

# 潰瘍性大腸炎の治療

加藤 順

岡山大学病院 消化器内科

## Treatment for ulcerative colitis

Jun Kato

Department of Gastroenterology, Okayama University Hospital

### はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、クローン病 (Crohn's disease : CD) とともに炎症性腸疾患という疾患カテゴリーに分類される。UC・CDともに若年者に多く発生する腸管の炎症性疾患であるが、CDが大腸以外にも小腸をはじめとして腸管全域に病変をきたしうるのに対し、UCは大腸に限局した炎症を特徴とする。両疾患ともに近年本邦での患者数は増加の一途をたどっており、とくにUCは現在の患者数は10万人以上となっている。UCの主症状は下痢および血便である。内視鏡などによる大腸粘膜所見では、著明な発赤、浮腫、びらん、重症の場合は潰瘍、自然出血などがみられる。

UC・CDいずれも自己免疫疾患の一つと考えられており、腸管免疫の異常亢進が腸管における炎症惹起の主原因とされる。一部の遺伝子異常や免疫のターゲットとして腸内細菌の関与が示唆されているものの、免疫異常を起こす根本原因についてはいまだ明らかでない。

UCは大腸に限局した炎症であるが、疾患のタイプや重症度は患者によって異なり、炎症の範囲では、直

腸炎型 (炎症の範囲が直腸に限局)、左側腸炎型 (脾弯曲部までの炎症)、全結腸炎型 (脾弯曲より口側まで炎症が広がる) にわけられ、また、重症度では下痢や血便の程度により、軽症・中等症・重症・劇症にわけられる (図1)。これらの病型・重症度によって治療方針が異なってくる。

UCは一旦発症すると、自然治癒ということは少なく、治療を中断すると再発を繰り返す場合が多い。したがって、生涯にわたる継続治療が必要となる。長い病歴のうちには、下痢・血便などの症状を伴い大腸に活動性の炎症がある活動期と、症状がほとんどなく、大腸の炎症所見もほぼ消失している寛解期がある。し

たがって、治療としては、活動期の際に寛解に至らしめる寛解導入療法と、寛解期を維持し再燃させないようにするための寛解維持療法とに分けられる。また、内科的治療抵抗性や非常に病勢が重篤である場合は、手術療法が選択される場合もある。

### 寛解導入療法

#### 1. 5-アミノサリチル酸 (5-aminosalicylate, 5-ASA) 製剤

5-ASA製剤は軽症から中等症のUCに対する第一選択薬である。その作用機序には不明な点も多いが、5-ASAが大腸の炎症性粘膜に直接作用して効果を発揮する。しかしながら、5-ASAをそのまま経口投与

(厚生省下山班)

	重症	中等症	軽症
(1) 排便回数	6回以上	重症と軽症との中間	4回以下
(2) 顕血便	(+++)		(+)~(-)
(3) 発熱	37.5℃以上		なし
(4) 頻脈	90/分以上		なし
(5) 貧血	Hb10g/dl以下		なし
(6) 赤沈	30mm/h以上		正常

- 注：●重症とは(1)および(2)の他に全身症状である(3)または(4)のいずれかを満たし、かつ6項目のうち4項目以上を満たすものとする。  
 ●軽症は6項目全てを満たすものとする。  
 ●重症の中でも特に症状が激しく重篤なものを劇症とし、発症の経過により、急性劇症型と再燃劇症型に分ける。  
 ●劇症の診断基準：以下の5項目を全て満たすもの  
 (1) 重症基準を満たしている。  
 (2) 15回/日以上血性下痢が続いている。  
 (3) 38℃以上の持続する高熱がある。  
 (4) 10,000/mm以上の白血球増多がある。  
 (5) 強い腹痛がある。

図1 潰瘍性大腸炎の重症度分類

平成22年5月受理  
 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
 電話：086-235-7219  
 FAX：086-225-5991  
 E-mail：katojun@cc.okayama-u.ac.jp

するとそのほとんどが小腸で吸収されてしまい、病変部である大腸まで到達しない。したがって、臨床で使用される経口の5-ASA製剤には、5-ASAとスルファピリジンの化合物であり大腸で腸内細菌により分解され5-ASAがdeliveryされるサラゾスルファピリジン(SASP)と5-ASA自体が大腸に到達するように特殊コーティングされた製剤(本邦で使用可能な主なものはペンタサ®・アサコール®)がある。

古くからSASPが経験的に使われてきたが、その有効成分が分解産物の5-ASAであることがわかり、さらにもう一方の分解産物のスルファピリジンが肝障害や腎障害などの副作用の原因となること判明したため、その後5-ASAのみのdrug deliveryが工夫された。ペンタサ®は5-ASAをエチルセルロースでコーティングした徐放製剤であり、経口投与すると消化管全域で5-ASAが徐々に放出され、その一部が大腸に到達する、というものである。アサコール®はpH7以上になると崩壊する高分子ポリマーでコーティングされており、胃に近い酸性条件では崩壊せず、pH7程度となる回盲部あたりで放出が開始されるものである。5-ASA製剤の効果は用量依存性であり、寛解導入の際はできるだけ高用量投与するのが原則である(ペンタサ®であれば4,000mg/day、アサコール®であれば3,600mg/dayなど)。Drug deliveryの観点から行くと、直腸炎型や左側腸炎型に対しては経肛門的投与が有効であり、坐剤(サラゾスルファピリジン)や注腸製剤(ペンタサ®)も単独もしくは経口薬と併用して使用される。

## 2. ステロイド製剤

5-ASA製剤が無効・効果不十分の場合、もしくはそれが予想されるくらい症状および炎症所見が強い場

合はステロイド製剤が使用される。中等症ではプレドニゾロンで30~40mg/day、重症では1~1.5mg/kg/day程度で投与開始される。1~2週間でその効果を判定し、有効であれば徐々にtaperする。

全身投与では、経口、静注いずれも使用され、また病型によっては坐剤、注腸製剤も使用される。

## 3. 血球成分除去療法

これは薬剤ではなく、体外循環を使用し血液中の炎症細胞を除去して治療しようというものである。現在、顆粒球・単球を主として除去するGCAPと白血球全体と血小板を除去するLCAPの2種類がある。いずれも静脈を穿刺して血液を体外循環させ、血球除去カラム(GCAPはアダカラム®, LCAPはセルソーバ®)に通したのちに返血するというものである。一回1時間程度の体外循環で2~3Lの血液を処理する。この治療を週1~2回の頻度で行い、5~10回繰り返す。末梢白血球数は体外循環直後には減少しているものの、その後速やかにリバウンドし却って高値となる。したがって、これらの治療の本当のメカニズムは未だあきらかでないが、臨床的には約70%の患者で効果があり、ステロイド治療に抵抗性の患者にも効果が見られる場合がある。

## 4. カルシニューリンインヒビター

カルシニューリンインヒビターは強力な免疫抑制薬であり、リンパ球内のカルシニューリンによる情報伝達をブロックすることで、インターロイキン2の産生を抑制することなどが主な作用機序と考えられている。シクロスポリンおよびタクロリムスの2剤があり、いずれも移植治療後の拒絶反応抑制に対して使われてきた。近年は両製剤とも自己免疫疾患に対してその治療効果がみとめられており、UCに対しても使用さ

れる。その効果は強力で、重症から劇症、または中等症以上のステロイドその他の治療抵抗性の症例にも効果が認められる。シクロスポリンは2~4mg/kg/dayを持続静注、タクロリムスは経口で使用される。いずれも血中濃度を測定しながら投与量を調節する必要がある。現在のところ本邦で保険適応をもつのはタクロリムスのみである。

## 5. 抗TNF $\alpha$ 抗体

抗TNF $\alpha$ 抗体は炎症性サイトカインTNF $\alpha$ を標的とした分子標的薬である。その代表であるインフリキシマブは関節リウマチやクローン病の特効薬として脚光をあびてきた。UCに対しても効果がみとめられ、60%程度の患者で効果がみられる<sup>1)</sup>。本邦でも治験が行われ、2010年に保険収載されたばかりである。未だ本邦での使用経験は少なく、その治療成績の集積が待たれるが、既存の治療で治療抵抗性の場合に主に使用されるようになると思われる。

## 寛解維持療法

### 1. 5-ASA製剤

5-ASA製剤は寛解維持にも有効であり、長期投与しても副作用の頻度が少ないことより、ほとんどのUC症例に使用される。休薬・断薬すると再燃の確率が高くなるため、副作用がみられない限りずっと継続することが推奨されている。寛解維持の際も、あまり低用量では効果なく、ペンタサ®で2,000mg/day以上、アサコール®で2,400mg/day以上が推奨される。症状がおちついていても減量するのはあまり望ましくない。

### 2. チオプリン製剤

5-ASA製剤のみでは再燃を繰り返し、たびたびステロイド治療などの寛解導入療法が必要になるような患者に対しては、5-ASA製剤に上乗せして、チオプリン製剤が使用さ

れる。チオプリン製剤には、アザチオプリン (AZA) とメルカプトプリン (6-MP) があるが、AZA は生体内で 6-MP に分解され作用する。6-MP は最終的に 6-チオグアニンヌクレオチド (6-TGN) に変換され、これが核酸合成阻害により免疫抑制作用を發揮する。その効果発現は緩徐で通常 1～3 ヶ月を要する。また、比較的副作用も多く、嘔気などの消化器症状、脱毛、白血球減少などが主なものである。AZA で消化器症状が強い場合は 6-MP に変更すると服用可能になる場合がある<sup>2)</sup>。白血球減少は、6-MP の代謝にかかわる酵素の個人差により生じ、まれに 1,000/ $\mu$ l を切る白血球減少が急激に起こる場合があるので、投与開始時には、白血球数のチェックをまめにする必要がある。当院では、AZA をまず 25mg/日で開始し、2 週後と 4 週後に白血球数をチェックしている。また、最適な投与量も同様に個人差があり、一般に白血球数などをモニターしながら投与量を調節する。白血球が少し減少した状態がよく、3,000～4,000/ $\mu$ l 程度でコントロールする場合が多い。したがって投与量は AZA で 25mg を週一回投与という極端に少ない量でよい患者もいれば、200mg/日という高用量が必要な患者もいる。なお、6-MP での換算投与量は AZA の約 50% で

ある。

このように、チオプリン製剤は投与法がやや難しいが、その寛解維持効果は非常に優れており、ステロイド依存性の患者などには必ず試みるべき治療法である。

### 手術療法

重症・劇症で内科治療に抵抗性の場合や、ステロイド依存性の経過でその副作用が問題になる場合、また大腸癌が合併した症例などには、手術療法が適応となる。UC に対する手術は全結腸切除が基本である。それはたとえ手術時に炎症のない部分であっても大腸を残存させると、そこにまた炎症を生じるためである。

全結腸を切除し、回腸と肛門管もしくは肛門を直接吻合する手術が主流である。回腸と肛門部を直接吻合すると、便の貯留機能が失われることにより、便回数が頻回となる。そのため、肛門部との吻合時に回腸を Uターンさせて回腸嚢 (パウチ) とよばれるものを形成して吻合し、便の貯留機能をもたせるような術式が行われる。また、手術は、一時的に回腸人工肛門を造設したのち、数ヵ月後に人工肛門閉鎖を行う二次的手術が選択されることが多い。

手術後便回数は若干増加するが、UC 自体は治癒と考えてよいため、患者の QOL は比較的良好である。

ステロイド長期投与などの副作用の面を考えた場合に、手術に踏み切る判断をすることも重要である。

### おわりに

潰瘍性大腸炎患者の数は、近年著明に増加しているが、専門医は比較的少ない。消化器内科医でさえも、適切な寛解導入、維持療法に対する経験・知識が不足し、患者の QOL が損なわれているケースが少なくない。命にかかわるケースは少ないものの、若い時期に発症することが多いため、学業や仕事などの患者一人一人の社会的背景まで考えてより適切な治療を行うことが大切である。

### 文 献

- 1) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJS, Present D, et al.: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* (2005) 353, 2462-2476.
- 2) Kuriyama M, Kato J, Suzuki H, Akita M, Hiraoka S, Okada H, Yamamoto K: Tolerability and usefulness of mercaptopurine in azathioprine-intolerant Japanese patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc* (2010) in press.