

氏名	こが あきひろ 古賀 章浩		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1732 号		
学位授与の日付	平成 30 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Trough level of infliximab is useful for assessing mucosal healing in Crohn's disease. A prospective cohort study （インフリキシマブのトラフ値はクローン病の粘膜治癒評価に有用である。前向きコホート研究）		
論文審査委員	（主査）福岡大学	教授	八尾 建史
	（副査）福岡大学	教授	鍋島 一樹
	福岡大学	教授	有馬 久富
	福岡大学	准教授	竹田津 英稔

内容の要旨

【目的】

キメラ型抗 tumor necrosis factor (TNF) α 抗体製剤のインフリキシマブ (Infliximab; IFX) は、クローン病 (Crohn disease; CD) の治療目標は従来臨床的寛解であったが、最近では治療目標が高まり、腸病変の粘膜治癒 (Mucosal healing; MH) という更に高い目標に変革されてきた。しかし、IFX 維持投与中の症例の約 30-50% が IFX の効果が 8 週間持続されない状態、いわゆる効果減弱 (Loss of response; LOR) に陥るとされている。そのため、IFX の投与方法にさまざまな工夫がなされてきた。例えば、5mg/kg/day から 10 mg/kg/day への倍量投与や 8 週間投与を 4 週間で行う期間短縮投与、または他の抗 TNF- α 抗体製剤にスイッチする治療介入である。その LOR の要因は幾つかあり、IFX の血中濃度が極めて低下する低トラフの状態や IFX に対する抗体 ATI (Antibodies to infliximab) が産生され、IFX 血中濃度の持続が短くなるのが主因と考えられている。しかしながら、IFX 血中濃度の低下と ATI の存在のどちらが強く LOR に関与しているか比較している報告は少ない。さらに、IFX 血中濃度測定方法については多くの方法が報告され、モニタリングが必要であるとされているが、未だ IFX 投与直前値の定常状態最低血中濃度、いわゆる IFX トラフ値 (Trough level of infliximab; TLI) や ATI の測定基準や適正值は確立されていない。

また、近年クローン病の治療目標が粘膜治癒 (Mucosal healing; MH) 達成と言われるようになったが、MH 達成に必要な TLI も未だ報告されていない。

そこで今回我々は、ATI の定量の測定が可能となった新たな測定系と従来法との比較を行い、その結果を用いて LOR となりうる TLI や ATI の cut off 値を求めた。そして、TLI と ATI のどちらが LOR に強く関与しているか比較を行った (Study1)。また、小腸および大腸の MH 到達に必要な TLI (Study2) を求めた。

【対象と方法】

2012 年 11 月から 2014 年 11 月の期間に福岡大学筑紫病院消化器内科で IFX 維持投与 [Infliximab infusions (5mg/kg or 10mg/kg) every 6-8 weeks] を 1 年以上行っているクローン病患者を対象とした。IFX 初回投与に対し有効性が認められ、少なくとも 14 週以上連続維持投与され、投与期間が 5 年以下の症例とし、Study1 に 108 例、Study2 に 35 例を本試験に組み入れた。

Study1 は、試験組み入れ時に Crohn' s disease activity index (CDAI) および CRP の結果から remission group と LOR group に群別を行った。そして、TLI、ATI 測定には IFX 投与直前の血清を用いた。TLI、ATI の測定は従来法を assay A、ATI の定量まで行える新たな測定系を assay B として測定を行った。

Study2 は TLI、ATI 測定時に Colonoscopy (CS) もしくは Double-balloon enteroscopy (DBE) を行った。内視鏡的粘膜活動性評価は The Fukuoka index の潰瘍スコアを用いて、小腸、大腸それぞれの最も活動性の高い部位を active index として評価した。MH を潰瘍スコアが 0 または 1 ポイント、non-MH (nMH) を潰瘍スコアが 2~4 ポイントと定義した。

【結果】

Study1 の結果を示す。初めに TLI の比較を行った。remission group、LOR group の TLI の結果では、両群に統計学的有意差は認められなかった (LOR; 2.4 ± 3.2 vs. 2.3 ± 2.7 $\mu\text{g/ml}$, $P=0.33$ remission; 5.3 ± 4.2 vs. 5.2 ± 3.8 $\mu\text{g/ml}$, $P=0.85$)。次に、TLI と ATI 値は、LOR の診断にどちらが有用であるか ROC 曲線を用いて比較した。その結果、LOR の cut off 値は TLI が 2.6 $\mu\text{g/ml}$ (感度 70.9%、特異度 79.2%)、ATI 値が 4.9 $\mu\text{g/ml}$ (感度 65.5%、特異度 67.9%) であった。AUC 面積で TLI と ATI 値の比較を行うと TLI が ATI 値の AUC 面積より大きく (77.8 vs 67.9%)、前者の鑑別能力が高い結果であった。さらに、LOR group と remission group における ATI の陽性率を検討した結果、remission group の ATI 陽性率が 3.8% 存在した。その結果から追加検討として、remission group の中で初回血清測定から 1 年後に経過を十分に追えた ATI 陽性症例の LOR の発生率、TLI の減少率について、ATI 陰性症例と比較検討を行ったが、いずれも有意差は認めなかった。

次に study2 の結果を示す。小腸および大腸を部位ごとに分けたところ、小腸病変は 31 症例、大腸病変は 21 例であった。小腸病変 31 症例のうち、MH group は 10 例、nMH group は 21 例であった。MH group と nMH group の TLI を比較したが、統計学的有意差は

認められなかった (2.5 vs. 1.8 $\mu\text{g/ml}$, $P=0.38$)。次に大腸病変 21 例のうち、MH group は 13 例、nMH group は 8 例であった。MH group と nMH group の TLI を比較したところ、MH group の TLI が nMH group の TLI よりも有意に高値であった (2.7 vs. 0.5 $\mu\text{g/ml}$, $P=0.032$)。

【結論】

LOR の要因として TLI の減少や ATI の存在が考えられているが、どちらが LOR に深く関連しているか比較を行った報告は極めて少ない。本研究では 2 種類の測定系を比較し、TLI の測定結果に差異がなく、両測定系に優劣がないことを確認し得た。更に、AUC 曲線や 1 年後の follow up まで行い、TLI の減少の方が ATI の存在よりも LOR に強く関連していること証明した数少ない報告であった。

また、MH と TLI の関連を小腸と大腸に分類し、大腸 MH において TLI は統計学的関連があることを報告したのは本研究が初めてであった。

これらの結果から、TLI を測定することは LOR の診断のみならず粘膜治癒の評価においても有用であることが証明された。

審査の結果の要旨

クローン病の治療薬であるインフリキシマブでは短期有効性は良く知られている。しかし、その長期投与の持続的効果を解析した研究は少ない。そこで、本論文は長期投与後に生じる効果減弱の実態と腸粘膜治癒例の頻度という 2 点を解析した。①study1 として長期投与症例でみられる効果減弱が、インフリキシマブ血中トラフ値の低下や抗インフリキシマブ抗体の存在のどちらとより相関しているか求めた。また、これらの測定方法について同一検体を異なる 2 種類の測定法で測定し、どちらの測定方法が優れているか 2 方法を比較検討した。②study2 として小腸と大腸の臓器別に内視鏡的粘膜治癒を評価するためにインフリキシマブ血清トラフ値が有用であるか定量的に求めた。いずれも前向きコホート研究で行った。

対象は、当院でインフリキシマブに対し初回投与時反応を示し、インフリキシマブの維持投与を 1 年以上、5 年以下継続しているクローン病患者とした。Study1 には組み入れ基準を満たした 108 例、study2 には組み入れ基準を満たした 35 例を解析対象とした。

Study1 の結果は、測定方法についてのインフリキシマブ血中トラフ値に関しては assay A、assay B ともに同等であった。しかし、抗インフリキシマブ抗体測定に関しては assay A は判定不能が多く存在するため、assay B の方が有用であった。また、効果減弱の評価の指標としては、インフリキシマブ血中トラフ値の方が、抗インフリキシマブ抗体の存在より有用であった。Study 2 の結果は、大腸において粘膜治癒を呈した症例は非粘膜治癒の症例と比較してインフリキシマブ血中トラフ値が有意に高かった。小腸においても同様の傾向を認めたが、有意差はなかった。

1. 斬新さ

本研究は、効果減弱の評価に際しインフリキシマブ血中トラフ値と抗インフリキシマブ抗体のどちらが優れた指標となりうるか判定した数少ない研究である。また、異なる測定方法を用いて優劣を比較した結果を加えた点でもこれまで他に類をみない報告である。

また、大腸と小腸の臓器別に分類し、内視鏡的粘膜治癒とインフリキシマブ血中トラフ値の測定は有用であることを示した初めての研究である。

2. 重要性

インフリキシマブ血中トラフ値や抗インフリキシマブ抗体についての報告は多く存在するが、その測定方法の優劣を比較した報告は少なく、効果減弱を判断する際インフリキシマブ血中トラフ値の低下と抗インフリキシマブ抗体の存在のどちらを用いるべきか比較した研究も少ない。そして、小腸と大腸の臓器別に分けて内視鏡的粘膜治癒をみた研究は本研究が初めてであった。これらの結果は実際の臨床において治療効果判定やその後の治療方針を決定する上で重要であると考えられた。

