

D. 考察

潰瘍性大腸炎とクローン病は炎症性腸疾患 (Inflammatory Bowel disease : IBD) と総称され、ともに若年～青年層に好発し、再燃を繰り返す原因不明の難病で、潰瘍性大腸炎は1975年(昭和50年10月)、クローン病は1976年(昭和51年10月)より特定疾患治療研究対象疾患に指定されている。本邦においても患者数は増加傾向にあり、中でも潰瘍性大腸炎は現在8万人を超えている。発症年齢のピークは10代後半から30代前半にみられるが、高齢発症も増えている。若年者に多いことから、学業や就業、結婚などの社会生活へ大きな障害をきたす疾患であり、原因が不明で根治療法がない現状では、病勢をコントロールし、正常の社会生活を継続できる事が本疾患の治療の目標となっている。

AM は、全身炎症性反応症候群 (SIRS) 動物モデルの臓器障害を軽減させることが判明し、AM が抗炎症作用を発揮することが明らかになっている。更に、大腸潰瘍モデルラットおよび大腸炎モデルマウスにおいて、AM (注腸および腹腔内投与) が大腸において炎症改善作用を有することが判明しており、その機序として炎症性サイトカインの抑制が関与している事が考えられている。AM の炎症性腸疾患モデルに対する効果は、各種モデル (酢酸大腸潰瘍、TNBS 腸炎、DSS 腸炎等) で有用であり、投与方法 (経腸、腹腔内、経静脈) を変えても有効であり、経静脈投与でも有用性が証明

されている。これらの結果を基に探索的臨床試験が開始されているが、本研究では、臨床試験に用いる製剤の安定性と製剤の薬効について検討した。

製剤はペプチド製剤であるため、凍結保存すれば1年間はまったく安定であることが明らかとなった。一方、調剤後の AM に関しても少なくとも72時間は室温で安定であり、実際に用いる場合は毎日調剤することから調剤化後の AM の減弱は問題にならないと判断された。また、製剤化後の AM も原末と同様の炎症性腸疾患の治療効果が認められたことから、少なくとも効果面では問題ないと思われた。ただ、今回の検討は非 GMP 基準の AM 製剤化、基礎研究であり、今後、臨床研究を進めていくためには GMP 基準で調製された AM 製剤が必要である。

E. 結論

現在臨床研究に用いている AM は安定性に問題はなく、薬効も院内製剤化により減弱していないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hikosaka T, Tsuruda T, Nagata S, Kuwasako K, Tsuchiya K, Hoshiko S, Inatsu H, Chijiwa K, Kitamura K: Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its

relation to matrix metalloproteinase-9.
Peptides 32: 1825-1831, (2011)

2. Tsuruda T, Kitamura K:
Adrenomedullin: Roles for structure and
function in cardiac or vascular tissues.
Current Hypertension Reviews 7:
268-272, (2011)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合 研究事業）
分担研究報告書

タクロリムスによる寛解導入後の再発にアドレノメデュリンにより寛解導入された難治性潰瘍性大腸炎患者の効果について（症例報告）

研究分担者 稲津東彦 宮崎大学医学部 教授

研究要旨

炎症性腸疾患は本邦でも増加の一途をたどり、潰瘍性大腸炎とクローン病を合わせ約15万人とされている。その中で、潰瘍性大腸炎(UC)に対する治療は、活動期に炎症を抑え寛解状態へ移行させる寛解導入療法と、寛解状態を維持する維持療法が行われている。近年、寛解導入困難な難治性潰瘍性大腸炎に対して、アミノサリチル酸製剤、ステロイド製剤に加えて、血球成分除去療法、免疫抑制剤、生物学的製剤が臨床応用されている。本邦では、厚生労働省科学研究「難治性炎症性腸疾患障害に関する調査研究」研究班の治療指針を参考に病型と重症度に応じて其々の薬剤を用いているが、治療法により注意点や使用法が異なるために、一般医療施設では施行困難なものもある。

これまで我々は、難治性UC患者へAM持続静注療法を行ってきた。今回、難治性UC患者に対してタクロリムス治療で寛解導入後、維持療法中の再燃症例に対してAM持続静注療法により同様に寛解導入を得た症例を経験したので、其々の治療法の使用法と効果を比較し報告する。症例は60歳代、男性。2010年7月発症。近医にて感染性腸炎を疑われ加療されたが軽快せず、UCを疑われ当科紹介。臨床的活動性は中等症。大腸内視鏡検査所見も直腸から全周性連続性に粘膜粗造、浮腫、びらん、粘液付着、膿栓を認め、中等症のUCと診断し、同日入院。腹部CT所見より全大腸炎型とした。5-ASA製剤（メサラジン）2g内服開始、絶食を開始。しかし、症状の改善が見られず、メサラジンを増量。8月3日よりステロイド（プレドニゾン：PSL）強力静注療法を開始した。また、白血球除去療法（LCAP）を併用。一度CRPは陰性化した。再びCRP上昇。大腸内視鏡検査では、直腸とS状結腸より口側で著明な浮腫、下掘れ潰瘍、膿栓を認め、重症と判断。ステロイド抵抗例と考え、タクロリムスを5mg/日で開始。血中濃度を参考に8mg/日で至適量となり、腹部症状（下痢・血便）は改善し、CRPも陰性化した。2週間後には低トラフ値を目標に5mg/日へ減量。アザチオプリン（50mg）も開始。大腸内視鏡検査では、潰瘍癒痕が散見され、下掘れ潰瘍も改善傾向にあった。

Seo's index も 123p と改善し退院。3ヶ月でタクロリムスを中止。続いてステロイドも中止した。その後、メサラジンとアザチオプリンで寛解が維持された。しかし、2011年5月に血便が再燃。6月当科入院。前回同様に治療を開始したが、内視鏡像に改善なく、また、前回はステロイド抵抗例であり、タクロリムス、生物学的製剤の投与について説明を行ったが、合併する有害事象を懸念し、アドレノメデュリン(AM)療法を希望された。6月、AM持続静注療法(AM1.5pmol/kg/min, 250 μ g/day, 8時間/day、連続14日間)を施行。血圧低下等の副作用は認めず、臨床症状も軽快傾向を示し退院。退院後、PSLを漸減、中止した。その後、メサラジンとアザチオプリンで寛解が維持された。同一の難治性UC患者に対して、タクロリムス療法とAM持続静注療法を行い、どちらも同様に寛解導入療法として有用であった。それぞれの治療薬には、使用法や有害事象に差が有り、治療約の位置付けを含め考察する。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)に対する治療として、現在、寛解導入療法には、5-ASA製剤、ステロイド製剤、血球成分除去療法、免疫調節剤、生物学的製剤による治療の有効性が確認され、臨床応用されている。今までに、より安全で有効な新規治療としてAM持続静注療法について検討している。免疫抑制剤であるタクロリムスでの寛解導入維持後の再燃症例に対してAM持続静注療法を寛解導入療法として用いた症例を経験した。2つの治療法の効果と方法、特徴を比較する。

B. 研究方法

- 1、平成21年度 当研究報告書P17-21の臨床研究プロトコールに準じた。
- 2、選択基準：下記①に加え、②また

は③を満たす。

- ① 難治性潰瘍性大腸炎患者
- ② 既存の治療では寛解導入が困難な患者
- ③ 種々の理由により免疫抑制剤・生物学的製剤が使用困難と判断される患者

3、除外基準：以下の項目を満たさない。

- ① 悪性腫瘍を有する患者
- ② 前癌病変(異型上皮)を有する患者
- ③ 重症で早期の手術が必要とされる患者
- ④ 全身状態が著しく不良である患者
- ⑤ 肝機能不全症を有する患者
- ⑥ 同意日1ヶ月以内に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心筋炎、脳梗塞に罹患した患者

- ⑦ 活動性の感染症を有する患者
- ⑧ 妊婦または妊娠している可能性のある患者
- ⑨ その他、担当医師が不相当と判断した患者

4、投与方法：

AM 持続静注療法（AM 1.5 pmol/kg/min、9時～17時（8時間/日）、連続14日間）

断続的に上記再投与

5、評価方法：

- (1) 活動性評価：臨床症状（血便、下痢、腹痛、発熱）と血液検査所見を基に、潰瘍性大腸炎の活動性評価指標である Seo's index（表1）を用いて AM 投与前後で評価した。

表 1

Seo's index	
X1: 顕血便 × 60 無または極少量 0 有 1	
X2: 排便回数 × 13 4回/日以下 1 5～7回/日 2 8回以上/日 3	
X3: 血沈値(mm/1h) × 0.5	
X4: Hb (g/dl) × -4	
X5: alb (g/dl) × -15	
Seo index = X1+X2+X3+X4+X5+200	
軽 症: 150以下	
中 等 症: 150～220	
重 症: 220以上	

- (2) 内視鏡所見：AM 投与前と投与終了後での大腸内視鏡所見の変化を評価した。
- (3) 循環動態：AM 投与中は、血圧と脈拍を持続モニターにより評価した。
- (4) 有害事象：入院下での投与とし、投与中～投与後の臨床症状を嚴重に観察した。

C. 結果

【症例経過1】（図1）

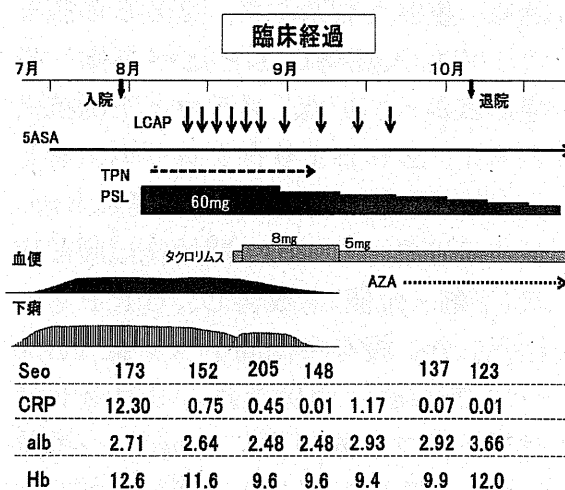


図 1

症例は60歳代、男性。2010年7月より1日6-7行の下痢で発症。近医にて感染性腸炎を疑われ加療されたが軽快せず、UCを疑われ当科紹介。入院時のSeo's indexは173pと中等症であった。大腸内視鏡検査所見も直腸から全周性連続性に粘膜粗造、浮腫、びらん、粘液付着、濃栓を認め、中等症のUCと診断し、同日第一回入院。

腹部CTにて直腸～横行結腸半ばまで壁肥厚を認め、全大腸炎型とした。5-ASA 製剤（メサラジン）2g 内服開始、絶食にて経過を見ていたが、下痢回数、腹痛、血便などの症状の改善が見られず、メサラジンを4gに増量。8月3日よりステロイド（プレドニゾン）強力静注療法を開始した。また、8月10日よりLCAPを併用（計11回、9/28で終了）した。一旦は下痢も減り、CRPも陰性化した。8月16日より徐々にCRP上昇した。20日の大腸内視鏡検査では、直腸とS状結腸より口側で著明な浮腫、下掘れ潰瘍、膿栓を認め、重症と判断した。26日の腹部CTでも入院時CTと比べ口側へ炎症が広がっていた。ステロイド抵抗例と考え、26日よりタクロリムスを5mg/日で開始。血中濃度を参考に8mg/日で至適量となった。開始後は腹部症状（下痢・血便）も改善し、CRPも陰性化した。投与中は高トラフ値（11.6～13.7ng/mL）が保たれ、9月9日には低トラフ値を目標に5mg/日へ減量した。9月21日よりアザチオプリン（50mg）開始。9月13日より食事を再開した。9月24日の大腸内視鏡検査では、潰瘍瘢痕が散見され、S状結腸からRSにかけて認められた下掘れ潰瘍も改善傾向にあった。Seo's indexも123pと改善し退院した。3ヶ月でタクロリムスを中止。続いてステロイドも中止した。その後、メサラジンとアザチオプリンで寛解が維持された。

【症例経過2】（図2）

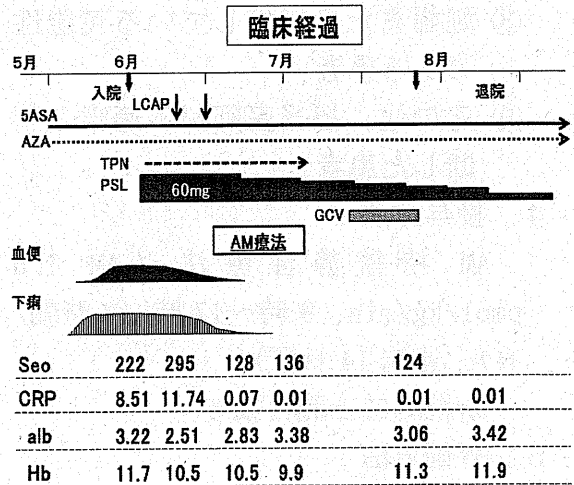


図2

2011年5月中旬より血便と発熱が再燃。6月入院。入院時、6回/日の排便、顕血便、38℃台の発熱、赤沈90mm/1hへの亢進を認めた。Seo's indexは222であり、重症と診断した。内視鏡検査では、S状結腸に易出血性の強い浮腫と膿汁の付着が認められた。注腸造影でS状結腸を中心にボタンカフス様の染み出しを認め、高度な浮腫と深い潰瘍の存在が示唆された。絶食補液の下、PSL強力静注療法（PSL:60mg/日）を開始。翌日から解熱、血便や下痢、腹痛も徐々に改善傾向を示したが、血清アルブミンは低下し炎症反応も改善せず、7日目よりLCAPを併用。9日目の内視鏡検査では、S状結腸に深掘れ潰瘍、浮腫、粘液付着、易出血性が残存し、内視鏡的活動性は重症であった。前回の経過も参考に考え、ステロイド抵抗例と考え、追加治療が必要と考えた。前回はタクロリムスで寛解したが、患者の希望によ

リアドレノメジュリン (AM) 持続静注療法を導入した。LCAP は 2 回で終了。担癌、感染、心機能障害等を除外。6 月中旬より AM (1.5pmol/kg/min・civ、8h/day、14days) を開始した。AM 開始後は血圧低下も軽度で、その他の副作用も見られなかった。AM 開始後、排便回数は 1～2 回/day となり、顕血便も消失した。PSL も 40mg/day へ減量し、その後 5mg/week での減量した。AM 投与 15 日目の内視鏡像では、活動性は軽度となり、潰瘍底に粘膜増生が認められ、一部癒痕化していた。しかし、生検より CMV 感染の合併が疑われ、血清 C7HRP も陽性であったことからデノシン 600mg/日を併用した。その後も寛解を維持し、PSL を 20mg/日まで漸減した。AM 投与 40 日目の内視鏡像では炎症性ポリープや粘膜橋が多発するものの、潰瘍部は再生粘膜で覆われ、癒痕化が見られた。Seo's index: 124.6 と改善を認め当科退院となった。その後はステロイドも中止し、メサラジンとアザチオプリンで寛解が維持された。

評価項目

- (1) 入院時の活動性は Seo's index で評価。Seo's index: タクロリムス療法の入院時 (図 3) は 173 点と中等症スコアであった。絶食、ステロイド療法、LCAP 療法により 152 点まで改善したが、再び 205 点と悪化。高トラフタクロリムス療法後 148 点と軽症スコアまで改善し、低ト

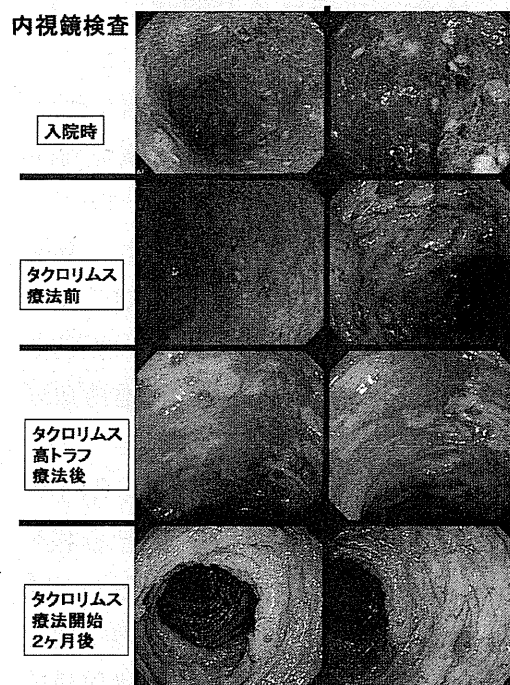


図 3

ラフ療法で寛解維持療法へと移行ステロイドも中止していた。再燃入院時 (図 4) は 222 点と重症スコアであった。

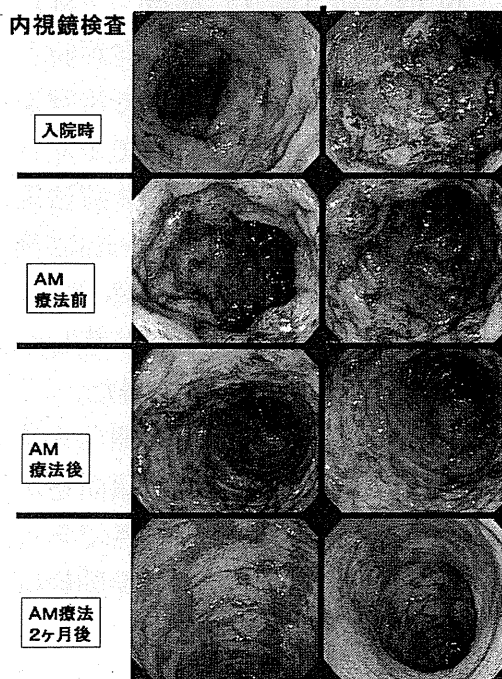


図 4

絶食、ステロイド療法でも 295 点と重症スコアが続き LCAP 療法を開始したが、内視鏡所見が変わらず AM 療法を開始。開始と共に腹痛下痢は改善。Seo' s index も 128 点と改善し、自覚症状変化ないが、生検で CMV 感染が疑われ、デノシン療法追加し退院そのまま寛解維持療法へ移行した。

- (2) 内視鏡所見 (図 1, 2) : 第 1 回入院時 (図 1) は直腸と S 状結腸のみ観察。浮腫とびらんの多発を認めた。中等症 UC の所見であった。PSL 療法後も症状改善せず、タクロリムス療法施行。高トラフ療法後、粘膜浮腫は改善し壁伸展性も改善。治療開始から 2 ヶ月後は炎症性ポリープが多発していた。第 2 回入院時と AM 療法前 (図 2) には、下掘れ潰瘍が認められ改善傾向が観察できず、難治性の判断で治療選択を説明。AM 療法希望で 14 日の治療後はタクロリムス療法同様に粘膜浮腫は軽快。一部に再生上皮も観察された。治療終了、2 ヶ月の潰瘍の癒痕化が著しく、粘膜修復が速い印象を得た。

- (3) 循環動態 : (図 5) AM 投与開始 3 時間後に軽度の血圧低下傾向を示したが、自覚症状は皆無であった。AM 投与中止後、循環動態は速やかに改善した。

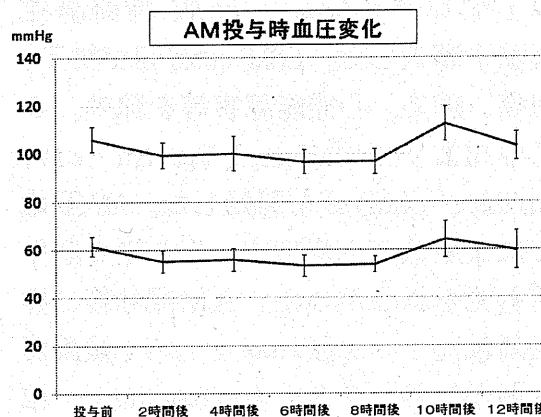


図 5

- (4) 有害事象 : タクロリムス療法開始前のステロイド療法から高血糖は認められたが、タクロリムス開始後の増悪は認めず、重症感染症も認めなかった。AM 療法は投与中の軽度の血圧低下傾向の他は、自覚症状や検査値変化を認めなかった。

D. 考察

免疫抑制剤のうち、カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリン、タクロリムスは難治性および重症潰瘍性大腸炎の寛解導入療法として有効な薬剤とされる。しかし、有害事象を予防し、治療効果を得るためには、血中濃度を測定する必要がある。シクロスポリン持続静注療法は本邦において保健適応がないが、海外を中心に有効性が確認されてきた。研究班の治療指針でも 1 日量 2 ~ 4 mg/Kg を 24 時間で開始し、血中濃度を頻回に測定しながら、400ng/mL 前後に維持するように投与量を調節する。最大 14 日間まで静

注を継続する。静注中止後は、原則としてアザチオプリンあるいは6-MP経口投与を直ちに開始し寛解維持療法に移行する。一方、タクロリムスは経口投与が保健適応であり、1回0.025mg/Kgを1日2回朝食後と夕食後に内服。約14日間の高トラフ(10~15ng/mL)治療を目標に用量調整した後に、2週以降は目標トラフ濃度を5~10ng/mLに投与量を調節し、3ヶ月までの投与とする。この方法は有効濃度への移行のため血中濃度測定が必要で、初回投与量が少なく設定されている。有効な目標トラフに至る日数が施設により異なり、寛解導入効果をもたらす比較的高いトラフ値が十分得られる期間の施設差が懸念される。早急に有効濃度を得るために初期投与量を増す施設もみられるが、副作用発現予防のため迅速な血中濃度測定が必要となり、実施施設を限定的なものにしている。タクロリムスは移植や慢性関節リウマチ、重症筋無力症、ループス腎炎にも保健適応があり、使用されているが、使用法が適応疾患により異なっている。使用法については議論の余地があるが、濃度測定による薬剤調整を必要とする煩雑さと施設を限定する問題がある。本症例は、当施設が薬剤部による迅速タクロリムス血中濃度測定が可能であり、初回到1回0.075mg/Kg投与し、12時間の測定結果を基に速やかに増量を行った。そのため、高トラフ(10~15ng/mL)目標達成が比較的速やかに行われ、寛解導入に成功し副腎皮質ホルモン減量か

ら中止が可能であった。しかし、通常3ヶ月までを目安に使用され、寛解維持療法としては使用が確立していない。これは、種々の併用禁忌や併用注意、副作用があり、慎重な投与が必要だからと考えられる。本例も3ヶ月で中止した。

これまで報告してきた様に生理活性ペプチドであるヒトAMは、全身の臓器に広く分布し、その作用は、血管新生作用、血管内皮細胞アポトーシス抑制と血管再生、抗炎症作用、酸化ストレス抑制と多岐に渡る事が判明。これまでに、我々は新たな治療法として当大学の倫理委員会で承認を得たアドレノメデュリン(AM)持続静注療法を難治性潰瘍性大腸炎患者に行っている。悪性疾患および心血管系基礎疾患を有する患者は適応外と考えられ、本症例においても事前に確認した。投与量については、当科で過去に行った健常人へのAM投与のデータを元に、安全性が確認された量(1.5 pmol/kg/min)で行い、日中のみの投与とした。投与中に軽度血圧低下が認められた(図5)が、臨床上問題にはならなかった。投与後も有害事象は認めていない。

今回の難治症例は、前回タクロリムス療法を行っていて、AM持続静注投与が同様に寛解導入療法として効果が認められるか、経過に違いが認められないかを評価すべき点と考えた。臨床所見の改善と内視鏡検査所見の改善は、タクロリムス療法(図1)に劣ることなく本治療でも認められた(図

2)。寛解導入療法としてステロイド製剤、血球成分除去療法に加えて、免疫調節剤、生物学的製剤による治療の有効性が確認されているが、重症感染症などの副作用に対し十分な注意ひつようである。このため、タクロリムス療法においては、濃度測定による厳重な投与量調整が必要で専門施設以外での治療としては使用し難い治療である。また、低トラフの治療期間も含めると3ヶ月の治療期間となる。これに対しAM療法は14日間の治療期間で寛解導入出来た。また、反復投与も行い易い治療で、以前に再投与有効例を報告した。AM療法は未確立の治療ではあるが、現在まで当科で行った方法での治療法を(表2)にタクロリムス療法と比較した。

表2

タクロリムス療法とAM療法比較					
	保健適応	反復投与	血中濃度管理	投与期間	副作用
タクロリムス療法	経口カプセル剤のみ 重症～中等症の難治症例に適応	可能	必要 高トラフ 低トラフの値で 薬量調整	約3ヶ月	振戦、ほてり 頭痛 腎障害 感染症
AM療法	保健適応なし	可能	不要	14日	投与中 軽度の 血圧低下

使用法も簡便で広く普及し易い方法である。同等治療とは言えずとも難治例において有効症例があり、限られた医療費の中で治療選択肢の一つとして臨床応用されれば、社会に有益な薬

剤となると考えられる。また、本症例も粘膜修復が速い印象が有り、抗炎症以外に治癒過程での修復機転においても免疫調節剤とは異なる作用点があると考えられる。

E. 結論

活動性UCに対するAM持続静注療法再投与の一例を報告した。AM療法は、UC患者においても臨床的改善効果を示し、粘膜治癒を認め、高い安全性が示された。さらに再投与においても効果は減弱することなく、安全に投与された。本治療は寛解導入療法の有力な治療法であり、免疫調節剤とは異なる作用点があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, Kitamura K. Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* in press. (2012)

2. 芦塚伸也、彦坂ともみ、稲津東彦、北俊弘、北村和雄：炎症性腸疾患に対するアドレノメデュリン療法(解説). *消化器内科* 54, 154-160, (2012)

4. Hikosaka T, Tsuruda T, Nagata S, Kuwasako K, Tsuchiya K, Hoshiko S, Inatsu H, Chijiwa K, Kitamura K: Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9. *Peptides 32*: 1825-1831, (2011)

2. 学会発表

1. 稲津東彦、芦塚伸也、北村和雄：
活動期潰瘍性大腸炎寛解導入療法としてのアドレノメデュリン持続静注療法の経験。
第53回日本消化器病学会大会、2011年10月(福岡)

2. 芦塚伸也、三宮一朗、中野みち子、三木吾郎、彦坂ともみ、星子新理、松本英文、中島孝治、稲津東彦、北村和雄：潰瘍性大腸炎に対するアドレノメデュリン持続静注療法。
第98回日本消化器病学会九州支部例会、2011年11月(長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況

出願番号 特願 2005-111889

公開番号 特開 2006-290777

登録番号 特許第 4830093 号

登録日 平成 23 年 9 月 30 日
(2011.9.30)

発明者 北村 和雄、稲津 東彦、芦塚 伸也 他 4 名

出願人 学校法人宮崎大学

発明の名称 非細菌性の炎症性疾

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, Kitamura K.	Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis.		in press	2012
芦塚伸也、彦坂ともみ、稲津東彦、北俊弘、北村和雄	炎症性腸疾患に対するアドレノメデュリン療法(解説).	消化器内科	54	154-160	2012
北村和雄	アドレノメデュリン.	高血圧ナビゲーター第3版		96-97	2011
Hikosaka T, Tsuruda T, Nagata S, Kuwasako K, Tsuchiya K, Hoshiko S, Inatsu H, Chijiwa K, Kitamura K.	Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9.	Peptides	32	1825-1831	2011
Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Kato J.	Structure-function analysis of helix8 of human calcitonin receptor-like receptor within the adrenomedullin 1 receptor.	Peptides	32	144-149	2011
Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Takei Y, Kato J.	Shared and separate functions of the RAMP-based adrenomedullin receptors.	Peptides	32	1540-1550	2011
Tsuruda T, Kitamura K.	Adrenomedullin: Roles for structure and function in cardiac or vascular tissues.	Current Hypertension Reviews	7	268-272	2011
北俊弘、北村和雄	アドレノメデュリンの内分泌・代謝系へのユニークな作用.	実験医学	29	202-206	2011
北村和雄	降圧因子アドレノメデュリンの新たな可能性.	第7回九州11大学循環器フォーラム会報			2011

Adrenomedullin: A Novel Therapy for Intractable Ulcerative Colitis

To the Editor:

In May 2010, a 68-year-old woman undergoing treatment for diabetes presented with a 3-year history of ulcerative colitis (UC). The patient was steroid-dependent, so a regimen of mesalazine (5-aminosalicylic acid [5-ASA]), prednisolone (PSL), and azathioprine (AZA) was prescribed. Despite this therapy the patient experienced a rapid deterioration, with severe abdominal pain and bloody stool (>10 times/day). Further evaluation revealed deep ulceration and erosion throughout the large intestine, which gave an Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) score of 12. Higher doses of PSL and AZA in combination with leukocytapheresis failed to induce remission (UCDAI score: 7). Addition of immunosuppressants or biologics was deemed unfeasible due to the patient's age, impaired glucose tolerance, and old tuberculosis, as well as the significant risk of concomitant infectious disease. After ruling out the presence of ischemic heart disease, cerebrovascular disorder, or other cardiovascular or malignant disease, adrenomedullin (AM; 1.5 pmol/kg/min) was intravenously administered for 8 hours per day for 12 days. A few days after starting the AM treatment the patient's abdominal pain and bloody stool appeared to go into remission. No adverse events were observed apart from a slight decline in blood pressure. Endoscopy at 2 weeks revealed significant mucosal regeneration (Fig. 1) and spider web-like scarring in some ulcers

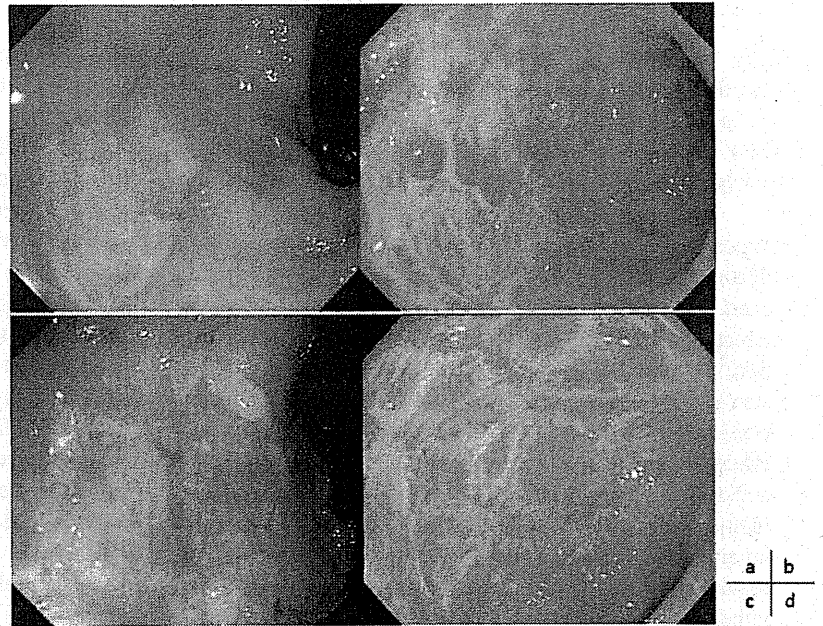


FIGURE 1. Colonoscopic findings. Wide and deep ulcers were observed in the transverse colon (a) and the sigmoid colon (b) before AM therapy. Two weeks after AM therapy (c,d), significant neovascularization and mucosal regeneration were observed at the margin and base of deep ulcers in the transverse colon (c). In the sigmoid colon, fibrosis (scarring) and vasodilation were seen in relatively shallow ulcers. Scarred regions had a reticulated, spider web-like appearance (d). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

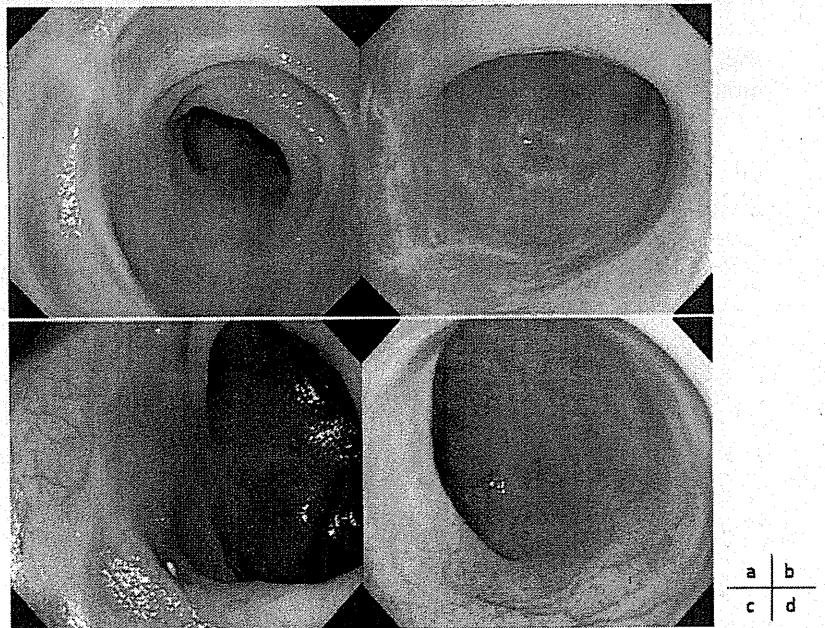


FIGURE 2. Colonoscopic findings. Three months after treatment with AM the ulcers had disappeared and ulcer scars were observed in the transverse colon (a) and the sigmoid colon (b). One year after the treatment with AM the mucosa of the transverse colon (c) and sigmoid colon (d) remained in remission without steroid therapy. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

Supported in part by a Translational Research grant (09156271) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.
Copyright © 2012 Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc.
DOI 10.1002/ibd.22891
Published online in Wiley
Online Library (wileyonlinelibrary.com).

(Fig. 2), and the patient's UCDAI score had declined to 2. After 3 months, all of the patient's colonic lesions had healed with scarring and her UCDAI score had reached 0, so the PSL was discontinued.

AM was first identified as a biologically active peptide with potent vasodilating action,¹ but is now known to exert a wide range of physiological effects, including cardiovascular protection,² neovascularization, and suppression of inflammation and apoptosis. We previously reported that AM therapy was effective in an animal colitis model,³ and that AM's mechanism of action is likely attributable to its suppression of inflammatory cytokines and activation of regulatory cytokines in intestinal intraepithelial lymphocytes, as well as to its protection of intercellular junctions and its antibacterial activity.⁴ In addition, AM reportedly suppresses cytokine production in trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis,⁵ and exerts beneficial effects on microvascular function⁶ and the reepithelialization⁷ of ulcers in an experimental model of colitis.

Although AM has potent hypotensive activity, we observed only minor hemodynamic effects after administering

a dose of 1.5 pmol/kg/min, which we considered safe based on human dose-response data in our possession.

Conventional treatment of active UC focuses on steroids, immunosuppressants, and biologics, but the use of these drugs is restricted in geriatric and immunocompromised patients.⁸ AM, on the other hand, is a physiological peptide and is therefore anticipated to have excellent safety. Here we present the first reported case in which AM was used to treat a patient with intractable UC. AM treatment produced mucosal regeneration accompanied by marked neovascularization and vasodilation visible on endoscopic examination. These findings are suggestive of AM's potential to be a ground-breaking modality with a novel mechanism of action that differs from existing immunomodulation therapy.

Shinya Ashizuka, MD, PhD

Toshihiro Kita, MD, PhD

Haruhiko Inatsu, MD

Kazuo Kitamura, MD, PhD

Division of Circulation and Body Fluid

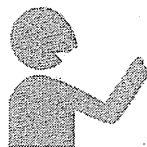
Regulation, Faculty of Medicine

University of Miyazaki

Miyazaki, Japan

REFERENCES

1. Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 192:553-560.
2. Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, et al. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2010;56:413-419.
3. Ashizuka S, Ishikawa N, Kato J, et al. Effect of adrenomedullin administration on acetic acid-induced colitis in rats. *Peptides.* 2005;26: 2610-2615.
4. Ashizuka S, Inagaki-Ohara K, Kuwasako K, et al. Adrenomedullin treatment reduces intestinal inflammation and maintains epithelial barrier function in mice administered dextran sulphate sodium. *Microbiol Immunol.* 2009; 53:573-581.
5. Gonzales-Rey E, Fernandez-Martin A, Chorny A, et al. Therapeutic effect of urocortin and adrenomedullin in a murine model of Crohn's disease. *Gut.* 2006;55:824-832.
6. Talero E, Alvarez de Sotomayor M, Sánchez-Fidalgo S, et al. Vascular contribution of adrenomedullin to microcirculatory improvement in experimental colitis. *Eur J Pharmacol.* 2011;30:601-607.
7. Hayashi Y, Narumi K, Tsuji S, et al. Impact of adrenomedullin on dextran sulfate sodium-induced inflammatory colitis in mice: insights from in vitro and in vivo experimental studies. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1453-1462.
8. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140:1827-1837.



話 題

炎症性腸疾患に対する アドレノメデュリン療法*

芦塚 伸也** 彦坂ともみ** 稲津 東彦**
北 俊弘** 北村 和雄**

Key Words : adrenomedullin, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, bioactive peptide

はじめに

現在、炎症性腸疾患(IBD)に対する薬物療法として、アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調節剤、血球成分除去療法、生物学的製剤を用いた寛解導入および維持療法が行われている。活動期の治療として、従来のステロイド治療に加え、免疫調節剤療法、生物学的製剤療法の使用頻度が増加しており、特にステロイド抵抗性やステロイド依存性を示すいわゆる難治性潰瘍性大腸炎に対して、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンなどの免疫抑制剤やインフリキシマブといった生物学的製剤による治療が主流となってきている。しかし、これらの免疫調整治療は優れた治療効果が期待される一方、高齢者や糖尿病などの基礎疾患を有する患者における真菌症や結核、ニューモシスチス肺炎などの重篤な感染症の合併や、若年者における悪性リンパ腫の発生などの重篤な有害事象に関する懸念も否定できず、より安全性の高い治療薬の開発が望まれる。

アドレノメデュリン(AM)は強力な血管拡張作用を有する生理活性ペプチドであるが、心血管保護作用、血管新生作用や抗炎症作用など多彩な生理作用を有することが判明しており、近年、IBDモデル動物に対しても腸炎改善効果を有することが明らかとなった。AMは生理活性ペプチド

であり、比較的安全性が高いと考えられ、IBD治療への応用が期待される。本項では、AMの基本事項や腸炎モデル動物に対する効果などの基礎研究に関する知見について概説し、さらにIBD患者に対する臨床研究に関しても言及する。

アドレノメデュリン (adrenomedullin ; AM)とは

AMは1993年に褐色細胞腫抽出液より単離同定された、強力な血管拡張作用を有する生理活性ペプチドである。ヒトAMは52個のアミノ酸で構成され、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide : CGRP)とアミノ酸配列の相動性を有するCGRPファミリーの一つである¹⁾(図1)。循環調節性ペプチドとしての探索がはじまったが、その後の研究でAMが全身臓器で分布発現しており、血管新生作用、心血管系保護作用、腎保護作用、抗酸化作用、抗アポトーシス作用、インスリン抵抗性の改善などきわめて多彩な生理作用を有することが判明している²⁾。また、AMの産生分泌は、心筋や血管壁伸展などの機械的刺激をはじめ、炎症性サイトカインなどの炎症惹起因子、アンジオテンシンII、酸化ストレス、虚血や低酸素刺激など種々の因子によって増加することが判明している。AMは多臓器にわたり多彩な生理作用を示すが、基本的解釈としては①循環動態、②心血管保護、

* Adrenomedullin therapy for inflammatory bowel disease.

** Shinya ASHIZUKA, M.D., Ph.D., Tomomi HIKOSAKA, M.D., Ph.D., Haruhiko INATSU, M.D., Toshihiro KITA, M.D., Ph.D. & Kazuo KITAMURA, M.D., Ph.D.: 宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学分野〔〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200〕; Department of Circulatory and Body Fluid Regulation, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, JAPAN

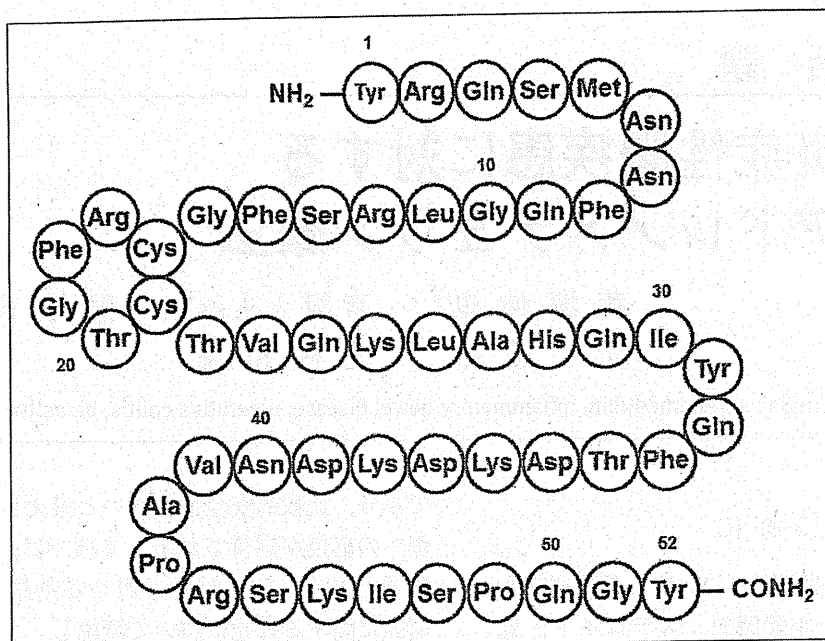


図1 ヒトアドレノメデュリンのアミノ酸配列

③抗炎症作用, ④組織修復再生に寄与する働きを持つと説明できる(表1).

AMの抗炎症作用

上記のようにAMは循環作動薬としての研究が進んできたが, AM発見後の早い時期から血管平滑筋培養細胞へのinterleukin (IL)-1やtumor necrosis factor (TNF)-α, lipopolysaccharide (LPS)などの炎症性サイトカインの刺激によりAMの遺伝子発現が著明に亢進することが判明していた。さらに, 敗血症に伴う全身性炎症反応症候群(SIRS: systemic inflammatory response syndrome)患者において血中AM濃度が著明に上昇していることも明らかとなり³⁾, 炎症との関連が注目されている。動物実験レベルでは, LPSとD-ガラクトサミン投与による敗血症モデルマウスを用いた研究で, 対照群では重度のうっ血肝を生じたことに比べ, AM過剰発現(トランスジェニック)マウスにおいてはうっ血肝がごく軽微となり, 内因性AMがSIRSに対して臓器保護作用を有することが証明されている⁴⁾。さらに, 敗血症モデルマウスへAMを投与すると, 血行動態の改善が認められるだけでなく, 血漿中TNF-α, IL-1β, IL-6などの炎症性サイトカインが減少することや, in vitroにおいてもAMがマウスマクロファージ培養細胞

表1 AMの代表的作用

血行動態改善	血管拡張 利尿・Na利尿 強心作用
心保護作用	酸化ストレス抑制 血管平滑筋増殖抑制 心肥大・線維化抑制 アルドステロン産制抑制
抗炎症作用	炎症性サイトカイン抑制 抗菌効果 SIRSへの臓器保護作用 胃腸炎改善
組織再生	血管新生・安定化 アポトーシス抑制 粘膜上皮細胞増生 骨髄細胞の末梢への動員

からのTNF-αやIL-6の産生を抑制することが判明している⁵⁾。このように, 生体レベル, 細胞レベルいずれにおいても, AMが炎症状態に対して抑制的に作用することが確認されており, 今後, さまざまな炎症性疾患への応用が期待される。

消化管におけるAM

消化管においてもAMは食道から大腸まで広く分布しており, 特に胃と大腸での発現が強い⁶⁾。胃においては胃内分泌細胞に発現しており, 血流調節への関与が考えられている⁷⁾。胃潰瘍患者

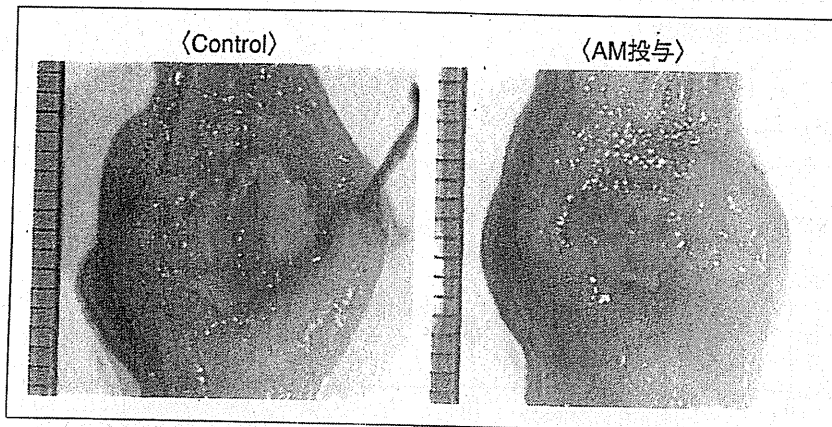


図2 酢酸誘発性大腸潰瘍に対するAM注腸の治療効果
左：対照群，右：AM投与群。大腸潰瘍作成後5日間AMを注腸投与したところ，対照群と比べ潰瘍の縮小と浮腫の軽減を認めた。
(文献¹⁵⁾より許可を得て一部改変して転載)

の潰瘍周辺組織においてもAMが強く発現しており，さらに潰瘍治癒に伴いAMの発現が増強傾向を示すことから，AMが粘膜再生に関与する可能性が推測されている⁸⁾。また，AMは胃粘膜傷害モデルラットに対して抗潰瘍作用を示すことが明らかとなっており，その機序としてAMが胃酸分泌を抑制すること⁹⁾，胃動脈収縮を抑制し粘膜血流を維持すること¹⁰⁾，血管新生を促進すること，粘膜上皮細胞の増殖を促進すること¹¹⁾などが推測されている。大腸におけるAMの検討としては，AMが粘膜上皮の細胞頂部と神経内分泌細胞に発現しており，defensinのように腸内細菌に対して抗菌作用を示すこと¹²⁾，腸管血流を増加させること(Talero)などが報告されている。また，ヒト大腸癌および実験腸炎関連大腸癌において癌組織でAMの発現が増強しており，癌組織の発育へ関与する可能性が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

腸炎モデルに対する粘膜障害改善効果

AMが炎症惹起状態において抗炎症作用を示すことに加え，胃粘膜障害モデルに対し粘膜保護・潰瘍改善効果を示すことから，下部消化管における炎症(IBD)に対しても抗炎症効果を有する可能性が考えられ，筆者らは酢酸誘発性大腸潰瘍モデルラットを用いてAMの抗潰瘍効果を検討した。ラット大腸の漿膜下に酢酸を注入することにより大腸人工潰瘍モデルを作成し，AMを経肛門的に5日間連日投与した。その結果，AM投与

群では対照群と比較してAM用量依存的に潰瘍面積が縮小しており(図2)，組織学的検討でも潰瘍部への炎症細胞浸潤が軽度であった。また，AM投与群において潰瘍大腸組織におけるinterferon(IFN)- γ やIL-6などの炎症性サイトカインが有意に低値であった¹⁵⁾。次に実験的腸炎の汎用モデルであるデキストラン硫酸(DSS)腸炎モデルを用いて，抗炎症効果の再現性を確認するとともに，その機序を検討した。DSS腸炎モデルマウスに対しAMを7日間にわたって注腸投与したところ，AM投与群は対照群に比べ，体重減少，下痢，血便が著しく軽減し，病理組織学的所見でも好中球や炎症細胞の浸潤，粘膜びらんが顕著に軽減した(図3, 4)。また，大腸上皮間T細胞(intraepithelial T lymphocytes ; IEL)からのサイトカイン産生の検討では，AM投与群において炎症性サイトカインであるINF- γ ，TNF- α ，IL-6の産生が有意に抑制され，さらに制御性サイトカインであるtransforming growth factor(TGF)- β の増加が認められた(図5)。大腸IELのFACS解析の結果，対照群では病態の増悪に伴いT cell receptor(TCR) $\gamma\delta$ IELの継時的減少が認められたが，AM投与群では維持されており，TCR $\gamma\delta$ の維持がTGF- β 亢進に関与した可能性が考えられた。さらに，AM投与群では対照群に比べ腸炎に伴う大腸上皮細胞接合分子の損傷が軽度であったことや，大腸腸内細菌数の減少がみられたことも，腸炎改善効果の一因と考えられた¹⁶⁾。

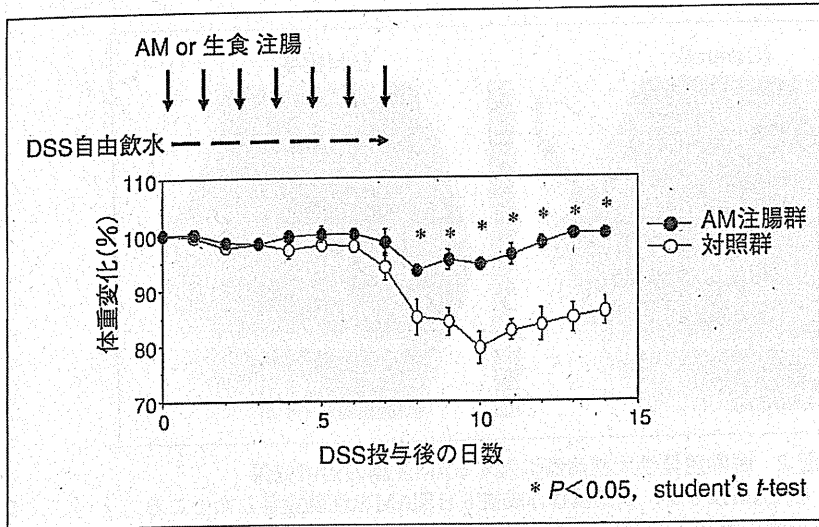


図3 デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)腸炎モデルマウスへのAM療法
DSS投与下に、AM注腸(0.05 μ g/日)を7日間施行した。対照(生食)群と比較し、
AM投与群ではDSS腸炎に伴う体重減少が軽微であった。* $P<0.05$
(文献¹⁶)より許可を得て一部改変して転載)

実験腸炎モデル動物に対するAMの有効性は、当教室以外にも複数の施設から報告されており、トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)誘発腸炎モデル動物に対するAMの腹腔内投与でも腸炎の改善が認められる。その機序として、Gonzalez-Reyらは腸管サイトカインの詳細な検討からAMにより腸管免疫寛容が改善されることを報告し¹⁷⁾、TaleroらはCOX-2やiNOS/NOに関連した腸管微小循環が改善されることを報告している¹⁸⁾。また近年、HayashiらはDSS腸炎モデルマウスを用いた検討に加え、創傷治癒アッセイを用いたin vitroでの検討を行い、AMが損傷上皮細胞に対して上皮再生促進効果を有することを報告している¹⁹⁾。

このようにAMは腸炎モデル動物に対し、抗炎症作用や腸上皮バリアの保護作用を示し、新たな機序を有する炎症性腸疾患治療に発展する可能性が示された。

AMの臨床応用

AMが血行動態改善、心血管保護、組織(血管)再生作用を有することから、循環器疾患患者に対する臨床研究がすでに開始されている。Kataokaらは急性心筋梗塞患者に対して12時間のAM持続静注投与を行い、心筋梗塞発症3か月後の心機能評価でAM投与群では心臓壁運動や心筋虚血領域の軽減効果が認められた²⁰⁾。また、急性心筋梗

塞や心不全治療以外にも、難治性肺高血圧症に対する血管拡張作用や、閉塞性動脈硬化症への血管新生効果に関する臨床応用も期待されている。これらの臨床研究および前述基礎研究での知見を背景に、われわれは炎症性腸疾患患者に対するAMの効果に関して臨床研究を開始した。これまでに数名の患者にAMを投与したところおおむね良好な治療効果が得られており、下記に代表的症例を提示する。

症 例

68歳女性。潰瘍性大腸炎(UC)歴3年、糖尿病治療中。前回再燃時はプレドニゾロン(PSL)強力静注療法、血球除去療法で臨床的寛解が得られたが粘膜修復が不十分であり、また、ステロイド依存性を示し、PSL継続とアザチオプリンにて加療していた。某年5月から急激に腹痛と血便(>10回/日)が増悪し、内視鏡所見上、大腸全域に深掘れ潰瘍とびらんが多発していた。再度PSL強力静注療法と血球除去療法にて加療したが寛解導入が得られなかった。免疫抑制剤や生物学的製剤の追加投与を検討したが、高齢者である上、耐糖能異常と陳旧性結核を有するため感染症併発の危険性が懸念された。手術適応も検討されたが、患者の希望によりAM療法を試みた。虚血性心疾患や脳血管障害、糖尿病性網膜症な

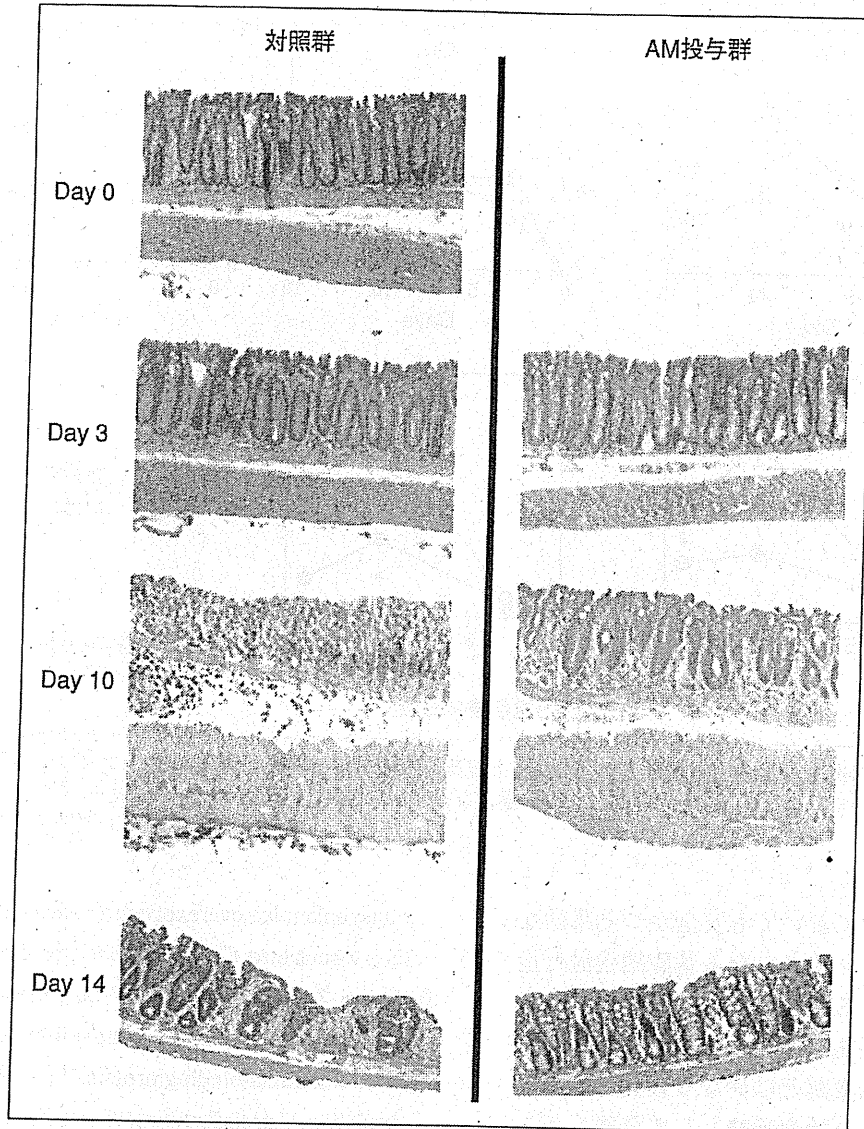


図4 DSS腸炎モデルマウスへのAM投与による腸炎改善効果
左列：生食投与群，右列：AM投与群(文献¹⁶⁾より許可を得て一部改変して転載)

どの心血管系疾患や悪性疾患の存在を除外したのちに，AMの持続静脈投与を行った(1.5 μ mol/kg/min, 8時間/日, 12日間). 治療開始後数日で腹痛や血便は改善傾向を示し，AM投与2週間後の内視鏡検査では潰瘍底および潰瘍辺縁に再生粘膜増生，瘢痕化が認められた. AM投与前後でUCDAIは7点から2点まで改善した. AM投与中に10mmHg程度の軽度血圧低下を認めたが，その他の明らかな有害事象は認めなかった. その後も寛解を維持し，AM投与3か月後の内視鏡評価ではすべての大腸病変が瘢痕治癒しており(UCDAI: 0点), PSL中止が可能となった. 現在, 1年以上が経過しているが寛解を維持している.

おわりに

AMの基本的特徴から消化器領域，特に炎症性腸疾患に関する臨床応用までを紹介した. AMが有する循環動態改善，抗炎症作用，抗酸化作用などといった臓器保護作用，血管新生，上皮細胞増殖といった組織修復作用は，循環器疾患だけでなく他疾患領域での応用も期待され，消化管領域においてもさらなる基礎研究および臨床研究の発展が望まれる. また，AMはこれまで循環器領域を中心に研究が進んできた生理活性ペプチドであるが，腸炎モデル動物においても抗炎症効果や粘膜修復効果を示すことが判明し，

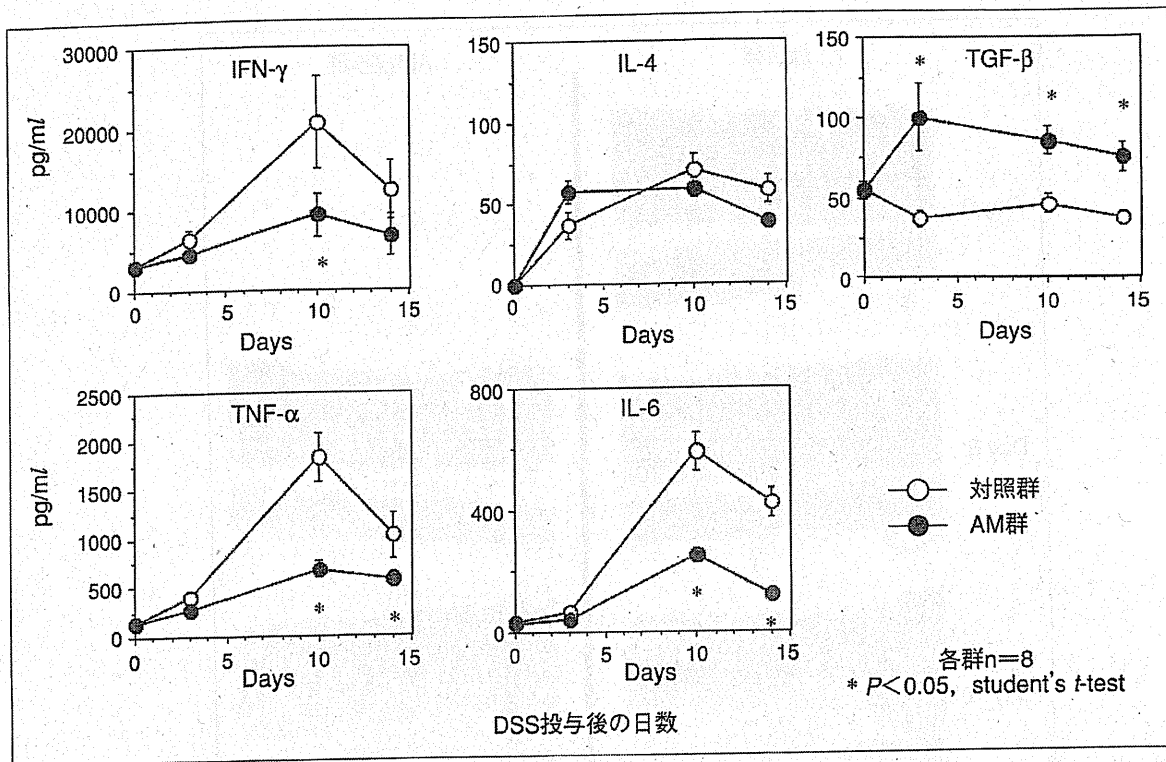


図5 DSS腸炎マウスへのAM投与による大腸上皮細胞間リンパ球(IEL)産制サイトカインの変化
 AM投与群ではIFN- γ , TNF- α , IL-6産制の著明な抑制と, TGF- β 産制の亢進が認められた。
 (文献¹⁶⁾より許可を得て転載)

さらに実際の患者においても安全かつ効果的な効果が得られた。今後さらなる基礎的検討と症例蓄積が必要であるものの、炎症性腸疾患治療において、AM療法は生理活性ペプチドという既存の免疫調整性治療薬とは異なった機序を有する、新規かつ安全な治療戦略として発展しうる可能性が期待できる。

文 献

- 1) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 192 : 553.
- 2) 北村和雄. アドレノメデュリン. *日本臨床* 2010 ; 68 : 630.
- 3) Ueda S, Nishio K, Minamino N, et al. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 ; 160 : 132.
- 4) Shindo T, Kurihara H, Maemura K, et al. Hypotension and resistance to lipopolysaccharide-induced shock in

transgenic mice overexpressing adrenomedullin in their vasculature. *Circulation* 2000 ; 16 : 2309.

- 5) Yang S, Zhou M, Fowler DE, Wang P. Mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and adrenomedullin-binding protein-1 in sepsis : down-regulation of proinflammatory cytokines. *Crit Care Med* 2002 ; 30 : 2729.
- 6) Asada Y, Hara S, Marutsuka K, et al. Novel distribution of adrenomedullin-immunoreactive cells in human tissues. *Histochem Cell Biol* 1999 ; 112 : 185.
- 7) Sakata J, Asada Y, Shimokubo T, et al. Adrenomedullin in the gastrointestinal tract. Distribution and gene expression in rat and augmented gastric adrenomedullin after fasting. *J Gastroenterol* 1998 ; 33 : 828.
- 8) Hashimoto H, Akimoto M, Maeda A, et al. Changes in vasoactive substances during gastric ulcer healing. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000 ; 36 : S278.
- 9) Clementi G, Caruso A, Cutuli VM, et al. Gastroprotective effect of adrenomedullin administered subcutaneously in the rat. *Peptides* 2002 ; 23 : 1149.