

3 消化器内科領域

生物学的製剤が炎症性腸疾患の診療をどう変えたか－現状と課題

横山 純二

新潟大学医歯学総合病院 消化器内科

Current Status and Issues of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease

Junji YOKOYAMA

Department of Gastroenterology, Niigata University
Medical and Dental Hospital

要 旨

炎症性腸疾患は原因不明の難治性消化管疾患で、潰瘍性大腸炎とクローン病の総称である。炎症性腸疾患に対する内科的治療はこれまで5-アミノサリチル酸製剤とステロイドが中心であったが、2000年以降治療が大きく変化した。特に生物学的製剤「抗TNF- α 抗体」の登場により、これまでの症状を抑える治療から、「粘膜治癒」へと治療目標が変化し、患者のQOLも大きく改善した。しかし、使用対象や使用開始時期、中止の可否、効果減弱（二次無効）への対処など、抗TNF- α 抗体製剤使用の最適化といった課題や問題点が浮き彫りになりつつある。本稿では、炎症性腸疾患に対する生物学的製剤治療の現況と問題点につき、当科での経験もあわせて概説する。

キーワード：炎症性腸疾患, 抗TNF- α 抗体製剤, 粘膜治癒, 効果減弱

炎症性腸疾患の特徴

潰瘍性大腸炎（Ulcerative Colitis: UC）は主として大腸粘膜を障害する慢性炎症性疾患で、直腸から連続するびまん性、連続性のびらん、潰瘍を特徴とする。一方クローン病（Crohn Disease: CD）は全消化管を障害する慢性炎症性疾患で、回盲部や肛門部を好発部位とした全層性炎を特徴とし、狭窄・穿孔・瘻孔形成を来す。両者は炎症性腸疾患（Inflammatory Bowel Disease: IBD）と総称され、表現型こそ違っているが、その病態や治療法には様々な共通点が認められる。再燃・

再発を繰り返し、難治例では手術を要する疾患であり、どちらも厚生労働省難治性疾患に指定されている。IBDの大きな特徴の一つに、若年者の発症頻度が高いことがあげられる。UC、CDいずれも10代後半～20代に発症のピークがみられ、受験・就職・結婚・出産など人生の大きなイベントに病悩期間が重なることが多く、生活上大きな障害となりうる。また、もともと欧米で罹患率の高い疾患であったが、近年、本邦での患者数の増加が著しい。現在UCの罹患率は18万人、CDは4万人を超え、この10年間で約2倍となった。急激な増加は、食事の欧米化や衛生環境の変化が主な

Reprint requests to: Junji YOKOYAMA
Division of Gastroenterology and Hepatology,
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Niigata University,
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
消化器内科学分野

横山 純二

る要因と考えられており、欧米と同程度の有病率になるとすると、さらに数倍になると予想されている。難治例の増加による医療的側面のみならず、社会生産性の低下、医療経済的問題など課題は多い。

IBD に対する治療目標の変化

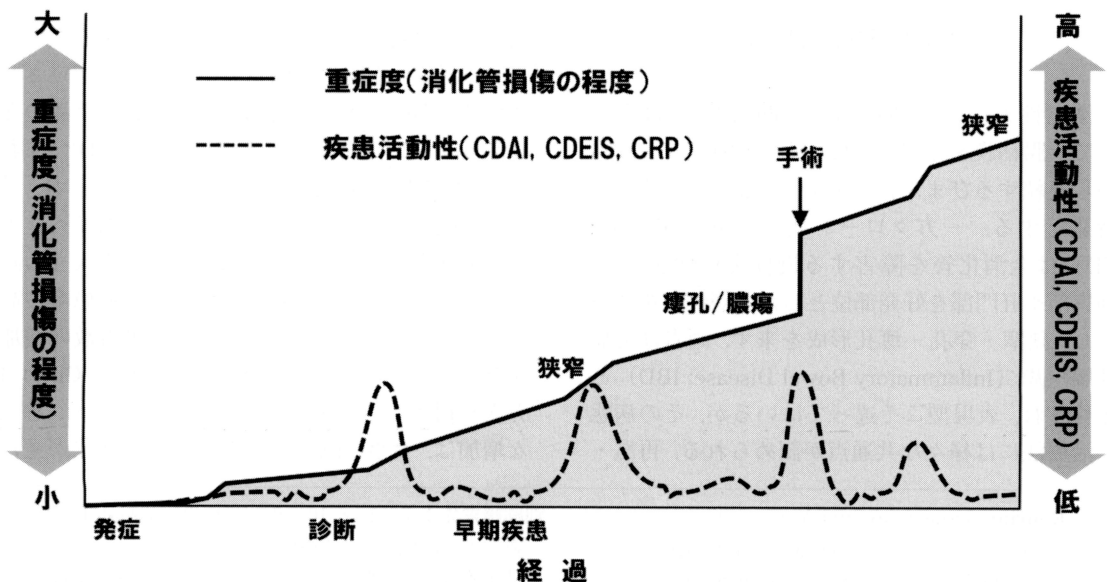
これまで、IBD に対する治療は5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤とステロイドが中心であり、下痢や血便、腹痛といった症状を抑える治療、すなわち「臨床的寛解」が治療の目標であった。しかし、特にCDにおいては、症状を抑えたのみの治療では腸管の組織損傷は進行・蓄積し、いずれ狭窄などの機能不全を生じ、手術を余儀なくされてしまうことが分かっていた(図1)。また、手術を行っても残存した腸管に損傷が蓄積し、繰り返しの手術も必要であった。

しかし、1998年に米国で承認された抗TNF- α 抗体製剤の治療効果は開発時の予想を大きく上回り、全世界で汎用されるに至っている。本邦では

インフリキシマブ(IFX)が2002年にCDで、2010年にUCで承認された。また、第2の抗TNF- α 抗体製剤であるアダリムマブ(ADA)も、CDとUCで承認され、現在IBDにて対してはこの2剤が使用可能となっている。抗TNF- α 抗体が与えたインパクトは、従来の治療では達成し得なかった「粘膜治癒」という概念の導入である。腸管に生じた潰瘍病変を治癒化する効果が確認され、組織損傷の進行を回避することが可能となった。この粘膜治癒の達成により、従来の臨床的寛解に比べ手術率の低下が認められるなど¹⁾多くのエビデンスが蓄積され、IBDの治療目標は内視鏡的に治癒する「粘膜治癒」の状態に持っていくことが必要であるという考え方が定着してきている。

抗TNF- α 抗体製剤によるCD治療

抗TNF- α 抗体製剤は寛解導入効果と寛解維持効果を併せ持つことから、計画的維持投与として一定間隔で定期的に投与する。症状が悪化したと



Pariente B, et al: Inflamm Bowel Dis. 17(6): 1415-1422, 2011. より一部改変

図1 消化管損傷の進展と疾患活動性の関係

きのみ投与する「episodic 投与」は製剤に対する自己抗体の出現を誘導し、投与時反応や後に述べる効果減弱の原因となるため推奨されない。IFXは5mg/kgを0, 2, 6週に経静脈的に投与し、以後8週毎に投与を継続する。ADAでは初回160mg, 2週後に80mg, 4週後に40mgを皮下注射し、以後40mgを2週ごとに継続投与する。中等度から重症のクローン病を対象に行われたIFXの大規模臨床試験（ACCENT I試験）では、5mg/kg投与群の有効率は58%, 54週時点での臨床的寛解維持率は28%であった²⁾。また、寛解導入に成功した中等症から重症のクローン病患者を対象に行われたADAの大規模臨床試験（CHARM試験）では、40mg隔週投与による52週後の寛解維持率は36%であった³⁾。両者の直接の比較試験は行われていないが、粘膜治癒率も含め有効性には差がないと考えられており、患者のニーズに合わせて選択しているのが実情である

IBDの治療に抗TNF- α 抗体製剤が用いられてから既に10年以上が経過し、長期的な安全性はある程度確認されている。総計6,000例を超える

CD患者を登録して最低5年以上の追跡調査を行い、有効性と長期間使用における安全性を報告したTREAT registry studyでは、IFX治療群と他の治療群を比較し両群間に重篤な感染症の発生率、観察中の死亡率、悪性疾患の発生率、妊娠時の流産の発生率などに有意な差はないとしている⁴⁾⁵⁾。しかし、特にステロイド製剤や免疫調整剤との併用時においては、結核をはじめとする感染症に注意する必要がある。また、非常に稀ではあり、正確な因果関係は不明ながら、肝脾T細胞リンパ腫の発生が報告されている⁶⁾⁷⁾。若年男性に多く、ほとんどがチオプリン製剤併用例であるが、発症するとほぼ例外なく致命的といわれており、注意を要する。

TNF- α 抗体製剤治療における新たな課題

前述のように、TNF- α 抗体製剤の登場によりIBDの治療は大きく変化した。現在、国内CD患者の約45%程度で使用されており、当科でも約55%の使用率である。しかし、その急速な普及に

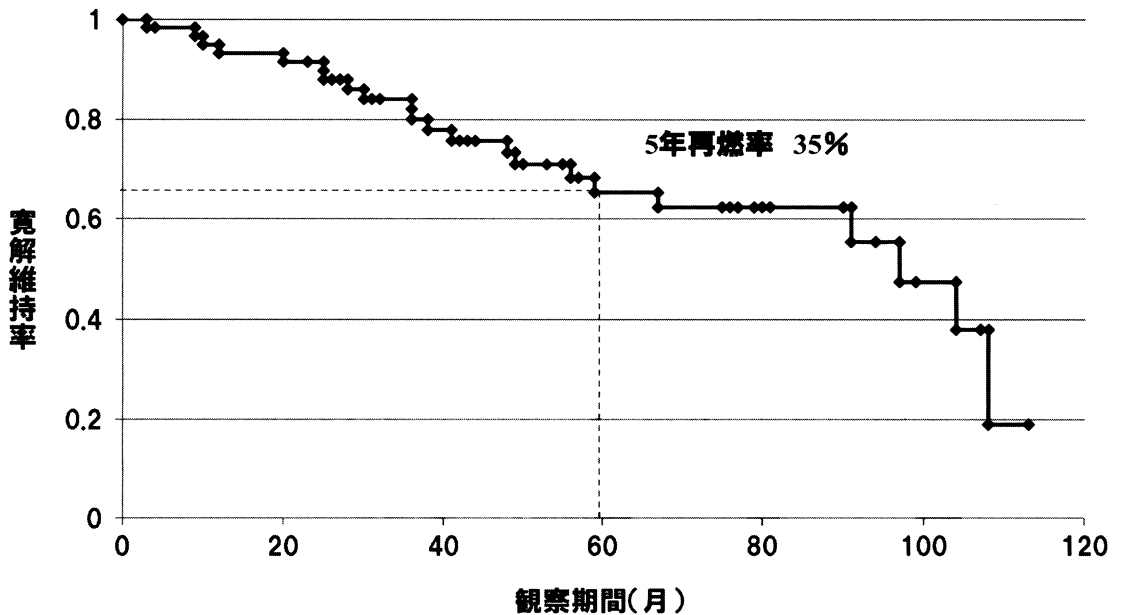


図2 クローン病に対する生物学的製剤による寛解維持率 (当科データ)

伴い様々な課題も浮き彫りになりつつある。どのような病態に対し、どのタイミングで使用するのか、いかに薬剤の効果を持続させるか、いつまで使用を続けるのかといった使用最適化の問題、治療目標である粘膜治癒に関し、全消化管の評価を内視鏡や他の画像検査、バイオマーカーでいかに正確にかつ非侵襲的に評価するかといったモニタリングの課題、高額な医療費の問題などが挙げられる。本稿では、経過中に薬剤の効果がみられなくなる効果減弱（二次無効）の問題について述べる。

