

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592598

研究課題名(和文) 甲状腺眼症の病態解明と新規治療法の確立

研究課題名(英文) The underlying cause of thyroid ophthalmopathy and the development of the novel treatment

研究代表者

三村 治 (Mimura, Osamu)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号：60157584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、甲状腺眼症患者から抽出した外眼筋組織サンプルからMIP-1、STNFR1等、マクロファージ関連炎症因子の活性上昇が判明した。これらの結果を踏まえ、2014年度よりTNFの抗体製剤であるインフリキシマブを甲状腺眼症患者に対し投与する臨床研究を開始した(「甲状腺眼症に対するインフリキシマブ(レミケード)投与による治療効果の検討」兵庫医科大学倫理委員会第1501号)。対象は従来の治療でコントロール不良であった難治性甲状腺眼症患者で、実際に3名がエントリーした。2名はすでに一連の治療は終了しているが、自覚症状の緩解を得られたものの、他覚的所見の明らかな改善は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we found the elevation of macrophage inflammatory protein of the extraocular muscle (MIP-1、STNFR1 etc) in patients with thyroid ophthalmopathy. Then, we started a clinical trial named "Investigation into the therapeutic effects of infliximab in patients with thyroid ophthalmopathy". The objectives were severe patients with thyroid ophthalmopathy who were uncontrollable by the conventional treatment such as steroids. After the infliximab treatment, they did not present any adverse event and had a subjective improvement. However, they did not have an objective improvement, suggesting that there was a poor evidence about the therapeutic effects of infliximab in patients with thyroid ophthalmopathy.

研究分野：神経眼科

キーワード：甲状腺眼症 生物製剤 インフリキシマブ

1. 研究開始当初の背景

- (1) 甲状腺眼症は甲状腺機能異常症に随伴する眼球突出を特徴とする、外眼筋の炎症性肥厚が主たる原因の疾患である。炎症性疾患であり、従来の治療はステロイドを用いた抗炎症療法であるが、まったく治療効果のない難治性の症例も存在する。
- (2) 2) 兵庫医科大学眼科学教室では、上記甲状腺眼症の患者数が多く、手術症例も多い。ゆえに患者からの組織サンプルの取得が物理的には比較的容易である。
- (3) 3) 上記より、まず患者サンプルの解析をすすめ、病態解明の一助となることを期待した。

2. 研究の目的

- (1) 組織サンプルの解析を用いた甲状腺眼症の病態解明
- (2) 上記結果より新規治療法の開発

3. 研究の方法

- (1) 組織サンプルの採取：H23 年度から 25 年度にかけて、兵庫医科大学病院眼科・形成外科にて手術治療（斜視手術、眼窩減圧術）を受けた甲状腺眼症患者より書面による同意の上で、組織サンプル（外眼筋・眼窩周囲脂肪組織）を摘出した。摘出した組織サンプルに対し Raybio Human Inflammation Antibody Array を用いた解析を行い、炎症タンパクの発現を検討した。
- (2) 上記検討の結果より、TNF の抗体製剤であるインフリキシマブが甲状腺眼症における炎症コントロールに有効である可能性が高いと考え、臨床研究（「甲状腺眼症に対するインフリキシマブ（レミケード）投与による治療効果の検討」兵庫医科大学倫理委員会第 1501 号）を開始した。
- A) 試験薬 インフリキシマブ（レミケード®）：5mg/Kg を投与量とし、点滴静注する。
- B) 対象：対象症例数として約 8 例を予定している  
ステロイドパルス療法など従来治療が無効であった難治性甲状腺眼症  
再燃した甲状腺眼症  
圧迫性視神経症を併発した重篤な甲状腺眼症
- C) 対象除外  
緊急眼窩減圧術が必要となったもの  
喫煙者  
甲状腺疾患に対してヨード剤の使用が必要、または甲状腺手術が必要

