

## 論文の内容の要旨

論文題目

難治性回腸囊炎に対する

腸内細菌製剤による寛解維持療法

— 二重盲検，無作為振り分け比較試験による検討 —

氏名

味村俊樹

### 緒言

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: 以下 UC) に対する現在の標準術式は，全大腸摘除・回腸囊肛門 (管) 吻合 (restorative proctocolectomy) である。この術式の長所は，患者が永久回腸ストマを回避できる点にあるが，短・長期合併症が永久回腸ストマよりも多い点が短所である。

回腸囊炎 (pouchitis) はその長期合併症の中で最も頻度が高く，この術式に特異的な合併症である。回腸囊炎は回腸囊内に生じる非特異性急性炎症であり，頻回便，下痢，血便等が主症状である。その内視鏡像は，粘膜浮腫，アフタ様びらん，潰瘍形成など UC に酷似しており，病理組織学的にも粘膜・粘膜下層への好中球浸潤や micro abscess 形成等の UC と同様の所見を呈する。発生頻度は，その定義と経過観察期間によって 20-50% と報告により異なるが，10 年間の累積発生率は約 50% と極めて高い。病因は不明だが，回腸囊内細菌叢のバランス破綻が関与し，回腸粘膜における UC の再発と考えられている。

回腸囊炎に対する治療法としては metronidazole や ciprofloxacin 等の抗生物質が一般的に有効であるが，回腸囊を持つ UC 患者の約 5-20% が難治性回腸囊炎と呼ばれる状態に陥る。この難治性回腸囊炎は，以下の 3 型に分類される：(a) 抗生剤治療後も頻回 (1 年間に 3 回以上) に再発する再発性回腸囊炎；(b) 抗生剤を服用している限りは炎症や症状が抑えられるが，服用を中止した直後に再発する治療反応性持続性回腸囊炎；(c) 抗生剤等の通常の治療が有効でない治療抵抗性持続性回腸囊炎。再発性回腸囊炎や治療反応性持続性回腸囊炎では，寛解導入後の寛解期をいかにして維持するかが課題である。

そこで最近注目されているのが腸内細菌製剤 (probiotics) である。Probiotics とは健康回復

及び維持に貢献する生物活性を持つ細菌であり、これを用いて腸内細菌叢を正常化させる治療が probiotic therapy である。回腸囊炎が腸内細菌叢のバランスの破綻であるとすればそれを正常化する probiotic therapy が有効である可能性がある。

そこで本研究では、難治性回腸囊炎患者を対象に以下の2つの仮説をたて、それを検証した。

(I) 難治性回腸囊炎患者において metronidazole と ciprofloxacin の抗生剤2剤長期併用療法は炎症の寛解導入に有効で、患者の quality of life (以下 QOL) を向上する。

(II) 抗生剤2剤長期併用療法により導入された寛解期の維持に、VSL#3 と呼ばれる新しい probiotics が有効で、抗生剤療法によって改善された QOL も VSL#3 により維持することができる。

研究 I. 難治性回腸囊炎に対する抗生剤2剤長期併用療法の有効性及び quality of life に及ぼす影響に関する検討。

【対象及び方法】難治性活動性回腸囊炎患者 44 例を対象に metronidazole 800mg/日または 1000mg/日と ciprofloxacin 1000mg/日の両剤を朝夕、分2で4週間投与し、効果を pouchitis disease activity index(以下 PDAI)にて判定した。PDAI は、回腸囊炎の程度を評価する scoring system で、臨床症状、内視鏡的炎症所見、生検組織の病理組織学的炎症所見の3要素よりなる。各要素が0~6点で評価されるため、合計 PDAI は0点(炎症なし)~18点(最大炎症)である(表1)。

難治性は、緒言の難治性回腸囊炎の分類で挙げた(a)~(c)の3条件いずれかに該当するもの、活動性は PDAI スコア7点以上、炎症寛解は臨床的 PDAI スコア2点以下かつ内視鏡的 PDAI スコア1点以下と定義した。

また患者 QOL に対する本療法の影響を、inflammatory bowel disease questionnaire (以下 IBDQ)を用いて評価した。IBDQ は消化管症状、全身症状、情緒、社会的活動等に関する32項目の質問からなる自己記入選択式アンケートで、患者は各質問項目に対して症状や制限が高度なものから軽度なものまで1~7点が与えられた7つの選択肢から1つだけ選ぶ。したがって QOL の最悪点は32点、最良点は224点である。同時に、治療に対する患者の全体的な満足度を、非常に不満の1点から非常に満足の5点まで5段階で評価した。

【結果】本抗生剤療法により44例中36例(82%)で寛解導入に成功した。44例を対象に抗生剤療法前後の各因子の変化を調べると、排便回数は中央値11回/日から6回/日に、臨床的 PDAI が4点から1点、内視鏡的 PDAI が5点から1点、病理組織学的 PDAI が3点から1点、合計 PDAI が12点から3点と全ての因子が有意に改善していた(全て  $p<0.0001$ )。IBDQ スコアも、中央値97点から176点と有意に改善し、患者の全体的満足度も中央値2点から4点へと有意に改善した(ともに  $p<0.0001$ )。

背景因子に関して非寛解群8例を寛解群36例と比較すると、非寛解群は高齢で、回腸囊作製時の年齢が高く(術前の UC 病悩期間が長く)、回腸囊炎の病悩期間が長く、再発性よりも持続性回腸囊炎の比率が高かった(表2)。

IBDQ スコアと PDAI スコアの間の spearman 相関係数は 0.79 であり、両者は有意に相関していた ( $p < 0.0001$ )。また患者の満足度が高いほど IBDQ スコアも高値で、両者は有意に関連していた ( $p < 0.0001$ )。

【結論】4 週間と比較的長期にわたる metronidazole と ciprofloxacin の抗生剤 2 剤併用療法は、難治性回腸囊炎の寛解導入と患者の QOL 向上に極めて有効であった。本療法が効きにくい症例の特徴は、高齢、長期の UC 病悩期間、長期の回腸囊炎病悩期間、持続性回腸囊炎であった。IBDQ は、難治性回腸囊炎患者の疾患特異的 QOL を評価するアンケートとして有用であった。

## 研究 II. 難治性回腸囊炎に対する腸内細菌製剤 (VSL#3) による寛解維持療法

### — 二重盲検無作為振り分け比較法による検討 —

【対象及び方法】研究 (I) の抗生剤療法により寛解導入された難治性回腸囊炎患者 36 例を対象に、腸内細菌製剤の VSL#3 を 6g、分 1 で内服する VSL#3 群と placebo 群の 2 群に randomise し、再発しない限り内服を 1 年間継続して、両群の寛解維持率を double-blind にて比較した。

VSL#3<sup>®</sup> (VSL pharmaceuticals Inc., Gaithersburg, Maryland, USA) は、4 種類の *Lactobacilli* と 3 種類の *bifidobacteria* と 1 種類の *streptococcus* を成分とし、1g 当たり合計約 3000 億 colony forming unit の生きた細菌を含有した粉末状の腸内細菌製剤である。

回腸囊炎再発の定義は、抗生剤療法による寛解時の PDAI スコアと比較して、臨床的 PDAI スコア 2 点以上の増加かつ内視鏡的 PDAI スコア 3 点以上の増加とした。経過観察期間中は、2 ヶ月間隔で臨床症状と IBDQ を評価し、治験薬内服前、内服開始 2 ヶ月後、1 年後の経過観察終了時または再発時には内視鏡検査を行い、PDAI を算出した。

【結果】VSL 群 20 例中 17 例 (85%) が 1 年にわたって寛解を維持し、2 例が再発し、1 例は急性胃腸炎症状のため脱落した。それに対して placebo 群 16 例中 1 例のみ (6%) が 12 ヶ月間にわたって寛解を維持し、15 例が再発した (図 1)。両群間のこの寛解維持率の差は統計学的に有意であった ( $p < 0.0001$ ) (図 2)。

Placebo 群での再発群 15 例の IBDQ スコアは、抗生剤療法前の中央値 86 点から、4 週間の抗生剤内服により寛解導入された時点で 168 点と有意に上昇したにもかかわらず、placebo 内服中に再発した時点では 104 点と再び有意に低下した。それに対して VSL#3 群での寛解維持群 17 例の IBDQ スコアは、抗生剤療法前の 110 点から抗生剤内服により寛解導入された時点で 190 点と有意に上昇し、その上昇した IBDQ スコアはその後の VSL#3 内服期間中 12 ヶ月にわたって中央値 200 点以上と高いレベルで維持された。

【結論】研究 (I) の抗生剤療法により寛解導入された難治性回腸囊炎患者 36 例を、VSL#3 群 20 例と placebo 群 16 例に randomise して 1 年間経過観察したところ、VSL#3 群では 17 例 (85%) が、placebo 群では 1 例 (6%) のみが寛解を維持した。また寛解が維持された VSL#3 群 17 例では IBDQ が 200 以上の高値で維持されたのに対して、再発した placebo 群 15 例では IBDQ が抗生剤療法前の低値に低下した。すなわち VSL#3 は、難治性回腸囊炎の寛解維持および QOL を良好に保つのに極めて有効であった。

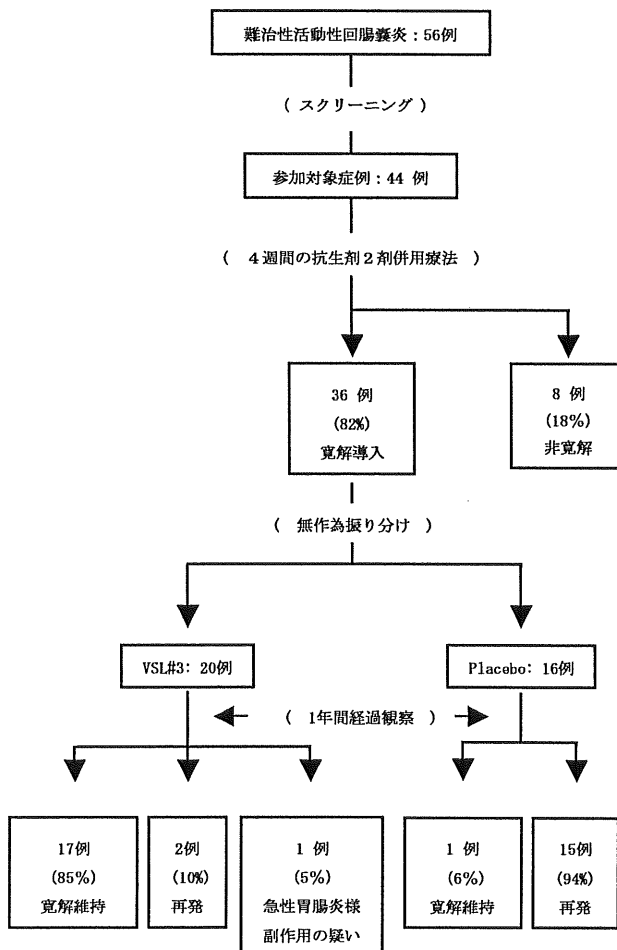
表 1. Pouchitis Disease Activity Index ( PDAI )

臨床的 PDAI (0~6点)		内視鏡的 PDAI (0~6点)	
排便回数		血管透見像消失	1
術後の通常と同じ回数	0	粘膜浮腫	1
術後の通常より1~2回/日多い	1	粘液付着	1
術後の通常より3回/日以上多い	2	易出血性(脆弱な粘膜)	1
		顆粒状粘膜不整	1
血便		潰瘍形成	1
なし または 稀	0		
毎日あり	1	病理組織学的 PDAI (0~6点)	
		多核白血球浸潤	
便意切迫 または 腹痛		軽度	1
なし	0	中等度 + 陰窩膿瘍	2
時々	1	高度 + 陰窩膿瘍	3
頻回	2		
		低倍率での潰瘍率	
発熱 (体温 > 37.8 °C)		< 25%	1
なし	0	25 ~ 50%	2
あり	1	> 50%	3

表 2. 寛解群と非寛解群の患者背景の比較

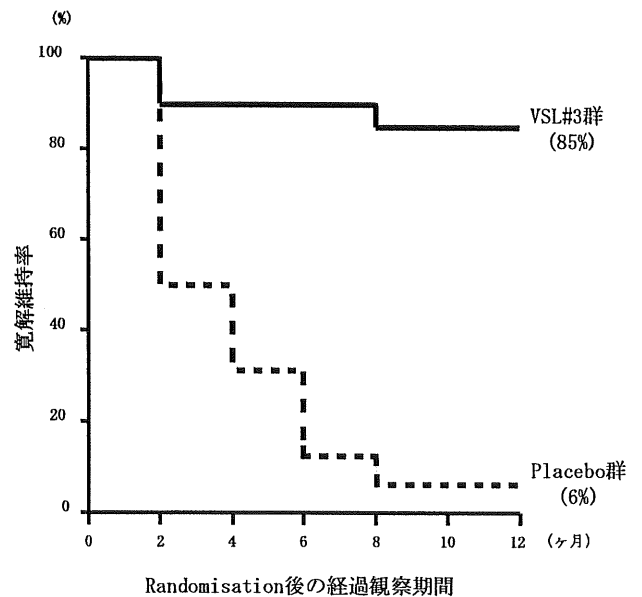
	寛解群 (n=36)	非寛解群 (n=8)	p 値
性別 : 男 / 女	20 / 16	5 / 3	1.0
年齢(歳)	36 (22 - 64)	50 (36 - 64)	0.008*
潰瘍性大腸炎発症時年齢(歳)	24 (12 - 49)	24 (19 - 52)	0.34
回腸囊作製時年齢(歳)	32 (14 - 60)	40 (27 - 57)	0.04*
回腸ストマ閉鎖から回腸囊炎発症までの期間(ヶ月)	11 (0.5 - 87)	8 (0.5 - 40)	0.70
回腸囊炎の病悩期間(ヶ月)	31 (9 - 168)	80 (24 - 149)	0.0008*
回腸囊炎の病型: 持続性/再発性	10 / 26	6 / 2	0.019*
腸管外症状: あり / なし	3 / 33	2 / 6	0.22

図 1. 難治性活動性回腸囊炎に対する腸内細菌製剤による寛解維持療法 - a double-blind placebo-controlled randomised study - 患者全体の流れ



数値は中央値(範囲)で表現。\*有意差あり。非寛解群は寛解群より高齢で、回腸囊作製時の年齢が高く、回腸囊炎の病悩期間が長く、再発性よりも持続性回腸囊炎の比率が高く、これらの差は統計学的に有意であった。

図 2. VSL#3, placebo 各群における寛解維持率 (Kaplan-Meier法)



12ヶ月間の寛解維持率は、VSL#3群 (85%) の方が Placebo群 (6%) より有意に高かった。p<0.0001, Logrank test