

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

IBD Research (2008.06) 2巻2号:100～111.

新しいIBD診療の飛躍に向かって
—北海道地区編—
—研究班プロジェクト「啓蒙活動」のモデルケースとして—

高後 裕、蘆田知史、本谷 聡、武田宏司、坂牧純夫

新しい IBD 診療の飛躍に 向かって —北海道地区編—

—研究班プロジェクト「啓蒙活動」のモデルケースとして—

出席者（発言順）

高後 裕先生

旭川医科大学消化器・血液腫瘍内科学教授（司会）

蘆田知史先生

旭川医科大学消化器・血液腫瘍内科学准教授
（現札幌東徳洲会病院 IBD センター センター長）

本谷 聡先生

札幌厚生病院第一消化器科部長

武田宏司先生

北海道大学大学院医学研究科消化器内科学准教授
（現北海道大学大学院薬学研究院医療薬学分野臨床病態解析学教授）

坂牧純夫先生

東札幌病院病院長（現北央病院理事長・院長）



写真左手前より、本谷 聡先生、蘆田知史先生、高後 裕先生、
右手前より、坂牧純夫先生、武田宏司先生

高後（旭川医大；司会）◆今回は、北海道地区の炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）の診療・研究の専門家の先生方にお話をお聞きします。

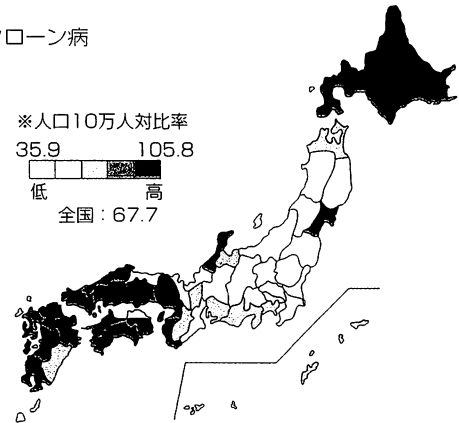
1. 北海道地区の IBD 医療圏

高後◆北海道の IBD 医療の大きな特徴は、広大な地域に多くの患者さんがいることといえるでしょう（図 1¹⁾、2）。北海道は地域医療自体厳しい現状ですが、このような環境で各医療機関は IBD 診療をどのようにおこなっているのでしょうか。

蘆田（旭川医大）◆旭川市外在住の患者さんの当院通院時間は平均 2 時間強です。緊急のときには間に合いませんので各地の病・医院との連携は重要です。鉄剤注射のような頻繁に通院が必要な処置も地元の先生にお願いしています。同門の医師が赴任している遠軽・帯広・釧路方面、中標津方面の医療施設とは、IBD の専門治療がおこなえるよう当院との連携強化に努めています。現在、北見地方とは連携がよくなされていますが、釧路地方では当院への通院はほぼ不可能なため地元の医療施設に一任し、当院はコンサルテーションを受けたり、重症例や難治例の患者さんを紹介していただいています。

