

高齢者中等症潰瘍性大腸炎におけるステロイド vs 血球成分除去療法の 前向き観察型比較試験の提案

研究分担者 穂苅 量太 防衛医科大学校内科学 教授

研究要旨：中等症高齢者潰瘍性大腸炎（UC）に対する血球成分除去療法の有効性と安全性を明らかにするために、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する、多施設共同による前向き、非ランダム化試験を提案した。

共同研究者 高本俊介、渡辺知佳子、三浦総一郎¹、
田中浩紀、本谷聡²、加藤真吾³、横山陽子、中村志
郎⁴、飯塚正弘⁵（順不同）1 防衛医科大学校内科 2
札幌厚生病院IBDセンター 3埼玉医科大学総合医
療センター消化器内科 4 兵庫医科大学 内科学
下部消化管科 5 秋田赤十字病院 消化器内科

A. 研究目的

近年、高齢者における腸管切除に関与する因子はステロイド剤の使用であると海外から報告された。血球成分除去療法はその有効性のみならず、高い安全性が期待される治療法であり、高齢者の治療に適していることが想定されるが、十分なエビデンスは現段階で得られていない。

そこで、中等症高齢者 UC に対する血球成分除去療法の有効性と安全性を明らかにするため、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する、多施設共同による前向き、非ランダム化試験を提案する。

B. 研究方法

（1）試験デザイン

多施設共同、前向き・非ランダム化試験

（2）対象患者

以下のすべてを満たし、除外基準に抵触しない者

CAI スコアが 7 点以上 11 点以下の患者

年齢が 65 歳以上の患者

血管確保が可能と判断された患者
事前に試験計画を文書で説明し、患者本人の自由意志による同意を文書により得られた患者

（3）除外基準

- 重篤な感染症を合併している患者および合併が疑われる患者
- 重篤な心疾患のある患者
- 重篤な腎疾患のある患者
- 低血圧症患者（収縮期血圧 80 mmHg 以下）
- 極度の脱水、凝固系の強度亢進、重篤な貧血（Hb 8g/dl 未満）の患者
- 悪性腫瘍を併存している患者
- 12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者
- 重篤な腸管外合併症を有する患者
- 登録日前 2 週間以内に 5-ASA 製剤を投与開始、もしくは増量した患者
- 登録日前 4 週間以内にタクロリムスを投与した患者
- 登録日前 4 週間以内に血球成分除去療法を施行した患者
- 登録日前 8 週間以内にチオプリン製剤を新たに使用開始、あるいは増量した患者
- 登録日前 12 週間以内にステロイドの全身投与、生物学的製剤を投与した患者
- その他、本試験への組み入れを担当医師が不適当と判断した患者

(4) 試験の方法

・血球成分除去療法 (GMA/LCAP) の治療方法
標準的な方法により、2回/週以上 (合計10回) の施行頻度で行う。試験開始時に投与中のその他の治療薬は投与量の維持を原則とするが、減量は可能とする。また、試験期間中に治療薬 (栄養療法を含む) の新規投与は行わない。

・ステロイドの使用方法
潰瘍性大腸炎治療指針案に則った方法で投与する。

(5) 評価項目

主要評価項目

治療8週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率

治療8週間後の CAI スコアによる寛解導入率

治療8週間後の simple Mayo スコアによる有効率

治療8週間後の CAI スコアによる有効率

安全性

中止例も含め、随伴症状および臨床検査値異常変動が発見した場合に、その症状、発現日、程度、処置、経過、試験による治療との因果関係などについて詳細に記録する。特に感染症、糖尿病、高血圧、心疾患、脳血管障害、骨折、頭痛などの副作用発現率を評価する。

転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、手術移行率、死亡率を評価する。

(5) 解析方法

解析対象集団：本試験は Intention-to-treat (ITT) 解析を実施するため、登録された全症例を解析の対象とする。

解析手法：有効性に関しては寛解導入率や有効率を算出。安全性については副作用発現率を算出する。転帰については手術以降率、2nd line 治療移行率を算出。

(6) 目標症例数

目標症例数：200例

設定根拠：

後ろ向き研究での手術移行率

高齢者 PSL 使用者 21% 非使用者 3.5%

若齢者 PSL 使用者 6.7% 非使用者 15%

割り付け

PSL : GMA/LCAP = 2 : 3

エラー 0.05

1- 0.8

サンプルサイズ 56例 vs 84例 計140例

目標症例数 200名

D. 考察

UCは、今なお原因不明の大腸粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性疾患で、一般に若齢発症が多いとされているが、高齢者の発症もまれではない。加えて、若齢発症者が年次を重ねて高齢者になるため、高齢の患者数が増加している。高齢者においては決して非高齢者に比較して腸管切除などに至る比率が少なくないと報告されており、その背景には高齢者ならではの低栄養や低免疫状態が関与していることが想定されている。

これまでの臨床個人調査票および多施設共同後ろ向き研究から、高齢者IBDでの経過および治療の傾向が少しずつ明らかとなった。また高齢者IBDに関する報告も内外で増えており、近年高齢者における腸管切除に関する因子はステロイド剤の使用であると海外から報告された。血球成分除去療法はその有効性のみならず、高い安全性が期待される、本邦から発信された治療法であり、高齢者の治療に適していることが想定されるが、十分なエビデンスは現段階で得られていない。

今後ワーキンググループでの議論を重ね、詳細なプロトコルの作成を行い、次回の総会で発表の予定である。

E. 結論

中等症高齢者潰瘍性大腸炎 (UC) に対する血球成分除去療法の有効性と安全性を明らかにするために、標準薬であるステロイドの有効性と安全性を比較検討する、多施設共同による前向き、非ラ

ンダム化試験を提案した。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

高齢者炎症性腸疾患診療の現状把 前向き多施設
共同研究の計画 のリストに同じ

H．知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし