

氏 名 森田 幸弘

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 博士甲第782号

学位授与の要件 学位規則第4条第1項

学位授与年月日 平成29年 9月13日

学位論文題目 Association between serum adalimumab concentrations and endoscopic disease activity in patients with crohn's disease

(クローン病患者における血清アダリムマブ濃度と内視鏡的  
活動度の相関)

審査委員 主査 教授 久津見 弘

副査 教授 遠山 育夫

副査 教授 前川 聡

## 論 文 内 容 要 旨

|   |  |               |           |            |
|---|--|---------------|-----------|------------|
| ※整理番号   | 779  | (ふりがな)<br>氏 名 | もりた<br>森田 | ゆきひろ<br>幸弘 |
| 学位論文題目  | Association between serum adalimumab concentrations and endoscopic disease activity in patients with Crohn's disease<br>(クローン病患者における血清アダリムマブ濃度と内視鏡的活動度の相関) |               |           |            |
| <p><b>【目的】</b><br/>クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患は再燃と寛解を繰り返す原因不明の慢性難治性腸疾患である。炎症性腸疾患では活性化したマクロファージやリンパ球から産生される炎症性サイトカインが様々なネットワークを形成しており、中でも TNF-<math>\alpha</math> が炎症性腸疾患の病態の主要な役割を果たしていることが明らかとなっている。現在、この TNF-<math>\alpha</math> に対する生物学的抗体製剤の登場により、クローン病に劇的な治療効果をもたらし、既存の治療では困難であった内視鏡的粘膜治癒の達成が可能となりつつある。これまでの報告より内視鏡的粘膜治癒の達成により、消化管機能障害や外科的手術の回避が可能となり、長期予後が改善することが明らかとなっている。現在わが国で使用可能な抗 TNF-<math>\alpha</math> 抗体製剤はインフリキシマブ (IFX) とアダリムマブ (ADA) がある。以前、私が所属する研究室から IFX の血清トラフ濃度がクローン病の臨床的寛解や内視鏡的粘膜治癒に強い相関を示すことを報告した。ADA は完全ヒト型モノクローナル抗体で難治性クローン病患者の治療に広く使用されているが、その血清トラフ濃度と内視鏡的活動度に関する報告はまだ少ない。今回 ADA で維持治療を行っているクローン病患者において、血清 ADA トラフ濃度と内視鏡的活動度の関連について検討するとともに、内視鏡的粘膜治癒に必要な血清トラフ濃度を明らかにすることを目的とした。</p> <p><b>【方法】</b><br/>対象は滋賀医科大学付属病院消化器内科通院中の ADA で維持治療を行っているクローン病患者 42 名を対象とした。対象患者の血清を用いて ADA トラフ濃度を ELISA 法にて測定を行った。内視鏡的活動度は私が所属する研究室で新規に構築された Rutgeerts スコア変法を用いて、熟練した内視鏡医 2 名によって評価を行った。Rutgeerts スコア 0 もしくは 1 を粘膜治癒と定義し、測定した血清 ADA トラフ濃度と内視鏡的活動度、臨床データについて比較検討を行った。</p> <p><b>【結果】</b><br/>内視鏡的活動度と血清 ADA トラフ濃度は負の相関を認めた (Spearman's rank</p> |  |               |           |            |

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。  
2. ※印の欄には記入しないこと。

correlation coefficient ( $\rho$ )=-0.42,  $P$ 0.01)。また内視鏡的活動度とCRPは正の関を ( $\rho$ =0.36,  $P$ 0.05)、血清アルブミン値は負の相関を示した ( $\rho$ =-0.48,  $P$ 0.01)。粘膜治癒は42人中14人の33.3%で達成していた。粘膜治癒達成群と非達成群の血清ADAトラフ濃度を比較すると、粘膜治癒達成群で有意に血清トラフ濃度が高い結果であった(ADA mean trough level, 11.7 vs 7.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $P$ =0.002)。対象患者の背景因子の検討では粘膜治癒達成群は、非達成群と比較したところ有意にIFX投与歴のない患者が多い結果であった ( $P$ =0.04)。ROC解析ではCRPの正常化、血清アルブミン値の正常化に必要な血清ADAトラフ濃度はそれぞれ5.57 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (odds ratio [OR] 16.0, specificity 0.80)と6.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (OR 9.2, specificity 0.81)であった。また内視鏡的粘膜治癒達成に必要な血清ADAトラフ濃度は7.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  (OR 13.5, specificity 0.86)であった。内視鏡的活動度はIFX投与歴のない患者群より、投与歴のある患者群の方で有意に高いスコアであった ( $P$ 0.05)。

