

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Serum B cell activating factor (BAFF) as a biomarker for induction of remission with rituximab in ANCA-associated vasculitis

(BAFF は ANCA 関連血管炎の rituximab による寛解導入におけるバイオマーカーとなる)

兵庫医科大学大学院医学研究科

先端医学専攻 分子病態制御系

アレルギー・リウマチ学 (指導教授 松井 聖)

氏 名 壺井 和幸

[背景] ANCA 関連血管炎 (AAV) の Rituximab (RTX) による寛解導入の際に、寛解達成の定義として一定のものではなく、特に血清マーカーを用いた客観的な指標が求められている。BAFF (B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family) は単球、マクロファージ、樹状細胞、好中球、活性化 T 細胞などに発現する TNF スーパーファミリーに属する分子であり、B 細胞の分化段階である transitional2 B 細胞以降の成熟 B 細胞から形質細胞までの分化・成熟において重要な因子であり、T 細胞依存性・非依存性の抗体産生に関与し、AAV でも病態との関連性が報告されている。そこで AAV (顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)) における RTX 治療後の寛解導入の成否の判定および効果予測因子として血清 BAFF の測定が有用であるかを検証した。

[方法] 当院の AAV 患者 27 例 (MPA9 例、GPA18 例) の RTX 治療後 6 ヶ月の BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score 2008 version 3) を用いて、BVAS=0 を寛解達成群、>0 を未達成群として割り付け、RTX 治療前、治療 1 か月後、6 か月後の血清 BAFF の推移を後方視的に検討した。

[結果] 寛解達成群では 817.6 ± 259.6 (pg/ml) (n=13)、 1670.6 ± 623.2 (n=5)、 2642.0 ± 971.6 (n=13) と一律に上昇しているのに対して、未達成群では 652.8 ± 240.8 (pg/ml) (n=5)、 722.0 ± 613.8 (n=2)、 948.8 ± 191.2 (n=5) と正常範囲 (584-1186 pg/ml) を推移した。また、寛解達成群と未達成群の 2 群間で RTX 導入前および導入後 1 ヶ月の血清 BAFF は統計学的有意差を認めなかったが、導入後 6 か月の血清 BAFF は未達成群で有意に低く、平均値は正常範囲内であった。

[考察] 未達成群で血清 BAFF が正常域に留まった原因として、RTX により B 細胞が完全に枯渇せず、組織中に memory B 細胞や形質細胞が残存する等で、正の feedback が掛からなかった可能性が考えられた。AAV の RTX 導入後 6 ヶ月の血清 BAFF が正常域の場合、再投与又は他の治療も考慮すべきと考えられた。