

表 題 5-アミノサリチル酸製剤による大腸憩室炎の再発予防効果について：系統的レビューとメタ分析

論文の区分 論文博士

著 者 名 漆谷 成悟

所 属 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院 救急科
自治医科大学 地域医療学センター 総合診療部門

2020年2月14日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 地域医療学分野 地域医療学
教授 松村 正巳

【目次】

項目	ページ
はじめに	1
方法	2
結果	5
考察	14
おわりに	17
引用論文	17

【はじめに】

大腸憩室症の有病率は世界中で増加傾向にある⁽¹⁾。大腸憩室症の有病率は年齢とともに増加し⁽²⁾、患者の 4~25%が大腸憩室炎を発症すると報告されている⁽²⁻⁵⁾。

米国では、2000 年から 2010 年の 10 年間で大腸憩室出血による入院は減少したが、大腸憩室炎による入院は 2008 年まで増加傾向にあった⁽⁶⁾。また、2009 年の時点で、出血を伴わない大腸憩室炎は入院を要する消化器疾患の第 3 位であった。大腸憩室炎と大腸憩室出血を合わせた入院数は消化器疾患の中で最も多く、その入院費は年間 26 億ドルにも上ったという報告もある⁽⁷⁾。

大腸憩室炎の治療には保存的治療と外科的治療がある。Eglington ら⁽⁸⁾による診療録レビューによると、穿孔、膿瘍、狭窄、瘻孔がなく、保存的に治療された単純性大腸憩室炎患者のうち 23%が再発を起こした。5%は複雑性の大腸憩室症を起こし、3%が手術を要した。別の診療録レビューによれば、初回の大腸憩室炎で入院し保存的治療後に退院した患者が大腸憩室炎を再発して再入院する割合は 5 年間で 9%に上った⁽⁹⁾。

急性大腸憩室炎は生活の質（Quality of Life: QOL）にも影響することが示唆されている。急性大腸憩室炎発作後の患者では健康関連 QOL が低下しており、憩室炎がない患者に比べてその後のうつ病の発症頻度が増加するという報告がある⁽¹⁰⁾。したがって、急性大腸憩室炎の再発予防は医療コストと患者 QOL の両方の観点から重要である。

大腸憩室炎の再発を防ぐための方法として高線維食、抗菌薬、プロバイオティクス、手術、抗炎症薬などが研究されているが、確立された予防方法はない⁽¹⁾。抗炎症薬である 5-アミノサリチル酸製剤（5-aminosalicylic acid agents: 5-ASA、以下 5-ASA と略す）は急性大腸憩室炎の再発抑制効果が期待されている薬剤であ

る⁽¹⁾。5-ASA 製剤は主に炎症性腸疾患に用いられる薬剤であり、当初は sulfasalazine が 1940 年代にリウマチの治療薬として登場した⁽¹²⁾。sulfasalazine は大腸粘膜で 5-ASA と sulfapyridine に代謝されるが、sulfapyridine の用量依存性の毒性と高頻度に認められる副作用を軽減するために、5-ASA の遅延放出製剤である mesalamine や olsalazine、balsalazide が開発された⁽¹¹⁾。

近年 5-ASA 製剤の急性大腸憩室炎や symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) に対する効果を見るランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) が行われてきたが、有効性に関する結論は研究によって様々である。そこで、急性大腸憩室炎を発症した患者における、5-ASA 製剤の大腸憩室炎の再発抑制効果と安全性を調べるために、系統的レビューとメタ分析を行った。

【方法】

PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) ガイドラインに準拠して研究を行った⁽¹²⁾。研究開始に先立ち、研究計画書を PROSPERO (International prospective register of systematic review) に登録した (CRD45015032410)。MEDLINE、EMBASE、CENTRAL (Cochrane central register of controlled trials)、Web of Science から該当する研究を検索した。MEDLINE の検索式は (“aminosalicylic acid” OR mesalamine OR olsalazine OR balsalazide OR sulfasalazine) AND (diverticulitis OR diverticulosis OR “diverticular disease” OR diverticulum OR diverticular) とし、EMBASE、CENTRAL、Web of Science を検索する際には検索式をそれぞれのデータベースに合わせた。まだ出版されていない研究については ClinicalTrials.gov を検索した。各論文の参考文献からも、該当する可能性がある研究を検索して追加した。対象とする研究の言語に関して制限はしなかった。検索で得た情報のみでは不明確な点や、論文に記載されていないが必要と考えられる情報については、著者に問い合わせを行った。2016 年 2

月 25 日に検索を開始し、2016 年 12 月 15 日を最終検索日とした。

本研究で対象となる患者群は、単純性大腸憩室炎の既往があり寛解を得ている 18 歳以上の患者とした。同患者群において、5-ASA 製剤を大腸憩室炎の再発抑制目的で治療群（もしくは介入群）に投与した平行群間 RCT を本研究に組み入れた。大腸憩室炎の一次予防のみに関する研究や複雑性大腸憩室炎のみに関する研究、SUDD に関する研究、segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD) に関する研究は除外した。クロスオーバー試験や非 RCT も除外した。

5-ASA 製剤は mesalamine、sulfasalazine、balsalazide および olsalazine とし、あらゆる投与経路、投与プロトコルを考慮した。各研究でのフォローアップの最長期間のアウトカムを対象とした。コントロール群はプラセボ、無治療、もしくは予防に効果がない薬剤とした。複雑性憩室炎の患者、5-ASA 製剤の投与禁忌のある患者（妊婦や消化性潰瘍患者）は除外した。

組み入れる論文から、あらかじめ決めておいたデータセットに基づいて 2 人の研究者（漆谷と栗山）が独立して以下のデータを抽出し要約した。研究の特性は研究が行われた国、発表言語、各研究の組み入れ基準、除外基準、研究対象者の情報は年齢、性別、介入方法は 5-ASA 製剤の種類、用量、投与方法、併用薬剤の有無とその種類、フォローアップの期間を抽出した。主アウトカムは、憩室炎の再発人数と再発までの期間とした。副次アウトカムは、患者の QOL、自覚症状、有害事象とした。

組み入れた研究のバイアスに関して、少なくとも 2 人の研究者（漆谷と栗山）が独立して Cochrane risk of bias tools による評価を行った⁽¹³⁾。データの要約およびバイアスの評価で 2 人の研究者の意見が分かれた場合は、第三者（松村）と相談して評価を決定した。

二値データは 2×2 表にしてリスク比（risk ratio: RR）で表記した。連続データ

のうち、再発までの期間は加重平均差で表記し、QOL は標準化平均差で表記比較した。再発率に関する主解析では、各群に所属する全患者を分母とした。詳細な脱落理由が記載されていない研究では、5-ASA 群もコントロール群も脱落者が大腸憩室炎を再発したものとして扱った。Stollman ら⁽²⁰⁾の RCT については、再発を検証するためにフォローアップ期間に組み入れられた患者のみを本研究に組み入れた。得られたデータを基にメタ分析を行う場合は、各 RCT の研究デザインに多様性があることが想定されたため、ランダム効果モデル (DerSimonian-Laird 法) を用いた⁽¹⁴⁾。異質性の評価には、Cochrane の Q 統計量 I-square (I^2) を用いた⁽¹⁵⁾。Cochrane の Q 統計量のカイ二乗検定による異質性を判断する場合、含まれサンプルサイズや含まれる研究数が少なければ検出力が低くなるという欠点があるため、Cochrane の Q 統計量より I^2 を算出し、 I^2 が 50% 以上の場合には異質性が高いと考えた。さらに異質性を検証するためにいくつかの感度分析を行った。まず抗菌薬やプロバイオティクスが併用されている RCT を除外して解析を行った。次に、コンピューター断層撮影 (Computed tomography: CT) もしくは超音波検査 (Ultrasonography: US) を再発の診断に用いた研究のみで解析を行った。さらに 2 組の解析 (Best-worst case analysis) を追加した。Best case analysis では 5-ASA 群の脱落者を全員「大腸憩室炎の再発なし」と扱い、コントロール群の脱落者を全員「大腸憩室炎の再発」と扱った。Worst case analysis ではその逆、つまり 5-ASA 群の脱落者を全員「大腸憩室炎の再発」と扱い、コントロール群の脱落者を全員「大腸憩室炎の再発なし」と扱った解析を行った⁽¹³⁾。包含された RCT の数が多い場合は、メタ回帰分析やサブグループ解析を行い、その原因を検索することとした。RCT の数が 10 件以上ある場合には funnel plot および Egger's test を用いて出版バイアスを評価することとした。各アウトカムに関して、問い合わせを行っても研究数が少なくメタ分析ができ

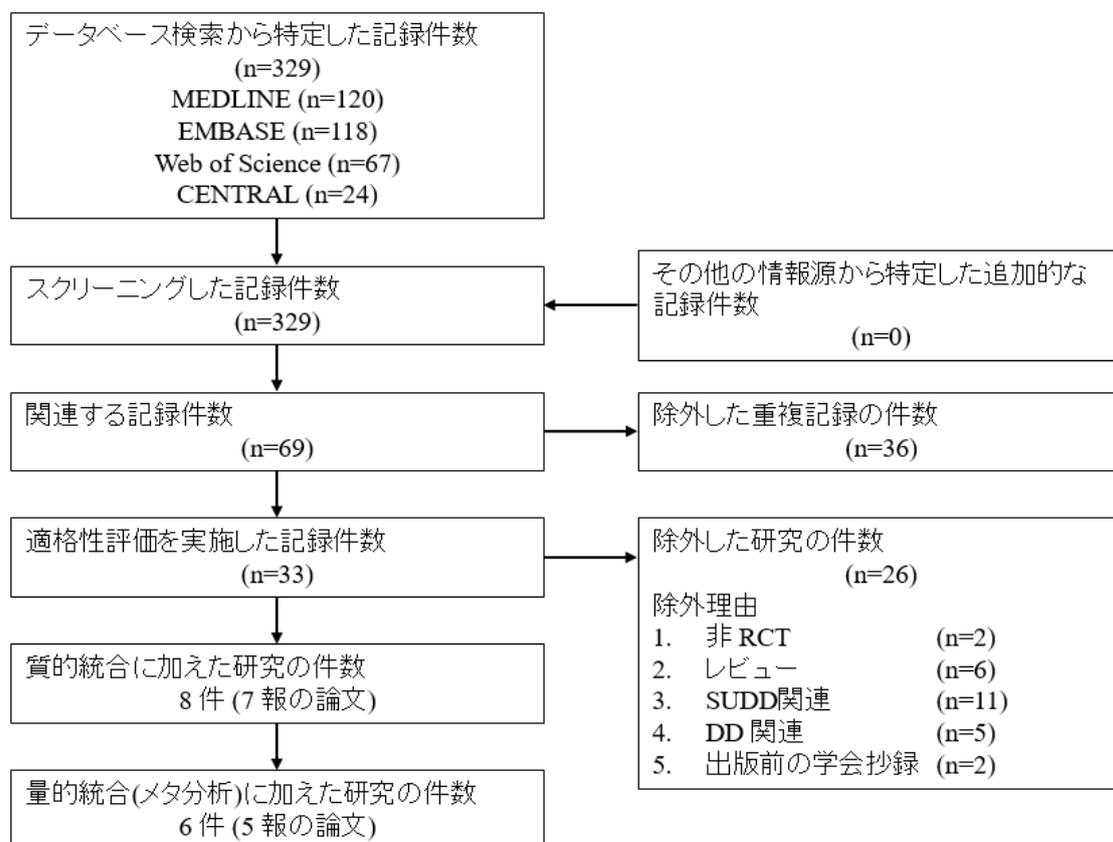
なかった場合は、各研究の結果を叙述的に述べるに留めた。統計ソフトは Review Manager 5.3 (<http://tech.cochrane.org/revman/download> よりダウンロード) を用いた。

【結果】

【検索結果】

検索結果を Figure 1 に示す。MEDLINE から 120 件、EMBASE から 118 件、Web of Science から 67 件、CENTRAL から 24 件の計 329 件の研究が同定された。この中から 69 件の関連論文を抽出した。重複や今回の研究趣旨に合致しないものを除外し、最終的に 8 件の RCT を含む 7 報の論文を本研究に組み入れた⁽¹⁶⁻²²⁾。

Figure 1. 文献検索フロー図



Abbreviations: CENTRAL, Cochrane central register of controlled trials; DD, diverticular disease; RCT,

randomized controlled trial; SUDD, symptomatic uncomplicated diverticular disease.

(論文 41 より改変引用)

【各研究の特徴】

各研究の特徴について Table 1 に示す。不明なデータについては 4 人の執筆者に連絡を取り^(16, 18-22)、2 人から回答を得た^(18, 19, 21, 22)。8 件中 5 件の RCT では mesalamine とプラセボの比較が行われていた^(16, 17, 21, 22)。Tursi ら⁽¹⁸⁾が 2002 年に発表した RCT では mesalamine と rifaximine を組み合わせた群と rifaximine 単独群が比較された。Tursi ら⁽¹⁹⁾が 2007 年に発表した別の RCT では 5-ASA 製剤のうち balsalazide が用いられており介入コントロール両群にプロバイオティクスが投与されていた。また、Stollman ら⁽²⁰⁾の RCT では、mesalamine 単独群とプラセボ単独群のほかに、mesalamine とプロバイオティクスを組み合わせた群が比較された。この研究は 12 週間の介入期間の後に 9 か月のフォローアップ期間を設けており、介入方法が他の研究と異なっていた⁽²⁰⁾。

以前罹患した大腸憩室炎は、8 件中 4 件^(17, 20-22)で CT、もしくは超音波を用いて診断されており、Tursi ら⁽¹⁸⁾が 2002 年に発表した RCT⁽¹⁸⁾では大腸内視鏡、もしくは大腸 X 線二重造影法が、Tursi ら⁽¹⁹⁾が 2007 年に発表した RCT では大腸内視鏡が用いられていた。PREVENT1 試験および PREVENT2 試験では、CT、MRI、超音波、S 状結腸内視鏡、バリウム注腸検査が用いられていた⁽¹⁶⁾。大腸憩室炎の再発の診断には、8 件中 5 件の RCT で CT、もしくは超音波が用いられていた^(16, 17, 21, 22)。

Table 1. 含まれる研究の特徴

著者名, 年 (国)	出版の 種類	患者数 (女性%)	患者の特徴 及び 年齢	介入及びコントロール	研究期間	報告されたアウトカム
Raskin ¹⁶ 2014 PREVENT1 試験 (米国)	原著論文	590 (47)	- 急性大腸憩室炎の既往がある患者 - 18歳以上	- Mesalamine 1.2 g と 3錠のプラセボを 1日1回投与。 - Mesalamine 2.4 g と 2錠のプラセボを 1日1回投与。 - Mesalamine 4.8 g と 1錠のプラセボを 1日1回投与。 - プラセボ 4錠を 1日1回投与。	104 週	- 大腸憩室炎を再発しなかった患者の割合 - 再発までの期間 - 外科的介入の割合 - EQ-5D と HUI2を用いた健康関連 QOL - 有害事象
Raskin ¹⁶ 2014 PREVENT2 試験 (米国)	原著論文	592 (54)	- 急性大腸憩室炎の既往がある患者 - 18歳以上	- Mesalamine 1.2 g と 3錠のプラセボを 1日1回投与。 - Mesalamine 2.4 g と 2錠のプラセボを 1日1回投与。 - Mesalamine 4.8 g と 1錠のプラセボを 1日1回投与。 - プラセボ 4錠を 1日1回投与。	104 週	- 大腸憩室炎を再発しなかった患者の割合 - 再発までの期間 - 外科的介入の割合 - EQ-5D と HUI2を用いた健康関連 QOL - 有害事象

