

令和元年5月23日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10133

研究課題名(和文) クローン病術後抗TNF 抗体維持療法の有効性と安全性に関する検討

研究課題名(英文) Postoperative anti-TNF-alpha monoclonal antibody maintenance therapy for Japanese patients with Crohn's disease

研究代表者

中山 吾郎 (NAKAYAMA, Goro)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90422782

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)： クローン病の腸管病変に対する術後抗TNF- 抗体薬(アダリムマブ)維持療法の再発抑制効果を明らかにする目的で臨床研究を実施した。26例を対象とし、術後8週以内にアダリムマブを導入し、その有効性と安全性について検討を行った。主要評価項目である術後1年の内視鏡的吻合部再発率は31%であった。また、術後1年の臨床的再発率は17%で、再手術を必要とする症例は認めなかった。再発リスク因子に関する解析では、術前の抗TNF- 抗体薬の使用、特にアダリムマブの治療歴を有することが独立した再発リスク因子であった。今後、再発リスクとなる症例群を対象とした新たな術後治療に関する臨床研究を計画中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クローン病の術後寛解維持療法としてアダリムマブの有効性を検討した国内初めての前方視的臨床研究であり、術後再発を抑制するための新たな治療戦略を示唆する成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)： The prevention of postoperative recurrence is a critical issue in surgery for Crohn's disease (CD). The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of planned postoperative anti-TNF- therapy after surgery in Japanese patients with CD. Twenty-six patients with CD undergoing surgical resection were enrolled. All patients received postoperative anti-TNF- , adalimumab (ADA), therapy within 2 weeks after surgery. The primary endpoint of this study was the incidence of endoscopic recurrence. Endoscopic recurrence was observed in 31% of patients 1 year after surgery. Univariate analyses show that preoperative ADA therapy was significantly associated with endoscopic recurrence. 17% of patients experienced clinical recurrence 1 year after surgery. Secondary surgery for recurrence was not required. Planned postoperative ADA therapy reduced the incidence of endoscopic and clinical recurrence after bowel resection of Japanese patients with CD.

研究分野：消化器外科学

キーワード：クローン病 抗TNF- 抗体 インフリキシマブ アダリマブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 対象疾患

クローン病は、小腸・大腸を中心とした全消化管に非連続性の慢性肉芽腫性炎症を生じる原因不明の炎症性腸疾患であり、厚生労働省より特定疾患に指定されている。好発年齢は10歳代後半から20歳代と若年者に発症し、主に小腸や大腸に難治性の狭窄や瘻孔を生じる難病である。人口対10万人の罹患率は0.51、有病率は5.85であり、平成20年度医療受給者証交付件数は23,301人で、年々増加傾向にある(「難病情報センター」ホームページ, 2011)。

### (2) 標準治療

現在クローン病を完治させる治療法はなく、内科的治療によりクローン病の活動性をコントロールし、患者のQuality of life (QOL) を高めることが治療の主体である。クローン病の薬物療法には、従来5-アミノサルチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤などが用いられてきたが、近年、抗TNF- $\alpha$ 抗体製剤であるインフリキシマブ(infliximab)やアダリムマブ(adalimumab)が登場し、その治療成績は大きく改善している。

一方で、クローン病に対する外科的治療は、内科的治療でコントロールができない消化管の狭窄、瘻孔、膿瘍形成などに対して腸管切除などを行うことであり、QOLに影響を及ぼす病変を「リセット」し、寛解を維持することが目的である。クローン病の手術率は、発症後5年で33.3%、10年で70.8%と高く、また、手術後の再手術率も5年で28%と高率であり、複数回の腸管切除に伴う栄養吸収障害や短腸症候群(小腸が短くなり経口摂取のみでは生命維持が困難となる)などは、患者の生涯にわたるQOL低下につながる重大な問題である。

### (3) 術後抗TNF- $\alpha$ 抗体維持療法

近年、術後抗TNF- $\alpha$ 抗体(インフリキシマブ)維持療法により術後1年間の内視鏡観察下の寛解維持効果が報告され(Regueiro M. Gastroenterology, 2009)注目を集めている。一方で、術後の維持療法に関する本邦での前向き臨床試験の報告はなく、エビデンスに基づく明確な治療指針はないのが現状である。

## 2. 研究の目的

クローン病の腸管病変に対する術後抗TNF- $\alpha$ 抗体薬(アダリムマブ)維持療法の有効性と安全性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

クローン病による腸管主病変に対し腸管切除・吻合術が施行され、術後に吻合部の内視鏡的観察が可能である症例

適格規準の概要

- ・ 臨床的、組織学的にクローン病であることが確認されている症例。
- ・ 狭窄、瘻孔などの腸管主病変部に対して腸管切除、腸管吻合術が施行された症例。
- ・ 本試験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている。
- ・ 同意取得時の年齢が満20歳以上である。
- ・ 主要臓器機能が正常である。

