

クローン病・潰瘍性大腸炎 医療講演会

撃ちてしまえん！

I B D

社会保険中央総合病院内科

高添正和 医師 講演録

広島県呉市つばき会館

2006年11月17日

クローン病・潰瘍性大腸炎
医療講演会

撃ちてし止まん！

I B D

社会保険中央総合病院内科

高添正和 医師 講演録

目次

はじめに	1	細胞動員	14
炎症性腸疾患について	2	骨髄からの細胞で再生される	14
患者数	2	緩解導入と緩解維持	15
クローン病を発見した人	3	存在するけど培養できない菌	15
有病率の比較	3	抗体を調べる	16
IBDの大統領	4	UCの多剤併用療法	16
IBDの増加の原因	4	ペンタサの量を維持する	16
冷蔵庫との関連	4	クローン病の増悪の原因	17
寄生虫との関連	4	クローン病と免疫抑制剤	18
IBD戦略マップ	5	クローン病と腸内細菌	18
IBDと遺伝子	5	シプロフロキサシン	19
IBD患者の現状	6	プレドニン	19
クローン病の診断	6	サラゾピリン	20
先痔ろう・後痔ろう	7	ペンタサ	20
クローン病の活動性	7	ステロイド	20
累積手術率	8	免疫抑制剤	20
痔ろうの経年変化	8	成分栄養剤	21
IBDの発症年齢	8	イムランの効果と副作用	21
小児クローン病の特徴	8	骨髄と病気の関係	21
IBDの環境因子	9	骨髄を刺激する新しい治療法	21
潰瘍性大腸炎の合併症	9	キメラでないインフリキシマブ	21
UCの大腸ガン	9	レミケイドの有効率	22
理学所見の大切さ	10	難治性痔ろうの治療	22
ガンの予防のために	10	レミケイドの長期投与	23
腸管外合併症	11	栄養療法	23
潰瘍性大腸炎の治療指針	11	手術と再発率	23
潰瘍性大腸炎治療の工夫	12	タバコの影響	23
潰瘍性大腸炎で考えること	12	治療イメージ	24
IBDにたいする現在の治療法	13	骨髄移植	25
白血球除去療法の可能性	14	さいごに	26

撃ちてし止まん！ I B D (クローン病・潰瘍性大腸炎医療講演録)、高添正和、2005年11月17日、広島県呉市つばき会館、主催:呉市保健所

筆耕・校正: 能美浩稔

Software: MicMac, Jedit

スライド筆耕: 南眞治

Video Player, Photoshop

校正・編集: 南眞治

MS Word2000

2006年10月30日 第二版 Printer: PM2000C(EPSON)

742-1107 山口県熊毛郡平生町大字曾根 2187-3

ななかまどの会 事務局

TEL: (0820)57-1145 Email: south@mx5.tiki.ne.jp

撃ちてし止まん！IBD

11月17日2005年



広島県呉市つばき会館

社会保険総合中央病院内科 高添正和医師

はじめに
こんにちは。

私が今回呉の講演会に来ることになったのは、呉から来て下さった患者さんが私の外来にいました。その患者さんから入院中に講演会に出られない、講演会を聞いたことがないと言われました。患者さん1人のためでもいいからお話ができたらなと思っていたところ、呉市の保健所さんの方に話をもって行って下さって今日こういうことになりました。

今日、潰瘍性大腸炎は、二つの新しい治療法のことをお話します。クローン病も治療法がずいぶん変わってきました。例えば、先々週東京で行われました大腸・肛門病学会でも大腸ガンとならんで炎症性腸疾患（IBD）をなんとかしなければいけないと言われています。ちなみにわが国の学会で最初に炎症性腸疾患すなわち潰瘍性大腸炎とクローン病のことを取り上げたのは、大腸・肛門病学会であります。その学会の創立者の1人が私どもの大腸・肛門病センターに以前いらした隅越幸男先生です。そういうこともありまして、なんとか患者さんのためにもいいお話ができないかと思っております。

私は卒業して二十数年経ちます。昔の東京国立第一病院、陸軍第一病院といわれた病院が今の国立国際医療センターですが、そこで研修をしました。研修が終わって消化器のレジデントとして診察が始まった最初の日の最初の患者さんがクローン病でした。以来その患者さんとは二十数年おつき

合いをしています。長くつき合っていると、その人の本当の辛さ、その人がどうやってがんばり前向きに生きていくのかを目の当たりに見ます。その患者さんは女性の患者さんですが、生きざまを見ていますと、自分自身を励ますひとつの材料となっております。

今外来で診ている患者さんをどうしたらいいか、まだ見ぬ患者さんたちをどうしたらいいのかということをつねづね考えておりまして、いろいろな新しいお話を聞いてみなさんに持って帰っていただきたいと思えます。自分がすごく調子が悪ければ元気な人の顔を見て元気をもらって帰っていただければと思います。今元気のある人は元気がないなと思う患者さんに元気のオーラをあげて欲しいと思えます。

今日の講演のタイトルは「撃ちてし止まん！IBD」です。元々のタイトルは「IBD未だ沈まず」でした。

みなさん、ご存じですか、「定遠（ていえん）、鎮遠（ちんえん）未だ沈まず」。明治27年から28年にかけて、わが国は日清戦争の結果近代国家となりました。明治37、8年が日露戦争でした。すべて呉から出た軍艦です。最初にわが国の海戦で勝ったのは、日清戦争の黄海沖海戦です。その時「定遠、鎮遠未だ沈まず」という有名な言葉が残っています。

これはIBDにもいえることです。炎症性腸疾患（IBD）はまだ退治できないのかとつねづねみなさんは思っているでしょう。

わが国では炎症性腸疾患(IBD)そのものについてたいする認識が今でもまだ不足しているように思います。それにもかかわらず患者さんの数が増えています。

歴史的に有名な人に松尾芭蕉がいますが、彼も潰瘍性大腸炎だったのではないかと言われています。

クローン病では、ワールドカップサッカーが2002年韓国と日本でありました。あの時「BOOM」という公式テーマ曲を歌ったのがアメリカ人のアナスタシアでした。この人もクローン病です。クローン病の患者さんの中にはソウルオリンピックの陸上競技の世界記録を持った人もいました。病気だからといってめげることなく社会的に頑張っている人はたくさんいます。

これは宣伝なんです、日本炎症性腸疾患協会「CCFJ」といいますが、じつは私もこれに関係しています。保健所を通して「IBD ニュース」を配布しています。(保健所に行けばコピーしてくれます)それがNPOに法人になりました。厚生労働省も我々の活動を非常に好意的に見てくれます。協会の事務局がうちの病院の中にあり、病院とは一切関係がありませんが、何かお困りになった時に電話(03-3364-0514)をすれば個別的答えてくれます。インターネットで「CCFJ」を検索エンジンで検索すれば出てきます。(http://www.ccfj.jp/)これは、患者さんの会ではありませんが、患者

を中心にこういう病気に関心のあるコメディカルスタッフ、一般の人の支援を受けて成りたっています。

炎症性腸疾患について (F03)

炎症性腸疾患(IBD)は潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)の二つを合わせたものです。以前は炎症性腸疾患は感染性腸炎も入れてましたが、じつは全然違うものだということが分かってきました。潰瘍性大腸炎(UC)は、原則的にはあくまでも粘膜の表層だけの病気で大腸にしかありません。きわめてまれではありますが、小腸の方に病変が出ることもあります。いずれにしても大腸の病気であります。

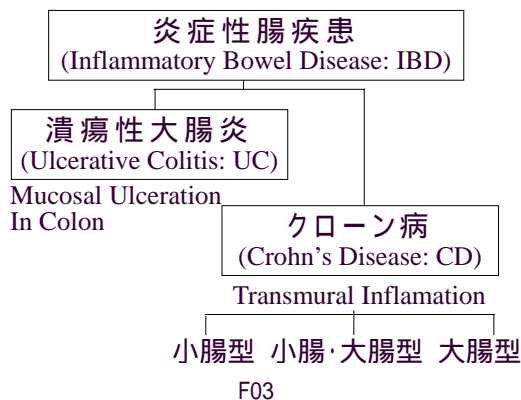
クローン病(CD)は大腸の病気というよりも、むしろ小腸の病気であると思っただきたいと思います。というのは小腸に病変があるものは98%ぐらいで、大腸だけの病変はきわめて少ないと考えて下さい。

患者数

患者さんの数は、潰瘍性大腸炎は77,000人ぐらいです。クローン病はもう25,000人を超えました。この数は多そうでじつは多くありません。

医療の中でたくさん患者さんがいるのは高血圧です。治療の必要な高血圧の患者さんは日本に今2,000万人を超えます。治療の必要な糖尿病は約800万人です。これらの数と比較してみると潰瘍性大腸炎とクローン病を合わせて10万人という数はきわめて少ないんです。

ところが、高血圧と糖尿病は歳をとって病気になる患者さんが圧倒的に多いのですが、潰瘍性大腸炎とクローン病は若くして病気になります。むしろ潰瘍性大腸炎の中には60代に発症するまれな例もありますが、多くは10代ぐらいに発症します。最近私が経験したのは生まれて10日目に潰瘍



性大腸炎、クローン病と診断がついた患者さんを知っていますし、いろいろ相談を受けたこともあります。いずれにしても非常に若い人が多く、これはガンや他の悪性疾患とは違います。

炎症性腸疾患は、以前は亡くなる人がいましたが、そういう人は極めて少なくなりました。今はむしろ病気になった時から辛い思いを繰り返していかなければならず、若い人が長く戦っていかなければいけない病気と言われています。したがって患者さんたちの日常の生活、学校、就職、そして結婚、妊娠、出産、それ以外に生命保険などを含め、すべてにかかわるものの相談を受けるような体制が必要だと思えます。

クローン病を発見した人

ウイルバーン・クローンという先生です。1932年クローン病に最初に近代医学の光をあてた先生です。



潰瘍性大腸炎はじつは非常に古くからある病気だと言われています。トルコのカッパドギアの遺跡からは今でいう潰瘍性大腸炎と思われる記録がた

くさん出土しています。アメリカでは今から150年ぐらい前の南北戦争の頃に、黒人の兵士に潰瘍性大腸炎が好発したという記録があります。

クローン病は、ヨーロッパで出始めたのですが、ほとんどが貴族階級の人がかかる病気でした。一番有名なのは17世紀のフランスのルイ13世です。当時の王様は亡くなると解剖したそうです。ルイ13世が亡くなったあと解剖すると、明らかに今でいうクローン病だという記録が残されています。いずれにしても原因がよく分かりませんでした。

当時世界中に蔓延していたのが結核です。

結核の中の腸結核が、クローン病とよく似ていました。腸結核で有名なのは正岡子規です。この人は腸結核で脊椎カリエスで35歳で亡くなりました。日本は昔、腸結核や肺結核が非常に多く、それは今若い人が潰瘍性大腸炎になったり、クローン病になるのと同じでした。

ちなみに、私の伯父が旧制高校に行った頃には、卒業する時に4分の1は結核で亡くなっていたそうです。昔は結核は国民病と言われていました。旧帝国陸海軍の健康な男子のために、結核の患者さんをできるだけ排除することをしていました。当時は結核も遺伝する病気ではないかという間違った認識があったそうです。

ちょうど結核や腸結核が流行っていた当時、どうも結核とは違う病気があるらしいということを知った先生がを見つけました。この先生がいたマウントサイナイ病院はニューヨークにあります。ユダヤ系の人がお金を集めて作った有名な病院です。患者さんだけで約8000人のクローン病の患者さん、その倍ぐらいの潰瘍性大腸炎の患者さんを診ています。

