

- Takahata M, Onozawa M, Kahata K, Kondo T, Ota S, Wakasa K, Sugita J, Koike T, Asaka M, Kasai M, Imamura M. A retrospective analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma (ATL): clinical impact of graft-versus-leukemia/lymphoma effect. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14:817-823,2008
8. Bohgaki M, Tsukiyama T, Nakajima A, Maruyama S, Watanabe M, Koike T, Hatakeyama S. Involvement of Ymer in suppression of NF-kappaB activation by regulated interaction with lysine-63-linked polyubiquitin chain. *Biochim Biophys Acta.* 1783(5):826-837,2008
9. Atsumi T, Amengual O, Koike T. Etiopathology of the Antiphospholipid syndrome, In: Tanaka K, Davie EW, editor. *Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis 2008.*521-535,2008
10. Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, Sugita J, Onozawa M, Kahata K, Endo T, Shiratori S, Ota S, Obara M, Wakasa K, Takahata M, Takeda Y, Tanaka J, Hashino S, Nishio M, Koike T, Asaka M, Imamura M. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 14(5):568-575,2008
11. 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(2):140-142,2008
12. Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Koike T. Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 26(1):129-132,2008
13. Okamoto T, Atsumi T, Shimizu C, Yoshioka N, Koike T. The potential role of macrophage migration inhibitory factor on the migration of vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb.* 15(1):13-19,2008
14. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev.* 7(3):198-203,2008
15. Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. *Mod Rheumatol.* 18(1) : 105-108,2008
16. Nishio M, Endo T, Nakao S, Sato N, Koike T. Reversible cardiomyopathy due to secondary hemochromatosis with multitransfusions for severe aplastic anemia after successful non-myeloablative stem cell transplantation. *Int J Cardiol.* 127 : 400-401,2008
2. 学会発表
1. Koike,T. : "Multiple Autoimmune Diseases After CD34+ Selected Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a patient with Systemic Sclerosis", The Mosaic of Autoimmunity , Kfar Maccabiah, Israel , February 11,2008
2. Koike,T. : "Development of Autoimmune Diseases : A Lesson from Stem Cell Transplantation", 6th International Congress on Autoimmunity , Porto, Portugal , September 13,2008
- 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
なし

TNF- α 制御分子、tristetraprolin(TTP)を介した関節リウマチの治療戦略に関する研究

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、杉原 誠人、若松 英

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

研究協力者 鈴木 英二 福島県立医科大学第二内科

研究協力者 堤 明人 滝川市立病院内科

研究要旨

関節リウマチ(RA)の発症においてTNF- α が重要な働きを果たしている。本研究では、TNF- α の制御分子のひとつである Tristetraprolin(TTP)に焦点をあて、RA患者末梢血における発現、TTP-SNP解析、TTPあるいはZF領域を遺伝子導入してin vitroおよびin vivoにおけるTNF- α 産生、関節炎発症への影響を検討した。その結果、1)末梢血中TTPのmRNA発現はRAと健康人では有意な差は認められなかった、2)TTP-SNP359のアリルGはTTP活性を低下し、実際にアリルGを有するRA患者は骨破壊の進行が早い傾向が認められた、3)TTPあるいは活性部位であるZF遺伝子を導入したトランスフェクタントではTNF- α の産生低下がみられた、4)TTPあるいはZFトランスジェニックマウスでは、CII誘導による関節炎が有意に抑制された。以上の研究成果より、今後、TTPを分子標的としたRAの新規治療戦略の開発を進める。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の発症にTNF- α が重要な働きを果たしており、TNFブロッカーによる治療はRA治療の根治的な治療として脚光を浴びている。しかし、そのTNFブロッカーが有効であるRA患者は約50%であり、無効症例においては他のサイトカインブロッカー(IL-6やIL-1 β)やT細胞をターゲットした治療薬(CTLA4-Igなど)やB細胞に対する治療薬(抗CD20抗体など)に変更することになる。患者のQOLを改善し、医療効率を高めるためには、治療前あるいは治療開始後早期に、治療薬の有効性を知り得るバイオマーカーが必要である。本研究では、TNF- α の制御分子の一つである tristetraprolin(TTP)分子に焦点を当

て、その分子の治療前後の発現と有効性との関連、さらにTTPのトランスフェクタントおよびトランスジェニックマウスを作成して関節炎発症に対するTTPの機能を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

1)infliximab治療を受けた38名のRA患者の治療前、治療2週間後、治療54週後の末梢血リンパ球を採取してTNF- α 、TTPのmRNA発現についてreal-time PCR法で解析した。コントロールとして20名の健康人末梢血リンパ球を用いた。2)155名のRA患者および100名の健康人由来のgenomic DNAについてTTP遺伝子のプロモーター

領域に存在する SNP359(-194)について PCR-RFLP 法を用いて解析した。3)TTP-SNP359 GG と AA について発現ベクターに挿入し Luciferase アッセイによりそれぞれのプロモーター活性を比較した。4)ヒト TTP 遺伝子および zinc finger 部位(ZF)を発現レトロウイルスベクターに挿入して Jurkat T細胞に導入し、PHA 刺激による TNF- α mRNA および蛋白発現について検討した。5)マウス TTP 遺伝子および ZF 遺伝子を DBA/1 マウスの受精卵に遺伝子導入しトランスジェニックマウスを作成した。In vitro での LPS 刺激による TNF- α 発現、TNF- α mRNA の安定性、in vivo での CIA の発症頻度などについて検討した。

C. 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。

D. 研究結果

1)TTP mRNA 発現は TNF- α mRNA 発現と極めて有意な相関を呈した。しかし、infiximab 治療有効例と無効例とで TTP 発現に相違は認められなかった。2)TTP-SNP の G アリルと A アリルの頻度に有意な差はなかったが、遺伝子型 GG が AG/AA に比べて RA の罹患期間が短い事が判明した。3)遺伝子型 GG の方が AA に比べて TTP のプロモーター活性が 1/2 と低いことが判明した。4)TTP および ZF トランスフェクタントでは、TNF- α の mRNA、蛋白発現ともに減少していることが判明した。5)TTP トランスジェニックマウスおよび ZF トランスジェニックマウスにおいて、関節炎スコアの低下および発症頻度が遅れる傾向が認められた。

E. 考察と結論

TNF- α の制御分子である TTP のプロモーター領域の SNP 解析は RA 患者において重篤化する予想因子と

なりうると思われた。今後、TTP、ZF の in vivo での関節炎に対する機能解析、および TTP を介した治療戦略の開発を進めていく。

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 Sjogren'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

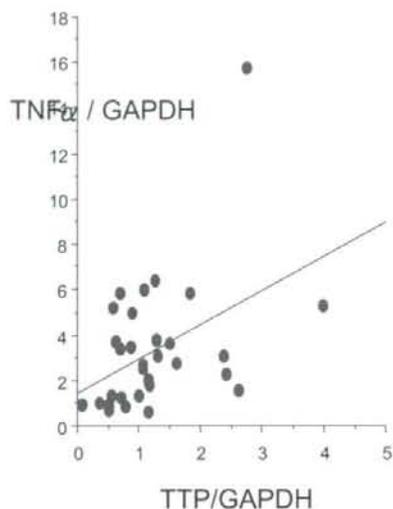


図1 RA患者末梢血におけるTNF- α mRNAとTTPmRNA発現の相関

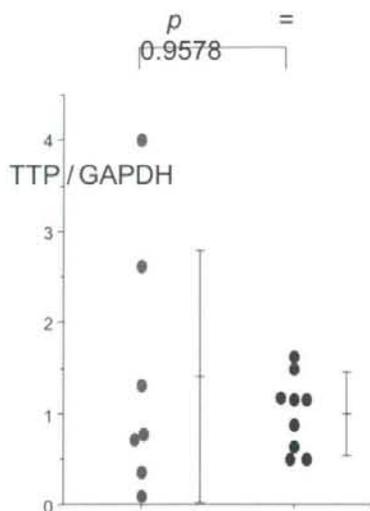


図2 インフリキシマブ有効RA症例(左)とインフリキシマブ無効症例(右)におけるTTPmRNA発現比較

インフリキシマブ使用者において SNP359のGG allele患者が有意に増加

	インフリキシマブ 使用あり	インフリキシマブ 使用なし	合計
AA/AG (人)	20	128	148
GG (人)	4	5	9
合計 (人)	24	131	155

P = 0.0331 (Fisher's exact test)

図3 インフリキシマブ使用RA患者と非使用患者におけるTTP-SNP359のアレル頻度

Allele G導入細胞においてルシフェラーゼ活性が有意に低下

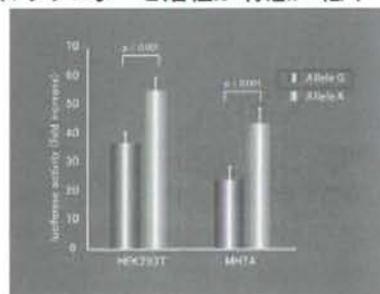


図4 TTP-SNP359 アレルGとアレルAにおけるルシフェラーゼ活性の比較

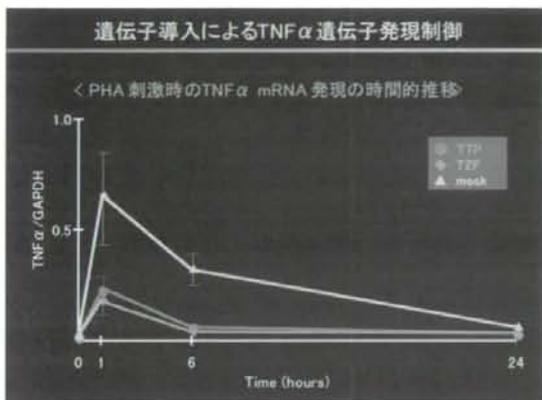


図 5 TTPトランスフェクタントおよびZFトランスフェクタントによるTNF- α mRNA発現への影響

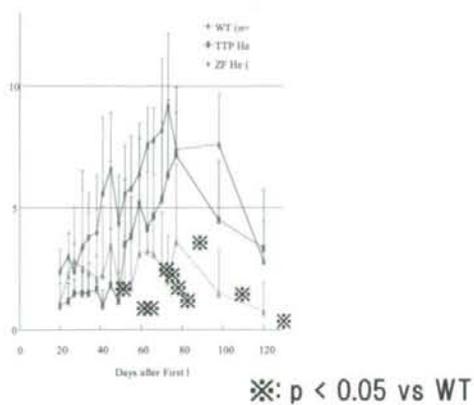


図 6 TTPトランスジェニックマウスとZFトランスジェニックマウスにおけるCII誘導関節炎の発症頻度

インフリキシマブ投与 RA 症例における関節破壊抑制効果-RECONFIRM-2J サブ解析

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 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)
田中良哉(産業医科大学医学部第1内科学講座 教授)

研究要旨

TNF α を標的とする生物学的製剤の関節破壊抑制効果は欧米ですでに報告されているが、併用薬であるMTXが欧米に比して低用量である日本においても同様の効果が認められるか否か不明であった。そこで、日本人RAを対象としたインフリキシマブの関節破壊抑制効果を検証し、それと関連する要因について解析した。平均罹病期間8年にも関わらず関節破壊の年間進行度は、21.3と欧米の成績に比して高値であったが投与後0.0と低下した。関節破壊進行の早い日本人RAにおいてインフリキシマブの強力な関節破壊阻止効果が明らかとなり、低用量のMTX併用によってもそれが確認された。しかし、対象となった症例ではインフリキシマブ投与前にすでに関節破壊が高度に進行しており、その場合、関節破壊の進行がゼロに抑えられても、そのために起ったdisabilityは不可逆性で、この製剤のメリットが活かされない可能性がある。この点を踏まえ、早期活動性で関節破壊進行度の早い症例では、積極的な導入が必要と考えられた。

