

審査の結果の要旨

氏名 越智 正憲

本研究ではまず、国立大学病院の大規模データベースを用いて、炎症性腸疾患患者の臨床的再燃について検討した。クローン病と潰瘍性大腸炎は長期的に薬物治療を必要とする原因不明の免疫異常の関係が示唆される疾患であり、メサラジン製剤、ステロイド、免疫調節薬、および生物学的製剤のように様々な治療薬が投与される。炎症性腸疾患の治療はメサラジン製剤およびステロイドから生物学的製剤まで大きく選択肢が拡大したが、免疫調整薬や生物学的製剤はメサラジン製剤やステロイド不応後のセカンドライン以降の治療としての位置付けである(ステップアップ療法)。最近報告されたエビデンスでは、早期の免疫調節薬および生物学的製剤投与が寛解維持に有用であり、疾患の進行を抑制する(トップダウン療法)。しかし、トップダウン療法とステップアップ療法を比較した試験はほとんど報告がなく、治療効果の検証に関するさらなる検討が必要である。さらにトップダウン療法の研究はランダム化比較試験での検証であり、高い内的妥当性を示したが、リアルワールドデータでは評価されていない。日本版診断群分類(Diagnosis Procedure Combination, DPC)は、日本全国の医療機関から収集された診療報酬明細データベースである。本研究ではこの大規模データベースを用いて、炎症性腸疾患の患者に対するステップアップ療法とトップダウン療法それぞれの再燃率と再燃に関連する因子の検討を調べ、外的妥当性についての検討を行った。2011年から2019年の期間にクローン病または潰瘍性大腸炎の診断を受けて入院した成人患者のDPCデータベース記録を40の国立大学病院から抽出した。本研究では6715人の患者を解析対象として検討した(クローン病 3643人;潰瘍性大腸炎 3072人)。トップダウン療法群には2879人の患者が含まれていた(クローン病 1518人;潰瘍性大腸炎 1361人)、およびステップアップ療法群には3836人の患者が含まれていた(クローン病 2125人;潰瘍性大腸炎 1711人)。クローン病患者の平均年齢は37歳、男性が2632人(72%)であった。クローン病患者の臨床的再燃は1982人(54.4%)に認めた。トップダウン療法群の累積再燃率は1年で32.9%、5年で61.3%であった。ステップアップ療法群の累積再燃率は1年で30.7%、5年で58.6%であった。再燃率の治療群間の差は有意ではなかった。潰瘍性大腸炎患者の臨床的再燃は1425人(46.4%)に認めた。トップダウン療法群の累積再燃率は1年で33.5%、5年で50.0%、ステップアップ療法群は1年で35.2%、5年で51.6%であった。再燃率の治療群間の差は有意ではなかった。炎症性腸疾患患者の臨床的再燃に関連する因子については、クローン病、潰瘍性大腸炎ともに臨床的再燃に関する因子は示されなかった。本邦の大規模な人口ベースのデータベースからは、ステップアップ療法と比較してトップダウン療法が炎症性腸疾患の再燃リスクの

減少の関連を見いだせなかった。トップダウン療法はその有効性を実証したランダム化比較試験の結果と同様ではなく、実臨床において一般化することができなかった。

次に、炎症性腸疾患の内視鏡的再燃について検討した。臨床症状の制御のみに焦点を当てた炎症性腸疾患の管理は、粘膜治癒が未達成の活動性炎症が残存し再燃に至る可能性があるため、内視鏡による粘膜治癒が重要な評価法であり治療目標となる。炎症性腸疾患のトップダウン療法に関する研究はランダム化比較試験で優れた治療効果を示したが、その評価は臨床データのみであり内視鏡的評価はこれまでほとんど検討されていない。本研究では、炎症性腸疾患のトップダウン療法に対する内視鏡的再燃について検討した。2011年から2019年の期間にクローン病または潰瘍性大腸炎の診断を受けて東京大学医学部附属病院に入院した成人患者のDPCデータベース記録を抽出し、108人の患者を解析対象として検討した(クローン病 50人; 潰瘍性大腸炎 58人)。トップダウン療法群には52人の患者が含まれていた(クローン病 28人; 潰瘍性大腸炎 24人)、およびステップアップ療法群には56人の患者が含まれていた(クローン病 22人; 潰瘍性大腸炎 34人)。クローン病患者の平均年齢は41歳、男性が38人(76%)であった。クローン病患者における内視鏡的再燃は23人(46.0%)に認められた。トップダウン療法群の累積再燃率は1年で21.4%、3年で60.7%であった。ステップアップ療法群の累積再燃率は1年で27.3%、3年で45.5%であった。内視鏡的再燃率の治療群間の差は有意ではなかった。潰瘍性大腸炎患者における内視鏡的再燃は35人(60.3%)に認められた。トップダウン療法群の累積再燃率は1年で58.3%、3年で91.7%、ステップアップ療法群は1年で50.0%、3年で64.7%であった。再燃率の治療群間の差は有意ではなかった。クローン病患者においては、喫煙あり(調整後ハザード比, 3.014 [95%信頼区間, 1.229-7.388])と粘膜治癒(調整後ハザード比, 0.098 [95%信頼区間, 0.032-0.307])が、調整されたCox比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃リスクの低下と有意に関連していた。潰瘍性大腸炎患者においては、粘膜治癒(調整後ハザード比, 0.148 [95%信頼区間, 0.040-0.544])が、調整されたCox比例ハザードモデルにおける内視鏡的再燃リスクの低下と有意に関連していた。

本研究における炎症性腸疾患の再燃についてはトップダウン療法の有効性を実証したランダム化比較試験の結果と同様ではなく、トップダウン療法の恩恵は得られなかった。炎症性腸疾患の診断から2年以内にトップダウン療法による早期治療介入によって、再燃の抑制効果が得られるという報告があるが、本研究症例の多くが診断後長年に経過した段階でトップダウン療法が実施された可能性が考えられた。今後の炎症性腸疾患の治療戦略としては、診断後2年以内にトップダウン療法による早期治療介入を行う。介入後、内視鏡検査の実施による粘膜治癒の確認が持続的な再燃抑制に至ると期待できる。本研究で得られた治療戦略は、長期的に薬物治療を必要とする炎症性腸疾患の再燃抑制に貢献し、その恩恵を社会に還元できるものとして期待できる。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。