炎症性腸疾患の有病率

	CD
US (アメリカ)	104.1
Japan (日本)	5.8

F06

有病率の比較

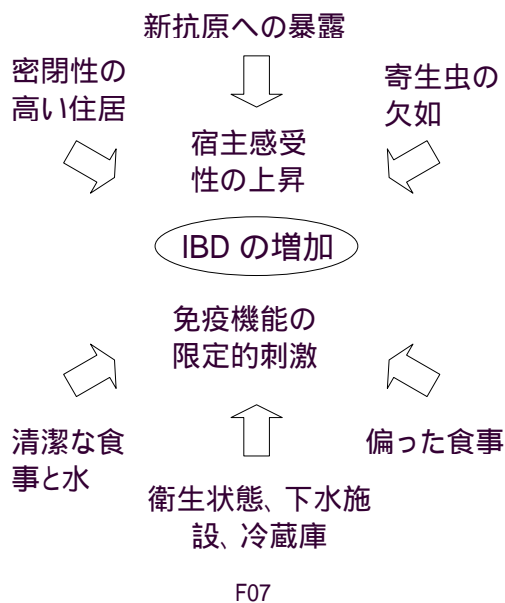
(F06)

実際には炎症性腸疾患（上がアメリカ下が日本ですが）有病率は、潰瘍性大腸炎の患者さんで20倍アメリカの方が多いということです。今アメリカの潰瘍性大腸炎患者とクローン病患者を合わせると90万人ということで、決して特別な病気ではなくて普通の病気です。

IBD の大統領

アメリカではIBDでとくに有名だったのは、1949年にアメリカの陸軍元帥だった人がクローン病になりました。その人は1953年にアメリカの大統領になったドワイト・D.アイゼンハワー、第34代アメリカ大統領です。アイゼンハワーはドイツとの連合軍との戦いの時に総指揮官でノルマンディー作戦を指揮した有名な人です。1949年にクローン病になり最後は心臓病で亡くなりました。大統領就任中に2回手術をし、手術記録はすべて公開されております。ここが日本と違うところです。ようするにアメリカでは普通にある病気です。

レミケイドという薬がクローン病に効き、繰り返し投与も効果があるということが分かりました。アメリカでは9月27日(2005年)に潰瘍性大腸炎にも繰り返し投与してもいいように認可されました。



IBD の増加の原因 (F07)

クローン病や潰瘍性大腸炎の患者が増えていくのはなぜでしょう？低所得層の多い国や食糧自給体制が整っていないところや、非常に衛生状態の悪い国に多いわけではありません。衛生状態がとてもしっかり国、例えば、スウェーデンやデンマークでも増えてきています。

世の中の生活で一番変わったのはなんでしょう。日本で肉や魚など美味しい物が輸入され、米穀通帳を使わなくてもお米が食べられるようになったのは昭和32年以降です。肉や魚をたくさん食べるようになり、脂肪の消費量が増えたからだと一般的には思われていました。

冷蔵庫との関連

昔、テレビと冷蔵庫、洗濯機が三種の神器と言われていました。この三種の神器が昭和32年以降増え始めました。クローン病や潰瘍性大腸炎が出現し始めたのもこの頃です。

スウェーデンでは、野菜を外に置いておくと凍ってしまう国なので、冷蔵庫が発明されました。その技術がアメリカに伝わり1920年代に冷蔵庫が登場しました。ちなみに1932年、昭和7年に日本は昭和金融恐慌の真っ只中で大不況でした。その頃にクーラーがあったのは呉です。戦艦大和にもクーラーがあったそうです。

ようするにIBDの増加と冷蔵庫で食べ物を保存することが何か関係あるのではないかと最近言われ始めています。冷蔵庫の中でマイナス2度から4度ぐらいの中で増える菌が関係しているのではないかとされています。

寄生虫との関連

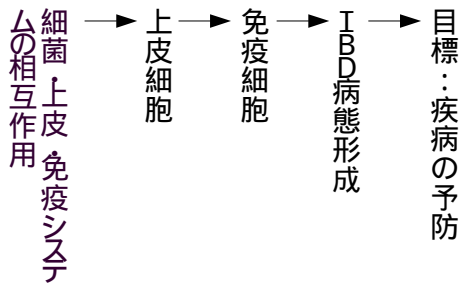
寄生虫の欠如です。東京医科歯科大学に寄生虫学の藤田鉦一郎先生がいらっしゃいます。『空飛ぶ回虫』という本を読んだことがある方もいるかもしれません。寄生虫が減ったことによってアトピー性皮膚炎が増えたと言われています。

実際、寄生虫を使って治療できないのかという考え方が一昨年アメリカから出てきました。ブタの中にいる旋毛虫を1000個飲んでもらえれば効くのですが、効くから

といって寄生虫の卵を飲むのはちょっと日本人には無理でしょう。

寄生虫の欠如や衛生状態は腸内細菌が関与しています。ですが同じ病気になっても発症する人とならない人がいるのと同じで、体の抵抗力は遺伝的に決まっていると思われる。

IBD 戦略 マップ



F08

IBD 戦略マップ (F08)

みなさんの中には、10年この病気になっているが、なかなか進歩がない、新しい薬が出ないと思っているかもしれません。じつは基礎的な研究はどんどん進んでいます。最終的な目的は疾患の予防です。

インフルエンザのワクチンを打ちましたか。インフルエンザは非常に怖い病気で1回の戦争で亡くなる人数よりも多いと言われています。今ではインフルエンザが流行すると分かるワクチンで予防ができます。IBD（潰瘍性大腸炎、クローン病）の場合はまだまだ予防はできませんが、基礎的な研究が進み、最終的には疾患の予防ができればいいなと思っています。

私は基礎の研究をしたことがなく臨床だけですが、新しい基礎的な知識がすぐ治療につながる時代になってきました。残念ながら、日本は少し遅れています。いろいろな大学があり、偉い内科の先生もたくさんいますが、日本から治療薬や検査法が最後までいった例は1つもなく、みんな水先案内のことしかやっていないのです。基礎研

究をきちんとやってくれる先生がもっといればいいなと思っています。

こういう戦略的なものの考え方が進みつつあるということだけは、頭に置いておいて下さい。自分が医者をやれるのはあと10年くらいですが、その間にはこの病気は退治できるだろうと思っています。たぶん潰瘍性大腸炎の方が先になる可能性が高いです。

IBD と 遺伝子

クローン病についてアメリカとヨーロッパの患者さんを調べてみますと、NOD2という遺伝子の異常が見つかりました。これは16番目の染色体にある「IBD1」という遺伝子の異常です。

みなさんは遺伝子の異常が見つかったというと、すぐ「IBDは遺伝する」と思われるかもしれませんが、遺伝子の異常はみんな持っています。遺伝子の異常のない人は誰もいません。例えば、糖尿病にかんする遺伝子はたくさんあります。高血圧にかんする遺伝子もあります。遺伝する病気というのは「X」と「Y」の性染色体の遺伝子の上にある場合は遺伝病になります。遺伝子の異常があるからといって病気が遺伝するというものではありません。

例えば、一卵性双生児（遺伝子的にはまったく同じ）で片方がクローン病や潰瘍性大腸炎になった場合、もう一方が同じ病気になる確率は約40%です。40%というところすごく高いと思われるかもしれませんが、逆にいうと一卵性双生児で60%の人が病気にならないということが何を意味するのでしょうか。

それは遺伝子の異常だけで起きるのではなく「遺伝的素因」に「環境要因」が加わらなければならないということです。糖尿病でも高血圧症にも遺伝子の異常は見つかりますが、環境を変えれば発症を予防できます。「生活習慣病」と名前をつけて、

食生活を少し変えることによって病気を予防する。それと同じでクローン病も潰瘍性大腸炎も、もしかしたら生活習慣病となる可能性も非常に高いということです。

ですから自分がクローン病や潰瘍性大腸炎でも生まれてくる子供が、クローン病になったり、潰瘍性大腸炎になったり、必ず病気になるわけではなく、そこには環境要因が重なって病気になるということです。

具体的には自分の子供が病気になる確率というのは交通事故に遭う確率と同じぐらいか、それよりも低いぐらいと考えていいと思います。

IBD 患者の現状

状態 良い

- 1) 緩解
- 2) 手術による緩解
- 3) 症状は緩和されている
- 4) 薬剤に反応している
- 5) 薬剤依存症になっている

状態 悪い

- 6) 症状酷い
- 7) 手術が必要

F09

IBD 患者の現状 (F09)

患者さんたちの現状です。「緩解期」という言葉があります。一般的には症状が良くなり検査結果が良くなることを「緩解」と言っていますが、本当の緩解というのは病気が消えることです。内視鏡をして、病理で細胞をとって見て炎症が消えた状態をいいます。2)手術をしたらある程度良くなる、これも手術による緩解(surgical remission)といいます。4)薬剤にある程度反応している。5)ステロイドは、ある量を飲めば良くなるが、量を減らすとまた悪くなる、薬物に依存性になっている状態。6)何をしても症状が辛い。7)手術が必要になってくる、状態が悪いということでもあります。

多くの患者さんは 1)から 2)、3) ぐらいでしょう。潰瘍性大腸炎の患者さんは 4)から 5)の人も結構います。例えば、ステロイドをなかなか減らせない。ステロイドを減らせない場合を難治といいます。、それを減らすためにどうしたらよいのか考えられています。

診断: 確かにクローン病である	
病勢: 炎症の程度	
治療: 良い生活ができるか	×
予後: ある患者さんが将来どうなるのか	×

F10

クローン病の診断 (F10)

クローン病の診断。これもなかなか難しいんです。例えば、呉にもすごい先生がいます。肛門病変を診て、痔ろうを診ただけで、これはクローン病ですと言える先生がいます。広本先生といます。昔うちの病院にいらした薄井先生も、患者さんのお尻の病変を診ただけで「クローン病です」ということで紹介してこられて、うちで検査をしたらそうでした。もう1人いますね広大の外科の先生(呉の医師会病院)です。

肛門病変や大腸を診ることができる専門の外科医はじつは少ないんです。大腸肛門病学会の専門医は日本で300人不足なんです。診ればびたりと当たるといふ先生はそんなにたくさんいません。外科の先生が必ずしも肛門病変のプロということにはなりません。

例えば、大腸ファイバーを受けているとしましょう、肛門なんか見ないんです。プロなら分かるかと思っっているんですが、それは嘘です。大腸ファイバーでは肛門は見えないんです。指で診断(触診)しないとできないものなんです。それを見て当てる人

もいます。でもそれでクローン病と潰瘍性大腸炎を鑑別ができないというのがあります。本当は血液検査をしたら、あなたはクローン病です、あなたは潰瘍性大腸炎ですとすぐ分かるのがいいわけです。

炎症の程度です (F10)。CRP (C反応タンパク) を測れば分かるのですが、じつはクローン病の中にはCRP、炎症の指標がまったく正常なのに大量出血をする人がいます。それは状態がいいんでしょうか。状態は悪いんです。悪いけども外から診る方法がないんです。炎症の指標(CRP)が必ずしも比例しません。

良い生活ができるか(F10)。患者さんが将来どうなるか(F10)? 今のところまだはつきりしたものは無いんです。

先痔ろう 後痔ろう

クローン病の場合は、下痢や腹痛という消化器症状よりも先に痔ろう病変が出てきたの方が、手術の回数や患いの程度が軽いということがはっきりしています。「先痔ろう、後痔ろう」と私は言っています。