クローン病

※人口10万人対比率
35.9 105.8
低 高
全国：67.7



潰瘍性大腸炎

※人口10万人対比率
35.9 105.8
低 高
全国：67.7

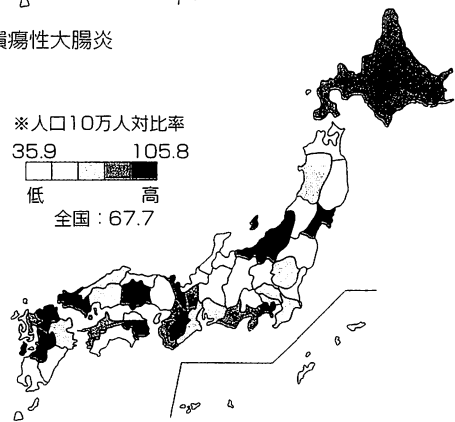


図 1○全国の IBD 患者分布数

（難病情報センター 2005 年度医療受給者証交付件数¹⁾ より）

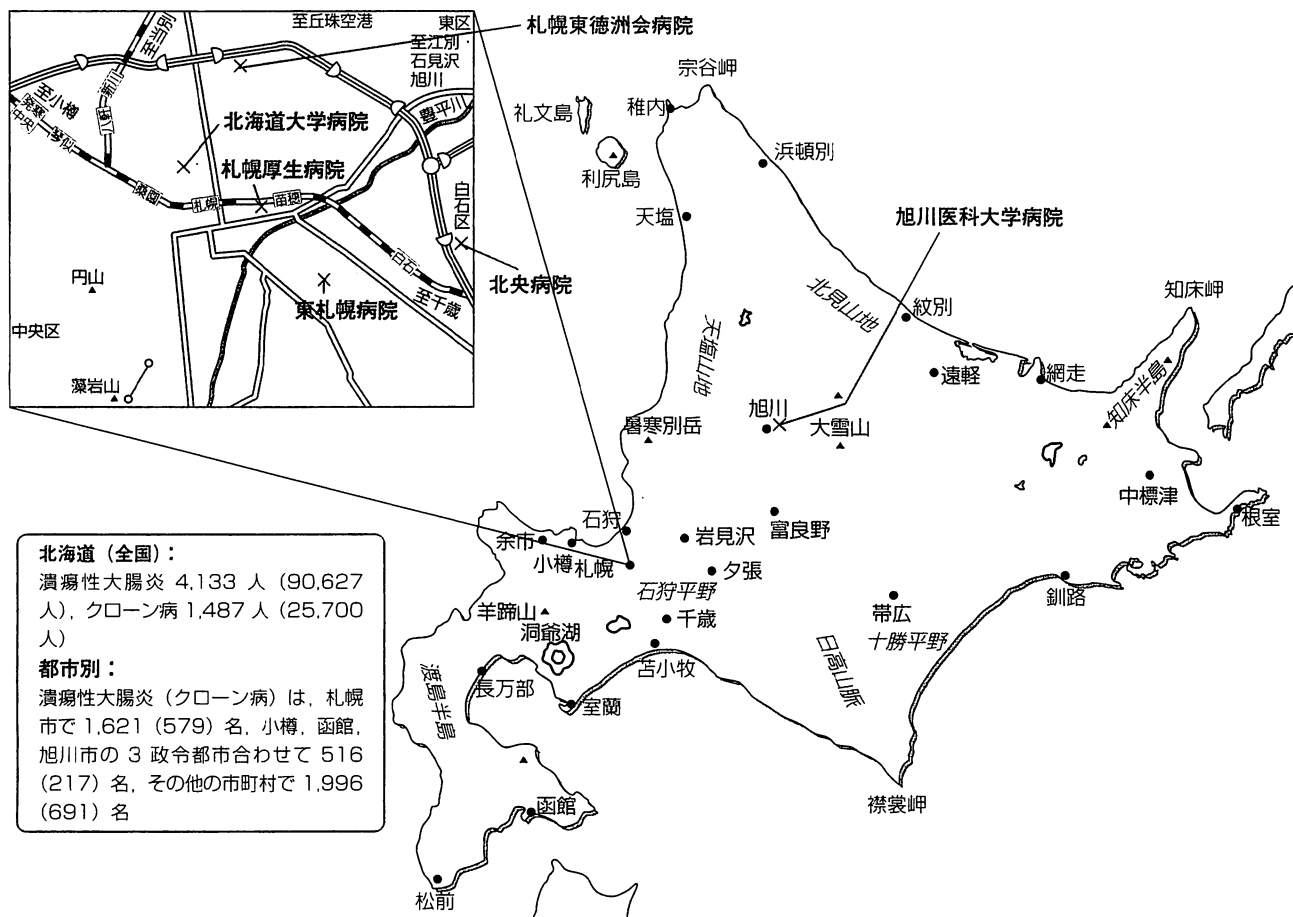


図 20 今回の座談会出席者の施設と北海道の患者数（厚生労働省，北海道保健福祉部，2006 年 3 月末，特定疾患登録患者証交付数）

高後◆本谷先生の施設は、全国でも有数の患者数ですね。
本谷（札幌厚生）◆当院では先輩方が IBD の診療に精力的に取り組んでこられたという歴史的な背景があり、現在も大勢の患者さんが通われています。他院で診療に苦慮され当院に紹介された患者さんの比率が高いです。

クローン病ではとくに、病初期の発見・患者の拾い上げに肛門外科との連携が重要です。札幌市内の肛門外科を専門とする施設と密接な連携をとり、疑わしい症例はすみやかに紹介いただき、患者さんに専門的な治療を受けてもらえるよう努力しています。

高後◆武田先生の施設は全道の関連病院と緊密な連携をとられ、紹介患者さんも多数おられることと思います。

武田（北大）◆じつは当院は古くから IBD を専門に診てきたわけではなく、最近になって IBD 患者数が急激に増えてきたというのが実情なのです。理由として、実際に IBD 患者数が増加していることに加え、近年 IBD の治療法の選択肢が増えたために、一般医の先生方が治療法を

迷い当院へご紹介いただく機会が増えたことも一因だと思います。当院は全道各地に関連病院があり、函館、稚内あるいは網走などの遠隔地から治療困難症例を紹介いただいています。このような患者さんは、札幌に長期間滞在したり通院するのは経済的にも大変なことから、コンサルテーションという形で診療をおこない、また地元に戻っていただくよう配慮しています。

高後◆坂牧先生は潰瘍性大腸炎研究の草分けでいらっしゃいます。札幌市、道央地区の多くの IBD 患者さんを診ておられる立場からいかがでしょうか。

坂牧（東札幌）◆当院はベッド数が 230 床程度のがん専門病院です。IBD 治療もおこなっていることをあまり周知されていないためか新規患者さんは年間数例です。しかし患者さんの中に、私の前職の札幌医大時代からつづけて通院いただいている方が多い点が特徴といえると思います。他疾患では病院周辺の患者さんが主体だと思いますが、IBD 患者さんは市内全域、かなり遠くからも通院



高後 裕先生

旭川医科大学消化器・血液腫瘍内科学教授

profile

Khogo Yutaka

- 1974年 札幌医科大学医学部卒業，同大学院入学
- 1976年 米国 Albert Einstein 生化学教室留学
- 1977年 米国 Tufts 大学医学部生化学教室留学
- 1982年 札幌医科大学医学部講師（内科学第四講座）
- 1988年 同助教授

1994年 旭川医科大学医学部教授（内科学第三講座）
 2007年 〃（内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野）
 主要研究分野：IBD，生体鉄代謝

◆ 私にとってのIBD ◆

1980年ごろ、札幌医大の病棟で最初に会った16歳のクローン病の青年の印象が大変強烈で、その後もその患者さんとの付き合いはつづいている。IBDの「難治性」に対するアプローチを自らの手で本格的に着手しようと決心したのは、旭川医科大学に赴任した当日、IBDの臨床に従事していた現在の仲間と出会い、在任期間のうちにIBDの病態解明にもとづいた治療法の開発をおこなうことを医局会で宣言したことにはじまる。それまでわれわれがおこなってきた治療が必ずしも予後の改善に結びついていないことをretrospective studyの結果で、改めて知り愕然としたが、その後、教室の仲間とともに、患者会の充実、自然免疫を主とした基礎研究の発展、遠心分離式白血球除去療法の開発、多くの臨床試験へ関与してきた。その間に、厚生労働省の班会議（日比班、渡辺班、岡崎班）で全国の多くのIBDにかかわる医師、研究者と親交をもつことができた。現在は、患者さんへの治療の標準化と、その知識の啓蒙、IBD専門医の養成も取り組むべき重要な課題と考えている。現役中に基礎的研究にもとづいた治療を目指す画期的治療法を開発して、IBDの患者さんへ貢献したいというのが希望である。道半ばであるが、仲間となったIBD患者さんとその家族のためにその夢を実現したい。

してこられます。市内で車で40分程度、市外から毎月電車で来られる方もいます。

高後◆札幌市、旭川市など道央地区の基幹病院では、各地の医療施設との連携が進められつつあるものの、やはり患者さんは都市部あるいは古くからの主治医に集まる傾向がみられますね。

2. 北海道におけるIBD対策の特徴
 —医療機関・行政・患者会の現状—

高後◆わが国では難病対策として45疾患を対象に特定疾患治療研究事業（表1）²⁾を実施しています。北海道ではさらに6疾患を道単独事業として医療費の公費負担をしており、難治性の疾患に対する行政面の支援は比較的厚いといえるでしょう。この点も含め、北海道のIBD対

表1 特定疾患治療研究事業

わが国の難病対策では、いわゆる難病のうち、原因不明で、治療方法が確立していないなど治療がきわめて困難で、病状も慢性に経過した後遺症を残して社会復帰が極度に困難もしくは不可能であり、医療費も高額で経済的な問題や介護など家庭的にも精神的にも負担の大きい疾病で、そのうえ症例が少ないことから全国的規模での研究が必要な疾患を「特定疾患」と定義している。現在、特定疾患は123疾患あり、うち45疾患の医療費は公費負担助成の対象である。

（難病情報センターホームページ²⁾より引用）

策の特徴はどのようにみることができのでしょうか。まず、医療機関のIBD対策の実際を札幌圏の代表的なIBD施設として、札幌厚生病院の状況をお聞きます。

1) 病院全体がチームで診るIBD

本谷（札幌厚生）◆当院は札幌圏でのIBD治療に関して長く深い歴史があり、古くから「IBDといえば札幌厚生」という印象をもたれていたように思います。その理由は、赴任後知ったのですが、当院はスタッフ全体をあげてIBD診療に取り組む体制が備わっているのです。とくに栄養士が食事指導や栄養療法にきわめて熱心です。特筆すべきは吉田栄養士で、かつて英語も堪能ではないのに英国に渡り、栄養療法の各種情報を当院へ持ち帰りました。それらを当院の各部門のスタッフが領域を越えて丸となり、患者さんに還元する地道な活動をつづけた結果、患者さん方に支持されるようになってきました。現在も当院スタッフは、札幌圏のIBD患者会の交流会や情報交換会に積極的で院内でも患者さん相談会などを実施しています。吉田栄養士は現在退職しておりますが、独自に「北海道IBD食・食事療法研究会」などを立ち上げ盛んに活動しており、当院の催しにもしばしば登場します。高後◆札幌厚生病院は医師のみならず多職種が、チームでIBD医療に取り組まれているのですね。では、北海道全体でみたIBD対策の特徴はどんなところでしょうか。

2) 行政と地域がともに支えるIBD対策

蘆田（旭川医大）◆北海道の行政機関の対応として特徴的なのは、道内各地域の保健所が難病対策にかなり熱心な点です。勉強会や講演会を各種開催しており、私自身もさまざまな地域の保健所から講演を依頼されます。それからもう一つは、北海道難病連〔難病30疾患（2007年

12月現在)患者会団体が加盟。会員の支え合い、地域福祉の改善をめざす団体]です。この中に加盟しているIBDの患者会「北海道潰瘍性大腸炎・クローン病友の会(北海道IBD)」という会があります。そこが道内各地に支部を立ち上げ、現在では札幌、函館と旭川、北見、釧路、帯広にあります。その支部会が患者さん向けの講演会開催、機関誌発行、ホームページ開設と熱心に活動しています。これらの活動の資金は、会が運営する事業、会員会費、寄付のほか、道や市町村など行政の支援部分も大きいのです。このように、北海道は広大な地域に患者が多数存在するという立地的な特徴を有すことから、それをカバーするための行政的な厚い支援とそこに住む患者さん方自体の支え合いとしての難病連の存在があります。全道にわたり各種の患者会活動が発達しておりIBD患者さんの知識、教育の普及に大きな役割をしていることも北海道の特徴といえますが、歴史的には札幌厚生病院の患者さんと先生方が始めたのが最初と聞いています。

高後◆1973年から北海道難病連という公式の患者団体の支援がおこなわれており、難病センター(相談窓口のほか患者団体の活動拠点となる設備を備えた施設。会合・宿泊が安価に利用可能)に対する運営補助金と支援事業もあり、医療側患者側が相互に連携しやすい状況にあるのでしょう。

そのようなバックグラウンドも加味され、今回の厚生労働省研究班(渡辺守班長)が重点プロジェクトの一つに掲げる「国民、患者さんに対するIBD啓蒙活動」(図3)³⁾に、最初のモデルケースとして北海道が選ばれました。「北海道IBD」の方々にもご協力いただきましたね(図4、5)⁴⁾。

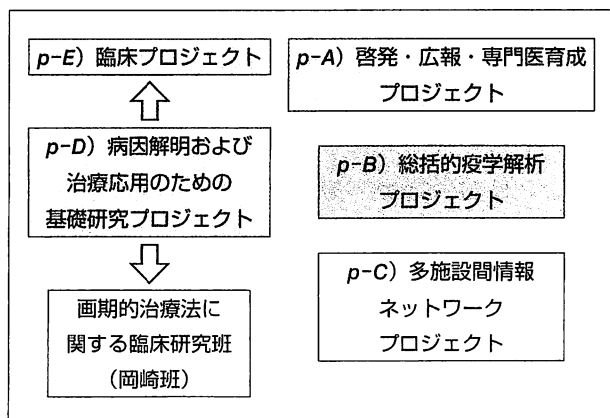


図3 新研究班の重点5プロジェクト(P)
(渡辺守, 2008³⁾より引用)

旭川医科大学消化器・血液腫瘍内科学
准教授
(現 札幌東徳洲会病院 IBD センター
センター長)

profile

Ashida Toshifumi

- 1983年 旭川医科大学卒業
 - 1994年 同大学消化器内科助手
 - 1997年 米国 Massachusetts General Hospital Research Fellow
 - 2003年 旭川医科大学消化器内科講師
 - 2007年 同大学消化器・血液腫瘍内科学准教授
 - 2008年 4月～現職
- 主要研究分野: IBDに関する臨床研究, 腸管免疫機構とステロイド感受性に関する研究



高田知史先生

◆ 当院の紹介 ◆

当院のIBD患者さんの70%は地元の旭川地区から、そのほか稚内、名寄方面、北見、網走方面、帯広、釧路方面からみえます。患者さんの分布は人口に比例しており石狩圏に集中している印象です。近年では農村地区でもIBD人口が増えつつあり、都市部にIBD発症が多いとはいえないと考えています。当院の患者会「長寿会」は当初食事指導を目的につくられたIBD患者会です。近年厚生労働省の各地域の患者会としてリストアップされるまでになり、かなり大きな会(会員登録200名以上)に発展してきています。こちらは活動内容は患者さん同士の情報交換やレクリエーションが主体で、難病連のような社会的活動はおこなわないようです。

3) 研究班プロジェクトのモデルケース

蘆田(旭川医大)◆厚生労働省研究班が主体という点では史上初ともいえるIBD市民公開講座が2008年1月19日に札幌の北区センターホールで開催され、IBD患者・

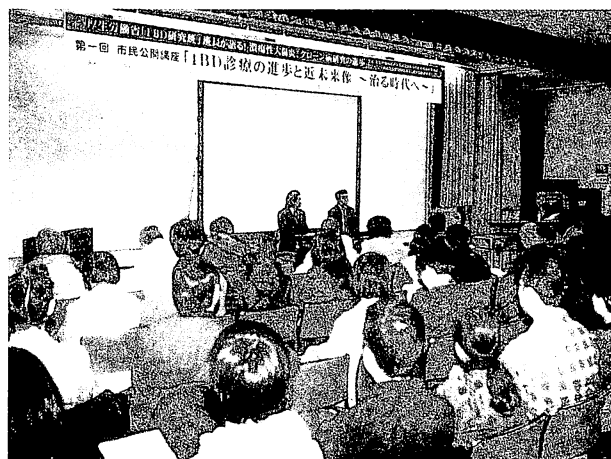


図4 第1回市民公開講座
(2008年1月19日, 於 札幌北区民センターホール)
(蘆田知史ら, 2008⁴⁾より引用)



本谷 聡先生

札幌厚生病院第一消化器科部長
札幌医科大学内科学第一講座臨床准教授

profile

Motoya Satoshi

1986年 旭川医科大学医学部医学科卒業、
札幌医科大学内科学第一講座
入局

1987年～市立芦別病院、登別厚生年金病
院、札幌医科大学付属病院、天
使病院を経て、

1995年 米国留学 (Research Associate).
Department of Pathology and
Laboratory Medicine, Roger-
Williams Medical Center, Brown
University, Providence RI, USA

- 1997年 札幌医科大学付属病院第一内科
 - 1998年 同大学内科学第一講座助手・医局長
 - 2000年 札幌厚生病院第一消化器科医長〔兼 札幌医科大学内科学第一講座
非常勤講師〕
 - 2003年～現職
- 主要研究分野：腫瘍免疫（接着分子や細胞内情報伝達機構）、IBDの臨床

◆ 当院の紹介 ◆

当院は特定疾患の更新がIBD全体で年間約850名、UC：CDの比率が約1：1ですから、人数的にはCDでは全道の約3分の1の患者さんと何らかの形で御縁していることとなります。患者さんは札幌市内のほか、函館、釧路、稚内、網走方面と全道にまたがっていることから地元の医療施設との連携をはかっています。さらに、厚生労働省IBD研究班による各プロジェクト研究やIBDに関する学会や研究会にも積極的に参加し、北海道のみならず、全国のIBD専門病院との情報交換や連携も重要視しています。

家族が170名以上も集まりました。準備期間が短く周知徹底できなかったにもかかわらず、患者さん同士で情報を広めてくださり、参加者は当初の予定を大幅に上回りました。北海道における市民の関心の高さを物語っているといえます。詳細は既刊誌³⁾⁴⁾をご参照ください。

3. 各施設の診療の実際

高後◆IBD診療に関して各施設でとくに力を入れている点はどのようなところですか。

1) 共通病床導入により専門施設での治療が受けやすくなる

武田 (北大) ◆先述の通り、当院はIBDの専門施設としては活動してこなかったという歴史があります。消化器領域を広く扱っているためIBDが専門という若手医師はまだ少なく、特色ある治療法の工夫もこれからという状況です。その理由の一つに、大学病院の特性から空きベッ



図 5◎第1回市民公開講座ポスター

ドが確保しにくいということがありました。IBDは急変したり緊急入院することがしばしばありますが、その際関連病院にお願いせざるを得ない場合が多く、当院では迅速な治療対応ができなかったのが実情です。しかし2007年から当院にも共通病床が導入されました。これは、病床は各診療科の持ち物ではなく施設のものという理解から、各科固有病床を一部カットし共通病床として運営するものです。従来の固有ベッド数の枠を超えた利用が可能となり、各科の患者が自由に入院できる体制が整いました。これから当院独自の治療を開発していきたいと考えています。

2) 歴史に裏付けされたオリジナル療法

本谷 (札幌厚生) ◆当院の院長・先輩から昔も今もいわれつづけていることは、「ステロイド剤に過度に依存するな」ということです。当院には当初、ステロイドを長期間使い、副作用が出てはじめて来院されるような患者さんが多く来られました。そのためもあり、ステロイドを極力避ける治療法を模索しつづけてきました。先輩たちは潰瘍性大腸炎治療に5-アミノサリチル酸製剤 (5-ASA) の大量療法を当たり前のおこなっていましたが、保険適用用量+サラズスルファピリジン療法やメサラジンの上乗せ療法などをしてでもステロイドを使わないようにしていました。結腸炎型にはメサラジンを擦りつぶして注腸し短期間で治療することもなされていました。

赴任した当時は変わっているな、と思いましたが、現在、それが標準治療に近づいていますので、昔からすごいことを先輩方はされていたのだと感じています。現在もその方針・方法を基盤とし、潰瘍性大腸炎には免疫調節剤アザチオプリン（イムラン®など）も保険適用になりましたのでステロイド依存例であれば積極的に使い、重症例には生物学的製剤を、その他血中成分除去療法も実施しています。

クローン病の場合も同様で、栄養療法は大変重視していますが、それに加えて生物学的製剤をどのように取り入れていくかに関してインフリキシマブの維持療法が保険適用になる4~5年も前から取り組んできました。確立した治療法を確実にこなえるよう幅広い選択肢を用意し、患者さんのニーズに応えられるようにしていきます。

3) 外来治療の推進

蘆田（旭川医大） ◆当院も大学病院ですのでベッドの確保が困難です。しかしその理由からだけではなく、当院の治療方針として極力入院をさせずに外来で緩解していくことを目標にしています。潰瘍性大腸炎では外来の段階から白血球除去療法を導入し、クローン病でも外来でインフリキシマブを施行します。

4) 外科との連携

高後 ◆外科との連携はいかがですか。

蘆田（旭川医大） ◆大学病院では一般的ではないと思いますが、当院では術後の管理は内科でおこないます。術後の経過観察・フォローをきめ細かくおこなうことができ、その成果として術後の治療成績が向上しました。5年前にはクローン病で術後5年間で約30%の患者さんが再手術でしたが、現在は10%台と大きく減少しました。

高後 ◆近年新しい薬剤・治療法が各種使えるようになりましたが、手術という選択は減りましたか。

本谷（札幌厚生） ◆生物学的製剤の登場後も、クローン病に関しては手術適応症例が減るまでには至っていません。生物学的製剤を使っても小腸型では手術を要する例がありますし、線維性狭窄や回腸-回腸瘻などの内瘻をきたしている症例では最終的に手術を選択せざるを得ないケースが多いため、外科との連携はこれからも重要です。

当院も外科との連携は比較的よいのですが、重症例に

北海道大学大学院医学研究科消化器内科学准教授

(現 北海道大学大学院薬学研究院医療薬学分野臨床病態解析学教授)

profile

Takeda Hiroshi

1980年 北海道大学医学部医学科卒業、同第三内科研修医

1981年~北海道社会事業協会函館病院、釧路労災病院を経て、

1991年~米国ミシガン大学メディカルセンター研究員 (T. Yamada 教授)

1994年~北海道大学医学部附属病院第三内科助手 '95年~同講師

2004年~同大学大学院医学研究科第三内科助 (准) 教授

2008年~現職

主要研究分野: IBD, 胃食道逆流症, 機能性消化管疾患の病態生理, 治療に関する基礎的・臨床的研究



武田宏司先生

◎ 当院の紹介 ◎

現在の当科の患者数は、UC 110人、CD 50人でそれほど多くありませんが、全道各地の関連病院からのコンサルテーションが多いのが特徴です。基本的には標準的な治療をおこなっています。あわせて基礎研究にも力を入れています。

対する手術のタイミングについて、内科医と外科医での考え方にややズレがあることは否めません。具体的には、外科の先生にはわれわれ内科が手術時期を後延ばしにしているようにみえるらしいですが、われわれ内科はできるだけ手術を避けたいと考え、またそれを可能とする治療法もたくさんあります。このような医師同士の考え方の不一致は患者さんの利益となりませんので、外科の先生とは雑談の範囲でも意思疎通をはかり、情報交換をより強化していきたいと思っています。

武田（北大） ◆当院は消化器外科と消化器内科の連携がきわめてよくできていることが強みです。この連携を発展させ、将来消化器病センター化も可能であると考えています。

坂牧（東札幌） ◆当院にも消化器内科・消化器外科もあり連携もよいのですが、症例数が少なく、手術をくり返しているような複雑な症例で外科的処置が必要になった場合は、より経験豊富な施設にお願いせざるを得ない状況です。

4. 北海道地区における新規治療法の開発

高後 ◆先生方はIBDの診療に深く携わると同時に基礎研



東札幌病院病院長
(現 北央病院理事長・院長)

profile

Sakamaki Sumio

1980年 札幌医科大学卒業

主要研究分野：潰瘍性大腸炎の病因解明
(免疫学的側面から)

坂牧純夫先生

○ 当院の紹介 ○

当院（東札幌病院）では、受診回数、間隔はさまざまですが延べ数では潰瘍性大腸炎で15～20人、クローン病で5～10人ぐらいの患者さんをフォローしています。2008年4月より、勇気会医療法人北央病院を開設し、地域におけるIBD情報発信施設をめざしています。

究、臨床研究面でも活躍されておられます。ここでは新規治療法の開発研究の状況をお聞きしたいと思います。

1) 基礎研究

蘆田（旭川医大）◆われわれは腸管の自然免疫（innate immunity）に注目しています。クローン病の病態は腸管の自然免疫と獲得免疫の破綻にあることが明らかにされつつあり、この自然免疫の一つである defensin（上皮に存在する内因性抗菌ペプチド）の発現低下に伴う抗菌バリアの破綻が、小腸クローン病発症に関連する⁵⁾という知見について追究中です。defensinの欠乏するメカニズムや質的な問題を探り、最近われわれはクローン病では Paneth 細胞の殺菌作用が低下していることを見出し⁶⁾⁷⁾、その活性低下に defensin の構造の異常が関与していることが示唆されます。この defensin を治療に活かす試みを動物モデルを用いておこなっています。細菌と腸管上皮細胞の相互関係については、細菌が産生するペプチドが上皮細胞により作用を及ぼしていることが示唆され、この点を治療法に活かす研究も米国の施設と共同でおこなっています。

武田（北大）◆基礎研究面では、2002年に発表した論文⁸⁾以来、マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor：MIF）に絞って研究しています。MIFはサイトカインの一つですが、ふつうのサイトカインと違い細胞内、細胞外、あるいはホルモンとしての多機能をもつ不思議で興味深い分子です。MIFがIBD

の病態に関与していることは証明できたのですが、IBD治療のターゲットとして考えた際、その方法論も含めいまだ試行錯誤中です。このような抗MIF療法を確立するための基礎的検討を現在もつづけており、2006年には英文論文6編を発表することができました⁹⁾¹⁰⁾。またIBDにおける熱ショック蛋白誘導療法の効果をマウスで確認しています¹¹⁾。最近では、T細胞上のNK受容体の異常につき、臨床検体および動物実験モデルを用いて解析をおこなっています。

高後◆坂牧先生は長年潰瘍性大腸炎の発症メカニズムについて基礎レベルから研究をつづけておられますね。

坂牧（東札幌）◆潰瘍性大腸炎の治療法は抗炎症作用と組織修復促進作用という二つの面に分けて考える必要があると思います。これまでのIBD治療へのアプローチは抗炎症療法がメインとなり、組織修復については遅れていました。最近では同種造血幹細胞移植の際に他人の幹細胞から大腸上皮細胞が再生する可能性も示唆されています。他施設でも間葉系幹細胞を用いた粘膜再生治療への取り組みが盛んに研究されるようになってきています。実現すれば魅力的な治療法になるでしょう。

本谷（札幌厚生）◆重症例を診る機会が多く、手術という選択肢を呈示せざるを得ない立場にいるわれわれのような臨床医にとっても、粘膜が修復・再生され元に戻る治療法が一刻も早く実現することを願っています。

2) 臨床研究

高後◆北海道における治験を含めた臨床研究についてお聞きがします。潰瘍性大腸炎に対する粘膜保護剤の局所（注腸）療法が保険適用に向け治験中ですが、これはどういった効果が期待できるのでしょうか。

蘆田（旭川医大）◆レバミピドやエカベトナトリウムは従来胃粘膜保護の薬です。これを注腸することで大腸の炎症を抑えようという理論で、ある程度有効性は認められます。しかし治験では、対象に基剤だけで効果が出てしまう中等症例が多いことがネックとなり、有意差が出にくい状況です。

高後◆北海道におけるそのほかの臨床試験（治験）の実施状況と患者さんのニーズや感情面についてはいかがでしょうか。

武田（北大）◆当院では、HSP誘導剤を用い、軽症・中等症の潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験を準備してい

ます。

本谷（札幌厚生）◆当院も早く多くの治療法を患者さんに届けたいという思いで積極的に治験に取り組んでいます（表 2）。患者さんの反応は、早く新しい薬が臨床に登場する助けになるならばと、たとえプラセボ試験であってもその後の治療ストラテジーをきちんと説明すれば、参加してくれる方が多く非常に協力的です。加えて患者会の北海道 IBD でも臨床試験についての勉強会を設けていますので、臨床試験とは何か、プラセボの必要性、参加の目的などに関する患者さんの理解度はかなり高いと思われる。

蘆田（旭川医大）◆当院も患者さんの協力で順調にエントリーが進み感謝しております。ところで IBD の臨床試験はプロトコルが大変厳しく、海外で好成绩であった試験を日本人でおこなう際には、*Lancet* 誌や *N Engl J Med* 誌などの一流誌にはじめて発表されたプロトコルと同じような基準が要求されます。そのため全体の改善率は厳しく低く出ることが多く、治験への参加説明や治験薬の効果が十分でなかった時の説明がむずかしいことがあります。ですからこのようなプロトコルの厳格な試験では、海外の試験に当初から日本も参加させてもらうのが望ましいのです。保険適用までの期間もはるかに短縮されるでしょう。



司会 高後 裕先生

高後◆治験のグローバル化ですね。さて、北海道では医療側・患者側・行政が一体となって IBD 診療を推し進めています。このようなバックグラウンドに支持されているためか北海道の IBD 治療法はいわゆる標準治療にきわめて近いという印象をもっています。わが国の標準治療の普及は一般的に「西高東低」といわれますが、北海道は標準治療を基盤として新たな展開するうえでは地域的な利便性があるといえると思います。

3) グローバルスタディ

高後◆欧米では、各地に IBD 集中センターを作り各地区で専門医療をするようになってきているそうですね。蘆

表 2 札幌厚生病院における最近の IBD に関するおもな治験

対象	薬剤名	phase	開発会社
活動期潰瘍性大腸炎（緩解導入）	Z-206	Ⅲ	ゼリア新薬工業
緩解期潰瘍性大腸炎（緩解維持）	Z-206	Ⅲ	ゼリア新薬工業
活動期クローン病（緩解導入）	Z-206	Ⅲ	ゼリア新薬工業
緩解期クローン病（緩解維持）	Z-206	Ⅲ	ゼリア新薬工業
活動期クローン病	CDP870（セルトリズマブ）皮下投与	Ⅱ	ユーシービージャパン
活動期クローン病	CDP870（セルトリズマブ）	Ⅱ	ユーシービージャパン
活動期潰瘍性大腸炎	OPC-6535	用量探索	大塚
活動期クローン病	OPC-6535	用量探索	大塚
活動性クローン病	SHL04023（サルグラモスチム）	I / Ⅱ	日本シェーリング
潰瘍性大腸炎	NKP-5191	用量比較	日清キョーリン
中等症または重症の難治性潰瘍性大腸炎	FK506（タクロリムス）	Ⅲ	アステラス
重症の難治性潰瘍性大腸炎	FK506（タクロリムス）	Ⅲ	アステラス
潰瘍性大腸炎	TA-650（インフリキシマブ）	Ⅲ	田辺三菱
日本人活動期クローン病	D9421-C（ブデソニド）	Ⅱ	アストラゼネカ
日本人クローン病	D2E7（アダリムマブ）	Ⅱ	アボットジャパン
活動期クローン病	RR110	Ⅱ	アールアンドアール
活動期潰瘍性大腸炎	OPC-12759（レバミピド）	Ⅱ	大塚

（札幌厚生病院 IRB の許可を得て情報公開）

田先生は先日シカゴのIBDセンターを見学されたそうですが、米国のIBD治療はいかがでしたか。

蘆田 (旭川医大) ◆米国中西部地域のIBDセンターをいくつか見学する機会を得ました。施設によってやはり臨床・基礎の強みが異なります。臨床主体のシカゴ大学IBDセンターは、大勢の患者さんに対応できるシステムが未整備な印象で、系統だった診療が可能な設備の整備を進めていました。一方、ノースウェスタン大学IBDセンターは、研究が主体ですが、それゆえになおさら患者さんの多い施設との連携を求めている状況で、わが国の事情と似ていると感じました。

高後 ◆わが国も海外発信する臨床試験を進行中ですな。

蘆田 (旭川医大) ◆はい。JTREAT (*Japanese Crohn's Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool Registry*) 試験です。米国のTREAT試験¹²⁾の日本版です。患者さんのQOL (IBDQ: inflammatory bowel disease questionnaire) や生活状況・収入などのデータのほか、主治医から患者の診療データの提供を受け、包括的なデータベースにもとづいておこなう大規模試験です。本来はクローン病における生物学的製剤の長期安全性を確かめる目的の試験なのですが、わが国ではむしろ、この試験で集積するたくさんの他因子のほうに研究に活かされる可能性があります。現在170例ぐらいの患者さんが20施設から集まっています。さらに、これまでわが国はIBD多施設共同研究の実績が少なかったことから、このJTREATには米国の研究者も注目しています。なぜなら、海外と同じ薬剤を用い、同じプロトコルの臨床試験をわが国でおこなえば、グローバルな試験結果が示されるからです。このような治験のグローバル化にぜひ日本も参加させていただきたい旨を、シカゴの施設見学の際に、米国の先生方に申し入れました。

5. 免疫調節剤のIBD治療における位置づけ

高後 ◆免疫抑制剤は近年、免疫を調整することによって炎症性疾患を制御する働きがある点が着目されるようになり「免疫調節薬」とよばれます。アザチオプリン (イムラン® など) がIBDに保険適用となり専門医療機関での使用が増えつつありますが、先生方の施設では免疫調節剤をどのように取り入れておられますか。

1) 潰瘍性大腸炎

坂牧 (東札幌) ◆まずステロイド依存例が適応です。ステロイドは効き目がシャープで確実ですので多くの施設で緩解導入に使っていると思います。問題は緩解導入後に再燃した際に、ステロイドを再増量するかどうかということです。私たちはステロイド増量のかわりに免疫調節剤の併用を優先しております。最近では、使用時期をもう少し早め、初回の緩解導入時からでも積極的に使用したほうが有効性が高いという手応えを得ています。アザチオプリン以外の免疫調節剤でも緩解導入の報告が多数なされています。免疫調節剤が使いやすくなったことから、従来のステロイド一辺倒の緩解導入を見直す時期に来ていると思われれます。また、免疫調節剤はステロイドにくらべ効果発現期間が少し長い傾向があります。その性質からも早期に使いはじめるべきだと思います。

武田 (北大) ◆当院では、先述のスペースの事情などから急性期の患者さんに対する免疫調節剤の投与例は少なく、おもにステロイド依存症例のステロイド離脱目的に使用してきました。最近おこなった調査では、当院および関連施設において、約7.3%の患者さんにアザチオプリンが使われていましたが、この数字は全国と比較はまだ低く、今後、より積極的に使用すべきと考えています。

高後 ◆難治性・激症症例の患者さんにはいかがですか。

蘆田 (旭川医大) ◆ガイドライン¹³⁾での難治例 (ステロイド依存例、不応例) に対する免疫調節剤使用は、ステロイドの後に位置づけられていますが、最近はステロイドを拒絶する患者さんが増え、使いにくい状況です。ですから難治ではあるが入院するほど悪くない患者さんには免疫調節剤がよく使われています。当院の潰瘍性大腸炎では約二十数%の使用実績です。米国ではメサラジン、5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤不応例にはまず免疫調節剤を使うという位置づけでした。わが国も今後そのようなようになっていくと予想しています。

本谷 (札幌厚生) ◆わが国の治療指針やガイドライン¹³⁾¹⁴⁾では難治例の定義がステロイド抵抗例もしくは依存例と示されていることから、現状ステロイドを使っていなければ難治とはいえない、と考えている先生方がおられると思います。しかし過去の治療で既往があったり明らかに依存性とみられる症例にはあらためてステロイドを使うのではなく、免疫調節剤を試すという選択肢は今はあっても然るべきだと考えます。当院でも以前は重症例に

限ってシクロスポリンを使用していましたが、最近基準を少し緩めましたところ、緩解導入成績が伸びました¹⁵⁾。

さて、重症例にシクロスポリンで緩解導入する際、静注は2週間ほどしか連続で施行できません。アザチオプリンは効果発現までに3~4ヵ月かかることが多いですから、その間のブリッジング（あいだを取り持つ治療）にシクロスポリンの飲み薬を用いるのが現在では一般的です。今後は、それを血球成分除去療法に変えるなど、より副作用の少ない治療法を模索していく必要があると思います。

高後◆血球成分除去療法の位置づけはどうなりますか。

蘆田（旭川医大）◆血球成分除去療法は単独でも緩解導入力を有しますが、人力や設備の面から現状では第一選択にはなりにくく、何らかの治療の不応例に対する治療という位置づけです。ステロイドの効果不十分な症例に相加的な効果を期待しておこなうケースが多いでしょう。

武田（北大）◆血球成分除去療法がステロイド離脱に有効な可能性もあります。

本谷（札幌厚生）◆ガイドラインでも、本来であればステロイドを使うべき症例にも血球成分除去療法を選択肢として示しています。最近ではとにかく一生涯のステロイド使用量を減らそうという風潮です。

2) クローン病

高後◆クローン病治療では、インフリキシマブの登場が治療戦略ならびに患者さんのQOLを劇的に変えました。クローン病におけるアザチオプリンの使用の実際、インフリキシマブとの関連、効果的な使用方法に関するご意見・ご経験はいかがでしょうか。

蘆田（旭川医大）◆当院ではクローン病患者さんの約40%に免疫調節剤を使用しています。内訳はインフリキシマブとの併用療法が半数、もう半数が単剤療法です。先ほどのJTREAT試験による全国的な傾向ではインフリキシマブを使う患者さんの約70%までアザチオプリンを使っているというデータも出ています。

本谷（札幌厚生）◆アザチオプリンの位置づけは、緩解維持あるいは抗インフリキシマブ抗体産生を抑制する目的¹⁶⁾で、わが国でかなり普及していると思います。当院もインフリキシマブを使っている患者さんの70%以上がアザチオプリンもしくは6-MPを併用しています。この療法で大腸病変の癒痕治療の確実性が高くなることから、大腸型重症例の患者さんで早く自由を取り戻してあげた

という患者さんにはこのストラテジーを使います。ただ最近、インフリキシマブに免疫調節剤を併用する必要はないのではないか、という報告¹⁷⁾が出され、このポリシーが揺らぎつつあります。併用療法群から悪性リンパ腫（hepatosplenic T-cell lymphoma: HSTCL）が発生したことが背景にあるとは思いますが¹⁸⁾、免疫調節剤を併用しないと、確実な緩解維持という点で不十分なケースが多く再燃傾向も高いのです。クローン病でも免疫調節剤を使う時代だと思います。

坂牧（東札幌）◆クローン病の病因・病態はまだはっきりと解明されていませんが、免疫学的な背景を分けるとTh1型優位の免疫反応ですから抗サイトカイン療法の有効性がうかがわれます。実際、抗サイトカイン療法は短期的にはじつによく効くのですが、1ヵ月ぐらいで再燃してしまいますので、くり返し投与する必要があります。早期に保険適用されることを期待したいと思います。

武田（北大）◆当院では基本的には計画的投与しかおこなってきませんでしたので、抗インフリキシマブ抗体産生抑制のために免疫調節剤を使うという必要性がないのが現状です。悪性リンパ腫の件は現在ではコントラバースナルですので、続報に注目したいと思います。

3) 副作用発現と効果発現との兼ね合い

高後◆悪性リンパ腫の発生の可能性以外にも、消化器内科の先生方は免疫調節剤の副作用については神経質になっておられますね。

本谷（札幌厚生）◆膠原病や血液内科を経験している内科医の先生方のほうが免疫調節剤の使用には慣れているのかもしれない。やはり油断してはならないのが約350分の1の確率で起こるとされる激烈な骨髄抑制・全脱毛です。ことに投与初期には、頻回な血液検査という当たり前のことを怠ったがために対処が後手後手に回ることがないように留意したいものです。当院でも過去5年間に3症例、激烈な骨髄抑制、全脱毛が発生しました。頻度的には350分の1とはよくいったものだと感心しております。

蘆田（旭川医大）◆日本人では代謝の人種的相違から血中濃度が高まる傾向があり、10%弱の患者さんにはそのような副作用が出現する可能性があります。だから必要以上に投与量を制限する傾向がありますが、それが効果が上がらない一因とも考えられます。

武田(北大) ◆免疫調節剤をかなり低用量で使いはじめ、少しずつドーズアップをしていくと効果がよく出てくるというケースがみられます。免疫調節剤の使い方をわれわれ消化器内科医ももっと習熟する必要があると感じています。

高後 ◆このような免疫調節剤のストラテジーに長けている施設の患者さんも症状が安定したら地元に戻られ、長期にわたり現場のプライマリーの医師に診ていただくこととなります。その際このようなノウハウや情報を伝達するネットワークシステムを構築することが北海道地区のIBD診療のこれからの課題の一つですね。

6. 今後のIBD治療に求められるもの

1) 治療法の観点から

高後 ◆今後のIBD診療において、より充足が必要とされる点はどのあたりでしょうか。

蘆田(旭川医大) ◆新しい治療法はこれからどんどん出てきます。今後は多くの選択肢から患者さんごとに最適な方法を見出していくというテーラーメイド化したIBD治療が主流になるでしょう。そのような観点からみて、わが国では検査方法が不足しています。免疫調節剤の副作用対策の点でもその指標となる6-TGなどの血中濃度が測れない、遺伝子型判定が一般的におこなわれていないなどの点は大きな問題です。インフリキシマブの代謝速度にも個人差が大きいことがわかっているにもかかわらず、その濃度の測定ができません。今後はわが国でも薬剤感受性や代謝速度を測定できる環境を整えることが治療のうえで重要です。

武田(北大) ◆インフリキシマブに代わる製剤の早期の臨床導入を切望しています。不応性になったときに、現状では代替療法がなく、結局栄養療法に戻らざるを得ません。

坂牧(東札幌) ◆病態のメカニズムから治療を考えることも重要です。抗炎症療法と組織修復療法を分けて考え、今後は組織修復を促進する治療法を臨床導入できるよう、基礎・臨床研究ともに発展させていくべきでしょう。

2) 特定疾患事業を含めた社会的観点から

坂牧(東札幌) ◆先にもお話に出ましたが、潰瘍性大腸炎とクローン病は現在特定疾患治療研究事業に含まれ「特定疾患医療受給者証」の交付を受けると治療費の一部

が助成されます。しかし2006年には潰瘍性大腸炎で受給者が5万人を超えたことから、厚生労働省は特定疾患の対象を見直し、潰瘍性大腸炎軽症者への公費負担廃止を発表しました。結局、廃止は撤回され給付は継続されていますが、患者さんのあいだには昨今助成打ち切りを危惧する声が広がっています。これが、現在われわれが一番直面している問題です。「いつまで続けてもらえるのですか」とよく質問されます。「薬を飲まなくて済む状況になったら特定疾患から外れてもいいのではないですか」とお答えするのですが、患者さんのあいだに不安が広がっている印象です。確かに近年医療費が膨らんできておりますので、むずかしい問題ではありますが、患者さんが安心した状況で特定疾患事業が継続できればと切に願うところです。

蘆田(旭川医大) ◆先ほどのJTREAT試験の結果からこんなことがいえるのです。クローン病の患者さんで、主婦と学生を除いた100例の分析では、4分の1の方が定職に就いておられません。理由はQOLが悪いからです。実際、定職に就いている方に比べてIBDQに大きな差が出ます。仕事ができずと生活が困窮します。一方QOLがよくても定職に就いていない方が約20%います。比較的若い方たちでフリーターなどをしています。これらのデータは現在の社会情勢とIBD患者さんの現状を如実に反映しているといえます。

このことからいえることは、われわれは医療者は、患者さんの治療が一番の目的ですが、その人の人生を阻害しないような治療法を組み立てていくことが、とくに病期期間が長いIBD治療において、もっとも重要なことです。症状をよくするだけではダメです。時にはなりふり構わず症状をよくしなければいけない場合もあるでしょうが、入院・通院についても社会的な状況を考慮しながら、あるいは就職や進学にマイナスにならないよう社会的な面も医療機関が考慮することも必要なのではないでしょうか。若年層に多い疾患であるがゆえに、この点がIBD治療における重要な点だと思えます。

7. 全国の先生方へのメッセージ

高後 ◆最後に、全国のIBD臨床・研究をめざす先生方へ一言ずつメッセージをお願いします。

武田(北大) ◆IBDは、研究と臨床が直結している分野です。ぜひたくさんの方々の意欲ある方々に参加していただき、

病態・病因解明と完治をめざして私達と共に IBD を踏破してほしいと思います。

坂牧（東札幌）◆腸は人体における大きな免疫臓器という認識をもって、生理的な役割も含めてその機能・メカニズムをぜひ解明して行ってください。そうすればその機能異常である IBD の本質がわかるのではないかと考えます。避けないで正面から取り組んでください。

本谷（札幌厚生）◆治療法を自分たちの努力で開発していける分野です。自分が携わった研究の結果もすごく生きてきますし、今までやってきた内科医としての知識をフル動員して診療に当たることができます。大変魅力的な分野です。

蘆田（旭川医大）◆私も諸先生方とまったく同意見です。高後◆北海道地区では医師の過疎化の影響をまともに受けているなか、IBD 患者さんが不利益を被らないよう行政面、医療側、患者さん方自身が特徴的な体制で取り組んでおられます。今後とも皆様と協力して北海道における標準治療の進展化と世界に対するグローバル化の発信基地という役割を果たしていきたいと思っております。本日はありがとうございました。

(2008 年 3 月, 札幌)

文 献

- 1) 各都道府県疾患別交付件数「衛生行政報告例」。難病情報センターホームページ (http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu2.htm)
- 2) 特定疾患治療研究事業，難病情報センターホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp/what/#04>)
- 3) 渡辺守：特集 これからの IBD 研究における研究班の使命は 主任研究者から一研究班のめざす方向性。 *IBD Research* 2 : 18-23, 2008
- 4) 蘆田知史，高後裕：特集 これからの IBD 研究における研究班の使命は 国民・患者・一般臨床医に対する啓蒙活動・広報活動・情報企画。 *IBD Research* 2 : 24-27, 2008
- 5) Wehkamp J, Salzman NH, Porter E *et al* : Reduced Paneth cell α -defensins in ileal Crohn's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 102 : 18129-18134, 2005
- 6) Maemoto A : Natural immunologic function of Paneth cells in small intestine of patients with Crohn's disease. *Hokkaido Igaku Zasshi* 79 : 129-136, 2004
- 7) Tanabe H, Ayabe T, Maemoto A *et al* : Denatured human α -defensin attenuates the bactericidal activity and the stability against enzymatic digestion. *Biochem Biophys Res Commun* 358 : 349-355, 2007
- 8) Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H *et al* : Amelioration of dextran sulfate sodium-induced colitis by anti-macrophage migration inhibitory factor antibody in mice. *Gastroenterology* 123 : 256-270, 2002
- 9) Ohkawara T, Nishihira J, Ishiguro Y *et al* : Resistance to experimental colitis depends on cytoprotective heat shock proteins in macrophage migration inhibitory factor null mice. *Immunol Lett* 107 : 148-154, 2006
- 10) Ohkawara T, Nishihira J, Takeda H *et al* : Protective effect of geranylgeranylacetone on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Int J Mol Med* 17 : 229-234, 2006
- 11) Ohkawara T, Takeda H, Nishiwaki M *et al* : Protective effects of heat shock protein 70 induced by geranylgeranylacetone on oxidative injury in rat intestinal epithelial cells. *Scand J Gastroenterol* 41 : 312-317, 2006
- 12) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD *et al* : Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease : TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4 : 621-630, 2006
- 13) エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン，難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ，2006
- 14) 棟方昭博：平成 17 年度潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 17 年度研究報告書），2006，pp13-15
- 15) 鈴木康夫：特集 新しい治療による炎症性腸疾患（IBD）の経過—粘膜治療を中心に。潰瘍性大腸炎の新しい治療による粘膜治療と経過—cyclosporine をを中心に。胃と腸 42 : 1869-1875, 2007
- 16) Baert F, Noman M, Vermeire S : Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med* 348 : 601-608, 2003
- 17) Lichtenstein GR *et al* : # 982 DDW 2007
- 18) Rosh JR, Gross T, Mamula P *et al* : Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease : a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 13 : 1024-1030, 2007