Parente ¹⁷ 2013 (米国)	原著論文	92 (51)	<ul style="list-style-type: none"> - 左側結腸の非複雑性大腸憩室炎を12ヶ月以内に治療している患者 - 18歳から85歳 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesalazine 800 mg 1錠を1日2回、毎月10日間投与。 - プラセボ 1錠を1日2回、毎月10日間投与。 	24ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> - 大腸憩室炎の再発 - 再発までの期間 - Therapy Impact Questionnaireを用いた健康関連QOL - 他の薬剤使用の抑制 - 有害事象
Tursi ¹⁸ 2002 (イタリア)	原著論文	218 (40)	<ul style="list-style-type: none"> - 数年以内に少なくとも2回の大腸憩室炎を経験している患者 - 51歳から79歳 	<ul style="list-style-type: none"> - Rifaximin 400 mg 1日2回に加えて、mesalazine 800 mgを1日3回7日間投与。続いて rifaximin 400 mg 1日2回に加えて mesalazine 800 mg 1日2回を毎月7日間投与。 - Rifaximin 400 mg 1日2回を7日間投与。続いて rifaximin 400 mg 1日2回を毎月7日間投与。 	12ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> - 大腸憩室炎の再発 - 排便習慣 - 腹部症状（上/下腹部痛、腹部膨満、しぶり腹、下痢、腹部圧痛の症状を数値化したもの） - 有害事象
Tursi ¹⁹ 2007 (イタリア)	原著論文	30 (37)	<ul style="list-style-type: none"> - 急性非複雑性大腸憩室炎 - 47歳から75歳 	<ul style="list-style-type: none"> - 最初の10日間で balsalazide 2.25 g/日に加えて rifaximin 800 mg/日を投与。続く12ヶ月で balsalazide 2.25 gを1ヶ月に10日間投与するのに加えて、VSL#3（プロバイオティクス）を毎月15日間投与。 	12ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> - 大腸憩室炎の急性期治療後の維持期間 - Overall symptoms score（便秘、下痢、上/下腹部痛、腹部膨満、しぶり腹、腹部圧痛、直腸出血、粘液便の症状を数値化したもの） - 有害事象

				<ul style="list-style-type: none"> - 最初の 10 日間で balsalazide 2.25 g/日に加えて rifaximin 800 mg/日を投与。続く 12 ヶ月で VSL#3 450 billions/日を毎月 15 日間投与。 		
Stollman ²⁰ 2013 (米国)	原著論文	117 (52)	<ul style="list-style-type: none"> - CT で診断された急性大腸憩室炎 - 35 歳から 85 歳 	<ul style="list-style-type: none"> - 通常治療（抗菌薬や栄養指導）に加えて mesalamine 400 mg 6 錠 (2.4 g) 1 日 1 回を最初の 10~14 日間投与し、プロバイオティクスのカプセル(B. infantis 35624) を 1 日 1 回 12 週間投与。 - 通常治療に加えて mesalamine 400 mg 6 錠 (2.4 g) 1 日 1 回を 10~14 日間投与し、プラセボのカプセルを 1 日 1 回 12 週間投与。 - 通常治療にプラセボ 6 錠 1 日 1 回を 10~14 日間投与し、プラセボのカプセルを 1 日 1 回 12 週間投与。 	12 週の治療期間 及び 9 ヶ月のフォローアップ期間	<ul style="list-style-type: none"> - Global symptom score (腹痛、腹部圧痛、嘔気・嘔吐、腹部膨満、排尿困難/排尿時痛、粘液便、便秘、下痢、便意切迫、排便時痛の症状を数値化したもの) - 炎症マーカー - 外科的介入の割合 - 有害事象

Kruis ²¹ 2014 (ドイツ)	学会抄録	330 (61)	<ul style="list-style-type: none"> - 6か月以内にCTで診断された左側結腸の非複雑性大腸憩室炎患者 - 30歳から80歳 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesalamine 顆粒 1.5 g - Mesalamine 顆粒 3 g - プラセボ 	96 週	<ul style="list-style-type: none"> - 大腸憩室炎を再発していない患者の割合 - 再発までの期間 - 左下腹部痛 - 有害事象
Kruis ²² 2013 (ドイツ)	学会抄録	345 (59)	<ul style="list-style-type: none"> - 6か月以内に画像検査と典型的な症状から診断された左側結腸の非複雑性大腸憩室炎の患者 - 40歳から80歳 	<ul style="list-style-type: none"> - Mesalamine 3 g/日 - プラセボ 3 g/日 	48 週	<ul style="list-style-type: none"> - 大腸憩室炎を再発していない患者の割合 - 再発までの期間 - 左下腹部痛 - 有害事象

Abbreviations: CT, computed tomography; HRQOL, Health-related Quality of Life; HUI2, Health Utility Index Mark 2; EQ-5D, Euro Qol 5 Dimension

(論文 41 より改変引用)

【研究のバイアス】

研究のバイアスについて Table 2 に示す。ランダム配列の生成 (Random sequence generation) については 8 件中 3 件 (37.5%)、割付の隠蔽 (Allocation concealment) については 8 件中 2 件 (25%)、参加者と研究者の盲検化 (Blinding of outcome assessment) については 8 件中 1 件 (12.5%) の RCT で適切に報告されていた。

