

AMCoR

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

臨床のあゆみ (2000.03) 44号:26~27.

ガストロームの新しい展開
炎症性腸疾患に対する効果

河野 透, 野村昌史

ガストロームの新しい展開——炎症性腸疾患に対する効果



河野 透¹⁾，野村昌史^{2,3)}

1) 旭川医科大学第2外科，2) 手稲溪仁会病院消化器病センター，3) 旭川医科大学第3内科

河野 透先生

1980年代，実験的胃潰瘍モデルを使った研究で，低濃度の潰瘍誘発物質（塩酸，アルコールなど）を前投与することで内因性のアラキドン酸系を誘発後，高濃度の潰瘍誘発物質を投与しても潰瘍ができないという事象（Adaptive cytoprotection）がA. Robertらによって発表されて以来，局所粘膜における内因性アラキドン酸系が生体防御機構の1つであると考えられてきた。しかし，大腸におけるAdaptive cytoprotectionの発現は，急逝したA. Robertによって予言されていたが，実証されずに今日に至っている。

そこで，われわれは，難治性潰瘍性大腸炎，クローン病に代表される炎症性腸疾患の病因に，局所の腸管粘膜のAdaptive cytoprotectionの異常が関与している可能性を検討した。もしこの仮説が立証されれば，炎症性腸疾患で悩む多くの患者に対する新しい治療方法が開発できると考え，まず，ラットを用いた動物実験から始めた。

方法は，潰瘍性大腸炎急性増悪モデル（酢酸腸炎）において，酢酸またはエタノール前投与によるAdaptive cytoprotectionの発現の有無を検討した。

結果は予想通りで，1%酢酸，5%エタノールの前投与が最も効果があり，前投与時間は30分が最も効果が強く，効果持続時間は6時間以上にも及んだ。Adaptive cytoprotection機序解明のため各種のブロッカー投与実験を行ったが，正常な大腸においてCOX-1を介したプロスタグランジン合成系を主体とした防御機構が存在することが証明された。さらに，慢性クローン病モデル（TNBS腸炎）におけるAdaptive cytoprotection発現を検討した結果，慢性炎症の大腸においてもCOX-1を介したプロスタグ

ランジン合成系が重要な防御因子となっている可能性が示唆された。

次に，臨床応用を考慮し，1%酢酸に変わる内因性プロスタグランジン誘発方法として，胃炎，胃潰瘍の治療薬として広く用いられている内因性プロスタグランジン誘導薬剤の有用性について，動物実験を行った。その結果，再現性よくAdaptive cytoprotectionの発現が観察された。特に，非吸収型であることは，副作用の発現を抑制できるだけでなく，将来の臨床応用を考えれば，経口摂取によっても腸管に到達し病変部に作用する可能性があるという点で，極めて重要である。その点，ガストロームが非吸収型であるということは，他の内因性プロスタグランジン誘導薬剤と比較して大きな優位点である。しかも，当初，腸壁への付着は疑問視されていたが，正常部より炎症部に高濃度に長時間付着することが実験的に明らかとなり，臨床応用を進めたいと考えていた。たまたま，当時われわれは，一人の難治性の腸型ベーチェット病の患者の治療に困窮していた。

患者は26歳女性で，12歳時に不全型ベーチェット病（口内潰瘍＋陰部潰瘍）と診断され経過観察中，23歳時に下痢，腹痛で内科受診し，多発する潰瘍性病変をもつ腸型ベーチェット病と診断され，内科的治療（ステロイド投与等）を施行された。その後，大量下血と痛み，穿孔で外科的に腸管切除を2回施行するも，残存腸管に潰瘍が再発し外科的治療を目的として入院となった。1998年8月，術中内視鏡検査で，腸管大量切除による短腸症候群になることが必発であることが判明したため，病変腸管を切除せず双孔式人工肛門を造設し，術後，内因性プロスタグランジン誘導薬剤（ガストローム）を病変腸管内に人工肛

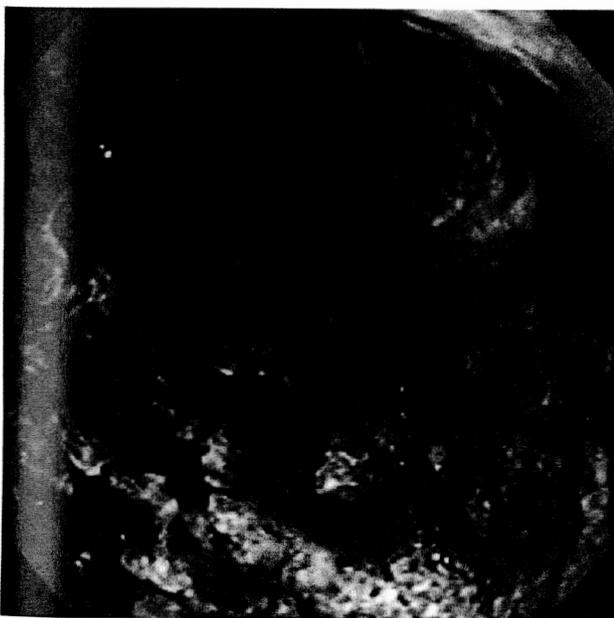
門より直接投与したところ、数日で疼痛、下血が消失し、2週後の内視鏡所見では潰瘍性病変がほぼ治癒していた。しかも、潰瘍病変部にガストロームが付着していることが明らかとなった。その後、退院し外来にて継続してガストローム (ecabet sodium 1g/day) 注腸を継続し、現在 (1999年12月) も病変の再燃は認められていない。この症例がきっかけで、難治性潰瘍性大腸炎、クローン病に対する新しい治療法として非吸収性・内因性プロスタグランジン誘導薬剤であるガストローム投与の可能性を検討することになった。最近、潰瘍性大腸炎患者で、手術対象とならない症例の増加に伴い、従来の内科的治療法では寛解導入に難渋する例も多く、新しい治療法の開発が切望されていることは周知のことである。

そこでまず、非手術対象・難治性潰瘍性大腸炎の患者に対してガストロームを経肛門的に投与し、その有効性について検討した。対象と方法は、1999年4月から10月までの期間に難治性潰瘍性大腸炎7例 (男女比4:3, 平均年齢44歳, 全結腸型:左側結腸型:直腸型=2:4:1) に対して完全静脈栄養下にガストローム懸濁液の注腸投与を行い、治療前後で臨床所見 (clinical activity index, CAI), 内視

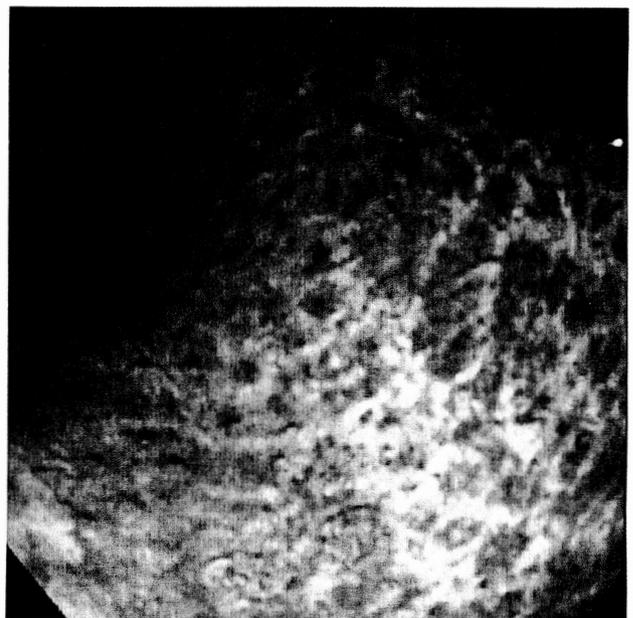
鏡所見, 組織学的所見を比較した。症例はすべて以下の条件を満たすものとした。1)他のすべての治療が無効, 2)活動性の範囲が直腸~S状結腸に局限, 3)完全静脈栄養下で1日の排便回数が3回以内。ガストローム1.5gを使用直前に微温湯20~50mLに溶かして懸濁液とし, 1日2回, 14日間連続注腸投与した。なお, この治療を行うに際し前治療はそのまま継続とし, 対象患者には十分な説明を行い同意を得た上で施行した。その結果, 7例中6例においてCAI, 内視鏡的・組織学的gradingのすべてで有意な改善が認められ, 寛解導入でき外来通院可能となった。残りの1例では本治療の開始時に排便回数が増加し, 治療対象から除外した。6例にガストローム注腸による副作用は全く認められなかった。

これらの成績から, 現在, 難治性潰瘍性大腸炎, クローン病患者において多施設での二重盲検法によるprospective studyを検討中であり, その成果が大いに期待される。

本研究の端緒となった獨協医科大学消化器内科の米田政志先生, UCLAのYvette Tache先生ならびに旭川医科大学第2外科の葛西眞一教授, 山本康弘, 安藤修敏, 浅間俊之, 小原啓, 千里直之各先生方, 第3内科の高後 裕教授, 蘆田知史, 綾部時芳, 藤城貴教各先生方のご協力に深謝する。



ガストローム投与前



ガストローム投与後