

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11428

研究課題名(和文) ベーチェット病患者のインフリキシマブ離脱のための無作為化非盲検並行群間対照研究

研究課題名(英文) Randomized controlled trial of infliximab withdrawal in Behcet's disease

研究代表者

澁谷 悦子 (Shibuya, Etsuko)

横浜市立大学・医学部・客員研究員

研究者番号：70597228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、ベーチェット病患者におけるインフリキシマブ(IFX)の離脱基準を検討、策定することである。IFX治療にて過去2年間に眼炎症発作が起きていない20歳以上の患者を対象に、定期的にIFX血中濃度およびIFX中和抗体の測定、さらに疾患感受性遺伝子解析などを行い、患者背景情報や臨床データ、検査データを網羅的に収集した。IFXを離脱してシクロスポリン(CYA)へ変更する群とIFXを継続投与する群の2群に分けて本研究を実施し、研究期間内に得られた患者背景情報と臨床試験結果をもとに、ベーチェット病患者におけるIFX離脱基準の概案を作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、IFX治療で2年間以上の眼発作が無い患者をメインのエントリー基準としているため、IFXをCYAに変更しても、眼発作が抑制される症例が多いことが期待される。それらの患者においては、CYA内服へ変更することで、悪性腫瘍・日和見感染症のリスク回避ができ、患者の通院加療の負担を減らすことが可能となり、医療経済的にも恩恵を受けられる。一方、結果として、発作が起きてしまった発作再燃群に関してはレスキュー基準により、患者に不利益が無いよう迅速にIFX治療へ戻れるプロトコルである。IFXは高価な薬剤であり、CYAに変更できれば、国の医療費削減への効果は非常に大きいといえる。

研究成果の概要(英文)：The Aim of this study is to establish the criteria of infliximab (IFX) withdrawal in patients with Behcet's disease (BD). We comprehensively collected the clinical and genetic data, including IFX blood level, IFX neutralizing antibody and genotypes of BD susceptibility SNPs, in BD patients who are at least 20 years old and had not had ocular inflammation over the past two years by IFX treatment. The BD patients were divided into two groups: one group withdrawing from IFX and changing to CYA and the other group with continuous administration of IFX. We assessed and compared these two groups in terms of the clinical and genetic data and established a draft of IFX withdrawal criteria in BD patients.

研究分野：眼科学

キーワード：ベーチェット病 インフリキシマブ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) ベーチェット病は、口腔内アフタ、皮膚症状(結節性紅斑など) 眼症状(網膜ぶどう膜炎) および外陰部潰瘍を 4 主症状とする多臓器侵襲性の炎症性疾患であり、急性の眼炎症発作を繰り返すことにより失明の危険性もある難病である。ベーチェット病の平成 22 年 3 月末、平成 24 年 3 月末および平成 26 年 3 月末における特定疾患医療受給者数はそれぞれ 17,290 人、18,636 人、20,035 人であり、ベーチェット病は希少疾患であるが、その患者数は緩やかに増加傾向にある。

(2) ベーチェット病の視力予後に直接関わる網膜脈絡膜炎では、以前は、急性眼底発作時にステロイド薬局所投与に加えて、コルヒチンやシクロスポリン(Cyclosporin:CYA) 内服などが行われてきた。2007 年 1 月にベーチェット病の難治症例に対してインフリキシマブ(Infliximab: IFX) が薬事承認され、既存薬剤の治療抵抗例や、若年発症・男性例などの予後不良因子や重症例に対して、IFX が投与されるようになり、顕著な発作抑制効果が示されている。欧州リウマチ学会(European League against Rheumatic Diseases, EULAR) においても、ベーチェット病の重症な眼発作に対しては IFX の投与が推奨されている(Hatemi G, et al. Ann Rheum Dis. 2008;67(12):1656-1662. )。

(3) しかしながら、IFX で眼発作が抑制されていても、IFX はベーチェット病を根治しているのではなく、ベーチェット病の病勢を抑制しているだけであり、IFX 投与を中断すると、眼炎症発作がさらに激しく再燃することも報告されている。一方で、全身的副作用などから IFX 投与を中断せざるを得なかった症例の中で、眼発作が再燃せずに寛解している症例も報告されている。IFX を中断して眼発作が再燃、悪化した患者と、中止しても眼発作が再燃せず寛解した患者との間で何が違うのか、通常の眼科診察や検査データからは全く区別・判断がつかないのが現状である。

(4) IFX は強力な免疫抑制作用を有し、ベーチェット病の眼発作抑制に著効を示すが、一方で、結核などの重篤な感染症の誘発や脱髄疾患の悪化、悪性腫瘍の進展などにより生命の危険に晒されることもあり、実際に IFX 治療患者における死亡例の報告もある。また、IFX はヒトとマウスのキメラ抗体であるため、中和抗体が一定の割合で産生され、重篤な投与時反応(アレルギー反応)により IFX の投与継続が危険で苦慮する症例も少なくない。したがって、眼発作が落ち着いている患者に関しては、IFX を離脱して、徐々に他の弱い製剤に変更していくことが求められる。

(5) しかしながら、見た目には発作が消退している臨床的寛解症例において、本当に活動性が無くなっているのか、それとも IFX により強制的に(強力的に)発作が抑制されているだけであるのか、それを区別、判定することは臨床的所見や現状の検査所見からは不可能であり、IFX の離脱に関する基準は現在まで全く存在していない。

(6) 以前より、ベーチェット病の活動性指標として IFX 血中濃度(トラフ値)、副作用や投与時反応のリスク指標として IFX 中和抗体の有無が示唆されていたが、実際にこれらを測定することは困難であった。しかしながら、近年の目覚ましい分子生物学的手技の開発によりこれらのバイオマーカーを測定することが可能になったため、私達は本研究を計画した。臨床的寛解例患者を対象として、これらのバイオマーカーを指標として IFX の離脱を検討した前向き並行群間比較試験は今まで存在しておらず、本研究課題が初めてと考えられる。

(7) さらに、私達のグループは、独自のゲノム全域を対象とした遺伝子解析(GWAS( genome-wide association study) 解析および Immunochip 解析)の結果から、ベーチェット病の感受性(リスク) 遺伝子のゲノム情報を保有しており(Mizuki N, et al. Nat Genet. 2010;42(8):703-706. Takeuchi M, et al. Nat Genet. 2017;49(3):438-443. ) これらのリスク遺伝子解析を併せて行うことにより、個々人の患者における潜在的なベーチェット病発症および活動性のリスク強度(遺伝素因) 評価を行う計画である。これらの情報を総合的に評価して、IFX の離脱基準を検討、策定することは、IFX 治療中の難治性ベーチェット病患者および医療従事者にとって大変重要なことであると考えられる。

### 2. 研究の目的

(1) IFX 血中濃度(トラフ値)に関して、IFX を離脱し CYA 内服へ変更した群(CYA 変更群) について、発作抑制群(離脱可能群)と発作再燃群(離脱不可群)を比較検討し、発作抑制群(離脱可能群)の IFX トラフ値のカットオフ値を検討する。

(2) IFX 中和抗体に関しては、まず中和抗体の有無と、IFX 血中濃度(トラフ値)および IFX 治療効果との関係を検討する。次に IFX 中和抗体の有無と投与時反応との因果関係を検討する。また、IFX 継続群と CYA 変更群において、副作用の種類と発症頻度を比較検討する。

(3) IFX 治療において、臨床的寛解が得られている寛解群と、活動性を抑えることが困難で IFX 投与量の増量または投与間隔を短縮している活動性群で、ベーチェット病の感受性(リスク)遺伝子の種類や保有数を解析し、比較検討する。次に、CYA 変更群において、発作再燃群(離脱不能群)と発作抑制群(離脱可能群)でベーチェット病感受性(リスク)遺伝子の種類と保有数を解析・検討して、遺伝学的にベーチェット病の発症および活動性に関する潜在的な強度を評価する。

(4) 上記(1)~(3)および現年齢、発症年齢、性別、罹患期間、臨床経過などの患者背景を総合的に評価して、ベーチェット病患者における IFX 離脱基準(離脱可能群、離脱慎重群、離脱不可群 etc)を検討、策定する。

### 3. 研究の方法

#### (1) IFX 治療患者の IFX 血中濃度測定、中和抗体測定

ベーチェット病患者で IFX 点滴治療を 8 週間隔で 4 年間以上行い、直近の 2 年間で眼炎症発作の無い臨床的寛解患者で 20 歳以上の成人をエントリー対象とした。まず、初年度に、これらのエントリー基準を満たす患者群において、8 週毎の IFX 点滴投与の直前に採血を行い、IFX 血中濃度を 3 回(半年間)連続測定した。IFX 中和抗体に関しても 3 回測定するが、一度陽性であったら次回は測定しなかった。

#### (2) 感受性(リスク)遺伝子解析

患者顆粒球から DNA を抽出し、私達のグループが GWAS 解析および Immunochip 解析にて見出したベーチェット病の 16 種類の感受性(リスク)遺伝子(HLA-B51, HLA-A26, IL-10, IL23R/IL12RB2, IL10, ERAP1/ERAP2, CCR1, STAT4, KLRC4, IL12A, IL1A/IL1B, IRF8, CEBPB, FUT2, RIPK2, ADO)について TaqMan アッセイを用いて SNP 解析を行い、各々の患者が保有しているリスク SNP の種類と数を解析し、各患者の潜在的リスク強度(遺伝素因)を評価する基礎情報とした。TaqMan アッセイは Thermo Fisher Scientific 社のプロトコールに準拠して実行された。

#### (3) IFX 治療中ベーチェット病患者における IFX 離脱基準の検討、策定

エントリー基準を満たす候補患者において、患者背景情報、血液検査データ、遺伝子解析データの収集が完了した後、随時、本臨床試験の十分な説明を行い、エントリーを開始し、CYA 変更群と IFX 継続群に分けて本研究を実施した。観察期間は最長 1 年間とし、途中で眼発作が起きた場合の中止基準は、BOS スコア(ベーチェット病眼発作スコア)による発作の程度と発作回数で決めた。すなわち、中止基準は、BOS スコアで 8 点以上の大発作が起きた場合は一発中止、BOS スコアで 4 点以上 8 点未満の中等度の眼発作(中発作)が 2 回以上起きた場合は 2 回目の発作時点で中止とした。プライマリーエンドポイント(主要評価項目)は発作の回数、発作の程度および中止までの週数とした。

エントリーした患者を最長 1 年間の観察期間で経過観察した。患者背景の情報と臨床試験の結果をもとに、IFX の 離脱可能群、離脱慎重群、離脱不可群 etc の離脱基準(性別、年齢、罹患期間などの患者背景、IFX 血中濃度のカットオフ値、中和抗体の有無、保有している感受性(リスク)遺伝子の種類と数)を検討した。

#### (5) 患者に対する倫理上の配慮

本研究では、IFX を継続することと IFX を CYA に変更することで、メリットとデメリットが存在する。しかしながら、エントリーする患者群は、2 年以上眼発作の無い厚労省のベーチェット病研究班の班会議で暫定的に臨床的寛解と定めている患者群であるため、IFX を CYA に変更しても大きな炎症発作が再燃する可能性は低いと考えられる。基本的には、本研究は視機能障害を残さないレベルの発作の回数とその発作程度(BOS スコア)を両群間で比較する介入研究と考えている。しかしながら、活動性がないように見えていても、実は炎症が燻っていて、大きな発作がおきてしまう可能性は完全には否定できない。そのため、そのような場合に備えて、レスキュー基準(中止基準)をしっかりと設けて、患者への不利益が最小限になるように細心の注意を払っている。また、本研究を行うにあたっては、各患者に十分な説明を行い、文書による同意(インフォームドコンセント)を得た上でエントリーするものとする。

また、本研究では個人の遺伝的情報を扱うため、患者の個人情報を守ることに細心の注意が必要である。このような研究は、個人の遺伝的特徴に基づいて、個人の尊厳や人権が著しく損なわれる危険性を孕む等の大きな倫理的、法的、社会的問題を引き起こす可能性がある。したがって、本研究では学内の倫理委員会で定めた規準を遵守し、すべての患者に本研究の意義、目的、使用方法等を説明し、同意を得た上で採血を行っている。得られた個人情報に関しては他に漏洩しないように厳重に管理されている。患者のプライバシーなど倫理面に十分配慮して研究及び結果の報告を行っている。

### 4. 研究成果

(1) 本研究へのエントリー基準は、IFX 治療にて過去 2 年間に眼炎症発作が起きていない臨床

的寛解患者で20歳以上の成人とした。エントリー候補となる患者群で、エントリー前に定期的にIFX血中濃度(トラフ値)およびIFX中和抗体の測定、さらに感受性(リスク)遺伝子解析などを行い、患者背景情報や臨床データ、検査データを網羅的に収集した。

(2) その後、エントリー基準を満たす患者において、IFXを離脱してCYAへ変更する群とIFXを継続投与する群の2群に分けて本研究を実施し、研究期間内に得られた患者背景情報と臨床試験結果をもとに、IFXの離脱可能群、離脱慎重群、離脱不可群等の離脱基準を検討し、ベッチェット病患者におけるIFX離脱基準の概要を作成した。

(3) 今後、エントリー患者を増やして、ベッチェット病患者におけるより明確なIFX離脱基準の策定を行う必要がある。

(4) 本研究では、IFX治療で2年間以上の眼発作が無い患者(臨床的寛解群)をメインのエントリー基準としているため、実際には、IFXをCYAに変更しても、眼発作が抑制される症例(発作抑制群:離脱可能群)が多いことが期待される。それらの患者においては、CYA内服へ変更することで、悪性腫瘍・日和見感染症のリスク回避ができ、患者の通院加療の負担を減らすことが可能となり、医療経済的にも恩恵を受けられる。一方、結果として、発作が起きてしまった発作再燃群に関してはレスキュー基準により、患者に不利益が無いよう迅速にIFX治療へ戻れるプロトコルである。IFXは高価な薬剤であり、CYAに変更できれば(そうならば、さらにCYA離脱も可能であり)、国の医療費削減への効果は非常に大きいといえる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	目黒 明  (Meguro Akira)  (60508802)	横浜市立大学・医学研究科・特任准教授   (22701)	
研究分担者	水木 信久  (Mizuki Nobuhisa)  (90336579)	横浜市立大学・医学研究科・教授   (22701)	