

- 13) van Assche G, D'Haens G, Noman M, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-1031.
- 14). Hogenauer C, Wenzl HH, Hinterleitner TA, et al. Effect of oral tacrolimus (FK 506) on steroid-refractory moderate/severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:415-23.
- 15) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.

治療原則

重症例や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、主として重症度に応じた薬物用法を選択して行う。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。

1. 軽症

(1) 直腸炎型：経口剤はペンタサ錠 1 日 1.5～4.0g（*1）またはサラゾピリン錠 1 日 3～4g、坐剤はリンデロン坐剤 1 日 1～2mg またはサラゾピリン坐剤 1 日 1～2g、注腸剤としてはペンタサ注腸 1 日 1.0g またはプレドネマ注腸 20～40mg、ステロネマ 3～6mg を単独投与または経口剤と局所製剤を併用してもよい。直腸 S 状部までの罹患範囲では坐剤が奏功する症例が多い。2 週間以内に改善があれば引き続きこの治療を続ける。改善がなければ成分の異なる局所製剤（坐剤、注腸剤）に変更する。

上記の治療法が奏効した場合にはリンデロン坐剤、ステロイド注腸を減量した後にこれらを中止する。ペンタサ錠、またはサラゾピリン錠、サラゾピリン坐薬、ペンタサ注腸は 2 週間以上は投与し、緩解導入後は再燃防止を目的としてペンタサ錠 1 日 1.5～4.0g またはサラゾピリン錠 1 日 2g、ペンタサ注腸 1 日 1.0g を長期間投与する。ペンタサ錠 1.5～4.0g とペンタサ注腸 1 日 1.0g を 2～3 日に 1 回の間欠投与も望ましい。

(2) 左側大腸炎型・全大腸炎型：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 を経口投与する。ペンタサ注腸またはステロイド注腸を併用することが望ましい。2 週間以内に明らかな改善があれば引き続きこの治療を続け、緩解導入後は (1) に従った維持療法を行う。改善が

なければ以上に加えて中等症の (1) の治療を行う。

〈注 1〉直腸炎型は短期間で改善傾向を示さないことも多く、病変の口側進展や悪化がみられない場合には（注意深い観察の下で）長期間の治療継続を行ってもよい。

- *1. 本治療におけるペンタサ錠の保険適応は 1.5～2.25g である。
- *2. ペンタサ経口投与とペンタサ注腸を併用する場合には、経口 4.0g と注腸 1.0g の併用が望ましい。

2. 中等症

基本的には軽症の (1)、(2) に準じてよいが、

(1) CRP 1.0mg/dl 以上または赤沈 30 mm/h 以上と炎症反応がみられる場合は、軽症の治療に加えてプレドニゾロン 1 日 30～40mg の経口投与を初期より行ってもよい。

また軽症に準じた治療で 2 週間以内に明らかな効果がない場合や途中で増悪する場合もプレドニゾロン 1 日 30～40mg の経口投与を併用する。これで明らかな効果が得られたら、20mg に減量して 2 週間投与し、以後は 2 週間毎に 5mg 程度ずつ減量する。ステロイド注腸はプレドニゾロンの経口投与を中止するまで続ける。その後は軽症の (1) に準じて治療継続を原則とする。

- (2) 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（ステロイド依存例）は、難治例の (1) の治療を行う。
- (3) プレドニゾロンの経口投与を行っても、1～2 週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院させ激症の (1) または難治例の (2) の治療を行う。

〈注 2〉緩解の判定は内視鏡検査で行い、生検所見は参考にとどめる。

〈注 3〉ペンタサ錠とサラゾピリン錠の副作用として発疹が起きる時は、1 日 1mg から始めて徐々に増量すると、多くの場合は脱感作に成功する。消化器症状や頭痛がある時は 1 日各々 0.25g、0.5g から始め、数週間かけて増量する。このほか、サラゾピリン錠は溶血や無顆粒球症、肝機能障害なども起こり得るので、定期的に血液検査や肝機能検査を行う。また、男性の場合には精子の抑制作用も報告されている。

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。

*2. 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。

*3. 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。

*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。

*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、ペント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。

難治性潰瘍性大腸炎における多剤耐性遺伝子発現に関する研究

分担研究者 棟方昭博 弘前大学医学部内科学第1講座 教授

研究要旨：末梢血単核球における P-glycoprotein (P-gp) の発現とグルココルチコイド治療抵抗性との関わりについてフローサイトメトリーを用いて検討した。ステロイド抵抗例で P-gp の発現は高値で、特に CD8 α β ^{low}T 細胞における P-gp 発現がステロイド反応性と関連していることが示唆された。また、CD8 β ^{low}T 細胞は、CCR7 陰性、CXCR3 を発現し、TCR α β 型であり、グランザイム B を産生していることから、腸管へ migrate する memory effector 細胞である可能性が示唆された。

共同研究者

島谷孝司	石黒 陽	櫻庭裕丈
山形和史	平賀寛人	山口佐都子
川口章吾	佐藤裕紀	

所属

弘前大学医学部内科学第1講座

応例 (2. 279 \pm 4. 665) と比較し、Refractory (51. 63 \pm 14. 02)、Dependent (24. 03 \pm 19. 53) で有意 (P<0. 01) に高値を示した。

Prospective study として、治療開始前に P-gp, CD8 β ^{low}double positive 細胞発現群 (n=3) と非発現群 (n=5) に分類 (cut off 値 0. 15%) し、Seo index でその後の経過を検討したところ、治療 1 週間後、発現群と比較し、非発現群では有意に低下していた。

また、フローサイトメトリーにて CD8 β ^{low}T 細胞は、CCR7 陰性、CXCR3 を発現し、TCR α β 型であり、グランザイム B を産生していることを確認した。

D. まとめ

ステロイド抵抗例で P-gp の発現は高値で、CD8 α β ^{low}T 細胞における P-gp 発現がステロイド反応性と関連していることが示唆された。また、CD8 β ^{low}T 細胞は、CCR7 陰性、CXCR3 を発現し、TCR α β 型であり、グランザイム B を産生していることから、腸管へ migrate する memory effector 細胞である可能性が示唆された。

E. 参考文献

- 1) Farrell RJ, et al : High Multidrug Resistance (P-Glycoprotein 170) Expression in Inflammatory Bowel Disease Patients Who Fail Medical Therapy. *Gastroenterology* 118:279-288, 2000.
- 2) Honda M, et al : Expression of Glucocorticoid Receptor β in Lymphocytes of Patients With Glucocorticoid-Resistant Ulcerative Colitis. : *Gastroenterology* 118:859-866, 2000.

A. 研究目的

薬剤耐性遺伝子 (MDR) にコードされている薬物排出ポンプである P 糖蛋白 (P-glycoprotein : P-gp) は、リンパ球や上皮細胞など種々の細胞に発現し、グルココルチコイドに対する耐性現象や Refractory の病態に関与するとされている。また、グルココルチコイドを中心とする薬物治療抵抗性について、末梢血単核球、腸管上皮細胞での P-gp の発現亢進¹⁾や GCR β mRNA の発現亢進²⁾などの関与が報告されている。今回、末梢血単核球における P-gp の発現とグルココルチコイド治療抵抗性との関わりについて検討した。

B. 対象

任意のタイミングで末梢血単核球を採取し、班会議の定義に基づき、Refractory 4 例、Dependent 9 例、Responder 8 例、Control 8 例に分類し、CD8 β ^{low}T 細胞と P-gp 陽性細胞の発現を、フローサイトメトリーで検討した。また Prospective study として、治療開始前に P-gp, CD8 β ^{low}double positive 細胞発現群 (n=3) と非発現群 (n=5) に分類 (cut off 値 0. 15%) し、Seo index でその後の経過を検討した。

C. 研究結果

CD8 β ^{low}T 細胞における P-gp 陽性細胞の発現は、反

IBD の臨床指標の評価と確立

分担研究者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

共同研究者

藤井久男 ¹⁾	田中信治 ²⁾	平井郁仁 ³⁾
鈴木康夫 ⁴⁾	押谷伸英 ⁵⁾	井上詠 ⁶⁾
青柳邦彦 ⁷⁾	小林清典 ⁸⁾	

所属

奈良医科大学中央検査科¹⁾
広島大学光学医療診療部²⁾
福岡大学筑紫病院³⁾
東邦大学佐倉病院内科⁴⁾
大阪市立大学消化器内科⁵⁾
慶應大学消化器内科⁶⁾
福岡大学消化器内科⁷⁾
北里大学東病院消化器内科⁸⁾

送付された内視鏡写真を、術者の判定結果を参考にせず、独自（盲目的）に Baron 内視鏡指標と Rachmilewitz 内視鏡指標に当てはめ、両者を比較した。

C. 研究結果

1、検討に用いる臨床指標と内視鏡指標
各活動性指数と内視鏡指数は治療前に比し経時的に下降した。各活動性指標間には高い正の相関があり、特に治療後にその傾向が強かった。内視鏡指数間にも高い相関があった。臨床指数と内視鏡指数の間には治療前、2、4 週間目まで相関が弱い傾向にあり、8 週後に相関は高くなった。

2、盲目的な内視鏡判定における inter-observer error

①Baron 指標の 2 者判定における不一致度

内視鏡検査件数は 142 であり、不一致であったのは 58 例 (41%) であった。2 点以上の不一致は 3 例 (5%) であった。

②Rachmilewitz 指標の 2 者判定における不一致度

内視鏡検査件数は 142 であり、不一致であったのは 63 例 (44%) であった。2 点以上の不一致は 21 例 (33%) であった。

D. 考察

UC の活動性指標は、よく病勢を表し、どの指標でも採択可能と思われた。本邦では個々の研究や治験で様々な指標が選択され、互いの比較を行うには混乱がある。本班研究による指針が必要と思われる。UC では、内視鏡指標は、治療と共に改善しており、病勢把握に有用であった。また、内視鏡指標は臨床指標より遅れて改善することが確認された。臨床指標と内視鏡指標は高い相関にあるが、一定以上の高度病変を内視鏡上細分類できないことが問題として残る。

各施設と別の読影者の判定にはかなりの乖離（約 40%）がある。その理由は、内視鏡所見には曖昧な点が多く、各分類の境が曖昧である。すなわち、画質、撮影場所の選択、粘液の除去、出血量などにより、各所見の解釈が異なると考えられた。所見の半定量化、より細かい分類が必要と考えられた。以上から、適切な一部位の複数回観察、適切なアトラス

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）における臨床指標と内視鏡指標は数多く存在し、研究者が恣意に用いるため各研究成績の比較も容易でない。多数の研究結果を集積する meta-analysis もできない状況にある。数多い臨床指標を適切に評価し、優劣を比較することは容易でない。本研究ではこれらの臨床指標と内視鏡指標を比べ適切な指標を選びその標準化を目的とする。すなわち、①多数の指標を用いて、各指標間の比較を行い、緩解の定義、有効性の評価などに及ぼす各指標の相違を比較する。また、②内視鏡指標については、各判定者間の相違（Inter-observer error）を測定する。以上の 2 点を検討する。

B. 研究方法

1、検討に用いる臨床指標と内視鏡指標

これまでの検討で、多数の論文で選択されたものを主に選んだ Rachmilewitz 指標、DAI (Disease activity index, Mayo index) 指標、Seo's 活動性指標、と Lichtiger 指標の 4 種類を選び、内視鏡指標は、Baron's Index と Rachmilewitz' Index の 2 種類を選んだ。各指標を用いて、治療前、治療開始後 2WK、治療開始後 4WK、治療開始後 8WK の 4 指数をもとめる。対象は、研究協力者 8 施設から選択した 74 例である。治療内容は問わないが、治療が奏したものとした。

2、Inter-observer error の測定

作成、文字データの同時提出を参考にすることが必須であると思われる

E. 結論

CD の活動性指標は CDAI を代表として使用できる。UC では、何れかの臨床指標で代表させることは可能であり、最近使用頻度が多い DAI を標準的な指標と

しても大きな矛盾はない。しかし、他の指標を同時に見ることも必要であろう。UC の内視鏡指標は、いまだ十分な客観性を得ていないが、現時点では Baron の内視鏡分類を標準として用いることは可能である。ただし、文字データを添付することや良好な写真判定が必須である。

IBDにおける赤沈とCRPの置換法の確立

分担研究者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

共同研究者

平井郁仁¹⁾ 渡辺 守²⁾ 木内喜孝³⁾
押谷伸英⁴⁾ 三浦総一郎⁵⁾ 千葉 勉⁶⁾
棟方昭博⁷⁾ 藤山佳秀⁸⁾ 日比紀文⁹⁾
平田一郎¹⁰⁾

所属

福岡大学筑紫病院¹⁾ 東京医科歯科大²⁾
東北大³⁾ 大阪市大⁴⁾ 防衛医大⁵⁾ 京大⁶⁾
弘前大学⁷⁾ 滋賀医大⁸⁾ 慶應義塾大⁹⁾
藤田保健衛生大¹⁰⁾

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) において、臨床重症度分類の項目に赤沈が含まれるので、CRP に置き換え可能か否かを検討することを目的とした。その理由として、多くの施設において赤沈値をルーチンに検査していない、炎症の指標としてはより鋭敏な CRP の方が適している、赤沈と CRP の両方は測定できない、赤沈は必ずしも炎症だけを反映していない、などが挙げられる。一方、クローン病 (CD) においては、IOIBD スコアによる緩解、活動期の判定に赤沈、CRP の両方が必要である。簡便な IOIBD スコアの代わりに複雑な CDAI を採用することは、かなり難しいと思われる。以上が問題点である。IBD 臨床調査個人票から赤沈を外すことが可能であれば記入が確実になると思われる。

B. 研究方法

以下に述べる 2 つの方法で検討を行った。1、CRP と赤沈の相関からみた ESR の置き換え、2、CRP と赤沈の関係、多施設から UC 患者のデータを集め解析する。

C. 研究結果

1、福岡大学筑紫病院消化器科の患者を対象とした分析

IBD 患者を対象に、ESR (mm/hr) と CRP (mg/dl) 値が同時に測定された 4704 回の検査を対象として相関を計算した。その結果、

$Y(\text{mg/dl}) = 0.0627 \times X(\text{mm/hr}) - 0.0652, p < 0.0001 (R^2 = 0.2164)$
という高い相関が得られた。

さらに、院内患者全員から得た 8829 回の同時測定成績を検討した。その結果、

$Y(\text{mg/dl}) = 0.067 \times X(\text{mm/hr}) - 0.073, p < 0.0001 (R^2 = 0.228)$

という高い相関が得られた。以上から、両者はよい相関にあるといえる。2 個の推計式から計算される ESR = 30 mm/hr に対応する CRP 値は 1.8 ~ 1.9 であり、やや低い値である。しかし、推計値も有意であるため、CRP = 2.0 で区切ることになると思われる。

2、多施設 (10 施設) の UC 患者を対象とした分析
各施設 (10 施設) の重症度別患者のデータを集計して、中等症 219 例、重症 66 例を選んで解析した。

