

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Usefulness of colestimide for diarrhea in postoperative Crohn's disease
別タイトル	クローン病術後の下痢に対するコレステミドの有用性
作成者（著者）	北條, 紋
公開者	東邦大学
発行日	2023.08.25
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：松岡克善 / タイトル：Usefulness of colestimide for diarrhea in postoperative Crohn's disease / 著者：Aya Hojo, Taku Kobayashi, Mao Matsubayashi, Hiromu Morikubo, Yusuke Miyatani, Tomohiro Fukuda, Kunio Asonuma, Shintaro Sagami, Masaru Nakano, Takahisa Matsuda, Toshifumi Hibi / 掲載誌：An open access journal of gastroenterology and hepatology / 巻号・発行年等：6(8): 547-553, 2022 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2981号
学位記番号	乙第2816号
学位授与年月日	2023.08.25
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD53080537

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

北條 紋より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2816 号

学位申請者 : 北 條 紋

学位論文 : Usefulness of colestimide for diarrhea in postoperative Crohn's disease

(クローン病術後の下痢に対するコレステミドの有用性)

著 者 : Aya Hojo, Taku Kobayashi, Mao Matsubayashi, Hiromu Morikubo, Yusuke Miyatani, Tomohiro Fukuda, Kunio Asonuma, Shintaro Sagami, Masaru Nakano, Takahisa Matsuda, Toshifumi Hibi

公表誌 : An open access journal of gastroenterology and hepatology
6(8): 547-553, 2022
DOI: 10.1002/jgh3.12786

論文内容の要旨 :

背景・目的 : クローン病は寛解と再発を繰り返す慢性炎症性腸疾患である。Munkholm ら (1993 年) はクローン病患者の約 50% が 5 年以内に、約 60% が 10 年以内に腸管切除を必要とすると報告している。近年、治療の進歩により手術率は低下しているが、依然として多くの患者が腸管切除を必要としており、腸管切除後に難治性の下痢をきたすことが多い。Hofmann ら (1969 年) より遠位回腸切除術後の胆汁酸性下痢に対して陰イオン交換樹脂が有効であることが報告されており、さらに胆汁酸代謝はクローン病の病態に関与していると考えられている。そこで、本研究ではクローン病術後の管理におけるコレステミドの有効性を検討し、回盲部切除を行った患者と行っていない患者でその影響を比較することを目的とした。

対象・方法 : 2017 年 4 月から 2020 年 12 月までに北里大学北里研究所病院にて下痢に対してコレステミドを処方されたクローン病術後患者を対象に、クローン病活動度指数 (CDAI; Clinical Disease Activity Index)、1 週間の下痢/腹痛回数、アルブミン、CRP (C-Reactive Protein) 値のコレステミド投与前と投与後での変化を後ろ向きに評価した。さらに、コレステミド投与開始後の患者および医師の包括的評価として、投与後初回外来時のカルテから読み取り、臨床的有効性を評価した。

結果 : 対象となった 24 名の患者のうち 17 名は回盲部切除の既往があった。コレステミドの投与量は 1.5g~3g であり、ほとん

どの患者が1日3回服用し、投与日から初回外来までの平均日数は 55.5 ± 25.5 日であった。全症例での結果は、コレスチミド投与後のCDAI（投与前： 138.8 ± 66.4 、投与後： 115 ± 56.3 、 $p < 0.05$ ）、下痢回数（投与前： 26.1 ± 16.8 、投与後： 19.7 ± 16.7 、 $p < 0.05$ ）に有意な改善を認めた。また下痢に対してロペラミドを内服していた6例のうち、2例が下痢の改善に伴いロペラミドの内服を中止することができた。回盲部切除の有無で効果を比較すると回盲部切除群のみCDAIと下痢回数に有意な改善を認めた（CDAI： $114.5 \pm 52.7/95.4 \pm 34.8$ 、 $p < 0.05$ ；下痢回数/週 $23.8 \pm 14.1/15.4 \pm 11.2$ 、 $p < 0.05$ 、それぞれ処方前/後）。その他のCDAI構成要素、アルブミン値、CRP値については、両群とも有意な改善はみられなかった。包括的評価では、回盲部切除群17例中13例、非回盲部切除群7例中4例が「有効」と評価され全体の有効率は70.8%であった。さらに有効性を規定する背景因子について全例、回盲部切除群のみのそれぞれにおいて検討したが、いずれの因子も有効性と有意に関連しなかった。他の治療に変更を加えることなく、コレスチミド投与前後の内視鏡検査が可能な患者13例の内視鏡所見を比較検討した結果ではベースラインで内視鏡的病変が活発であった患者は1名のみ（クローン病の簡易内視鏡スコア（SES-CD； Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease）9点）であった。コレスチミド内服後にSES-CDが0点から3点に悪化した患者が1名いたが、ベースラインのSES-CDが9点の患者を含む他の全患者（ $n=12$ ）はSES-CDに変化がなかった。

