

学位論文要旨

氏名 村松 匠



論文題目

「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)

指導教授承認印

山岡邦彦

「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)

氏名 村松 匠

【背景】

関節リウマチ (RA) は、関節の疼痛・腫脹を来とし、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（HR1.32、95%CI0.50–3.49）、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（HR0.31、95%CI0.10–0.91）。

【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 併用があたえる影響は、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。