

論文内容の要旨

Changes in cytokine profile may predict therapeutic efficacy of infliximab in patients with ulcerative colitis

(潰瘍性大腸炎患者におけるサイトカインプロファイルの変化：インフリキシマブの効果予測因子として)

(佐藤尚子, 千葉俊美, 中村昌太郎, 松本主之)

(Journal of Gastroenterology and Hepatology; 投稿審査中)

I. 研究目的

潰瘍性大腸炎は難治性の慢性炎症性腸疾患である。抗 TNF- α 製剤の一つであるインフリキシマブは、本邦では 2010 年に潰瘍性大腸炎に対する治療薬として承認され、同疾患の寛解導入・維持に有効と報告されている。インフリキシマブの作用機序として、可溶性 TNF- α に対する結合中和作用や TNF- α 発現細胞に対する抗体依存性細胞傷害作用などがあるが、腸粘膜におけるサイトカインの発現にも影響を与えられている。

以前より潰瘍性大腸炎の患者では血清中の TNF- α および IL-6 が上昇しており、病態の改善に伴いそれらの値が低下することが報告されている。しかし、潰瘍性大腸炎のインフリキシマブ治療における血清サイトカインの動態と、患者の病勢や予後との関連性は明らかにされていない。

本研究では、潰瘍性大腸炎患者にインフリキシマブを投与し、治療前後での患者の病勢と血清サイトカイン値との関連性を検討した。さらに、インフリキシマブによる治療効果を予測するサイトカインの抽出を試みた。

II. 研究対象ならび方法

2010～2013 年に岩手医科大学附属病院消化器内科で加療した活動性の潰瘍性大腸炎患者 21 例を対象とした。病勢は部分 Mayo スコア (partial Mayo score; PMS) で判定した。

インフリキシマブ 5 mg/kg を 0, 2, 6 週に静脈内投与し、投与前および投与開始 8 週後の血清中の CRP を定量した。同時に、17 種類のサイトカイン値を Bio-plex human cytokine 17-plex panel (Bio Rad 社) を用いた検出系で測定した。

治療前・治療開始 8 週後・26 週後の病勢を PMS で評価し、26 週後に PMS が 2 ポイント以上または 30%以上低下した例を有効、それ以外を無効とし、両者を比較した。

インフリキシマブ投与前後の血清サイトカイン値と CRP 値の比較は Wilcoxon 符号順位和検定で行った。有効例と無効例における血清サイトカイン値と CRP 値の比較には Mann-Whitney 検定を用いた。PMS と血清サイトカイン値および PMS と CRP 値の関連は Spearman の順位和検定を用いて行った。

Ⅲ. 研究結果

1. インフリキシマブ投与開始8週後にPMSは有意に低下した(中央値6.0→1.5, $P < 0.05$). 一方, CRP値に有意な変化はみられなかった ($P=0.208$).
2. 投与開始8週後に, IL-8 ($P=0.024$) および macrophage inflammatory protein (MIP)-1 β ($P=0.003$) は, 有意に低下していた. しかし, 投与前および8週後のいずれにおいてもPMSとIL-8およびPMSとMIP-1 β の間での相関はみられなかった.
3. インフリキシマブ投与開始26週後に有効例は13例, 無効例は7例であった(1例は脱落). 有効例と無効例の血清サイトカイン値を後方視的に比較したところ, 投与前で有意差を認めるものはなかったが, 投与開始8週後のIL-6値が無効例に比し有効例において有意に低値を示した(中央値0.2 vs. 2.6 pg/mL, $P < 0.05$).
4. 3.の結果から8週後のIL-6値が治療予後を予測できることが示唆された. そこで, 8週後のIL-6値を用いて receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し, 26週後の治療効果予測値を算出したところ, カットオフ値0.71 pg/mLが得られた.

Ⅳ. 結 語

1. 血清IL-8とMIP-1 β は, 潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブ導入療法における病勢判定の指標となる可能性がある.
2. インフリキシマブ治療開始8週後の血清IL-6値は, 治療効果の予測因子として有用と考えられる.

Ⅴ. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後, Journal of Gastroenterology and Hepatology に2015年掲載予定.
- ※2 査読による内容の変更は不要であった.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 村木 靖 (微生物学講座 感染症学・免疫学分野)

副査 教授 平 英一 (薬理学講座 情報伝達医学分野)

副査 教授 諏訪部 章 (臨床検査医学講座)

抗 TNF- α 製剤の一つであるインフリキシマブ (IFX) は潰瘍性大腸炎 (UC) に対して有効であると報告されている。しかし、IFX 治療における血清サイトカインの動態と病勢や予後との関連性は明らかではない。本研究論文は、IFX 治療を受けた UC 患者の病勢を partial Mayo score (PMS) で判定し、PMS と血清サイトカイン値との関連性を検討した論文である。IFX 投与開始 8 週後に、PMS および血清 IL-8 と macrophage inflammatory protein (MIP)-1 β は有意に低下していた。IFX 投与開始 26 週後の PMS に基づき有効は 13 例、無効は 7 例と判定された。有効例の投与開始 8 週後の IL-6 値は無効例に比し有意に低値を示した。8 週後の IL-6 値を用いて receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し 26 週後の治療効果予測値を算出したところ、カットオフ値 0.71 pg/mL が得られた。

本論文は、UC 患者に対する IFX 導入療法において、血清 IL-8 と MIP-1 β が病勢判定の指標となる可能性および治療開始 8 週後の血清 IL-6 値が治療効果の予測因子として有用であるという有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

各種のサイトカインの変動と病勢との関連性やサイトカインと病態形成との関係などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

参考論文

- 1) Long-term efficacy and safety of ramosetron in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (下位優位型過敏性大腸症候群のラモセトロン治療の長期の有効性と安全性)
(千葉俊美 他 3 名と共著)
Clinical and Experimental Gastroenterology, 6 巻 (2013): p123-128.
- 2) 下痢型過敏性腸症候群に対するラモセトロン塩酸塩の効果 (千葉俊美他 13 名と共著)
消化器内科, 59 巻, 3 号 (2014): p226-230.