

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
分担研究報告書

クローン病術後療法に関する調査研究---Infliximab 術後併用療法

研究分担者 福島浩平 東北大学大学院分子病態外科学分野 教授
消化管再建医工学分野

研究要旨： クローン病の外科治療と Infliximab の併用療法の効果について、班会議研究分担者、研究協力者を中心として、本邦の主要な炎症性腸疾患診療施設により研究グループを組織し、多施設共同前向き無作為試験を実施した。その結果、2年間の術後経過観察期間における再発率は Infliximab 併用群 53%、非併用群 95%であった。以上より、クローン病術後における Infliximab の併用療法は、本邦においても再発予防に有効であることが明らかになった。

共同研究者

杉田 昭、横浜市民病院外科
二見喜太郎、福岡大学筑紫病院外科
畠山勝義、新潟大学消化器・一般外科
池内浩基、兵庫医科大学外科
藤井久男、奈良医科大学中央内視鏡・超音波部
高橋賢一、羽根田祥、東北労災病院大腸肛門外科
吉岡和彦、関西医科大学付属香里病院外科
板橋道朗、東京女子医科大学第二外科
渡邊聡明、東京大学腫瘍外科
楠 正人、三重大学消化管・小児外科学
渡辺和宏、長尾宗紀、東北大学大学院生体調節
外科学分野
神山篤史、石巻赤十字病院外科
根津理一郎 大阪労災病院外科
舟山裕士、仙台赤十字病院外科
中村志郎、兵庫医科大学 IBD センター内科
鈴木康夫、東邦大学医療センター佐倉病院内科
木内喜孝、東北大学保健管理センター
飯島英樹、大阪大学消化器内科
遠藤克哉、東北大学大学院消化器内科
友次直輝、伊東陽子、慶応大学クリニカルリサーチセンター
井上永介、北里大学臨床統計部門
渡辺 守、東京医科歯科大学消化器病態学分野

佐々木巖、宮城検診プラザ

A. 研究目的

クローン病の外科治療における最大の課題は、術後の寛解状態をいかに長期に維持し、再発および再手術を防止するかという点である。再手術を回避できれば、頻回の手術の結果として生じる短腸症候群の発症リスクを軽減できる。Infliximab をはじめとする抗 TNF- α 抗体製剤はクローン病術後にも広く使用され、術後再発予防に有効であるとされるが、本邦からの報告は限られている。

本研究の目的は、多施設共同前向き無作為試験により、クローン病術後における Infliximab の併用療法の有効性を明らかにすることである。

B. 研究方法

平成 21 年度より、「外科系プロジェクト」チームと「研究班を基盤とした多施設臨床研究ネットワーク整備」チームを中心に研究組織を立ち上げ研究を開始した。2年間の観察期間終了した後、解析症例を確定し術後再発率を中心に検討した。

(倫理面への配慮)

前向き無作為試験を実施するにあたり、各

施設における倫理委員会の承認を得た。十分なインフォームドコンセントのもと、患者の同意を得て研究を実施した

C. 研究結果

解析対象症例の概要は、昨年度の報告書に記載した。最終的に、解析対象症例は、Infliximab 併用群、非併用群ともに 19 例であった。両軍艦において、年齢、性別、発症から手術にいたる期間、喫煙、病型、術式などの背景因子には差を認めなかった。

術後 2 年間の経過観察期間において、「再発」を内視鏡的再発 (Rutgeerts スコア 3 以上)、臨床的再発 (CDAI 150 以上) あるいは副作用発現をふくむ脱落の何れかと定義し、再発率を検討すると、Infliximab 併用群では 53%、非併用群では 95% であった ($p=0.0032$)。副次解析 (ロジスティック回帰分析) において、登録時の CDAI、狭窄形成術の有無、手術回数のいずれの調整においても Infliximab 併用群が、有意差を持って再発が低率であった。

Infliximab 併用群で再発が確認されたのは 4 例あり、3 例が内視鏡的再発でそのいずれも CDAI では再発基準を満たさず術後 24 ヶ月時点での再発であった。1 例は術後 6 ヶ月で CDAI 値により再発と判定された。

一方、Infliximab 非投与群において無再発を 1 例に認めたが、症例は 74 歳と高齢で病型は大腸型であった。

D. 考察

周知のことではあるが、手術によってクローン病を根治に至らしめることは現時点で不可能である。術後の高い再発率および再手術率が、外科治療の最大の問題であったが、生物学的製剤の積極的な併用によって、術後短期成績は大幅に改善することが報告された。また、喫煙、広範な小腸病変、頻回の手術などの「危険因子」を有する症例では、術後早期から、抗 TNF- α 抗体製剤を積極的に導入することや、術後の内視

鏡所見や便中カルプロテクチン値を抗 TNF- α 抗体製剤投与の適応判断材料とする計画的術後管理方法などが提案されるに至っている。

本研究における術後再発率は、Infliximab 併用群では 53%、非併用群では 95% であった。本邦においても術後の Infliximab 併用が術後再発の発現回避に有効であるとする本研究の結果は、必ずしも新事実を明らかにするものではないが、いくつかの興味深い点を指摘できる。第一点は、Infliximab 併用群で再発を確認できた 4 例のうち 3 例が、術後 2 年目の内視鏡所見で再発と判定された点である。どこまでを「短期」成績とするかはまちまちであろうが、中長期的な治療成績を十分検討する重要性を示唆しているものと考えられる。もう一点は、症例数の限られる本研究ではあるが、Infliximab 非併用群において、臨床的にも内視鏡的にも再発が認められない症例が存在したという点である。再発危険度に合わせて、Infliximab の術後併用の必要性を評価するという考えは、医療費軽減や避ける副作用回避の面から妥当である。問題は、本邦において術後再発の「危険因子」が必ずしも十分に検討されていないことである。

おわりに

症例の登録が進まないながらも、何とか解析まで至ることができた。諸先生のご協力に感謝いたします。

E. 結論

クローン病の外科治療と Infliximab の併用療法の効果について、多施設共同前向き無作為試験の全症例について研究を終了した。

Infliximab の併用療法は、本邦においても再発予防に有効であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

Infliximab 併用群において、3 例で副作用により試験計画に基づき試験を中止した。投与中止などにより、有害事象は消失した。

G. 研究発表

1.論文発表 なし(投稿準備中)

2.学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし