

2024/7/4 第3回近隣薬局薬剤師 IBD 勉強会

カルシニューリン阻害剤で効果のあった 潰瘍性大腸炎の 3 例

札幌医科大学医学部消化器内科学講座

炎症性腸疾患遠隔医療講座

風間友江

本日の内容

- ◆タクロリムスについて
- ◆症例紹介
- ◆タクロリムス治療についての考察
- ◆まとめ

Tacrolimus

- ◆日本で開発された薬剤
- ◆カルシニューリン阻害剤の一つ
- ◆カルシニューリン活性化を阻害し、nuclear factor of activated T-Cells (NF-AT) の核移行を抑制
- ◆ IL-2, IFN- γ , TNF- α などのサイトカインの産生を抑制し炎症を抑える

潰瘍性大腸炎治療指針

寛解導入療法				
	軽 症	中等症	重 症	劇 症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤：5-ASA製剤、ブデソニド腸溶性徐放錠 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤 ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ®坐剤が有用		ステロイド大量静注療法 ※改善なければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ・インフリキシマブ ※上記で改善なければ手術
		ステロイド経口 (5-ASA不応・炎症反応強い場合) ※ステロイド経口で改善なければ重症またはステロイド抵抗例の治療を行う カロテグラストメチル (5-ASA不応・不耐例)		
直腸炎型	経口剤：5-ASA製剤 坐 剤：5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤：5-ASA注腸、ステロイド注腸 フォーム剤：ブデソニド注腸フォーム剤 ※安易なステロイド全身投与は避ける			
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例(中等症・重症)	
	アザチオプリン・6-MP* ※上記で改善しない場合：血球成分除去療法・ <u>タクロリムス経口・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウパダシチニブ・ベドリズマブ・ウスチキヌマブ点滴静注(初回のみ)・ミリキズマブ点滴静注(0,4,8週)</u> を考慮 ※トファシチニブ・ウパダシチニブはチオプリン製剤との併用をしないこと		血球成分除去療法・ <u>タクロリムス経口・インフリキシマブ・アダリムマブ・ゴリムマブ・トファシチニブ・フィルゴチニブ・ウパダシチニブ・ベドリズマブ・ウスチキヌマブ点滴静注(初回のみ)・ミリキズマブ点滴静注(0,4,8週)</u> シクロスポリン持続静注療法*(重症・劇症のみ) ※重症例の中でも臨床症状や炎症反応が強い場合、経口摂取不可能な劇症に近い症例では <u>インフリキシマブ・タクロリムス経口投与・シクロスポリン持続静注*</u> の選択を優先的に考慮 ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤)・アザチオプリン・6-MP*・血球成分除去療法**・ <u>インフリキシマブ**・アダリムマブ**・ゴリムマブ**・トファシチニブ**・フィルゴチニブ**・ウパダシチニブ**・ベドリズマブ点滴静注・皮下注射**・ウスチキヌマブ皮下注射**・ミリキズマブ皮下注射**</u>	

タクロリムス
重症～難治例に適応
ステロイド依存例
ステロイド抵抗例

寛解導入に使用される。

「*シクロスポリンの承認外使用を推奨するものではありません。」

令和5年度
潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班)

症例紹介

◆30代女性 PSL依存例

◆70代女性 高齢発症

◆40代男性 PSL抵抗例

症例 30歳代 女性

＜主訴＞ 発熱、腹痛、下痢

＜現病歴＞

発熱、下痢、血便で前医受診、5-ASA製剤開始となるが効果不十分でPSLが導入された。PSL30mgから漸減していったところ、20mgに減量したところで、38℃を超える発熱を認め、腹痛もあったためPSL依存症例と考えられ当科紹介となった。

入院時血液検査

【CBC】

WBC 12.3 X10³/μL
Neu 92.0 %
Hb 12.0 g/dL
PLT 640 X10³/μL

【Blood chemistry】

TP 7.1 g/dL
Alb 3.0 g/dL
T-Bil 0.4 mg/dL
AST 10 U/L
ALT 11 U/L
LDH 125 U/L
BUN 8 mg/dL
Cre 0.64 mg/dL
UA 4 mg/dL
Na 139 mEq/L
K 4.1 mEq/L
CRP 8.04 mg/dL
IgG 1728 mg/dL
IgA 251 mg/dL
IgM 135 mg/dL

【Coagulation test】

PT-INR 1.01
PT-% 97.7 %
Fbg 573 mg/dl
FDP 5.1 μg/ml
D.dimer 3.6 μg/ml

【Infection】

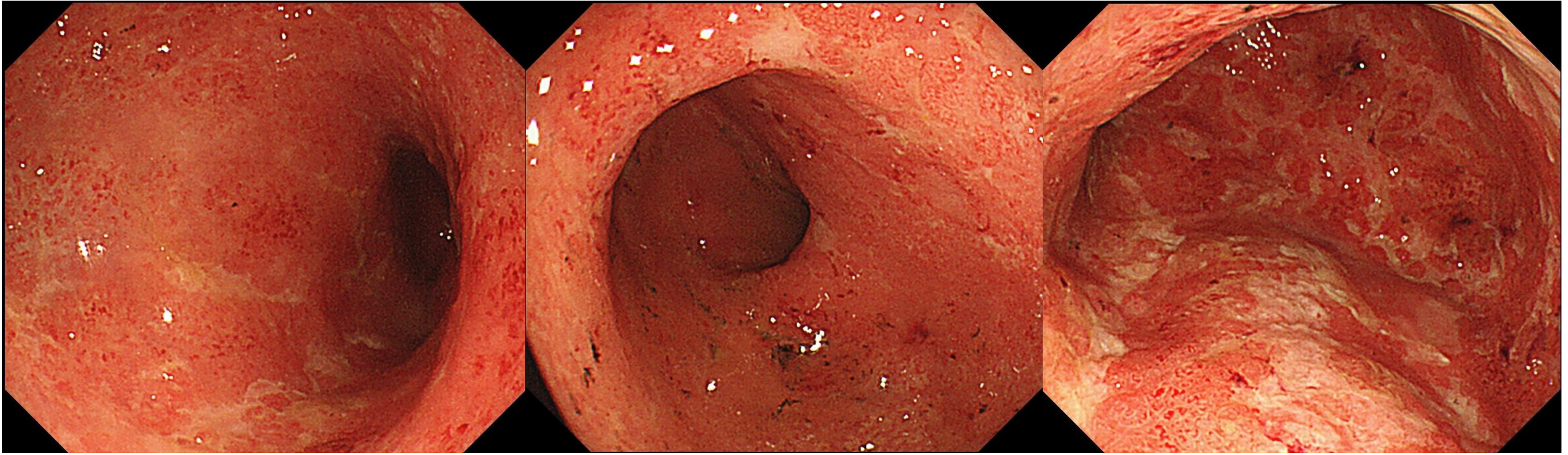
CMV-IgM -
CMV-IgG +
EBV-IgM -
EBV-IgG +
EBNA +

【Culture】

Feces :

C. difficile : -

内視鏡所見



S状結腸

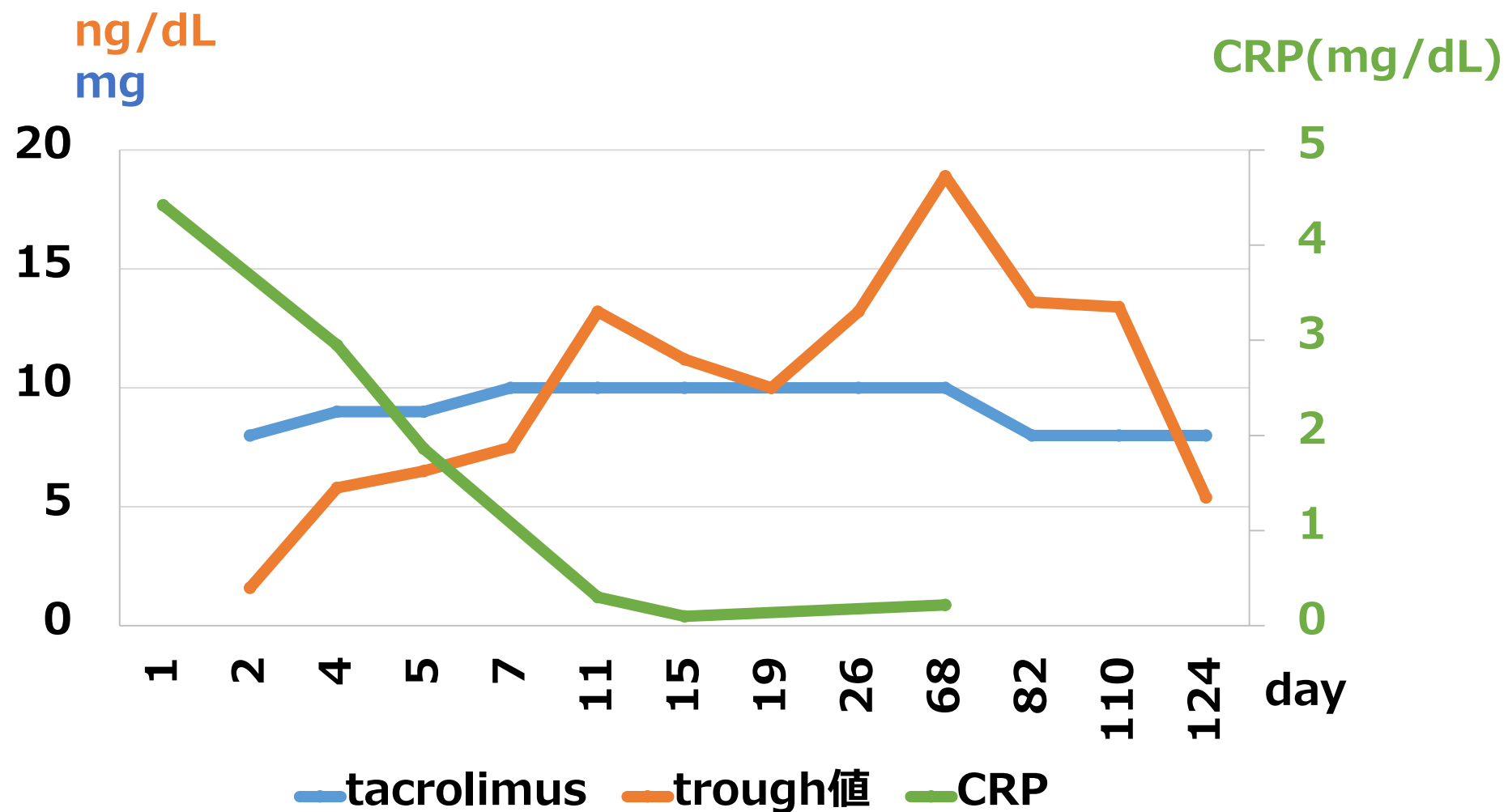
直腸

治療計画

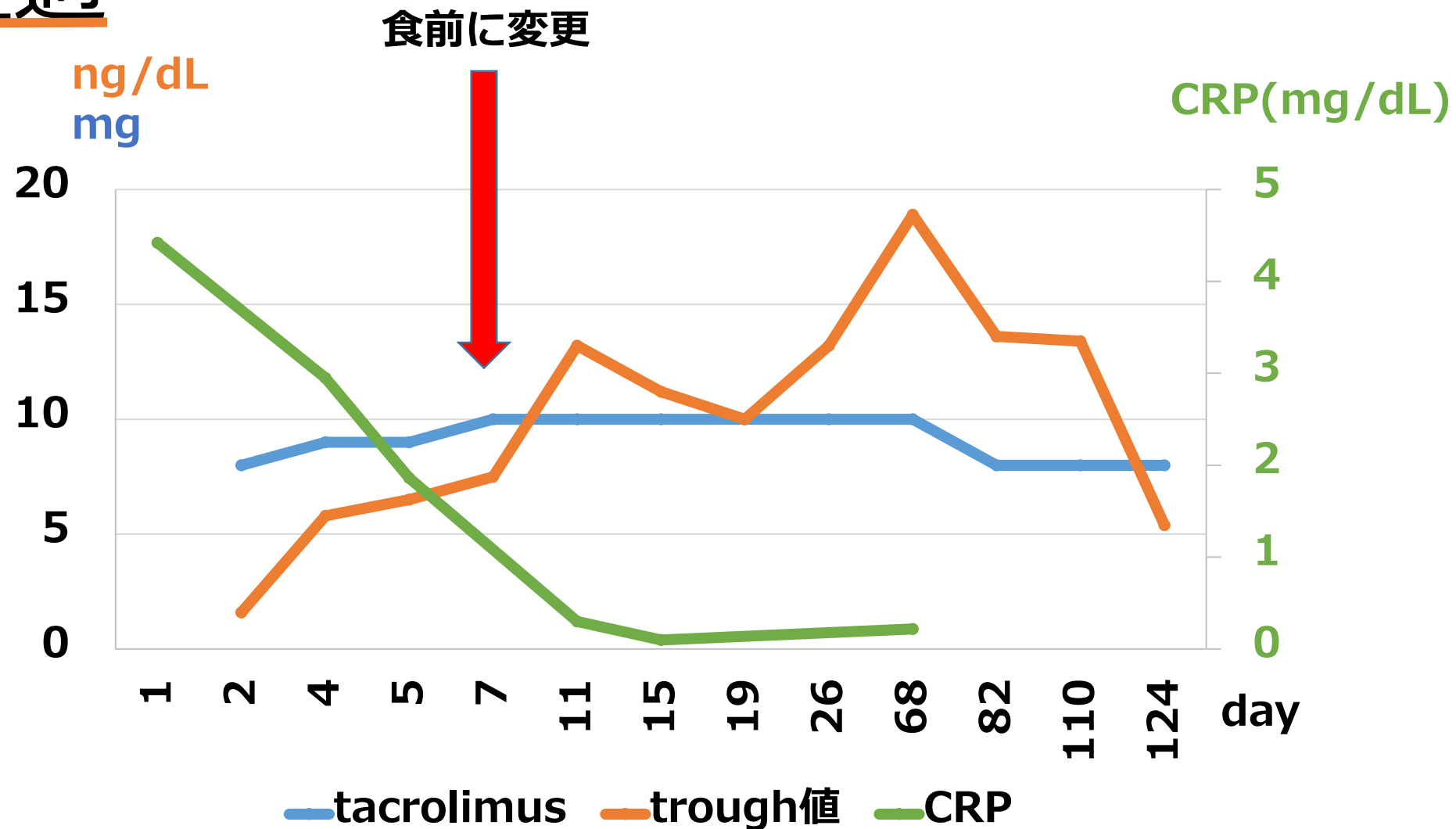
- ◆内視鏡上は中等度と考えられた
- ◆PSLは効果があったが、漸減に伴い症状の増悪あり
- ◆PSLで寛解導入できず

Tacrolimusでの寛解導入で治療開始

治療經過



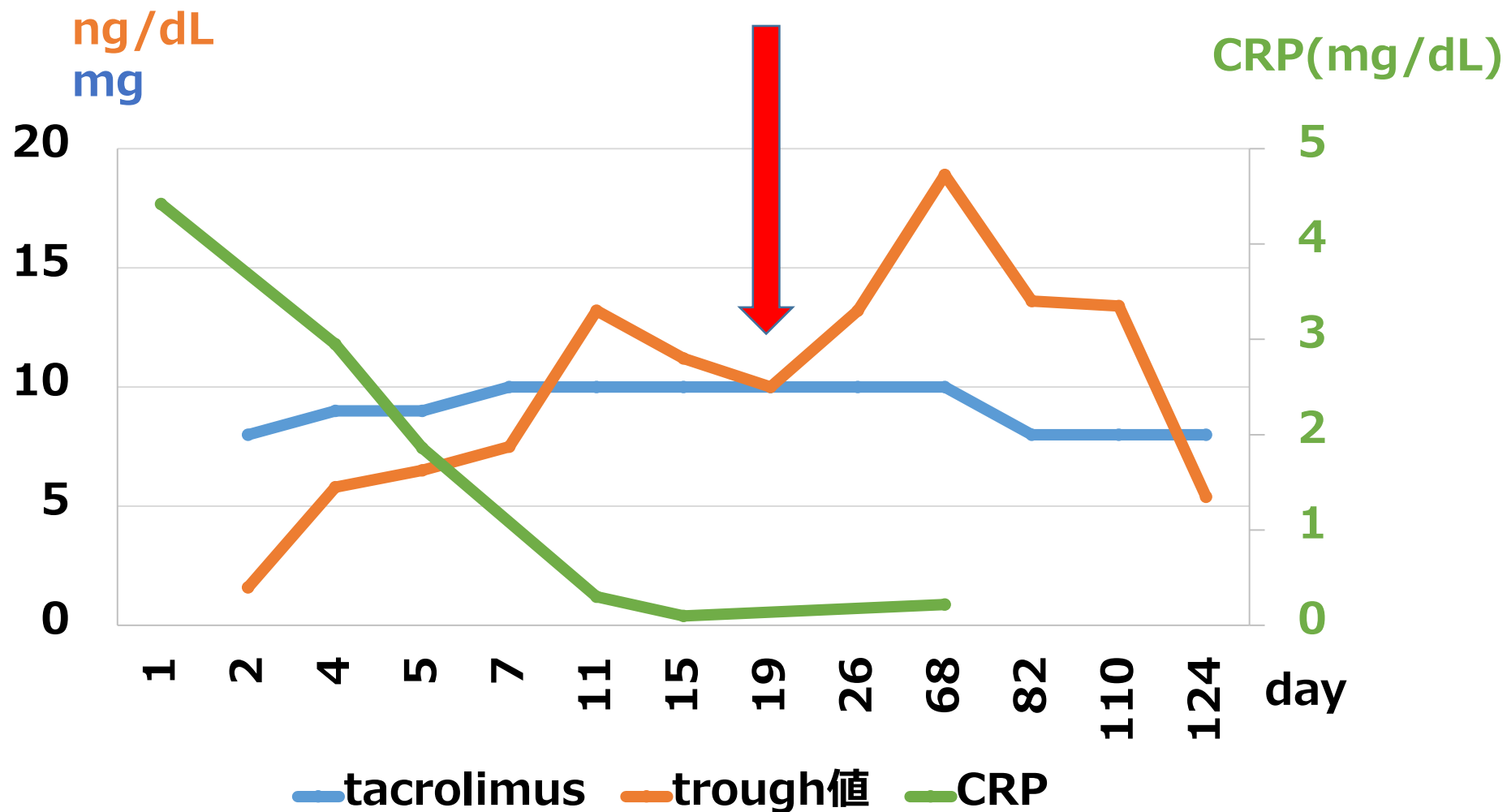
治療経過



クラリスロマイシンは併用注意薬剤です。
「タクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。」

治療経過

クラリスロマイシン*



投与の工夫

- ◆内服を食前にする
- ◆クラリスロマイシンを併用する*
- ◆維持治療はチオプリン製剤

*クラリスロマイシンは併用注意薬剤です。
「タクロリムスの血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。」

症例 70歳代 女性

＜主訴＞ 発熱、下痢

＜現病歴＞ 38℃台の発熱、下痢を認め、前医受診、CSで直腸からS状結腸にかけて、浮腫状粘膜、深掘れ潰瘍を認め、潰瘍性大腸炎が疑われた。5-ASA製剤が開始され、一時的に改善を認めたが、食事再開後より腹部症状の増悪を認め、当科紹介となった。

入院時血液検査

【CBC】

WBC 9.2 X10³/μL
Neu 78.7 %
Lym 14.0 %
Mono 6.4 %
Eos 0.7 %
Baso 0.7 %
Hb 9.8 g/dL
PLT 513 X10³/μL

【Blood chemistry】

TP 5.3 g/dL
Alb 1.9 g/dL
T-Bil 0.9 mg/dL
AST 24 U/L
ALT 26 U/L
LDH 94 U/L
BUN 9 mg/dL
Cre 0.42 mg/dL
UA 2.4 mg/dL
Na 135 mEq/L
K 3.0 mEq/L
CRP 12.5 mg/dL
IgG 1325 mg/dL
IgA 281 mg/dL
IgM 50 mg/dL

【Coagulation test】

PT-INR 1.35
PT-% 58.2 %
Fbg 437 mg/dl
D.dimer 1.4 μg/ml

【Infection】

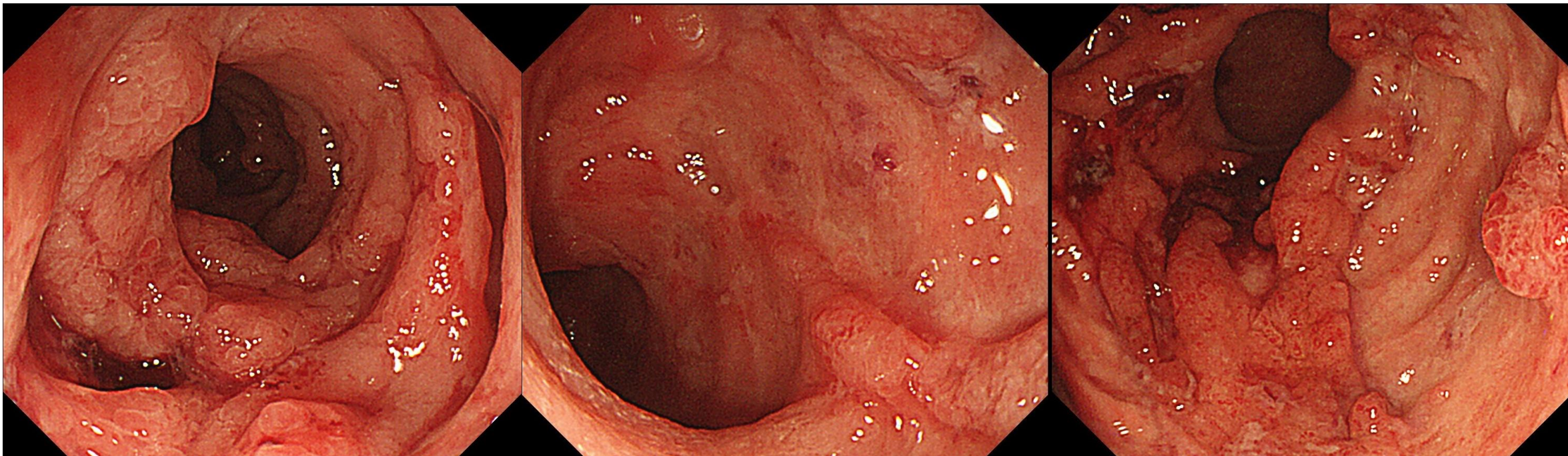
CMV-
antigenemia -
EBV-IgM -
EBV-IgG +
EBNA +

【Culture】

Feces :

***C. difficile* : +**

内視鏡所見



S状結腸

直腸

治療計画

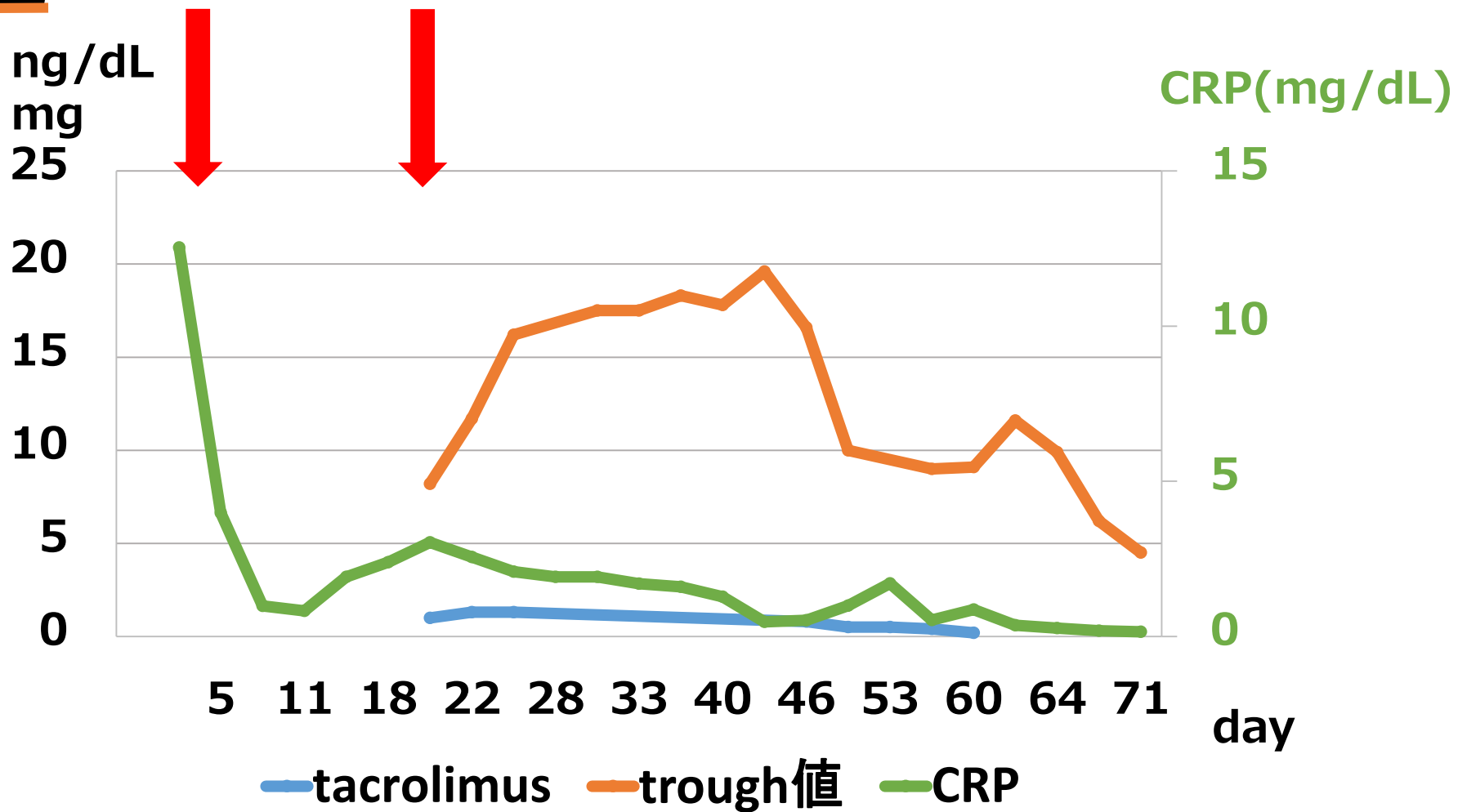
- ◆CRPがかなり高値であり、 ***C. difficile*** による腸炎の治療を優先
- ◆高齢であり、副作用や穿孔のリスクを考慮してPSLは投与しない
- ◆高齢であり、CMVの再活性化を考慮し抗ウイルス薬を開始

Tacrolimusでの寛解導入で治療開始

* Tacrolimus持続静注の承認外使用を推奨するものではありません。

治療経過

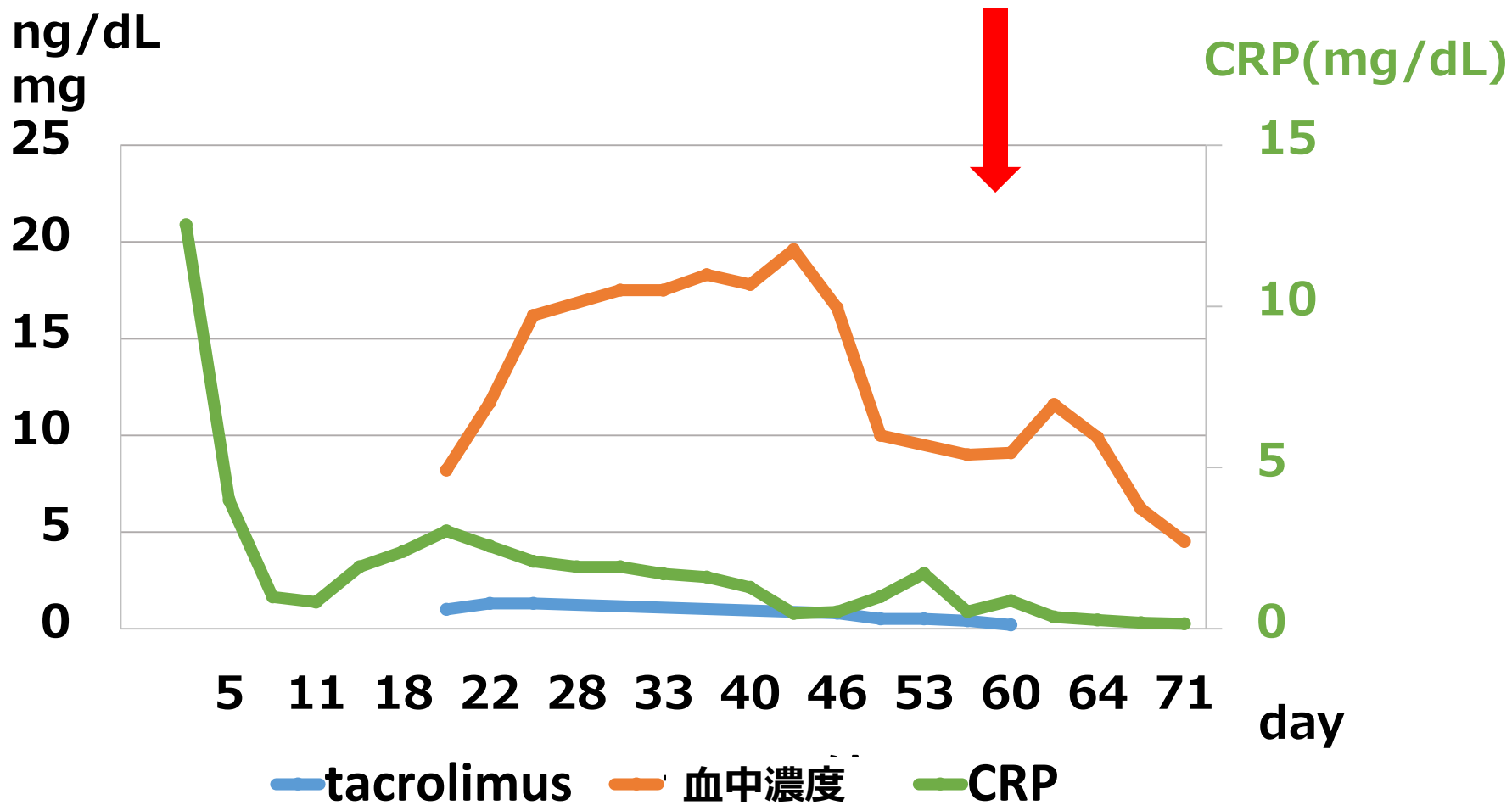
MNZ TAC持続静注



* Tacrolimus持続静注の承認外使用を推奨するものではありません。

治療経過

TAC持続静注→内服薬併用



投与の工夫

- ◆血中濃度の速やかな上昇を狙い、持続静注で導入
- ◆入院→外来へ向けて、持続静注と内服を切り替え
- ◆維持治療はustekinumab

症例 40歳代 男性

＜主訴＞ 血便

＜現病歴＞

20XX年に便潜血陽性の精査で潰瘍性大腸炎(UC)・直腸炎型と診断された。5-ASA製剤で臨床的寛解状態であったが、1年半後に血便を認め再燃と考えられた。

5-ASA製剤の増量、ベタメタゾンリン酸ナトリウム注腸を追加したが、症状の改善なし。下部消化管内視鏡を施行したところ、炎症の口側進展あり、全大腸に小潰瘍多発、易出血性の浮腫状粘膜も強く、プレドニゾロン60mgが開始され、当科紹介となった。

入院時血液検査

【CBC】

WBC	16.7	X10 ³ /μL
Neu	89.3	%
Lym	5.1	%
Mono	5.3	%
Eos	0.1	%
Baso	0.2	%
Hb	13.6	g/dL
PLT	312	X10 ³ /μL

【Blood chemistry】

TP	6.1	g/dL
Alb	3.0	g/dL
T-Bil	0.5	mg/dL
AST	33	U/L
ALT	25	U/L
LDH	173	U/L
BUN	13	mg/dL
Cre	0.80	mg/dL
UA	3.4	mg/dL
Na	134	mEq/L
K	4.5	mEq/L
CRP	5.55	mg/dL
IgG	1091	mg/dL
IgA	494	mg/dL
IgM	36	mg/dL

【Coagulation test】

PT-INR	0.99
PT-%	102.2 %
Fbg	482 mg/dl
FDP	39.3 μg/ml
D.dimer	28 μg/ml

【Infection】

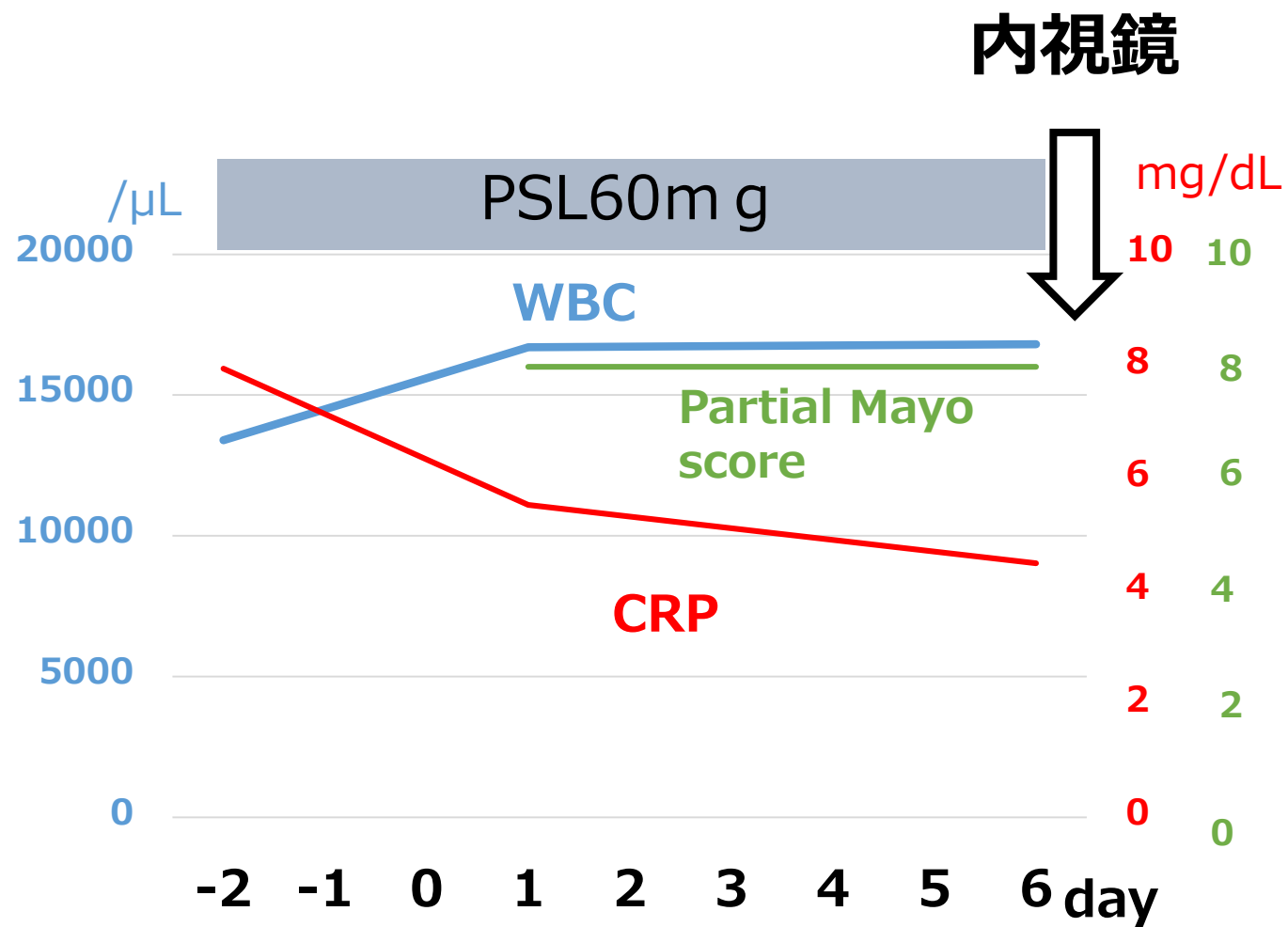
CMV-IgM	—
CMV-IgG	—
EBV-IgM	—
EBV-IgG	+
EBNA	+

【Culture】

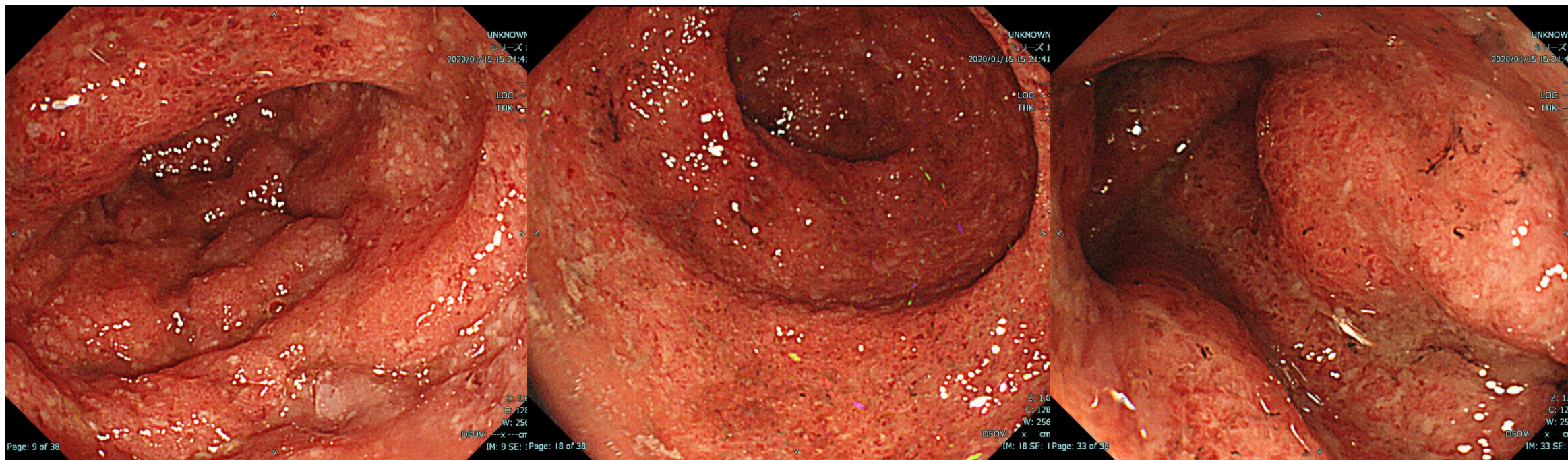
Feces :

C. difficile : -

PSL60mg投与中の経過



内視鏡所見 day7 (PSL60mg 10日内服)



S状結腸

直腸

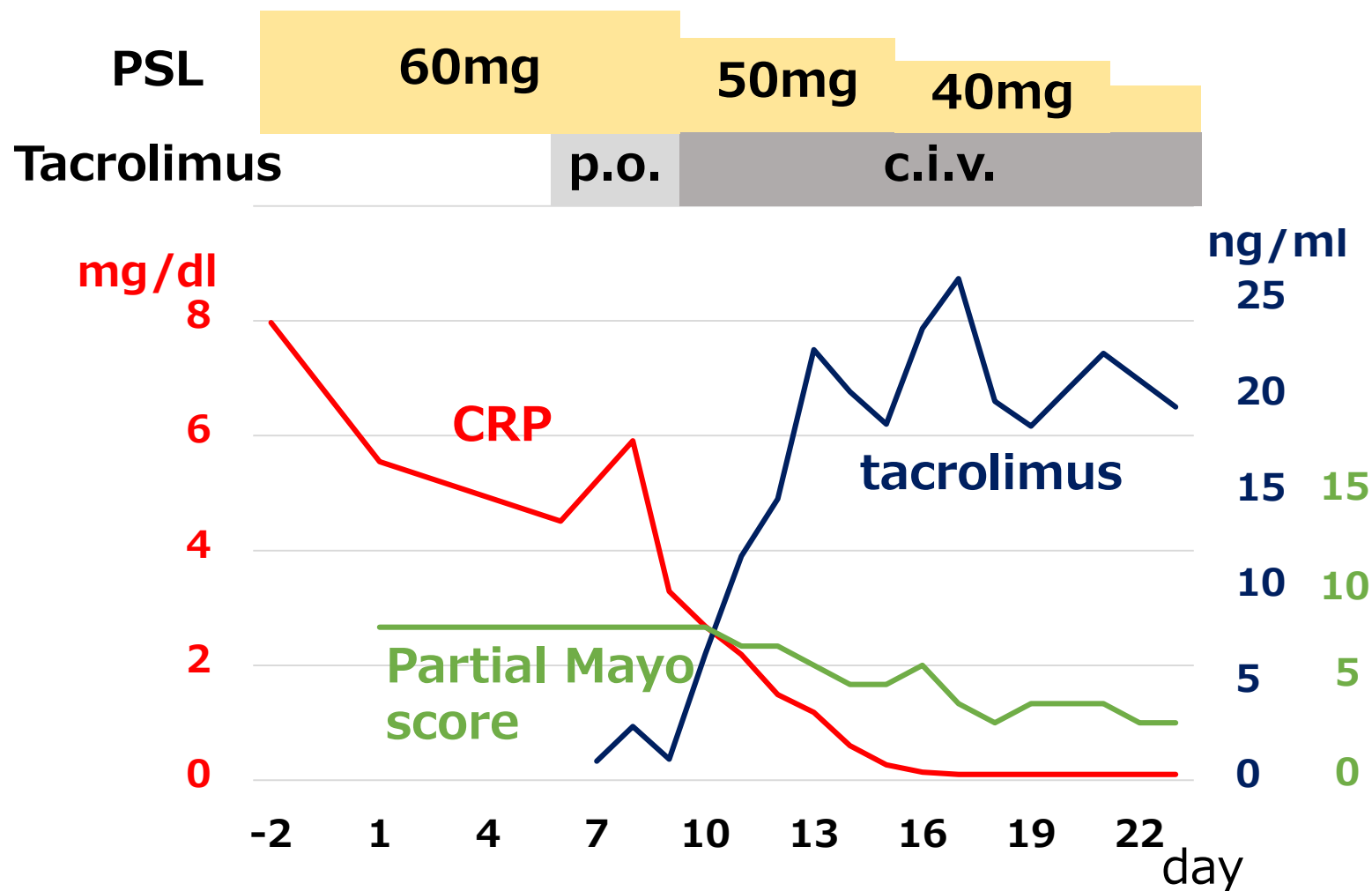
治療計画

- ◆内視鏡上は重症
- ◆臨床症状も重症感あり
- ◆ステロイド抵抗性

Tacrolimusでの寛解導入で治療開始

* Tacrolimus持続静注の承認外使用を推奨するものではありません。

治療経過



Tacrolimus内服したが、
血中trough値が
全く上がらず。
症状の改善もなし
⇒次なる治療法として

Tacrolimus持続静注開始
症状の改善を認める。

Tacrolimusによる治療を考慮する症例

- ◆ 中等度～重症のU C
- ◆ ステロイド不応
- ◆ ステロイド依存
- ◆ 高齢者、副作用の点からステロイドが投与しにくい

Tacrolimusによる治療困難な症例

- ◆ 血中トラフ値が測れない
- ◆ カリウム保持利尿薬内服中
- ◆ 副作用が強く出る

当院受診患者の特徴とTacrolimusの適応

- ◆ 紹介が多い
- ◆ 難治例が多い
 - ステロイド投与中の症例が多い
 - 複数の生物学的製剤投与症例が多い
- ◆ 小児科患者が含まれる
 - タクロリムスの投与について
- ◆ 遠方からの患者が含まれる
 - 頻回受診が困難であり、トラブルチェックが難しい

Tacrolimusによる副作用

- ◆ 手指振戦
- ◆ 頭痛
- ◆ めまい
- ◆ 腎機能障害

減量や中止により症状の改善を認める。

Tacrolimus治療についての考察

- ◆ 臨床的改善率は、血中トラフ値に依存する⁽¹⁾。
- ◆ 導入時に高trough値（10～15ng/ml）を維持することで現治療不応のUC患者70%以上に寛解導入が可能であった⁽²⁾。
- ◆ 体内動態は個人差が大きい。
- ◆ 消化管壁に存在するCYP3A5 塩基多型が血中トラフ値に影響する⁽³⁾。

(1)Ogata, H., et al. (2006). Gut **55**(9): 1255-1262.

(2)Yamamoto, S., et al. (2008). Alimentary Pharmacology & Therapeutics **28**(5): 589-597.

(3)Okabayashi, S., et al. (2019). Intest Res **17**(2): 218-226.

まとめ

- ◆ Tacrolimusは中等度～重症の潰瘍性大腸炎に対し効果があった
- ◆ ステロイド依存、抵抗例でも効果を認めた
- ◆ 副作用は重篤化することなく使用可能だった
- ◆ 維持治療については患者に合わせて検討

ご清聴ありがとうございました。