
 総説

炎症性腸疾患に対する新たな治療法の位置づけ

岡村正造*

キーワード；潰瘍性大腸炎、クローン病、シクロスポリン、顆粒球除去療法、infliximab

短縮表題；炎症性腸疾患の新たな治療法

はじめに

炎症性腸疾患はIBD (inflammatory bowel disease) と呼ばれ、広義では腸管の炎症性腸疾患すべてを指すが、一般的には狭義で用いられ非特異性疾患である潰瘍性大腸炎とクローン病を指す。両疾患とも好中球、マクロファージ、リンパ球などからなる炎症細胞浸潤が特徴的であり、その病態には免疫異常が関与する原因不明の難治性疾患である。潰瘍性大腸炎ではステロイド抵抗性の重症例とステロイド依存性の難治例が治療上大きな問題となっている。一方、クローン病では成分栄養療法が効果的なことは明らかだが、経管成分栄養療法を長期に継続することは容易でなく、患者のQOLが良好とは言い難い。近年、両疾患に対しそれぞれ新たな治療法が開発され注目を集めているので当科での治療成績を示し、新たな治療法の位置づけについて考察を加える。

I. 潰瘍性大腸炎に対する新たな治療法

1. シクロスポリン (以下CsA)

潰瘍性大腸炎は直腸よりびまん性、連続性に粘膜が侵される疾患で、Tリンパ球の障害と自己抗体である抗大腸抗体を介する抗体依存性細胞傷害

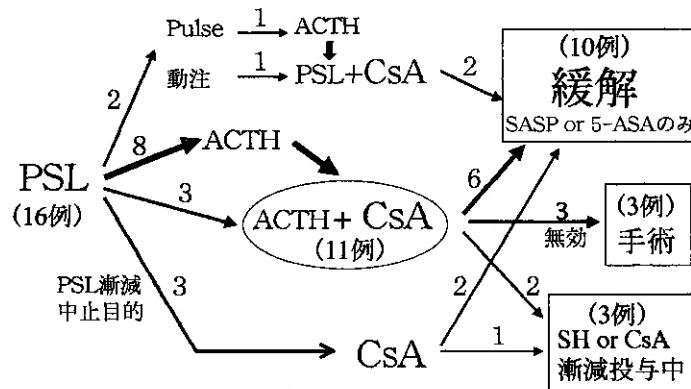
機序が重視されている。CsAはT細胞に選択的に作用しサイトカイン産生を抑える細胞毒性のない免疫抑制剤であり、かつ、アザチオプリンや6-MPより速効性であることより1994年のLichtigerら¹⁾による報告以後、重症潰瘍性大腸炎の緩解導入に有効な薬物として期待されている。当科では1995年より重症潰瘍性大腸炎に対しCsAを投与し良好な成績得ているので以下に示す。

対象はプレドニゾロン (PSL) を1 mg/kg投与しても改善しないステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎の22例と緩解維持にPSLを1日15mg以上要したステロイド依存性潰瘍性大腸炎の3例のうちACTHで緩解した9例を除く16例である。患者の年齢は21~73歳 (平均39.3歳)、発症後経過年数は0~21年 (平均5.4年)、男女比は9:7で、全大腸炎型が14例、87.5%を占めた。臨床病型は再燃緩解型が7例、初回発作型と慢性持続型が各4例、電撃型が1例で、臨床的重症度は1994年の厚生省研究班による潰瘍性大腸炎診断基準案に準ずると、激症が4例、重症が9例で、両者で81.3%を占め、内視鏡的活動度は不明1例を除く15例中12例、80%が強度に分類された。CsAの投与期間は無効例は2~4週、緩解導入目的は3~28カ月 (平均11.4カ月)、PSLからの離脱目的例は6~34カ月 (平均22カ月)であった。CsAの初回投与量は2~4 mg/kgで、以後血中濃度のトラフレベルが100~400ng/mlに調節し、投与終了時は漸減、中止した。

治療経過と成績を図1に示した。PSL無効の16例中1例はステロイドパルス療法後ACTHを投与したが効果不十分でCsA+PSL、1例はステロイ

*豊橋市民病院消化器内科部長 (おかむら しょうぞう)

図1 CsAを用いたSH抵抗性潰瘍性大腸炎16例の治療成績



ド動注でも改善せずCsA+PSLを試み2例とも緩解した。8例はACTHで効果不十分またはACTH中止直後に再燃しCsA+ACTH、3例はPSL無効でCsA+ACTHを投与し、その結果6例が緩解しサラゾスルファピリジン (SASP) か5-アミノサリチル酸 (5-ASA) のみに移行、3例は無効で手術、2例はCsA漸減中であった。PSL離脱目的の3例では2例が離脱でき、1例はPSLを35mgから5mgまで漸減できた。以上をまとめると16例中10例(62.5%)が緩解導入を得、SASPか5-ASAのみに移行でき、無効で手術となった例と改善しCsA/PSLを漸減中が各3例ずつであった。

CsAによる緩解導入後の経過については、10例中5例が再燃し、CsA中止後再燃までの期間は0.5～26カ月(平均7.8カ月)であった。しかし、再燃時の臨床的重症度と内視鏡的活動度はともに治療前よりも明らかに軽く、臨床的に重症、内視鏡的に強度は各1例のみで、4例はCsAかCsA+ACTH、またはPSLの再投与で短期間に再度緩解しており、1例のみが少量のCsAとPSLを投与中であった。なお、上記治療期間中にCsAによる明らかな有害事象は経験しなかった。

また、CsAを改良した経口CsA微小乳剤 (Neoral[®])²⁾およびCsAとほぼ同様の作用機序で効力がはるかに高いTacrolimus (FK506)³⁾の有効性も明らかにされており、今後のさらなる検討が待たれている。

2. 体外循環療法—顆粒球除去療法 (Granulocytapheresis: GCAP) と白血球除去療法 (Leukocytapheresis: LCAP)

体外循環療法は活動期潰瘍性大腸炎において活性化し遊走能と粘着能が亢進した白血球系細胞を吸着、除去することにより腸管粘膜に浸潤する炎症細胞を減少せしめる療法である。活動期潰瘍性大腸炎に対し承認されたアダカラムによるGCAPとセルソーバを用いたLCAPで除去される白血球系細胞の種類と比率はGCAPでは顆粒球と単球の40-60%、LCAPでは顆粒球と単球の99%とリンパ球の40-60%におよぶことが判明している。しかし、減少した白血球系細胞は24時間以内に骨髄より活性化されてない白血球系細胞で補充されるため末梢血中の白血球数は減少しない。両者の難治性潰瘍性大腸炎に対する治験での有効率はGCAPは58.5%⁴⁾、LCAPは69.8%⁵⁾と報告されておりLCAPがGCAPより若干優れたが、中等症での有効率は両者に明らかな差はないといわれている。本稿ではLCAPより1年6カ月早い2000年4月に保険収載されたGCAPの当科での使用成績を紹介する。

当科でGCAPを実施した活動期潰瘍性大腸炎症例は25例で、その内訳は男性14例と女性11例で、潰瘍性大腸炎の罹患範囲は全大腸炎型が19例、左側大腸炎型5例、直腸炎型1例であった。臨床病型は再燃緩解型14例、慢性持続型9例、初回発作

表1 当院におけるG-CAPの潰瘍性大腸炎に対する臨床成績

	緩解導入(率)	有効率
全体	9/25(36%)	21/25(84%)
罹患範囲		
全大腸炎型	6/19(31.6%)	15/19(78.9%)
左側大腸炎型	3/5(60%)	5/5(100%)
直腸炎型	0/1(0%)	1/1(100%)
臨床病型		
再燃緩解	6/14(42.9%)	13/14(92.9%)
慢性持続	2/9(22.2%)	7/9(77.8%)
初回発作	1/2(50.0%)	1/2(50.0%)
内視鏡所見		
Dseudopolyposis	2/9(22.2%)	7/9(77.8%)
深掘潰瘍	2/8(25.0%)	6/8(75.0%)

型2例で、重症度は重症5例、中等症17例、軽症3例であった。成績は緩解導入率と有効率（緩解導入にはいたらずも改善が得られた率）を表1に示したが、25症例全体での緩解導入率は36%（9例/25例）、有効率は84%（21例/25例）で、以下、潰瘍性大腸炎の諸分類別に緩解導入率/有効率を列記すると、全大腸炎型31.6%/78.9%、左側大腸炎型60%/100%、直腸炎型0%/100%、再燃緩解型42.9%/92.9%、慢性持続型22.2%/77.8%、初回発作型50.0%/50.0%、内視鏡所見でpseudopolyposis型22.2%/77.8%、深掘潰瘍型25.0%/75.0%であった。以上を要約すると、GCAPは一般的に重症または難治性とされる全大腸炎型と慢性持続型の症例、および内視鏡的にpseudopolyposisや深掘れ潰瘍を認める症例では緩解率が30%前後と低値であったものの有効率は

75%前後と良好であった。

3. CsAとGCAP/LCAPの位置づけ（図2）

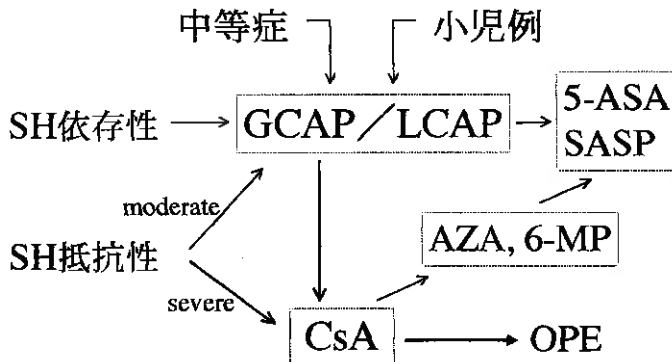
CsAは作用が強力かつ速効性で長期的副作用の危惧が残されているためステロイド抵抗性でGCAP/LCAPの無効例およびステロイド抵抗性でかつGCAP/LCAPの効果を期待し難い重症例に限って選択されるべきである。一方、GCAP/LCAPは重篤な副作用がなく、中等症の場合にきわめて有効なことより、図2に示したごとく軽症例ときわめて重症な症例以外では広く第1選択とすべき治療法であり、小児例にも最適であろう。

II. クローン病に対するinfiximabの使用経験とその位置づけ

クローン病は口から肛門までの全消化管領域を侵し、かつ消化管以外にも病変が生ずることのある慢性非特異性肉芽腫性疾患で、全層性炎症であることが特徴である。

クローン病の病態で重要な役割を果たしているのはマクロファージ由来のTNF-αであり、そのTNF-αはサイトカイン産生を上流で調節しているため抗TNF-α抗体は種々の炎症性サイトカインを抑制し、慢性関節リウマチやクローン病などにきわめて有効なことが明らかにされている。抗TNF-α抗体の中でinfiximab（レミケード®）はマウス由来の部分が25%を占めるキメラ型モノクローナル抗体であるが、ヒトTNF-αと高い選択

図2 潰瘍性大腸炎の新たな治療の位置づけ



的結合性を有し、TNF- α による細胞障害を中和する作用も強力なことが確認されている。Infliximabのクローン病に対する臨床成績は1997年のTarganら⁶⁾によれば5 mg/kgの単回投与群では4週後に82%の患者に改善を認め、緩解(CDAI=150<)率はinfliximab群が33%に対しプラセボ群は4%のみで、12週後の臨床的有效率もinfliximab群が41%に対しプラセボ群は12%のみであった。その後、1999年には反復投与試験による緩解維持効果⁷⁾と瘻孔に対する有用性⁸⁾が次々と示され、infliximabのクローン病に対する有用性は欧米ではゆるぎないものとなっている。

筆者らはinfliximabの単回投与試験と約1年間にわたり8週ごとに反復投与する臨床試験に加わり、各2例ずつ経験した。その4例すべてに改善効果を確認したが、本稿では単回投与前後の内視

鏡所見を観察できた1例と反復投与した2例の経過についてその概要を示す。なお、筆者らが参加した単回投与試験の成績は朝倉ら⁹⁾により集計されJ Gastroenterol Hepatolに報告されている。

Infliximabの単回投与前後の内視鏡所見を観察できた患者は昭和63年に発症し3回の入院歴を有する大腸型クローン病の26歳、男性で、SASP 3 g/日とPSL 5 mg/日、半消化態栄養剤250kcal/日を投与されていたが腹痛と泥状便3-7回/日が続きinfliximab (10mg/kg)の単回投与が試みられた。その結果、投与後2週目には赤沈値、CRP値(図3)、栄養評価項目の総コレステロール値とプレアルブミン値(図4)、さらに、臨床的活動度を示すIOIBD,CDAIスコア(図5)も著明に改善し緩解域まで到達した。しかし、その劇的な効果は8週後までにとどまり、12週後にはすべての

図3 Infliximab投与後の炎症反応の推移

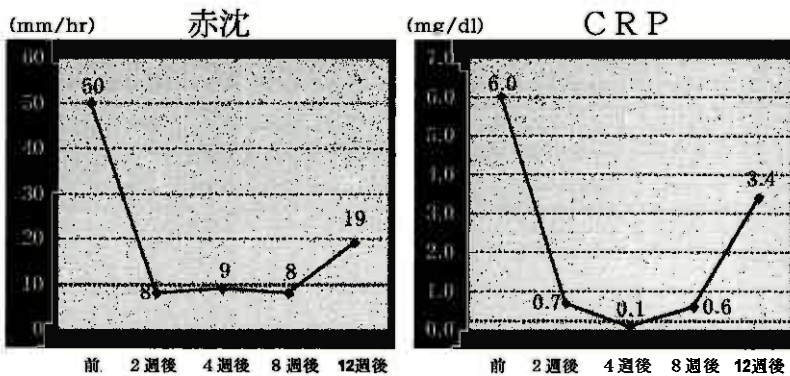


図4 Infliximab投与後の栄養評価

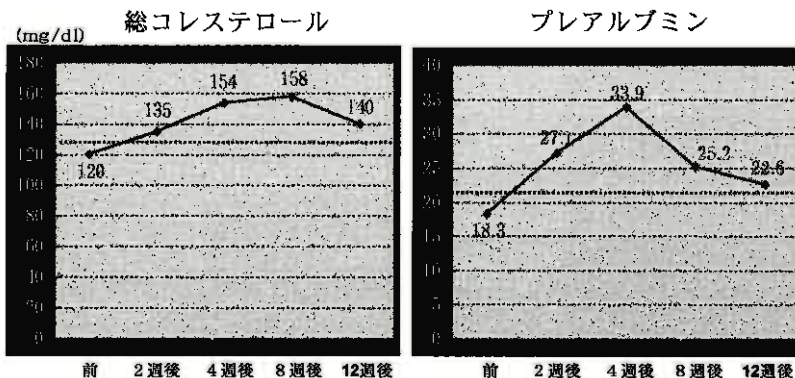


図5 Infliximab投与後のクローン病活動性の推移

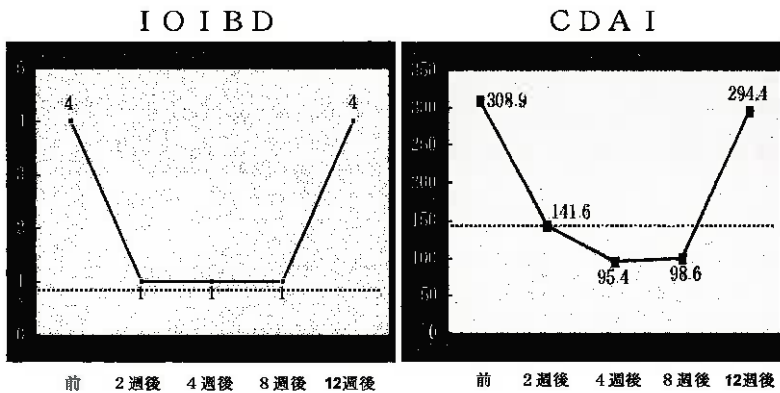


図6 Infliximab投与前 (1998年3月6日) の大腸内視鏡所見

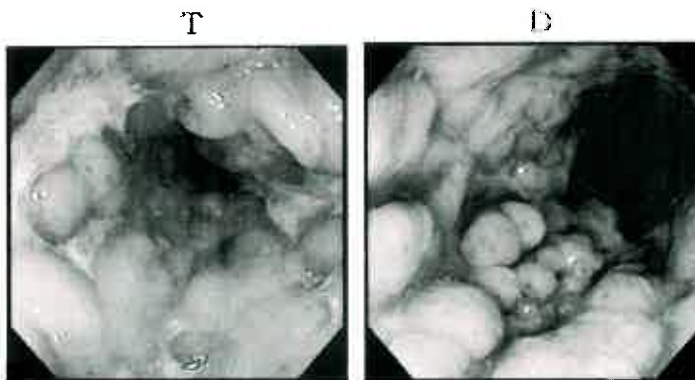
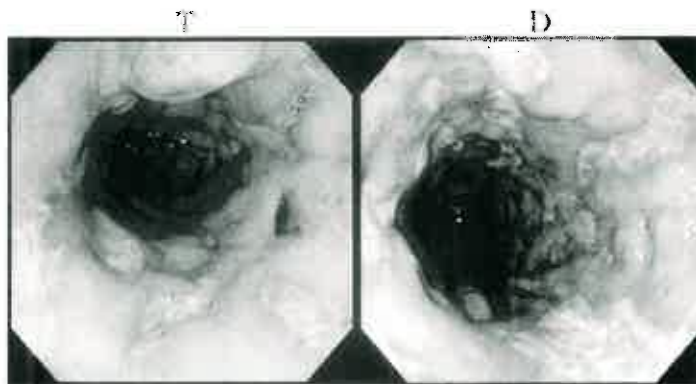


図7 Infliximab投与後12週後 (1998年6月5日) の大腸内視鏡所見



評価項目において治療前とほぼ同等な状態に復した。Infliximab投与前の内視鏡所見(図6)は横行結腸と下行結腸に典型的な深い縦走潰瘍と敷石

状所見を認めたが、投与後12週の内視鏡所見(図7)は縦走潰瘍が浅く途切れ途切れになり、敷石状所見はほぼ消褪していた。臨床経過からは内視

図8 反復投与例のCRPとCDAIの推移

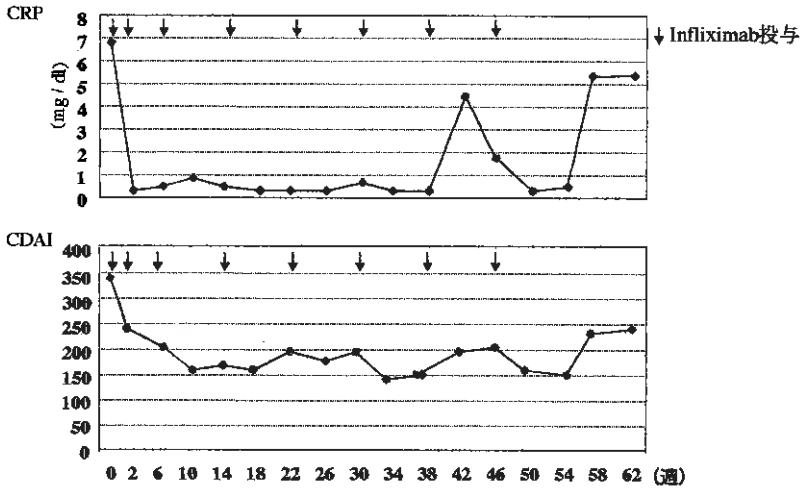
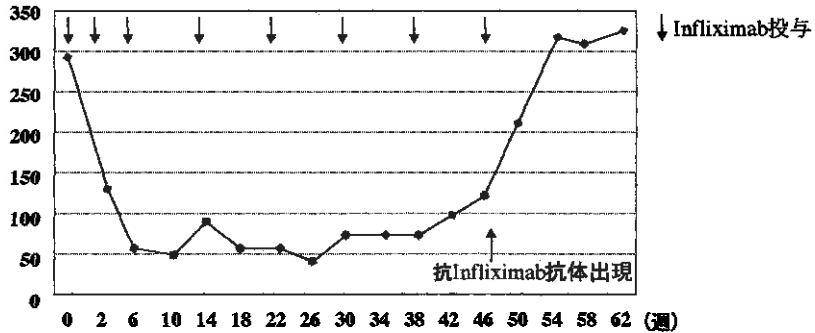


