

200936231A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

若年性特発性関節炎の遺伝的要因の実態

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 松本 直通

(横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学・教授)

平成22(2010)年 4月

## 目 次

I. 総括研究報告		
若年性特発性関節炎の遺伝的要因の実態 松本直通 (資料) 研究全体の流れと進行状況	-----	1
II. 分担研究報告		
1. 若年性特発性関節炎の実態調査研究 横田俊平	-----	9
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	13
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	15

若年性特発性関節炎の遺伝的要因の実態

研究代表者 松本直通 横浜市立大学大学院医学研究科教授

若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）は、16歳未満で発症する関節を主病変とする慢性炎症性疾患で、その原因は未解明である。その発症には自己免疫が関与し、小児膠原病としては比較的頻度が高い。発症率は年間10万人に2-20人程度である。2008年に抗IL-6受容体抗体（*tolicizumab*）が、全身型JIAの症例に著効することが、研究分担者・横田らにより報告された(Lancet, 2008)。本研究は、JIAの遺伝的な原因解明を目的とした基礎・臨床研究を目指して開始、興味深い候補遺伝子Xの明らかな変異を1例で認めたが、他の症例での追試では遺伝子Xの変異はなかった。全身型JIA50例に対して高密度マイクロアレー解析を行い両親には認めない約700Kbの*de novo*重複の同定に成功した。この重複領域内におよそ30の候補遺伝子が包含されこれらの遺伝子の解析により責任遺伝子の同定が期待できる。

分担研究者

横田俊平・横浜市立大学医学部小児科

わたる遺伝子内欠失を同定した（未発表データ）。本発見がJIAの根本的解明の突破口となる可能性が期待される。本研究の目的は、遺伝子X異常の全身型JIAにおける寄与度を明らかにすることとともにJIA症例における高密度全ゲノムアレー解析を行いその他の責任遺伝子候補領域を明らかにすることである。

A. 研究目的

若年性特発性関節炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）は、16歳未満で発症する関節を主病変とする慢性炎症性疾患で、その**原因は未解明**である。その発症には自己免疫が関与し、小児膠原病としては比較的頻度が高い。発症率は年間10万人に2-20人程度である。2008年に抗IL-6受容体抗体（*tolicizumab*）が、全身型JIAの症例に著効することが、研究分担者・横田らにより報告された(Lancet, 2008)。**本研究は、JIAの遺伝的な原因解明を目的とした基礎・臨床研究を目指して構成されている。**研究代表者・松本は、全身型JIA50例に対して全ゲノムオリゴDNAアレー解析を開始した。その過程で、免疫系において極めて重要な遺伝子Xの13Kbに

B. 研究方法

平成21年

I. 症例集積(横田・松本)

研究分担者横田は、横浜市大に於いて現在、JIA約200例を診療し、平成21年度は全身型JIAで*Tolicizumab*治療例50例を解析対象とし集積し、現在各症例において末梢血リンパ球からDNAおよび細胞ペレットの調整とリンパ芽球化を進めている。発症率は年間10万人に2-20人程度で稀な疾患であるが、集積した検体は詳細な臨床情報が得られる世界的にも質の高い貴重な研究リソースである。

## II. 遺伝子 X の JIA における寄与度を明らかにする(松本)

全身型 JIA 50 例を対象に高密度オリゴ DNA アレーを用いた全ゲノム CNV 解析を開始した。その過程で免疫系において極めて重要な遺伝子 X の 13 Kb にわたる遺伝子内欠失を同定した (未発表データ)。本発見が JIA の病態解明の突破口となる可能性がある。本遺伝子 X の全身型 JIA 症例 50 例における変異解析を行う (研究代表・松本)。変異解析は、High Resolution Melting (HRM) 法を用いた効率的かつ迅速なスクリーニングを行う。さら遺伝子スクリーニングを加速する分注ロボット (QIAgility) を導入・使用する。

## III. 候補遺伝子アプローチ(松本)

遺伝子 X のコードするタンパク質の機能的関連する分子群も JIA の有力な責任候補遺伝子であり数種を選択済みである。これらの候補遺伝子を遺伝子 X に異常を認めない症例群で解析する。

## IV. アレーによる全ゲノム微細構造異常解析(松本)

Affymetrix SNP 6.0 (全ゲノムに 185 万のオリゴ DNA 搭載) とニンブルジェン社ヒト全ゲノムアレー 385K あるいは 700K (38.5 万~70 万のオリゴ DNA 搭載) を用いて、候補遺伝子群の異常のない症例群に対して全ゲノム微細構造異常解析を行う。同定された微細欠失・重複領域は定量 PCR や FISH 解析等で詳細に範囲を決定し、責任候補遺伝子リストを作製し、遺伝子変異探索を行う。JIA の責任遺伝子は複数存在する可能性が高いと想定されるため、本手法でさらなる候補遺伝子を網羅的に集積し探索を行うことで、新たな責任遺伝子単離の可能性が期待される。遺伝子 X の同定はこの手法で可能となった。

## V. 関連・責任遺伝子異常と JIA の臨床病型の比較検討(横田・松本)

本研究で明らかになった各関連遺伝子型と JIA 症例の詳細な臨床情報を分析

する。関連・責任遺伝子型に対応する臨床病型が明らかとなると期待される。

## C. 研究結果

### I. 症例集積と細胞株化

横浜市立大学小児科を中心として JIA 症例の集積を行っている。既に全身型 JIA 50 例の末梢血採取が完了し、DNA および細胞ペレットを調整しリンパ芽球株化を行った。

### II. 遺伝子 X の解析

アレー解析を開始したが、その過程で免疫系において極めて重要な遺伝子 X (未発表のため仮称) の 13 Kb にわたる遺伝子内欠失を同定した。家系解析にて患児の父 (未発症)、妹 (未発症) にも同様の欠失がみられた。非常に興味深いことに遺伝子 X は既に優性遺伝性の A 症候群の責任遺伝子としてミスセンス変異の報告がある。この欠失は *de novo* ではないが病的意義が疑わたるため、患児の末梢血リンパ球由来のリンパ芽球から抽出した mRNA の sequence 解析ではフレームシフト変異による早期終始コドンの出現が確認された。その他の 49 症例に関しても同様にリンパ芽球から抽出した mRNA の変化を観察したが、異常サイズの mRNA が確認されたのは欠失症例のみで他の症例では正常サイズを示した。また症例のリンパ芽球における蛋白質レベルの変化について Western blot を用いた確認作業を進めている。さらに、遺伝子 X の遺伝子内欠失を認めた JIA 患児において、A 症候群に特徴的なリンパ球のアポトーシス障害や TCR $\alpha/\beta$  陽性 CD4/CD8 陰性の double negative T cell の増加は認められなかった。このことは、遺伝子 X が A 症候群の責任遺伝子であるとする現在の説を覆す可能性のある極めて重要な知見であると考えられる。また集積した残りの 49 例を対象に HRM 法を用いて遺伝子 X の変異解析を行ったが、変異は同定されなかった。以上の結果より、今回同定した遺伝子 X の遺伝子部分欠損の JIA に対する病的意義は少ないと考えられた。

