

氏名	おおたけ はるか 大竹 はるか
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 831号
学位授与年月日	令和 4年 8月 18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	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
論文審査委員	(委員長) 教授 佐藤 浩二郎 (委員) 教授 山本 博徳 准教授 長嶋 孝夫

論文内容の要旨

1 研究目的

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。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す。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 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、粘膜治癒効果を有する。一方で、二次的に生物学的製剤の効果が減弱する症例の出現が問題となっている。クローン病患者の 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、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、年率 20%/人年と報告されている。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、インフリキシマブの増量または期間短縮投与が、アダリムマブでは増量が承認されている。抗 TNF α 抗体製剤の血中トラフレベルが低いと効果減弱をきたし、抗薬物抗体の産生や生物学的製剤の非継続性に関連するとの報告もある。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。また、抗 TNF α 抗体製剤はクローン病において重要な治療薬であるが、長期的な効果の持続については報告が少ない。今回我々は、クローン病患者に対する抗 TNF α 抗体製剤の長期的な有効性と効果減弱の評価を目的とした。

2 研究方法

インフリキシマブまたはアダリムマブのいずれかを導入されたクローン病患者を対象とした。(1)過去に生物学的製剤での治療歴がある患者、(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、は除外した。臨床症状は Crohn's disease activity index (CDAI) を用いてスコア化した。レトロスペクティブに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、累積手術回避率について解析を行った。イベントは、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。次に二次無効について解析を行った。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、その後の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。次に、Cox 比例ハザードモデルを用いて二次無効の予測因子を解析した。また、生物学的製剤増量後の有効性についても評価を行った。

3 研究成果

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。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。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。有害事象は 3.7%で生じ、全てインフリキシマブ群の症例であった。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。生物学的製剤導入後の二次無効は 10.6%/人年であった。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 ± 97 に対して非二次無効群 187 ± 114 と、二次無効群で高い傾向にあった ($P=0.114$)。また、ROC 曲線を用いて生物学的製剤導入後 12~14 週における CRP (mg/L) /アルブミン (g/dL) 比を解析した。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。生物学的製剤導入後 12~14 週における CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 は、二次無効群で有意に高かった ($P=0.0001$)。多変量解析では CRP/アルブミン比 ≥ 0.18 (HR 5.86, 95% CI 1.56–22.0; $P=0.009$)、上部消化管病変(HR 3.00, 95%CI 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。生物学的製剤増量後の二次無効の発生率は 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。インフリキシマブ増量から 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 ($P=0.039$)。

4 考察

本研究では、生物学的製剤導入後の二次無効は 10.6%/人年で、既報と同等であった。二次無効となった症例で、抗 TNF α 抗体製剤の増量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。血中濃度を上昇させることに加え、期間短縮投与により、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。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なるが、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。高い CRP の値は、生物学的製剤のトラフレ

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。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る。また、本研究では、CRP/アルブミン比に着目して解析したが、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、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。これらのことから、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思う。

5 結果

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ものの、二次無効の発生が年率 10.6% 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。

論文審査の結果の要旨

本学位論文においては、インフリキシマブあるいはアダリムマブを導入されたクローン病患者を対象としてレトロスペクティブな解析を行い、累積イベント回避率、寛解維持率、用量増加回避率、手術回避率などが比較されている。2 剤の間に有意な差は認められなかった。また年率約 10% で認められる二次無効について、その予測因子を解析した結果、「上部消化管病変の有無」および「生物学的製剤導入後 3 ヶ月の時点の血清 CRP/アルブミン比」が予測に有用であることが示された。生物学的製剤を増量した症例についての検討では、インフリキシマブ増量群はアダリムマブ増量群に比べて累積二次無効回避率が有意に低いことが示された。

本論文の審査において最も議論となった点は、本研究で観察された「二次無効」は薬剤の効果減弱よりもむしろ初期の治療が不十分であり腸管の炎症を抑え切れていなかったことを反映しているのではないか、という点である。これは「二次無効」という言葉の定義の問題でもあり、この語が「薬剤の効果減弱」を想起させるために違和感を抱かせている可能性がある。薬剤の効果減弱を示すには血中の抗薬物抗体の濃度や、血中薬物濃度の低下のデータが必要である。また、初期の治療が十分であったかどうかについては粘膜治癒が達成されていることの確認が必要である。本論文にはそのいずれのデータも無いため、それらの点を **limitation** として考察で議論してもらうこととした。炎症性腸疾患は患者の生活の質を顕著に低下させる難治性疾患であり、それを適切に治療することは非常に重要な医学的課題である。従って本論文は学位論文として適当であると判断された。

試問の結果の要旨

- ・前述のように「二次無効」の定義をめぐる質問があり、論文に追記する形で回答された。
- ・先行論文では血清 CRP 濃度が二次無効予測の指標として報告されている。今回の血清 CRP/アルブミン比の方がより優れているとする根拠について質問があり、CRP/アルブミン比はより感度の高い指標であるとの回答・論文への追記があった。なお、CRPの方が特異度が高い結果であったとのこと。
- ・上部消化管病変の有無と CRP/Alb 比との間の交互作用について質問があり、上部消化管病変がある群の方が CRP/Alb 比の平均値はむしろ低い（有意差は無い）ことなどから交互作用は無いと判断された旨説明があった。
- ・論文の本文と図表で数値が合わない点や表記についての質問があり、論文がそれに沿って修正された。
- ・IL-23 シグナルの下流で IL-17 が誘導されると考えられているにも関わらず、L-23 阻害薬はクローン病の治療薬として臨床応用されており IL-17 阻害薬がクローン病を増悪させることが報告されているが、そのメカニズムについて質問があり、後日「IL-23 は炎症のトリガーとなり、IL-17 のみならず IFN- α や γ を刺激して炎症反応を惹起させるのに対して、IL-17 は好中球を動員し、微生物を阻害する蛋白を発現させて腸管バリアを維持するなどの働きがあること」が引用文献と共に回答として示された。なお、この質問は論文とは直接的な関連は乏しいことから、この質問に関して論文の変更はない。

以上のように各々の質問に適切に回答がなされたと判断し、合格に相応しいと判定された。