

臨床におけるチオプリン製剤について

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

潰瘍性大腸炎治療指針

チオプリン製剤
主に維持療法で適応

難治例に投与される

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：5-ASA製剤 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 ※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・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・ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ)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・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・ウステキヌマブ点滴静注(初回のみ) 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*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**・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**・ウステキヌマブ皮下注射**	

令和4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)

活動期の治療（病状や受容性により、栄養療法・薬物療法・あるいは両者の組み合わせを行う）

軽症～中等症	中等症～重症	重症 (病勢が重篤、高度な合併症を有する場合)
薬物療法 ・ブデソニド ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠、サラゾピリン®錠(大腸病変) 栄養療法(経腸栄養療法) 許容性があれば栄養療法 経腸栄養剤としては、 ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など) を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい ※効果不十分の場合は中等症～重症に準じる	薬物療法 ・経口ステロイド(プレドニゾロン) ・抗菌薬(メトロニダゾール®、シプロフロキサシン®など) ※ステロイド減量・離脱が困難な場合： <u>アザチオプリン、6-MP*</u> ※ステロイド・栄養療法などの通常治療が無効/不耐な場合：インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ 栄養療法(経腸栄養療法) ・成分栄養剤(エレンタール®) ・消化態栄養剤(ツインライン®など)を第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい 血球成分除去療法の併用 ・顆粒球吸着療法(アダカラム®) ※通常治療で効果不十分・不耐で大腸病変に起因する症状が残る症例に適応	外科治療の適応を検討した上で以下の内科治療を行う 薬物療法 ・ステロイド経口または静注 ・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブ(通常治療抵抗例) 栄養療法 ・絶食の上、完全静脈栄養療法(合併症や重症度が特に高い場合) ※合併症が改善すれば経腸栄養療法へ ※通過障害や膿瘍がない場合はインフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブを併用してもよい

寛解維持療法	肛門部病変の治療	狭窄/瘻孔の治療	術後の再燃予防
薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン®錠(大腸病変) ・<u>アザチオプリン</u> ・<u>6-MP*</u> ・インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ(インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ・ベドリズマブ・リサンキズマブにより寛解導入例では選択可) 在宅経腸栄養療法 ・エレンタール®、ツインライン®などを第一選択として用いる。 ※受容性が低い場合は半消化態栄養剤を用いてもよい ※短腸症候群など、栄養管理困難例では在宅中心静脈栄養法を考慮する	<u>まず外科治療の適応を検討する。</u> ドレナージやシトーン法など ・肛門狭窄：経肛門の拡張術 内科的治療を行う場合 ・痔瘻・肛門周囲膿瘍： メトロニダゾール®、抗菌剤・抗生物質 インフリキシマブ・アダリムマブ・ウステキヌマブ ・裂肛、肛門潰瘍： 腸管病変に準じた内科的治療 ヒト(同種)脂肪組織由来幹細胞 複雑痔瘻に使用されるが、適応は要件を満たす専門医が判断する	【狭窄】 ・<u>まず外科治療の適応を検討する。</u> ・内科的治療により炎症を沈静化し、潰瘍が消失・縮小した時点で、内視鏡的バルーン拡張術 【瘻孔】 ・<u>まず外科治療の適応を検討する。</u> ・内科的治療(外瘻)としては インフリキシマブ アダリムマブ <u>アザチオプリン</u>	<u>寛解維持療法に準ずる</u> 薬物療法 ・5-ASA製剤 ペンタサ®顆粒/錠 サラゾピリン®錠(大腸病変) ・<u>アザチオプリン</u> ・<u>6-MP*</u> ・インフリキシマブ・アダリムマブ 栄養療法 ・経腸栄養療法 ※薬物療法との併用も可

クローン病治療指針

チオプリン製剤
主に維持療法で使われる

狭窄/瘻孔、術後再燃予防

令和4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)

臨床におけるチオプリン製剤

- 有用だった症例
- 有害事象が起こった症例

臨床におけるチオプリン製剤

- 有用だった症例
- 有害事象が起こった症例

症例 20歳代 女性

＜主訴＞ 発熱、腹痛、肛門部痛

＜現病歴＞

20XX-8年より下痢症状、その後肛門病変も認め、
前医で精査の結果、潰瘍性大腸炎と診断され5-ASA製剤で
治療開始となった。

6年程度寛解を維持していたがその後2年間通院が中断されていた。
20XX年発熱、腹痛、肛門部痛で前医受診、再燃と考えられ、
5-ASA製剤が再開となり、肛門部からの排膿もあり
当科紹介となった。

当院初診時血液検査

【CBC】

WBC	7.8	X10 ³ /μL
Neu	75.9	%
Lym	14.7	%
Mono	5.5	%
Eos	3.1	%
Baso	0.8	%
Hb	10.8	g/dL
PLT	59.7	X10 ⁴ /μL

NUDT15 : Arg/Arg

【Blood chemistry】

TP	7.3	g/dL
Alb	3.2	g/dL
T-Bil	0.4	mg/dL
AST	10	U/L
ALT	8	U/L
LDH	104	U/L
BUN	6	mg/dL
Cre	0.49	mg/dL
UA	5.7	mg/dL
Na	137	mEq/L
K	3.6	mEq/L
CRP	14.0	mg/dL
IgG	1484	mg/dL
IgA	329	mg/dL
IgM	199	mg/dL
LRG	41.6	mg/ml

【Coagulation test】

PT-INR	1.24
PT-%	102.2 %
Fbg	580 mg/dl
FDP	<2 μg/ml
D.dimer	0.7 μg/ml

【Infection】

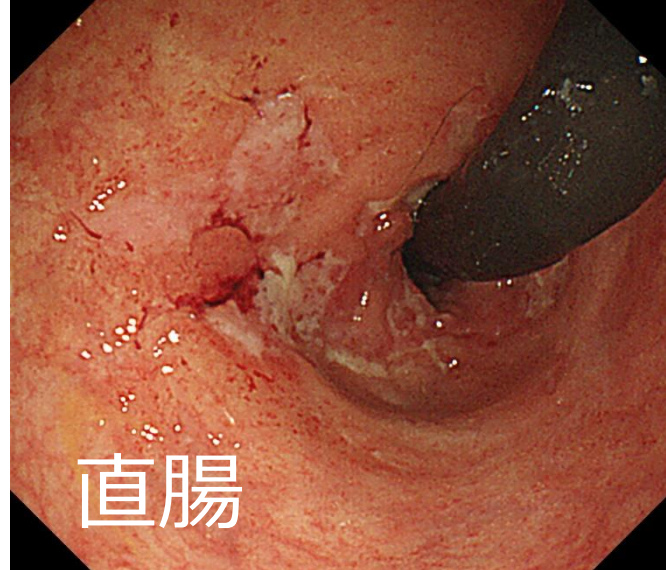
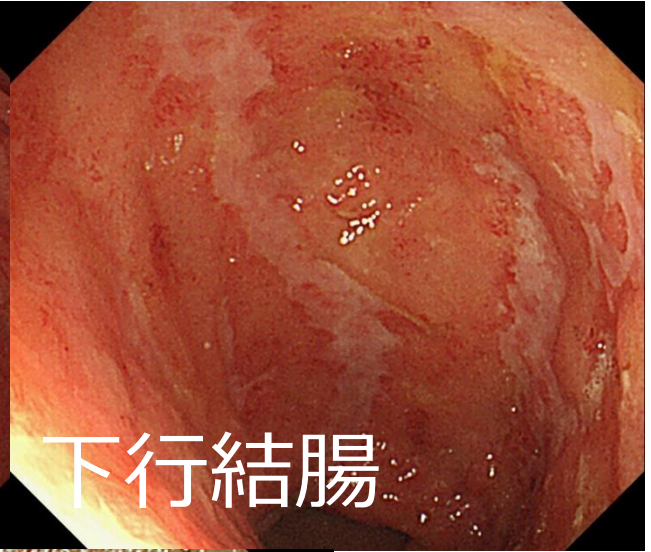
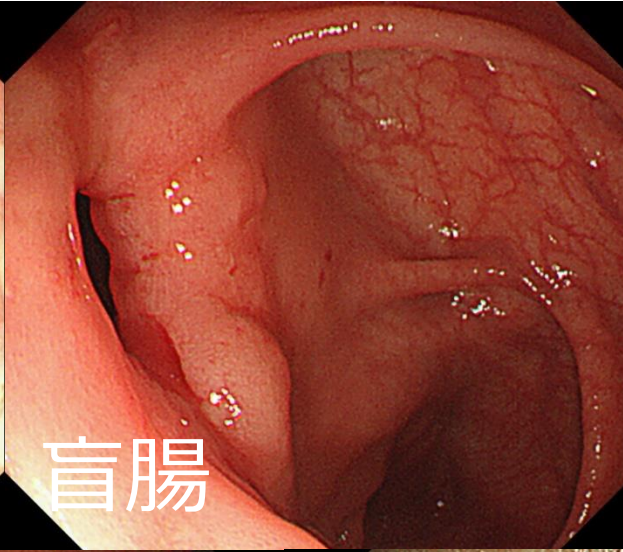
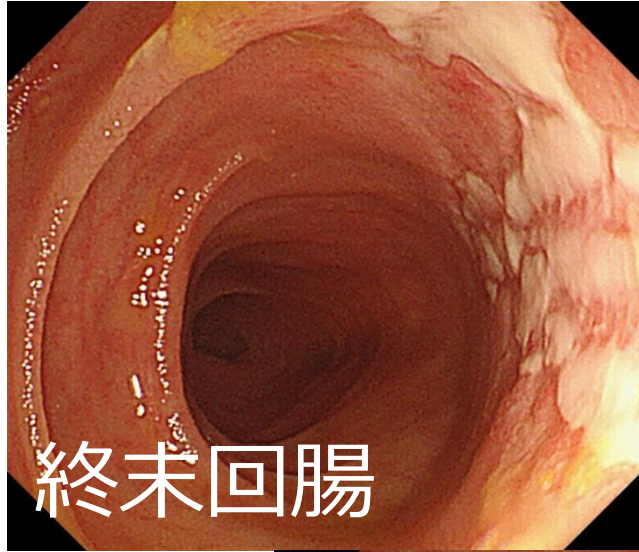
CMV-IgM	—
CMV-IgG	+
EBV-IgM	—
EBV-IgG	+
EBNA	+

【Culture】

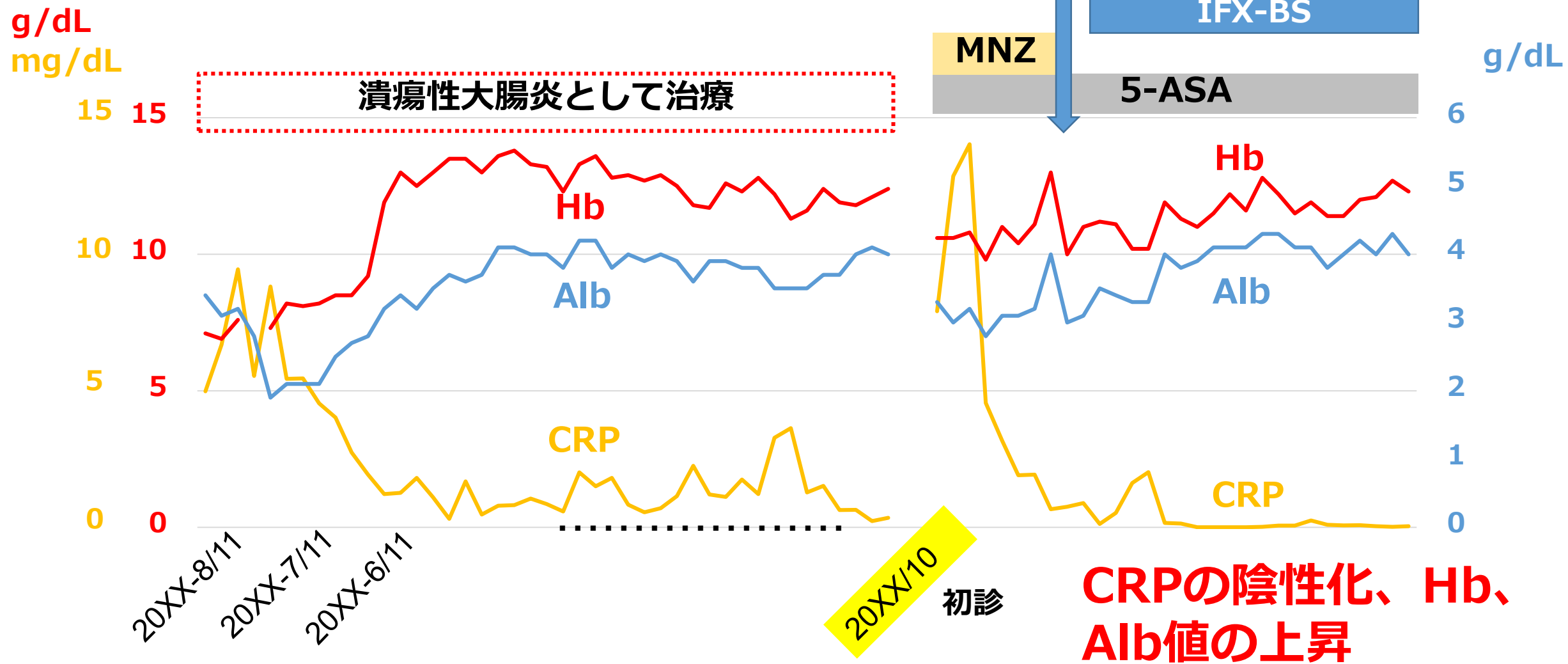
Feces :

C. difficile : -

初診時内視鏡所見



全経過



本症例の治療

- ◆痔瘻は高頻度にCD患者に合併する。
複雑化することで患者のQOLを低下させる。
- ◆痔瘻合併のCD患者の治療には、抗TNF- α 抗体製剤が有効

Lee MJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018.Dec;16(12):1879-1892.