### III. 候補遺伝子アプローチ

遺伝子 X に機能的に関連する Y 遺伝子を候補として、II と同様に HRM 法を用いて変異解析を行ったが、病的な変異は同定されなかった。

### IV. アレーによる全ゲノム微細構造異常解析

全身型 JIA 50 例を対象に高密度オリゴ DNA マイクロアレー (23 名 : Affymetrix Genechip Human Mapping 500K array , 27 名 : Genome-wide Human SNP array 6.0) を用いて、全ゲノムレベルの染色体微細構造異常解析を行い詳細について検討中である。この過程で 1 例に両親には認めない **約 700Kb の de novo 重複の同定に成功**している。この領域内には約 30 の遺伝子が存在し、免疫系に関与する興味深い遺伝子も多数包含され (疾患責任遺伝子と相同性のある遺伝子を含む)、HRM 法を用いてこれらの遺伝子の変異解析を開始している。今後遺伝子変異・変化が同定されれば、新規責任遺伝子となる。

### V. 関連・責任遺伝子型と JIA の臨床病型の比較検討 (横田・松本)

責任遺伝子が単離されたら JIA の詳細な臨床情報との比較検討を行う予定である。

本研究は **横浜市立大学倫理委員会の承認を受け適切な倫理的配慮と手続き**を経て行われた。

#### D. 考察

全身型 JIA は弛張熱、リウマトイド疹など全身炎症とともに慢性関節炎を生じ、1-5 歳頃に発症することが多い。全身炎症の直接の原因として、発熱の直前に血清 IL-6 が高値になり、その減少とともに発熱が収まる、IL-6 遺伝子の transgenic mice が本症と同様の所見を呈する、など炎症性サイトカインのひとつである IL-6 が病態形成に密接に関連していることが推測されていた。他方、IL-6 に対するモノクローナル抗体が治療薬として登場し、本症の小児に対する臨床試験の結果、全身炎症や関節炎に対してもきわめて有効な薬剤であることが判明した。すなわち molecular intervention therapy

とも言える、炎症に関わる単一蛋白をモノクローナル抗体により阻害すると炎症反応の全体が抑制されることから、IL-6 は全身炎症の直接的な責任蛋白であることが証明された意義は極めて大きい (Yokota et al., Lancet 2008)。またモノクローナル抗体は本邦で開発された。一方で、全身型 JIA の遺伝的背景はほとんど不明で本研究班が目指す責任・関連遺伝子の解明の学術的・国際的・社会的意義は非常に大きい。IL-6 に対するモノクローナル抗体の有効性は高いが、約 15% の症例で全身炎症は沈静化しても関節破壊が進行する症例が存在し、責任・関連遺伝子の解明は急務である。当初責任遺伝子の可能性が高いと考えられた遺伝子 X については残念ながら 1 例にのみ認められる異常であったため JIA の責任遺伝子であるとの結論には至らなかった。しかし A 症候群の責任遺伝子であると認識されている遺伝子 X の明らかな異常を認めたにもかかわらず A 症候群を呈していない点は学術的には重要である。さらに全ゲノムマイクロアレー解析で 1 例に **両親には認めない約 700Kb の de novo 重複の同定に成功**している。この領域内には約 30 の遺伝子が存在し、免疫系に関与する興味深い遺伝子も多数包含され (疾患責任遺伝子と相同性のある遺伝子を含む)、HRM 法を用いてこれらの遺伝子の変異解析を開始している。今後遺伝子変異・変化が同定されれば、新規責任遺伝子として有力な候補となる。

#### E. 結論

当初有力な候補遺伝子と想定された遺伝子 X の欠失や変異は最終的には解析した 50 例の全身型 JIA のうち 1 例にのみ認められる異常で全身型 JIA を広く説明する責任遺伝子である可能性は低い。しかし全ゲノムアレー解析を通して新たに 700Kb の de novo 重複を同定しこの領域中に 30 個の責任候補遺伝子が存在し今後の解析が進行中である。

#### F. 健康危険情報

本研究遂行上、健康危機に関わる問題は生じていないが、その可能性・危険性等について把握した際には、迅速に対応していきたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

松本直通・疾患ゲノム解析の新戦略・日本  
小児腎臓病学会雑誌 22: 36-40, 2009

Yoshida K, Shimizu Y, Morita H, Okano T,  
Sakai H, Ohata T, Matsumoto N, Katsuya  
Nakamura K, Tazawa K-i, Ohara S, Tabata  
K, Inoue A, Sato S, Shimojima Y, Hattori T,  
Ushiyama M, Ikeda S-i. Severity and  
progression rate of cerebellar ataxia in  
16q-linked autosomal dominant cerebellar  
ataxia (16q-ADCA) in the endemic Nagano  
area of Japan. *Cerebellum* 8:46-51, 2009.

Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T,  
Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai  
H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N,  
Yoshiura K, Fumiki H, Matsumoto N. A  
locus for Ophthalmo-acromelic syndrome  
mapped to 10p11.23. *Am J Med Genet*  
149A(3): 336-342, 2009.

Kuniba H, Yoshiura KI, Kondoh T, Ohashi H,  
Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto  
N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T,  
Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H,  
Kishino T, Kinoshita A, Miyake N,  
Matsumoto N, Niikawa N. Molecular  
karyotyping in 17 patients and mutation  
screening in 41 patients with Kabuki  
syndrome. *J Hum Genet* 54(5): 304-309,  
2009

Saitsu H, Kurosawa K, Kawara H, Eguchi M,

Mizuguchi T, Harada N, Kaname T, Kano  
H, Miyake N, Toda T, Matsumoto N.  
Characterization of the complex 7q21.3  
rearrangement in a patient with bilateral  
split foot malformation and hearing loss.  
*Am J Med Genet* 149A(6):1224-1230,  
2009.

Kasuga K, Shimohata T, Nishimura A, Shiga A,  
Mizuguchi T, Tokunaga J, Ohno T,  
Miyashita A, Kuwano R, Matsumoto N,  
Onodera O, Nishizawa M, Ikeuchi T.  
Identification of Independent *APP* Locus  
Duplication in Japanese Patients with  
Early-Onset Alzheimer's Disease. *J Neurol  
Neurosurg Psychiatry* 80(9): 1050-1052,  
2009.

Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y,  
Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saitsu H,  
Hirahara F, Matsumoto N. Gene screening  
of 104 patients with congenital heart  
disease revealed a fresh *GATA4* mutation in  
atrial septal defect. *Cardiol Young* 19:  
482-485, 2009.

Shiihara T, Maruyama K-i, Yamada Y,  
Nishimura A, Matsumoto N, Kato M,  
Sakazume S. A case of Baraitser-Winter  
syndrome with unusual brain MRI findings  
of pachygyria, subcortical band heterotopia  
and periventricular heterotopias. *Brain Dev*  
(in press).

Nishimura A, Hiraki Y, Shimoda H, Tadaki H,  
Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H,

Matsumoto N. *De novo* deletion of 1q24.3-q31.2 in a patient with severe growth retardation. *Am J Med Genet* (in press)

Komoike Y, Fujii K, Nishimura A, Hiraki Y, Michiko, Hayashidani M, Shimojima K, Nishizawa T, Higashi K, Yasukawa K, Saitsu H, Miyake N, Mizuguchi M, Matsumoto N., Osawa M, Kohno Y, Higashinakagawa T, Yamamoto T. Zebrafish gene knockdowns imply roles for human *YWHAG* in infantile spasms and cardiomegaly. *Genesis* (in press).

Doi H, Koyano S, Miyatake S, Matsumoto N., Kameda T, Tomita A, Miyaji Y, Suzuki Y, Sawaishi Y, Kuroiwa Y. Siblings with the adult-onset slowly progressive type of pantothenate kinase-associated neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: Clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings. *J Neurol Sci* (in press)

Kimura S, Saitsu H, Blanka A. Schaumann BA, Shiota K, Matsumoto N., Ishibashi M. Rudimentary Claws and Pigmented Nail-like Structures on the Distal Tips of the Digits of *Wnt7a* Mutant Mice: *Wnt7a* Suppresses Nail-like Structure Development in Mice. *Birth Defects Research* (in press)

Kanazawa K, Kumada S, Mitsuhiro K, Saitsu H, Kurihara E, Matsumoto N. Choreo-ballistic

movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Mov Disord* (in press)

## 2. 学会発表

松本直通「疾患ゲノム解析の新戦略」(特別講演)第44回日本小児腎臓病学会学術集会(6月26日・一橋記念講堂・東京)

松本直通「疾患ゲノム解析の新戦略」(招聘講演)第26回グライコノミクス研究会(7月30日・北海道大学先端生命科学研究院)

松本直通「メンデル遺伝病のアプローチ」(講師)理研・医科研・先端研合同開催2009遺伝医学夏期集中セミナー(8月28日・東京大学医科学研究所)

松本直通「年齢依存性てんかん性脳症の最近の話題」(特別講演)第51回日本小児神経学会関東地方会(9月19日横浜市開港記念会館)

松本直通「疾病の遺伝学研究」(講師)先端医科学研究に関する倫理的・法的・社会的課題についての調査研究(ゲノム・遺伝子研究の実施に関わる諸問題についての調査研究)の研究会(10月4日上智大学)

Naomichi Matsumoto. Evaluation of Affymetrix® Cytogenetics Whole-Genome Array Using Clinical Sample. (Oct 24, 2009 at Honolulu, Hawaii, HI) (invited lecture)Asin Cytogenetics Community Workshop (by Affymetrix Inc.)

Naomichi Matsumoto: *STXBPI* mutations in severe infantile epilepsies with suppression-burst pattern (oral presentation). The international symposium in the 9<sup>th</sup> Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetic Society (Nov 19, 2009, Soel, Korea) 2010

松本直通「疾患遺伝子研究の新潮流」(特別講演) 第9回東北出生前医学研究会 (1月30日於仙台)

Naomichi Matsumoto. “Whole Genome Approach to the Epilepsy-Related Gene” (Symposist) An International Workshop on Translational Science: Clinical Use, Efficacy and Translation of Basic Discoveries (Feb 1 at Yokohama)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許出願・取得

特願 2009-146055・松本直通／才津浩智・  
大脳白質異常を伴う点頭てんかんの検出方法・横浜市立大学・平成 21 年 6 月 19 日

##### 2. 実用新案登録

無し

##### 3. その他

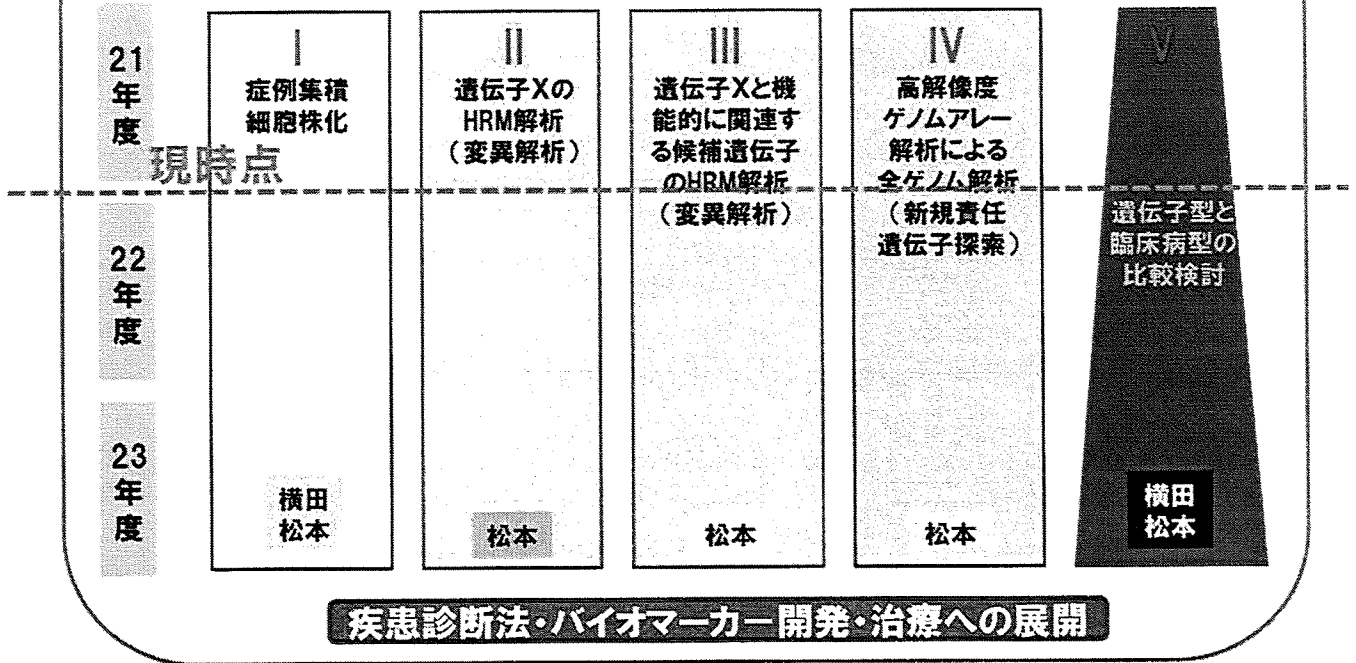
無し



研究全体の流れと進行状況

研究代表者・松本 研究分担者・横田

横浜市立大学倫理審査委員会の承認・各検体供与機関での適切な倫理手続きと配慮



平成21年度厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

若年性特発性関節炎の遺伝的要因の実態

分担研究課題：若年性特発性関節炎の実態調査研究

分担研究者 横田俊平 横浜市立大学医学部小児科

研究要旨：

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態につき、全国アンケート調査により頻度調査、予後の把握を行い、「診断・治療のガイドライン」の作成を研究の最終目標とする。本年度は1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国アンケート調査（一次調査）、2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集、3) 難治例の詳細調査（二次調査票）等の検討を行なった。

A. 研究目的

すでに平成12年度厚生省科研費補助金で行った「若年性関節リウマチの実態調査」を基礎に、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、(1)全国的な頻度調査を行い、罹患児と死亡例の主治医・病理医を糾合して検討会を設ける、(2)文献検索システムにより症例・報告を集めて難治性病態の診断・治療の世界的趣性を検討し、臨床経過、治療方法を明らかにする、(3)炎症学的検討により病態を分析し、個々の治療法の是非につき検討を行う、(4)以上の研究をまとめ、エビデンスに基づいた最良の診断と治療方法についてガイドラインの作成を行い医療行政施策に資する、(5)小児リウマチ医の育成に向けた研修システムの構築を行う、などを研究の骨子とする。

B. 研究方法

本難治性病態の研究は、1)全国調査による小児難治例の収集と診断・治療に関わる問題点の把握と改善、2)文献検索システムによる難治性病態症例の収集と検討、3)炎症性病態の基礎的検討からの治療法評価、4)診断・治療のガイドライン作成、である。

本年度の研究として、(1) 難治性小児リウ

マチ性疾患について全国調査を行う、(2) 文献検索システムを用いて世界的規模での症例収集を行う、(3) 難治例の詳細調査（二次調査）等の検討を行う。

(1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査（一次調査）

難治性小児リウマチ性疾患の対象として、①若年性特発性関節炎（JIA）におけるマクロファージ活性化症候群とメトトレキサート不応多関節型JIA、②全身性エリテマトーデスにおけるループス腎炎、中枢神経ループス、肺泡出血（肺病変）と血小板低値持続症例、③若年性皮膚筋炎における間質性肺炎・肺病変、皮下脂肪織炎・lipodistrophyと石灰化症例、④小児強皮症における肺病変、シクロホスファミド抵抗症例、⑤混合性結合組織病における肺高血圧症、レイノー現象に伴う皮膚潰瘍、⑥小児期の血管炎症候群における高安病の確定診断法、ステロイド+シクロホスファミド抵抗例の治療、⑦線維筋痛症における診断の手順、成人と小児の線維筋症の差異と小児線維筋症の臨床像、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変、⑨シェーグレン症候群における長期的予後の9疾患・症状を決定した。これらの疾患について、全国の小児科入院施設約3,000カ所に対して、難治性

病態の病児の症例数と病状についてのアンケート調査を行った。

## (2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき PubMed 等の文献検索システムを使って情報を集めて研究資料とし、研究会議で診断の標準化、治療の有効性、新しい治療の導入の可能性の検討を行った。

## (3) 難治例の二次調査

全国アンケートの結果を基盤として、上記の「難治性小児リウマチ性疾患」9 疾患に対して更に個別に二次調査票を行った。

### (倫理的配慮)

本研究において研究対象となる患児ならびに保護者に対して研究参加に関する利益と不利益について口頭および文書にて説明し同意を得た上で、患者病歴について疫学的調査を行う。さらに本疫学研究に関して研究代表者が所属する横浜市立大学における研究倫理委員会に研究計画書を提出し承認を得た上で研究を開始した。

## C. 研究結果

### 1) 全国アンケート集計結果

アンケートを配布した小児科施設は 3,013 病院で、小児科が閉鎖あるいは縮小化された病院等を除いた 1,123 施設から返答を得た (37.3%)。このうち「症例あり」の施設は 410 施設、総計 2,832 例の報告があった。その内訳は、①若年性特発性関節炎：1,319 例、②全身性エリテマトーデス：633 例、③若年性皮膚筋炎：252 例、④小児強皮症：31 例、⑤混合性結合組織病：92 例、⑥小児期血管炎症候群：110 例であり、頻度的には若年性特発性関節炎、全身性エリテマトーデス、若年性皮膚筋炎の順であった。死亡例は①14 例 (1.1%)、②3 例 (0.7%)、③12 例 (4.8%)、⑤4 例 (4.3%)、⑥2 例 (1.8%) で、

若年性皮膚筋炎と混合性結合組織病での死亡頻度が高かった。

## 2) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

各難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき、実情を把握することができた。

## 3) 難治例詳細調査

難治性病態において、その重症化因子や死因を探るため、各疾患ごとに二次調査票を作成した。詳細な実態調査を行なう。

## D. 考察

今回の研究はリウマチ・膠原病の難治性病態に研究を絞り剖検例の検討と文献検索システムを用いた症例検討の上に立って、診断・治療のガイドラインの作成を目的としている。わが国でも欧米諸国でも、小児期リウマチ・膠原病の個々の疾患の発症率はおよそ小児人口 10 万人対数人～20 人である (平成 12 年度調査結果)。しかし難治性病態についてはさらに少なく、診断・治療の詳細は文献に頼らざるを得ず、また治療の結果についての報告はごく限られている。したがって症例検討と報告文献の精査を基盤とした「診断・治療のガイドライン」の作成は必要不可欠である。

本年度は、1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査を行い、その頻度と難治症状、死亡例について一次調査を行った、2) 文献検索システムを用いて世界的規模での症例収集を行う、3) 難治例の詳細調査等の検討を行うことができた。

全国アンケートの結果 (総計 2,832 例)、小児期 3 大リウマチ性疾患は①若年性特発性関節炎、②全身性エリテマトーデス、③若年性皮膚筋炎であることが確認できた。また、難治症例における死亡例の割合が高いのは、若年性皮膚筋炎 252 例中 12 例 (4.8%) と混合性結合組織病 92 例中 4 例 (4.3%) であった。集計結果

から、難治性小児リウマチ性疾患が満遍なく全国の小児科施設において診察されている現状も確認された。難治性病態においてその重症化因子あるいは死因を探るための二次調査を行った。

#### E. 結論

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成に向けて、本年度は 1) 難治性小児リウマチ性疾患について全国調査、2) 文献検索システムによる難治性病態の症例収集、3) 難治例の詳細調査の二次調査等の検討を行なうことができた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

横田俊平, 森雅亮, 今川智之, 村田卓士, 冨板美奈子, 伊藤保彦, 藤川敏, 武井修治. 若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き 2009 エタネルセプト. 日児誌 113:1344-1352, 2009.

岩田直美, 宮前多佳子, 菊地雅子, 岸崇之, 原良紀, 金子詩子, 篠木敏彦, 今川智之, 稲山嘉明, 横田俊平. 小児シェーグレン症候群における小唾液腺組織の経時的変化を観察しえた 8 例の経験. 日本臨床免疫学会会誌 32: 195-200, 2009.

横田俊平. 【ステロイド療法の実際】 特殊な状態におけるステロイドの使い方 小児に対するステロイド使用の注意点. Modern Physician 29: 667-671, 2009.

横田俊平. 【新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療】 Tocilizumab による若年性特発性関節炎の治療. リウマチ科 41: 240-245, 2009.

横田俊平. 【リウマチ性疾患診療における日本のエビデンス】 小児リウマチ治療における生物学的製剤の有効性. リウマチ科 41: 48-53, 2009.

Akaike T, Jin MH, Yokoyama U, Izumi-Nakaseko H, Jiao Q, Iwasaki S, Iwamoto M, Nishimaki S, Sato M, Yokota S, Kamiya Y, Adachi-Akahane S, Ishikawa Y, Minamisawa S. T-type Ca<sup>2+</sup> channels promote oxygenation-induced closure of the rat ductus arteriosus not only by vasoconstriction but also by neointima formation. J Biol Chem 284:24025-34, 2009.

Nakajima S, Naruto T, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Nishimaki S, Yokota S. Interleukin-6 inhibits early differentiation of ATDC5 chondrogenic progenitor cells. Cytokine 47:91-7, 2009.

Nishimaki S, Sato M, An H, Shima Y, Akaike T, Yokoyama U, Yokota S. Comparison of markers for fetal inflammatory response syndrome: fetal blood interleukin-6 and neonatal urinary beta(2)-microglobulin. J Obstet Gynaecol Res 35:472-6, 2009.

Higuchi R, Mori M, Ozawa R, Miyamae T, Imagawa T, Nishimaki S, Mitsuda T, Aihara Y, Yokota S. Whole blood interferon-gamma assay for tuberculosis in children in Japan. Pediat int 51:97-102, 2009

Takahashi A, Mori M, Naruto T, Nakajima S, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. The role of heme oxygenase-1 in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol 19:302-8, 2009.

Tadaki H, Arakawa H, Mizuno T, Suzuki T, Takeyama K, Mochizuki H, Tokuyama K, Yokota S, Morikawa A. Double-stranded RNA and TGF-alpha promote MUC5AC induction in respiratory cells.

J Immunol 182:293-300, 2009.

Nakajima S, Naruto T, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Nishimaki S, Yokota S. Improvement of reduced serum cartilage oligomeric matrix protein levels in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod Rheumatol 19: 42-46, 2009.

Naruto T, Nakagishi Y, Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. Hyper-IgD syndrome with novel mutation in a Japanese girl. Mod Rheumatol. 19:96-99, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
横田俊平	小児リウマチ治療における生物学的製剤の有効性	リウマチ科	41	48-53	2009
横田俊平ら	若年性特発性関節炎に対する生物学的製剤治療の手引き2009 II. エタネルセプト	日本小児科学会雑誌	113	1344-1352	2009
横田俊平	Tocilizumabによる若年性特発性関節炎の治療	リウマチ科	41	240-245	2009
松本 直通	疾患ゲノム解析の新戦略	日本小児腎臓病学会雑誌	22	36-40	2009
Nakajima S, et al., Yokota S.	Interleukin-6 inhibits early differentiation of ATDC5 chondrogenic progenitor cells.	Cytokine	47	91-97	2009
Nishimaki S, et al., Yokota S.	Comparison of markers for fetal inflammatory response syndrome: fetal blood interleukin-6 and neonatal urinary beta(2)-microglobulin.	J Obstet Gynaecol Res	35	472-476	2009
Higuchi R, et al., Yokota S.	Whole blood interferon-gamma assay for tuberculosis in children in Japan.	Pediatr Int	51	97-102	2009
Takahashi A, et al., Yokota S.	The role of heme oxygenase-1 in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis.	Mod Rheumatol	19	302-308	2009
Tadaki H, Yokota S, et al.	Double-stranded RNA and TGF-alpha promote MUC5AC induction in respiratory cells.	J Immunol	182	293-300	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakajima S, et al., Yokota S.	Improvement of reduced serum cartilage oligomeric matrix protein levels in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab.	Mod Rheumatol	19	42-46	2009
Naruto T, et al., Yokota S.	Hyper-IgD syndrome with novel mutation in a Japanese girl.	Mod Rheumatol	19	96-99	2009

## 特集

## リウマチ性疾患診療における日本のエビデンス

小児リウマチ治療における  
生物学的製剤の有効性\*

横田 俊平\*\*

**Key Words** : juvenile idiopathic arthritis, biologic response modifier, etanercept, infliximab, tocilizumab

## はじめに

炎症病態の形成に、樹状細胞や内皮細胞がかわる自然免疫と、獲得免疫発動の端緒になるマクロファージが重要な役割を演じ、とくに機能分子としてI型インターフェロン(IFN), 炎症性サイトカイン, ケモカインが炎症の場を作り上げる上で、主導的な役割を演じている。このことは、近年開発された数々の生物学的製剤が炎症を終息させ得ることから、明確な事実として確定してきた。

