

概 要

平成 30 年度(第 23 回) 弘前大学医学部学術賞 特別賞受賞研究課題

Treat-to-target strategy によるクローン病の自然史改変

(Treat-to-target strategy leads a change of natural history of Crohn's disease)

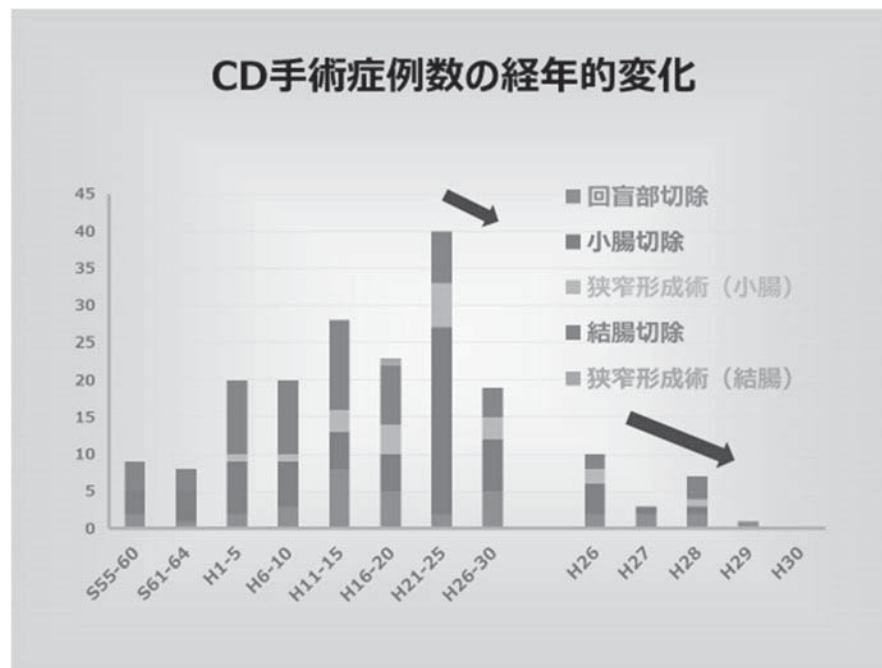
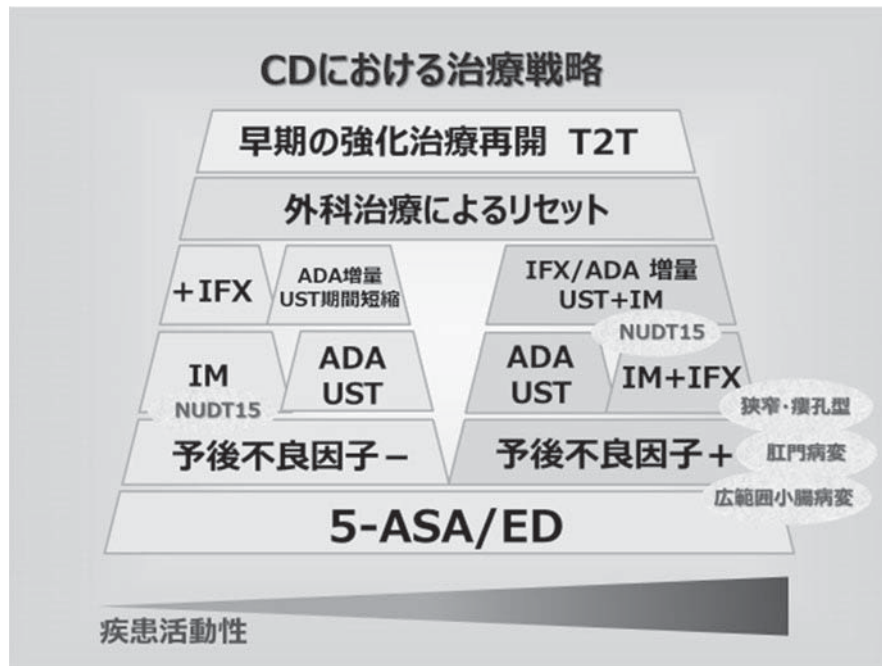
弘前大学大学院医学研究科 消化器血液内科学講座 准教授
櫻 庭 裕 丈

炎症性腸疾患 (IBD) の代表であるクローン病 (CD) は、消化管に原因不明の炎症を引き起こし、再燃と寛解を繰り返し炎症から不可逆的な腸管障害へと進み、その蓄積が起こる難治性の疾患である。CD の患者数は、増加の一途をたどり、4 万人を超え毎年1,500~2,000名程度の増加が認められている。CD の疫学的特徴は、男女比は 2:1 と男性に多く、発病年齢は20~24歳にピークがあり、若年者に発症する傾向がある。青森県でも同様の傾向で、この10年で倍増し400名を超えた。病変は回盲部が中心であるが、口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位におこり、典型例では縦走潰瘍、敷石像を呈する。また、消化管の全層炎を認めることが特徴的であり、さらに病態が進行すると腸管狭窄や瘻孔など合併するようになる。CD はその経過と共に累積手術率は増加し、診断から 5 年で約25%、10年では約半数となる。特に小腸病変の手術率が高く、当科での成績でも最近10年で手術を要した病変の約70%が小腸病変であった。過去20年の治療成績の推移は、発症 3, 5, 10年の累積手術率が、前期10年では29.8, 38.9, 61%, 後期10年では21, 24, 28%と後期で大幅な手術率の低下を認めた。CD の治療成績は、画像検査の進歩と抗 TNF α 抗体をはじめとする生物学的製剤の普及により大きく変化した。一方手術のリスク因子としては、若年発症、肛門病変、狭窄・瘻孔型、回腸末端を越える広範囲の小腸病変が抽出された。さらなる手術率の改善のためには、このようなリスク因子を持つ症例に対する治療戦略が重要であると考えられる。

CDの治療目標は、再燃の繰り返しあるいは合併症により起こる不可逆的腸管ダメージの抑制と手術の回避である。長期予後改善のためには、早期診断、初回の適切な病態評価と治療の選択、その後の適正な活動性のモニタリング：Treat-to-target (T2T) による治療戦略が重要である。当科では、カプセル内視鏡検査 (CE) を含む全消化管の評価と病理学的評価による早期診断、DWI-MRI 検査による全層炎及び肛門病変の評価、NUDT15 遺伝子解析による免疫調節薬併用リスク評価を組み合わせた T2T を実践している。

1 つ目は、早期診断のための全消化管の内視鏡検査とステップバイオブシーによる病理組織学的評価である。発症早期では、下部消化管に主病変を認めないことも少なくないため、上部消化管病変の検索も重要である。CD の上部病変は、内視鏡所見では約70%に異常所見を認め、Bamboo joint-like appearance は約30%に認める。さらに病理組織学的には、Focal neutrophil infiltration in lamina propria of stomach と Gastric foveolar metaplasia in duodenum からより精度の高い診断が得られることがわかった (Akemoto Y, et al. Digestion. 2018)。

2 つめの戦略は、CE による小腸病変の評価である。狭窄による滞留といった有害事象が問題であったが、パテンシーカプセルによる開通性の確認ができるようになり飛躍的に検査数が増加した。小腸病変は、最も手術率の高い病変である一方で、CDAI などの CD の活動性指標や CRP では適切な評価が難し



い (Satake M, et al. J Inflamm Bowel Dis & Disor. 2016). 実際我々の検討でも、発症からおよそ平均3か月の早期CD48症例において、約60%に広範囲の小腸病変を認めている。したがって、CEによる発症早期からの全小腸の粘膜評価により、診断のみならず、治療後の小腸病変の評価をCEで行うことにより適切な活動性の評価が可能となりさらなる治療成績の向上につながる。

CDの治療効果判定基準としては粘膜治癒 (mucosal healing: MH) の重要性が挙げられるが、確立されたMHの定義はない。また、内視鏡的な寛解が得られてもすぐに再燃する症例を経験するが、それはCDが全層炎であり深部の炎症の残存が再燃のリスク因子になることを示唆している。我々は、MRIDWI

シグナル値が、CDの全層炎を反映し、治療効果予測や小腸病変を含む真の粘膜治癒判定に有用であることを明らかにした。内視鏡的寛解に加えてMRIDWIシグナルが低値を達成されている病変は、MRIDWIシグナル高値の病変に比べより再燃しにくく、腸管壁全層の深い寛解達成が長期寛解維持に寄与すると考えられた (Sakuraba H, et al. Digestion. 2014)。

最も主となる内科治療は、抗TNF α 抗体療法である。その代表的な2つの薬剤は、キメラ型抗体のInfliximab (IFX) と完全ヒト型抗体Adalimumab (ADA) である。IFXは、その高い有効性は既に明らかであるが、キメラ抗体であることから、免疫調節薬併用時は、抗製剤抗体出現による効果減弱、2次無効が問題となる。完全ヒト型抗体であるADAでは抗製剤抗体ができにくいとされているが、免疫調節薬併用効果の詳細は不明であった。我々も参加した国内多施設共同研究により、CDに対するADA治療においては、必ずしも免疫調節薬の併用を要しないことが明らかとなった (Nakase H, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2017, Watanabe K, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018)。さらに最近の研究によりチオプリン製剤の重度な副作用の出現リスクを、NUDT15遺伝子検査により事前に予測し治療薬を選択できるようになった (Kakuta Y, et al. J Gastroenterol. 2018)。約1-2%の頻度で認める高リスクとなるNUDT15遺伝子多型T/T例では、チオプリン製剤の投与は困難であるため、寛解導入から寛解維持まで有効な完全ヒト型抗TNF α 抗体を積極的に選択する。一方、中リスクのC/T例は投与量を減量、低リスクのC/C例では、標準量から治療開始し血中6TGN濃度を参考に投与量を調整する。さらに発症早期症例に対する免疫調節薬併用Ustekinumab (anti-IL-23p40 antibody) も期待できる。

これまでの治療戦略を統合し、CD診断時早期からT2T継続による適切な活動性評価と治療の適正化を行うことが、CDの不可逆的腸管ダメージの抑制と手術回避、そして自然史の改変へつなぐと考えられる。