- 1、中等症 219 例における CRP (mg) 値と ESR (mm/hr)
CRP: 2.3 ± 4.3 ESR: 26.8 ± 22.1
- 2、重症 66 例における CRP 値 (mg) と ESR (mm/hr)
CRP: 4.8 ± 5.6 ESR: 46.2 ± 29.9
- 3、中等症と重症 282 例における CRP 値 (mg) と ESR (mm/hr) の相関
 $CRP = 0.108 \times ESR - 0.473$ $R^2 = 0.335$ $p < 0.0001$,
ESR = 30 $\therefore CRP = 0.108 \times 30 - 0.473 = 2.767$
- 4、重症 66 例における CRP 値 (mg) と ESR (mm/hr) の相関
 $CRP = 0.103 \times ESR + 0.088$ $R^2 = 0.298$ $p < 0.0001$,
ESR = 30 $\therefore CRP = 0.103 \times 30 + 0.088 = 3.178$

D. 考察

1、中等症 219 例での検討では、赤沈値 30 以上を呈した患者数と CRP 値 2.0 あるいは 2.7 を呈した患者数を算定し、比較した。

ESR (1hr 値 mm) 30 < の例数

83 / 219 (37.9%) ----①

CRP (mg) 2.0 < の例数

64 / 219 (29.2%) ----②

CRP (mg) 2.7 < の例数

49 / 219 (22.4%) ----③

となり、頻度比較を ① と ③ で行うと有意に ③ が小さかった ($p < 0.05$)。

2、重症 66 例において、赤沈値 30 以上を呈した患者数と CRP 値 2.0 あるいは 3.2 を呈した患者数を算定し、比較した。

ESR (1hr 値 mm) 30 < の例数

47 / 66 (71.2%) ----①

CRP (mg) 2.0<の例数
35 / 66 (53.0%) ----②

CRP (mg) 3.2<の例数
29 / 66 (43.9%) ----③

となり、頻度比較を①と③で行うと有意に③が小さかった ($p < 0.031$)。

以上から、CRP 値 3.2 ないし 2.7 を採用するより CRP 値 2.0 を採用した方が有意に多くの患者に重症との判定が可能と考えられた。

成績で述べたように、CRP 値と ESR 値は相関があり、基本的には置換が可能である。重症例を適切に判定できるように CRP 値を設定する必要がある。CRP 値を低く設定すれば重症例が増える結果となるが、CRP 2.0 は ESR 30 より重症例を拾い上げることは無い

ので、更に低い値でもよいかもしれない。分かりやすい値である必要から、2.0 は適切な値と思われる。

E. 結論

赤沈値と CRP 値両者に相関はあり、その相関係数 R^2 は 0.22-0.33 程度であるが、有意である。中等症 UC 例と重症 UC 例から求めた ESR=30 における CRP は 2.77~3.18 である。中等症 UC 例と重症 UC 例に占める赤沈値高値例 (30mm/hr<) の比率は、それぞれ 37.9% と 71.2% である。同様に、CRP=2.0 以上の高値例の比率は、それぞれ 29.2% と 53.0% であり、赤沈値 30mm に相当する CRP 値は 2.0 である。以上から、ESR=30 を CRP=2.0 で置き換え可能と思われる。

重症難治性潰瘍性大腸炎に対するシクロスポリン持続静注療法の Top-down Therapy の有用性の検討

研究協力者 高添正和 社会保険中央総合病院炎症性腸疾患 センター長

研究要旨：重症難治性潰瘍性大腸炎 (UC) に対するシクロスポリン (CsA) 持続静注療法の有効性が報告されているが、今回、臨床的活動指数 (UCAI)、内視鏡所見よりステロイド (PSL) 抵抗性と判断し当初から CsA を投与した Top-down Therapy の有用性について検討した。本療法は PSL 投与の反応を見てから CsA を併用投与した治療 (Step-up Therapy) 群と比べ、緩解導入率、緩解維持率が有意に高かった。また、サイトメガロウィルス (CMV) 感染の合併も有意に低く、患者の QOL 向上に寄与する有用な治療戦略と考えられた。

共同研究者

吉村直樹

所属

社会保険中央総合病院炎症性腸疾患センター

A. 研究目的

重症難治性 UC に対する CsA 持続静注療法の有効性が報告されているが、PSL 投与後の反応を見てから CsA を併用する従来の方法では、PSL 長期投与の影響もあり CsA による粘膜再生治癒の遷延化、CMV 感染の合併などから緩解導入できずに手術になる症例も少なくない。今回、従来の CsA 療法 (Step-up Therapy) と Top-down Therapy を用いた症例の緩解導入率、緩解維持率を比較検討し、Top-down Therapy の有用性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1997 年 1 月から 2006 年 3 月までに CsA 持続静注療法を導入した重症 UC100 例を a)UCAI、内視鏡所見より PSL 抵抗性と判定し PSL を投与せずに当初から CsA を投与した Top-down Therapy 群 (18 例)、b) PSL (40mg 以上) 投与 2 週以内に抵抗性と判定し CsA を併用した群 (31 例)、c) PSL (40mg 以上) を 2 週以上投与してから CsA を併用した群 (51 例) の 3 群に retrospective に分けて緩解導入率、緩解維持率を比較検討した。

C. 研究結果

100 例中 77 例 (77.0%) が緩解導入できた。各群の緩解導入率は a) 群 17 例 (94.4%)、b) 群 29 例

(93.5%)、c) 群 31 例 (60.8%) であった。緩解後、半年以上経過観察し得た (新たな免疫抑制剤の併用のない) 48 例の再燃率を検証すると a) 群は 12 例中 2 例 (16.7%) に再燃を認めただけであるが、b) 群は 18 例中 13 例 (72.2%)、c) 群は 18 例中 11 例 (61.1%) に再燃を認め、Top-down Therapy (T) 群と Step-up Therapy (S) 群との間で有意差を認めた ($p < 0.01$)。検索できた 75 例の CMV 感染合併の有無で検証すると a) 群は 14 例全例が陰性であったが、b) 群は 25 例中 8 例 (32.0%)、c) 群は 36 例中 19 例 (52.8%) が陽性であり、PSL 投与期間と相関を認めた。

D. 考察

T 群は他の 2 群 (S 群) に比べ、緩解導入率、緩解維持率が有意に高かった。緩解例 77 例の CsA 導入前と緩解後の内視鏡スコアの低下を比較すると T 群 17 例は $11.4 \pm 1.1 \rightarrow 4.0 \pm 1.8$ であるが、S 群 60 例では $11.6 \pm 1.1 \rightarrow 5.9 \pm 1.2$ であった ($p < 0.05$)。また、S 群では臨床的緩解後も内視鏡所見上は白苔の残存を認めることが多いが、これは長期ステロイド投与により粘膜の線維化が進行し CsA による粘膜治癒が遷延しているためであり、T 群に比べて再燃率が高い一因になっていると考えられる。

E. 結論

臨床的、内視鏡的に PSL 抵抗性と判断した重症 UC 症例では当初から CsA を導入する Top-down Therapy が患者の QOL 向上に寄与する有用な治療戦略と考えられた。

クローン病の薬物療法に関する研究：治療指針改訂案(2007)

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：本邦クローン病の短期罹患例（以下早期例）に対する抗 TNF- α 抗体 (infliximab: 以下 IFX) の治療効果を明らかにすることを目的とし、全国調査を行った。初回診断から 12 ヶ月以内に IFX を投与した症例を早期例と定義し、本研究班参加施設にアンケート調査を行った。臨床像、投与方法、および 36 週後までの臨床的活動性 (CDAI 値) を調査し、平成 14 年度の全国アンケート調査症例（長期例）97 例と比較した。20 施設より 55 例が集積され、そのうち 47 例で治療経過が検討できた。早期例では長期例よりも狭窄、内瘻、および腹部手術歴の頻度が低く、投与前の CDAI 値が有意に低かった (234 ± 76 vs. 263 ± 84 , $p=0.04$)。一方、早期例では栄養療法の併用が少なく、免疫抑制剤の併用が多かった。IFX の短期 (2 週後) 治療効果は改善率 (CDAI 値の減少 70 以上) (77% vs. 47% , $p=0.002$)、緩解率 (CDAI 値 150 未満) (79% vs. 37% , $p<0.0001$)、有効率 (改善ないし緩解) (92% vs. 61% , $p=0.0002$) のいずれも早期例で高かった。ロジスティック解析では、有効率に独立して影響を与えた要因として狭窄 (オッズ比の信頼区間 1.0-5.9) と投与時年齢 (0.89-1.0) が抽出された。

共同研究者

松本主之

所属

九州大学病態機能内科学

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において、本邦活動期クローン病に対する infliximab (以下 IFX) の短期臨床効果 (短期有効率 60.8%) が欧米のそれとほぼ同様であること¹⁾、および本剤の反復投与の有効性について報告してきた²⁾。一方、最近欧米では IFX の早期投与 (いわゆる top-down 療法) の可能性が注目されている³⁾。この点に関しては、本研究班の研究結果においても IFX が若年者でより有効であることが示されている。そこで、本年は IFX の早期投与の意義を検討するため、全国多施設から初回診断後早期の IFX 投与例を集積し、臨床像と治療効果を検討した。

B. 研究方法

本年度第一回総会において早期例の定義について検討し、初回診断から 12 ヶ月以内の IFX 投与例のデータを集積することとした。そこで、この定義に合致する症例の有無を本研究班参加全施設に確認した。該当症例ありとの返答を得た施設に対して患者調査表を平成 18 年 10 月に配布し同年 12 月までに回収した。

調査項目は、患者の背景因子 (年齢、性別、罹病期間、病型、腸管および腸管外合併症、IFX 投与前後の併用治療、IFX 投与スケジュール) と投与前および投与後 2、4、6、8 以後 4 週おきに 36 週までの臨床的活動性 (IOIBD、CDAI 値、CRP、血沈一時間値)、副作用の有無とした。今回の患者調査票も患者個人の特定が出来ないように管理した。従って、倫理面の問題はないと判断した。

治療効果判定は CDAI 値に基づき、初回投与 2 週後の CDAI 値の低下が 70 以上のものを改善、2 週後の CDAI 値が 150 未満を緩解とし、改善ないし緩解を有効、それ以外を無効とした。以上の早期例の背景因子と IFX の治療効果を平成 14 年のアンケート調査で集積された 97 例 (長期例: 以下 L-IFX 群) と比較した。さらに IFX の短期治療効果に与える要因をロジスティック解析で分析した。

C. 研究結果

1) 早期投与例の実態

全国 20 施設から 55 例の早期例のデータが集積された。このうち 8 例では臨床的活動性の記載が不十分であったため検討から除外し、残りの 47 例を E-IFX 群として解析した。E-IFX 群は女性 19 例、男性 28 例、IFX 投与時の平均年齢は 27 歳で、平均 4.3 ヶ月の病悩期間を有していた。表 1、2 に示すように、E-IFX 群は L-IFX 群よりも女性が多く、投与時年齢が有意に低かった。また、E-IFX 群では L-IFX 群よりも狭窄、内瘻、および腸切除術の既往が少なく栄養療

法の併用例も少なかったが、免疫抑制剤投与例が有意に多かった。また、投与前の CDAI 値は E-IFX 群で有意に低かった。

図 1 に両群の 2 週間の CDAI 値の推移を、図 2 に CDAI 値から判定した IFX の効果を比較した。CDAI 値は E-IFX 群で 234±76 から 111±55 へ、L-IFX 群で 263±84 から 184±78 へと有意に低下した (図 1)。一方、治療効果は両群間で有意に異なっていた。すなわち、改善率 (76.6% vs. 47.4%)、緩解率 (78.7% vs. 37.1%)、有効率 (91.5% vs. 60.8%) はいずれも E-IFX 群で有意に高かった。表 1、2 に示したように、E-IFX 群と L-IFX 群では臨床的背景が異なっていたのでロジスティック解析を行ったところ、腸管狭窄の有無と IFX 投与時の年齢が IFX の有効率に独立して影響する要因で、若年者と非狭窄例で良好な治療効果が得られる結果となった (表 3)。

E-IFX 群のうち 23 例は緩解導入投与のみで、他の 24 例は計画的維持投与で治療を受けていた。図 3 に E-IFX 群の 24 週後までの CDAI 値を示す。長期観察例が少なく、統計学的解析はできなかったが、IFX 緩解導入のみでも計画的維持投与と同様に緩解を維持できた症例が存在した。

表 1. 早期投与例と通常投与例の比較 (1)

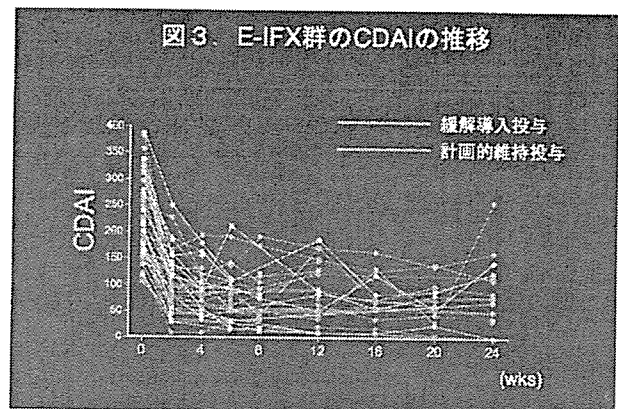
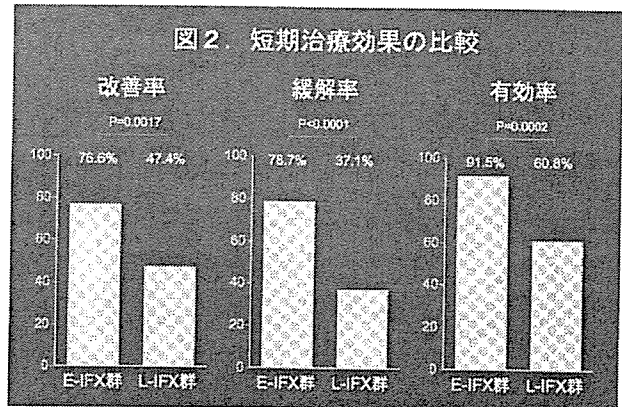
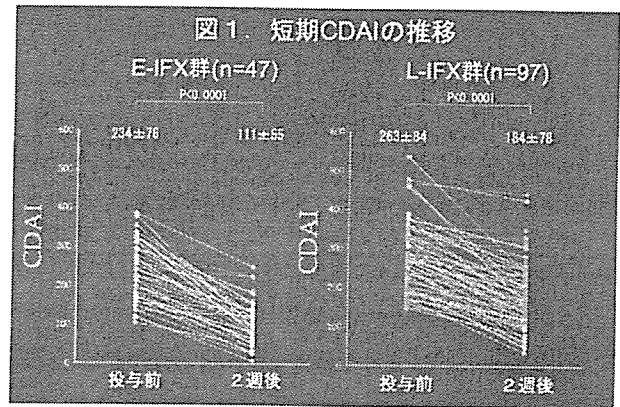
	E-IFX群 (n=47)	L-IFX群 (n=97)	p値
性別 (F/M)	19/28	21/76	0.018
投与時年齢 (歳)	27 ± 11	34 ± 7	<0.0001
病悩期間 (ヶ月)	4.3 ± 3.6	114 ± 67	<0.0001
病型			0.06
小腸型	3 (6.4%)	8 (9.3%)	
小腸・大腸型	28 (59.6%)	73 (75.3%)	
大腸型	16 (34.0%)	16 (16.5%)	
合併症			
狭窄	5 (10.6%)	48 (49.5%)	<0.0001
外瘻	18 (38.3%)	53 (54.6%)	0.09
内瘻	1 (2.1%)	25 (25.8%)	<0.0001
腸手術歴			<0.0001
なし	47 (91.5%)	55 (56.7%)	
あり	4 (8.5%)	42 (43.3%)	

