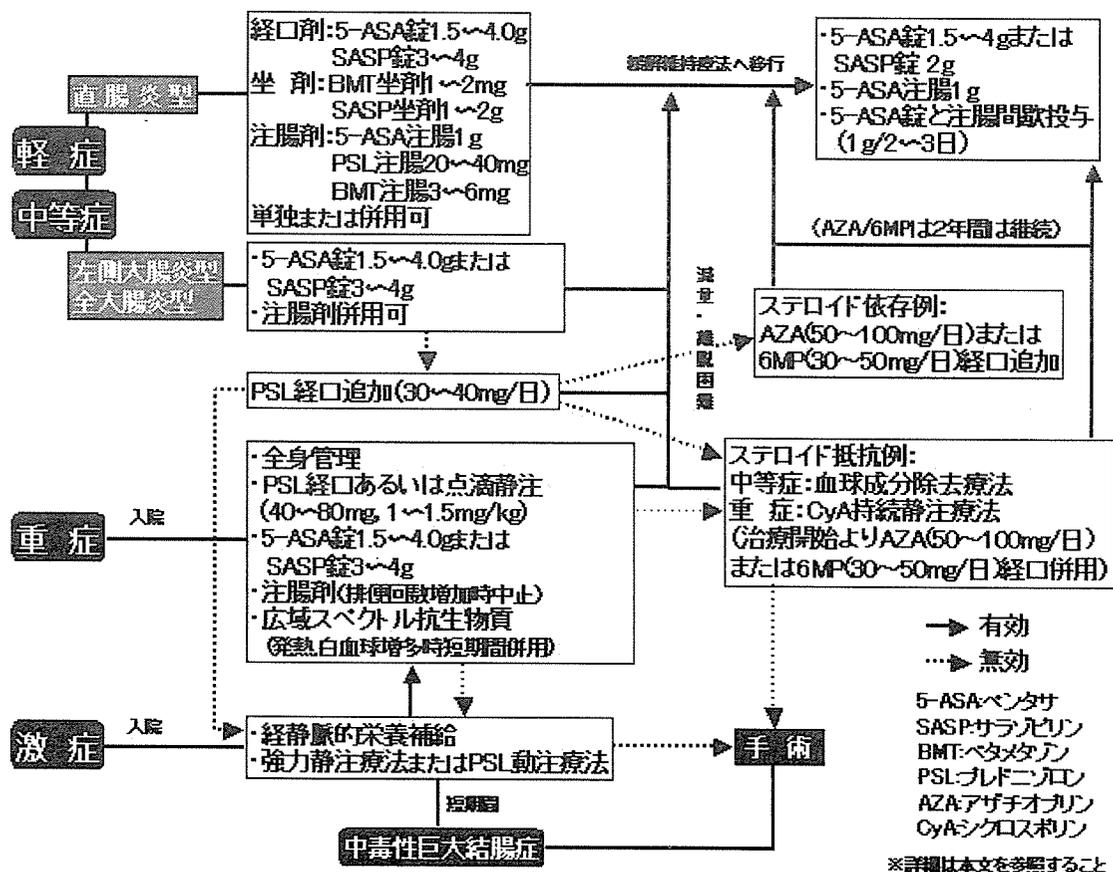
シクロスポリン 1日 2～4mg/kg の持続静注を 7～14 日間行い、有効であればシクロスポリンの経口投与 1日 5～8mg/kg に変更する。緩解維持療法は、ペンタサ錠またはサラゾピリン錠とアザチオプリン (イムランなど) ま

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病院で行うのが望ましい。

6. 中毒性巨大結腸症

重篤な症状を伴って、結腸、特に横行結腸の著明な拡張を起こした場合は、直ちに緊急手術を行うか、外科医の協力のもとに短期間激症の強力な治療を行い、所見の著明な改善が得られない場合は緊急手術を行う (外科療法の項参照)。

(注 7) 仰臥位腹部単純 X 線撮影で、横行結腸中央部の直径が 6cm 以上の場合は本症が考えられる。



## 潰瘍性大腸炎に対する粘膜保護剤注腸療法の有用性

研究協力者 後藤 秀実 名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学 教授

研究要旨:左半再燃の潰瘍性大腸炎患者 20 例に胃粘膜保護剤である rebamipide を用いた注腸療法を 3 週間行った。治療終了時には 20 例中 11 例 (55%) に臨床的緩解を認め、16 例 (80%) に内視鏡的改善を認めた。また治療前後で大腸粘膜組織中の IL-1 $\beta$  活性の有意な低下、IL-1ra/IL-1 $\beta$  比の有意な上昇を認めた。

### 共同研究者

安藤貴文 渡辺 修

### 所属

名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学

### A. 研究目的

潰瘍性大腸炎患者に胃粘膜保護剤である rebamipide を用いて注腸療法を行い、その臨床的効果及び注腸療法による大腸粘膜組織中のサイトカイン活性変化について検討をおこなった。

### B. 研究方法

潰瘍性大腸炎の左側結腸再燃例で、プレドニン 0.5mg~1.0mg/kg/day の使用で効果の得られなかった患者のうち、インフォームドコンセントにより同意の得られた 20 例を対象とした。治療法は rebamipide 粉末 150mg を 1.5%CMC-Na 液 60ml に懸濁した溶液を用いて 1 日 2 回の注腸投与を 3 週間行った。治療期間中はステロイド投与量を一定とした。注腸療法施行前および 3 週後に大腸内視鏡検査を行い、臨床的活動度 (Clinical Activity Index)、Endoscopic index (Rachmilewitz による score) 及び大腸粘膜の HE 標本を用いて Riley らの histological grading system に基づき炎症の程度を評価した (Riley's score)。治療終了時 Clinical Activity Index score (CAI score)  $\leq 3$  を臨床的緩解とし、Rachmilewitz' score が 3 ポイント以上低下した症例を内視鏡的改善とした。さらに大腸内視鏡検査で得られた大腸粘膜を 24 時間組織培養し、培養上清中の IL-1 $\beta$ 、IL-1ra/IL-1 $\beta$  比および IL-8 活性を ELISA 法にて測定した。

### C. 研究結果

Rebamipide 注腸療法を 3 週間行った後、臨床的緩解になった症例は 20 例中 11 例 (55%)、内視鏡的改善が得られた症例は 20 例中 16 例 (80%) であった。20 例

全例で 3 週間の治療継続が可能で、副作用は認めなかった。内視鏡的に改善を認めた 16 例では CAI score、Endoscopic index、Riley's score の平均値は治療開始時ではそれぞれ  $9.8 \pm 3.2$ 、 $7.5 \pm 2.7$ 、 $2.9 \pm 0.6$  だったが、治療終了時にはそれぞれ  $2.5 \pm 1.8$ 、 $2.9 \pm 0.6$ 、 $1.9 \pm 0.8$  と有意な低下を認めた。内視鏡的に改善を認めなかった 4 例では、治療開始時にはそれぞれ  $10.5 \pm 3.7$ 、 $6.5 \pm 1.0$ 、 $3.0 \pm 0.1$  だったが、治療終了時には  $5.8 \pm 2.1$ 、 $4.5 \pm 1.0$ 、 $2.2 \pm 0.5$  で有意な低下を認めなかった。内視鏡的改善例の大腸粘膜生検組織培養上清中の IL-1 $\beta$  (pg/mg protein)、IL-1ra/IL-1 $\beta$  比、IL-8 活性 (pg/mg protein) は治療開始時の平均値はそれぞれ 134.5、38.2、95.3 だったが、治療終了時には 43.0、134.1、53.5 であり、IL-1 $\beta$  で有意な低下、IL-1ra/IL-1 $\beta$  比で有意な上昇、IL-8 では変化を認めなかった。内視鏡的非改善例では治療開始時にはそれぞれ 72.0、35.2、89.2 であり、治療終了時には 110.0、66.9、172.7 で有意な変化は認めなかった。

### D. 考察

Rebamipide は PGE2 増加作用、ヒドロキシラジカル消去作用などを有する胃粘膜防御系薬剤<sup>1)</sup>であり、注腸療法により潰瘍性大腸炎の大腸粘膜に直接作用しているものと考えられる。Rebamipide 注腸の大腸粘膜への作用機序として IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカイン産生の抑制、大腸線維芽細胞からの PGE2 産生の誘導などが推測される。

### E. 結論

Rebamipide 注腸療法により左半再燃例の潰瘍性大腸炎患者 20 例中 11 例 (55%) に臨床的緩解を認め、16 例 (80%) に内視鏡的改善を認めた。また大腸粘膜組織中の IL-1 $\beta$  活性の有意な低下、IL-1ra/IL-1 $\beta$  比の有意な上昇を認めた。

F. 文献

Arakawa T et al. 15th anniversary of rebamipide:  
looking ahead to the new mechanisms and new  
applications.

