



潰瘍性大腸炎の診療 最近の話題

杉村美華子[†] 岩渕正広

IRYO Vol. 76 No. 5 (393-397) 2022

【キーワード】潰瘍性大腸炎, 5-ASA, 生物学的製剤, 低分子化合物

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative Colitis : UC) は、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症と定義されている¹⁾ (図1)。本邦においても患者数は増加しており、22万人を超えるとされている。したがって、専門医以外でも日常診療で診断・治療する機会が増えているのが現状である。

本疾患は、10数年前までは病態も明らかではなかったため、基本薬として5-アミノサリチル酸製剤 (5-ASA) や補助薬としてステロイドなどが内科的治療に用いられ、奏功しなければ外科手術という治療選択肢しか存在しなかった。

しかしながら、近年その病態解明が進み、それにとともに新しい治療薬が次々に登場してきている。本稿ではUCの最近の内科的治療の話題を中心に述べる。

UCの治療指針

本邦における炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) 診療の規範としては、厚生労働省が

主管する難病研究班による『潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針¹⁾』と日本消化器病学会が発行した『炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン2020²⁾』が存在する。前者は毎年改訂が行われており、より最新の情報が得られやすい。前者より治療指針を示す (図2)。大きくは寛解導入療法と維持療法に分けられ、病変範囲や重症度、難治性か否かにより、治療指針が異なってくる。以下に、最近の動向を中心にそのエッセンスを概説する。

5-ASA製剤について

UCでは、軽症・中等症が9割程度を占めるため5-ASA製剤が治療の基本薬となる。寛解導入においては可能なかぎり、最大用量を投与することがポイントである。また、この製剤の抗炎症作用は薬剤付着部位の粘膜局所への直接作用であるため、十分量の5-ASA成分を炎症部位に送達することが重要である。

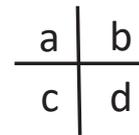
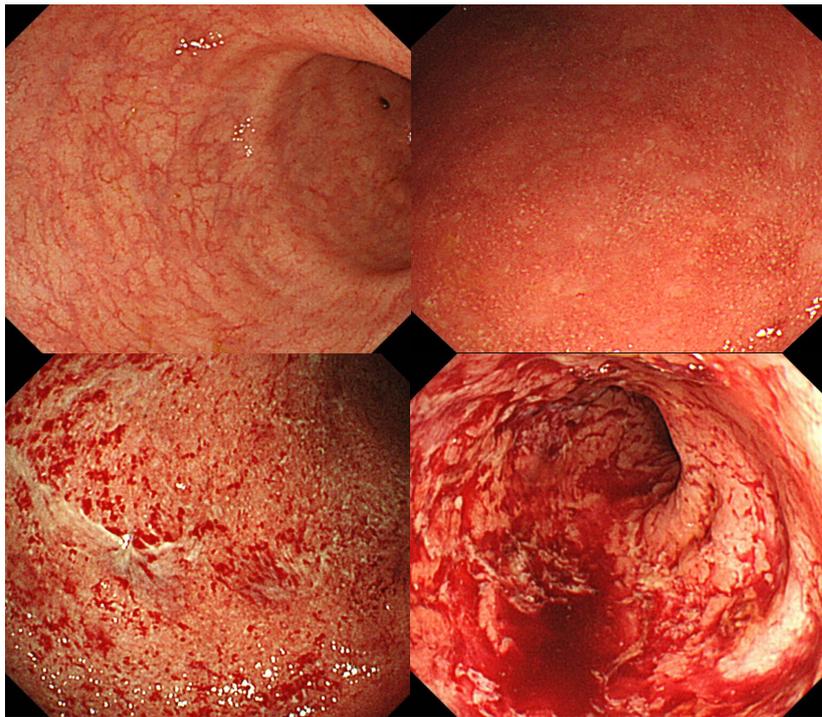
現在、本邦では経口薬としてサラゾピリン[®]、ペントサ[®]、アサコール[®]、リアルダ[®]が使用可能であるが、このうち、2016年に認可されたリアルダ[®]は、活動期には4,800 mg/日と最も高用量を投与でき、

国立病院機構仙台医療センター 消化器内科 [†]医師
 著者連絡先：杉村美華子 国立病院機構仙台医療センター 消化器内科
 〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野2-11-12

e-mail : sugimura.mikako.fp@mail.hosp.go.jp
 (2022年6月16日受付, 2022年8月5日受理)

Current Status and Topics of Treatment for Ulcerative Colitis
 Mikako Sugimura and Masahiro Iwabuchi, NHO Sendai Medical Center
 (Received Jun. 16, 2022, Accepted Aug. 5, 2022)

Key Words : ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid, biologics, small molecule compound



- a 寛解期
- b 活動期 (軽症)
- c 活動期 (中等症)
- d 活動期 (重症)

図1 潰瘍性大腸炎の典型的内視鏡像

寛解導入療法		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 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改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※ 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 ※ 直腸部に炎症を有する場合はベンタサ坐剤が有用			・ステロイド点滴静注 ※ 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 ※ 状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※ 外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ・インフリキシマブ点滴静注 ※ 上記で改善しなければ手術
直腸炎	経口剤：5-ASA製剤、 坐剤：5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤		※ 安易なステロイド全身投与は避ける		
難治例	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・アダリムマブ皮下注射・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・ウステキヌマブ点滴静注 (初回のみ) を考慮してもよい ※ 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・アダリムマブ皮下注射・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・ウステキヌマブ点滴静注 (初回のみ) 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・アダリムマブ皮下注射・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・ウステキヌマブ点滴静注 (初回のみ)・シクロスポリン持続静注療法* ※ 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) ※ 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) 免疫調節薬 (アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**、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**		

*：現在保険適応には含まれていない **：それぞれ同じ薬剤で寛解導入した場合に維持投与として継続投与とする

図2 令和3年度 潰瘍性大腸炎治療方針 (内科)

	サラゾ スルファピリジン (サラゾピリン®)	メサラジン (ペンタサ®)	メサラジン (アサコール®)	メサラジン (リアルダ®)
適応	UC CD	UC CD	UC	UC
特徴	スルファピリジン+ メサラジンの合剤	時間依存型 メサラジン	pH依存型 メサラジン	pH依存型 メサラジンMMX
1日最大 用量	4 g	UC 4 g CD 3 g	3.6 g	4.8 g
剤形	錠剤、坐剤	錠剤、顆粒剤、 坐剤、注腸剤	錠剤	錠剤
服用回数	1日3回または 4回	1日2回または 3回 1日1回(寛解期)	1日3回 1日1回(寛解期)	1日1回

UC :潰瘍性大腸炎 CD: クロウン病 MMX : マルチマトリックス

表1 現在使用されている5-ASA製剤

MMX構造などにより遠位腸管にも到達しやすく、1日1回内服のためアドヒアランスの向上も期待できる(表1)。

また、炎症部により高濃度の5-ASA成分を送達することが効果的であるとされ³⁾、内服に加えて坐剤や注腸製剤の使用も有効である。

ただし、5-ASA製剤に対する不耐症状を示す患者が近年増加傾向にあることにより、令和2年度の治療指針に追加掲載された。典型的には、投与開始後早期に(多くは2週間以内)発熱、腹部症状の悪化などを認め、5-ASA製剤の中止により症状が改善するとされ、5-ASA製剤使用の際には注意必要である。

ステロイド製剤について

5-ASA製剤のみでは寛解導入困難な際にはステロイドを使用する。一般的には中等症ではプレドニゾン(PSL)30-40 mg/日の経口投与、重症では入院・絶食の上、PSL40-80 mg/日の点滴静注投与から開始し漸減する。ステロイド製剤は活動期UCにおいて迅速な寛解導入効果を有しているが、寛解維持効果は認められないため、原則、維持期には使用しない。また、その使用の際には、感染症、耐糖能異常、精神症状、骨粗鬆症などのさまざまな副作用に留意する必要がある。

2017年に本邦で発売されたレクタブル® 2 mg注腸フォームは、ブデゾニドを有効成分とする局所製剤である。ブデゾニドは高い受容体結合親和性を有する一方、速やかに肝臓で代謝され全身への曝露が少ないため、副作用の軽減が期待される。また、この製剤はフォーム製剤であることから、腸管内での保持性が高く薬液が漏出しにくいという特徴があるため、患者の受容性も高い。

チオプリン製剤について

難治例の寛解維持療法の基本薬の一つであるが、以前は投与早期に発症する重度の白血球減少と全脱毛の副作用の懸念からその使用を躊躇することもしばしば見受けられていた。しかしながら、これらの副作用がNUDT15遺伝子多型と関連することが明らかとなり⁴⁾、2019年2月からNUDT15遺伝子多型検査が保険適応となった。現在ではチオプリン製剤投与前にこの検査を行い、日本人に約1%みられるCys/Cys型の場合をあらかじめ除外することにより、重篤な副作用を回避できるようになった。

難治例に対する治療の進歩とそれがもたらしたものの

1993年にクロウン病(CD)の患者にインフリキ

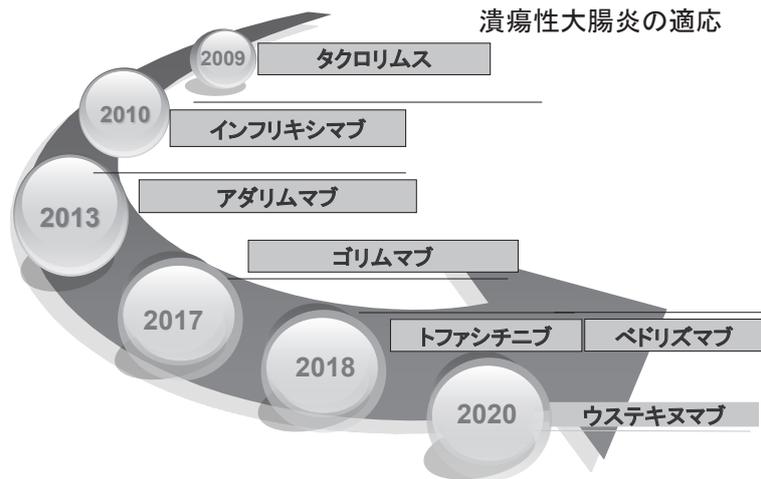


図3 IBDの治療は生物学的製剤・低分子化合物の時代へ

シマブが著効したという報告がLancet誌に掲載され、この分野では初めての生物学的製剤である抗TNF- α 抗体製剤；インフリキシマブが一躍脚光を浴びた⁵⁾。その後、CDに対してはもちろん、UCにおいてもACT1試験、ACT2試験などでその優れた効果が示された⁶⁾。

インフリキシマブは、本邦においても2002年にCD、2010年にUCに認可されている。この製剤を契機に生物学的製剤を中心に新薬の開発がすすみ、UCの治療薬として、2009年にタクロリムス、2013年にアダリムマブ、2017年にゴリムマブ、2018年に抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるベドリズマブ、JAK阻害剤である低分子化合物のトファシチニブ、2020年3月にはIL12/23抗体製剤であるウステキヌマブが承認された。そして2022年後半には選択的JAK阻害剤であるフィルゴチニブと抗 $\alpha - 4$ インテグリン抗体製剤であるカロテグラストメチルが本邦で承認予定である（図3）。いまなお、数多くの治験が行われている。

インフリキシマブをはじめとするこれらの新薬の開発・登場によりIBDの治療目標も向上した。以前の治療目標は、「症状の改善」であったが、最近では「粘膜治癒」を目指すことが一般化しつつあり、さらには「組織学的寛解」、「機能的寛解」へと治療目標が高まっていく可能性がある。以下に、ベドリズマブ、トファシチニブ、ウステキヌマブについて概説する。