表 2. 早期投与例と通常投与例の比較 (2)

	E-IFX群 (n=47)	L-IFX群 (n=97)	p値
併用栄養療法			<0.0001
あり	26	85	
なし	21	12	
併用ステロイド			0.85
あり	10	22	
なし	37	75	
併用免疫抑制剤			0.0003
あり	21	16	
なし	26	81	
投与前直前 CDAI	234 ± 76	263 ± 84	0.044

表 3. 有効率に影響を与える要因 (ロジスティック解析)

要因	有効例 (n=102)	非有効例 (n=42)	P値
狭窄	27%	60%	0.042
投与時年齢	30 ± 9	37 ± 9	0.050
12ヶ月以内投与	42%	10%	0.19
腸手術歴	30%	67%	0.24
女性	33%	14%	0.35
大腸病変	45%	59%	0.35
内瘻	16%	24%	0.56
外瘻	45%	59%	0.64
CDAI値	251±85	260±76	0.72
栄養療法	74%	86%	0.83
免疫抑制剤	27%	21%	0.90
ステロイド剤	24%	19%	0.90



D. 考察

近年、クローン病に対する IFX の緩解導入効果、および緩解維持効果が証明されている。本邦でも本研究班のアンケート調査¹⁾や単一施設の多数例の解析⁴⁾で欧米とほぼ同様の治療効果が報告されている。さらに、IFX 以外にも生物学的治療薬の開発と臨床治療が進んでおり、クローン病の治療方針が今後変化する可能性がある。なかでも、IFX は全世界における使用例の増加に伴い、長期投与の安全性⁵⁾や小児クローン病に対する有効性・安全性が証明されている抗 TNF- α 抗体である⁶⁾。

以上のことを背景に、IFX をクローン病治療の第一選択とする top-down 治療の可能性が模索されている³⁾。そこで、診断後早期のクローン病に対する IFX の短期効果を検討したところ、平成 14 年に行った第一回アンケート調査のクローン病症例よりも有意に良好な治療効果が得られ、有効性に影響した要因として投与時年齢と狭窄の有無が抽出された。欧米の遡及的検討では投与時年齢が IFX の治療効果に影響を与える要因であること⁷⁾、小児クローン病に対する前向き試験において IFX の有効率が成人クローン病に対するそれよりも高いことなどが示されており、若年クローン病では高い治療効果が期待できると思われる。

以上のことから、本邦クローン病においても短期効果の点からは IFX の早期投与が妥当である可能性が示された。ただし、IFX による治療では免疫抑制剤の併用が必要となること、本邦のクローン病治療指針は欧米とは異なり栄養療法が第一選択となっていることなど、IFX の top-down 療法に関しては本邦独自の検討を要する点が少なくない。以上のことをふまえて、クローン病治療指針(案)に IFX の効果予測因子を言及し改訂を加えた。

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. Lowenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D. Biological therapy in the management of recent-onset Crohn's disease. Why, when, and how? *Drugs* 66;1431-9, 2006.
4. Tanaka T, Takahama K, Kimura T, et al. Effect of concurrent elemental diet on infliximab treatment for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 21;1143-9, 2006.
5. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease. TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4;621-30, 2006.
6. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. A randomized, multicenter, open-label study to evaluate the safety and efficacy of infliximab in pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol* 41;539, 2005.
7. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 97;2357-63, 2003

クローン病治療指針案 (2007) (日比班)

1. 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く、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, エレメンタル®) が望ましい。消化態栄養剤 (エンテールド®, 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) 成分栄養剤では、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、10IBD 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 (エンシュア・リキッド®, ラコール®等) 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 週間て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をも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生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®) あるいは 6MP 1日 50-100mg を併用するのをも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、肺炎、肝機能障害などが起こりうる。頻回血液検査を行い、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。なお、本剤の効果は非狭容例と若年例でより期待できる。

(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) 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。

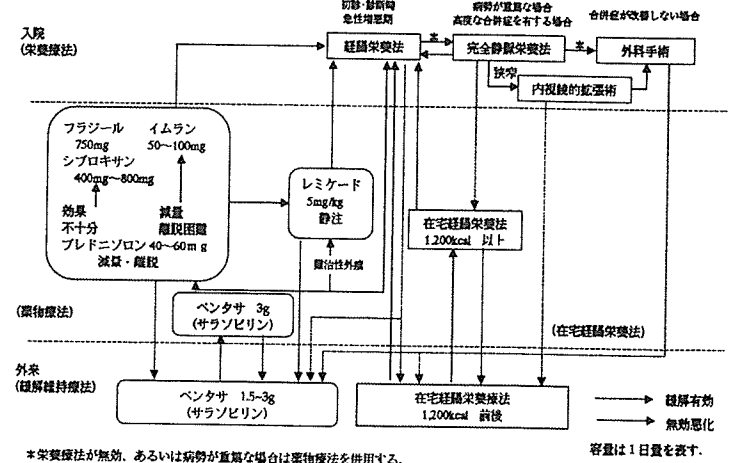
4) 内視鏡的拡張術

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、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。

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 クローン病治療指針改訂 (案)



クローン病腸管狭窄の進展予防におけるトラニラストの有用性

研究協力者 押谷伸英 大阪市立大学医学部消化器器官制御内科学 助教授

研究要旨：クローン病治療の大きな問題として腸管狭窄があるが、狭窄に対する内科的薬物治療は全くおこなわれていない。今回線維化抑制効果を有するトラニラスト長期投与によるクローン病の腸管狭窄の進展にたいする予防効果に関して前向き研究をおこない、その有用性が認められた。

共同研究者
 末包剛久 鎌田紀子 十河光栄
 山上博一 渡辺憲治 荒川哲男
 所属
 大阪市立大学医学部消化器器官制御内科学

トラニラスト群で1例末梢血白血球数の減少により投薬中止となり脱落したが、それ以外に副作用はみられなかった。観察期間はトラニラスト群 559 (366, 738) : median (25th, 75th percentile) 日、対照群 782 (558, 1093) 日であった。この間トラニラスト群では11例中1例が、また対照群では12例中5例が狭窄による通過障害をきたし、全例に内視鏡的バルーン拡張術がおこなわれた。累積狭窄症状非出現率でみるとトラニラスト群で有意に狭窄症状の出現が低かった (p=0.0034)。治療前後の腸管狭窄径に関して有意差はみられなかったが、対照群では狭窄径が短縮傾向にあるのに対してトラニラスト群では狭窄径の短縮が少ない傾向にあった (図1, 2)。

A. 研究目的

クローン病における腸管狭窄症例において、狭窄の進展による腸閉塞症状の出現が抗線維化効果を有するトラニラストの長期投与により抑制できるかに関して検討した。

B. 研究方法

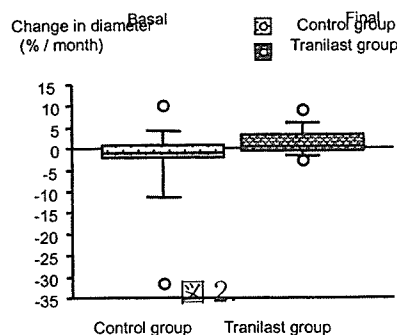
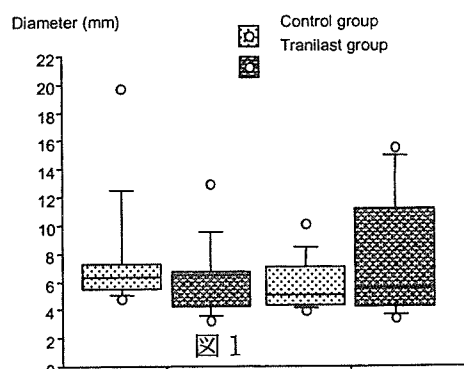
方法は、前向きランダム化研究とした。対象は非活動期クローン病で、レントゲン造影検査あるいは内視鏡下の造影にて腸管狭窄が認められるも狭窄症状のみられない症例とした。2001年から2005年にかけてエントリーした24例を2群に分け、トラニラスト投与群は1日600mgのトラニラストを毎食後3回に分けて投与し、対照群は投与無しとした。Primary endpoint は狭窄症状の出現により手術ないし内視鏡的バルーン拡張術を要する時点とし、secondary endpoint は狭窄径を電子ノギスにより精密測定し、治療前および狭窄症状出現時ないし最終検査時点により比較した。

(倫理面への配慮)

本試験に関しては本学倫理委員会の承認を得、またトラニラストもケロイドおよび肥厚性瘢痕の治療薬として保険適応されている。

C. 研究結果

トラニラスト群および非投与対照群の平均年齢、男女比、病期期間、罹患範囲、病型、および狭窄部位 (小腸/大腸) に関して有意差はみられなかった。



D. 考察

腸管狭窄はクローン病の腸管合併症として大きな問題であり、狭窄の進展により瘻孔形成をきたした

り、腸管の通過障害をきたして手術や内視鏡的狭窄拡張術がおこなわれる。外科的治療後一年ですでに70%の患者で内視鏡的な病変の再発が確認され、さらに4年以内に40%の症例で狭窄症状が出現すると報告がある(1)。クローン病における腸管狭窄は全層性の慢性炎症によりもたらされるが、その詳細な機序は不明であり、有効な線維化抑制薬に関する報告はない。TGF- β の抑制薬(2)、rapamycin(3)、アンジオテンシンII拮抗薬(4)などが線維化抑制薬として期待されている。トラニラストは抗アレルギー剤として肥満細胞からのヒスタミンやロイコトリエン放出を抑制するのみでなく、好中球からの metalloproteinase の産生を抑制し(5)、各種動物モデルにおいて線維化を抑制することが報告されている(6,7)。ヒト冠状動脈の再狭窄予防に関する検討では効果は分かれているが(8,9)、長期投与により炎症性の気管支狭窄に有効であるとの症例報告がみられる(10)。今回、症例数が少ないものの、前向きランダム化研究によりトラニラストがクローン病の狭窄進展を予防する可能性があることを初めて示した。本治療法はすでに抗アレルギー剤として確立した薬剤であり、今回1例で末梢白血球が軽度減少した以外に副作用も無く、安全に使用できる画期的な薬剤であると考えられる。

E. 結論

線維化抑制に関しては、クローン病のみでなく、肝硬変、慢性呼吸疾患、慢性膵炎などの多くの疾患において生命を脅かすのみでなくQOLの低下に大きく関与している。このような慢性の疾患における有効な抗線維化療法としてトラニラストが有用である。

F. 文献

- 1) Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-963.
- 2) Zhou A, Ueno H, Shimomura M, et al. Blokade of TGF- β action ameliorated renal dysfunction and histological progression in anti-GBM nephritis. *Kidney Int* 2003;64:92-101.
- 3) Poulalhon N, Farge D, Roos N, et al. Modulation of collagen and MMP-1 gene

expressioin in fibroblasts by the immunosuppressive drug rapamycin: A direct role as an anti-fibrotic agent? *J Biol Chem* 2006;16, [Epub ahead of print].

- 4) Kellner D, Chen J, Richardson I, et al. Angiotensin receptor blockade decreases fibrosis and fibroblast expression in a rat model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 2006;176:806-812.
- 5) Shimizu T, Kanaki K, Kyo Y, Asano K, Hisamitsu T, Suzaki H. Effect of tranilast on matrix metalloproteinase production from neutrophils in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:91-99.
- 6) Martin J, Kelly DJ, Mifsud SA, et al. Tranilast attenuated cardiac matrix deposition in experimental diabetes: role of transforming growth factor- β . *Cardiovasc Res* 2005;65:694-701.
- 7) Okada Y, Matsumura Y, Shimada K, et al. Anti-allergic agent tranilast decreases development of obliterative airway disease in rat model of heterotopic tracheal transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1392-1395.
- 8) Tamai H, Katoh K, Yamaguchi T, et al. The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: the Second Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT-2). *Am Heart J* 2002;143:506-513.
- 9) Holmed DR, Savage M, LaBlanche J-M, et al. Results of prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;160:1243-1250.
- 10) Yanagihara K, Matsuoka K, Hanaoka N, Toda K, Muro K. Inflammatory endobronchial stenosis. *Ann Thorac Surg* 2001;71:698-699.

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

小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成 18 年度）

研究協力者 友政 剛 群馬大学医学部小児科 講師

研究要旨：潰瘍性大腸炎の治療として薬物療法，外科手術が現在行われている。小児の潰瘍性大腸炎では成人と異なる特徴があり，その治療にさいしては，小児に対応した治療指針が必要である。平成 14 年度に日本小児栄養消化器肝臓学会および小児潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループによって作成された小児潰瘍性大腸炎治療指針案を報告した。その後の治療法の進歩も目覚ましく，同ワーキンググループでこの治療指針案を再検討し，一部内容について改変した小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成 18 年度）を作成した。

共同研究者

余田 篤 ¹⁾	小林昭夫 ²⁾	牛島高介 ³⁾
内田恵一 ⁴⁾	鍵本聖一 ⁵⁾	清水俊明 ⁶⁾
鈴木康夫 ⁷⁾	高添正和 ⁸⁾	田尻 仁 ⁹⁾
田原卓浩 ¹⁰⁾	根津理一郎 ¹¹⁾	

所属

大阪医科大学小児科¹⁾
東京家政学院大²⁾
久留米大医療センター小児科³⁾
三重大消化管小児外科学⁴⁾
埼玉県立小児医療センター総合診療科⁵⁾
順天堂大小児科思春期科⁶⁾
東邦大医療センター佐倉病院内科⁷⁾
社会保険中央総合病院 内科⁸⁾
大阪府立急性期総合医療センター小児科⁹⁾
たはらクリニック¹⁰⁾
大阪労災病院外科¹¹⁾

じた薬用量の変更，注腸などの局所療法の追加，手術適応をより明確にして，説明文も改訂する。

なお，この指針案は内科や外科の医師によっても参照されうるとの判断から，改訂にあたっては成人用指針に可及的に近い形とすることをこころがけた。

また，成人の治療と異なるべき点として特に留意された事項を以下に上げる。

(a) 小児では，急性期には積極的な治療が望ましく，中等症で炎症反応のある場合は重症例と同じ扱いとし，重症例のうち全身状態不良の場合は，劇症に準じた扱いとする。

(b) 小児では，成長障害の原因となるステロイドの使用を極力短期間にする。すなわち疾患そのものとステロイドの両者の原因で著明な低身長となり，生涯それに悩まされることが少なくない。このことから，再燃時の治療方針の決定には成長を考慮することが重要であり，手術適応も成長障害を含めた患児の QOL を考慮して決定する。

(c) 血球成分除去療法やシクロスポリン持続静注療法はすでに小児でも行われていて，フローチャートに取り入れ，説明文を付加した。

(d) 各薬剤の使用量は，患児の体重に応じて決定する。

C. 研究結果

1) 局所療法としてステロイドだけでなくメサラジンの注腸療法も追加した。

2) 経口メサラジンの最大量を増量した。

3) 手術適応の原則は成人と同様であるが，成長障害，小児特有の QOL の低下，骨端線閉鎖を考慮して，手術時期を含めた手術適応を決定する。

4) 小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成 18 年度）治療新改訂案の概要について図と図説明で示す。

A. 研究目的

小児潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループで作成した小児潰瘍性大腸炎治療指針案 (I) を平成 14 年度に難治性炎症性腸管障害に関する調査研究で報告した。この作成された治療指針案について同グループで，討議，再検討して，小児潰瘍性大腸炎治療指針案の改訂をする。

B. 研究方法

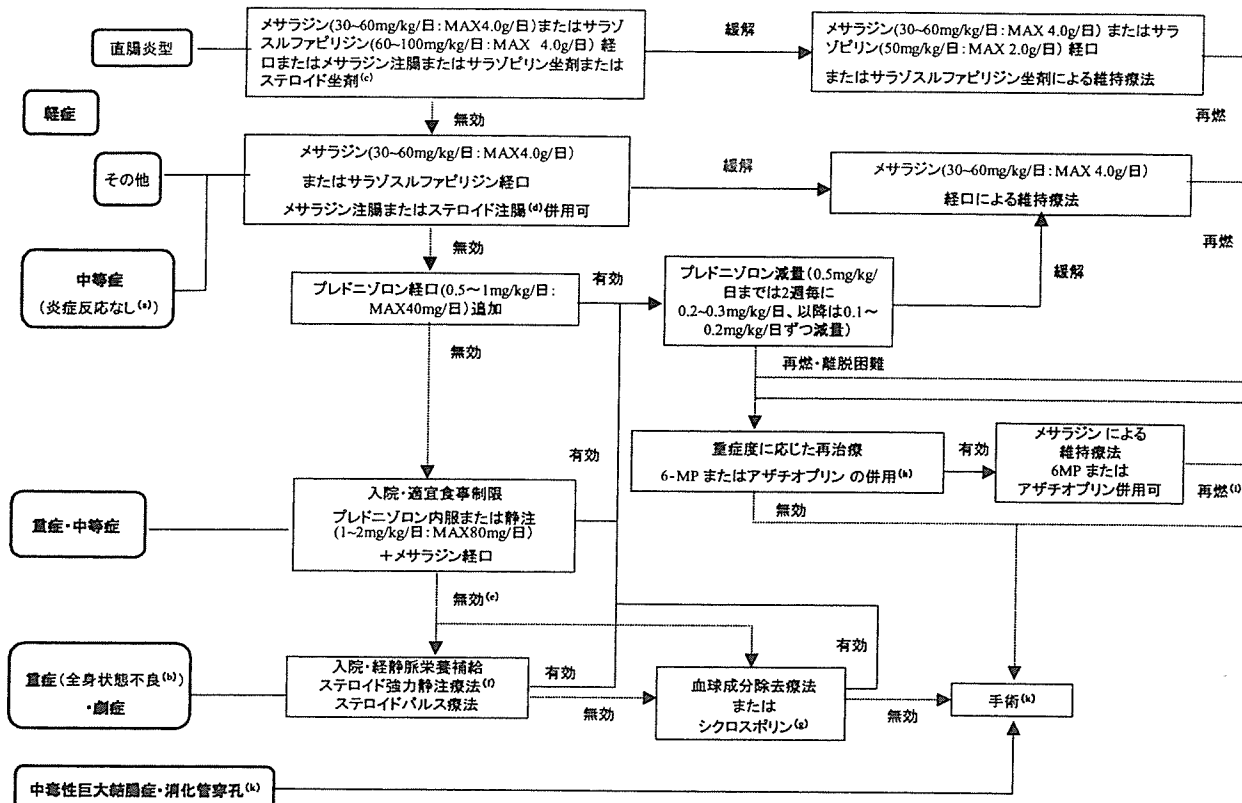
(1) 平成 14 年度の小児潰瘍性大腸炎治療指針案 (I) に沿って治療された症例と，成人と共通した潰瘍性大腸炎の一般的な治療法の進歩を考慮して，小児潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループで治療指針案の改訂案を作成する。

(2) 平成 14 年度の治療指針案の小児での体重に応

活動期の治療

小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案
(平成18年度)

緩解期の治療



無効 (——▶)とは2週間以内に改善がみられない場合、または2月以内に緩解^(j)に入らない場合、有効(——▶)とはそれ以外とする。

説明文

- (a) 炎症反応なしとは、CRP<1.0mg/dlかつ赤沈30mm/時とする。
- (b) 全身状態不良とは、明らかな脱水・低蛋白血症・低栄養、または経口摂取が不能または、その意欲の著明な低下がみられるものなどを意味する。
- (c) 5-ASA注腸(20mg/kg/日:MAX 1.0g/日)、ベタメタゾン坐剤(体重10? 20kg: 0.5mg, 20? 40kg: 1mg, 40kg以上: 1? 2mg)が市販されている。
- (d) 5-ASA注腸(20mg/kg/日:MAX 1.0g/日)、ベタメタゾンやプレドニゾンの注腸剤が市販されている。
- (e) プレドニゾンの無効例に対して、さらにステロイドの強力静注療法やパルス療法を行うべきか、あるいは白血球除去療法やシクロスポリン持続静注療法を行うべきかは、一律には決めたいが、ステロイドの副作用の著明な例では、後者の選択が望ましい。
- (f) 強力静注療法とは、経口摂取を禁じ、輸液とともに十分な栄養補給を行い、プレドニゾン(1.5mg/kg/日? 2.0mg/kg/日)および広域スペクトルの抗生物質の投与を行うことである。パルス療法とは、メチルプレドニゾン(30mg/kg/日:MAX 1.0g/日)を1日1回1? 2時間かけて点滴静注することを3日連続で行い、続く4日間を休業する1週間を1コースとし、それを3? 6コース行うものである。
- (g) 白血球除去療法には顆粒球吸着療法と白血球除去療法があり、どちらも体外循環による治療である。手技的にはほぼ同じであり、効果の優劣は不明である。顆粒球吸着療法は主に顆粒球・単球を吸着し、白血球除去療法は、顆粒球・単球・リンパ球・血小板を除去する。体外循環量は顆粒球吸着療法のほうが少ない。白血球除去療法は比較的長期にわたるため、その間に有効性が認められた場合はステロイドの減量を開始してもよい。シクロスポリンは2mg/kg/日の24時間持続静注で開始し、血中濃度を頻りに測定しながら2~3日で血中濃度400 ng/ml程度に増量する。1日投与量は4mg/kg程度になることが多い。シクロスポリンの経静脈投与は経験のある施設で行うことが望ましく、頻回の血中濃度のモニタリングが必要である。白血球除去療法、シクロスポリンともに効果の発現は7? 10日以内であることが多く、無効であれば他者にきりかえるか手術を考える。両者の効果における優劣は不明であるが、症状が強い症例では、シクロスポリンの効果のほうがより確実であるとの意見がある。なお潰瘍性大腸炎に対してはシクロスポリンの保険適用はない。
- (h) 再燃前が軽症であった例には6-MPやアザチオプリンを併用しない。中等症以上の場合でも、初回の再燃ではこれらの免疫抑制薬を併用しなくとも良いが、小児では再発を繰り返す例が多いと思われることから、2~3回の再燃例では併用が望ましい。なお、6-MPやアザチオプリン効果のみみられるまでに3ヶ月(1~4ヶ月)程度かかることがあるため、ステロイドの再増量と同時に投与を開始するのがよい。小児における適切な投与量は不明であるが、6-MPでは0.8~1.5 mg/kg/日、アザチオプリンでは1.5~2.5 mg/kg/日を、白血球数に注意しながら投与する。白血球数を5,000/ μ l程度に保てる量とする。それ以下が持続する場合は減量する。
- (i) 6-MPやアザチオプリンの投与期間は明らかになっていない。長期投与の副作用が不明なので、3-5年継続した後に中止を試みるべきという意見もある。
- (j) 緩解とは、発熱・腹痛・血便がみられず、排便回数・便の形状が発病前に戻り、赤沈・CRPが正常な状態とする。内視鏡検査も行えばさらに確実となる。
- (k) 手術適応の原則は成人と同様で、全身状態の急性増悪や穿孔・大出血・中毒性巨大結腸症などの急性合併症である。ステロイド合併症、長期低栄養、成長障害、さらに、小児特有の様々なQOLが悪化している例も、手術適応である。成長障害例の手術時期は、前思春期または骨端線閉鎖前に行なうべきである。

D. 考察

この指針案は成人用のものを基礎にしているため、使用にあたっては、成人用の診療ガイドラインを参照することが望ましい。また、小児とは、成長過程にあるという観点から、18歳未満の患児を対象とする。

この指針案の内容は全ての患者に対してあてはまるものではなく、個々の症例において適宜変更されるべきものである。ことに重症例、難治例、慢性持続例または再燃例では小児潰瘍性大腸炎に対する経験を有する者へ相談することが望ましい。

なお、診断基準および重症度の判断については、成人のもの（「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究⁽²⁾」）による13年度改訂案がほぼ問題なく使用できる。

E. 結語

本論文では、小児潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループによって改訂された小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成18年度）を紹介した。本指針案は、小児の潰瘍性大腸炎に対する一般的な治療を示すものであり、実際の診療にあたっては、症例ごとに患児の病態を十分に把握したうえで、最適な治療法を選択する必要がある。

なお、本症の治療法の進歩は著しく、成人の「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⁽³⁾」に準じて、この指針案の内容は今後も積極的に改訂されていくことが前提となっている。また、同時に本症に罹患した小児のQOLについても今後検討する予定である。

F. 文献

1. 友政 剛：小児潰瘍大腸炎治療指針案（難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班平成14年度研究報告書），pp19～22. 2003
小児潰瘍性大腸炎治療指針案
2. 棟方昭博：潰瘍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平成9年度研究報告書）. pp96～99. 1998
3. 上野文昭：難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ 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（難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班平成18年度研究報告書），発刊予定. 2007

G. 知的所有権の取得状況はとくにありませんので入れておりません。

炎症性腸疾患女性患者の 5-ASA 製剤の妊娠中服用が新生児に及ぼす影響

研究協力者 高添正和 社会保険中央総合病院炎症性腸疾患 センター長

研究要旨：抗炎症剤 sulfasalazine (SASP) 及び mesalazine (5-ASA) の妊娠中の服用が新生児に及ぼす影響を統計的に解析した。その結果妊娠中にこれらの薬剤の服用を行わなかった妊婦より出生した新生児は妊娠期間が有意に短く、生下時体重も有意に軽いが判明した。また SASP を服用した妊婦より出生した児では血漿中のビリルビンが有意に低かった。これらの結果より、SASP、5-ASA の服用は低出生体重児や早産児の危険を避け、SASP については懸念されている核黄疸の危険性も少ないことがわかった。

共同研究者

長尾芳朗¹⁾ 酒匂美奈子²⁾

所属

社会保険中央総合病院小児科¹⁾

同 炎症性腸疾患センター²⁾

A. 研究目的

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) に対し mesalazine (5-ASA) 及び sulfasalazine

(SASP) など 5-ASA 製剤が投与されているが、IBD の好発年齢が女性の結婚、出産年齢と重なるため、妊娠中の 5-ASA 製剤の服用が問題となる。また IBD に罹患している妊婦の出産は早産児及び低出生体重児を生じやすいとされている。SASP 及び 5-ASA の妊娠中の服用は胎児の催奇形性について問題はないとされるが、SASP はサルファ剤に属するため、母体より胎児に移行した SASP が新生児の核黄疸を引き起こす可能性が指摘されている。今回、IBD に罹患している妊婦について、妊娠中に服用した 5-ASA 製剤の新生児への影響を明らかにすることである。

B. 研究方法

当院では最近 8 年間に 41 例の炎症性腸疾患の妊婦の出産があり、全てが単胎妊娠で出生児の男女比は 1.05 (21:20) であった。その内訳は潰瘍性大腸炎 26 例と Crohn 病 15 例である。これら出産に際して妊娠中の服薬状況と、新生児の在胎期間、生下時体重、日齢 5 における総ビリルビン血漿濃度 (TB5) との相関を統計学的に解析した。対照として同時期に同院で単胎妊娠で出生した児 123 例を男女比が同一になるように無作為に抽出した。

C. 研究結果

(1) 在胎期間は無投薬の妊婦より出生した児で 270.7 ± 8.2 days と対照の 278.0 ± 8.5 days と比較して有意に短く ($p < 0.005$)、SASP を服用した妊婦よりの出生児、5-ASA を服用した妊婦よりの出生児及び対照との間に有意差はなかった。(2) 同様に生下時体重は無投薬の妊婦よりの出生児で 2718 ± 340 g と対照の 3094 ± 399 g に比較して有意に軽く ($p < 0.0005$)、SASP を服用した妊婦よりの出生児、5-ASA を服用した妊婦よりの出生児及び対照との間に有意差はなかった。(3) 予想外の結果として、TB5 は SASP を服用した妊婦よりの出生児で 6.3 ± 5.7 mg/dl と対照の 11.5 ± 3.0 mg/dl、無投薬の妊婦よりの出生児の 11.7 ± 2.9 mg/dl、5-ASA を服用した妊婦よりの出生児の 10.1 ± 3.3 mg/dl に比較して有意に低かった (それぞれ $p < 0.0005$ 、 $p < 0.005$ 、 $p < 0.005$)。(4) TB5 と在胎期間の間には負の相関がみられた。

D. 考察

炎症性腸疾患の妊婦に対する抗炎症剤の使用は妊娠期間を延長する作用があり、結果的に早産を予防する可能性が示唆された。SASP を服用した妊婦よりの出生児で TB5 が有意に低かった理由は不明だが、対照との有意差はないものの SASP を服用した妊婦の妊娠期間が最も長く、TB5 在胎期間の間には負の相関がみられることから、在胎期間が長いことが一つの原因と考えられる。いずれにしても SASP が核黄疸を引き起こす可能性は否定的であった。

E. 結論

炎症性腸疾患の妊婦に対する 5-ASA 製剤の使用は新生児にとって有害ではなく、むしろ良好な効果