

## 論文の内容の要旨

氏名：丹 羽 悠 介

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：慢性特発性蕁麻疹におけるオマリズマブの治療効果予測となるバイオマーカーの検討

慢性特発性蕁麻疹（chronic spontaneous urticaria CSU）は、マスト細胞や好塩基球の表面に発現する  $Fc\epsilon RI\alpha$  鎖に IgE が結合し、さらに抗原により  $Fc\epsilon RI$  が架橋されるとヒスタミンなどの生理活性物質が放出されることで膨疹と痒みが起こる。また CSU 患者には抗 IgE 自己抗体などの自己抗体の存在が報告されており、これらが CSU の重症化や治療効果の阻害に関与する可能性が考えられている。治療として抗ヒスタミン薬内服等が行われるが、既存の治療でも改善しない場合にはヒト化抗 IgE 抗体であるオマリズマブの投与が検討される。

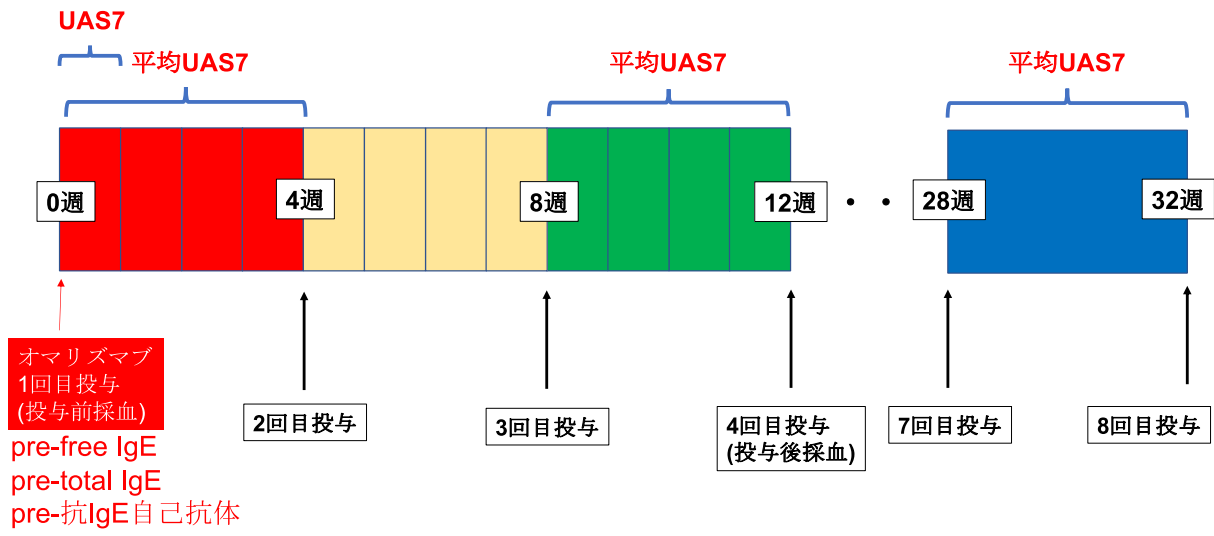
Free IgE は IgE 自体に何も結合していない IgE のことである。実臨床における血清中 total IgE 値は、オマリズマブ投与中の患者においては free IgE およびオマリズマブと IgE が結合した複合体とを合計した値となり、free IgE 値はわからない。これまで、CSU 患者の血清中 free IgE の病態や治療反応性における意義は十分に解明されていない。本研究では高感度の free IgE 測定系を確立し、CSU 患者血清中の free IgE 値、total IgE 値および抗 IgE 自己抗体濃度を測定し、これらがオマリズマブ治療の効果予測のバイオマーカーとなり得るかを検討した。

対象はオマリズマブ治療に適応のある CSU 患者 61 人とした。オマリズマブ治療を行った CSU 患者の投与開始時と投与開始 12 週後の血清を解析した。Free IgE は、従来の方法を改良したことで感度が従来の 4 倍になった高感度 enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）で測定をした。Total IgE は診療録を参照し、抗 IgE 自己抗体濃度は ELISA で測定した。重症度の評価には直近 7 日間の蕁麻疹の状態を評価する urticaria activity score 7（UAS7）を用い、治療後に 6 点以下であれば responder、7 点以上であれば non-responder とした。投与開始前の free IgE 値（pre-free IgE）、total IgE 値（pre-total IgE）および抗 IgE 自己抗体濃度（pre-抗 IgE 自己抗体）がオマリズマブ治療効果の予測に有用かを調べるため、図 1 に示す時点での UAS7 もしくは平均 UAS7 を用いて重症度を評価し、それぞれの時点における responder と non-responder の 2 群に分類して比較検討した。また投与開始 12 週後の時点での free IgE 値（post-free IgE）および total IgE 値（post-total IgE）がその後のオマリズマブ治療効果の予測に有用かを調べるため、図 2 に示す時点での平均 UAS7 を用いて重症度を評価し、それぞれの時点における responder と non-responder の 2 群に分類して比較検討した。