Dig Dis Sci. 2005 Oct; 50 Suppl 1:S3-S11.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 潰瘍性大腸炎に対する Rebamipide 注腸の有効性と血中吸収動態

協力研究者 牧山 和也 長崎大学光学医療診療部 助教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）患者の内科的治療によるコントロールにおいて、注腸療法は局所療法剤がまだ少なく十分確立された治療法にはなっていない。本研究では、抗酸化機構異常改善作用をもつ<sup>1)</sup> rebamipide (REB) の注腸による局所療法を prospective study にて UC 患者 16 例に試み、45.5% の完全緩解率を認めた。Farup の UC-DAI<sup>2)</sup>、Rachmilewitz's endoscopic index<sup>3)</sup> (EAI)、Floren's histopathology score<sup>4)</sup> (HS) においても統計学的有意差 ( $p < 0.05$ ) をもって改善した。なお、REB が関与したと思われる有害事象は認めなかった。さらに、REB 150 mg の注腸後の REB の血中濃度は、注腸前が  $43.2 \pm 39.9$  ng/Mℓ、30 分後が  $98.9 \pm 64.3$  ng/Mℓ、60 分後が  $125.4 \pm 60.5$  ng/Mℓ、120 分後が  $141.1 \pm 43.8$  ng/Mℓ、180 分後が  $125.2 \pm 29.0$  ng/Mℓ であり、60 分～120 分後にかけてピークに達し、180 分後には下降し始めた。REB 注腸後の REB の血中吸収動態から REB は粘膜内に有効濃度が保たれ炎症に局所的に作用していることが強く示唆された。

### 共同研究者

大場一生<sup>1)</sup> 竹島史直<sup>2)</sup>

### 所属

長崎大学医学部歯学部附属病院光学医療診療部<sup>1)</sup>

長崎大学医学部歯学部附属病院総合診療科<sup>2)</sup>

### A. 研究目的

Rebamipide (REB) は、胃粘膜内因性プロスタグランディン産生促進作用、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。我々は、1996 年、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<sup>1)</sup>、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その有効性反応を認めた症例を最初に報告した<sup>5)</sup>。さらに、今回は、REB 注腸療法の臨床的有用性を prospective study によって明確にすることを目的とした。

さらに、REB 注腸の有効性反応が粘膜局所における直接的作用によるものであるかどうかはまだ明らかになっていないため、粘膜局所からの血中への吸収・移行動態を検討することによって、間接的にはあるが、粘膜局所で作用している可能性を見出すことを目的とした。

### B. 研究方法

1. REB 注腸療法：UC の病悩期間、罹患範囲、炎症の活動性は問わず、本臨床試験に同意を得た患者に実施した。試験前の治療薬は継続したが、症状の軽

快に相応して試験中に中止あるいは減量した。

REB 注腸剤は、REB150 mg を 2.5% CMC-Na の生理食塩水溶液 60 Mℓ で懸濁液として調整し、1 日 2 回（早朝排便後と就寝前）の注腸を 4 週間施行した。有効性は 4 週後に、まず、臨床症状と内視鏡所見から次の 4 つのカテゴリーで評価した。①著効（完全緩解）：血便の消失と粘膜血管透見像の全般的回復、②有効：血便の消失と粘膜血管透見像の部分的回復、炎症所見の軽減、③やや有効：血便の減少と炎症所見の軽減、④無効：臨床症状と内視鏡所見が不変、で評価した。さらに、Farup の UC-DAI、Rachmilewitz's endoscopic index (EAI)、Floren's histopathology score (HS) で評価した。REB 注腸剤使用が 80% 以下の症例あるいは 2 週間以内に悪化したり、試験を途中で拒否した症例は除外した。

2. REB の血中吸収動態：患者の同意を得て、REB 注腸前と REB 注腸後 30 分、60 分、120 分、180 分に採血し血清を REB 血中濃度測定に使用した。REB 血中濃度測定は high-performance liquid chromatography 法<sup>6)</sup> によって測定した。

### C. 研究結果

1. REB 注腸療法の有効性：UC 患者 16 例が登録された。男性 8 例、女性 8 例、年齢は、 $38.0 \pm 17.3$  歳、病悩期間  $6.9 \pm 5.8$  年、再燃緩解型 13 例、慢性持続型 3 例、罹患範囲：直腸 3 例、直腸-S 状結腸 8 例、直腸-下行結腸 3 例、全結腸 2 例、内視鏡的活動性：軽度 1 例、中等度 11 例、強度 4 例、であった。この中で、プロトコールの規定に従った有効性評価対象

となった症例は 11 例であった。

臨床的有効性の結果は、著効が 45.5% (5 例/11 例)、有効が 18.2% (2 例/11 例)、やや有効が 27.3% (3 例/11 例)、不変が 9.1% (1 例/11 例) で、少なくとも治療に有効反応を示した症例 (やや有効以上) は 90.9% (10 例/11 例) であった。3 つの臨床評価指数を box-and-whisker plot 法で検討すると、UC-DAI は治療前の 8 [7, 8.8] (median [interquartile range]) が、4 週後に 2 [1, 5.8] ( $P=0.0049$ ) となった。同様に、Rachmilewitz's EAI は 11 [10.3, 12] から 5 [4.3, 9] ( $P=0.0043$ ) に、Floren's HS は 4 [3.3, 4] から 3 [2, 3.8] ( $P=0.0084$ ) となった (図 1)。なお、REB が関与したと思われる有害事象は認めなかった。

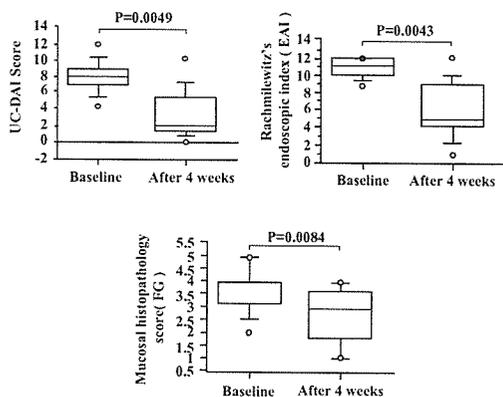


図1. FarupのUC-DAI、Rachmilewitz's EAI、Floren's HSによるRebamipide注腸剤の有効性評価。(Box-and whisker plot法による)

