

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療
実証研究に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鎌谷 直之

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究に関する研究 1
鎌谷 直之

II. 分担研究報告

1. 関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究に関する研究 4
山中 寿
2. ゲノム情報に基づくmethotrexateのオーダーメイド医療の有用性に 6
関する研究
谷口 敦夫
3. 関節リウマチのオーダーメイド医療における遺伝カウンセリング介入の 8
検討に関する研究
齋藤 加代子
4. 効果・副作用・合併症予測に基づく関節リウマチ治療最適化のための 10
症例データベース作成
三森 明夫
5. TNF阻害薬による関節リウマチ治療中の自己抗体とその臨床的意義に 13
関する研究
高崎 芳成
6. 関節リウマチ薬のテーラーメイド医療のクリニックにおける 15
可能性の検討
山前 邦臣
7. リウマチ疾患におけるNAT2遺伝子検査の医療経済分析 17
鎌谷 直之

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 26

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進)
総括研究報告書

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究に関する研究

主任研究者 鎌谷直之(東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター、所長・教授)

研究要旨

関節リウマチにおける治療薬剤の有効性と安全性に関係する個人間の違い(多様性)を用い、テーラーメイド医療を行うことの妥当性を検討するために、関連する遺伝的多型の発見、及びそれを用いたテーラーメイド医療がコンベンショナルな治療より優れているかどうかを検証するために研究を行った。新たに膠原病のニューモシスティス肺炎に用いられるST合剤の副作用に関係する多型、RAの治療のインフリキシマブの有効性に関係する多型等が明らかになった。テーラーメイド医療が優れているかどうかを検証するための研究計画を構築し、倫理審査委員会の承認を得た。

分担研究者

山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
谷口 敦夫	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
斎藤加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長・教授
三森 明夫	国立国際医療センター 第一病棟部長
高橋 芳成	順天堂大学医学部附属順天堂医院 教授
山前 邦臣	(医)臣友会新横浜山前クリニック 院長

コンベンショナルな方法で遺伝情報無しに治療を行う方法を二つの異なったアームとして、どちらの方法がより有効性が高く、安全性が高いかを検証する。

関節リウマチについて、治療反応性に関与する、あるいは重症度などに関与する新たな遺伝的多様性を検索する。関節リウマチ以外の膠原病についても同様に行う。

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学の遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得た上で、学長の許可の下に研究を行う。研究中也、患者の要望を良く聞き、十分倫理面に配慮した上で行う。

A.研究目的

現在の医薬品は、個人の代謝能力などに違いがあるにも関わらず、個人差を考慮せず投与されているため副作用と無駄な投与が避けられない。これらは、患者の身体的・経済的な負担増と医療財源の問題にもつながるため、個人差を考慮したテーラーメイド医療の実現化が期待される。

本研究では、関節リウマチ(以下 RA)のテーラーメイド医療を実現するため、「臨床的妥当性、臨床的有用性、ELSIの向上」を、また、RA 以外の分野に関してもこれを広く普及するために、「ノウハウの標準化」を行うことを目的とする。

B.研究方法

RA の患者間の遺伝的多様性を SNP 遺伝子型解析、及びハプロタイプ解析により行う。患者の臨床データは当センターで既に7年間実施中の IORRA (Institute of rheumatology, Rheumatoid Arthritis) study より抽出する、あるいは新たに取得する。遺伝子解析は東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターで独自に行うか、オーダーメイド創薬により行う。

遺伝子解析を行った上で投与薬物を選択する方法とコ

C.研究結果

従来のRAに対するテーラーメイド医療についてはすでに450名を対象として行い、その成果の一部は発表済みである。RAの薬物治療反応性に関係する遺伝子として、新たにインフリキシマブに関係するFcγRIIIa 受容体の多型を報告した (1)。更に、膠原病のニューモシスティス感染の予防、治療にしばしば用いられる ST 製剤の重症副作用に関係する遺伝的多様性を発表した(2)。大規模薬物反応性多型と大規模表現型データから量的表現型と遺伝的多様性の関連を抽出し、それらの関連の独立性を解析する方法を発表した (3)。強皮症の間質性肺炎に関係する遺伝的多様性を発表した (8)。

遺伝子情報に基づいたRA治療と、コンベンショナルな方法で治療を行う場合と、どちらの方法が有効性、安全性に優れているかの研究計画を作成し、東京女子医科大学の遺伝子解析に関する倫理審査委員会に提出した。これは本年2月によりやく承認された。これに基づいて、来年度より実行の予定である。

D. 考察

RA、および膠原病の治療薬の有効性、副作用に関連する新たな遺伝的多様性を発表することは重要である。また、テーラーメイド医療が本当に有効性、安全性を高めるのかの臨床研究を計画し、それを倫理審査委員会に提出し、承認されたことも重要である。450 人を超えるRA患者について遺伝的多様性のデータに基づいた薬物選択を行い、そのための基盤を構築したことも重要である。

E. 結論

RA、および膠原病の治療薬の有効性、安全性に関する新たな遺伝的多様性を発見し報告した。テーラーメイド医療の有効性を検証する研究計画を構築し、倫理審査委員会の承認を得た。

F. 健康危険情報

健康危険性は今のところ無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N. A polymorphism in Fc IIIA receptor coding gene is a possible genetic marker to predict primary response to infliximab in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* in press.

2. Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajima A, Mitamura T, Mimori A, Hara M, Kamatani N. Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene with adverse events with co-trimoxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R23.

3. Nose J, Saito A, Kamatani N. Statistical analysis of the associations between polymorphisms within aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), and quantitative and qualitative traits extracted from a large-scale database of Japanese single-nucleotide polymorphisms (SNPs). *J Hum Genet*. 2008 in press.

4. Furuichi T, Maeda K, Chou CT, Liu YF, Liu TC, Miyamoto Y, Takahashi A, Mori K, Ikari K, Kamatani N, Kurosawa H, Inoue H, Tsai SF, Ikegawa S. Association of the MSX2 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in Japanese. *J Hum Genet*. 2008 in press.

5. Chapman K, Takahashi A, Meulenbelt I, Watson C, Rodriguez-Lopez J, Egli R, Tsezou A, Malizos KN,

Kloppenburger M, Shi D, Southam L, van der Breggen R, Donn, Qin J, Doherty M, Slagboom PE, Wallis G, Kamatani N, Jiang Q, Gonzalez A, Loughlin J, Ikegawa S. A meta-analysis of European and Asian cohorts reveals a global role of a functional SNP in the 5' UTR of GDF5 with osteoarthritis susceptibility. *Hum Mol Genet*. 2008 in press

6. Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):431-2.

7. Tsukahara S, Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. CTLA-4 CT60 polymorphism is not an independent genetic risk marker of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):428-9.

8. Sumita Y, Sugiura T, Kawaguchi Y, Baba S, Soejima M, Murakawa Y, Hara M, Kamatani N. Genetic polymorphisms in the surfactant proteins in systemic sclerosis in Japanese: T/T genotype at 1580 C/T (Thr131Ile) in the SP-B gene reduces the risk of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(3):289-91.

9. Okamoto H, Kaneko H, Terai C, Kamatani N. Promoter activity of A/G at position -168 in the type III promoter of MHCIIA gene. *Rheumatology (Oxford)*. 2008, in press.

10. Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takei T, Uchida K, Tsuchiya K, Saito S, Ohnisi Y, Tokunaga K, Nitta K, Kawaguchi Y, Kamatani N, Kochi Y, Shimane K, Yamamoto K, Nakamura Y, Yumura W, Matsuda K. A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet*. 2008;53(2):151-62.

11. Kim SR, Saito Y, Sai K, Kurose K, Maekawa K, Kaniwa N, Ozawa S, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J. Genetic variations and frequencies of major haplotypes in SLCO1B1 encoding the transporter OATP1B1 in Japanese subjects: SLCO1B1*17 is more prevalent than *15. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(6):456-61.

12. Sugiura T, Kawaguchi Y, Fujikawa S, Hirano Y, Igarashi T, Kawamoto M, Takagi K, Hara M, Kamatani N. Familial Mediterranean fever in three Japanese patients, and a comparison of the frequency of MEFV gene mutations in Japanese and Mediterranean populations. *Mod Rheumatol*. 2008;18(1):57-59.
 13. Kamatani Y, Matsuda K, Ohishi T, Ohtsubo S, Yamazaki K, Iida A, Hosono N, Kubo M, Yumura W, Nitta K, Katagiri T, Kawaguchi Y, Kamatani N, Nakamura Y. Identification of a significant association of a single nucleotide polymorphism in TNXB with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Hum Genet*. 2008;53(1):64-73.
 14. Jiang Q, Shi D, Nakajima M, Dai J, Wei J, Malizos KN, Qin J, Miyamoto Y, Kamatani N, Liu B, Tsezou A, Nakamura T, Ikegawa S. Lack of association of single nucleotide polymorphism in LRCH1 with knee osteoarthritis susceptibility. *J Hum Genet*. 2008;53(1):42-7.
 15. Sai K, Saito Y, Fukushima-Uesaka H, Kurose K, Kaniwa N, Kamatani N, Shirao K, Yamamoto N, Hamaguchi T, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Yamada Y, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Sawada JI. Impact of CYP3A4 haplotypes on irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007, in press.
 16. Nakamura N, Ito K, Takahashi M, Hashimoto K, Kawamoto M, Yamanaka M, Taniguchi A, Kamatani N, Gemma N. Detection of six single-nucleotide polymorphisms associated with rheumatoid arthritis by a loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip. *Anal Chem*. 2007 Dec 15;79:9484-93.
 17. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kamatani N, Kotake S. Associations between HLA-DRB1, RANK, RANKL, OPG, and IL-17 genotypes and disease severity phenotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(12):2137-41.
 18. Yanagiya T, Tanabe A, Iida A, Saito S, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Kamohara S, Nakata Y, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y, Hotta K. Association of single-nucleotide polymorphisms in MTMR9 gene with obesity. *Hum Mol Genet*. 2007;16(24):3017-26.
 19. Maekawa K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Kato K, Hamaguchi T, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, Muto M, Doi T, Ohtsu A, Yoshida T, Matsumura Y, Saijo N, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of the DPYD gene encoding dihydropyrimidine dehydrogenase in Japanese and their ethnic differences. *J Hum Genet*. 2007;52(10):804-19.
 20. Cha PC, Mushiroda T, Takahashi A, Saito S, Shimomura H, Suzuki T, Kamatani N, Nakamura Y. High-resolution SNP and haplotype maps of the human gamma-glutamyl carboxylase gene (GGCX) and association study between polymorphisms in GGCX and the warfarin maintenance dose requirement of the Japanese population. *J Hum Genet*. 2007;52(10):856-64.
 21. Okamoto H, Kaneko H, Terai C, Kamatani N. Protective effect of A at position - 168 in the type III promoter of the MHCIIA gene in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1263-4.
 22. Fukushima-Uesaka H, Saito Y, Maekawa K, Kamatani N, Kajio H, Kuzuya N, Noda M, Yasuda K, Sawada J. Genetic variations and haplotype structures of transcriptional factor Nrf2 and its cytosolic reservoir protein Keap1 in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007;22(3):212-9.
2. 学会発表
鎌谷直之、遺伝学の成立と歴史、第 52 回日本人類遺伝学会大会 (平成 19 年度)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進)
分担研究報告書

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究に関する研究

分担研究者 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)

研究要旨

関節リウマチにおける治療薬剤の有効性と安全性に関係する個人間の違い(多様性)を用い、テーラーメイド医療を行うことの妥当性を検討するために、東京女子医科大学における関節リウマチ患者のコホート研究 IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis)のサンプルの情報整理を行った。膨大なデータ(約7年間、5,000人分)の整理にはデータマネージメントの高度な技術が必要である事がわかった。

A.研究目的

本研究では、関節リウマチ(以下 RA)のテーラーメイド医療を実現するため、「臨床的妥当性、臨床的有用性、ELSIの向上」を、また、RA 以外の分野に関してもこれを広く普及するために、「ノウハウの標準化」を行うことを目的とする。私の分担研究では、この目的を達成するために IORRA コホートのデータの整理を行う。

B.研究方法

RA の患者間の遺伝的多様性を SNP 遺伝子型解析、及びハプロタイプ解析により行う。患者の臨床データは当センターで既に7年間実施中の IORRA (Institute of rheumatology, Rheumatoid Arthritis) study がある。これは世界最大の RA コホートのデータベースである。

本データベースはポストグレスデータベースの形で保存され、SAS や R、あるいは C 言語を用いた自作のプログラムにより管理、解析されている。これらの手法により薬剤の効果や副作用に関するデータを整理し、解析する。(倫理面への配慮)

東京女子医科大学の遺伝子解析に関する倫理審査委員会の承認を得た上で、学長の許可の下に研究を行う。研究中也、患者の要望を良く聞き、十分倫理面に配慮した上で行う。

C.研究結果

IORRA コホートでは医師による患者評価、患者による自己評価やアンケートの記入、検査データなどの多数の項目のデータを収集している。アンケート結果の回収率は98%以上である。問題は膨大なデータの入力にはミスが起きうることである。このミスの修正には人手だけでは不十分で修正発見と修正実行のプログラムを作らなければならない。このようなデータマネージメントの結果、出来る限りミスを少なくするシステムを開発している。そのようなシステムに基づいて、本研究に必要なデータを整理し、解析に使えるようにした。

D.考察

RAにおけるコホート研究は重要である。以前は、バイア

スや交絡因子の問題から、RCT(randomized control trial)のみが重要視された。しかし最近ではコホート研究の重要性が再確認されている。薬物の効果や副作用の関連も重要である。既存薬物についてはRCTが行われることは極めて稀であり、しかも抗リウマチ薬のように、効果を確認するために1年以上を要することも稀ではない。

このような大規模なコホートからデータを整理し、抽出することが薬理遺伝学研究のためにも重要であることがわかった。

E.結論

RA 患者の大規模コホート IORRA から本研究のための臨床データを抽出した。このような大規模研究からのデータ抽出のためにはデータマネージメントの膨大な負荷がかかることがわかった。

F.健康危険情報

健康危険性は今のところ無い。

G.研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):431-2.

2. Tsukahara S, Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. CTLA-4 CT60 polymorphism is not an independent genetic risk marker of rheumatoid arthritis in a Japanese population. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):428-9.

3. Nakamura N, Ito K, Takahashi M, Hashimoto K, Kawamoto M, Yamanaka M, Taniguchi A, Kamatani N, Gemma N. Detection of six single-nucleotide polymorphisms associated with rheumatoid arthritis by a

loop-mediated isothermal amplification method and an electrochemical DNA chip. Anal Chem. 2007 Dec 15;79:9484-93.

2. 学会発表

山中麻里子、窪島真吾、谷口敦夫、山中寿、木村健二郎、鎌谷直之「DNA 結晶の形態と APRT 欠損症の診断について」(第 40 回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム、39、2007)

谷口敦夫、山中麻里子、寺井千尋、山中寿、鎌谷直之「APRT 欠損症の変異アレルと表現型の関連について」(第 40 回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム、40、2007)

谷口敦夫、浦野和子、山中麻里子、山中寿、鎌谷直之「SLC22A12 遺伝子多型と痛風発症についての検討」(第 40 回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム、44、2007)

陳峙仰、山中寿、鎌谷直之「尿酸降下薬による痛風発作の誘発因子の検討:痛風治療コホート研究」(第 40 回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム、55、2007)

陳峙仰、山中寿、鎌谷直之「尿酸降下薬による腎機能正常化の検討:和平日痛風治療コホート研究」(第 40 回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム、60、2007)

山中寿「インフリキシマブの光と影」(リウマチ学会 2007 プログラム、154、2007)

山中寿「メトトレキサートの有用性を評価する」(リウマチ学会 2007 プログラム、197、2007)

山中寿、井上永介、篠崎美樹子、佐藤恵里、谷口敦夫、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之「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-IORRA コホートにおける検討-(第2報)」(リウマチ学会 2007 プログラム、279、2007)

山中寿、田中良哉、竹内勤「レミケードの新たなエビデンス-RECONFIRM study」(リウマチ学会 2007 プログラム、494、2007)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進)
分担研究報告書

ゲノム情報に基づく methotrexate のオーダーメイド医療の有用性に関する研究

分担研究者 谷口敦夫(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、准教授)

研究要旨

我々のこれまでの薬理遺伝学的検討から methotrexate (MTX)の効果・副作用と MTHFR 遺伝子の C677T・A1298C 多型が関連することが示されている。この関連性が臨床実地で有用であるかどうかを検証するため、この関連性に基づいて MTX の治療アルゴリズムを構築した。この治療アルゴリズムの有用性を検討すべく平成20年度に臨床試験を開始予定である。

A.研究目的

抗リウマチ薬は関節リウマチ(RA)薬物治療の中心となる薬物である。その効果や副作用の発現に個体差が大きいことが知られており、治療における問題点となっている。一般にこのような薬物に対する反応性の個体差には個人の遺伝子の違いが関与していると考えられている。このような観点から、我々は抗リウマチ薬のなかで最も使用頻度が高く重要である methotrexate (MTX) についての薬理遺伝学的検討を行ってきた。MTX の効果発現には葉酸代謝が関与している。したがって、これまでの一連の研究では、葉酸代謝経路の主要な酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) のアミノ酸置換を伴う一塩基置換(single nucleotide polymorphisms, SNPs)に着目して検討を進めてきた。その結果、MTHFR 遺伝子の C677T 多型が MTX の副作用発現に、A1298C 多型が効果発現に関連することを見出した(Urano W, et al: Pharmacogenetics 2002;12:183)。さらにこれらの関連が別の症例群でも認められることを確認した

(Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)。したがって、これらのゲノム情報と表現型の関連性を臨床実地で用いれば MTX をより有効に用いるのではないかと期待される。

今回の研究はゲノム情報と表現型の関連性に基づいて、RA の MTX による治療アルゴリズムを作成し、その有用性を臨床実地で検証することを目的とする。

B.研究方法

1. 対象

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の RA 患者で、MTX 使用経験がなく他の抗リウマチ薬の効果が不十分であり、疾患活動性を有する症例を対象とする。なお、安全性の確保のために除外基準や中止基準を設定する。

2. 治療法

治療開始前に MTHFR 遺伝子 C677T, A1298C について

の遺伝子型タイピングを行う。MTX による治療アルゴリズムを作成し、そのなかで遺伝子型によって MTX による肝機能異常等の副作用防止のための葉酸製剤の投与の有無、あるいは MTX 開始量を設定する。ルーチンケア群と治療介入群(アルゴリズムに基づく治療群)における MTX 治療の有効性や副作用を比較する。

なお、本研究は東京女子医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会で承認されている。

C.研究結果

MTX による治療アルゴリズムを作成し、本学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会において計画が承認されたところである。今後、オーダーメイド医療実施のための種々の書類やシステム(対象者への説明、遺伝子結果説明、コメディカルへの対応等を含む)を準備し、研究を開始する。

D.考察

現在、多くの領域で薬理遺伝学的検討が行われており、その結果、ゲノム情報と薬効の関連性についての報告も多い。ゲノム情報と表現型の関連性を臨床応用するにあたっては、前向きな検討で genetic test の有用性を確認する必要がある。しかし、真に投与計画に影響する関連性であれば、genetic test についての前向き検討は倫理的な側面も含めて問題が多い。我々はゲノム情報と表現型の関連を臨床応用するために次の3段階が必要であることを提唱している。

1) ゲノム情報と表現型の関連が適切な統計学的方法によって示される。

2) 第1段階で得られた関連性が独立した症例群で再確認される。

3) ゲノム情報と表現型の関連に基づいて、ゲノム情報を治療に応用するアルゴリズムが構成でき、医療介入の結果が患者に有利であると予測される。

すなわち、ゲノム情報と表現型の関連性について前向き検討で証明すべきはその関連性に基づいて構築さ

れた治療アルゴリズムである。

今回、治療アルゴリズムの作成に用いるゲノム情報と表現型の関連は MTHFR 遺伝子の C677T、A1298C 多型と MTX の効果・副作用との関連である。我々のこれまでの検討によりこれらの関連性は上述の 3 段階を満たしている。したがって、この関連性に基づいて治療アルゴリズムを構築し、治療アルゴリズムにしたがった治療とルーチンの治療を比較することで治療アルゴリズムの有用性の評価が可能である。

我々の今までの検討で MTX によるすべての副作用あるいは肝機能異常は 677CC の個体に比べ 677CT・TT では有意に高い。これらの関連性には gene-dose effect がある。すなわち、C677T 多型と MTX による肝機能異常の発症割合は 677CC、CT、TT でそれぞれ 12%、30%、38% である (P=0.02, chi-square test with 2 x 3 contingency table)。また、MTX6mg/週以下で開始された症例において 1 年後に MTX が増量されていた症例の割合は A1298C 多型の AA・AC・CC でそれぞれ 48%、28%、13%であった (P=0.01, chi-square test with 2 x 3 contingency table)。本研究で用いられる MTX の治療アルゴリズムは以上の関連性に基づいて構築したものである。

E. 結論

これまでの研究で得られた MTX の薬効と MTHFR 遺伝子 C677T・A1298C 多型との関連性に基づいて MTX の治療アルゴリズムを構築した。その有用性を臨床実地で確認すべく準備を進めており、平成 20 年 5 月に開始予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Taniguchi A, Urano W, Tanaka E, Furihata S, Kamitsuji S, Inoue E, Yamanaka M, Yamanaka H, Kamatani N: Validation of the associations between single nucleotide polymorphisms or haplotypes and responses to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a proposal for prospective pharmacogenomic study in clinical practice. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:383-390
- 2) Taniguchi A, Kamatani N: Pharmacogenomic approach to rheumatoid arthritis and individualized medicine. *Modern Rheumatol* 2007;17(suppl): S28
- 3) 鎌谷直之、谷口敦夫: 関節リウマチのオーダーメイド医療 医学のあゆみ 2007;221:368-372
- 4) 谷口敦夫、浦野和子: MTX のオーダーメイド医療 リウマチ科 2008;39:156-160
- 5) 谷口敦夫、山中麻里子、寺井千尋、山中寿、鎌谷直之: APRT 欠損症の変異アレルと表現型の関連について

痛風と核酸代謝 2007;31:46

6) 谷口敦夫、浦野和子、山中麻里子、山中寿、鎌谷直之: SLC22A12 遺伝子多型と痛風発症についての検討 痛風と核酸代謝 2007;31:50

7) Taniguchi A, Kamatani N: Control of Renal Urate Excretion and Gout Curr Opin Rheumatol in press

2. 学会発表

- 1) 谷口敦夫、鎌谷直之: 抗リウマチ薬の薬理ゲノム学とオーダーメイド医療 (シンポジウム 11 リウマチ性疾患の遺伝子解析と治療への応用), 第 51 回日本リウマチ学会, 横浜, 2007. 4. 26-28
- 2) Atsuo Taniguchi, Wako Urano, Mariko Yamanaka, Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani: Association of SNPs in SLC22A12 gene with the development of gout in Japanese. 12th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Chicago, Illinois, USA, June, 24-28, 2007
- 3) Atsuo Taniguchi, Mariko Yamanaka, Chihiro Terai, Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani: Genotype-phenotype correlation in Japanese patients with APRT deficiency. 12th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man Chicago, Illinois, USA, June 24-28, 2007
- 4) 谷口敦夫、山中寿、鎌谷直之: 関節リウマチに対するオーダーメイド医療の試み 第 14 回日本遺伝子診療学会大会, 松山, 2007. 7. 27-28
- 5) 谷口敦夫、浦野和子、山中麻里子、山中寿、鎌谷直之: SLC22A12 遺伝子多型と痛風発症についての検討 第 14 回日本遺伝子診療学会大会, 松山, 2007. 7. 27-28
- 6) Atsuo Taniguchi, Naoyuki Kamatani: Use of SNP and haplotype data for individualized treatment of rheumatoid arthritis with antirheumatic drugs. (シンポジウム 7 薬理遺伝学), 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 東京, 2007. 9. 12-15

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進)
分担研究報告書

関節リウマチのオーダーメイド医療における遺伝カウンセリング介入の検討に関する研究

分担研究者 齋藤 加代子(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・所長、教授)
研究協力者 浦野 真理(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・臨床心理士)
出石 陽子(東京女子医科大学附属遺伝子医療センター・臨床心理士)

研究要旨

東京女子医科大学附属遺伝子医療センターでは、膠原病リウマチ痛風センターにおける「関節リウマチのオーダーメイド医療」をよりよいものとするを目的に、遺伝カウンセリングでの介入を行った。患者がオーダーメイドの内容を十分に理解できるように、また検査に関する疑問や不安に応じられるように遺伝子検査前のカウンセリングを個別に実施し、説明の理解度や不安へのサポートを行うこととした。

介入を行った結果、対面での同意説明では理解度が高く、そのため、同意に関しても考えが変わるようなこと(同意撤回)は186名中1名であった。結果開示後のSTAI不安検査による心理的状态は、不安が高い段階(状態不安)の患者が46.3%と半数近くにみられた。その中で、開示後の気持ちを聞いたアンケートに「心配になった」と答えた者を抽出してみると、メトトレキサートで高用量必要な遺伝子多型を持つ者が100%となっていた。メトトレキサートのイメージも影響し、より不安が高まったのではないかと考えられた。アンケートから抽出した疑問や不安は、外来主治医にフィードバックを依頼するなどの工夫を行った。

以上のようなことから、薬剤感受性の遺伝子検査については、単一遺伝性疾患の遺伝カウンセリングのような厳密な形は必要ないであろうが、不安を強く抱いている患者に対しては、フォロー体制を整えておく必要が感じられた。

A.研究目的

「関節リウマチのオーダーメイド医療」において、薬剤感受性に関する遺伝子検査実施にあたり、患者が内容を理解し、オーダーメイド医療が円滑に進むことを目的とする。オーダーメイド医療の内容は、以下の4点である。

- 1) メトトレキサート(リウマトレックス)の副作用の予測
- 2) メトトレキサートの必要用量の予測
- 3) アザルフィジンの副作用の予測
- 4) 重症合併症アミロイドーシスの発症の予測

その検査実施において、患者が検査の内容、結果を十分に理解でき、不安が増大しないようにするために、個別の遺伝カウンセリングでの説明を行う。また、事前にアンケートを行い、検査に対する構えなどをふまえて、カウンセリングを実施し、カウンセリング後にも、理解度を質問紙にて評価し、遺伝子結果開示後にも心理的な状況に対するアンケートで、フォローアップ体制を整えることを目的とした。

B.研究方法

関節リウマチの治療に用いられる薬剤に対する効果、副作用あるいは重症の合併症に係る遺伝子多型(SNPまたはハプロタイプ)を患者ごとに検査を行うため、採血前

に、遺伝子やDNAについて、あるいは遺伝子多型とその結果から予測される意味などに関する説明を行って、情報の理解を促す。遺伝カウンセリング終了後に説明の理解度を確認し、書面での同意を得て、遺伝子検査を行った。

遺伝子検査の結果を主治医より開示された後に、心理的な状態を把握するために、STAI不安検査とアンケートを実施し、集計を行った。

(倫理面への配慮)

カウンセリングの記録は、通常のカルテとは別個に作成し、個人情報への配慮も行う。

C.研究結果

2006年8月から2007年4月末までに実施した、カウンセリングの総数は186名(男子17名、女子169名)で年齢層は10代から80代に渡っており、半数近くの42.5%が50代であった。

カウンセリング後に、検査の同意を確認したが、178名(95.7%)が同意をし、採血を行った。同意表明後の撤回者は1名であった。

カウンセリングの説明については、「よくわかった」(57.1%)、「だいたいわかった」(38.5%)で、ほぼ理解され

ていると考えられる。

遺伝子検査結果後の STAI 不安検査の結果では、開示時の不安状態は以下のように分布していた。

段階	状態不安	実数	割合
V	非常に高い	18名	14.6%
IV	高い	39名	31.7%
III	普通	50名	40.7%
II	低い	14名	11.4%
I	非常に低い	2名	1.6%

不安な状態が高いと判断された患者は 45%であった。

患者の特性として持っている不安についても算出したが、以下のように分布した。リウマチ患者の特性として一般的な成人より不安が高いことは以前より指摘されており、今回も同様の結果が得られた。

V	非常に高い	17名	13.8%
IV	高い	30名	24.4%
III	普通	54名	43.9%
II	低い	21名	17.1%
I	非常に低い	1名	0.8%

結果を聞いた後の気持ちに関するアンケートでは、

- 1) 心配した 15.4%
- 2) 納得した 73.2%
- 3) その他 11.4%

との結果が得られた。この結果をふまえて、「心配した」と回答した患者のコメントから、主治医よりフォローを依頼するなどの方法を取った。

「心配になった」と答えた 19 名の遺伝子検査の結果を見てみると、以下のようになっていた。

- 1) MTX により副作用が出やすい 15 名 (78.9%)
- 2) MTX が高用量必要である 19 名 (100%)
- 3) 重症合併症になりやすい 13 名 (68.4%)

全例において、メトトレキセート高用量が必要な患者であったが、カウンセリングの中でインターネットなどで「この薬が強い薬である」と情報を得ている患者が多く、不安が喚起されたものと考えられた。

また、この 19 名について STAI とのクロス集計を試みると、特性不安より状態不安が高い患者が 9 名であった。つまり、検査の結果を聞いた後の不安が上がっていることがわかった。

D. 考察

遺伝カウンセリングは一方的な医学的情報の伝達ではなく、双方向のコミュニケーションプロセスであり、それによって、患者がよりよい意思決定をしていくことが重要である。

今回、検査前に遺伝カウンセリングの中で説明と同意を行い、結果開示後のフォローにどのような方法がよいか、アンケートや心理検査の結果を分析した。

単一遺伝性疾患の遺伝子変異が特定されるのとは異なるので、遺伝カウンセリングが全ての患者に必要ではないとは考えられるが、対面で時間をとって説明し

たり、質問に答えるような機会は、患者の不安を軽減するものと思われた。

また、遺伝子検査の結果をふまえて、新しい薬剤が投与されたり、薬剤量が増えるなどのような行動変容につながる場合、不安の高い患者にはカウンセリングの窓口が開かれ、相談できるような体制は必要であると考えられた。そのために、カウンセリングのフォロー対象者を絞ることが必要であり、患者の負担も少ない簡便なアンケートや検査を行うことは有用と考えられた。

H. 学会発表

第 52 回日本人類遺伝学会	口頭発表
同上	シンポジウム

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進）

分担研究報告書

効果・副作用・合併症予測に基づく関節リウマチ治療最適化のための
症例データベース作成（平成 19 年度）

分担研究者 三森明夫 国立国際医療センター膠原病科（第一病棟部長）
研究協力者 高橋裕子 同上（臨床指導医）、伊藤健司 同上（リウマチ科医長）

研究要旨

関節リウマチの治療効果と副作用、合併症を分析し、予測に基づく最適化医療を行なうための基礎資料として、当科の関節リウマチ通院者約430人の診療データベース作成を開始した。おもな解析対象薬であるメトトレキサートとスルファサラジンは、既使用者率が中間集計で82%（203/247）、93%（227/245）、継続率はそれぞれ79%、72%といずれも高かった。治療開始年代によって、使用薬は大きく異なった。合併症について次の新知見を得た：慢性下気道炎症は、全例集計で合併率13%、関節炎罹患平均7年、生物製剤使用群に高率（29% vs 非使用群9%, $p<0.0001$ ）、喀痰中の非定型抗酸菌（NM）の陽性率20%。下気道炎症の原因となる細気管支炎が、関節炎罹患歴の長い症例に多いために、この症例群で生物製剤使用率が高まると解釈された。画像異常を伴わない症例では生物製剤によるNM症顕在化の危険は少ないことも示唆された。冒頭の目的にとって当科のデータベースは有用と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ治療を、副作用と効果・合併症の予測に基づいて最適化することを目指し、予測項目の臨床統計を算定すること、予測価値を既知の遺伝子型について評価すること、検査すべき未知の関連遺伝子を探査することを3年計画の目的とする、東京女子医大との共同研究である。その基礎となる自施設通院症例のデータベース作成を、本年度から開始した。

B. 研究方法

遺伝子検査と検査候補遺伝子の探索は、東京女子医大が行なう。当科では、診療録の整備、血液検体の収集、検査候補遺伝子の選択を行なう。本年度から、関節リウマチ通院者の診療記録（治療薬の副作用と効果、合併症）のデータベース作成を開始し、現在までに、通院者約430人中約240人につき記入した。この記載を追加し時系列化する。

データベース内容：背景（性別、発症連例、家族歴など）、検査値（リウマトイド因子、抗CCP抗体を含む）、関節炎所見、使用薬剤（ステロイド薬、メトトレキサート、生物製剤、ほかの抗リウマチ薬、ビスフォスフォネート）、合併症。

検査候補遺伝子の選択は、文献情報検索および我々の既報の研究結果（関節リウマチ滑膜病巣におけるB細胞因子の分析、白血球除去治療における好中球動態：本稿の発表業績欄に記載）に基づいて行なう予定である。これらはそれぞれ、本研究計画とは別に当院の倫理審査会に申請し、承認された。

（倫理的配慮）

連結可能匿名化した血液検体収集を含む本研究は、

国立国際医療センターの倫理審査会で承認された。この申請内容を遵守する。

C. 研究結果

1) 患者背景：下記はclass、stage 評価を含め調査時2007年における数値である。

通院者417人（女347、男70）；

年齢；63.6±15.9才（中央値66才）

罹患年数；14.7±12.8（中央値10年）

Class；1. 83人、2. 96人、3. 57人、4. 13人

Stage：I. 85人、II. 40人、III. 29人、IV 80人

2) 途中集計約240人における、薬の使用状況：

メトトレキサート：既使用者比率82%（203/247）

使用歴：あり203 なし44人、

罹患年（中央値）11.9±11（8） 13.6±12.7（9）

class/stage（人）1. 67 I. 61 1. 8 I. 10

2. 74 II 28 2. 17 II. 12

3. 40 III. 25 3. 11 III. 2

4. 8 IV. 62 4. 2 IV. 14

現在/中止時時用量 既使用者 現在使用者

1-4 mg/w 66人 46人

5-8 mg/w 117人 97人

9- mg/w 20人 18人

中止理由と人数（中止率：42/203=21%）

無効8人（8/203=4%）、不明；19（19/203=9.3%）

MTX 肺炎；10、肝障害；3、リンパ節腫脹；1

白血球減少；1 副作用同定 15/203=7.3%

レフルノミド：使用歴あり 12 人

年齢 66.2±11.7、罹患年数 12.2±11.1

投与期間 1.1±1.7 年（中央値 93 日）

中止 9 人（75%）：無効；1、高血圧；2、肝障害；2
IP；1、その他；3

ステロイド薬 既使用者比率 76%（185/245）

使用歴： あり 185 人 なし 60 人、

罹患年（中央値）13.2±12.1（9） 10.4±9.3（8）

class/stage（人） 1. 51 I. 50 1. 20 I. 20

2. 64 II 28 2. 25 II. 10

3. 39 III. 20 3. 11 III. 8

4. 12 IV. 59 4. 4 IV. 14

使用期間；6.2±9.3 年（中央値 4.0）

調査時使用量

1-4mg/d；56 人、5-9mg/d；113 人、10- mg/d；15 人

スルファサラジン 既使用者比率 93%（227/245）

使用歴： あり 227 人 なし 18 人、

罹患年（中央値）11.9±11.1（8）

class/stage（人） 1. 75 I. 72

2. 80 II 31

3. 44 III. 25

4. 7 IV. 65

中止率 28.2%（64/227）：

無効 25 人（11.0%）、皮疹 22 人（9.7%）、熱 2 人、
その他 15 人

ブシラミン 使用歴あり 125 人

中止率 64.8%（81/125）：

無効 35 人（28.0%）、皮疹 12 人、尿蛋白 7 人、
その他 25 人

3) 生物製剤の効果と継続率：

現在までに 92 人（Infliximab 76 例、Etanercept 29 例、相互の変更 13 例）に使用した（使用率；92/430=21%）。Infliximab は、継続率 60%、ACR50 達成 42%、副作用による中止 15%、効果不十分 13%、ほかはメトトレキサート中止に伴う中止ないし本人の希望などだった。Etanercept 継続率は未集計である。

4) 慢性下気道病変の合併率および喀痰非定型抗酸菌の検出率（全例集計）：

リウマチ肺のうち、臨床的に慢性咳痰を呈するものは病的に細気管支炎と考えられている。この合併症をもつ患者は関節炎罹患率が長い傾向があるため生物製剤使用率が高まる可能性があり、慢性下気道病変に伴い非定型抗酸菌（NM）保有率が高い可能性もあることから、これらの実態を把握する必要がある。痰を採取できた全員に抗酸菌培養と PCR 検査を行なった。

（結果）慢性咳・痰は患者の 13%にみられ、関節炎

罹病平均 7 年、生物製剤の使用群に高率（27/92, 29% vs 非使用群 30/338, 9%； $p<0,0001$ ）に認めた。喀痰中の NM 陽性率は 20%と高値だった。NM 症は、画像異常を伴った 1 例で生物製剤開始後に悪化し、中止と抗菌治療で改善した。この 1 例以外の生物製剤使用例に画像異常はなく、NM 症の発症もなかった。

D. 考察

当科の関節リウマチ患者集団では、スルファサラジン、メトトレキサートの使用率と継続率が高かった。本研究計画の初期の目標である、これらの薬の副作用と効果の分析が可能になると思われる。

合併症である慢性下気道炎症（関節リウマチによる細気管支炎と推定）は 13%という高率で検出され、予想どおり生物製剤使用者の中に多かった。また喀痰中の非定型抗酸菌（NM）陽性率は高かった。以上のような集計評価はこれまでに文献報告されていない。我々の集計では、画像異常を伴わない NM 陽性のみならず、生物製剤を使用して危険はないことが示唆されたが、今後とも集計、追跡が必要である。

E. 結論

関節リウマチの治療効果と副作用、合併症を分析し、予測に基づく最適化医療を行なうための基礎資料として、当科のデータベースは有用になると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

国内

- 高橋裕子、森口正人、住永佳久、長沙千秋、狩野俊和、鈴木暁岳、国松淳和、浅尾りん、山下裕之、伊藤健司、三森明夫：Segmental arterial mediolysis の一例。日臨免会誌 30(3):193-197, 2007.

海外

- Nagatani K, Itoh K, Nakajima K, Kuroki H, Katsuragawa Y, Mochizuki M, Aotsuka S, Mimori A: Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and are stimulated by APRIL. Arthritis Rheum 56(11):3554-3563, 2007.
- Nakajima K, Itoh K, Nagatani K, Okawa M, Fujii T, Kuroki H, Katsuragawa Y, Aotsuka S, Mimori A: Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 36:365-372, 2007.
- Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nakajima K, Itoh K, Kano T, Nagashio C, Takahashi Y, Aotsuka S, Mimori A: Recruitment of immature neutrophils in peripheral blood following leukocytapheresis therapy for rheumatoid arthritis. J Clin Apheresis 22:323-329, 2007
- Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajima A, Mitamura T, Mimori A, Hara M, and Kamatani N: Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene

with adverse evnts with co-trioxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther 9(2): R23, 2007

2. 学会発表

国内

1. 高橋裕子, 国松淳和, 浅尾りん, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 高安病に伴った難治性反復性多関節炎の1例. 第542回内科学会関東地方会 東京, 2月, 2007
2. 浅尾りん, 高橋裕子, 国松淳和, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: TNF 遮断治療中の関節リウマチ患者における非定型抗酸菌症. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
3. 国松淳和, 伊藤健司, 浅尾りん, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 三森明夫: リウマチ性多発筋痛症と繊維筋痛症における脳血流低下所見. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
4. 国松淳和, 伊藤健司, 浅尾りん, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 三森明夫: 不明熱の疾患スペクトラムの再評価. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
5. 山下裕之, 浅尾りん, 国松淳和, 高橋裕子, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 遺伝背景が推定された自己免疫性 TTP 合併シェーグレン症候群の1例. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
6. 山下裕之, 浅尾りん, 国松淳和, 高橋裕子, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 抗 TNF 抗体治療中の関節リウマチ1例に生じた, ニューモシステイス肺炎の異例な病像. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
7. 鈴木暁岳, 山下裕之, 浅尾りん, 国松淳和, 高橋裕子, 伊藤健司, 三森明夫: 抗 CD20 抗体とシクロフォスファミドパルス療法 (IVCY) により治療に成功した SLE による反応性難治性血球貪食症候群の一例. 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月

8. 高橋裕子, 杉山温人, 狩野俊和, 鈴木暁岳, 国松淳和, 浅尾りん, 山下裕之, 吉田佳宏, 伊藤健司, 三村俊英, 三森明夫: 顕微鏡的多発動脈炎におけるシクロフォスファミドの適応 (第2報) 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
9. 高橋裕子, 鈴木暁岳, 国松淳和, 山下裕之, 浅尾りん, 狩野俊和, 伊藤健司, 三森明夫: ループス腎炎の予後決定因子, 病歴データベースによる検討 第51回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007年4月
10. 柳井敦, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: シクロフォスファミドパルス療法 (IVCY) により軽快した SLE による反応性難治性血球貪食症候群の一例 第18回日本リウマチ学会関東支部会, 横浜, 12月, 2007
11. 高橋裕子, 柳井敦, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 成人発症 Still 病による髄膜炎の一例 第18回日本リウマチ学会関東支部会, 横浜, 12月, 2007
12. 柳井敦, 高橋裕子, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 成人発症 Still 病に合併した眼瞼炎の一例 第551回内科学会関東地方会, 東京, 2月 2008年

海外

1. Takahashi Y, Suzuki A, Kunimatsu J, Yamashita H, Asao R, Kano T, Itoh K, Mimori A: Prognostic factors of lupus nephritis other than renal pathology. The 75th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Boston, November, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

TNF 阻害薬による関節リウマチ治療中の自己抗体とその臨床的意義に関する研究

分担研究者 高崎芳成 (順天堂大学膠原病内科・教授)

研究協力者 田村直人 (同・准教授)、松平 欄 (同・助教)

研究要旨

メントレキサートおよびインフリキシマブにより治療を行った関節リウマチ患者血清中の自己抗体と臨床経過との関連について検討を行った。抗核抗体、抗二本鎖 DNA(ds-DNA)抗体は治療後で明らかな抗体価の上昇が認められた。抗 ds-DNA 抗体価の多くは IgM クラスの抗体によるものであった。一部の症例では、抗体価と関節リウマチの活動性に相関が認められ病態との関連が示唆された。一方で、抗抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体は多くの症例で治療開始後に抗体価の減少を認めたが、疾患活動性との関連性は認められなかった。また、重篤な感染症の発現について検討したが、その頻度や傾向はこれまでの報告と大きな差はなかった。

A.研究目的

本研究は関節リウマチ治療薬の効果および副作用を予測し治療を個別化・最適化するため、既知の遺伝子多型についてその有用性を評価することを目的とする共同研究である。TNF 阻害薬インキシマブおよびメントレキサート併用療法は現在、関節リウマチの最も有効な治療法のひとつであるが、治療開始後に自己抗体出現という現象が認められる。そこで当施設では、インキシマブおよびメントレキサート投与中に認められた自己抗体の臨床的意義を明らかにするため、疾患活動性や副作用との関連についての検討を行った。

B.研究方法

当施設でインフリキシマブおよびメントレキサート併用療法を開始した関節リウマチ患者について検討を行った。併用療法開始前後において、血清中の抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、抗 ss-DNA 抗体、抗 SS-A 抗体および抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体を測定した。抗核抗体は HEp-2 細胞を用いた IIF 法、抗 ds-DNA 抗体は RIA 法、その他の自己抗体は ELISA 法を用いて測定した。関節リウマチの疾患活動性の評価には Disease Activity Score (DAS) 28 を用いた。

(倫理面への配慮)

順天堂大学倫理委員会の承認の後に、患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

C.研究結果

1. 患者背景

男性 5 名、女性 24 名の計 29 名で、平均年齢 50.8 ± 11.6 歳、平均罹病期間 11.9 ± 7.6 年で、Steinblocker 分類では stage I : 1 名、II : 7 名、III : 1 名で残り 20 名は stage IV であった。

2. 自己抗体陽性率

併用療法開始前の自己抗体陽性者数(括弧内は%)は、抗核抗体 23 名(79)、抗 ds-DNA 抗体 4 名(14)、抗 ss-DNA 抗体 1 名(3)、抗ヒストン抗体 1 名(3)、抗 SS-A 抗体 6 名(20)および抗 CCP 抗体 24 名(83)であった。

開始後に陽性率が上昇したのは、抗核抗体が 1 名を除く 28 名(97%)で陽性になったほか、抗 ds-DNA 抗体が 15 名(52%)、抗 ss-DNA 抗体 3 名(10)、抗ヒストン抗体 2 名(7)とそれぞれ上昇を認めた。

抗 ds-DNA 抗体に関して免疫グロブリンのクラス別の変化を検討したところ、開始前後で IgG は 2 から 6 名、IgA は 0 から 2 名、IgM は 3 から 17 名と陽性者が増加しており、抗 ds-DNA 抗体が陽性となった大部分は IgM クラスの抗体によるものであった。

抗 SS-A 抗体、抗 CCP 抗体の陽性率に関しては、併用療法前後で変化は認めなかった。

3. 抗 ds-DNA 抗体と臨床経過について

次に、抗 ds-DNA 抗体と疾患活動性およびループス様症候群など副作用の関連について検討した。抗 ds-DNA 抗体陽性患者で検討し得た数例において、疾患活動性の上昇に伴って抗体価の上昇が認められた。抗 ds-DNA 抗体が陽性となった全例でループス様症候群は認められなかった。

4. 抗 CCP 抗体価の変動と臨床経過について

抗 CCP 抗体の陽性率に変化はなかったが、抗体価は 15 名(79%)で減少が認められた。しかし、疾患活動性が低下した 7 名において抗体価は上昇もしくは変化がない一方で、やはり臨床的に改善を認めた 4 名では抗体価が減少しており、一定の傾向はみられなかった。

5. 重篤な副作用発現について

これらの症例においては重篤な副作用は認められなかった。そこで、当施設において同様の併用療法を行っている

関節リウマチ患者 87 名で認められた重篤な副作用についての検討を行った。男性 13 名、女性 74 名で平均年齢は 50.6 歳、60 歳以上は 25 名で平均罹病期間 11.2 年、stage IV が最も多く 57 名であった。メトトレキサート、ステロイドの平均投与量はそれぞれ 6.18mg/週、5.58mg/日であった。INH は 33 名で投与されていた。重篤な投与時反応は 1 例も認められなかった。重篤な呼吸器感染症として細菌性肺炎が 5 例、真菌性肺炎が 2 例、ニューモシスチス肺炎が 1 例あり、また 2 例で肺抗酸菌症が疑われた。死亡例はなかった。重篤な感染症を認めた 13 名は平均年齢 59.7 歳、平均罹病期間 22.0 年で罹病期間は長い症例が多かった。ニューモシスチス肺炎や肺真菌症ではリンパ球減少が顕著であった。

D. 考察

TNF 阻害薬投与中に抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体価の上昇が高い頻度で認められるが、その機序は明らかではなく、臨床的な意義も不明である。今回の検討で抗 ds-DNA 抗体価上昇の多くは IgM クラスの抗体によるものであった。TNF 阻害薬の副作用としてループス様症候群が知られているが、ループス様症候群は認めなかった。抗 DNA 抗体陽性例でもループス様の病態を呈することが稀であるのは IgM クラスの上昇によるためと考えられた。一部の患者においては、抗 ds-DNA 抗体価が疾患活動性の上昇と相関しており、関節リウマチの病態に関連する可能性も否定できなかった。一方で、関節リウマチに特異的で病態への関連が示唆され、予後マーカーと考えられている抗 CCP 抗体は、多くの症例で治療後の低下がみられていたが、疾患活動性との相関は全く認められず、抗 CCP 抗体価と疾患活動性とは関連しない可能性が示唆された。

また、インフリキシマブとメトトレキサートの併用療法で重篤な感染症が認められたが、その頻度は報告とほぼ同様であった。今後は肺炎球菌ワクチンやリンパ球減少例に対する ST 合剤の投与をさらに積極的に行う必要があると考えられた。

E. 結論

インフリキシマブおよびメトトレキサート併用時には自己抗体の出現が認められ、一部疾患活動性に関与している可能性が考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda K, Nagae R, Akagawa M, Ishino K, Shibata T, Ito S, Shibata N, Yamamoto T, Kobayashi M, Takasaki Y, Matsuda T, Uchida K: Protein-bound 4-hydroxy-2-nonenal: an endogenous triggering

antigen of anti-DNA response. J Biol Chem 2007;282:25769-25778.

2. Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y: Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis. Autoimmunity 2007;40:9-15.
3. Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y: Expression of B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) in T cells in Active Systemic Lupus Erythematosus. The Role of BAFF in T cell-dependent B cell Pathogenic Autoantibody Production. Rheumatology 2007;48: 1083-1086.
4. Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, Ikeda M, Tajima M, Nawata M, Morimoto S, Kaneda K, Kobayashi S, Hashimoto H, Takasaki Y. Two Cases of Refractory Wegener's Granulomatosis Successfully Treated with Rituximab. Internal Med 2007;46: 409-414.
5. Matsumoto T, Yamasaki S, Arakawa A, Abe K, Abe H, Kon K, Kobayashi S, Takasaki Y: Exposure to a high total dosage of glucocorticoids produces non-alcoholic steatohepatitis. Pathol Int 2007;57: 388-389.
6. Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuda K, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K: Role of APRIL (TNFSF13) polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. Rheumatology 2007;46: 777-782.

7.

2. 学会発表

1. Matsudaira R, Sekiya F, Matsushita M, Tamura N, Takasaki Y: Study of relationship between disease activity and autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis during infliximab therapy. Arthritis Rheum 2007.56 (suppl) :s183.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進）
分担研究報告書

関節リウマチ薬のテーラーメイド医療のクリニックにおける可能性の検討

分担研究者 山前 邦臣（医療法人 社団 臣友会 新横浜山前クリニック院長）

研究要旨

個人によって異なる体質や遺伝子情報に合わせて最適な処方を提供することにより、より効果的かつ副作用の少ない医療サービスの提供に向けたテーラーメイド医療が注目されている。現在の医薬品は個人差を考慮しない平均的な集団を対象とした統計的有意差を元に作られているため副作用が出たり効き目が無かったりするなど思うような効果がでないことが多く、治療に影響が出る他、相当の医療費が無駄になっていることが予想される。また関節リウマチにおいては、早期の適切な治療が大きく予後に影響することがわかっているが、副作用や効能について個人差のある薬剤が多く、慎重に治療を続けた結果、病状が進行してしまう例が少なくない。医療費の面においても薬剤費による患者負担が増加する傾向にある。これらを解決するために、テーラーメイド医療が期待されており東京女子医科大学で取り組んできた関節リウマチ薬の研究によって、4つの遺伝子検査について妥当性の高い結論を得ている。

今後テーラーメイド医療の本格的な普及のためには、クリニックのような小規模医療機関における実施体制を確立する必要があるが、今回H20年度初頭のテーラーメイド医療の試行サービスの提供を目指したフィージビリティスタディを実施し、テーラーメイド医療の普及に向けた課題を抽出する。

A. 研究目的

テーラーメイド医療の普及に向けた課題として、遺伝子検査にともなうインフォームドコンセントの取得、検査の精度や結果、患者情報を安全に管理すること、患者さん説明の際に必要な確率の概念をわかりやすく伝える必要があるなど、倫理的・情報セキュリティ上の配慮が必要となり、クリニック等の規模の医療機関での実施には障壁があり、普及にむけた取り組みが必要になる。本研究は当クリニックでのH20年度初頭のテーラーメイド医療の試行サービスの提供にむけたフィージビリティスタディを実施し、テーラーメイド医療の普及に向けた課題を抽出することを目的とする。

B. 研究方法

テーラーメイド医療をクリニックで実施するために、以下の4項目について検討を進める。

- 1) クリニックにおける診療フロー、検査フローの確立
- 2) 遺伝子検査の精度の確保
- 3) 検査結果と医療エビデンスを突合し最適な処方をアドバイスするシステムの導入
- 4) 的確かつ効率的なインフォームドコンセント取得や患者さんの不安の解消等を実施する医療従事者の育成とツールの開発

（倫理面への配慮）

クリニックにおけるテーラーメイド医療の実施（H20年度開始予定）に際して、必要な倫理審査委員会につ

いては、プロジェクト主管の東京女子医科大学の倫理審査委員会に諮り、承認を得る方針とする。また患者さんへの研究の趣旨の説明や、インフォームドコンセントを取得するために必要な説明文書やカウンセリングについては、東京女子医科大学で既に実績のある手法をカスタマイズし導入することとする。

C. 研究結果

第一線のリウマチ専門医療機関（開業医）におけるテーラーメイド医療の導入に向け、クリニックにおける業務フローの検討および体制・ツールの整備を行った。診療フローの例を図1に示す。患者さんからの同意取得は当初看護師が実施することとした。将来的には専任の医療従事者が必要かと考えている。また患者さんの理解を深めることや不安を少なくすることと、業務の効率性は相反するが、イラスト入りの同意文書やビデオを導入することによって解決する。

IC取得後採血し検査外注に出すが、検体は配送業者経由で検査会社へ輸送し、SNP検査を実施する。検査オーダーはネットワーク経由で検査会社へ発注するシステムを開発した。情報セキュリティを確保するために個人情報には依頼電文上に載せない他、VPNによる通信路の暗号化を行った。また検査オーダーは手書で入力が可能で、臨床現場での簡易な操作が期待できる。検査結果についても同様にネットワーク経由で取得できる。検査結果の解釈、処方の提案のために東京女子医科大学で開発されたテーラーメイド医療支援システムを導入した。これは検査結果と患者情報を入力することに

より、副作用や用量についての目安を示唆するシステムで、患者さん向けの説明文書を生成し、検査結果の通知および処方の方針を円滑に進めることができる。このように多忙な日常診療(受信者140名/日)の中でテーラーメイド医療を的確かつ効率的に実施するための仕組み作りに取り組んだ。

