

消化器疾患診療の最前線

12. 潰瘍性大腸炎の標準的診断と治療

北海道大学大学院
医学研究科消化器内科学分野

助教 桂田 武彦

緒言

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: UC) は近年有名人の患者も増えてきた影響もあり、比較的認知度の上がってきている疾患である。厚生労働省の特定疾患 (現在の難病指定) に指定されており、患者数は2013年で16万人を超え、専門医療期間だけでなく一般消化器内科でも遭遇することが多くなってきている。本稿では、一般消化器内科でUC患者を診る際に、診断基準・治療指針を読むだけではなかなか理解の難しい注意点、コツなどを特に5-ASA (5-アミノサリチル酸) 製剤、ステロイド剤について中心に記す。具体的な治療法は治療指針を併せて参照

して頂きたい。内容については必ずしもエビデンスに基づくものだけではないこと、一部保険診療で認められていない部分があることをあらかじめお断りしておく。

【潰瘍性大腸炎の診断】

UCを診断する際に重要な点は、その診断が除外診断であることを認識するところにある。それを実践するために、以下の点について注意を払いたい。

①便培養をきちんととる

除外すべき疾患として診断指針に挙げられている疾患の多くは感染性腸炎である。難病指定に制度が変わり、北海道ではUCを新規に難病指定申請する際、便培養の結果報告書を添付することが必要となった。これは感染性腸炎を難病であるUCと誤診することを防ぐ上で大変歓迎すべきことである。培養を取らずに5-ASA製剤の投与を開始したりすると、感染性腸炎が自然経過で改善したのか、UCが5-ASAで改善したのか区別が付かなくなるので避けて頂きたい。

②びまん性の炎症所見をみる

UCの特徴的内視鏡所見として診断基準の内視鏡所見分類には、軽度:血管透見像消失、粘膜細顆粒状、発赤、アフタ、小黄色点、中等度:粘膜粗ざら、びらん、小潰瘍、易出血性 (接触出血)、粘血膿性分泌物付着、その他活動性炎症所見、強度:広範な潰瘍、著明な自然出血と記載されている。これらの所見を

平成26年度潰瘍性大腸炎治療指針 (内科)

寛解導入療法		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸	※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾロン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用	・プレドニゾロン点滴静注	・緊急手術の適応を検討	※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善しなければ手術
	経口剤:5-ASA製剤、 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸	※安易なステロイド全身投与は避ける			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例		
	免疫調節薬:・アザチオプリン・6-MP*	※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい	中等症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症:血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮		
寛解維持療法					
非難治例			難治例		
5-ASA製剤 (経口剤・注腸剤・坐剤)			5-ASA製剤 (経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬 (アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射**		

*: 現在保険適応には含まれていない、** インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合
5-ASA経口剤 (ペンタサ®錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠) 5-ASA注腸剤 (ペンタサ®注腸) 5-ASA坐剤 (ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤)
ステロイド注腸剤 (プレドナマ®注腸、ステロナマ®注腸) ステロイド坐剤 (リンデロン®坐剤)
※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

捉える際に重要なことは、それらが‘びまん性’に見られるということである。びまん性 (=diffuse) ということなので、特に内視鏡所見では、撮られた写真の中が一面ほぼ同じような所見であることが多く、逆に一枚の写真の中に異常所見と正常所見が両方存在するような巣状 (=focal) とか、ムラがある (=patchy) といった場合は感染や他の腸炎を疑う必要がある。

③病理医に診断を任せない

内視鏡を行いUCが疑われた際、恐らく生検すると思われるが、病理の依頼書にUC疑いです、と書いて送った場合、病理報告書にはこう書いてくるのが通常である。

「UCとしては矛盾しませんが、感染性腸炎、薬剤性腸炎などが鑑別に挙がりますので臨床的に判断下さい」

このレポートを見て、病理の先生が‘矛盾しない’と書いたからUCで確定だ、とすると誤診につながるので、他の鑑別診断を除外して総合的に判断する必要がある。病理所見のみでUCを診断確定するのは困難である。その中で弘前市立病院の田中正則先生はIBDの生検診断のアルゴリズムを提案されているので興味がある方は参考にされたい(Medical Practice 2005; 22: 781-6 (邦文))。