2. REB の血中吸収動態：本試験に同意を得た UC 患者は 6 例であった。男性 3 例、女性 3 例。年齢は  $29.5 \pm 12.5$  歳、病悩期間は  $8.5 \pm 8.5$  年、直腸炎型 2 例、直腸-S 状結腸炎 2 例、直腸-下行結腸炎 2 例。採血時の UC-DAI  $3.3 \pm 2.2$ 、Rachmilewitz's EI は  $4.5 \pm 2.1$  であった。試験前日まで続けて使用されていた REB 注腸剤が 0 剤が 2 例、1 剤が 1 例、2 剤が 1 例、6 剤が 1 例、11 剤が 1 例であった。REB の経口投与を受けていた患者が 3 例であった。REB の血中濃度は、注腸前が  $43.2 \pm 39.9$  ng/Mℓ、30 分後が  $98.9 \pm 64.3$  ng/Mℓ、60 分後が  $125.4 \pm 60.5$  ng/Mℓ、120 分後が  $141.1 \pm 43.8$  ng/Mℓ、180 分後が  $125.2 \pm 29.0$  ng/Mℓ であり、60 分-120 分後にピークを認め 180 分後には減少し始めた (図 2)。血中濃度は UC 患者の年齢、性、病悩期間、炎症の活動性と範囲、さらに試験前日までの REB 注腸剤投与の有無と投与日数あるいはたまたま経口投与を受けていた REB の有無によって影響を受けていなかった。

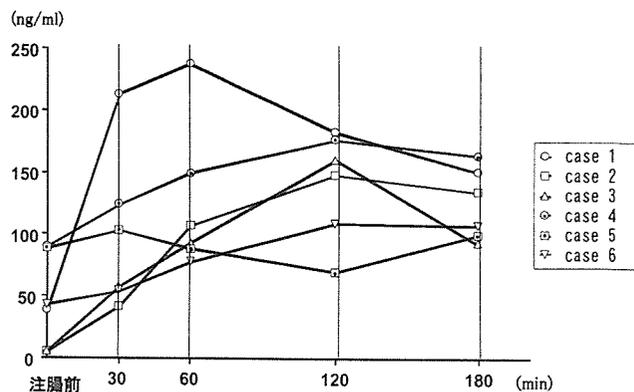


図2. Rebamipide150mg注腸後の血中濃度の推移

#### D. 考察

UC の内科的治療の基本方針は、難コントロール性 UC、すなわちステロイド (SH) 依存性 UC、SH 抵抗性 UC に陥らせないことである。そのためには、初期治療における緩解導入療法の工夫と緩解維持療法の徹底、再燃時対応の在り方が重要であり<sup>7), 8), 9)</sup>、次に、一旦、難コントロール化した患者に対しては、白血球除去療法や azathioprine/6-mercaptopurine、cyclosporine、ulinastatin、④高用量メサラジン (5-ASA)、などの非 SH 療法を駆使し緩解に導入しなければならない<sup>8), 9)</sup>。

さらに、非 SH 剤注腸法による局所療法を緩解導入療法あるいは緩解維持療法に combination therapy として組み込むことも UC をコントロールしていく上で不可欠である。非 SH の局所療法には、サラゾスルファピリジン坐剤、5-ASA 注腸が一般的であるが、必ずしも十分ではない。そこで、我々は、1996 年、抗消化性潰瘍剤である 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<sup>1)</sup>、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た症例を報告した<sup>5)</sup>。本研究では、さらに臨床試験を prospective study によって続け、有効性と安全性を明確にすることで、REB 注腸療法が UC のコントロールに重要な役割を果たすと考えられた。

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-中等症の遠位大腸炎 (主に直腸炎型、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 依存性、SH 抵抗性からの離脱療法として位置付けられると考えられた。

注腸された REB が UC の炎症の場で十分な濃度を保ちながら作用しているかどうかである。REB の腸管粘膜からの吸収は投与から 120 分後に  $141.1 \pm 43.8$  ng/Mℓとピークに達するが、投与量と比較するときわめて微量であり、180 分後には  $125.2 \pm 29.0$  ng/Mℓと排

泄され始めている。すなわち、Naitoら(1996年)<sup>10)</sup>、Akamatsuら(2002年)<sup>6)</sup>の胃粘膜における吸収動態の報告にみられるように、直腸・結腸からの吸収動態においても、同様に投与量に依存することなく吸収された血中濃度もきわめて微量であった。したがってREBは炎症性粘膜からほとんど血中へ移行することなく粘膜内に保たれ局所的に作用していることが強く示唆された。また、血中への移行がきわめて微量であるため全身的な有害作用を危惧する必要がないと考えられた。

#### E. 結論

REB注腸療法の臨床的有効性はUC患者11例中完全緩解患者を5例、45.5%に認め、少なくとも治療に有効反応を示した患者は11例中10例、90.9%であった。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～中等症の遠位大腸炎(主に直腸炎型、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依存性、SH抵抗性からの離脱療法として位置付けられると考えられた。

さらにUC患者6例のREB注腸後のREBの血中吸収動態からREBは炎症性粘膜において局所的に作用していることが強く示唆された。

#### F. 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) Farup PG, Hinterleitner TA, Lukas M, et al: Mesalazine 4g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*

7:237-242, 2001.

- 3) Rachmilewitz D: Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. *Br Med J* 298: 82-86, 1989.
- 4) Floren C-H, Benoni C, Willen R: Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 22: 459-462, 1987.
- 5) Makiyama K, Takeshima F, Kawasaki H, et al: Anti-inflammatory effect of rabamipide enema on proctitis type ulcerative colitis: A novel therapeutic alternative. *Am J Gastroenterol* 95:1838-1839, 2000.
- 6) Akamatsu T, Nakamura N, Furuya N, et al: Local gastric and serum concentrations of rabamipide following oral ingestion in healthy volunteers. *Dig Dis Sci* 47: 1399-1404, 2002.
- 7) 牧山和也: 潰瘍性大腸炎の内科的治療の進歩. 最新内科学大系 プロGRESS 8 消化管疾患、井村裕夫、他編、中山書店、東京、1997、289-300
- 8) 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* 2002:99: 1-14
- 9) 牧山和也: IBDは今-ステロイド療法の限界認識と治療戦略. *消化管 Network* 2:6-8, 2001.
- 10) Naito Y, Yoshikawa T, Iinuma S, et al: Local gastric and serum concentration of rebamipide following oral administration to patients with chronic gastritis. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 46: 698-700 1996.

#### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 小児潰瘍性大腸炎緩解導入治療における ステロイドの効果の判定に要する観察期間の研究

研究協力者 友政 剛 群馬大学小児科 非常勤講師

研究要旨:現在の小児潰瘍性大腸炎治療指針案では、中等症または重症例はステロイドによる治療を行い、2週間経過しても改善がみられない場合に、追加治療を行うこととされている。一方、成人患者を対象としたガイドラインでは、この観察期間が7~10日である。本研究では、この観察期間が、小児でも1週間で十分か否かを検討した。ステロイドのみで1週以上治療された延べ19例の小児潰瘍性大腸炎患者を、治療開始後1週間での臨床症状の改善の有無で2群にわけ、その転帰を解析した。1週後改善群では、10例中9例が、そのままステロイドのみで改善が続き、緩解にいたっていた。一方、非改善群では、9例中8例がその後もステロイドのみでは緩解にいたらず、なんらかの追加治療を必要としていた。すなわち、小児においても、1週間でステロイドの効果の評価し追加治療の適否を判定することが可能であった。

### 共同研究者

小林昭夫<sup>1)</sup> 余田 篤<sup>2)</sup> 今野武津子<sup>3)</sup>  
金子浩章<sup>4)</sup> 鈴木僚子<sup>4)</sup>

### 所属

昭和大学附属豊洲病院小児科<sup>1)</sup>  
大阪医科大学小児科<sup>2)</sup>  
札幌厚生病院小児科<sup>3)</sup>  
群馬大学小児科<sup>4)</sup>

メサラジン製剤のみで加療された17例(延べ19治療)(すなわち、ステロイドパルス、免疫抑制薬、血球成分除去療法、 $\gamma$ グロブリン大量療法、外科手術を併用していない例)である。

