

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

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：高齢者潰瘍性大腸炎（UC）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報告されており、その背景として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考えられる。そこで、中等症 UC に対する血球成分除去療法（以下 GMA/LCAP）の有効性と安全性を明らかにすることを目的に、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ことを目的として、多施設共同の前向き観察型比較試験を提案する。

共同研究者

高本俊介、渡辺知佳子、東山正明、三浦総一郎¹、
田中浩紀、本谷聡²、加藤真吾³、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

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(GMA/LCAP)の有効性と安全性を
明らかにすることを目的に、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。

B. 研究方法

（1）試験デザイン

多施設共同による前向き、非ランダム化試験

（2）対象患者

以下のすべてを観たし、除外基準に抵触しない者

- ① Mayo スコアが 6 点以上 10 点以下の患者
- ② 年齢が 65 歳以上の患者
- ③ 血管確保が可能と判断された患者
- ④ 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

- ① 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
- ② 重篤な心疾患、腎疾患のある患者
- ③ 低血圧症患者（収縮期血圧 80 mmHg 以下）
- ④ 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
- ⑤ 悪性腫瘍を併存している患者
- ⑥ 12 週間以内に腸管に対する手術を受けた患者
- ⑦ 重篤な腸管外合併症を有する患者
- ⑧ 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
- ⑨ 登録日前 4 週間以内に タクロリムスを投与した
患者
- ⑩ 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
- ⑪ 登録日前 4 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
- ⑫ 登録日前 3 か月以内に ステロイド投与を行った
患者（ただし、坐剤およびプレドネマ注腸は可）
- ⑬ 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) 試験方法

各参加施設の判断でステロイドあるいはCAPいずれかの治療を選択する。

① ステロイドの使用方法

UC 治療指針案に則った方法で投与する

②GMA/LCAP の治療方法

標準的な方法により行う。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。

(5) 評価項目

①主要評価項目

- ・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる寛解導入率
- ・治療開始 10 週間後の simple Mayo スコアによる有効率
- ・治療開始 10 週後の手術移行率

②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現した場合に、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、骨折などの副作用発現率を評価する。

③転帰

2nd line 治療が行われた場合その内容、手術率、死亡率を評価する。

④その他

治療開始前、治療開始後 5,10 週後の以下の項目について調査する (Mayo score および CAI スコア算出を想定)

・臨床症状

排便回数、血便の状況、腹痛および腹部圧痛の有無・程度、便失禁の有無、夜間の下痢の有無、止痢剤の必要性

・血液検査

末梢血：白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、血小板数

生化学：AST、ALT、LDL-C、総蛋白、アルブミン、

CRP、HbA1c、随時血糖

(6) 解析方法

①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。

②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移行率、2nd line 治療移行率を算出。

(7) 目標症例数

後ろ向き研究での手術移行率

高齢者 PSL 使用者 19%

非使用者 4%

割り付け

PSL : GMA/LCAP = 2 : 3

α エラー 0.05

$1 - \beta$ 0.8

サンプルサイズ 約 140

→目標症例数 150 名

(倫理面への配慮)

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会に申請中である。

C. 研究結果

本研究を有効に進めるために、プロトコル・アンケート内容に関して、共同研究者による検討を慎重に行った。Protocol は確定し、倫理委員会承認後、症例のエントリーに入る。

D. 考察

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いるが、予後に直結する因子についてはいまだ不明な点が多い。特にステロイドの使用について、骨粗鬆症など直

接の副作用のほか、サイトメガロウイルス再活性化などを招いて、腸管切除を要する例が高齢者では多いと考えられる。そこで、本邦で広く行われている GMA/LCAP がその有効性及び安全性において高齢者に適していた治療である可能性を念頭に、ステロイドと前向きに比較する臨床試験を提案した。

なお、この前向き研究は防衛医科大学校倫理委員会で審査中であり、その承認後に各参加施設の倫理委員会を経て、順次患者登録を開始する予定である。

E. 結論

高齢者 UC の安全な治療法を世界に先駆けて発信することができると考えられる。貴重な情報を得られると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(省略)

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