

Thesis

関節リウマチにおけるインフリキシマブによる 投与時反応発症の予測因子に関する検討

臨床医学研究系 内科学

奥山 あゆみ

【背景および目的】投与時反応は、抗TNF α 抗体製剤であるインフリキシマブで治療している一部の関節リウマチ患者でみられる代表的な有害事象である。これまでにインフリキシマブなどのTNF阻害薬の有効性と関連する因子として、抗体製剤の処理に關与するFc γ 受容体分子の遺伝子多型の寄与が示唆されてきた。しかし、投与時反応の有無と、Fc γ 受容体分子との関連については今まで報告がない。従って、本研究はこの遺伝子多型を中心に、インフリキシマブによる投与時反応を惹起する寄与因子について調査することを目的として行われた。

【方法】対象は当科でインフリキシマブによる治療を受けた関節リウマチ患者96人である。Fc γ 受容体の遺伝子多型は、PCR分析によりFCGR3A 158F/VとFCGR3B NA1/NA2を検討した。またグルココルチコイドの使用状況あるいは抗インフリキシマブ抗体の存在を含む、各種背景因子についても合わせて検討を行った。

【結果】インフリキシマブによる治療開始後の52週間で、投与時反応は17人(18%)にみられた。FCGR3B NA1/NA1遺伝子多型は投与時反応をおこした患者の75%にみられ、投与時反応のない患者では37%しかみられなかった。グルココルチコイドの使用率は投与時反応をおこした患者では53%であり、一方で投与時反応のない患者では80%に使用されていた。多変量ロジスティック解析では、FCGR3B NA1/NA1遺伝子多型の存在とグルココルチコイドを使用しないことは投与時反応の独立した予測因子であった。抗インフリキシマブ抗体の存在も投与時反応と関連性が示された。

【結論】インフリキシマブによる投与時反応について、FCGR3B NA1/NA1遺伝子多型、グルココルチコイドの使用状況、抗インフリキシマブ抗体の存在が予測因子となることが示された。

緒言

関節リウマチ(以下RA)は、マクロファージなど炎症細胞が産生する種々のサイトカインにより関節に炎症をおこし、関節が破壊され、機能障害により生活の質を落とす疾患である。腫瘍壊死因子(TNF) α に対するキメラ型モノクローナル抗体であるインフリキシマブ(以下IFX)を始めとした生物学的製剤は、RAの治療方針の革命的な変革を引きおこした¹⁾。劇的な効果の一方で、メトトレキサート(以下MTX)併用下でIFXによる治療を受けるRA患者の約10~23%は投与時反応(発熱、全身倦怠感、頭痛、紅斑、蕁麻疹)を経験し、本邦においては感染症、呼吸器疾患の次に認められ、IFX治療において問題となる²⁻⁶⁾。その一部ではアナフィラクトイド症状の

ような重篤な投与時反応もみられる⁵⁾。

IFXにより治療されたRA患者の中で、抗核抗体陽性、MTX非併用の場合、抗核抗体陰性、MTX併用などの場合と比較し、投与時反応を多く認める、との報告があり³⁾、免疫抑制が不十分な状態では抗IFX抗体(以下AIA)の産生が増加し、投与時反応の頻度が増えたと考えられる。

実際にAIAと治療効果、投与時反応に関する報告では、IFX治療中止例では血清IFX濃度は低下し、IFXの増量が必要であった例、IFX治療効果不十分例、IFX投与後に投与時反応がみられた例では有意に高力価でAIAが検出されていた⁷⁾。

AIAはIFXと免疫複合体を形成し、その免疫複合体が好中球やマクロファージなどの免疫担当細胞表面に発現するFc γ 受容体(Fc γ R)に結合し、脱顆粒、ファゴサイトーシスや抗体依存性細胞障害活性(ADCC)などの細胞の機能に影響を与える。

Fc γ Rは3つの主要なファミリー、Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD16) からなり、それらはFCGR1A, FCGR1B, FCGR1C, FCGR2A, FCGR2B, FCGR2C, FCGR3A, FCGR3Bの8つの遺伝子でコードされている。これらのうち機能的な遺伝子多型を持つものはFc γ RIIa, IIb, IIIa, IIIbであるとされる⁸⁾。

Fc γ RIはIgGのFc部分に対して親和性が高いが、遺伝子多型の報告は認められていない。FCGR2Aの遺伝子多型131H/Rは、Fc γ RIIa分子とヒトIgG2分子との結合親和性に強く影響するが、IgG1とIgG3との結合への影響は限定的である⁹⁾。FCGR2Bの遺伝子多型232I/Tは、抑制性のシグナル伝達の強さに関与し、232Tは抑制が障害されることが知られている。本研究では、IFXはIgG1であるため、IgG1との結合に強く関与するFCGR3A 158F/VとFCGR3B NA1/NA2に着目し、RA患者におけるIFXによる投与時反応、AIA産生と、FCGR3Aおよび3B遺伝子多型との関連の可能性について検討した。また同時に、グルココルチコイドの使用状況などを含む、各種背景因子と投与時反応との関連性についても合わせて検討した。

方法

患者

対象は、1987年のアメリカリウマチ学会のRA分類基準⁹⁾を満たしたRA患者で、2003年4月から2008年3月の間に埼玉医科大学総合医療センターにおいて、日本リウマチ学会の抗TNF生物学的製剤の使用ガイドライン¹⁰⁾に従ったIFX加療を受け、かつその後52週以上経過観察されたRA患者96人である。これらの患者は全て口頭および文書にて同意を取得している。IFX治療は、基礎治療としてのMTXに加え、IFXを0, 2, 6週目および、以後8週毎に3 mg/kgで点滴投与した。投与時反応はIFX投与中から投与終了後24時間以内に認めた急性の過敏反応様症状(発熱、発疹など)とした。

有効性と安全性の評価

患者は52週間観察された。疾患活動性の評価のため、血清CRP値、血清Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)値、血清CRP値を使って計算した28関節によるDisease Activity Score (DAS28-CRP)、Health Assessment Questionnaire-Disease Index (HAQ-DI)を調べた。また、診察医は52週にわたり全ての有害事象を記録した。

AIAの測定

AIAはELISAキット (immunodiagnostic, Bensheim, Germany) を用いて測定した。リウマトイド因子(以下RF)の影響を避けるため、固相化抗原としてIFXのF(ab)₂部分を用いて96穴プラスチック板の各ウェルに固相化した。被験血清はPBSで

200倍に希釈し、各ウェルに100 μ lずつ滴下し、4 $^{\circ}$ Cで24時間反応させた。PBSで5回洗浄後、horseradish peroxidaseで標識された抗ヒトIgG抗体を100 μ l加えた。60分反応後、PBSで3回洗浄し、酵素基質(3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine)を各ウェルに100 μ l加え、室温で10分間反応させた後に、反応停止液50 μ lを加え、OD₄₅₀とOD₆₂₀の吸光度をELISA reader (Multiskan JX, Thermo Fisher Scientific 社)で測定し、その差を吸光度とした。

Fc γ R遺伝子多型

患者のヘパリン加静脈血から、フェノールクロロフォルム抽出によりゲノムDNAを抽出した。Fc γ Rの遺伝子多型をPCR分析によりFCGR3A 158F/VとFCGR3B NA1/NA2を解析した。FCGR3Aの共通のプライマーは5'-TCCAAAAGCCACACTCAAAGA-3'とし、FCGR3A (V)のプライマーを5'-CTGAAGACACATTTTACTCCCAA-3'、FCGR3A (F)のプライマーを5'-TTTTACTCCCAAAAAGCCCCCTGC-3'とした。FCGR3Bの共通のプライマーは5'-AGAAAGCTTGCTCTTATTACTATG-3'とし、FCGR3B (NA1)のプライマーを5'-CTGCCACAGTCGACGA-3'とし、FCGR3B (NA2)のプライマーを5'-CTGCCACAGTCAACGA-3'とした。PCR産物は3%アガロースゲルで分離し、紫外線下で可視化した。

統計学的解析

RA患者のベースラインの患者背景などのデータは χ^2 検定、t検定を用い、投与時反応の発生との関連性を解析した。JMP Version 8.0.2を使用し、単変量ロジスティック解析によって投与時反応の潜在的予測因子をスクリーニングした。さらに、交絡因子の影響を除くため、JMP Version 8.0.2で多変量ロジスティック解析を行った。

本研究は、2008年ヘルシンキ宣言、2008年の厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会の承認を得て行った(申請番号639)。

結果

対象患者の臨床的特徴(表1)

対象患者の平均年齢は54歳で、83%が女性であった。平均罹病期間は約8年、RF陽性は90%、平均DAS28-CRP 5.2 (2.6以下で寛解)、平均HAQ-DI値 1.5 (0.5以下で寛解)で、活動性が高く、機能障害がある程度進行した患者が多かった。

投与時反応をおこした患者とおこさなかった患者の間での臨床的特徴の違いは、既治療薬としてのグルココルチコイド(以下GC)の使用率が、おこさなかった患者の80%であったのに対して、投与時反応をおこした患者では53%と有意に低かった。他の検討項目については、特に差はなかった。

表 1. 患者背景およびIFX投与後の注射時反応との関連

項目	総数 (n = 96)	注射時反応		p値
		あり (n = 17)	なし (n = 79)	
年齢 (歳)	54 ± 13	52 ± 12	55 ± 13	0.82
女性 (%)	83	88	81	0.55
罹病期間 (年)	8 ± 9	11 ± 14	8 ± 8	0.18
RF陽性率 (%)	90	88	90	0.84
RF (IU/ml)	213 ± 321	324 ± 394	189 ± 300	0.10
抗核抗体陽性率 (%)	32	41	30	0.39
Stage I + II (%)	44	47	43	0.46
Class 1 + 2 (%)	65	82	62	0.18
DAS28	5.2 ± 1.3	5.4 ± 1.6	5.2 ± 1.3	0.69
CRP (mg/dl)	4.0 ± 3.3	4.1 ± 3.0	3.9 ± 3.4	0.87
MMP-3 (ng/ml)	293 ± 287	146 ± 38	301 ± 309	0.36
HAQ-DI	1.5 ± 0.8	1.4 ± 0.9	1.5 ± 0.7	0.76
MTX量 (mg/週)	8 ± 3	8 ± 2	8 ± 3	0.35
グルココルチコイド使用率 (%)	75	53	80	0.02 *
グルココルチコイド量 (mg/日)	4 ± 3	3 ± 4	5 ± 3	0.92

GCの使用率が、注射時反応をおこさなかった患者の80%に対して、注射時反応をおこした患者では53%と有意に低い。

投与時反応の臨床的特徴 (表 2)

観察された投与時反応は17例 (18%) に見られ、その具体的な症状は悪寒、発熱、紅斑、蕁麻疹などで、ほとんどが軽度と中等度であった。しかしながら、1例で重篤なアナフィラクトイド反応と血圧低下がみられた。この患者はIFXの臨床試験に登録され、最終投与から3年間の間隔を経てIFXを再開後2回目の投与後に投与時反応がおこった。投与時反応の症状として最も多い症状は皮疹 (n = 10) で、次いで発熱 (n = 3)、嘔気/嘔吐 (n = 3)、頭痛 (n = 2) の順であった。インフリキシマブ投与から1~44週で投与時反応がみられた。17例中14例では、投与時反応の発生によりIFXを継続できなかった。

FcγR遺伝子多型 (表 3)

対象患者96例全体では、IgG1と高親和性であるFCGR3Aの遺伝子多型であるV/Vの分布は6%であり、V/F、F/Fはそれぞれ48%、46%であった。V/Vは投与時反応のない患者 (5%) より投与時反応がある患者 (12%) の方が多かったが、有意差はなかった。

IgG1の高親和性であるFCGR3Bの遺伝子多型NA1/NA1は対象患者の44%で見られ、NA1/NA2、NA2/NA2はそれぞれ33%、22%であった。FCGR3B

NA1/NA1は投与時反応がみられた患者の77%に見られたが、投与時反応のない患者では37%しか見られず、この遺伝子型が投与時反応の発症と関連があることが示唆された。低親和性遺伝子多型であるNA1/NA2、NA2/NA2では、投与時反応がみられた患者とみられなかった患者で差はなかった。

AIAは全対象患者の19%に見られ、投与時反応のない患者 (9%) より投与時反応のある患者 (63%) で有意に高い頻度で認められた。

投与時反応の予測因子の検討

ここまでの検討結果から、投与時反応の発生に関与すると思われる3つの項目 (AIA, FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型、グルココルチコイドの使用) の有無別で投与時反応の発症率を比較した (図 1)¹¹⁾。投与時反応はAIAが低値であった患者78例中6例 (8%) のみだが、AIA高値の患者では18例中11例 (61%) に投与時反応が認められた。また、FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型を示した42例中13例 (31%) に投与時反応が認められたが、それ以外のFCGR3B NA1/NA2とNA2/NA2を合わせた54例では4例 (7%) しか認められなかった。既治療としてGCの使用がない24例中7例 (33%) で投与時反応が認められたのに対し、GCの使用がある

表 2. 注射時反応を認めた患者の背景と症状, 使用薬剤

	性	年齢 (歳)	罹病機関 (月)	DAS28 -CRP	CRP (mg/dl)	RF (IU/ml)	抗核抗体 (倍)	MMP- 3(ng/ml)	HAQ -DI	注射時反応 の症状	注射時反応をおこす までの期間(週)	MTX (mg/週)	PSL (mg/ 日)	IFXの継続率
1	女	51	60	6.9	7.8	12	160	346	2.6	悪寒, 発熱, 呼吸困難	38	13	0	中止
2	女	52	9	6.6	6.9	444	0	188	2.1	頭痛, 微熱	1	8	10	継続
3	男	69	624	5.7	3.9	191	80	180	1.8	アナフィラクトイド 反応, 血圧低下	2	6	5	中止
4	女	40	50	4.8	2.9	864	80	200	1.3	蕁麻疹	14	12.5	0	中止
5	女	50	97	3.5	0.3	23	80	121	0.3	蕁麻疹	30	10.5	5	中止
6	女	68	48	4.5	3.2	42	80	95	0.13	紅斑	14	8	0	中止
7	男	65	240	4.8	2.8	1080	320	85	2.6	頭痛, 嘔気	14	10	3	中止
8	女	52	255	5.7	3.3	845	160	191	1.3	紅斑	30	8	0	中止
9	女	31	29	4.8	0.1	17	1280	98	0.5	嘔気	44	8	0	中止
10	女	60	210	4.2	1.8	250	80	359	0.6	蕁麻疹	14	8	5	中止
11	女	52	168	3.5	0.3	15	1280	121	0.3	蕁麻疹	2	6	0	中止
12	女	57	360	6.6	6.4	98	1280	360	1.5	紅斑	14	6	4	中止
13	女	33	21	6.6	5.2	122	80	612	1.1	紅斑	14	10	4	継続
14	女	37	9	7.5	5.6	< 5	0	280	1.9	発熱	14	6	10	中止
15	女	37	60	4.3	1.4	446	80	ND	0.8	紅斑	30	8	0	継続
16	女	63	4	7.4	11.0	1060	80	412	2.5	嘔気, 嘔吐	14	8	7.5	中止
17	女	64	134	6.0	0.8	< 5	1280	253	1.9	紅斑	22	6	0	中止

注射時反応はアナフィラキシー 2 例, 皮疹 10 例, その他発熱, 頭痛, 嘔気などであった. 注射時反応をおこすまでの期間は 1~44 週で, 平均 18 週であった. IFX は 17 例中 14 例で中止した.

表 3. Fc γ 受容体 III 遺伝子多型, AIA と注射時反応との関連

	総数 (n = 96)	注射時反応		p 値
		あり (n = 17)	なし (n = 79)	
FCGR3A 158F/V				0.58
F/F	44 (46)	7 (41)	37 (47)	
F/V	46 (48)	8 (47)	38 (48)	
V/V	6 (6)	2 (12)	4 (5)	
FCGR3B NA1/2				0.01 *
NA1/NA1	42 (44)	13 (77)	29 (37)	
NA1/NA2	32 (33)	3 (18)	29 (37)	
NA2/NA2	22 (23)	1 (6)	21 (27)	
AIA				< 0.001 *
(+)	18 (19)	11 (65)	7 (9)	
(-)	78 (81)	6 (35)	72 (91)	

注射時反応ありの群において, FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型は 17 例中 13 例, 77% に認められ, AIA 陽性は 17 例中 11 例, 65% であり, いずれも注射時反応なしの群と比較し, 有意差を認めた.

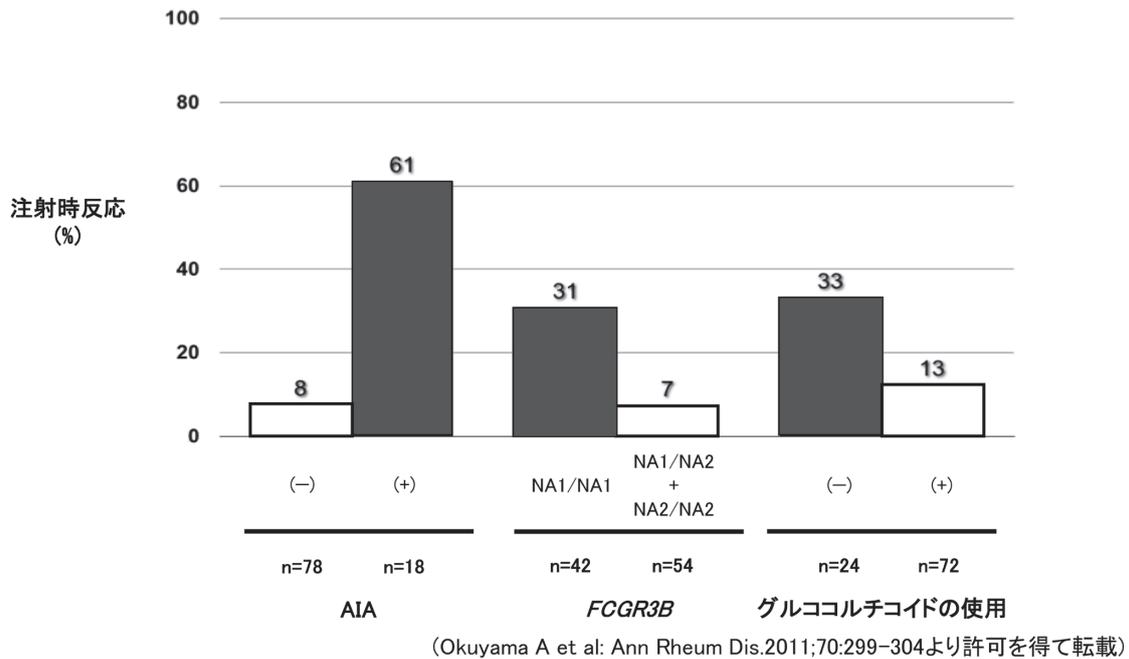


図 1. AIA, FCGR3B NA1/NA1, グルココルチコイド, それぞれの有無別, 52 週後に注射時反応を認めた関節リウマチ患者の割合. AIA陽性, FCGR3B NA1/NA1, グルココルチコイド非使用の場合, 注射時反応の割合が多い.

72例では9例(12.5%)にしか認められなかった。

次に年齢, 性, RA罹病期間, DAS-28 (CRP) 値, CRP, MMMP-3, mHAQ-DI, RF, 抗核抗体, MTX量, GCの使用の有無, GC使用量, FCGR3Aの遺伝子型, FCGR3Bの遺伝子型を含めたベースラインのデータを, 単変量解析を用いて投与時反応の予測因子となりうるか否かを検討した. その結果, GCの使用がないこと (odds ratio 3.5) とFCGR3B NA1/NA1の存在 (odds ratio 5.6) の2つが有意な予測因子として抽出された(表4). さらに, これら2つの予測因子について, 多変量ロジスティック解析で検討した結果, FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型とGC使用のオッズ比はそれぞれ6.54 (95%信頼区間 1.58-35.26), 0.14 (95%信頼区間 0.03-0.64) であった(表5). この結果から, FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型とGCの使用状況は投与時反応に関連した重要な独立した変数であると考えられた.

最後に, 投与時反応と関連する3つの因子(AIAの存在, GC非使用, FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型の存在)の相加的な影響について調べた(図2). その結果, これら3つのうち1つの因子しか持たない場合の投与時反応の割合は10.5%で, 2つもしくは3つの因子をもつとそれぞれ52.9%, 100%であり, IFXに対する投与時反応に対するこれら3つの因子は, IFXによる投与時反応のリスクの付加的予測因子であることが示された.

考 察

本研究は, IgG1に高親和性のFCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型とGCの非使用が, 日本のRA患者におけるIFXに対する投与時反応出現の主要な独立した予測因子となることを示した.

IFXの投与時反応は, 最近の研究からRA患者の10-23%で見られるとされており^{2-5, 12)}, しかもその多くは最初の1年間でみられるとされる. 投与時反応によりIFXを中止に追い込まれることは, RAの診療において臨床大大きな問題である. 本研究でも, 52週間の観察期間中で, 軽度から中等度の投与時反応は18%に, 重度な投与時反応は1%に見られ, そのほとんどがIFXの中止を余儀なくされていた.

IFXとAIAの免疫複合体は脾臓にあるマクロファージのFcγRに取り込まれるが, IFXの効果が不十分な例(5回の点滴投与が終了し, 8週目の評価で欧州リウマチ学会が定めたresponse criteriaでno responseであった例)で見られるということが放射性元素で標識されたIFXを用いた実験で既に示されており¹³⁾, そのうちの1例ではアナフィラクトイド反応を呈し, より高い肝臓/脾臓への放射能の取り込みがあり, IFXが急速にクリアランスされたと思われる. 一方, IgE依存型のAIAが重篤な投与時反応と関連があることが報告されている¹⁴⁾. IFXによる即時型過敏反応をきたした症例におけるIgE型のAIAの頻度を調べた報告では, 30例中6例(26%)に見られ,

それら6例はいずれも希釈した市販のIFXによるスキントテストが陽性であったという。これにより、予めスキントテストで重篤なアレルギー反応を予測できる可能性が示唆された¹⁵⁾。しかし、IgM型のAIAも検出されることが報告されており¹⁶⁾、必ずしもIgE型アイソタイプのAIAだけが重篤な投与時反応と関連するわけではないと思われる。

IFXで治療されたRAにおいて、AIAの出現頻度は

12-44%と言われており、血清中IFXの濃度と治療反応性に関連があるとされる¹⁷⁾。IFXが投与されたRA患者17例を対象に、AIAが出現した7例と出現しなかった10例で、IFXの最低血中濃度を比較した報告においても、出現した例で有意に最低血中濃度が低かった¹⁸⁾。本研究でも投与時反応はIFX導入後14-30週の間、すなわち血中濃度が低下する8週間隔の投与となった後にみられた。

表4. 注射時反応の予測因子の単変量解析

	Estimates	SE	odds ratio	P値
年齢(歳)	-0.01	0.02	0.98	0.38
性(女:男)	0.24	0.40	1.62	0.54
罹病期間(年)	0.04	0.03	1.04	0.13
DAS28-CRP	0.23	0.23	1.25	0.30
CRP(mg/dl)	0.01	0.08	1.01	0.93
MMP-3 (10IU/ml)	-0.01	0.01	1.00	0.53
HAQ	-0.12	0.39	0.89	0.75
RF(10IU/ml)	0.01	0.00	1.00	0.15
MTX (mg/週)	0.03	0.09	1.03	0.77
グルココルチコイドの持続使用	-0.63	0.28	3.5	0.028 *
PSL量 (mg/日)	-0.13	0.09	0.88	0.12
AIA	1.47	0.32	18.86	< 0.0001 *
FCGR3A V/V+V/F vs F/F	-0.11	0.27	1.25	0.67
FCGR3B NA1/NA1 vs NA1/NA2+NA2/NA2	0.86	0.31	5.6	0.003 *

GC使用とAIA, *FCGR3B* NA1/NA1の3つが有意な予測因子として抽出された。

表5. 多変量ロジスティック解析による注射時反応の予測因子

ロジスティックモデルによる多変量解析				
	estimates	odds ratio	95% CI	p value
FCGR3B NA1/1:NA2/2+NA1/2	0.94	6.54	1.58-35.26	0.009
グルココルチコイドの 使用	-0.96	0.14	0.03-0.64	0.010

多変量ロジスティック解析では、AIAは消え、*FCGR3B* NA1/NA1, GC使用の有無が抽出された。

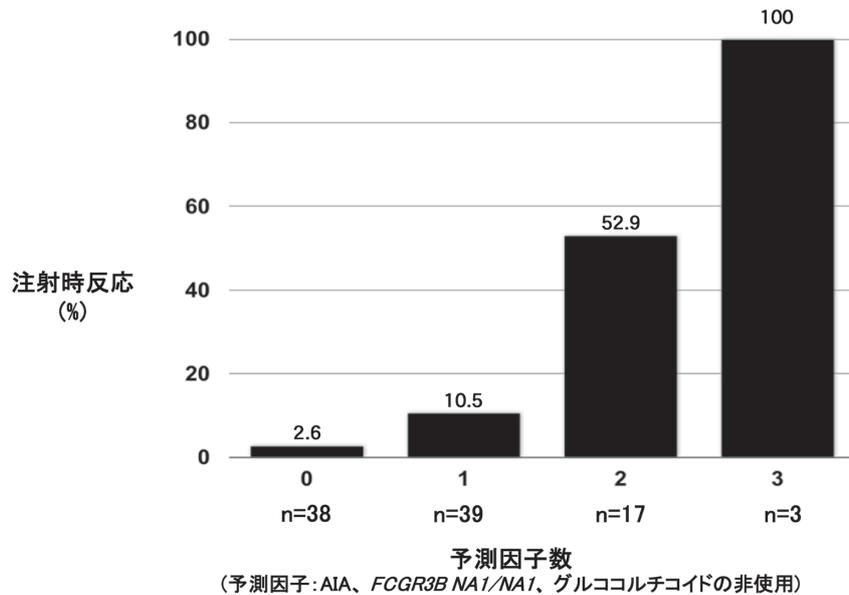


図2. 予測因子と注射時反応との関連. 危険因子が多ければ多いほど注射時反応は起こりやすい.

FCGR2A, FCGR3A 遺伝子多型と抗体製剤に対する response との関連については, 癌の領域でも近年注目されているが¹⁹⁾, RA 患者における TNF α 阻害薬の有効性との関連についても多くの研究で解析されてきた²⁰⁻²²⁾. しかし, これらの遺伝子多型と TNF- α 阻害薬の有害事象との関連については十分に検討されてこなかった. この点に関しては, MTX や別の TNF 阻害薬であるエタネルセプトで治療された RA 患者で, 感染症併発率に関して FCGR3B NA1/NA1 で 52% と高かったのに対し, NA1/NA2 では 42%, NA2/NA2 では 39% であった, という報告がある²³⁾. アレルギー反応との関連については, 喘息やアレルギーと FCG2A と FCG2B の遺伝子多型が関連し, FCGR3B の遺伝子多型と関連は認められなかったという報告がある²⁴⁾.

Fc γ IIIb 分子は好中球, 好酸球⁹⁾, 好塩基球²⁵⁾ に発現しており, フォスファチジルイノシトール結合性の細胞表面蛋白で, キナーゼ活性を持たない. その代わりに, Fc γ RIIa 分子がシグナル伝達のため Fc γ RIIIb に共結合している⁸⁾. このことから, Fc γ RIIa 分子がアレルギー反応との関連においてより重要である可能性が示唆されるが, Fc γ IIIb 分子についても, その遺伝子多型の違いから FCGR3B NA1 は FCGR3B NA2 よりより大きな phagocytic burst を形成し, より強い脱顆粒反応を惹起するとされ, その重要性が示唆される²⁵⁾. 従って, 好塩基球, 好酸球, 好中球の表面に存在し, 免疫グロブリンに高親和性である FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型は, IFX への投与時反応を起こしやすいことにつながる可能性がある. すなわち FCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型を有する患者

では, IFX の濃度が至適な条件になることで免疫複合体が形成され, 好中球等に存在する FcGR 分子に結合して, より強い脱顆粒などにより投与時反応を惹起した可能性が考えられる²⁶⁾.

GC が免疫細胞の機能発現を妨げる作用を介して投与時反応の頻度や重症度が低下した可能性は十分に考えられる. かかる機序は MTX についても該当する可能性がある. 本研究でも, 最近の他の研究²⁷⁾ と合致して, 経口 GC の併用は投与時反応のリスク低下と有意に関連した. 従って, 前投薬として投与される中等量から大量の GC だけでなく, 低用量の日常的な GC であっても, 投与時反応は抑制されるかもしれない.

本研究には多くの limitation がある. まず, この研究で調査した患者数が FCGR3A 遺伝子多型と投与時反応の関連性を明確に示すには少ないことである. 次に, 研究期間が 52 週であり, 52 週以降にでた投与時反応は評価されていない. 3 つ目に, 本研究はオープン試験であり, 主治医の主観的判断が投与時反応の発生率や重症度判断などに影響したかもしれない. しかしながら, この研究での投与時反応の発生頻度や臨床的特徴は過去の文献的報告と同様であり, IFX の継続率や有効性に関連するその他の結果も同様であり, 主治医判断による偏りは小さかったと思われる. AIA はまた治療期間中に産生されるため, IFX 開始前にはわからない. 従って AIA を IFX 開始前の投与時反応予測マーカーとして使うことはできない. しかしながら AIA を除いた 2 つの危険因子を予測因子

として使用した場合でも、本研究で観察された投与時反応の約40%と関連がみいだせ、投与時反応の予測に役立つことが示唆された。

結 論

我々はFCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型とGCの非使用はRA患者での投与時反応の予測因子であることを示した。また、IFX投与後に産生されるAIAにより投与時反応の頻度は上昇することを確認した。IFXによる投与時反応を予防するための前投薬は全ての患者で必要ではないが、GC非使用でFCGR3B NA1/NA1 遺伝子多型をもつ患者では検討されるべきと考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導、御校閲を賜りました埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 天野宏一先生、慶應義塾大学 リウマチ内科 竹内勤先生、鈴木勝也先生、東邦大学医学部内科学講座膠原病分野東邦大学医療センター大橋病院 膠原病リウマチ科 亀田秀人先生、実際の実験テクニックを御指導いただいた埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 鈴木美由紀様に深く感謝申し上げます。

本論文はOkuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, Takeuchi T. Fc γ receptor IIIb polymorphism and use of glucocorticoid at baseline are associated with infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:299-304の一部を含む。

参考文献

- 1) Takeuchi T. Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy. *Keio J Med* 2011;60:75-81.
- 2) Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. *J Rheumatol* 2004;31:1912-7.
- 3) Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R131.
- 4) Lequerré T, Vittecoq O, Klemmer N, Goëb V, Pouplin S, Menard JF, et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. *J Rheumatol* 2006;33:1307-14.
- 5) Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:189-94.
- 6) Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:560-8.
- 7) Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54:3782-9.
- 8) Hogarth PM. Fc receptors are major mediators of antibody based inflammation in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:798-802.
- 9) 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.
- 10) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:451-8.
- 11) Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, Takeuchi T. Fc γ receptor IIIb polymorphism and use of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:299-304.
- 12) Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1315-24.
- 13) van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, de Groot ER, Wolbink G, et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:253-6.
- 14) Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-

- related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010;65:657-61.
- 15) Matucci A, Pratesi S, Petroni G, Nencini F, Virgili G, Milla M, et al. Allergological in vitro and in vivo evaluation of patients with hypersensitivity reactions to infliximab. *Clin Exp Allergy* 2013;43:659-64.
- 16) Vultaggio A1, Matucci A, Nencini F, Pratesi S, Parronchi P, Rossi O, et al. Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010;65:657-61.
- 17) Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:82-9.
- 18) Ducourau E, Mulleman D, Paintaud G, Milow Lin DC, Lauferon F, Ternant D, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R105.
- 19) Mellor JD1, Brown MP, Irving HR, Zalberg JR, Dobrovic A. A critical review of the role of Fc gamma receptor polymorphisms in the response to monoclonal antibodies in cancer. *J Hematol Oncol* 2013;6:1.
- 20) Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, Corr M, Deutsch R, Boyle D. Fc gamma receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:2693-6.
- 21) Kastbom A, Bratt J, Ernestam S, Lampa J, Padyukov L, Söderkvist P, et al. Fc gamma receptor type IIIA genotype and response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:448-52.
- 22) Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, et al. A polymorphism in the gene encoding the Fc gamma IIIA receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1791-2.
- 23) Hughes LB, Criswell LA, Beasley TM, Edberg JC, Kimberly RP, Moreland LW, et al. Genetic risk factors for infection in patients with early rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2004;5:641-7.
- 24) Wu J, Lin R, Huang J, Guan W, Oetting WS, Sriramarao P, et al. Functional fc gamma receptor polymorphisms are associated with human allergy. *Plos One* 2014;9:e89196.
- 25) Meknache N, Jönsson F, Laurent J, Guinépain MT, Daéron M. Human basophils express the glycosylphosphatidylinositol-anchored low-affinity IgG receptor Fc gammaRIIB (CD16B). *J Immunol* 2009;182:2542-50.
- 26) Arora T, Padaki R, Liu L, Hamburger AE, Ellison AR, Stevens SR, et al. Differences in binding and effector functions between classes of TNF antagonists. *Cytokine* 2009;45:124-31.
- 27) Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullström E, van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1462-6.