男11例、女6例。治療時年齢は1~18歳(平均11.8歳)。重症10例、中等症9例。初発11例、再発8例。罹患部位では、全大腸炎13例、左側大腸炎2例であった。

ステロイド治療開始後1週間での臨床症状の改善の有無で2群にわけ、それぞれの群が、最終的にステロイドのみで緩解にいたったか否かを後方視的に検討した。

臨床症状の評価は、治療前、治療1・2・3・4週目に、以下の病勢スコアによって行った。

病勢スコア(0-6点)=

(便回数スコア)+(顕血便スコア)

### 【便回数スコア】

1日便回数 0-2 :スコア 0

3-4 :スコア 1

5-6 :スコア 2

7-9 :スコア 3

$\geq 10$  :スコア 4

### 【顕血便のスコア】

顕血便の程度 (-) :スコア 0

(+) :スコア 1

(++) :スコア 2

### A. 研究目的

平成15年度に作成された、小児潰瘍性大腸炎治療指針案(1)では、中等症または重症例はステロイドによる治療を行い、2週間経過しても改善がみられない場合に、ステロイドパルス、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法などの追加治療を行うこととされている。一方、成人患者を対象とした「エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」では、この観察期間が7~10日とされている。

本研究では、中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎の緩解導入治療において、ステロイドに他の治療を加えるか否かを判断するための観察期間が、小児でも1週間で十分か否かを検討する。

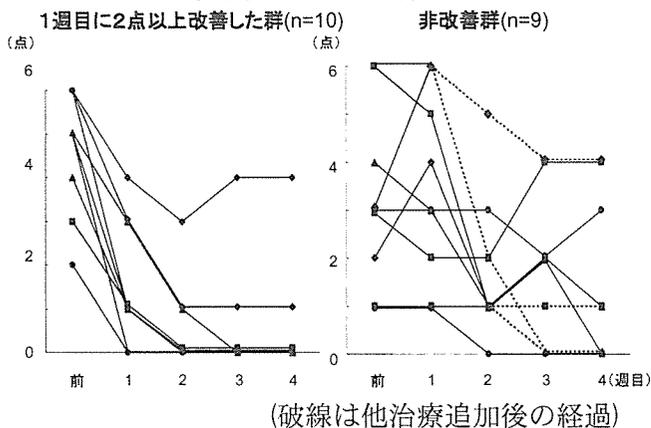
### B. 研究方法

対象は、1982年から2005年の22年間に、群馬大学小児科および関連病院において、緩解導入治療を受けた小児潰瘍性大腸炎の小児例のうち、1週間以上、ステロイド(PSL 1mg/kg/day以上の経口または静注)と

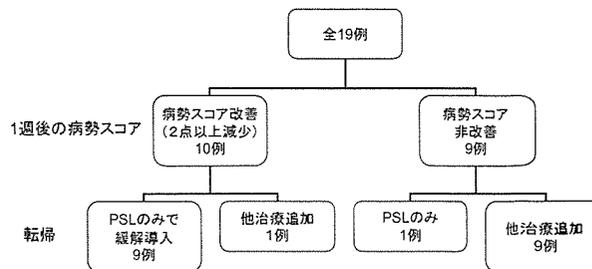
C. 研究結果

1 週後改善群 (治療 1 週目すなわちステロイド開始後 1 週間で病勢スコアが 2 点以上改善した群) では、10 例中 9 例が、そのままステロイドのみで改善が続き、緩解にいたっていた。一方、非改善群 (改善が 1 点以内または悪化) では、9 例中 8 例がその後も緩解にいたらず、なんらかの追加治療を必要としていた。

病勢スコアの推移



1 週後の病勢スコアと転帰



D. 考察

小児においても、1 週間でステロイドの効果进行评估し追加治療の適否を判定することが可能であった。

E. 結論

中等症から重症の小児潰瘍性大腸炎の緩解導入治療において、ステロイドに他の治療を加えるか否かを判断するための観察期間は、1 週間で十分である。

F. 文献

1) 友政 剛:小児潰瘍性大腸炎診断基準案 (厚生労働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」平成 15 年度研究報告書) p19-22, 2003.

## クローン病の薬物療法に関する研究：治療指針改訂案 (2006)

分担研究者 飯田 三雄 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 教授

研究要旨：抗 TNF- $\alpha$ 抗体 (infliximab) が本邦クローン病の経過に与える影響を、平成 15 年度に開始した全国多施設調査症例を用いて解析した。233 例中 182 例が検討可能で、73 例が単回投与、24 例が反復投与中止、63 例が再発時再投与、22 例が 8 週間隔の維持投与をうけていた。前 2 群を非反復投与群、後 2 群を反復投与群とし、経過を比較した。反復投与群と非反復投与群で、性別、年齢、罹患部位、病型、狭窄の有無に差はなかった。また、投与前、および最終経過観察時の臨床的活動性に差はなかった。一方、両群で手術率にも差はなかった (33% vs. 38%) が、手術適応として、反復投与群で狭窄が有意に多かった (71% vs. 46%,  $p=0.004$ )。非手術例を対象に最終経過観察時の治療を比較すると、反復投与例で非反復投与例よりも免疫抑制剤の使用頻度が有意に高かった (47% vs. 21%,  $p=0.002$ )。以上をふまえ、本研究班のクローン病治療指針(案)に infliximab 反復投与における免疫抑制剤の併用に言及した。

### 共同研究者

松本主之

### 所属

九州大学病態機能内科学

2006 年 2 月 15 日までに、全国 22 施設から 182 例の患者調査票を回収した。この調査表をもとに、患者を infliximab 単回投与例、反復投与中止例、再発時反復投与例、および維持投与例に大別し臨床像の比較を試みた。

### A. 研究目的

平成 14 年度より開始した本研究班の全国調査では、本邦活動期クローン病に対する infliximab の短期臨床効果 (短期有効率 60.8%) は欧米とほぼ同様である<sup>1)</sup>。また、本研究班の平成 16 年度の解析において、本剤の反復投与の有効性についても解析したところである<sup>2)</sup>。一方、本邦クローン病患者に対する infliximab 投与後の経過については未だデータが集積されていないのが現状である。そこで、平成 14 年以降に本研究班で集計したクローン病患者について、その経過を調査した。

### B. 研究方法

今回、新たな臨床経過記入票を作製し前回の調査票を回収した全国 35 施設に 2005 年 11 月に配布した。

調査項目は、1) 全経過における infliximab の投与方法、2) 最終経過観察時の臨床的活動性 (IOIBD、CDAI)、経腸栄養療法と薬物療法、および就業状況、2) 最終経過観察時までの手術の有無、術式、術後合併症、妊娠の有無と経過とした。なお、患者背景は前回調査票のデータを用いた。今回の患者調査票も患者個人の特定が出来ないようにイニシャルのみで管理した。従って、倫理面の問題はないと判断した。

### C. 研究結果

#### 1) infliximab の投与状況

182 例中 73 例 (34%) が単回投与、24 例が反復投与中止、63 例が再発時再投与、22 例が 8 週間隔の維持投与をうけていた。男性 140 例、女性 42 例で、初回投与時の平均年齢は 32 歳、平均罹病期間は 10 年であった。また、最終経過観察時までの期間は 1 ヶ月から 59 ヶ月、平均 33 ヶ月であった。

反復投与中止例はいずれも 4 回以下の投与回数であったので、この群と単回投与群を合わせた 97 例を非反復投与群、再発時再投与群と維持投与群を合わせた 85 例を反復投与群とした。表 1 に初回投与前の臨床像を比較したが、性別、年齢、罹病期間、罹患部位、腸管合併症の有無、臨床的活動性に差はなかった。

