



特集

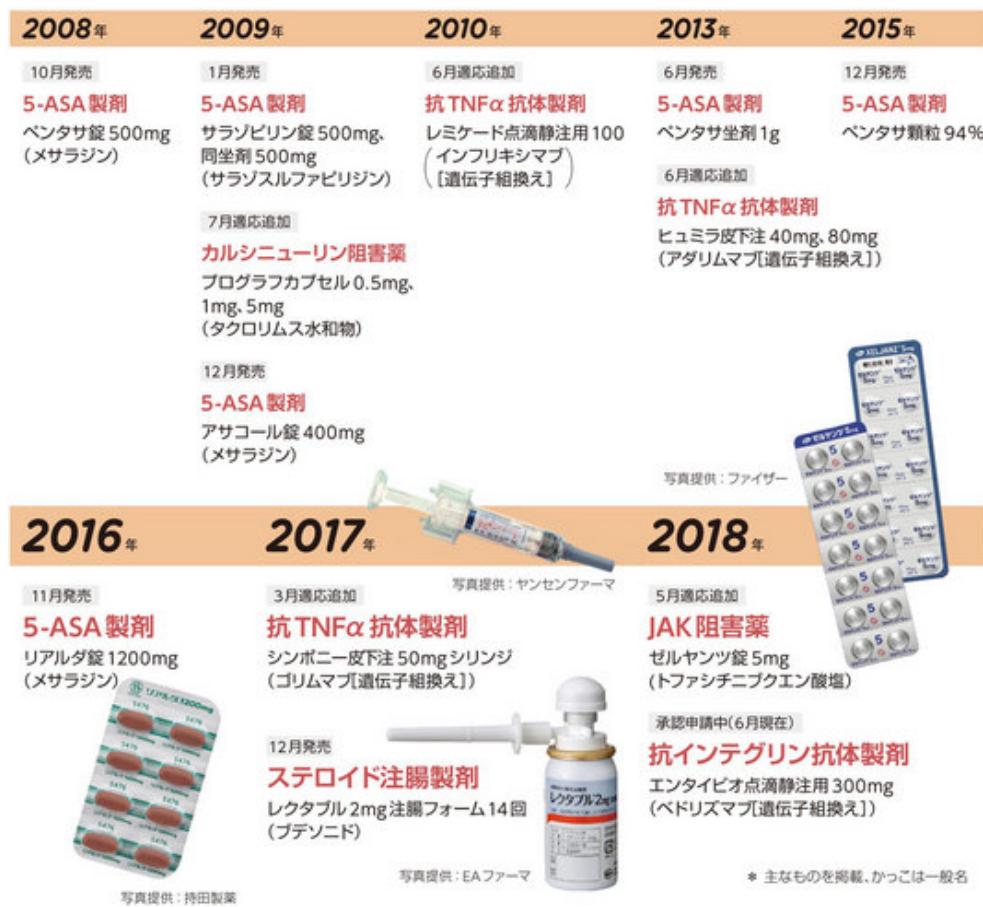
特集 ◎ 新薬続々！潰瘍性大腸炎の服薬指導《1》

潰瘍性大腸炎の薬物治療のトレンドを押さえよう 薬の使い分けで寛解を目指せる時代に

2018/7/17

潰瘍性大腸炎の薬物治療では、1日1回服用の高用量5-ASA製剤や、ステロイド注腸フォーム製剤など、使い勝手の良い新薬が相次いで登場し、きめ細やかな治療が可能になってきた。

図1 潰瘍性大腸炎の治療薬登場の歴史*（編集部まとめ）
（*クリックすると拡大表示します）



潰瘍性大腸炎の薬物療法は、この10年で格段に進歩した（図1）。北里大学北里研究所病院（東京都港区）炎症性腸疾患先進治療センター副センター長の小林拓氏は、「現在は治療の選択肢が増え、症例ごとに薬を使い分けることで、多くの患者で寛解を目指せる時代になっている」と話す。

患者急増、コモンディジーズに

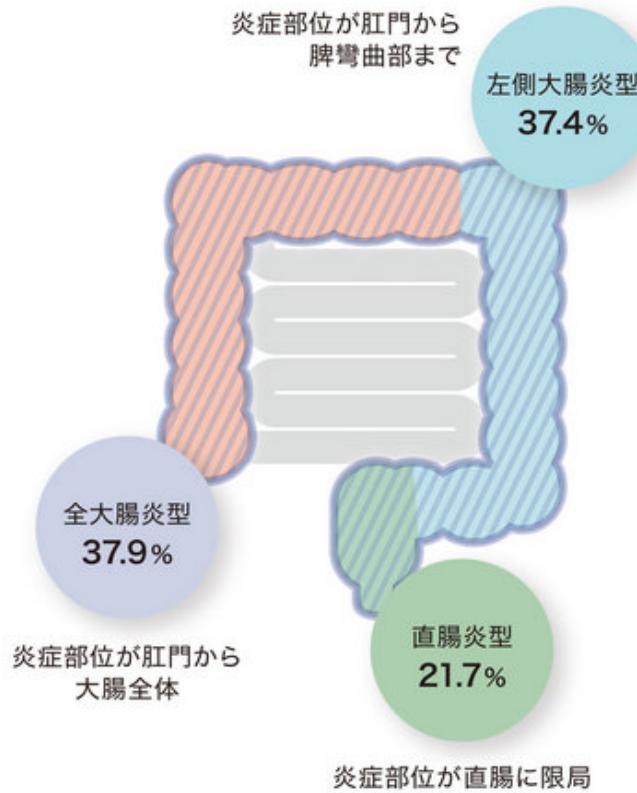
潰瘍性大腸炎は、大腸の粘膜に原因不明の炎症を来し、びらんや潰瘍を形成する慢性の炎症性疾患（写真1）。遺伝的な要因に何らかの環境要因が加わることで、免疫異常を来て発症するとされる。

写真1 健常者と潰瘍性大腸炎患者の内視鏡所見の比較（提供：小林氏）
（＊クリックすると拡大表示します）



病変は直腸から口側に向けて広がり、炎症（病変）の範囲は様々だが、ほぼ全例で直腸に病変を認める（図2）。主な症状は、腹痛、下痢、血便など。血便が出たのを機に受診し、大腸内視鏡検査により見つかることが多い。

図2 潰瘍性大腸炎の病変範囲による分類



潰瘍性大腸炎は炎症(病変)の範囲によって、「直腸炎型」「左側大腸炎型」「全大腸炎型」などに分類される。

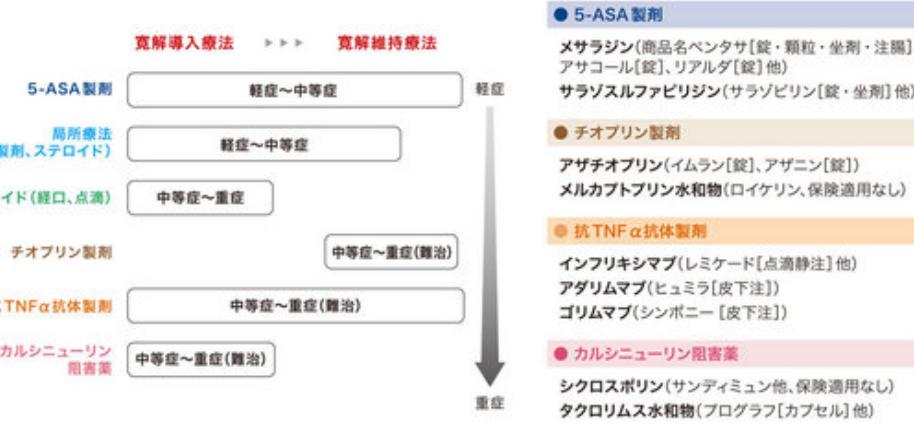
(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 プロジェクト研究 2006年報告書による)

発症年齢のピークは20~30代で、1日に何十回もトイレに行ったり、直腸の炎症に伴って便意の異常が高率に見られたりするため、生活の質(QOL)が著しく低下する。国が定める指定難病の1つだが、近年、患者数(特定疾患医療受給者証交付数)は急増しており、2014年には17万人を超えた。今やまれな疾患ではなくなっている。

抗TNFα抗体製剤で劇的効果

潰瘍性大腸炎の薬物治療は、症状がある寛解導入期(以下、活動期)と、症状がない寛解維持期(同、寛解期)に分けて治療するのが基本(図3)。

図3 潰瘍性大腸炎の薬物治療のイメージ(小林氏による)
(*クリックすると拡大表示します)



● 5-ASA 製剤

メサラジン(商品名ペニタサ[錠・顆粒・坐剤・注腸]、アサコール[錠]、リアルダ[錠]他)
サラゾスルファピリジン(サラゾビリン[錠・坐剤]他)

● チオブリント製剤

アザチオブリント(イムラン[錠]、アザニン[錠])
メルカブトブリント水和物(ロイケリン、保険適用なし)

● 抗TNFα抗体製剤

インフリキシマブ(レミケード[点滴静注]他)
アダリムマブ(ヒュミラ[皮下注])
ゴリムマブ(シンボニー[皮下注])

● カルシニューリン阻害薬

シクロスボリント(サンディミュン他、保険適用なし)
タクロリムス水和物(プログラフ[カプセル]他)

- 症状がある活動期に行う「寛解導入療法」では、まず5-ASA製剤(経口薬・局所製剤)を使用し、効果が得られない場合は、ステロイド(経口薬・局所製剤)を用いる。さらにステロイド抵抗性やステロイド依存性の難治例では、抗TNFα抗体製剤やカルシニューリン阻害薬の使用を考慮する。
- 治療により症状が消失している寛解期に行う「寛解維持療法」では、5-ASA製剤やチオブリント製剤で症状の再燃を予防する。また、難治例では抗TNFα抗体製剤の使用を考慮する。

活動期に基本薬としてまず使用するのは、5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤の経口薬や局所製剤（坐薬、注腸製剤）で、現在メサラジン（商品名ペニタサ、アサコール、リアルダ他）とサラゾスルファピリジン（サラゾビリン他）が用いられている。これらは消化管粘膜局所に浸透して抗炎症作用を発揮する。

5-ASA製剤のみでコントロールできない場合には、ステロイドの経口薬や注腸製剤が使われる。プレドニゾロン（プレドニン他）を30～40mg/日程度で開始し、症状が改善すれば漸減する。副作用が問題になるため、寛解導入ができたらステロイドは漸減・中止するのが原則だ。

ステロイドを使用しても改善が得られない「ステロイド抵抗性」や、ステロイドを減量すると症状が悪化しステロイドの離脱が困難な「ステロイド依存性」の場合は、抗腫瘍壞死因子（TNF）α抗体製剤やカルシニューリン阻害薬、血球成分除去療法などによる治療が行われる。



北里大学北里研究所病院の小林拓氏は「薬物治療の進歩により、潰瘍性大腸炎はコントロール可能になってきた」と話す。

中でも、「潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患の治療にパラダイムシフトを起こした」（小林氏）といわれるのが、2010年6月に潰瘍性大腸炎の適応が追加された抗TNFα抗体製剤のインフリキシマブ（レミケード）だ。ステロイド抵抗性やステロイド依存性などの難治例で劇的な効果を上げた。

13年6月には抗TNFα抗体製剤のヒュミラ（アダリムマブ）が、さらに17年3月にはシンボニー（ゴリムマブ）が、それぞれ追加適応を取得した。

副作用の問題で長期使用が難しいステロイドに対して、抗TNF α 抗体製剤は、寛解期にも継続的に使用し、良好な状態を維持できることから、近年では、難治例に対して、抗TNF α 抗体製剤を比較的早期から用いる医師が増えているという。

一方、寛解期には、主に5-ASA製剤やチオプリン製剤が使われる。活動期の治療で症状が安定した後も、薬物療法を継続して、症状が再燃しないようにコントロールする必要がある。

製剤の進化でより使いやすく

さらに、治療効果を高めるために、製剤技術を駆使した5-ASA製剤やステロイドの注腸製剤が登場したこと、潰瘍性大腸炎の治療レベルを大きく引き上げた。

横浜市立市民病院（神奈川県）消化器内科・内視鏡センター長の小池祐司氏は、「これまで5-ASA製剤は、主な病変部位である直腸などの遠位大腸への薬剤到達性を高める製剤の工夫が行われ、薬が開発されてきた」と説明する。



例えば、サラゾピリンは、5-ASAとスルファサラジンをジアゾ結合させた構造をしており、大腸で腸内細菌によって分解され、5-ASAを放出する。また、アサコールは、メサラジンを高分子ポリマーでコーティングし、pH依存性に溶解させることで大腸全域にメサラジンが放出されるように設計されている。

横浜市立市民病院の小池祐司氏は、「潰瘍性大腸炎は、直腸やS状結腸に強い炎症があることが多いため、坐薬や注腸製剤による治療が効果的だ」と話す。

2016年11月には、1日1回服用の初の高用量製剤であるリアルダも登場。素錠部の製剤的な工夫と、pHに反応性のある高分子フィルムによるコーティングで、メサラジンを大腸全域で持続的に放出し、さらに直腸からS状結腸部位への送達性も高まったといわれる。

また、5-ASA製剤は、錠剤が大きく服用しづらいことも製剤上の課題の1つだったが、15年12月には顆粒剤のペントサが発売された。

一方、注腸製剤についても、17年12月に、ステロイド注腸フォーム製剤のレクタブル（一般名ブデソニド）が発売され、使い勝手が高く評価されている。

小池氏は、「潰瘍性大腸炎では、直腸やS状結腸に強い炎症があることが多い。坐薬や注腸製剤で直腸やS状結腸の患部に直接薬を塗布できれば高い治療効果が期待できる」と話す。

ステロイドの注腸製剤は以前からあったが、注入時に横になり体位変換する必要

があることや、注入後に肛門から薬液が漏れることがあり、使いづらかった。これに対し、レクタブルは、薬剤がフォーム（泡）状であるため、薬剤が肛門から漏れずにS状結腸まで到達させることができるとされている。

このような治療薬の進歩を受け、潰瘍性大腸炎は治療目標そのものが大きく変化している。

「以前は、1日のトイレに行く回数を減らすことで精一杯のケース多かったが、現在は、症状が全くない状態、さらには大腸内視鏡で粘膜に炎症が見られない状態を目指せるようになった」と小林氏は話す。

新規治療薬のラッシュは続く

新規治療薬の登場はしばらく続きそうだ。18年5月にはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬のゼルヤンツ（トファシチニブクエン酸塩）にも適応が追加され、抗インテグリン抗体製剤のベドリズマブも登場間近とみられている。

これらの薬剤の治験に参加した小林氏は、「いずれの薬剤も、従来の抗TNF α 抗体製剤と同様に、5-ASA製剤とステロイドによる治療で効果不十分な場合の選択肢になるとみられる。ゼルヤンツは経口薬である点でメリットがある」と話す。抗体製剤に共通する問題として、長期間使用していると徐々に効果が減弱する二次無効の問題があるため、治療の選択肢が増えることには非常に意味があるという。

潰瘍性大腸炎は、20年ほど前は、患者数が非常に少なく、治療法も確立されていなかったため、一部の消化器科医が診る疾患だった。現在は、軽症例も含めて患者数が急増し、またガイドラインの普及なども後押しして、幅広い医療機関で診察が受けられるようになっている。薬局で処方箋を応需する機会は今後もさらに増えるだろう。

特集◎新薬続々！潰瘍性大腸炎の服薬指導

《第1回》潰瘍性大腸炎の薬物治療のトレンドを押さえよう（2018.7.17）

《第2回》5-ASA製剤は寛解期の服薬自己中断を防ぐ（近日公開）

《第3回》注腸製剤は手技を的確に伝えよう（近日公開）

《第4回》チオプリン製剤の副作用を見逃さない（近日公開）

『日経DI 20周年記念縮刷版DVD』7月30日発行！

日経ドラッグインフォメーションは2018年、創刊20周年を迎えました。そこで、創刊準備号（1998年1月）から2018年3月号まで、20年間にわたる記事を完全収録した縮刷版DVDをつくりました。薬局送付版のみならずプレミアム版の特集やコラムをお読みいただけます。キーワードを指定して全文検索が可能です（検索対象は2000年1月号以降）。

『日経DI 20周年記念縮刷版DVD

[1998-2018]』

■日経ドラッグインフォメーション

■定価：本体13万8704円+税

■2018年7月30日発行

■DVD3枚組

■ISBN978-4-8222-9273-7

詳細はこちら→[日経BP SHOP](#)、[Amazon](#)



© 2006-2018 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.