

博士論文

初発潰瘍性大腸炎患者を対象とした
寛解導入療法におけるステロイド剤の
使用実態調査

北里大学大学院薬学研究科

岡安 源浩

2018

目 次

略 語3
序 論4
1. 第 1 章 潰瘍性大腸炎の処方実態	
1.1 背景・目的7
1.2 方 法8
1.3 結 果10
1.4 考 察14
2 第 2 章 臨床現場における診療ガイドライン推奨の実施状況および ステロイド剤の大量投与に影響を及ぼす因子の検討	
2.1 背景・目的16
2.2 方 法17
2.3 結 果20
2.4 考 察33
3 総 括37
4 結 論40
謝 辞41
参考文献42
Appendix49

略 語

Anatomical Therapeutic Chemical Classification System	ATC
European League Against Rheumatism	EULAR
Inflammatory Bowel Disease	IBD
International Classification of Diseases	ICD
プレドニゾン (Prednisolone)	PSL
Quality of Life	QOL
Tumor Necrosis Factor	TNF
潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis)	UC
5-アミノサリチル酸製剤	5-ASA 製剤

序 論

ステロイド剤は、潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis：UC）の内科治療の主剤として長年用いられてきた。ステロイド剤は、UCにおける寛解導入にきわめて有効で、投与開始1カ月後の有効率は80%、寛解率は50%と優れた成績が報告¹⁻⁵されており、ステロイド注腸療法と経口ステロイド療法のいずれも寛解導入に有効であることが示されている^{6,7}。

一方、ステロイド剤の寛解維持効果は低く^{2,7}、ステロイド注腸と経口ステロイド剤のいずれも寛解維持効果がないと報告されている⁸。また、ステロイド剤を用いるUC患者、特に高用量で長期間用いる患者では、様々な副作用や合併症が現れる危険性がある⁹⁻¹¹。副作用には体重増加やざ瘡から、耐糖能低下、骨密度低下、白内障や動脈硬化の進行などのより重篤な合併症に至るまで多岐にわたる¹²。加えて、長期のステロイド剤の使用による投与量によるリスク・ベネフィットの考え方として、European League Against Rheumatism（EULAR）諮問委員会の系統的文献検索により、ステロイド剤10mg/kg/日を少なくとも3月以上投与した場合、患者の大部分においてリスクがベネフィットを上回ることが報告されている¹³。さらに、炎症性腸疾患診断後、1年間にプレドニゾン（Prednisolone：PSL）当量として3,000 mg以上投与した場合は、後年の手術実施の強力な予測因子である¹⁴ことが報告されている¹⁴。

このように、ステロイド剤は一時的な有効性が認められてもその後にステロイド剤の依存に陥りやすく、ステロイド剤を長期にわたって服用することになるなど、さまざまな副作用を引き起こす危険性を高めてしまうことから、可能な限り早期にステロイド剤から離脱することがUCの治療上極めて重要である。

一般的にステロイド剤導入後、1～2週間で効果を判断し、漸減については20mg/日までは5mg/週を目安に漸減し、それ以下で2.5mg/週を目安に漸減するが⁸、その後のステロイド剤の離脱に至るまでの細かい漸減については患者によって異

なることから最適な投与期間および寛解後のステロイド剤の最適な漸減法についての報告は存在せず、ガイドラインでは経験則を述べているのみである^{15, 16}。

本邦での UC 治療指針¹⁷では、中等度の場合は PSL 30～40mg/日を経口投与で開始する。導入後 1～2 週間程度で効果判定を行い、有効であれば漸減することを提唱している。漸減方法に関するエビデンスはないが、通常 5mg/週または 10mg/2 週程度で 20mg まで減量し、以降は 5～10mg/2 週程度で漸減するとしている。

UC の治療目標は、ステロイド剤を寛解導入に必要な最小限度とし、ステロイド剤から 5-アミノサリチル酸製剤（5-ASA 製剤）、チオプリン系薬剤や抗 TNF α 製剤に切り替え、可能な限り寛解を維持することにある。近年、無作為化比較試験では幾つかの薬剤がステロイド剤の漸減効果を示すことが報告^{18, 19}されているが、免疫調節剤や生物学的製剤が UC 治療に広く用いられることで実臨床でのステロイド剤の使用量が低減するかどうかは不明である。

UC 治療の基本方針は、いかにして難治性（ステロイド依存性 UC、ステロイド抵抗性 UC）に陥らせないように炎症をコントロールすることが極めて重要である。また、UC 発症時初期の治療と患者管理の在り方が難治・難コントロール化の重要な要因の一つであることが報告²⁰されており、UC 発症時の治療、すなわち UC 発症時の寛解導入療法が非常に重要となる。

本邦では厚生労働省の研究班にて UC に対する疫学調査が行われているが、実臨床における薬物治療、特にステロイド剤の使用実態に関する体系的な報告は無く、その治療実態は明確にわかっていない。UC 患者を対象としたアンケート形式による治療実態調査が報告^{21, 22}されているが、当該調査ではサンプル数が限定され、年度経過を考慮した処方実態が反映されていないなど、ステロイド剤を含めた UC に対する処方実態について体系的な状況を把握できない。

このように UC に対してステロイド剤が広く用いられているにもかかわらず、UC 患者におけるステロイド剤の使用実態の報告が無い状況である。そのため、初段階として UC 患者におけるステロイド剤を中心とした治療薬剤の使用実態を網羅的に見ることで実臨床における寛解導入療法および寛解維持療法の治療実態を把握し、特に UC 診断時の治療がその後の治療の肝となることから診断時の治療実態についても把握することは薬物治療の観点から重要と考える。

また、臨床研究によるエビデンスや、エビデンスが集約された診療ガイドラインの推奨が必ずしも臨床現場で実践されていない問題があると言われている。米国ではエビデンスに基づく医療が実践されているのは対象患者の約半数にすぎないことが報告²³されているが、本邦の UC 治療における診療ガイドライン推奨の実施状況については不明でありその実態はわかっていない。

以上のことから、本研究では民間で利用可能な最大規模となる株式会社 JMDC のレセプトデータを用い、まず体系的な処方実態を把握するために「UC 患者」を対象として処方実態を年度別に検討するとともに「UC 診断時の処方実態」についてあわせて検討した。

次いで、「初発 UC 患者における寛解導入療法」に焦点をあて、「ステロイド剤の使用開始時期」および「ステロイド剤の離脱までの時間」を検討することで臨床現場における診療ガイドライン推奨の実施状況を検討し、あわせて「ステロイド剤の大量投与に影響を及ぼす因子」について検討した。

第1章

UC の処方実態

1.1 背景・目的

UC の内科的治療法の基本は、5-ASA 製剤とステロイド剤であり、これらのスタンダードな治療法で 60%以上の症例で良好な経過をとり、軽度の再燃をきたす場合でもメルカプトプリンあるいはアザチオプリンにより寛解維持が可能である。より重症なステロイド剤抵抗・依存例に対しては抗 TNF α 抗体製剤あるいはシクロスポリンが使用されている²⁴。

UC 患者を対象としたアンケート形式による治療実態調査では、活動期において 95.7%の患者で 5-ASA 製剤が処方され、次いで、ステロイド剤が 36.7%、免疫抑制剤が 10.7%、抗 TNF α 製剤は 7.0%にとどまっている。また、薬剤の併用状況では、5-ASA 製剤単剤処方が 54.3%を占め、次いで、5-ASA 製剤＋ステロイド剤が 27.0%であった^{21, 22}。しかしながら、この調査ではサンプル数が限定された結果であること、また年度経過を考慮した処方実態が反映されていなく、実臨床の実態を網羅していないと考えられる。

このことから、本研究では日本で民間利用可能な最大規模のレセプトデータベース（株式会社 JMDC）を用い、UC 患者を対象とした処方実態を年度別に検討し、UC 診断時の処方実態についてもあわせて検討した。

1.2 方 法

1.2.1 試験デザイン／データソース

株式会社 JMDC のデータベースに登録された UC 患者を対象とした後ろ向き観察コホート研究である。本データベースは、50 以上の健康保険組合における保険者より寄せられた加入者台帳、レセプト（入院、外来、調剤）および健診データから構成されており、全てのデータは加入者ごとに一意な ID を付与しており、加入者の保険が変わらない限り、転院や複数施設受診があっても追跡が可能である。

また、データベース上より個人情報情報を排除、且つ対応表を持たない匿名加工情報である。データは加入者のデモグラフィック情報（性別、年齢、医療機関の規模等）を有している。加えて、データは、2005 年 1 月から蓄積されており、母集団は約 300 万人であり、株式会社 JMDC データベースは日本人口の約 4%を占め、健康保険組合加入者の約 10%にわたるデータを有している。また、集団ベースのデータベースであることから悉皆性がある。レセプト上の病名は、ICD-10 疾病分類（疾病及び関連保険問題の国際統計分類第 10 版）による分類のもとでコード化された臨床診断²⁵、日本固有の標準疾病コード²⁶、薬剤は Anatomical Therapeutic Chemical Classification System（ATC）に従ってコード化された薬剤処方情報、さらに日本固有の標準化処置コード^{27,28}を用いて定義された医療処置と併せて入院患者と外来患者の医科レセプトと調剤レセプトのデータが入力されている。なお、本研究では、2008 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 に UC の診断がされた集団を対象とするデータベースを抽出し使用した。

1.2.2 倫理的な考慮

本研究の試験計画については、北里大学北里研究所病院研究倫理委員会へ提出したが、本研究で調査対象としたデータは、データベース提供者である株式会社

JMDC が匿名化し、患者データと関連づけることのできないデータとして提供を受けたものであることから、倫理審査について免除された。

1. 2. 3 研究対象集団

本研究は、医科レセプトおよび調剤レセプトのデータに基づいた研究対象集団を特定し、研究の目的に合わせて以下のように集団を定義した。(1) 2008 年 1 月～2014 年 12 月に受診があり、(2) 2008 年 1 月～2014 年 12 月の起点日にて ICD-10 国際疾病分類第 10 版（2003 年改訂）において初めて UC と診断されたことが確認され、(3) UC と診断された起点日から前追跡期間（12 か月）に UC の確定診断がレセプト上に無い（確定診断とは、病名に「疑い」がついていないものと定義）[Appendix 1] 集団とした。

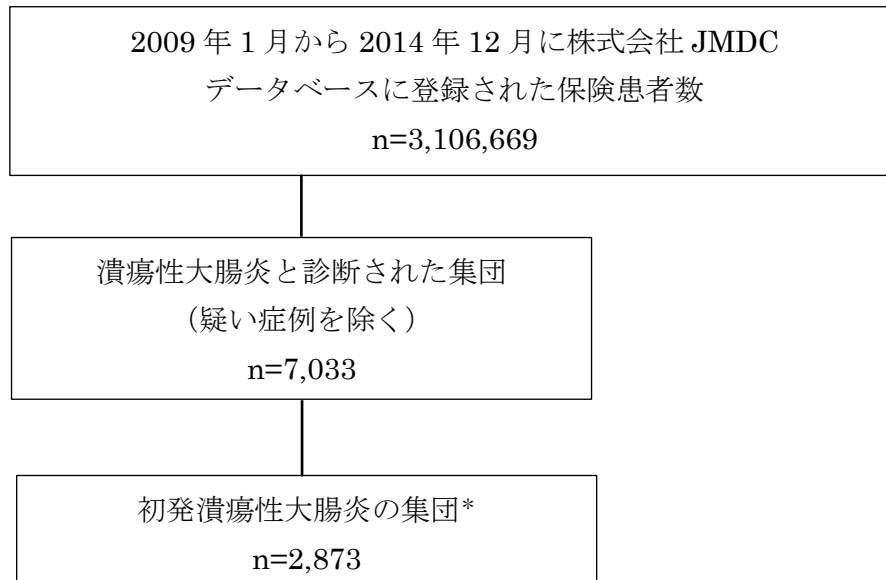
1. 2. 4 変数と評価項目の定義

UC の診断は、ICD-10 国際疾病分類第 10 版（2003 年改訂）コード K51 を使用し、データベース上で疑いを表すフラグがないことを確認した上で初回の診断であることを確認した。ATC コードに基づき、調剤レセプトデータを用いて、日本にて UC の適応症を有している 5 アミノサリチル酸製剤（A07E-）、ステロイド剤（H02A-, A07E-）、免疫抑制剤*（L01B-, L04X-）および抗 TNF α 製剤（L04B-）の処方割合を確認した[Appendix 2]。また、初発 UC 患者における診断時の処方については、定義した薬剤が診断月に少なくとも 1 回以上処方された割合を確認した。

（*シクロスポリン(L04X-)については潰瘍性大腸炎の適応を有さない。）

1.3 結果

2008 年 1 月～2014 年 12 月に受診があった保険患者数は 3,106,669 人であり、そのうち、UC 患者（疑い症例を除く）は、7,033 例であった[Fig. 1]。



*過去 12 ヶ月 UC の診断なし、0 歳のみ例外（0 歳での最古の UC 診断月で組入れた）

Fig. 1 Flow chart of cohort selection for main analysis

5-ASA 製剤の処方は、いずれの年度においても最も高頻度に処方されており、その割合は約 80% であった[Fig. 2]。また、通常、UC の重症度が中等度以上あるいは炎症反応が強い場合に使用されるステロイド剤については、徐々にその処方割合が年度の経過とともに減少している傾向が認められた。加えて、ステロイド依存例やステロイド抵抗例などの難治例に対して使用される免疫抑制剤の処方割合は、いずれの年度においてもほぼ同様であった。一方、免疫抑制剤と同じ位置づけとなる抗 TNF α 製剤の処方割合は徐々に増加しているものの直近の 2014 年で 5.2%にとどまっていた[Fig. 2]。

UC 診断時（診断月）の処方実態として、単剤処方の割合はいずれの年度も約 60%台であり、2 剤以上の併用療法は 5.3%から 15.1%の範囲であった。種類別の併用状況では、5-ASA 製剤の単独処方が 54.7%から 67.5%を占め、次いで、5-ASA 製剤＋ステロイド剤が 4.2%から 11.9%の範囲であった[Table 1]。加えて、診断時（診断月）にステロイド剤、5-ASA 製剤、抗 TNF α 製剤および免疫調整剤のいずれも処方されていない集団は、各年で 3 割弱認められた[Table 1]。

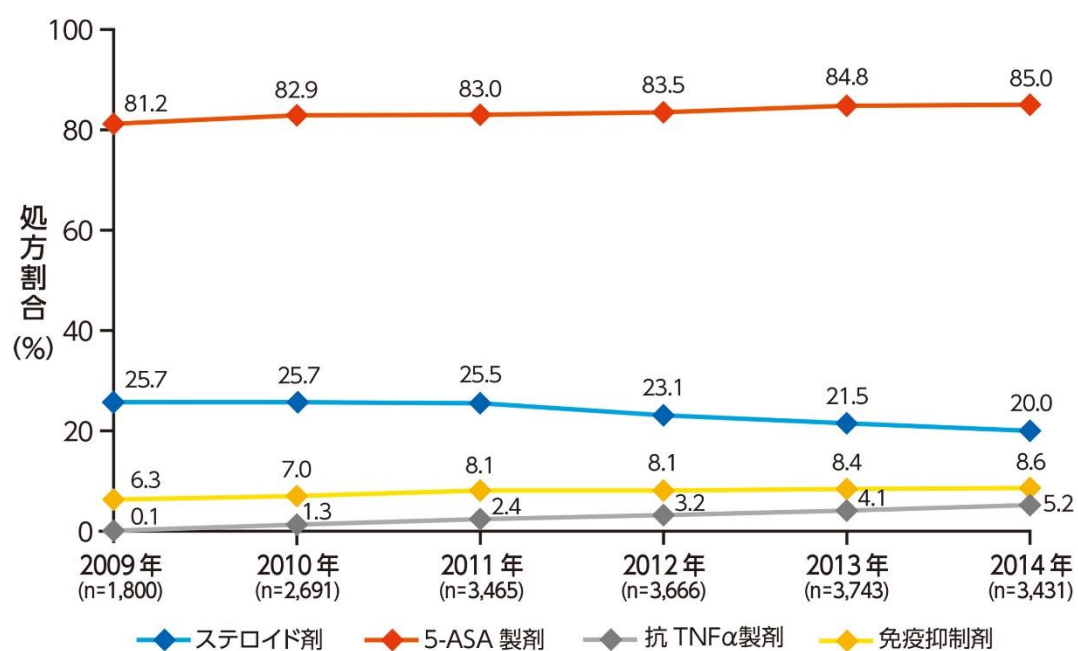


Fig. 2 Usage of corticosteroids, 5-ASAs, TNF α s and immunomodulators for patients with UC

Table 1 Prescribing patterns at newly diagnosis with UC

処方パターン	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
UC 新規診断例数	254	345	469	614	591	600
薬剤処方治療あり	183(72.1)	258(74.8)	347(74.0)	453(73.8)	455(77.0)	436(72.7)
1.ステロイド剤単独	10(3.9)	7(2.0)	10(2.1)	20(3.3)	17(2.9)	19(3.2)
2.5-ASA 製剤単独	139(54.7)	199(57.7)	272(58.0)	398(64.8)	399(67.5)	384(64.0)
3.抗 TNF α 製剤単独	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
4.免疫調整剤単独	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	3(0.5)	1(0.2)
5.併用療法	34(13.4)	52(15.1)	65(13.9)	33(5.4)	35(6.0)	32(5.3)
1+2	30(11.8)	41(11.9)	49(10.5)	27(4.4)	25(4.2)	25(4.2)
1+3	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1+4	4(1.6)	3(0.9)	4(0.9)	1(0.2)	2(0.3)	2(0.3)
2+3	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	2(0.3)	1(0.2)	2(0.3)
2+4	0(0.0)	0(0.0)	3(0.6)	0(0.0)	4(0.7)	0(0.0)
3+4	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1+2+3	0(0.0)	4(1.2)	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)
1+2+4	0(0.0)	3(0.9)	4(0.9)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)
1+3+4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
2+3+4	0(0.0)	1(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
1+2+3+4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	0(0.0)	1(0.2)
薬剤処方なし*	71(28.0)	87(25.2)	122(26.0)	161(26.2)	136(23.0)	164(27.3)

*ステロイド剤、5-ASA 製剤、抗 TNF α 製剤および免疫調整剤のいずれも処方されていない集団

1.4 考 察

5-ASA 製剤は古くから汎用されてきた薬剤であり、寛解導入療法および寛解維持療法において UC 治療の基本的治療薬である。本研究での UC における処方実態の結果は、寛解導入療法および寛解維持療法を含めた処方実態を示している。寛解導入療法および寛解維持療法を含めて、各年度での 5-ASA 製剤の処方割合は、約 80%であったことから 5-ASA 製剤が UC の基本的治療薬であることが本結果からも示された。

ステロイド剤は高い臨床的有効性を有しているものの、ステロイド抵抗例やステロイド依存例へと移行する可能性が高い。また、有効性の反面、各種副作用が高頻度に発現するため、使い方次第では患者の QOL を著しく損ねる危険性のある薬剤である。加えて、ステロイド剤はあくまでも寛解導入療法として使用する薬剤であり寛解維持効果はないことがエビデンスに基づいて報告されている⁸。UC 患者を対象としたアンケート形式による治療実態調査^{21, 22}では、寛解導入療法におけるステロイド剤の処方割合は 36.7%、寛解維持期療法では 8.5%であった。本研究結果におけるステロイド剤の処方割合は、20.0%から 25.7%であったことから寛解導入療法および寛解維持療法を含めた結果であることを考慮してもアンケート結果の処方実態と類似していた。

また、免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体は、UC の治療指針上、難治例（ステロイド抵抗例・ステロイド依存例）に対する寛解導入療法および寛解維持療法として使用される薬剤であり、二次治療以降の薬剤として位置づけられている¹⁷。特に抗 TNF α 抗体製剤は、2010 年および 2013 年にそれぞれ異なる製剤が UC の適応を取得しているが、実臨床における十分なエビデンスの確立が遅れていることにくわえ、本邦では同じ臨床的な位置づけとして血球成分除去療法が存在する。そのため、薬剤治療以外の選択肢があることから免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体製剤の

処方割合が低い状況である。アンケート形式による治療実態調査^{21, 22}でも同様に免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体製剤の寛解導入療法（免疫抑制剤：10.7%、抗 TNF α 抗体製剤：7.0%）および寛解維持療法（免疫抑制剤：10.7%、抗 TNF α 抗体製剤：5.5%）の処方割合はいずれも低く本研究結果と同様であった。

初発 UC 患者における診断時（診断月）の処方実態では、5-ASA 製剤の単独処方が半数以上を占め、次いで 5-ASA 製剤＋ステロイド剤が 4.2%から 11.9%の範囲であった。UC 治療指針¹⁷では、5-ASA 製剤が第一選択であり、かつ基本的治療薬である。また、UC では寛解導入に成功することにより寛解維持期には強力な治療が必要のない症例が多い²⁹⁻³¹。そのため、軽症であっても 5-ASA 製剤のみによる治療ではなく、5-ASA 製剤を基本薬としてステロイド剤を併用する治療を発症時から行う治療も実臨床にて実施されており、本結果はその実臨床の実態を反映したものと考えられる。

一方、本研究にて定義した薬剤が処方されていなかった集団がいずれの年度も 3 割弱認められた。UC の治療には、漢方薬あるいは血球成分除去療法もあることから、これらの治療法が実施された可能性が考えられる。UC における栄養療法の有用性は限定的ではあるが、完全静脈栄養療法の実施も考えられる。

第 2 章

臨床現場における診療ガイドライン推奨の実施状況および

ステロイド剤の大量投与に影響を及ぼす因子の検討

2.1 背景・目的

本邦では厚生労働省の研究班にて UC に対する疫学調査が行われているが、実臨床における薬物治療、特にステロイド剤の使用実態に関する体系的な報告は無く、UC 患者におけるステロイド剤の使用実態については把握されていない状況である。

本邦では 2006 年に UC の診療ガイドラインが公開され、適正な診療指標を提供している⁸。しかしながら、臨床研究によるエビデンスや、エビデンスが集約された診療ガイドラインの推奨が必ずしも臨床現場で実践されていない問題があると言われている。米国ではエビデンスに基づく医療が実践されているのは対象患者の約半数にすぎないことが報告²³されているが、本邦の UC 治療において診療ガイドライン推奨の実施状況は不明である。

UC 治療の基本方針は、いかにして難治性（ステロイド依存性 UC、ステロイド抵抗性 UC）に陥らせないように炎症をコントロールすることが極めて重要である。また、UC 発症時初期の治療と患者管理の在り方が難治・難コントロール化の重要な要因の一つであることが報告²⁰されており、UC 発症時の治療が非常に重要となる。

また、UC は再燃と緩解を繰り返す症例が多く、ステロイド剤の総投与量に考慮することなくステロイド剤の投与を続け、不可逆性の副作用を生じ、副作用のために QOL が障害される症例が多く存在することが報告されている⁹⁻¹²。さらに、炎症性腸疾患診断後、1 年間にプレドニゾン当量として 3,000 mg 以上投与した場合

は、後年の手術実施の強力な予測因子であるであることが報告¹⁴されており、ステロイド剤使用の初期段階からその使用量に細心の注意を払う必要がある。

以上のことから、本研究では日本で民間利用可能な最大規模の株式会社 JMDC のデータベースを用い、初発 UC 患者における寛解導入療法に焦点をあて、ステロイド剤の使用開始時期およびステロイド剤の離脱までの時間を検討することで臨床現場における診療ガイドライン推奨の実施状況を検討し、あわせてステロイド剤の大量投与に影響を及ぼす因子について検討した。

2.2 方 法

2.2.1 試験デザイン／データソース

試験デザイン／データソースについては「1.2.1」を参照

2.2.2 倫理的な考慮

倫理的な考慮については「1.2.2」を参照

2.2.3 研究対象集団

本研究は、医科レセプトおよび調剤レセプトのデータに基づいた研究対象集団を特定し、研究の目的に合わせて以下のように集団を定義した。

(1) 2008 年 1 月～2014 年 12 月に受診があり、(2) 2008 年 1 月～2014 年 12 月の起点日にて ICD-10 国際疾病分類第 10 版（2003 年改訂）において初めて UC と診断されたことが確認され、(3) UC と診断された起点日から前追跡期間（12 か月）に UC の確定診断がレセプト上に無く（確定診断とは、病名に「疑い」がついていないものと定義）[Appendix 1] (4) ステロイド剤処方開始後、12 ヶ月間追跡調査が可能であった集団とした。

2.2.4 変数と評価項目の定義

UC の診断は、ICD-10 国際疾病分類第 10 版（2003 年改訂）コード K51 を使用し、データベース上で疑いを表すフラグがないことを確認した上で初回の診断であることを確認した。ATC コードに基づき[Appendix 2]、調剤レセプトデータを用いて、日本にて UC の適応症を有しているステロイド剤（H02A-, A07E-）、免疫抑制剤*（L01B-, L04X-）および抗 TNF α 製剤（L04B-）の処方割合（各年に少なくとも 1 回以上の処方）及びステロイド剤の処方用量を確認した。

患者の人口統計学的な特徴は、年齢、性別、受診した医療機関の経営体（大学病院、国公立病院、20 床以上の病院および 20 床未満の診療所）[Appendix 3]を対象とした。

（*シクロスポリン(L04X-)については潰瘍性大腸炎の適応を有さない。）

2.2.5 ステロイド剤の処方状況およびステロイド剤処方開始後 6 ヶ月間の同剤処方状況の評価方法および定義

各年におけるステロイド剤の処方割合を評価した。ステロイド剤の処方割合は、各年で UC と診断された患者のうち 12 ヶ月間追跡可能な集団において 1 回以上ステロイド剤が処方された割合と定義した。また、ステロイド剤が処方された集団において各年での免疫調節剤あるいは抗 TNF α 製剤が 1 回以上処方された割合を各薬剤の処方割合と定義した。加えて、ステロイド剤が初めて処方されるまでの経過月数については、UC と診断された患者のうち、13 ヶ月(組入れ月も含む) 追跡可能な UC 患者を対象とした。

ステロイド剤処方開始 6 ヶ月間を寛解導入期と定義し、6 ヶ月間におけるステロイド剤の処方状況の評価した。また、ステロイド剤処方開始以降 6 ヶ月間におけるステロイド剤離脱までの時間については、ステロイド剤の処方量が 0mg になった時点でイベント発生と定義した。ステロイド剤の処方量は、全てプレドニゾロン換算(mg)にて集計し[Appendix 4]、6 ヶ月間におけるステロイド剤の大量投与の割合を評価した。大量投与の定義は、ステロイド剤処方開始から 6 ヶ月間におけるステロイド剤の累積処方量が 1,500mg 以上の場合と定義した。カットオフ値を 1,500mg と設定した理由として、通常 UC の治療に処方されることの多い処方量 (30~40mg/日) からステロイド剤が処方された場合、その後、一般的なスケジュールにてステロイド剤を減量した際の 6 ヶ月間での総投与量は 1,500mg 未満となることを根拠とした。

2.2.6 統計解析

初発 UC 患者におけるステロイド剤の年度別の治療割合では、Cochran-Armitage 検定を実施し、年度別の使用率の一方向の経時的傾向を検討した。初発 UC 患者を対象として、ステロイド剤処方開始以降 6 ヶ月間におけるステロイド剤離脱までの時間を Kaplan-Meier 法にて検討した。患者毎および月毎にステロイド剤の処方量が 0mg になった時点でイベント発生とした。また、6 カ月時点でステロイド剤の処方量が 0mg になっていない場合、時間打ち切りとした。また、ステロイド剤離脱までの時間について一般化 Wilcoxon 検定を実施した。

ロジスティック回帰分析を用いてステロイド剤の大量使用（ステロイド剤処方開始から 6 ヶ月間におけるステロイド剤の累積処方量が 1,500mg 以上）に影響を及ぼす因子（医療機関の経営体、性別、免疫抑制剤併用の有無、UC 診断時の年齢）について検討した。

