

腸管ベーチェット病に対する生物学的製剤の効果検証

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 宮川一平 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

研究要旨 既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 49 症例に対して抗 TNF- α 抗体を導入し、下部消化管内視鏡検査や定量的な疾患活動性指数などを用いて、1 年間の有効性・継続率、安全性を評価した。その結果、1 年後の下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率は 53.1%(26/49 例)で、DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD 64.7 \pm 34.9(平均 \pm 標準偏差)から 1 年後には 21.1 \pm 26.9 へ有意に改善した。以上より、実臨床においても、製剤に関わらず TNF 阻害薬は、腸管ベーチェット病に対する高い効果を齎すこと、下部消化管内視鏡検査や DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性指標は評価基準として有用であることが示された。

A. 研究目的

腸管ベーチェットに対する生物学的製剤の有効性が報告されている。しかし、生物学的製剤による治療を行う場合、腸管ベーチェット病の定量的な疾患活動性評価指標がないことや、TNF 阻害療法に対して効果不良例が存在するという問題がある。既存治療抵抗性の腸管ベーチェット 49 症例に対し、抗 TNF- α 抗体を導入し、定量的な疾患活動性指数(DAIBD: Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease)などを用いて、1 年間の有効性・継続率、安全性をするとともに、効果不良例に対する効果的な後療法選択の可能性を検討した。

B. 研究方法

当科で既存治療抵抗性のために生物学的製剤(抗TNF- α 抗体)を導入した腸管ベーチェット病49症例において1年間の有効性・継続率を評価した。主要評価項目は、生物学的製剤導入1年後までの下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒率、副次評価項目は定量的な疾患活動

性指数であるDAIBD(Disease Activity Index for Intestinal Behcet Disease)に基づく疾患活動性改善効果、ステロイド薬減量効果、1年間の継続率とした。

C. 研究結果

(1) 腸管ベーチェット病 49 症例の導入時背景は、男性 11 例/女性 38 例、平均年齢は、38.2 歳、平均罹病期間は、BD 85.4 か月、腸管 BD 52.4 か月、29 例が再燃歴を有していた。6 例が完全型 BD、43 例が不全型 BD と診断され、10 例が神経 BD、5 例が血管 BD を合併していた。11 例が腸管穿孔の既往があり、6 例は外科治療歴を有していた。

(2) TNF- α 抗体として、IFX/ADA/ETN/GLM が、それぞれ 32/10/5/2 例に導入された。

(3) 主要評価項目である下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率は、53.1%(26/49 例)であった。

(4) 副次評価項目である DAIBD に基づく疾患活動性は、導入時平均 DAIBD

64.7±34.9(平均±標準偏差)から 1 年後には 21.1±26.9 へ有意に改善した。

(5) 継続率に関しては、48 例中 40 例(83.7%)が 1 年間継続された(IFX 3/32 例, ADA 2/10 例, ETN 3/5 例が中止)。

(6) 併用ステロイド薬は、18.7±20.3 mg/day から 6.6±5.70 mg/day へ有意に減量された。

(7) 経過中、一度もステロイド薬を使用されなかった 23 症例(IFX/ADA/ETN/GLM 14/6/1/2 例)において、19 例(82.6%)が継続(IFX 1/14 例, ADA 2/6 例, ETN 1/1 例が中止)され、潰瘍治癒率は 39.1% (9/23 例)であった。

(8) 導入時平均 DAIBD 64.7±34.9 から 1 年後には 21.1±26.9 へ有意に改善した。

D 考察

TNF 阻害薬の登場に伴い腸管ベーチェット病の治療効果や予後は劇的に改善していることが実臨床においても検証された。今後はより多数症例を用いて、製剤間での比較、潰瘍治癒症例とそうでない症例との患者背景の比較を行う。また、これらの研究により腸管ベーチェット病の寛解導入療法における生物学的製剤の効果が検証され、次に寛解維持療法に関して、ステロイドや生物学的製剤の減量、中止の可能性について検討する必要がある。さらに、これらの新規薬剤は神経ベーチェット病や血管ベーチェット病にも効果を示すことができるかが課題である。また、他施設で同様の研究を実践して、DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性で評価、検証し、これらの治療戦略の確率が必要だと考えられる。

E. 結論

実臨床においても、製剤に関わらず TNF 阻害薬は、腸管ベーチェット病に対する高い効果を齎すことについて、下部消化管内視鏡検査における潰瘍治癒(消失・癒痕化)率、

DAIBD のような客観的な複合的疾患活動性指標を用いて示すことができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 国内
口頭発表 34 件
原著論文による発表 1 件
それ以外(レビュー等)の発表 38 件

1. 論文発表

著書・総説

1. 田中良哉. 膠原病・リウマチ疾患における抗サイトカイン療法～update～. 日本内科学会雑誌 (2019) 108, 393-400

2. 学会発表

1. 田中良哉. 骨と関節の臨床免疫学. 第 4 回日本骨免疫学会総会(会長講演). 沖縄名護. 平成 30 年 6 月 24-26 日
2. 田中良哉. リウマチ性疾患における TNF 標的治療の重要性. 第 39 回日本炎症・再生医学会総会(シンポジウム). 東京. 平成 30 年 7 月 10-12 日

2) 海外

口頭発表 39 件
原著論文による発表 49 件
それ以外(レビュー等)の発表 13 件

論文発表

1. Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton S, Gordon D, Roth D, Zheng J, Tanaka Y. A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis* (2018) 77, 355-363
2. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel

- MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW. Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet* (2018) 392: 222-231
3. Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, Tanaka Y. Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors. *Ann Rheum Dis* (2018) 77: 1354-1361
4. Tanaka Y, McInnes IB, Taylor PC, Byers NNL, Chen L, de Bono S, Issa M, Macias

WL, Rogai V, Rooney TP, Schlichting DE, Zuckerman SH, Emery P. Characterization and changes of lymphocyte subsets in baricitinib-treated patients with rheumatoid arthritis: an integrated analysis. *Arthritis Rheum* (2018) 70, 1932-1932

学会発表

1. Yoshiya Tanaka. New era of large vessel vasculitis treatment. The 11th International Congress on Autoimmunity(第 11 回国際自己免疫疾患学会(シンポジウム)). ポルトガル リスボン. 平成 30 年 5 月 15-18 日

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得
なし