



## Mesalazine granule formulation improves clinical data in Crohn's disease compared with tablet formulation

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田村, 智 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00003821">http://hdl.handle.net/10271/00003821</a>

博士（医学） 田村 智

論文題目

Mesalazine granule formulation improves clinical data in Crohn's disease compared with tablet formulation

(メサラジン顆粒剤は錠剤と比較してクローン病の臨床データを改善させる)

論文の内容の要旨

[はじめに]

クローン病 (CD) は、全消化管に発生しうる非連続性肉芽腫性炎症と瘻孔を特徴とする難治性の慢性炎症性疾患である。軽度から中等度の CD 症例にはメサラジン製剤が使用されることが多く、日本では CD 患者へのメサラジンの 1 日 3.0 g の経口投与が保険診療で認められている。しかし、メサラジンの CD に対する効果については否定的な報告もあり、明確なエビデンスがないまま使用しているのが現状である。European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) のガイドラインでは、寛解期にある軽度の大腸型 CD 患者にのみメサラジンの継続使用が認められており、積極的な使用は推奨されていない。2015 年には高容量顆粒製剤であるペンタサ顆粒 94%が発売された。新製剤では、投与する必要がある錠剤の数を減らすことができるため、アドヒアランスの向上が期待され、ひいては CD への効果が期待されている。しかし、メサラジン顆粒剤の CD 患者における長期的な効果の報告はされていない。

本研究では、CD 患者におけるメサラジン製剤変更後の病状の変化の有無、特に寛解の維持について検討することを目的とした。メサラジン錠から顆粒に切り替えた 2 年後の臨床データの変化を前向きに検討した。

[患者ならびに方法]

2016 年 1 月から 2016 年 4 月までに浜松医科大学医学部附属病院で治療を受けた CD 患者で、徐放性メサラジン錠 (ペンタサ錠) から顆粒剤 (ペンタサ顆粒 94%) に切り替えた 46 名を対象とした。潰瘍性大腸炎、腸管ベーチェット病、IBD-unclassified などの他の炎症性腸疾患患者は除外した。ベースライン時、6 カ月後、12 カ月後、試験期間終了時 (24 カ月) に、全血球数および血液生化学分析を含む臨床検査、および Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 測定を実施し、統計学的な解析を行った。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得ている。(承認番号 16 -268)

[結果]

46 例中 44 例に対して解析を行った。44 例中、12 例 (27.3%) が追加治療を受け、32 例 (72.7%) は 2 年間で追加治療を必要としなかった。

44 例を解析したところ、コンプライアンス良好群 (コンプライアンス率 70%以上) とコンプライアンス不良群 (コンプライアンス率 70%未満) では無増悪

生存期間に有意差は認められなかった ( $P = 0.49$ ) が、コンプライアンス不良群では追加治療を必要とする患者の割合が高くなる傾向にあった。また、免疫調節剤、ステロイド剤、抗 TNF 剤などの併用薬については、継続治療群と追加治療群で有意差は認められなかったが、要素食の使用は、継続治療群 (59.1%) に比べて追加治療群 (83.3%) の方が有意に高かった ( $P = 0.045$ )。顆粒剤への変更時のアルブミン (Alb) 値は、継続治療群、追加治療群ともに正常範囲内 (4.0 ~ 5.1g/dL) であったが、後者では Alb 値が有意に高かった。

錠剤から顆粒剤への変更後、継続投与群における CDAI、血清 CRP、Alb、ヘモグロビン (Hb) 値の 6 ヶ月後、1 年後、2 年後の変化を調べたところ、CDAI は 101.3 から 85.7 に減少したが、減少傾向は認められなかった。また、CDAI 値は観察期間中 150 以下で推移していた。さらに、血清 CRP 値は減少 (0.36 mg/dl → 0.14 mg/dl,  $P = 0.023$ ) したが、Hb 値は増加 (12.9 g/dl → 14.4 g/dl,  $P = 0.002$ ) し、2 年間で有意な改善がみられた。2 年後の Alb 値は 4.27 g/dl ( $P = 0.055$ ) であり、有意差は認められなかったが、Alb 値は改善する傾向にあった。錠剤を変更した半年後及び 1 年後の CDAI 及び血清 CRP には有意な変化は認められなかったが、1 年後の Alb 値及び Hb 値には有意な改善が認められた (それぞれ 4.28 g/dl [ $P = 0.046$ ]、13.8 g/dl [ $P = 0.002$ ])。

#### [考察]

メサラジンのコンプライアンスが CD 患者の寛解維持に及ぼす影響については、これまで報告されていなかった。さらに、メサラジンの CD 患者における寛解維持への効果については多くの議論があり、軽度から中等度の CD 患者における寛解維持のための生物学的製剤の使用は、医学的にも経済的にも好ましいとは考えられていない。しかし、メサラジンの有用性は 2011 年のコクラン・レビューで報告されており、日本ではメサラジン製剤が CD の寛解維持療法として使用されることが多い。本研究では、メサラジン製剤の治療コンプライアンスが高いことが、CD 患者の高い寛解維持率にもつながることを示した。

本試験では、ペンタサ錠からペンタサ顆粒に変更したこと以外に、臨床活性や血液検査データの改善要因を特定することはできなかった。薬物動態、すなわち小腸・大腸病変における薬物の到達性や吸収性の点で、顆粒剤が錠剤よりも優れているかどうかは不明なままである。しかしながら、メサラジンは *in vitro* で用量依存的に Th1 細胞の分化を抑制することが報告されている。また、錠剤と顆粒剤で全身の免疫系への影響が異なるかどうかは現時点では不明であり、今後、製剤の薬理作用機序のさらなる解明に向けた研究が必要である。

#### [結論]

本試験では、メサラジン錠から顆粒剤に切り替えると血清 CRP および Hb 値が有意に改善し、2 年間にわたって高い寛解率を維持できることが示された。CD の寛解維持に有効な治療法としてのメサラジンに関する明確なエビデンスは確

立されていないが、メサラジン顆粒剤はメサラジン錠よりも優れた寛解維持効果を有しており、**CD**の寛解維持にメサラジン顆粒剤を積極的に使用することは有益である可能性が示唆された。