

開始した。投与翌日より関節痛の著明な軽減を認め、投与の継続によりNSAIDsなしで効果を維持している。皮疹の改善は関節症状の改善より遅れて現れ12週目にPASI改善率80%を認めた。

症例1, 症例2のいずれに対してもTNF- $\alpha$ 阻害薬は有効であり、現時点で有害事象の発生はない。本邦において乾癬に対する生物学的製剤の使用はまだ歴史が浅く、今後さらに症例を蓄積し長期的な予後を診ていく必要があるが、生物学的製剤は、重症乾癬や関節症性乾癬の第一選択薬として、今後、乾癬の治療法に大きな変革をもたらすと考えた。

## 文 献

- 1) Nickoloff BJ: Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 13: 242-244, 2007.
- 2) Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H and Smolen JS: Highly increased levels of tumor necrosis factor - alpha and other proinflammatory

cytokines in psoriasis arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 24: 518-523, 1997.

- 3) 大槻マミ太郎, 照井 正, 小澤 明, 森田明理, 佐野栄紀, 高橋英俊, 小宮根真弓, 江藤隆史, 鳥居秀嗣, 朝比奈昭彦, 根本 治, 中川秀巳: 乾癬におけるTNF- $\alpha$ 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル. *日皮会誌* 120: 163-171, 2010.
- 4) Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, Lebwohl M, Koo JY, Elmets CA, Korman NJ, Beutner KR and Bhushan R: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 58: 826-850, 2008.
- 5) 岩月啓氏, 照井 正, 小澤 明, 小宮根真弓, 梅沢慶紀, 鳥居秀嗣, 中西 元, 原 弘之, 馬淵智生, 青山裕美, 北島康雄: 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2010: TNF- $\alpha$ 阻害薬を組み入れた治療指針(簡略版). *日皮会誌* 120: 815-839, 2010.

## 4 当科における炎症性腸疾患に対する生物学的製剤の治療経験

河内 裕介・横山 純二・本田 稷・鈴木 健司・青柳 豊  
新潟大学医歯学総合病院第三内科

### Efficacy of Treatment with Infliximab in Inflammatory Bowel Disease

Yusuke KAWAUCHI, Junji YOKOYAMA, Yutaka HONDA, Kenji SUZUKI and Yutaka AOYAGI

*The Third Department of Internal Medicine Niigata University  
Medical Dental Hospital*

キーワード: インフリキシマブ, 炎症性腸疾患, クロウン病

Reprint requests to: Yusuke KAWAUCHI  
The Third Department of Internal Medicine  
Niigata University Medical and Dental Hospital  
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先: 〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754  
新潟大学医歯学総合病院第三内科 河内 裕介

## はじめに

【背景】炎症性腸疾患は、潰瘍性大腸炎とクローン病からなるいまだ原因不明の難治性疾患であり、近年わが国での患者数の増加と難治例の増加が問題となっている。クローン病、潰瘍性大腸炎ともに10代から30代の若い世代に多く、これらの疾患の増加は大きな社会問題とされている。潰瘍性大腸炎は、重症例や難治例ではステロイド強力静注療法やシクロスポリンなどの治療が必要となり、内科的治療が困難な症例に対しては外科的手術が必要とされる。クローン病は、従来5-ASA製剤、成分栄養剤を中心とした食事療法が主体で、難治例にはステロイドや免疫調節剤などが使用されてきた。効果的な治療は少なく、手術を繰り返さなければならない事も多い。発症10年後累積手術率は60～80%で再手術率も55～70%といわれている<sup>1)</sup>。しかし、生物製剤 抗TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブの登場によりクローン病の治療は大きく変わりつつある。

【目的】2004年から2010年の間に、当科においてインフリキシマブで治療を行ったクローン病29症例について年齢、病型、導入目的、手術歴、導入までの平均年数、インフリキシマブ以外の治療歴を検討した。内視鏡的に、治療効果が確認された代表的な症例を2例提示する。また、導入後の問題点についても報告する。

【結果】2004年から2010年までに、当科でインフリキシマブを導入したクローン病の症例は29例であった。男女比は男性25例、女性4例で平均年齢は32歳であった。病型は小腸型7例、小腸大腸型19例、大腸型が3例であった。導入目的では、寛解導入目的15例、術後寛解維持目的6例、術後再発に対する寛解導入目的が8例であった。術後の症例が14人おり平均の手術回数は0.9回であり、発症から導入までの平均年数は77ヶ月で最も早いものは4ヶ月、遅いものは432ヶ月であった。インフリキシマブ以外の治療歴は成分栄養剤を施行していたものが25例、5-ASA製剤を併用していたものが28例、ステロイド使用歴のある症例が10例、免疫調節剤使用歴のあるものが

13例であった。入院での施行が6例で、外来施行例が23例であった。

導入後の経過観察期間は平均22ヶ月で、重篤なinfusion reactionが1例、ループス症候群が1例認められ、いずれもインフリキシマブの維持療法が困難となり中止された。又当初の効果が減弱し増量・投与間隔の短縮が必要となった二次無効例が6例認められた。

内視鏡的に治療効果が確認された代表的な症例を2例提示する。

## 症 例 1

### 初発寛解導入症例

10歳代、男性。

腹痛、軟便、炎症反応の上昇、体重減少にて当院小児科へ紹介され入院となった。腹部CTにて小腸壁の肥厚を指摘、下部消化管内視鏡検査で終末回腸に縦走潰瘍と敷石像が認められクローン病と診断された。5-ASA製剤と成分栄養で治療されたが、CRP4～10mg/dlが持続し、病勢のコントロールは困難と判断されインフリキシマブを導入された。導入後より速やかにCRPは低下し腹痛、便回数などの自覚症状は減少した。導入後6ヶ月後の大腸内視鏡では、終末回腸に認められた縦走潰瘍や敷石像は改善した(図1)。

## 症 例 2

### 術後再発症例に対する寛解導入症例

30歳代、男性。

2007年に腸閉塞で入院。クローン病と診断され回盲部切除術を施行された。2009年8月の大腸内視鏡にて吻合部の口側に縦走潰瘍や浮腫状粘膜が認められたため、術後再発に対してインフリキシマブを導入された。導入後12ヶ月の大腸内視鏡にて潰瘍の治癒効果が認められた(図2)。

