

学位論文

「Varied risk of developing herpes zoster among molecular
targeting therapy in rheumatoid arthritis patients; a
single-center study (分子標的治療による関節リウマチ患者の
帯状疱疹発症リスクの多様性；単施設研究)」

DM19024 村松 匠

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 膠原病・感染内科学
指導教授 山岡 邦宏

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

【背景】

関節リウマチ (RA) は、関節の疼痛・腫脹を来し、軟骨や骨を損傷して関節構造を破壊する、慢性炎症性関節疾患である。メトトレキサート (MTX) を中心とした疾患修飾抗リウマチ薬 (DMARDs) を用いて治療目標である寛解や低疾患活動性を達成することで、RA 患者の予後は改善する。その中で、特定のサイトカインなどの分子を標的とする生物学的 DMARDs (bDMARDs) の開発・承認が、RA 治療を劇的に変化させた。さらに近年、様々なサイトカイン受容体の細胞内シグナル伝達に関与するヤヌスキナーゼ (JAK)・転写活性化因子 (STAT) シグナル経路を抑制する JAK 阻害薬が、分子標的型合成 DMARDs (tsDMARDs) として登場し、RA 患者の予後のさらなる改善が期待される。しかし、RA 患者は疾患のコントロールのためにこれらの DMARDs を長期間投与される必要がある。DMARDs の長期使用は様々な合併症を生じうるが、特に感染症は重要な合併症であり、そのリスクに関する情報は不可欠である。

帯状疱疹 (HZ) は、知覚神経に沿って皮膚に疼痛を伴う紅斑や水疱を形成する疾患で、脳神経や後根神経節に潜伏していた水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) が加齢や免疫不全などに伴って再活性化することで発症する。HZ 患者の 10%~50% に帯状疱疹後神経痛 (PHN) が発症し、痛みが数ヶ月から数年にわたり持続することがある。RA を含む自己免疫疾患では PHN リスクが高く、患者の機能予後と関連する可能性がある。

RA 患者における HZ 発症の危険因子としては、年齢や副腎皮質ホルモン、bDMARDs の使用などが報告されている。近年、各種 JAK 阻害薬の臨床試験において、特にアジア人で HZ 発症リスクが増加することが報告されている。しかし、日本人 RA 集団内での HZ 発症リスクの情報は未だに不透明である。

【目的】

日本の実臨床における生物学的・分子標的型合成 DMARDs (b/tsDMARDs) ごとの、RA 患者の HZ 発症リスクを明らかにすることを目的とした。

【方法】

北里大学病院で 2006 年から 2019 年にかけて MTX および・または b/tsDMARD の投与を開始された RA 患者を対象とした。b/tsDMARD を投与されずに MTX を投与された患者は、2019 年 4 月時点で MTX を投与されている場合に対象とした。RA は、米国リウマチ学会 (ACR) 1987 年 RA 分類基準または ACR/欧州リウマチ会議 2010 年 RA 分類基準を満たすものと定義した。診療録を用いて患者情報および HZ の発症とリスクを後方視的に検討した。

【結果】

MTX 単独投与患者 174 例、腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬投与患者 389 例、インターロイキン 6 受容体 (IL-6R) 阻害薬投与患者 169 例、細胞障害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロ

ブリン (CTLA4-Ig) 投与患者 106 例、JAK 阻害薬投与患者 61 例が抽出された。観察期間は、JAK 阻害薬投与患者が最も短かった (MTX 単独投与患者 5.1 [1.9, 8.9] 年 (中央値 [四分位範囲])、TNF 阻害薬投与患者 1.9 [0.4, 4.4] 年、IL-6R 阻害薬投与患者 1.5 [0.5, 4.3] 年、CTLA4-Ig 投与患者 1.5 [0.5, 3.1] 年、JAK 阻害薬投与患者 0.8 [0.3, 1.9] 年)。年齢は CTLA4-Ig 投与患者で最も高く、TNF 阻害薬投与患者で最も若かった (MTX 単独投与患者 57.5 (12.9) 歳 (中央値 (標準偏差))、TNF 阻害薬投与患者 56.5 (14.1) 歳、IL-6R 阻害薬投与患者群 59.1 (13.3) 歳、CTLA4-Ig 投与患者 63.2 (13.6) 歳、JAK 阻害薬投与患者 61.0 (14.2) 歳)。疾患活動性の指標である Disease Activity Score 28-CRP、Simplified Disease Activity Index、Clinical Disease Activity Index は、MTX 単独投与患者で低い傾向があったが、b/tsDMARDs 投与患者では差がなかった。MTX 単独投与患者は HZ 無発症生存率が最も高く、JAK 阻害薬投与患者は HZ 発症率が最も高かった。多変量解析では、MTX 併用 JAK 阻害薬投与患者で MTX 単独投与患者に比べ有意に HZ が高率であった (ハザード比 (HR) 4.72、95%信頼区間 (CI) 1.20-18.6)。MTX の平均治療効果 (ATT) に着目した傾向スコアマッチングにおいて患者を層別化すると、MTX を併用した JAK 阻害薬または TNF 阻害薬を投与された患者は HZ 発症リスクが高い傾向にあり (HR 1.32、95%CI 0.50-3.49)、MTX を併用した CTLA4-Ig または IL-6R 阻害薬を投与された患者は HZ 発症リスクが有意に低かった (HR 0.31、95%CI 0.10-0.91)。

【考察】

本研究では、JAK 阻害薬が RA 患者における HZ 発症の強いリスク因子であることが示唆された。一方、本研究では、年齢や副腎皮質ホルモンの使用は、HZ 発症の有意なリスクではなかった。複数の既報で、一般集団における HZ 発症の危険因子として年齢が報告されている。また、様々な背景を持つ RA 患者では、年齢とステロイドの投与が HZ 発症の危険因子として報告されており、本研究と結果が異なる。マウスを用いた基礎実験の報告において、VZV の遺伝子産物が、STAT1 の阻害を介して、抗ウイルス作用を有する最も重要なサイトカインであるインターフェロン (IFN) α の産生を阻害することが示されている。そして、JAK 阻害薬はいずれも、IFN α 産生に関わる JAK1 を阻害する。このような複数の経路による IFN α を介した VZV に対する抗ウイルス作用の抑制が、年齢やステロイド使用よりも強い影響を与えている可能性がある。

本試験において、JAK 阻害薬と MTX の併用は、HZ 発症の顕著なリスクとなった。また、TNF 阻害薬と MTX の併用も HZ の発症リスクが高かった。一方、IL-6R 阻害薬と CTLA4-Ig は、MTX 併用した場合の HZ 発症リスクが MTX 非併用の場合より低い傾向にあった。MTX の ATT を考慮した傾向スコアマッチングで解析しても同様の結果だった。これまでの研究で、JAK 阻害薬投与患者を除く日本人 RA 患者において、MTX の使用が HZ 発症リスクと関連することが報告されている。本研究では、b/tsDMARDs の HZ 発症リスクに MTX 併用が及ぼす影響は、薬剤ごとに異なる可能性が示唆された。それぞれの b/tsDMARD は、異なるサイトカインや免疫細胞を標的としており、これらの分子生物

学的作用の違いが、前述の HZ 発症リスクに MTX 併用があたえる影響の違いにつながっている可能性がある。また、本研究では、慢性腎臓病などの併存疾患や患者の全身状態に関する情報が欠損しており、未知の条件がこの結果を生んでいる可能性もある。

【結論】

日本人 RA 患者において、JAK 阻害薬は HZ 発症のリスクであること、b/tsDMARD と MTX の組み合わせの違いにより HZ 発症のリスクが異なることが示された。

目次

1. 序論	1
2. 方法	2
2-1. 研究デザインおよび患者	2
2-2. 帯状疱疹発症の評価	2
2-3. 本研究の暴露評価	2
2-4. 交絡因子	3
2-5. 統計学的手法	3
3. 結果	3
3-1. 対象患者	3
3-2. 治療薬と MTX 併用の有無による帯状疱疹非発症生存率	4
3-3. 帯状疱疹の発症リスク	4
4. 考察	4
4-1. JAK 阻害薬の HZ 発症リスクについて	4
4-2. b/tsDMARD と MTX の併用療法における HZ 発症リスクの違いについて	5
4-3. 本研究の限界について	6
5. 総括	6
6. 今後の課題	6
7. 謝辞	7
8. 引用文献	7
9. 業績目録	11
10. 図表	13

1. 序論

関節リウマチ (RA) は、軟骨や骨に損傷を与え、障害をもたらす慢性の炎症性関節疾患である (1)。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬 (bDMARDs) の開発・承認により、治療目標は寛解または低疾患活動性と定義され、RA の治療成績は著しく向上している (2)。RA は生涯続く疾患であるため、炎症と関節破壊を抑制するために免疫抑制療法が生涯にわたって行われる (3)。免疫抑制状態は感染を合併する可能性があるが、一方で疾患活動性の増悪そのものも感染に対する感受性を高めることにもつながる (4, 5)。したがって、RA における感染と治療薬の有効性は、RA の罹病経過の中で相互に排他的な問題であるといえる。

様々な感染症の中で、帯状疱疹 (HZ) は健康人と比較して RA で頻度が高いことが知られている (6)。HZ は、脳神経や後根神経節に潜伏していた水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) が再活性化し、ウイルスが知覚神経に沿って皮膚に広がることで発症する (7)。免疫不全患者は、播種性帯状疱疹、進行性網膜外層壊死、verrucous skin lesions を伴う慢性の HZ、アシクロビル耐性 VZV の発現など、HZ に関連する合併症を生じる可能性も存在する (7)。また、帯状疱疹後神経痛 (PHN) は HZ 患者の 10%~50% に発症し、その疼痛は数ヶ月から数年にわたり持続することがある。重症化すると食欲不振、体重減少、倦怠感、抑うつ、社会活動や就労の制限、自立した生活への影響など、QOL に支障をきたすこともある (7)。RA を含む自己免疫疾患では、PHN リスクが高く (8)、患者の機能予後と関連する可能性がある。また、HZ の発症率は高齢者において急激に増加することが知られており (7, 9-11)、合併症も生じやすい (12)。特に近年は RA の発症年齢と平均年齢が上昇しており、今後もその傾向が続くと予想される RA 患者では、HZ 合併が重要な問題である (13, 14)。従って、RA における HZ 発症リスクの解析と積極的な対策が急務となっている。

RA 患者における HZ 発症の危険因子として、年齢やグルココルチコイド (GCs) (15-18)、腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬 (19, 20)、またはいずれかの bDMARDs (6) の使用が報告されている。近年、RA の治療として様々なサイトカイン受容体の細胞内シグナル伝達に関与するヤヌスキナーゼ (JAK)・転写活性化因子 (STAT) シグナル経路を抑制する JAK 阻害薬が、新たな分子標的型合成 DMARDs (tsDMARDs) として使用されるようになった (21, 22)。RA に対して初めて承認された JAK 阻害薬であるトファシチニブ (TOF) の国際的な臨床試験および実臨床データから、bDMARDs と比較して、特にアジア人で HZ 発症リスクが増加することが報告された (23, 24)。他の JAK 阻害薬の臨床試験において、バリシチニブ (BAR) (25)、ウパダシチニブ (26)、ペフィシチニブ (PEF) (27) も bDMARDs と比較して HZ の発生率が高いことが示されてきた。

しかし、人種的なリスクがあると知られている日本人 RA 集団における HZ 発症リスクの報告は乏しい。本研究の目的は、日本の実臨床における生物学的・分子標的型合成 DMARDs (b/tsDMARDs) それぞれの RA 患者における HZ 発症リスクを明らかにすることである。

2. 方法

2-1. 研究デザインおよび患者

北里大学病院を受診した RA 患者を対象に、単施設後方視的コホート研究を行った。本研究は、ヘルシンキ宣言に規定された要領に従って実施された。データ収集は匿名で行った。本研究は、北里大学医学部・病院倫理委員会により承認された（承認番号：B20-215）。

2006 年から 2019 年に北里大学病院膠原病感染内科外来を受診し、1987 年米国リウマチ学会（ACR）RA 分類基準（28）または 2010 年 ACR/欧州リウマチ会議 RA 分類基準（29, 30）を満たした RA 患者を対象とした。これらの患者のうち、メトトレキサート（MTX）を併用して、または併用しないで b/tsDMARD を投与された患者を対象とし、MTX を投与され b/tsDMARD を投与されなかった患者をコントロール患者とした。b/tsDMARD は、TNF 阻害薬、インターロイキン（IL）-6 受容体（IL-6R）阻害薬、細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン（CTLA4-Ig）、JAK 阻害薬のいずれかであった。コントロール患者は、2019 年 4 月時点で MTX を投与されており、b/tsDMARDs を投与されていない患者を対象とした。

他施設で MTX または b/tsDMARD 療法を開始した患者や、RA の診断と経過が不明確な患者は除外した（図 1）。

2-2. 帯状疱疹発症の評価

HZ の診断は診療録から収集した。他の医療機関での診断も有効とした。

2-3. 本研究の暴露評価

主な探索項目は、各 b/tsDMARDs と HZ の発症との関連性の違いとした。MTX の使用が HZ の発生に関して相互作用すると考えられたので、b/tsDMARDs と MTX の併用・非併用に応じて 2×5 のカテゴリ変数として扱い、これを本研究の主要な暴露評価とした。MTX 投与の定義は、b/tsDMARDs 投与開始時に MTX 投与されていることとした。b/tsDMARDs の投与がある患者においては、それぞれの b/tsDMARDs の投与開始時をベースラインとした。MTX のみ投与された患者では、MTX の投与開始時をベースラインとした。b/tsDMARDs の投与を受けた患者については、2 剤以上の b/tsDMARDs を投与されていた場合には、いずれの b/tsDMARD 群にも重複して組み入れることを許容した。

2-4. 交絡因子

性別、年齢、RA の罹病期間、HZ の既往、GCs の投与、他の従来型合成 DMARDs (csDMARDs) の投与、抗環状シトルリン化蛋白 (CCP) 抗体の有無、血清 C 反応性蛋白 (CRP) 値、赤血球沈降速度 (ESR)、疾患活動性指標である DAS28 -CRP、簡易的疾患活動指数 (SDAI)、臨床的疾患活動指数 (CDAI) を診療録から収集した。すべての変数は、各患者のベースライン時の情報を収集した。

2-5. 統計学的手法

連鎖方程式を用いた多変量解析を用いて欠測値を補完した。データのコピーを 20 通り作成し、それぞれ適切に欠損値を代入した。BIC に基づく変数選択のためにステップワイズ法を用い、Rubin のルールを用いて平均ハザード比 (HR) および調整済み 95% 信頼区間 (CI) を Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を用いて推定した。患者の重複を許容したため、反復を仮定した混合効果モデルを使用した。MTX の平均処置効果 (ATT: Average effect of Treatment on the Treated) が確認されたため、感度分析として傾向スコアマッチングを用いた解析を行った。傾向スコアの算出にあたっては、SDAI、CDAI を除くすべての変数 (b/tsDMARDs の種類 4 項目、性別、年齢、罹病期間、GCs の投与、投与されていた他の DMARDs、抗 CCP 抗体の有無、血清 CRP 値、ESR、DAS-28-CRP の 13 変数) を選択し、傾向スコアを算出した。ロジスティック回帰分析を用いて、作成したコピーごとに傾向スコアを作成し、ノギス幅 0.2 で 1:1 マッチングを行った。マッチングデータセットを用いて、Cox 比例ハザードモデルで HR を算出した。患者の重複を許容したため、反復を仮定した混合効果モデルを使用した。各コピーの結果は Rubin のルールに則ってまとめた。データの解析には R (version 4.12; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を使用した。統計的な有意水準は $P < 0.05$ とした。

3. 結果

3-1. 対象患者

RA 患者 899 人が対象とであった (図 1)。b/tsDMARD の投与を受けずに MTX で治療されていた患者 (MTX 群) は 174 人であった。TNF 阻害薬を投与されていた患者 (TNF 阻害薬群) は 389 人であり、内訳はインフリキシマブ 95 人、エタネルセプ 61 人、アダリムマブ 86 人、ゴリムマブ 91 人、セルトリズマブベゴル 56 人であった。IL-6R 阻害薬を投与されていた患者 (IL-6R 阻害薬群) は 169 人であり、内訳はトシリズマブ 148 人、サリルマブ 21 人であった。アバタセプトを投与されていた患者 (CTLA4-Ig 群) は 106 人であった。JAK 阻害薬を投与されていた患者 (JAK 阻害薬群) は 61 人であり、内訳は TOF

37人、BAR 22人、PEF 2人であった。

観察期間の中央値は JAK 阻害薬群が最も短かったが、HZ の発症率は JAK 阻害薬群で最も高かった。平均年齢は CTLA4-Ig 群で最も高齢であり、TNF 阻害薬群で最も若年であった。DAS-28-CRP、SDAI、CDAI は MTX 群で低い傾向があったが、治療群間で有意な差はなかった（表 1）。

3-2. 治療薬と MTX 併用の有無による帯状疱疹非発症生存率

HZ 非発症生存率が最も高かったのは MTX 群であった。一方、JAK 阻害薬群で最も HZ 発症率が高かった（図 2A）。全患者において、全観察期間を通じて MTX 投与群の方が MTX 非投与群よりも HZ 非発症生存率が高かった（図 2B）。そこで、b/tsDMARD ごとにおける MTX 併用の効果に注目した。HZ 非発症生存率は、MTX 非併用の場合と比較して、MTX を併用した CTLA4-Ig 群（図 2C）および IL-6R 阻害薬群（図 2D）で高く、MTX を併用した JAK 阻害薬群（図 2E）および TNF 阻害薬群（図 2F）では低かった。

3-3. 帯状疱疹の発症リスク

治療群ごとの HZ 発症の HR を図 3 および表 2 に示す。HZ 発症の HR は、MTX 非併用 IL-6R 阻害薬群と MTX 併用 JAK 阻害薬群において、MTX 群に比べ有意に高かった（図 3A）。また、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析では、HZ 発症の HR は MTX 群に比べて MTX 併用 JAK 阻害薬群で有意に高かった（図 3B、表 2）。ATT による傾向スコア マッチングを用いた解析（図 4）では、全患者において MTX 投与群での HZ の発症率が低い傾向が示された（表 3）。しかし、CTLA4-Ig と IL-6R 阻害薬で層別化した群と、JAK 阻害薬と TNF 阻害薬で層別化した群を比較すると、MTX の投与は HZ 発症と逆相関していた。

4. 考察

4-1. JAK 阻害薬の HZ 発症リスクについて

本研究は、JAK 阻害薬が RA 患者における HZ 発症の危険因子であることを示した。JAK 阻害薬を用いた臨床試験では、HZ 発症リスクが有意に上昇することが報告されている（23, 25-27）。既報では、一般集団において年齢が HZ 発症の危険因子として報告されている（9, 31）。RA 患者においては、年齢と GCs の使用が HZ 発症の危険因子として報告されている（15-18）。一方、本研究では、実臨床において、年齢および GCs の使用は HZ 発症のリスクを増加させる傾向にあることが示されたが、有意ではなかった。VZV 感染 T 細胞をヒト皮膚移植した重症複合免疫不全マウスに投与した基礎実験では、非 VZV 感染皮膚の組織で

リン酸化 STAT1 の発現が観察されたが、VZV 感染皮膚では観察されなかった。そして、VZV 遺伝子産物は、STAT1 のリン酸化を阻害することにより、インターフェロン (IFN) - α の産生を抑制していることが示唆された (32)。IFN- α は、STAT1 および JAK1 の活性化を通じて、抗ウイルス活性に重要な役割を果たすことが知られている (33)。全ての JAK 阻害薬は、JAK1 の活性化を阻害することが知られている (34-36)。したがって、VZV による STAT1 抑制と JAK 阻害薬による STAT1 阻害の組み合わせは、JAK1-STAT1 経路を相乗的に抑制し、IFN- α を介した抗ウイルス作用を著しく低下させる可能性がある。さらに、TOF は CD4+ T 細胞増殖を直接的に抑制することが証明されている (37)。VZV の再活性化は、VZV 特異的 T 細胞の減少に関係している (38)。このメカニズムは、JAK 阻害薬による HZ の発症の増加にも関与している可能性がある。本研究の結果は、JAK 阻害薬によるこれらの抗ウイルス作用の直接的な抑制が、RA 患者における年齢や GCs の使用よりも HZ 発症に強く影響している可能性を示唆するものであった。

4-2. b/tsDMARD と MTX の併用療法における HZ 発症リスクの違いについて

JAK 阻害薬と MTX の併用療法は、本研究で HZ 発症の顕著なリスクとなった。また、TNF 阻害薬と MTX の併用療法も HZ 発症のリスクが高かった。一方、IL-6R 阻害薬と CTLA4-Ig は、MTX を併用した場合に MTX を併用しない場合と比べて HZ 発症リスクが低くなる傾向があった。MTX 非併用時の RA 治療では、TNF 阻害薬よりも IL-6R 阻害薬のトシリズマブやサリルマブの方が有効である可能性が示されている (39, 40)。また、CTLA4-Ig であるアバタセプトは、MTX を併用しても MTX を併用しなくても同等の効果があることが報告されている (41)。これらの理由から、IL-6R 阻害薬と CTLA4-Ig による治療は、その安全性などを理由に MTX の使用を躊躇する患者に対して優先的に選択された可能性がある。しかし、本研究での傾向スコアマッチングによる解析の結果でも、TNF 阻害薬と JAK 阻害薬は、MTX を併用した場合に HZ 発症リスクが上昇する傾向を示し、IL-6R 阻害薬と CTLA4-Ig は、MTX を併用した場合に HZ 発症リスクが有意に低下することが示された。既報において、JAK 阻害薬使用患者を除く日本人 RA 患者において、MTX の使用が HZ 発症リスクと関連することが報告されている (17, 42)。MTX は、併用する b/tsDMARDs によって HZ 発症のリスクを変える可能性がある。MTX は、葉酸やメチオニン、アデノシン、de novoヌクレオチド合成経路に関与するいくつかの重要な酵素を阻害することにより、抗細胞増殖作用や抗炎症作用を有する葉酸拮抗薬であり (43)、この機序により MTX は免疫力を低下させる作用を有すると考えられる。一方、MTX は、VZV と同じヘルペスウイルス属である単純ヘルペスウイルス 1 の複製を *in vivo* で阻害することも報告されている (44)。これらのことから、MTX は VZV を含むヘルペスウイルスの再活性化に対して促進的にも抑制的にも作用する可能性が示唆される。JAK 阻害薬は、JAK-STAT 経路の阻害を介して、IL-6 などの複数のサイトカインの機能および産生を抑制することにより、RA に対する治療効果を示す (21, 22)。TNF 阻害薬は、RA 患者の血液

中の TNF に結合してこれを阻害すること (45) の他に、IL-10 産生 B 細胞を増加させることにより RA に対する治療効果を示す (46)。IL-6R 阻害薬は、膜結合型 IL-6R と可溶性 IL-6R の両方に結合して、IL-6 の機能を阻害する (47)。IL-6R 阻害薬であるトシリズマブは、RA 患者の末梢血中の制御性 T 細胞を増加させることも報告されている (48)。CTLA4-Ig であるアバタセプトは、抗原提示細胞 (APC) を介した共刺激シグナルを阻害することにより T 細胞の活性化を抑制し、APC の機能を調節する (49)。このように作用機序の異なる b/tsDMARDs と併用した場合、前述の MTX の作用が異なる可能性がある。しかし、異なる薬剤の組み合わせによる VZV 再活性化に対する薬理作用の詳細なメカニズムは不明であり、今後明らかにする必要がある。さらに、本研究では慢性腎臓病などの併存疾患や患者の全身状態に関する情報が収集できていない。結果に影響を及ぼす可能性のある未知の条件がありうることは考慮が必要である。

4-3. 本研究の限界について

本研究では、データが診療録の記載にのみ依存していたため、HZ の発生率は過小評価されていた可能性がある。さらに、疾患活動性に関するデータの欠損が複数あり、これは本研究の限界である。他の限界として本研究では、弱毒生水痘ワクチンの接種歴に関する情報が欠損している。ただし、本邦では免疫不全疾患の患者や免疫抑制治療を受けている患者への生ワクチンの接種は禁忌とされている。したがって、本研究の対象となった患者の成人期における弱毒生水痘ワクチン接種歴はほとんどないものと推測される。本研究のもう一つの重要な限界は、本研究が単一施設の後方視的研究であり、ベースラインの患者背景が完全ではなく、サンプルサイズが十分でなかったことである。

5. 総括

実臨床での日本人 RA 患者において、JAK 阻害薬は HZ 発症の危険因子であり、b/tsDMARD と MTX の併用療法はその b/tsDMARD ごとに HZ 発症のリスクが異なることが明らかとなった。これらの結果は、実臨床における b/tsDMARD の選択に重要な影響を与える可能性がある。その結果、RA 患者にとって b/tsDMARDs の有益性を最大にしつつリスクを最小限にすることが可能になる。

6. 今後の課題

現在までの研究では、RA の治療選択や HZ 発症の両方に影響を与える可能性がある慢性腎臓病などの併存疾患の有無や患者の全身状態に関する情報が不足しており、評価ができていない。今後は、これらの情報も盛り込んだ解析が必要である。また、一般集団及び RA 患者において、HZ の発症率は低く、本来そのリスクの解析には膨大なサンプルサイズが必

要である。今後、ビッグデータを用いた解析など、より多くのサンプルサイズを用いた解析を行う必要がある。

7. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究においてご指導をいただきました、本学膠原病・感染内科学 山岡邦宏教授、奥健志准教授、有沼良幸講師、松枝佑助教に厚く御礼申し上げます。

8. 引用文献

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016;388:2023-38.
2. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:3-15.
3. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, et al. Tapering biologic and conventional dmard therapy in rheumatoid arthritis: Current evidence and future directions. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1428-37.
4. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287-93.
5. Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:785-91.
6. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the united states and the united kingdom. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1431-8.
7. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013;369:255-63.
8. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology*. 2016;87:94-102.
9. Toyama N, Shiraki K, Society of the Miyazaki Prefecture D. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: A 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in miyazaki prefecture. *J Med Virol*. 2009;81:2053-8.
10. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42:325-34.
11. Imafuku S, Matsuki T, Mizukami A, Goto Y, de Souza S, Jegou C, et al. Burden of

- herpes zoster in the japanese population with immunocompromised/chronic disease conditions: Results from a cohort study claims database from 2005-2014. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019;9:117-33.
12. Imafuku S, Nakayama J, Higa K, Furue M, Takahara M, Katayama I, et al. One-year follow-up of zoster-associated pain in 764 immunocompetent patients with acute herpes zoster treated with famciclovir (familial study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1716-22.
 13. Boots AM, Maier AB, Stinissen P, Masson P, Lories RJ, De Keyser F. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:604-13.
 14. Kojima M, Nakayama T, Tsutani K, Igarashi A, Kojima T, Suzuki S, et al. Epidemiological characteristics of rheumatoid arthritis in japan: Prevalence estimates using a nationwide population-based questionnaire survey. *Mod Rheumatol*. 2020;30:941-47.
 15. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1370-5.
 16. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1364-71.
 17. Nakajima A, Urano W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Incidence of herpes zoster in japanese patients with rheumatoid arthritis from 2005 to 2010. *Mod Rheumatol*. 2015;25:558-61.
 18. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, Reed G, Shan Y, Wenkert D, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1671-8.
 19. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tnf-alpha agents. *Jama*. 2009;301:737-44.
 20. Segan J, Staples MP, March L, Lassere M, Chakravarty EF, Buchbinder R. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: The role of tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *Intern Med J*. 2015;45:310-8.
 21. Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med*. 2020;43:148-55.
 22. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, Kitanaga Y, Ma X, Lee S, et al. Janus kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system. *Front*

Immunol. 2018;9:1510.

23. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol.* 2014;41:837-52.
24. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1843-7.
25. Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Burmester G, Brinker D, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis over a median of 3 years of treatment: An updated integrated safety analysis. *The Lancet Rheumatology.* 2020;2:e347-e57.
26. Cohen SB, van Vollenhoven RF, Winthrop KL, Zerbini CAF, Tanaka Y, Bessette L, et al. Safety profile of upadacitinib in rheumatoid arthritis: Integrated analysis from the select phase iii clinical programme. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:304-11.
27. Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Song YW, Chen YH, et al. Safety and effectiveness of peficitinib (asp015k) in patients with rheumatoid arthritis: Final results (32 months of mean peficitinib treatment) from a long-term, open-label extension study in Japan, Korea, and Taiwan. *Rheumatol Ther.* 2021;8:425-42.
28. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315-24.
29. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580-8.
30. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American college of rheumatology/european league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-81.
31. Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, Onishi F, Yano S, Gomi Y, et al. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: The SHEZ study. *J Epidemiol.* 2015;25:617-25.
32. Ku CC, Zerboni L, Ito H, Graham BS, Wallace M, Arvin AM. Varicella-zoster virus transfer to skin by t cells and modulation of viral replication by epidermal cell

- interferon-alpha. *J Exp Med.* 2004;200:917-25.
33. Raivola J, Haikarainen T, Silvennoinen O. Characterization of jak1 pseudokinase domain in cytokine signaling. *Cancers (Basel).* 2019;12:78.
 34. Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the jak1/jak3 inhibitor, cp-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond).* 2010;7:41.
 35. Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, et al. Selective inhibition of jak1 and jak2 is efficacious in rodent models of arthritis: Preclinical characterization of incb028050. *J Immunol.* 2010;184:5298-307.
 36. Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Ishikura H, Saeki S, Kaneko Y. Efficacy and safety of the oral janus kinase inhibitor peficitinib (asp015k) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: A 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1057-64.
 37. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, et al. The jak inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of interferon-gamma and interleukin-17 production by human cd4+ t cells. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1790-8.
 38. Levin MJ, Hayward AR. The varicella vaccine. Prevention of herpes zoster. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:657-75.
 39. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, Dikranian A, Alten R, Pavelka K, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *The Lancet.* 2013;381:1541-50.
 40. Burmester GR, Lin Y, Patel R, van Adelsberg J, Mangan EK, Graham NM, et al. Efficacy and safety of sarilumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for the treatment of patients with active rheumatoid arthritis (MONARCH): A randomised, double-blind, parallel-group phase III trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:840-47.
 41. Takahashi N, Kojima T, Kida D, Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, et al. Concomitant methotrexate has little effect on clinical outcomes of abatacept in rheumatoid arthritis: A propensity score matching analysis. *Clin Rheumatol.* 2019;38:2451-59.
 42. Yamaguchi R, Tanaka E, Nakajima A, Inoue E, Abe M, Sugano E, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the biologics era from 2011 to 2015 and its association with methotrexate, biologics, and corticosteroids. *Mod*

Rheumatol. 2022;32:522-27.

43. Romao VC, Lima A, Bernardes M, Canhao H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: Can we predict toxicity? Immunol Res. 2014;60:289-310.
44. Kulu Y, Kawasaki H, Donahue JM, Kasuya H, Cusack JC, Choi EW, et al. Concurrent chemotherapy inhibits herpes simplex virus-1 replication and oncolysis. Cancer Gene Ther. 2013;20:133-40.
45. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. Arthritis Rheum. 2008;58:S92-s101.
46. Banko Z, Pozsgay J, Gati T, Rojkovich B, Ujfalussy I, Sarmay G. Regulatory b cells in rheumatoid arthritis: Alterations in patients receiving anti-tnf therapy. Clin Immunol. 2017;184:63-69.
47. Kim GW, Lee NR, Pi RH, Lim YS, Lee YM, Lee JM, et al. IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis: Past, present, and future. Arch Pharm Res. 2015;38:575-84.
48. Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, Yoshimoto K, Nishina N, Takeuchi T. Peripheral blood CD4(+)CD25(+)CD127(low) regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: Increase in regulatory T cells correlates with clinical response. Arthritis Res Ther. 2015;17:10.
49. Picchianti Diamanti A, Rosado MM, Scarsella M, Germano V, Giorda E, Cascioli S, et al. Abatacept (cytotoxic t lymphocyte antigen 4-immunoglobulin) improves B cell function and regulatory T cell inhibitory capacity in rheumatoid arthritis patients non-responding to anti-tumour necrosis factor-alpha agents. Clin Exp Immunol. 2014;177:630-40.

9. 業績目録

I. 主学術論文（英文原著）

- ◎1. Muramatsu T, Oku K, Ikenoue T, Kondo J, Hasegawa Y, Matsueda Y, Arinuma Y, Yamaoka k : Varied risk of developing herpes zoster among molecular targeting therapy in rheumatoid arthritis patients; a single-center study. The Kitasato Medical Journal, 53(1): in press.

II. 原 著（主学術論文を除く）

1. Arinuma Y, Hirohata S, Isayama T, Hasegawa Y, Muramatsu T, Kondo J,

Kanayama Y , Ino K , Matsueda Y , Oku K , Yamaoka K : Anti-ribosomal P protein antibodies in patients with systemic lupus erythematosus is associated with hyperferritinemia. International Journal of Rheumatic Disease, 25(1): 70 ~75, 2022.

2. Arinuma Y , Hirohata S , Isayama T , Hasegawa Y , Muramatsu T , Kondo J , Kanayama Y , Matsueda Y , Yamaoka K : The clinical significance of anti-Smith antibodies in patients with systemic lupus erythematosus detected by chemiluminescent enzyme immunoassay: a single-center retrospective cohort study. The Kitasato Medical Journal, 51(2): 109~116, 2021.

III. 著 書 な し

IV. 総説・講座

1. 村松 匠、東野 俊洋、山岡 邦宏：関節リウマチ治療におけるバイオ製剤と JAK 阻害薬の将来展望.日本病院薬剤師会雑誌 58(2): 156~161, 2022.
2. 村松 匠、山岡 邦宏：JAK 阻害薬について. 臨床リウマチ 33(3): 181~188, 2021.

V. 症例・臨床治験・その他

- 1. Kondo J , Arinuma Y , Matsueda Y , Hasegawa Y , Muramatsu T , Kanayama Y , Hoshiyama T , Tono T , Tanaka S , Oku K , Yamaoka K : A Patient with Castleman's Disease Initially Manifesting Symmetrical Synovitis with Pitting Edema. Modern Rheumatology Case Reports, 6(2): 309~313, 2022.
- 2. Muramatsu T , Tono T , Kanayama Y , Hasegawa Y , Kondo J , Hoshiyama T , Wada T , Arinuma Y , Tanaka S , Yamaoka K : A case of anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis developing reversible cerebral vasospasm syndrome successfully treated by multi-immunosuppressant combination including mycophenolate mofetil. Modern Rheumatology Case Reports, 5(1): 69 ~75, 2021.
3. Hasegawa Y , Arinuma Y , Tanaka S , Tono T , Tanaka T , Muramatsu T , Kondo J , Matsueda Y , Hoshiyama T , Wada T , Takayama Y , Yamaoka K : Haemophilus influenzae Non-type b Infection in an Adult Patient with Systemic Lupus Erythematosus. Internal Medicine, 59(23): 3097~3101,2020.
4. 池村 澄枝、増澤 真実子、村松 匠、翁 祖誠、天羽 康之：肛囲潰瘍から診断に至ったメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患の1例. Skin Cancer, 34(3): 215 ~218, 2019.

10. 図表

表 1. ベースラインの患者背景と観察情報

	治療薬群					欠損
	全患者	MTX 群	TNF 阻害薬群	IL-6R 阻害薬群	CTLA4-Ig	
n	899	174	389	169	106	61
帯状疱疹の発症 *	61 (6.8)	13 (7.5)	27 (6.9)	10 (5.9)	6 (5.7)	5 (8.2)
観察期間 (年) †	2.0 [0.6,4.9]	5.1 [1.9,8.9]	1.9 [0.4,4.4]	1.5 [0.5,4.3]	1.5 [0.5,3.1]	0.8 [0.3,1.9]
女性 *	725 (80.6)	135 (77.6)	317 (81.5)	135 (79.9)	92 (86.8)	46 (75.4)
年齢 (歳) ‡	58.3 (13.8)	57.5 (12.9)	56.5 (14.1)	59.1 (13.3)	63.2 (13.6)	61.0 (14.2)
罹病期間 (年) †	5.9 [0.9,13.6]	0.3 [0.0,4.8]	6.7 [1.8,13.6]	7.6 [1.7,17.0]	8.5 [2.0,19.0]	9.0 [1.2,15.1]
帯状疱疹の既往 *	86 (9.6)	11 (6.3)	33 (8.5)	27 (16.0)	7 (6.6)	8 (13.1)
抗 CCP 抗体陽性 *	554 (82.8)	102 (76.7)	221 (84.4)	115 (83.9)	75 (84.3)	41 (85.4)
CRP (mg/dL) †	1.0 [0.2,2.9]	0.6 [0.2,1.9]	1.2 [0.2,3.0]	1.3 [0.3,3.4]	0.8 [0.1,2.9]	0.9 [0.1,2.8]
ESR (mm/時間) †	38.0 [20.0,59.8]	37.0 [20.0,62.0]	39.5 [19.0,58.8]	40.0 [27.0,58.0]	34.0 [19.0,55.2]	31.5 [16.8,65.5]
DAS-28-CRP †	4.2 [3.5,5.1]	3.9 [3.2,4.9]	4.3 [3.5,5.2]	4.2 [3.7,5.0]	4.2 [3.6,4.9]	4.3 [3.3,5.2]
SDAI †	19.5 [13.5,29.5]	15.5 [11.3,26.6]	19.8 [11.8,31.1]	20.6 [13.8,28.3]	19.3 [15.8,28.6]	22.4 [16.5,30.6]
CDAI †	17.5 [11.8,27.0]	14.0 [10.0,25.4]	17.5 [10.7,29.1]	17.7 [13.1,24.1]	16.9 [14.3,24.4]	19.2 [15.5,27.4]
MTX 使用 *	673 (74.9)	174 (100.0)	306 (78.7)	90 (53.3)	71 (67.0)	32 (52.5)
MTX 投与量 (mg/週) †	8.0 [0.0,10.0]	6.0 [4.0,8.0]	8.0 [4.0,10.5]	6.0 [0.0,10.0]	8.0 [0.0,10.0]	8.0 [0.0,10.0]
グルココルチコイド使用 *	537 (59.7)	78 (44.8)	244 (62.7)	107 (63.3)	68 (64.2)	40 (65.6)
PSL 換算投与量 (mg/日) †	3.0 [0.0,5.0]	0.0 [0.0,5.0]	3.0 [0.0,6.0]	3.0 [0.0,6.0]	3.0 [0.0,5.0]	4.0 [0.0,5.0]

