

治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト

治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針の改訂

研究分担者 氏名 長沼 誠 所属先 関西医科大学内科学第三講座 役職 教授

研究要旨：令和3年度潰瘍性大腸炎治療指針の改訂をおこなった。今年度は1）クローン病治療指針作成委員と連携し、両疾患治療指針に共通する内容を総論として取りまとめを施行、2）潰瘍性大腸炎に対するアダリムマブの初回投与4週間以降の用量・用法の追加に関する記載、3）血球成分吸着除去療法の維持療法に関する記載、4）インフリキシマブで寛解維持中の症例における休薬に関する記載、5）サイトメガロウイルス感染に合併する腸炎の内視鏡所見に関する記載の変更、6）チオプリン製剤用量に関する記載、7）トファシチニブ 使用上の注意点に関する記載、などの項目に関して改訂をおこなった。

共同研究者

松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院）

小林 拓（北里大学北里研究所病院）

松浦 稔（杏林大学医学部）

猿田雅之（東京慈恵会医科大学）

加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター）

加藤 順（千葉大学大学院医学研究院）

横山薫（北里大学医学部）

石原俊治（島根大学医学部）

小金井一隆（横浜市立市民病院）

内野基（兵庫医科大学）

水落建輝（久留米大学医学部）

虻川大樹（宮城県立こども病院）

仲瀬裕志（札幌医科大学医学部）

久松理一（杏林大学医学部）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎治療指針改訂は、年1回の改訂を目標とするが、主に1）新規薬剤・治療法の指針への追記・変更を行うこと、2）現在の指針記載内容で実臨床に合わない内容や海外の指針と照らし合わせて変更・追加した方がよい内容

を検討し、治療指針に反映させることを本プロジェクトの主目的とする

B. 研究方法

改訂すべき内容をプロジェクトリーダー（担当 長沼誠）が抽出、改訂案を作成したのち、メール会議およびweb会議によって共同研究者から意見の集約を行った。その後令和3年7月と令和4年1月の2回の班会議報告にて最終的な改訂案の調整を行い、治療指針ガイドラインの改訂プロジェクト責任者の中村先生、研究班代表研究者の久松先生による取りまとめを行い、令和4年3月に令和3年度潰瘍性大腸炎治療指針を公表した。

（倫理面への配慮）

治療指針作成のプロジェクトであり、臨床試験や研究を施行する内容ではないが、倫理面に十分配慮して、作成を行った。

C. 研究結果

令和3年度の治療改訂の主なポイントは以下の通りである。

1 総論の新設

炎症性腸疾患の病因・病態の解明に伴う治療法の進歩に加え、実際の治療上の注意点も明確となってきたことにより、治療指針の記載が詳細かつ複雑化してきた。またこれに伴い、潰瘍性大腸炎およびクローン病の治療指針に関する記載で共通する部分も数多く見られるようになってきた。このため共通する記載を治療指針の冒頭にまとめて記載し、従来の記載部分も含めた全体を理解し易くすることを意図して、新たに総論を創設した。

2 潰瘍性大腸炎に対するアダリムマブの初回投与4週間以降の用量・用法の追加について

これまで潰瘍性大腸炎に対するアダリムマブの用量・用法は初回に160mgを、初回投与2週間後に80mg、4週間後以降は、40mgを2週に1回の投与であったが、高用量の導入効果と維持効果を検証するための国際共同試験（第III相）がおこなわれた。その結果抗TNF製剤の使用経験の有無にかかわらず、他の治療法（ステロイド、アザチオプリン等）で効果不十分な中等症又は重症を対象に二重盲検試験において、導入効果は既存の標準用量と同等であったが、高用量での導入で有効性が示された患者では維持効果において40mg週1回群（41.1%）が40mg隔週群（30.1%）に比して52週後の寛解率が有意に高いことが確認された。本結果を踏まえて、アダリムマブの4週目以降の維持期の治療として、患者の状態に応じて（効果不十分例など）、40mgを毎週1回又は80mgを2週に1回皮下注射することが可能となったことを記載した。

3 血球成分吸着除去療法の維持療法について

医師主導多施設共同無作為比較試験が施行され、血球成分吸着除去療法より寛解に至った症例を血球成分吸着除去上乗せ群（apheresis群：月2回施行）、対照群を2群に無作為に割付けした。解析対象症例161例のうち、主要評価項目

である52週間の累積寛解維持率はapheresis群46.6%で、対照群の36.4%を上回ったが、有意差はなかった。一方、52週目の内視鏡的寛解（Mayo内視鏡スコア1以下と定義）はapheresis群（42.5%）が対照群（25.9%）に比して有意に高かった（ $p=0.048$ ）¹⁾。本試験の結果を踏まえ、血球成分吸着除去療法のうちアダカラムによる寛解導入療法で寛解又は有効性が確認され、既存の薬物治療が無効、効果不十分または適用できない難治例に対して、寛解維持療法として、原則として2週間に1回の頻度で48週間の治療が可能であることを記載した。

4 インフリキシマブで寛解維持中の症例における休薬について

インフリキシマブで寛解維持中の症例における休薬の可否を問う医師主導多施設共同無作為比較試験（HAYABUSA Study）が行われ、休薬群の48週目の臨床的寛解率が54.3%

であり、継続群の80.4%に比べて有意に低いことが示された²⁾。一方で再燃時のインフリキシマブ再投与による寛解導入率は66.7%であったことから、休薬後の再燃は多いものの一定数は再投与にてレスキューすることが期待できることも明らかになった。休薬時のCRPと組織学的急性期所見が休薬後の再燃と相関する傾向はみられたものの、そのオッズ比は高くないことから、寛解状態にあってもインフリキシマブの休薬は慎重に検討されるべきであることを記載した。

5 サイトメガロウイルス感染に合併する腸炎の内視鏡所見に関する記載の変更

潰瘍性大腸炎に合併するサイトメガロウイルス感染による消化管病変については特異的な内視鏡所見はないことより、内視鏡所見のみでサイトメガロウイルス感染の合併を診断することはできないことを記載した。

6 チオプリン製剤用量に関する記載

本邦ではアザチオプリン 50～100mg/日または 6-MP30～50mg/日を併用する旨が記載されている。しかし至適用量は患者個々によって異なり、また本邦では NUDT15 遺伝子多型によっても変わってくることで、上記投与量以外の投与量が使用されることもあるため、改訂では至適投与量は患者個々によって異なることを明記した。

7 トファシチニブ 使用上の注意点を記載

トファシチニブ投与中に帯状疱疹を合併することがあるため注意が必要であること、また心血管系事象のリスク因子を有する患者では、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮することについて追記した。

8 注釈の編集について

注釈の削除、本文への追加を行なった。

D. 考察

本年度は新規に保険適用となった製剤はなかったものの、血球成分吸着除去療法の維持療法、アダリムマブの初回投与4週間以降の用量・用法の追加がなされたため、該当する部分の記載の追加、修正をおこなった。またフローチェーの整理、追加や変更をおこない、実臨床で診療していく上でわかりやすい形に改訂をおこなった。さらに、重症例・難治例に合併するサイトメガロウイルス感染による消化管病変に関しては、内視鏡所見としては打ち抜き潰瘍が知られているが、それ以外にも潰瘍形態は様々であること、打ち抜き潰瘍は潰瘍性大腸炎の活動期にも認められることがある。しかし実臨床では内視鏡所見のみでサイトメガロウイルス感染と判断し、抗ウイルス剤の治療が行われ、潰瘍性大腸炎の治療介入が遅延する可能性があることより、今年度の改訂では、内視鏡所見のみでサイトメガ

ロウイルス感染の合併を診断することはできないことを明記した。昨年度につづき本治療指針が一般医も対象にした内容であることを目指していることも留意して改訂を行った。

E. 結論

令和3

年潰瘍性大腸炎治療指針改訂を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Naganuma M, Yokoyama Y, Motoya S, et al. Efficacy of apheresis as maintenance therapy for patients with ulcerative colitis in an open-label prospective multicenter randomised controlled trial. J Gastroenterol. 2020;55:390-400
2. Kobayashi T, Motoya S, Nakamura S, et al. Discontinuation of infliximab in patients with ulcerative colitis in remission (HAYABUSA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021 6: 429-437
3. Naganuma M, Watanabe K, Motoya S, Ogata H, Matsui T, Suzuki Y, ursos Lyann, Sakamoto S, Shikamura M, Hori T, Frenandez J, Watanabe M, Hibi T, Kanai T. Potential benefits of immunomodulator use with vedolizumab for maintenance of remission in ulcerative colitis. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2021;37:81-88

2. 学会発表

1. Kobayashi S, Tomiyama T, Naganuma M.

- | | |
|--|--|
| <p>Intravenous injection of colon cancer extracellular vesicles suppresses tumor growth with dampening regulatory T cell phenotype. UEGW2021. 2021年10月</p> <p>2. <u>NaganumaM.</u> A step forward: Proactive TD The 9th Annual Meetig of the Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC2021) 2021年10月</p> <p>3. 浦上富生, 安藤祐吾, <u>長沼誠</u> 平坦な浸潤性腫瘍を形成する大腸炎関連癌の新規マウスモデルの確立 第58回日本消化器免疫学会総会 2021年7月</p> <p>4. <u>長沼誠</u>, 横山陽子 診療ガイドラインにおけるアフレスス療法の位置づけと今後の展望 第42回日本アフレスス学会学術大会 2021年10月</p> <p>5. <u>長沼誠</u> 潰瘍性大腸炎に対するステロイド初期投与量および減量速度と治癒効果との関係 第76回日本大腸肛門病学会学術集会 2021年11月</p> <p>6. 佐野泰樹, 西紋周平, 深田憲将, 福井寿朗, <u>長沼誠</u> Real world における潰瘍性大腸炎に対する各治療成績の寛解導入の比較 第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会 2021年11月</p> <p>7. 西紋周平, 深田憲将, 佐野泰樹, 浦上富生, 福井寿朗, <u>長沼誠</u> 炎症性腸疾患診療における血清 LRG 測定の有用性に関する臨床的検討 第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会 2021年11月</p> <p>8. 佐野泰樹, 西紋周平, 深田憲将, 福井寿朗, <u>長沼誠</u> 内視鏡重症度から見た潰瘍性大腸炎に対する各治療法の有効性の比較 第107回日本消化器内視鏡学会近畿支部例会 2021年12月</p> | <p>1. 特許取得
該当せず</p> <p>2. 実用新案登録
該当せず</p> <p>3. その他
特になし</p> |
|--|--|

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

