

炎症性腸疾患の診断と内科的治療 —最近の知見を中心に—

古賀 秀樹, 飯田 三雄

クローン病と潰瘍性大腸炎はいずれも若年者に好発する難治性の腸の慢性炎症性疾患であるが、その病因・病態には違いが認められ、それぞれに特異的な診断と治療が存在する。

クローン病では、1995年に本邦での診断基準が大きく改訂され、アフタ様病変のみからなる特殊型も確診可能となった。クローン病患者の胃噴門部には、竹の節状外観という特異的な所見を認めることが多く、一見正常に見える胃・十二指腸粘膜では高頻度に CD68 陽性細胞が集簇している。また、抗 *Saccharomyces cerevisiae* 抗体の陽性率が高い。治療では、栄養療法が初期治療としても維持療法としても有効であるが、5ASA 製剤、抗 TNF α 抗体、CD4 抑制療法、ICAM-1 アンチセンス療法など新たな治療法も注目されている。また、狭窄した腸管を切除せずに内視鏡下でバルーンを用いて拡張する方法は今後普及していく治療法である。

潰瘍性大腸炎では、虫垂開口部病変の存在や拡大内視鏡を用いた重症度の評価が新たな診断法として注目されており、血清学では抗好中球細胞質抗体（核周囲型）の診断意義が認められつつある。治療では、antedrug concept に基づく肝代謝性ステロイドや白血球除去療法、シクロスポリン静注療法、ニコチン療法、ヘパリン療法、抗生物質療法など種々の試みがなされている。

クローン病とも潰瘍性大腸炎とも診断できないような indeterminate colitis が存在するのは確かであるが、診断力不足による indeterminate colitis を可能な限り避け正確な治療方針がたてられるように、炎症性腸疾患の診断と内科的治療に関する最新の知見を解説する。

(平成12年5月20日受理)

Diagnosis and Medical Management of Inflammatory Bowel Disease

Hideki KOGA, Mitsuo IIDA

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) have both been categorized as "inflammatory bowel disease", because both conditions share some clinical features. However, there are specific diagnostic features and management for CD and UC because these diseases also have many different characteristics.

In 1995, the diagnostic criteria of CD in Japan were extensively revised. Under these new criteria, we can make a diagnosis of CD in patients who have aphthous ulcers alone. A so-called "bamboo joint-like appearance" in the stomach has been noticed in large numbers of CD patients. A recent report stating that aggregations of CD68⁺ cells are frequently observed in the gastroduodenal mucosa in CD is interesting as regards a convenient diagnosis. In serological tests, anti-

Saccharomyces cerevisiae antibody has been reported to be highly positive in CD. As for medical management of CD, nutritional therapy with total parenteral nutrition, elemental diets, or polymerically defined formula diets is widely accepted as both primary treatment and maintenance treatment in Japan. Newly developed drugs, such as 5-aminosalicylic acid, anti-TNF alpha antibody, and anti-CD4 antibody, have been reported to have therapeutic value. A genetic approach using ICAM-1 antisense oligonucleotide may be applied in controlling CD. Endoscopic balloon dilation therapy is easy and convenient enough to be widely accepted, and may become an alternative approach for CD patients with bowel stricture.

There have been some noteworthy studies for the diagnosis of UC; a correlation between appendiceal involvement and disease activity and the application of magnifying colonoscopy for the assessment of severity. Great attention has been paid to the high positivity rate of pANCA in the sera of UC patients. Various investigations have been carried out regarding therapeutic modalities; leukocytapheresis, intravenous cyclosporin, nicotine, heparin, and antibiotics. A recently synthesized antiinflammatory steroid, which is rapidly metabolized to become inactive upon entry into the systemic circulation (antedrug concept), may be useful for treating patients with refractory or steroid-dependent UC, because systemic adverse effects of this steroid are minimized.

We rarely encounter patients with features of both CD and UC, but when we do, we make a diagnosis of indeterminate colitis. To treat patients with bowel inflammation correctly, we must make an accurate diagnosis. An easy diagnosis of indeterminate colitis should be avoided. I wish to interpret the essence and trends of the diagnosis and medical management of inflammatory bowel disease. (Accepted on May 20, 2000) *Kawasaki Igakkaishi* 26(2): 83-94, 2000

Key Words ① Crohn's disease ② Ulcerative colitis ③ Diagnostic procedures
④ Medical management

はじめに

クローン病 (Crohn's disease, CD) と潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, UC) は、ともに慢性に経過する腸の炎症性疾患であり、いずれも厚生省特定疾患難病に挙げられている。以前から両者をまとめて、炎症性腸疾患と呼称し、欧米では inflammatory bowel disease と単数形で表現されてきたが、これは両者の臨床像に共通項があり、同一の疾患概念で捉えられてきたからにはかならない。しかし、長年にわたる数多くの臨床研究、基礎的研究により両疾患の病態・病因に多くの違いが見いだされたため、現在では CD と UC を同じ観点から眺めることは少なくなってきた。

CD や UC に類似した腸管の慢性炎症を呈し

ながら、CD や UC の確定診断が得られず、その他の疾患群も否定できる病態を indeterminate colitis (分類不能腸炎) というが、特に欧米ではこの概念に包括される多数の症例が報告されている¹⁾。我々も indeterminate colitis と診断せざるを得ない症例に遭遇することがあるが、この診断では十分な治療を施すことが困難である。個々の患者において、様々な診断手段を用いて可能な限り正確な診断を施し、その上で最も有効であろう治療方針を導き出していくことが重要であることは、何も炎症性腸疾患に限ったことではない。

