

クローン病における抗 TNF α 抗体製剤の 改善効果—粘膜治癒を目指して

藤田保健衛生大学医学部消化管内科

講師 長坂 光夫

●再発を繰り返すクローン病●

クローン病は原因不明の難治性の疾患であり、口腔から食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肛門に至るまで、あらゆる消化管に炎症と潰瘍をつくります。従来の副腎皮質ステロイド、5-アミノサリチル酸製剤などの抗炎症薬やelemental dietなどの経腸成分栄養療法では、「寛解—再発・再燃」の負のサイクルを完全には断ち切ることはできず、やがて狭窄、瘻孔、穿孔、膿瘍などの合併症を併発して、手術など外科的治療に至る症例がたいへん多くみられました。これまでクローン病は、発症5～10年以内に約70～80%が手術に至り、せつかく手術をしても、さらに術後5年で約10～30%、10年で約20～40%、20年で約45～55%と再手術率、再々手術率は極めて高率であり、複数回の手術を繰り返すことにより、腸が非常に短くなる短腸症候群に至り、通常の食事では栄養を摂取することができず、栄養状態を維持するために自宅で点滴治療を行う「在宅中心静脈栄養」が必要になることも少なくありません。この「在宅中心静脈栄養」は管理が非常に煩雑で、ひとたび感染を起こすとたちまち血液を介して全身に感染が伝播し、敗血症など生命にかかわる状況に陥ることもまれではありません。

近年クローン病は全世界的に増加の一途をたどり、わが国でも例外ではなく、難病情報センターの公表によると平成23年度の医療受給者証交付件数では3万4,721人が登録されており、この10年間で倍増しています。この疾患の発症の根本の原因はいまだ解明されていませんが、以前よりクローン病が食事抗原に対する免疫異常が関与していることがわかってきたため、炎症を抑える5-アミノサリチル酸製剤などの抗炎症薬や炎症と免疫を抑える副腎皮質ステロイド、そして食事抗原を除去したアミノ酸を主体とした成分で構成された経腸成分栄養剤による治療が主体となっていました。

ステロイド剤の長期使用による重篤な副作用や成分栄養のみで十分な食事ができないことによるストレスやリバウンドで病状の悪化も見られました。また、厳格にこれらの治療を継続していても症状が増悪することも多々みられ、患者さんに苦痛を強いていた状況でした。

●抗TNF α 抗体製剤により粘膜治癒が可能となる●

近年、クローン病の免疫異常でその病態にCD4陽性ヘルパーT細胞が関与しており、病状を悪化させる物質の1つとして、そこから発生するサイトカインであるTNF- α が大きく関与していることがわかり、このTNF- α をブロックすることでクローン病の病態が劇的に改善することが証明されました。それを可能にしたのが抗TNF α 抗体製剤と呼ばれる生物学的製剤です。この抗TNF α 抗体製剤は従来の治療に比べて強力に炎症を鎮静化することができ、腸管の炎症や潰瘍を短期間に治癒に至らしめる効果がありました。また、従来の治療では非常に治療困難であった痔瘻や腸管一皮膚瘻などの瘻孔を閉鎖させる効果に優れていました。抗TNF α 抗体製剤を中心とした生物学的製剤による分子標的治療の普及でクローン病患者さんのQOL (quality of life) は著しく改善し、従来の一時的に症状を抑えるだけの治療から、治療目標の新たな概念として、内視鏡やX線造影検査などの画像所見で腸管粘膜の炎症の改善と潰瘍の治癒、いわゆる「粘膜治癒」を達成することによる恒常的な再燃・再発・進展の予防が可能になりました。そして、既に狭窄、瘻孔、穿孔、膿瘍などの合併症を併発して重症化した患者さんに対して手術回避で腸管温存を図るのではなく、最小限の腸管切除とその後の再手術の予防のための早期手術（リセット治療）といった、これまでとは異なる治療概念を生み出しました。

さらには初発クローン病の進行阻止へ向けた早期治療（Top-Down療法）の概念が提唱され、早期の生物学的製剤の導入でクローン病の進行・進展予防の時代へと変化を遂げました。生物学的製剤の導入によりこれまで治療に難渋し、下痢でトイレを気にするあまり、なかなか外出できず、乗り物にも乗れず家の中に閉じこもっていた患者さんたちが外出や旅行に行けるようになりました。食べることの恐怖に怯え、精神的にも不安定だった患者さんが見違えるように明るく活発になりました。学校に行けなかった学生の患者さんたちもこれまで通り通学できるようになり、卒業して進学や就職することができました。また、この治療を受けながら妊娠、出産をして、母子共に健康に生活している患者さんも多くみられます。

生物学的製剤がただ病気を治すのみではなく、真の意味でのQOLを改善したといっても過言ではありません。

●過去10年間の治療の評価と今後の課題●

日本において生物学的製剤の先駆けであるキメラ型モノクローナル抗体のインフリキシマブがクローン病に使用されて約10年が経ち、現在様々な問題点も浮上してきました。インフリキシマブ維持治療中にインフリキシマブが効かなくなる「2次無効」や、効果が次の投薬までの2カ月を維持できなくなる「効果減弱」といった、インフリキシマブ抵抗例が出現するようになり治療に難渋する症例も増えており、それら難治例への対処法も検討されるようになりました。インフリキシマブ抵抗例に対してインフリキシマブとアザチオプリンなど免疫調節薬との併用には海外の臨床試験で有効性が示されていますが、副作用や効果の面でも必ずしも併用が必要ではないという考えもあり、現状ではいまだ決着はついて

いないと思われます。いずれにしてもクローン病は個々の症例で病態・病状・疾患背景も大きく異なるため、個々に最適な治療を考慮する「オーダーメイド治療」が必要です。

また、数年～数十年単位の長期投与によるアレルギーや副作用も危惧されるため、これまでの10年と今後の長期投与に対して、疾患のアウトカムについて検討が必要になってきました。さらには、クローン病に対する第2の生物学的製剤として完全ヒト型の抗TNF α 抗体製剤であるアダリムマブが登場し、インフリキシマブからアダリムマブへの生物学的製剤のスイッチ療法や、さらにスイッチしたアダリムマブからインフリキシマブへの再スイッチ療法が検討されるようになりました。我々の検討ではインフリキシマブに対するアレルギー出現症例に関してはアダリムマブへのスイッチが有効ですが、それ以外の2次無効、効果減弱などの難治例、活動性の高い重症例に対してはスイッチの効果は乏しいと考えます。しかし、軽症から中等症の生物学的製剤未投与例（バイオ・ナイーブ症例）に対しては両者の効果に差はなく、病院で点滴を必要とするインフリキシマブに対して、自宅で自己注射が可能なアダリムマブが簡便であるという声も多く聞かれます。自己注射に恐怖を感じる患者さんや自己注射が困難な患者さんには、点滴のインフリキシマブがよいと思われます。いずれも病状と患者さんのライフスタイルに合わせ、これらの製剤の使い分けが非常に重要であると考えます。

しかし、当然のことながら生物学的製剤は作用や機序は従来の治療薬とは大きく異なるものの、クローン病を完全に治癒させる薬剤ではなく、この治療はあくまで炎症性サイトカインを抑える対症療法です。治療を中止すると再燃を来すため、長期にわたる維持治療が必要となります。今後、長期投与による2次無効、効果減弱の増加、さらには長期投与による安全性の不安も払拭できていません。これらはさらなる10年に向けての大きな課題であり、有効性と安全性のバランスを考慮した、先を見すえた治療が重要であると思われます。これらの薬剤のむやみな使用は禁物です。適正使用と安全性の確保のもと、さらなる用法の検討が必要になってきました。症状が安定していても定期的に内視鏡などの画像検査により腸管の状態を確認し粘膜治癒を維持することにより、その先にある再発や合併症の予防、さらにその先にあるクローン病の治癒を目指した治療を行うための第一歩が始まったと感じます。