

## 第156回 弘前医学会例会

〔日時：平成31年1月18日(金) 13:20～  
会場：弘前大学医学部コミュニケーションセンター〕

### 例会講座

## 「Treat-to-target strategy による潰瘍性大腸炎の治療戦略」

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

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)は、クローン病と並んで狭義の炎症性腸疾患の一つである。我が国における患者数は20万人を超え、毎年患者数は1万～1万5千名程度増加している。青森県においてもその傾向は同じで、この10年ではほぼ2倍の約1400人となった。疫学的な特徴としては、性差はみられず、発病年齢が30～39歳にピークをみる。持続性または反復性の粘血便・血性下痢が主な症状で、病変は直腸から連続するびまん性の分布となるのが典型例の特徴である。UCは、再燃と寛解を繰り返し、長期にわたって治療を要する疾患である。現状本疾患を完治させる治療方法がないため、治療の目標は、活動期には炎症を速やかに抑え、早期に寛解導入を図ること、寛解期には再燃を防ぎ、より長く寛解を維持することである。これまでの報告では、重症例では5年で約12%が手術を要することや、全大腸炎型において10年の経過で約5%の発癌があるとされる。しかし、近年の内科治療、内視鏡などの診断ツールの進歩により、その成績も大きく変わる可能性がある。

UCの治療目標は、臨床的な寛解のみではなく、組織学的な治癒を含む粘膜治癒の達成とその維持に変わりつつある。治療目標達成のための当科の取り組み(Treat-to-target strategy:T2T)を紹介する。1つ目は、最も基本の薬剤であるメサラジン製剤の高用量投与による最大活用及びメサラジン不耐症例の的確な診断である。時間依存型メサラジン放出製剤とpH依存型メサラジン放出製剤の使い分けを行い最大量の4000mg/日、3600mg/日、4800mg/日で治療を行うことが重要である。また、当科の成績では難治例のおよそ20%にメサラジン不耐が関与していることからUC自体の病勢に一致しない症状があるときはメサラジン不耐の鑑別も重要となる。また最も中心的な内科治療薬であるステロイドは、投与症例の約50%が難治化する。その難治例における代表的な治療薬はチオプリン製剤であるが、約1%に全脱毛、高度骨髄抑制による汎血球減少といった重度の副作用が認められることが知られている。2つ目の治療戦略は、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することである。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抗TNF $\alpha$ 抗体を積極的に選択する。一方、中リスクのC/T例は投与量を減量し維持する。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。それによりチオプリン製剤の最大限の活用が可能である。3つ目は、第1～3世代まで登場した抗TNF $\alpha$ 抗体のそれぞれの薬剤の特性を生かした治療である。入院を要する重症例に対しては、Infliximabを、免疫調節薬非併用では免疫原性の低いとされるAdalimumabあるいはGolimumabを選択する。4つ目は、最重症例にも高い寛解導入率をみるシクロスポリンあるいはタクロリムスといったカルシニューリン阻害薬による寛解導入療法である。迅速な血中濃度測定により、その寛解導入率は80%を超える。JAK阻害剤やvedolizumabの登場により今後さらに難治例、重症例であっても寛解導入維持率の向上が期待できる。最後は、半定量的免疫学的便潜血検査、

便中カルプロテクチン，大腸カプセル内視鏡検査などによる日々の適正な疾患活動性モニタリング及び癌化の早期発見のためのサーベイランス内視鏡検査である．非侵襲的な疾患活動性の適正なモニタリングが可能となり，受診ごとに薬剤の調整が容易になった．また寛解期の内視鏡検査時に画像強調観察や色素内視鏡検査を行うとともに，積極的な生検病理組織学的評価を行うことによって，残存する微細な炎症の評価や癌サーベイランスが可能となった．

1999年～2018年までに当院で外科治療を必要としたUC症例は115例．その内訳は，内科治療抵抗性100例，癌化15例である．前期(1999-2009年)は，内科治療抵抗性77例，癌化4例，後期(2010-2018年)は内科治療抵抗性27例，癌化11例であった．後期は大幅な手術の減少と手術適応における癌化例の増加を認めた．治療開始時の活動性，癌化の有無の評価，病態の進行予測，治療反応予測，薬剤の副作用のリスク評価を徹底し，治療効果判定及び疾患活動性評価を非侵襲的検査併用で行い，適切な時期に適切な治療変更を行うT2T戦略によりUCの治療成績は大きく向上した．

