

研修医のための教育講座

# 炎症性腸疾患

梅原 泰 工藤正俊

近畿大学医学部内科学教室 (消化器内科部門)

## はじめに

炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease ; IBD) とは広義には腸管に炎症をきたす疾患を総称するが, 狭義には潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis ; UC) とクローン病 (Crohn's Disease ; CD) を指す. 今回はこの二つの疾患にスポットを当て, 疾患概念, 症状, 診断基準, 分類, 治療指針などの詳細は成書に譲り, 明日からの日常診療においてすぐに役立てるように症例を提示し解説する.

今, この時代だからこそ IBD に向き合わなくてはいけない. UC は1825年に, CD は1932年に初めて報告されたが, 2008年現在においても未だに根本は解決できていない. それどころか年々患者数は増加していく一方である. IBD はわが国の未来を託する若年者に好発し, 苦痛・不安・焦燥とともに人生を歩むことを強制することにより, 患者の一生を不幸に陥れる. この状況を打破するべく様々な研究が進められ IBD の診断法, 治療法は発展してきた. 我々に配られた治療法のカードは限られてはいるが, それらのカードをどのタイミングで切るかが非常に重要となってくる. たった1枚のカードでも病勢を完全にコントロールできることもあれば, 全てのカードを切ったとしてもコントロールできず手術に至ることもある. すなわち, 若い IBD 患者の未来のために正しく診断し治療する経験と決断力が要求されているのである.

## 症例提示

以下に UC 2例, CD 2例を症例提示した. 実際にこれらの症例に出会ったときに自分であればどのように考え, 対処するかを検討して頂きたい.

### 症例1 (UC)

現病歴: 20歳代女性. 1ヶ月間から1日7回の血便と軽度の腹痛を認めた. 近医を受診し整腸剤を処方されたが改善しないため紹介となった. 外来でメサラジン2250 mg 投与されたが効果がないため入院となった. 現在, 妊娠希望で

あった. 下部消化管内視鏡検査では全結腸にびまん性, 連続性に糜爛, 顆粒状粘膜を認めた (Figure 1).

### ◆ Key Word ◆

1 ; ペンタサが無効な中等症

2 ; 妊娠希望

Q 1 : ステロイド以外に緩解導入ができる方法はないか?

A 1 : ガイドラインに従えば次のステップはステロイド投与ということになる. しかし, 白血球除去療法や免疫調節剤 (アザチオプリン, 6-メルカプトプリン) で緩解導入できる可能性がある. ステロイドには副作用が多くあるため<sup>1,2</sup>, その使用はできるだけ控えたい薬剤である. 白血球除去療法は物理的に活性化白血球を除去するだけなので副作用は極めて少ない. また, 免疫調節剤は感染症, 骨髄抑制などの副作用があるがステロイドに比べればより安全に使用できる薬剤である.

Q 2 : 妊婦や妊娠希望の患者で使える治療法は?

A 2 : 免疫調節剤は催奇形性があるため禁忌である. 白血球除去療法は母体, 胎児ともに影響は少なく安全に行える. ただし, 活動期の妊娠は母体にも

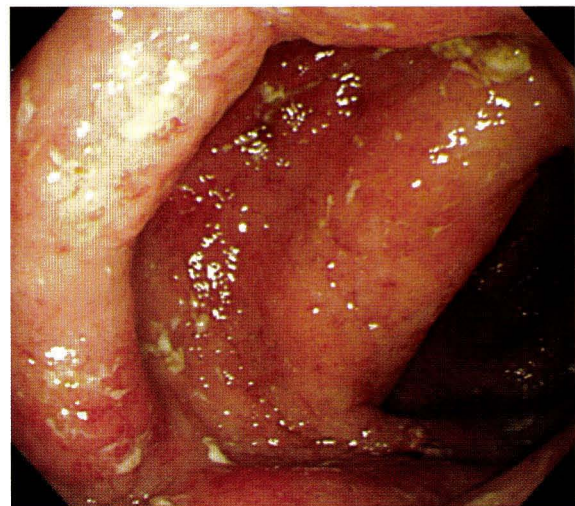


Fig. 1 全結腸にびまん性, 連続性に糜爛, 顆粒状粘膜を認めた.

