

## 話 題

### 潰瘍性大腸炎の 5-aminosalicylic acid ( 5-ASA ) 療法

多摩永山病院消化器科 沖浜 裕司

潰瘍性大腸炎 ( ulcerative colitis: UC ) はおもに大腸粘膜を侵し、びらんや潰瘍を形成する原因不明の非特異性炎症性疾患である。クローン病 ( Crohn's Disease: CD ) とともに、非特異性炎症性腸疾患 Inflammatory Bowel Disease ( IBD ) として包括総称され、厚生省の特定疾患治療研究対象疾患の指定を受けている。どちらも 20 歳前後の若年者に好発し、病態は再燃と緩解を繰り返す、生涯にわたり医療管理を必要とする。今日なお治療に難渋する難病の一つである。潰瘍性大腸炎とクローン病は、それぞれの患者の経過や予後には大きな差があり、その違いは遺伝子に起因するという考えもあり、遺伝的素因と環境因子の両者が複雑に関与した多要因疾患という概念で捉えるようになってきた。しかし、その本質はいまだ不明である。最近では、我が国においてその数が増加していることもあり、日常の外来で若年の新患を診察する機会も多くなってきている。

従来、薬物療法の中心はステロイド剤とサラゾピリン ( salicylazosulphapyridine: SASP ) であったが、ステロイド剤には使用量や使用期間に制限があり、サラゾピリンも服薬コンプライアンスに問題を残している。サラゾピリンは 5-aminosalicylic acid と sulphapyridine がアゾ結合した化学構造をもっている。経口投与されたサラゾピリンは大腸に達すると腸内細菌により 5-aminosalicylic acid と sulphapyridine に分解され、5-aminosalicylic acid のみが活性部位として大腸粘膜に直接作用することが 1977 年に Azad Khan らによって明らかにされている<sup>1</sup>。そもそも 5-aminosalicylic acid の薬理作用には、ロイコトリエン B<sub>4</sub> ( LTB<sub>4</sub> ) 生合成抑制作用、肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制、血小板活性化因子 ( PAF ) の生合成抑制、インターロイキン-1 $\beta$  ( IL-1 $\beta$  ) 抑制、などの報告がある。これは病変部でのマクロファージや好中球などの炎症性細胞から放出される過酸化水素や次亜塩素酸イオンなど活性酸素を消去し、炎症の進展と組織障害を抑制するというものである。いずれも体内に吸収された 5-aminosalicylic acid が血行などを介して、病変部に到達するのではなく、大腸粘膜の病変部へ直接作用すると考えられている。

ところが、5-aminosalicylic acid は経口投与するとその大部分が小腸上部で吸収され、大腸には十分到達できず効果を発揮できない。小腸上部で吸収された 5-aminosalicylic acid は一部は肝などで代謝され一部はそのまま尿中に排泄されてしまう。一方、直接注腸すると大腸からの吸収は

わずかであり、安全に大量投与することができる。左側結腸から直腸までに病変が限局されていることが多い中等症までの潰瘍性大腸炎では、大変効果的である。以来、5-aminosalicylic acid による注腸療法の試みがいくつか報告されているが、我々も 1981 年から 5-aminosalicylic acid による注腸療法を試みてきた<sup>2,3</sup>。しかし、注腸という使いにくさと、水に溶かした 5-aminosalicylic acid は不安定で数日以上以上の保存に耐えないなど、我々には解決できない問題もあった。

そうしたなかで、5-aminosalicylic acid は、デンマークの製薬会社によってメサラジンとして開発され、経口放出調整剤として製品化された。我が国では 1996 年よりペンタサとして販売され、すでに世界中で広く使われている。使用上の不便を抱えていた 5-aminosalicylic acid が経口薬として出てきたことに当初は大変喜んだものであったが、何年か使っているうちに、その効果に多少の不満を感じるようになった。

ペンタサは経口投与された際の上部小腸からの吸収を抑制するために、5-aminosalicylic acid を多孔性の被膜で包み下部腸管に到達してから放出する仕組みにして、直腸にも十分な薬剤が行き渡るようにしてある。しかし、実際には患者の病状は様々で、激しく下痢や下血を起こしていることもあり、なかには便秘に悩む軽症例もある。特に直腸型の軽症例などでは、治療効率の悪さが推測できる。

そこで、今再び注腸療法や座薬が目玉されるようになった。最近、注腸用製剤の長期保存にも解決方法が解ってきて、海外ではすでに実用化されているようである。近々日本でも使えるようになることを期待したい。

## 文 献

1. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 29: 892-895.
2. Campieri M, Lanfranchi GA, Bazzocchi G, Brignola C, Sarti F, Franzin G, Battocchia A, Labo G, DalMonte PR: Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. *Lancet* 1981; II: 270-271.
3. 田中洋介, 吉岡正智, 橋本正好, 谷口善郎, 樋口勝美, 八木和郎, 和田雅世, 長谷川博一, 加藤俊二, 村田正弘, 畝本賜男: 潰瘍性大腸炎に対する 5-Aminosalicylic acid ( 5-ASA ) 停留注腸療法の検討. *TJSG* 1990; 4: 34-42.

( 受付 : 1999 年 12 月 15 日 )

( 受理 : 1999 年 12 月 27 日 )