

令和元年度厚生労働行政推進調査事業補助金  
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「診断群分類を用いた急性期等の入院医療の評価とデータベース利活用に関する研究」  
分担研究報告書

炎症性腸疾患の内科的治療に伴う合併症のリスク因子に関する研究

研究分担者 伏見 清秀 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 教授  
研究分担者 宇田 晃仁 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生

**研究目的:** 炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)の内科的治療には、免疫調整薬や抗 TNF  $\alpha$  製剤などの薬剤の他にも、抗菌薬や NSAIDs といった一般にも広く使用されている薬剤も多く用いられている。しかし IBD 患者におけるそうした薬剤の使用における潜在リスク、例えばクロストリジウム感染や MRSA 感染、下部消化管出血、小腸障害等に関するエビデンスは乏しい。本研究では、腸管の炎症疾患であるクローン病患者を対象に、大規模診療情報(DPC データ)を用いて、特に小腸合併症の一つでもある狭窄の再発と、内視鏡的バルーン拡張術・抗 TNF  $\alpha$  製剤併用療法との関係について調べてみた。

**分析方法:** 研究班が収集した平成 22~28 年度の一般病院 DPC データ(様式 1、EF ファイル)から、DPC データを用いて診断名(ICD10:K50 又は K51)が一度でもついている患者を IBD 患者と定義する。抗 TNF  $\alpha$  製剤併用群と非併用群の 2 群を、性・年齢・Charson Comorbidity Index (CCI)・ベースラインにおける手術の有無・病院と自宅との距離、ベースラインでの痔瘻の有無を共変量として Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量分析を実施した。

**結果:** 対象患者数は合計で 1,289 人で、DB 中の CD 患者 22,962 人の内、1 回以上内視鏡的バルーン拡張術を受けた患者 5.6%に絞った。抗 TNF  $\alpha$  製剤併用群は 435 例、抗 TNF  $\alpha$  製剤非併用群は 854 例で、抗 TNF  $\alpha$  製剤併用群がハザード比 0.38 (95%CI:0.31-0.48)と有意に狭窄再発のリスクが低い傾向が見いだされた。

**考察及び結語:** 今回の分析において抗 TNF  $\alpha$  製剤と内視鏡的バルーン拡張術を併用することによって、狭窄の再発リスクを有意に下げることが示唆された。また抗 TNF  $\alpha$  製剤を投与するタイミングとしては、内視鏡的バルーン拡張術を実施する前か、実施後ある程度患者の状態が落ち着いてからの方が効果がある可能性も示唆された。内視鏡的バルーン拡張術のみではなく、抗 TNF  $\alpha$  製剤等の様々な併用療法の意義を更に検討していく必要がある。また今後の分析的な研究として、医療経済的な効果についても検討していく必要がある。

## A. 研究目的

炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)とは消化器官の炎症性疾患の一つであり、主な疾患として潰瘍性大腸炎(UC)およびクローン病(CD)が挙げられる。我が国の 2014 年度の統計情報によると UC は 170,781 人、CD は 40,885 人の患者が治療を受けている。

潰瘍性大腸炎(UC:ulcerative colitis)は、特定難治性疾患の中でも最も有病率の高い疾患であり、その発生率は近年日本で上昇しているとの報告がある。UC は再燃・寛解を繰り返す慢性疾患で、患者の生活の質を向上させるためには、適切な治療や予防によって病状をコントロールし、寛解期を長く維持することが重要である。UC の治療は、その重症度に応じて、5-アミノサリチル酸(5-ASA)、ステロイド、免疫調整薬およびカルシニューリン阻害剤、抗 TNF $\alpha$  製剤、血球成分除去療法、外科手術などが適応となる。

またクローン病(CD)は主に小腸及び大腸に好発し、消化管全体や他臓器にも発症し得る、病因及び機序不明の複雑な胃腸管障害である。この疾患は若年に発症し、腹痛、下痢、血便、発熱、肛門周囲症状、体重減少などの症状及び徴候の寛解や再発を繰り返しながら慢性的に持続するため患者の生活の質を低下させる。また、CD は腸管外(関節、皮膚、目、そして体の他の部位)に合併症を引き起こす可能性がある。標準的な CD 管理には薬物療法と栄養療法などがあり、それらを単独療法又は併用療法で用いる。合併症がある場合は手

術を行う。治療法の選択は、病変の解剖学的位置、疾患の重症度、及び治療の目標が寛解を誘導することであるか寛解を維持することであるかによって異なる。治療の主な目的は、進行を止め、症状を軽減及び管理し合併症のリスクを軽減し、そして栄養状態を維持することである。UC 及び CD において、重症患者や難治性患者に用いられる中等量以上のステロイド、免疫調整薬/抑制薬や抗 TNF $\alpha$  製剤は、感染症や悪性腫瘍などの合併症のリスクを増大させることが示されており、治療方針の決定においては、これらのリスクを抑えながら高い治療効果が得られるように、最適な治療パターンを選択する必要がある。しかし、現在までのところ、日本における大規模な疫学的調査は行われておらず、実臨床における治療実態や患者の予後、合併症の発生率などは明らかにされていない。

本研究では、実臨床におけるそうした治療実態を明らかにすると共に、大規模診療情報(DPC データ)を用いて、内科的治療及び内視鏡治療の併用療法と合併症、特に腸管内合併症(小腸障害の一つである狭窄)との関連を臨床疫学的な観点から分析し、IBD 治療における最適な治療パターンを見出すことを目的とする。

## B. 研究方法

### (1) 利用データ

研究班が収集した平成 22~28 年度の一般病院 DPC データ(様式 1、EF ファイル)から、診

断名 (ICD10:K50) が一度でつけられている患者を CD 患者と定義し抽出した。更に内視鏡的バルーン拡張術を一度でも実施した CD 患者の狭窄再発のリスク集団として定義した。

## (2) 検討方法

曝露因子として診療情報提供サービスの医薬品マスターを用いて免疫調整薬、抗 TNF $\alpha$  製剤、ステロイド等を定義した。またアウトカムとして、診療報酬請求コードの区分番号である K コードを用いて内視鏡的バルーン拡張術が行われている症例を定義した。また手術の実施も副次的アウトカムとして定義した。抗 TNF $\alpha$  製剤併用群と非併用群の 2 群を、性・年齢・Charson Comorbidity Index (CCI)・ベースラインにおける手術の有無・病院と自宅との距離、ベースラインでの痔瘻の有無を共変量として Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量分析を実施した。なお、交絡因子の調整として、傾向スコアを用いた IPTW 法を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び「同ガイドンス」を遵守して実施する。連結不可能匿名化されたデータを使用するため、研究分担者は個人情報を含むデータは取り扱わない。

## C. 結果

対象患者数は合計で 1,289 人で、DB 中の CD 患者 22,962 人の内、1 回以上内視鏡的バルーン拡張術を受けた患者 5.6% に絞った (背景項目の分布は表 1 を参照)。抗 TNF $\alpha$  製剤

併用群は 435 例、抗 TNF $\alpha$  製剤非併用群は 854 例で、抗 TNF $\alpha$  製剤併用群がハザード比 0.38 (95%CI:0.31-0.48) と有意に狭窄再発のリスクが低い傾向が見いだされた (図 1)。また手術の実施についても副次的アウトカムとして解析を行い、内視鏡的バルーン拡張術の実施をアウトカムとした前述の解析と同様の結果となった (ハザード比 0.51、95%CI:0.43-0.60) (図 2)。

更に抗 TNF $\alpha$  製剤を投与するタイミングで感度分析を実施したところ、内視鏡的バルーン拡張術直後に実施するよりも、内視鏡的バルーン拡張術実施前、もしくはある程度患者の容態が落ち着くタイミングで投与する方が効果が高い可能性も示唆された (図 3・4)。

