

伝学的検討 日本人類遺伝学会第 53 回大会プログラム・抄録集;p147,2008

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之: 関節リウマチにおける sulfasalazine のオーダーメイド医療の試み 日本人類遺伝学会第 53 回大会プログラム・抄録集;p147,2008

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、山中寿、鎌谷直之: Methotrexate の薬理遺伝学的検討(第 52 回日本リウマチ学会総会、札幌、2008 年)

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、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 15 回日本遺伝子診療学会大会(2008 年、仙台)

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、山中寿、鎌谷直之: 関節リウマチにおける methotrexate の肝機能障害についての薬理遺伝学的検討(日本人類遺伝学会第 53 回大会、横浜、2008 年)

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之: 関節リウマチにおける sulfasalazine のオーダーメイド医療の試み(日本人類遺伝学会第 53 回大会、横浜、2008 年)

谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、鎌谷直之、山中寿: Methotrexate の投与量に関する薬理遺伝学的検討(第 53 回日本リウマチ学会総会、2009 年、東京)

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

予測医療としての薬理遺伝学における患者心理の不安解析研究

研究分担者 斎藤 加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 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
千代 豪昭 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 客員教授

研究要旨

「関節リウマチのオーダーメイド医療」の対象患者へのサポートの必要性を分析することを目的に、遺伝カウンセリングとして介入を行い、患者心理の解析を行った。平成 19 年度は患者がオーダーメイドの内容の十分な理解と検査に関する疑問や不安への対応として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った。平成 20 年度は体制整備の目的で臨床遺伝専門職の介入の有無における患者の心理分析をアンケート及び STAI 不安検査によって実施した。その結果、臨床遺伝専門職の介入による不安の軽減が証明された。対象患者全員に対する遺伝カウンセリングの必要はないが、不安を生じやすい患者を抽出出来る工夫が必要である。また、内容の理解を促す媒体として DVD を作成した。平成 21 年度はオーダーメイド医療の遺伝子検査についての DVD とパンフレットを用い、患者の理解を促し、不安へのサポート体制を整えた。

A. 研究目的

薬理遺伝学の発展により、患者の薬物代謝酵素の遺伝子多型が、薬の効果や副作用の個人差に関係していることが明らかになってきている。本学膠原病リウマチ痛風センターでは、平成 18 年より関節リウマチの治療薬に関する遺伝子多型を解析し、オーダーメイド医療の基礎的研究を積み重ねてきた。我々は「関節リウマチのオーダーメイド医療」の対象患者へのサポートの必要性を分析することを目的に遺伝子検査前に遺伝カウンセリングとして介入を行い、患者心理の解析を行った。「関節リウマチのオーダーメイド医療」における薬剤感受性に関する遺伝子検査の項目は、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

平成 19 年度は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、個別に説明を行った。事前にアンケートを行い、検査に対する構えや心配の有無などをふまえて、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た。

平成 20 年度は検査について、臨床遺伝専門医や臨床心理士など専門知識を有する者が説明を行った結果と、説明文書のみで検査を受けた結果との比較を行い、今後の体制作りの参考とした。さらに 21 年度では前年度の結果を踏まえ、対象となる患者に DVD での検査説明を行い、遺伝子検査後のアンケートを行い、体制の充実を図った。

B.研究方法

関節リウマチの治療剤に対する効果、副作用、重症の合併症に係る遺伝子多型(SNP またはハプロタイプ)解析のための採血前に、遺伝子、DNA、遺伝子多型、その結果から予測される意味などに関する説明を約30分行って、情報の理解を促した。このような説明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、集計を行った群123名と、臨床遺伝専門職が介入せず、主治医から説明書を渡され、簡単な説明を受けて実施した138名について解析を行い、2つの群を比較した。

(倫理面への配慮)

遺伝情報の保護のために、臨床遺伝専門職の診療録は、通常のカルテとは別に作成し保管した。本研究の遺伝子解析については、本学の遺伝子解析研究の倫理審査にて承認されている。遺伝子解析結果と心理分析結果の連結は、本研究における個人識別情報管理者と分担管理者が実施した。

C.研究結果

平成18年8月から19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代で、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	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%

患者の特性として持っている不安は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、メトレキサート高用量が必要な患者であったが、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、不安を喚起し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た。

この点をさらに検討すると、遺伝子検査開示後、状態不安が強い人の割合は、臨床遺伝専門職が介入しない群(26.8%)は臨床遺伝専門職が介入した群(14.6%)より有意に高かった($P=0.015$)。

特性不安(不安になりやすい性格傾向)が低い患者において、遺伝子検査の結果開示後に

状態不安が非常に高くなる割合は、臨床遺伝専門職が介入しない群(18.8%)は臨床遺伝専門職が介入した群(5.6%)より、有意に高かった(p=0.0309)。

D. 考察

以上の結果から、臨床遺伝専門職が介入した群では、検査の意味を理解しやすく、不安な状態をもたらさない可能性があると考えられた。臨床遺伝専門職は、遺伝カウンセリングを通して相手に遺伝、遺伝子、ゲノムなどの先進医学の情報を分かりやすく提供し、それぞれの場面における相手の心理に対する配慮を行うコミュニケーションプロセスのプロフェッショナルである。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可能となる。

本研究では、特性不安の高い患者は臨床遺伝専門職が説明を行った方が結果開示後の不安は高くなりにくい。また、不安が低い患者でも対面で説明された場合の方が不安を生じさせにくいことが分かった。事前に、さまざまな不安を感じていることが予測される患者については、他の患者より時間をかけて説明することが望ましいであろう。

薬理遺伝学的検査においては、単一遺伝性疾患における遺伝子検査とは異なり、得られる遺伝子情報は、世代を越えた重大な影響はない。しかし、薬に対する体質を予見することや未知の情報を含みえることが、一般の医療情報とは異なっている。薬理遺伝学的検査においては、遺伝カウンセリングが全ての患者に必須とは考えられないが、適切で十分な説明、理解を得るシステム構築、起こりえる反応に対処できる医療環境を整えることが必要である。また、遺伝子検査の結果をふまえて新しい薬剤への変更、薬剤量の増量などの治療の変化につながる場合、不安の高い患者には、十分な説明と気軽に相談ができる体制は必要であると考えられた。そのためには、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

STAI 不安検査などを行うことは有用と考えられた。

しかし、全ての患者に遺伝カウンセリング的なアプローチは難しいため、次善の策として、視覚的に解説を捉え、理解を進めることができるように、オーダーメイド創薬株式会社と協力して、ICのためのDVDを作成した。さらに、文字を少なく、イラストや分かりやすい図を用いた簡単なパンフレットを作製した。今後はパンフレットとともにDVDを患者に視聴してもらい、アンケートと不安検査を実施し、オーダーメイド医療の支援体制を整える計画である。

E. 結論

予測医療であるオーダーメイド医療における薬理遺伝学的検査においては、患者に適切で十分な説明、理解を得るシステム構築、起こりえる反応に対処できる医療環境を整えることが必要であるため、その方法の検討と患者側の不安の軽減を目的とし、体制構築を試みた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 斎藤加代子 遺伝カウンセリングの新たな展開:薬理遺伝学領域への関わり 第52回日本人類遺伝学会ランチョンセミナー 2007.9.12-15
- 2) 浦野真理・谷口敦夫・鎌谷直之・千代豪昭・斎藤加代子 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 第52回日本人類遺伝学会 2007.9.12
- 3) 斎藤加代子. 個の医療の実例:薬理遺伝学領域への遺伝カウンセリングの関わり. 第78回日本衛生学会総会 2008.3.28-31
- 4) 斎藤加代子. 遺伝子医療と遺伝カウンセリング. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2008.7.2-4
- 5) 斎藤加代子. PGxの臨床利用の具体例 個の医療の実例:薬理遺伝学領域への遺伝カウンセリングの関わり. 第2回JMCoe ネット

トワーク学術フォーラム.2008.8.9

- 6) 斎藤加代子. 個の医療の実現:予測医療としての薬理遺伝学における遺伝カウンセリング. 第53回日本人類遺伝学会大会
2008.9.27-30
- 7) 斎藤加代子. 遺伝子医療の現在、そして将来. 第53回日本人類遺伝学会 2008.9.27-30
- 8) 浦野真理、斎藤加代子、小島原典子、谷口敦夫、鎌谷直之. 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.第33回日本遺伝カウンセリング学会
2009.5.22-24

G.知的財産権の取得状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

データベースとゲノム診断に基づく、関節リウマチ最適治療に関する研究

研究分担者 三森 明夫(国立国際医療センター 第一病棟部長)
研究協力者 高橋 裕子(同 膠原病科臨床指導医)、山下裕之(同 膠原病科技官)、
吉田 祐志(同 膠原病科シニアレジデント)、上田洋(同 膠原病科シニアレジデント)
川田 英明(同・難治疾患研究部 特任研究員)、石坂幸人(同左・研究部 部長)

研究要旨:自施設・関節リウマチの全例データベースを完成し、550人の治療経過、副作用、合併症を分析した。

1) 薬物代謝酵素 Nat 2 の遺伝子多型検査による sulphasalazine (SSZ) 副作用の予測価値を、94 症例で評価した。副作用率は「変異アレル無し群 6.5% (2/31) vs あり群 23.4% (11/47) ($p=0.037$)」、重症皮疹(6例)はすべて変異群にみられた。SSZ の脱落率は、今回の全例調査で 49%に達し、副作用による脱落は 21%だった。日本人一般の半数が変異アレルをもつことを考慮すると、この群に SSZ を使用せず、副作用率の少ない methotrexate を初めから用いることが、関節リウマチの合理的な治療方針と考えられた。methotrexate (MTX) 使用履歴 77%だった。副作用・脱落率 12% (51/421) であり、SSZ の 21%より有意に低かった。「MTX 継続率」を Kaplan-Meier 分析すると、1年で 75%に低下し、8.5年で 50%だった。中止理由に寛解は少なかったため、関節リウマチを長期抑制できる薬剤は、未だ無いことが示唆された。

2) 関節リウマチに起因する急・亜急性間質性肺炎の頻度を、発生率 $14/3833=0.37\%/年$ と算定した。この発生率は、従来の文献で同定されておらず、MTX 肺炎の発生率より低い、無視できない率であることが分かった。

3) リウマチ肺に属する、慢性下気道炎症者は、13%と集計され、その 1/4 に非結核性抗酸菌 (NTM) が検出される、という新規データを得た。生物製剤使用者における NTM 症のリスクを評価した報告もないが、我々の観察により、無症候保菌者が、生物製剤によって発症する危険性は低いと推定された。

4) 日和見感染としてのニューモシステイス肺炎(7例)は、ほかの膠原病に合併した場合(13例)よりも重症化する率が有意に高い、という新規の知見を得た。菌体によるリウマチ肺の誘発が重症化の原因と考えられた。

5) 抗 TNF α 抗体治療によると考えられた薬剤性肺炎を、3例経験した。本病態の文献報告は乏しいが、3例とも治癒し、重症病態でないことを示唆する新規の知見を得た。

6) 関節リウマチと鑑別を要する脊椎関節炎について 10 例の病歴を検討し、リウマチ性疾患において殆ど報告のない PET/CT 検査が、高率な診断能を示すこと(検討例で $10/10=100\%$)を明らかにした。

7) random peptide display library を用いた自己抗体検索により、関節リウマチ患者血清中に、新規自己抗体(抗 CD158)の存在が示唆された。

結論:データベース分析とゲノム検査によって、関節リウマチ治療上の有用な確率判断が得られた。

A. 研究目的

I) 関節リウマチの治療適正化を図るため、ゲノム診断による抗リウマチ薬副作用の予測価値を評価する。

II) 関節リウマチ症例のデータベースに基づき、新規の有用な臨床情報を収集・分析する。さらに、関節リウマチ血清中の新規自己抗体の検索を行なう。

B. 研究方法

I) 説明後に同意を得た 94 症例で、下記 3 種の遺伝子 SNP 解析(通し番号付けした血液をオーダーメイド創薬に依頼)の結果を、番号付け診療情報(使用薬物、副作用、合併症)と照合した。

II) 当科に登録された関節リウマチ全例;550 人の診療時系列のデータベース化を完成し、継続追記する方法(担当医による外来患者票への記入、これらを定期的に回収してコンピュータ入力)を確立した。

I)II)に基づき、下記の課題を検討した。

1) 抗リウマチ薬、スルファサラジン(SSZ)とメトレキサート(MTX)について:

* 使用状況と副作用率。

* Nat2(N-acetyltransferase 2) SNP ハプロタイプと、SSZ の副作用率の関係。

* MTHFR(metylenetetrahydrofolate reductase) SNP との MTX 副作用率および使用量との関係。

* SSA1(serum amyloid A protein1) SNP とアミロイドーシス発生率との関係。

以上の統計解析を行なった。

2) 関節リウマチの重要な合併症である急性・亜急性間質性肺炎は、文献上その発生率が不明確なので、これを算定した。

3) 生物製剤使用例における非結核性抗酸菌症の発生リスクを評価した。

4) 日和見感染症としてのニューモシステイス肺炎について、関節リウマチと、ほかの膠原病での予後分析を行なった。

5) 生物製剤に起因する薬剤性肺炎を収集し、臨床分析を行なった。

6) 関節リウマチの診療では、ほかのリウマチ性疾患との鑑別法が、重要な問題となる。脊椎関節炎の診断に PET/CT(positron emission tomography/computed tomography)が有用であることが経験されたので、有用性を後ろ向きに集計評価した。

7) 12mer-random peptide display library(大腸菌、鞭毛蛋白 flagellin 発現系)を用いて、自己免疫疾患患者の血清と反応する配列を拾い、相同配列をもつ蛋白を BLAST 検索して、現在までに真に反応する新規標的蛋白の、複数エピトープを、新たに ELISA 系を作成して確認した。

(倫理的配慮)

I) 本ゲノム解析は自施設倫理審査会で承認され、連結可能匿名化し解析した。

II) 本病歴調査研究は、他施設との匿名化情報共有を含めて自施設倫理審査会で承認され、公表する情報をすべて匿名化している。

探索的研究(患者・健康人の血清中の自己抗体検索)については、上記 2 研究と別に、自施設倫理審査会で承認を受け、匿名化検体を利用した。

C. 研究結果

1)

* 薬物代謝酵素 Nat 2 の遺伝子多型検査による SSZ(sulphasalazine) 副作用の予測価値:94 症例で評価した。「副作用率:変異アレルの無い群で 6.5%(2/31)、ある群で 23.4%(11/47)($p=0.037$)」に加えて今回、副作用内容を検討したところ、重症皮疹(6例)はすべて変異群にみられた。SSZ の脱落率は、今回の全例・全経過の調査で 49%に達した。副作用による脱落は 21%、ほかは無効または生物製剤開始に伴う中止であった。日本人一般の半数以上が、変異アレルをもつ。この群に SSZ を使用しないことが、合理的な治療選択と考えられた。その場合の妥当な代替薬は、MTX であることが、下記で示された。

* MTX(methotrexate)の継続率:MTX 使用経験率は 77%、副作用・脱落率は 12%(51/421)であり、SSZ の 21%より有意に低かった。副作用出現

率は19%(81/421)と同等だが、減量により継続可能な症例が高率(30/81)なことが、SSZ との大きな違いであった。当科 MTX 使用例の過半数は、SSZ と併用した時期をもち、生物製剤使用経験者(176人)の90%が MTX を併用した。用量の増減・併用薬の有無という要素を考慮せずに、「MTX 継続率」を Kaplan-Meier 分析すると、1年で75%に低下し、8.5年で50%、以後プラトーに達した。この結果は、O'Dell ら(N Engl J Med, 1996)のデータ「MTX 単剤例での継続率=15ヶ月で50%」よりは良好とみなされる。

* MTHFR の 677SNP と、SNP 解析した MTX 使用者 78 人の副作用率を照合した。肝障害率および MTX 肺炎以外の総副作用率は、T/T 保有者が C/C 保有者でやや高い傾向があったが、有意差は得られなかった。少ない症例数のためだった可能性がある。

* MTHFR の 1298SNP と MTX 使用量には、関連がみられなかった。解析の前提となる MTX 使用量の幅が患者間で小さく、その理由は、当科で MTX を増量する症例が少なく、効果不十分例には高率に生物製剤が追加されたため、と推定された。本調査集団は、MTX 増量による治療の成否を予測する、という評価に適さないことになる。

* SSA1, 13 位 SNP の頻度を求めた(下記表)。今回の他の SNP 解析と同様、分布は Hardy-Weinberg 則に従っていたが、対象となった 88 例にアミロイドーシスの発生はなかったため、予測値は評価できなかった。

	罹病平均	median
C/C 31人 (35%)	11.2 ± 10.1年	7年
C/T 44人 (50%)	9.6 ± 9.5年	5年
T/T 13人 (15%)	10.2 ± 7.4年	9年

2) 関節リウマチに起因する急・亜急性間質性肺炎の頻度:この数値は臨床の場での確率判断に重要であるが、文献情報が乏しく、病歴記録に基づかない概算値しか知られていない。今回のデータベース完成により、外来・入院の全記録を調査した。

58例のIP治療・入院記録から、感染による増悪31、薬剤性10、当科通院中の発生でない紹介例3を除き14例(前報9例)を得た。同期間の外来RA総観察人年を3833人年と同等し、 $14/3833=0.37\%/年$ を得た。RA-IPの頻度推定に有用と思われる。

3) 生物製剤使用者における非結核性抗酸菌症のリスク:

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歴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結核性抗酸菌(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%; $p<0,0001$)に認められた。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。さらに、3年間の研究期間中、観察期間中の発生はない。無症候保菌者が、生物製剤によって発症する危険性は低いと推定される。「関節リウマチ患者の13%に慢性下気道病変を伴い、その1/4に非定型抗酸菌が検出される」という我々の知見は、これまで文献報告されておらず、この潜在的な危険をモニターする必要性が知られた。

4) RA 治療中に発生したニューモシステイス肺炎(pneumocystis pneumonia/PCP)治療成績:

当科2002~2009年病歴のPCP全例を抽出した。

RA治療中の発生7例、ほかの膠原病治療中の発生13例であった。RA症例の大部分は、他院で発症した紹介緊急入院であるため、今回「RA治療中のPCP発症率」は評価できない。

RA7例:6例が呼吸不全による紹介搬送であ

り、全例に MTX ≤ 12.5 mg/週が使用され、4 例に生物学製剤 (infiximab 2、etanercept 1、tocilizumab 1) が併用されていた。

対照膠原病 13 例: SLE、Still 病に対する高用量ステロイド治療中、一部はシクロスポリンまたはシクロホスファミド併用中であった。

臨床パラメータを、「RA-PCP vs 膠原病 PCP」で比較すると (β DG: 血清 β D-glucan 値)

β DG: 289 ± 234 vs 1109 ± 1031 pg/ml、(p=0.02)

人工呼吸器使用率: 4/7 vs 3/13 (NS)

死亡数: 3/7 vs 0/13 (p=0.03) であった。

死亡は、PCP に直接起因せず、PCP 軽快後に間質性肺炎の合併により、人工呼吸器から離脱できずに、他の感染症を併発したことによった。

RA-PCP の特徴は、グロコット染色で菌体を検出できず、PCRのみ陽性、 β DG が比較的低値、しかし画像変化は広範囲、ということであった。少量の pneumocystis jiroveci が、反応性に RA 間質性肺炎を誘発して、病変が広がる、という独特な病態と解釈された。

5) 抗 TNF- α 抗体治療中に生じた薬剤性肺炎: 3 例を経験した。文献報告は乏しいので、ここに呈示する。

1) 72 歳女性。MTX 6mg/週で 7 年来治療中、infiximab を追加し 3 回投与後、発熱、呼吸不全、両側上・中肺野の間質影を生じ、人工呼吸とステロイド治療で軽快した。

2) 68 歳女性。MTX 10~12.5mg/週で 8 年来治療中、adalimumab (ADA) 40mg/2 週を追加し 3 カ月後、微熱、胸痛、労作時呼吸苦、両側上・中肺野にスリガラス影を認め、薬剤中止で軽快した。

3) 73 歳女性。MTX 10~12.5mg/週 で 3 ヶ月、ADA 40mg/2 週を追加し 2 カ月後、微熱、無症候の酸素飽和度低下、びまん性スリガラス影を認めた。薬剤中止後に肺所見は消失した。

3 例ともに、 β DG 低値、上中肺野に優位、かつ既存 IP のない肺に生じた病像が、PCP とも RA 肺とも異なった。3 例目は、MTX 開始まもないが、MTX 肺炎の一般的病像と異なった。

3 例の肺炎は、いずれも抗 TNF 抗体に起因した可能性がある。

6) PET/CT の有用性評価: 我々は最近、亜急性の多発性・対称性大関節炎、発熱持続、CRP 10~15 mg/dl 持続 (リウマトイド因子陰性、抗 CCP 抗体陰性、反応性関節炎の誘因なし) の女性において、PET/CT により、主訴になっていない仙腸関節・脊椎・腱付着部炎を認め、脊椎関節炎と診断した例を経験した。過去 2 年間の入院病歴を調査して、入院時の診断未分類だった脊椎関節炎 10 例を集計した結果、全例に PET/CT が施行されていた。そこで、臨床所見と骨 X 線による判定 (従来法) と、PET/CT を加えた評価法で、それぞれ既存の診断基準を満たしたかどうかを検討した (表 5)。

その結果、PET/CT を追加することにより、脊椎関節炎の診断率が極めて高率になることが知られた。PET/CT は 10 人すべてで陽性であり、付着部炎 (8)、脊椎炎 (7)、仙腸関節炎 (4) を認めた。MRI 10 人中 8 人に部分的陽性、2 人でまったく陰性だった。骨 Xp ; 全例で陰性、骨シンチ陽性; 2/4、骨 CT 陽性; 0/1 だった。

7) 大腸菌発現系の random peptide から、混合性結合組織病患者 (MCTD) 1 人と反応するアミノ酸配列を選別した。MCTD を選んだ理由は、抗 U1-RNP 抗体陽性という明確な指標があるためである。反応候補蛋白のうち、CD158 の部分配列が、数多く検索にかかったので、実際に患者血清と反応するかどうかを、検定した。

CD158 部分配列に対する ELISA 系を作成し、反応に使った MCTD 患者、無関係の SLE2 人、関節リウマチ 6 人で検討した結果、MCTD、SLE2 人、関節リウマチ 2 人の血清が ELISA 陽性となった。健常者 21 人の血清は、どれも無反応であった。

したがって、random peptide display library 法で、新規自己抗体を効率よく検出できることが示唆された。現在、CD158 の膜表出部分を、cDNA から蛋白発現させ、実際に患者血清と反応するか検討している。さらに、ほかの自己抗原を広範囲に調べる予定であり、その結果は、別の機会に報告する。

D. 考察

関節リウマチの治療方針は通常、「軽症例に SSZ で開始、中等症以上に MTX 使用」とされている。しかし、本結果からは、東京女子医大の成績と一致して、「軽症でも Nat2 変異型保有者であれば、MTX で開始するのが望ましい」と言える。本データベースから得た、副作用全例調査によって「SSZ よりも、MTX の副作用率が、有意に低い」ことも確認された。

本データベースから、「MTX の継続率」は Kaplan-Meier 分析上、8.5 年以後に 50%と低いことが知られた。初期に MTX+SSZ 併用例が多く、進行例で MTX+生物製剤例が多く、寛解して MTX 不要になった例は少ない、という集計結果も得られたので、関節リウマチを長期抑制できる治療法は、まだ確立していないことが示唆された。infliximab、etanercept の継続率も、50%、60%と低かった。

生物製剤の使用は、非結核性抗酸菌症の発症または悪化のリスクになる、と一般に考えられ、ガイドラインにも述べられているが、関節リウマチ集団での潜在的な保菌者率を評価した文献情報はなく、リウマチ肺としての下気道病変が保菌率を高めることも、本データベース分析の結果以外には知られていない。

関節リウマチにおける、「リウマチ肺としての急性間質性肺炎の発生率」は従来の文献に記載がなく、本報告書のデータが新規のものである。薬剤性肺炎とリウマチ肺は、病的に区別できないため、実地臨床の確率判断にとって有用と考える。

関節リウマチ患者のニューモシステイス肺炎が、リウマチ性の間質性肺炎の誘発によって重症化する、という新たな知見を得た。また生物製剤による、薬剤性肺炎を分析し、重症とならないことを示唆する知見を得た。

関節リウマチと鑑別を要する疾患である脊椎関節炎には、MRI を含む既存のどの画像検査よりも、PET/CT の診断価値が高いことを示した。炎症病変を描出する検査は、一般に非特異的所見のみ

を与えるが、脊椎関節炎では罹患部位に特異性があるため、PET/CT の有用性が際立つことが知られた。

関節リウマチに出現する自己抗体は、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体以外にも広範囲に存在することが推定されているが、我々は random peptide を用いた自己抗体検索システムを作成し、今回見出した候補抗体が、SLE にも共通するという知見を得た。

E. 結論

診療データベース作成とゲノム検査の組み合わせにより、関節リウマチの治療副作用と合併症に対処するための知見が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

海外

1. 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.
2. 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.
3. 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

4. Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajim A, Mitamura T, Mimori A, Hara M, and Kamatani N: Association of the diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene with adverse events with co-trioxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 9(2): R23, 2007
5. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A: Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatol* 19:293-301, 2009
6. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med*. 23:783-91, 2009
2. Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh, Atsushi Yanai, Arisa Shimizu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Akio Mimori: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with polymyalgia rheumatica with mood disorder. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2008, Paris, Jun, 2008
3. Arisa Shimizu, Kenji Itoh, Junwa Kunimatsu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Akio Mimori: Efficacy of combination therapy of TNF inhibitors and bisphosphonates on radiographic progression of rheumatoid arthritis. APLAR, Scientific Meeting, Yokohama, Sept, 2008
4. Yuko Takahashi, Haruhito Sugiyama, Hiroyuki Yamashita, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Eri Toshiki, Kenji, Itoh, Akio Mimori: A risk assessment of nontuberculous mycobacteriosis during TNF blocking therapy for rheumatoid arthritis. The 76th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, San-Fransisco, Oct, 2008

国内

1. 高橋裕子、森口正人、住永佳久、長汐千秋、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.
2. 高橋裕子、越智久さこ、柳井敦、山下裕之、伊藤健司、三森明夫.: 10年間持続した活動性が Tocilizumab 治療で寛解した成人発症 Still 病の 1 例. *日内会誌* 99(1): 130-132, 2010
5. Hiroyuki Yamashita, Kazuo Kubota, Yuko Takahashi, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Toshiki Eri, Kenji Itoh, Akio Mimori: Value of PET/CT in clinical practice in patients with possible spondyloarthropathy. The 77th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009
6. Yuko Takahashi, Shiori Haga, Hiroyuki Yamashita, Yukihito Ishizaka, Akio Mimori: Autoantibodies to angiotensin converting enzyme 2 in patients with rheumatic diseases. The 77th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009

2.学会発表

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

国内 (2009年のみ掲載)

1. 山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、鈴木暁岳、国松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫.: 血清反応陰性脊椎関節炎の診断における 18-FDG-PET/CT の有用

- 性 (第2報). 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
2. 山下裕之、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 膠原病科における不明炎症の原因集計; 悪性リンパ腫の重要性第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 3. 高橋裕子、山下裕之、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 遅発ループス腎炎に対するシクロホスファミド治療の有効性評価. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 4. 高橋裕子、関谷文男、松平蘭、山路健、田村直人、高崎芳成、三森明夫: 混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義(第2報). 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 5. 高橋裕子、山下裕之、伊藤健司、杉山温人、三村俊英、三森明夫: 顕微鏡的多発血管炎とWegener肉芽腫症の予後決定因子. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 6. 國松淳和、廣江道昭、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫: SLEに伴う心筋障害3例にみられた異なる病態生理. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 7. 國松淳和、山下裕之、高橋裕子、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: リウマチ性多発筋痛症の鑑別診断; 初診例の集計. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 8. 江里俊樹、細川美里、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫: Sjogren症候群に合併した末梢神経障害の3例. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
 9. 細川千里、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 早期診断した大動脈炎の画像診断における治療成績の検討. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
- 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

<SSZ, MTX の使用状況と副作用> 当科 RA データベース：550 人 (F 440, M 110)
 通院歴ある RA をすべて登録した 罹患； 13.8 ± 11.7 年、 med 9 年
 (副作用による紹介入院は、副作用 統計に算入していない)

使用歴 (使用率)	脱落 (脱落率)	副作用 (発生率)
SSZ 417 (76%)	206 (49%)	88 (21%) 皮疹、肝障害、骨髄抑制 胃腸、その他
MTX 421 (77%)	128 (30%) 副作用で中止 83 (20%) 無効 10 (2.5%)、	81 (19%) 発生時期：1.85 ± 0.93 年、 減量で継続可能； 30 (23%) MTX 肺炎 4 (1%)、骨髄抑制 5

上記に含まれない入院紹介 RA 129 人： MTX 肺炎の紹介入院： 14 人、骨髄抑制 3

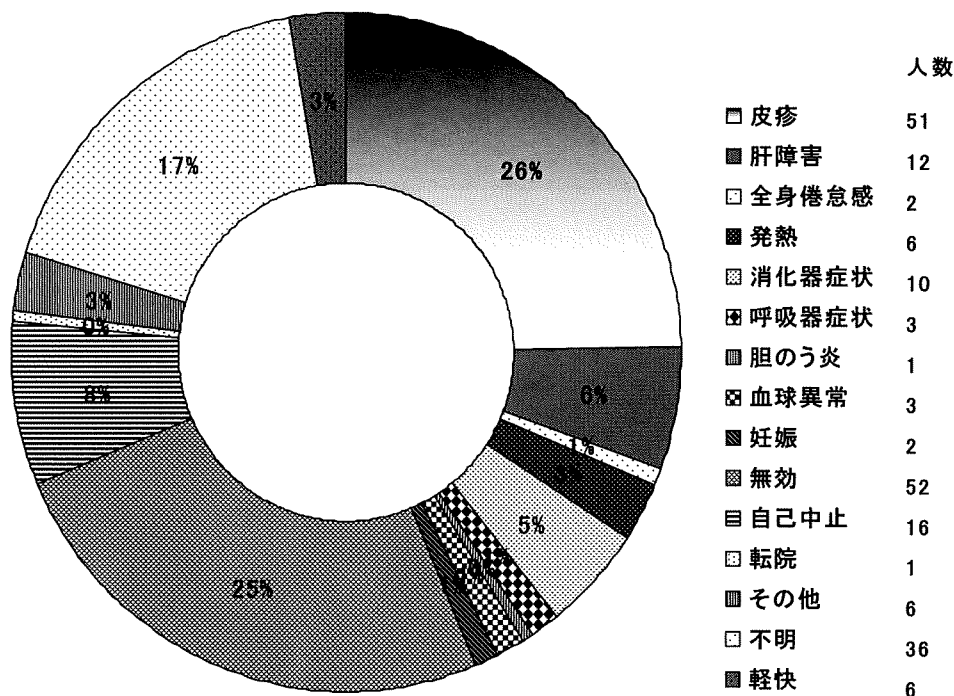
SSZ 副作用率と NAT2 遺伝子型の関係

W/W 2/31 = 6.5% vs Mutant + 11/47 = 23.4% (p = 0.037)

副作用の内容

Mutant (M/M または M/W : 11 人)		Wild type (W/W : 9 人)	
重症	皮疹 6 人	軽症	心窩部痛 1 人
	肝機能障害 1 人		皮疹 1 人
	発熱 1 人		食欲低下 1 人
重症	なし 6 人	軽症	皮疹 2 人
			食欲低下 1 人

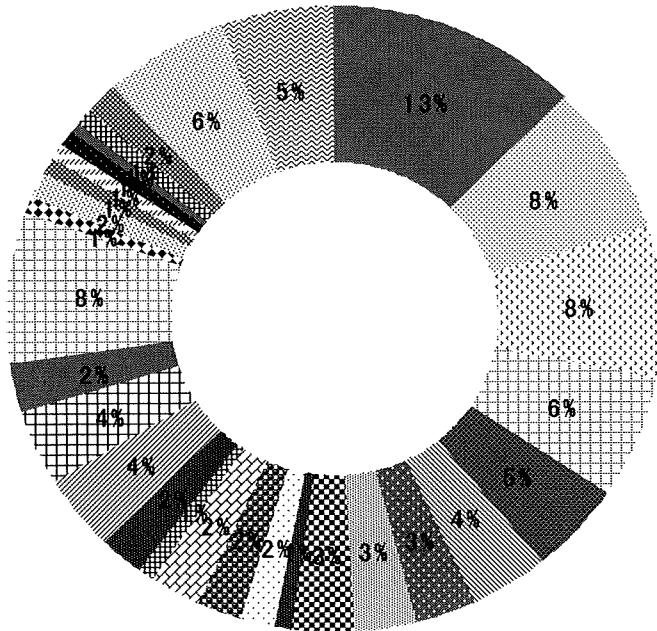
SSZの副作用内訳：206人(49%) (内服期間 2.3 ± 2.1 : 中央値 0.6)



MTX中止者(128人:30%)の内訳 (平均内服期間 1.85±0.93年)

初回投与で中止になった人数:56人

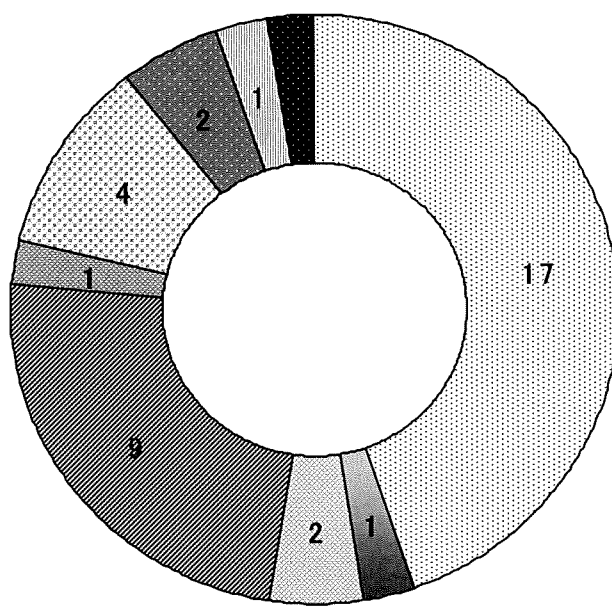
減量後再開したが結局中止となった人数:72人



- 自己判断
- ▨ 肝機能障害
- ▩ 消化器症状
- ▧ 腎機能障害
- ▦ 皮膚症状
- ▥ 呼吸器症状
- ▤ MTX肺炎
- ▣ 間質性肺炎
- ▢ 細菌性肺炎
- 胸水
- 胸膿
- ▟ MTX関連リンパ腫
- ▞ 汎血球減少
- ▝ 白血球減少
- ▜ 全身倦怠感
- ▛ 発熱
- ▚ 口内炎
- ▙ 軽快
- ▘ 無効
- ▗ 人工関節感染
- ▖ 脱毛
- ▕ 帯状疱疹
- ▔ 肺癌
- ▓ 動悸
- ▒ パニック発作
- ░ 新聞報道
- ▐ 育児希望
- ▏ 未受診
- ▎ 不明

- 人数
- 16
 - 10
 - 10
 - 8
 - 6
 - 5
 - 4
 - 4
 - 4
 - 1
 - 2
 - 3
 - 3
 - 1
 - 3
 - 5
 - 5
 - 3
 - 10
 - 1
 - 2
 - 1
 - 1
 - 1
 - 1
 - 1
 - 2
 - 8
 - 7

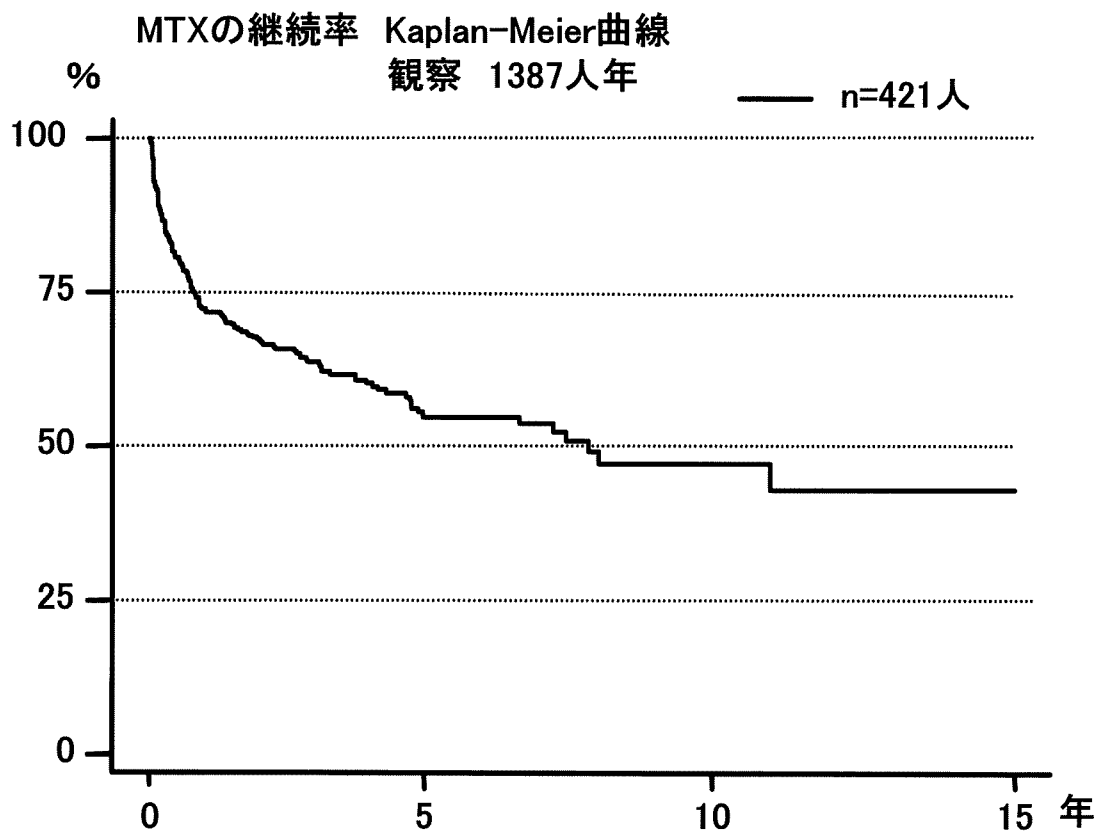
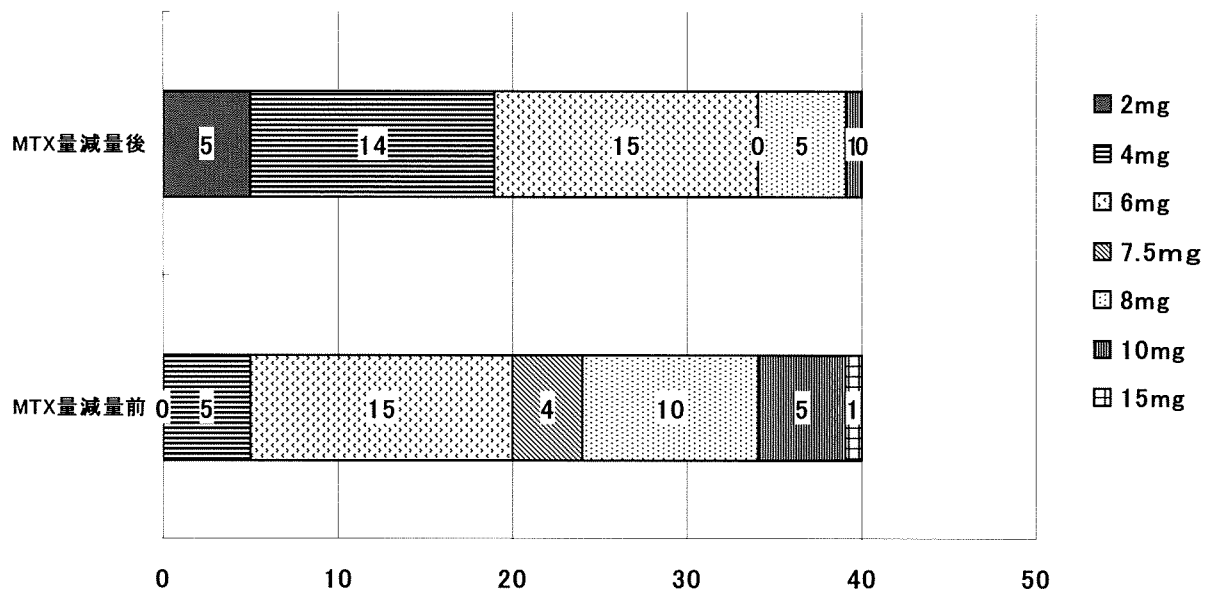
MTXの副作用が出たが、減量して継続できた患者38人における、副作用内容



- 人数
- 肝機能障害 17
 - 血小板減少 1
 - 口内炎 2
 - 消化器症状 9
 - 腎機能障害 1
 - 全身倦怠感 4
 - 動悸 2
 - 汎血球減少 1
 - 皮膚症状 1

肝障害のために、MTXを減量した患者群(49人):

副作用出現時の用量分布(用量ごとの人数)、および減量後の用量分布



生物製剤の使用状況

etanercept 56人 (男:女 13:43)		継続 32人 (8:24)	脱落 24人 (5:19)
使用期間 (年)		2.2 ± 1.4	0.8 ± 0.6
平均年齢		61 ± 11	62 ± 12
平均 RA 罹病期間 (年)		11 ± 10	17 ± 12
併用薬	MTX (使用年)	5.9 ± 4.3	2.3 ± 1.9
	PSL (使用年)	8.0 ± 4.4	7.1 ± 5.8
infliximab 120人 (男:女 29:92)		継続 63人 (13:50)	脱落 57人 (15:42)
使用期間 (年)		3.3 ± 1.1	1.0 ± 0.9
平均年齢		59 ± 12	60 ± 14
平均 RA 罹病期間 (年)		13 ± 9	16 ± 11
併用薬	MTX (使用年)	6.0 ± 2.9	6.0 ± 2.3
	PSL (使用年)	8.1 ± 3.5	9.3 ± 7.0

中止理由

infliximab (57人) RA寛解 1人

1次無効 (11; 他のBioへ移行 3人)、2次無効 (6人:他のBioへ移行 3人)、
蕁麻疹 (4)、経済的理由 (6)、MTX中止 (9)、ショック (1)、薬剤性肺炎 (1)、
結核発症 (3)、MAC症悪化 (1)、肺炎 (4)、不明 (11)

etanercept (24人)

無効 (6; 他剤に変更 infliximab 3、adalimumab 1、tocilizumab 1)、
蕁麻疹 (6)、ブドウ膜炎 (1)、その他 (11)

厚生労働科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業(ヒトゲノムテーラーメイド研究事業))
総合研究報告書

関節リウマチにおける遺伝子多様性と治療薬の効果、副作用および合併症との関連性に関する研究

研究分担者 高崎 芳成 順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授
研究協力者 田村 直人 順天堂大学 医学部 膠原病内科 准教授

研究要旨

メトトレキサートおよびスルファサラジンに対する効果や副作用、重篤な合併症であるアミロイドーシスに關係する遺伝子多様性を解析し、その関連性について解析した。特に NAT2 遺伝子ハプロタイプの解析はスルファサラジンの副作用予測に有用であると考えられた。また、高齢関節リウマチ感は非高齢者に比して治療薬選択が困難なことがあり、特に早期のテーラーメイド医療の確立が必要である。

A.研究目的

本研究は、薬理遺伝学に基づき関節リウマチの個別化医療の実現性について検討することを目的としている。当施設で治療されている関節リウマチ患者において、代表的な抗リウマチ薬であるメトトレキサートおよびスルファサラジンに対する効果や副作用、さらに重篤な合併症であるアミロイドーシスに關係する遺伝子多型を解析し、その関連性について解析した。また、当施設における関節リウマチ患者の背景を検討するため、薬物治療後の自己抗体の発現と臨床効果、および副作用との関連について、また高齢者関節リウマチにおける治療とその実態について検討した。

B.研究方法

1. 遺伝子多様性と治療薬の効果、副作用および合併症との関連性

当施設に通院中の関節リウマチ患者より血液10mlを採取し、下記の遺伝子について遺伝子多型を解析し、臨床症状との関連性を検討した。

1) メトトレキサートによる副作用と MTHFR 遺伝子 C677T SNP の遺伝子型、およびメトトレキサートの1年後の用量と MTHFR 遺伝子 A1298C

SNP 遺伝子型

2) スルファサラジンの副作用と

N-acetyltransferase 2 (NAT2) 遺伝子ハプロタイプ

3) AA-アミロイドーシスと SAA1 遺伝子-13C/T 多型

2. 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

当施設でインフリキシマブおよびメト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、疾患活動性の評価 (Disease Activity Score 28 との関連性について検討した。

3. 高齢者における関節リウマチ薬物治療に関する研究

当施設の外来通院中で American College of Rheumatology の分類基準を満たした関節リウマチ患者 969 名の 2008 年 1 月から 3 月にかけての投薬内容、臨床検査値を解析し、高齢者(65 歳以上)と非高齢者(65 歳未満)で比較検討を行った。臨床検査値は、ヘモグロビン値、炎症反応 (CRP, 赤沈)、MMP-3、RF、抗 CCP 抗体、血清クレアチニン、KL-6、ヘモグロビン A1c などに

について検索した。

(倫理面への配慮)

同意説明文書をもとに患者に説明を行い、同意を得て書面にてインフォームドコンセントを取得した。検体はすべて匿名化し遺伝子解析を行った。

C.研究結果

1. 遺伝子多様性と治療薬の効果、副作用および合併症との関連性

1) 患者背景

遺伝子解析を行った患者の背景は以下の通りであった。症例数 242 名(男性 46, 女性 196)、平均年齢: 59.1 ± 12.8 歳、平均罹病期間: 10.5 ± 8.5 年、MTX 投与歴あり: 169 名(69.8%)、SASP 投与歴あり: 157 名(64.9%)、アミロイドーシス合併: 3 例(1.2%)。以下、それぞれの解析結果について述べる。

2) メトトレキサートの副作用と投与量

投与患者 169 名の背景は以下の通りであった。1 年以上使用: 134 名(55.4%)、1 年後の投与量: 6.4 ± 1.9 mg/週、葉酸併用: 92 名(54.4%)、副作用は 26 名(15.4%)にみられ、内訳は消化器症状 8 名、咳嗽 7 名、肝機能障害 6 名、皮疹 3 名、白血球減少 2 名で重篤な副作用は認められなかった。MTHFR 遺伝子 C677T 多型での副作用発現率は T/T, C/T, C/C でそれぞれ 17.2%, 12.5%, 16.2% であり、報告されている T/T で高い傾向にあった。また、メトトレキサート投与量と MTHFR 遺伝子 A1298 多型においては明らかな関連性は認められなかった。

3) スルファサラジンの副作用

投与歴のある患者は 157 名(64.9%)で、このうち 1 年以上投与歴があるのは 103 名(42.6%)であった。副作用は 25 名(15.9%)に認められたがいずれも軽症で、内訳は皮疹 11 名、白血球減少 2 名、肝機能障害 1 名、頭痛・眩暈・倦怠感などが 8 名であった。NAT2 遺伝子の野生型プロタイプを持たない場合にスルファサラジンの副作用が多いとされているが、野生型(W/W, M/W)および非野生型(M/M)における副作用の発現

は、それぞれ 144 名中 21 名(14.6%)、12 名中 4 名(33.3%)と M/M 型で有意に多かった。また、特に白血球減少は M/M 型 2 名のみで認められ、関連性が示唆された。

4) AA アミロイドーシス

続発性アミロイドーシスは 3 名(1.2%)に認められた。SAA1 遺伝子-13C/T 多型で T を持つ場合にアミロイドーシスを発症しやすいことが報告されている。今回、認められた 3 名中、T/T 2 名、C/T 1 名であり C/C はなく、報告に矛盾しなかった。

2. 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

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 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

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

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、stageIV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。

3. 高齢者における関節リウマチ薬物治療に関する研究

1) 投薬内容

抗リウマチ薬の併用療法は高齢者で少ない傾向にあった。リウマチ治療の中心的薬剤であるメトトレキサートの投与頻度(それぞれ47.2%、56.9%、 $P<0.0001$)および投与量(それぞれ週 5.46 ± 1.66 、 5.96 ± 1.77 mg、 $P<0.0001$)は高齢者で有意に少なかった(図1)。また生物学的製剤の使用は非高齢者で有意に多く、高齢者の約3.5倍の頻度であった。ステロイドの使用頻度は高齢者、非高齢者間で差はなく(各59.7%、56.5%)、投与量に関しても同様であった(各 5.56 ± 3.60 、 5.84 ± 4.29)。

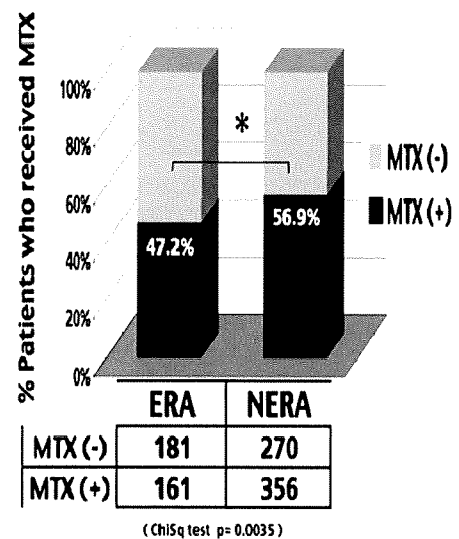


図1a. MTX投与頻度

ERA:elderly rheumatoid arthritis, NERA: non-ERA

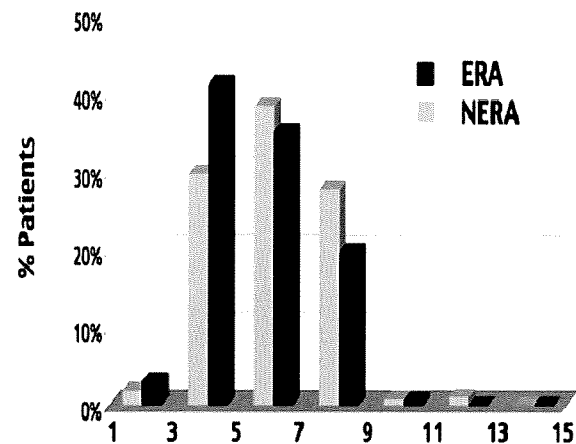


図1b. MTX投与量の比較 (mg/週)

2) 臨床検査値

MMP-3、RF、抗CCP抗体は検査値、陽性率ともいずれも年齢と相関せず、また高齢者・非高齢者間での差は認めなかった。CRP、赤沈、ヘモグロビン値は年齢とは相関しなかったが、前2者は高齢者で有意に高く後者は高齢者で有意に低値であった。さらに、KL-6およびヘモグロビンA1cは高齢者で有意に高値、血清アルブミン値は有意に低値であった。また、e-GFRは高齢者で有意に高値であった(表)。

	a	ERA	NERA	b
MMMP-3	0.987	192.53 ± 233.55	167.03 ± 180.47	0.118
RF	0.181	137.11 ± 239.16	146.44 ± 255.19	0.432
anti-CCP Ab	0.655	199.64 ± 211.75	136.98 ± 258.96	0.131
CRP	<0.0001	132 ± 2.22	0.94 ± 1.53	0.010*
ESR	<0.0001	36.78 ± 24.31	29.6 ± 23.95	<0.0001*
Hb	0.024	12.24 ± 1.54	12.62 ± 1.50	<0.0001*
KL-6	<0.0001	426.62 ± 362.73	307.17 ± 193.55	<0.0001*
Ab	<0.0001	3.78 ± 0.44	4.01 ± 0.41	<0.0001*
HbA1c	<0.0001	5.79 ± 0.80	5.49 ± 0.87	<0.0001*
eGFR	<0.0001	74.48 ± 19.26	91.24 ± 24.59	<0.0001*
BUN	<0.0001	17.8 ± 5.11	15.15 ± 5.14	<0.0001*

表：臨床検査値の比較。

a: Pearson's correlation with age, b: Wilcoxon sum rank test

D. 考察

1. 遺伝子多様性と治療薬の効果、副作用および合併症との関連性

今回の当科における関節リウマチ患者 242 名の解析では、メトトレキサートの副作用は MTHFR 遺伝子 C677T 多型で副作用発現率が高いとされる T/T でやや多い傾向にあった。また、スルファサラジンの副作用は、NAT2 遺伝子の野生型以外を持つ場合に有意に高く、白血球減少と強く関連している可能性も考えられた。よって、上記の遺伝子、特に NAT2 遺伝子の解析は副作用の予測に役立つと考えられた。しかし今回の解析では、いずれの薬剤においても重篤な副作用は含まれておらず、考慮されるべき点と思われた。また、メトトレキサートの投与量に関する解析では、当施設での平均投与量は約 6mg/週と低用量であり、効果不十分例では他の抗リウマチ薬との併用療法が多いため、メトトレキサート単剤での必要量が投与されていないことが結果に反映している可能性が考えられた。

2. 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

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、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。

3. 高齢者における関節リウマチ薬物治療に関する研究

高齢者、非高齢者では血清学的背景に差はないものの、貧血、腎機能低下や KL-6 上昇、低栄養、耐糖能異常が非高齢者に比べて有意に高頻度で認められ、これらが非積極的な治療につながり、炎症反応など疾患コントロールが不良状況に繋がっている可能性が考えられた。実際の診療においても、高齢者の治療時には治療薬の選択に苦慮することが多く、副作用や合併症に対してより注意が必要であるため、オーダーメイド医療の早期確立が求められると考えられた。

E. 結論

関節リウマチの早期治療の重要性が認識されている。また高齢関節リウマチ患者も増加しており、治療薬による副作用は時に重篤となる可能性がある。また今後、関節リウマチの治療薬の選択肢はさらに増えていくと考えられ、適切な治療薬を選択するテーラーメイド医療は必須であると考えられる。なかでもメトトレキサートやスルファサラジンの薬理遺伝学的な副作用予測は意義が高いと考えられ、さらなる解析と診療における実施の検討が必要であると考えられた。