



# 『増え続ける潰瘍性大腸炎』

～ジェネラリストが寄り添うために

～他疾患診療にも通ずる本質の理解』

2023.8.10 公立置賜総合病院 渡辺晋一郎

# 山形県置賜地域の中核病院



公立置賜長井病院



公立置賜南陽病院



公立置賜総合病院  
救命救急センター

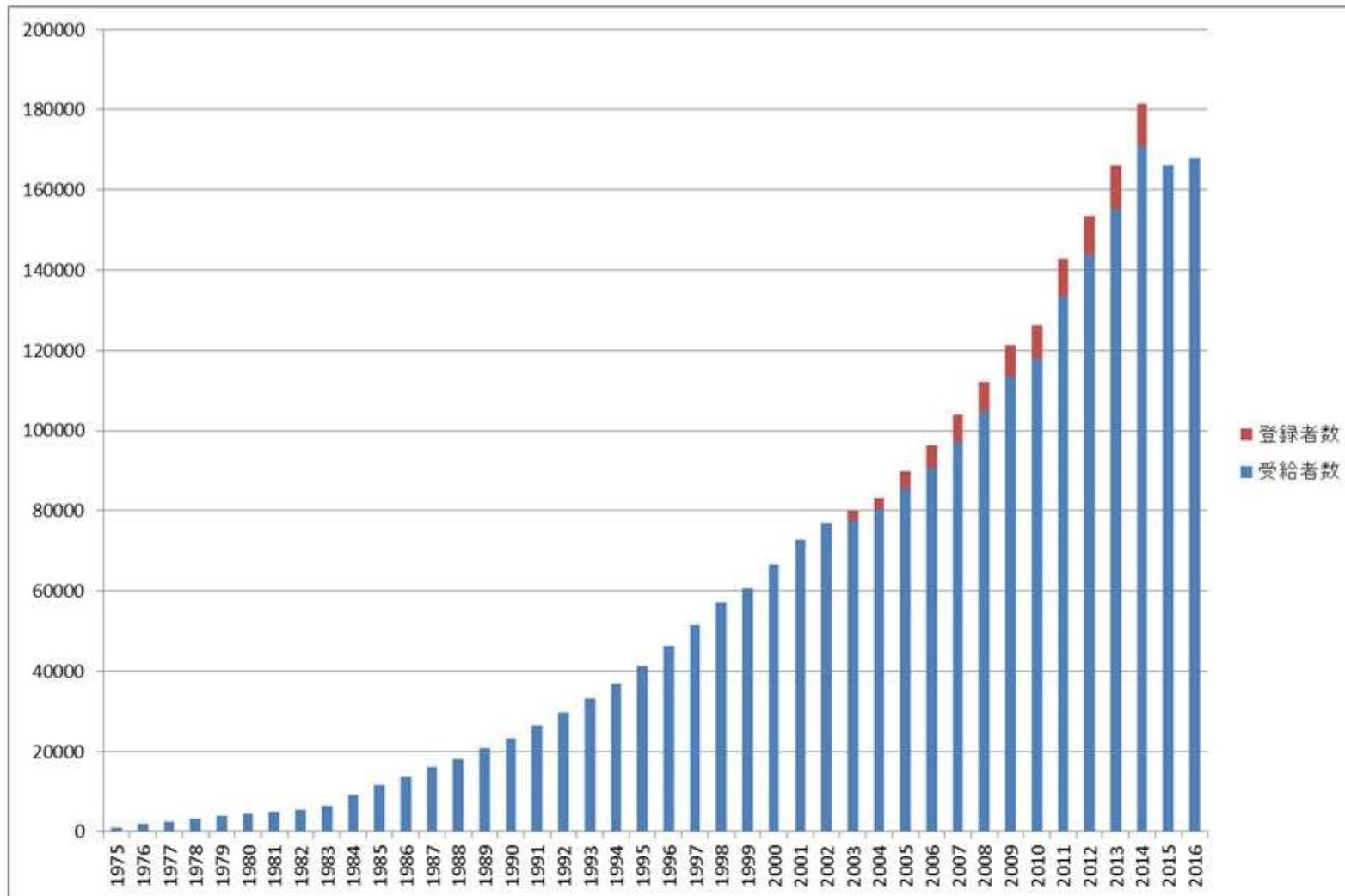


飯豊町国民健康保険診療所



公立置賜川西診療所

# 潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移



〈難病情報センターホームページ（2023年7月15日現在）から引用〉

# 百花繚乱の治療戦略

抗TNF- $\alpha$   
抗体製剤

抗L-12/23  
p40抗体製剤

JAK阻害剤

ステロイド

免疫調整剤

$\alpha 4 \beta 7$ インテグリン  
抗体製剤

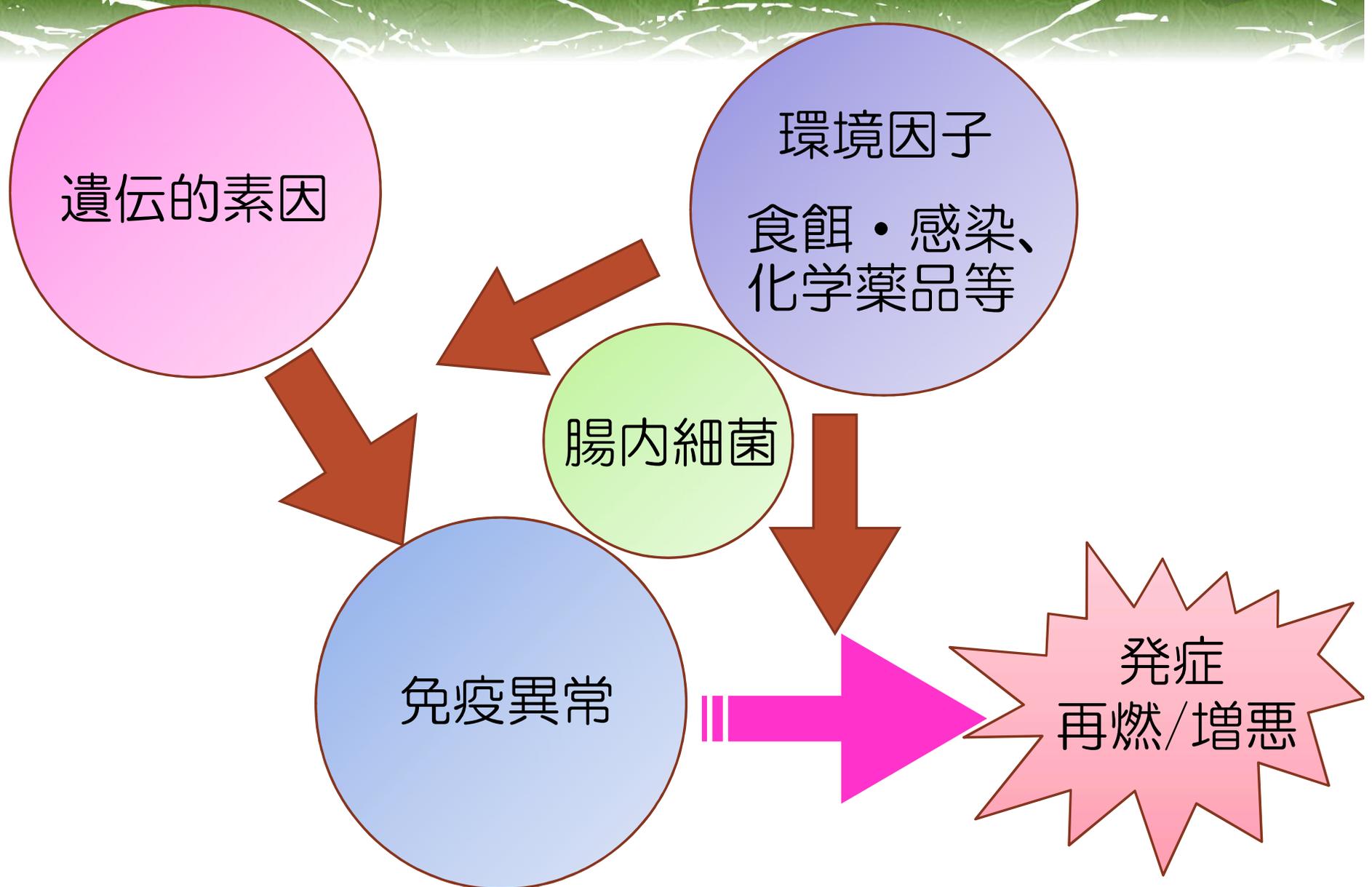
5-ASA

$\alpha 4$ インテグリン  
阻害剤

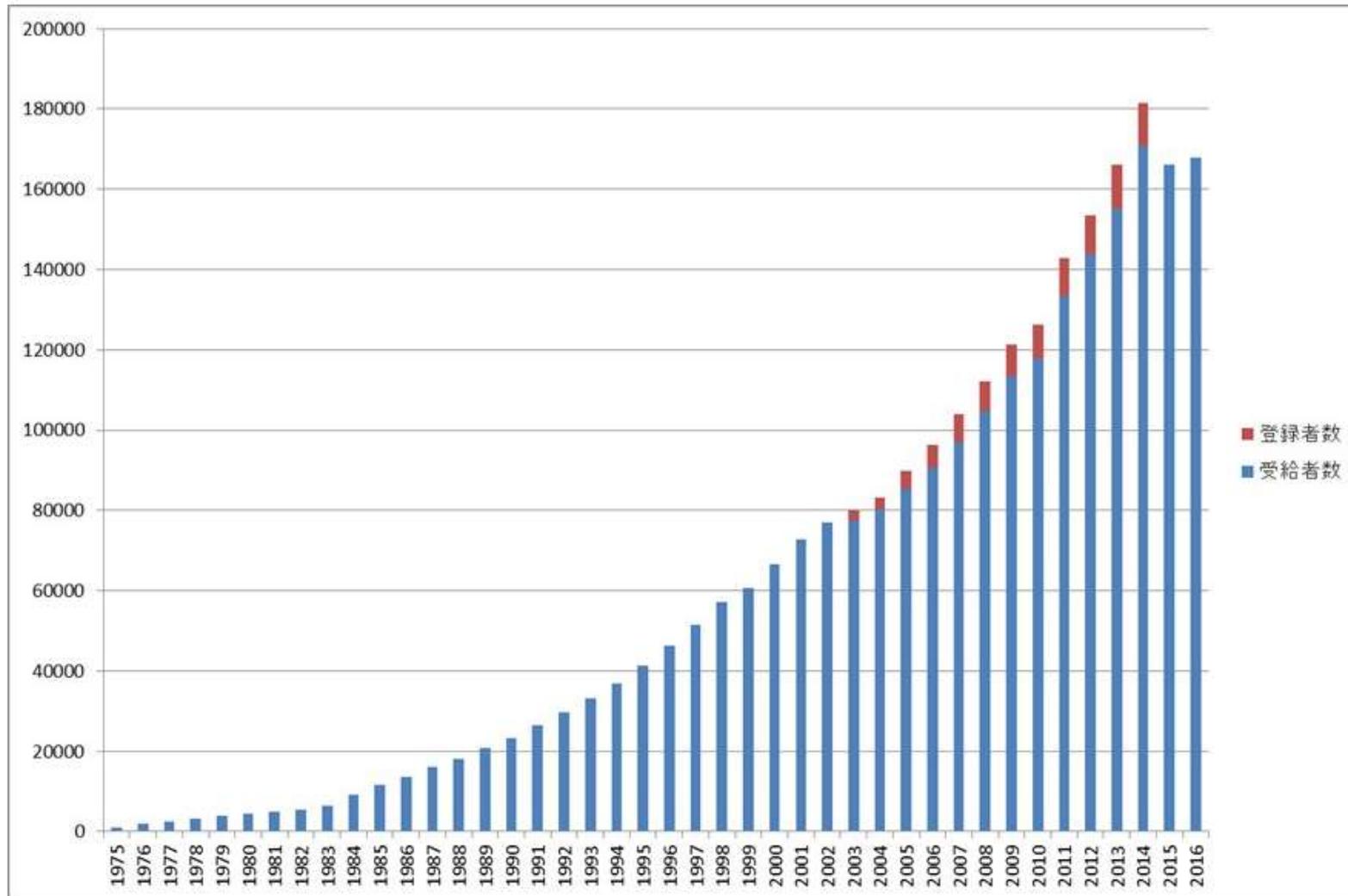
抗IL-23 p19  
抗体製剤



# 潰瘍性大腸炎の発症構図



# 潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移



〈難病情報センターホームページ（2023年7月15日現在）から引用〉

# Genetic Risk, Lifestyle Factors, and Inflammatory Bowel Disease

Prospective cohort study in UK Biobank

Body mass index  Smoking   
Physical inactivity  Drinking   
Sleep duration  Diet 

Polygenic risk score for Crohn's Disease (CD)



Polygenic risk score for Ulcerative colitis (UC)

**Modifiable lifestyle factors**

**Genetic risk**

## Unfavorable lifestyle

Associated with increased risk of CD/UC

**CD** HR 1.94 (95% CI 1.61-2.33)

**UC** HR 1.98 (95% CI 1.73-2.27)



For Participants **at a high genetic risk**  
Favorable lifestyle associated  
with nearly **50%** lower  
**CD and UC risk**

## High genetic risk

Associated with increased risk of CD/UC

**CD** HR 2.24 (95% CI 1.75-2.86)

**UC** HR 2.15 (95% CI 1.82-2.53)

Sun et al. *Am J Gastroenterol.* 2022. [doi:10.14309/ajg.0000000000002180]

All icons above are from <https://thenounproject.com/>.

**AJG** The American Journal of  
GASTROENTEROLOGY

Sun Am J Gastroenterol. 2022 Mar; 118(3): 511-522



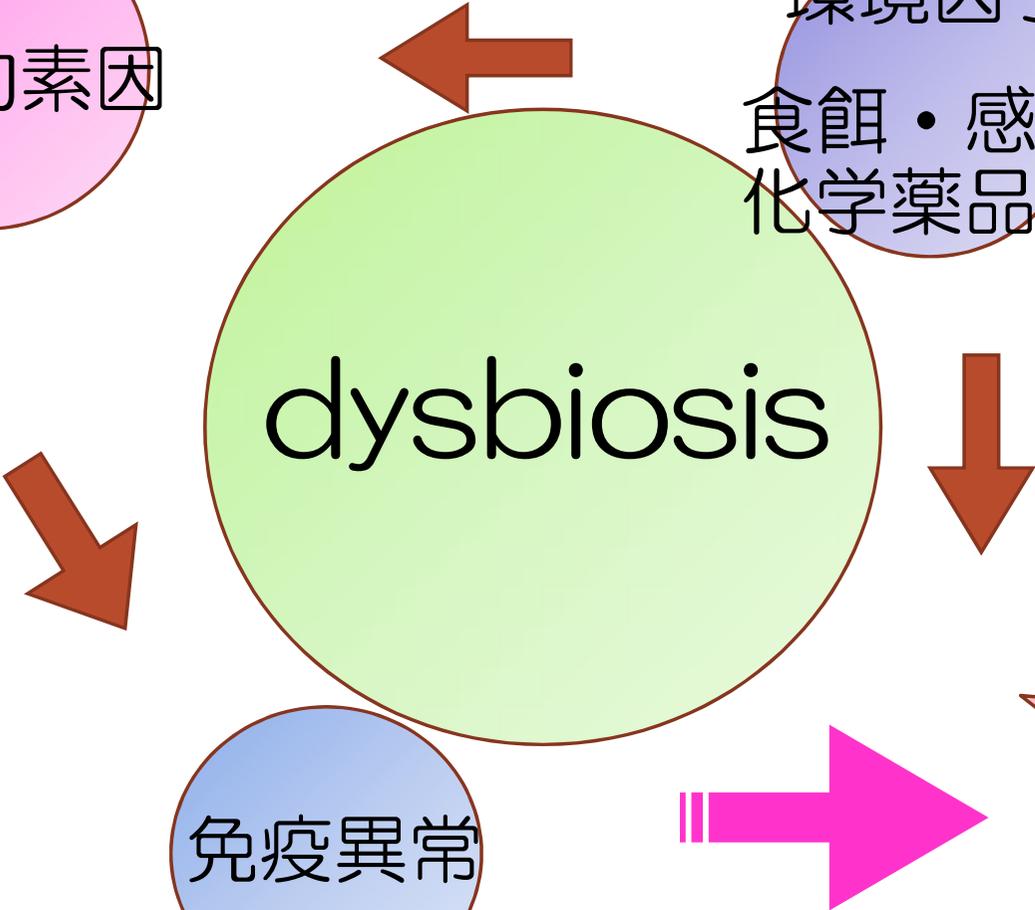
遺伝的素因

環境因子  
食餌・感染、  
化学薬品等

dysbiosis

免疫異常

発症  
再燃/増悪



直腸炎型

左側結腸炎型

全大腸炎型



潰瘍性大腸炎には「病型」がある話、  
覚えておられるでしょうか？



なぜなのでしょう…

大腸は1メートルほどの長さがありますが、  
ただの1本の管ではありません。

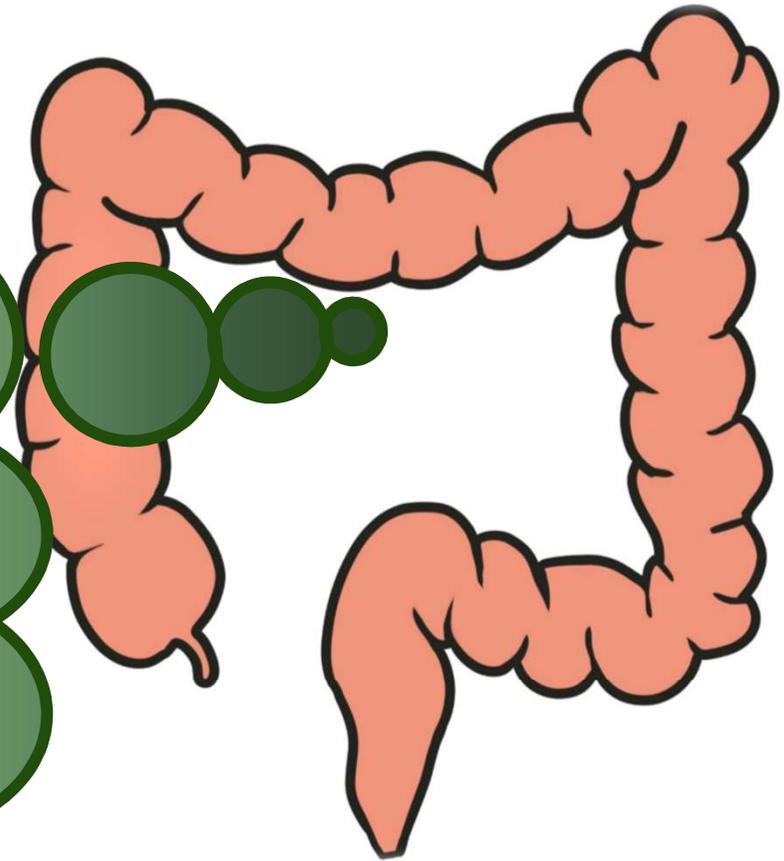
実は役割が分かれています。

# 大腸のはたらき

- 便の形成

→便をつくるのに  
1日~2日の時間を  
かけています

- 水分の保持、吸収



# 大腸には役割分担がある

(この理解は症状の理解にも通ずるのですが)

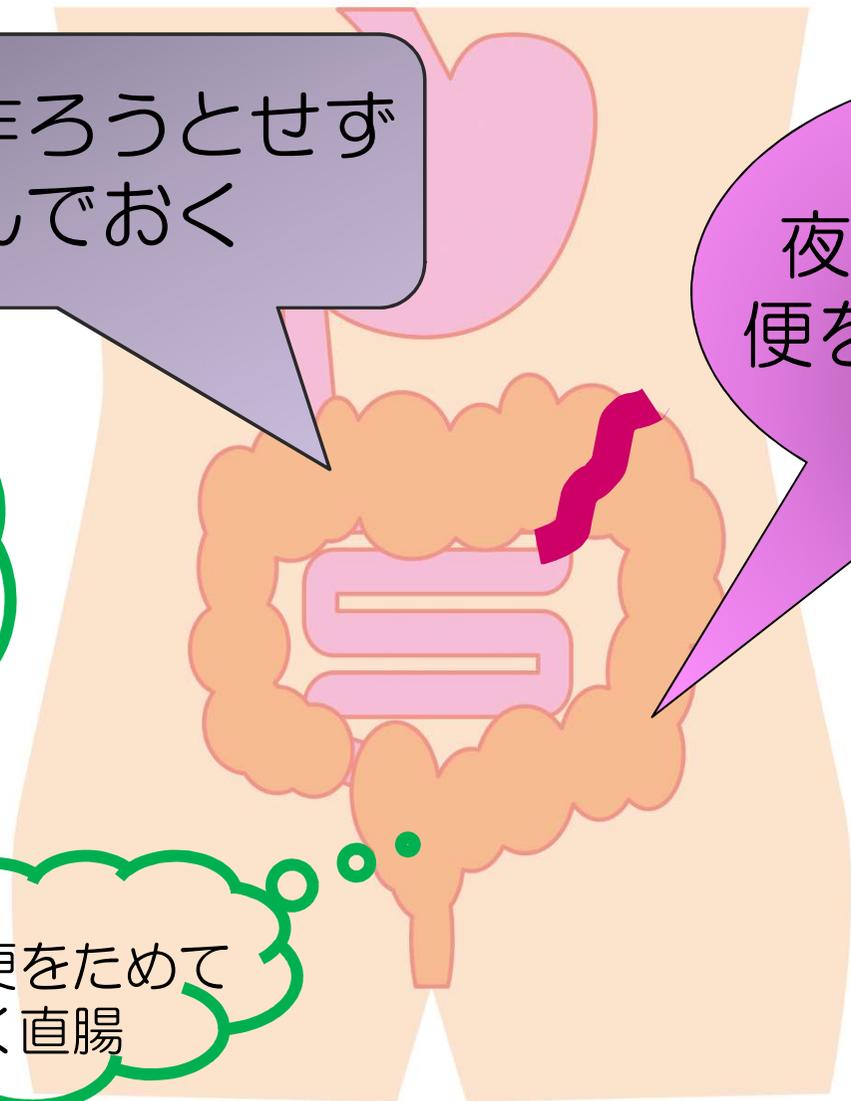
日中は便を作ろうとせず  
溜め込んでおく

奥半分の  
大腸の  
やくわり

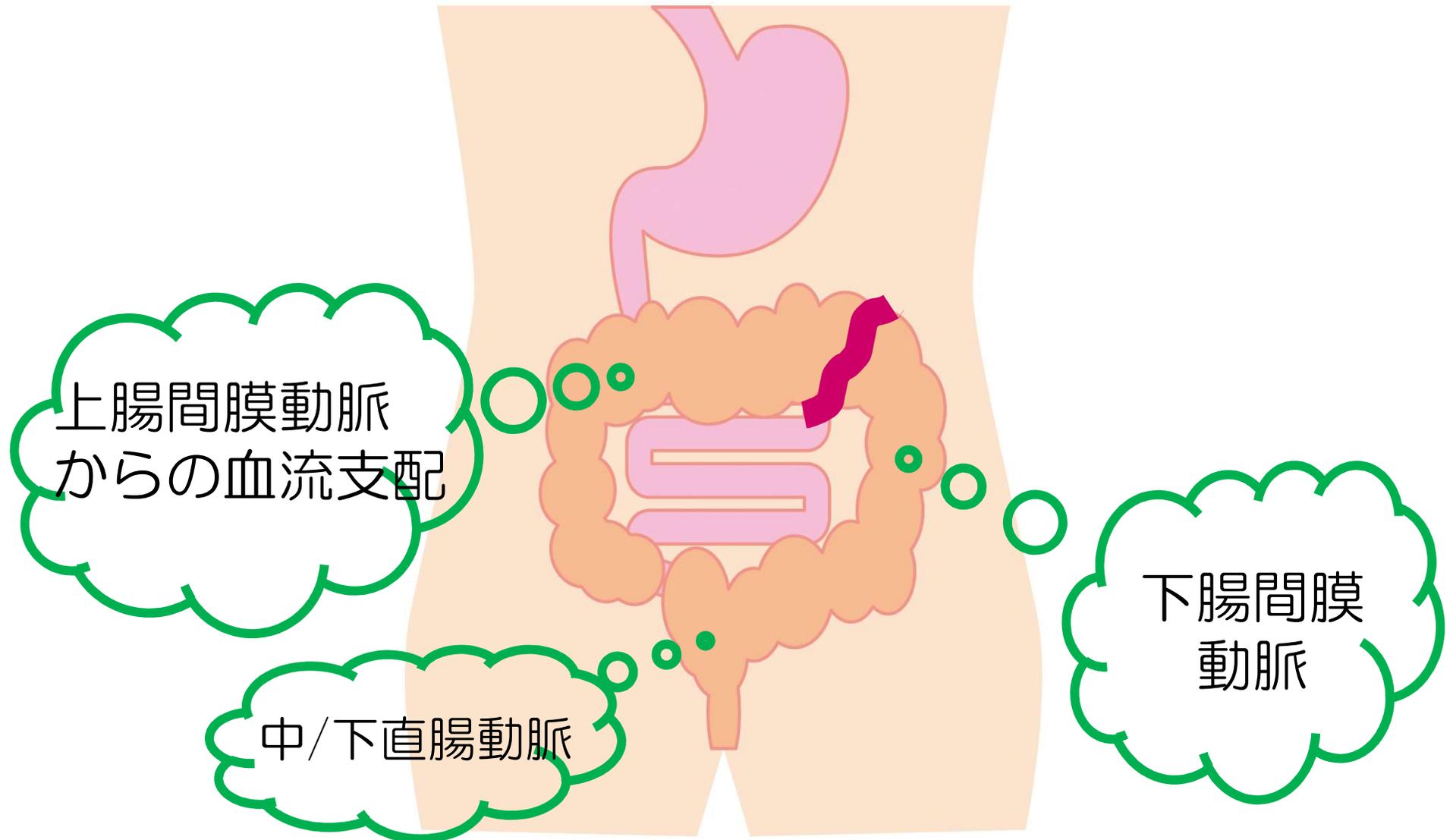
さらに便をためて  
おく直腸

主に  
夜半過ぎから、  
便を出口に向けて  
送り込む

出口半分  
の大腸の  
やくわり



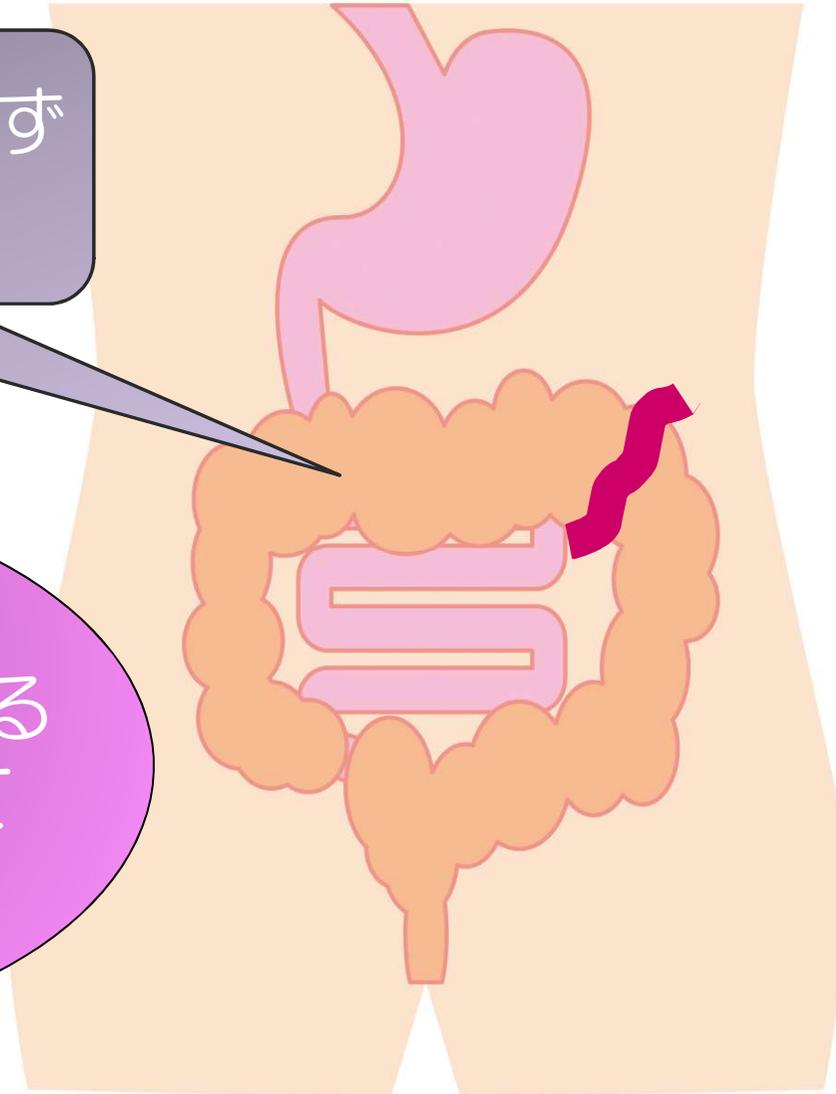
# 血流支配が異なる…発生学的に異なる



# 深部結腸の役割は発酵作業場の提供です

日中は便を作ろうとせず  
溜め込んでおく

ここで腸内細菌による  
**発酵作業**がなされて  
いるのです



便をため込んで発酵作業をしている…

どういうことでしょう…

大腸は便を作る臓器

だからそこに細菌が繁殖している

…そんな単純な話ではないのです

本質を見失っては  
いけないのです

腸内細菌が**なぜ**そこにいるのかを

100年前のご先祖の食事を  
思い浮かべてください

質素な…和食、ともいえない粗食の中を  
生き抜かねばならなかったご先祖。

100年前にとどまらず、千年万年、その  
食生活の中、身体を**適応**させ**進化**させて  
きた。

ひえ、あわが主食とは言いませんが、  
毎日魚や鳥を食べられたわけではない。  
そんな栄養が足りないなかを生き抜く  
ため、**戦略**を立てたのです。

**食物繊維**を利用すること。そうしないと  
生き抜いてこれなかったのです。

私たち**自ら**は、食物繊維を**消化**  
できない。

そこで進化の過程でその役割を  
**腸内細菌に任せた**のです！

お分かりでしょうか？

もう一度100年前のご先祖を思い浮かべて  
いただき…

もし昨日の夕食にご先祖をお招きしたら…  
まさに浦島太郎のように感じるでしょう。

問題は千年万年かけた身体の**構造**的進化  
とのギャップ！

**食**文化の進化が早すぎて、

現代社会の食生活では、  
その腸内細菌を**理想のバランス**のまま  
保てない問題が起こっています。



『食事の欧米化（近代化）』によって  
招かれた、腸内細菌菌叢の乱れ

# 直腸炎型／左側結腸炎型／全大腸炎型

病型の違いは腸内細菌のプロファイリングの違いによる

日中は便を作ろうとせず  
溜め込んでおく

発酵

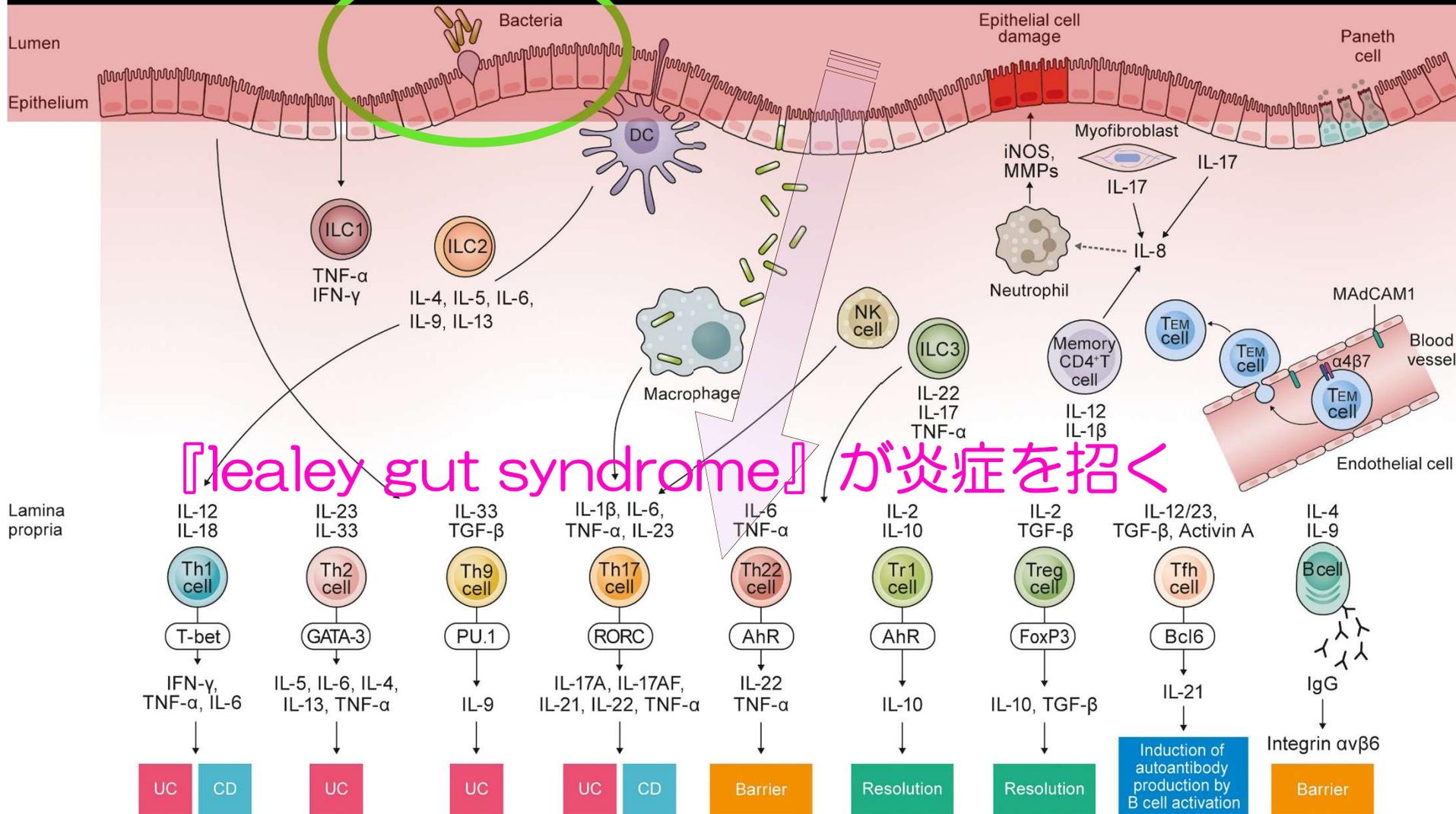
蓄便

夜半過ぎから、  
便を出口に向けて  
送り込む

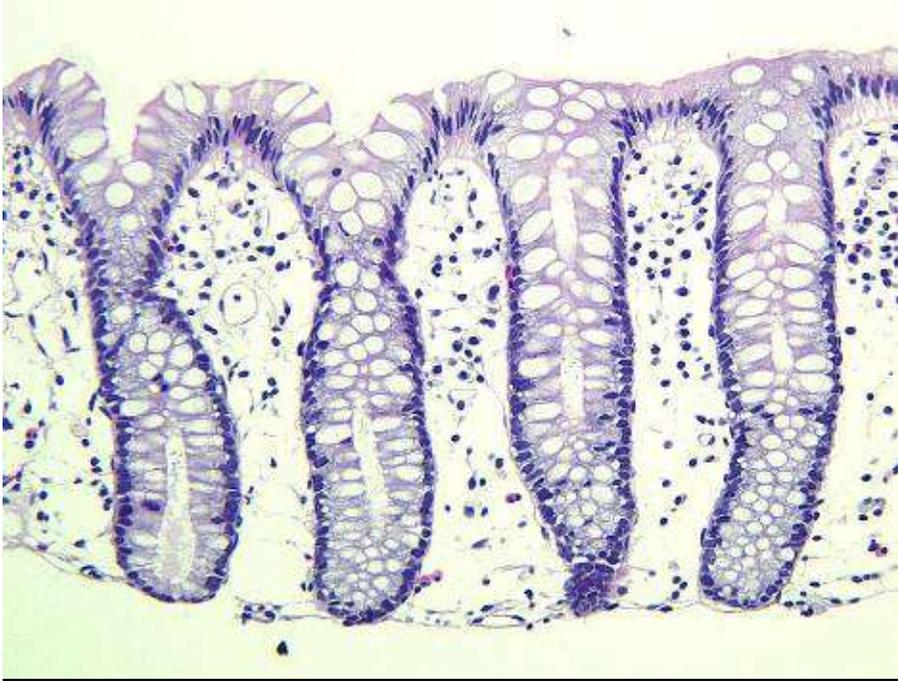
移送



# 『dysbiosis』 + 食物繊維の枯渇



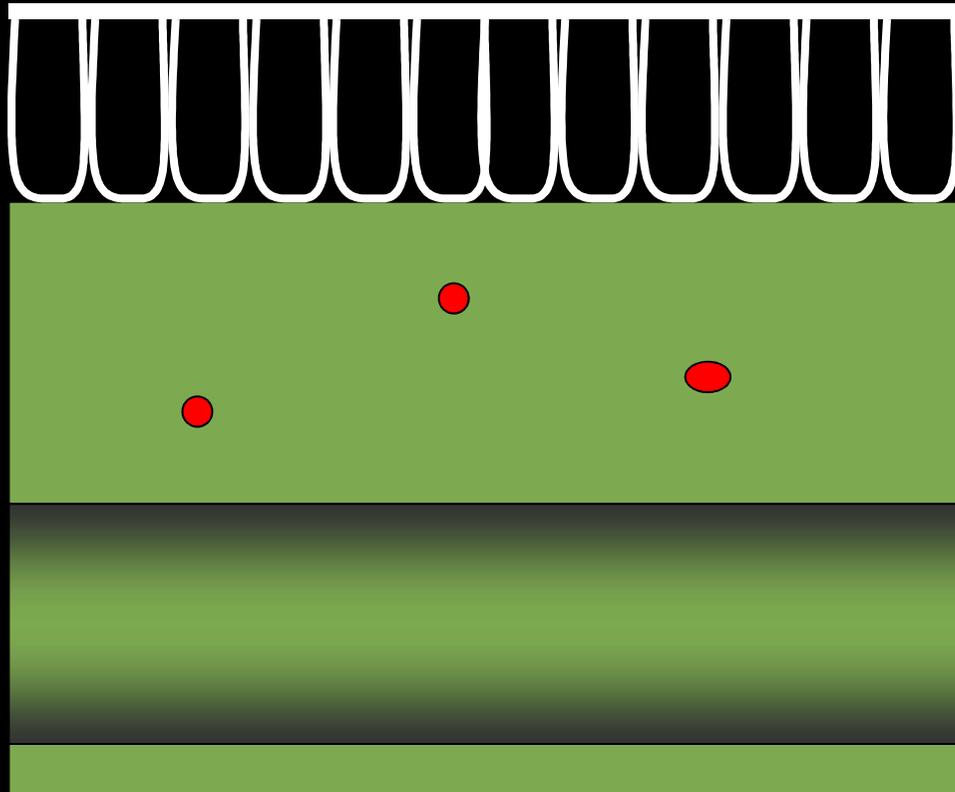
<Nakase H, et al. Autoimmune Rev. 2021; 21: 103017より引用>



改めて…  
腸管粘膜免疫について



コロナウイルスが来た！

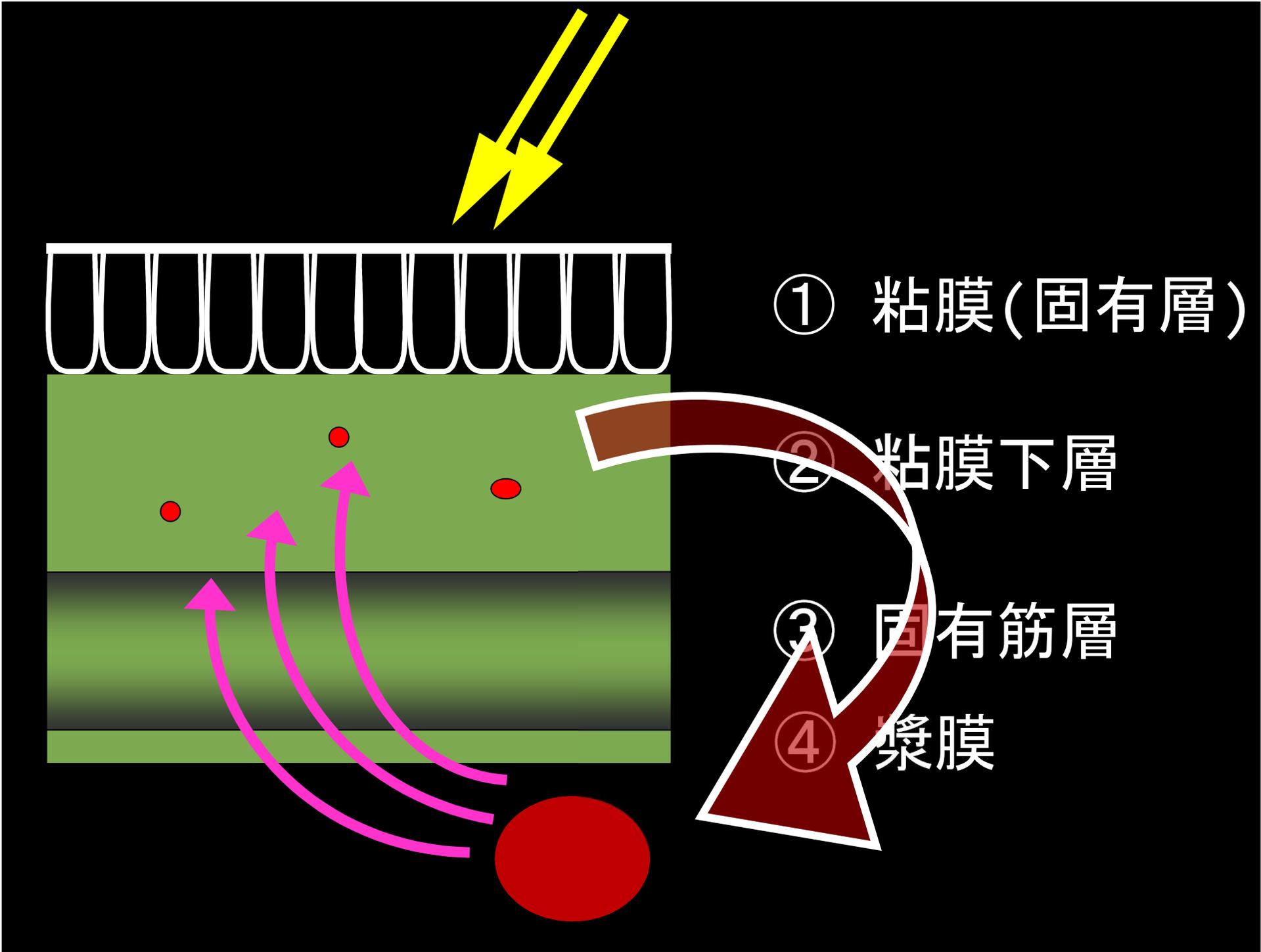


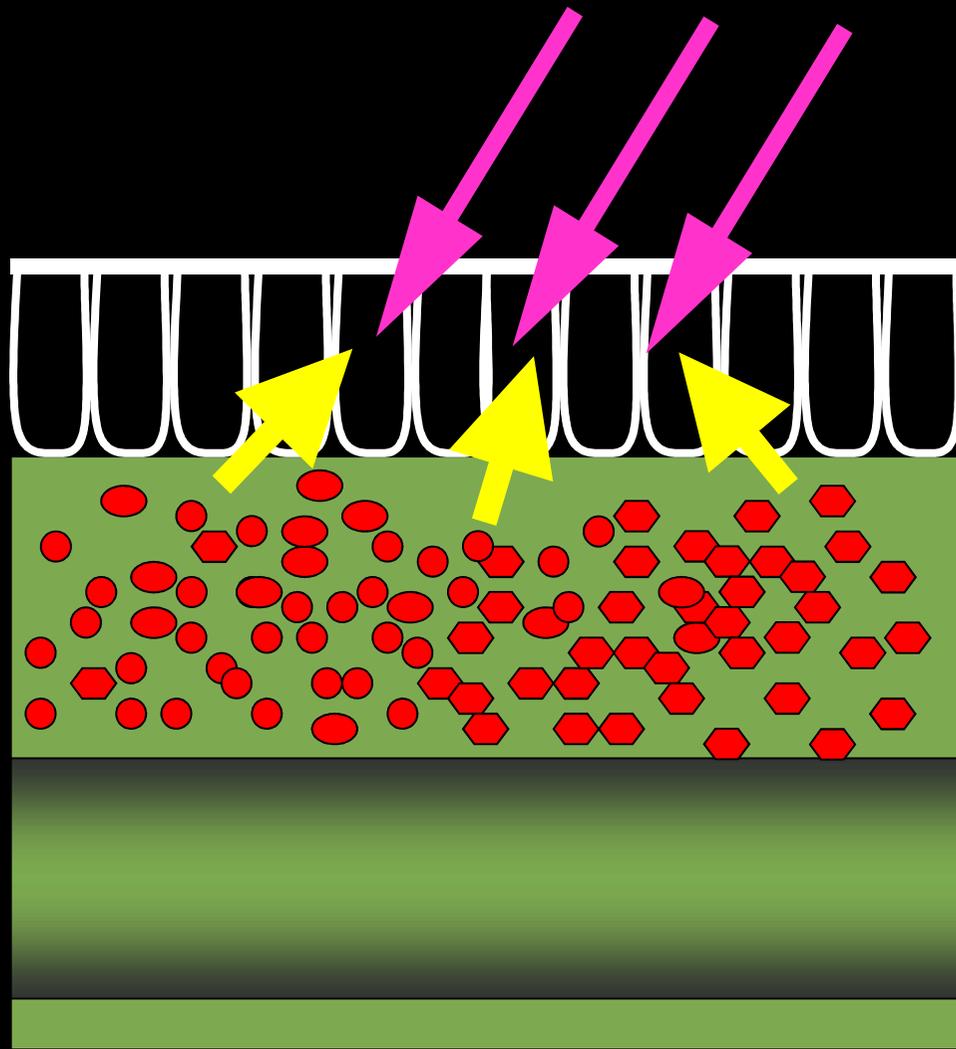
① 粘膜(固有層)

② 粘膜下層

③ 固有筋層

④ 漿膜





① 粘膜(固有層)

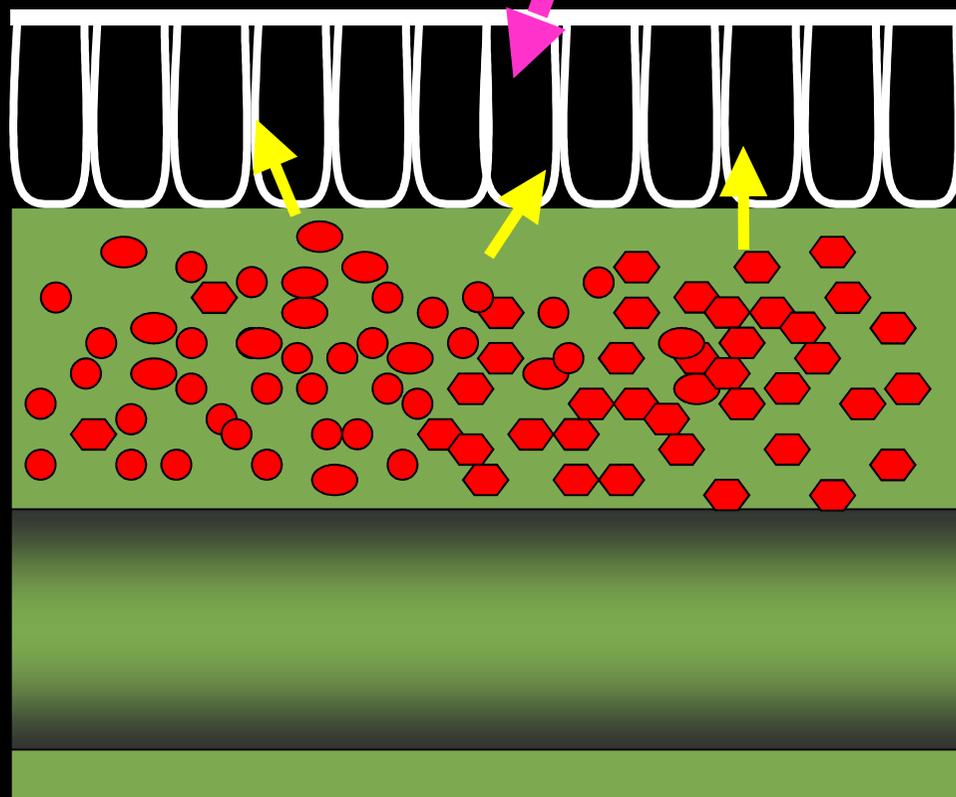
② 粘膜下層

③ 固有筋層

④ 漿膜

共存が許されていたはずの腸内細菌の  
dysbiosisが引き起こすトラブル

問題はこの刺激がエンドレスだということ！



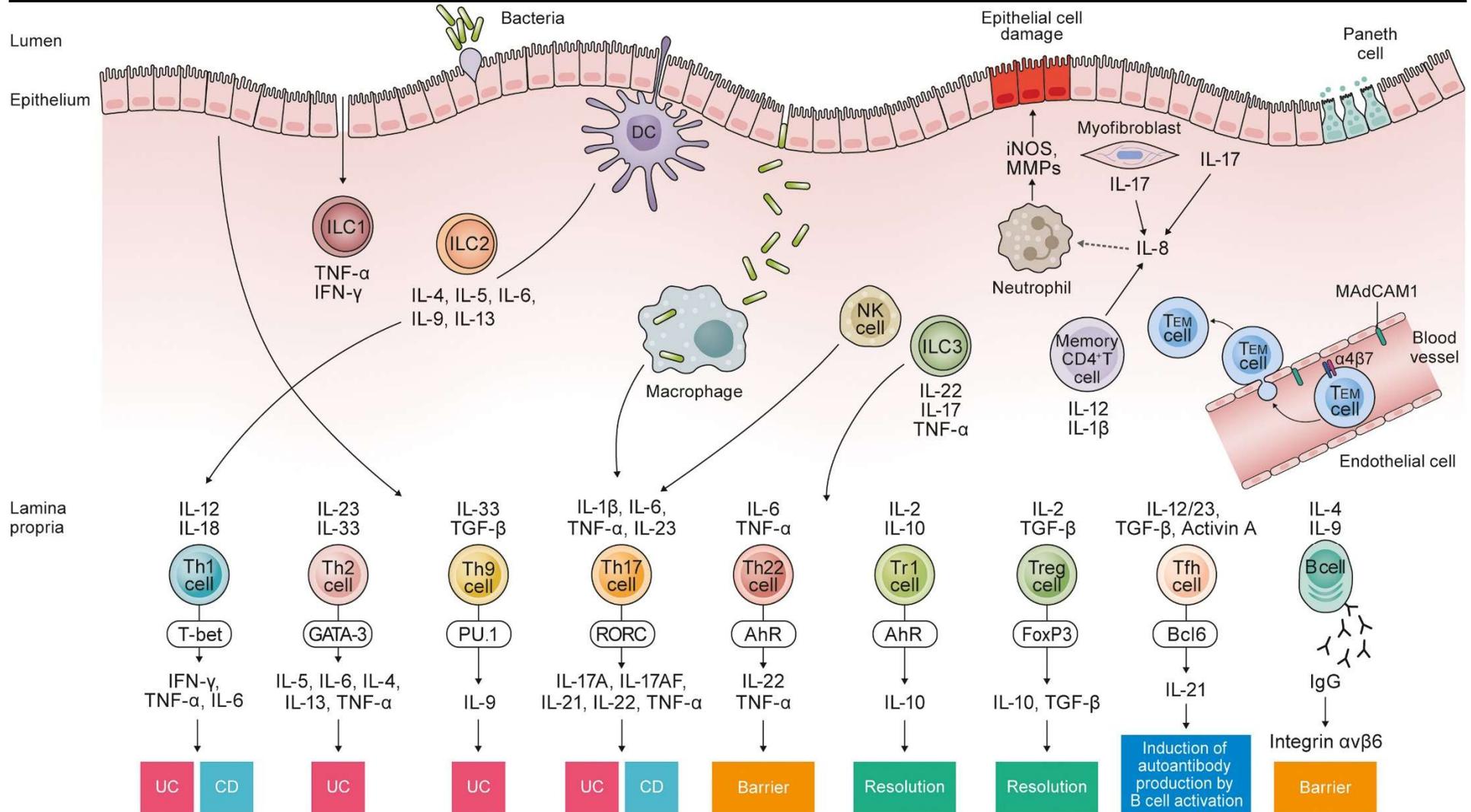
① 粘膜(固有層)

② 粘膜下層

③ 固有筋層

④ 漿膜

# 病態解明と創薬の裏で…dysbiosisの視点の軽視を懸念

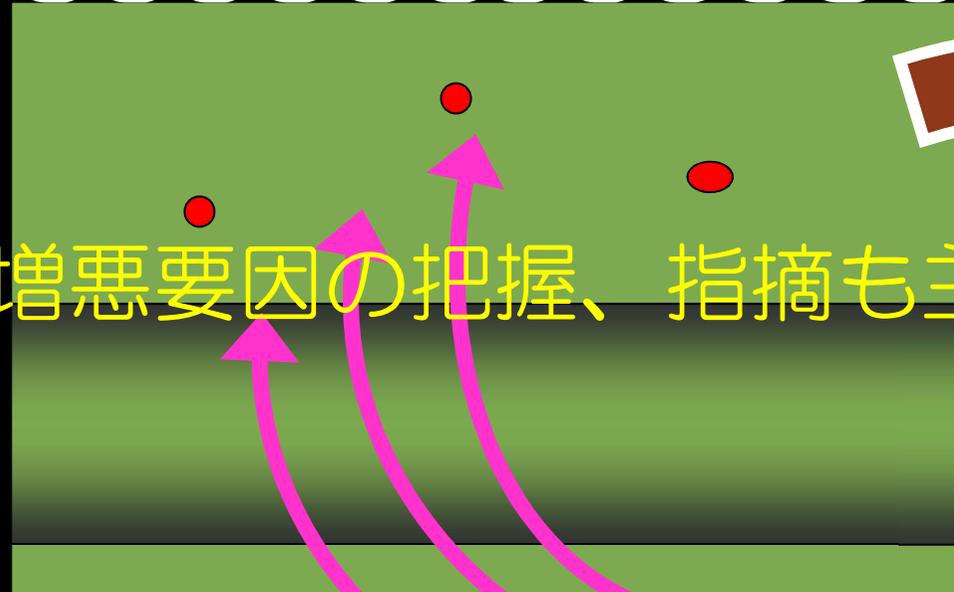


<Nakase H, et al. Autoimmune Rev. 2021; 21: 103017より引用>

① やはりトリガーの制御が不可欠



① 粘膜(固有層)



