

潰瘍性大腸炎・クローン病の内科治療における個別化と最適化

研究分担者 中野 雅 北里大学北里研究所病院内視鏡センター センター長

研究要旨：潰瘍性大腸炎ならびにクローン病の内科治療は近年飛躍的に進歩した。一方で、多様化した治療法を適切な症例に最適な方法で行うためのエビデンスが求められている。そこで、潰瘍性大腸炎に対する治療法の個別化と最適化のための多施設共同研究を開始した。現在「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study 」「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study 」の2つの試験を開始している。これらの試験はいずれも国際的な評価に耐えうるエビデンスを創出すると考えている。

共同研究者

日比紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）
小林拓（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）

マブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study ）」

インフリキシマブ（IFX）治療によって24週から48週間寛解が維持され、ステロイドの離脱（ステロイドフリー）および粘膜治癒を達成している日本人のUC患者を対象として、IFX治療中止もしくは継続の割り付けを行い、2群間の48週後の寛解維持率を比較検討し、IFX治療中止の妥当性およびIFX治療を中止できる症例と維持が必要な症例の患者プロファイルを明らかにする。

「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study ）」

近年、IFX投与中に無効となったCD症例ではIFXの血中濃度が低下していることが示されており、IFX血中濃度が維持されていることはCDに対するIFXの有効性に相関することが明らかとなり、UCにおいても同様の知見が得られつつある。UCにおいては、治療開始後短期間で適切な効果判定を行うことが重要であるが、早期のIFX血中濃度がその後の有効性に相関しているかどうか、またどのような症例で血中濃度が維

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎（UC）ならびにクローン病（CD）に対する治療法は、近年飛躍的な進歩を遂げた。その中には、抗TNF抗体製剤のみならず、タクロリムス、白血球除去療法など、本邦から世界に向けて発信された画期的な治療法も含まれている。このように治療選択肢が増えた一方で、治療薬の効果を最大限引き出すためにはそれらの薬剤を適切な症例に、最適な方法で使用する事が現在求められている（治療の個別化と最適化）。本研究では特に潰瘍性大腸炎に対する治療法の個別化と最適化に向けたエビデンスを創出することを目的としている。

B. 研究方法

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシ

持あるいは低下しているかは明らかでない。本研究では特に投与開始早期(投与後2週)のIFX濃度がその後の有効性予測(投与後14週)に有用であるかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

前述の2つの研究に関しては、いずれも参加施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

いずれの臨床研究も現在症例エントリー中であり、結果は未公表であるが、進捗状況は以下の通りである。

「インフリキシマブ治療によって寛解維持された潰瘍性大腸炎疾患に対するインフリキシマブ治療の中止および継続群の寛解維持率比較研究 HAYABUSA study 」

現在目標症例数200例(IFX治療継続群100例、IFX治療中止群100例)に対して登録は4症例である。IFX開始後割り付け前の治療期間が24から48週という制限があったが、治療期間も解析因子とする目的で、期間の制限を解除するプロトコル改訂を行った。登録要件緩和により今後登録の増加が見込まれる。

「投与開始早期の血中濃度測定を利用した潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ寛解導入効果予測の試み PROMPT study 」

研究組織の構築とプロトコル作成を行い、現在研究開始準備が概ね完了している。参加予定施設数10施設、目標症例数50例の予定である。

D. 考察

現在登録募集中もしくは、研究開始準備中であり、結果につながるものは今のところまだ得られていない。HAYABUSA study に関してはプロトコル変更による登録要件の緩和を行い、参加施設との密接な連携を進めて登録症例の確保を目指す。PROMPT study に関してもプロトコルの確定、研究体制の整備、参加施設への連絡を進め早急に研究を開始する予定である。

