氏　　　　　　名	平山　尚史
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	博士第965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	令和５年３月１０日
学位論文題目	Ustekinumab trough levels predicting laboratory and endoscopic remission in patients with Crohn's disease（ウステキヌマブのトラフ値による、クローン病患者の血液検査および内視鏡的寛解の予測）
審 査 委 員	主査　教授　藤本　徳毅
	副査　教授　清水　智治
	副査　教授　北川　裕利

別紙様式４（課程博士・論文博士共用）

論 文 内 容 要 旨

※整理番号	974	（ふりがな） 氏 名	ひらやま ひさし 平山 尚史
博士論文題目	Ustekinumab trough levels predicting laboratory and endoscopic remission in patients with Crohn' s disease （ウステキヌマブのトラフ値による、クローン病患者の血液検査および内視鏡的寛解の予測）		

【目的】

炎症性腸疾患におけるウステキヌマブの血中濃度モニタリングの報告は増加してきているが、クローン病患者における血液検査および内視鏡的寛解を予測するためのウステキヌマブの至適濃度は十分に検討されていない。そこで、臨床的な寛解を予測するための最適なウステキヌマブのトラフ値を明らかにすることを目的に検討を行った。

【方法】

28名の中等症～重症のクローン病患者を対象とし評価を行った。内視鏡的な病変を認めないもの、16歳以下、分類不能の炎症性腸疾患（IBD unclassified : IBDU)、肛門病変のみの患者は除外された。ウステキヌマブは、初回に体重に応じた投与量を静脈注射され（患者体重 55kg以下：260mg、55～85kg：390mg、85kg超：520mg)、2回目以降は8週間隔で皮下注射（90mg/body）された。臨床的重症度はCrohn' s disease activity index (CDAI)を用いて評価した。内視鏡的活動度はRutgeertsスコアを応用したスコアリングシステムによって評価した。ウステキヌマブの血清トラフ値および抗ウステキヌマブ抗体値は当講座で確立した免疫測定法により測定した。

【結果】

内視鏡的活動度はウステキヌマブのトラフ値および血清アルブミン値と負の相関を示した。また、内視鏡的活動度はCRPおよびESRと正の相関を示した。しかし、内視鏡的活動度は抗ウステキヌマブ抗体値およびCDAIとは有意な相関を認めなかった。

ウステキヌマブのトラフ値および血清アルブミン値は内視鏡的寛解群（スコア 0～1点）において有意に高かった。抗ウステキヌマブ抗体値は内視鏡的寛解群と非寛解群において有意な差は認めなかった。

ROC分析において、正常なCRPとアルブミン値を予測するための最適なウステキヌマブのトラフのカットオフ値はそれぞれ1.7μg/mLであることが分かった。一方で、内視鏡的寛解を予測するための最適なカットオフ値は2.0μg/mLであることが分かった。

これまでの研究から、生物学的製剤による臨床的、内視鏡的な治療反応性は、その他の生物学的製剤の使用歴のない患者（Bio-naïve）の方が、使用歴のある患者（Bio-switched）よりも良好な結果が得られるとものと期待されている。しかし、今回の試験では、CDAI、CRP、ウステキヌマブのトラフ値、血清アルブミン値に関しては、生物学的製剤の使用歴の有無による差を認めたが、内視鏡的活動度に関してはその差を確認することはできなかった。

別紙様式4の2（課程博士・論文博士共用）

（続　紙）

【考察】

今回、我々は内視鏡的活動度とウステキヌマブのトラフ値、抗ウステキヌマブ抗体値、その他臨床マーカーとの関連を評価した。内視鏡的活動度の悪化はウステキヌマブのトラフ値の低下と有意な相関を認めた。また、内視鏡的非寛解群と比較して、寛解群においてウステキヌマブのトラフ値は有意に高かった。CRPと血清アルブミン値の正常化を予測するためのウステキヌマブの最適なカットオフ値よりも、内視鏡的寛解を得るためのカットオフ値の方がより高値であった（1.7<2.0μg/mL）。

内視鏡的な治療反応性は、クローン病患者における良好な予後を予測するための有効なサロゲートマーカーと言われている。しかしながら、内視鏡所見とウステキヌマブのトラフ値の関連を示した論文は限られている。Battatらは、標準的な（8週もしくは12週）の投与間隔とは異なり、4週間隔でウステキヌマブを投与するレジメンにおいて、内視鏡的寛解を予測するための最適なウステキヌマブのトラフ値は4.5μg/mLであると報告している。今回の我々の結果とは異なる数値であったが、これは、投与間隔、重症度の評価方法、ウステキヌマブ濃度の測定方法、患者背景など様々な要素が影響しているものと思われた。より大きなコホートによる研究を行い、今回の研究結果を検証していく必要があると思われる。

ウステキヌマブのトラフ値に影響を及ぼす重要な要素として、抗薬物抗体の出現が挙げられる。しかし、ウステキヌマブの抗薬物抗体の出現は以前の報告でも稀であるとされており、そのメカニズムについては明らかになっていない。今回の試験でも28人中1人（3.5%）にしか抗ウステキヌマブ抗体を認めておらず、抗薬物抗体濃度と内視鏡的活動度に関連を認めなかったことからも、抗薬物抗体はウステキヌマブのトラフ値に影響を及ぼさないものと推察される。

ウステキヌマブのトラフ値に影響を及ぼす一因として、腸管粘膜の炎症によりウステキヌマブの消費が亢進することがあげられる。活動性の炎症が生じている粘膜ではIL-12/23 を含むサイトカインの産生が亢進しているため、ウステキヌマブがより多く消費され、トラフ値が低くなるものと推察される。CDAI、CRPの上昇など活動性の炎症を認めるBio-switched群において、抗ウステキヌマブ抗体の上昇を認めないにも関わらず、ウステキヌマブのトラフ値が低かったことも、この推察を支持するものであった。

【結論】

ウステキヌマブのトラフ値とクローン病患者の内視鏡的活動度に相関を認めた。また、CRPやアルブミン値といった血液検査の正常化に要するウステキヌマブのトラフ値よりも、内視鏡的寛解に要するトラフ値の方が高いことが明らかとなった。

ウステキヌマブのトラフ値とその他のバイオマーカーを組み合わせることで、内視鏡的寛解を得るための治療選択の助けになるものと思われる。

（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で印字すること。

２．※印の欄には記入しないこと。

別紙様式９（課程博士・論文博士共用）

博士論文審査の結果の要旨

整理番号	９74	氏　名	平山　尚史
論文審査委員			

（博士論文審査の結果の要旨）

本論文では、生物学的製剤の１種であるウステキヌマブ（抗p40抗体）で治療したクローン病患者さんにおける、内視鏡的活動性と様々なバイオマーカーとの相関を検討した。その結果、ウステキヌマブの血中トラフ値が活動性と負の相関を示した。つまり、内視鏡的活動性の悪化は、ウステキヌマブの低下と有意な相関があることが判明した。また、ROC解析において、正常なCRPとアルブミン値を予測するための最適なウステキヌマブのトラフのカットオフ値はそれぞれ1.7μg/mlであることが分かった。一方で、内視鏡的寛解を予測するための最適なカットオフ値は2.0μg/mlと、CRPやアルブミン値の正常化に関するよりも高いことが判明した。これらの結果は、クローン病における長期的な腸管障害を防ぐためのTreat To Targetを考える上で、非常に重要な臨床データとなる。また、過去の報告では、抗薬物抗体により生物学的製剤の血中濃度が低下し活動性と関連すると言われているため、研究室で確立したELISAシステムを用いて抗ウステキヌマブ抗体を測定した。その結果、ウステキヌマブに関しては、抗薬物抗体の出現と活動性には相関の無いことが判明した。

本論文は、クローン病の治療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。

（総字数５９９文字）

（　令和５年　1月　２５日）