

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

関節リウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針の作成
及び その検証に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

平成19年3月

主任研究者 宮 坂 信 之

目 次

I. 構成員名簿

II. 総括研究報告

- 関節リウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針の作成
及びその検証に関する研究 1
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之

III. 分担研究報告

1. 日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究 7
東京医科歯科大学臨床試験管理センター 助教授 針谷正祥
2. インフリキシマブ投与下の関節リウマチ患者における
ニューモシスチス肺炎発症予測因子の解析 11
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之
3. 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 15
産業医科大学第一内科学講座 教授 田中良哉
4. 関節リウマチにおける結核と悪性腫瘍の発生状況 19
(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長 當間重人
5. 関節リウマチに対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討：
ナチュラル・キラー(NK)細胞への影響に関する研究 23
長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 講師 井田弘明
6. ヒト化抗IL-6レセプター抗体による関節リウマチの治療方針の作成に
関する研究—IL-6阻害治療時の感染症の発症頻度と
その特徴：国内臨床試験結果から— 26
大阪大学大学院生命機能研究科 教授 西本憲弘
7. 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：
結核発症との関連から 30
横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 教授 石ヶ坪良明
8. 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 35
大阪大学医学部附属病院感染制御部 教授 朝野和典

9. 関節リウマチに対する生物製剤の治療効果判定	
-全身造影 MR 画像による評価に関する研究	37
北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授 小池隆夫	
10. inliximab の効果検定と効果予測因子の検索に関する研究	39
筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学分野 教授 住田孝之	
11. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療における	
血中 β -D グルカン経時測定の有用性に関する研究	42
埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師 亀田秀人	
12. 関節リウマチにおける関節液あるいは培養滑膜細胞からの	
シトルリン化抗原検出について	46
東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ科 助手 沢田哲治	
13. 関節リウマチに対する TNF 阻害剤の効果・安全性・	
医療経済学に関する研究	49
日本医科大学リウマチ科 助教授 中島敦夫	
14. RA 治療に用いられる生物製剤の医薬経済学的評価に関する研究	53
東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 客員教授 津谷喜一郎	
15. RA 治療における生物学的製剤の費用対効果に関する検討	56
東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授 山中 寿	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	59

I. 構成員名簿

平成18年度 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業（宮坂班）構成員名簿

区分	氏名	職名	所 属	所属施設の所在地
主任研究者	宮坂 信之	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
分担研究者	當間 重人	部長	独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター	〒228-8522 神奈川県相模原市桜台18-1
	山中 寿	教授	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター	〒162-1504 東京都新宿区河田町10-22
	沢田 哲治	助手	東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ科	〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
	井田 弘明	講師	長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科	〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1
	小池 隆夫	教授	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科	〒060-8638 北海道札幌市北区北15条西7丁目
	亀田 秀人	講師	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	〒350-8550 埼玉県川越市鴨田辻道町1981
	石ヶ坪良明	教授	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学	〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9
	住田 孝之	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学分野	〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1
	針谷 正祥	助教授	東京医科歯科大学臨床試験管理センター	〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
	朝野 和典	教授	大阪大学医学部附属病院感染制御部	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15
	田中 良哉	教授	産業医科大学第一内科	〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1
	西本 憲弘	教授	大阪大学大学院生命機能研究科	〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-3
	津谷喜一郎	客員教授	東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学	〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
中島 敦夫	助教授	日本医科大学リウマチ科	〒113-8602 東京都文京区千駄木1-1-5	

Ⅱ. 総括研究報告

関節リウマチ治療における新規生物学的製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究

主任研究者 宮坂信之 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学 教授

研究要旨 本研究では、新規生物学的製剤使用患者登録システム（REAL）の構築による本邦初の生物学的製剤使用患者データベースの作成、それによる安全性情報の収集と対策の確立、新規生物学的製剤使用ガイドラインの策定及び改訂、有害事象早期発見のための診断法の確立、有害事象に対する有効性の高い治療法の確立などを目指して多角的な研究を行うことを目的とする。

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 部長
山中 寿 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授
沢田哲治 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ科 助手
井田弘明 長崎大学医学部・歯学部附属病院第一内科 講師
小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科病態内科学 教授
亀田秀人 埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師
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学 教授
住田孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学分野 教授
針谷正祥 東京医科歯科大学臨床試験管理センター 助教授
朝野和典 大阪大学医学部附属病院感染制御部 教授
田中良哉 産業医科大学第一内科 教授
西本憲弘 大阪大学大学院生命機能研究科 教授
津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 教授
中島敦夫 日本医科大学リウマチ科 助教授

床上、問題となっている。特に近年の研究によって、RA における関節組織破壊には炎症性サイトカインが深く関与していることが明らかとなり、生物学的製剤を用いた抗サイトカイン療法が新たな治療法として臨床応用されるに至っている。しかし本治療法は高い有効性を示す一方で、感染症（肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎など）やアナフィラキシーを始めとする重篤な副作用を起こしうること、長期安全性が不明確なこと、きわめて高価格でありコストパフォーマンスが確立されていないこと、などの諸問題を抱えているのが実情である。また、我が国にはこれまで RA 患者治療の有効性及び安全性に特化した疫学的データベースが存在していなかったために、昨今生物学的製剤の使用に伴って出現している副作用が RA 自体によるものなのか、または併用しているメトトレキサート(MTX)などの治療薬剤によるものなのか、あるいは生物学的製剤の直接の影響によるものなのかを判別することは不可能である。そこで、本研究では、新規生物学的製剤使用患者登録システムの構築による安全性情報の収集と対策の確立、新規生物学的製剤使用ガイドラインの策定及び改訂、副作用早期発見のための診断法の確立、副作用に対する有効性の高い治療法の確立などを目指して多角的な研究を行うことを目的とする。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療学の進歩により本症の治療成績及び生命予後は著しく改善しつつあるが、それによって新たに出現した治療抵抗性の病態や治療薬剤による副作用によって起こる難治性病態が日常臨