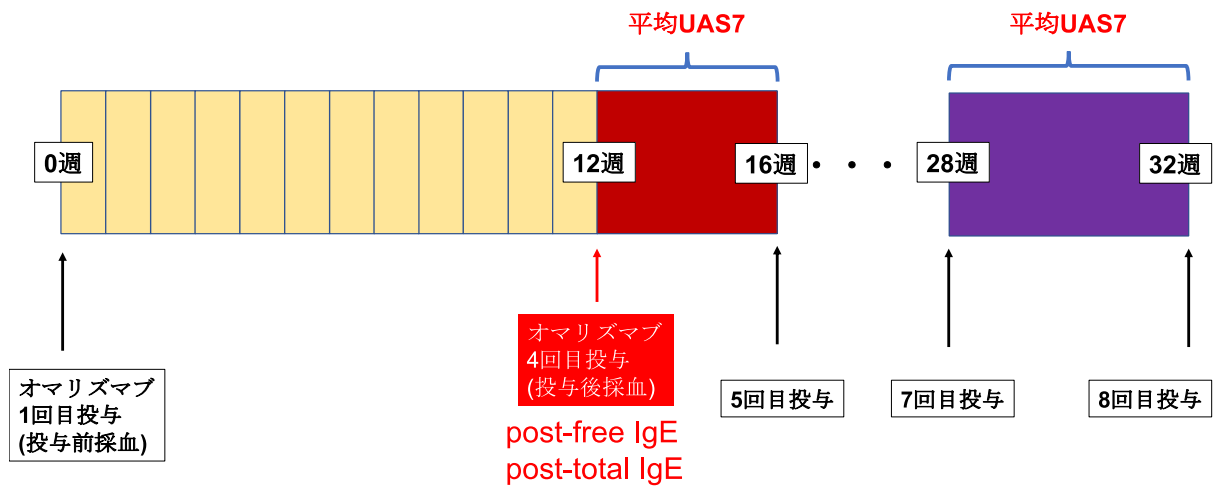
その結果、投与開始 0～4 週後における平均 UAS7 で分類すると、pre-抗 IgE 自己抗体濃度は non-responder 群で統計学的に有意に高値であった。また投与開始 8～12 週後における平均 UAS7 で分類すると、pre-free IgE 値と pre-total IgE 値が responder 群で統計学的に有意に高値であり、投与開始約 28～32 週後における平均 UAS7 で分類した場合も、同様の結果であった。さらに投与開始後 12～16 週後における平均 UAS7 で分類すると、post-total IgE 値は responder において統計学的に有意に高値であった。また、投与開始約 28～32 週後における平均 UAS7 で分類すると、post-free IgE 値が responder において統計学的に有意に高値であった（図 3）。

今回の結果から pre-free IgE 値、pre-total IgE 値、post-free IgE 値および pre-抗 IgE 自己抗体濃度を測定することでオマリズマブ治療の有効性の有無をあらかじめ予測できることが判明した。本研究で得られた結果を実臨床に応用することで、治療の最適化や医療経済的負担の軽減が期待される。

(図 1)



(図 2)



(図 3)

	1週間後 UAS7	0~4週間後 平均UAS7	8~12週後 平均UAS7	12~16週後 平均UAS7	28~32週 平均UAS7
Pre-抗IgE 自己抗体濃度	有意差なし	1823 ng/ml 以下でresponder (感度:88.24%, 特異度:47.37%)	有意差なし		有意差なし
Pre-free IgE値	有意差なし	有意差なし	133.3 ng/ml 以上でresponder (感度:57.14%, 特異度:85%)		133.3 ng/ml 以上でresponder (感度:66.67%, 特異度:90%)
Pre-total IgE値	有意差なし	有意差なし	327.6 ng/ml 以上でresponder (感度:71.43%, 特異度:72.5%)		336 ng/ml 以上でresponder (感度:77.78%, 特異度:70%)
Post-free IgE値				有意差なし	34.26 ng/ml 以上でresponder (感度:100%, 特異度:54.55%)
Post-total IgE値				483.6 ng/ml 以上でresponder (感度:41.18%, 特異度:96.55%)	有意差なし