## D. 考察

今回の分析において抗 TNF $\alpha$  製剤と内視鏡的バルーン拡張術を併用することによって、狭窄の再発リスクを有意に下げることが示唆された。また抗 TNF $\alpha$  製剤を投与するタイミングとしては、内視鏡的バルーン拡張術を実施する前か、実施後ある程度患者の容態が落ち着いてからの方が効果がある可能性も示唆された。内視鏡的バルーン拡張術のみではなく、抗 TNF $\alpha$  製剤等の様々な併用療法の意義を更に検討していく必要がある。

## E. 結論

今回の研究において、内視鏡的バルーン拡張術と抗 TNF $\alpha$  製剤との併用療法の効果が示唆されたが、今後の分析的な研究として、医

療経済的な効果についても検討していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

Akihito Uda, et al. Optimal use of biologics with endoscopic balloon dilatation for repeated intestinal strictures in Crohn's disease. JGH Open, First published :28 March 2020 (<https://doi.org/10.1002/jgh3.12329>) (*in published*)

表 1. CD 患者の背景項目

Variable	Patients with at least one intestinal stricture ( <i>N</i> = 1,289)	
	Anti-TNF $\alpha$ exposed ( <i>N</i> = 435)	Anti-TNF $\alpha$ non-exposed ( <i>N</i> = 854)
Baseline characteristics at the index date		
Sex, <i>n</i> (%)		
Female	118 (27.1)	200 (23.4)
Male	317 (72.9)	654 (76.6)
Age, years		
Mean (SD)	39.5 (11.4)	42.4 (11.8)
Median (IQR)	39.0 (32.0-46.0)	41.0 (34.0-49.0)
Age category, <i>n</i> (%)		
<18	3 (0.7)	2 (0.2)
18–39 years	225 (51.7)	361 (42.3)
40–74 years	206 (47.4)	478 (56.0)
$\geq 75$	1 (0.2)	13 (1.5)
Surgery at the index date, <i>n</i> (%)		
No	369 (84.8)	638 (74.7)
Yes	66 (15.2)	216 (25.3)
Anal fistula at the index date, <i>n</i> (%)		
No	424 (97.5)	842 (98.6)
Yes	11 (2.5)	12 (1.4)
Charlson Comorbidity Index		
Mean (SD)	0.26 (0.6)	0.22 (0.5)
Distance from home to hospital, km		
Mean (SD)	10.4 (9.6)	10.2 (9.8)
Median (IQR)	8.1 (2.8-15.5)	7.6 (2.2-15.2)
Drug exposures prior to the first EBD, <i>n</i> (%)		
Immunomodulator, <i>n</i> (%)	274 (63.0)	635 (74.4)
Steroids	231 (53.1)	628 (73.5)
Type of anti-TNF $\alpha$ , <i>n</i> (%)		
Adalimumab	202 (46.4)	-
Infliximab	233 (53.6)	-

Initiation timing of anti-TNF $\alpha$  from the first EBD, *n* (%)

Prior use	47 (10.8)	-
Simultaneous use	220 (50.6)	-
Within 2 weeks	116 (26.7)	-
More than 2 weeks	52 (12.0)	-

図 1. 狭窄再発リスクに対する抗 TNF $\alpha$  製剤と内視鏡的バルーン拡張術併用の有無の比較

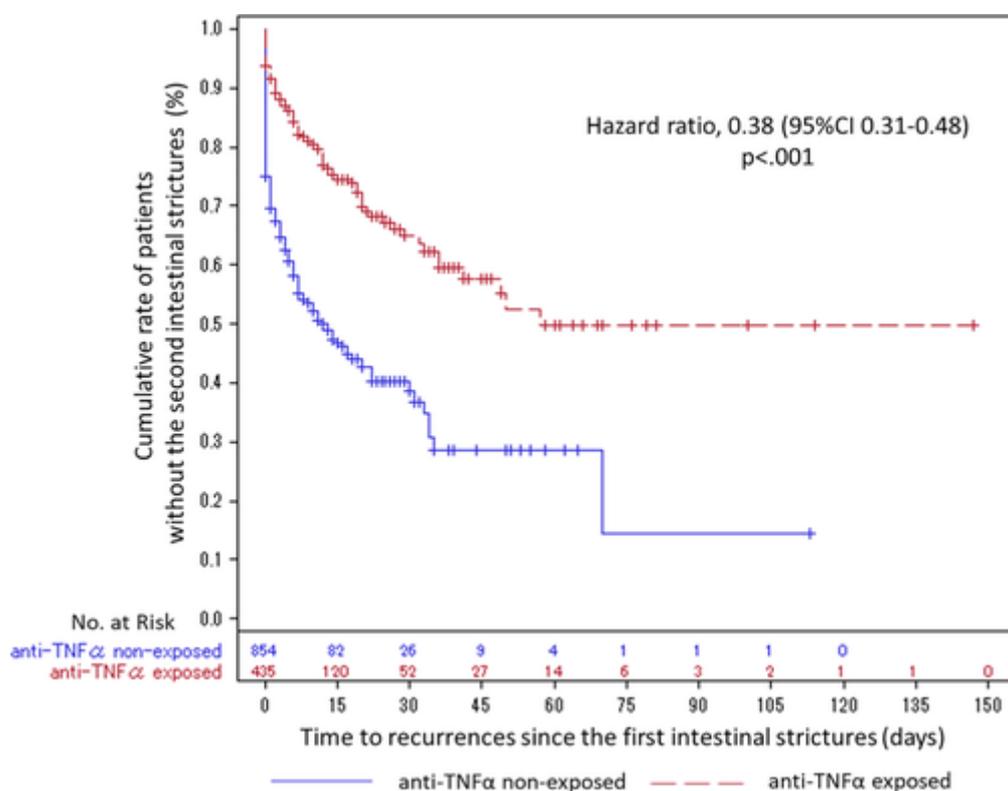


図 2. 手術移行リスクに対する抗 TNF $\alpha$  製剤と内視鏡的バルーン拡張術併用の有無の比較

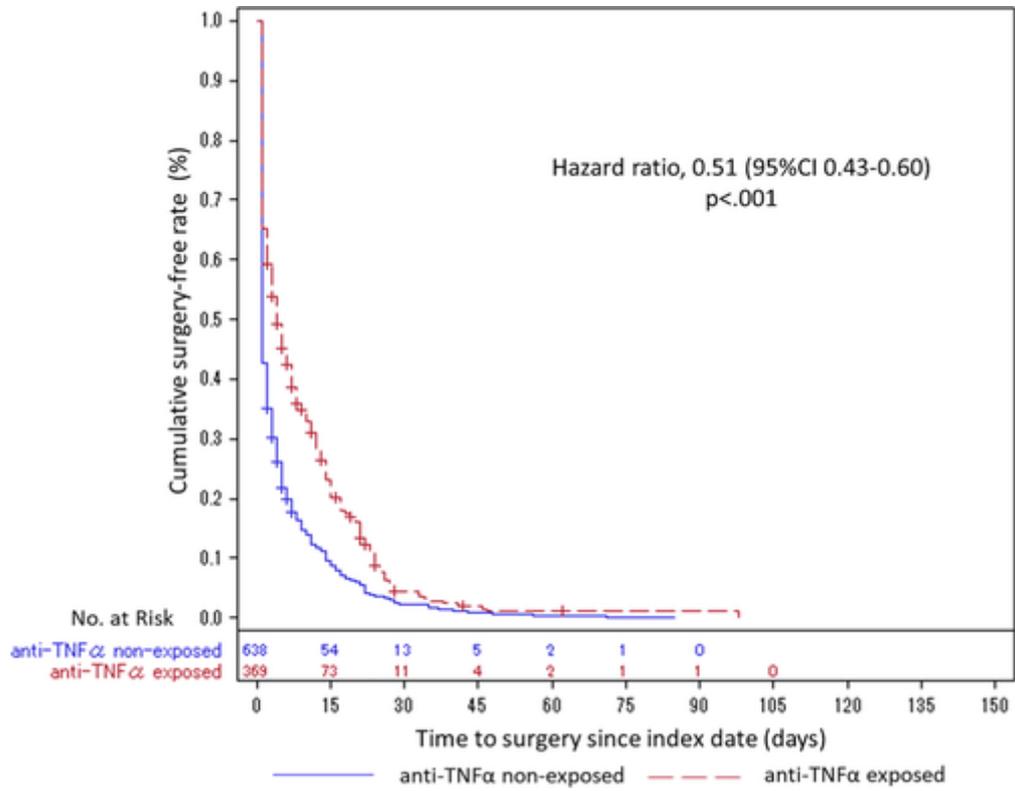


