

## 学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	宇田 晃仁
論文審査担当者	主査 岡本 隆一 副査 高橋 邦彦、平川 晃弘
論文題目	Optimal use of biologics with endoscopic balloon dilatation for repeated intestinal strictures in Crohn's disease
<p style="text-align: center;">(論文内容の要旨)</p> <p>&lt;要旨&gt;</p> <p>クローン病 (CD) の累積手術率は 10 年で約 7~8 割とも言われ、また CD では腸管内外において様々な合併症が発生し、その中でも腸管狭窄は発現頻度が最も高いものの一つとされている。手術に代替する治療として、内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic Balloon Dilatation; EBD) や免疫抑制剤 (Immuno-Modulator; IM) ・生物学的製剤 (特に抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤) が提案されている。しかし、CD に合併する狭窄に対して抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤の有用性は議論が分かれている。今回、入院を要する重度の CD 患者を対象に狭窄に対する EBD と抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤の併用に関する再発抑制効果及び抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤使用開始タイミングの最適時点について、入院医療の大規模保険データベース (DPC データ) を用いて検討を行った。</p> <p>分析期間の入院中に 1 回以上 EBD を実施された CD 患者 1,289 人を対象集団とした。EBD の再実施を狭窄再発の定義としたアウトカムに対する Cox 比例ハザード分析の結果 (IPTW で調整)、抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤併用群が抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤非併用群に比較して狭窄の再発リスクが低い傾向が示された (HR=0.38, p&lt;.001)。また同様の分析から、抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤の処方開始のタイミングが遅い方又は EBD 実施より前に処方された方が狭窄の再発リスクを下げる傾向が示された (2 週間以内 : HR=0.25, p&lt;.001、2 週間以上 : HR=0.09, p&lt;.001、EBD 実施前 : HR=0.34, p=.003)。</p> <p>本研究により狭窄を伴う CD 入院患者に対して、EBD と抗 TNF<math>\alpha</math> 製剤の併用療法は狭窄再発の予防効果があることが示唆された。特に、EBD の実施前や術後一定の時間が経過した後に実施する方が再発予防の効果が高い可能性が示唆され、今後、EBD の併用を前提とした生物学的製剤のような様々な新規治療との併用療法の効果を明らかにしていくことは重要であると考えられた。</p> <p>&lt;緒言&gt;</p> <p>炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) は消化器官の炎症性疾患の一つであり、主な疾患として潰瘍性大腸炎 (UC) およびクローン病 (CD) が挙げられる。本邦の 2014 年度の統計情報によると UC は 170,781 人、CD は 40,885 人の患者が治療を受けている。その中でも CD は小腸・大腸を含めた全ての消化管粘膜に病変が起こり得る疾患で、累積手術率は 10 年で約 7~8 割とも言われるが、外科的手術が根治的治療とはならず再発・再燃を繰り返し、再手術の原因となること</p>	

も少なくない（術後 1 年以内に 34%の患者が再手術に移行）。また、CD では腸管内外において様々な合併症が発生する。小腸障害の一つである腸管狭窄は CD に併発する腸管合併症の中でも発現頻度が最も高いものの一つとされている。近年、内視鏡技術の発展（カプセル内視鏡・バルーン内視鏡）により、これまで「暗黒の臓器」と呼ばれてきた小腸における病変を見つけやすくなってきており小腸障害への注目が高まっている。

QoL にも大きな影響を与え得る外科的手術を回避することは CD の経過・予後を改善する可能性がある。手術に代替する治療として、内視鏡的バルーン拡張術（EBD）や免疫抑制剤（IM）・生物学的製剤（特に抗 TNF $\alpha$  製剤）が提案されており、EBD は狭窄病変に広く行われている内視鏡治療である。内科的治療の中では、抗 TNF $\alpha$  製剤の登場が CD の治療体系を大きく変えたとされている。しかし、抗 TNF $\alpha$  製剤が CD の自然史（特に手術率の減少）に影響を及ぼしているのか明確ではなく、また抗 TNF $\alpha$  製剤の中でも特にインフリキシマブ投与によりかえって狭窄が進行してしまう可能性も指摘されている（TREAT study・ACCENT I trial ではインフリキシマブ自体が狭窄発現のリスクとはならなかった）。

こうした抗 TNF $\alpha$  製剤と EBD の併用療法の有用性について検討した先行研究はいくつかあるが、CD 自体が難病であり十分なサンプルサイズのある大規模な疫学研究はなく CD に合併する狭窄に対する抗 TNF $\alpha$  製剤の有用性は議論が分かれている。また EBD と抗 TNF $\alpha$  製剤を併用することで臨床アウトカムを改善するという報告もあるが抗 TNF $\alpha$  製剤の維持期でのデータであり、急性期についてはデータがなく、抗 TNF $\alpha$  製剤使用開始のタイミングについても現時点でエビデンスは乏しい状況にある（日本消化器病学会のガイドラインではエビデンスレベル D）。