3. 研究方法の正確性

試験デザインは、前向きコホート研究であるため、2012年11月から2014年11月までと期間を設定し、厳密に組み入れ基準を満たす連続した症例を解析対象としている点から正確性が確保されている。

4. 表現の明瞭性

本論文は英語論文であり、多数の学会の公認国際誌 *Intestinal research* に受理され掲載されている。研究目的、対象と方法、結論および考察において国際的認知が得られたものとする。

5. 主な質疑応答

Q1: Study2で抗体をなぜ測らなかったか？

A1: Study1の結果で、効果減弱の評価にインフリキシマブ血中トラフ値の方が、抗インフリキシマブ抗体よりも有用であったとみなしたため Study2ではインフリキシマブ血中トラフ値のみを用いた。

Q2: インフリキシマブ血中トラフ値と抗インフリキシマブ抗体の逆相関などの相関係数は出したか？相関するなら上乗せ効果がでるのでは？

A2: 今回の研究では寛解症例の中にも抗体を有する症例が存在することが確認されたため効果減弱にはどちらがより関連しているか比較するために行った。従って、インフリキシマブ血中トラフ値と抗インフリキシマブ抗体の逆相関などの相関係数を求めることは行わなかった。臨床的にはどちらか一方で十分である。

Q3:クローン病の病勢や粘膜治癒の程度は今回の研究で用いた潰瘍スコアだけで反映されているのか？

A3:本研究では潰瘍スコアがクローン病の病勢を反映しているか比較を行ってはいないが、Beppu らが FUKUOKA index の潰瘍スコアを用いて小腸の早期粘膜治癒が長期寛解維持に関連するとの研究結果をすでに報告している。我々は、その前提に基づき今回の研究でも独自の指標であるこのスコアを用いた。

Q4:トラフ値は 1 回の測定だけでいいと考察に書かれているが、どの時点で測定するべきか？

A4:実臨床ではクローン病の症状が悪化していると判断した時に測定する。本研究では研究登録後のインフリキシマブ投与直前に測定した。複数回測定してその平均値をとっているわけではない

Q5:粘膜治癒の評価をどの時点で行っているのか？

A5:臨床研究登録後、インフリキシマブ血中トラフ値を測定したときの内視鏡所見で判断した。

Q6:Study1 と study2 での assay の使い分けはどうしていたか？

A6:Q1 と同じになるが、study1 でインフリキシマブ血中トラフ値の方が抗インフリキシマブ抗体より有用であることと、インフリキシマブ血中トラフ値は assay A も assay B も同等の結果であったことから、study2 では assay A を用いた。

Q7:小腸はインフリキシマブが効きにくい理由をもう少し詳しく聞きたい。

A7:小腸は術後の血流の問題も関連していると考えた。また、腸管管腔の広さにより狭小化の影響を受けやすいことも関連している。

Q8:インフリキシマブ血中トラフ値が下がる原因として、抗体が関連している以外にも何かあるか？

A8:腸管内にインフリキシマブが漏れ出ていることが考えられ、小腸が効きにくい原因になっている可能性もある。

Q9:Stable ATI と transient ATI のことをどう考えているか教えてほしい。

A9:発現している抗体としては同じものと思われるが、本研究では測定が 1 回であったためどちらかは判断できない。しかし、複数回測定しないとどちらの抗体か判断できないとしても、インフリキシマブ血中トラフ値が低下していることは 1 回の測定で判断できるためそちらの方が実臨床上有用であると考えた。抗体の本質が判明していないため、抗体の効果は最終的な効果は分かっていない。

Q10:効果減弱はインフリキシマブ投与期間が長いとだんだん効果がなくなっていくのか、早い段階で効果がなくなるのかどちらの傾向が強いのか？

A10:本研究では1年以上継続している症例を対象としている。効果減弱群のインフリキシマブ投与平均期間が3.1年であることから、その前後でインフリキシマブの効果減弱が多くなっていることを反映していると考え。多くの研究でも経年的に効果減弱が生じると考えられている。

Q11:なぜ Simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD)を使用しなかったのか？

A11:Fuoka index は他の論文でも使用されていること、スコアリングが SES-CD に比べ簡便であることから採用した。

本論文は、以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位論文に値すると評価された。