先痔ろうの方が10年20年というスタンスでみたときは、後から痔ろうが出てくるよりは(予後は)良いという結果が出ています。

クローン病活動性経年変化

発症後5年間ごとの平均入院回数	
・発症5年間	28回
・6年目から10年目	14回
・11年目から15年目	13回
・16年目から20年目	12回

入院回数は経年的に減少した。

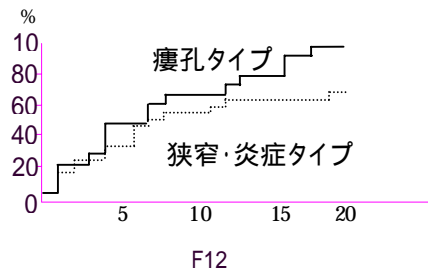
F11

クローン病の活動性 (F11)

これは発病の経歴をみたものですが、クローン病の発症5年ごとに見ていった場合、

時間や年齢が経過してくるとクローン病のひどさは治まってきます。少なくとも60歳を越えた人で再入院はほとんどありません。

クローン病の累積手術率



累積手術率 (F12)

手術率はすごく高いんです。クローン病の場合は発症してから10年ぐらいすると57、8%は手術になります。累積手術率があるということは現実の問題です。

これは古いデータなんですけど、今いろいろな新しい薬が出てきました。例えば、ペンタサというお薬は小腸に効きますが、このお薬は出てきてまだ10年経ってないんです。以前はサラゾピリンしかありませんでした。今はプレドニンもあまり使われない。免疫抑制剤は、以前はあまり使われなかったのが、今は使われるようになりました。レミケイドも使われるようになりました。

痔ろうの経年変化

- ・40例中25例に痔ろうを合併
- ・クローン病診断痔ろうが先行・後発で分類
- 先行型痔ろう10例、後発型痔ろう15例
- ・痔ろうの経過・予後
- 先行型10例中9例が単純性痔ろう
- 後発型15例中8例が難治性痔ろう
- 難治性痔ろう8例中、在宅IVH2例、回腸ストーマ3例
- 全体に先行型痔ろうの方が予後が良好であった。

F13

病気のナチュラルコース（自然経過）は少しずつ治療によって変えられる状況にあるといえます。これは必ずしも正しいとは限らない。ただ手術になるということが高いということは覚えてほしいと思います。

痔ろうの経年変化 (F13)

これは先ほどいいましたが、先に痔ろうが出た方が、後に痔ろうが出るよりも予後が良いということです。

IBD の 発 症 年 齢
小児期発症例の比較

欧米

20～30%が16歳以下の発症
10～15%が18歳以下に診断

本邦

UC 20%が20歳未満
(10%が15歳未満)
CD 30%が20歳未満
(10%が15歳未満)

F14

IBD の 発 症 年 齢 (F14)

小児の炎症性腸疾患。潰瘍性大腸炎もクローン病も非常に年齢の若い人に多いということがクローズアップされています。じつは小児科の領域ではこの病気のプロがほとんどいません。むしろ外科の先生が多いといえます。

(F11)今のところ15歳以下の小児科でクローン病の2003年度受給者数は761人。潰瘍性大腸炎は3413人です。この子どもたちは全部大人になっていくわけです。

発育盛りの子供たちをどうするのか。食事については制限すればいいとか栄養療法があるのですが、いたずらに食事の制限は良くありません。孤食（ひとりだけで食事をすること）を子どもに強要するのはまずいかもしれません。

小児クローン病の特徴
症状・合併症

	小児	成人
腹痛	74%	80%
下痢	60%	68%
発熱	66%	68%
体重減少	48%	45%
貧血	30%	10%
口内炎	20%	7%
関節痛	10%	3%
肛門周囲膿瘍	6%	18%
痔ろう	6%	46%
身長増加不良	20%	

F16

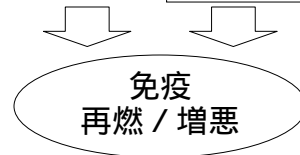
小児クローン病の特徴 (F16)

小児クローン病の場合は身長の増加が不良になり身体が大きくなならない、成育障害も起きてきますので子どもの場合、できる

環 境 因 子

トリガーとして

腸内細菌数の変化 ・抗生物質 ・食事など	粘液防御機能の変化 ・感染 ・NSAIDs ・ストレス ・喫煙など
----------------------------	---



危険因子として

	UC	CD
・喫煙		
・皮膚切除		0
・高い公衆衛生状態(小児科)	0	
・精製でんぷん食品の高摂取	0	
・周産期感染	?	
・授乳	?	?
・経口避妊薬	?	?

F22

だけ早く治療を開始しないといけません。小児の場合、栄養療法をやるのが非常に効果があります。早く治療を開始しないといけません。ある年齢以上になると身長がもう伸びてこないですから早く治療しなければいけません。

IBD の環境因子 (F22)

先ほど「遺伝的なものがある」と言いましたが、遺伝以外の作用するもので気をつけておかないといけないものは、クローン病ではタバコです。潰瘍性大腸炎はタバコを吸ってもいいということになっていますが、クローン病の喫煙はもってのほかです。

病気になるとお薬で良くしようという考え方があります。一番大切なのは悪くするような要因を除去することです。食事に気をつけるということは、食事をしたら良くなるというのではなく、悪くなる要因を除きましょうということです。

(クローン病で)一回手術するのは仕方ありません。一回手術したら、もう一回、さらにもう一回手術を繰り返さないために、あるいは、辛い症状が起きないようにするためには、タバコを止めた方がいいです。再発率が4倍違います。4倍という数字はすごいです。だからクローン病の人は禁煙した方がいいのです。

禁煙するにはどうしたらいいでしょう。タバコ一箱 250 円くらいですか。ひと月で 7,500 円。その後ろの人はどのくらい吸ってますか。「3 箱」、22,500 円ですね。禁煙するために一番簡単な方法は葉巻を吸うことです。臭くて、どこでも吸えないからです。子どもさんはいるの? 「いない」、だったら、将来の子どもさんのために絶対止めないとはいけません。

潰瘍性大腸炎の人には、僕は北原白秋の「タバコ喫(の)め喫め、喫め喫めタバコ」

という詩を歌ってあげるんです。やはり他の病気、例えば呼吸器疾患や心疾患の罹患率が高くなるといわれています。たんに体に悪いから止めましょうではなくて入院率や再発率が高くなるので止めたほうがいいです。

腸管合併症

- ・狭窄
- ・出血
- ・大腸癌
- ・腸管穿孔
- ・中毒性巨大結腸

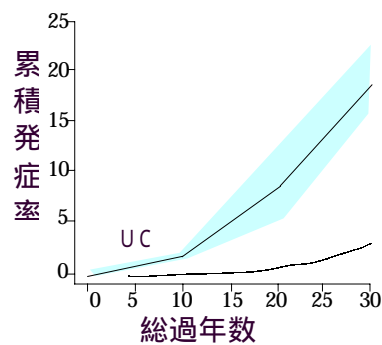
F23

潰瘍性大腸炎の合併症 (F23)

潰瘍性大腸炎の場合、気をつけなければいけないのはガンの問題です。私の病院では年間に潰瘍性大腸炎とクローン病の患者さんの全身麻酔下の症例が 130 ~ 140 例ぐらいあります。緊急手術というのは潰瘍性大腸炎の方が多いです。

巨大結腸症は、腸がダラーンと麻痺してしまってすぐに手術をしないとまずいです。みなさんは、外科と内科のこういう病気のエキスパートの先生がいる病院でできるだけ診てもらうのが一番安全です。

大腸癌のリスク



F23

UC の大腸ガン (F23)

潰瘍性大腸炎の大腸ガンは、診断を受けて 10 年以上経ってくるとガンのリスクが高くなります。10 年間良くなったり悪くなったりを繰り返してなかなか良くなならない、しかも病原範囲も非常に広い、すなわち全

大腸炎型の場合はガンが出てくるかもしれませんが。ですから、内視鏡検査がとても上手にできる先生に診てもらうのがいいでしょう。

大腸ファイバーは、潰瘍性大腸炎の場合必ず最低でも1年に1回受けた方がいいと思います。どうしてかということ、潰瘍性大腸炎は粘膜の表層の病気です。そこを医者目で見えて（視認）判断した上で治療を決めていくのが一番簡単で確実な方法です。クローン病は小腸に病変がありますから、しょっちゅう病変を目の当たりにすることができません。

理学所見の大切さ

みなさん、お医者さんの所に行った時に一番大切なのは、医者が自分の目で見ること、触ること、臭いを嗅ぐこと、音を聞くこと。これを理学所見といいます。この理学所見を必ずとってくれる先生が一番いいんです。

潰瘍性大腸炎やクローン病でお腹を触らない医者はやめた方がいいです。なぜかというとお腹を触って固い腫瘤（しゅりゅう：しこり）が触れるか、触れないかということは、ひとつの大きなポイントとなるからです。例えば、お腹の中に大きな固い物（腫瘤）がある。それだけで炎症が外に及んでいるのか、膿が出てきている可能性があるということだけでも分かります。

お尻をみる。肛門の先生はお尻を診る、指を入れる（触診）と分かる。それは理学所見なんです。医者感覚に訴える物が一番確かなんです。

みなさんが大きな病院に行ってMRIやCTスキャンをやれば、さぞかし分かるだろうと思うかもしれませんが。MRIやCTスキャンをしてもクローン病も潰瘍性大腸炎も診断はつけられないんです。

経過を診ることはできます。ですから大

腸ファイバーのうまい先生を見つけましょう。広島県内でも外科医はたくさんいますが、大腸・肛門の専門医は数えるほどしかいないと思います。1年に1回大腸ファイバーをやればガンを早く見つけることができます。ガンといってもガンにいきなりなるわけではなくて、ディスプラジア（異型）という細胞が変な形に変わる時期があるので早く見つかります。

大腸癌 UC

危険因子

- ・長期経過例
- ・広範囲型
全大腸炎型 > 左側大腸炎型
- ・原発性硬化症胆炎
- ・大腸癌の家族型

予防因子

- ・メサラジン製剤
- ・薬剤
- ・定期的な受診

F25

ガンの予防のために (F25)

ガンの予防のためには何をしたらいいでしょうか。潰瘍性大腸炎の場合、ペントサ（メサラジン）は飲んだり止めたりはいけません。ずっと飲んでる人の方が大腸ガンの予防になるというデータもあります。それから葉酸（ようさん：ビタミンの一種）、緑の野菜にたくさん含まれていますから、緑の野菜を摂るということです。

ところが、ここに落とし穴があるんですが、みなさん緑の野菜というとホウレンソウはどうでしょうか？ホウレンソウをたくさん食べてもなんの役にも立ちません。ホウレンソウはシュウ酸が多いんです。シュウ酸が含まれていると葉酸の吸収が悪くなります。貧血になるとホウレンソウがいいといいますが、シュウ酸を抜くためにはアク抜きをしないとはいけません。鍋でクタクタに煮たホウレンソウは美味しくありません。鉄分は多少摂れますが、なかなか栄養

としては体に入らない。水溶性ビタミンも
そうです。少し熱を加えたり少しでも炒め
ると体に入りません。

葉酸はちゃんとお薬としてあります。例
えば、女性が妊娠している場合、妊娠の経
過を良くするには葉酸を使うのがいいとは
っきり分かっています。葉酸というのはビ
タミン剤ですからサプリメント（健康補助
食品）として売っていますし、主治医に言
えば出してくれるはずです。

それからガンを防止するためには、定期
的な受診。特定疾患の更新の時だけ病院に
行くのはやめましょう。

腸管外合併症:IBD

- ・関節炎
- ・虹彩炎
- ・結節性紅斑
- ・壊疽性膿皮症
- ・硬化性胆管炎
- ・アフタ性口内炎
- ・血栓塞栓性疾患

F26

腸管外合併症 (F26)

合併症の問題は、クローン病も潰瘍性大
腸炎でも起きます。皮膚に起きる場合はほ
とんどは大腸型のクローン病か潰瘍性大腸
炎です。診ていただいている先生に皮膚の
ことも関節のこともきちんと診てもらうの
が非常に大切です。

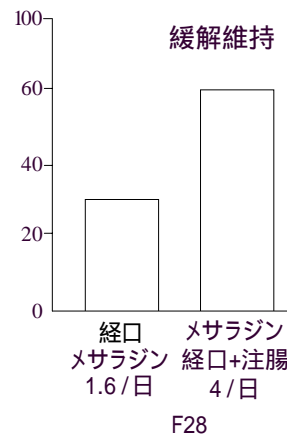
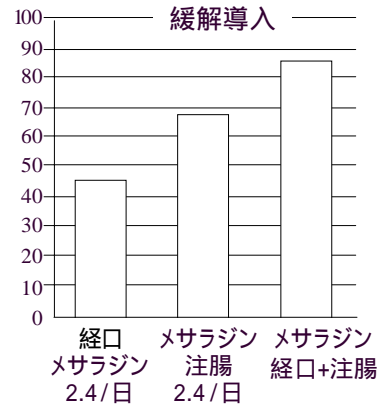
クローン病や潰瘍性大腸炎を診るため
には皮膚のこと（結節性紅斑、壊疽性膿皮症）
も知らなければいけないし、目のこと（虹
彩炎）も知らなければいけない、口の中（ア
フタ性口内炎）も必ず診てもらいましょう。
舌を見ただけで亜鉛の欠乏や鉄の欠乏、
B₁₂の欠乏が分かります。

潰瘍性大腸炎の治療指針

潰瘍性大腸炎の治療としては「サイクロ
スポリン」という免疫抑制剤、普通は臓器
移植に使われるお薬が非常に重症な場合に

効くというのがあります。それから白血球
除去療法（LCAP、GCAP）も非常に効きま
す。

New Combination Therapy: 潰瘍性大腸炎



F28

もうひとつは(F28)ペンタサの注腸剤。経
口（錠剤）だと直腸型の潰瘍性大腸炎の場
合は直腸粘膜にペンタサの粘膜内濃度が高
くなりません。だったらお尻から入れたら
どうかということでペンタサの注腸剤があ
ります。メーカーはなかなか作れなかつた
んです。需要が多くて間に合わなかったん
ですが、今年(2005年)から潤沢に使えるよ

潰瘍性大腸炎の治療の工夫

- 5-ASA: 薬物到達に差が出る
左側型には 5-ASA が有効
- Steroid: 骨への影響、成長への
小児患者への投与タイミング
をどうするか
- 免疫抑制剤
投与開始 / 中止のタイミング

F29

うになりました。

私の病院ではクローン病は約 1000 人、潰瘍性大腸炎と合わせると約 2500 人の患者さんがいて 8 人ぐらいの医者が診ています。このペンタサ（成分名:メサラジン）を口から入れるのと注腸の両方でするとものすごく効きます。

潰瘍性大腸炎治療の工夫 (F29)

潰瘍性大腸炎の治療の場合、左側の結腸すなわち下向結腸、S 状結腸、直腸に薬が十分到達する工夫が必要です。逆にいうと下痢がひどい場合は薬は到達しないわけです。

ペンタサというお薬は原則的には病変部にくっついて効きます。吸収されて効くわけではありません。

ステロイド（プレドニン）は、どういう場合に使うのか。プレドニンをただ使っているのはダメなんです。プレドニンはあくまでも急性期だけの治療です。慢性期、すなわち緩解期、安定期になった時にはできるだけステロイドは減らさないとダメなんです。

困った時にエキスパートの医者は薬を全部切ってみるんです。切ってみてどうなのか、意外といいんです。そういうことをしないと薬の反応が悪くなります。

もう 1 つは免疫抑制剤、今後出てくるの

潰瘍性大腸炎で考えること

- ・従来の薬剤治療は4週間以上の投与が必要
- ・治療の影響によりピールス感染症を考慮。
- サイトメガロウイルス
- ・炎症反応が極端に高い場合は感染合併を考慮。
- ・手術すれば終わりという訳ではない

回腸嚢炎 癌化
十二指腸病変が出現することがある

F30

は「タクノリムス」という新しい薬です。そういうお薬（の投薬）をいつ始めてどういうタイミングで終わるのがとても大切になってきます。

潰瘍性大腸炎で考えること (F30)

潰瘍性大腸炎で気をつけなくてはいけないのはインフルエンザです。クローン病や潰瘍性大腸炎の人がインフルエンザになった時には、どこの病院も入れてくれません。入れてもらおうと思っていたら大間違いです。

どうしてかということ、入院患者さんにはお年寄りや命にかかわる重症な患者さんが多いからです。インフルエンザだからといってそこに入院させると、その入院患者さんもインフルエンザになって亡くなることもあるからです。死にそうになっているお年寄りは入れるが、そうでない人は入れないということなんです。

効いてくるまでに時間がかかるので早めにインフルエンザのワクチンを打ってください。

「自分は今ステロイドや免疫抑制剤を飲んでいるがインフルエンザワクチンをして大丈夫でしょうか」という人がいるようですが、原則的には大丈夫です。ただ栄養状態が悪いとワクチンを打っても、なかなか陽性にならず抗体ができにくい場合があります。場合によっては 2 回打った方がよいことがあります。だいたい陽性率は半分ぐらいなんです。もともと体の弱い人は 2 回ぐらい打った方がいいかと思います。

それと潰瘍性大腸炎でよく言われているのは「サイトメガロウイルス」というウイルスに感染していることがあります。サイトメガロウイルスによる腸炎というのがあるんです。

ずいぶん昔、うちの病院で潰瘍性大腸炎でこれは大変だという時に、これは、もし

かしたらウイルス性の潰瘍性大腸炎ではないか調べたらサイトメガロウイルスの腸炎だったという患者さんがいました。

今では潰瘍性大腸炎で急性悪化した場合には必ずサイトメガロウイルスの抗体を測ります。そのウイルスだと分かった場合には、すごく良く効くお薬「ガンシクロビル」があり、それを投与すればすぐに良くなります。

潰瘍性大腸炎は、手術すればもう大丈夫とたいていの本には書いてあります。ところが必ずしもそうではないと分かってきました。大腸を全部取ってしまう場合（大腸全摘）小腸で便を溜める袋（パウチ、またはJポーチ）を作ります。そのパウチ（袋）の部分に炎症が起きて、場合によっては長く炎症が続くとガンが出たという報告がヨーロッパで出てきました。手術すれば終わりということにはならなくなってきました。

外科の先生たちは、それを回避するためにいろいろな工夫を考えています。潰瘍性大腸炎で大腸を切ったために（水分が吸収されないの）下痢の回数が増えるとか、（肛門括約筋を切り）便が漏れないためにどうしたらいいか。クローン病の再発を防ぐのには、手術をした時に腸のつなぎ合わせをどうするか（斜めにつなぐなど）をいろいろ考えています。

炎症性腸疾患に対する現在の治療法

増悪因子の除去

- 食事療法
- 栄養療法
- 抗生物質

i 免疫機構の調節

- 5-アミノサリチル酸製剤
- ステロイド
- 免疫抑制剤
- 成分栄養剤

ii 白血球・顆粒球除去療法

iii 抗サイトカイン療法 (抗 TNF - 抗体) F31

IBD にたいする現在の治療法 (F31)
炎症性腸疾患でとても大切なのは増悪因子の除去であります。

食事を気をつけるということで栄養療法をやる。栄養療法をやったら良くなるということではありません。他の病気でもそうなのですが、こんな食事をしたら良くなるという食事はありません。

問題は、こういう食事をすると悪くなりにくいということで増悪因子を除去します。

あと対症療法です。下痢があったら下痢止め、熱があったら解熱剤、痛みがあったら痛み止め。

多くは I)免疫機構の調節にかかわる薬を使っています。5-アミノサリチル酸製剤 (5ASA)、これにはペンタサ、サラゾピリンが入ります。

それからステロイドは、プレドニンです。

免疫抑制剤。潰瘍性大腸炎だと「サイクロスポリンA」「タクロリムス」です。これは重症から中等症ぐらいの入院が必要な患者さんに使う薬です。

この薬は、こういう病気に手慣れた先生でなければ使いきれません。手慣れた先生というのは、歳をとった先生のことではありません。私は今 54 歳ですが私より年齢が上の先生でこういう病気のプロというのは極めて少ないと考えて下さい。全国で数えるほどしかいません。大学教授クラスの 60 歳以上の先生で、この病気の専門医はほとんどいないと考えて下さい。

その理由は私が昭和 52 年に卒業した年の春に国家試験を受けたのですが、その時始めて潰瘍性大腸炎のことが医師国家試験に出たんです。ですからそれ以前の先生たちは知ってなくてもよかったということです。

昭和 63 年に初めてクローン病のことが国家試験に出ました。この病気を知らなければ医者にならない方がいいというぐらい、この 2 つの病気のことは知らなければいけ

ない時代になってきました。

それから (F31) 成分栄養剤「エレンタール」があります。

それから (F31) ii) 白血球・顆粒球除去療法。腸の粘膜に炎症が及んでいますから、炎症の元になる白血球だけを体の外に出してしまうという治療法です。

iii) 抗サイトカイン療法。炎症が悪くなっている時に病変の粘膜から炎症を悪くするタンパク性の物質が出てきます。それが「サイトカイン」です。その代表が「TNF」という名前のサイトカインです。これを中和することによって症状を良くしようというものです。

ちなみにこの中で白血球除去療法を受けた人はいますか。1回いくらか知っていますか。1回145,000円、10回までできます。レミケイドを受けたことがある人？これ1クール1,050,000円。これは特定疾患という制度で得をしています。

レミケイド (TNF 抗体) をクローン病の場合8週おきにやる治療 (連続投与) が行われています。潰瘍性大腸炎にも保険適用するかを検討中です。

LCAP は免疫細胞の除去や刺激とは

まったく別な次元で効果を発揮している可能性はないのか？

F32

白血球除去療法の可能性 (F32)

白血球除去療法は炎症を悪くする白血球や (炎症を悪化させる) サイトカインを除去します。免疫細胞の除去などの刺激を与えたらどうかと今までもいわれていました。先ほどのサイトカインを中和する治療 (レミケイドの投与) もそうです。しかし、そんな次元のレベルではないということも考えなければいけません。

白血球除去療法は、腕の静脈に針を刺し

て血液を外に出し、カラム (フィルター) の中通し、また体に戻してやります。そうすると (カラムに白血球が吸着され) 白血球の数が減ります。ところが15分~30分すると逆に白血球が増えてきます。(動員)

この白血球はどこから来たのでしょうか。この白血球をみると非常に未熟な白血球です (造血幹細胞から分かれたばかりの白血球の赤ん坊)。普通の人にこのような白血球が出た場合は白血病と考えます。白血病は未熟な細胞しか出てきません。ではこれは何を意味するのか？この白血球は骨髄にある白血球なんです、なぜ出てきたのでしょうか？

細胞動員

ようするに骨髄の細胞の動員が起きているということがいえます。骨髄からの細胞動員と腸管とは関係はあるのか？これが関係あるんです。これを考えたのは岡本先生という医科歯科大学の先生です。

ヒトには骨髄からの細胞が腸管の上皮の細胞に存在します。腸管の細胞が良くなっている時に骨髄からの細胞を使って良くなっていることが分かってきたんです。これはもの凄いことなんです。たかだかこれだけのことを4枚の写真で出しました。この先生これだけで教授になってもおかしくないぐらいすごい研究です。

ヒト骨髄由来細胞は正常上皮では分泌型上皮に入る

F35

骨髄からの細胞で再生される (F35)

「ヒトの骨髄からの細胞は正常上皮ではほとんど上皮膜細胞に入る」これは何かというと、腸にある上皮は、栄養や水分を吸収するための吸収上皮と、腸管の中をうまく物が流れていくようにするための分泌型上皮の2つの作用があります。

腸というのは吸収をするための上皮（吸収上皮）がおもな役割をします。しかし潰瘍性大腸炎やクローン病の腸は吸収する上皮が（炎症や潰瘍で）やられていますから、本来の役割（栄養などの吸収）はお休みでもいいわけです。では修復する方の上皮はどうかという問題がでてきます。

腸の上皮細胞は腸の組織に病変があるとそれを良くしようとします。「杯（さかづき）細胞」、「腸内分泌細胞」、「パネート細胞」という分泌型上皮細胞に骨髄から来た細胞（幹細胞）がどんどん使われることが分かってきました。つまり潰瘍が良くなっていくには骨髄からきた細胞が使われます。

だったら熱の原因となる炎症の細胞（例えば白血球）を（白血球除去で）取ったり、サイトカインを抑えたりする（レミケイドを投与すると）と良くなるのは分かるんです。

しかし、みなさんにとって大切なのはそういう症状（熱や炎症、下痢）が取れても病変が残っていては困るわけです。病変が良くなれないといけない、再生しないといけません。再生に骨髄細胞が使われるということが証明されました。

白血球除去療法は

- ・従活性化細胞の除去・減数
免疫機構の調節を行う
- ・骨髄由来分泌型上皮細胞の動員
腸上皮再生・分化制御の引き金を引く
- ・炎症性腸疾患治療の基本である
「免疫機構の調節」「上皮再生・分化制御」の場面に作用する可能性？

F37

緩解導入と緩解維持 (F37)

炎症性腸疾患の基本には、今悪い、熱があるとかの症状を取るためのこと（治療）と、細胞が良くなっている状態を地固めできる（病変部の再生する）ことの2つが必要です。

CRP が陰性で症状が取れても病変が残っていては困ります。また悪くなります。それをどうするかということなんです。

白血球除去療法は、病変部の再生として週1回（標準）より週2回、3回やる方が良く効くということが分かってきました。これは潰瘍性大腸炎だけに限らずクローン病にも使えます。

同じ145万円（10回）やるのであれば週1回（標準）をただなら（10週）やるより、大変ですが週5回やる方がいいです。白血球除去療法を週5回もやれば貧血が起きるでしょう。貧血が起きてもどうってことはありません。輸血すればいいんです。

クローン病も潰瘍性大腸炎も悪い白血球をうまく調節して、モジュレートして、悪いやつは取り除いていけば良くなるはずなんです。

実際には多くの施設で週2回や3回をやり始めました。同じ10回を週5回やって2週間で終わるか、週1回やって10週間入院するかということです。ようするに白血球除去療法は、緩解に導入と緩解を維持との両方に使えるということが分かりました。

存在するけど培養できない菌

新しい潰瘍性大腸炎の治療です。潰瘍性大腸炎の腸の粘膜を培養して何か見つからないかということ考えた人がいます。普通こういう病気の診断がつく時には便の培養をします。

O157（腸管出血性大腸菌）という大腸菌は便の培養をしても診断の確定がなかなかできませんでした。ようするに生きていますけど培養できない菌があります。そのことから研究が進み、（潰瘍性大腸炎の）粘膜病変を直接培養しました。そこから見つかった菌が「フゾバクテリウム・パリウム」です。この菌は潰瘍性大腸炎の人に非常に多く見つかっています。

抗体を調べる

次のステップでそういう菌が体の中に入れば、体が菌にたいする抗体を作ることが分かっていますから、その抗体を測定したらどうかと考えました。

その結果、潰瘍性大腸炎の人はその抗体の値が非常に高く、クローン病ではその抗体が高くないということが分かりました。

もしこの血清抗体を測って抗体の値が高い人にはこの菌がいます。菌がいるのであれば取り除いたらいいだろうということになります。みなさんは胃ガンの原因の菌「ヘリコバクターピロリ」をご存じですか？それを証明した人は呉市の人です。呉共済病院に前いらした上村直実先生（現・国立国際医療センター第一消化器）です。

この先生はヘリコバクターピロリ菌が胃にいることによって胃ガンが起きることを証明した人です。消化器病の分野では場外ホームランを打ったぐらいのことで、胃ガンは（ピロリの）除菌をすれば発生率を下げる事が分かりました。例えば、肝炎ウイルスを体の外に出す治療法ができれば肝炎や肝ガンが少なくなるでしょう。C型肝炎もB型肝炎もそうです。インターフェロンが出てきました。

【抗菌剤多剤併用療法の利点】

- 1 ステロイド離脱に簡単で有効
- 2 ステロイド依存症・抵抗性の UC に有効
- 3 緩解維持効果もある
- 4 ステロイド治療拒否例に新治療として
- 5 投与後、約 2 週間以内に効果が現れる
- 6 重篤な副作用がない
- 7 治療費が安価

F46

UC の多剤併用療法 (F46)

潰瘍性大腸炎もフソバクテリウム・バリウムという菌があるんだったら除菌したらどうかと考えた人がいました。その菌を殺すにはどうしたらいいのか。それは「AM

PC（商品名：パセトシンなど）」「テトラサイクリン」「メトロニダゾール（商品名：フラジール）」という 3 つの抗生物質を同時に使えば除菌できるのが分かりました。ただすごい量なんです。でもこれが効くんです。パセトシンを 6 カプセル、テトラサイクリン 6 カプセル、フラジール 3 カプセルすごい量です。

ある潰瘍性大腸炎の患者さんをずっと治療していましたが、なかなか良くなりません。ペントサやサラゾピリンを使っても良くなりません、先ほどの 3 つの抗生物質を使いました。抗菌剤多剤併用療法（ATM療法）を使って 2 週間しました。3 ヶ月後、非常に良くなりました。この患者さんは 1 年後も状態は良いようです。

抗生物質をたくさん飲めば、ご飯の味はまずくなり、下痢をし、胸がムカムカはします。当たり前ですよ、1 日十数錠飲むのですから。2 週間だけです。

多剤併用療法の有効率は 80% を超えています。2 週間の薬代が 4500 円です。白血球除去療法が 145,000 円（1 回）、1,450,000 円（10 回）です。

今、治験の第 2 層試験をほぼ終了して来年(2006 年)早々にはキーオープンされていくこととなります。そして第 3 層試験をして、もしかしたら保険適応になるかもしれません。この 3 つの薬（AMPC、テトラサイクリン、メトロニダゾール）は変わったお薬ではありません。どこの病院に行っても置いてある薬です。（保険）適応があっても薬を使うのではなく、患者さんがいて病態があっても薬があるわけです。適応は後からつけているわけです。よく主治医と相談して下さい。1 度トライしてみてもいいと思います。

ペントサの量を維持する

クローン病・潰瘍性大腸炎になった人は、

「ペンタサ9錠飲んで下さい」「12錠飲んで下さい」と言われてびっくりします。「へー、こんなに飲むのですか」と最初思ったと思います。潰瘍性大腸炎の人は、一日9錠飲んで下さいと言われると整腸剤を含めて十数錠飲むことになります。

潰瘍性大腸炎の人は2週間ぐらい飲むと最初は効きます。「効いた、効いた」診ている先生からも「薬を減らしましょうね」と言われると、自分も減らしたいものですから減らします。しばらくするとまた悪くなります。今度は(ペンタサの)前の量では効かなくなります。潰瘍性大腸炎で一番困るのは、自分で薬を勝手に止めたり、増量することです。

クローン病の増悪の原因

クローン病はさまざまな細菌が体の中に入ってきて起きる病気ということが分かりました。例えば、状態が悪い時にストマ(人工肛門)をつけて便の流れを外に出すだけでも良くなることがあります。クローン病の人が悪くなった時に、食事を遮断して中心静脈栄養(IVH: 栄養剤を24時間点滴する)をしているだけでも良くなる場合があります。

しかし、食事を再開したり、ストマ(人工肛門)を戻して便がまた流れるようになると悪くなることもあります。はっきり言えるのは便の流れの中に悪さをする物があるらしいということが分かりました。先ほどの潰瘍性大腸炎の場合のようにフソバクテリウム・バリウムといった特別な菌が悪さをするのでしょうか? どうもそうではないらしいということが分かってきました。

なぜかという、(講演会の)最初の方で「NOD2」という遺伝子の異常が見つかったといいましたが、「NOD2」という遺伝子は細菌を認識することにかかわる遺伝子です。

腸の中にはいろいろな菌がいます。それにたいするセンシティブィティ(感度)がすごく強くなるらしいということが分かってきました。

自分の経験ですが、手術の後にちょっとした感染が起きても普通の患者さんならすぐに良くなりますが、クローン病の患者さんの場合、急激に熱が出る場合があります。手術もしていない、IVH(中心静脈栄養)もしていないのに、熱が出る場合があります。そういう患者さんの血液を採って(検査をしても)何も出てきません。血液の中に菌は入っていない。なのに熱だけは出る人がいます。

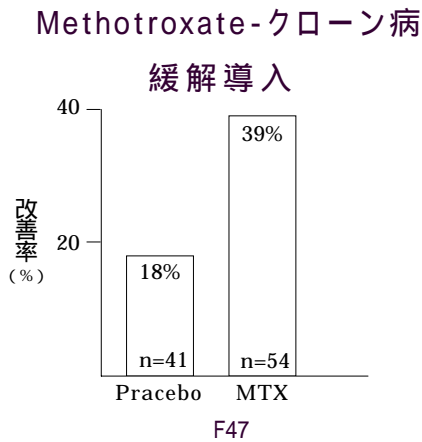
例えば100の数の菌にたいして普通の人だったらうまく対処できるのに、クローン病の場合は10や1ぐらいの菌の量に反応して熱が出るということが分かってきました。細菌を認識することにかかわる遺伝子(NOD2)の異常がありますから、ちょっとした刺激にたいして過度に反応してしまいます。どうも一般的な菌が関係しているらしいことが分かってきました。

もうひとつは、(腸管の)粘膜の中に入った後にいろんな反応が起きます。「CD4+リンパ球」というのがありますが、これはクローン病の患者さんがエイズになってエイズが悪くなったらクローン病が治ったという報告が立て続けに出ました。そこでリンパ球の働きがはっきり分かってきました。このリンパ球の働きをどうするかというのが今大きな問題になっています。

一番簡単なのは、(レミケイドを使って)このリンパ球から出てくるサイトカイン、例えば「IL6」「TNF」という炎症を悪くするようなタンパク質を除去してしまえば症状が良くなるということが分かっていました。

しかし、リンパ球を上流から活性化する部分をブロックしないと、また悪くなります。上流の所にブロックをかける方法は、

免疫抑制剤を使うことです。(上流をブロックして)リンパ球をリセットしてしまえばいいのです。



クローン病と免疫抑制剤 (F47)

最近とくに有名になってきたのは「IL6」や「TNF」を抑える薬です。抑えるとすぐ良くなるのが分かっています。

「メソトレキセート(Methotroxate)」これはリンパ球の働きを抑える薬で、じつは日本ではあまり使われていません。これはリウマチの患者さんによく使う薬です。私は、クローン病や潰瘍性大腸炎の人にはあまり使いたくなかったんです。なぜかというと若い人の病気ですから、長く使えるか不安がありました。細胞の核の中に入って作用しますから10年後、30年後にガンが起きないのかという心配がありました。しかしイギリスで30年以上免疫抑制剤を使った患者さんの長期経過を見て、ガンは起きないということがはっきり分かってきたので病院でも使い始めました。

原則的には免疫抑制剤は手術した後に使います。代表的な薬は「メソトレキセート」です。

クローン病と腸内細菌

細菌が関係しているということが分かってきましたが、細菌を殺菌してしまえばいいのでしょうか？殺菌しても意味はありません。なぜなら腸内細菌は

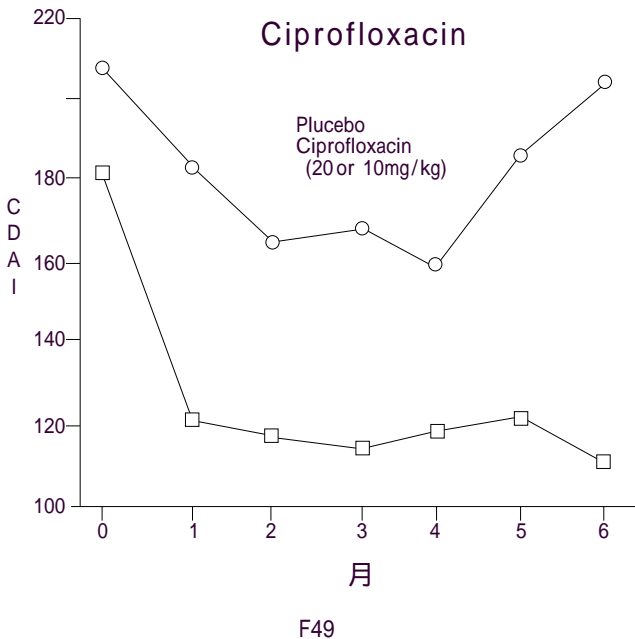
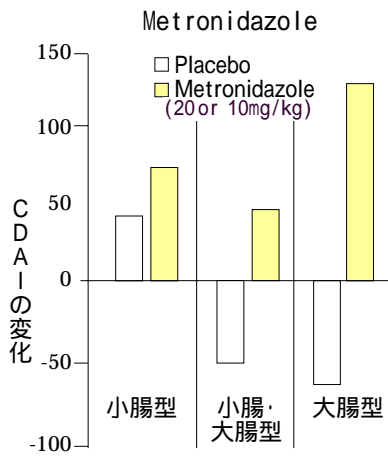
100兆個あります。よく「ビヒズス菌を飲むといいです」といっていますね。例えばヤクルトの「L・カゼイシロタ株」は何十億も菌が入っているらしいですが、これを飲んでみなさんは役に立っていますか？腸の細菌は100兆個ですよ。私は効くとは思えません。

効くかもしれないから飲んでみようかという程度だったらいいんです。私は味が好きだから飲んでます。ようするにエビデンス(証拠)はないわけです。エビデンスのないものを患者さんに勧められません。はっきりいえるのは、腸内細菌を良くしようと思ったら「ビタミンH(ビオチン)」を飲むことです。それとビオチンの活性化を上げる酪酸酸性菌を主体にした整腸剤で、私は「ミヤBM」を使っています。それプラス、国際細菌学会でいわれているのは「コエンザイムQ10」です。この3つを一緒に飲むと良いということをフランスの人が言っています。

とくにクローン病の患者さんで皮膚炎が起きている人や、尋常性感染などの皮膚炎を合併している人は今までは治らなかったんです。しかし、ビオチンとミヤBMを飲んだらきれいに治ったんです。尋常性感染を伴ったクローン病の患者さんで、女の子がそういう皮膚の症状になったんですが、皮膚が透きとおるようにきれいになりシミも取れました。

ビオチンとはビタミン剤なんですが、どこでも置いていません。私もビオチンのことをあまり知らなかったんです。尋常性感染がある患者さんの治療のためによく調べてみたら、ビオチンが出てきたので使い始めました。2人だけに使ってみたんですが「先生治りました」といわれてちょっと驚いています。その患者さんは私が15年診ていて全然治らなかったんです。そういうふうに腸内細菌をコントロールするこ

とも大切ですし、制菌的作用をやる意味でも抗生剤など細菌をモジュレートするような手法が良いようです。

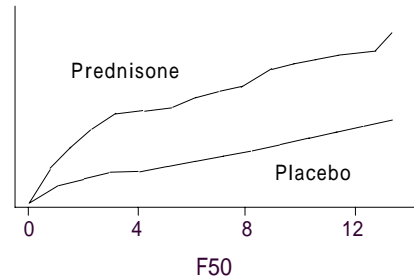


シプロフロキサシン (F49)

アメリカ 911 事件の後、炭疽菌が入った手紙が送られて大変だったらしいですが、「シプロフロキサシン」という薬は炭素病の時に使われる抗生物質なんです。この薬を手術をした後も使うと再発率を下げられることが分かりました。この薬を使っている患者さんはみんないいんです。ただこれは抗生物質なのでいつまで続けるのか、どれくらい飲むのかが良く分かっていませんでしたが、極めて少量でいいことが分かってきました。1錠 200mg で 3錠を 1日 1

回でいいみたいです。

Prednisone For Induction of Remission



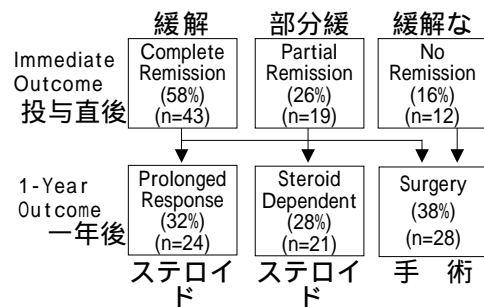
プレドニン (F50)

プレドニン(ステロイド)。潰瘍性大腸炎の場合は基礎薬ですが、クローン病の場合は、最初にステロイドを使うと緩解にもっていくのにすごくいいんです。

薬の効く効かないというのは、普通は統計学的処理をもって見ます。競馬で何馬身も差がついていれば、素人が見てもどの馬が勝ったか分かりますね。でも最近の競馬は写真判定で鼻の差で勝敗が決まります。しかし、鼻の差の(違いがある)薬はいいんです。この薬は何馬身も離して効くわけです。

ステロイドを使うと最初はみなさんに「神様」といわれるんです。ところが痔ろうがある患者さんに使っていくと、痔ろうがどんどん悪くなり膿が溜まっていくことがあります。ステロイドを使うと最初の年

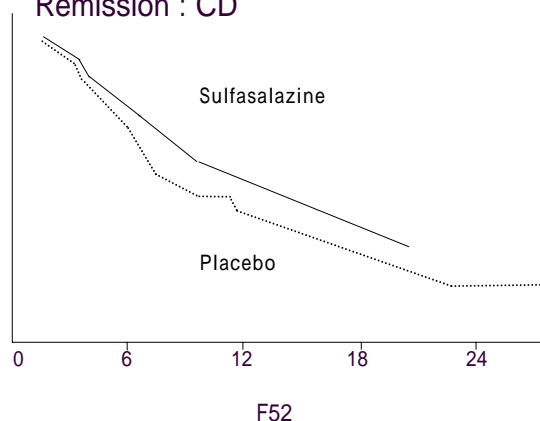
Outcome of Corticosteroid Therapy for CD



F51

には 58% の人が良くなります。1 年後には 38% の人が手術を受けていたというデータが外国ではあるんです(F51)。実際に日本でもそういうことがあります。

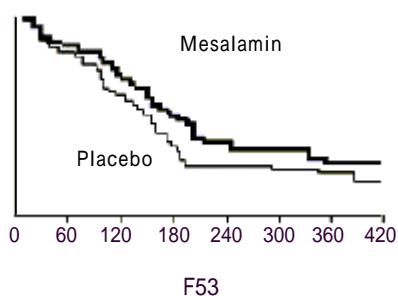
Sulfasalazine for Maintenance of Remission : CD



サラゾピリン (F52)

クローン病にサラゾピリンをずっと使っているとどうでしょうか。使っている人と使わない人では差がない。鼻の差なんです。だからサラゾピリンをずっと使っていても意味がないということです。

Mesalamine for Steroid Spring

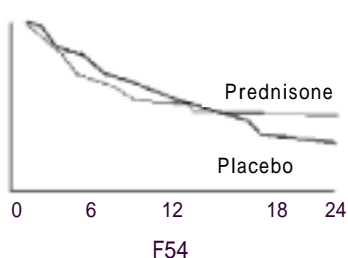


ペンタサ (F53)

ペンタサはステロイドを減らす役割があるといわれています。ですが、使っている人と使わない人の差は、ほんのわずかな差です。

ペンタサをいつまで飲むんですがと患者さんによく聞かれますが、潰瘍性大腸炎の

Prednisone for Maintenance of Remission



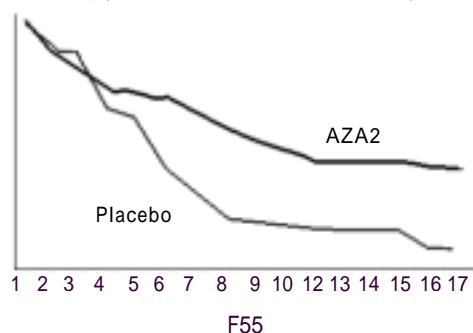
場合ずっと飲んでいる方がガンの予防になることははっきりしています。

クローン病の場合は、これぐらいの差だったら満足するところではない。ほかの治療を重ねなければいけないということです。

ステロイド (F54)

ステロイドは、病態が良くなっても使い続けていると差がなくなってきました。だからステロイドはクローン病の場合は緩解維持に使ってはいけないということです。

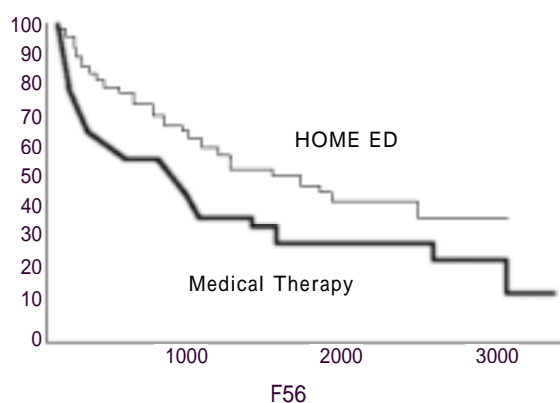
Efficacy of AZA as Maintenance Therapy in Adults with Refractory CD