- ◆痔瘻治癒には抗TNF- α 抗体製剤の高い血中濃度が有効

Kotze PG, et al. Gut. 2018 Jun;67(6):1181-1194.

- ◆CD治療において、IFXと免疫調整剤の併用は有効

Colombel JF, et al. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.

Colombel JF, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jul;17(8):1525-1532.

臨床におけるチオプリン製剤

- 有用だった症例
- 有害事象が起こった症例

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、ステロネマ注腸を追加したが、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、小潰瘍多発、易出血性の浮腫状粘膜も強く、プレドニン60mgが開始され、当科紹介となった。

入院後血液検査

【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】

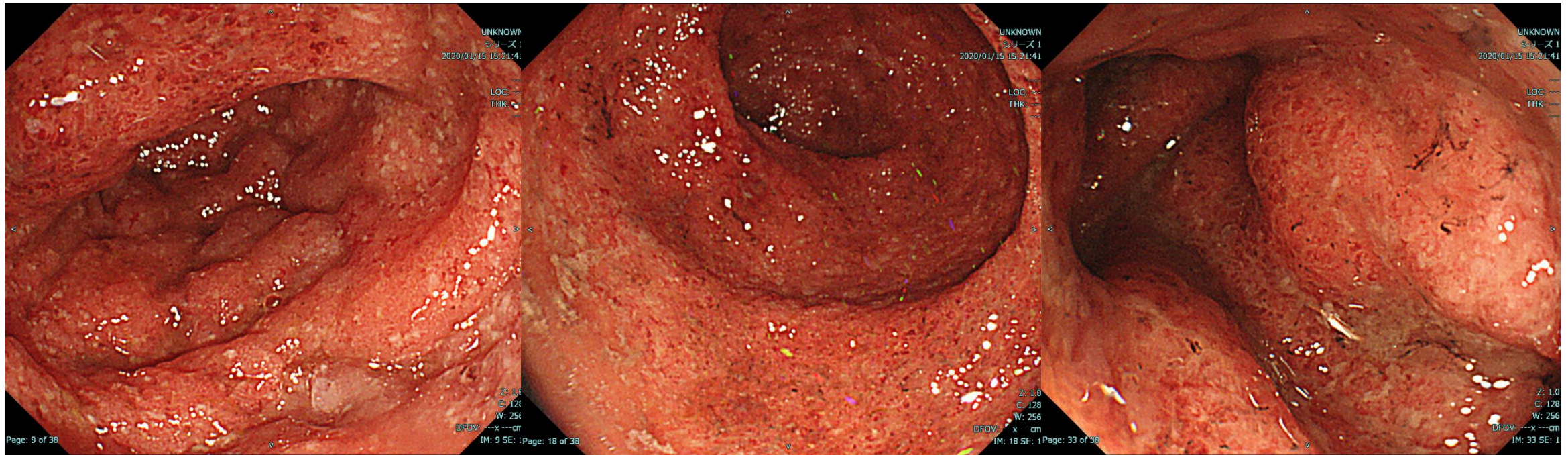
CMV-IgM	—
CMV-IgG	—
EBV-IgM	—
EBV-IgG	+
EBNA	+

【Culture】

Feces :

C. difficile : -

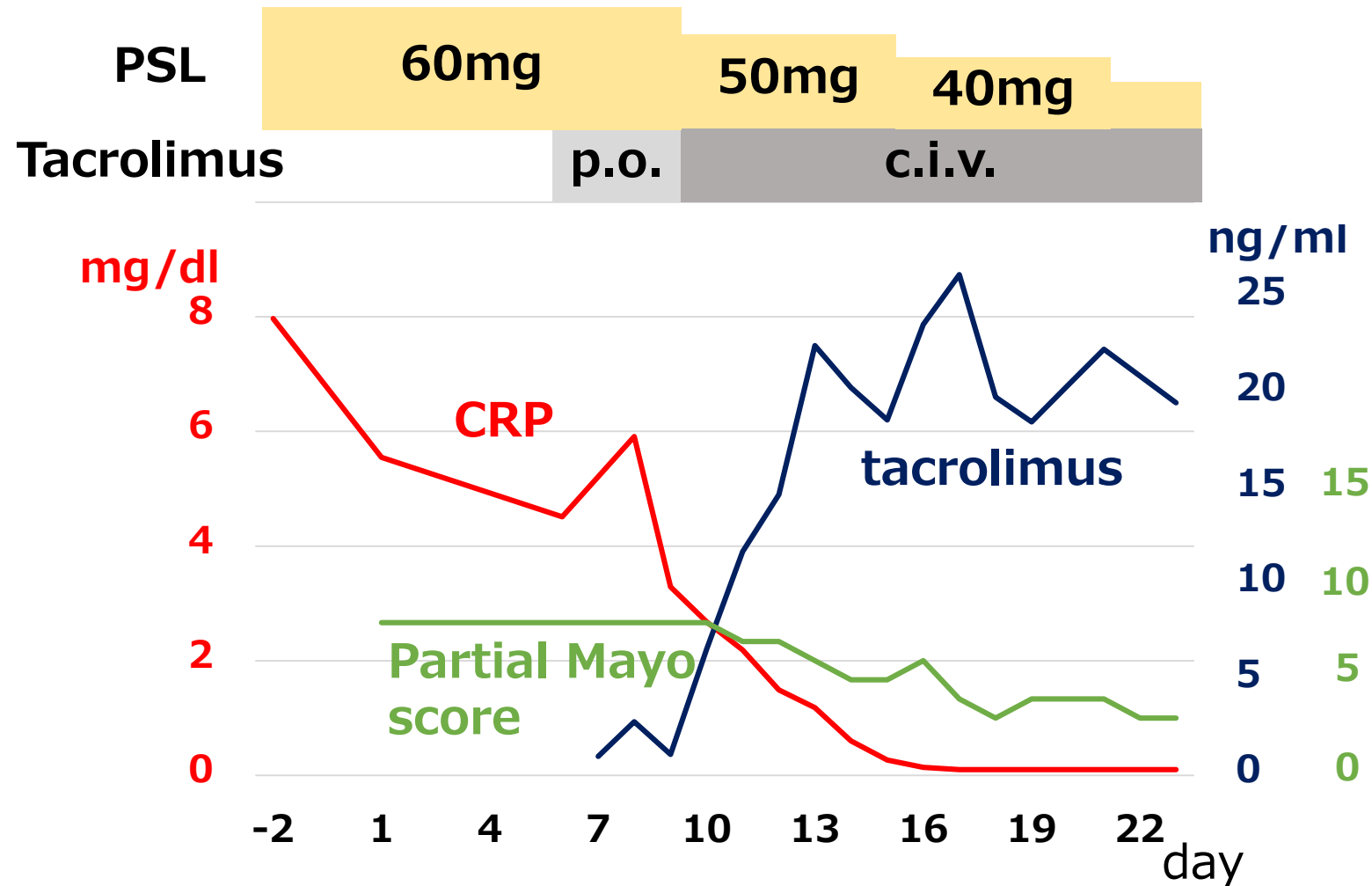
内視鏡所見 day7(PSL60mg 10日内服)



S状結腸

直腸

Tacrolimus開始



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

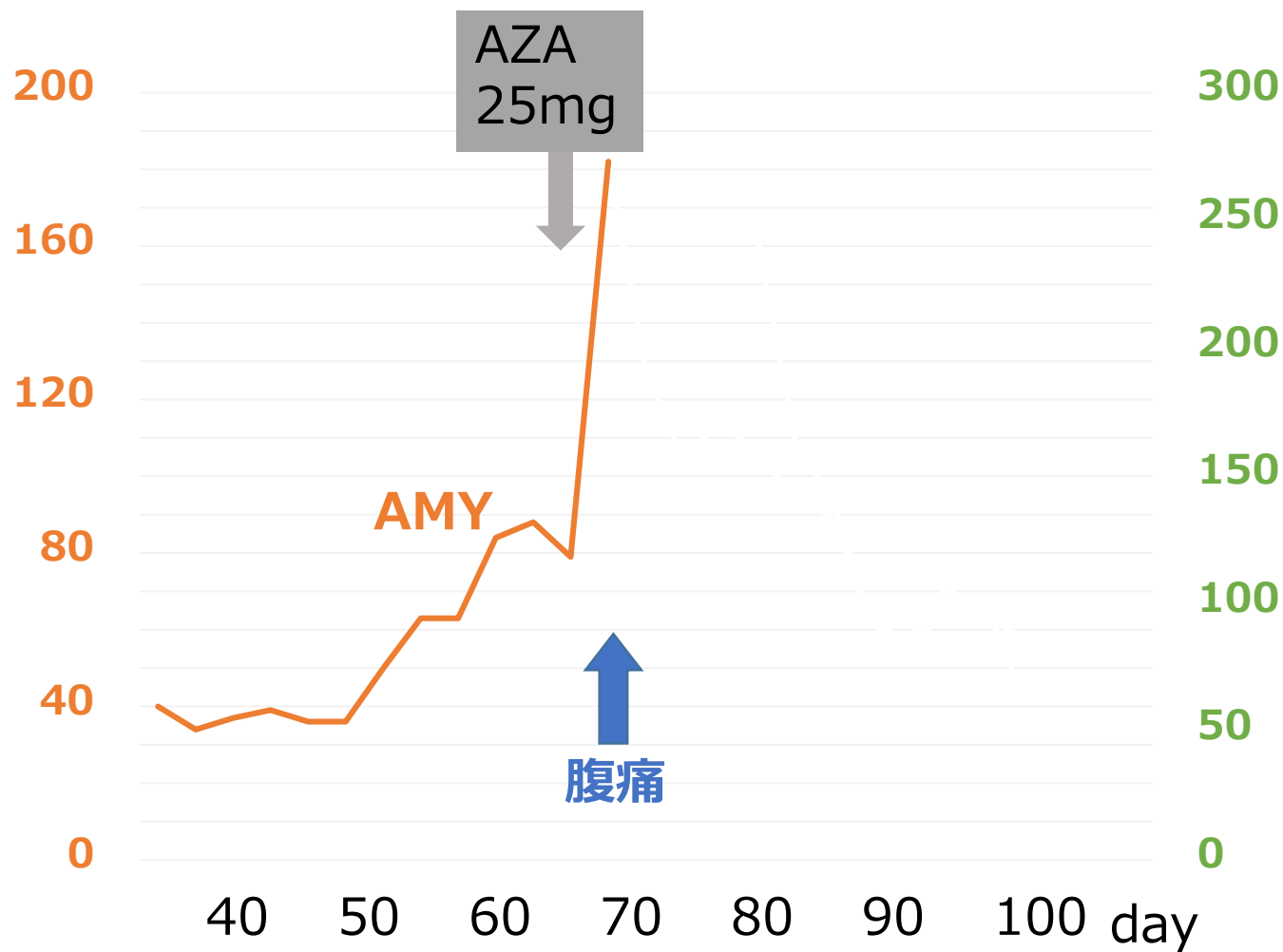
Tacrolimus持続静注開始
症状の改善を認める。

経過

Tacrolimus c.i.v.減量中に
維持としてAZA25mgから開始したところ、
開始して数日後に心窩部痛、嘔気を認めた。

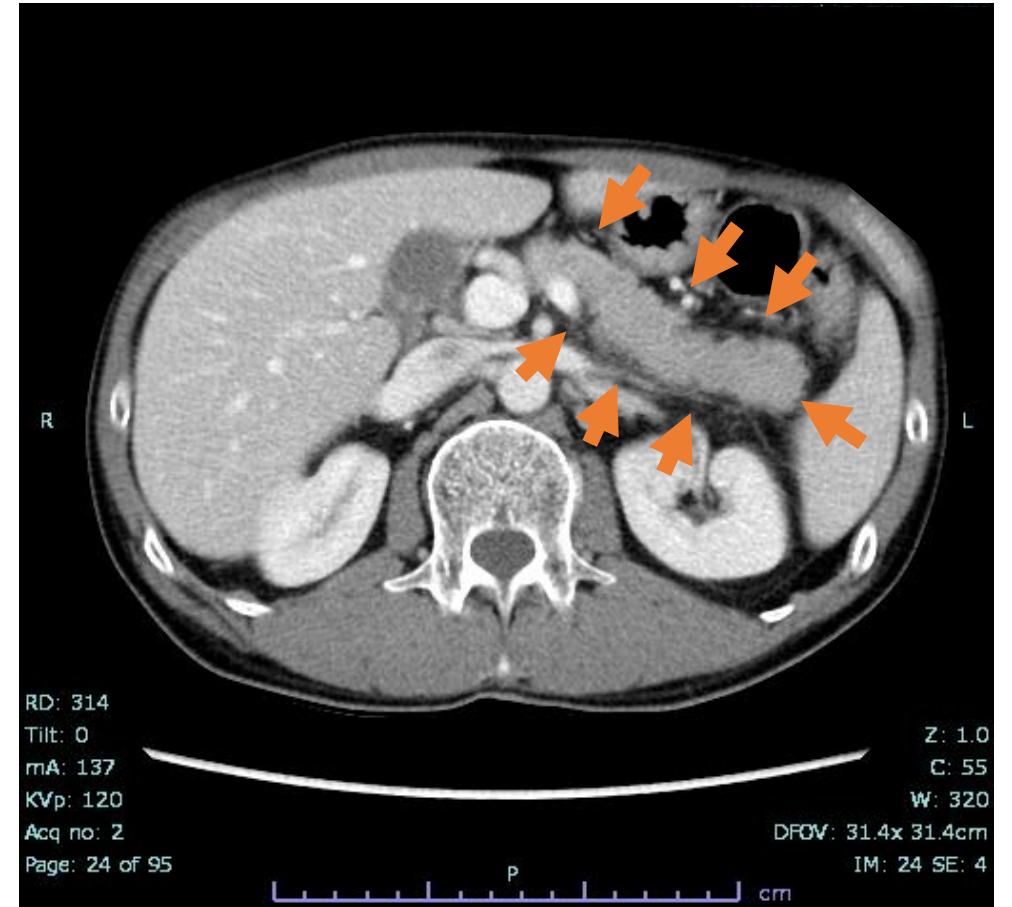
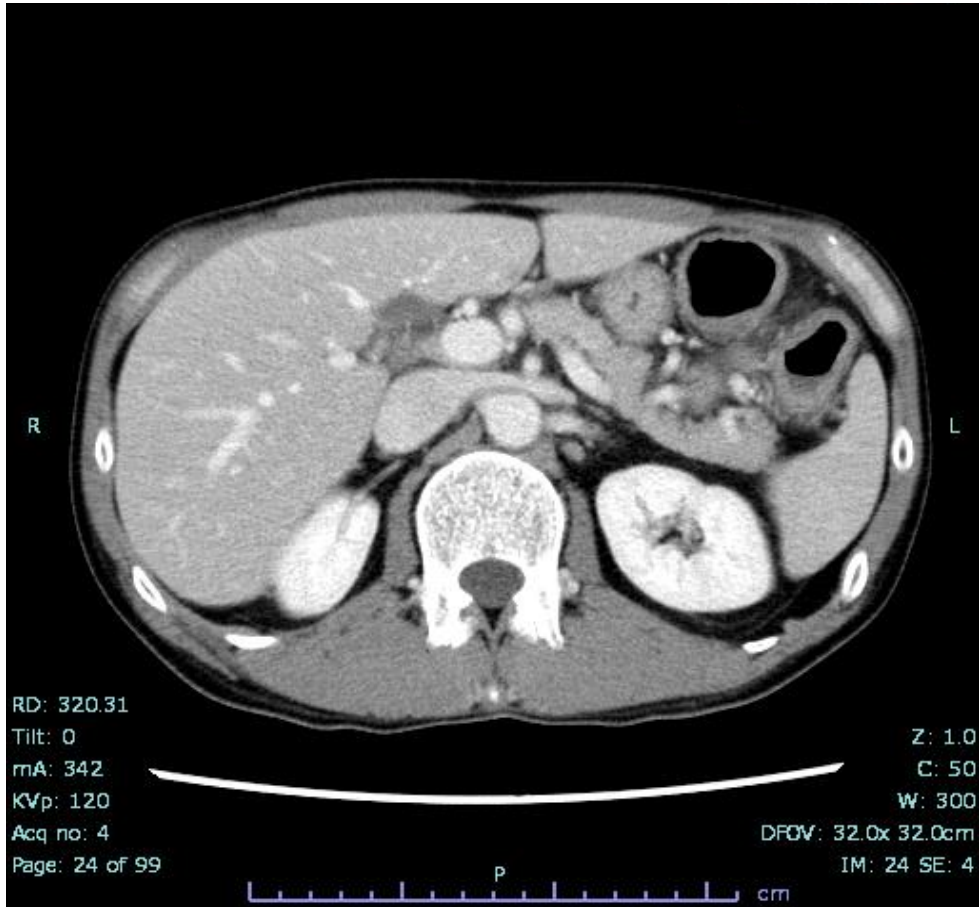
NUDT15:Arg/Arg

AZA開始



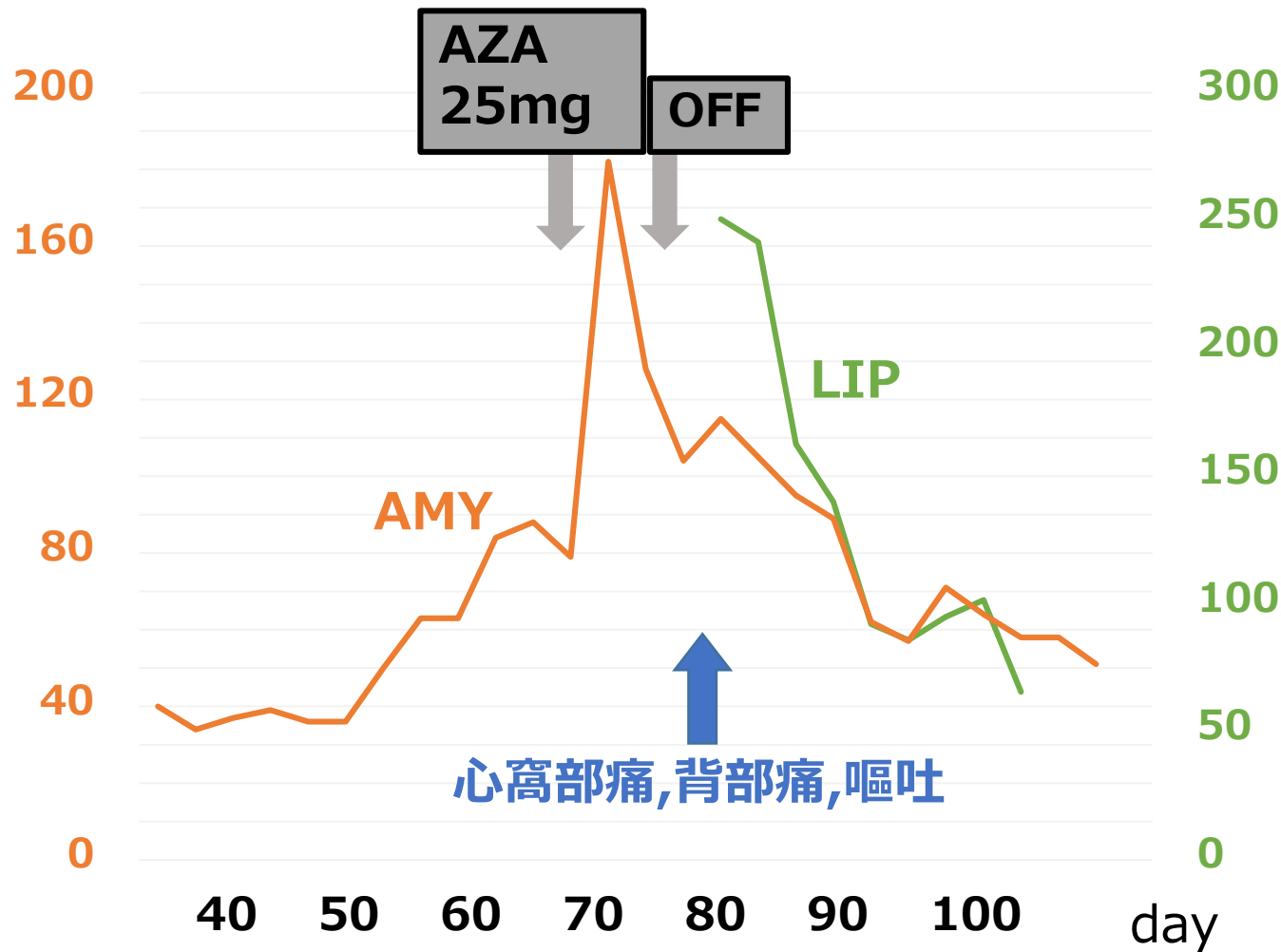
AZA開始して5日目
アミラーゼの上昇あり

AZA開始



膵腫大、周囲の脂肪組織濃度上昇

AZA中止後経過



AZA中止後、
アミラーゼ低下

中止してから心窩部痛や
背部痛、嘔吐など
症状が明らかとなった。

AZAによる薬剤性脾炎

Azathioprine不耐について

◆6-MPへの変更

AZA不耐から6-MPへ変更可能症例は60%程度

不耐理由が悪心、嘔吐、インフルエンザ様症状などの場合には
変更を考慮すべき⁽¹⁾

◆既報では、AZAで膵炎発症後、6-MP変更後の膵炎発症率は約60%⁽²⁾
必ずしも変更は禁忌ではないが、重症化例も認める。

(1)LEES, C. W., et al. (2008). Alimentary Pharmacology & Therapeutics **27**(3): 220-227.

(2)Beswick, L., et al. (2013). Alimentary Pharmacology & Therapeutics **37**(1): 162-162.

Azathioprine起因性膵炎について

- ◆ Azathioprine投与中のIBD患者のうち、7.3%で膵炎を発症⁽³⁾
- ◆ HLA-DQA1-HLA-DRB1多型が膵炎リスクを予測する⁽⁴⁾

(3)Teich, N., et al. (2015). Journal of Crohn's and Colitis **10**(1): 61-68.

(4)Wilson, A., et al. (2018). "Alimentary Pharmacology & Therapeutics **47**(5): 615-620.

Azathioprineによる有害事象

- 嘔気
 - メルカプトプリンへの変更、減量など
- 白血球減少、肝機能障害
 - 用量調整により改善する場合がある。
- 膵炎
 - チオプリン製剤を中止

ご清聴ありがとうございました。