胎児にも影響を及ぼすため緩解期を約1年得られてから妊娠すべである。実際に妊娠すれば妊娠中の再燃を予防するためメサラジンの投与は継続させる。  
〈白血球除去療法〉

IBDでは病変粘膜に活性化白血球が多数存在し、炎症の持続や重症化に関係していると考えられている。白血球除去療法は、末梢血中で炎症腸管へ動員される途中の活性化白血球を体外に除去し、末梢血に骨髄から活性化を受けていない白血球の動員を起し、結果として腸管局所の炎症部位に補充される炎症細胞を減少させるという機序に基づいて考案された治療法である<sup>3,4,5</sup>。現在、以下の2つの方法が存在する。

#### ① GCAP (Granulocytapheresis)

顆粒球、単球を吸着する方法である。カラムの中にセルロースアセテート素材の2mmのビーズが220g(35,000個)入っており、顆粒球と単球の30-50%が吸着される。30ml/分で脱血し60分間行う<sup>6</sup>。

#### ② LCAP (Leukocytapheresis)

顆粒球、単球、リンパ球を吸着する方法である。カラムの中に直径3μm以下のポリエステル極細繊維からなる不織布が入っており、顆粒球、単球はほぼ100%、リンパ球は40-60%が吸着される。50ml/分で脱血し60分間行う<sup>7,8</sup>。

#### 〈UCと妊娠〉

UCは若年者に発症するため女性患者のマネジメントには妊娠・出産とUCの関係についての知識が不可欠である。しかし、妊娠中の患者における治療については、control studyなどの科学的evidenceを得ることは極めて困難なため疫学的解析結果やretrospectiveな症例検討によって薬物のなどの安全性が論じられている。

#### ① 妊娠に及ぼすUCの影響

欧米の研究によれば女性のUC患者における妊娠率は一般の対照と差がないとされている。先天異常、流産、死産の頻度も一般対照を同様の頻度であることが知られている。胎児への影響としては緩解期に妊娠し出産することが重要である。

#### ② UCに対する妊娠の影響

UCの経過に及ぼす妊娠の影響は妊娠時に緩解期にあるか活動期にあるかで大きく異なる。緩解期にある場合は妊娠中のUCの悪化の頻度は、非妊娠時と同様であるとされ、その頻度は約33%である。しかし、妊娠時に活動期にある場合は45%の患者で症状の悪化がみられ、25%の患者で症状が改善せず活動期が持続するとされる<sup>9</sup>。妊娠時のUCの悪化は任初期に多く、この時期には注意が必要である。

#### ③ 胎児に対する治療薬の影響

サラゾスルファピリジンは新生児黄疸を増強する機序が想定されたが実際には影響はない。メサラジンは早産や低体重児の頻度が高くなるとされているが先天異常、死産、流産などには影響はない<sup>10</sup>。ステロイドは胎盤通過がわずかであるため30mg/day以下の投与量では胎児の副腎機能抑制は起こらないとされている<sup>9</sup>。ただし、ステロイドを必要とするくらいの活動期には妊娠するべきではないと考えられる。免疫調節剤は欧米では妊娠中に使用した場合でも先天異常や流産などに影響を与えないとの報告はあるが、現在のところは禁忌である。白血球除去療法は胎児には影響はない<sup>11,12,13</sup>。

#### 症例2 (UC)

現病歴：30歳代男性。3年前に全結腸炎型のUCと診断された。最近、1日15回以上の下痢、血便を認めたためステロイド40mgを2週間投与されたが効果がないため紹介となった。下部消化管内視鏡では直腸からS状結腸に深掘れ潰瘍が散在していた (Figure 2)。

#### ◆ Key Word ◆

1；ステロイドが無効の重症

2；深掘れ潰瘍

Q1；ステロイドを増量するか？

A1；通常、適量のステロイドを投与した場合は遅くとも1週間以内で反応が得られる。従って本症例の場合は2週間投与して反応がないためこれ以上の増量は行わず治療法の変更が必要である。実際にはサイクロスポリン持続静注療法を行う。

Q2；深掘れ潰瘍から考えることは？



Fig. 2 直腸からS状結腸に深掘れ潰瘍が散在していた。

A 2：重症で難治性である。一般的に深掘れ潰瘍はステロイド及び白血球除去療法に抵抗性を示すことが多い。そのため上に示したようにサイクロスポリン持続静注療法を行う必要がある。また、深掘れ潰瘍を認めたとき考えなければいけないことはサイトメガロウイルス (CMV) の感染である。CMV はエイズ患者、抗がん剤、免疫抑制剤などを投与されている日和見感染者に併発するが IBD においても同様であり、深掘れ潰瘍は CMV 腸炎に特徴的な潰瘍である。診断は C7-HRP、核内封入体、CMV-PCR などで行う。本例では CMV が陽性であったため、免疫グロブリンとガンシクロビルを先行投与した上でサイクロスポリン持続静注療法を行い緩解に至った。

#### 〈サイクロスポリン (CsA) 持続静注療法〉

CsA は土壤中に存在する真菌 *Tolypocladium inflatum* Gams から合成抽出された薬剤である。CsA は interleukin-2 の産生を抑制することにより活性化 T 細胞機能を抑制する。我が国でも移植の際の拒絶反応抑制に対して使用される。UC に対してはステロイド抵抗性の重症型 UC の緩解導入療法として用いられる。実際には CsA 4 mg/kg/day を 24 時間持続静注し血中濃度が 400~600 ng/ml になるように調節する。14 日間投与し効果判定を行う。Lichtiger ら<sup>14</sup> がステロイド強力静注療法に抵抗する難治性重症 UC に対し CsA 持続静注療法の有効性を示し、その後の報告でもステロイド抵抗性重症例に対し 69~83% と極めて高い有効性を認めている<sup>15,16</sup>。副作用としては感染症、肝障害、腎障害、痙攣、手指振戦、頭痛などがあるが通常は投与を中止すれば大きな問題とはならないが、腎障害だけは不可逆的な障害を起こす可能性があり注意が必要である。

#### 〈サイトメガロウイルス (CMV) 感染〉

CMV は日本人の大多数が周産期に初感染しほとんどが不顕性感染の経過をたどり、主に免疫不全患者において再活性化され重篤な合併症を来す。消化管では口腔から直腸までの全ての消化管に病変を形成し、深掘れ潰瘍や地図状潰瘍などを特徴とす

る<sup>17</sup>。UC ではステロイド抵抗性を示す場合、CMV 腸炎の合併に注意が必要である。ステロイドを漫然と投与したことによる免疫能の低下が、CMV 腸炎合併の誘因となる。Criscuoli ら<sup>18</sup> は重症型 UC の CMV 感染率は 21.4% にも達すると報告している。

#### 症例 3 (CD)

現病歴：20 歳代男性。3ヶ月前から 1 日 6 回の下痢、腹痛と 5 kg の体重減少を認めた。下部消化管内視鏡検査で回腸末端から右側結腸に深い縦走潰瘍、敷石像を認め CD と診断された (Figure 3)。メサラジンを投与されたが効果がないため入院となった。ステロイド投与は副作用を懸念され拒否、栄養療法も継続できない。

#### ◆ Key Word ◆

1；メサラジンが無効

2；ステロイド投与、栄養療法が困難

Q 1：治療の次のステップは？

A 1：インフリキシマブ (IFX) である。本例のようなメサラジンで効果のない CD で内視鏡的にも重症な症例は IFX の良い適応である。一般的にステロイドは初回投与の場合は約 80% の CD 患者で効果があるが、長期使用に伴い 36% はステロイド依存性、20% はステロイド抵抗性になるため注意が必要である<sup>19</sup>。IFX は現存する CD 治療薬の中で粘膜治癒が期待できる最も強力な薬剤である。

Q 2：そんな強力な IFX を早期に導入しても良いのか？

A 2：早期に導入すべきである。IFX を CD 発症早期に導入することにより粘膜治癒率が有意に高く、再燃率や腸管合併症の頻度も低いことが確認されており、IFX は CD が難治性になる前に早期に導入すべきである。

#### 〈インフリキシマブ (IFX)〉

TNF- $\alpha$  は主に活性化されたマクロファージによって産生され、interleukin-1 $\beta$ 、interleukin-6 などの炎症性サイトカインを誘導し組織障害を引き起こ

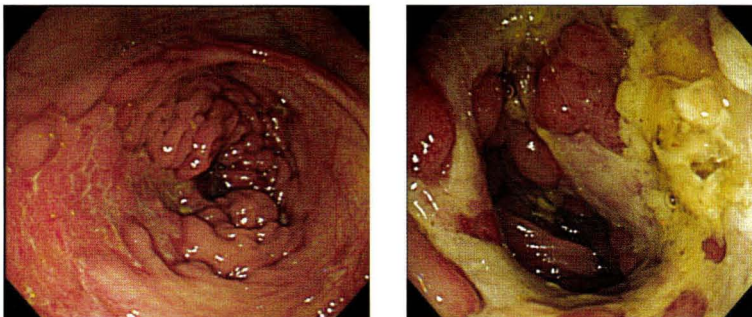


Fig. 3 回腸末端から右側結腸に深い縦走潰瘍、敷石像を認めた。

す。IFX は TNF- $\alpha$  に対する IgG1 のキメラ型抗体である。もともとはステロイドや免疫調節剤に不応の難治性 CD が適応をされていた<sup>20,21</sup> が、その後、発症早期の CD に投与することで CD の長期経過を改善することが確認されている<sup>22,23</sup>。活動期 CD では IFX の単回投与により臨床的活動性のみならず消化管病変が急速に治癒する<sup>24</sup>。さらに、大規模長期試験のサブ解析では、IFX の計画的維持投与は再発時投与よりも腸管病変に対する粘膜治癒効果が高いことも示されている<sup>25</sup>。Top-Down 療法(我が国では発症から 1 年以内にメサラジンで効果が得られずステロイド投与前に IFX を導入する方法のことを指す)では Step-Up 療法(段階的に強い治療薬を用いる方法)に比べ、粘膜治癒率高く、手術率も抑えられることが分かっている。実際には 0, 2, 6 週で投与し(緩解導入)、その後は 8 週ごとに投与(維持投与)を行っていく。

#### 症例 4 (CD)

現病歴：30 歳代男性。20 代の頃にクローン病と診断されたが通院は不定期であった。1 週間前より腹痛が強くなったため受診された。CT で腸閉塞と診断され入院となった。イレウス管で充分減圧した後の小腸内視鏡検査で回腸に潰瘍と狭窄を認めたため外科的切除を行った (Figure 4)。

#### ◆ Key Word ◆

1；罹病期間の長い CD

2；腸管合併症を併発

Q 1：ステロイド、栄養療法、内視鏡的バルーン拡張術の適応は？

ステロイドの適応はない。浮腫性の狭窄であればステロイドの抗炎症効果で改善する可能性があるが、本例のような線維性狭窄であれば効果は得られない。栄養療法であれば食事に比べ狭窄部の通過性は良いが、生涯にわたり栄養療法を継続するのは不可能と考える。内視鏡的バルーン拡張術も腸閉塞を

伴うような狭窄の場合は適応がなく手術が原則である<sup>26</sup>。

Q 2：手術で病変範囲を切除した後はもう安心？

手術の後の治療が最も重要である。術後の再燃率は 5 年で 33%、10 年で 44%、15 年で 50%と考えられており<sup>27</sup>、再手術の可能性も出てくる。また、本例のように小腸切除を受けた後で再手術を繰り返すと短腸症候群となる恐れがあるため、緩解を維持し再手術を回避させる必要がある。それが可能な薬剤は IFX のみである。そのため、術後の IFX の維持投与の必要性を充分理解する必要がある。

<CD の腸管合併症>

手術原因で穿孔型(穿孔、瘻孔、膿瘍)と非穿孔型(狭窄)に分けられる。Louis らは CD を炎症型、穿孔型、非穿孔型の 3 グループに分類し、その後の 10 年の経過で炎症型の 44% は穿孔型か非穿孔型の合併症を併発することを示した<sup>28</sup>。つまり、CD 治療において腸管合併症を予防することが最も重要である。「気がつけば狭窄していた」ということは日常診療で経験することであるが、十分な粘膜治癒を得ることで予防できることを銘記するべきである。

#### おわりに

IBD 患者の数は現在増えてきている。しかし、他の消化器疾患に比べればその数は少ない。IBD 領域における Evidence に基づく治療 (EBM: Evidence Based Medicine) はまだ歴史が浅く、Experience に基づく治療 (EBM: Experience Based Medicine) の方が一般臨床で役に立つことが多いのが現状である。そのため日々の日常診療において、診断、治療に迷いが生じることも稀ではない。診断力や決断力は失敗例を含めた多数の経験の中で系統的に症例を整理することで進歩する。1 つ 1 つの症例を大切にし、その結果を日々の日常診療に生かし、万一、思っていた通りの結果が得られなかったとしても謙虚に受け止め吟味する。この繰り返しの中で、決定を先送りしたくなる場面に直面しても、決して後ろに退かず決断できる Evidence と Experience を養

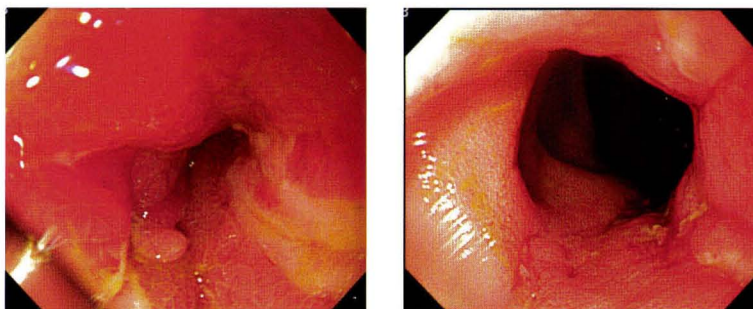


Fig. 4 小腸内視鏡検査で回腸に潰瘍と狭窄を認めた。

っていく必要がある。診断や、治療のタイミングを逸すれば患者を不幸にするのはIBDではなく我々であるということを肝に銘じておかなければならない。だからこそIBDに向き合わなくてはいけない。

### 文 献

- Lennard-Jones JE (1983) Toward optimal use of corticosteroids in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 24: 177-181
- Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF (1962) Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 2: 441-443
- Sawada K, Ohnishi K, Fukui S, Yamada K, Yamamura M, Amano K, Amano K, Wada M, Tanida N, Satomi M (1995) Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30: 322-329
- Sawada K, Shimoyama T (1998) Therapeutic cytopheresis for inflammatory bowel disease. *Ther Apher* 2: 90-92
- Sawada K, Muto T, Shimoyama T, Satomi M, Sawada T, Nagawa H, Hiwatashi N, Asakura H, Hibi T (2003) Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des* 9: 307-321
- Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Nakashima M, Adachi T, Shima C, Bjarnason I, Lofberg R (2003) Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial*: 48-59
- Shirokaze J (2002) Leukocytapheresis using a leukocyte removal filter. *Ther Apher* 6: 261-266
- Yamaji K, Tsuda H, Hashimoto H (2001) Current topics on cytopheresis technologies. *Ther Apher* 5: 287-292
- Kirsner JB (ed) (2000) *Inflammatory Bowel Disease*, 5th ed. WB Saunders p372-378
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, Koren G (1998) The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 114: 23-28
- Strobl FJ, Voelkerding KV, Smith EP (1999) Management of chronic myeloid leukemia during pregnancy with leukapheresis. *J Clin Apher* 14: 42-44
- Okada H, Makidono C, Takenaka R, Hiraoka S, Fujiwara A, Kato J, Kawahara Y, Kawamoto H, Mizuno M, Shiratori Y (2006) Therapeutic efficacy of leukocytapheresis in a pregnant woman with severe active ulcerative colitis. *Digestion* 74: 15-18
- Miyamoto H, Okahisa T, Iwaki H, Murata M, Ito S, Nitta Y, Akutagawa M, Kinouchi Y, Ohnishi Y, Oto J, Nishimura M (2007) Influence of leukocytapheresis therapy for ulcerative colitis on anemia and hemodynamics. *Ther Apher Dial* 11: 16-21
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S (1994) Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330: 1841-1845
- Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F, Vermeire S, Rutgeerts P (2004) Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 10: 73-78
- McCormack G, McCormick PA, Hyland JM, O'Donoghue DP (2002) Cyclosporin therapy in severe ulcerative colitis: is it worth the effort? *Dis Colon Rectum* 45: 1200-1205
- Nishimoto Y, Matsumoto T, Suekane H, Shimizu M, Mikami Y, Iida M (2001) Cytomegalovirus infection in a patient with ulcerative colitis: colonoscopic findings. *Gastrointest Endosc* 53: 816-818
- Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, Rizzo A, Cottone M (2004) Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 36: 818-820
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V (1994) Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 35: 360-362
- Sandborn WJ, Hanauer SB (2002) Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 97: 2962-2972
- Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Turet E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ; European Crohn's and Colitis Organisation (2006) European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 55: 116-135
- Hanauer SB (2003) Crohn's disease: step up or top down therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17: 131-137
- Löwenberg M, Peppelenbosch M, Hommes D (2006) Biological therapy in the management of recent-onset Crohn's disease: why, when and how? *Drugs* 66: 1431-1439
- D'haens G, Van Deventer S, Van Hogezaand R, Chalmers D, Kothe C, Baert F, Braakman T, Schaible T, Geboes K, Rutgeerts P (1999) Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor necrosis factor antibodies in Crohn's disease: A European multicenter trial. *Gastroenterology* 116: 1029-1034
- Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR, Bao W, Patel K, Wolf DC, Safdi M, Colombel JF, Lashner B, Hanauer SB (2006) Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 63: 433-442

26. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, Yao T, Takenaka K, Sakurai T (1997) Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. *Endoscopy* 29 : 640-645
27. Kirsner JB (ed) (2004) *Inflammatory Bowel Disease*, 6<sup>th</sup> ed. WB Saunders p289-300
28. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification : changing pattern over the course of the disease. *Gut* 49 : 777-782