

総括的疫学解析プロジェクト

研究分担者 西脇祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：

疫学調査、臨床調査個人票、疾患データベース等可能な情報を用いて、基礎疫学指標の最新値を求め、さらに本邦での炎症性腸疾患の臨床像・治療・合併症・予後等を明らかにしていくことが重要である。本プロジェクトでは、この実現のため、1) 新規薬剤を対象としたレジストリ研究、2) 新規診断炎症性腸疾患患者を対象とした全国規模レジストリ構築、3) 全国疫学調査、について検討を行った。

共同研究者

加藤 順（千葉大学消化器内科）
熊谷 秀規（自治医科大学小児科学）
松浦 稔（杏林大学医学部消化器内科）
松岡 克善（東邦大学医療センター佐倉病院
消化器内科）
村上 義孝（東邦大学医学部社会医学講座医
療統計学分野）
水島 恒和（大阪大学消化器外科）
朝倉 敬子（東邦大学医学部医学科社会医学
講座衛生学分野）
久松 理一（杏林大学医学部消化器内科）

以下の3つの疫学的研究の実施について検討した。

1. 新規薬剤を対象としたレジストリ研究
2. 新規診断炎症性腸疾患患者を対象とした
全国規模レジストリ構築
3. 全国疫学調査
(倫理面への配慮)

研究の実施に当たっては、当然ながら倫理的配慮が必要である。倫理審査委員会の承認などについても検討した。

C. 研究結果

1. 新規薬剤を対象としたレジストリ研究
研究実施計画書を整備した。概要は以下の通り。東邦大学医学部の倫理委員会（一括審査）に提出予定である。

<研究の名称>

炎症性腸疾患に対する分子標的薬を対象としたレジストリ研究。

<研究の目的>

本研究は、潰瘍性大腸炎もしくはクローン病に対して **first-line** として用いられた分子標的薬の 1) 実臨床下での有用性・安全性を薬剤ごとに評価すること、および 2) 各薬剤の

A. 研究目的

疫学調査、臨床調査個人票、疾患データベース等可能な情報を用いて、基礎疫学指標の最新値を求め、さらに本邦での炎症性腸疾患の臨床像・治療・合併症・予後等を明らかにしていくことが重要である。本プロジェクトでは、1) 新規薬剤を対象としたレジストリ研究、2) 新規診断炎症性腸疾患患者を対象とした全国規模レジストリ構築、3) 全国疫学調査、について検討を行った。

B. 研究方法

有用性に寄与する因子を明らかにすることを目的とする。

<研究対象者>

選択基準：下記の全ての基準を満たすものを対象とする。

- 1) 6歳以上*
- 2) 性別不問
- 3) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の診断基準（令和3年度）によって潰瘍性大腸炎もしくはクローン病と診断されている。
- 4) 潰瘍性大腸炎の患者は、2018年6月以降に下記のいずれかの研究対象薬**を外来で投与を開始された（投与のみを目的とした入院は可とする）。
- 5) クローン病の患者は、2017年6月以降に下記のいずれかの研究対象薬の投与を開始された（外来、入院を問わない）。

* 炎症性腸疾患は小児および若年者にも発症する疾患であり、6歳以上の未成年者も対象とする。

**研究対象薬：Infliximab, adalimumab, golimumab, tofacitinib, vedolizumab, ustekinumab

除外基準：下記のいずれかに抵触するものは除外する。

- 1) 基準日***より前に下記のいずれかの薬剤の投与を受けたことがある。

Infliximab, adalimumab, golimumab, tofacitinib, vedolizumab, ciclosporin, tacrolimus, ustekinumab

- 2) 人工肛門が造設されている。
- 3) 炎症性腸疾患を対象とした治験に参加したことがある。

*** 研究対象薬を開始した日を基準日とする。

<研究方法>

- ・多施設共同・コホート研究

- ・約60施設の参加予定。

<収集する情報>

ベースライン：年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、合併症、既往歴、罹病期間、病変範囲、治療歴

薬剤の処方日毎：PRO-2スコア、薬剤、血液検査結果

観察期間中に実施した場合：便中カルプロテクチン値、血清LRG値、内視鏡所見（潰瘍性大腸炎：Mayo内視鏡スコア、UCEIS、クローン病：潰瘍の有無）、病理所見など

発生時：手術日、術式、入院日、入院理由

<評価項目>

主要評価項目は、治療開始12±4週および52週±6週時点での薬剤ごとのステロイドフリー臨床的寛解率*とする（対象期間内に複数のvisitがある場合には、12週または52週に最も近い日付とする。最も近い日付が評価日の前後に2つある場合はこの評価日を超えない日付を採用する）。

* 臨床的寛解

潰瘍性大腸炎：

16歳*以上：PRO-2スコアの直腸出血スコア0かつ排便回数スコア1以下

15歳*以下：PUCAI

クローン病：

16歳*以上：PRO-2スコアの腹痛スコア1以下かつ排便スコア3以下かつCRP 0.3 mg/dl以下

15歳*以下：PCDAI

主な副次評価項目は、

- ・各薬剤の12±4週目および52±6週目での臨床的寛解率

- ・各薬剤の12±4週目および52±6週目での臨床的反応率

- ・各薬剤の継続率

- ・各薬剤の投与を受けた患者の入院率、手術率

- ・研究対象薬の間でswitchした場合の有用

性、安全性

- ・内視鏡的寛解率・反応率
- ・組織学的寛解率・反応率
- ・CRP 陰性化率
- ・便中カルプロテクチン陰性化率

臨床的反応: PRO-2 スコア 2 点以上の低下

<解析方法>

- ・臨床的反応率・寛解率はアウトカムを達成した患者の割合として記述する。
- ・有用性に寄与する因子は多変量解析にて抽出する。上記エンドポイントに関連する因子の探索については、打ち切りデータに対してはCox 回帰を、二値データについてはロジスティック回帰を実施する。
- ・要因探索において各薬剤の有用性については、多変量解析（傾向スコアなど）で共変数を調性した上で比較を実施する。
- ・継続率・手術率・入院率についてはアウトカム発生をKaplan-Mayer 曲線により記述する。

2. 新規診断炎症性腸疾患患者を対象とした全国規模レジストリ構築

京都大学の倫理委員会において、一括審査中である。別途報告書（松岡克善）に詳述する。

3. 全国疫学調査

2015 年に UC および CD についての全国疫学調査を実施し、有病数を把握した。また、2017 年には、クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管ペーチェット病についての全国疫学調査を実施した。検討の結果、2024 年実施を目途に UC および CD についての全国疫学調査を計画した。

<全国疫学調査の必要性>

難病は難治性であるばかりでなく、稀発性であるため、その病態生理の解明や治療法の検討には症例の集積が必要である。また行政施策としてさまざまな対策を行う場合、現在の難病の実態や将来予測はきわめて重要となる。その中でも、数の捕捉、すなわち罹患率や有病率などの把握は最も基本的な事項である。昭和 47 年度に厚生省特定疾患調査研究班が設置されて以来、疾患ごとの調査研究班（臨床班）が独自に、あるいは難病の疫学調査研究班（疫学班）と合同で、全国的な患者数捕捉のための調査が行われてきた。

<全国疫学調査の概要>

全国疫学調査は一次調査、二次調査に分かれる。

一次調査：患者数推計

潰瘍性大腸炎およびクローン病の全国有病者数を男女別に推計する

二次調査：臨床疫学像の把握

個々の患者の人口学的事項、受療や医療費に関する事項、臨床的事項を調査する。患者の住所、職業、発症および初診の年月日、診断の確実さ、入院回数、医療の公費負担の有無など。

臨床疫学像の把握については、各種レジストリー研究が走ることから、全国疫学調査としては、一次調査を計画する。

<研究方法の概要>

全国から層化無作為抽出により選定された病院を対象とする。

病院の種類	抽出率
大学附属病院	100%
500床以上の一般病院	100%
400～499床の一般病院	80%
300～399床の一般病院	40%
200～299床の一般病院	20%
100～199床の一般病院	10%
99床以下の一般病院	5%
特別階層病院	100%

特別階層病院：調査対象疾患患者の多く集まると考えられる病院。

対象診療科：内科、外科、小児科、小児外科の4つ

郵送調査：「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」に準拠。今回からWebによる入力を検討予定。

<予定>

- 2023年4月 研究計画書の作成開始
- 2023年夏 研究計画書の完成
- 2023年9月 研究計画を倫理審査委員会に提出
- 2024年1月 調査開始
- 2024年2月 調査終了
- 2024年3月 調査の結果集計

D. 考察

1-3の疫学研究について、計画を立案した。1および2の研究計画については、それぞれ倫理審査委員会に提出予定、提出中の段階である。3については、2024年1月の調査開始を目指して、計画細部を詰めていく必要がある。

E. 結論

炎症性腸疾患の臨床像・治療・合併症・予後等を明らかにするための研究計画案を検討した。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 西脇祐司. 炎症性腸疾患の疫学-海外と日本の動向は同じ? それとも違う? Pharma Medica. 2020;38:9-12.
- 2) 西脇祐司. 炎症性腸疾患の疫学. Medical Practice. 2020;37:1808-1812.
- 3) Kondo K, Ono Y, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Watanabe M, Nishiwaki Y, Fukushima W, Hirota Y, Suzuki Y; Japanese Case - Control Study Group for Ulcerative Colitis. Smoking and drinking habits relating to development of ulcerative colitis in Japanese: A multicenter case-control study. JGH Open. 2022;7:61-67.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし