

C. 研究結果

共同研究参加の同意が得られた9施設14症例(症例1~11は全例PMSに含まれている)を解析した。

1. PCP 発症例の診断根拠および治療内容

全例で菌体検出なく、11例(78%)が β -D グルカンおよびPCR陽性でDefinite、3例(21%)が β -D グルカンもしくはPCR陽性でProbableであった。

治療内容は、全例がST合剤あるいはpentamidine isetionateで治療されており、14例中12例が短期間のステロイド大量療法を併用していた。治療反応性は良好だったが、症例8は他の感染症を併発し死亡した。

2. PCP 発症時期に関する検討

PCP発症時のIFX投与回数は1-13回(中央値2.5回)で、10例(71%)が4回目投与以前、13例(92%)が半年以内に発症していた。

3. PCP 発症例の患者背景および検査結果

IFX投与開始時のPCP発症群と非発症群における患者背景では、PCP発症群は非発症群に比べ、平均年齢64歳(52-80歳)と高齢($p=0.031$)で、肺疾患を8例(間質性肺炎3例、閉塞性肺疾患3例、陳旧性肺結核1例、濾胞性細気管支炎1例)に認め有意に合併頻度が高かった($p=0.0006$)。また、PCP発症例のRA罹患期間は2.6-40年(中央値7.3年)、MTX投与量6-20mg/週(中央値8mg/週)、PSL投与量5-20mg/日(中央値8mg/日)であり、PSL投与量が非発症例に比べ有意に多かった($p=0.040$)。検査結果では、末梢血リンパ球数や血清アルブミン値およびIgG値には有意差を認めなかった。

PCP発症時の比較では(表1)、PCP発症群は非発症群に比べ、高齢($p=0.017$)でPSL投与量3-40mg/日(中央値8mg/日)が多く($p=0.015$)、血清アルブミン値 3.2 ± 0.3 g/dl(中央値3.1g/dl)($p<0.0001$)およびIgG値 947 ± 352 mg/dl(中央値894mg/dl)($p=0.0005$)が有意に低値であったが、methotrexate(MTX)投与量、末梢血白血球数およびリンパ球数は両群間に有意差を認めなかった。図1にPSL投与量、末梢血リンパ球数、血清アルブミン値およびIgG値の散布図を示す。HIV感染患者、あるいは膠原病患者の免

疫抑制療法時のPCP発症例とは異なり⁴⁾、末梢血リンパ球数が十分な症例でもPCPを発症していたこと、血清アルブミン値およびIgG値の分布の重なりがPCP発症例と非発症例間で比較的少ないことが散布図から示された。

IFX投与開始時からPCP発症時までの両群における各種検査値の変化量および変化率は、血清アルブミン値変化量($p=0.017$)、変化率($p=0.023$)およびIgG値変化量($p=0.011$)、変化率($p=0.0041$)共に両群間に有意差を認めた。

D. 考察

PCPはTNF阻害薬非使用RA患者においても散発的に発症する。しかし、今回解析したPCP発症例の71%がIFX投与開始後4回目(=14週)以前にPCPを発症したことから、IFXがPCPを誘発した可能性が極めて高いと考えられる。

PCPの危険因子として従来、HIV感染症、移植患者、高用量のステロイド薬又は免疫抑制薬投与患者が挙げられているが今回の検討でIFX投与RA患者が新たなPCPの危険因子となる可能性が示された。今回の検討でPCP発症群と非発症群の間で有意差を認めた、年齢、肺疾患合併、PSL投与量、血清アルブミン値、血清IgG値はPCP発症の危険因子・予測因子となる可能性がある。IFX投与RA患者ではHIV患者や免疫抑制療法施行患者で報告されている末梢血リンパ球数の低下を必ずしも伴わず、これらの患者とは異なる機序によりPCP発症のリスクが高められていると考えられた。

TNF阻害剤投与下における文献上のPCP報告例は全てIFX投与例のみであり、5報告中4報告はクローン病の症例であった。また、エンブレルの全例PMSでは、約5000例中6例0.12%のPCP発症例が認められている。このように海外におけるPCPの報告例は調べ得た限り少なく、日本人に特有な有害事象であると言える。IFX投与PCP非発症患者のデータを増やして、多変量解析により真の危険因子・予測因子を同定し、発症予防策を確立することがが急務である。

E. 結論

TNF 阻害薬投与症例においては PCP 発症の可能性に常時留意する必要がある。年齢、肺疾患合併、PSL 投与量、血清アルブミン値、血清 IgG 値は PCP の危険因子の可能性があり、次年度以降の研究において対象症例を増やして危険因子の解析を進めると共に、ハイリスクグループに対する具体的な発症予防対策を立案する必要がある。

<謝辞>

本研究は「TNF 阻害薬療法下の PCP に関する研究グループ」との共同研究であり、御協力いただいた同研究会メンバーおよび学術専門委員の先生方に深謝する。

(敬称略) 宇多津浜クリニック内科 猪尾昌之・大西郁子、関東労災病院整形外科 天本藤緒、浜松医科大学第三内科 大橋弘幸、福島赤十字病院内科 宮田昌之、産業医科大学第一内科 斉藤和義・田中良哉、鹿児島赤十字病院リウマチ科 大坪秀雄、埼玉医科大学総合医療センター第二内科 関口直哉・竹内勲、都立府中病院リウマチ膠原病科 平松和子、東京医科歯科大学薬害監視学 小池竜司・針谷正祥、国立国際医療センター呼吸器科 杉山温人・工藤宏一郎

【参考文献】

- 1) 関節リウマチにおける全例使用成績調査 日本における安全性プロフィール: 田辺製薬会社
- 2) N Engl J Med. 2001, 344, 1100
- 3) Centocor: Important drug warning October 5, 2001
- 4) Mod Rheumatol. 2005 15: 91-6

図 1. 表 3 に示した PCP 発症時の両群における PSL 投与量、末梢血リンパ球数、血清アルブミンおよび IgG 値の散布図。

表 1

PCP発症時の患者背景・検査所見

	PCP(+) <i>n</i> =14	PCP(-) <i>n</i> =30	<i>p</i> -value
年齢(歳)	64+/-8	54+/-13	0.017 [§]
MTX投与量(mg/週)	1-20(中央値8)	2-12.5(中央値8)	0.62 [§]
PSL投与量(mg/日)	3-40(中央値8)	0-15(中央値5)	0.015 [§]
末梢白血球数(/ μ l)	8896+/-2615 (中央値8080)	7837+/-3330 (中央値7550)	0.15 [§]
末梢血リンパ球数(/ μ l)	973+/-617 (中央値797)	1426+/-833 [#] (中央値1298)	0.078 [§]
血清アルブミン値(g/dl)	3.2+/-0.3 (中央値3.1)	3.8+/-0.3 [*] (中央値3.8)	<0.0001 [§]
血清IgG値(mg/dl)	947+/-352 (中央値894)	1468+/-444 [*] (中央値1392)	0.0005 [§]
IFX投与回数(回)	1-13(中央値2.5)		

§: Mann-Whitney U-test * : Fisher's exact test # : *n*=28 * : *n*=26
PCP(-)群のデータはPCP(+)症例に同期させた時期から抽出した

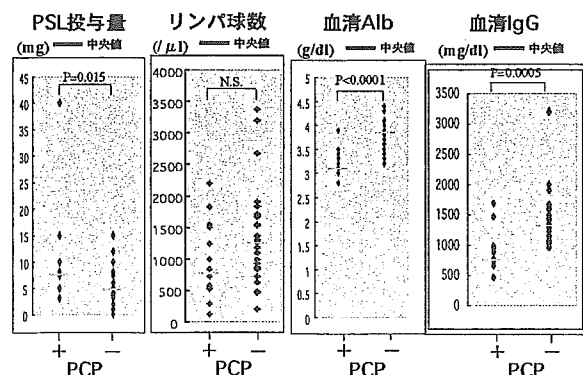
F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Nanki T., Shimaoka T., Hayashida K., Taniguchi K., Yonehara S., Miyasaka N. Pathogenic role of the CXCL16-CXCR6 pathway in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3004-3014
2. Ogawa J., Harigai M., Nagasaka K., Nakamura T., Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with connective tissue diseases undergoing medium-or high-dose corticosteroids therapy. *Mod. Rheumatol.* 2005;15:91-96
3. Wakamatsu K., Nanki T., Miyasaka N., Umezawa K., Kubota T. Effect of a small molecule inhibitor of nuclear factor- κ B nuclear translocation in a murine model of arthritis and cultured human synovial cells. *Arthritis Res. Therapy* 2005;7:R1348-R1359
4. Miyasaka N., Takeuchi T., Eguchi K. Proposed Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.*

PCP発症時のPSL投与量・検査所見



2005:15:4-8

5. Nonomura Y, Nagasaka K, Hagiyaama H, Sekine C, Nanki T, Tamamori-Adachi M, Miyasaka N, Kohsaka H. Cyclin-dependent kinase 46 directly modulates expression of rheumatoid inflammatory mediators in retinoblastoma protein-dependent and independent pathways. *Arthritis Rheum*, in press
6. Abe T., Takeuchi T., Miyasaka N., Hashimoto H., Kondo H., Ichikawa Y., Nagata I. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* in press
7. Miyasaka N., Takeuchi T., Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol*, in press
8. Miyasaka N. Etanercept and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapy* in press

H. 学会発表

・インフリキシマブ投与中に合併したカリニ肺炎自験
2症例の臨床. 第49回日本リウマチ学会総会, 2005
年4月, 横浜

I. 知的財産権の出願・登録

なし

リウマチ性疾患の治療中に併発したニューモシスチス肺炎の早期診断と1次予防基準作成に関する研究

分担研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨 関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤の台頭は、画期的な治療効果を齎したが、日和見感染症の問題がクローズアップされてきた。TNF 阻害療法時の結核発症に対しては一次予防基準が奏功したが、ニューモシスチス感染症は、結核よりも高頻度で、時に致死的であるにも拘らず、早期診断や一次予防などの対策の遅延が示唆される。本研究では、リウマチ性疾患の治療時に併発するニューモシスチス肺炎の(1) 早期、特異的 DNA 診断法の確立、(2) 患者背景の解析に基づく一次予防基準の設定、(3) 一次予防の実践と問題点の検証を目的として研究し、以下の結果を得た。第1に、誘発喀痰を用いたニューモシスチス肺炎のDNA診断の極めて高い有用性が確認され、殊に、早期症例では β -D-glucan測定の限界とDNA診断の必要性が示された。第2に、RA以外のリウマチ性疾患では、独自の基準による一次予防によりニューモシスチス肺炎の発症を完全に制御できたが、レフルノミドや生物学的製剤使用RA症例では、一次予防基準に該当しないニューモシスチス肺炎発症が認められ、多施設間における複合的な危険因子の検証とRA独自の1次予防基準設定の必要性が示された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)を始めとする膠原病・リウマチ性疾患に対する生物学的製剤の台頭は、画期的な治療効果を齎したが、その一方で、免疫抑制による日和見感染症の問題がクローズアップされてきた。生物学的製剤の使用時の結核発症に関しては、精力的に対策が練られ、1次予防基準が提唱された。しかし、ニューモシスチス肺炎に関しては、結核よりも高頻度で、かつ、時に致死的であるにも拘らず、対策が著しく立ち遅れ、診断法のみならず、1次予防基準も確立されておらず、1次予防基準設定に必要なニューモシスチス肺炎発症の危険因子も不詳である。生物学的製剤の安全な使用を目的として、ニューモシスチス肺炎の早期迅速診断・予防などを含めた対策が不可避である。本研究では、リウマチ性疾患の治療時に併発するニューモシスチス肺炎の(1) 早期、特異的 DNA 診断法の確立、(2) 患者背景の解析に基づく一次予防基準の設定、(3) 一次予防の実践と問題点の検証を目的とし、以下の研究を行った。

B. 研究方法

1998年から7年間 RAを含むリウマチ性疾患加療中に、①乾性咳嗽、労作時息切れ、発熱、②進行性低酸素血症、③胸写・胸部CTにて特徴的な間質影を呈し、臨床的にニューモシスチス肺炎が強く疑われた59症例に誘発喀痰を用いたカリニ特異的DNA診断を施行。生食10mlを超音波ネブライザーで吸入後、採取した喀痰よりDNAを調整し、PCRにてカリニDNAを124bpの特異的バンドとして検出した。患者背景からニューモシスチス肺炎発症のリスクを抽出し1次予防基準を設定の上、実践しアウトカムを検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) ニューモシスチス肺炎の早期・特異的 DNA 診断法の確立 上記基準により臨床的にニューモシスチス肺炎が疑われたリウマチ性疾患 59 例に対して DNA 診断法を施行し、30 例(SLE 9、PM/DM 7、MRA 4、など)が診断された。本法による検出率は 52%で鏡検診断(4.5%)に比し高い検出率を示した。喀痰採取後 5 日までは冷蔵保存検体で検出可能であった。慢性閉塞性疾患などの慢性呼吸器疾患、正常人等 15 名の検体では本法は陰性で、また、DNA 診断にて陽性と診断した症例は、ST 合剤治療開始後 2 週間以内に臨床的改善と共に DNA は陰性化した。なお、ニューモシスチス肺炎と診断した症例のうち 3 例で β -D-glucan は正常上限に留まった。

(2) ニューモシスチス肺炎一次予防の検証 本法により診断し得た患者背景から、リウマチ性疾患でのニューモシスチス肺炎発症の危険因子として、①経ロステロイド単独で $PSL \geq 1\text{mg/kg}$ 、② $PSL \geq 0.5 \text{ mg/kg}$ かつ免疫抑制薬併用、③リンパ球 $\leq 400 /\text{mm}^3$ 、④ $\text{IgG} \leq 700\text{mg/dl}$ を抽出し、①または②、かつ、③または④に該当する症例への ST 合剤による 1 次予防実践した。1997 年～2002 年に一次予防基準該当症例数は 168 例で、このうち一次予防を実施した 66 例からのニューモシスチス肺炎発症は皆無だったが、非施行症例 102 例から 19 例が発症した。一次予防基準策定後は、該当症例 150 例全例に一次予防を実施し、ペンタミジン吸入施行の 1 例のみが発症した。

(3) 一次予防基準の問題点 本期間に一次予防基準に該当しない症例よりのニューモシスチス肺炎の発症は、1 例がレフルノミド、2 例が TNF 阻害療法中の RA 症例であった。また、ST 合剤予防投与による有害事象を 22 名(28%)に認め、内訳は皮疹 10、発熱 6、肝障害 5、腎障害 1、白血球減少 1、血小板減少であり、ペンタミジン吸入への変更を余儀なくされた。

D. 考察

誘発喀痰を用いたニューモシスチス肺炎の DNA 診断は、簡便、非侵襲的、迅速性(8 時間)、感度(鏡検診断の 12 倍)に優れ、有用性が確認された。30 症例中 3 症

例で血清 β -D-glucan が正常上限を呈し、早期症例では β -D-glucan 測定の限界と DNA 診断の必要性が示唆された。また、本法による擬陽性は上記結果のように否定的であった。一方、レフルノミドや生物学的製剤使用 RA 症例では、一次予防基準に該当しないニューモシスチス肺炎発症が認められ、多施設間において、 β グルカン高値、高齢者、既存肺疾患、血球減少、糖尿病合併など複合的な危険因子を検証すると同時に、RA 独自の 1 次予防基準設定の必要性が示された。なお、ST 合剤による 1 次予防投与では、28%に有害事象を認め、今後、一次予防の実践において考慮を要する。

E. 結論

誘発喀痰を用いたニューモシスチス肺炎の DNA 診断の極めて高い有用性が確認され、殊に、早期症例では β -D-glucan 測定の限界と DNA 診断の必要性が示された。また、RA 以外のリウマチ性疾患では、独自の基準による一次予防によりニューモシスチス肺炎の発症を完全に制御できたが、レフルノミドや生物学的製剤使用 RA 症例では、一次予防基準に該当しないニューモシスチス肺炎発症が認められ、多施設間における複合的な危険因子の検証と RA 独自の 1 次予防基準設定の必要性が示された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Tanaka Y. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology* (2005) 44: 176-182
2. Tanaka Y, Tokunaga M. Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE. *Rheumatology* (2006) 45: 122-123

3. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 1676-1683
 4. Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, Tanaka Y. Extremely high titre of antihuman chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2005) 44, 1462-1464
 5. Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, Tanaka Y. Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* (2005) 7, 476-484
 6. Sobue T, Naganawa T, Xiao L, Okada Y, Tanaka Y, Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Coffin JD, Hurley MM. Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in transgenic mice. *J Cell Biochem* (2005) 95: 83-94
 7. Sakuma-Zenke M, Sakai A, Nakayamada S, Kunugita N, Uchida S, Tanaka S, Mori T, Tanaka Y, T Nakamura. Reduced expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in bone marrow cells in mice after unloading. *J Bone Miner Res* (2005) 20: 1002-1010
 8. Kishikawa H, Mine S, Kawahara C, Tabata T, Hirose a, Okada Y, Tanaka Y. Glycated albumin and cross-linking of CD44 induce scavenger receptor 3 expression and uptake of oxidized LDL in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (2006) 339: 846-851
 9. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2005) 4, 325-32
 10. Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemis lupus erythematosus patients. *Autoimmunity Rev* (2006) 5, 143-144
2. 学会発表
1. 田中良哉. 生物学的製剤と膠原病の臨床: 治療のブレイクスルーを目指して. 第102回日本内科学会総会(教育講演)大阪.
 2. 田中良哉. インフリキシマブの有用性と問題点. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム)横浜
 3. 田中良哉. 関節リウマチ治療の新展開. 平成17年度日本内科学会生涯教育講演会(教育講演)東京
 4. 田中良哉. リウマチ膠原病治療のパラダイムシフト — 生物学的製剤が果たす役割 — 日本内科学会関東支部第32回生涯教育講演会(教育講演)東京
 5. 田中良哉. 膠原病における免疫抑制 — 生物学的製剤によるパラダイムシフト —. 第26回日本炎症・再生医学会総会(シンポジウム)東京
 6. 田中良哉. TNF α 阻害療法がリウマチ治療にもたらすもの. 第20回日本臨床リウマチ学会総会ヌータイムレクチャー(教育講演)神戸
 7. 田中良哉. 重症RAに対する新規治療: 適応とリスクマネージメント. 第20回日本臨床リウマチ学会総会(シンポジウム)神戸
 8. 田中良哉. TNF阻害療法によるリウマチ治療の新展開. 第33回日本リウマチ関節外科学会(シンポジウム)東京
- H. 知的財産権の出願・登録
- 1) Fas 抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開2003-171282)
 - 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド(特願2005-81972)

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担報告書

関節リウマチにおける結核と悪性腫瘍の発生状況

分担研究者 當間重人（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部部长
研究協力者 千葉実行（独）国立病院機構盛岡病院 リウマチ科医長
研究協力者 吉永泰彦（財）倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター センター長

研究要旨：関節リウマチ（RA）治療は、生物学的製剤の登場で大きな変革期を迎えている。生物学的製剤の優れた治療効果については異論のないところであろうが、結核等感染症のリスクは確実に増大すること、また悪性疾患の発生に関してもそのリスク増大が懸念されていることも事実である。本研究班では、RA 患者全般と生物学的製剤投与症例における疫学的調査結果を前向き研究で比較検討することにより、生物学的製剤投与に関するガイドラインの作成に寄与することを目的としている。本分担研究では、特に結核と悪性疾患に的を絞り本邦 RA 患者におけるこれら合併症の発生状況を解析し、その情報を提供することにより本研究班全体の目的達成に協力している。

2003 年度～2004 年度のデータベースとして、18 施設から 7889 人年の RA 患者データが収集された。結核の発症が 6 例、悪性疾患の新規発症が 49 例に認められた。RA 患者における結核の SIR（standardized incidence ratio：標準化罹患率）は、男女 SIR=2.80（95%信頼区間：0.73～4.88）、男 SIR=1.46（-1.40～4.32）、女 SIR=5.12（1.02～9.21）であった。また、悪性疾患全体でみると男性 RA 患者 SIR が 0.98（95%信頼区間：0.52～1.45）、女性 RA 患者 SIR が 0.84（0.55～1.13）であり、一般人口における罹患率と差異を認めなかったが、女性 RA 患者における悪性リンパ腫の SIR は 6.64（1.33～11.96）と有意に発生率が高く、他方、女性 RA 患者における大腸癌の SIR は 0.20（-0.19～0.60）と有意に低い値であった。

生物学的製剤を含め種々の治療介入による RA 診療への影響を検証する必要性が言われているが、その意義を高めるためには比較的短期間で検証を終了させる必要がある。iR-net では登録症例数をさらに増やしつつ全国規模のコホート研究を継続していく予定である。

A. 研究目的

本研究班全体の目的は、関節リウマチ治療における生物学的製剤の位置づけを明らかにするとともに、使用上の留意点を含めたガイドラインを作成することにあると思われる。既存の抗リウマチ薬に比較して各種生物学的製剤の効果に見るべきものがあることは論を待たない。しかしながら結核を始めとする各種感染症の発症、悪性リンパ腫の発症率増加の懸念等、注意すべき問題も多い。本分担研究では、このような有害事象に関する疫学的情報を収集解析することにより、治療に際するインフォームド・コンセントや、これら有害事象のモニタリングや予防法の確立に有用な情報を提供することを目的としている。特に生物学的製剤非投与患者におけるこれら有害事象の発症率を測定しておくことは、生物学的製剤投与

患者での発生率を評価するために必須の疫学的研究である。本邦の関節リウマチ患者における各種合併症の標準化罹患率（SIR：standardized incident ratio）を算出することが、本分担研究の具体的目標である。その結果、研究班全体として「生物学的製剤の適正使用に関するガイドライン」を作成することは、標準的かつより安全な医療の提供に直結する。

本研究では特に結核と悪性疾患に的を絞り、本邦 RA 患者におけるこれら合併症の発生状況を調査した。

B. 方法

独立行政法人国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心として組織されている 33 施設に協力を呼びかけ、国立病院等

総合情報ネットワーク (HOSPnet) 回線を介して、あるいはオフラインで患者情報を収集した。収集する情報は RA 患者性別、年齢、薬歴、年間における結核及び悪性疾患の発症状況等である。今回は、2003 年度・2004 年度の 2 年間に於けるデータを解析した。

倫理面への配慮：本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議され、承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわち、説明同意文書を用いて患者承諾を得るとともに、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信または送付のいずれの場合にも患者氏名等は匿名化され、個人が特定できないようになっている。

C. 結果

2003 年度・2004 年度 2 年間分として、18 施設から RA 患者 7889 人年分のデータが収集された。男女比は約 1 : 5.0、平均年齢 60.5 歳、平均罹病期間 12.8 年であった。

①結核の発症状況 (表 1、2 参照) : 2003 年度 3 症例 (平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書 第 4 分冊 135 ページには、5 症例の発生と記載されているが、これは誤りであったのでここで訂正させていただく)、2004 年度 3 症例に結核の発症がみられた。4 例が肺結核、1 例が粟粒結核、1 例が結核性リンパ節炎であり、全例生物学的製剤の投与歴はなかった。集計結果を結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数 (率) 2003 年」と対比させて性・年齢補正を行って算出した RA 患者における結核の SIR (standardized incidence ratio : 標準化罹患率) は、男女 SIR = 2.80 (95%信頼区間 : 0.73~4.88)、男 SIR = 1.46 (-1.40~4.32)、女 SIR = 5.12 (1.02~9.21) となる。すなわち、本邦女性 RA 患者における結核罹患率が統計上有意に高いことが示された。2003 年 7 月より RA に投与可能となったインフリキシマブは強力な抗リウマチ効果が期待できる生物

学的製剤ではあるが、一方、本邦におけるインフリキシマブ投与 RA 患者 4000 症例に関する全例調査の結果によると、投与開始 6 ヶ月間で結核が 13 症例発生している。男女全体の SIR は 24.91 (15.33~34.48) となり RA 患者における結核発生率を 8.9 倍高めた結果であった。

②悪性疾患の発症状況 (表 1、2 参照) : 2003 年度・2004 年度の 2 年間に悪性疾患の発生が 49 例にみられた。内訳の詳細は表 1 に示す。これらの結果を国立がんセンター発表の「悪性新生物罹患数、罹患率および年齢階級別罹患率 (平成 11 年 < 平成 10 年 ~ 12 年値) 」と対比させて性・年齢補正を行って算出した RA 患者における悪性疾患の SIR は、悪性疾患全体でみると男性 RA 患者 SIR が 0.98 (95%信頼区間 : 0.52~1.45)、女性 RA 患者 SIR が 0.84 (0.55~1.13) であり、一般人口における罹病率と差異を認めなかった。しかしながら、女性 RA 患者における悪性リンパ腫の SIR は 6.64 (1.33~11.96) と有意に発生率が高く、他方、女性 RA 患者における大腸癌の SIR は 0.20 (-0.19 ~ 0.60) と有意に低い値であった。他の悪性疾患の SIR に関して、統計学的有意差を示したものはなかった。

D. 考察

日本は、欧米諸国と比較して結核罹患率の高いことが知られている。また、諸外国からの報告で明らかのように生物学的製剤の投与は結核発症のリスクを増大させることが知られている。さらに、諸外国の疫学調査によれば、RA 患者と一般人口の結核罹患率には差がないとする報告 (米国) や、一般人口の 3~4 倍 (スペイン、台湾) とする報告がある。今回我々の疫学調査が明らかにしたことは、本邦 RA 患者における結核罹患率の高さである。RA 患者 7889 人年の結核罹患 SIR は男女 RA 症例全体でみると 2.80 (95%信頼区間 : 0.73~4.88) であった。特に女性 RA 症例の SIR は 5.12 (1.02~9.21) と統計学的有意差をもって高いものであった。男性 RA 症例における SIR は 1.46 (-1.40~4.32) であり、高い傾向こそ

示したが統計学的に有意な結果ではなかった。男女 RA 症例全体で解析した結果も同様であったことは、高い結核罹患率が女性 RA 症例のみの事象であるか、あるいは男性 RA 症例数が統計的解析に十分でなかったためかのいずれかであると思われる。今後の追加観測が必要である。女性 RA 症例において結核罹患リスクが高い理由は不明である。RA という疾患そのものによる可能性、投与薬剤によるリスクの増大、なども考えられるところであるが、これも今後の解析を待たねばならない。

諸外国からの報告から生物学的製剤投与において結核罹患率が増加することは、すでに明らかとなっているが、スペインにおける対応のように適切な予防処置により結核罹患率を抑制しえたとする報告がある。今回、我々が示した RA 患者における結核罹患率は本邦における生物学的製剤登場前夜のものであることに意義がある。2003 年 7 月、抗リウマチ作用を有する生物学的製剤、抗 TNF α 抗体（インフリキシマブ）の投与が承認された。全例登録制であったため投与後の詳細が追跡され、インフリキシマブ投与 4000 症例における解析結果から、RA 患者の結核罹患率(SIR)をさらに 8.9 倍増大させたことが明らかとなった（表 3 参照）。その原因は、生物学的製剤そのものに起因する部分と、一部発病予防措置の不十分さにあるとも考えられている。結核発病後の適切な加療が奏功してはいるが、我々が本疫学研究で示した結核罹患率を超えない対応が求められているとも考えられるが、RA 治療薬として本邦で 2 番目に承認された生物学的製剤エタネルセプトにおいても結核の罹患症例が少なからず認められており、データが確定された段階で統計学的解析が必要である。

悪性疾患の発症状況に関しては、悪性疾患全体でみると一般人口における罹患率と差異は認めなかった。しかしながら、女性 RA 患者における悪性リンパ腫の SIR は 6.64 (1.33~11.96) と有意に発生率が高く、他方、女性 RA 患者における大腸癌の SIR は 0.20 (-0.19~0.60) と有意に低

い値であった。2 年間の観測で悪性疾患が発生した症例においては、いずれも生物学的製剤の投与歴がなかったことは重要である。TNF を標的とした生物学的製剤の投与は悪性疾患への悪影響も懸念されていることから、これらの基礎データとの比較検討が必要と考えられる。なお、男性 RA 患者における悪性リンパ腫の SIR は 2.77 (-2.66~8.21) と有意なものではなかったが、結核と同様に男性 RA 症例の観測人年が十分でなかったことによる可能性が残っている。また、女性 RA 症例における大腸癌の低発生率は、本邦の大腸癌罹患率増加傾向を考えた時、極めて興味深い現象であると言える。炎症による大腸癌の発生リスクが言われているが、RA で投与されることが多い抗炎症薬による抗腫瘍効果が示されたものと仮定すると、大腸癌 1 次予防法への手がかりとなりうる可能性が期待されるのかも知れない。

E. 結語

iR-net を中心とした全国 RA 患者データベースの解析から、本邦 RA 患者における結核あるいは悪性疾患罹患に関する SIR を算出することができた。女性 RA 患者における結核、悪性リンパ腫の SIR は有意に高く、大腸癌の SIR は有意に低い結果であった。他疾患（特に、男性 RA 患者における結核、悪性リンパ腫）の SIR に関しては、観察を継続することにより、統計学的有意差を確認できる可能性が残っていると考えている。生物学的製剤を含め種々の治療介入による RA 診療への影響を検証する必要性が言われているが、その意義を高めるためには比較的短期間で検証を終了させる必要がある。iR-net では登録症例数をさらに増やしつつ全国規模のコホート研究を継続していく予定である。得られた結果を独自に解析すると同時に、本研究班で進行中の臨床研究等に提供することによりデータベースの迅速な有効利用を図っていく。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2005 Nov 10;:1-2 [Epub ahead of print]

2.学会発表

- 1) Matsui T, Shimada K, Watanabe J, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Comparison of the Diagnostic Efficacy of Anti-CCP Ab with or without Other Serological Markers for RA. EULAR 2005 April 2004 Jun.6th,2005 Wien, Austria.
- 2) Shimada K, Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Takemura M, Ozawa N, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) Level as a Prediction Marker for

Joint Destruction in Japanese Patients of Early Rheumatoid Arthritis (RA) before Anti-Rheumatic Treatment. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2005, Nov, 14th 2005, San Diego, USA.

- 3) 千葉実行、松井利浩、金子敦史、衛藤義人、安田正之、當間重人 IR-net (政策医療免疫異常ネットワークリウマチ部門) によるRA患者結核の発生率 第59回国立病院総合医学会 2005年10月15日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

【表1】本邦RA患者における悪性疾患・結核発生患者数 (iR-net 2003～2004年度)

iR-net 2003 ～ 2004	悪性疾患・結核患者数			2003年度	2004年度	合計
	脳腫瘍	女		1	0	1
	胃癌	男		2	3	5
		女		1	2	3
	大腸癌	男		0	2	2
		女		0	1	1
	直腸癌	男		2	0	2
		女		1	0	1
	食道癌	男		1	0	1
	膵臓癌	女		1	0	1
	肺癌	男		1	1	2
		女		2	1	3
	腎臓癌	女		1	1	2
	乳癌	女		2	4	6
	前立腺癌	男		0	3	3
	膀胱癌	女		0	3	3
	皮膚癌	男		0	1	1
	子宮癌	女		2	1	3
	骨髄腫	女		0	1	1
	甲状腺癌	女		1	0	1
		男		0	1	1
	悪性リンパ腫	女		3	3	6
		男		6	11	17
	全悪性腫瘍	女		15	17	32
		男		0	1	1
	結核	女		3	3	6

【表2】本邦 RA 患者における悪性疾患・結核発生 SIR (iR-net 2003～2004 年度)

iR-net 2003 ～ 2004	悪性疾患・結核 SIR			SIR	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
		男	女			
	脳腫瘍	女		0.96	-0.92	2.84
	胃癌	男		1.26	0.16	2.37
		女		0.51	-0.07	1.09
	大腸癌	男		0.99	-0.38	2.37
		女		0.20	-0.19	0.60
	直腸癌	男		1.75	-0.68	4.18
		女		0.45	-0.43	1.34
	食道癌男	男		1.38	-1.32	4.08
	膵臓癌女	女		0.68	-0.65	2.00
	肺癌	男		0.74	-0.29	1.76
		女		0.94	-0.12	2.00
	腎臓癌	女		3.25	-1.26	7.76
	乳癌	女		1.00	0.20	1.80
	前立腺癌	男		2.75	-0.36	5.86
	膀胱癌	女		5.10	-0.67	10.87
	皮膚癌	男		4.94	-4.74	14.63
	子宮癌	女		1.15	-0.15	2.46
	骨髄腫	女		3.00	-2.88	8.89
	甲状腺癌	女		0.94	-0.90	2.78
		男		2.77	-2.66	8.21
	悪性リンパ腫	女		6.64	1.33	11.96
		男		0.98	0.52	1.45
	全悪性腫瘍	女		0.84	0.55	1.13
		男		1.46	-1.40	4.32
	結核	女		5.12	1.02	9.21
		男				

【表3】本邦 RA 患者におけるインフリキシマブの安全性（結核）

20060224		登録RA患者数			結核発生患者数			SIR男女 年間 換算	95%信頼区間		SIR男 年間 換算	95%信頼区間		SIR女 年間 換算	95%信頼区間	
調査	追跡期間	男	女	合計	男	女	合計		下限	上限		下限	上限		下限	上限
iR-net 2003～ 2004年度 登録	1年	1311	6578	7889	1	6	7	2.80	0.73	4.88	1.46	-1.40	4.32	5.12	1.02	9.21
インフリキシマブ 登録1症例～ 4000症例	6ヶ月	831	3169	4000	4	9	13	24.91	15.33	34.48	23.89	7.34	40.45	37.91	20.39	55.42

関節リウマチに対する生物学的製剤治療の免疫系への影響の解析：
結核症発症との関連から

分担研究者 石ヶ坪 良明 横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科
共同研究者 村上修司、小林正芳、桐野洋平、岳野光洋
横浜市立大学大学院医学研究科 病態免疫制御内科

研究要旨 結核に対する免疫学的診断を確立し、これを利用して生物学的製剤治療時の結核のモニターリングシステムを構築することを目的とした。結核患者、関節リウマチ患者、ツベルクリン反応陽性健常者を対象に末梢血単核細胞(PBMC)を結核特異抗原 (PPD、ESAT-6、CFP-10) で刺激し、IFN- γ 産生能を ELISPOT 法により解析した。PPD 刺激に対してはほとんどすべての結核患者で特異的な IFN- γ 産生が検出されたが、BCG 接種によるツ反強陽性健常者でも高反応が見られた。ESAT-6、CFP-10 刺激による反応は、一部の例外を除き結核患者に特異的であった。注目すべき結果として、ツ反陰性結核患者においても結核菌抗原特異的 IFN- γ 産生は検出可能であることが挙げられる。これらの結果から、ELISPOT 法を用いた結核の免疫学的診断は免疫抑制状態下でも感度の高い方法であり、生物学的製剤投与患者における結核のスクリーニング、モニターリ

A. 研究目的

関節リウマチ患者に対する生物学的製剤治療の副作用として、日和見感染症、中でも結核症が危惧されている。2002 年の我国の結核発症率は米国と比較して 4.6 倍高く、2003 年 7 月インフリキシマブが認可されて以来、メーカーが公表した市販後調査では 4000 例中 13 例の結核発症が報告されている。スクリーニングとしてツベルクリン反応 (ツ反)、CT を含めた画像診断を励行することで、その発症は明らかに減少している。しかしながら、強い免疫抑制状態での結核症は肺外結核など非典型的な臨床像を呈することも少なくなく、ツ反も偽陰性となる可能性もある。また、生物学的製剤導入前の関節リウマチ結核合併自験例の解析では、免疫抑制治療中の結核難治化とともに、関節リウマチ自体の治療選択も難しくなる症例が見られた (平成 16 年度報告書)。一方、本邦では BCG 接種によるツ反陽性者が多いことから、これを根

拠に抗結核薬の予防投与が乱用されれば、耐性菌の出現も危惧される。

以上の臨床的観点を背景として、本研究では生物学的製剤投与患者を含めた免疫抑制状態下においても対応できる ELISPOT 法を用いた結核症の免疫学的診断法を確立し、生物学的製剤使用患者における結核のモニターリングシステムを構築することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象：横浜市立大学附属病院および総合医療センター通院中の生物学的製剤治療 (予定) 患者、横浜市立大学附属病院結核病棟入院中の結核患者。対照群としてツ反陽性健常者。

2. ELISPOT 法：ヘパリン加末梢血よりフィコール・ハイパークを用いた比重遠心法により分離した単核細胞(PBMC)1x10⁶/ml を 10%胎児仔牛血清加 RPMI-1640 培地を用い、PPD および BCG

と交差反応しないヒト結核菌に特異的な抗原である ESAT-6、CFP-10 (Statens Seruminstitut, Denmark)の存在下で 2 時間前培養し、あらかじめ抗 IFN- γ 抗体(R&D 社) をコートしたニトロセロコース 96 穴平底プレート(Millipore, MA)上で 1×10^5 あるいは 5×10^4 /well としてさらに 16 時間培養し、IFN- γ 産生細胞数を解析した。細胞を洗浄後、ビオチン化二次抗体、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを反応させ、BCIP/NBT で呈色反応後、スポット数を KS ELISPOT システム 4.4.35 (Carl Zeiss Co., Ltd., Germany)で解析した。抗原特異的サイトカイン産生細胞 = (抗原刺激時産生細胞 - 非刺激時産生細胞) により算定した。

(倫理面への配慮)

本研究計画は当院 IRB の承認に基づき、インフォームドコンセントを得られた患者、健常者のみを対象とした。

C. 研究結果

1. 結核菌抗原特異的的刺激による IFN- γ 産生

健常者では、PPD 刺激に誘導される IFN- γ 産生細胞数はツ反の程度と相関し、強陽性者で有意に高値であり、結核患者、特に排菌中の患者ではさらに高値を示した(図 1(a))。関節リウマチ患者でもツ反の程度に応じて PPD 特異的 IFN- γ 産生細胞は増加していた。

ESAT-6 特異的 IFN- γ 産生細胞の頻度は低いものの、 $10/1 \times 10^6$ PBMC 以上を示すものは結核患者のみであり、ツ反陽性健常者では高値を示すことはなく、感染・非感染がより明確に鑑別された(図 1(b))。これに対して、CFP-10 に対する反応性はやはり結核患者で有意に高かったものの、患者の中でも高値群と低値群の二群にわかれる傾向がみられた(図 1(c))。ESAT-6 $5/1 \times 10^6$ PBMC、CFP-10 $10/1 \times 10^6$ PBMC を仮の cut-off point と設定した場合、いずれか陽性の場合を免疫学的診断に基づく結核とすると、今回、結核患者における偽陰性、非結核患者における偽陽性は、93歳プレドニン

10mg 使用中の PMR 患者の結核症例の擬陰性などの例外的な症例や下記の理由によるものであった。

2. 治療経過と結核菌抗原特異的 IFN- γ 産生

結核患者における ESAT-6、CFP-10 の偽陰性の要因を解析したところ、抗結核薬投与期間の可能性が考慮された。すなわち、ESAT-6、CFP-10 特異的 IFN- γ 産生細胞数とも治療開始後 20 日ごろから低下する傾向が見られた。治療経過中に二回以上解析しえた 4 例はいずれも治療奏功例であり、臨床的改善とともに全例で PPD、ESAT-6、CFP-10 に対する反応性は治療とともに低下した(図 2)。排菌の有無で解析した結果もほぼ同様であり、結核菌抗原特異的反応性は感染菌量との相関があるものと考えられた。

3. ツ反陰性結核患者における成績

今回、ツ反陰性結核患者 2 例を解析したが、その成績を提示する。

1) 症例 1: 68 才男性。特に基礎疾患を認めないが、ツ反陰性で、末梢血 CD4 $132/\mu\text{l}$ と低下し、抗結核薬 HREZ 4 剤併用療法に抵抗性を示し、開始後 62 日目にも喀痰塗沫陽性であった。同日の ELISPOT 法による解析では PPD、ESAT-6、CFP-10 のいずれも陽性を示した。

2) 症例 2: 70 才女性。罹病期間 29 年の関節リウマチ (Stage IV、Class III) で、PSL10mg、ブシラミン 200mg、SASP1000mg 服用中に肺結核および皮膚結核を発症。ツ反陰性。抗結核薬 HREZ 4 剤併用療法開始後 21 日目に解析した結果は、PPD、ESAT-6、CFP-10 いずれも陽性であった。

D. 考察

本研究は結核菌特異抗原に対する反応性を IFN- γ 産生細胞を指標に ELISPOT 法を用いて解析したものである。診断の感度においては、PPD がもっとも優れていたが、ツ反陽性健常者においても高反応を示し、PPD 抗原による ELISPOT 法のみでは結核症とツ反陽性者との鑑別は不可能であった。一方、ESAT-6、CFP-10 には結核症の

診断において高い特異性が認められた。

また、ツ反と ELISPOT 法との感受性および特異性の比較において、今回提示したツ反陰性の 2 例は、いずれも PPD、ESAT-6、CFP-10 の結核菌特異抗原に対する反応性が検出されたことから、結核感染症の診断において本法の有用性が示唆される。

PPD、ESAT-6、CFP-10 の反応性については、当院結核病棟入院中の多様な経過を取る結核患者を対象としたため、その反応性にかなりのバラツキが見られたが、ESAT-6、CFP-10 に対する反応性が治療経過とともに低下する結果から、抗結核薬治療の治療期間、治療効果による要因が関与している可能性が推測される。さらに、ツ反陰性例として提示した症例 1 のように、治療開始後 2 ヶ月以上経過しても排菌が持続する治療抵抗例では抗原特異的 IFN- γ 産生細胞も持続して検出されることより、感染菌体量と免疫応答との相関も考えられる。

また、preliminary な成績であるが、ツ反陽性健常者では PPD に誘導される IFN- γ 産生細胞のサブセットを解析したところ、その主体は CD4 陽性細胞であり、現在のアッセイは PBMC を解析したものであるため、その判定にはリンパ球数や CD4 数を考慮に入れる必要もあると考えられる。

現在、ELISPOT 法とは異なり、全血を使用して解析する QuantiFERON[®]-TB(QFT)診断キットを用いた結核の免疫診断も行われている。私たちは ELISPOT 法と同時に、特異抗原で刺激した PBMC 培養上清中の IFN- γ 産生を ELISA 法により測定しているが、感度という点では ELISPOT 法が数段優れていることを確認しているが、今後 QuantiFERON[®]-TB(QFT)との比較についても検証する必要がある。

E. 結論

ELISPOT 法を用いた結核菌特異抗原的な IFN- γ 産生の検出は感度が高く、ツ反陰性患者でも結核の免疫診断が可能であることが示唆された。この

ことは、薬剤などにより免疫抑制状態にある関節リウマチ患者でも結核症の評価が可能であり、臨床問題視されている生物学的製剤使用時の結核のスクリーニング、モニターリングに有用と思われる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

2. 学会発表

1) 岳野光洋、三浦健次、高林真紀、関口章子、小林弘、泉二恭輔、上田敦久、石ヶ坪良明. 関節リウマチ(RA)患者における結核とそのモニタリング. 第 49 回日本リウマチ学会学術講演会. 横浜, 2005 年

2) 三浦健次, 岳野光洋, 高林真紀, 岩崎美佳, 岡秀明, 掛水信将, 築地淳, 小松茂, 金子猛, 高橋宏*, 石ヶ坪良明. 関節リウマチ患者における結核感染合併の実態と結核特異的免疫応答の解析. 第 45 回日本呼吸器学会学術講演会. 千葉, 2005 年

H. 知的財産権の出願・登録

特になし。

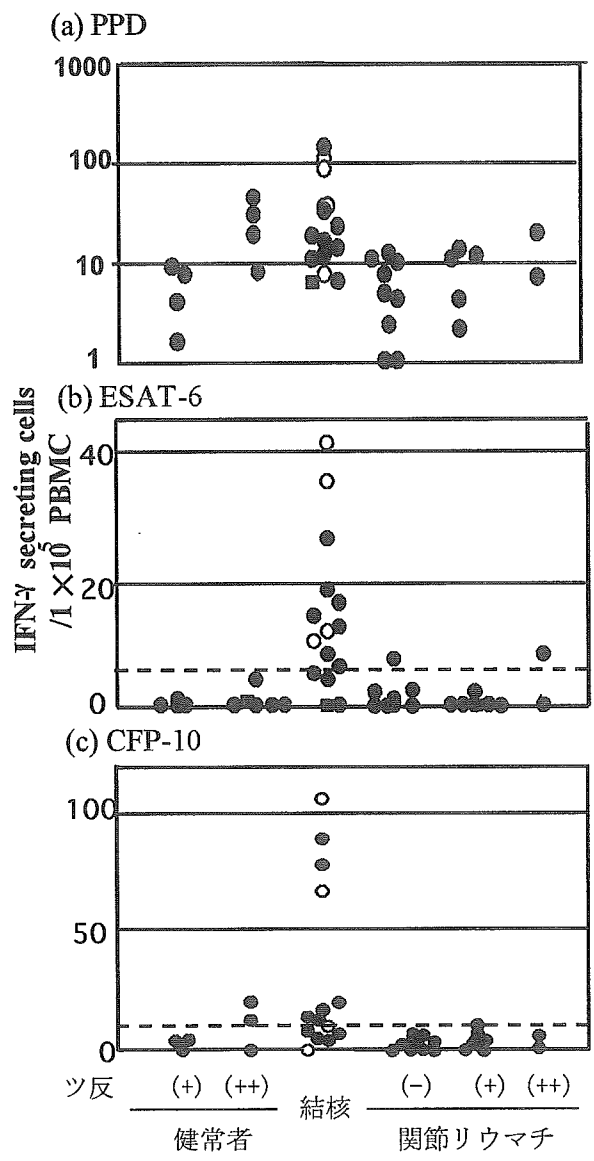


図1 結核菌抗原特異的IFN- γ 産生細胞数

結核患者 ○は排菌患者

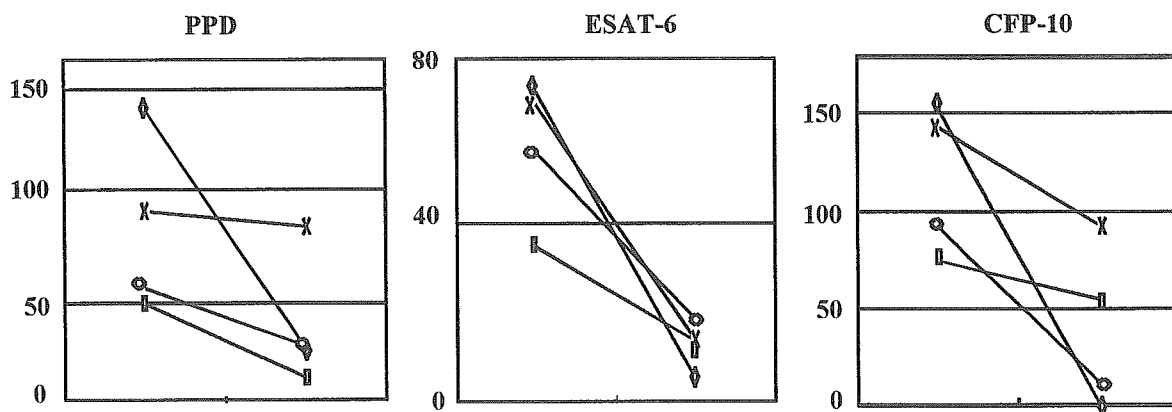


図2 治療奏功例におけるIFN- γ 陽性細胞数の治療経過による変化

結核ならびに重症感染症の予防と治療における指針の作成に関する研究

分担研究者 朝野和典 大阪大学医学部附属病院 感染制御部 病院教授

研究要旨 TNF α 阻害療法に INH 予防内服を併用すれば、ほとんどの症例について結核発症の予防が可能であると現時点では考えられる。TNF α 阻害療法導入時の評価と経過観察には QuantiFERON[®] TB 検査と血清抗抗酸菌抗体測定との併用が、INH による肝障害の予測には N-acetyltransferase-2 活性の測定が有用と考えられた。INH 予防内服下の結核発症の危険因子として、中等量以上のステロイド内服と糖尿病の関与が大きいと考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) に対する抗 TNF α 抗体製剤 infliximab や可溶性 TNF α /LT α 受容体製剤 etanercept の投与にあたり、日本リウマチ学会の「TNF α 阻害療法における INH 予防内服併用基準」すなわち ①ツベルクリン反応での径 20mm 以上の発赤、②同硬結、③胸部異常陰影、④問診 (既往歴・接触歴) の4項目に基づく INH 予防内服が行われ、日本では INH 予防内服例からの結核発症は現在までに無い。しかし高齢者や免疫低下者ではこの条件を満たさずに発症する活動性結核症例があり、また INH 予防内服併用下の免疫抑制治療中での結核発症例、さらに INH 内服に伴う重症副作用の発現例を時に経験する。以下の方法で、結核感染および発症の高リスク群の確実な絞り込み、および安全かつ確実な化学予防法を検討した。

B. 研究方法

[1] 自施設を含めた3施設の RA 症例において「TNF α 阻害療法導入時に、二段階法によるツベルクリン反応 (二段階ツ反)、末梢血中の結核菌感作 T リンパ球による IFN- γ 産生を検出する QuantiFERON[®] TB (QFT) 検査、血清中の抗抗酸菌抗体 (デタミナー TBGL[®] 抗体、Mycro Dot[®]) 測定の3者を実施し、結核既感染者検出の効率と基準値を検討した。

[2] 上記3施設において TNF α 阻害療法開始後 3ヶ

月おきに末梢全血の QFT 検査と血清中の抗抗酸菌抗体測定を反復し、結核感染および発症の予測の可能性を検討した。

[3] 上記3施設において、INH 予防内服併用下に結核を発症した免疫抑制症例 (TNF α 阻害療法症例を含める) における結核発症の危険因子と INH 内服に伴う副作用出現の予測因子を、前年度より症例数を増やして検討した。

(倫理面への配慮)

上記3施設において調査内容について説明し同意を得た。

C. 研究結果

[1] TNF α 阻害療法導入時の二段階ツ反で径 20mm 以上の発赤または硬結を認めた (日本リウマチ学会の INH 予防内服併用基準を満たす) 8 例、径 10~20mm の発赤のみを認めた (ツ反陽性だが基準を満たさない) 14 例、ツ反陰性 21 例の3群に分けて、QFT 検査と抗抗酸菌抗体を検討した。INH 予防内服併用基準を満たす 8 例中、5 例が QFT 検査で陽性、4 例が抗抗酸菌抗体で陽性を示した。ツ反陽性だが基準を満たさない 14 例中、4 例が QFT 検査で陽性、3 例が抗抗酸菌抗体で陽性を示した。ツ反陰性の 21 例は全て、両検査とも陰性であった。なお QFT 検査の測定値が陽性対照値と共に低値を示す症例が各群で少数存在した。

[2]上記3施設において、①ツ反の径 10mm 以上の発赤、②胸部異常陰影、③問診(既往歴・接触歴)の3項目に基づくINH 予防内服を行い、TNF α 阻害療法導入後に結核を発症した症例は現在までに無い。QFT 検査陽性の9例のうち、TNF α 阻害療法導入後3ヶ月目のQFT 測定値は3例でほぼ横ばい、6例で減少傾向を示した。

[3]上記3施設でINH 予防内服を併用した免疫抑制治療中に結核を発症あるいは、他院でINH 予防内服を併用した免疫抑制治療中に結核を発症して刀根山病院に転入院した合計31症例で結核発症の危険因子を検討した。31症例のうち、①PSL換算10mg/日以上ステロイド内服を24例(76%)で、②コントロール不良の糖尿病の合併を9例(29%)で、③免疫抑制治療の導入・強化前の結核症の顕在化(胸部単純写真・CT 評価)を4例で、④INH 代謝酵素 N-acetyltransferase-2 (NAT2) のRapid代謝ホモ型を(検討した19症例のうち)15例で認めた。さらにINH を含めた結核治療中に肝障害を認めた6症例の全例でNAT2 活性を検討し、4例でSlow代謝型を示した。またこの31症例のうちINH 耐性結核例は無かった。

D. 考察

QFT 検査の測定値が陽性対照値と共に低値を示した症例の、偽陰性かの検討が今後必要である。今回の調査でINH 予防内服を併用したTNF α 阻害療法症例には結核の発症を認めなかったが、上記の①～④の4点を満たす症例については、INH 予防内服併用中であっても結核(特に肺外結核)の活性化・発病の有無についてQFT 検査と抗抗酸菌抗体で追跡する必要があると考えられる。さらにRA 自体および治療薬により、ツ反

およびQFT 検査の反応性低下が予想されるため、本邦のRA 症例でのこれらの検査の基準値を再検討する必要がある。

MTX を併用したTNF α 阻害療法においてINH によるアレルギー症状は稀であるが、NAT2活性がSlow代謝ホモ型を示す症例ではINH 血中濃度上昇に伴う肝障害等に注意する必要があると考えられた。

E. 結論

TNF α 阻害療法にINH 予防内服を併用すれば、ほとんどの症例について結核発症の予防が可能であると現時点では考えられる。TNF α 阻害療法導入時の評価と経過観察には、二段階ツ反に加えて QuantiFERON[®] TB 検査と血清抗抗酸菌抗体測定の併用が有用であり、INH による肝障害の予測には N-acetyltransferase-2 活性の測定が有用と考えられた。またINH 予防内服下の結核発症の危険因子として、中等量以上のステロイド内服と糖尿病の関与が大きいと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1)橋本章司:《感染症診断の新展開》結核の診断. 内科. p881-885, 南江堂, 2005.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

生物学的製剤の関節リウマチに対する効果ならびに副作用（特に肺合併症）に関する研究

分担研究者 中島 敦夫 日本医科大学 医学部 リウマチ科 助教授

研究要旨 本邦では現在2剤のTNF阻害剤が、関節リウマチへの適応を有しているが、いずれの治療を第一に選択すべきかの基準がい。そこで本研究では2剤のTNF阻害剤（infliximabならびにetanercept）の効果の差異と、その重大な副作用である肺障害に関して自験例を中心に検討をおこなった。その結果、一年後のDAS28評価ではいずれも同程度の有効性がみられた。しかし継続率ならびに現時点での市販後調査による肺合併症に関してはetanerceptのほうが良い傾向がみられた。

A. 研究目的

生物学的製剤は、今後関節リウマチ治療の中心となる可能性がある。本邦では現在2剤のTNF阻害剤が、関節リウマチへの適応を有しているが、いずれの治療を第一に選択すべきかの基準がなく、現状では投与ならびに管理方法の差異により選択されることが多いと予想される。そこで本研究では2剤のTNF阻害剤の効果の差異と、その重大な副作用である肺障害に関して検討をおこなった。

B. 研究方法

当院にて加療中の関節リウマチ患者で、生物学的製剤であるinfliximabもしくはetanerceptの投与を受けた患者で、一年以上経過を観察できた症例（inf群27例、eta群14例）を中心に、その効果と副作用を比較検討した。さらに市販後調査にて報告されている肺合併症の頻度とその背景因子に関してinfliximabとetanerceptで比較検討した。

（倫理面への配慮）

当科でのTNF阻害剤投与患者に対しては、田辺製薬ならびにワイス製薬からの参考資料にもとづき充分説明をおこない、了承を得た上で投与をおこなっている。肺障害患者背景因子の検討は、全例調査資料にもとづき、個人情報の漏洩

が決していないように配慮したうえで資料を得ている。

C. 研究結果

投与前のDAS28はinf群で平均6.5、eta群で平均6.3であった。自覚できる効果の発現に関してはinf群は投与開始後、平均3.4日と非常に早く、それに対し、eta群は投与開始後、平均10.4日とややゆっくりと効果が発現した。24週時点でのDAS28はinf群で平均4.9、eta群で平均4.6で、54週時点でのDAS28はinf群で平均4.5、eta群で平均4.4であった。しかしinf群では投与開始6週以下で2例、22週以下で3例、30週以降で4例が注射後反応ならびに効果不十分などのため投与を中止したが、eta群は1例で満足感が得られなかったため投与を中止した。感染症はいずれの群も同程度観察されたが、重篤なものはなかった。

肺合併症に関しては、今回の群には含まれていないが、eta群において間質性肺炎を1例合併した。そこで市販後調査上での間質性肺炎発現例数を検討したところ、平成17年11月時点で、infliximabでは4000例中19例、etanerceptでは3886例中4例報告されており、他の細菌性肺炎の頻度とあわせ、etanerceptでは少ない傾向がみられた。

D. 考察

考察 : infliximab ならびに etanercept はいずれも関節リウマチ治療に非常に有効な治療と考えられる。効果の発現は infliximab で早くみられるが、投与が長期にわたると効果がやや現弱する傾向がみられた。etanercept では効果の発現は若干遅くみられるが、その効果は持続的であった。肺合併症は、現時点での市販後調査報告では(細菌性)肺炎などの肺感染症に関しては etanercept のほうが少ない傾向がみられた。この差異は併用薬の差異によるものが推測された。すなわち infliximab では MTX との併用義務があるのに対し etanercept ではそのしぼりがないことが、肺合併症が少ない理由ではないかと考えられた。しかしながら興味深いことに、etanercept で報告されている間質性肺炎や細菌性肺炎での患者背景を検討したところ、そのほとんどが MTX を併用していたことから、MTX 以外の因子が肺合併症を規定していることが推察された。

E. 結論

infliximab ならびに etanercept はいずれも関節リウマチ治療に非常に有効な治療であるが、現時点では etanercept のほうが安全性が高い傾向がみられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S Ishigami, A Nakajima, T Matsuzaki, M Tanno, H Suzuki, S Yoshino The effects of mirthful laughter on growth hormone axis in patients with rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol. 23: 651-657. 2005.
- 2) K. Miyake, N. Ueki, K. Suzuki, Y. Shinji, M. Kusunoki, T. Hiratsuka, H. Nishigaki, A. Tatsuguchi, S. Futangami, K. Wada, T. sukui, A. Nakajima, S. Yoshino, C. Sakamoto. Preventive therapy for non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers in Japanese patients with rheumatoid

arthritis: the current situation and a prospective controlled-study of the preventive effects of lansoprazole or famotidine. Aliment Pharmacol Ther. 2005. 21: 67-72.

3) T Matsuzaki, A Nakajima, S Ishigami, M Tanno, S Yoshino. Mirthful laughter differentially affects serum pro- and anti-inflammatory cytokine levels depending on the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol. (Oxford) 2006. 45:182-6.

4) K Kamata, A Nakajima, S Kamijo, H Kurosawa, H Yagita, and K Okumura. Involvement of TWEAK/Fn14 interaction in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. J. Immunol. (in press) 2006

5) Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan. A preliminary analysis. M Tanno, I Nakamura, K Ito, H Tanaka, H Ohta, M Kobayashi, A Tachihara, M Nagashima, S Yoshino, A Nakajima. Mod. Rheumatol. (in press) 2006

6) 中島 敦夫、高橋 央、吉野 榎一管理不良関節リウマチのコントロール：リウマチ内科医への提言。モダンフィジシャン 25. 697-699. 2005

7) 中島 敦夫. TNF ファミリーの制御による関節リウマチ治療の可能性。日本医科大学医学会雑誌 1: 204-206. 2005

2. 学会発表

坂根 学、中島 敦夫、吉野 榎一：関節リウマチにおける生物学的製剤 (infliximab、etanercept) の効果について。第49回日本リウマチ学会総会・学術集会/第14回国際リウマチシンポジウム(4月) 2005

H. 知的財産権の出願・登録

特になし。

表1 関節リウマチにおけるinfiximabとetanerceptの効果（1年成績）

	infiximab			etanercept		
	Baseline	week24	week54	Baseline	week24	week54
Number of patients	27	22	18	14	13	13
Number of tender joints (mean [SD])	12.3 (5.4)	6.3 (2.0)	7.4 (2.3)	11.0 (5.9)	5.9 (1.8)	5.3 (2.0)
Number of swollen joints (mean [SD])	13.4 (4.3)	6.3 (2.2)	8.3 (3.0)	12.8 (4.5)	5.2 (1.2)	5.7 (1.7)
C-reactive protein (mean [SD], mg/dl)	5.1 (2.3)	1.5 (1.2)	2.5 (1.7)	4.7 (1.9)	1.3 (1.0)	1.6 (1.2)
Disease activity score 28-CRP	5.9 (1.9)	3.8 (1.0)	3.8 (1.1)	5.7 (1.8)	3.6 (0.7)	3.5 (0.9)
Disease activity score 28-ESR	6.5 (1.8)	4.9 (1.2)	4.5 (1.4)	6.3 (1.9)	4.6 (0.8)	4.4 (1.3)