

令和5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)

「DPC制度の適切な運用及びDPCデータの活用に資する研究」
分担研究報告書

炎症性腸疾患の入院患者における外科手術率の時系列変化に関する研究

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
研究協力者 吉田 祥子 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 大学院生
研究協力者 今井 志乃ぶ 東京医科歯科大学大学院 医療政策情報学分野 非常勤講師
/昭和大学薬学研究科 薬剤疫学講座 教授

研究要旨:

研究目的

炎症性腸疾患に対する生物製剤あるいは JAK 阻害剤による先進治療は、欧米において手術数の減少に寄与していることが報告されているが、日本においてこれらの関連はほとんど報告がない。この度、先進治療薬の選択肢の増加が炎症性腸疾患による入院患者の手術率の変化に影響を与えたかどうかを検討した。

研究方法

2015年1月1日から2019年12月31日に、潰瘍性大腸炎(UC)またはクローン病(CD)が入院契機病名となっていた16歳以上の患者において、少なくとも1剤以上のUCまたはCDに対する治療薬を用いている症例を解析対象とした。

患者背景は縦断的傾向分析を用い、手術率の変化と先進治療の選択肢の増加との関連を調べるために中断時系列分析を行った。また CD については内視鏡的腸管拡張術とその他の腸管切除術とを区別し、内視鏡的腸管拡張術の施行率の変化を分析した。

研究結果

手術率の変化と先進治療薬選択肢の増加の関連は、UC では中断期間後の外科手術率の傾きは-1.13(95%信頼区間[CI]: -2.11,-0.16)であり、明らかに減少していた。またその傾きの変化は-0.05(95%CI: -0.26, 0.16)であり、減少傾向にあった。先進治療薬の使用率は数値的上昇を認め、その傾きも増加傾向にあった。CD では中断後の外科手術率は数値的減少を示し、また傾きの変化も減少傾向にあった。先進治療薬の使用率も減少傾向が見られ、その傾きも減少傾向にあった。その一方で CD における内視鏡的腸管拡張術の施行率は、2015年を基準として2017年以降有意に増加していた。

結論・考察

2015年から2019年の炎症性腸疾患における入院患者において、外科手術はUC、CD共に減少し、先進治療薬の使用はUCで増加、CDでは減少していた。UCにおいては外科手術の減少に先進治療薬の使用拡大が関連している可能性が示唆されたが、CDでは外科手術の減少に対して先進治療薬の使用だけでなく、内視鏡的腸管拡張術の増加などの治療薬以外の医療技術の進歩が関連している可能性があると考えられた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) やクローン病 (CD) を含む炎症性腸疾患 (IBD) は、生物製剤あるいは JAK 阻害剤による先進治療が行われるようになり、積極的な内科的治療で疾患の活動期をコントロールできるようになった。その一方で、十分に適切な治療を行っても難治性あるいは炎症性の発がん等により手術が必要になる症例もある。特に高齢患者においては時に重症あるいは劇症といった疾患活動性がみられることがあり、手術のタイミングを見極めることが重要である。さらに National Clinical Database によると、本邦においては消化器外科手術の 90%以上が学会認定施設及びその関連施設で行われており、IBD センターを有するような専門施設ではより先進の治療がなされていると考えられる。

欧米における先行研究において、UC 及び CD いずれにおいても、先進治療の発展により手術数が減少していることが示されている。本邦においては、UC において、抗 TNF α 製剤などの強力な免疫抑制作用を持つ薬剤の使用が増加するにつれ、年々手術数が減少していることが示されているが、CD について先進治療と手術数の関連を調べた研究はない。

本研究では2015年から2019年の間において、UC及びCDに対する先進治療の選択肢の増加が、IBDによる入院患者において手術率の変化に影響を与えたかどうかを検討した。また探索的に年齢による影響及び施設当たりの症例数による影響、内視鏡的腸管拡張術の施行率の変化を検討した。

B. 研究方法

対象患者: 2015年1月から2019年12月までのDPC データベースを用いて、入院契機病名に UC (ICD-10 コード K51.0, K51.2, K51.3, K51.8 及び K51.9) あるいは CD (ICD-10 コード K50.0, K50.1,

K50.8 及び K50.9) を持ち、入院日時点で 16 歳以上、少なくとも 1 剤以上の UC または CD に対する治療薬を使用している症例を解析対象とした。

患者背景については縦断的傾向分析を行い、手術率の変化と先進治療の選択肢の増加との関連を調べるために中断時系列分析 (ITS : interrupted time series analysis) を行った。年齢による影響を検討するため、入院日時点で 65 歳以上の症例を高齢者と定義して ITS を実施した。また症例の集積度合による影響を検討するため、施設当たりの症例数を 3 段階に階層化し、サブグループ解析を実施した。さらに CD においては内視鏡的腸管拡張術 (EBD : Endoscopic bowel dilation) とほかの腸管切除術と区別し、EBD の施行率の変化を検討した。

C. 研究結果

2015年1月から2019年12月の5年間で UC として 37,867 例、CD として 35,493 例を解析対象とした (表 1)。5年間を通して UC、CD ともに外科手術は減少傾向にあった。生物製剤や JAK 阻害剤といった先進治療の使用率は UC では増加し、CD では一定であった。

手術率の変化と先進治療選択肢の増加との関連を ITS で検討したところ、UC の中断期間後の外科手術率は明らかに減少していた (-1.13, 95%信頼区間 [CI]: -2.11 ~ -0.16, $P=0.0235$)。またその傾きの変化は減少傾向にあった (-0.05, 95%CI: -0.26 ~ 0.16, $P=0.6372$)。生物製剤または JAK 阻害剤の使用率は数値的上昇を認め、その傾きも増加傾向にあった (表 2、図 1)。

CD では、中断期間後の外科手術率は数値的減少を示し (-0.55, 95%CI: -1.82 ~ 0.71, $P=0.3815$)、また傾きの変化も減少傾向にあった (-0.22, 95%CI: -0.63 ~ 0.19, $P=0.2892$)。さらに生物製剤の使用率も減少傾向がみられ、傾きも減少傾向にあった (表 3、図 2)。

高齢患者における影響の検討では、UC および CD ともに全体と同様の傾向はみられたものの、有意な変化は認められなかった。

施設当たりの症例数による影響において、UC では中程度の症例数の施設において先進治療薬の使用割合の数値的増加を認めた(表 2)。CD では症例数の少ない施設において先進治療薬の使用割合の数値的増加を認めた(表 3)。

CD における EBD 施行率は、2015 年を基準としたときに 2017 年以降有意に増加していた(図 3)。

D. 考察

UC の手術率は 2015 年から 2019 年にかけて減少し、新規作用機序を有する治療選択肢の増加後に明らかに低下し、以降は低水準で推移していることを明らかにした。また生物製剤や JAK 阻害剤の使用率は、試験期間を通じて増加し続けていることを確認した。一方で CD では同期間に手術率は減少しているものの、同時に生物製剤の使用も減少していることを確認した。UC におけるこの結果は既報と類似の結果を示しており、CD においてこの種の検討は本邦では初めてである。

Barnes らの報告によると、米国における 2007 年から 2016 年の UC での ITS を用いた手術率の検討では、新規の作用機序を持つ生物製剤の登場により、有意に手術率が減少していた。本研究においては明らかな相関を見出すには至らなかったものの、この先行研究と類似の傾向を確認した。明らかな相関が認められなかった理由としては、米国と日本の保険制度の違いにより、日本では外科手術の減少傾向が緩やかである可能性、先進治療の使用の拡大が緩やかである可能性が考えら

れた。

CD において、外科手術が減少しているにもかかわらず先進治療の使用も減少傾向であったことについては、本研究が入院患者のみを対象としたことで、外来のみでフォロー可能な症例が増えている可能性、あるいは EBD の普及により腸管切除まで至らずに経過している症例が増加している可能性が考えられた。

E. 結論

2015 年から 2019 年の日本における IBD 入院患者において、外科手術は UC、CD ともに減少しており、生物製剤又は JAK 阻害剤などの先進治療は UC で増加し、CD では減少していた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Yoshida S, Imai S, Fushimi K. Changes in surgery rates among hospitalized patients with inflammatory bowel disease in Japan from 2015 to 2019: A nationwide administrative database analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2024 Feb;39(2):272-279.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1 研究対象集団とした潰瘍性大腸炎及びクローン病患者の背景及び臨床的特徴

	Patients with UC (n=37,867)	Patients with CD (n=35,493)
Number of hospitalizations by year, n		
2015	7332	6808
2016	7586	6953
2017	7729	7241
2018	7862	7493
2019	7358	6998
Age, years		
Mean (SD)	46.0 (19.1)	39.6 (14.4)
Median (IQR)	44 (32)	39 (20)
16-64; n (%)	29963 (79.1)	33485 (94.3)
65-; n (%)	7904 (20.9)	2008 (5.7)
Male, n(%)	21632 (57.0)	24365 (68.7)
BMI, kg/m ²		
Mean (SD)	21.2 (3.8) ^a	20.5 (3.6) ^b
Median (IQR)	20.7 (4.7) ^a	20.0 (4.3) ^b
Length of hospitalization, days		
Mean (SD)	21.9 (20.2)	14.4 (20.1)
Median (IQR)	18 (20)	7 (17)
IBD patient volume per hospital		
High volume, patients(%)	12502 (33.0)	12875 (36.3)
Number of high volume hospitals	35	13
Medium volume, patients(%)	14512 (38.3)	11247 (31.7)
Number of medium volume hospitals	182	58
Low volume, patients(%)	10853 (28.7)	11371 (32.0)
Number of low volume hospitals	547	611
Medication		
Biologics or JAKi use, n(%)	9911 (26.2)	17788 (50.1)
IFX	6288 (16.6)	11588 (32.6)
ADA	1852 (4.9)	4825 (13.6)
GOL	721 (1.9)	-
VED	649 (1.7)	97 (0.3)
UST	-	1278 (3.6)
TOF	401 (1.1)	-
5-Aminosalicylates use, n(%)	28899 (76.3)	24119 (68.0)
Systemic corticosteroids use, n(%)	21354 (56.4)	6380 (18.0)
Rectal corticosteroids use, n(%)	4968 (13.1)	164 (0.5)
Immunomodulator use, n(%)	9384 (24.8)	9538 (26.9)
thiopurine	8313	7996
6-mercaptopurine	1153	1569
Immunosuppressant use, n(%)	4723 (12.5)	162 (0.5)
tacrolimus	4285	110
cyclosporine	581	54
Surgery, n (%)	4512 (11.9)	4924 (13.9)
EBD, n(%)	-	3885 (10.9)

Because of missing data, denominator of a, n=36,863; denominator of b, n=35,004

UC, Ulcerative colitis; CD, Crohn's Disease; SD, standard deviation; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; JAKi, januse kinase inhibitor; IFX, infliximab; ADA, adalimumab; GOL, golimumab; VED, vedolizumab; UST, ustekinumab; TOF, tofacitinib; EBD, endoscopic balloon dilation

表 2 潰瘍性大腸炎における手術と先進治療薬の使用割合に関する中絶的時系列分析

	Change in level			Change in slope		
	Coefficient	95% CI	P value	Coefficient	95% CI	P value
Surgery						
All population	-1.13	(-2.11, -0.16)	0.0235*	-0.05	(-0.26, 0.16)	0.6372
Elder population	-0.82	(-2.74, 1.10)	0.3958	-0.21	(-0.72, 0.30)	0.3936
High volume hospital	-1.85	(-4.33, 0.63)	0.1398	-0.32	(-0.87, 0.22)	0.2356
Midium volume hospital	-0.44	(-1.65, 0.77)	0.4708	0.16	(-0.11, 0.42)	0.2409
Low volume hospital	-0.23	(-1.04, 0.57)	0.5632	-0.03	(-0.21, 0.15)	0.7502
Biologic or janus kinase inhibitor use						
All population	1.06	(-0.52, 2.64)	0.1850	0.32	(-0.03, 0.66)	0.0722
Elder population	0.78	(-2.13, 3.70)	0.5922	0.08	(-0.56, 0.72)	0.8056
High volume hospital	0.86	(-1.95, 3.68)	0.5405	0.55	(-0.06, 1.17)	0.0776
Midium volume hospital	2.59	(0.07, 5.11)	0.0440*	0.12	(-0.43, 0.67)	0.6710
Low volume hospital	-0.13	(-2.22, 1.96)	0.9036	0.29	(-0.17, 0.74)	0.2146

CI, confidence interval

*P<0.05

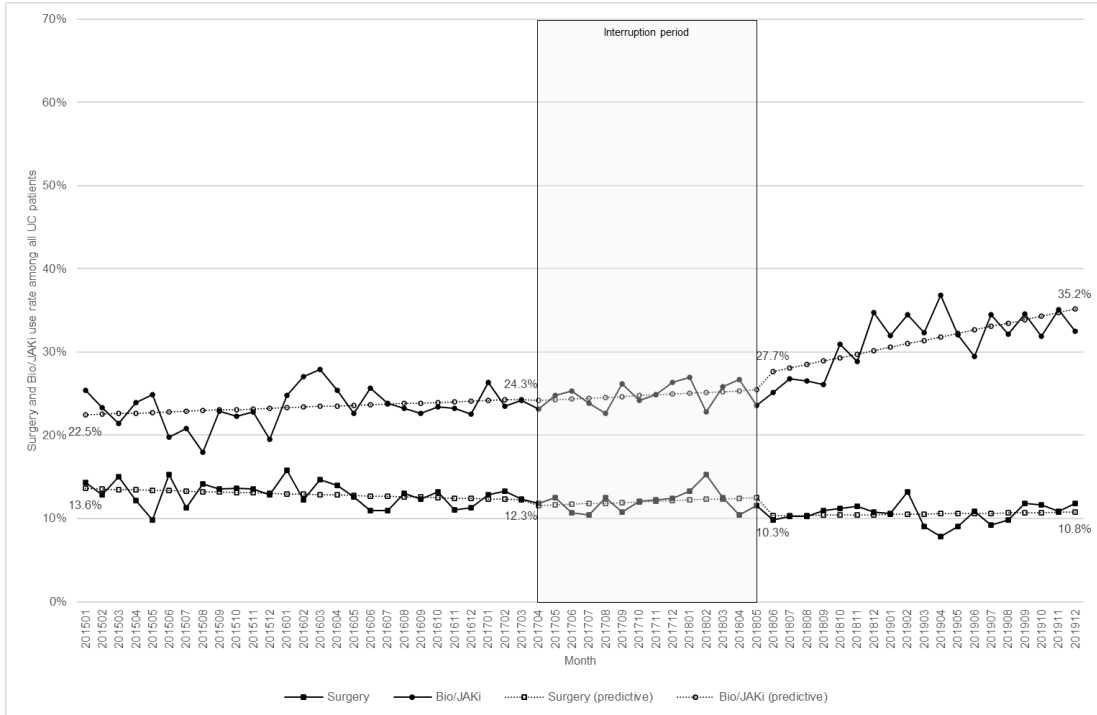
表 3 クロウン病における手術と先進治療薬の使用割合に関する中絶的時系列分析

	Change in level			Change in slope		
	Coefficient	95% CI	P value	Coefficient	95% CI	P value
Surgery						
All population	-0.55	(-1.82, 0.71)	0.3815	-0.22	(-0.63, 0.19)	0.2892
Elder population	2.32	(-1.07, 5.71)	0.1757	0.49	(-0.61, 1.59)	0.3739
High volume hospital	-0.83	(-2.70, 1.05)	0.3822	-0.37	(-0.99, 0.24)	0.2242
Midium volume hospital	-0.50	(-2.67, 1.67)	0.6458	-0.14	(-0.85, 0.56)	0.6918
Low volume hospital	-0.12	(-1.88, 1.64)	0.8903	-0.03	(-0.60, 0.54)	0.9215
Biologic						
All population	-0.25	(-1.82, 1.32)	0.7499	-0.08	(-0.59, 0.43)	0.7681
Elder population	-5.88	(-12.67, 0.91)	0.0882	-1.69	(-3.90, 0.51)	0.1297
High volume hospital	0	(-2.21, 2.21)	0.9995	-0.25	(-0.97, 0.47)	0.4964
Midium volume hospital	-0.99	(-3.75, 1.77)	0.4753	-0.46	(-1.36, 0.44)	0.3077
Low volume hospital	0.55	(-2.14, 3.23)	0.6853	0.55	(-0.33, 1.42)	0.2139

CI, confidence interval

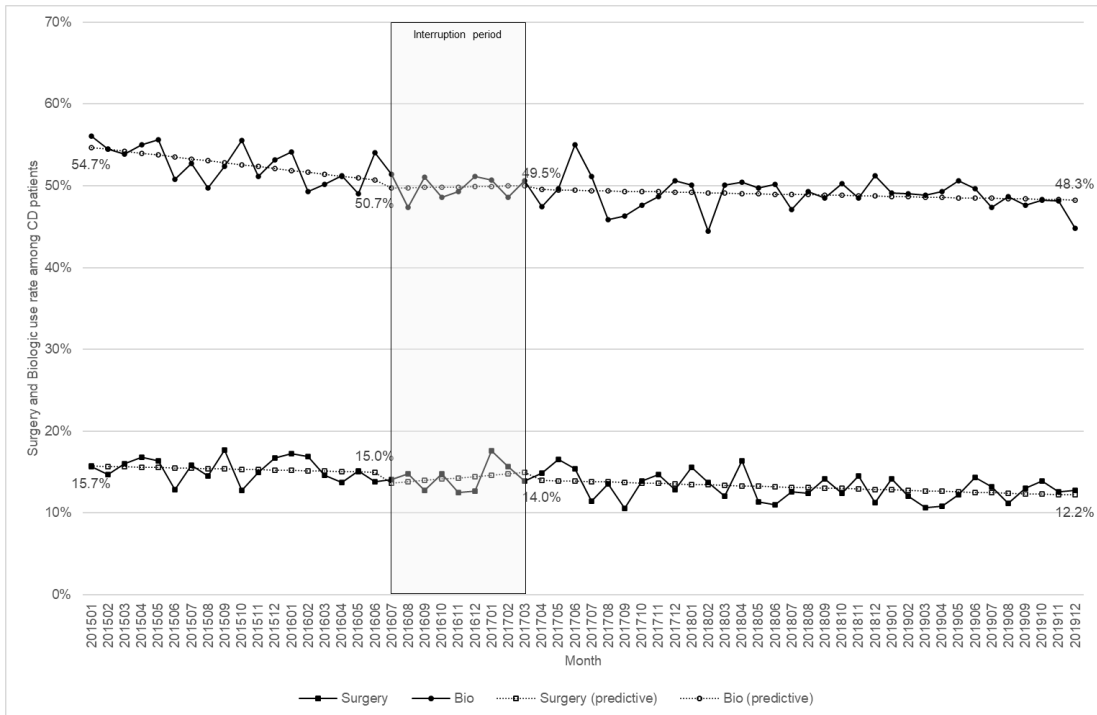
*P<0.05

図1 潰瘍性大腸炎における手術率と先進治療薬使用率の変化



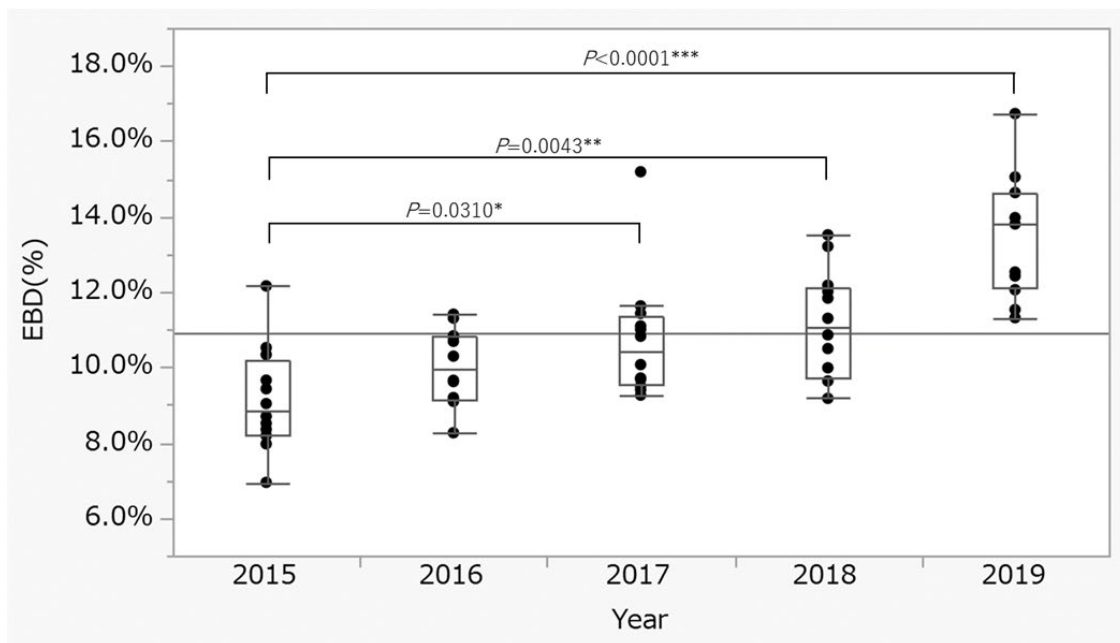
UC, ulcerative colitis; Bio, biologics; JAKi, janus kinase inhibitor

図2 クロウン病における手術率と先進治療薬使用率の変化



CD, crohn's disease; Bio, biologics

図3 内視鏡的腸管拡張術の実施率の比較



EBD, Endoscopic balloon dilation

***P<0.001, **P<0.01, *P<0.05

