

りきゆうこうじゅう

5

「おしりの専門家」三枝直人先生が「IBDとおしり」にまつわるさまざまな情報を読者にお届けします。

ちょっとシビアな話……
クローン病（CD） 肛門病変の最終転帰

CDの肛門病変に対する最終的な治療手段は直腸肛門切除術ですが、これは同時にもっとも避けたい帰結です。では、生物学的製剤（バイオ）はそれを減らせるでしょうか？

バイオを使いながらドレナージなどを行うと、肛門の再手術までの期間が延長する、あるいは直腸肛門切除術の

施行率が減少するという報告の一方で、バイオを投与しても痔ろうの治癒率に劇的な向上は得られないとする報告もあります。

これは、長期的には肛門病変の寛解率が下がってしまうこと、次にバイオ導入時点で直腸肛門病変が進行しており不可逆の状態になっているケースが含まれているからです。したがって、実臨床では発症早期の段階でバイオを導入する意義が非常に大きいと思います。



三枝直人先生
(三枝クリニック副院長)

浜松医科大学卒業。米国Cleveland Clinic Florida（大腸肛門学）、松田病院などを経て2002年より現職（増子記念病院IBDセンター長兼務）。

私が医師になった頃は、痔ろうの活動性自体を抑制できるのはステロイド剤だけでした。また、罹病期間が長くなるにつれ肛門管に狭窄が来され、括約筋機能の廃絶や、さらにはがん化することもありました。その時代に比べると、今は隔世の感があります。たとえばバイオが全例に有効ではないとしても、肛門管内粘膜の炎症をある程度抑えられることは期待できます。早期段階で寛解に至っている患者さんの肛門

りきゆうこうじゅう（裏急後重）：「しぶり腹」の類語

に指を入れてみると、歯状線が破壊されておらず、軟らかさと広さが十分保たれています。この状態が維持できれば、将来的に直腸肛門切除術の必要性は激減するはずです。一番大切なことは、複雑痔ろうを形成したり肛門管が狭くなる前に治療介入をすることです。

しかし、日本のCDの診断基準では肛門病変はあくまで「副所見」です。腸管にCD特有の病変がないと診断基準を満たさないため、肛門病変が先行する例では早期段階でCDの確定診断を下し難いという事情があります。ただし、このような例も大半は遅くとも4年以上に腸管に病変が現れるとされ、下痢などの自覚症状がなくても、専門医による定期的な腸管の検査を受けることで、肛門病変が悪化する前に診断を確定し、治療を始めることができるでしょう。

お腹の中のろう孔（内ろう）や軽度の腸管狭窄は腹痛などの苦痛をあまり

起こしませんが、肛門は少し腫んだだけでも非常に苦痛です。腸管の少々の潰瘍は自覚症状的には何ともないですが、肛門に潰瘍がひとつできればつらくてたまりません。

そのため、肛門病変からCDが疑われた場合、私は大腸内視鏡だけでなく、積極的に小腸カプセル内視鏡検査も行います。すると、アフタや小潰瘍など早期の段階でCDの確定診断がつく例が非常に多いのです。肛門病変はそれ自体がステロイド使用率や入院率、手術率を高める危険因子ですが、同時にCDの早期診断に繋がる大切な症状のひとつとも言えます。

さて、CDの長期経過の中でもっとも注意が必要なのは「発がん」です。最近の大規模な研究では、調査対象の3454人のCD患者さんのうち、122人（3.5%）に消化管のがんが見つかりました（平均年齢45.9歳、発

症から発がんまでの平均期間は18.4年）。発がん部位は51%が肛門管、29%が直腸で、直腸と肛門で8割を占めます。肛門管は括約筋で締められているため、内視鏡のみによる観察や生検は難しいので、麻酔をかけて痔ろうや肛門管粘膜からも組織生検することが推奨されます。肛門管がん発症の危険因子は「若年発症」「10年以上の罹病期間」「長期間の活動性大腸炎」「痔ろうの慢性化・直腸肛門の狭窄」です。

IBD領域の分子標的薬の黎明

1975年にCrawwellらはマウスの血中から腫瘍壊死を引き起こすtumor necrosis factor（TNF：腫瘍壊死物質）を分離しました。1985年にBeutlerらはがん性悪液質（全身状態が悪くなること）の原因となる物質をみつけ

cachectinと名付け、Dayenらはショック症状を来す物質を単球（白血球の一種）から発見しましたが、いずれもTNFと同一でした。

その後1990年代にかけて、TNFは敗血症など重篤な病態で高頻度に発現しているという報告が相次ぎ、1991年にはKollasらは関節リウマチにTNFが大きく関与していることを見出しました。試験管内で強力な腫瘍壊死効果を発揮するこのTNF α をがん患者さんに投与し、がんを消退させられないかと、1980年代後半に臨床試験が行われましたが、注射部位の組織壊死、熱発、嘔吐、筋肉痛、低血圧、肝機能障害、血球減少などさまざまな副作用ばかりで、肝心のがんに対する効果はほとんど得られませんでした。

一方、すでに1989年にVilčekとLeは抗TNF α 抗体を作製していました。

Centocor社（現在のJanssen Biotech社）が製剤化を目的として、VilčekとKnightsらは、1993年にTNF α に結合するヒトとマウスのキメラ分子であるc2C2（後のレミケード）を作製しました。人間に抗TNF抗体製剤、すなわち分子標的薬を実用する道が拓けたのです。抗腫瘍効果の治験には失敗したものの、TNFの炎症誘導作用に注目した医師らは、今度はTNFの過剰発現を抑えることで炎症の病態を改善できないかと考えました。

1993年、オランダのSander van Deventerらは従来療法にまったく反応しない12歳のCDの女の子に、開発されたばかりのc2C2を2週間の間隔を開けて2回、10mg/kgで投与したところ、すぐに劇的な効果が得られました。3カ月後には元に戻ってしまいました。同グループが引き続き10人のCD患者さんに対してc2C2を投与した

ところ、8人が著効しましたが、やはり4カ月ほどで作用が切れてしまいました。

そこで、1999年に特にろう孔に對する効果を重視した臨床第II相試験として94例のCD患者さんにレミケードを投与したところ、投与2週間で約半数の例で排膿が止まりましたが、やはり効果は3カ月どまりでした。

分子標的薬はまったく新しいタイプの薬剤であり、長期使用における安全性の問題と、既存の薬剤に比し桁違いに高価であることも、回数限定の（episodic）投与で始められた理由かもしれません。

現在では免疫原性が比較的強い（体内で異物として認識されやすい）レミケードを用いる場合は、特に十分量を一定の間隔で継続して投与することが、効果を長続きさせるために重要とされています。