本研究では、大規模診療情報（DPC データ）を用いて、入院を要する重度の CD 患者を対象に狭窄に対する EBD と抗 TNF $\alpha$  製剤の併用に関する再発抑制効果及び抗 TNF $\alpha$  製剤使用開始タイミングの最適時点について臨床疫学的な観点から分析し、CD 治療における併用療法に関する知見を得ることを目的とした。

## <方法>

### （1）利用データ

2010 年 4 月 1 日～2017 年 3 月 31 日（7 年間）の DPC データ（様式 1、EF ファイル）。

### （2）デザイン及び解析方法

#### 【Population】

- ICD10 コードで CD が「医療資源を最も投下した傷病名」として一度でも記録されている患者（K50.0/K50.1/K50.8/K50.9）
- 入院期間中に一度でも EBD を実施した患者（K735-2：「小腸・結腸狭窄部拡張術（内視鏡によるもの）」）
- 入院日から起算して 4 週間以内に EBD を実施した患者（ステロイドの評価期間を参照した）

#### 【Exposure/Comparator】

- 抗 TNF $\alpha$  製剤の有無
- 処方開始のタイミング（臨床上の実態に基づいて EBD 実施前後の 3 日間を抗 TNF $\alpha$  製剤

の同時使用と定義した)

#### 【Outcomes】

- 主解析：再狭窄発生率
  - EBD の再実施
  - EBD の再実施 又は 手術への移行
- 部分集団解析：手術移行率（入院時に手術しなかった部分集団）

#### 【Covariates】

- 性・年齢・入院時の手術の有無・Charlson comorbidity index・病院と自宅の距離・入院時の痔瘻の有無（ICD10 コード：K60.3）・免疫抑制剤の前治療歴・ステロイドの前治療歴

#### 【解析方法】

【Analysis1】 Exposure：抗 TNF $\alpha$  製剤の処方の有無

- IPTW（Inverse Probability of Treatment Weighting）を用いて調整

【Analysis2】 Exposure：抗 TNF $\alpha$  製剤の処方開始のタイミング

- Prior, Simultaneous（前後 3 日間）, Within 2wk, Over 2wk の 4 種の期間

※期間の閾値については変動させて感度分析を実施

- 調整変数は Analysis1 と同様
- 他の Factor のハザード比も見るため IPTW は用いていない

#### <結果>

対象患者数は合計 1,289 人で、DB 中の CD 患者 22,962 人の内、1 回以上内視鏡的バルーン拡張術を受けた患者は 5.6%であった。抗 TNF $\alpha$  製剤併用群は 435 例、抗 TNF $\alpha$  製剤非併用群は 854 例で、背景項目の分布を見ると男性が多い傾向が示され（約 7 割）、平均年齢は若年層が多く大体 40 歳程度となり、先行研究とも一致した。また抗 TNF $\alpha$  製剤の処方タイミングとしては、EBD と同時のタイミングで処方されている患者が多いことも示された。

EBD の再実施を狭窄再発の定義としたアウトカムに対する Cox 比例ハザード分析の結果 (IPTW で調整) は、抗 TNF $\alpha$  製剤併用群が非併用群に対してハザード比 0.38（両側 95%CI：0.31-0.48,  $p<.001$ ）となり有意に狭窄再発のリスクが低い傾向が見いだされた。また手術の実施についても副次的アウトカムとして解析を行い、同様の傾向となった（ハザード比 0.51, 両側 95%CI：0.43-0.60,  $p<.001$ ）。

更に、EBD の再実施をアウトカムとした Cox 比例ハザード分析の結果、抗 TNF $\alpha$  製剤の処方開始のタイミングが遅い方又は EBD 実施より前に処方された方が狭窄の再発リスクを下げる傾向が示された（2 週間以内：HR=0.25,  $p<.001$ 、2 週間以上：HR=0.09,  $p<.001$ 、EBD 実施前：HR=0.34,  $p=.003$ ）。

#### <考察>

本分析において、重度な CD の入院患者において、EBD と抗 TNF $\alpha$  製剤の併用療法は再狭窄予防の効果がある可能性が示唆された。長期の維持期での有用性に関する先行研究はあるものの、急性期での効果で大規模なサンプルサイズで検討した研究は本研究が初めてである。

抗 TNF $\alpha$  製剤は潰瘍性病変を劇的に改善させる効果があるため腸管狭窄を伴う症例に対しては処方躊躇されることもあり、先行研究でもインフリキシマブにより潰瘍性病変は有意に改善する一方で狭窄が増悪したという報告もある。しかし、実際の臨床現場では、潰瘍が改善（浮腫性変化が消失・活動性の縦走潰瘍が短くなる）することで狭窄が改善したり、EBD にとって有利な状況に変化したりすることがよくあるとも言われており、EBD 併用を前提とした抗 TNF $\alpha$  製剤の使用を併用療法として検討することは有意義であると考えられる。また、抗 TNF $\alpha$  製剤処方開始のタイミングについては、EBD と同時のタイミングで使用するよりも、EBD 実施前、若しくは術後に暫く経過してからの方が再狭窄予防の効果が高い可能性が示唆された。EBD のタイミングでは、腸管の細胞がまだ安定していない状態と推測され、その時点で強い抗炎症効果の高い抗 TNF $\alpha$  製剤の処方は推奨されない可能性も考えられる。

手術移行率については、長期の維持期での EBD と抗 TNF $\alpha$  製剤の併用療法は累積手術移行率を有意に下げるといふ先行研究はあるものの、今回の研究では急性期での有用性の可能性も示唆された。しかし、術後吻合部での再発・再燃は多く、術後に腸閉塞様症状が現れ EBD 実施に至るケースも多く見られる可能性が考えられ、慎重な解釈が求められる。入院期間中の再手術の例が見られなかったことから考えると、手術移行率・再手術率をアウトカムとした研究には、長期のフォローアップが重要と思われる。また繊維性狭窄には抗 TNF $\alpha$  製剤含めた内科的治療では改善を認めることが少なく外科的手術が求められることも多く、一方で炎症による浮腫性狭窄には抗 TNF $\alpha$  製剤が有用であるとされているため狭窄病変の性状を治療開始前の診断時点で如何に正確に判断するかも重要と考えられる。

研究の限界について、DPC データベース内で正確に取れなかった未測定の交絡因子を調整し切れていない点が第一に挙げられる。本研究においては入院を要する重度の CD 患者に絞られてはいるがその中でも狭窄再発リスクに異なる影響を与える背景因子や曝露因子が存在することが考えられる。例えば、罹病期間、症状、狭窄病変の性状（浮腫性・繊維性）、狭窄のサイズ・長さ、病変部位（吻合部・ナイーブの病変）等の背景因子や、バルーンサイズ、拡張圧・拡張時間、病変部位までの EBD の経路、EBD 実施部位（小腸・結腸）等の曝露因子が挙げられる。第二に、今回は EBD と抗 TNF $\alpha$  製剤の併用療法に焦点を当てているが、IM やステロイド、栄養療法等の様々なパターンについては検討していない。SONIC study や DIAMOND study にて、抗 TNF $\alpha$  製剤と IM の併用の有効性が検討されているが、そうした併用の効果については本研究では正確に抽出できていない。今後、様々な治療パターンでの併用効果を検討する必要がある。最後に、アウトカムとして EBD の再実施若しくは手術への移行を狭窄再発として定義しているが、入院期間中に EBD を何度も繰り返す症例も見られ、そうした時間依存的な交絡因子の影響は考慮し切れていない。再発事象データの解析として、PWP モデル・AG モデル・WLW モデル・周辺構造モデル等の様々な統計モデルが提案されているため、研究目的に応じた検討が今後求められる。

#### <結論>

今回の研究において、内視鏡的バルーン拡張術と抗 TNF $\alpha$  製剤との併用療法の効果が示唆された。今後の分析的な研究として、医療経済的な効果についても検討していく必要がある。

## 論文審査の要旨および担当者

報告番号	甲第 6116号	宇田 晃仁
論文審査担当者	主査 岡本 隆一 副査 高橋 邦彦、平川 晃弘	
<b>【論文審査の要旨】</b>		
<b>1. 論文内容</b>		
本論文はクローン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術と生物学的製剤の最適使用についての論文である。		
<b>2. 論文審査</b>		
<u>1) 研究目的の先駆性・独創性</u>		
クローン病に伴う腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術と生物学的製剤の最適使用について、その意義や具体的な使用方法については未だその詳細が明らかとされていない。このような背景の下、申請者は DPC 大規模データを用いて内視鏡的拡張術と生物学的製剤の併用及び投薬開始時期による再発予防効果に関する解析を行っており、その着眼点は評価に値するものである。		
<u>2) 社会的意義</u>		
本研究で得られた主な結果は以下の通りである。		
1. 抗 TNF- $\alpha$ 製剤併用により内視鏡的拡張術後の再狭窄リスクが低くなる傾向が示された。		
2. 抗 TNF- $\alpha$ 製剤併用は内視鏡的拡張術直後よりも、実施前か実施から一定の時間を経た後の方が狭窄再発リスクを下げる傾向が示された。		
<u>3) 研究方法・倫理観</u>		
研究には大規模 DPC データが用いられ、入院を要したクローン病患者を対象に、内視鏡的拡張術の実施と抗 TNF- $\alpha$ 製剤併用に関する解析が行われた。本研究は十分な臨床研究計画や統計学的解析手法の裏付けのもとに遂行されており、申請者の研究方法に対する知識と技術力が十分に高いことが示されると同時に、本研究が極めて周到な準備の上に行われて来たことが伺われる。		
<u>4) 考察・今後の発展性</u>		
さらに申請者は、本研究結果について臨床的な整合性の観点から重症度や狭窄病変数等の臨床的指標を加えた研究としてさらなる解析が必要と考察している。これは先行研究と照らし合わせても極めて妥当な考察であり、今後の研究にてさらに発展することが期待される。		
<b>3. その他</b>		
特になし。		
<b>4. 審査結果</b>		
以上を踏まえ、本論文は博士(医学)の学位を申請するのに十分な価値があるものと認められた。		