A. 研究目的

TNF α を標的とする生物学的製剤は、我国の治験、全例市販後調査、臨床研究によって極めて高い有効性を示す事が明らかとなった。一方、その関節破壊抑制効果に関する検討はなく、欧米で報告されている効果が果たして、併用薬であるMTXが欧米に比して低用量である日本においても認められるか否かに注目が集まった。日本で初めて承認された抗TNF α 生物学的製剤であるインフリキシマブの関節破壊抑制効果を検証したRECONFIRM-2J研究によって、年間破壊進行度が21.3から0.0に低下するという関節破壊進行の抑止を示す素晴らしい効果が確認された。低用量MTX+抗TNF製剤の関節破壊抑制効果が初めて示される事になった。その中で、どのような要因が、破壊の抑止や修復と関連するのかが不明のままであったため、RECONFIRM-2Jの67症例を対象として、関節破壊抑制と関連する要因を解析することを目的とした。

B. 方法:

産業医科大学、東京女子医科大学、埼玉医科大学総合医療センターでインフリキシマブが開始され、54週までの経過観察が行なわれた410症例の中で、0週と54週の手足X-Pが撮影された67例を対象にして行なわれたRECONFIRM-2J研究登録症例のデータセットを用い、種々の臨床要因と関節破壊抑制効果の関連について単変量、多変量解析する。

(倫理面への配慮)

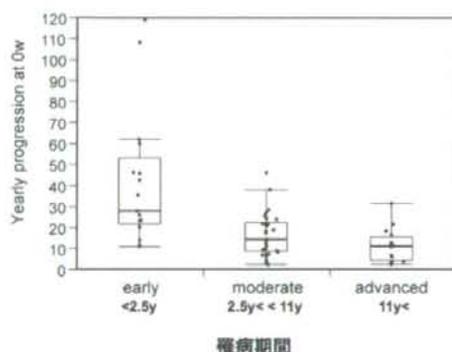
当研究プロトコルは、当大学倫理委員会に提出し、承認が得られている。研究へのエントリーは患者の自由意志に基づいている。

C. 結果:

1) インフリキシマブ投与前の関節破壊進行度:インフリキ

シマブ投与前の関節破壊は、vdH-Sharp スコアが 104 で、vdH-Sharp スコアを罹病年数で除した vdH-Sharp スコア年間進行度は 21.3 と、ATTRACT の 7.9 に比して高かった。症例を 25%4 分位点である 2.5 年以内の早期例 (n=17) と、2.5 年を超え 75%4 分位点の 11 年目までの進行期 (n=34)、そして 11 年を超える晚期例 (n=16) に分けて検討した。これまでに指摘されている通り、早期例では平均 ±標準偏差 41.1 ± 31.1 (中央値 28) と高く、進行期 16.2 ± 9.8 (中央値 14)、晚期 11.1 ± 7.8 (中央値 11) と低値であった (図 1)。

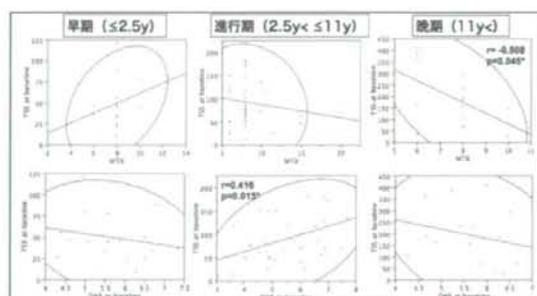
図 1 インフリキシマブ投与前の年間シャープスコア進行度



各罹病期別の vdH-Sharp スコア年間進行度と各種臨床パラメーターとの相関関係を検討したところ、インフリキシマブ投与直前の MTX 量、疾患活動性と関連するという興味深い結果を得た (図 2)。早期例では、有意差こそ認めなかったものの投与前 vdH-Sharp スコア (TSS) と MTX 用量は $r=0.38$ と正の相関を示し、この間に MTX 用量を上げても結果として関節破壊が進行しインフリキシマブの投与になったと考えることが出来る。これに対し、進行期、晚期症例では、TSS と MTX 用量は負の相関を示した。MTX 増量によってスコア年間進行度は低下することを反映した成績と考えられた。同様の成績は、投与前 TSS と疾患活動性指標である DAS28CRP の間にも認められ、早期では投与前 TSS と DAS28 には負の相関があり、DAS が低値であっても、TSS が進行しているものと考えられた。進行期、晚期では、早期例とは逆に、TSS と DAS28 には正の相関

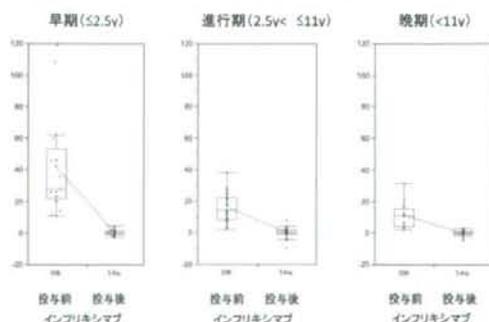
が認められたことから、MTX 増量による疾患活動性コントロールが重要であることが示された。

図 2 インフリキシマブ投与前の関節破壊度と MTX 用量および DAS28 の相関



2) インフリキシマブ投与後の関節破壊抑制効果: このように関節破壊進行の早い日本人 RA を対象にして、インフリキシマブ投与がどの程度の関節破壊抑制を示すのか注目されたが、投与前の vdH-Sharp スコアの平均値 \pm 標準偏差 (95% 信頼区間) は 104.487.3 (83.1-125.7)、中央値は 73.5 で、インフリキシマブ投与 54 週後には、104.4 \pm 86.9 (83.2-125.6)、中央値 74.5 とほぼ完全に進行が阻止されていた。vdH-Sharp スコア年間進行度も投与前の 21.3 \pm 20.9 (16.2-26.4)、中央値 16.2 から、投与 54 週には、0.0 \pm 2.4 (-0.6-0.6)、中央値 0.0 と、やはり進行の完全阻止が見られた。病期によって年間進行度が異なるため、早期、進行期、晚期症例について検討したところ、図 3 に示すように、年間進行度が 41 である早期例においても投与 54w 後にはゼロとなり、どの病期においてインフリキシマブによって関節破壊の進行が阻止されることが確認された。

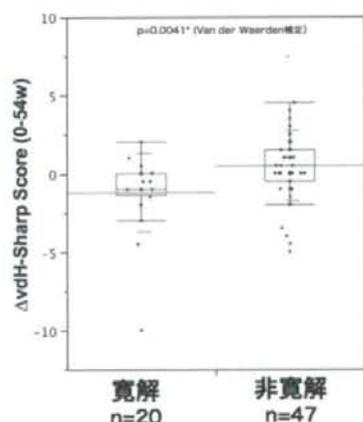
図 3 インフリキシマブ投与による関節破壊の抑制効果



3) インフリキシマブ投与 54 週後の vdH-Sharp スコア一年間進行度と関連する要因: 多変量解析によってインフリキシマブ投与 54 週後の年間進行度と各種臨床パラメーターの関連を検討した。その結果、0 週の vdH-Sharp スコア ($r=-0.2684, p=0.0281$)、0 週の年間進行度 ($p=-0.3979, r=0.0009$)、そして 54 週後の DAS28 ($r=0.2758, p=0.0239$) が有意に関連することが明らかとなった。投与前の関節破壊は、インフリキシマブ投与前の治療によって規定されるため、投与後要因として疾患活動性のコントロールが重要である事が推定された。

