

岸 和弘      堀 明日香      武原 萌夏      鵜飼 俊輔      武原 正典  
辻 真一郎      山本 英司      桑山 泰治      原田 英嗣      野々木理子  
佐藤 幸一

徳島赤十字病院 消化器内科

## 要 旨

本邦での潰瘍性大腸炎（UC）の患者数は増加してきている。今回、当院に通院されているUC 104例について詳細に検討を行った。内訳は男性64例、女性40例、年齢は平均52.9歳、診断時年齢は43.4歳で、そのうち65歳以上の高齢発症は17例であった。治療内容は、5-アミノサリチル酸（5-ASA）を服薬しているのが94例で、5-ASA不耐のため、服薬中止となったのが7例であった。ステロイド使用歴があるのは58例、ステロイド依存性と判断された症例は9例（15%）、ステロイド抵抗性と判断された症例は12例（21%）であった。チオプリン製剤を服薬中なのが34例、副作用などにより服薬中止となったのが12例であった。生物学的製剤、分子標的剤が現在使われている症例は26例で、内訳はインフリキシマブ9例、ベドリズマブ7例、ウステキヌマブ6例、フィルゴチニブ2例、ゴリムマブ1例、ウパダシチニブ1例であった。使用された製剤は平均1.6剤で、最多は4剤であった。手術に至ったのが6例で、大腸全摘術が3例、ハルトマン手術が3例であった。

UCは治療薬の増加により個々の患者に対して治療目標を定めていくtreat to target（T2T）の考えた方が広がってきており、症例に応じてきめ細やかな治療目標を定めて実践していくことが必要と考えられる。

キーワード：潰瘍性大腸炎、5-ASA、生物学的製剤、JAK阻害剤

## はじめに

潰瘍性大腸炎（以下UC）の患者数は近年、本邦で増加の一途をたどっている。1973年に厚生労働省の特定疾患に指定されて以降、医療受給証の交付状況から患者数をおおよそ把握することができ、経年的に右肩上がり増加して2013年末時点で166,060人に達していた。2014年に軽症患者は認定基準から外れるようになり、患者数の把握が困難となったが、予想では現在の患者数は全国ですでに20万人を大きく超えているとされており、いまや米国に次いで多いと言われている。UCの根本的な原因究明は進んでいないが、新たな生物学的製剤、分子標的薬の登場により、治療選択肢が広がってきている。一方で、どのように治療を進めていくか、高齢発症の増加、5-アミノサリチル酸（5-ASA）不耐症の出現・増加、医療経済的な問題など新たな問題点も浮き彫りになってきている。

UC治療は複雑化してきており、クリニックで診ることのできる症例も限られてきていることから、当院消化器内科で治療しているUCの患者数は年々増加してきている。今回、当院に通院されているUC症例について詳細に検討を行った。

## 対象および方法

2023年10月現在で当院に通院されているUC症例について、性、年齢構成、診断時年齢、高齢発症の割合、紹介された割合、喫煙歴（Brinkman index）、虫垂炎手術歴、併存疾患・既往歴、UCの範囲、再発の有無、治療内容【5-ASA、タクロリムス、血球成分除去療法（cytapheresis; CAP）、ステロイド、免疫調整薬、生物学的製剤、分子標的薬（低分子化合物）、手術】、内視鏡所見、活動性指標【C-reactive protein（CRP）、赤沈、leucine-rich a 2 glycoprotein（LRG）、便中カルプロテクチ

ン】， サイトメガロウイルス（CMV）陽性率について検討した。また，抗好中球細胞質ミエロペルオキナーゼ抗体（P-ANCA），Nudix hydrolase 15（NUDT15）についても検討した。

## 結 果

2023年10月現在で当院に通院されているUCは合計104例であった。内訳は男性64例（62%），女性40例（38%），年齢は17-88歳（平均52.9±18.6歳）であった。またUCの診断時年齢は13-85歳（平均43.4±19.2歳）で，そのうち65歳以上の高齢発症は17例（16%）あった。発症のピーク年齢は主に15-59歳までばらけた分布をしていた（図1）。他病院ないしは診療所を受診され，紹介された症例は87例（84%）で，便潜血陽性を契機に受診されたのが6例（6%）あった。

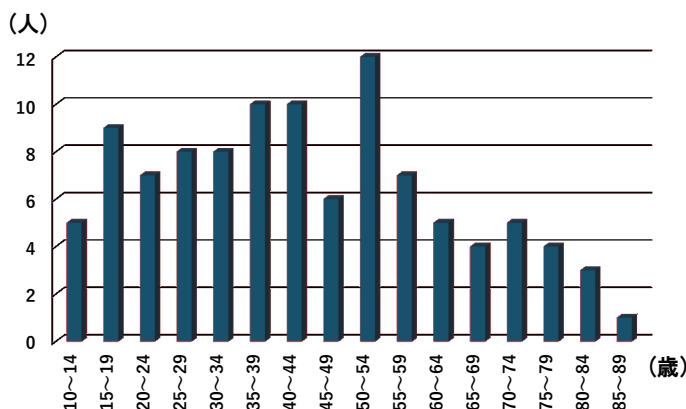


図1 潰瘍性大腸炎の推定発症年齢の分布

喫煙はUCに対して保護的と言われており，喫煙が免疫調整薬や手術を必要とする割合を低下させ，禁煙が再燃リスクを高めると考えられている<sup>1)</sup>。当院のUC患者のうち，喫煙歴なしが62例（60%），過去に喫煙歴があり現在は禁煙中なのが33例（32%），現在も喫煙しているのが9例（9%），Brinkman indexは201±335であった。

UC患者には虫垂切除歴が有意に少ないと言われており，再燃率も虫垂切除例が少ないとされている<sup>2)</sup>。当院のUC患者の虫垂炎の手術歴が判明しているのは3例のみであった。3例とも生物学的製剤は使

用されておらず，軽症に該当，ないしは寛解が得られていた。

併存疾患・既往症としては，高血圧21例，糖尿病8例，脳梗塞8例，尿管結石6例，高尿酸血症5例，狭心症・陳旧性心筋梗塞5例，突発性難聴5例などであった（表1）。

表1 併存疾患・既往歴(1例以下は除く)

高血圧	21例
糖尿病、脳梗塞	8例
尿管結石	6例
高尿酸血症、突発性難聴、狭心症/陳旧性心筋梗塞	5例
痔核	4例
気管支喘息、慢性胃炎、前立腺肥大	3例
胃痛、B型肝炎、C型肝炎、緑内障、副鼻腔炎	2例
脂肪肝、子宮筋腫、大動脈弁/僧帽弁置換術後	

UCの炎症範囲は全大腸炎型が50例（48%），左側大腸炎型が37例（36%），直腸炎型が17例（16%）であった。44例（42%）が治療後に寛解となって再発していない一方，入院にてUCの治療が必要であったのは56例（54%）で，入院回数は平均0.91±1.31回，最多は7回であった。

行われている治療としては，5-ASAを服薬しているのが94例（90%）で，服薬していない10例のうち，服薬歴がないのが2例，服薬していたが大腸全摘出となり服薬中止となったのが3例，5-ASA不耐のため，服薬中止となったのが7例であった。タクロリムス治療歴のあるのは10例，CAP治療歴があるのは11例であった。シクロスポリン使用歴があるのは1例，ステロイド使用歴があるのは58例で，ブデソニド注腸まで含めると62例であった。ステロイド依存性と判断された症例は9例（15%），ステロイド抵抗性と判断された症例は12例（21%）であった。

チオプリン製剤を現在使用しているのは34例（32%），肝障害や骨髄抑制，脱毛などの副作用が出現したため中止，自己中断や予定終了などで過去に使われていたのが12例であった。NUDT15遺伝子多型検査でチオプリン製剤による高度の白血球減少や脱毛などの副作用が予測できるようになり，2019年2

月から保険承認されている。NUDT15は検査したのが35例 (34 %) で、ARG (アルギニン) /ARG 型30例、ARG/CYS (システイン) 型4例、ARG/HIS (ヒスチジン) 型1例であった。CYS/CYS型は確認されなかった。

