特集：免疫疾患の治療の進歩

総説

粘膜治癒・長期予後の面からみた難治性炎症性腸疾患の治療戦略

長沼 誠, 藤井俊光, 渡辺 守

Treatment strategy for refractory inflammatory bowel disease to improve endoscopic lesions and long-term prognosis

Makoto NAGANUMA, Toshimitsu FUJII and Mamoru WATANABE

Department of Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

(Received November 22, 2011)

summary

Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease of unknown aetiology characterized by periods of remission and acute episodes of relapse with severe inflammation in the colonic mucosa. Conventional treatments for UC and CD include 5-aminosalicylate, corticosteroid, elemental dietary treatment, corticosteroid, and thiopurine (azathioprine). Recently, new immunomodulators and anti-TNF α agents, such as tacrolimus, infliximab, and adalimumab have been developed and these treatments are available to be treated for patients with refractory UC and CD. Conventional step-up treatment has been replaced by top-down treatment using biologics. Infliximab and adalimumab induce not only clinical remission but also improve relapse rates and surgical rates. Endoscopic mucosal healing predicts short- and long-prognosis for both of these diseases, thus recent treatment strategy should be aimed for endoscopic remission. Although biologics is useful for patients with UC/CD, secondary loss of responses (LOR) for biologics has been partly observed in CD patients. Measuring anti-infliximab antibodies and concentration of infliximab trough level may help considering treatment strategy for patients with LOR.

Key words—Inflammatory bowel disease; Biologics; Immunomodulators; Mucosal healing; Long-term prognosis

抄 録

潰瘍性大腸炎とクローン病は原因不明であり再燃と寛解を繰り返す難治性炎症性腸疾患である。従来 5-アミノサリチル酸製剤、栄養療法、副腎皮質ステロイド剤、チオプリン製剤（アザチオプリン）が治療の中心であったが、近年新しい免疫抑制剤であるタクロリムスや抗 TNF α 抗体製剤であるインフリキシマブやアダリムマブが開発され、臨床の現場で使用可能となっている。最近では作用機序の弱い薬剤から強い薬剤へステップアップする治療法より抗体製剤のような強力な治療法を早期に導入するトップダウン療法が徐々に行われるようになってきている。抗体製剤は単に症状を改善させるだけでなく、再燃率や手術率の低下にも寄与している。また消化管の粘膜治癒が短期および長期予後を改善することより、粘膜治癒を目標とした治療戦略がより重要になってきている。抗体製剤は潰瘍性大腸炎とクローン病患者に有用である一方で治療効果が減弱する 2 次無効例が問題であり、インフリキシマブの中和抗体や血中インフリキシマブトラフ濃度測定が 2 次無効症例の治療を検討していく上で役にたつ可能性がある。

はじめに

潰瘍性大腸炎（以下 UC）およびクローン病（以下 CD）は 10–20 代を中心とした若年に発症し再燃と寛解を繰り返し、慢性に経過する炎症性腸疾患である。両疾患に対する基本的な治療法は 5-アミノサリチル酸製剤（5-ASA）と副腎皮質ステロイド剤

である。特にステロイドについては 1955 年に UC に対して副腎皮質ステロイド剤を使用するようになってから、50 年以上重症例を中心とした活動性病変の治療の中心的な役割を担っている。CD に対しても近年抗体製剤が使用されるまではステロイドが数少ない治療薬の 1 つであった。しかしステロイドに効果が認められないステロイド抵抗例が一定の割合で存在することは知られており、また治療成績も数十年で変化がないことより重症例を中心とした活

動性病変に対してはステロイド以外の治療法が望まれていた。またステロイド減量中、離脱後に再燃するステロイド依存例については免疫抑制剤が有効であるが、骨髄抑制や肝機能障害、消化器症状などの副作用により使用できない不耐例があること、またその副作用の問題から使用を好まない患者も存在することより、より副作用の少ない寛解維持療法の開発が望まれている。

近年両疾患の免疫学的側面からの病態解明に関する研究が進み、マクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞から産生される炎症性サイトカインをターゲットとした治療法が注目されている。その代表的なものがインフリキシマブ・アダリムマブを中心とした TNFa をターゲットとした治療法である。抗 TNFa 抗体製剤の登場がもたらしたものは単に従来の治療では効果が認められなかった患者の症状を改善したことにとどまらず、従来の治療目標の概念にはなかった消化管粘膜の治癒や一部の症例で薬剤中止が可能となってきたことである。

UC に対しては保険適応の改訂で血球成分吸着除去療法が短期間に集約的に施行できるようになったこと、またタクロリムスやインフリキシマブが難治例に使用可能となったことより、重症例・難治例の治療選択が増えてきている。特にタクロリムスは本邦で発見、開発されてきた薬剤であり、細胞核内でのインターロイキン-2 (IL-2) の転写を阻害することにより抗炎症効果を発揮する薬剤であり、このように本疾患の免疫学的機序が明らかになるにつれて、近年臨床上有用な薬剤が増えてきている。

本稿では重症例、治療抵抗例、易再燃例に対する治療法について概説し、さらに近年本分野で話題になっている消化管粘膜治癒の意義と長期予後の観点からみた本疾患の治療戦略についてもあわせて説明したい。

1. 疾患の概念と臨床症状

UC, CD ともにその病因・病態がいまだ明らかではないため治療に難渋する症例が多く、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の特定疾患に指定されている。元来罹患率、有病率は欧米で高く、本邦では稀な疾患であったが、脂質摂取量の増加などの食餌の変化などにより、患者登録数が近年増加しており現在では UC は 13 万人、CD は 3 万人をこえている。近年病因・病態の研究が進み、遺伝子の異常や食事などの環境因子が発病に関与していると考えら

表 1 潰瘍性大腸炎とクローン病の相違

	潰瘍性大腸炎	クローン病
炎症の連続性	直腸から連続に炎症がおこることが多い	区域性・非連続性
炎症の部位	大腸	消化管すべて(小腸・大腸)
炎症の中心部位	粘膜から粘膜下層	全層性
肛門病変の有無	まれ	合併することが多い
肉芽腫の有無	まれ	診断基準の 1 つ

れ、また免疫学的には腸内細菌や食餌などの腸管内抗原に対する過剰な反応により、炎症を引き起こすと考えられている。

臨床症状は UC では粘血便・下痢・腹痛を主症状とし、CD は腹痛、下痢、体重減少、発熱が 4 主徴であり、血便は CD では認められないことも多い。これは UC では直腸から連続して炎症が認められるのに対し、CD の病変好発部位は盲腸および回腸末端、いわゆる回盲部であることと関連がある。そのほか CD では貧血、全身倦怠感、肛門病変（難治性痔瘻、肛門周囲膿瘍、瘻孔、肛門皮垂(skin tag)）、小児では発育障害もしばしば認める。CD の肛門病変は特徴的であり、約 1/3 の症例は腸管病変に先行して肛門病変が現れる。治療方針にも影響するので肛門の診察は重要である。また両疾患ともに口内炎、関節症状、結節性紅斑などの皮膚症状などの腸管外合併症をきたすこともあり、特に初診時の病歴の聴取は重要である。両疾患の鑑別のポイントを表 1 にまとめた。

II. 治療法

1. 総論

UC の治療法は罹患範囲、臨床的重症度、治療経過、腸管（外）合併症などによって決定され、難治性炎症性腸管障害調査研究班による潰瘍性大腸炎治療指針（表 2）などを参考に行なう¹⁾。治療方針も活動期から寛解期へ導入するための寛解導入治療と、寛解期を維持するための寛解維持治療に区別して行う。治療法は主に 5-ASA 製剤、副腎皮質ステロイド剤、血球成分除去療法、免疫抑制剤などが用いられる。後述する難治例では免疫抑制剤を中心とした治療を行う。2010 年よりインフリキシマブが本疾患難治例に使用可能となったことを踏まえて最新の治療指針では免疫抑制剤と併記してインフリキ

