消化管疾患診療の最新情報（V）

炎症性腸疾患診療の進歩

北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター長
日　比　紀　文
（聞き手　大西　真）

大西　日比先生、炎症性腸疾患の診療の進歩ということでうかがいたいと思います。

まず、潰瘍性大腸炎とかクローン病という病気は、従来まれな病気といわれていましたが、今患者さんは増えているのでしょうか。

日比　日本、特にアジアですが、食事の変化とか、そういうこともあるのでしょうけれども、増えていまして、日本も今は潰瘍性大腸炎で14万人を超えていますし、クローン病でも３万5,000人を超えているということで、２つ合わせると20万人近くになってきています。ただ、アメリカ合衆国では２つ合わせて100万人ぐらいいますので、まだ日本のほうが珍しいということです。

大西　これからも増えていく可能性は十分あるということですね。

日比　そうですね。今、韓国、中国などアジアの国々で増えてきています。

大西　一般の開業医の先生とか、必ずしも専門ではない先生方が最初の患者さんを診る機会も多いかと思いますけれども、どのような症状に注目してそういう疾患を疑ったらよろしいでしょうか。

日比　潰瘍性大腸炎とクローン病はちょっと違うのですが、原則、腸の病気ですから、下痢とか腹痛とか、それが慢性に続きます。潰瘍性大腸炎の場合は粘血便といって、粘液と血液の混じった便がけっこう見られます。それが毎日続くこと。クローン病の場合は全身症状の発熱とか貧血症状とかで発症することもあるのですが、急性腸炎とは違って慢性に経過するということです。若い方で慢性に下痢とか腹痛で悩まれている、体重も減ってきている、そういうことがあると、１回、腸の検査をしたほうがいいということで病院を紹介していただければと思います。

大西　そういう症状があったら、適切なタイミングで専門の医師に紹介していただけたらということですね。

日比　はい。

大西　実際の診断のプロセスといいますか、診断のコツみたいなものを次

に教えていただけますか。

日比　やはり特異的な疾患というか、そういうものを否定する。急性腸炎、特に薬剤性の腸炎とか感染性の腸炎とか、そういうものを否定する。お年寄りですと、ischemic colitis、虚血性腸炎ですが、こういうものもありますし、憩室炎とかがあります。

プロセスとしては、問診と身体診察を通じて鑑別診断をしていく。この病気自体が除外診断の病気です。そして内視鏡を最後にはやる。前は注腸レントゲンもやっていたのですが、最近はあまりやりません。そして、潰瘍性大腸炎、クローン病の特徴的な所見が見られれば、組織を取って確認して確診に至るということになります。ですから、内視鏡が診断の一番の要になるかなと思います。

大西　専門家から見ればかなり特徴的な所見があるということですね。

日比　そうですね。

大西　それでは、今回のテーマであります、治療の進歩についてうかがいたいのですが、まず従来いろいろ治療を行われていたのは、どのような薬を用いていたのでしょうか。

日比　よく聞かれる名前で、サラゾピリンとかペンタサとかあるのですが、これは５-ASA製剤といいます。あとは副腎皮質ホルモン、これがメインでした。クローン病の場合、栄養療法といって、エレメンタリーダイエットという、アミノ酸だけで、蛋白質や脂肪がない成分栄養剤で治療するというのもあったのですが、これが原則で、1990年ぐらいまではだいたいそれで治療していました。よくなれば５-ASA製剤を続けて、寛解を維持する。治療の原則として寛解導入と寛解維持とがあるのですが、寛解導入というのは炎症があるときにそれをなくする。この病気の特色として、再燃を繰り返すということがありますので、寛解導入後に再燃を抑える寛解維持療法があります。あと免疫抑制剤で、アザチオプリンとかロイケリンとか、以前はそれぐらいしかなかったといってもいいかと思うのです。

大西　それで皆さん苦労されたということですね。ただ、非常に新しい薬が出て、様変わりしたとうかがっていますので、そのあたりを次に教えていただけますか。

日比　５-ASA製剤でももう一つ、大腸の中で溶けて、なおかつペンタサのように副作用が少ないということで、アサコールという薬が、これは海外では随分昔からあったのですが、日本ではわりと新しく導入されました。合う方、合わない方がいらっしゃるのですけれども、５-ASA製剤でも少し変わったということがいえると思うのです。

それ以外に、この病気は免疫異常が体の中に起きていて、それで炎症が起きるものですから、免疫異常を調節す

るいろいろな治療法が新しくできまして、今や多くの方が普通の生活ができるようになってきました。この病気は若い方がかかる、20歳前後に起きますので、人生のちょうど大きなイベントがある、入社とか受験とか妊娠とか出産とか、そういうときに発症するものですから、社会問題にもなっていたのですが、多くの方が、徐々に普通の方と同じように生活できるようになってきました。

