

・Izumi Y, Ida H, Eguchi K. (2 番目、他 10 名)
Mechanisms of impaired natural killer cell activity in
primary Sjögren's syndrome: Involvement of low NK cell
number and low expression of NK cell activating
receptors. European League Against Rheumatism,
Annual European Congress of Rheumatology. Vienna,
8-11 June, 6. 8-11, 2005.

・和泉泰衛、井田弘明、江口勝美 (2 番目、他 10 名) 原
発性シェーグレン症候群(SS)患者末梢血中のNK細胞
活性低下のメカニズム: NK細胞数の低下と活性化分子
発現低下の検討第49回日本リウマチ学会総会・学術

集会抄録集 p203, 2005.

・井田弘明(筆頭著者、他 13 名)本邦初の TNF
receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)家系の遺
伝子解析(第2報) 第48回日本リウマチ学会総会・学
術集会抄録集 p178, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録
なし。

(共同研究者; 荒牧俊幸、松岡直樹、江口勝美)

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

分担研究者 西本憲弘 大阪大学 大学院生命機能研究科 免疫制御学講座 教授

研究要旨 IL-6 は関節リウマチ(RA)の病態形成にかかわる炎症性サイトカインのひとつであり、IL-6 の作用を特異的に阻害するヒト化抗 IL-6 レセプター抗体、tocilizumab が RA 治療に有効であることが臨床試験の中で明らかになった。本研究では、tocilizumab による RA の治療方針を確立するために、安全性に関して検討した。Tocilizumab 使用時の感染症の発症に特定の傾向は認めなかったが、使用にあたっては活動性の感染症を除外するとともに、リンパ球数の低下などリスクのある患者には使用を控えるべきであると考えられた。また、安全に使用するには患者への指導と慎重なモニタリングが必要である。抗 tocilizumab 抗体の抑制には IL-6 活性の十分な阻害が重要であることがわかった。今後、長期の安全性について検討することで、治療法の確立が可能であると思われる。

A. 研究目的

IL-6 は関節リウマチ(RA)の病態形成にかかわる炎症性サイトカインであり、IL-6 阻害は RA の新規治療法となる可能性がある。ヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 tocilizumab は、IL-6 の作用を特異的に阻害する治療用モノクローナル抗体であり、日本で最初の抗体医薬として、関節リウマチをはじめ若年性特発性関節炎やクローン病に対して臨床試験が行われ、さらに世界の 42 カ国で関節リウマチに対する臨床試験が実施されている。

RA に対する臨床試験の中で、tocilizumab は RA に伴う症状や検査値異常の改善のみならず、RA による関節破壊進行の抑制効果においても従来の抗リウマチ薬に比べて優れていることが証明された。しかし、臨床試験の中で、Epstein-Barr virus (EBV) 感染の悪化による死亡例が出現したことに加え、肺炎等の重症感染症の合併も報告されており、感染症を如何に予防し、また、早期に発見して治療を行うかが課題である。そこで平成 16 年度から 18 年度にかけて tocilizumab 治療中に発生した感染症の特徴を検討した。

また、Tocilizumab は遺伝子組換えによりヒト化した治療用モノクローナル抗体であり、マウス由来のタンパクが減ったことにより、ヒトに反復使用を行っても tocilizumab に対するヒト抗体が出にくいことが期待される。実際にわが国で行われた臨床試験ではメトトレキサートの併用を行わないモノセラピーであったにもかかわらず抗体の出現率は tocilizumab 使用群で 1.8%と、抗 TNF 抗体治療で報告されている出現率に比べて低値であった。しかし、わずかながら抗 tocilizumab 抗体の出現が見られ、そのような症例では効果の減弱やアレルギー反応を生じる可能性がある。そこで、平成 17 年度には抗 tocilizumab 抗体の出現例について、その特徴を明らかにし、抗 tocilizumab 抗体の出現リスクを減少できるか否かを検討した。

B. 研究方法

1) tocilizumab 使用時の EBV 感染状況の検討（平成 16 年度）：tocilizumab 臨床第 I / II 相と第 II 相試験の RA156 例、その他疾患 57 例（Castleman 病、Crohn 病）について、インフォームドコンセントを得たう

えで血清学的検査ならびに PCR 法による末梢血 EBV-DNA 定量を行い EBV 感染悪化のリスクを検討した。さらに、tocilizumab 治療中の末梢血 EBV-DNA 量の推移を検討した。

平成 13 年 12 月 6 日時点で投与中止例と継続試験に移行しない症例は除いた。具体的には ①血清中 EBV 抗体価：VCA-IgG、VCA-IgM、EADR-IgG、EBNA-IgG の測定、②EBV-DNA：血清（血漿）中ならびに末梢血白血球中の EBV-DNA を PCR 法により測定、③末梢血で EBV-DNA が $10^{2.5}$ copy 以上検出された症例の末梢血を B 細胞表面マーカーである CD19 に対する抗体を用いてソーティングし、B 細胞ならびに非 B 細胞の各細胞分画での EBV 感染の有無の検討、を行った。

2) 抗 tocilizumab 抗体の検討（平成 17 年度）：tocilizumab 臨床第 II 相を中心に、抗 tocilizumab 抗体の出現リスク（使用量、臨床検査値、出現時期）、症状等について検討した。抗 tocilizumab 抗体は抗 Fab 抗体（以降は中和抗体と呼ぶ。殆どが IgG 抗体である。）ならびに IgE クラスの抗体をそれぞれ測定した。

3) tocilizumab 使用時の感染症の発症頻度とその特徴の検討（平成 18 年度）：わが国での tocilizumab の RA 臨床研究のうち 8 試験計 431 例での感染症の種類、頻度、発現時期、重症度、転帰等について検討した。

3 つの比較試験（後期第 II 相試験、第 III 相 SAMURAI と SATORI）においてはコントロールまたはプラセボ群との比較を行った。継続試験については平成 17 年 4 月までの集計を行った。

（倫理面への配慮）

臨床試験は GCP に準拠して行った。各施設の倫理委員会の許可の下、患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。感染症の情報に関しては、個人が特定できないように、マスクされた状態で行った。

C. 研究結果

1) tocilizumab 使用時の EBV 感染状況の検討（平成 16 年度）

EBV 感染状況の検討：全血中の EBV-DNA は治験に参加した RA 患者の 41 例(26%)で検出され、そのうち病的意義のある $10^{2.5}$ copy を超える症例は 7 例(4%)であった。これは他の疾患(Castleman 病、Crohn 病)における陽性 11 例(19%)、 $10^{2.5}$ copy を超える症例 2 例(4%)、ならびに tocilizumab 非使用群での検出率と比べ有意差はなかった。また、亡くなられた症例は臨床試験のエントリー時には全血中で 3600 コピーと高量の EBV-DNA が検出されていたが、投与直前に 590 コピーと低下し、投与直後に 2600 コピーと再上昇をしていた。血清もしくは血漿中の EBV-DNA は全 213 例中で、唯一、亡くなられた症例でのみで tocilizumab 投与の約 5 ヶ月前に検出されていた。すなわちこの症例では tocilizumab 投与前に既に EBV が感染しており、しかも活発に増殖し細胞融解を生じていたと考えられる。

