

クローン病術後療法に関する調査研究

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・消化管再建医工学分野
役職 教授

研究要旨：クローン病術後の再発予防を目的として適切な管理指針を作成するとともに、Infliximab の併用効果について研究を行なった。その結果、前者においては平成 27 年度改訂版クローン病治療指針に術後管理治療指針として記載した。また、後者においては、多施設共同前向き無作為試験を実施し、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、吉田病因消化器内視鏡・IBD センター
高橋賢一、羽根田祥、東北労災病院大腸肛門外科
水島恒和（大阪大学消化器外科
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

A. 研究目的

周知のごとくクローン病に対する外科治療の問題点は、術後再発とそれによる再手術をいかに回避するののかということである。そのために重要なことは、術後管理の方法と、術後の寛解維持療法の薬物療法の適応と薬剤選択である。本研究の目的は、クローン病術後

管理指針を作成し治療指針に記載すること、我が国における Infliximab 術後併用療法の効果を明らかにすることである。

B. 研究方法

1) クローン病術後管理指針の作成

専門家による合意形成により作成した。外科部会および治療指針部会での承認により決定した。

2) Infliximab の術後併用療法の効果

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。内視鏡所見は中央判定とし、客観性を担保することに留意した。

（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

1) クローン病術後管理指針の作成

平成 27 年度改訂版クローン病治療指針に術後管理治療指針として記載した。その内容は以下の如くであった。

序文

クローン病は術後の再発リスクが高く、さらには再手術に至る場合も少なくないため、適切な術後管理を必要とする。残存病変が存在する場合には、それに対する治療が必要である。長期成績は明らかではないが、術後の再発予防あるいは術後再発に対する早期の適切な治療が、予後を改善する可能性が指摘されている。画一的な術後管理の方法は確立されていないため、症例ごとの計画的な管理が重要となる。そのためには以下の点に留意する。

1. 再発危険度の評価

欧米を中心に、喫煙、腸切除術の既往、広範な小腸病変、瘻孔型の症例などが再発の危険性を高める因子として挙げられている。

2. 再発の診断

臨床症状の評価では、術後の腸管癒着や腸管切除による影響の可能性を考慮する。術後の再発では、内視鏡的な病変の再発が臨床的な再発に先行し、その再発病変は吻合部付近に好発するため、再発リスクのある症例ではとくにこれらの点に留意する。術後再発の早期診断には、内視鏡検査や消化管造影検査を用いた病変評価が必須となるが、微小病変も多いため内視鏡検査を優先する。病変再発所見が認められた場合にはそれまでの寛解維持療法を再検討し治療の変更を考慮する。術後半年から1年を目安とした内視鏡検査は、それまでの術後管理の評価と以後の計画的な内科的治療に有用と考えられる。

3. 術後寛解維持療法

術後の再発予防あるいは寛解維持に対する治療は、通常寛解維持療法に準じて行う。再発や短腸症候群への移行のリスクが高い

と考えられる症例では、生物学的製剤を含めた積極的な治療を考慮する。

4. その他

術式は、腸管切除長、切除部位、吻合法、狭窄形成術を施行した個所の数や様式、残存病変の有無、ストーマの有無など症例ごとに異なる。また、肛門病変や術式により空置した消化管にも注意を払う必要がある。以上の点から、術後も内科と外科の連携が不可欠である。

2) Infliximab の術後併用療法の効果

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。両群間において、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いずれか 1 つを満足するものと定義し、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、手術回数のおよび調整においても 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、その症例は 74 歳と高齢で病型は大腸型であった

D. 考察

クローン病術後管理のポイントは、言うまでもなく術後再発、再手術の予防である。積極的な内科的な治療介入として、現時点では高リスク群に対する Infliximab や Adalimumab などの生物学的製剤の術後投与が選択される。しかし、低リスク群

も含めた術後の全症例に対し、生物学的製剤の術後投与が必須であるという根拠は得られていない。医療経済上も、適正使用方法の確立が必要である。

かかる観点から、Infliximab 術後併用療法の有用性を検証するとともに、標準的術後管理方法を提示することが、まず求められた。

術後 Infliximab 併用前向き試験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結果は、必ずしも新しい研究成果ではないが、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と再発診断における内視鏡検査の重要性を示唆するものである。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。本研究の問題点は、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。そのため、クローン病術後再発危険因子を明らかにするための前向き試験が企画され症例登録が開始されている。

E. 結論

クローン病術後の再発予防を目的として適切な管理指針を参考にすることにより、クローン病術後の QOL の向上と予後の改善が期待される。術後に Infliximab を併用することにより、本邦においても術後 2 年において再発率を低下させるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Infliximab の術後併用療法の効果について
投稿準備中

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし