

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 保険薬局学
岡安 源浩

【題目】

Use of Corticosteroids for Remission Induction Therapy in Patients with New-Onset Ulcerative Colitis in Real-World Settings

(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)

【背景・目的】

ステロイド剤（CS）は、潰瘍性大腸炎（UC）の内科治療の主剤として長年用いられてきた。CS 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されており、寛解導入に有効であることが示されている。

一方、CS の寛解維持効果は低く、CS は寛解維持効果がないことが報告されている。このことから、本邦の UC 治療指針では、CS の投与を行っても 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、CS の有効性を早期に見極め、有効であっても CS 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、CS を長期間用いる患者は様々な副作用や合併症が現れる危険性がある。長期の CS 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) 諮問委員会より、CS 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。

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 CS 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 CS の使用実態については把握されていない状況である。また、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が、診療ガイドラインが必ずしも臨床現場で実践されていない問題、いわゆるエビデンスと実臨床との違いがあると言われて

いる。

以上のことから、本研究では日本で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検討するとともに UC 診断時の治療実態について検討した。さらに、初発 UC 患者を対象とし、寛解導入療法に焦点をあて、CS の使用開始時期および CS 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。

【方法】

1. 研究対象集団

2008 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 に UC の診断がされ、CS 投与開始後、少なくとも 12 ヶ月間追跡調査が可能な集団を対象とするデータベースを抽出し使用した。また、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 ICD10 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）(4) CS 処方開始後、12 ヶ月間追跡調査が可能であった集団であることとした。

2. 変数と評価項目の定義

UC の診断は、ICD10 国際疾病分類第 10 版（2003 年改訂）コードを使用し、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。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 CS、5-ASA 製剤、免疫抑制剤および抗 TNF α 製剤の処方割合及び CS の処方実態を確認した。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を対象とした。

3. UC 患者の処方実態、初発 UC 患者での CS の処方状況および CS 処方開始後 6 ヶ月間の CS の処方状況の検討

UC 患者の処方実態、UC 診断時の処方パターン、初発 UC 患者における CS の処方割合、CS の使用開始時期、CS 処方開始後 6 ヶ月間における CS の処方実態およびロジスティック回帰分析による CS の大量投与に影響を及ぼす因子の検討を行った。

【結果】

UC 患者における 5-ASA 製剤の処方割合は、いずれの年度においても約 80% であった。また、CS 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[Figure 1]。

UC 診断時の処方実態では、単剤処方の割合がいずれの年度も約 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%と最も多く、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[データ未定時]。

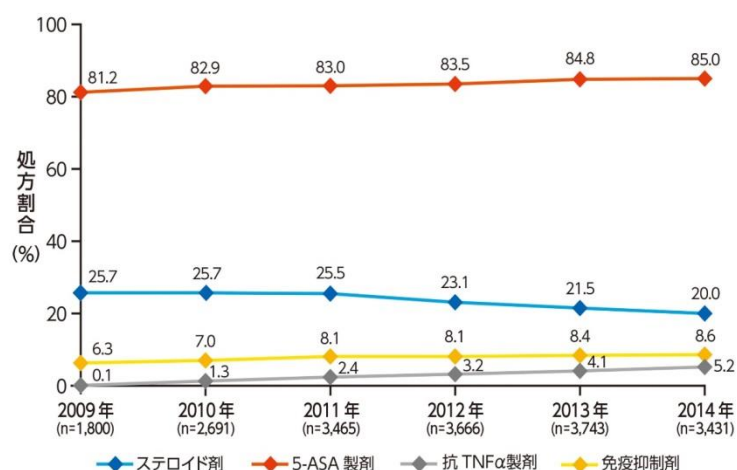


Fig. 1 Usage of corticosteroids, 5-ASAs, TNFαs and immunomodulators for patients with UC

初発 UC 患者における CS 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) [Figure 2]。CS 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の増加傾向は認められなかった[Figure 2]。また、CS が処方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 [Figure 3]。

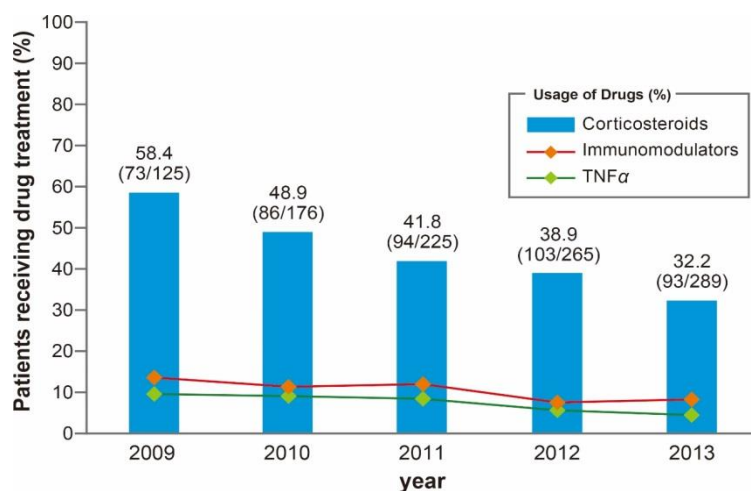


Fig.2 Usage of corticosteroids, immunomodulators and TNFαs for patients newly diagnosed with UC. *p-value was calculated using Cochran-Armitage test ($p < 0.001$) for usage of corticosteroids.

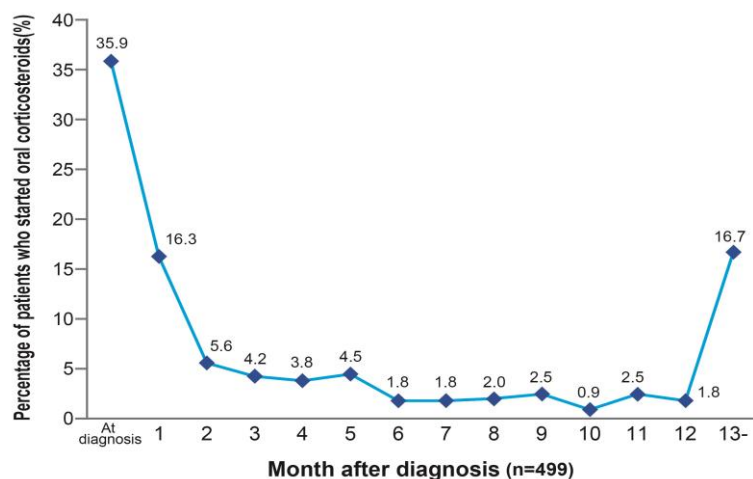
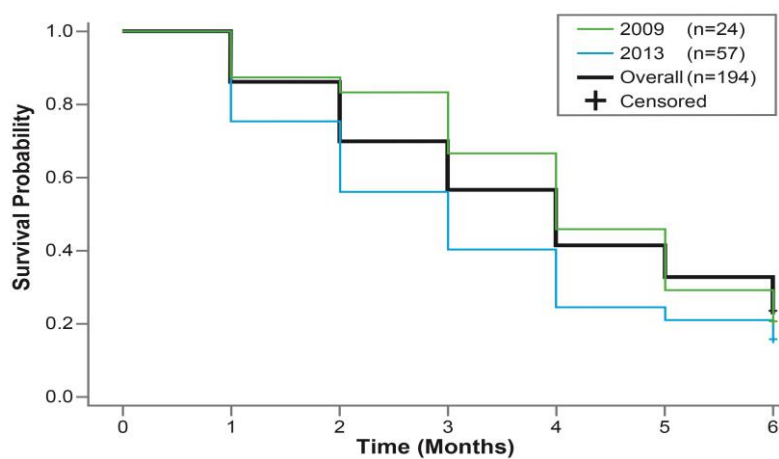


Fig.3 Duration between the diagnosis of UC and the first prescription of corticosteroids.

