



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第1565号
学位記番号	第1120号
氏名	村松 伸之介
授与年月日	平成 29年 3月 24日
学位論文の題名	Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis (乾癬患者における生物学的製剤投与による血清 IL-6 値の検討) Mod Rheumatol, 27: 137-141, 2017
論文審査担当者	主査： 山崎 小百合 副査： 岡本 尚, 森田 明理

論文内容の要旨

目的

IL-6 は、TNF- α によりケラチノサイトから産生される炎症性サイトカインであり、表皮及び真皮の分化・増殖、Th17 細胞の分化誘導、Treg の分化抑制などに関与しており、乾癬の病態形成を担っている。血清 IL-6 値は乾癬患者群において有意に高く、各種治療により低下することが報告されている。また、IL-6 は乾癬と同様の炎症性自己免疫疾患である関節リウマチにおいても重要な役割を果たしており、血清 IL-6 値は関節リウマチの活動性のバイオマーカーや、治療効果を予測する指標として有用であると報告されている。しかし、生物学的製剤投与により血清 IL-6 値がどのように変化するかは報告がない。

本研究では、生物学的製剤を投与した乾癬患者における血清 IL-6 値を解析し、バイオマーカーおよび治療予測因子としての有用性を検討した。

方法

名古屋市立大学病院皮膚科において、2010 年から 2014 年の間で生物学的製剤投与を行った乾癬患者 182 例のうち、解析可能であった 113 例(インフリキシマブ(IFX)73 例、アダリムマブ(ADA)24 例、ウステキヌマブ(UST)16 例) について、血清 IL-6 値の解析を行った。IFX は 0、6、14、22 週時点、ADA は 0、8、16、24 週時点、UST は 0、4、16、28 週時点を解析の対象とした。皮膚症状の指標として PASI スコアを、関節症状の指標として DAS28-CRP を用いた。

結果

内訳は尋常性乾癬 58 例、関節症性乾癬 46 例、膿疱性乾癬 13 例(関節症性乾癬と膿疱性乾癬の合併：4 例)であった。0 週時点での PASI スコア、血清 IL-6 値は IFX 投与群でやや高かった。また、各病型間での PASI スコアには有意差が見られなかったが、血清 IL-6 値は関節症性患者群において有意に高値であった。

次に、皮膚症状及び関節症状と血清 IL-6 値の関連について検討した。尋常性乾癬患者では、PASI スコアと血清 IL-6 値は相関があった($r=0.432$)。関節症性乾癬患者では、DAS28-CRP と血清 IL-6 値は相関があった($r=0.469$)。

生物学的製剤投与による血清 IL-6 値の変化について検討した。IFX 投与群、ADA 投与群、UST 投与群いずれにおいても、投与後の PASI スコアは 0 週時点よりも有意に改善した。全乾癬患者において、IFX および ADA 投与により血清 IL-6 は有意に低下した (IFX : 治療前 4.8pg/ml 後 1.5、ADA : 前 2.5 後 1.4)。一方 UST 投与では変化が見られなかった (前 1.4 後 1.3)。また、関節症性乾癬患者においても同様に IFX および ADA で低下がみられた (IFX : 前 6.6 後 1.6、ADA : 前 3.7 後 1.9)。

最後に、関節症状の治療予測因子としての有用性を検討した。DAS28-CRP <2.3 (EULAR 寛解基準) を達成した群の治療前血清 IL-6 値は、非達成群に比べ、有意差はないものの、低い傾向がみられた。

考察

血清 IL-6 値は PASI スコアと DAS28-CRP と相関することより、乾癬患者において、皮膚症状および関節症状と相関すると考えられる。投与開始時の血清 IL-6 値が IFX 投与群で高値であったことから、より重症な症例に IFX を投与している傾向があることが推測される。IFX および ADA

で血清 IL-6 値が低下したのに対し、UST では変化がなかった理由として、投与開始時の血清 IL-6 値の違いが最も考えられるが、IFX および ADA (TNF 阻害薬) と UST (IL-12/23 阻害薬) の作用機序の違いに起因している可能性も否定できないと考えられる。高 IL-6 値群に UST を投与した際の変化について検討が必要である。

結論

血清 IL-6 値は、皮膚症状および関節症状と相関し、生物学的製剤により低下することから、病勢を表すマーカーとして有用である。また、関節症状改善の予測因子として有用な可能性がある。

論文審査の結果の要旨

IL-6 は、表皮及び真皮の分化・増殖、Th17 細胞の分化誘導、制御性 T 細胞 (Treg) の分化抑制などに関与しており、乾癬の病態形成を担っている。血清 IL-6 値は乾癬患者群において有意に高く、乾癬と同様の炎症性自己免疫疾患である関節リウマチにおいても、血清 IL-6 値は関節リウマチの活動性のバイオマーカーや、治療効果を予測する指標として有用であると報告されている。本研究では、生物学的製剤を投与した乾癬患者における血清 IL-6 値を解析し、バイオマーカーおよび治療予測因子としての有用性を検討した。

【方法】名古屋市立大学病院皮膚科において、2010 年から 2014 年の間で生物学的製剤投与を行った乾癬患者 182 例のうち、解析可能であった 113 例 (インフリキシマブ (IFX) 73 例、アダリムマブ (ADA) 24 例、ウステキヌマブ (UST) 16 例) について、血清 IL-6 値の解析を行った。皮膚症状の指標として PASI スコアを、関節症状の指標として DAS28-CRP を用いた。

【結果】尋常性乾癬 58 例、関節症性乾癬 46 例、膿疱性乾癬 13 例であった。0 週時点での PASI スコア、血清 IL-6 値は IFX 投与群でやや高かった。また、各病型間での PASI スコアには有意差が見られなかったが、血清 IL-6 値は関節症性患者群において有意に高値であった。尋常性乾癬患者では、PASI スコアと血清 IL-6 値は相関があった ($r=0.432$)。関節症性乾癬患者では、DAS28-CRP と血清 IL-6 値は相関があった ($r=0.469$)。IFX 投与群、ADA 投与群、UST 投与群いずれにおいても、投与後の PASI スコアは 0 週時点よりも有意に改善した。全乾癬患者において、IFX および ADA 投与により血清 IL-6 は有意に低下した (IFX : 治療前 4.8pg/ml 後 1.5、ADA : 前 2.5 後 1.4)。一方 UST 投与では変化が見られなかった (前 1.4 後 1.3)。また、関節症性乾癬患者においても同様に IFX および ADA で低下がみられた (IFX : 前 6.6 後 1.6、ADA : 前 3.7 後 1.9)。最後に、関節症状の治療予測因子としての有用性を検討した。DAS28-CRP < 2.3 (EULAR 寛解基準) を達成した群の治療前血清 IL-6 値は、非達成群に比べ、有意差はないものの、低い傾向がみられた。

【考察】血清 IL-6 値は PASI スコアと DAS28-CRP と相関することより、乾癬患者の皮膚症状および関節症状と相関すると考えられる。投与開始時の血清 IL-6 値が IFX 投与群で高値であったことから、より重症な症例に IFX を投与していることが推測される。IFX および ADA で血清 IL-6 値が低下したのに対し、UST では変化がなかった理由として、投与開始時の血清 IL-6 値の違いが最も考えられるが、IFX および ADA (TNF 阻害薬) と UST (IL-12/23 阻害薬) の作用機序の違いに起因している可能性も否定できないと考えられた。

【審査の内容】十数人の聴衆の前で約 20 分間の論文内容のプレゼンテーション後、主査の山崎教授からは、IL-6 と関節症状の関連、IL-6 の産生は結果か原因か考えられるメカニズムについて、皮膚における IL-6 の産生など、9 項目、第 1 副査の岡本教授からは、ウステキヌマブの使用基準や関節症性乾癬の関節リウマチとの違い、統計の方法など、10 項目の質問がなされた。森田教授からは、乾癬に使用される生物学的製剤の説明など 2 項目の質問がなされた。おおむね満足できる回答があり、学位論文の主旨を十分に理解していると考えられた。本研究は、血清 IL-6 値は、皮膚症状および関節症状と相関し、生物学的製剤により低下することから、病勢を表すマーカーとして有用であり、関節症状改善の予測因子として有用な可能性があることを示した。今後の臨床での乾癬治療の開発と病態理解に有意義な知見であると考えられた。よって、本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 山崎小百合 副査 岡本 尚 森田 明理