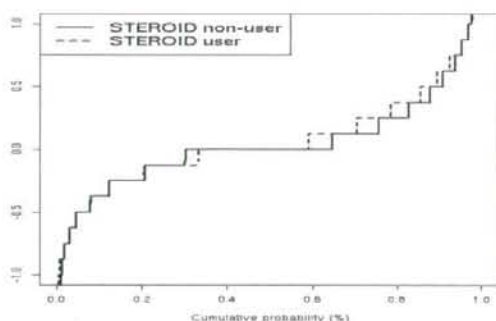


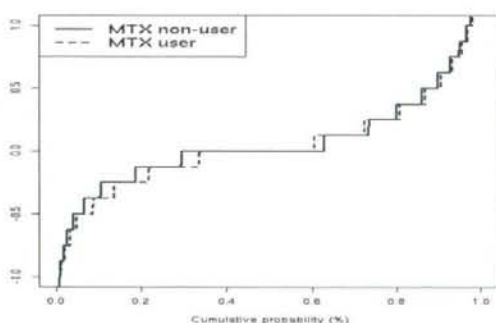
さらに、治療内容と△JHAQで示す機能障害悪化の関係を検討したところ、副腎皮質ステロイド薬投与患者では非投与患者に比して△JHAQで示す機能障害悪化が急速であることが示された。これはステロイド薬投与患者はベースラインの疾患活動性が高く、かつステロイド薬が機能障害増悪を防止しえなかったことに起因すると考えられる【図5】。しかしながら、メトトレキサート(MTX)投与例は非投与例と比較して、△JHAQで示す機能障害悪化はほぼ同等であり、ベースラインの高疾患活動性を是正したことが示された【図6】。

さらに、興味深いことに生物学的製剤投与患者は非投与患者と比して疾患活動性やベースラインJHAQが高であるにもかかわらず、△JHAQで示す機能障害悪化は明らかに抑制されていることが示された【図7】。

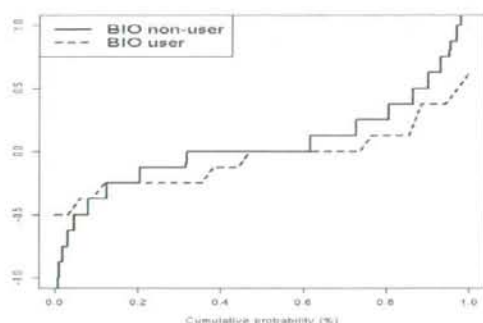
【図5】



【図6】



【図7】



D. 考察

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。JHAQの最大値は3.0であり、DAS28 >5.1の重症例ではbaseline JHAQが大きいために天井効果(Ceiling effect)が生じてJHAQが経時的に増加しにくくなっていることを考慮すれば、DAS28で評価した疾患活動性とその後の機能障害の進行に関連することが示されたと考えられる。さらに治療手段と機能障害進行の関係をProbability plotを用いて検討したところ、副腎皮質ステロイド薬には機能障害進行を防止することができなかったのに比して、MTX投与例では防止効果が認められ、生物学的製剤投与例では、疾患活動性が高いにもかかわらず非投与例よりも機能障害の進行が抑制されているという結果が得られた。

Probability plotはリウマチ学の領域においてはまだ頻用されている解析方法ではないが、一定期間における骨関節破壊進行の分布を△Total Sharp Scoreを指標として検討されている。△JHAQを指標として、機能障害の進行を検討した報告はこれが初めてであり、ユニークな試みであったが、Probability plotにて機能障害進行が視覚的にも明確に示すことができたと考えている。

今回の研究にて、JHAQの進行は疾患活動性の制御に依存すること、治療手段によっても左右さ

れることなどが改めて明らかになり、現在、臨床現場で行われているRA治療の方向性が妥当であることを示すと考えられる。

E. 結論

生物学的製剤やMTX投与による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示された。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug; 67(8): 1153-8.
2. Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Low disease activity state with corticosteroid may not represent true low disease activity state in patients with

rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 Apr; 47(4): 519-21

3. Tsukahara S, Shinozaki M, et al. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan; 47(1): 41-4.

2. 学会発表

1. 星大介、井上永介、喜入晶子ほか：関節リウマチ患者における臨床的寛解率は2000年から3倍に増加した。第52回日本リウマチ学会総会（札幌）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

研究分担者 南木 敏宏 東京医科歯科大学 薬害監視学講座 准教授

研究要旨

生物学的製剤（TNF 阻害薬）は関節リウマチ（RA）に対する優れた治療薬であるが、感染症、悪性腫瘍などの重篤な有害事象（SAE）との関連が懸念されている。我々は、『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（B 群）及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）使用 RA 患者（C 群）におけ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行っている。今回、観察期間を最長一年とし解析を行なったところ、重篤な SAE 及び重篤感染症の発現頻度は、C 群と比較して B 群で有意に高かった。COX 比例ハザードモデルを用いた解析結果から、生物学的製剤使用は重篤感染症発現リスクを約 2 倍に増大させることが示された。また、B 群においては、重篤感染症発現と年齢および Stage IV との間に有意な関連が認められた。今後フォローアップ率をさらに上げ、患者背景を十分に調整した解析や生物学的製剤の種類による SAE の発現時期、その特徴についての詳細な解析を行っていく。

A. 研究目的

生物学的製剤（TNF 阻害薬）は関節リウマチ（以下、RA）に対する優れた臨床効果、関節破壊進行抑制作用を有している一方で、日和見感染症、悪性腫瘍特に悪性リンパ腫などの重篤な有害事象（以下、SAE）との関連が懸念されている。我々は生物学的製剤の長期安全性を検討するために、『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)]』を開発・運営し、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（DMARD）使用 RA 患者に関する安全情報を全国の膠原病専門医療施設から継続的に収集し、薬剤の適正使用に役立てることを目的に研究を行っている。

