

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括／分担研究報告書（令和4年度）

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」において入院中の治療法の有効性と安全性を検証するコホート研究、ステロイド投与量、減量速度に関する実態調査、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、ウステキヌマブの短期的有用性を検証する多施設共同無作為比較医師主導試験（UC-Bio 試験）を計画、施行した。入院コホート研究の登録が終了し現在論文投稿中である。ステロイド投与量、減量速度に関する実態調査についても解析が終了し、成果を論文化した。UC-Bio 試験については令和5年6月で登録終了、12月に試験終了予定である。

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（ステラーラ）、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していたが、本研究は予定より早く症例登録が進み、令和3年7月に登録が終了した。

1) 厚生労働省重装度分類、重症例および中等症における治療選択

ステロイド抵抗例に対する治療選択は令和3年度治療指針では中等症では8種類、重症例では9種類の治療法の記載がなされている。また中等症と重症の治療法がほぼ均一に記載されており、治療選択に苦慮する場合が存在すると考えられる。入院後にステロイドもしくはadvanced therapyが施行された症例のうち解析可能であった292例において、重症例では入院後の第一治療法としてステロイド、タクロリムス、インフリキシマブを選択されていた症例が80%以上を占めており、特にステロイド、タクロリムスが中心であった。一方中等症ではシクロスボリン以外の全ての治療法が選択されていた。また重症例において治療開始14日目の寛解例は非寛解例に比して、治療3日目のPROの減少率が有意に高いことが示され、従来の欧米の報告通り、重症例においては治療開始3日目で治療効果を判定することは適切であることが示唆された。

2) 欧米の入院適応基準となる acute severe UC(ASUC)に対する入院後の first advanced therapy と second advanced therapy の有用性と安全性に関する検討

First advanced therapyとして8つの治療が選択され、7日目と14日目の寛解率と手術率は、それぞれ18.0%、38.5%、12.1%であった。

インフリキシマブ、タクロリムス、アフェレシス、ウステキヌマブにおいて3日目の平均臨床スコアは0日目よりも有意に低いことが確認され、また他の治療法についても14日目まででスコアが有意に低下したことが確認された、second advanced therapyでは、トファシチブ、インフリキシマブ、およびウステキヌマブが主に選択され、投与開始時の臨床スコアは、インフリキシマブの方がトファシチブ、もしくはウステキヌマブよりも高かった。7日目寛解率・改善率は0%、12% 14日目寛解率・改善率は12%、32%であり、入院後2番目のadvanced therapyの有効性は限定的であった。

さらに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。

本コホートにおいては、すべての患者で肺炎、結核の発症はなく、死亡例もなかった。

本内容については長沼班および本研究班会議での成果報告をおこない、現在論文投稿中である。

2 ステロイドステロイド投与量、減量速度に関する実態調査

令和2-3年に関西医科大学にて191例のステロイド使用例の初期ステロイド量、ステロイド減量速度に寄与する因子について検討をおこない、入院症例については初期投与量による治療効果に差異はないが、外来症例では30mg/日以上の方が30mg/日未満より治療開始4週目の寛解導入率が高いことを明らかにした。また治療開始4週目までに初期ステロイド量の50%以上、50%未満の2群に分けた場合に、ステロイドを離脱するまでに再燃する率は両群で差がないこと、治療開始後12週目までのステロイド離脱に寄与する因子として、4週目におけるステロイド減量率が高いことが（12週目までに離脱した群 60.0%、離脱できなかつた群 33.3%（いずれも中央値））独立

した因子として抽出された。さらに本研究の対象期間である2006-2020年を5年おきに3期に分けた場合に2016-2020年において初期ステロイド量、4週目でのステロイド量減少率、12週目ステロイド離脱率がいずれもそれ以前よりも有意に高いことが明らかになった。

3 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90例の登録が進んでいる。特に重篤な有害事象の報告例は認められていない。今後令和5年6月で登録終了、令和5年12月に試験終了予定である。

D. 考察

入院コホート研究に関しては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、タクロリムスに限定されていた。一方でASUCまたは中等症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・除去療法などほぼ全ての難治例の治療法が選択されており、その治療成績は良好であった。入院症例におけるタクロリムスの有用性については本邦の治験で行われており、またシクロスボリン、インフリキシマブについては欧米のガイドラインにおいて、ステロイド不応例に対する治療選択として記載されている。海外の入院基準であるASUCに対するトファシチニブ、ウステキヌマブに関する少数例に対する有用性は報告されているものの、現時点ではエビデンスは弱いと考えられる。また厚

生労働省重症度分類の重症例に関する治療法の有用性を検討した研究はほとんどないことを踏まえると、重症例における治療選択肢は手術適応を考慮しながらある程度限定して使用されるべきであると考えられる。

ステロイド研究については現行の治療指針における中等症(外来患者)のステロイド初期投与量30-40mg/日が妥当であることが、我々の研究成果からも確認することができた。またステロイド減量方法については治療指針には20mg/日以下の減量方法については2週間で5mgずつという記載がなされているが、20mg以上については、医師の経験に基づいて患者の状況に応じて減量がなされているのが実情であると考えられる。このことはステロイド治療開始後も中等量以上のステロイド治療がなされる可能性が危惧される。今回の研究は単施設の探索的検討ではあるが、治療効果が得られた場合には4週までに速やかに減量することが重要である可能性が示唆された。エビデンスに基づいたステロイド減量法の確立をめざして今後検証的研究を立案したいと考えている。

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3つの研究が行われた。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。RCT研究についてはこれまで同様の研究は存在せず、生物学的製剤未使用例における治療選択を検討する際の一助になると考えられ、今後も研究を継続予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uragami T, Ando Y, Aoi M, Fukui T, Matsumoto Y, Horitani S, Tomiyama T, Okazaki K, Tsuneyama K, Tanaka H, Naganuma M. Establishment of a Novel Colitis-Associated Cancer Mouse Model Showing Flat Invasive Neoplasia. *Dig Dis Sci* 2022 Dec 11 (online ahead)
- 2) Masuda M, Fukata N, Sano Y, Nishimon S, Aoi M, Tomiyama T, Fukui T, Omiya M, Okazaki K, Naganuma M. Analysis of the initial dose and reduction rate of corticosteroid for ulcerative colitis in clinical practice. *JGH Open* 2022 6(9):612-620.
- 3) Naganuma M, Kobayashi T, Kinisaki R, Yamamoto S, Matsuoka K, Kawamoto A, Saito D, Nanki K, Narimatsu K, Shiga H, T, Esaki M, Yoshioka S, Kato S, Saruta M, Tanaka S, Yasutomi E, Yokoyama K, Moriya K, Tsuzuki Y, Ooi M, Fujiya M, Nakazawa A, Abe T, Hisamatsu T. Real-world efficacy and safety of first- and second-advanced therapy in hospitalized patients with ulcerative colitis. (in submission)
- 4) 中村尚広, 長沼誠 IBD 難治例への対応 薬事 2022; 64(12):2459-2463
- 5) 佐野泰樹, 本澤有介, 長沼誠 UCにおけるバイオ製剤の選択 臨床消化器内科 2022; 38(4):401-408
- 6) 佐野 泰樹, 長沼 誠 便マーカー(カルプロテクチン、FIT)の活用法 *IBD Res* 2022; 16(2):66-71.

2. 学会発表

- 1) 佐野泰樹、深田憲将、長沼誠 潰瘍性大腸炎内視鏡活動度の相違による各種治療法の有効性の比較 第103回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム 東京
- 2) 深田憲将、鈴木亮、長沼誠 カプセル内視

- 鏡検査で診断した小腸外病変の検討 第103回日本消化器内視鏡学会総会シンポジウム 東京
- 3) 長沼誠 炎症性腸疾患治療指針・ガイドライン改訂のポイント 第128回日本消化器内視鏡学会中国支部例会講演 広島
- 4) 浦上富生、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59回日本消化器免疫学会総会
- 5) 佐野 泰樹、西紋 周平、深田 憲将、福井 寿朗、長沼誠 潰瘍性大腸炎各種治療の寛解率を高めるための工夫 JDDW2022 (消化器病学会) 福岡
- 6) 長沼誠、国崎玲子、久松理一 多施設コホート研究による潰瘍性大腸炎入院例に対する各種治療法の評価 JDDW2022 シンポジウム (消化器病学会) 福岡
- 7) 西紋周平、中村尚広、本澤有介、深田憲将、長沼誠 FITとLRGを用いた寛解期潰瘍性大腸炎における再燃予測の検討 109回日本消化器病学会 近畿支部例会シンポジウム 京都
- 8) 福田知広、青木康浩、清原裕貴、横山歩、中澤敦、吉松裕介、杉本真也、南木康作、三上洋平、福原佳代子、水野慎太、筋野智久、牟田口真、高林馨、諸星雄一、細田泰雄、緒方晴彦、岩男泰、長沼誠、金井隆典 内視鏡Mayoスコア1の潰瘍性大腸炎患者に対する経口5-ASA製剤の增量は臨床的再燃を抑制する 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会ワークショップ 大阪
- 9) 本澤有介、佐野泰樹、西紋周平、中村尚広、深田憲将、福井寿朗、長沼誠 FITとLRGを用いた寛解期潰瘍性大腸炎の長期予後の検討について 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会シンポジウム 大阪
- 10) 徳富佑太郎、本澤有介、佐野泰樹、深田憲将、長沼誠 潰瘍性大腸炎に対する治療薬剤における寛解導入療法の比較検討について 日本消化器病学会近畿支部 第118回例会 京都
- 11) Uragami T, Andoh Y, Tomiyama T, Fukui

T, Naganuma M. Establishment of a novel colitis-associated cancer mouse model showing flat invasive neoplasia. 11th Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn' s and Colitis. (Tokyo)

12) Naganuma M, Kunisaki R, Hisamatsu T. The efficacy of calcineurin inhibitor, biologics, and JAK inhibitor in hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. 11th Annual Meeting of the Asian Organization for Crohn' s and Colitis. Tokyo

13) Naganuma M, Kunisaki R, Yamamoto S, Matsuoka K, Kawamoto A, Saito D, Nanki K, Hokari R, Shiga H, Kobayashi T, Hisamatsu T THE REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF CORTICOSTERIDS, CALCINEURIN INHIBITOR, BIOLOGICS, AND JAK INHIBITOR IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS. Digestive Disease Week 2022 San Diego

14) 長沼誠 炎症性腸疾患における治療戦略
内科治療を中心 第15回日本消化管学会ミニシンポジウム基調講演 東京

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