図2に、当科でTNF- α 抗体製剤を投与したCD患者72人のうち、一次無効や副作用のため中止した5人を除く67人の寛解維持率を示す。経過とともに維持率は徐々に低下し、年間約7%、5年間で35%程度の患者に再燃が認められている。当初の臨床的寛解、粘膜治癒といった状態から、臨床症状の再燃、潰瘍の再発がみられ、新たな治療法の検討が必要とされる病態で、二次無効と呼ばれる。報告上でも、約37%、年間13%で生じるといわれている⁸⁾。二次無効の原因は主としてTNF- α 抗体製剤の血中濃度の低下と、TNF- α 抗体製剤に対する中和抗体形成の2点で説明されている。二次無効例の多くで血中の薬物濃度低下がみられるが、これには疾患活動性が高く純粋に薬物量が不足している状況や中和抗体形成による低下などの原因が考えられる。従って、不足が原因であれば投与量の増量を、中和抗体形成が原因であれば薬剤の変更と、それぞれに対する対処法は当然違ってくるべきであるが、残念ながら、血中の薬物濃度の測定や中和抗体の測定は研究室レベルに留まっており、一般臨床の現場では測定できないのが現状である。現時点では薬物量の増加（倍量投与）と、IFXからADA、ADAからIFXへの薬剤変更を、反応をみながら行っている。また、IFXにおける中和抗体産生の防止や血中濃度の維持に関しては、チオプリン製剤の併用が有効であるとする報告が多いが、先に述べたリンパ腫の合併の面でジレンマが生じている。

このようにCDの治療では、2劑しかない生物学的製剤をいかに有効に、長期間使いこなすかと

いったことが現時点での課題になっている。逆というと、それほどTNF- α 抗体製剤の有効性が高い疾患であるということでもある。しかし、中和抗体形成による本当の意味での二次無効例も増加しており、TNF- α 抗体製剤以外の新規生物学的製剤の登場が待たれる。現在他のサイトカインや接着分子を標的とした製剤など、さまざまな薬剤の治験が国内でも行われており、そのいくつかは数年以内に登場してくるものと思われ大きな期待が持たれている。

おわりに

IBDに対する生物学的製剤治療の現状と課題について概説した。TNF- α 抗体製剤が登場して10年以上が経過し、現在IBD治療の中心となっていることは疑いようもない事実である。また、粘膜治癒という治療目標が定着し、新しい時代に入ったといえる。しかし、みえてきた課題も少なくない。薬剤の長期使用例も増加しており、有効性、安全性も含め今後さらにエビデンスを追求していく必要がある。

文 献

- 1) Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA and Vatn MH: Mucosal Healing in Inflammatory Bowel Disease: Results From a Norwegian Population-Based Cohort. *Gastroenterology* 133: 412-422, 2007.
- 2) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W and Rutgeerts P: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *The Lancet* 359: 1541-1549, 2002.
- 3) Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD and Pollack PF: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 132: 52-65, 2007.
- 4) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, Langholf W, Londhe A

- and Sandborn WJ: Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 107: 1409 - 1422, 2012.
- 5) Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, Londhe A and Sandborn WJ: Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT Registry. *Am J Gastroenterol* 109: 212 - 223, 2014.
- 6) Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A and Hyams J: Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflammatory bowel diseases* 13: 1024 - 1030, 2007.
- 7) Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y and Ehrenpreis ED: T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 108: 99 - 105, 2013.
- 8) Gisbert JP and Panes J: Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Review. *Am J Gastroenterol* 104: 760 - 767, 2009.

4 血液内科領域

発作性夜間ヘモグロビン尿症と Eculizumab

- 効果と不応例について -

小林 弘典

新潟大学医歯学総合病院
血液・内分泌・代謝内科

Eculizumab for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

- Its effect and refractory patient -

Hironori KOBAYASHI

*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism,
Niigata University Medical and Dental Hospital*

要 旨

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH) は phosphatidylinositol glycan class A 遺伝子に後天的変異を来した造血幹細胞がクローン性に拡大し、補体介在性の血管内溶血を来す希少疾患である。根治的治療は造血幹細胞移植で適応は重症例に限られ、その他の症例に対しては対症療法が行われてきたが、抗補体 C5 モノクローナル抗体であるエクリズマブが開発され、PNH 患者の予後、quality of life は劇的に改善した。しかしながら、本邦では少数ながらエクリズマブ不応例が認められ、その原因が C5 遺伝子多型によること、この多型が日本人特有であることが見出された。この知見は生物学的製剤不応性の一因および人種差により治療反応性が異なる可能性があることを明らかにした点において重要と考え

Reprint requests to: Hironori KOBAYASHI
Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Niigata University Medical and Dental Hospital,
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
新潟大学大学院医歯学総合病院
血液・内分泌・代謝内科

小林 弘典