### (2) 評価項目

術後1年内視鏡的吻合部再発率(術後1年時点の内視鏡検査による吻合部再発病変の出現率)

内視鏡的吻合部評価基準(「Endoscopic severity grading at the anastomosis」Rutgeerts. Gastroenterology.1990)に基づいて評価し、Grade 2以上を内視鏡的吻合部再発とする。

副次評価項目

臨床的再発率、再手術率、治療コンプライアンス(治療成功期間、相対的容量強度)、有害事象発生割合等

### (3) プロトコール治療

術後2-4週の期間に以下のプロトコール治療を開始し、原則内視鏡的もしくは臨床的な再燃・再発まで投与する。

#### 《アダリムマブ維持療法》

薬剤	投量	投与方法	投与日
アダリムマブ	1回目 : 160mg	皮下注	2週間毎
	2回目 : 80mg		
	3回目以降 : 40mg		

**(4) 予定登録数：25 例**

症例設定数の根拠：M.Regueiro らの，術後1年間のインフリキシマブ投与後と非投与後での比較試験では，術後1年目の内視鏡的再発率は，9.1% vs 84.6%と有意にインフリキシマブ投与群に再発が少ない結果であった．この報告結果から，本試験では術後1年目内視鏡的再発率閾値を84.6%，期待値を9.1%と設定し，登録期間2年，追跡期間3年，片側有意水準=0.1，検出力(1-β)=0.8とすると本試験に必要な症例数は1群22例と算出される．脱落例を見込み25例を予定症例数とする．

**4. 研究成果**

クローン病腸管切除術後患者26例を対象とし，術後8週以内にアダリムマブを導入し，その有効性と安全性について検討を行った．

**(1) 治療コンプライアンス**

治療成功期間の中央値(範囲)は47ヶ月(36~57ヶ月)で，術後1年間の試験薬の相対的用量強度の中央値は100%(75~100%)であった．

**(2) 内視鏡的吻合部再発**

内視鏡的吻合部再発率は術後1年：31%，3年：54%，5年：62%であり，内視鏡的無再発生存期間平均値は44.1ヶ月(95% CI: 33.3-54.9ヶ月)であった(図1)．再発リスク因子に関する解析では，術前の抗TNF-抗体薬の使用，特にアダリムマブの治療歴を有することが独立した再発リスク因子であった(表1)．

図1. 内視鏡的吻合部再発(ER)

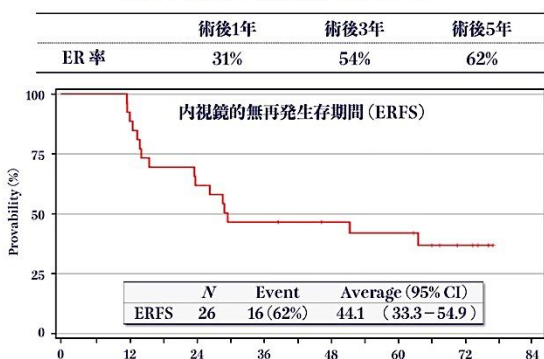


表1. 再発リスク因子：ERFS

Variables	Reference	HR	95% CI	P-value
性別	男性(19) / 女性(7)	0.61	0.21-1.76	0.36
手術時年齢	<中央値(13) / ≥中央値(13)	1.61	0.58-4.48	0.36
病期期間, 年	<中央値(13) / ≥中央値(13)	1.20	0.45-3.25	0.71
喫煙歴	あり(4) / なし(22)	2.06	0.57-7.49	0.27
発症年齢	≤40(23) / >40(3)	2.15	0.28-16.48	0.46
病変部位	L1/4(12) / L2/3(14)	0.68	0.25-1.88	0.46
病型	穿通(12) / 狭窄(14)	1.19	0.44-3.20	0.73
手術既往	あり(16) / なし(10)	1.38	0.48-3.98	0.56
IFX治療歴	あり(10) / なし(16)	2.83	1.04-7.71	0.04
ADA治療歴	あり(8) / なし(18)	4.12	1.41-12.04	0.01
吻合	J-J, I-I(10) / I-C, C-C(16)	1.09	0.39-3.00	0.87
再建	FEEA(15) / EEA(11)	0.79	0.29-2.14	0.64
アプローチ	腹腔鏡(13) / 開腹(13)	0.45	0.16-1.24	0.12

**(3) 臨床的再発**

臨床的再発率は，術後1年：17%，3年：33%，5年：38%で，臨床的無再発(CRFS)生存期間平均値は59.9ヶ月(95% CI: 50.0-69.7ヶ月)であった(図2)．また，CRFSは，術後1年間抗TNF-抗体薬剤が投与されなかったHistorical control群と比較して有意にアダリムマブ治療群が良好な成績であった(図3)．