B. 研究方法

厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業リウマチ内科系 3 班（竹内班・江口班・宮坂

班）に所属する施設およびその関連施設、計 27 医療機関を対象とした。東京医科歯科大学薬害監視学講座内に REAL 研究本部を設置した。平成 17 年 5 月に大学病院医療情報ネットワークを利用して、インターネットを利用した患者登録および 6 ヶ月毎の追跡調査を開始した。平成 18 年 12 月には、ウェブ上でデータ入力可能な新システムへ移行した。各施設から①アメリカリウマチ学会の 1987 年分類基準によって RA と診断される患者、②研究参加の文書同意が得られた患者、③生物学的製剤または DMARD による治療（過去 6 ヶ月以内に開始）を受けている患者を登録した。今回は、半年以上の追跡調査が完了している生物学的製剤（TNF 阻害薬）使用患者（B 群、n=646、インフリキシマブ n=300、エタネルセプト n=343、インフリキシマブからエタネルセプトへ移行 n=3）および生物学的製剤非使用患者（C 群、n=498）を対象とし、薬剤の使用開始から 1 年以内に生じた、SAE の頻度・特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学医学部附属病院治療等倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

平成17年7月の登録開始から平成20年11月までに合計1344名の患者が登録され、追跡調査中である。SAE全体の件数および頻度は、B群で95件、16.0/100人・年、C群で41件、9.0/100人・年であった。重篤感染症はB群で38件、6.4/100人・年、C群で12件、2.6/100人・年、悪性腫瘍はB群で4件、0.6/100人・年、C群で5件、1.1/100人・年に認められた。発現率比は、SAE全体で1.7(95% CI, 1.2-2.5)重篤感染症で2.4(1.2-4.6)であり、いずれもC群に比較しB群において高頻度であった。感染部位としては、両群ともに呼吸器が6割以上を占めた。

両群の患者背景を比較すると、年齢、疾患活動性、MTXおよびステロイド使用率・使用量、MTX以外の免疫抑制薬使用率、慢性呼吸器疾患合併率、糖尿病合併率において有意差を認めた(表1)。COX比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、これら患者背景の調整を行なった結果、生物学製剤使用の重篤感染症発現に関するハザード比(HR)は2.72(95% CI, 1.25-5.89)であった(表2)。

さらに、B群において重篤感染症を発症した患者と非発症患者の背景因子を比較したところ、発症群は有意に高齢で、RA罹患期間が長く、Stage IVおよび慢性呼吸器疾患合併率が有意に高かった。COX比例ハザードモデルによると、年齢はHR 1.06(1.02-1.10)、Stage IVはHR 2.30(1.13-4.68)であり、いずれも重篤感染症発現リスクを有意に増大させることが示された。

D. 考察

重篤なSAE及び重篤な感染症は、C群と比較してB群に高頻度に認められた。多変量解析により、日本人RA患者における重篤感染症発現には、

年齢、ステロイド薬など従来から知られているリスク因子に加えて、生物学的製剤自体が関与することが示された。また、生物学的製剤使用下における重篤感染症には、年齢および関節破壊の高度進行(Stage IV)が有意なリスク因子であることが示された。したがって、高齢者および、関節破壊が進行し高度な身体機能障害を有する患者においては、生物学的製剤使用下における、より慎重な感染症のモニタリングが必要と考えられる。

生物学的製剤使用と感染症リスクに関しては、欧米から複数の疫学研究結果が報告されている。独国のListingらが感染症全体においてリスクが増大するとする一方、英国のDixonらは皮膚・軟部組織など特定の部位におけるリスクの増大および生物学的製剤使用開始早期(90日以内)におけるリスクの増大を指摘している¹³。他にも、TNF阻害薬投与に伴い、①肺炎による入院のリスクは増大しないという報告、②高齢者における重篤な細菌感染症のリスクは増大しないという報告、③細菌感染症による入院のリスクは増大するという報告がある⁴⁶。これらの研究結果に、不一致な点がある理由として、患者背景や解析方法の違いが挙げられる。さらに、生物学的製剤使用下に生じるSAEの実態には、地域差、人種差、医療環境の差など複数の要因が影響している可能性もある。したがって、本研究により、生物学的製剤の長期安全性を対照群と比較検討したわが国初のデータが得られたことは極めて意義深い。現在、ポワソン回帰分析を用いて、より詳細な解析を行なっている。

E. 結論

生物学的製剤は、RA患者における重篤感染症発現リスクを高めることが示された。生物学的製剤使用下に生じるSAEの実態は国・地域ごとに異なる可能性があり、本研究によって得られた日本人のRA患者における長期安全性調査結果は非常に意義深い。

(引用文献)

1. Listing J, et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 3403-12.
2. Dixon WG, et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 2368-76.
3. Dixon W, et al. Arthritis Res Ther 2006; 8: 111.
4. Wolfe F, et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 628-34.
5. Schneeweiss S, et al. Arthritis Rheum 2007; 56: 1754-64.
6. Curtis JR, et al. Arthritis Rheum 2007; 56: 1125-33.

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- * Jun Kishi, Toshihiro Nanki, Kaori Watanabe, Akito Takamura, Nobuyuki Miyasaka. A case of systemic lupus erythematosus complicated with rituximab-induced interstitial pneumonia. Rheumatology. (in press)
- * T. Kubota, Y. Fukuya, R. Hashimoto, T. Kanda, H. Suzuki, Y. Okamura, T. Nanki, N. Miyasaka, K. Umezawa. Possible involvement of chemokine-induced platelet activation in thrombophilic diathesis of antiphospholipid syndrome: an attractive target for the NF-kB-specific inhibitor DHMEQ. Ann NY Acad Sci. (in press)
- * Yoshinori Nonomura, Fumitaka Mizoguchi, Akiko Suzuki, Toshihiro Nanki, Hiroyuki Kato, Nobuyuki Miyasaka, Hitoshi Kohsaka. Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. J. Rheumatol. (in press)
- * Tokiko Nii, Tetsuo Kubota, Toshihiro Nanki, Yukiko Komano, Masayoshi Harigai, Hitoshi Kohsaka, Wataru Hirose, Kenji Nagasaka, Tetsushi Sakurai, Nobuyuki Miyasaka. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. Mod Rheumatol. (in press)
- * Wataru Hirose, Kenichiro Nishikawa, Masuko Hirose, Toshihiro Nanki, Hideharu Sugimoto. Response of early active rheumatoid arthritis to tumor necrosis factor inhibitors: evaluation by magnetic resonance imaging. Mod. Rheumatol. 19(1): 20-26, 2009.
- * Kaori Watanabe, Toshihiro Nanki, Takehiko Sugihara, Nobuyuki Miyasaka. A case of polyarteritis nodosa with periurethral aseptic abscesses and testicular lesions. Clin. Exp. Rheumatol. 26(6): 1113-1115, 2008.
- * 金子英樹, 駒野有希子, 渡部香織, 栢森高、高田和生, 南木敏宏, 宮坂信之。進行性多巣性白質脳症をきたした全身性エリテマトーデスの一例。日本臨床免疫学会誌。31(6): 465-469, 2008.
- * 南木敏宏。ケモカインと膠原病。臨床リウマチ医のための基礎講座。臨床リウマチ。20(3): 261-263, 2008。日本臨床リウマチ学会。
- * Nobuyuki Miyasaka and CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Mod. Rheumatol. 18(3): 252-62, 2008.
- * Fumitaka Mizoguchi, Toshihiro Nanki, Nobuyuki Miyasaka. Pneumatosis

cystoides intestinalis following lupus enteritis and peritonitis. Intern. Med. 47(13): 1267-1271, 2008.

- * Fumitaka Mizoguchi, Toshihiro Nanki, Kazuki Takada, Nobuyuki Miyasaka. Recurrent pulmonary embolism due to intracardiac thrombi in systemic sclerosis. Clin. Exp. Rheumatol. 26(1): 157, 2008.

2. 学会発表

- * Toshihiro Nanki, Aya Sato, Kaori Watanabe, Kayoko Kaneko, Miwako Ishido, Nobuyuki Miyasaka. Retinoid ameliorates collagen-induced arthritis with modulating Th cell development and antibody production. Keystone symposia, TH17 Cells in Health and Disease. 2009.
- * 細矢匡、溝口史高、八木洋輔、長谷川久紀、南木敏宏、上阪等、宮坂信之。関節リウマチに対し etanercept 投与中に半月体形成性糸球体腎炎と器質化肺炎様肺病変、MPO-ANCA 陽性をみとめた一例。第 19 回日本リウマチ学会関東支部学術集会。2008.
- * Kaori Watanabe, Toshihiro Nanki, Mark E. Penfold, Kayoko Kaneko, Akio Matsuda, Kenji Matsumoto, Nobuyuki Miyasaka. Pathogenic Role of CXCR7 in Rheumatoid Arthritis. 第 38 回日本免疫学会総会。2008.
- * Kaori Watanabe, Toshihiro Nanki, Mark E. Penfold, Naho Ohyanagi, Kayoko Kaneko, Akio Matsuda, Kenji Matsumoto, Nobuyuki Miyasaka. Pathogenic Role of CXCR7 in Rheumatoid Arthritis. 第 72 回アメリカリウマチ学会。2008.
- * 高橋尚美、森尾友宏、松本健治、齋藤博久、南木敏宏、宮坂信之、水谷修紀。ICOS 欠損症患者 T 細胞における Th1, Th2, Th17 サイトカイン産生不全とその機構。第 36 回日本臨床免疫学会。2008.

- * 駒野有希子、田中みち、小池竜司、南木敏宏、宮坂信之、針谷正祥。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)による生物学的製剤の安全性の検討 (中間報告)。第 52 回日本リウマチ学会総会。2008.
- * 窪田哲朗、福谷泰子、南木敏宏、宮坂信之。抗リン脂質抗体症候群の向血栓傾向におけるケモカインの作用に関する検討。第 52 回日本リウマチ学会総会。2008.
- * 南木敏宏、大柳菜歩、石堂美和子、窪田哲朗、宮坂 信之。実験的多発性筋炎に対するレチノイド、Am80 の効果の検討。第 52 回日本リウマチ学会総会。2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1

患者背景

	B群 (n = 646)	C群 (n = 498)	P値
年齢	58.3±13.2	61.4±12.8	<0.001
女性 %	82.0%	83.3%	0.568
罹病期間, 年	9.5±8.6	9.2±9.2	0.654
DAS28(3/CRP)	3.9±1.0	2.8±1.0	<0.001
DAS28(3/ESR)	5.2±1.1	4.0±1.3	<0.001
MTX使用, %	89.0%	80.2%	0.002
平均投与量 (mg/週)	7.6±2.2 (n=446)	6.4±2.0 (n=300)	<0.001
MTX以外の免疫抑制薬使用, %	3.7%	20.5%	<0.001
ステロイド使用, %	71.4%	62.2%	0.001
平均投与量 (mg/日)	5.7±3.0 (n=461)	4.6±2.1 (n=310)	<0.001
10mg/日以上, %	9.4%	2.2%	<0.001
合併症, %			
慢性呼吸器疾患	21.4%	16.7%	0.046
糖尿病	10.7%	6.8%	0.024

表 2

生物学的製剤が重篤な感染症の発現に及ぼす影響

Cox比例ハザードモデル

		Hazard 比 (95% CI)
生物学的製剤使用 (有り)		2.39 (1.21-4.72)
調整因子	age, sex	2.92 (1.47-5.82)
	age, sex, PSL, MTX	2.59 (1.29-5.20)
	age, sex, PSL, MTX, DM	2.72 (1.25-5.89)
	DAS28(CRP)	

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

研究分担者 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
研究協力者 川 真也（大学院）、玉井 慎美（客員研究員）、岩本 直樹（大学院）、
藤川 敬太（大学院）、荒牧 俊幸（大学院）、江口 勝美（教授）
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）

研究要旨

寛解にも臨床的寛解、画像的寛解、真の寛解と種々の定義がある。今回、関節リウマチ（RA）の寛解導入に関わるマーカーの抽出に関する研究を行った。臨床的寛解に関してはエタネルセプトとタクロリムスの臨床評価を行い、前者（141 症例）ではエントリー時のメトトレキサート（MTX）併用と中疾患活動性が 6 ヶ月後の臨床的寛解の、また、後者（94 症例）では男性とエントリー時の中疾患活動性が 6 ヶ月後の低疾患活動性に関連するマーカーであることがロジスティック回帰分析で明らかとなった。エタネルセプトに関しては計時的に血清マーカーを測定した 45 症例のエタネルセプト継続投与者サブ解析を追加した。エタネルセプト継続投与で CRP、ESR、MMP-3、COMP は低下したが、6 ヶ月後の臨床的寛解の有無で 2 群に分けると、これらマーカーで COMP のみが臨床的寛解群でのみ低下を示した。Th17 細胞機能と関連する CCL20 を RA 患者血清で評価すると生物学的製剤で治療反応性が得られた症例では CCL20 は有意に低下した。MRI 骨変化と自己抗体（IgM-RF もしくは抗 CCP 抗体）が陽性である診断未確定関節炎（UA）の 1 年後 RA 進展率はきわめて高いが、これら症例への nonbiologic DMARDs 治療を導入した。導入 6 ヶ月以上が経過する 10 症例では 8 症例に臨床的寛解が達成された。MRI の計時的変化をみると臨床的寛解が導入された時点でも骨変化は残存するも軽快はしていた。今年度の研究で抗リウマチ治療を導入した場合の治療反応性（臨床的寛解）はベースラインデータと血清マーカーの推移で推測しうること、また、MRI 画像の計時変化は重要であることが示唆された。今後は臨床的寛解、画像的寛解、真の寛解を反映するマーカーの抽出研究を続行し、これらマーカーの差異を検討したい。

A. 研究目的

臨床的寛解は DAS28 で、画像的寛解は関節超音波や関節 MRI で検出される所見で規定され、真の寛解とはそれに加えて薬剤フリーで寛解が維持される状態と考えられる（図 1）。これら寛解を反映する細胞生物学的マーカーの研究はベッドサイドのみならず関節リウマチ（RA）の病態解析にも非常に重要と考えられる。今回、血清マーカーと関節 MRI を中心に、抗リウマチ治療と寛解について研究した。

B. 研究方法

1. 臨床的寛解導入に関連するマーカー：エタネルセプトとタクロリムス

エタネルセプト 141 症例とタクロリムス 94 症例で評価した。エタネルセプト 141 症例の内訳は monotherapy 34 症例、MTX cotherapy 60 症例、non-MTX biologic DMARDs cotherapy 47 症例で、6 ヶ月後の脱落を含めて解析したが（LOCF 解析）、outcome は 6 ヶ月後の DAS28-ESR 寛解と設定した。タクロリムス 94 症例は 6 ヶ月間継続投与した症例を解析対象とし（Completer 解析）（図 4）、outcome は 6 ヶ月後の DAS28-CRP

低疾患活動性達成と設定した。これら outcome に寄与する因子の解析はロジスティック回帰分析を用いた。エタネルセプトに関しては6ヶ月継続投与し、かつ、血清マーカーを計時的に測定した45症例のサブ解析も行った。

2. 生物学的製剤投与と血清 CCL20

生物学的製剤を3-6ヶ月継続投与し moderate response 以上を得た14症例（インフリキシマブ5症例、エタネルセプト4症例、トシリズマブ5症例）の治療前後の血清 CCL20 濃度を健常人と比較した。

3. RA への進展リスクが高い UA に対する nonbiologic DMARDs 治療と臨床的寛解、MRI 骨変化：自己抗体（抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF）かつ関節 MRI 骨変化（骨髄浮腫もしくは骨侵食）が陽性の UA に対する nonbiologic DMARDs 治療経過を DAS28-ESR 臨床的寛解と MRI 骨変化の推移で評価した。

（倫理面への配慮）

研究プロトコールは倫理委員会に提出し、承認を得ている。研究へのエントリーは患者の自由意思にもとづいている。

C. 研究結果

1. 臨床的寛解導入に関連するマーカー：エタネルセプトとタクロリムス

エタネルセプト：図2に141症例の6ヶ月間の DAS28-ESR の推移を示すがエントリー時には monotherapy、MTX cotherapy、non-MTX biologic DMARDs cotherapy の3群で差異はないも6ヶ月後には MTX cotherapy 群は他2群と比較して有意な低下を示した。表1に示すベースラインデータでエタネルセプト治療6ヶ月後の DAS28-ESR 寛解導入に寄与する因子を検索すると、MTX 併用と中疾患活動性が抽出された。non-MTX biologic DMARDs やプレドニンは有意な因子ではなかった。エタネルセプトを6ヶ月継続投与し、かつ、血清マーカーを計時的に測定した45症例のサブ解析では、血清マーカーで

COMP が DAS28-ESR 寛解に伴い低下を示した（表2）。CRP、ESR、MMP-3 は寛解の有無に関わらずに低下し、IgM-RF と抗 CCP 抗体の力価には有意な変動はなかった。早期 RA 98 症例の検討では血清 COMP は MRI 骨侵食陽性群で有意に高かった（図3）。

タクロリムス：タクロリムスを6ヶ月継続投与できた94症例で解析した（図4）。6ヶ月後の DAS28-CRP 低疾患活動性達成に寄与する因子を検索すると、男性と中疾患活動性が抽出された（表3）。

2. 生物学的製剤投与と血清 CCL20

表4に示すように健常人と比較して高疾患活動性 RA の血清 CCL20 は顕著に高値を示した。インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブの3剤で moderate response が得られた後の血清 CCL20 は有意に低下した。

3. RA への進展リスクが高い UA に対する nonbiologic DMARDs 治療と臨床的寛解、MRI 骨変化：治療導入後6ヶ月以上経過した10症例では最速1.5ヶ月で DAS28-ESR 寛解導入が達成された（6ヶ月では10症例で8症例が DAS28-ESR 寛解導入）（図5）。この中の4症例は6ヶ月後も MRI を撮像した。MRI 骨変化の消失に至る症例はないも臨床的寛解が導入された症例の骨変化は軽減し、一方、nonbiologic DMARDs 治療が奏功しなかった症例の骨変化は増悪を認めた。

図1. 関節リウマチの寛解

臨床的寛解

DAS28-ESR < 2.6 DAS28-CRP < 2.3

画像的寛解

高感度画像検査（MRI、超音波）で滑膜炎なし
MRI 骨髄浮腫も重要と考えられる

真の寛解

臨床的寛解 + 画像的寛解

寛解にともなう血清マーカーは？
寛解が持続すると、MRI 骨髄浮腫は消失するのか？

図2. Etanercept monotherapy, MTX cotherapy, non-MTX DMARD cotherapyでのDASの変化

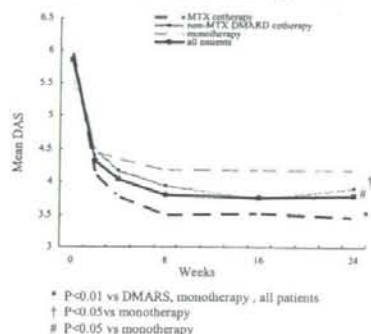


図5. MRI骨変化と自己抗体が陽性UAへのDMARDs治療



図3. 早期RA 98症例、ベースラインCOMP値は、MRI骨侵食あり群で高い

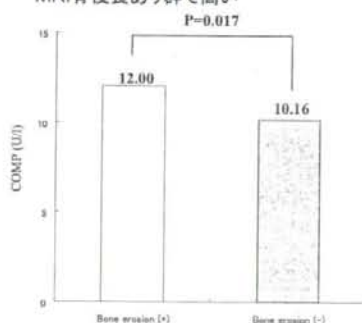


図6. 関節リウマチの寛解導入に関わるマーカーの抽出

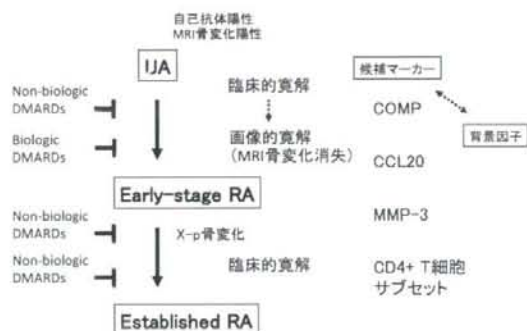


図4. タクロリムス継続投与94症例の内訳

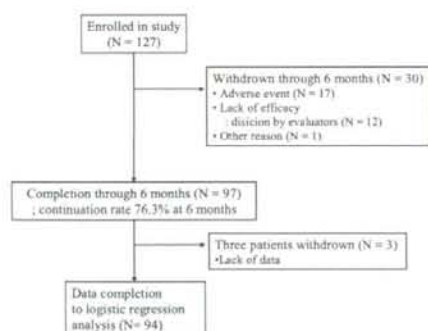


表1. エタネルセプト治療反応性に関するロジスティック回帰分析

A. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of nonbiologic DMARDs other than MTX, concomitant use of prednisolone, DAS28-ESR

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	0.76	0.22 - 2.60	0.66
MTX	yes/no	4.65	1.13 - 19.09	0.03
DMARDs other than MTX	yes/no	1.47	0.31 - 7.03	0.63
Prednisolone	yes/no	0.56	0.16 - 2.01	0.38
Disease activity (DAS28-ESR)	moderate/high	4.08	1.43 - 11.55	0.008

B. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of nonbiologic DMARDs other than MTX, concomitant use of prednisolone >5 mg/day, DAS28-ESR

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	0.70	0.20 - 2.43	0.57
MTX	yes/no	4.68	1.14 - 19.16	0.03
DMARDs other than MTX	yes/no	1.47	0.31 - 7.05	0.63
Prednisolone > 5mg/day	yes/no	0.46	0.17 - 1.24	0.13
Disease activity (DAS28-ESR)	moderate/high	4.27	1.52 - 12.00	0.006

Concomitant use of MTX and moderate disease activity at baseline are predictive for remission induction.

表2. エタネルセプト治療反応性: 継続投与45症例での検討
Forty-five patients treated with etanercept for 6 months
COMP selectively decreased in Remission group

Variables	Remission group (N = 10)			No remission group (N = 35)		
	Baseline	After 6 months	p-value	Baseline	After 6 months	p-value
COMP (U/l)	12.6 ± 4.5	10.8 ± 3.6	< 0.05	11.6 ± 3.1	11.2 ± 2.9	NS
CRP (mg/dl)	2.26 ± 3.32	0.7 ± 0.9	< 0.01	3.04 ± 3.40	0.69 ± 1.32	< 0.001
ESR (mm/hr)	39.3 ± 30.6	10.0 ± 11.2	< 0.01	48.7 ± 35.5	39.3 ± 25.4	< 0.001
MMP-3 (ng/ml)	197 ± 123	99 ± 58	< 0.05	270 ± 259	174 ± 213	< 0.01
IgM-RF titer	178 ± 381	122 ± 273	NS	308 ± 1154	241 ± 952	NS
Anti-CCP titer	150 ± 171	171 ± 224	NS	123 ± 181	113 ± 136	NS

表3. タクロリムス治療反応性に関するロジスティック回帰分析

A. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of nonbiologic DMARDs other than MTX, concomitant use of prednisolone, DAS28-CRP

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	4.75	1.53 - 14.78	0.007
MTX	yes/no	2.20	0.69 - 7.08	0.19
DMARDs other than MTX	yes/no	2.09	0.25 - 17.92	0.50
Prednisolone	yes/no	1.71	0.35 - 8.42	0.51
Disease activity	moderate/high	2.88	1.07 - 7.77	0.04

B. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of nonbiologic DMARDs other than MTX, concomitant use of prednisolone > 5mg/day, DAS28-CRP

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	4.43	1.46 - 13.44	0.009
MTX	yes/no	2.25	0.71 - 7.16	0.17
DMARDs other than MTX	yes/no	2.30	0.27 - 19.59	0.45
Prednisolone > 5mg/day	yes/no	0.77	0.30 - 1.96	0.58
Disease activity	moderate/high	2.88	1.07 - 7.77	0.04

Male gender and moderate disease activity at baseline are predictive for low disease activity.

表4. CCL20と関節リウマチ

生物学的製剤による血清CCL20の低下

INX 5症例, ETA 4症例, TGZ 5症例

導入前DAS28-ESR: 6.0 ± 1.2 (High disease activity)

導入3-6 M後にCCL20を測定、全症例でmoderate以上の反応

対象者	血清CCL20 (pg/ml)	p-value
健康人 コントロール(N = 13)	6.6 ± 6.6	p < 0.001, vs control
RA 生物学的製剤前 (N = 14)	49.7 ± 37.5	
RA 生物学的製剤後 (N = 14)	19.5 ± 13.6	p < 0.01, vs baseline

D. 考察

エタネルセプトとプログラフの有効性は治療導入前の baseline demographic data、血清マーカーの推移で予測し得た。エタネルセプト継続治療群でCOMPが臨床的寛解群でのみ低下したのはCOMPの低下率が他マーカーと比較して少ないためとも考えられた。CCL20のデータからはRA疾患活動性とTh17の関連性が示唆された。UAに対するnonbiologic DMARDs治療経過の検討では臨床的寛解と画像的寛解の時差が示唆された。

E. 結論

臨床的寛解と相関する baseline demographic data と血清マーカーは明らかとなってきた。図6に今後の課題を示すが臨床的寛解と画像的寛解の相違とそれを反映するマーカーおよびそれに関連する背景因子(遺伝的背景も含む)の解析が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K: A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. Arthritis Care & Research, accepted, 2009.
2. Aramaki T, Ida H, Izumi Y, Fujikawa K, Huang M, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Kawakami A, Origuchi T, Matsuoka N, Eguchi K: A significantly impaired natural killer cell activity due to

- a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, accepted, 2009.
3. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K: High serum cartilage oligometric matrix protein determines the subset of early-stage RA patients with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase 3 and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol*, accepted, 2009.
 4. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ishimoto H, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Takehara K, Sato S, Eguchi K: Association of distinctive clinical subsets with myositis-specific autoantibodies toward anti-155/ 140kD polypeptides, anti-140kD polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in patients with dermatomyositis of Japanese population : A single-center cross-sectional study. *Scand J Rheumatol*, in press, 2009.
 5. Sakamoto J, Origuchi T, Okita M, Nakano J, Kato K, Yoshimura T, Izumi S, Komori T, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K: Immobilization-induced cartilage degeneration mediated through expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and chondromodulin-I. *Connect Tissue Res*, 50: 37-45, 2009.
 6. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K: Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol* 36: 113-115, 2009.
 7. Sugai S, Takahashi H, Ohta S, Nishinarita M, Takei M, Swada S, Yamaji K, Oka H, Umehara H, Koni I, Sugiyama E, Nishiyama S, Kawakami A: Efficacy and Safety of rebamipide for the treatment of dry mouth symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a double-blind placebo- controlled multicenter trial. *Mod Rheumatol*, ePub, 2008.
 8. Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, Eguchi K: Prevalence of Sjögren syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors. *Ann Rheum Dis* 67: 689-695, 2008.
 9. Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, Eguchi K: HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 26: 653-655, 2008.
 10. Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, Eguchi K: Preferential recovery by anintensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. *Clin Exp Rheumatol* 26: 383, 2008.
 11. Fujikawa K, Kawakami A, Eguchi K: Recovery from Multiple Cranial Nerve Palsy of WG with Infliximab. *J Rheumatol* 35: 1471, 2008.

12. Nakamura H, Tateishi S, Kawakami A, Ida H, Fukuda T, Sasaki M, Koide Y, Ashizawa N, Seto S, Hayashi T, Sato S, Eguchi K: A case of mixed connective tissue disease complicated with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Rheumatol Int* 28: 1273-1275, 2008.
13. 川上 純: 蛋白シトルリン化と関節リウマチに関する研究. 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 19 年度総括・分担報告書 p36-40.
14. 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美: ULAR 早期関節ガイドラインリウマチ科 39: 449-453, 2008.
15. 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美: 早期関節炎と関節リウマチ 長崎市医師会報 42(6): 36-39, 2008.
16. 江口勝美, 右田清志, 川上 純, 折口智樹: リウマチ(膠原病)・アレルギー学 日本医事新報 4372: 64-73, 2008.
17. 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川啓太, 江口勝美: 診断未確定関節炎の治療 リウマチ科, 40(3), 303-308, 2008.
18. 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太: 第 8 章トピックス 早期関節リウマチ, 270-278, 2008.
19. 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美: 高尿酸血症の持続により持続性の多発関節炎を呈した慢性結節性通風の一例. 日本臨床免疫学会会誌 31(3): 190-194, 2008.

2. 学会発表

1. Tamai M, Kawakami A, Kawashiri S, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Ichinose K, Kamachi M, Arima K, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K: Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and genetic background as prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis in patients with palindromic rheumatism. Annual European Congress of Rheumatology, 2008.6.11-14, Paris, France.
2. Tamai M, Uetani M, Kawakami A, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Aramaki T, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K: Bone changes detected by plain MRI of both wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis accurately reflect the bone changes in GD-enhanced MRI. Annual European Congress of Rheumatology, 2008.6.11-14, Paris, France.
3. 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 福島 文, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 青柳 潔, 江口勝美. 単純 MRI の有用性: 診断未確定関節炎の早期治療開始に向けて. 第 105 回日本内科学会講演会, 2008.4.11-4.13, 東京.
4. 玉井慎美, 上谷雅孝, 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 早期関節リウマチでの両手撮像 MRI. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
5. 江口勝美, 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美. MRI 画像による関節リウマチの早期診断予測と関節破壊進行予測. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
6. 荒牧俊幸, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹, 中島宋敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭, 江口勝美. 多施設にお

- ける関節リウマチに対するタクロリムスの使用成績(第二報). 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
7. 藤川敬太, 川上 純, 藤本 学, 桑名正隆, 佐藤伸一, 江口勝美. 皮膚筋炎で検出される抗 140kD 抗体および 140/155kD 抗体の臨床的意義. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 8. 川上 純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 江口勝美. 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 9. 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 10. 中島宗敏, 川上 純, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美. 関節リウマチの活動性マーカーとしての抗 CCP 抗体価の検討. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 11. 岩本直樹, 川上 純, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 12. 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20 と生物学的製剤. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 13. 川上 純, 藤川敬太, 岩永 希, 後藤明子, 福田孝昭, 本多靖洋, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 古山雅子, 右田清志, 塚田敏昭, 溝上明成, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. インフリキシマブ治療 2 年間の臨床評価. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 14. 塚田敏昭, 川上 純, 江口勝美, 井田弘明, 中村英樹. 高齢者における MTX 治療の問題点. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 15. 折口智樹, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 植木幸孝, 中島宗敏, 松岡直樹, 河部庸次郎, 福田孝昭, 峰 雅宣, 江口勝美. 関節リウマチ患者によるタクロリムスの QOL に対する評価. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 16. 一瀬邦弘, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 本多靖洋, 植木幸孝, 塚田敏昭, 江口勝美. ミゾリピン単回内服によるリウマチ性疾患の治療効果の検討. 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, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 17. 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 中島宗敏, 井田弘明, 折口智樹, 植木幸孝, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の診断未確定関節炎(UA)への DMARDs 治療. 第 36 回九州リウマチ学会,

2008.9.6-9.7, 佐賀.

18. 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 中島宗敏, 宮下賜一郎, 右田清志, 寺田 馨, 植木幸孝, 江口勝美. トシリズマブによる関節リウマチの治療経験. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
19. 川尻真也, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
20. 川上 純, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI と自己抗体を用いた早期関節炎の予後予測. 第 23 回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.
21. 玉井慎美, 川上 純, 有馬和彦, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおける抗 CCP-2 抗体値の推移. 第 23 回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

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

研究分担者 渥美 達也
北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 講師
研究協力者 神島 保
北海道大学病院・放射線科 講師

研究要旨

造影 MRI は滑膜炎を客観的に描出することが可能であり、活動性の評価も可能とされている。今回、我々は造影 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 16 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、男性 3 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。MRI による滑膜定量値は 12.4 ± 7.7 (1.8-23.8) cc、治療開始後 14 週の MRI による滑膜定量値は 7.3 ± 7.8 (0.5-23.1) cc であった。これは治療前に比較して統計学的に有意に改善していた。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。

A. 研究目的

関節リウマチに対して生物学的製剤が導入されて以来、良好な治療効果が得られるようになったが、治療効果に個人差が認められることも良く知られている。治療効果予測を目的として様々な方法が検討されているが、この目的で画像診断の応用を試みた報告はない。