B. 研究方法

- 1) 我が国初の生物学的製剤使用 RA 患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety; REAL]の構築を行い、厚生科学研究費補助金免疫アレルギー予防・治療研究事業内科系3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）に参加するリウマチ専門施設17施設を対象としてUMINを用いたオンライン登録を開始した。本システムを運用することにより生物学的製剤の短期的および長期的安全性情報の収集を行い、副作用に対する対策を確立するとともに、我が国の安全性情報を世界に向けて発信する。
- 2) 生物学的製剤使用統一ガイドラインの策定と呼吸器感染症鑑別診断フローチャートの作成；これまでにインフリキシマブ及びエタネルセプト使用による呼吸器合併症、特に肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎の増加が明らかとなったことから、内科系リウマチ研究班3班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、江口勝美）によって作成された生物学的製剤使用ガイドラインの改訂を行う。さらに、生物学的製剤使用中の患者が発熱、咳、呼吸困難などの症状を発症した場合の鑑別診断に有用なアルゴリズムの策定を試みる。これによってその後の肺炎及び結核発生率に変化がみられたか、治療成績は向上したか否かについて検討を行う。
- 3) 生物学的製剤使用中に発生するニューモシスチス肺炎（PCP）の全国調査を行うことにより、PCPに対するハイリスクグループの同定を行うとともに、一次予防基準作成に努める（PAT研究）。
- 4) RA患者における結核と悪性腫瘍の発生状況をiR-netデータベース(Ninja)を用いて解析をすることにより、RA全般および生物学的製剤投与症例における疫学的調査を比較検討する。
- 5) トシリズマブ（ヒト化抗IL-6レセプター抗体）使用ガイドラインの策定：トシリズマブ使用ガイドラインの策定を目的として、本年度はトシリズマブ使用時における感染症発症の頻度とその特徴について解析を行う。
- 6) TNF阻害薬投与における結核発症の分子機構の解明と、発症予防法の開発及び標準化を行う。
- 7) ACR(American College of Rheumatology)コアセットあるいはDAS(Disease Activity Score)28に代わる新たな疾患活動性評価法、コントラストエコー法、ダイナミックMRI及び血中抗体などを用いた生物学的製剤の効果判定法を確立する。
- 8) 生物学的製剤の有効性及び安全性の面からみた医薬経済学的評価を行う。

C. 研究結果

- 1) これまでに主任研究者の宮坂及び分担研究者の針谷らによって、生物学的製剤使用RA患者登録システム[Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety; REAL]の構築が終了し、平成17年4月から運用が開始された。患者登録にはUMINを用いたオンライン登録が行われ、登録はMTX単独使用患者（コントロール群）及びMTXを始めとするDMARD+生物学的製剤併用患者を対象として、患者背景、治療内容、検査データ、疾患活動性の変化などを6ヶ月毎に登録する。生物学的製剤使用症例は可能な限り全例登録し、DMARD投与群と併せて各施設50症例/年の登録を目標とし、今後2年間では合計1700例を目標としている。平成18年11月末現在971例（生物学的製剤群536例、コントロール群435例）が登録されている。
- 2) これまでインフリキシマブとエタネルセプトの使用ガイドラインが別個に存在していたため（承認時期のずれによるため）、内科系リウマチ班（主任研究者；宮坂信之、竹内 勤、

江口勝美)が合議を行い、本年度はこれらを統合したガイドラインを作成した。さらに、肝炎、非定型好酸菌症などを合併した際、手術が必要な場合、妊娠時などの使用法についてガイドラインに追記を加えた。また、生物学的製剤使用時に患者に発熱、咳、呼吸困難などがみられた際の診断のフローチャートを作成し、鑑別診断が容易に行うことができるように配慮をした。なお、本ガイドライン及びフローチャートは日本リウマチ学会で承認をされた後、臨床現場に配布をされている。

- 3) 針谷及び宮坂らは、インフリキシマブ使用中に PCP を発生した症例を全国からできる限り多く集積するため目的で PAT (The study group of Pneumocystis Pneumonia under anti-TNF therapy) 研究グループを構築し、集積した PCP 症例の臨床的特徴を解析した。これまでに 14 施設から得られた 22 症例と 3 施設から得られた PCP 非発症 104 症例を比較・解析したところ、PCP 発症までの期間は 17 例 (77%) が 14 週以内に発症していることが判明した。また、PCP 発症時には末梢血リンパ球数 ($p=0.006$)、血清アルブミン値 ($p<0.001$)、血清 IgG 値 ($p<0.001$) は非 PCP 群に比して PCP 発症群で有意の低値を示した。さらに Cox 比例ハザードモデルにより独立した PCP 発症危険因子として、年齢 65 歳以上 (hazard ratio 3.77)、肺疾患の合併 (2.54)、プレドニゾロン投与量 6mg 以上 (3.76) が同定された。また、亀田はインフリキシマブ投与患者における β -D グルカン測定は PCP 発症のモニタリングに有用であることを確認した。

田中はリウマチ性疾患治療中に合併したカリニ肺炎 (PCP) の早期診断と一次予防基準作成を行っており、誘発喀痰を用いた PCR 法による DNA 診断の高い感度と特異性を明らかにし、本検査法を PCP の早期診断に導入することを提唱している。また、PCP の一次予防基準案を作成したが、生物学的製剤使用例ではこれに

該当しない症例が 3 例存在したこと、一次予防に用いる ST 合剤に対して 28% に有害事象がみられたことから、これらの点は今後の検討課題とした。

- 4) 當間は国立病院機構で構成されている免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) で構築したデータベース (Ninja) を用いることにより、RA 患者の結核と悪性腫瘍の発生状況を現在解析中である。2003-2004 年度の登録患者 7904 名を用いた解析では、RA 患者の結核標準化罹患率 (SIR) は 2.80 (男性 1.45、女性 5.12) であった。また、女性 RA 患者の悪性リンパ腫 SIR は 6.64 と高値を示した。これらの患者は生物学的製剤未投与であることから、わが国において生物学的製剤を使用する際には結核と悪性リンパ腫の発生に注意をすべきであることが改めて確認された。また、井田は生物学的製剤使用患者では NK 細胞数の低下を伴わない NK 活性の低下があるが、生物学的製剤使用患者ではさらなる NK 活性の低下がみられることを明らかにした。今後、悪性腫瘍、PCP などを含めた長期安全性との関連性を検討する予定である。
- 5) 西本はトシリズマブ使用 4318 例の解析を行い、重篤な有害事象は 39 例 (43 件) (6.7/100patient year) であり、頻度の多いものは肺炎、帯状疱疹、蜂窩織炎であることを報告した。今後、これらの所見は本剤使用ガイドライン作成の参考となろう。
- 6) 石ヶ坪は結核感染の評価として、ELISPOT 法を用いた結核菌特異抗原刺激による IFN- γ 産生細胞の検出が QuantiFERON (QFT) 法よりも高感度であり、生物学的製剤使用時の結核のスクリーニング及びモニタリングに有用であることを明らかにした。これに対して朝野は、生物学的製剤導入時のツ反発赤径が 12mm 以上の症例では積極的に QFT 検査を行い、QFT 値が 0.20IU/mL 以上の例には INH 内服を併用すべきであることを提唱した。

- 7) 小池は、全身 MRI により高感度に関節炎の描出ができること、生物学的製剤の有効性の指標として有用であることを明らかにしている。また、沢田は新規シトルリン化ペプチド抗体アッセイ系の開発を通じて、これを生物学的製剤反応予測因子として展開しようとしている。一方住田は、インフリキシマブ投与前後における臨床検査及び血中サイトカイン、各種制御因子 mRNA の変動についての解析を進めている。津谷は、インフリキシマブ治療時において、結核予防のための INH 予防内服のメリットを評価すべく INH 投与の有無に関する臨床経済分析を行い、INH 投与の是非について解析を行っている。その他、中島はインフリキシマブとエタネルセプトの効果並びに副作用の比較検討を行い、エタネルセプトのほうが有効率及び継続率で優れていることを報告しているが、さらに明確な結論を出すためには多数症例での検討が必要であろう。
- 8) 山中は東女医大でのコホート研究 IORRA データベースを用いた解析から、生物学的製剤を含む積極的な治療による疾患活動性制御は医療経済学的にも妥当であるものの、安易な使用は費用対効果において他の抗リウマチ薬に劣る可能性も提示した。また、津谷は生物学的製剤の費用効用文責に有用な判断樹モデルの構築を目指している。

D. 考察

本研究を通じて、我が国における生物学的製剤使用の実態がさらに明らかとなりつつあり、治療ガイドラインの改訂、呼吸器合併症診断フローチャートの作成などによって副作用の実態、副作用の早期診断法及び早期治療法などが次々と明らかにされつつある。特に、我が国においては生物学的製剤の有効性は欧米に比較してきわめて高いことが明らかにされつつあるが、一方で肺炎、結核の多発合併のみならず PCP などの我が国特有の有害事象の発生も明らかとなっており、その対策を確立することは焦眉の

急であると思われる。しかし、我が国において生物学的製剤使用時の結核の発生が減少しつつあるという事実は、本研究により策定した生物学的製剤使用ガイドラインの普及によるところが大きいと考えられる。一方、本研究によって PCP はわが国生物学的製剤使用 RA 患者に特異的にみられる重篤副作用である可能性が明らかとなったが、まだ発生頻度の経時的減少はみられておらず、今後、PCP の早期診断及び一次予防策の策定が急がれる。

E. 結論

今回に研究により、わが国 RA 患者に適正に生物学的製剤を使用するための指針が明示された。また同時に、生物学的製剤使用における副作用の早期診断法の確立、リスクマネジメントの方策などが確立されつつある。我が国と欧米との間に存在する人種差、社会経済学的背景の差、医療システム及び水準の差などを考慮すると、RA 治療における新規生物学的製剤使用患者のデータベースの継続的構築、生物学的製剤の治療方針の改訂とその検証は必要不可欠であると思われ、今後さらなる研究が継続されるべきであろう。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. N. Miyasaka, T. Takeuchi, K. Eguchi: Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol.* 16:63-67, 2006
2. N. Miyasaka: Etanercept and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Therapy* 3(3):365-373, 2006
3. T. Abe, T. Takeuchi, N. Miyasaka, H. Hashimoto, H. Kondo, Y. Ichikawa, I. Nagata: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of

infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 33:37-44, 2006

4. Takeuchi T, Amano K, Kameda H. Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration 2006;26:148-159.
5. Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N,

Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol (in press).

H. 知的財産権の出願・登録
特になし

Ⅲ. 分担研究報告

日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究

分担研究者 針谷正祥

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 助教授

研究要旨

【研究目的】生物学的製剤の有害事象に関するデータを収集するためには専門医療施設から広く患者を集積し、長期観察を行なうための登録システムが必要不可欠である。そこで、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL))』を作成し、これを利用して生物学的製剤使用 RA 患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬使用 RA 患者に関する安全性情報を収集し、薬剤の適正使用に役立てることを本研究の目的とした。

【方法】厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業リウマチ内科系 3 班 (宮坂班・竹内班・江口班) に所属する施設およびその関連施設、計 19 医療機関を対象とし、平成 17 年 7 月より患者登録および 6 ヶ月毎の追跡調査を開始した。

【結果】平成 17 年 7 月の登録開始以降、登録患者数は順調に増加し平成 19 年 1 月末までに合計 1008 名の患者が登録され、追跡調査中である。重篤な有害事象は全体で 20 件 (9.6 件/100 患者・年) 報告されている。また、患者登録および追跡調査のデータ収集を簡便にするため、REAL 研究システムの完全な Web 化を行なった。

【考察および結論】今年度の研究によって、全国規模の RA 患者登録システムの運用を軌道に乗せ、生物学的製剤の長期安全性を監視する基本的な体制を整えた。今後さらに登録患者数を増やし、継続して追跡調査を行なうことによりわが国独自のエビデンスを発信することができる。

A. 研究目的

わが国では 2003 年に infliximab が、2005 年には etanercept が上市され、各薬剤使用関節リウマチ (RA) 患者数は着実に増加している。これらの TNF 阻害薬は非常に優れた抗リウマチ作用・関節破壊進行抑制作用を有する一方で、使用患者において日和見感染症・悪性リンパ腫などの重篤な有害事象の発生が報告されていると共に、これらの有害事象の発生頻度には民族差のある可能性が示唆されている。例えば、infliximab 投与開始後比較的短期間におけるニューモシスティス肺炎の多発はわが国に特有な事象であることが指摘されている。かかるデータを収集するために諸外国はすでに RA 患者登録システム

を運用しているが、わが国には専門医療施設から広く患者を集積するための登録システムはこれまで存在せず大きく立ち遅れていた。そこで、本研究では平成 16 年度に、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL))』を作成し、平成 17 年度に運用を開始した。本年度もこのシステムを継続して運用し、日本人の生物学的製剤使用 RA 患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA 患者に関する安全性情報を収集し、これらの安全性情報の解析を通じて日本人 RA 患者における生物学的製剤使用の実態とその安全性を明らかにすることを目的と

した。

B. 研究方法

1. 昨年度までの準備状況：平成 16 年度に研究計画書を作成、平成 17 年度から患者登録を開始した。また、研究参加医師向けおよび一般向け（一般患者向けおよび医療機関向け）のホームページを運営中である。

2. 研究実施体制：本研究班を含む内科系リウマチ研究班三班（主任研究者：宮坂信之教授、竹内 勤教授、江口勝美教授）の班員が所属する医療施設およびその関連医療施設（合計 19 施設）を本研究の参加施設とした。前年度に引き続き、東京医科歯科大学薬害監視学講座内に REAL 研究本部を設置した。各施設で倫理審査委員会等の承認を得た後に症例登録を開始した。

患者選択基準と登録方法：患者選択基準は、①アメリカリウマチ学会の 1987 年分類基準によって RA と診断される患者、②研究参加の文書同意が得られた患者、③登録時に生物学的製剤（過去 6 ヶ月以内に開始）（生物学的製剤群、B 群）または DMARD による治療を受けている患者（治療開始時期は問わない）（コントロール群、C 群）、とした。研究参加医師は登録時に各症例に付与される登録番号を用いて、初回入力フォームを記入し、以後 6 ヶ月ごとに経過入力フォームを REAL 研究本部に提出した。REAL 研究本部ではこれらのフォームの内容を確認し、データベース化した。

（倫理面への配慮）

以下のように研究計画書に記載した。

- 1) 本研究はヘルシンキ宣言（2000 年改訂）・疫学研究に関する倫理指針（厚生労働省・文部科学省、平成 17 年改正）を遵守して行う。
- 2) 各参加施設の研究責任医師は本研究計画書を各参加施設の倫理委員会（またはそれに相当する委員会等）に提出し、審議・承認を受けたのち、研究を開始する。
- 3) 各参加施設の研究責任医師・分担医師は、上記倫理委員会等で承認の得られた同意説明文書を患

者または代諾者に渡し、十分な説明を行い、患者または代諾者の自由意思による同意を文書で得る。

C. 研究結果

1. 各施設の患者登録状況：16 施設で患者登録が開始され、平成 19 年 1 月末までに合計 1,008 名の患者が登録された。患者登録は平成 17 年 6 月から開始され、順調に登録数は増加している。

