

京都大学	博士（医学）	氏名	岡 林 慎 二
論文題目	Lower effectiveness of intravenous steroid treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis in hospitalised patients with older onset: a multicentre cohort study (中等症・重症で入院を要する高齢発症潰瘍性大腸炎に対するステロイド大量静注療法の低有効性：多施設共同コホート研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、比較的若い年齢層で発症する疾患であるが、近年では高齢発症の患者が増加している。高齢発症 UC と若年発症 UC との間には、疾患の特性に違いが存在し、高齢発症 UC では最終的に手術 (大腸全摘術) となる危険性が高いことが知られている。しかし、両者における内科治療の有効性の違いは十分に理解されておらず、なかでも病勢増悪時に大腸全摘術を回避するための第一選択であるステロイド大量静注療法について知見が乏しい。本研究の目的は、中等症から重症の高齢発症 UC と若年発症 UC におけるステロイド大量静注療法の有効性と安全性の違いを明らかにすることである。</p> <p>【方法】 研究デザインは、本邦 27 施設の診療録データを用いた多施設共同後ろ向きコホート研究である。対象者は、2014 年 4 月から 2019 年 7 月までにステロイド大量静注療法を施行した、中等症から重症の入院 UC 患者とした。ただし、ステロイド大量静注療法を以前に使用している患者は対象から除外した。ステロイド大量静注療法はプレドニゾロン換算で 1 日最大用量 40 mg 以上の点滴静注と定義し、UC の重症度は Truelove & Witts 分類に従った。既報に基づいて、高齢発症の定義は 60 歳以上での UC 診断とし、若年発症は 60 歳未満での UC 診断とした。主要評価項目は、治療開始 30 日時点の臨床的寛解の発生割合とし、臨床的寛解の定義は Two-item patient-reported outcome スコアで合計 1 点以下かつ血便サブスコア 0 点を満たすこととした。主たる副次評価項目は、治療開始 90 日以内の手術および有害事象 (感染症、静脈血栓塞栓症、死亡) の発生割合とした。高齢発症 UC と若年発症 UC における各アウトカム発生の比較を行うにあたって、主な解析は性別、罹病期間、病型 (全大腸炎、左側大腸炎、直腸炎)、重症度、Charlson comorbidity index、併用薬 (5-アミノサリチル酸製剤、チオプリン系免疫調節薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗血小板薬、抗凝固薬) の使用、喫煙習慣を調整した上で修正ポアソン回帰モデルを用いた。</p> <p>【結果】 解析対象者は 467 名で、治療開始 30 日時点の臨床的寛解は 63.2% (295 人) に認められた。その内訳は、高齢発症 UC で 51.8% (43 人/83 人中)、若年発症 UC で 65.6% (252 人/384 人中) であった。若年発症 UC に比べて、高齢発症 UC における臨床的寛解の調整リスク差は -21.7% (95%信頼区間 -36.1%, -7.2%)、調整リスク比は 0.74 (95%信頼区間 0.59, 0.93) であった。高齢発症 UC は、若年発症 UC よりも治療開始 90 日以内に手術となった割合が高く (20.5% 対 3.1%; 調整リスク比 8.92 [95%信頼区間 4.13, 19.27])、有害事象の発生割合も高かった (25.3% 対 9.1%; 調整リスク比 2.19 [95%信頼区間 1.22, 3.92])。有害事象の詳細は、高齢発症 UC が若年発症 UC よりも感染症の発生割合 (18.1% 対 8.6%) と静脈血栓塞栓症の発生割合 (7.2% 対 0.5%) がともに高く、発生した 4 例の死亡は全て高齢発症 UC であった。</p> <p>【結論】 高齢発症 UC は、若年発症 UC と比較してステロイド大量静注療法による治療</p>			

開始 30 日時点の臨床的寛解割合が低く、90 日以内の手術および有害事象の発生割合が高かった。中等症から重症 UC に対するステロイド大量静注療法は、発症年齢を考慮した治療戦略の検討が必要と考える。

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) の発症年齢に着目し、中等症から重症の入院 UC 患者でステロイド大量静注療法が施行された 467 人を対象として、高齢発症 UC と若年発症 UC における治療の有効性と安全性の違いについての検証が行われた。

既報に基づいて、高齢発症 UC は 60 歳以上での UC 診断、若年発症 UC は 60 歳未満での UC 診断と定義された。

Two-item patient-reported outcome スコアで評価された治療開始 30 日時点の臨床的寛解は、高齢発症 UC の 51.8%、若年発症 UC の 65.6% に認められた。若年発症 UC に比べて、高齢発症 UC における臨床的寛解の調整リスク差は -21.7% (95%信頼区間 -36.1%, -7.2%)、調整リスク比は 0.74 (95%信頼区間 0.59, 0.93) であった。治療開始 90 日以内に手術および有害事象 (感染症、静脈血栓塞栓症、死亡) が発生する調整リスク比は、若年発症 UC に比べて高齢発症 UC では、それぞれ 8.92 (95%信頼区間 4.13, 19.27) と 2.19 (95%信頼区間 1.22, 3.92) であった。

以上の研究は、病勢が悪化した UC に対するステロイド大量静注療法の有効性と安全性が、高齢発症 UC と若年発症 UC で異なることを明らかにした重要な知見であり、実臨床における発症年齢を考慮した治療戦略の検討に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 1 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。