

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括／分担研究報告書（令和2年度）

治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト 治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針の改訂

研究協力者 氏名 長沼 誠 所属先 関西医科大学内科学第三講座 役職 教授
研究分担者 氏名 中村志郎 所属先 大阪医科大学第二内科 役職 教授

研究要旨：令和2年度潰瘍性大腸炎治療指針の改訂を行った。本年度の改訂のポイントは1) 令和2年度に新規に保険適応となった治療法、2) 海外のガイドラインの記載と齟齬がある記載内容に関する改訂、3) 実臨床において改訂が望ましい記載内容を中心に改訂を行った。

共同研究者

松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院）

小林 拓（北里大学北里研究所病院）

松浦 稔（杏林大学医学部）

猿田雅之（東京慈恵会医科大学）

加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター）

加藤 順（千葉大学大学院医学研究院）

横山薫（北里大学医学部）

石原俊治（島根大学医学部）

小金井一隆（横浜市立市民病院）

内野基（兵庫医科大学）

水落建輝（久留米大学医学部）

虻川大樹（宮城県立こども病院）

仲瀬裕志（札幌医科大学医学部）

久松理一（杏林大学医学部）

B. 研究方法

今年度はCOVID-19感染状況下であり、対面での会議ができない状況であったため、追記・改訂すべき内容について、最近の欧米のガイドラインを参考に、改訂すべきポイントを取りあげたのち、作成した改訂案についてメール会議およびweb会議によって共同研究者から意見の集約を行った。その後令和2年7月と令和3年1月の2回の班会議報告にて最終的な改訂案の調整を行い、治療指針ガイドラインの改訂プロジェクト責任者の中村先生、研究班代表研究者の久松先生による取りまとめを行い、令和3年3月に令和2年潰瘍性大腸炎治療指針を公表した。

（倫理面への配慮）

治療指針作成のプロジェクトであり、臨床試験や研究を施行する内容ではないが、倫理面に十分配慮して、作成を行った。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎治療指針改訂は、年1回の改訂を目標とするが、主に1) 新規薬剤・治療法の指針への追記・変更を行うこと、2) 現在の指針記載内容で実臨床に合わない内容や海外の指針と照らし合わせて変更・追加した方が良い内容を検討し、治療指針に反映させることを本プロジェクトの主目的とする

C. 研究結果

令和2年度の治療改訂の主なポイントは以下の通りである。

1 重症例・難治例に対するウステキヌマブ

2020年にウステキヌマブが潰瘍性大腸炎に対し

て保険適応となった。適応は既存治療に効果不十分の中等症から重症の潰瘍性大腸炎に限定される。経口タクロリムス、抗TNF- α 製剤がすでに難治性潰瘍性大腸炎の治療薬として使用されており、さらに2018年以降に潰瘍性大腸炎の治療薬としてトファシニブ(ゼルヤンツ[®])、ベドリズマブ(エンタイビオ[®])、ウステキヌマブ(ステラーラ[®])が新たに承認されたことより選択肢が増えたことでどのような患者に投与すべきか実地医家において混乱が生じることが予想される。そのため本年度の改訂では保険適応となったウステキヌマブに関する大規模臨床試験を含めた文献を検索し、それに基づいて治療指針案を作成した。

ウステキヌマブは炎症性腸疾患の病態に関与しているIL-12、IL-23の共通構成タンパクであるp40に対する抗体製剤であり、IL-12、IL-23の作用を阻害することにより炎症を抑制する。

寛解導入効果

日本人症例を含めた海外の大規模研究において(UNIFI試験)、中等症から重症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とし、プラセボ、ウステキヌマブ130mg又は6mg/kg体重を0週目に単回静脈内投与した導入試験を実施した。生物学的製剤(抗TNF α 抗体製剤又はベドリズマブ)又は既存治療(コルチコステロイド又は免疫調節薬)で効果不十分又は忍容性がなかった患者を対象とした。8週目にclinical remissionが得られた患者の割合は、プラセボ群の5.3%に対して、ウステキヌマブ130mg群で15.6%、ウステキヌマブ6mg/kg体重群で15.5%であった。また8週目に組織学的および内視鏡的治癒(Histo-Endoscopic mucosal healing)得られた患者の割合はプラセボ群8.9%、ウステキヌマブ130mg群で20.3%、ウステキヌマブ6mg/kg体重群で18.4%であった。本結果UNIFI試験において、日本と韓国のみ症例を集積した解析でも、ウステキヌマブの有効性が確認された。

なおUNIFI試験のウステキヌマブ6mg/kg体重群のプラセボ群に対する優越性を検討したサブ解析では、年齢・性別・罹患範囲・腸管外合併症の有無で短期的有効性に差は認められなかった。同様にチオプリン製剤不応・不耐、抗TNF α 抗体製剤不応の有無にかかわらず、短期的有効性はウステキヌマブ6mg/kg体重群はプラセボ群より有意に寛解率が高かった。リアルワールドのデータでは、フランス20施設に

おける、UST使用例(103例)を解析し、70%の症例はウステキヌマブが投与される前に抗TNF α 抗体製剤2剤以上の使用歴があり、85%はベドリズマブ使用歴を有していた。ウステキヌマブ開始12-16週目のステロイドフリー寛解は35.0%であった。多変量解析では有効性に負の影響を及ぼす因子として治療前のpartial Mayoスコアが6点以上、抗TNF α 抗体製剤およびベドリズマブ使用歴が挙げられた。

寛解維持効果

寛解導入試験から移行した患者を対象に、プラセボ又は本剤90mg(8週間隔又は12週間隔)を皮下投与した維持試験を実施した。44週目にclinical remissionが得られた患者の割合は、プラセボ群の24.0%に対して、本剤90mgの8週間隔投与群で43.8%、本剤90mgの12週間隔投与群で38.4%であった。また維持試験44週目における寛解維持率は抗TNF α 抗体製剤非不応症例ではウステキヌマブ8週間隔又は12週間隔で寛解率に差は認められなかったが(それぞれ48.2%、49.0%)、抗TNF α 抗体製剤不応症例では、8週間隔、12週間隔の寛解率はそれぞれ39.6%、22.9%であり、8週間隔の方が寛解率が高かった。また44週目の寛解率は、内視鏡的寛解および組織学的寛解の双方を達成していた症例の方が、内視鏡寛解のみ、または組織学的寛解のみを達成した症例より高かった。

UNIFI試験に登録された症例を長期観察した研究では、ランダム化患者のうち、12週毎および8週毎にUSTを投与された患者のそれぞれ78.7%および83.2%が92週目に臨床的寛解を達成していた⁵⁾。

安全性

UNIFI試験における主な有害事象は上気道感染、発疹、痤瘡、頭痛、注射部位反応などであった。安全性に関するメタ解析では、炎症性腸疾患を含めた免疫疾患に対してウステキヌマブを使用した13のRCT(対象患者16068名)を集積したところ、短期的ウステキヌマブ使用は有害事象の発症を増加させることはないという報告もなされている。

UNIFI試験に登録された症例を長期観察した研究では、UST投与開始後44週から96週までの、100患者年あたりの有害事象はウステキヌマブ群とプラセボ群で同等であった。また重篤な有害事象(9.34対12.69)、悪性腫瘍(0.93対1.49)および重篤な感染症(2.33対2.99)の発生頻度にもUST8週毎投与群と12週毎投与群で差は認められなかった。

2 中等症に対するイムノピュア(Immunopure®)

2020年6月に新しい血球成分吸着療法であるイムノピュアが保険承認された。本治療法の適応は中等症の難治性潰瘍性大腸炎である。吸着剤はポリエステル樹脂の一種であるポリアリレートが用いられ、カラム構造は、アダカラムと同様にビーズ型の吸着剤が充填されており、活性化した顆粒球・単球・血小板を選択的に吸着し、リンパ球は吸着しない。

これまで欧州で2つの臨床研究が行われている。Ramlowらは10名のプレドニゾロン30 mg /日以上にて寛解導入されない潰瘍性大腸炎 (RachmilewitzによるCAI 6~10) の患者を対象とし、イムノピュアを1回/週の計5回使用し、有効性及び安全性の評価を行った。臨床的寛解率は80%、内視鏡的寛解率は44%であった。Kruisらは5-ASAに対する反応が不十分な潰瘍性大腸炎患者をイムノピュア群とプレドニゾロン群に無作為に割り付け、イムノピュア群は、イムノピュアを1回/週の頻度で計5回使用、プレドニゾロン群は40 mgで開始し7週目で離脱する治療が行われた。その結果治療開始6週目までのDisease activity index (DAI)はプレドニゾロン群が有意に低値を示していたが、12週目ではイムノピュア群とプレドニゾロン群のDAI値は差が認められず、プレドニゾロンに対するイムノピュアの非劣勢が確認された。

本邦において13名の中等症の難治例 (ステロイド依存例、抵抗例) の潰瘍性大腸炎患者にイムノピュアを2回/週 合計10回の治療がなされ、寛解率が63.6%であった。なお重篤な有害事象は認められなかった。

3. 寛解判定において「組織学的寛解」の概念を記載

近年臨床試験の寛解の判定に、内視鏡的寛解以外に組織学的寛解が設定されていること¹⁾、組織学的寛解例で長期予後が良好であること⁹⁾を踏まえて、治療効果判定について、内視鏡的評価に加えて組織学的評価を行うことを考慮することを記載した。

4. 5-ASA 不耐について記載

安全性の高い治療薬である5-ASA 製剤服用患者の一部において、服用早期に下痢、腹痛、発熱などの症状を認めることがあり、その場合5-ASA

不耐を疑い服用の中止を行うことを記載した。

5. 重症例を中心とした入院症例に対する管理について踏み込んだ表現で記載

重症例に対する治療については、これまで主に薬物療法に関する記載があるのみで、重症患者に対する具体的な記載は存在していなかった。今年度の改訂では、血栓塞栓症に対する検査や便培養(クロストリディオイデス・ディフィシルを含む)、 β -D グルカン検査に関する記載を行い、さらに重症例に対するステロイドの効果判定に関してより早期に行なった方が良いことより、効果判定を1-2週間から1週間とした。また外科専門医が存在しない施設に対する配慮として、重症例・劇症例では緊急手術の可能性があることより、必要に応じて専門施設への転院も考慮に入れることについても明記した。

6. 劇症例に対する記載

これまでの治療指針では、劇症例に対する治療法として、ステロイド大量静注療法が第一選択肢であり、ステロイドで症状が悪化する場合、あるいは早期に症状の明らかな改善が得られない場合は、セカンドラインの治療を行なっても良い旨記載されている。しかし、過去に複数回ステロイド使用の既往がある例では、最初からシクロスポリン持続静注療法、タクロリムス経口投与、インフリキシマブ点滴静注投与を行う方法もあることを記載した。また劇症例において、少なくとも症状の改善がない場合には、外科治療が望ましいことを記載した。

7. 抗TNF- α 抗体製剤と免疫調節薬との併用効果

抗TNF- α 抗体製剤における二次無効について、抗薬物抗体産生抑制を意図した免疫調節薬併用の意義を追記した。

8. 維持療法におけるベドリズマブとウステキヌマブの記載

両治療とも維持療法の有効性が確認されていることより追記した。

9. ステロイド抵抗例・依存例以外の難治例に対する治療法を記載

診断基準の難治例には、ステロイド以外の厳密な内科的治療下でありながら、頻回に再燃をくりかえすあるいは慢性持続型を呈するものが含まれているが、これまでの治療指針には上記に対する治療法の記載がなかったことより、今年度の治療指針に明記した。

10. 悪性疾患を併発した場合の免疫抑制的治療について

治療中止による潰瘍性大腸炎の悪化の可能性も考慮し、継続の可否について適切に判断するよう、記載を改訂した

11. 免疫抑制的治療中の生ワクチン接種について

日常臨床の参考となるよう、記載を具体的に充実した。免疫抑制的治療中の生ワクチンの接種は原則禁忌となるため、必要に応じて免疫抑制的治療開始前に接種を検討することとした。

ステロイドについては Red Book によれば、高用量（プレドニゾン換算で 20 mg/日以上、体重 10 kg 未満では 2mg/kg/日以上）では生ワクチン接種を控え、ステロイド終了後、少なくとも 1 か月以上は間隔をあけるとされている。しかし、裏付けとなる高いレベルのエビデンスは存在せず、20 mg 以下の投与量であってもステロイドの全身・局所投与を受けている場合には接種に慎重であるべきで、症例ごとにリスクベネフィットのバランスを考慮すべきである。なお、プレドニンの添付文書には、「本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヶ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと」と記載されている。

更に、生ワクチン接種後の免疫抑制的治療の開始時期や生ワクチン接種のために必要な免疫抑制的治療中断の時期についても目安を記載した。

改訂された治療指針は令和 3 年 3 月に公表された。

D. 考察

本年度は 1) 令和 2 年度に新規に保険適応となった治療法、2) 海外のガイドラインの記載と齟齬がある記載内容に関する改訂、3) 実臨床において改訂が望ましい記載内容を中心に改訂を行った。本治療指針が一般医も対象にした内容であることを目指していることも留意して改訂を行った。

E. 結論

令和 2 年潰瘍性大腸炎治療指針改訂を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Naganuma M. Solving the questions regarding 5-aminosalicylate formulation in the treatment of ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2020;55:1013-1022

2) Naganuma M., Kobayashi T, Nasuno M, Motoya S, Kato S, Matsuoka K, Hokari R, Watanabe C, Sakamoto H, Yamamoto H, Sasaki M, Watanabe K, Iijima H, Endo Y, Ichikawa H, Ozeki K, Tanida S, Ueno N, Fujiya M, Sako M, Takeuchi K, Sugimoto S, Abe T, Hibi T, Suzuki Y, Kanai T. Significance of conducting 2 types of fecal tests in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1102-1111.

3) Fukuda T, Naganuma M., Takabayashi K, Hagihara Y, Tanemoto S, Nomura E, Yoshimatsu Y, Sugimoto S, Nanki K, Mizuno S, Mikami Y, Fukuhara K, Sujino T, Mutaguchi M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Abe T, Kanai T. Mucosal concentrations of N-acetyl-5-aminosalicylic acid is related

to endoscopic activity in ulcerative colitis patients with mesalamine. J Gastroenterol Hepatol. 2020,35:1878-1885.

4) 長沼誠 潰瘍性大腸炎における colitis-associated cancer 診断の現状と問題点 日本消化器病学会雑誌 2020;117:939-946

5) 長沼誠 内科疾患の診断基準病型分類重症度 炎症性腸疾患 内科 2021;127:566-568

2. 学会発表

長沼誠、牟田口真、福田知広、南木康作、福原佳代子、三上洋平、筋野智久、高林馨、緒方晴彦、岩男泰、金井隆典実臨床における潰瘍性大腸炎に対する新規治療法の短期有効性と安全性 日本消化管学会パネルディスカッション

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

特になし



Solving the questions regarding 5-aminosalicylate formulation in the treatment of ulcerative colitis

Makoto Naganuma¹ 

Received: 17 June 2020 / Accepted: 22 July 2020 / Published online: 10 August 2020
© The Author(s) 2020

Abstract 5-aminosalicylate is a fundamental treatment for patients with ulcerative colitis with mild-to-moderate disease; however, evidence for 5-aminosalicylate treatment is unclear in some situations. This review discusses the clinical guidelines and previous studies, and highlights the following points: (1) Although rectal 5-aminosalicylate is effective for proctitis, physicians should endeavor to reduce patient's distress when administering suppositories or enema as the first-line therapy. It should be clarified whether oral 5-aminosalicylate alone with a drug delivery system that allows higher 5-aminosalicylate concentrations to reach the distal colon would be as effective as rectal 5-aminosalicylate therapy. (2) There has been no direct evidence demonstrating the clinical efficacy of switching the 5-aminosalicylate treatment to other 5-aminosalicylate formulations. However, switching to a different 5-aminosalicylate formulation may be indicated if clinical symptoms are not progressive. (3) Several studies have shown that colonic mucosal 5-aminosalicylate concentration correlates with clinical and endoscopic severity; however, it is unclear whether a high 5-aminosalicylate concentration has therapeutic efficacy. (4) The maximum dose of 5-aminosalicylate is necessary for patients with risk factors for recurrence or hospitalization. (5) Optimization of 5-aminosalicylate dosage may be indicated even for quiescent patients with ulcerative colitis if mucosal healing is not obtained, and if patients have multiple risk factors for

recurrence. (6) Furthermore, the discontinuation of 5-aminosalicylate is acceptable when biologics are used. Because there are many “old studies” providing evidence for 5-aminosalicylate formulations, more clinical studies are needed to establish new evidence.

Keywords Ulcerative colitis · 5-aminosalicylates · Guideline · Proctitis · Biologics

Abbreviations

UC	Ulcerative colitis
5-ASA	5-Aminosalicylate
ACG	American College of Gastroenterology
BSG	British Society of Gastroenterology
ECCO	The European Crohn's and Colitis Organization
SASP	Sulfasalazine
MMX	Multimatrix
CI	Confidence interval

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease with relapsing and remitting abdominal symptoms, including rectal bleeding, diarrhea, and abdominal pain. Although the fundamental pathophysiology of UC has not been clearly described, a recent study has reported on the host genetic factors, immune system dysregulation, and environmental factors associated with UC [1]. At present, 5-aminosalicylates (5-ASAs) and corticosteroids are the first-line treatments for patients with mild to moderate and moderate to severe UC, respectively. Although steroids are

✉ Makoto Naganuma
naganuma@hirakata.kmu.ac.jp

¹ The Third Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Kansai Medical University, 2-5-1, Shinmachi, Hirakata, Osaka 573-1010, Japan