

助成番号 27-2-1

新規糖タンパク質マーカーに基づく炎症性腸疾患患者における 薬物治療効果の最適化

大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学

天野 孝広

1. 諸言

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) は、主に若年者で原因不明の難治性腸管炎症をきたす疾患であり、本邦での患者数は急速に増加している。現在、その治療薬として生物学的製剤・低分子化合物といった多くの新規薬剤が保険収載されているが、明確な選択基準はない。さらに、リアルワールドにおけるコホートベースでのすべての薬剤の比較検討はいまだなく、各新規薬剤の効果予測に有用なバイオマーカーが求められている。当研究室は血清糖タンパク質を中心として IBD におけるバイオマーカーの研究を継続して行っており、血清ガラクトース欠損 IgG¹⁾や血清ロイシンリッチ α 2 グリコプロテイン (Leucine-rich alpha2-glycoprotein : LRG)²⁾の有用性を報告してきた。また、本研究に先駆けて大阪大学医学部附属病院および関連施設にて、新規に抗 TNF 製剤を開始した IBD 患者 432 例のデータを集積・解析し、その治療効果に関わる因子を解析・報告した³⁾。本研究では、これら後ろ向き研究を発展させ、リアルワールドにおけるコホートベースの研究にて新規薬剤の選択状況および治療効果を前向きに調査するとともに、薬剤投与前に採取・保存した血清を用いてその治療効果に関わる血清バイオマーカーを探索することとした。

2. 方法

2.1 新規薬剤選択状況と治療効果

2019 年 1 月より大阪大学医学部附属病院および関連施設に通院中の IBD 患者に対して、ステロイド依存性・抵抗性のために生物学的製剤を含む新規薬剤 (インフリキシマブ : IFX、アダリムマブ : ADA、ゴリムマブ : GLM、ウステキマブ : UST、ベドリズマブ : VDZ、タクロリムス : Tac、トファシチニブ : TOF) の投与を開始した症例を前向きに登録し、2022 年 3 月末までを登録期間とした。本検討では、新規薬剤の短期治療効果を調査するため、薬剤開始後 8 週時点での臨床的寛解割合を主な評価項目とした。症例登録は Electronic Data Capture システムを用いて行い、薬剤開始前の血清を可能な参加施設でのみ保存し、適宜回収・保管した。本研究は、大阪大学医学部附属病院観察研究倫理委員会の承認を受け

て実施している。

2.2 新規薬剤の治療効果に関わる血清学的因子の探索

2020年6月(LRG保険収載)以降に保険診療上の可能な範囲で治療開始時のLRG、C反応性蛋白(CRP)、アルブミン(Alb)を測定し、血清を保存した。その保存血清を用いて、
炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカインの測定を行った。今回の検討では、保存血清を回収できた76症例を対象に、
サイトカインを測定し、LRG、CRP、Albと併せて、治療成績に及ぼす血清学的因子を検討した。

3.結果

3.1 新規薬剤の選択状況と背景

全76症例のうち、潰瘍性大腸炎(UC)／クローン病(CD)は28例／48例、男性／女性は51例／25例であり、本治療開始前に抗腫瘍壊死因子(TNF)製剤がLoss of Effectiveness(LOE、一次無効もしくは二次無効と判断され、薬剤変更もしくは手術となった場合)歴がある症例の割合は36.8%(28/76)であった。薬剤開始時の併用薬剤は、ステロイド32.9%(25/76)、免疫調節薬31.6%(24/76)であり、新規薬剤選択は抗TNF製剤27症例(IFX15例、ADA11例、GLM1例)、UST20例、VDZ25例、Tac3例、TOF1例であった。このうちTacおよびTOFに関しては少数例であったため、今回の解析対象からは除外とした。

3.2 抗TNF製剤開始後8週における治療効果に関わる血清学的因子

抗TNF製剤を開始した27症例の背景は、UC／CDは6例／21例、男性／女性は21例／6例であり、抗TNF製剤のLOE歴がある症例の割合は22.2%(6/27)であった。薬剤開始時の併用薬剤は、ステロイド25.9%(7/27)、免疫調節薬29.6%(8/27)であった。治療開始後8週での臨床的寛解に及ぼす血清学的因子を

(図1)。

未発表データのため、論文発表後に掲載致します。

図 1 抗 TNF 製剤開始後 8 週での治療効果に関わる血清学的因子

3.3 UST 開始後 8 週における治療効果に関わる血清学的因子

UST を開始した 20 症例の背景は、UC/CD は 2 例/18 例、男性/女性は 15 例/5 例であり、抗 TNF 製剤の LOE 歴がある症例の割合は 50.0% (10/20) であった。薬剤開始時の併用薬剤は、ステロイド 25.0% (5/20)、免疫調節薬 50.0% (10/20) であった。治療開始後 8 週での臨床的寛解に及ぼす血清学的因子を

(図 2)。

未発表データのため、論文発表後に掲載致します。

図 2 UST 開始後 8 週での治療効果に関わる血清学的因子

3.4 VDZ 開始後 8 週における治療効果に関わる血清学的因子

VDZ を開始した 25 症例の背景は、UC/CD は 16 例/9 例、男性/女性は例 13/12 例であり、抗 TNF 製剤の LOE 歴がある症例の割合は 44.0% (11/25) であった。薬剤開始時の併用薬剤は、ステロイド 40.0% (10/25)、免疫調節薬 24.0% (6/25) であった。治療開始後 8 週での臨床的寛解に及ぼす血清学的因子を

（図 3）。

未発表データのため、論文発表後に掲載致します。

図 3 VDZ 開始後 8 週での治療効果に関わる血清学的因子

4. 考察

今回は 76 症例を対象に CBA を行ったが、各薬剤ごとには 20 例前後と少数であり、症例数を増やして治療内容や背景因子などの交絡因子と考えられる因子も含めた検討およびバリデーションが必要であると考えられる。今後は、大阪大学医学部附属病院の関連病院から保存血清を回収予定であり、さらに症例数を積み重ねていくことで、リアルワールドでの生物学的製剤・低分子化合物の選択に際して科学的根拠に基づいた低侵襲な血清学的バイオマーカーの同定が可能となると考える。これにより、個々の IBD 患者に対してより効果的な生物学的製剤・低分子化合物の投与が可能となり、QOL の向上につながると考えられる。

5. 結語

IBD 患者において、抗 TNF 製剤、UST や VDZ の短期治療成績を予測する血清バイオマーカーとして、XXXXXXXXXXが有用となる可能性が示唆された。

6. 文献

- 1) Shinzaki S, Kuroki E, Iijima H, Tatsunaka N, Ishii M, Fujii H, et al. Lectin-based immunoassay for aberrant IgG glycosylation as the biomarker for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(2): 321-31.
- 2) Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, Mizuno S, Serada S, Fujimoto M, et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(1): 84-91.
- 3) Amano T, Shinzaki S, Asakura A, Tashiro T, Tani M, Otake Y, Yoshihara T, et al. Elderly Onset age is associated with low efficacy of first anti-tumor necrosis factor treatment in patients with

inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2022; 12: 5324.

7.成果発表

未発表