

氏名	たけだ てるゆき 武田 輝之		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1911 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Long-term outcomes of endoscopic balloon dilation for intestinal strictures in patients with Crohn's disease during maintenance treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibodies (抗 TNF- α 抗体製剤を維持投与しているクローン病患者の腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術の長期成績)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	長谷川 傑
	(副査) 福岡大学	教授	廣松 賢治
	福岡大学	准教授	三宅 勝久

内容の要旨

【目的】

抗 TNF- α 抗体を維持投与しているクローン病（以下 CD）患者における腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術（以下 EBD）の効果は不明である。我々は、抗 TNF- α 抗体を投与している CD 患者の腸管狭窄に対する EBD の長期効果と安全性を調査した。

【対象と方法】

2008 年から 2017 年までの期間、当院受診歴のある連続した CD 患者 1066 人に対し診療録を用い遡及的にスクリーニングし、以下の組み入れ基準に合致し、除外基準に当てはまらない患者を解析対象とした。組み入れ基準は、①抗 TNF- α 抗体を維持投与している CD 患者、②小腸および大腸に内視鏡が通過しない狭窄を有する患者、③症候性または狭窄前の拡張を伴う狭窄を有する患者、④EBD 後 6 か月間以上フォローアップした患者、⑤EBD の適応症を満たす患者（狭窄長 \leq 5cm、瘻孔/膿瘍・深い潰瘍・高度の屈曲がないこと）とした。除外基準は、①挿入困難例、②悪性狭窄例、③抗 TNF- α 抗体開始前に EBD 施行歴がある患者とした。本研究は、単一施設後向きコホート研究である。主要評価項目は、累積手術回避率とした。副次的評価項目は、技術的成功、再 EBD 施行率、狭窄部位別の手術回避率、手術に影響を与える危険因子、安全性、追加薬物療法の頻度、とした。

【結果】

72人の患者を本研究の解析対象に用いた。観察期間の中央値は50か月であった。初回EBD後の累積手術回避率は3年で81.1%、5年で73.5%であった。19人の患者が手術を必要とした。再EBD施行率は74%であった。狭窄部位による手術回避率はサブグループ間で有意差はなかったが、小腸に狭窄を有する患者の手術回避率は5年で62.8%であり、他部位に狭窄のある患者よりも高かった。手術に影響を与える危険因子は、発症時年齢が16歳以下（ハザード比3.69；95%信頼区間1.36-10.01； $P = 0.011$ ）が多変量解析で有意な結果であった。重篤な合併症は、3例に穿孔を認めたが、手術を受け回復した。手術を必要としなかった53人の患者のうち、25人（47%）の患者が、薬物療法の追加を必要とした（観察期間の中央値66か月）。

【結論】

この研究の累積手術回避率は3年で81.1%、5年で73.5%と、長期治療成績は良好であった。EBDが抗TNF抗体に抵抗性であり、手順が成功した場合、線維性狭窄に有用であることを示している。我々の知る限り、これは、抗TNF- α 抗体を受けた患者の腸管狭窄に対するEBDの有用性を調査した最も長く追跡し、多数例を対象に用いた研究である。今回の研究では、以前の研究と比べ、追跡期間の長い患者をより多く含め、インフリキシマブ、だけでなくアダリムマブも使用した。さらに、回結腸吻合部、回腸末端、結腸の狭窄の治療を大腸内視鏡検査を使用して評価しただけでなく、ダブルバルーン小腸内視鏡も用い、小腸狭窄の治療も行った。CD患者において、小腸狭窄は多くの場合、閉塞症状と関連があり、外科的治療が必要となる。実際、本研究でも小腸に狭窄を有する多数の患者が含まれており、手術を必要とする患者の割合は、これらの患者で高かった。長期経過において、多くの患者に手術を必要とするCD患者の自然史を考慮すると、我々の結果は、小腸狭窄に対するEBDは、手術が回避でき、患者により良い予後とQOLを提供できる可能性があることを示唆している。

EBDのレビューでは、手術回避率は33ヶ月で58%、24ヶ月で57.1%などと報告されている。我々の研究は、以前の研究よりかなり良好な結果であった。我々は、より早期の介入がより良い長期的な結果につながった可能性があるかと推測している。さらに、EBDを受けた患者を慎重にフォローアップし、必要に応じて薬剤を調節、再EBDを施行した。内視鏡が通過できない狭窄がある場合は、狭窄に伴う症状がなくても予防的EBDを実施した。これは、以前に報告されたものと比較して、より高い手術回避率に貢献した可能性がある。尚、この研究では、追加の薬物治療のみでは、再EBDを回避できる患者はおらず、薬物治療とEBDの組み合わせが線維性狭窄に対して有効であると考えられた。

EBD後の腸管狭窄の手術に影響を与える危険因子には、de novo狭窄、狭窄長 > 4 cm、拡張バルーン径、Rutgeertsスコア、瘻孔、喫煙、多発狭窄、EBD間隔などが報告されている。この研究では、発症時年齢が16歳以下であることが、EBD後の手術に影響した危険因子であった。早期の発症は、CD患者の転帰不良の予測因子である。この研究では、早期の

発症は、抗 TNF- α 抗体を含む医学的治療に耐性である可能性がある。若い患者の長期転帰は、疾患活動性を厳密に制御することで改善することがある。したがって、EBD は発症年齢によって制限されるべきではない。大腸および回腸結腸吻合部位での EBD に関する研究には、一般的に、複数の狭窄を有する多数の患者は含まれていない。小腸狭窄の EBD に関して、既報では、多発狭窄の存在が危険因子であるとの報告がある。本研究も同様に、多発狭窄が外科的転帰に影響を与える危険因子である傾向があり、多発狭窄を有する患者の 92% が小腸狭窄を有していた。本研究における合併症の頻度（EBD 中の穿孔率）は、これまでの報告とほぼ同等であり、許容できる範囲内であると考えられた。結論として、腸管狭窄に対する EBD は安全に施行可能であり、抗 TNF- α 抗体を投与されている CD 患者に長期的に有用な治療であることを示唆している。

審査の結果の要旨

本論文は、抗 TNF- α 抗体 (anti-tumor necrosis factor alpha antibodies) を維持投与しているクローン病患者の腸管狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術 (EBD, Endoscopic Balloon Dilatation) の長期有用性 (手術回避率) と安全性を明らかにすることを目的とした研究である。これまで、抗 TNF- α 抗体を投与しているクローン病患者に対する EBD の報告は少なく、本研究を立案した。検討では、72 人を 50 ヶ月 (中央値) 観察し、手術回避率は 3 年で 81.1%、5 年で 73.5% と良好な結果であった。また、安全性に関して、重大な合併症である穿孔の頻度は、症例数別では 4.2%、施行回数別では 1.0% であり、既報とほぼ同等であった。以上より、EBD は抗 TNF- α 抗体を維持投与している CD 患者における腸管狭窄に対し、安全で長期的に有効な治療であることが示された。

1. 斬新さ

クローン病の腸管ダメージは時間と共に蓄積され、罹病期間が長くなるにつれ狭窄を形成する。狭窄に対する EBD の有用性は証明されている。しかし、抗 TNF- α 抗体投与中の狭窄に対する EBD の治療成績に関する報告は少ない。既報では、少数例、短期間の報告に限られる。本論文は、EBD の有用性について、最も長く、多数の患者を遡及的に追跡した研究成果である。また、抗 TNF- α 抗体についても、インフリキシマブだけでなく、アダリムマブを含めた研究成果である。以上の点で、斬新さがあると考えられる。

2. 重要性

本邦における炎症性腸疾患ガイドラインでは、クローン病の狭窄に対する治療は、炎症性の狭窄であれば、ステロイドや抗 TNF- α 抗体の投与を、線維性の狭窄であれば、EBD の施行が推奨されている。本研究において、抗炎症作用のある抗 TNF- α 抗体投与と線維性狭窄に対し EBD を併用し、EBD の適応を満たした症例における、長期の治療成績を示すことが可能であったことは重要であると考えられる。

3. 研究方法の正確性

本研究は、適切な統計法を選択し、解析を行った。また、福岡大学医に関する倫理委員会の承認を得ている (C20-01-003)。さらに、査読を経て、「Digestive Endoscopy」に accept されている。以上より、研究方法の正確性は担保されているものと考えられる。

4. 表現の明確さ

本研究は、目的、方法、結果について、明確に記載されている。さらに、図表を用い、明確に表現されている。

5. 主な質疑応答

以下のような質疑がなされ、申請者は正確かつ丁寧に回答した。

Q: 発症 16 歳以下のクローン病患者は結果的に手術が多いという結果でしたが、ナチュラルヒストリーにおいて、16 歳以下はどれくらい違いますか。

A: モントリオール分類で 16 歳と 40 歳で分けられており、予後不良因子で 16 歳以下が予後不良と言われています。

Q: 抗 TNF- α 抗体を使用するようになるまでの期間は小児と成人ではいつから使い始めるかなどの違いはありますか。

A: 予後不良因子も検討し、総合的に判断しますが、小児では早期に使用し始める傾向にあります。

Q: ガイドラインでは小児で抗 TNF- α 抗体を早めに使いますか。

A: 重篤な症例では早めに使用することもあります。

Q: 16 歳未満の人は重症度が高い、重症な人が多いでしょうか。

A: 拡張術を開始した際に重症度が高かった人ということはありませんでした。

Q: 16 歳未満の人が重症化しやすいのはなぜでしょうか。

A: 罹病期間が長いということも理由になりうると考えられます。

Q: 小児に対してステロイドは大人と同じように使用しますか。それとも発達期だから控えめにしますか。

A: 小児の治療のファーストラインは栄養療法であり、成長障害をきたさないように炎症を抑えるためステロイドを使用します。長期に使用すると成長障害をきたすのでステロイドを中止し、抗 TNF- α 抗体を早めに入れることがあります。

Q: 実際に拡張術を行っているのはいつ頃ですか。

A: ほとんどの症例が 16 歳以降でした。罹病期間の中央値が 158 ヶ月なので、10 数年後です。

Q: 罹病期間はリスク因子にはならないのですか。

A: はい。検討致しましたが、なりませんでした。

Q: 抗 TNF- α 抗体を使用されていますが、インフリキシマブとアダリムマブの両方で狭窄の違いはあるのでしょうか。

A: 狭窄について両者を比較した臨床研究の報告はありません。

Q: 拡張術を行い再狭窄した時に治療を追加する場合はどのようにしますか。アザチオプリンをすでに使用している場合、アドオンするものについて教えてください。

A: 基本的に狭窄に対して治療を変更することはあまりありませんが、他部位の病勢が悪化した場合などでは、例えばインフリキシマブでは増量や投与期間の短縮を行い、インフリキシマブを使用していればアダリムマブに、アダリムマブを使用していればインフリキシマブにスイッチすることもあります。また、ベドリズマブやウステキヌマブへ変更することもあります。

Q: 解析は初回の拡張術を起点とし Kaplan-Meier を使用したのでしょうか。

A: はい。そのように使用致しました。

Q: イベントは手術でしょうか。

A: はい。

Q: 拡張術で死亡した方はおられませんか。

A: いらっしゃいませんでした。

Q: 狭窄はどうやって見つけたのでしょうか。サーベイランスはどのようにしていますか。

A: 狭窄は小腸造影検査や内視鏡で評価しています。サーベイランスですが、落ち着いたいるクローン病の患者さんでは、1-3 年おきですが、新たな治療開始後は半年~1 年で検査を行なっております。

Q: 炎症反応が高い時などに検査を行うのですか。

A: はい。炎症反応が上昇してきたときには検査を行います。

Q: ルートギーツスコアは炎症のスコアですか。

A: はい。内視鏡所見を用いた炎症のスコアです。

Q: クロウン病は病勢の悪い人が手術になりやすいと思いますが、病勢の評価はどのように行うのでしょうか。

A: X線検査や内視鏡検査などの画像診断で行います。

Q: 今回の検討では病勢が手術などに関わってくるという因子の検討はされましたか。

A: 病勢の検討は行っておりません。

Q: 内視鏡の成功率は67%で、不成功は33%と多いですが、不成功の患者さんはどうなったのですか。

A: 成功は内視鏡の通過と定義しております。小腸狭窄に対する拡張術は、手技が上手くいっても、癒着などの影響で内視鏡を進めることができないので、不成功としましたが、内視鏡的な拡張術そのものは有用性があると考え、不成功の患者さんを含め検討した結果を提示しました。

Q: 内視鏡が通過できないですが、臨床的に成功ということですか。

A: はい。

Q: バルーン径のタイプの違いで手術になるリスクは違いがありませんでしたか。

A: 検討を行いました、違いはありませんでした。

Q: 手術になった原因はいかがでしょうか。

A: 狭窄症状の持続や腸閉塞、EBD 適応外となった症例などです。

Q: 本検討では、早期に検査を行い、早期に治療を行ったことがよい結果につながったということでしょうか。

A: はい。そう考えています。

Q: 抗 TNF- α 抗体とそれ以外の症例との違いは如何ですか。

A: 今回は、抗 TNF- α 抗体を使用していない人は検討しておりません。

Q: 以前と比べ、抗 TNF- α 抗体や EBD により手術回避できているのではないのでしょうか。

A: はい。

Q: 再拡張術の多い症例は何回くらい行いましたか。

A: 20 数回です。

Q: 再拡張術を行う部位は、同じ部位ですか。異なる部位ですか。

A: 同じ部位です。

Q: 手術歴の記載がありますが、どの部位の手術が多いですか。

A: 回腸や回盲部に多く認めます。

Q: 今後の展望はいかがですか。

A: 異なる薬剤での拡張術の検討なども行っていきたいと思っております。

Q: 抗 TNF- α 抗体を使用していると緊急手術をやりにくくなることはないですか。

A: 感染のリスクはあると考えています。

本論文は、斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さを示した上で、上記のような質疑に対して、適切な回答がなされ、審査委員での討議の結果、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。