当施設で、全血中 EBV-DNA が $10^{2.5}$ copy 以上の高値を示した RA 1 例、Castleman 病 2 例では、1 年間の tocilizumab 治療により EBV-DNA 量は減少し、うち 2 例は感度以下になった。また、2 例について末梢血各細胞分画での EBV-DNA を検討したところ非 B 細胞分画には EBV は検出されなかった。

tocilizumab 治験薬投与直前の白血球数、リンパ球数、リンパ球分画を検討したところ、この症例のみがいずれの値も低値（リンパ球数 $304/\text{mm}^3$ 、CD3 $161/\text{mm}^3$ 、CD4 $59/\text{mm}^3$ ）であった。リンパ球が低値を示した症例は他にも見られたが、EBV-DNA が $10^{2.5}$ copy を超える症例において tocilizumab 投与前リンパ球が $500/\text{mm}^3$ 以下になるものはなかった。したがって、亡くなられた症例はリンパ球数（T 細胞数、CD4 陽性 T 細胞ともに）が異常に低く EBV のみならず、サイトメガロウイルスをはじめ他のウイルスや細菌に対しても感染リスクが高かったと考えられる。

2) 抗 tocilizumab 抗体の検討（平成 17 年度）

tocilizumab 使用例 568 例中、2 例の擬陽性を除く抗体発現例は計 28 例 (4.9%) で、中和抗体陽性例は 14 例 (2.5%)、IgE 抗体陽性例は 21 例 (3.7%) でうち 7 例 (1.2%) は両方が陽性であった。アナフィラキシー様症状を呈した症例は IgE 抗体陽性の 4 例 (0.7%) であった。28 例中 19 例 (68%) が 12 週または 3 回目投与までに陽性化した。また、17 例が 2mg/kg 使用群、10 例が 4mg/kg で、8mg/kg 群では 1 例のみであり、tocilizumab 使用量と逆相関した。CRP が陰性化しない症例に抗体出現が多い傾向があった。一方、欧州での MTX 併用と非併用の比較試験において、tocilizumab の 8mg 使用例では MTX を併用しなくとも抗体の出現はなかった。

3) tocilizumab 使用時の感染症の発症頻度とその特徴の検討 (平成 18 年度)

感染症および寄生虫症に分類される有害事象は、対象 431 人のうち 258 例合計 897 件で 100 患者・年 (1 年間で 100 例あたり何件発症するか) あたり 139 件であった。そのうち普通感冒が合計 521 件 (81.0/100 患者・年) で、すべてが非重篤で、全例軽快または回復し tocilizumab を継続した。コントロール試験では、tocilizumab 使用群に特徴的な感染症は認めなかった。

重篤な有害事象は 39 例 43 件 (6.7/100 患者・年) で、肺炎は 19 例 20 件、3.2/100 患者・年であった。Tocilizumab 投与開始後の期間と発症頻度に関連性はなく、発症時期に特定の傾向は見られなかった。全例回復し、13 例は治療を再開・継続した。帯状疱疹は 17 例 17 件 (2.6/100 患者・年)、蜂巣炎は 6 例 7 件 (1/100 患者・年) に発現し、殆どの症例は治療開始 24 週以降に発現した。そのうち帯状疱疹 15 例、蜂巣炎 4 症例は回復後に tocilizumab 治療を再開継続したが、再発はなかった。

D. 考察

1) RA 患者で EBV 感染のリスクが特に高いとは言えないが、EBV 再活性化の既往例や疑い例においては積極的に EBV-DNA 量の検討、感染細胞の同定を行い、

tocilizumab 使用の可否を慎重に検討すべきである。特に、慢性活動性 EBV 感染では非 B 細胞分画への感染が報告されており、感染細胞の検討が重要であると考えられた。

また、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 以下では tocilizumab 使用を控えるべきであると考えられた。

2) 抗 tocilizumab 抗体の出現は、8mg/kg 体重の tocilizumab 使用時には MTX などの免疫抑制剤を併用しなくとも、中和抗体の出現はまれであると考えられる。その機序には、ヒト化による抗原性の減少と、抗体産生を誘導する IL-6 の機能を tocilizumab が阻害するという 2 つのメカニズムが考えられる。したがって、抗 tocilizumab 抗体の発現を抑制するためには治療の初期に IL-6 の活性を十分に阻害する必要があると思われる。

一方、8mg/kg 使用時であっても投与間隔が延びるなど tocilizumab の血中濃度が維持できない場合には抗 tocilizumab 抗体が出現しやすくなることも考えられることから、投与間隔の延長時には注意が必要である。今後、継続試験を含め長期治療時ならびに tocilizumab 使用間隔の延長や中断による影響を検討する必要がある。

3) IL-6 阻害治療時の感染症の種類、発症時期、治療期間に特定の偏りはない。特に、TNF では感染症が治療開始後の早期に集中するのに比べ、IL-6 阻害では、使用期間との関連はなく感染症の発症のメカニズムに違いがあると考えられる。

IL-6 の作用を阻害することにより炎症症状がマスクされ感染症の発見が遅れる可能性があるため、tocilizumab 使用時には注意深い観察と患者への指導を徹底する必要がある。

これらの安全性に関する情報は、tocilizumab が日本発の抗体医薬であることから、国際的にも重要である。何よりも実際の治療の場において不可欠である。

今回は臨床試験の患者を主な対象としたが、今後、さらに症例を蓄積し、長期の安全性について

も検討することで、治療法の確立が可能であると考ええる。

E. 結論

Tocilizumab 使用時の感染症の発症に特定の傾向は認めなかったが、活動性の感染症を除外したうえで使用するとともに、リンパ球数の低下などリスクのある患者には使用を控えるべきである。また、安全に使用するには患者への指導と慎重なモニタリングが必要である。

抗 tocilizumab 抗体の抑制には IL-6 活性の十分な阻害が重要である。

今後、長期の安全性について検討することで、治療法の確立が可能であると考ええる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Humanized Anti-interleukin 6 Receptor Antibody. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 1761-69.
2. Nishimoto N, Kishimoto T. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2004, 4: 386-91
3. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T. A Pilot Randomized Trial of a Human Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody in Active Crohn's Disease. *Gastroenterol* 2004, 126: 989-96
4. Kunitomi A, Konaka Y, Yagita M, Nishimoto N, Kishimoto T, Takatsuki K. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody induced long-term remission in a patient with life-threatening refractory autoimmune hemolytic anemia. *Int J Hematol* 2004, 80: 246-9.
5. Yoshio NH, Watanabe D, Adachi Y, Nishimoto N. The blockade of interleukin-6 receptor as a therapeutic strategy for chronic inflammatory diseases. *Therapy* 2004, 1: 267-75.

6. Nishimoto N. Clinical study in patients with Castleman's disease, Crohn's disease and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin Rev Allergy and Immunol* 28:221-230, 2005
 7. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T. Therapeutic Efficacy of Humanized Recombinant Anti-IL 6-Receptor Antibody for Children with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 818-825, 2005
 8. Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin. Biol. Ther.* 5:683-690, 2005
 9. Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman's disease. *Blood* 106: 2627-32, 2005
 10. Nakahara H, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy in rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6:373-81, 2006
 11. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:619-26, 2006
 12. Straub RH, Harle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 54: 1778-85, 2006
 13. Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 18: 277-81, 2006
- ##### 2. 学会発表
1. Nishimoto N, et al. Repeated treatments with anti-IL-6 receptor antibody(MRA) lead to extended clinical response rheumatoid arthritis even after cessation of MRA. ACR/ARHP 68th Annual Scientific Meeting 2004. 2004.10.16-21.
 2. Nishimoto N, et al. Increase in serum levels of IL-6 and soluble IL-6 receptor after anti-IL-6 receptor antibody therapy in patients with rheumatoid arthritis. ACR/ARHP 68th Annual Scientific Meeting 2004. 2004.10.16-21.
 3. Nishimoto N. Anti-IL-6 receptor antibody therapy for rheumatoid arthritis. 第34回日本免疫学会総会. 2004.12.01-03.
 4. Nishimoto N. Anti-IL-6 receptor antibody therapy for immunological diseases. 2005 Keynote Symposia-Cytokines, Disease and Therapeutic Intervention. 2004.2.12-17.

5. Nishimoto N. Anti-IL-6 receptor antibody therapy for immunological diseases. Keystone Symposia: Cytokines, Disease and Therapeutic Intervention. 2005.2.12-17
 6. Nishimoto N. et al. Blocking interleukin-6 (IL-6) by tocilizumab (a humanized anti-IL-6 receptor antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid arthritis –evidence from an X-ray reader-blinded randomized controlled trial-. ACR/ARHP 69th Annual Scientific Meeting 2005. 2005.11.17
 7. Nishimoto N. Humanized anti-IL-6 receptor antibody treatment of rheumatoid arthritis. The 15th International Rheumatology Symposium. Nagasaki Japan 2006.4.24
 8. Nishimoto N. Anti-IL-6 therapy for Anemia of inflammation and chronic disease. Workshop on Anemias of Inflammation and Chronic Disease. Annapolis, USA. 2006.5.1-2.
 9. Nishimoto N. Benefits of IL-6 inhibition in adult rheumatoid arthritis: an international experience. Tocilizumab Satellite Symposium in the Annual European Congress of rheumatology EULAR 2006. Amsterdam, The Netherlands. 2006, 6.21-24
 10. Nishimoto N. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in monotherapy, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis: results from a 24 week double-blind phase III study. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2006. Amsterdam, The Netherlands. 2006, 6.21-24
 11. Nishimoto N., et al. Consistent clinical response resulted from three Japanese randomized controlled trials of tocilizumab, humanized anti-IL-6 receptor antibody, in active rheumatoid arthritis (RA) patients. ACR2006. Washington, DC. 2006.11.10-15
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
特記すべきことなし。

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)

生物学的製剤治療の副作用の一つとして結核の合併があげられる。わが国では生物学的製剤導入時に胸部X線、CTなどの画像診断、ツベルクリン反応によるスクリーニングが推奨され、一定の成果をあげている。しかし、BCG接種や服用薬剤の影響からツベルクリン反応のスクリーニング法としての妥当性については異論もある。

本研究では、生物学的製剤導入前の関節リウマチ合併結核症の自験例につき臨床的な解析を行い、ツベルクリン反応としてのスクリーニング法の妥当性を検証したうえで、高い感度と特異性を有する ELISPOT 法を用いた結核抗原特異的免疫応答の検出による免疫学的診断法を確立し、生物学的製剤使用時における結核のスクリーニング、モニタリングへの応用を提唱した。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)患者に対する生物学的製剤治療の副作用として結核症が問題視されている。諸外国からのデータを概観すると、生物学的製剤の使用により結核発症リスクが5倍程度に上昇すると言われている。そのほとんどが、生物学的製剤導入後比較的早期に起こることから、潜在性感染の再活性化と考えられ、スクリーニングの重要性が強調されている。実際、わが国も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5000例中14例の結核発症が報告されているが、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、本邦ではBCG接種によるツ反陽性者が多く、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。一方では、先行する副腎皮質捨ステロイド薬や抗リウマチ薬治療により、ツ反も偽陰性となる可能性も指摘されている。また、生物学的製剤使用時の結核は必ずしも典型的な肺結核の病像をとらず、肺外病変や播種性病変が多いことが特徴で、胸部画像診断や喀痰検査に依存したモニタリング法には限界がある。

以上の臨床的観点を背景として、本研究では①生物学的製剤導入前のRA合併結核症の自験例につき臨床的な解析を行い、その特徴を明らかにすること、②RA患者における結核スクリーニングのためのツ反の妥当性を検討する、③ツ反よりも高い感度と特異性を有する ELISPOT 法を用いた結

核抗原特異的免疫応答の検出による免疫学的診断法を確立し、生物学的製剤使用時における結核のスクリーニング、モニタ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

当院で抗結核薬治療を受けた 15 例(男性 4 例、女性 11 例)を含む結核患者 48 例、当院および横浜市大附属総合医療センター通院中の生物学的製剤治療導入前の RA 患者 50 例。対照群として健常者 141 名。

2. ツベルクリン反応：一回判定法。

3. 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 と交差反応を認めないヒト結核菌特異抗原の 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ルロース 96 穴平底プレート(Millipore, MA)上で 1x10⁵ あるいは 5x10⁴/well としてさらに 16 時間培養した後、細胞 (IFN- γ 産生細胞含む)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、および健常者のみを対象とした。

C. 結果

1. 生物学的製剤導入前の RA 合併結核

当院結核病棟に入院した 606 例のうち 15 例が RA 合併患者で、11 例にステロイド、6 例に MTX が使用されていたほか、複数の抗リウマチ薬、免疫抑制薬が使用されている例が多かった。結核発症時は炎症所見も高度で治療困難な例が多い傾向を認めた。免疫学的指標では、リンパ球数の有意な減少を認めたが、免疫グロブリンレベルは正常もしくは増加していた。RA 合併患者のうち 5 例においてツベルクリン反応が陽性であったが、未施行例も多く、その有用性については評価できなかった。RA 合併結核に多いとされる肺外結核、粟粒結核が 3 例 (20%) に認められた。混合感染による細菌性肺炎の増悪で 1 例が死亡した。治療上の問題点の一つとして、結核発症後、抗結核薬の効果が十分でないため、ステロイド減量、MTX 中止を余儀なくされ、関節症状が増悪する例が認められた。

2. RA 患者におけるツ反

BCG 接種健常者 141 名のツ反は 92%が陽性で、生物学的製剤使用時のイソニアジド予防投与基準にあたる中等度以上の陽性者が 75%にのぼった。生物学的製剤導入前の RA 患者では健常者と比較して全体にツ反は減弱しており、陽性 65%、中等度陽性 24%であった。その要因を解析した結果、治療薬特に、プレドニゾロン換算 6mg/日以上の副腎皮質ステロイド薬服用患者で明らかな抑制がみられた (図 1)。

