

数はある程度たくさんとらないと出てこないと思います。肉眼的に正常なところから数箇所とってくると出てくることが多いです。

司会(本間) それは体部粘膜とか幽門腺領域とかってというのは……。

橋立 それは体部と幽門腺の間においても、有意差はありませんでした。

司会(本間) ありがとうございます。他にございませんでしょうか。

司会(畠山) 先生、最初にお示しになったキャップポリポーシスのことなんですが、臨床症状で低蛋白血症があったと思うのですが、あれはいわゆる血清の蛋白が漏出するため、すなわち protein losing gastroenteropathy という概念に属するために低蛋白血症をきたすのでしょうか。といいますのは例えば Cronkhite - Canada 症候群でも protein losing が起こって、その結果低蛋白血症が起ってくるのですが、あれと同じような病態と考

えてよろしいでしょうか。わたくしも今回初めてこのキャップポリポーシスというのを聞いたものですから、何か分かっていたら教えてください。

橋立 まだ分かってないことが多いんですけども、おそらくそうだと思います。非常に粘液を多く含んだ便が長期間続きますので、やっぱりプロテイン・ルーシグだと思います。それに治療して下痢が止まりますと改善されるということですのでおそらくそうだと思います。ただ症例によっては、非常に限局した部位で起きて、高度の低蛋白血症まで生じます。病変の割には低蛋白血症が強いという印象はあります。

司会(畠山) どうもありがとうございます。

司会(本間) 他にございませんでしょうか。ありがとうございました。それでは引き続きまして「Crohn 病の治療と進歩 — 内科的立場から」市民病院の内科の月岡先生お願いします。

3 Crohn 病の治療の進歩 — 内科的立場から —

月 岡 恵

新潟市民病院消化器科

Medical Treatment of Crohn's Disease

Satoshi TSUKIOKA

Division of Gastroenterology,

Niigata City General Hospital

Abstract

Medical treatment for Crohn's disease includes enteral nutrition (EN), various drugs, and diet. Especially in Japan, EN is recommended as primary therapy for Crohn's disease. But the long-term effect of EN has not been proven by controlled trial, because long-standing clinical trials are too difficult. Retrospective study in my institute revealed effectiveness of long-term home enteral

Reprint requests to: Satoshi TSUKIOKA
Division of Gastroenterology
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
新潟市民病院消化器科 月岡 恵

nutrition (HEN). The cumulative non-operative rate from onset in HEN group (n=31) were 100% in 5 year, 77.5% in 10 year, and 65.5% in 15 year, compared with 71.7%, 26.4%, and 17.6%, respectively, in non-HEN group (n=17).

Recombinant anti-tumor necrosis factor α antibody (infliximab) is new immuno-modulation therapy for Crohn's disease. But duration of the effects are known so restrictive. Most effective usage of infliximab have to be determined in the near future.

Key words: Crohn's disease, enteral nutrition

はじめに

Crohn 病は 10 代後半から 20 代前半に発症し、再燃・増悪をきたしやすい炎症性腸疾患である。したがって、患者の多くは生涯にわたる長期間の治療が必要となる。しかしながら、Crohn 病を完全にコントロールできる治療法はなく、各種の内科的・外科的治療が行われる。ここでは Crohn 病の内科的治療の現状と新しい治療の動向および今後の課題について述べる。

内科的治療の現状

Crohn 病の内科的治療としては、栄養療法（経腸栄養療法、中心静脈栄養療法）、薬物療法（アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤、抗生物質）、食事療法（脂肪制限、低残渣食）がある。このうち栄養療法と薬物療法については、主として欧米で大規模比較試験による有効性の評価が行われている。それに基づいて Crohn 病の病期別の治療効果を概括すると表 1 のようになる¹⁾。

日本では平成 9 年度に厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班から Crohn 病治療指針改訂案が提出され、現在は基本的にはそれに沿って治療が行われる。栄養療法は Crohn 病の primary therapy に位置付けられ、急性期には絶食とした上で、完全栄養療法を行う。緩解期は一日 1200Kcal 前後の在宅経腸栄養療法とアミノサリチル酸製剤（ペンタサ 1.5～3.0g）を用いる。再燃時は経腸栄養剤は一日 1200Kcal 以上に、ペンタサは 3g に増量し、必要に応じてプレドニゾン 40～60mg を併用する。プレドニゾンの効

果不十分な例ではフラジール 750mg を、離脱困難な例では免疫抑制剤（イムラン 50～100mg）を併用する。再燃時の治療を行ってもなお改善しない場合は、原則として入院して完全栄養療法を行う。

経腸栄養療法の長期的な有効性を検証する controlled trial は困難であり、必ずしも明確な効果は示されていない。我々の施設における retrospective study の成績を図 1 に示す。Crohn 病の発症からの累積非手術率は、経腸栄養療法群（31 例）では 5 年 100%，10 年 78.5%，15 年 65.5% であるのに対し、非経腸栄養療法群（17 例）では 5 年 80.7%，10 年 26.4%，15 年 17.6% であった。在宅経腸栄養療法は Crohn 病の腸管合併症による手術率を明らかに低下させ、長期的な有用性を示すものと考えられる。

Crohn 病に対しては、補助的にいくつかの治療が試みられることがある。大建中湯は腸閉塞症状の改善に効果があるが、腸管狭窄を改善させる効果はなく、最終的に手術を回避させることはできない。EPA（エイコサペンタエン酸）は、理論的にはアラキドン酸カスケードの炎症惹起物質（プロスタグランジン E₂、トロンボキサン A₂、B₂、ロイコトリエン B₄ など）の生成過程に拮抗し、炎症を抑える可能性がある。しかし、急性期 Crohn 病に対する臨床的有用性は確立されていない。Ⅹ因子製剤は Crohn 病の合併症である瘻孔を閉鎖させることがあるものの、効果の持続性に疑問がある。また、潰瘍性大腸炎で有効性が示された白血球除去療法の Crohn 病に対する有用性は否定的である。

表1 Crohn病のEBM

	急性期	緩解維持	瘻孔	術後再発予防
栄養療法	◎*1	○*2	○	△
ステロイド剤	◎	△		
5-ASA	△	△		△
metronidazole	△		△*3	△
免疫抑制剤		△	○	

*1:狭窄や炎症性腫瘤の合併例ではTPN *2:小腸病変のみ *3:肛門部病変

◎:高い有効性が証明されている治療 ○:ほぼ確かな効果が認められる治療

△:条件付き、またはわずかな効果が認められる治療

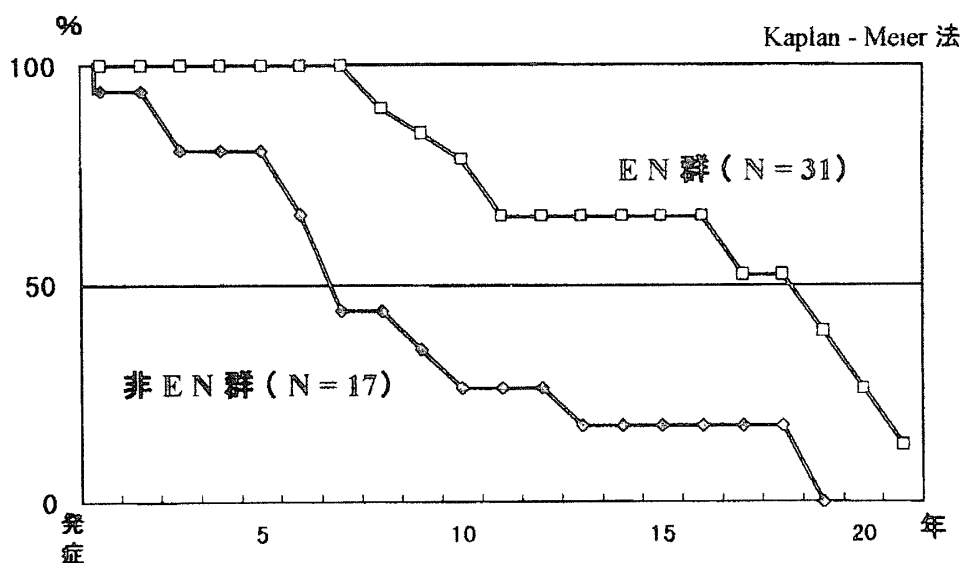


図1 経腸栄養療法の効果 (累積非手術率)

新しい薬物療法の可能性

近年 Crohn 病の病態解明が進み、欧米では病態に合った選択的治療薬の開発とその臨床応用が試みられている。抗リンパ球療法としての抗 CD4 抗体、サイトカイン療法としての抗 TNF α 抗体、IL-10 など Crohn 病に対する有効性が示されている。また、IL-11、抗接着分子療法としての ICAM-1 mRNA に対する antisense oligonucleotide など

について大規模臨床試験による有用性の評価が行われている。

このうち炎症惹起性サイトカインである TNF α に対するキメラ型モノクローナル抗体 (Infliximab) の治療効果は高く、日本でも臨床使用が目前に迫っている。Targan ら²⁾ の報告によれば、Infliximab 5mg/kg 単回投与では、クローン病活動指数 (CDAI) の 70 以上の低下は 81%、CDAI 150 以下の臨床的緩解が 33% であり、placebo 群の各々

17%, 4%より有意に高かった。また, Rutgeertsら³⁾は Infiximab 10mg/kg を 8 週間隔で 4 回投与し, Infiximab 群では 62% に臨床的有用性を, 53% に臨床的緩解を認めたのに対し, placebo 群では各々 37%, 20% であったことを示した。これまでに明らかにされたところによると, Infiximab の単回投与での効果の持続は約 3 ヶ月であり, 反復投与では経時的に効果が減弱するという。したがって, この薬剤のみで Crohn 病を長期間コントロールすることは困難と考えられる。今後, Crohn 病のどのような病期にどの程度の期間にわたって Infiximab を投与するのが最も効果的なのか, 慎重に検討される必要がある。

食事療法

Crohn 病が食事摂取により増悪することは広く知られている。しかし, 真の増悪因子は確定していない。現在は脂肪悪玉説が主流であり, Crohn 病患者の食事療法は脂肪制限が主体となる。なかでも ω -6 系多価不飽和脂肪酸は, アラキドン酸を介してプロスタグランディンやトロンボキサンが合成されて炎症促進的に働くため, リノール酸に富む動物性脂肪や植物性油脂の摂取制限が行われる。一方, ω -3 系不飽和脂肪酸は炎症抑制的に作用することから, エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) を多く含有する魚の摂取が推奨される。

しかし, 近年では抗原性を有する蛋白質を Crohn 病の増悪因子と考える研究者もあり, Crohn 病の食事療法は確立されているとは言い難い。

Allan Jones らは 1985 年に exclusion diet の概念を提出した⁴⁾。患者毎に病態を増悪させる食品を抽出し, それを除外した食事により緩解が長期間維持されたとするものである。それによると, Crohn 病を増悪させる代表的な食品は小麦, 乳製品, とうもろこし, 柑橘類などであり, 鶏肉, チョコレート, 貝類などは影響が少ないとされている。ただし, 増悪因子となる食品には個人差が大きく, 普遍的に善悪を決定できる食品は知られていな

い。また, exclusion diet の効果の再現性については疑問視する意見もある。実地臨床の場においては, 摂取により症状が悪化した食品を除外するといった経験的な手法として応用されることがある。

なお, 食物繊維は, とくに腸管狭窄例では閉塞症状を誘発させる可能性があるため, 摂取を制限するのが普通である。

Crohn 病治療における今後の課題

現在, 経腸栄養剤としては成分栄養剤が用いられることが多い。しかし, それ以外の栄養剤でも治療効果に大差がないという報告もある。成分栄養剤とそれ以外の栄養剤との有効性の差について, 今後さらに検討される必要がある。また, 在宅経腸栄養療法の長期的効果についても比較試験などによる科学的な有効性の証明が必要である。

新しい治療法である抗サイトカイン療法は, 対象患者の選択, 投与期間などについての適応決定が最重要課題である。

また, 科学的根拠を示し難い分野ながら, Crohn 病の食事療法の確立に向けた研究も大きな課題として残されている。

文 献

- 1) 月岡 恵: エビデンスに基づく内科疾患の治療戦略—Crohn 病. 内科 79: 1997.
- 2) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF and Rutgeerts PJ: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. N Engl J Med 337: 1029-1035 1997.
- 3) Rutgeerts P, D'haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, Mayer L, van Hogezaand RA, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF and van Deventer SJH: Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (Infiximab) to maintain remission in Crohn's disease. Gastroenterology 117: 761-

769 1999.

- 4) Alun Jones V, Dickinson RJ, Workman E, Wilson AJ, Freeman AH and Hunter JO: Crohn's disease: maintenance of remission by diet. *Lancet* II: 117-180 1985.

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討議お願いいたします。

安保 質問ってわけじゃなくて、印象なんですけど、結局TNFがどこから出るかって言うと、TNFの総数は活性化好中球と活性化マクロファージなんです。でやっぱりそここのところでアミノサリチル酸で活性化するのは、好中球とマクロファージなので、先生のご研究からも是非我々の概念も入れていただきたい、そう思います。印象ですけど。

月岡 少し先生のお書きになったものとかを勉強させていただいて、また考えてみたいと思います。ただアミノサリチル酸の作用起序で僕らが認識しているのは、アラキドン酸カスケードのサイクロオキシゲナーゼ活性をブロックするとか、いろいろな部位に作用すると言われておりまして、好中球だけの問題なのかっていうのが僕もちょっとよくわからないのですけども。

安保 サイクロオキシゲナーゼをブロックしてプロスタグランディンの産生が抑制すると、交感神経緊張に偏ってアドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンの産生が高まる論文出していますから、それに交感神経支配

下の顆粒球とマクロファージが活性化するってそういうステップだと思います

月岡 先ほど先生がおっしゃっておられましたね。

司会 (畠山) よろしいでしょうか。先生が今後の展望ということでお示しになった栄養療法についてですが、これにはエレメンタル・ダイエット、すなわち成分栄養、ペプチド製剤、通常の蛋白が窒素源のものと大きく分けて3種類の栄養剤があるのですが、先生の施設での結果は、成分栄養による成績ということでしょうか。

月岡 うちのはほとんど成分栄養剤です。一部にペプチドの入った栄養剤を使っていますけども

司会 (畠山) そういたしますと今後の問題としてペプチド製剤とか、窒素源としての蛋白、カゼインとか含まれているものもあるんですが、そういうものでどうかということも一つの大きな課題になっていくと考えてよろしいわけですね。

月岡 あまり差がないんじゃないか、という報告もあるようです。

司会 (畠山) はい、わかりました。

司会 (本間) 他にございませんか。はい、では先生ありがとうございました。

司会 (畠山) それでは司会の本間先生が演者ですので、わたくしのほうから紹介いたします。本間先生には潰瘍性大腸炎の治療の進歩ということで、内科的立場からお願いしてあります。先生、よろしく申し上げます。

4 潰瘍性大腸炎の治療の進歩 — 内科的立場から —

本 間 照

新潟大学医学部内科学第三教室

司会 (畠山) ありがとうございます。本間先生には潰瘍性大腸炎の最近の治療ということで、免疫抑制剤治療、白血球除去療法あるいは新しいステロイドの投与ということなどを発表していただきましたが、何か質問、コメントございませんでしょうか。

月岡 白血球除去療法とその緩解維持のための免疫抑制剤の使い方のことなんですけども、最近保険適用に

なりましたよね。除去療法ができるのは5週間を2クールできるんですけど。

司会 (本間) またちょっと変わったみたいで、でもそうですね。結局一つのイベントに対して10回できるってことです。

月岡 それで一応保険ではそういうことになるわけですので、それでやるしかないんたろうと思うんです