

表 題 抗 TNF α 抗体製剤を用いたクローン病治療の長期的治療成績
についての検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 大竹 はるか

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科

2022 年 2 月 15 日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 内科系総合医学 専攻科
職名・氏名 教授 眞嶋浩聡

目次

I	はじめに	1
II	方法	4
III	結果	7
	患者背景	7
A-1	抗 TNF α 抗体製剤の短期有効性	9
A-2	抗 TNF α 抗体製剤の長期有効性	10
B	抗 TNF α 抗体製剤の二次無効に関する検討	13
C	抗 TNF α 抗体製剤用量最適化後の長期成績	19
IV	考察	21
V	結語	26
VI	倫理的配慮	26
VII	謝辞	26
VIII	参考文献	27

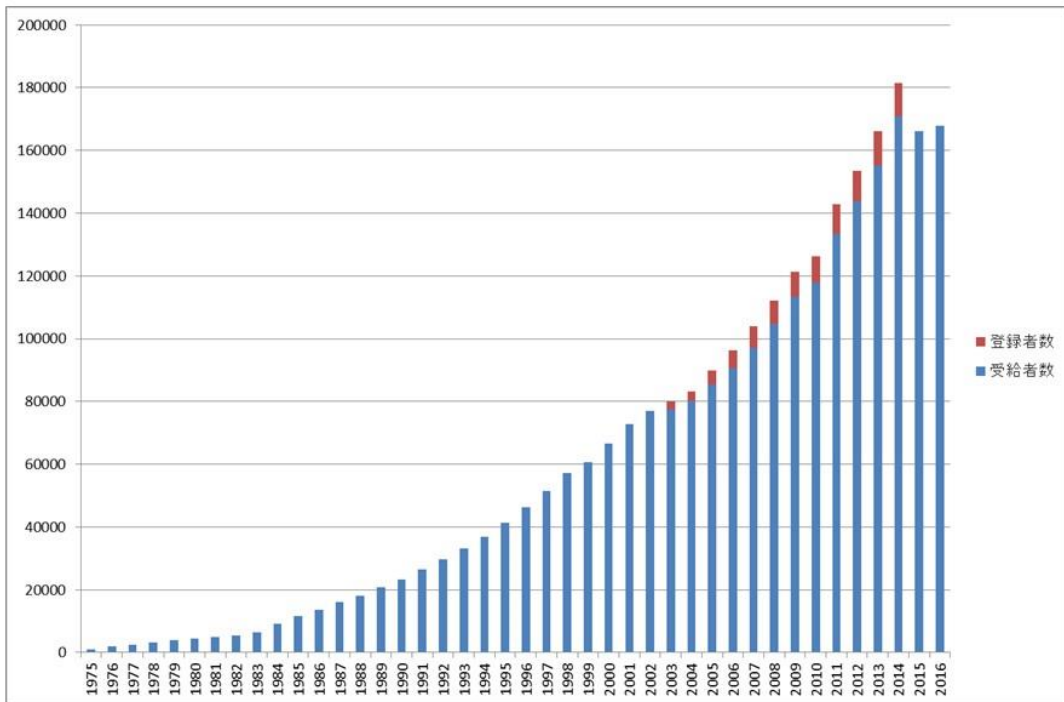
I はじめに

クローン病は原因不明な難治性の炎症性腸疾患であり、臨床症状がなくても腸管の炎症が持続し、潰瘍、狭窄、瘻孔などの腸管の合併症を引き起こすため、進行性の疾患とみなされている。罹病期間が長くなるにつれて狭窄などの合併症および外科的治療が増えるため、早期に治療介入することが望ましい[1]。

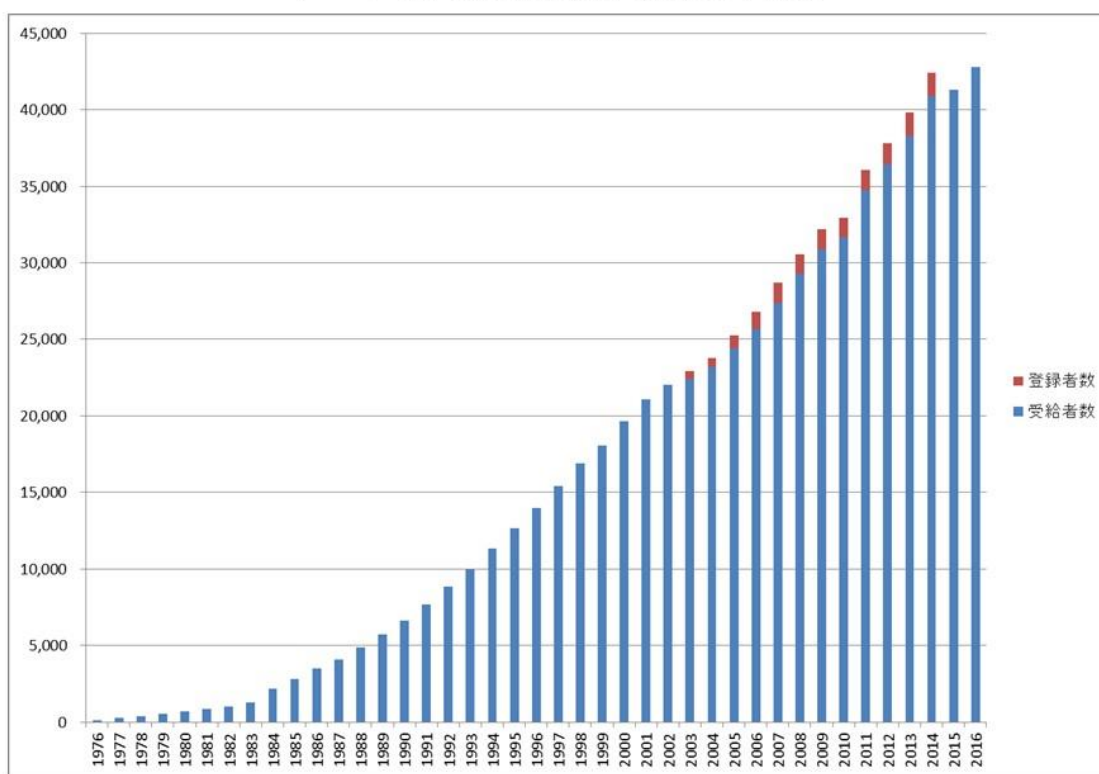
2016年度の厚生労働科学研究班の全国疫学調査による登録数は、潰瘍性大腸炎が22万人、クローン病は7万人に達したと報告されている。本邦では潰瘍性大腸炎患者が多いが、クローン病も年々患者数が増加している（図1）[2][3]。

図1

潰瘍性大腸炎医療受給者証交付件数の推移



クローン病医療受給者証交付件数の推移



クローン病治療において、抗 TNF α 抗体製剤が重要な役割を果たしている。日本では 2002 年にインフリキシマブがクローン病の治療薬として承認され、2010 年にはアダリムマブがクローン病に対する 2 番目の生物学的製剤として認可された。これらの生物学的製剤は高い寛解導入効果および維持効果を示すだけでなく、粘膜治癒効果を有しており、生物学的製剤は ACCENT 1 試験 (a Crohn's disease clinical trial evaluating infliximab in a new long-term regimen) において 54 週における長期の寛解維持効果を認め[4]、アダリムマブも同様に CHARM 試験 (the Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) で 54 週における長期の寛解維持効果を認めた[5]。抗 TNF α 抗体製剤は炎症性腸疾患において重要な治療薬となっているが、一方で二次的に効果が減弱する症例の出現が問題となっている。23~46%の症例において抗 TNF α 抗体製剤に対する効果減弱が発生し[6]、インフリキシマブとアダリムマブの効果減弱率は、それぞれ年率 13%/人年[7]、年率 20%/人年[8]と

報告されている。抗 TNF α 抗体製剤の用量強化は一部の効果減弱症例において有効であり、日本では抗 TNF α 抗体製剤の標準治療に対する反応が低下したクローン病患者に対して、2011 年にインフリキシマブが 10 mg/kg までの増量が、2016 年にはアダリムマブが 80 mg を 2 週間に 1 回の増量が承認された。さらに 2017 年にはインフリキシマブは 5 mg/kg を 4 週間隔で投与する期間短縮が承認された。

抗 TNF α 抗体製剤の血中濃度や抗薬物抗体を測定することは、本治療を個々の患者に適した治療戦略を立てる、いわゆるオーダーメイド治療の一助となる [9, 10]。アダリムマブのトラフ濃度が低いと明らかに効果減弱し、アダリムマブの非継続性に関連しているとの報告もある [11]。一方で、日本の実臨床では抗 TNF α 抗体製剤の血中濃度や抗薬物抗体を測定することができないため、抗 TNF α 抗体製剤の効果減弱の因子を予測することは重要な問題である。

今回我々は、クローン病患者に対するインフリキシマブとアダリムマブの長期の有効性と効果減弱の因子を評価することを目的として研究を行い、抗 TNF α 抗体製剤に対する二次無効に影響を与える臨床的要因を特定し、抗 TNF α 抗体製剤治療の最適化について議論する。

II 方法

患者背景

自治医科大学附属さいたま医療センターでの後方視的研究である。2003年から2020年までに当院で抗TNF α 抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）の投与が開始され、当センターに定期的に通院しフォローされたクローン病患者119症例を診療録から抽出し、今回の研究に登録した。（1）クローン病患者で過去に生物学的製剤での治療歴がある患者（n=17）、（2）腸管切除後に術後維持療法として生物学的製剤を導入された症例（n=20）は除外した。最終的に82例（男性58例、女性24例、平均発症年齢25 \pm 10歳、平均罹病期間7.1 \pm 8.3年）を対象とした。

生物学的製剤の治療プロトコール

インフリキシマブの投与方法については、5 mg/kg を0週、2週、6週、その後8週間隔の維持投与を行った。アダリムマブは、0週に160 mg、2週時に80 mgを投与し、その後2週間隔で40 mgを投与した。チオプリン製剤の併用は、生物学的製剤導入時にすでに継続投与されている、または同時に開始されたものと定義し、25~50 mg/日で投与された。

生物学的製剤治療に対する一次無効の評価方法

臨床症状はCrohn's disease activity index (CDAI) を用いてスコア化を行い、CDAI < 150 を達成したものを臨床的寛解、これに加えてステロイドを離脱できたものをステロイドフリーの臨床的寛解とした（ステロイド不用例も含む）。抗TNF α 抗体製剤に対する一次無効に関して、その評価方法および評価時期ははっきりと定義されていない。臨床研究において、抗TNF α 抗体製剤に対する一次無効はインフリキシマブ投与開始後14週、アダリムマブ投与開始後12週未満に評価されるべきではないとの見解がある[6]。本研究では、生物学的製剤導入からインフリキシマブで14週後、アダリムマブで12週後までに、CDAIが150未満、またはベースラインから100ポイント減少のいずれかを達成できなかったものを一次無効と定義した。

生物学的製剤治療に対する二次無効の評価方法

生物学的製剤導入後のイベント出現をエンドポイントとし、2021年3月まで追跡し、レトロスペクティブに解析を行った。イベントは、生物学的製剤の増量（インフリキシマブ 10 mg/kg への増量、アダリムマブ 80 mg の2週間隔投与への増量）、他の生物学的製剤への切り替え、プレドニゾンやチオプリン製剤による追加治療、クローン病の増悪による入院、外科的治療、生物学的製剤の副作用や合併症および併発疾患による生物学的製剤の中止と定義した。二次無効は、生物学的製剤導入後にステロイドフリーの臨床的寛解を達成したが、その後維持療法中に生物学的製剤の増量、他の生物学的製剤への切り替え、プレドニゾンやチオプリン製剤による追加治療、クローン病増悪による入院、外科的治療のいずれかを必要とした再燃と定義した。

生物学的製剤治療への効果減弱に関連する要因の特定

生物学的製剤導入後にステロイドフリーの臨床的寛解を達成した症例に限定し、ステロイドフリーの臨床的寛解達成後から維持療法中に生物学的製剤の効果減弱を認めた二次無効群と、効果減弱をきたさなかった非二次無効群の2群に分けて、背景因子、治療内容について比較解析した。さらに多変量解析を行い、二次無効の予測因子を同定した。

生物学的製剤 増量後の有効性の評価

生物学的製剤を増量した後に、インフリキシマブ 5 mg/kg の4週間隔投与への期間短縮、または他の生物学的製剤への切り替えをエンドポイントとし2021年3月まで追跡し、レトロスペクティブに解析を行った。

統計分析

データは、平均±標準偏差またはパーセンテージとして示す。スチューデントのt検定とフィッシャーの直接確率検定を使用して、調査対象の人口統計学的特性を比較した。累積率はカプランマイヤー法で評価し、ログランク検定を使

用して比較した。二次無効の予測因子は、Cox回帰を使用して多変量統計で分析した。臨床的に重要な変数をモデルに含めた。二次無効・非二次無効を判定するCRP/アルブミン比の最適なカットオフ値を得るために、ROC曲線分析を用いた。すべての統計分析は、EZRバージョン1.54（自治医科大学附属さいたま医療センター、自治医科大学、下野市、日本）を使用した[12]。0.05未満のP値を有意差ありと判断した。

Ⅲ 結果

患者背景

インフリキシマブ群とアダリムマブ群の 82 症例の臨床背景を表 1 に示す。免疫調整剤の既往はインフリキシマブ群 58.1%、アダリムマブ群 25.6%とインフリキシマブ群で有意に多かった ($P = 0.004$)。免疫調整剤の併用はインフリキシマブ群 46.5%、アダリムマブ群 15.4%とインフリキシマブ群で有意に高かった ($P = 0.004$)。26 症例で生物学的製剤と同時に免疫調整剤を導入されたが、24 症例でアザチオプリンを投与され、2 症例で 6-メルカプトプリンを投与された。初回投与量はそれぞれ 0.75 ± 0.21 mg/kg/日 (平均 47 ± 11 mg; 範囲 25~75 mg)、 0.48 ± 0.03 mg/kg/日 (平均 30 mg; 範囲 30 mg) であった。生物学的製剤導入時の採血データでは、生物学的製剤導入時の血小板値がインフリキシマブ群で高い傾向にあった ($P = 0.055$)。生物学的製剤導入時の CDAI はインフリキシマブ群 231 ± 101 に対してアダリムマブ群 177 ± 115 と、インフリキシマブ群で高かった ($P = 0.027$)。

本研究はこの患者群を用いて、以下の検討を行った。

- A-1 抗 TNF α 抗体製剤の短期有効性
- A-2 抗 TNF α 抗体製剤の長期有効性
- B 抗 TNF α 抗体製剤の二次無効に関する検討
- C 抗 TNF α 抗体製剤用量最適化後の長期成績

表 1 患者背景

	計 (n = 82)	インフリキシマブ (n = 43)	アダリムマブ (n = 39)	P値
男性, 人	58 (70.7%)	32 (74.4%)	26 (66.7%)	0.475
発症年齢, 歳	25 ± 10 (6~58)	24 ± 10 (10~55)	26 ± 11 (6~58)	0.587
生物学的製剤を開始した年齢, 歳	32 ± 13 (15~66)	32 ± 12 (16~63)	32 ± 15 (15~66)	0.993
罹病期間, 年	7.1 ± 8.3 (0~36.3)	7.8 ± 8.7 (0.2~36.3)	6.4 ± 8.1 (0.0~29.6)	0.47
病変部位				0.424
回腸 (L1)	18 (22.0%)	11 (25.6%)	7 (17.9%)	
結腸 (L2)	16 (19.5%)	6 (14.0%)	10 (25.6%)	
回腸・結腸 (L3)	48 (58.5%)	26 (60.5%)	22 (56.4%)	
上部消化管病変	18 (22.0%)	9 (20.9%)	9 (23.1%)	1
病型				0.105
炎症型 (非狭窄・非穿孔) (B1)	44 (53.7%)	20 (46.5%)	24 (61.5%)	
狭窄型 (B2)	24 (29.3%)	12 (27.9%)	12 (30.8%)	
穿孔型 (B3)	14 (17.1%)	11 (25.6%)	3 (7.7%)	
腸管外病変	14 (17.1%)	4 (9.3%)	10 (25.6%)	0.077
痔瘻	25 (30.5%)	17 (39.5%)	8 (20.5%)	0.092
腸管切除の既往	14 (17.1%)	9 (20.9%)	5 (12.8%)	0.389
現在の喫煙	19 (23.2%)	11 (25.6%)	8 (20.5%)	0.612
過去の治療				
チオプリン製剤	35 (42.7%)	25 (58.1%)	10 (25.6%)	0.004
ステロイド	57 (69.5%)	27 (62.8%)	30 (76.9%)	0.23
併用している治療薬				
メサラジン	78 (95.1%)	40 (93.0%)	38 (97.4%)	0.617
チオプリン製剤	26 (31.7%)	20 (46.5%)	6 (15.4%)	0.004
ステロイド	41 (50.0%)	22 (51.2%)	19 (48.7%)	1
経腸栄養剤	58 (70.7%)	30 (69.8%)	28 (71.8%)	1
血液検査				
ヘモグロビン (g/dL)	12.0 ± 1.8 (7.4~16.5)	11.9 ± 1.7 (8.4~14.6)	12.2 ± 1.9 (7.4~16.5)	0.424
白血球 (10 ⁹ /L)	7.4 ± 2.5 (1.9~14.6)	7.3 ± 2.7 (3.0~14.6)	7.7 ± 2.4 (2.8~13.9)	0.811
血小板 (10 ⁹ /L)	386 ± 108 (171~719)	408 ± 124 (171~719)	362 ± 837 (177~603)	0.055
アルブミン (g/dL)	3.5 ± 0.6 (2.2~4.9)	3.5 ± 0.6 (2.2~4.6)	3.6 ± 0.5 (2.6~4.7)	0.26
CRP (mg/L)	20.2 ± 25.9 (0.2~142.1)	21.4 ± 32.0 (0.2~142.1)	19.0 ± 17.7 (0.4~51.3)	0.681
生物学的製剤開始時のCDAI	206 ± 110 (0~585)	231 ± 101 (30~585)	177 ± 115 (0~456)	0.027
CDAI; Crohn's disease activity index				

A-1 抗 TNF α 抗体製剤の短期有効性

一次無効の評価はインフリキシマブ群では投与開始 14 週で、アダリムマブ群では 12 週で行った。一次無効は全体で 7.3% に生じ、インフリキシマブ群で 7.0%、アダリムマブ群で 7.7% であった (P = 1、データ提示無し)。生物学的製剤導入 2 週、4~6 週、12~14 週、24 週、52 週の臨床的寛解率は、それぞれ 68.3%、80.0%、83.3%、81.8%、82.4% であった。インフリキシマブ群の生物学的製剤導入 2 週、4~6 週、12~14 週、24 週、52 週の臨床的寛解率は、それぞれ 73.0%、76.9%、81.0%、75.6%、75.0% であり、アダリムマブ群の生物学的製剤導入 2 週、4~6 週、12~14 週、24 週、52 週の臨床的寛解率は、それぞれ 60.9%、83.3%、86.1%、88.9%、91.2% であった (図 2)。

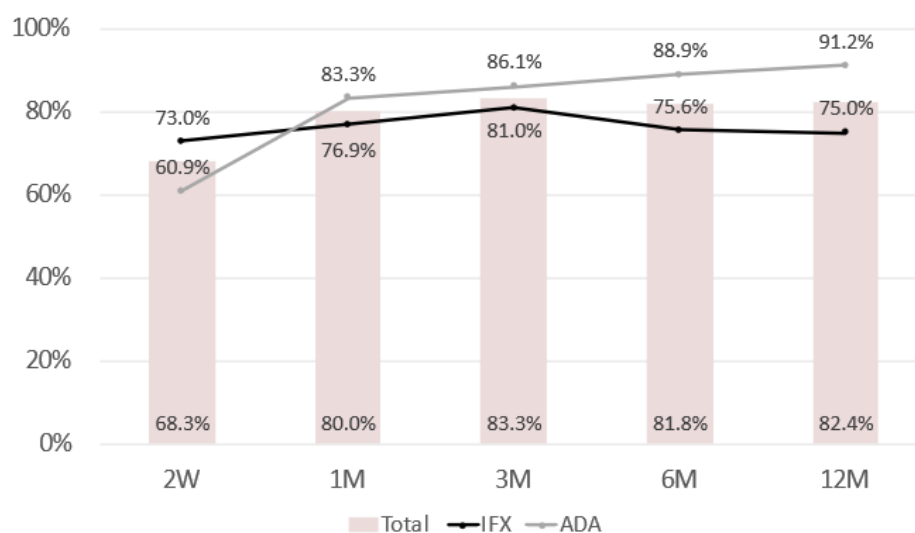


図 2 寛解導入療法開始 2 週、1、3、6、12 か月後のインフリキシマブ群およびアダリムマブ群の臨床的寛解率の推移

A-2 抗 TNF α 抗体製剤の長期有効性

生物学的製剤導入 1、2、5、10 年後の累積イベント回避率は、それぞれ 83.3%、75.1%、37.4%、23.3%であった（図 3A）。生物学的製剤導入 1、2、5、10 年後の累積寛解維持率は、それぞれ 97.4%、94.7%、78.3%、60.1%であった（図 3B）。生物学的製剤導入 1、2、5、10 年後の累積用量増加回避率は、それぞれ 87.0%、80.0%、50.4%、32.9%であった（図 3C）。生物学的製剤導入 1、2、5、10 年後の累積手術回避率は、それぞれ 100%、100%、97.9%、82.5%であった（図 3D）。インフリキシマブ群とアダリムマブ群で、累積イベント回避率、累積寛解維持率、累積用量増加回避率、累積手術回避率に有意差はみられなかった（図 3E~H）。有害事象は 3 症例（3.7%、3/82）で生じ、末梢神経障害が 1 例、中等度の投与時反応が 1 例、乾癬が 1 例であった。いずれの症例もインフリキシマブ群であった。いずれの症例も重篤な症状はみられず、有害事象が生じた時点で生物学的製剤の投与を中断した。

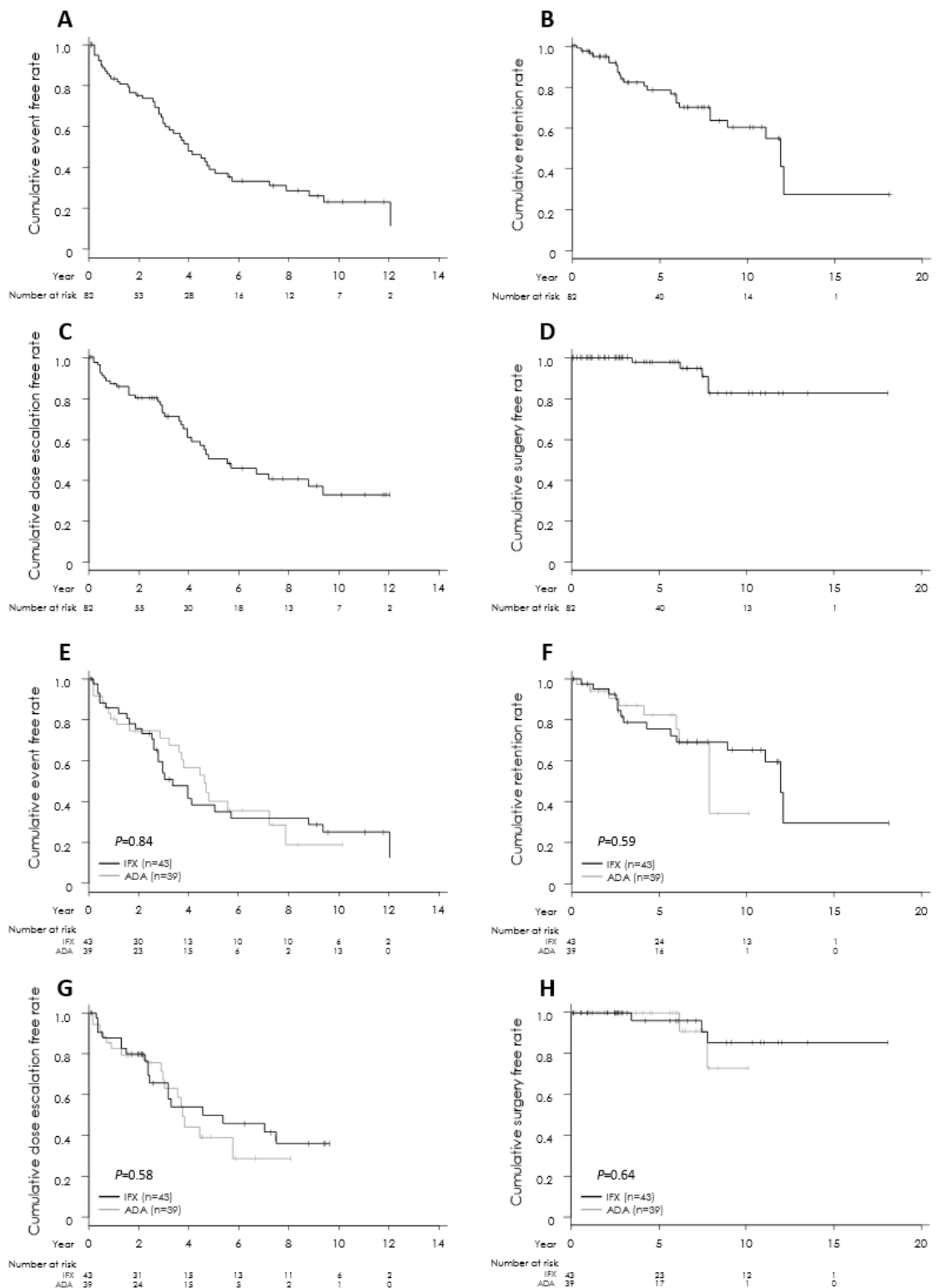


図3 カプランマイヤー法での、抗 TNF α 抗体製剤による寛解導入療法開始後の長期成績

(A) 累積イベント回避率

イベントは、生物学的製剤の増量（インフリキシマブ 10 mg/kg への増量、アダリムマブ 80 mg の 2 週間隔投与への増量）、他の生物学的製剤への切り替え、プレドニゾロンやチオプリン製剤による追加治療、クローン病の増悪による入院、外科的治療、生物学的製剤の副作用や合併症および併発疾患による生物学的製剤の中止と定義した。

(B) 累積寛解維持率

(C) 累積用量増加回避率

(D) 累積手術回避率

(E) インフリキシマブ群とアダリムマブ群での累積イベント回避率

(F) インフリキシマブ群とアダリムマブ群での累積寛解維持率

(G) インフリキシマブ群とアダリムマブ群での累積用量増加回避率

(H) インフリキシマブ群とアダリムマブ群での累積手術回避率

B 抗 TNF α 抗体製剤の二次無効に関する検討

生物学的製剤導入後にステロイドフリーの臨床的寛解を達成した 78 例に限定した (図 4)。抗 TNF α 治療の二次無効の出現は 10.6%/人年であった。生物学的製剤導入からステロイドフリーの臨床的寛解に至るまでの平均期間は 2.9 \pm 2.3 か月 (範囲 0.8~12.7 か月) であった。症例の詳細を表 2 に示す。最も多い病変部位は二次無効群では回腸・結腸 L3 (77.4%)、続いて結腸 L2 (12.9%)、回腸 L1 (9.7%) であったが、非二次無効群では L3 (46.8%)、L1 (31.9%)、L2 (21.3%) で、2 群間で有意差がみられた (P = 0.021)。クローン病関連上部病変は二次無効群 38.7%、非二次無効群 12.8% と二次無効群で有意に多く (P = 0.013)、生物学的製剤導入時の CDAI は二次無効群 227 \pm 97 に対して非二次無効群 187 \pm 114 と、二次無効群で高い傾向にあった (P = 0.114)。

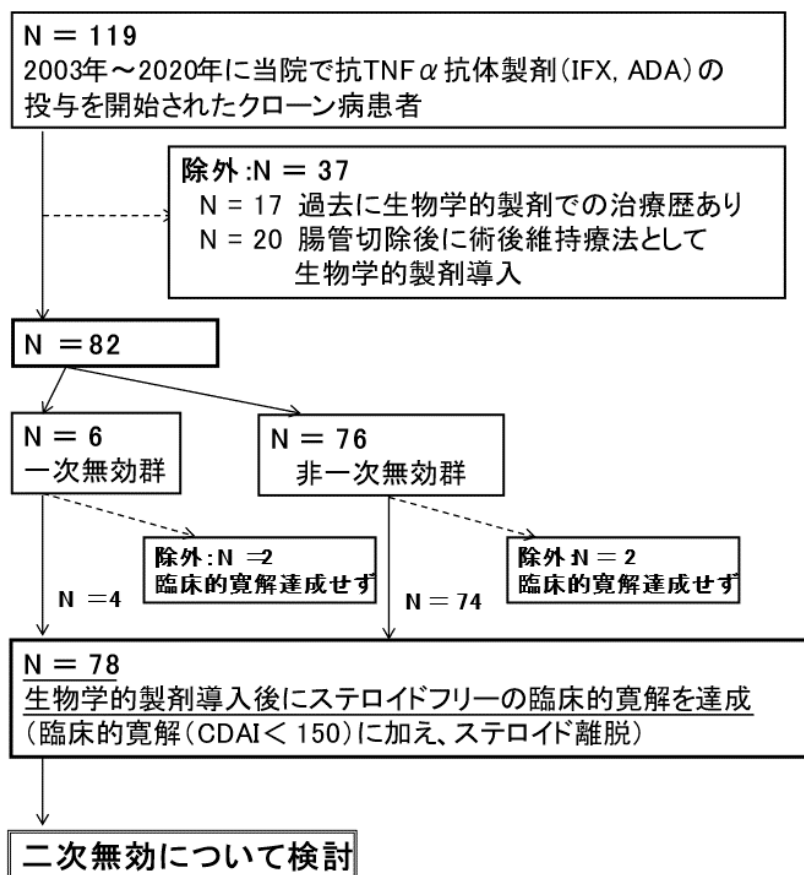


図 4 抗 TNF α 抗体製剤治療の二次無効に関する要因についてのフローチャート

我々は、CRP/アルブミン比がクローン病の疾患活動性を評価する有用なバイオマーカーであることに着目し[13]、ROC 曲線（Receiver Operating Characteristic curve）を用いて生物学的製剤導入後 12～14 週における CRP/アルブミン比を解析し、カットオフ値を 0.18 に設定した（図 5）。

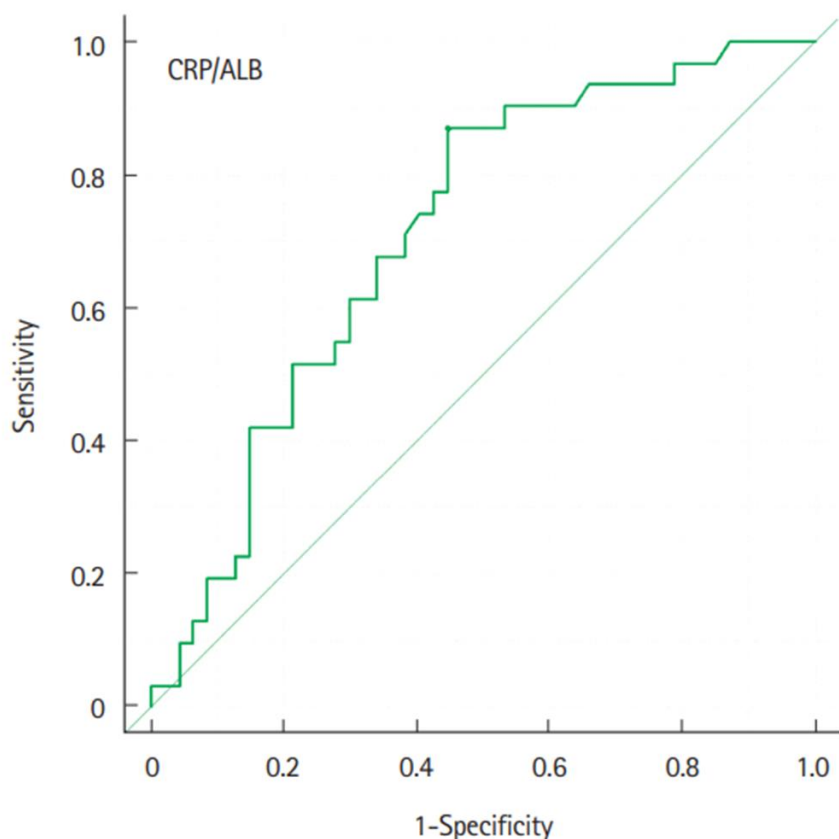


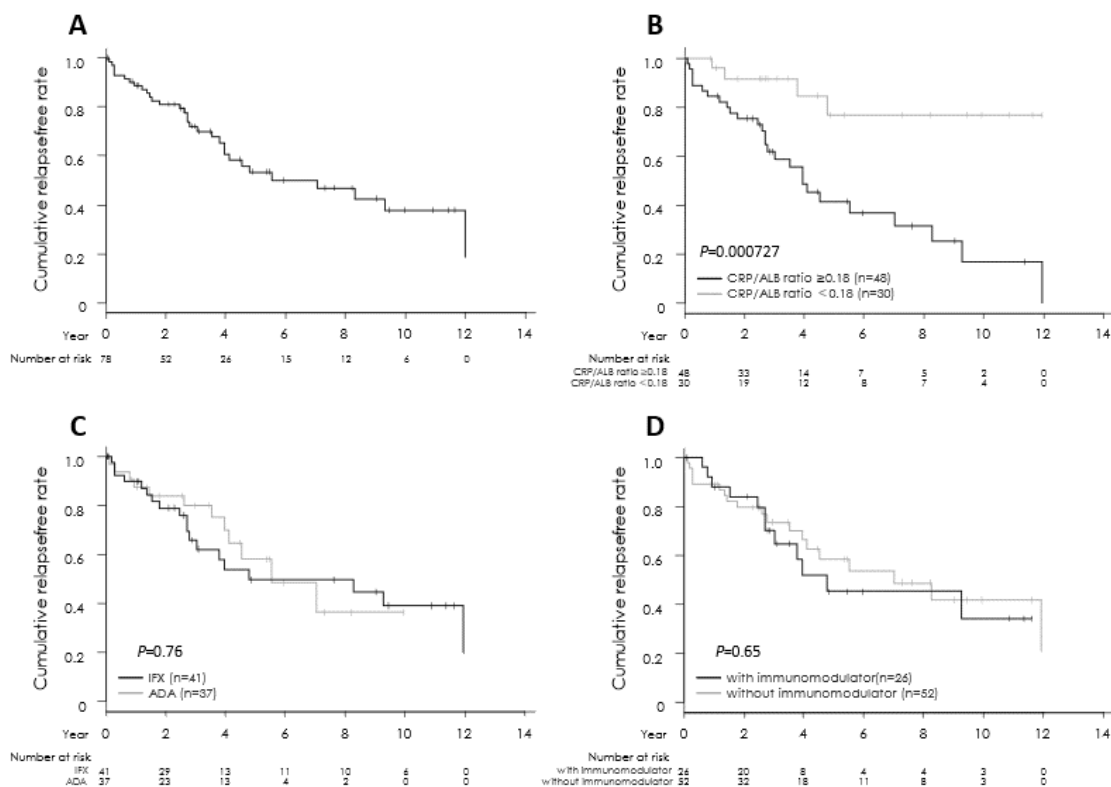
図 5 二次無効を予測する ROC 曲線を示す。AUC (area under the curve)、カットオフ値 0.18、感度 0.871、特異度 0.553、AUC, 0.713

CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 は 二次無効群 87.1% に対して非二次無効群 44.7% と二次無効群で有意に高かった ($P=0.0001$)。また、インフリキシマブ導入 14 週時点での $CRP > 5 \text{ mg/L}$ がその後のインフリキシマブの二次無効の予測因子となりえる[14]との既報にもとづき、生物学的製剤導入後 12～14 週における CRP 値についても検討した。CRP $\geq 5 \text{ mg/L}$ の症例は二次無効群 35.5%、非二次無効群 14.9% と有意差はみられなかった ($P = 0.05$)。

表 2 抗 TNF α 抗体製剤治療の二次無効に関する要因

	二次無効 (n = 31)	非二次無効 (n = 47)	P値
男性, 人	20 (64.5%)	35 (74.5%)	0.448
発症年齢, 歳	22 \pm 8	26 \pm 12	0.139
生物学的製剤を開始した年齢, 歳	30 \pm 12	33 \pm 14	0.237
生物学的製剤の種類 (インフリキシマブ/アダリムマブ)	19/12	22/25	0.251
罹病期間, 年	7.1 \pm 8.7	7.0 \pm 8.4	0.963
病変部位			0.021
回腸 (L1)	3 (9.7%)	15 (31.9%)	
結腸 (L2)	4 (12.9%)	10 (21.3%)	
回腸・結腸 (L3)	24 (77.4%)	22 (46.8%)	
上部消化管病変	12 (38.7%)	6 (12.8%)	0.013
病型			0.465
炎症型 (非狭窄・非穿通) (B1)	14 (45.2%)	28 (59.6%)	
狭窄型 (B2)	11 (35.5%)	12 (25.5%)	
穿通型 (B3)	6 (19.3%)	7 (14.9%)	
腸管外病変	7 (22.6%)	7 (14.9%)	0.546
痔瘻	12 (38.7%)	13 (27.7%)	0.331
腸管切除の既往	5 (16.1%)	7 (14.9%)	1
現在の喫煙	8 (25.8%)	11 (23.4%)	1
過去の治療			
チオプリン製剤	17 (54.8%)	16 (34.0%)	0.242
ステロイド	24 (77.4%)	32 (68.1%)	0.446
併用している治療薬			
メサラジン	28 (90.3%)	46 (97.9%)	0.295
チオプリン製剤	11 (35.5%)	14 (29.8%)	0.627
ステロイド	18 (58.1%)	22 (46.8%)	0.363
経腸栄養剤	25 (80.6%)	31 (66.0%)	0.203
血液検査			
生物学的製剤開始時のCRP (mg/L)	17.6 \pm 16.7	21.8 \pm 31.0	0.5
12~14週時点でのCRP (mg/L)	8.0 \pm 13.9	5.1 \pm 14.9	0.385
生物学的製剤開始時のアルブミン (g/dL)	3.6 \pm 0.6	3.6 \pm 0.6	0.875
12~14週時点でのアルブミン (g/dL)	4.0 \pm 0.6	4.2 \pm 0.5	0.065
12~14週時点でのCRP/アルブミン比	2.5 \pm 4.9	1.3 \pm 3.8	0.26
12~14週時点でのCRP \geq 5 mg/L	11 (35.5%)	7 (14.9%)	0.05
CRP/アルブミン比 \geq 0.18	27 (87.1%)	21 (44.7%)	0.0001
生物学的製剤開始時のCDAI	227 \pm 97	187 \pm 114	0.114
CDAI; Crohn's disease activity index			

生物学的製剤導入1、2、5、10年後の累積二次無効回避率は、88.7%、81.1%、53.5%、37.9%であった（図6A）。CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 の症例では、生物学的製剤導入1、2、5、10年後の累積二次無効回避率は、84.5%、75.4%、41.5%、16.9%に対して、CRP/アルブミン比 < 0.18 の症例では96.0%、91.6%、76.9%、76.9%であった（ $P = 0.0007$ ）（図6B）。累積二次無効回避率は、インフリキシマブ群とアダリムマブ群の2群間、チオプリン製剤併用の有無においてはいずれも有意差はみられなかった（図6C、D）。CRP ≥ 5 mg/Lの症例では、生物学的製剤導入1、2、5、10年後の累積二次無効回避率は、86.3%、75.9%、43.6%、21.4%に対して、CRP < 5 mg/Lの症例では1年後95.7%、5年後78.2%であった（ $P = 0.001$ ）（図6E）。



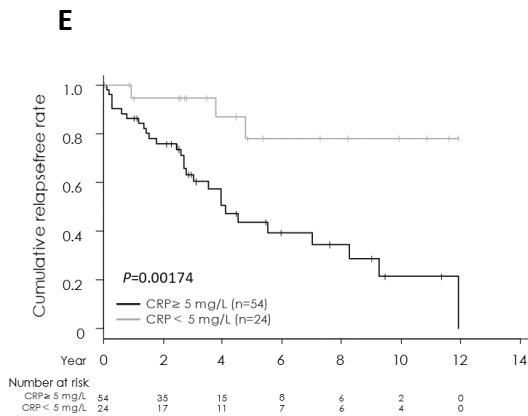


図6 カプランマイヤー法での、抗 TNF α 抗体製剤の二次無効に関する検討

(A) 累積二次無効回避率

二次無効は、生物学的製剤導入後にステロイドフリーの臨床的寛解を達成したが、その後維持療法中に生物学的製剤の増量、他の生物学的製剤への切り替え、プレドニゾロンやチオプリン製剤による追加治療、クローン病増悪による入院、外科的治療のいずれかを必要とした再燃と定義した。

(B) GRP/アルブミン比 \geq 0.18 群と GRP/アルブミン比 < 0.18 群の累積二次無効回避率

(C) インフリキシマブ群とアダリムマブ群の累積二次無効回避率

(D) 免疫調整剤併用有無での累積二次無効回避率

(E) CRP \geq 5 mg/L と CRP < 5 mg/L での累積二次無効回避率

COX 比例ハザードモデルによる多変量解析の結果を表 3 に示す。説明変数の同定は、既知の報告に基づき選択した。前述の通り、CRP/アルブミン比 \geq 0.18 を用いた解析では、感度 0.871 (95%信頼区間 0.702~0.964)、特異度 0.47 (95%信頼区間 0.315~0.639) となったが、CRP \geq 5 mg/L を用いた解析では、感度 0.355 (95%信頼区間 0.192~0.546)、特異度 0.851 (95%信頼区間 0.717~0.938) となった。一方で、CRP \geq 5 mg/L と CRP/アルブミン比 \geq 0.18 には強い相関がみられたため (相関係数 = 0.98, 95%信頼区間 0.968~0.987; $P < 0.0001$)、単変量解析で有意差がみられた CRP/アルブミン比 \geq 0.18 を説明変数として採用した。多変量解析において CRP/アルブミン比 \geq 0.18 (ハザード比 5.86, 95%信頼区間 1.56~22.0; $P = 0.009$)、上部消化管病変 (ハザード比 3.00, 95%信頼区間 1.26~7.13; $P = 0.013$) が二次無効の予測因子として同定された。なお、上部病変ありの症例では CRP/アルブミン比 1.69 ± 2.92 、上部病変なしの症例では CRP/アルブミン比 2.14 ± 5.16 となり ($P = 0.725$)、上部病変あり・CRP/アルブミン比 \geq 0.18 は 14 例 (77.8%)、上部病変なし・CRP/アルブミン比 \geq 0.18 は 14 例 (57.1%) ($P = 0.169$) となったため、交互作用が無いものと判断した。

表 3 COX 比例ハザードモデルによる多変量解析

予測因子	ハザード比 (95%信頼区間)	P値
罹病期間	0.96 (0.91~1.01)	0.083
病変部位		
L2 vs L1	1.02 (0.23~4.49)	0.973
L3 vs L1	0.64 (0.11~3.46)	0.606
上部消化管病変 (有 vs 無)	3.00 (1.26~7.13)	0.013
病型		
B2 vs B1	1.83 (0.74~4.55)	0.193
B3 vs B1	1.18 (0.37~3.73)	0.781
痔瘻 (有 vs 無)	1.64 (0.69~3.88)	0.261
腸管切除の既往 (有 vs 無)	1.65 (0.49~5.66)	0.419
CRP/アルブミン比 (≥ 0.18 vs < 0.18)	5.86 (1.56~22.0)	0.009

C 抗 TNF α 抗体製剤用量最適化後の長期成績

生物学的製剤を増量した症例は 36 例であり、その内訳は一次無効 2 例、二次無効 31 例、腸管外合併症の出現 2 例、症状の増悪はないが CRP 上昇 1 例であった（図 7）。増量後の効果減弱の発生率は 20.8%/人年だった。生物学的製剤増量から 1、2、5 年後の累積イベント回避率は、それぞれ 71.0%、58.4%、46.7%であった（図 8A）。インフリキシマブ群における増量から 1、2、5 年後の累積イベント回避率は、それぞれ 78.0%、72.0%、61.7%であり、アダリムマブ群における増量から 1、2 年後の累積イベント回避率は、それぞれ 63.0%、43.2%であった。インフリキシマブ群において増量後のイベント発生が有意に低かった（ $P = 0.039$ ）（図 8B）。

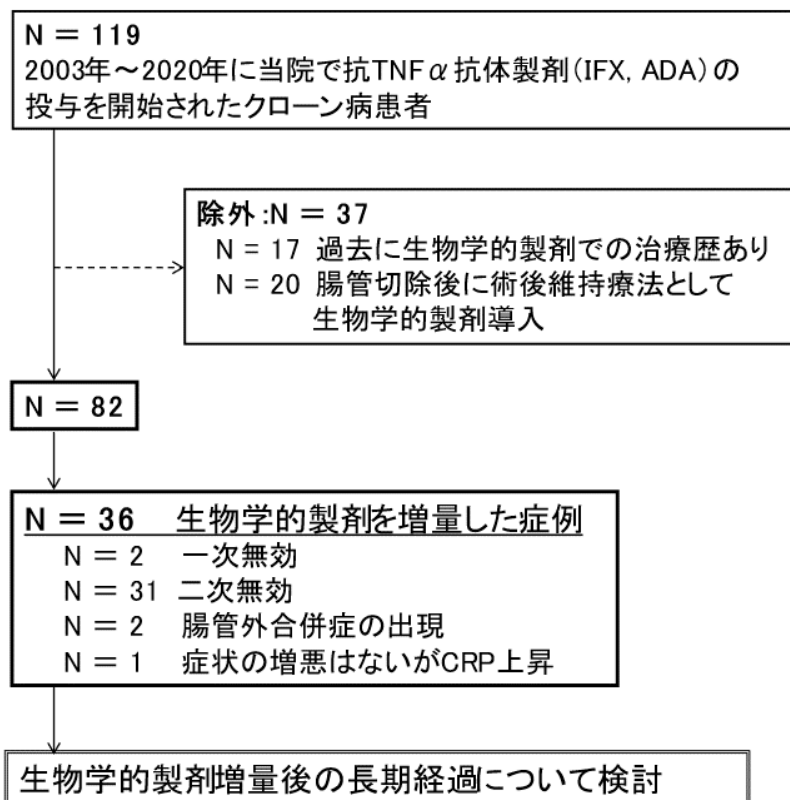


図 7 抗 TNF α 抗体製剤用量最適化後の長期経過についてのフローチャート

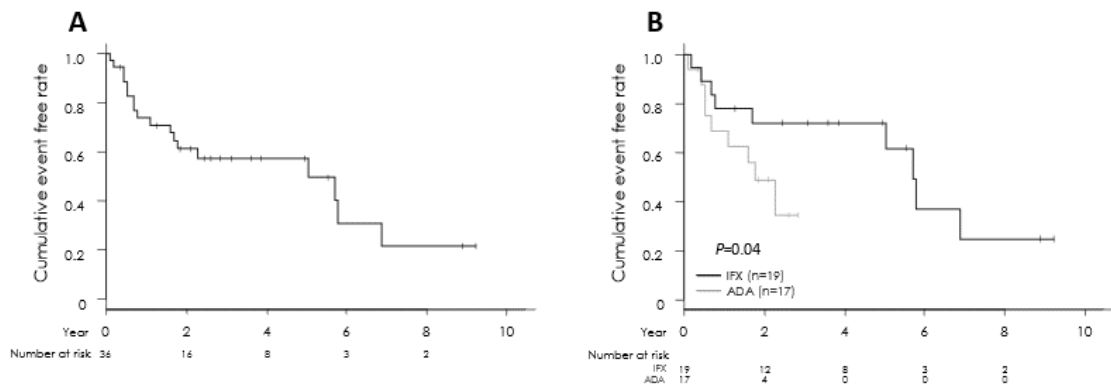


図 8 カプランマイヤー法での、抗 TNF α 抗体製剤の用量最適化後の長期成績

- (A) 用量増加後の累積イベント回避率
- (B) インフリキシマブ群とアダリムマブ群での用量増加後の累積イベント回避率

IV 考察

クローン病に対する生物学的製剤の有効性は、さまざまな二重盲検試験によって報告されている。メタアナリシスにおいて、抗 TNF α 抗体製剤がプラセボに対して一貫して優位性を示したが、薬剤間の優位性については明確な結論は出ていない[15]。生物学的製剤ナীব患者に限定した、5つの異なる生物学的製剤を評価した8つの研究のネットワークメタアナリシスでは、寛解導入に関してインフリキシマブが他の4つの生物学的製剤（アダリムマブ、セルトリズマブペゴル、ベドリズマブ、ウステキヌマブ）を上回っていた[16]。本研究では生物学的製剤導入時の CDAI はアダリムマブ群に比してインフリキシマブ群で高い傾向があったにも関わらず、導入2週後の臨床的寛解率はインフリキシマブ群で高く、インフリキシマブは寛解導入において即効性があることが示唆された。これは投与経路に起因する可能性がある。静脈注射投与は、皮下注射投与と比較した場合、即時中央分配を達成することで薬物曝露の変動が少なくなり、免疫原性が低下する可能性があることが示されている[17]。

一方、抗 TNF α 抗体製剤の有効性は高いが、1/3の症例において一次無効をきたし、1/3以上の症例では二次無効をきたすとされている[6, 18-20]。本研究では、7.3%の症例が一次無効をきたした。二次無効は39.7%の症例に発生し、10.6%/人年であった。クローン病に対するインフリキシマブの二次無効は半数の症例にみられ[21, 22]、年間の二次無効の発生はインフリキシマブでは10%/人年[7]、アダリムマブでは20.3%/人年と報告されている[8]。日本人クローン病患者のみを対象とした研究では、インフリキシマブまたはアダリムマブに対する二次無効は年間10~20%にみられた[23]。

SONIC study (the Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) では、インフリキシマブと免疫調整剤の併用治療で、インフリキシマブ単剤治療に比較して、インフリキシマブ導入50週の時点でより高い寛解率が得られると報告されている[24]。DIAMOND study (Deep Remission of Immunomodulator and Adalimumab Combination Therapy for Crohn's Disease) では、アダリムマブと免疫調整剤の併用治療とアダリムマブ単剤治療で、開始26

週の時点で臨床的寛解率に有意差はみられないと報告しているが[25]、アダリムマブと免疫調整剤の併用治療を行った患者では、アダリムマブ単剤での治療を行った患者に比較して、抗アダリムマブ抗体の産生率が低かったと報告されている。免疫調整剤の用量調節は通常は白血球値に合わせて行われるが、本研究の過去の症例では免疫調整剤の適切な用量調整を行われなかった症例が少なくない。したがって、免疫調整剤併用群と非併用群において、累積イベント回避率に有意差が生じなかった可能性がある（図 6D）。また、抗 TNF α 抗体製剤で治療されたクローン病患者の 42% で、免疫調整剤の追加が有効だったとの報告がある[26]。本研究では、一次無効群において 8 症例で、生物学的製剤開始後に再燃したため免疫調整剤を追加した。追加した症例と追加しなかった症例の間で、累積イベント回避率に有意差はみられなかった（データ提示無し）。

