HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

# Risk factors for hypersensitivity reactions to tocilizumab introduction in systemic juvenile idiopathic arthritis



| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2019-06-07<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 安岡, 竜平<br>メールアドレス:<br>所属: |
|---|---|
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00003563 |

博士（医学）　安岡　竜平

論文題目
Risk factors for hypersensitivity reactions to tocilizumab introduction in systemic juvenile idiopathic arthritis
(全身型若年性特発性関節炎における、トシリズマブ導入早期の過敏性反応に関するリスク因子の検討)

論文の内容の要旨
［はじめに］
全身型若年性特発性関節炎（sJIA）は、自然免疫の異常を背景とし、全身性の炎症を繰り返す自己炎症性疾患である。その病態に Interleukin（IL）-6、IL-1、IL-18 などの炎症性サイトカインの過剰産生が関与すると報告されている。sJIA の治療としてグルココルチコイド（GC）の全身投与が主に用いられる。GC の減量にともない再燃する難治例は、生物学的製剤の併用が必要である。ヒト化抗 IL-6 受容体抗体製剤の Tocilizumab（TCZ）は sJIA に対する治療の有効性が確認されている。一方で、Hypersensitivity Reactions（HSR）として知られる Infusion Reaction やアレルギー反応により、TCZ の投与を断念した症例がある。しかし sJIA に対する TCZ 投与時の HSR のリスク因子を検討した文献は少ない。この研究の目的は、sJIA 患者に対して TCZ を投与した際の、開始初期の HSR 症例の特徴を決定し、HSR を起こさなかった症例と比較してリスク因子を明らかにすることである。
［対象と方法］
2004年7月から2015年12月の期間にsJIAに対してTCZを導入した症例とした。HSR症例は全例3回目に出現したため、対象として、投与3回目までにHSRを起こさなかった群を非HSR群とした。臨床症状（体温、発疹、関節所見: 熱感または腫脹を伴うもの）、臨床検査値（WBC、Plt、CRP、Ferritin、D-dimmer、AST、ALT、LDH、uβ2MG/uCre）を、診療録を用いて後方視的に検討した。また、サイトカイン（neoputerin、IL-18、 IL-6、Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor（sTNFR）1、sTNFR2）は、TCZ導入前と、TCZ3回目投与直前の血清が残っている症例で測定した。この研究はあいち小児保健医療総合センターの倫理委員会の承認を得た（承認番号201683）。
［結果］
症例は 40 例で、HSR 群は 5 例（男女比 0: 5、TCZ 導入時年齢の中央値 2 歳 6 ヶ月 範囲 2 歳 1 ヶ月～10 歳 6 ヶ月）、非 HSR 群は 35 例（男女比 20: 15、TCZ 導入時年齢の中央値 7 歳 5 ヶ月 範囲 2 歳 10 ヶ月～25 歳 11 ヶ月）であった。
HSR の症状は発熱のみから多臓器症状まで様々であった（呼吸器症状 1 例、消化器症状 2 例、循環器症状 1 例、発熱 3 例）。HSR 出現までの時間は TCZ 開始 35 分後から 5 時間までの範囲であった。
HSR 群は非 HSR 群と比較して有意に身長、体重、年齢が低かった。また、発症

から TCZ 導入までの期間や、導入の 4 週間前からの治療内容に差を認めなかった。
HSR 群は TCZ 導入前の体重あたりの Prednisolone（PSL）換算使用量が有意に多かった。
初回投与前の臨床所見では、HSR 群は TCZ 導入前日から初回投与までの最高体温が有意に高かった。TCZ 導入日の発疹や関節所見には差を認めなかった。血液検査やサイトカインには有意差を認めなかった。
TCZ 導入後から 3 回目 TCZ 投与まででは、HSR 群は TCZ3 回目投与直前の体重あたりの PSL 換算使用量が有意に多かった。また、TCZ の投与間隔は有意に短かった。臨床所見では、HSR 群は 37.5℃以上の発熱を認めた症例が有意に多かった。TCZ3 回目投与前日から投与までの最高体温、発疹、関節所見に差はなかった。血液検査では、TCZ 導入後に全症例の CRP は測定感度未満となった。しかし HSR 群の 4/5 例だけが、TCZ 投与 3 回目までに CRP が有意に測定可能となった。また、HSR 群は TCZ3 回目投与前の WBC、CRP、sTNFR2 が有意に高値であった。また TCZ 導入前と TCZ3 回目投与前の変化率では、HSR 群は IL-18 が低下しにくく、IL-6 が上昇していた。
HSR 群で 3 回目投与直前の血清が残っている 4 例で抗 TCZ-IgG/IgE 抗体を測定し、全例抗 TCZ-IgE 抗体が陽性であった。
［考察］
　本研究から年齢、身長、体重が低いことや疾患活動性が高いことが HSR のリスク因子の可能性があると考えられた。また 4 例で抗 TCZ-IgE 抗体が陽性であった。
低年齢、低身長、低体重のいずれかの因子を有している患者は血中 TCZ 濃度が低下しやすいと報告されている。さらに、血中 TCZ 濃度が継続的に定量下限値未満であることは抗 TCZ 抗体（IgG、IgE）の産生リスクと報告されている。血中 TCZ 濃度の低下と抗 TCZ 抗体の産生は、高い疾患活動性の結果かもしれない。HSR における抗 TCZ-IgE 抗体の関連が報告されている。低年齢や高疾患活動性が IgE による HSR に関係しているかもしれない。
また HSR 群は、TCZ 導入後も sJIA の活動期で認められる発熱や WBC、CRP、IL-18、IL-6、sTNFR2 の上昇を認めたことより、疾患活動性が高かったと考えられる。他の生物学的製剤ではあるが、悪性血液疾患を対象とした Rituximab では HSR の発現や重症化のリスク因子として高疾患活動性やサイトカインの増加が報告されている。TCZ も同様に、疾患活動性が HSR のリスク因子の可能性が示唆される。
　sJIA では疾患活動性が高い時に IL-18 が上昇するが、IL-18 は IL-2 の存在下で T 細胞に、IL-3 の存在下で好塩基球、マスト細胞に作用して IL-4、IL-9、IL-13 を産生する。結果として IgE 抗体産生やアレルギー炎症といった Th2 型免疫応答を誘導することが報告されている。本症例では IL-2 や IL-3 は測定できておらず、好塩基球、マスト細胞の活性化は証明できていない。しかし IL-18 が高値となる病態が HSR の誘因となる可能性が考えられる。

［結論］

年齢、身長、体重が低い症例、疾患活動性が高い症例は HSR のリスク因子の可能性があり、TCZ 投与に際し HSR に注意が必要である。