

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591546

研究課題名(和文) 小児慢性炎症性疾患に伴う成長障害の炎症性サイトカイン制御不全からみた解析と治療法

研究課題名(英文) Analysis and therapeutic research for growth impairment accompanied with chronic inflammatory syndrome of children as dysregulation of proinflammatory cytokines

研究代表者

横田 俊平 (YOKOTA, Shumpei)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10158363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：全身型若年性特発性関節炎(sJIA)患児においてみられる成長障害は、全身炎症をもたらすキーサイトカインであるIL-6の軟骨幹細胞増殖抑制作用と、ステロイドの骨伸長抑制作用との双方が影響すると考えられている。抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ(TCZ)はステロイド抵抗性・依存性sJIAの治療に用いられているが、TCZにより治療を行ったsJIA患児について身長・成長速度を調査し、年齢、性別、罹病期間、ステロイド投与量といった各因子との相関を分析したところ、治療開始までの罹病期間と身長標準偏差の逆相関、TCZ開始後のステロイド減量と成長速度の改善の強い相関が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Growth impairment accompanied with systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is thought to be associated with suppression of proliferation of chondrocyte by IL-6, the key cytokine causing systemic inflammation, and suppression of bone extension by corticosteroid. Tocilizumab, anti-IL-6 receptor antibody, was approved in 2008 in Japan, so now broadly used as treatment for steroid-refractory or -dependent sJIA. We have investigated height and height velocity of 45 sJIA patient administered with TCZ and analyzed correlation between them and several factors such as age, gender, disease duration and corticosteroid exposure, then inverse correlation between standard deviation score for height (HTSDS) and disease duration and strong correlation between reduction of corticosteroid and improvement of height velocity.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児免疫学

1. 研究開始当初の背景

全身型若年性特発性関節炎(sJIA)やクリオピリン関連周期性発熱症候群(cryopyrin associated periodic fever syndrome, CAPS)といった小児慢性炎症性疾患の患児において成長速度の抑制と低身長がみられることが知られていた。組織学的には成長板軟骨細胞の増殖抑制や骨化抑制が原因と考えられているが、そのメカニズムとしては疾患の治療に用いるステロイドに伴う成長ホルモン(growth hormone, GH)、インスリン様成長因子(insulin-like growth factor, IGF)、副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone, PTH)の抑制作用がその主因と解釈されていた。しかし、炎症性サイトカインそのものの成長に対する影響についてはこれまで明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

sJIA をモデル疾患として、サイトカイン遮断療法の効果と成長障害の変化について検討を行う。

3. 研究の方法

sJIA に対しては抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブ(Tocilizumab, TCZ)が適応を取得しており、TCZ による治療を受けている患児を対象として、身長・成長速度といった成長に関する評価項目と、年齢、性別、罹病期間といった各因子との相関について検討することで、慢性炎症病態の中心となる IL-6 そのものが持つ成長に対する影響を明らかにする。

4. 研究成果

TCZ による治療を行っている sJIA の 45 例を対象とした。身長標準偏差(HTSDS)、成長速度標準偏差(HVSDS)、TCZ 投与開始時を基準とした HTSDS の変化量(HTSDS)を評価し、年齢、性別、罹病期間、ステロイド投与量、TCZ 治療反応性(ACR Pedi 70)といった各因子との間の相関について検討を行った。45 例において HTSDS を、うち 28 例において TCZ 開始前、開始後の成長すなわち HVSDS を調査することができた(図 1)。28 例の詳細と、さらに TCZ 開始 3 年後までの経過を観察し得た 17 例について詳細を示す(表 1)。

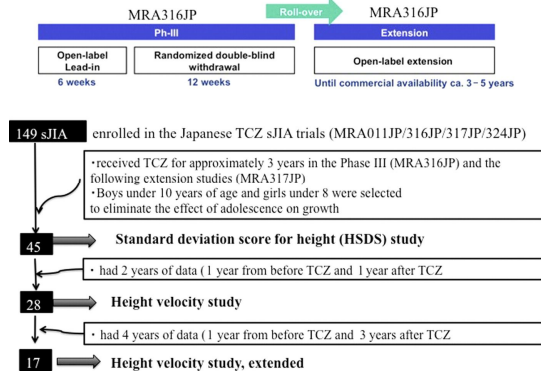


図 1. 本邦における TCZ 臨床試験の流れと本研究のデザイン

		N = 17	
Gender	Female	11 (39%)	7 (41)
	Male	17 (61%)	10 (59)
Age (y. o.)	Mean (min-max)	5.8 (3-9)	5.5 (3-9)
Female	Mean (min-max)	5.0 (3-7)	4.6 (3-6)
Male	Mean (min-max)	6.35 (3-9)	6.1 (3-9)
Disease duration (y. o.)	Mean (min-max)	3.4 (1.0-7.1)	3.4 (1.0-7.1)
Corticosteroid	Mean (min-max)	0.74 (0.05-2.87)	0.52 (0.05-1.27)
PSL equivalent dose (mg/kg)			
ACR Pedi Responder	ACR Pedi 30	25/27 (92.6%)	15/17 (88.2%)
	ACR Pedi 50	22/27 (81.5%)	15/17 (88.2%)
	ACR Pedi 70	22/27 (81.5%)	14/17 (82.4%)

PSL, prednisolone.

表 1. 患者背景

HTSDS と各因子の相関について検討したところ、罹病期間との間に明らかな逆相関を認められた。

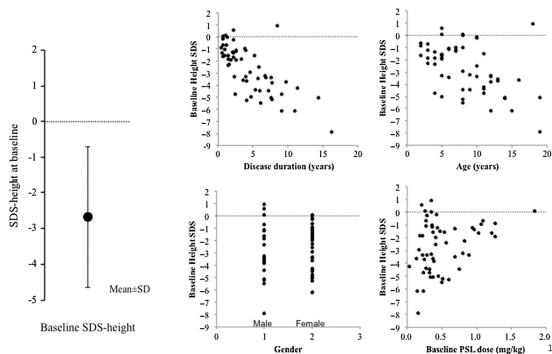


図 2. HTSDS と各因子の相関

45 例について HTSDS に影響する因子を単変量解析したところ、最も強く相関するのはステロイド投与量であった(表 2)。

少なくとも 1 年以上継続した TCZ 投与により ACR Pedi 70 は 81.5% が達成しており高い臨床効果が得られたことが確認されたと同時に、HVSDS においても明らかな改善が得られていることがわかった(図 3)。

Factors	N Δ SDS at week 144 from baseline		
	Mean	95% CI	P value
Gender	Male 17 -0.22 (-0.82, 0.38)	P = 0.195	
	Female 28 -0.41 (-0.17, 0.59)		
Age at baseline (years old)	< 8* 21 0.07 (-0.52, 0.67)	P = 0.874	
	≥ 8 24 0.02 (-0.33, 0.37)		
Average daily PSL equivalent dose† (mg/body)	< 6.7* 22 0.55 (0.17, 0.93)	P = 0.001	
	≥ 6.7 23 -0.44 (-0.88, 0.01)		
Average daily PSL equivalent dose† per body weight (mg/kg)	< 0.22* 22 0.35 (-0.02, 0.72)	P = 0.061	
	≥ 0.22 23 -0.24 (-0.76, 0.27)		
Achieve corticosteroid free during the study	Yes 7 0.55 (-0.25, 1.34)	P = 0.176	
	No 38 -0.05 (-0.40, 0.31)		
Disease duration (years)	< 3.7* 23 -0.1 (-0.57, 0.37)	P = 0.355	
	≥ 3.7 22 0.2 (-0.26, 0.66)		
Clinical response at week 144 (ACR Pedi 70)**	Yes 38 0 (-0.37, 0.36)	P = 0.523	
	No 6 0.3 (-0.69, 1.29)		

PSL, prednisolone.
* Categorized by median.
** One patient missed JIA core set evaluation at week 144.
† Total PSL equivalent corticosteroid dose divided by study duration.

表 2. HTSDS に関する単変量解析

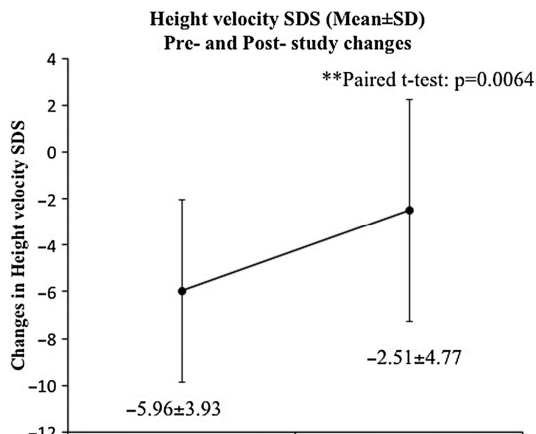


図 3. TCZ 導入前後の HVSDS 変化

TCZ を 3 年以上継続投与した 17 例においてステロイド投与量と HVSDS の推移を検討したところ、3 年目では成長速度が正常化しており、かつその回復の推移はステロイド減量の程度と合致していた (図 4)。