迷って結論が出ない場合に、最終的にUCで間違いないと確認する手段のひとつとして、長期経過を観察するという方法がある。長期経過観察をして、もし血便などの症状が再燃してきた場合によりやく自分が下したUCという診断に自信が持てたケースが私には少なからず存在する。治療指針にも注意書きとして、所見が軽度で診断が確実でないものは「疑診」として取り扱い、後日再燃時などに明確な所見が得られたときに本症と「確診」する、と記載されている。現時点で根治治療のない疾患なので、一度診断が付くと一生UCということになるため、慎重に確定診断を下すべきである。

【潰瘍性大腸炎の治療】

5-ASA—UCのKey Drug

第一に認識していただきたいのは、UCは全体の約90%は軽症、中等症であるということである。そこで大事になってくるのが5-ASA製剤である。日本国内では現在ペンタサ、アサコール、サラゾピリンの3剤が使用可能である。

これら5-ASA製剤の特徴は炎症の起きている粘膜に直接作用する薬剤であることだ。これは、いくら飲んで腸まで届かなければ効果がないことを意味する。そのため、いかに大腸までそのままの状態ですぐ運ぶかが長年工夫されてきた薬剤である。

まずサラゾピリンから話すと、サラゾピリン (サラゾスルファピリジン) は5-ASAとスルファピリジンとのアゾ化合物で、内服するとそのまま大腸ま

で運ばれ、大腸に到達すると腸内細菌に貪食・分解され有効成分である5-ASAを遊離する。よって大腸にしか効果がない。しかし、スルファピリジンに副作用があるため、有効成分である5-ASAのみで製剤としているのがペンタサとアサコールである。両薬剤ともに大腸へのデリバリーに工夫が施されている。

ペンタサは時間依存型と言われ、多孔性エチルセルロースによるコーティング顆粒により、徐々に5-ASAを放出する徐放剤となっている。そのため小腸にも放出されるので小腸型クローン病にも適応を持っている。

アサコールはpH依存型と言われ、オイドラギットSというアルカリ条件下で溶解する皮膜でコーティングされている。胃では溶けずに小腸へ入り、腸液の弱アルカリ条件で徐々に溶解し、回腸末端で皮膜が裂けて5-ASAを放出すると言われている。

これら5-ASA製剤は大腸に一定以上届かないと効果が出ないので、使用するコツは十分な量を投与することである。ペンタサであれば最大4g/日、アサコールは最大3.6g/日で投与可能である。また、ペンタサであれば坐剤、注腸剤の局所製剤があるため、直腸、左側大腸に炎症がある場合にはたとえ全大腸炎型でも局所製剤を追加することが有効である。

メサラジンローテーション

ペンタサ、アサコールのどちらか一方を使用してみても効果が不十分である場合、症状に時間的余裕があれば、もう一方に切り替えてみるのは試す価値がある。どちらも試してみても効果不十分な場合、私はまだ余裕があるようならサラゾピリンも試すようにしている。いずれの場合でも、内服の5-ASAだけで効果不十分な状況であるから、注腸、もしくは坐剤を併用する。これがいわゆる5-ASAの最適化 (Optimization) である。なぜここまで5-ASAに拘るかということ、5-ASA不応であった場合に次の治療選択肢はステロイドとなるため、出来るだけ安易なステロイド投与を避け5-ASAのみでコントロールすることが理想であるからである。

5-ASA不耐例

5-ASAは比較的副作用の少ない薬剤であるが、5-ASA自体が腹痛、発熱、関節痛、血便などの原因となり、あたかもUCが増悪しているような症状を呈することがある。DLST (リンパ球幼若化試験) 陽性となる狭義の5-ASAアレルギーの他、陽性とならないものと併せると全体の2.1%に広義の5-ASA不耐例が存在すると言われている (本谷聡ら IBD Research vol.4 No.2 2010)。臨床経過が不自然な場合には薬剤を疑ってみるということも頭の隅に置いておいて頂きたい。

ステロイドの使い方

このように、5-ASAを最大限使用する努力をしても寛解導入が困難である場合、通常であれば次の出番はステロイドである。ステロイドはその長期使用による合併症や難治化などにより、患者から導入にためらう意見を聞くことも少なくない薬剤だが、投与方法の簡便さ、効果の高さと迅速さ、またその安価さからまだまだ利用価値の高い薬剤である。しかし、その使い方にはいくつか注意点がある。

