

【7】

氏 名	かな ざわ みま里 金 澤 美真理
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第772号
学位授与の日付	令和3年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（消化器）)
学位論文題目	Relationship between endoscopic mucosal healing and histologic inflammation during remission maintenance phase in ulcerative colitis : a retrospective study (潰瘍性大腸炎の寛解維持期における内視鏡的粘膜治癒と組織学的炎症度の関連)
論文審査委員	(主査) 教授 石 田 和 之 (副査) 教授 徳 田 信 子 教授 中 村 隆 俊

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は大腸粘膜に局限した原因不明の慢性炎症性腸疾患であり、腹痛、血便、下痢および体重減少などの症状を呈し、再燃と寛解を繰り返すことを特徴とする。根本的な治療法が確立されていないため、寛解導入後、長年に寛解を維持することが治療目標とされるが、寛解維持に難渋することも少なくない。現在では、臨床的寛解のみではなく内視鏡的寛解を治療目標とする考え方が標準的ではあるが、内視鏡的寛解が得られている場合でも再燃を来す患者は一定数存在する。過去の研究によると、内視鏡的寛解が得られていても40%程度の症例においては組織学的な活動性炎症が認められるとされ、近年では寛解維持の指標として組織学的治癒の意義が注目されている。組織学的炎症も寛解維持あるいは再燃の重要な予測因子であることが示唆されているが、長期の寛解維持期にある患者における組織学的炎症度と内視鏡所見を比較検討した報告はまだない。

【目 的】

寛解維持期にあり内視鏡的寛解が得られているUC患者において、組織学的寛解が患者の寛解維持の予測因子となり得るか否かについて検討した。

【対象と方法】

本研究は、2施設における後方視的コホート研究であり、獨協医科大学病院倫理委員会に承認（承認番号：29002）されている。本研究は、通常の診療において生成される診療情報を収集、匿名化し

て解析するものであり、新たに人体から取得された試料（血液、体液、組織、細胞、排泄物及びこれらから抽出したDNA等、人の体の一部であって研究に用いられるもの）は該当しない。「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成29年2月28日一部改正）」に基づき、研究対象者となる患者からは必ずしもインフォームド・コンセントは必要としない。2008年1月から2016年3月の間に、獨協医科大学病院および足利赤十字病院で加療した12歳から86歳のUC患者555名のうち、5-アミノサリチル酸製剤のみで用量の変更をせずに1年以上臨床的寛解を維持し、下部消化管内視鏡検査にて内視鏡的寛解を認め、かつ生検を施行されている207名中、診療録記載から処方量の8割を内服していることが確認できた166例のUC患者を対象とした。臨床的寛解はRachmilewitzのclinical activity indexで4点以下とした。内視鏡的評価の判定はMayo endoscopic subscore (MES) を使用し、MES 0, 1を内視鏡的寛解とした。内視鏡所見の判定は炎症性腸疾患を専門として10年以上の経験を持ち、年間200名以上の炎症性腸疾患患者の診療を行っている内視鏡医を2施設から各1名選抜し、計2名により判定を行った。2人の意見が一致した内視鏡所見を採用し、一致しなかった症例については、発赤の有無、血管透見の有無、微細顆粒状粘膜の有無の3項目を各1点としてスコアをつけ、2人のスコアの平均値が2以上のものはMES 1と判定した。内視鏡所見の判定は、大腸の最も炎症の強い部位におけるスコアを評価対象とした。組織学的炎症度の判定にはMattsの分類を用い、Matts 1, 2をhistological healing group (HH群)、Matts 3, 4, 5をnon-histological healing group (NHH群)とした。主要評価項目は内視鏡的寛解を認めているUC患者において、組織学的寛解が寛解維持の予測因子となり得るか否かについて検討することとした。副次評価項目は、再燃の危険因子（年齢、性別、病変範囲、罹患期間、喫煙率、エントリー前の寛解維持期間）について調査することとした。統計処理には統計ソフト（IBM SPSS Statistics 24®, IBM Japan, Ltd.）を使用した。内視鏡所見の評価に携わった2人の内視鏡医による内視鏡判定の一致率を測定するためにCohen kappa coefficient (κ) を計算した。性別、病変範囲、内視鏡的分類、組織学的分類、喫煙率の比較にはPearsonの χ^2 乗検定を使用した。期待値が5未満の場合はFisherの直接確率検定を使用した。平均年齢、平均罹患期間の比較にはMann-WhitneyのU検定を使用した。寛解維持率の比較には、 Kaplan-Meier法にて生存曲線を作成し、ログランク検定を行った。臨床的再燃の予測因子の確認のためにCox比例ハザード・モデルを使用した。統計学的有意性は $P < 0.05$ とした。

【結 果】

対象患者166例のうち、内視鏡的判定でMES 0を認めた症例は54.8% ($n = 91$)、MES 1を認めた症例は45.2% ($n = 75$)であった。2人の内視鏡医による内視鏡判定の一致度は、実質的に一致しているとみなされる高いCohen kappa coefficientが確認された ($\kappa = 0.73$)。また組織学的判定でHHを認めた症例は73.5% ($n = 122$)、NHHを認めた症例は26.5% ($n = 44$)であった。MES 0を認めた症例のうち91.2% (83/91) がHH、8.8% (8/91) がNHHであった。一方、MES 1を認めた症例では52.0% (39/75) がHH、48.0% (36/75) がNHHであった。MES 0群はMES 1群と比較して有意に寛解維持率が高かった（ハザード比 4.484；95%信頼区間 1.474-13.642； $P = 0.004$ ）。HH群はNHH群と比較して有意に寛解維持率が高かった（ハザード比 3.866；95%信頼区間 1.497-9.982； $P = 0.003$ ）。MES 0群の

中でHH群とNHH群について比較検討を行ったところ、寛解維持率に有意差は認められなかった（ハザード比 0.042；95%信頼区間 0.000-66635； $P = 0.502$ ）。MES 1群の中ではHH群はNHH群と比較して有意に寛解維持率が高かった（ハザード比 3.744；95%信頼区間 1.041-13.466； $P = 0.030$ ）。一方、MES 0群とMES 1群のHH群の比較では寛解維持率に有意差は認められなかった（ハザード比 1.640；95%信頼区間 0.367-7.337； $P = 0.512$ ）。年齢、性別、病変範囲、罹患期間、喫煙率、エントリー前の寛解維持期間について解析したが、再燃を予測する有意な因子は認められなかった。

【考 察】

今回、長期の臨床的寛解が維持され下部消化管内視鏡検査にて内視鏡的寛解を認めた患者を対象として組織学的寛解評価の意義を検討した。結果として、MES 0群の方がMES 1群よりも高い寛解維持率を示し、内視鏡的にMES 0が確認できれば再燃の可能性が低いことを予測できることが示唆された。一方でMES 1を認めた際には60ヶ月で約30%弱の再燃を認めており、内視鏡的寛解といってもMES 0とMES 1を区別した上での再燃の予測が必要であると考えられた。MES 1群においては、NHH群に比してHH群の寛解維持率有意に高く、またHH群においてはMES 0群とMES 1群で同等の寛解維持率が認められた。すなわち、MES 1において組織学的炎症がMatts 1, 2であれば、MES 0と同程度の寛解維持率が得られることが示された。

【結 論】

UC患者の寛解維持の予測において、内視鏡的寛解とされるMES 0および1であっても、組織学的寛解を確認することが重要と考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

潰瘍性大腸炎（UC）は原因不明の慢性炎症性腸疾患であり、再燃と寛解を繰り返すことを特徴とする。内視鏡的寛解（MH）を治療目標とする考え方が標準的ではあるが、MHが得られている場合でも再燃を来す患者は一定数存在する。MHが得られていても40%程度には組織学的な炎症が認められるとされ、近年では更なる治療目標として組織学的寛解（HH）の意義が検討されている。申請論文では、寛解維持期にありMHが得られているUC患者において、HHが患者の寛解維持の予測因子となり得るか否かについて検討している。内視鏡的評価の判定はMayo endoscopic subscore（MES）を使用し、MES 0, 1を内視鏡的寛解とし、組織学的炎症度の判定にはMattsの分類を用い、Matts 1, 2をhistological healing group（HH群）、Matts 3, 4, 5をnon-histological healing group（NHH群）として評価された。対象患者166例において、MES 0群はMES 1群と比較して有意に寛解維持率が高かった（ $P = 0.004$ ）。HH群はNHH群と比較して有意に寛解維持率が高かった（ $P = 0.003$ ）。MES 0群の中でHH群とNHH群について比較検討を行ったところ、寛解維持率に有意差は認められなかった（ $P = 0.502$ ）。MES 1群の中ではHH群はNHH群と比較して有意に寛解維持率が高かった（ $P = 0.030$ ）。一方、MES 0群とMES 1群のHH群の比較では寛解維持率に有意差は認められなかった（ $P = 0.512$ ）。申請論文では長期の臨床的寛解が維持され下部消化管内視鏡検査にて内視鏡的寛解を認めた患者を対

象として組織学的寛解評価の意義を検討した。結果として、MES 0群の方がMES 1群よりも高い寛解維持率を示し、内視鏡的にMES 0が確認できれば再燃の可能性が低いことを予測できることが示唆された。一方でMES 1群は60ヶ月で約30%弱の再燃を認めており、内視鏡的寛解といってもMES 0とMES 1を区別した上での再燃の予測が必要であることが示された。MES 1群においては、NHH群に比してHH群の寛解維持率有意に高く、またHH群においてはMES 0群とMES 1群で同等の寛解維持率が認められており、MES 1で組織学的炎症がMatts 1, 2であれば、MES 0と同程度の寛解維持率が得られることを示している。以上より、HHはUC患者の寛解維持の予測因子となり得ることが示唆され、特にMES 1の症例においては、組織学的炎症について検討する必要があると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、2施設における後方視的コホート研究であり、各々の倫理委員会で承認されたものである。166名のUC患者を対象として、内視鏡所見及び組織学的所見にて分類し、寛解維持率の比較を行った。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当である。

【研究結果の新奇性・独創性】

近年、寛解維持の指標として組織学的治癒の意義が注目されており、組織学的炎症も寛解維持あるいは再燃の重要な予測因子であることが示唆されているが、長期の寛解維持期にある患者における組織学的炎症度と内視鏡所見を比較した報告はない。申請論文では、組織学的炎症がUC患者の寛解維持の予測因子となり得ることを明らかにしている。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて検討している。導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、寛解維持期にありMHが得られているUC患者において、組織学的炎症が寛解維持の予測因子となり得ることを明らかにしている。これは研究領域だけではなく、難治性疾患のUCに対する実臨床にも大いに役立つ大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、炎症性腸疾患を専門として学び実臨床に携わった上で、クリニカルクエスションから仮説を立て、臨床研究を立案し、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は消化器内視鏡関連の著明な国際誌へ掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Endoscopy International Open

(7 : E568-E575, 2019)