

令和元年5月15日現在

機関番号：34401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19640

研究課題名(和文)小児炎症性腸疾患における血中インフリキシマブ・抗インフリキシマブ抗体の測定意義

研究課題名(英文)Efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF antibody agents in the pediatric patients with inflammatory bowel disease

研究代表者

青松 友槻 (Aomatsu, Tomoki)

大阪医科大学・医学部・助教

研究者番号：10465619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：インフリキシマブトラフ濃度は疾患活動群で低い傾向が認められ、抗TNF-抗体製剤の有効性と関連していることが示唆された。抗インフリキシマブ抗体濃度の陽性率は効果減弱例で高い傾向があり、免疫調節薬併用例で低い傾向があった。以上より、血中インフリキシマブ濃度と抗インフリキシマブ抗体濃度の測定は、小児でも個々の患者に適した治療戦略を立てる、いわゆるオーダーメイド治療の一助になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗TNF-抗体製剤の血中濃度は炎症性腸疾患の活動性が高い患者において低い傾向が見られたことから、抗TNF-抗体製剤の有効性と関連している可能性がある。また、本薬剤に対する抗薬剤抗体の陽性率は治療効果が徐々に弱くなってきた患者で高い傾向が見られ、薬剤の血中濃度が低下する原因の一つである可能性がある。このように、抗TNF-抗体製剤の血中濃度や抗薬剤抗体を測定することにより、本治療を個々の患者に合わせて最適化するのに役立つかもしれないということが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Serum trough level of infliximab tended to be lower in the patients with active disease than those with quiescent disease of inflammatory bowel disease. The positivity rate of serum level of anti-drug antibody tended to be higher in the patients with loss of response to the anti-TNF antibody therapy, and be lower in the patients with concomitant use of immunomodulator. Our study showed that therapeutic drug monitoring of the anti-TNF antibody agent might be useful for optimization and tailor maid therapy in the pediatric patients with inflammatory bowel disease.

研究分野：小児消化器疾患

キーワード：治療薬物モニタリング インフリキシマブ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症性腸疾患 (IBD) は近年患者数が爆発的に増加している原因不明の難治性疾患であり、下痢や血便などの消化器症状を繰り返し、瘻孔や消化管狭窄、大量出血などの合併症が生じることもある。若年者や小児に発症することが多いため、社会的損失も大きいのが問題点である。インフリキシマブ (IFX) は腫瘍壊死因子 (TNF) - に特異的に結合してその作用を中和することにより強力な抗炎症作用をもたらす生物学的製剤であり、特にクローン病 (CD) において有効性が高い。わが国でも小児 CD 患者の約 30% が IFX 治療を受けており、近年、潰瘍性大腸炎 (UC) にも保険適応が拡大されたことから、今後、使用頻度はさらに増加していくものと考えられる。

IFX は高い臨床効果を有する半面、薬剤に対するアレルギー反応、いわゆる「投与時反応」や、長期間使用し続けると効果が減弱してくる「二次無効」がみられることがあり、IFX 治療における問題点である。成人領域では、IFX トラフ濃度の低下が二次無効や再燃と関連していることが指摘されている。血中 IFX トラフ濃度の低下の主な原因として、抗 IFX 抗体 (antibody to infliximab: ATI) の形成がある。ATI の形成は IFX のクリアランス増加をもたらす、血中 IFX 濃度が低下する。従って、血中 IFX・ATI 濃度を測定することにより、個々の患者に応じた最適の治療、いわゆるオーダーメイド治療が可能になることが期待されるが、小児ではほとんど未検討であった。免疫学的背景も疾患の臨床像も成人とは大きく異なるため小児を対象とした研究が必要であり、本プロジェクトを立案するに至った。

2. 研究の目的

小児 IBD 患者の血中 IFX 濃度と抗 IFX 抗体濃度を測定し、IFX 濃度と抗 IFX 抗体 (ATI) の関連性、これらの指標の臨床的意義や疾患活動性、効果減弱・二次無効との関連性などを検討する。最終的には IFX 治療を受ける患児それぞれに応じた最適な治療、いわゆるオーダーメイド治療の確立を目的としている。

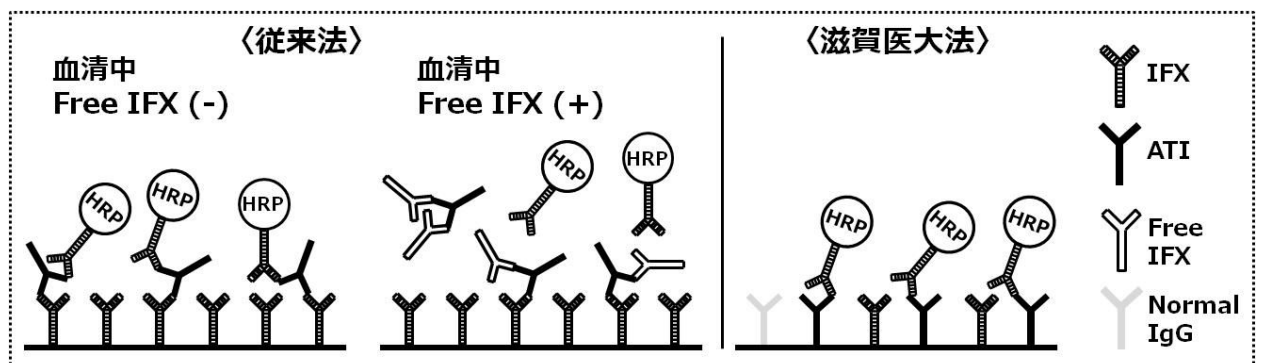
3. 研究の方法

前方視的研究

当科に通院中の CD および UC の小児患者 (18 歳未満) のうち IFX で維持療法中の患者を対象とした。血中の IFX トラフ濃度および ATI 濃度を測定し、両者の関連性や測定意義を前方視的に検討した。

