

- Daisuke Yamaguchi, Takuro Tamura, Hayato Nagasawa, Hideto Kameda, Koichi Amano, Tsutomu Takeuchi, Kenichi Matsubara. A new algorithm for prediction of efficacy of Infliximab using DNA microarrays measuring mRNA expressions in peripheral 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 Etercept (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 molecular 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 95th 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（予定も含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

CD244 の機能的一塩基多型と関節リウマチの疾患感受性

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
研究協力者 鈴木 亜香里、高地 雄太、山田 亮
理化学研究所ゲノム医科学研究センター

研究要旨

関節リウマチの寛解導入には、最適な治療の選択の為にもテーラーメイド医療は重要である。このための情報を提供する目的で日本人の疾患感受性遺伝子の検索を行った。約 2000 名の患者サンプルを用いた関連解析の結果、CD244 の遺伝子多型が、その発現量の調節を介して疾患に関連していることが判明した。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の寛解導入を目指す上で、疾患感受性遺伝子の違いによる病型や治療法に対する反応性、副作用などの違いをあらかじめ知って治療法を選択するという、いわゆるテーラーメイド医療は重要である。さらに疾患感受性遺伝子には疾患を超えて自己免疫疾患の共通なものがある一方、民族差があることも判明している。例えば、PTPN22、CTLA4 や FCRL3 などは RA と全身性エリテマトーデス (SLE) を初めとする他の幾つかの自己免疫疾患に共通する疾患感受性遺伝子である。しかし、欧米人で認められている PTPN22 の疾患関連の一塩基多型 (SNP) が日本人には存在しないことも明らかになっており、我が国やアジアに特有な遺伝要因の探索とともに、世界的な比較研究を進める必要がある。

今回は、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 の機能的多型が、日本人の RA と SLE の疾患感受性遺伝子であることを検討した。

B. 研究方法

ゲノム全体にわたる約 8 万の SNP を用いたケース、コントロール関連解析スクリーニングの結果、1q22 領域に強い関連を認めた。この領域には CD244 を初めとする SLAM ファミリー遺伝子が存在している。まず、この領域の 91 の SNP を選択して、第 1 コホートの RA 患者 830 検体と健常コントロール 658 検体で関連解析を行った。次に陽性 SNP を第 2 コホートである RA 患者 1112 検体と健常人コントロール 940 検体で追認解析を行った。また、RA 以外の関連を調べる目的で SLE の 555 検体でも、同定した遺伝子多型を検討した。機能的解析には、SNP 周辺配列を発現ベクターにクローニングしルシフェラーゼアッセイを行うとともに、ゲルシフトアッセイやスーパーシフトアッセイも行った。同定した転写因子と標的配列の発現ベクターの 2 つのコンストラクトの同時細胞移入で、相互の関係も解析した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノムを用いた解析を含むことから、ヒトゲノム解析・遺伝子解析に関する倫理指針に則り、倫理委員会の審査を経た上で、研究を遂行した。

C. 研究結果

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 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 $P=3.23 \times 10^{-8}$ 、 $OR=1.31$ 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。

これらの SNP はイントロンに存在したため、遺伝子多型は CD244 の発現に関与する可能性を考え、HapMap からのデータベースを用いて CD244 と周辺の SNP の相関を検索したところ、CD244 の周辺の SNP は CD244 の発現と明らかな相関を認め、遺伝子多型が CD244 の発現量に関係していることが示唆された。そこで、発現機能解析の為、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が、非感受性アレルに比べ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スーパーシフトアッセイで明らかになった。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。

D. 考察

CD244 は SLAM ファミリー遺伝子の一つで、ヒト、マウスで NK 細胞の活性化と抑制性の両方を持つと考えられる機能分子である。また、NK 細胞だけでなく、CD8 陽性 T 細胞などにも発現している。この分子はインターフェロンの産生に関係していることから、免疫応答に関与していることが推察され、実際の RA や SLE の疾患関連遺伝子として働く可能性があると考えられる。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K: Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet.* 40: 1224-9, 2008.

2. 学会発表

特になし

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

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

研究分担者 西本 憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授

研究要旨

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）は、関節リウマチ（RA）の治療に有効であり、過半数の患者さんが臨床的寛解を得られる。血中 IL-6 が低下し正常化すれば、それは真の疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブの投与は不要になる可能性がある。治療開始前の患者末梢血中の遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、遺伝子発現プロファイルから、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。その結果、DNA マイクロアレイを用いた効果予測の可能性が示された。特に IL-6 正常化は感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率のすべてにおいて高精度な予測が可能である。

A. 研究目的

生物学的製剤の共通の問題点の 1 つに、医薬品の値段が高いことがあげられる。それは国民医療費の高騰のみならず、医療費負担として個々の患者にのしかかる。もし、生物学的製剤の使用開始前にその効果が予測できるならば、効果の期待できない患者には使用しない。また、高率に寛解状態に導入することが可能であっても、その後トシリズマブ治療を止めても臨床的寛解が維持できるか（トシリズマブ治療から離脱できるか）否かは重要であり、もし、休薬できれば、医療費を大幅に減らすことができる。そのような患者を事前に予測できれば、経済的のみならず患者の精神的負担も軽減することができる。

ヒト化抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブは、関節リウマチ（RA）患者に対する臨床試験の中で、症状の改善効果と関節破壊の抑制効果において従来の抗リウマチ薬に比べて優れていることが証明された。さらには過半数の患者さんが EULAR 基準に基づく臨床的寛解を得られることが明らかになった。一方、トシリズマブは IL-6 受容体をブロックするが、IL-6 そのものの産生を直接は阻害しない。したがって、トシリズマブ投与によって、受容体を介した IL-6 の消費は阻害

され、血中 IL-6 濃度は高値となる。もし、血中 IL-6 が低下し正常化すれば、それは真の疾患活動性の消失（真の寛解）を意味し、トシリズマブの投与は不要になると考えられる。

トシリズマブ治療に伴う血中 IL-6 の濃度の推移を第Ⅲ相 SATORI 試験で検討したところ、血中 IL-6 値はトシリズマブ治療導入により一度増加した後、24 週後には、血中トシリズマブ濃度が 1micro gram/mL 以上を維持できた 44 例中 23 例（52.2%）で IL-6 が正常範囲（IL-6 : 35 pg/ml 以下：以後 IL-6(35)と記す）まで低下した。血中 IL-6 の正常化は体内での IL-6 産生そのものの低下を意味し、トシリズマブは少なくとも急激な再燃なく休薬できる可能性がある。しかも、ACR70 達成例では、80.0%の症例が IL-6(35)を達成し、同様に、DAS28<2.6 達成例では 73.7%が IL-6(35)を達成したことから、血中 IL-6 値の正常化は臨床的寛解と相関することが明らかになった。そこで、平成 20 年度は、DNA マイクロアレイを用いて、治療開始前の患者末梢血中の遺伝子発現を網羅的に解析し、遺伝子発現プロファイルから、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。

B. 研究方法

SATORI 試験に登録した患者の末梢血全血より total RNA を抽出した。RNA を増幅後、アミノアシル 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®) にハイブリシ、末梢血細胞中の 29640 種の RNA 発現量を測定した。Reference には健常人 45 人の末梢血から抽出した RNA をプールして用いた。IL-6 阻害療法による治療効果判定予測に利用可能な mRNA を特定するためトシリズマブ群の 54 症例に対し mRNA を測定し、全 54 例中 90% 以上で発現が認められる 24603 分子を本検討の対象とした。各因子に対して、IL-6 阻害療法開始 24 週間における治療効果との関連を「治療効果あり」、「治療効果なし」の層間で Wilcoxon 順位検定を用いて比較し、識別に用いる分子を決定した (training)。「治療効果あり」と「治療効果なし」の 3 種類の比較方法は以下の通りである。

- 1) EULAR 「Good response」 vs 「Moderate response または No response」
- 2) ACR70 達成 vs ACR20 未達成
- 3) IL-6 濃度 35pg/mL 未満 vs IL-6 濃度 35pg/mL 以上

P-value<0.01 の基準で抽出された分子数は、

- (1) EULAR response criteria では 74 分子、
- (2) ACR core set では 83 分子、
- (3) IL-6 濃度では 67 分子となった。全体としては 197 分子が抽出された。

抽出した 197 分子の分類能を Support Vector Machine を用い、Leave One Out 法にて評価した。分類能の評価は、EULAR Good response、ACR70、IL-6(35)の各項目の達成・未達成について検討した。上記 (1)~(3) の層間比較にて、それぞれ P<0.05 を満たした 115 分子、126 分子、108 分子を各項目の検討に用いた。さらにこれらの分子を用いて、コントロールの MTX 群にランダム化された後、長期継続試験でトシリズマブ実

薬投与を受ける患者の 24 週後の臨床効果ならび IL-6 正常化の予測 (test) を行った。

(倫理面への配慮)

臨床試験は GCP に準拠して行った。患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

C. 研究結果

血中トシリズマブ濃度が 1micro gram/mL 以上を維持できた 44 症例において、血清中 IL-6 は、24 週時点で低下を示す症例と高値を維持する症例の 2 群に分類され、44 例中 23 例 (52.2%) が、健常人に対する第 I 相試験から得られた血中トシリズマブ存在下での血中 IL-6 の正常値 35 pg/mL 以下 (IL-6(35)) を達成した。24 週時点での血中 IL-6 値は DAS28 とよく相関した。

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。次にコントロールの MTX 群にランダム化された後、長期継続試験でトシリズマブ実薬投与を受ける MTX 群で 24 週後の効果予測を行った (test) 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。

D. 考察

トシリズマブにより血中 IL-6 が低下する症例があり、臨床的寛解とも相関することから、血中

IL-6 濃度の正常化は、病態に基づいた新しい寛解基準となる可能性が示唆された。血中 IL-6 が正常化するこのような症例ではトシリズマブから離脱できる可能性がある。今後、そのような症例で寛解がどのくらい長く持続するかを検討する必要がある。

また、DNA マイクロアレイを用いた効果予測の可能性が示された。特に IL-6(35)の達成は感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率のすべてにおいて高精度な予測が可能である。EULAR「Good response」と ACR70 の予測は感度においてやや劣る。これは疾患活動性評価のパラメーターに、患者や医師の主観的要素が含まれていることに起因する可能性がある。それに対して IL-6 値の推移は、純粹に体内の生理的な状態を反映しているものと考えられる。

E. 結論

トシリズマブ治療により、血中 IL-6 が正常化した症例ではトシリズマブから離脱できる（真の寛解となる）可能性がある。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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N, Kishimoto T, Humanized Antihuman IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. In: Chernajovsky Y, Nissim A, eds. Therapeutic Antibodies. Handbook of Experimental Pharmacology: Springer-verlag Berlin Heiderberg 181: 151-60, 2008
2. Mima T, Nishimoto N. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol.4: 165-172, 2008.
3. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Momiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 371: 998-1006, 20
4. Ishikawa S, Mima T, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Abnormal expression of the genes involved in cytokine networks and mitochondrial function in systemic juvenile idiopathic arthritis identified by DNA maicroarray analysis. Ann Rheum Dis. 68: 264-72, 2009
5. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol.19: 12-19, 2009
6. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathological significances in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman's disease. Blood. 112: 3959-3964.
7. Nishimoto N, Mima T. Tocilizumab In:

- Hochberg M, Weinblatt M, Weisman M, Smolen J and Silman A eds Rheumatoid Arthritis: Elsevier 2008
8. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-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*. 2008 Nov 20. [Epub ahead of print]
 9. Mima T, Ishikawa S, Aoki C, Yoshio-Hoshino N, Adachi Y, Imagawa T, Mori M, Tomiita M, Iwata N, Murata T, Miyoshi M, Takei S, Aihara Y, Yokota S, Matsubara K, Nishimoto N. Interleukin-11 and paired immunoglobulin-like type 2 receptor alpha expression correlates with the number of joints with active arthritis in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 286-7
 10. Mima T, Nishimoto N. Clinical value of blocking IL-6 receptor. *Curr Opin Rheumatol* (in press)
- 2. 学会発表**
1. 西本憲弘. トシリズマブ. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 第17回国際リウマチシンポジウム シンポジウム 7 S07. ロイトン札幌. 2008.4. 20-23
 2. 西本憲弘, 山本一彦, 川合眞一, 竹内 勤, 宮坂信之. 関節リウマチ患者に対するトシリズマブの長期投与における安全性. 有効性 (STREAM 試験). 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会 第 17 回国際リウマチシンポジウム ワークショップ W33-5. 札幌. 2008.4. 20-23
 3. 西本憲弘. トシリズマブの適応と使い方. 第 29 回日本炎症・再生医学会. 東京. 2008.7. 8-10
 4. 西本憲弘, 伊藤協子, 宮坂信之, 山本一彦, 竹内 勤, 箕 高裕. わが国のトシリズマブの関節リウマチに対する長期臨床試験における安全性 (特に感染症のリスクについて). 臨床免疫学会イブニングセミナー. 京王プラザホテル. 2008.10.17
 5. 西本憲弘, 寺尾公男, 美馬 亨, 中原英子, 高木信宏, 箕 高裕. トシリズマブ治療中の血中 IL-6 の推移と臨床的意義. 第 36 回臨床免疫学会総会. 京王プラザホテル. 2008.10.17
 6. Nishimoto N. The role of IL-6 in RA. *advances in Targeted Therapies*. Rapallo, Liguria, Italy. 2008.4. 2-6
 7. Nishimoto N, Lee H, Aoki C, Mima T. Anti-IL-6 receptor antibody therapy for autoimmune diseases. *ICCLE2008*. Kyoto 2008.5. 11-13
 8. Nishimoto N, Suwabe T, Kakehi T, Kawata Y, Mima T, Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N. Relationship between serum IL-6 levels after Tocilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis (RA) patients. *EULAR2008*. Paris. France. 2008. 6. 11-14
 9. Nishimoto N, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N, Ito K, Kakehi T, Takeuchi T. Safety profile of Tocilizumab in Japanese patients with Rheumatoid arthritis: incidences of infections in Japanese long-term clinical studies. *EULAR2008*. Paris. France. 2008. 6. 11-14
 10. Nishimoto N, Miyasaka N, Van der Heijde D, murata N, Takeuchi T, Kawai S, Hashimoto J, Yamamoto K. Three-year

extension of the SAMURAI STUDY confirms Tocilizumab to prevent joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. EULAR2008, Paris, France, 2008. 6. 11-14

11. Nishimoto N. The pathological roles of interleukin-6 in rheumatic diseases. MEDICAL-EXPO2008 in APLAR's World. Yokohama, 2008.9. 24-25

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

特記すべきことなし。

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

特記すべきことなし。

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

研究分担者 住田 孝之
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授
研究協力者 鈴木 豪、堀越 正信、伊藤 聡
筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学

研究要旨

MRI は、X 線画像では検出できない滑膜炎などの炎症所見や早期の骨病変（骨髄浮腫、骨びらん）を描出することができる。そこで、本研究では、日常リウマチ診療で頻用が期待されるコンパクト MRI 装置を用いて、MRI が関節リウマチ（RA）発症の早期予測として有効であるのか？生物学的製剤による治療効果判定に有効であるのか？について検定した。その結果、RA 発症の早期予測項目として自己抗体とともに重要な指標であること、生物学的製剤による治療評価や薬剤中止の基準として有用であること、を明らかにしてきた。さらに、MRI 所見を客観的に評価する基準としてコンパクト MRI スコア（cMRIs）を提案し、それが DAS28 と相関（ $r=0.625$ ）があることを明確に示してきた。今後、cMRIs を用いた治療評価や画像的寛解基準の作製をめざす。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の早期診断は治療を導入する上で不可欠である。また、生物学的製剤による治療効果を判定することは治療を継続するか否かを決定するために必須である。X 線画像では診断不能な軟部組織の炎症像などを感度よく検出し経時的に比較するためには、MRI 画像が有用である。「誰でもどこでも簡単に検査できる」というコンセプトから、当大学で開発したコンパクト MRI 装置は、造影剤不用で時間のかからない手軽な装置である。本研究では、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することを目的とした。

B. 研究方法

1) インフォームド・コンセントを取得した infliximab 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 \times 1.5 + 総骨髄浮腫点数 \times 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、 Δ MRI）と DAS28-CRP の差（前値-後値、 Δ DAS28）の相関を検討した。

（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) infliximab 治療 4 症例の Δ MRI スコアは、-21、24、25、-1.25、8 であり、 Δ 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 Δ MRI スコアは、8.75、8.25、1.25、16.75、-1 であり、 Δ DAS28-CRP は、それぞれ-0.3、1.18、-0.06、0.92、0.97 であった。
- 3) Δ MRI と Δ 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。

D. 考察

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 とともに有用であろうと考えられた。今後、さらに症例を増やし、コンパクト MRI スコアによる MRI 画像評価の標準化をめざしたい。

E. 結論

コンパクト MRI 装置は関節リウマチの早期診断および生物学的製剤の治療効果評価において、X 線検査より有用であり、将来、関節リウマチの早期予測、治療効果判定のゴールドスタンダードになりうると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

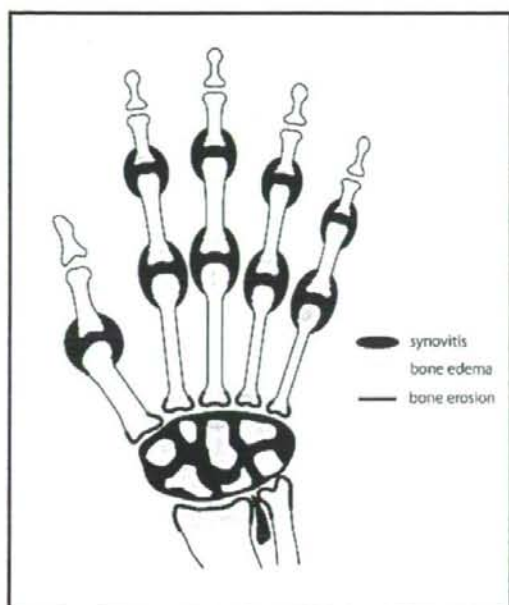
1. 論文発表

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. The dominant arthrogenic

T cell epitope in glucose-6-phosphate isomerase (GPI)-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* (in press).

2. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase. *Clin. Exp. Immunol.* (in press).
3. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* (in press).
4. Kawasaki, A., Ito, I., Hikami, K., Ohashi, J., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Koga, M., Arinami, T., Graham, R. R., Hom, G., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of STAT4 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Res. Ther.* (in press).
5. Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Iwanami, K., Tanaka, Y., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Therapeutic effects of antibodies to TNF α and IL-6 and CTLA-4 Ig in mice with glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10: Epub 2008 Jun 5, 2008.
6. Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., Sumida, T., and Hara, M. Muscarinic-3 acetylcholine receptor

- autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann. Rheum. Dis. (in press)*.
7. Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and Sumida, T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose 6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum. 58: 754-763, 2008.*
8. Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, M., Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto I., Tsutsumi, A., and Sumida, T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjögren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis. 67: 136-137, 2008.*
9. Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis. 67: 571-572, 2008.*
10. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Ohnishi, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Tsutsumi, A., Taniguchi, M., and Sumida, T. NKT cells are novel accelerator of IL-17 in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *Int. J. Mol. Med. 22: 369-374, 2008.*
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）
1. 特許取得
申請準備中
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
特記事項なし



総骨びらん点数×1.5+総骨髄浮腫点数×1.25
+総滑膜炎点数

図1 コンパクトMRIスコアの提案

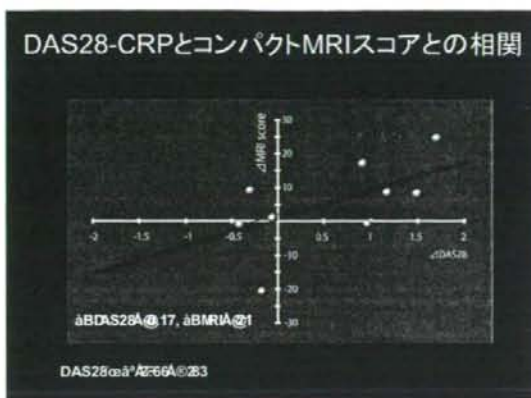


図2 コンパクトMRIスコアとDAS-28との相関



図3 cMRIによる関節リウマチに対するトシリズマブ治療評価

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

研究分担者 田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 齋藤 和義 同 准教授

研究要旨

関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬と MTX の併用療法は寛解導入を可能とし、RA の治療目標にパラダイムシフトを齎した。本研究では、RA に対する寛解導入療法の具現化を目的として、インフリキシマブで寛解導入後に、インフリキシマブを休薬するという計画的治療を試みた。当科の RA 患者 348 例にインフリキシマブを投与し、39 名が寛解導入後にインフリキシマブを休薬した。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ず。32 例はインフリキシマブの休薬が維持されたが、7 例は再燃し、MTX 増量、またはインフリキシマブ再開を行った。また、5 例は MTX も中止して薬剤フリーとなった。さらに、本邦のエビデンスを構築すべく多施設臨床研究により（RRR スタディ）、インフリキシマブにより低疾患活動性に改善した症例に対してインフリキシマブの休薬を試みた。100 症例中 73 例でインフリキシマブの中止が継続でき、38 例は 1 年以上に亘って中止が可能であった。また、インフリキシマブ休薬後にも画像所見上の関節破壊は進行しないことが示された。今後、さらに症例数を重ねて本邦に於ける寛解導入療法のエビデンスを明確にしていく。

A. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチ（RA）は、

関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬と MTX の併用療法は寛解導入を可能とし、RA の治療目標にパラダイムシフトを齎した。本邦でもインフリキシマブにより約 3 割の症例で寛解導入を可能とすることが証明された。本研究では、RA に対する寛解導入療法の具現化を目的として、インフリキシマブで寛解導入後に、インフリキシマブを休薬するという計画的治療を試みた。さらに、インフリキシマブを疾患活動性の高い症例に対して一時的に使用すれば中止可能であるとの本邦のエビデンスを構築すべく多施設臨床研究を開始し、寛解導入後中止を可能とした症例とインフリキシマブ無効症例の比較検討を行った（RRR スタディ）。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会（ACR）の診断基準を満

たし、MTX に治療抵抗性の RA 症例に対して、インフリキシマブを追加併用した。インフリキシマブと MTX の併用により疾患活動性の改善に応じて、ステロイドと抗炎症薬の減量～中止、MTX 以外の抗リウマチ薬を中止し、それでも寛解基準 DAS28 < 2.6 を 24 週維持した症例はインフリキシマブを休薬するという計画的治療を行った。

また、全国 27 施設に於いて、インフリキシマブ治療により 24 週間以上にわたり低疾患活動性が維持された RA 患者を対象とし、インフリキシマブ治療を休薬した場合の低疾患活動性の維持（2 年間）に関する研究を開始した（RRR スタディ）。

（倫理面への配慮）

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏

洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

RA 患者 348 例にインフリキシマブを投与し、39 名が寛解後に中止し得た。39 名の患者背景として平均罹病期間は約 64 週、平均年齢約 54 歳であった。さらに、5 例は MTX も中止して薬剤フリーとなった。また、7 例は再燃し、MTX 増量、またはインフリキシマブ再開を行った。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、多変量解析により罹病期間、Steinbrocker の stage、及び、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。また、X 線による手、足の関節破壊を総 Sharp スコア (TSS) で評価した。インフリキシマブ開始前は、年間 TSS 進行度は 12.6 であったが、インフリキシマブ投与により 0.9 まで改善した。さらに、インフリキシマブ休薬後 1 年間の年間 TSS 進行度は 1.1 で、休薬後も関節破壊の進行は完全に制御できた。

D. 考察

当科に於いては、RA 患者 348 例にインフリキシマブを投与し、39 名が寛解導入後にインフリキシマブ休薬を維持した。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。一方、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多施設研究については、100 症例中 73 例でインフリキシマブの休薬が継続でき、38 例は 1 年以上に亘って休薬可能となった。再燃した 27 例ではインフリキシマブを再投与したが、安全性問題は少なく、再投与後は疾患活動性を制御できた。しかし、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。また、総 Sharp スコアを用いた関節破壊の画像評価では、インフリキシマブ開始前の年間 TSS 進行度は 12.6 であったが、インフリキシマブ投与により 0.9 まで改善し、インフリキシマブ休薬後 1 年間は 1.1 で、休薬後も関節破壊の進行は完全に制御できた。今後、インフリキシマブ不応症例と寛解中止例の患者背景を明確にする必要がある。さらに、TNF 阻害療法に抵抗性の症例に対する救済療法の開発を目指す必要がある。

E. 結論

当科の RA 患者 348 例にインフリキシマブを投与し、39 名が寛解導入後にインフリキシマブ休薬を維持した。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。また、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多施設研究では、100 症例中 73 例でインフリキシマブの中止が継続でき、38 例は 1 年以上に亘って中止が可能であった。また、インフリキシマブ休薬後にも関節破壊は進行しないことが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, 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 outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (2008) 18 146-152
2. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* (2008) 373, 286-291
3. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 189-195
4. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyper adiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* (2008) 55, 213-216
5. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tnikawa t, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) 23, 278-86
6. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* (2008) 35, 2249-225
7. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* (2008) 18, 460-464
8. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, 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 Rheumatol* (2008) 18, 447-454
9. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* (2008) 47, 907-913
10. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 380-388

2. 学会発表

1. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H, Matsumoto I, Saito

- K, Koike T. A 2 year-extended follow-up of the phase I/II trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
2. Nakano K, Saito K, Yamaoka K, Sawamukai N, Tokunaga M, Nawata M, Iwata K, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of a calcineurin-inhibitor tacrolimus on refractory interstitial pneumonitis complicated with connective tissue diseases. EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
3. Tanaka Y., Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72nd National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月 25-29 日
4. Tanaka Y., Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Yamanaka H. Clinical and radiological remission of infliximab for RA patients in Japan. The 13th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月 23 日~27 日
5. Tanaka Y., Nawata M, Iwata S, Yukawa S, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Saito K. TNF inhibitors for elderly patients with rheumatoid arthritis. The 13th APLAR Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月 23 日~27 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
- 1) Fas 抗原発現増強剤（特許出願番号：特開 2003-171282）
- 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド（特願 2005-81972）
2. 実用新案登録
- なし

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

研究分担者 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
研究協力者 井上 永介、田中 栄一、中島 亜矢子、設楽 久美、星 大介、谷口 敦夫、
桃原 茂樹、原 まさ子
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

研究要旨

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の IORRA コホートを解析することにより、機能障害度である JHAQ の増悪を probability plot を用いて検討した。その結果、女性、高齢者、罹病期間が長い、DAS28 が高値、ベースライン JHAQ 高値例と関連し、治療では副腎皮質ステロイド薬に機能障害進行防止効果がなかったのに比して、生物学的製剤投与例では非投与例よりも機能障害進行を抑制することが明らかになった。

A. 研究目的

糖尿病や高血圧をはじめとする多くの慢性疾患においては疾患の活動性を制御することによって長期予後の改善を目指す治療戦略がとられている。治療手段の進歩により疾患活動性を制御することがかなり可能になった関節リウマチ（RA）においても、長期予後の改善を目標にした治療戦略の確立が急務である。我々は、疾患活動性指標 DAS28 とその寛解率、機能障害度である JHAQ の各々の関連と経時的推移を定量的に検討し、機能障害（JHAQ）増悪の要因を検討した。

B. 研究方法

IORRA は東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターを受診中のすべての RA 患者に対する前向き観察研究であり、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。医師評価、患者評価、臨床検査の3ドメインを統合して実施しているが、患者調査用紙の回収率は毎回98%以上で、選択バイアスは極力除かれている。患者の疾患活動性は DAS28 で評価し、DAS28 > 5.1

を高活動性群、3.2 - 5.1 を中等度活動性群、< 3.2 を低活動性群、また ≤ 2.6 を臨床的寛解と定義した。JHAQ (Japanese version Health Assessment Questionnaire) は我々が世界標準であるスタンフォード HAQ を日本人の生活習慣に基づいて改変しその有効性を科学的に検証したもので、日本人 RA 患者において有用性が検証された唯一の機能障害度評価指標である。

今回は、IORRA データベースより Phase9 (2004/10月) ~Phase15 (2007/4月) のデータセット (4820例) を用い、各カテゴリーにおける JHAQ のベースラインから3年間の変化量 (Δ JHAQ) を Probability Plot (累積散布図) にて視覚化し、検討した。

(倫理面への配慮)

患者の臨床データはすべて連結不可能匿名化を行った後、解析した。

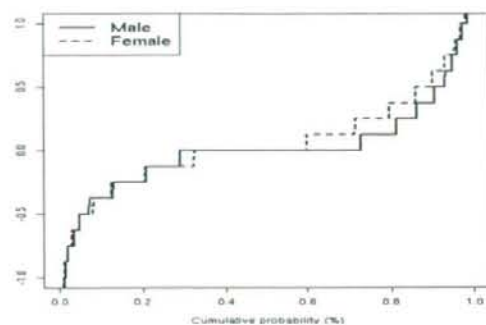
N=4820					
	mean	SD	median	25%	75%
性別	0.83				
発症年齢	46.69	13.78	48	38	56
年齢	58.17	12.83	60	51	67
罹病期間	11.50	8.87	10	5	16
身長	156.71	7.57	156	152	161
体重	52.89	9.24	52	47	58
BMI	21.49	3.03	21.23	19.45	23.28
DAS28	3.45	1.21	3.38	2.57	4.23
JHAQ	0.77	0.77	0.5	0	1.25
TJC	2.71	4.66	1	0	3
SJC	2.23	3.47	1	0	3
PVAS	29.77	26.32	22	7	50.25
GVAS	31.31	25.51	25	9	52
DVAS	15.01	15.59	10	3	23
CRP	1.04	1.53	0.5	0.2	1.2
ESR	31.56	22.44	26	14.5	43.4
RF	150.61	281.88	61	18	154

C. 研究結果

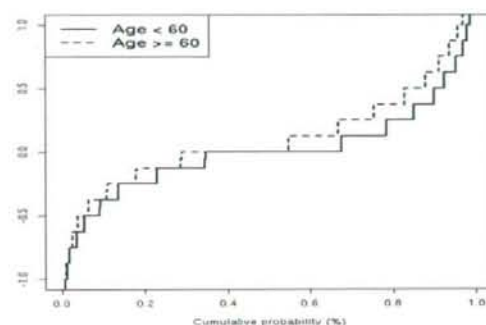
DAS28 は年々改善がみられ、2000 年 10 月の $4.15+1.18$ から 2007 年 10 月の $3.28+1.15$ まで改善し、DAS28 <2.6 の臨床的寛解は 8.5%から 29.9%まで増加した。一方、JHAQ 平均値は 0.801 から 0.745 とわずかに低下していたが、JHAQ と強く影響する罹病期間で補正すると明らかな改善を認めた。DAS28 と JHAQ には相関 ($R=0.52$) があり、DAS28 <2.6 ($n=1,010$), $2.6<DAS28<3.2$ ($n=817$), $3.2<DAS28<5.1$ ($n=2,302$), DAS28 >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。

一方、Probability plot による解析では、 Δ JHAQ で示す機能障害悪化と女性【図 1】、高齢者【図 2】、罹病期間が長い、DAS28 が高値【図 3】、ベースライン JHAQ 高値【図 4】などが密接に関連することが示された。

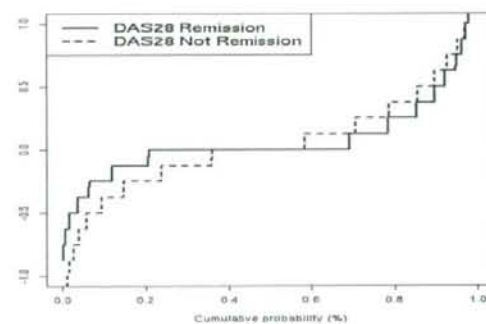
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【図 4】