ACCESS trial (the Adalimumab in Canadian Subjects with Moderate to Severe Crohn's disease)、CARE study (Crohn's Treatment with Adalimumab: Patient Response to a Safety and Efficacy Study) では 1/3 の患者で抗 TNF α 抗体製剤増量が必要となると報告されている[27, 28]。アダリムマブではクローン病患者の 60.5~65.1%が二次無効に至り、抗 TNF α 抗体製剤の増量が必要となっている。また、インフリキシマブ使用歴のある患者で二次無効となる割合が高くなっている[29]。一方、抗 TNF α 抗体製剤増量後の二次無効を検討した報告は少ない。本研究では、抗 TNF α 抗体製剤増量後の効果減弱は 21%/人年であり、インフリキシマブ群に比してアダリムマブ群において抗 TNF α 抗体製剤増量後のイベント発生が有意に多かった（図 8）。この差が生じた原因は説明しがたい。インフリキシマブ増量後の臨床的反応および臨床的寛解はそれぞれ 34~90%、26~81%、アダリムマブ増量後の臨床的反応および臨床的寛解はそれぞれ 33~100%、15~83%であった[30]。Sandborn らの報告では、CARM study (Effect of tight control management on Crohn's disease) のサブグループ解析において、71/120 (59.2%) の患者でアダリムマブ増量が必要となり、63%で再度臨床的反応 (CDAI > 70 ポイントの減少) となると報告している。また、37%のみが増量後に寛解 (CDAI < 150 ポイント) を達成したと報告されている[31]。二

次無効となった症例で、アダリムマブの増量や投与期間短縮によって臨床的効果が再度得られるメカニズムは明らかにはなっていないが、その要因として血中の薬剤トラフレベルが上昇することが考えられている[32]。血中濃度を上昇させることに加え、毎週投与にすることで、免疫原性や抗薬物抗体の産生を促す原因となる至適濃度以下のトラフレベルの頻度を下げると報告されている。アダリムマブの二次無効症例に対してアダリムマブを 80 mg に増量し 2 週間隔で投与するか、もしくは 40 mg を毎週投与することが有効であったが、それらのうち 56.8%は三次無効に至ったと報告されている。1/4 の患者で再増量や再寛解導入が必要もしくはステロイド投与が必要となり、1/8 の患者では外科的治療を要している。

近年では、炎症性腸疾患の長期予後を改善するために、目標達成に向けた治療 (Treat to Target; T2T) ストラテジーの重要性が提唱され、STRIDE-II (An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD)) では、治療目標として従来の臨床的寛解と内視鏡的粘膜治癒に加え、長期的な目標として腸管の構造的破壊や機能障害の回避、身体的機能の改善、生活の質の回復が提唱されている[33]。また、クローン病では腸管障害への進行を未然に防ぐために、効果減弱の予測およびバイオマーカーでの適切なモニタリングが重要と考える。本研究では、生物学的製剤導入 12~14 週時点の CRP/アルブミン比、上部消化管病変が二次無効の予測因子として同定された。なお、上部病変の有無での CRP/アルブミン比に有意差はみられず、CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 となった症例数にも有意差がみられなかったため、交互作用が無いものと判断した。クローン病関連の入院の危険因子として、男性、瘻孔、狭窄、上部消化管病変、手術既往および大腸病変が特定されている[34-37]。クローン病発症後の手術の危険因子としては、クローン病診断時の年齢、小腸病変、瘻孔、狭窄、および内視鏡的に重度の潰瘍が特定されている[35, 38-40]。さらに、広範な小腸病変、若年発症、喫煙、および肛門病変が、抗 TNF α 抗体製剤の有効性に影響を与える要因として特定されている[41, 42]。また、二次無効は、いったん効

果が得られたものの治療継続中に効果減弱をきたすものを指す [6, 43]。二次無効の原因は、抗薬物抗体などにより薬物自体の効果が減弱したものか、病勢悪化や疾患活動性が高いことによる再燃によるものかを完全には区別できない。前者に関しては、Roblin らの報告では、投与量の増量はトラフレベルの低い患者と抗薬物抗体レベルの低い患者で有効と報告している。トラフレベルが高い患者では他のクラスへのスイッチを、トラフレベルが低く抗薬物抗体も低い患者では増量を、トラフレベルが低い抗薬物抗体が高い患者では別の抗 TNF α 抗体製剤への変更が望ましい [10]。後者に関しては、潰瘍性大腸炎と同様にクローン病においても粘膜治癒の達成がその後の再燃リスクを低下させる [44, 45] ことから、臨牀的寛解よりも粘膜治癒を目指した治療が必要となる。

一方で、二次無効を予測するバイオマーカーに関する研究は少ない。Hibi らはインフリキシマブ導入 14 週時点での CRP > 5 mg/L がその後のインフリキシマブの二次無効の予測因子となりえることを報告している [14]。CRP > 10 mg/L は三次無効のリスクが 3 倍となり、二次無効までの期間がより短くなるという報告もある。高い CRP の値は、アダリムマブのトラフレベル低下や抗薬物抗体の存在を示すマーカーにもなりうる [32]。生物学的製剤の導入段階でより高い疾患活動性があると、より大量の抗薬物抗体の産生につながる可能性があり [17]、ベースラインの CRP と 2 週目のインフリキシマブトラフレベルには有意な相関があることが報告されている [46]。また、生物学的製剤導入時、3 か月時点の CRP が二次無効の予測因子となることが報告されている [14, 47, 48]。導入時の CRP 高値は疾患活動性が高いことを、3 か月時点での CRP 高値は炎症の収束が遅いことを意味すると考えられる。導入時の CRP 高値は一次無効の予測因子にもなりうるが、3 か月時点つまり一次無効の判定期限で CRP 高値であることは、その後収束したとしても再燃しやすい、すなわち二次無効の予測を意味すると考えられる。

また、血清アルブミンレベルが低いとインフリキシマブのクリアランスが増加することから [17, 49]、CRP と血清アルブミンは抗 TNF α 抗体製剤の有効性に関与することが考えられる。本研究では、CRP/アルブミン比に着目して解析

した結果、CRP/アルブミン比 = 0.18 をカットオフ値とすることで感度 87.1%、特異度 55.3% で二次無効を予測することができた。二次無効を、生物学的製剤開始後にステロイドフリーの臨床的寛解を達成した後の再燃と定義し、CRP/アルブミン比は臨床的寛解を達成した時点で減少した。しかし、生物学的製剤開始 3 か月後の CRP/アルブミン比が長期経過の二次無効予測因子となった。これは、CRP のみでの評価同様、生物学的製剤開始 3 か月の時点で高い CRP/アルブミン比を示す症例で、臨床的寛解を達成した時点でも内視鏡的にまたは組織学的に炎症が持続している可能性、つまり疾患活動性の高い症例であることが推測される。本研究では、CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 は感度が高く、CRP ≥ 5 mg/L は特異度が高い結果となったが、CRP ≥ 5 mg/L と CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 には強い相関がみられたため、多変量解析においては、単変量で有意差がみられた CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 を採用した。CRP ≥ 5 mg/L は既報の通り、二次無効予測因子として有効であるが、さらに CRP/アルブミン比に着目することが、二次無効を予防しながら維持療法を行うための手立てとなると考える。これらのことから、我々は T2T ストラテジーにおいて、CRP/アルブミン比が二次無効を予測する重要なバイオマーカーとなりうると考える。

研究制約としては、1 つ目は単施設による後ろ向きのコホート研究であること、2 つ目はサンプルサイズが小さいこと、3 つ目は、前述の通り本邦ではインフリキシマブとアダリムマブの保険収載時期において 8 年隔たりがあるため、生物学的製剤の増量、および期間短縮の保険収載の時期がこれら 2 剤で異なっていることである。4 つ目として、臨床的寛解を達成した時点や、生物学的製剤導入後の一定の期間で、全例では内視鏡評価を実施しておらず粘膜治癒を確認できていない点、また実臨床において抗薬物抗体、薬物トラフレベルを測定できないため、二次無効の原因が病勢悪化や疾患活動性が高いことによる再燃か、薬物の効果減弱かを完全には区別できない点である。

しかし、本研究は長期間のリアルワールドデータであることから抗 TNF α 抗体製剤の有効性、安全性を評価する上で非常に重要な意味があると考えている。

V 結語

抗 TNF α 抗体製剤はクローン病の長期的な臨床的寛解に寄与するが、二次無効の発生が年率 10.6% でみられ、生物学的製剤増量後の効果減弱の発生は年率 20.8% でみられた。生物学的製剤導入後 3 か月時の CRP/アルブミン比、上部消化管病変が二次無効の予測因子として同定された。臨床的寛解では治療目標としては不十分であり、粘膜治癒などのより深い寛解を目指すべきである。そのためには実臨床において、CRP/アルブミン比に注目すべきであり、生物学的製剤開始 3 か月後に高値であれば、二次無効の出現に向けての準備が必要である。

VI 倫理的配慮

本研究は、自治医科大学附属さいたま医療センターの倫理審査委員会より承認を得ている（2021 年 8 月 24 日、受付番号 臨 S21-052）。匿名化されたデータを作成して使用したため、全ての研究対象からのインフォームドコンセントは不要であった。

VII 謝辞

本研究を行うにあたり、ご指導およびご鞭撻をいただきました自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科 松本吏弘准教授、眞嶋浩聡教授、他多数のスタッフの皆様方に謹んで感謝いたします。

VIII 参考文献

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, Chowers Y, D'Haens G, Feagan BG, Hibi T, Hommes DW, Irvine EJ, Kamm MA, Loftus EV Jr, Louis E, Michetti P, Munkholm P, Oresland T, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Sands BE, Schoelmerich J, Schreiber S, Tilg H, Travis S, van Assche G, Vecchi M, Mary JY, Colombel JF, Lémann M. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis.* 17: 1415–1422, 2011.
2. Nakase H, Uchino M, Shinzaki S, Matsuura M, Matsuoka K, Kobayashi T, Saruta M, Hirai F, Hata K, Hiraoka S, Esaki M, Sugimoto K, Fuji T, Watanabe K, Nakamura S, Inoue N, Itoh T, Naganuma M, Hisamatsu T, Watanabe M, Miwa H, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease 2020. *J Gastroenterol.* 56: 489–526, 2021.
3. 難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/entry/81> (2022年2月2日)
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 359: 1541–1549, 2002.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Byczkowski D, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 132: 52–65, 2007.
6. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol.* 7, 2016: e135. doi: 10.1038/ctg.2015.63.
7. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of Infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 104: 760–767, 2009.

8. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for Adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 106: 674–684, 2011.
9. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA, Pedersen G, Kjeldsen J, Jacobsen BA, Oxholm AS, Kjellberg J, Bendtzen K, Ainsworth MA. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut.* 63: 919–927, 2014.
10. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, Phelip JM, Genin C, Peyrin-Biroulet L, Paul S. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of Adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol.* 109: 1250–1256, 2014.
11. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, Claes K, Coopman T, Van Schuerbeek N, Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of Adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol.* 137: 1628–1640, 2009.
12. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software “EZR” for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48: 452–458, 2013.
13. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, Zhang C, Geng X, Chen X, Ai X, Shen B, Pan W. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Med Sci Monit.* 22: 4393–4400, 2016.
14. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, Yoshinari T, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T. C-reactive protein is an indicator of serum Infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 49: 254–262, 2014.
15. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG,

- Elmunzer BJ, Saini SD, Vijan S, Waljee AK. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 39: 1349–1362, 2014.
16. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 48: 394–409, 2018.
 17. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther.* 91: 635–646, 2012.
 18. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 41: 613–623, 2015.
 19. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 13: 24–30, 2014.
 20. Wong U, Cross RK. Primary and secondary nonresponse to Infliximab: mechanisms and countermeasures. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 13: 1039–1046, 2017.
 21. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, Hoffman I, Van Steen K, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with Infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut.* 58: 492–500, 2009.
 22. Rudolph SJ, Weinberg DI, McCabe RP. Long-term durability of Crohn's disease treatment with Infliximab. *Dig Dis Sci.* 53: 1033–1041, 2008.
 23. Moroi R, Endo K, Yamamoto K, Naito T, Onodera M, Kuroha M, Kanazawa Y, Kimura T, Kakuta Y, Masamune A, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Long-term prognosis of Japanese patients with biologic-naïve Crohn's disease treated with anti-tumor necrosis factor- α antibodies. *Intest Res.* 17: 94–106, 2019.
 24. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or

- combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 362: 1383–1395, 2010.
25. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 10: 1259–1266, 2016.
 26. Macaluso FS, Sapienza C, Ventimiglia M, Renna S, Rizzuto G, Orlando R, Di Pisa M, Affronti M, Orlando E, Cottone M, Orlando A. The addition of an immunosuppressant after loss of response to anti-TNF α monotherapy in inflammatory bowel disease: a 2-year study. *Inflamm Bowel Dis.* 18: 394–401, 2018.
 27. Panaccione R, Loftus EV Jr, Binion D, McHugh K, Alam S, Chen N, Guerette B, Mulani P, Chao J. Efficacy and safety of Adalimumab in Canadian patients with moderate to severe Crohn's disease: results of the Adalimumab in Canadian SubjeCts with ModERate to Severe Crohn's DisEas (ACCESS) trial. *Can J Gastroenterol.* 25: 419–425, 2011.
 28. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Comez A, Pollack PF. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease; results from CARE. *Inflamm Bowel Dis.* 18: 1–9, 2012.
 29. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. Crohn's disease outpatients treated with Adalimumab have an earlier secondary loss of response and requirement for dose escalation compared to Infliximab: a real life cohort study. *J Crohns Colitis.* 8: 1454–1463, 2014.
 30. Mattoo VY, Basnayake C, Connell WR, Ding N, Kamm MA, Lust M, Niewiadomski O, Thompson A, Wright EK. Systematic review: efficacy of escalated maintenance anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 54: 249–266, 2021.

31. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, Chao J, Mulani P. Dosage adjustment during long-term Adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis.* 17: 141–151, 2011.
32. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroecker KI, Dieleman LA, Halloran BP, Fedorak RN. Adalimumab dose escalation is effective for managing secondary loss of response in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 40: 1044–1055, 2014.
33. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, Bettenworth D, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Schölmerich J, Bemelman W, Danese S, Mary JY, Rubin D, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L, Dotan I, Abreu MT, Dignass A. International organization for the Study of IBD. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 160: 1570–1583, 2021.
34. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflamm Bowel Dis.* 7: 306–313, 2001.
35. Chow DK, Sung JJ, Wu JC, Tsoi KK, Leong RW, Chan FK. Upper gastrointestinal tract phenotype of Crohn's disease is associated with early surgery and further hospitalization. *Inflamm Bowel Dis.* 15: 551–557, 2009.
36. Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, Szita I, Kiss LS, Pandur T, Lakatos PL. Prevalence and predictors of hospitalization in Crohn's disease in a prospective population-based inception cohort from 2000-2012. *World J Gastroenterol.* 21: 7272–7280, 2015.
37. Osamura A, Suzuki Y. Fourteen-year anti-TNF therapy in Crohn's disease patients: clinical characteristics and predictive factors. *Dig Dis Sci.* 63: 204–208, 2018.
38. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 130: 650–656, 2006.
39. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I;

- IBSEN Study Group. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 5: 1430–1438, 2007.
40. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut.* 29: 588–592, 1988.
 41. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El Yafi F, Colombel JF, Belaiche J. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut.* 52: 552–557, 2003.
 42. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, Van Deursen C, Hameeteman WH, Wolters FL, Russel MG, Stockbrügger RW. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 104: 371–383, 2009.
 43. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 7: e135, 2016. doi: 10.1038/ctg.2015.63.
 44. Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 27: 73–81, 2015.
 45. Christensen B, Erlich J, Gibson PR, Turner JR, Hart J, Rubin DT. Histologic Healing Is More Strongly Associated with Clinical Outcomes in Ileal Crohn's Disease than Endoscopic Healing. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 18: 2518–2525, 2020.
 46. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JG, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of Infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther.* 42: 529–539, 2015.
 47. Tanaka H, Kamata N, Yamada A, Endo K, Fujii T, Yoshino T, Sugaya T, Yokoyama Y, Bamba S, Umeno J, Yanai Y, Ishii M, Kawaguchi T, Shinzaki S,

- Toya Y, Kobayashi T, Nojima M, Hibi T; ADJUST study group. Long-term retention of adalimumab treatment and associated prognostic factors for 1189 patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 33: 1031–1038, 2018.
48. Click B, Vargas EJ, Anderson AM, Proksell S, Koutroubakis IE, Ramos Rivers C, Hashash JG, Regueiro M, Watson A, Dunn MA, Schwartz M, Swoger J, Baidoo L, Barrie A 3rd, Binion DG. Silent Crohn's Disease: Asymptomatic Patients with Elevated C-reactive Protein Are at Risk for Subsequent Hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*. 21: 2254–2261, 2015.
49. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of Infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther*. 33: 946–964, 2011.