

総説 潰瘍性大腸炎の治療（昔と今の違い）

日本医科大学武蔵小杉病院消化器病センター 鈴木英之

【はじめに】

潰瘍性大腸炎はクローン病とともに炎症性腸疾患と呼ばれ、近年我が国において著しく増加している疾患であり、発症の原因が不明であること、完治が困難であること、若年者に多く発症することなどから厚生労働省から特定疾患に指定されている。¹⁾ 治療が奏功し緩解状態（炎症が治まって症状が軽快した状態）が維持できれば、QOLを損なわず健常人と同様の生活が可能である一方、重症化し各種の治療に抵抗し手術を必要としたり癌化したりする症例もある。また腸管外合併症や治療の長期化とそれに伴う薬剤の副作用に悩む症例も少なくない。以前は潰瘍性大腸炎といえば特殊な疾患と考えられており、筆者が医学生のころは、潰瘍性大腸炎やクローン病の症例があると「めずらしい疾患だからよく見ておきなさい」と言われたが、現在では一般のクリニックでもよく見かける消化器疾患の一つとなっている。厚生労働省のデータによると潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証および登録者証交付件数の合計は平成25年度末で約16万人とされ、²⁾ 30年前が約1万人であったことから考えると、疾患の認知度が上がったことや、大腸内視鏡による診断能が向上したことをふまえて考慮しても10倍以上の増加になる。この間に治療する側にも大きな変化があり、本稿では潰瘍性大腸炎治療の進歩を概説する。

【潰瘍性大腸炎とは】

「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性炎症」と定義されている。²⁾ 実際の臨床では、長引く下痢や腹痛、血便などを主訴に医療機関を受診して診断されるケースが多いが、まれに大腸穿孔や中毒性巨大結腸症（後述）を発症し、急性腹症として緊急手術され、術中・術後に診断されることもある。発症は30歳以下の成人に多いとされるが、中高齢者にも発症が増加している。

原因は不明であるが、何らかの免疫機能の異常や腸内細菌の関与が示唆されている。明確な診断基準が示されており大腸内視鏡検査が普及した現在では、比較的診断は容易であるが（図1）、中には **indeterminate type** と呼ばれるクローン病との鑑別が困難な症例もある。潰瘍性大腸炎には様々な病態があり、その病型、病期、重症度、内視鏡所見、臨床経過などから細かく分類されているが、詳細は成書にゆずる。臨床上特徴的なことは、再燃と緩解を繰り返す疾患であるということであり、前述のとおり緩解が維持できれば健常人と変わらない。したがって治療の目標は緩解維持と再燃予防に尽きる。最近では粘膜治癒と呼ばれ、

重症度から見た臨床上の緩解だけでなく、内視鏡的な粘膜の正常化を目指すべきとの考え方もある。

【潰瘍性大腸炎の治療】

（1）薬物治療

潰瘍性大腸炎治療の主体は薬物治療である。大腸に炎症を伴う症状がある活動期に緩解状態を目指す「緩解導入療法」と緩解状態にあつて緩解を維持し再発を予防するための「緩解維持療法」に分けて考えるとわかりやすい。

1) 緩解導入療法

緩解導入に使用される薬剤は5-ASA製剤と呼ばれる注射以外（経口、坐剤、注腸）の薬剤とステロイド剤（経口、坐剤、注腸、注射）が基本薬であり、病型や重症度に合わせて投与される。5-ASA製剤は副作用が少なく、長期投与も可能なため使用しやすく、緩解維持療法にも使用される。ステロイド剤は効果の発現が早く、多くの症例に有効だが、使用量や使用期間に応じて多くの副作用が生じる可能性があり、長期投与・大量投与は控えなければならない。したがっていかにステロイド剤の使用を少なく治療できるかが課題となる。これらに加えて重症例やステロイドが効きにくい症例（ステロイド抵抗性）、ステロイドをなかなか減量できない症例（ステロイド依存性）には免疫抑制剤や後述する生物学的製剤を使用することができる。また薬物療法ではないが、潰瘍性大腸炎の炎症の原因の一つである白血球を除去する血球成分除去療法も併用して行われることがある。

2) 緩解維持療法

緩解維持療法の基本は5-ASA製剤の内服であるが、病変が直腸や肛門側大腸に限局している場合には5-ASAの坐剤や注腸を行うこともある。潰瘍性大腸炎には完全治癒という概念がないため維持療法は原則中止しない。緩解導入に生物製剤を使用した症例では、そのまま維持療法に継続移行することも行われている。

（2）外科治療

外科治療すなわち手術による治療の原則は大腸全摘である。肛門近傍直腸の切除位置や直腸肛門機能温存を目的にいくつかの術式があり、患者の状態や年齢などを考慮して決められる。³⁾ 大腸全摘を行う理由は、手術を必要とするような潰瘍性大腸炎症例は全大腸に炎症が及ぶタイプが多くまた重症で癌化のリスクも高いため、温存した大腸に再燃や癌化を来すことのないようにという配慮からである。潰瘍性大腸炎の治療の原則は薬物治療であると前述したが、ではどんなタイプが手術の適応になるかを示す。まず絶対的適応（手術を行う必要がある）として、潰瘍性大腸炎を原因とした大腸の穿孔や大量出血、中毒性巨大結腸症（大腸が高度の炎症で機能不全になり内腔に大量の細菌や便が貯留して拡張した状態で、放置すれば生命にかかわる病態）などの急性大腸疾患でこれらは緊急手術を必要とする。次に内科的治療で全く効果がみられない重症例。最後に大腸癌や大腸癌の前病変（大腸癌ではないが、大腸癌に変化するリスクの高い病変）が合併した場合である。

次に相対的適応（喫緊ではないが、手術を検討する）は内科的治療が不十分で、生活に支障がある症例や今後ステロイド剤の副作用が懸念される症例。また腸管外の合併症が看過

できない場合や小児で今後の成長に支障が懸念される場合も手術を検討すべきである。しかし手術は大腸全摘であり、ある程度の排便機能低下が避けられないため手術の判断には慎重でなければならない。

(3) 漢方治療

潰瘍性大腸炎の病態には大腸の免疫細胞の異常や、腸内細菌が関与し、慢性的な炎症が起こっていることから、漢方薬の中でも熱を冷まし解毒する作用があり、東洋医学の用語で「大寒」の性質を持っている「青黛」(せいたい)という生薬が有効と言われており、中等症潰瘍性大腸炎の緩解導入に効果が示され、臨床応用が期待されている。⁴⁾ しかしまだ医薬品として認可されていないので今後の臨床データの蓄積が必要と思われる。

同様の作用を有する田七人參、五倍子、馬齒莧などの生薬も効果を示す可能性があるが、4000年の歴史を持つといわれる漢方薬に比べて潰瘍性大腸炎治療の歴史は浅く、まだその効果については十分なエビデンスがないのが現状である。

(4) その他

食事療法として食事制限(動物性脂肪、刺激物、消化の悪い食物など)や乳酸菌食品、アミノ酸製剤の摂取の有効性が報告されており、軽症例や緩解維持に有効と思われる。また、ある種の腸内細菌を除去する抗菌薬療法⁵⁾、糞移植療法⁶⁾なども行われているが、現時点ではまだ保険治療としては認められていない。

さて、まず現在の標準的潰瘍性大腸炎治療を述べたが、保険適応となっている治療の中で過去の治療との違いは1)生物学的製剤、2)血球成分除去療法、3)手術術式の変化が挙げられると思うのでそれぞれ概説する。

1) 生物学的製剤

潰瘍性大腸炎の原因は不明であると前述したが、基礎的な研究で潰瘍性大腸炎の活動期には炎症細胞から産生されるTNF α という物質が増加しており、これが病態に大きく関与していることが分かっている。このTNF α に特異的に結合して中和する抗体(本来体内のリンパ球が産生する免疫物質)製剤が開発され、図2に示すような次の3つの作用を有するといわれている1)放出されたTNF α を中和する。2)TNF α によって活性化された炎症細胞からTNF α を解離させる。3)TNF α 産生細胞を傷害する。このような生物が作り出す物質を利用した製剤は化学的に合成された製剤と区別して、生物学的製剤(biological agent: バイオ製剤)と呼ばれている。近年この分野では癌治療における分子標的薬とともに目覚ましい進歩がみられ、現在臨床試験中や開発中の新薬も含めてさらなる臨床応用が期待されている。現在潰瘍性大腸炎の治療に使用できるバイオ製剤はインフリキシマブとアダリムマブの2剤である。インフリキシマブは1998年に米国で開発され、2002年にまずクロ

ーン病に承認された。潰瘍性大腸炎の治療に適応承認となったのは2010年である。一方アダリムマブは2013年潰瘍性大腸炎に臨床使用できるようになったばかりである。これらバイオ製剤の登場によりステロイド使用量の減少、再燃による入院や手術率の低下が報告されている。^{7),8)}

生物学的製剤特有の輸注反応（点滴投与中に起こるある種のアレルギー反応）や2次無効（次第に効果が減弱すること）の可能性があること、導入や中止の基準が明らかにされていないことなどの課題はあるが、多くの症例で有害事象（副作用）が少なく比較的効果も早く現われることから今後潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患のキードラッグとなると思われる。

2) 血球成分除去療法

潰瘍性大腸炎の活動に炎症性細胞が関わっていることは前述したが、その中で血中の活性化白血球を減少させることによって病態を軽快させることができることが分かり、この治療法が確立した。⁹⁾ この治療は血液の一部を連続的に取り出し、特殊なビーズに吸着させる方法（GCAP）とフィルターで除去する方法（LCAP）により活性化した白血球を除去する治療法である。（図3）わが国では2000年（GCAP）と2001年（LCAP）から潰瘍性大腸炎に保険適応となった。一時的に白血球数が減少するが、すぐに骨髄から新しい白血球が補充されるため安全で副作用もほとんどない。約1時間の治療時間を必要とするが、入院・外来いずれでも施行可能であり活動期には10回まで治療できるので、ステロイド剤を基本とした緩解導入に難渋する症例には試みるべき治療の一つである。

3) 手術術式

筆者は消化器外科医であり、内科から手術の依頼を受ける立場であるが、以前は薬物治療の選択肢も少なく、前述の絶対的手術適応の穿孔や大出血、中毒性巨大結腸症といった急性腹症（緊急手術を要する腹部疾患）の状態や、ステロイド剤を大量に使用された状態で内科的治療の終末期として紹介されることが多かったため、手術自体もリスクが多く、機能温存や切除範囲を考慮した満足いく手術が行えないばかりか、2回、3回に分割して手術せざるを得ないことや永久人工肛門となる症例も多かった。当然手術成績も不良で感染症、腸閉塞、栄養障害などの術後合併症に悩まされ、当時は潰瘍性大腸炎手術を好まない外科医が多かった。最近は治療薬剤の選択肢が増え、緩解導入できずに手術になる症例は減少し、同時に内科と外科の連携もよくなったため、全身状態が良い状態で紹介されることが多くなり手術成績が向上した。結果として1期手術（1回の手術で切除・吻合を行い人工肛門は造設しない方法）、2期手術（切除・吻合を行い人工肛門を増設し、後日2期的に人工肛門閉鎖を行う方法）など患者に負担の少ない手術、また機能温存を考慮した手術が安全に行われるようになった。近年では腹腔鏡手術と呼ばれる傷の小さな低侵襲手術も行われるようになった。

【まとめ】

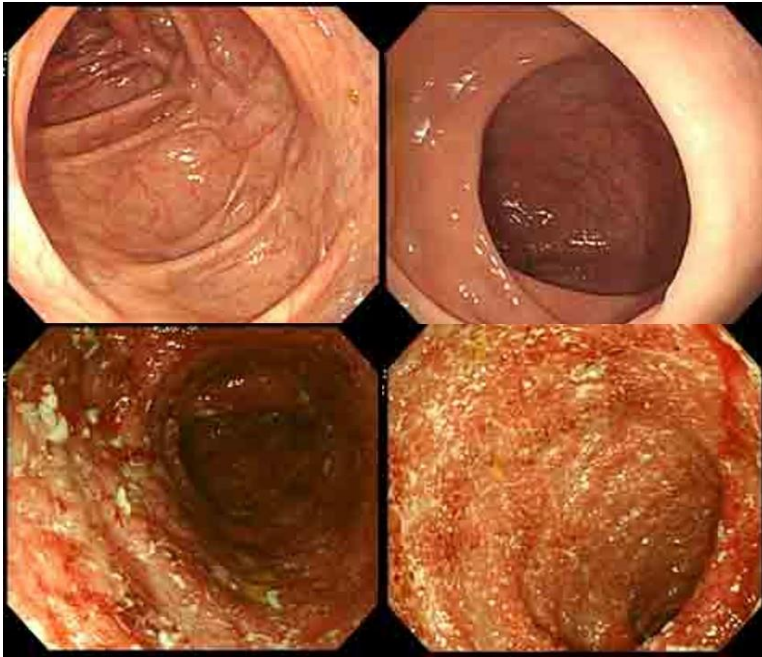
以上潰瘍性大腸炎治療の新旧について述べた。これ以外の要素として厚生労働省、各医療機関、製薬企業や患者会などからの情報共有がインターネットを通していつでも誰でも簡単に行えるようになったこと、治療ガイドラインが整備されたことで患者自身が啓蒙され、治療に理解を示し積極的になってきたことを感じる。この点も最近の治療の変化といえよう。

【参考文献】

- 1) 「難治性炎症 性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）平成 26 年度分担研究報告書 別刷 p1-3, 2015.
- 2) 棟方博昭. 潰瘍性大腸炎診断基準改定案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成 9 年度研究報告書: 96-99. 1998.
- 3) 舟山裕士、高橋賢一、生澤史江、他. 潰瘍性大腸炎関連大腸癌の外科治療. 日消誌. 110: 391-395, 2013.
- 4) Sugimoto S, Naganuma M, Kiyohara H, et al. Clinical Efficacy and Safety of Oral Qing-Dai in Patients with Ulcerative Colitis: A Single-Center Open-Label Prospective Study. *Digestion*. 93(3): 193-201, 2016
- 5) 大草敏史、月永真太郎、小田原俊一、他. 【IBD の最近の治療】 その他の治療法 潰瘍性大腸炎における抗菌薬多剤併用療法(解説/特集). *臨床消化器内科*. 27(1): 69-78, 2011.
- 6) Moayyedi P, Surette MG, Kim PT., et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 149(1): 102-109, 2015.
- 7) Rutgeerts, P, Sandborn WJ, Feagan BG., et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med*. 353: 2462-2476, 2005
- 8) Sandborn, WJ, Rutgeerts p, Feagan BG., et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology*. 137: 1250-1260, 2009.
- 9) Sawada K, Muto T, Shinomiya T., et al. Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharm Des*. 9(4): 307-321, 2003.

図 1

正常と潰瘍性大腸炎の内視鏡像



A	B	A : 正常な結腸、B : 正常な直腸
C	D	C : 重症潰瘍性大腸炎の結腸、D : 重症潰瘍性大腸炎の直腸

図 2

インフリキシマブの作用機序

- 1) $\text{TNF}\alpha$ の中和
- 2) $\text{TNF}\alpha$ で活性化される標的細胞（炎症を起こす細胞）に結合した $\text{TNF}\alpha$ の解離
- 3) $\text{TNF}\alpha$ 産生細胞を障害

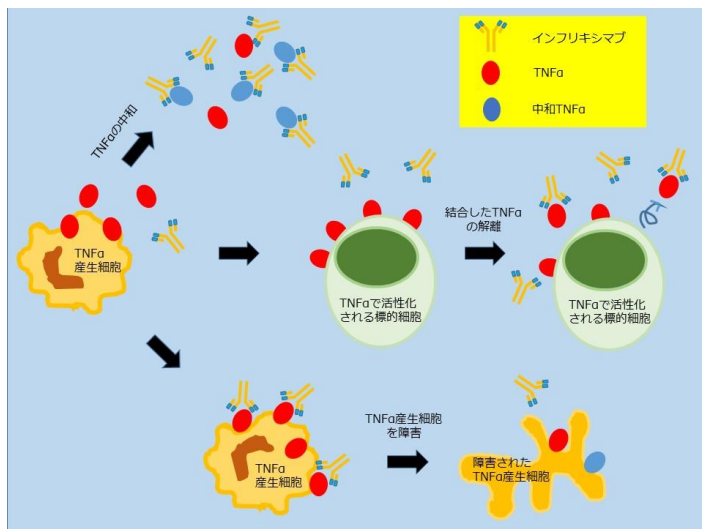


図 3

血球成分除去療法の実際

左右の腕の静脈の一方から血液ポンプを用いて持続的に脱血し、カラムを通すことによって白血球を除去された血液をもう一方の静脈へ返血する。回路内で血液が凝固しないように抗凝固剤を少量持続的に注入する。

