

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

難治性高安動脈炎に対する tocilizumab 治療の安全性と有効性について

研究分担者 小室 一成 東京大学大学院医学系研究科・循環器内科学・教授

研究要旨：高安動脈炎の治療はステロイドが第一選択で使用されるが、一時的に寛解に至ってもその減量過程で再燃が多く見られ、ステロイド治療抵抗性の難治性症例に対する治療法は未だ確立されていない。我々は、パイロットスタディとして難治性高安動脈炎患者に対する抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) 治療を 2008 年から 2012 年にかけて 4 症例に対して 2 年以上投与して、その安全性と有効性を示唆する結果を得て報告した (Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54: 405-11, 2013)。今回の研究では、より多くの難治性高安動脈炎の症例に対して TCZ 治療を施行して安全性と有効性を検討する試験を行った。2012 年 4 月以降に、ステロイド治療抵抗性を示す高安動脈炎患者に対して TCZ (8mg/kg/月) を 2 年間継続投与する治療を開始した。症例は上記パイロットスタディの継続症例が 2 症例(女性 2 名、年齢は 20 歳～22 歳)、今回新規に TCZ を開始登録した症例が 8 症例 (女性 8 名、年齢は 18 歳～58 歳) である。新規症例の 8 例ではいずれの症例においてもプレドニゾロンに加えて何らかの免疫抑制剤が TCZ 治療開始前は使用されていた。継続症例 2 例では、この 1 年半に特に重篤な副作用は観察中に見られず、寛解維持がなされて安全性も確認された。一方、新規投与症例のうち 1 例では TCZ 投与開始後 1 カ月で重篤な下血がみられたが、その原因は後の治療経過から類推すると TCZ との因果関係は否定的であった。それ以外の 9 症例では重篤な副作用は何れも観察されず、順調なステロイド減量が出来ている。新規投与症例のうちの 1 例では、合併症として両側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧の合併が見られ、ステロイドと他の免疫抑制剤併用では腎血管形成術後の再狭窄が 2 回繰り返見られて難渋していたが、TCZ 開始後は再狭窄は見られず、降圧剤の使用量も TCZ 治療継続とともに著明な減量に成功している。以上より、難治性高安動脈炎に対する TCZ 治療は安全に施行出来ることが示唆される。また、腎血管性高血圧で再狭窄を繰り返す症例で有効性があると期待出来る。今後は、更に多くの症例で TCZ の安全性と有効性を検討して、近い将来に医師主導型治験などへ展開することが望まれる。

A. 研究目的

高安動脈炎は原因不明の自己免疫疾患であり、治療の第 1 選択は副腎皮質ステロイド

とされる。しかしながら、ステロイド治療で一時的に寛解に至っても多くの症例でステロイド減量過程において再燃が見られる。

よって、ステロイド治療抵抗性の難治性大動脈炎症候群の治療法は未確立で、その治療法の確立は急務である。

高安動脈炎患者の interleukin-6(IL-6)血清濃度は疾患活動性と連関すると報告され、IL-6 の重要性が示唆されていた

(*Circulation*; 100, 55, 1999)。申請者らはヒト化抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) を用いた難治性大動脈炎症候群の治療研究を 2008 年から進めてきた。難治性高安動脈炎 4 症例に対して TCZ 治療を 2 年以上継続した症例全てにおいてプレドニゾン投与量を 0-4mg/日まで減量出来た。その 4 症例のうち 2 症例では画像上の肥厚血管の退縮も観察されて有効性が示唆された。また、TCZ 治療の継続により治療開始後一旦上昇が見られる血清 IL-6 レベルは徐々に低下したが、その低下時期と一致して肥厚血管の画像上の改善が観察されることを見出した (Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54: 405, 2013)。以上の結果を踏まえて、本研究では難治性高安動脈炎症例に対して TCZ 治療を施行し、その安全性と有効性について検討を進めた。

A. 研究方法

(1) 本臨床研究の対象患者は、上記パイロットスタディ4症例の中でTCZ継続治療が望ましいと判断された難治性症例の2症例(女性2名、年齢24歳～25歳)と、免疫抑制剤をプレドニゾンに併用しても寛解に至らずプレドニゾン15mg/日以下に減量困難で、今回新規にTCZを開始した8症例(女性8名、年齢は18歳～58歳)からなる合計10症例である。

(2) TCZ投与方法はパイロットスタ

ディでの方法と同様で、関節リウマチの投与方法に準拠してTCZ(8mg/kg)を4週間に1回点滴する治療を行い、これを2年間継続するプロトコールとした。

(3) 治療期間中は、6カ月に一度画像評価(造影CT,MRI,頸動脈エコー)、3か月に一度胸部X線、心電図撮像、毎月採血とともに診察・問診を行い異常ないことを確認の上で点滴治療を施行した。