2. 登録患者の臨床的解析：平成 18 年 10 月 31 日までに初回入力フォームが固定された 607 例（B 群 272 例、C 群 335 例）の臨床的特徴を解析した。男女比は B 群男性 19.0%、女性 81.0%、C 群男性 17.5%、女性 82.5%、RA 罹病期間の平均値は B 群 8.9 年、C 群 10.0 年であった。Steinblocker の stage 分類、class 分類の分布は B 群・C 群ほぼ同じ割合であった。全登録患者中、stage I 17.0%、stage II 35.6%、stage III 18.3%、stage IV 29.1%であり、class I 23.7%、class II 60.9%、class III 13.9%、class IV 1.5%であった。登録患者の RA 活動性は DAS28 各項目ともに C 群に比較して B 群で高く、DAS28（圧痛関節数・腫脹関節数・患者 VAS・赤沈で算出）および DAS28-CRP（圧痛関節数・腫脹関節数・患者 VAS・CRP で算出）はいずれも B 群で高値を示した（図 1-3）。

3. これまでに報告された重篤な有害事象：経過入力フォームが回収されている症例を対象に、重篤な有害事象の頻度および内容を検討した。重篤な有害事象の総件数（複数報告症例有り）は、B 群 9 件（10.6/100 患者・年）、C 群 11 件（9.0/100 患者・年）であった。そのうち感染症は B 群 3 件、C 群 6 件、悪性腫瘍は B 群 1 件、C 群 2 件であった。

4. REAL システムの完全 Web 化

登録症例数の増加に伴い、データマネジメント業務が煩雑になったため、ファイルメーカーを利用したファイルのアップロードシステムから完全なオンラインシステムに変更した。これにより、データ入力・送信およびデータチェック作業の負担が軽減された（図 4）。

D. 考察

観察研究は継続することにより、初めて医学的に意味のあるデータとなる。欧米の登録システムから発表された論文を参考にすると、意味のある研究成果を得るためには少なくとも3年間の患者データ収集が必要と考えられる。REALは実際にデータ登録を開始してようやく1年半であり、長期安全性を明らかにするためには登録症例数を増やすと共に、現在の登録症例を長期に追跡していくことが最も重要である。

E. 結論

本研究では、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL))』を開発・運用し、1000例以上のRA患者を登録した。登録患者の人口統計学的特徴、疾患活動性、重篤な有害事象を解析し、生物学的製剤使用RA患者と非使用RA患者を比較した。患者登録システムを用いた観察研究は、継続的な運用により始めて臨床的に有用な結論が得られるので、今後も引き続き参加各施設に患者登録およびフォローアップをお願いしていく必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 論文発表

【英文】

- 1) J Ogawa, M Harigai, T Akashi et al.: Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis* 2006, 65;1667-1669.
- 2) Ochi S, Harigai M, Mizoguchi F, et al.: Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and

organizing diffuse alveolar damage. *Mod Rheumatol* 2006, 16:316-320.

【和文】

- 1) 針谷正祥、小池竜司： 大学における「薬害監視学講座」の設立。日本医師会雑誌 134 (11) : 2165, 2006.
- 2) 針谷正祥： ニューモシスチス肺炎。内科 97 (4) : 680-683, 2006.
- 3) 針谷正祥： RAに対するCTLA-4-Ig療法 -抗CD4モノクローナル抗体との違いは何か-。分子リウマチ 3 (2) : 149-154, 2006.
- 4) 針谷正祥、小池竜司： 日本における生物学的製剤の安全性評価とデータベース構築。リウマチ科 35 (5) : 422-428, 2006.
- 5) 針谷正祥： 生物学的製剤と感染症 (治療のピットフォール)。治療学 40 (7) : 786-787, 2006.
- 6) 針谷正祥： abatacept : T細胞をターゲットにしてなぜ効くのか (特集 : 関節リウマチのaggressive therapy)。Mebio 23 (12) : 83-92, 2006.
- 7) 宮坂信之、小池竜司、針谷正祥： 生物学的製剤を安全に使用するために。整形・災害外科 49 (6) : 695-704, 2006.

3. 学会発表

・【国際学会】

- 1) Komano, Y., Harigai, M., Koike, R., et al.: Predictors of Pneumocystis Pneumonia (PCP) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Under Infliximab (IFX) Therapy: A Multicenter Case-Control Study. *Arthritis & Rheum (Abstract Supplement, 2006 Annual Scientific Meeting)*, Washington, DC, USA.

【国内学会】

- 1) 針谷正祥: Abatacept: T細胞を標的とする新たな生物学的製剤。(生物学的製剤: 有用性、治療反応性の予測、副作用)。第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎
- 2) 小川 純、小池竜司、宮坂信之、針谷正祥: 関節リウマチ(RA)患者に対するインフリキシマブ(IFX)投与

下のニューモシスティス肺炎(PCP)症例のレトロスペクティブ検討。第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎

- 3) 針谷正祥、小川純、小池竜司、他：日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム。第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、長崎
- 4) 針谷正祥：生物学的製剤使用上の問題点。(関節リウマチへの生物学的製剤：いつ始めるのか、中止は可能か)。第21回日本臨床リウマチ学会、東京。
- 5) 針谷正祥：インフリキシマブによる炎症制御。(炎症制御における分子標的療法)。第27回日本臨床薬理学会年会、東京。

H. 知的財産権の出願・登録
特記事項なし

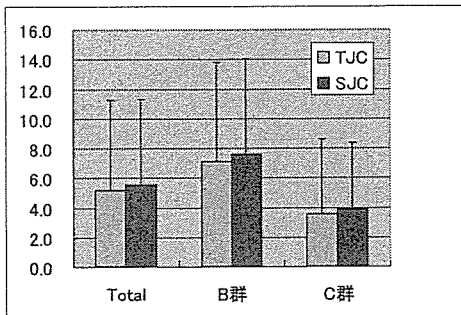


図1 登録患者の圧痛・腫脹関節数 (平成18年11月)

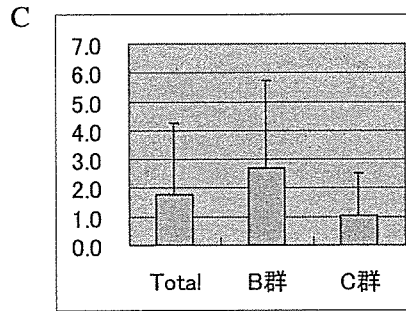
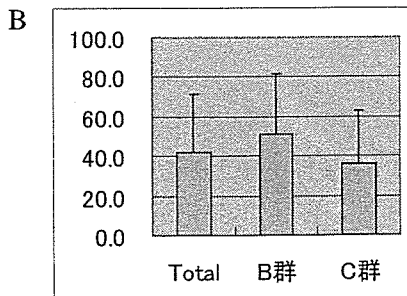
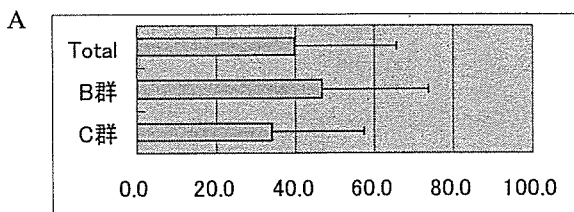


図2 登録患者の(A) VAS、(B) 赤沈、(C) CRP (平成18年11月)

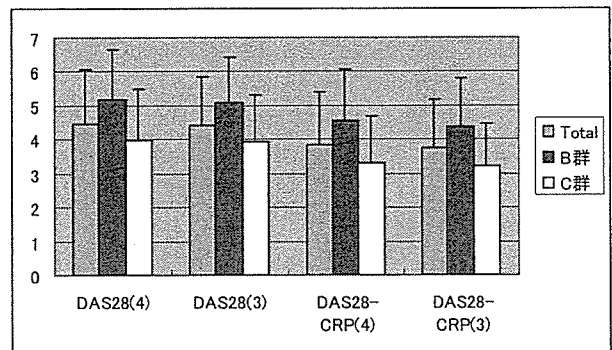


図3 登録患者のDAS28 (平成18年11月)

REAL system
Rheumatoid Arthritis Registry in Japan

図4 REAL システムの完全 Web 化

患者登録番号	ID	イニシャル	性別	年齢	VAS	赤沈	CRP	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR	ESR
C-00001	78212809	男	男	55	1.8	2.8	1.2	40	50	30	40	50	30	40	50	30	40	50
C-00002	79063098	男	女	55	1.8	2.8	1.2	40	50	30	40	50	30	40	50	30	40	50
C-00003	78215170	男	女	55	1.8	2.8	1.2	40	50	30	40	50	30	40	50	30	40	50
C-00004	01010365	男	女	55	1.8	2.8	1.2	40	50	30	40	50	30	40	50	30	40	50
C-00005	78227745	男	女	55	1.8	2.8	1.2	40	50	30	40	50	30	40	50	30	40	50

図4 REAL システムの完全 Web 化

インフリキシマブ投与下の関節リウマチ患者におけるニューモシスチス肺炎発症予測因子の解析

主任研究者 宮坂信之 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学 教授

研究要旨 TNF 阻害薬は関節リウマチ (RA) に対し優れた有効性を示し、RA 治療を大きく進歩させた。しかし、本邦においては、インフリキシマブ (IFX) 投与中の RA 患者にニューモシスチス肺炎 (PCP) が多発し、対応策の策定が重要な臨床的課題となった。そこで、IFX 投与下の RA 患者における PCP 発症例の症例集積研究を行い、背景因子および臨床的特徴を解析した。PCP は、9 割の症例において IFX 投与開始後半年以内に発症し、PCP 発症群は非発症群に比較して有意に高齢で、肺合併症率が高く、ステロイド投与が多く、IFX 投与開始時の血清 IgG が低値であった。また、PCP 発症時の血清 IgG、血清アルブミン値は非発症群に比較して有意に低値であった。さらに、多変量解析によって PCP 発症予測因子として、年齢 ≥ 65 歳、肺疾患の合併、プレドニゾロン投与量 $\geq 6\text{mg/日}$ が同定され、これらの予測因子を 2 個以上有する患者は、PCP 推定累積発症率が有意に高まることが判明した。PCP 発症高リスク患者においては、IFX 投与開始後の特に半年間、臨床徴候・血清アルブミン値・IgG 値・末梢血リンパ球数を慎重にモニターする必要があると考えられた。今後、PCP に対する予防投与の適否を判断する基準、およびその効果について明らかにする必要がある。

A. 研究目的

TNF 阻害薬は関節リウマチ (RA) に対する優れた臨床効果と関節破壊進行抑制効果を有する一方で、投与患者における日和見感染症対策が重要な臨床的課題となっている。そのため、本邦ではインフリキシマブ (IFX) およびエタネルセプトの両薬剤ともに全例市販後調査 (全例 PMS) が実施された。その結果、IFX の全例 PMS 登録症例 5000 例中 22 例 (0.4%) にニューモシスチス肺炎 (PCP) が報告され、欧米 (0.012-0.14%) に比較して PCP 発症頻度が高いことが明らかとなった^{1,2)}。そこで、IFX 投与下の RA 患者における PCP の背景因子、臨床的特徴、発症予測因子を明らかにすることを目的に、多施設共同ケースコントロール研究を実施した。

B. 研究方法

1. 共同研究グループの組織化と症例集積

IFX 市販後に PCP を合併した症例を有する医療機関に協力を依頼し、PAT 研究グループ (The study group for *Pneumocystis Pneumonia* under anti-TNF therapy) を組織し、学術委員として呼吸器専門医 2 名に参加を依頼した。当該医療機関 14 施設より 26 例の PCP 症例 (疑い例を含む) と 102 例の非 PCP 症例を集積した。症例検討会を実施し、臨床経過、検査データ、画像所見 (胸部単純 X 線、胸部 CT) に

ついて検討した。本研究は「疫学研究倫理指針 (平成 17 年度改正)」に従い実施した。

2. PCP 診断基準

①自覚症状、②低酸素血症、③ 画像所見を有し、菌体が確認された場合を definite PCP とし、上記①から③に加えて④治療反応性、⑤血清 β -D-グルカン陽性を満たす場合あるいは、④および⑥喀痰 PCR 陽性を満たす場合を presumptive PCP と定義した。

3. 統計学的解析

PCP 発症患者 (PCP 群) と PCP を発症することなく IFX を継続投与可能であった患者 (非 PCP 群) の 2 群を比較した。各群の臨床的特徴を、Fisher の直接確率検定または Mann-Whitney の U 検定を用いて検討した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて PCP 発症予測因子の解析を行った。

C. 結果

1. PCP 発症例の診断根拠

集積症例の診断について、前述の PCP 診断基準に照らし合わせ検討を行った結果、26 例中 21 例を PCP と診断し得た。2 例は菌体が検出され definite PCP、19 例は血清 β -D-グルカンまたは喀痰 PCR 陽性で presumptive PCP であった。

2. PCP 発症時期に関する検討

IFX 投与開始から PCP 発症までの期間は、16 例

(76%)が14週以内、19例(90%)が26週(半年)以内であった。すなわち、ほとんどの患者はIFXの投与5回以内に発症していた。

3. 患者背景

IFX投与前における患者背景因子を検討したところ、PCP群は非PCP群に比較し有意に高齢で($p<0.001$)、肺疾患合併率が高く($p<0.001$)、ステロイド投与量が多く($p<0.001$)、血清IgG値が低い($p=0.008$)ことが判明した。一方、RA罹病期間、メトトレキサート投与量、末梢血リンパ球数には有意差を認めなかった(表1)。

4. PCP発症時の臨床的パラメーター

PCP発症時、PCP群は非PCP群よりも有意にステロイド投与量が多かった($p<0.001$)。また、PCP群の末梢血リンパ球数($p=0.015$)、血清アルブミン値($p<0.001$)、血清IgG値($p<0.001$)は非PCP群に比較して有意に低値であった(図1)。

5. 検査データの推移

IFX投与開始時とPCP発症時の検査データの変化率の解析をおこなった。血清アルブミンとIgG値はPCP発症に伴い有意に低下しており、PCP群と非PCP群間で有意差を認めた。リンパ球数もPCP発症に伴い減少を認めたが、両群間で有意差を認めなかった。

6. PCP発症予測因子

Cox比例ハザードモデルにより、PCP発症予測因子として、年齢 ≥ 65 歳(hazard ratio [95% CI]) (3.77 [1.54-9.25])、肺疾患の合併(2.54, [0.997-6.46])、プレドニゾロン投与量 ≥ 6 mg/日(3.76, [1.37-10.3])が同定された(いずれも投与開始時)。Log-rank検定によって、これらの予測因子を2個以上有する患者は、0または1個の患者に比較してPCP推定累積発症率が有意に高まることが判明した(図2)。

D. 考察

今回解析した症例の90%が、IFX投与開始後半年以内にPCPを発症していた。文献上のPCP報告例(IFX投与下のRAまたはクローン病患者)も、IFX導入初期に発症しており、IFX投与とPCP発症に時間的関連性が認められる。また、モデル実験動物においてTNF中和抗体の投与はニューモシチスの排除を阻害するなど、TNFがPCPに対する宿主防御機能に重要な役割を担うことが示されている³⁾。したがって、今回解析したPCP症例において、TNF阻害薬(IFX)投与が発症を誘発した可能性が極めて高いと考えられる。

わが国においては、IFXの全例PMS登録症例中

0.4%にPCP発症を認めた。従来、PCP発症の高リスク集団として、HIV感染患者、癌、臓器移植、免疫抑制療法を受けている患者が知られていたが、本研究により、IFX投与RA患者も高リスク集団として認識する必要性が示された。

臨床上の対応策として、①PCP発症予測因子(年齢 ≥ 65 歳、肺疾患の合併、プレドニゾロン投与量 ≥ 6 mg/日)を2個以上有する場合、PCPを発症する危険が高いとみなす、②ハイリスク患者においてはIFX投与開始後、特に半年間は、血清アルブミン値、IgG値、末梢血リンパ球数、血清 β -D-glucanを定期的に測定する、③これらが明らかな減少を示す場合は、PCPの早期診断に留意するとともに、PCPに対する化学予防を考慮することが勧められる。

