

- children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000 ; 342 : 763.
- 5) Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis : interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 218.
 - 6) Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1987.
 - 7) Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 1496.
 - 8) Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 3096.
 - 9) Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and in combination, in the treatment of rheumatoid arthritis : two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 1063.
 - 10) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study : a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate vs methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 26.
 - 11) Smolen JS, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab : results from the ASPIRE trial. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 702.
 - 12) Ilowite N, Porras O, Reiff A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis : safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol* 2008 [Epub ahead of print].
 - 13) Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, et al. Switching the therapy from etanercept to infliximab in a child with rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2007 ; 17 : 526.

* * *

日本小児リウマチ学会

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

横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学¹⁾, 大阪医科大学小児科²⁾, 千葉大学大学院医学研究院小児病態学³⁾,
日本医科大学小児科⁴⁾, 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター⁵⁾, 鹿児島大学医学部保健学科⁶⁾

横田 俊平¹⁾ 森 雅亮¹⁾ 今川 智之¹⁾ 村田 卓士²⁾
冨板美奈子³⁾ 伊藤 保彦⁴⁾ 藤川 敏⁵⁾ 武井 修治⁶⁾

キーワード：若年性特発性関節炎, 可溶性 TNF α レセプター (エタネルセプト),
メトトレキサート, ステロイド薬

1. はじめに

「若年性特発性関節炎の初期診療の手引き」に則して診断・治療を受けた若年性特発性関節炎患児のうち、治療反応性に乏しい例は、次の段階の治療を必要とする。生物学的製剤がそれに相当するが、生物学的製剤そのものは適応基準、除外基準を厳格に守って使用すべき薬剤で、使用に当たっては当分の間、使用方法の研修を受けた医師に限って使用されるべきである。2009年7月にエタネルセプトが小児の適応追加を取得することができ、わが国で小児に承認されている生物学的製剤は、トシリズマブ、エタネルセプトの2種となった。これらは若年性特発性関節炎の治療に画期的な進歩をもたらしたが、その効果を十分に引き出し、副作用を最小限に抑えることが私たちに課せられた責務である。

本手引きは、このような若年性特発性関節炎の難治例の治療にあたって、「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 I. トシリズマブ」に引き続き、多関節型若年性特発性関節炎に対するエタネルセプトの適応と除外基準、使用法、評価基準について示した。

なお、この報告については英文訳を作成し、日本リウマチ学会の機関誌である *Modern Rheumatology* にも掲載を依頼する。

◎エタネルセプトの概略と作用機序

エタネルセプトは、ヒト IgG1 の Fc 領域に分子量 75kDa のヒト腫瘍壊死因子 II 型受容体 (TNFR II) の細胞外ドメイン 2 分子を遺伝子組換え技術で結合させ、チャイニーズハムスター卵巣細胞に遺伝子導入して、その培養上清から精製した融合蛋白質である。エタネルセプトの作用機序は、血清中の TNF- α 及び LT- α (TNF- β) に結合し、TNF- α 及び LT- α が標的細胞膜上の TNF- α 受容体と結合することを阻害する¹⁾⁻³⁾。

エタネルセプトは、イムネックス社 (現、アムジェン社) により 1992 年から米国において臨床試験が開始され、1998 年 11 月には米国食品医薬品局から抗リウマチ薬 (成人) としての承認を取得した。また、1998 年からワイスーエアスト社 (現、ワイス社) が欧州において臨床試験を開始し、2000 年 2 月には EU でも同じく成人の関節リウマチに対する薬剤として承認を受け、現在では 70 以上で承認されている。日本では、2000 年 1 月より成人関節リウマチに対する第 I 相臨床試験が開始され、2005 年 1 月に承認された⁴⁾。

一方、若年性特発性関節炎に関しては、1999 年 5 月に DMARD 不応の活動性多関節型若年性特発性関節炎治療薬として米国で、続いて 2000 年 2 月には EU において承認され、その後多数の国で承認されている⁵⁾。

若年性特発性関節炎の病態が成人の関節リウマチと同一のものであるかについては十分解明されていない部分もあるが、多関節型若年性特発性関節炎のうちリウマトイド因子陽性例については、関節リウマチと病因的にも一致するものであるとの見方が一般的である¹⁰⁾¹¹⁾。多関節型の場合、リウマトイド因子の陽性率は 20~30% ほどで、関節リウマチのリウマトイド因子の陽性率が約 80% であるのに比べると低いが、同じ関節症状を主体とする病態であることは共通である。若年性特発性関節炎患者の関節滑液中や関節滑膜においても、成人と同様に TNF- α 、LT- α 及び TNF 受容体を発現した細胞が認められており、若年性特発性関節炎においても TNF が病態に関与していることが示唆されている¹²⁾¹³⁾。

一般名：エタネルセプト (Etanercept)

商品名：エンブレル[®] (Enbrel[®])

II. 多関節型若年性特発性関節炎に対するエタネルセプト投与の手引き

1. 適応基準

16歳未満で発症し、原因不明の6週間以上関節炎が持続するものを若年性特発性関節炎と診断する。若年性特発性関節炎には、発熱や皮疹・心膜炎などの全身症状に伴い関節炎が現れる全身型と、関節炎が主症状である少関節型又は多関節型に大別される。この他、症候性関節炎に分類される乾癬関連関節炎及び付着部炎関連関節炎などがある¹⁴⁾。

○エタネルセプトの適応

「初期診療の手引き」に則した治療に不応である「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（既存治療で効果不十分な場合）」症例を対象とする。すなわち、NSAIDs, ステロイド薬, メトトレキサート等の既存治療で効果不十分な症例, またはメトトレキサート等の治療薬に対する認容性が不十分な症例に対して用いる。

2. 除外基準（禁忌を含む）¹⁵⁾

(1) 敗血症の患者又はそのリスクを有する患者

敗血症ショックの患者141例を対象にプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施された結果、本剤の投与では敗血症ショックの進行を妨げることができず、本剤投与群ではむしろ用量増加に伴い死亡率は上昇した。

(2) 重篤な感染症の患者

本剤は免疫反応を抑制する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性がある。

(3) 活動性結核の患者

結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、抗結核薬の投与をしたうえで、本剤を投与する。本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2か月間は可能な限り1か月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜、リンパ節等）も報告されていることから、その可能性も十分考慮した観察を行う。

(4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等の重篤なアレルギー反応が現れることがある。

(5) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者

多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等の脱髄疾患が現れることがある。

(6) うっ血性心不全の患者

うっ血性心不全患者（NYHA 心機能分類 II～IV）を対象とした2つのプラセボ対照無作為二重盲検試験が実施されたが、いずれも有効性が認められないことか

ら早期に中止された。最初の試験では本剤投与群はプラセボ群と比較して心不全の悪化及び死亡率が高い傾向がみられ、第2の試験では本剤投与群とプラセボ群の間で差はみられなかった。他の TNF- α 阻害療法においては、心不全症状の悪化及び死亡が、プラセボ群よりも高率に認められたとの報告がある。

(7) 悪性腫瘍を有する患者

3. 投与前検査

(1) 血液・尿検査

末梢血検査（白血球数、血小板数、白血球分画）、生化学検査（AST, ALT, LDH, BUN, Cr, CPK など）、尿検査（蛋白、潜血）

(2) 画像検査

胸部・腹部 CT/MRI 検査（必要に応じて）、関節単純 X 線検査/造影 MRI

(3) 感染症検査

- ・十分な問診を行い感染症のリスクを排除する
- ・肺炎：胸部単純 X 線検査, 胸部 CT 検査
- ・肝炎：B 型・C 型肝炎抗体スクリーニング
- ・結核, 潜在性真菌感染症：ツベルクリン反応検査, クオンティフェロン・アッセイ（QFT-2G[®]）（必要に応じて）、胸部単純 X 線検査, 胸部 CT 検査, 血中 β -D グルカン測定

(4) 心機能評価

- ・心エコー検査 EF/FS
- ・胸部単純 X 線検査, BNP または NT-proBNP（必要に応じて）

4. 投与方法

（用法用量）多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎が対象。

エタネルセプトを日本薬局方注射用水 1ml で溶解する。通常、小児ではエタネルセプトとして 0.2～0.4 mg/kg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。なお、小児の 1 回投与量は成人の標準用量（1 回 25mg）を上限とする。

（参考）成人関節リウマチに対する用法用量

エタネルセプトを日本薬局方注射用水 1ml で溶解する。または、あらかじめシリンジに 25mg が充填されている。通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）として 10～25mg を 1 日 1 回、週に 2 回、皮下注射する。

（患者指導）エタネルセプトの自己注射指導

エタネルセプトは週 2 回の在宅自己注射が認められている。このため自己注射に必要な手技を患者もしくは保護者に指導する必要がある。

1) エタネルセプト投与開始前に“スターターキット”（ビデオやパンフレット）を用いて、自己注射に関する手技と薬剤の管理について理解してもらう。

2) 外来もしくは入院にて医師による自己注射の指導を行い、患者もしくは保護者が安全かつ確実に自己注射を行えることを確認する。

3) 体重換算表により、決められた投与量を指導し、体重変化などに伴う投与量変更の指示は必ず医師が行う。

4) 外来で1か月毎に注射部位の発赤など自己注射に伴う有害事象の有無について確認する。

5. 治療評価

エタネルセプトの若年性特発性関節炎に対する治療効果の評価方法として炎症所見 (CRP, リウマトイド因子など) や関節所見 (臨床所見や X 線所見など) を用いて評価する。総合的な評価の方法として ACR Pedi 改善率 (付録3) もしくは DAS28 (付録4) を用いる。

(1) 臨床症状

関節炎の診察所見とともに医師による評価として VAS を用いる。また患者の日常生活動作の評価として CHAQ (付録5) が有用である。

(2) 検査所見 (白血球数, ヘモグロビン, 血小板数, CRP: 外来受診ごと)

(3) 画像検査

関節炎の評価として、関節の単純 X 線検査および造影 MRI 検査を、投与開始前、開始後6か月ごとに行い、治療効果の評価を行う。

6. 副作用評価

(1) 検査所見 (白血球数, AST・ALT, 等)

(2) 心機能評価 (心エコー検査 EF/FS)

TNF α 阻害薬を心不全に投与した場合、心機能がさらに悪化する報告がある。したがって、エタネルセプト投与中には必要に応じて心電図, 心エコー検査を実施する。心疾患を合併している患者に投与する際には、定期的な心電図, 心エコー検査が必要である。

○若年性特発性関節炎のエタネルセプト臨床試験における副作用の要約

(1) 国内臨床試験成績

国内の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 35 例中 35 例 (100%) に副作用が認められた。その主なものは、感染症 (注1) 34 例 (97.1%), 注射部位反応 (注2) 27 例 (77.1%), 発疹 (注3) 18 例 (51.4%), 頭痛 17 例 (48.6%), 腹痛 13 例 (37.1%) 等であった。また臨床検査値異常変動は、白血球増加 8 例 (22.9%), ヘモグロビン減少 6 例 (17.1%) 等であった。

(注1) 鼻咽頭炎, 胃腸炎, インフルエンザ, 上気道感染, 膿痂疹, 咽頭炎, 麦粒腫, 扁桃炎等

(注2) 注射部位反応, 注射部位出血

(注3) 湿疹, 皮膚炎, 紅斑等の累計

(2) 海外臨床試験成績

米国の若年性特発性関節炎に対する臨床試験において、安全性評価対象 69 例中 60 例 (87.0%) に副作用が認められた。その主なものは、感染症 (注4) 47 例 (68.1%), 注射部位反応 26 例 (37.7%), 頭痛 11 例 (15.9%), 鼻炎 9 例 (13.0%), 嘔吐 6 例 (8.7%) 等であった。わが国の副作用ときわめて類似したものであった。

(注4) 上気道感染, 咽頭炎, 胃腸炎, 耳炎, インフルエンザ, 皮膚感染, 副鼻腔炎, 感染性結膜炎などの一般的感染症。

7. ステロイド薬の漸減方法

TNF α の阻害により炎症反応が抑制されるため、エタネルセプトの使用により臨床症状・検査所見の改善が認められた症例では、ステロイド薬による副作用軽減・回避のため減量が必要となる。急速にステロイド薬の減量を行った場合、関節症状の再燃や全身倦怠感など臨床症状の悪化を認めることがある。このためステロイド薬の減量は、臨床症状を注意深く観察しながら少量ずつ漸減する。

8. エタネルセプトの休止・休業について

これまでのところ明確な知見が得られていない。

9. エタネルセプトの現況 (2009年7月現在)

本邦における若年性特発性関節炎に対するエタネルセプトの効果・有害事象の検討については、臨床試験を終了した後医薬品医療機器総合審査機構にて認可を取得した。なお、成人関節リウマチに対する市販後全例調査としてその安全性に関する大規模な調査が行われ 2008 年に終了した。

本邦における小児へのエタネルセプトの適応は、「多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」である¹⁰⁾。

10. その他の事項

○エタネルセプト投与中のワクチン接種について¹¹⁾

エタネルセプト投与中の生ワクチンの接種は、接種後ワクチンウイルスの増殖・感染が危惧されるので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には、本剤投与前に必要なワクチンを、接種しておくことが望ましい。

エタネルセプト投与により、肺炎球菌ワクチン接種時の抗体価の上昇が、本剤を投与しない群に比べてやや抑制されたとの報告がある。

*協力者名: 日本小児リウマチ学会運営委員・評価委員

日本小児リウマチ学会運営委員の方々には、この「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」の作成・評価につき多大なるご尽力を戴いたことを深謝致します。

相原 雄幸 横浜市立大学附属市民総合医療センター小児総合医療センター
 赤城 邦彦 神奈川県立こども医療センター感染免疫科
 上松 一永 信州大学医学研究科移植免疫感染症学講座
 有賀 正 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野
 稲毛 康司 日本大学医学部附属練馬光が丘病院小児総合診療科
 今中 啓之 鹿児島大学大学院小児発達機能病態学
 岩田 直美 あいち小児保健医療総合センター感染免疫科
 大石 勉 埼玉県立小児医療センター感染免疫アレルギー科
 川合 博 長野県立こども病院
 鬼頭 敏幸 愛知医科大学小児科
 金城 紀子 琉球大学医学部病態解析医科学講座育成医学分野
 河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態学
 崎山 幸雄 ようていクリニック
 立澤 幸 国立成育医療センター膠原病・感染症科
 野間 剛 北里大学大学院医療系研究科小児科学
 藤田 之彦 日本大学医学部附属板橋病院小児科
 前田 基晴 杏林大学医学部小児科
 升永 憲治 久留米大学医学部感染医学講座臨床感染医学部門
 松林 正 聖隷浜松病院小児科
 三好 麻里 兵庫県立こども病院
 和田 紀之 和田小児科医院
 和田 靖之 東京慈恵会医科大学附属柏病院小児科
 渡辺 言夫 杏林大学医学部小児科
 鉾之原 昌 今給黎総合病院小児科
 大国 真彦 日本大学

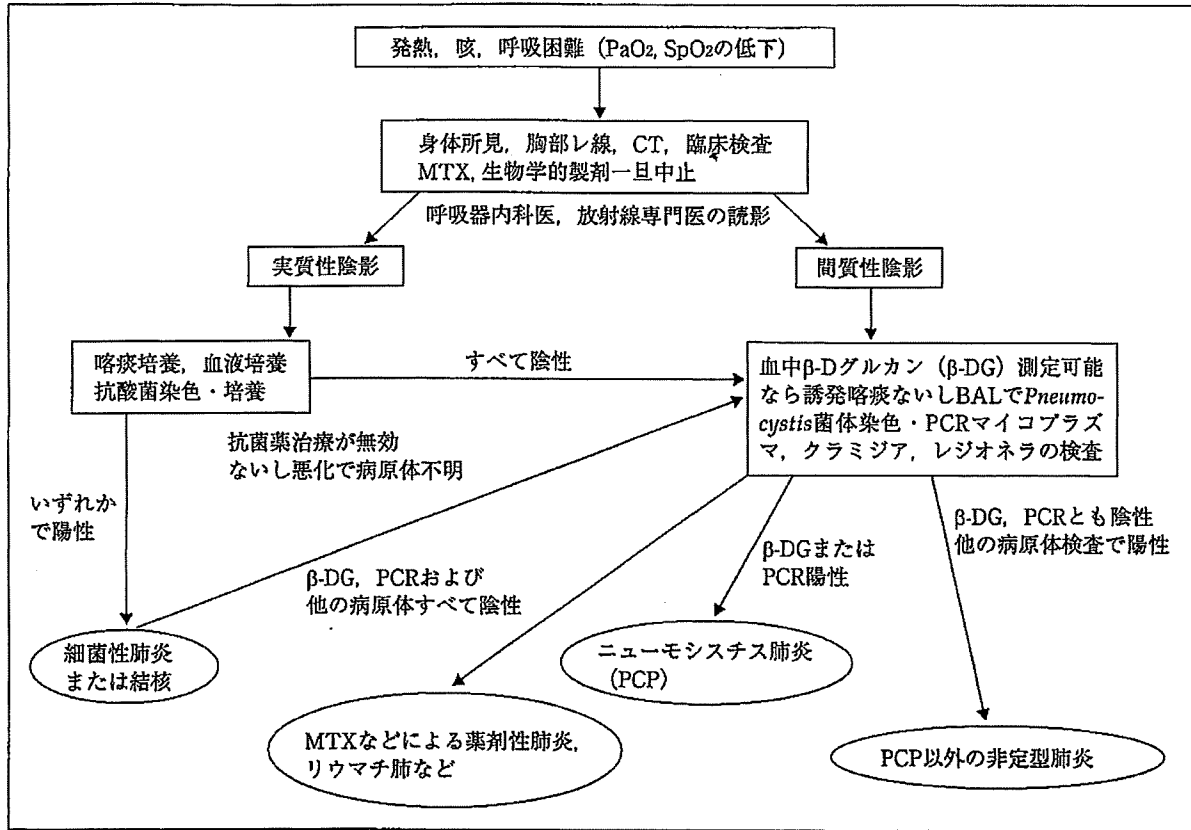
文 献

- 1) Mohler KM, et al. Protection against a lethal dose of endotoxin by an inhibitor of tumour necrosis factor processing. *Nature* 1994 ; 370 : 218—220.
- 2) Mohler KM, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993 ; 151 : 1548—1561.
- 3) Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 141—147.
- 4) Moreland LW, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 478—486.
- 5) Weinblatt ME, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor : Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 253—259.
- 6) Tanno M, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan : a preliminary analysis. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 77—84.
- 7) Miyasaka N, et al. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 63—67.
- 8) Lovell DJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000 ; 342 : 763—769.
- 9) Horneff G, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1638—1644.
- 10) Cassidy JT, et al. Chronic arthritis, Poly arthritis, Oligoarthritis, Systemic arthritis. In : Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, et al, eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th, eds. Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005 : 206—303.
- 11) Harrington J, et al. Developmental issues in adolescence and the impact of rheumatic disease. In : Isenberg DA, Miller JJ, eds. *Adolescent Rheumatology*. London : Martin Dunitz, 2000 : 21—34.
- 12) Grom AA, et al. Pattern of expression of tumor necrosis factor α , tumor necrosis factor β , and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 1703—1710.
- 13) Eberhard BA, Laxer RM, Andersson U, et al. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994 ; 96 : 260—266.
- 14) Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for the idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1566—1569.
- 15) Lovell DJ, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis : interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 218—226.
- 16) Mori M, et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of short-term (12 weeks) etanercept for the methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2005 ; 15 : 397—404.
- 17) Elkayam O, et al. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004 ; 33 : 283—288.

付録1 * ILAR による若年性特発性関節炎の診断分類基準¹⁰⁾

全身型	1. 全身型関節炎 2週間以上続く弛張熱を伴い、次の項目の1つ以上の症候を伴う関節炎。 1) 一過性の紅斑 2) 全身のリンパ節腫脹 3) 肝腫大または脾腫大 4) 漿膜炎
関節型	2. 少関節型： 発症6ヶ月以内に1～4カ所の関節に局限する関節炎。2つの型を区別する。 (a) 持続型：全経過を通して4関節以下の関節炎。 (b) 進展型：発症6ヶ月以降に5関節以上に関節炎がみられる。 3. 多関節炎（リウマトイド因子陰性） 発症6ヶ月以内に5カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が陰性。 4. 多関節炎（リウマトイド因子陽性） 発症6ヶ月以内に5カ所以上に関節炎が及ぶ型で、リウマトイド因子が3ヶ月以上の間隔で測定して2回以上陽性を示す型。 5. 乾癬関連関節炎 以下のいずれか。 1) 乾癬を伴った関節炎。 2) 少なくとも次の2項目以上を伴う例。 (a) 指関節炎。 (b) 爪の変形。 (c) 1, 2親等以内に乾癬の例があること。
症候性	6. 付着部炎関連関節炎 以下のいずれか。 1) 関節炎と付着部炎 2) 関節炎または付着部炎で、少なくとも以下の2項目以上を伴う例。 (a) 仙腸関節の圧痛または炎症性の脊椎の疼痛。 (b) HLA-B27 陽性。 (c) 1, 2親等以内に HLA-B27 関連疾患患者がいる例。 (d) しばしば眼痛、発赤、羞明を伴う前部ぶどう膜炎 (e) 8歳以上で関節炎を発症した男児。 7. 他： 6週間以上持続する小児期の原因不明の関節炎。

付録2 生物学的製剤投与中における発熱，咳，呼吸困難に対するフローチャート



付録3 * JIA コアセット (ACR Pedi) について

JIA コアセットは、若年性特発性関節炎の治療効果を客観的に判定するために用いられる。これには関節炎や赤血球沈降速度など臨床所見、検査所見だけでなく、CHAQや医師による全般評価 (Visual Analog Scale : VAS) を用い総合的に評価する方法である。

評価項目：以下の項目をポイント化して計算する。

- ①医師による全般評価
- ②被験者又はその保護者による全般評価
- ③活動関節数
(活動関節とは、「変形を原因としない腫脹のある関節」又は「疼痛又は圧痛いずれかを伴う動作制限関節」)
- ④動作制限関節数
- ⑤被験者又は保護者による Children Health Assessment Questionnaire (CHAQ) 付録5 参照
- ⑥赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)

評価方法：活動性を各項目の点数を計算し、治療開始前後の数値の変化を用いて評価する。

関節評価シート (縮小版)

		右			左		
腫脹	疼痛/圧痛	動作制限		腫脹	疼痛/圧痛	動作制限	
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有
無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有	無・有

参考文献

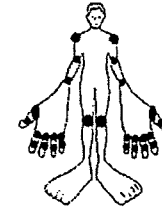
Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997 ; 40 : 1202-9.

付録4 * The Disease Activity Score (DAS28) について

○ The Disease Activity Score (DAS) は関節リウマチの疾患活動性を評価するためにつくられた。DASによって、日常診療にて患者の疾患活動性を簡単に評価が可能である。DAS28は評価関節数を28関節に少なくすることでより簡便な評価方法である。JIA コアセットに比べても評価方法が簡便である。

評価項目：以下の項目をポイント化して計算する。

- ①腫脹関節数
- ②疼痛関節数
- ③血沈（もしくはCRP）
- ④患者による全般的性評価



(参考文献より引用)

計算式：疼痛関節数 (TJC), 腫脹関節数 (SJC), 赤血球沈降速度 (ESR mm/hr), CRP (CRP mg/L), 患者による全般的性評価 (VAS; visual analog scale 100mm)

$$1) \text{ DAS28-ESR} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{VAS}$$

$$2) \text{ DAS28-CRP} = 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$$

評価方法：

- DAS28による評価：“高度活動性 > 5.1”,
 “中等度活動性 3.2 ~ 5.1”,
 “軽度活動性 < 3.2”,
 “寛解 < 2.6”

DAS28による治療効果の評価：

DAS28 評価	評価開始からの DAS28 改善		
	>1.2	>0.6 ~ ≤1.2	≤0.6
≤3.2	good	moderate	none
>3.2 ~ ≤5.1			
>5.1			

参考文献

Prevoo ML. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan; 38 (1) : 44-8.

付録5 * 小児における日常生活評価 (CHAQ) について

○若年性特発性関節炎の病勢ないし治療効果を評価する上で、医師による関節などの診察所見や血液・X線検査所見だけではなく、患者の日常生活を評価することも重要である。ここに記載したCHAQは英語版CHAQを日本での生活にあわせて修正したもので、さまざまな日常生活動作や活動、意識についての質問項目が設けられている。なお、患者の年齢では一般的にできないと思われる項目は「該当しない」にチェックをすることにより評価から除外する。設問は低年齢でも項目内に1問以上の回答可能な質問が設定されているため、低年齢でも評価可能である。

評価方法：以下の手順に従ってアンケート項目をポイント化する。さらに評価シートには疼痛、総合評価としてVAS (visual analog scale) を用いた評価も実施する。

ポイント化の手順

1. 各設問の回答に以下のように点数をつける
 - 何の困難もない 0点
 - いくらか困難である 1点
 - かなり困難である 2点
 - できない 3点
 - 該当しない 点数をつけない
2. ①~⑧の各項目内の最高点をその項目の点数とする
3. 8項目の平均を算出しCHAQの点数とする

CHAQ アンケート (サンプル)

健康状態についてのアンケート(1/3)

記入日	年 月 日
イニシャル	(姓) (名)

以下の項目では、お子の症状によって日常生活にどのような制限があるかを調査します。それぞれの項目について、最も制限のある状態を最もよく表している数字1つにチェックをしてください。このアンケートでは、外出や遊びなどの制限を受ける状態を最もよく表している数字を最もよいと見做すこととなります。制限の多い状態は1で最もよく表している数字、制限の少ない状態は5で最もよく表している数字と見做すこととなります。

制限の程度	5 (最もよい)	4	3	2	1 (最も悪い)
0 歩行 (前進、後退、手を引かれて歩く、膝を引かれて歩く、など)					
長時間歩行が困難、歩行が速い歩幅で歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
歩幅が狭くて歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膝を引かれて歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膝を引かなくて歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膝を引かなくて歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
膝を引かなくて歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
カート、トランクなどの移動用具の上に乗って歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 片足歩行					
片足から立ち上がり歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
片足から立ち上がり歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
片足、片足の指だけで歩けるか? 片足をベッドの上で立ち上げられるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 乗車 (乗車に慣れていない車種に乗り、乗車を運転し、目的地までの走行)					
フォーク、スプーンを使って乗車できるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
箸を使って乗車できるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
箸の先端で乗車できるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
新しいお菓子の味がわかるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

健康状態についてのアンケート(2/3)

記入日	年 月 日
イニシャル	(姓) (名)

制限の程度	5 (最もよい)	4	3	2	1 (最も悪い)
0 投げ					
ボールを投げるのができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ボール (15cm以上) を投げられるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 歩					
歩幅を狭く、カールして歩くことができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
大股歩、歩幅 (45cm以上) の歩幅で歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
トイレットペーパーの筒に座りたり寝たりできるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
足を引けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
足を引かなくて歩けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 リーチ					
目の高さより高いところにある物 (大器やゲーム、本など) に手を伸ばし、下に落とすことができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目を動かさず、床にある物 (おもちゃ) を手で引けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目を動かさず、床の上に物を置くことができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目の高さより高いところにある物を引けるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0 光る					
手を動かさずに、光るおもちゃを動かせるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目で行かずに光るおもちゃ (おもちゃ) の光を動かせるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目で行かずに光るおもちゃ (おもちゃ) の光を動かせるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目で動かさずに光るおもちゃの光を動かせるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
目を動かさずに光るおもちゃの光を動かせるか? ドアのノブを回してドアを開けることができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

健康状態についてのアンケート(3/3)

記入日	年 月 日
イニシャル	(姓) (名)

制限の程度	5 (最もよい)	4	3	2	1 (最も悪い)
0 遊び					
おどろきに当たってはおどろきなく遊べるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自転車、またはバスの乗り降りができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
自転車または三輪車をこけるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
乗車 (園遊、ゴミ出し、掃除機かけ、遊具車、ベッドメイク、お風呂の掃除など) ができるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
足踏り遊んだりできるか?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

あなたの病気による痛みがどのくらいあったと感われますか?
 病みの程度を下記のラインで / で記してください。

全く痛みがない 非常に強い痛み

※原寸では 100mm 幅

医療者の診療を受けておられる上で、現在の病気の程度がどのくらいか?
 現在の程度を下記のラインで / で記してください。

非常によい 非常に悪い

※原寸では 100mm 幅

特集

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*

横田 俊平**

Key Words : juvenile idiopathic arthritis, biologics, tocilizumab

はじめに

メトトレキサート少量パルス療法を中核とする治療によっても、これまで約30%の関節型若年性特発性関節炎の子どもたちは依然として関節炎の疼痛に苛まれていた。全身型に至っては、メトトレキサートですら効果を認めず、これまでステロイド薬に頼る以外に治療法はなかった。子どもたちは、やがてステロイド薬の副作用に見舞われ、肥満、多毛、成長障害、四肢の骨折と胸椎の圧迫骨などを経験し、さらに長期投薬に伴い脂肪肝、耐糖能異常に至る。また、約7%の子どもはマクロファージ活性化症候群に移行し、数日のうちに予後不良となった。

このように小児期の慢性関節炎の代表的疾患である関節型若年性特発性関節炎および全身型若年性特発性関節炎の難治例に対し、2008年春に炎症病態の形成要因であるIL-6シグナルの遮断薬であるtocilizumabが承認された。これは小児リウマチ医たちが、第二相、第三相治験を積み重ね、その著しい効果を明らかにし、また副作用についての検討を進めてきた成果である。とくに全身型若年性特発性関節炎では、ステロイド薬の減量が可能となり、中止例も現れた。病

児たちにとっては、これまでにない朗報となった。この小論では、tocilizumabの治験の組み立てと、治験でみられた有効性、副作用についてまとめた。

Tocilizumabの薬理作用

IL-6は、1980年にB細胞の分化因子として発見されたサイトカインであるが、その後さまざまな生物学的機能が判明した。このサイトカインは、とくに炎症性サイトカインとして重要な役割を演じている。肝臓に働き急性相反応蛋白(CRP, SAAなど)の産生を促し、中枢神経系に作用して発熱を誘導する。骨髄では顆粒球の分化、増殖、末梢への遊出を促進する。しかし、IL-6は、これ単独では生物活性がない。血清IL-6の上昇に伴いIL-6レセプター(R)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、膜上にはさらに別のレセプター(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(アクトテムラ®)は抗IL-6レセプター・モノクローナル抗体である。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。成人の関節リウマチでは4週間に1回の投与が認

* Tocilizumab for children with juvenile idiopathic arthritis.

