

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 臨床免疫学教育研究分野 氏名 小笠原公平
(論文題目) <b>A Logistic Regression Model for Predicting the Risk of Subsequent Surgery among Patients with Newly Diagnosed Crohn's Disease Using a Brute Force Method</b> (Brute Force Method を用いた新規診断クローン病患者における手術リスク予測ロジスティック回帰モデル)	
(内容の要旨) <p>【目的】クローン病(CD)は全層性炎症・非連続性病変と肉芽腫形成を特徴とする消化管の慢性炎症性疾患である。CD はモントリオール分類に従って、炎症型(B1)、狭窄型(B2)、穿通型(B3)の病型と、回腸(L1)、結腸(L2)、回腸・結腸(L3)、上部(空腸より口側)のみ(L4)の病変部位に分類される。新規診断 CD 患者の多くは B1 に分類されるが、診断後 20 年以内に 50-88%で B2 または B3 に進行し、約半数の CD 患者は 10 年以内に腸管切除を余儀なくされる。既報では若年発症、小腸病変、主病変(縦走潰瘍・敷石像)、肛門病変、体重減少、喫煙等が CD の重症化や手術リスクと関連があると報告されている。CD 治療において手術回避は重要な目標の一つであり、高リスク症例に対しては、免疫調節薬、TNF-<math>\alpha</math> 阻害薬や抗 IL-12/23 抗体等の生物学的製剤による早期介入が推奨されている。そのため、新規診断 CD 患者における手術リスクを予測することは、適切な治療強度の決定による不可逆的腸管障害の防止、最終的には患者 QOL 向上につながると考えられる。本研究では、考えうる全ての組み合わせを体系的に試算することで目的の解決策を見つける手法である Brute Force Method によるロジスティック回帰分析を用いた新規診断 CD 患者の臨床的因子に基づいた手術リスク予測モデルの作成・最適化を目的とした。</p> <p>【方法】本研究は 2012 年 4 月～2022 年 5 月における当科新規診断 CD 患者 93 名の臨床データを用いた。“小腸開通性”はパテンシーカプセル(PC)の通過の可否によって、3 つの Group に分類した(Group 0: PC 通過可能、Group 1: PC 通過不可、Group 2: 明らかな狭窄・瘻孔による PC 使用不可)。また、“CD 予後不良因子”として、若年発症、主病変、小腸大腸型、広範小腸病変、上部小腸病変、肛門病変、体重減少、喫煙の 8 項目を採用し、その数を“予後不良スコア”(0-8 点)と定義した。今回の検討では、性別、年齢、病型(小腸型・大腸型・小腸大腸型)、予後不良因子(若年発症・主病変・上部小腸病変・広範小腸病変・肛門病変・体重減少・喫煙)、予後不良因子スコア、小腸開通性の計 14 個の予測因子を設定した。プログラミング言語 Python 用の機械学習ライブラリである Scikit-learn によるロジスティック回帰モデルを用いて、14 個の予測因子から導かれた 16383 通りの全ての組み合わせを Brute Force Method で検定後、10 回の 3-fold cross validation を行い、Area under the receiver operating characteristic curve (auROC)を計算し、手術リスクの的中度がより高くなる予測因子の組み合わせを検証した。</p> <p>【結果】新規診断 CD 患者における診断治療開始後の手術の有無について、各共変量毎に検証した単変量解析の結果では、2 つの連続共変量(小腸開通性:<math>p&lt;0.001</math>、年齢:<math>p=0.038</math>)と 3 つの共変量(小腸型:<math>p=0.005</math>、主病変:<math>p=0.009</math>、広範小腸病変:<math>p=0.015</math>)で有意差を認めた。1-14 の共変量を Brute Force Method を用いて、全ての組み合わせの選択毎に検証した際の auROC の値は小腸開通性、広範小腸病変の有無、主病変の有</p>	

無および予後不良スコアの点数の 4 つの共変量の組み合わせが 0.89 と最大であった。また、手術要否への関与が大きいと考えられる共通の予測因子は、小腸開通性、広範小腸病変の有無、主病変の有無であった。

【考察】CD 患者の治療目標としては、手術と続発する短腸症候群の回避が課題である。予後不良例における腸管の不可逆的障害を防ぐためには、早期から生物学的製剤を導入する”top-down 療法”が必要であり、新規診断 CD 患者における手術リスク予測は、適切な初回治療強度を決定するために重要である。しかし、手術リスクに影響する臨床因子に関連した報告は多数あるが、正確な予測は未だ困難である。今回の検討では、Brute Force Method を用いて新規診断 CD 患者における手術リスクについて、auROC を最大化する予測因子の組み合わせを解析することで、小腸開通性・広範小腸病変・主病変・予後不良スコアの 4 つの組み合わせが最も手術リスク予測の最適化につながる因子であることが明らかとなった。本検討の制約事項としては、①小規模な単一施設の後ろ向き研究、かつ最短 1 年間の追跡調査であること、②モデルの単純化を最優先としたため、臨床スコア、内視鏡スコアや疾患活動性マーカー(CRP、血中アルブミン値、便中カルプロテクチン等)を予測因子として採用していないこと、③今回採用した予測因子の変数のうち小腸開通性、主病変、広範小腸病変は一部重複しており、結果に影響を与えた可能性があること等が挙げられる。

【結論】Brute Force Method を用いて構築されたロジスティック回帰モデルは、臨床医と新規診断 CD 患者がその後の手術のリスクを考慮しながら治療選択の共同意思決定することを可能にし、最適な初期治療の決定に有用である可能性が示唆された。また、最適な治療選択をすることで、不必要な強度の治療を回避し、かつ将来的な短腸症候群回避といった長期的な QOL の向上にも寄与するものと考えられた。