血中 IFX および ATI 濃度は滋賀医大法 (J Gastroenterol 2012;47:136-143) で測定した。従来の ATI 測定法では血中に IFX が残存していると両者が結合してしまって ATI を検出できなくなるのが問題点であったが、これを改良したのが本手法である。血中に IFX が存在しても ATI の検出が可能であるため、ATI の検出においては従来法より優れた測定法とされている (図 1)。臨床的な情報としては、IFX と ATI 濃度を測定した時点における臨床活動性指標 (CD は Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)、UC は Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI))、血液検査所見 (白血球数、CRP、赤沈、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミンなど) などを収集した。

図 1. 抗インフリキシマブ抗体の測定原理 (J Gastroenterol 2012;47:136-43)



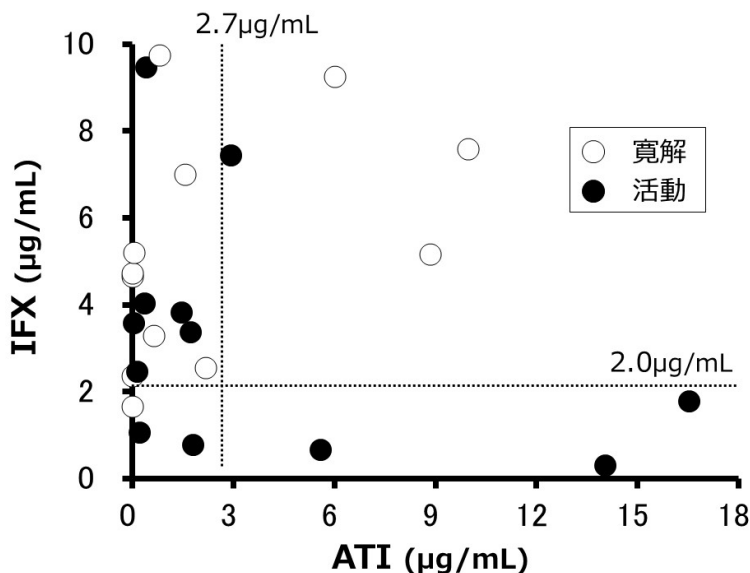
4. 研究成果

IFX で維持療法中の小児 IBD 患者のうち、約 3 割で ATI が陽性であった。IFX トラフ濃度は寛解群で活動群より高い傾向がみられた (中央値 5.0 vs 3.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 $p=0.09$)。IFX トラフ濃度と ATI 濃度の間には負の相関がみられ、ATI 陽性群は全例、IFX トラフ濃度は低かった (図 2)。IFX トラフ濃度が比較的高くても活動性が続いている症例が散見され、小児では成人よりも高く IFX 濃度を維持する必要性が示唆された。また、IFX トラフ濃度が低濃度である頻度は、ATI 陰性群より ATI 陽性群で高い傾向があった (16.7% vs 42.9%、 $p=0.17$)。活動性の指標となる

CRP、赤沈値は IFX トラフ濃度が保たれている群より低濃度群で有意に高く、Alb 値は低かった（それぞれ中央値 0.03 vs 0.58mg/dL、7 vs 36mm/hr、4.3 vs 3.9g/dL）。また、IFX トラフ濃度と CRP、赤沈値は有意な負の相関を、アルブミン値は正の相関を認めた（それぞれ $r = 0.43$ 、 0.47 、 0.48 ）。ATI 陽性率は、免疫調節薬（IM）併用群は非併用群より低い傾向があった（9.1% vs 42.9%、 $p=0.06$ ）。また、効果減弱・二次無効の症例において ATI 陽性率は高い傾向がみられたが、有意差はなかった。

以上より、IFX トラフ濃度は疾患活動性や炎症の指標と関連性がみられた。ATI は小児でも IFX 濃度低下の要因の 1 つかもしれないが、薬物動態や疾患特性などの他の要因も小児の IFX 治療の効果に対する影響が大きいことが示唆された。小児の IFX 治療でも治療薬物モニタリングが治療の最適化に有用かもしれないと考えられた。IM 併用の功罪は今後も検討が必要である。

図 2 . インフリキシマブトラフ濃度と抗インフリキシマブ抗体濃度の関連



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

- ① 青松 友槻 他、「インフリキシマブ治療において治療薬物モニタリングの有用性が示唆された小児クローン病の 2 例」、第 16 回日本小児 IBD 研究会、2016 年

青松 友槻 他、「小児クローン病のインフリキシマブ(IFX)治療における therapeutic drug monitoring (TDM) の意義」、第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：余田 篤

ローマ字氏名：Yoden, Atsushi

研究協力者氏名：瀧谷 公隆

ローマ字氏名：Takitani, Kimitaka

研究協力者氏名：奥平 尊

ローマ字氏名：Okuhira, Takeru

研究協力者氏名：赤松 正野

ローマ字氏名：Akamatsu, Masano

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。