原 著

潰瘍性大腸炎に対するサラゾピリン坐薬の治療効果

東北大学第三内科

樋 渡 信 夫 渡 辺 晃

直腸炎型, および全・左側大腸炎で下部大腸にのみ活動期病変が残された軽症型の潰瘍性大腸炎18例に対してサラゾピリン坐薬を投与し, その治療効果と有用性を検討した. 1日1~2g 投与して4週間後に効果を判定したが, 18例中有効11例, やや有効4例で, 著しい効果が認められた. ことに, サラゾピリン経口投与やプレドニン肝油注腸が無効であった13例に対しても有効7例, やや有効4例と, 高率に有効であった. 副作用としては1例に軽度の眩暈を認めたのみで, 経口投与と比較してはるかに少なかった. 以上により, 本剤は直腸炎型または軽症型の潰瘍性大腸炎の, ことに外来治療における治療剤として有用な薬剤と考えられる.

I 緒 言

1942年 Svartz により初めて潰瘍性大腸炎の治療に用いられたサラゾピリン (以下 SASP と略す) は, 1967年の山形ら¹⁾の報告以来, わが国においてもその治療効果, とくに軽・中等症の治療および再発予防効果が広く認められ, 現在, ステロイドとともに潰瘍性大腸炎の内科的治療の主要薬剤となっている. しかし, 欧米では, 経口剤のほか SASP 坐薬が開発され, 局所療法が行われているが, わが国では SASP 経口投与のみで, SASP 坐薬による治療についての報告はまだない. そこで, われわれは, 自ら SASP 坐薬を作製し, 潰瘍性大腸炎の治療におけるその効果と有用性を検討したので, ここにその成績を報告する.

II 方法および対象

使用した SASP 坐薬は, SASP 錠剤を微粉末とし, カカオ脂を基剤として40°C 位の低温で溶解し, これを型にいれて作製した (後半, “ミドリ十字” を通じて入手することができた Pharmacia 製 SASP 坐薬を一部に使用した). 坐薬1個中の SASP 含有量はいずれも0.5g である. 投与方法は, 1日2~4個を就寝前1回あるいは朝晩2回に分けて投与し, 4週間後に効果を判定した. 効果の判定基準は, 本療法により緩解, すなわち下痢・血便などの自覚症状と直腸鏡所見の消失がもたらされた場合を有効, 自覚症状または直腸鏡所見の改善が認められた場合をやや有効, 自覚症状や直腸鏡所見が不変, または悪化を示した場合を無効とした (表1).

表1 治療効果判定基準

有 効	: 本療法により緩解状態がもたらされた場合.
やや有効	: 自覚症状または直腸鏡所見の改善が認められた場合.
無 効	: 自覚症状や直腸鏡所見に変化がみられなかったり, 悪化を示した場合.

表2 年齢および性別

	男 性	女 性	計
10~19	1	0	1
20~29	2	1	3
30~39	3	4	7
40~49	2	1	3
50~59	0	2	2
60~69	1	0	1
70~79	0	1	1
計	9	9	18

対象例は, 直腸炎12例, 全・左側大腸炎で下部大腸にのみ活動期病変が残された軽症例6例, 計18例で, そのうち13例では SASP 坐薬使用以前に試みた SASP 経口投与あるいはプレドニン肝油注腸が無効であった. これを性別にみると男女それぞれ9例, 年齢別にみると10歳代1例, 20歳代3例, 30歳代7例, 40歳代3例, 50歳代2例, 60歳代および70歳代それぞれ1例である (表2). なお, 潰瘍性大腸炎の診断ならびに病型分類については, 厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班の診断

表3 SASP 坐薬の効果(病型別)

効 果	病変の拡がり			臨床経過			臨 床 像			合 計
	直腸炎	左 側 大腸炎	全大腸炎	再 燃 緩解型	慢 性 持続型	初 回 発作型	軽 症	中等症	重 症	
有 効	7	2	2	9	0	2	11	0	0	11(61.1%)
やや有効	2	1	1	4	0	0	4	0	0	4(22.2%)
無 効	3	0	0	3	0	0	3	0	0	3(16.7%)
合 計	12	3	3	16	0	2	18	0	0	18(100.0%)

基準²⁾ によった。

III 成 績

SASP 坐薬の効果有病変の拡がり別にみると、18例中直腸炎12例では有効7例、やや有効2例、無効3例、左側大腸炎3例では有効2例、やや有効1例、全大腸炎3例では有効2例、やや有効1例であった(表3)。また、これを臨床経過別にみると、再燃緩解型16例では有効9例、やや有効4例、無効3例、初回発作型2例では2例とも有効であった(表3参照)。さらに、これを重症度別にみると、対象例18例はすべて軽症例で、有効11例、やや有効4例、無効3例であった。

一方、SASP 坐薬の効果を使用法別にみると、SASP 経口投与あるいはプレドニン肝油注腸が無効であった13例のうち、SASP 坐薬を単独で使用した7例では有効4例、やや有効2例、無効1例、SASP 経口投与を併用した6例では有効3例、やや有効2例、無効1例で、合計すると有効7例、やや有効4例、無効2例であった(表4)。しかるに、初めから SASP 坐薬を単独で使用した5例では、有効4例、無効1例であった(表4参照)。

表4 SASP 坐薬の効果(使用法別)

効果	SASP 経口またはプレドニン肝油注腸無効			初めから 単独使用	合 計
	SASP 単独使用	SASP 経口併用	計		
有効	4	3	7	4	11 61.1%
やや有効	2	2	4	0	4 22.2%
無効	1	1	2	1	3 16.7%
合計	7	6	13	5	18 100.0%

すなわち、合計すると、対象例18例中有効11例、やや有効4例、無効3例であった。このうち、無効例3例に対してはさらに SASP 坐薬投与を続行して経過を追ったが、そのうちの2例は2ヶ月後に緩解に至った。

なお、アフタ様大腸炎1例、直腸病変を有するクローン病1例にも SASP 坐薬を投与して効果を検討したが、ともに有効であった。

IV 副 作 用

初めから単独使用した直腸炎1例のみに軽度の眩暈を認めたが、これは投与を中止する程のものではなかった。

V 考 察

われわれは、軽症型の潰瘍性大腸炎に対して SASP 坐薬の投与を試み、その治療効果を検討した。現在、薬剤の治療効果を判定するには二重盲検試験によるのが理想的とされているが、潰瘍性大腸炎が比較的まれな疾患であることや、対象例において血便が続いていることなどから、われわれはこの方法によらずに、最初は SASP 経口投与やプレドニン肝油注腸が無効であった症例に対する効果を検討してみた。その結果、このような無効例13例中7例(53.8%)に緩解が得られた。よってその後は直腸炎や軽症例5例に対して初めから SASP 坐薬を単独で使用して治療効果を検討したが、うち4例(80.0%)では有効であり、合計すると18例中11例(61.1%)では有効であった(表4参照)。ことに、有効例の半数以上では2週間以内に血便が消失し、2週間目に直腸鏡検査を行った4例中2例ではすでに緩解期の所見を呈していた。以上により、SASP 坐薬は、直腸炎や、全・左側大腸炎で下部大腸にのみ活動期病変が残された軽症型の潰瘍性大腸炎の治療剤としてかなり有用な薬剤と考えられた。

SASP の薬効については、血中総 Sulphapyridine (以下 SP と略す) 濃度と治療効果との間に密接な相関⁶⁾がみられることから、一般に SP が薬効を発揮する主体であると考えられているが、そのほか、5-Aminosalicylic acid の作用⁴⁾や、SASP の直接作用(腸管壁からの水分や Sodium の吸収におよぼす影響⁵⁾や腸内細菌叢に対する作用⁶⁾についても報告されている。ラッ

トを用いた実験によれば、SPの血中濃度や最大濃度についてはSASP経口投与とSASP坐薬とのあいだにほとんど差異はみられないのに対して、SASPとしての吸収量については坐薬の方が経口投与の4倍で、しかも坐薬の場合には吸収されたSASPは腸肝循環にはいり、長時間循環して徐々にSPに分解される⁷⁾。しかし、われわれはSASPやその代謝物の血中濃度を測定しなかったため、ヒトにおけるSASP坐薬の作用機序を解明することはできなかった。これらに関しては今後の検討が必要であろう。

副作用については、1例に眩暈を認めたのみであった。山形らの報告⁸⁾では、SASP経口投与により副作用を認めたものは16例中7例で、発熱、発疹、蛋白尿、顔面浮腫、食欲不振などがそれであった。したがって、経口投与よりも坐薬の方がはるかに副作用は少ないといえる。

使用方法については、坐薬であるため、われわれが従来用いているプレドニン肝油注射と比較してはるかに容易であった。したがってSASP坐薬は外来治療の治療剤としてもすぐれている。しかし、坐薬挿入時、とくに1回に2個を挿入した場合には便意をもよおし、すぐに排出してしまうことがあった。このような症例に対しては1個ずつ4回に分けて挿入するように指示したが、SASP 1g含有の坐薬を作製すればこのような問題はある程度解決できるものと考えられた。

