

氏 名	沼 圭次郎
(ふ り が な)	(ぬま けいじろう)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 82 号
学 位 審 査 年 月 日	令和 6 年 1 月 17 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Efficacy of switching to Adalimumab for maintenance of remission following induction therapy with Tacrolimus in patients with ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎患者におけるタクロリムス寛解導入 療法後のアダリムマブによる寛解維持の有効性)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 武内 徹 教授 小倉 健 教授 朝日 通雄

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

カルシニューリン阻害薬である tacrolimus (TAC)は、難治性潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis: UC)に対して、高い寛解導入効果を示すことが知られている。しかし、TAC は原則 3 ヶ月間までの投与であるため、TAC 治療を中止した後に再燃することが多く、寛解維持療法として免疫調節剤である azathioprine (AZA)を用いても依然として再燃率は高いのが現状である。特に、TAC 治療を中止する時期において臨床的に寛解しているものの、内視鏡的には完全な粘膜治癒を得られていない患者において、高い再燃率が報告されている。

抗 TNF- α 抗体である adalimumab (ADA)は、UC に対して長期寛解維持効果があり、

かつ安全性が高いことが報告されている。そのため、TAC 中止後の寛解維持療法として候補となり得る薬剤であるが、その有用性は明らかではない。

《目 的》

TAC 治療により臨床的寛解を得た UC 患者に対する、ADA による寛解維持療法の有用性を明らかとすること。

《方 法》

(コホート A) 2014 年 10 月から 2016 年 12 月までに、当院で TAC を投与した難治性 UC 患者のうち、TAC 投与 3 ヶ月後に臨床的寛解かつ内視鏡的非寛解の患者を対象とした。除外基準は(1)抗 TNF α 抗体製剤による治療歴のある患者、(2)重篤な感染症、脱髄疾患、悪性腫瘍など ADA に対する禁忌または警告として添付文書に記載されている疾患を有する患者、(3)試験参加に同意しなかった患者とした。

TAC 投与 3 ヶ月後に TAC を中止し、ADA 皮下注を開始した。ADA を開始して 1 年後までの臨床的寛解維持率および安全性を前向きに検討した。また、TAC 投与する以前より AZA を内服していた患者においては AZA を継続し、AZA を内服していなかった患者に対しては ADA 開始と同時に AZA も併用した。AZA 不耐例に対しては、AZA を投与しなかった。

(コホート B) 2007 年 12 月から 2016 年 12 月までに当院で TAC 治療を行った UC 患者を対象として、後方視的に検討を行った。TAC 投与 3 ヶ月後に臨床的寛解を得ていた患者のうち、TAC 中止後に AZA にて寛解維持療法を行った患者を AZA 群とした。またコホート A の患者のうち、TAC 中止後に ADA と AZA を併用して寛解維持療法を行った患者を ADA+AZA 群とした。TAC 中止して 5 年後までの臨床的寛解維持率について、2 群間で比較検討した。また、TAC 中止後の UC 再燃の危険因子を同定するため、寛解維持群と再燃群とに分け、臨床的背景因子を比較検討した。

(定義) UC の臨床的疾患活動性の評価には Lichtiger index を用い、臨床的寛解を Lichtiger index: 3 点以下と定義した。また、UC の内視鏡的な重症度の評価には Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS)を用い、内視鏡的寛解は UCEIS: 0 点と定義した。臨床的再燃は、何らかの治療の強化や、UC 悪化による入院、外科的手術が必要であった場合と定義した。

《結 果》

(コホート A) 本試験期間中に TAC 治療を行った 46 例の UC 患者のうち、TAC 開始して 3 ヶ月後に臨床的寛解かつ内視鏡的非寛解で寛解維持療法として ADA を投与したのは 17 例であった。臨床的背景は男性 10 例、女性 7 例、年齢(中央値)48 歳、罹病期間(中央値)5 年、病型は左側結腸型 5 例、全大腸炎型 12 例、TAC 治療開始時の Lichtiger index(中央値)は 13、白血球数(中央値) 7,150 / μ L、CRP(中央値) 1.18 mg/L であった。副作用のため AZA を内服できなかった 2 例を除く 15 例において、寛解維持療法として ADA と AZA を併用した。ADA 開始後、15 例(88.2%)が臨床的寛解を 1 年間維持していた。観察期間中に外科的手術となった症例はなく、ADA による副作用も認めなかった。

(コホート B) 難治性 UC に対して TAC 治療を行った 103 例のうち、投与 3 ヶ月後に臨床的寛解に至った症例は 65 例であった。TAC 中止後に AZA 単独で寛解維持療法を行った 26 例(AZA 群)と、ADA と AZA を併用した 16 例(ADA+AZA 群)を比較検討した。2 群間における TAC 開始時の臨床的背景や疾患活動性に有意差は認めなかった。

5 年の観察期間中、ADA+AZA 群 14 例(75%)、AZA 群 7 例(26.9%)において臨床的寛解を維持し、寛解維持率は ADA+AZA 群において AZA 群より有意に高値であった($P < 0.05$, log-rank test)。また、ADA+AZA 群 4 例(25%)、AZA 群 19 例(73.1%)において臨床的再燃を認め、外科的手術となった患者は ADA+AZA 群 1 例(6.3%)、AZA 群 3 例(11.5%)であった。

コホート B の 42 例を寛解維持群と再燃群に分け、臨床的背景因子の比較検討を行った。2 群間において、疾患活動性や血液検査データに有意差は認めなかったが、寛解維持

群では TAC 中止後に ADA を導入した症例が有意に多かった($P=0.029$)。ロジスティック回帰分析を用いて TAC 中止後の寛解維持の予測因子を検討したところ、「ADA 投与」が単独の因子であった($OR=4.3$ [95%CI: 1.1-16.4] , $P=0.034$)。

《考 察》

コホート A では、TAC 治療により臨床的寛解を得たものの、内視鏡的粘膜治癒に至らない難治性 UC を対象として、TAC 中止後に ADA を投与する寛解維持療法の有用性を前向きに検討した。結果、TAC から ADA へのスイッチ療法による高い寛解維持効果が示された。またコホート B として、TAC 中止後の寛解維持治療として AZA 単独群と ADA+AZA 併用群とを後ろ向きに比較検討したところ、5 年の観察期間において全寛解維持率は ADA+AZA 群で AZA 群より有意に高値であった。以上の結果により、TAC 中止後に寛解維持療法として ADA を投与する新たな治療戦略の有用性が示された。

UC に保険適応のある抗 TNF α 抗体製剤として、ADA の他に infliximab (IFX) と golimumab (GLM)がある。ADA は IFX や GLM と比較して寛解導入効果は低いものの、寛解維持には一定の効果があり、TAC で臨床的寛解を達成した UC であれば ADA で十分に寛解維持できると考え、本研究では ADA を用いた。難治性 UC に対する TAC 後の寛解維持療法として vedolizumab (VDZ)が有用であったと報告されている。本研究から ADA を含む抗 TNF α 抗体製剤も寛解維持療法の一つとして有用であることが示唆された。

本研究には、いくつかの limitation が挙げられる。まずコホート A は、比較対象のない研究であることである。本来は TAC 中止後の寛解維持療法として ADA 投与群と ADA 非投与群のランダム化比較試験が望ましい。本研究にて ADA 投与群のみとした理由は、単施設の臨床研究であり TAC 投与の適応となる UC 患者数が非常に限られていたためである。また TAC 中止時に内視鏡的非粘膜治癒を評価したヒストリカルデータは存在しないため、疾患背景が若干異なっている可能性はあるが、コホート B において AZA 単独による寛解維持療法と後ろ向きに比較することは可能であった。次に、コホート A において登録された症例数が少なかったことである。今後、多数例での比較対象臨床試験を行うことが望ま

しい。

《結論》TACにて臨床的寛解を得た難治性 UC に対して ADA による寛解維持療法は有効であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

難治性潰瘍性大腸炎（難治性 UC）において tacrolimus（TAC）治療により臨床的寛解を得たとしても、TAC を開始して 3 ヶ月後に粘膜治癒に至る症例は少なく、また TAC 中止後の UC 再燃率が高いことが重要な臨床的課題となっている。現在、寛解維持療法として免疫調節剤である azathioprine（AZA）がよく用いられているが、効果は限定的である。そのため、申請者らは、新たな寛解維持療法として抗 TNF- α 抗体である adalimumab（ADA）に着目した。TAC 治療 3 ヶ月後に臨床的寛解かつ内視鏡的非寛解の UC 患者を対象とし、TAC 中止後に ADA にて寛解維持療法を行う新たな治療戦略の有効性と安全性を前向きに検討した。また、TAC 中止後の寛解維持療法として、AZA 単独と ADA+AZA 併用の 2 群間で 5 年間の寛解維持率を後ろ向きに比較し、さらに寛解維持群と再燃群とに分け TAC 中止後の UC 再燃の危険因子を同定した。

その結果、TAC 中止後に ADA 寛解維持療法を開始して 1 年間における高い寛解維持効果と安全性が示された。さらに TAC 中止後に AZA 単独で寛解維持療法を行った患者をコントロール群とし、ADA+AZA 併用の有効性を後ろ向きに比較検討したところ、5 年の観察期間において、ADA+AZA 併用群にて有意に高い寛解維持率を認めた。ロジスティック回帰分析から「ADA 投与」が単独の寛解維持の予測因子であった。

これらのことから、TAC 中止後の寛解維持療法としての ADA の有用性が明らかとなった。ADA は UC に対して寛解導入効果は高くないが、長期的な寛解維持効果を有し、安全性が高い。よって TAC 治療により臨床的寛解を得た UC 患者において、寛解維持目的で長期的に使用するのに適切な薬剤であると考えられる。本研究は実臨床におけるニーズに対し、新たな治療戦略の選択肢を示した点で意義深い。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Journal of Clinical Medicine 2023,12(20),6699