

小児科診療 UP-to-DATE

2013年5月15日放送

炎症性腸疾患のエビデンスに基づいた最新治療

国立成育医療研究センター 消化器科
医長 新井 勝大

炎症性腸疾患（以下 IBD）は消化管を主な病変部とする難治性炎症性疾患で、現在のところその原因も明らかではなく、内科的治療によっても完治はしない病気とされています。

IBD はその罹患部位や病態の違いにより、大きくは潰瘍性大腸炎とクローン病に分けられます。

潰瘍性大腸炎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原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症性疾患です。

クローン病は、口腔から肛門まで消化管のあらゆる部位に発生し、潰瘍や線維化を伴う原因不明の慢性肉芽腫性炎症性病変からなる炎症性腸疾患です。

IBD の治療

潰瘍性大腸炎、クローン病ともに小児患者に対する治療ガイドラインが日本小児 IBD 研究会のワーキンググループにより提唱されており、それにのっとった治療が推奨されています。

① 栄養療法

本邦の小児クローン病治療ガイドラインにおける治療のファーストチョイスは栄養療法であり、本邦では成分栄養剤であるエレンタールやエレンタール P が用いられるのが一般的です。最新治療としての生物学的製剤などもありますが、特に小児クローン病患者においては、栄養療法を重視するのが、多くの国における一貫した姿勢です。

診断時より、経腸栄養のすべてを経腸栄養剤からとる完全経腸栄養療法により、85~90%と、ステロイドと同等の寛解導入効果があることが証明されています。また、1日の摂取熱量の半量程度を成分栄養剤で摂取することで、病気の再燃が有意にへることもわかっており、安全性や適切な成長を維持する観点からも、寛解期においても栄養療法の継続が推奨されています。

栄養療法を長期間中断したのちに、病気の再燃に対して栄養療法を再開することは患者にとっても容易ではありません。他の薬剤で寛解維持できている患者においても栄養療法を継続していく姿勢は重要です。

潰瘍性大腸炎においては、疾患活動性が高い際に、腸管安静目的で栄養療法を併用

することはありますが、食事がとれている状況下で栄養療法を継続する必要はないと考えます。

完全経腸栄養療法が2週間以上継続されるケースや、長期間にわたり栄養療法が摂取カロリーの大半をしめるケースでは、必須脂肪酸欠乏やセレン欠乏についての評価を適宜行い、必要があれば補充療法をおこなうべきでしょう。

②5-ASA 製剤

本邦で用いられる5-ASA (aminosalicylic acid) 製剤には、サラゾスルファピリジン、メサラジン (徐放製剤 (ペンタサ)、pH 依存製剤 (アサコール)) が含まれ、潰瘍性大腸炎においては寛解導入効果と共に寛解維持効果も示されています。一方で、クローン病においては、寛解維持効果はしめされていますが、寛解導入効果を証明する質の高いデータはありません。しかしながら、比較的 안전한製剤であることから、寛解導入療法の際にも頻用されています。

5-ASA 製剤は、IBD 患者における発癌の抑制効果があることを示すメタアナリシスが報告されており、寛解維持療法として継続されることが望ましい薬です。また、副作用が比較的少ない薬剤ではありますが、消化器症状の増悪や発熱をきたす症例もあり、疾患コントロールに苦慮している症例では、5-ASA 製剤を中止することで劇的な改善をみることもあります。

③ステロイド剤

栄養療法や5-ASA 製剤でも寛解導入できないIBD症例の80%以上で、ステロイド療法が奏効します。ステロイドによる維持療法が、長期間の寛解を維持できる効果は不十分とされており、小児におけるステロイド使用の副作用を考慮すると維持療法にはもちいるべきではありません。

潰瘍性大腸炎の重症例で、通常量のステロイドによる効果が不十分なきときには、ステロイドパルス療法が奏効することがありますが、再燃を繰り返す慢性疾患における大量のステロイド使用とその蓄積による副作用は軽視できず、個々の症例で十分に検討する必要があります。

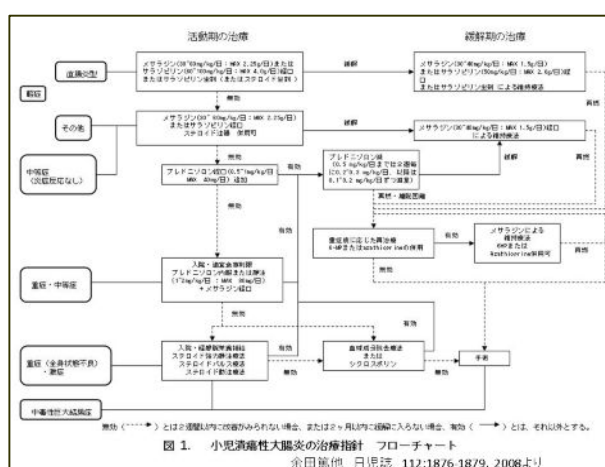
④血球成分除去療法

血球成分除去療法は、白血球などの血球成分を体外循環により血液中から除去することで病態を改善することを目的とした治療です。

小児潰瘍性大腸炎の治療指針改定案では、中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎でステロイド内服や強力静注療法が無効な症例に適用されていますが、実際には軽症から中等症の患者のステロイドなしでの寛解導入療法として使用されることもあります。

成人のクローン病治療指針において、通常の治療で効果不十分あるいは不耐で大腸病変に起因する症状が残る中等症から重症症例の治療に適用されることになっていますが、小児クローン病治療における位置づけはいまだ議論の最中です。

小児IBD患者における血球成分除去療法は、血管確保に苦慮することもあります。比較的安全性の高い治療であり、その適応が広がることが期待されています。



⑤免疫調節薬

本邦では免疫調節薬として 6-MP のプロドラッグであるアザチオプリンが IBD の治療薬として保険承認されていますが、同じくチオプリン製剤である 6-MP と併せて、小児を含むクローン病、潰瘍性大腸炎における寛解維持効果とステロイド減量効果が報告されています。

免疫調節薬は栄養療法や 5-ASA 製剤で寛解維持が困難な患者における維持療法として優れた効果を示しますが、効果出現には、薬剤開始より 2-4 か月の期間を要します。

チオプリン製剤を開始した患者では、骨髄抑制、膵炎、肝障害、嘔気などの理由で、投薬の中止を要する症例が 3-4 割いることが報告されています。

IBD 患者におけるリンパ腫発生のリスクについてのメタアナリシスでは、チオプリン製剤を使っている患者では、使っていない患者に比して、リンパ腫発生のリスクが約 4 倍になるとの報告があります。また、後述の生物学的製剤である抗 TNF- α 抗体製剤とチオプリン製剤の併用例において、予後不良の肝脾 T 細胞リンパ腫の合併が若年男性患者を中心に報告されており、それまでの併用療法から抗 TNF- α 抗体製剤の単独療法へと移行するケースが増えています。一方で、抗 TNF- α 製剤に対する二次無効症例など難治性の経過をたどる症例ではチオプリン製剤併用の効果が確認されており、併用の是非については、リスクとベネフィットを含め、患者、家族に対する十分な情報提供を通して決定することが望まれます。

⑥カルシニューリン阻害剤

ステロイド抵抗性・依存性の潰瘍性大腸炎患者の治療にカルシニューリン阻害剤であるシクロスポリンやタクロリムスが用いられることがあります。

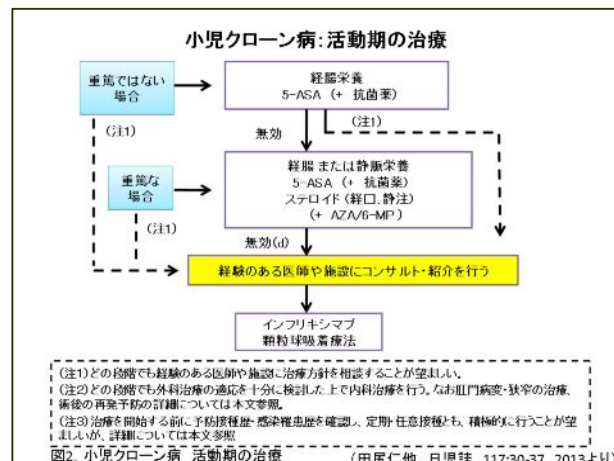
シクロスポリンの持続静注療法はステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎患者においても、高い寛解導入率を示しますが、その多くが、経口シクロスポリンによる維持療法中に再燃し手術を要します。また、本邦において潰瘍性大腸炎患者への使用が保険承認されたタクロリムスも、ステロイド抵抗性・依存性の中等症以上の潰瘍性大腸炎患者において手術を回避しての、寛解導入・維持効果が報告されていますが、長期使用における再燃と手術のリスクに加え、長期使用された場合の腎障害等のリスクは軽視されるべきではありません。

⑦生物学的製剤

クローン病に対する生物学的製剤としての抗 TNF- α 抗体製剤の使用は、患者の人生に大きなインパクトを与えただけでなく、同疾患の治療アルゴリズムを大きく変えました。

インフリキシマブ、アダリムマブによる腸管粘膜の改善は、それまでの臨床的寛解をゴールとする治療から、粘膜治癒という新たな治療目標をもつことを可能にしました。

インフリキシマブがクローン病に使用され始めた当初は、病態増悪時に適宜投与する Episodic な投与が行われていましたが、8 週毎に投与を続ける計画的維持投与に比べて、ヒト抗キメラ抗体によっておこる投与時反応や二次無効のリスクが高まること



が認識されたことで、抗 TNF- α 抗体製剤により寛解が維持できていると思われる患者では、維持療法を継続するのが一般的となりました。

欧米では、小児患者においても、抗 TNF- α 抗体製剤の効果と安全性が評価されてきました。

REACH 試験では、小児患者におけるインフリキシマブの使用効果は成人患者よりも優れていることが示唆され、ステロイド離脱効果や成長障害の改善効果があることも示されました。肛門周囲病変に対する効果や、3 年までの長期使用における効果と安全性も報告されています。また、小児クローン病患者 989 名の多施設コホート研究では、インフリキシマブが手術率を 64%減らしたとの報告もあります。

アダリムマブについても、IMAGINE 試験にてクローン病における寛解導入・維持効果と安全性が報告されています。

潰瘍性大腸炎の小児患者における、インフリキシマブの寛解導入効果と安全性についての報告も増えてきており、手術を考慮したことのある難治症例における寛解導入・寛解維持効果が期待されます。

終わりに

IBD に有効な新たな治療薬の出現は、患者の QOL の向上のみでなく、疾患の自然史をも変えようとしています。一方で、それぞれの治療薬の短期的、長期的副作用についての理解と情報提供、そして配慮がますます重要となっています。

また、栄養療法や 5ASA 製剤といった古くからの治療の安全性と効果が見直されています。

寛解導入・維持に苦慮している炎症性腸疾患の治療にあたっては、経験のある医師や施設へのコンサルテーションを積極的に行うことが、患者の予後と QOL の改善のためにも重要と思われます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>