

クローン病におけるレミケードの臨床的効果

国立精神・神経センター国府台病院

消化器科

松枝 啓 天野智文
有賀 元 真坂 彰

クローン病は若年者に好発し、緩解と増悪を繰り返し、完全治癒を得られないのを特徴とする非特異的炎症性腸疾患であるなど一般書および医学書に記載されているため、これを読んだクローン病患者や患者の家族が絶望的な気持ちに陥り、パニック状態で受診されることも少なくありません。このようなパニック状態を変えうる薬としてレミケードが位置づけられるのでしょうか？ 最近、わが国で使用できるようになったレミケードの治療的意義、および疑問点について以下にお話したいと思います。

1. クローン病における腫瘍壊死性因子の意義

クローン病の治療薬として新しく登場したレミケード (TNF- α 抗体) が最近注目されています。TNF- α 抗体とはどのようなものなのか、また、なぜクローン病に効果があるのか、さらに、その主な理由は何なのかについて、以下に解説します。

1) 病の病因・病態に関与していると考えられているTNF

クローン病の病因は未だ十分に解明されていません。しかし、図1で示すような免疫学的反応が腸管炎症を起こす大きな誘因と考えられています。すなわち、消化管管腔に存在する食事性抗原や細菌などの抗原が腸管粘膜より侵入して腸管上皮 (粘膜) のマクロファージという細胞を活性化して、インターロイキン-1 (IL-1) や腫瘍壊死性因子 (Tumor necrotizing factor: TNF) などのサイトカインとい

う物質が産生されます。

このマクロファージから産生され分泌されたIL-1とTNFは腸管粘膜下の固有層と呼ばれる場所に存在するマクロファージを活性化して、IL-1、IL-2、IL-6そしてTNFなどのサイトカインを産生させるようになります。このような機序により産生・分泌されたこれらのサイトカイン等が免疫学的炎症を発生させると考えられています。

さらに、腸管固有層のマクロファージからは、活性酸素や一酸化窒素が分泌されます。これらの物質は腸管の組織を障害して炎症を悪化させると考えられています。

ここで注目されるべきことはTNFがサイトカインの産生の上流で産生されることです。すなわち、サイトカインが産生され始める最初の段階で産生され、このTNFの産生がその後の種々のサイトカインの産生を助長する役割を有していると考えられています。

したがって、このTNFの産生を抑制できればク

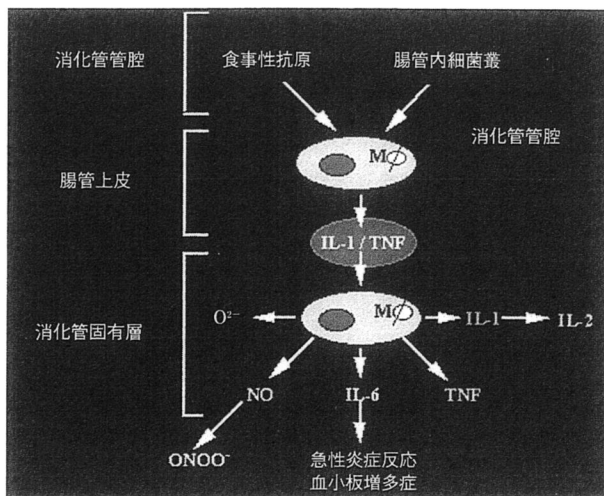
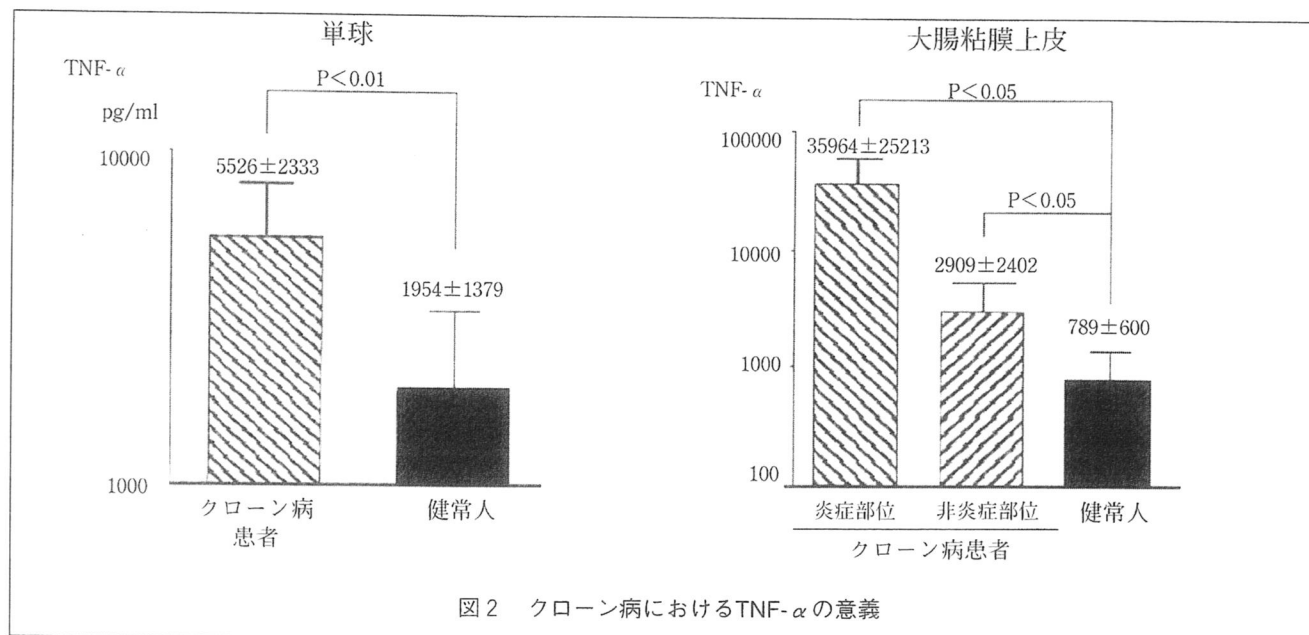


図1 クローン病における免疫学的反応

図2 クローン病におけるTNF- α の意義

クローン病における免疫学的炎症反応を抑制できると考えられた訳です。このTNFの産生を抑制する物質として注目されてきたのがTNF- α 抗体です。その理由は以下の通りです。

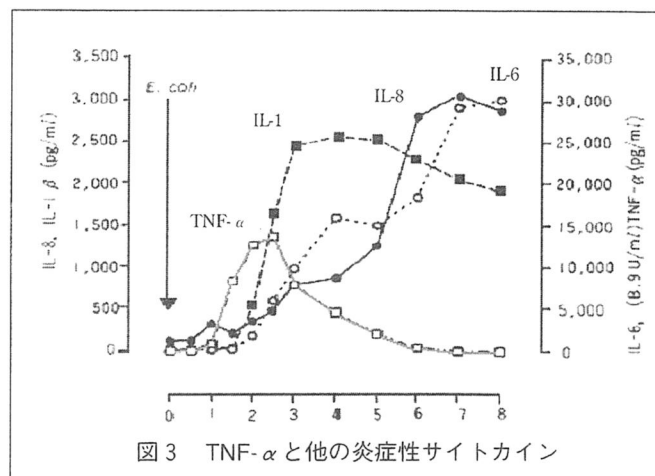
2) クローン病におけるTNF- α 抗体の意義

上記のように、クローン病におけるTNFの産生が免疫学的炎症を発生させる上で重要な役割を有することは明らかにされていますが特に注目されているのがTNF- α の産生です。

すなわち、図2で示すようにクローン病患者の単球には、健康な人に比較して非常に多くのTNF- α が産生されていることが明らかになっています。また、クローン病患者の大腸粘膜には、炎症が存在する場所も炎症が存在しない場所においても健康な人より多くのTNF- α が産生されています。このTNF- α の産生を抑制し、また、その作用をブロックすることがクローン病患者の腸管炎症のコントロールに有効であろうと考えられた訳です。

さらに、図3で示すごとく、動物実験で大腸菌に感染した場合に種々のサイトカインが産生・分泌されますが、TNF- α の血中濃度はIL-1、IL-6、そしてIL-8などのサイトカインに先んじて上昇し、前述のTNFがサイトカイン産生の上流に位置すると述べたことを支持するデータもあるため、TNF- α の産生および作用をブロックすることがクローン病の治療に有効であると考えられています。

では、このTNF- α 抗体はどのようにして製造されているのかを、以下に説明します。

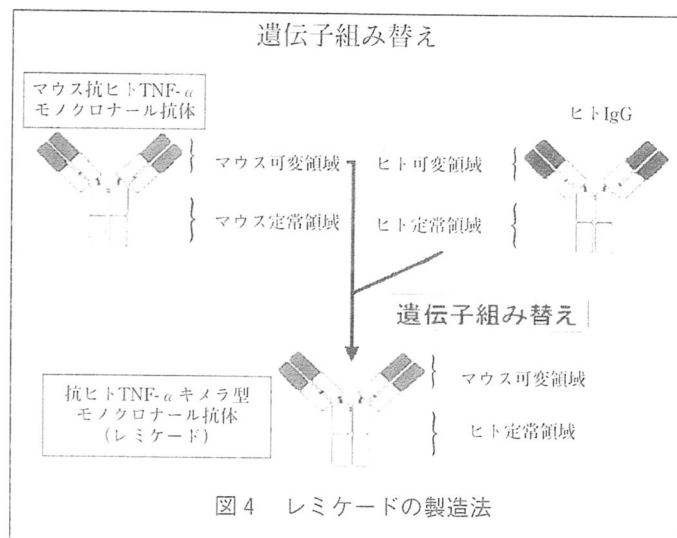
図3 TNF- α と他の炎症性サイトカイン

3) TNF- α 抗体の製造方法

TNF- α 抗体は遺伝子組み替えにより製造されています。すなわち、図4のごとくマウスに人間のTNF- α 抗体(マウス抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体)を産生させます。しかし、この抗体は人間にとっては異種蛋白なのでアレルギー反応が起こるため投与できません。

したがって、ヒトでもアレルギー反応を起こさないマウス可変領域のみをヒトの免疫グロブリン(IgG)の可変領域に組み込んで人間でもアレルギー反応を起こさないように作成したのが、抗ヒトTNF- α キメラ型モノクローナル抗体です。

すなわち、この抗ヒトTNF- α キメラ型モノクローナル抗体はヒトのIgGの可変領域のみがマウスの抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体の可変領域に置



き換えられたものであり、商品名がレミケードと呼ばれる製品です（この可変領域にマウス由来の蛋白を有するために問題点も存在します）。

4) レミケードの期待される作用機序

前述のようなTNF- α の作用を抑制する抗体として製造されたレミケードの作用としては、①クローン病患者で産生され血中に存在する可溶性TNF- α を中和する、②TNF- α 産生細胞に結合してTNF- α の産生を抑制する、そして③TNF- α の標的細胞のTNF- α 受容体に結合してTNF- α のシグナルをブロックするなどの作用が考えられています。

すなわち、TNF- α の作用を3つの機序により抑制するため著明な治療効果が得られると考えられています。

2. レミケードの治療効果

レミケードの治療効果は欧米において、無作為二重盲検法にて、その有効性が証明されたためクローン病における使用が認可されており、その治療効果に多くの期待が寄せられています。わが国でも治験が行われて、欧米同様な治療効果が確認されたため認可されたわけです。

筆者はこの治験に参加しましたが、従来より使用されている、どの薬剤よりも切れ味が鋭く、極めて有益な薬剤であるとの印象を得ています。

この薬剤は、単回の投与が、①活動性病変に対して劇的治療効果を有する、しかも、②即効性を有する薬物であり、また、③ステロイドを含む従来の薬物療法に抵抗性の患者においても著明な治療効果を

有し、そして、④薬物療法に抵抗性の瘻孔にも有効であるなどの多くの利点を有する薬剤です。

実際、欧米の最近の報告ではレミケードの単回投与が患者のQuality of life (QOL)を向上させることが報告されており、社会生活を容易にする利点を有することが明らかになっています。

実際の投与方法としては、レミケード5 mg/kgを点滴により、ゆっくり投与することが推奨されており、単回投与で効果が得られることが魅力的な点です。しかし、その効果持続期間が8～24週間であり、その期間を過ぎると再燃する可能性が強いことが問題です。したがって、欧米では維持療法を目的とした反復投与の臨床試験が行われており、その効果と安全性が検討されています。現時点では、その有効性と安全性とが示唆されています。

筆者らもわが国における反復投与試験に従事しましたが、2名の患者さんにおける反復投与では、レミケードの治療効果が維持でき、また、副作用も問題にならなかったことを経験しています。しかし、キメラ型抗体に対する抗体や自己抗体の産生に対する懸念はあり、今後の検討が必要です。

このような問題点を考慮すると、レミケードの治療はステロイド抵抗性の患者および栄養療法を含む従来の治療法に反応しない患者さんたちに使用すべき薬剤であると考えられますし、また、レミケードにより寛解状態が得られたら、その寛解状態を維持するための治療を励行することが重要と考えます。

3. レミケード使用の問題点 および注意点

良く効く薬剤は副作用も多いことは良く知られた事実ですが、レミケードも例外ではありません。レミケードの問題点、および注意点は、以下の3つに集約されと考えます。すなわち、①アナフィラキシーや遅延性過敏反応などのアレルギー反応の発生、②易感染性の出現、そして、③悪性リンパ腫発生などの危険性です。

まず、アレルギー反応の発生ですが、薬剤は点滴で静脈内に投与するため投与中と投与直後にはアレルギー反応が発生する可能性があり、アレルギー反応が発生した場合に対処できる状態を維持することが重要です。

通常は、外来で注射するが注射終了後少なくとも

数時間は外来で状態を観察できるように時間的余裕を持って受診することが重要です。

次に、レミケードは免疫抑制作用があるため感染症にかかり易いことが問題で、風邪などをひかないように人混みを避けるなどの配慮が必要です。また、結核の既感染者では結核菌が最活性化することが報告されており、結核感染者への接近を避けるとともに、咳や痰、そして寝汗などの症状がでた場合には速やかに主治医に報告することが必要です。

最後の、悪性リンパ腫の発生における因果関係は未だ不明ですが、レミケードの治療を受けたクローン病患者さんに悪性リンパ腫が発生したことが報告されています。レミケードは、ステロイドや免疫抑制剤を長期間服用した患者さんが使用されることもあり、何が原因で悪性リンパ腫が発生したのかは明らかではありません。

一方、レミケードの治療はリウマチ患者さんも多く受けていますが、これらの患者さんを含めた分析では悪性リンパ腫発生の危険率は上昇しないとする報告もあり、レミケードによる悪性リンパ腫発生の危険度については明確ではありません。

おわりに

クローン病の治療薬は過去50年間ほとんど変化がなく、とくにクローン病の瘻孔などのように患者さんのQOLを低下させる状況を、速やかに改善する治療法が存在しなかったことが問題でした。

レミケードは、その50年来の治療的限界を打破したと言える薬剤であり、その単回投与でも劇的な症

状の改善が得られことが大きな利点です。

しかし、この薬剤は上述のごとく問題点も少なくないために、その投与に関しては慎重な判断がなされるべきであります。いづれにしても、従来の基本的治療法を堅持しながら、必要に応じてレミケードを使用することが妥当と考えます。

注 潰瘍性大腸炎とクローン病の2つの疾患の総称である。しかし、潰瘍性大腸炎とクローン病は異なる特徴を有し、各々は以下のように定義されている。

1) 潰瘍性大腸炎

本疾患の発生部位は、直腸から盲腸までの大腸のみであり、炎症は主として粘膜を浸し、しばしば壊爛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と定義されている。大腸病変は、直腸を中心とする上向性の微慢性・連続性の炎症を特徴とする。発症年齢は、30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明であるが、免疫病理学的機序や心理的要因の関与が考えられている。臨床像は、通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示し、関節炎、虹彩炎、Pyoderma gangrenosum、Erythema nodosumなどの腸管外合併症を起こしうる疾患である。また、炎症が長期にわたり、かつ大腸全体（Total colitis）に波及している場合には、大腸癌発生のリスクが高くなるためサバイランス・スタディにより大腸癌を早期に発見することが重要である。

2) クローン病

本疾患の発生部位は、潰瘍性大腸炎とは異なり口唇から肛門までの全ての消化管において発生し、炎症が粘膜のみならず腸管壁全層に波及し、浮腫、線維(筋)症や潰瘍をとともう肉芽腫性炎症性病変を特徴とする原因不明の疾患と定義されている。消化管病変は、非瀰慢性・非連続性の炎症を特徴とし、消化管以外（とくに皮膚）にも転移性病変がおこることがある。発症年齢は、10才代後半から20才代の若年者に多い。原因不明であるが、潰瘍性大腸炎と同様に免疫病理学的機序の関与が考えられている。臨床像は、病変の部位や範囲によるが、発熱、栄養障害、貧血、関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症および腸管外合併症が起こりうる疾患でもある。

N E W S

小児夜間・休日診療科は 大学病院参加にインパクト 厚労省・矢島企画官

医療マネジメント学会（宮崎久義理事長）の医療連携セミナーが9月14日、都内で開かれ、厚生労働省保険局の矢島鉄也企画官は特別発言として、今回の診療報酬改定で導入された地域連携小児夜間・休日診療科に関して、大学病院が参加する仕組みができつつある現状を受け、「病院、診療所、大学病院が地域連携のもとで医療を提供していく形は好ま

しい。大学病院が地域医療連携に参加するために地域連携小児夜間・休日診療所は一定のインパクトを与えたのではないか」との認識を示した。

地域連携小児夜間・休日診療料は8月末時点で全国で11施設が算定し、うち7施設には、診療所の登録医と大学病院の協力医が参加している。セミナーで国立長野病院の武藤正樹副院長は、地域連携小児夜間・休日診療料について、「診療科別連携の今後のモデルになる」と評価、今後も診療科別連携を促進する仕組

みが必要との見解を示した。医療関係者からは、同項目の算定要件が厳しいなどは正を求める意見が出ているが、疾病別連携の動きが活発化するなかで、診療科別連携を診療報酬で評価した先駆けと積極的な見方もある。しかし、会場からは、「大学病院の小児科は救急に積極的でない」との見方も示された。

さらに、同セミナーでは、静岡市立静岡病院が実施している「疾病別連携イーソーネット」が紹介された。