

## 論文内容の要旨

Serial changes of serum cytokines in Crohn's disease following treatment with adalimumab

(クローン病における TNF- $\alpha$  抗体薬 (アダリムマブ) の治療効果とサイトカインの動態)

(安孫子幸人, 春日井聡, 水谷友美, 千葉俊美)

(Hepato-Gastroenterology, 平成 25 年掲載 (予定))

### I. 研究目的

クローン病は若年者に好発し, 病状の再燃や増悪を繰り返す難治性の炎症性腸疾患である. 抗 TNF- $\alpha$  抗体薬であるインフリキシマブに続く抗 TNF- $\alpha$  製剤としてアダリムマブ (ADA) が登場し, 新たな治療選択肢として加わった. ADA はクローン病の寛解導入および寛解維持が困難な症例に有用であることが報告されているが, 炎症性サイトカインの動態との関連については不明な点も多い. そこで, ADA 投与におけるサイトカイン動態と治療効果について検討した.

### II. 研究対象ならびに方法

活動期クローン病患者 24 例 (男性 15 例, 女性 9 例; 平均年齢 35.8 歳) を対象とした. 病型は小腸型 6 例, 小腸大腸型 14 例, 大腸型 4 例であり, 平均罹病期間は 7.6 年であった.

ADA 投与開始時および投与 4 週, 8 週後の血清から 17 種類のサイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, MIP-1 $\beta$ , MCP-1) を dual laser fluorescence photometer (Bio-plex, Bio-Rad) および Bio-Rad 抗体パネルを用いて測定しその動態を検討した. 同時に, 血清 CRP 値についても検討した. さらに, 罹病期間により 2 群に分け, 8 年以上群 (男性 8 例, 女性 7 例; 平均年齢 37.6 歳) および 8 年未満群 (男性 6 例, 女性 3 例; 平均年齢 32.0 歳) に分けて検討した.

### III. 研究結果

1. 全症例検討では, 血清 IL-6 および MCP-1 値は ADA 投与前と比較して投与 8 週後に有意な低下を認めた ( $p < 0.05$ ). CDAI スコアおよび血清 CRP 値のいずれにおいても, 投与前と比較して投与 4 週および 8 週後にそれぞれ有意な低下を認めた. 血清 CRP 値と血清 IL-6 値の有意な相関関係を認めた ( $r = 0.54$ ,  $P < 0.001$ ) が, CDAI スコアと血清サイトカインの間には有意な相関関係は認められなかった.

2. 病型別にみた検討では小腸大腸炎型においては, 血清 IL-6 値が投与前と比較して投与 4 週および 8 週後に有意な低下を認め, 血清 MCP-1 値は投与前と比較して投与 8 週後に有意な低下を認めた. 小腸型および大腸型では ADA 投与前後の血清サイトカインにおいて有意な変化は認められなかった.

3. 罹病期間別にみた検討では8年以上群において血清 MCP-1 値が投与前と比較して投与8週後に有意な低下を認めた。一方、罹病期間8年未満群では ADA 投与前後の血清サイトカインにおいて有意な変化は認められなかった。

#### IV. 結語

クローン病における ADA 投与後にみられる血清 IL-6 値および MCP-1 値の低下は、病型および罹病期間に関連する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 鈴木 一幸 (内科学講座：消化器・肝臓内科分野)

副査 教授 菅井 有 (病理学講座：分子病態病理分野)

副査 教授 平 英一 (薬理学講座：情報伝達医学分野)

炎症性腸疾患の1つであるクローン病は今なお増加の一途にある。また、その発生機序のみならず治療法の確立は未だ十分でない。著者らはクローン病の寛解導入および維持に有効とされる抗TNF抗体（アダリムマブ）を活動性のクローン病患者に投与してその臨床効果と血中サイトカイン動態との関連を検討した。その結果、IL-6とMCP-1が炎症の改善とともに有意に低下すること、これらの変化は臨床病型（小腸型、大腸型、小腸大腸型）と罹病期間で異なる可能性が示唆される事を示した。今後、個々の患者に見合った適切な治療法を構築する上で示唆を与える研究成果であり、学位に価する研究論文と評価する。

## 試験・試問の結果の要旨

クローン病の発生機序・病態に関わるサイトカイン、治療の現況、今後の方向性などについて試問し適切な解答を得た。また、英語の試験にも合格した。学位に値する学識を有するものと判断した。

## 参考論文

- 1) Unusual Manifestation of Gastric Helicobacter pylori infection  
(胃癌が疑われたびまん性肥厚性胃炎のHP除菌により改善が認められた1例) (Amit K. Dutta, 他 14名と共著)  
Gastroenterology, 6号 (2012)
- 2) Colonic Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma  
(大腸MALTリンパ腫はまれであり、症例の蓄積が必要である) (赤坂理三郎, 他 16名と共著)  
Gastroenterology, 6号 (2012)