#### 【考察】

本研究ではADAにて維持治療中のクローン病患者において血清ADAトラフ濃度は内視鏡的活動度と強い負の相関があることを示した。内視鏡的粘膜治癒を示唆するADAトラフ濃度は7.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と考えられた。またCRP陰性化に必要なADAトラフ濃度は5.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と考えられ、既報と同等であった。これらの結果から内視鏡的粘膜治癒の達成に必要なADAトラフ濃度は血清学的マーカーの正常化に必要なトラフ濃度より高い値を要求されることが示唆され、内視鏡的粘膜治癒の達成にはより強力な治療ストラテジーが必要であると考えられた。一方粘膜治癒の達成に関連する患者背景因子の検討ではIFX投与歴のある患者と比較し、投与歴のない患者では有意に粘膜治癒達成率が高い結果であった。既報では、IFXからADAへスイッチした症例ではIFX投与歴のない症例と比較し、ADAの効果減弱を認める症例が多くあると報告され、またIFX投与歴のある症例においては血清ADAトラフ濃度低下の一因と報告されている抗ADA抗体が出現しやすいとの報告もある。以上のことからIFXの前治療により抗ADA抗体が容易に出現し、その結果トラフ濃度の上昇を阻害し粘膜治癒達成率の低下につながったと考えられる。しかし本研究では症例数が42例と少数であること、横断研究でありADAの増量や投与間隔の短縮により血中トラフ濃度を高くすることで粘膜治癒達成に寄与するかどうか前向きな検討が必要であること、抗ADA中和抗体の存在に関する検討がないこと、粘膜治癒の定義がまだ一定でないことが本研究の限界であると考えられる。

#### 【結論】

ADAで維持治療中のクローン病患者において内視鏡的活動度と血清ADAトラフ濃度は相関することが示された。内視鏡的粘膜治癒の達成には血清学的マーカーの正常化に必要なADAトラフ濃度よりも高い血清トラフ濃度が必要であると考えられる。

## 学位論文審査の結果の要旨

|   |     |    |       |
|---|-----|----|-------|
| 整理番号  | 779 | 氏名 | 森田 幸弘 |
| 論文審査委員  |     |    |       |
| <p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、アダリムマブ (ADA) で維持治療を行っているクローン病患者を対象に、血清 ADA 濃度と内視鏡的活動度の関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 内視鏡的活動度と血清 ADA 濃度は負の相関関係を認めた。</li><li>2) 内視鏡的活動度と CRP は正の相関を、血清アルブミン値とは負の相関を示した。</li><li>3) 内視鏡的粘膜治癒達成群における血清 ADA のトラフ濃度は、非達成群のトラフ濃度に比べ有意に高かった。</li><li>4) 内視鏡的粘膜治癒達成群は、非達成群に比べインフリキシマブ (IFX) 投与歴のない患者が有意に多かった。</li><li>5) 内視鏡的活動度は IFX 投与歴のない患者群より、投与歴のある患者群で有意に高かった。</li><li>6) ROC 解析で、CRP 正常化、血清アルブミン値正常化に必要な血清 ADA のトラフ濃度はそれぞれ、<math>5.57 \mu\text{g/ml}</math> (OR:16.0, specificity 0.80)、<math>6.95 \mu\text{g/ml}</math> (OR:9.2, specificity 0.81) であった。</li><li>7) 内視鏡的粘膜治癒達成に必要な血清 ADA のトラフ濃度は <math>7.9 \mu\text{g/ml}</math> (OR : 13.5, specificity 0.86) であった。</li></ol> <p>本論文は、クローン病の内視鏡的活動度と血清 ADA 濃度との関係について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 589 字)<br/>(平成 29 年 1 月 25 日)</p> |     |    |       |