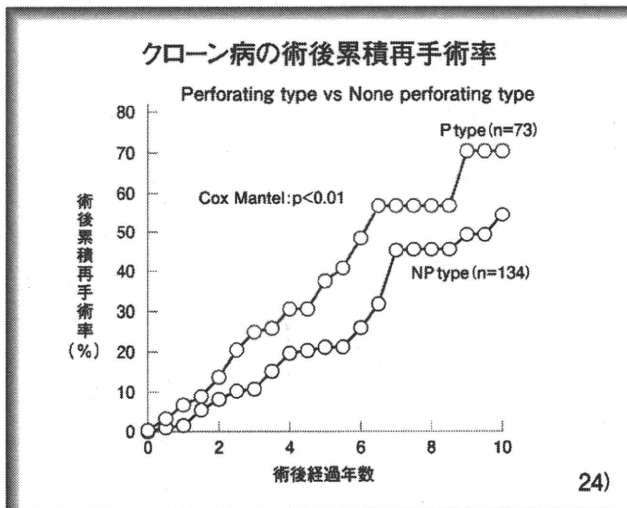
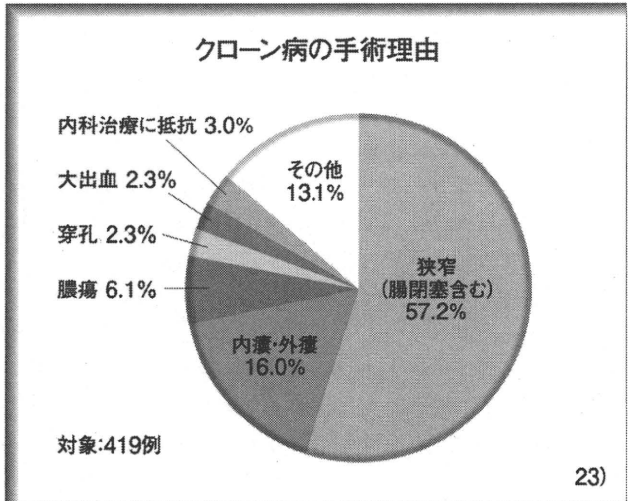
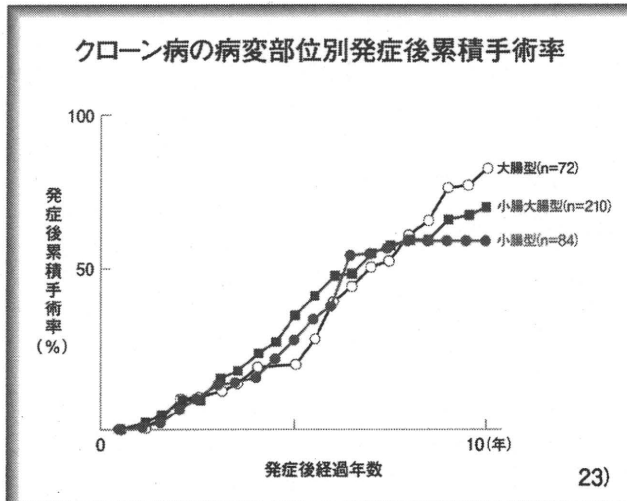


予後—クローン病—

予後

クローン病の累積手術率は診断5年後で、44.4%、10年後80.1%と高く、さらに術後累積再手術率は5年後で28%と高率であることから、術後の維持療法が重要である。



参考文献

- 1) AGA teaching slide. 2002
- 2) 武林亨ほか. 総合臨床. 2007; 56(8): 2425-2428
- 3) 武林 亨. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p.14-21
- 4) 松井敏幸. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p485-488
- 5) 厚生労働省. 平成20年度保健・衛生行政業務報告
- 6) 厚生労働省. 2007年度臨床調査個人票集計資料
- 7) 名川弘一. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班) 平成18年度報告書別冊. 2007
- 8) 澤田俊夫ほか. 難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班) 平成4年度研究報告書. 1993; p.105-108
- 9) 松本譽之. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p44-52
- 10) 樋渡信夫ほか. 難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班) 平成3年度研究報告書. 1992; p.52-54
- 11) Eaden J. et al. Gut. 2001; 48: 526-535
- 12) 鈴木公孝ほか. 日本大腸肛門病学会誌. 2003; 56: 62-68
- 13) 平井孝ほか. 胃と腸. 2002; 37(7): 887-893
- 14) Winawer S. et al. Gastroenterology. 2003; 124: 544-560
- 15) Eaden J. et al. Gut. 2002; 51(suppl. IV): v10-v12
- 16) 松本譽之. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(日比班) 平成15年度研究報告書. 2004; p.75-76
- 17) 飯田三雄. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p29-31, 483
- 18) 福島恒男ほか. 難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班) 平成7年度研究報告書. 1996; p.61-63
- 19) 松本譽之. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p37-43
- 20) 武藤徹一郎. 診断と治療. 1993; 81(8): 1516-1522
- 21) 二見喜太郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(渡辺班) 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010; p53-54
- 22) 杉田昭. 治療学. 1996; 30(3): 303-306
- 23) 八尾恒良. 難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班) 平成3年度研究報告書. 1992; p.49-51
- 24) 福島恒男. 難治性炎症性腸管障害調査研究班(武藤班) 平成7年度研究報告書. 1996; p.58-60

関係者一覧

研究代表者: 渡辺 守 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学)

研究分担者: 高後 裕 (旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野)

共同研究者: 佐々木 巖 (東北大学大学院医学研究科生体調節外科学分野)

福島 浩平 (東北大学大学院消化管再建医工学・分子病態外科学)

松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器科)

平井 郁仁 (福岡大学筑紫病院消化器科)

藤山 佳秀 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科学講座)

辻川 知之 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科学講座)

馬場 重樹 (滋賀医科大学内科学講座消化器内科学講座)

松本 譽之 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)

福永 健 (兵庫医科大学内科学下部消化管科)

岩男 泰 (慶應義塾大学包括先進医療センター)

小林 清典 (北里大学東病院消化器内科)

二見 喜太郎 (福岡大学筑紫病院外科)

田中 正則 (弘前市立病院臨床検査科)

藤谷 幹浩 (旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野)

前本 篤男 (札幌東徳洲会病院IBDセンター)

編集担当者: 蘆田 知史 (札幌東徳洲会病院IBDセンター)

長沼 誠 (東京医科歯科大学消化管先端治療学講座)

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(渡辺班)

2010年10月作成

IX. 研究班構成

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	渡辺 守	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学	教授
研究分担者	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学分野	教授
	今井 浩三	東京大学医科学研究所附属病院	教授・病院長
	佐々木 巖	東北大学大学院医学系研究科外科病態学生体調節外科学	教授
	上野 文昭	大船中央病院	特別顧問
	藤山 佳秀	滋賀医科大学内科学講座消化器内科	教授
	廣田 良夫	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科	教授
	三浦 総一郎	防衛医科大学校内科学講座	教授
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部内科学	教授
	高後 裕	旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野	教授
	鈴木 康夫	東邦大学医療センター佐倉病院内科	教授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）	教授
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学	教授
	味岡 洋一	新潟大学教育研究院医歯学系分子・診断病理学分野	教授
	渡邊 聡明	帝京大学外科	教授
	松本 譽之	兵庫医科大学内科学下部消化管科	教授
	杉田 昭	横浜市立市民病院外科	部長
	武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	教授
	松本 主之	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学	准教授
	竹田 潔	大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学	教授
研究協力者	有村 佳昭	札幌医科大学第一内科	講師
	飯島 英樹	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学	助教
	飯塚 文瑛	東京女子医科大学消化器内科	講師
	飯塚 政弘	秋田赤十字病院附属・あきた健康管理センター	所長
	池内 浩基	兵庫医科大学下部消化管外科	教授
	石黒 陽	弘前大学医学部光学医療診療部	准教授
	石原 俊治	鳥根大学医学部内科学講座第二	准教授
	伊藤 壽記	大阪大学大学院生体機能補完医学講座	教授
	伊藤 裕章	医療法人錦秀会インフュージョンクリニック	院長
	岩男 泰	慶應義塾大学医学部内視鏡センター	講師
	岩下 明德	福岡大学筑紫病院病理部	教授
	大井 秀久	財団法人慈愛会今村病院	主任部長
	大川 清孝	大阪市立住吉市民病院	院長
	片岡 寛章	宮崎大学医学部病理学講座 腫瘍・再生病態学分野（第二病理）	教授
	加藤 順	岡山大学消化器・肝臓内科	助教
	亀岡 信悟	東京女子医科大学第二外科	主任教授
	木内 喜孝	東北大学高等教育開発推進センター保健管理センター	准教授
	北野 厚生	若草第一病院	院長
	北洞 哲治	国際医療福祉大学熱海病院・内科	教授
	金城 福則	琉球大学医学部附属病院光学医療診療部	部長
	楠 正人	三重大学大学院消化管・小児外科学	教授
	工藤 進英	昭和大学横浜北部病院消化器センター	教授
	小林 清典	北里大学東病院消化器内科	講師
	後藤 秀実	名古屋大学大学院医学系研究科病態修復内科学	教授
	佐々木 誠人	愛知医科大学消化器内科	准教授

区分	氏名	所属等	職名
研究協力者	猿田 雅之	東京慈恵会医科大学・消化器肝臓内科	助教
	清水 誠治	JR大阪鉄道病院消化器内科	医務部長
	清水 俊明	順天堂大学医学部小児科学教室	主任教授
	城 卓志	名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学	教授
	杉村 一仁	新潟市民病院消化器科	副部長
	鈴木 健司	新潟大学医歯学総合病院第三内科	講師
	高添 正和	社会保険中央総合病院内科（炎症性腸疾患センター）	副院長
	田中 信治	広島大学病院内視鏡診療科	教授
	田中 正則	弘前市立病院臨床検査科	医療局長
	土肥 多恵子	国立国際医療研究センター研究所 消化器疾患研究部	部長
	友政 剛	群馬大学大学院医学系研究科小児生体防御学分野 (パルこどもクリニック)	非常勤講師
	内藤 裕二	京都府立医科大学消化器内科	准教授
	中島 淳	横浜市大・院・分子消化管内科	教授
	畠山 勝義	新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器・一般外科	教授
	花井 洋行	浜松南病院消化器病・IBDセンター	センター長
	尾藤 誠司	独立行政法人国立病院機構東京医療センター臨床疫学研究室	室長
	平田 一郎	藤田保健衛生大学消化管内科	教授
	樋渡 信夫	いわき市立総合磐城共立病院	院長
	福田 能啓	兵庫医科大学地域総合医療学（主任教授）／兵庫医科大学臨床栄養部 （主任教授）／兵庫医科大学ささやま医療センター（院長）	主任教授・院長
	藤井 久男	奈良県立医科大学中央内視鏡・超音波部	准教授
	二見 喜太郎	福岡大学筑紫病院外科	准教授
	舟山 裕士	東北労災病院 外科・大腸肛門外科	外科部長
	水島 昇	東京医科歯科大学医歯学総合研究科細胞生理学分野	教授
	光山 慶一	久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門	准教授
	村松 正明	東京医科歯科大学難治疾患研究所・分子疫学	教授
	本谷 聡	JA北海道厚生連札幌厚生病院IBDセンター	主任部長
	吉岡 和彦	関西医科大学附属枚方病院外科	准教授
	吉田 優	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	准教授
余田 篤	大阪医科大学附属病院一般小児科	講師	
渡辺 憲治	大阪市立大学大学院医学研究科消化器内科学	講師	
渡邊 昌彦	北里大学医学部外科	教授	
事務局	中村 哲也 長堀 正和 長沼 誠	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器内科 〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45 TEL : 03-5803-5877 FAX : 03-5803-0268 E-mail: ibd.gast@tmd.ac.jp	
経理事務担当	増田 晴彦	東京医科歯科大学学術国際部・研究推進課 〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45 TEL : 03-5803-5872 FAX : 03-5803-0179 E-mail: haruhiko.adm@cmn.tmd.ac.jp	

201024057A (別冊)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

別冊

ヨーネ病とクローン病との関連について

- 文献レビュー -

研究代表者 渡 辺 守

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

ヨーネ病とクローン病との関連について
—文献レビュー—

仲瀬 裕志¹、千葉 勉²、渡辺 守³

京都大学消化器内科学講座 講師¹、京都大学消化器内科学講座 教授²、東京医科歯科大学消化器病態学分野 教授³

要旨：クローン病（Crohn's disease:CD）の発症に、腸内細菌などを始めとする微生物が深く関与することも示唆されている。麻疹ウイルスや、リステリア菌などが注目されてきたが、その中でヨーネ菌も注目されてきた細菌の1つである。*Mycobacterium paratuberculosis* (MAP)は反芻動物や霊長類に発症する腸炎である牛ヨーネ病の起因菌として知られており、回腸末端や大腸に非乾酪性肉芽腫が好発することを特徴としている。CDの病態との類似性およびCD患者の乳汁や腸管組織からMAPが分離・培養されたとする報告などから、CDの病態にMAPが関与することが示唆されてきた。しかしながら、これまでの研究結果から、MAPは正常人でも検出されており、MAP自体に人への感染性があるかどうかは不明である。MAPとCDとの関連は、今後も研究が進んでいくものと思われるが、その研究結果は慎重に解釈する必要がある。

はじめに

クローン病（Crohn's disease:CD）は1932年厚生省特定疾患に指定されている難治性炎症性腸疾患の1つである。CD患者は増加の傾向をたどっており、現在、その原因、治療法の確立が望まれている。CDの病因には食事アレルギーや心身症、経口免疫寛容の破綻、免疫異常の関与や遺伝子異常などの様々な要因が検討されてきた。

近年、CDの原因遺伝子として、NOD2を始めとする細胞内分子の異常により、細菌抗原に対する反応が低下しているために疾患が生じるとの報告がなされている。こういった、遺伝子学的な異常はおそらくCDの発症に関与することは、間違いがないであると考えられる。

さらに、様々な研究結果から、腸内細菌などを始めとする微生物がCDの病態形成に深く関与することも示唆されている。麻疹ウイルスや、リステリア菌などが注目されてきたが、その中でヨーネ菌も注目されてきた細菌の1つである。

Mycobacterium paratuberculosis (MAP)は反芻動物や霊長類に発症する腸炎である牛ヨーネ病の起

因菌として知られており、回腸末端や大腸に非乾酪性肉芽腫が好発することを特徴としている。牛ヨーネ病は現在畜産業界で最も重要視されている家畜伝染病のひとつであり、年々その患者数は増加傾向を示している。従来から経験的にMAPはヒトへの病原性は無いと考えられていた。しかしながら、CDの病態との類似性およびクローン病患者の乳汁や腸管組織からMAPが分離・培養されたとする報告などから、CDの病態にMAPが関与することが示唆されてきた。

(1) ヨーネ菌とは？

ヨーネ菌 (*Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* : MAP, *M. paratuberculosis*, *M. avium sub. paratuberculosis*とも表記される。) マイコバクテリウム属に属する偏性病原性真正細菌である。MAPは、環境細菌MAC (マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス: *Mycobacterium avium complex*)の1つである。MACは環境細菌で、非結核性抗酸菌症の病原体であり、土壌、水、噴霧、原生動物、落葉、新鮮な熱帯植物で生存し、また人間や動物、ハエ

などの昆虫やミミズなどに広く生存している。MAP はこの MAC 中のマイコバクテリウム・アビウム(トリ型結核菌)から分化したものであり、MAP はマイコバクテリウム・アビウムが、3つの新しい外来の DNA 配列 (IS900、GS、hspX) を獲得してできた細菌である。

一般に、MAC の分類は 16S (沈降係数) のリボソーム RNA (rRNA : 蛋白合成に関与) に、種特異的な配列を解析することによって行われている。MAP (MAC) は (16S・23S・5S) リボソーム RNA を 1 つしか持っていないため (蛋白合成が制限される)、発育が遅い。この生長が遅いことが、生存のための適応や抗生物質・殺菌剤・塩素に対する抵抗性・耐熱性などの獲得や、強い菌の選抜を可能にし、また病原性の獲得につながったと考えられている。この細菌は牛、ウマ、羊などの家畜で、小腸、大腸炎を引き起こし、下痢と著しい体重減少を引き起こすことが知られている。MAP は家畜法定伝染病であるが、免疫学的診断のできない潜伏感染個体が多数存在し、不規則に糞便中へ排菌するため防疫が困難である。MAP は子牛の経口摂取後の腸管のパイエル板の M 細胞により受動的に感染が成立する。しかし、腸粘膜固有層に形成された肉芽腫病変からのヨーネ菌の排菌ルートについては不明である。

(2) MAP の単離培養

MAP は、1895 年の報告 17 年後の 1912 年になるまで培養することができなかつた。この培養のためにはマイコバクチン J という鉄を運ぶ物質を加えることにより培養を行わなければならない。MAP は鉄を運ぶ物質を持っていないところが特徴的であり、寄生した細胞の中でしか増殖することができない。生長速度が極端に遅く、とにかく培養が非常に困難な細菌である。MAP 倍加時間は 24 時間とされている。生長が遅いと、培地の中で他の生長の速い菌が覆い尽くすことになり、分離が不可能となる。上記で述べたように、MAP は他の細胞に感染するとき、細胞壁を脱ぎ捨てて、スフェロプラストとなる。スフェロプラストはとりわけ生長が遅く、状態が増

殖のために都合よいものになるまで事実上冬眠 (hibernation) に入る。このようなスフェロプラストとして長く潜伏する性質が、その培養を困難とさせている。

(3) MAP に対する免疫応答の検出について

MAP は絶対細胞内寄生性であり、細胞壁の無い「スフェロプラスト」型でマクロファージの中に存在し、免疫の監視から逃れているため、細胞壁成分に対する抗体を産生することはなく、血清診断も困難にさせてきた。

(4) MAP はクローン病との関連

ウシヨーネ病と CD との関係は最初に指摘したのは、CD を最初に報告した Dalzeil である。彼は 1895 年にドイツの医師 H. A. ヨーネによって初めて報告された牛の疾患(ヨーネ病)のことをすでに知っていた。Dalzeil は、慢性で間歇的な難治性の下痢を持つ同僚に手術を行い、他の似た症例を集積し、1913 年に報告した(1)。その腸管病変の病理はヨーネ病ときわめて類似しており、結核と違って乾酪壊死(結核の特徴)が無い肉芽腫性炎症を示していた。ただヨーネ病では、組織にチール・ネールゼン染色法で赤く染まる抗酸菌の MAP が多数見られたが、彼の症例では認められなかったと報告している。Dalzeil は「私の症例において、抗酸性菌が見られないことは大きな違いであるが、組織所見の特徴はこの疾患が(ヨーネ病と)同じものに違いないというくらい似ている」と記載した。このように、臨床症状、病理学的な特徴の類似性から MAP と CD の関係が研究されてきたわけである。

組織で MAP が見えない理由としては、MAP が(抗酸菌染色法で赤く染まる)細胞壁を脱ぎ捨てた「スフェロプラスト」という形態で存在することと、また細菌数が組織 1g につき 10 万個(顕微鏡で検出できる最小量)以下で少ないためである。

(5) クローン病患者組織からの MAP 培養

1984 年に Chiodini らが、3 人の若年の CD 患者から MAP を培養したとき。まず MAP は細胞壁の

無いスフェロプラストとして現れ、数ヶ月から数年の培養の後、細胞壁をもった細菌型式の MAP になったと報告している(2)。このことは、MAP 培養の困難さを示している。その後、Haagsma らも CD 患者組織から MAP の単離培養に成功しているが、細胞壁の無いスフェロプラストとして同定されている(3)。興味深いことに、この検出率は潰瘍性大腸炎患者や炎症性腸疾患のない患者に比べて高いことが報告されている。

(6) PCR 法および in situ hybridization 法によるクローン病腸組織で MAP-DNA の検出

しかしながら、細胞壁の無いスフェロプラストがマイコバクテリアであることを証明するのは極めて困難である。そこで、MAP 特異的 IS900 を検出する Polymerase chain reaction や DNA hybridization の技術を用いることによって、その同定を可能としてきた。Wall らによるとクローン病患者の腸管組織の長期間培養から検出された 17 個のスフェロプラストのうち 6 個が PCR 法による IS900 陽性を示した、CD 以外のコントロール群からは IS900 陽性の細菌 1 つも検出されなかった(4)。

1992 年 Sanderson らは CD 腸管組織において、MAP-DNA の検出率は 65%であったのに対し、正常対照群では 12%、潰瘍性大腸炎(UC)群においても 4.3%しか検出されないことを報告している(5)。

最近では PCR 法の感度が改善され、もっと高率に CD の腸管組織で MAP-DNA が検出されている。Bull らは分析法の感度を上昇させることにより、クローン病患者の 92% (37 人中 34 人) の腸管組織中に MAP-DNA を検出しており、非炎症性対照群はわずかに 26%の陽性率であった(6)。

Autschbach らは CD、UC 及び炎症性腸疾患のない対照患者それぞれ 100 人の切除腸組織において、MAP-DNA を検索した。その結果、CD 患者で 52/100(52%)、UC 患者で 2/100(2%)、対照群で 5/100(5%)で陽性と報告している(7)。Romero らは nested PCR 法と fluorescence in situ hybridization(FISH)により、MAP の腸管組織に

おける同定を行った。この結果より、CD の MAP-DNA 検出率は 83% (12 人中 10 人) であり、炎症部、非炎症部のいずれでも確認された。また FISH 法陽性率は 67% (12 人中 8 人) であった。非炎症性腸疾患群では MAP-DNA 陽性率は 17% (6 人中 1 人)、FISH 陽性率は 0%であった。これらの結果は、MAP と CD との関連を示すものだと報告している(8)。

このように、MAP に特有な遺伝子配列である IS900 を用いた PCR 法や FISH 法を用いることにより、クローン病の腸組織に高度に有意に MAP の遺伝子が検出されてきた。また、近年、新しい液体培養システムである Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) 法を用いた液体培養システムと(生長するマイコバクテリウムがあると、酸素が消費されてオレンジ色の蛍光を発する) PCR 法との組み合わせにより検出率が向上することも報告されている。

2004 年に Naser らは、クローン病、潰瘍性大腸炎、非炎症性腸疾患患者各々の末梢血液を MGIT 培地で培養し、IS900 特異的な PCR 法により、MAP-DNA の検出を行った。その結果、MAP-DNA 陽性率は CD 患者で 48% (28 人中 13 人) UC 患者で 45% (9 人中 4 人)、非炎症性腸疾患患者では 20% (15 人中 3 人) であった。さらに、培養結果では、viable MAP は CD の 14 人 (50%) で確認され、UC 患者では 2 人、非炎症性腸疾患患者では viable MAP は確認されなかった。この結果は驚くべきものであり、Naser らは MAP がクローン病の病態に関与している可能性を支持するデータであると述べている(9)。

(7) MAP に特異的に反応する抗体価の上昇が報告されている

MAP の特有の蛋白(p35 と p36)に対する抗体を調べる方法が開発され、CD 患者血清は、MAP 蛋白(p35 と p36)に対して有意に高い抗体価を持つことが証明されている。Naser らは CD 患者の 77%、UC 患者の 8%にこの蛋白に対する抗体があったと報告している(10)。Suenaga らもヨーネライザ kit を用いて、クローン病患者における MAP

の抗体価を測定しており、その結果クローン病患者においては、抗体陽性率は、潰瘍性大腸炎患者および健康人に比べて、有意に高いことを示した(11)。Nakase らは IS900 が産生する recombinant protein を作成し、これを抗原とした ELISA 法により、ク CD 患者における抗 IS900 抗体の測定を行った。その結果、健康人および、UC 患者、結核患者に比して、CD 患者では有意にこの抗体価が高いことが証明された(12)。このように、免疫反応がないと思われていた MAP もその構成成分に対する免疫反応は生じていることが確認されてきている。

(8)クローン病の免疫異常と MAP

このようにMAPとCDとの関係が多く取り上げられてはいるものの、実際にMAPがどのような機序で炎症をひきおこすのか？未だにわかってはいない。

CDのマクロファージでは、細胞内での細菌処理機構に問題が生じているため、慢性的な炎症が持続すると考えられている。従って、MAPがもしクローン病患者に感染した場合も、菌が処理できず、慢性炎症につながるものと考えられる。Rumsey らは、CD患者由来のMAPに感染したマクロファージで、ファゴソーム-リソソーム融合の障害があることを報告している。つまり、MAPはマクロファージから殺されず、生き続けられるように、マクロファージを変えるとのことであつた(13)。

しかしながら、すべてのCD患者でMAPが検出されるわけではなく、MAPによるマクロファージの機能変化のみで、CDが発症するとは考えにくい。

(9)クローン病と抗菌治療

Selby らは『CD患者に対するクラリスロマイシン、リファブチン、クロファジミンによる2年にわたる抗菌剤多剤併用療法』についての結果を報告した(14)。治験の目的は、「MAPがCDの原因なのか」を証明することではなく、「抗菌剤の投与に効果があるのかどうか」を検証することであつた。治療の内容は3つともMAP菌に対

して効果がある抗菌剤クラリスロマイシン (clarithromycin) 750mg/日 リファブチン (rifabutin) 450 mg/日 クロファジミン (clofazimine) 50 mg/日 これらを同時投与した。

最初の16週だけ寛解導入の目的でプレドニゾロンを投与され、40mg/日から始め、16週目にプレドニゾロンは完全に中止とした。

活動期CD患者213人を実薬群102人と実薬群111人にランダムに振り分け、実薬群には上記3剤とステロイド剤のプレドニゾロンを、偽薬群には偽薬とステロイド剤のプレドニゾロンを16週間投与した。結果は実薬群では67/102人(66%)が寛解 偽薬群では55/111人(50%)が寛解となつた。また、統計学的解析で実薬群に緩解継続が見られなかつたことが証明された(p=0.54)。

MAP菌に対して殺菌効果が高い抗菌剤を複数投与するこの長期間治験では長期的な寛解効果が見られなかつた。ところが、投与開始前と投与終了後の時点で患者にMAP菌がいるかどうかを検査しなかつたため、「MAP菌の除菌に成功したのにCDの症状が長期寛解しなかつた」のか「MAP菌の除菌に失敗したためにCDの症状が長期寛解しなかつた」が最後まで疑問として残る研究結果であつたといえる。

結論

MAPに関する基礎知識とCDとの関連についてレビューを行った。現時点では、MAPがCDの原因菌であるかどうかについては不明である。今までの研究結果からも、MAPは正常人でも検出されており、MAP自体に人への感染性があるかどうかは不明である。また、CDにおいては、近年抗TNF- α 製剤などの治療をうける患者群が増えているものの、MAP感染が増大したとの報告もない。従って、MAPとクローン病との関連は、今後も研究が進んでいくものと思われるが、その研究結果は慎重に解釈する必要がある。

参考文献

1. Dalzeil TK, et al. Chronic intestinal enteritis. *Br Med J* 1913; ii:1068-1070.
2. Chiodini RJ, Characteristics of unclassified *Mycobacterium* species isolated from patients with Crohn's disease *J Clin Microbiol* 1984;20:966-71
3. Haagsma, et al *Mycobacterium* paratuberculosis isolated from patients with Crohn's disease 1989;24: S158-68.
4. Wall, et al Identification of spheroplast-like agents isolated from tissues of patients with Crohn's disease and control tissues by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993;31:1241-1245.
5. Sanderson JD, et al. *Mycobacterium* paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue 1992; 33:890-896.
6. Bull TJ, et al. Detection and verification of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in fresh ileocolonic mucosal biopsy specimens from individuals with and without Crohn's disease. *J Clin Microbiol.* 2003 Jul;41(7):2915-23)
7. Autschbach F, et al. High prevalence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis IS900 DNA in gut tissues from individuals with Crohn's disease 2005 ; 54 : 944-949.
8. Romero C, et al. Isolation of surgical tissue from patients with Crohn's disease for the presence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis DNA by in situ hybridization and nested polymerase chain reaction. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:116-25.
9. Naser SA et al. Culture of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease *Lancet* 2004;364:1039-44.
10. Naser S, et al. *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis in Crohn's disease is serologically positive. *Clin Diag Lab Immunol* 1999;6:282.
11. Suenega K, et al. Serum antibodies to *Mycobacterium* paratuberculosis in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1202-7
12. Nakase H, Specific antibodies against recombinant protein of insertion element 900 of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Japanese patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:62-9.
13. Rumsey J, Valentine JF, Naser SA. *Med Sci Monit.* 2006 Apr;12(4):BR130-9. Epub 2006 Mar 28. Inhibition of phagosome maturation and survival of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in polymorphonuclear leukocytes from Crohn's disease patients.
14. Selby W, et al Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2007;132: 2313-9.

(この報告書は、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課の依頼により行った文献レビューの成果に基づいて作成した。)

