Osaka University Knowledge Archive

Title	Tissue Drug Concentrations of Anti-tumor Necrosis Factor Agents Are Associated with the Long-term Outcome of Patients with Crohn's Disease
Author(s)	良原, 丈夫
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76429
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	良原　丈夫
論文題名 Title	Tissue Drug Concentrations of Anti-tumor Necrosis Factor Agents Are Associated with the Long-term Outcome of Patients with Crohn's Disease（クローン病患者における腸管組織中の抗腫瘍壊死因子抗体薬物濃度は長期予後と相関する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

クローン病（CD）に対して抗腫瘍壊死因子(Tumor necrosis factor: TNF)抗体製剤は高い有効性を示し、広く使われるようになったが、その有効性を予測する方法は確立しておらず、また抗TNF抗体製剤の生体内における薬物動態もまだ十分に検討されていない。腸管局所に十分量の薬剤が到達していないことが効果減弱の原因であるとの仮説を立て、抗TNF抗体製剤投与中のCD患者における腸管組織での薬物濃度を測定し、その分布と治療効果について検討を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

抗TNF抗体製剤維持投与中のCD患者25例(インフリキシマブ15例、アダリムマブ10例)を対象に、抗TNF抗体製剤投与直前（トラフ濃度）に血清を回収し、抗TNF抗体製剤の投与2週後に消化管内視鏡検査を施行の上、小腸または大腸の炎症部および非炎症部から生検組織を回収した。血清中および生検組織内のTNFおよび抗TNF抗体製剤薬剤濃度を測定し、臨床パラメータとの関連を検討した。また治療強化目的の投薬の変更、入院、手術を治療介入と定義し、治療介入までの期間を最大24カ月間観察し、抗TNF抗体製剤組織濃度との関連を検討した。

炎症部の組織抗TNF抗体製剤濃度は1.7 μg/g (median)であり、非炎症部1.0 μg/gと比較して有意に高値であった(p=0.0372, paired t-test)。一方でTNF濃度は炎症部で有意に低値であったことから、抗TNF抗体製剤は炎症部に集積し、TNFを中和していると考えられた。また、血清トラフ濃度高値群と低値群において炎症部における抗TNF抗体製剤濃度に差はなかったが、非炎症部における抗TNF抗体濃度はトラフ低値群(1.0 μg/g [1.0 - 2.6])に比して高値群(1.2 μg/g [1.0 - 3.9])が有意に高値であった。臨床的寛解(Crohn's Disease Activity Index:150以下)や内視鏡的寛解(Modified Rutgeerts score i1以下)の有無と抗TNF抗体製剤組織濃度との相関は認めなかった。Receiver operating characteristic curveで算出したカットオフ値1.3 μg/gにより群別した非炎症部の抗TNF抗体製剤高濃度群と低濃度群において、治療介入までの期間はそれぞれ15.5ヶ月と3.0ヶ月であり、高濃度群は低濃度群に比して有意に治療介入までの期間が長かった(Hazard Ratio (HR): 0.33、95%信頼区間 (CI)：0.09-0.93)。抗TNF抗体製剤の血清トラフ濃度高値群は低値群と比較して有意に治療強化までの期間が長かったが(HR: 0.24、95%CI：0.09-0.64)、抗TNF抗体製剤血清トラフ濃度高値群に対象を絞って非炎症部組織濃度により前述と同様に2群に分けたところ、組織濃度高値群では治療強化までの期間が長くなる傾向を認めた(Hazard Ratio: 0.35、95%信頼区間：0.07-1.37)。

〔総　括(Conclusion)〕

抗TNF抗体製剤にて治療中のCD患者における非炎症部腸管における組織内薬物濃度は、治療効果予測因子の一つになりうると考えられた。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　良原　丈夫

		（職）	氏　　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	竹原 徹郎
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳
	副　査	大阪大学教授	竹田 潔

論文審査の結果の要旨

クローン病に対する抗組織壊死因子(Tumor necrosis factor: TNF)抗体製剤の有効性を予測する方法は確立しておらず、また抗TNF抗体の生体内における薬物動態もまだ十分に検討されていない。そこで抗TNF抗体製剤投与中のクローン病（CD）患者における腸管組織での薬物濃度を測定し、その分布と治療効果について検討を行った。抗TNF抗体製剤維持投与中のCD患者25例を対象に、トラフ時に血清を回収し、抗TNF抗体の投与2週後に小腸または大腸の炎症部および非炎症部から内視鏡下に生検組織を回収した。血清中および生検組織内の抗TNF抗体濃度を測定し両者の関連を検討した。また治療介入までの期間と抗TNF抗体組織濃度との関連を検討した。炎症部の抗TNF抗体濃度は非炎症部と比べて有意に高値であった。また、血中抗TNF抗体トラフ濃度高値群と低値群で炎症部抗TNF抗体濃度に差はなかったが、非炎症部抗TNF抗体濃度はトラフ低値群に比して高値群が有意に高値であった。非炎症部抗TNF抗体高濃度群は低濃度群に比して有意に治療介入までの期間が長かった。抗TNF抗体製剤で治療中のCD患者における抗TNF抗体の非炎症部腸管組織濃度は治療効果予測因子の一つになりうると考えられた。本研究は臨床的に重要な意義を持ち、学位に値すると考える。