免疫抑制剤 (F55)

では病態が安定したらどういう薬を使ったらいいかという、AZA (アザチオプリン、商品名:イムラン) という薬は使ってもいいでしょう。大人の場合は維持療法として使ってもいいです。

イムランは免疫抑制剤で、60人に1人が髪の毛が抜ける副作用が出るといわれています。また65人に投与して白血球減少が5例います。



この薬を飲んでいる人は赤ちゃんの問題は気をつけて下さい。妊娠出産の時は一番気をつけないといけません。

AZA 治療法

- ・AZA
 - ・効きは始めるまでに、2、3ヶ月かかる。
 - ・PSL20-30mg/日とともに、または単独で AZA25-50mg を開始。
 - ・2週ごとに PSL5mg を減量、AZA を継続
 - ・内服期間 しばらく(2-3年)

血算、生化学検査

- ・2ヶ月まで2週間おき、以後1週間おき

F62

成分栄養剤 (F56)

これは成分栄養剤(エレンタール)です。在宅でも成分栄養剤をやっている方が効果があります。

AZA による副作用

- ・00年7月から AZA を投与開始 65人
- ・服薬中止にいたる副作用 7/65 (11%)
 - 白血球減少(WBC<200) 5例
 - 貧血(Hb<8、下血なし) 1例
 - 全脱毛 2例(重複)
 - 四肢のしびれ 1例
 - 肝障害、脾炎、間質性肺炎などはなかった。

F66

イムランの効果と副作用 (F66)

緩解維持に免疫抑制剤(イムラン)を使うと42%、使わなかった場合は7%の人が良くなるというデータがあります。

これが免疫抑制剤を使った人です。左が使わなかった人。これもそうです。狭窄があったのが広がるようになってきました。

骨髄と病気の関係

副作用です。免疫抑制剤を使ってリンパ球の働きを少し抑えるという治療では、例えばイムランを使うと白血球がどーんと下るんです。白血球が下がらないと効いてこ

ないわけです。

白血球が下がりすぎたり、貧血が起きたり、血液を作る骨髄の機能が落ち過ぎることがあります。例えば、白血球が1000を切りました、白血球が0になりました。そういう人は、無菌室に入ってもらいます。いろんなバクテリアにたいする抵抗力がなくなるからです。

そんな時にはどうするのか。骨髄を刺激する「グラン」という薬があります。そうすると骨髄機能が戻ってきてグワーと白血球が増えてくるんです。それで良くなった患者さんは副作用から脱すると1番長い人で10年間緩解を維持しています。再入院はありません。今までに3人の女性とその治療をして副作用から脱した後、結婚して出産しています。2人目を産んだ人もいます。

骨髄を刺激する新しい治療法

なぜ骨髄からいろんなリンパ球や白血球が出てくるのかということ、どうもリンパ球をリセットしたからではないかと考えています。これは次のステップの治療につながります。

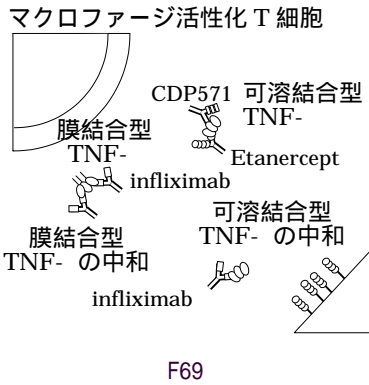
今後出てくる治療法として、骨髄を刺激することによってリンパ球をリセットさせるコロニーン・グラディオサイト・マクロファージ・シツメイディン・ファクターというものがあります。

そういう薬を皮下注射し週に1回ずつ打っていくとクローン病がものすごく良くなります。来年治験が始まります。この方法が一番安全かもしれません。

今までは減らすとか中和することで悪い部分を減らしていく治療だったのですが、今度は入れていく抜く、いろんなことができます。

キメラでないインフリキシマブ

今後「CDP571」という新しい薬の治験



が来年始まります (レミケイドは 75%がヒトタンパクのキメラ抗体でしたが、CDP571 では 95%になる)。しかし、レミケイドがありますので、もう勝負ありかなと思います。まあいろいろな種類の治療が出てきます。

抗 TNF- 製剤

	Infiximab	CDP-571	Etanercept
有効性 (クローン病)	Yes	Yes	?
有効性 (リウマチ)	yes	?	Yes

F70

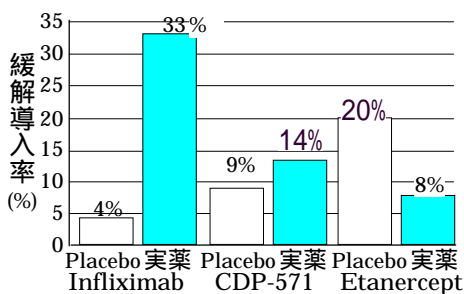
レミケイドの有効率 (F71)

レミケイドをニセの薬 (疑薬: プラセボ) と本物とでは明らかに有効率が違います。緩解導入率に差があるということです。

難治性痔ろうの治療 (F72)

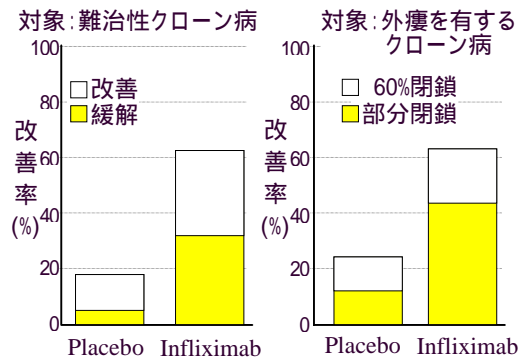
お腹に穴 (ろう孔) が開いてしまったり難治性の痔ろうがある場合は、レミケイド

抗 TNF- 製剤 (投与 4 週間後評価)



F71

Infiximab



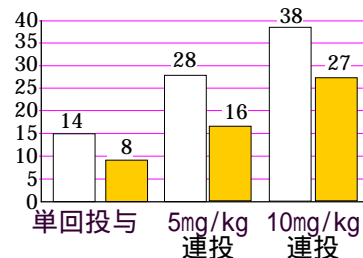
F72

を使うと (ろう孔の) 閉鎖率が非常に高いといわれています。

ところが気をつけないと難治性の痔ろうの時、直腸と肛門部にとくに悪くなるようなクローン病あった場合に、これを下手に使うとまずいです。どういう意味かというと、あらかじめ肛門病の専門医に 1 回診てもらって「シートン (膿を外に出す輪をかける)」をかけてからやらないといけません。ろう孔の膿が外に出るところにふたが閉まって中の方に大きな膿 (膿瘍: うみのふくろ) ができてしまうことがあります。お尻だけの問題ではなく、今度は腹膜炎を起こすことになりかねません。

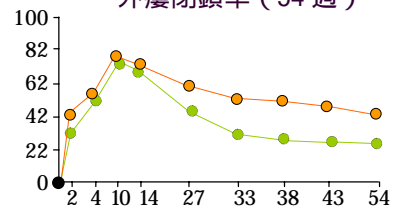
Infiximab 長期投与

臨床的緩解率 (54 週)



対象: 外瘻を有するクローン病

外瘻閉鎖率 (54 週)



F73

レミケイドという薬を使う場合、痔瘻に対しては肛門病のプロと一緒に組まないといえ絶対うまくいきません。

レミケイドの長期投与 (F73)

(レミケイドは) 長期投与(8週間おき)しても良いとされています(現行は3回まで)。ただ値段が高いんです。レミケイドをずっと使っていくと非常に重篤な感染症に陥る場合があります。私の病院ではすでに140人の患者さんにレミケイドを投与したんですが、1人に結核が出てしまいました。

その患者さんはもともと結核があったわけではありません。やる前に呼吸器の専門家とCTスキャンや胸の写真まで撮って確認し、ツベルクリン反応もやって結核がないことが分かって打ったんです。ところが(レミケイド投与)3回目が終わった時に結核が出てしまいました。すごくびっくりしました。

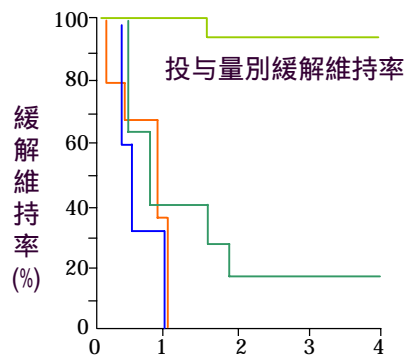
レミケイドは、半減期が短い分打って8週間するとまた、打たなければなりません。そうすると繰り返し使い、感染症のリスクが高くなります。やはり手慣れた先生のところできちんと受けなければいけません。

Adverse Effects (副作用) of Infliximab

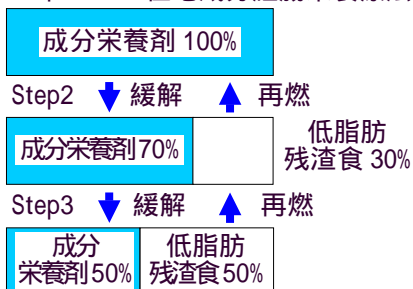
- ・ Immediate infusion reactions (間接的浸出反応)
 - Headache, flushing, rash, fever, abdominal pain, chest pain, wheezing, anaphylaxis, (頭痛、紅斑な発疹、発熱、腹痛、胸痛、あえぎ、アナフィラキシー)
- ・ Serum sickness-like syndrome (血清病のような症候群)
 - High human anti-chimeric antibody titers (高人間-反キメラ抗体価)
- ・ "Lupus-like" syndrome
- ・ Infection (感染症)
 - URI (上気道感染), peri-rectal abscess (直腸周辺の膿瘍), reactivation TB (結核の再活性化)
- ・ Worsening of strictures (狭窄悪化)
- ・ Risk of cancer (ガンの危険)

F74

Nutritional Therapy (栄養療法) in IBD

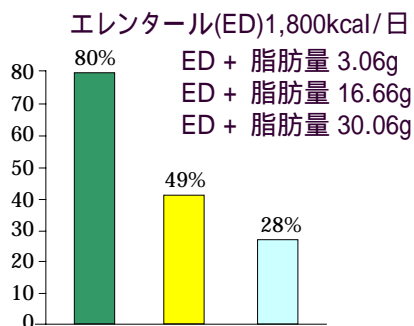


Step1 在宅成分経腸栄養療法

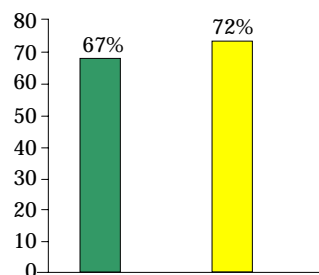


F75

脂肪の影響・活動期クローン病



40kcal/kg エンタール ツインライン



F77

栄養療法 (F75)

栄養療法です。脂肪はどうでしょう。脂肪で気をつけて考えないといけないのは、

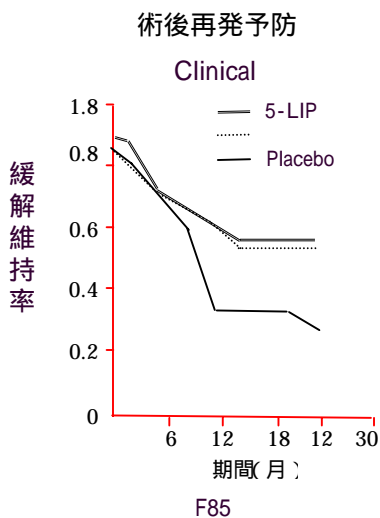
脂肪をたくさん摂ると腸を動かします。(脂肪は)腸管の運動を亢進(活発に)させるので、腸管安静をとるためには絶対に脂肪の制限が必要です。

