

クローン病内瘻に対する抗 TNF- α 抗体製剤治療成績の検討

2015年6月30日までにクローン病に対して抗 TNF α 抗体製剤を投与され6ヶ月以上経過を追跡可能であった症例

研究協力をお願い

当科では「クローン病内瘻に対する抗 TNF- α 抗体製剤治療成績の検討」という研究を行います。この研究は、2015年6月30日までにクローン病に対して抗 TNF α 抗体製剤を投与され、6ヶ月以上経過を追跡可能であった症例の臨床情報を調査する研究で、研究目的や研究方法は以下の通りです。直接のご同意はいただかずに、この掲示などによるお知らせをもってご同意を頂いたものとして実施されます。皆様方におかれましては研究の主旨をご理解いただき、本研究へのご協力を賜りますようお願い申し上げます。この研究へのご参加を希望されない場合、途中からご参加取りやめを希望される場合、また、研究に関するご質問は下記の問い合わせ先へご連絡下さい。

(1) 研究の概要について

研究課題名：クローン病内瘻に対する抗 TNF- α 抗体製剤治療成績の検討

研究期間： 2016年2月1日～2016年8月31日

主任研究者： 滋賀医科大学 消化器内科 安藤 朗

実施責任者： 滋賀医科大学 消化器内科 馬場 重樹

(2) 研究の意義、目的について

1. 背景

クローン病は、現在の難治性炎症性腸管障害調査研究班の定義によれば、“本疾患は原因不明で、主として若年者にみられ、潰瘍や線維化を伴う肉芽腫性炎症性病変からなり、消化管のどの部位にも起こりうる。消化管以外（特に皮膚）にも病変が起こることがある。原著では回腸末端を侵す（回腸末端炎）と記載されたが、その後口腔から肛門までの消化管のあらゆる部位に起こりうることがわかった。臨床像は病変の部位や範囲によって多彩である。発熱、栄養障害、貧血などの全身症状や関節炎、虹彩炎、肝障害などの全身性合併症が起こりうる。”とされている。

その病因はいまだ不明であり、狭窄、瘻孔形成などの合併症も多く、内科的治療が難しく腸管切除を余儀なくされる患者も少なくなかった。しかしながら TNF- α がクローン病の炎症において重要な働きをしていることが解明されてくるのに伴い、抗 TNF α 抗体 infliximab (IFX) が臨床応用され、極めて高い有効性が報告され、クローン病の治療にパラダイムシフトを来したと言っても過言ではない。現在では皮下注射できるタイプの抗 TNF α 抗体製剤である adalimumab (ADA) も発売・認可され、クローン病診療における抗 TNF α 抗体の重要性は増す一方である。

特効薬とも言える有効性を発揮する抗 TNF α 抗体製剤であるが、必ずしも全ての症例に有効なわけではなく、特に内瘻形成は抗 TNF α 抗体製剤の代表的な無効因子であるばかりか、感染合併・膿瘍形成のリスクでもあるため、抗 TNF α 抗体製剤の導入自体が躊躇され、外科手術（通常腸管切除を伴う）適応と判断していることが多いのが現実である。しかしながら、内瘻に対して抗 TNF α 抗体製剤が有効であったという報告も散見されることから、抗 TNF α 抗体製剤が有効である内瘻症例を見極めることは临床上極めて有意義である。

2. 目的

抗 TNF α 抗体製剤を使用した内瘻を有するクローン病患者の臨床経過を多施設共同で後ろ向きに検討し、内瘻に対する効果を検討するとともに、有効・無効を規定する因子を検討すること。

(3) 研究の方法について

1. 研究デザイン

多施設共同後ろ向き研究

2. 研究のアウトライン

- (1) 各施設において所定様式の症例ファイルに氏名、IDなどの個人情報を含めない形で症例データを入力する。
- (2) 研究責任者へ症例ファイルを提出し、データを集積する。
- (3) 集積したデータベースを基に統計責任者が解析を実施する。

3. 併用禁止薬・併用禁止治療

後ろ向き研究であり、規定はない。併用治療についても集積・評価する。

4. 調査項目

性別

年齢

罹患部位

罹患年数

病型

重症度スコア (HBI, CDAI)

内瘻による症状の有無

内瘻の部位

内瘻の個数

狭窄の有無

内瘻を診断した検査

生物学的製剤の種類

併用治療 (特に免疫調節剤・ED)

抗 TNF- α 製剤開始後の観察期間

内科治療を選択した理由

肛門病変の有無

腸管外合併症の有無

5. 評価項目

(1) 主要評価項目

内瘻に対する外科手術の施行 (率)

(2) 副次評価項目

内瘻閉鎖の有/無/不明 (未確認) (診断に用いた方法)

内瘻に起因する、あるいは随伴する合併症 (特に膿瘍と悪性腫瘍の発生)

生物学的製剤の継続、中止、変更 (中止の場合その理由)

医師の全般評価 (改善、不変、悪化)

外科手術の安全性 (合併症)

6. 統計解析

(1) 解析手法

i) 主要評価項目

内瘻に対する外科手術の施行（率）（およびその信頼区間）は Kaplan-Meier 法にて推定を行う。

ii) 副次評価項目

調査されている因子にて各種エンドポイントの群間比較を行い、ログランク検定等で群間差の有無を判定する。Cox 比例ハザードモデル等による交絡因子の調整も適宜行う。中止理由および有害事象の発生率については、その頻度と信頼区間を算出する。

(2) 解析責任者

北里大学 北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター 副センター長 小林 拓

7. 予測される医学上の貢献

特効薬とも言える有効性を発揮する抗 TNF α 抗体製剤であるが、必ずしも全ての症例に有効なわけではなく、特に内瘻形成は抗 TNF α 抗体製剤の代表的な無効因子であるばかりか、感染合併・膿瘍形成のリスクでもあるため、抗 TNF α 抗体製剤の導入自体が躊躇され、外科手術（通常腸管切除を伴う）適応と判断していることが多いのが現実である。しかしながら、内瘻に対して抗 TNF α 抗体製剤が有効であったという報告も散見されることから、抗 TNF α 抗体製剤が有効である内瘻症例を見極めることは臨床で極めて有意義である。

8. 研究の終了

研究の終了時には、研究責任医師は、速やかに試験終了報告書を病院に提出する。

9. 研究責任者、参加施設および代表者

(1) 研究責任者

北里大学 北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター 副センター長 小林 拓

(2) 解析責任者

北里大学 北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター 副センター長 小林 拓

(3) 研究参加施設および担当責任医師（2014年5月5日時点）

大阪大学 消化器内科学 新崎信一郎

大阪市立大学 消化器内科 鎌田紀子

滋賀医科大学 消化器内科 馬場重樹

札幌厚生病院 IBD センター 田中浩紀

北野病院 消化器センター 吉野琢哉

東邦大学医療センター 佐倉病院 消化器内科 山田哲弘

東京医科歯科大学 消化器内科 藤井俊光

(4) 予測される結果（利益・不利益）について

参加頂いた場合の利益・不利益はありません。

(5) 個人情報保護について

研究にあたっては、個人情報を直接同定できる情報は使用されません。また、研究発表時にも個人情報は使用されません。

(6) 研究成果の公表について

この研究成果は学会発表、学術雑誌およびデータベースなどで公表します。

(7) 問い合わせ等の連絡先

滋賀医科大学 消化器内科 馬場 重樹

住所：520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

電話番号： 077-548-2217

メールアドレス： hqmed2@belle.shiga-med.ac.jp