

学位番号乙第 2652 号

学位申請者 : 曾 野 浩 治

主 論 文 : Factors associated with the loss of response to
infliximab in patients with Crohn's disease

(インフリキシマブ二次無効クローン病症例における
関連因子についての検討)

著 者 : Koji Sono, Akihiro Yamada, Yasushi Yoshimatsu, Nobuo Takada,
Yasuo Suzuki

公 表 誌 : Cytokine 59 (2) : 410-416, 2012

論文内容の要旨 :

【目的】抗 TNF α 抗体製剤である Infliximab (IFX) はクローン病 (CD) に対して、中心的治療薬として汎用されている。しかし、長期寛解維持投与中に IFX の有効性が減弱する二次無効症例 (Loss of response : LOR) が 30% 程度出現することが明らかにされ、IFX 治療上の大きな課題となっている。抗 IFX 抗体 (Anti to IFX : ATI) や Regulatory T cell (Treg) が LOR に関与しているとの報告があるが、詳細は不明である。今回我々は、LOR 発現機序に免疫学的異常が存在する可能性を考え、また、その免疫学的機序の是正と LOR の改善を期待して顆粒球吸着除去療法 (GCAP) を併用した効果を検討したので報告する。

【方法】2002 年 1 月～2010 年 12 月までの当院通院中の IFX 治療を行っている CD 患者 207 名から 74 名を抽出し、IFX8 週投与で寛解を維持している群 (GI) 36 名と IFX 効果減弱群 (GII) 38 名に分け、それぞれの IFX トラフ値、CRP、CDAI、各種免疫学的マーカーの測定を行った。

さらに GII 群のうち、同意の得られた 20 名に週 1 回の GCAP を計 5 回併用し、治療効果とともに各種免疫学的マーカーの変動を検討した。

【結果・考察】両群において臨床的背景に差は認めなかったが、II 群では、CD 罹病期間 = 9.3 ± 5.0 (年) ($P=0.02$)、IFX 投与期間 = 3.4 ± 2.0 (年) ($P=0.02$) と I 群に比し優位に延長が認められたほか、CRP、CDAI においても優位

に高値であった。Ⅱ群では IFX の投与間隔が平均 4 週と短縮されているにも関わらず、IFX トラフ濃度は I 群 4.7 $\mu\text{g/ml}$ 、Ⅱ群 8.4 $\mu\text{g/ml}$ と差を認めなかった。これはⅡ群では ATI による IFX 濃度の低下が示唆される結果であった。Ⅱ群では可溶性 IL-2R が優位に高値であったほか、抗核抗体 (ANA)、血中免疫複合体 (CIC) の陽性化率が 50.0%、68.4% であり、I 群に比し優位に高値であった。LOR 発現の時期は IFX 治療開始から平均 1.5 年であり、1.5 年で CDAI と可溶性 IL-2R の変動をみると、1.5 年以上の群で優位に高値を示していた。これは、LOR 発現後時間の経過とともに免疫系の異常が増悪し、CD の活動性が悪化することを示唆していると考えられた。GCAP を併用した 20 例中 15 例が完遂し、15 例中 7 例 (46.7%) において有効性を認めた。GCAP が有効であった 7 例は無効例に比して IFX 治療期間が長い傾向にあった。また GCAP 有効群は無効群に比べ、LOR 発現 1.5 年以上の割合が多く、CDAI も高値であった。GCAP 有効群では治療前後で CDAI の低下、IL-10 の上昇と ANA、CIC の低下を認めた。LOR 後期の過剰な免疫応答を GCAP を併用することで是正できる可能性が示唆された。以上の結果から、LOR 発現機序を考察した。IFX は粘膜固有層内の細胞表面に TNF α を持つ活性化 T 細胞と結合しアポトーシスを誘導し、樹状細胞などの抗原提示細胞に取り込まれることで、regulatory T cell (Treg) が活性化し、強力な抗炎症効果を発揮する。その結果 CD の病態を改善する方向に働く。一方で、アポトーシスに陥った細胞はヌクレオソームを遊離し、自己抗原刺激を与え、ANA や CIC を産生する。Treg が順調に活性化すれば、自己抗体産生を抑制するが、樹状細胞の機能不全や Treg 自体の機能低下があると、抑制系が作用せず、ANA 産生を促進する。また、そのような状況下で IFX の反復投与を行うことで、ATI 産生を促す可能性が考えられた。GCAP は Treg を誘導することが知られており、このような悪循環を断ち切る方向に働くと考えられた。

【結語】 IFX 投与時の LOR 症例では IFX 血中濃度の低下がみられ、その原因として ATI の存在が強く関与していると推測された。ATI 産生の背景に Treg に関与する調節系免疫機構の異常が存在し、その結果過剰免疫応答による ATI 産生が惹起されている可能性が想定された。そのような LOR 症例に対し、免疫機構是正効果を介した GCAP の効果が期待される。

1. 論文審査の要旨および担当者

| | | |
|---------------|-----|-----------|
| 学位番号乙第 2652 号 | 氏 名 | 曾 野 浩 治 |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 住 野 泰 清 |
| | 副 査 | 前 谷 容 |
| | 副 査 | 五 十 嵐 良 典 |
| | 副 査 | 島 田 英 昭 |
| | 副 査 | 川 合 眞 一 |

論文審査の結果の要旨 :

クローン病は腹痛，発熱，下痢，栄養障害，肛門病変などを主症状とし，内視鏡的には縦走潰瘍，敷石像を特徴とする非連続性の慢性肉芽腫性炎症であり，潰瘍性大腸炎とともに炎症性腸疾患に分類される疾患である．好発年齢は20～30歳台と若く，難治性であるため，QOLは極めて低い．治療はこれまで食餌療法や薬物治療などさまざまな試みがなされてきたが，長期効果という点でいずれも決め手とならず，生物学的治療薬の出現でようやく比較的長期にわたる病勢のコントロールが可能となった．しかし，生物学的治療薬であっても，長期寛解維持治療中に有効性が減弱（二次無効）することが多々あり問題視されている．本論文は生物学的治療薬の一つ，インフリキシマブの二次無効例の対策について研究したものである．

インフリキシマブは抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体であり，クローン病においては約90%の有効性を示す．しかし，長期治療中に約30%の患者が二次無効となり，血中濃度が維持できず，投薬間隔を短くしなければならなくなる．原因としては抗体の発生，regulatory T cell 活性の低下などがいわれているが，明らかではない．

そこで申請者はまず，インフリキシマブ有効維持36例と二次無効38例を対象に，トラフ値，各種免疫学的マーカーを比較検討した．その結果，二次無効例ではインフリキシマブ投与後トラフ値の低下が早いことが判明し，抗体の存在が強く示唆された．つぎに二次無効15例にregulatory T cell を誘導するとされる顆粒球吸着除去療法を施行したところ，そのうち7例46.7%に有効性が認められた．これら有効例においてはクローン病活動性指数の低下，IL-10の上昇，ANA および免疫複合体の低下が得られ，免疫応答の調整およびregulatory T cell の誘導が寄与した可能性が示唆された．

以上，本論文は近年クローン病の診療で問題となっている生物学的治療薬インフリキシマブ二次無効例の成因およびその対策について検討し，顆粒球吸着除去療法の可能性を示した，臨床的に価値ある報告である．

平成25年7月23日に行われた公開審査では，

①ダリムマブでの検討はなされているか．（現時点ではインフリキシマブ例のみである）

②インフリキシマブ有効例でもANA高値例がいるが，二次無効例と比較する意義はあるか．（ANAがもともと高値

の症例がいるための数値であるが、二次無効例の ANA 高値頻度が明らかに高いので有意と考える)

③顆粒球吸着除去療法とインフリキシマブ治療の関係は。(インフリキシマブ投与間隔を変えることなく、間に顆粒球吸着除去療法を週 1 回で計 5 回行う)

④二次無効の定義は。(投与間隔 8 週では病勢をコントロールできなくなった症例)

⑤二次無効例の TNF- α は測定したか。(今回の検討では測定していない)

⑥顆粒球吸着除去療法の効果継続期間は。(短期間である)

⑦二次無効例に対するこれまでの治療は。(免疫調整薬が主に使われてきたが、今後顆粒球吸着除去も考慮すべき治療と考える)

⑧インフリキシマブとアダリムマブでは後者の方が抗体ができにくいのでは。(アダリムマブでも抗体はできるようであるが、いずれにせよインフリキシマブの方が効果が高い)

⑨二次無効を予測するような検討は。(今後行う予定である)

等々多岐多数の質疑応答が活発に行われた。概して申請者の応答は実務者にふさわしく的確かつ迅速であり、論文内容と合わせ、学位に値すると判定した。

