

氏名	やまもと しょうたろう 山本 翔太郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 798号
学位授与年月日	令和 2年 12月 4日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	関節リウマチ患者における TNF 阻害薬がツベルクリン反応検査に与える影響の検討
論文審査委員	(委員長) 教授 山田 俊幸 (委員) 教授 松村 正巳 准教授 間藤 尚子

論文内容の要旨

1 研究目的

TNF (tumor necrosis factor) 阻害薬の登場により関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の予後は大きく改善した。しかし、結核等の感染症の副作用も報告されている。ツベルクリン反応検査 (tuberculin skin test, TST) は TNF 阻害薬投与前の結核のスクリーニングのために用いられるが、TNF 阻害薬が TST に与える影響について検討した報告は少なく、TNF 阻害薬投与中の TST の有用性については明らかではない。本研究では RA 患者における TNF 阻害薬が TST に与える影響について調べた。

2 研究方法

TNF 阻害薬で1年間以上治療され、インフォームドコンセントが得られた自治医科大学附属病院アレルギー・リウマチ科に通院中の成人 RA 患者 91 人 (インフリキシマブ 40 人、エタネルセプト 51 人) を対象とした。TST は TNF 阻害薬の投与前の時点 (T1) と TNF 阻害薬を投与して1年以上経過した時点 (T2) に実施した。TST は一般診断用精製ツベルクリン (0.5 µg/mL) を 0.1 mL を前腕屈側中央部に皮内注射し、48 - 72 時間後に陰性 (紅斑 10 mm 未満)、弱陽性 (紅斑 10 mm 以上かつ硬結なし)、中等度陽性 (紅斑 10 mm 以上かつ硬結あり)、強陽性 (紅斑 10 mm 以上かつ硬結に加え、二重発赤、水疱、または壊死を伴う) に分類した。TST が中等度陽性または強陽性の場合、もしくは画像検査から結核感染の既往を疑う場合や活動性結核患者との接触歴がある場合には潜在性結核感染症としてイソニアジドの投与を行った。T1 と T2 の TST の結果は Wilcoxon signed-rank test、T1 と T2 における TST の結果の相関は Spearman's rank correlation coefficients を用いて比較した。T1 と T2 のプレドニゾロン (prednisolone, PSL) の投与量は Wilcoxon signed-rank test で比較した。p < 0.05 の時、統計学的に有意差ありと定義した。本研究は自治医科大学倫理委員会に承認され (臨 B08-31、臨 B08-73)、ヘルシンキ宣言に則って実施した。また本研究は University hospital Medical Information Network database に登録した (UMIN000021048)。

3 研究成果

T1ではTSTの結果は陰性が45人(49.4%)、弱陽性が19人(20.9%)、中等度陽性が20人(22.0%)、強陽性が7人(7.7%)であった。T2では陰性が44人(48.3%)、弱陽性が20人(22.0%)、中等度陽性が16人(17.6%)、強陽性が11人(12.1%)であった。年齢の中央値(範囲)は57歳(17 - 85歳)、T1とT2の検査間隔の中央値(範囲)は2.4年(1.0 - 4.6年)であった。PSL投与量の中央値(範囲)はT1では5 mg/日(0 - 10 mg/日)、T2では3 mg/日(0 - 25 mg/日)で有意に減少していた($p = 0.004$)。21人(23.1%)がT1よりもT2の結果が増強し、20人(22.0%)が減弱し、50人(54.9%)が不変であった。T1とT2でTSTの結果に有意差はなく($p = 0.657$)、T1とT2におけるTSTの結果には有意な正の相関がみられた($r = 0.491, p < 0.001$)。インフリキシマブ、エタネルセプト別についてもTSTの結果について検討したが同様の結果であった。本研究ではTSTが増強した21人を含めすべての症例で活動性結核の発症者はいなかった。

4 考察

本研究ではT1とT2でTSTの結果には有意差はみられず、RA患者においてTNF阻害薬はTSTの結果に影響を与えなかった。TSTは同一患者、同一検者であっても結果にばらつきが生じる上、T1とT2のTSTの実施者が異なっていたことが本研究におけるT1とT2のTSTの結果の変化に影響を与えた主因と考えた。ブースター効果はTSTの2回の間隔が2.4年と長いことからTSTへの影響は少ないと考えられた。PSLはTSTを抑制するが、T1からT2でのPSLの投与変化量は-2 mg/日と少量であり、本研究での影響は少ないと考えた。文献考察から従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬の影響はないと考えた。事後解析になるがイソニアジドの投与の有無によるT1からT2のTSTの結果に影響を与えなかった($p = 0.958$, Fisher's exact test)。本研究においてTSTが21人で増強したが、活動性結核を示唆する所見は認められなかったためTSTの増強の臨床的意義は不明であった。そのため、本研究の長期的なフォローや症例の蓄積によるTSTの増強の臨床的意義の検討が今後の課題である。

5 結論

RA患者においてTNF阻害薬はTSTの結果に影響を与えないことから、TNF阻害薬投与中でもTSTは結核のスクリーニング検査となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

関節リウマチ (RA) は、関節炎の進行を阻止することが困難な難治疾患であったが、炎症関連分子を標的にした抗体、分子治療薬の登場で活動性をコントロールできる疾患に変わってきている。代表的な治療薬は腫瘍壊死因子 (TNF) を標的にしたもので、その有用性は既に確立されている。ただし、この治療は生体防御的な炎症発現をも抑制することから、結核を含む日和見感染の発症を増加させることが報告されてきた。実際に RA 患者に TNF 阻害薬を施す前には結核感染の有無が確認され、その検査法としてツベルクリン反応 (TST) が用いられてきた。また、治療開始後の TST の陽転化は新規感染や再活性化を示唆する。このように TST は期待される判定法であるが、申請者は TNF 阻害薬自体が TST の反応過程に作用して結果判定に影響するのではないかという疑問を抱き、これを検証するために本研究が行われた。TNF 阻害薬であるインフリキシマブ (抗 TNF- α 抗体)、またはエタネルセプト (TNF 受容体制剤) を 1 年間以上投与されている患者 (91 例) を対象とし、TNF 阻害薬投与前にスクリーニング検査 (T1) として TST を実施し、TNF 阻害薬投与後に再度 TST (T2) を実施した。その結果 T1 では 45 人 (49.4%) が陰性、19 人 (20.9%) が弱陽性、20 人 (22.0%) が中等度陽性、7 人 (7.7%) は強陽性、T2 では 44 人 (48.3%) は陰性、20 人 (22.0%) が弱陽性、16 人 (17.6%) が中等度陽性、11 人 (12.1%) が強陽性であった。T1 から T2 への変化では、50 人 (54.9%) が不変、21 人 (23.1%) が T2 で増強、20 人 (22.0%) が T2 で減弱した。この T2 での変化について、ステロイド剤の減量の影響、イソニアジド予防内服の影響を検討したが、明確な関連は見いだせなかった。以上より、TNF 阻害薬は結核感染症のスクリーニング検査として用いられる TST に影響を与えないと結論づけた。

TST が TNF 阻害剤に影響されないことは、海外の先行論文のいくつかでも確認されており、申請者はその理由として TNF- α は確かに TST における皮膚反応に関与するが、他のサイトカイン、免疫機構も関与しているため、TNF 阻害だけでは TST の結果を左右しないと考察した。研究の限界も考察しており、例えば時代的なことで、インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) がなされていないこと、TST の施行者が一定していなかったため判定の個人差を除外できないことなどである。そのような限界はあるものの、本邦における患者群で TNF 阻害治療における TST の有用性に一定の見解を提供した意義は大であり、審査員全員一致で学位授与に値すると判断した。

試問の結果の要旨

提出された当初の学位論文は、英文誌に掲載された論文の和訳にほぼ近いことから、プレゼンで述べられたステロイド剤の量によるサブ解析なども有用な情報であるため、論文に盛り込むよう指示があり、申請者はこれに的確に応えた。また、本研究では対象患者の半数が潜在性結核感染症と定義されたことに、多すぎる印象との意見が出されたが、リウマチ領域での基準であることなどを明確に答えた。本研究が計画、実施されたのは 10 年以上前にさかのぼり、申請者は本学の学生時代であったことから、研究への寄与度につき問われた。学生であったが、フリーコーススチューデントとして本研究に関与していたこと、結果データを受け取り独自で解析したことなどが分かり、主体的な関与であったと判断した。また、TNF- α の作用機序、結核発症のメカニズム、TST の反応機序など、周辺の基礎的事項も学習していると判断された。