となったもの

心不全（NYHAIII 度以上）  
過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往があるもの  
活動性結核および既往（陈旧性肺結核陰影+）のあるもの  
感染症罹患中  
慢性炎症性疾患の再燃期、もしくは活動期のもの  
腸潰瘍、憩室炎の既往のあるもの  
慢性肝炎もしくは肝硬変：ALT,AST が正常値の 5 倍以上の高値を認めたもの  
HIV、B 型肝炎、C 型肝炎の既往のあるもの  
好中球数  $< 0.5 \times 10^9/l$  または血小板数  $< 0.5 \times 10^5/\square$   
免疫抑制剤の同時使用しているもの  
他の治療薬を併用しているもの  
脱髄疾患（多発性硬化症等）およびその既往歴があるもの  
間質性肺炎があるもの  
冠血管障害、脳血管障害をきたしたものの  
糖尿病コントロール不良  
本試験 4 週間までの期間にコルチコステロイドを使用したもの  
ヒト抗体製剤に対してアナフィラキシーショックの既往があるもの

- ① 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- ② 試験期間を通じて生ワクチンを接種予定のもの、または接種後 4 週間以内のもの
- ③ その他、担当医師が本研究への参加が好ましくないと判断したものの

D) 投与期間：インフリキシマブは初回投与後、2、6、14、22 週までで症状に応じて最大 46 週まで 8 週間隔投与する。

E) 試験スケジュール：下記のスケジュールで自覚的、他覚的検査を実施する。  
試験開始前：ツベルクリン反応・胸部 Xp 写真・胸部 CT により陈旧性結核の有無を確認する。  
投与開始時：視力・眼圧・眼球突出度・眼球運動検査・MRI 検査・\*内科的スクリーニング  
2 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・眼球運動検査・\*内科的スクリーニング  
4 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・眼球運動検査・\*内科的スクリーニング  
6 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・眼球運動検査・\*内科的スクリーニング  
8 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・眼球運動検査・MRI 検査・\*内科的ス

## クリーニング

12 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・  
眼球運動検査・\*内科的スクリーニング

16 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・  
眼球運動検査・MRI 検査・\*内科的スクリーニング

24 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・  
眼球運動検査・MRI 検査・\*内科的スクリーニング

48 週間後：視力・眼圧・眼球突出度・  
眼球運動検査・MRI 検査・\*内科的スクリーニング

(\*: 内科的スクリーニングとして、問診および一般採血を行い、投与期間中は 4 週毎に胸部 Xp 写真、8 週毎に胸部 CT 検査を行う。)

## F) 研究等における医学倫理的・社会的配慮について

### (1) 研究等の対象となる個人の権利擁護について

1)本試験では、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日全部改正)を遵守する。

### 2)個人情報の保護の方法

匿名化の方法：連結可能匿名化

個人情報保護の具体的な方法

本研究において得られたデータは連結可能匿名化を行う。提供者の個人識別情報(氏名、カルテ番号)およびその対応表は、個人情報管理者により管理され、匿名化した状態のデータのみを収集する。個人情報管理者は外部とは独立したパーソナルコンピュータで管理し、個人情報管理者しか知らないパスワードを設定し、コンピュータをセキュリティーの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全対策を講じる。また、対応表は外部に提供することはない。また、試験結果の報告、発表に関しては個人を特定される情報は公開しない。

### (2) 研究等の対象となる者に理解を求め同意を得る方法について

試験の実施に際し、担当医師は倫理審査委員会承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による試験への参加についての同意を文書で得る。また身体的理由により被験者本人が同意はあるものの、文書にサインできない場合は代筆者もしくは代諾者による同意を文書で得る。

### (3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性に対する配慮について

本研究は、視機能の評価は保険診療内で行われるが、本薬剤は病名が保険適応外であるため、日常診療

に比べて被験者が本試験に参加することで得られる診療上、経済上の利益は治験薬の処方とその経費である。すなわち、本薬剤にかかる費用は眼科学教室研究費負担である。

### (4) 医学並びに社会への貢献度の予測について

甲状腺眼症のうち、1) ステロイドパルス療法など従来治療が無効な難治性症例、2) 再燃症例、3) 圧迫性視神経症を併発した重篤な症例に対し、当院眼科では現在までに最終的な観血的治療として斜視手術を多数例に渡り施行してきた。しかしながら、一般的な共同斜視に比較し、非観血的治療抵抗性な甲状腺眼症は、当然ながら観血的治療においても一筋縄ではいかず、再手術が必要となることが多い。また前述した重篤症例では最悪の場合、失明に至ることもあり、眼球突出は顔貌を変化させ、患者の Quality of Vision, Quality of Life を大きく損なうことが多い。本研究に先立ち、我々は甲状腺眼症症例より組織サンプルを採取し、眼窩内炎症組織における抗体発現を検討し、マクロファージ関連タンパクや TNF の組織内活性上昇を既に検証している。よって、今回はインフリキシマブ(TNF 抗体製剤)が、甲状腺眼症における炎症反応を減弱ないし消失させることを期待して本研究を行う。

### (5) その他(実施上の留意点等について記入のこと。)

これら抗体製剤を使用する上で最も留意すべき点は、全身の免疫抑制を起こすという点であり、重篤な副作用としては、肺炎に代表される感染症があげられる。これらの薬剤は関節リウマチやクローン病など全身性炎症性疾患に対し、すでに国内外で使用されており、その有害事象の発現頻度も明らかとなっている。本研究では有害事象が発現した場合、即座に試験を中断し、有害事象の治療に専念する。ただし、本研究は pilot study のため安全性が一番であり、初期エントリーの時点で有害事象が予測される症例は積極的に除外する。

## 4. 研究成果

### (1) Raybio Human Inflammation Antibody Array を用いた解析

外眼筋組織では MIP-1b, sTNF R1 の活性上昇を、MIP-1、M-CSF の活性低下を認めた。また、眼窩脂肪組織では反対に MIP-1、M-CSF の活性上昇を認めた。近接する組織であるにも関わらず、真逆の結果が得られ、筋組織と脂肪組織で起きている炎症反応の機序に違いがあることが示唆された (Figure 1)。

Up-regulation	Sample code	111109	111111	111118	111214	120127
Antibody No	Antibody name					
35	MIP-1b					
41	sTNF-R1	○			○	
30	MCP-1	○				
36	MIP-1b		○			
32	M-CSF		○			
6	EOTAXIN-2			○		
23	IL-12p40				○	
15	IL-3				○	
21	IL-30				○	
17	IL-5				○	
Down-regulation						
27	IL-36					
31	MCP-2	X				
42	sTNF-R1	X				
36	MIP-1b		X			
32	M-CSF		X			
6	EOTAXIN-2			X		
30	MCP-1			X		
43	PDGF-BB				X	

Figure 1

(2) 臨床治験開始

難治性甲状腺眼症 3 症例に対し、インフリキシマブ投与を行った。2015.6.12 時点で、2 症例におけるインフリキシマブ試験的投与は終了しており、自覚的症状の改善（目が楽になったなど）は得られている。しかしながら、他覚的初見（眼球突出度の改善や MRI での外眼筋肥厚の減弱）は認められておらず、インフリキシマブ投与が甲状腺眼症の症状抑制に効果的であるということは困難であった。懸念された副作用の発現は全症例で現時点では認めていない。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔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 :  
出願年月日 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等  
なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

三村 治 (MIMURA, Osamu)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 60157584

(2) 研究分担者

石川 裕人 (ISHIKAWA, Hirotō)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 10434945

木村 亜紀子 (KIMURA, Akiko)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 10368524

田片 将士 (TAKATA, Masashi)  
兵庫医科大学・医学部・助教  
研究者番号 : 60617984

木村 直樹 (KIMURA, Naoki)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 10368523

(3) 連携研究者

なし