

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1159 号	氏 名	蜂谷 明
論文審査担当者	主 査 中沢 洋三 副 査 桑原 宏一郎 ・ 竹下 敏一		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>川崎病 (KD) は乳幼児期に発症する原因不明の全身性急性炎症性血管炎である。特に冠動脈の炎症が強く、冠動脈瘤を合併した場合は、心筋梗塞や狭心症、冠動脈破裂などの生命予後に関わる後天性心疾患を引き起こす。近年、抗腫瘍壊死因子 (TNF) -α 阻害薬であるインフリキシマブ (IFX) の IVIG 不応の難治性 KD 患者における有効性が報告された。しかし、IFX 療法の KD の病態に関与するサイトカインへの影響および治療反応性を予測するバイオマーカーは報告されていない。</p> <p>IVIG 不応 KD 患者 29 名に対して IFX を投与し、IFX 治療前後の KD の炎症に関係するサイトカインを測定した。IFX 有効例 13 名と不応例 16 名について比較し、IFX の有効性を推定できるバイオマーカーを検討した。</p> <p>その結果、蜂谷らは次の結論を得た。</p> <p>(1) IVIG2 回不応 KD 患者における疾患活動期のサイトカインプロファイルについては、IFX 投与前の IL-6、IL-18、G-CSF、IP-10、MIG、MCP-1、sTNFR1、sTNFR2 は健常群と比べて高値であった。IFN-γ および IL-1β は一部の患者でのみ上昇していた。IL-8、IL-10、IL-17A および TNF-α は健常群と差がなかった。</p> <p>(2) IFX 治療のサイトカインへの作用を知るために IFX 投与前と投与後の血清サイトカインを比較した。IFX 投与前に比し、投与後には IL-6、G-CSF、IP-10、MIG、MCP-1、sTNFR1、sTNFR2 は有意に低下した (すべて $p < 0.0001$)。IL-18 のみ有意な減少を認めなかった ($p = 0.66$)。一部の患者で認められた IFN-γ および IL-1β 高値も IFX 治療後に健常群と同レベルに低下した。</p> <p>(3) IFX 不応例の予測マーカーを検討するため、有効例と不応例の 2 群間で比較した。KD 発症年齢、KD 症状、IFX 投与前における WBC 数、好中球数、血清中の CRP、AST、ALT、LDH について、有効群と不応例との間に明らかな差異はなかった。IFX 投与前、不応例の G-CSF と sTNFR1 は有効例と比べて有意に高値であった ($p = 0.002$、$p = 0.0129$)。その他のサイトカインについては差を認めなかった。</p> <p>(4) IFX 不応例における IFX 投与後のサイトカインプロファイルの特徴について IFX 有効例と健常群を比較検討した。有効例と不応例の IL-6、IP-10、MIG、MCP-1、sTNFR2 は健常群の血清レベルまで低下した。不応例における G-CSF、sTNFR1 は IFX 投与後に低下したが、有効例と比べて高値 ($p = 0.01$、$p = 0.0069$) であり、健常群と比べても高値 ($p = 0.0011$、$p = 0.0024$) であった。</p> <p>本研究から、IFX が炎症性サイトカインを抑制することが明らかとなった。IFX 治療前において不応例の sTNFR1 および G-CSF は有効例より有意に高く、IFX に対する治療不応性を予測するバイオマーカーとなり得ることを示している。IFX 治療後では、不応例の G-CSF および sTNFR1 は IFX 治療により改善しているが健常人のレベルまでは低下しておらず、現在の投与量では、サイトカインの抑制効果不十分であることが示唆された。今回の研究から、IFX 治療前の TNF-α と sTNFR1 高値の症例には IFX を増量する、または、1 回目の治療不応例には再投与することにより KD の炎症を抑制できる可能性が示唆された。これらのことは難治性川崎病患者に対する治療に役立つ重要な知見と思われ、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			