

博士論文

多施設大規模データベースを用いた炎症性腸疾患の再燃に  
関する検討

越智 正憲

論文タイトル 多施設大規模データベースを用いた炎症性腸疾患の再燃

に関する検討

所属 東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程 内科学専攻

指導教員 藤城 光弘 教授

申請者 越智 正憲

## 目次

要旨 .....	5
第一章 序文 .....	6
第二章 多施設大規模データベースを用いた炎症性腸疾患の臨床的再燃 ...	10
1. 目的 .....	10
2. 対象と方法 .....	11
1) 研究方法 .....	11
2) 日本版診断群分類データベース .....	11
3) 対象症例 .....	12
4) 炎症性腸疾患の診断 .....	13
5) アウトカム .....	14
6) 評価項目 .....	14
7) 倫理面の配慮 .....	16
8) 統計解析 .....	16
3. 結果 .....	17

1) 患者背景.....	17
2) 炎症性腸疾患の臨床的再燃率.....	23
3) 炎症性腸疾患の臨床的再燃に関連する因子.....	35
 第三章 東京大学医学部附属病院データを用いた炎症性腸疾患の内視鏡的再燃 .....	 40
1. 目的.....	40
2. 対象と方法.....	41
1) 研究方法.....	41
2) 日本版診断群分類データベース.....	41
3) 内視鏡データ.....	41
4) 対象症例.....	42
5) 炎症性腸疾患の診断.....	43
6) アウトカム.....	44
7) 評価項目.....	44
8) 倫理面の配慮.....	46

9) 統計解析.....	46
3. 結果.....	48
1) 患者背景.....	48
2) 炎症性腸疾患の内視鏡再燃率.....	54
3) 炎症性腸疾患の内視鏡的再燃に関連する因子.....	57
第四章 考察.....	63
謝辞.....	71
参考文献.....	72

## 要旨

炎症性腸疾患患者の再燃に関して、治療別の比較は臨床的意義が高い。炎症性腸疾患患者を対象に、全国の国立大学病院の日本版診断群分類データベースを用いて、免疫調節薬および生物学的製剤が早期導入された群の累積再燃率とメサラジン製剤等の古典的ベースライン薬から導入された群の累積再燃率の比較、再燃に関するリスク因子を検討した。炎症性腸疾患患者の累積再燃率は治療別で有意差がなかった。内視鏡的寛解の達成(粘膜治癒)は、炎症性腸疾患患者の内視鏡的再燃リスクの低下と関連していた。炎症性腸疾患患者の再燃において、粘膜治癒が重要であることをリアルワールドデータで示すことができた。

## 第一章 序文

クローン病と潰瘍性大腸炎は長期的に薬物治療を必要とする原因不明の免疫異常の関係が示唆される疾患である<sup>1,2</sup>。炎症性腸疾患では寛解と再燃を伴う慢性的な炎症によってもたらされた不可逆的な腸管ダメージの蓄積による合併症がみられる<sup>3,4</sup>。炎症性腸疾患と診断された時点での狭窄や穿孔のような不可逆的な腸管合併症に至った患者の割合は18.6%であったが、その後の累積率は5年で33.7%、20年で50.8%と報告されている<sup>5</sup>。このような腸管障害を抑制することを目的とした治療戦略を図る必要がある。炎症性腸疾患に対してはメサラジン製剤、ステロイド、免疫調節薬、および生物学的薬剤のように様々な治療薬が投与される。炎症性腸疾患の治療戦略はメサラジン製剤およびステロイドから生物学的製剤まで大きく選択肢が拡大したが<sup>6,7</sup>、生物学的製剤はメサラジン製剤やステロイド不応後のセカンドライン以降の治療としての位置付けである(ステップアップ療法)<sup>8-11</sup>。ステップアップ療法では免疫調整薬や生物学的製剤のような強力な抗炎症作用を示す薬剤を考慮する前にメサラジン製剤やステロイドに対して不応であることを認める必要がある。メサラジン製剤は軽症から中等症の潰瘍性大腸炎に対して最初に考慮される薬剤である<sup>12</sup>。しかし、

クローン病においては寛解導入および寛解維持のいずれもその効果に乏しい<sup>13</sup>。ステロイドは炎症性腸疾患に対する寛解導入効果が高い抗炎症薬の一つであるが<sup>14</sup>、寛解維持には効果的ではなく長期使用に伴う有害事象（糖尿病、骨粗鬆症、高血圧、感染症）の問題がある<sup>7</sup>。このように、中等症から重症の炎症性腸疾患に対するステップアップ療法は不可逆的な腸管ダメージを抑制するには多くの問題点があると思われる。

不可逆的な腸管ダメージを抑制する目的で、強力な抗炎症作用を示す免疫調整薬や生物学的製剤の早期投与（トップダウン療法）の考えが提唱された。トップダウン療法は単なる疼痛コントロールではなく、関節破壊の進行そのものを抑制する疾患修飾薬としての治療戦略として、関節リウマチの分野で提唱された考えである<sup>15</sup>。これまでに、トップダウン療法を用いた炎症性腸疾患における臨床的再燃の抑制に関する検証結果が報告された。新規にクローン病と診断された患者を対象に、トップダウン療法とステップアップ療法を直接比較した多施設共同ランダム化比較試験が実施され、ステップアップ療法と比較して有意にトップダウン療法による再燃率の低下が示された<sup>16</sup>。新規にクローン病と診断された患者を対象に、免疫調整薬または生物学的製剤投与後の効果を検討



した多施設共同ランダム化比較試験の post hoc 解析が実施され、トップダウン療法による臨床的再燃の抑制効果が示された<sup>17,18</sup>。後ろ向きコホート研究では194例の炎症性腸疾患患者に対して検討され、トップダウン療法群で有意に再燃が少なかったと報告された<sup>19</sup>。データベース研究では540例のクローン病患者について検討された報告があり、免疫調整薬による治療は外科手術の減少と関連があった<sup>20</sup>。さらに最近報告されたシステマティックレビューでは、早期に導入された免疫調節薬および生物学的製剤投与が寛解を維持し疾患の進行を遅らせる<sup>21</sup>。しかし、トップダウン療法とステップアップ療法を直接比較した試験はほとんど報告がなく、治療効果の検討が必要である<sup>16,22</sup>。さらにトップダウン療法の主な研究はランダム化比較試験での検証であり、高い内的妥当性を示したが<sup>23-25</sup>、リアルワールドデータを用いた外的妥当性の検討が重要となる。日本版診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination, DPC) に基づいたデータベースは日本の調査参加病院から収集された診療報酬明細データベースである。本研究では計40の国立大学病院が参加し、これらの施設から収集されたデータを使用した。本研究ではこの大規模データベースを用いて、炎症性腸疾患の患者に関するステップアップ療法とトップダウン療法それぞれの再燃率と再燃に関連する因子を調べ、外的妥当性について検討した。

次に内視鏡所見を取得可能な東京大学医学部附属病院のデータを用いて、炎症性腸疾患患者の内視鏡的再燃に関して検討した。臨床症状の制御のみに焦点を当てた炎症性腸疾患の管理は、粘膜治癒が未達成の活動性炎症が残存し再燃に至る可能性があるため、内視鏡を用いた粘膜治癒が重要な指標となり得る<sup>26</sup>。<sup>27</sup>。国際炎症性腸疾患研究機関による炎症性腸疾患における治療標的の選択プログラムとして、治療目標を入院や手術などの疾患合併症の長期予防に対する治療対象 (treat to target) アプローチを定義し、臨床的評価および内視鏡による炎症評価の必要性が提案されている<sup>28, 29</sup>。炎症による腸管障害は発症直後より生じているが、多くの場合無症状であり、この状況はクローン病で顕著であるが潰瘍性大腸炎でも生じる<sup>30, 31</sup>。炎症性腸疾患患者のトップダウン療法に関する研究はランダム化比較試験を中心に、優れた臨床的再燃の抑制効果を示した<sup>16, 21, 22</sup>。しかし、内視鏡的再燃の抑制効果についての報告は非常に少ない。新規にクローン病と診断された患者を対象に、免疫調整薬と生物学的製剤を併用したトップダウン療法を検討したランダム化比較試験の post hoc 解析が実施され、粘膜治癒率の向上が示されたのみである<sup>17</sup>。従って、リアルワールドデータを用いた炎症性腸疾患のトップダウン療法に対する内視鏡的再燃の検討は重要な課題と考えられ、内視鏡的再燃を評価した。

## 第二章 多施設大規模データベースを用いた炎症性腸疾患の臨床的再燃

### 1. 目的

本研究に参加した計 40 の国立大学病院に関して、炎症性腸疾患で入院した患者を対象に検討した。

- (1) 炎症性腸疾患のトップダウン療法およびステップアップ療法を比較し、それぞれの臨床的再燃率を解明する。
- (2) 炎症性腸疾患の臨床的再燃に関与する改善または増悪因子を解明する。

## 2. 対象と方法

### 1) 研究の方法

後ろ向きコホート研究

### 2) 日本版診断群分類データベース

DPC データベースは、診断病名（入院の契機となった病名、入院時の主病名）、患者背景の情報（年齢、性別、身長、体重、喫煙指数）、入院時併存疾患名、患者番号、薬剤の処方歴、手術情報（術式、手術日）、院内死亡、入院中に合併した疾患名のデータが含まれていた。国際疾病分類第 10 版 (International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)) で記録されたデータ (ICD-10 データ) を病名として用いた<sup>32</sup>。治療内容については手術、処置、検査等の診療報酬点数表の診療行為に関するコード (K コード) で記録されたデータを用いた。

### 3) 対象症例

2011年4月1日から2019年3月31日の期間にクローン病または潰瘍性大腸炎の診断を受けて入院した18歳から64歳の患者のDPCデータベース記録を抽出した。観察期間中において、初回入院における退院日を寛解と定義し、コホート開始日とした。トップダウン療法群には、入院中に免疫調節薬(アザチオプリン、メルカプトプリン、メソトレキセート、シクロスポリン、タクロリムス)または生物学的製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、トファシチニブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ)を処方された患者が含まれていた<sup>33-35</sup>。

ステップアップ療法群には、入院中に免疫調節薬または生物学的製剤を受けなかった患者が含まれていた。2011年4月1日から2012年3月31日までの期間に外科的治療を受けた患者は除外された。観察期間中に、2回目の入院があった場合には手術、再入院、新規薬剤の使用または薬剤の追加、院内死亡のいずれかが発生した日を臨床的再燃と定義し、その日をコホート終了とした。2回目の入院がなかった場合には手術、再入院、新規薬剤の使用または薬剤の追加、院内死亡の各イベントは発生しなかったとみなして、2019年3月31日を打ち切りと定義した。

#### 4) 炎症性腸疾患の診断

入院時に主病名または入院契機となった病名が、クローン病もしくは潰瘍性大腸炎と記録された場合に炎症性腸疾患と診断した。クローン病の分類はそれぞれ回腸型（胃クローン病、胃十二指腸クローン病、十二指腸クローン病、空腸クローン病、回腸クローン病、小腸クローン病）、小腸大腸型（小腸大腸クローン病、クローン病、ステロイド依存性クローン病）、大腸型（大腸クローン病、虫垂クローン病、直腸クローン病、肛門クローン病）と定義した。潰瘍性大腸炎の分類は直腸型（潰瘍性大腸炎直腸炎型）、左側結腸型（潰瘍性大腸炎左側大腸炎型、潰瘍性大腸炎直腸S状結腸炎型）、全結腸型（慢性持続型潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎合併妊娠、潰瘍性大腸炎再燃、潰瘍性大腸炎、中等症潰瘍性大腸炎、初回発作型潰瘍性大腸炎、再燃緩解型潰瘍性大腸炎、軽症潰瘍性大腸炎、緩解期潰瘍性大腸炎、活動期潰瘍性大腸炎、ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎、ステロイド依存性潰瘍性大腸炎、急性潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎全結腸型、重症潰瘍性大腸炎、劇症型潰瘍性大腸炎、急性劇症型潰瘍性大腸炎）と定義した。

## 5) アウトカム

アウトカムは炎症性腸疾患の臨床的再燃率とした。臨床的再燃は手術、再入院、新規薬剤の使用または薬剤の追加、院内死亡のいずれかの発生と定義した<sup>36</sup>。

## 6) 評価項目

(1) 病変の範囲、重症度、性別、年齢、喫煙の有無、腸管外病変の有無、肛門病変の有無を調べた。年齢は18-64歳の成人として分類した。腸管外病変はアフタ性潰瘍、ブドウ膜炎、関節炎、結節性紅斑に関するICD-10データを調べた。肛門病変は外痔瘻、直腸肛門周囲膿瘍、直腸周囲膿瘍、高位筋間膿瘍、坐骨直腸窩膿瘍、肛門周囲膿瘍に関するICD-10データを調べた。病変の範囲はクローン病(回腸型、小腸大腸型、大腸型)、潰瘍性大腸炎(全結腸型、左側結腸型、直腸型)に該当するICD-10データを調べた。DPCデータベースには、炎症性腸疾患の重症度を示すデータや検査値が含まれていなかったため代理マーカ―を利用した。クローン病では、小腸を含む病変は大腸型と比較して合併症リスクの増加と関連していた<sup>37</sup>。潰瘍性大腸炎では、全結腸型は重篤な予後と関連していた<sup>10</sup>。したがって、重症度の高いものとしてクローン病では小腸病変を含むもの(小腸型

および小腸大腸型)、潰瘍性大腸炎では全結腸型とした。

(2) レセプト電算処理マスターコードのうち医薬品コードを用いて、以下に示しの薬剤使用の有無について調査した。メサラジン製剤(メサラジン、サラゾスルファピリジン)、ステロイド(デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン)、チオプリン製剤(アザチオプリン、メルカプトプリン)、タクロリムス、メソトレキセート、シクロスポリン、生物学的製剤(アダリムマブ、インフリキシマブ、ゴリムマブ、トファシチニブ、ウスチキヌマブ、ベドリズマブ)

(3) Kコードを用いて、炎症性腸疾患に関する治療を調べた。保存的加療、内視鏡治療(内視鏡的小腸拡張術、内視鏡的大腸拡張術)、外科手術(腹腔鏡下結腸切除術、結腸切除術)、腹腔鏡下人工肛門造設術、全結腸直腸切除囊肛門吻合術、人工肛門造設術、限局性腹腔膿瘍手術、経皮的腹腔膿瘍ドレナージ術、胃腸吻合術、小腸切除術、腹腔鏡下小腸切除術、腸吻合術、小腸瘻閉鎖術、結腸瘻閉鎖術、人工肛門形成術、直腸周囲膿瘍切開術、直腸狭窄形成手術、痔瘻根治手術)



## 7) 倫理面の配慮

本研究は2013年のヘルシンキ宣言およびヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に従って実施された。本研究については東京大学医学部附属病院倫理委員会(承認番号2058-2)で承認された。本研究ではDPCデータベースの情報のみを用いており、研究のためにデータが使用されることを希望しない患者はいなかった。

## 8) 統計解析

カテゴリー変数と量的変数をそれぞれカイ二乗検定とマン・ホイットニーU検定を用いて調べた。炎症性腸疾患の再燃に関する累積率は、カプラン・マイヤー生存統計によって推定された。調整前および調整後のCoxモデルは、ハザード比および95%信頼区間の推定に対して使用された。調整後のCox比例ハザードモデルは、年齢、性別および重症度に合わせて調整された。P値が0.05未満を統計学的有意差として判定した。解析についてはSAS version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, US)が使用された。

### 3. 結果

#### 1) 患者背景

2011年4月1日から2019年3月31日までの期間に、炎症性腸疾患患者6858人がDPCデータベースに含まれていた(クローン病 3753人; 潰瘍性大腸炎 3105人)。2011年4月1日から2012年3月31日までの期間に消化器系の手術を受けた143人の患者を除いた合計6715人の患者を解析対象として検討した(クローン病 3643人; 潰瘍性大腸炎 3072人)。トップダウン療法群には2879人の患者が含まれていた(クローン病 1518人; 潰瘍性大腸炎 1361人)、およびステップアップ療法群には3836人の患者が含まれていた(クローン病 2125人; 潰瘍性大腸炎 1711人)。クローン病患者3643人の年齢、性別、薬剤、治療、腸管外病変、痔瘻病変を表1に示す。本研究において平均年齢は37歳、男性が2632人(72%)であった。治療はメサラジン製剤を使用した患者は1912人(52%)、ステロイドを使用した患者は383人(11%)、免疫調整薬(チオプリン製剤、メソトレキセート、シクロスポリン、タクロリムス)を使用した患者は738人(20%)、生物学的製剤を処方された患者は1181人(32%)であった。腸管外病変を有する患者は52人(1.4%)であった。痔瘻病変を有する患者は247人(6.8%)であった。潰瘍性大腸炎患者

3072 人の年齢、性別、薬剤、治療、腸管外病変を表 2 に示す。本研究において平均年齢は 40 歳、男性が 1705 人(56%)であった。治療はメサラジン製剤を使用した患者は 1907 人(62%)、ステロイドを使用した患者は 1571 人(51%)、免疫調整薬(チオプリン製剤、メソトレキセート、シクロスポリン、タクロリムス)を使用した患者は 905 人(66%)、生物学的製剤を処方された患者は 467 人(15%)であった。腸管外病変を有する患者は 114 人(4%)であった。

表 1 クローン病患者の患者背景

	トップダウン療法群 (n=1518)	ステップアップ療法群 (n=2125)	P 値
平均年齢 (歳)	35.7±11.6	37.7±11.5	<0.01
男性 (%)	1084(71)	1548(73)	0.34
臨床的再燃までの期間 (年)	3.4±2.0	3.1±1.9	<0.01
メサラジン製剤使用 (%)	1017(67)	895(42)	<0.01
ステロイド使用 (%)	213(14)	170(8.0)	<0.01
免疫調整薬使用			
アザチオプリン (%)	617(41)	0(0)	-
メルカプトプリン (%)	106(7.0)	0(0)	-
メソトレキセート (%)	4(0.3)	0(0)	-
シクロスポリン (%)	0(0)	0(0)	-
タクロリムス (%)	11(0.7)	0(0)	-
生物学的製剤使用			
インフリキシマブ (%)	666(44)	0(0)	-
アダリムマブ (%)	447(29)	0(0)	-
ベドリズマブ (%)	0(0)	0(0)	-
ウステキヌマブ (%)	28(1.8)	0(0)	-
白血球系細胞除去療法 (%)	30(2.0)	10(0.5)	<0.01

経腸栄養療法 (%)	938(62)	944(44)	<0.01
喫煙あり (%)	415(27)	537(25)	0.28
病変範囲			
回腸型 (%)	350(23)	662(31)	<0.01
大腸型 (%)	206(14)	198(9.3)	<0.01
小腸大腸型 (%)	997(66)	1312(62)	0.02
重症度(小腸病変あり) (%)	1325(87)	1944(91)	<0.01
腸管外病変			
口腔内アフタ (%)	1(<0.1)	2(<0.1)	1.00
ブドウ膜炎 (%)	2(0.1)	1(<0.1)	0.58
末梢関節炎 (%)	14(0.9)	24(1.1)	0.54
結節性紅斑 (%)	7(0.5)	1(<0.1)	0.01
肛門周囲疾患 (%)	120(7.9)	127(6.0)	0.02

---

()内は%、±は標準偏差を表記。

表 2 潰瘍性大腸炎患者の患者背景

	トップダウン療法群 (n=1361)	ステップアップ療法群 (n=1711)	P 値
平均年齢 (歳)	39.6±13.3	39.9±13.0	0.54
男性 (%)	817(60)	888(52)	<0.01
臨床的再燃までの期間 (年)	2.9±2.0	2.8±2.0	0.01
メサラジン製剤使用 (%)	1042(77)	865(51)	<0.01
ステロイド使用 (%)	861(63)	710(41)	<0.01
免疫調整薬使用			
アザチオプリン (%)	715(53)	0(0)	-
メルカプトプリン (%)	116(8.5)	0(0)	-
メソトレキセート (%)	9(0.7)	0(0)	-
シクロスポリン (%)	1(<0.1)	0(0)	-
タクロリムス (%)	636(47)	0(0)	-
生物学的製剤使用			
インフリキシマブ (%)	357(26)	0(0)	-
アダリムマブ (%)	97(7.1)	0(0)	-
ベドリズマブ (%)	0(0)	0(0)	-
トファシチニブ (%)	0(0)	0(0)	-
ウステキヌマブ (%)	0(0)	0(0)	-
ゴリムマブ (%)	13(1.0)	0(0)	-
白血球系細胞除去療法 (%)	305(22)	240(14)	<0.01
経腸栄養療法 (%)	209(15)	183(11)	<0.01

喫煙あり (%)	273(20)	330(19)	0.85
病変範囲			
直腸・左側結腸型 (%)	248(18)	271(16)	0.08
全結腸型 (%)	1113(82)	1440(84)	0.08
腸管外病変			
口腔内アフタ (%)	2(0.1)	1(<0.1)	0.59
ブドウ膜炎 (%)	4(0.3)	4(0.2)	0.74
末梢関節炎 (%)	18(1.3)	52(3.0)	<0.01
結節性紅斑 (%)	5(0.4)	4(0.2)	0.52
原発性硬化性胆管炎 (%)	8(0.6)	16(0.9)	0.31

---

()内は%、±は標準偏差を表記。

## 2) 炎症性腸疾患の臨床的再燃率

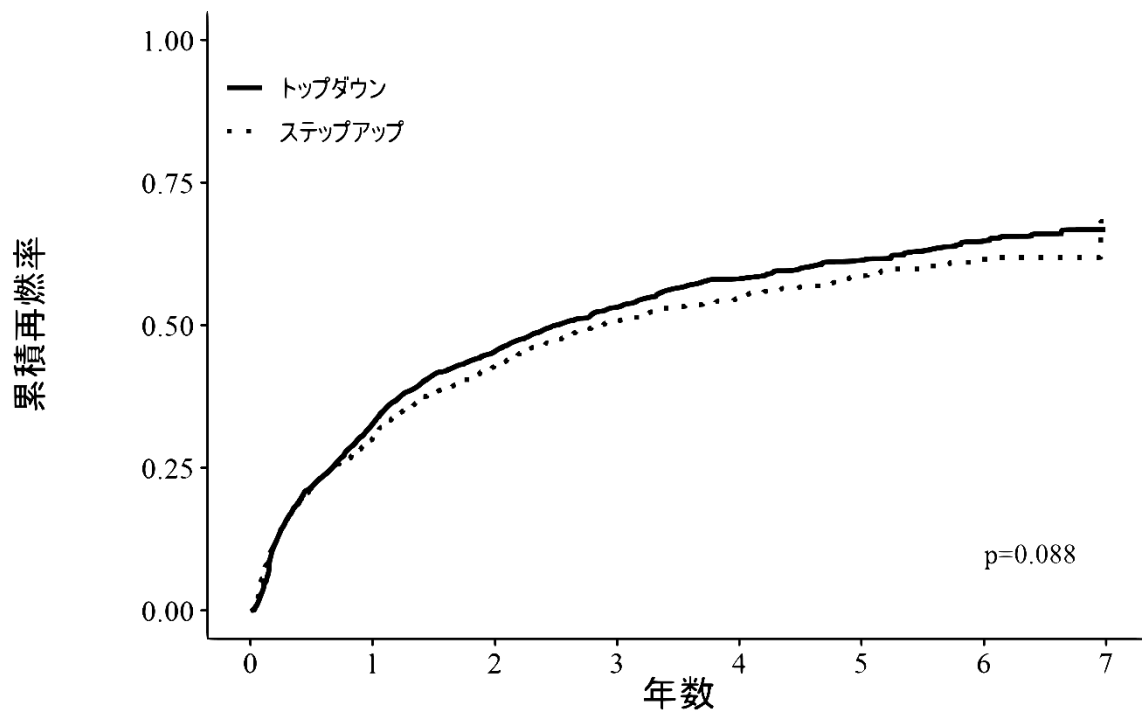
クローン病患者の治療群別に分けた累積再燃率を図1に示す。再燃は1982人(54.4%)であった。トップダウン療法群の累積再燃率は1年で32.9%、5年で61.3%であった。ステップアップ療法群の累積再燃率は1年で30.7%、5年で58.6%であった。再燃率は治療群間において、統計学的に有意差を示さなかった。図2に手術、再入院、新規薬剤の使用または薬剤の追加、院内死亡と4つのサブグループに分けたクローン病患者の累積再燃率を示す。サブ解析では、新規薬剤の使用または薬剤の追加を行った場合の累積再燃率はステップアップ療法群よりもトップダウン療法群において有意に低かった( $P<0.01$ )。しかし、再入院の場合の累積再燃率はステップアップ療法群よりもトップダウン療法群において有意に高かった( $P=0.013$ )。

潰瘍性大腸炎患者の治療群別に分けた累積再燃率を図3に示す。再燃は平1425人(46.4%)であった。トップダウン療法群の累積再燃率は1年で33.5%、5年で50.0%、ステップアップ療法群は1年で35.2%、5年で51.6%であった。再燃率は治療群間において、統計学的有意差を示さなかった。図4に手術、再入院、新規薬剤の使用または薬剤の追加、院内死亡と4つのサブグループに分けた潰瘍性



大腸炎患者の累積再燃率を示す。サブ解析において、再燃率は治療群間で有意差を示さなかった。

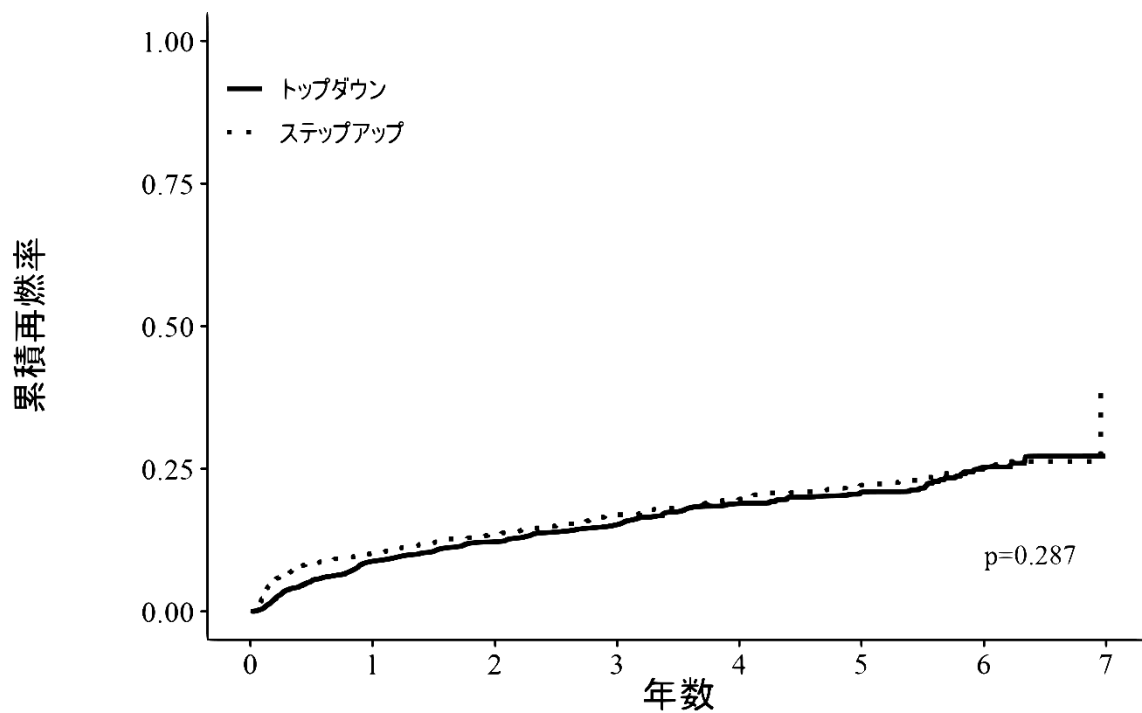
図 1 クロウン病患者の累積再燃率(全体)



患者数(人)								
トップダウン	1518	1005	722	519	366	248	114	0
ステップアップ	2125	1445	1009	686	483	299	139	0

図 2 クロウン病患者のサブグループ別累積再燃率(a:手術、b:再入院、c:新規薬剤の使用または薬剤の変更、d:院内死亡)

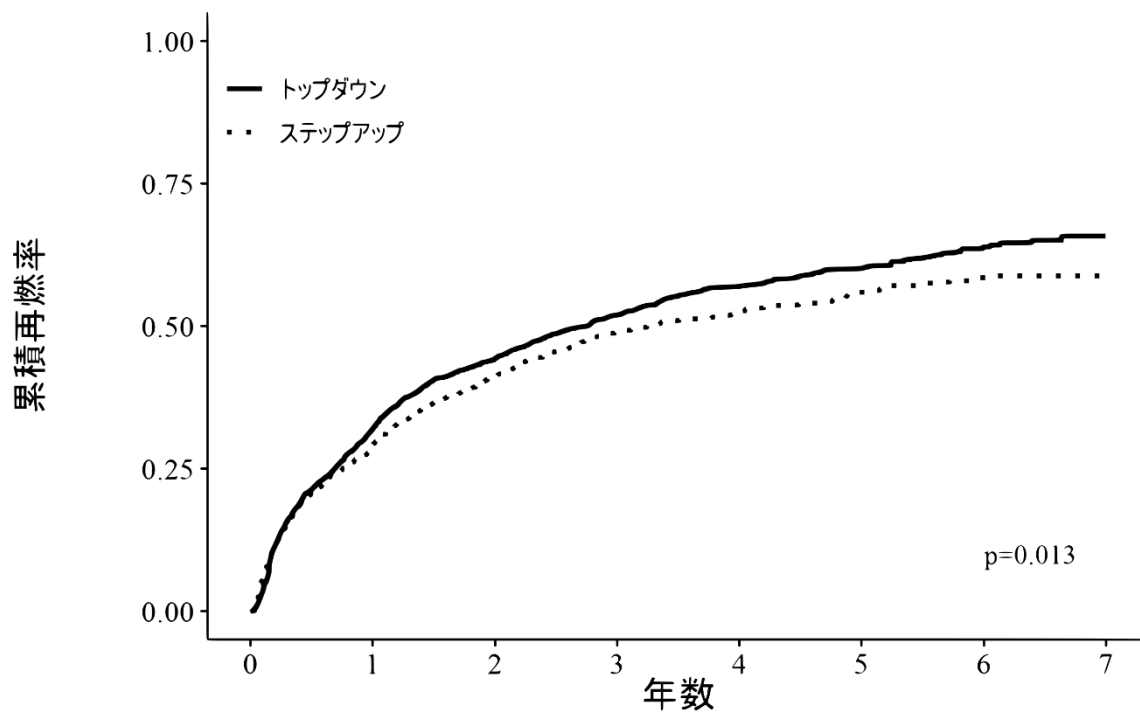
a 手術



患者数(人)

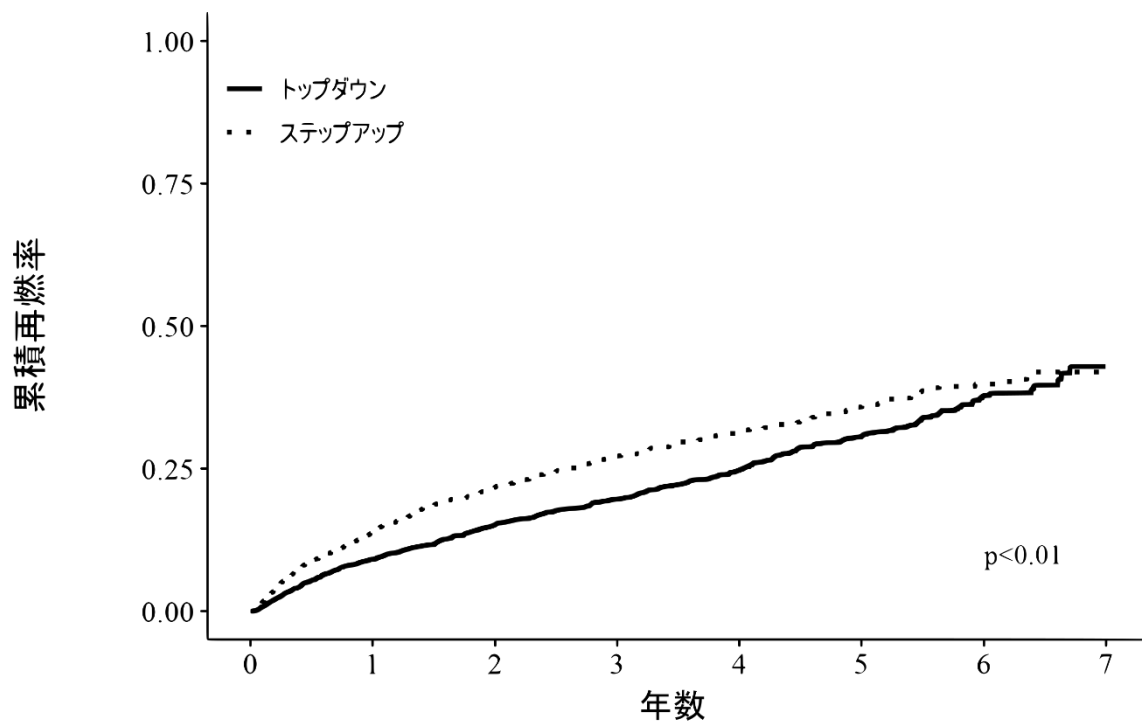
トップダウン	1518	1232	981	762	551	371	167	0
ステップアップ	2125	1699	1305	941	686	417	176	0

b 再入院



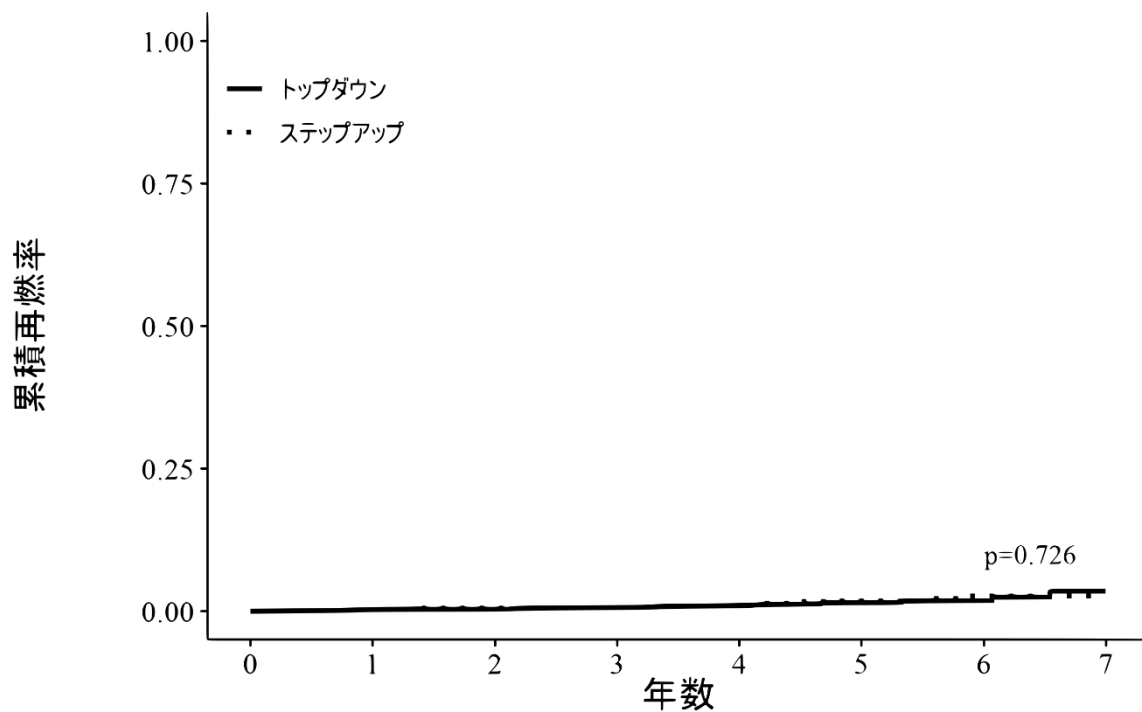
患者数(人)								
トップダウン	1518	1011	727	525	370	250	115	0
ステップアップ	2125	1456	1018	691	486	301	139	0

c 新規薬剤の使用または薬剤の変更



患者数(人)								
トップダウン	1518	1221	958	736	528	347	147	0
ステップアップ	2125	1635	1199	840	600	357	158	0

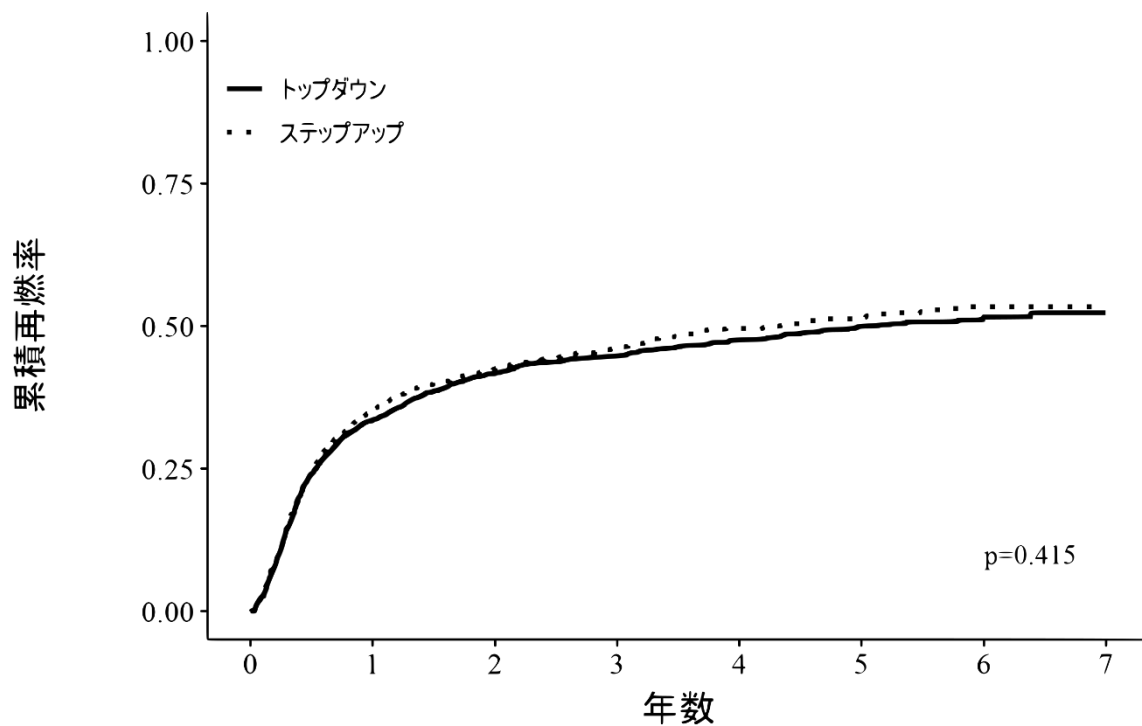
d 院内死亡



患者数(人)

トップダウン	1518	1298	1061	833	619	408	182	0
ステップアップ	2125	1776	1388	1017	743	451	185	0

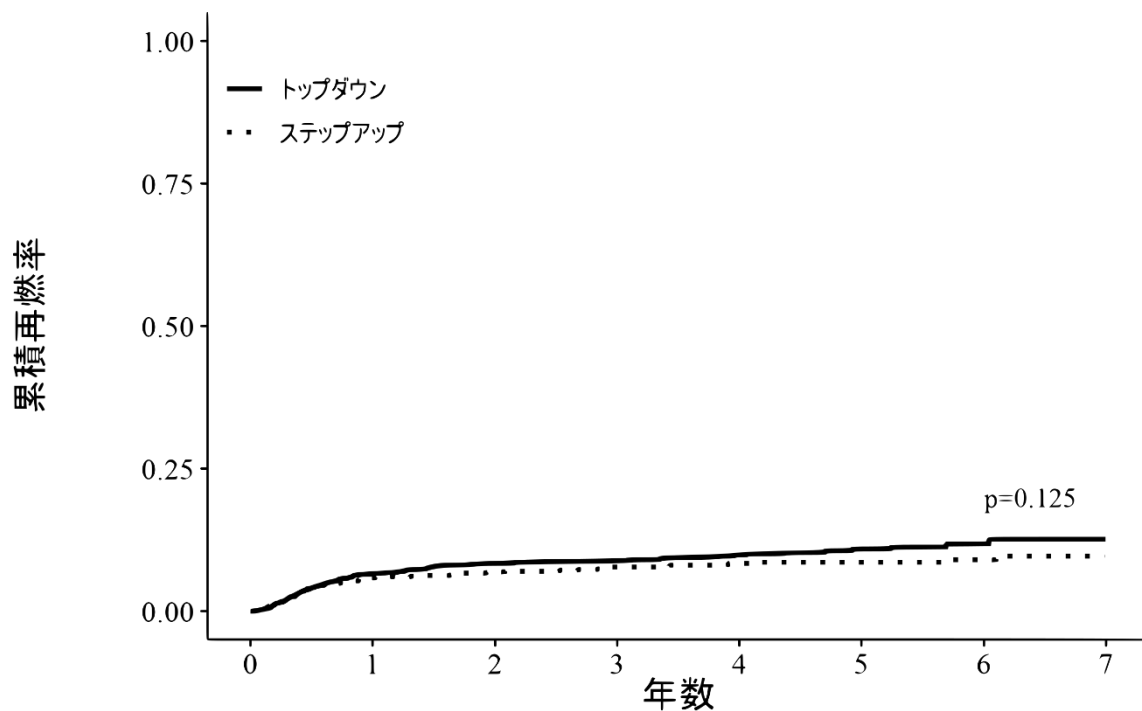
図 3 潰瘍性大腸炎患者の累積再燃率(全体)



患者数(人)								
トップダウン	1361	879	658	496	359	223	105	0
ステップアップ	1711	1054	773	578	417	277	138	0

図 4 潰瘍性大腸炎患者のサブグループ別累積再燃率(a:手術、b:再入院、c:新規薬剤の使用または薬剤の追加、d:院内死亡)

a 手術

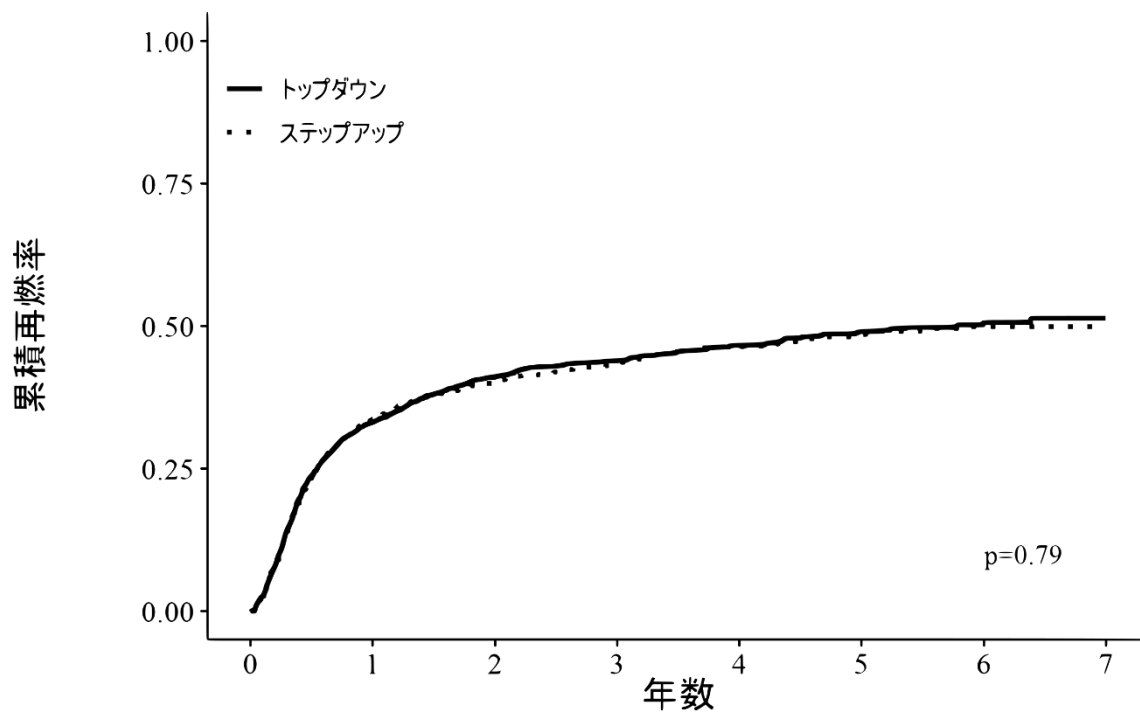


患者数(人)

トップダウン	1361	1030	790	590	427	267	119	0
ステップアップ	1711	1233	917	683	492	325	153	0

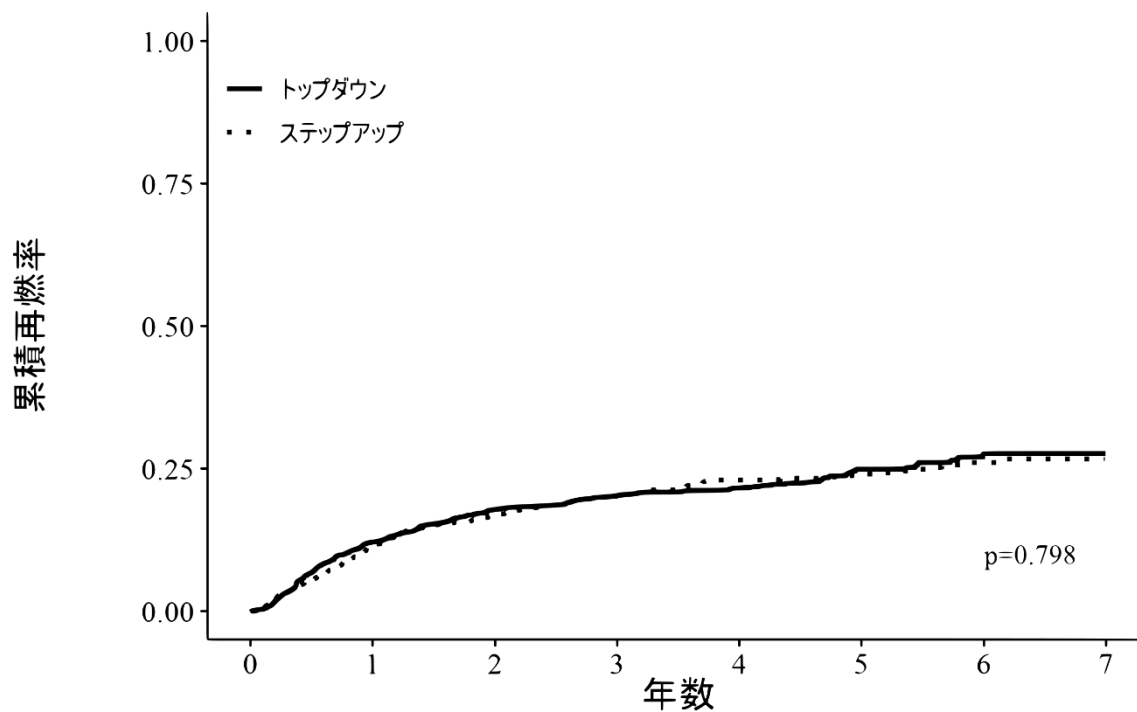


b 再入院



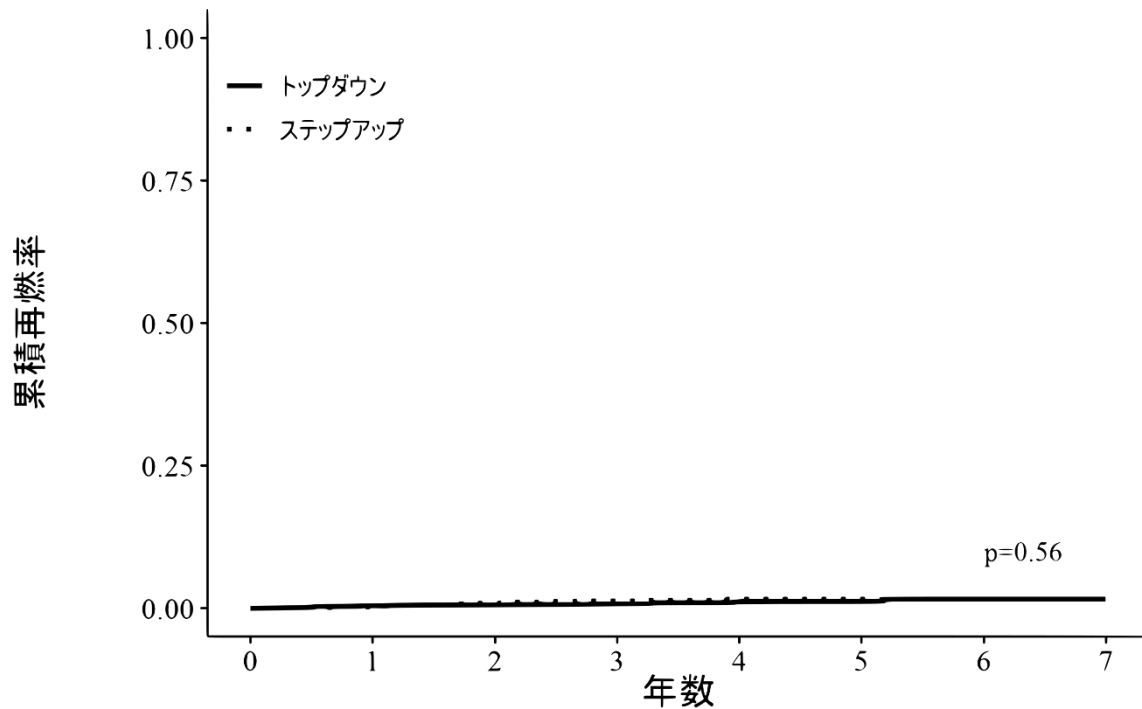
患者数(人)								
トップダウン	1361	881	662	499	361	223	105	0
ステップアップ	1711	1068	789	584	424	280	138	0

c 新規薬剤の使用または薬剤の変更



患者数(人)	0	1	2	3	4	5	6	7
トップダウン	1361	1004	748	555	399	244	113	0
ステップアップ	1711	1182	862	638	462	305	148	0

d 院内死亡



患者数(人)	0	1	2	3	4	5	6	7
トップダウン	1361	1076	814	601	433	269	118	0
ステップアップ	1711	1273	945	700	506	334	157	0

### 3) 炎症性腸疾患の臨床的再燃に関連する因子

表 3 にクローン病患者の臨床的再燃に関連する因子を示す。治療群、診断時の年齢、性別、メサラジン製剤使用、ステロイド使用、免疫調節薬使用、生物学的製剤使用、喫煙、重症度、肛門周囲疾患をクローン病再燃に関連するパラメータとして分析した。臨床的再燃に関して、これらの因子は関連を示さなかった。

表 4 に潰瘍性大腸炎患者の臨床的再燃に関連する因子を示す。メサラジン製剤使用(調整後ハザード比, 0.837 [95%信頼区間, 0.753-0.932])は、調整された Cox 比例ハザードモデルにおける臨床的再燃リスクの低下に関連していた。

表 3 クロウン病の臨床的再燃に関連する因子

	調整前	95%信頼区間		調整後	95%信頼区間	
	ハザード比			ハザード比		
治療群						
ステップアップ療法	1	-	-	1	-	-
トップダウン療法	1.080	0.989	1.181	1.099	1.005	1.202
診断時年齢						
40歳未満	1	-	-	1	-	-
40歳以上	1.091	0.998	1.192	1.091	0.998	1.193
性別						
男性	1	-	-	1	-	-
女性	1.044	0.946	1.151	1.047	0.949	1.156
メサラジン製剤使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.979	0.896	1.069	0.989	0.905	1.080
ステロイド使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.976	0.844	1.130	0.984	0.850	1.140
免疫調整薬使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.062	0.953	1.183	1.071	0.961	1.193

生物学的製剤使用

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.050	0.956	1.153	1.071	0.974	1.178

喫煙

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.021	0.920	1.133	1.008	0.905	1.123
不明	0.997	0.885	1.124	0.986	0.874	1.112

重症度

小腸病変なし	1	-	-	1	-	-
小腸病変あり	1.109	0.956	1.287	1.120	0.964	1.300

肛門周囲疾患

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.073	0.905	1.273	1.096	0.923	1.301

---

表 4 潰瘍性大腸炎の臨床的再燃に関連する因子

	調整前 ハザード比	95%信頼区間		調整後 ハザード比	95%信頼区間	
治療群						
ステップアップ療法	1	-	-	1	-	-
トップダウン療法	0.957	0.862	1.063	0.954	0.859	1.060
診断時年齢						
40歳未満	1	-	-	1	-	-
40歳以上	1.110	1.001	1.232	1.109	0.999	1.230
性別						
男性	1	-	-	1	-	-
女性	0.952	0.858	1.057	0.955	0.860	1.061
メサラジン製剤使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.834	0.750	0.927	0.837	0.753	0.932
ステロイド使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.108	0.999	1.230	1.110	1.000	1.232
免疫調整薬使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.940	0.844	1.047	0.938	0.841	1.045

生物学的製剤使用

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.002	0.865	1.161	1.001	0.864	1.159

喫煙

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.125	0.987	1.281	1.088	0.948	1.249
不明	0.916	0.791	1.061	0.896	0.773	1.040

重症度

非全結腸型	1	-	-	1	-	-
全結腸型	1.135	0.986	1.308	1.139	0.989	1.313

---



### 第三章 東京大学医学部附属病院データを用いた炎症性腸疾患の内視鏡的再燃

#### 1. 目的

DPC データベースの収集に参加した 40 施設の国立大学病院のうち、内視鏡データの取得が可能な東京大学医学部附属病院の炎症性腸疾患患者を対象に検討した。

- (1) 炎症性腸疾患のトップダウン療法およびステップアップ療法を比較し、それぞれの内視鏡的再燃率を解明する。
- (2) 炎症性腸疾患の内視鏡的再燃に関する改善または増悪因子を解明する。

## 2. 対象と方法

### 1) 研究の方法

後ろ向きコホート研究

### 2) 日本版診断群分類データベース

DPC データベースは、診断病名（入院の契機となった病名、入院時の主病名）、患者背景の情報（年齢、性別、身長、体重、喫煙指数）、入院時併存疾患名、患者番号、薬剤の処方歴、手術情報（術式、手術日）、院内死亡、入院中に合併した疾患名のデータが含まれ、病名として ICD-10 データを用いた<sup>32</sup>。治療内容については K コードで記録されたデータを用いた。

### 3) 内視鏡データ

内視鏡データは東京大学医学部附属病院内の内視鏡画像ファイリングシステム (Solemio ENDO(オリンパスメディカルシステムズ)) から得られた内視鏡画像を使用した。

#### 4) 対象症例

2011年4月1日から2019年3月31日までの期間にクローン病または潰瘍性大腸炎の診断を受けて入院した18歳から64歳の患者のDPCデータベース記録を抽出した。観察期間中において、初回入院における退院日を寛解と定義し、コホート開始日とした。トップダウン療法群には、初回入院中に免疫調節薬(アザチオプリン、メルカプトプリン、メソトレキセート、シクロスポリン、タクロリムス)または生物学的製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、トファシチニブ、ベドリズマブ、ウステキヌマブ、ゴリムマブ)を処方された患者が含まれていた<sup>22-25</sup>。ステップアップ療法群には、初回入院中に免疫調整薬または生物学的製剤による治療を受けなかった患者が含まれていた。2011年4月1日から2012年3月31日までの期間に外科的治療を受けた患者は、除外した。観察期間中に、初回入院における退院日以降の大腸内視鏡検査において内視鏡的再燃を示す所見があった場合にはその検査日をコホート終了とし、内視鏡的再燃を示す所見がなかった場合には2019年3月31日を打ち切りと定義した。

## 5) 炎症性腸疾患の診断

入院時に主病名または入院契機となった病名が、クローン病もしくは潰瘍性大腸炎と記録された場合に炎症性腸疾患と診断した。クローン病の分類はそれぞれ回腸型（胃クローン病、胃十二指腸クローン病、十二指腸クローン病、空腸クローン病、回腸クローン病、小腸クローン病）、小腸大腸型（小腸大腸クローン病、クローン病、ステロイド依存性クローン病）、大腸型（大腸クローン病、虫垂クローン病、直腸クローン病、肛門クローン病）と定義した。潰瘍性大腸炎の分類は直腸型（潰瘍性大腸炎直腸炎型）、左側結腸型（潰瘍性大腸炎・左側大腸炎型、潰瘍性大腸炎直腸S状結腸炎型）、全結腸型（慢性持続型潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎合併妊娠、潰瘍性大腸炎再燃、潰瘍性大腸炎、中等症潰瘍性大腸炎、初回発作型潰瘍性大腸炎、再燃緩解型潰瘍性大腸炎、軽症潰瘍性大腸炎、緩解期潰瘍性大腸炎、活動期潰瘍性大腸炎、ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎、ステロイド依存性潰瘍性大腸炎、急性潰瘍性大腸炎、潰瘍性大腸炎全結腸型、重症潰瘍性大腸炎、劇症型潰瘍性大腸炎、急性劇症型潰瘍性大腸炎）と定義した。

## 6) アウトカム

アウトカムは炎症性腸疾患の内視鏡再燃率とした。

## 7) 評価項目

(1) 病変の範囲、重症度、性別、年齢、喫煙の有無、腸管外病変の有無、肛門病変の有無、C反応性蛋白値、病変の範囲、重症度を調べた。年齢は18-64歳の成人として分類した。腸管外病変はアフタ性潰瘍、ブドウ膜炎、関節炎、結節性紅斑に関するICD-10データを調べた。肛門病変は外痔瘻、坐骨直腸窩膿瘍、直腸肛門周囲膿瘍、直腸周囲膿瘍、高位筋間膿瘍、肛門周囲膿瘍に関するICD-10データを調べた。病変の範囲はクローン病(回腸型、小腸大腸型、大腸型)、潰瘍性大腸炎(全結腸型、左側結腸型、直腸型)に該当するICD-10データを調べた。クローン病については、小腸型および小腸大腸型を小腸病変ありと定義した。炎症性腸疾患の重症度は次の通りにスコア化された。クローン病は Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)スコア(軽症：3-6、中等症：7-16、重症：17以上)を使用した<sup>38-40</sup>。潰瘍性大腸炎は難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の重症度分類を使用した<sup>41</sup>。

(2) レセプト電算処理マスターコードのうち医薬品コードを用いて、以下の薬剤使用の有無について調査した。メサラジン製剤(メサラジン、サラゾスルファピリジン)、ステロイド(デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン)、チオプリン製剤(アザチオプリン、メルカプトプリン)、メソトレキセート、シクロスポリン、タクロリムス、生物学的製剤(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、ウステキヌマブ、ベドリズマブ)

(3) Kコードを用いて、炎症性腸疾患に対する治療を調べた。保存的加療、内視鏡治療(内視鏡的小腸拡張術、内視鏡的大腸拡張術)、外科手術(腹腔鏡下結腸切除術、結腸切除術)、腹腔鏡下人工肛門造設術、人工肛門造設術、全結腸直腸切除術、全結腸直腸切除術、限局性腹腔膿瘍手術、経皮的腹腔膿瘍ドレナージ術、胃腸吻合術、小腸切除術、腹腔鏡下小腸切除術、腸吻合術、小腸瘻閉鎖術、結腸瘻閉鎖術、人工肛門形成術、直腸周囲膿瘍切開術、直腸狭窄形成手術、痔瘻根治手術)

(4) 大腸内視鏡検査画像を用いて、内視鏡的再燃に関するスコアを評価した。クローン病は Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)スコアまたは Rutgeerts スコアを使用した<sup>42,43</sup>。潰瘍性大腸炎は Mayo endoscopic Subscore (MES)

を使用した<sup>44</sup>。クローン病の内視鏡的再燃は SES-CD スコアが 1 点以上または Rutgeerts スコアが 2 点以上と定義した。潰瘍性大腸炎の内視鏡的再燃は MES が 2 点以上と定義した。クローン病の内視鏡的寛解の達成は SES-CD スコアが 0 点または Rutgeerts スコアが 2 点未満と定義した。潰瘍性大腸炎の内視鏡的寛解の達成は MES が 0 点と定義した。

## 8) 倫理面の配慮

本研究は 2013 年のヘルシンキ宣言およびヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に従って実施された。本研究については東京大学医学部附属病院倫理委員会(承認番号 2058-2)で承認された。本研究では診療録の情報のみを用いて検討しており、研究のためにデータが使用されることを希望しない患者はいなかった。

## 9) 統計解析

カテゴリー変数と量的変数をそれぞれカイ二乗検定とマン・ホイットニーU検定を行った。炎症性腸疾患の再燃に関する累積率は、カプラン・マイヤー生存統

計によって算出した。調整前ハザード比、調整後ハザード比は Cox 比例ハザードモデルを用いて算出した。調整後ハザード比は、年齢、性別および重症度の因子を用いて算出した。P 値が 0.05 未満を統計学的有意と判定した。解析は SPSS version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, US)を使用した。



### 3. 結果

#### 1) 患者背景

2011年4月1日から2019年3月31日までの期間に、112人のデータを抽出した(クローン病 53人; 潰瘍性大腸炎 59人)。2011年4月1日から2012年3月31日までの間に消化管手術を受けた4人の患者を除外し、合計108人の患者を解析対象として検討した(クローン病 50人; 潰瘍性大腸炎 58人)。トップダウン療法群には52人(クローン病 28人; 潰瘍性大腸炎 24人)、ステップアップ療法群は56人(クローン病 22人; 潰瘍性大腸炎 34人)が含まれた。

クローン病患者50人の性別、年齢、薬剤、治療、喫煙の有無、生化学値、内視鏡所見、病変範囲、重症度、腸管外病変、病変の性質について表5に示す。男性が38人(76%)、平均年齢は41歳であった。治療としてメサラジン製剤を使用した患者は37人(74%)、ステロイドを使用した患者は7人(14%)、免疫調整薬を使用した患者は9人(18%)、生物学的製剤を使用した患者は23人(46%)であった。腸管外病変を有する患者は2人(4%)であった。痔瘻を有する患者は20人(40%)、腸管狭窄を有する患者は7人(14%)、瘻孔を有する患者は8人(16%)であった。

潰瘍性大腸炎患者58人の性別、年齢、薬剤、治療、喫煙の有無、内視鏡所見、

病変範囲、重症度、腸管外病変について表 6 に示す。男性が 36 人(62%)、平均年齢は 40 歳であった。治療としてメサラジン製剤を使用した患者は 38 人(66%)、ステロイドを使用した患者は 40 人(66%)、免疫調整薬を使用した患者は 19 人(33%)、生物学的製剤を使用した患者は 10 人(17%)であった。腸管外病変を有する患者はいなかった。

表 5 東京大学医学部附属病院におけるクローン病患者の患者背景

	トップダウン療法群 (n=28)	ステップアップ療法群 (n=22)	P 値
平均年齢 (歳)	39.6±12.1	41.5±13.5	0.57
男性 (%)	23(82)	15(68)	0.42
診断からコホート開始 までの期間 (年)	7.6±7.7	9.9±10.4	0.66
内視鏡的再燃までの期間 (年)	2.2±1.2	3.4±0.9	0.53
メサラジン製剤使用 (%)	16(57)	21(95)	<0.01
ステロイド使用 (%)	2(7)	5(23)	0.24
免疫調整薬使用			
アザチオプリン (%)	9(32)	0(0)	-
メルカプトプリン (%)	0(0)	0(0)	-
メソトレキセート (%)	0(0)	0(0)	-
シクロスポリン (%)	0(0)	0(0)	-
タクロリムス (%)	0(0)	0(0)	-
生物学的製剤使用			
インフリキシマブ (%)	16(57)	0(0)	-
アダリムマブ (%)	7(25)	0(0)	-
ベドリズマブ (%)	0(0)	0(0)	-
ウステキヌマブ (%)	0(0)	0(0)	-
白血球系細胞除去療法 (%)	1(4)	1(5)	1.00
経腸栄養療法 (%)	13(46)	16(73)	0.11

喫煙あり (%)	6(21)	9(41)	0.24
粘膜治癒 (%)	17(61)	15(68)	0.80
病変範囲			
回腸型 (%)	5(18)	8(36)	0.29
大腸型 (%)	9(32)	5(23)	0.44
小腸大腸型 (%)	14(50)	9(41)	0.13
重症度			
軽症 (%)	13(46)	11(50)	0.69
中等度症 (%)	15(54)	10(45)	0.32
重症 (%)	0(0)	1(5)	0.90
入院前の SES-CD score	7.5±3.9	7.7±4.9	0.75
腸管外病変			
口腔内アフタ (%)	0(0)	0(0)	-
ブドウ膜炎 (%)	0(0)	0(0)	-
末梢関節炎 (%)	1(4)	0(0)	0.90
結節性紅斑 (%)	0(0)	1(5)	0.90
痔瘻あり (%)	13(46)	7(32)	0.45
狭窄あり (%)	4(14)	3(14)	1.00
瘻孔あり (%)	6(21)	2(9)	0.43

( )内は%、±は標準偏差を表記。

表 6 東京大学医学部附属病院における潰瘍性大腸炎患者の患者背景

	トップダウン療法群 (n=24)	ステップアップ療法群 (n=34)	P 値
平均年齢 (歳)	40.3±9.6	40.7±12.8	0.46
男性 (%)	16(67)	20(59)	0.24
再燃までの平均期間 (年)	1.2±1.0	1.2±1.2	0.27
メサラジン製剤使用 (%)	13(54)	25(74)	0.73
ステロイド使用 (%)	16(67)	24(71)	1.00
免疫調整薬使用			
アザチオプリン (%)	12(50)	0(0)	-
メルカプトプリン (%)	1(4)	0(0)	-
メソトレキセート (%)	0(0)	0(0)	-
シクロスポリン (%)	0(0)	0(0)	-
タクロリムス (%)	6(25)	0(0)	-
生物学的製剤使用			
インフリキシマブ (%)	7(29)	0(0)	-
アダリムマブ (%)	2(8)	0(0)	-
ベドリズマブ (%)	0(0)	0(0)	-
ウステキヌマブ (%)	0(0)	0(0)	-
ゴリムマブ (%)	1(4)	0(0)	-
白血球系細胞除去療法 (%)	1(4)	4(12)	0.83
経腸栄養療法 (%)	3(13)	5(15)	1.00
喫煙あり (%)	4(17)	6(18)	0.97

粘膜治癒 (%)	3(13)	9(26)	0.66
病変範囲			
直腸・左側結腸型 (%)	7(29)	9(26)	0.62
全結腸型 (%)	17(71)	25(74)	0.28
重症度			
軽症 (%)	1(4)	2(6)	0.32
中等度症 (%)	19(79)	21(62)	0.75
重症 (%)	4(17)	11(24)	0.07
入院前の	2.0±0.6	2.0±0.4	0.56
Mayo endoscopic score			
腸管外病変			
口腔内アフタ (%)	0(0)	0(0)	-
ブドウ膜炎 (%)	0(0)	0(0)	-
末梢関節炎 (%)	0(0)	0(0)	-
結節性紅斑 (%)	0(0)	0(0)	-
原発性硬化性胆管炎 (%)	0(0)	0(0)	-

---

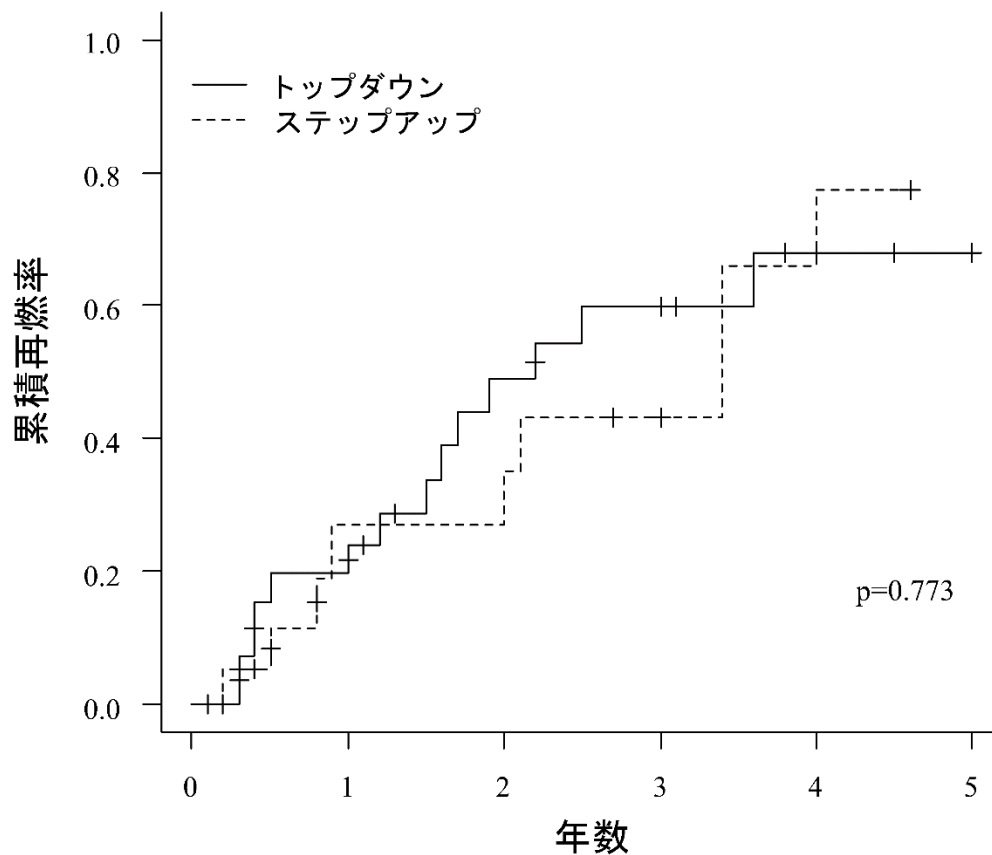
()内は%、±は標準偏差を表記。

## 2) 炎症性腸疾患の内視鏡再燃率

クローン病患者の内視鏡的再燃に関する累積再燃率を図 5 に示す。内視鏡的再燃は 23 人(46.0%)に認められた。トップダウン療法群の累積再燃率は 1 年で 21.4%、3 年で 60.7%であった。ステップアップ療法群の累積再燃率は 1 年で 27.3%、3 年で 45.5%であった。内視鏡的再燃率の治療群間の差は有意ではなかった ( $p=0.773$ )。

潰瘍性大腸炎患者の内視鏡的再燃に関する累積再燃率を図 6 に示す。内視鏡的再燃は 35 人(60.3%)に認められた。トップダウン療法群の累積再燃率は 1 年で 58.3%、3 年で 91.7%、ステップアップ療法群は 1 年で 50.0%、3 年で 64.7%であった。再燃率の治療群間の差は有意ではなかった ( $p=0.564$ )。

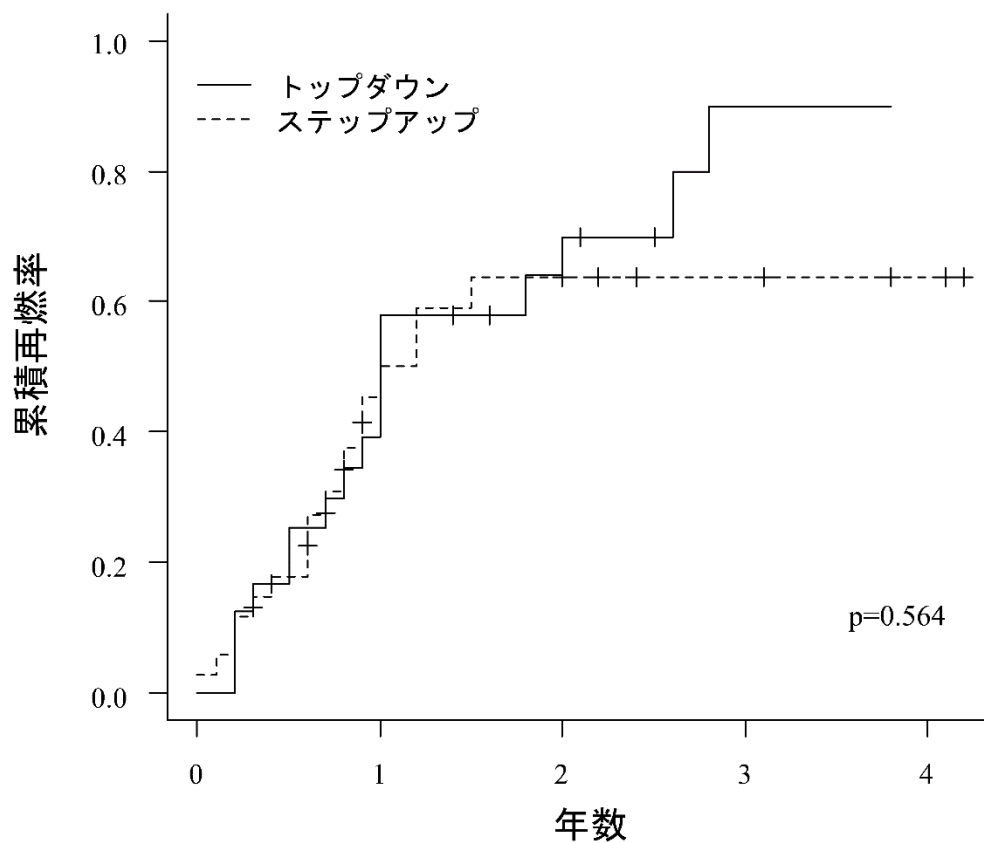
図 5 東京大学医学部附属病院におけるクローン病患者の累積内視鏡再燃率



患者数(人)	0	1	2	3	4	5
トップダウン	28	19	10	7	3	1
ステップアップ	22	9	9	6	3	0



図 6 東京大学医学部附属病院における潰瘍性大腸炎患者の累積内視鏡再燃率



患者数(人)	0	1	2	3	4
トップダウン	24	13	6	1	0
ステップアップ	34	12	8	5	2

### 3) 炎症性腸疾患の内視鏡的再燃に関連する因子

表 7 にクローン病患者の内視鏡的再燃に関連する因子を示す。性別、治療群、診断時年齢、メサラジン製剤の使用、ステロイド使用、免疫調節剤使用、生物学的製剤使用、喫煙、病変部位、重症度、痔瘻、瘻孔、狭窄および粘膜治癒をクローン病患者の内視鏡的再燃に関連するパラメータとして分析した。喫煙あり(調整後ハザード比, 3.014 [95%信頼区間, 1.229-7.388])は、調整後 Cox 比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃のリスク上昇に関連していた。粘膜治癒(調整後ハザード比, 0.098 [95%信頼区間, 0.032-0.307])は、調整後 Cox 比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃のリスク低下に関連していた。

