

<特集「生物学的製剤による治療の進歩と今後の展望」>

炎症性腸疾患治療の最前線 ：新たな転換期を迎えた生物学的製剤

内山 和彦¹, 高木 智久^{1,2}, 内藤 裕二^{1,3}, 伊藤 義人¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学

²京都府立医科大学大学院医学研究科医療フロンティア展開学

³京都府立医科大学附属病院内視鏡・超音波診療部

The Therapeutics for Digestive Disease by Biologics

Kazuhiko Uchiyama¹, Tomohisa Takagi^{1,2}, Yuji Naito^{1,3} and Yoshito Itoh¹

¹*Department of Molecular Gastroenterology and Hepatology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

²*Department of Medical Innovation and Translational Medical Science,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

³*Department of Endoscopy and Ultrasound Diagnostic Center, University Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine*

抄 録

炎症性腸疾患 (IBD: Inflammatory Bowel Disease) では生物学的製剤が広く使用されつつある。これまでのIBDに対する治療は、副腎皮質ステロイド、チオプリン製剤、カルシニューリン阻害薬による宿主免疫の抑制が中心であった。一方、IBDの病態において腸管粘膜におけるサイトカインの役割は重要であり、特定のサイトカインを抑制することでIBDの病態を制御することが可能となってきた。現在、IBDの治療に臨床応用されている生物学的製剤は潰瘍性大腸炎では抗TNF- α 抗体製剤、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤、クローン病では抗TNF-a抗体製剤、抗IL-12/23抗体製剤である。これらの製剤はIBD診療において新たな展開をもたらすと同時に、治療法の選択、長期使用時の有効性や安全性などの課題は十分に検討されているとはいえない。今後、使用経験の蓄積による新たなエビデンスの創出が必要であり、それらの臨床知見に基づいた最適な使用法の検討が求められる。

キーワード：生物学的製剤、炎症性腸疾患、抗TNF- α 抗体製剤、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤、抗IL-12/23抗体製剤。

平成31年3月1日受付 平成31年3月9日受理

*連絡先 内山和彦 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

k-uchi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.04.245

Abstract

In digestive disease, biologics are mainly used for inflammatory bowel disease (IBD). The main concepts of the treatment for IBD has been considered to reduce host immune response by steroids, thiopurine, and calcineurin inhibitor. On the other hand, the role of cytokine in the pathogenesis of IBD has thought to be important and it has been possible to control disease state to inhibit the activity of specific cytokine. Now, anti TNF- α antibody and anti $\alpha 4\beta 7$ integrin antibody are used for ulcerative colitis (UC), whereas anti TNF- α antibody and anti IL-12/23 antibody are used for Crohn's disease (CD) in Japan. These biologics have shown the evolution for the treatment of IBD. However, the investigation about the choice of biologics, the efficacy and safety for long term usage have not been discussed enough. It is necessary to create new evidence based on clinical experiences for the appropriate usage of biologics.

Key Words: Biologics, Inflammatory bowel disease, Anti TNF- α antibody, Anti $\alpha 4\beta 7$ integrin antibody, Anti IL12/23 antibody.

はじめに

炎症性腸疾患（IBD: Inflammatory Bowel Disease）に対して生物学的製剤が広く使用されつつある。IBDにおける根本的な発症メカニズムは未だ明らかとなっていないが、宿主の遺伝的背景のほか、食生活をはじめとする生活習慣、宿主の腸内細菌叢の異常といった環境因子など多因子が関与すると考えられている。IBDはこのような因子を背景として宿主の消化管粘膜に

おいて過剰な免疫応答が惹起され、遷延していると考えられている（図1）。したがってこれまでのIBD治療ではステロイドやチオプリン製剤、カルシニューリン阻害薬によって宿主の免疫を抑制することが治療の中心と考えられてきた。近年、IBDの病態において様々な免疫担当細胞からのサイトカイン異常産生が重要とされており、これらのサイトカインを標的とする治療は、より効率的なIBDの治療法として注目されている。IBDにおける生物学的製剤使用は1998年に