② 粘膜下層

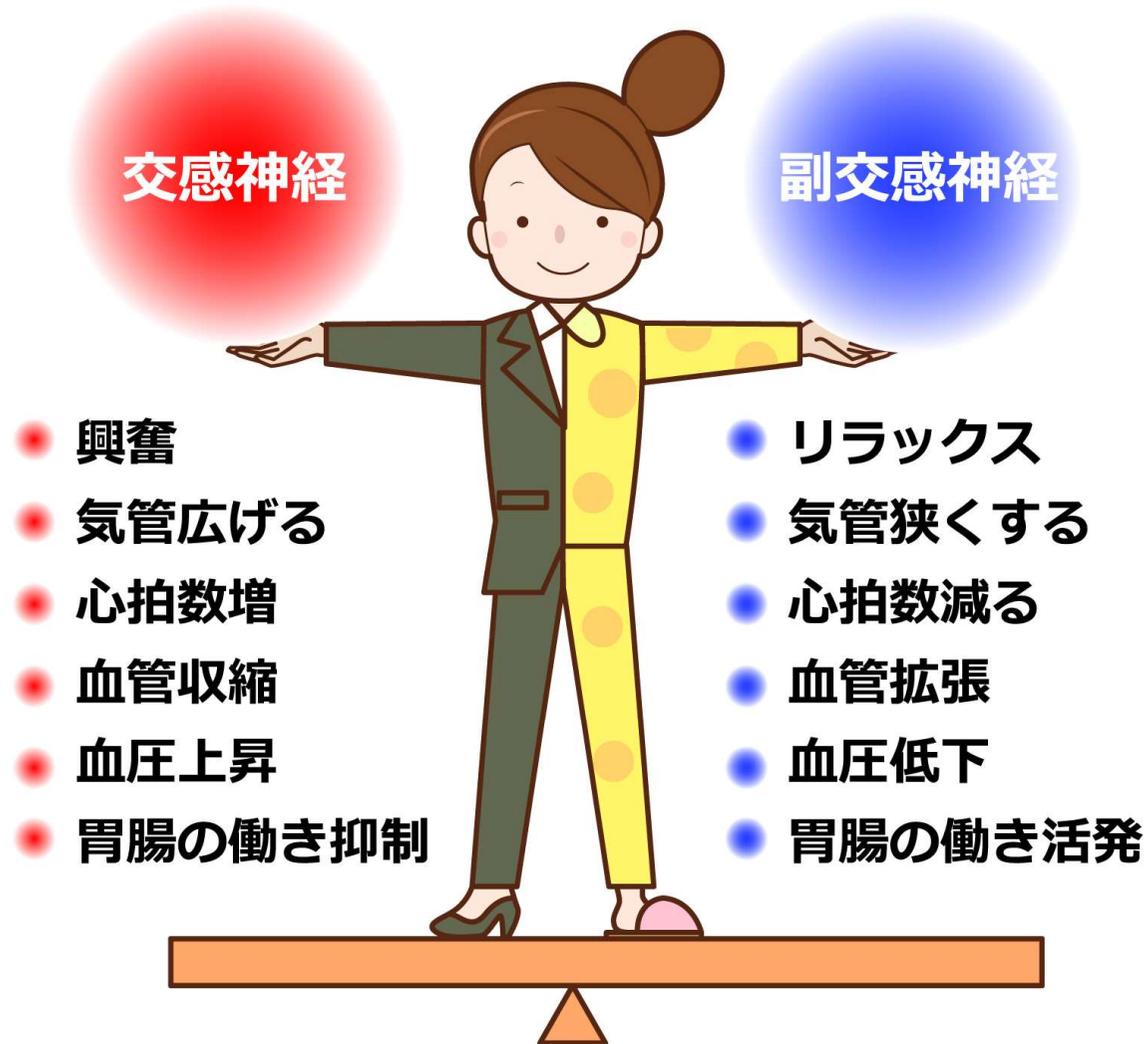
② 増悪要因の把握、指摘も主治医の仕事

③ 固有筋層

④ 漿膜

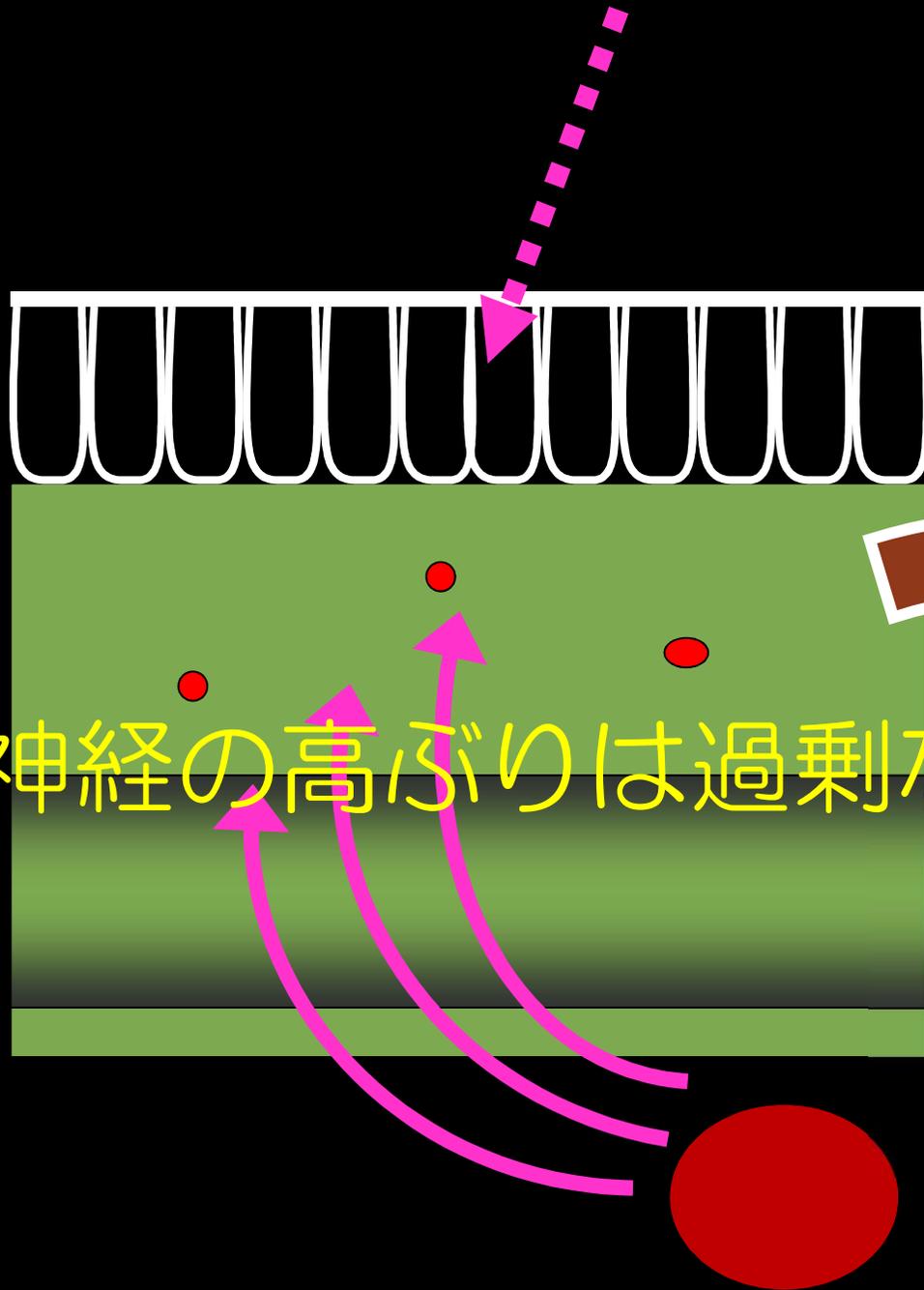


# 自律神経＝交感神経と副交感神経のシーソー



# 過剰な交感神経の緊張の持続





① 粘膜(固有層)

② 粘膜下層

③ 固有筋層

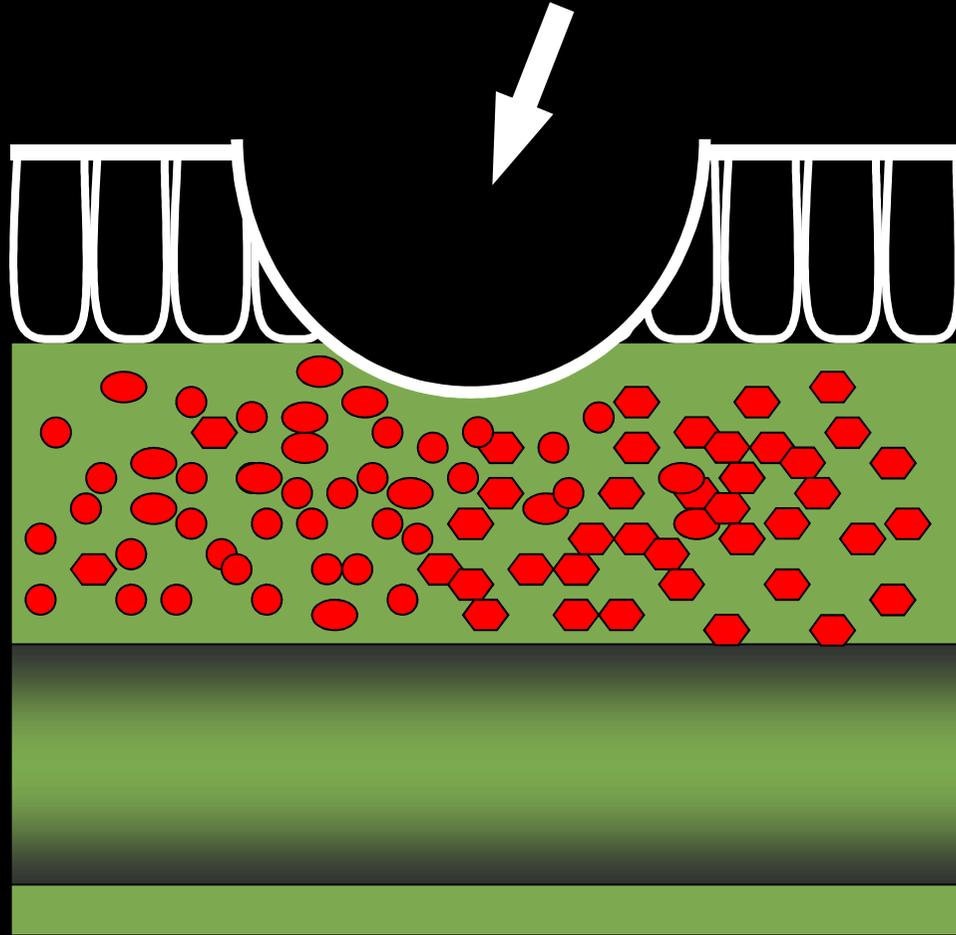
④ 漿膜

交感神経の高ぶりは過剰な防衛を招く

# 典型的症状

- 粘液便
  - 排便時出血（血便）
  - 下痢、便回数増加  
（しばしば「xx行」と記載）
  - 腹痛
- ※発熱

潰瘍化



① 粘膜(固有層)

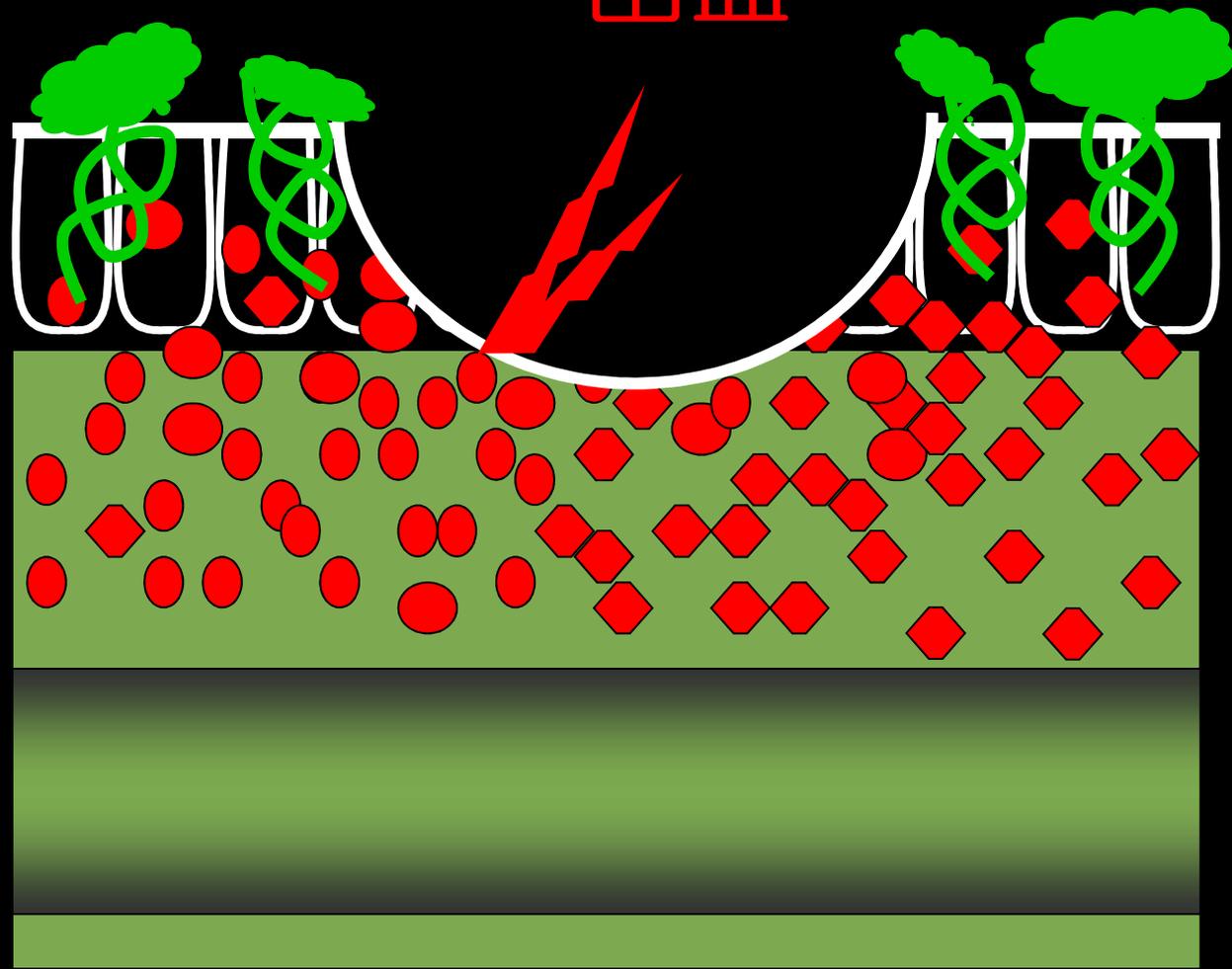
② 粘膜下層

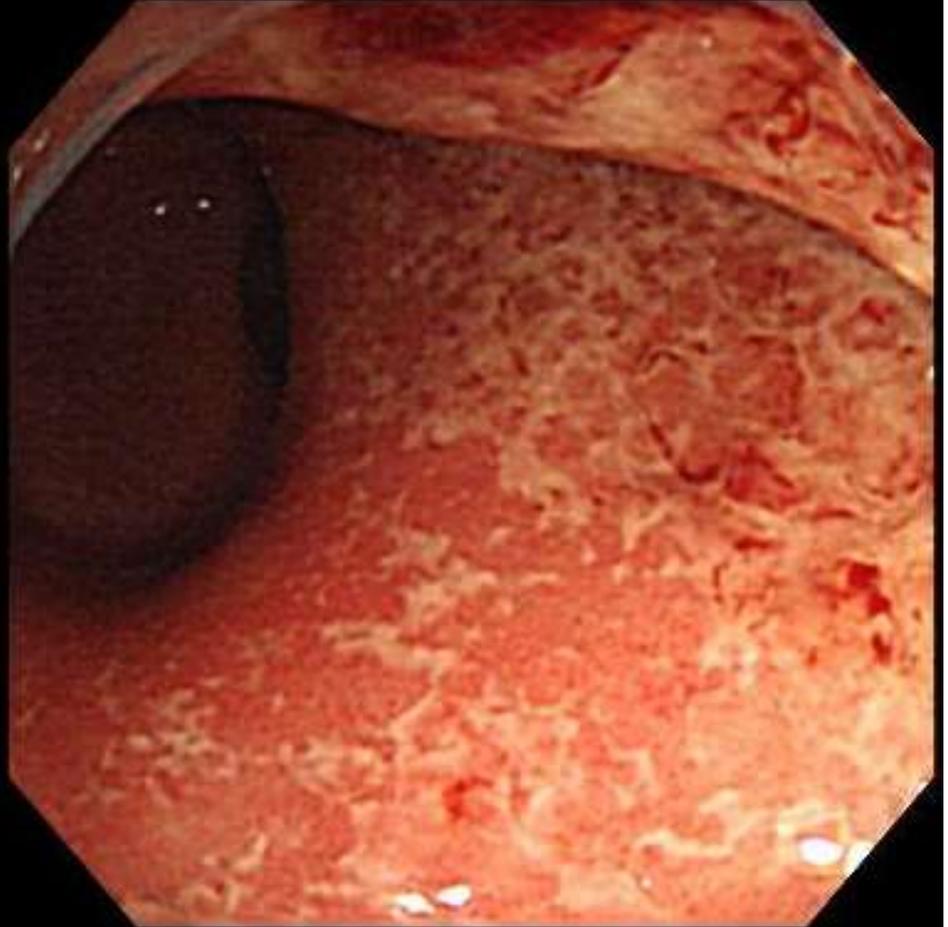
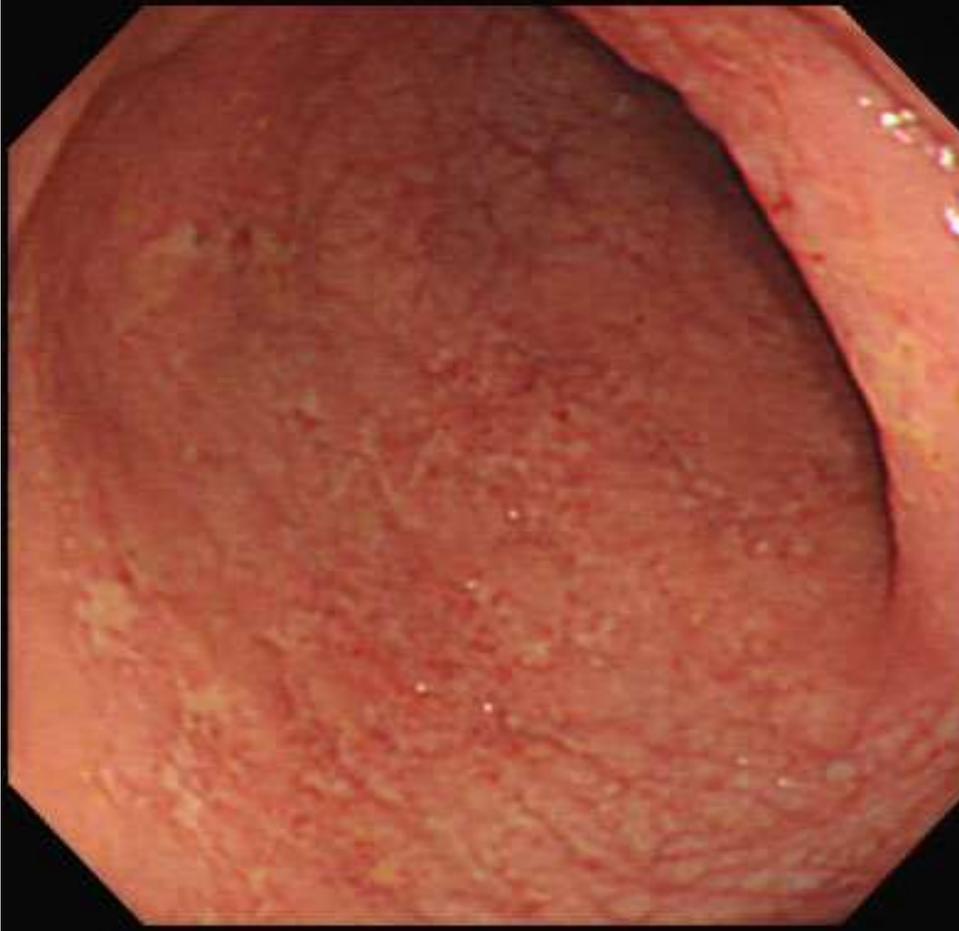
③ 固有筋層

④ 漿膜

粘液

出血





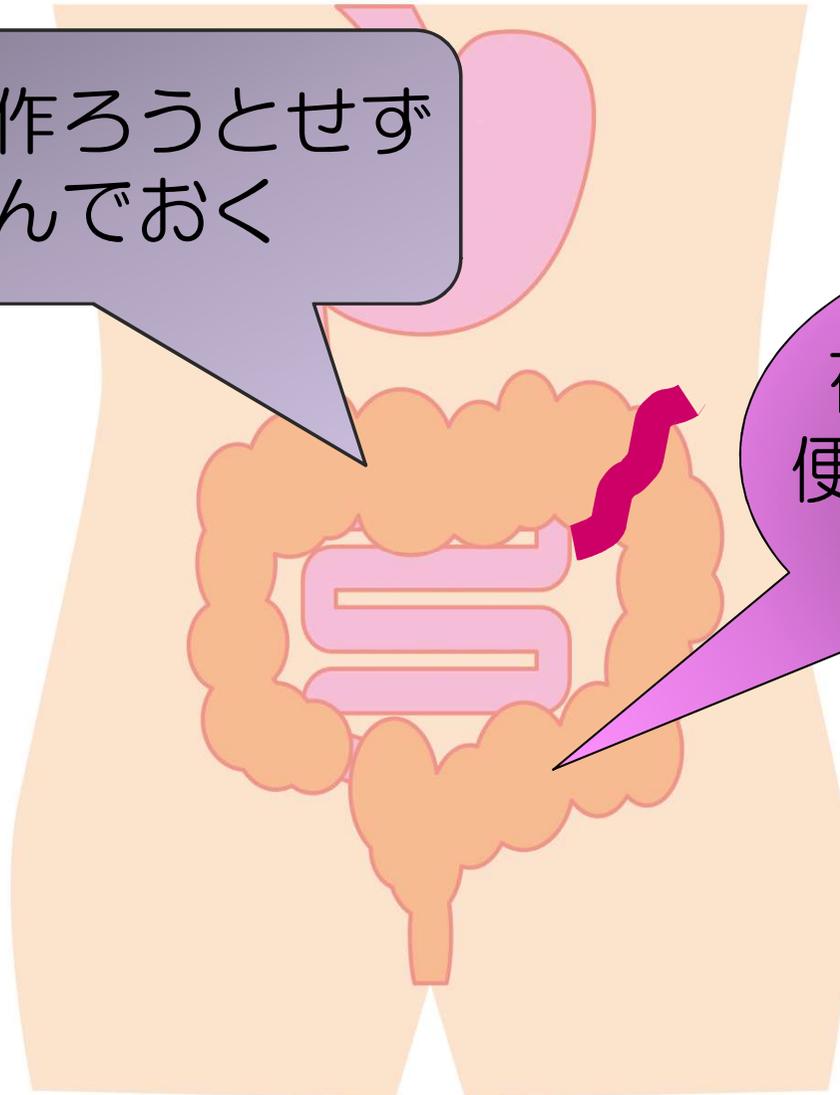
# 典型的症状

- 粘液便
  - 排便時出血（血便）
  - 下痢、便回数増加  
（しばしば「xx行」と記載）
  - 腹痛
- ※発熱

# 大腸の働きは一日の中で変化します

日中は便を作ろうとせず  
溜め込んでおく

夜半過ぎから、  
便を出口に向けて  
送り込む

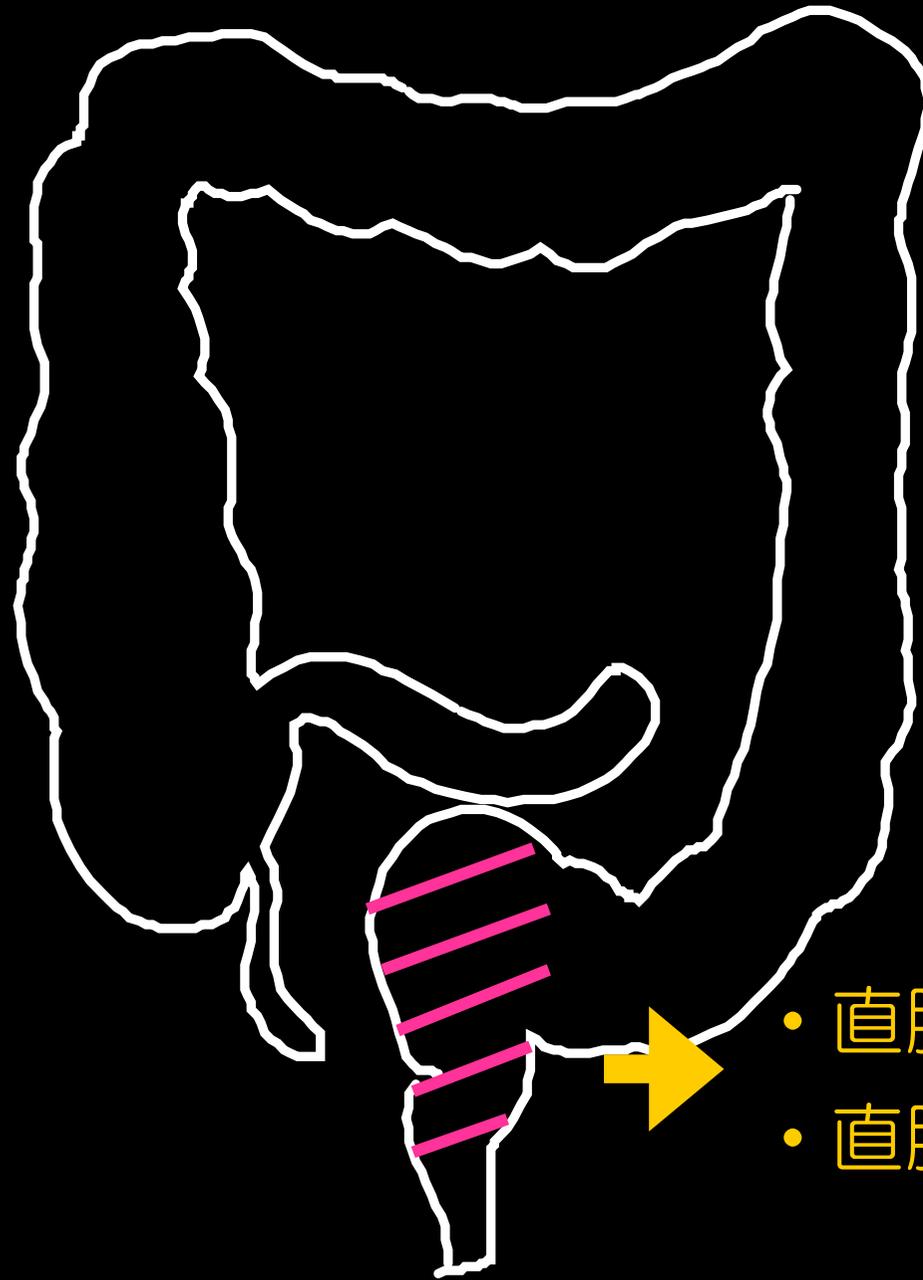




起床に伴い腸蠕動  
のスイッチON

The diagram shows a white outline of the human digestive system on a black background. A green speech bubble with a white border is positioned over the upper part of the intestines, containing the text '起床に伴い腸蠕動のスイッチON'. A yellow arrow points from the lower right towards the sigmoid colon, which is highlighted with pink diagonal stripes. Below the arrow is the text '夜間に便は降りてきている'.

夜間に便は降りて  
きている

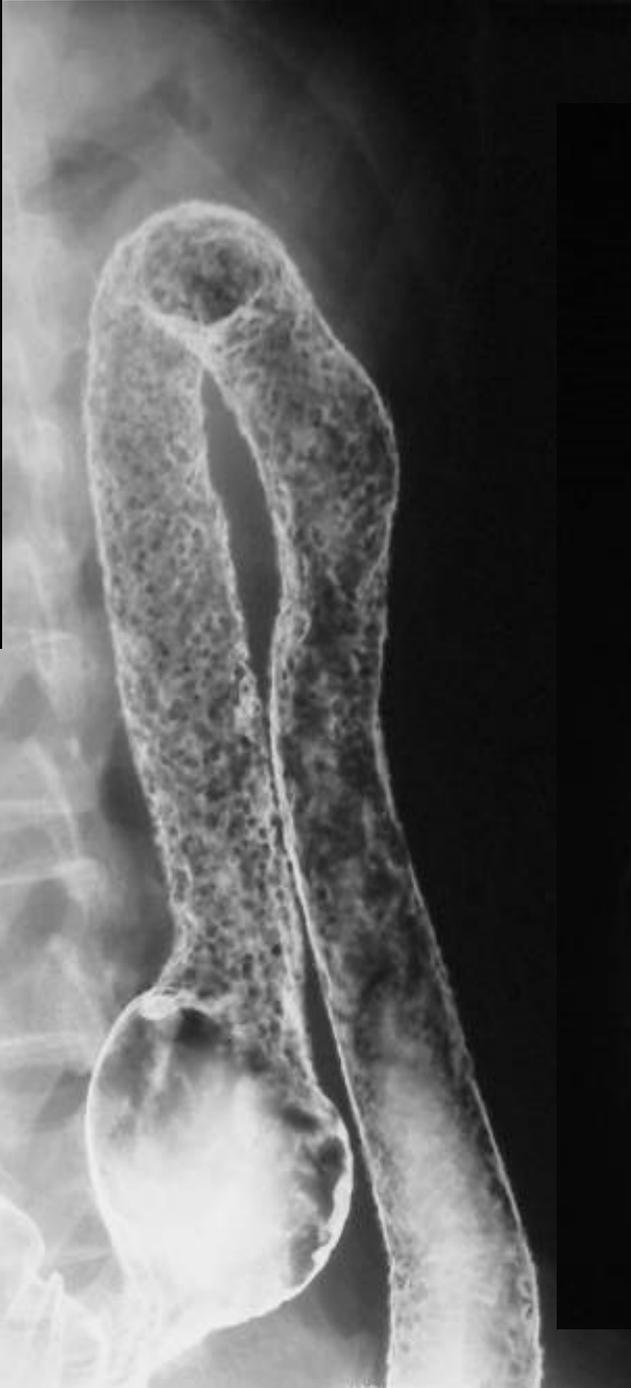
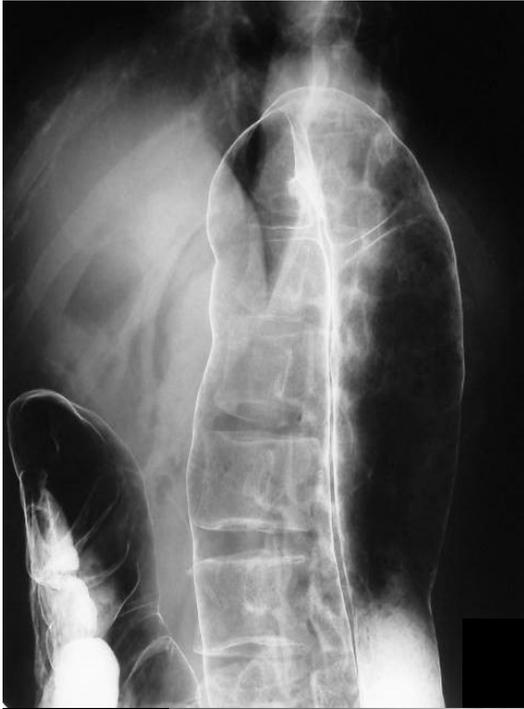


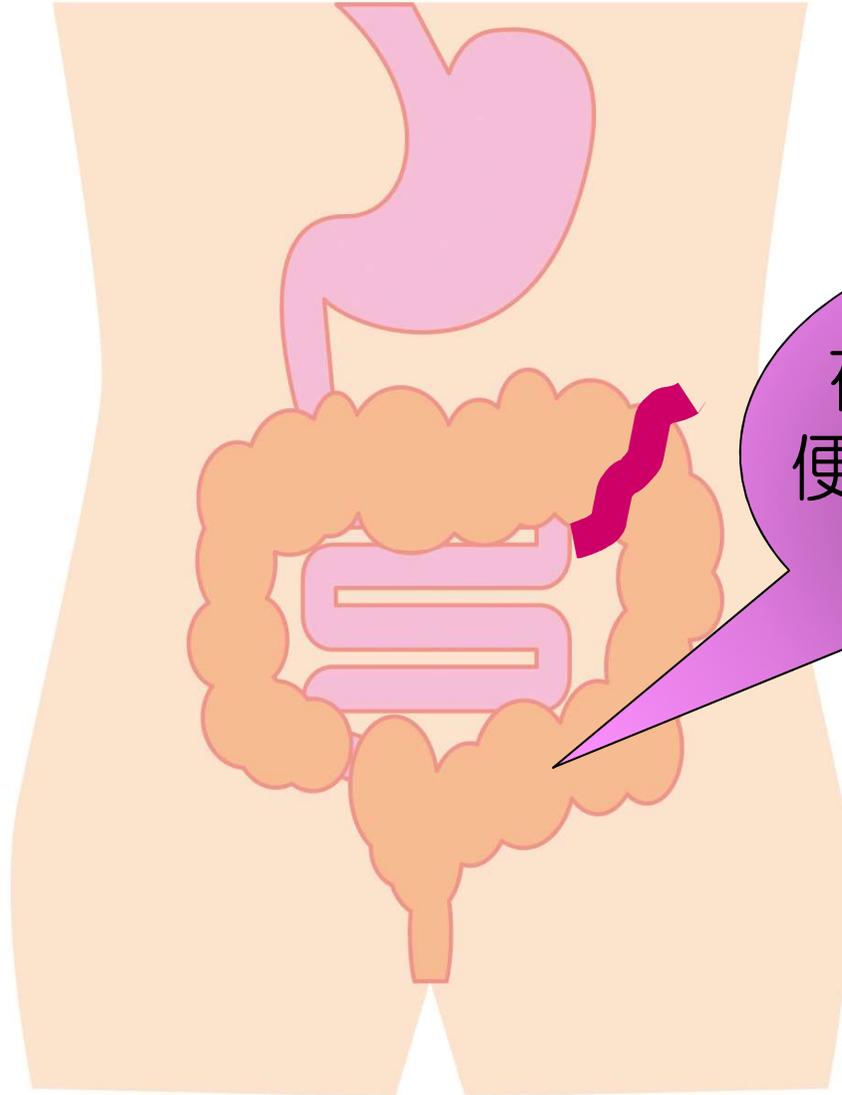
- 直腸の刺激性の亢進
- 直腸の容積の減少

# 典型的症状

- 粘液便
  - 排便時出血（血便）
  - 下痢、便回数増加  
（しばしば「~~×~~行」と記載）
  - 腹痛
- ※発熱

朝の排便増



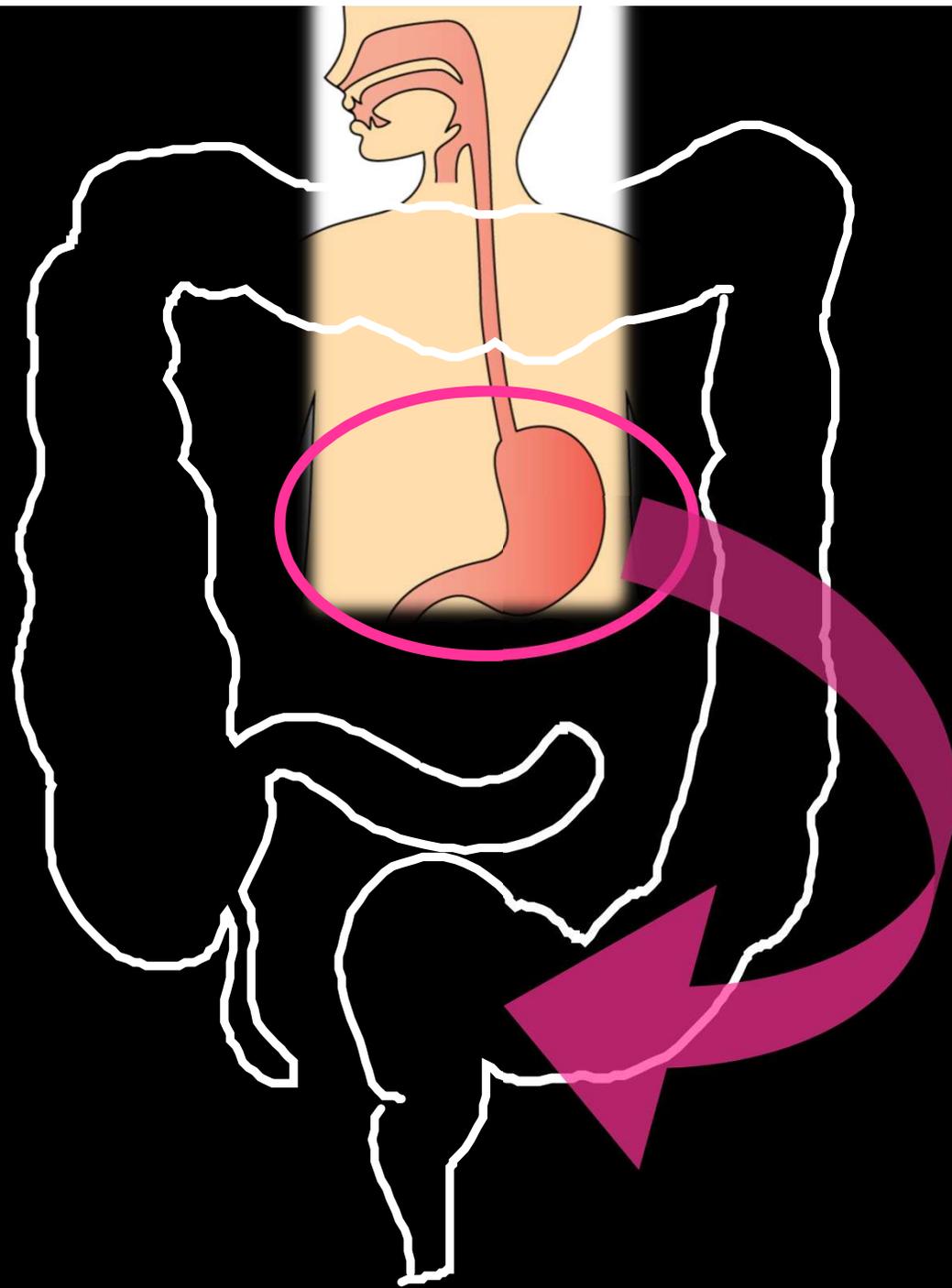


夜半過ぎから、  
便を出口に向けて  
送り込む

# 典型的症状

- 粘液便
- 排便時出血（血便）
- 下痢、便回数増加  
（しばしば「~~×~~行」と記載）
- 腹痛
- ※発熱

日付が変わった頃合い  
からのトイレ通い



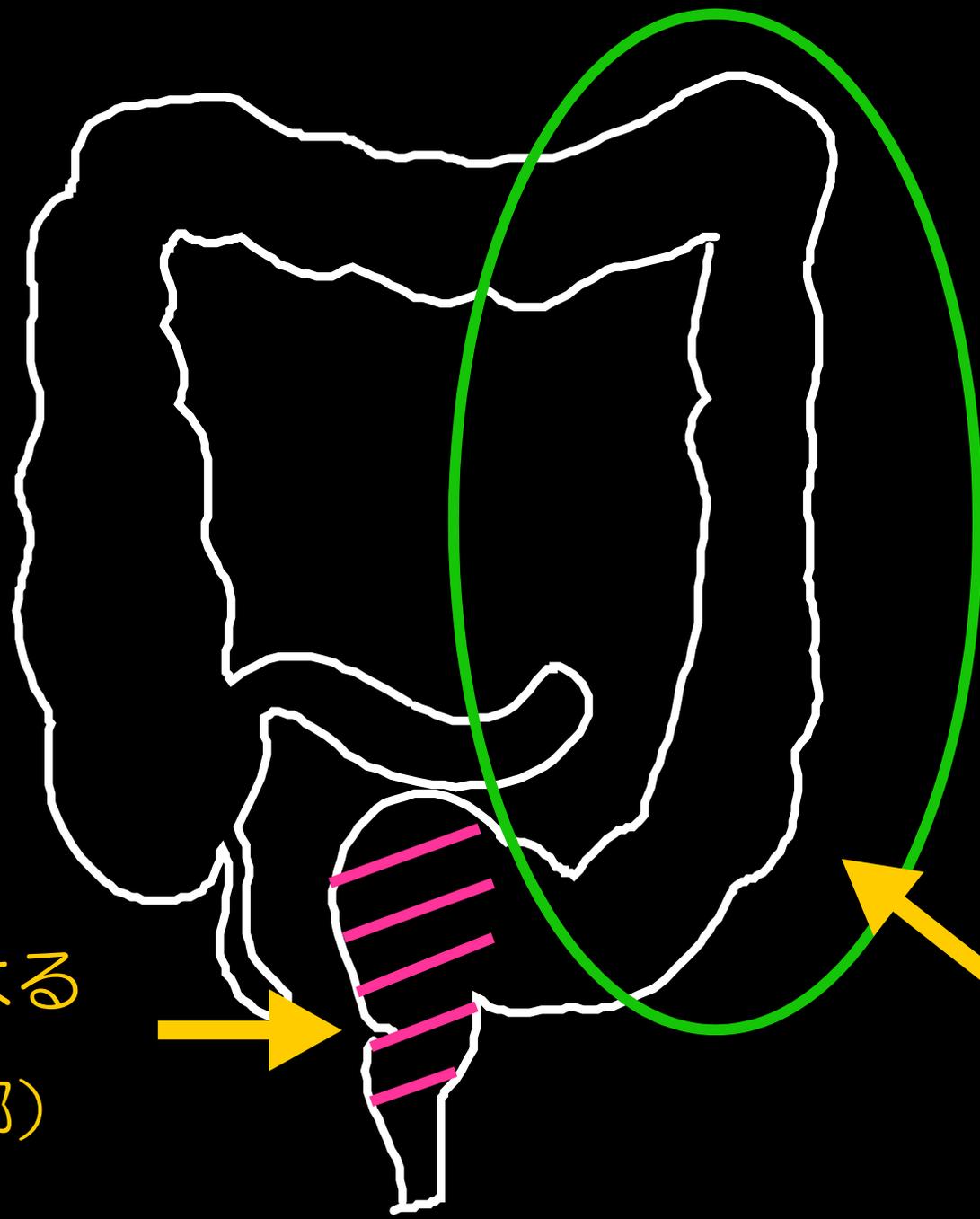
胃直腸反射

# 典型的症状

- 粘液便
  - 排便時出血（血便）
  - 下痢、便回数増加  
（しばしば「xx回」と記載）
  - 腹痛
- ※発熱

特に食後

刺激による  
痛み  
(罹患部)



異常な  
蠕動運動  
(非罹患部)

# 典型的症状

- 粘液便
- 排便時出血
- 下痢、便回数増加  
(しばしば「xx回」と記載)

排便時の  
下腹部痛

- 腹痛
- ※発熱

より口側の  
元気な腸の蠕動

# 典型的症状

- 粘液便
- 排便時出血（血便）
- 下痢、便回数増加  
（しばしば「xx行」と記載）
- 腹痛

※発熱 ● ● ●

基本は重症例、  
サイトメガロウイルス、  
CDI(偽膜性腸炎)

# 日本人の潰瘍性大腸炎患者数

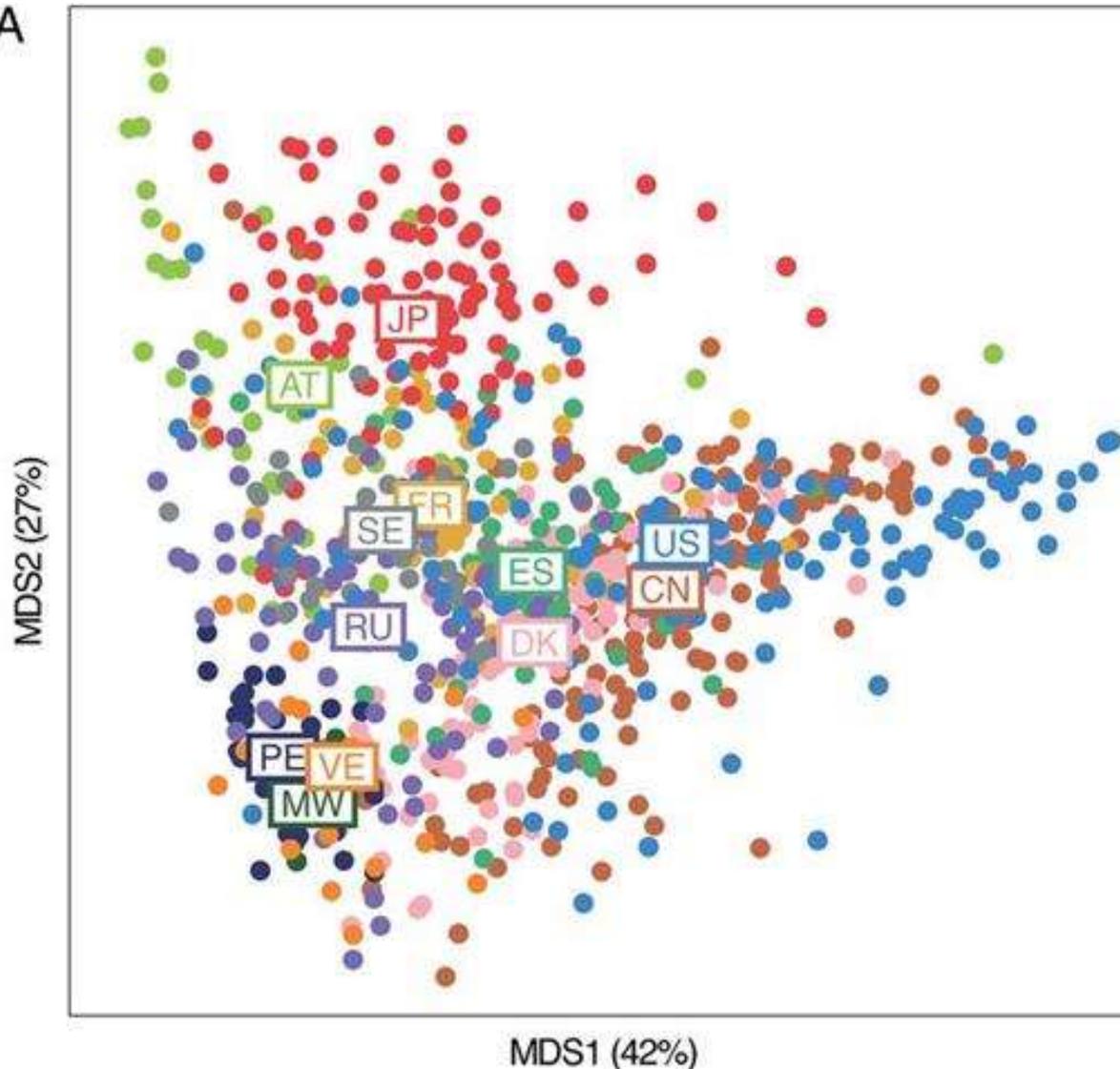
2021年時点で

米国に次いで世界第2位とされます

# 民族ごとに腸内細菌の特徴に違いが！ これは食文化の違いを反映しています

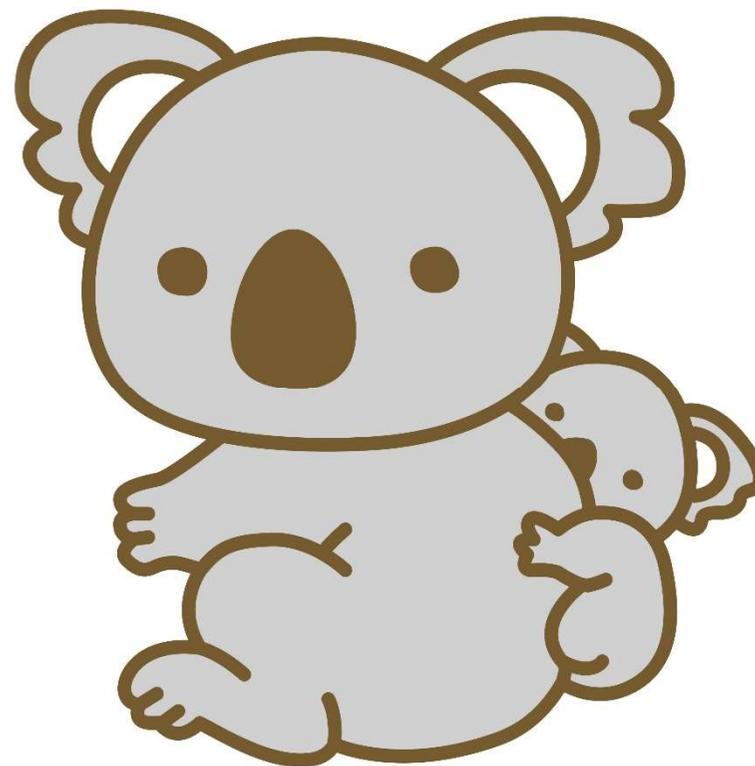
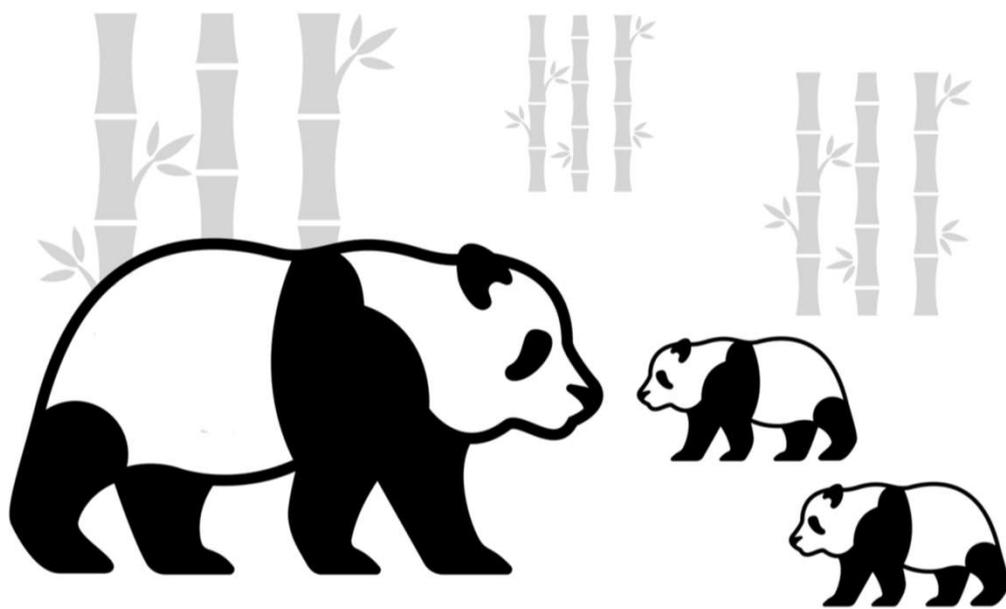
<Nishijima S et al. DNR Res 2016, 23: 125 / 加筆あり>

A



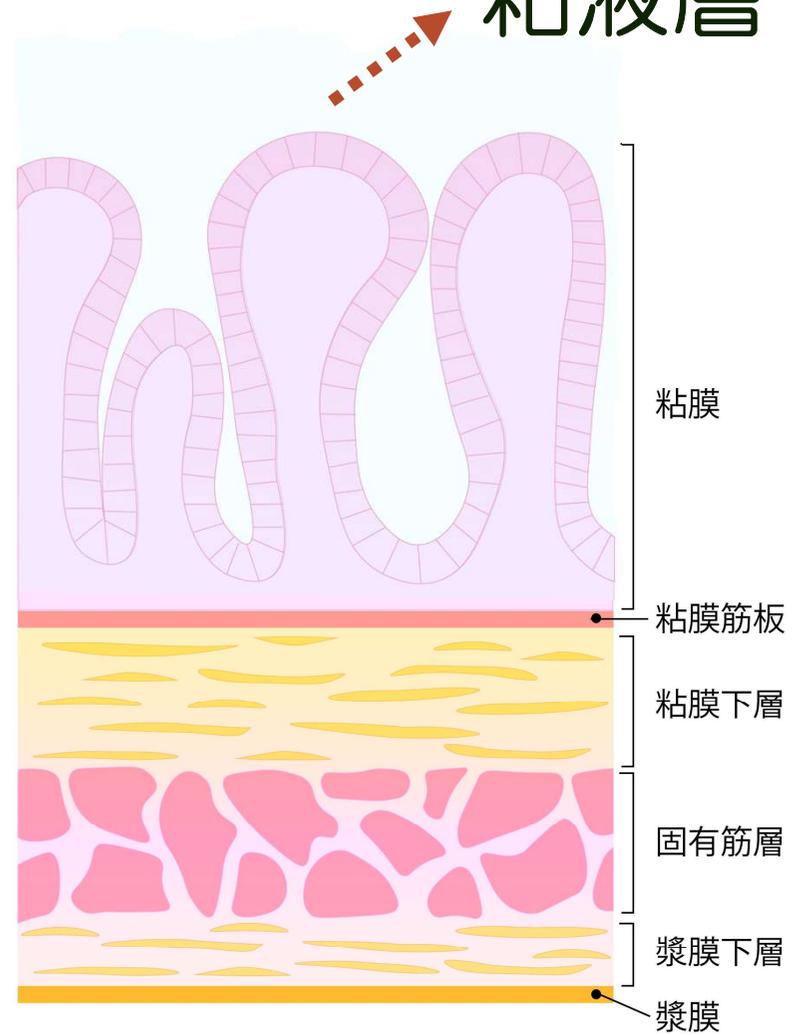
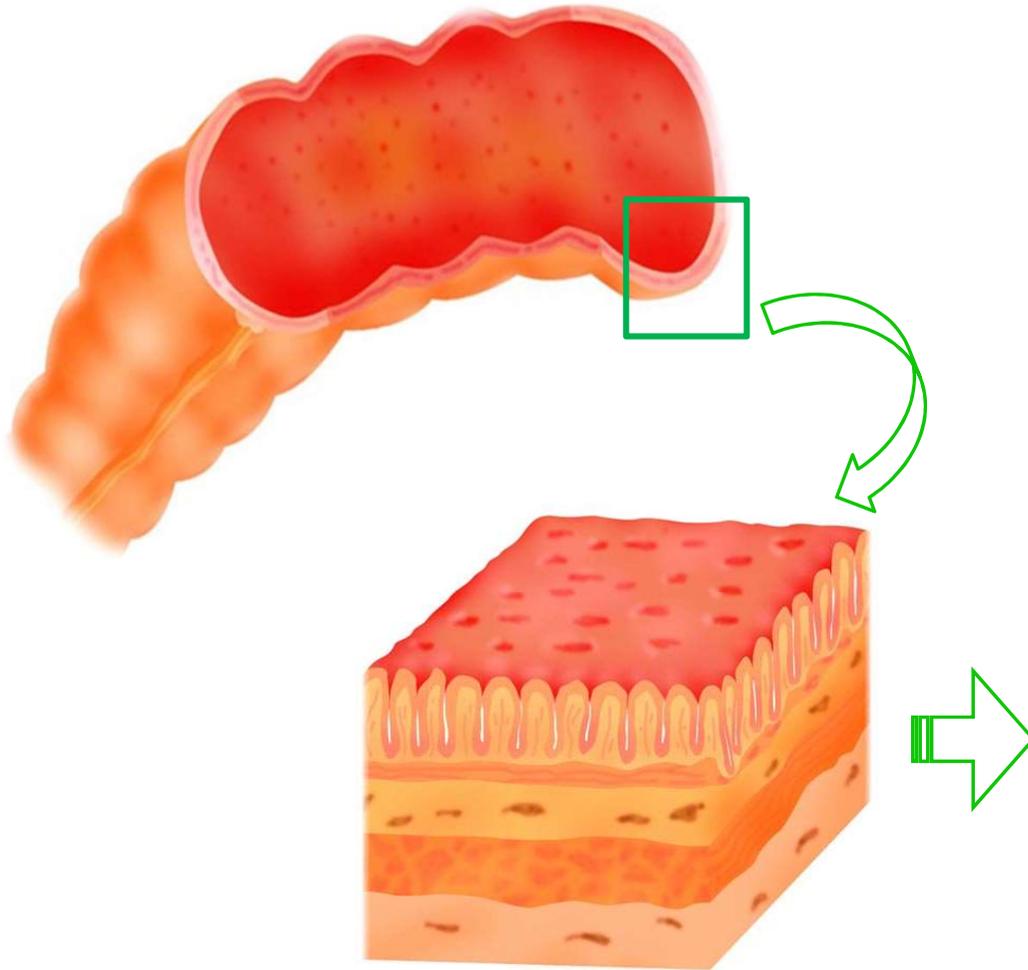
日本(JP)  
デンマーク(DK)  
スペイン(ES)  
米国(US)  
中国(CN)  
スウェーデン(SE)  
ロシア(RU)  
ベネズエラ(VE)  
マラウイ(MW)  
オーストリア(AT)  
フランス(FR)  
ペルー(PE)

その食材の世界を生き抜くには、  
見合った腸内細菌が必要



# 分泌型IgA

粘液層



# 粘液層に分泌型IgAが分泌されています

IgA は、本来外敵を殺す物質ですが

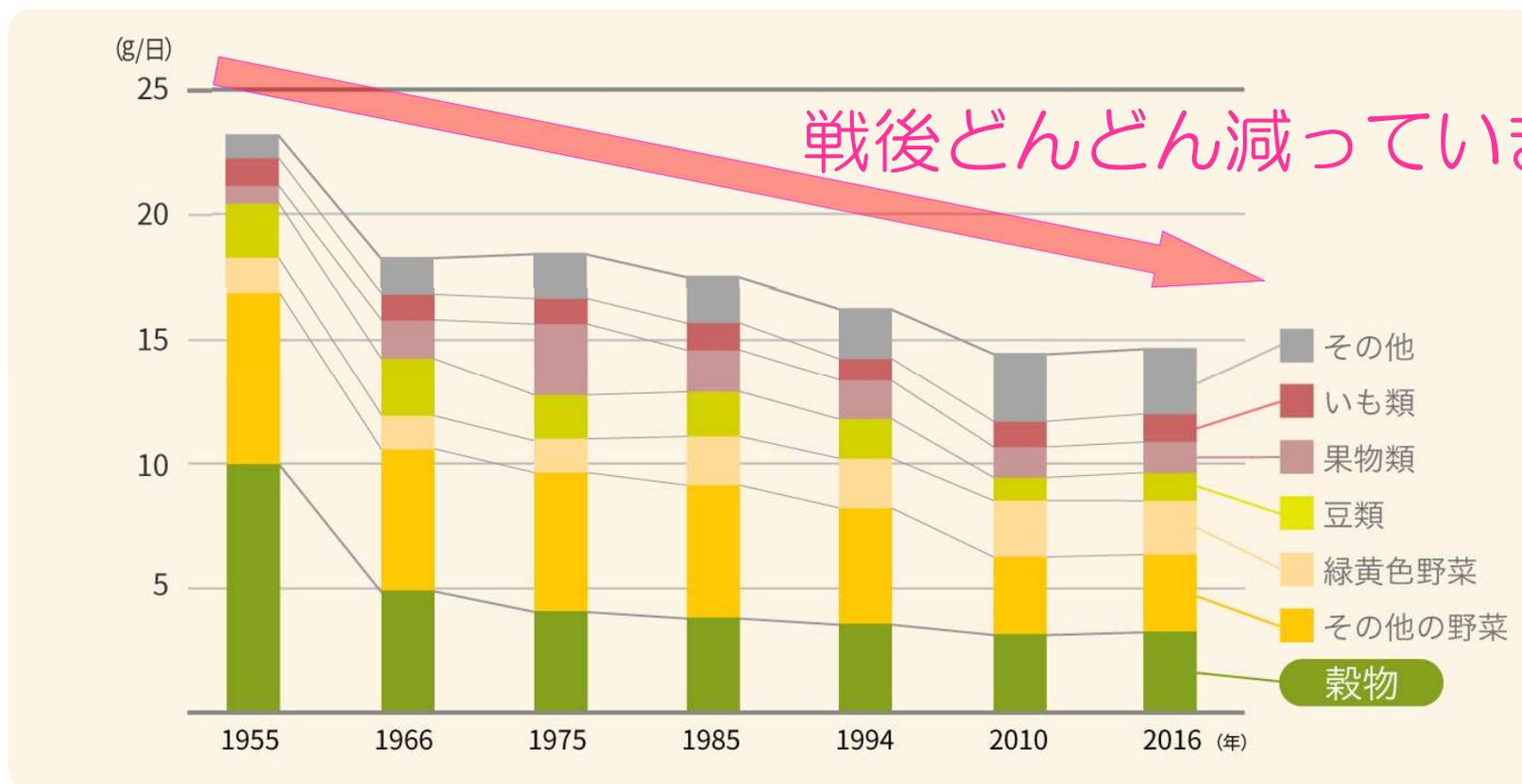
常在菌を助け、**粘液層に受け入れ**、  
住み着かせる働きをしているのです。



つまり、進化の過程で**共存すべき**常在菌を  
**選択**して、遺伝情報として受け継いでいるのです。

ところが私たちは腸内細菌との契約に違反し、  
食物繊維を十分に提供しなくなりました

### 日本人の食物繊維摂取量の推移（食品群別）



出典：日本食物繊維研究会誌；1, 3-12, 1997, 厚生労働省「国民健康・栄養調査報告（厚生労働省）」から作図

＜ 麦ラボ『穀物からの食物繊維摂取量がぐんと減っている』より引用＞

私たち自らは、食物繊維を消化  
できない

そこで進化の過程でその役割を  
腸内細菌に任せましたのです！

私たちの身体との ↑ ただならぬ関係！

腸内細菌に産生される短鎖脂肪酸に呼応する  
受容体が、全身の至る臓器に分布している  
意味を、もっと私たちは知らなければならない

京都大学大学院 生命科学研究所  
生体システム学分野教授

木村郁夫先生

『腸内細菌が短鎖脂肪酸受容体を介して  
全身の生理機能に寄与する』

★この話題の先生の講演会を一度聴くべき！  
お勧めします！

(M製薬絡みのWEB講演会で私は2回拝聴しました：2022.9月、2023年5月)

## 腸-脳-微生物相関

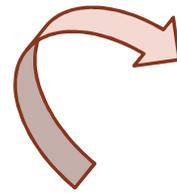
腸内細菌が・・・

そこに**いると出る**物質、**出ない**物質、  
**いないと出る**物質、**出ない**物質、  
があるのです。

血液中の分子生成の約半数に腸内細菌が  
関わっています。

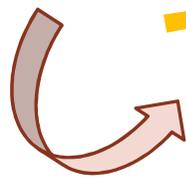
⇒ 臓器の恒常性の維持  
そもそもの臓器の発育、発達にも関与

患者さんには『腸活』を指導しています



## プレバイオティクス

- ✓ まずはいい苗床を造ること。
- ✓ いい菌、あるいは増やす種を補充すること。



## プロバイオティクス

# 腸内細菌菌叢の組成が乱れている

善玉菌 : 悪玉菌 : 日和見菌

仕組まれた  
バランス

2 : 1 : 7

健康長寿の方

3 : 1 : 6

⇒ 善玉菌の割合が多いのです！

ところが現代人の  
ほとんどが...

1 : 3 : 6

## 潰瘍性大腸炎の治療薬には、

- ① 寛解導入のために用いる薬剤と、
- ② 寛解維持のために用いる薬剤、  
.....のために用いてはいけない薬剤、  
とがあります。

今日はそこまで解説できず、すみません。

# 潰瘍性大腸炎の診療ガイドラインは年々 進化し続けています

## 0次ステップ→ガイドラインにない生活指導

1<sup>st</sup>. メサラジン製剤（5-アミノサリチル酸/ASA）

---

2<sup>nd</sup>. ステロイド療法

2<sup>nd</sup>’. 免疫調整薬（チオプリン製剤）

2<sup>nd</sup>.新 抗 $\alpha$ 4インテグリン←経口的投与

3<sup>rd</sup>. 生物学的製剤

JAK阻害薬←経口的投与

カルシニューリン製剤

白血球除去療法

外科的手術療法

## 説明できなかった治療戦略で これだけはお伝えしたいこと3つ

- ✓ 初期治療薬 **メサラジン** に **初期不耐** があります、  
増えています、ので！  
導入から専門医に任せてください
- ✓ 潰瘍性大腸炎では、ステロイドは寛解維持には **用いません**  
→他疾患と異なり、少量を飲み続けることは  
しなくなりました！ **2-3か月で必ずOFF！**
- ✓ チオプリン製剤を用いるときには **NUDT-15**  
(遺伝子多型検査) を調べます！