SASP坐薬の適応としては、(1)直腸炎、(2)全・左側大腸炎で下部大腸にのみ活動期病変が残された軽症型、また今回は症例がなかったが、(3)結腸を切除し、回腸直腸吻合術を行ったもので、残存直腸に再燃をおこしたものがあげられる。さらに、重症例においても、ステロイド療法の補助療法として試みてみるべき価値があるものと考えられる。

なお、内視鏡検査では、SASP坐薬を投与してしばらくしてから、特記すべき所見として2例において肛門輪より7～8cmのところ粘膜ひだ集中像を認めた。潰瘍性大腸炎では粘膜ひだ集中像を認めることはまれであるので、この所見は、坐薬の連日挿入による慢性刺激に由来するものと考えている。

VI 結 論

われわれは、直腸炎および全・左側大腸炎で下部大腸にのみ活動期病変が残された軽症型の潰瘍性大腸炎合計18例に対してSASP坐薬の投与を試み、次の結論を得た。

- 1) 18例中有効11例、やや有効4例であり、著しい効果が認められた。ことにSASP経口投与やプレドニン肝油注射が無効であった13例に対しても有効7例、やや有効4例であり、高率に有効であった。
- 2) 本剤の投与により副作用を認めたのは1例のみであった。
- 3) なお、使用方法が容易であるので、本剤は外来治療に適している。

この論文の要旨は、昭和51年10月、第31回大腸肛門病学会(東京)において発表した。また、本研究は厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎・クローン病調査研究班の援助を受けた。

後藤由夫教授の御校閲に感謝いたします。

(受領51年12月2日)

文 献

- 1) 山形敏一ほか：潰瘍性大腸炎に対するSalazopyrinの治療効果、診断と治療、56:531, 1968.
- 2) 厚生省特定疾患潰瘍性大腸炎調査研究班・診断基準分科会：潰瘍性大腸炎の診断基準(案)について、日医新報、2673:31, 1975.
- 3) Das, K. M. et al.: The metabolism of salicylazosulphapyridine in ulcerative colitis, Gut, 14: 631, 1973.
- 4) Peppercorn, M. A. and Goldman, P.: Distribution studies of salicylazosulphapyridine and its metabolites, Gastroenterology, 64: 240, 1973.
- 5) Harris, J. et al.: The effect of Salazopyrin on water and electrolyte transport in the human colon measured in vivo and in vitro, Gut, 13: 855, 1972.
- 6) West, B. R. et al.: Effects of sulphasalazine (Salazopyrin) on faecal flora in patients with inflammatory bowel disease, Gut, 15: 960, 1974.
- 7) 松本 剛：サラゾピリン坐剤基礎研究報告、第1回サラゾピリン坐剤研究会演説(東京)、1976.

Original Articles

1. Salazopyrin Suppositories in Ulcerative Colitis

N. Hiwatashi and H. Watanabe

The Third Department of Internal Medicine, Tohoku University

School of Medicine, Miyagi

Eighteen patients (12 patients with proctitis and 6 with left-sided or total colitis, suffering from exacerbation at the distal portion of the large intestine) were treated with Salazopyrin suppositories. Of 13 patients who had not responded favourably in spite of oral administration of Salazopyrin and/or steroid retention enema, 7 went into remission, 4 were improved and 2 showed no change. Of remaining 5 patients who were treated initially with Salazopyrin suppositories only, 4 went into remission and one showed no change.

Side-effects were observed in one case only. Thus, Salazopyrin suppositories are thought to be useful not only in the treatment of proctitis but also in the treatment of left-sided or total colitis having recurrence at the distal portion of the large intestine.

---

2. Anastomotic Recurrence after Sphincter-Preserving Procedures for Carcinoma of the Rectum and Rectosigmoid

S. Kodaira, Y. Koyama and K. Hojo

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo

E. Ikeda and T. Hirota

Department of Pathology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo

During the period 1962 to 1974, 63 sphincter preserving procedures for rectal cancer were performed at NCC Hospital. Post-operative prognosis and the realities of recurrence (mainly anastomotic recurrence) after these procedures were studied.

The survival rate after sphincter preserving procedures was considerably higher than for abdomino-perineal resections. The crude five-year survival rate for the sphincter-preserving procedure was 78.4%, as compared to 47.1% for combined abdomino-perineal resection.

Recurrence of carcinoma at the site of anastomosis was found in 9 of 63 cases, an incidence of 14.3%. Incidence of anastomotic recurrence was increased with resection of more distal lesions. Lymphnode involvement had no relationship to recurrence at the anastomosis.

The relationship between length of free margin distal to the tumor and several pathological characteristics (macroscopical type, size of tumor and depth of invasion) of the primary tumor with regard to anastomotic recurrence was also investigated. The result indicates that,