#### 2) 手術率、適応、術後合併症の比較

最終経過観察時までに、反復投与群の 28 例 (33%)、非反復投与群の 35 例 (36%) で手術が施行され、手術率に両群で有意差を認めなかった。手術適応、術式、術後合併症を表 2 に示す。反復投与群 28 例中 18 例 (71%) では狭窄が手術適応となっていたが、非反復投与群では 35 例中 16 例 (46%) にすぎず、両群でその頻度に有意差を認めた。一方、選択された術式

に差はなかった。術後合併症は反復投与群 28 例中 2 例 (7%)、非反復投与群 35 例中 5 例で、その発生頻度に差を認めなかった。

### 3) 非手術例の治療経過 (表 3)

反復投与例 57 例と非反復投与例 62 例の最終経過観察時の臨床的活動性に差はなかった。薬物療法としてステロイド投与に関しては反復投与群で維持・増量が少なく、非反復投与例が多かったが、有意差はなかった。一方、免疫抑制剤の使用は反復投与例で非反復投与例よりも有意に多かった。栄養療法を比較すると、経腸栄養剤内服量を 600kcal/日、および 1,200kcal/日で区切った栄養療法施行の分布に 2 群間で差を認めなかった。なお、妊娠例は一例のみで、その妊娠・分娩の経過に異常は認めなかった。

## D. 考察

欧米ではクローン病に対する infliximab の緩解維持効果<sup>3,4)</sup>と、同剤に対する抗体産生を介した免疫反応や効果現弱<sup>5)</sup>が証明されており、免疫抑制剤併用による維持治療が主流となりつつある。

今回の研究では、本邦で infliximab が保険適応となった直後に治療を受けた 182 例の平均 33 ヶ月の予後が検討可能であった。その結果、82 例が再発時ないし維持投与の形で反復投与を受けていた。したがって、本邦においても infliximab の反復投与の有用性が認識されていると考えられる。

一方、反復投与例と非反復投与例において、手術率に差はなかった。ただし、反復投与例では狭窄が高率に手術適応となっていた。従来より、infliximab による腸管狭窄の可能性が示唆されていたが、今回の解析結果はそれを支持するものと考えられる。従って、infliximab の投与に際しては腸管狭小化の有無に留意すべきことが改めて示唆された。

非手術例では、反復投与例で非反復投与例よりも高率に免疫抑制剤が投与されていた。結果的に、臨床的活動性は非反復投与例とほぼ同等の低値を維持されたことから、本邦クローン病においても infliximab による治療時の免疫抑制剤併用が推奨できると考えられる。従って、今回の治療指針 (案) では infliximab と免疫抑制剤の併用に言及することとした。

とはいえ、今回検討した症例では反復投与群と非反復投与群でともに 65%以上で栄養療法が併用されていたのも事実である。今後、維持療法における栄養療法の位置づけについて本邦のデータを集積する必要がある。

表 1. 反復投与例と非反復投与例の患者背景の比較

臨床像	反復投与例 (85例)	非反復投与例 (97例)	有意差検定
性別 (F/M)	20/60	22/75	NS
初回投与時年齢	32±7	32±9	NS
罹病期間 (年)	9±6	10±6	NS
病型			NS
小腸型	12 (14%)	12 (12%)	
小腸・大腸型	47 (55%)	62 (64%)	
大腸型	26 (31%)	23 (24%)	
瘻孔			NS
なし	36 (42%)	37 (38%)	
あり	49 (58%)	60 (62%)	
狭窄			NS
なし	51 (60%)	47 (48%)	
あり	34 (40%)	50 (52%)	
臨床的活動性			
CDAI	239±104	215±103	NS
IOIBD	3.6±1.4	3.3±1.7	NS

表 2. 反復投与例と非反復投与例の手術適応、術式、周術期合併症の比較

臨床像	反復投与例 (28例)	非反復投与例 (35例)	有意差検定
手術適応			
狭窄	20	16	P=0.04
穿孔	3	5	NS
膿瘍	4	4	NS
瘻孔	5	5	NS
出血	0	3	NS
術式			
腸切除術	18	27	NS
狭窄形成術	6	2	NS
人工肛門増設術	4	5	NS
瘻孔閉鎖術	0	2	NS
術後合併症			NS
あり	2	5	
なし	26	30	

表 3. 反復投与例と非反復投与例の最終経過観察時の比較 (非手術例)

臨床像	反復投与例 (57例)	非反復投与例 (62例)	有意差検定
臨床的活動性			
IOIBD	1.7±1.4	1.9±1.6	NS
CDAI	133±65	140±67	NS
薬物療法			
ステロイド維持・増量			NS
なし	58	50	
あり	4	12	
免疫抑制剤			P=0.002
なし	30	49	
あり	27	13	
経腸栄養療法			NS
なし	15	19	
600kcal/日未満	10	10	
600以上1200kcal/日未満	13	12	
1200kcal/日以上	24	16	

## E. 文献

1. Matsumoto T, Iida M, Kohgo Y, et al. Therapeutic efficacy of infliximab on active Crohn's disease under nutritional therapy. *Scand J Gastroenterol.* 40; 1423-30, 2005.
2. 飯田三雄. クローン病の薬物療法に関する研究; 治療指針改訂 (2006). 厚生労働科学省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究平成 16 年度報告書. 2005, pp.15-19.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 359;1541-9, 2002.
4. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 350;876-85, 2004.
5. Beart F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenecity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 348;601-8, 2003

## I. 治療原則

クローン病を完治させる治療法は現時点ではない。治療の目的は病勢をコントロールし、患者の QOL を高めることである。そのために、薬物療法、栄養療法、外科療法を組み合わせ、栄養状態を維持し、症状を抑え、炎症の再燃・再発を予防することが重要である。治療にあたっては患者にクローン病がどのような病気であるかをよく説明し、患者個々の社会的背景や環境を十分に考慮して、治療法を選択する。

## II. 初診・診断時および急性増悪期の治療

原則として入院・絶食の上、栄養療法を行う。急性増悪期においては、もっとも確実に、速やかに臨床的緩解に導入できるばかりでなく、多くの患者では X 線・内視鏡的にも炎症・潰瘍の消失を認め、形態学的にも緩解に至る。患者にとっては、クローン病の治療に関する知識を深め、自己管理方法を習得する機会となる。

初診時でも炎症の程度によっては、5 アミノサリチル酸製剤、あるいは副腎皮質ホルモンによる薬物治療や、両者の併用療法から開始してもよい。

### 1) 経腸栄養法 (enteral nutrition)

腸管の負担を軽減して栄養状態を改善・維持するために経腸栄養法を行う。経腸栄養剤としては成分栄養剤 (elemental diet、エレンタール®) が望ましい。消化態栄養剤 (エンテルード®, ツインライン®) でも良い。経鼻チューブを用いて十二指腸-空腸に投与する。最初は低濃度を注入ポンプを用いて緩やかに投与する。投与量を漸増し、数日で維持量に移行する。1 日の維持投与量として 2,000kcal (あるいは理想体重 1kg あたり 35-40kcal) 以上を投与する。

(注 1) 成分栄養法では、成分栄養剤の脂肪含有量が極少量なので、経静脈的に脂肪の補給を行う。10-20%脂肪乳剤 200-500ml を週 1-2 回点滴静注する。

(注 2) 経腸栄養法に不耐の症例では、完全静脈栄養療法を施行する。栄養状態が改善し、緩解状態に導入出来れば、緩解維持療法に移行する。大体 6-8 週が目安となる。

(注 3) 緩解状態とは、IOIBD スコアが 0 または 1、CRP 陰性、血沈正常の状態をいう。

### 2) 完全静脈栄養療法 (total parenteral nutrition)

病勢が重篤と判断される場合や高度な合併症を有する場合には、より腸管の安静をはかるために絶食とし、中心静脈を用いた高エネルギー輸液 1 日 2,000kcal 以上を行う。発熱を伴うときには広域スペクトル抗生物質を併用する。病勢の鎮静化とともに、