(4) 倫理面の配慮:本研究に参加される患者には、治療により起こり得る不利益と危険性の排除に関する説明と同意を行い、その承諾書を得たのち治療を行った。同時に採血等に当って必要な承諾書も得て、患者検体を採取する。その承諾書は倫理委員会の同意に基づいて作成する。採取した患者検体は匿名化した上で保存する。

C. 研究結果

(1) 難治性高安動脈炎患者に対する TCZ 治療の安全性と有効性について

TCZ 投与回数は継続症例 2 症例がこれまで 22 回ずつ、新規症例の 8 症例では 1～22 回まで(平均回数:11.6 回)であった(図 1 参照)。

これら 10 症例中、新規 TCZ 開始症例の 1 例(表の Case3)で TCZ 投与後 1 カ月時点で下血が観察された。重度の貧血となったため、TCZ の投与を中止したが、

新規の難治性高安動脈炎患者の本臨床試験への登録
(2012年4月～2013年12月)

症例	年齢	性別	TCZ治療 前の糖質代謝 異常の有無 (年)	TCZ治療 前の治療	TCZ投与量	ステロイド用量 (前投) mg	現在の治療
1	29	F	2.4	GC, MTX	22	15→3	PSL 3mg/日 TCZ継続
2	18	F	2	GC, AZA	18	15→2	PSL 2mg/日 TCZ継続
3	31	F	2.8	GC, MTX	1	20→20	PSL 20mg/日 一旦TCZ中止
4	30	F	7.2	GC, AZA, MTX, INF	16	15→4	PSL 4mg/日 TCZ継続
5	22	F	5	GC, AZA	14	15→6	PSL 6mg/日 TCZ継続
6	26	F	12	GC, CSA	13	15→4	PSL 4mg/日 TCZ継続
7	58	F	2	GC, MTX	8	15→10	PSL 10mg/日 TCZ継続
8	43	F	2	GC, AZA	1	15→13.75	PSL 13.75mg/日 TCZ継続

その後の内視鏡などの検査所見と臨床経過から判断すると、TCZと下血の間の因果関係は非常に薄いと推察された。一方、継続症例2例とその他の新規症例9例では、この1年半に特に重篤な副作用は観察中に見られなかった。

TCZ治療が継続出来ている9例ではプレドニゾン投与量はTCZ投与前の平均が15.0 mg/日だったのが、現在は平均6.7 mgまで減量出来ており、TCZのステロイド減量効果は認められている。

(2) 血清IL-6濃度の変遷と一過性の症状の増悪の関連について

血清IL-6値がTCZ投与開始後1週間から3か月の間において500～1000pg/mlと著明な増加を呈する症例が9症例中の4例で観察された。この高IL-6血症の時期に一致して頸部痛、背部痛などの症状の一過性増悪が認められた。その時期に何れの症例でもCRP、血清アミロイドAの上昇は認めなかった。これらの症例では、治療開始3か月後以降に一過性に増悪していた症状は徐々に改善して、6か月後までには改善した。また、画像検査でも6か月後時点でこれらの症例で増悪は観察されなかった。

(3) 両側腎動脈狭窄合併した症例での治療経過について

新規投与症例の中でCase2は、発症時からの合併症として両側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧が見られた。両側腎動脈にステント留置を行った後、ステロイドと他の免疫抑制剤併用で経過を見ていたが、腎血管形成術後の再狭窄が2回繰り返見られて難渋していた。検査所見でも再燃傾向が見られたため、TCZ治療を開始した。TCZ治療開始後は血管造影上の有意な腎動脈再狭窄は観察されず、降圧剤の使用量もTCZ治療継続とともに著明な減量に成功しており、腎動脈狭窄合併症例でも安全にTCZ治療を行うことが出来た。

D. 考察

血清IL-6値が高安動脈炎の疾患活動性を反映するバイオマーカーであることはこれまでに既に報告されている(*Circulation*; 100, 55, 1999)。また、我々のパイロットスタディの難治性高安動脈炎4症例で画像検査での肥厚血管の退縮時期と血清IL-6値の一過性上昇後の低下時期とが一致していたことは、TCZ治療を血清中IL-6濃度が十分下がり切るまでは継続する必要がその十分な効果を見る上では必要であることを示唆する(Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54: 405-11, 2013)。

高IL-6血症をTCZ投与後一過性に認め、その時期と一致して自覚症状の一過性増悪が見られる症例が存在するが、それらの症例では3-6か月後までにはその増悪症状は徐々に改善して行った。この増悪

ではCRP,血清アミロイドAの増加は伴っていないことから、血中のTCZ濃度が不足しているとは考えにくく、局所的な血管炎症部位でのIL-6組織濃度とTCZ濃度のミスマッチが生じているためではないかと推測される。よって、この一過性増悪の時期を辛抱して乗り切って長期にTCZを投与することで寛解がもたらされることを留意して治療を行う必要がある。

今回の研究では、2012年4月以降合計10症例の難治性高安動脈炎に対してTCZを投与して治療行っているが、その経過で安全性とステロイド減量における有効性は示唆される結果が得られている。また、腎動脈狭窄合併症例でも他の免疫抑制剤使用で再狭窄が繰り返していた状況を離脱するのに有効であることが観察された。

今後、難治性高安動脈炎に対するTCZ治療の症例数を更に積み重ねて、その安全性と有効性を明らかにする必要があり、その上で医師主導型治験もしくは企業治験などにより検証して難治性症例に使用出来るようにすることが必要である。

F. 研究発表

(研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Ohtsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Shima Y, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Tanaka T, Kishimoto T, Komuro I. Tocilizumab for the treatment of Patients with Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 54, 405-411, 2013

2. Lee J, Kim KE, Choi D-K, Jan JY, Jun J-J, Kiyonari H, Shioi G, Chang W, Suda T, Mochizuki N, Nakaoka Y, Komuro I, Yoo O-J, Koh GY. Angiopoietin-1 Guides Directional Angiogenesis Through Integrin α v β 5 Signaling for Recovery of Ischemic Retinopathy. *Sci Transl Med.* 5, 203ra127, 2013
3. 中岡良和、瀧原圭子、小室一成. 高安動脈炎の治療. *日本臨床*, 71 ; Supple(1), 173-178, 2013
[学会発表] (計1件)
(国際学会発表)
 1. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, and Komuro I. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. American College of Cardiology (ACC) 2013. 米国 San Francisco (2013年3月9日)
 2. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Ikeoka K, Ohtani T, Sakata Y, Yamauchi-Takahara K, and Komuro I. Tocilizumab Ameliorates Vascular Inflammation and Clinical Symptoms in the Patients with Takayasu Arteritis Refractory to Glucocorticoids. International Society for Heart Research Japanese Section 2013, 米国 La Jolla (2013年6月29日)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

難治性血管炎に関する調査研究班
—高安病における心臓病変の検討—

研究分担者：中村 浩士 山口大学医学部地域医療推進学講座・准教授
研究協力者：久保 誠 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学・助教
矢野 雅文 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学・教授
下地顕一郎 済生会宇都宮病院循環器内科

研究要旨 高安動脈炎における心臓病変を組織学的に解析する目的で、CD69 欠損マウスに coxsackievirus B₃ ウイルスを腹腔内摂取して大血管炎モデルを作成し、大動脈ならびに心臓の組織学的検討を行った。CD69 欠損マウスにおける大血管炎は血管周囲に特徴を認めた。さらにウイルス接種後 2 か月では大動脈弁にも変性を認めており、高安病の病理像に類似していた。

A. 研究目的

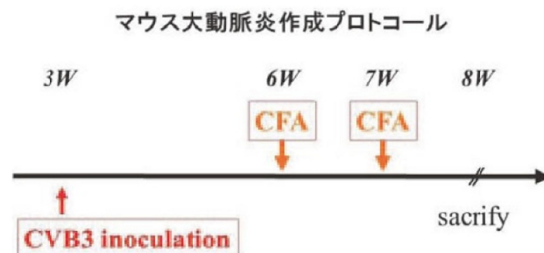
臨床調査個人票（2009 年）によると、登録患者数 4450 名中、大動脈閉鎖不全症は 35.2%、虚血性心疾患は 12.0%が報告されている。さらに、自験例でも 10 例中 5 例に大動脈閉鎖不全症を認めている。そこで、高安動脈炎における心臓病変を組織学的に解析する目的で、CD69 欠損マウスに coxsackievirus B₃ ウイルスを腹腔内摂取して大血管炎モデルを作成し、大動脈ならびに心臓の組織学的検討を行った。

山口大学附属病院における高安病12名の心臓病変の解析

	AM	MR	TR	LVH	LVEDD	LVEF	PH
50M	2		trivial	13	42	71	
29F							
58F	TAA, dilated LA+RA 浮腫性収縮性心臓病(病後 2013.02.20)	trivial			45	65	mild
80F							
77F		mild		mild			
55F					46	70	
54F	ベントール投与後(病後 2009.10)	trivial	mild	trivial	13	46	75
42F	降圧薬下行大動脈狭窄	trivial	mild	trivial	42	64	PAP30
71F			trivial	mild	11	40	72
69F							
68F	ベントール投与後	mild	mild	mild	12	42	72
58F		mild/ASR	trivial	trivial	11	58	76

B. 研究方法

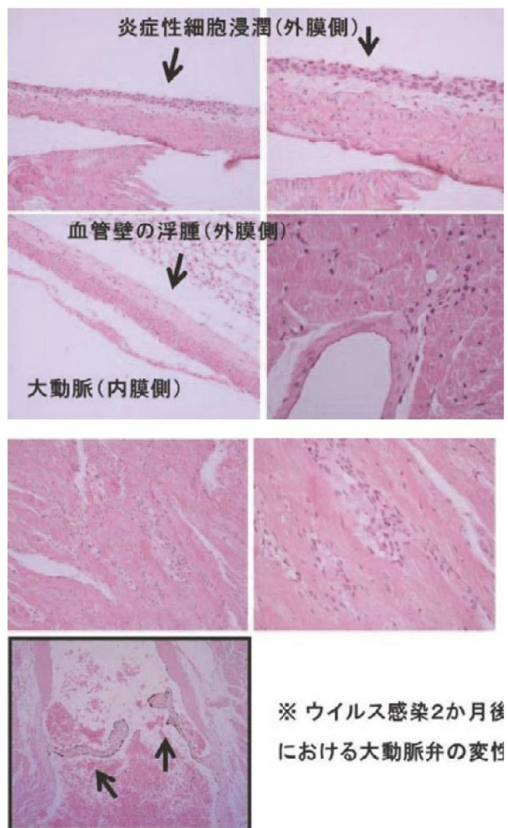
3 週令♂CD69 欠損マウスに coxsackievirus B₃(CVB3)2×10⁴ PFU を腹腔内投与し、3 週間後と 4 週間後にそれぞれ完全フロイントアジュバントを両側鼠蹊部に皮下投与した。



C. 研究結果

ウイルス接種後 2 週間における死亡率は 50%であった。炎症性細胞浸潤は心筋間質や血管周囲に focal に集簇していた。大血管に於いては外膜側の浮腫と炎症性細胞浸潤を認めた。また、ウイルス接種 2 か月後に

は大動脈弁に変性を来していた。以上の所見は、高安病の心臓病変に類似していた。



D. 考察

高安病では、高率に弁膜症を合併しており、弁膜症は大動脈弁のみならず、僧帽弁や三尖弁にも同様に認められた。また、高安病における心臓病変は、虚血よりも炎症の関与が示唆された。この炎症の関与については、心筋組織における Tenascin-C の染色が有用であった。

E. 結論

高安病患者では、高率に弁膜症を合併していた。また、高安病における心臓病変は、虚血よりも炎症の関与が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1) 論文発表

- Nakamura H, Kunitsugu I, Matsuzaki M, Fukuda K, Sano M: Diverse stage-dependent effects of glucocorticoids in a murine model of viral myocarditis. *Journal of Cardiology* 61, 237-242, 2013.
- Oda S, Fujii Y, Takemoto H, Nomura S, Nakayama H, Toyota Y, Nakamura H, Teragawa H: A Case of heart failure in which coronary spasm played an important role. *Internal Medicine* *in press*.
- Kuno T, Nakamura H, Endo Y, Saito K, Yamazaki H, Motoda H, Numasawa Y, Shimizu K, Takahashi T. Clinical history and colliquative myocytolysis are keys to diagnosis of Shoshin beriberi. *Internal Medicine* *submitting*.

2) 学会発表

- 中村浩士、長谷川明洋、白井睦訓、矢野雅文：ウイルス性心筋炎における CD69 の役割についての検討。第 35 回心筋生検研究会（東京／2013 年 11 月 1 日）

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 広範囲心筋梗塞病態モデル動物及びその作成方法並びにそのモデル動物を用いて行う薬物のスクリーニング方法。中村浩士、松崎益徳、吉田勉、山口 TLO（特開：2002-209473）。
- An extensive myocardial infarction model animal, method for preparation thereof, and application for drug screening and

regenerative medicine. Hiroshi Nakamura,
Masunori Matsuzaki, Tsutomu Yoshida. (米
国特許 : 10-141608)

- ・ 分離心筋梗塞モデルを応用した心筋再
生方法. 中村浩士、松崎益徳、山口 TLO
(特開 2005-229927)