ここでは、CD と UC における診断と内科的治療の最近の知見・動向について解説する。

CD の 診 断

CD では、下痢・体重減少・肛門部病変などの臨床症状や炎症反応などの血液学検査からある程度診断の想定が可能であるが、確定診断を行う上では、小腸や大腸の精密 X 線検査や内視鏡検査と詳細な病理学的検索が必要である (Table 1)。厚生省特定疾患難治性炎症性腸管

Table 1. Diagnostic process of Crohn's disease

| | |
|------------------------------------|--|
| ① Symptoms & Signs | : Diarrhea Abdominal pain Fever Weight loss Perianal lesion |
| ② Laboratory data | : Inflammatory changes (ESR ↑, CRP ↑) Mild anemia (Hb ↓, Fe ↓) Poor nutritional state (Alb ↓, Chol ↓) Positive occult blood test of stool |
| ③ Radiology, Endoscopy & Biopsy | : Longitudinal ulcer (eccentric deformity) Cobblestone appearance Internal fistula Noncaseating epithelioid cell granuloma |

ESR, erythrocyte sedimentation rate ; CRP, c-reactive protein ; Hb, hemoglobin
Fe, serum ferrous ; Alb, albumin ; Chol, total cholesterol

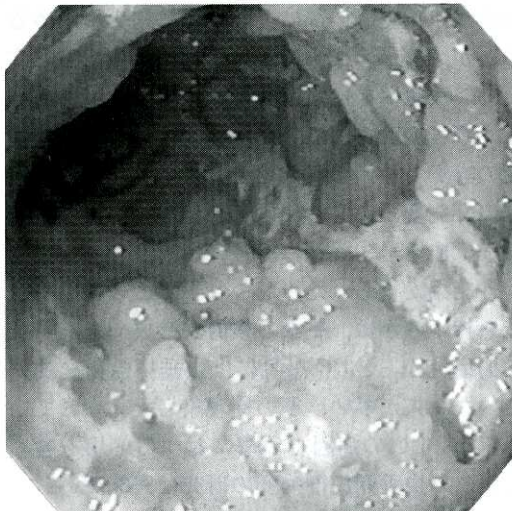


Fig. 1. Longitudinal ulcers and cobblestone appearance of the colon seen in a patient with Crohn's disease

障害調査研究班が1995年に CD 診断基準改訂案を発表している²⁾。従来の非連続性病変や肛門部病変といった項目は診断基準項目からは除外され、主要所見として、縦走潰瘍・敷石像・非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の3項目、副所見は、縦列する不整形潰瘍またはアフタ・上部消化管と下部消化管の両者に認められる不整形潰瘍またはアフタの2項目を掲げている。CD の確診例を、①縦走潰瘍または敷石像を呈する (Fig. 1)、

②縦列する不整形潰瘍またはアフタ + 肉芽腫の証明、③上部消化管と下部消化管の両者に認められる不整形潰瘍またはアフタ + 肉芽腫の証明、と定めている。この改訂案の最大の特徴は、アフタのみからなる非典型的な病態を CD と確定診断できることである。これは CD の腸管潰瘍の初期像がアフタ様潰瘍であることが認知されたためで、実際にアフタのみの病変が典型的な縦走潰瘍に進展した経過観察例の報告がある³⁾。このアフタ様潰瘍は、小腸大腸のみならず、胃や十二指腸といった部位に出現することも多く、CD 診断の上で改めて上部消化管検査の重要性が認識される⁴⁾。

CD の胃病変として、アフタ様病変以外では、噴門部～体上部に認められるいわゆる竹の節状外観 (bamboo joint-like appearance, 以下 BJA) が挙げられる。これは、1994年に横田ら⁵⁾によって提唱された概念であるが、短軸方向の溝状陥凹が長軸方向に縦走配列するものであり、いかにも竹の節が並んでいるかのような様相を呈しているためこのように呼ばれている (Fig. 2)。当科で CD 患者に上部消化管内視鏡検査を行ったところ、約半数に BJA を認めた。正常者でも BJA 様の胃病変が認められることはあるが頻度は低く、その陥凹の程度や介在粘膜の炎症所見の程度が CD 患者に比べると明らかに軽いことより、CD に特異的な所見と考えられてい

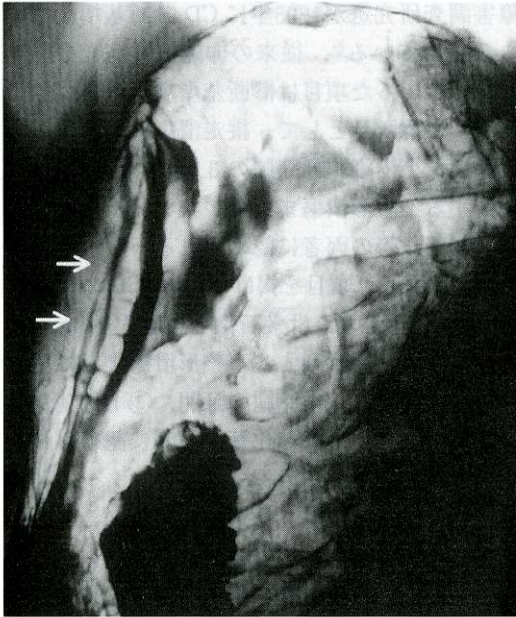


Fig. 2. Radiologic examination of the stomach disclosed a bamboo joint-like appearance on the lesser curvature of the upper body in a patient with Crohn's disease (arrow).

る。BJAの意義や成因はまだ解明されていないが、病理学的に肉芽腫を認める場合もあり⁶⁾、今後の検討が必要である。

上部消化管でアフタ様病変やBJAが認められない場合でも、一見正常な部位からの生検組織からCDを疑う所見を得ることができる。Yaoら⁷⁾は、マクロファージに対応するCD68を免疫染色し、CDでは正常部からの生検組織内にCD68陽性細胞の集合が高頻度にみられるのに対し、UCやその他の疾患ではほとんど検出されないと報告し、CD診断における特異性を述べている。肉芽腫の検出は、CDに対する特異性は高いがルーチン検査での感度が低く、感度を高めるためには多大な労力をかけて数多くの生検標本を採取しさらに多数のstep cutをして検索しなければならない。CD68免疫染色法は、通常肉芽腫を探すより効率的であり、何よりも全く正常と思われる部位での生検でよいという点は興味深い。精密な小腸検査や大腸検査が必要なCDの診断過程では、大学病院などの大規模病院での検査が中心となるが、CD68免疫染色法であれば小規模な病院でも施行可能

であり、今後の普及が予想される。

また、画像診断と違って検者の熟練や被検者の侵襲を考慮する必要のない血清学的診断では、抗*Saccharomyces cerevisiae*抗体(ASCA)が挙げられる。*Saccharomyces cerevisiae*はパン酵母菌の1つであるが、その細胞壁にあるマンナンに対する抗体がASCAであり、CDではASCA高値例が多いという報告が多施設から出され注目されている⁸⁾。ただし、感度が低く偽陰性例が多い、という問題を抱えており今後の課題である。

UCの診断

CDの診断では、特徴的な臨床所見に乏しくても病理学的検索による肉芽腫の証明があれば確定診断に至ることも可能であるが、UCにおいては臨床症状や画像所見が中心で病理学的所見は臨床診断の補助に過ぎないため、診断基準にも「感染性腸炎、放射線照射性大腸炎、虚血性大腸炎、薬剤性大腸炎、CD、腸型パーチエット、リンパ濾胞増殖症などを除外する」ことが必要であると明記されている⁹⁾。最近のUC診断に関するトピックスの一つに、虫垂開口部病変を挙げることができる¹⁰⁾。UCは「直腸肛門境界部から認められるびまん性連続性病変」であるが、虫垂開口部に非連続性病変を認めることが少なからずある。虫垂開口部病変を有するUCの病型を自験例で検討すると、直腸炎型が4割程度を占めていた。また、虫垂開口部病変の有無でその臨床像を比較検討すると、虫垂開口部病変を有する例は年齢が若い・男性に多い・下血を呈する例に多い・活動性が高い、という結果が得られた¹¹⁾。これらがどのような意味を持つのかは、更なる検討が必要である。疫学的研究から、UC患者には虫垂切除術を受けていない人が多い、という現象も捉えられている¹²⁾が、UCの病因や治療に対する応用も含めて、この虫垂開口部病変の研究は興味深い。

最近の内視鏡の進歩は目覚ましく、電子スコープの導入により詳細な観察が可能となったが、

我々は更に拡大大腸内視鏡を用いて粘膜のより微細な構造を観察することでUCの活動性の診断が可能であることを報告した¹³⁾。正常粘膜で拡大観察を行うと、crypt opening (CO) と network pattern (NWP) を認めるが、潰瘍性大腸炎で炎症が強いほどこの所見が乱れてくる。CO・NWPともに認められない患者では、少なくともいずれかを認める患者と比べて、有意に活動性が高い。

血清学的マーカーとしてCDではASCA高値例が多いことを述べたが、UCでは抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の陽性頻度が高いと言われている¹⁴⁾。ANCAは血管炎症候群で高率に陽性となる自己抗体であるが、間接蛍光抗体法で好中球細胞質がびまん性顆粒状に染まる細胞質型 (cytoplasmic ANCA, c-ANCA) と核周辺が染まる核周囲型 (perinuclear ANCA, p-ANCA) の二つに分類されている。UCで多いとされるのはp-ANCAであるが、血管炎症候群でのp-ANCAがmyeloperoxidase (MPO) に対する抗体であると言われているのに対し、UCのp-ANCAはMPOに特異的なものではなく、エラストラーゼやラクトフェリンなど別の抗原に対する抗体を多く含んでいると考えられている^{15), 16)}。CDに対するASCAと同じく、UCに対するp-ANCAも特異度や感度が低いという問題がある。そこで、p-ANCAとASCAの両者を組み合わせることでその特異度を上げて、CDとUCの鑑別に利用しようという試みもある¹⁷⁾。

CDの内科的治療

1998年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CD治療指針改訂案が出されたが、本邦におけるCD治療の第一選択が栄養療法であることに変わりはない¹⁸⁾。栄養療法とは、完全静脈栄養療法 (total parenteral nutrition, TPN) と経腸栄養法を指すが、経腸栄養剤としては窒素源が合成アミノ酸で脂肪がほとんど含まれていない消化態栄養剤 (elemental diet, ED)

と窒素源が蛋白加水分解物であり必要十分な脂肪を含んでいる半消化態栄養剤 (polymeric diet, PD) が中心となる。TPNによる完全腸管安静は、臨床症状のみならずX線や内視鏡上もCD病変を改善させることが実証されている¹⁹⁾、EDでも同様である²⁰⁾。更に、EDとステロイドの比較試験では、炎症性パラメーターの改善もX線上の改善も明らかにEDの方が優勢であったことが報告されている²¹⁾。また、PDに関しては我々が、活動期におけるprimary therapyとしても、緩解期におけるmaintenance therapyとしても有効であることを示した^{22), 23)}。外科的治療が行われたCD標本において術前に栄養療法を行った例と薬物療法を行った例でその炎症の程度を比較検討してみると、栄養療法施行例で有意に炎症の程度が軽く、この病理学的報告は種々の臨床データを支持する極めて興味深いものである²⁴⁾。これらのことから、本邦では栄養療法が広く浸透しているが、欧米では趣向が異なる。1997年に発表された米国での成人CD治療に関するガイドラインでは、ステロイドや5アミノサリチル酸 (5ASA) 製剤といった薬物療法が中心であり、栄養療法は重症～激症型で経口摂取が困難な症例における補助療法的な認知しかなされていない²⁵⁾。この原因としては、①欧米人にとって食事は生活の質 (quality of life, QOL) に直結する問題であり、長期間栄養療法を継続することはQOLを著しく損なうことであり耐えることができない、②治療におけるコストパフォーマンスを重要視する傾向があり、低価格なステロイドを選択する、③欧米でのステロイドと栄養療法の比較試験では、ステロイドの方が有効としたものが多く、meta-analysisを行ってもステロイドに軍配があがる²⁶⁾、といった点を挙げることができる。①②に関しては民族性の違いもあり配慮せざるを得ない面もあるが、③については十分に検証する必要がある。欧米におけるステロイドと栄養療法の比較試験を詳細にみても、①栄養剤の投与期間が短い、②対象患者の活動性が極めて高い、③効果判定基準に問題がある、④活動

性指数が栄養療法群には不利である、⑤栄養療法は脱落例が多い、など多数の問題点を抱えていることが判明する。すなわち、本邦では6～8週間で栄養療法の効果判定をするのに対し、欧米では3～4週間のものが多く、緩徐に効く症例は無効例として除かれていることになる。しかも、対象が極めて活動性の高い患者が多いことも短期間の栄養療法には不利である。効果判定は、活動性指数のみの変化を使用し、画像所見の改善を検討した論文はない。しかも、活動性指数は下痢や軟便の回数などにその値が左右されることも多いが、栄養療法では固形便が形成されることがほとんど無く、その点でも薬物療法に有利に作用する。欧米での検討では栄養療法群の脱落例が非常に多いのも特徴であるが、その脱落例を検討から外すことなく栄養療法無効例として検討に含めているため、更に薬物療法に有利に働く。以上に述べたような事項から、欧米での研究は栄養療法より薬物療法に利がある結果となっている。今後は、本邦での成績を広く欧米に報告していく必要があると考える。

本邦でも栄養療法に抵抗を示す例や継続することができずに再燃する例が存在するのは事実であり、その場合は薬物療法に頼らざるを得ない。プレドニゾロンやスルファサラジンといった古典的薬剤に加え、新しい薬剤の有効性が報告されてきている。スルファサラジンは5ASAとスルファピリジンがアゾ結合をした薬剤で、その有効成分は5ASAと考えられていた。アゾ結合は腸内細菌で開裂するため、5ASAは大腸内でしか分布されず、小腸病変が多いCDでの効果は限られていた。そこで、5ASAをエチルセルロース膜でコーティングし小腸でも大腸でも5ASAが分布するように開発されたメサラジン経口放出調節剤は、CDでもその有効性が認められている。特筆すべきは、従来CDにおいて緩解維持目的で使用する薬物は無かったが、5ASA製剤には緩解維持効果が指摘されている点である²⁷⁾。

CD病変部において、炎症性サイトカインの

一つである tumor necrosis factor α (TNF- α) が強く発現されており、病変形成の中心的な役割が考えられてきた。理論上は、抗TNF- α 抗体で局所のTNF- α を中和すれば炎症を抑えることができるため、マウスとヒトからなる抗TNF- α キメラ抗体が開発され、有効な治療成績が報告されている²⁸⁾。本邦でも現在治験中であり、近い将来に使用できる見込みである。ただし、単回投与ではその有効期間が短いため、有効状態を維持するためには長期にわたる複数回投与が必要と考えられる。しかし、長期間複数回投与時の副作用に関する十分な知見がなく、臨床応用にあたっての今後の課題である。

CD患者がAIDSに罹患したところCD病変が改善した、という報告がある²⁹⁾。すなわち、CDの炎症には活性化CD4リンパ球が大きく関与していると考えられている。そこで抗CD4抗体で活性化CD4リンパ球を抑制しようという試みがあり欧米で治験が行われたが、CD4リンパ球が長期間にわたって低下するという易感染状態の問題が判明し、臨床応用が頓挫している³⁰⁾。実験腸炎においては、CD4アナログが抗CD4抗体とは違う機序で有効であることが示されており、ヒトのCDへの応用が期待される³¹⁾。

炎症局所では細胞接着分子が発現されており、炎症細胞の遊走や活性化への関与が考えられている。その細胞接着分子の作用を抑制して抗炎症をもたらす方法として、ICAM-1アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与する試みがある³²⁾。ICAM-1はintercellular adhesion molecule-1の略で、血管内皮細胞や白血球に発現される細胞接着分子の一つであり、炎症性腸疾患への関与が示唆されている。アンチセンスとは細胞内の標的核酸と配列特異的に結合する化学あるいは生物学的物質のことであり、ICAM-1アンチセンスオリゴヌクレオチドはICAM-1のみを標的としその産生を抑制する。このようなアンチセンス療法は、ICAM-1以外の炎症性メディエーターへの適用も期待でき、今後の更なる検討が望まれる。

CDの合併症に腸管狭窄があり、手術原因として大きなウエイトを占めている。内視鏡下にバルーンを用いて狭窄部を強制的に拡張する方法は、大きな侵襲なく比較的簡便に行うことができる。本邦からの報告でも、9割程度の患者で短期的な成功を認め、うち8割は長期的にも手術を回避することが可能であった³³⁾。内視鏡到達可能な範囲にある病変に限定され、狭窄範囲が広い場合は適応外となるなどの問題はあがあるが、腸管切除はできる限り避けたいCDの病態を考慮すると、今後普及していく手法と言える。

UCの内科的治療

1995年に、厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班は潰瘍性大腸炎治療指針改訂案を発表した³⁴⁾。CDと違って、UCの治療の基本は薬物療法である。ステロイドや5ASA製剤がその中核をなすが、このような古典的薬剤に対する抵抗例・依存例、あるいは副作用が前面に立つ例などを数多く経験する。ステロイドを長期間大量に使用すると、その全身作用により様々な障害を引き起こす。1982年にLee & Soliman³⁵⁾はantedrugと名付けたステロイドを報告した。これは抗炎症などの強い活性を有するが、一度吸収されると速やかに代謝され不活性化するステロイドである。すなわち、局所でのみ活性があり、吸収後の全身作用が少ないため副作用が軽減できる。ante-とは‘前’という意味であり、antedrugとは、生物活性を有する薬物を“前もって”化学的に修飾し、それ自身は強い活性を有するが循環系に入るとすぐに代謝され不活性化するという意味である。同じように薬物を‘前もって’修飾した化合物にprodrugがある。pro-も同じく‘前’という意味であるが、prodrugとは、生物活性を有する薬物を“前もって”化学的に修飾しその性質を暫定的に変えたもので、ある種の過程を経てもとの薬物を再生し活性を発揮するもの、である。antedrugもprodrugも副作用を軽減させ生体内でより有効に働くことを目的として合成され、その呼称の由来も似て

いるが、概念は‘変化して不活化する’antedrugと‘変化して活性化する’prodrugであり全く対照的な薬剤と言える。このantedrugの中のブデソナイドとプロピオン酸ベクロメタゾンは、UCに使用されて有効な成績をあげている。欧米では、種々の剤形のブデソナイドが開発されているが^{36), 37)}、本邦では軟膏の形状のantedrugしか存在しないため、直接大腸内に投与する方法のみが行われている。我々も、人工的に形成した盲腸皮膚瘻からチューブを挿入し、プロピオン酸ベクロメタゾンの懸濁液を注入して炎症を制御しえた症例を報告している³⁸⁾。本邦でも、個々の症例に最も適した投与経路が選択できるように、antedrugの種々の剤形が開発されることを期待したい。

炎症組織における白血球浸潤の役割は大きい。循環血液中の活性化白血球を除去することは、炎症部位へ浸潤すべき白血球を除去することになり、炎症鎮静化に繋がる。このような目的で行われる白血球除去療法と呼ばれる治療法が脚光を浴びているが、大別すると、酢酸セルロースビーズを充填したカラムに体外循環させて顆粒球を中心に吸着除去する顆粒球除去療法、セルソーバカラムを用いることでリンパ球も除去できる狭義の白血球除去療法、遠心分離法でリンパ球を中心に除去するリンパ球除去療法に分けることができ、すべての方法でUCにおける有効性が報告されている^{39)~41)}。しかし、実際に除去する白血球の率は循環している白血球の中のごくわずかに過ぎない。にもかかわらずなぜ有効であるかには諸説があるが、十分には解明されておらず今後の検討課題である。

1997年、米国でのUCの治療に関するガイドラインが発表された⁴²⁾。概ね本邦での治療指針と合致しているが、一部明らかに異なる項目が認められる。それは、重症例に対する免疫抑制剤の使用である。本邦では重症・激症例に対してステロイド強力静注療法や動注療法が内科的な最終手段とされ、それでも無効な症例は外科的治療の適応となっている。一方、米国では外科的治療を施す前に、シクロスポリン静注療法

の考慮が推奨されている。これは欧米でシクロスポリン静注の有効性を提唱した論文が多数あるからにはほかならない。最近も、ステロイド静注に反応しなかった重症例にシクロスポリン静注を試み、90%弱の患者でシクロスポリンに反応し、さらに長期間観察しても5.5年後の手術回避率が約60%であった、と報告されその有効性が確認されている⁴³⁾。緊急手術を避けるだけでも大きな意味を持つが、良好な長期経過も期待できる治療法だけに、本邦でも試みるべきである。ただし、免疫抑制剤に共通して言えることではあるが、急性期や慢性期の副作用には十分に注意を払わねばならず、米国でのガイドラインでもシクロスポリン静注療法は十分な管理ができる“特殊施設”で行うように記載されている。

疫学調査では、喫煙者でUCが少ないとされている⁴⁴⁾。このことから、ニコチンをUCの治療に適用しようとする試みがなされ、ある程度の成果をあげている。ニコチン貼付療法やガム、注腸療法などがなされている^{45), 46)}。ニコチンの作用機序はまだ不明な点が多いが、炎症性サイトカインの抑制、免疫統御、血流改善、粘膜透過性の改善、粘液の統制、内因性ステロイドの増加、エイコサノイドに対する影響などが考えられている^{47), 48)}。

UC患者では、しばしば凝固能亢進状態が認められ、微小血栓による大腸粘膜血流障害がUC増悪の一因子となっていることが示唆されている。そこで、ヘパリンの静注や皮下注療法が試みられ、良い成績が報告されている⁴⁹⁾。ただし、ヘパリンには抗凝固作用以外にも免疫統御作用があり、その有効性の機序に関しては今後の検討課題である。なお、CD患者でも凝固能亢進状態はしばしば観察され、このヘパリン治療で活動性が低下することが報告されている⁵⁰⁾。

種々の実験腸炎モデルでの腸内細菌の大きな役割が報告されており、我々もインドメタシン小腸潰瘍モデルでの腸内細菌叢の役割について報告している⁵¹⁾。UCにおいても腸内細菌叢の関与が示唆され、シプロフロキサシンやトブラマイシンなどの抗生物質が有効であったとした論文もある^{52), 53)}。CDに関しても同様の報告がみられ、特定の腸内細菌の関与は疑問であるが、一般的な腸炎発症機序としての細菌の役割は大きいものと考えられる。ただし、抗生物質には抗生物作用のみならず様々な薬理作用があるため、UCやCDでの抗生物質の効果発現の機序も一概に抗生物作用のみに求めるわけにはいかない。

おわりに

難治性炎症性腸疾患であるCDとUCの診断および内科的治療に関して、最近の知見を中心に解説した。本文中では触れることが出来なかった項目を含めて表にまとめたので、参考にしていただきたい (Table 2, 3)。CDもUCもその病因が明らかになっていないため、治療は原因

Table 2. Alternative procedures for diagnosis and assessment of inflammatory bowel disease

| | |
|-----------|--|
| Imagings | Gastroscopy (Bamboo joint-like appearance) Colonoscopy (Periappendiceal inflammation) Magnifying colonoscopy Enteroscopy Sonography (Hydrocolonoscopy, Endoscopic, Doppler) MRI, CT, Scintigraphy, Laparoscopy |
| Pathology | CD68 staining Esophageal biopsy (HLA-DR expression) CD44v3/v6 Focally enhanced gastritis |
| Serology | Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antibody Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) Anti- <i>Mycobacterium paratuberculosis</i> antibody Soluble CD44 variant 6 PMN-elastase IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) Susceptibility genes (HLA, IL-1RA, EGF, HGF, MUC3, etc) |
| Urine | Microalbuminuria |
| Feces | Decay-accelerating factor PMN-elastase Calprotectin |

HLA, human leukocyte antigen; EGF, epidermal growth factor; HGF, hepatic growth factor; MUC, a mucin gene

Table 3. Alternative therapy for inflammatory bowel disease

| |
|--|
| For both Crohn's disease and ulcerative colitis |
| Immunosuppressive agents: Azathioprine/6-MP, Cyclosporin, Methotrexate, Tacrolimus |
| Corticosteroids: Antedrug (Budesonide, Beclomethasone dipropionate) |
| 5-aminosalicylic acid |
| Antibiotics: Ciprofloxacin |
| Leukocytapheresis |
| Heparin therapy |
| Chimeric antibody: anti-TNF α antibody |
| 5-lipoxygenase inhibitor |
| IL-1 receptor antagonist |
| For Crohn's disease |
| Antibiotics: Rifabutin in combination with macrolide |
| Endoscopic balloon dilation |
| Antisense therapy: ICAM-1 antisense oligonucleotide |
| Recombinant human cytokines: rhIL-10, rhIL-11 |
| Chimeric antibody: anti-CD4 antibody |
| Hyperbaric oxygen therapy |
| For ulcerative colitis |
| Nicotine therapy: Transdermal patch, Gum, Enema |
| Massive immunoglobulins |
| Antibiotics: Tobramycin, Rifaximin |
| (For experimental colitis/enteritis) |
| NF- κ B p65 antisense oligonucleotide |
| IL-6R antibody |
| CD4 analogue |

6-MP, 6-mercaptopurine ; TNF, tumor necrosis factor ; IL-1, interleukin-1 ; ICAM, intercellular adhesion molecule
rhIL, recombinant human interleukin ; NF- κ B, nuclear factor kappa B

療法ではなく、対症的な炎症制御療法が中心で治療法を開発していくかが今後の課題である。
ある。いかにして病因をつきとめ、いかなる根

参 考 文 献

- 1) Wells AD, McMillan I, Price AB, Ritchie JK, Nicholls RJ : Natural history of indeterminate colitis. *Br J Surg* 78 : 179-181, 1991
- 2) 八尾恒良 : Crohn 病診断基準 (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 6 年度研究報告書. 1995, pp 63-66
- 3) 黒木文敏, 坂本清人, 中尾 譲, 飯田三雄, 青柳邦彦, 八尾隆史, 古賀安彦 : アфта様病変で発症し典型例に進展した Crohn 病の 1 例. *胃と腸* 29 : 527-553, 1994
- 4) Hizawa K, Iida M, Kohroggi N, Kuroki F, Yao T, Sakamoto K, Fujishima M : Crohn disease : early recognition and progress of aphthous lesions. *Radiology* 190 : 451-454, 1994
- 5) 横田欽一, 斉藤裕輔, 芦田知史, 奥山修兒, 太田知明, 結城正光, 柴浪克也, 野村昌史, 垂石正樹, 綾部時芳, 柴田 好, 並木正義 : 竹の節状びらんが発見の契機となった Crohn 病の 1 例 - Crohn 病に特徴的な胃体部小弯の微小病変の提唱. *胃と腸* 29 : 1425-1430, 1994
- 6) Hirokawa M, Shimizu M, Terayama K, Tamai M, Takeda M, Iida M, Manabe T : Bamboo-joint-like appearance of the stomach : a histopathological study. *APMIS* 107 : 951-956, 1999
- 7) Yao K, Iwashita A, Yao T, Takemura S, Furukawa K, Matsui T, Aoyagi K : Increased number of macrophages in noninflamed gastroduodenal mucosa of patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 41 : 2260-2267, 1996