3. ELISPOT 法による PPD 抗原特異的 IFN- γ 産細胞数の検出

健常者において PPD 刺激 IFN- γ 産生細胞

数はツ反発赤径と強い正の相関を示し、結核患者、特に排菌中の患者ではさらに高値を示した(図2)。これらの結果は、本法により PPD 特異的免疫応答が検出可能であるとともに、PPD に対する反応性のみでは BCG 接種者と結核罹患者を鑑別出来ないことを示唆している。一方、RA 患者では健康者と異なり、PPD 刺激 IFN- γ 産生細胞数とツ反との間の相関は明確でなかった。ツ反結果とステロイド薬服用量の解析から、ツ反発赤径に比較して ELLSPOT 法の成績はステロイド薬服用量の影響を受けにくいことが認められた。以上の結果は、ELLSPOT 法は、PPD 特異的免疫応答の検出においてツ反より感度が優ることを示唆している。

4. ESAT-6 および CFP-10 に対する反応性

BCG と交差反応しない結核菌特異的抗原として ESAT-6 あるいは CFP-10 が提唱されている。これらの刺激による IFN- γ 産生細胞は、健康者では BCG 接種者でもほとんど検出されないが、結核患者では少なくとも一方の抗原に対する有意な反応性を認めた(図3)。さらに、結核患者における PPD、ESAT-6、CFP-10 刺激に対する反応性は抗結核薬治療による臨床的改善と相関することから、結核菌抗原特異的反応性は結核菌の菌量を反映していることが考えられる。以上から、結核抗原特異的免疫応答を解析することにより、BCG 接種者と結核罹患者の鑑別が可能であることが示唆された。

5. 結核合併 RA 患者、HIV 患者における解析

先述した RA 合併結核患者 15 例中、最近経験した 3 例について、ELISPOT 法により結核菌抗原特異的 IFN- γ 産生細胞の解析を行った(表1)。そのうち 1 例はツ反陰性

であったが、全例で ESAT-6 あるいは CFP-10 に対する有意な反応が確認された。さらに、免疫抑制薬以外の原因で免疫不全状態を呈する症例として、HIV 合併結核発症例の自験例 4 例について解析した(表2)。結核菌抗原特異的 IFN- γ 産生細胞はほとんどが CD4 陽性細胞であるが、CD4 100/ μ l 未満の HIV 患者においても、結核診断時には有意な ESAT-6 あるいは CFP-10 特異的 IFN- γ 産生細胞数が検出された。以上の成績は、副腎皮質ステロイド薬および抗リウマチ薬などの薬剤性の免疫不全のみならず CD4 減少をはじめ免疫不全状態の代表的疾患である AIDS においても ELISPOT 法を用いた結核の免疫学的診断法が有用であることを示唆する。

6. ELISPOT 法による潜在性結核の診断：生物学的製剤投与前のスクリーニングとして、ツ反、胸部 CT に加え、50 例において ELISPOT 法による解析を行った。ツ反応と胸部 CT により潜在性結核と判断され、投与中止あるいは INH 予防内服の適応となった症例は 18 例(36%)であった。このうちの 6 例を含む 8 例(16%)は ELISPOT 法においても陽性所見であった

D. 考案

私どもが経験した関節リウマチ治療中の結核症例は、概して関節病変の重症度、活動性が高く、ステロイド、MTX など複数の抗リウマチ薬、免疫抑制薬を併用している症例がほとんどを占めた。死亡例は 15 例中 1 例であったが、関節リウマチの治療により免疫抑制状態をきたすことから、結核治療との両立に難渋することも少なくな

かった。生物学的製剤が適応となる症例では、結核合併の問題はさらに重要なテーマである。今回、解析した自験例では全例が肺病変を有し、粟粒結核、肺外病変を有する例は3例(20%)であったが、欧米におけるインフリキシマブ投与時の結核の約半数が肺外結核であることを考慮すると、喀痰、胃液を検体とした細菌学的診断法では結核症の確定診断ができない可能性もある。

生物学的製剤使用時の結核のスクリーニングとしては、画像診断とともにツ反が推奨されている。しかし、本研究で示したように、ほとんどがBCG接種を受けているわが国では、ツ反のみを根拠とするとインニアジドを予防投与するケースが多くなる可能性があるが、将来的に耐性菌の問題も考慮する必要がある。さらに、RA患者のツ反に関しては別の問題がある。すなわち、RA患者のツ反は、副腎皮質ステロイド薬、MTXなどの使用により明らかに抑制されている。こうした背景から、ツ反は潜在性結核のスクリーニング法としては必ずしも十分とは言えない。本研究において、PPD特異的免疫応答の検出に関して、副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制作用を有する治療を受けている場合には、ELISPOT法はツ反よりも明らかに感度の点で優れていた。また、BCGと交差反応を示さないESAT-6、CFP-10などの特異抗原に対する免疫応答の解析により高い特異性も証明された。これらの結果は、RAのみならずHIV合併結核患者の解析結果からもその感度の高さは実証され、ツ反と比較してELISPOT法による免疫学的診断法は感度、特異度ともに優れていることが実証された。

生物学的製剤使用時のモニタリングでの

問題点の一つとして、生物学的製剤使用時を含め免疫不全状態で発症した結核は肺外病変など非典型的な臨床像を呈することが少なくないため、鑑別診断に苦慮することが挙げられる。実際、結果に示したHIV合併結核症の臨床症状は、リンパ節腫脹や発熱であり、ELISPOT法を用いた免疫学的診断が結核の補助診断として有用であった。逆に、生物学的製剤使用中に発熱とともに胸膜炎、あるいはリンパ節腫脹を来した2症例では、鑑別診断として結核が強く疑われたが、ELISPOT法の解析からはいずれも結核抗原特異的免疫応答が検出されず、後に、臨床的にも2例とも結核は否定された。

現在、結核の免疫学的診断法として全血を用いて解析する簡便なQuantiFERON®-TB(QFT)診断キットがある。予備検討の段階であるが、ELISPOT法とQuantiFERON®-TB(QFT)診断キットを同時に施行した場合、ELISPOT法のみ陽性例が少数例認められたが、逆の例は認められなかった。これらの結果から、検査の時間的な問題のみならず、感度、循環血中の薬剤の影響、リウマチ因子の影響、同一検体での再現性などいくつかの点で、ELISPOT法が優れていると考える。

E. 結論

ELISPOT法を用いた結核菌特異抗原によるIFN- γ 産生細胞の検出は、高感度でツ反陰性患者であっても結核の免疫診断が可能であることが証明された。すなわち、ELISPOT法は、免疫抑制状態でも結核感染の評価が可能であり、生物学的製剤使用時の潜在性結核のスクリーニング、モニタリ

ングに有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.原著論文による発表

それ以外の発表

石ヶ坪良明：治療におけるリスクマネージメント結核症 内科 97 巻 684-688,2006.

2. 学会発表

1. Ishigastubo Y, Murakami S, Takeno M, Watanabe R, Kirino Y, Kobayashi M, Ohno S, Kudo M, Watanuki Y, Hasumi Y, Mizuki N. Monitoring of tuberculosis during anti-TNF therapy by using ELISPOT technique. XIII International Behcet Disease Conference, Lisbon, Portugal, 2006, September

2. Murakami S, Takeno M, Kirino Y, Kobayashi S, Watanabe R, Ohno S, Kudo M, Watanuki Y, Ishigastubo Y. Detection of Mycobacterium Tuberculosis Antigen Specific Immune Responses by Using ELISPOT Technique in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Immunosuppressive Therapies. 70th ACR, Washington DC, 2006, Nov.

3. 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

4. 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

5. 岳野光洋、村上修司、渡邊玲光、小林正芳、上田敦久、金子猛、大野滋、綿貫祐司、高橋宏、石ヶ坪良明. 生物学的製剤投与患者における結核の免疫学的診断法を用いたモニタリング 第 50 回日本リウマチ学会、長崎、2006 年 4 月

6. 村上修司、岳野光洋、桐野洋平、小林正芳、石ヶ坪良明. ELISPOT 法を用いた結核症モニタリング. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会、大阪、2006 年 12 月

7. 村上修司、岳野光洋、渡邊玲光、三浦健次、小林正芳、後藤秀人、築地淳、小松茂、工藤誠、上田敦久、金子猛、大野滋、綿貫祐司、高橋宏、石ヶ坪良明. 生物学的製剤時代の結核モニタリング. 第 46 回日本呼吸器学会、東京、2006 年 9 月

8. 村上修司、岳野光洋、三浦健次、後藤秀人、築地淳、小松茂、工藤誠、上田敦久、金子猛、大野滋、綿貫祐司、高橋宏、石ヶ坪良明. 免疫抑制療法施行中の関節リウマチ患者におけるモニタリング. 第 80 回日本感染症学会、東京、2006 年 4 月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : 関節リウマチ患者に合併して発症した結核患者

case	age/ gende	CD4 (/..)	antigen stimulated IFN- γ secreting cells			TST
			PPD	ESAT-6	CFP-10	
1	70/F	665	33	14	106	0 (negative)
2	74/F	847	11	10	9	$\frac{12*11}{22*20}$
3	77/F	297	172	194	52	20*20 (weakly)
Cut off				< 5	< 10	

表 2 : HIV 陽性患者に合併して発症した結核患者

case	age/ gender	CD4	antigen stimulated IFN- γ secreting cells			TST
			PPD	ESAT-6	CFP-10	
1	37/M	322	114	15	135	$\frac{22X17}{97X45}$ (二重発赤)
2	33/F	14	12	9	3	ND
3	47/M	66	50	2	29	ND
4	33/F	207	84	1	27	ND
Cut off				< 5	< 10	

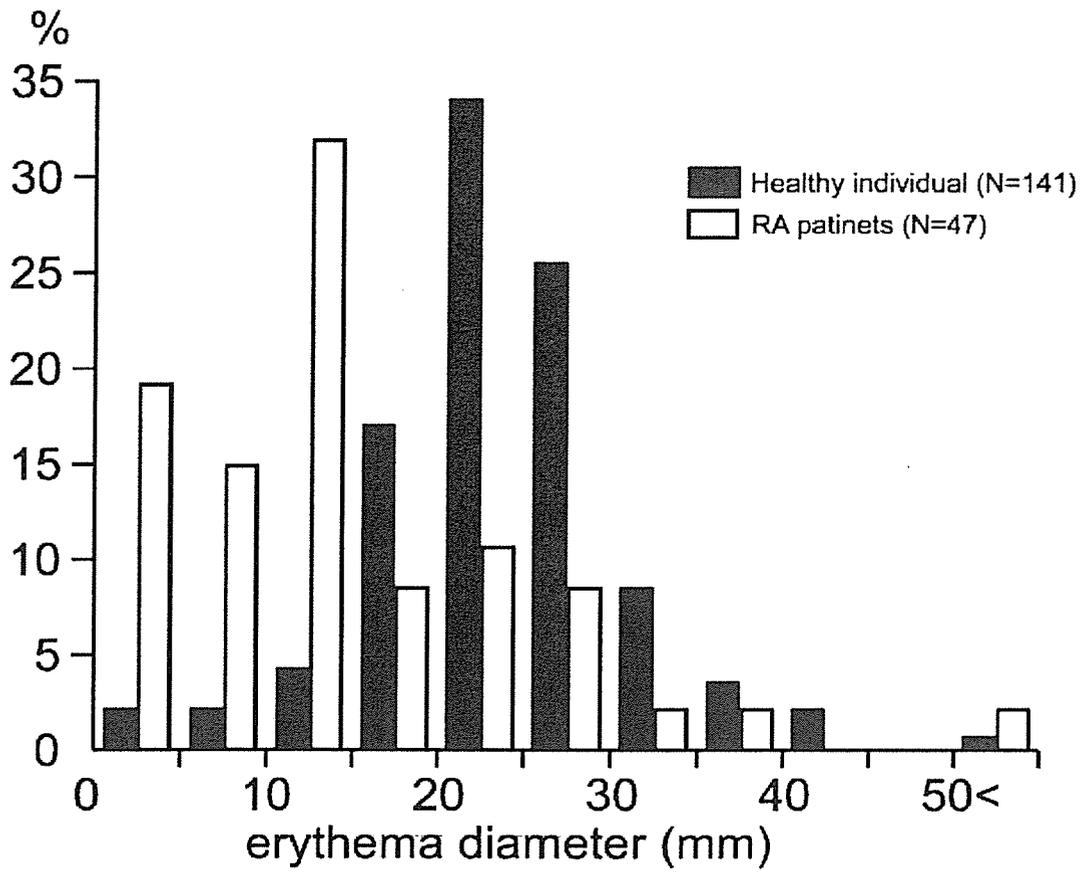


図1：健常人とRA患者におけるツベルクリン反応

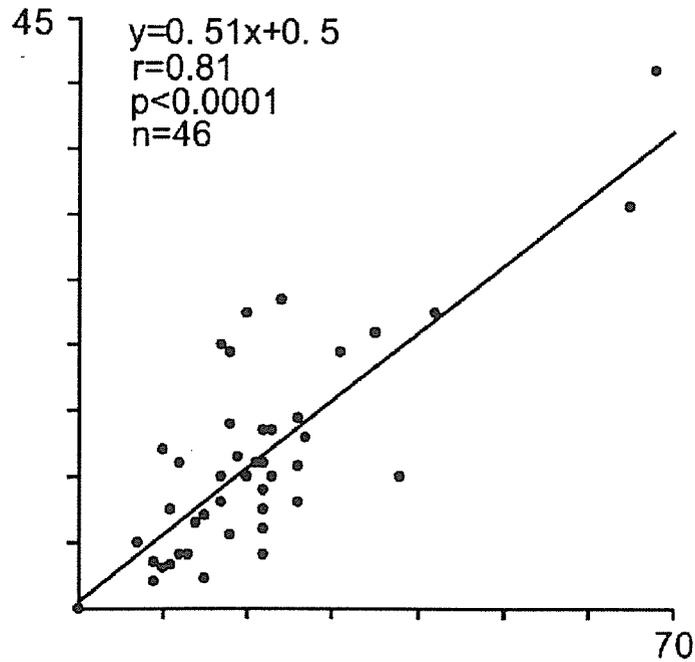


図2：健常人におけるツ反発赤径とPPDに対する特異的IFN- γ 産生細胞数

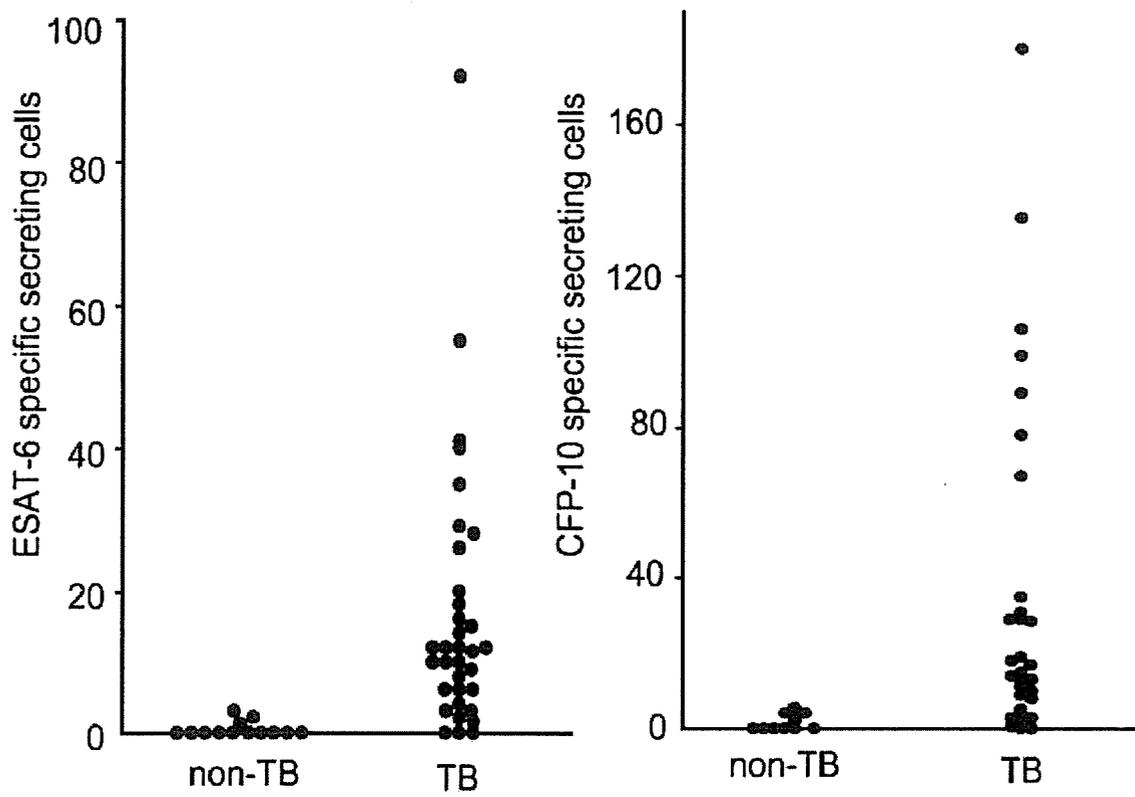


図3：結核患者におけるESAT-6およびCFP-10に対する特異的IFN- γ 分泌細胞数

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 教授

研究要旨 日本リウマチ学会の基準に加え、TNF α 阻害療法開始時のツベルクリン反応発赤長径が 12mm 以上の症例では積極的に QuantiFERON[®]TB (QFT) 検査を行い、QFT 値が 0.20 IU/mL 以上であれば INH 内服を併用すべきである。INH 併用下でも、PSL 換算で 10mg/日以上ステロイド服用や、コントロール不良の糖尿病合併は結核発症のリスク因子となる。N-acetyl transferase-2 の Slow 代謝型の症例では INH による肝機能障害などの副作用に注意する。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) やクローン病などの炎症性腸疾患に対する新規生物製剤として抗 TNF α 抗体製剤 infliximab (レミケード[®]) と可溶性 TNF α /LT α 受容体製剤 etanercept (エンブレル[®]) が承認され、欧米と同様に、日本でも多くの難治症例への画期的な治療効果と、結核、ニューモシステイ肺炎、細菌性肺炎などの重症感染症の合併が報告されている。

日本では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 (ツ反) での長径 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、現在までに INH 予防内服併用群からの結核発症の報告は少数例のみである。

しかし、日本リウマチ学会の「INH 予防内服併用基準」を満たさずに結核を発症する例がある。すなわち、高齢者などの免疫能低下例ではツ反陰性での結核発症例が多く、既往歴・接触歴が明らかでない例も多い。また日本でも肺外結核のみでの発症・再燃する例が複数報告されており、胸部異常陰影での絞り込みにも限界がある。また INH を併用した免疫抑制治療中に結核を発症す

る膠原病症例や、INH による重症副作用の発現例も時に経験する。

このため、TNF α 阻害療法開始前の全 RA 症例において、上記の4項目で結核既感染者 (結核発症高リスク群) の全例の検出および絞り込みが可能かどうか、また INH の併用で確実かつ安全に結核発症を予防できるかを検討する必要があり、以下の3つの調査、検討を行う。

一つ目は、自施設を含めた3施設の TNF α 阻害療法開始前の全例において①ツ反発赤長径、② QuantiFERON[®]TB 検査での IFN γ 濃度 (QFT 値: 採血した末梢血中のヒト型結核菌感作 T リンパ球をヒト型結核菌特異抗原で刺激したときに産生される IFN γ の濃度で、ヒト型結核菌に感作されている結核既感染者は高値を示す)、および③血清抗抗酸菌抗体 (デタミナー TBGL[®] 抗体と Myco Dot[®]: 結核菌を含めた抗酸菌の表面に存在する糖脂質に対する IgG 抗体で、活動性抗酸菌感染時に血中で増加する) の三者を測定し、結核既感染者 (結核発症高リスク群すなわち INH 予防内服適応群) を検出し絞り込む感度および特異度を評価し、可能ならば RA などの免疫抑制患者での基準値を決定する。

二つ目は、同じく自施設を含めた3施設の TNF

α 阻害療法施行中の全例において QFT 値と血清 デタミンナー TBGL®抗体価を 3 ヶ月ごとに継続して 測定し、結核(特に肺外結核)の内因性再燃およ び発症の予測が可能かを前向き調査して検討す る。

三つ目は、免疫抑制治療中に結核を発症した、 またこのうち INH 内服を併用した免疫抑制治療を 受けて結核を発症して自施設を除く2施設に転入 した膠原病患者における結核発症リスク因子を検 討する。平成 16 年度には結核発症の要因として、 ①中等量(RA 症例においては 10mg/日)以上の プレドニゾロン(PSL)内服、②コントロール不良 (HbA1c 7.5%以上)の糖尿病の合併、③免疫抑 制治療の導入・強化前の肺結核症の(胸部単純お よび CT 写真での)顕在化、④INH 代謝酵素であ る N-acetyltransferase-2(NAT2)の Rapid 代謝 ホモ型(による INH 血中濃度の低下)、⑤INH 耐 性結核の可能性を抽出した。平成17、平成 18 年 度は症例を増やすことで、これら 5 つの因子を詳 細に評価する。

日本と同じ結核中等度蔓延国のスペインでは 「潜在結核検出基準」すなわち①活動性結核患者 との接触歴、②陳旧性結核陰影、③(二段階法を 含めた)径 5mm 以上のツ反硬結に基づく9ヶ月間 の INH 予防内服によりほとんどの例で潜在感染 からの結核発症が予防可能であり、また副作用も 軽微であると報告されている。しかし現実には基 準を満たさない大多数の TNF α 阻害療法例にま で INH 予防内服が拡大されており、その副作用 および INH 耐性結核の増加等が懸念されている。 現在までに日本を含めた結核中等度蔓延国にお いて、免疫抑制治療中の結核発症高リスク群を確 実に絞り込む方法は確立されていない。

結核中等度蔓延国において、INH 予防内服例 を含めた免疫抑制治療中の多数症例における結 核発症リスク因子の検討、さらにツ反、QFT 値およ びデタミンナー TBGL®抗体価などによる多数症例 の定期的かつ継続的な前向き調査による比較検 討研究の報告は乏しく、本研究の独創的な点であ

る。

B. 研究方法

[1] 自施設を含めた3施設の RA 症例 75 例に おいて TNF α 阻害療法導入前に、①ツ反での発 赤長径、QuantiFERON®TB 検査での IFN γ 濃 度(QFT 値)、抗抗酸菌抗体(デタミンナー TBGL®抗 体と Myco Dot®)価を測定する。ツ反結果により発 赤長径 20mm 以上または硬結を認めた 14 例、発 赤長径 10~20mm のみの 23 例、ツ反陰性の 38 例の3群に分ける。各群における QFT 値とデタミ ナー TBGL®抗体価の分布と Myco Dot®陽性率 を比較することにより、結核既感染者(結核発症高 リスク群)検出の感度と特異度を求める。さらにツ 反発赤長径および QFT 値の分布曲線を解析して 各々の基準値を検討する。

[2] 自施設を含めた3施設の RA 症例で TNF α 阻害療法開始後3カ月おきに QFT 値とデタミ ナー TBGL®抗体価を反復して測定し、QFT 値と抗 抗酸菌抗体価の上昇により結核発症が予測できる かを前向き調査として検討する。

[3] 免疫抑制治療中、また INH を併用した免 疫抑制治療(TNF α 阻害療法症例を含める)中に 結核を発症して2施設に転入した 37 例において、 平成 16 年度に抽出した 5 つの結核発症リスク因 子、すなわち①中等量(RA 症例においては PSL 10mg/日)以上のステロイド内服、②コントロール 不良(HbA1c 7.5%以上)の糖尿病の合併、③免 疫抑制治療の導入・強化前の肺結核症の(胸部単 純および CT 写真での)顕在化、④INH 代謝酵素 である N-acetyltransferase-2(NAT2)の Rapid 代謝ホモ型(による INH 血中濃度の低下)、⑤ INH 耐性結核の可能性を検討する。また結核発 症時の肝機能検査、腎機能検査、および N-acetyltransferase-2(NAT2)の Slow 代謝型 (による INH 血中濃度の上昇)などが INH 服用に よる肝機能障害や血球減少などの副作用出現に 予測因子になるかを検討する。

(倫理面への配慮)

自施設を含めた3施設の症例について、調査内容を十分に説明し、インフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

[1] 75 例をツ反結果で以下の 3 群に分けて QFT 値と抗抗酸菌抗体を評価した。発赤長径 20mm 以上または硬結を認めた 14 例、発赤長径 10~20mm のみの 23 例、ツ反陰性の 38 例の 3 群で、QFT 陽性者(0.35 IU/mL 以上)は順に 6 例、7 例、0 例、抗抗酸菌抗体(デタミナーTBGL®抗体または Myco Dot®)陽性者は順に 6 例、6 例、3 例であった。QFT 値が陽性コントロール値と共に低値を示す症例が 15 例あった。QFT 陽性例におけるツ反発赤長径の最小値は 12mm であった。全 75 例の QFT 値の分布は、陰性群と、保留群~陽性群とが、後者が小さい緩やかな 2 峰性を示し、カットオフ値が 0.20 IU/mL 付近と推定された。

[2] 自施設を含めた3施設で TNF α 阻害療法を導入した RA 症例において、INH 併用例を含めて、現時点で結核発症例は無い。QFT 陽性 15 例のうち 6 ヶ月(3 点)以上追跡中の 11 例において、8 例の QFT 値が(陽性コントロールと共に)低下傾向を示し、1 例が横ばい、2 例が上昇傾向を示した。

[3] INH 予防内服併用中に結核を発症した免疫抑制症例 37 例のうち、①PSL 換算 10mg/日以上のステロイド内服を 27 例、②コントロール不良の糖尿病の合併を 13 例、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 所見の増悪)を 5 例、④INH の代謝酵素である N-acetyl transferase-2(NAT2)の Rapid 代謝ホモ型を、検討 19 例のうち 15 例で認めた。⑤の INH 耐性結核は、調査例中に認めなかった。

また INH を含めた結核治療中に肝機能障害が出現した 6 例のうち、4 例の NAT2 が Slow 代謝型であった。

D. 考察

TNF α 阻害療法開始時の RA 患者のツ反発赤長径と QFT 値の分布は、共に 2 峰性を示し、カットオフ値は免疫正常者の場合よりも低値(12mm と 0.20 IU/mL 付近)と考えられた。

TNF α 阻害療法開始後の QFT 値が経時的に低下する例の多くは臨床経過も良好で、陽性コントロール値と共に RA 活動性の評価に利用できる可能性がある。

QFT 値が陽性コントロール値と共に低値を示した 15 例については、免疫抑制に伴う QFT 検査偽陰性の可能性も考えて追跡する必要がある。さらに RA 自体および治療薬により、ツ反径および QFT 値の低下が予想されるため、本邦の RA 症例でのこれらの基準値を再検討する必要がある。

今回の調査で INH を併用した TNF α 阻害療法中に結核を発症した例は無かったが、C 研究結果の[3]の①~④の 4 項目のいずれかを満たす症例については、INH 併用中であっても肺結核や肺外結核の発症する可能性があり、QFT 値と抗抗酸菌抗体価で追跡する必要がある。

INH を含めた結核治療中に肝機能障害が出現した 6 例のうち 4 例(67%)の NAT2 が Slow 代謝型であり、検討例数は少ないが、日本人全体の Slow 代謝型の頻度(約 30%)より高頻度である。メトトレキサートを併用した 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機能障害や血球減少等の副作用に注意する必要がある。

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。

日本リウマチ学会の基準に加え、TNF α 阻害療法開始時のツ反発赤長径が 12mm 以上の症例では積極的に QFT 検査を行い、QFT 値が 0.20 IU/mL 以上の例には INH 内服を併用するべきである。

また INH 内服の併用下でも、PSL 換算 10mg/日以上のステロイド服用例やコントロール不良な糖尿病の合併例は結核発症に注意して経過を観察する必要がある。この経過観察にも、QFT 値と血清デタミナーTBGL®抗体価の測定が有用と考えられるが、今後の検討が必要である。N-acetyltransferase-2 (NAT2) の Slow 代謝型は、INH 内服による肝機能障害や血球減少等の副作用のリスク因子になると考えられる。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
現在投稿中

