

急性重症潰瘍性大腸炎^{※1}に対する第一選択療法としての 生物学的製剤^{※2}・低分子化合物^{※3}の有用性を世界で初めて報告 ～潰瘍性大腸炎患者に対するステロイド回避の有用性を示した～

【本件のポイント】

- 先端治療^{※4}施行症例の治療成績はステロイド治療とほぼ同等であることを明らかに
- 入院を要する潰瘍性大腸炎患者の治療戦略のフローチャートを作成
- 難病急性重症潰瘍性大腸炎の治療に光

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・木梨達雄）内科学第三講座長沼誠教授らの研究チームは、本邦の多施設前向きコホート研究において、難病に指定されている急性重症潰瘍性大腸炎 221 例の治療戦略を検討し、入院直後に治療される第一選択療法として従来有効性が確認されているステロイド以外の免疫抑制剤、生物学的製剤、低分子化合物などの先端治療（advanced therapy）の有効性について多数例を集積して世界で初めて報告しました。

- 入院後に第一選択療法として先端治療を施行した症例は、ステロイドを選択された症例と比較して罹病期間が長い、難治例が多いなどの臨床背景の相違はあるものの、治療成績はステロイド治療とほぼ同等であることを明らかにしました。
- 特に入院前にステロイド治療をすでに行われていた症例については従来のガイドラインや治療指針^{※5}に準じて入院後ステロイドを増量して治療するよりも先端治療を選択した方が治療開始 14 日目の寛解導入^{※6}率が有意に高いことも明らかにしました。
- また研究者らは、本研究の結果を踏まえて先端治療を含めた入院を要する潰瘍性大腸炎患者の治療戦略のフローチャートを作成し、論文に報告しました。

中等症および重症潰瘍性大腸炎に対する基本的治療法はステロイドですが、精神症状・耐糖能異常・消化性潰瘍などの副作用の発症が懸念されてきました。しかし現在の治療ガイドラインでは入院を要する潰瘍性大腸炎患者に対しては、過去のステロイド使用状況に関しては言及がなく、ステロイドを第一選択肢として推奨をしています。今回の成果により、入院潰瘍性大腸炎患者に対して第一選択療法であるステロイドを回避して生物学的製剤・低分子化合物を使用する方法が治療戦略の 1 つになりうることを明らかにしました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業の診療に直結するエビデンス創出研究「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」の研究プロジェクトとして行われ、本成果は急性重症潰瘍性大腸炎の治療方針を検討する上で示唆に富む内容であり、今後のガイドラインや治療指針改訂に寄与する社会的に意義のある研究であると考えられます。詳しい研究概要は次ページ以降の別添資料をご参照ください。

なお、本研究をまとめた論文が『Journal of Gastroenterology』（インパクトファクター：6.77）に10月13日（金）にオンライン掲載されました。

■書誌情報	
掲 載 誌	「Journal of Gastroenterology」 (DOI: 10.1007/s00535-023-02048-w) https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37831183/
論文タイトル	Real-world efficacy and safety of advanced therapies in hospitalized patients with ulcerative colitis
筆 者	Makoto Naganuma, Taku Kobayashi, Reiko Kunisaki, Katsuyoshi Matsuoka, Shojiro Yamamoto, Ami Kawamoto, Daisuke Saito, Kosaku Nanki, Kazuyuki Narimatsu, Hisashi Shiga, Motohiro Esaki, Shinichiro Yoshioka, Shingo Kato, Masayuki Saruta, Shinji Tanaka, Eriko Yasutomi, Kaoru Yokoyama, Kei Moriya, Yoshikazu Tsuzuki, Makoto Ooi, Mikihiro Fujiya, Atsushi Nakazawa, Takayuki Abe, Tadakazu Hisamatsu, and the Japanese UC Study Group

別 添 資 料

<本研究の背景>

潰瘍性大腸炎は若年に発症し生涯にわたり治療の継続を余儀なくされる難病であることから、新規治療法開発により再燃や入院機会を抑制することが必要です。治療抵抗例に対する治療法については本邦の治療指針には多くの治療法が並列して記載されており、治療法選択については明確な記載がありません。特に入院を要する重症例に対する治療法については、エビデンスが少なく経験に基づいた治療法が行われているのが現状です。入院を要する急性重症潰瘍性大腸炎に対する治療法として海外では第一選択療法としてステロイド大量静注療法^{*7}が推奨されており、本邦の治療指針もステロイド治療を提唱しています（図1）。一方で治療指針では外来でステロイド治療を行った場合で症状の改善が見られない

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

場合には入院してステロイド大量静注療法を行うもしくは別の治療を行う2つのオプションが記載されています。実臨床の現場では、ステロイド依存例や過去にステロイドを頻回使用している症例に対しては、安全性や治療効果に関する懸念よりステロイド治療の選択をスキップしてステロイド以外の治療法を選択することが行われてきました。しかしこれまで入院患者に対する第一選択療法としての生物学的製剤や低分子化合物などの先端治療の有用性に関する報告は世界的に見ても存在していないのが実情です。そこで研究者らは国立研究開発法人日本医療研究開発機構「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」の研究プロジェクトとして、入院を要する活動性潰瘍性大腸炎に対する治療エビデンスの構築するための多施設共同前向き観察研究を行いました。

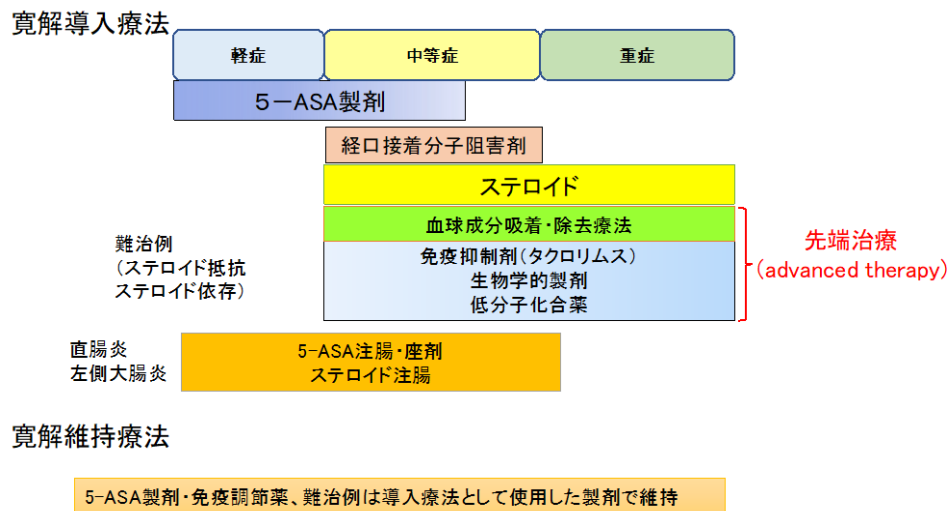


図1：潰瘍性大腸炎に対する治療法

<本研究の概要>

入院を要した急性重症潰瘍性大腸炎の約40%は第一選択療法としてステロイド以外の治療を選択していた

2020年8月から2021年7月まで、本邦39施設の潰瘍性大腸炎の症状悪化のために入院し、第一選択として、ステロイドもしくは血球成分吸着除去療法⁸、タクロリムス⁹、インフリキシマブ¹⁰、アダリムマブ¹¹、ゴリムマブ¹²、ベドリズマブ¹³、ウステキヌマブ¹⁴、トファシチニブ¹⁵を使用した症例のうち、急性重症潰瘍性大腸炎の診断基準に合致した221例を対象としました。221例のうち入院後第一選択療法としてステロイドが選択された症例は120例、ステロイド以外の先端治療が選択された症例が101例であり、45.7%が先端治療を選択されていました(図2)。先端治療を選択した症例(先端治療群)の臨床的特徴として、ステロイド治療群より、罹病期間が長い、ステロイド依存例¹⁶や入院12ヶ月以内に2回以上再燃した症例の割合が高い、試験登録時にステロイドを使用していた患者の割合が高いなどが抽出されましたが、一方で臨床的・血清学的な重症度は両群で差は認められませんでした。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室(佐脇・目黒)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

