

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

安藤 貴泰

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 Early response of DAS28-ESR(3) Predicts Sustained Response to Tocilizumab Switched from Abatacept (アバタセプトからトシリズマブに変更した患者における早期の DAS28-ESR(3)の反応性による予後予測の検討)

掲載誌 Journal of St. Marianna University 2019; 10: (in press)

主査 加藤 智啓

副査 松本 直樹

副査 遊道 和雄

[論文の要旨・価値] 【要旨】 関節リウマチ（以下 RA）は関節滑膜の炎症により関節破壊が生じる自己免疫疾患である。近年、生物学的製剤（以下 BP）の登場で以前より強力に疾患活動性（以下 DA）の抑制ができるようになった。現在、TNF- α 阻害薬（以下 TNFi）に加えて、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ（以下 TCZ）や可溶性 CTLA-4 であるアバタセプト（以下 ABT）など、他の BP も利用可能となり、ある BP から他の BP への変更もしばしば行われる。しかし、そうした変更時の予後予測は困難である状況を踏まえ、本論文は TNFi あるいは ABT から TCZ に変更した場合の予後予測法について後方視的に検討している。[方法] 本学病院で TNFi から TCZ に変更した 53 例（以下 TNF 群）、ABT から TCZ に変更した 14 例（以下 ABT 群）の計 67 例を解析した（本学生命倫理委員会承認番号 4509 号）。TCZ に変更後 24 週時点で DA を、28 関節 DA スコアと赤血球沈降速度（以下 ESR）からなる DAS28-ESR(3) により評価した（低 DA (LDA) : DAS28-ESR(3) \leq 3.2）。薬剤変更時の臨床所見、および変更時からの DAS28-ESR(3) の変化量 (Δ DAS28-ESR(3)) が 24 週後の LDA 達成の予測に寄与するかを検討した。[結果] TCZ に変更後 24 週において TNF 群 36 例 (67.9%)、ABT 群 6 例 (42.9%) が LDA を達成していた。TNF 群では LDA 達成群において変更時のリウマチ因子、 Δ DAS28-ESR(3)、ESR が有意に低く ($p < 0.05$)、ABT 群では LDA 達成群において Δ DAS28-ESR(3) が有意に低く、罹病期間が有意に長かった ($p < 0.05$) もの、いずれの項目も 24 週後の LDA 達成・非達成を予測するほどの差はなかった。しかし、ABT 群では LDA 達成群において 4 週で既に DAS28-ESR(3) の有意な低下が認められた ($p < 0.05$)。単回帰分析において 4 週後における Δ DAS28-ESR(3) は 24 週後の DAS28-ESR(3) と有意な相関があり（回帰係数 1.17、 $p = 0.02$ ）、ROC 解析により、4 週後の Δ DAS28-ESR(3) のカットオフ値を 0.74 として、24W 後の LDA 達成を感度 1.0、特異度 0.88 で予測することができた。一方、TNF 群における 4 週後の Δ DAS28-ESR(3) は 24 週後の DAS28-ESR(3) と有意な相関がなかった。なお、前述 24 週間の有害事象についても検討しており、TCZ 使用における既報と同程度であった。[結論] ABT から TCZ に変更した場合、4W 後の Δ DAS28-ESR(3) により 24W 後の予後を予測することが可能であることが示唆された。【価値】本論文は RA 治療で昨今しばしば経験する BP 間での薬剤変更における長期の予後予測に新知見を与えるものであり、臨床的価値が高いと判断された。

[審査概要] 審査は、主査、副査のほか数名の陪席者のもとに行われた。約 20 分の研究成果発表は、スライド・説明ともに明確であった。それに続く質疑応答では、DAS28-ESR(3) を用いた理由、薬剤変更時に既に LDA を達成している例の取扱、有害事象抽出で 24 週以前に TCZ を中止した例の取扱など、数々の質問があったが、真摯な態度で概ね的確に答えていた。約 50 分で質疑応答を終了した。最後に英文参考文献の一部のその場での和訳により英語読解力を評価し、審査を終了した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 学位論文では、未だ確立していない BP 間での薬剤変更時の有効性予測について検討しており、研究目的は重要であるとともに、臨床的意義のある新知見を報告している。リウマチ領域における専門的知識は多くあり、考察も十分なものであった。発表・質疑応答は円滑でコミュニケーション能力も高かった。審査に臨む態度は真摯であった。英語読解力は良好であった。以上より、安藤貴泰君は学位(博士)授与に値すると判断された。