

論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 越智 正憲

本研究は項目を二分して検討した。一つは大規模データベースを用いて、炎症性腸疾患患者の臨床的再燃について検討した。もう一つは内視鏡所見が取得可能な東京大学医学部附属病院のデータを用いて、炎症性腸疾患の内視鏡的再燃について検討した。

まず、大規模データベースを用いて、炎症性腸疾患患者の臨床的再燃について検討した。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り、メサラジン製剤、ステロイド、免疫調節薬、および生物学的製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、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)。最近報告されたエビデンスでは、早期の免疫調節薬および生物学的製剤投与が寛解維持に有用であり、疾患の進行を遅らせる(トップダウン療法)。しかし、トップダウン療法とステップアップ療法を比較した試験はほとんど報告がなく、治療効果のさらなる調査が必要である。さらにトップダウン療法の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、リアルワールドなデータでは評価されていない。

日本版診断群分類(Diagnosis Procedure Combination, DPC)は、日本全国の医療機関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対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の検討を調べ、外的妥当性についての検討を行った。

2011年4月から2019年3月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40の国立大学病院から抽出した。トップダウン療法群は、観察期間中における初回入院時に免疫調節剤または生物学的製剤を処方された患者と定義した。ステップアップ療法群は、免疫調節剤または生物学的製剤を受けなかった患者と定義した。抽出データには炎症性腸疾患患者6858人が含まれていた(クローン病 3753人; 潰瘍性大腸炎 3105人)。本研究では2011年4月から2012年3月までの期間に消化管手術を受けた143人の患者を除外した合計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)。クローン病患者の平均年齢は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%)、免疫調整薬を使用した患者は738人(20%)、生物学的製剤を使用した患者は1181

人(32%)であった。潰瘍性大腸炎患者の平均年齢は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%)、免疫調整薬を使用した患者は1477人(48%)、生物学的製剤を使用した患者は467人(15%)であった。

クローン病患者の再燃は1982人(54.4%)に認めた。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。再燃率の治療群間の差は有意ではなかった。潰瘍性大腸炎患者の再燃は1425人(46.4%)に認めた。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。再燃率の治療群間の差は有意ではなかった。

クローン病患者の臨床的再燃に関連する因子について、治療別群、診断時の年齢、性別、メサラジン製剤の使用、ステロイドの使用、免疫調節剤の使用、生物学的製剤の使用、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。これらの因子は臨床的再燃に関して有意な関連を示さなかった。潰瘍性大腸炎患者の臨床的再燃に関連する因子について、臨床的再燃に関する因子は示されなかった。

本邦の大規模な人口ベースのデータベースからは、ステップアップ療法と比較してトップダウン療法が炎症性腸疾患の再燃リスクの減少の関連を見いだせなかった。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同様ではなく、実臨床において一般化することができなかった。

次に、炎症性腸疾患の内視鏡的再燃について検討した。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、内視鏡による粘膜治癒が重要な評価法となる。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た。このプログラムでは臨床的評価および内視鏡による炎症の評価が提案されている。炎症による腸管障害は発症直後より生じているが、多くの場合症状がなく、この現象はクローン病で顕著であるが潰瘍性大腸炎でも生じる。最近では、粘膜治癒が炎症性腸疾患の治療目標とされる。炎症性腸疾患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で優れた治療効果を示したが、その評価は臨床データのみであり内視鏡的評価はこれまでほとんど検討されていない。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について検討することは重要な課題と考え、本検討では内視鏡データを取得可能な東京大学医学部附属病院の炎症性腸疾患の患者を対象とした。

2011年4月から2019年3月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。トップダウン療法群には、観察期間中における初回入院時に免疫調整薬または生物学的製剤を処方された患者が含まれていた。ステップアップ療法群には、免疫調整薬または生物学的製剤を受けなかつ

た患者が含まれていた。東京大学医学部附属病院の DPC データベースには炎症性腸疾患患者 112 人が含まれていた(クローン病 53 人; 潰瘍性大腸炎 59 人)。2011 年 4 月から 2012 年 3 月までの期間に消化管手術を受けた 4 人の患者を除外した合計 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 人の患者が含まれていた(クローン病 28 人; 潰瘍性大腸炎 24 人)、およびステップアップ療法群には 56 人の患者が含まれていた(クローン病 22 人; 潰瘍性大腸炎 34 人)。クローン病患者の平均年齢は 41 歳、男性が 38 人(76%)であった。治療は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。潰瘍性大腸炎患者の平均年齢は 40 歳、男性が 36 人(62%)であった。治療は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。

クローン病患者における内視鏡的再燃は 23 人(46.0%)に認めた。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。潰瘍性大腸炎患者における内視鏡的再燃は 35 人(60.3%)に認めた。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。

クローン病患者においては、喫煙あり(調整後ハザード比, 3.014 [95%信頼区間, 1.229-7.388])が、調整された Cox 比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃リスクの上昇と有意に関連していた。退院後内視鏡的寛解の達成(調整後ハザード比, 0.098 [95%信頼区間, 0.032-0.307])が、調整された Cox 比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃リスクの低下と有意に関連していた。潰瘍性大腸炎患者においては、退院後内視鏡的寛解の達成(調整後ハザード比, 0.148 [95%信頼区間, 0.040-0.544])が、調整された Cox 比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃リスクの低下と有意に関連していた。

東京大学医学部附属病院の炎症性腸疾患患者において、トップダウン療法がステップアップ療法と比較して炎症性腸疾患の内視鏡的再燃リスクを減少するという結果は得られなかった。

炎症性腸疾患の再燃についてはトップダウン療法の有効性を実証したランダム化比較試験の結果と同様ではなく、トップダウン療法の恩恵は得られなかったものの、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。