

氏名	漆谷 成悟 ^{うるしだに せいご}
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 787 号
学位授与年月日	令和 2 年 6 月 11 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 山本 博徳 (委員) 教授 味村 俊樹 准教授 三重野 牧子

論文内容の要旨

1 研究目的

大腸憩室症の有病率は世界中で増加傾向にある。また、大腸憩室症の有病率は年齢とともに増加し、患者の 4~25%が大腸憩室炎を発症すると報告されている。大腸憩室炎の治療には保存的治療と外科的治療があるが、保存的治療後の単純性大腸憩室炎の患者のうち 23%が再発を起こすという報告がある。大腸憩室炎には医療コストがかかり、生活の質 (Quality of life : QOL) にも影響するが、いまだに確実な予防方法が定まっていない。抗炎症薬である 5-アミノサリチル酸製剤 (5-aminosalicylic acid agents: 5-ASA) 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。近年、5-ASA 製剤による大腸憩室炎の再発予防効果を検証するいくつかの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。

2 研究方法

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。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。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た。言語の制限はしなかった。必要に応じて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ランダム化比較試験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、Symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) に関する研究、segmental colitis associated with diverticulosis (SCAD) に関する研究は除外した。

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 人の研究者が独立してデータを抽出し要約した。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 人の研究者が独立して Cochrane risk of bias tools による評価を行った。2 人の研究者の意見が分かれた場合は、第三者と相談して決定した。

二値データは 2×2 表にして相対危険度 (relative risk: 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。得られたデータを基にメタ分析を行う場合は、ランダム効果モデル (DerSimonian-Laird 法) を用いた。異質性の評価には Cochrane の Q 統計量から算出した I-square (I^2) を用いた。 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。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、メタ分析ができなかった場合は、各一次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。

3 研究成果

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。

再発予防に関しては、すべての RCT で述べられていた。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, $I^2 = 60%$)。感度分析の結果も本解析の結果と同様であった。

再発までの期間についてはすべての RCT で述べられていた。8 件中 5 件の RCT では 5-ASA 群とコントロール群で再発までの期間に有意差を認めなかった。1 件の RCT では 5-ASA 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。著者に問い合わせを行ったが、完全なデータが得られず、再発までの期間についてのデータは統合することができなかった。

QOL については 2 件の RCT で記載があり、5-ASA 群とコントロール群で介入前後での QOL に有意差は認められなかった。

有害事象についてはすべての RCT で報告されていた。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 群とコントロール群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, $I^2 = 45\%$)。

4 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。

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わっていることが病理学的に示唆されるようになり、持続する炎症が大腸憩室の炎症性の合併症を引き起こすと考えられている。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。

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。過去の大腸憩室炎の回数により、5-ASA の再発抑制効果が異なるの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。大規模な前向き研究で、保存的加療をされた大腸憩室炎の再発までの期間の中央値は 18 ヶ月(およそ 78 週)であったとする報告がある。今回組み入れた RCT のうち 4 件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 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。

我々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。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。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。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。

我々の研究には限界もある。統合したデータが中等度から高度の異質性を示しており、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た可能性がある。

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、いくつかの研究で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。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。

5 結論

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。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は漆谷氏が地域医療の実践における日常診療のなかで感じた疑問である、「5-ASA 製剤はほんとうに大腸憩室炎の再発抑制効果があると言えるのか？」に答えるため、自ら系統的レビューとメタ分析を行った結果の報告である。その努力と学位論文の形にまでまとめた実行力は評価に値する。

良くまとまっており、既に英文論文として報告が完了していて大きい問題点はなかったが、研究対象をより明確にすること、統計学的方法論に関する訂正、誤解を招かない結論の述べ方などについて修正を依頼した。

その後、漆谷氏から修正論文が再提出され、審査員全員が審査した結果、適切に修正がなされたことを確認し、合格の判定とした。

試問の結果の要旨

審査会は 2020 年 4 月 7 日火曜日 19 時から、新型コロナウイルス感染拡大の影響を鑑み、Web 会議システムを利用して行われた。

まず、漆谷氏から今回申請の研究内容に関する発表が行われ、その後各審査委員から試問する形で審査会は行われた。

漆谷氏の発表はわかりやすく、明瞭になされ、発表自体に特に問題は感じられなかった。その後、質疑となったが、各委員からの質問に対しても適切な返答がされ、試問の結果としては審査員全員一致で合格の判定とした。論文内容に関しては修正箇所をまとめて報告し、漆谷氏に後日修正論文を提出してもらうこととした。