



3

消化器診療 40 年の進歩と次のステージ

(5) 炎症性腸疾患のこれまでとこれから

加藤 順* 太田 祐樹*
堀尾 亮輔* 對田 尚*

はじめに

「臨床消化器内科」が創刊されてから 40 年経つそうである。この 40 年間で、消化器内科の多くの領域でさまざまな変化がみられたが、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) においても大きな変化がみられた。まず、本邦での患者数が非常に増加し、診療の機会が大きく増加した。そして治療法も非常に進歩した。とくに生物学的製剤 (バイオ製剤) を中心とする分子標的薬の進歩は、IBD の診療を大きく変化させた。ちなみに本雑誌の特集を見ても、前半の 20 年で IBD が特集されたのは 5 回で、後半の 20 年では 9 回と増加しており、このことも IBD 患者の増加、治療の進歩と無縁ではないだろう。

本稿では、IBD の 40 年間の変化を振り返り、それを踏まえ、今後の展望を述べてみたい。

I 本邦における IBD 患者数の変化

本邦の IBD 患者数はこの 40 年で劇的に増加した。ちなみに、1986 年の特定疾患医療受給者

証所持数は潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) で 13,613 人、クローン病 (Crohn's disease ; CD) が 3,518 人となっている。現在は UC は 30 万人以上、CD は 10 万人以上の患者がいると推定されることを考えると、20 倍以上に増加している。患者数の増加は本邦に限らず、世界的な傾向であるが、近年ではとくに東アジアやラテンアメリカ、アフリカなどでの増加が著しい。一方で、以前から患者数の多い欧米でも患者数は決して減っているわけではない。IBD 患者が右肩上がりに増えている理由の一つは、おおむね命に関わらない病気であり、患者数がどんどん蓄積していくことにある。とにかく、この IBD 患者の増加が消化器内科領域における IBD のプレゼンスを高めてきたことは間違いない。

II IBD における治療の変遷

1 UC 基本治療のあゆみ

40 年前に IBD に使用可能な薬剤はステロイドとサラゾスルファピリジンのみであった。サラゾスルファピリジンの有効成分を取り出し、腸管で放出されるように設計されたものが 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 製剤である。5-ASA は腸管の炎症部に直接作用して効果を発揮する

*千葉大学消化器内科
(〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

ため、小腸で吸収されずに病変部(おもに大腸)に届くようにコーティングが工夫された3製剤が現在本邦で使用可能である。効果は用量依存性であり、使用可能な用量も徐々に増え、現在本邦での最大用量は4,800 mg/dayである。寛解導入から維持まで一連として使用できることが特徴であるが、一方で、5-ASA 不耐症例が本邦で増加しており¹⁾、臨床上大きな問題となっている。

ステロイドは今でも重要な寛解導入薬として使用される。おもにプレドニゾロンが使用されるが、長期使用でさまざまな副作用が生じることから、現在では、寛解導入に限って短期間のみ使用することが推奨されている。副作用の少ないブデソニド製剤も使用可能であるが、UC、CDともに比較的病勢の軽い症例に限って使用される。

5-ASA およびステロイドには肛門から注入する局所製剤もある。5-ASA の注腸および坐剤、ブデソニド注腸フォーム剤が現在おもに使われる。

2 抗 TNF α 抗体以前の CD 治療

インフリキシマブが登場する以前の CD 治療は、今から考えるとほとんどなきに等しい状況であった。そのなかで、欧米ではステロイド中心の治療がなされていたのに対し、本邦では栄養療法による治療がメインであった。本邦の IBD 診療に携わった先人たちが、ステロイド治療の限界を察し、患者の長期 QOL を見越して栄養療法を採用したことは今考えても卓見であった。ただ、栄養療法は副作用の少ないよい治療ではあったが、急性期には経静脈栄養による長期入院を要し、また、退院後に成分栄養剤による栄養療法を長く継続できる人はあまり多くなかった。それゆえ再燃、再発も多く、腸管手術が繰り返される症例も多かった。この状況

は、2000 年以降の抗 TNF α 抗体の登場により大きく変わる事となる。

3 バイオ時代の夜明け前(おもに UC)

UC でバイオ製剤が使用可能になったのは、2010 年にインフリキシマブが保険適用になってからであるが、それ以前の 2000 年代に使用可能になったのが、血球成分除去療法(CAP 療法)、チオプリン製剤、そしてタクロリムスであった。

CAP 療法は体外循環を用いて炎症細胞を除去する治療法であるが、当初はステロイド抵抗例などの寛解導入療法として頻用された。薬剤ではないため副作用がほとんどないことが最大のメリットである。バイオ製剤等の台頭により、以前ほど使われることはなくなったが、現在では2週ごとに行う維持療法も認められている。

チオプリン製剤は古くから海外では使用されていたが、本邦で保険適用になったのは2006年である。寛解維持薬として有用であったが、副作用頻度が高いことがネックであった。とくに日本人の100人に1人程度に、投与初期に急激な白血球減少をきたし全脱毛に近い脱毛が認められる症例があることは大きな問題であった。その後、NUDT15 遺伝子多型検査でこのような症例を避けることができるようになったのは大きな進歩であった。現在でも、専門医を中心に頻用されている。

タクロリムスは移植後の拒絶反応抑制にも使われる強い免疫抑制薬であるが、重症例の UC に対し2009年に使用可能となった。海外では同種の薬剤であるシクロスポリンがおもに使用されていた。シクロスポリンが持続点滴で使用する薬剤であるのに対し、タクロリムスは経口投与が可能であり、血中濃度の測定が必要ではあるが、外来でも使用可能であった。現在でも入

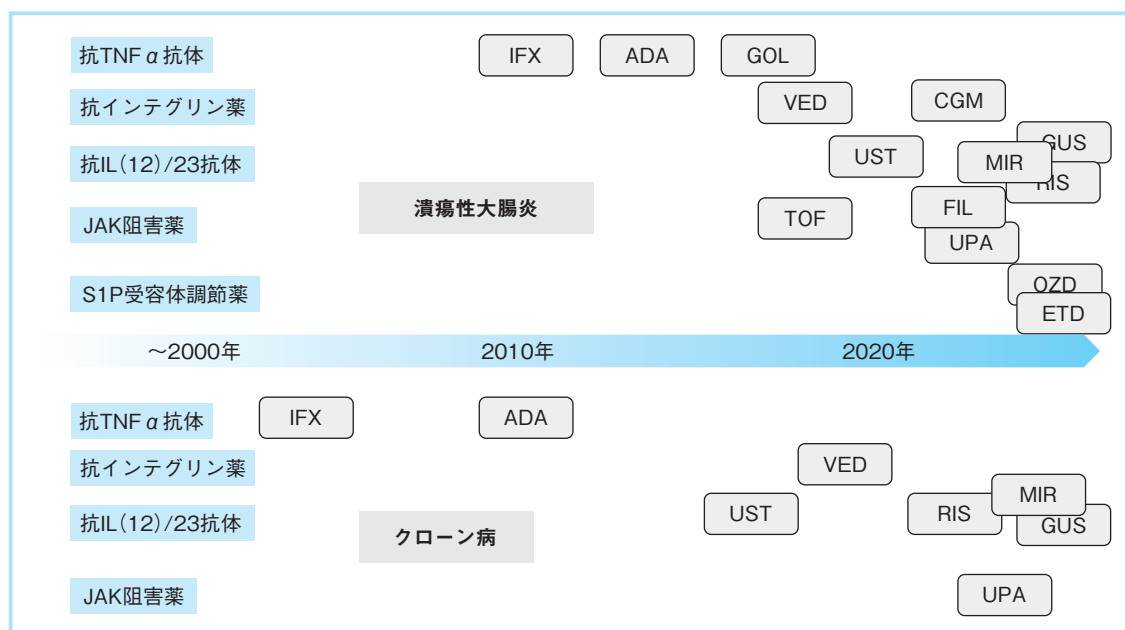


図 本邦におけるIBDに対する分子標的薬の上市時期

IFX：インフリキシマブ，ADA：アダリムマブ，GOL：ゴリムマブ，VED：ベドリズマブ
 UST：ウステキヌマブ，TOF：トファシチニブ，FIL：フィルゴチニブ，UPA：ウパダシチニブ，
 CGM：カロテグラストメチル，MIR：ミリキズマブ，RIS：リサンキズマブ，GUS：グセルクマブ，
 OZD：オザニモド，ETD：エトラシモド

院を要する重症例には頻用されている一方，外
 来ではJAK阻害薬などに代わられている。

4 分子標的薬の登場と進歩

バイオ製剤を中心とする分子標的薬の登場と
 進歩は，IBDの診療を大きく変化させた。その
 推移を抗TNF α 抗体の登場から現在に至るま
 で振り返ってみる(図)。

1) 抗TNF α 抗体

IBDの領域で最初に使用可能となったバイオ
 製剤である。本邦では，インフリキシマブが
 2002年にCDに保険適用となった。CDにおい
 てはインフリキシマブ登場以前にはほとんど治
 療らしい治療がなかったところに突然80%の
 有効率を誇る薬剤が出現したことは画期的で
 あった。「粘膜治癒」というような言葉も，抗
 TNF α 抗体でそれまで治らなかった粘膜が

治ってくることが観察されるようになったため
 広まったのである。その後，自己注射可能な皮
 下注射製剤としてアダリムマブとゴリムマブが
 発売され現在に至る。

2) 抗インテグリン薬

ベドリズマブは，リンパ球に発現する $\alpha4\beta7$
 インテグリンに結合し，リンパ球の腸管への遊
 走をブロックする抗体薬である。他の多くの薬
 剤が多かれ少なかれ全身の免疫を抑えるのに対
 し，この薬剤はリンパ球の移動を抑えるのみと
 いう作用機序から免疫を抑制する作用はないと
 考えられており，感染症などのリスクがきわめ
 て少ない。他の薬剤使用下では禁忌となる生ワ
 クチンの投与も可能である。

同様の作用機序の経口薬として本邦で開発さ
 れた $\alpha4$ インテグリン阻害薬のカロテグラスト
 メチルは，ステロイドの使用しにくい例の寛解

導入薬として有用である。

3) 抗 IL(12)/23 抗体

IL12 と IL23 はいずれもリンパ球の分化に関与する分子であるが、双方ともヘテロ二量体で、p40 という共通のサブユニットをもつ。ウステキヌマブは p40 に対する抗体薬であり、IL12, IL23 のいずれもブロックする。その後、乾癬など他の自己免疫疾患では IL23 のみをブロックするほうが有効性が高いことがわかり、IL23 のみをもつ p19 に対する抗体が開発され、現在、ミリキズマブ、リサンキズマブ、グセルクマブという 3 剤が UC, CD とともに使用可能である。CD ではウステキヌマブより抗 IL23 抗体のほうが有効性が高いことが示されているが、UC ではそのようなデータはなく、今後のデータの蓄積が期待される。

4) JAK 阻害薬

多くの分子標的薬があるターゲット分子に対する抗体薬である関係上、注射製剤であるが、JAK 阻害薬は低分子の経口薬であるという大きな特徴をもつ。JAK とはさまざまなサイトカインレセプターの細胞内ドメインに結合するリン酸化蛋白であり、この JAK を阻害することで免疫抑制効果を発揮する。JAK 阻害薬は、即効性に優れる一方で、帯状疱疹が発現しやすいなどの短所もある。フィルゴチニブ、トファシチニブ、ウパダシチニブの 3 剤が使用可能である。

5) SIP 受容体調節薬

現在のところもっとも新しく使用可能となった薬剤で、経口薬である。リンパ球上のスフィンゴシン 1-リン酸(S1P)受容体に結合することで、リンパ球をリンパ節に閉じ込めておくというような作用機序である。オザニモドとエトラシモドの 2 種類が使用可能で、安全性は高いが、一過性の徐脈や黄斑浮腫といった特異的な副作用が生じる可能性がある。

Ⅲ 検査法やバイオマーカーの進歩

1 内視鏡の進歩

内視鏡の進歩で特筆すべきは、小腸領域であろう。バルーン内視鏡およびカプセル内視鏡の登場により、とくに CD における小腸病変の内視鏡評価が行えるようになった。また、バルーン内視鏡を用いた狭窄拡張術も広く行われるようになっている。一方で、バルーン内視鏡は技術的な困難を伴い、世界に広がっているとはいえない。より簡便な小腸内視鏡は開発されるだろうか？

2 その他の画像診断の進歩

一方で、CT も高性能化し、最近では腸管の変化も冠状断などを用いることでかなり評価可能となってきた。CD における小腸の評価法として MRI を用いた MR enterography も使用されるが、MRI はどこの専門病院も予約が取りにくいことが多く、本邦で広く使用されるには至っていない。

近年では、腸管エコーによる病勢評価も広がってきている。本邦の肝疾患患者の減少に伴うエコー関係の機器的、人的リソースを有効活用するためにも、今後広く使われることが望まれる。一方で、その技術の教育などのシステムを構築する必要もあるだろう。

3 バイオマーカーの進歩

1) 血液マーカー

疾患活動性を評価するのに血液検査は最も簡便なものである。ところがこれまでは CRP くらいしか使われてこなかった。CRP の問題点は IBD の炎症に対する反応性に個人差が大きく、おおむねあまり感度がよくないことである。さらに、CRP は炎症一般で上昇する非特異的なマーカーである。近年、本邦で開発されたロイ

シンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン (LRG) も炎症一般で上昇するため IBD に特異的というわけではない。一方、近く保険適用が期待されているやはり本邦発の抗 $\alpha v \beta 6$ 抗体は UC に対する疾患特異性の高さから、まずは鑑別診断における有用性が期待されている。

2) 便マーカー

便による活動性マーカーとして現在使用可能なものには、便中カルプロテクチンと免疫学的便潜血検査 (FIT) がある。便マーカーのよいところは、血液マーカーと異なり、腸管の炎症に特異的であることである。カルプロテクチンは顆粒球中に含まれる蛋白であり、腸管に浸潤した炎症細胞量を反映する。一方、FIT は以前から大腸癌のスクリーニング検査として使用されていたものであるが、われわれが IBD での有用性を報告してきた²⁾。

いずれも IBD (とくに大腸病変) の非侵襲的な評価法として有用であるが、便を持参する必要があること、便中カルプロテクチンは自施設内で迅速測定できる施設が限られることがやや難点である。

3) その他

最近保険適用になったプロスタグランジン E 主要代謝物 (PEG-MUM) は尿を用いた UC の活動性マーカーである。プロスタグランジン E2 は Th17 産生に関わることから、バイオ製剤の使い分けに有用である可能性が示唆されている。

IV IBD のこれから

1 今後の臨床の展望

1) 患者がいつまで増えるか

これまで本邦では右肩上がりに IBD 患者数は増えてきたが、この増加はいつまで続くだろうか？ 本邦で IBD 患者が今のペースで増加したのは 1990 年代からである。おおむね命に

関わらない IBD は、疾患をもったまま患者は寿命を迎える。1990 年代に平均 20 歳で発症した患者が寿命を迎えるのは、2050 年以降である。したがって、本邦の人口が減少していくことを考えに入れても、あと 20 年は増加すると考えられる。

2) 薬はどうか

今後も新たな分子をターゲットとした分子標的薬の開発は進むであろう。現在抗 TL1A 抗体の治験が進んでいるが、それ以外にもさまざまな分子がターゲットとして期待されている。さらに、既存の分子標的薬の合剤などのアプローチも考えられている。

糞便移植などの腸内細菌療法についても少しずつ開発が進んでいる。アプローチとして有効性は期待できるものの、既存薬の有効性や簡便性、コストパフォーマンスにどこまで迫れるかが実用化のカギとなろう。腸内細菌のデリバリーに関して経口投与などの改良が進めば、将来の標準療法の一つとして期待できるのかもしれない。

2 これから解決しなければならないこと

1) 薬剤効果予測マーカーの開発

上述のように近年非常に多くの薬剤が使用可能となってきたが、問題点はどの薬剤も効く人と効かない人がおり、どの薬剤が効くかは事前に予測ができないことである。今後も新規薬剤の開発が進むことを考えると、今でもそうだが、将来にわたって喫緊の課題は、薬剤効果予測マーカーの開発である。抗癌剤領域では、いわゆる precision medicine が進み、ある特定の遺伝子変異を有する癌にはそれに対応した抗癌剤を使用するようになってきている。一方、IBD を含む免疫疾患では、薬剤感受性には遺伝子変異だけではなく、腸内細菌その他多くの factor が関与すると考えられ、癌領域ほど単純

に precision medicine は進まないと思われる。ただ、いずれはこの方面の研究が進み、今の当たるも八卦的な分子標的薬の選択という状況からは変わっていくことであろう。

これに関連するかどうかはわからないが、近年の 5-ASA 製剤に対する不耐症例の増加の原因や対策についての知見も望まれる。

2) 癌化の問題

IBD からの発癌については以前からの課題であるが、サーベイランスの問題、治療法の問題などこれからも解決していかなければならない課題は多い。とくに、UC での発癌例に対する治療法は、近年内視鏡治療が行われるようになってきたとはいえ、多くは全大腸切除が選択される。そのような対処法は長年変わってきておらず、新たな治療ストラテジーの開発が望まれる。

また、最近とくに本邦で問題になっている肛門病変を伴う CD における非常に予後の悪い直腸痔瘻部の発癌については、早期発見の手法などの進歩を期待したい。

3) IBD 診療医教育、病診連携の問題

IBD 患者の増加に伴い、病診連携の重要性が唱えられている。しかしながら、これだけ薬剤の増えた世界できちんと知識を整理して専門的に診療できる医師はまだ少なく、さらに、「患者ごとにあまりに病態が異なる」「薬が効いたり効かなかったりする、再燃しうる疾患である」ということが、病診連携を困難なものにしている。個人的には、若い医師に医育機関で IBD 診療に興味をもってもらって、専門家にならずとも「自分はどこまでなら IBD を診られるのか」を理解した医師になってもらうことが重要だと思って、その養成に尽力している(つもりである)。

一方、現在、高価な分子標的薬を比較的安価に多くの患者が使用できるのは本邦の難病助成

制度のおかげである。上記のように IBD 患者数はさらに増加することが見込まれるのに対し、現在のわが国の財政状況等を考えると IBD に対する難病助成がいつまでも継続されるとは思えない。難病助成がなくなった際に患者の経済状況も考慮したうえでの疾患コントロールなどの工夫も、医師には求められるようになるであろう。

おわりに

IBD 診療のあゆみと今後の展望をつれづれに述べさせていただいた。IBD はすでに消化器内科の大きな柱であり、今後もその重要性は増していくものと思われる。一方で、手技の魅力の大きい消化器内科において、あまり手技のない IBD 診療の魅力をいかに伝え、IBD 診療の裾野を広げていくことが小生を含む専門家といわれる者の責務と考えている。「臨床消化器内科」は休刊するが、今後もさまざまな媒体を使って発信していきたいと思っている。

文 献

- 1) Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, et al : Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol 36 ; 137-143, 2021
- 2) Takashima S, Kato J, Hiraoka S, et al : Evaluation of mucosal healing in ulcerative colitis by fecal calprotectin vs. fecal immunochemical test. Am J Gastroenterol 110 ; 873-880, 2015

Inflammatory Bowel Diseases : Past and Future

Jun Kato*, Yuki Ohta*,
Ryosuke Horio* and Takashi Taida*

*Department of Gastroenterology, Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-shi, Chiba 260-8670, Japan