

# 7<sup>3</sup> Option 治療③ 難治例に対する IL-12/23 阻害薬 / $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害薬のベストユース

杉本 健  
浜松医科大学 内科学第一 教授

潰瘍性大腸炎の治療指針において、IL-12/23阻害薬ならびに $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害薬はともにステロイド依存例またはステロイド抵抗例、すなわち難治例に対する治療薬として、カルシニューリン阻害剤、抗TNF $\alpha$ 阻害薬、血球成分除去療法、JAK阻害剤と併記されている。しかしながら、これらの薬剤の使用順序やどのような患者に対してどの薬剤を使用すべきなのかということについては明記されておらず、基本的には主治医の判断に任せられている。本稿でとりあげるIL-12/23阻害薬は炎症性サイトカインを抑制する働きであるのに対して、 $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害薬はサイトカインを産生する免疫担当細胞が血中から炎症局所に移動するのをブロックするという働きを有しており、その作用機序は大きく異なっている。本稿では、これらの薬剤をどのような病態のときにどのように使用するのが望ましいのかについて筆者なりの考えを述べながら解説する。

## はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は原因不明の疾患であり、遺伝的要因や環境的要因が引き金となり腸内細菌の dysbiosis などとも関与して、最終的に腸管粘膜における免疫調節機構が破綻することによって発症すると考えられている。いまだに根本的な原因がわかっていないために治療のターゲットはこれらの免疫異常を制御することがUCに対する基本的な治療戦略となっている。

このような免疫異常によって引き起こされた炎症状態を説明するときにその病態を火事に例えると非常にわかりやすい。すなわち大腸粘膜で起きている炎症を火事に例えると、その火事がなかなか消えないのは、サイトカインという火種をもって来るヘルパー T細胞などの免疫担当細胞がひっきりなしに火事場にやってくるからである。理解

しやすいうちに本稿では免疫担当細胞をモグラに例えることにするが、モグラはもともと血管という地下道の中にいるが、地表に穴をあけて絶え間なく火事場にやってくる(図1)。このように病態を考えた場合、UCの治療薬は大きく3つに分類されると思われる。すなわち火事そのものを消す消火器的な役割のもの(ステロイドやタクロリムスなど)、モグラをピンポイント的に退治するハンマーのようなもの(分子標的治療薬など)、モグラが穴から出てこないように穴をうめるもの(抗インテグリン抗体)の3つに分類されると考えられる(図2)。つまり、本稿でとりあげるIL-12/23阻害薬であるウステキヌマブと $\alpha_4\beta_7$ インテグリン阻害薬であるベドリズマブは同じ難治例に対して使用する生物学的製剤ではあるが、前述のようにその作用機序は大きく異なると考えられ、それらのベストユースについて考察を交えながら解説する。



図1 潰瘍性大腸炎の慢性炎症を火事とモグラで例えた図  
大腸粘膜で起きている炎症を火事に例えると、その火事がなかなか消えないのは、サイトカインという火種をもって来る免疫担当細胞であるモグラがひっきりなしに火事場にやってくるからである。モグラはもともと血管という地下道の中にいるが、地表に穴をあけて絶え間なく火事場にやってくる。



図2 潰瘍性大腸炎に使用される3つのタイプの薬剤  
免疫異常によって引き起こされた炎症(火事)を消すためにはステロイドやタクロリムスのような広く免疫を抑制するような薬剤(消火器)が必要であるが、火事の火種となるサイトカインという焚火を運んでくる免疫担当細胞(モグラ)をピンポイントで叩くには分子標的治療薬(ハンマー)が必要である。これに対しベドリズマブは免疫担当細胞(モグラ)が穴から出てこれないようにモグラの穴を埋めるものである。

## IL-12/23 阻害薬 (ウステキヌマブ)

UCはヘテロなサイトカインパターンを有しているといわれているが、基本的に病態に関与するものとしては大きくTh1, Th2, Th17サイトカインの3つであると思われる。これらが患者背景や病気によってどのサイトカインパターンが優位になるかが分かれてくる(図3)。古典的にはクローン病はTh1優位であるといわれていたのに対してUCはTh2優位であるといわれていた。Th2優位といわれている花粉症や喘息にステロイドが著効するように、UCにおいてもTh2優位である場合(大腸粘膜への好酸球浸潤が目立つ症例など)はステロイドが著効すると思われる。逆に考えればステロイドがまったく効かないステロイド抵抗例においてはTh1, Th17が優位であると考えられる。ウステキヌマブに関してはTh1サイトカインであるIL-12とTh17サイトカインであるIL-23をとともに制御することができる。これはウステキヌマブがp40タンパクに対する抗体製剤であり、IL-12もIL-23もともにヘテロ二量体の構成成分としてp40サブユニットを有しているからである(図4 A)。したがって、現在の治療指針の中でステロイド抵抗例に対する治療として、主にTh1サイトカインをターゲットにした抗TNF $\alpha$ 抗体製剤やタクロリムス、そしてTh17も守備

範囲としているウステキヌマブやJAK阻害剤などが含まれていることは理にかなっていると考えられる。

UCに対する大規模臨床試験であるUNIFI試験において、投与8週目でClinical responseが得られた割合はプラセボの31.3%に対してウステキヌマブ6mg/kg群では61.8%であると示され、投与8週目にClinical responseが得られなかった症例に対して2回目のウステキヌマブの90mgの皮下投与を行うと投与16週目までにそれらの症例においても約60%でClinical responseが得られ、全体として80%以上の症例が初回点滴投与と2回目の皮下投与によって16週までにClinical responseが得られたことが示されている<sup>1)</sup>。またレスポナーを含めた維持試験における44週寛解率は43.8%と長期的な有効性も示されており、加えて本試験では生物学的製剤のFailure群においても高い寛解率と寛解維持率が認められた。また長期的なUCに対するウステキヌマブの効果