1. ベドリズマブ

UCで腸管に炎症が生じている際には腸管へのリ

ンパ球の遊走が亢進しているが、この遊走のためにはリンパ球上の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと腸管特異的に血管内皮細胞に発現しているMAdCAM-1（mucosal vascular addressin cell adhesion molecule-1）との結合が必要である。ベドリズマブはこの $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに結合することにより、MAdCAM-1との接着を阻害し、リンパ球の炎症部位への遊走を阻止する。GEMINI 1において、中等症から重症のUCに対しての寛解導入および寛解維持に対する有効性が示されている⁷⁾。このスタディではベドリズマブによる6週寛解率は16.9%であったが、52週寛解率は41.8%であり、この製剤はその機序から考えてもやや緩徐に効果が発現してくる可能性がある。また、有害事象はプラセボ群と大差なく、腸管特異性が高いことから高齢者などのリスクの高い患者にも使いやすい薬剤であるといえる。

なお、2019年にこのベドリズマブとアダリムマブとの直接比較試験が行われており⁸⁾、この試験においてもベドリズマブの有効性や安全性の高さが証明されている。

2. トファシチニブ

ヤヌスキナーゼ（Janus kinase : JAK）阻害剤であり、経口投与が可能な低分子化合物である。炎症性サイトカインは、JAK-STAT経路を介して細胞内のシグナル伝達を行っている。JAKファミリーにはJAK1、JAK2、JAK3、TYK2の4つの分子が存在しているが、トファシチニブはJAK1,3にやや親和性は高いもののnon-selective inhibitorに分類され

ている。

OCTAVE試験では、中等症から重症のUC患者に対しての8週時点、52週時点での臨床的寛解率はプラセボと比較して高い結果であった⁹⁾。アジア人、高齢者、高用量内服者に、とくに帯状疱疹のリスクが高い。寛解導入および維持に有効な経口剤であり、従来の薬剤と作用機序が異なっていることなどから、生物学的製剤治療抵抗例などにも効果が期待できる。長期の安全性については今後の症例の蓄積が必要である。

3. ウステキヌマブ

IL-12およびIL-23を選択的に抑制するモノクローナル抗体である。IBD患者ではIL-12およびIL-23の分泌が亢進しており、その結果、ヘルパーT細胞1(Th1)とヘルパーT細胞17(Th17)が過剰に活性化され腸の粘膜が攻撃される。ウステキヌマブはこのIL-12およびIL-23に共通の構成蛋白であるp40に特異的に結合し、Th1およびTh17の分化・活性化を抑制することにより効果を発揮する。投与法は、初回点滴静注8週間後に皮下注射し、以降は12週間隔(効果が減弱した場合には8週間に短縮できる)の皮下注射で維持療法を行う。この投与間隔・経路は他の注射製剤と比較して、患者、医療者双方の負担を軽減できる可能性がある。UNIFI導入試験にて、投与8週時点で15.5%とプラセボ群と比較して有意に高い臨床的寛解率を示しており、維持試験にて44週時点で38.4%(12週間隔投与群)と高い臨床的寛解率が得られている¹⁰⁾。

まとめ

本邦においてもUCは増加傾向であり、専門家以外にも診療する機会が多くなってきている。病態の解明とあいまって新薬が次々に開発されているが、今後は、新薬の最適なポジショニングや長期の安全性などの課題を解決するために、より多くの臨床データの集積が必要である。

またそれと同時に、われわれ臨床医にとっては、治療指針などを参考に個々の患者の病態に応じた適切な治療法を選択していくことが重要である。

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(久松班) 令和元3年度分担研究報告書. 2022.
- 2) 日本消化器病学会. 炎症性腸疾患(IBD)ガイドライン2020. 東京: 南江堂; 2020.
- 3) Naganuma M, Iwao Y, Ogata H, 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**: 221-5.
- 4) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol* 2018; **53**: 1065-78.
- 5) Derkx B, Taminiau J, Radema S, et al. Tumor-necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* 1993; **342(8864)**: 173-4.
- 6) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2005; **353**: 2462-76.
- 7) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2013; **369**: 699-710.
- 8) Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1215-26.
- 9) Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1723-36.
- 10) Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; **381**: 1201-14.