

論 文 要 旨

**Serum Interleukin 6 Before and After Therapy with Tocilizumab Is a Principal
Biomarker in Patients with Rheumatoid Arthritis**
(リウマチ患者でのトシリズマブ治療において治療前後の血清 IL-6 値が主要な
バイオマーカーとなりうる)

関西医科大学内科学第一講座
(指導：野村 昌作 教授)

嶋元 佳子

【研究目的】

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜を炎症の主座とする慢性の自己免疫疾患であり、これらの病態が進行すると不可逆的な関節破壊を引き起こす。TNF α や IL-6 などの炎症性サイトカインがこの RA の病態として中心的役割を果たすことが近年明らかになり、これらのサイトカインを標的とする生物学的製剤として TNF 阻害薬のインフリキシマブや抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが開発され、従来の抗リウマチ薬と比較し高い有効性が認められ RA 治療は大きな変革期を迎えている。

しかしながら、これまでに TNF 阻害薬に関する治療効果の指標となるバイオマーカーは幾つか報告されているものの、抗 IL-6 受容体抗体においてはコンセンサスが得られたものがない。今回我々は、この観点から、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブにおける治療効果を予測できる新たなバイオマーカーの同定を目的に、生物学的製剤の治療前後の患者血清を用い、それらのサイトカイン値や疾患活動性の指標となるデータを比較検討した。

【研究方法】

米国リウマチ学会 (ACR) クライテリアにより診断された関節リウマチ患者で生物学的製剤投与の適応のある患者 (トシリズマブ 32 例、インフリキシマブ 29 例) に対し承諾を得たのち、初回投与前、投与後 4 週時の血液を採取した。コントロールとして 13 例の健常人からも採血した。患者疾患活動性の評価として通常診察の際のデータを用い DAS/CRP4、DAS/ESR4 を算出した。

測定項目は、炎症性サイトカインは以下の 7 種類とし、IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、IFN α は CBA 法にて、IL-17A、IL-17F は ELISA 法にてサイトカイン量を測定した。

独立した 2 群 (RA 患者とコントロール) の比較にはマンホイットニーの U 検定を、治療前と治療後のサイトカイン値や、臨床データと各種サイトカインのデータなどのパラメーターの比較にはピアソンの相関係数とスピアマンの順位相関係数を用い相関性を検討した。

【結果】

測定した IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF α 、IFN α 、IL-17A、IL-17F すべてが RA 患者で健常人と比較し上昇していた。しかしながらこれらのうちで、IL-6 値のみが疾患活動性のマーカーである DAS28 の治療前値との相関が認められた。すなわち、治療介入前の血清 IL-6 は疾患活動性を反映する良い指標と言える。治療前の IL-6 値は、トシリズマブ治療における効果評価マーカーとなりえるか検討したところ、治療前 IL-6 値はトシリズマブ治療後の DAS28 と正の相関関係を示した。すなわち治療前 IL-6 値が高いほど、トシリズマブに治療抵抗性を示すと推察された。実際に、患者をトシリズマブ治療後の DAS28 により、トシリズマブの good responder 群と poor responder 群に分類したところ、good responder 群において、治療前 IL-6 が優位に低値を示した。また、逆に、治療

前の IL-6 が低い群と高い群に分類した場合で、治療前 IL-6 が低い患者群は本当にトシリズマブ治療後に DAS28 が低くなっているか？この点を検討したところ、やはり IL-6 が低い群で、トシリズマブ治療のほうがインフリキシマブ治療に比べて DAS28 は優位に低値を示した。これらの結果から治療前の IL-6 値が低値であるとトシリズマブの治療効果が期待できると考えられた。

【考察】

TNF α 、IL-6 はともに RA 治療において主要な標的とするサイトカインであるが治療前の IL-6 値が、疾患活動性を反映するバイオマーカーであると考えられる。また治療前の IL-6 を測定することで、トシリズマブ治療後の疾患活動性を推測することが出来き、治療介入前の IL-6 が低値であればトシリズマブを選択する因子となりうると思われた。