CS 処方開始以降 6 カ月間における CS 離脱までの時間は、全体で 3.9 ± 0.1 カ月であった。患者の 50% で CS 離脱までに約 4 カ月間を要し、6 カ月経過時点で患者の 23.7% にて CS が継続投与されていた[Figure 3]。研究期間内である 2009 年と 2013 年での CS 離脱までの時間について比較検討した結果、CS 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) [Figure 4]。また、CS 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 CS の総投与量に影響することが示された。[Figure 5]。



Overall	194	167	136	110	81	64	46
2009	24	21	20	16	11	7	5
2013	57	43	32	23	14	12	9

Fig.4 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).

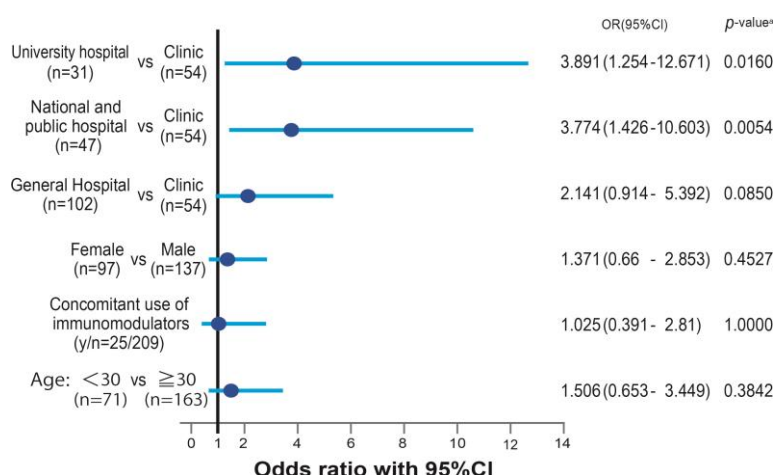


Fig.5 Factors affecting the heavy corticosteroid use ($\geq 1,500$ mg of prednisone or equivalent in a 6 month period) identified by multiple logistic regression analysis. *p-value was calculated using Wald's chi-square test. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

【考察】

UC 患者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。

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。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 CS を併用する治療を発症時から行う治療の有効性が報告されており、本結果はその実態を反映したものと考えられる。

本邦の UC 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、CS 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。本診療ガイドラインは 2006 年に公開され約 10 年経過していることから、当該ガイドラインが実臨床の現場に浸透しつつあることが UC 発症初期の CS 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た。

UC 診断後の CS 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。海外でのデータベース研究でも、炎症性腸疾患患者における CS の処方率は、診断後約 30 日以内でピークに達していたことを報告しており、今回の結果と同様であった。UC 治療は、寛解導入治療に重点がおかれる傾向にあり、UC 診断後の早い段階で CS 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 CS が使用されていたものと推察された。

一方、CS の処方開始以降 6 カ月経過時点で 23.7%の患者において CS が継続投与されており、CS が寛解維持療法として使用されていた可能性が示され、診療ガイドラインの推奨

との違いが認められた。本邦の UC 治療指針あるいは **European Crohn's and Colitis Organization** では、ステロイド抵抗例やステロイド依存例等を判断し、早期に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。加えて、CS の長期投与による様々な副作用の危険性があることから CS 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。

CS の大量処方（CS 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の検討において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 CS がより多く処方されるリスクが認められた。CS 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されており、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た。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と考えられている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 CS の処分量が多くなった要因の一つと推察された。

本研究では幾つかの研究限界があるものの、診療所から高次医療機関までを対象に診療の現状、エビデンスと実臨床との違いを明らかにする上で大規模なレセプトデータの活用は大きな価値をもつと考える。UC 診断後の治療実態として、日本では CS の処方割合は年度毎に減少傾向にあるが、CS 投与開始後 6 カ月以降も CS 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 CS が寛解維持療法に使用されている可能性が確認され、CS 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、CS 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。