

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (2009.09) 64巻9号:1850～1855.

【炎症性腸疾患 最新知見】
日本から世界へ
日本から世界に発信する新しい治療

高後 裕

● 日本から世界へ

日本から世界に発信する新しい治療

高 後 裕*

要 旨

我が国で開発された炎症性腸疾患の治療薬、治療機器の中で、世界に発信されたもの、今後発信される可能性のあるものについて述べる。アフエレーシス、タクロリムス、経口球形吸着炭細粒、抗 IL-6 受容体抗体、粘膜防御薬の局所療法、経口インテグリン阻害薬などがあり、前二者は我が国での保険適応になっており、今後の世界展開が待たれる。その他は臨床試験の結果が世界に発信されており、欧米での臨床試験結果が待たれる。

はじめに

我が国でも炎症性腸疾患 (IBD) の患者数の増加に伴い、治療法の開発が行われている。我が国で開発された治療法が世界の標準治療の一角を形成することが望まれている。我が国で行われる治療法は、国内で一応標準的な治療として受け入れられているものの、世界での標準治療として認められていないもの、新たな発想で開発が開始されているものなどさまざまである。言い換えると、白血球除去療法など、我が国での発想、国内での臨床試験が先行し、保険適応となり、その後世界での臨床試験で検証を受けている治療法や、タクロリムスなど、我が国で発見され、IBDへの適応が始まった薬剤、我が国での基礎研

究、前臨床試験の結果で今後世界へ発信される可能性があるものなど、多くの可能性が秘められている。我が国で日常診断・治療される IBD が、基本的に欧米で診断・治療されているものと病態、病型、および一般的に使用される治療薬剤に対する反応性からみても同一の病態をみていることは世界的に異存がなく、我が国で開発された薬剤や治療法が欧米でも積極的に検証される機会が増えてきている。今後、我が国発の多くの薬剤や治療法が世界へ発信されることが期待される。ここでは、表1に示すような、我が国発の薬剤・治療法の世界における開発・検証状況と今後の展望に触れる。

白血球除去療法

白血球除去療法が潰瘍性大腸炎 (UC) に有効であることが Sawada らによって報告されたことにより、リンパ球除去療法用白血球除去器 (セルソーバ®) を用い、UC に対する本法の応用が始まった¹⁾。UC の治療に

* 旭川医科大学 内科学講座
消化器・血液腫瘍制御内科学分野 教授

キーワード：アフエレーシス、タクロリムス、
経口球形吸着炭細粒、
抗 IL-6 受容体抗体、粘膜防御薬

表 1 日本から世界に発信されている
炎症性腸疾患の主な治療法

白血球除去療法
・リンパ球除去療法用白血球除去カラム
・顆粒球吸着用白血球除去カラム
免疫抑制薬
・タクロリムス
生物学的製剤
・抗 IL-6 受容体抗体
DDS 製剤
・レシチン化 SOD
経口吸着薬
・球形吸着炭細粒
粘膜保護薬の局所投与
・エカベトナトリウム
・レバミピド
インテグリン阻害薬
・AJM300

略語：巻末の「今月の略語」参照

用いられる装置としては、上述のリンパ球除去療法用白血球除去器²⁾のほかに、顆粒球吸着用白血球除去カラム³⁾、遠心分離装置⁴⁾が使用可能である。我が国では臨床試験の結果に基づいて、UC の活動期における緩解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム（アダカラム[®]）が平成 11 年に、リンパ球除去療法用白血球除去器（セルソーバ[®]）が平成 4 年に承認され、おのおの 7 年後に再審査も受けて、現在広く利用されている。顆粒球吸着用白血球除去カラムの適応は UC で重症度による分類が重症の患者に、リンパ球除去療法用白血球除去器は UC 患者の活動期における緩解導入を目的とし、ステロイド治療抵抗性の重症または中等症の全大腸炎型および左側大腸炎型の患者に保険が適応されている。その後、臨床現場での経験から、UC では重症よりも中等症での効果がより高いこと、治療初期には週 1 回ではなく週 2 回施行する

と効果発現までの期間が短縮されること⁵⁾、ステロイド抵抗性の患者ばかりでなく、ステロイド・ナイーブな症例でも初期治療に用いることができること⁶⁾、小児などステロイド治療を避けたい場合にも使用可能なことなど⁷⁾、本法の利点が明らかになってきている。さらにクローン病（CD）でもアフエレーシスの臨床効果があることから⁸⁾、2008 年より、栄養療法および既存の薬物治療が無効または適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期 CD 患者の緩解促進に使用することが承認された。

このように、我が国での本治療法の位置づけは定まり、ヨーロッパを中心に諸外国でもスモール・スタディでは有効性が強く示唆されてきた⁹⁾¹⁰⁾。顆粒球吸着用白血球除去カラムについては、欧米および我が国の施設が参加したランダム化、二重盲検、シヤム対照試験では、全体の奏効率が実カラムとシヤムカラムおのおの 44%、39% と差が認められなかったと報告された¹¹⁾。この報告は米国食品医薬品局（FDA）にファイリングされたグローバルな臨床試験であり、試験デザイン、解析方法など異論のないところであるが、我が国で行われてきた結果との解離もあり、慎重な解析と取り扱いが今後とも必要と考えられる。

タクロリムス

タクロリムス（FK506）は 1984 年に我が国で開発された真菌由来の代謝産物で、T 細胞内の FK 結合タンパク質（FKBP-12）と複合体を形成し、カルシニューリンと結合することによってその活性化を阻害し、転写因子 NF-AT の核内移行を抑制することによって IL-2、IFN γ 、TNF α などの炎症性サイトカイン産生を阻害して、強い免疫抑制作用を示す。タクロリムスはこれまでに、肝・腎・

心・肺・膵移植における拒絶反応の抑制，骨髓移植における拒絶反応・移植片対宿主病 (GVHD) の抑制など移植関連の免疫抑制のほか，全身型重症筋無力症，慢性関節リウマチ，アトピー性皮膚炎（軟膏），ループス腎炎などですでに保険適応承認済みであり，世界中で広く利用されている。IBD においても，国内での承認申請が下りた。チオプリン製剤やシクロホスファミドと並ぶ我が国発の免疫抑制薬としての使用が期待されている。難治性 CD における適応拡大についても，医師主導型臨床試験としての検討がなされている。

経口球形吸着炭細粒

経口球形吸着炭細粒（クレメジン[®]，AST-120）は高純度の多孔質炭素からなる球形微粒子の経口吸着炭で，消化管で分泌または腸管内で産生される尿毒症毒素（uremic toxin）をはじめ低分子化合物を吸着し，便とともに排泄する薬剤で，尿毒症症状の改善や透析導入の遅延をもたらす効果があり，保存期慢性腎不全（CKD）に対して適応を受けている。この間に，瘻孔を有する CD の CKD 患者で瘻孔が改善することを見いだしたことから，本薬剤に CD の瘻孔改善効果がある可能性が示唆された。このことから，我が国で多施設ランダム化二重盲検，プラセボ対照試験が行われ，本剤が難治性痔瘻に対して有効であることが確認された¹²⁾。欧米では，痔瘻のある軽症ないし中等症の CD に対する本剤の安全性と有効性に関する比較試験が終了し，キーオープンを待っている状態であり（Clinical Trials.gov），さらに欧米では active pouchitis においても効果があることが期待されている¹³⁾。

抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ

生物学的治療薬の主力は TNF α に対する

抗体が主であり，現在 CD の標準治療法になったインフリキシマブ（レミケード[®]）がその代表である。医薬品としての抗 TNF α 抗体の開発は米国の製薬会社によって行われたが，当初の物質としての抗 TNF α 抗体の特許は我が国の製薬会社が取得したものである。それに対して IL-6 およびその受容体関連の開発は，すべて我が国の主導で行われたことが特記すべきことである。トシリズマブは，マウスの抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体から相補性決定領域のみを残して，ほかをすべてヒト IgG に置換したヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体である。Ito らは，活動期 CD に対してトシリズマブを投与したパイロット，ランダム化試験を行い，2週に1回の投与で 80%，4週に1回の投与で 40% の臨床効果を得ていた¹⁴⁾。効果発現までの期間は抗 TNF α 抗体のそれより長い傾向にあった。本剤はすでにキャスルマン病，リウマチで保険適応されているが，CD に対する治験は我が国および欧米とも第 II 相以降進んでいない。しかし，TNF α とは別の炎症カスケードを担っていることから，IBD においてもその適応拡大に関する進行が待たれるところである。

レシチン化 SOD

スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）は，炎症のトリガーとなる活性酸素を直接消去する酵素であり，長年その臨床応用に期待が持たれ，これまでも多くの試みがなされてきたが，SOD 自身が細胞内へ取り込まれず，また速やかに腎から排泄されるため，期待された効果を得ることができなかった。PC-SOD はレシチン化された SOD で，その欠点を克服した製剤として我が国で開発された。本剤の腸炎モデルにおける基礎的検討の詳細が Ishihara らによって明らかにされたが，DSS 腸炎モデルにおいて PC-SOD はベル型

の容量－反応曲線を示す効果を示し、適正量での効果と過剰量での局所でのスーパーオキシドの蓄積による効果減弱と、それに対するカタラーゼの回復効果が示された¹⁵⁾。Suzukiらは、PC-SODの1日1回40mgの静注により、日本人UC患者で有意な活動性スコアの改善が見られることを報告した。この報告はこれまでのSOD製剤で見られなかった有意な臨床効果であり、注目される¹⁶⁾。その後Ishiharaらの検討により、静注法ばかりでなく本剤の経口投与も動物モデルで有効である可能性が明らかになった。SOD製剤は、多くの疾患で病態の悪化を引き起こす活性酸素種(ROS)を直接ターゲットとした薬剤であり、引き続きの研究開発が望まれる分野である。

粘膜保護薬

胃潰瘍などの上部消化管病変の改善に我が国で広く使われている粘膜保護薬を、IBD治療薬として局所投与する試みがある。この一連の試みは、エカベトナトリウムが潰瘍粘膜局所に付着してムチン、NO、プロスタグランジンの産生を促し、粘膜防御を促進すること、軽度ないし中等度のUC患者で特に直腸S状結腸炎型で有効であることを、Konoらがオープンラベル試験で報告したことに始まる¹⁷⁾。本剤による二重盲検試験の成績では、対照群との間で有意差を得ることができずに保険適応への試みは中止となった。同様の効果はレバミピド注腸でも、Miyataら¹⁸⁾、Makiyamaら¹⁹⁾が報告した。我が国のUC患者を対象に第Ⅱ相臨床試験が終了し、さらに一部第Ⅲ相臨床試験が進行中である。遠位腸管に限局した炎症や、最近増加しつつあるpouchitisなどに対する粘膜の炎症緩和、治癒再生促進作用を持つ治療法が我が国で確立され、世界に発信されることが期待される²⁰⁾。

インテグリン阻害薬

接着分子を標的とした治療法は、開発すべき目標の1つである。特に、 $\alpha4$ インテグリンに対する抗体製剤であるナタリズマブ(Tysabri)やMLN02などは欧米で開発され検討が進められているが、我が国では経口の $\alpha4$ インテグリン阻害薬AJM300が開発された²¹⁾。本剤は $\alpha4$ インテグリンに対する拮抗作用のある低分子化合物であり、実験腸炎でも効果があり、現在我が国およびオランダでUCおよびCDに対する第Ⅱ相臨床試験が進行中である。

おわりに

これまでに、我が国からもIBDに対する多くの薬剤、治療法が発表されているが、多くは探索的な段階に終わるか、我が国の臨床試験での結果をグローバルなレベルで再現して世界の標準治療の一角にまでなることがいかに困難であるか認識できる。その原因として考えられるものには、これまでの保険適応に至るプロセスが我が国と欧米で異なる面があったこと、要求される生物統計を背景とした症例数や試験デザインに解離があったこと、患者の層別と適応などで我が国の結果をときとして欧米で再現できないことなどがあり、我が国から世界に発信して、それを標準化するために慎重なステップを踏むことの重要性を、改めて認識する次第である。本稿では、筆者の目から見て直近の臨床応用ないし臨床試験の結果が得られているものに限って扱うこととしたが、その他の多くの基礎・探索研究レベルの物質が現在研究・開発段階にあり、今後発表されてくるものと思われる。

文 献

- 1) Sawada K, et al: Leukocytapheresis therapy, performed with leukocyte removal filter, for

- inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 30 (3): 322-329, 1995.
- 2) Sawada K, et al: Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective study with sham apheresis as placebo treatment. *Am J Gastroenterol* 100 (6): 1362-1369, 2005.
 - 3) Shimoyama T, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 16 (1): 1-9, 2001.
 - 4) Kohgo Y, et al: Leukocyte apheresis using a centrifugal cell separator in refractory ulcerative colitis: a multicenter open label trial. *Ther Apher* 6 (4): 255-260, 2002.
 - 5) Sakuraba A, et al: A pilot open-labeled prospective randomized study between weekly and intensive treatment of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 43 (1): 51-56, 2008.
 - 6) Suzuki Y, 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* 49 (4): 565-571, 2004.
 - 7) Ruuska T, et al: Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issue, safety, and future perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 15 (7): 1049-1054, 2009.
 - 8) Fukuda Y, et al: Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol* 39 (12): 1158-1164, 2004.
 - 9) Emmrich J, et al: Leukocytapheresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis - results of a randomized pilot trial. *Dig Dis Sci* 52 (9): 2044-2053, 2007.
 - 10) Bresci G, et al: Treatment of patients with acute ulcerative colitis: conventional corticosteroid therapy (MP) versus granulocytapheresis (GMA): a pilot study. *Dig Liver Dis* 39 (5): 430-434, 2007.
 - 11) Sands BE, et al: A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 135 (2): 400-409, 2008.
 - 12) Fukuda Y, et al: Oral spherical adsorptive carbon for the treatment of intractable anal fistulas in Crohn's disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 103 (7): 1721-1729, 2008.
 - 13) Shen B, et al: The efficacy and tolerability of AST-120 (spherical carbon adsorbent) in active pouchitis. *Am J Gastroenterol* 104 (6): 1468-1474, 2009.
 - 14) Ito H, et al: A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 126 (4): 989-996, 2004.
 - 15) Ishihara T, et al: Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase against colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 328 (1): 152-164, 2009.
 - 16) Suzuki Y, et al: A lecithinized superoxide dismutase (PC-SOD) improves ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 10 (9): 931-934, 2008.
 - 17) Kono T, et al: Effect of ecabet sodium enema on mildly to moderately active ulcerative proctosigmoiditis: an open-label study. *Am J Gastroenterol* 96 (3): 793-797, 2001.
 - 18) Miyata M, et al: Rebamipide enemas - new effective treatment for patients with corticosteroid dependent or resistant ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 50 (Suppl 1): S119-123, 2005.
 - 19) Makiyama K, et al: Efficacy of rebamipide enemas in active distal ulcerative colitis and proctitis: a prospective study reports. *Dig Dis Sci* 50 (12): 2323-2329, 2005.
 - 20) Furuta R, et al: Rebamipide enema therapy as a treatment for patients with active distal ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 22 (2): 261-267, 2007.
 - 21) Kageyama S, et al: An orally active alpha4 integrin antagonist AJM300 prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. 23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), abstract book, 2007.

New Therapeutic Modalities from Japan to Global Field

Yutaka Kohgo

Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology,
Department of Medicine, Asahikawa Medical College