E. 結論

PCPは、わが国のIFX投与下のRA患者における重要な日和見感染症である。本研究により、高齢、肺合併症、ステロイド投与がPCP発症予測因子となり、IFX導入早期にPCPが発症することが明らかとなった。今後、エタネルセプト使用中のRA患者におけるPCPの発症例についても、実態の把握と背景因子の解析を行う必要がある。さらに、PCP発症高リスク患者に対する予防投与の適応を判断する基準、およびその効果について明らかにする必要がある。

<謝辞>

本研究はPAT研究グループ(The study group for *Pneumocystis Pneumonia* under anti-TNF therapy)との共同研究であり、ご協力いただいた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・竹内勤、都立府中病院リウマチ膠原病科 平松和子、自治医科大学 アレルギーリウマチ科 岩本雅弘・養田清次、倉敷中央病院 リウマチ・膠原病科 蔭山豪一、名古屋大学 呼吸器内科 今泉和良、東広島記念病院 内科 岩橋充啓・山名征三、社会保険中央総合病院 内科 徳田均、ながさき内科・リウマチ科病院 松岡直樹、北海道大学 第二内科 瀝美達也、長崎大学 第一内科 井田弘明・江口勝美、東京医科歯科大学薬害監視学 小川純・駒野有

希子・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) Ann Rheum Dis. 2006 65 (Suppl II): 503
- 2) Drug Safety. 2004 27: 307-24
- 3) Infect Immun. 1992 60: 1279-84

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ochi S, Harigai M, Mizoguchi F, Iwai H, Hagiyaama H, Oka T, Miyasaka N: Leflunomide-related acute interstitial pneumonia in two patients with rheumatoid arthritis: autopsy findings with a mosaic pattern of acute and organizing diffuse alveolar damage. Mod Rheumatol 2006, 16:316-320.
2. Ogawa J, Harigai M, Akashi T, Nagasaka K, Suzuki F, Tominaga S, Miyasaka N: Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-

interleukin-6 receptor monoclonal antibody. Ann Rheum Dis 2006, 65:1667-1669.

3. Komano Y, Nanki T, Hayashida K, Taniguchi K, Miyasaka N: Identification of a human peripheral blood monocyte subset that differentiates into osteoclasts. Arthritis Res. Ther. 2006, 8:152-165.

学会発表

1. 針谷 正祥、小池 竜司、小川 純、宮坂 信之： 関節リウマチにおける生物学的製剤の Post-Marketing Surveillance (PMS)の現状と課題： PMS は今後どうあるべきか。第 50 回(中)日本リウマチ学会総会、2006、長崎市。
2. Komano Y, Harigai M, Koike R, Ogawa J, Miyasaka N, PAT study group: Predictors of *Pneumocystis* Pneumonia (PCP) in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) Under Infliximab (IFX) Therapy: A Multicenter Case-Control Study. 70th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, 2006.11, Washington, DC, USA.

H. 知的財産権の出願・登録 なし

背景因子	PCP 群 (n=21)	非PCP 群 (n=102)	p-value **
年齢 (平均±SD)	64 ± 8	54 ± 12	<0.001
女性-no. (%)	17 (81.0)	93 (91.2)	N.S.
糖尿病-no. (%)	5 (23.8)	8 (7.8)	0.046
肺疾患有り-no. (%)	10 (47.6)	11 (10.8)	<0.001
RAの罹病期間--年 *	8.9	7	N.S.
MTX投与量--mg/週 *	8	8	N.S.
PSL投与量--mg/日 *	7.5	5	0.001
末梢血リンパ球数 (/ μ l) *	1148	1192	N.S.
血清アルブミン値 (g/dl) *	3.7	3.8	N.S.
血清IgG値 (mg/dl) *	1192	1540	0.008

* 中央値

** 連続変数はMann-Whitney検定;カテゴリー変数はFisherの直接確立法にて算出.

表 1. インフリキシマブ投与開始時の患者背景

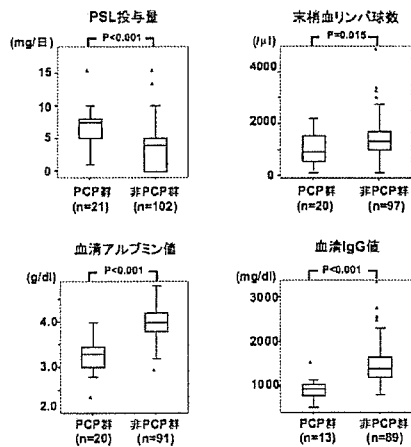


図 1. PCP 発症時の臨床的パラメーター

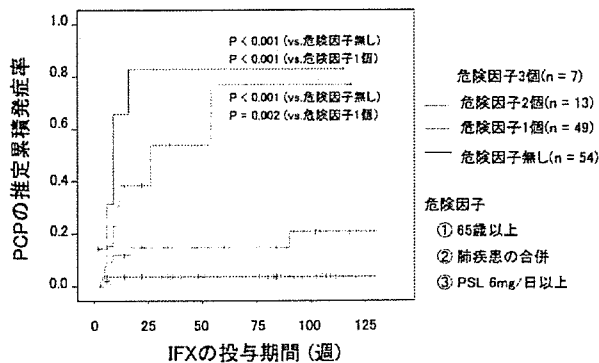


図 2. PCP 累積発症率