図 3. 内視鏡的バルーン拡張術実施直後に抗 TNF $\alpha$  製剤投与したタイミングを比較対照とした各投与タイミングの感度分析

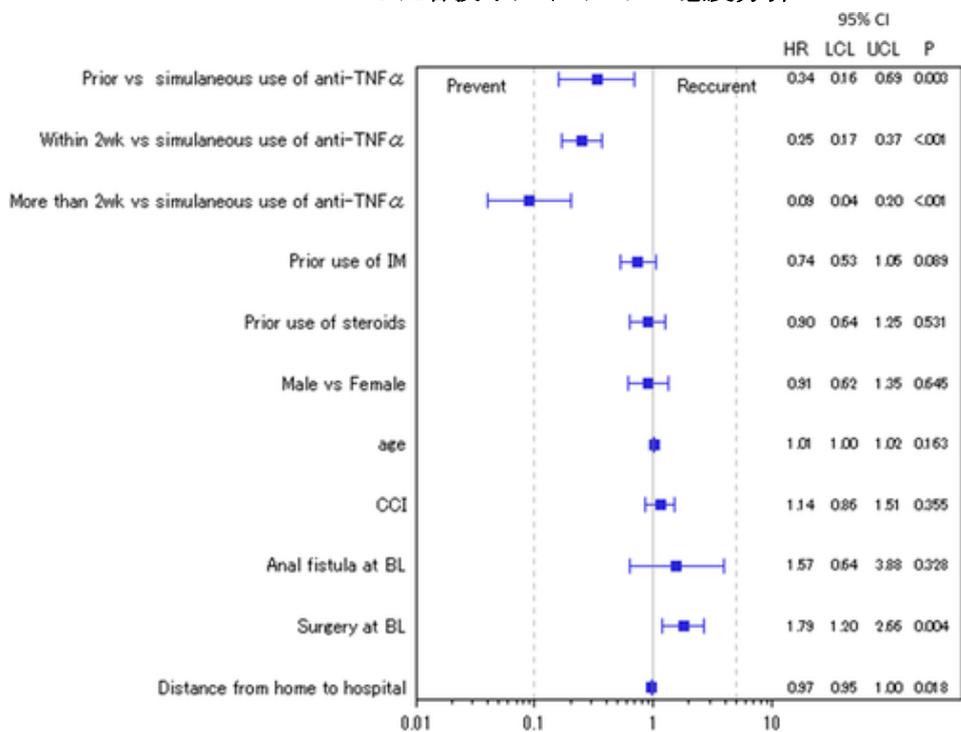


図 4. 内視鏡的バルーン拡張術実施後の早いタイミングと遅いタイミングで抗 TNF $\alpha$  製剤を投与した場合の 2 群に対する感度分析

