

2012年度 Translational Research 振興事業 総括報告書

1. 研究テーマ

難治性大動脈炎症候群に対するトシリズマブの有効性を検討する多施設臨床試験

2. 研究代表者名（氏名、所属、職名）：

瀧原 圭子 大阪大学保健センター／大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授（保健センター長）

3. 研究組織（氏名、所属、職名）：

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

磯部光章 東京医科歯科大学・循環制御内科学・教授

是恒之宏 国立病院機構大阪医療センター・臨床研究センター長

（研究終了時：国立病院機構大阪医療センター・病院長）

佐々木達哉 国立病院機構大阪南医療センター・総括診療部長

中岡良和 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学・助教（研究終了時：招聘教授）

（研究終了時：国立循環器病研究センター研究所・血管生理学部・部長）

4. 3年間の主な進捗状況と活動報告（年次計画予定における研究成果）

(1) 難治性大動脈炎症候群に対する tocilizumab の有効性を検討する多施設臨床試験

我々は高安動脈炎（大動脈炎症候群）患者でステロイド治療抵抗性の難治性経過を取る患者4名に対して、関節リウマチ、キャッスルマン病、若年性特発性関節炎等に保険承認されている生物学的製剤の抗 interleukin-6(IL-6)受容体抗体 tocilizumab(TCZ)を2年以上投与して有効性を示唆する結果をパイロットスタディで得た（論文1：Nakaoka et al. *Int Heart J.* 54, 406-411, 2013）。その結果に基づいて、本研究では高安動脈炎（大動脈炎症候群）でステロイド治療抵抗性経過を取る難治性症例に対する TCZ の有効性と安全性を、より長期間より多くの症例で検討を行った。

対象患者の選択基準は、①同意取得時の年齢が16歳以上60歳未満の難治性経過をとる高安動脈炎（大動脈炎症候群）患者で、②プレドニン15mg/日以下に減量困難な症例で、患者または代諾者から同意が得られた患者として、除外基準は TCZ の添付文書上の使用禁忌あるいは慎重投与に当てはまる症例、妊娠・授乳中の女性患者、心筋梗塞や脳梗塞を登録6ヵ月前に罹患した患者、腎不全で透析中の患者、AST または ALT が100IU/l以上の肝機能障害を有する患者、B型肝炎のキャリアー患者、合併症で余命12ヶ月未満とされている患者とした。

TCZによる治療は、関節リウマチの治療プロトコールに準じて TCZ8 mg/kg/4週間で点滴投与した。2012年から2014年の3年間で計11症例（女性10名、男性1名）を登録し

た。この 11 症例のうち、2 症例はパイロットスタディ 4 症例のうちの 2 症例で重症経過を取ったため TCZ 離脱が危険と判断された治療継続の症例として、残り 9 症例は新規登録の症例であった。11 症例の年齢中央値は 28 歳 (18-59 歳)、TCZ 治療開始時点での高安動脈炎の罹病期間の中央値は 2.4 年 (1-10 年)、11 例中 10 症例はプレドニゾロン以外の免疫抑制剤による治療が最低 1 剤は使用されており、1 例のみでプレドニゾロン単剤治療に TCZ の追加がなされた。併存疾患については、高血圧症 5 例、骨粗鬆症 2 例、潰瘍性大腸炎 1 例、原因不明の下血歴を有する消化器疾患の合併例が 2 例いた。

登録された 11 症例では TCZ 投与を 25 回投与 (2 年以上) することを目標として治療したが、入院を要する重篤な有害事象として下血が 3 例で観察されて、この 3 症例の下血は TCZ との因果関係が完全に否定し得なかったため、TCZ 投与は中止されて本試験から脱落となった。下血以外の入院を要する重篤な有害事象には、急性腸炎による下痢症 1 例、慢性の便秘症増悪 1 例、過多月経による貧血 1 例が見られた。その他、有害事象には感染症 (感冒等) が 10 イベント観察された。

11 症例中で TCZ が投与目標の 25 回以上継続投与されたのは 8 症例で、その中央値は 56 回 (40-112 回) であり、プレドニゾロンの投与量は TCZ 開始時の中央値 15mg/日であったのが TCZ 投与後には中央値 5mg/日まで減量されて、有意なステロイド減量効果が観察された (現在投稿中)。TCZ の有効性が観察された症例では TCZ を 25 回投与する前の時点で継続可否について検討して、治療継続が望ましいと判断した症例では長期継続治療試験に再登録して TCZ 治療を継続している。

上記の臨床試験の成果を背景として、2014 年 9 月より高安動脈炎に対する TCZ 皮下注射剤の有効性と安全性を検討する企業治験が開始された。現在までに計 36 症例が登録されて第Ⅲ相二重盲検並行群間比較試験が遂行されている。本臨床試験の試験期間は本来 2012~2014 年の予定であったが、この治験開始に伴って治験終了まで臨床試験を継続する必要が生じたため、試験期間を 2017 年まで延長することとなった。現在、TCZ が高安動脈炎に対して我が国において世界で最初に薬事承認されることが期待されている。

一方で、我々の臨床試験のパイロットスタディに登録された高安動脈炎 (大動脈炎症候群) 患者で TCZ 治療を 24 回行った後に、TCZ 治療から離脱する際に著明な再燃を来して著明な高サイトカイン血症を来す経過を呈した症例を 1 例経験して報告した (論文 3: Arita Y et al. *Int J Cardiol.* 187:319-321, 2015)。これは TCZ 治療後に適切な免疫抑制剤等の追加治療をしないと強い再燃を来す可能性があることを示唆して、TCZ 治療で寛解が得られた症例においてどのように TCZ 治療を安全に終了するかは今後の課題である。

(2) 高安動脈炎 (大動脈炎症候群) での TCZ 治療時の治療指標となるバイオマーカーの探索 :

IL-6, MCP-1, Pentraxin-3 (PTX-3), IL-12p40 などのサイトカインの血清 (血漿) 中の測定を上記 11 症例の採血検体を用いて進めた。長期の TCZ 治療経過において、画像でのデータと相関して変動が観察されたサイトカインとして IL-6 が有用であることが明らかとなった

(現在投稿中)。

(3) 高安動脈炎（大動脈炎症候群）でのゲノム背景に関する探索：

高安動脈炎では近年のゲノムワイド関連解析により *IL-12b*, *MLX*, *HLA-B52* などの遺伝子に関連する SNP が報告されている (Terao et al. *Am J Hum Genet*, 93, 1-9, 2013)。本試験で登録した 11 症例についても京都大学・寺尾らと共同研究でゲノム解析を行い、潰瘍性大腸炎を合併する高安動脈炎症例では HLA-B52 合併症例が多く、重症傾向が見られることを報告した (論文 2 : Terao et al. *Arthritis & Rheumatol.* 67(8): 2226-2232, 2015)。

5. 3 年間の研究班から発信出来た業績のまとめ

論文・著書 (本研究に関連するもののみ)

(原著論文)

1. Hashimoto-Kataoka T, Hosen N, Sonobe T, Arita Y, Yasui T, Masaki T, Minami M, Inagaki T, Miyagawa S, Sawa Y, Murakami M, Kumanogoh A, Yamauchi-Takahara K, Okumura M, Kishimoto T, Komuro I, Shirai M, Sakata Y, Nakaoka Y. Interleukin-6/interleukin-21-signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 May 19; 112(20): E2677-86. doi: 10.1073/pnas.1424774112. Epub 2015 May 4.
2. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayama S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Omura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis-high concurrence ratio and genetic overlap. *Arthritis & Rheumatol.* 67(8): 2226-2232, 2015. doi: 10.1002/art.39157.
3. Arita Y, Nakaoka Y, Otsuki M, Higuchi K, Hashimoto-Kataoka T, Yasui T, Masaki T, Ohtani T, Kishimoto T, Yamauchi-Takahara K, Komuro I, Sakata Y. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 187:319-321, 2015.
4. Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, Otsuki M, Yamamoto K, Hashimoto-Kataoka T, 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 the Patients with Refractory Takayasu Arteritis. *Int Heart J.* 54, 406-411, 2013

(和文総説)

1. 中岡良和. 大型血管炎に対する薬物療法. 医学のあゆみ. 259, 1336-1342, 2016
2. 中岡良和. IL-6 抗体医薬による大型血管炎の治療. 循環器内科. 80(4); 296-303, 2016
3. 中岡良和. 大型血管炎に対する抗 Interleukin-6 受容体抗体療法. 最新医学. 71(11 月号増刊号). 2334-2343, 2016
4. 中岡良和. 高安動脈炎. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (増刊号・耳鼻咽喉科処方マニュアル) 88(5), 187-189, 2016
5. 中岡良和. 高安動脈炎に対する IL-6 阻害療法. 医学のあゆみ. 257, 319-321, 2016
6. 中岡良和. 高安動脈炎. 循環器内科, 78(4); 366-373, 2015
7. 中岡良和. 高安動脈炎と抗 IL-6 受容体療法. 感染 炎症 免疫. 45(3), 262-265, 2015
8. 中岡良和. 臨床循環器 CIRCULATION. 循環器における炎症疾患. 4(4), 6-11, 2014
9. 中岡良和. 大型血管炎の標準的治療. Modern Physician～臨床医のための血管炎の知識 up-to-date. 34(9); 1034-1039, 2014
10. 中岡良和, 小室一成. 血管リモデリング ; 日本医師会雑誌 (特別号 ; 高血圧診療のすべて) 142, (suppl.1), S121-122, 2013
11. 中岡良和. 大型血管炎－高安病を中心に. 臨床検査. 57, 298-305, 2013
12. 中岡良和. 高安動脈炎の診断と治療～生物学的製剤による治療の現状に焦点を当てて. 医学のあゆみ. 246 (1) ;5-11, 2013
13. 中岡良和, 瀧原圭子, 小室一成. 高安動脈炎の治療. 日本臨床 (増刊号 : 血管炎) 71(suppl.1), 173-78, 2012

2017 年 4 月 30 日

研究代表者

瀧原 圭子