経腸栄養法に移行するか、緩解まで継続して緩解維持療法に移行する。

(注 4) 病勢が重篤な場合とは、①著しい栄養低下、②頻回の下痢、③広範な小腸病変、高度な合併症とは④腸管の高度な狭窄、⑤瘻孔・膿瘍形成、⑥大量出血、⑦高度の肛門部病変、などである。

### 3) 栄養療法の限界

栄養療法によっても、腸閉塞症状や瘻孔による症状が改善・消失しない症例や、経口摂取により同じ症状がすぐ再出現するような症例では外科療法への移行、あるいは後述の薬物療法の併用を考慮する。関節症状、皮膚症状、眼症状などの腸管外合併症を有する症例では、プレドニゾロンを併用する。

## III. 緩解維持療法および術後再燃防止・再発予防

栄養療法により緩解に導入でき、栄養状態が改善したら、外来で緩解維持療法に移行する。また、外科手術により合併症が取り除かれた後は再燃 (残存病変の悪化) 防止・再発 (新病変による症状出現) 予防のための治療に移行する。

### 1) 在宅経腸栄養法

易再燃例および経口摂取のみでは栄養管理が困難な症例では在宅経腸栄養法に移行する。日中は低脂肪・低残渣食を必要エネルギーの約半分を経口摂取させる。夜間に自己挿管したチューブより、成分栄養剤、あるいは消化態栄養剤を 1,200kcal 前後注入する。半消化態栄養剤の経口投与によっても同等の緩解維持効果が報告されている。確実に緩解維持をはかりたい場合には、成分栄養剤を理想体重あたり 1kg 当たり 30kcal 以上投与すれば、長期に緩解を維持できることが多い。投与方法や栄養剤の選択に当たっては、患者個々の QOL および ADL を考慮して選択する。

在宅経腸栄養法でも栄養管理が困難な症例では、在宅中心静脈栄養法を考慮する。

### 2) 5 アミノサリチル酸製剤

在宅経腸栄養法併用の有無に関わらず、経口摂取を再開したら、ペンタサ®1.5-3.0g/日を開始し、長期間 (最低 2 年間) 継続する。大腸型ではサラゾピリン®2-3g/日でもよい。

(注 5) サラゾピリン®に比較してペンタサ®は安全性は高いが、副作用として、発疹、発熱、下痢、白血球減少、腎機能障害、肝機能障害などが起こりうる。

## IV. 再燃・再発に対する治療

緩解あるいは外科手術後の無症状の状態から、CRP の陽性化、血沈の上昇がみられ症状が再出現した場合は、以下の治療法を単独、あるいは併用して施行する。

### 1) 在宅経腸栄養法

在宅経腸栄養法を継続している症例では、経口摂

取量を減らし、経腸栄養剤の投与量を増やす。効果が上がらないときは、経口摂取を中止し、完全経腸栄養療法に切り替える。緩解状態に至ったら、経口摂取の量を徐々に増加する。

## 2) 薬物療法

### ①5 アミノサリチル酸製剤

ペンタサ®を3g/日に増量する。大腸型ではサラゾピリン®3-4g/日でもよい。4-6週間で明らかな改善があれば引き続きこの量を投与する。緩解状態になったら、緩解維持療法に移行する。5 アミノサリチル酸製剤の増量によっても明らかな改善がない場合、あるいは緩解維持療法で最大量投与している場合は、以下の薬物療法を行うか、入院のうえ栄養療法を再度施行する。

### ②副腎皮質ホルモン

症状が“激しい”とき（発熱、CRP 高値、激しい下痢、など）には最初からプレドニゾロンを投与してもよい。プレドニゾロンを1日40-60mg投与する。2週間毎に効果を判定し、症状が改善したら（40）、30、20mgと2週間ずつ減量し、以後は5mgずつ減量して離脱する。減量に伴い症状が再燃するときには隔日のみ減量して、15mg前後の隔日投与を継続するのほひとつの方法である（15mgと10mgを交互に2週間投与、15mgと5mgを2週間投与、以後15mgを隔日投与とする）。その後は徐々に減量・離脱する。

（注6）プレドニゾロンの長期投与は、骨粗鬆症などの副作用を発症させることがあるので、極力避けなければならない。長期に及ぶ前にいったん入院させて栄養療法下にプレドニゾロンの離脱をはかる。

（注7）発熱や急性炎症を伴う腹腔内膿瘍を有する症例に対するプレドニゾロンの投与は、抗生物質併用下あるいはドレナージ後に慎重に行う。

### ③免疫抑制剤

プレドニゾロンの減量・離脱が困難なときには、アザチオプリン（イムラン®など）あるいは6MP 1日50-100mgを併用するのほひとつの方法である。効果発現までに3-4ヶ月を要することもある。副作用の発現に十分注意する。

（注8）アザチオプリンや6MPの副作用として、白血球減少、胃腸症状、膵炎、肝機能障害などが起こりうる。頻回に血液検査を行い、白血球数が減少したら、減量するか、一時中止する。

### ④インフリキシマブ

上記薬剤でも緩解導入が困難な場合、あるいは難治性の外瘻が存在する場合にはインフリキシ

マブ（レミケード®）の単回、ないし複数回（0、2、6週）投与を行ってもよい。効果発現は迅速で、2週間後に炎症所見の軽減や症状の改善がみられ、数週間持続する。投与時反応に対する処置が可能な状態で5mg/kgを2時間かけて静注する。副作用の出現に注意する。難治性クローン病では本剤の反復投与が有効で、栄養療法の軽減と副腎皮質ステロイドの減量が可能な場合がある。また、免疫抑制剤との併用により治療効果減弱を予防出来る可能性がある。

（注9）投与時反応とは、投与中あるいは投与終了後2時間以内に出現する症状で、アナフィラキシー様の重篤な時は投与を中止し、全身管理を行う。インフリキシマブの副作用として、免疫抑制作用による結核菌感染の顕性化、敗血症や肺炎などの感染症、肝障害、発疹、白血球減少などが報告されている。

### ⑤抗菌剤

5 アミノサリチル酸製剤やプレドニゾロンで明らかな改善がみられない場合、またはこれらの薬剤に先行してメトロニダゾール（フラジール®）1日750mg、シプロフロキサシン（シプロキサ®）1日400mg-800mg、あるいは両者の併用を試みるのもよい。