D. 考察

検討したフローやシステムをトライアルで実施してみると、やはり患者説明、同意書取得後、採血、データ処理を行うためには時間を要した。またこれらは別の雇用者でなく、従業員が行うことが普通であることから、報酬面での配慮が必要と考えられる。関節リウマチ(RA)治療のテーラーメイド医療のエビデンスについては、医師側にとっては、遺伝子診断は有効な薬剤選択の参考になると考えられる。だが「副作用が少ない」と判定した薬剤を使用し、全身薬疹など副作用が出現した場合、賠償問題の発生や信頼喪失からの転院等の問題が発生する。一方現状では開業医における効果的な生物学的製剤の適用も重大な問題であり、今後テーラーメイド医療の遺伝子診断の一つとして生物学的製剤が加わることが期待される。

E. 結論

テーラーメイド医療をクリニックにおいて実施するために必要な、診療・検査フローの検討を行い、必要な人的リソースやツール、システムの検討および実装を行った。ただし依然としてテーラーメイド医療を小規模な開業医レベルの医療機関で実施するためには敷居が高く、検討を始めてみなければ解らなかった課題も多い。今後抗リウマチ薬だけでなくテーラーメイドの一般的な普及のためには、今回のような取り組みを通

して、エビデンスの妥当性や、臨床現場での臨床研究の実績を元に、一刻も早い保険適用が望まれる。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

川崎リウマチカンファレンス 特別講演 II 「関節リウマチにおける早期診断と治療」 平成 19 年 10 月 20 日
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

特に無し。

2. 実用新案登録

特に無し。

3. その他

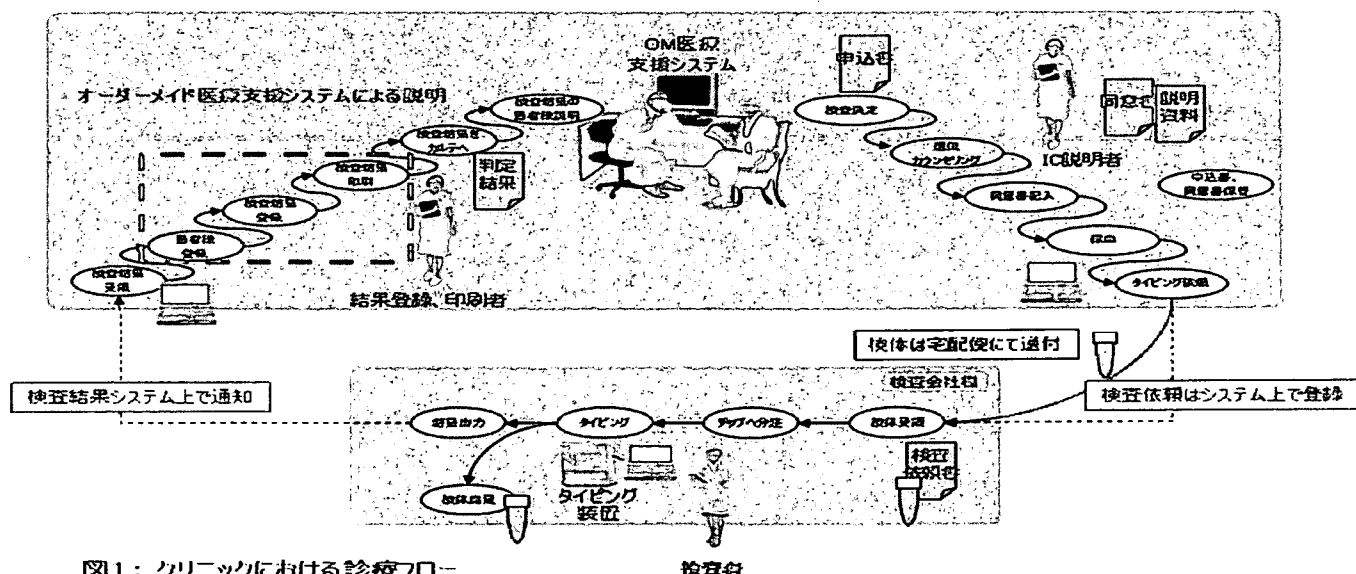


図1: クリニックにおける診療フロー

リウマチ疾患における NAT2 遺伝子検査の医療経済分析

主任研究者：鎌谷直之（東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター、所長・教授）

研究要旨

個人によって異なる体質や遺伝子情報に合わせて最適な処方を提供することにより、より効果的かつ副作用の少ない医療サービスの提供に向けたテーラーメイド医療が注目されている。現在の医薬品は個人差を考慮しない平均的な集団を対象とした統計的有意差を元に作られているため副作用が出たり効き目が無かったりするなど思うような効果がでないことが多く、治療に影響が出る他、相当の医療費が無駄になっていることが予想される。また、関節リウマチにおいては、早期の適切な治療が大きく予後に影響することがわかってきているが、副作用や効能について個人差のある薬剤が多く、慎重に治療を続けた結果、病状が進行してしまう例が少なくない。医療費の面においても薬剤費による患者負担が増加する傾向にある。これらを解決するために、テーラーメイド医療の実現化が期待されている。

本研究は東京女子医科大学における NAT2 遺伝子のテーラーメイド医療の臨床研究におけるレセプトや経過の実データを用い、オーダーメイド医療導入による経済性の分析を行った。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）治療において、スルファサラジン（SASP）はメトトレキサート（MTX）と並んで重要な薬剤であるが、他の抗リウマチ薬と同様に副作用が存在し、中には重篤なものもある。N-acetyltransferase2（NAT2）遺伝子検査により、SASPの副作用の発生リスクを予測することが可能であるが、本分析ではNAT2遺伝子検査の医療経済的な有用性を検討する。

B. 研究方法

50歳のRA患者（男性および女性）に対してSASP治療を行うことを前提としてNAT2遺伝子検査を行う場合と行わない場合の予後のディシジョン・ツリーにより構築した。図1と図2に前提条件をベースに、図3で示すディシジョン・ツリーを作成した。NAT2遺伝子検査を行わない場合は、一定の確率で重篤な副作用が発生するものとした。NAT2遺伝子検査により、NAT2*4なしと判定された場合は、MTXにより治療を行うものとした。重篤副作用が発生した場合の死亡率は1%とした。NAT2*4なしの確率は7.5%、入院を伴う重症副作用発生率は、NAT2*4なし、ありでそれぞれ、14.3%、0.6%とした。重篤な副作用が発生した場合の治療医療費は、レセプトから推計した。また、死亡により損なわれる生産損失を行為慮した場合も分析に加えた。NAT2遺伝子検査費用は暫定的に20,000円とした。50歳における平均余命より、死亡により損なわれる生存年数を男性20.43、女性22.77年（3%で割引）とした。具体的なパラメータ設定（図4）や費用（図5）については、東京女子医科大学のレセプト情報などから算出した。

（倫理面への配慮）

本経済分析は、プロジェクト主管である東京女子医科大学のデータを用いており、必要な倫理審査委員会については、プロジェクト主管の東京女子医科大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

基本分析結（費用対効果分析）の結果を図6に示す。NAT2検査あり群の50歳の患者の期待余命（現在の余命）一年延長のための追加費用（増分費用対効果：ICER）は生産損失を考慮しない場合に、男性・女性でそれぞれ300万円未満となった。

D. 考察

NAT2遺伝子検査費用を変数として0円から5万円まで変化させ、NAT2検査ありのICERが600万円になるNAT2検査費用を求めたところ、現在の余命では、27,203円～33,369円、以前の余命では、24,127円～30,293円であった（図7）。

E. 結論

重症副作用による死亡を考慮した場合、NAT2検査費用が2万円であったとしてもNAT2検査は十分費用効果的であるとの結果となった（費用効果的と考えられるICERは日本円で500万円から600万円程度と考えられている）。また男性でPLを考慮した場合は、費用削減的（Cost-Saving）であった。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

砂場倫太郎、松下大介、小林慎、谷口敦夫、鎌谷直之・
「リウマチ疾患における NAT2 遺伝子検査の医療経済分
析」・第 52 回日本人類遺伝学会第 52 回大会 一般口演・
2007 年・p. 97

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

特に無し。

2. 実用新案登録

特に無し。

3. その他