

【要約】

Response to the first infusion of infliximab is a good predictor of
remission in refractory ulcerative colitis

(インフリキシマブ初回投与への反応は難治性潰瘍性大腸炎の寛解
を予測する)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：横須賀収教授)

小関 寛隆

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成し慢性的に経過する、原因不明のびまん性非特異性大腸炎と定義されている。抗 TNF α 阻害薬であるインフリキシマブの臨床応用により内科的治療の奏効率が向上したが、依然治療に難渋する重症例を多く経験する。インフリキシマブの寛解導入率は報告によって差があるが 44 から 69%程度とされている。インフリキシマブによる寛解導入を予測する因子についてさまざまな報告がなされているが、一定のコンセンサスが得られていない。本研究では中等症から重症の難治性潰瘍性大腸炎患者に対するインフリキシマブの臨床効果を予測する因子を解明することを目的とした。

千葉大学医学部附属病院において 2010 年 10 月から 2014 年 2 月にかけて単施設後ろ向き観察研究を行った。主要評価項目は治療開始 12 週での臨床的寛解とした。病勢評価は Lichtiger score を用い、Lichtiger score 3 点以下を寛解、7 点から 9 点を中等症、10 点以上を重症と定義した。インフリキシマブは 5mg/kg を 0, 2, 6 週に点滴静注した。12 週時点での寛解の有無によって寛解群と非寛解群の 2 群間比較を行った。

51 例の中等症から重症難治性潰瘍性大腸炎患者を対象とした。患者背景、血液検査所見、内視鏡所見に有意差を認めなかった。開始時点での Lichtiger score は寛解群で有意に低かった($p = 0.01$)。2, 4, 8, 12 週で経過を評価した。いずれの時点においても Lichtiger score は寛解群で低値($p < 0.001$)、血清アルブミンは寛解群で高値($p < 0.001$)、CRP は寛解群で低値($p < 0.001$)を示した。経過中のサイトメガロウイルス感染は非寛解群で有意に多かった($p < 0.001$)。多変量解析では 2 週目時点での Lichtiger score が独立した寛解予測因子として抽出された (Odd ratio 0.631, 95%CI 0.492-0.809, $p < 0.001$)。これによる回帰式として $2.917 - 0.46 \times \text{CAI2} > 0$ が導かれた。この予測式は陽性尤度比 4.81、ROC 曲線下面積は 0.829 と効果的な予測ができることが示唆された。

既報ではインフリキシマブ治療効果に関連する因子としてさまざまな因子が報告されてきたが一定の見解が得られておらず、さらに治療開始前の因子でしか検討がされてこなかった。本検討では治療開始後の因子である治療開始2週目の Lichtiger score が 12 週後の寛解を予測する独立した因子として抽出された。このことは治療開始早期のインフリキシマブへの反応を見たうえで治療戦略を構築することが可能になることを示唆し、臨床的な有用性が高いと考えられた。

前段の検討により治療開始早期のインフリキシマブ反応が長期導入の予測因子となりうることが示唆された。加えて治療開始前にインフリキシマブ反応を予測することで患者個別の治療戦略の決定ができると考え、検討を加えた。すでに他疾患では TNF α 遺伝子のプロモーター領域である TNF -238, -308, -857 における一塩基多型とインフリキシマブの治療効果の関連が報告されている。すなわち関節リウマチにおいて TNF -238 G/A, TNF -308 G/A でインフリキシマブの治療効果が乏しい、サルコイドーシスにおいて TNF -308 G/A でインフリキシマブの治療効果が乏しい、乾癬において TNF -238 G/A, TNF -308 G/A, TNF -857 C/T でインフリキシマブの治療効果が乏しいといった報告がなされている。一方で炎症性腸疾患分野において十分な検証がなされていないことから今回炎症性腸疾患患者においてこれら一塩基多型とインフリキシマブの治療効果との相関を検討することを試みた。

単施設後ろ向き観察研究として、対象は 2010 年 10 月から 2014 年 2 月にかけて千葉大学医学部附属病院でインフリキシマブによる寛解導入療法を施行された潰瘍性大腸炎およびクローン病の患者とし、寛解導入後 2 年間の追跡調査を行った。遺伝子解析は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準じて千葉大学医学部生命倫理審査委員会の承認を受けて行なった。患者血液から DNA を抽出し、TaqMan® SNP Genotyping assays を使用した real-time PCR 法による他疾患で指摘されている 3 か所(TNF -238, -308, -857)の一塩基多型の発現を解析した。

26例の潰瘍性大腸炎患者と50例のクローン病患者について解析を行った。潰瘍性大腸炎患者のうち寛解維持群17例、一次無効群6例、二次無効3例であった。3群間で一塩基多型の発現に有意差は見られなかった。クローン病患者のうち38例が寛解維持群、12例が二次無効群であった。2群間で一塩基多型の発現に有意差は見られなかった。

本検討では炎症性腸疾患分野においてTNF -238, -308, -857変異とインフリキシマブの治療効果との相関は見られなかった。炎症性腸疾患においては遺伝的背景より臨床反応がより重要であることが考えられた。

炎症性腸疾患患者においてインフリキシマブへの反応に関与する一塩基多型を同定することはできなかったが、中等症から重症の難治性潰瘍性大腸炎患者において投与初回のインフリキシマブへの反応が最も寛解導入率に寄与することが示唆され、治療戦略の構築に有用であることが示唆された。