Table 2. 含まれる研究のバイアスリスク

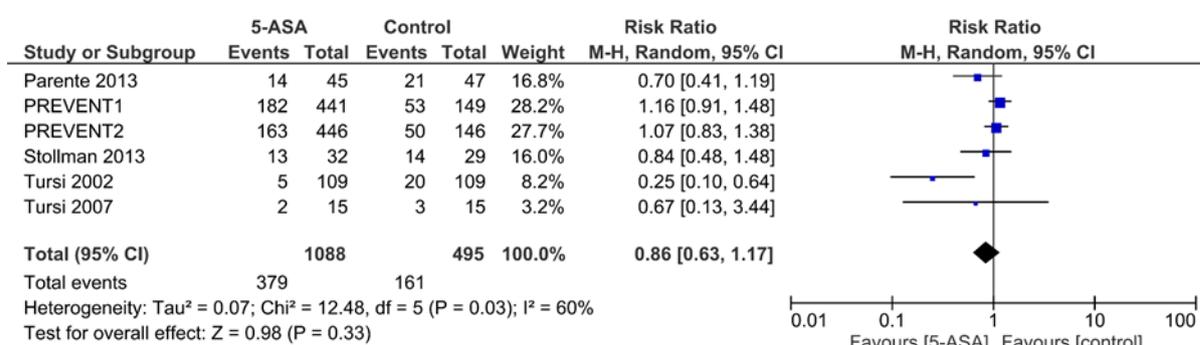
著者 年	ランダム 配列の生成	割付の 隠蔽	参加者と 研究者の 盲検化	アウトカム 評価者の 盲検化	不完全な アウトカム	選択的な 報告	その他の バイアス
Raskin ¹⁶ 2014	低い	不明	低い	不明	低い	低い	低い
PREVENT1 試験							
Raskin ¹⁶ 2014	低い	不明	低い	不明	低い	低い	低い
PREVENT2 試験							
Parente ¹⁷ 2013	不明	低い	低い	不明	不明	低い	低い
Tursi ¹⁸ 2002	不明	不明	低い	不明	低い	不明	低い
Tursi ¹⁹ 2007	不明	不明	低い	不明	低い	不明	不明
Stollman ²⁰ 2013	低い	低い	低い	低い	低い	高い	低い
Kruis ²¹ 2014	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
Kruis ²² 2013	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明

(文献 41 より改変引用)

【5-ASA 製剤による大腸憩室炎の再発予防効果】

すべての RCT で再発について述べられていた⁽¹⁶⁻²²⁾。データを統合したが、5-ASA 製剤は、コントロールに比べて大腸憩室炎の再発を有意に予防するとは言えなかった (RR 0.86, 95%信頼区間[confidence interval: CI] 0.63 to 1.17, $I^2 = 60%$) (Figure 2)。

Figure 2. メタ分析：5-ASA 製剤による大腸憩室炎の再発予防効果



Abbreviations: CI, confidence interval; 5-ASA, 5-aminosalicylic acid agents.

(論文 41 より改変引用)

【大腸憩室炎再発までの期間】

すべての RCT で再発までの期間が述べられていた⁽¹⁶⁻²²⁾。8 件中 5 件の RCT で 5-ASA 群とコントロール群の間で再発までの期間に有意差を認めなかった^(16, 17, 20, 22)。Raskin ら⁽¹⁶⁾は PREVENT2 試験において、mesalamine 1.2g および 2.4g の群がプラセボ群と比較して再発までの期間が有意に短かったと報告していた。不明なデータについて著者に問い合わせを行ったが、完全なデータを得ることができず、再発までの期間についてはデータを統合することができなかった。

【生活の質】

2 つの RCT で QOL についての記載があった。5-ASA 群とコントロール群で介入前後の QOL に有意差は認められなかった⁽¹⁶⁾。

【有害事象】

有害事象について Table 3 に示す。すべての研究で有害事象が報告されていた⁽¹⁶⁻²²⁾。何らかの有害事象について、正確に報告されていた 5 件の RCT のデータを統合すると、5-ASA 製剤とコントロールの間に有意差は認められなかった (RR 0.97, 95% CI 0.84 to 1.11, $I^2 = 45%$)^(16-18,20)。胃腸障害は 8 件中 4 件の RCT で人数を報告されていたが、データを統合すると 5-ASA 製剤とコントロールの間に有意差を認めなかった (RR 1.05, 95% CI 0.83 to 1.32, $I^2 = 33%$)^(16, 18, 20)。また、有害事象のうち腹痛の人数は 3 件で報告されており、同様に 5-ASA 製剤とコントロールの間に有意差を認めなかった (RR 1.44, 95% CI 0.72 to 2.90, $I^2 = 54%$)^(16, 18)

Table 3.5-ASA 製剤による有害事象

	含まれる 研究数	有害事象発生数/患者数		Risk ratio (95% CI)	異質性 I^2 statistic
		5-ASA 群	コントロール群		
何らかの有害事象	5	690/1081	257/486	0.97 (0.84 to 1.11)	45%
胃腸障害	4	386/1036	129/445	1.05 (0.83 to 1.32)	33%
腹痛	3	113/996	28/404	1.44 (0.72 to 2.90)	54%

Abbreviations: 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; CI, confidence interval.

(論文 41 より改変引用)

【感度分析】

大腸憩室炎の再発率について、感度分析を行った結果を Table 4 に示す。Best case analysis で RR 0.57 (95% CI 0.38 to 0.84; $I^2 = 66%$)、worst case analysis で RR 1.26 (95% CI 0.85 to 1.87; $I^2 = 63%$) であった。コントロール群が無治療、もしくはプラセボのみの研究でも感度分析を行い、結果は RR 1.03 (95% CI 0.86 to 1.24; $I^2 = 14%$) となり、本解析と同様に 5-ASA 製剤はコントロールに比べて大腸憩室炎の再発を有意に予防するとは言えなかった^(16,17,20)。大腸憩室炎の診断に CT、もしくは超音波を用いた研究のデータを統合すると、RR 1.05 (95% CI 0.85 to 1.29,

$I^2=30\%$) であり、有意差を認めなかった^(16,17)。同様にランダム配列の生成、割付の隠蔽、アウトカム評価者の盲検化についてそれぞれのリスクが低いと考えられる研究のデータを統合したが有意差は認められなかった。このように感度分析の結果は本解析の結果と大きな相違を認めなかった。

Table 4. 大腸憩室炎の再発に関する感度分析の要約

	含まれる 研究数	再発数/患者数		Risk ratio (95% CI)	異質性 I^2 statistic
		5-ASA 群	コントロール群		
best-case analysis	6	271/1088	161/495	0.57 (0.38 to 0.84)	66%
worst-case analysis	6	379/1088	105/495	1.26 (0.85 to 1.87)	63%
5-ASA 製剤と、プラセボ、もしくは通常治療の研究	4	372/964	138/371	1.03 (0.86 to 1.24)	14%
診断に CT もしくは US が用いられている研究	3	359/932	124/342	1.05 (0.85 to 1.29)	30%
ランダム配列の生成のバイアスリスクが低い研究	3	358/919	117/324	1.09 (0.92 to 1.29)	0%
割付の隠蔽のバイアスリスクが低い研究	2	27/77	35/76	0.76 (0.52 to 1.13)	0%
アウトカム評価者の盲検化のリスクが低い研究	1	13/32	14/29	0.84 (0.48 to 1.48)	-

Abbreviations: 5-ASA, 5-aminosalicylic acid; CI, confidence interval; CT, computed tomography; US, ultrasonography

(文献 41 より改変引用)

【考察】

今回の研究で 5-ASA 製剤とコントロールで大腸憩室炎の再発率は変わらないことが示唆された。感度分析の結果も主解析とほぼ同様の結果であった。2つの学会抄録は詳細な情報がないため今回解析に含めていないが、これらの研究でも 5-ASA 製剤は大腸憩室炎の再発予防においてコントロールと有意差がないと

いう結果が示唆されており、今回のわれわれのメタ分析の結果と一致する^(21,22)。今回のわれわれのメタ分析では、5-ASA 製剤とコントロールで有害事象の頻度に変わりがないことが示された。

これまでは、便や不消化な食物による憩室嚢の閉塞によって圧外傷や粘膜障害、炎症、細菌の増殖が引き起こされることが大腸憩室炎の原因と考えられてきた^(1,23)。一方、近年炎症性腸疾患に類似した低グレードの炎症が大腸憩室炎の発症に関与することが病理学的に示唆されるようになった。このような持続する炎症が大腸憩室の炎症性合併症を引き起こすと考えられている^(1,23,24)。したがって、5-ASA 製剤のような抗炎症作用を持つ薬剤が大腸憩室炎の予防に有用である可能性が考えられている^(11,24)。

今回組み入れた研究において、患者の過去の大腸憩室炎の既往の回数は、RCTによって異なっている。Sallinen らは、過去に保存的治療を行った大腸憩室炎の発症回数が単純性大腸憩室炎の再発の独立した危険因子である可能性があるとして述べている⁽²⁶⁾。しかし、今回組み入れた研究において大腸憩室炎の発症回数はさまざまであり、大腸憩室炎の発症回数で分けた感度分析を行うことができなかった。過去の大腸憩室炎の発症回数によって、5-ASA 製剤による再発抑制効果が異なるかどうかは今後の検討が望まれる。

今回組み入れた研究のフォローアップ期間は RCT によって異なり、48 週から 104 週と幅があった。Trenti らが行った大規模な前向き研究では、保存的加療が行われた患者に大腸憩室炎が再発するまでの期間の中央値は 18 ヶ月（およそ 78 週）であった⁽²⁷⁾。今回組み入れた RCT のうち 4 件^(18-20,22)のフォローアップ期間は 18 ヶ月未満である一方、1 件の RCT⁽²¹⁾はおよそ 2 年であった。以上から、少なくとも 1 回の大腸憩室炎のエピソードのある患者については最低 18 ヶ月フォローアップすることが望まれる。

今回のわれわれの研究の強みは厳格な組み入れ基準を設定したことである。大腸憩室炎は大腸憩室に明らかな (macroscopic) 炎症があり、症状や合併症を伴うものと定義される。一方で、SUDD は明らかな (overt macroscopic) 炎症がなく継続的に症状があるものと定義される^(28, 29)。また、SCAD は S 状結腸の多発憩室に伴う非特異的な区域性の慢性炎症とされる^(30, 31)。したがって、大腸憩室炎と SUDD、SCAD は異なり、これらは symptomatic diverticular disease の subtype である^(28, 29, 30, 31)。5-ASA 製剤による大腸憩室炎の予防について研究したいくつかの RCT を同定したが、組み入れられた患者に包括的な symptomatic diverticular disease や SUDD、SCAD の患者が含まれるものは今回の研究から除外した⁽³²⁻³⁸⁾。本研究を公表する以前に発表された Khan らの系統的レビューとメタ分析⁽³⁷⁾では 5 件の RCT を組み入れているが、そのうち 1 件の RCT は SUDD 患者を対象としていた⁽³⁷⁾。したがって、彼らの研究は、厳密に mesalamine の大腸憩室炎再発予防を調べたものとは言えない。さらに、Khan らの論文 5-ASA 製剤による大腸憩室炎の再発予防に関するいくつかの重要な RCT について言及されていない^(18, 19)。

われわれの研究には限界もある。再発予防に関しては $I^2=60\%$ 、有害事象についても $I^2=45\%$ と、中等度から高度の統計学的異質性を認めており、組み入れられた研究の方法論的多様性が結果に影響している可能性がある。この原因の一つに、5-ASA 製剤の投与方法の違いがあると考えられた。Raskin ら⁽¹⁶⁾の研究では 5-ASA 製剤を毎日投与していたが⁽¹⁶⁾、Tursi らと Parente ら⁽¹⁷⁻¹⁹⁾は間欠的に投与していた。さらに、Stollman ら⁽²⁰⁾は 5-ASA 製剤を最初の 12 週のみ投与している。異質性のもう一つの原因として、併用された薬剤の影響が考えられる。3 件の RCT では probiotics を併用薬として投与されており⁽¹⁸⁻²⁰⁾、2 件の RCT では抗菌薬を併用薬として投与されている^(18, 19)。Stollman ら⁽²⁰⁾の研究については、

mesalamine 単独投与群と、プラセボ単独投与群のデータを統合し、mesalamine とプロバイオティクスを併用したグループのデータは統合しなかった。

注意深く研究を吟味すべく、著者に詳細の問い合わせを試みたが、いくつかの研究の方法論がいまだに明らかでないことも本研究の限界である。Risk of bias についても中等度から低い研究が少ない。サンプルサイズの小さな研究ほど大きな効果量を示すことが知られているが、本研究に含まれたいくつかの研究では参加者が非常に少なく、これら参加者の少ない研究の結果が統合したデータに大きく影響した可能性も否定できない⁽⁴⁰⁾。より多くの参加者を募り、研究方法もより明確にした研究が今後望まれる。このような質の高い研究が 5-ASA 製剤による大腸憩室炎の再発予防に関して、より明確な答えを導き出してくれると期待する。

【おわりに】

今回のメタ分析では、5-ASA 製剤とコントロールを比較して、大腸憩室炎の再発抑制効果に有意な関連は認められなかった。

【引用論文】

1. Tursi A. Advances in the management of colonic diverticulitis. *CMAJ* 2012; 184: 1470–6.
2. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin. Gastroenterol.* 1975; 4: 53–69.
3. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 3110–21.
4. Collins D, Winter DC. Modern concepts in diverticular disease. *J. Clin. Gastroenterol.*

2015; 49: 358–69.

5. Shahedi K, Fuller G, Bolus R, Cohen E, Vu M, Shah R, Agarwal N, Kaneshiro M, Atia M, Sheen V, Kurzbard N, van Oijen MG, Yen L, Hodgkins P, Erder MH, Spiegel B. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 1609–13.

6. Wheat CL, Strate LL. Trends in hospitalization for diverticulitis and diverticular bleeding in the United States from 2000 to 2010. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14: 96–103 e1.

7. Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, Gangarosa LM, Thiny MT, Srizenberg K, Morgan DR, Ringel Y, Kim HP, Dibonaventura MD, Carroll CF, Allen JK, Cook SF, Sandler RS, Kappelman MD, Shaheen NJ. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179–87 e1-3.

8. Eglinton T, Nguyen T, Raniga S, Dixon L, Dobbs B, Frizelle FA. Patterns of recurrence in patients with acute diverticulitis. *Br J Surg* 2010; 97: 952–7.

9. Li D, de Mestral C, Baxter NN, McLeod RS, Moineddin R, Wilton AS, Nathens AB. Risk of readmission and emergency surgery following nonoperative management of colonic diverticulitis: a population-based analysis. *Ann. Surg.* 2014; 260: 423–30 discussion 30-1.

10. Spiegel BM, Reid MW, Bolus R, Whitman CB, Talley J, Dea S, Shahedi K, Karsan H, Teal C, Melmed GY, Cohen E, Fuller G, Yen L, Hodgkins P, Erder MH. Development and validation of a disease-targeted quality of life instrument for chronic diverticular disease: the DV-QOL. *Qual. Life Res.* 2015; 24: 163–79.

11. Cohen HD, Das KM. The metabolism of mesalamine and its possible use in colonic

- diverticulitis as an anti-inflammatory agent. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: S150–S154.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 264–9 W64.
 13. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, 1st edn. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2008.
 14. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control. Clin. Trials* 1986; 7: 177–88.
 15. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557–60.
 16. Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM et al. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials. *Gastroenterology* 2014; 147: 793–802.
 17. Parente F, Bargiggia S, Prada A, Bortoli A, Giacosa A, Germana B, Ferrari A, Casella G, De Pretis G, Miori G, “Gismi Study Group”. Intermittent treatment with mesalazine in the prevention of diverticulitis recurrence: a randomized multicentre pilot double-blind placebo-controlled study of 24-month duration. *Int. J. Color. Dis.* 2013; 28: 1423–31.
 18. Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig. Liver Dis.* 2002; 34: 510–15.
 19. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W, Aiello F. Balsalazide and/or high-potency probiotic mixture (VSL#3) in maintaining remission after attack of acute, uncomplicated diverticulitis of the colon. *Int. J. Color. Dis.* 2007; 22: 1103–8.
 20. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, Quigley EM, Group DI. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *J. Clin.*

Gastroenterol. 2013; 47: 621–9.

21. Kruis W, Kardalinos V, Curtin A, Drofeyev AE, Zakko SF, Wolkner J, Diez Alonso MM, Peeters H, Koutroubakis IE, Talley NJ, Dilger K, Mohrbacher R, Greinwald R. Daily mesalamine fails to prevent recurrent diverticulitis in a large placebo controlled multicenter trial. *Gastroenterology* 2014; 146: S187.

22. Kruis W, Eisenbach T, Lohr H, Muser M, Tan GT, Lukas M, Vich T, Bunganic I, Pokrotnieks J, Derova J, Kondrackiene J, Safadi R, Tuculanu D, Tulassay Z, Banai J, Dilger K, Greinwald R, Mohrbacher R, Spiller RC. Double-blind, randomized, placebo-controlled, Multicenter Trial of Mesalamine for the Prevention of Recurrence of Diverticulitis. *Gastroenterology* 2013; 144: S139.

23. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1486–93.

24. Shepherd NA. Diverticular disease and chronic idiopathic inflammatory bowel disease: associations and masquerades. *Gut* 1996; 38: 801–2.

25. Unlu C, Daniels L, Vrouenraets BC, Boermeester MA. Systematic review of medical therapy to prevent recurrent diverticulitis. *Int. J. Color. Dis.* 2012; 27: 1131–6.

26. Sallinen V, Mali J, Leppaniemi A, Mentula P. Assessment of risk for recurrent diverticulitis: a proposal of risk score for complicated recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e557.

27. Trenti L, Kreisler E, Galvez A, Golda T, Frago R, Biondo S. Long-term evolution of acute colonic diverticulitis after successful medical treatment. *World J. Surg.* 2015; 39: 266–74.

28. Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Ann. Gastroenterol.* 2016; 29: 24–32.

29. Kohler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg. Endosc.* 1999; 13: 430–6.
30. Feuerstein JD, Falchuk KR. Diverticulosis and diverticulitis. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91: 1094-104.
31. Rezapour M, Ali S, Stollman N. Diverticular disease: An update on pathogenesis and management. *Gut Liver.* 2018; 12: 236-132.
32. Comparato G, Fanigliulo L, Aragona G, Cavestro GM, Cavallaro LG, Leandro G, Pilotto A, Nervi G, Soliani P, Sianesi M, Franze A, Di Mario F. Quality of life in uncomplicated symptomatic diverticular disease: is it another good reason for treatment? *Dig. Dis.* 2007; 25: 252–9.
33. Comparato G, Fanigliulo L, Cavallaro LG, Aragona G, Cavestro GM, Iori V, Maino M, Mazzocchi G, Muzzetto P, Colla G, Sianesi M, Franze A, Di Mario F. Prevention of complications and symptomatic recurrences in diverticular disease with mesalazine: a 12-month follow-up. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 2934–41.
34. Gatta L, Di Mario F, Curlo M, Vaira D, Pilotto A, Lucarini P, Lera M, Enkleda K, Franze A, Scarpignato C. Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Intern. Emerg. Med.* 2012; 7: 133–7.
35. Di Mario F, Aragona G, Leandro G, Comparato G, Fanigliulo L, Cavallaro LG, Cavestro GM, Iori V, Maino M, Moussa AM, Gnocchi A, Mazzocchi G, Franze A. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 581–6.
36. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Elisei W. Mesalazine and/or *Lactobacillus casei* in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the

colon: a prospective, randomized, open-label study. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40: 312–16.

37. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Forti G, Rodino S, D'Amico T, Sacca N, Portincasa P, Capezzuto E, Lattanzio R, Spadaccini A, Fiorella S, Polimeni F, Polimeni N, Stoppino V, Stoppino G, Giorgetti GM, Aiello F, Danese S. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease--a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 38: 741–51.

38. Kruis W, Meier E, Schumacher M, Mickisch O, Greinwald R, German SAG-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon--a placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013; 37: 680–90.

39. Khan MA, Ali B, Lee WM, Howden CW. Mesalamine does not help prevent recurrent acute colonic diverticulitis: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111: 579–81.

40. Pereira TV, Horwitz RI, Ioannidis JP. Empirical evaluation of very large treatment effects of medical interventions. *JAMA* 2012; 308: 1676–84.

41. Urushidani S, Kuriyama A, Matsumura M. 5-aminosalicylic acid agents for prevention of recurrent diverticulitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33: 12-19