第一選択療法として先端治療を選択した症例の治療効果は比較的良好であった

入院直後の第一選択療法の治療成績は、7日目、14日目の寛解導入率はステロイド群 22.5%、35.0%、7日目、14日目の臨床的改善^{※17}率は45.0%、52.5%でした。ステロイド群の14日目寛解導入に寄与する独立した因子として、登録前にステロイド未使用例、登録時の臨床的活動度が低いことが挙げられました。一方先端治療群では7日目、14日目の寛解導入率は16.8%、29.7%、7日目、14日目の臨床的改善率は39.6%、43.6%でした。先端治療の治療内容としては、タクロリムス、インフリキシマブを選択している症例が多く、ついで血球成分吸着除去療法、ウステキヌマブ、トファシチニブ、ベドリズムマブの順に選択されていました。タクロリムス、トファシチニブの登録時の臨床的重症度は高い傾向にありました。先端治療群全体において、3日目の臨床的重症度は有意に改善していること、タクロリムス、インフリキシマブ、血球成分吸着除去療法、ウステキヌマブ、トファシチニブ、ベドリズムマブ、ゴリムマブそれぞれの治療単独の解析でも14日目の臨床的重症度が有意に改善していることが確認され、入院後の第一選択療法としての先端治療の有用性が確認されました。

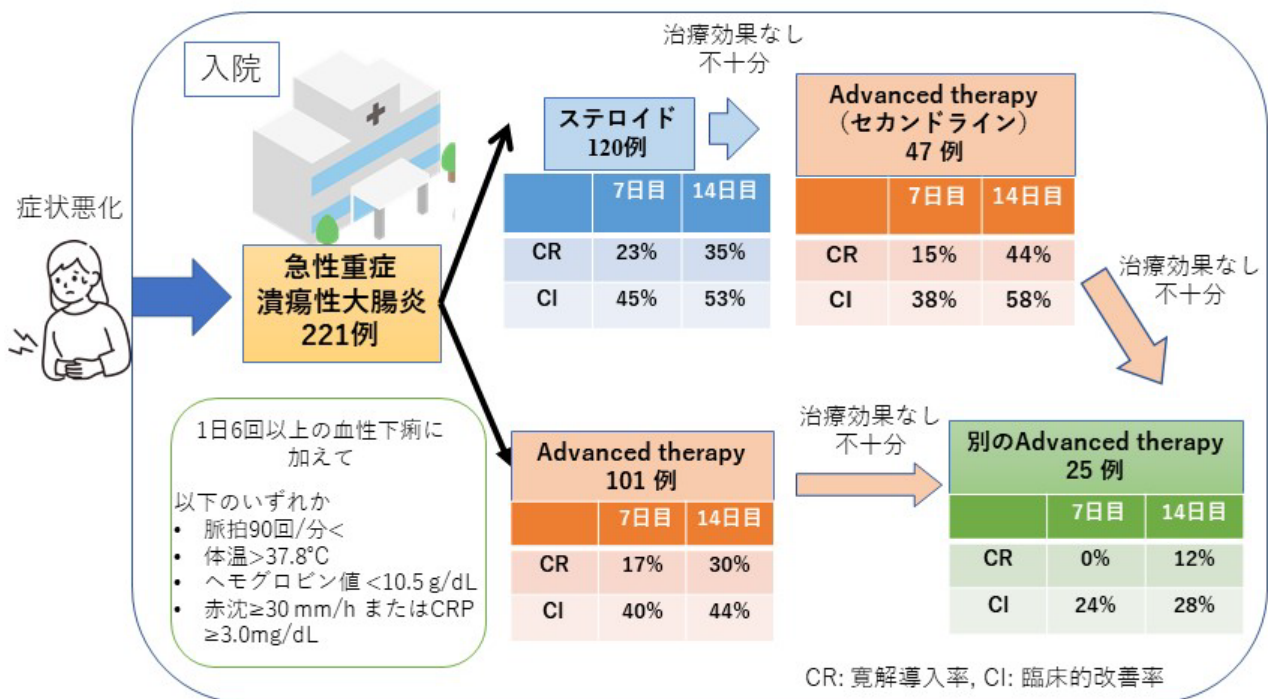


図2：急性重症潰瘍性大腸炎患者の入院後の治療選択とその成績（寛解導入・臨床的改善の意味については説明を参照ください）

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

ステロイド効果不十分例に対する先端治療は有用であるが、入院後2番目の先端治療を選択した症例の治療効果は限定的であった

入院後第一選択療法としてステロイドを選択した120例のうち、ステロイドの効果が不十分で先端治療を選択した症例は48例であり、このうち79.2%の症例でインフリキシマブもしくはカルシニューリン阻害剤が選択されていました。7日目、14日目の寛解導入率は14.6%、43.8%、7日目、14日目の臨床的改善率は37.5%、58.5%であり、インフリキシマブもしくはカルシニューリン阻害剤を中心としたステロイド効果不十分例に対する先端治療の治療成績は比較的良好でした。

一方で入院後第一選択療法として先端治療を選択、もしくは上述のステロイド効果不十分例に対して先端治療を選択するも治療効果がなく、2番目の先端治療を選択した症例は25例認められました。ウステクスマブ、インフリキシマブ、トファシチニブが主に選択されていました。7日目、14日目で寛解導入された症例はなく、また最終的に手術を要した例も28%でした。一部の症例では有効性も確認されましたが、2番目の先端治療の選択の是非は慎重に検討されるべきであると考えられました。

また本コホートでは、サイトメガロウイルス再活性化、カテーテル関連感染症、軽度の腎機能障害・肝機能障害などの有害事象が認められましたが、死亡例や結核、肺炎は観察期間内では認められませんでした。

入院前のステロイド使用例はステロイド増量より先端治療を選択した方が治療成績が良好であった

入院前にステロイドを使用していた78例中、入院後に第一選択療法としてステロイドを継続・増量した症例（ステロイド増量群）は28例でありステロイド使用量の中央値が1日あたり60mgであることより十分なステロイド量の治療がなされていると考えられました。また残りの50例はステロイド以外の先端治療が選択されていました。7日目の寛解導入率は両群で差は認められませんでした。14日目の寛解導入率は先端治療群で有意に高く、手術を要した症例も低い傾向にありました（図3）。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