表 8 に潰瘍性大腸炎患者の内視鏡的再燃に関連する因子を示す。粘膜治癒(調整後ハザード比, 0.148 [95%信頼区間, 0.040-0.544])は、調整後 Cox 比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃のリスク低下に関連していた。

表 7 東京大学医学部附属病院におけるクローン病患者の内視鏡的再燃に関連する因子

	調整前 ハザード比	95%信頼区間		調整後 ハザード比	95%信頼区間	
治療群						
ステップアップ療法	1	-	-	1	-	-
トップダウン療法	0.884	0.381	2.051	1.320	0.531	3.284
診断時年齢						
40歳未満	1	-	-	1	-	-
40歳以上	1.039	0.458	2.358	1.035	0.432	2.477
性別						
男性	1	-	-	1	-	-
女性	1.551	0.621	3.706	1.402	0.537	3.660
メサラジン製剤使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.751	0.647	4.743	1.601	0.576	4.449
ステロイド使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.923	0.651	5.680	2.440	0.740	8.052
免疫調整薬使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.619	0.635	4.128	2.778	0.846	9.122

生物学的製剤使用

なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.613	0.265	1.421	0.658	0.273	1.590

喫煙

なし	1	-	-	1	-	-
あり	2.797	1.205	6.489	3.014	1.229	7.388

病変部位

小腸病変なし	1	-	-	1	-	-
小腸病変あり	1.360	0.566	3.266	1.540	0.619	3.828

重症度

軽症	1	-	-	1	-	-
中等症以上	1.414	0.622	3.215	1.336	0.561	3.181

痔瘻

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.082	0.467	2.510	0.999	0.412	2.419

腹部瘻孔

なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.774	0.230	2.613	0.771	0.213	2.783

腸管狭窄

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.457	0.428	4.958	0.942	0.205	4.331

粘膜治癒(SES-CD score 0

or Rutgeerts score <2)

なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.107	0.035	0.323	0.098	0.032	0.307

---

表 8 東京大学医学部附属病院における潰瘍性大腸炎患者の内視鏡的再燃に関

連する因子

	調整前	95%信頼区間		調整後	95%信頼区間	
	ハザード比			ハザード比		
治療群						
ステップアップ療法	1	-	-	1	-	-
トップダウン療法	0.825	0.424	1.605	1.224	0.600	2.494
診断時年齢						
40歳未満	1	-	-	1	-	-
40歳以上	0.848	0.436	1.650	0.918	0.460	1.832
性別						
男性	1	-	-	1	-	-
女性	1.016	0.511	2.017	0.980	0.491	1.959
メサラジン製剤使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.704	0.214	2.318	0.629	0.187	2.114
ステロイド使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.954	0.827	1.100	1.657	0.716	3.836
免疫調整薬使用						
なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.934	0.769	1.134	1.604	0.795	3.239

生物学的製剤使用

なし	1	-	-	1	-	-
あり	1.361	0.591	3.134	1.535	0.632	3.730

喫煙

なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.735	0.285	1.897	0.654	0.236	1.811

病変範囲

非全結腸型	1	-	-	1	-	-
全結腸型	1.181	0.535	2.608	1.464	0.700	3.064

重症度

軽症・中等症	1	-	-	1	-	-
重症	1.496	0.732	3.058	1.464	0.699	3.064

粘膜治癒

(Mayo endoscopic score 0)

なし	1	-	-	1	-	-
あり	0.311	0.107	0.906	0.148	0.040	0.544

---

## 第四章 考察

本研究の多施設大規模データベースで得られたリアルワールドにおける炎症性腸疾患のトップダウン療法は、ステップアップ療法と比較して臨床的再燃率低下の関連を見いだせなかった。これらの結果は、過去に実施されたランダム化比較試験におけるトップダウン療法の有効性は限られ、外的妥当性が低い可能性を示唆している。この不一致が生じた理由としては、次の通りいくつか挙げられる。

第一に重症度の高い患者は、トップダウン療法のようなより積極的な治療を受ける選択バイアスまたは治療バイアスが生じた可能性がある。これらのバイアスを減らすために観察前の期間中において外科手術を受けた患者を除外したにもかかわらず、このバイアスはアウトカムに影響を与えた可能性がある。第二に使用可能な生物学的製剤の種類が少なかったため、トップダウン療法群の無効率が増加した可能性がある。炎症性腸疾患の各再燃タイプ(手術、再入院、院内死亡、新規薬剤の使用または薬剤の追加)に関するサブグループ解析では、ステップアップ療法と比較して、トップダウン療法は新規薬剤の使用または薬剤の追加が有意に減少したが、一方で再入院が有意に増加していた。トップダウン



療法は、炎症のより良い制御につながった可能性がある。一方で、免疫調節剤または生物学的製剤に対する応答は時間が経過するとともに減少することが報告されている<sup>45,46</sup>。本研究ではトップダウン療法の生物学的製剤は、ほとんどがインフリキシマブまたはアダリムマブの使用に限定された。したがって、生物学的製剤の種類が少ないと再入院のような重篤な臨床転帰が増加した可能性がある。第三に生物学的製剤の非応答者に対する用量エスカレーションの機会が失われた可能性がある。我が国では生物学的製剤の最適化を目的とした用量エスカレーションの保険適応時期が遅かった（インフリキシマブ: 2011年、アダリムマブ: 2016年）ため、生物学的製剤の用量を最適化する機会を失った可能性がある。生物学的製剤の効果を最大限発揮した用量調整は<sup>47</sup>、研究期間中に多く適用されなかった可能性がある。

本研究において、炎症性腸疾患のトップダウン療法はステップアップ療法と比較して内視鏡的再燃率低下の関連に関しても見いだすことができなかった。

クローン病は再燃と寛解を繰り返し、しばしば無症候性の炎症が持続し、経時的に手術を必要とする腸管狭窄や腸管壁全層の貫壁性炎症病変の合併症の発症に至る<sup>48</sup>。既報では診断から2年以内に生物学的製剤で治療されたクローン病

患者の粘膜治癒が改善された<sup>17)</sup>。この結果は不可逆的な腸管合併症が発生する前に、早期にトップダウン療法を開始することの潜在的な利点を示している。一方で、診断から長期経過しているクローン病患者は、臨床的重症度スコアが高く、瘻孔を有していた<sup>49)</sup>。本研究において、クローン病患者の診断からコホート開始までの期間は平均 8.7 年である。このことから、診断から長期経過を示すクローン病患者は不可逆的な貫壁性炎症病変を認めやすく、トップダウン療法の恩恵が得られにくい症例を解析していた可能性がある。クローン病患者に対する早期生物学的製剤の使用に関する利点は、炎症を強力に抑制し、不可逆的な腸管壁全層の貫壁性炎症への病勢進行を抑制することである<sup>13)</sup>。対照的に、潰瘍性大腸炎患者では主に粘膜のみに炎症を生じるため、不可逆的な腸管壁全層の貫壁性炎症は一般的には生じない。そのため、瘻孔あるいは狭窄などの合併症はまれである。薬物治療として、メサラジン製剤、ステロイド、免疫調整薬、生物学的製剤が挙げられるがいずれも腸管粘膜に対する抗炎症作用を示すことから、不可逆的な腸管壁への炎症を生じにくい潰瘍性大腸炎に対して、トップダウン療法の恩恵は得られなかったのではないかとと思われる。

本研究において、クローン病患者の臨床的再燃の関連因子は特定されなかつ

た。1935年から2008年にかけて発表されたPUBMED文献を検索した報告では、有用とされる関連因子を特定することができなかった<sup>50</sup>。1991年から1998年までの期間と1999年から2005年までの期間を比較したオランダの人口ベースの炎症性腸疾患大規模コホート研究では、免疫調節薬と生物学的製剤は入院または手術率の改善と関連していなかった<sup>51</sup>。これら既報の結果は、本研究結果と一致するものであった。潰瘍性大腸炎患者の再燃に関する臨床的関連因子では、メサラジン製剤の使用が再燃リスクの減少と関連していた。しかしそのハザード比は低く、未測定の交絡因子が影響を与えた可能性がある。本研究結果およびこれまでの研究結果は、炎症性腸疾患患者の臨床的再燃の関連因子の特定において限界があることを示唆する。

クローン病患者における内視鏡的再燃の関連因子は、喫煙と退院後粘膜治癒の達成であった。喫煙はクローン病に対する免疫抑制薬や外科的治療へのエスカレーション、外科的治療後の再燃率の上昇と関連する<sup>7</sup>。クローン病患者が治療介入により寛解となった後の臨床的再燃率は、喫煙者が非喫煙者と比べて高かった<sup>52-54</sup>。喫煙はクローン病の病勢進行に関する強力な増悪因子の一つであり<sup>7</sup>、本研究においても増悪因子の一つであることが示唆された。クローン病にお

ける粘膜治癒は、再燃リスクの低下、入院率の低下と関連している<sup>7</sup>。クローン病において粘膜治癒は重要な治療目標であり、臨床的寛解と内視鏡的寛解の両方として定義される完全寛解を目指した管理戦略が推奨されている<sup>55</sup>。しかし、ほとんどのランダム化比較試験では臨床的寛解あるいは内視鏡的寛解のいずれかをアウトカムとして評価されており、完全寛解としては高いエビデンスが確立されていない。診断後効果的な治療法を早期に開始すると、臨床的寛解率が高まり、粘膜治癒を達成することが示唆されている<sup>56</sup>。今後のクローン病の治療戦略としては、まず増悪因子である喫煙患者を層別化し、診断後2年以内にトップダウン療法を開始することで疾患制御を図る。さらに完全寛解を図るために内視鏡検査による綿密なモニタリング戦略を実践することで、ランダム化比較試験結果と実臨床結果との間の乖離がみられなくなり、不可逆的な腸管合併症を抑制する可能性がある。

潰瘍性大腸炎患者の内視鏡的再燃の関連因子として、退院後粘膜治癒の達成が再燃リスクの減少と関連していた。長期的に潰瘍性大腸炎患者の再燃を防ぐためには内視鏡的粘膜治癒を達成することが重要であり、治療のエスカレーション、手術や入院の必要性が減少する可能性がある<sup>29,57</sup>。臨床症状と内視鏡所見

の間の不一致が報告されており、臨床的寛解状態であっても粘膜治癒が達成されていない場合の再燃率は高い<sup>58-60</sup>。粘膜治癒は潰瘍性大腸炎における重要な治療目標であるが、本研究においても粘膜治癒が再燃に対する強力な改善因子であることをリアルワールドデータで示すことができた。

本研究は大規模データベースを用いており、これまでのトップダウン療法とステップアップ療法間の比較研究の中で最も大きいサンプルサイズである点である。しかし、本研究にはいくつか限界がある。第一に本研究は後ろ向き研究であること、炎症性腸疾患の臨床的再燃を検討するにあたり、疾患活動性スコアや生化学的マーカーを含む重症度スコアを議論するためのデータを大規模データベースでは抽出することができなかつた点である。この限界に対しては炎症性腸疾患の内視鏡的再燃を検討するにあたり、大規模データベースで抽出できなかった重症度を評価することができた(クローン病: SES-CD スコア<sup>61</sup>、潰瘍性大腸炎: 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の重症度分類<sup>62</sup>)。その結果、クローン病患者における治療群別の重症度に関して有意差はなく( $p=0.759$ )、潰瘍性大腸炎患者における治療群別の重症度に関して有意差はなかつた( $p=0.836$ )。従って本研究ではクローン病、潰瘍性大腸炎ともに選択バイアスまた

は治療バイアスはなかったと考えられる。第二に初回入院時に処方された薬剤を基にトップダウン療法群とステップアップ療法群に振り分けており、本研究の観察期間より以前に処方された薬剤については考慮されていない。さらに大規模 DPC データベースの患者背景において、メサラジン製剤およびステロイドが処方された人数はトップダウン療法群で有意に多い。従って、トップダウン療法群の中でステップアップ療法の症例が混入している可能性がある。第三に小腸大腸型クローン病患者の場合、多くの症例で小腸内視鏡でのフォローアップが受けられず、大腸内視鏡を使用したフォローアップを代替として受けており、正確な再燃評価がされなかった可能性がある。第四に DPC データベースから抽出された炎症性腸疾患の患者に対して、腸管外病変を併発する割合が少なかった。既報では炎症性腸疾患患者の約 5-15%で、関節炎や結節性紅斑などの腸管外病変を併発していた<sup>63, 64</sup>。腸管外合併症の診断は整形外科や皮膚科の専門医との連携が必要であり<sup>41</sup>、診断に時間を要することが考えられる。そのため、入院期間中に併存疾患名として DPC データベースに登録されなかった症例が多数を占めた可能性がある。

炎症性腸疾患患者の再燃において、トップダウン療法はその有効性を実証し

たランダム化比較試験の結果と異なり、実臨床において一般化することが困難な可能性が示唆されたものの、粘膜治癒が重要であることをリアルワールドデータで示すことができた。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、御指導ならびに御鞭撻を賜りました東京大学名誉教授 小池和彦先生、東京大学消化器内科 藤城光弘教授に厚く御礼申し上げます。

本研究に関して、有意義な助言ならびに御指導をいただいた東京大学消化器内科 新倉量太先生、山田篤生先生、早河翼先生、国立大学病院データベースセンター 大坪徹也先生、東京医科大学内視鏡センター 河合隆先生に深く感謝いたします。



## 参考文献

1. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 152:351-361.e5,2017.
2. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I; IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1430-1438,2007.
3. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 8:244-250,2002
4. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 49:777-782,2001.
5. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 139:1147-1155,2010.

6. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF; Ulcerative colitis. *Lancet* 389:1756-1770,2017.
7. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L; Crohn's disease. *Lancet* 389:1741-1755,2017.
8. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE; ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 113:481-517,2018.
9. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, Amil Dias J, Barabino A, Braegger CP, Bronsky J, Buderus S, Martín-de-Carpi J, De Ridder L, Fagerberg UL, Hugot JP, Kierkus J, Kolacek S, Koletzko S, Lionetti P, Miele E, Navas López VM, Paerregaard A, Russell RK, Serban DE, Shaoul R, Van Rheenen P, Veereman G, Weiss B, Wilson D, Dignass A, Eliakim A, Winter H, Turner D; Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 8:1179-1207,2014.
10. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD; ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol* 114:384-413,2019.

11. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, Dias JA, Bronsky J, Braegger CP, Cucchiara S, de Ridder L, Fagerberg UL, Hussey S, Hugot JP, Kolacek S, Kolho KL, Lionetti P, Paerregaard A, Potapov A, Rintala R, Serban DE, Staiano A, Sweeny B, Veerman G, Veres G, Wilson DC, Ruemmele FM; Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 55:340-361,2012.
12. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, Befrits R, Midhagen G, Rademaker J, Foldager M. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 54:960-965,2005.
13. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, Kaser A, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 6:22,2020.
14. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, Moayyedi P. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 106:590-599,2011.

15. Kirwan JR. Conceptual issues in scoring radiographic progression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 26:720-725,1999.

16. D'Haens G, Baert F, van Assche G , Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, De Vos M, van Deventer S, Stitt L, Donner A, Vermeire S, Van De Mierop FJ, Coche JR, van der Woude J, Ochsenkühn T, van Bodegraven AA, Van Hooitegem PP, Lambrecht GL, Mana F, Rutgeerts P, Feagan BG, Hommes D; Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 371:660-667,2008.

17. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rutgeerts P, Tang KL, Oortwijn A, Bevelander GS, Cornillie FJ, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 41:734-746,2015.

18. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, Huang B, Lomax KG, Pollack PF. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early

Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 7:213-221,2013.

19. Mandel MD, Balint A, Golovics PA, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, Szabo A, Kurti Z, Kiss LS, Lovasz BD, Gecse KB, Farkas K, Molnar T, Lakatos PL. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: Results from two referral centres. *Dig Liver Dis* 46:985-990,2014.

20. Safroneeva E, Vavricka SR, Fournier N, Pittet V, Peyrin-Biroulet L, Straumann A, Rogler G, Schoepfer AM; Swiss IBD Cohort Study Group. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 42:977-989,2015.

21. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R, Colombel JF; Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 51:831-842,2020.

22. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW, Greenberg GR, Panaccione R, Bitton A, Paré P, Vermeire S, D'Haens G, MacIntosh D, Sandborn WJ, Donner A, Vandervoort MK, Morris JC, Feagan BG; REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster

randomised controlled trial. *Lancet* 386:1825-1834,2015.

23. Szklo M; Population-based cohort studies. *Epidemiol Rev* 20:81-90,1998.

24. Booth CM, Tannock IF; Randomised controlled trials and population-based observational research: partners in the evolution of medical evidence. *Br J Cancer* 110:551-555,2014.

25. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ; The natural history of adult Crohn's disease in populationbased cohorts. *Am J Gasroenterol* 105:289-297,2010.

26. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 7:15-29,2010.

27. Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Gut* 61:1619-1635,2012.

28. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 152:351-361 e5,2017.

29. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A; International Organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology* 160:1570-1583,2021.
30. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, Gendre JP. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 8:244-250,2002.
31. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis* 18:1356-1363,2012.
32. Bramer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. tenth revision. *World Health Stat Q* 41:32-36,1988.
33. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, Zerbib F, Savoye G, Nachury M, Moreau J, Delchier JC, Cosnes J, Ricart E, Dewit O, Lopez-Sanroman A, Dupas JL, Carbonnel F, Bommelaer G, Coffin B, Roblin X, Van Assche G, Esteve M,

Färkkilä M, Gisbert JP, Marteau P, Nahon S, de Vos M, Franchimont D, Mary JY, Colombel JF, Lémann M; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 380:1909-1915,2012.

34. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Tacrolimus vs. anti-tumour necrosis factor agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther* 43:705-716,2016.

35. Frei R, Fournier N, Zeitz J, Scharl M, Morell B, Greuter T, Schreiner P, Misselwitz B, Safroneeva E, Schoepfer AM, Vavricka SR, Rogler G, Biedermann L. Early initiation of anti-TNF is associated with favourable long-term outcome in crohn's disease: 10-year-follow-up data from the Swiss IBD Cohort study. *J Crohns Colitis* 13:1292-1301,2019.

36. Kennedy NA, Kalla R, Warner B, Gambles CJ, Musy R, Reynolds S, Dattani R, Nayee H, Felwick R, Harris R, Marriott S, Senanayake SM, Lamb CA, Al-Hilou H, Gaya DR, Irving PM, Mansfield J, Parkes M, Ahmad T, Cummings JR, Arnott ID, Satsangi J, Lobo AJ, Smith M, Lindsay JO, Lees CW. Thiopurine withdrawal during sustained clinical



remission in inflammatory bowel disease: relapse and recapture rates, with predictive factors in 237 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 40:1313-1323,2014.

37. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, Eckmann L, Barrett KE, Chang JT, Sandborn WJ. Should we divide Crohn's disease into ileum-dominant and isolated colonic diseases? *Clin Gastroenterol Hepatol* 17:2634-2643,2019.

38. af Björkesten CG, Nieminen U, Turunen U, Arkkila P, Sipponen T, Färkkilä M. Surrogate markers and clinical indices, alone or combined, as indicators for endoscopic remission in anti-TNF-treated luminal Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 47:528-537,2012.

39. Khanna R, Bouguen G, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Dubcenco E, Baker KA, Levesque BG. A systematic review of measurement of endoscopic disease activity and mucosal healing in Crohn's disease: recommendations for clinical trial design. *Inflamm Bowel Dis* 20:1850-1861,2014.

40. Tajra JB, Calegaro JU, de Paula AP, Bachour D, Silveira D, Lozi M, Cavalcanti H. Correlation and concordance measures between clinical, endoscopic and histological

scores activity in Crohn's disease under treatment. *Scand J Gastroenterol* 54:441-445,2019.

41. 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針（令和2年度改訂版）．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）」，令和2年度分担研究報告書. 2021.

42. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 60:505-512,2004.

43. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 99:956-963,1990.

44. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 317:1625-1629,1987.

45. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, Salupere R, Pedersen N, Kjeldsen J, D'Inca R, Valpiani D, Schwartz D, Odes S, Olsen J,

Nielsen KR, Vegh Z, Lakatos PL, Toca A, Turcan S, Katsanos KH, Christodoulou DK, Fumery M, Gower-Rousseau C, Zammit SC, Ellul P, Eriksson C, Halfvarson J, Magro FJ, Duricova D, Bortlik M, Fernandez A, Hernández V, Myers S, Sebastian S, Oksanen P, Collin P, Goldis A, Misra R, Arebi N, Kaimakliotis IP, Nikuina I, Belousova E, Brinar M, Cukovic-Cavka S, Langholz E, Munkholm P; Epi-IBD group. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut* 68:423-433,2019.

46. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, Andrade P, Santos-Antunes J, Lopes S, Camila-Dias C, Macedo G. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *Am J Gastroenterol* 109:1026-1036,2014.

47. Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, Hinojosa E, Márquez L, García-López S, Chaparro M, Aceituno M, Calafat M, Guardiola J, Belloc B, Ber Y, Bujanda L, Beltrán B, Rodríguez-Gutiérrez C, Barrio J, Cabriada JL, Rivero M, Camargo R, van Domselaar M, Villoria A, Schuterman HS, Hervás D, Nos P; Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

(GETECCU). Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol* 52:788-799,2017.

48. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV Jr, Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis* 17:1415-1422,2011.

49. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, Huang B, Lomax KG, Pollack PF. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 7:213-221,2013.

50. Vester-Andersen MK, Vind I, Prosberg MV, Bengtsson BG, Blixt T, Munkholm P, Andersson M, Jess T, Bendtsen F. Hospitalisation, surgical and medical recurrence rates in inflammatory bowel disease 2003–2011—a Danish population-based cohort study. *J*

Crohns Colitis 8:1675-1683,2014.

51. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, Oostenbrug LE, Masclee AA, Jonkers DM, Pierik MJ. Improvements in the long-term outcome of Crohn's disease over the past two decades and the relation to changes in medical management: results from the population-based IBDSL cohort. *Am J Gastroenterol* 112:325-336,2017.

52. Avidan B, Sakhnini E, Lahat A, Lang A, Koler M, Zmora O, Bar-Meir S, Chowers Y. Risk factors regarding the need for a second operation in patients with Crohn's disease. *Digestion* 72:248-253,2005.

53. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, Beaugerie L, Cattan S, Gendre J. Effects of current and former cigarette smoking on the clinical course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 13:1403-1411,1999.

54. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 120:1093-1099,2001.

55. van Deen WK, Nguyen D, Duran NE, Kane E, van Oijen MG, Hommes DW. Value redefined for inflammatory bowel disease patients: a choice-based conjoint analysis of

patients' preferences. *Qual Life Res* 26:455-465,2017.

56. Loy L, Roda G, Fiorino G, Allocca M, Furfaro F, Argollo M, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Detection and management of early stage inflammatory bowel disease: an update for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 13:547-555,2019.

57. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, Marano CW, Strauss R, Oddens BJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lichtenstein GR, Present D, Sands BE, Sandborn WJ. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 141:1194-1201,2011.

58. Rosenberg L, Lawlor GO, Zenlea T, Goldsmith JD, Gifford A, Falchuk KR, Wolf JL, Cheifetz AS, Robson SC, Moss AC. Predictors of endoscopic inflammation in patients with ulcerative colitis in clinical remission. *Inflamm Bowel Dis* 19:779-784,2013.

59. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 133:412-422,2007.

60. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, Valpiani D, Gullotta R, Colombo E, D'Inca R, Terpin M, Lombardi G, IG-IBD. Prognostic significance of endoscopic remission in patients

with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: a prospective, multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 18:1006-1010,2012.

61. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, Colombel JF, Hanauer SB, Rycroft B. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14:348-354.e17,2016.

62. 棟方昭博. 潰瘍性大腸炎診断基準改定案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 平成9年度報告書. 1998.

63. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, Rogler G, Schoepfer AM. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol* 106:110-119,2011.

64. 猿田雅之. 総括：合併症・副作用への対策プロジェクト「炎症性腸疾患と合併症としての関節症状の実態調査（一次調査）」厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究, 平成30年度 総括・分担研究報告書. 2019.