表 1. ベースラインの患者背景と観察情報 (続き)

	全患者	治療薬群					欠損
		MTX 群	TNF 阻害薬群	IL-6R 阻害薬群	CTLA4-Ig	JAK 阻害薬群	
n	899	174	389	169	106	61	
他の csDMARDs *	285 (31.7)	51 (29.3)	124 (31.9)	59 (34.9)	37 (34.9)	14 (23.0)	0
サラズスルフアピリジン *	144 (16.0)	30 (17.2)	53 (13.6)	33 (19.5)	22 (20.8)	6 (9.8)	0
レフルノミド *	7 (0.8)	0 (0.0)	4 (1.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	0
ブシラミン *	73 (8.1)	18 (10.3)	34 (8.7)	9 (5.3)	9 (8.5)	3 (4.9)	0
タクロリムス *	54 (6.0)	4 (2.3)	18 (4.6)	18 (10.7)	10 (9.4)	4 (6.6)	0
イグラチチモド *	13 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (2.4)	4 (3.8)	1 (1.6)	0
ミゾリピン *	10 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.8)	3 (1.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0

脚注: * 人数 (%); † 中央値 [四分位範囲]; ‡ 平均値 (標準偏差); MTX, メトトレキサート; TNF, 腫瘍壊死因子; IL-6R, インターロイキン-6 受容体; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; JAK, ヤヌスキナーゼ; CCP, 環状シトルリン化蛋白; CRP, C 反応性蛋白; ESR, 赤血球沈降速度; DAS-28-CRP, 疾患活動性スコア 28-CRP; SDAI, 簡易的疾患活動指数; CDAI, 臨床的疾患活動指数; PSL, プレドニゾン; csDMARDs, 従来型合成疾患修飾抗リウマチ薬。

表 2. 多変量解析による帯状疱疹の発症と DMARD との関係

	ハザード比 (95%信頼区間)
MTX との併用	
MTX のみ	<i>Reference</i>
CTLA4-Ig, MTX 非併用	1.80 (0.44 to 7.26)
CTLA4-Ig, MTX 併用	1.01 (0.26 to 3.78)
IL-6R 阻害薬, MTX 非併用	2.23 (0.84 to 5.88)
IL-6R 阻害薬, MTX 併用	0.57 (0.12 to 2.68)
JAK 阻害薬, MTX 非併用	2.48 (0.49 to 12.6)
JAK 阻害薬, MTX 併用	4.72 (1.20 to 18.6)
TNF 阻害薬, MTX 非併用	0.80 (0.21 to 3.04)
TNF 阻害薬, MTX 併用	1.64 (0.79 to 3.43)
男性	0.64 (0.30 to 1.37)
年齢 (/10 歳)	1.21 (0.95 to 1.54)
罹病期間 (/10 年)	1.03 (0.78 to 1.36)
帯状疱疹の既往	0.77 (0.28 to 2.13)
抗 CCP 抗体陽性	1.34 (0.61 to 2.91)
赤血球沈降速度 (mm/時間)	1.00 (0.99 to 1.01)
グルココルチコイド投与	1.55 (0.87 to 2.75)

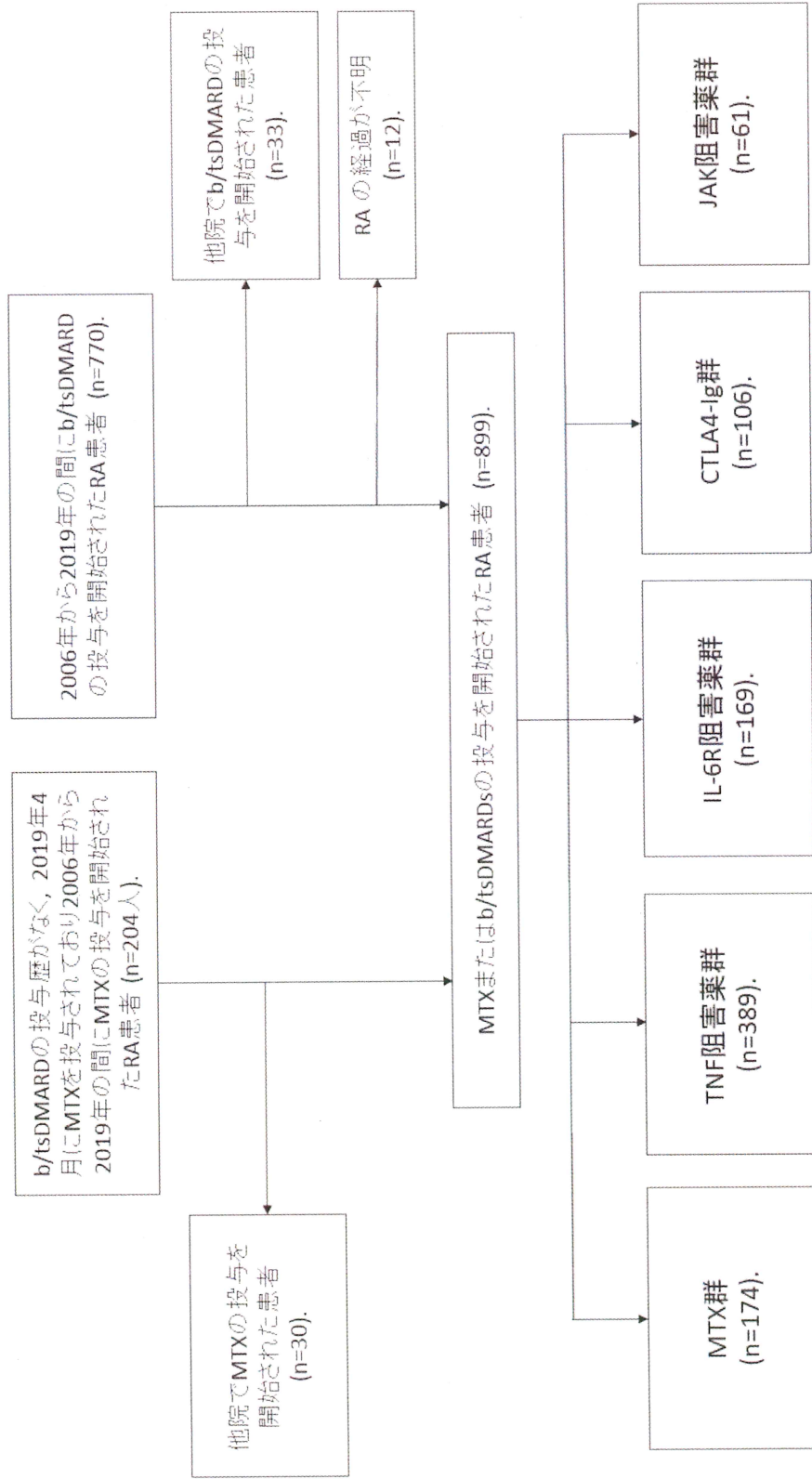
脚注: MTX, メトトレキサート; TNF, 腫瘍壊死因子; IL-6R, インターロイキン-6 受容体; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; JAK, ヤヌスキナーゼ; CCP, 環状シトルリン化蛋白.