炎症を悪くするサイトカインがありますね(TNF-のような)。サイトカインからタンパク性の(炎症を起こせと指令する)物質が出てきます。リンパ球やマクロファージの細胞の表面から出てきます。細胞の表面とは、細胞の膜から出てくるわけです。その膜を構成しているのは脂肪です。

脂肪はn-3系(3:オメガ3;リノレン酸、EPA、DHAなど)とn-6系(6:オメガ6)とあります。昔は油の宣伝でリノール酸(n-6系)がいいとっていましたが、今はリノール酸がいいなんてどこにも書いてありません。リノール酸はよくないということが分かってきました。

最近リノレン酸(n-3系)がいいということになりました。テレビの宣伝も変わりました。n-6系の脂肪(リノール酸など)がよくないということになったんです。

脂肪の種類(n-6系, n-3系)の種類によって出てくるサイトカインの種類も量も違うことが分かりましたが、今はまだ研究中です。脂肪をたくさん取ると腸を動かすのでだめだということを頭に置いて下さい。

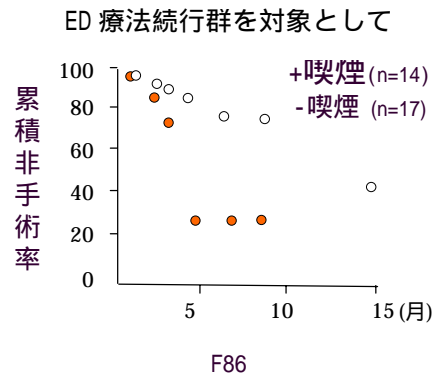


手術と再発率 (F85)

手術は、クローン病の発症後をちゃんとしないと再発率が高いということを覚えておいて下さい。

術後に6MPなどの免疫抑制剤を使うと再発の予防になります。ですから免疫抑制剤を使うのがいいでしょう。

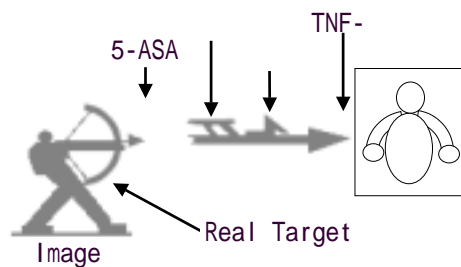
喫煙の有無による累積非再手術率



タバコの影響 (F86)

タバコを吸っていると累積非手術率(手術をしない率)は下がっていきます。つまりタバコを吸っていると手術率が高くなります。手術を受けた人は必ず、必ず禁煙しましょう。

Crohn's Disease Therapy Image



治療イメージ (F89)

今まで言ったことをイメージしてみると、(F89)ここにペンタサ、サラゾピリン、ED(栄養療法)、免疫抑制剤があります。ここにレミケイドがあります。

テレビ(NHKの大河ドラマ)で「義経」をやっていますが、八島の合戦で那須の与一が弓矢を射ました。1本の弓矢だったら剣の達人なら落とせるかもしれません。し

かし、何千本の矢がきたら落とせないのと同じで、たくさんのサイトカインが出てきたら何をやっても効きません。

最初は効くんです。1番最初に矢が放たれる前に切る治療が必要になってきます。

経過 2

- ・アミロイドーシス診断後
- ・貧血が進行し、2回入院し輸血をおこなう
- ・05年2月CFで回腸吻合部にクローン病変をみとめた。
- ・腎機能 BUN21、Cr2.4と徐々に低下した
- ・このため全身性アミロイドーシスにたいして自己末梢幹細胞移植 (HSBT)を考慮した。
- ・自己末梢幹細胞移植によってクローン病そのものも治療しうることが期待された。

2005年2月18日入院し
3月6-10日 GCSF 投与
3月9-10日自己末梢幹細胞採取、
計 9.4×10^5 細胞
5月2日 Cyclophosphamide 投与
5月2日自己末梢幹細胞移植
9日順調退院

F90

骨髄移植 (F90)

リンパ球がいろいろ悪さをする、さらに(免疫の)上流の所で止めよう、ということになってきました。リンパ球を叩かないといけないという考え方は元々ありました。

これは31歳の男性の例(クローン病)なのですが、病気になって14年ぐらい経っている人です。この人は狭窄があって手術をしました。

ところが手術をしたら腎臓が悪くなってきたんです。どうして腎臓が悪くなるのか。普通クローン病や潰瘍性大腸炎はシュウ酸結石や大腸に右半結腸性という、尿酸結石が出てくることはあるんです。IgA腎症(腎臓の糸球体に免疫グロブリンIgAというタンパク質が沈着して起きる慢性糸球体

腎炎、腎生検で診断)でもない。なのになぜ腎臓が悪くなっていくのか分かりません。これはマズイということで腎生検しました。そうすると腎臓に炎症が長く存在すると「アミロイド」というタンパクが出てくるのが分かったんです。アミロイドというタンパクは腎臓だけではなく心臓にも肺にも肝臓にも沈着します。(沈着が)どんどん進むと(臓器のはたらきが)機能的に落ちていき最終的には死亡します。

アミロイドーシス(アミロイドが臓器に沈着する病気)の予後は極めて悪いんです。10年経たないで死んでしまいます。クローン病や潰瘍性大腸炎で人が死ぬことは今はもうなくなっているのに、それ以外の合併症で死ぬのはたまりません。

それでどうしようかということになりました。アミロイドは骨髄で作られているんですが、そこを変えてしまうような治療をする、つまり骨髄を移植するしかないということになりました。

骨髄移植というと普通は、骨髄バンクを想像します。登録した人が世界で約1千万人いると新聞でいってました。この症例の場合、自分の幹細胞(Stem Cell)、いろんな血液の大もとになる細胞(幹細胞)だけを取り出して、また自分に入れるんです(幹細胞自家骨髄移植)。これをやればアミロイドの沈着する状態が良くなり、救命できるのが分かったので骨髄移植をすることにしました。これはクローン病自体の治療にもつながりました。

この患者さんの状態ではあと5年ぐらしたら再手術になる可能性が高いわけです。この患者さんは大変な思いをしたんですが、自己末梢幹細胞(普通は骨髄から幹細胞を取り出す、血液から幹細胞を取り出す)をしたり、抗ガン剤のような薬を使いました。そうすると自分の防御力がゼロになってしまうんです。「エンドキサン」を使いま

すから中には毛が抜けてしまうこともあります。無菌室に髪の毛が抜け、帽子を被った女の子の映画やテレビを見たことがあると思いますが、あれと同じことが起きる可能性があるわけです。

でもクローン病の時は極めて少ないんです。普通の人と同じ部屋でも、どうも大丈夫らしいのでやりました。

アミロイドーシスを放っておくと全国統計では8年でほとんど死んでしまいます。骨髄移植をしたところ、この患者さんは腎臓の機能もどんどん良くなりCRPも良くなっていきました。

4ヶ月目に確認するために大腸ファイバーをしました。クローン病も良くなっていました。

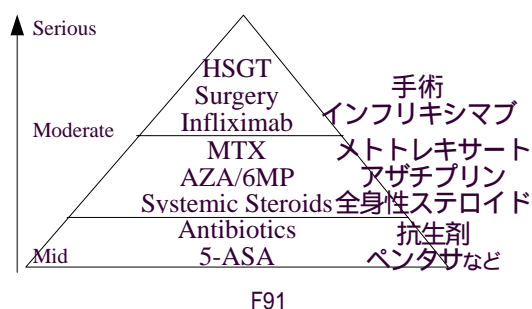
アメリカですでに6年前から12人の患者さんにやり、11人が6年間薬を飲まない状態（緩解）が続いています。ドイツでも同じ人に2回骨髄移植をして非常にいいという報告もあります。中国の南京大学でも子どもにこの治療をしたと聞きました。

骨髄に動員をかけて、白血球除去療法をやってリンパ球をリセットする方法。それから「グラニューロサイト・マクロファージコロニー・スティミュレイティング・ファクター（顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子）」（GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor）を使ってリンパ球をリセットする方法とみんなつながります。

しかし、この治療法（骨髄移植）をアミ

ロイドーシスのないクローン病の人にやりますかと聞かれれば、やるつもりはありません。リスクが高すぎます。

インディージョーンズの映画で、下を見ると奈落の底だった場合、普通だったら渡れても、底が見えないと渡れなくなるのと一緒にです。向こう側にポンと飛ばば良くなるかもしれませんが、その間に地獄の釜が開いていれば、自分の患者さんにやってみることはできません。この患者さんの場合はアミロイドーシスという地獄の釜が迫っていますから、仕方なくやったんです。もう1人の患者さんを来週やるつもりです。こういう新しい治療が出てきたということです。



さいごに (F91)

いろいろな治療がありますが、造血幹細胞自家骨髄移植というような概念の治療。それに類した概念の治療法がクローン病の場合はできる可能性があります。

潰瘍性大腸炎は先ほどの治療によって鬼退治ができるかもしれません。

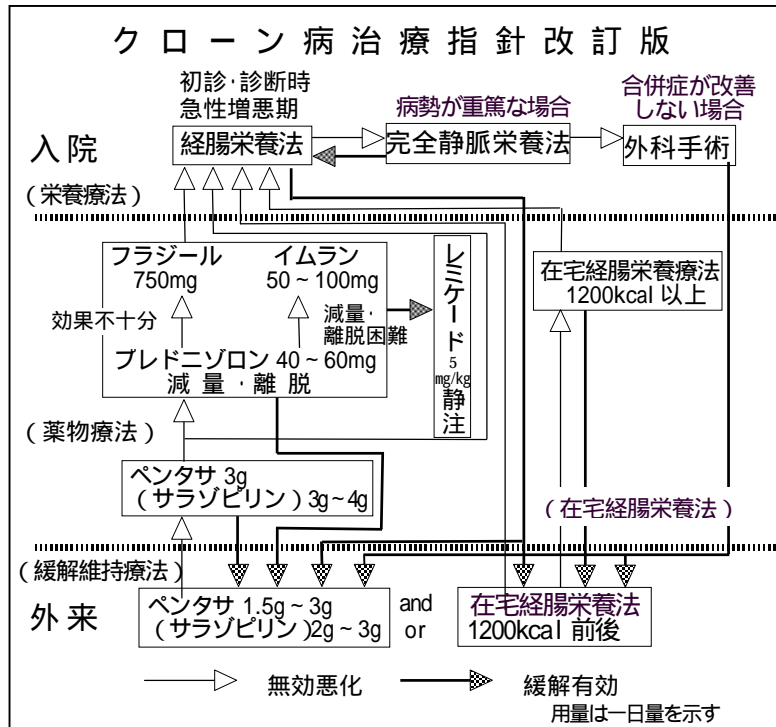
(終り)

高添先生から次の一文を付け加えるように要請がありました。(神戸ポートピアホテルでの市民公開講座のCDキャンパスで)

「UCの直腸炎型は、直腸より口側の結腸のバイオプシーをして炎症がないのを確認しないと(直腸炎型とは)確定できない。」

UC といえば、直腸炎型が多いのですが、そうだからといって口側に炎症がないか、はっきり確認した上で診断をつけてもらって下さい。

(文責:南真治)



F68