図2. 臨床的再発(CR)

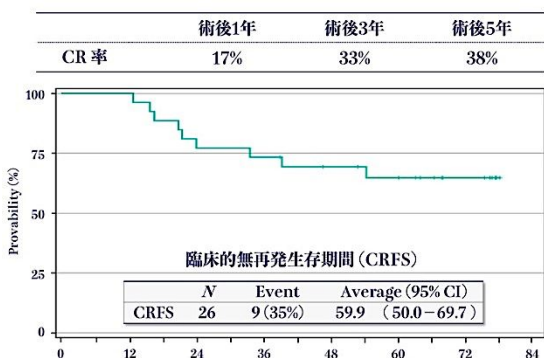
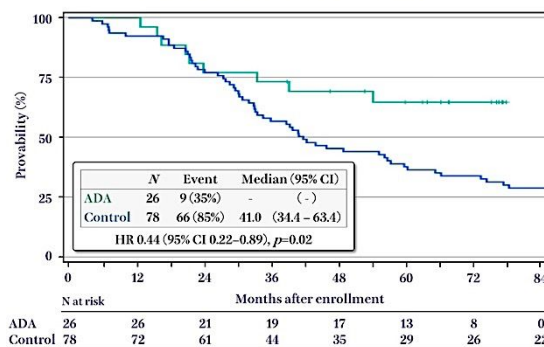


図3. 臨床的無再発生存期間



**(4) 再手術**

再手術は術後5年までなく，無再手術生存期間(OFS)平均値は77.6ヶ月(95% CI: 74.8-78.3ヶ月)であった(図4)．また，CRFSは，術後1年間抗TNF-抗体薬剤が投与されなかったHistorical control群と比較して有意にアダリムマブ治療群が良好な成績であった(図5)．

**(5) 安全性**

有害事象発生率 (grade 3以上)は15%であり，有害事象による治療中止例は認めなかった．

図4. 再手術

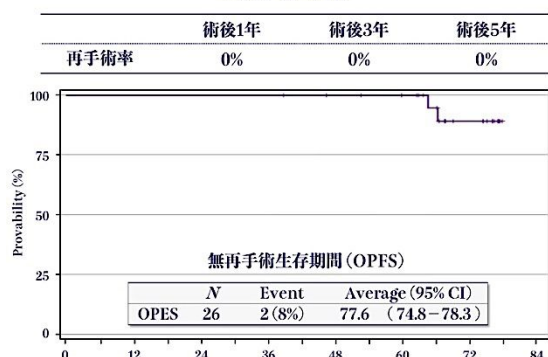
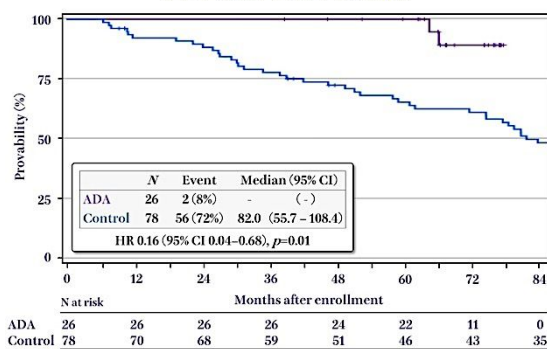


図5. 無再手術生存期間



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Takahiro Asada, Goro Nakayama, Chie Tanaka, Daisuke Kobayashi, Kazuhiro Ezaka, Norifumi Hattori, Mitsuro Kanda, Suguru Yamada, Masahiko Koike, Yasuhiro Kodera. Postoperative adalimumab maintenance therapy for Japanese patients with Crohn's disease: a single-center, single-arm phase II trial (CCOG-1107 study). Surg Today. 48(6): 609-617, 2018. doi: 10.1007/s00595-018-1634-y. 査読有り

〔学会発表〕(計 1 件)

中山吾郎, 服部憲史, 佐藤雄介, 上原圭介, 相場利貞, 山田 豪, 小池聖彦, 榑野正人, 小寺泰弘. クロウン病に対する術後抗 TNF- 抗体 (アダリムマブ) 維持療法の中長期成績 CCOG-1107 試験結果より . 第 119 回日本外科学会学術集会, 2019.4.18, 大阪.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 出願年：  
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
 発明者：  
 権利者：  
 種類：  
 番号：  
 取得年：  
 国内外の別：

## 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：藤井 努

ローマ字氏名：(FUJII, Tsutomu)

所属研究機関名：富山大学

部局名：大学院医学薬学研究部

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：60566967

研究分担者氏名：小寺 泰弘

ローマ字氏名：(KODERA, Yasuhiro)

所属研究機関名：名古屋大学

部局名：医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁): 10345879

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。