** Shumpei YOKOTA, M.D., Ph.D.: 横浜市立大学大学院医学研究科産生成育小児医療学(〒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

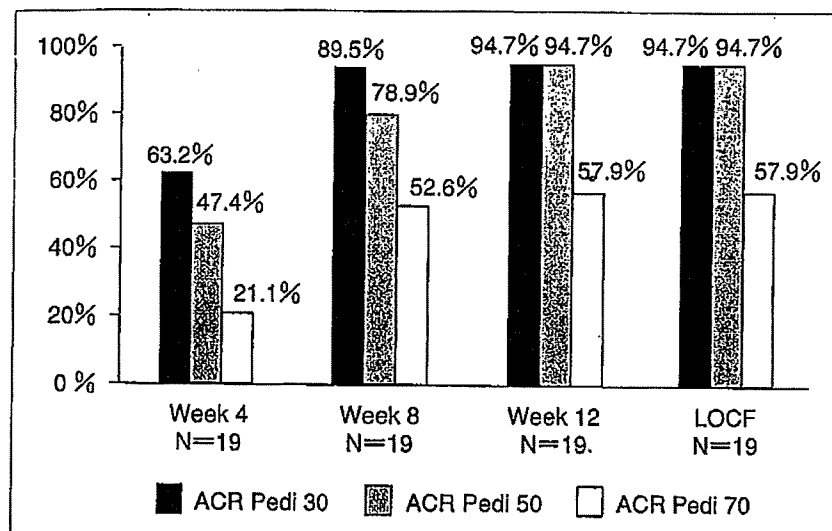


図1 関節型若年性特発性関節炎に対するtocilizumabの効果

められたが、小児の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。なお、これまで承認されていたCastleman病では週1回の投与である。すなわち病態に応じて投与方法が異なる薬剤である。

慢性的に炎症が持続した場合、貧血、低アルブミン血症などが進行し、血小板数は持続的に増加した状態が続くことが臨床的に知られていた。小児では身長が伸びなくなり、骨粗鬆症が進行することも明らかであった。それではIL-6過剰による炎症がtocilizumabの長期投与により遮断されると、一体何が起こるか？ Tocilizumabの臨床試験は、このような問題に解決を与えるかもしれない。

Tocilizumab投与に伴う副作用は、蛋白製剤であることからアレルギー反応、とくにアナフィラキシーや投与時反応が想定されたが、IL-6Rに対するモノクローナル抗体であることから、炎症の生理的側面をも遮断してしまうための副作用が加わるかもしれない。すなわち感染症罹患時に炎症を惹起するサイトカイン機能の不全、一種の免疫不全状態が生じはしないか？ 臨床試験は、このような問題意識をもって開始した。

関節型若年性特発性関節炎

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。方法

はopen-label法である。成人では関節リウマチの臨床試験が進行していたので、多関節型若年性特発性関節炎をほぼ関節リウマチの小児期発症疾患と位置づけて、対象年齢は2歳以上、20歳未満とした。Tocilizumab 8 mg/kgを4週間ごとに3回静脈内投薬を行い、end-pointはACR Pedi 30, 50, 70の達成率とした。その結果、ACR Pedi 30/50はそれぞれ94.7%/94.7%で、ACR Pedi 70は57.9%に達した(図1)。一方、副作用としてはみるべきものはなかった。

全身型若年性特発性関節炎

全身型若年性特発性関節炎の病児では、一般にステロイド薬の長期投与が必要な症例はほとんどすべての症例であり、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、ステロイド薬の副作用の蓄積が病児を苛み、長い間ステロイド薬に代わる治療薬が求められていた。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、成績は無効に近いものであった。一方、症例報告レベルではあるが、IL-1レセプター拮抗薬(anakinra, キネレット®)の効果が報告され、現在アメリカで試験が進行している。しかし、投与方法が連日の皮下注射であり、注射部位の疼痛のため脱落例が多い。

私たちは、全身型若年性特発性関節炎では血清IL-6が高値であること(他方、IL-1βやTNF-αは

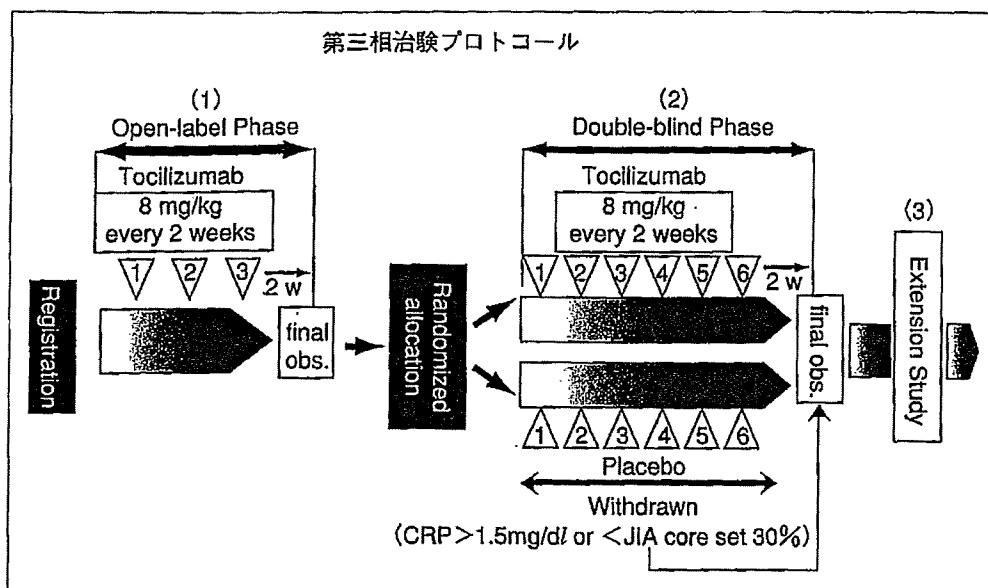


図2 第三相臨床試験と長期継続試験のプロトコル

Open-label期間, double-blind, placebo-controlled期間, 長期継続期間(48週), それぞれにおけるACR Pedi 30, 50, 70の推移。

血清中に検出されない), 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は発熱, 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を本症に適用すべく厚労省との密接な協議の下で, 段階的に治験に着手した。

〔Tocilizumabの臨床試験〕

Tocilizumabの承認に至るまでに, 治験外使用(5例), 第二相治験(11例), 第三相治験(56例)と段階的に臨床試験を進めた。治験外使用とは, 薬剤の効果, 安全性を検討するもので, その薬剤を使用しないと危機的な状況に至ることが認定された症例に用いる方法である。第二相治験とは, 少人数の症例に対し薬剤の効果と安全性を検討すると同時に, 投与量の設定を行うための臨床試験である。小児では成人の第二相治験が終了した後でないとは始められない。第三相治験とは, 多人数に対し決まった投与量を用いて真の薬剤効果を検討するもので, 基本的にはdouble-blind, placebo-controlled治験を行うことになる。

第一段階では, もっとも重篤な5症例に「治験外使用」を行った。Tocilizumab 4 mg/kg(2週

に1回)の投与を行い, 発熱の鎮静化, CRP, 赤沈値の改善など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。第二相治験では, 全身型若年性特発性関節炎11症例を対象にdose-escalating方式(2 mg/kgの投与を3回行い, 効果のない例に4 mg/kgへ量を増加し3回投与し, さらに効果のない例に8 mg/kgと量を増加し3回投与を行う)により, 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²⁾。この結果, tocilizumabの投与は, 2週間隔で各回8 mg/kgが適切な投与量であることが判明した。また, この11例は, 第二相治験にひき続いて長期継続試験に移行した。

第三相治験では, tocilizumabの確実な効果を示すために7施設でdouble-blind, placebo-controlled方式で臨床研究を行った³⁾。全身型若年性特発性関節炎56症例を対象とした。対象がいずれも小児であることから, 倫理的側面を重要視し, 当初は真薬であるtocilizumab(8 mg/kg)を2週間隔で3回投与行い(open-label方式), その後double-blind, placebo-controlled方式として2週間隔で6回投与を行った。また, 再燃した脱落例にはただちにtocilizumabを投与し, その後第三相治験に参加したすべての症例は, 長期継続試験へと移行した(図2)。

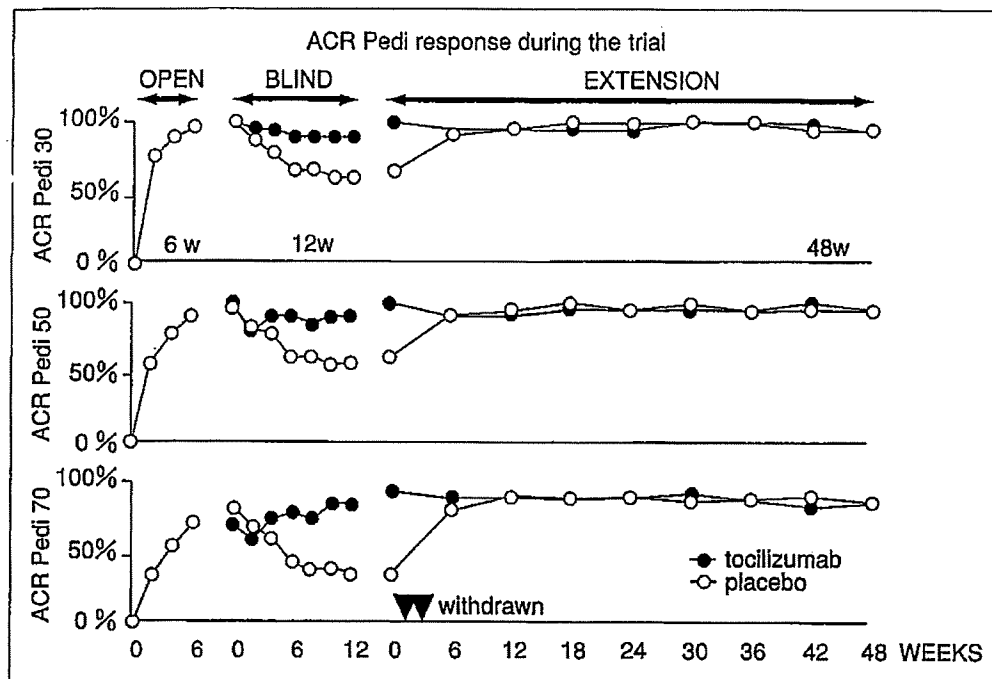


図3 第三相臨床試験の各相におけるACR Pedi改善率の推移

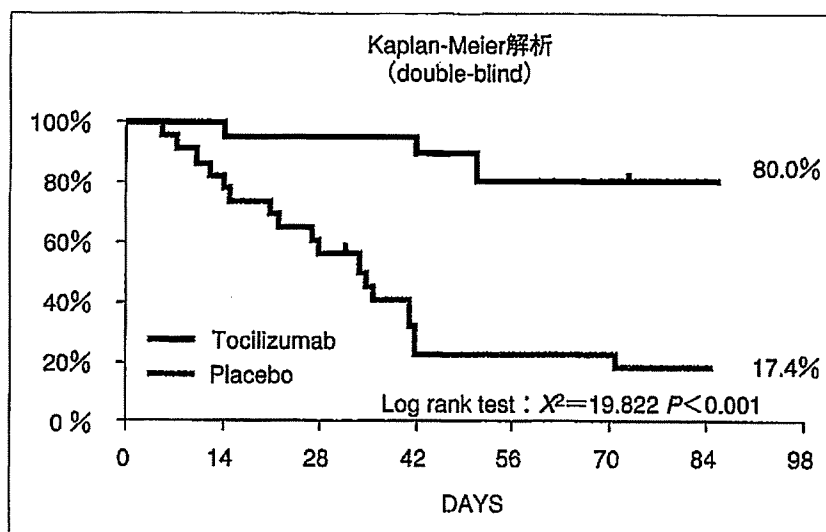


図4 第三相臨床試験のdouble-blind期間におけるtocilizumab継続率のKaplan-Meier解析

Tocilizumabの効果は、end-pointとしてACR Pedi 30/50/70を算定した。ACR Pediとは、主治医と患者・家族の全身状態の評価(10cmスケール)、child HAQ、腫脹関節数、拘縮関節数、赤沈値の6項目を点数化したものである。

図3に示すように、open-label期間の6週目で、ACR Pedi 30/50/70はすでにそれぞれ96%、90%、72%ときわめて高い効果達成度が得られ

た。その後、double-blind, placebo-controlled試験に入り、tocilizumab 6回投与後の最終時点では、tocilizumab群では約80%に継続投与が行われており、ACR Pedi 30/50/70達成率はそれぞれ90.0%、90.0%、85.0%であった。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%に過ぎなかった(図4)。

長期継続試験では、24週後にはACR Pedi 70

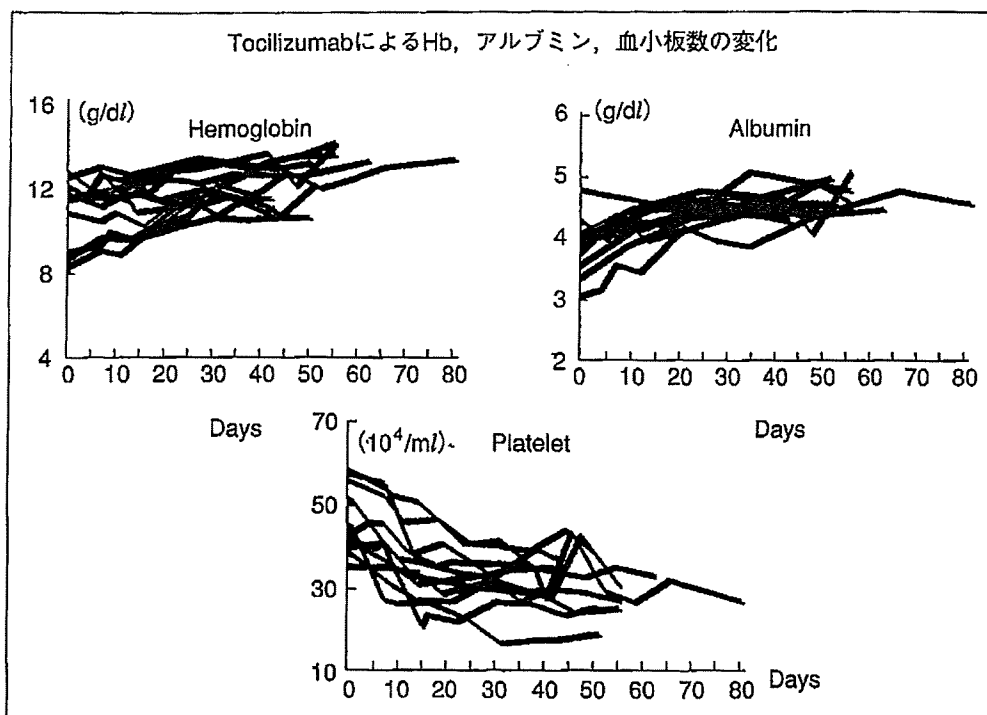


図5 Tocilizumab投与による貧血, 低アルブミン血症, 血小板増多の正常化

を80%以上の症例が達成し, ACR Pedi 90を60%以上が達成するという驚異的な効果が得られた。その後, 効果はさらに上昇し, データ固定の後に検討を行った144週(2.8年)まで維持されていた。

この間, 貧血や低アルブミン血症は改善され, 高値であった血小板数はいずれの例でも基準値へと正常化した(図5)。

しかし, 治験開始早期に56名中9名が脱落した。その原因は有害事象, 抗tocilizumab抗体の出現, 効果不十分などであった。しかし, このいずれの症例も長期継続試験に参加している。

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。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。このことは, 本症のように長期にわたり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た。

副作用として特記すべきことは, 炎症反応が

抑制されるため急性上気道炎, 急性胃腸炎などの感染症の頻度が上昇した。この頻度の上昇は季節により変動が観察され, 感染症サーベイランスにみる急性上気道炎, 急性胃腸炎の流行にほぼ一致しており, さまざまな感染症の流行期にはそれぞれの感染症にたいへん罹患しやすい傾向が伺われた。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, 全例が長期経過の中で改善している。

Tocilizumabの投与禁忌

1. 投与禁忌

小児を対象とした臨床研究に加え, 成人の関節リウマチの治験経過の中でもさまざまな状況に遭遇し, これをもとにいくつかの投与禁忌をあげることができる。マクロファージ活性化症候群と診断された症例は投与禁忌で, この場合は原病の治療を優先する。活動性を有する重篤な感染症の合併, とくにEBウイルス感染症には注意を要する。慢性活動性EBウイルス感染症例に, 死亡例が発生した。Tocilizumabに対する過敏症の既往のある例も, 投与は禁忌である。

2. 慎重投与

絶対的な禁忌ではないが、一般的な流行感染症の合併例では慎重に観察を続ける必要がある場合が存在する。実例はないが、同じ生物学的製剤であるinfliximabでは投与早期に結核の発症が約10倍に増加した。したがって、結核の既感染者については投与開始前に胸部X線検査や胸部CTスキヤンで病巣の有無を確かめ、クオンティフェロン検査で結核の活動性を評価しておくことが求められる。また、易感染状態にある患者では、常に感染症病態の発生に注意しながら慎重に投与を続けるべきである。肝機能障害のある患者では、その原因検索がなにより大切で、ウイルス性肝炎(EBウイルスを含む)、薬剤性肝障害、疾患本来の肝障害、長期のステロイド薬による脂肪肝など鑑別が必須である。

おわりに

生物学的製剤であるtocilizumabは、若年性特発性関節炎の子どもたちにとって、これからの人生が変わるほどの影響力のある薬剤である。一方で、投与中にはこれまでの臨床的経験、臨床的“勘”がまったく役に立たないような感染症の併発が危惧される薬剤でもある。子どもたちの幸福のためには、私たちがより注意深くtocilizumabを使用することにより、この薬剤の良い点を十分に引き出し、弱点をできるだけ抑制できる臨床的技量を身

につける必要がある。私たちの臨床力こそが試されているのだと思われる。

謝辞：Tocilizumabは、わが国で小児疾患を対象にdouble-blind, placebo-controlled方式で新薬の臨床試験を完遂できた初めての例となった。臨床試験が完成するまでには、さまざまな立場の方々のお世話になった。なによりもこの臨床試験に取り組んで下さったたくさんの方々の施設の小児科医の努力の成果である。ここに心より深謝したい。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

* * *

日本小児腎臓病学会雑誌
第22巻第2号 2009年11月

疾患ゲノム解析の新戦略

横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学

松本 直通

疾患ゲノム解析の新戦略

松本 直通

(受付日:平成21年7月7日 採用日:平成21年7月13日)

要 旨

ヒトゲノム解析技術の進展により従来の手法では難しかった疾患ゲノム解析や遺伝子単離がこの数年で可能となってきた。本稿では、疾患遺伝子座をマップする技術として、ゲノムマイクロアレー・小家系を対象としたSNPアレー解析法、さらに候補遺伝子スクリーニングを効率的・迅速に遂行できる技術として、ハイレゾリューションメルト法・リシーケンスアレー・次世代シーケンサーについて自身の経験を踏まえて紹介する。いずれの技術も、従来型の解析技術を遙かに凌駕する利点を有するが、技術特異的な弱点もありプロジェクトの目的に応じて適切に利用する必要がある。

はじめに

2003年のヒトゲノムシーケンス解読完了宣言以降、そのゲノム情報資産を利用したさまざまなゲノム解析手法が登場した。これらの手法はヒト疾患ゲノム解析・疾患遺伝子の単離の現場で効果的に利用され、旧来型の手法を遙かに凌駕する成果が出始めている。筆者は1993年よりゲノム解析手法を用いたヒト疾患遺伝子単離研究を行っているが、特にこの数年の進展は目を見張るものがある。本稿では、この数年で何が変わってきたのかを、個人的な経験も踏まえて紹介する。

ヒト疾患解析の現状

ヒト疾患の遺伝的要因は、外的因子(環境因子)が

100%寄与する事故や災害を除いてあらゆる疾患に関与する。遺伝子異常が決定因子(100%疾患となる)であるメンデル遺伝病から、多数の遺伝子が少しずつ関与する一般的な成人病などの多因子疾患まであらゆる疾患が遺伝的な背景を有するという概念は、現在ではほぼ常識である。2004年10月に公表されたヒトゲノムシーケンス完全版によるとタンパク質をコードするヒト遺伝子の総数は22,287個である。一方、オンライン版ヒトメンデル遺伝(Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/mimstats.html>)によれば、2009年6月12日時点で、ヒト疾患総数は6,683で、うち遺伝子が同定されたものは2,907(43.5%)である。裏返せば3,776の疾患で遺伝子は未同定である。興味深いことにヒト疾患総数は増加している。これは責任遺伝子が単離されたことで疾患がさらに細分化されたり、新たに確立されたりして増加した結果と推察される。ヒト疾患遺伝子を単離することは、有限であるヒト遺伝子と有限である疾患とを適切に対応させることと位置付けられ、決して不可能な研究ではない。原因不明の疾患の遺伝子を単離するためには、解析対象であるゲノム(60億塩基対)と遺伝子の変異(最小で1塩基対)とのスケールギャップを埋めるための適切な戦略が重要となる。ヒトゲノム丸ごとを解析して、原因となる遺伝子変異を直接見つける作業は、現実的には不可能に近いので、遺伝子変異の場所を段階的に突き止めていく戦略が必須となる。

疾患ゲノム解析の新戦略

近年のバイオテクノロジーの進歩なくして疾患ゲノム解析の新たな潮流は生じなかった。本稿では、疾患遺伝

横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学
(〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9)

Advance in genome analysis for human diseases

Naomichi Matsumoto

Department of Human Genetics, Yokohama City University
Graduate School of Medicine

Key words: ゲノムマイクロアレー

SNPアレー

ハイレゾリューションメルト法

リシーケンスアレー

次世代シーケンサー

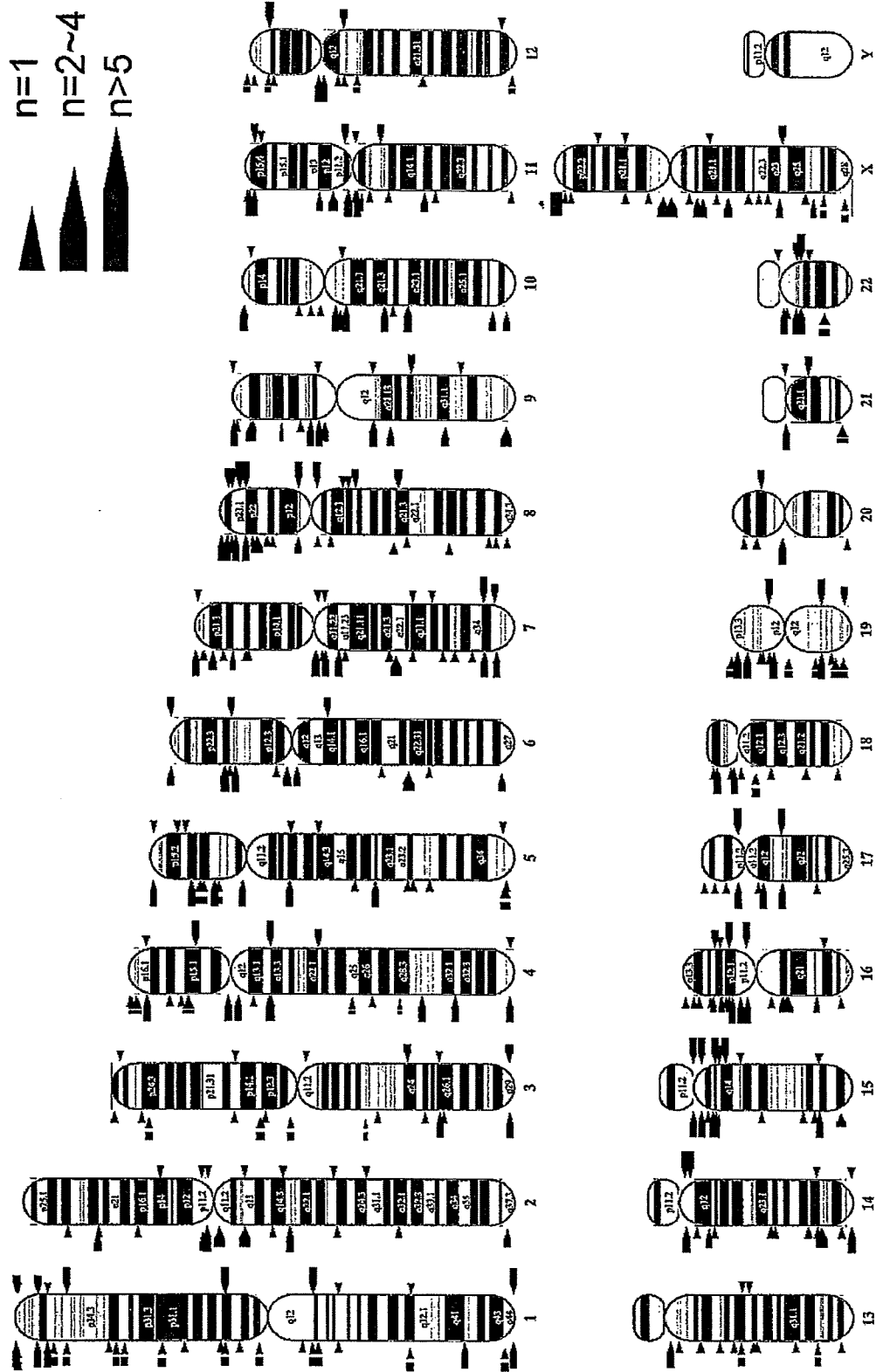


図1 アフィメトリクス SNP 6.0アレイで検出した CNV
 左が重複・右が欠失 448カ所で CNV 検出 (1,992個異常: 33個/例)

子座を同定するための技術として、ゲノムマイクロアレーと小家系解析が可能となる高密度 SNP 解析用デバイス、そして候補遺伝子の網羅的解析を効率化する技術として、ハイレゾリューションメルト法、リシーケンスアレー、そしてこれまでの解析を一変させる可能性がある次世代シーケンサーを用いた解析法等を紹介する。

ゲノムマイクロアレー

ゲノムのコピー数異常（欠失や重複など）を高感度に検出する方法である。疾患症例のゲノムを例えば緑の蛍光色素でラベルし、正常対照ゲノムを赤でラベルしてゲノムマイクロアレーにハイブリすると、ガラス上にスポットされた A 領域に相当するゲノムの領域がそれぞれハイブリする。症例ゲノムと正常ゲノムの A 領域でのコピー数に差がない場合は、緑と赤の蛍光色素が同量ハイブリするため黄色を呈する。緑の蛍光色素が強い別の B スポット領域では、症例のゲノムが正常対照ゲノムよりコピー数が多い、すなわち重複の可能性がある。逆に赤の色素が強い C スポット領域では、正常対照ゲノムのコピー数が症例ゲノムより多い、すなわち症例における欠失の可能性がある。この症例ゲノムと正常ゲノムを競合ハイブリさせる方法を CGH (Comparative Genomic Hybridization) と言い、マイクロアレーと CGH を組み合わせるとマイクロアレー CGH と呼んでいる。マイクロアレーでは、正常対照ゲノムを同時にハイブリさせない症例ゲノムだけによる単色法もあり、この場合、すでに蓄積してある単色法による正常対照ゲノムのデータと比較検討して評価するのが一般的である。われわれは、BAC クロンを基盤とする BAC アレーの開発に 2001 年から着手し、染色体サブテロメアアレー・性染色体アレー・8 番短腕アレー・全ゲノム解析用アレー (BAC 2,173 個あるいは 4,235 個) を開発、2007 年にはゲノムを 99% 被覆する完全ゲノムタイリングアレー (BAC 33,169 個) を完成し種々の疾患ゲノム解析に用いてきた。完全ゲノムタイリングアレーは、BAC 1 個の平均サイズが 150Kb 程度であるため、ゲノムコピー数異常のサイズが 50Kb 程度以上であれば検出感度範囲で同定可能である。一方で、種々のバイオ企業（主として米国）が参入し、高密度の商業ベースオリゴアレーが開発され、広く用いられるようになってきた。Affymetrix 社の Genome-wide human SNP array 6.0 (185 万プローブ)、Agilent 社 1 M array (100 万プローブ)、NimbleGen 社 HD 2 プラットフォーム (210 万プローブ) 等がすでに市販され、10Kb 程度の変化が描出できるようになってきた。欧米では、本法が旧来型の G-分染法による染

色体検査に取って代わり染色体異常スクリーニングの first choice となりつつある。一方で、わが国では旧来型の染色体検査が国民皆保険でカバーされ長年その恩恵を受けてきたが、マイクロアレー時代を迎えた現在において、その情報量に格段の優位性が明らかなゲノムアレー検査は、依然研究レベルに留まっており、世界的な潮流との落差が生じている。われわれは、自作の 4200BAC アレー解析を契機として 2008 年に乳児期から治療抵抗性のもてんかんを発症し脳症に至る大田原症候群の責任遺伝子の単離に成功した。アレーで同定した 9q33.3~q34.11 の約 2 Mb の欠失内に存在していた *STXBPI* 遺伝子の点変異が同定され、本遺伝子異常が本疾患の原因であることが明らかとなった (Saitou et al., Nat Genet, 2008)。本疾患で同定された遺伝子異常は、すべて孤発例で突然変異で生じていた点が重要で、マイクロアレー技術を用いた孤発例解析で遺伝子単離を実現化できるという良い実例と言えよう。一方で、マイクロアレー研究で明らかになってきたヒトゲノムのコピー数変化 (Copy Number Variation, CNV) は、驚くほど多様で、いわゆる正常人にも数多く存在している。正常人 60 例を Affymetrix SNP 6.0 で解析すると 1 例に平均 33 箇所の CNV が存在していた (図 1)。このような CNV 多様性の背景を考慮しながら真に病的なゲノム異常部位を同定する必要がある。また、正常 (ゲノム) の定義が揺らいでいるのも事実である。

家系マッピングの新潮流

遺伝性疾患において症例多発家系は、遺伝子マッピングにおいて極めて有益な情報を提供してきた。従来の CA リピートタイピング、例えば ABI 社のリンケージセットでは 400~800 箇所/全ゲノムのマーカー解析を、症例多発大家系に対して行うことで遺伝子座の同定が可能となった。例えば 2000 年に単離された Camurati-Engelmann 病の責任遺伝子は、2 家系 16 罹患者・11 非罹患者を解析することで Lod スコアが 7.41 に跳ね上がり遺伝子単離につながった (Kinoshita et al., Nat Genet, 2000)。しかし、少子化社会を迎えた現代においてこのような疾患大家系に遭遇する可能性は多くない。一方、HapMap プロジェクト等の進展によりヒトゲノムの SNP (Single Nucleotide Polymorphism, 1 塩基多型) のデータが蓄積され、この多型性を利用した新たなタイピングツールが登場した。Affymetrix 社 SNP アレー (1~90 万 SNP/全ゲノム) や Illumina 社 ビーズアレー (30~110 万 SNP/全ゲノム) である。これらのプラットフォームによりタイピング可能部位数が CA リピートタイピング