- 8) Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, Parratt D : Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. *BMJ* 297 : 1105 - 1106, 1988
- 9) 樋渡信夫 : 潰瘍性大腸炎診断基準改訂案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書. 1993, pp 90 - 92
- 10) 和田陽子, 真武弘明, 帆足俊男, 津田純郎, 櫻井俊弘, 松井敏幸, 八尾恒良, 岩下明德 : 潰瘍性大腸炎における虫垂開口部病変. *胃と腸* 33 : 1205 - 1212, 1998
- 11) 松本主之, 黒木文敏, 水野 充, 井上滋夫, 星加和徳, 中村昌太郎, 飯田三雄 : 内視鏡的に虫垂開口部の異常所見を認めた潰瘍性大腸炎症例の臨床的検討. *Gastroenterol Endosc* 38 (Suppl 2) : 1898, 1996
- 12) Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G : Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 106 : 1251 - 1253, 1994
- 13) Matsumoto T, Kuroki F, Mizuno M, Nakamura S, Iida M : Application of magnifying chromoscopy for the assessment of severity in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 46 : 400 - 405, 1997
- 14) Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S : A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 202 - 210, 1990
- 15) Sugi K, Saito O, Matsuse R, Tabata K, Uchida K, Kojima K, Nakagawa K, Tanaka S, Teranishi T, Hirata I, Katsu K : Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Japanese patients with inflammatory bowel disease ; prevalence and recognition of putative antigens. *Am J Gastroenterol* 94 : 1304 - 1312, 1999
- 16) Hertvig E, Wieslander J, Johansson C, Wiik A, Nilsson A : Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease : prevalence and diagnostic role. *Scand J Gastroenterol* 30 : 693 - 698, 1995
- 17) Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D : Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease : prevalence and diagnostic role. *Gut* 42 : 788 - 791, 1998
- 18) 樋渡信夫 : クローン病治療指針改訂案. 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. 1998, pp 104 - 107
- 19) Fuchigami T, Ohgushi H, Imamura K, Yao T, Omae T, Watanabe H, Nakano H : Effects of total perenteral nutrition on colonic lesions in Crohn's disease : radiographic and endoscopic study. *Gastroenterol Jpn* 17 : 521 - 529, 1982
- 20) 八尾恒良 : IBD と Elemental Diet. *最新医学* 38 : 1584 - 1588, 1983
- 21) Okada M, Yao T, Yamamoto T, Takenaka K, Imamura K, Maeda K, Fujita K : Controlled trial comparing an elemental diet with prednisolone in the treatment of active Crohn's disease. *Hepato-Gastroenterol* 37 : 72 - 80, 1990
- 22) 青柳邦彦, 飯田三雄, 松井敏幸, 南部 匠, 藤島正敏 : Crohn 病に対する半消化態栄養剤の治療効果. *日消誌* 85 : 1042 - 1050, 1988
- 23) 古賀秀樹, 飯田三雄, 青柳邦彦, 松井敏幸, 藤島正敏 : 半消化態栄養剤の Crohn 病に対する長期寛解維持効果. *日消誌* 90 : 2882 - 2888, 1993
- 24) 岩下明德, 八尾恒良, 渡辺英伸, 重松明博 : 術前の治療法別にみた Crohn 病の病理形態像. *胃と腸* 19 : 287 - 308, 1984
- 25) Hanauer SB, Meyers S : Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 92 : 559 - 566, 1997
- 26) Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR : Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 108 : 1056 - 1067, 1995
- 27) Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M : Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease : a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 113 : 1465 - 1473, 1997
- 28) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, 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
- 29) James SP : Remission of Crohn's disease after human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 95 : 1667 - 1669, 1988

- 30) Stronkhorst A, Radema S, Yong SL, Bijl H, ten Berge IJ, Tytgat GN, van Deventer SJ : CD4 antibody treatment in patients with active Crohn's disease : a phase I dose finding study. *Gut* 40 : 320 - 327, 1997
- 31) Okamoto S, Watanabe M, Yamazaki M, Yajima T, Hayashi T, Ishii H, Mukai M, Yamada T, Watanabe N, Jameson BA, Hibi T : A synthetic mimetic of CD4 is able to suppress disease in a rodent model of immune colitis. *Eur J Immunol* 29 : 355 - 366, 1999
- 32) Yacyshyn BR, Bowen-Yacyshyn MB, Jewell L, Tami JA, Bennett CF, Kisner DL, Shanahan WR Jr : A placebo-controlled trial of ICAM-1 antisense oligonucleotide in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 114 : 1133 - 1142, 1998
- 33) Matsui T, Ikeda K, Tsuda S, Yao K, Sou S, Satoh S, Hatakeyama S, Matake H, Sakurai T, Yao T : Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastrointestinal Crohn's disease : a prospective long-term study. *Diag Ther Endosc* 6 : 67 - 75, 2000
- 34) 樋渡信夫, 棟方昭博, 宇都宮譲二, 武藤徹一郎 : 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成6年度研究報告書. 1995, pp 76 - 78
- 35) Lee HJ, Soliman MRI : Anti-inflammatory steroids without pituitary-adrenal suppression. *Science* 215 : 989 - 991, 1982
- 36) Lofberg R, Danielsson A, Suhr O, Nilsson A, Schioler R, Nyberg A, Hultcrantz R, Kollberg B, Gillberg R, Willen R, Persson T, Salde L : Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 110 : 1713 - 1718, 1996
- 37) Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R, Lazenby AJ, Persson T, Nilsson LG, Walton-Bowen K, Haskell LP, Levine JG : Budesonide enema for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis : a dose-ranging study. *Gastroenterology* 115 : 525 - 532, 1998
- 38) Amano K, Matsumoto T, Iida M, Kimoto M : Beclomethasone through artificial cecocutaneous fistula for ulcerative colitis : a case report. *J Clin Gastroenterol* 25 : 556 - 557, 1997
- 39) Rembacken BJ, Newbould HE, Richards SJ, Misbah SA, Dixon ME, Chalmers DM, Axon AT : Granulocyte apheresis in inflammatory bowel disease : possible mechanism of effect. *Ther Apher* 2 : 93 - 96, 1998
- 40) Sawada K, Ohnishi K, Kosaka T, Fukui S, Yamamura M, Amano K, Satomi M, Shimoyama T : Leukocytapheresis therapy with leukocyte removal filter for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30 (Suppl 8) : 124 - 127, 1995
- 41) Ayabe T, Ashida T, Taniguchi M, Nomura M, Einami K, Taruishi M, Saitoh Y, Santos SB, Ono M, Shibata Y, Kohgo Y : A pilot study of centrifugal leukocyte apheresis for corticosteroid-resistant active ulcerative colitis. *Intern Med* 36 : 322 - 326, 1997
- 42) Kornbluth A, Sachar DB : Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 92 : 204 - 211, 1997
- 43) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB : Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis : a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 94 : 1587 - 1592, 1999
- 44) Harries AD, Baird A, Rhodes J : Non-smoking : a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 284 : 706, 1982
- 45) Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, Lawson GM, Petersen BT, Batts KP, Croghan IT, Dale LC, Schroeder DR, Hurt RD : Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 126 : 364 - 371, 1997
- 46) Green JT, Thomas GAO, Rhodes J, Williams GT, Evans BK, Russell MAH, Feyerabend C, Rhodes P, Sandborn WJ : Nicotine enemas for active ulcerative colitis : a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 11 : 859 - 863, 1997
- 47) van Dijk JPM, Madretsma GS, Keuskamp ZJ, Zijlstra FJ : Nicotine inhibits cytokine synthesis by mouse colonic mucosa. *Eur J Pharmacol* 278 : R11 - R12, 1995
- 48) Sandborn WJ : Nicotine therapy for ulcerative colitis : a review of rationale, mechanisms, pharmacology, and clinical results. *Am J Gastroenterol* 94 : 1161 - 1171, 1999
- 49) Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A, Hogan J, Hayes DP, Annis P : Paradoxical response to heparin in 10 patients with

