京都大学学術情報リポジトリ
KURENAI 紅
Kyoto University Research Information Repository

京都大学
KYOTO UNIVERSITY

Title	Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study(Abstract_要旨)
Author(s)	Yukawa, Naoichiro
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2012-05-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/158057
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

Kyoto University

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	湯 川 尚 一 郎
論文題目	Correlation of antinuclear antibody and anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study （ 関節リウマチにおけるインフリキシマブ投与による抗核抗体および抗二本鎖 DNA 抗体の変動と治療反応性に関する研究 ）		

（論文内容の要旨）

背景および目的：関節リウマチ（RA）の病因はいまだ不明であるが、その病態には腫瘍壊死因子（TNF）αが重要な役割を担っており、TNFαを標的とした生物学的製剤が臨床応用されている。インフリキシマブ（IFX）はキメラ型抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤で、RA に対して極めて高い臨床効果が認められるが、無効例も存在する。IFX 無効例の治療前あるいは治療後早期の予測は重要な課題であるが、有用な予測因子はいまだ確立されていない。RA に対する IFX 投与後の抗核抗体（ANA）陽性化は、以前から知られていたものの、臨床効果との関係は不明である。ANA の中では、抗二本鎖（ds）DNA 抗体の陽性化が報告されているが、全身性エリテマトーデス様の症状を呈することは稀で、臨床効果との関連性についての定まった報告はなく、病的意義はいまだ不明である。本研究では、RA 患者に対する IFX 治療前後の ANA および抗 dsDNA 抗体を測定しその変動について検討し、またそれらの自己抗体と IFX の臨床効果との関連について検討することを目的とした。方法：当教室で IFX を投与した RA 患者 111 例を対象とし、IFX 導入前後の ANA（間接蛍光抗体法、基準値<40 倍）、および抗 dsDNA 抗体（ラジオイムノアッセイ法、基準値<6U/ml）を測定した。治療反応性は、Disease activity score（DAS）28 を用いた欧州リウマチ学会（EULAR）反応性基準により評価した。結果：IFX の治療反応性はそれぞれ good response 55%（うち remission 38%）、moderate response 18%、no response（NOR）27%であった。治療前後で、ANA の陽性率（≥40 倍）は不変であったが（治療前 78%、後 82%）、ANA≥160 倍は治療前 25%から治療後 40%と上昇しており（P=0.03）、さらに抗 dsDNA 抗体の陽性率は、治療前 3%から治療後 26%と上昇していた（P<0.001）。ANA と治療反応性の関連性については、IFX 治療後の EULAR 反応性は IFX 開始前の ANA 価と相関し、抗体価が高いほど IFX 治療反応性が悪いことが明らかになった（P=0.001）。治療前 ANA≤80 倍と≥160 倍の 2 群に分けて比較すると、good response、moderate response、NOR はそれぞれ ANA≤80 倍で 66%、9%、25%に対して、≥160 倍では 26%、33%、41%と、治療反応性は有意に異なっていた（P<0.001）。治療後に ANA が上昇した 13 例中、10 例が NOR で、good response は 1 例のみ、remission は認められず、ANA が上昇しなかった群と比べると有意に治療反応性は不良であった（P=0.001）。また、治療後に抗 dsDNA 抗体陽性となった 21 例中、good response は 2 例のみで、remission は認めず、16 例が NOR と、抗 dsDNA 抗体陽性例の IFX 治療反応性は極めて不良であった。

結論：RA 患者に対する IFX の有効性は、治療開始前の ANA 抗体価によって予測し得ることが示された。さらに、治療開始後の ANA 上昇や抗 dsDNA 抗体の陽性化は、治療反応性不良の有用な指標となる可能性が示された。

（論文審査の結果の要旨）

キメラ型抗ヒト TNFαモノクローナル抗体製剤インフリキシマブ (IFX) は、関節リウマチ (RA) に対して高い臨床効果が認められるが、無効例や効果減弱例もあり、有用な有効性予測因子は確立されていない。また、RA に対する IFX 投与後の抗核抗体 (ANA) や抗二本鎖 DNA 抗体 (aDNA Ab) の陽性化が報告されているが、臨床効果との関係は不明である。そこで、IFX を投与された RA 111 例における、治療前後の ANA (間接蛍光抗体法) および aDNA Ab (Farr 法、基準値<6U/ml) を測定し、臨床効果との関連について検討した。IFX 治療後の ANA および aDNA Ab の陽性率は治療前に比べて上昇していた。IFX の有効性は開始前 ANA と相関し、抗体価が高いほど治療反応性が悪いことが明らかにされた。また、治療後 ANA 抗体価が上昇した症例は上昇しなかった症例に比べ治療反応性は有意に不良で無効例が多く、治療後 aDNA Ab が陽性となった症例においても寛解例は存在せず、ほとんどが無効例であった。RA 患者に対する IFX の有効性は治療開始前の ANA 抗体価によって予測できる可能性があり、また治療開始後の ANA 抗体価上昇や aDNA Ab 陽性化は治療後の効果減弱の有用な指標となる可能性が示された。

以上の研究は RA の抗 TNF 療法における自己抗体産生と臨床効果との関連性の解明に貢献し、RA 治療指針の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成２４年３月２９日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日 以降