

## 綜 説

## 炎症性腸疾患 内科治療の最前線

平 山 敦 大

信州大学医学部内科学第二教室

## Cutting Edge of Medical Therapy to Inflammatory Bowel Disease

Atsuhiko HIRAYAMA

Department of Gastroenterology and Hepatology, Shinshu University School of Medicine

**Key words :** inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, treatment guidelines  
 炎症性腸疾患, 潰瘍性大腸炎, クロウン病, 治療指針, COVID-19

## I はじめに

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease ; IBD) は広義には腸に炎症を起こす疾患を意味するが, 狭義には原因不明の慢性あるいは寛解・再燃性の腸管の炎症性疾患である潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis ; UC) とクローン病 (Crohn's disease ; CD) に大別される。

UC は「主として粘膜を侵し, しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義され<sup>1)</sup>, 直腸から口側に連続性びまん性に進展する粘膜下層までに限局した炎症が特徴である。一方, CD は非連続性に分布する全層性肉芽腫性炎症や瘻孔を特徴とする原因不明の慢性炎症性疾患であり, 口腔から肛門まで消化管のどの部位にも病変が生じ得る<sup>2)</sup>。両疾患ともに疾患を完治させることが難しく, 長期的に活動期と寛解期を繰り返す慢性疾患である。

本邦において IBD 患者数は増加の一途をたどり, 特定疾患医療受給者数では2015年度, UC 約16.6万人, CD 約4.1万人と報告されているが, 近年の疫学調査では, UC 約22万人, CD 約7万人と推定されている<sup>3)</sup>。IBD は患者数の激増に伴い, 希少疾患から common disease となりつつあり, 一般内科医の日常診療でも遭遇することのある疾患となってきた。

一般的に慢性疾患の治療において, 治療目標を設定しその達成の有無により治療強化をしていくという考え方は「Treat to target ストラテジー」が提唱されて

いるが, IBD においても Treat to target の概念が重要視され, 近年, IBD の治療目標は短期的に臨床症状の改善を図る臨床的寛解から, 長期にわたる再燃予防を目指した内視鏡的寛解, すなわち粘膜治癒へとシフトしている。今後, 組織学的寛解が更なる治療目標となる可能性も示唆されている。治療薬においても近年, 生物学的製剤が登場したことで劇的に変化した。一方で基本治療薬である5-アミノサリチル酸 (5-amino salicylic acid ; 5-ASA) 製剤の重要性は変わらず, その他, 副腎皮質ホルモン剤 (ステロイド剤), 免疫調節剤, カルシニューリン阻害剤や坐薬などの局所製剤に加え血球成分除去療法 (Cytapheresis ; CAP) や栄養療法など様々な治療法がある。これら多岐にわたる治療選択肢の中から, 個々の症例に応じた最適な治療を組み立てる必要がある。

このように治療目標の変化や新規治療薬登場による治療法の多様化によって, IBD の治療戦略は複雑化してきた。そこで本稿では, IBD の内科治療について, 最新の治療指針に基づいた治療戦略について概説する。

また, 2019年末から始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行は免疫抑制作用を有する薬剤が広く使用される IBD 診療において, その発症や重症化, 死亡のリスク増大が懸念されることから, 患者および医師双方に大きな不安をもたらしている。現時点で確立したエビデンスはないが, 国内外の学会や IBD 関連の組織団体から提言されている声明から COVID-19リスク下における IBD 治療のポイントを概説する。

別刷請求先 : 平山敦大 〒390-8621  
 松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第二教室  
 E-mail : hirayama@shinshu-u.ac.jp

## II 潰瘍性大腸炎の内科治療

### A 内科治療の変遷

UC 内科治療はサラゾスルファピリジンとステロイド剤に限られる時代が長く続き、難治例では長期にわたるステロイド投与のため副作用に悩まされることもしばしばあった。しかし、2000年にCAPが承認されたのを皮切りに、2006年に免疫調節剤であるアザチオプリン、2009年に免疫抑制剤であるタクロリムスが登場し、UCの治療戦略は大きく変化した。

基本薬として頻用される5-ASA製剤についても、1996年に時間依存型メサラジンが登場し、以降2009年にpH依存型メサラジン、2016年にpH依存型マルチマトリックスタイプメサラジンが承認され、現在ではサラゾスルファピリジンとあわせ、4剤の5-ASA製剤が使用可能である。また、メサラジン注腸剤（2003年）、メサラジン坐剤（2013年）、ブデソニド注腸フォーム剤（2017年）といった局所製剤も開発された。

2010年には、抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor；TNF）- $\alpha$ 抗体製剤であるインフリキシマブが承認され、生物学的製剤の時代が幕をあける。2013年にアダリムマブ、2017年にゴリムマブと抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤の皮下注製剤が承認されたのに続き、2018年に抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるベドリズマブが、2020年に抗インターロイキン（Interleukin；IL）12/23p40抗体製剤であるウステキヌマブが承認され、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤とは異なる作用機序を有する生物学的製剤が使用可能となった。また、2018年にはJanus kinase（JAK）阻害剤であるトファシチニブが上市され、難治性UCに対する治療選択肢が広がった。

2000年以降におけるUC内科治療の進歩の特徴は、有効性の高いステロイド代替療法が多数登場したこと、基本薬である5-ASA製剤が投与量・投与経路の面で強化されたことである。このような内科治療薬の進歩により、安易なステロイドの全身投与をできるだけ回避すること、漫然としたステロイド治療を継続せず早期にステロイド代替療法による治療介入を行いステロイド離脱を図ることが、基本的な治療戦略として求められるようになってきている<sup>4)</sup>。

### B 内科治療の実際

原則として、活動期には寛解導入療法を行い、寛解導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続する。基本は疾患活動性に応じて治療内容を強化するstep up治療であり、早期に治療効果を見極め治療を強化してい

くaccelerated step up治療が推奨される。また、活動期には罹患範囲や生活の質（Quality of life；QOL）などを考慮して治療を選択する必要がある。

以下に罹患範囲別、重症度別の治療戦略について示す（表1）<sup>1)</sup>。

#### 1 直腸炎型

直腸炎型は重症度から独立した取り扱いがなされている。まず5-ASA経口剤または局所製剤により治療を開始し、改善が得られない場合は製剤の変更や追加を行い、それでも効果不十分な場合にはステロイド局所製剤を使用する。

以上の治療を最大限行ったにもかかわらず、寛解導入に至らない場合には、左側大腸炎・全大腸炎型の中等症に準じるが、ステロイド製剤の全身投与は安易に行うべきではない。また、軽度の症状が残る場合、経過観察するという選択肢もある。

#### 2 左側大腸炎・全大腸炎型

##### a 軽症

5-ASA製剤を経口投与する。5-ASA注腸剤を併用すると効果の増強が期待でき、また、左側大腸の炎症が強い場合にはステロイド注腸の併用が有効な場合がある。上記の治療で改善が得られない場合には中等症の治療に準じる。

##### b 中等症

基本的には軽症に準じるが、炎症や症状が強い場合は、軽症の治療に加えて、プレドニゾロン（Prednisolone；PSL）30～40 mg/日の経口投与を行う。1～2週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として入院の上重症または難治例の治療を行う。

##### c 重症

入院とし全身状態の改善に対する治療を行う。常に外科治療の適応に注意し、外科医と連携して治療にあたる。薬物療法としては、PSL 40～80 mg/日（1～1.5 mg/kg/日）の点滴静注を追加する（ステロイド大量静注療法）。1週間程度で明らかな改善が得られない場合は難治例（ステロイド抵抗例）の治療を行う。

##### d 劇症型

急速に悪化し生命予後に影響する危険があるため、外科医と密接な協力のもと、緊急手術の適応を考慮しつつ治療を行う必要がある。重症例と同様にステロイド大量静注療法を行い、腸管安静として中心静脈栄養を行う。治療を行っても症状の改善が不十分な例は、シクロスポリン持続静注やタクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注を試みてもよいが、症状が悪

表1 令和2年度UC治療指針（内科）

寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
左側大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤  ※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はステロイド抵抗例への治療を行う  ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		ステロイド大量静注療法  ※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よい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ・インフリキシマブ点滴静注  ※上記で改善しなければ手術
	直腸炎型	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 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤  ※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・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリズマブ点滴静注・ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ）を考慮してもよい  ※トファシチニブ経口はチオプリン製剤との併用は禁忌		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・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリズマブ点滴静注・ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ）  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・アダリムマブ皮下注射・ゴリムマブ皮下注射・トファシチニブ経口・ベドリズマブ点滴静注・ウステキヌマブ点滴静注（初回のみ）・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（トファシチニブ以外） ※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製剤（経口剤・注腸剤・坐剤）		5-ASA製剤（経口剤・注腸剤・坐剤） 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**、アダリムマブ皮下注射**、ゴリムマブ皮下注射**、トファシチニブ経口**、ベドリズマブ点滴静注**、ウステキヌマブ皮下注射**	

\*：現在保険適応には含まれていない、\*\*：それぞれ同じ薬剤で寛解導入した場合に維持療法として継続投与する  
 5-ASA経口剤（ペンタサ®顆粒/錠、アサコール®錠、サラゾピリン®錠、リアルダ®錠）、5-ASA注腸剤（ペンタサ®注腸）、5-ASA坐剤（ペンタサ®坐剤、サラゾピリン®坐剤）  
 ステロイド注腸剤（プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸）、ブデソニド注腸フォーム剤（レクタブル®注腸フォーム）、ステロイド坐剤（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。

潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和2年度改訂版。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和2年度分担研究報告書。2020 より

化する場合または改善が期待できない場合では時機を失することなく緊急手術を行う。

e 難治例

難治例は以下の2つに分類される。適正なステロイド使用にもかかわらず、効果が不十分な場合（ステロイド抵抗）とステロイド投与中は安定しているがステロイドの減量に伴い再燃増悪する場合（ステロイド依存）である。

(1) ステロイド抵抗例

重症度が中等症以上ではCAP、シクロスポリン持続静注、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射、ゴリムマブ皮下注射、トファシチニブ経口投与、ベドリズマブ点滴静注、ウステキヌマブ点滴静注が選択可能である。重症例で経口摂取が不可能な劇症に近い症例では、シクロスポリン持続静注またはインフリキシマブ点滴静注の選択が

考慮される。

ステロイド抵抗例のなかに、クロストリディオイデス・ディフィシル感染やサイトメガロウイルス感染の合併による増悪例が存在し、この場合は抗菌薬、抗ウイルス薬の併用が有効である。

## (2) ステロイド依存例

免疫調節薬であるアザチオプリン50～100 mg/日または6-メルカプトプリン30～50 mg/日を併用し、ステロイド剤の離脱を目指す。これらの効果発現は比較的緩徐で1～3か月を要することがある。

上記で効果不十分あるいは免疫調節薬不耐例では、CAPやタクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注、アダリムマブ皮下注射、ゴリムマブ皮下注射、トファシチニブ経口投与、ベドリズマブ点滴静注、ウステキヌマブ点滴静注も考慮する。これらの治療で効果不十分あるいはQOLの低下した例では手術を考慮する。

## Ⅲ クローン病の内科治療

### A 内科治療の変遷

CD内科治療は長らく成分栄養剤による栄養療法が寛解導入と寛解維持の中心的役割を担っており、在宅経管栄養療法導入のための教育入院もしばしば行われてきた。また、UC治療と同様ステロイド剤が汎用され、繰り返したまたは長期にわたる投与のため副作用が問題となっていた。そのような状況下において、2002年に抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤のインフリキシマブが炎症性腸疾患では初めての生物学的製剤としてCDに対して承認された。当初は寛解導入療法としての適用であったが、2007年に寛解維持療法も承認追加され、維持投与が可能となった。2010年にはアダリムマブが寛解導入および寛解維持療法で適用追加され、本邦におけるCD内科治療戦略は大きく変貌した。

抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤が多く導入され、維持投与されるようになると、約40%程度に効果減弱を認めることが明らかとなり、その対応に苦慮した。そこで、2011年にインフリキシマブの増量投与(10 mg/kg/8 week)、2017年にインフリキシマブの期間短縮投与(5 mg/kg/4 week)が認められ、2016年にはアダリムマブ増量投与(80 mg/2 week)が承認された。

その後、2017年に抗IL12/23p40抗体製剤であるウステキヌマブ、2019年に抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるベドリズマブが承認され、CDにおける薬物療法はめざましく進歩した。

生物学的製剤の他にも、2006年に免疫調節剤であるアザチオプリン、2016年にantedrug steroid剤である経口ブデソニドが保険適用となっている。ブデソニドは全身性の副作用が軽減されたステロイド剤で病変の主座が回腸から上行結腸の場合に選択される新規薬剤である。

栄養療法は安全性および有効性が確立され、妊婦や小児症例では非常に良い適応とされるが、味や煩雑さから継続性に問題があった。最近の薬物療法の進歩はこれを補完しCD内科治療の成績を向上させている<sup>4)</sup>。

### B 内科治療の実際

UC治療と同様、活動期には寛解導入療法を行い、寛解導入後は寛解維持治療を継続する必要がある。CD内科治療指針では、栄養療法と薬物療法が対等に位置付けられ、重症度に応じて推奨される栄養療法と薬物療法が併記されている<sup>1)</sup>。患者個々の病状・病態や治療に対する受容性(特に栄養療法に対する受容性)に応じて両者を自由に選択することが可能となっている。薬物療法においては、UCと同様、重症度に応じたstep up治療の考え方が基本となっているが、表層の炎症が主体のUCに対し全層性の炎症により瘻孔や狭窄といった器質的変化をおこしうるCDは、腸管ダメージの蓄積を防ぐため、生物学的製剤を早期に導入するtop down治療を必要とする症例もある<sup>5)</sup>。CDでは、診断後早期の抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤導入は長期的な予後改善効果が示されており<sup>6)</sup>、特に若年者、診断時に広範な病変を有する症例、高度な直腸・肛門病変を有する症例、診断時にステロイドを要する症例には早期の導入を検討すべきという報告もある<sup>7)</sup>。

以下に重症度別の治療戦略について示す(表2)<sup>1)</sup>。

#### 1 軽症～中等症

薬物療法としてはブデソニド経口投与または5-ASA製剤が用いられる。ブデソニドは全身性の副作用が軽減されたステロイド剤で病変の主座が回腸から上行結腸の場合に選択される。栄養療法も有用で通常900 kcal/日程度が使用される。これらで効果が不十分な場合は、中等症～重症に準じて治療する。寛解導入が得られない場合でも、従来の治療による経過観察という選択肢もある。