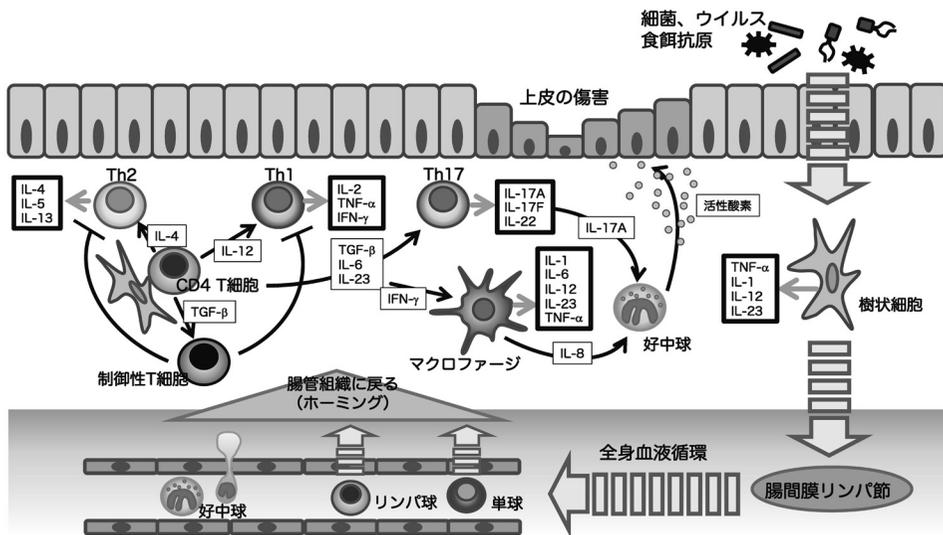


図1 IBDにおけるサイトカインネットワーク

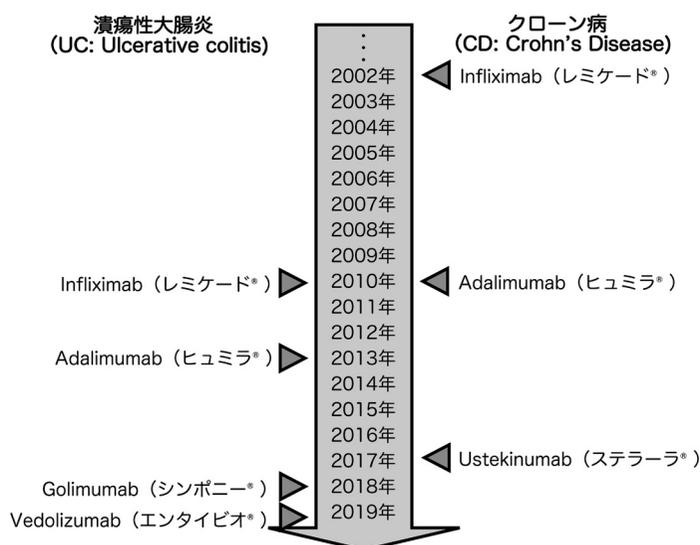


図2 IBDに対する生物学的製剤の承認

遡り、米国においてクローン病 (CD: Crohn's disease) に対する初の生物学的製剤として、抗 tumor necrosis factor (TNF)- α 抗体製剤である infliximab が承認された。その後本邦においても 2002年に CD に対して、2010年に潰瘍性大腸炎 (UC: ulcerative colitis) に対して承認されてきた。さらに、抗 TNF- α 抗体製剤では CD ならびに UC に対して adalimumab (CD は 2010年, UC は 2013年) が、UC に対して golimumab (2017年) が、CD に対しては抗 interleukin (IL)-12/23 p40 抗体製剤である ustekinumab (2017年) が承認された。また、近年サイトカインを標的とするのではなく、リンパ球の細胞膜に発現している接着分子の $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに対するモノクローナル抗体である vedolizumab が 2018年に UC に対して使用が可能となっている (図2)。これら生物学的製剤は IBD の診療において革命的な進歩と考えられており、IBD 患者に対する治療の幅を広げ、その予後を劇的に改善しつつある。本稿では、IBD における生物学的製剤を用いた治療に関して、その作用機序と臨床成績を概説する。

1 抗 TNF- α 抗体製剤

1-1. 作用機序

TNF- α は細胞膜貫通蛋白 (膜型蛋白) として活性化マクロファージ, T細胞, 樹状細胞, 繊維芽細胞や脂肪細胞など様々な細胞で産生される。これらの細胞から分泌された可溶性 TNF- α は TNF 受容体に結合した後, NF- κ B などの転写因子が発生かすることでマクロファージの活性化, 腸管上皮細胞のアポトーシスなどが誘導され炎症反応を惹起する。IBD では膜型と可溶性 TNF- α が共に腸管上皮および血清で増加するが, 近年の報告では, 抗 TNF- α 抗体製剤の効果は, おもに膜型 TNF- α に結合することで, 抗体依存性細胞傷害活性による膜型 TNF- α 発現細胞のアポトーシスによるとされている¹⁾。

1-2. Infliximab

infliximab (IFX: レミケード[®]) は遺伝仕組換え技術を用いてつくられた世界初の抗 TNF- α モノクローナル抗体製剤であり, ヒト TNF- α に対して特異的なマウス型モノクローナル抗体由来の可変領域とヒト IgG1 の定常領域を有している。本邦では 2002年に中等症から重症の活動期 CD および外瘻を有する CD に保険適応となり,

2010年には通常用量（5mg/kg 8週間隔投与）で効果が減弱したCD患者に対する増量（10mg/kg 8週間隔投与）、および既存治療で効果不十分な中等症から重症のUCにも適応が追加された。さらに2017年には効果減弱のCD症例に対する5mg/kg 4週間隔の短縮投与も適応となっている。

CDに対する有用性はACCENT IとACCENT IIの二つの試験で報告されている。ACCENT Iでは、投与54週後の有効性はプラセボ群で17%に対し、5mg/kg維持投与群で43%、10mg/kg投与群で53%とIFX投与群で有意に有効性が認められた。また、内視鏡的粘膜治癒に関してもプラセボ群7%に対しIFX投与群では50%と非常に高い有効性を示した²⁾。また、ACCENT IIでは外瘻閉鎖効果が検証され、0、2、6週でのIFX投与後10週で約7割の患者で外瘻が50%以上閉鎖した³⁾。なお、IFX使用時の免疫調節薬（IM: immunomodulator）併用に関してはIFXに対する抗体産生を抑制することで血中IFX濃度が上昇し、より強力な臨床効果を発揮するとされている。IFX投与時のIM併用の効果に関してはSONIC試験として報告されている。SONIC試験では、IFXおよびIM未使用のCD症例に対してIMとしてアザチオプリンを併用した群においてIFX単独群よりも26週と50週時の寛解率が有意に高い値であった⁴⁾。

UCに関しての検討はACT1とACT2の二つの試験でIFXの有用性が報告され、中等症～重症の活動期UC患者を対象として寛解導入および寛解維持に関する有用性が検討されている。ACT1における投与後8週の有効率はプラセボ群の37.4%と比較し、IFX投与群（5mg/kg）が69.4%と優位に高く、粘膜治癒率もプラセボ群の33.9%に対し、IFX投与群が62.0%と優位に高い値であった。さらに長期経過に関しても30週および54週でも有効率、粘膜治癒率ともにIFX投与群で高い値であることが報告されている⁵⁾。

1-3. Adalimumab

adalimumab (ADA: ヒュミラ[®]) は、完全ヒト型抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体であり、

ファージディスプレイ方で製薬された抗体製剤である。IFXはマウス由来のアミノ酸配列を一部有しているキメラ型抗体であるため、免疫原性によるアレルギー反応などの副作用や、長期使用例における効果減弱が生じると考えられている。ADAは完全ヒト型抗体であるため、免疫調節剤併用の有無に関わらず長期効果維持および安全性を期待され開発された経緯がある。本邦ではCDに対しては2010年に、UCに対しては2013年に保険承認されている。

CDに対する寛解導入に関する有用性に関してはCLASSIC I試験で検討されている。投与開始4週後の寛解導入率はプラセボ群の12%に対し、ADA投与群で36%であり、その有用性が認められた⁶⁾。長期有用性の臨床試験はEXTEND試験で示されている。ADAによる寛解導入52週後の寛解維持率はADA投与群で30%、プラセボ群で5%であり、さらに内視鏡的粘膜治癒率はプラセボ群0%に対しADA投与群では24%であり、長期投与での有用性も認められている⁷⁾。ADAとIMの併用に関しては本邦で行われたDAIMOND試験で検討されている。それによるとADA単独群とIM併用群の26週時点での寛解率には差を認めなかったが、IM併用群では内視鏡的改善率がADA単独群よりも有意に高い値を示している⁸⁾。

UCに対する有用性はULTRA I, II, III試験で検討されている。ULTRA I試験は抗TNF- α 抗体製剤使用歴がなく、ステロイド、免疫調節薬が無効な中等症または重症の難治性UCを対象としており、ADA投与8週後の寛解率はプラセボ群の9.2%に対しADA投与群で18.5%と有意に高い値であった⁹⁾。さらに、抗TNF- α 抗体製剤無効なUC症例に対してはULTRA IIで検討されており、8週後、52週後の寛解率はいずれもプラセボ群に比較し、ADA投与群で有意に高いことが示されている¹⁰⁾。ULTRA IIIは長期経過に関する検討であり、ULTRA IおよびIIで登録された患者の4年間の臨床経過を観察している。その結果はADAで寛解導入された約6割の患者が寛解状態と粘膜治癒を維持しており、ADAによる長期間の寛解維持効果が期待できると考え

られた¹¹⁾。本邦の臨床試験では、8週後の寛解率はADA投与群とプラセボ群では差を認めなかったが、粘膜治癒率はプラセボ群の30%に対し、ADA投与群の44%と有意に高く、また、52週後の寛解率もプラセボ群7%に対し、ADA投与群で23%とその有用性が報告されている¹²⁾。

1-4. Golimumab

golimumab (GLM: シンボニー[®]) は本邦で2017年に中等症から重症のUCに対して製造販売承認を受けた、最も新しい抗TNF- α 抗体製剤である。GLMはヒト抗体を産生するマウスを作成するトランスジェニック法によって生成され、ADAと比較しても免疫原性がさらに低い完全ヒト型抗ヒトTNF- α 抗体製剤として開発された。

UCに対する有効性は第III相国際共同試験であるPURSUIT-SC, PURSUIT-M試験、さらに国内臨床試験であるPURSUIT-J試験により検証されている。PURSUIT-SC試験は用量探索および活動期寛解導入試験であり、既存治療で効果不十分であった中等症から重症のUC患者を対象とし、GLM投与6週時での臨床症改善率は51.0%に認められた¹³⁾。PURSUIT-M試験は寛解維持試験であり、PURSUIT-SC試験に継続しておこなわれており、GLMを継続投与した49.7%の患者で54週までの改善維持効果が認められた¹⁴⁾。PURSUIT-J試験は既存治療で効果不十分であった中等症から重症の日本人UC患者を対象にGLMの維持効果および安全性が検証されている。60週までの臨床症状の改善率はプラセボ群19.4%に対し、GLM投与群では56.4%であり、安全性も問題なかった¹⁵⁾。

2 IL-12/23阻害薬

2-1. 作用機序

IL-12は主に微生物の刺激に応答することによってマクロファージおよび樹状細胞で産生され、Th1細胞によるT細胞増殖を活性化することで細胞性免疫を引き起こす¹⁶⁾。IFN- γ およびTNF- α がTh1細胞から分泌される代表的なサイトカインである。IFN- γ はTh1細胞の増殖を誘導するIL-7, IL-15, IL-18, およびIL-21などの複数のサイトカイン発現を促す。IL-12は共有結合