表 2

寛解導入療法					
		軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	全大腸炎型	経口剤: 5-ASA製剤 注腸剤: 5-ASA注腸、ステロイド注腸		・プレドニゾロン経口あるいは点滴静注	・緊急手術の適応を検討
		※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ロン経口投与		※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤: 5-ASA製剤・注腸剤: 5-ASA注腸	※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。 ・強力静注療法 ・血球成分除去療法 ・シクロスボリン持続静注療法*
		※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		※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	※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 ※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	
		免疫調節薬: ・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を考慮してもよい		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 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・シクロスボリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※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経口製剤 5-ASA局所製剤		5-ASA製剤(経口・局所製剤) 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**	

*: 現在保険適応には含まれていない、** インフリキシマブで寛解導入した場合
5-ASA局所製剤(ペンタサ注腸R、サラゾピリン坐剤R) 5-ASA製剤経口(ペンタサ錠R、サラゾピリン錠R、アサコール錠R)
ステロイド局所製剤(プレドネマ注腸R、ステロネマ注腸R、リンデロン坐剤R)

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

シマブが記載されている。

クローン病難治性炎症性腸管障害調査研究班の治療指針を表3に示す²⁾。栄養療法はクローン病の腸管安静に加えて腸管腔からの抗原を取り除くことを目的として行われる。経腸栄養法と完全中心静脈栄養とに大別されるが、経腸栄養には脂肪をほとんど含まない成分栄養剤と少量のタンパクと脂肪成分が含まれる消化態栄養剤、カゼイン、大豆タンパクなどを含む半消化態栄養剤がある。また薬物療法では軽症から中等症では5-ASA製剤が使用されるが、治療効果が限定的であり、中等症以上では栄養療法やステロイドが使用されることが多い。ステロイドは外来では経口投与され、1日あたり®プレドニゾロン30-40mgを使用する。入院の際には点滴で行われることが多い。後述する抗体製剤の登場により使用される機会は徐々に減っているが、即効性と確実性は高い薬剤である。一方副作用や減量に伴う再燃が問題点である。免疫抑制剤はステロイド使用しても効果が不十分な場合、ステロイド減量中または中止直後に再燃する場合、術後の再燃予防目的などに使用される。

2. 難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略

1) 重症例に対する治療戦略

他の免疫疾患と異なり、UCやCDでは重症例では消化管粘膜の障害をきたし狭窄・瘻孔・膿瘍により腸閉塞や腹膜炎となり外科手術が必要な場合があることに注意して治療を進めていく必要がある。重症例では入院のうえ常に手術治療の適応に注意し、必要に応じて外科医等と連携して治療に当たる。腹部診察にて圧痛の程度・腹膜刺激症状の有無を確認し、緊急手術の適応がないかについても確認する。治療を開始する前に潰瘍性大腸炎以外による原因(細菌性腸炎、サイトメガロウイルス(CMV)腸炎、クロストリディウム・ディフィシル感染症)がないか除外する必要がある。UC入院患者でクロストリディウム・ディフィシル感染合併例では死亡率が増加することや入院期間が延長されることが知られており³⁾、注意が必要である。一方で最新のレビューでは重症例では便培養の結果を待つ一方で、内科治療が遅れることないように治療することが重要であると記載されている⁴⁾。

基本的にはプレドニゾロン1日40~80mg(成人

表 3

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 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ錠®、サラゾピリン錠®(大腸病変) ※受容性があれば栄養療法(経腸栄養療法) ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる		薬物療法 ・経口ステロイド(プレドニゾン) ・抗菌薬(外ロニタゾール®, シプロフロキサシンなど*) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合: アザチオプリン・6-MP* ※ステロイド・栄養療法が無効な場合: インフリキシマブ・アダリムマブ 栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など) 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着(アダカラム®) ※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 薬物療法 ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ(通常治療抵抗例) 栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法 ※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブを併用してもよい
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄の治療	術後の再発予防
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ錠®, サラゾピリン錠®(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP* ・インフリキシマブ・アダリムマブ(インフリキシマブ・アダリムマブにより寛解導入例) 在宅経腸栄養療法 ・エレンタール®, ツインライン®等 ※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	まず外科治療の適応を検討する。 ドレナージやシートン法など 内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍: 外ロニタゾール®, 抗菌剤・抗生物質、インフリキシマブ ・裂肛、肛門潰瘍: 腸管病変に準じた内科的治療 ・肛門狭窄: 経肛門の拡張術	まず外科治療の適応を検討する。 ・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	寛解維持療法に準ずる ・5-ASA製剤 ペンタサ錠®, サラゾピリン錠®(大腸病変) ・アザチオプリン ・6-MP* ・経腸栄養療法

*: 現在保険適応には含まれていない

※(治療原則) 内科治療への反応性や薬物による副作用あるいは合併症などに注意し、必要に応じて専門家の意見を聞き、外科治療のタイミングなどを誤らないようにする。薬用量や治療の使い分け、小児や外科治療など詳細は本文を参照のこと。

においては1～1.5 mg/kgを目安とする)の経口投与あるいは点滴静注を行う。経口と静注の治療効果の優越を比較する検討、またプレドニゾン量と治療効果を検討した報告はないが、筆者は原則としてプレドニゾン1 mg/日の静注を行っている。投与量が多すぎてもプレドニゾン1 mg/日以上効果が得られない場合が多く、一方で少ない場合には効果が得られないことによるデメリットが大きいと考えられるのである程度必要十分なプレドニゾンを投与することが重要である。劇症型に対しては急速に病状が進行し生命予後にも影響することがあるため、経口摂取を禁じ経静注的栄養補給をおこなうとされている。抗菌薬の併用に関しては発熱や白血球増多が著明な期間は、広域スペクトル抗菌薬を短期間併用するとされているが、一方で明らかな感染の根拠がない症例について漫然と抗菌薬を使用することは避けるべきである。

重症例にステロイドを使用した場合の治療効果判定をいつおこなうかは重症例の治療するうえで最も重要な点である。治療指針には1～2週間程度で明

らかな改善が得られない場合(ステロイド抵抗例)は、血球成分除去療法・シクロスポリン静注療法・タクロリムス経口投与・インフリキシマブの点滴静注のいずれかの治療法を行うと記載されている。Travisらはステロイド静注療法3日目でCRP45 mg/L以下および便回数が3回以下にならない症例の85%が最終的に手術になることを報告している⁹⁾。この基準はすべての症例にあてはまるわけではないが、少なくとも3日間で血便、便回数、腹痛の程度、発熱などの症状について全く改善がみられない場合には次の行動に移るべきである。すなわちタクロリムスやインフリキシマブなどの使用に精通していない場合にはこの時点で内科専門施設への紹介の検討、または外科医への相談を考慮すべきである。

また過去に複数回ステロイドの使用歴がある再燃例、ステロイドの効果が乏しかった例、副作用の既往がある重症例については副作用出現を軽減する意味で、シクロスポリン静注療法・タクロリムス経口投与・インフリキシマブなどをステロイド投与前

(いわゆるステロイドナイーブ例)に使用するのも1つの方法である。

2) ステロイド抵抗例

近年ステロイド抵抗例 UC に対して無作為にインフリキシマブとシクロスポリン A に分けて7日および90日後の治療効果をみた試験が行われ、治療開始後12週後の改善率・非手術率はシクロスポリン A 群で85%、82%、インフリキシマブ群で86%、79%であり治療効果に差は認められないことが確認された⁶⁾ (図1)。この結果より多くの欧米の専門医は血中濃度測定の煩雑さがなく、腎障害が危惧されないインフリキシマブの方がシクロスポリンより重症ステロイド抵抗性 UC に対する治療としては好ましいと考えている。

本邦では上記の2つ以外に血球成分除去療法を短期間に集中して施行する方法、およびタクロリムスのオプションがあり治療選択肢が多い反面、どのような基準で治療選択をすべきかの一定の見解はないのが現状であるが、血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブの選択については患者の臨床背景および各施設の医療体制に応じた選択を行うのが望ましい。また治療に精通していない場合には専門施設へ紹介することが重要であると思われる。

3) ステロイド依存例

ステロイド使用開始後3カ月たっても離脱できない症例はアザチオプリンを使用すべきである。アザチオプリンを使用した156例の前向き解析ではアザチオプリン使用によりステロイド依存例は約1/4に低下したことが報告されている⁷⁾。本邦ではステ

ロイド依存例に対してアザチオプリン 50~100 mg/日または6-MP 30~50 mg/日を使用するとされているが、海外の投与量に比べて少ない。これはアザチオプリンを代謝する酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ (TPMT) の酵素活性が本邦患者では少ないため少量でも治療効果があると考えられている⁸⁾。しかし海外ではアザチオプリンは2~2.5 mg/kg/日使用することが提唱されていることより、上述した量で治療効果が認められない場合は副作用が出現しない範囲で増量することも試みてもよい。

ステロイド減量中の再燃例の場合、軽度の再燃であればアザチオプリン使用でもよいと考えられるが、再燃時の活動性が高い場合や急速に病状が進行することが予測される場合には、早期に寛解導入を目指すために血球成分除去療法、タクロリムス、インフリキシマブを使用し、同時にアザチオプリンを併用しステロイド減量を目指していくことが好ましいと考えられる。

III. 難治性クローン病に対する治療戦略

1. 重症例に対する治療戦略

CD 重症例では腸閉塞・膿瘍などの合併症を有するもの、CRP などの炎症値が高度上昇している例、治療反応不良例などが多く外科的手術の適応となることが多い。下に述べる内科治療を検討する前に、狭窄・膿瘍などの有無を造影検査、CT、MRI などに検査を行い、これら合併症がない場合に内科治療を考慮する。

治療指針では感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または静脈投与 (プレドニゾロン 40~60 mg/日) を行い、ステロイド抵抗例ではインフリキシマブの投与を考慮するとされている。また栄養療法を中心とした治療法を行う場合は、絶食の上完全静脈栄養療法を行うが、薬物療法と栄養療法は併用しておこなってもよいと考えられる。ただしインフリキシマブの投与をおこなう場合には完全静脈栄養療法は感染症の合併のリスクを高めるので注意が必要である。

重症の非穿孔型 CD に対するインフリキシマブの有用性はメタアナリシスによりプラセボに比して有効であることが確認されている⁹⁾。治療後4週目の寛解導入率は11%であり、決して高い寛解導入率ではないが、重症例であることを考えればインフリキシマブはステロイドなどの従来の治療抵抗性の症

図1 重症潰瘍性大腸炎に対するシクロスポリン A (CsA) とインフリキシマブ (IFX) の治療成績

例にインフリキシマブは有用であると考えられる。

2. ステロイド抵抗例・依存例

UC と比べて CD の場合はステロイド抵抗例の治療法は多くはない。特に本邦では従来栄養療法が中心的な治療として存在し、インフリキシマブが使用可能になってからはステロイドを使用せずインフリキシマブを使用する医師が多いためであると思われる。ステロイドが無効な原因が主に腸管の炎症に起因すると考えられた場合には抗 TNFa 抗体製剤であるインフリキシマブあるいはアダリムマブの投与を考慮する。

ステロイド減量困難例に対しては免疫抑制剤がよい適応となる。ステロイド減量目的のために免疫抑制剤を使用する場合の注意点としては治療効果が現れるのに時間を要するため、寛解導入のための治療と同時、もしくは寛解導入が得られた後なるべく早期にアザチオプリンを導入することが望ましい。筆者はステロイドを使用した症例については初めてのステロイド使用であっても将来の再燃のリスクを考慮しアザチオプリンを早期に導入するようにしている。

IV. 炎症性腸疾患治療における粘膜治癒の意義

粘膜治癒の概念はまず CD において提唱された。粘膜治癒されていた症例ではその後のステロイド使用率や再燃率、手術率が低いことが報告され^{12,13)}、単に臨床的に改善させるだけでなく、内視鏡的に寛解導入することの重要性が求められるようになってきている。アザチオプリンは粘膜治癒効果を有することが確認されており平均 24 カ月のアザチオプリンの投与を行い、CD 患者の大腸または回腸に病変を有する患者に対して 70% の症例で粘膜治癒が得られたと報告している¹⁰⁾。また近年インフリキシマブによる粘膜治癒にて治療された症例のうち 2 年後に粘膜治癒が得られた症例はその後 3, 4 年目のステロイド離脱した寛解維持率が 71% であり、粘膜治癒が得られなかった症例の 27% に比して有意に高いことが示された。また 2 年目に粘膜治癒が得られた症例の 63% がその後ステロイドおよびインフリキシマブなしで寛解維持されていることもあわせて示された¹¹⁾。

一方 UC に対する粘膜治癒の意義はこれまで報告が少なかったが、最近 CD と同様にインフリキシマブ治療後に粘膜治癒された症例の方が、粘膜治癒さ

図2 インフリキシマブ治療後の8週目の内視鏡活動度と30週目の潰瘍性大腸炎寛解維持率との関係

れなかった症例に比べ長期的な臨床的寛解維持率(図2)、非手術率が高いことが報告された¹²⁾。

V. 長期予後の観点からみた治療戦略

1. 抗体製剤に関して

強力かつ即効性のあるインフリキシマブを CD 発症早期に使用することの重要性が言われている。治療初期からインフリキシマブと免疫抑制剤を投与するインフリキシマブ早期介入群とステロイドを早期に使用し再燃により免疫抑制剤、インフリキシマブと治療をステップアップさせていく従来治療群の6カ月後の緩解導入率、ステロイド使用例、2年後の緩解維持率などを比較するとインフリキシマブ早期介入群で治療成績がよいことが確認され、治療初期から強力なインフリキシマブを投与することの有用性が報告された¹³⁾。初期のインフリキシマブ投与は従来の治療法では困難であった粘膜修復を可能とし、その後の再燃や CD の合併症である狭窄や瘻孔への進展を防ぐことができることが考えられている。一方インフリキシマブ早期介入の UC に対する有用性は現在まで検証されておらず今後の課題である。

インフリキシマブは短期的には有効であるが長期的には投与していても効果減弱する症例(2次無効例)が存在することが知られている。2次無効例に対して、最近保険適応が認められたインフリキシマブ投与量の増量がいいのか、異なる抗体製剤であるアダリムマブへの変更がいいのかについては判断が容易ではないと思われる。近年血中トラフ濃度やインフリキシマブに対する中和抗体が治療効果と関連があることが報告されている。血中トラフ濃度が検出

表4 トラフ濃度および中和抗体からみた活動期における抗TNFa抗体製剤の治療アルゴリズム

		中 和 抗 体	
		陽 性	陽性以外 (inconclusive)
血中トラフ濃度	治療域 再検		TNFa 以外をターゲットとした治療への変更 画像にて活動性病変がなければ症状の原因を探索（感染、過敏性腸症候群など…）
	低値	異なる抗 TNFa 抗体製剤への変更	抗体製剤の増量 または間隔短縮 (それでも改善しない場合は異なる抗 TNFa 抗体への変更)

可能な症例は検出不可能である症例に比して治療成績がよいこと¹⁴⁾より、血中トラフ濃度が低い場合にはインフリキシマブ投与量の増量をおこなうとよいと考えられる。トラフ濃度と中和抗体からみたインフリキシマブ2次無効例の治療戦略を表4に示す。しかし現時点ではインフリキシマブの血中トラフ濃度測定は国内では不可能であるため、実際には臨床症状やCRPの数値により投与量を調節することも必要かもしれない。

最近使用可能となったアダリムマブについてはインフリキシマブ未使用例の方がインフリキシマブ2次無効例より治療成績が高いことが知られている。抗体製剤未使用例の患者において抗体製剤使用する場合にどちらを先に使用すべきかについては現在まで両者を比較した試験はなく、現時点では院内での点滴治療（インフリキシマブ）を好まれるか、自己注射を好まれるか、などの患者側の希望などによって決定する場合が多い。

2. 免疫抑制剤について

アザチオプリンも抗体製剤と同様に寛解維持効果を有し長期予後に寄与する治療法の1つである。アザチオプリンはいくつかの酵素により代謝され最終的に6-チオグアニン・ヌクレオチド（6-TG）となり、6-TGが治療効果と関連があるとされている。メタアナリシスによる血中6-TG濃度と臨床的寛解との関連をみた研究では、6-TG濃度が230-260 pmol/8×10⁸以上に保たれている例が、臨床的寛解されている症例では全体の62%であるのに対して活動期の症例では36%であることより、6-TG濃度を230-260 pmol/8×10⁸以上にするように投与量を

設定することが有用であることが示唆された¹⁵⁾。一方では6-TG濃度は病院内で測定できないため、実臨床では血中6-TG濃度測定の代わりに白血球数やMCVの値により投与量を変更していく方法も有用であると考えられる。

一度使用したアザチオプリンをいつ中止するかについては明らかなガイドラインはない。長期予後を考える上で、免疫抑制剤が中止可能でかつ寛解維持されていることが最も望ましいことであるが、実際にはそれぞれの医師の裁量と患者の社会的理由などにより中止のタイミングは異なると考えられる。CD患者を対象に免疫抑制剤を4年以上投与している症例ではその後継続しても中止しても再燃率に差がないというデータより、4年間というのが従来の継続投与期間の一つの目安であった¹⁶⁾。しかしこの概念に反するような論文が最近報告されており、3.5-4年を超えた期間の投与が必要というデータも散見され^{17,18)}、いつまで継続するかについては意見の分かれるところである。本邦ではインフリキシマブなどの抗体製剤が海外に比べ使用しやすい環境にあることより、数年免疫抑制剤で寛解維持された症例については一度減量、中止してみてもいいかもしれない。

おわりに

近年本邦では炎症性腸疾患治療薬におけるいくつかの新規治療法の保険適応の承認・追加が行われ、さまざまな治療法の選択肢が可能となった。治療の工夫により重症例・難治例に対しても寛解導入・維持が可能な症例も増えてきているが、その分副作用出現や外科的手術のタイミングを誤ることのないように注意が必要である。

文 献

- 1) 松本譽之：潰瘍性大腸炎治療指針改訂 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成22年度 総括・分担研究報告書 59-67.
- 2) 松本譽之：クローン病治療指針改訂 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成22年度 総括・分担研究報告書 69-77.
- 3) Ooi CJ, Fock KM, Makharia GK et al.: The Asia-Pacific consensus on ulcerative colitis, *J Gastroenterol Hepatol* 25: 453-468, 2010.
- 4) Burger D, Travis S.: Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 140: 1827-1837, 2011.

- 5) Travis S, Satsangi J, Lèmann M. : Predicting the need for colectomy in severe UC : a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers, *Gut* **60** : 3–9, 2011.
- 6) Laharie D, Bourreille A, Branche J et al. : Ciclosporin and infliximab for acute severe colitis failing intravenous steroids : a randomised controlled trial, *J Crohns Colitis* **5** : S8, 2011.
- 7) Gisbert JP, Nino P, Cara C et al. : Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis : prospective, long-term, follow-up study of 394 patients, *Aliment Pharmacol Ther* **28** : 228–238, 2008.
- 8) Komiyama T, Yajima T, Kubota R et al. : Lower doses of 6-mercaptopurine/azathioprine bring enough clinical efficacy and therapeutic concentration of erythrocyte 6-mercaptopurine metabolite in Japanese IBD patients. *J Crohns Colitis*. **2** : 315–321, 2008.
- 9) Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N et al. : Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease : meta-analysis of placebo-controlled trials, *Clin Gastroenterol Hepatol* **6** : 644–653, 2010.
- 10) D'aens G et al. : Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endosc* **50** : 667, 1990.
- 11) Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. : Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease *Inflamm Bowel Dis*. **15** : 1295–301, 2009.
- 12) Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. : Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. **141** : 1194–1201, 2011.
- 13) D'Haens G, et al. : Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease : an open randomised trial, *Lancet* **371** : 660, 2008.
- 14) Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. : Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **4** : 1248–1254, 2006.
- 15) Osterman M, Kundu R, Lichtenstein G, et al. : Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity : a meta-analysis. *Gastroenterology*, **130** : 1047–1053, 2006.
- 16) Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, Modigliani R, Rambaud JC. : Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* **347** : 215–212, 1996.
- 17) Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. : A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* **128** : 1812–1818, 2005.
- 18) Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, et al. : Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years : a European multicenter study in 1176 patients. *Dig Dis Sci* **51** : 1516–1524, 2006.