2. 学会発表
・第 17 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会「リウマチ膠原病診療に必要な感染症の知識」(徳島：06/10/21)

H. 知的財産権の出願・登録
特になし

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

分担研究者 小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科 教授

研究要旨 関節リウマチ (RA) に対する生物製剤の治療評価判定における画像診断の有用性を検討した。一年目はインフリキシマブの使用前後において造影超音波およびダイナミックMRIを用いた関節内の血流量評価を試みた。超音波とMRIは半定量的にリウマチ罹患関節の血流を評価でき、生物製剤の投与でそれが変化することが確認できた。二年目以降は全身MRIが全身の多関節の関節炎の治療効果判定に耐える画質を提供することができるかどうかを検討した。三年目は全身MRIに造影検査を併用し、検討した。生物製剤投与前の患者を対象に全身造影MRIを施行し、一度のMR検査でRA関節炎の好発部位である全身関節の関節炎の有無につき検討した。全身造影MRIによりこれまでは治療効果判定に用いられてこなかった部位のRA関節炎の高感度な描出が可能であり、治療効果のモニターとして用いる事ができる可能性が示唆された。

A. 研究目的

生物製剤の使用継続の適応の判断には、ある製剤のそれぞれの患者における効果をいかに評価するかが重要である。通常ACRコアセットやDAS28が汎用されるが、より客観的なマーカーとして関節リウマチ(RA)の病態そのものである滑膜炎の病勢をあらわす方法の開発が必要である。我々はRA患者に対し、超音波、MR画像を用いた関節炎の評価を試みた。

B. 研究方法

一年目は11例のRA患者を対象に、インフリキシマブの投与前および投与6週目(3回目投与時)において、通常関節リウマチ活動性評価にくわえて造影超音波およびダイナミックMRIを施行した。造影超音波では、microbubble-based ultrasound contrast agent (Lavovist)を自動注入器で静脈内投与し、手の罹患MP関節の血流を高周波マルチドプラ法で評価した。ダイナミックMRIではガドリニウム製剤を用手的に静脈内ボース投与をおこない、16秒ごとに12回連続撮像をおこなった。

二年目は一度のMR検査でRA関節炎の好発部位である環軸関節、手関節、手指関節、肩関節、股関節、膝関節、足関節、足指関節の関節炎や骨髄浮腫の有無につき検討するために、全身を5つの領域に分けて順次撮像を繰り返した。患者の協力性が得られる時間の上限を30分と考え検査を構築した。また、同時期に手指のパワードプラ超音波検査(PDUS)を施行して、関節炎の診断に関する一致率を検討した。対象はエンブレル導入前にMRI検査が施行された8例で、RAが7例、成人still病が1例であった。性別は男性2例、女性6例、年齢は39から82歳である。MRIの撮像法は脂肪抑制画像の一種であるSTIR法で全身の冠状断画像を撮像し、手のMP、PIP関節、手関節、肩関節、股関節、膝関節、足関節、足のMP関節の各関節につき炎症及び骨髄浮腫の有無を判定した。PDUSとの比較においては、PDUSで評価した両側第II、III MP関節、第IIPIP関節、遠位橈尺関節につき、独立して評価し一致率を検討した。

三年目は一度のMR検査でRA関節炎の好発部位である環軸関節、手関節、手指関節、肩関節、股関節、

膝関節、足関節、足根部関節、足指関節の関節炎や骨髄浮腫の有無につき検討するために、全身を5つの領域に分けて順次撮像を繰り返した。患者の協力が得られる時間の上限を30分と考え検査を構築した。結果を腫脹、疼痛関節と比較、一致率を検討した。対象はMRI検査が施行されたRA患者16例で、性別は男性2例、女性14例、年齢は18から81歳（平均52歳）であった。MRIの撮像法は造影剤投与後に脂肪抑制法を併用させたT1強調画像で全身を撮像し、手のMP、PIP関節、手関節、肩関節、股関節、膝関節、足関節、足根部、足のMP関節の各関節につき炎症の有無を判定した。

（倫理面への配慮）

検査目的と造影剤を使用したMRI検査の危険性につき事前に患者に文書で説明、同意書にサインを得た上で検査を施行した。

C. 研究結果

1. 一年目の検討ではインフリキシマブ投与前で造影超音波を8例で施行し、MP関節の血流をグレード分類した。超音波でのエンハンス効果は12MP関節中6関節で可能であった。このうち4例5MP関節で投与後の造影超音波と比較し、全MP関節で血流量の変化を検討可能であった。ダイナミックMRIでは、治療前11例全例で手関節の造影効果を定量できた。そのうち3例で治療後の評価をおこなったところ、全例で造影効果の減弱が観察できた。

2. 二年目の検討では1例では膝関節の伸展障害があり下半身に全身コイルを装着できず、上半身のみの撮像となった。各関節における関節炎の状況は8例中、手のMP関節4例、手関節は8例、膝関節と足関節は5例、肩関節と股関節は1例であった。骨髄浮腫は3例（距骨2例、手の中手骨1例）に認められた。腫脹関節との一致率は83.2%、圧痛関節との一致率は74.2%であった。PDUSとの比較ではPDUSでの関節炎の所見は63関節中、28関節に認められ、MRIでは63関節中29関節に認められた。一致率は80%（51/63）であった。

3. 三年目の検討では一人につき33関節が評価の対象になったが、人工関節置換術施行後である8関節（手関節；1、肩関節；2、膝関節；5）で撮像が控えられたか、撮像されても評価されなかった。

したがって520関節を対象とした。関節炎が指摘できたのは151関節（29.0%）で、AA関節；6、肩関節；13、手首；23、手MP；33、手PIP；6、股関節；4、膝関節；16、足関節；5、足根部；8、足MP；37関節であった。一方で腫脹関節数は127、圧痛関節数は105であった。MRI撮像日から数日以内にDAS-ESRが測定された9例では、DAS-ESR高値群は低値群に比較して有意に関節炎陽性関節数が多かった。

D. 考察

1. 超音波とMRIはいずれも半定量的にリウマチ罹患関節の評価が可能であるが、全体像を把握するにはMRIが、手指の関節の詳細な評価には超音波が適している。一方で経済的負担の観点からは超音波の方が優れている。したがって、臨床的にはまず超音波で評価を試み、困難な症例についてはMRIの施行を検討することが現実的と思われる。

2. PDUSでは関節内に増加した血流を直接評価するのに対して、MRIのSTIR法は関節液や炎症性滑膜増殖などの雑多な病理をまとめてとらえていると考えられる。したがって観察している対象は完全に一致するわけではない。それでも罹患関節の一致率は十分高い値であった事を考慮すると、全身MRIのSTIR法で検出された関節病変をRAによる関節炎と考えて経過を観察することは可能と考えられた。この方法により全身のRA病変の状況をモニターしながら治療を継続することが可能になると思われた。また、骨髄浮腫性変化などPDUSでは指摘不能な病変も検出可能であり、病勢の判定は全身に拡大するのみならず、関節外病変の観察も可能となる可能性がある。今後は治療効果判定が真に可能かどうかをACRコアセットなどとの比較により検討する必要がある。

3. 造影MRIでの関節内異常増強像は主に炎症性