

# IBDニュース vol.52

クローン病と潰瘍性大腸炎に関する医療情報

特定非営利活動法人 日本炎症性腸疾患協会  
Crohn's & Colitis Foundation of Japan  
〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1  
東京女子医科大学病院第二外科医局内  
TEL:03-6273-0380 FAX:050-3730-5500  
http://www.ccfj.jp/ メール: info@ccfj.jp

## タクロリムスについて

京都大学消化器内科学 内視鏡部 仲瀬裕志

はじめに タクロリムス（プログラフィ®）は臓器移植の領域で広く使用されてきた免疫抑制剤の1つであり、慢性関節リウマチ、重症筋無力症、ループス腎炎などの自己免疫疾患の治療薬としても使用されています。我が国において2009年7月7日、難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）に対するタクロリムス使用が保険適応となりました。今回は、経口タクロリムスの潰瘍性大腸炎治療について述べさせていただきます。

### タクロリムスとは

1984年 筑波山麓の土壌から分離された新しい放射菌 *Streptomyces tsukubaensis* の代謝産物に強力な免疫抑制効果のあることが確認され、開発番号 FK506 として開発研究されはじめました。これがタクロリムスです。タクロリムスはマウスリンパ球混合培養（MLR）や細胞障害性 T 細胞の誘導、さらに IL-2, IL-3 および IFN- $\gamma$  の産生をシクロスポリンの約 10 分の 1 量で抑制することが報告されました。1989 年 米国ピッツバーグ大学の Starzl 博士らにより、移植領域におけるタクロリムスの臨床応用が開始されました。その後、この薬剤は慢性関節リウマチ、重症筋無力症、ループス腎炎などの自己免疫疾患の治療薬として適応が拡大されていきました。2010 年、我が国においてタクロリムス水和物（商品名：プログラフィ® カプセル 0.5mg、同カプセル

1mg、同カプセル 5mg）に「難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎（中等症～重症に限る）」の適応が追加承認されました。

### 治療方法

適応疾患：難治性（ステロイド抵抗性、ステロイド依存性）の活動期潰瘍性大腸炎患者（中等症～重症に限る）となっています。なお、タクロリムス製剤には、顆粒剤、カプセル剤、注射液があります。今回、潰瘍性大腸炎に適応が認められたのは、カプセル剤のみです。

治療効果発現期間：タクロリムスは投与開始後、血中濃度を適切に保つことができれば、わずか 2～3 日で効果発現が認められるという非常に即効性のあるお薬です。

治療法：添付文書では、通常、成人には初期には 1 回 0.025mg/kg を 1 日 2 回に朝食後および夕食後に経口投与し（0.05mg/kg/day）、2 週間以降は目標血中トラフ濃度を 5～10ng/ml とし、投与量を調節すると記載されています。一般的に、寛解導入を目的とした血中トラフ値は 10～15ng/ml が推奨されています。

※トラフ値（trough）とは？

定常状態最低血中濃度：薬物を反復投与したときの定常状態における最低血中薬物濃度。通常内服薬は内服後、しばらくして血液内の薬の濃度が最高となり、肝臓で分解されたり、腎臓から

排出されたりして徐々に濃度が低下します。次の内服をする直前に濃度が最低となるのでこれを「トラフ」と呼んでいます。

### 副作用

長期投与に関する安全性について：タクロリムスの添付文書には、潰瘍性大腸炎では通常 3 ヶ月までの投与とすることと記載されています。

タクロリムス長期投与の報告：海外では、ステロイド抵抗性および依存性の 53 人の炎症性腸疾患患者に対するタクロリムス長期治療効果（治療平均期間は 25 ヶ月）が報告されています。この観察期間中に患者に認められた副作用は既知のものであり、その頻度も低いことから炎症性腸疾患患者に対するタクロリムス長期投与は安全であると述べられていました。我々の施設においても、タクロリムスの長期投与（最長 7 年）をうけている難治性炎症性腸疾患患者さんがおられます。しかしながら、タクロリムス長期投与の効果および安全性については、これからさらなる検討が必要でしょう。

### おわりに

タクロリムスは寛解導入に有効な即効性のある免疫抑制剤と考えられます。この薬剤をうまく使用することによって、難治性潰瘍性大腸炎患者のステロイドの減量と寛解導入が可能となり、患者 QOL 向上に大きくつながるものと思われれます。

# クローン病術後再発を予防するには

横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患 (IBD) センター部長 木村 英明

クローン病では、病態の解明や内科治療が進歩してきた現在においても、まだまだ多くのかたで手術が必要となります。手術と言われて最も気になることは、せっかく手術しても、また再発して、また手術になるのではないかと、ということではないでしょうか。今回は術後再発に関する最近の状況をお伝えしたいと思います。

## 術後再発とは？

手術の時に、その時点で存在する病変をすべて取り除いたとしても、その時正常であった残りの腸管に新たな病変が出現してきます。まず、症状はないものの内視鏡検査でわかるような病変が出現し（内視鏡的再発）、さらに進行すると腹痛や下痢、発熱といった自覚症状をとともうようになります（臨床的再発）。臨床的再発は術後1年で10%程度にみられ、内視鏡的再発は適切な治療がされなければ術後1年で最大90%におこってくるとの報告もあります。

## 術後再発の危険因子

術後再発しやすいかどうか事前にわかれば、その後の対応を考える上で有用です。患者因子で代表的なものは喫煙です。喫煙者は禁煙で臨床的再発率も再手術率も低下しますので、あれこれ考える前にまず禁煙すべきです。また、病気の勢い（病勢）が強いと再発の危険も高いことが予想されます。瘻孔や穿孔をおこす病型（穿孔型）、若年発症、発症から手術までの期間が短い、以前手術を受けたことがある、などは病勢が強くと再手術の危険性が高いのではないかと考えられています。

## 手術による術後再発予防

術後の再発は吻合部（病変を切除した後のつなぎめ）とその口側に多いとされています。いままでの病変に一番近いところから次の病変が出てきやすいということは当然想定されますが、吻合部の狭窄、血流不良、腸内環境の変化（便の停滞、逆流、腸内細菌の過剰増殖）などの手術自体の関与も考えられています。

吻合法については、従来より端々吻合（端と端をつなぎあわせる）がおこ

なわれていますが、吻合部狭窄が再発の原因ではないかと考えられたことから、側と側をつなぎ合わせることで吻合部の口径を大きくして狭窄を避けようとする、器械による側々吻合（実際は側々吻合ですが機能は端々吻合と同じということで、Functional end-to-end 吻合と呼ばれています）がおこなわれ、近年さらに様々な工夫を加えた手縫い側々吻合（Kono-S 吻合）も報告されています（図1）。ただし、最近では端々吻合と側々吻合で再発、再手術率に差はないとする報告も多く、吻合法の変更が術後再発予防に本当に有用かどうかは、引き続き検討を要するところです。腹腔鏡手術は、適応可能な病態のかたにとっては侵襲度や美容面で大変有用な方法です。しかし、クローン病の再燃予防という点からは、腹腔鏡手術がよりすぐれているということではなく、むしろ病変の見落としなどが懸念されています。クローン病で手術をする外科医が再発予防や予後に介入する最も重要な点は、現在の病態に対して、どこを、どの程度、取るか、残すか、といった総合的な戦略の判断にあると考えられます。

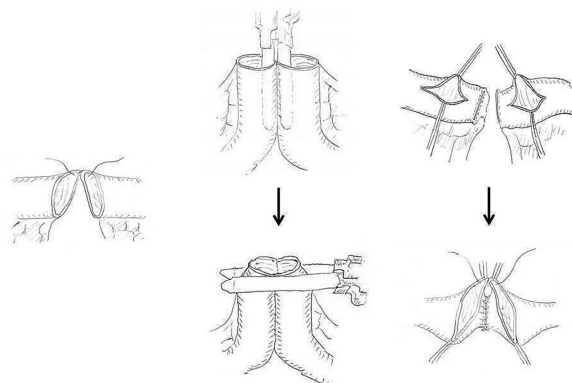
## 薬物療法による術後再発予防

術後においても薬物による維持療法が大変重要です。術後再燃予防について各種薬剤でさまざまな検討がなされていますが、現在最も有効なのは生物学的製剤（インフリキシマブ（レミケード®）、アダリムマブ（ヒュミラ®））と、免疫調節薬（アザチオプリン（イムラン®、アザニン®）、6MP（ロイケ

リン®）です。欧米の報告では抗菌薬（メトロニダゾール（フラジール®））も有効ですが本邦では通常単独使用はされません。5アミノサリチル酸（ペンタサ®）、栄養療法（エレンタール®）は有効との報告もありますが、エビデンスの重さが少ない（有効性の証明度合いが少ない）とされています。ステロイドや整腸剤は術後再発予防には事実上無効と判断されています。

現在、術後生物学的製剤をいつ導入するかが議論されています。術直後からの導入が再発、再手術率低下にはもっとも有用とされていますが、反面、術後全例に導入することは不要なかたへの過剰投与につながり、副作用や医療コストの問題が無視できません。一方で臨床的再燃が確認された後の導入では、すでに狭窄や瘻孔など非可逆的な変化を生じていることもあり、タイミングとしては遅いのではないかと考えられています。以上より最近では、再発危険因子があれば術直後から生物学的製剤を導入する方法や、早期（6か月～）の内視鏡検査で内視鏡再発例に導入する方法、などが提案されています。しかし、内視鏡検査で確認できない場合はどうするのかといった問題もあり、そもそも生物学的製剤を術前から使用している場合の介入手段は極めて限られています。

以上のように、まだまだ課題も多いクローン病術後再発予防ですが、今後多方向からのさらなる研究を期待したいと思います。



端々吻合 Functional end-to-end 吻合 Kono-S 吻合

図1：クローン病の吻合法

# ワクチン接種について注意すること

社会保険中央総合病院 炎症性腸疾患センター 河口 貴昭

風疹が流行しています。行政や医療機関は成人に対する風疹ワクチン接種を推奨していますが、実はワクチンを「打つべきではない」場合があることをご存じでしょうか？

## そもそもワクチンとは？

ワクチンとは、病原体の毒性を無くしたか弱めたもので作られた医薬品です。接種すると、人体は感染したかのような擬似体験をすることでその病原体に対する抗体（免疫）を産生します。これにより、将来本当の病原体に接触しても即座に免疫反応が働いて感染症を防ぐことができるのです。感染力が強く流行しやすい感染症や重い後遺症を残す感染症に対してワクチンを接種しておくことは、当人の健康を守るだけでなく周囲の人々への感染拡大を防ぐという意味でも非常に大切です。

## ワクチンの種類

大きく分けて「生ワクチン」と「不活化ワクチン」とがあります。「生ワクチン」は弱毒化した病原体を使用したものであるため、免疫力がより強く長く得られるのですが、ワクチン（弱毒化病原体）自体に感染してしまう可能性がわずかにあります。一方「不活化ワクチン」は病原体を無毒化処理したものであるため、獲得される免疫力は生ワクチンより弱く短い（このため複数回の接種が必要）のですが、感染の恐れはありません。現在日本国内で接種できるワクチンは以下の通りです。定期接種についてはそれぞれ乳幼児期に接種時期が指定してあります（HPVは小学校6年～高校1年の女子）。

## 一般成人の生ワクチン接種

多くの方が子供の頃に予防接種を受けているのに麻疹や風疹が流行している理由ひとつに、過去の予防接種が不十分であったことが挙げられます。麻疹・風疹に感染ことがある方は強力な免疫を獲得するため生涯二度と感染することはありません。生ワクチン接種によって十分な量の抗体を有している方も同様です。しかし、「1度だけ」の接種では十分な抗体が得られていない可能性があります。2006年以前の麻

