



Importance of eosinophilic infiltration of the colonic mucosa in ulcerative colitis patients who are refractory to maintenance therapy: A prospective, single-center study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 宮津, 隆裕 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000135

博士（医学）宮津 隆裕

論文題目

Importance of eosinophilic infiltration of the colonic mucosa in ulcerative colitis patients who are refractory to maintenance therapy: A prospective, single-center study
(維持療法抵抗性の潰瘍性大腸炎患者における大腸粘膜の好酸球浸潤の重要性: 前向き単一施設研究)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

潰瘍性大腸炎（UC）は、大腸に炎症性病変を起こす病態不明の消化器疾患であるが、その病態生理には、大腸粘膜における粘膜防御機構の破綻による免疫担当細胞の活性化が含まれており、その免疫担当細胞の中で CD4 陽性 T 細胞が主要な役割を果たしている。近年難治性の UC において、損傷した大腸上皮細胞によって産生されるインターロイキン（IL）-33 と、それによって誘導される好酸球が病勢に関連していることが報告されている。そして好酸球を直接阻害する抗 IL-5 受容体 α 抗体を気管支喘息と UC 合併症例で投与したところ UC の病勢も改善したという過去の報告（Sugimoto K, et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2021）や抗 TNF- α 抗体製剤治療抵抗の UC 合併好酸球性胃腸症患者においてステロイド投与で腸管の好酸球浸潤が著明に改善し、病勢の改善を認めた報告などがある。このように好酸球浸潤の程度が UC の病勢に関わる可能性が示唆されているが、それがいまだに十分でない点や、短期的なステロイド投与が UC の活動性に寄与するかも同様である。本研究は、大腸粘膜の好酸球浸潤が高度で、維持療法に抵抗性の UC 患者において、短期間のステロイド投与が臨床的および内視鏡的改善に寄与するかどうかを検討した。

〔患者ならびに方法〕

本研究は、2017 年 8 月から 2018 年 12 月の間に浜松医科大学で維持療法を受けており、大腸内視鏡検査で疾患活動性を認めた UC 患者を対象とした。生検標本の病理学的検査において好酸球浸潤（20 個/高倍率視野以上）が顕著であった 10 例を選択し、これらの患者に対してステロイド（プレドニゾロン 0.6 mg/kg）の短期投与を開始した。ステロイドの投与量は 2 週間ごとに 5 mg ずつ徐々に減量され、ステロイドの投与は約 2 ヶ月間で中止された。ステロイド中止後 2 週間から 2 ヶ月以内に内視鏡検査を繰り返し、主要評価項目を大腸粘膜浸潤性好酸球数の変化、副次的評価項目を臨床的、内視鏡的、病理学的活動性の変化とした。本研究は浜松医科大学の臨床研究倫理委員会（第 18-233 号）の承認を受け実施した。

〔結果〕

対象患者の平均年齢は 44.5 歳、平均罹病期間は 10 年であった。病型は全大腸

炎が 7 人、左側大腸炎が 2 人、直腸炎が 1 人であった。ステロイドの初回投与量は平均 21.0 mg、使用期間は平均 102.7 日であった。ステロイド使用前後の粘膜浸潤性好酸球数の平均値はそれぞれ 79.2 ± 20.6 個/高倍率視野 (HPF) と 56.8 ± 20.2 個/HPF であり、統計学的に有意な好酸球数の減少を示した ($P = 0.02$)。臨床的活動性指数 (ステロイド投与前/後: 2.4/1.0、 $P=0.042$)、Mayo 内視鏡サブスコア (1.8/0.7、 $P=0.002$)、UC 内視鏡重症度指数 (3.9/1.1、 $P=0.002$)、病理学的活性指数 (4.6/2.5、 $P<0.001$) はいずれもステロイド使用後に有意に改善した。ステロイドは全例で中止され、再投与を必要とした患者はいなかった。

[考察]

本研究によって、炎症が UC 維持療法によって適切に制御されていない場合、大腸粘膜の浸潤好酸球数が増加する可能性が示唆された。また短期間のステロイド投与により、大腸粘膜の浸潤好酸球数が大幅に減少した。そして大腸粘膜内の好酸球数が減少すると、臨床的、内視鏡的、病理学的活動性も大幅に減少した。

炎症性腸疾患においてサイトカインの不均衡は病態生理に関与している。一般に Crohn 病においては T-helper-1 細胞 (Th1) と Th17 サイトカインが増悪因子として、UC においては Th2 優位と考えられている。しかし最近の研究では UC の病勢増悪において、Th1、Th17、Th9 の関与も明らかになった。したがって UC 患者の多様なサイトカインパターンに適した治療薬を選択することが理想的だが、そのパターンを判定する有用なバイオマーカーはない。現在 UC の治療薬として種々の先進治療薬があり、Th1 や Th17 優位な病態に対しては抗 TNF- α 抗体製剤や抗 IL-12/IL-23 抗体製剤が有効であるが、Th2 を選択的に抑制する有用な先端療法は現在のところなく、Th2 優位の病態に対しては、依然としてステロイドに頼らざるを得ない。本研究では、抗 TNF α 抗体製剤を使用しても炎症制御できない症例の多くで好酸球浸潤が高く、ステロイドも有意に有効であったことから、Th2 が優位であった可能性が高い。IL-4、IL-5、IL-13 は Th2 関連炎症に主要な役割を果たし、IL-5 は好酸球を誘導することが知られている。最近の報告では、既存の標準的治療に抵抗性の UC 患者において、IL-5 が大腸粘膜の好酸球浸潤と関連していることが示されている。上述のように UC の多様なサイトカインパターンを判別する臨床的に有用なバイオマーカーはないものの、生検標本の病理診断での大腸粘膜への多量の好酸球浸潤は Th2 優位といえる。したがって Th2 優位の難治性 UC 患者には短期間ステロイドを使用することが、その後安定した維持療法につながる可能性がある。大腸粘膜の好酸球浸潤は vedolizumab による治療抵抗性の指標であることも報告されており、vedolizumab の標的分子である $\alpha 4\beta 7$ インテグリンは好酸球表面に発現している。したがって、まずステロイドを投与して粘膜局所の好酸球を除去し、同時に vedolizumab を投与して血液から粘膜炎症部位への好酸球の遊走を阻害することで、より効率的

に炎症を制御するという治療戦略が考えられる。

〔結論〕

維持療法にもかかわらず内視鏡的に活動性のある大腸粘膜に好酸球浸潤が多い患者では、短期ステロイド療法が臨床的、内視鏡的、病理学的転帰を改善することが示された。将来的にはこれらの患者のサイトカインパターンを明らかにし、ステロイド中止後にどのような維持療法が有用かを決定する必要がある。