小児期の慢性炎症性疾患の代表的存在である若年性特発性関節炎は、病態形成にさまざまな炎症性サイトカインが関与している。最近開発された個々のサイトカインの機能を遮断する生物学的製剤は、論理的には炎症を抑制する効果的な薬剤であると考えられる。しかし、複雑な炎症という過程をたった1種類のサイトカインを遮断することで可能なのか、という疑問が常に問われていた。ここに生物学的製剤を用いた治療研究が発展する素地があった。

小児科領域では、とくにdouble-blind法を用いた治験は不可能であると考えられてきたが、炎

症病態に遭遇する機会は小児例にこそ多いことから、欧米だけでなく本邦においても“小児に適合する治験方法”が編み出され、この方法に基づいて第三相治験まで完遂することができた。

この稿では、炎症にかかわる分子を個別的に中和することで、リウマチ性関節炎の終息を図る生物学的製剤について、治験を軸に検討してみたい。

## 小児期の炎症性関節炎とサイトカイン

小児期のリウマチ性関節炎は小児人口10万人対15~20人に認められる疾患である。関節滑膜炎が慢性的に繰り返すことにより、関節軟骨、骨の破壊が進行し、やがて炎症後の線維化による関節拘縮が生じて関節機能が破綻する。

関節炎症の引き金は不明であるが、いったん炎症が惹起されると、滑膜は増生してパンヌスを形成し、滑液の産生が増し、関節腫脹と疼痛をもたらすことになる。この関節炎症を進めている主体は炎症性サイトカインである。炎症性サイトカインにはインターロイキン(IL)-1 $\beta$ , IL-6, tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ などがある。その生理的機能として発熱を誘導し、肝臓で急性相反応蛋白(CRP, アミロイドA, フィブリノゲンなど)の産生を促し、骨髄で好中球の増殖、分化と末梢への遊出を促す。また、血管内皮細胞を活性化しHLA class I抗原, 接着因子の発現を増強することが知られている。

\* Treatment of juvenile idiopathic arthritis using a new biologic response modifier, tocilizumab.

\*\* Shumpei YOKOTA, M.D., Ph.D.: 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学(〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9); Department of Pediatrics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama 236-0004, JAPAN



リウマチ性関節炎では、炎症が惹起されると活性化した滑膜細胞はさまざまな炎症メディエーターを産出する。急性期には好中球を中心とする細胞が浸潤し、滑液の産生も高まる。このような関節炎症が繰り返した継続的に起こり、慢性炎症性疾患としてやがて線維化が起こり、関節拘縮が進行していく。しかし、炎症の慢性化の機序については依然不明の部分が多い。

## 小児のリウマチ性関節炎

小児期のリウマチ性慢性関節炎は、国際的に7つの病態に分類される。二次性慢性関節炎を除き、大きく2つに分けて考えると理解しやすい。すなわち全身型若年性特発性関節炎と関節型若年性特発性関節炎である。この両者は慢性関節炎を呈する点だけが同じで、実際は別疾患と思えるほど病態が異なり、治療法にも違いがみられる。

### 1. 全身型若年性特発性関節炎

#### (1) 全身型若年性特発性関節炎とマクロファージ活性化症候群

弛張熱、発熱時の発疹(リウマトイド疹)、慢性関節炎が3主徴であるが、肝脾腫、心膜炎などを伴うことがある。かつては約7%が短期間のうちにマクロファージ活性化症候群へ移行し、予後不良となった。全身型の特徴は、IL-6のみ高値となる高サイトカイン血症を呈することである。治療はステロイド薬しかなく、長期にわたり高用量のステロイド薬を使用せざるを得ないために、その副作用が現れ、肥満、多毛、成長障害、骨粗鬆症が進行し、さらに脂肪肝、耐糖能異常に至ることになる。

マクロファージ活性化症候群へ移行すると、白血球と血小板数は減少しはじめ、フィブリン分解産物(FDP-E, D-dimer)が上昇し、尿中β2-ミクログロブリンや血清フェリチン値が著増する。さらに進行するとmAST, LDH, CKなど細胞障害マーカーが増加し、また脂質代謝にも乱れが始まり総コレステロールの減少、トリグリセリドの増加が起こる。やがて臓器障害がすすみクレアチニン、アミラーゼが上昇し、予後不良となる。このような病態を抑制するには、適切な時期にステロイド薬を用いるしかなく、細胞障害の抑制にはシクロスポリンの点滴静注が奏効

する。マクロファージ活性化症候群ではIL-6のみならず、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ など多種のサイトカインの高値が特徴である。

#### (2) これまでの治療法

全身型若年性特発性関節炎の治療は、ほとんどは強い抗炎症作用を期待してステロイド薬が用いられる。ステロイド薬は種類(長時間作用型、短時間作用型、中間型)、投薬方法(パルス療法、注射薬、経口薬)などを適切に選択する。

臨床症状と検査所見からマクロファージ活性化症候群へ移行したと判断された場合には、抗凝固療法を開始するとともに、ステロイド・パルス療法か、リポ化ステロイドか、水溶性プレドニゾンなどの治療に切り替え、mAST, LDHの上昇が始まったときにはシクロスポリン24時間点滴静注を開始する。治療開始時にすでに凝固障害、細胞障害が著しい場合には、血漿交換療法により過剰な炎症性サイトカインを除去する。

### 2. 関節型若年性特発性関節炎

#### (1) 病型と診断

関節型は、臨床的には4関節以下に炎症を認める少関節型、5関節以上に認める多関節型があり、血清学的にリウマチ因子陽性型と陰性型、抗核抗体陽性型と陰性型を分ける。また、抗CCP抗体の存在は、小児例においても関節予後は不良である。

臨床所見から関節型若年性特発性関節炎を疑い、血液検査からリウマトイド因子、抗核抗体、抗CCP抗体の有無で病型を決め、CRPや赤沈値で病勢を判断し、MMP-3値から軟骨・関節破壊の程度を推察する。関節の単純X線検査は発症1年以上経過していなければ正常所見のことがほとんどである。関節エコーは、滑膜増生と血流増加から関節炎を判断できる非観血的方法として薦められる。また、造影MRIも、軟骨破壊も含め有用な所見が得られる。

#### (2) 治療法

日本小児リウマチ学会では、標準的な診断・治療ガイドラインをすでに公表した。メトトレキサート4~10mg/kg/週を基本とし、急性期には少量のプレドニゾン(5mg/日程度)を加えて早期消炎を図ることが望ましい。葉酸製剤は必要ではない。効果は約70%に認められる。

## 生物学的製剤の開発

成人の関節リウマチではTNF遮断薬として etanercept, infliximab, adalimumabが, IL-6シグナル遮断薬としてtocilizumabが承認され, 保険収載された. 小児で承認されたものはtocilizumabのみで, etanerceptは治験終了し申請中, adalimumabは治験中である.

これらの生物学的製剤の特徴は, いずれもモノクローナル抗体や特異レセプターであることから, 投与された場合に対象となるサイトカインに結合し, その分子機能のみを遮断する効果をもつことにある. そもそも炎症性サイトカインには生理的機能があり, また過剰産生により病態が形成されるが, 生物学的製剤はそのいずれをも遮断する. したがって, 炎症病態の形成機能を遮断することで著しい抗炎症作用を発揮することになるが, 生理的機能をも遮断するので, 易感染性という副作用を生むことになる. また, 製剤が蛋白であることから, 頻回に投与することによりアレルギー反応, アナフィラキシー・ショックや投与時反応をひき起こすことがある.

### 1. TNF遮断薬

Etanercept(エンブレル®)は, TNF- $\alpha$ レセプターの細胞外ドメインp75とヒトFc IgG-1分子との癒合蛋白である. 週1~2回, 皮下注射で用いる.

Infliximab(レミケード®)とadalimumab(ヒューミラ®)は, いずれもTNF- $\alpha$ に対するモノクローナル抗体である. Adalimumabはヒト化抗体であり, 2週間に1回, 皮下注射で用いるのに対して, infliximabはマウス/ヒトのキメラ抗体で, 8週間に1回, 静脈注射で用いる.

### 2. IL-1 $\beta$ 遮断薬

Anakinra(キネレット®)はIL-1 $\beta$ のレセプター拮抗薬で, 1日1回, 皮下注射で用いる. 欧米では成人の関節リウマチで承認を受けているが, わが国では承認を得られていない. しかし, 特殊ではあるが, 小児に時折みられるCINCA/NOMID症候群やTRAPSなどの自己炎症症候群に著効を示し, 希少疾患に対する未承認薬認可審議に付されている.

Anakinraは頻回の皮下注射で薬液自体のpHが

低いため, 注射部位の皮膚反応, 疼痛が強く, 小児への投与には少なからぬ困難を伴う. 最近, 抗IL-1 $\beta$ モノクローナル抗体(canakimumab)が開発され, 関節リウマチ, 若年性特発性関節炎, 自己炎症症候群などに対する治験が欧米で進行している.

### 3. IL-6シグナル遮断薬

Tocilizumab(アクテムラ®)は抗IL-6レセプター・モノクローナル抗体で, 全身型若年性特発性関節炎では2週間に1回, 関節型若年性特発性関節炎では4週間に1回, 静脈注射で投与する.

IL-6は単独では生物学的活性がない. 血清IL-6の上昇に伴いIL-6レセプター(IL-6R)が産生され, IL-6/IL-6R複合体が形成される. IL-6Rには, 血清中に存在する可溶性IL-6Rと細胞膜上の膜結合型IL-6Rとがあるが, IL-6はそのいずれにも結合する. そして膜上にはさらに別なレセプター(gp130)があり, IL-6/IL-6R複合体はこのgp130を介して細胞内シグナルを伝達する. TocilizumabはIL-6Rに特異的に結合し, IL-6/IL-6R複合体の形成を阻害してgp130への結合を遮断することで機能を発揮することになる.

## 全身型若年性特発性関節炎と生物学的製剤

長期ステロイド薬の投与が必要な例は半数以上にのぼり, 疾患そのものの重篤性, マクロファージ活性化症候群への移行に加え, ステロイド剤の副作用の蓄積が病児を苛むことになる. TNF遮断薬が開発され関節型に効果のあることが明らかになり, 全身型に対しても用いられたが, 成績は無効に近い. 一方, 症例報告レベルであるがanakinraの効果が報告されているが, 注射部位の疼痛のため脱落例が多い.

### 1. IL-6シグナル遮断薬

私たちは, 本症では血清IL-6が高値であること(同時に, IL-1 $\beta$ やTNF- $\alpha$ は検出されない), 発熱や病状の変化と血清IL-6値の変動が一致すること, ヒトIL-6のtransgenic mouseが発熱, 関節炎とともに成長障害を呈するなど, 全身型若年性特発性関節炎の臨床所見とIL-6高値との関連に着目し, わが国で開発されたtocilizumabの段階的な治験に着手した.

まず、もっとも重篤な5症例に「tocilizumab 治験外使用」を行い、tocilizumabの著しい効果を認めた。この知見をもとに第二相治験を実施した。この治験では、薬剤の効果を確認するとともに適切な投与量を決定した<sup>1)</sup>。この目的のためにdose-escalating法を用い、11症例に対し2週間ごとに2 mg/kgを3回、この間に病勢を抑制できない例は4 mg/kgへ移行し、この量で3回、さらに病勢の激しい例では8 mg/kgを3回投与した。8 mg/kgまでにすべての症例の疾患活動性の抑制をみた。以後、tocilizumabの投与は、2週間隔で各回8 mg/kgとすることとなった。

第三相治験では、確実にtocilizumabの効果を示すために7施設共同でdouble-blind, placebo-controlled治験を実施した<sup>2)</sup>。対象が小児であることから、倫理的側面をより重要視し、当初は2週間隔で3回の投与をopen-label治験とし、その後double-blind, placebo-controlled治験として6回投与を行い、脱落例はただちにtocilizumab投与に切り替え、その後長期extension治験とする工夫を加えた。

ACR Pedi 30/50/70についてみると、open-label期間の6週目で、すでにそれぞれ96%、90%、72%ときわめて高い達成度が得られた。Double-blind期間の最終時点(6回投与後)には、tocilizumab群の達成度はそれぞれ90.0%、90.0%、85.0%で、約80%の症例は投薬が維持されていた。一方、プラシーボ群では多くの症例が脱落し、12週後の継続率は17.4%であった。

長期経過では、24週には80%以上でACR Pedi 70を達成し、50%以上がACR Pedi 90を達成するという驚異的な効果を示した。その後、効果は徐々に広がり144週(2.8年)まで維持された。この間56名中9名が、有害事象、抗tocilizumab抗体の出現、効果不十分などのため脱落した。