疹・風疹の予防接種義務は1回のみでしたので、現在成人の中に抗体量が不十分な方がいるのです。これらの方々はまだ一度予防接種を行う必要があります（2006年以降は法改正により1歳時と5～6歳時の2回接種しています）。十分な抗体を有しているかどうか不明な場合、血液検査（自費）によって抗体を十分持っているかどうか調べることが可能ですし、ワクチンを接種してもかまいません（抗体がある人にワクチン接種を行っても免疫がさらに強化されるだけで特別な有害反応はありません）。

妊娠中、または妊娠している可能性のある女性は生ワクチンを接種してはいけません。接種それ自体によって感染を引き起こす可能性があるためです。妊娠出産が可能な年齢の女性に生ワクチンを接種する場合には、妊娠していない時期（生理中またはその直後がより確実に）にワクチン接種を行い、その後2ヵ月間の避妊が必要です。妊娠中の不活化ワクチン接種は問題ありません。

## IBD患者さんが特に注意すべきこと

重症度の高いIBD患者さんに対して、腸管の過剰な免疫活動を抑える治療薬としてステロイド剤や免疫調整剤、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤などが長期間必要になる場合があります。これら免疫抑制系の治療を行っている方への生ワクチン接種は原則禁止です。免疫力が低下している状態では生ワクチン自体が感染源となる恐れがあるためです。生ワクチン接種は、免疫抑制治療の開始3週間前までに終了させるか、免疫抑制治療中止3ヵ月以降（ステロイド剤は1ヶ月以降）に行ってください。なお不活化ワクチンは免疫抑制系の薬剤の投与

中でも感染する危険はないため接種可能ですが、ワクチンの効果が得られにくい（免疫がつきにくい）ことが知られています。

IBDでは発症初期から長期にわたり強力な薬物治療が必要となる場合も多いことから、いつ免疫抑制系の治療が開始されてもいいように、まだ抗体を有していない感染症についてはなるべく早くワクチンを接種しておくことが望まれます。すでに免疫抑制系の治療が開始されている患者さんについては、生ワクチンの接種はできませんので、人から感染しないように手洗い、うがい、マスクなどによる予防をしっかりと行ってください。

妊娠中のIBD患者さんに対するワクチン接種については、前述と同様、不活化ワクチンは大丈夫ですが生ワクチンは避けてください。妊娠中に抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤（レミケード、ヒュミラ）を投与されている場合、妊娠後期（30週）以降に投与された抗体製剤の一部は胎盤を経由して胎児へ移行するといわれており、生まれてきた赤ちゃんの体内にもしばらくの間抗体製剤が残っている可能性があります。従って、少なくとも生後半年の間は赤ちゃんに対しての生ワクチンの接種は控えるべきです。BCG（結核予防ワクチン）は医師と相談の上、生後6ヵ月以降に接種することを勧めます。

海外渡航される場合、目的地によっては事前に予防接種が義務付けられていることがあります。たとえば黄熱の流行地であるアフリカや中南米の地域に行く前には黄熱に対する生ワクチンの接種が必要ですが、免疫抑制系薬剤を使用中の方は接種できませんので、このような流行地に行くこと自体避けるべきです。

	定期接種	任意接種
生ワクチン	MR（麻疹・風疹混合）、BCG	OPV（生ポリオ）、ロタウイルス、水痘、おたふくかぜ（流行性耳下腺炎）
不活化ワクチン	DPT（ジフテリア・百日咳・破傷風）、IPV（不活化ポリオ）日本脳炎、Hib（インフルエンザ桿菌b型）、肺炎球菌（7価結合型）、HPV（ヒトパピローマウイルス）	インフルエンザ、肺炎球菌（23価多糖体）、B型肝炎、A型肝炎、狂犬病

（予防接種法：平成25年4月改正）

# お知らせコーナー

このコーナーでは IBD に関する最近の出来事を簡単に紹介します。

## 〈ペンタサ坐剤 1g が潰瘍性大腸炎治療薬として発売〉

2013年3月25日承認、6月10日発売。潰瘍性大腸炎の活動性直腸病変の寛解導入に有効性があることが示されて、承認・発売されています。直腸病変に対するこの治療効果は、経口的なペンタサとの併用でも、単剤投与でも示されています。従来はサラゾピリン坐剤が承認されていますが1個が500mgであり、さらに有効成分である5-ASAがその約半分であることを考えると、それに比べればペンタサ坐剤1gは1日1個でもより多くの量の5-ASAが直腸病変に到達すると理論的には考えられます。ペンタサ注腸（左側腸炎に有効）との使い分けにより治療のパラエティが増えていきます。

## 〈ヒュミラ皮下注が腸管ペーチェット病に関する効能・効果の承認獲得〉

日本初の腸管ペーチェット病に対する生物製剤として、2013年5月24日承認。稀少疾患であるため2重盲検での比較対照試験は出来ていませんが、抗TNF- $\alpha$ 製剤治療未実施の患者では、内視鏡所見も含めた評価で45%以上に著明改善を認め承認されています。欧米でのインフリキシマブの初回投与以上の効果が示された訳ではありませんが、新たな治療の選択肢が承認されたことは極めて重要であると思われれます。

## 〈ヒュミラ皮下注が潰瘍性大腸炎の寛解導入治療薬としての適応追加承認〉

2013年6月13日承認。臨床試験で寛解導入効果が検討されていますが、その効果はレミケードに比較して弱いあるいは遅れて出現するものと思われれます。最初に寛解導入にこの薬が有効であった特定の患者さんでは定期的な投与により寛解が維持される可能性はありますが、やはりこの効果も現時点では明確ではありません。本薬剤は、レミケードが効かなかったり、副作用で使えなかつたりする患者さんなどが対象となる形で承認されています。出番は余り多くないかも知れませんが、自己注射が可能な皮下注製剤ですので、治療の選択肢を増やすという日常臨床上のメリットはあると思います。

## 第3回 IBD こどもキャンプのお知らせ

CCFJの恒例行事となったIBDこどもキャンプですが、2013年は静岡県伊豆市の萬城の滝キャンプ場で開催します。「仲間とともに！自然の中で楽しもう！！」とのテーマのもと、遊びと交流の場をたくさん盛り込み、IBDの子ども達の心身の成長をサポートするキャンプとして行きます。皆様のご参加をお待ちしております。

日時：2013年9月22日～23日（1泊2日）

場所：萬城の滝キャンプ場（静岡県伊豆市地藏堂776-1）

対象：IBD患者15名（小学生～高校生）、保護者30名

参加費：子供5,000円 大人7,500円

スタッフ：医師、看護師、栄養士、先輩患者、ボランティア等

お問い合わせ：CCFJ事務局 ※電話問合せは、月・金の10:00～15:00

（TEL：03-6273-0380 / FAX：050-3730-5500 / E-mail：info@ccfj.jp）

第3回 IBDこどもキャンプ  
仲間とともに！  
自然の中で楽しもう！！

初めての方も大歓迎！

青空の下  
自然の中で  
思いっきり体を  
動かそうよ

キャンプを通じ  
同じ病気の友達と  
交流しようよ

患者、家族、  
医療スタッフ、  
先輩患者・・・  
皆で活動！  
皆で情報交換！

ご参加を  
お待ちしております！

日時：2013年9月22日～23日（1泊2日）  
場所：萬城の滝キャンプ場  
（静岡県伊豆市地藏堂776-1）  
※バンガロー・カサートに泊まります  
対象：IBD患者15名（小学生～高校生）  
保護者30名  
参加費：子供5,000円 大人7,500円  
スタッフ：医師、看護師、栄養士、  
先輩患者、ボランティア等

## CCFJ 講演会のお知らせ

### 「潰瘍性大腸炎・クローン病患者様のための講演会」

日時：平成25年11月2日（土）午後

場所：東京大学医科学研究所（東京都港区白金台4-6-1）

詳細はホームページ <http://www.ccfj.jp/> でお知らせします。

諸事情により変更する可能性がありますのでホームページで最新の情報をチェックしてください。