生物学的製剤、分子標的剤が現在使われている症例は26例で、内訳はインフリキシマブ9例、ベドリズマブ7例、ウステキヌマブ6例、フィルゴチニブ2例、ゴリムマブ1例、ウパダシチニブ1例であった。使用された製剤は平均 $1.6 \pm 1.2$ 剤で、最多は4剤であった。トファシチニブは3例、カロテグラストメチルは1例使用歴があるが、現在は使用されておらず、ミリキズマブの使用はまだなかった。漢方薬の青黛は成分にインドール化合物を含有しており、腸炎抑制効果を有すると考えられ、UCに対して一定の効果を示すことが報告されている<sup>3),4)</sup>。当科で青黛を使っているのは過去に2例あったが、現在服薬されている症例はなかった。

多発性血管炎を伴う肉芽腫症のマーカーであるP-ANCAは潰瘍性大腸炎の診断に有用とされている<sup>5)</sup>。P-ANCAが測定されたのは17例で、1.0-10 U/mL 2例、1.0 U/mL未満が15例であった。

UCの活動性のバイオマーカーとして、便中カルプロテクチン、免疫学的便潜血検査、CRP、LRG、赤沈などが挙げられる。臨床的によく使われている赤沈の最高値は30分値が $16.2 \pm 13.4$  mm、60分値が $41.4 \pm 32.2$  mm、CRPの最高値は $4.15 \pm 6.22$  mg/dLであった。

LRGは31例で測定され、最高値で $20.8 \pm 15.6$   $\mu$ g/mL、測定最新値で $16.9 \pm 12.5$   $\mu$ g/mLであった。便中カルプロテクチンは11例で測定され、異常値を示したのが9例、特に2例では $6000$   $\mu$ g/g以上と測定上限を超えていた。複数回測定されていたのが5例ですべて治療後に測定値は低下していた。

UCの腸炎そのものが腸管局所でのCMVの再活性化を生じやすい環境を作ると考えられる<sup>6)</sup>。UC診断時から治療途中でCMVが陽性となったのは11例 (11%) であった。

内視鏡的活動性は内視鏡の粘膜所見から評価するmayo endoscopic subscore (MES) を用いて評価したところ、最大活動期が $2.26 \pm 0.66$ 、現在の活動性は $0.52 \pm 0.75$ であった。

UC治療途中で手術に至ったのが6例で、内容は大

腸全摘術が3例、ハルトマン手術が3例であった。潰瘍性大腸炎関連腫瘍 (ulcerative colitis associated neoplasia: UCAN) で手術した症例はなかった。

## 考 察

本邦の潰瘍性大腸炎の患者数は劇的に増加しており、高齢者での発症も珍しくなくなっている。一方で、西欧諸国ではすでに増加のピークは止まっており、緩やかに減少していくと予想されており、本邦でも今後は増加のスピードは緩慢になると考えられている<sup>7)</sup>。

本邦のUCは男性がやや多く、発症のピークは25歳と若年層で好発する疾患であるが<sup>8)</sup>、一方、65歳以上で発症する高齢発症も増加しており、約10%程度と言われている。当院のデータではUCの患者数は男性が62%を占め、診断時年齢は平均43.4歳、65歳以上の高齢発症は16%と多く、当院は患者層がより高齢化の進んだ地域であることを反映していた。発症のピーク年齢は25歳といわれているが、当院では若年層にピークはなく、15-59歳までばらけた分布をしていた (図1)。地域の若年層の人口が減っていることが理由として考えられた。

併存疾患・既往症としては、当科の症例では表1のように高血圧、糖尿病、脳梗塞、尿管結石、高尿酸血症、狭心症・陳旧性心筋梗塞などが多かった。UCの腸管外合併症としては鉄欠乏性貧血、関節炎、尿路結石、高血圧、胃・十二指腸潰瘍、虹彩炎・結膜炎、睪炎、精神障害、発疹などが多いとされている<sup>9)</sup>。重篤なものとして壊疽性膿皮症があるが、当科症例の合併症としては見られなかった。当科の症例で特記すべき疾患として突発性難聴がある。40歳以上の炎症性腸疾患患者に難聴が多いと報告されており<sup>10),11)</sup>、突発性難聴が多くみられたのと関係している可能性がある。ただし、突発性難聴の既往のある当院の5例のうち、40歳以上であったのは2例であった。

潰瘍性大腸炎の診断基準・治療指針については毎年改訂されている。治療については多彩な選択肢があり、治療する医師によって大きく方針も変わってくる。治療薬の選択だけでなく、投与方法も経口剤・注腸剤・坐剤・フォーム剤・点滴/静注・皮下注射と多彩であり、治療選択肢の参考とされることも



多い。

基本的には5-ASA製剤により、UCの寛解維持を行うが、5-ASAも時間依存型メサラジンとpH7.0以上で溶解するpH依存型メサラジン、pH依存性に溶出し、さらにマルチマトリクス（MMX）により緩徐に5-ASAを放出するMMX-pH依存型メサラジンに分けられる。5-ASAは安全性の高い薬剤と言われているが、最近、発熱や腹部症状の悪化など様々な副作用を来す5-ASA不耐が問題となっている。理由は不明だが、5-ASA不耐の報告はほとんどが日本人のUC症例である。当科のUC症例のうち、5-ASA不耐と考えられたのは11例（11%）であった。5-ASA不耐を来したUC患者群は、5-ASA不耐を来さなかったUC患者群に比べて大腸全摘率が有意に高いと報告されている<sup>12)</sup>。当院の症例でも5-ASA不耐を示したUC 11例中2例が結果的に大腸全摘となっており、5-ASAで治療するも不耐を示さなかった例のうち、大腸全摘となったのはわずか1例であった。

中等症で5-ASA不応、あるいは重症であれば、ステロイドを用いて寛解導入を行う。ステロイド治療に反応するものの減量により再燃・増悪するステロイド依存性症例が存在する。当院ではステロイド依存性は9例あり、うち7例はチオプリン製剤が開始されていた。2例はチオプリン製剤は使われず、うち1例はインフリキシマブが開始されていた。その後の治療として使われた生物学的製剤は、インフリキシマブ3例、ベドリズマブ1例、ゴリムマブ1例であった。ステロイド依存性では通常ステロイドを減量してチオプリン製剤を開始するが、効果発現が極めて緩徐であり、また治療開始前にNUDT15遺伝子多型の確認が必要であるため、ステロイドで寛解導入を行った後、チオプリン製剤開始後の1-2か月後に徐々に減量していく。チオプリン製剤を使用する上でも問題点があり、白血球減少、貧血、胃腸症状、瘻炎、肝機能障害、脱毛など様々な副作用を来すことである。特に重篤な副作用として高度の白血球減少と脱毛がみられるが、これはNUDT15の一塩基多型（139番目のアルギニンがシステインに置換するR139C多型）がホモとなった症例で強く関連していることが報告された<sup>13)~15)</sup>。よってNUDT15の遺伝子多型検査が2019年に保険適用となり、チオプリン製剤の導入を考えている症例には検査が可能である。NUDT15遺伝子検査でARG/ARGやARG/HISは重篤

な副作用は稀であるが、CYS/CYSは副作用が必発であり、チオプリン製剤は避けなければならない。ARG/CYSは、日本人の頻度は17.8%と言われているが、重篤な副作用については低いながらも可能性があり、チオプリン製剤は減量して投与する。当科の症例ではARG/CYS型は4例見つかり、うち3例にチオプリン製剤が半分量で使用されていたが、うち2例が肝機能障害で中止となっており、チオプリン製剤による治療が必要となった場合は注意深い経過観察が必要である。

