

炎症性腸疾患治療戦略の変遷

鈴木 康夫

東邦大学医療センター佐倉病院内科学講座消化器内科学分野

要約：炎症性腸疾患治療においては当初、非特異的抗炎症治療薬剤サラゾピリン・ステロイド剤が導入され臨床的有効性から長く IBD 治療の主体を担ってきた。その後 IBD 病態形成に免疫機能異常が中心的役割を担っていることが明らかにされ、免疫機能異常の是正を図る免疫統御療法が各種開発され治療に応用された。しかし、それら治療法に対しても抵抗性の難治症例が少なからず存在し、それら難治症例の改善を目的に一層の治療効果強化と同時に副作用発現軽減を可能にする特異性の高い薬剤開発が推進された。現在、抗 TNF- α 抗体製剤にはじまる各種抗体製剤を中心とした特異性の高い各種製剤が今後も IBD 治療に次々と導入される時代を迎えようとしている。

東邦医学会誌 65(1)：9-13, 2018

索引用語：炎症性腸疾患，潰瘍性大腸炎，クローン病，抗体製剤，特異的作用機序

はじめに

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis : UC) とクローン病 (Crohn's disease : CD) は炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel Disease : IBD) と総称される病因・病態不明の慢性炎症性腸疾患である。一旦発症すると再発を繰り返しながら生涯に渡り慢性に経過する難治性疾患で腸管以外にも各種全身的合併症を併発し治療に難渋することが多く、厚生労働省指定難病の一つとして医療費助成対象疾患となっており 1973 年以來厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班が組織され現在まで研究対象となった指定難病中最大規模の患者数を有する疾患である。以前は代表的欧米型疾患の一つとして本邦を含むアジア・アフリカ諸国では患者数が極めて少ない希少疾患と考えられてきたが近年本邦 IBD 患者数の増加は著しく、厚生労働省慢性難治性炎症性腸疾患調査研究班(鈴木班)における疫学研究によれば、UC は 20 万人超、CD は 7 万人前後で 25 年前に実施された疫学研究と比較し患者数はそれぞれ 10 倍に増加、社会的にも大いに注目される疾患となっている (Fig. 1)。

次々と新規薬剤が IBD 治療に導入され各種治療法の実施が可能になった反面、それら治療法の適切な選択・実施は確立されず臨床現場では混乱も認めている。

私が赴任した平成 15 年 12 月時点の佐倉病院消化器センター通院加療中の UC 患者数は数十人程度、CD 患者数はほぼ数人程度であった。しかし現在では当センター通院患者数は 3000 人を超える全国トップクラスの施設となっている。患者の大多数は治療抵抗性の難治症例の紹介患者であるため、難治症例の改善を目指した先進的治療戦略を推進し“IBD 治療戦略”を確立してきた (Fig. 2)。

IBD 治療の変遷

現在までに実施可能となった IBD 治療を年代順に示す (Fig. 3)。IBD の病態解明を待たずして臨床的に有効性が明らかにされ汎用された製剤が SASP と PSL であった。その後、病態機序解明研究により明らかにされた過剰免疫反応の是正を図る“免疫統御療法”が登場した。そして現在は、一層の詳細な腸管炎症機序解明に基づき“抗サイトカイン/ケモカイン製剤・接着分子阻害剤”といった新規治療薬が導入されつつある。

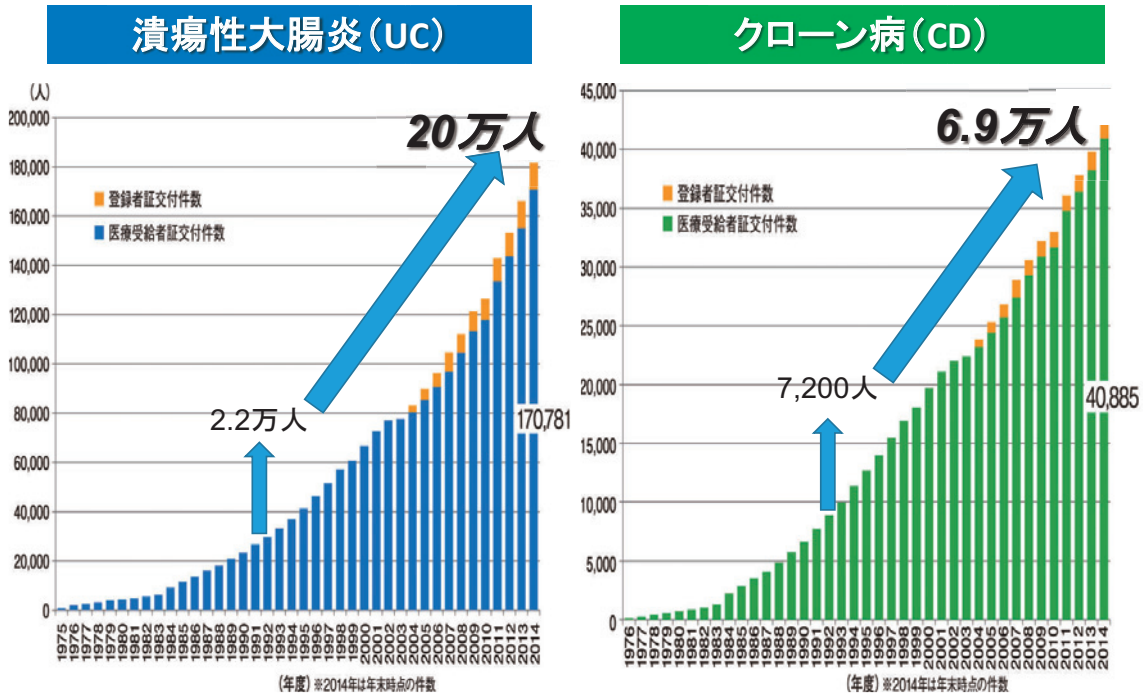


Fig. 1 IBD 患者数推移

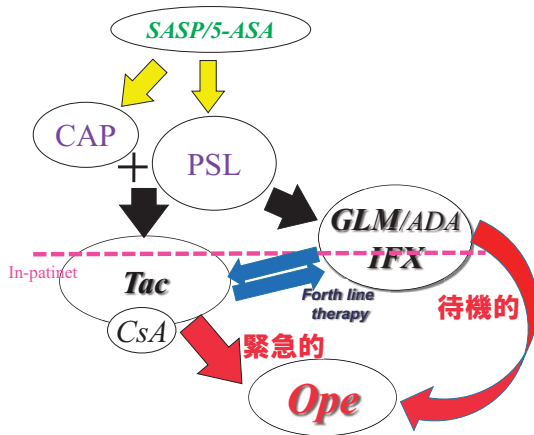


Fig. 2 UC 治療戦略

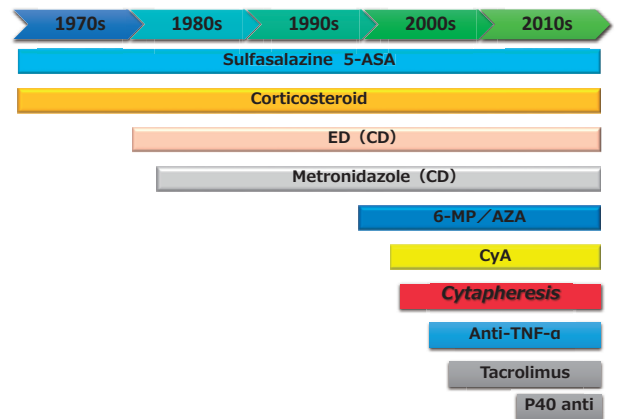


Fig. 3 日本の炎症性腸疾患治療の歴史

IBD 治療の第一世代

サラゾスルファピリジン (SASP)/メサラジン (5-ASA) と全身性ステロイド剤 (PSL)

SASP/5-ASA

リウマチ (RA) 治療薬として 1942 年 Svartz が開発したサラゾスルファピリジン (SASP) が、その後軽症 UC を中心に有効で汎用されているが忍容性に問題が残った。Azad Khan 等¹⁾により SASP の有効成分が 5-ASA であることが明らかにされ、5-ASA 成分のみを効率良く小腸・大腸に到達させるドラッグデリバリーシステムが開発さ

れ、現在の時間依存性徐放 5-ASA 製剤、pH 依存性徐放製剤が登場し IBD 治療の基本薬となった。

全身性 PSL

重症 RA に対し劇的効果を発揮した PSL が重症 UC に対しても有効であることが Trulove 等²⁾によって報告後、同様に CD に対しても有効性が明らかにされた。5-ASA 不応や重症重症 IBD 治療の第一選択薬となっている。

IBD 治療の第二世代

免疫統御療法の登場

PSL は広範な薬理作用を有する特性から、PSL naive 症例への有効性発揮の確立は高いが非特異的治療法故に各種

副作用を同時に高率に生じる。また、PSL 投与後には再度の PSL 投与時抵抗性あるいは離脱困難な依存性といった難治性症例が少なからず生じる。そこで病態形成に重要な過剰免疫反応を是正する“免疫統御療法”が IBD 治療に導入された。

Azathioprine (AZA) と 6-mercaptopurine (6MP)

6MP とそのプロドラッグ AZA はリンパ球核酸合成阻害作用を有して免疫調節作用を発揮する。Present 等が活動期 CD 患者に長期投与し有効性を報告して以来³⁾、CD に於ける活動期治療、寛解維持療法、ステロイド減量効果、術後の再発予防および難治性瘻孔に対し投与、PSL 依存性 UC の PSL 減量中止と長期寛解維持を目的にも投与されている。

栄養療法

O'Morain によって活動期 CD 寛解導入に成分栄養剤投与が PSL 投与と同等に有効であることが報告された⁴⁾。安全性を重視し PSL 投与回避を希望する CD 患者に対し汎用されてきた。その後はスライディング方式による寛解時療法としても実施されている⁵⁾。

Cytapheresis (CAP)

腸管局所に浸潤する活性化白血球が腸管病変局所の形成に重要な役割を担うと考えられ、末梢血中の活性化白血球を除去する血球成分除去療法 (cytapheresis : CAP) が本邦で開発された。PSL 抵抗症例に対する寛解導入目的に実施されているが、我々の施設を中心に副作用が少ない特徴を生かし PSL 投与に代わる IBD 治療として実施している⁶⁾。

Cyclosporin (CsA)

CsA は細胞内 Calcineurin 脱リン酸化阻害作用にて強力な免疫抑制効果を発揮し、ステロイド不応重症 UC に対し高率な有効性を発揮⁷⁾、当科でも重症 UC の rescue therapy として数多く実施している。

Tacrolimus (Tac)

Tac は CsA と同様の Calcineurin 脱リン酸化阻害薬剤で、経口剤として開発された強力な免疫抑制効果を有する。Ogata 等⁸⁾によって重症 UC の寛解導入療法として世界で初めて有効性が実証され、血中濃度を急速に上昇させる急速飽和法によって CsA 同様 rescue therapy として汎用されている。

IBD 治療の第三世代

IBD 病態形成の重要ポイントのみを特異的に阻害する治療剤が各種開発されている。抗 TNF- α 抗体製剤の画期的治療効果によって、各種抗サイトカイン製剤を含め従来治療薬とは大きく作用機序の異なる特異性の高い薬剤が開発されている。

抗 TNF- α 抗体製剤

IBD に新たな治療の時代を導いた薬剤が抗 TNF- α 抗体製剤と言える。1993 年難治重症 CD 症例に対しキメラ型 TNF- α 特異抗体 infliximab (IFX) の有効性が初めて報告され⁹⁾、2002 年本邦にも導入され、従来治療で実現困難な CD 腸管病変の粘膜治癒・維持を高率に可能にして UC にも投与可能となった。その後ヒト化された adalimumab¹⁰⁾ も CD と UC、ヒト型 golimumab が UC に投与可能になった¹¹⁾。

抗 P40 抗体製剤

新たな抗体製剤として炎症性サイトカイン IL12、IL-23 発現に共有する蛋白 P40 に結合しその作用を抑制する Usutekinumab が CD に投与開始され、主に TNF 抗体不応症例への有効性が期待される¹²⁾。

局所作用型ステロイド剤：ブデソナイド

副作用軽減と腸管局所での有効性を期待する局所作用型ステロイド剤ブデソニドが、pH 依存徐放性経口剤¹³⁾として CD に、フォーム化注腸製剤が UC に投与が開始された。

今後臨床投与が開始される薬剤

接着分子を標的とした薬剤

活性化された白血球は、自身に発現する接着分子と血管内皮に発現する接着分子と結合後遊走し腸管病変部位に浸潤・集積し炎症を惹起・増悪させる。Vedolizumab は、腸管粘膜血管内皮細胞に発現する接着分子 MadCAM-1 と結合する白血球接着分子 $\alpha 4\beta 7$ に対し特異的に結合する完全ヒト型 IgG1 抗体製剤で¹⁴⁾、TNF- α 阻害作用と異なる機序を発揮する IBD 新規治療薬剤である。

JAK 阻害剤

炎症性サイトカイン産生機序に重要な細胞内伝達機構 JAK 経路を特異的に阻害する経口薬剤で、UC の治療薬剤として tofacitinib が投与可能になる¹⁵⁾。

その他新規機序を有する開発中薬剤

Vedolizumab 同様に活性化リンパ球接着分子阻害作用を有する経口薬剤として、AJM300 が現在臨床開発中である。また、腸管炎症部位へ浸潤する活性化リンパ球が二次リンパ節から放出する機序を阻害する作用を有する SP1 阻害剤が臨床開発中である。その他、ケモカイン阻害剤や炎症性サイトカイン発現に関わる細胞内伝達因子 SMAD 阻害作用を有する薬剤など多種多様に特異的作用を有する薬剤開発が進行中である。

一方、IBD 治療では炎症部位の治癒・再生促進を図る治療法の開発も求められる。東京医科歯科大学消化器内科渡辺守教授のグループは自己正常腸管粘膜移植法による腸管炎症再生促進治療法を開発中であり注目される。腸内細菌叢の是正を目指し IBD 治療を目指す、probiotics, prebiotics そして synbiotics 療法が以前から実施されている。

腸内細菌叢を大きく是正する療法として糞便移植法が注目されているが、現在までのところIBDに関する有効性は否定的で今後実施方法等の改善による有効性発揮の工夫が求められる。

最後に

今後もIBD領域では次々と病態増悪機序の特異点をターゲットした新規治療法が開発・導入されようとしている。IBDの病態は単一ではなく個々の症例によって病勢・病状という病態が大きく異なっていることから、実施可能な治療法の増加に伴い今後益々個々の症例の病態に合わせ各種ある治療法の中から個々の症例に最適な治療法を選択し効率よく実施することが一層求められてくる。佐倉病院IBDセンターは現在、厚生労働省IBD研究班の中心施設として、さらに本年4月からは新たに始動する難病拠点化構想の分野別（消化器難病拠点病院：IBD拠点病院）施設に認定され医療行政上も千葉県全域のIBD診療に責任を負う施設となった。今後は、本邦そして世界IBD診療をリードするように先駆的で効率的最新IBD診療を実践する施設として進化することを目指し精進したいと考えている。

文 献

- 1) Azad Kahn AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977; 2: 892-5.
- 2) Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 29: 1041-8.
- 3) Present DH, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980; 302: 981-7.
- 4) O'Morain C. Elemental diets in the treatment of Crohn's disease. *PTOCN*. 1979; 38: 403.
- 5) 正田良介, 松枝 啓. 栄養療法の臨床的意義 栄養療法は各種疾患の予後を変えるか 炎症性腸疾患における在宅成分栄養療法 栄養療法は予後を変えるか. *JJPEN*. 1991; 13: 511-3.
- 6) Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, et al. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naïve patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci*. 2004; 49: 565-71.
- 7) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth H, et al. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1841-5.
- 8) Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomized dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006; 55: 1255-62.
- 9) Derkx B, Taminiou J, van Deventer S. Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's Disease. *Lancet*. 1993; 342: 173-4.
- 10) Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol*. 2014; 49: 283-94.
- 11) William J Sandborn, Brian G Feagan, Colleen Marano, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients with Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 85-95.
- 12) William JS, Christopher G, Long-Long Gao, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 16-8.
- 13) Suzuki Y, et al. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 239-47.
- 14) Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001; 121: 268-7.
- 15) William J S, Su C, Panes J. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017; 3; 377: 496-7.

The Strategy of Treatment of Inflammatory Bowel Disease

Yasuo Suzuki

Toho University, Sakura Medical Center

ABSTRACT: In the previous treatment of inflammatory bowel disease, salazosulfapyridine and steroid that are one of non-specific anti-inflammatory agent have been used as main therapy of IBD for long time. Since then immunological abnormality has been revealed to play major roles in the process of IBD disease formation, several kinds of alternative treatments of immunological abnormality in IBD has been developed and used as reliable treatment of IBD. But there are not few patients who cannot be improved by such immunological-alternative therapies, so such specific therapies that have powerful usefulness and less adverse events are developed such as biological agents including anti TNF- α monoclonal antibody and much more agents that target to specific mechanism of IBD disease process will used as IBD therapy in soon future.

J Med Soc Toho 65 (1): 9-13, 2018

KEYWORDS: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, biologics, agents that target to specific mechanism of disease formation