

学位論文審査結果の要旨

氏名	難波 千佳
審査委員	主査 薬師神 芳洋 副査 坪井 敬文 副査 鄭 暁東 副査 長谷川 均 副査 山田 啓之

論文名 セツキシマブによるアナフィラキシーとアレルゲン特異的抗体およびマダニ媒介感染症抗体との関連

審査結果の要旨

【背景】 セツキシマブ（抗ヒト EGFR IgG1 抗体）は、抗腫瘍剤として様々な上皮性の悪性腫瘍の治療に用いられている。一方、この抗体薬は初回投与時のアナフィラキシーが臨床上的の問題である。セツキシマブによるアナフィラキシーの主要抗原は、この抗体の Fab 領域に発現する galactose- α -1,3-galactose (α -gal) と考えられており、獣肉に対する遅発性アレルギー・アナフィラキシーの主要抗原も α -gal である。一方、セツキシマブによるアナフィラキシーの米国での多発地域が、マダニ媒介疾患である Rocky Mountain spotted fever の多発地域と一致することから、セツキシマブによるアナフィラキシーとマダニ咬傷には関連があるのではないかと考えられている。本研究では、マダニ咬傷・日本紅斑熱 (*Rickettsia japonica*) の多発地域である当地（愛媛県）において、マダニ咬傷とセツキシマブによるアナフィラキシーとの関連、ならびにセツキシマブ治療時のアナフィラキシーの予測因子の検討を行った。

【材料・方法】 愛媛大学あるいは四国がんセンターにて、セツキシマブの投与を受けた 52 人を対象に、豚肉・牛肉・ α -gal に対する特異的 IgE 値の測定、*Rickettsia japonica* 抗体の測定、Western blotting 法・ELISA 法にて抗セツキシマブ抗体の測定を行った。

【結果】 52 人のセツキシマブを投与予定あるいは投与後の患者が登録され、そのうちアナフィラキシーを生じたのは 5 人であった。獣肉に対する特異的 IgE のレベルは、アナフィラキシー有無の患者群間で有意差を認めなかった。 α -gal 特異的 IgE は 5 人中 2 人において class 1 で陽性であり、有意差を認めた。残る 3 人中 2 人は class 0 であるものの検出感度以上であった（微量に検出）。セツキシマブに対する IgE 抗体は 52 人中 4 人で検出されたが、この 4 人でアナフ

イラキシーを生じた患者は1人であった。以上の結果から、セツキシマブによるアナフィラキシーと *R. japonica* 抗体との関連は見い出せず、セツキシマブによるアナフィラキシーを回避するには、 α -gal 特異的抗体の測定のみが唯一有用であると考えられた。

【考察】 今回の検討では過去の報告と同様に、 α -gal 特異的 IgE の測定はセツキシマブによるアナフィラキシーを回避するために有用と考えられた。しかし、これまでの報告とは異なり、その特異的 IgE 値は極めて低く、cut off を検出感度以上としなければセツキシマブによるアナフィラキシーを予測することは出来ない。また、これまでの報告と異なり、獣肉特異的 IgE もアナフィラキシー発症患者では低く、投与前の獣肉アレルギーの有無の聴取、獣肉特異的 IgE の測定のみでは、セツキシマブによるアナフィラキシーを予測することはできないと考えられた。愛媛県でセツキシマブによるアナフィラキシーを生じた患者が、島根県の患者群と比べ α -gal や獣肉特異的 IgE が低い理由としては、マダニの種類による差が考えられた。以上より、唯一 α -gal 特異的 IgE がセツキシマブによるアナフィラキシーと関連し、検出感度以上を陽性とすることでアナフィラキシーが予測可能と考えられた。

本研究の公開審査は平成 30 年 9 月 3 日に開催された。申請者は、研究内容を英語で明快に発表した後に、審査委員から本研究に関する以下の質問がなされた。

セツキシマブによるアレルギーに対して一般的な臨床上の疑問点として、

① 愛媛県内にセツキシマブによるアレルギー出現の地域差があるか（この 5 名のアナフィラキシー患者の居住地に傾向があるか）

また、 α -gal 特異的 IgE 値に患者の地域性が影響しているか

② セツキシマブによるアレルギーの検出に皮内反応が有効か

が質問された。更に、今回の研究の手法やその理解に関する質問として、

③ 5 つの病原体にしぼって抗体価を測定した理由

④ アナフィラキシーの発症から採血までの期間や、治療として用いたステロイドが結果の解釈にノイズを生じる可能性。

⑤ α -gal 特異的 IgE 測定において感度を上げる方法

⑥ セツキシマブに結合している α -gal に IgE が生じるメカニズムについて

などが質問された。更に、この研究に対するクリティカルなポイントとして、

⑦ セツキシマブによるアレルギーとインフージョン・リアクションの確定診断が結果にノイズを生じていないか

⑧ α -gal 自体マダニの唾液中に存在する事から、 α -gal 以外にもより有効にアナフィラキシーに関与するタンパクの同定が可能ではないか

等が申請者と審査委員との間でディスカッションされた。

これらの質問に対し申請者は的確に応答した。

審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判断した。