（注10）フラジール®の副作用として、末梢神経障害、味覚障害、中枢神経障害（めまい、ふらつき）などがある。

## 3) 再入院のタイミング

どの段階からでも治療効果がみられない場合は、入院のうえ栄養療法を再度施行するのが、より確実な緩解導入法である。

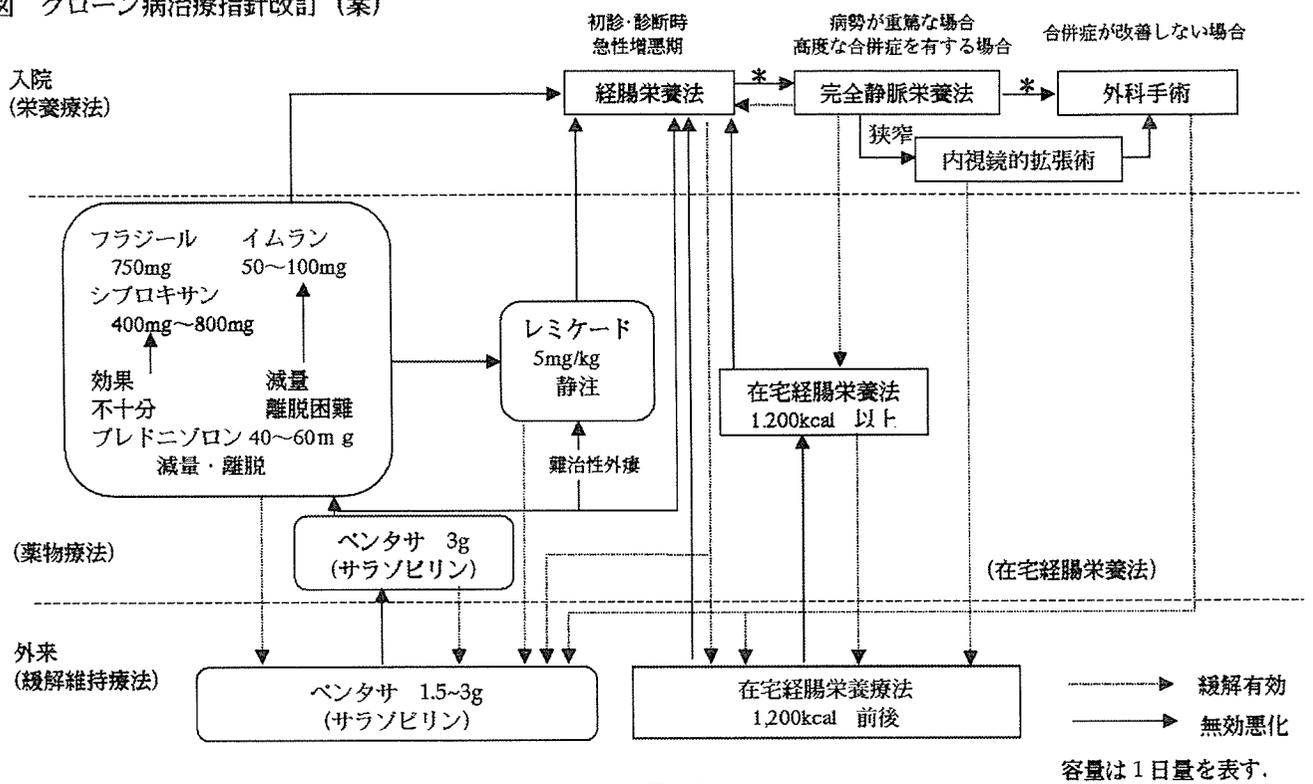
## 4) 内視鏡的拡張術

上部消化管狭窄や大腸一回盲部、吻合部に口側の拡張を伴う狭窄とそれによる通過障害症状を認める場合は、栄養療法により炎症を落ち着かせ、潰瘍が消失、縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術を試みてもよい。改善がみられたら、定期的に狭窄の程度をチェックして、本法を繰り返す。穿孔や出血などの偶発症には十分注意する。無効な場合は外科手術を考慮する。

## V. 肛門部病変に対する治療

腸管病変の活動性を鎮め、緩解状態に導入するような内科的治療に努める。難治症例に対しては、外科・肛門科医の診察・治療（seton法を含む）を依頼し、さらにメトロニダゾール、あるいは広域スペクトル抗生物質で膿瘍がコントロールされたことを画像検査で確認したうえで、インフリキシマブによる治療を考慮する。

図 クロウン病治療指針改訂 (案)



\* 栄養療法が無効、あるいは病勢が重篤な場合は薬物療法を併用する。

## Crohn 病 (CD) の緩解維持に対する Azathioprine (AZA) の有効性と安全性

分担研究者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

研究要旨：当院の CD 患者に対する AZA の有効性と安全性を評価するため以下の項目に関して検討を行った。

1. AZA 投与 6 ヶ月後の効果判定、2. AZA 投与 6 ヶ月～12 ヶ月の再燃率、3. AZA 投与前後の年間入院回数の比較、4. Steroid の減量効果について、5. AZA の副作用について

### 共同研究者

平井郁仁 村上右児

### 所属

福岡大学筑紫病院 消化器科

### A. 研究目的

当院における Crohn 病患者のうち Azathioprine を投与した症例に関してその治療効果と安全性を検討する。

### B. 研究方法

当院の CD 患者のうち AZA を投与された 69 例のうち、Stoma 造設例、投与期間 6 ヶ月未満例、Infliximab 併用例 35 例を除外し、34 例に関して検討した。このうち 5 例は副作用により投与中止したため 6 ヶ月以上投与しえたのは 29 例であった。さらにそのうち 12 ヶ月以上投与しえたものは 24 例であった。以下に検討項目を示す。

1. AZA 投与 6 ヶ月後の効果判定に関しては投与前後の CDAI を比較し、緩解 (CDAI が開始後 150point 以下へ低下)、有効 (CDAI が 70point 以上改善するが 150point 以下とはならない)、無効、中止 (副作用のため) にわけて評価した。
2. AZA 投与 6 ヶ月～12 ヶ月の再燃率に関しては投与開始後 6 ヶ月以降 12 ヶ月までに治療の変更および追加が必要になった症例を再燃と定義し、再燃率を算出した。
3. AZA 投与前後の再燃による年間入院回数を比較した。
4. Steroid の減量効果に関して、AZA 投与開始時と開始 6 ヶ月後の Steroid 投与量の平均値 (mg/day) を比較した。
5. AZA の副作用についてその種類、頻度および発現時期を比較した。

### C. 研究結果

1. 6 ヶ月後の AZA の治療効果は緩解 17.7%、有効 55.9%、無効 11.5%、中止 14.7%であった。
2. 6 ヶ月～12 ヶ月の再燃率は 12.5%、非再燃率 87.5%で有意に再燃が少なかった。
3. AZA 投与前後の年間平均入院回数は投与後で有意に減少した。
4. Steroid 併用例では AZA 投与 6 ヶ月後に Steroid 平均投与量 (mg/day) は有意に減少した。
5. AZA の重篤な副作用は 34 症例のうち顆粒球減少 2 例、吐き気 2 例、皮疹 1 例の計 5 例 (14.2%) に認められた。またその出現時期は 1 ヶ月以内 2 例、1～3 ヶ月 1 例、3 ヶ月以降 2 例であった。

### D. 考察

6-MP とそのプロドラッグである AZA は強力な免疫抑制作用をもち、広く臨床応用されている。炎症性腸疾患に関しては、ステロイド離脱困難例・依存例に対するステロイド減量目的、あるいは緩解維持目的として AZA/6-MP が使用されてきた。本検討では投与後 6 ヶ月以降で緩解有効率は併せて 70%以上であり、再燃率や年間平均入院回数、Steroid 併用例における Steroid 平均投与量減少させるなど一定の効果が明らかとなった。またその副作用に関しては出現時期などに傾向がなく、ときに重篤となりえることから血液のモニタリング含め、慎重な全身管理を要すると思われた。

### E. 結論

1. 6 ヶ月後の緩解・有効率は 73.6%であった。
2. 12 ヶ月後の非再燃率は 87.5%であった。
3. 投与後の入院回数は有意に減少した。
4. Steroid 併用例において 6 ヶ月後の Steroid 平均投与量が有意に減少した。
5. 副作用は 14.7%に出現し、出現時期に差は認めなかった。

F. 文献

- 1) 松井敏幸:炎症性腸疾患に対する新しい内科治療.  
日消誌 102 ; 855-865 : 2005.
- 2) Su C, Lichtenstein GR: Treatment of  
inflammatory bowel disease with azathioprine  
and 6-mercaptopurine. Gastroenterol Clin N Am  
33; 209-234: 2004.

## 回腸囊炎診断基準の検証

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科 教授

研究要旨：前年度の報告書において、本研究班により回腸囊炎診断基準を作成したが、その妥当性を検証する目的で Pouchitis disease activity index との比較試験を行った。その結果、本研究班の診断基準が内視鏡的に炎症所見を有する症例をより広く拾い上げることが明らかとなった。

### 共同研究者

福島浩平 舟山裕士 高橋賢一 小川 仁  
羽根田祥 渡辺和宏 工藤克昌 神山篤史  
林 啓一

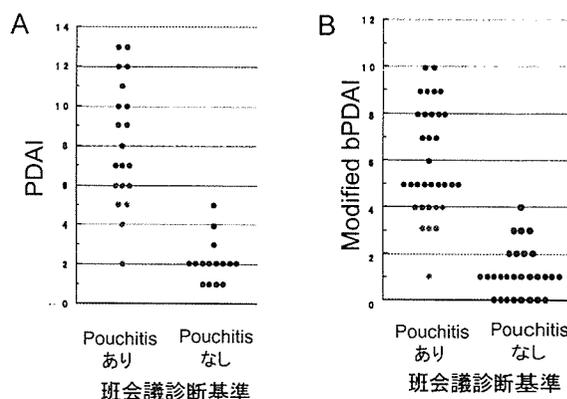
### 所属

東北大学大学院胃腸外科

されるものであった(図1B)。診断不一致例を個々の症例でみると、臨床症状が乏しいものの高度な内視鏡的炎症所見を示すものであった。

また、Pouchitis 内視鏡診断アトラスの有用性では、回答のあった49症例のすべてで、回腸囊炎の診断にアトラスが有用であったとの回答を得た。

図1



### A. 研究目的

本研究班にて作成した回腸囊炎診断基準の妥当性、および、Pouchitis 内視鏡診断アトラスの有用性を検討すること。

### B. 研究方法

回腸肛門(管)吻合術後の内視鏡検査時に、臨床症状、内視鏡所見、組織所見について、本研究班回腸囊炎診断基準とともに、対照として Pouchitis Disease Activity Index (PDAI) (1)を用い、同一症例について2つの診断基準に基づいて回腸囊炎の有無を評価する。前者による診断では内視鏡所見の読み取りに際し、Pouchitis 内視鏡診断アトラスの有用性と問題点を検討する。

### C. 研究結果

横浜市民病院外科、東京大学大学院腫瘍外科、兵庫医科大学第2外科、三重大学大学院消化管小児外科、群馬県立がんセンター外科、北里大学東病院消化器外科、福岡大学筑紫病院外科の協力をいただいた。組織学的検査もあわせて試行された35例で検討すると、PDAIが7点を回腸囊炎とする場合、診断の不一致は7例で認められすべて本研究班で回腸囊炎と診断されたものがPDAIでは回腸囊炎ではないと診断されるものであった(図1A)。組織学的検査を含めない61例で検討すると、modified PDAIが5点を回腸囊炎とする場合、診断の不一致は9例で認められすべて本研究班で回腸囊炎と診断されたものがmodified PDAIでは回腸囊炎ではないと診断

### D. 考察

本研究班の診断基準の特徴が、PDAI との比較により明らかになった。すなわち、本研究班の診断基準は、内視鏡的炎症所見を重視しており、必ずしも自覚的な臨床症状を伴わない症例も拾い上げうる可能性を示している。回腸肛門(管)吻合術後の自覚症状は、術後の適応現象(いわゆる intestinal adaptation)、外科的合併症(狭窄、縫合不全など)の有無、感染症、食事内容などにより排便状況が広く影響を受けるため、個々の症例の愁訴がばらつく可能性がある。自覚症状を訴えない症例に対して治療を適応とするかは議論のあるところであるが、治療効果を期待できるのであれば回腸囊炎と診断し治療を行うべきである。本研究班は、この点からみてPDAI に比較しより適切な診断基準であると推察される。

#### E. 結論

本研究班で作成した回腸囊炎診断基準は、高度な内視鏡的炎症所見を有する症例を広く診断することができる。その際、Pouchitis内視鏡診断アトラスを参照することが有用である。

#### F. 文献

(1) Sandborn WI, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clin Proc. 1994 May;69(5):409-15.

## Crohn 病外科治療成績に関する多施設共同研究 (第一報)

分担研究者 佐々木 巖 東北大学大学院生体調節外科 教授

研究要旨 : Crohn 病にて 1998 年 1 月より 1999 年 12 月の間に外科治療を行った症例について全国の多施設アンケート調査を行った。49 施設中 17 施設 (35%) 261 症例の回答が得られた。CD の吻合術に関する検討を行ったところ、手縫い端々吻合のほうが再発率が低いという結果がえられたが、さらに個々の背景因子を検討し比較検討する必要があると考えられた。

### 共同研究者

○舟山裕士 福島浩平 柴田 近 高橋賢一  
小川 仁 羽根田祥 渡辺和宏 工藤克昌  
神山篤史 林 啓一

### 所属

東北大学大学院 医学系研究科 生体調節外科

### A. 研究目的

Crohn 病 (以下 CD) では手術率が高率であるにもかかわらず、術後の再発 (再手術率) は高く特に吻合部での再発が問題となっている。また、最近では器械吻合が日常的に行われるようになり、従来の手縫い吻合と比較した成績が報告されるようになってきた。これまでの報告では両者間の再手術率での差は見られないという報告と器械吻合で良好であったという報告との両方が見られている。本邦では施設あたりの症例数が少なく短期間で術式の違いによる成績をだすことは困難である。そこで本邦における吻合術式の諸問題を明らかにする目的で、全国多施設アンケート調査を行った。

### B. 研究方法

1998 年 1 月より 1999 年 12 月までの 2 年間に外科治療を行った症例を対象に、2005 年 6 月の時点における再手術、再発、再燃状況を調査した。調査内容は、術後合併症 (感染、縫合不全)、術後治療内容、再燃、再発状況、再手術における手術所見などである。これらの結果をもとに、症例毎における再燃 (再発) 率、再手術率を算出、さらに、個々の手術部位における再発状況について検討した。検討した吻合術式は、端々吻合、側々吻合、機能的端々吻合の 3 種類である。

### C. 研究結果

調査用紙は班会議登録施設の他に本邦全国規模の

学会において、20 例以上の症例経験を持つと判断された 49 施設に送付し、17 施設 (35%) より回答が得られた。

症例数は計 261 例で、男性 196 例、女性 62 例、記載なし 3 例であった。病型は小腸大腸型 175 例、小腸型 83 例、大腸型 15 例、記載なしが 3 例であった。初回手術時の年齢は 28.0 (15-74) 才で、術後経過観察期間は 81.7 ヶ月であった。手術術式の概要は、重複を含め腸切除が 244 例、狭窄形成術が 90 例、その他 18 例であった。腸切除の症例における吻合法であるが、端々吻合 138 ヶ所、側々吻合 18 ヶ所、機能的端々吻合 66 ヶ所の計 222 ヶ所であった。端々吻合においては、138 例中再手術は 34 例に行われ再手術率 25%であった。非再手術期間は 81 ヶ月であった。機能的端々吻合においては、66 例中 33 例に再手術が行われ再手術率は 50%で、非再手術期間は 70 ヶ月であった。側々吻合では、18 例中 12 例に再手術が行われ、再手術率は 67%、非再手術期間は 64 ヶ月であった。Kaplan-Meier 法による累積非再手術期間で見ると、端々吻合では術後 5 年で 79%、7 年で 73%、機能的端々吻合では術後 5 年で 67%、7 年で 50%、側々吻合では術後 5 年で 59%、7 年で 40%であった。

狭窄形成術についてみると、Heineke-Mikulicz が 80 例、213 ヶ所に、double Heineke-Mikulicz が 11 例、18 ヶ所に、Side-to-side isoperistaltic strictureplasty が 5 例、5 ヶ所に、Finney が 12 例 15 ヶ所に Jaboulay が 7 例、9 ヶ所に行われていた。

### D. 考察

CD は、狭窄、瘻孔、穿孔、膿瘍、出血などの合併症のために外科治療を要することが多いが、反面、術後再発率は高く長期間にわたり外科治療を要する疾患である。特に外科治療上の問題は再発の多くが吻合部に生ずることであり、これまでも術後再発を