

座談会

さいたま

潰瘍性大腸炎におけるアサコールの役割

獨協医科大学越谷病院
内視鏡センター准教授(司会)

高橋 盛男氏

埼玉医科大学総合医療センター
消化器・肝臓内科准教授

加藤 真吾氏



ただともひろ胃腸科
肛門科院長

多田 智裕氏

ときとうクリニック
院長

時任 敏基氏

さいたま市民医療センター
消化器内科科長

中島 嘉之氏

近年、潰瘍性大腸炎(UC)の患者数が増加の一途をたどっており、プライマリケアで遭遇する機会も増している。UC治療の基本薬は5-アミノサリチル酸(5-ASA, 一般名:メサラジン)製剤であり、中でも経口5-ASA製剤アサコールは、独自のドラッグ・デリバリー・システムにより大腸選択的に有効成分を放出することから高い有用性が期待され、既に世界の60を超える国と地域で用いられている。

わが国においても、2009年12月にアサコール錠400mgが発売され、UC治療の選択の幅が広がった。そこで、獨協医科大学越谷病院内視鏡センター准教授の高橋盛男氏の司会の下、4人の専門医にプライマリケアにおけるUC治療のポイントとアサコールの適切な使用方法について話し合っていた。

UC患者8~9割は軽症・中等症 治療指針にアサコールが追加

高橋 近年、UC患者数が増加の一途をたどっており、プライマリケアで遭遇する機会も増えています。

こうした状況の下、海外で繁用されてきたアサコールが、日本でも使用が可能になりました。そこで、本日はUC治療におけるアサコールの役割について討議したいと思います。初めに、UCの概略をご説明いただけますか。

加藤 UCは厚生労働省の特定疾患に指定され、現時点で活動性がある治療中の患者さんには特定疾患医療受給者証、寛解期に入ると症状が落ち着き、疾患特異的治療を必要としない患者さんには、軽快者として登録者証が交付されます。患者数は年々増加しており、2009年度末時点での受給者は約11万3千人、登録者は8,014人に上ります*1。主に20~30歳代の若年層に好発しますが、高齢で発症される方もおられます。

根本的な病因は不明ですが、遺伝的素因、腸内細菌叢の乱れを含む環境因子、免疫異常の関与が指摘されています。病型は罹患範囲により直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型に分類され、病型別の割合はそれぞれ21.7%、37.4%、37.9%と報告されています。

表 潰瘍性大腸炎の内科治療指針改訂案(平成21年度)

寛解導入療法				
	軽症	中等症	重症	劇症
全大腸炎型・左側大腸炎型	経口剤: ペンタサ錠, サラゾピリン錠, アサコール錠 注腸剤: ペンタサ注腸, プレドネマ注腸, ステロネマ注腸	※中等症で炎症反応が強い場合や上記治療で改善がない場合はプレドニゾン経口投与 ※改善がなければ重症またはステロイド抵抗例への治療	・プレドニゾン経口あるいは点滴静注 ※状態に応じ、以下の薬剤を併用 経口剤: ペンタサ錠, サラゾピリン錠, アサコール錠 注腸剤: ペンタサ注腸, プレドネマ注腸, ステロネマ注腸 ※改善がなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療へ ※状態により手術適応の検討	・強力静注療法 ※外科医と連携 ※状況が許せば以下の治療を試みてよい ・血球成分除去療法 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善がなければ手術
	直腸炎			
難治例	経口剤: ペンタサ錠, サラゾピリン錠, アサコール錠 坐剤: サラゾピリン坐剤, リンデロン坐剤 注腸剤: ペンタサ注腸, プレドネマ注腸, ステロネマ注腸			
	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
寛解維持療法				
経口剤: ペンタサ錠, サラゾピリン錠, アサコール錠 局所製剤: ペンタサ注腸, サラゾピリン坐剤 ※ステロイド依存例・抵抗例は難治例の治療を参照				

*保険適応外

(難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(渡辺班)平成21年度分担研究報告書より抜粋 平成22年7月)

す*2。直腸炎型の約4割は病変が急激に進展するといわれており、病変が直腸にとどまっているうちに寛解導入を図ることが重要です。重症度は軽症・中等症、重症、劇症に分けられますが、UC患者の8~9割は軽症・中等症と見られています*2。

高橋 それではUCの診断および治療について、ご説明ください。

多田 UCの患者さんは、血便、粘血便などの初発症状を訴えて受診することが多いのですが、その際、大腸内視鏡検査により罹患範囲を診断し、直ちに治療を開始します。

最新の「潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案(平成21年度)」では、寛解導入療法・寛解維持療法の2つに分けられ、この分類の中で病型ごとに治療法が個々に記載されています(表)。また5-ASA製剤については、アサコールが追記されました。寛解導入療法における薬剤選択としては、直腸炎型ならびに左側大腸炎型、全大腸炎型の軽症・中等症については5-ASA製剤を基本薬としています。また、寛解維持療法でも、5-ASA製剤が基本薬となっています。

- *1 厚生労働省「平成21年度衛生行政報告例結果の概況」
- *2 名川弘一ほか：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, 2007, p.206-207

有効成分が高濃度で大腸全域に送達

高橋 UC治療の選択肢としてアサコールが加わった意義についてご解説ください。

時任 大腸選択性の高いアサコールは、従来の5-ASA製剤では奏効し難かった直腸炎型など遠位大腸炎型の症例に有用性が期待されます。アサコールが加わったことにより、UCに対する治療の選択肢が増え、今後、手術を回避できる症例が増えると考えられます。

高橋 では、新しい治療指針に加わったアサコールの特徴をお話いただけますか。

中島 アサコールは、既に世界の60を超える国や地域で広く使われており、米国でのシェアは50%を超える薬剤です。その特徴は、5-ASAをpH7以上で溶解するメタクリル酸コポリマーSでコーティングするこ

とにより小腸をそのまま通過し、回腸末端から大腸で5-ASAが放出されるよう製剤設計されていることです。

このため、吸収は約28%にとどまり、高濃度の有効成分が大腸全域に送達可能になりました(図1)。また、血中への移行が少ないため副作用が抑えられるという利点も期待されます。日本で実施された治療では、寛解導入試験および寛解維持試験ともに、アサコールのUC治療への有用性が示されました。

直腸炎型の症例はアサコールの良い適応

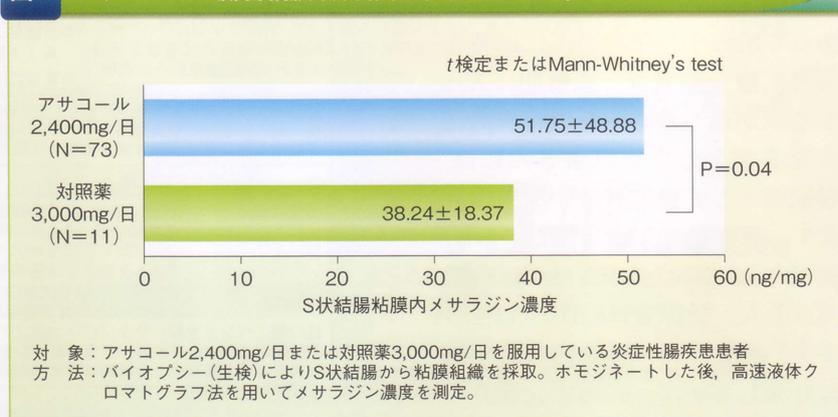
高橋 押さえておきたいポイントとして、5-ASA製剤は直接大腸粘膜に作用して効果を示すことであり、アサコールはご紹介いただいたような製剤上の工夫により大腸送達性を高めたところに価値があると思います。アサコールを寛解導入に使われたご経験をご紹介ください。

中島 S状結腸から直腸にかけて病変を認め、Matt's Grade 2相当のUCが疑われた症例に対し、従来の5-ASA製剤(3,000 mg/日)で治療を開始しましたが、2週間後も効果が表れず、劇症型とも思われるほどの急激な症状悪化を呈したため、抗生剤投与の上、アサコール(3,600mg/日)を処方してみました。

通常、こうした症例には強力静注療法などを選択しますが、この患者さんはステロイドによる治療を拒否されていました。アサコール投与開始から2週間ほどで良好な経過をたどり、1カ月後の内視鏡検査では寛解を認めました。

高橋 ご指摘のように、こうした症例に5-ASA製剤で対応するのは一般的とはいえませんが、それでもなおアサコールが有用性を示したことは興味深いこ

図1 アサコールの腸管粘膜濃度(炎症性腸疾患患者、海外データ)



(D'Inca R, et al. *Gastroenterol & Hepatol* 2008; 4 Suppl 15: 9-10より作図)

とです。通常、アサコールが奏効しやすいのはどのような症例でしょうか。

加藤 日本での寛解導入試験において、アサコールは全大腸炎型、左側結腸型はもとより直腸炎型に対して有意にUC-DAIスコアを減少させています(図2)。したがって、特に直腸炎型の症例はアサコールの良い適応だと思います。またメサラジンによって悪心・嘔吐を来した患者さんにアサコールを処方したところ、こうした副作用を自覚することなく寛解導入できたという症例を経験しました。アサコールは、5-ASAの血中濃度の上昇を抑えられるという点からも有用ではないかと思います。

発がん抑制にも寛解維持が重要

高橋 UC治療では一般に、プライマリケアの先生方は専門医により寛解導入した患者さんの寛解維持に努めることが多いのではないかと思います。プライマリケアの先生方に向け、寛解維持療法のポイントをご指摘いただけますか。

多田 寛解に至った患者さんに、「症状が良くなったから服薬をやめてもいいですか」とよく聞かれますが、服薬を中止すると炎症の範囲が拡大して再燃しやすくなるだけでなく、炎症が続いて将来的にがん化する可能性も否定できません。維持療法において5-ASA製剤をきちんと続けていただくためにも、服薬

アドヒアランスが重要になってきます。こういった点は、ぜひ患者さんに丁寧に説明していただきたいと思います。

なお、プライマリケアの先生方には、患者さんに年1回の内視鏡検査をお勧めいただき、クリニックでも簡便に直腸粘膜の状態を確認できる直腸鏡をお役立ていただきたいと思います。

時任 全大腸炎型など病変範囲の広い患者さんで全体的に症状が治まった方であっても、内視鏡検査をしますと直腸からS状結腸にかけて炎症が治まってない症例が散見されました。その場合、これまでは注腸を行ってききましたが、コンプライアンスの問題もあり、今後はアサコールが第一選択になると思います。UCでがん化した症例は壮絶な経過をたどる場合がありますので、患者さんには適切な寛解維持に努めるようお勧めいただきたいと思います。

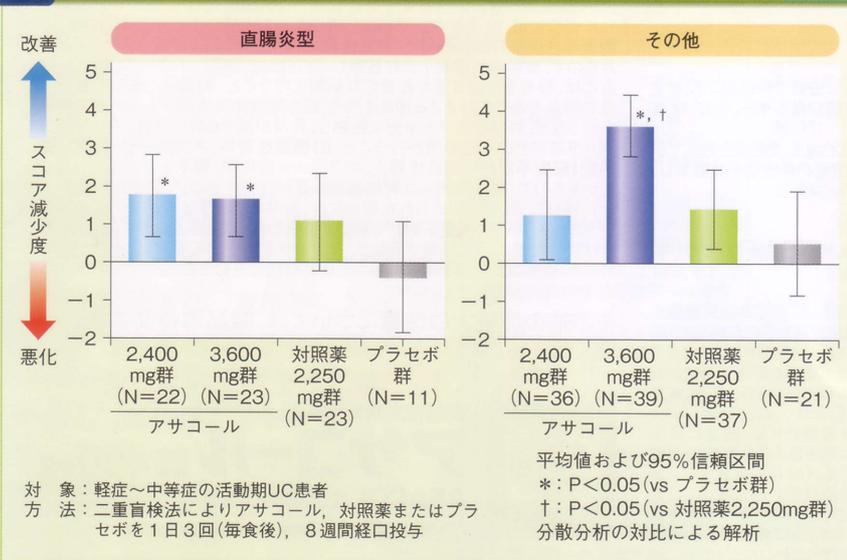
加藤 プライマリケアの先生方は、寛解期の経過を臨床症状のみで判断されることが多いと思いますが、臨床的寛解と内視鏡的寛解は違います。Mucosal healingを目指す上では、しっかりとした内視鏡的寛解が得られる用量で5-ASA製剤を処方し、患者さんには年1回の内視鏡検査を欠かさないようお勧めいただきたいと思います。

中島 UCの患者さんは比較的若い方が多く、再燃して職場や学校を休まなければいけないデメリットは大きいと思います。それだけに適切な寛解維持に努めていただくことが大切であり、アサコールのようなドラッグ・デリバリー・システムに優れた薬剤のアドヒアランスを、さらに高めるための用法・用量の検討も必要だろうと考えます。

高橋 UC治療においては5-ASAを効率よく送達させることが重要であり、日本でも海外で汎用されているアサコールが使えるようになった意義は大きいと思います。アサコールは2011年1月から長期処方が可能になり、プライマリケアの先生方にはより使いやすくなると考えます。

本日は有意義なご討議をありがとうございました。

図2 寛解導入試験：病型別UC-DAIスコア減少度



(承認申請資料, Ito H, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1567-1574より引用作図)

本特別企画はゼリア新薬工業株式会社/協和発酵キリン株式会社の提供です