#### 2 中等症～重症

##### a 薬物療法を中心とする場合

PSL 40 mg/日程度(重症例では40～60 mg/日)を経口投与する。また、メトロニダゾールやシプロフロキサシンを試みる方法もある。ステロイド(ブデソニ

表2 令和2年度CD治療指針（内科）

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><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ブデソニド</li> <li>・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠、サラゾピリン®錠（大腸病変）</li> </ul> <p><b>栄養療法（経腸栄養療法）</b></p> <p>許容性があれば栄養療法</p> <p>経腸栄養剤としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成分栄養剤（エレンタル®）</li> <li>・消化態栄養剤（ツインライン®など）</li> </ul> <p>を第一選択として用いる。</p> <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい</p> <p>※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる</p>	<p><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口ステロイド（ブデソニゾン）</li> <li>・抗菌薬（メトロニダゾール*、シプロフロキサシン*など）</li> </ul> <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・栄養療法などの通常治療が無効/不耐な場合：インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ</p> <p><b>栄養療法（経腸栄養療法）</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・成分栄養剤（エレンタル®）</li> <li>・消化態栄養剤（ツインライン®など）</li> </ul> <p>を第一選択として用いる。</p> <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい</p> <p><b>血球成分除去療法の併用</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・顆粒球吸着療法（アダカラム®）</li> </ul> <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><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド経口または静注</li> <li>・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ（通常治療抵抗例）</li> </ul> <p><b>栄養療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経腸栄養療法</li> <li>・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）</li> </ul> <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・ウステキヌマブ・ベドリズ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/瘻孔の治療	術後の再発予防
<p><b>薬物療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン®錠（大腸病変）</li> <li>・アザチオプリン</li> <li>・6-MP*</li> <li>・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ（インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブにより寛解導入例では選択可）</li> </ul> <p><b>在宅経腸栄養療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エレンタル®、ツインライン®等を第一選択として用いる。</li> </ul> <p>※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい</p> <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><b>まず外科治療の適応を検討する。</b> ドレナージやシートン法など</p> <p><b>内科的治療を行う場合</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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・アダリムマブ・ウステキヌマブ</li> <li>・裂肛、肛門潰瘍： 腸管病変に準じた内科的治療</li> <li>・肛門狭窄：経肛門的拡張術</li> </ul>	<p><b>【狭窄】</b></p> <p>・まず外科治療の適応を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p><b>【瘻孔】</b></p> <p>・まず外科治療の適応を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・内科的治療（外瘻）としてはインフリキシマブ、アダリムマブ、アザチオプリン</li> </ul>	<p><b>寛解維持療法に準ずる薬物治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン®錠（大腸病変）</li> <li>・アザチオプリン</li> <li>・6-MP*</li> <li>・インフリキシマブ・アダリムマブ</li> </ul> <p><b>栄養療法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・経腸栄養療法</li> <li>※薬物療法との併用も可</li> </ul>

※（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。

\*：現在保険適応には含まれていない

潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和2年度改訂版。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和2年度分担研究報告書。2020 より

ド含む）の減量・離脱が困難なときには、アザチオプリンまたは6-メルカプトプリンを併用する。

栄養療法、5-ASA製剤、ステロイド（ブデソニド含む）などでの寛解導入療法が無効な場合はインフリキシマブ点滴静注またはアダリムマブ皮下注射、ウステキヌマブ点滴静注、ベドリズマブ点滴静注での寛解導入を考慮する。インフリキシマブやアダリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブにはステロイドの減量・離脱効果もある。

b 栄養療法を中心とする場合

経腸栄養療法を行う場合は、成分栄養剤あるいは消化態栄養剤を第一選択として用いる。受容性が低い場合には半消化態栄養剤を用いてもよい。当初は低濃度少量から開始し、注意しながら投与量と濃度を漸増し、数日以上かけて維持量に移行する。1日の維持投与量として理想体重1kg当たり30kcal以上を目標として投与する。濃度が高すぎる場合や速度が速すぎる場合は下痢をおこすことがあるので注意する。成分栄養剤のみで栄養管理を行う場合には10～20%脂肪乳剤200～500mLを週1～2回点滴静注する。亜鉛や銅、

表3 生物学的製剤の特徴

	インフリキシマブ	アダリムマブ	ゴリムマブ	ベドリズマブ	ウステキヌマブ
商品名	レミケード インフリキシマブ BS	ヒュミラ アダリムマブ BS	シンボニー	エンタイビオ	ステラール
標的分子	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	$\alpha 4\beta 7$ integrin	IL12-23 p40
抗体の構造	キメラ型	ヒト型	ヒト型	ヒト化	ヒト型
投与方法	点滴静注	皮下注	皮下注	点滴静注	皮下注 (初回は点滴静注)
投与時間	2時間以上	数分	数分	30分	数分 (初回は1時間)
投与間隔	8週間	2週間	4週間	8週間	8週 or 12週
自己注射	不可	可能	可能	不可	不可
免疫原性	高い	低い	極めて低い	低い	極めて低い

ビタミンB12、セレンなどの微量元素欠乏にも注意する。

### 3 重症

まず、外科的治療の適応の有無を検討した上で、希望があれば下記の内科治療を行う。

#### a 薬物療法を中心とする場合

感染症の合併がないことを確認したのちにステロイドの経口投与または経静脈投与(PSL40~60 mg/日)を行う。ステロイド抵抗例では、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブの投与を考慮する。

#### b 栄養療法を中心とする場合

著しい栄養低下、頻回の下痢、広範な小腸病変の病勢が重篤な場合、腸管の高度狭窄、瘻孔、膿瘍形成、大量出血、高度の肛門部病変などを有する場合や通常の経腸栄養療法が困難あるいは効果不十分な場合は、完全静脈栄養療法を行う。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、ウステキヌマブ、ベドリズマブの投与を考慮する。

## IV 新規治療薬の特徴

前述の通り、IBDの治療戦略は軽症~中等症では5-ASA製剤やステロイド剤、栄養療法が中心となるが、重症例・難治例では生物学的製剤を中心とした免疫抑制療法が選択される。2000年以降、数多くの薬剤が登場したことで治療選択肢は大きく広がっているが、それらの使い分けについて明確なエビデンスは示されていない。実際、本邦の治療指針でも、難治性UCに対するカルシニューリン阻害剤(タクロリムス、シク

ロスポリン)、生物学的製剤、JAK阻害剤の位置づけは並列に記載されており、また中等症~重症CDに対する生物学的製剤も同様である。

ここでは、生物学的製剤とJAK阻害剤それぞれの作用機序や特徴について述べる(表3)。

#### A 抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤

TNF- $\alpha$ は炎症性サイトカインの産生、接着分子の発現亢進などを誘導し、感染・組織修復に重要な役割を果たすサイトカインである。しかし、IBDでは腸管組織内でTNF- $\alpha$ が過剰に産生され、発症・増悪の一因となっている。抗TNF- $\alpha$ 抗体は、可溶性・膜結合型TNF- $\alpha$ の中和だけでなく、TNF- $\alpha$ 産生細胞に発現している膜型TNF- $\alpha$ を認識しアポトーシスを誘導することでTNF- $\alpha$ 産生を抑制し、抗炎症作用を発揮する<sup>8)</sup>。本邦では、マウス蛋白とのキメラ抗体であるインフリキシマブ、ファージディスプレイ法で製造された完全ヒト型抗体であるアダリムマブ、トランスジェニック法で製造された完全ヒト型抗体であるゴリムマブが使用可能である(UCではインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブが保険適用、CDではインフリキシマブ、アダリムマブが保険適用)。

治療効果については、network meta-analysisによる解析で中等症~重症UCにおいて、インフリキシマブがアダリムマブ/ゴリムマブに比べ高い臨床的改善率(オッズ比(Odds ratio; OR): 2.01, 95%信頼区間(Confidence interval; CI): 1.36-2.98/OR: 1.67, 95%CI: 1.08-2.59)と粘膜治癒率(OR: 1.87, 95%CI: 1.26-2.79/OR: 1.75, 95%CI: 1.13-2.73)を示している<sup>9)</sup>。一方、軽症~中等症UCでは同等の

有効性であると考えられている。投与方法はインフリキシマブが点滴静注（維持投与は8週間隔）であるのに対し、アダリムマブおよびゴリムマブは皮下注射で、いずれも自己注射が可能であるため利便性が高い（アダリムマブは2週毎、ゴリムマブは4週毎の投与）。また、インフリキシマブは免疫原性が高く、効果を減弱させる抗薬物抗体の産生や投与時反応の頻度が高いことに注意が必要である。

### B 抗IL12/23p40抗体製剤

IL12は1型ヘルパーT細胞（Th1）への分化をもたらし、IFN- $\gamma$ やTNF- $\alpha$ の産生を誘導する。IL23はTh17への分化をもたらし、IL17やIL22の産生を誘導する。IL12およびIL23は以上の経路でIBDの発症や再燃に関わることが推測される<sup>10</sup>。抗IL12/23p40抗体製剤であるウステキヌマブは、IL12受容体とIL23受容体に共通したサブユニットであるp40に対する完全ヒト型抗体であり、UC・CDのいずれにも保険適用を有する。

CDについては、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤不応・不耐例を対象としたUNITI-1試験で6週後改善率がウステキヌマブ群で33.7%、プラセボ群で21.5%とウステキヌマブ群で有意に改善が得られ、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤非不応例を対象としたUNITI-2試験でもウステキヌマブ群で55.5%、プラセボ群で28.7%とウステキヌマブ群で有意な改善を認めた<sup>11</sup>。また、UCにおける治療効果を検証したUNIFI試験でも有効性が示され<sup>12</sup>、UCではCDに比べ、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤での治療歴の有無で改善率の差が少なく、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤不応例に対する治療効果も期待される。初回投与は点滴静注であるが、8週後の2回目投与からは皮下注射であり、以降8週または12週間隔の皮下注射（自己注射不可）で維持投与する。

### C 抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤

腸管炎症の進展には活性化リンパ球のホーミングと腸管組織内への遊走が重要である。消化管にホーミングするリンパ球は $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを発現しており、血管内皮に発現するMAdCAM-1と結合することで活性化リンパ球は血管内皮に接着し、その後腸管側へ遊走する。抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるベドリズマブは $\alpha 4\beta 7$ インテグリンとMAdCAM-1の結合を特異的に阻害することで活性化リンパ球の腸管組織への遊走を阻害し、抗炎症作用を発揮する薬剤である。UC・CDのいずれにも保険適用を有する。

中等症以上のUCを対象としたGEMINI1試験にお

いて、6週後のベドリズマブ群での有効率、寛解率（47.1%、16.9%）はともにプラセボ群（25.5%、5.4%）と比較して有意に高く<sup>13</sup>、中等症以上のCDを対象としたGEMINI2試験においては、6週後のベドリズマブ群での有効率、寛解率（31.4%、14.5%）はプラセボ群（25.7%、6.8%）と比較し、寛解率において有意に高率であった<sup>14</sup>。

$\alpha 4\beta 7$ インテグリンとMAdCAM-1の結合が腸管特異的であることから、ベドリズマブは腸管特異的な作用を有し、全身の免疫抑制に起因する有害事象が低いことが特徴であり、高齢者など感染症リスクの高い症例や悪性腫瘍の既往がある症例などでよい適応となる可能性がある<sup>15</sup>。点滴静注製剤であり、維持投与は8週間隔投与である。

### D JAK阻害剤

サイトカイン受容体の下流に存在するリン酸化蛋白であるJAKはサイトカインが結合するとリン酸化され、その下流にあるSTAT蛋白がリン酸化され二量体を形成し、核内に移行して炎症性メディエーターの転写を亢進させる。JAK阻害剤であるトファシチニブはJAKのATP結合部位に結合する低分子化合物であり、JAK-STAT経路による細胞内シグナル伝達を阻害することで効果を発揮する。現在、UCにのみ保険適用を有する。

中等症以上のUCを対象としたOCTAVE試験において、8週後のトファシチニブ群での寛解率は18.5%、プラセボ群で8.2%であり、トファシチニブ群で有意に高かった<sup>16</sup>。導入期では、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤での治療歴の有無によるプラセボとの寛解率の差は同等であり、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤不応例においても一定の治療効果が期待される。

トファシチニブは生物学的製剤と異なり、経口薬であることが大きな特徴であり、利便性が高い。しかし、感染症リスク、特に帯状疱疹の合併に注意が必要であり、高齢者（65歳以上）（ハザード比（Hazard ratio；HR）：1.58、95%信頼区間：1.34-1.87）、アジア人（HR：1.76、95%信頼区間：0.97-3.19）において発症率が高いとされる<sup>17</sup>。

## V 炎症性腸疾患とCOVID-19

### A IBD患者におけるCOVID-19のリスク

現在、COVID-19に罹患した患者の臨床転帰を観察して報告する国際レジストリ（Surveillance Epidemiology of Coronavirus Under Research Exclusion；

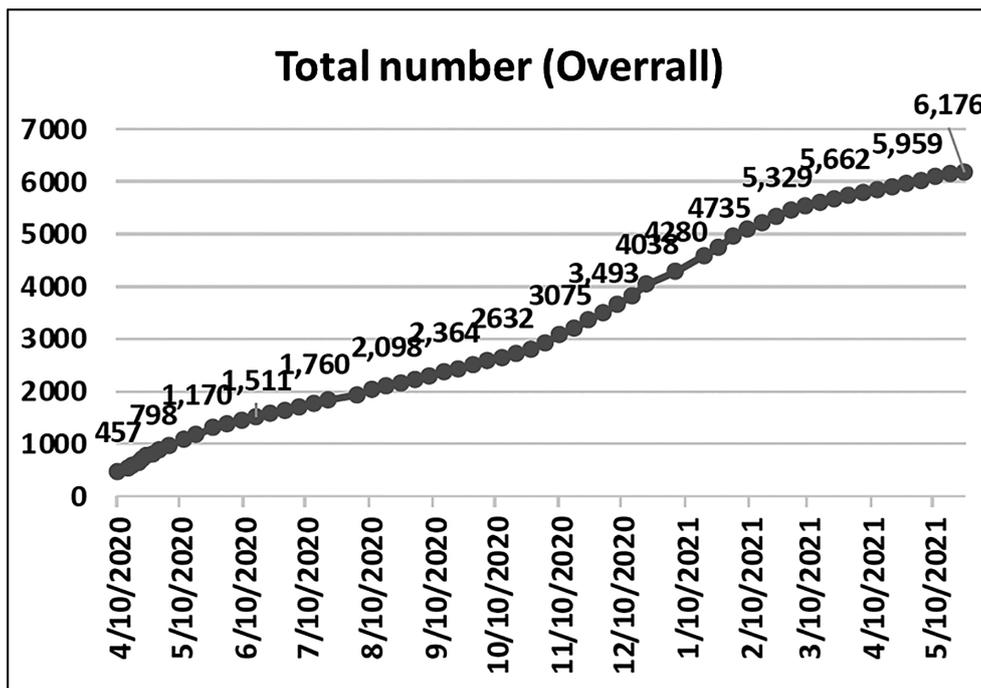


図1 COVID-19感染 IBD 患者登録数の推移

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（久松班）による JAPAN IBD COVID-19 Taskforce 公表データより

SECURE-IBD) が構築され、世界各国から情報が集積されている。2021年5月10日現在、COVID-19に罹患した IBD 患者は全世界で6,176人、本邦では53人が登録されている(図1)<sup>18)</sup>。これまでに報告されたシステマティックレビューでは IBD 患者と一般集団における COVID-19の発症率に差はなく、IBD に罹患していること自体が COVID-19発症のリスクとなるというエビデンスはない<sup>19)20)</sup>。また、COVID-19に罹患した IBD 患者80人を対象とした症例対照研究では、ICU 管理率および死亡率において IBD 患者と非 IBD 患者群で有意差はないと報告されている<sup>21)</sup>。一方、IBD 活動期の患者で COVID-19の発症や死亡率が上昇するとの報告があり<sup>22)</sup>、IBD の疾患活動性を制御して速やかに寛解導入し、寛解を維持することは COVID-19感染のリスク回避という点から最も重要である。また、寛解期 IBD 患者においては新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) への感染を懸念して免疫調節剤や生物学的製剤による治療を中止する必要はなく、自己判断で治療を中断しないよう患者に指導することも重要である。

## B COVID-19パンデミック下での IBD 薬物治療

上述の通り、基本的には SARS-CoV-2に感染していない場合、現行の IBD 治療を中止する必要はない。一方、無症候性の SARS-CoV-2陽性者や COVID-19

発症者では、それぞれの薬剤の特徴とリスクを考慮し継続か休薬かの判断が必要とされる。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（久松班）による JAPAN IBD COVID-19 Taskforce より SARS-CoV-2感染・COVID-19発症の各ケース別の IBD 治療薬の継続 / 中断についての情報が公開されている(表4)<sup>23)</sup>。

### 1 5-ASA 製剤

SECURE-IBD を用いた最初のデータ解析では、5-ASA 製剤は COVID-19重症化のリスク因子として抽出されたが<sup>24)</sup>、年齢、無治療例との比較、抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤との併用の有無などさまざまな因子で調整した後の解析では5-ASA 製剤投与と COVID-19重症化との間に有意な相関は認めなかった<sup>25)</sup>。そのため、JAPAN IBD COVID-19 Taskforce では SARS-CoV-2 感染の有無にかかわらず、5-ASA 製剤は通常どおりに使用可能としている。

### 2 ステロイド剤

SECURE-IBD のデータからは全身性のステロイド投与は IBD 患者における COVID-19重症化や死亡のリスクとなる可能性が示唆されている<sup>24)</sup>。欧州クローン病・大腸炎学会 (European Crohn's and Colitis Organisation ; ECCO) の声明では COVID-19の症

表4 ケース別の IBD 治療薬の継続 / 中断についての提言

	COVID-19症候なし SARS-CoV-2陰性	SARS-CoV-2陽性 無症候性感染者	COVID-19発症者
5-ASA 製剤	継続可	継続可	
免疫調節剤		原則中断	
生物学的製剤		* 投与再開の基準 1. COVID-19の症状がないまたは消失 (必須項目) 2. 初回の陽性確認日から2週間が経過 3. 可能であれば感染症専門家と協議	
JAK 阻害剤	継続可 (寛解期は減量を推奨)		
ステロイド剤	1. 寛解導入療法として安易な全身投与は避ける 2. 全身投与が必要と判断される場合は疾患活動性を踏まえて十分な投与量を決定すべき 3. 全身性ステロイド使用中は可及的速やかに PSL20mg 以下への減量を試みる 4. 局所ステロイドについても漫然とした使用は避ける		

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 (久松班) による JAPAN IBD COVID-19 Taskforce 公表データより一部改変

状がない場合でも可能な限りステロイドを減量, また COVID-19症状の有無にかかわらず SARS-CoV-2陽性の場合には可能な限りステロイドを中止または減量するよう提案されている<sup>26)</sup>。JAPAN IBD COVID-19 Taskforce ではステロイド投与について, ① 寛解導入療法として安易な全身投与は避ける, ② 患者の疾患活動性により全身投与が必要と判断される場合は疾患活動性を踏まえて十分な投与量を決定すべきである, ③ 全身性ステロイド使用中の場合は可能な限り PSL 20 mg 以下への減量を試みる, ④ 局所ステロイドについては漫然とした使用は避ける, ことが提案されている。

### 3 生物学的製剤

SECURE-IBD に登録された患者のなかで最も多数を占める治療は抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤単独療法であったが, COVID-19重症化や死亡のリスクは低い傾向にあり<sup>24)</sup>, SARS-CoV-2感染のない患者では通常どおり抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤を使用可能である。抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤以外の生物学的製剤 (ウステキヌマブ, ベドリズマブ) についても抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤と比較し, COVID-19重症化率に有意差はないことから, 通常どおり使用可能とされている。

一方で, SARS-CoV-2陽性または COVID-19発症の IBD 患者では, ECCO および JAPAN IBD COVID-19 Taskforce いずれも抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の延期または中断を推奨している<sup>26)</sup>。しかし, 抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤は COVID-19に伴うサイトカインストームの抑制効果を期待し重症例に対し治療として用いられる場合もあり, 今後 SARS-CoV-2陽性または COVID-19発症

患者の抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤の継続についても検討する必要がある。

### 4 免疫調節剤・JAK 阻害剤

SECURE-IBD のデータでは免疫調節剤 (単独もしくは抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤との併用) 投与中の患者では COVID-19感染の重症化率がやや高く, JAK 阻害剤についても同様の傾向がある。そのため, SARS-CoV-2感染のない患者では免疫調節剤・JAK 阻害剤いずれも通常どおり使用可能とする一方で, SARS-CoV-2陽性または COVID-19発症の IBD 患者では一時中止することを提案している<sup>26)</sup>。

JAPAN IBD COVID-19 Taskforce では, 高用量 (20 mg/日) の JAK 阻害剤 (トファシチニブ) 投与時に帯状疱疹の発症リスクが有意に上昇することから, 高用量 (20 mg/日) で寛解維持治療されている患者では低用量 (10 mg/日) への減量を考慮することを提案している。

## VI おわりに

2000年以降生物学的製剤が数多く登場したが, 5-ASA 製剤や栄養療法, 免疫調節剤といった基本治療薬で多くの症例が長期的な寛解を維持することが可能であり, それらの治療薬を適切に使用することの重要性に変わりはない。難治例については, 多くの治療選択肢を持つが, それらの選択基準について明確なエビデンスはなく, 症例の重症度や各薬剤の特性を十分理解し, 患者との話し合いのなかで治療を選択していくことが重要である。また, 患者の生活スタイル (学生なのか働いているのか, 仕事は何かなど) や性格, 妊

孕性や家庭環境など、様々な要因についても加味して治療方針を調整していく必要もある。

COVID-19パンデミックはまだ収束の兆しがなく、ワクチン接種の効果が期待される場所である。IBD診療への影響が徐々に明らかとなっているが、今後も

最新の情報に注視していく必要がある。

信州大学医学部附属病院消化器内科では、2021年4月にIBD専門外来を開設し、IBD患者を広く受け付けている。長野県IBD診療の拠点としてご活用いただければ幸いである。

## 文 献

- 1) 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 令和2年度改訂版. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和2年度分担研究報告書. 2020
- 2) 炎症性腸疾患診療ガイドライン委員会(委員長 渡辺守): 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2020 (改訂第2版). p 2, 南江堂, 東京, 2020
- 3) 西脇祐司: 潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者に関する全国疫学調査および追跡調査計画. 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」(鈴木班) 平成26~28年度総合研究報告書. pp 7-11, 2017
- 4) 中村志郎, 樋田信幸, 渡邊憲治: 炎症性腸疾患治療の最前線—治療指針・ガイドラインを踏まえて—. 日消誌 115: 233-243, 2018
- 5) 福田知広, 長沼 誠, 金井隆典: 生物学的製剤を主軸においた炎症性腸疾患の治療戦略. 日消誌 115: 272-282, 2018
- 6) D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al: Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 371: 660-667, 2008
- 7) Renna S, Cottone M, Orlando A: Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 20: 9675-9690, 2014
- 8) Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR: Mechanism of Action of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 10: 989-997, 2016
- 9) Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, et al: Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 47: 454-465, 2018
- 10) Ioanna Aggeletopoulou, Stelios F Assimakopoulos, Christos Konstantakis, et al: Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 24: 4093-4103, 2018
- 11) Brian G Feagan, William J Sandborn, Christopher Gasink, et al: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 375: 1946-1960, 2016
- 12) Bruce E Sands, William J Sandborn, Remo Panaccione, et al: Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 381: 1201-1214, 2019
- 13) Brian G Feagan, Paul Rutgeerts, Bruce E Sands, et al: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 369: 699-710, 2013
- 14) William J Sandborn, Brian G Feagan, Paul Rutgeerts, et al: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 369: 711-721, 2013
- 15) 安藤勝祥, 上野伸展, 藤谷幹浩: 炎症性腸疾患の内科治療: 新規治療の作用機序を学び臨床に生かす! *Pharma Medica* 38: 37-42, メディカルレビュー社, 大阪, 2020
- 16) William J Sandborn, Chinyu Su, Bruce E Sands, et al: Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 376: 1723-1736, 2017
- 17) Kevin L Winthrop, Gil Y Melmed, Séverine Vermeire, et al: Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 24: 2258-2265, 2018
- 18) Kappelman MD, Brenner, Colombel JF, et al: SECURE-IBD database. <https://covidibd.org/>. Accessed May 30, 2021
- 19) Anupam Kumar Singh, Anuraag Jena, Praveen Kumar-M, et al: Risk and outcomes of coronavirus disease in patients

with inflammatory bowel disease : A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 9 : 159-176, 2021

- 20) Ferdinando D'Amico, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet : Systematic Review on Inflammatory Bowel Disease Patients With Coronavirus Disease 2019 : It Is Time to Take Stock. *Clin Gastroenterol Hepatol* 18 : 2689-2700, 2020
- 21) Dana J Lukin, Anand Kumar, Kaveh Hajifathalian, et al : Baseline Disease Activity and Steroid Therapy Stratify Risk of COVID-19 in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 159 : 1541-1544, 2020
- 22) Cristina Bezzio, Simone Saibeni, Angela Variola, et al : Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy : an IG-IBD study. *Gut* 69 : 1213-1217, 2020
- 23) COVID-19流行下に IBD 診療をされるすべての医師の方々へ。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（久松班）JAPAN IBD COVID-19 Taskforce 編纂。第1版。2020
- 24) Erica J Brenner, Ryan C Ungaro, Richard B Geary, et al : Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases : Results From an International Registry. *Gastroenterology* 159 : 481-491, 2020
- 25) Ryan C Ungaro, Erica J Brenner, Richard B Geary, et al : Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes : results from an international registry. *Gut* 70 : 725-732, 2021
- 26) F Magro, J-F Rahier, C Abreu, et al : Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 Outbreak : The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. *J Crohns Colitis* 14 : S798-S806, 2020

(R 3. 7. 8 受稿)

---