長期経過の中でtocilizumabの効果は炎症抑制のみならず、伸び悩んでいた身長が急速に回復したことにもみられた。投与開始時の年齢にもよるが、低年齢では年間10~18cmの伸張が観察され、また骨粗鬆症も改善した。これを裏づけるように、低下していたCOMP値、BAP値も健常児のレベルまで改善が認められた。すなわち長期にわたりIL-6血症が持続した場合、一部ステ

ロイド薬の影響もあるが、IL-6そのものの作用として骨端核を含む成長軟骨の分化・増殖が抑制され、したがって骨形成も阻害され、成長障害、骨粗鬆症が進行したと考えられる。

副作用として特記すべきことは、炎症反応が抑制されるため感染症の頻度が上昇した。初期には軽度の肝機能障害を呈する例もあったが、一過性で改善している。

## 2. IL-1β遮断薬

全身型若年性特発性関節炎20例にanakinra(1~2 mg/kg, 連日皮下注射)を投与したところ、6か月後に5例がACR50を達成した<sup>3)</sup>。また、ステロイド量も10例において15%から78%減量することが可能であった。感染症と重篤な皮膚反応で4例の投薬が中止された。

## 関節型若年性特発性関節炎と生物学的製剤

### 1. TNF遮断薬

EtanerceptはLovellらの治験の報告が詳しい<sup>4)</sup>。4歳から17歳の多関節型若年性特発性関節炎に対して0.4mg/kgのetanerceptを週2回、3か月間皮下注射した(open-label期)。効果の認められた例を対象に、二重盲検法によりプラシーボまたはetanerceptを4か月(または再燃するまで)投薬した。その結果、初期のopen-label期に69例中51例(74%)にetanerceptの効果認め、二重盲検期にはプラシーボ群で26例中21例(81%)が脱落し、一方etanercept群での脱落は25例中7例(28%)に過ぎなかった。また、再燃までの間隔も、プラシーボ群は中間値で28日、etanercept群では116日以上であった。他方、有害事象の内容、頻度に違いはみられなかった。

Etanerceptの長期試験については、2年後<sup>5)</sup>、4年後<sup>6)</sup>、8年後<sup>7)</sup>の結果が報告されている。4年後も継続投与が行われていたのは69例中34例で、うち32例は持続的効果を認めた。また、8年以上継続が可能であった例は26例であった。脱落例は効果不十分か、有害事象のためであり、etanerceptから離脱できた例は報告されていない。

多関節型若年性特発性関節炎に対するinfliximabは国際治験が行われた<sup>8)</sup>。デザインは、当初14週間の二重盲検期間をおき、その後全例にinfliximab

を44週間投与するというものであった。二重盲検期間の成績はプラシーボとinfliximabの間に有意差はなかったが、52週までにACR Pedi 30を達成したものは73.2%、ACR Pedi 50/70は69.6%/51.8%であった。投与量 3 mg/kgと6 mg/kgとを比較すると、むしろ前者の方に有害事象が多く、投与時反応、抗infliximab抗体、抗核抗体、抗dsDNA抗体の出現が多くみられた。

なお、成人の関節リウマチでは3種のTNF- $\alpha$ 遮断薬の大規模治験が行われており、etanerceptは治験名の頭文字をとってTEMPO治験と呼ばれ<sup>9)</sup>、adalimumabはPREMIER治験<sup>10)</sup>、infliximabはASPIRE治験<sup>11)</sup>と呼ばれる。いずれもメトトレキサートとの併用で、効果は単独使用に比較し約2倍に上昇した。この3種のTNF遮断薬の治療効果はほぼ同等である。炎症の抑制とともに、長期使用により破壊関節の改善効果も認めた。

## 2. IL-6シグナル遮断薬

多関節型若年性特発性関節炎19例を対象にtocilizumab (8 mg/kg)の効果を検討した。4週間ごとの投薬で、ACR Pedi 30/50の達成率は94.7%/94.7%で、ACR Pedi 70は57.9%に達した。

## 3. IL-1 $\beta$ 遮断薬

多関節型若年性特発性関節炎86例に対するanakinra (1 mg/kg, 1日1回皮下注射)の治験では、まず12週間のopen-label期間をおき、次いで反応例50例について16週間の二重盲検期間、その後12か月のextension期間を設けた<sup>12)</sup>。主として有害事象の検討を行ったが、注射部位反応が多かった。しかし、注射回数が増えるに従い、程度は軽減した。

## 生物学的製剤の選択と優先度

### 1. 全身型若年性特発性関節炎

全身型でも、約半数例はステロイド薬により改善することが知られている。ただし、使用するステロイド薬の種類、漸減方法を厳密に選択することが重要ではある。約3か月間の治療にも反応しない場合には、tocilizumabが適応になると思われる。Tocilizumab投与開始前に、ステロイド薬で炎症を大方抑制しておくことは必要である。また、マクロファージ活性化症候群と思われる病態にtocilizumabは禁忌である。

### 2. 関節型若年性特発性関節炎

メトトレキサート少量パルス療法と少量のステロイド薬で関節型の約70%は効果を得るので、当初はこの方法を用いるべきである。3か月を越えても寛解に入らない例や再燃を繰り返す例はtocilizumabの適応であろう。

成人ではTNF遮断薬で先行し、炎症抑制ができない場合にtocilizumabを用いるのが一般であるが、小児例では、できればメトトレキサートの使用を抑えるため、tocilizumabを先行させたいと考えている。今後、緻密な比較試験が必要であろう。なお、3種のTNF遮断薬のうち、使用したものが無効であったり、副作用で使用できなくなった場合には、2番目、3番目のTNF遮断薬が効果を示すことがある<sup>13)</sup>ので、その順序も今後の検討課題である。

## おわりに

生物学的製剤の効果は著しく、若年性特発性関節炎の子どもたちには大きな希望を与える薬剤である。しかし、いまだ使用の歴史は浅く、すべての問題点が把握されたわけではない。使用に際しては慎重にすべきで、また使用中の子どもの観察はどんなに注意深くても過ぎることはない。新薬が、本当の意味で子どもたちのためになるように、使用方法の改善を考えていきたい。

## 文 献

- 1) Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, et al. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005 ; 28 : 231.
- 2) Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis : a randomized double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008 ; 371 : 998.
- 3) Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease : preliminary experience in France. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 302.
- 4) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in