E. 結論

炎症性腸疾患に対するより適切な内科治療戦略の構築に向けての臨床研究を行っている。内科治療の選択肢が増えてきた現在、それぞれの治療の使い分け、適切な効果判定とそれに基づいた継続あるいは中止の判断は、これらの治療法の効果を最大限に引き出し、副作用を最小限にするために必須であると考えられ、社会的な期待も大きい課題である。本臨床研究の結果は、潰瘍性大腸炎、クローン病の個別化と最適化に向けた質の高いエビデンスを世界に向けて発信できると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Usui S, Hosoe N, Matsuoka K, Kobayashi T, Nakano M, Naganuma M, Ishibashi Y, Kimura K, Yoneno K, Kashiwagi K, Hisamatsu T, Inoue N, Serizawa H, Hibi T, Ogata H, Kanai T. Modified bowel preparation regimen for use in second-generation colon capsule endoscopy in patients with ulcerative colitis. *Dig Endosc*.26(5): 665-72,2014
2. Kobayashi T and Hibi T. Ulcerative colitis: Which makes patients happier, surgery or anti-TNF? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11(5): 272-3,2014
3. Yokoyama Y*, Matsuoka K*, Kobayashi T [*First authorship shared], Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, Ohnishi Y, Ishida T, Oka M, Yamada M, Nakamura T, Ino T, Numata T, Aoki H, Sakou J, Kusada M, Maekawa T, Hibi T. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: Treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohn Colitis* 8(9): 981-91, 2014

4. 小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、中野雅、日比紀文 IBD診療に有用なインデックスはこれだ！ IBD診療に使用されるインデックスの今後の展望

IBD Research 8(1): 37-42, 2014.

5. 日比紀文、小林拓、中野雅

ここまで来た、炎症性腸疾患の新展開 潰瘍性大腸炎の内科治療 近年の変化 成人病と生活習慣病44(3): 311-315, 2014.

6. 日比紀文、小林拓、中野雅 内科疾患 最新

の治療 明日への指針(第2章)消化器 潰瘍性大腸炎 内科 113(6):1059-1061, 2014.

7. 日比紀文、小林拓、中野雅 生物学的製剤の適応があるリウマチ類縁疾患 炎症性腸疾患(解説/特集) Rheumatology Clinical Research 3(2): 78-82, 2014.

8. 日比紀文、小林拓、中野雅、渡辺憲明

直腸投与製剤 これまで集積されたノウハウと薬物治療の最前線 エキスパートに学ぶ！ 薬物治療における直腸投与製剤の位置づけと活用のポイント 潰瘍性大腸炎(解説/特集) 薬局 65(9): 2426-2430, 2014.

2. 学会発表

1. 細江直樹、中野雅、緒方晴彦

カプセル内視鏡の臨床応用、新たな展開 潰瘍性大腸炎患者に対する大腸カプセル内視鏡の前処置法モサプリドの効果 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014年4月

2. 中野雅、小林拓、筋野智久、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏

遠位回腸検索における受動彎曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡PCF-PQ260Lの有用性の検討 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014年5月

3. 細江直樹、中野雅、南木康作、三枝慶一郎、碓井真吾、筋野智久、小林拓、松岡克善、長沼誠、久松理一、井上詠、芹澤宏、日比紀文、金井隆典、緒方晴彦 潰瘍性大腸炎患

者に対するクエン酸モサプリドを用いた大腸カプセル内視鏡前処置法第32回日本大腸検査学会総会、東京、2014年9月

4. 石橋とよみ、小林拓、渡辺由紀、中野雅、梅田智子、加藤裕佳子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 潰瘍性大腸炎入院治療における禁食腸管安静の意義 第11回日本在宅静脈経腸栄養研究会学術集会、東京、2014年10月

5. 中野雅、小林拓、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文、中里圭宏 遠位回腸検索における受動彎曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第52回小腸研究会、東京、2014年11月

6. 中野雅、小林拓、梅田智子、樋口肇、清水清香、常松令、芹澤宏、渡辺憲明、土本寛二、日比紀文、中里圭宏 クロウン病遠位回腸検索における受動彎曲高伝達挿入部搭載細径大腸内視鏡 PCF-PQ260L の有用性の検討 第99回日本消化器内視鏡学会関東地方会、東京、2014年12月

7. 梅田智子、小林拓、中野雅、芹澤宏、渡辺憲明、石橋とよみ、鈴木幸男、日比紀文 当院における炎症性腸疾患に対する免疫調節剤使用の実態 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月

8. 加藤麻由子、小林拓、和田由加利、森だだえ、柴田順子、中野雅、芹澤宏、長沼誠、石橋とよみ、梅田智子、渡辺憲明、日比紀文 炎症性腸疾患患者におけるモビプレップの受容性、有効性、安全性の検討 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月

9. 森川淳、小林拓、筋野智久、中野雅、梅田智子、芹澤宏、渡辺憲明、日比紀文 広範な小腸病変を合併した潰瘍性大腸炎の一例 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会、2014年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし