

Figure 5. Glutamine depletion decreases the autophagy response to heat stress by the activation of p38 MAP kinase. (A) Decreased autophagy response to heat stress in glutamine-depleted cells. IEC-18 cells were incubated with 0.7 mmol/L glutamine (3 left lanes) or without glutamine (3 right lanes) for 24 hours followed by heat shock at 42°C for 30 minutes. Cells were collected before, immediately after, and 90 minutes after heat shock, and analyzed by Western blotting. Images are representative of 3 separate experiments. Densitometric values were obtained using ImageJ software and normalized to β -actin, set to 1 for unstimulated conditions in 0.7 mmol/L glutamine. Data are shown as means \pm SE. * P < .05 and ** P < .01 compared with unstimulated conditions and 0.7 mmol/L glutamine by ANOVA using a Bonferroni correction. (B) Inhibition of p38 MAP kinase restores the normal autophagy response to heat stress in glutamine-depleted cells. IEC-18 cells were incubated in glutamine-depleted media without SB203580 (3 left lanes) or with 5 μ mol/L SB203580 (3 right lanes) for 24 hours followed by heat shock at 42°C for 30 minutes. Cells were collected before, immediately after, and 90 minutes after heat shock, and analyzed by Western blotting. Images are representative of 3 separate experiments. The ratio of LC3-II to β -actin density was calculated using ImageJ software, and set to 1 for unstimulated conditions without glutamine and SB203580. Data are shown as means \pm SE. * P < .05 compared with unstimulated conditions, 0 mmol/L glutamine, and no SB203580 by ANOVA using a Bonferroni correction.

determine the involvement of mTOR and p38 MAP kinase, glutamine-depleted cells were treated with rapamycin or SB203580 (100 nmol/L or 5 μ mol/L, respectively) for 24 hours. Both rapamycin and SB203580 inhibited the forma-

tion of cleaved caspase-3 and PARP under glutamine-depleted, heat-stressed conditions (Figure 6, 2 right lanes). Thus, these inhibitors restore the autophagy response even under glutamine-depleted conditions, supporting the notion of a balance between the autophagy and apoptotic responses in IEC-18 cells that is dependent on glutamine and regulation of mTOR and p38.

Discussion

The gut mucosa continually faces physiologic stresses, including large changes in luminal pH and osmolarity, luminal bacteria, and physiologic state of immune and inflammatory activation.²² Several factors are important in maintaining gut homeostasis. Glutamine, for example, may regulate proliferation of intestinal epithelial cells by modulating responsiveness to growth factors.^{23,24} Small intestinal mucosa becomes atrophic when the gut is deprived of glutamine, as occurs during total parenteral nutrition.²⁵ Glutamine depletion can increase permeability of the gut, which promotes translocation of luminal bacteria and toxins.²⁶ Glutamine has been shown to protect intestinal epithelial cells during physiologic stress because it is required for stress-induced Hsp expression.^{27,28} It also has been shown to attenuate cytokine expression as well as nuclear factor κ B activation,²⁹⁻³¹ enhance glutathione synthesis,³² and prevent apoptosis.³³⁻³⁵

Autophagy generally is considered a survival process during periods of metabolic stress.^{36,37} However, more re-

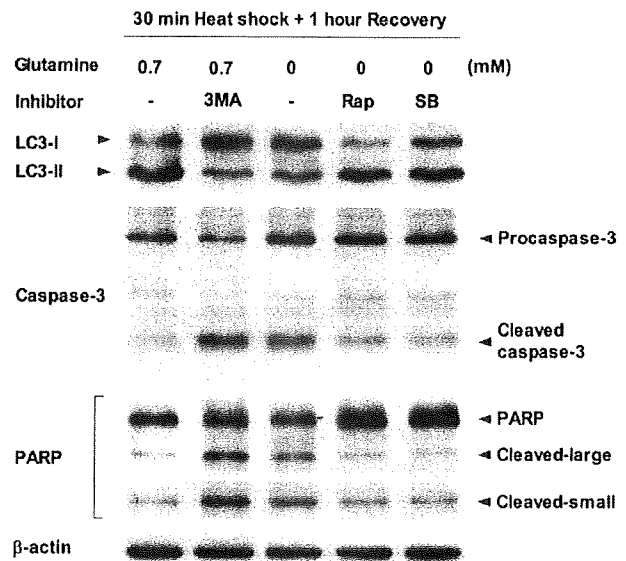


Figure 6. Enhanced autophagy decreases apoptosis in IEC-18 cells. IEC-18 cells were incubated in 0.7 mmol/L glutamine-supplemented media without or with 3-methyladenine (3MA; 10 mmol/L) for 24 hours (2 left lanes), or incubated in glutamine-depleted media without or with rapamycin (Rap; 100 nmol/L) and SB203580 (SB; 5 μ mol/L) for 24 hours (3 right lanes). The cells were heat shocked at 42°C for 30 minutes, followed by a 1-hour recovery, and analyzed by Western blotting. Images are representative of 3 separate experiments. β -actin was used as a loading control.

cently, its role as a survival pathway under other forms of stress, including oxidative and toxic (anticancer drug), has become increasingly recognized.^{21,38} Autophagy also plays a role in clearing intracellular microbes and bacterial toxins.^{39,40} Polymorphisms of 2 related autophagy genes, ATG16L1 and IRGM, were shown to be associated with an increased risk for inflammatory bowel diseases.⁴¹⁻⁴³ When ATG16L1 and IRGM expression were silenced by siRNA, cellular ability to form autophagosomes was compromised, as was autophagic clearance of *Salmonella typhimurium* and *Mycobacteria*, respectively.^{42,44} In this study, we show that glutamine is essential for autophagy in intestinal epithelial cells. Glutamine depletion, on the other hand, compromises this process, both under basal and stressed conditions, and, in the latter case, cell fate defaults to apoptosis.

Several cell signaling pathways are involved in the regulation of autophagy, which are cell type-specific and signal-dependent.⁴⁵ mTOR is involved in the negative control of autophagy and has been proposed as a nutrient sensor, although the way by which amino acids, leucine in particular, modulate mTOR activity is not fully understood.²⁰ In rat hepatocytes, glutamine is able to activate p70 S6K, a downstream target of mTOR, alone or in combination with leucine.⁴⁶ By contrast, glutamine reverses the activation of p70 S6K induced by leucine in IEC-18 cells.⁴⁷ Antagonistic effects of leucine and glutamine on the mTOR pathway also have been reported in myogenic C₂C₁₂ cells.⁴⁸ Likewise, glutamine's effects on p38 MAP kinase vary depending on the cell type. Glutamine induces p38 MAP kinase activation in rat hepatocytes,⁴⁹ but in IEC-18 and Caco-2_{BBE} cells, it inhibits p38 MAP kinase activity. The role of the p38 MAP kinase as a negative regulator of autophagy also has been described in hepatocytes after stimulation by insulin, ethanol, and amino acids such as glutamine and glycine,⁴⁹ and induction of autophagy by inhibition of the p38 MAP kinase pathway recently was reported in colorectal cancer cells.⁵⁰

We believe our study has several important clinical implications. Under conditions of critical illness, postsurgical stress, chronic inflammation, or starvation, glutamine is depleted rapidly from the body.^{4,5} Organs such as the gastrointestinal tract, which are highly dependent on glutamine as a fuel source, are particularly susceptible to injury under these conditions. If sustained, glutamine depletion could impair the gut's ability to mount an autophagic response. That would have at least 2 potential complications. First, the inability to mount an autophagic response could increase mucosal injury to stress (heat [fever], oxidant [ischemia-reperfusion], and so forth), resulting in increased cellular apoptosis, enhanced mucosal permeability, and dysfunction of transport mechanisms. This could explain the observed transmigration of luminal organisms and microbial-derived products such as lipopolysaccharide and peptidoglycan. Second, impairment of autophagy could impair normal clearance of intracellular organisms or enterotoxins, particularly opportunistic infectious pathogens.^{40,42,44} We

speculate that this may contribute to the poor outcomes and increased susceptibility of malnourished populations during epidemics of infectious diarrheal diseases.

In summary, we report that glutamine is essential for maintaining autophagy and mounting an autophagic response under conditions of stress in intestinal epithelial cells. A model for glutamine regulation of autophagy is shown in supplementary Figure 3 (see supplementary material online at www.gastrojournal.org). Under conditions of glutamine depletion, IECs are unable to mount an autophagic response to stress, resulting in apoptosis. Glutamine contributes to cell survival during physiologic stress by induction of autophagy through its regulation of the mTOR and p38 MAP kinase pathways.

Supplementary Data

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Gastroenterology* at www.gastrojournal.org, and at doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.002.

References

- Stein WH, Moore S. The free amino acids of human blood plasma. *J Biol Chem* 1954;21:915-926.
- Windmueller HG, Spaeth AE. Respiratory fuels and nitrogen metabolism in vivo in small intestine of fed rats. Quantitative importance of glutamine, glutamate, and aspartate. *J Biol Chem* 1980;255:107-112.
- Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr* 2001;131:2515S-2522S.
- Askanazi J, Carpentier YA, Michelsen CB, et al. Muscle and plasma amino acids following injury. Influence of intercurrent infection. *Ann Surg* 1980;192:78-85.
- Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, et al. Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? *Lancet* 1990;336:523-525.
- Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2032-2037.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022-2029.
- Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, et al. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition* 2002;18:546-552.
- Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004;6:463-477.
- Ohsumi Y. Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:211-216.
- Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 2000;290:1717-1721.
- Kabaya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J* 2000;19:5720-5728.
- Tanida I, Minematsu-Ikeguchi N, Ueno T, et al. Lysosomal turnover, but not a cellular level, of endogenous LC3 is a marker for autophagy. *Autophagy* 2005;1:84-91.

14. Schworer CM, Shiffer KA, Mortimore GE. Quantitative relationship between autophagy and proteolysis during graded amino acid deprivation in perfused rat liver. *J Biol Chem* 1981;256:7652–7658.
15. Blommaert EFC, Luiken JJ, Blommaert PJ, et al. Phosphorylation of ribosomal protein S6 is inhibitory for autophagy in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1995;270:2320–2326.
16. Patti M-E, Brambilla E, Luzzi L, et al. Bidirectional modulation of insulin action by amino acids. *J Clin Invest* 1998;101:1519–1529.
17. Hara K, Yonezawa K, Weng QP, et al. Amino acid sufficiency and mTOR regulate p70 S6 kinase and eIF4E BP1 through a common effector mechanism. *J Biol Chem* 1998;273:14484–14494.
18. Mordier S, Deval C, Béchet D, et al. Leucine limitation induces autophagy and activation of lysosome-dependent proteolysis in C₂C₁₂ myotubes through a mammalian target of rapamycin-independent signaling pathway. *J Biol Chem* 2000;275:29900–29906.
19. Kanazawa T, Taneike I, Akaishi R, et al. Amino acids and insulin control autophagic proteolysis through different signaling pathways in relation to mTOR in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 2004;279:8452–8459.
20. Kadowaki M, Karim MR, Carpi A, et al. Nutrient control of macroautophagy in mammalian cells. *Mol Aspects Med* 2006;27:426–443.
21. Moore MN, Allen JL, Somerfield PJ. Autophagy: role in surviving environmental stress. *Mar Environ Res* 2006;62:S420–S425.
22. Sartor RB. Induction of mucosal immune responses by bacteria and bacterial components. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:555–561.
23. Ko TC, Beauchamp RD, Townsend CM Jr, et al. Glutamine is essential for epidermal growth factor-stimulated intestinal cell proliferation. *Surgery* 1993;114:147–153.
24. Scheppach W, Loges C, Bartram P, et al. Effect of free glutamine and alanyl-glutamine dipeptide on mucosal proliferation of the human ileum and colon. *Gastroenterology* 1994;107:429–434.
25. Buchman AL, Moukarzel AA, Bhuta S, et al. Parenteral nutrition is associated with intestinal morphologic and functional changes in humans. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:453–460.
26. Van der Hulst RR, van Kreel BK, von Meyenfeldt MF, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *Lancet* 1993;341:1363–1365.
27. Musch MW, Ciancio MJ, Sarge K, et al. Induction of heat shock protein 70 protects intestinal epithelial IEC-18 cells from oxidant and thermal injury. *Am J Physiol* 1996;270:C429–C436.
28. Wischmeyer PE, Musch MW, Madonna MB, et al. Glutamine protects intestinal epithelial cells: role of inducible HSP70. *Am J Physiol* 1997;272:G879–G884.
29. Wischmeyer PE, Riehm J, Singleton KD, et al. Glutamine attenuates tumor necrosis factor- α release and enhances heat shock protein 72 in human peripheral blood mononuclear cells. *Nutrition* 2003;19:1–6.
30. Coëffier M, Marion R, Ducrotté P, et al. Modulating effect of glutamine on IL-1 β -induced cytokine production by human gut. *Clin Nutr* 2003;22:407–413.
31. Singleton KD, Beckey VE, Wischmeyer PE. Glutamine prevents activation of NF- κ B and stress kinase pathways, attenuates inflammatory cytokine release, and prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS) following sepsis. *Shock* 2005;24:583–589.
32. Harward TR, Coe D, Souba WW, et al. Glutamine preserves gut glutathione levels during intestinal ischemia/reperfusion. *J Surg Res* 1994;56:351–355.
33. Evans ME, Jones DP, Ziegler TR. Glutamine inhibits cytokine-induced apoptosis in human colonic epithelial cells via the pyrimidine pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:G388–G396.
34. Paquette JC, Guérin PJ, Gauthier ER. Rapid induction of the intrinsic apoptotic pathway by L-glutamine starvation. *J Cell Physiol* 2005;202:912–921.
35. Fuchs BC, Bode BP. Stressing out over survival: glutamine as an apoptotic modulator. *J Surg Res* 2006;131:26–40.
36. Onodera J, Ohsumi Y. Autophagy is required for maintenance of amino acid levels and protein synthesis under nitrogen starvation. *J Biol Chem* 2005;280:31582–31586.
37. Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature* 2004;432:1032–1036.
38. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q, et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008;74:631–640.
39. Ogawa M, Yoshimori T, Suzuki T, et al. Escape of intracellular *Shigella* from autophagy. *Science* 2005;307:727–731.
40. Gutierrez MG, Saka HA, Chinen I, et al. Protective role of autophagy against *Vibrio cholerae* cytotoxin, a pore-forming toxin from *V. cholerae*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:1829–1834.
41. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007;39:207–211.
42. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007;39:596–604.
43. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet* 2007;39:830–832.
44. Singh SB, Davis AS, Taylor GA, et al. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science* 2006;313:1438–1441.
45. Codogno P, Meijer AJ. Autophagy and signaling: their role in cell survival and cell death. *Cell Death Differ* 2005;12(Suppl 2):1509–1518.
46. Krause U, Bertrand L, Maisin L, et al. Signalling pathways and combinatory effects of insulin and amino acids in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 2002;269:3742–3750.
47. Nakajo T, Yamatsuji T, Ban H, et al. Glutamine is a key regulator for amino acid-controlled cell growth through the mTOR signaling pathway in rat intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;326:174–180.
48. Deldicque L, Sanchez Canedo C, Horman S, et al. Antagonistic effects of leucine and glutamine on the mTOR pathway in myogenic C₂C₁₂ cells. *Amino Acids* 2008;35:147–155.
49. Häussinger D, Schliess F, Dombrowski F, et al. Involvement of p38MAPK in the regulation of proteolysis by liver cell hydration. *Gastroenterology* 1999;116:921–935.
50. Comes F, Matrone A, Lastella P, et al. A novel cell type-specific role of p38 α in the control of autophagy and cell death in colorectal cancer cells. *Cell Death Differ* 2007;14:693–702.

Received June 10, 2008. Accepted December 1, 2008.

Reprint requests

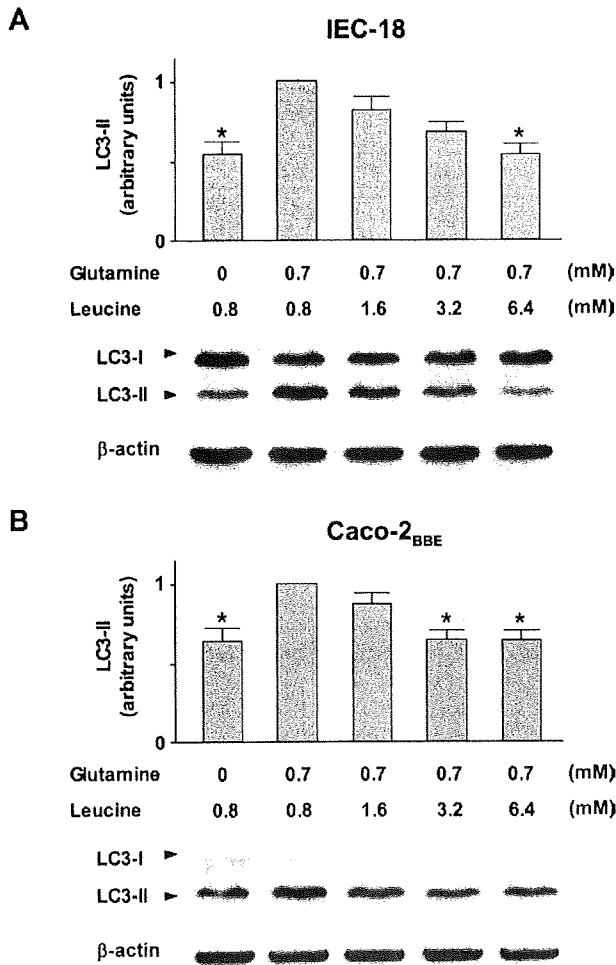
Address requests for reprints to: Eugene B. Chang, MD, Martin Boyer Laboratories, University of Chicago IBD Research Center, 5841 S. Maryland Avenue, MC6084, Chicago, Illinois 60637. e-mail: echang@medicine.bsd.uchicago.edu; fax: (773) 702-2281.

Conflict of interest

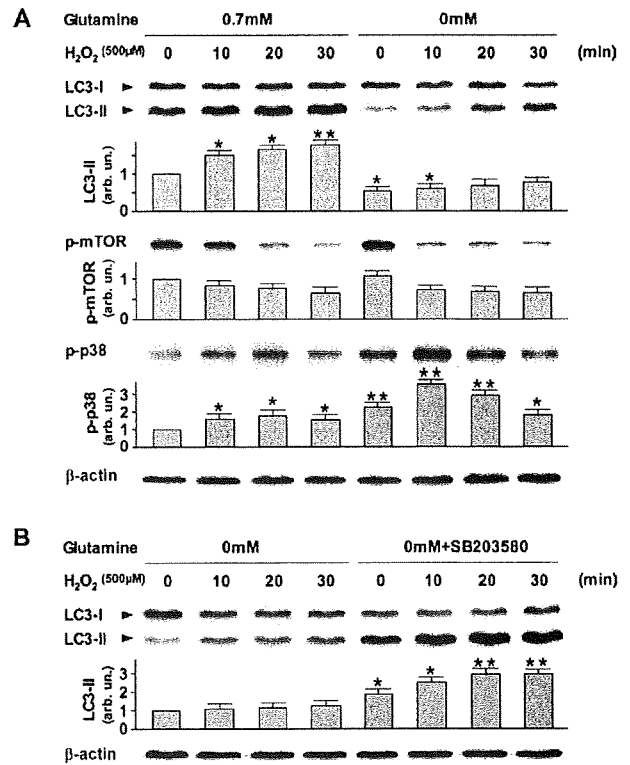
The authors disclose no conflicts.

Funding

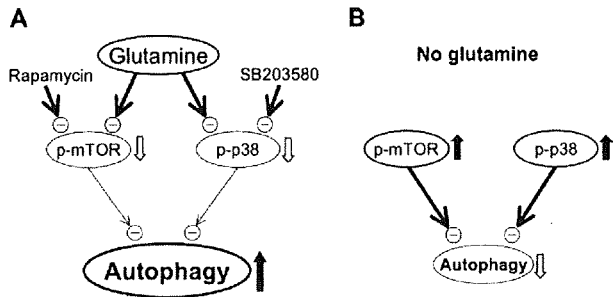
This work was supported by National Institutes of Health grants DK-47722, DK-38510 (to E.B.C.), and the Digestive Disease Research Core Center grant DK-42086, a grant from the Crohn's and Colitis Foundation of America, and the Gastrointestinal Research Foundation of Chicago.



Supplementary Figure 1. Leucine antagonizes glutamine's enhancement of autophagy in IEC-18 and Caco-2_{BBE} cells. (A) IEC-18 cells were incubated with 0 mmol/L glutamine or 0.7 mmol/L glutamine and designated concentrations of leucine for 24 hours, and analyzed by Western blotting. (B) Caco-2_{BBE} cells were incubated with 0 mmol/L glutamine or 0.7 mmol/L glutamine and designated concentrations of leucine for 24 hours, and analyzed by Western blotting. The ratio of LC3-II to β -actin density was calculated using ImageJ software, and set to 1 for 0.7 mmol/L glutamine and 0.8 mmol/L leucine. Images are representative of 3 separate experiments. Data are shown as means \pm SE. * P < .05 compared with 0.7 mmol/L glutamine and 0.8 mmol/L leucine by ANOVA using a Bonferroni correction.



Supplementary Figure 2. Glutamine depletion decreases the autophagy response to oxidative stress by the activation of p38 MAP kinase. (A) Decreased autophagy response to H₂O₂-induced oxidative stress in glutamine-deprived cells. IEC-18 cells were incubated with 0.7 mmol/L glutamine (4 left lanes) or without glutamine (4 right lanes) for 24 hours. Cells subsequently were treated with 500 μ mol/L H₂O₂, collected at designated times and analyzed by Western blotting. Images are representative of 3 separate experiments. Densitometric values were obtained using ImageJ software and normalized to β -actin, set to 1 for unstimulated conditions in 0.7 mmol/L glutamine. Data are shown as means \pm SE. * P < .05 and ** P < .01 compared with unstimulated conditions and 0.7 mmol/L glutamine by ANOVA using a Bonferroni correction. (B) Inhibition of p38 MAP kinase restores the normal autophagy response to H₂O₂-induced oxidative stress in glutamine-deprived cells. IEC-18 cells were incubated in glutamine-deprived media without SB203580 (4 left lanes) or with 5 μ mol/L SB203580 (4 right lanes) for 24 hours. Cells subsequently were treated with 500 μ mol/L H₂O₂, collected at designated times and analyzed by Western blotting. Images are representative of 3 separate experiments. The ratio of LC3-II to β -actin density was calculated using ImageJ software, and set to 1 for unstimulated conditions without glutamine and SB203580. Data are shown as means \pm SE. * P < .05 and ** P < .01 compared with unstimulated conditions, 0 mmol/L glutamine, and no SB203580 by ANOVA using a Bonferroni correction.



Supplementary Figure 3. Model of glutamine regulation of autophagy. (A) Glutamine inhibits the activity of mTOR and p38 MAP kinase, which are negative regulators of autophagy. Hence, the presence of glutamine inhibits 2 inhibitory pathways of autophagy, resulting in increased autophagy. Inhibition of mTOR and p38 MAP kinase (ie, rapamycin and SB203580) mimics glutamine's effect by suppressing these negative regulators of autophagy. (B) In the absence of glutamine, mTOR and p38 MAP kinase are activated, thereby suppressing autophagy.

VIII. 研究成果の刊行物

案

一目でわかるIBD

炎症性腸疾患を診療されている先生方へ

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(渡辺班)

目次

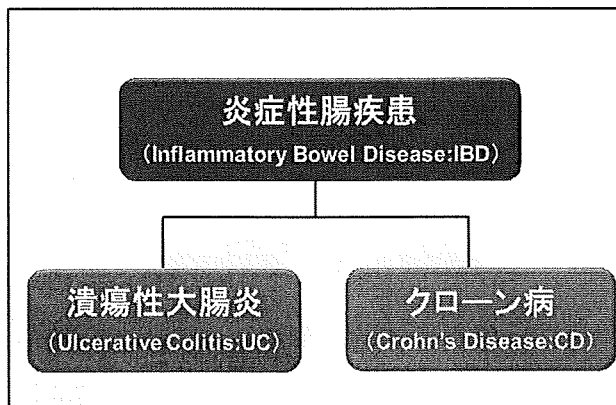
炎症性腸疾患	1
概念	1
疫学	1
潰瘍性大腸炎	2-13
定義	2
疫学	2
診断	3
診断の手順	3
診断基準	3
内視鏡・X線像・組織像	4
病態の分類	5
病期・重症度・病変の拡がり	5
臨床経過・活動期内視鏡所見・難治性潰瘍性大腸炎の定義	6
臨床像	7
症状・腸管外合併症	7
腸管合併症・腸管外合併症	8
内科的治療	9
治療原則・薬物療法	9
外科的治療	10
手術適応・術式の選択・回腸囊の種類	10
回腸囊炎の診断・治療	11
予後	12
手術率と生存率	12
大腸癌	13
クローン病	14-21
概念	14
疫学	14
臨床像	15
主要事項・症状	15
病型分類	15
臨床所見	15
消化管病変	15
消化管外病変	16
病理学的所見	16
診断	17
診断基準	17
内科的治療	18
治療原則	18
外科的治療	19
目的と手術適応・周術期管理・術式	19
狭窄形成術・シートン法	20
予後	21
生存率・手術率・手術理由・再手術率	21
関係者一覧	22
参考文献	22-23

炎症性腸疾患

概念

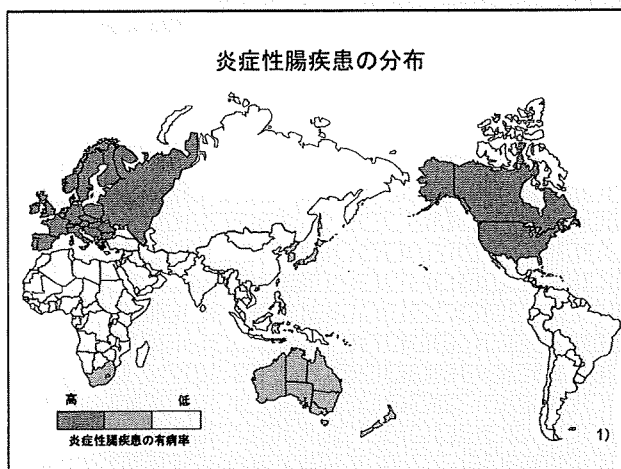
腸の炎症性疾患には特発性の潰瘍性大腸炎やクローン病のほか、細菌・寄生虫・ウイルス・真菌の感染による感染性腸炎、薬剤・化学物質などに起因する薬剤性腸炎、放射線による放射線照射性腸炎、虚血性腸炎、閉塞性腸炎などの多くの疾患があり、これらすべてを含むものが広義の炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease: IBD) である。

一方、狭義には特発性 (idiopathic) 炎症性腸疾患として、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: UC) とクローン病 (Crohn's Disease: CD) の両疾患を指す。今日、IBDの用語は狭義の意味に用いられる。



疫学

潰瘍性大腸炎とクローン病は欧米で多くみられる。本邦では1970年代までは稀な疾患とされていたが、1970年代以降急激に増加している。しかしながら、1991年の統計による罹患率は欧米に比べ低率である。特定疾患登録・受給患者数の増加からみると、現在の罹患率はこれより高いと推定される。



炎症性腸疾患罹患率の国際比較

国	地域	潰瘍性大腸炎		クローン病	
		年	罹患率	年	罹患率
デンマーク	全国	1981-92	13.2	1981-92	4.6
スウェーデン	Uppsala	1977-83	11.5	1965-83	6.1
英国	Cardiff	1978-87	6.3	1981-85	8.3
オランダ	Lelden	1979-83	6.8	—	—
米国	Minnesota	1984-93	8.3	1984-93	6.9
カナダ	Manitoba	1987-96	15.6	1987-96	15.6
韓国	Seoul	1995-97	1.2	—	—
日本	全国	1991	1.95	1991	0.51

本邦における年齢調整有病率の推移

年度	潰瘍性大腸炎	クローン病
2003年	54.1	16.3
2004年	54.1	18.2
2005年	63.6	21.2
2006年	66.5	23.0

※人口10万人あたり

・衛生行政報告例による特定疾患医療受給者証所持者数に対し、電子化された臨床個人調査票の提出率が85%を超える県 (UC: 26府県、CD: 27府県) について算出。

3)

潰瘍性大腸炎

定義

主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。WHOのCouncil for International Organization of Medical Science (CIOMS) 医科学国際組織委員会で定められた名称と概念は、つぎの通りである。(1973)

特発性大腸炎 idiopathic proctocolitis

(訳) 主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。

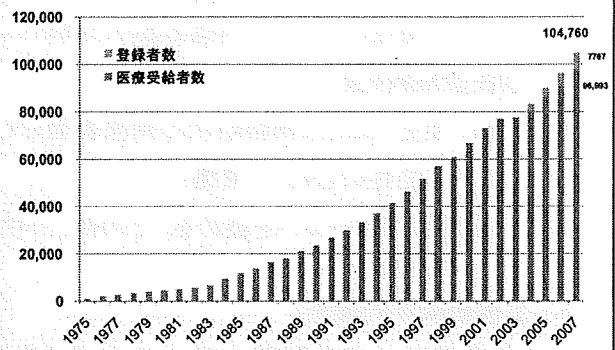
疫学

潰瘍性大腸炎は、特定疾患に指定されているため、医療受給者証および登録者証の交付件数から患者数をみると、2007年度末には医療受給者証交付件数は96,993名、登録者証交付件数は7,767名が登録されている。合算すると10万人を超える疾患となるとともに、毎年患者数は5千名程度増加している。

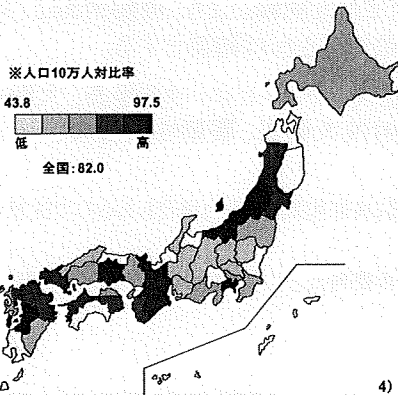
本邦の人口10万人に対する有病率は、1991年の全国疫学調査時は18.12であったが、2006年度の県別年齢調整有病率は40.7～85.2であり、地域によって差があるものの明らかな増加が認められる。

潰瘍性大腸炎の疫学的特徴として、性差はみられず、診断時年齢は男女ともに26～30歳にピークがみられる。

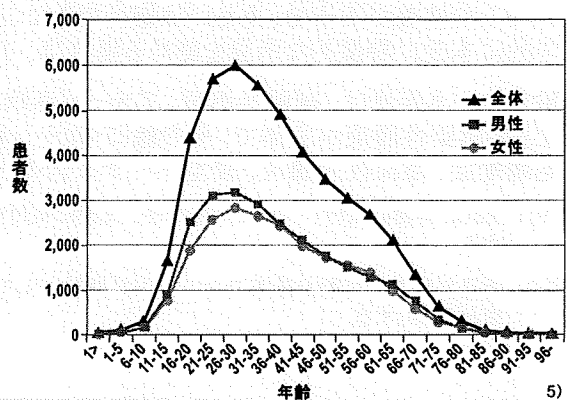
潰瘍性大腸炎患者数の推移 (2007年度末)



潰瘍性大腸炎 医療受給者率



潰瘍性大腸炎の初診時年齢分布(2000年度)



診断-潰瘍性大腸炎-

診断の手順

慢性の粘血・血便などがあり本症が疑われるときには、放射線照射歴、抗生剤服用歴、海外渡航歴などを聴取するとともに、細菌学的・寄生虫学的検査を行って感染性腸炎を除外する。次に直腸あるいはS状結腸内視鏡検査を行って本症に特徴的な腸病変を確認する。このさい、生検を併用する。

これだけの検査で多くは診断が可能であるが、必要に応じて注腸X線検査や全大腸内視鏡検査などを行って、腸病変の性状や程度、罹患範囲などを検査し、同時に他の疾患を除外する。

6)

診断基準

次のa)のほか、b)のうち1項目、およびc)を満たし、下記の疾患が除外できれば確診となる。

a) 臨床症状:持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。

b) ①内視鏡検査:

- i) 粘膜はびまん性おかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、
- ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。

②注腸X線検査:

- i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表面のびまん性変化、
- ii) 多発性のびらん、潰瘍、
- iii) 偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。

c) 生検組織学的検査:

活動期では粘膜全層にびまん性炎症細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。緩解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。

b) c) の検査が不十分、あるいは施行できなくとも、切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認める場合は、下記の疾患が除外できれば確診とする。

除外すべき疾患は、細菌性赤痢、アメーバ赤痢、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型バーチエットなどがある。

注1) まれに血便に気付いていない場合や、血便に気付いてすぐ来院する(病悩期間が短い)場合もあるので注意を要する。

注2) 所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られた時に本症と「確診」する。

6)

診断 - 潰瘍性大腸炎 -

内視鏡・X線像・組織像

炎症性腸疾患内視鏡アトラスを参照

炎症性腸疾患内視鏡アトラス作成プロジェクト:難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班)2008年2月発行

内視鏡

内視鏡

内視鏡

X線

X線

X線

組織

組織

病態の分類-潰瘍性大腸炎-

病期の分類

活動期	active stage
寛解期	remission stage

注6) 活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態。
 注7) 寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態。

6)

臨床的重症度

	重症 severe	中等症 moderate	軽症 mild
1) 排便回数	6回以上		4回以下
2) 顕血便	(+++)	重症と 軽症との 中間	(+)~(-)
3) 発熱	37.5℃以上		(-)
4) 頻脈	90/分以上		(-)
5) 貧血	Hb10g/dl以下		(-)
6) 赤沈	30mm/h以上		正常

注8) 軽症の3), 4), 5)の(-)とは37.5℃以上の発熱がない、90/分以上の頻脈がない、Hb10g/dl以下の貧血がない、ことを示す。

注9) 重症とは1) および2)の他に全身症状である3) または4)のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。軽症は6項目すべてを満たすものとする。

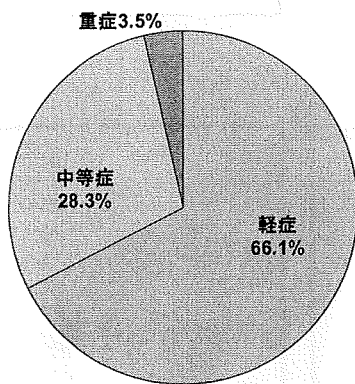
注10) 上記の重症と軽症との中間にあたるものを中等症とする。

注11) 重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを激症とし、発症の経過により、急性激症型と再燃激症型に分ける。激症の診断基準は以下の5項目を統べて満たすものとする。

- (1) 重症基準を満たしている。
- (2) 15回/日以上血性下痢が続いている。
- (3) 38℃以上の持続する高熱がある。
- (4) 10,000mm³の白血球増多がある。
- (5) 強い腹痛がある。

6)

潰瘍性大腸炎の重症度 (2005年度)



7)

病変の拡がりによる病型分類

全大腸炎型	Total colitis
左側大腸炎型	Left-sided colitis
直腸炎型	Proctitis
右側あるいは区域性大腸炎	Right-sided or segmental colitis

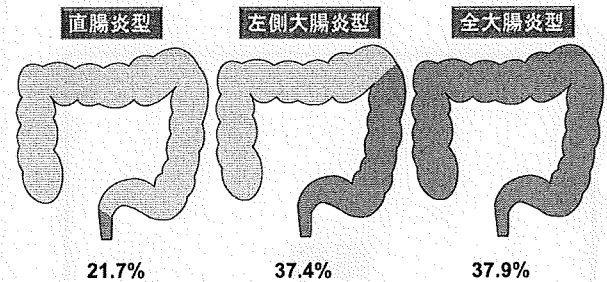
直腸炎は、診断基準を満たしているが、内視鏡検査により直腸S状部(Rs)の口側に正常粘膜を認めるもの。

左側大腸炎は、罹患範囲が脾彎曲を超えないもの*。

右側あるいは区域性大腸炎は、クローン病や大腸結核との鑑別が困難で、診断は経過観察や切除手術または剖検の結果を待たねばならないことがある。

*:8), 6)

潰瘍性大腸炎の罹患範囲 (2000年度)



※右側又は区域性大腸炎: 3.0%

5)

病態の分類 - 潰瘍性大腸炎 -

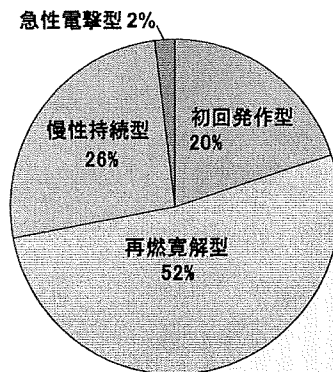
臨床経過による分類

再燃緩解型	relapse-remitting type
慢性持続型	chronic continuous type
急性激症型(急性電撃型)	acute fulminating type
初回発作型	one attack only

慢性持続型は初回発作より6カ月以上活動期にあるもの。
 急性激症型(急性電撃型)はきわめて激しい症状で発症し、中毒性巨大結腸症、穿孔、敗血症などの合併症を伴うことが多く、予後がきわめて不良なもの。
 初回発作型は発作が1回だけのもの。しかし将来再燃をきたし、再燃緩解型となる可能性が大きい。

6)

潰瘍性大腸炎の臨床経過(2000年度)



5)

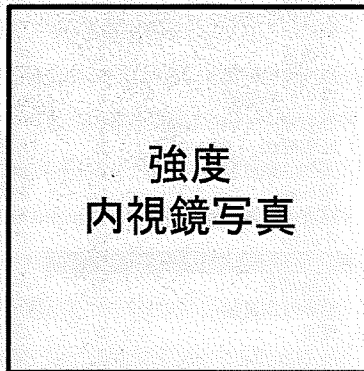
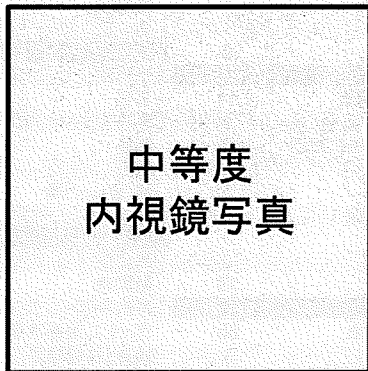
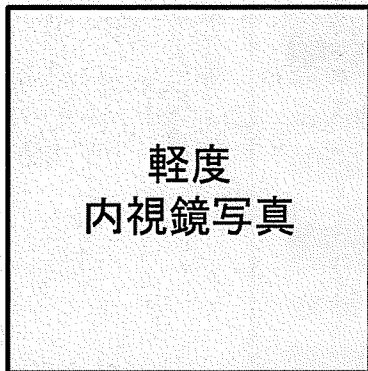
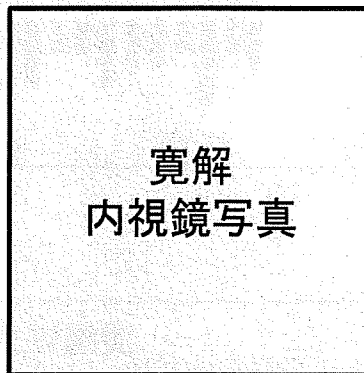
活動期内視鏡所見による分類

炎症性腸疾患内視鏡アトラスを参照
炎症性腸疾患内視鏡アトラス作成プロジェクト: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班) 2008年2月発行

炎症	内視鏡所見
軽度 Mild	血管透見像消失 粘膜細顆粒状 発赤、少横色点
中等度 moderate	粘膜粗ざら、びらん、小潰瘍 易出血性(接触出血) 粘血膿性分泌物付着 その他の活動性炎症所見
強度 severe	広汎な潰瘍 著明な自然出血

注12) 内視鏡的に観察した範囲で最も所見の強いところで診断する。内視鏡検査は前処置なしで短時間で施行し、必ずしも全大腸を観察する必要はない。

6)



難治性潰瘍性大腸炎の定義

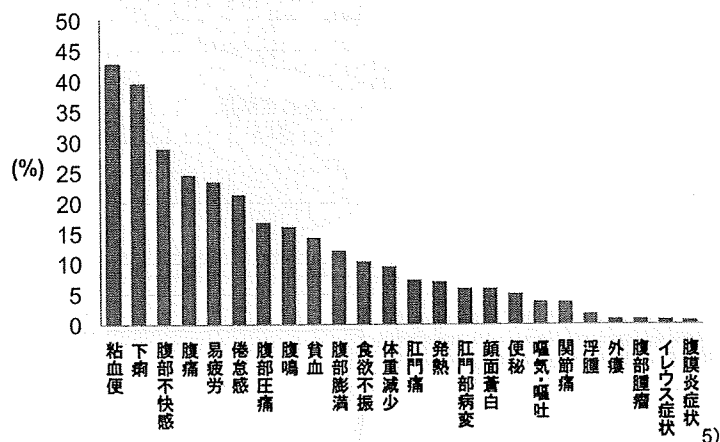
厳密なステロイド療法にありながら、次のいずれかの条件を満たすもの

- (1) プレドニゾン1-1.5mg/kg/日の1-2週間投与で効果がない(ステロイド抵抗例)
- (2) ステロイド漸減中の再燃(ステロイド依存例)

9)

臨床像 - 潰瘍性大腸炎 -

潰瘍性大腸炎の症状



潰瘍性大腸炎の腸管外合併症

成長障害(小児)	5(8%*)	血管系疾患	10(0.7%)	呼吸器疾患	24(1.7%)
肝胆道系疾患	66(4.6%)	血栓性静脈炎	5	喘息	8
細胆管炎	1	パージャール病	1	肺結核	8
脂肪肝	11	動脈血栓症	1	その他	8
肝硬変	2	その他	3	悪性疾患	11(0.8%)
胆汁性肝硬変	0	皮膚粘膜系合併症	80(5.6%)	子宮癌	0
硬化性胆管炎	4	虹彩炎・結膜炎	14	胃癌	2
胆管癌	1	角膜潰瘍	1	乳癌	1
肝線維症	0	口腔内アフタ・モリニア症	2	肺癌	0
慢性活動性肝炎	8	皮膚発疹	14	痔瘻	1
胆石症	10	結節性紅斑	5	悪性リンパ腫	2
脾炎・高アマラーゼ血症	14	壞疽性膿皮症	5	その他	5
その他	15	紫斑病	0	その他の疾患	83(5.8%)
泌尿・生殖系合併症	36(2.5%)	陰部潰瘍	0	高血圧	16
尿路結石	22	その他	39	糖尿病	8
閉塞性水腎症	1	血液疾患	64(4.4%)	アミロイドーシス	2
腎炎	5	鉄欠乏性貧血	55	胃・十二指腸潰瘍	15
ネフローゼ	1	溶血性貧血	1	精神・神経障害	14
その他	7	その他	8	SMON	1
筋骨系合併症	56(3.9%)	膠原病	8(0.6%)	内分泌疾患	8
強直性脊椎症	2	SLE	0	心疾患	8
仙骨腸骨炎	1	RA	2	パーチェット病	0
こん棒状指	1	大動脈炎症候群	3	その他	11
関節炎・関節症	23	慢性甲状腺炎	1		
その他	29	その他	2		

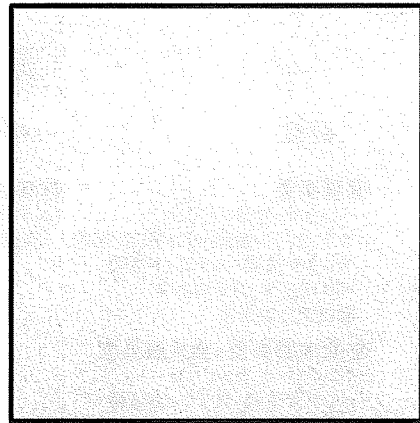
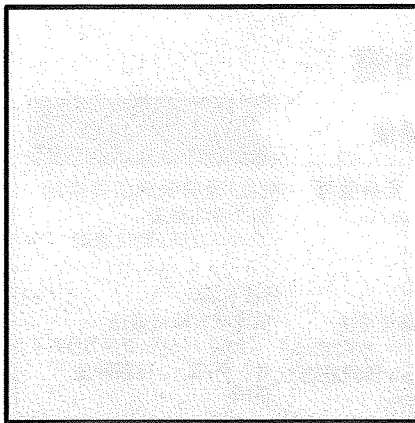
* 成長障害は小児例数に対する%。その他は総症例に対する%。
 ※ 潰瘍性大腸炎1433例に対して、腸管外合併症は300例(20.9%)に認められた

10)

腸管合併症

中毒性
巨大結腸症

大腸癌



腸管外合併症

壊死性膿皮症など

原発性硬化性
胆管炎など

内科的治療 - 潰瘍性大腸炎 -

治療

潰瘍性大腸炎治療指針改訂案¹⁾、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²⁾を参照

1) 松本 賢之: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(渡辺班)平成20年度研究報告書別冊
2) プロジェクト研究グループ: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比班)2006年1月発行

潰瘍性大腸炎は、再燃と寛解を繰り返し、長期に渡って治療を要する疾患である。現状本疾患を完治させる治療方法がないため、治療の目的は、活動期には炎症を速やかに抑え、早期に寛解導入を図るとともに、寛解期には再燃を防ぎ、より長く寛解を維持させることで患者のQOLを向上させることにある。

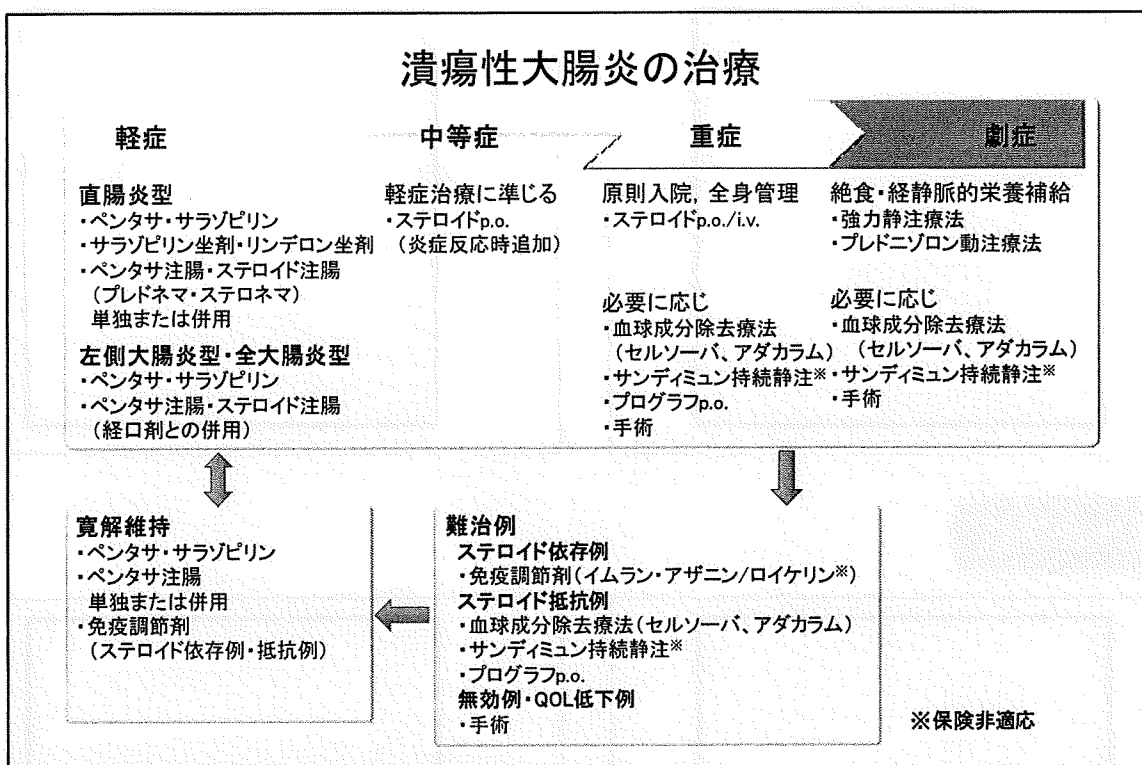
治療原則

- ・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。
- ・劇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。
- ・小児例では、成長障害などに配慮した治療が必要であり、薬用量等については、小児治療指針を参照されたい。また、手術法など外科治療の詳細については、外科治療指針を参照されたい。

11)

薬物療法

薬物療法は、主として重症度と罹患範囲に応じて薬剤を選択する。寛解導入後も、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功しないことや、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ことが望ましい。



基準薬ペンタサ錠投与のポイント

- *1. 寛解導入療法としてペンタサ®錠は国内外の報告より高用量の効果が高いことから、1日4.0g投与が望ましい。
- *2. 寛解維持療法としてコンプライアンスを改善するためにペンタサ®錠1日2.0gを1~2回に分けて投与してもよい。
- *3. 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。

11)

外科的治療 - 潰瘍性大腸炎 -

外科的治療

潰瘍性大腸炎外科治療指針改訂案¹⁾、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²⁾を参照

1) 松本豊之: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (渡辺班) 平成20年度研究報告書別冊
2) プロジェクト研究グループ: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (日比班) 2006年1月発行

内科的治療に反応せず改善がみられない場合や症状の増悪が見られる場合は、手術適応を検討する。近年は回腸囊肛門(管)吻合術が標準術式として施行され、肛門機能を温存できるようになり、術後のQOLも向上している。

潰瘍性大腸炎の手術適応

1. 手術適応

(1) 絶対的手術適応

- ① 大腸穿孔、大量出血、中毒性巨大結腸症
 - ② 重症型、劇症型で強力な内科治療(強力静注療法、血球成分除去療法、シクロスポリン持続静注療法など)が無効な例
 - ③ 大腸癌およびhigh grade dysplasia(UC-IV)
- 〈注1〉①、②は(準)緊急手術の適応である。

(2) 相対的手術適応

- ① 難治例: 内科的治療(ステロイド、免疫調節剤、血球成分除去療法など)で十分な効果がなく、日常生活が困難になるなどQOLが低下した例、内科的治療(ステロイド、免疫調節剤)で重症の副作用が発現、または発現する可能性のある例
- ② 腸管外合併症: 内科的治療に抵抗する壊疽性膿皮症、小児の成長障害など。
- ③ 大腸合併症: 狭窄、瘻孔、low-grade dysplasia(UC-III)のうち癌合併の可能性が高いと考えられる例など。

11)

潰瘍性大腸炎に対する術式の選択

2. 術式の選択

主な術式は下記の5種類で、現在の標準術式は(1)、(2)である。術式は患者の全身状態、年齢、腸管合併症、治療薬剤の副作用などを考慮して選択する。

(1) 大腸全摘、回腸囊肛門吻合術(IAA: ileoanal anastomosis)

直腸粘膜剥去を行い病変をすべて切除し、回腸で貯留嚢を作成して肛門(歯状線)と吻合する術式で、根治性が高い。通常は一時的回腸人工肛門を造設する。

(2) 大腸全摘、回腸囊肛門管吻合術(IACA: ileoanal canal anastomosis)

回腸嚢を肛門管と吻合して肛門管粘膜を温存する術式である。回腸囊肛門吻合術と比べて漏便が少ないが、肛門管粘膜の炎症再燃、癌化の可能性については今後の研究課題である。

11)

(3) 結腸全摘、回腸直腸吻合術(IRA: ileirectal anastomosis)

直腸の炎症が軽度の症例、高齢者に行うことがある。排便機能が良好であるが、残存直腸の再燃、癌化の可能性があるので術後管理に留意する。

(4) 大腸全摘、回腸人工肛門造設術

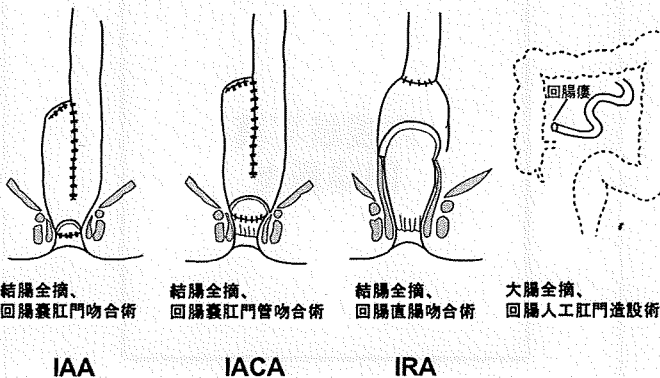
肛門温存が不可能な進行下部直腸癌例だけでなく、肛門機能不良例、高齢者などに行うことがある。

(5) 結腸亜全摘、回腸人工肛門造設術、S状結腸粘液瘻、またはHartmann手術

侵襲の少ないのが利点であり、全身状態不良例に対して肛門温存術を行う前の分割手術の一期目として行う。
〈注2〉分割手術としてHartmann手術を選択する場合は直腸閉鎖部の縫合不全による骨盤腹腔炎併発の危険性や、次回直腸切除の際の炎症性癒着により剥離が困難とならないようにするため、原則として腹腔内で直腸を閉鎖するほうがよい。

11)

潰瘍性大腸炎に対する主な術式



回腸嚢の種類

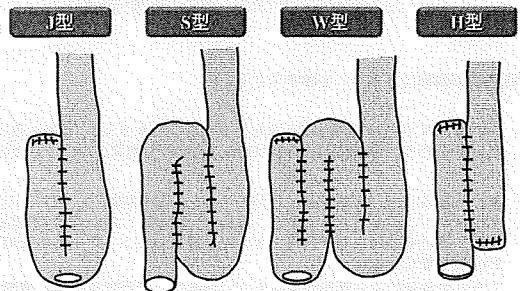


写真
大腸摘出標本など

写真
大腸摘出標本など

回腸囊炎の診断

回腸囊炎(Pouchitis)診断基準

I. 概念

回腸囊炎(Pouchitis)は、自然肛門を温存する大腸(亜)全摘術を受けた患者の回腸囊に発生する非特異性炎症である。原因は不明であるが、多くは潰瘍性大腸炎術後に発生し、家族性大腸腫瘍症術後の発生は少ないことより、潰瘍性大腸炎の発症機序との関連が推定されている。

II. 回腸囊炎の診断

1. 項目

a) 臨床症状

1) 排便回数の増加 2) 血便 3) 便意切迫または腹痛 4) 発熱(37.8度以上)

b) 内視鏡検査所見

軽 度: 浮腫、顆粒状粘膜、血管透見消失、軽度の発赤

中等度: アфта、びらん、小潰瘍*、易出血、膿性粘液

重 度: 広範な潰瘍、多発性潰瘍*、びまん性発赤、自然出血

*: staple line ulcer のみ の場合は、回腸囊炎の内視鏡所見とは区別して所見を記載する。

2. 診断基準

少なくとも1つの臨床症状を伴い中等度以上の内視鏡所見を認める場合、また、臨床症状に関わらず内視鏡的に重度の所見を認める場合は回腸囊炎と診断する。除外すべき疾患は、感染性腸炎(サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、腸結核などの細菌性腸炎、サイトメガロウイルス腸炎などのウイルス腸炎、寄生虫疾患)、縫合不全、骨盤内感染症、術後肛門機能不全、Crohn病などがある。

III. 解説

組織学的検査は回腸囊炎の診断には含まれない。欧米ではMayo Clinic からPouchitis Disease Activity Index (PDAI) が提唱されている。臨床症状、内視鏡所見、病理組織所見からなり点数形式となっている。その後、PDAI から病理組織所見を省いたModified PDAIが、Cleveland Clinicから提唱されている。

臨床症状を有し内視鏡的に軽度の所見を認める場合は疑診とし、治療の必要性を考慮する。

臨床経過により、一過性型(1, 2回しか起こらず薬剤によく反応する)、再燃寛解型(再燃と寛解を繰り返す)、慢性持続型(治療に抵抗し、3ヶ月以上持続する)に分類される。

12)

回腸囊炎の治療

回腸囊炎(Pouchitis)治療指針

回腸囊炎の診断はアトラスを参考にする。

1. メトロニダゾール(500mg/日)またはシプロフロキサシン(400mg/日)の2週間投与を行う。2剤併用あるいはほかの広域抗生物質を用いてもよい。

2. 重症例あるいは抗生物質無効に対しては、5-ASA注腸、ステロイド注腸、ベタメタゾン座薬などを加える。経口で5-ASA剤、プレドニンを試みてもよい。重症例では補液を行うとともに、症状のコントロールのために絶食が有効な場合がある。

これらの治療により効果が得られない場合は、専門家に相談し治療を進めることが望ましい。

11)

内視鏡写真
回腸囊炎

「Pouchitis内視鏡診断アトラス」を参照

佐々木毅: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(日比野)平成15年度研究報告書別冊