図9 抗Infliximab抗体出現例のCDAIの推移



鏡所見も恐らくは4～8週目に最も改善し、呈示した12週後の内視鏡像は再燃し始めた時期の所見であろうと推測される。

Infliximabを反復投与した2例中第1例は投与開始2週後から投与終了後8週まで全期間にわたり良好な経過を示し、CRP値、CDAI値も図8のごとくほぼ緩解を示唆する数値を示した。しかし、単回投与試験の結果と同様に投与終了後12週目には治療開始前と同等の値に復した。また、アルブミン値は投与開始2週後、総コレステロール値も投与開始10週後には正常値となり投与終了後12週まで正常値を維持した。第2例も第1例ほどではないが図9のごとく投与開始後6週目から終了時までCDAI値の明らかな改善がみられ、体重も約

5 kg増加した。しかし、本例では最終投与時に抗infliximab抗体が出現し、その4週後にはCDAI値が上昇し、臨床症状の悪化を認めた。海外では反復投与例の約10%に抗infliximab抗体が出現しinfliximabの効果が減弱すると報告されている。

Infliximab投与による副作用は易感染性、特に結核に注意を要するが、自験例では4例中1例に感冒様症状をきたしたのみで、ほかには特記すべき有害事象は経験しなかった。また、投与中ないし投与直後のinfusion reactionも経験しなかった。

わが国では平成14年5月31日よりinfliximabがクローン病の増悪時時のみ使用可能となったが、海外ではすでに約20万人のクローン病と慢性関節リウマチ患者に投与されており、活動期クローン

病の第1選択剤として認知されている。とはいえ、*infliximab*は炎症を画期的に抑えるだけであり、クローン病を根本的に治癒せしめる薬剤ではない。今後さらなる根本的治療薬の出現が待たれる。

【文献】

- 1) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J of Med*, 330 : 1841-1845, 1994.
- 2) Oppong K, Record CO: Neoral may be as effective as intravenous and soft gelatine capsule cyclosporine in the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 93 : 1188-1189, 1998.
- 3) Fellermann K, Ludwig D, Stahl M, et al: Steroid-unresponsive acute attacks of inflammatory bowel disease: Immunomodulation by tacrolimus (FK506). *Am J Gastroenterol*, 93 : 1860-1866, 1998.
- 4) 下山孝, 澤田康史, 田中隆夫, 他: 潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球除去療法—多施設共同無作為割付比較試験—. *日本アフエレス学会誌*, 18 : 117-131, 1999.
- 5) 下山孝, 澤田康史: 炎症性腸疾患に対する白血球除去療法. 吸着療法の効果に関する多施設共同研究. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管傷害調査研究班平成10年度報告書, p126-129, 1999.
- 6) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJH et al: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease. *N Engl J of Med*, 337 : 1029-1035, 1997.
- 7) Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al: Efficacy and safety of treatment with anti-tumor necrosis factor antibody (Infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117 : 761-769, 1999.
- 8) Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J of Med*, 340 : 1398-1405, 1999.
- 9) Asakura H, Yao T, Matsui T, et al: Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (Infliximab) to tumor necrosis factor- α for Crohn's disease in Japan : Evaluation by rapid turnover proteins, and radiologic and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol*, 16 : 763-769, 2001.