

治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト

治療指針に反映させるためのエビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築（日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 長沼班との共同研究）

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： 日本医療研究開発機構 AMED 研究希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（エビデンス創出）「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」において入院コホート研究、生物学的製剤未使用例におけるインフリキシマブ、エンタイビオ、ウステクヌマブの短期的有用性を検証する無作為比較医師主導試験を計画、施行している。令和3年度は入院コホート研究の登録が終了し、今後成果を公表、治療指針に反映させる予定である

共同研究者（AMED 班での分担研究者のみ）
松岡克善（東邦大学医療センター佐倉病院）
光山慶一（久留米大学）
久松理一（杏林大学）
阿部貴行（横浜市立大学）

A. 研究目的

日本医療研究開発機構 AMED 研究希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（エビデンス創出）「エビデンスに基づいた難治性炎症性腸疾患に対する治療ポジショニングの構築」（研究代表者 長沼誠）の研究成果を IBD 班（久松班）と連携をとり、最終的に診療に直結するような内容を治療指針に反映させることを目的とする。

B. 研究方法

1 入院を要する症例（主に重症例）の治療選択のためのエビデンス構築
ステロイド、血球成分吸着除去療法、タクロリムス、抗TNF α 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）、JAK阻害剤（ゼルヤンツ）、IL12/23p40抗

体（ステラール）、腸管選択的接着分子阻害剤（エンタイビオ）の短期的有用性・安全性を前向きコホート研究にて確認する。本研究は入院症例を対象としており、比較試験などの介入試験が行いにくいことより、本コホート研究が必要であると判断した。

2 難治例に対する治療法選択のためのエビデンス構築

近年難治例に対する、作用機序の異なる複数の新規治療薬が開発されているが、TNF α 抗体製剤および新規治療に対する治療ポジショニングについては明確ではない。今回TNF α 抗体製剤未使用例に対する、数年前までの第一選択肢であったTNF α 抗体製剤と新規治療薬Ustekinumab、Vedlizumabとの有効性と安全性をhead to head試験により比較する。

C. 研究結果

1 入院を要する症例（主に重症例）の治療選択のためのエビデンス構築

約2年間で300例程度の入院症例に対する治療効果を検討し、疾患活動性や既治療歴によるステロイド、生物学的製剤、タクロリムス、ゼルヤンツの治療効果と安全性を明らかにし、治療

指針に反映させることを目標とする。本研究は令和3年7月に登録が終了し、主要評価項目の解析が終了し、第2回班会議およびAMED班（長沼班）にて一部の成果を報告した。

2 難治例に対する治療法選択のためのエビデンス構築

令和2年度に東京医科歯科大学認定臨床研究審査委員会(CRB)にて本研究は承認され、全国26施設の参加のもと、令和3年5月にFIPが登録され、現在28例の登録が進んでいる。今後も登録を進めていく予定である。

D. 考察

登録された症例のうち厚生労働省政策班診断基準による重症例は約30%、海外の入院患者の基準である Acute Severe UC (ASUC)は全体の60%にとどまっており、本邦の潰瘍性大腸炎では、入院適応に対して閾値が低いことが示唆された。また重症例に対する治療法はステロイド、タクロリムス、インフリキシマブ、トファシチニブに限定されていた。一方でASUCに対する治療については、タクロリムス、インフリキシマブ、トファシチニブ、ウステキヌマブ、血球成分吸着・除去療法が施行されており、その治療成績はほぼ同等であった。また入院前に外来でステロイドを使用された症例について、入院後ステロイド増量した症例より他治療（生物学的製剤、免疫抑制剤）へ変更した症例のほうが治療開始14日目の寛解率が有意に高いことが示された。

またファーストライン治療で治療効果が得られなかった症例に対するセカンドライン治療としては、インフリキシマブ、タクロリムス、ウステキヌマブ、トファシチニブを選択された症例が大部分であり、治療開始14日目の寛解率は35.7-61.3%であり、比較的良好であった。

有害事象については、ステロイド、タクロリムス使用例における有害事象が高い傾向にあった。

重症例の登録数が多くなかったものの、海外の入院基準であるASUCやセカンドライン治療の有効性、外来でステロイド使用していた症例の治療変更の意義については本研究により明らかになり、成果を学会発表・論文公表予定である。

E. 結論

政策班との連携のもと潰瘍性大腸炎治療指針に反映させるためのエビデンスの構築するための2つの研究が行われ、入院を要する症例の治療選択のためのエビデンス構築に関する研究は登録終了し、現在論文投稿準備中である。令和4年度の治療指針に反映させる予定である。

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, Horii 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. Intravenous injection of colon cancer extracellular vesicles suppresses tumor growth with dampening regulatory T cell phenotype. UEGW2021. 2021年10月
2. Naganuma M. A step forward: Proactive TD The 9th Annual Meetig of the Asian Organization for Crohn's and Colitis (AOCC2021) 2021年10月
3. 浦上富生, 安藤祐吾, 長沼誠 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
4. 長沼誠, 横山陽子 診療ガイドラインにおけるアフェレシス療法の位置づけと今後の展望 第42回日本アフェレシス学会学術大会 2021年10月
5. 長沼誠 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
6. 佐野泰樹, 西紋周平, 深田憲将, 福井寿朗, 長沼誠 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
7. 西紋周平, 深田憲将, 佐野泰樹, 浦上富生, 福井寿朗, 長沼誠 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

8. 佐野泰樹, 西紋周平, 深田憲将, 福井寿朗, 長沼誠 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
該当せず
2. 実用新案登録
該当せず
3. その他
特になし