

特集

炎症性腸疾患の最新の治療

尾関啓司*¹ 管野琢也*² 西垣瑠里子*³ 片岡洋望*⁴

はじめに

近年、クローン病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)をあわせた狭義の炎症性腸疾患(IBD)の患者数は本邦において増加の一途をたどっている。両疾患とも、明らかな原因がまだ不明の慢性腸管炎症を伴う疾患であるが、若年で発症することが多く、活動期には大きく生活の質(QOL)が低下し、さらに生産性低下を引き起こすことが知られている¹⁾。また、CDに関しては腸管狭窄や穿孔及び難治性複雑性痔瘻に伴い外科手術が必要になることが多い。同様にUCに関しては慢性炎症による発癌で、大腸全摘術が必要になることが多くなってきている²⁾。

2000年代以前の本邦のIBD治療は、主にメサラジン(5-アミノサリチル酸;5-ASA)とサラゾスルファピリジン(SASP)、ステロイド(プレドニゾロン;PSL)、及び栄養治療と外科治療がメインであった。2000年代以降は免疫調節薬(immunomodulator;IM)や顆粒球・単球除去治療(GMA)が出現してきた。さらに2010年代にはいり、インフリキシマブ(IFX)をはじめとする主に

免疫担当細胞を治療ターゲットとする新規分子標的治療(生物学的製剤と低分子化合物、アドバンスト治療や免疫統御療法とも呼ばれる)が出現してきた(図1,2)^{2,3)}。

これらの治療方法の進歩、診断技術、さらには治療効果モニタリング方法の進歩などにより2000年を境にIBD患者において外科治療が必要になる患者数が減少していることが報告されている^{2,4,5)}。

本稿においては、IBDにおける最新の主に内科的な薬物治療法について概説するとともに、名古屋市立大学 消化器・代謝内科学におけるIBD治療の現状についても紹介する。

I. 炎症性腸疾患の既存治療

現在CD及びUCいずれにおいても5-ASAが治療薬の基本になっている。特にUCにおいては6割程度の患者において、5-ASAのみで治療可能な軽症の患者が多いとされる。この薬剤はバイオアベイラビリティの低い薬剤であり、IBD患者の腸管粘膜に直接作用して免疫抑制機能を示すことが示されている。特に腸管粘膜内における5-ASAの薬剤濃度を上昇させることが、治療効果に直結することが示されている⁶⁾。腸管粘膜内の5-ASAの薬物濃度を上昇させる様々なドラッグデリバリーシステムの工夫が行われてきた。すなわち、時間依存性及びpH依存性、(マルチマトリックス)MMXシステムなどの工夫や、局所治療の開発などである。これらの薬剤をうまく組み合わせて多くの患者の加療が行われている²⁾。

— Key words —

炎症性腸疾患、新規分子標的治療

*¹ Keiji Ozeki : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 講師

*² Takuya Kanno : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 病院助教

*³ Ruriko Nishigaki : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 臨床研究医

*⁴ Hiromi Kataoka : 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学 教授

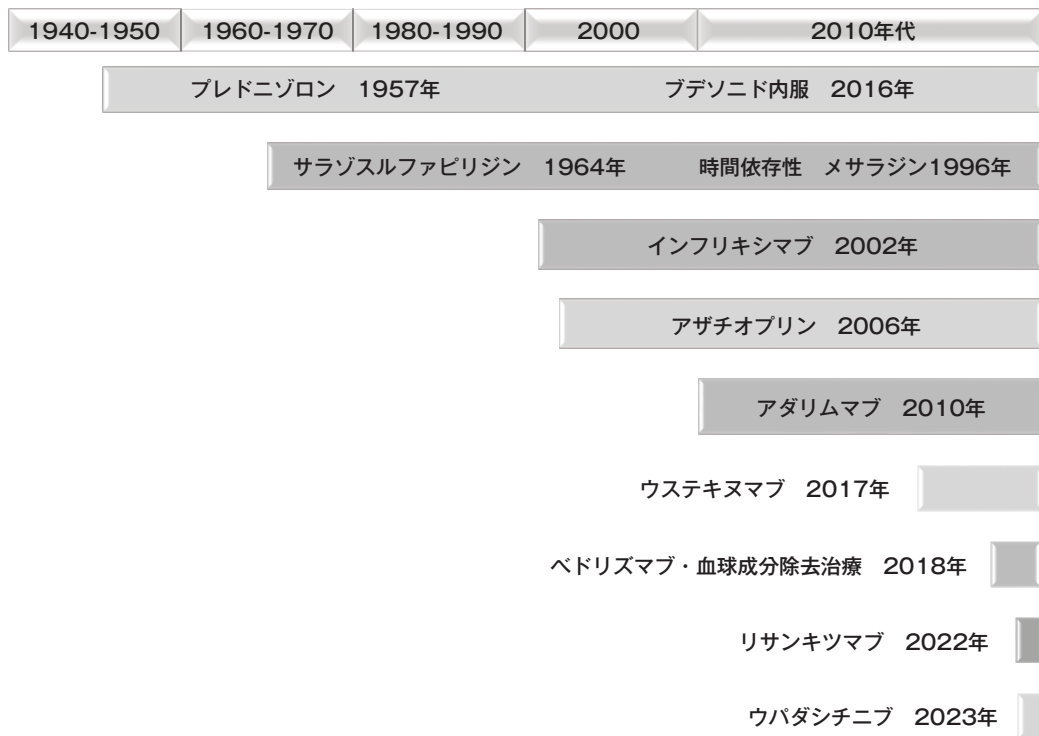


図1 本邦におけるクローン病治療薬

[筆者作成]

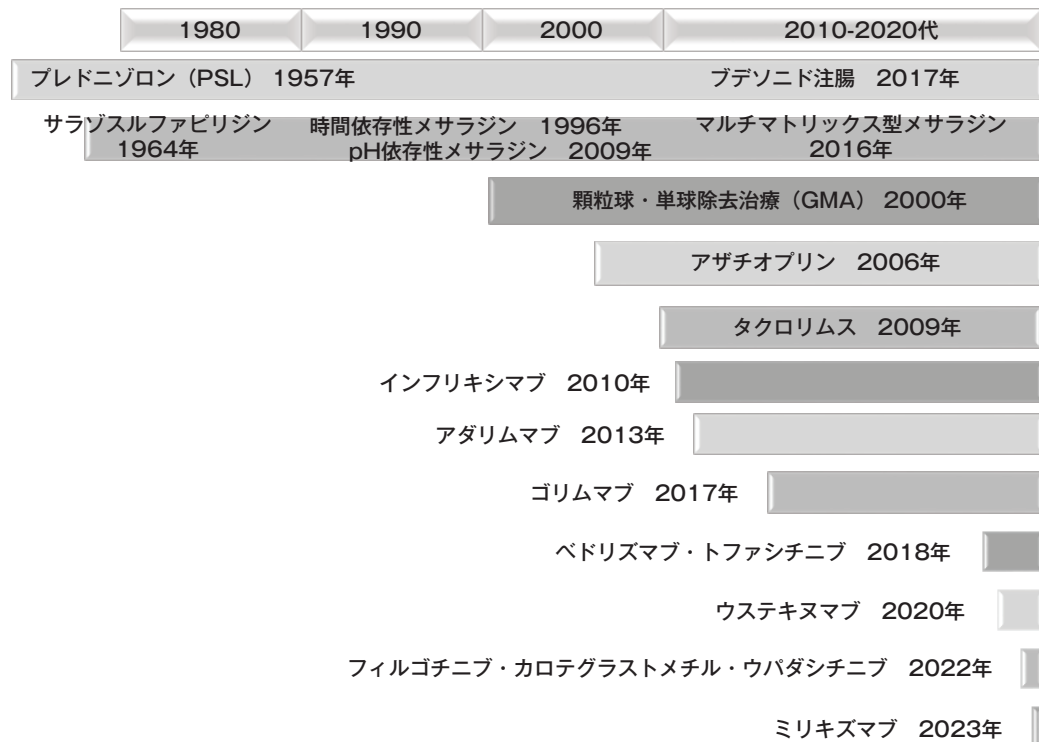


図2 本邦における潰瘍性大腸炎治療薬

[筆者作成]

PSLは強い抗炎症作用(アラキドン酸カスケードを抑制)と免疫抑制作用(糖質コルチコイド受容体(GR)と結合することで、その複合体が核内移行し炎症性サイトカイン転写因子活性を抑制)をもちIBD診療でも有効性を示すが、PSL抵抗性や依存性を示す難治性IBDが存在することが判明している。PSL依存性の場合、アザチオプリンなどのIMが使用されることが多いが、特に東アジア人において一部に全脱毛や無顆粒球症などの重篤な副作用が起きることに注意が必要である²⁾。

さらに本邦で発見、開発された治療方法として、タクロリムス(TAC)やGMAがあげられる。TACは主にT細胞リンパ球細胞内でFK結合タンパク(FKBP)と結合し、その複合体がカルシニューリンを阻害する。転写因子であるNFATはカルシニューリンにより活性化されず、主にIL-2などの炎症性サイトカインの産生が低下することによりTACは免疫抑制作用を示す²⁾。

CD治療においては食餌療法がとても重要である。成分栄養療法は特に成長過程にある小児CD治療においては重要な役割のある治療方法である^{2,7)}。

IBDの治療を行うにあたり、まずは上記のような既存の治療薬を十分に使いこなしたうえで、後述の新規分子標的治療薬などの導入を検討していくことがすすめられている。

II. 炎症性腸疾患の新規治療

本邦においては、クローン病・潰瘍性大腸炎診断治療指針が厚労省難病疾患研究会により毎年のように改変されて報告されている²⁾。特に2010年頃から治療ターゲット分子を明確にした新規分子標的治療薬が実臨床で使用できるようになってきた。新規分子標的治療の範囲については議論があるが、下記のように今のところ大別できる。

- 1) tumor necrosis factor (TNF) - α に対する抗体製剤(生物学的製剤：インフリキシマブ、アダリマブ、ゴリムマブ)
- 2) interleukin (IL) -13 及び IL-23 に対する抗体製

剤(生物学的製剤：ウステキヌマブ、リサンキズマブ、ミリキズマブ)

- 3) 主にリンパ球などの血管から腸管粘膜層への移動を阻害する抗インテグリン製剤(生物学的製剤：ベドリズマブ、低分子化合物：カロテグラストメチル)
 - 4) 主にリンパ球内の免疫に関する Janus kinase (JAK) -STAT シグナル伝達経路阻害製剤(低分子化合物：フィルゴチニブ、ウパダシチニブ)
- 上記の薬剤は主に腸管免疫における獲得免疫担当細胞であるT細胞リンパ球を治療ターゲットした薬剤である。

作用機序からは、

- 1) は、リンパ球内の核内転写因子 nuclear factor-kappa B (NF- κ B) 抑制及びT細胞リンパ球アポトーシスを誘導する薬剤群
- 2, 4) は、特定のもしくは多種の炎症性サイトカインにより誘導されるリンパ球内の JAK-STAT シグナルを抑制することで腸管免疫抑制に働く薬剤群
- 3) は、リンパ球などの腸管免疫担当細胞の腸管粘膜内侵入をブロックする薬剤群

といったクラスにも分けられる。同じクラス内にも抗体製剤や低分子化合物の作用する部位により数種類の薬剤が存在している^{3,8)}。

いずれの薬剤も難治性のCD、UCの寛解導入もしくは維持治療においてプラセボをコントロールにした6~8週後の短期寛解導入効果及び約1年後の長期維持効果を示している。しかし、現在これらの新規分子標的治療をどのような患者にどのような順番で使用すべきかを明確に示す指針はなく⁹⁾、臨床の現場では試行錯誤しながら治療選択をおこなっているのが現状である^{4,5)}。人工知能(AI)を使用した治療選択アルゴリズムや腸管粘膜内のサイトカインプロファイル等から治療効果予測などの研究がすすんでおり、今後の進展に期待をしたい¹⁰⁾。

III. Treat to target (T2T)による治療予後の改善

治療薬の進歩とともに、診療方法についての新しい考え方(Treat to target ; T2T)が提唱され

表 1 名古屋市立大学 通院加療患者数(人)

	2013 年	2023 年
クローン病	55	153
潰瘍性大腸炎	190	391

ている。IBD 領域における T2T は、病勢を示す客観的指標であるバイオマーカー (BM) の正常化を達成し、さらに内視鏡所見や病理所見が正常になるように治療強度をコントロールしていくことで、最終的な治療予後の改善を目指す診療方法を指している¹¹⁾。

IBD の中期的治療目標である病勢を示す客観的 BM として、便中カルプロテクチンや便中鮮血反応、血清ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン (LRG)、尿中プロスタグランジン E 主要代謝物 (PEG-MUM) 等の有用性が報告され、本邦の日常臨床で使用可能になってきている²⁾。これらの BM は内視鏡所見や臨床症状による IBD 病勢評価指標とよく相関することが示されており、内視鏡検査と比較して患者への侵襲がすくない治療効果モニタリング方法として当院を含め多くの施設で汎用されている。

IV. 名古屋市立大学における IBD 診療の実態

当科における IBD 患者数の推移を示す(表 1)。2013 年の時点では CD ; 55 人, UC ; 190 人の通院患者数であったが、10 年後の 2023 年時点では CD ; 153 人, UC ; 391 人と増加している。本邦においては、依然として CD 患者数が UC 患者数の約 3 分の 1 の状況であるが、米国では CD と UC の患者数は 1 : 1 とのデータもあり、今後本邦の CD 患者はさらに増加していき UC と同程度の患者数になる可能性があると考えている。

IBD の患者数の増加は認められるが、依然として発生頻度の低い事柄に対する臨床研究は単施設のみでなく多施設共同研究を行って解明していく必要がある。当科でも IBD に関する多くの多施設臨床研究に取り組んできている。その

中で近年日本炎症性腸疾患学会の付設研究グループとして特に若手の IBD 診療医師を対象とした“IBD てらこ屋グループ”を主体として多施設後ろ向き臨床研究に取り組んでいる。当科の尾関及び北里研究所病院の阿曾沼医師らにより、抗 TNF- α 抗体製剤にて臨床的寛解が得られている UC 患者の中で、抗 TNF- α 抗体製剤継続投与を中止した患者を対象として、抗 TNF- α 抗体製剤中止時の IM 併用の有無が、その後の再燃に関係するか否か? を検討した。発症頻度の少ない事象に関する検討であり本邦 40 施設に参加いただいた多施設研究が有用であった。結果は、IM の併用は単変量でも多変量解析でもその後の再燃とは関連していなかった¹²⁾。今後も、IBD に対する多くの新規薬剤の上市が予想されるが、高額な新規分子標的治療を継続して投与していくことが本当に適切であるか? 検討していくことは非常に重要な臨床的課題の一つとなっており、今回の検討も意義のある研究であったと考えている。

当科においては、以前より入院が必要な重症 IBD 患者の治療において、新規分子標的治療薬に GMA を併用の上乗せ効果を検討し報告している¹³⁻¹⁸⁾。主に獲得免疫に関するサイトカインやリンパ球内のシグナル伝達阻害と、自然免疫に関わる単球(マクロファージや樹状細胞の前駆体)や顆粒球(好中球, 好酸球, 好塩基球)を特異的に吸着する GMA 治療は併用することにより相加、相乗効果を示す可能性があることは理論的には妥当と考えられる。また、GMA は安全性が高い治療であることも GMA と他の新規分子標的治療併用治療の特徴の一つである。現在、欧州を中心に前向き比較試験が施行されており結果が待

たれるところである。このような有効性は高いが、高額な治療は、どのような患者に適用すると一番コストパフォーマンスが高いかも検討していく必要がある。

おわりに

もともと西欧諸国に多かったIBD罹患数であるが、現在、本邦を含む東アジアや東南アジアでも増加してきている。今後、インドやアフリカ諸国での患者数の増加も予想されている。300程度の免疫関連遺伝子を含む疾患感受性遺伝子が報告されており¹⁹⁾、生活習慣の変化に伴う食餌や腸内細菌など多くの要因が加わり腸管特異的に免疫の暴走を起こすことがIBDの病態と理解されており²⁰⁾、新しい新規分子標的治療が精力的に研究され実臨床で使用できるようになっている。今後ますます本分野の研究がすすみ、IBDが治癒する疾患となる時代が来ることを期待したい。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反は下記のとおりである。

受託研究・共同研究費としてアッヴィ合同会社。

文献

- 1) Xavier RJ, et al : Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007 ; 448(7152) : 427-434.
- 2) Nakase H, et al : Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020 ; *J Gastroenterol* 2021 ; 56(6) : 489-526.
- 3) Neurath MF : Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol* 2019 ; 20(8) : 970-979.
- 4) Torres J, et al : ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14(1) : 4-22.
- 5) Raine T, et al : ECCO Guidelines on therapeutics in Ulcerative Colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022 ; 16(1) : 2-17.
- 6) Naganuma M, et al : Measurement of colonic mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid is useful for estimating its therapeutic efficacy in distal ulcerative colitis: comparison of orally administered mesalamine and sulfasalazine. *Inflamm Bowel Dis* 2001 ; 7(3) : 221-225.
- 7) van Rhee PF, et al : The medical management of paediatric Crohn's disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020
- 8) Ho GT, et al : Resolution of inflammation and gut repair in IBD: translational steps towards complete mucosal healing. *Inflamm Bowel Dis* 2020 ; 26(8) : 1131-1143.
- 9) Gisbert JP, et al : Predictors of primary response to biologic treatment [Anti-TNF, Vedolizumab, and Ustekinumab] in patients with inflammatory bowel disease : from basic science to clinical practice. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14(5) : 694-709.
- 10) Stidham RW, et al : Artificial intelligence for disease assessment in inflammatory bowel disease: how will it change our practice? *Gastroenterology*. 2022 ; 162(5) : 1493-1506.
- 11) Turner D, et al : STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021 ; 160(5) : 1570-1583.
- 12) Asonuma K, et al : Immunomodulators after the discontinuation of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody treatment and relapse in ulcerative colitis: A multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2024 ; 39(1) : 66-73.
- 13) Ozeki K, et al : Combination therapy with adalimumab plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis induced clinical remission in a Crohn's disease patient with the loss of response to scheduled adalimumab maintenance therapy: a case report. *Intern Med* 2012 ; 51(6) : 595-599.
- 14) Ozeki K, et al : Combination therapy with intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis plus adalimumab: therapeutic outcomes in 5 cases with refractory Crohn's disease. *Case Rep Gastroenterol* 2012 ; 6(3) : 765-771.
- 15) Tanida S, et al : Combination therapy with adalimumab plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with refractory ulcerative colitis. *J Clin Med Res* 2015 ; 7(11) : 884-889.
- 16) Tanida S, et al : Combination therapy with intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis plus ustekinumab in patients with refractory Crohn's disease. *Ther Apher Dial* 2018 ; 22(3) : 295-300.
- 17) Tanida S, et al : Combination therapy with tofacitinib plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as induction therapy for refractory ulcerative colitis. *J Clin Med Res* 2020 ; 12(1) : 36-40.
- 18) Tanida S, et al : Combination therapy with ustekinumab plus intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with refractory

- ulcerative colitis. *J Clin Med Res* 2021 ; 13(10-11) : 510-514.
- 19) Lees CW, et al : New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011 ; 60(12) : 1739-1753.
- 20) Danese S, et al : Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev* 2004 ; 3(5) : 394-400.