

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	林 智 子
論文審査担当者	主 査	内科学	竹 内 勤	
	微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦	微生物学・免疫学	本 田 賢 也
	皮膚科学	天 谷 雅 行		
学力確認担当者：			審査委員長：吉村 昭彦	
			試問日：平成28年 5月17日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Early Prognostic Factors Associated with the Efficacy of Infliximab Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis with Inadequate Response to Methotrexate (メトトレキサート治療抵抗性関節リウマチに対するTNF- α 阻害薬インフリキシマブ治療の有効性関連因子の検討)				
<p>本研究は、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) の標準治療薬であるメトトレキサートmethotrexate (MTX) に対する治療抵抗性症例において、実臨床下でのTNFα阻害薬インフリキシマブ (infliximab:IFX) 投与1年後の有効性と関連する投与開始時および早期における臨床指標あるいは血清因子を探索する目的で実施された。サイトカインを含む様々な因子のIFX投与直前の血中濃度 (IFXではトラフ値) を測定したところ、IFX投与1年後の有効性関連因子としてIFX開始14週のIFXトラフ濃度高値とIL-6濃度低値が抽出された。多変量解析の結果、IFX投与開始時の関連因子としてIL-6、IL-10濃度低値が有用である可能性が示された。</p> <p>審査では、まず対象となるMTX治療抵抗性症例の定義について問われ、十分な期間のMTX治療によっても臨床的寛解に至らなかった症例であると回答された。次に有効性関連因子として抽出されたIL-10とRAの病態との関連について問われた。IL-10がリウマトイド因子や抗環状シトルリン化ペプチド抗体などの自己抗体の産生を誘導することなどから、IL-10はIL-6とともに病態を反映する重要なサイトカインと考えられると回答された。また、患者においてIL-6およびIL-10濃度は疾患活動性を反映するののかとの問いに対し、本研究の経時的な検討で、疾患活動性の低下とともにIL-6も低下しその変化量には相関を認めたが、IL-10は統計学的有意水準に達しなかった。既報と異なった理由として対象症例や解析数などに差がある可能性が挙げられた。さらに、開始時の疾患活動性が低いほど薬剤の奏功率が高いのは普遍的なものではないかとの指摘がなされた。本研究において投与開始時の疾患活動性指標と1年後の有効性との間に有意な相関は認められず、また多くの先行研究も同様の結果であることから、投与開始時の臨床的活動性は有意な有効性関連因子にならないと回答された。さらにIFXトラフ濃度、IL-6濃度による分類に用いたカットオフ値の設定方法について問われたが、大規模治験である既報のカットオフ値に従ったと回答された。しかしIFXの投与量や間隔は患者によって異なるために、トラフ濃度については、投与量・投与間隔を一定にするなど慎重に検討する必要性が指摘された。これに対して、実臨床においては臨床効果を基に投与量と投与間隔が決定され最大の治療効果を得るためにIFXが投与されており、本研究では実臨床における有効性関連因子の同定を目的としたため、研究デザインは許容されると説明された。その他、臨床症状とサイトカインの日内変動との関連なども検討に加えるよう助言がなされた。最後に、本研究の将来的な展開についての質問がなされた。IFX投与において治療強化の必要な患者集団を特定する指標としてまず確立し、他の生物学的製剤との使い分けも含めた治療法の最適化に役立てたいとの回答がなされた。</p> <p>以上、本研究はいくつかの検討すべき課題を残すが、実臨床下において、IFX投与開始時のIL-6、IL-10濃度により有効性を予測できる可能性を示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				