第一に、この薬剤は寛解導入に用いる薬剤で、寛解維持には用いないということである。UCに対してステロイドは維持効果がないことが過去の研究で分かっており、また、漫然と投与を継続することでさまざまな合併症リスクが増加することが知られている。そのため、中等症であればプレドニゾロンとして30～40mgを1日あたりに内服で、重症であれば入院の上で40～80mgを1日あたりに点滴静注で投与し、いずれの場合でも1～2週間で効果判定を行う。効果があれば漸減、中止する。無効であれば速やかに次のステップに移ることが重要である。中等症に対して無効であれば、重症としての治療へ移行し、重症に対して無効であればステロイド抵抗性に対する治療へと移行する。このあたりが、専門医への紹介のタイミングのひとつであると考えている。

第二に、さまざまな副作用に対する対策を行うことである。緑内障、白内障については、合併症の眼病変の有無も含めて一度は眼科受診をしておきたい。定期的な血糖測定も重要である。また、骨粗鬆症に対しては、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン(2014年版)に対応が定められたため、それに従う必要がある。具体的には危険因子をスコア化して基準を満たす症例にはビスフォスフォネート製剤(アレンドロネート、リセドロネート)を第一選択で投与するというものであるが、1日あたりのステロイド投与量が7.5mgを超えると適応となるため、大概のステロイド投与を行うUC患者は適応ということになる。

ステロイド依存

ステロイド投与により一旦良くなるものの、減量に伴って増悪または再燃が起こり離脱も困難な場合をステロイド依存と呼ぶ。この場合でも漫然とステロイドを継続投与することは厳に慎まなければならない。この場合はアザチオプリンもしくは6-MPを導入しステロイド離脱を図る。アザチオプリン、6-MPともに効果が出現するまでに2～3ヵ月かかる薬剤なので、寛解導入ではなく寛解維持に用いる。アザチオプリンは積極的に用いるべきだが、骨髄抑制、肝機能障害、膵炎など副作用が度々経験される薬剤であるので、導入に不安がある場合には専門医療機関に早めに紹介すべきである。

血球成分除去療法

体外循環を用いて、血液中の活性化した白血球や血小板を取り除く治療法である。難治例(ステロイド依存例、ステロイド抵抗例)に対して使用するよう治療指針に定められている。白血球除去療法(LCAP、セルソーバ)、顆粒球吸着除去療法(GMA、アダカラム)が使用されるが、両者の効果に大きな差はないと考える。2010年にかつての週1回の縛りがなくなり、週2回以上施行することでより速やかな治療効果が得られるようになった。副作用が少なく有用な治療であるが、施行可能施設がある程度限られること、施行時のルート確保が困難な症例がいることなど解決すべき課題もある。

カルシニューリン阻害薬

タクロリムスが保険適応となり、ステロイド抵抗例に対し使用するが、使用には血中濃度の測定が必要である。重症例に対してはシクロスポリンの持続静注を行う場合もある。いずれも専門医療期間でなければ使用すべきではない。

抗TNF- α 抗体

インフリキシマブとアダリムマブが使用可能である。主にクローン病で積極的に用いられている薬剤であるが、UCに対しては安易に用いる薬剤とは考えていない。ひとつは、UCはクローン病よりも高齢者が多く、感染症の合併、さらには悪性腫瘍の合併にも細心の注意を払うべきである。その位置づけとしては、5-ASAのOptimizationを行い、アザチオプリンも適切に使用しているにもかかわらず寛解維持出来ない場合に寛解導入と3つ目の寛解維持療法として導入、継続投与するものと考えている。ただし、寛解維持療法としてのエビデンスは乏しいので、いつまで継続するかは今後の検討課題である。手術という最終選択肢がある中で、この薬剤を導入すべきかどうかは専門医に相談することが望ましい。

【終わりに】

以上、漫然と書き連ねたが、治療の項目の最初に示したとおり、UCの90%以上は軽症、中等症である。治療はさまざまに進歩しているが、5-ASA、ステロイドを用いることで制御できる症例が多いため、一般医療機関では5-ASAの最適化と適切なステロイド使用を徹底して頂き、それ以上の治療が必要な場合には速やかに専門医療機関へ相談することが重要と考えられる。