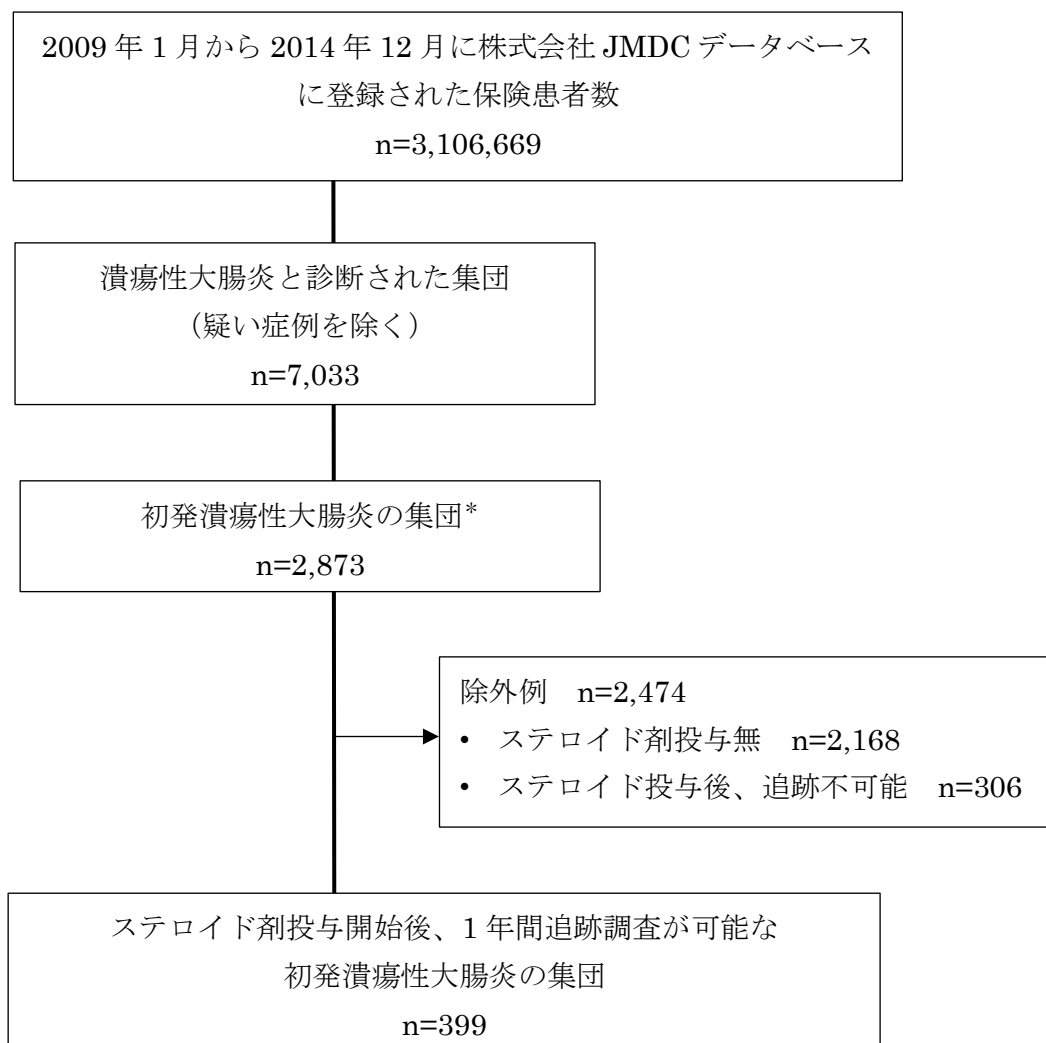
なお、説明変数の選択は変数漸増を用いた。また、複数の医療機関にて受診した症例については、経営母体が大きい施設を優先した。仮説検定では、両側有意水準を 0.05 とした。統計解析では、the SAS statistical software version 9.2 (SAS Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

2.3 結果

2.3.1 研究対象集団

2008 年 1 月～2014 年 12 月に受診があり、この期間に初めて UC と診断された患者は 2,873 例であった[Fig. 3]。内訳は、男性 1,759 例（61.2%）、女性 1,114 例（38.8%）であった[Table 2]。また、平均年齢は 38.1 ± 12.3 歳（男性 37.9 ± 12.2 、女性 38.5 ± 12.6 ）であった。UC の診断を受けた医療機関としては、20 床未満の診療所が最も多く 1,274 例（44.3%）、次に 20 床以上の病院 1,115 例（38.8%）、国公立病院 279 例（9.7%）、大学病院 205 例（7.1%）の順であった[Table 2]。ま

た、ステロイド剤投与開始後 12 ヶ月間追跡可能であった患者は 399 例であった。
内訳は男性 240 例（60.2%）、女性 159 例（39.8%）であり、平均年齢は
36.2±13.1 歳（男性 35.5±13.3、女性 37.1±14.3）であった [Table 2]。



*過去 12 ヶ月 UC の診断なし、0 歳のみ例外（0 歳での最古の UC 診断月で組入れた）

Fig. 3 Flow chart of cohort selection for main analysis

Table 2 Characteristics of patients newly diagnosed with UC

背景	n=2,873 [%]
性別	
男性	1,759[61.2]
女性	1,114[38.8]
年齢 平均±SD	38.1±12.3
0-24	408[14.2]
25-64	2,431[87.4]
65-74	34[1.2]
UC診断時の医療機関	
大学病院	205[7.1]
国公立病院	279[9.7]
診療所 ^{a)}	1,274[44.3]
その他の病院 ^{b)}	1,115[38.8]

a) 20床未満の診療所

b) 20床以上の病院で、国公立病院と大学病院のいずれにも該当しない医療機関

Table 3 Characteristics of patients with UC who could be followed for 1 year after initiation of steroid use

背景	n=399 [%]
性別	
男性	240[60.2]
女性	159[39.8]
年齢 平均±SD	36.2±13.1
0-24	75[18.8]
25-64	318[79.7]
65-74	6[1.5]
医療機関	
大学病院	49[12.3]
国公立病院	64[16.0]
診療所 ^{a)}	115[28.8]
その他の病院 ^{b)}	171[42.9]

a) 20床未満の診療所

b) 20床以上の病院で、国公立病院と大学病院のいずれにも該当しない医療機関

2.3.2 ステロイド剤の処方状況

調査期間内での各年におけるステロイド剤の処方割合は、年度毎に有意な減少傾向が認められた ($p < 0.001$, Cochran-Amitage 検定) [Fig. 4]。ステロイド剤の処方割合は、性別による違いは認められなく、男女いずれにも年度毎に有意な減少傾向が認められた [男性 ; 2009~2013 年 : 50.7%(35/69), 48.3%(55/114), 40.3%(52/119), 39.3%(70/178), 33.5%(60/179), 女性 ; 2009~2013 年 : 67.9%(38/56), 50.0%(31/62), 43.8%(42/96), 37.9%(33/87), 30.0%(33/110)]。ステロイド剤が処方されていた集団にて免疫抑制剤あるいは抗 TNF α 製剤の処方状況を確認したところ、いずれの薬剤も処方割合の増加傾向は認められなかった[Fig. 4]。

2.3.3 ステロイド剤の使用開始時期

ステロイド剤が使用されるまでの日数は、UC 診断後、30 日以内でピークに達し、その時点での処方割合は 35.9%であった。UC 診断後、60 日以内で 52.1%の患者でステロイド剤の処方が開始され、60 日以降から 12 ヶ月経過時点にステロイド剤の処方が開始される割合は少なく、13 ヶ月以降での処方率は 16.7%であった [Fig. 5]。

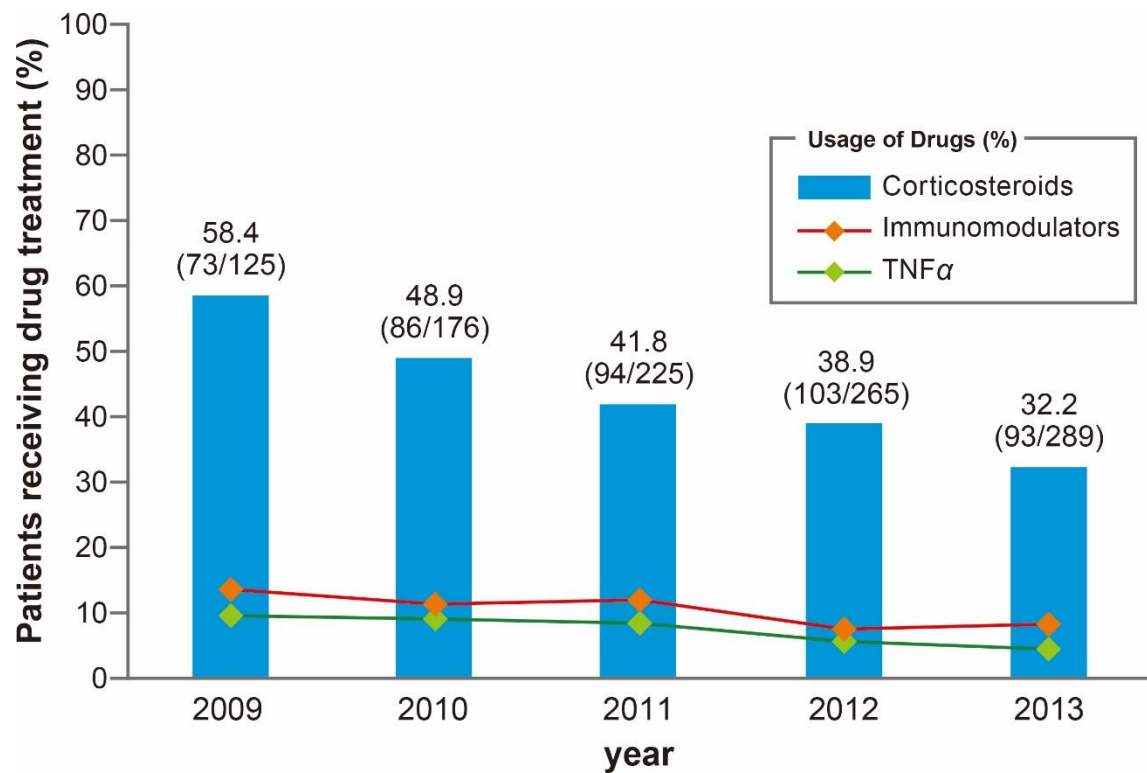


Fig. 4 Usage of corticosteroids, immunomodulators and TNFαs for patients newly diagnosed with UC. *p-value was calculated using Cochran-Armitage test($p < 0.001$) for usage of corticosteroids.

