

当センターにおけるステロイド依存・抵抗性潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブの寛解導入および寛解維持効果の検討

河内 修司* 川崎 啓祐 蔵原 晃一
尾石 義謙 岡本 康治 永田 豊
阿部 洋文 徳本 真矢 淵上 忠彦

要 旨

潰瘍性大腸炎の臨床経過を遡及的に検討し、インフリキシマブ (IFX) による寛解導入・寛解維持効果の評価した。①寛解導入目的で IFX を投与した活動期 UC49 例において単回投与 2 週間で Lichtiger index は平均 9.0 から平均 5.7 に低下し ($p < 0.0001$), 30 例 (61%) が寛解となった。② IFX 単回投与で寛解導入後、維持投与未実施群 (IFX 単回投与群; $n=21$) と寛解導入後 8 週毎の維持投与実施群 (IFX 維持投与群; $n=14$) とに分類し、累積寛解維持率を比較した。IFX 単回投与群と IFX 維持投与群における累積寛解維持率は、それぞれ 3 ヶ月後で 43%, 77%, 6 ヶ月後で 24%, 39% であり、IFX 維持投与群は IFX 単回投与群と比較し、有意に累積寛解維持率が高かった ($p=0.02$)。以上より、IFX はステロイド依存・抵抗性潰瘍性大腸炎に対して、高い寛解導入・寛解維持効果を有すると考えられた。

はじめに

抗 TNF- α 抗体製剤の一つであるインフリキシマブ (IFX) は、クローン病 (CD)¹⁻⁴⁾のみならず、潰瘍性大腸炎 (UC) に対しても寛解導入・寛解維持効果を有することが海外を中心に報告

されてきた⁵⁻¹⁰⁾が、本邦における検討は少ない。

今回我々は、ステロイド依存・抵抗性 UC に対する IFX の寛解導入・寛解維持効果について遡及的に検討したので報告する。

対象と方法

1. 対 象

2006 年 7 月から 2012 年 3 月までに、当センターで寛解導入・寛解維持目的に IFX を投与したステロイド依存・抵抗性 UC52 例を対象とした。IFX 投与目的は寛解導入目的 (1~3 回投与) 49 例、寛解維持目的 14 例 (IFX で寛解導入 11 例、他の治療法で寛解導入 3 例) であった。

2. 方 法

I) 臨床項目

臨床項目として、性別、発症年齢、罹病期間、病変範囲 (全大腸炎、左側大腸炎)、臨床経過 (再燃寛解型、慢性持続型) を検討した。また治療に関する項目として、プレドニゾロン (PSL)、アザチオプリン (AZA)、5-アミノサリチル酸 (5-ASA)、サラゾスルファピリジン (SASP)、タクロリムス、血球成分除去療法の併用の有無と、ステロイド反応性 (ステロイド依存性、ステロイド抵抗性) を検討した。病変範囲、臨床経過、ステロイド反応性は既報に従って分類した¹¹⁾。ステロイド剤減量に伴う再

*松山赤十字病院 胃腸センター

燃をステロイド依存性, PSL 換算 1.0~1.5 mg/kg /日の1~2週間投与で臨床効果がない場合をステロイド抵抗性とした¹¹⁾.

II) 臨床的活動度と寛解導入・再燃の定義

臨床的活動度は, Lichtiger index¹²⁾で算出し, 4以下を寛解期, 5以上を活動期と定義した. 寛解導入は活動期から寛解期となった場合, 再燃は寛解期から活動期となった場合と定義した.

III) IFX 単回投与群 (n=21) と IFX 維持投与群 (n=14) の累積寛解維持率の比較

IFX 単回投与で寛解導入後, IFX 維持投与未実施群 (IFX 単回投与群; n=21) と, 寛解導入後8週毎の維持投与実施群 (IFX 維持投与群; n=14) の2群に分類し, 臨床像・治療状況と累積寛解維持率の比較を行った.

3. 統計学的解析

治療前後の変化量の比較には, ウィルコクソンの符号付順位検定, 臨床像・併用治療の群間における比較にはマン・ホイットニーのU検定, カイ2乗検定, フィッシャーの直接確率計算法を用いた. 累積再燃率はカプラン・マイヤー法で算出し, 群間の累積再燃率の比較にはログランク検定を用いた. いずれの検討においても, p値0.05未満を有意差ありとした.

結 果

1. 対象の臨床像

Table 1 に対象52例の臨床像と治療状況を示す. 罹病期間は0.3~21.4 (平均7.4) 年で, 41例 (79%) が全大腸炎型であった. 臨床経過は37例 (71%) が再燃寛解型, 15例 (29%) が慢性持続型に分類された. 43例 (83%) がステロイド依存性, 9例 (17%) がステロイド抵抗性であった. IFX 開始時, PSLは39例 (75%) に投与されており, 平均投与量は21 mg/日であった. 同様に AZAは42例 (81%) に投与されており, 平均投与量は53 mg/日であった. 全例で IFX 投与開始時に5-ASA もしくは SASP が投与されていた.