したp40およびp35タンパク質サブユニットを含むヘテロ二量体であり、T細胞またはナチュラルキラー (NK) 細胞の表面上にその受容体が発現している。また、IL-23はTh17細胞の増殖に関与しており、Th17細胞からのIL-17A, IL-17F, およびIL-21などのサイトカイン発現を誘導する。T細胞, NK細胞, 単球, マクロファージ, および樹状細胞上にIL-23受容体が存在することが知られている。IL-23はIL-12と共有されるp40およびp19サブユニットからなるヘテロ二量体である。動物実験モデルにおいて、CDの病態において、特に粘膜固有層のリンパ球, マクロファージの機能異常に関してIL-12/23が重要な役割を果たしていることが示唆されている¹⁷⁻¹⁹⁾。IL-12/23p40サブユニットおよびIL-23受容体をコードする遺伝子の多型はCDの発症に関連していることが、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) で示されている^{20,21)}。

2-2. ustekinumab

ustekinumab (UST: ステラーラ[®]) は獲得免疫と自然免疫応答の橋渡しをする主なサイトカインであるIL-12およびIL-23の共通するサブユニットであるp40に結合し、その作用を阻害する。本邦ではCDに対し2017年より使用が承認されている。USTはIFXやADAといった抗TNF- α 抗体製剤より免疫原性が低いと考えられており、実際、以下に述べるUNITI試験では抗UST抗体の出現率は44週までに1,154人の患者のうち27人 (2.3%) に認めるのみであった²²⁾。

USTの有用性は抗TNF- α 抗体製剤投与歴があるCD患者に対してはUNITI-1, 投与歴のないCD患者に対してはUNITI-2試験で検討されている。中等症から重症のCD患者が対象で、寛解導入を検討した投与6週後で、UNITI-1ではプラセボ群の21.5%に比べUST 130mg/bodyおよび6mg/kgのUST投与群でそれぞれ34.3%, 33.7%とUST投与群でいずれも有意に改善していた²²⁾。また、UNITI-2ではプラセボ群の28.7%に比べそれぞれ51.7%, 55.5%であった。さらにUNITI-1およびUNITI-2の導入試験を完了した患者は寛解維持試験であるIM-UNITIに参加しており、44週の寛解維持率はプラセボ群で35.9%

に対し、UST投与群では53.1%と有効な結果が得られている。

3 抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤

3-1. 作用機序

消化管のリンパ球は、病原微生物や腸管内容物などに対して獲得免疫機構を介して防御的に作用すると同時に、免疫学的寛容を介した炎症反応の抑制という複雑な役割を果たしている。リンパ球は血液とリンパ管の間を常に循環しており、一日に1~2回体内を一回りする²³⁾。リンパ管は最後に胸管となって大静脈に流入するが、血液中のリンパ球は必ず血管壁を通過して二次リンパ組織やその他の組織を経てリンパ管に入る。このような移動に際して特定のリンパ球は特定のリンパ節に戻ってきてリンパ組織に入ることを反復する傾向があり、鳥の帰巣にちなんでホーミング現象と呼ばれている。現在では様々な組織におけるリンパ球の血液系からリンパへの移入を総じてホーミング現象と呼ぶようになってきている。このホーミングでは、血管内皮細胞とリンパ球の相互作用、およびリンパ球の血管外への遊走が重要であり、これらには血管内皮細胞やリンパ球表面に発現する接着因子が大きな役割を担っている²⁴⁾。IBDにおいては粘膜固有層の過剰な免疫反応が主な病態であることから、この反応を抑制するためにリンパ球のホーミングを標的とした治療法が開発されてきた。

リンパ球表面に発現するインテグリンには $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha E\beta 7$ 、 $\alpha 4\beta 7$ のサブタイプがあり、血管内皮上のリガンドと結合することでリンパ球の炎症局所への遊走を促している。それぞれの主なリガンドは脳を含めた全身の臓器に発現しているvascular cell adhesion molecule (VCAM-1)、消化管粘膜に特異的に発現するmucosal addressin-cell adhesion molecule (MAdCAM-1)、およびE-cadherinである。インテグリンのサブユニットのうち、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリンはMAdCAM-1をリガンドとしており、 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン発現リンパ球は消化管粘膜へとホーミングされるため、抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体は消化管粘膜免

疫を特異的に抑制することになる。

3-2. vedolizumab

vedolizumab (VDZ: エンタイビオ[®]) は $\alpha 4\beta 7$ インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体として開発され、本邦では2018年に中等症から重症のUC患者に対して使用が承認された。UCに対するVDZの有用性に関する臨床試験はGEMINI 1試験と呼ばれ、中等症から重症のUC患者に対する寛解導入試験と寛解維持試験が含まれている。VDZを0および2週の2回点滴静注し、6週後の臨床的改善率を検討するものであるが、その結果改善率はプラセボ群で25.5%であったのに対し、VDZ投与群では47.1%と有意に高い値であった。寛解維持の検討は6週時で臨床的改善例を対象とし、4週あるいは8週間隔でVDZを継続投与するもので、52週後の臨床的寛解率は4週間隔では44.8%、8週間隔では41.8%であり、いずれもプラセボ群の15.9%より有意に高い値を示した²⁵⁾。さらに長期の検討では、GEMINI 1試験で寛解が得られたUC患者における寛解維持効果は104週で88%、152週で96%であった。また、長期投与例の解析において、VDZは重篤な感染症、投与時反応、および悪性腫瘍の発生率を増加させないことも示されている²⁶⁾。

4 IBDにおける生物学的製剤使用の実際と問題点

UCにおいては、適正なステロイド使用にもかかわらず効果が不十分なステロイド抵抗例と、ステロイド投与中は安定しているが、ステロイドの減量に伴い再燃増悪するステロイド依存例を難治例としている。これら難治例でステロイド抵抗例では、生物学的製剤による治療、血球成分除去療法やシクロスポリン静注、タクロリムス経口投与が治療選択しとして挙げられている。またステロイド依存例ではアザチオプリンや6-MPなどの免疫調節薬の治療を試みるが、それでも効果不十分であった場合に生物学的製剤による治療を考慮する、としている。CDでの生物学的製剤の適応は中等症以上の活動性を有し、ステロイドなどの既存治療に抵抗性の症例や外

瘻を有する症例が対象となっている。中等症から重症のCDに対する内科的治療に関しては生物学的製剤の使用はステロイド薬が無効なときに考慮することと明記され、我が国のCD治療ガイドラインは徐々に治療を強めていくstep up治療が原則となっている。これは欧米のガイドラインに近い治療方針となっているが、実臨床ではステロイド薬の副作用に対する意識が強いこと、栄養療法も高い奏効率を有するとされていることから、中等症以上のクローン病患者に対してはステロイド薬の使用は少なく、生物学的製剤か栄養療法が第一選択の治療法としておこなわれているのが現実であり、近年では最初から生物学的製剤を治療に用いるtop down治療の有効性も証明されている²⁷⁾。ただ、生物学的製剤を用いなくても寛解導入、維持が可能なCD患者も実際には存在しており、内視鏡等による厳密なフォローアップに基づき、病勢の増悪に対して速やかに治療を強化していくaccelerated step up治療の概念も提唱されている。いずれにしても、若年発症、瘻孔・穿孔例、広範囲な小腸病変を有する例、高度肛門病変などがCDの予後不良因子とされており、これらの患者背景を考慮した上でstep up治療、top down治療の選択を決定すべきである。

これらの生物学的製剤をいつどのような患者に対してどの製剤を導入すべきか、効果減弱症例に対する血中濃度測定や薬物抗体測定を含めたdrug monitoring、長期寛解維持症例における休薬の是非、CD術後患者における再開時期や再開すべき患者の選択など、実臨床では解決する

べき問題が残されており、使用経験の蓄積に基づいた適切な使用法の確立が急務であるといえる。

おわりに

本稿では臨床試験の成績を中心に、IBDに対して使用される生物学的製剤に関して述べてきた。IBDの治療薬として抗TNF- α 抗体製剤が登場して10年以上が経過し、現在難治性IBDの治療は生物学的製剤が中心となっていることは事実である。さらに近年、新たに細胞内シグナル伝達のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害作用を有する低分子の分子標的薬(トファシチニブ)がUCに対して適応となった。また、抗IL-23抗体製剤(ゲセルクマブ)などの生物学的製剤もCDに対して現在臨床試験中であり、今後IBDに対する治療はさらに選択肢が広がっていくと考えられる。これからのIBD診療はこれらの薬剤を駆使してIBDをコントロールするのみならず、有効性や安全性に関するさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

伊藤義人は、MSD(株)、アッヴィ合同会社、ギリアドサイエンシズ(株)から講演料、アッヴィ合同会社、武田薬品工業(株)、ファイザー(株)から研究費を受領している。

内藤裕二はEAファーマ(株)、大塚製薬(株)、武田薬品工業(株)、日本化薬(株)、マイランEND(株)、ミヤリサン製薬(株)、持田製薬(株)、から講演料を、シュプリングージャパン(株)から原稿料を受領している。

内山和彦、高木智久は開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 269-278.
- 2) Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-1610.
- 3) Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885.
- 4) Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P, Sonic Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for

- Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1383-1395.
- 5) Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-2476.
 - 6) Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, Camez A. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 160-173.
 - 7) Rutgeerts P, D'Haens G, Van Assche G. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease: First results of EXTEND trial. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl): A116.
 - 8) Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1259-1266.
 - 9) Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, Panaccione R, Fedorak RN, Tighe MB, Huang B, Kampman W, Lazar A, Thakkar R. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; 60: 780-787.
 - 10) Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, Kron M, Tighe MB, Lazar A, Thakkar RB. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012; 142: 257-265 e1-3.
 - 11) Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, Reinisch W, Robinson AM, Lazar A, Kron M, Huang B, Skup M, Thakkar RB. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1771-1780.
 - 12) Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 283-294.
 - 13) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Jarnerot G, Hibi T, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95; quiz e14-5.
 - 14) Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Jarnerot G, Rutgeerts P. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 96-109 e1.
 - 15) Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study- (PURSUIT-J study) . *J Gastroenterol* 2017; 52: 1101-1111.
 - 16) Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133-146.
 - 17) Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-1316.
 - 18) Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1682-1689.
 - 19) Kamada N, Hisamatsu T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakagawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. Unique CD14 intestinal macrophages contribute to the pathogenesis of Crohn disease via IL-23/IFN-gamma axis. *J Clin Invest* 2008; 118: 2269-2280.
 - 20) Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barnada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 2006; 314: 1461-1463.
 - 21) Wang K, Zhang H, Kugathasan S, Annesse V,

- Bradfield JP, Russell RK, Sleiman PM, Imielinski M, Glessner J, Hou C, Wilson DC, Walters T, Kim C, Frackelton EC, Lionetti P, Barabino A, Van Limbergen J, Guthery S, Denson L, Piccoli D, Li M, Dubinsky M, Silverberg M, Griffiths A, Grant SF, Satsangi J, Baldassano R, Hakonarson H. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 399-405.
- 22) Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Llag Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946-1960.
- 23) Ford WL, Gowans JL. The traffic of lymphocytes. *Semin Hematol*, 6:67-83, 1969.
- 24) Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte Trafficking to the Small Intestine and Colon. *Gastroenterology* 2016; 150: 340-354.
- 25) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Daness S, Fox I, Milch C, Sankoh, S, Wyant T, Xu J, Parikh A, Gemini Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
- 26) Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, Pnaccione R, Loftus EV Jr., Sankoh S, Fox I, Parikh A, Milch C, Abhyankar B, Feagan BG. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017; 66: 839-851.
- 27) D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel G, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van De Mierop FJ, Coche JR, van der Woude J, Ochsenkuhn T, van Bodegraven AA, Van Hootegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667.

著者プロフィール



内山 和彦 Kazuhiko Uchiyama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学・学内講師

略歴：1995年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1995年5月 京都府立医科大学第一内科

1997年4月 朝日大学付属村上記念病院消化器内科

2004年1月～2006年11月

米国シカゴ大学消化器内科博士研究員

2005年2月 医学博士（京都府立医科大学 甲1041号）

2007年4月 学研都市病院消化器内科

2008年4月 新大江病院内科

2009年4月 京都府立医科大学消化器内科助教

2012年4月～現職

専門分野：消化器内科学，消化器内視鏡学

- ・炎症性腸疾患の治療，内視鏡診断。
- ・血清微量成分解析による大腸癌の診断。

基礎研究：消化管上皮細胞の増殖・分化・創傷治癒および炎症制御機構の解明。

- 主な業績：1. Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, et al., Astaxanthin protects beta-cells against glucotoxicity in diabetic db/db mice. *Redox Rep*, **7**: 290-293, 2002.
2. Uchiyama K, Takano H, Yanagisawa R, et al., A novel water-soluble vitamin E derivative prevents acute lung injury by bacterial endotoxin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **31**: 226-230, 2004.
3. Uchiyama K, Ida K, Okuda J, et al., Correlations of Hemoglobin Index (IHb) of Gastric Mucosa with Helicobacter pylori (H. pylori) Infection and Inflammation of gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*, **39**: 1054-1060, 2004.
4. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, et al., Carbon monoxide enhance colonic epithelial restitution via FGF15 derived from colonic myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, **1**; **391**: 1122-1126, 2010.
5. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, et al., FGF19 protects colonic epithelial cells against hydrogen peroxide. *Digestion*, **83**: 180-183, 2011.
6. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, et al., Serpin B1 protects colonic epithelial cell via blockage of neutrophil elastase activity and its expression is enhanced in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **15**; **302**: G1163-1170, 2012.
7. Uchiyama K, Ishikawa T, Sakamoto N, et al., Analysis of cardiopulmonary stress during endoscopy: is unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy appropriate for elderly patients? *Can J Gastroenterol Hepatol*, **28**: 31-34, 2014.
8. Uchiyama K, Takagi T, Iwamoto Y, et al., New genetic biomarkers predicting azathioprine blood concentrations in combination therapy with 5-aminosalicylic acid. *PLoS One*, Apr 24; **9**: e95080, 2014.
9. Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, et al., Peptidomic Analysis via One-Step Direct Transfer Technology for Colorectal Cancer Biomarker Discovery. *J Proteomics Bioinform*. S5, <http://dx.doi.org/10.4172/jpb.S5-005>, 2015.
10. Uchiyama K, Sakiyama T, Chang EB et al., Butyrate and bioactive proteolytic form of Wnt-5a regulate colonic epithelial proliferation and spatial development. *Sci Rep*, **26**; **6**: 32094, 2016.
11. Uchiyama K, Yagi Y (equally contributed first author), Mizushima K, et al., Serum metabolomics analysis for early detection of colorectal cancer. *J Gastroenterol*, **52**: 677-694, 2017.
12. Uchiyama K, Takagi T, Kashiwagi S, et al., Assessment of endoscopic mucosal healing of ulcerative colitis using linked colour imaging, a novel endoscopic enhancement system. *J Crohns Colitis*, **1**; **11**: 963-969, 2017.
13. Uchiyama K, Naito Y, Yagi N, et al., Selected reaction monitoring for colorectal cancer diagnosis using a set of five-serum peptides identified by BLOTCHIPR-MS analysis. *J Gastroenterol*, **53**: 1179-1185, 2018.