

1 炎症性腸疾患の病因と治療の進歩

安 保 徹

新潟大学医学部医動物学講座

Pathogenesis of Inflammatory Intestinal Diseases and Progress of Therapy

Toru ABO

*Department of Immunology,
Niigata University School of Medicine*

Abstract

We could not properly understand the mechanisms underlying gastrointestinal failure without introduction of the concept of "Regulation of leukocytes by the autonomic nervous system". Leukocytes consist of granulocytes and lymphocytes and they are regulated by the sympathetic nervous system and the parasympathetic nervous system, respectively. Therefore, the number of granulocytes increases by stimulation of sympathetic nerves whereas that of lymphocytes increases by stimulation of parasympathetic nerves. Almost all of these responses are beneficial for our body protection. However, if the autonomic nervous system deviates too much to one direction, our body falls victim to certain diseases, including gastrointestinal failure.

Key words: leukocytes, autonomic nervous system, gastrointestinal failure

はじめに

急性や慢性の胃炎、胃潰瘍、潰瘍性大腸炎、過敏性腸疾患などの病態把握が間違っているのではないか。このため治療がうまくゆかず病気が長く続くことが多い。特に、潰瘍性大腸炎では治療法が完全に間違っていて、どんどん病気を悪化させているように思える。

私共は機能的や器質性の胃腸障害が、ストレス→交感神経緊張→血流障害と顆粒球増多→粘膜の炎症や破壊、の機序で起こっていることを明らかにし、これに添った治療法を行っている。そして、

多くの上記した病気を持つ患者が治癒することを知った。このような機序の理解は「白血球の自律神経支配」を知ることによって可能となる。

粘膜障害と顆粒球

白血球はマクロファージが基本で、進化の過程で顆粒球とリンパ球が上乘せされた(図1)。マクロファージの貪食能をより高めたものが顆粒球で細菌を処理する。一方、リンパ球は貪食能を退化させ、マクロファージ時代に使っていた接着分子を進化させ異物認識を行うようになった。貪食

Reprint requests to: Toru ABO
Department of Immunology
Niigata University School of Medicine
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先： 〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学医学部免疫・医動物学分野

安 保 徹

では処理できない微少抗原（ウイルスや消化酵素で切られた異種蛋白など）を処理する。

マクロファージは膜上にアドレナリン受容体 (AdrR) とアセチルコリン受容体 (AchR) を持ち、交感神経刺激で遊走能が増し、副交感神経刺激で貪食能が増す。そして、マクロファージから生まれた顆粒球は AdrR を主に受け継ぎ、リンパ

球は AchR を主に受け継いでいる¹⁾²⁾。

このような白血球の自律神経支配により、交感神経優位の体調では顆粒球が増加し、副交感神経優位の体調ではリンパ球が増加する。自律神経支配による白血球分布の変動の多くは生体が生きてゆくための合目的反応と思われる。

しかし、自律神経系がどちらかにあまりにも偏ると、生体は破綻をきたす。交感神経側に偏ると顆粒球が増加し過ぎ、その放出する活性酸素によって粘膜や組織の障害が引き起こされる。逆に、副交感神経側に偏るとリンパ球が増加し過ぎ、アレルギー体質がつけられる。そして、ストレスが加わるとアレルギー疾患が発症する。

具体的な例を述べる。マウスに拘束ストレスをかけると、8時間目に血流障害により胃粘膜は虚血に落ち入る。そして、さらにストレスをかけ続けると、胃粘膜に潰瘍形成が引き起こされる。この時に、顆粒球の全身動態を調べた(図2)。ストレスによって、骨髄にある顆粒球プールが減少し、末梢血や肝臓に放出されたのがわかる。そして、24時間後には胃粘膜に集積している。これが潰瘍形成を引き起こしたものと考えられる。

慢性的なストレスは骨髄の顆粒球プールを拡大し、全身性の顆粒球増多をつくる。胃潰瘍の患者では顆粒球の比率が70%前後に上昇している。健康人では60%である。この時、顆粒球の絶対数も増加しているのがわかる。

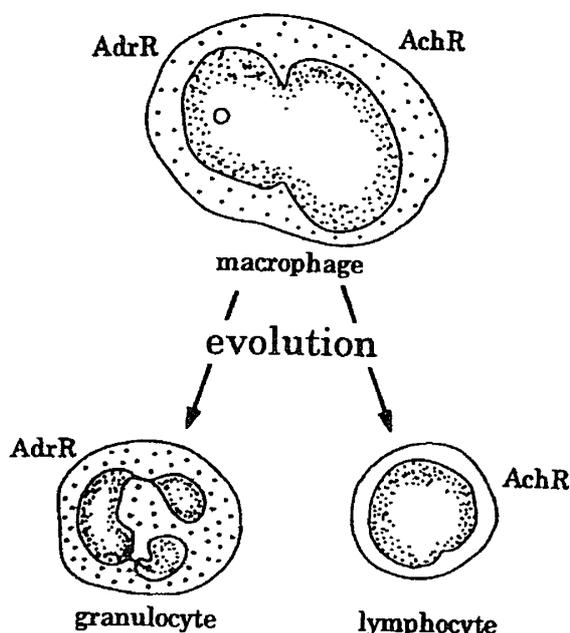


図1 白血球の進化と自律神経支配
AdrR = adrenergic receptor, AchR = cholinergic receptor

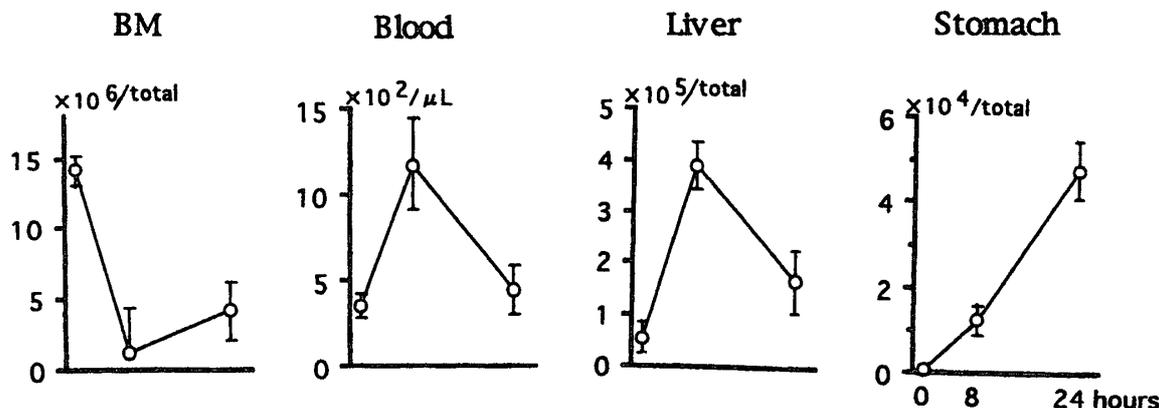


図2 マウスの拘束ストレスと顆粒球動態
マウスを金網にはさんで、8、24時間後に各種臓器で顆粒球数を算定した。

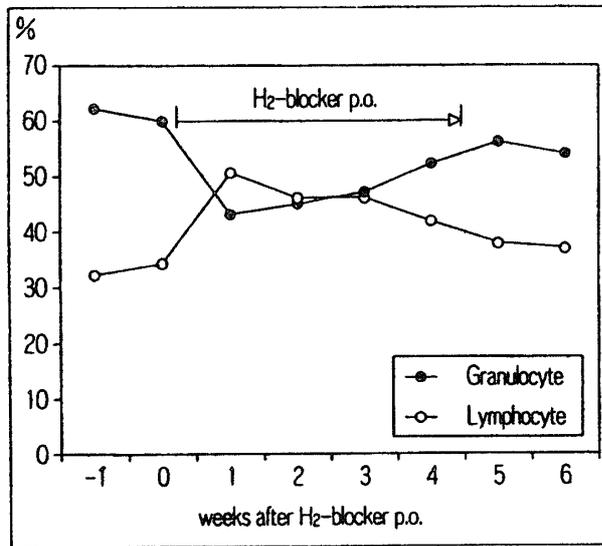


図3 H₂-ブロッカーによる顆粒球減少作用
p.o.=経口投与

昭和40年代に、胃潰瘍の酸消化説 (peptic ulcer theory) を信じて迷走神経切除術が行われたことがあった。しかし、胃潰瘍はかえって悪化したのである。ここで胃潰瘍の酸消化説は消えかかったのであるが、J.W. ブラックによって発見された H₂-ブロッカーによって酸消化説が息をふきかえした (1972)。胃潰瘍によく効いたからである。

しかし、H₂-ブロッカーによるこの治療効果は顆粒球の減少によってもたらされていることが、筆者らによって明らかにされた (図3)。プロトンポンプ・インヒビターによる胃潰瘍の治療効果も酸分泌抑制ではなく、顆粒球の活性酸素放出の抑制作用によるものであった³⁾。

交感神経緊張を生み出すストレスとして、次のようなものが挙げられる。1) 心の悩み、2) 働き過ぎ、不規則な生活、3) 痛み止め (NSAIDs) やステロイドホルモンの長期使用、4) 細菌感染、5) 消耗、である。

ストレスが H₂-ブロッカーやプロトンポンプ・インヒビターの顆粒球抑制作用を上回った場合は、胃潰瘍は治癒しない。もし、それでもこれらの制酸剤を投与し続けると、胃の内部環境が破壊されヘリコバクター・ピロリ菌がはびこることに

なる。制酸剤を止め、交感神経緊張を引き起こしている原因を除くとまもなく治癒する。

本来、ヘリコバクター・ピロリ菌は無害なのであるが、間違った治療によって有害なレベルに達していたのである。制酸剤を止めると、もちろん除菌無しで治癒する。

NSAIDs やステロイドホルモンは 顆粒球の炎症を悪化させる

痛み止めを連続して飲むと胃の調子が悪くなり、ついには胃潰瘍をつくることもある。いかなるメカニズムによってこのような現象が起こるのであろうか。

この問題を解決するために、マウスにインドメサシンを連続投与して全身の顆粒球のレベルを調べた。インドメサシンの投与によって、激しい顆粒球増多が全身性に誘導された。

NSAIDs は消炎鎮痛剤として、臨床で広く使われている。確かに、プロスタグランジンが関与する発熱や痛みには特効薬なのであるが、顆粒球の炎症に対しては増悪剤だったのである⁴⁾。

NSAIDs はプロスタグランジンの産生を抑制するが、このプロスタグランジンはカテコールアミンと拮抗系をつくっている。このため、NSAIDs の連続投与で交感神経緊張状態がくる。これは、湿布剤として外用しても同様である。

潰瘍性大腸炎、痔、慢性関節リウマチはすべて顆粒球の炎症である。日本語が「消炎剤」というだけで、もしこれらの患者に NSAIDs を投与すると病状は悪化することになる。慢性関節リウマチの患者から関節液をとって浸潤細胞をしらべると 98% が顆粒球である。

また、ステロイドホルモンも交感神経緊張状態をつくる。ステロイドを長期使用していると冷えに悩まされる。血流障害によるものである。その結果、ステロイド潰瘍、大腿骨骨頭壊死、老化促進、白内障、発癌などの病気が出てくる。

ステロイドによる消炎作用は、激しい冷えでもわかるように組織反応の低下によってもたらされているものと思われる。ステロイドが切れると、

1. 新鮮ステロイドホルモン→抗炎症作用
 2. 組織に停滞したステロイドホルモン
→酸化コレステロール^a→酸化による組織障害^b
- a 胆汁酸として肝から排泄、しかし極めてゆるやか
b 交感神経刺激による顆粒球増多と血流障害

図4 ステロイドホルモンを投与した時の生体内代謝と組織反応

再び組織反応が出現して炎症がぶり返す。ステロイド依存症やステロイド破綻を引き起こす詳しいメカニズムを掲げた(図4)。ここに示したように、変成したステロイド(過酸化脂質)を中和するためにさらなる増量を強いられる。

ステロイドは膠原病や自己免疫疾患に使われているが、この使用に疑問がある。なぜなら、膠原病も自己免疫疾患も免疫抑制状態にあり、顆粒球や胸腺外分化T細胞による組織障害の病気である。免疫抑制の病気に、免疫抑制薬であるステロイドを使うという矛盾がある⁵⁾。

今回、膠原病や自己免疫疾患は患者数が増加の坂を駆け登っている。これらの病気が厚生省の特定疾患に指定されると、その病気は突然増加し出す。難病指定を受けることによって、医師がステロイド離脱の努力をしなくなり、病気が治らなくなってきているものと思われる。

潰瘍性大腸炎の治療の検証

潰瘍性大腸炎も厚生省の特定疾患の指定を受けてから、患者数がうなぎ登りに上昇している(図5)。ここにも理由がある。

潰瘍性大腸炎に最初に使われるサラゾピリンはいかなる薬であろうか。この説明にあるように、大腸に達して解離しアミノサリチル酸として働いている。アミノサリチル酸はNSAIDsの一つで、顆粒球の炎症を悪化させる。これが、潰瘍性大腸炎の治療を開始すると、まもなく病気が悪化し始める理由だったのである。

消炎鎮痛剤の「消炎」という言葉に惑わされて、

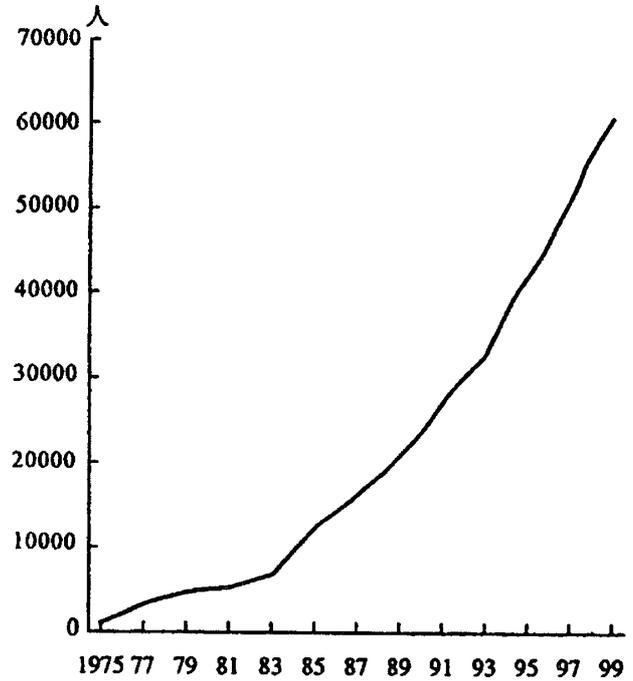


図5 潰瘍性大腸炎の患者数の急増
図のそれぞれの数値は年度と患者数を示している。

顆粒球の炎症にまでNSAIDsを使用したためである。このようにして潰瘍性大腸炎を悪化させ、次にステロイド治療に入る。そして先に述べたステロイドの作用により、さらに病気の悪化に拍車がかかり、結局外科にまわされ大腸摘出へと移行していたのである。

おわりに

機能性や器質性の病態把握ができていないために、ありふれた病気を直すことができない。また、NSAIDsやステロイドホルモンが顆粒球の炎症に対しては増悪作用を示すことを理解する必要がある。

文 献

1) Toyabe S, Iiai T, Fukuda M, Kawamura T, Suzuki S, Uchiyama M and Abo T: Identification of nicotinic acetylcholine receptors on lymphocytes in periphery as well as thymus in mice.

Immunology 92: 201-205 1997.

- 2) Suzuki S, Toyabe S, Moroda T, Tada T, Tsukahara A, Iiai T, Minagawa M, Maruyama S, Hatakeyama K, Endo K and Abo T: Circadian rhythm of leukocytes and lymphocyte subsets and its possible correlation with the function of autonomic nervous system. Clin Exp Immunol 110: 500-508 1997.
- 3) Kawamura T, Miyaji C, Toyabe S, Fukuda M, Watanabe H and Abo T: Suppressive effect of anti-ulcer agents on granulocytes — A role of granulocytes for gastric ulcer formation. Digest Dis Sci 45: 1786-1791 2000.
- 4) Yamamura S, Arai K, Toyabe S, Takahashi EH and Abo T: Simultaneous activation of granulocytes and extrathymic T cells in number and function by excessive administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Cell Immunol 173: 303-311 1996.
- 5) Maruyama S, Minagawa M, Shimizu T, Oya H, Yamamoto S, Musha N, Abo W, Weerashighe A, Hatakeyama K and Abo T: Administration of glucocorticoids markedly increases the numbers of granulocytes and extrathymic T cells in the bone marrow. Cell Immunol 194: 28-35 1999.

司会(本間) ありがとうございます。それではこのご演題につきまして、ご質問、ご討議をお願いいたします。

安保 なかなかやっぱり1975年ですから、もう25年以上も固定した治療で、初めは迷いがあったんですけど、やっぱり厚生省が指定してしまうと誰も迷いが出せない。みんながこぞって間違った治療をするようになったためにですね、治る機会を失ったのが潰瘍性大腸炎とCrohn病ではないか、そう思っているわけです。

司会(本間) 私からちょっとよろしいでしょうか。私も先生のおっしゃるところの間違った治療をしているうちの一人だと思んですけども、先生は最後に40例ほどご経験されたということなのですが、その40例に関してはほとんどステロイドとかサラゾピリンとかをやめて……

安保 あのですね、私の経験でいうとサラゾピリンとベンタサで止まっている患者さんはですね、すごく治しやすいです。ところがステロイドの場合はですね、特に

年単位で使っている人たちっていうのは、すごいリバウンドが出ては消え、出ては消えてですね、すごく治しづらくて、ちょうどアトピー性皮膚炎でも私はステロイドは使うな使うな言っています。ステロイドはコレステロールから生合成されて、すごく生体で排泄が困難なわけですね。それですごく溜まってですね、例えば老化の原因とかになっているわけですけど、できればステロイドを使わない患者さんだったらいいんですけど、それでも結構若い人が多いんで、長い目で見れば私は、辛いけどステロイド離脱してほしい、そういう希望をもっているわけです。今のところ厚生省にも働きかけて間違った治療をやめるようなキャンペーンだすようにやっています。

司会(本間) 一心我々もステロイドをできるだけやめて、離脱に持っていこうということで、努力はしてるつもりなんですけども、なかなかそれが……

安保 だから先生、さっき言ったみたいにね腹痛とか下痢は副交感神経反射でしょ。いわゆる治癒反射と見なければならぬ。それをただ恐れてると離脱できません。やっぱり患者さんに辛いけど、これはストレスから開放するとき出る反射なんだって、これはねえもう我々の頭自体を変えるしかないんです。

司会(本間) もっといろいろ経験していかないと、自分としてもどうしていいのかわからないような症例も結構ありますので……

安保 ステロイドの問題はたしかに大変です。

窪田 初めて先生の御高説を伺い、その明快さにびっくりいたしました。小腸と大腸のリンパ球の分布の違いは何故発生したのでしょうか。

安保 構造を見ると分かるんですけど、リンパ球の層の厚さが小腸はすごく厚い。で、大腸はすごく薄いんです。それでこういう現象が起こるんじゃないかと思っます。なかなか入っていかない

窪田 あと先生、Crohn病とUCでは小腸が含まれるか含まれないかというのが大きな違いだと思いますが、先生のお考えでいくとどの様に考えたらよろしいでしょうか。

安保 多少オーバーラップする症例もありますから、結局はですね、我々ストレスを受けたときに、なんで胃がやられる人があったり、大腸やられる人があったり、あるいはまたすごい急性のストレスだと膵炎起こしたり、どうしてオルガターゲットが選ばれるのかは、私わかんないんです。先生教えていただけませんか

窪田 ありがとうございます

司会（畠山） 先生、私からも一つ質問があります。私は消化器外科ですので、外科的な適応になるような患者さんがくるわけですが、例えば Crohn 病ですと縦走潰瘍を形成して繊維化を起し、狭窄をきたしている症例があって、それが改善しなければ手術の適応になるわけなんです。このような既に繊維化を起しているような状態でも、先生の治療では改善することが期待できますでしょうか。

安保 やっぱりね、すごく悪いと思います。機能的な

狭窄までいったら手術しなければ駄目だと思いますけど、ところがその前にこういう概念を取り入れないと、消炎鎮痛剤のこういう顆粒球を増やす働きを医学の世界に導入しないと見えてこない。だからその場その場の治療はいいんですけど、こういう概念自体を医学に導入しなければ駄目だ、そう思っています。

司会（本間） ありがとうございます。それでは続きまして「炎症性腸疾患の病理診断の進歩」第一病理の橋立先生をお願いします。

2 炎症性腸疾患の病理診断の進歩

橋立 英樹・渡辺 英伸・味岡 洋一
西倉 健

新潟大学医学部病理学第一講座

The Progress in Pathological Diagnosis of IBD

Hideki HASHIDATE, Hidenobu WATANABE

Yoichi AJIOKA and Ken NISHIKURA

*The First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine*

Key words: IBD, Cap polyposis, Crohn's disease

はじめに

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) という言葉は 1930 年ころに、感染症・寄生虫など原因の明らかな腸疾患と、潰瘍性大腸炎や Crohn 病などの原因不明の腸疾患と区別する言葉として用いられたのが始まりとされる。現在この両者は全く異なる疾患として認識されているが、IBD として一括にして論じられることが多い。炎

症性腸疾患という言葉が定義上どこまでの炎症性疾患を包括するのかは議論の多いところである。いずれにせよ、炎症性腸疾患を診断する上で、様々な疾患が鑑別に挙げられる。

今回は炎症性腸疾患の病理診断の進歩として、炎症性腸疾患の鑑別として重要な疾患や、病理所見について、最近の知見をふまえ、さらに当教室で検討した結果を加えて述べてみたい。

Reprint requests to: Hideki HASHIDATE
Division of Pathology
Niigata City General Hospital
2-6-1 Shichikuyama,
Niigata 950-2022 Japan

別刷請求先：〒 950-2022 新潟市紫竹山 2-6-1
新潟市民病院病理科 橋立 英樹