Table 1 対象の臨床像 (n=52)

臨床像		
性別	男性:女性	26例:26例
発症年齢*	(歳)	27.9±15.5(11.4-65.6)
罹病期間*	(年)	7.4±5.5(0.3-21.4)
病変範囲		
	全大腸炎	41例
	左側大腸炎	11例
臨床経過		
	再燃寛解型	37例
	慢性持続型	15例
治療状況		
	プレドニゾン	39例 (75%)
	ステロイド反応性	
	ステロイド依存	43例
	ステロイド抵抗	9例
	アザチオプリン	42例 (81%)
	5-ASA/SASP	39例 (75%) /13例 (25%)
	タクロリムス	2例 (4%)
	血球成分除去療法	8例 (15%)

* : いずれも mean±S. D. (range) で表記した.
5-ASA:5-アミノサリチル酸, SASP:サラゾスルファピリジン.

2. IFX 単回投与2週間後の Lichtiger index の変化および寛解導入率 (n=49)

対象52例中, 寛解導入目的に IFX を投与した活動期 UC49例における IFX 単回投与2週間後の Lichtiger index の変化を Fig. 1 に示す. Lichtiger index は IFX 単回投与前後で平均9.0から平均5.7に低下し, 統計学的有意差を認めた (p<0.0001). また IFX 単回投与で49例中30例 (61%) が寛解となった.

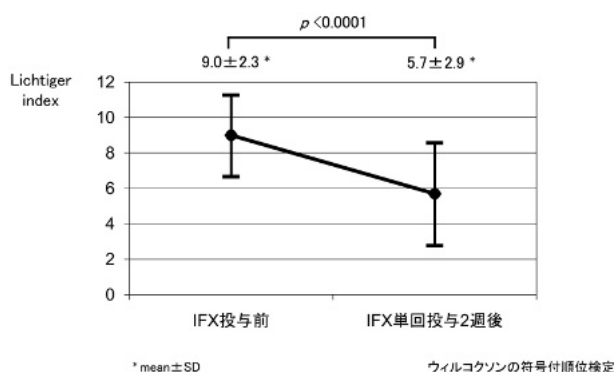


Fig. 1 IFX 単回投与2週間後の Lichtiger index の変化 (n=49)

3. IFX 単回投与群 (n=21) と IFX 維持投与群 (n=14) の累積寛解維持率の比較

2群間において、臨床像・治療状況・観察開始時の血球パラメーター（白血球数、ヘモグロビン、C反応性蛋白、総蛋白）に明らかな違いは認めなかった（Table 2）。寛解維持期間は、IFX 単回投与群で10~496（平均127）日、IFX 維持投与群で23~612（平均195）日であった。IFX 単回投与群とIFX 維持投与群における累積寛解維持率は、それぞれ3ヶ月後で43%、77%、6ヶ月後で24%、39%であり、IFX 維持投与群はIFX 単回投与群と比較し、有意に累積寛解維持率が高かった（ $p=0.02$ ）（Fig. 2）。

考 察

抗TNF- α モノクローナル抗体であるIFXは、現在本邦ではUC、CD、関節リウマチ、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎の6疾患に保険適応のある薬剤である。

CDに対する単回・複数回投与による高い寛解導入¹⁾、寛解維持^{2,3)}、瘻孔閉鎖効果^{3,4)}が示された後、活動性UCに対するIFXの大規模なランダム化プラセボ比較二重盲検試験（the Active Ulcerative Colitis Trials 1 and 2: ACT1 and ACT2）が実施され、IFXが中等症から重症UCに対して寛解導入・寛解維持効果を有することが報告された⁵⁾。さら

Table 2 IFX 単回投与群 (n=21) と IFX 維持投与群 (n=14) の臨床像の比較

	IFX 単回投与群 (n=21)	IFX 維持投与群 (n=14)	p 値	
性別	男性:女性	7:14	8:6	N.S.
発症年齢 (歳)*	25.8±16.2	23.4±11.7	N.S.	
罹病期間 (年)*	7.5±6.2	10.2±7.2	N.S.	
病変範囲				
全大腸炎/左側大腸炎	16例/5例	13例/1例	N.S.	
臨床経過				
再燃寛解型/慢性持続型	16例/5例	10例/4例	N.S.	
ステロイド反応性				
ステロイド依存/ステロイド抵抗	19例/2例	13例/1例	N.S.	
プレドニゾン	投与あり	11例	N.S.	
アザチオプリン	投与あり	13例	N.S.	
5-ASA/SASP	13例/8例	9例/5例	N.S.	
血球成分除去療法	併用あり	1例	N.S.	
観察開始時の血球パラメーター				
白血球数 (/ μ l)*	8067±3141	7733±2170	N.S.	
ヘモグロビン (g/dl)*	11.5±1.6	11.7±1.6	N.S.	
C反応性蛋白 (mg/dl)*	0.6±1.1	0.6±0.7	N.S.	
総蛋白 (g/dl)*	6.8±0.5	6.9±0.4	N.S.	

*いずれも mean±S.D. で表記した。

5-ASA:5-アミノサリチル酸, SASP:サラゾスルファピリジン, N.S.:not significant.

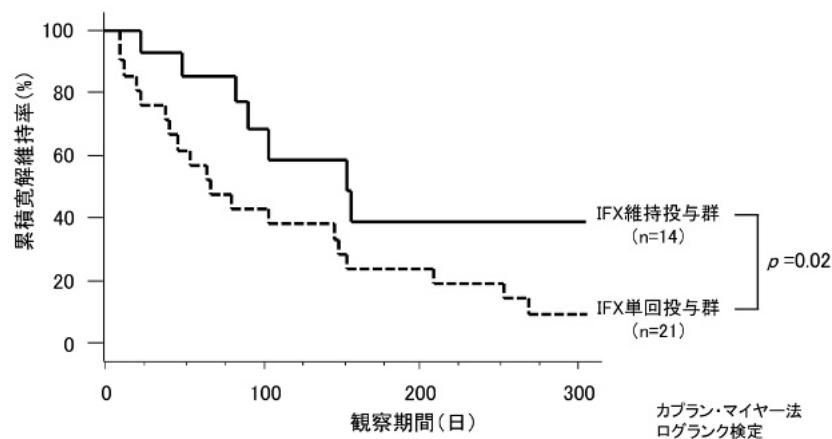


Fig. 2 IFX 単回投与群 (n=21) と IFX 維持投与群 (n=14) の累積寛解維持率の比較

に、IFXの3年間維持投与による長期寛解維持効果⁶⁾、手術率低下⁷⁾、QOL向上⁸⁾、大腸粘膜治癒効果⁹⁾、メタ解析でのIFXの有用性¹⁰⁾が確認され、本邦でのUCに対するIFX投与は、2010年6月から保険適応となった。

欧米では、ステロイド抵抗性・依存性UCや充分量のステロイドに不応性の重症UCに対する寛解導入・維持療法としてIFX投与を推奨している^{13,14)}。本邦のUC治療指針¹¹⁾でも同様に、中等症から重症UCに対する寛解導入・寛解維持、ステロイド抵抗性・依存性の難治例や、難治の既往があり免疫調節薬による寛解維持中の再燃例などにIFX投与を推奨している。現在、IFXはUCにおいて寛解導入・寛解維持の両方の効果を兼ね備える重要な薬剤と位置づけされている。

本検討では、まず活動期UCに対するIFX単回投与の寛解導入効果を検討した。IFX単回投与を実施した活動期UC49例において、Lichtiger indexは投与2週間で有意に低下し、30例(61%)が寛解となった。ACT1(対象はステロイドないしチオプリンに抵抗性のUC)、ACT2(対象はステロイド、チオプリンないしアミノサリチル酸製剤に不応性のUC)では、IFX 5 mg/kgを0, 2, 6週に投与し、10週目に評価を実施(Mayo Score<2を寛解と定義)したところ、寛解導入率はACT1:38.8%、ACT2:33.9%であった⁵⁾。UC活動指数はACT1/2ではMayo Score、本検討ではLichtiger indexを使用し、さらに治療効果判定時期はACT1/2ではIFX3回投与後の10週目、本検討ではIFX1回投与2週後と、活動指数・治療効果判定時期が異なるが、ACT1/2と比較し本検討では寛解導入率が高い結果となった。原因として、当センターでは、副作用(投与時反応などのアレルギー反応)予防目的に、IFX投与直前にステロイド静注(ソル・コーテフ®100 mg)の前投薬を原則全例に実施しており、ステロイドによる寛解導入効果が付加されている可能性が高い。実際、IFX単回投与で寛解導入後、IFX投与を終了した21例中5例は1ヶ月以内(10~23日)の早期再燃を認めている。また、対象もステロイド依存例(43例)が抵抗例(9例)よりも多く、IFX投与前のLichtiger indexも平均9.0と中等症

