

Figure 3. Comparison of response rate (Crohn's disease activity index (CDAI) value 2 weeks after infliximab <150) (A), remission rate (decrease in CDAI value  $\geq 70$ ) (B), and efficacy rate (remission or response) (C) among the total parenteral nutrition (TPN), enteral nutrition (EN), and no nutritional treatment (NN) groups. Response rate ( $p=0.7$ ), remission rate ( $p=0.28$ ), and efficacy ( $p=0.4$ ) are not different among the groups.

TPN or EN, and that the age at treatment was a significant predictor of the short-term effect of infliximab in Japanese patients with CD.

Since the introduction of infliximab as a therapeutic strategy for CD [24], there has been an accumulation of clinical data regarding the effect of the agent. A randomized, controlled study has shown the clinical response rate (decrease in CDAI  $\geq 70$ ) to be 77% and remission rate (CDAI <150) to be 39% at 2 weeks after 5 mg/kg infliximab [1]. Retrospective institutional analyses

by means of various clinical parameters have also shown that 65 to 81% of patients with active CD responded to a single infliximab administration within 4 weeks [8,25–27]. In our Japanese patients, the response rate (47.7%) was lower than, and the remission rate (37.7%) was equivalent to those values reported previously. The difference in response rate between our analysis and those prior reports could be explained by the difference in CDAI value at baseline. In fact, the mean CDAI value of our patients at baseline was lower than in the study by Targan et al. [1] by approximately 50 points. Because patients with severe disease are more likely to respond to infliximab [28], a clinical response rate of our analysis as defined by the absolute decrease in CDAI seems to have been calculated as a low value.

The possible contribution of TPN or EN to the effect of infliximab on CD has not previously been examined. Our analysis failed to demonstrate any synergistic effect of TPN or EN and infliximab. This result may have partly been derived from the retrospective nature of the present investigation. Because fistulous disease was the least frequent in the TPN group and prednisolone was the treatment most frequently applied to the NN group, we may have underestimated the contribution of EN. However, these factors are unlikely to explain the lack of synergistic effect, since both univariate and multivariate analyses failed to show these items to have affected the therapeutic efficacy of infliximab. These observations suggest that nutritional therapy of any type does not enhance the short-term effect of infliximab in CD.

Previous investigations have shown that the therapeutic effect of TPN and EN becomes evident within 4 weeks in CD [13–16,19–21]. Because CDAI at baseline was similar among the TPN, EN, and NN groups, and since TPN and EN preceded the administration of infliximab in our subjects, it is possible that patients in the TPN and EN groups were in fact refractory to nutritional therapy. It thus seems likely that active CD, which is refractory not only to steroids but also to nutritional therapy, is a candidate for infliximab. This may be especially the case for inflammatory CD, because there was a significant difference in efficacy rate in this type of CD. A randomized clinical trial seems to be necessary to examine the therapeutic effect of nutritional therapy coupled with infliximab.

Recently, various clinical features have been shown to be predictive of the effect of infliximab. A retrospective analysis of 100 patients with CD by Parsi et al. [6] showed non-smoking and concurrent use of immunosuppressives to be associated with a better short-term effect of infliximab. Arnott et al.

Table II. Efficacy of infliximab according to type of Crohn's disease.

Type of CD	Response rate			Remission rate			Efficacy rate		
	TPN	EN	NN	TPN	EN	NN	TPN	EN	NN
Inflammatory	77%(10/13) <sup>a</sup>	33%(4/12) <sup>a</sup>	75%(3/4) <sup>a</sup>	54%(7/13) <sup>b</sup>	25%(3/12) <sup>b</sup>	50%(2/4) <sup>b</sup>	92%(12/13) <sup>c</sup>	42%(5/12) <sup>c</sup>	75%(3/4) <sup>c</sup>
Fistulous	26%(6/23) <sup>d</sup>	51%(19/37) <sup>d</sup>	50%(4/8) <sup>d</sup>	43%(10/23) <sup>e</sup>	32%(12/37) <sup>e</sup>	20%(2/8) <sup>e</sup>	48%(11/23) <sup>f</sup>	59%(22/37) <sup>f</sup>	75%(6/8) <sup>f</sup>

Abbreviations: TPN = total parenteral nutrition; EN = enteral nutrition; NN = without TPN or EN; CD = Crohn's disease.

<sup>a</sup>*p* = 0.07; <sup>b</sup>*p* = 0.31; <sup>c</sup>*p* = 0.02; <sup>d</sup>*p* = 0.14; <sup>e</sup>*p* = 0.55; <sup>f</sup>*p* = 0.37.

[29] subsequently reported the same observation after a retrospective analysis of 74 patients treated with infliximab. In another multicenter retrospective analysis, prior abdominal surgery was inversely correlated with response, and isolated colitis as well as the use of immunosuppressives correlated positively with response, whereas smoking habit did not contribute to the efficacy [30]. In our subjects, immunosuppressives showed marginal significance on the efficacy of infliximab. The insignificant contribution of immunosuppressives to the efficacy presumably seems to be due to less presence of autoantibody to infliximab [10], because our subjects had not been treated with infliximab previously.

Our results were in concert with the analysis by Vermeire et al. [30], who showed age at infliximab administration to be an independent predictor of efficacy. Because shorter disease duration has been shown to be related to better response in pediatric and

adolescent CD [31], the better outcome in younger patients could be explained by the shorter duration of CD. However, our analysis, as well as that of Vermeire et al. [30], failed to prove disease duration as a predictive factor for the short-term effect of infliximab. It thus seems possible that changes in immunity according to the increase in age (so-called immune senescence) are related to the practical therapeutic effect of biologic strategy, such as infliximab.

In conclusion, an analysis of the short-term effect of infliximab in Japanese patients with CD confirmed that the drug was effective for CD under treatment with conventional nutritional therapy. While age at treatment was a significant predictor of the efficacy of infliximab, use of immunosuppressives made a marginal and insignificant contribution to the efficacy. Furthermore, neither application nor type of nutritional therapy was related to the efficacy. These observations suggest that CD, which is

Table III. Comparison of clinical characteristics between infliximab-effective and -ineffective patients.

Clinical variables	Effective ( <i>n</i> = 59)	Ineffective ( <i>n</i> = 38)	<i>p</i> -value	OR (95% CI)
Age (years) <sup>a</sup>	32 (27–36)	36 (31–44)	0.028	1.09 (1.01–1.18)
Sex (female/male)	16/43	5/33	0.257	0.43 (0.10–1.86)
Duration of disease (years) <sup>a</sup>	7 (4–13)	11 (7–14)	0.146	1.08 (0.96–1.18)
Smoking habit (+/–)	16/43	9/29	0.685	1.27 (0.40–4.05)
Site of involvement				
Small intestine only	2 (3%)	6 (16%)	0.816	
Small and large intestine	46 (78%)	27 (71%)	0.524	2.18 (0.20–23.76)
Large intestine only	11 (19%)	5 (13%)	0.759	1.26 (0.29–5.47)
Intestinal complication				
Stricture	25 (42%)	23 (61%)	0.073	0.39 (0.14–1.09)
Fistulous disease	39 (66%)	29 (76%)	0.642	0.78 (0.27–2.27)
Medication				
Prednisolone	16 (27%)	10 (26%)	0.812	0.86 (0.24–3.04)
Azathioprine	16 (27%)	6 (16%)	0.066	3.44 (0.92–12.82)
Prior intestinal resection	28 (47%)	27 (71%)	0.554	0.72 (0.24–2.16)
Nutritional therapy				
TPN	23 (39%)	13 (34%)	0.173	2.14 (0.72–6.40)
EN	27 (46%)	22 (58%)	0.928	0.92 (0.16–5.20)
None	9 (15%)	3 (8%)	0.28	

Abbreviations: OR = odds ratio; CI = confidence interval; TPN = total parenteral nutrition; EN = enteral nutrition.

<sup>a</sup>Data are expressed as median (interquartile values).

Probabilities and OR are calculated by logistic regression analysis.

refractory to nutritional therapy, is a rational candidate for infliximab.

### Acknowledgement

This study was supported by a grant from the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, Japanese Ministry of Labor and Welfare.

### References

- [1] Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029–35.
- [2] Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliasuskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761–9.
- [3] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease. The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- [4] Sandborn WJ, Hanauer SB. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. A user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2962–72.
- [5] Schreiber S, Campieri M, Colombel JF, van Deventer SJ, Feagan B, Fedorak R, et al. Use of anti-tumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease. European guidelines for 2001–2003. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:1–11.
- [6] Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:707–13.
- [7] Esters N, Vermeire S, Joossens S, Noman M, Louis E, Belaiche J, et al. Serological markers for prediction of response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1458–62.
- [8] Cohen RD, Tsang JF, Stephan B. Infliximab in Crohn's disease. First anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3469–77.
- [9] Ochsenkühn T, Göke B, Sackmann M. Combining infliximab with 6-mercaptopurine/azathioprine for fistula therapy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2022–5.
- [10] Baert F, Noman M, Vermeire S, van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
- [11] Hiwatashi N. Enteral nutrition for Crohn's disease in Japan. *Dis Colon Rectum* 1997;40:48–53.
- [12] Griffiths AM, Ohlsson A, Sherman PM, Sutherland LR. Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1056–67.
- [13] Gonzalez-Huix F, de Leon R, Fernandez-Banares F, Esteve M, Cabre E, Acero DF, et al. Polymeric enteral diets as primary treatment of active Crohn's disease. A prospective steroid controlled trial. *Gut* 1993;34:778–82.
- [14] Rigaud D, Cosnes J, Le Quintrec Y, Rene E, Gendre JP, Mignon M. Controlled trial comparing two types of enteral nutrition in treatment of active Crohn's disease. Elemental versus polymeric diet. *Gut* 1991;32:1492–7.
- [15] Verma S, Brown S, Kirkwood B, Gjaffer MH. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease. A randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 2000;95:735–9.
- [16] Sakurai T, Matsui T, Yao T, Takagi Y, Hirai F, Aoyagi K, et al. Short-term efficacy of enteral nutrition in the treatment of active Crohn's disease. A randomized, controlled trial comparing nutrient formulas. *JPEN* 2002;26:98–103.
- [17] Asakura H, Yao T, Matsui T, Koganei K, Fukushima T, Takazoe M, et al. Efficacy of treatment with chimeric monoclonal antibody (infliximab) to tumor necrosis factor- $\alpha$  for Crohn's disease in Japan. Evaluation by rapid turnover proteins, and radiological and endoscopic findings. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:763–9.
- [18] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study. *Gastroenterology* 1976;70:439–44.
- [19] Fernandez-Banares F, Cabre E, Gonzalez-Huix F, Gassull MA. Enteral nutrition as a primary therapy in active Crohn's disease. *Gut* 1994;35:55–9.
- [20] O'Morain C, Segal AW, Levi AJ. Elemental diet as primary treatment of acute Crohn's disease. A controlled trial. *Br Med J* 1984;266:1859–62.
- [21] Gorard DA, Hunt JB, Payne-James JJ, Palmer KR, Rees RG, Clark ML, et al. Initial response and subsequent course of Crohn's disease treated with elemental diet or prednisolone. *Gut* 1993;34:1198–202.
- [22] Fernandez-Banares F, Cabre E, Esteve-Comas M, Gassull MA. How effective is enteral nutrition in inducing clinical remission in active Crohn's disease? A meta-analysis of the randomized clinical trials. *JPEN* 1995;19:356–64.
- [23] Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of active Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:8–15.
- [24] van Dullemen HM, van Deventer SJ, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GN, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* 1995;109:129–35.
- [25] Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in practice at the Mayo Clinic. The first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:722–9.
- [26] Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3490–7.
- [27] Hommes DW, van de Heistee BH, van der Spek M, Bartelmsman JF, van Deventer SJ. Infliximab treatment for Crohn's disease. One-year experience in a Dutch academic hospital. *Inflammatory Bowel Dis* 2002;8:81–6.
- [28] Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn's disease. Association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:818–24.
- [29] Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1451–7.
- [30] Vermeire S, Louis E, Carbonez A, van Assche G, Noman M, Belaiche J, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2357–63.
- [31] Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, Bascietto C, Canani RB, De Angelis GL, et al. Response to infliximab is related to disease duration in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:425–31.

## Appendix

This study was undertaken with the cooperation of the following doctors from nationwide Japanese institutions:

Dr. K. Imai (First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo), Dr. A. Munakata (First Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki), Dr. Y. Kinouchi (Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai), Dr. Y. Suzuki (Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University), Dr. B. Iizuka (Division of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo), Dr. A. Torii (Department of Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo), Dr. K. Takazoe (Department of Internal Medicine, Social Insurance Central General Hospital, Tokyo), Dr. K. Ohtsuka (Division

of Gastroenterology, Showa University School of Medicine, Yokohama), Dr. A. Sugita (Division of Intractable Disease, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama), Dr. T. Chiba (Department of Gastroenterology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto), Dr. T. Yoshikawa (Department of Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto), Dr. T. Matsumoto (Third Department of Internal Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Medical Science, Osaka), Dr. H. Enomoto (Kenseikai Nara Coloproctology Center, Nara), Dr. K. Haruma (Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki), Dr. K. Makiyama (Department of Endoscopy, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki), and Dr. F. Kinjo (First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa).

インフリキシマブ抗 TNF $\alpha$  抗体療法

岩上祐子\* 久松理一\* 日比紀文\*

クローン病は若年者に多く発症し、下痢・腹痛・発熱を主症状とする難治性の炎症性腸疾患である。その病態は Th1 細胞優位の免疫反応を主体とする複雑なサイトカインネットワークによると考えられており、近年その中心的存在である腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) をターゲットにした治療が試みられている。中でも抗 TNF $\alpha$  キメラ抗体 cA2 (インフリキシマブ) の有効性が欧米を中心に相次いで報告され、わが国でも 2002 年 5 月に認可された。インフリキシマブは炎症性サイトカインである TNF $\alpha$  に高い特異性と親和性をもって結合することにより、ユニークな作用機序を発揮し、劇的な治療結果が報告されている。また、患者の quality of life (QOL) が重要視されている昨今、インフリキシマブは QOL の改善にも大きく貢献できる可能性を秘めており、本稿ではインフリキシマブの有効性、作用機序、現在の問題点などにつき概説する。

## はじめに

厚生省難病特定疾患に指定されているクローン病は、発熱・腹痛・下痢などを主訴とし、再燃と緩解をくり返す原因不明の炎症性腸疾患である。腸管合併症としての内瘻や外瘻、難治性の肛門病変が患者の quality of life (QOL) を著しく損なうのが特徴である。欧米での有病率がきわめて高く、ひと昔前ではわが国ではまれな疾患であった。しかしながら、近年わが国での患者数も年々増加傾向にあり、現在約 20,000 人に達していること、難治例の多いこと、10~20 代の若年での発症が多いことより、社会問題のひとつとして捉えられるようになってきている。一般的に治療法は 5-アミ

ノサリチル酸 (5 ASA) 製剤、ステロイド製剤、免疫抑制剤など薬物療法やわが国独特の栄養療法が主体をなすが、完治に向けた治療法の開発が切望されている。

## 1. クローン病とサイトカイン

クローン病の原因に関してはいまだ不明であり、ウイルスや細菌の感染説もみられるが、遺伝的素因などを背景に、食餌抗原や腸内細菌などの腸管腔内の抗原に対する免疫異常がその主体をなすという考えが現在の主流である。これを支持するものとしてクローン病では種々のサイトカインの産生異常が認められ、その結果、病変局所では複雑なサイトカインネットワークを形成している (図 1)。クローン病の炎症部粘膜内ではインターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を産生するいわゆる Th1 型 CD4 陽性細胞が高率に浸潤しており、IFN- $\gamma$  産生を強力に誘導するサイトカインであるインターロイキン-12 (IL-12)<sup>1)</sup>、IL-18<sup>2)</sup>、IL-23<sup>3)</sup> の産生も

## 【キーワード】

クローン病  
インフリキシマブ  
腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )  
etanercept

\* Yuko IWAKAMI, Tadakazu HISAMATSU, Toshifumi HIBI/慶應義塾大学医学部消化器内科

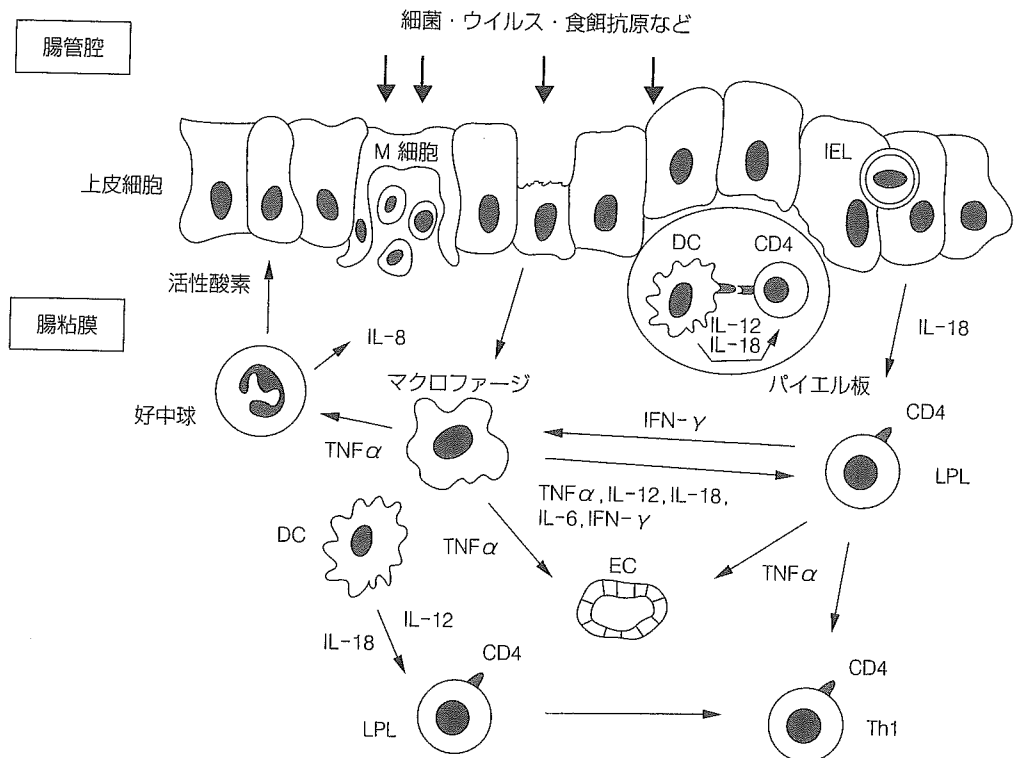


図 1. クローン病の病態生理

IEL : intraepithelial lymphocyte : 上皮間リンパ球,  
 LPL : lamina propria lymphocyte : 粘膜固有層リンパ球,  
 DC : dendritic cell : 樹状細胞,  
 EC : endothelial cell : 血管内皮細胞,

局所で亢進している。このほか、IL-1, IL-6, マクロファージ遊走阻止因子 (migration-inhibitory factor : MIF) などの産生亢進も報告されている。これらのサイトカインを標的とした各種のモノクローナル抗体の臨床治験や動物モデルでの検討がおこなわれているが<sup>9)</sup>、中でも近年最も注目を集めているのが抗 TNF $\alpha$  抗体である。

## 2. 抗 TNF $\alpha$ 抗体の有用性

腫瘍壊死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  : TNF $\alpha$ ) は成長関連ペプチド  $\alpha$  (Gro  $\alpha$ )、マクロファージ阻害蛋白 2 (MIP-2)、単球化学誘導蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1 : MCP-1)、IL-8, regulated on activation normal T-cell expressed and presumably secreted (RANTES)

といったケモカインの発現を誘導するサイトカインであり、おもに単球・マクロファージ・樹状細胞系より産生される。さらに、TNF $\alpha$  は内皮接着分子 (E-セレクトリン, ICAM-1, VCAM-1 など) やその他のサイトカイン (例えば IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) の発現を誘導する。これらの因子は炎症部位への白血球の遊走、白血球の活性化および急性期蛋白の産生に関与している。

以前より、クローン病患者では血清中・糞便中・病変部粘膜中での TNF $\alpha$  の産生亢進が報告されていたが<sup>5)6)</sup>、Powrie ら<sup>7)</sup>は炎症性腸疾患の動物モデルである CD 45 RB<sup>high</sup> transfer colitis model において抗 TNF $\alpha$  抗体の炎症抑制効果を報告した。また、1993 年にはその病態における免疫異常にクローン病との共通点を有する慢性関節リウマ

チに対する抗 TNF $\alpha$  抗体の有用性が報告された<sup>8)</sup>。ヒトにおいては、同年オランダで 12 歳の難治性クローン病患者に対して治療が試みられ、一回の投与のみで 3 ヶ月間ではあったが、緩解導入が得られた<sup>9)</sup>。この劇的な成果から、同施設にて初の臨床治験がおこなわれ、単回投与を受けた 10 例の活動期クローン病患者中、8 例が 4 週後に緩解導入された<sup>10)</sup>。1997 年には Targan ら<sup>11)</sup>が活動期クローン病患者 108 例を対象とした多施設二重盲検比較試験をおこない、クローン病に対する 1 回の静脈投与後のインフリキシマブの短期的効果を検討した。治療患者の 65% が改善したのに対し、プラセボ群は 17% であった。結局、5 mg/kg で治療した患者の投与 4 週間後における有効率は 81% で、緩解率は 33% であった。インフリキシマブの高い治療効果は内視鏡所見および組織学的所見によっても裏づけられ、インフリキシマブは治療抵抗性のクローン病に対する緩解導入のための特効薬として位置づけられるようになった。また、Present ら<sup>12)</sup>によっておこなわれた瘻孔治療効果に対する無作為二重盲検比較試験では、インフリキシマブ 5 mg/kg または 10 mg/kg を 0, 2, 6 週に投与したところプラセボ投与例にくらべ有効率が有意に高い (68% および 56% vs. 26%) ことが示された。わが国でもようやく 2002 年 5 月保険適応が認められ、インフリキシマブの使用が通常 1 回、外瘻例で合計 3 回 (0, 2, 6 週) に限り可能となった。現在の適応は中等～重度の活動性クローン病を有し、従来の治療法が無効であった患者ならびに瘻孔性の疾患を有する患者とされている。用量は、活動性クローン病患者に対しては 5 mg/kg を単回点滴投与、瘻孔を伴うクローン病患者に対しては 5 mg/kg を計 3 回投与することが推奨されている。

このように、単回投与における緩解導入を含めた劇的な効果が多数報告されてきた一方、最近では長期的な経過を追うと再燃が避けられないことがわかってきた。インフリキシマブの一回投与に

より得られる血中濃度を測定すると、検出可能なものは 8 週までであった。そこで本抗体の反復投与による緩解維持効果の判定を目的に、Rutgeert ら<sup>13)</sup>はインフリキシマブを 8 週ごとに 4 回反復投与したところ、緩解維持率はインフリキシマブ群で有意にすぐれていたことを報告した。これをもとに 2001 年大規模臨床試験 (A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regiment I: ACCENT I) がおこなわれた。緩解維持を目的として中等～重度のクローン病患者 573 例を対象にし、そのなかから単回投与で効果のみられた 335 例に 2 ヶ月ごとに 5 mg/kg、あるいは 10 mg/kg の連続維持投与をおこなったところ、5 mg/kg 群と 10 mg/kg 群では 54 週時点での緩解維持率は CDAI による評価 (CDAI 150 未満を緩解と定義) で、それぞれ 25% と 33% (対照群では 11%) であった。このことから、連続投与により多数の患者を、約 1 年間緩解状態に維持し得たことになる。さらに、投与量の検討では 5 mg/kg 群より 10 mg/kg 群により高い効果がみられた<sup>14)</sup>。この報告は、連続投与による緩解維持効果を証明した治験といえる。

難治性の腸管合併症である瘻孔治療効果に対しても長期連続投与の有用性が報告されてきている。大規模臨床試験 ACCENT II において Sands らは外瘻を有するクローン病患者 306 人に対し、8 週に 1 回の連続投与群と初回 3 回+プラセボ投与群に分け、瘻孔閉鎖率を比較した。その結果、54 週後の外瘻完全閉鎖率はインフリキシマブ長期連続投与群で有意に高値 (36% vs. 19%) を示した。しかし、インフリキシマブ治療で瘻孔治療が十分である患者は存在するものの、依然として手術を必要とする患者数も少なくないことも指摘されている。

腸管病変以外では、クローン病でしばしば認められる皮膚病変で有効性が報告されている。Miller らは会陰部にある難治性皮膚病変にイン

フリキシマブは有効と報告している。また、壊疽性膿皮症、口腔病変、回腸肛門嚢炎、さらに食道病変に有効との報告もある。また、インフリキシマブは慢性関節リウマチや強直性脊椎炎などに有効であることが報告されており、クローン病でも関節炎や関節痛を伴うことが多く、この症状に対してインフリキシマブが有効との報告もある。

### 3. 抗 TNF $\alpha$ 抗体の作用機序

作用機序に関しては、当初、インフリキシマブは、速やかに可溶性 TNF $\alpha$  に結合し、その生化学的作用を中和する作用ならびに TNF $\alpha$  標的細胞の TNF $\alpha$  レセプターに結合した TNF $\alpha$  を解離させる作用により、クローン病患者の腸管粘膜における TNF $\alpha$  活性を抑制し、抗炎症効果を発揮しているものと考えられていた。しかし、単回投与により効果が2ヵ月前後確実に持続することから、インフリキシマブは膜結合型 TNF $\alpha$  にも結合し、complement-dependent cytotoxicity

(CDC) 活性および antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) 活性により TNF 産生細胞を融解し、Tリンパ球のアポトーシスを誘導する作用をも有することが示唆されている<sup>15)</sup>。

このアポトーシス誘導機序の重要性を示唆する報告が最近 Brandeらよりなされた。彼らはインフリキシマブと可溶性 TNF $\alpha$  レセプター抗体である etanercept のリンパ球への結合能を比較し、etanercept には活性化末梢血リンパ球や腸管粘膜内リンパ球に対する結合能がみられなかったと報告した(図2)<sup>16)</sup>。これは、2001年に Sandbornら<sup>17)</sup>が43人のクローン病患者に無作為比較臨床試験をおこない、etanercept の効果がプラセボと有意差がなかったとする報告を理由づけるものであり興味深い。Etanercept は可溶性 TNF $\alpha$  に対してはインフリキシマブと同等の中和能を有し、慢性関節リウマチにおいては治療効果を有する製剤であることから、逆にクローン病の病変形成における T細胞やマクロファージ系の重要性が強

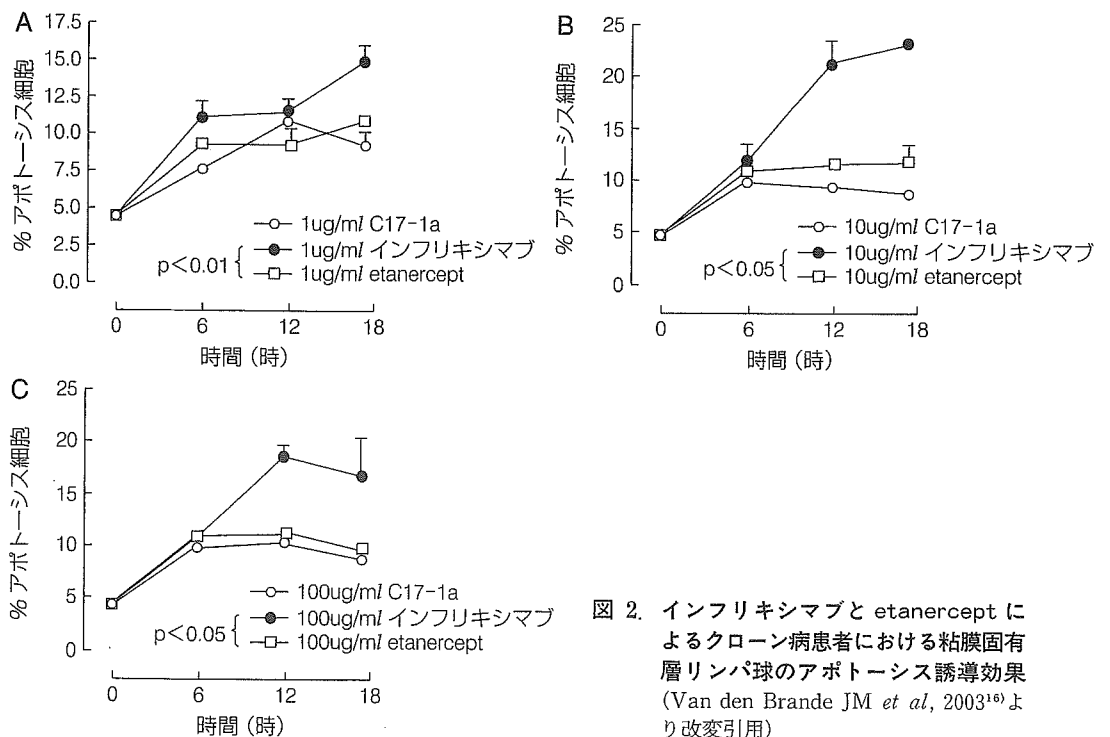


図 2. インフリキシマブと etanercept によるクローン病患者における粘膜固有層リンパ球のアポトーシス誘導効果 (Van den Brande JM *et al*, 2003<sup>16)</sup>より改変引用)



調される結果となった。

#### 4. 抗 TNF $\alpha$ 抗体療法の副作用

副作用としてはまず投与中および約 2 時間以内に出現する infusion reactions があげられる。infusion reactions の症状として頭痛、発熱、めまい、吐気、胸痛、低血圧/高血圧などがあり、さらに、重篤なものとして、アナフィラキシーショック様症状の出現もあり十分な注意が必要である。ACCENT I では、この infusion reactions により 12 名が継続不可能となっている。

TNF $\alpha$  抑制による全身免疫能低下の結果としての感染症も問題であり、最も多く報告されたのは上気道感染症、および尿路感染症であるが、肺炎、敗血症、膿瘍、日和見感染（ヒストプラズマ症、カリニ肺炎、アスペルギルス症）の発症なども重要である。ACCENT I では 30% に抗生物質の投与が必要となる感染症がみられた。特記すべきは結核発症患者の報告であり、不顕性感染者の再活性化によるものと考えられている。わが国における結核罹患率は欧米より高く、結核の既往症、発症、再燃に関しては十分な注意が必要である。また、悪性疾患の発生、腸管狭窄、腸管閉塞、抗核抗体の出現なども報告されており、至適投与量や投与期間などの確立とともに、適応患者の選択が

可能かどうか検討されている。Rutgeers らはインフリキシマブ投与を再燃時ごとに受けた群とあらかじめ計画的に 8 週ごとに受けた群での比較検討報告をおこなった。その結果、計画的投与群のほうが入院期間や手術移行率、ひいては患者の QOL の点 (IBDQ) において有意にすぐれていることを示した。

#### 5. 抗 TNF $\alpha$ 抗体療法の今後

Arnott らはインフリキシマブを投与された 74 人の患者において、投与後 4 週間の時点で反応群 (52 人) と非反応群に分け (22 人)、反応性予測因子の同定を試みた (表 1)<sup>18)</sup>。① 投与前 3 ヶ月以上にわたる免疫抑制剤服用、② 大腸限局型、③ 非喫煙者の 3 項目が有意差をもって反応群と関連していた。インフリキシマブと免疫抑制剤の併用投与によりインフリキシマブの効果の持続時間が延長し、インフリキシマブに対する中和抗体 (human antichimeric antibody : HACA) の産生が抑制される可能性があることから、今後免疫抑制剤を併用する意義についてさらに検討し、インフリキシマブの治療効果および効果持続期間を最大にする工夫を検討する必要があると考えられる。また、非反応群の予測を可能にするために、過去の症例の解析とともにインフリキシマブがなぜ効くの

表 1. インフリキシマブ反応性の予測因子検討 (Arnott ID *et al*, 2003<sup>18)</sup>より改変引用)

因子	反応群 (n=54)	非反応群 (n=18)	p 値
年齢	33.5 (24~43)	31.5 (20~38)	0.5
診断された年齢	23 (15~38)	20 (14~26)	0.4
大腸病変	23	3	0.042
回腸病変	6	5	0.082
肛門病変	26	13	0.088
喫煙	11	10	0.005
アザチオプリン	15	1	0.034
手術の既往	23	11	0.3
ESR	16~46	10~44	0.5
CRP (mg/l)	19 (10~34)	20 (9~48)	0.9

か、なぜ効かないのかというメカニズムを解明したうえで、予測因子を特定していくことが重要である。また、内瘻に対するインフリキシマブの適応の問題についても今後の検討が必要である。

## 6. 抗TNF $\alpha$ 抗体療法と遺伝子多型

近年のクローン病に関する大きなトピックとして、染色体16番q12にあるNOD2遺伝子がクローン病の疾患感受性遺伝子の候補であると複数の欧米のグループにより報告されたことがあげられる<sup>19)20)</sup>。NOD2遺伝子の3カ所の多型、すなわちアミノ酸置換を伴う2カ所の多型(Arg 702 Trp, Gly 908 Arg)、およびストップコドンの出現によりtruncated proteinができるフレームシフト(1007 fsinsC)が健常人においては2~4%の頻度で認められるのに対して、クローン病患者では4~12%と有意に高い頻度で認められた。NOD2は単球・マクロファージ・上皮細胞に発現する腸内細菌の菌体成分ムラミルジペプチド(MDP)に対する細胞内レセプターと考えられている。Vermeireら<sup>21)</sup>はこのNOD2遺伝子の変異とインフリキシマブに対する反応性の関連につき245人の患者で検討した。初回投与後4週(ステロイド抵抗性)、10週(外瘻合併)でインフリキシマブ反応群と非反応群に分けNOD2遺伝子の変異を検索した結果、3カ所の変異のいずれもインフリキシマブ反応性とは関連しないことが示された。ちなみに日本人においては、Inoueらが慶應大、兵庫医大、東北大の3施設で350人のCD患者を対象にNOD2遺伝子の多型を検討したが、健常人、CDともに3カ所の多型は全く認められなかった<sup>22)</sup>。

### おわりに

炎症性腸疾患の病態については遺伝子分子生物学・免疫学の進歩による解明が進み、機能分子の同定とそれを標的とする治療法の開発もおこなわれている。一方、成因については不明のままであり、現在の治療法は疾患特異的、あるいは根治的

なものにはなっておらず、インフリキシマブについてもこの域を出るものではない。しかしながら、インフリキシマブは多くのステロイド抵抗性あるいは瘻孔合併患者において劇的な効果を示しており、患者のQOLの向上に大きく寄与している。とくに、クローン病の瘻孔は最もQOLを損なう合併症で、瘻孔を確実に治癒させる効果がある薬物はインフリキシマブのみと考えられている。今後、わが国でも連続投与という新しい使用方法がおこなわれ、難治例に対し積極的な緩解維持療法が可能となる日が待たれるが、あわせて長期投与に伴う副作用の点からも、薬効機序の解明と適応患者の選択方法の確立が急務といえる。

### 文献

- 1) Fuss IJ *et al*: Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* **157**: 1261-1270, 1996
- 2) Kanai T *et al*: Interleukin-18 and Crohn's disease. *Digestion* **63**: 37-42, 2001
- 3) Becker C *et al*: Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J Clin Invest* **112**: 693-706, 2003
- 4) Fuss IJ *et al*: Anti-interleukin 12 treatment regulates apoptosis of Th1 T cells in experimental colitis in mice. *Gastroenterology* **117**: 1078-1088, 1999
- 5) Lanfranchi GA *et al*: Serum and faecal tumour necrosis factor-alpha as marker of intestinal inflammation. *Lancet* **339**: 1053, 1992
- 6) Braegger CP *et al*: Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* **339**: 89-91, 1992
- 7) Powrie F *et al*: Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity* **1**: 553-562, 1994
- 8) Elliott MJ *et al*: Treatment of rheumatoid

- arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* **36** : 1681-1690, 1993
- 9) Derkx B *et al* : Tumour-necrosis-factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* **342** : 173-174, 1993
  - 10) van Dullemen HM *et al* : Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA 2). *Gastroenterology* **109** : 129-135, 1995
  - 11) Targan SR *et al* : A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA 2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA 2 Study Group. *N Engl J Med* **337** : 1029-1035, 1997
  - 12) Present DH *et al* : Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* **34** : 1398-1405, 1999
  - 13) Rutgeerts P *et al* : Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* **117** : 761-769, 1999
  - 14) Hanauer SB *et al* : Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomised trial. *Lancet* **359** : 1541-1549, 2002
  - 15) Luger A *et al* : Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* **121** : 1145-1157, 2001
  - 16) Van den Brande JM *et al* : Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* **124** : 1774-1785, 2003
  - 17) Sandborn WJ *et al* : Etanercept for active Crohn's disease : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* **121** : 1088-1094, 2001
  - 18) Arnott ID *et al* : An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **17** : 1451-1457, 2003
  - 19) Ogura Y *et al* : A frameshift mutation in NOD 2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **31** : 603-606, 2003
  - 20) Hugot JP *et al* : Association of NOD 2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* **411** : 537-539, 2001
  - 21) Vermeire S *et al* : NOD 2/CARD 15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* **123** : 106-111, 2002
  - 22) Inoue N *et al* : Lack of common NOD 2 variants in Japanese patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* **123** : 86-91, 2002

## クローン病に対する抗サイトカイン療法の 今後の見通しは？

緒方晴彦\* 日比紀文\*\*

### KEY WORDS

クローン病, 抗サイトカイン療法, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12

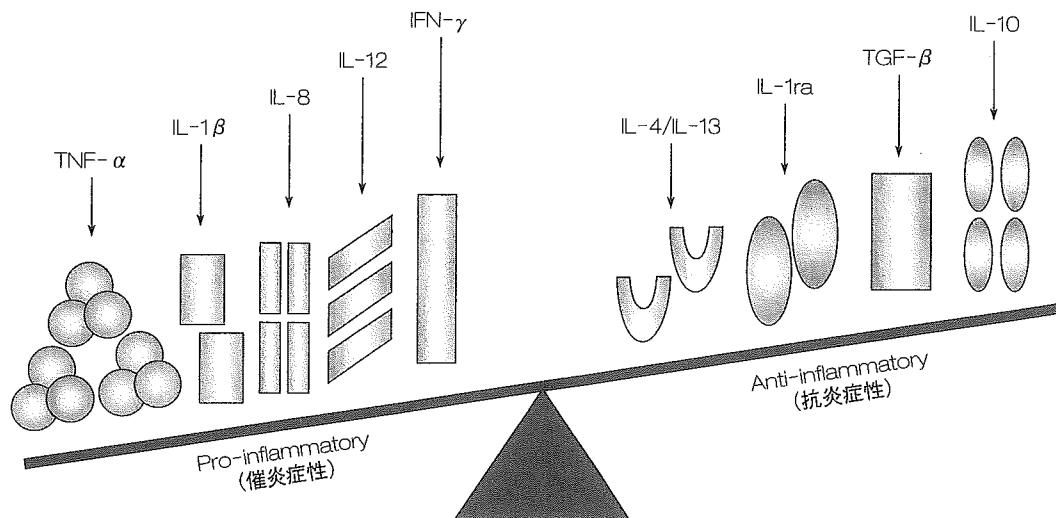
### SUMMARY

難治性慢性非特異性腸炎の1つであるクローン病は、いまだ原因不明であるために根本的治療法がない。しかし、近年の基礎的研究によりその病態には、病変局所における単球・マクロファージ系細胞を中心とした免疫異常反応が深く関与していることが明らかとなってきており、これらの免疫担当細胞から産生される炎症性サイトカインをターゲットにした新たな免疫統御療法が開発され、めざましい効果をあげている。こうした生物工学的治療薬としての代表が抗TNF- $\alpha$ 抗体であるが、ほかにもIL-6レセプターやIL-12に対する抗体による治療効果も注目されており、本稿ではこれらの抗サイトカイン療法の現状と今後の見通しにつき概略する。

### はじめに

クローン病 (Crohn's disease : CD) は、原因が特定されていない難治性慢性非特異性腸炎である。本疾患は欧米に比べれば患者数は少ないものの、わが国でも患者数は増加の一途をたどり、その登録患者数はすでに2万人を超えている。発症年齢が20歳前後と若く、社会生活における生活の質 (quality of life : QOL) が障害されることが多いことから社会問題になっており、本疾患の病因解明と難治性患者に対する新たな治療法が切望されている。近年、国内外の数多くの基礎的研究により、本症では病変局所における単球・マクロファージ系細胞を中心とした免疫異常反応が大きく関与しており、これまで炎症性腸疾患としてひとくくりに扱われてきた潰瘍性大腸炎とはその病態がまったく異なっていることが明白になった<sup>1)</sup>。加えて、20世紀後半の分子生物学の飛躍的な進歩により、特定の遺伝子を欠失したノックアウトマウスや特定の遺伝子を過剰発現したトランスジェニックマウスの作成が可能となり、その解析により疾患患者より提供された検体のみからでは解明し得なかった数多くの

\*OGATA Haruhiko/慶應義塾大学病院内視鏡センター, \*\*HIBI Toshifumi/慶應義塾大学医学部内科



図① 消化管の慢性炎症状態における各種サイトカインの不均衡

知見も報告され、それぞれの病態にターゲットをしぼった新たな治療法がつつぎと開発されてきている。

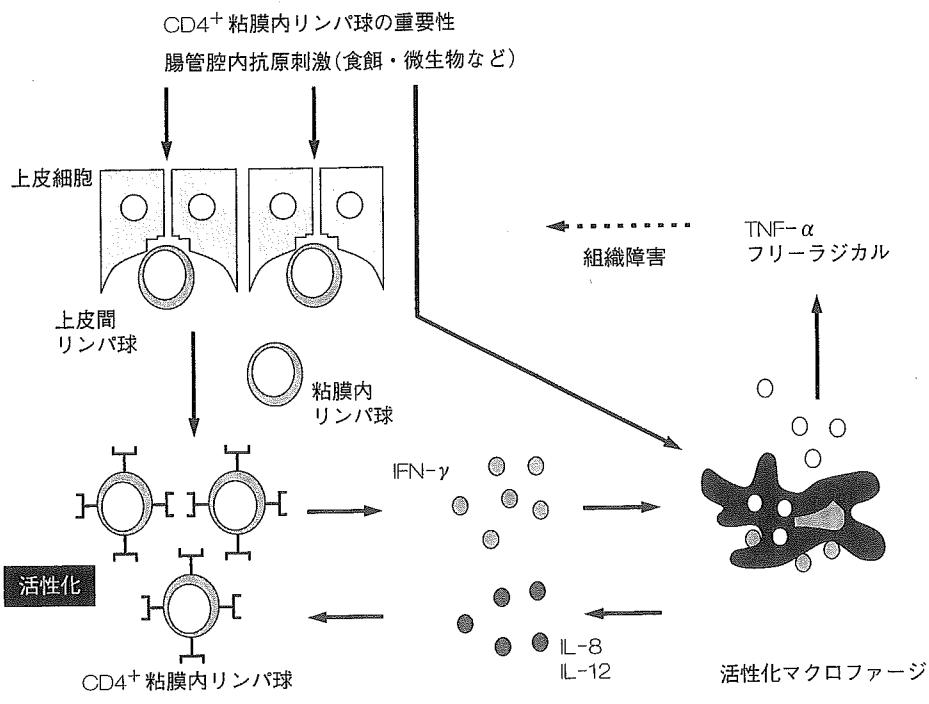
CD に対するわが国における従来の治療方針は、成分栄養剤の経口ないしは経管からの投与による栄養療法が主流となっており、薬物療法としてアミノサリチル酸や副腎皮質ステロイドが用いられている。栄養療法は緩解導入効果が確かに認められるものの、維持療法としては潰瘍の癒痕狭窄や患者の QOL の低下などの問題点が指摘されている。一方、欧米においては文化の違いからか栄養療法はほとんど受け入れられておらず、免疫抑制剤を使用するケースが多い。そして 1998 年後半に CD に対する新たな治療薬として登場した抗 TNF- $\alpha$  抗体（インフリキシマブ）は内外に大きな衝撃を与え、いわゆる生物工学的治療薬 (biologics) という新しい扉を開き、さらに現在ではインフリキシマブ以外の抗 TNF- $\alpha$  抗体も臨床治験が実施され良好な成績が報告されはじめています。

本稿では、現在 CD の病態に関与するサイトカインである TNF- $\alpha$  とインターロイキン (IL)-6 ならびに Th1 サイトカインの代表である IL-12 をターゲットとした最新の治療成績につき述べる。

## クローン病の病態におけるサイトカインのバランスは？

消化管粘膜におけるサイトカインは免疫担当細胞間のみならず上皮細胞や間質細胞などとのあいだで相互作用

を営んでおり、粘膜の微小環境の保持や粘膜の再生などにも密接に関与しているが、CD をはじめとする消化管の慢性炎症が生じた状況下においては、pro-inflammatory cytokine と anti-inflammatory cytokine のバランスが崩れ、より粘膜障害が増強、持続していることが考えられる (図①)。さらに、粘膜内における未熟なヘルパー T 細胞 (Th0) は各種サイトカインの影響を受け、Th1 あるいは Th2 細胞へ分化、誘導されると考えられているが、CD においてはおもにマクロファージの活性化に伴う Th1 優位のサイトカイン産生により病態が形成されるものと考えられており (図②)、活性化マクロファージより産生される IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  は活動期病変局所において上昇している<sup>2)</sup>。このうち、IL-6 は T・B 細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、マクロファージなど多彩な細胞から産生される。IL-6 は活動性 CD 炎症粘膜、さらに血清レベルでの上昇が報告されている。TNF- $\alpha$  が IL-6 産生を誘導する作用を有することを考えると、CD での病態に TNF- $\alpha$  と IL-6 が協調して深くかかわっている可能性がある。また、IL-12 は細菌、リポポリサッカライド (LPS) などの刺激により単球・マクロファージ系細胞より産生され、NK 細胞、T 細胞に作用して IFN- $\gamma$  の産生を誘導し、Th1 優位な病態の形成に重要な因子であり、CD 炎症粘膜においては活性型 IL-12 の上昇も認められることから、本症における Th1 サイトカイン反応が亢進していることが示唆



図② CD の病態

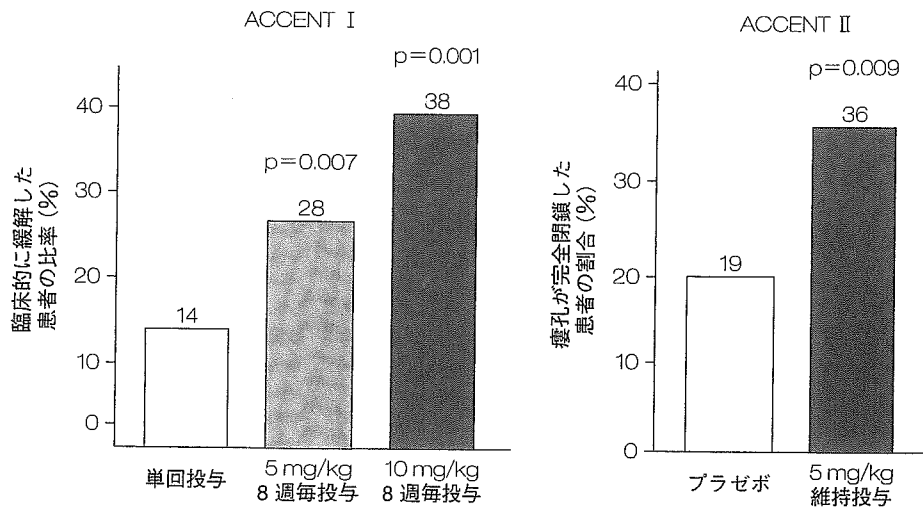
される。さらに、IL-18 は IL-12 とは異なり、単球・マクロファージばかりでなく上皮細胞にも発現を認め、Pizarro ら<sup>3)</sup>は、CD 炎症粘膜上皮細胞において活性型 IL-18 を強く発現し、病態に関与することを報告した。一方、IL-12 ならびに IL-18 のノックアウトマウスでの検討により、IL-12、IL-18 による IFN- $\gamma$  産生能はきわめて低下しており、*in vivo* における IFN- $\gamma$  産生は IL-12 との相乗的な作用が重要であることが予想される<sup>4)</sup>。さらに活動期 CD 患者においても、血清中 IL-18 の上昇および病変部粘膜内マクロファージでの発現増強が認められるとともに、粘膜内リンパ球は IL-18 により増殖活性と IFN- $\gamma$  産生増強を示し、とくに IL-12 との強い相乗作用を認められることが明らかとなった<sup>5)</sup>。

生体内における TNF- $\alpha$  には分泌型と循環型があり、分泌型 TNF- $\alpha$  の分子量は 17 kD で循環型は三量体 trimer で分子量 51 kD である。おもに活性化リンパ球、マクロファージより産生され、IL-6 や IFN- $\gamma$  などを誘導する。また、炎症局所におけるホーミングレセプターの発現亢進に伴う炎症細胞浸潤を引き起こすものと考えられており、さらに血管にはたらしセレクトインの発現を高めて炎症細胞を炎症の場にリクルートさせ、浮腫、血

液凝固活性を亢進し微少循環障害をきたし、血管内皮細胞や上皮細胞の IL-8 産生を亢進させ、同時に肉芽腫形成にも関与する。本症では、血清、糞便および粘膜固有層における TNF- $\alpha$  活性の上昇や産生細胞の増加が報告されている<sup>6)</sup>。また、major histocompatibility complex (MHC) の遺伝子座に存在する TNF 産生遺伝子の DNA 解析から、炎症性腸疾患患者で TNF 高産生遺伝子を有していることも報告されている。さらに、活動期においては LPS などの刺激により末梢血マクロファージから高い TNF- $\alpha$  産生が認められている。以上より、CD においては TNF- $\alpha$  が消化管の炎症の惹起ならびに持続にきわめて重要なファクターであることが明白になった。

### 抗 TNF- $\alpha$ 抗体療法はクローン病治療の第一選択となり得るか?

これまで抗 TNF- $\alpha$  抗体には、現在抗 TNF- $\alpha$  キメラモノクローナル抗体 (インフリキシマブ) 以外に、CDP 571 抗体 (humicade) および recombinant ヒト TNF- $\alpha$  レセプター (p 75)-Fc 結合蛋白 (etanercept) が開発された<sup>7)</sup>。この抗体の作用機序としては、①TNF-



図③ CD に対するインフリキシマブ長期 (54 週) 投与の成績  
(文献 11, 13 より一部改変引用)

$\alpha$  や可溶性 TNF- $\alpha$  を中和して TNF- $\alpha$  の作用を抑える, ②細胞の膜型 TNF- $\alpha$  に結合して, 抗体依存性細胞障害機序 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) で保有細胞を死滅させる, ③活性化 T 細胞をアポトーシスに陥らせて Th1 系のサイトカイン産生を抑制する, などのメカニズムが考えられている. インフリキシマブの構造は, 75%がヒト, 25%はマウス由来で, humicade は 95%がヒト, 5%がマウス由来で構成されている. 実際にこの両抗体をヒトに投与すると, human anti-human antibody (HAHA) ができることが報告されたため, この解決策として 100%がヒト由来である etanercept の導入が期待されたが, 米国での RCT でその治療効果について否定的な成績が出たことより, インフリキシマブが臨床の場で主として用いられていた. しかし, 最近ではこれに加え PEG 化抗 TNF- $\alpha$  抗体 (CDP 870) とヒト IgG1 抗 TNF- $\alpha$  抗体 (adalimumab) も開発されそれらの臨床治療成績が注目されている. 以下に CD に対する抗 TNF- $\alpha$  抗体療法の治療成績につき概説する.

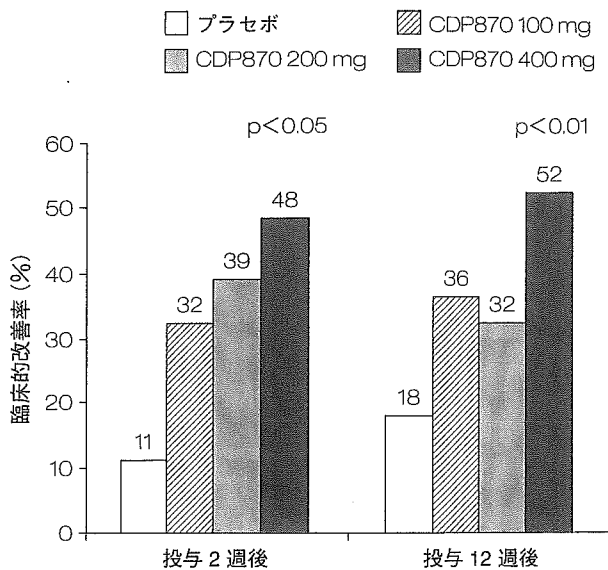
### 1) インフリキシマブ

1993 年, Derkx ら<sup>8)</sup>はステロイドをはじめ種々の薬剤に抵抗性の 12 歳のクローン病少女に抗 TNF- $\alpha$  キメラモノクローナル抗体 (cA 2) を投与し有効であったと報告したのが本症における抗 TNF- $\alpha$  抗体療法の第一報

である. 続いて van Dullemen ら<sup>9)</sup>, さらに Targan ら<sup>10)</sup> など本抗体による治療の有用性に関する治療成績があいついで報告され, 欧米では CD の緩解導入における抗 TNF- $\alpha$  抗体療法の地位は揺るぎないものとなった. さらにその後米国において緩解維持効果に関する大規模臨床試験 (ACCENT I, 図③) がおこなわれ, 8 週間隔での投与開始 54 週後の評価で緩解維持率, 患者の QOL ならびにステロイドホルモンからの離脱効果においてプラセボ群とのあいだに有意差をもってすぐれていることが証明された<sup>11)</sup>.

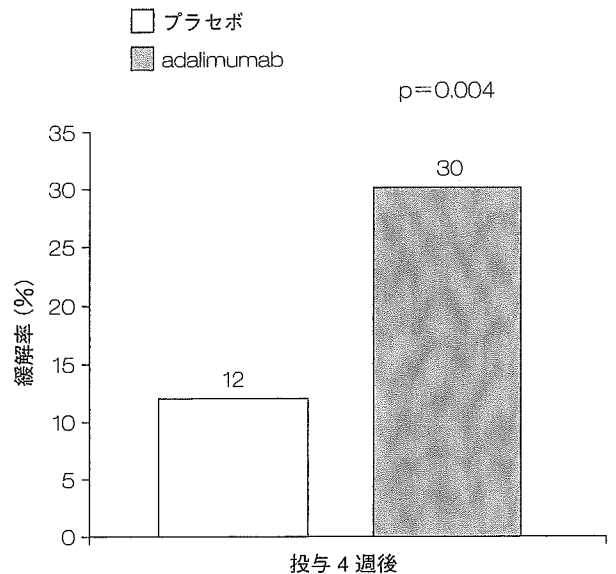
一方, 外瘻閉鎖効果に関しても, 1999 年, Present ら<sup>12)</sup>により良好な治療成績が報告され, 本抗体のきわめて強い有効性が示されたばかりでなく, 長期投与における臨床試験 (ACCENT II, 図③) においてもその効果が実証された<sup>13)</sup>.

副作用に関しては感染症の増悪や, 悪性リンパ腫の発生, 自己抗体陽性に伴う SLE 様の自己免疫疾患の発症, また長期投与に伴う抗キメラ抗体の出現など数多く報告されているが, わが国において最も注意を喚起されている点の 1 つとして結核発症のリスクがあげられており, 至適投与量や投与期間などよりよい治療のプロトコールにつき, 更なる経験と検討を要するものであると考えられる. ただし, 2004 年の米国消化器病週間 (DDW) において, 約 1 年の観察期間でのメタアナリシスにより重篤な感染症および死亡率のリスク上昇, ならびに妊娠に及ぼ



図④ CDP 870 皮下投与による活動期 CD に対する治療効果

(Schrieber S *et al.*, 2003<sup>16)</sup>より改変引用)



図⑤ Adalimumab (human IgG 1 anti-TNF antibody) 皮下投与による活動期 CD に対する治療効果

(Sandborn WJ *et al.*, 2004<sup>17)</sup>より改変引用)

す影響に関して、コルチコステロイドのほうがインフリキシマブよりも高い関与が示され注目を集めている<sup>14)</sup>。

## 2) CDP 870 (PEGylated anti-TNF antibody fragment)

イムノグロブリン鎖の Fc portion を PEG 化し、血中半減期を延ばすことに成功した 100% ヒト由来の新しい抗 TNF- $\alpha$  抗体 (CDP 870) の成績が注目されたが、プラセボとの randomized trial において 1 回の経静脈投与での成績では有意差が出なかった<sup>15)</sup>。しかし、その後実施された 3 回の皮下投与 (0, 4, 8 週) による第二相試験 (図④) で、血清中 CRP が 1.0 mg/dl 以上の群で解析すると、プラセボ群とのあいだに有意差をもって有効なことが明らかになった<sup>16)</sup>。本薬剤は前述のように 100% ヒト化されており、いわゆる抗体産生が少ないとされ、さらに投与経路が皮下注射であることから、現在欧米において実施中である用量反応性試験の成績が期待されている。

## 3) Adalimumab (Human IgG 1 anti-TNF antibody)

CDP 870 と同様に human recombinant antibody としても 1 つ注目されているのが昨年 (2004 年) の

DDW において Hanauer ら<sup>17)</sup>により報告された adalimumab の成績である。0, 2 週の二回投与での 4 週後の緩解率で実薬投与群が有意差をもってすぐれており、また用量反応性も認められた (図⑤)。

## 抗 IL-6 レセプター抗体は made in Japan

TNF- $\alpha$  とともに IL-6 は本症における炎症持続に重要な要素とされ、その signaling pathway をブロックすることにより、病変部の粘膜下層 T 細胞のアポトーシス抵抗性を改善させ、また ICAM-1 や VCAM-1 などの接着分子の発現を減弱させることが予想され、わが国において human anti-IL-6 receptor monoclonal antibody (MRA) による randomized trial が実施された。隔週で 6 回投与による randomized trial で、プラセボ群とのあいだに緩解率ならびに inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ) いずれの評価においても有意に改善を認めた<sup>18)</sup> (図⑥)。本試験は世界に先駆けわが国から発信された成績であり、その有用性が注目されている。

## 抗 IL-12 抗体の有用性は?

昨年, Mannon ら<sup>19)</sup>により anti-IL-12 monoclonal antibody (J 695, ABT-874) の活動期 CD に対する臨床成績が報告された。症例数は 39 例と少ないが、週 1 回皮



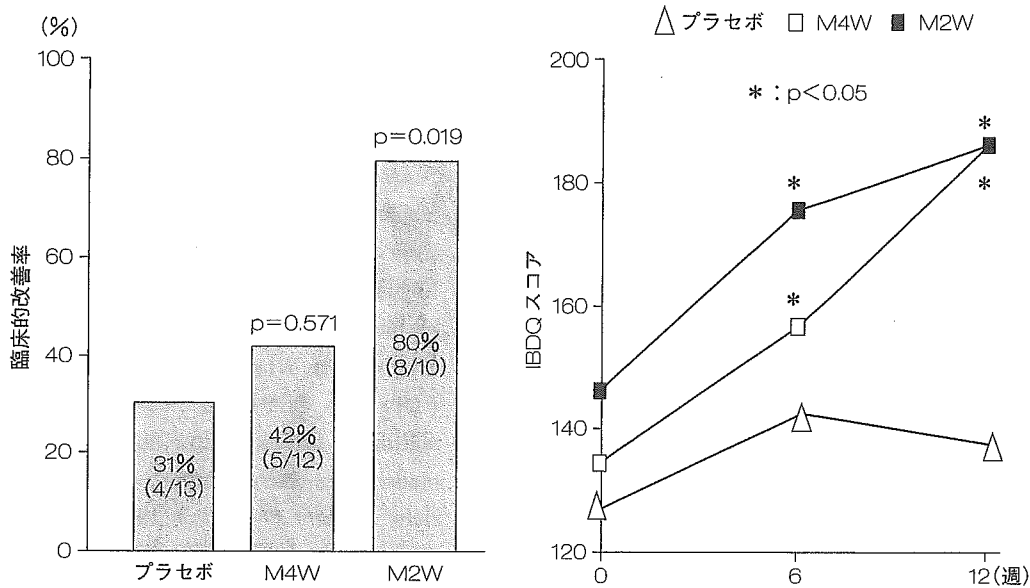


図6 ヒト抗-IL-6 レセプターモノクローナル抗体による活動期 CD に対する治療効果  
M 4 W ; 4 週間隔投与群, M 2 W ; 2 週間隔投与群.  
(Ito H *et al*, 2004<sup>18)</sup>より改変引用)

下投与を7週おこない、臨床的改善率においてプラセボ群にくらべ良好な成績が得られた(図7)。緩解導入率には有意差が得られなかったが、症例数を増やすことにより明らかな有効性が実証されそうである。

## おわりに

すでに欧米において抗 TNF- $\alpha$  抗体はのべ 50 万例以上の CD 患者に投与され、日常の治療に広く応用され、これまでは重症例、難治例に限られていた本薬剤が第一選択として用いられるような様相を呈している。わが国においてもすでに 2,000 例に使用されているものの、緩解導入、維持療法として栄養療法がコンセンサスを得ているわが国において、本抗体による治療法がどこまで取ってかわれるか期待される場所である。以上より、抗 TNF- $\alpha$  抗体療法は急増する CD 患者にとって現時点での救世主となる可能性は十分あるものの、副作用対策や cost benefit の問題ならびに 2~3 割に認められる治療不応例にどう対処するかなど、解決すべき課題は数多い。さらには根本的治療法の開発のためにもいまだ不明である病因解明が急務であることはいままでもない。

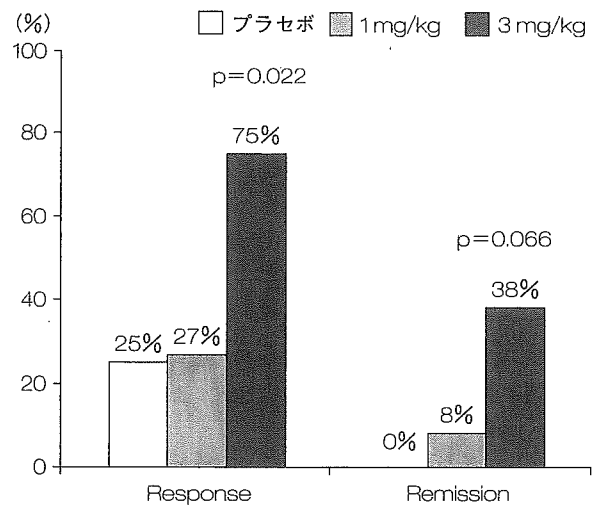


図7 抗 IL-12 抗体による活動期クローン病に対する治療効果  
(Mannon PJ *et al*, 2004<sup>19)</sup>より改変引用)



## 文献

- 1) Podolsky DK : Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 347 : 417-429, 2002
- 2) Funakoshi K, Sugimura K, Anezaki K. *et al* : Spectrum of cytokine gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion* 59 :

- 73-78, 1998
- 3) Pizarro TT, Michie MH, Bentz M *et al* : IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up-regulated in Crohn's disease : expression and localization in intestinal mucosal cells. *J Immunol* **162** : 6829-6835, 1999
  - 4) Kanai T, Watanabe M, Okazawa A *et al* : IL-18 is a potent proliferative factor for intestinal mucosal lymphocytes in Crohn's disease. *Gastroenterology* **119** : 1514-1523, 2000
  - 5) Okazawa A, Kanai T, Watanabe M *et al* : Th1-mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may be induced by activation of lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin-12 and interleukin-18 without T cell receptor engagement. *Am J Gastroenterol* **97** : 3108-3117, 2002
  - 6) Van Deventer SJH : Tumor necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* **40** : 443-448, 1997
  - 7) Sandborn W, Hanauer SB : Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease : a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* **5** : 119-133, 1999
  - 8) Derkx B, Taminiau J, Radema S *et al* : Tumor-necrosis factor antibody treatment in Crohn's disease. *Lancet* **342** : 173-174, 1993
  - 9) Van Dullemen HM, Deventer SJ, Hommes DW *et al* : Treatment of Crohn's disease with antitumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology* **109** : 129-135, 1995
  - 10) Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ *et al* : A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor  $\alpha$  for Crohn's disease. *N Engl J Med* **337** : 1029-1035, 1997
  - 11) Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al* : Maintenance infliximab for Crohn's disease : the ACCENT I randomized trial. *Lancet* **359** : 1541-1549, 2002
  - 12) Present DH, Rutgeerts P, Targan S *et al* : Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* **340** : 1398-1405, 1999
  - 13) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN *et al* : Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* **350** : 876-885, 2004
  - 14) Lichtenstein GR, Cohen RD, Feagan BG *et al* : Report on the TREAT registry. Abstract, DDW, 2004
  - 15) Winter TA, Wright J, Ghosh S *et al* : Intravenous CDP870, a PEGylated Fab'fragment of a humanized antitumor necrosis factor antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease : an exploratory study. *Aliment Pharmacol Ther* **20** : 1337-1346, 2004
  - 16) Schrieber S, Rutgeerts P, Fedorak R *et al* : CDP870 (Pegylated anti-TNF antibody fragment) : Phase II study in active CD. Abstract, DDW, 2003
  - 17) Sandborn WJ, Hanauer SB, Loftus EV *et al* : Adalimumab (Human IgG1 anti-TNF antibody) : Phase II study in active CD. Late Breaking Abstract, DDW, 2004
  - 18) Ito H, Takazoe M, Fukuda Y *et al* : A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* **126** : 989-996, 2004
  - 19) Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L *et al* : Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med* **351** : 2069-2079, 2004

おがた・はるひこ

---

緒方晴彦 慶應義塾大学病院内視鏡センター専任講師  
 東京都生まれ。  
 専門は、消化器内科。研究テーマは、消化管免疫学、炎症性腸疾患の病因・病態解明と新規治療法の開発。  
 趣味は、音楽鑑賞、スキー。愛読書は、司馬遼太郎の著書全般。

---

# 抗TNF- $\alpha$ 抗体療法

日比紀文 (慶應義塾大学医学部内科教授)

芳沢茂雄 (横浜市立市民病院消化器内科)

## Point

- クローン病では、血清、糞便および粘膜固有層におけるTNF- $\alpha$ 活性の上昇や産生細胞の増加が報告され、活動期末梢血においてLPSあるいはOK-432の刺激によりマクロファージのTNF- $\alpha$ 産生能が亢進していることが報告されている。
- 抗TNF- $\alpha$ 抗体には、抗TNF- $\alpha$ キメラモノクローナル抗体(infliximab)、CDP571抗体(humicade)、recombinantヒトTNF- $\alpha$  receptor (p75)-Fc結合蛋白(etanercept)およびヒト型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体(adalimumab)などがある。
- 1997年Targanらが行った、108例の中等症以上のクローン病の患者を対象としたPhase IIb/III trialでは、5mg/kgが投与量として適当ではないかとしている。
- クローン病の合併症としての瘻孔治療効果に関しても、infliximabの優れた成績が1999年Presentらにより報告されている。
- infliximab投与の継続に伴ってATIの出現頻度は高まり、反復投与では実に61%に出現を認め、臨床効果の減弱や効果持続期間の短縮などが報告されている。
- しかし、最近infliximab投与前にhydrocortisoneを点滴投与することによってATIのlevelを有意に低下できることが報告され、投与方法の改善などが期待されている。

本稿ではクローン病の病態に関与するサイトカインについて概略するとともに、特に生物工学的治療薬(biologics)の代表格として近年注目されている抗TNF- $\alpha$ 抗体を用いたTNF- $\alpha$ 阻害によるクローン病の治療成績を中心に述べる。

## クローン病(図1)

クローン病は腹痛・下痢・下血、全

身倦怠感、発熱、肛門病変などを主訴とし、再燃と緩解を繰り返す原因不明の炎症性腸疾患である。後に述べるさまざまな免疫学的研究により、徐々にその病因・病態が解明されつつあり、これに即した有効な治療法が開発されているが、いまだ根本的な治療法は存在していないのが現状である。

クローン病においては主にマクロファージや樹状細胞の活性化に伴うIL-1、IL-6、IL-12、IL-18、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ などのTh1優位のサイトカイン

産生により病態が形成されるものと考えられている。これらのなかでIL-6はT・B細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、マクロファージなど多彩な細胞から産生され、活動性クローン病炎症粘膜におけるmRNAならびに蛋白、さらに血清レベルで上昇していることが報告されている。TNF- $\alpha$ がIL-6産生を誘導する作用を有することを考えると、クローン病での病態にTNF- $\alpha$ とIL-6が協調して深く関わっている可能性がある。IL-12は細菌、lipopolysaccharide (LPS) などの刺激により単球/マクロファージ系細胞より産生され、NK細胞、T細胞に作用してIFN- $\gamma$ の産生を誘導する。一方IL-18についても本症の病態形成と密接な関係があることが知られており<sup>2,3)</sup>、Pizarroやわれわれの研究室では、クローン病炎症粘膜上皮細胞や活性化マクロファージにおいてIL-18を強く発現することを報告した。さらにIL-12ならびにIL-18のノックアウトマウスでの検討にて、IFN- $\gamma$ 産生能がきわめて低下していることは、*in vivo*におけるIFN- $\gamma$ 産生はIL-12とIL-18のsynergisticな作用が重要であることが予想されている<sup>4)</sup>。

このようにいくつかのサイトカインの研究がクローン病の病因・病態解明のために行われ、それらのサイトカインを標的とした治療が開発されている。例えばIL-6のレセプターを標的とした抗IL-6レセプター抗体はわが国で開発され、クローン病に対する治験が行われた(詳細は他項を参照されたい)。その他の抗サイトカイン療法のなかでも近年クローン病で最も注目され臨床応用が進んでいるサイトカインがTNF- $\alpha$ である。TNF- $\alpha$ は血管内皮に働き、セクレチンの発現を高めて炎症細胞を炎症の場にリクルートさせ、浮腫、血

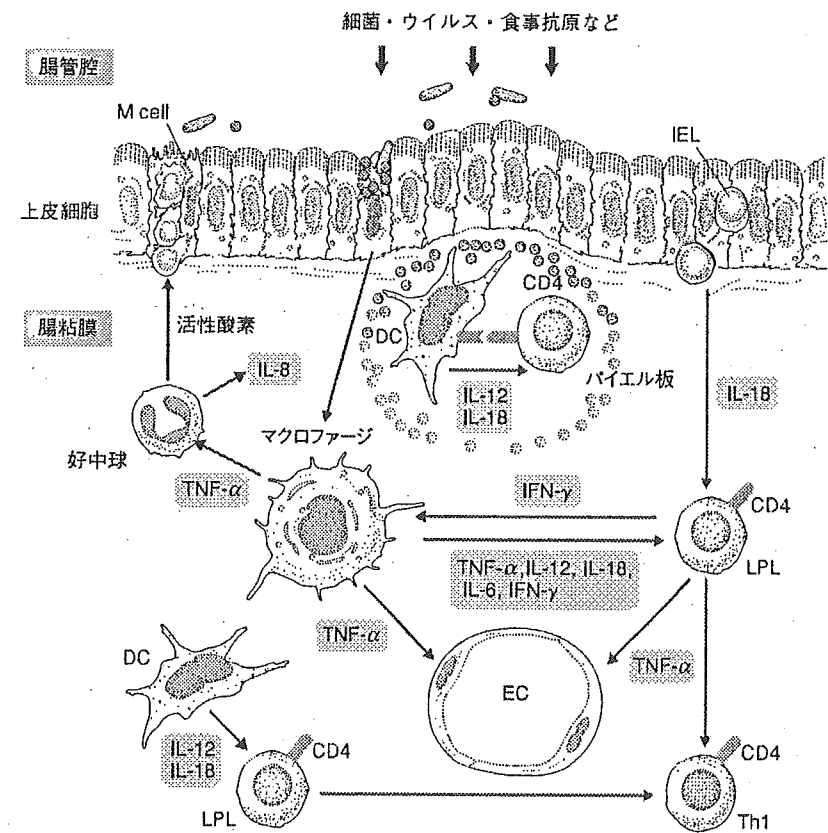


図1 サイトカインよりみたクローン病の病態  
IEL: 上皮間リンパ球、LPL: 粘膜固有層リンパ球、DC: 樹状細胞、EC: 血管内皮細胞

液凝固活性を亢進し、微小循環障害をきたすとともに、血管内皮細胞や上皮細胞のIL-18産生を亢進させ、同時に肉芽腫形成にも関与する。クローン病では、血清、糞便および粘膜固有層におけるTNF- $\alpha$ 活性の上昇や産生細胞の増加が報告され、さらに活動期末梢血においてLPSあるいはOK-432の刺激によりマクロファージのTNF- $\alpha$ 産生能が亢進していることが報告されている。また、炎症局所におけるホーミング受容体の発現を亢進させ、炎症細胞浸潤を引き起こすことも知られている。クローン病においてはTNF- $\alpha$ が消化管の炎症の惹起ならびに持続にきわ

めて重要なfactorである。

### 抗TNF- $\alpha$ 抗体療法

抗TNF- $\alpha$ 抗体には、抗TNF- $\alpha$ キメラモノクローナル抗体 (infliximab)、CDP571抗体 (humicade)、recombinantヒトTNF- $\alpha$ レセプター (p75)-Fc結合蛋白 (etanercept) およびヒト型抗TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体 (adalimumab) などがある<sup>4)</sup> (図2)。この抗体の作用機序としては、TNF- $\alpha$ や可溶性TNF- $\alpha$ 自体を中和してTNF- $\alpha$ の作用を抑えることよりも、マクロファ-