## 考 察

インフリキシマブは1990年に開発が始まり、

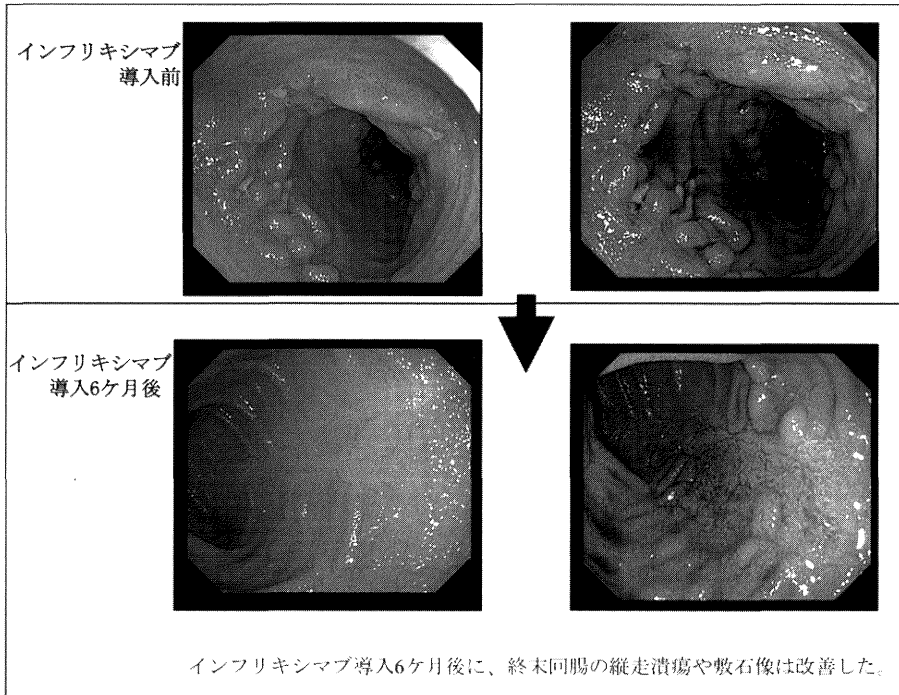


図1

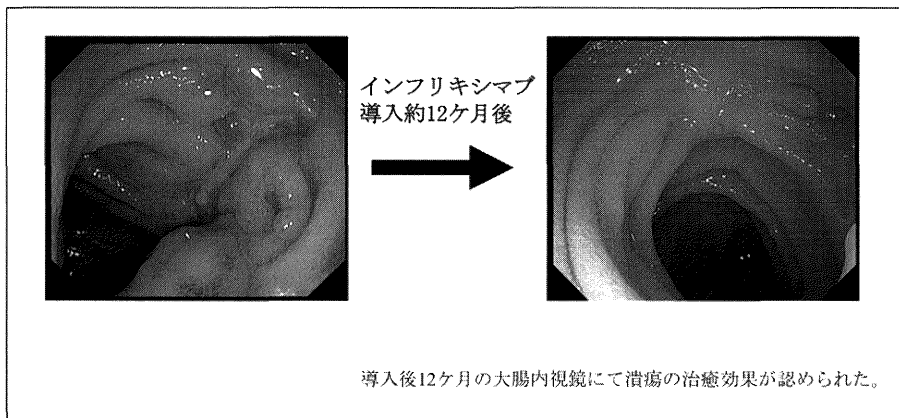


図2

クローン病への単回投与で活動性を有意に低下させると報告された。難治性クローン病を対象とした長期試験において3回投与後の寛解維持率が単回投与群と比べ高いことが報告され<sup>2)</sup>、米国で長

期投与の適応となった。また外瘻を有する難治クローン病に対して維持投与を行うことで、外瘻閉鎖率においても有効性が認められた<sup>3)</sup>。日本では、2002年からクローン病に使用が開始され2007年

より維持投与が可能となった。

従来、クローン病の治療は5-ASA製剤や成分栄養による食事療法を中心として行い、病状の進行に合わせて、ステロイドなど効果が強く副作用の多い治療を選択していく（step up療法）が行われてきた。しかし、近年インフリキシマブの早期治療（Top-Down療法）の有用性が報告され<sup>4)</sup>、病状が進行する前から強力な治療を開始することで、クローン病の自然史が変えられるのではないかと期待されている。当科で経験した症例のなかでも副作用でインフリキシマブの維持療法が困難となり中止した症例や、二次無効例では活動性が高く、経過の長い症例が多かった。今後、治療の主流がTop down療法に変わっていくことで、こういった経過の長い難治例が減少していく可能性もある。

2010年からヒト型抗ヒトTNF- $\alpha$ モノクローナル抗体 アダリブマブもクローン病への適応とな

った。クローン病に使える抗TNF- $\alpha$ 抗体の選択肢が増えることになり、インフリキシマブの一次、二次無効例への効果が期待されている。インフリキシマブは2010年6月から潰瘍性大腸炎にも適応となっており、今後潰瘍性大腸炎においても有効な治療選択肢の一つとなることが期待されている。

## 参考文献

- 1) 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成3年度研究報告書 49-51.
- 2) Stephan B Hanauer, Feugan BG and Lichtomstein GR: Lancet 359: 1541 - 1549, 2002.
- 3) Bruce E. Sands, Anderson FH and Bernstein CN: N Engl J Med 30: 876 - 885, 2004.
- 4) Geert D'Haens: Lancet 371: 660 - 667, 2008.

## 5 ベーチェット病に対する生物学的製剤の治療経験

酒井 康弘

新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学専攻  
感覚統合医学講座 視覚病態学分野

### Effect of Infliximab Administration in Refractory Uveoretinitis with Behçet's Disease

Yasuhiro SAKAI

Division of Ophthalmology and Visual Science,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

## 要 旨

ベーチェット病網膜ぶどう膜炎は、本邦における代表的な難治性眼疾患の一つである。TNF-

Reprint requests to: Yasuhiro SAKAI  
Division of Ophthalmology and Visual Science  
Niigata University Graduate School of Medical and  
Dental Sciences  
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,  
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757  
新潟大学医歯学総合研究科視覚病態学分野  
酒井康弘