UCと判断される症例が多かったことも一因と思われる。

さらに、IFX維持投与群とIFX単回投与群を比較したところ、IFX維持投与群で有意に累積寛解維持率が高く、IFX維持投与がUCの寛解維持に有用であることが示唆された。本検討は少数例かつ後向き検討のため、検討結果の医学的根拠は乏しいと思われる。しかし、欧米でのUCに対するIFXの寛解維持効果が報告^{5,6,10)}されている現状で、IFX単回投与とIFX維持投与の寛解維持効果に関する前向き検討による比較を実施することは倫理上問題があるため、本検討は後向きによる検討を実施した。ACT1/2では、寛解導入成功後8週毎の維持投与を行い、寛解維持率は30週後でACT1:38.8%、ACT2:33.9%、54週後でACT1:14.9%であった⁵⁾。本検討におけるIFX維持投与群の累積寛解維持率は、3ヶ月後で77%、6ヶ月後で39%であった。ACT1/2の30週後と本検討の6ヶ月後の累積寛解維持率を比較すると類似した結果であった。

UCに対するIFXの寛解導入率・維持率⁵⁾はともにCDでの成績を凌駕せず^{2,3)}、臨床の場においてもCDに対するIFXの治療効果と比較すると、UCに対するIFXの治療効果はやや物足りない印象を受ける。今後明らかにすべき課題として、CDにおけるSONIC study¹⁵⁾で示されたようなUCのIFX投与時の免疫調節薬併用の有用性、IFX有効例ではいつまで投与を継続すべきか、長期IFX投与時での2次無効症例の存在、などが挙げられる。さらに、IFXが有効であるUC症例が存在する一方で、全く効果を示さない症例も経験し、その治療効果予測は困難である。治療効果予測因子としてIFX血中トラフ値¹⁶⁾が報告されているが、現時点では一般臨床の場において利用困難であり、今後はIFXの有効性を予測するUCの臨床因子を検討することが重要と思われる。

文 献

- 1) Targan SR. *et al.*: A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group.

- N Engl J Med., **337**: 1029-1035, 1997.
- 2) Hanauer SB. *et al.*: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* **359**: 1541-1549, 2002.
 - 3) Lichtenstein GR. *et al.*: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4**: 621-630, 2006.
 - 4) Sands BE. *et al.*: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.*, **350**: 876-885, 2004.
 - 5) Rutgeerts P. *et al.*: Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.*, **353**: 2462-2476, 2005.
 - 6) Reinisch W. *et al.*: Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.*, **18**: 201-211, 2012.
 - 7) Sandborn WJ. *et al.*: Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* **137**: 1250-1260, 2009.
 - 8) Feagan BG. *et al.*: The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* **102**: 794-802, 2007.
 - 9) Colombel JF. *et al.*: Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **141**: 1194-1201, 2011.
 - 10) Gisbert JP. *et al.*: Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.*, **25**: 19-37, 2007.
 - 11) 松本誉之:潰瘍性大腸炎治療指針改訂. 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」平成22年度総括・分担研究報告書. 59-67, 2011.
 - 12) Lichtiger S. *et al.*: Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.*, **330**: 1841-1845, 1994.
 - 13) Mowat C. *et al.*: Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* **60**: 571-607, 2011.
 - 14) Rahier JF. *et al.*: The European (ECCO) Consensus on infection in IBD: what does it change for the clinician? *Gut* **58**: 1313-1315, 2009.
 - 15) Colombel JF. *et al.*: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.*, **362**: 1383-1395, 2010.
 - 16) Seow CH. *et al.*: Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* **59**: 49-54, 2010.

Effect of infliximab for the induction and maintenance of remission in steroid-dependent and -refractory ulcerative colitis

Shuji KOCHI*, Keisuke KAWASAKI, Koichi KURAHARA, Yoshinori OISHI, Yasuharu OKAMOTO,
Yutaka NAGATA, Hirofumi ABE, Maya TOKUMOTO and Tadahiko FUCHIGAMI

*Division of Gastroenterology, Matsuyama Red Cross Hospital

We retrospectively investigated the induction and maintenance effect of IFX (infliximab) in patients with steroid-dependent and -refractory ulcerative colitis (UC). Of 49 patients with active UC who received single administration of IFX for induction of remission, the values of Lichtiger index were significantly decreased after 2 weeks (9.0 ± 2.3 to 5.7 ± 2.9 , $p < 0.0001$). 30 of 49 patients (61%) achieved clinical remission after 2 weeks of single administration of IFX. Twenty-one patients who achieved clinical remission after receiving single administration of IFX subsequently did not receive maintaining administration of IFX (S-group). Fourteen patients were treated with maintaining administration of IFX every 8 weeks after achieving clinical remission (M-group). The cumulative rates of remission at 3 and 6 months were 43% and 24% for the S-group and 77% and 39% for the M-group respectively ($p = 0.02$). Our results suggested that IFX therapy was effective for induction and maintenance of remission in steroid-dependent and -refractory UC.