

Title	非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の有効性： PRISMAに準拠したシステマティックレビューとメタアナリシス
Author(s)	岡田, 勝也
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89569
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (岡田 勝也)

論文題名

非感染性ぶどう膜炎に対する生物学的製剤の有効性：PRISMAに準拠したシステマティックレビューとメタアナリシス

論文内容の要旨

第一章 非感染性ぶどう膜炎に対するgolimumabの有効性

【目的】このPRISMA準拠のシステマティックレビューとメタアナリシスでは、非感染性ぶどう膜炎 (NIU) に対する golimumab (GOL) の有効性を評価することを目的とした。

【方法】PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrialsデータベースから2021年8月31日までのデータを取得した。主な評価指標は炎症の寛解であった。副次的な評価指標は、ぶどう膜炎の再発/発作の数の変化、平均最良矯正視力 (BCVA)、黄斑中心部 (CMT) の厚さ、および全身性コルチコステロイド温存効果 (CS-sparing効果) であった。選択基準には、ランダム化比較試験または観察研究 (ケースシリーズを含む)、GOL単剤療法又はステロイドまたは他の非生物学的免疫抑制薬と併用して非感染性ぶどう膜炎 (NIU) の治療、評価指標は少なくとも1つを測定し、平均追跡期間が6か月を超え、報告言語は英語に設定した。総説、症例報告、前臨床研究、灰色文献、および関連性のない研究 (hit by Generalised Linear Models) は除外対象とした。効果量は、ランダム効果モデルを用いて統合した。バイアスのリスクをJBI Critical Appraisalツールを用いて評価した。GRADEproは、各結果の確実性を評価するために使用された。

【結果】合計で、172人の患者 (43.6%が女性) の8つのケースシリーズが収集できた。寛解率 (人数) は75% (95%CI : 56-87%) であった。患者の42% (0.12-0.80) が視力の改善を示した。平均的な黄斑中心部の厚さの減少は $38\mu\text{m}$ (-56.51-18.54) であった。統合された全身性コルチコステロイドの使用も有意な減少を示した。

【結論】本研究の結果は、非RCT (ランダム化比較試験) デザインの使用、サンプルサイズの制限、および多様な基礎疾患などの制限があったが、GOLがNIUに対して効果的であることを示唆した。ただし、さらなる証拠と分析が必要であった。(資金：なし；PROSPERO登録番号：CRD42021266214)

第二章 非感染性ぶどう膜炎に対するtocilizumabの有効性

【目的】このシステマティックレビューとメタアナリシスでは、NIUに対するTCZの有効性を評価することを目的とした。

【方法】PubMed、Cochrane Library、ClinicalTrialsデータベースから2021年8月31日までのデータを取得した。主な評価指標は炎症の寛解であった。副次的な評価指標は、平均最良矯正視力 (BCVA)、黄斑中心部 (CMT) の厚さ、中心窩 (CFT) の厚さおよび全身性コルチコステロイド温存効果 (CS-sparing効果) であった。選択基準には、ランダム化比較試験または観察研究 (ケースシリーズを含む)、TCZ単剤療法又はステロイドまたは他の非生物学的免疫抑制薬と併用してNIUの治療、評価指標は少なくとも1つを測定し、報告言語は英語に設定した。総説、症例報告、前臨床研究、灰色文献、および関連性のない研究 (hit by Generalised Linear Models) は除外対象とした。効果量は、ランダム効果モデルを用いて統合した。

【結果】合計で、170人の患者 (68.8%が女性) の11のケースシリーズと1つのRCTが収集できた。寛解率 (人数) は66% (95%CI : 56-74%) であった。患者の視力は改善傾向であるが有意ではなかった -0.09 (95%CI : $-0.32-0.14$)。平均的な黄斑中心部の厚さ、中心窩の厚さの変化は $-110.29\mu\text{m}$ (-195.16- -25.42)、 $-182.04\mu\text{m}$ (-350.56- -13.53) であった。統合された全身性コルチコステロイドの使用も有意な減少を示した。

【結論】本研究の結果は、対照群がなく、サンプルサイズの制限、および多様な基礎疾患などの制限があったが、TCZがNIUに対して効果的であることが示唆された。ただし、さらなる証拠と分析が必要であった。

総括

NIUに対する生物学的製剤の有効性について、システマティックレビューとメタアナリシスにより解析を行った。

第一章ではNIUに対するGOLの有効性について解析し、GOL治療を受けた患者は75%の寛解、GOL治療後の発作発生率が低い傾向にあることが示された。BCVAの改善、CMTの低下、浮腫の抑制効果も確認された。全身性コルチコステロイドの使用量が有意に減少した。

第二章ではNIUに対するTCZの有効性について解析し、TCZ治療を受けた患者は66%の寛解、CMTとCFTの低下、浮腫の抑制効果が確認された。全身性コルチコステロイドの使用量も有意に減少した。

統合された結果はすべて観察研究やケースシリーズに基づいており、強いエビデンスを示すための比較対象がなく、上記の生物学的製剤についてより多くのエビデンスを得るためには、質の高いRCTやより多くの臨床的アプローチが必要である。他にGOLとプラセボや他のTNF- α 阻害剤を比較したRCTが必要である。

また研究数が少なく、サンプルサイズが小さいことが解析の精度に影響していると考えられる。他に基礎疾患、年齢、ぶどう膜炎の種類、HLA対立遺伝子、結果指標ごとによる差異を解析することもできなかった。さらにほとんどの研究では、他のTNF- α 阻害剤や局所および全身の副腎皮質ホルモンの併用による治療歴があったため、患者の治療歴が、本剤の有効性の結果に影響を与えている可能性がある。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (岡 田 勝 也)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 上田 幹子
	副 査 教授 近藤 昌夫
	副 査 准教授 前田 真貴子

論文審査の結果の要旨

本論文では非感染性ぶどう膜炎(NIU)に対する生物学的製剤golimumab (GOL)とtocilizumab (TCZ)の有効性について、PRISMAに準拠したシステマティックレビューによるメタアナリシスの手法を用いて解析し、NIUへの適応可能性を定量的に評価したものである。

メタアナリシスとは複数の研究論文をシステマティックレビュー、結果を統合することにより横断的に分析し、より信頼性の高い情報を得る手法であり、データの元となっているエビデンスの質等を評価、統合することにより信頼性の高いエビデンスを医療に提供することを目的としている。コクランデータベースなどに収載される情報はメタアナリシスを経たものになっている等、現在では治療方針を決定する上で欠かせない重要なプロセスとなっている。非感染性ぶどう膜炎の治療は薬剤の副作用を最大限に抑えながら、眼炎症をコントロールし、視力を温存することにある。第一選択薬はコルチコステロイドで、副作用のコントロールを目的に免疫抑制剤を使用し、難治性の場合にインフリキシマブやアダリムマブ等の生物学的製剤が使用され、高い治療効果を示しているが、治療選択肢は十分ではない。現状ではGOLやTCZは適応外使用されており、研究データは限られている。

申請者はPubMed、Cochrane Library、ClinicalTrialsデータベースから研究データを取得した。主な評価指標として炎症の寛解、副次的な評価指標として、平均最良矯正視力(BCVA)、黄斑中心部(CMT)の厚さ、中心窩(CFT)の厚さおよび全身性コルチコステロイド温存効果(CS-sparing効果)を用い、GOLとTCZの有効性と安全性を評価した。

本論文では、GOLはNIUに対して、寛解、BCVA及びCMTの改善、CS-sparingという点で有望な効果を示す可能性があることを示した。また、対照群がなく、サンプルサイズの制限、および多様な基礎疾患などの制限があったにも拘らず、TCZがNIUに対して効果的であることを示す事ができた。有害事象に関しては、既存の適応で引き起こす副作用と大きく乖離することは見当たらなかったが、TCZでNIUに適応する時、眼圧上昇の報告があった。原疾患の増悪の可能性もあり、有害事象とは断定できないが、今後の臨床研究や適応外使用する際に、注意喚起すべきであると示した。

本論文は、難治性で治療選択肢が少ない非感染性ぶどう膜炎に対する新しい治療選択肢の提供に資する信頼性の高い知見を提供したものであり、博士(薬科学)の学位論文に値するものと認める。