

主論文の要旨

**Endoscopic Activity and Serum TNF- α Level at Baseline Are
Associated With Clinical Response to Ustekinumab in Crohn's
Disease Patients**

〔 内視鏡による腸管の炎症程度及び血清 TNF- α の濃度による
クローン病に対するウステキヌマブの治療効果の予測 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：藤城 光弘 教授)

村手 健太郎

【緒言】

クローン病（CD）に対する新たな生物学的製剤である IL-12/IL-23 阻害剤：Ustekinumab(UST)が 2017 年に承認された。CD は Th1 と Th17 の経路の関与が知られているが、UST は IL-12 と IL-23 に共通する p40 に対する抗体製剤であり、その両方の経路を抑制する事で腸管の炎症を抑制する薬剤である。臨床試験でも実臨床の場でも高い有効性と安全性を示しているが、まだ UST の CD に対する治療効果の予測因子に対する検討は不十分である。現在 CD に対する生物学的製剤は複数の臨床試験が行なわれており、今後の治療選択肢の増加が予測される。その中で患者個々人の状況に合わせた治療効果予測因子の必要性が高まっている。その為、本研究は UST の治療効果を解析すると共に治療効果を予測する因子を検討する事を目的とした。

【方法】

本研究は名古屋大学附属病院の倫理委員会の承認を得て行なわれている。

対象は名古屋大学附属病院で 2017 年 10 月～2019 年 5 月の間に UST を継続して 1 年間使用した中等症以上（Crohn's disease activity index: CDAI 220 以上）の CD 患者 22 人を対象とした。その 22 人を 24 週時点（最適治療効果判定時期）での CDAI にて治療反応群（CDAI が導入前より 100 点以上低下するか、150 以下になった者）と非反応群（それ以外の者）に分けて、比較評価した。評価時期は導入前、導入後 8 週、24 週、48 週とした。評価項目は患者背景、内視鏡 score (SES-CD) 及び生検検体の免疫染色、血清の UST の濃度及び各種炎症性サイトカインの濃度及び PBMC を用いた各種サイトカインの分画とした。血清の UST 濃度及び各種サイトカイン濃度は ELISA 法で測定し、PBMC を用いた各種サイトカインの分画は Flow cytometry (FACS) で評価した。

【結果】

名大病院で 2017 年 10 月～2019 年 5 月の間に UST を導入されたのは 60 人であり、中等症以上で 48 週以上継続した者は 22 人であった（Figure 1a）。22 人の患者背景は男性 14 人、女性 8 人で、年齢は平均 42.5 歳で、罹患部位は 81.8%が小腸大腸型であった。免疫調整剤併用患者が、36.4%で、前治療で抗 TNF- α 製剤使用歴のある者は 72.7%であった（Table 1）。

実際の治療効果に関しては、臨床的反応（CDAI が導入前より 100 点以上低下するか、150 以下になる）率は 8 週時点で 59.1%、24 週時点で 68.2%、48 週時点で 54.5%であった（Figure 1b）。臨床的寛解（CDAI150 以下になる）率はそれぞれ、31.8%、45.5%、40.9%であった（Figure 1c）。

最適治療効果判定時期の 24 週で評価した治療反応群は 15 人で非反応群は 7 人であった。その導入前の患者背景に差は認めなかった（Table 2）。

SES-CD は導入前の平均は 11.50（反応群：9.00、非反応群：16.86）で、24 週時点では反応群は低下するが、非反応群は低下しなかった（Figure 1d）。

血清 UST 濃度は 8 週時点、24 週時点共に反応群が非反応群に比べて有意差を持って高かった (Figure 1e、1f)。

本研究では治療効果予測因子を二項目特定したが、一つ目は SES-CD であった。導入前の SES-CD は反応群が非反応群と比較し有意差を持って低く、cut-off 値は 13.00 であった (Figure 2a、2b)。なお、24 週時点でも反応群の方が低く、SES-CD の低下量は反応群が高かった (Figure 2c、2d)。

二つ目は導入前の血清 TNF- α の濃度であった。反応群は非反応群より導入前の血清 TNF- α の濃度が有意差を持って高く、Cut-off 値は 19.58pg/ml であった (Figure 3a、3b)。そしてその値は治療効果により低下する傾向であった (Figure 3c、3d、3e)。そして TNF- α の値が CDAI や CRP といった疾患の状態と関連する因子との相関関係を解析したが、TNF- α の値は CDAI や CRP と相関を認め無かった (Figure 3f)。

さらに PBMC を用いて、FACS で解析すると、導入前の反応群は非反応群と比較し、CD4 陽性 (ヘルパー T 細胞) の TNF- α 陽性細胞が有意に高かった。中でも CD4 陽性 IFN- γ 陽性 TNF- α 陽性細胞と CD4 陽性 IL-17A 陽性 TNF- α 陽性細胞に差を認めた (Figure 4a、4b、4c、4d、4e)。(CD4 陽性 IL-4 陽性 TNF- α 陽性細胞は差を認めなかった (Figure 4f、4g))。そしてそれは、ELISA の結果と同様に治療効果により低下した (Figure 5a、5b、5c、5d)。また CD11b、CD11c のコンビネーション (樹状細胞やマクロファージに相当) の TNF- α 陽性細胞は全ての組み合わせにおいて差を認めなかった (Figure 6)。また内視鏡での生検検体の免疫染色 (全例での解析ではないが) でも、UST 導入前の反応群が非反応群より TNF- α が高い傾向にあり、血液と組織は関連する傾向であった (Figure 7)。

本研究で特定した二つの予測因子を組み合わせると、両方陽性の群 (92.3%) と両方陰性の群 (25%) では有意差を持って治療反応率に差を認めた (Figure 8)。

【考察】

本研究で我々は実臨床における UST の高い有効性と安全性を確認した。そして本研究にて特定した治療効果予測因子は、導入前の内視鏡 score : SES-CD が低い事、そして導入前の血清 TNF- α の濃度が高い事であった。TNF- α は炎症性サイトカインであり、膜貫通タンパク質 (mTNF- α) として生成され、変換酵素 (TACE) により切断され、可溶性 TNF- α (sTNF- α) になる。どちらの形態の TNF- α も生物学的に活性であり、2 つの異なる受容体を介してシグナルを伝達する。本研究では sTNF- α の濃度は、導入前で非反応者よりも反応者で高かった。また TNF- α はマクロファージや T 細胞など様々な細胞から産生されることが知られているが、本研究では PBMC を用いた FACS の結果、CD4 陽性 TNF- α に差があり、CD11b と CD11c の組み合わせでは差は認めなかった。これは TNF- α において、ヘルパー T 細胞樹状細胞やマクロファージ由来には差を認めないという結果である。これらの結果は、UST が炎症性サイトカインの発現を調節する T 細胞上の受容体との相互作用を阻害することにより IL-12 および IL-23 を遮断するメカニズムに基づいて説明できる (抗 TNF- α 製剤は、sTNF- α と mTNF- α の

両方を遮断し、マクロファージと CD4+T 細胞にアポトーシスを誘導すると報告されている)。UST は、抗 TNF- α 製剤とは異なるメカニズムで TNF- α レベルを調節するからである。また先行する乾癬の研究では、本研究と同様に、導入前の高い TNF- α のレベルが UST に対する臨床反応と相関していた。この事実もこの予測因子の信憑性を裏付ける結果と考える。

元々 CD 患者の血清および腸検体には、TNF- α の上昇が見られるが、本研究でも腸検体の TNF- α レベルは、血清 TNF- α 濃度と相関関係があった。しかし、血清 TNF- α 濃度は CDAI や CRP と相関しなかった。その為、予測因子において血清 TNF- α 濃度は独立した因子であると考えられる。

また内視鏡での腸管粘膜の炎症程度の評価ではその他の生物学的製剤同様、導入前の低い SES-CD は UST の効果と相関した。本研究結果から、内視鏡での腸管の炎症程度の評価をする事は重要であり、なるべく早期に内視鏡検査を施行し、評価後に高い血清 TNF- α 濃度の患者を絞り込むことが推奨される。

また二つの予測因子の組み合わせはより高い確率で治療効果を予測できる結果であった。更にこの二つの予測因子は、患者の症状で患者を分けた場合でも、腸管の炎症程度でも同様の傾向の結果であった。

我々は、これらの発見は、臨床医が中等度から重度の活動性 CD 患者に適切な治療法を選択するのに役立つと考える。CD 患者の為の生物製剤の進歩に伴い、最適な薬物を決定する為の治療戦略は非常に重要になってきている。その為により精度の高い予測因子の発見が重要である。それに伴い治療反応率を改善し、寛解期間にも影響を与えることが期待されている。

【結論】

本研究で得られた二つの予測因子の組み合わせは、臨床的に有用なツールとなり、臨床医が CD 患者に最も適切な治療法を選択するのに役立つ。