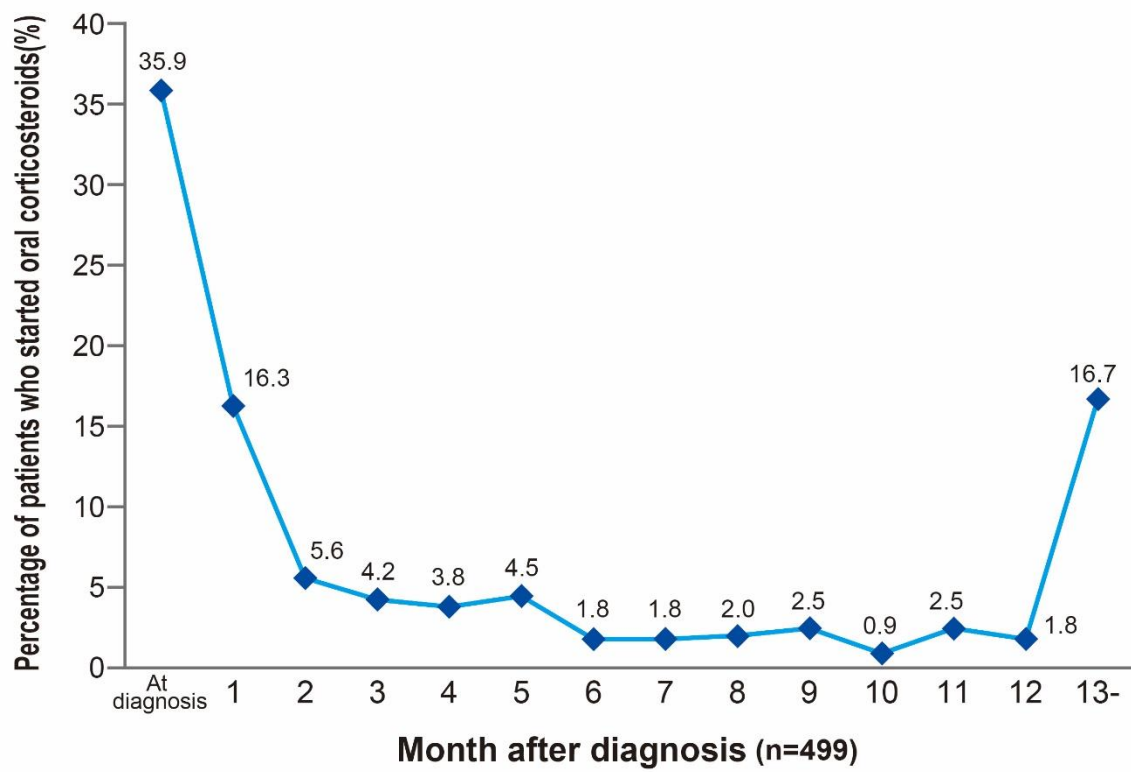


Fig. 5 Duration between the diagnosis of UC and the first prescription of corticosteroids.

2.3.4 ステロイド剤の漸減状況

ステロイド剤処方開始以降 6 ヶ月間においてステロイド剤を離脱した症例および処方が継続されていた症例数の合計は 194 例であった[Fig. 6]。ステロイド剤処方開始以降 6 ヶ月間におけるステロイド剤離脱までの時間は、全体で $3,9 \pm 0.1$ ヶ月であった。また、患者の 50% でステロイド剤離脱までに約 4 ヶ月間を要し、6 カ月時点で 46 例 (23.7%) の患者は、ステロイド剤の投与が継続され[Fig. 6]、当該集団の平均年齢は 36.1 ± 14.1 歳であった。この 46 例における 6 ヶ月間の累積投与量の中央値は 2,057.5mg であり、このうち 34 例 (73.9%) の患者でステロイド剤の大量使用 ($\geq 1,500\text{mg}/6$ カ月) が認められた。[Table 4]。

また、研究期間内である 2009 年と 2013 年でのステロイド剤離脱までの時間について比較検討した結果、ステロイド剤離脱までの時間は 2013 年が 2009 年に比べて有意に短かった ($p=0.0427$, Wilcoxon 検定) [Fig. 6]。

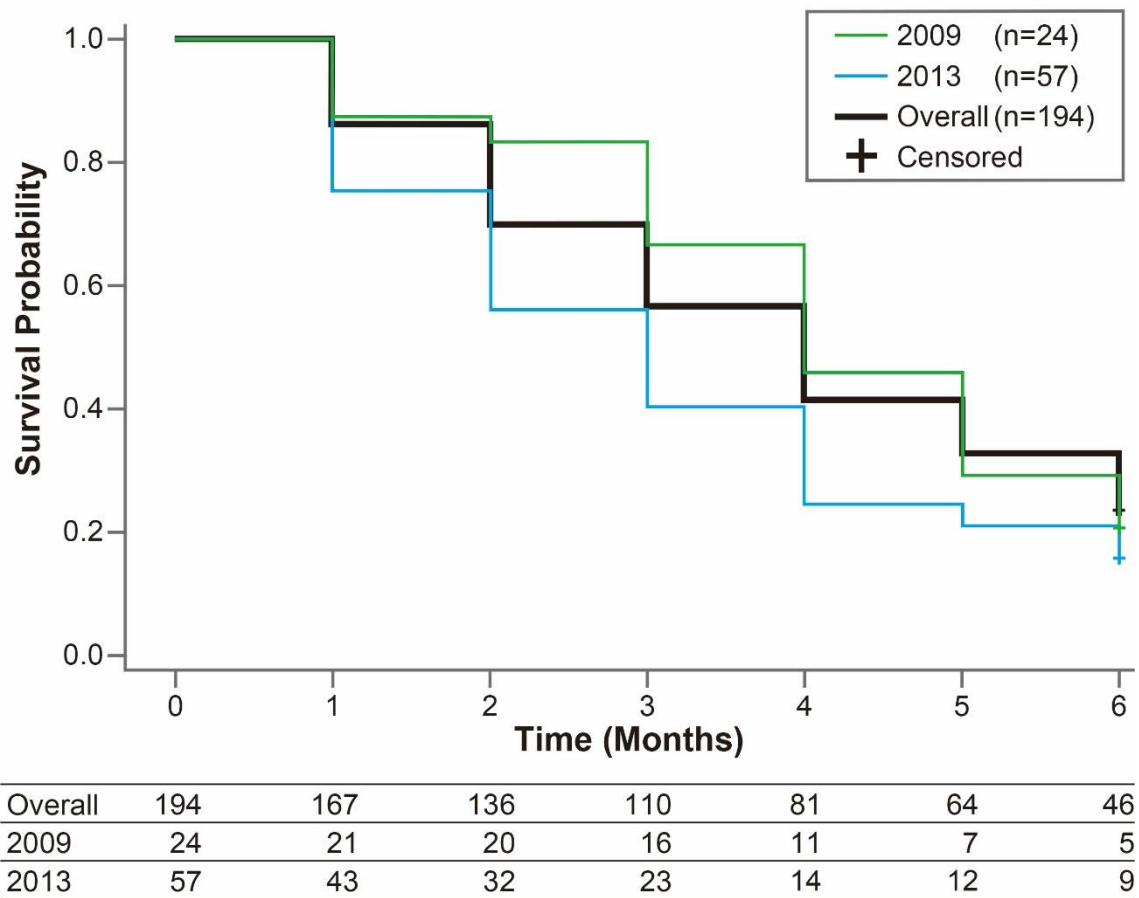


Fig. 6 Kaplan-Meier curves for the time of steroid free to the start of treatment steroid within 6 months. *p-value was calculated using Wilcoxon test ($p=0.0427$, 2009 vs 2013).

Table 4 Demographics and characteristics of patients who continued to use steroids for 6 months

背景	n=46 [%]
性別	
男性	25[54.3]
女性	21[45.7]
年齢 平均±SD	36.1±14.1
平均累積投与量(mg)±SD	2,232±1,163.1
累積投与量の中央値(P25, P75)	2,057.5(1,440.0, 2,057.5)
大量投与の患者数 ^{a)}	34[73.9]
免疫抑制剤の有無	
併用無	42[91.3]
併用有	4[8.7]
医療機関	
大学病院	8[17.4]
国公立病院	6[13.0]
診療所 ^{b)}	20[43.5]
その他の病院 ^{c)}	12[26.1]

a) ステロイド剤処方開始から6ヵ月間におけるステロイド剤の累積処方量が1,500mg以上

b) 20床未満の診療所

c) 20床以上の病院で、国公立病院と大学病院のいずれにも該当しない医療機関

2.3.4 ステロイドの大量使用

ステロイド剤の大量使用 ($\geq 1,500\text{mg}/6$ カ月) に影響を及ぼす因子として、病院の経営体がステロイド剤の大量投与に影響することが示された。すなわち、大学病院は診療所 (病床数 20 未満) に比べステロイド剤を有意に多く処方する傾向 (3.9 倍) が認められ、国公立病院は、診療所 (病床数 20 未満) に比べステロイド剤を有意に多く処方する傾向 (3.8 倍) が認められた。また、その他の一般病院 (20 床以上) は診療所 (病床数 20 未満) に比べステロイド剤を多く処方する傾向 (2.1 倍) が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.0850$) [Fig. 7]。

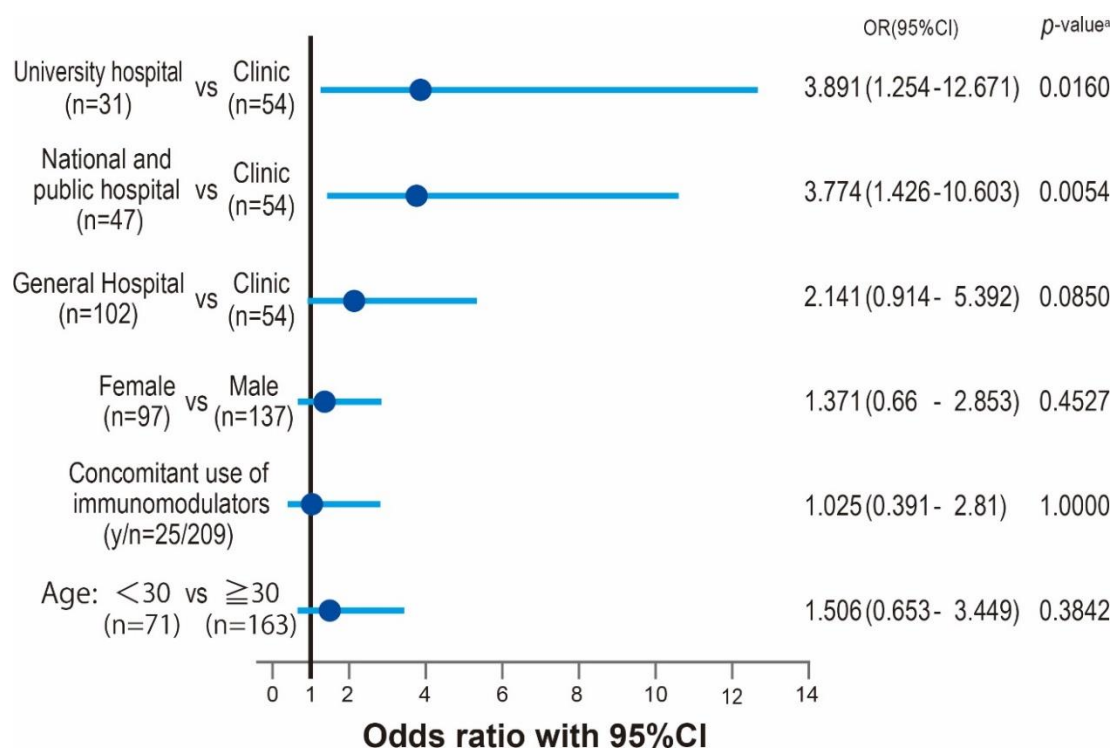


Fig. 7 Factors affecting the heavy corticosteroid use ($\geq 1,500$ mg of prednisone or equivalent in a 6 month period) identified by multiple logistic regression analysis. *p-value was calculated using Wald's chi-square test. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

2.4 考 察

UC 治療の基本方針は、いかにして難治性 UC（ステロイド依存性 UC、ステロイド抵抗性 UC）に陥らせないように炎症をコントロールしていくかであり、そのため、寛解導入後長期にわたりコントロールしやすい状態に導くことを目的に薬剤を選択している。コントロールしやすい状態としてサラゾスルファピリジン、5-ASA あるいは局所療法併用しながらコントロールできる状態となる²⁰。このことから、診療ガイドラインでは軽症から中等症の UC 治療において経口 5-ASA 製剤あるいは局所療法を第一選択として用いることを推奨しており、ステロイド剤は寛解導入効果を有するが、第一選択としていないことを推奨している⁸。UC の診療ガイドラインは 2006 年に公開され、炎症性腸疾患を診る機会のある消化器医を中心に活用されており、臨床現場の意思決定を支援するものとして年々浸透しつつある。このように Evidence Based Medicine に基づく診療ガイドラインが次第に実臨床の現場に浸透してきたことが、初発 UC 患者におけるステロイド剤の処方割合の減少に少なからず影響しているものと推察される。

一方、ステロイド剤が処方されていた集団にて免疫抑制剤あるいは抗 TNF α 製剤の処方状況を確認したところ、いずれの薬剤も処方割合の増加傾向は認められなく、免疫抑制剤あるいは抗 TNF α 製剤の使用がステロイド剤の処方割合の減少に影響を与えた実態は認められなく、薬剤治療の観点からステロイド剤の処方割合に影響を及ぼす原因について確認することはできなかった。

UC 診断後のステロイド剤の処方開始時期は、UC 診断後、30 日以内でピークに達し、その時点での処方割合は 35.9%であった。Targownik らのデータベース研究では、炎症性腸疾患患者におけるステロイド剤の処方率は、診断後約 30 日以内でピークに達し、その時点で 16.8%の患者でステロイド剤が処方されていたことを報告¹⁴しており、処方ピーク時の割合は違うが、我々の結果と同様な傾向であった。

通常、UC の治療において、ステロイド剤による治療は原則として重症度が中等症以上の症例、あるいは炎症反応が強い場合に軽症の治療に加えてプレドニゾロンにて治療を開始するケースが多い¹⁷。UC 診断後の初回治療による寛解率は重症度によって異なり、重症例では、38%、軽症例では 92%と報告^{32, 33}されており、重症例の寛解率が低い。また、UC の寛解導入治療に成功すれば寛解期には強力な治療は必要ない症例も多いことが報告²⁹⁻³¹されており、UC 治療は寛解導入治療に重点がおかれる傾向にある。加えて、近年 UC 治療において臨床的寛解のみでなく、内視鏡的な粘膜修復や粘膜治癒を目指す治療へと治療目標のレベル設定が高くなっており、この粘膜修復や粘膜治癒の達成が寛解導入後の長期の寛解維持に影響することが報告^{34, 35}され、より強力な治療が実践されつつある。このように近年のエビデンスを背景に UC 診断後の早い段階でステロイド剤を中心とした強力な治療を実施するトップダウン治療の考え方もある²⁰ことから、UC 診断後早期の段階でステロイド剤が使用されていたものと推察される。

薬剤によって寛解導入の期間は異なるが、ステロイド剤の場合、標準的な治療開始用量及びその後の漸減を考えた場合、3 カ月間が妥当と考えられる。本研究では、ステロイド剤の処方開始以降 6 カ月経過時点で 23.7%の患者はステロイド剤が継続投与されており、ステロイド剤が寛解維持療法として使用されていた可能性が示唆された。また、当該集団での累積投与量の中央値は 2,057.5mg であり、6 カ月間としては大量のステロイド剤が処方されていたと考える。本邦の UC 治療指針では、プレドニゾロンの経口投与を行っても、1~2 週間以内に明らかな効果が認められない時は、原則として重症例に対する治療、あるいはステロイド抵抗例に対する治療を推奨しており、ステロイド剤の有効性を早期に見極め、有効であってもステロイド依存例への移行や副作用の発現のリスクを考慮し長期投与にならないよう適切な薬剤へ変更すること推奨している。また、European Crohn's and Colitis Organization では、ステロイド抵抗例（プレドニゾロン 0.75mg/kg/day を 4 週間

以上投与しているにも関わらず、疾患活動性を有する患者）やステロイド依存例（ステロイドの投与開始から 3 ヶ月以内に、疾患の再燃なくプレドニゾロン換算にて 10mg/日以下に減量できない）については、他の治療法の追加や切り替えを検討することを推奨している¹⁷。さらに、EULAR 諮問委員会の系統的文献検索により、ステロイド剤 10mg/日を少なくとも 3 月以上投与した場合、患者の大部分においてリスクがベネフィットを上回ることが報告¹³されており、6 ヶ月以内に中止すべきとしている³⁶。探索的にステロイド 6 ヶ月間継続例と非継続例での患者背景（性別、年齢、免疫抑制剤の併用の有無、医療機関の経営体系）について比較検討したが両群間で有意な差は認められなかった。さらにロジスティック回帰分析を用いてステロイドを 6 ヶ月間継続した症例に影響を及ぼす因子（医療機関の経営体、性別、免疫抑制剤併用の有無、UC 診断時の年齢）について検討したが、有意な因子は認められなかった。

ステロイド剤の寛解維持効果は低く^{2,7}、ステロイド剤の寛解維持については低用量のステロイド群とプラセボ群との間で差がなく、再燃防止効果はないことが報告されている³⁷。加えて、ステロイド剤の長期投与による様々な副作用の危険性⁹⁻¹²があることからステロイド剤の治療の限界を認識し、非ステロイド療法への転換を試みる必要があると考える。

ステロイド剤の大量処方（ステロイド剤処方開始以降 6 ヶ月間における総処分量が 1,500mg 以上）に影響を及ぼす因子を検討した結果、医療機関の経営体系のみがステロイド剤の大量投与に影響する因子となった。さらに、経営体系が大規模な医療機関は、経営体系が小規模の医療機関に比べてステロイド剤がより多く処方されるリスクが認められた。患者は転院する可能性があるが、本研究では、91.2%の症例は 6 ヶ月間、同一の医療機関にて治療を受けていたことから、転院による影響が結果に及ぼす影響は少ないと考える。

また、ステロイド剤の使用率が高い場合、疾患の活動性が高いことが原因であることが報告³⁸されており、本研究においては大規模の医療機関で比較的病勢が強い患者が多かったことが結果に影響したものと推察される。加えて急性期の寛解導入治療に成功した場合、以降の寛解期には強力な治療は必要ない症例が多いことが報告²⁹⁻³¹されている。このように UC 発症時初期の治療と患者管理の在り方が難治・難コントロール化の重要な要因の一つと考えられている²⁰ことから比較的規模が大きい医療機関では速やかな寛解導入を目的としてステロイド剤の処方量が多くなったと推察される。なお、ステロイド剤の大量投与については、男性で多いことが報告¹⁴されているが、本研究では性別がステロイド剤の大量処方に影響を及ぼす因子は認められなかった。

IBD 診断後 1 年間のステロイド剤の大量投与は、後年の手術実施の強力な予測因子であることが報告¹⁴されていることから、ステロイド剤使用の初期段階からその使用量に細心の注意を払う必要があると考える。

3. 総 括

UC 治療において発症初期の治療と患者管理の在り方が難治・難コントロール化の重要な要因の一つであり、それゆえに発症初期の不適切なステロイド剤の使用が後年の難治化（ステロイド抵抗例・ステロイド依存例）に直結する。

近年、ステロイド抵抗例や依存例といった難治例に対する新規薬剤が登場し、ステロイド剤を長期間使用する時代は終わっており、ステロイド剤については3カ月以内に投与を終了することを診療ガイドライン等にて推奨している⁸。一方、実臨床では、診療ガイドラインの推奨が必ずしも臨床現場で実践されていないことが報告されている²³。これらの背景を基に本研究では「初発 UC 患者」を対象とし、「寛解導入療法」に焦点をあて、ステロイド剤の使用開始時期およびステロイド剤の離脱までの時間を検討することで実臨床と診療ガイドラインとの違いを評価し、その関連要因について検討した。

また、本研究では、情報ソースとしてレセプトデータを基に構築されている株式会社 JMDC のレセプトデータベースを使用した。近年、医療データベースは、日常診療下での薬剤の使用実態、エビデンスと診療との違い、あるいは有用性・安全性を対象とする薬剤疫学研究において医療データベースはかかせない有用な情報ソースである³⁹。本研究にて使用した株式会社 JMDC のレセプトデータベースは、母集団が明確であり、長時間の時系列変化を把握でき継続的にバイアスの少ないデータが収集できるため本研究のような縦断研究に強みを持つ^{40, 41}。

しかしながら、医療データベースを研究に使用する場合、研究対象となる集団をデータベースの中で得られるデータ項目、診断コード、診断月、治療薬の処方を組み合わせて対象集団を定義し、抽出する工程が発生する。すなわち、「単なる医療データの集合」から特定の項目に基づく検索や抽出を可能とする「データ構造」への変更が必須である。それゆえに医療情報データベースを二次利用する研究におい

ては研究対象集団の「定義」とその「抽出」が研究の肝となり、本研究においても研究対象集団の「定義」とその「抽出」に多くの時間を割いた。

一方、研究に使用した株式会社 JMDC のデータベースでは幾つかの限界があるものの、網羅性（診療所から高次医療機関までを対象）、標準化（病名、薬剤名のコード化）、患者数（UC のように症例数が少ない疾患を対象とする場合でも解析に足る症例数を収集可能）、迅速性、集団ベースであることから悉皆性がある等の多くのメリットがあることから研究のツールとして使用する価値は非常に大きい。加えて、本研究で得られた処方実態の結果は、アンケート形式による治療実態調査の結果と類似していたことから、UC のように非常に症例数が少ない疾患であっても実臨床における処方実態を反映するものであり、一般化が可能であると考えられる。

免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体製剤は、UC の治療指針上 [Appendix 5]、難治例（ステロイド抵抗例・ステロイド依存例）に対する寛解導入療法および緩解維持療法として使用される薬剤であり、二次治療以降の薬剤として位置づけられている¹⁷。特に抗 TNF α 抗体製剤は、2010 年および 2013 年にそれぞれ異なる製剤が UC の適応を取得しているが、実臨床における十分なエビデンスの確立が遅れていることにくわえ本邦では同じ臨床的な位置づけとして血球成分除去療法が存在する。そのため、薬剤治療以外の選択肢があることから免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体製剤の処方割合が低い状況と考えられる。本研究の調査期間において最も直近のデータは 2014 年であるが、その結果と最新のアンケート形式による治療実態調査^{21, 22}でも同様に免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体製剤の寛解導入療法（免疫抑制剤：10.7%、抗 TNF α 抗体製剤：7.0%）および寛解維持療法（免疫抑制剤：10.7%、抗 TNF α 抗体製剤：5.5%）の処方割合はいずれも低く、いずれの結果も同様であったことから 2014 年以降もその処方動向は変化していなものと考えられる。

UC 診療ガイドラインでは、ステロイド剤は通常は第一選択として使用しないことを推奨している。また、ステロイド剤に寛解維持効果はなく、長期投与による副作用もあることから、寛解維持に使用すべきではないことも推奨している⁸。以上のこと背景として、本研究では、「UC 診断後のステロイド剤の使用開始時期」および「ステロイド剤の離脱までの時間」それぞれ検討することにより実臨床と診療ガイドラインとの違いを検討した。

通常 UC の治療において、ステロイド剤による治療は原則として重症度が中等症以上の症例、あるいは UC の炎症反応が強い場合に軽症の治療に加えてプレドニゾロンにて治療を開始するケースが多い。UC 診断時（診断月）の処方パターンの結果より、一部の集団ではステロイド剤が単剤で処方、あるいは併用療法としてステロイド剤が早期の段階で処方されている実態が認められ、一部の集団にてステロイド剤が第一選択薬として処方されている可能性が示唆された。近年、UC の寛解導入治療に成功すれば寛解期には強力な治療は必要ない症例も多いことが報告されている²⁹⁻³¹。そのため、UC 診断後の早い段階でステロイド剤を中心とした強力な治療を実施するトップダウン治療の考え方もあることから、UC 診断後早期の段階でステロイド剤が使用されていたものと推察され、診療ガイドラインとの大きな違いはないものと考えられる。

一方、ステロイド剤の離脱までの時間の結果よりステロイド剤が寛解維持療法として使用されていた可能性が示唆された。また、当該集団では累積投与量が多く、6 ヶ月間としては大量のステロイド剤が処方されており、UC 難治例（ステロイド依存例）へ移行している可能性を否定できなく、診療ガイドラインに沿った非ステロイド療法への転換を試みる必要があると考える。

加えて、ステロイド剤の大量処方に影響を及ぼす因子として医療機関の経営体系がステロイド剤の大量投与に影響する因子として認められた。ステロイド剤の使用率が高い場合、疾患の活動性が高いことが原因であることや UC 発症時初期の治療

と患者管理の在り方が難治・難コントロール化の重要な要因の一つと考えられていることから専門医が多い規模が大きい医療機関では近年示されている EBM に基づいた治療の結果^{20, 29-31}、ステロイド剤の処方量が多くなったと推察される。

4. 結 論

UC 診断後の治療実態として、日本ではステロイド剤の処方割合は年度毎に減少傾向にあるが、ステロイド剤投与開始後 6 カ月以降もステロイド剤の治療が継続されていた患者が認められた。すなわち、当該集団ではステロイド剤が寛解維持療法に使用されている可能性が確認され、ステロイド剤の使用実態において、診療ガイドラインの推奨との違いが認められた。

UC の診療ガイドラインは 2006 年に公開され、炎症性腸疾患を診る機会のある消化器医を中心に活用されており、臨床現場の意思決定を支援するものとして年々浸透しつつあるが、ステロイド剤の長期使用については、適正使用のさらなる普及が必要と考えられる。

謝 辞

本研究および本論文をまとめるにあたり、多大なご指導を賜りました北里大学薬学部臨床薬学・教育センター保険薬局学の吉山友二教授および慶應義塾大学医学部内視鏡センターの緒方晴彦教授に深謝いたします。また、本論文のご指導のみならず、貴重なご助言を賜りました北里大学薬学部の成川衛准教授、岡田信彦教授および鈴木幸男教授に心より感謝と敬意を申し上げます。北里大学薬学部臨床薬学・教育センター保険薬局学の川上美好講師、有海秀人講師および園部堯仁助教におかれましては、研究のご指導およびご協力を賜りました、心より感謝申し上げます。本研究を実施するにあたって、データソースの提供ならびに貴重なご助言を賜りました株式会社 JMDC に心より御礼申し上げます。

さらに、研究活動を行うにあたり、ご理解とご支援をいただいたアッヴィ合同会社医学統括本部の関係者に心より御礼申し上げます。

参考文献

1. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-260.
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-1048.
3. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77:847-869.
4. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol*. 1978;13:833-837.
5. Ford AC, Bemstein CN, Kham KL, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:590-599.
6. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40:775-781.
7. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connel AM, et al. Predonisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet*. 1965;1:188-189.

8. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based Clinical Practice Guideline for Inflammatory Bowel Disease. *J Gastroenterol*. 2018;53:305-353.
9. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, et al. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD006792.
10. Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum*. 2006;55:420-426.
11. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1833-1838.
12. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effect. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1119-1124.
13. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:952-977.
14. Targownik LE, Nugent Z, Singh H, et al. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease*. 2014;20:622-630.

15. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006;130: 940-987.
16. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
17. Research study of intractable inflammatory bowel disease by Ministry of Health, Labour and Welfare research group (Suzuki group): Diagnostic criteria and treatment guidelines for ulcerative colitis and Crohn's disease, Supplemental volume, Annual report 2016 (revised in July 2017).
18. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in central Canadian province: a population-based study. *Ann J Epidemiol*. 1999;149:916-924.
19. Kozyrskj AL, Mustard CA. Validation of an electronic, population-based prescription database. *Ann Pharmacother*. 1998;32:1152-1157.
20. Fukushima T., editor. Crohn's and Colitis Foundation of Japan (CCFJ): clinical practice guidelines for ulcerative colitis. 3rd ed., Bunkodo Press; 2016
21. https://release.nikkei.co.jp/attach_file/0453010_01.JPG (Accessed on August 1, 2018)

22. https://release.nikkei.co.jp/attach_file/0453010_02.JPG(Accessed on August 1, 2018)
23. McGlynn EA, Asch SM, Adams J et al. (2003) The Quality of Health Care Delivered to Adults in the United States, *New England Journal of Medicine*. 348(26) : 2635-2645
24. 緒方晴彦. 潰瘍性大腸炎の Therapeutic Strategy. *INTESTINE*. 2011, vol. 15, no. 3, p. 203.
25. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2357-2363.
26. Komiyama T, Yajima T, Kubota R, et al. Lower doses of 6-mercaptopurine/azathioprine bring enough clinical efficacy and therapeutic concentration of erythrocyte 6-mercaptopurine metabolite in Japanese IBD patients. *J Crohns Colitis*. 2008;2:315-321.
27. Kakuta Y, Naito T, Onodera M, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J*. 2016;16:280-285.
28. The Medical Procedure Index. Health Service Bureau, Ministry of Health, Labor and Welfare.; <http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/downloadMenu/>. Accessed 10 June 2016.

29. Hibi T, Inoue N, Ogata H, et al. Introduction and overview: recent advances in the immunotherapy of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(Suppl):36-42.
30. Ilntckyj A, Shanahan F, Anton PA, et al. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1854-1858.
31. 松井敏幸：炎症性腸疾患の自然史－自然史は改善されたか？．日本消化器病学会雑誌. 2007, 104, 1172-1182
32. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural history of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:255-281.
33. Cantor M, Bernstein Ch N. Clinical course and natural history of ulcerative colitis. In *Kirsner's Textbook of Inflammatory Bowel Disease* (Sartor RB et al, eds). WB Saunders. 2004, p. 280-288.
34. Rutgeets P, Veemerire S, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target ? *Gut* 2007; 56:453-455
35. Froslic KF, Jahnswn J, et al. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology* 2007; 133:412-422
36. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:492-509

37. Truelove SC et al : Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 2:1041-1048, 1955
38. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007;5:1430-1438.
39. 木村友美、小出大介 他. 医療情報データベースの活用. Jpn J Pharmacoepidemiol. 2012, 17(2) , 135-144
40. 中山健夫. 医療と社会. 2016, vol. 26, no.1, 37-45
41. 漆原尚巳、川上浩司 他. データベース研究への誘い. 2013, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 44(6), 471-479

学位論文目録

- 1 Okayasu M, Ogata H, Yoshiyama Y, Use of Corticosteroids for Remission Induction Therapy in Patients with New-Onset Ulcerative Colitis in Real-World Settings, *Journal of Market Access & Health Policy*. 2019, VOL. 7, 1565889. <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1565889>, (cited 22 Jan 2019)
- 2 Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Hase, Okayasu M, Tsuchiya , Shinmura Y, Hibi T. Safety of Adalimumab and Predictors of Adverse Events in 1693 Japanese Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2016 Sep;10(9):1033-41.
- 3 Okayasu M, Yoshinaga Y. Human-type Anti-human TNF α Monoclonal Antibody, : An Agent for the Treatment of Noninfectious Intermediate, Pan and Posterior Uveitis. Jpn . *J. Ocular Pharmacol*. 32 : 22-27, 2018

Appendix 1 UCにおけるICD10および傷病名コード

小分類 コード	小分類名	細分類 コード	細分類名	傷病名 コード	傷病名基本名称
K51	潰瘍性大腸炎	K510	潰瘍性（慢性）全腸炎	8845782	劇症型潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K510	潰瘍性（慢性）全腸炎	8845798	重症潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K510	潰瘍性（慢性）全腸炎	8845772	急性激症型潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K510	潰瘍性（慢性）全腸炎	8845755	潰瘍性大腸炎・全大腸炎型
K51	潰瘍性大腸炎	K512	潰瘍性（慢性）直腸炎	8845757	潰瘍性大腸炎・直腸炎型
K51	潰瘍性大腸炎	K513	潰瘍性（慢性）直腸S状結腸炎	8845756	潰瘍性大腸炎・直腸S状結腸炎型
K51	潰瘍性大腸炎	K518	その他の潰瘍性大腸炎	0091015	急性潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K518	その他の潰瘍性大腸炎	8845754	潰瘍性大腸炎・左側大腸炎型
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	5569003	潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8831064	潰瘍性大腸炎性若年性関節炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8844992	ステロイド依存性潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845833	慢性持続型潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845793	初回発作型潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845785	再燃緩解型潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845759	潰瘍性大腸炎再燃
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845810	ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845816	中等症潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845779	軽症潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845766	活動期潰瘍性大腸炎
K51	潰瘍性大腸炎	K519	潰瘍性大腸炎，詳細不明	8845767	緩解期潰瘍性大腸炎

Appendix 2 薬剤条件定義

薬剤群	薬剤名 (コード)
5-ASA 製剤	[成]サラゾスルファピリジン(A07E-)
	[成]メサラジン(A07E-)
ステロイド剤	[成]コルチゾン酢酸エステル(H02A2)
	[成]デキサメタゾン(H02A2)
	[成]デキサメタゾンパルミチン酸エステル(H02A1)
	[成]デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]トリアムシノロン(H02A2)
	[成]トリアムシノロンアセトニド(H02A1)
	[成]ヒドロコルチゾン(H02A2)
	[成]ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]プレドニゾン(H02A2)
	[成]プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]プレドニゾンリン酸エステルナトリウム(A07E-)
	[成]プレドニゾンリン酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]ベタメタゾン(A07E-)
	[成]ベタメタゾン(H02A2)
	[成]ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム(A07E-)
	[成]ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]メチルプレドニゾン(H02A2)
	[成]メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム(H02A1)
	[成]メチルプレドニゾン酢酸エステル(H02A1)
	[成]酢酸デキサメタゾン(H02A1)
	[成]酢酸トリアムシノロン(H02A1)
	[成]酢酸パラメタゾン(H02A2)
抗 TNF α 製剤	[成]アダリムマブ(L04B-)
	[成]インフリキシマブ(L04B-)
免疫調節剤	[成]アザチオプリン(L04X-)
	[成]シクロスポリン(L04X-)
	[成]タクロリムス(L04X-)
	[成]メルカプトプリン(L01B-)

Appendix 3 経営体分類と定義

経営体分類	定 義
国公立病院	国立病院および都道府県・市町村立病院で 20 床以上
大学病院	医学部のある国公立・私立の大学病院（歯学部単科病院は含まない）
その他の病院	20 床以上の上記 2 分類にあてはまらない病院
診療所	20 床未満の診療所

Appendix 4 ステロイド剤のプレドニゾン換算表

換算方法	薬剤名
記載投与量×1	プレドニゾン
	プレドニゾンコハク酸エステル Na
	プレドニゾンリン酸エステル Na
記載投与量×1.25	メチルプレドニゾン
	メチルプレドニゾンコハク酸エステル Na
	メチルプレドニゾン酢酸エステル
記載投与量×0.175	コルチゾン酢酸エステル
記載投与量×6.25	デキサメタゾン
	デキサメタゾン酢酸エステル
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル
	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステル Na
	デキサメタゾンリン酸エステル Na
記載投与量×1.25	トリアムシノロン
	トリアムシノロンアセトニド
記載投与量×0.25	ヒドロコルチゾン
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステル Na
	ヒドロコルチゾンリン酸エステル Na
記載投与量×6.25	ベタメタゾン
	ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩
	ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステル Na
	ベタメタゾンリン酸エステル Na

Appendix 5 潰瘍性大腸炎の治療指針

寛解導入療法				
	軽 症	中等症	重 症	劇 症
左側大腸炎型 全大腸炎型	経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		・プレドニゾン点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤:5-ASA製剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※改善しなければステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討	・緊急手術の適応を検討 ※外科医と連携のもと、状況が許せば以下の治療を試みてもよい。 ・ステロイド大量静注療法 ・タクロリムス経口 ・シクロスポリン持続静注療法* ※上記で改善しなければ手術
	経口剤:5-ASA製剤 坐剤:5-ASA坐剤、ステロイド坐剤 注腸剤:5-ASA注腸、ステロイド注腸 ※安易なステロイド全身投与は避ける			
炎症直腸型	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例	
	免疫調節薬:アザチオプリン・6-MP* ※(上記で改善しない場合): 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		中等症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重 症: 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法* ※アザチオプリン・6-MP*の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮	
寛解維持療法				
	非難治例		難治例	
	5-ASA製剤(経口剤・注腸剤、坐剤)		5-ASA製剤(経口剤・注腸剤・坐剤) 免疫調節薬(アザチオプリン、6-MP*)、インフリキシマブ点滴静注**、アダリムマブ皮下注射**	

*:現在保険適応には含まれていない、**:インフリキシマブ・アダリムマブで寛解導入した場合

5-ASA経口剤(ペンタサ[®]錠、アサコール[®]錠、サラソピリン[®]錠)、5-ASA注腸剤(ペンタサ[®]注腸)、5-ASA坐剤(ペンタサ[®]坐剤、サラソピリン[®]坐剤)
 ステロイド注腸剤(プレドネマ[®]注腸、ステロネマ[®]注腸)、ステロイド坐剤(リンデロン[®]坐剤)

中村志郎. 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究(鈴木班) 平成26年度総括・分担研究報告書. 2015:60-61, 379-85.