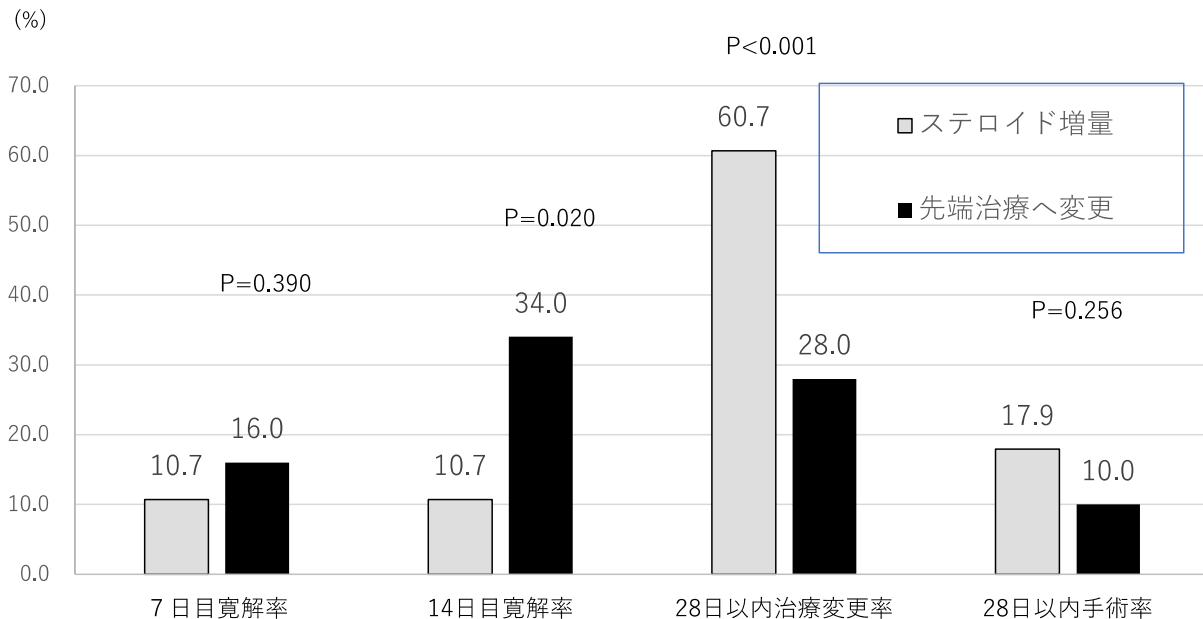


図3：登録前にステロイド使用例におけるステロイド増量または先端治療に変更した場合の有用性

以上より、入院前にステロイドを使用していた症例ではステロイドを増量するより先端治療を選択した方が望ましいことが示唆されました。

<本研究の成果>

本研究の結果および代表研究者の考えをもとに急性重症潰瘍性大腸炎に対する治療戦略のフローチャートを図4に示します。これまで急性重症潰瘍性大腸炎に対する先端治療についてはステロイドによる治療効果が得られない場合の第二選択療法として位置付けられており、第一選択療法としての先端治療に対する有効性を報告した研究はありませんでした。また入院を要する潰瘍性大腸炎患者に対してステロイドおよび先端治療の有効性と安全性を検討した前向きコホート研究は存在しないことより、本研究成果は今後国内外の診療ガイドラインに反映される可能性があると考えられ、社会的に意義のある研究成果であると考えられます。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

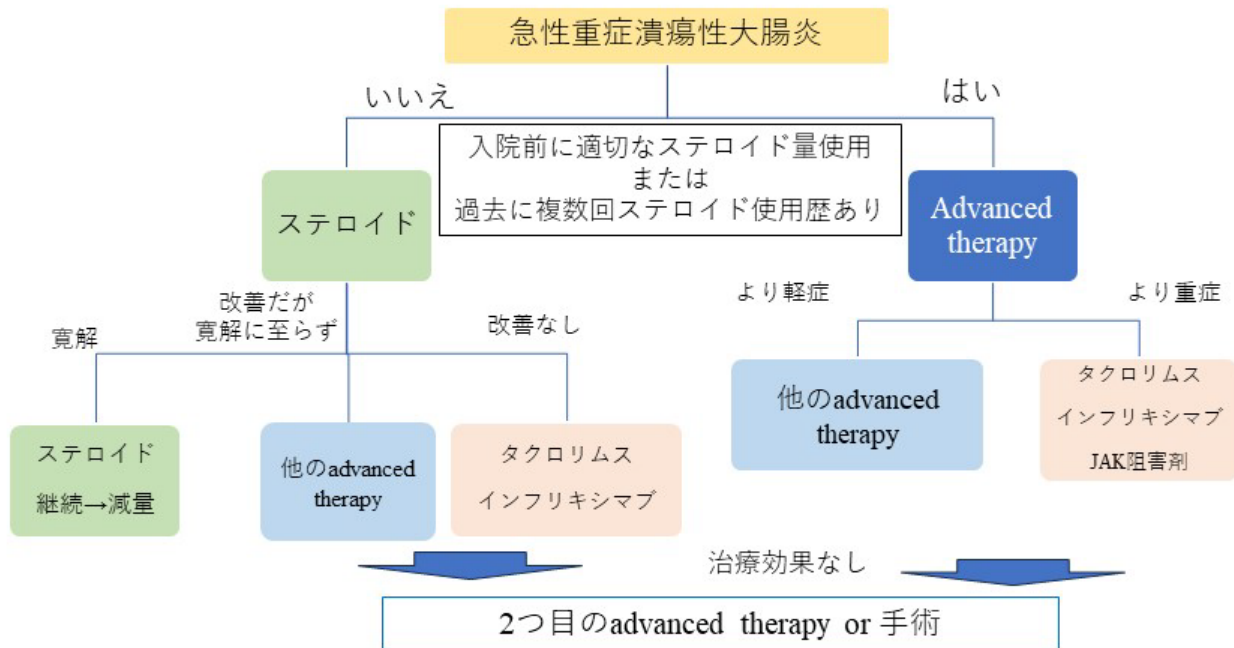


図4：急性重症潰瘍性大腸炎に対する治療戦略（本研究の成果をもとに作成）

用語解説

- 潰瘍性大腸炎：大腸の粘膜に慢性炎症を引き起こし、粘血便、下痢、腹痛などの腹部症状を呈する。国の指定難病の1つであり、患者数はパーキンソン病について2番目に多く、患者数は20万人以上とされている。若年に発症することが多いとされてきたが、近年患者の高齢化や高齢発症の患者が増加している。発病の原因は不明な点が多いが、腸管粘膜の免疫の過剰・異常が原因の1つとされており、免疫の是正を改善させる治療法が開発されている。
- 生物学的製剤：生命体から抽出された物質や生体内で生産された複雑な分子からなる医薬品であり、特定の分子を標的とした治療のために使われる。生物学的製剤は高分子の蛋白質であり、内服すると消化されてしまうため、点滴あるいは皮下注射で投与する。本研究において調査対象となった製剤では、インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブが相当し、難治例を対象に使用される。
- 低分子化合物：体内へ吸収しやすいような分子量の小さい製剤であり、おもに経口薬として開発されている。潰瘍性大腸炎に対する治療法としては、ヤヌスキナーゼという分子を標的とした阻害薬（JAK阻害剤）が現在実臨床で使用されており、本研究において調査対象となった製剤では、トファシチニブが該当する。生物学的製剤と同様に難治例を対象に使用される。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

4. 先端治療：一般に海外では Advanced therapy と呼ばれている。中等症以上の患者に対する第一選択療法としてはステロイド療法であるが、ステロイドの治療効果が認められないステロイド抵抗性、ステロイドの効果は認められるが、減量や中止によって悪化するステロイド依存性に対する治療法として使用されている。本研究の調査対象患者が使用した生物学的製剤や免疫抑制剤、低分子化合物などが該当する。
5. 治療指針：根本的な治療法が存在しないことより、病因・病態の解明、診断・治療法の確立などを目的として厚生労働省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」班が1973年に設立された。潰瘍性大腸炎に対する治療法を一般医にもわかりやすく説明するための、治療指針が研究班によって作成されているが、近年新規治療法の開発が進んでいるため、年に1回治療指針の改訂作業が行われている。
6. 寛解導入：治療により症状が消失すること。粘血便が消失し、排便回数もほぼ正常になった状態を指す。
7. ステロイド大量静注療法：ステロイドは体の炎症やアレルギー反応を抑制する作用を有し、潰瘍性大腸炎中等症・重症患者に対する第一選択療法として使用される。入院を要する急性重症潰瘍性大腸炎では、腸の安静を保つために食事制限や必要に応じて絶食にするなどの栄養管理を行いながら、ステロイドを体重あたり1-1.5mg程度を使用（ステロイド大量療法）する。国内外のガイドラインでは重症例に対する第一選択療法として、ステロイド大量静注療法が推奨されている。
8. 血球成分吸着除去療法：血液浄化療法の一種であり、血液から選択的に血液細胞を除去する治療法。潰瘍性大腸炎に対しては日本で臨床試験が行われできた。本研究では主に顆粒球および単球を除去する血球成分吸着除去療法が対象となった。
9. タクロリムス：免疫抑制薬の一種であり、移植後の臓器拒絶反応を防ぐために使用されているが、強い免疫抑制効果を有することより、潰瘍性大腸炎を含む自己免疫性疾患に対しても開発が進んできた。潰瘍性大腸炎に対する開発は日本で2回の治験が行われ、その有用性が確認され、保険適用となった。血中濃度と治療効果が関連するため、血中濃度を頻回に測定する必要性から入院患者に使用されることが多い。
10. インフリキシマブ：腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）と呼ばれる免疫システムのタンパク質に作用し、潰瘍性大腸炎や関節リウマチなどの自己免疫疾患の治療に用いられる生物学的製剤である。遺伝子工学の手法を用いて、抗原に結合する先端の部分だけマウスの抗体を残して、残りはヒトの抗体に変えた生物学的製剤である。日本においては潰瘍性大腸炎に対して初めて保険適用となった生物学的製剤。強い炎症抑制効果と比較的速やかな効果を有することより、海外のガイドラインでは、ステロイドの治療効果が得られない患者に対する治療法（第二選択療法）として推奨されている。
11. アダリムマブ：インフリキシマブと同様に TNF- α に対する抗体製剤である。インフリキシマブと比べて、ヒト型の抗体であることより、製剤に対する抗体が形成しにくいと考えられている。皮下注

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

射で使用するため、外来患者が対象となることが多い。

12. ゴリムマブ：インフリキシマブ、アダリムマブと同様にTNF- α に対する抗体製剤であるが、前者の2つがクローン病に対する保険適用を有しているのに対して、ゴリムマブは潰瘍性大腸炎に対する適応はあるがクローン病に対する保険適用はない。アダリムマブと同様に皮下注射で使用するため、外来患者が対象となることが多い。
13. ベドリズマブ： $\alpha 4\beta 7$ という白血球の表面に発現している分子を選択的に阻害する製剤であり、炎症を惹起する白血球の腸管への浸潤を抑制することにより炎症を改善させる治療法である。点滴静注で投与される治療法であったが、2023年より初期治療として点滴静注にて治療効果が見られた場合に維持療法として皮下注射の使用が承認されている。
14. ウステキヌマブ：潰瘍性大腸炎の発症に関与していると考えられているインターロイキン12および23の共通蛋白であるp40という分子に対する生物学的製剤であり、初回のみ点滴静注で投与され、2回目以降は皮下注射で投与される治療法である。
15. トファシチニブ：低分子化合物であるJAK阻害剤の1つであり、潰瘍性大腸炎以外にも慢性関節リウマチにも使用されている。経口薬での使用が可能である。
16. ステロイド依存例：難治例の1つであり、ステロイドの効果は認められるが、減量や中止によって悪化する状態を指す。ステロイドの使用により治療効果が認められるため、継続して使用することがしばしば認められる。副作用発症のリスクになるため、ステロイド以外の先端治療の適応となる。
17. 臨床的改善：治療により症状の改善が認められるが、寛解導入には至っていない状態。急性重症潰瘍性大腸炎患者では治療開始時の症状が強いため、短期的には臨床的改善が得られ、日常生活ができることが目標とされる。

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

内科学第三講座 消化器肝臓内科

長沼 誠

大阪府枚方市新町 2-5-1

TEL：072-804-0101

E-mail：naganuma@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（佐脇・目黒）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp