

序 説

炎症性腸疾患に対する分子標的治療

長沼 誠

Makoto Naganuma

(関西医科大学内科学第三講座)

炎症性腸疾患 (IBD) の基本的な治療薬は 5-アミノサリチル酸製剤とステロイド、クローン病ではそれに加えて栄養療法があるが、近年多くの生物学的製剤や低分子化合物が開発され、実臨床で使用することが可能になっている。その「先駆け」といべき製剤が抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤であり、2002 年にインフリキシマブがクローン病に使用されるようになってから、治療の基本的戦略が大きく進歩を遂げている。抗 TNF- α 抗体製剤の登場により、それまでの治療に比べて速やかな治療効果が得られ、症状だけではなく内視鏡的にも早期に改善が得られるようになった。この速やか、かつ確実な治療効果により mucosal healing, deep remission といった、抗 TNF- α 抗体製剤が登場する前には存在しなかった用語が使われるようになり、現在では内視鏡的な改善・治癒が治療目標として掲げられるようになっている。その後 TNF- α を含めた IBD の病態に関連した多くの分子を標的とした治療法の開発が急速に進んでおり、腸管粘膜の炎症を惹起・持続させるサイトカインやシグナル伝達を阻害する薬剤や、腸管血管内皮細胞に接着する分子をターゲットとした治療薬などが実用化されている。

近年多くの生物学的製剤や低分子化合物が保険適用となり、また今後も新規治療法が実臨床で使用することが可能になると考えられるが、実際に治療効果や効果のスピードは中等症から重症の基

本的な治療薬であるステロイドと比べ優れているのだろうか？ 表は潰瘍性大腸炎に対する、生物学的製剤や低分子化合物の短期的寛解導入率を示したものである。寛解導入の定義が各試験で異なっているため一概にはいえないが、多くの製剤の寛解導入率は 20～30% 程度と決して高くない。難治例に対して使用されていることを考慮すれば治療効果が得られない症例も少なからず存在することも理解はできるが、寛解導入率だけでなく、治療のスピードも必ずしも速やかではない場合もある。IBD の治療ターゲットに関する概念をまとめた論文 (STRIDE-II) では¹⁾、グローバルな IBD 専門医から構成される International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) のコンセンサスについて記載されているが、クローン病に対する近年開発された製剤の期待される寛解導入までの期間は 2～3 カ月であり、決して「即効性」の高い治療法とはいえない製剤も多く含まれているとされ、この点に留意する必要がある。

また抗 TNF- α 抗体製剤では治療早期は高い治療効果を示すものの、中長期的に治療効果が減弱・消失する二次無効例が存在することも問題となっており、薬物濃度の低下や薬物抗体産生が二次無効の原因であることが報告されている。ウステキスマブやベドリズマブなどの抗 TNF- α 抗体製剤以外の生物学的製剤では薬物抗体の発現率が低いものの、トラフ濃度と治療効果との関係を示す報

表 潰瘍性大腸炎に対する分子標的薬を用いた臨床試験における治療成績

研究名	論文掲載年	治療内容	治療期間	寛解導入率(%)
ACT 1	2005	Infliximab (5 mg/kg)	8	32.8
ACT 2	2005	Infliximab (5 mg/kg)	8	33.9
UC SUCCESS	2014	Infliximab-Azathioprine	16	40.0
		Infliximab	16	22.0
ULTRA 2	2011	Adalimumab	8	18.5
ULTRA 1	2012	Adalimumab	8	16.5
PURSUIT	2014	Golimumab	6	17.9
GEMINI 1	2014	Vedolizumab	6	17.0
OCTAVE 1	2017	Tofacitinib	8	16.6
OCTAVE 2	2017	Tofacitinib	8	18.5
UNIFI	2019	Ustekinumab	8	15.5

告がなされており、血中トラフ濃度や薬物抗体測定的重要性が指摘されている。しかし本邦ではトラフ濃度や薬物抗体を測定することは困難であり、研究の成果が実臨床で生かされているとはいえない。またインフリキシマブは免疫調節薬の併用が薬物抗体産生を低下させること、ウステキヌマブやベドリズマブではその意義が少ないことが報告されているが、生物学的製剤を導入する前に免疫調節薬がすでに使用されていることも少なからずあり、このような症例ではすでに使用されている免疫調節薬を継続するか否かについては明確な結論は得られていない。

本企画では炎症性腸疾患に対する分子標的薬に関して、第一線で活躍されている先生方に執筆を

依頼させていただいた。本号で生物学的製剤や低分子化合物に対する一般的な知識から最近の知見までを把握することができると考えているが、上述したような課題や問題点があることもご理解いただきながら一読いただければ幸いである。

文 献

- 1) Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al : STRIDE-II : An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD) : Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 2021 ; 160 : 1570-1583