表 3. 傾向スコアマッチング法による帯状疱疹の発症とメトトレキサートの関係

	ハザード比 (95%信頼区間)	
全患者データ	0.60	(0.25 to 1.43)
層別化データ		
JAK 阻害薬または TNF 阻害薬, MTX 併用	1.32	(0.50 to 3.49)
CTLA4-Ig または IL-6R 阻害薬, MTX 併用	0.31	(0.10 to 0.91)

脚注: MTX, メトトレキサート; JAK, ヤヌスキナーゼ; TNF, 腫瘍壊死因子; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; IL-6R, インターロイキン-6 受容体.

図 1. 患者抽出のフローチャート



患者抽出のフローチャートを示す。略語: b/tsDMARDs, 生物学的・分子標的型合成疾患修飾抗リウマチ薬; MTX, メトトレキサート; RA, 関節リウマチ; TNF, 腫瘍壊死因子, IL-6R, インターロイキン-6 受容体; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; JAK, ヤヌスキナーゼ。

図 2. 帯状疱疹の発症に関する Kaplan-Meier 曲線

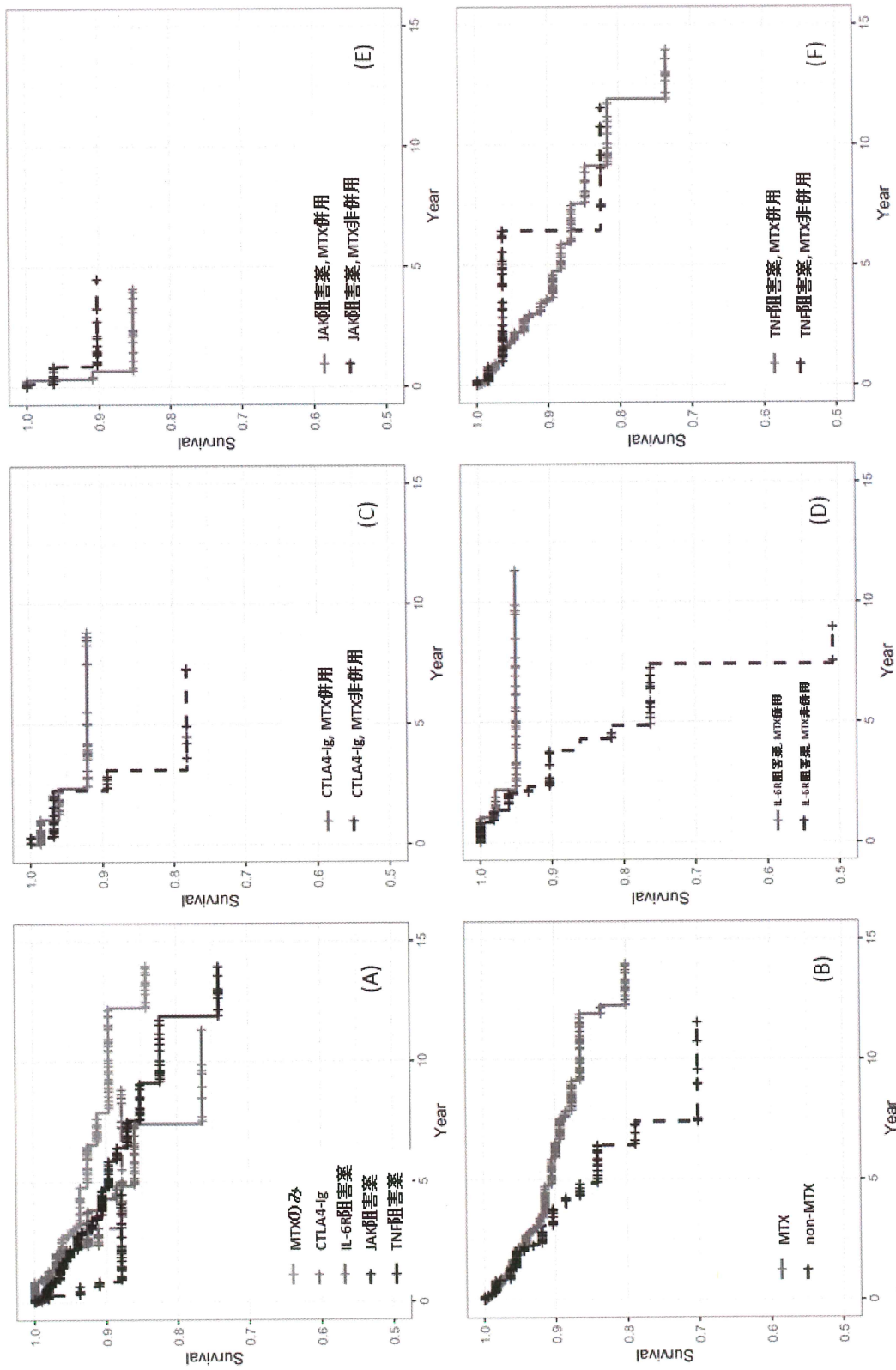
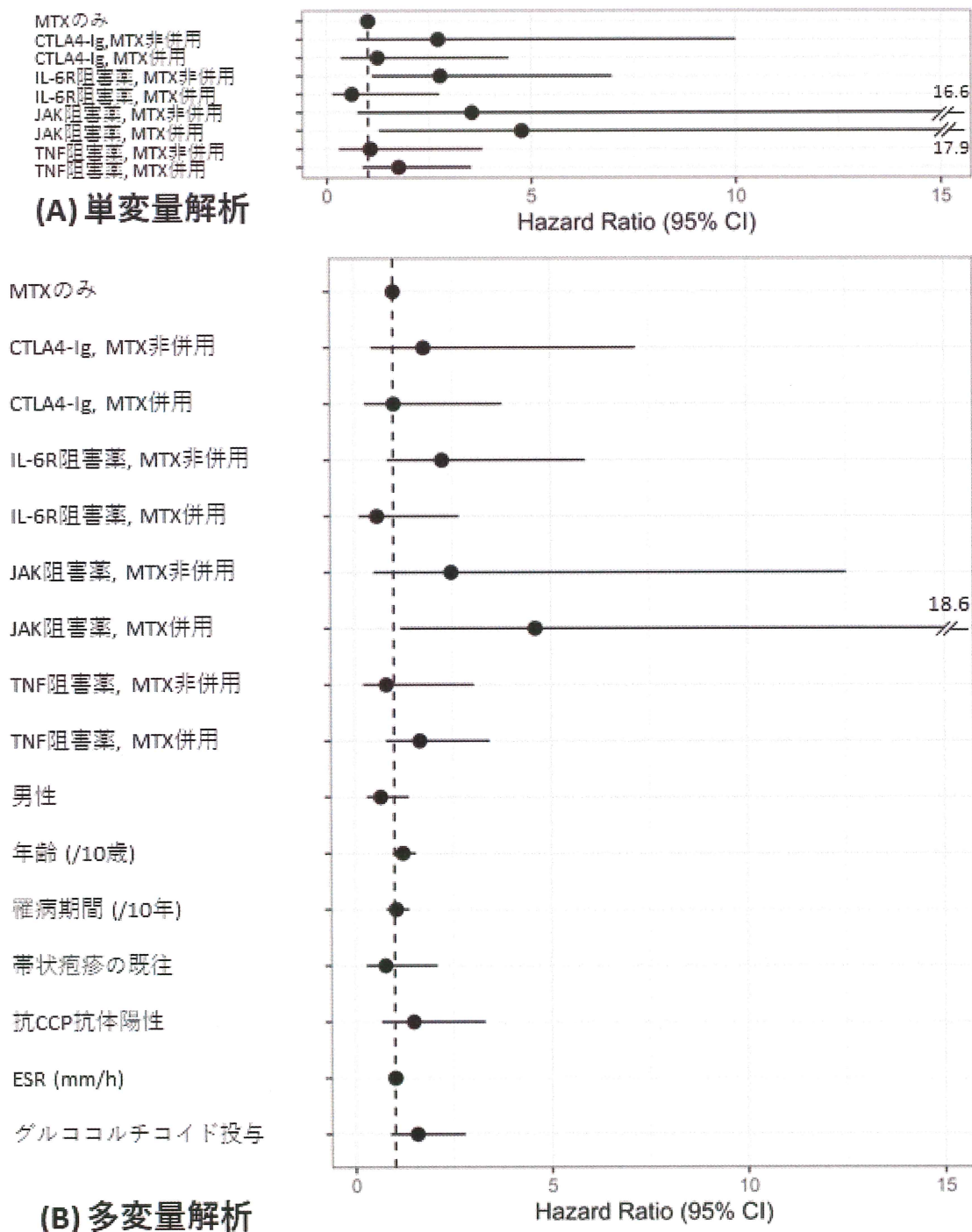


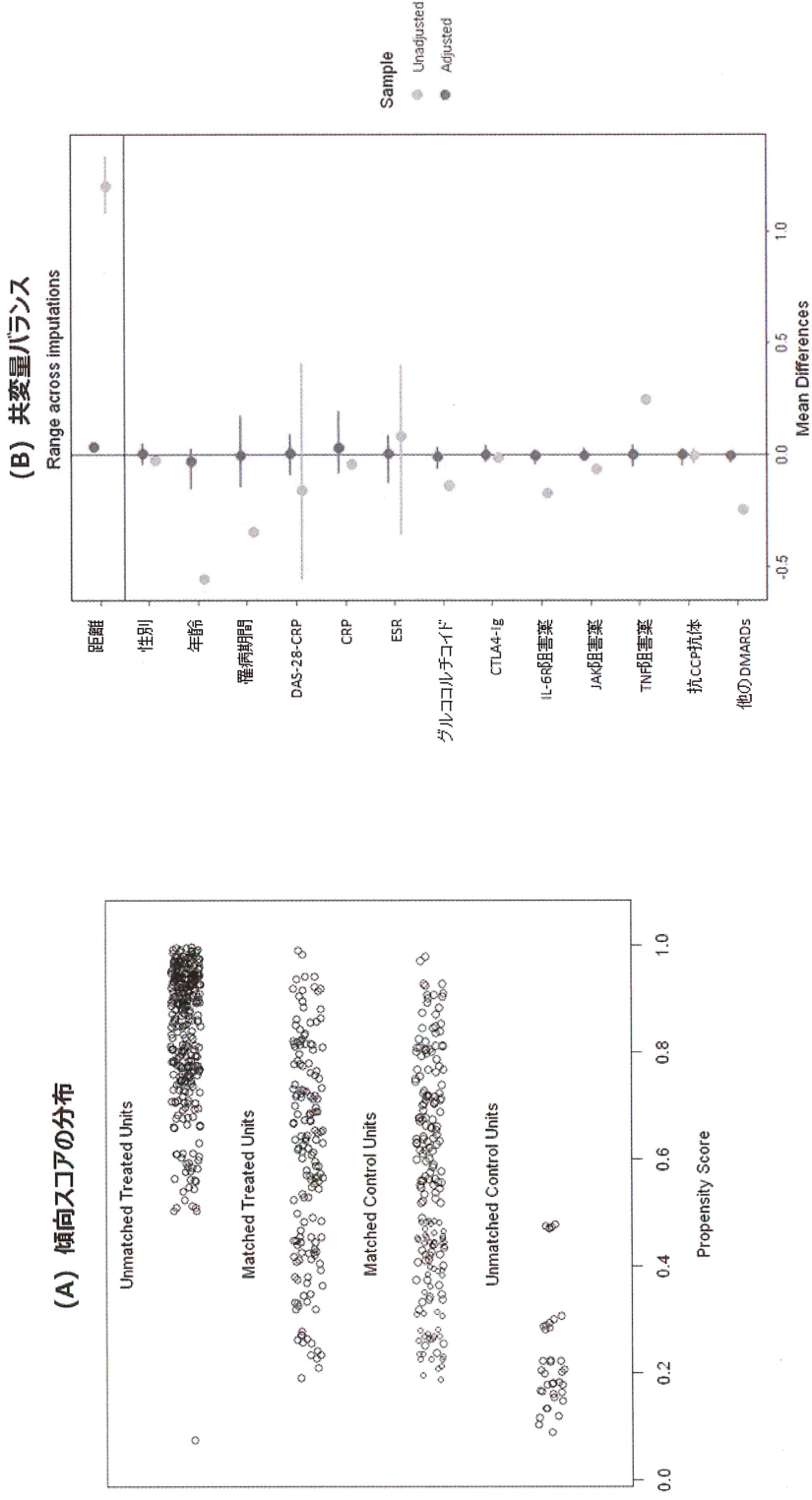
図 2. 帯状疱疹の発症に関する Kaplan-Meier 曲線 (続き)
帯状疱疹の発症に関する Kaplan-Meier 曲線を示す. (A) MTX, b/tsDMARDs 使用により層別化. (B) MTX 使用による層別. (C) CTLA4-Ig 投与患者における MTX 使用による層別化. (D) IL-6R 阻害薬投与患者における MTX 使用による層別化. (E) JAK 阻害薬投与患者における MTX 使用による層別化. (F) TNF 阻害薬投与患者における MTX 使用による層別化. 略語: b/tsDMARDs, 生物学的・分子標的型合成疾患修飾抗リウマチ薬; MTX, メトトレキサート; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; IL-6R, インターロイキン-6 受容体; JAK, ヤヌスキナーゼ; TNF, 腫瘍壊死因子.

図 3. 帯状疱疹の発症と DMARD との関係



帯状疱疹の発症と薬剤の関連についての (A) 単変量解析と (B) 多変量解析. 縦軸の破線は Hazard Ratio =1 を意味する. 略語: MTX, メトトレキサート; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; IL-6R, インターロイキン-6 受容体; JAK, ヤヌスキナーゼ; TNF, 腫瘍壊死因子; CCP, 環状シトルリン化蛋白; ESR, 赤血球沈降速度.

図 4. 傾向スコアマッチングの分布と共変量バランス



メトトレキサート治療の平均効果に関する分析のための傾向スコアの分布と (B) 共変量バランス. 略語: DAS-28-CRP, 疾患活動性スコア 28-CRP; CRP, C 反応性蛋白; ESR, 赤血球沈降速度; CTLA4-Ig, 細胞傷害性 T リンパ球抗原 4-免疫グロブリン; IL-6R, インターロイキン-6 受容体; JAK, ヤヌスキナーゼ; TNF, 腫瘍壊死因子; CCP, 環状シトルリン化蛋白; DMARDs, 疾患修飾抗リウマチ薬.