51) Koga H, Aoyagi K, Matsumoto T, Iida M, Fujishima M : Experimental enteropathy in athymic euthymic rats : synergistic role of lipopolysaccharide and indomethacin. *Am J Physiol* 276 : G576 - G582, 1999

52) Turunen UM, Farkkila MA, Hakala K, Seppala K, Sivonen A, Ogren M, Vuoristo M, Valtonen VV, Miettinen TA : Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin : a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 115 : 1072 - 1078, 1998

53) Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G : Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 89 : 43 - 46, 1994

54) 柳城貞次, 磯谷昭雄, 平島隆夫 他 2 名 : 潰瘍性大腸炎患者に経腸的経腸用抗生物質を併用した治療効果について. *消化器病学会論文集* 1995, pp. 78-79

55) Lee HL, Soliman MRI : Anti-inflammatory steroids without glutathione-s-transferase-inhibition. *Science* 213 : 989 - 991, 1982

56) Jolley R, Duncan A, Zuber U, Wilson A, Schuber R, Kivler R, Naylor A, Hiltbrand A, Kollback R, Gillberg R, Wilton R, Pearson T, Saik I : Oral budesonide versus prednisone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 110 : 1713 - 1718, 1996

57) Hanauer SB, Robinson M, Piron R, Lazarby AJ, Pearson T, Wilson LG, Watson-Brown K, Haskel LL, Levine JJ : Budesonide versus prednisone for the treatment of active, distal ulcerative colitis and proctitis : a dose-ranging study. *Gastroenterology* 113 : 523 - 529, 1998

58) Amano K, Matsuura T, Iida M, Kawanishi M, Yoshida M : Budesonide through intestinal mucosal macrophages for ulcerative colitis : a case report. *J Clin Gastroenterol* 25 : 258 - 259, 1997

59) Kantoaka B, Newbold HE, Roberts SJ, Mahesh SA, Dixon ME, Calman DM, Axon AT : Granulocyte adhesion in inflammatory bowel disease : possible mechanism of effect. *Thromb Haemostasis* 73 : 93 - 96, 1998

60) Sawai K, Ohishi K, Kosaka T, Fujita S, Yamamoto M, Amano K, Saito M, Shimoyama T : Leukocyte-epithelial contacts with leukocyte adhesion molecules in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30 (Suppl 8) : 124 - 127, 1997

61) Aoyagi T, Aoyagi T, Taniguchi M, Nomura M, Hinami K, Tamaki M, Saitoh Y, Saito SB, Oho M, Shibata Y, Koga Y : A pilot study of enteral budesonide therapy for corticosteroid-resistant active ulcerative colitis. *Intest Med Biol* 20 : 207 - 209, 1997

62) Kornbluth A, Sacha DB : Budesonide versus prednisone in ulcerative colitis : a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 92 : 204 - 211, 1987

63) Cohen RD, Stein R, Hanauer SB : Intestinal cyclosporin in ulcerative colitis : a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 91 : 1587 - 1593, 1999

64) Hurst AD, Baird A, Rhodes J : Non-smoking : a feature of ulcerative colitis. *Br Med J* 284 : 706, 1982

65) Sandborn WJ, Tremaine WJ, Orloff KP, Lawson GM, Peterson RT, Batts KP, Croghan IT, Dale LC, Schneider DR, Hill RD : Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 121 : 364 - 371, 1997

66) Green JT, Thomas GAO, Rhodes J, Williams GT, Evans BK, Russell MAHE, Frydenlund LC, Rhodes P, Sandborn WJ : Nicotine content for active ulcerative colitis : a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 11 : 859 - 862, 1997

67) van Dijk JPM, Meekers GM, Kosterkamp AE, Zijlstra FJ : Nicotine inhibits cytokine synthesis by mouse colonic mucosal PMN. *Pharmacol* 258 : 811 - 815, 1997

68) Sandborn WJ : Nicotine therapy for ulcerative colitis : a review of rationale, mechanism, pharmacology, and clinical results. *Am J Gastroenterol* 94 : 1161 - 1171, 1999

69) Guibaud PRC, Doyle CT, Galley A, Hagan J, Hooper D, Annis P : Pharmacological response to heparin in 10 patients with