考察：腸管切除術後に下痢をきたす要因として様々な原因が考えられているが、ロペラミドは術後患者の下痢に対して最も広く使用されている経口止痢剤である。本研究ではロペラミドを服用していた6例のうち2例がコレスチミドに反応しただけでなく中止することができた。このことはコレスチミドがロペラミドに反応しない下痢の管理に有効である可能性を示唆している。胆汁酸性下痢は腸管切除歴のないクローン病患者でもみられるが、本研究では回盲部切除群のみで下痢回数の減少を有意に認めており、回盲部切除後の胆汁酸性下痢の有効性はクローン病の病態によるものよりも大きいように考えられた。一方でクローン病の病態に胆汁酸代謝が関与していることを報告した研究もあり、これらの報告からは回盲部切除を伴わない回腸の病勢が活発なクローン病患者においても、胆汁の吸収不良が起こる可能性が示唆されている。本研究では対象とした患者の多くが比較的軽度の炎症であり、中等度から重度の患者におけるコレスチミドの有効性を検討するためにさらなる研究が必要であると考えられる。

結論：コレスチミドは、クローン病術後患者、特に回盲部切除後の下痢に有効である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2816 号	氏 名	北 條 紋
学位審査担当者	主 査	松 岡 克 善
	副 査	瓜 田 純 久
	副 査	前 谷 容
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	大 塚 由 一 郎

学位論文の審査結果の要旨：

クローン病は消化管の慢性肉芽腫性炎症を特徴とする疾患である。慢性炎症により消化管に狭窄や瘻孔が形成されると、腸管切除が必要になる。治療の進歩により腸管切除率は低下しているが、依然として多くの患者が腸管切除を受けている。腸管切除後に難治性下痢を発症することがあり、患者の quality of life (QOL) が大きく障害されることがある。腸管切除後の下痢の一因として、胆汁の再吸収部位である回盲部を切除したことによる胆汁性下痢が考えられている。コレステミドは胆汁を吸収する陰イオン交換樹脂であり、胆汁性下痢に対する有効性が報告されている。そこで、本研究は、腸管切除歴のあるクローン病患者の下痢に対するコレステミドの有効性を検討することを目的とした。

本研究は、2017年4月から2020年12月の間に、北里大学北里研究所病院にて下痢に対してコレステミドが処方された腸管切除歴のあるクローン病患者24名（17名が回盲部切除歴あり）を対象とした単施設後ろ向き研究である。コレステミド投与後平均55.5日目での評価において、Crohn's Disease Activity Index (CDAI) および下痢回数の有意な低下を認めた。回盲部切除術の有無で効果を比較すると、回盲部切除歴のあった17名でのみ CDAI および下痢回数の有意な低下を認めた。一方で、包括的評価による有効性を規定する背景因子は同定されなかった。以上の結果より、コレステミドは、腸管切除歴、特に回盲部切除歴のあるクローン病患者における下痢に対して有効と考えられた。

学位審査会は2023年6月27日、審査委員4名（書面審査1名）の出席のもとで開催された。申請者による研究内容についてのプレゼンテーションに続いて、活発な質疑応答が行われた。術後早期に開始することで効果は上がるのか、胆嚢の状態はどうであったのか、利益相反の管理体制、炎症に対するコレステミドの効果、胆汁性下痢は潰瘍性大腸炎患者の下痢の一因である可能性はあるのか、胆汁酸代謝に腸内細菌叢が関与しているため抗生剤や整腸剤の影響はなかったのか、どのような患者にコレステミドが有効なのか、包括的評価の妥当性、コレステミドの投与量の決め方などについての質問がなされ、申請者はいずれに対しても適切に回答した。また、今後の研究の展開について、コレステミドが有効な患者を選別するためのエビデンスの構築には前向き研究が必要であるという点を強調した。腸管切除歴、特に回盲部切除歴のあるクローン病患者における下痢に対してコレステミドが有効であることを示し、今後のクローン病診療の発展や患者の QOL 向上に寄与する結果であることを評価し、審査委員全員一致で学位に相当すると判断し、学位審査会を終了した。