

最終試験の結果の要旨

| | | | | |
|---------|-------------|-------|-------|---------------|
| 報 告 番 号 | 総 研 第 467 号 | | 学位申請者 | 久保田 知洋 |
| 審 査 委 員 | 主 査 | 石塚 賢治 | 学 位 | 博士 (医学・歯学・学術) |
| | 副 査 | 嶽崎 俊郎 | 副 査 | 金蔵 拓郎 |
| | 副 査 | 岡本 康裕 | 副 査 | 東 裕子 |

主査および副査の5名は、平成30年4月5日、学位申請者 久保田知洋君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 対象患者の数が少ないことによる結果への影響は何と考えるか。

(回答) データにばらつきがあることの他に、統計学的パワーが弱く、小さな差は検出できない可能性がある。

質問2) ロジスティック解析に MMP-3, ESR, DAS28-ESR を入れた理由を述べよ。

(回答) 小児リウマチ性疾患の活動性を反映するものであり、かつ相互に影響し合うものなので説明変数とした(Chen Y, et al. Genes Immun. 2012)。

質問3) 個人間の変動も大きいので、個人の変化を見る解析が良いのではないか。

(回答) 変化を見た解析も行ったが、疾患活動性が高い症例ほど改善の幅は大きい、病勢が抑えられずにスイッチすることも多い。本研究は患者に共通している治療目標「treat-to-target」の設定を目的としたため変化率ではなく、目標値とした。

質問4) 1st Bio で用いた製剤による違いはあったか。

(回答) 製剤による治療効果の違いはなく、これまでの治験でも製剤間での優劣は示されていない。

質問5) 除外となった2例の患者の感染症は何だったか。

(回答) 1例はB型肝炎、もう1例は特定されていない感染症であったがいずれも重篤ではない。

質問6) 1st Bio 開始前の罹病期間に差があるが何故か。

(回答) MTX で反応があり、3か月以上経過を見た例があるため。

質問7) スイッチ群の方が発症から有意に短い間に 1st Bio を導入されていると書いてあって、それだけ病勢が強いような印象を受けたが、1st Bio 開始時の DAS28-ESR で両群間に差がないのは何故か。

(回答) スイッチ群では短期間で継続群と同等の疾患活動性まで悪化したという「疾患の急激な増悪」はあった可能性はあるが、開始時というポイントにおいては同等であったと考える。

質問8) フェリチンとかγグロブリンなどは評価していないのか。

(回答) 今回のデータ収集時にこれらのデータも対象項目に入れていたが、施設によって検査項目の不足があったため評価できていない。

質問9) DAS28 < 2.6 が寛解という根拠はあるのか。

(回答) 2007年に DAS28 寛解基準が提唱された(Vazquez I, et al. Clin Exp Rheumatol. 2007)。

質問10) 乾癬性関節炎は JIA に含まれるのか。

(回答) 現段階では国際リウマチ学会によって JIA の一病型とされている。

質問11) 継続群とスイッチ群とでは最終的な臨床症状に差があったのか。

(回答) 最終的な臨床症状は評価できていない。

質問12) 二次無効の定義は何か。

(回答) 今回は導入後6か月以上経過した後に無効となったものを二次無効とした。

最終試験の結果の要旨

467

質問 1 3) スイッチ群は判断が遅れたということか。

(回答) 判断すべき指標がなかったため、現状では主治医が決めた時期ということであり、判断の遅れとは言い難い。

質問 1 4) 6 か月未満でスイッチした群の 3 か月目の DAS28-ESR はどのような値であったか。

(回答) 3 か月目で DAS28-ESR: 4.97 と高かった。

質問 1 5) MTX は生物学的製剤と併用したのか。

(回答) 原則として併用している。

質問 1 6) 多関節型 JIA は腱付着部炎に含まれているのではないのか。

(回答) 国際リウマチ学会の定義では含まれていない。

質問 1 7) 1st Bio による治療を続けるかどうかを DAS28-ESR で判断しているのではないのか。

(回答) 何らかの影響を与えている可能性はあるが、DAS28-ESR でスイッチする基準はない。

質問 1 8) 2 年間治療を続けられるというアウトカムは弱いのではないのか。どうすれば本来の治療目標に達せられるのか。

(回答) 治療目標は製剤を続けることではなく、関節破壊を抑えること、患者 QOL を保つことなので、最終的なアウトカムとするには意味合いが弱いと考える。構造評価をアウトカムに設定する方が臨床的意義は強いと思う。今回は、施設によって定期的にレントゲン評価を行っていなかったこともあり断念した。

質問 1 9) 対象患者の中に DAS28-ESR : 2.08 という症例が含まれているがどうしてか。

(回答) 導入に関しても DAS28-ESR の基準があるわけではなく、各主治医の判断によるものなので、個別に理由は不明である。

質問 2 0) 施設間でのスイッチ基準がないことについてどう考えるか。

(回答) 主治医の判断によるものだが、このばらつきこそが現在の臨床現場を反映している結果と考える。

質問 2 1) 今回の基準を 3 か月に設定しているが、施設によってスイッチ時期に差があるということは本研究の根本的意義が揺らぐのではないのか。

(回答) スイッチ時期に差があったということは、基準がなくても良いということにはならないと考えている。成人において、治療目標・基準がないために主治医の裁量で漫然と続けられていた治療から、医師と患者共通の目標を定めてそれに達しなければ治療内容に見直していくという考え方が「Treat-to-target」であり、それにより臨床寛解や構造寛解に達しやすくなったと報告されている。また、現在推奨されている treat-to-target では 3 か月毎の治療方針の見直しを推奨している。JIA においても同様に、今回のようなデータが蓄積されることで施設間のスイッチ時期や基準にばらつきがなくなっていくことが期待される。

質問 2 2) 43 名を対象としているが、この疾患の頻度においては少ないのか多いのか。

(回答) 共同研究で症例は増やせたが、疾患頻度から考えても多い数とは言い難い。

質問 2 3) 赤沈 < 2mm を除外しているが本当に除外する必要があったのか。

(回答) 赤沈は病勢が抑えられたために低下したものと考えているが、DAS28-ESR の計算上自然対数曲線で変化することから、ESR < 2 mm では数値が適切に算出されないと報告されているために、群間比較に用いるには不適切と判断した。

質問 2 4) 今回集めたデータをもとに他の基準で validate して比較できないのか。

(回答) SDAI や CDAI などの評価法があるが、今回集めたデータの中に医師による活動性評価が含まれていないために比較できなかった。

質問 2 5) JIA として生物学的製剤を導入する患者はおおよそどのくらいいるのか。

(回答) サブタイプにより異なるが、多関節型であれば現状では 7 割ほどは生物学的製剤を導入されている。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。