大西　その薬はいわゆる生物学的製剤ということですね。

日比　はい。一番画期的なものは生物製剤で、TNFαという炎症の因子・サイトカインを抑えてしまう抗体製剤なのです。今、炎症性腸疾患には２つ種類があるのですが、レミケードというキメラ抗体と、もう一つ完全ヒト型のヒュミラという抗体です。レミケードはまず静注して、２週後、６週後と静注、それから８週ごとに静注します。ヒュミラは２週間ごとに皮下注でやっていくという治療なのですが、これでクローン病は2/3ぐらいの方はほとんどよくなってきています。ただ、まったく効かない方や徐々に効かなくなる方がいるなどといういろいろな問題があるのですが、そういう方もいろいろな治療法を加えてやっていけば、多くの方が徐々に普通の生活ができるようになってきました。

潰瘍性大腸炎のほうは、ほかにも免疫を調節するいろいろな薬が出てきまして、タクロリムス、いわゆる移植で使うプログラフですが、さらに、日本で開発されたのですけれども、白血球除去療法、こういう新しい免疫異常を調節する治療法が出てきまして、随分様変わりしたというか、いろいろな治療法が出たということもありますから、一つがうまくいかなければ別の治療法に変えるとか、そういう方法が幾つか出てきました。

大西　非常に進歩して、潰瘍性大腸炎の患者さんも随分よくなるようになったのでしょうか。

日比　潰瘍性大腸炎も、さっき言いました５-ASA製剤、５-アミノサリチル酸、それからステロイドで効かなかったら、大腸の病気ですから大腸を全部取ってしまう手術が選ばれていました。しかし、今や多くの方が生物学的製剤を使ったり、タクロリムスを使ったり、白血球除去をやったりすることによって手術を回避できるという時代になってきました。社会の中で普通の生活をしていらっしゃるという時代になってきました。

大西　多くの患者さんは、若い方も多いと思いますけれども、こういう方々は生物学的製剤をかなり今後の長い一生、どのように使っていくのでしょうか。

日比　そこですね。生物学的製剤、多くは抗体製剤で、がんの患者さんに

使われていた。その後、炎症にということになったわけですが、いろいろな副作用があるのではないかと懸念されました。特にTNFαというのは腫瘍を壊死させる因子ですから、そういうものを使って果たして体にいろいろなことが起きるのではないかと心配したのですが、意外と安全であることがわかってきました。結核など感染を起こしやすくなるということがあるのですが、ちゃんと注意しておけば、ほとんど副作用がなくやっていけるということです。

ただ、問題は、先ほど言われましたように、どれだけ長く使うかですが、炎症がずっと抑えられた状態になったときに、どこでやめられるかというのが今問題になってきています。リウマチの分野では６カ月ぐらいとか、炎症が完全になくなったらそれでいいのだという考えもありますけれども、腸の場合には、常に食事成分や腸内細菌から刺激を受けるような状態にありますので、どこでやめるべきかというのはまだわかっていません。ということは、根本治療ではないということで、炎症を完全になくすことができるようにはなったけれども、そのなくした状態をいつまで続けるかということがこれから問題になるわけです。ご指摘のとおり、どこでやめるかということが今後の問題になってくると思います。

大西　いったん症状がよくなって、寛解状態になった方というのは、もちろん薬は使わないでしばらく様子を見るのですか。

日比　今は、レミケードなら８週ごと、ヒュミラなら２週ごとで、ずっと使ったほうがいいのではないかといわれたのです。しかし、１年、２年、ずっと炎症がない状態が続いた場合に、果たしてそれをずっと続けていくべきかどうか。ただ、いったんやめて再開した場合に、効く方は効くのですが、もともと製剤は生体にとっては異物ですから、それを１回やめて、また投与したときに、抗体製剤に対する抗体ができていたりすると、異常反応が起きることがあるので、やめるべきではないのではないかとか、いろいろな考え方はあります。

大西　将来的にはもっと別の薬も今開発されているのでしょうか。

日比　実はTNFαという因子、それに対する抗体だけだったのですが、ほかの炎症因子であるIL-23に対する抗体とか、炎症性サイトカインをつくるのを抑えるJAKインヒビター、そのシグナルを抑える薬とか、いろいろな新しい薬が開発されています。さらに抗体だけではなくて、抑制作用を持つ低分子の薬などが今どんどん治験が行われていまして、日本でも、海外より少し遅れていますけれども、始まっています。

大西　どんどん進歩しているという

ことですね。

日比　そうですね。TNFα抗体が効かなければ、今度は次の新しい治療法とか、いろいろな方法が考えられてくると思います。

大西　ありがとうございました。