

令和3年7月31日

## 炎症性腸疾患の 最新治療と日常生活の留意点



1 京都第一赤十字病院 消化器内科 奥山祐右

### 京都第一赤十字病院の紹介



**京都第一赤十字病院**  
 【所在地】  
 京都市東山区本町15丁目749  
 【沿革】  
 昭和9年 建立  
 昭和12年 京都陸軍病院  
 昭和18年 京都第一赤十字病院  
 平成8年 本館改築起工  
 平成9年 基幹災害医療センター・稼動  
 救命救急センター・稼動  
 平成15年 臨床研修指定病院  
 平成18年 DPC対象病院  
 平成19年 がん診療連携拠点病院





### 『一病息災』 七はいものの

**一病息災**

持病の一つぐらいある人の方が、健康な人よりかえってからだを大切にして長生きをするということ。「無病息災」からできた語



2012年1月 朝日新聞より抜粋

潰瘍性大腸炎。この病気の原因は解明されていない。本来は病原菌など外敵から体を守るはずの免疫機能が、自らの腸粘膜を攻撃する「免疫異常」が一因となる。炎症がひどくなると潰瘍になり、腸壁が破れることもある。主な症状は腹痛や下痢・血便だ。

首相辞任のころには、頻繁に便意をもよおし、トイレに駆け込むほどに悪化。国会答弁を十分にこなせないまでになっていた。

### 講演内容

- 炎症性腸疾患とはどのような病気なのか
- 潰瘍性大腸炎の病態と治療
- クローン病の病態と治療
- 楽しく充実した生活をおくるために

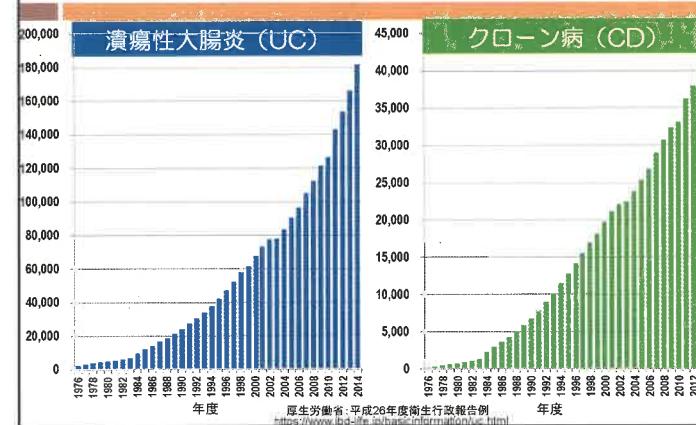
5

## 炎症性腸疾患とはどのような病気か

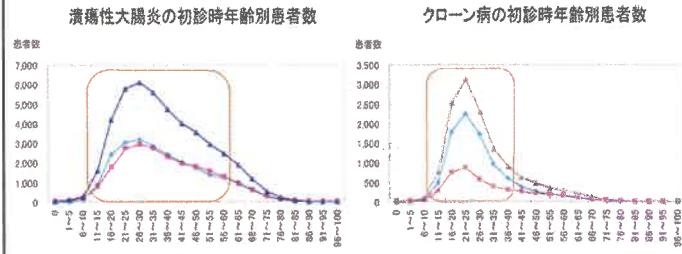
Inflammatory Bowel Disease; IBD  
炎症性 腸 疾患

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis; UC)  
と  
クロhn病 (Crohn's Disease; CD)  
をさす

## 炎症性腸疾患 患者数の変化



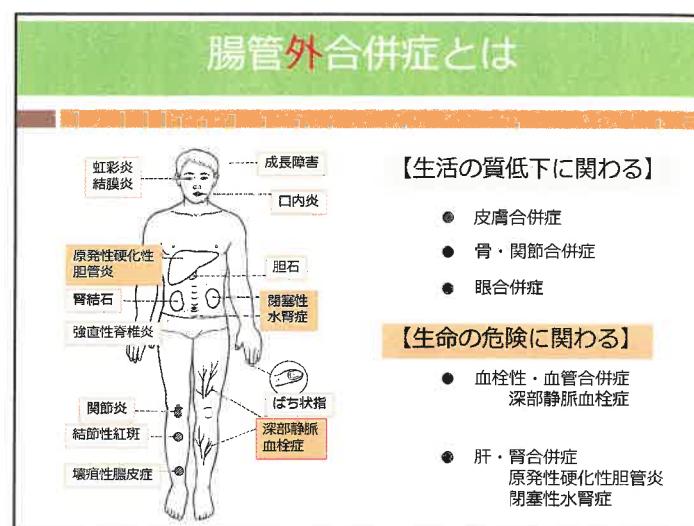
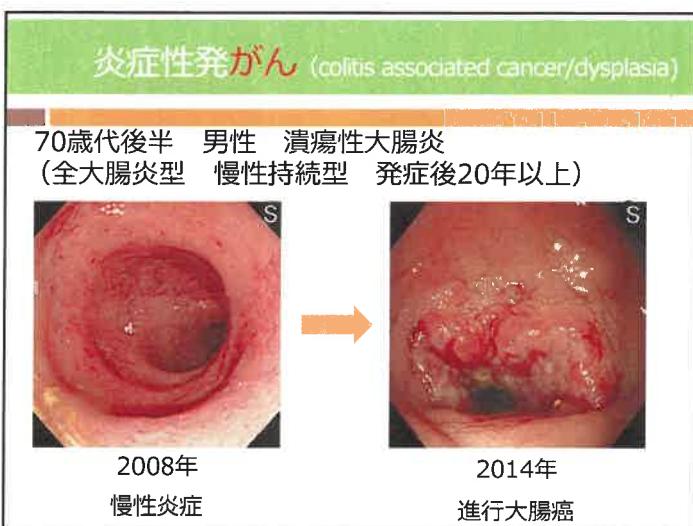
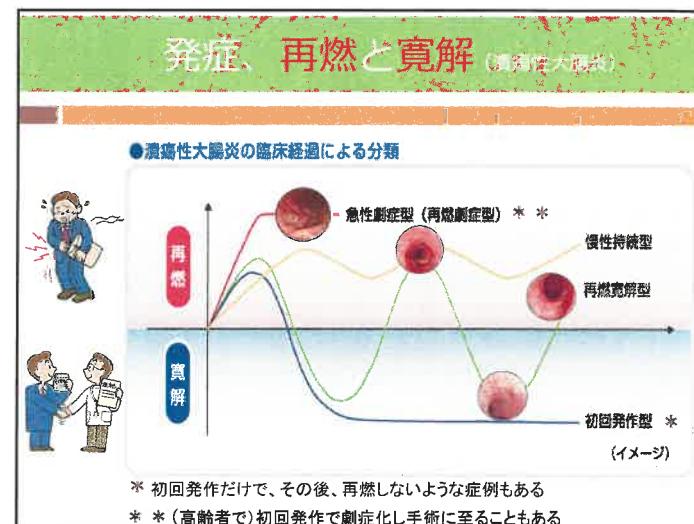
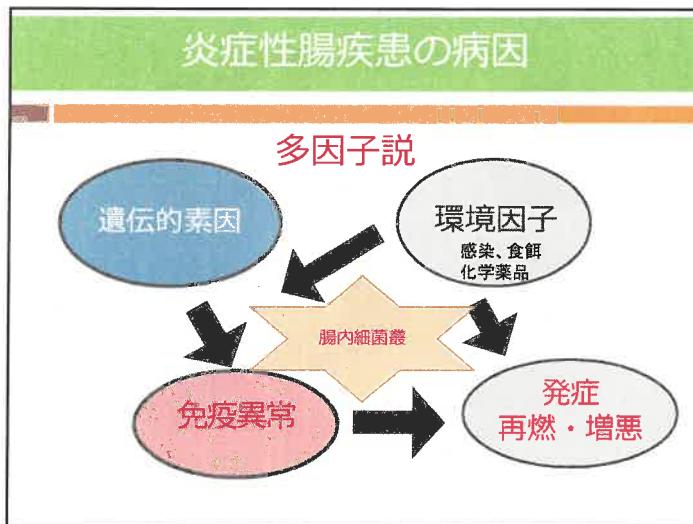
## 炎症性腸疾患患者の初診時年齢別患者数

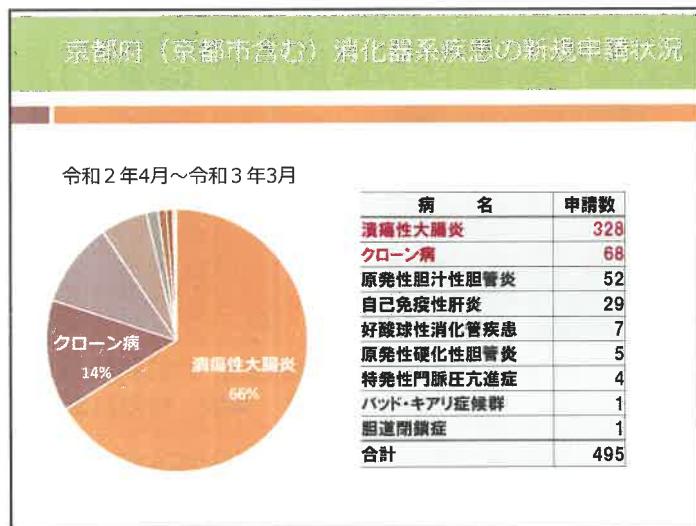


## 炎症性腸疾患を表す4つのキーワード

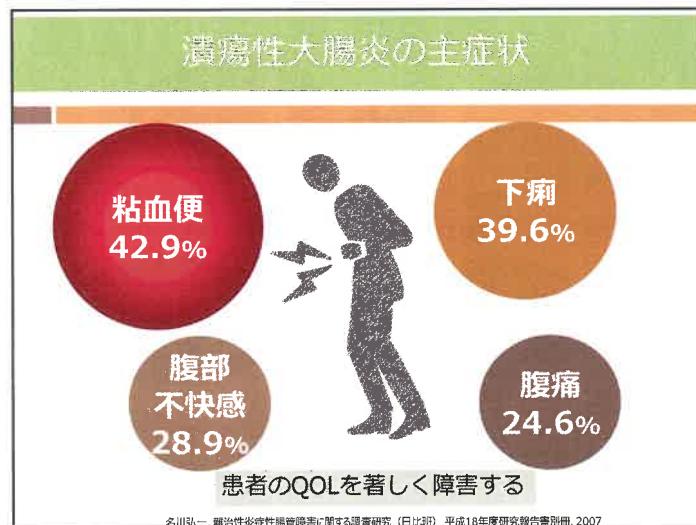
- ①原因は一つではない
- ②再燃と寛解を繰り返す
- ③炎症性発癌がおきる
- ④腸管外合併症を伴う

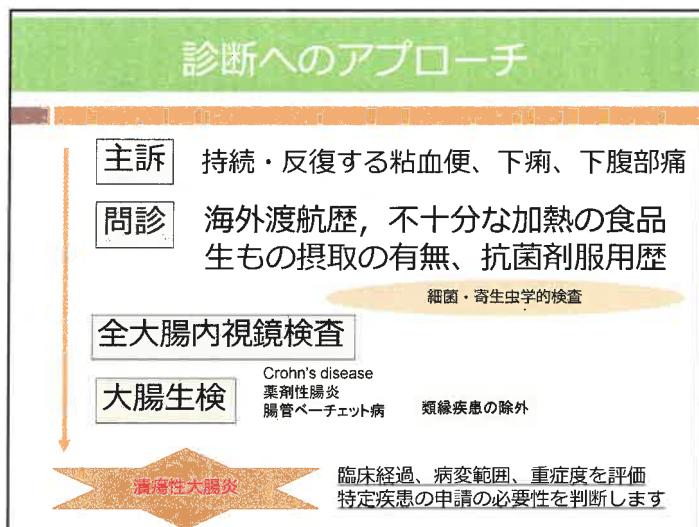
「一目でわかるIBD」難治性炎症性腸管障害に関する検査研究班 2020年 より抜粋・改変





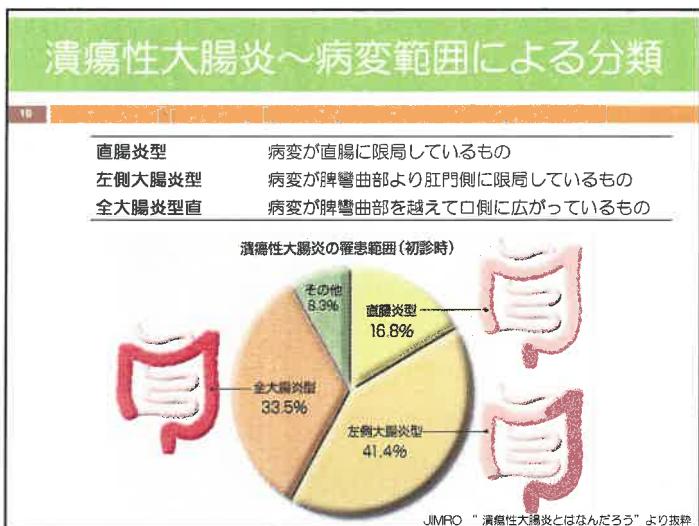
## 14 潰瘍性大腸炎の病態と治療





**潰瘍性大腸炎の血液検査所見**

- 炎症反応  
白血球数、CRP値の上昇と血沈の亢進。  
潰瘍性大腸炎ではCRP軽症では陰性例も珍しくない
- 貧血  
小球性～正球性の鉄欠乏性
- 血小板数の増加
- 低蛋白・低アルブミン血症  
潰瘍からの血漿蛋白の喪失
- 電解質異常  
頻回の下痢に伴う腸液の喪失に伴う低カリウム血症



**潰瘍性大腸炎～重症度による分類**

	重症	中等症	軽症
排便回数	6回/日以上		4回/日以下
顕血便	(+++)		(+)～(-)
発熱	37.5度以上		(-)
頻脈	90回/分以上	重症と軽症の中間	(-)
貧血	Hb10g/dl以下		(-)
赤沈	30mm/1h以上		(-)



- 治療法の選択について**
- 5-ASA製剤 (アミノサリチル酸)
  - ステロイド剤 (プレドニゾロン等)
  - 血球成分吸着・除去療法 (GCAP)
  - 生物学的製剤 (バイオ製剤)



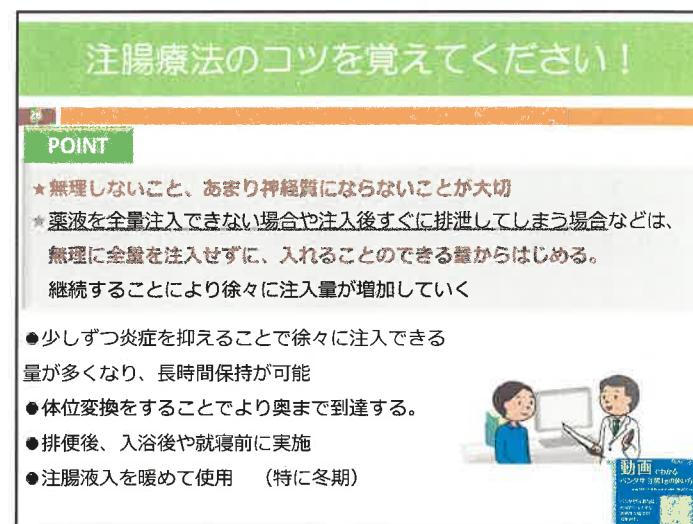
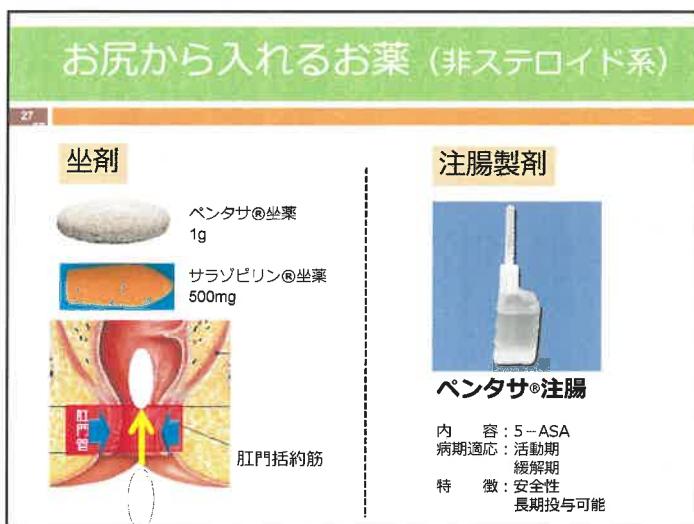
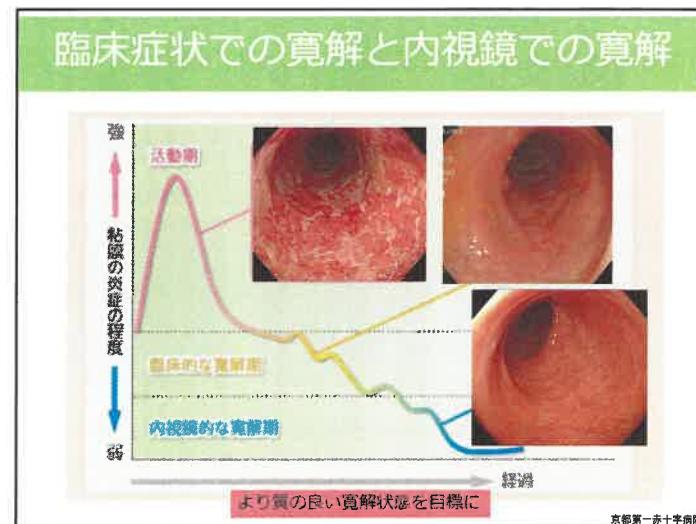
## 寛解期・軽症の潰瘍性大腸炎における5-ASA製剤の役割

5-ASA製剤は潰瘍性大腸炎治療における根幹

十分な5-ASA製剤を大腸全体に到達させる  
粘膜内の5-ASA濃度を高く保つこと

【活動期の最大量】 ペントサ® 4000mg/day	【寛解期】 1500mg/day分1
アサコール® 3600mg/day	2400mg/day分1
リアルダ® 4800mg/day	記載なし
サラソビリン® 2000mg～4000mg/day	記載なし

よりよい治癒を達成し、維持するためには？？



## 次の一手・・・ステロイド治療の役割

### ◎寛解導入のための薬剤(寛解維持目的には使用しない)

#### ●直腸炎型

ステロイド坐剤: リンデロン®坐剤	0.5~2.0mg/日
ステロイド注腸: プレドネマ®	20~40mg/日
ステロネマ®	3~6mg/日
レクタブル®注腸フォーム	1 ブッシュ×2回/日

#### ●左側大腸炎型・全大腸炎型

軽症	: 経口メサラジンに加え、ステロイド注腸(注腸フォームを含む)
中等症	: 現行治療に加え、プレドニゾロン30~40mg/日経口投与 ⇒20mg/日まで減量し、以後は2週間で5mgずつ減量
重症	: ステロイド大量静注法 プレドニゾロン40~80mg/日(1~1.5mg/kg)の点滴静注 ⇒40mg/日まで減量し、以後は1~2週間を目安に30mg、20mgへ

令和2年度 改訂版 滅瘧性大腸炎・クロhn病診断基準・治療指針 参照

## ステロイド剤は効果と副作用を理解しましょう

### ●腹痛や血便が明らかな症例(中等症以上)に使用する

#### 内服薬



プレドニソロン®  
5mg



#### 点滴薬



水溶性  
プレドニソロン®  
リメドロール®

#### 坐薬



リンデロン®坐薬  
0.5mg/1mg

## ステロイド剤の副作用について

比較的軽い副作用	重い副作用(時に不可逆性)	対処法
満月様顔貌	感染症	予防的抗菌剤
ニキビ	消化管合併症	PPI投与
体重増加	精神・神経障害	心療内科受診
浮腫	糖尿病・高脂血症	HbA1c測定
発汗異常	急性副腎不全	副腎機能検査
不眠	骨粗鬆症・病的骨折	骨密度測定
多毛	白内障・緑内障	眼科受診
頭痛	大腿骨骨頭壊死	MRI・整形
食欲異常亢進	筋力低下	神經内科受診
月経異常	血栓症・血管障害	血管エコー

## お尻から入れるお薬(ステロイド系)



ブレドネマ®注腸



ステロネマ®注腸



レクタブル®注腸フォーム

内 容: ステロイド  
プレドニゾルリン酸エステ  
ルナトリウム22 mg  
病期適応: 活動期  
特 徴: 即効性  
低刺激性  
長期投与不可

内 容: ステロイド  
ベタメゾンリン酸エステ  
ルナトリウム製剤3.95mg  
病期適応: 活動期  
特 徴: 即効性  
低刺激性  
長期投与不可

内 容: ステロイド  
1 push プデソニド 2mg  
病期適応: 活動期  
特 徴: 即効性  
低刺激性  
長期投与不可

## ブデソニド注腸フォームの使い方

33 ブデソニド注腸フォームの使い方

● フォーム剤という液体のお薬です。  
レクタブルは、有効成分がからかい液体になり、腸内に吸収されます。そのため、おなかへ、直腸へお注入されたときに最も早くとどき効果を発揮します。

● 「ブデソニド」という有効成分を含めています。  
レクタブルの大きな特徴は、腸管に炎症を抑制して吸收を促進させることがあります。  
おなかにいる細胞は、炎症によって活性化されてしまうことがあります。  
レクタブルは、炎症を抑える薬です。

レクタブル製剤(有効成分)  
Cet Pharmaceuticals A/S DK-01-2004  
Ost / Rectal Del Supp 100 mg 100 mg

## 血球成分除去療法という治療も有効です！

34 血球成分除去療法

● 顆粒球吸着除去療法:GCAP

製品名：アダカラム®  
除去率  
顆粒球・単球の約60%

● 白血球除去療法:LCAP

製品名：セルソーバ®  
除去率  
顆粒球・単球の約100%  
リンパ球の約60～20%  
血小板の約90～50%

## 当院での血球成分除去療法の成績

● 血球成分除去療法を施行した50症例

- 年齢：17～63歳
- 男性32名、女性18名
- 施行回数：のべ425回

● 有効 無効

重症	中等症
80%	80%
20%	20%

● 重症

● 中等症

● 0% 20% 40% 60% 80% 100%

## 難治症例における生物学的製剤の役割

● 最後の砦としての『盾』 or 先制治療としての『矛』

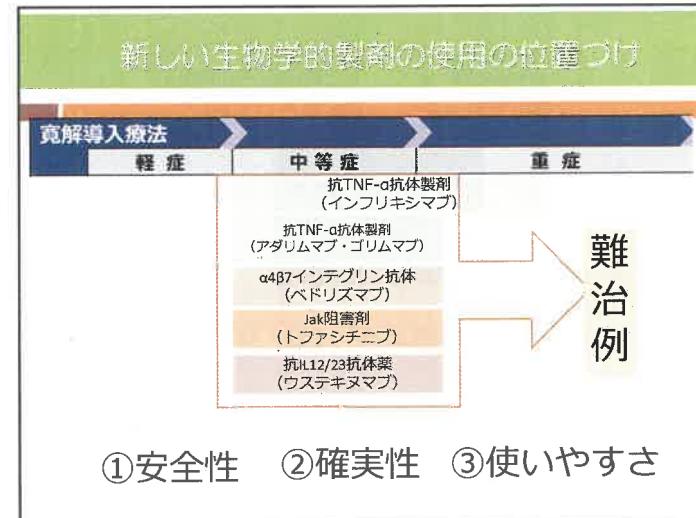
抗TNF-α抗体薬  
インフリキシマブ  
アダリムマブ  
ゴリムマブ

Jak阻害薬  
トファシチニブ

抗接着分子阻害薬  
ベドリズマブ

抗IL-12/23抗体薬  
ウステキヌマブ

炎症性腸疾患に使用が認められている生物学的製剤						
	インフリキシマブ	アタリムマブ	ゴリムマブ	ベドリスマブ	トファシチニブ	ウステキヌマブ
	レミケード®	ヒュミラ®	シンボニー®	エンタビオ®	ゼルヤンツ®	ステラーラ®
適応疾患	UC CD	UC CD	UC CD	UC CD	UC CD	CD UC
作用点	抗TNF-α抗体	抗TNF-α抗体	抗TNF-α抗体	抗α4β7インテグリン抗体	JAK阻害剤	抗IL-12/23抗体
構造	キメラ抗体 	完全ヒト型抗体 	完全ヒト型抗体 	ヒト型抗体 	低分子化合物 	完全ヒト型抗体 
投与法	点滴静注(2時間) 0,2,6週 8週毎 <small>京都第一赤十字病院</small>	皮下注射 自己注射 2週間毎	皮下注射 自己注射 4週間毎	点滴静注(1-2時間) 0,2,6週 8週毎	経口内服 点滴静注 8週,皮下注射 12週毎	



39

### 潰瘍性大腸炎に対する外科的治療

【適応】

大出血、穿孔、**大腸癌の合併**が絶対適応となる

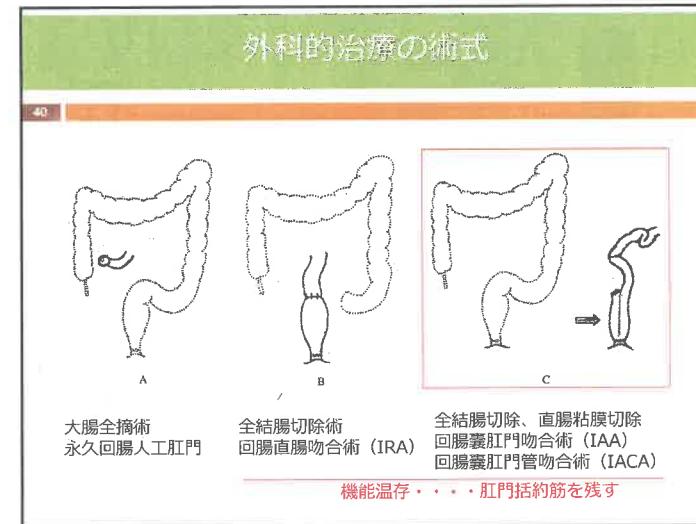
通常の内科的治療に反応しない重症例

日常生活が障害されるような症状が持続する例

薬剤の副作用を認容できない例（大腿骨頭壊死、緑内障、うつ症状）

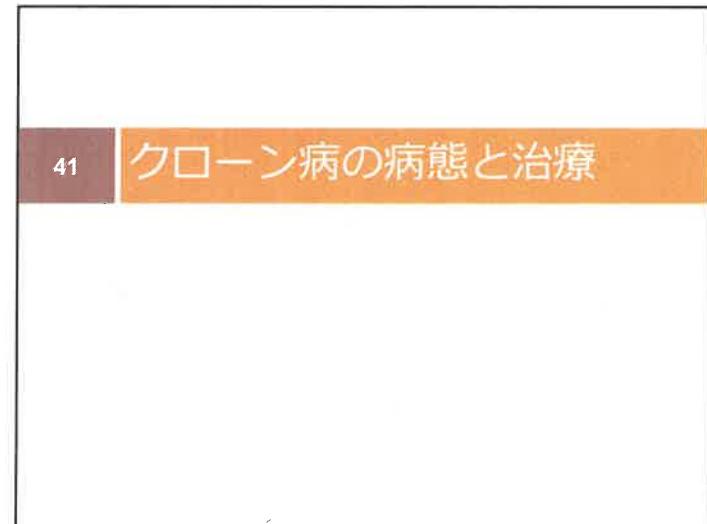
↓

手術適応の決定には消化器内科医、外科医、患者の協議が必要



41

## クローン病の病態と治療



## クローン病の臨床症状

42



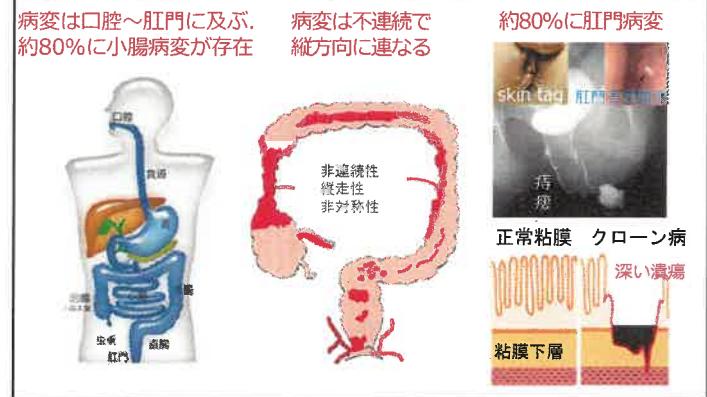
クローン病の四大症状

腹痛	81.4%
全身倦怠感	57.9%
下痢	57.4%
下血・潜血反応	49.6%
発熱	49.2%
体重減少	43.4%
貧血	41.3%
イレウス症状	29.8%
腹部腫瘍	29.3%
腹膜炎症状	19.8%
瘘孔	16.9%
その他	7.0%

厚生省難治性腸疾患研究班

## クローン病の腸病変の特徴

43

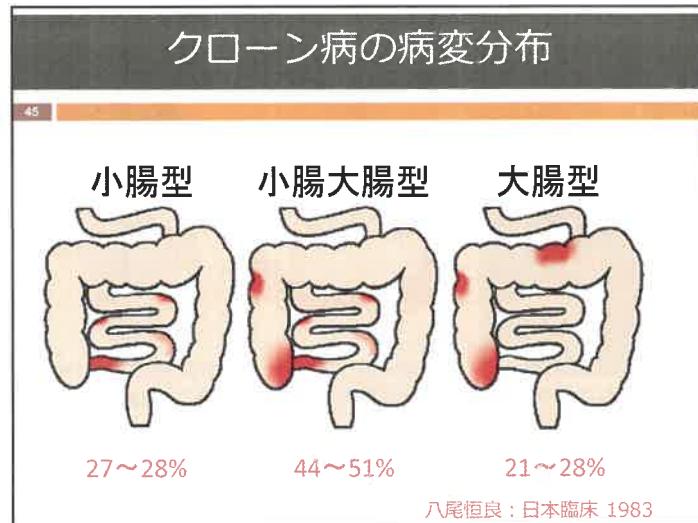


## クローン病の血液検査所見

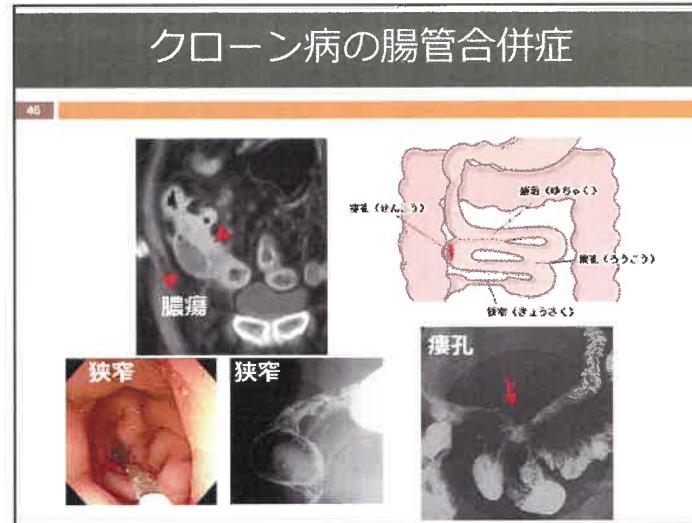
44

- 炎症反応  
WBC数, CRP値の上昇と血沈の亢進。  
潰瘍性大腸炎に比しクローン病の方が高値の傾向
- 貧血  
小球性～正球性の鉄欠乏性
- 血小板数の増加
- 低蛋白・低アルブミン血症
- 低コレステロール血症
- ビタミン・微量元素の低下

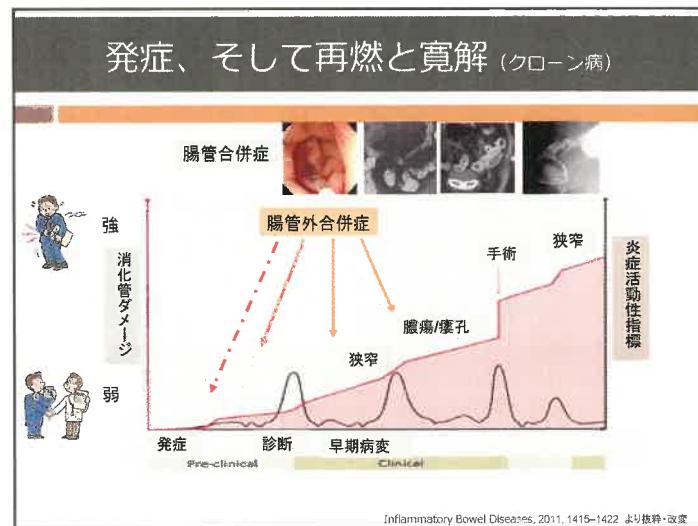
## クローン病の病変分布



## クローン病の腸管合併症

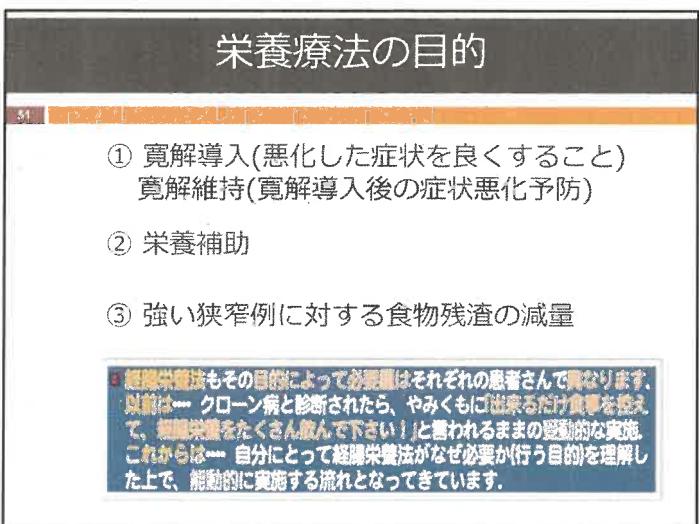
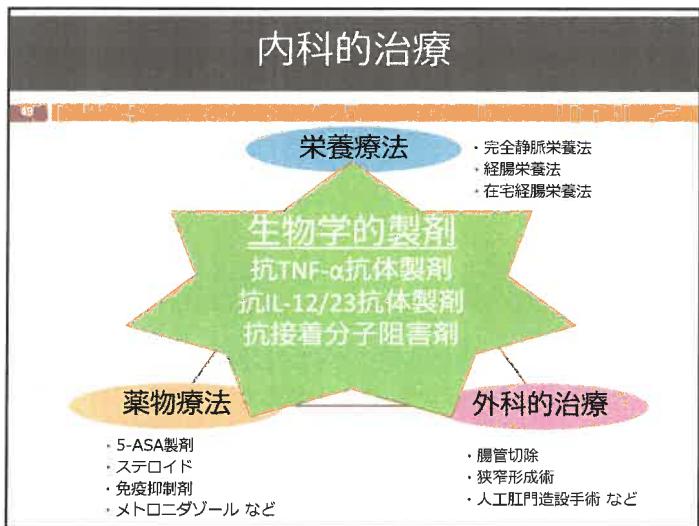


## 発症、そして再燃と寛解（クローン病）



## クローン病の治療指針

活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）	
軽症～中等症	中等症～重症
薬物療法 ブドウ糖 5-ASA剤 ガバジン リバーザル（大腸炎）	薬物療法 経口ゼロペド（アレニ・ゼロペド） 抗瘧薬（アレニ・ゼロペド・ヨウシンなど） 次回の炎症緩和治療が選択的場合：アレニオフランキル 次回の治療が無効な場合：ヒトコロナ・ブリタノフ 栄養療法（経腸栄養療法） 許容性がある場合は栄養療法 ・脂肪酸吸収不全症候群 ・消化管狭窄症（うつらひなど） 受容性がない場合は半頭位灌流療法を用いてよい 液体集トト守の場合中等症～重症に準じる
便潜血トト守の場合中等症～重症に準じる	栄養療法（経腸栄養療法） 粉末米粥（ヨウシラ） 半頭位灌流療法（うつらひなど） 顆粒吸着除去療法（GCAP） 通常治療で効果不十分な大腸病変
寛解維持療法	肛門病変の治療
薬物療法 5-ASA剤 ガバジン リバーザル リバーザル・ブリタノフ リバーザル・ブリタノフ・ヨウシン	まず外科治療の適応を検討する ・トリ・セイタード法など 内因的治療を行う場合 ・痔核・肛門周囲膿瘍 ・肛門・直腸ポリープ ・クライアリック・アグリマツ ・乳頭・肛門周囲 ・乳頭病変に準じた内因的治療
在宅経緯症療法	痔核
リバーザル・ガバジンなど ※洗浄便座など、必要時に個別対応では	まず外科治療の適応を検討する 内因的治療としては ・リバーザル ・ヨウシン
重症 (便潜血陽性、周围性合併症を有する患者)	
	外科治療の適応を検討した上で、以下の内因的治療を行う
	薬物療法 ガバジン・経口または静脈 イソロヒカ・ブリタノフ（通常治療抵抗例）
	差蓋療法 経腸栄養療法 糞便の上、完全静脈栄養療法 （ヨウシラ） 便潜血が改善されれば経腸栄養療法へ 過度に下痢が続く場合は内因的治療 （ヒトコロナ・ブリタノフ）を開始してもよい
術後の再発予防	
	東洋維持療法に準じた薬物療法 5-ASA製剤 ペニシルビン クライアリック・アグリマツ リバーザル・ブリタノフ
栄養療法	
	経腸栄養療法 経腸栄養療法 ※条件療法との併用も可



## 各種経腸栄養剤

*エレンタール		エンテルド	トエンタアリキッド	*ラコール
・オレンジ、パイナップル ・青りんご、コーヒー、ヨーグルト ・グレープフルーツ、梅、マンゴー			・バニラ ・ストロベリー	・ミルク ・ヨーグルト
		成分栄養剤	消化態栄養剤	半消化態栄養剤
基糖原	アミノ酸	ペプチドやアミノ酸	タンパク質	
脂肪	1g未満/100kcal以下 LCT	1~3g/100kcal LCT/MCT	3~3.5g/100kcal LCT/MCT	
製品名	エレンタール エレンタールP	エンテルド ツインライン	エンシュアリキッド ラコール ハーモニックF/M	

抗TNF- $\alpha$ 抗体薬とは

レミケード®	商品名	ヒュミラ®
インフリキシマブ(IFX)	一般名	アダリムマブ(ADA)
キメラ型抗TNFa抗体 (約20%マウス成分含有)	製剤	ヒト型抗TNFa抗体 (100%ヒト成分)
点滴 静注	投与方法	皮下注射
外来 (入院)	投与場所	外来 自宅
寛解導入: 0w→2w→6w 5mg/kg 寛解維持: 8W間隔で5mg/kg	治療方法	寛解導入: ①160mg皮下注射→2W後 ②80mg皮下注射→2W後③40mg皮下注射 寛解維持: 2W間隔で40mg 在宅自己皮下注射

抗TNF- $\alpha$ 抗体治療をうけた患者の声

1週間くらいで瘻孔が全て閉じました。腹痛もほとんどなくなり こんなに効果があつてもいいのかと思ったほどです。
2日目くらいから少しずつ体調がよくなっていました。だるさと下痢 がほとんどなくなり、治療後2週間目くらいにはCRPが治療前の 4.8から0.6まで下がり、ほとんど体調は回復しました。 それからも日々に日に症状がよくなるので、入院していることが辛いほど でした。ただ瘻孔が全部閉じたのは3回目の治療後です。
今まで、食べるとすぐに調子が悪くなってしまうから、経腸栄養療法を して、絶食を続けていた。でもレミケードの治療を受けて経腸栄養療法 の流速が80mL/hから120mL/hにスピードアップして、5年ぶりに ご飯が食べられるようになった。

CC JAPAN vol.13 座談会より

新しい生物学的製剤

- 抗IL-12/23抗体製剤 ウステキヌマブ ステラーラ® 抗IL-12/23抗体	- 抗 $\alpha$ 4 $\beta$ 7インテグリン抗体製剤 ベドリズマブ エンタイビオ® 抗 $\alpha$ 4 $\beta$ 7 インテグリン抗体
完全ヒト型 抗体  点滴静注 0週点滴静注 8週皮下注射 以後12週毎 皮下注射	ヒト型 抗体  点滴静注 (1-2時間) 0,2,6週 以後8週毎点滴静注

治療効果は？

おなかの症状が改善します
入院する頻度が減り、期間も短くなります
服用中のステロイド薬の量を減らせる
外科的治療をうける頻度が減ります

## 治療で腸が狭くなりませんか？

- 治療後に狭窄が生じた例が報告されている
- すでにみられた狭窄が治療により良くなつたという報告もある



腸管狭窄はどんな治療法を行っても生じるときには生じる。  
特に発症後、長期経過例では狭窄はおこりやすい  
“抗TNF- $\alpha$ 抗体療法”だけが狭窄の原因とは考えられない

## どのような場合に外科的治療を選択する？

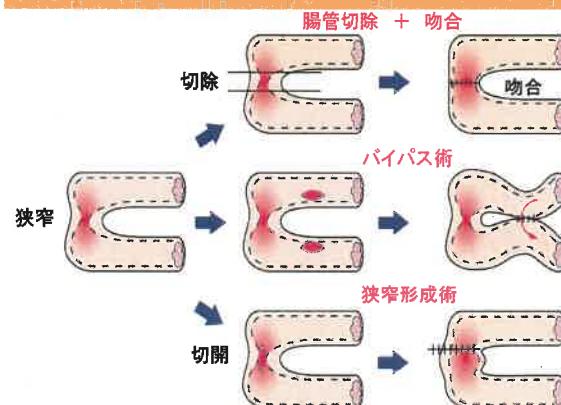
### ■緊急・準緊急に手術が必要となる場合

- 大量出血
- 中毒性巨大結腸症
- 穿孔
- 腸閉塞

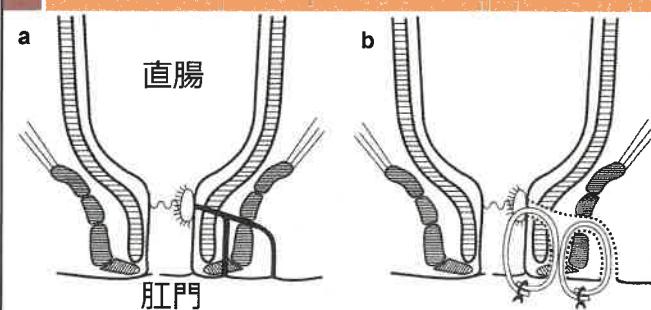
### ■待機的に手術が行われる場合

- 薬物療法など内科療法に反応しない場合
- 膿瘍、外瘻、内瘻
- 難治性の狭窄
- 痔瘻などの肛門病変
- 癌の合併

## 狭くなった腸に対する外科治療とは？



## 痔瘻に対する肛門部分の手術 (Setonドレナージ術)



中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班). 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015. p.397

61

## 楽しく充実した生活をおくるために

## 炎症性腸疾患と社会的イベント

15歳 20歳 25歳 30歳

免疫能亢進

精神的ストレス  
社会的責任と重圧

## クローン病の食事に関する注意点

62

### ●食事にはどのような注意が必要ですか？

- ii 炭水化物は効率よくエネルギーを摂取できるたべものです（粥食、米飯、うどん等）
- ii 活動性の炎症がある場合は脂肪分の摂り過ぎを避けましょう



- ii 消化管の狭窄（狭いところ）症状  
「お腹の張りや痛み」のある方は・・・  
繊維の多い物は控えるように

☆わからない時、心配な時は栄養士さんに相談してみましょう

## 仕事・旅行などで海外へ長期滞在する時は

- 急に病状が悪化した時に、受診できる病院とその際、提出できる診療情報書類・お薬の証明書などを準備しておく

普段の食事に関して、欧米では脂肪分、バターなどが多いため少しお注意を！



## 飲酒、喫煙、スポーツは？

- 飲酒 晩酌程度で少量なら構いません
- 喫煙 クローン病の増悪因子です  
⇒できるかぎり止める方向で！
- 運動 寛解期であれば、疲労の残らない程度でおやりください



## 妊娠、出産等について

- 寛解状態での妊娠が好ましい
- 妊娠時、通常使用量の5-ASAやステロイド剤を服用しても、赤ちゃんにほとんど問題はない
- 免疫抑制剤の使用に関しては、有用性がリスクを上回る場合に服用する
- 出産後には症状が一時的に悪化することがある
- 病気とつきあいながら、通常の分娩で出産される方も多い
- 授乳に関しては、出産後、担当医と相談するのがよい
- 出産後の赤ちゃんへのワクチン接種は担当医に相談を



## 最後にお伝えしたいこと

- 67
- 病気をよく理解し、勇気をもって病気と向き合いましょう
  - サポートしてくれる方はあなたの周りにたくさんいます
  - 一人で悩まずに、相談して、納得のいく治療を受けましょう



68

ご静聴ありがとうございました

京都第一赤十字病院 消化器内科  
奥山祐右

