

炎症性腸疾患の情報誌

IBD

L E T T E R

アイ・ビー・ディー・レター

vol. **39** 2019.05

社会医療法人社団高野会

大腸肛門病センター高野病院

熊本市中央区大江3丁目2番55号

TEL.096-320-6500 FAX.096-320-6555

【監修】炎症性腸疾患センター長 野崎良一

<http://www.takano-hospital.jp>



潰瘍性大腸炎に対する新規薬剤の紹介

はじめに

炎症性腸疾患（IBD）に対する治療薬は日進月歩を遂げています。特に生物学的製剤の登場で、これまでの薬物療法で治療が困難であった難治の潰瘍性大腸炎（UC）患者さんを寛解導入のみならず長期間の寛解維持することが可能となりました。その主役が抗TNF- α 抗体製剤であることはよく知れています。UCにおいては、インフリキシマブ（商品名：レミケード）アダリムマム（ヒュミラ）、さらにゴリムマブ（シンポニー）が難治性の患者さんに投与されています。最近ではレミケードと効果効果が全く変わらず、薬価が安いバイオシミラー（インフリキシマブBS）も使われるようになってきました。

【JAK阻害薬】

1) JAK阻害薬とは

UCの原因はまだ解明されていませんが、遺伝的な素因、食事やストレスなどの環境的な因子および過剰な免疫応答が発症に関与していると考えられています。過剰な免疫応答として、消化管の炎症に関わっている炎症性サイトカインの過剰産生が指摘されています。サイトカインが免疫担当細胞の受容体に結合すると、細胞の中の伝達経路を通してシグナルが送られて、各種の炎症性サイトカインが過剰に産生されます。過剰につくられた炎症性サイトカインが腸管粘膜の炎症を悪化させ、血便、下痢、腹痛などの症状を引き起こします。

ゼルヤンツはサイトカインの過剰な産生を抑えます。これは、細胞の中にある伝達経路のうちのヤヌスキナーゼ（JAK）-STAT経路をゼルヤンツが阻害することで、免疫細胞の遊走や炎症性サイトカインの産生を促すシグナルを抑えることによるものです。ゼルヤンツがJAK阻害薬といわれるのはそのためです。ゼルヤンツは経口薬であることも特長の一つです。

2) ゼルヤンツの効果

既存の治療に抵抗性を示すUCに対するゼルヤンツの臨床試験で、8週間の投与で寛解率が48%とプラセボ群10%に比べて統計学的に有意に高く、粘膜治癒率も30%とプラセボ群2%よりも優れていたことが報告されました。この試験にはレミケードやヒュミラなどの既存の生物学的製剤に対する抵抗例が30%含まれていたため、治療難渋例への効果も期待されました。さらに寛解維持試験で投与52週目の寛解率が

当院では、約12%の難治性UC患者さんに抗TNF- α 抗体製剤を投与しています。

これらの抗TNF-抗体製剤に加えて昨年からは新しい薬剤であるJAK阻害薬（ゼルヤンツ）と抗インテグリン抗体製剤（エンタイビオ）が既存の薬物治療で病勢のコントロールが困難な中等症から重症UCの新規治療薬として使用できるようになりました。

今回は、ゼルヤンツとエンタイビオについてわかりやすく解説したいと思います。両薬とも現時点ではUCにしか適応はありませんが、近い将来クローン病（CD）に適応になる可能性がありますのでCDで治療中の患者さんにも一読いただければ幸いです。

41%（1日10mg 2回投与場合）と有意に高いことが示されました。これらの研究結果はOCTAVE試験として米国の一流の医学雑誌（ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン）に掲載されています。以上、ゼルヤンツは寛解導入ならびに維持に有効であると認められました。

3) ゼルヤンツの副作用

軽い副作用まで含めると57~80%の患者さんに認められました。とくに維持試験では、UCの増悪15%、鼻咽頭炎14%、関節痛14%、頭痛3%が認められました。その中で重篤な副作用が6%みられ、そのうち感染症が40%でした。さらに帯状疱疹（ヘルペス）の発現率が維持試験で、10mg錠1日2回投与で7%、5mg錠1日2回投与で3%、関節リウマチの研究からアジア人に多いことが指摘されています。帯状疱疹には十分に注意しなければなりません。

4) ゼルヤンツの位置づけ

ゼルヤンツは既存の治療抵抗例に有効性が示されました。ステロイド、免疫調整薬アザチオプリン（イムラン）、強力な免疫抑制効果を持つカルシニューリン阻害薬タクロリムス（プロGRAF）に加えて、抗TNF- α 抗体製剤治療不応例に対しても今後はゼルヤンツが投与の選択肢となることが予想されます。



野崎 良一 消化器内科・副院長

日本大腸肛門病学会指導医
日本消化器内視鏡学会指導医
日本消化器がん検診学会指導医
日本カプセル内視鏡学会指導医

日本内科学会認定内科医
日本消化器病学会専門医
日本消化管学会胃腸科専門医



【抗インテグリン抗体製剤】

1) 抗インテグリン抗体製剤とは

ゼルヤンツの章でも述べたようにIBDにおいては腸管粘膜（UCでは大腸）で過剰な免疫応答が起こっています。この免疫異常によって、免疫細胞である白血球（マクロファージ、顆粒球、Tリンパ球）が自分自身の大腸粘膜を異物としてみなして攻撃してしまい、大腸粘膜に炎症を引き起こされます。

白血球が大腸粘膜を攻撃する際、①血管内皮細胞に接着する、②組織内に入る（浸潤）、③大腸粘膜に移動する（遊走）、④大腸粘膜を攻撃して炎症を引き起こす、の過程をたどります。白血球の中でもTリンパ球に発現している $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと呼ばれるタンパク質が血管内皮細胞上にあるリガンド（特定のタンパク質などと特異的に結合する物質のこと）のMAdCAM-1と結合することで接着が起こります。接着した部位から組織内に浸潤が起こり、Tリンパ球が大腸粘膜に遊走して行き、粘膜を攻撃することで炎症を引き起こします。エンタイビオは、Tリンパ球の接着に関与している $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを特異的に阻害する生物学的製剤です。Tリンパ球の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンと血管内皮細胞上のMAdCAM-1との結合を阻害することでTリンパ球の接着と浸潤、そして遊走を抑制し、消化管粘膜の炎症を抑えます。

2) エンタイビオの効果

少なくとも1つ以上の従来の薬物療法または抗TNF- α 抗体薬による治療にもかかわらず、中程度から重度の活動期UCを対象にした臨床試験（GEMINI1試験）の結果が発表されています。結果はゼルヤンツと同じく医学雑誌（ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン）に掲載されています。寛解導入試験で、0週、2週の2回点滴静注し、6週間後の臨床的改善率は47%で、プラセボ群26%に比べて有意に高値を示しました。臨床的寛解率、粘膜治癒率も有意に高いという結果でした。

寛解維持試験では、6週間の時点で臨床的改善例を対象として行われました。4週あるは8週間隔で点滴静注する試験で、52週間後の臨床的寛解率は4週間隔45%8週間隔42%と、いずれもプラセボ群16%よりも有意に優れた結果でした。このようにエンタイビオは、寛解導入・維持療法として有効性が高いことが示されました。

さらに、活動期CDに対するエンタイビオの有効性に関する大規模臨床試験（GEMINI 2試験）が報告されています。CDに対してもUC同様にプラセボ群よりも臨床的寛解率が有意に高く、重篤な副作用に有意差はありませんでした。

3) エンタイビオの副作用

GEMINI1試験における重篤な副作用の発生率は12%で、プラセボ群14%と統計学的に有意な差はありませんでした。実臨床におけるエンタイビオの長期投与2,800例の解析結果では、エンタイビオは重篤な感染症を含めたあらゆる感染症を増加させず、投与時反応は5%以下、悪性腫瘍発生率は1%未満、さらにウイルス感染による重篤な頭蓋内病変である進行性多巣性白質脳症（PML）発症例はなかったことが示されました。この結果はヨーロッパの一流の医学雑誌（ガット）に掲載されています。

4) エンタイビオの位置づけ

エンタイビオは消化管粘膜に発現するリガンドMAdCAM-1と特異的に結合することで、腸管が炎症を起こしている局所へのリンパ球の遊走を阻害します。本剤は高い腸管選択性が特徴の一つとしてあげられます。高い有効性と安全性を有した生物学的製剤として、今後難治性UCの治療薬として大いに期待されます。

おわりに

難治性UCに対する新規薬剤であるJAK阻害薬ゼルヤンツと抗インテグリン抗体製剤エンタイビオについて解説しました。今後、当院でもこれらの薬剤投与の適応について十分検討の上、対象患者さんには投与して行くように計画しています。インフォームドコンセントを行った上で、副作用の発現に注意しながら投与したいと考えています。

白血球除去療法

>はじめに

臨床工学技士 (Medical Engineer) 金子 秀作

皆さん、こんにちは。白血球除去療法を担当します金子です。

私の役割は、準備→開始→治療中の観察→回収（終了）に至る一連の操作です。約90分間の治療が安全にかつ円滑に進められるよう務めてまいります。どんな治療なのかな??どんな事をするのかな??たくさんの不安や疑問を抱かれると思います。何でも聞いてください。皆さんの不安や疑問を解消し、退屈な90分ではなく、楽しくリラックスできる90分を提供いたします。

>白血球除去療法について

現在、当院にて①GMA (G-CAP) : 顆粒球吸着療法、②L-CAP : 白血球除去療法をおこなっています。

一般にこの両者を血球成分除去療法と言います。

この治療の目的は、炎症の原因となる異常な白血球を吸着除去することです。除去することで下痢・血便症状や内視鏡所見（大腸粘膜などの炎症）の改善がみられ、ステロイド剤の減量あるいは服用しなくても済む可能性があります。仕組みについて簡単に説明しますと、まず2本の針を刺します。1本の針より血液を体外へ取り出し、専用のカラムを通過させることで血液中から異常な白血球（顆粒球など）を吸着除去します。最後に正常化された血液をもう一方の針から体内へ戻します。

>当院での白血球除去療法の流れ

□治療開始時間について *来院される場合は時間に余裕を持ち30分程度早めにおこしください。

午前に治療を受けられる方は 10:00 ~

午後に治療を受けられる方は 13:00 ~ 治療を開始いたします (土・日・祝日除く)

□治療の流れ (治療準備~終了まで約90分かかります)

前準備として事前にお手洗いを済ませてください

※治療中は基本的手洗いに行くことが出来ません (どうしてもという時は声をお掛けください)

1. 血圧測定等を行い、体調のチェックをします

2. 両腕あるいは片腕に針を刺します (片腕に太い血管が無い場合、両腕に刺します)

※針の痛みを抑える麻酔テープもあります

3. 治療開始 (ポンプを使って血液を体外へ取り出します)

※取り出した血液は専用カラムを通過します

4. 治療終了 (体外へ取り出した血液を体内へ戻します)

5. 針を抜きます (5分程度圧迫止血します)

専用カラム (2種)



アダカラム (G-CAP) ソルソーバ (L-CAP)

「炎症性腸疾患の方への心理社会的支援」について

医療ソーシャルワーカー（社会福祉士・精神保健福祉士） 濱川 文彦

医療ソーシャルワーカー（以下、MSW）の仕事のひとつに「受診や入院、在宅医療に伴う不安等の問題の解決を援助し、心理的に支援すること」（「医療ソーシャルワーカー業務指針」、2002）があります。

炎症性腸疾患（以下、IBD）の方々に最も多くかかわるのは、指定難病特定医療費助成制度や小児慢性特定疾病医療費助成制度（以下、両方まとめて難病制度）の説明をする時です。

当院では、下痢や腹痛、下血、肛門症状などで受診され、検査の結果、潰瘍性大腸炎（以下、UC）あるいは、クローン病（以下、CD）と診断されると、今後の治療上の経済的負担軽減のため、主治医の依頼の下、MSWが難病制度の説明をします。その際、難病と言われたことのショック、学業や仕事への影響、治療や医療費への不安、日常生活への影響、家族関係への影響など心理社会的ストレスを話されることがあります。

MSWとしては、そのお話を聴き、できるだけ不安が減るよう対応します。また、IBDの方々が治療を受けながら日常生活を送っていく中でも心理社会的ストレスが生じます。そのストレスが治療に影響を与えていると考えられる場合には、主治医や看護師からの紹介などで、お話を伺いながら解決に向けて一緒に考えていくお手伝いをしています。

そのお話を伺う時に、心理療法的かかわりが必要になる場合もあります。心理療法的かかわりというと、「こころを見透かされる」とか、何かおどろおどろしいことをイメージされる方もいらっしゃるかもしれません。しかし、基本的には心理学的理論を活用して、ご本人やご家族が困り事に対応できるよう問題を整理していくことをお手伝いすることが中心となります。

今回この原稿を書くにあたって炎症性腸疾患と心理社会的問題の関係や心理療法についていくつか文献を調べたところ、例えば心理療法は患者の抑うつや不安など心理状態への対応へポジティブな影響を与え、さらにIBDに焦点づけたカウンセリングは心理社会的ストレスを持つIBD患者の経過についても影響を与えるという研究報告がありました。UCとCDでは若干異なるところもありますが、いずれにしても再燃増悪や治療経過に心理社会的ストレスが影響している場合には、身体的治療に並行して心理社会的側面への心理療法的あるいはカウンセリング的対応を行う事が有効との見解もあります。

MSWとしては、抑うつや不安が強く薬物療法も必要と思われる場合には心療内科とも連携させて頂きますが、心理社会的ストレスがあり困られている場合にはまずお話を聴かせていただきたいと思いますので、主治医とご相談ください。



桜餅

以前IBD栄養教室で紹介した桜餅のレシピを紹介いたします。IBD栄養教室は月に1回ひだまり食堂で行っております。ホームページやポスターで告知していますのでどうぞご参加ください。



【材料】(1人分)

- ・ 道明寺粉 …… 200g
- ・ 砂糖 …… 大さじ2
- ・ 熱湯 …… 300ml
- ・ こしあん …… 200g
- ・ 桜の葉の塩漬け(飾り) …… 8枚
- ・ 食紅 …… ほんの少し

●●●●●●●● 作り方 ●●●●●●●●



- ① 桜の葉の塩漬けはさっと洗い、水に15分ほど浸し塩抜きする。(ペーパーで水気を取る)
- ② こしあんは8等分にし、丸めておく。

【作り方】

- ① 熱湯に食紅を入れ薄いピンク色にしておく。
- ② ボールに道明寺粉、砂糖、①を入れ手早く混ぜラップをして5分置く。
- ③ ②を電子レンジ600Wで5分加熱し、余熱で5分置く。
- ④ ③を8等分し、温かいうちにこしあんを包む。
- ⑤ ④を塩抜きした桜の葉で包んで出来上がり。

栄養成分表 (1人前あたりの含有量)

<p>140 カロリー</p>	0.3	グラム 総脂肪
	4.2	グラム たんぱく質
	0.2	グラム 塩分
	1.9	グラム 食物繊維

