

AMCoR

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

難病と在宅ケア (2013.04) 19巻1号:39～42.

クローン病治療の最新展開
炎症性腸疾患の内科治療の進歩

伊藤 貴博, 藤谷 幹浩, 高後 裕

炎症性腸疾患の内科治療の進歩

伊藤 貴博

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

藤谷 幹浩

高後 裕

クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) は原因不明の難治性慢性炎症性疾患で厚生省の難治性疾患克服研究事業の対象となっている。クローン病は口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に浮腫や潰瘍、狭窄、瘻孔等を生じる疾患で本邦では3万人以上が罹患し、潰瘍性大腸炎は大腸にびらんや潰瘍を形成する疾患であり10万人以上が罹患している。

診療にあたっては近年、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班により発行されている「診断基準・治療指針」「診療ガイドライン」をもとに行っている。本稿では内科的治療に的を絞って解説する。

1. クローン病 (図1)

病変は小腸、大腸、肛門周囲に多く、病変の範囲によって治療内容をよく吟味する必要がある。内科的治療では栄養療法と薬物療法を組み合わせる。

1) 栄養療法

食事療法と経腸栄養療法が含まれる。食事はクローン病の発症や炎症の持続に少なからず関与していると考えられ、低脂肪・低残渣・低刺激・高蛋白・高カロリー食を基本とするが、寛解期には活動期ほど厳密なものはないとされている。つまり偏った食事や暴飲暴食・刺激物を避けるといった指

導が必要である。活動期での経腸栄養療法の寛解導入効果はステロイド剤と同等かやや劣るくらいあり、寛解維持にも有効である。成分栄養剤の経口摂取と経鼻チューブを利用する方法では効果に差は認められないため、下痢や腹痛の程度、味の受容性、ライフスタイルなど個々の状況を考慮して選択する。長期の経腸栄養療法は患者の受容性が問題となるがステロイドと比較して安全性に優れた治療法である。

2) 薬物療法

(1) 寛解導入療法(活動期の治療)

5-ASA製剤(ペンタサ®、サラゾピリン®;大腸病変のみ)、アザチオプリン(イムラン®)、6-MP(ロイケリン®)、ステロイド剤、インフリキシマブ(レミケード®)、アダリムマブ(ヒュミラ®)を使い分ける。顆粒球単球除去療法(GMA)も大腸病変のある活動期のクローン病に対して2010年に適応が承認された。5-ASAやアザチオプリンなどは寛解導入に有効であるが、ステロイド剤で寛解導入した後などの寛解維持に使用されるケースが多い。抗TNF- α 製剤としてインフリキシマブ(点滴静注)は2002年に、アダリムマブ(皮下注射)は2010年に国内承認された。インフリキシマブの単回投与、アダリムマブの2回投与で寛解導入効果が示されている。

(2) 寛解維持療法

5-ASA製剤、免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP)、インフリキシマブ、アダリムマブを使用する。寛解

図1 平成23年度クローン病治療指針（内科）¹⁾

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）	
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 5-ASA製剤 ペンタサ[®]錠 サラゾピリン[®]錠（大腸病変） <p>栄養療法（経腸栄養療法）</p> <p>受容性があれば栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 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） <p>※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる</p>	<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 経口ステロイド（プレドニゾロン） 抗菌薬（メトロニダゾール[*]、シプロフロキサシン[*]など） <p>※ステロイド減量・離脱が困難な場合： アザチオプリン、6-MP[*]</p> <p>※ステロイド・栄養療法が無効/不耐な場合： インフリキシマブ・アダリムマブ</p> <p>栄養療法（経腸栄養療法）</p> <ul style="list-style-type: none"> 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） <p>血球成分除去療法の併用</p> <ul style="list-style-type: none"> 顆粒球吸着療法（アダカラム[®]） <p>※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</p>	<p>外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 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） <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 経腸栄養療法 絶食の上、完全静脈栄養療法（合併症や重症度が特に高い場合） <p>※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ</p> <p>※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</p>	
寛解維持療法	肛門病変の治療	狭窄/瘻孔	術後の再発予防
<p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 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では選択可） <p>在宅経腸栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> エレンタール[®]、ツインライン[®]等 <p>※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</p>	<p>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</p> <p>内科的治療を行う場合</p> <ul style="list-style-type: none"> 痔瘻・肛門周囲膿瘍： メトロニダゾール[*]、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 	<p>【狭窄】 まず外科治療の適応を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【瘻孔】 まず外科治療の適応を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 内科的治療としてはインフリキシマブ アザチオプリン（外瘻） 	<p>寛解維持療法に準ずる</p> <p>薬物療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 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[*] <p>栄養療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 経腸栄養療法 <p>※薬物療法との併用も可</p>

*：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。

導入でインフリキシマブやアダリムマブで効果があった場合、前者では5mg/kgを0,2,6週目に投与後8週間隔投与（2007年承認）で、後者では160mg,80mg,40mgを2週間隔で投与後、40mgの2週間隔投与で維持療法を行うことがほとんどである。また、2次無効（最初は効いていても後から効き目が落ちてくること）の予防のためインフリキシマブ投与に免疫調節薬の内服を併用することもある。アダリムマブ使用の際の免疫調節薬併用の効果については現在臨床試験により検討中である。さらに、インフリキシマブについては通常用量である5mg/kgで

十分な効果が得られない患者に10mg/kgの投与が2011年認められた（残念ながら投与間隔の短縮は認められていない）。一方、アダリムマブにおいては現時点で効果不十分な患者に対する薬剤投与の期間短縮や増量は認められていない。

3) 内視鏡治療

腸管狭窄に対して内視鏡治療が行なえる場合がある。狭窄が内視鏡到達可能な場所に存在し、潰瘍があっても深くなく、瘻孔も存在せず、範囲が短い場合に限って内視鏡的バルーン拡張術を行うことがで

図2 平成23年度潰瘍性大腸炎治療指針（内科）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 ※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ン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またステロイド抵抗例への治療を行う	・プレドニゾン経口あるいは点滴静注 ※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、ステロイド注腸 ※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 ・血球成分除去療法 ・シクロスポリン持続静注療法* ※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 ※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経口製剤（ペンタサ[®]錠、サラゾピリン[®]錠、アサコール[®]錠）

5-ASA局所製剤（ペンタサ[®]注腸、サラゾピリン[®]坐剤）

ステロイド局所製剤（プレドネマ[®]注腸、ステロネマ[®]注腸、リンデロン[®]坐剤）

※（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。

きる。これにより外科的手術を回避することができるが、十分な拡張を得るためには複数回施行する必要があることと、出血や穿孔のリスクがあること、時間が経過すると再度狭窄する可能性があることなどの注意点を踏まえて適否を慎重に判断する。

2. 潰瘍性大腸炎(図2)

直腸に病変の主座をおく「直腸炎型」とそれより口側にも病変が存在する「左側大腸炎型」「全大腸炎型」で治療法を分けて考える。

1) 直腸炎型

寛解導入では5ASA経口製剤（ペンタサ[®]、サラゾ

ピリン[®]、アサコール[®]）や坐剤・注腸剤（サラゾピリン[®]坐剤、リンデロン[®]坐剤、ペンタサ[®]注腸、プレドネマ[®]注腸、ステロネマ[®]注腸）を使用し、ステロイドの全身投与は基本的には行わない。今後ペンタサ坐剤も発売になる予定である。

寛解維持ではステロイド製剤（リンデロン[®]坐剤、プレドネマ[®]注腸、ステロネマ[®]注腸）は使用せず、5ASA経口製剤や5ASA坐剤・注腸剤を使用する。

2. 左側大腸炎型、全大腸炎型

(1)（軽症～）中等症における寛解導入療法

5ASA経口製剤および5ASA・ステロイド注腸剤を併用する。ペンタサ[®]では1日4g(2回に分けて)、アサコール[®]では1日3.6g(3回に分けて)を投与するこ

とが多い。アサコール®はペンタサ®と同様5ASA製剤で海外ではかなり前より発売されており2009年から本邦でも発売されている。アサコール®はペンタサと異なり中身の成分がpHに依存して放出されるよう設計されており下部消化管(回腸末端~大腸)で効果を発揮する(今のところクローン病での適応はなし)。

炎症反応が強い場合や5ASA経口製剤で反応が乏しい場合はステロイド(プレドニゾロン)30~40mgの経口投与も行う。ステロイドは効いても効かなくても漸減する必要があるが、ステロイドが効かない場合は「ステロイド抵抗例」、ステロイドが初めは効いたが減量に伴って増悪や再燃がみられた場合は「ステロイド依存例」として別の治療を考慮する。

(2)重症(~激症)における寛解導入療法

入院加療を必要とすることが多く、絶食・中心静脈栄養を行い全身管理を細目に行う。適切な治療を行っていても急激に悪化する可能性があり、手術も念頭に治療法を選択する。ステロイド抵抗例でなければステロイドの点滴静注や大量静注療法を行う。また、血球成分除去療法を組み合わせたり、タクロリムス(プログラフ®)の内服やシクロスポリン持続静注療法(保険適応外)、インフリキシマブ(レミケード®)点滴静注を行うこともある。

(3)ステロイド依存例

免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP(保険適応外))を使用したり、改善がなければ血球成分除去療法、タクロリムス内服、インフリキシマブ点滴静注を使用することもある。

(4)ステロイド抵抗例

血球成分除去療法、タクロリムス内服、インフリキシマブ点滴静注、重症例にはシクロスポリン持続静注療法(保険適応外)を考慮する。タクロリムス(プログラフ®)は2009年に発売された内服薬で、薬が吸収された後の血中濃度に個人差があり、濃度が高くなりすぎると副作用も多くなるため必ず血中濃度を測定しながら投与(内服)量を調節する。最初の2週間の血中トラフ値(最低血中濃度)は10~15ng/ml、その後は5~10ng/mlを目標に調節する。3か月を目途に使用するが寛解維持効果については不明のため、寛解維持療法は別の治療法(通常は

5ASA製剤+免疫調節薬)で行う。インフリキシマブ(レミケード®)は前述の通りクローン病で2002年より使用されていたが、2010年に既存治療で十分な効果が得られない潰瘍性大腸炎患者への使用が認められた。クローン病と同様の使用方法だが5mg/kgの用量のみで10mg/kgの投与は認められていない。インフリキシマブは寛解導入効果のみならず8週毎に投与することで寛解維持効果も期待できる薬剤である。クローン病で使用されているアダリムマブ(ヒュミラ®)は潰瘍性大腸炎では現在使用できないが臨床試験中である。

(5)寛解維持療法

5ASA製剤の経口剤投与と必要があれば局所療法を併用する。経口剤としては、ペンタサ1日1.5~2.25g、サラゾピリン1日2g、アサコール2.4gのいずれかを投与する。ペンタサはこれまで3回に分けて内服していたが(例えば500mgを1回1錠,1日3回や250mg錠1回3錠1日3回など)、2012年8月より寛解期では1日1回投与が認められ、患者の飲み忘れも少なくなり寛解維持効果も高まることが期待される。また、注腸療法も寛解維持の場合には2~3日に1回の施行や週末2日間のみ施行も有用であるとされ、ライフスタイルに合わせて選択することができる。

難治例では5ASA製剤に加えて、免疫調節薬を使用することもある。インフリキシマブで寛解導入を行った場合は、寛解維持もインフリキシマブ8週毎投与で行う場合がほとんどである。

参考文献

- 1) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究「班(渡辺班): 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針, 平成23年度改訂版, 2012
- 2) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ 日本消化器病学会クローン病診療ガイドライン作成委員会・評価委員会: クローン病診療ガイドライン, 2011
- 3) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ: エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン, 2006