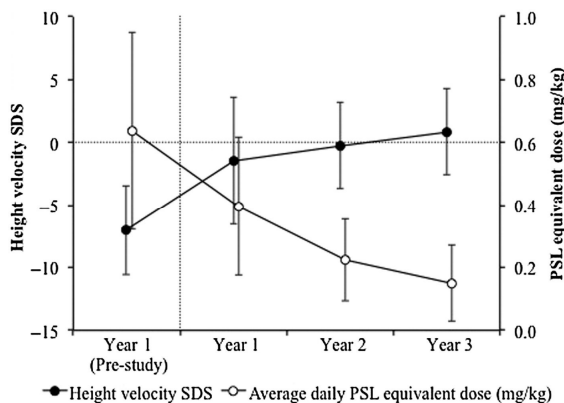


図 4. TCZ 投開始与前から投与開始後 3 年における HVSDS の推移

TCZ 開始前後の HVSDS 変化量と各因子の相関について検討を行ったところ、TCZ 開始後のステロイド減量のみにも明らかな相関が認められた (図 5)。

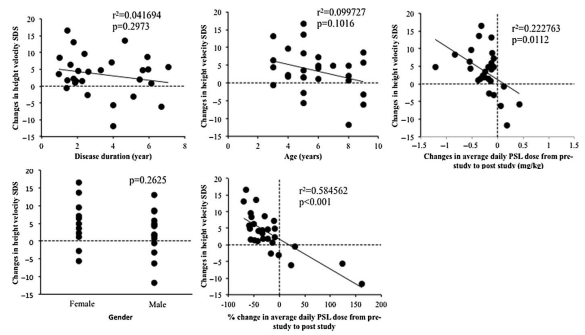


図 5. HVSDS 変化と各因子の相関

これらのことより、TCZ により治療が開始された sJIA における成長障害の著明な改善は、治療効果発現に伴うステロイド減量と、IL-6 による骨伸長抑制の双方からもたらされると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Miyamae T, Yokoya S, Yamanaka H, Yokota S. Effect of Tocilizumab on growth impairment in systemic juvenile idiopathic arthritis with long-term corticosteroid therapy. Mod Rheumatol. (査読あり) 2013 Oct 21. [Epub ahead of print]

2. Inaba Y, Ozawa R, Aoki C, Imagawa T, Mori M, Hara R, Miyamae T, Saito T, Yokota S. Radiologic analysis of the effect of tocilizumab on hands and large joints in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol. (査読あり) 2013 Jul;23(4):667-73. doi: 10.1007/s10165-012-0711-0.

3. Imagawa T, Takei S, Umebayashi H, Yamaguchi K, Itoh Y, Kawai T, Iwata N, Murata T, Okafuji I, Miyoshi M, Onoe Y, Kawano Y, Kinjo N, Mori M, Mozaffarian N, Kupper H, Santra S, Patel G, Kawai S,

Yokota S. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of adalimumab in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis in Japan. Clin Rheumatol. (査読あり) 2012 Dec;31(12):1713-21. doi: 10.1007/s10067-012-2082-5.

4. Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Nerome Y, Higuchi R, Kawano Y, Yokota S, Sugiyama N, Yuasa H, Fletcher T, Wajdula JS. Safety and efficacy of long-term etanercept in the treatment of methotrexate-refractory polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. (査読あり) 2012 Sep;22(5):720-6. doi: 10.1007/s10165-011-0578-5.

5. Yokota S, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y, Fujikawa S, Takei S, Mori M. Guidance on the use of adalimumab for juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol. (査読あり) 2012 Aug;22(4):491-7. doi: 10.1007/s10165-011-0561-1.

6. Ozawa R, Inaba Y, Mori M, Hara R, Kikuchi M, Higuchi R, Miyamae T, Imagawa T, Fujiwara T, Saito T, Yokota S. Definitive differences in laboratory and radiological characteristics between two subtypes of juvenile idiopathic arthritis: systemic arthritis and polyarthritis. Mod Rheumatol. (査読あり) 2012 Aug;22(4):558-64. doi: 10.1007/s10165-011-0540-6.

{ 学会発表 } (計 1 件)

Yokota S. Recent Advances in Pediatric Rheumatic Diseases from the Viewpoint of

Dysregulation of Proinflammatory Cytokines. (招待講演) APLAR Congress 2012, Amman Jordan. 2013/9/1.

{ 図書 } (計 0 件)

{ 産業財産権 }
出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

{ その他 }
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

横田俊平 (YOKOTA, Shumpei)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号 : 10158363

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

今川智之 (IMAGAWA, Tomoyuki)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号 : 20336548

宮前多佳子 (MIYAMAE, Takako)
横浜市立大学・附属病院・非常勤診療医
研究者番号 : 90322354

菊地雅子 (KIKUCHI, Masako)
横浜市立大学・附属病院・助教
研究者番号 : 90555129

野澤智 (NOZAWA, Tomo)
横浜市立大学・附属病院・指導診療医
研究者番号 : 10588106