

evaluation of shallow ulcer of CNSU (Fig 2a,b). In addition to those peculiar configuration and alignment of the ulcers, the ulcer bed is fragile and contact bleeding can occasionally be seen under enteroscopy (Fig 2c). In contrast, the intervening mucosa is apparently normal without any diminutive lesions (Fig 2d).

During the clinical course, the ulcers develop into intestinal strictures, mimicking diaphragms like stricture seen in NSAID enteropathy (Fig 3a). However, because of the oblique nature of the preexisting ulcers, the strictures are not always concentric but may show spiral patterns (Fig 3b). CE should be refrained considering possible retention or impaction of the capsule. Small intestinal lesions of CNSU never progress to cobblestone appearance, fissure, or fistula formation or adhesion.

Although CNSU mainly involves the ileum, there have been cases of duodenal and colonic involvement [11,12]. Gastroduodenal involvements were found in 11 of our 16 cases, however, clinical significance of those lesions needs to be clarified along with the status of *Helicobacter pylori* infection.

#### *Histologic findings*

The main histologic characteristics of CNSU are the depth and the healing process of small intestinal ulcers. The ulcer depth is restricted to the mucosa or the submucosa, and it never reach to the proper muscular layer [6,7,10]. The ulcer is clearly demarcated by surrounding villous mucosa, while “nonspecific” chronic inflammatory cell infiltrates are only found. In the healing process of the ulcer, submucosal fibrosis is restricted to the area of the mucosal defect with minimal epithelial repair and restitution, which has been referred to as “ulcerative nonproliferative process” by Okabe and Sakimura [7,10].

#### *Clinical course and therapies*

Clinical course of CNSU is characterized by the recurrence of small intestinal ulcers and stenosis even after surgery, because efficacious medical treatment strategy has not been established yet. Empirically, enteral nutrition coupled with iron supplementation can transiently improve anemia and hypoproteinemia. Parenteral nutrition can also achieve mucosal healing. However, small intestinal ulcers and subsequent anemia and hypoproteinemia recur soon after the bowel rest is ceased. Patients were previously obliged to undergo surgery when small intestinal stenoses occur, whereas balloon dilation under enteroscopy can be alternative treatment for such complication. None of the medications applied to inflammatory bowel diseases, including 5-aminosalicylic acid, prednisolone, and thiopurines, were effective for patients with CNSU [6,7,10,11,13]. From our experience, therapeutic effect of either thiopurines or anti tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody cannot be anticipated. In addition, one patient had an experience of the treatment by misoprostol that resulted in a failure of clinical improvement. Based on the above clinicopathologic features, a modified diagnostic criteria of CNSU was proposed in 2004 (Table 2) [6, 14].

It has been recently revealed that a certain extraintestinal manifestation can occur in CNSU (under submitted data), however, patients with CNSU are free from any complications, such as oral, skin, joint, genital or perianal lesions, as found in Crohn's disease and Behçet disease.

### **Differential Diagnosis**

Clinical conditions that can cause small intestinal ulcers with occasional strictures need be excluded.

Initially, Crohn's disease should be rigorously excluded, because both diseases share some common clinical characteristics; i) susceptible during

adolescence, ii) characterized by persistent anemia and hypoproteinemia, and iii) stricturing behavior of the small intestinal lesions [15,16]. In addition, there have been reports showing gastroduodenal and colonic involvement of CNSU [11,12]. However, unlike Crohn's disease, the intestinal lesions of CNSU lack transmural inflammation, fissuring, fistula and granuloma. Furthermore, morphologic features of small intestinal ulcers are completely different between the two diseases [15,16]. In conjunction with these histologic and morphologic differences, neither glucocorticoid nor thiopurines show any therapeutic effect in patients with CNSU [6,7,10,11,13].

NSAIDs enteropathy can be the second most important differential diagnosis of CNSU. That is because circumferential thin ulcers and concentric stenosis can occur in patients with long-term NSAID users [17,18], and because the ileum is the predominantly involved site [19]. However, circumferential thin ulcers in NSAIDs enteropathy tend to occur on top of Kerckring folds and they are rarely aligned obliquely. Furthermore, the strictures can show spiral patterns because of the oblique nature of preexisting ulcers in CNSU. Finally, NSAIDs enteropathy dramatically improves after the cessation of the causative drugs [4].

Intestinal tuberculosis is assumed to be another differential diagnosis, because mycobacterial species can cause chronic inflammation in the gastrointestinal tract developing multiple circumferential ulcers. However, the small intestinal ulcers in tuberculosis are characterized by an irregular margin and dense mucous exudates [7]. In addition, such ulcers are usually accompanied by multiple scarred ulcers and villous atrophy in the surrounding mucosa [7]. Finally, the ileocecal region is uniformly affected in patients with intestinal tuberculosis, and such patients will show positive intradermal tuberculin test or interferon  $\gamma$  releasing assay.

CMUSE, which has been mainly reported from European countries [8,20-22] though, can be another differential diagnosis. According to the reports by Perlemuter et al. [8,22], clinicopathologic features of CMUSE are quite similar to those of CNSU. However, CMUSE has been suggested to be associated with vasculitis relating to heterozygous type I C2 deficiency [22]. In addition, CMUSE manifest extraintestinal manifestations (peripheral neuropathy, buccal aphthae, sicca syndrome, polyarthralgia, Raynaud's phenomenon, etc.), which are scarcely seen in patients with CNSU [6,7,10,11]. Finally, steroid therapy possesses beneficial effect in CMUSE [8,9]. Considering such difference in clinical condition, CMUSE can be assumed to be different from CNSU.

### **Genetic contribution**

We have recently reviewed family histories of 13 patients with CNSU, and found 6 patients who were offspring of consanguineous marriage of 3 or 5 degrees. In addition, 3 of 13 patients had siblings showing enteropathy, and 2 of them were siblings of consanguineous marriage [23]. Based on such segregation in offspring from consanguinity, we speculated that CNSU is an autosomal recessive disorder [23]. According to the present case series of CNSU, 8 of 16 patients were offspring of consanguinity marriage. In addition, 4 of the other 8 patients who denied consanguinity in their family pedigrees had siblings of CNSU. Such dense inheritance again reconfirms that CNSU is distinctive of hereditary disease.

Although CNSU is obviously different from NSAID enteropathy, both conditions share some similar morphologic features, where analogous etiology of the diseases can be postulated. In this context, Adler et al. [24] previously reported a peculiar form of enteropathy with a life-long history of occult

gastrointestinal blood loss causing iron deficiency anemia and relapsing abdominal pain. In the middle-aged period, the patient manifested multiple, sharply demarcated ulcers and stenosis in the jejunum and the ileum, and the histological examination of the resected specimens only showed nonspecific ulcers with minimal inflammatory infiltrates. In addition, the patient was confirmed to have inherited compound heterozygosity in cytoplasmic phospholipase A2- $\alpha$  (*cPLA2  $\alpha$* ) gene, which resulted in a reduction of eicosanoid biosynthesis in platelets and leukocytes. More recently, Brooke et al. [25] also demonstrated a homozygous deletion in *PLA2G4A* encoding *cPLA2  $\alpha$*  in patients with CMUSE by the method of genome-wide single nucleotide polymorphism homozygosity mapping combined with whole-exome sequencing. Since *cPLA2  $\alpha$*  catalyzes the release of arachidonic acid from membrane phospholipids, obviously impaired production of eicosanoids such as PGE2 and thromboxane A2 in CMUSE patients can cause multiple ulcers of the small intestine and platelet dysfunction [24,25].

By using whole-exome sequencing, we have recently identified the gene responsible for the development of CNSU (under submitted data). Since the gene encodes a certain kind of protein that mediates intracellular prostaglandin levels in numerous tissues, aberrant function of the protein causes dysregulated prostaglandin levels in the intestinal mucosa, resulting in the development of multiple small bowel ulcers. Although the dysregulation of prostaglandins contributes to the pathogenesis of both CNSU and CMUSE, genetic analyses have revealed that the diseases are distinct clinical conditions.

## **Conclusion**

In this review, we described clinicopathologic features, differential diagnosis and genetic contribution of CNSU. Our recent genetic analysis

greatly contributes to the diagnosis of CNSU as well as the differentiation from other clinical conditions showing multiple small bowel ulcers. However, since CNSU is a rare clinical condition, the accumulation of patients is mandatory to further elucidate clinical, genetical, and pathophysiological characteristics of the disease. Eventually, effective medical therapy targeting the pathogenesis of the disease needs to be established for the better clinical outcome in patients with CNSU.

### **Acknowledgements**

This work was supported in part by Health and Labour Sciences Grants for research on intractable diseases from Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

## References

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417
2. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216-20
3. Yamamoto H, Kita H, Sunada K, Hayashi Y, Sato H, Yano T, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1010-6
4. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T, Watanabe H, Yao T, et al. Non-specific multiple ulcers of the small intestine unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 2004;57:1145-50
5. Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, Yada S, Koga H, Yao T, et al. Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Dig Dis Sci* 2006;51:1357-63
6. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc* 2007;66:s99-s107
7. Okabe H, Sakimura M. Nonspecific multiple ulcers of the small intestine [Japanese]. *Stomach Intestine* 1968;3:1539-49
8. Perlemuter G, Guillevin L, Legman P, Weiss L, Couturier D, Chaussade S. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: an atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. *Gut* 2001;48:333-8
9. Kohoutová D, Bártová J, Tachecí I, Rejchrt S, Repák R, Kopácová M, et al. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis: a review of the

- literature. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:918031
10. Sakimura M. Clinical study on “nonspecific multiple ulcers of the small intestine” [Japanese with English abstract]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 197;61:318-40
  11. Matsui T, Iida M, Kuwano Y, Fujishima M, Yao T, Watanabe H, et al. Long-term follow-up study on non-specific multiple ulcers of the small intestine [Japanese with English abstract]. *Stomach Intestine* 1989;24:1157-69
  12. Hoashi T, Matsui T, Takenaka K, Tsuda J, Yao T, Nishida T, et al. Non-specific multiple ulcer of the small intestine accompanied by duodenal ulcer lesion: report of a case [Japanese with English abstract]. *Stomach Intestine* 1991;26:1407-11
  13. Yao T, Fuchigami T, Sakimura M, Okabe H. A New proposal on ulcerative lesions of the small intestine-centering on so-called “ulcerative, non-proliferative disease of the small intestine- [Japanese with English abstract]. *Stomach Intestine* 1972;7:1615-9
  14. Yao T, Iida M, Matsumoto T. Chronic hemorrhagic ulcers of the small intestine or chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine [Japanese]. In: Yao T, Iida M, editors. *Diseases of the small intestine*. Tokyo: Igaku-Shoin; 2004;pp176-86
  15. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:s2-s6
  16. Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T, on behalf of the guideline project group of the research group of intractable inflammatory bowel disease subsidized by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Guidelines Committee of the Japanese Society of Gastroenterology. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn’s

- disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol* 2013;48:31-72
17. Matsuhashi N, Yamada A, Hiraishi M, Konishi T, Minota S, Saito T, et al. Multiple strictures of the small intestine after long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1183-6
  18. Shumaker DA, Bladen K, Katon RM. NSAID-induced small bowel diaphragms and strictures diagnosed with intraoperative enteroscopy. *Can J Gastroenterol* 2001;15:619-23
  19. Hayashi Y, Yamamoto H, Taguchi H, Sunada K, Miyata T, Yano T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel lesions identified by double-balloon endoscopy: endoscopic features of the lesions and endoscopic treatments for diaphragm disease. *J Gastroenterol* 2009;44(Suppl 19):57-63
  20. Shoesmith JH, Tate GT, Wright CJ. Multiple strictures of the jejunum. *Gut* 1964;5:132-5
  21. Jeffries GH, Steinberg H, Sleisenger MH. Chronic ulcerative (nongranulomatous) jejunitis. *Am J Med* 1968;44:47-59
  22. Perlemuter G, Chaussade S, Soubrane O, Degoy A, Louvel A, Barbet P, et al. Multifocal stenosing ulcerations of the small intestine revealing vasculitis associated with C2 deficiency. *Gastroenterology* 1996;110:1628-32
  23. Matsumoto T, Kubokura N, Matsui T, Iida M, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcer of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. *J Crohns Colitis* 2011;5:559-65
  24. Adler DH, Cogan JD, Phillips JA, Schnetz-Boutaud N, Milne GL, Iverson T, et al. Inherited human cPLA(2alpha) deficiency is associated with impaired eicosanoid biosynthesis, small intestinal ulceration, and platelet dysfunction. *J Clin Invest* 2008;118:2121-31

25. Brooke MA, Longhurst HJ, Plagnol V, Kirkby NS, Mitchell JA, Rüschenhoff F, et al. Cryptogenic multifocal ulcerating stenosing enteritis associated with homozygous deletion mutations in cytosolic phospholipase A2- $\alpha$ . *Gut* 2014;63:96-104

Table 1. Summary of clinical characteristics of 16 patients with CNSU

1. Gender		6. Involved site	
female : male	13:3	stomach	5 (31%)
2. Age at onset*	24.0 [7-53]	duodenum	8 (50%)
3. Age at diagnosis*	41.2 [7-66]	jejunum	3 (19%)
4. Symptoms		ileum	16 (100%)
anemia	16 (100%)	7. History of surgery	
abdominal pain	6 (38%)	present	13 (81%)
hypoproteinemia	3 (19%)	absent	3 (19%)
edema	1 (6%)		
5. Laboratory data*			
Hemoglobin (g/dl)	9.1 [4.8-11.2]		
serum protein (g/dl)	5.6 [3.8-8.2]		
CRP (mg/dl)	0.4 [0-1.6]		

\*Data are expressed as mean [range].

Table 2. Diagnostic criteria of CNSU

- 
1. Persistent and occult blood loss from the GI tract except during bowel rest or postoperative period.
  2. Confirmation of characteristic small intestinal lesions by macroscopy, radiography, or enteroscopy.
    - a) Circular or oblique in alignment.
    - b) Sharply demarcated from surrounding normal mucosa.
    - c) Geographic or linear in shape.
    - d) Multiplicity in number with <4-cm distance from each other.
    - e) Ulcers not reaching proper muscular layer.
    - f) Scarred ulcers presumed to the healing stage of those characterized by a)-e)\* in cases treated by bowel rest.
- 

\*Depicted as symmetric and eccentric rigidity under small-bowel radiography, and concentric or nonconcentric stricture under enteroscopy.

### Figure legends

Figure 1. Small intestinal radiographic findings.

a) Double contrast radiography depicts intestinal stricture (arrow) and eccentric deformities.

b) Sharply demarcated barium flecks (arrows) are depicted using compression study.

Figure 2. Enteroscopic findings.

Linear ulcer (a) and irregularly shaped shallow ulcers (b) are shown under retrograde BAE.

c) Contact bleeding from ulcer bed can be seen.

d) Intervening intestinal mucosa is apparently normal under enteroscopy.

Figure 3. Enteroscopic findings.

a) Concentric stenosis accompanied by shallow ulcers is found under intraoperative enteroscopy.

b) Spiral intestinal stricture is found under retrograde BAE.

## IBDの治療の進歩

- ◎炎症性腸疾患 (IBD)
- ◎潰瘍性大腸炎
- ◎Crohn病
- ◎診断
- ◎治療

Author ちばとしみ まのもとなかゆき  
千葉俊美, 松本圭之

岩手医科大学 医学部 内科学講座 消化器内科 消化管分野

## Headline

1. 炎症性腸疾患 (IBD) の治療薬として、5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤、ステロイド薬、免疫調節薬などが使用されている。
2. 活動期潰瘍性大腸炎では血球成分除去療法を併用することでステロイドの減量が可能なことがある。
3. タクロリムス経口投与はステロイド依存性・抵抗性の潰瘍性大腸炎の寛解導入療法に用いられ、シクロスポリン静注療法は重症例に奏効し、アザチオプリン (AZA) や6-メルカプトプリン (6-MP) 等の免疫調節薬による寛解維持療法を行う。
4. 中等症・重症の難治性潰瘍性大腸炎に対して抗TNF抗体製剤が寛解維持効果を有している。
5. AZAや6-MPはCrohn病の寛解導入に有効であり、AZAは寛解維持効果も有し、抗TNF抗体製剤はCrohn病の寛解導入、寛解維持に有効である。
6. Crohn病における内視鏡的バルーン拡張術は、腸閉塞症状を伴う短く屈曲が少ない良性狭窄で、深い潰瘍や瘻孔を伴わないものが適応となる。

## はじめに

原因不明の腸管の慢性炎症性疾患 (inflammatory bowel disease:IBD) は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis:UC) とCrohn病 (Crohn's disease:CD) に大別され、いずれも腸管粘膜の免疫機構の異常が原因となり、慢性の下痢、腹痛、血便、発熱などをきたす難治性疾患である。IBDの治療薬として、5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylic acid:5-ASA) 製剤、ステロイド薬、免疫調節薬などが使用されているが、これらの薬剤に対して治療抵抗を示す難治例や重症例も多く認められ、血球成分除去療法や抗TNF抗体製剤などの新規治療が用いられるようになった。本稿では、炎症性腸疾患の治療について、最近の話題を中心に概説する。

潰瘍性大腸炎 (UC) の治療 (図1)<sup>1)</sup>

## 1. 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤

軽症および中等症UCにおける経口薬としてサラゾスルファピリジンとメサラジンがあり、局所製剤として注腸と坐薬の製剤もある。潰瘍性大腸炎に対する基本治療薬であり、全大腸炎・左側大腸炎における2g/day以上の経口メサラジンは寛解導入に効果があり、注腸療法も寛解導入効果を示している。さらに、遠位大腸炎罹患例における経口および注腸メサラジン製剤も寛解導入・維持療法として経口および注腸5-ASA製剤が有効であることが示されている。

## 2. 副腎皮質ステロイド

軽症ないし中等症の活動期UCにおける迅速な改善が望ましい場合や、十分量の5-ASA製剤による治療が不成功の場合にプレドニゾ

寛解導入療法			
	軽症	中等症	重症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤 注腸剤：5-ASA注腸，ステロイド注腸 ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※さらに改善なければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う	・プレドニゾン経口あるいは点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤：5-ASA製剤・注腸剤：5-ASA注腸 ※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・血球成分除去療法 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善なければ手術
直腸炎	経口剤：5-ASA製剤 坐剤：5-ASA坐剤，ステロイド坐剤 注腸剤：5-ASA注腸，ステロイド注腸	※安易なステロイド全身投与は避ける	
	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例
難治例	免疫調節薬：・アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合)： 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注を考慮してもよい		中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注 重症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮
寛解維持療法			
	非難治例		難治例
	5-ASA経口製剤 5-ASA局所製剤		5-ASA製剤(経口・局所製剤) 免疫調節薬(アザチオプリン，6-MP*)，インフリキシマブ点滴静注**

\*：現在保険適応には含まれていない \*\*：インフリキシマブで寛解導入した場合  
5-ASA経口製剤(ペンタサ®錠，アサコール®錠，サラゾピリン®錠)  
5-ASA局所製剤(ペンタサ®注腸，サラゾピリン®坐剤)  
ステロイド局所製剤(プレドネマ®注腸，ステロネマ®注腸，リンデロン®坐剤)  
※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し，必要に応じて専科の意見を聞き，外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け，小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

図1 潰瘍性大腸炎治療指針(平成24年度潰瘍性大腸炎治療指針)(文献1)より)

ロン(prednisolone:PSL) 30~40 mg/dayの投与が適切である。重症例では原則として入院治療を考慮するため経静脈的投与の適応となり，PSL換算で1~1.5 mg/kg/dayが適量とされる。

### 3. 血球成分除去療法

活動期でPSL 30~40 mg/day以上を必要とする比較的活動度の高い症例では，血球成分除去療法を併用しステロイド維持または減量を図るほうが，高用量ステロイドのみで治療するよりも効果が高くより安全であり，中等度以上の初回治療ではステロイド治療と同等

の効果が期待できるとされる。しかしながら，難治例，特に慢性持続型，長期ステロイド投与例では治療効果が低いことが指摘されている<sup>2)</sup>。

血球成分除去療法は，中等症では計10回，重症・劇症では計11回まで適応であり，通常は週1回施行であるが，症状の強い症例などでは週2回施行した方の効果が高いとされる。治療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り，有効性の判定も早期(2週間

程度)に行うべきとされている。

#### 4. 免疫調節薬

ステロイド不応例・離脱困難例で適応となる。すなわち、ステロイドを減量中の症状増悪、中止後短期間の再燃あるいは中止後に再燃を繰り返す例ではアザチオプリン (azathioprine:AZA) や6-メルカプトプリン (6-mercaptopurine:6-MP) 等の免疫調節薬の投与を考慮する。投与量はAZA 50 mg/day程度で十分とされ、インフルエンザ様症状、骨髓抑制、肝障害など重篤な副作用が知られており、特に初期投与では慎重な観察を要する。

##### a) タクロリムス

タクロリムス (tacrolimus) 経口投与はステロイド依存性または抵抗性の寛解導入療法に用いられる。初回投与量は1回0.025 mg/kg, 12時間毎の投与であるが、治療域 (10~15 ng/mL) を目標に血中濃度をモニタリングしながら用量を上げていく。1週間程度を目安に、治療域まで濃度上昇が得られ、寛解導入に成功した後、維持濃度 (5~10 ng/mL) を目標に投与量を調節する。最近は早期に血中濃度を上げる急速導入療法の治療効果が報告されている。

初期投与量として1回0.05~0.075 mg/kgを1日2回 (朝, 夕) 投与 (0.10~0.15 mg/kg/day) で開始し、投与開始より2週間の目標トラフ濃度を10~15 ng/mLとし、血中トラフ濃度を測定しながら適宜投与量の調節を行う。投与開始2週以降は、目標トラフ濃度を5~10 ng/mLに設定する。この投与方法による寛解導入率は68.4%と報告されており、低トラフ (5~10 ng/mL) の38%よりも高かったことから、難治性UCに対する短期奏効が期待されている。一方で、腎障害、振戦および血糖上昇などの副作用が認められることがあるため、減量、中止などの厳重な管理のうえでの投与が必要である<sup>3)</sup>。

##### b) シクロスポリン

重症例において積極的なステロイド治療に反応しない例ではシクロスポリン静注療法も奏効する。至適用量は2 mg/kgであり血中濃度 (200~400 ng/mL) のモニタリングを要し、投与中は腎機能障害、痙攣、血圧上昇などに注意する<sup>4)</sup>。

#### 5. 抗TNF抗体製剤

##### a) インフリキシマブ (IFX)

インフリキシマブ (infliximab:IFX) が中等症から重症の難治性潰瘍性大腸炎に対して有効性が示され、さらに、ステロイド抵抗性の急性増悪例において手術回避に有効であることが報告されている<sup>5)</sup>。投与方法は、IFX 5 mg/kgを0, 2, 6週に投与した後に5 mg/kgの8週間隔維持投与を行う。IFXの効果は国内臨床試験および海外臨床試験 (ACT-1およびACT-2) において報告され、投与8週後、30週後および54週後においてIFXの粘膜治癒効果、臨床スコア改善効果を示し、さらに長期投与におけるステロイド減量効果、入院件数減少および手術件数の減少を示している。

##### b) アダリムマブ (ADA)

アダリムマブ (adalimumab:ADA) は過去の治療において他の薬物療法 (ステロイドやAZA) による治療を行っても臨床症状が残る場合に初回160 mg皮下投与し、2週後に80 mg, さらに2週後から40 mg隔週の維持投与に移行している。ADAにおいても投与8週後および52週後における有効性が報告されている。これら抗TNF抗体製剤の使用にあたっては、投与時反応や結核感染に注意する。

### Crohn病 (CD) の治療 (図2)<sup>6)</sup>

#### 1. 栄養療法

成分栄養剤による経腸栄養療法の寛解導入効果は活動期において副腎皮質ステロイドと同等とされ、腸管病変の改善に優れている。また、30 kcal/kg/day以上の成分栄養の継続

活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）		
軽症～中等症	中等症～重症	重症 （病勢が重篤、高度な合併症を有する場合）
<p><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・5-ASA製剤 ペンタサ®錠 サラゾピリン®錠（大腸病変）</li> </ul> <p><b>栄養療法（経腸栄養療法）</b></p> <p>受容性があれば栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成分栄養剤（エレンタール®）</li> <li>・消化態栄養剤（ツインライン®など）</li> </ul> <p>※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる</p>	<p><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口ステロイド（プレドニゾロン）</li> <li>・抗菌薬（メトロニダゾール*, シプロフロキサシン*など）</li> </ul> <p>※ステロイド減量・離脱が困難な場合：アザチオプリン, 6-MP*</p> <p>※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合：インフリキシマブ・アダリムマブ</p> <p><b>栄養療法（経腸栄養療法）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成分栄養剤（エレンタール®）</li> <li>・消化態栄養剤（ツインライン®など）</li> </ul> <p><b>血球成分除去療法の併用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・顆粒球吸着療法（アダカラム®）</li> </ul> <p>※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適用</p>	<p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド経口または静注</li> <li>・インフリキシマブ・アダリムマブ（通常治療抵抗例）</li> </ul> <p><b>栄養療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経腸栄養療法</li> <li>・絶食の上、完全静脈栄養療法（合併症や重症度が特に高い場合）</li> </ul> <p>※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ</p> <p>※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい</p>

寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再発予防
<p><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・5-ASA製剤 ペンタサ®錠 サラゾピリン®錠（大腸病変）</li> <li>・アザチオプリン</li> <li>・6-MP*</li> <li>・インフリキシマブ・アダリムマブ（インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例では選択可）</li> </ul> <p><b>在宅経腸栄養療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エレンタール®, ツインライン®等</li> </ul> <p>※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する</p>	<p>まず外科治療の適応を検討する。</p> <p>ドレナージやシートン法など内科的治療を行う場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・痔瘻・肛門周囲膿瘍： メトロニダゾール*, 抗菌剤・抗生物質, インフリキシマブ</li> <li>・裂肛, 肛門潰瘍： 腸管病変に準じた内科的治療</li> <li>・肛門狭窄：経肛門的拡張術</li> </ul>	<p><b>【狭窄】</b></p> <p>まず外科治療の適応を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術</li> </ul> <p><b>【瘻孔】</b></p> <p>まず外科治療の適応を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・内科的治療としてはインフリキシマブ アザチオプリン（外瘻）</li> </ul>	<p>寛解維持療法に準ずる薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・5-ASA製剤 ペンタサ®錠 サラゾピリン®錠（大腸病変）</li> <li>・アザチオプリン</li> <li>・6-MP*</li> </ul> <p><b>栄養療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経腸栄養療法</li> </ul> <p>※薬物療法との併用も可</p>

\*：現在保険適応には含まれていない

※（治療原則）内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専科の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

図2 クロウン病治療指針（平成24年度クロウン病治療指針）（文献6）より

が再燃防止に有効であることも示され、小腸病変に対してより効果的である<sup>7)</sup>。完全静脈栄養療法（total parenteral nutrition: TPN）は、活動期の著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門病変などを有する場合に適用となるが、個々の病状に応じて栄養療法を選択する必要がある。また、TPNは経腸栄養療法と同等の

寛解導入効果を有することが明らかにされており、病状が安定すれば経腸栄養療法に移行する。

経腸栄養療法として、成分栄養剤（エレンタール®）を経鼻もしくは経口投与する。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1 kgあたり30 kcal以上を目標として投与する。

成分栄養剤を用いる場合には10~20%脂肪乳剤200~500 mLを週1~2回点滴静注する。また亜鉛や銅などの微量元素欠乏にも注意する。

## 2. 5-ASA製剤（サラゾピリン<sup>®</sup>、ペンタサ<sup>®</sup>、アサコール<sup>®</sup>）

軽症から中等症に対してまず5-ASA製剤から開始されることが多く、寛解維持目的に長期にわたって投与される。1日4gのメサラジンの有効性が報告されている。

## 3. 副腎皮質ステロイド

中等症から重症の症例や軽症でも5-ASA製剤に反応しない活動期症例が適応である。経口ステロイド（PSL 40 mg/day程度）を投与する。寛解導入効果に優れるが、寛解維持効果はないとされる。重症から劇症例では感染を除外し、プレドニン換算40~60 mg/dayを経静脈的に投与する。

## 4. 血球成分除去療法

ステロイドや栄養療法に対して難治性・抵抗性の急性期CD患者やIFX投与困難例や効果減弱例が適応となる。施行スケジュールは基本的にUCと同様である。

## 5. 免疫調節薬

AZAや6-MPは本症の寛解導入に有効であり、特にAZA（50~100 mg/day）は寛解維持効果も有している。また、ステロイド減量効果もありステロイドからの離脱にも有用であるがAZAの副作用に注意を要する。AZAは有効である限り3~4年間は継続することが望ましいとされている。

## 6. 抗TNF抗体製剤

寛解導入療法に有効であり、寛解維持とともに瘻孔閉鎖維持効果も有する。一方で、重症感染や日和見感染症が報告されており、結

核感染の機会を増加させることも報告されている。IFX 5 mg/kgを0, 2, 6週に投与した後5 mg/kgの8週間隔維持投与は、寛解維持および瘻孔閉鎖維持に効果を認めている。IFXでは10 mg/kgへの増量が可能である。ADAは初回160 mg皮下投与し、2週後に80 mg、さらに2週後から40 mg隔週の維持投与に移行している。寛解導入および寛解維持効果いずれも有効性が示されている<sup>8)</sup>。

また、AZA製剤とIFX併用療法は、IFX単独療法と比較して高い完全粘膜治癒率が得られることが報告されている。一方で、AZA製剤とIFX併用療法はT細胞非ホジキンリンパ腫（T-cell non-Hodgkin's lymphoma）のリスクを上昇させる可能性も示唆されており注意を要する。

## 7. 内視鏡的狭窄拡張術

内視鏡的バルーン拡張術は消化管狭窄のなかで腸閉塞症状を伴う比較的短く（4 cm以下）、屈曲が少ない良性狭窄で、深い潰瘍や瘻孔を伴わないものが適応となる。穿孔、出血、瘻孔、膿瘍形成、再狭窄に注意が必要である<sup>9)</sup>。

## おわりに

IBDの治療戦略は「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」から潰瘍性大腸炎およびCrohn病の診療ガイドラインが提唱されている。今後、接着分子（ $\alpha 4 \beta 7$  インテグリン）など様々な分子標的薬の開発が進み、また、ヒト間葉系幹細胞治療や遺伝子操作した腸内細菌治療なども試みられており、これらが臨床応用されることを期待したい。

- 文献 1) 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」班（渡辺班）：潰瘍性大腸炎・Crohn病診断基準・治療指針。平成24年度分担研究報告書、4-10、2013  
2) Sawada K, et al.: Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 9:307-321, 2003

- 3) 村野実之, 他: 難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムス急速導入療法の治療効果と安全性. 胃と腸 46:1957-1968, 2011
- 4) Lichtiger S, et al.: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Eng J Med 330:1841-1845, 1994
- 5) Benchimol EI, et al.: Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2:CD006792, 2008
- 6) 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」班(渡辺班). 潰瘍性大腸炎・Crohn病診断基準・治療指針. 平成24年度分担研究報告書, 17-20, 2013
- 7) Takagi S, et al.: Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther 24:1333-1340, 2006
- 8) Behm BW, et al.: Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 1:CD006893, 2008
- 9) Hassan C, et al.: Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 26:1457-1494, 2007

## 炎症性腸疾患

日比紀文 小林 拓 中野 雅

北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター

炎症性腸疾患 (IBD) は消化管に慢性の炎症をきたし再燃と寛解をくり返す原因不明の疾患で、潰瘍性大腸炎 (UC) とクローン病 (CD) の2疾患をさす。遺伝学的素因に食餌・細菌などの環境因子が絡まり、腸管に免疫異常反応が惹起され炎症が持続する疾患で、腸内細菌と免疫担当細胞との相互作用が重要である。診断には大腸内視鏡が中心となるが、原則として除外診断である。治療は、腸管の炎症反応を直接抑制するか、免疫異常反応を抑制するかが原則となる。近年の革命的進歩は TNF 阻害薬の登場であり、劇的な効果は疾患概念や治療ストラテジーを大きく変えた。UC の難治症例に対しては抗 TNF- $\alpha$  抗体に加えて、経口タクロリムスや白血球除去療法も適用となる。

◆ Key Words :

潰瘍性大腸炎 (UC), クローン病 (CD), 抗 TNF- $\alpha$  抗体

### はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は消化管に慢性の炎症をきたし、寛解と再燃をくり返す原因不明の疾患で、狭義には潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) とクローン病 (Crohn's disease : CD) の2疾患をさす。わが国でも厚生労働省特定疾患受給者登録者数は UC で 15 万人超、CD は 3 万 7 千人超と増加傾向にある。IBD の病態はまだまだ完全に明らかとはなっていない。しかし近年、遺伝学的素因を背景に衛生環境、食餌、喫煙、腸内細菌叢などの環境因子、そしてそれらに対する宿主側の免疫学的恒常性の破綻が発症や増悪に大きく関与していることが明らかとなってきており、病態にもとづいた分子標的治療の進歩が IBD の治療体系を大きく変えつつある。UC と CD では少し病態も異なり、臨床症状や治療法も異なるところがあるが、本稿では違いを明らかにしつつまとめて述べたい。

### 1. IBD の病態と診断

#### 1) 病態

IBD の根本的原因はいまだ解明されていないが、近年の精力的な研究により疾患感受性遺伝子に代表される遺伝学的素因と食餌や衛生環境などの環境因子が複雑に関与しながら腸管局所の異常な免疫応答を惹起させる多因子疾患であると考えられている。

IBD 発症に遺伝的素因が関与することは同胞内発症、家系内発症の存在から古くから想定されていた。とくに UC よりも CD において遺伝的素因の関与がより強いと考えられている。2001 年、細胞内に存在する菌体成分認識分子 *NOD2* 遺伝子 (別名 *CARD15*) がリンケージ解析により CD の疾患感受性遺伝子としてはじめて同定された<sup>1)2)</sup>。さらに genome-wide association studies (GWAS) をはじめとするゲノム遺伝子工学の進歩により目覚ましいスピードで IBD 疾患感受性遺伝子の同定が進んでいる。すでに約 163 ヲ所のゲノム上の single nucleotide polymorphisms (SNP) が UC または CD の疾患感受性と