造影 MRI は滑膜炎を客観的に描出することが可能であり、活動性の評価も可能とされている。今回、我々は造影 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。

B. 研究方法

治療前に全身関節造影 MRI が施行された関節リウマチ患者 9 例（エタネルセプト；7 例、インフリキシマブ；2 例）で、年齢は 35-72 歳（平

均 63.1 歳）、性別は女性 8 例、男性 1 例であった。MRI は造影剤投与後、AA 関節、両肩、両手、両股、両膝、足を順次撮像した。治療直前と 14 週後に DAS28 を算出、治療効果を判定し、1. 個別関節の疼痛・腫脹所見と MR 所見の比較、2. DAS 有効群とそれ以外の群でグループ分けし、群間で MRI の所見を (a) 罹患関節数、(b) 骨髄浮腫の有無、(c) 手根部圧潰の有無、(d) 罹患関節、で比較した。

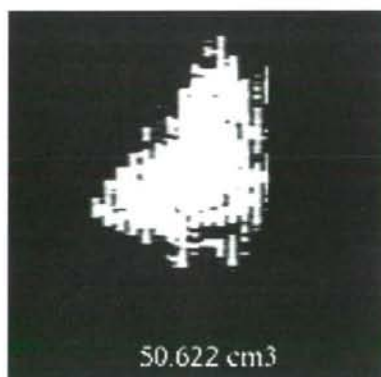
（倫理面への配慮）

倫理面や安全面への配慮として検査目的と MRI 撮像に関する危険性につき事前に患者に文書で説明、同意書にサインを得た上で検査を施行した。また、取得した画像や臨床的データなどの個人情報は当施設の規範に基づいて扱った。

C. 研究結果

治療前の疼痛関節数は 5.7 ± 5.6 (0-17)、腫脹関節数は 6.4 ± 5.5 (2-16)、VAS は 45.2 ± 20.6 (21-80)、ESR は 50.2 ± 31.4 (4-92)、CRP は 2.4 ± 2.0 (0.02-5.97)、DAS28 (ESR) は 4.9 ± 1.5 (2.2-6.8)、DAS28 (CRP) は 4.3 ± 1.3 (1.7-6.0)、MRI による滑膜定量値は 12.4 ± 7.7 (1.8-23.8) cc、治療開始後 14 週の疼痛関節数は 1.9 ± 3.7 (0-12)、腫脹関節数は 1.8 ± 2.9 (0-9)、VAS は 27.7 ± 17.7 (9-60)、ESR は 28.9 ± 26.2 (2-88)、CRP は 1.2 ± 1.5 (0.02-4.7)、DAS28 (ESR) は 3.1 ± 1.5 (1.3-6.6)、DAS28 (CRP) は 2.7 ± 1.3 (1.2-5.8)、MRI による滑膜定量値は 7.3 ± 7.8 (0.5-23.1) cc であった。これらの項目は全て治療前に比較して統計学的に有意に改善していた。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。治療前の DAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) は治療後の DAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) と各々、 $r = 0.625$ ($p = 0.0096$) と $r = 0.5491$ ($p = 0.0276$) でいずれも正の相関があった。

<治療前>



D. 考察

MRI による疾患活動性の定量の標準法として OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) group から、the Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System (RAMRIS) が提唱されているが、煩雑かつ主観的な評価法であり、安定した評価を行うためには熟練を要する。したがって日常臨床の中で使用することは現実的ではない。今回我々が用いた方法は、異常増強効果を示した滑膜の容積を、ワークステーション上で正常筋肉の信号を指標として計測するものであり、より簡便・客観的で検者間ばらつきが少ないことが期待される方法である。この定量値は治療前後で DAS28 に良好に相関した。また、治療前の定量値は治療後の DAS28 にも相関した。すなわち、画像を用いて客観的に RA の病勢評価や治療効果評価、さらには治療効果予測ができる可能性が示唆された。

<治療後>



E. 結論

造影 MRI を用いて計測された生物製剤治療後の滑膜定量値は 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。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Atsumi T, Amengual O, Koike T. Etiopathology of the Antiphospholipid syndrome, In: Tanaka K, Davie EW, editor. Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis 2008. Tokyo: Springer Japan KK; 2008. p.521-35.
2. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome, In: Columbus F editor. New Research on Autoantibodies. NY: Nova Science Publishers (in press)
3. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Autoimmun Rev 7; 198-203, 2008
4. Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. Mod Rheumatol 18; 105-8, 2008
5. Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West: From Man'yo-shu to the Future. Arthritis Rheum 58; S140-2, 2008
6. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Takao K. Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol 26; 129-32, 2008
7. Oku K, Atsumi T, Amengual O, Koike T. Antiprothrombin antibody testing: detection and clinical utility. Semin Thromb Hemost 34; 335-9, 2008
8. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis (in press)
9. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis (in press)
10. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. Rheumatology 47, 1686-91, 2008
11. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. J Rheumatol (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
該当なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

(竹内 勤)

[雑 誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, 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
Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, Takeuchi T	Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients.	Rheumatology	47	780-88	2008
Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, 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 and radiographic outcomes (RECONFIRM-II).	Mod Rheum	18	146-52	2008
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, Goto H	Clinical radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in aquired immunodeficiency syndrome: A multicenter study	Intern Med	47	915-23	2008
Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Sawada T	Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheum	18	442-6	2008
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, 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

Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , Azuma J, 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
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T</u>	Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis.	Rheum Int	29	431-6	2009
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, <u>Takeuchi T</u> , 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
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , 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

(山本 一彦)

[雑 誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, <u>Yamamoto K</u>	Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Nat Genet	40	1224-9	2008