難治例には、ステロイド依存性以外にもステロイドを1-2週間適正に使用しているにもかかわらず、効果が不十分なステロイド抵抗性がある。ステロイド抵抗性については、サイトメガロウイルス感染やクロストリジウム・ディフィシル感染を確認しつつ、CAP、タクロリムス投与、シクロスポリン静注（保険適応外）、インフリキシマブ、ゴリムマブなどの生物学的製剤やフィルゴチニブなどのJAK阻害剤などが行われる場合が多い。当院ではステロイド抵抗性12例中行われた治療は、タクロリムス4例、インフリキシマブ4例、ベドリズマブ2例、フィルゴチニブ2例、アダリムマブ1例、CAP1例、シクロスポリン1例であった。

2002年に初めての生物学的製剤であるTNF- $\alpha$ に対するモノクローナル抗体のインフリキシマブが登場して以降、内科治療が劇的に進歩を遂げている。現在に至るまで次々に生物学的製剤、分子標的剤が使用できるようになってきている。2023年10月現在、使用できる生物学的製剤は抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤であるインフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤であるベドリズマブ、 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤であるカロテグラストメチル、抗IL-12/23p40抗体製剤であるウステキヌマブ、抗IL-23p19抗体製剤であるミリキズマブの7剤、JAK阻害剤である低分子化合物はトファシチニブ、フィルゴチニブ、ウパダシチニブの3剤がある。当科で使用している26例のうち、最初に使われたのが、インフリキシマブ12例、ベドリズマブ6例、ウステキヌマブ3例、フィルゴチニブ2例、アダリムマブ2例、ゴリムマブ1例であった。使用された製剤は平均1.58+1.14剤で、最多は4剤であった。2剤目で使用されたのがインフリキシマブ3例、ゴリムマブ2例、ベドリズマブ1例、ウステキヌマブ1例、3

剤目で使用されたのがトファシチニブ3例、ベドリズマブ1例、ウステキヌマブ1例、4番目に使用されたのがベドリズマブ1例、ウパダシチニブ1例であった。当院にて実際に使用された全症例数はのべ41例でインフリキシマブ15例、ベドリズマブ9例、ウステキヌマブ5例、トファシチニブ3例、ゴリムマブ3例、フィルゴチニブ2例、アダリムマブ2例、ウパダシチニブ1例、カロテグラストメチル1例、ミリキズマブはまだなかった（表2）。

表2 使用された生物学的製剤・低分子化合物（JAK 阻害剤）

<b>抗TNF<math>\alpha</math>抗体製剤</b>	
インフリキシマブ	15例
アダリムマブ	2例
ゴリムマブ	3例
<b>抗インテグリン製剤</b>	
ベドリズマブ	9例
カロテグラストメチル	1例
<b>抗IL-12/23 or IL-23抗体製剤</b>	
ウステキヌマブ	5例
ミリキズマブ	0例
<b>JAK阻害剤</b>	
トファシチニブ	3例
フィルゴチニブ	2例
ウパダシチニブ	1例

治療選択肢が増えてきているものの、まだ製剤選択についてはエビデンスが確立していないため、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）での令和4年度潰瘍性大腸炎治療指針には、カロテグラストメチルが5-ASA不応・不耐例の中等症の寛解導入時に使用する記載になっているのと、まだ記載が間に合っていないミリキズマブ以外は難治例に同列に記載されている。ベドリズマブやウステキヌマブは安全性が高く、高齢者でも使いやすいこと、フィルゴチニブやウパダシチニブはJAK阻害剤の中で帯状疱疹の副作用が少ないが、後者はチオプリン製剤との併用はできない、など各薬剤の特性を理解するとともに、各薬剤の投与方法が異なるので、患者さんの病状やライフスタイルに合わせて治療方法を提案することが必要である。炎症性腸疾患の治療は、活動性に寛解導入療法を行い、寛解導入後は寛解維持療法を長期にわたり継続することを目指とされている。その治療目標のために主治医と患者が治療について話し合い、合意のもとに方針を決定するShared Decision Making（SDM）の実践を提

唱されている。臨床現場でSDMを実践すると、患者さんは経口剤や自己注射など投与方法に偏って治療を選択しがちになるので、医師はその他の情報も十分お話しして修正しながら治療方針を決定していくことが必要と思われる。

UCは臨床的寛解だけでなく、内視鏡的寛解・組織学的寛解を目指すのが理想的であるが、症度や臨床症状はそれぞれで異なっているため個々の患者に対して治療目標を定めていくtreat to target（T2T）の考えた方が広がってきている。きめ細やかな治療目標を定めて実践していくことが必要と考えられる。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al: Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 : 1462-71
- 2) Naganuma M, Iizuka B, Torii A, et al: Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 : 1123-6
- 3) Fukunaga K, Ohda Y, Hida N, et al: Placebo controlled evaluation of Xilei San, a herbal preparation in patients with intractable ulcerative proctitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 : 1808-15
- 4) Naganuma M, Sugimoto S, Mitsuyama K, et al: Efficacy of indigo naturalis in a multicenter randomized controlled trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018; 154 : 935-47
- 5) Takedatsu H, Mitsuyama K, Fukunaga S, et al: Diagnostic and clinical role of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33 : 1603-7
- 6) Matsumura K, Nakase H, Kosugi I. et al: Establishment of a novel mouse model of ulcerative colitis with concomitant cytomegalovirus infection: in vivo identification of cytomegalovirus per-

- sistent infected cells. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 : 1951-63
- 7) Windsor JW and Kaplan GG: Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21 : 40
  - 8) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba M, et al: Estimate prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2019; 54 : 1070-7
  - 9) 澤田敏夫, 樋口芳樹, 篠崎 大ほか : 炎症性腸疾患の腸管外合併症 (多施設集計) . 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成 4 年度研究報告書 1993:105-8
  - 10) Kumar BN, Smith MS, Walsh RM, et al: Sensorineural hearing loss in ulcerative colitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000; 25 : 143-5
  - 11) Wengrower D, Koslowsky B, Peleg U, et al: Hearing loss in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016; 61 : 2027-32
  - 12) Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, et al: 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53 :103-13
  - 13) Yang SK, Hong M, Baek J, et al: A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia. *Nat Genet* 2014; 46 : 1017-20
  - 14) Kakuta Y, Naito T, Onodera M, et al: NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J* 2016; 16 : 280-5
  - 15) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, et al: NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease : a multicenter study. *J Gastroenterol* 2018; 53 : 1065-78

---

## Treatment of ulcerative colitis at Japanese Red Cross Tokushima Hospital

Kazuhiro KISHI, Asuka HORI, Moeka TAKEHARA, Shunsuke UGAI, Masanori TAKEHARA,  
Shinichiro TSUJI, Eiji YAMAMOTO, Yasuharu KUWAYAMA, Eiji HARADA, Michiko NONOGI, Koichi SATO

Division of Gastroenterology, Japanese Red Cross Tokushima Hospital

### Abstract

The number of patients with ulcerative colitis (UC) in Japan is increasing. Here, we examined 104 UC patients attending Japanese Red Cross Tokushima Hospital. Among them, 64 patients were male and 40 were female, with an average age of 52.9 years and an average diagnostic age of 43.4 years. Seventeen patients were 65 years or older at diagnosis. Regarding treatment, 94 patients took 5-aminosalicylic acid (5-ASA), and 7 patients discontinued it owing to intolerance to 5-ASA. Fifty-eight patients had a history of steroid use. Nine (15%) patients were considered steroid-dependent, and 12 (21%) were considered steroid-resistant. A total of 34 patients took thiopurine, and 12 discontinued it owing to side effects. Biologics and small molecule drugs are currently used for 26 cases, including infliximab (9), vedolizumab (7), ustekinumab (6), filgotinib (2), golimumab (1), and upadacitinib (1). We used an average of 1.6 drugs, with a maximum of four drugs. Six patients underwent surgery, including total colectomy for three and Hartmann surgery for three.

With the increase in the number of therapeutic drugs, the idea of treat-to-target (T2T), in which treatment targets are set for individual patients, is becoming more widespread, and it is necessary to set and practice treatment goals according to the case.

Keywords : ulcerative colitis, 5-aminosalicylate, biological products, JAK inhibitor

Japanese Red Cross Tokushima Hospital Medical Journal 29 : 23-29, 2024

---