

200832017A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

## 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成 21 (2009) 年 3 月

## 目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告書	
1. 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 竹内 勤	7
III. 研究分担報告書	
1. インフリキシマブ投与 RA 症例における抗 CCP 抗体価、 免疫グロブリン値の推移 竹内 勤	21
2. CD244 の機能的一塩基多型と関節リウマチの疾患感受性 山本 一彦	26
3. IL-6 阻害治療による関節リウマチ患者の寛解導入の可能性の 検討に関する研究 西本 憲弘	29
4. コンパクト MRI スコアによる生物学的製剤の治療効果判定に 関する研究 住田 孝之	34
5. 関節リウマチに対する寛解導入療法の具現化に関する研究 田中 良哉	38
6. 関節リウマチ患者における DAS28 寛解と機能障害度 JHAQ -IORRA コホートの解析 山中 寿	42
7. 日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する 疫学研究 (REAL 研究) 南木 敏宏	46
8. 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究 川上 純	50
9. 生物学的製剤治療効果予測における治療直前手関節造影 MRI の 有用性評価に関する研究 渥美 達也	58
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
V. 合同研究発表会プログラム	79

# I. 構 成 員 名 簿

平成 20 年度  
厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業  
関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	竹内 勤	埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科	教授
研究分担者	山本一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学	教授
	西本憲弘	和歌山県立医科大学 免疫制御学講座	教授
	住田孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学	教授
	田中良哉	産業医科大学医学部第 1 内科学講座 内科学・膠原病学・臨床免疫学	教授
	山中 寿	東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	教授
	南木敏宏	東京医科歯科大学 薬害監視学講座	准教授
	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開 医療科学講座（第一内科）	講師
	渥美達也	北海道大学大学院医学研究科病態内科学 講座・第二内科	講師

## Ⅱ. 総括研究報告書

## 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究

研究代表者 竹内 勤  
埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授

### 研究要旨

我国の関節リウマチ治療は、ここ数年飛躍的に進歩し、寛解導入率も30%前後までに向上した。その背景には、MTXを初めとした強力な抗リウマチ作用を有する薬剤が、より多くの症例に発症早期から使用されてきたこと、ならびに2003年以降の生物学的製剤導入がある。その一つ、エタネルセプトに関しては、MTXを中止しても開始16週後の臨床的効果が変わらないとする欧米での報告があったが、日本において24週目の臨床評価、ならびに52週目の関節破壊抑制効果を検証するJESMR試験が行なわれ、エタネルセプト追加併用は、単独よりも寛解率が有意に高く、骨びらん発生数が有意に少ない事が明らかとなった。インフリキシマブでは寛解維持率を向上させる工夫、寛解導入持続例における中止プログラムの検証が行なわれ、有望な結果が得られている。生物学的製剤導入前の関節破壊は、総シャープ・スコアが100前後と高度に進行している例が多く、寛解導入の個別化、関節破壊抑止の観点からも、罹病期間別の治療戦略を構築する必要がある。TNF以外を標的とする新規治療薬としてIL-6受容体抗体トシリズマブの高い寛解導入率が明らかとなったが、網羅的遺伝子発現解析によってその有効性を予測するアルゴリズムが検証された。これらの情報を統括することによって、エビデンスに基づいた寛解導入の体系化が可能になると考える。

### 研究分担者

山本一彦

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻  
アレルギーリウマチ学 教授

西本憲弘

和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授

住田孝之

筑波大学大学院人間総合科学研究科  
先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

田中良哉

産業医科大学医学部第1内科学講座  
内科学・膠原病学・臨床免疫学

山中 寿

東京女子医科大学附属  
膠原病リウマチ痛風センター 教授

南木敏宏

東京医科歯科大学 薬害監視学講座  
客員准教授

川上 純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
展開医療科学講座（第一内科） 講師

渥美達也

北海道大学病院第二内科 講師

### A. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチ（RA）は、高度の破壊性関節炎を特徴とし機能予後のみならず生命予後も不良である。RAの自然経過を変えうる薬剤として抗リウマチ薬が積極的に投与されているが、生物学的製剤開始時すでに関節破壊が進

展しており、また本邦のRAは欧米の症例より関節破壊度がより高度であることが明らかとなってきた。その原因として、効果判定の目標設定が低い、目標到達までの期間が長い、有効な抗リウマチ薬が十分量投与されていない、生物学的製剤導入決定の遅れ、などの要因が考えられる。それ

を解決するためには、治療の目標を臨床的寛解とし、厳密なモニタリングによって、早期から強力な積極的な治療を行い、関節破壊進行のない『真の寛解』を目指す治療戦略が必要である。そこで本研究では、機能予後改善を指向した薬物治療戦略を展開するため、わが国の治療の現状を分析、検討し、個々の症例に適した効率よい寛解導入法を構築し、それを体系化する事を目的とする。本年度は、我が国の各種薬剤による臨床的寛解導入率の調査結果を収集し、寛解導入と関連する要因を解析する。さらに、臨床的寛解を初めとする寛解基準を見直し、その上で、我国において寛解達成率向上に向けた臨床研究を推進する。図1のような研究体制で、これら臨床研究を中心としたエビデンス作りを中心に研究を進めた。

## B. 研究方法・結果

### コホート研究

1) 臨床現場における寛解導入率の推移：山中班員は東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター通院中のRA患者を対象とした前向き観察研究IORRAでは、2000年10月から開始し、年2回の調査を8年間継続している。このコホートでのDAS28は年々改善がみられ、2000年10月の $4.15 \pm 1.18$ から2007年10月の $3.28 \pm 1.15$ まで改善し、DAS28 < 2.6の臨床的寛解は8.5%から29.9%まで増加した。一方、JHAQ平均値は0.801から0.745とわずかに低下していたが、JHAQと強く影響する罹病期間で補正すると明らかな改善を認めた。DAS28とJHAQには相関( $R=0.52$ )があり、DAS28 < 2.6 ( $n=1,010$ ), 2.6 < DAS28 < 3.2 ( $n=817$ ), 3.2 < DAS28 < 5.1 ( $n=2,302$ ), DAS28 > 5.1 ( $n=600$ )の各々の群における平均baseline JHAQは、各々0.29、0.50、0.88、1.52であったが、その後2年間でJHAQが増加した例は各々60例 (29.1%)、38例 (38.4%)、126例 (43.7%)、42例 (38.0%)であった。2000年以降RA患者の疾患活動性が低下し、機能障害

の進行が改善していることが示された。疾患活動性の制御が機能障害の進行防止に寄与することが改めて確認された。

2) 生物学的製剤使用RA患者を対象とした疫学研究：南木班員は、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)]』を構築し、生物学的製剤使用RA患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用RA患者に関する安全情報を収集した。生物学的製剤使用群をB群、DMARDsによる使用群 (過去6ヶ月以内に開始) をC群とすると、生物学的製剤使用RA患者を対照として疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) 使用RA患者に関する安全情報を収集し、薬剤の適正使用に役立てることを目的に研究を実施した。B群はC群に比較し有意に若く、高い疾患活動性があり、MTX投与量も多かった。また、B群ではステロイド使用率、使用量、10mg/日以上の使用率、糖尿病罹患率が有意に高かった。SAEの発現件数は、B群で89件、C群で34件であり、そのうち重篤感染症はB群40件、C群で10件であった。SAEおよび重篤感染症頻度 (/100患者・年) はB群 (665.3患者・年) で13.4、6.0、C群 (381.8患者・年) で8.9、2.6であった。COX比例ハザードモデル解析では、生物学的製剤の重篤感染症発現に関するハザード比は2.3 (95% 信頼区間, 1.03-5.17)であった。日本人RA患者の生物学的製剤使用群においては、SAEおよび重篤感染症の発現頻度が、DMARDs使用群に比較し有意に高く、生物学的製剤が感染症に関する独立した危険因子である可能性が示された。生物学製剤使用下における重篤感染症の発現には、高齢と慢性呼吸器疾患が関与していると考えられた。

### 各薬剤を用いた臨床研究

3) インフリキシマブの寛解導入と関節破壊抑制の検討：班員3施設で行なってきた

RECONFIRM-2研究が明らかにされ、インフリキシマブ投与410例の22週時点での寛解導入率は、27.8%、54週時点での寛解導入率は27.6%とほぼ同様に推移した。この中で、インフリキシマブ投与前後で手足のX- Pが撮影されていた67例に関して関節破壊年間進行度を解析すると、投与前総シャープ・スコアは104.6、投与後も104.6で、この間の進行度は-0.03と関節破壊の抑止を示す強力な効果が明らかにされた。一方、インフリキシマブ投与前の関節破壊は、すでに高度に進行していた。そこで、症例を罹病期間2.5年以内の早期と、2.5超-11年以内の進行期、11年超の晩期に分けてインフリキシマブ投与前の年間進行度を調べると、早期は41.1±31.3（中央値28）、進行期16.2±9.8（中央値14）、晩期11.1±7.8（中央値11）と早期では進行が晩期の数倍速いことが示された。早期、進行期、晩期の関節破壊と、MTX用量、DAS28の相関を解析したところ、進行期、晩期では、MTX用量が増え、DAS28が低下して疾患活動性が低下すると総シャープ・スコアが低下しているのに対し、早期では逆にスコアが増加しており、早期ではMTXを増量しDAS28を低下させている期間に関節破壊が進行している可能性が示唆された。

- 4) インフリキシマブ投与による抗CCP抗体価、RF力価の推移：予後不良因子である抗CCP抗体、RFにどのような変化をもたらすか、またその変動と臨床的効果との関連を明らかにすることを目的として、竹内の所属施設でインフリキシマブを投与されたRA111例について検討を行った。抗CCP-2抗体陽性率87.4%、RF陽性率70.6%で、陽性者の抗体価は抗CCP-2抗体価は244±510U/ml、RF力価は、186±365IU/mlであった。IgG 1520±400、IgA 288±125、IgM 124±57で、CRP 3.5±3.1mg/dl、DAS28 4.85±1.00、HAQ 1.23±0.82であった。抗CCP-2抗体価と各種

臨床パラメータの間には有意の相関を認めなかった。投与30、54週の平均抗体価は開始時に比し73.1、69.8%と有意に減少していた。54週時点で、開始時からの抗CCP抗体価変化率は、CRP、MMP3、DAS28の減少率およびACR50達成率と有意な相関を認めた。インフリキシマブ開始時の抗CCP抗体価と30週での抗CCP抗体価減少率はいずれも、54週でのACR50および臨床的寛解の達成率と相関を認めた。投与により抗CCP抗体価は減少し、その減少率が寛解予測指標として有用と考えられた。

- 5) インフリキシマブ寛解導入後の中止プログラムの構築：インフリキシマブにより導入された低疾患活動性の維持に関する研究は、田中班員を中心として実施した。田中班員の所属施設でRA患者294例にインフリキシマブを投与し、22名が寛解後に中止し得た。21名の患者背景として平均罹病期間は約4.5年、平均年齢52.5であった。インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、罹病期間とステロイド量に有意差を認めた。インフリキシマブで導入された低疾患活動性の維持に関する多施設研究(RRRスタディ)では、100症例中73例でインフリキシマブ休薬が継続でき、38例は1年以上に亘って休薬可能であった。患者背景は、平均年齢は51歳、平均罹病期間は約6.0年で、平均stageは2.4、インフリキシマブ投与前の平均PSL量は1.0mg、平均MTX量は7.9 mg/週で、平均DAS28は5.4であった。市販後調査5000例と比較すると、罹病期間、stageともに減少していた。再燃した27例では、インフリキシマブを再投与したが、5例で軽度の注射時反応を認めたが、再投与後は疾患活動性を制御できた。インフリキシマブ休薬継続群と再燃群で患者背景を比較したが、有意差のある因子を検出できなかった。
- 6) エタネルセプトの寛解導入療法の検討：JESMR (Japanese Etanercept Switching on



MTX resistant) 試験: MTX 不応例に対し、エタネルセプトスイッチ群と追加併用の1年後の臨床的効果、関節破壊進行度を評価する臨床試験で、各種評価法を用いた。MTX6mg/w以上8mg/w以下の用量で活動性が残存するMTX不応例を対象として日本全国45施設から151症例の登録が行なわれ、スイッチ群に75例、併用群に76例が割り付けられた。24週目の臨床的寛解は、エタネルセプト追加併用群が27.4%、エタネルセプトスイッチ単独群は10.1%と有意に併用群が優れ(p=0.010)で、52週の寛解率も同様に併用35.6%、単独18.8%と併用群が優れていた(p=0.038)。52週後の関節破壊進行度をシャープ変法によって評価した所、総スコアはスイッチ群に比べ併用群で低下しており、特に骨びらん点数は、併用群で有意に低下しており平均値でマイナスに推移していた。

- 7) 抗IL-6 受容体抗体トシリズマブの有効性予測: 西本班員は、DNAマイクロアレイを用いて、治療前の患者末梢血中の遺伝子発現を網羅的に解析し、24週後の臨床的寛解ならびにIL-6正常化の予測を試みた。SATORI試験に登録した患者末梢血全血よりtotal RNAを抽出した。増幅後アミノアルルRNAを蛍光色素Cy3、Cy5で標識し、ヒトの3万個の遺伝子からデザインしたオリゴDNA搭載マイクロアレイDNAチップ(AceGene®)にハイブリし、末梢血細胞中の29640種のRNA発現量を測定した。trainingを行ったトシリズマブ群では、1) EULAR「Good response」、2) ACR70、3) IL-6(35)を予測する正確度は、各々92.6%、90.8%、93.2%で、感度は97.2%、73.3%、95.7%、特異度は各々83.3%、97.4%、90.5%であった。陽性的中率は各々92.1%、91.7%、91.7%であり、陰性的中率は各々93.8%、90.5%、95.0%であった。次にMTX群で24週後の効果予測を行ったところ、正確度は、各々73.0%、78.9%、83.8%で、感度は31.6%、36.4%、81.5%であ

った。また、特異度は各々97.0%、90.2%、87.5%であった。陽性的中率は各々85.7%、50.0%、91.7%であり、陰性的中率は各々71.1%、84.1%、73.3%であった。治療前の遺伝子発現プロフィールにより24週後の臨床効果の予測が可能である。

#### 免疫、遺伝学的研究

- 8) RA疾患感受性遺伝子の検討: 山本班員は、疾患感受性遺伝子として、SLAM (signaling lymphocyte activation molecule) ファミリー遺伝子の一つであり、NK細胞やCD8陽性T細胞などに発現しているCD244の機能性多型に着目し解析した。RA 830検体とコントロール658検体の第1コホートでの解析で、LY9、CD244、ITLN1遺伝子を含む連鎖不平衡領域の6SNPが強い関連を示した。そのうち5つのSNPはCD244に、1つのSNPはLY9に存在した。そこでこの6SNPを第2コホートで追認解析をしたところ、CD244の5SNPは強い関連を示したが、LY9の1SNPは関連を示さなかった。メタ解析で最も強い関連を示したのは、rs3766379でP=3.23x10<sup>-8</sup>、OR=1.31であり、rs6682654も強い関連を示した。両者は強い連鎖不平衡関係にある。

別の自己免疫疾患での関連を検索するため、この2つのSNPをSLE患者検体で検討した結果、RAと同様な遺伝子頻度であり、SLEとも関連することが判明した。特に強い関連を認めた2つのSNP (rs3766379, rs6682654) について、その周辺塩基配列を、ルシフェラーゼ遺伝子とプロモーターが挿入されたベクターに組み込みエンハンサー活性を検討したところ、RA感受性アレルの塩基配列は強いエンハンサー活性を示した。2つのSNPは強い連鎖不平衡にあり、どちらが原因SNPかの判断は出来なかった。ゲルシフトアッセイでは、RA感受性アレルの配列に核蛋白の結合が強く検出され、rs6682654の周辺配列には、データベースで予測された upstream

transcription (USF-1) と呼ばれる転写因子が結合していることが明らかになった。また、感受性アレルと非感受性アレルをヘテロに持つ複数のB細胞株において、CD244のアレル別発現を検討すると、感受性アレルから強いmRNAの発現があることが判明した。USF-1が実際にSNP周辺の遺伝子領域に結合して、転写活性を上げていることを示す目的で、USF-1の発現ベクターと上述のエンハンサー解析ベクターを同一細胞に共導入したところ、USF-1はエンハンサー活性を上昇させることが判明した。NK細胞などに発現しているCD244遺伝子が日本人RAと関連することを示した。寛解導入を目指す治療を考える上での、今後のテーラーメイド医療に重要な情報を提供するものと考えられる。

- 9) 診断未確定関節炎の治療反応性の検討：川上班員は、臨床的ならびに基礎的な検討で、RA治療経過で寛解導入に関連する因子の抽出を試みた。診断未確定関節炎(UA)へのDMARDs治療は有効で、RAへの進展リスクが高いUA(自己抗体陽性かつMRI骨変化陽性)に対しても約50%の症例で臨床的寛解が導入された。エタネルセプトを導入したRA 152症例ではMTX併用と導入時中等度疾患活動性が24週後の臨床的寛解と関連があった。また、エタネルセプトを24週継続投与し、かつ、CRP、ESR、抗CCP抗体、IgM-RF、MMP-3、COMPを計時的に測定し得た45症例の評価では、24週後のDAS、CRP、ESR、MMP-3、COMPは有意に低下した。45症例は10症例が寛解達成、35症例が寛解非達成に分類され、CRP、ESR、MMP-3は両群で低下するもCOMPは寛解達成群でのみ有意な低下が認められた。早期RAに生物学的製剤を導入し治療経過でMRIを計時的に撮像した症例では、MRI骨変化消失症例はその後のX-p骨変化進展は認めず、MRI骨変化の推移はX-p骨破壊の進展予測に有用と思われた。抗リウマチ治

療導入までの期間、治療導入時の臨床徴候、血清マーカーの推移、MRI画像(骨変化)、末梢血T細胞サブセット解析は寛解導入症例の抽出に有用と考えられた。今後はDMARDs治療導入UAと生物学的製剤導入早期RAを対象として前向き臨床研究のプロトコールで、これらマーカーの意義を検証したい。

#### 寛解導入を目指す画像評価研究

- 10) 生物学的製剤治療効果予測における治療直前手関節造影MRI有用性：  
渥美班員は、造影MRIを両手関節に応用し、生物学的製剤治療直前、治療後のMR画像を定量評価することにより治療効果予測が可能かどうかを検討した。治療前に両手の造影MRIが施行された関節リウマチ患者17例(エタネルセプト;5例、インフリキシマブ;11例)で、年齢は19-73歳(平均56.6歳)、性別は女性13例であった。MRIは造影剤投与5分後から両手を撮像し、病勢優位側の手根部滑膜量を定量測定した。治療直前と14週後にDAS28を算出、治療効果を判定した。治療前の疼痛関節数は平均(範囲)5.7(0-17)、腫脹関節数は6.4(2-16)、VASは45.2(21-80)、ESRは50.2(4-92)mm/h、CRPは2.4(0.02-5.97)mg/dl、DAS28(ESR)は4.9(2.2-6.8)、DAS28(CRP)は4.3(1.7-6.0)、MRIによる滑膜定量値は $12.4 \pm 7.7$ (1.8-23.8)cc、治療開始後14週の疼痛関節数は1.9(0-12)、腫脹関節数は1.8(0-9)、VASは27.7(9-60)、ESRは28.9(2-88)mm/h、CRPは1.2(0.02-4.7)mg/dl、DAS28(ESR)は3.1(1.3-6.6)、DAS28(CRP)は $2.7 \pm 1.3$ (1.2-5.8)、MRIによる滑膜定量値は $7.3 \pm 7.8$ (0.5-23.1)ccであった。治療前の滑膜定量値は治療後のDAS28(ESR)、DAS28(CRP)とそれぞれ、 $r = 0.625$ ( $p = 0.0096$ )と $r = 0.5148$ ( $p = 0.0413$ )で正の相関があった。造影MRIを用いて計測された生物学的製剤治療前後の滑膜定量値はDAS28に相関し、病勢評価に有用と思われる。治療直前の滑膜定量値は治療後の

DAS28に相関し、予後予測にも使用できる可能性が示唆された。

#### 11) コンパクトMRIスコアによる生物学的製剤の治療効果判定：

住田班員は、コンパクトMRIスコアを提案し、RAに対する生物学的製剤の治療効果判定について客観的に評価した。インフォームド・コンセントを取得したinfiximab治療中のRA患者4名（治療前後）、etanerceptによる治療中のRA患者5名（治療前後）を対象とした。

2) 筑波大学の倫理委員会の承諾を得て、コンパクトMRI装置(磁束密度0.3T compacTscan)を附属病院外来の一角に設置し、午後の予約外来において、コンパクトMRI装置による画像診断をおこなった。3) コンパクトMRIスコアを提案した。骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎を1-3の4段階に分類し、コンパクトMRIスコア=総骨びらん点数×1.5+総骨髄浮腫点数×1.25+総滑膜炎点数として算出した。4) 治療前後のコンパクトMRIスコアの差(前値-後値、 $\Delta$ MRI)とDAS28-CRPの差(前値-後値、 $\Delta$ DAS28)の相関を検討した。

1)infiximab治療4症例の $\Delta$ MRIスコアは、-21、24、25、-1.25、8であり、 $\Delta$ DAS28-CRPは、それぞれ-0.17、1.71、-0.41、1.5と同様の傾向がみられた。2) etanercept治療5症例の $\Delta$ MRIスコアは、8.75、8.25、1.25、16.75、-1であり、 $\Delta$ DAS28-CRPは、それぞれ-0.3、1.18、-0.06、0.92、0.97であった。2)  $\Delta$ MRIと $\Delta$ DAS28-CRPの相関係数は $R=0.625$ であり極めて高い相関性を示した。RA患者の治療前後におけるコンパクトMRI装置による画像評価は、生物学的製剤の治療効果判定に有用であり、コンパクトMRIスコアは客観的評価項目としてDAS28-CRPとともに有用と考えられた。

#### 薬物治療の目標

これまで我国において、関節リウマチの薬物治療の目標は、必ずしも明確に設定されていなかっ

た。そこで、本研究班の班員を中心に、新規発症例の治療を念頭において薬物治療を行なう際の目標について検討し原案を作成した(表)。診断、客観的な活動性評価によるtight controlのもと、優れた効果のある薬剤によって寛解は現実的な目標であるとのコンセンサスをえた。その上で、関節炎→関節破壊→機能障害へと進展する関節リウマチの病態を踏まえ、寛解を、臨床的寛解、関節破壊の進行阻止、機能的寛解へと順次達成することとした。これらすべてを満足するものを完全寛解とし、可能な症例では薬剤の中止を目指す。おのおのの寛解には、客観的な統一評価基準を用いる事とし、それを明示した(表1)。

#### (倫理面への配慮)

個人情報、その外部への持ち出しを厳重に禁止し、遺伝子解析に使用する検体、試料はコード化し匿名とする。また、生命倫理に関してはこの研究の趣旨を充分説明し提供者の自由意思によるインフォームド・コンセントを取得するものとする。試料の遺伝子解析にヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文科科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守し、平成15年2月28日埼玉医科大学倫理委員会の承認を得た。

#### D. 考察・結論

我国の関節リウマチ治療は、ここ数年飛躍的に進歩し、寛解導入率も30%前後までに向上した。その背景には、MTXを初めとした強力な抗リウマチ作用を有する薬剤が、より多くの症例に発症早期から使用されてきたこと、ならびに2003年以降の生物学的製剤導入がある。生物学的製剤を導入すれば、寛解率は20-30%前後上乘せすることが可能である事が、我国で承認された2剤のTNF阻害薬で明らかにされた。その場合、インフリキシマブはMTXが必須のため追加併用となるが、エタネルセプトに関してはMTXを中止しエタネルセプトにスイッチしても開始16週後の臨床的効果

が変わらないとする欧米での報告があった(ADORE研究)。今回、日本において24週目の臨床評価、ならびに52週目の関節破壊抑制効果を検証するJESMR試験が行なわれエタネルセプト追加併用は、スイッチ単独よりも、24週、52週の寛解率が有意に高く、52週の骨びらん発生数が有意に少ない事が明らかとなった。さらに寛解維持率を向上させる工夫、寛解導入持続例における中止プログラムの検証が行なわれ、有望な結果が得られている。一方、生物学的製剤導入前の関節破壊は、総シャープ・スコアが100前後と高度に進行している事が示された。罹病期間によって関節破壊進行度が異なっており、寛解導入の個別化、関節破壊抑制の観点からも、罹病期間別の治療戦略を構築する必要がある。一方、TNF以外を標的とする新規治療薬としてIL-6受容体抗体トシリズマブの高い寛解導入率が明らかとなったが、網羅的遺伝子発現解析によってその有効性を予測するアルゴリズムが検証された。個々の症例に適した効率よい薬剤選択を行なうため、免疫遺伝学的解析が進められ、今回、新たな疾患感受性遺伝子と、その機能的解析からテーラーメイド医療構築に向けて新たなエビデンスが得られた。これらの情報を統括することによって、エビデンスに基づいた寛解導入の体系化が可能になると考える。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

(論文発表)

1. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*, 67: 189-94, 2008.
2. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47: 780-88, 2008.
3. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum* 18: 146-52, 2008.
4. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, and Goto H. Clinical radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: A multicenter study. *Intern Med* 47: 915-23, 2008.
5. Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, and Sawada T. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in

- patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*18: 442-6, 2008.
6. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa Y, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Saito E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, and Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheum*18: 447-52, 2008.
  7. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, and Kishimoto T. Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI) : significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheum* 19: 12-19, 2009.
  8. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. *Rheum Int* 29:431-6, 2009.
  9. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* in press, 2009.
  10. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* in press, 2009.
- (学会発表)
1. Tsutomu Takeuchi. Japanese PMS for Etanercept. 8th Asia Pacific League Against Rheumatism, 2008.
  2. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, T. Mima, T. Suwabe, Y. Kawata, T. Kakehi. Relationship between serum IL-6 levels after tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis (RA) patients. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  3. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safety and effectiveness of etanercept in patients with moderate and high rheumatoid arthritis disease activity: results from a

- large Japanese post-marketing surveillance study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
4. H.Kameda, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, T. Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy and ETN monotherapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 24-week results from the JESMR study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  5. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safty and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese post marketing surveillance9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  6. Motohiko Tanino, Ryo Matoba, Seiji Nakamura, Toshitsugu Okayama, Daisuke Yamaguchi, Takuro Tamura, Hayato Nagasawa, Hideto Kameda, Koichi Aamano, Tsutomu Takeuchi, Kenichi Matsubara. A new algorithm for prediction of efficacy of Infliximab using DNA microarrays measuring mRNA expressions in perpheral blood mononuclear cells from RA patients. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
  7. Kensei Tsuzaka, Yuka Itami, Chika Kumazawa, Yumiko Setoyama, Keiko Yoshimoto, Katsuya Suzuki, Tohru Abe, Tsutomu Takeuchi. Micro RNA expression profiling in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis or healthy controls. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
  8. Hideto Kameda, Yukitaka Ueki, Kazuyoshi Saito, Shouhei Nagaoka, Toshihiko Hidaka, Tatsuya Atsumi, Michishi Tsukano, Tsuyoshi Kasama, Shunichi Shinozawa, Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between Etnercept (ETN) plus Methotrexate (MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
  9. Katsuya Suzuki, Yumiko Setoyama, Miyuki Suzuki, Keiko Yoshimoto, Hideto Kameda, Kensei Tsuzaka, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi. Tacrolimus has pleiotropic morelecular effects on human regulatory T cells. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
  10. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Molecular Effects to Human Regulatory T cells by

Treatment with T Cell Activation Inhibitor and TNF Blockade: The American Association of Immunologist 95<sup>th</sup> annual meeting: APR 8.2008, San Diego, USA, Poster presentation.

11. Suzuki K, Amano K, Kameda H, Sekiguchi N, Abe H, Nagasawa H, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, Takeuchi T: Risk factors and therapeutic outcome of aspergillosis in patients with collagen vascular diseases. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.
12. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, and Takeuchi T: Regulatory T cells and FOXP3 isoform expression in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.
13. Nish E, Suzuki K, Kameda H, Okuyama A, Sekiguchi N, Takei H, Nagasawa H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Familial aggregation survey for autoimmune diseases in one thousand Japanese collagen vascular disease patients s. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.
14. Tsuzaka K, Itami Y, Kumazawa C, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, Takeuchi T: Micro RNA Expression Profiling in Peripheral Blood Mononuclear Cells From Rheumatoid Arthritis or Healthy Controls, Oct 27, 2008 San Francisco, Poster presentation,
15. Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T: Tacrolimus has Pleiotropic Molecular Effects on Human Regulatory T Cells, Oct 28, 2008 San Francisco, Poster presentation.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

## 関節リウマチ薬物治療の目標（案）

- 1) 速やかな臨床的寛解<sup>a)</sup>の導入と、その維持を到達目標とする。
- 2) 同時に、関節破壊の進行を抑止する<sup>b)</sup>。
- 3) 早期症例では、加えて機能的寛解<sup>c)</sup>を導入し、完全寛解<sup>d)</sup>を目指す。
- 4) 臨床的寛解が12-24ヶ月間維持された後には、生物学的製剤を含めて薬剤中止の可能性を考慮し、ドラッグ・フリー寛解の可能性を検討する。

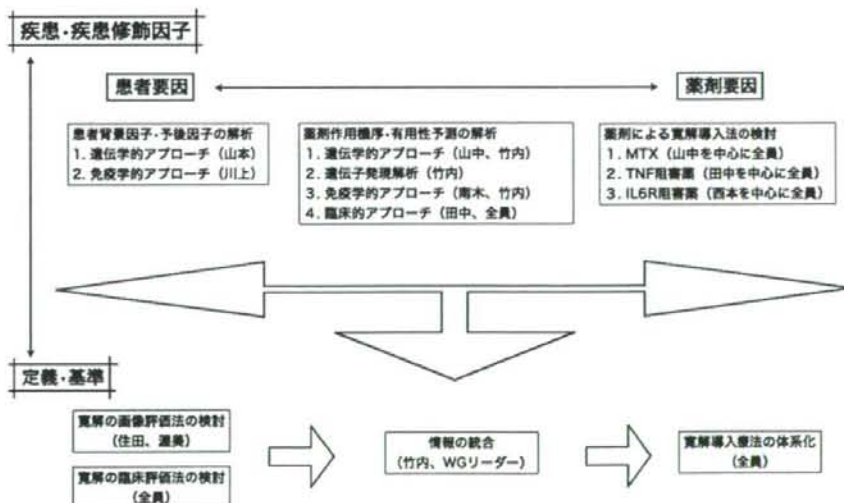
a) 臨床的寛解：DAS28(ESR) < 2.6、またはDAS28(CRP) < 2.3

b) 関節破壊進行の抑止：単純X線検査で、新たな骨びらんおよび関節裂隙狭小化を認めない

c) 機能的寛解：HAQ-DI ≤ 0.5、またはJ-HAQ ≤ 0.5

d) 完全寛解：1)～3)すべてを満たす状態

## 関節リウマチに対する寛解導入の体系化に関する研究班





### Ⅲ. 研究分担報告書

## インフリキシマブ投与 RA 症例における抗 CCP 抗体価、免疫グロブリン値の推移

研究分担者 竹内 勤  
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 教授  
研究協力者 近藤恒夫、鈴木勝也  
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 助教

### 研究要旨

優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す TNF 阻害製剤によって、寛解導入率のさらなる向上が期待されているが、予後不良因子である抗 CCP 抗体、RF にどのような変化をもたらすか、またその変動と臨床的効果との関連については不明な点が残されていた。そこで、これを明らかにすることを目的として、インフリキシマブ投与前後の抗体価の変動について検討した。抗 CCP 抗体陽性群は、陰性群に比して女性が多く、ステージがより進んでいたことは、予後不良を示すものと合致する。インフリキシマブ投与後は、抗 CCP 抗体価は有意に減少し、その減少率は 54 週時点での ACR50 反応、および臨床的寛解達成率と有意の相関を示した事から、寛解予測の指標として有用と考えられた。一方、TNF 阻害によって一部の症例でのみ抗 CCP 抗体が低下した機序に関して不明であり、今後、この点についてさらに詳細な解析が必要である。

### A. 研究目的

優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す TNF 阻害製剤によって、寛解導入率のさらなる向上が期待されているが、予後不良因子である抗 CCP 抗体、RF にどのような変化をもたらすか、またその変動と臨床的効果との関連については不明な点が残されていた。そこで、これを明らかにすることを目的として以下の検討を行った。

### B. 研究方法

対象は当科にてインフリキシマブを投与された RA111 症例で、投与 0、30、54 週時の抗 CCP-2 抗体価、RF 力価、IgG、IgA、IgM 値と各種臨床パラメーターとの関連について、JMP 統計解析ソフトを用いて検討した。

（倫理面への配慮）

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォー

ムド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。

### C. 研究結果

1) 患者背景：対象 RA 症例 111 例は、女性 87.4%、平均年齢 53.9 $\pm$ 12.5、平均罹病期間 102 $\pm$ 85 ヶ月、ステージ 3 $\pm$ 1、クラス 2.4 $\pm$ 0.6、MTX8 $\pm$ 2.5mg/w であった。インフリキシマブ投与前（0 週）の検査値は、抗 CCP-2 抗体陽性率 87.4%、RF 陽性率 70.6%で、陽性者のそれぞれの抗体価は、抗 CCP-2 抗体価が 244 $\pm$ 510U/ml、RF 力価は、186 $\pm$ 365IU/ml であった。IgG 1520 $\pm$ 400、IgA 288 $\pm$ 125、IgM 124 $\pm$ 57 で、CRP 3.5 $\pm$ 3.1mg/dl、DAS28 4.85 $\pm$ 1.00、HAQ 1.23 $\pm$ 0.82 であった。抗 CCP-2 の陽性群と陰性群（97/14 例）における各種臨床パラメータで有意差が認められたものは、性差（女性：陽性群 90.7%、

陰性群 64.3%)、ステージ (陽性群 3.04、陰性群 2.35)、RF 陽性率 (陽性群 76.4%、陰性群 30.4%)、CRP (陽性群 3.25、陰性群 5.36)、MMP-3 (陽性群 302.9、陰性群 534.7) であった。一方、抗 CCP-2 の抗体価と各種臨床パラメータの間には有意の相関を認めなかった。

- 2) 抗 CCP-2 抗体価の推移：投与 30、54 週の平均抗体価は開始時に比し 73.1、69.8%と有意に減少していた。一方、RF 力価も、投与 30、54 週でそれぞれ 46.8%、40.5%で、同様に有意の低下を示した。興味深い事に、IgG は 92.2%、92.0%、IgM 120.8%、121.2%と、IgG がわずかに低下したのに対し、IgM は 20%上昇し、RF が IgM であることを考えると RF の力価低下はより顕著な低下であった。しかし、54 週時点で、開始時からの抗 CCP 抗体価変化率は、CRP、MMP3、DAS28 の減少率および ACR50 達成率と有意な相関を認めた。インフリキシマブ開始時の抗 CCP 抗体価と 30 週での抗 CCP 抗体価減少率はいずれも、54 週での ACR50 および臨床的寛解の達成率と相関を認めた。

#### D. 考察 E. 結論

- 1) 患者背景：対象 RA 症例 111 例は、女性 87.4%、平均年齢 53.9 $\pm$ 12.5、平均罹病期間 102 $\pm$ 85 ヶ月、ステージ 3 $\pm$ 1、クラス 2.4 $\pm$ 0.6、MTX8 $\pm$ 2.5mg/w であった。インフリキシマブ投与前 (0 週) の検査値は、抗 CCP-2 抗体陽性率 87.4%、RF 陽性率 70.6%で、陽性者のそれぞれの抗体価は、抗 CCP-2 抗体価が 244 $\pm$ 510U/ml、RF 力価は、186 $\pm$ 365IU/ml であった。IgG 1520 $\pm$ 400、IgA 288 $\pm$ 125、IgM 124 $\pm$ 57 で、CRP 3.5 $\pm$ 3.1mg/dl、DAS28 4.85 $\pm$ 1.00、HAQ 1.23 $\pm$ 0.82 であった。抗 CCP-2 の陽性群と陰性群 (97/14 例) における各種臨床パラメータで有意差が認め

られたものは、性差 (女性：陽性群 90.7%、陰性群 64.3%)、ステージ (陽性群 3.04、陰性群 2.35)、RF 陽性率 (陽性群 76.4%、陰性群 30.4%)、CRP (陽性群 3.25、陰性群 5.36)、MMP-3 (陽性群 302.9、陰性群 534.7) であった。一方、抗 CCP-2 の抗体価と各種臨床パラメータの間には有意の相関を認めなかった。

- 2) 抗 CCP-2 抗体価の推移：投与 30、54 週の平均抗体価は開始時に比し 73.1、69.8%と有意に減少していた。一方、RF 力価も、投与 30、54 週でそれぞれ 46.8%、40.5%で、同様に有意の低下を示した。興味深い事に、IgG は 92.2%、92.0%、IgM 120.8%、121.2%と、IgG がわずかに低下したのに対し、IgM は 20%上昇し、RF が IgM であることを考えると RF の力価低下はより顕著な低下であった。しかし、54 週時点で、開始時からの抗 CCP 抗体価変化率は、CRP、MMP3、DAS28 の減少率および ACR50 達成率と有意な相関を認めた。インフリキシマブ開始時の抗 CCP 抗体価と 30 週での抗 CCP 抗体価減少率はいずれも、54 週での ACR50 および臨床的寛解の達成率と相関を認めた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47:780-88, 2008.
- 2) Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K,

Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum* 18: 146-52, 2008.

- 3) Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa Y, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Saito E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, and Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheum* 18: 447-52, 2008.

## 2. 学会発表

1. Tsutomu Takeuchi. Japanese PMS for Etanercept. 8th Asia Pacific League Against Rheumatism, 2008.
2. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, T. Mima, T. Suwabe, Y. Kawata, T. Kakehi. Relationship between serum IL-6 levels after to cilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis(RA) patients. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
3. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K.

Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safety and effectiveness of etanercept in patients with moderate and high rheumatoid arthritis disease activity: results from a large Japanese post-marketing surveillance study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.

4. H.Kameda, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, T. Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between etanercept(ETN) plus methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 24-week results from the JESMR study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
5. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safty and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese post marketing surveillance9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
6. Motohiko Tanino, Ryo Matoba, Seiji Nakamura, Toshitsugu Okayama,