

---

---

## 総説

---

---

# 炎症性腸疾患の診断と潰瘍性大腸炎・クローン病難治例克服のための治療の工夫

谷田 論史\*

### 抄録

炎症性腸疾患 (IBD) の診断は、持続性または反復性の腹痛、下痢、粘血便・血性下痢などがあり IBD が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行い、さらに放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。次に細菌学的・寄生虫やウイルス学的検査を行い感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外し、大腸内視鏡検査や生検を行い、IBD に特徴的な腸病変を確認し診断する。

炎症性腸疾患治療には、非免疫統御療法として、5-アミノサリチル酸。免疫統御療法として、ステロイド、免疫調節剤 (アザチオプリン、6-MP)、抗 TNF- $\alpha$  抗体、抗 IL-12/23 p40 抗体、抗  $\alpha 4\beta 7$  インテグリン抗体、JAK 阻害剤がある。しかし、単独治療では、効果が限定的である。本稿では、潰瘍性大腸炎の診断法および難治性潰瘍性大腸炎およびクローン病に対して、生物学的製剤および JAK 阻害剤・顆粒球除去強化療法併用療法について概説する。

---

### Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) involve chronic and progressive transmural inflammation of the bowel characterized by repeated periods of remission and deterioration. And, the final diagnosis of IBD can be made by differentiating from infectious colitis and other colon diseases based on the outcomes of bacterial, viral and blood examinations and endoscopic findings. Pharmacologic management of IBD currently consists of 5-aminosalicylic acid (5-ASA), corticosteroids, purine analogues azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (MP), antibodies against anti-tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin 12/23 and  $\alpha 4\beta 7$  integrin and Janus kinase (JAK) inhibitors. The efficacies of these drugs have limitations that make this treatment not always satisfactory. Accordingly, additional treatments that can induce clinical remission in these refractory IBD patients, such as granulocyte and monocyte adsorptive apheresis (GMA) are needed. The present review focuses on the advantages of management of refractory IBD (ulcerative colitis and Crohn's disease) patients with the combination therapy of biologics (antibodies against TNF- $\alpha$  and interleukin 12/23) or JAK inhibitor plus intensive GMA.

---

\*名古屋市立大学大学院医学研究科 地域医療教育研究センター 蒲郡市民病院 消化器内科 特別診療科  
(たにだ さとし)

キーワード：炎症性腸疾患、combination therapy、顆粒球除去療法

## 1. 炎症性腸疾患の診断

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）は、原因不明の難治性疾患であり、近年、病因および病態解明の研究が進められているが、まだ解明は十分でない。そのため、潰瘍性大腸炎、クローン病の確定診断に特異的で有用な分子マーカーや検査所見は見つかっていない。

炎症性腸疾患の診断は、持続性または反復性の、腹痛、下痢、粘血便・血性下痢などがあり本症が疑われるときには、理学的検査や血液検査を行い、さらに放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴などを聴取する。次に大腸内視鏡検査、上部消化管内視鏡、小腸内視鏡検査や生検を行い、潰瘍性大腸炎やクローン病に特徴的な腸病変を確認する。また、細菌学的・寄生虫やウイルス学的検査を行い感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外する。以下に、潰瘍性大腸炎およびクローン病の診断方法、厚労省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の診断基準に基づいた診断基準を示す。次に頻繁に出くわす感染性腸炎について症例提示概説する。

### 症例；病原性大腸菌 O-157 腸炎

40代女性。数日前から吐き気、腹痛あり当院受診。体温 37.8℃、腹部全体に圧痛あり。便培養：病原性大腸菌 O-157 VTxin(+)。大腸内視鏡検査：大腸全体に発赤、浮腫、潰瘍、出血、管腔の狭小化がみられた（図1）。O-157腸炎の発症は夏

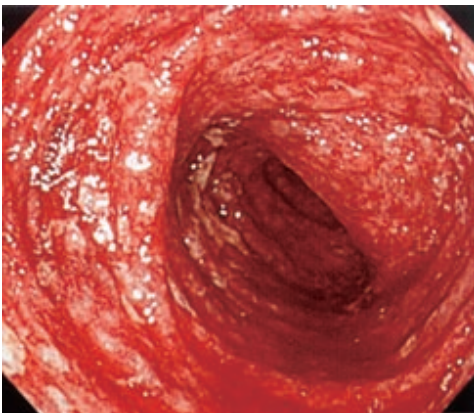


図1 病原性大腸菌 O-157 腸炎大腸内視鏡写真：大腸全体に発赤、浮腫、潰瘍、出血を認めた。自験例。

季に多い。2500人程度/年、有症状として発症。半数は、15歳以下、感染源は、主に牛肉。3日程度の潜伏期のあと、腹痛、下痢、血性下痢。溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome) の合併をきたすことあり。溶血性貧血、血小板減少、急性腎機能障害。脳症を伴い死亡率3-5%見られる。

### 症例；キャンピロバクター腸炎

40代女性。数日前から頻回下痢、血便あり。近医受診。大腸内視鏡検査から

潰瘍性大腸炎疑いにて紹介。便培養：Campylobacter jejuni (3+)。大腸内視鏡検査：回盲弁に発赤、潰瘍を認め（図2）、S状結腸あたりに発赤、潰瘍、粘液の付着がみられた。キャンピロバクター腸炎は、細菌性食中毒の原因として頻度が高い。感染源は、主に鶏肉、野鳥、野生動物排泄物の汚染された食品や水。2-5日程度の潜伏期のあと、嘔吐、腹痛、下痢。ギランバレー症候群を合併することあり注意必要。原因菌：Campylobacter jejuni が95%以上。

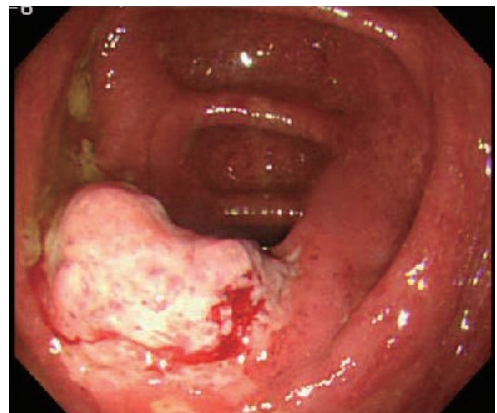


図2 キャンピロバクター腸炎大腸内視鏡写真：回盲弁に発赤、潰瘍を認めた。自験例。

### 症例；ディフィシル腸炎

20代男性。数ヶ月前から1日7-8回の下痢あり、他院受診、クローン病初期と言われ治療開始するも、症状の改善なく当院紹介受診となった。便培養：*Clostridium difficile*陽性。大腸内視鏡検査：大腸に散在性発赤隆起を認めた。偽膜を認めず。回腸末端は異常なし(図3)。ディフィシル腸炎は、ディフィシル腸炎Toxin A, Toxin B毒素を産生する。Toxin A：腸管内に体液貯留を促進する作用をもつ。Toxin B：強い細胞傷害作用をもつ。ヒトの腸管に常在し、抗生物質随伴性大腸炎(偽膜性腸炎)の起炎菌である。

以上により、炎症性腸疾患の診断時、感染性腸炎を鑑別する際、便培養検査は必須である。感染性腸炎および放射線性腸炎等を鑑別でき、下記の診断基準を満たせば、潰瘍性大腸炎もしくはクローン病と診断できる。

#### 潰瘍性大腸炎診断基準<sup>1)</sup>

A. 臨床症状：持続性または反復性の粘血・血便、あるいはその既往がある。B. ①内視鏡検査：i) 粘膜はびまん性におかされ、血管透見像は消失し、粗ぞうまたは細顆粒状を呈する。さらに、もろくて易出血性(接触出血)を伴い、粘血膿性の分泌物が付着しているか、ii) 多発性のびらん、潰瘍あるいは偽ポリポーシスを認める。iii) 原則として病変は直腸から連続して認める。②注腸X線検査：i) 粗ぞうまたは細顆粒状の粘膜表

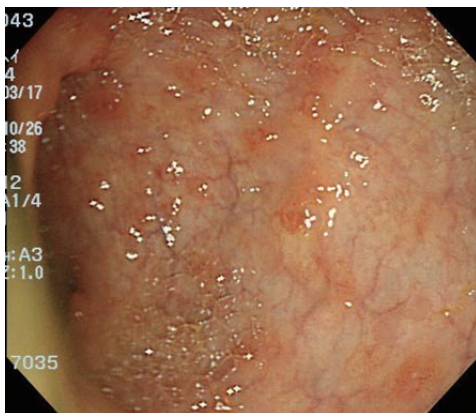


図3. ディフィシル腸炎大腸内視鏡写真：大腸に散在性発赤隆起を認めた。偽膜を認めず。自験例。

面のびまん性変化、ii) 多発性のびらん、潰瘍、iii) 偽ポリポーシスを認める。その他、ハウストラの消失(鉛管像)や腸管の狭小・短縮が認められる。C. 生検組織学的検査：活動期では粘膜全層にびまん性炎症性細胞浸潤、陰窩膿瘍、高度な杯細胞減少が認められる。いずれも非特異的所見であるので、総合的に判断する。寛解期では腺の配列異常(蛇行・分岐)、萎縮が残存する。上記変化は通常直腸から連続性に口側にみられる。確診例：[1] AのほかBの①または②、およびCを満たすもの。[2] Bの①または②、およびCを複数回にわたって満たすもの。[3] 切除手術または剖検により、肉眼的および組織学的に本症に特徴的な所見を認めるもの。鑑別困難例クローン病と潰瘍性大腸炎の鑑別困難例に対しては経過観察を行う。その際、内視鏡や生検所見を含めた臨床像で確定診断が得られない症例は inflammatory bowel disease unclassified (IBDU) とする。また、切除術後標本の病理組織学的な検索を行っても確定診断が得られない症例は indeterminate colitis (IC) とする。経過観察により、いずれかの疾患のより特徴的な所見が出現する場合がある。

#### クローン病診断基準<sup>1)</sup>

主要所見 A. 縦走潰瘍 B. 敷石像 C. 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫。副所見 a. 消化管の広範囲に認める不整形～類円形潰瘍またはアフタ b. 特徴的な肛門病変(裂肛、cavitating ulcer、痔瘻、肛門周囲膿瘍、浮腫状皮垂など) c. 特徴的な胃・十二指腸病変(竹の節状外観、ノッチ様陥凹など)。確診例：[1] 主要所見のAまたはBを有するもの。[2] 主要所見のCと副所見のaまたはbを有するもの。[3] 副所見のa、b、cすべてを有するもの。

疑診例：[1] 主要所見のCと副所見のcを有するもの。[2] 主要所見のAまたはBを有するが潰瘍性大腸炎や腸管型ベーチェット病、単純性潰瘍、虚血性腸病変と鑑別ができないもの。[3] 主要所見のCのみを有するもの。[4] 副所見のいずれか2つまたは1つのみを有するもの。

## 2. 難治性潰瘍性大腸炎に対する治療の工夫

### 潰瘍性大腸炎治療

厚労省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の治療指針に準じた治療法が望ましい。非免疫統御療法として、5-アミノサリチル酸。免疫統御療法として、ステロイド、免疫調節剤（アザチオプリン、6-MP）、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-12/23 p40抗体、抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体、JAK阻害剤がある<sup>1)</sup>。

以下に、最新版令和3年度内科治療指針を示す（図4）<sup>1)</sup>。

### 難治性潰瘍性大腸炎に対するアダリムマブ・顆粒球除去強化併用療法

アダリムマブ(ADA)の有効性を検討したULTRA2試験では、ステロイドや既存治療に対して抵抗性や効果減弱を示す難治性潰瘍性大腸炎に対して行われたADAの8週での寛解率は、16.5%であり<sup>2)</sup>、有効性示すが単剤での効果は限

定的である。また、活動性潰瘍性大腸炎に対しては顆粒球除去強化療法が有用である。ステロイド依存性・抵抗性、タクロリムス効果減弱を示した難治性活動性潰瘍性大腸炎に対してADA・顆粒球除去強化併用療法行い、長期(52週)の治療成績(寛解率、ステロイド離脱の有無、安全性)を後ろ向きに検討した<sup>3)</sup>。

連続10症例において、ADA・顆粒球除去強化療法併用により、Full Mayo score (平均)は、治療前9.4から10週後4.0となり(図5)、大腸内視鏡所見(平均)は、治療前2.4から10週後1.2。完全粘膜治癒率は、(subscore 0) 11.1%だった。10週での寛解は、9例中5例(55.6%)で認められた。1例無効で外科的治療となった。残り4例はアザチオプリンを追加し、1年後寛解維持は77.8%(7/9例)であった。治療10週でのステロイド離脱は、88%(8/9例)で可能であった。有害事象は3例に認められた。肺炎、脳梗塞(後遺症なし)、頭痛

| 寛解導入療法              |  | 軽症   | 中等症  | 重症   | 劇症 |
|---------------------|--|--|--|--|----|
| 左側大腸炎型<br>全大腸炎型     | 経口剤：5-ASA製剤<br>注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸<br>フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤                       | ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与<br>※さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う<br>※直腸部に炎症を有する場合はベンタサ <sup>®</sup> 坐剤が有用                               | ステロイド大量静注療法<br>※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う<br>※状態により手術適度の検討  | 緊急手術の適応を検討<br>※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてよい<br>・ステロイド大量静注療法<br>・タクロリムス経口<br>・シクロスポリン持続静注療法*<br>・インフリキシマブ点滴静注<br>※上記で改善しなければ手術 |    |
|                     | 経口剤：5-ASA製剤<br>坐剤：5-ASA坐剤、ステロイド坐剤<br>注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸<br>フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤 | ※安易なステロイドの全身投与は避ける   |  |  |    |
| 直腸炎型                | ステロイド依存例   |  | ステロイド抵抗例   |  |    |
|                     | アザチオプリン・6-MP*  | ※上記で改善しない場合：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アタリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射<br>トファシチニブ経口・ベドリスマブ点滴静注・ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ)を考慮してもよい<br>※トファシチニブ経口はチオプリン製剤との併用は禁忌 | 中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アタリムマブ皮下注射<br>ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリスマブ点滴静注<br>ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ)<br>重症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アタリムマブ皮下注射<br>ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリスマブ点滴静注<br>ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ)・シクロスポリン持続静注療法*<br>※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する(トファシチニブ以外)<br>※改善がなければ手術を考慮 |  |    |
| 寛解維持療法              |  |  |  |  |    |
| 非難治例                |  |  | 難治例  |  |    |
| 5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) |  |  | 5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)<br>アザチオプリン・6-MP*、血球成分除去療法**、インフリキシマブ点滴静注**、アタリムマブ皮下注射**<br>ゴリムマブ皮下注射**、トファシチニブ経口**、ベドリスマブ点滴静注**、ウステキヌマブ皮下注射**  |  |    |

図4 潰瘍性大腸炎治療指針(厚労省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班)。

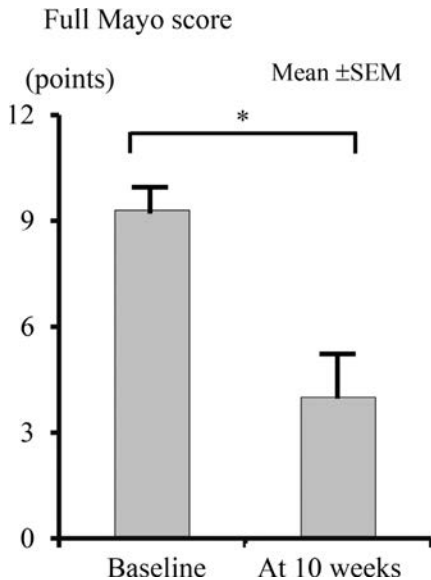


図5 潰瘍性大腸炎に対するADA・顆粒球除去強化療法併用により、Full Mayo scoreの変化。Mean ± standard error of the mean (SEM)、\* P<0.05 VS Baseline。文献3より引用、改変。

(各1例)であり重篤なものはない。

ADA・顆粒球除去強化併用療法は、アダリムマブの腸管炎症の鎮静化とGMAの体循環中の顆粒球・単球除去による抗炎症効果の相加効果によるものと考えられ、良好な治療成績であった。

#### 難治性潰瘍性大腸炎に対するトファシチニブ・顆粒球除去強化併用療法

トファシチニブ (JAK 阻害剤: TOF) の有効性を検討したOCTAVE 試験では、ステロイド、免疫調節薬や生物学的製剤に対して抵抗性や効果減弱を示す活動性潰瘍性大腸炎治療に対するTOFの8週での寛解率は、18.5%であり<sup>4)</sup>、有効性示すが単剤での効果は限定的である。

ステロイド依存性・抵抗性または、抗TNF  $\alpha$  抗体薬に効果減弱を示す中等症・重症難治性潰瘍性大腸炎患者に対してTOF・顆粒球除去強化療法併用を行い、長期 (52週) の治療成績 (寛解率、ステロイド離脱の有無、安全性) を検討した<sup>5)</sup>。連続7症例において、ステロイド依存・抵抗症例は、各々5例、2例、抗TNF  $\alpha$  抗体薬効果減弱は、4例であった。TOF・顆粒球除去強化療法併用療

により10週での寛解は、7例中5例 (71.4%) で認められた。TOF継続1年後ステロイドフリー寛解維持は85.7% (6/7例) であった。治療10週でのステロイド離脱は、100% (7/7例) で可能であった。長期での有害事象は6例に認められた。トリグリセライド (TG)、総コレステロール (T-CHO) 上昇 (4例)、クレアチニンフォスフォキナーゼ (CPK) 上昇 (2例)、口唇ヘルペス、インフルエンザ (各1例) を認めた。

活動性難治性潰瘍性大腸炎に対するTOF・顆粒球除去強化療法併用での短期および長期においても有用と考えられた。

#### クローン病治療

厚労省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の治療指針に準じた治療法が望ましい。非免疫統御療法として、5-アミノサリチル酸。免疫統御療法として、ステロイド、免疫調節剤 (アザチオプリン、6-MP)、抗TNF- $\alpha$  抗体、抗IL-12/23 p40抗体、抗 $\alpha 4 \beta 7$  インテグリン抗体がある。以下に、最新版令和3年度内科治療指針を示す (図6)<sup>1)</sup>。

#### 難治性活動性クローン病に対するADA・顆粒球除去強化併用療法

日本人活動性クローン病に対してADA (抗TNF- $\alpha$  抗体) 寛解導入効果および長期効果検証した前向き臨床試験では、4週での寛解率 33.3%、52週では 38.1%と示された<sup>6,7)</sup>。しかし、単剤効果は、限定的である。

長期経過観察 (10-52週) できた連続15症例 (男女比12:3) において、治療前と10週および52週のクローン病疾患活動性 (CDAI) による寛解率 (CDAI<150) およびステロイド離脱率についてレトロスペクティブに検討した連続症例15例において、小腸炎型、小腸大腸炎型、大腸炎型は各々2、7、6例であり、インフリキシマブ2次無効2例、ADA 2次無効4例であった。ADA・顆粒球除去強化療法併用開始後10週での寛解率は、80% (12/15) であった。52週まで経過観察できた12例において、CDAI平均値は、治療前284.6から10週93.8であった。追加治療を必要とせずADA

| 活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| 軽症～中等症   | 中等症～重症  | 重症<br>(病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)  |  |
| <b>薬物療法</b><br>・ブテソド<br>・5-ASA製剤<br>ベンタサ錠 <sup>®</sup> 顆粒/錠<br>サラゾピリン錠 <sup>®</sup> (大腸病変)<br><br><b>栄養療法 (経腸栄養療法)</b><br>許容性があれば栄養療法<br>経腸栄養剤としては、<br>・成分栄養剤 (エレントール <sup>®</sup> )<br>・消化態栄養剤 (ツインライン <sup>®</sup> ) などを第一選択として用いる。<br>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい<br>※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる  | <b>薬物療法</b><br>・経口ステロイド (フルドニゾン)<br>・抗菌薬 (メトロニタゾール*、シプロフロキサシン*など)<br>※ステロイド減量・離脱が困難な場合：アザチオプリン、6-MP*<br>※ステロイド・栄養療法などの通常治療が無効/不耐な場合：<br>インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキスマブ・ヘドリスマブ<br><br><b>栄養療法 (経腸栄養療法)</b><br>・成分栄養剤 (エレントール <sup>®</sup> )<br>・消化態栄養剤 (ツインライン <sup>®</sup> ) などを第一選択として用いる<br>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい<br><br><b>血球成分除去療法の併用</b><br>・顆粒球吸着療法 (アダカラム <sup>®</sup> )<br>※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適用 | 外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う<br><br><b>薬物療法</b><br>・ステロイド経口または静注<br>・インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキスマブ・ヘドリスマブ (通常治療抵抗例)<br><br><b>栄養療法</b><br>・経腸栄養療法<br>・絶食の上、完全静脈栄養療法 (合併症や重症度が特に高い場合)<br>※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ<br>※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキスマブ・ヘドリスマブを併用してもよい |  |
| 寛解維持療法   | 肛門部病変の治療  | 狭窄/瘻孔の治療  | 術後の再発予防  |
| <b>薬物療法</b><br>・5-ASA製剤<br>ベンタサ錠 <sup>®</sup> 顆粒/錠<br>サラゾピリン錠 <sup>®</sup> (大腸病変)<br>・アザチオプリン<br>・6-MP*<br>・インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキスマブ・ヘドリスマブ (インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキスマブ・ヘドリスマブにより寛解導入例では選択可)<br><b>在宅経腸栄養療法</b><br>・エレントール <sup>®</sup> 、ツインライン <sup>®</sup> 等を第一選択として用いる。<br>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい<br>※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する | <b>まず外科治療の適応を検討する。</b><br>トレナージやシントン法など<br><br>・肛門狭窄：経肛門的拡張術<br><br><b>内科的治療を行う場合</b><br>・痔瘻・肛門周囲膿瘍<br>メトロニタゾール*、抗菌剤、抗生物質<br>インフリキシマブ・アタリムマブ・ウステキスマブ<br><br>・裂肛、肛門潰瘍：<br>腸管病変に準じた内科的治療<br><br><b>ヒト (同種) 脂肪組織由来幹細胞</b><br>複雑痔瘻に使用されるが、適応は要件を満たす専門医が判断する   | <b>【狭窄】</b><br>・まず外科治療の適応を検討する。<br><br>・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン 拡張術<br><br><b>【瘻孔】</b><br><b>まず外科的治療の適応を検討する。</b><br><br>・内科的治療 (外瘻) としてはインフリキシマブ、アタリムマブ、アザチオプリン   | <b>寛解維持療法に準ずる薬物療法</b><br>・5-ASA製剤<br>ベンタサ錠 <sup>®</sup> 顆粒/錠<br>サラゾピリン錠 <sup>®</sup> (大腸病変)<br>・アザチオプリン<br>・6-MP*<br>・インフリキシマブ・アタリムマブ<br><br><b>栄養療法</b><br>・経腸栄養療法<br>※薬物療法との併用も可 |

図6 クローン病治療指針(厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班)。

単剤での累積寛解率は、75% (9/12) であった。無効、再燃時AZA追加し、52週でのCDAI平均値は、70.1。累積寛解率は、91.6%であった。10週および52週までのCS離脱率66.7% (6/9) であった。有害事象は1例で白血球減少がみられ、ADAを中止した<sup>7)</sup>。

活動性難治性クローン病に対するADA・顆粒球除去強化療法併用は短期および長期においても有用と考えられた<sup>9)</sup>。

難治性活動性クローン病に対するウステキスマブ・顆粒球除去強化併用療法

活動性クローン病に対してウステキスマブ (抗IL-12/23 p40抗体：UST) の寛解導入効果を検証したUNITI-1試験では、8週での寛解率37.8%と示された<sup>10)</sup>。難治症例に対して、効果を高め

るため実施したUST・顆粒球除去強化療法併用を行った難治性クローン病連続3症例 (男女比1:2) について、10週でのCDAIによる寛解率 (CDAI<150) およびステロイド離脱率、罹患粘膜所見の変化 (SES-CD) についてレトロスペクティブに検討した<sup>11)</sup>。

小腸炎：大腸炎型：2:1例であり、ステロイド依存 (バイオナイーブ) 症例は1例、インフリキシマブ (IFX) 2次無効1例、ADA 2次無効1例だった。UST・顆粒球除去強化療法併用開始後8週での寛解率は、66.6% (2/3) であった。10週での寛解率は、100% (3/3) であった。CDAI平均値は、治療前286.7から10週50.6に低下した (図7)。CRP 平均値は、治療前1.8から10週0.39mg/dLに低下した。SES-CDは変化なかった。10週まで

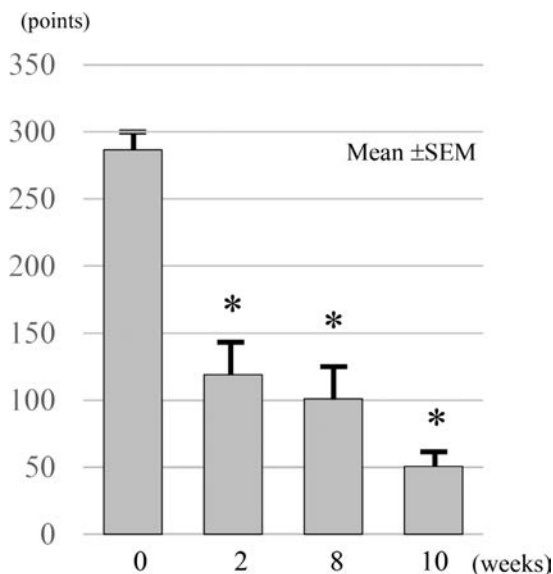


図7 クローン病に対するUST・顆粒球除去強化療法併用によるCDAIの変化。

Mean ± standard error of the mean (SEM)、

\* P<0.05 VS 0 week。文献11より引用、改変。

われている。今後さらなる発展が期待される分野である。

COIは下記の通り。

田辺三菱製薬株式会社：講演料

アヴィンティン株式会社：講演料、research grants

のステロイド離脱率66.7% (2/3)であった。1例ブデゾニドを再開した。以上より、活動性難治性クローン病に対するUST・顆粒球除去強化療法併用での短期において有用と考えられた。

### 3. まとめ

顆粒球除去療法は、末梢血白血球をアダカラム®に吸着させることにより、接着分子の発現抑制、炎症性サイトカイン産生能の抑制、抗炎症性メディエーター放出による免疫調節サイトカインバランスの是正効果を発揮する<sup>5)</sup>。上記の結果から、難治性潰瘍性大腸炎およびクローン病に対して、生物学的製剤やJAK阻害剤に顆粒球除去強化療法を加えることにより生物学的製剤やJAK阻害剤の腸管炎症の鎮静化とGMAの体循環中の顆粒球・単球除去による抗炎症効果の相加効果があると考えられる。有害事象も少なく、これら併用療法は、有効で安全な治療法と考える。

現在、難治性潰瘍性大腸炎およびクローン病に対する新規治療薬(抗IL-23抗体薬、選択的JAK1阻害薬)<sup>12)</sup>の臨床応用に向け、新規薬剤開発が行

## 文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和3年度分担研究報告書
- 2) Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012 ; 142 (2) : 257-265 e251-253.
- 3) Tanida S, Mizoshita T, Nishie H, 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
- 4) Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017 ; 376 (18) : 1723-1736.
- 5) Tanida S, Ozeki K, Mizoshita T, 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.
- 6) Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease : results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007 ; 56 : 1232-1239.
- 7) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease : the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 52-65.
- 8) 谷田論史・尾関啓司・片岡洋望 他. 活動性クローン病に対するアダリムマブ・顆粒球除去強化併用療法の長期有効性の検討 *Ulcer research* 2017 ; 44 : 61-64.
- 9) Ozeki K, Tanida S, Mizoshita T, 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 : 765-771.
- 10) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1946-60.
- 11) Tanida S, Mizoshita T, Ozeki K, 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.
- 12) Danese S, Vermeire S, Zhou W, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis : results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. 2022 ; 399 (10341) : 2113-2128.