

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：安藤 貴泰

専攻分野：内科学（リウマチ・膠原病・アレルギー内科）

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

**Early Response of DAS28-ESR (3) Predicts Sustained Response to Tocilizumab Switched from Abatacept**

（アバタセプトからトシリズマブへ変更した患者における早期の DAS28-ESR(3)の反応性による予後予測の検討）

共著者：

Takeshi Suzuki, Yutaka Gotou, Mitsuru Imamura, Hiroko Nagafuchi, Yoshioki Yamasaki, Seido Ooka, Kimito Kawahata

緒言

関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis: RA）は、増殖した滑膜によって関節破壊が引き起こされる慢性的な自己免疫疾患である。しかし、生物学的製剤である TNF 阻害薬の登場により、関節炎症状の改善のみならず、低疾患活動性や寛解を目指すことができ、関節破壊の進行抑制も期待できるようになった。さらには Tocilizumab (TCZ) や Abatacept (ABT) など、non-TNF 阻害薬の使用も可能となり、治療の選択肢は広がった。

日本をはじめ世界的に高齢化が進んでおり、RA の罹患患者も高齢化し、発症年齢の高齢化もみられている。しかし高齢者では、代謝能の低下や合併症、腎機能障害などにより、TNF 阻害薬との併用で相乗効果が期待できるメトトレキサート（MTX）の使用頻度は、若年者に比較して

少ないことが知られている。そのため、高齢者では non-TNF 阻害薬の使用が増加してきており、特に高齢者の RA では non-TNF 阻害薬間での薬剤変更がしばしば必要となることが経験される。その一方で、non-TNF 阻害薬間での薬剤変更時における予後予測因子は確立されていない。今回我々は TNF 阻害薬または ABT から、TCZ へ変更した際の予後予測因子を検証した。

## 方法・対象

当院で TNF 阻害薬または ABT から TCZ へ変更された RA 患者の臨床情報を後方視的に収集した。それらの患者を TNF 阻害薬から変更した群 (TNF 群) と ABT から変更した群 (ABT 群) に分類した。それぞれの群で、28-joint disease activity score with erythrocyte sedimentation rate (3) (DAS28-ESR (3))を用いて、TCZ 使用開始後 24 週時点での低疾患活動性以下達成群と非達成群に分類した。そして低疾患活動性以下を達成する予測因子を検証することを目的として、二群間で TCZ 開始時の臨床所見を Student の t 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いて比較した。また、TCZ 開始後早期の予後予測因子を検証するために、TCZ へ変更後から DAS-ESR (3) の変化量 ( $\Delta$ DAS) を比較検討した。

特に TCZ 変更後 4 週時点での  $\Delta$ DAS が 24 週時の DAS-ESR (3) を予測可能であるか検討する目的でこれらを用いて単回帰分析を施行した。また、低疾患活動性が達成できる 4 週時の  $\Delta$ DAS のカットオフ値を検討するため、ROC 解析を行った。さらに、他剤から TCZ へ変更した際の安全性を検証するため、TCZ 変更後の有害事象も後方視的に収集し比較した。

全ての統計学的解析は SPSS version 25.0.0 (IBM 社) を使用した。なお、本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認 4509 号) の承認を得たものである。

## 結果

67 症例の患者が抽出され、42 例が 24 週時点で低疾患活動性以下を達成し、25 例が非達成であった。67 例中 TNF 群が 53 症例、ABT 群は 14 症例であった。達成群と非達成群間での  $\Delta$ DAS の比較において、TNF 群では 24 週時点で、達成群と非達成群で有意差を認めたのに対し ( $-2.12$  vs  $-1.23$ ,  $p < 0.05$ )、ABT 群では TNF 群と比較して、より早期の 4 週時点で達成群と非達成群の  $\Delta$ DAS に有意差を認めた ( $-1.58$  vs  $-0.23$ ,  $p < 0.01$ )。また、ABT 群での単回帰分析で、4 週時の  $\Delta$ DAS より 24 週時の DAS-ESR (3) を予測できた ( $\beta: 1.17$  (0.25 to 2.91),  $p = 0.02$ )。一方で TNF 群では単回帰分析で、4 週の  $\Delta$ DAS と 24 週時の DAS28-ESR (3) に関連性を認めなかった ( $\beta: 0.08$  ( $-0.25$  to  $0.42$ ),  $p = 0.60$ )。また、ABT 群の  $\Delta$ DAS を用いた ROC 解析において 24 週時点で低疾患活動性以下の達成を予測するカットオフ値は 0.74 (TPF: 1.0, FPF: 0.88, AUC: 0.98: 95%CI 0.92-1.0,  $p < 0.01$ ) であった。

有害事象は 67 症例中 144 件認められ、TNF 群と ABT 群で有害事象の総数に有意差は認められなかった。ウイルス性上気道炎が最多であり 47 件認めた。帯状疱疹がそれぞれ 7 件と 1 件認めた。ニューモシスチス肺炎は観察期間中に発症を認めなかった。悪性腫瘍は TNF 群で 1 件だった。また、有害事象の発症頻度は既報と同程度であった。

## 考察

ABT 群から TCZ へ変更した症例では 4 週という早期から、達成群が非達成群と比較して有意な疾患活動性の低下を認めた。早期に治療効果が予測できることにより、適切な治療がより早期に選択できる可能性があると考えられる。

ABT からの変更症例と TNF 阻害薬からの変更症例で、治療開始後早期に治療効果の差がみられる理由は明らかではない。仮説として、ABT は抗原提示細胞上の CD80/86 に結合することにより、主として獲得免疫系の抑制に寄与していると考えられている。一方で TCZ は血清中の IL-6

を阻害するため、獲得免疫系、自然免疫系いずれも抑制し、薬効を発揮すると考えられている。そのため、ABT で疾患コントロール不十分となり、TCZ へ変更された症例のうち、比較的免疫系が疾患活動性に関与している症例では TCZ がより早期に効果を示した可能性が考えられる。

また、ABT から TCZ へ変更された症例においても、重篤な感染症や悪性腫瘍の発症が TNF からの変更群、既報と比較しても明らかな増加を認めないことから、ABT から TCZ への変更は安全面においても懸念はないと考えられる。

## 結論

他剤から TCZ へ変更した RA 患者では、24 週時点での治療効果を認め、安全性も確認できた。ABT から TCZ へ変更した症例では、変更後 4 週時の治療反応性で 24 週後の疾患活動性を予測できる可能性がある。TNF 阻害薬からの変更と同様に non-TNF 阻害薬である ABT からの TCZ への変更も有用であると考えられる。