4) インフリキシマブ投与 54 週後の寛解/非寛解例での vdH-Sharp スコア一年間進行度: そこで、疾患活動性コントロール良好の指標として臨床的寛解(DAS28<2.3)に着目し、これを満足した20例と、満足しない非寛解47例に層別化して、年間進行度を解析した。その結果、寛解例では年間進行度 -1.23 ± 2.48 と、非寛解例 $0.48; -2.26$ と有意に低く ($p=0.0041$)、特に寛解例では、進行度マイナスと修復の可能性も期待された(図4)。

図4 臨床的寛解・非寛解例の関節破壊抑制効果



D. 考察:

インフリキシマブ投与前の関節破壊進行度の解析から、早期活動性症例で関節破壊進行の早い症例では、年間進行度が早いだけに、半年、一年という時間が極めて重要で、これを見逃さず事無く適応があれば速やかに関節

破壊進行を阻止する治療法を選択すべきである事が示された。一方、進行期症例では、DAS 低値が、晩期症例では、MTX 用量が、年間進行度と有意の逆相関を示し、これら症例においては、活動性のよりよいコントロールと、MTX 用量の増量によって、関節破壊進行度が抑えられる可能性が示唆された。

E. 結論:

関節破壊の年間進行度が早い日本人 RA において、インフリキシマブの強力な関節破壊阻止効果が確認された。欧米にくらべ低用量の MTX で、欧米でのエビデンスと同様の成績が得られた意義は大きい。しかし、インフリキシマブ投与前にすでに関節破壊が高度に進行しているケースが多く、その場合、仮に関節破壊の進行がゼロに抑えられても、関節破壊のために起った disability は不可逆的で、この製剤のメリットが最大限活かされない可能性がある。この点を踏まえ、早期活動性で関節破壊進行度の早い症例においては、積極的なインフリキシマブの導入が必要と考えられる。

F.健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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. 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* 18:447-454, 2008.
 5. 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, 2008.
 6. 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.
 7. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Takeuchi T: Single Center Prospective Study of Tacrolimus Efficacy and Safety in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Rheum. Int.*, 29(4): 431-6, 2009
 8. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA:alts association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheumatol* .
- ## 2.学会発表
1. Tsutomu Takeuchi. Japanese PMS for Etanercept. 8th Asia Pacific League Against Rheumatism, 2008.
 2. 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
 3. 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.
 4. 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 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.

5. 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.
6. 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.
7. Nishi 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.
8. 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,
9. 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
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

骨芽細胞をターゲットとする関節リウマチの治療に関する研究

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授

研究協力者 野島 崇樹 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 助教

研究要旨

RA に対する骨免疫学的な集学的治療を目的として、関節滑膜、リンパ球、破骨細胞を対象とした既存治療に加え、骨形成に必須である骨芽細胞をターゲットにした治療の有用性に関して検討を進めた。DKK-1 は骨芽細胞において Wnt シグナルを抑制することで、骨形成を抑制する細胞外調節因子である。本研究では骨芽細胞を介した RA 関節破壊病態の改善を検討するために、本年度は、DKK-1 のヒト組織 mRNA 発現量比較、RA 患者における血清中 DKK-1 濃度の測定、骨芽細胞における骨芽細胞関連マーカーの mRNA 発現を解析した。各種臓器から作製した cDNA パネルの検討では、胎盤、前立腺、脾臓、精巣で DKK-1 mRNA の発現が確認された。RA 患者血清における DKK-1 濃度は平均 925 ± 381 pg/ml で、健常人血清の平均 603 ± 53 pg/ml に対し、有意に高値 ($P=0.0001$) であり、RA 患者における血清中の DKK-1 が骨芽細胞を介して、RA における骨破壊病態に寄与していることが示唆された。

A. 研究目的

生物学的製剤の導入により、関節リウマチ (RA) の治療目標が関節炎のコントロールから骨破壊抑制へと推移しつつあるが、関節滑膜、リンパ球、破骨細胞を対象とした既存の RA 治療において、炎症・疼痛や免疫異常を抑えてもなお、骨破壊が進んでしまう症例が多数経験される。

骨は骨リモデリング (骨吸収と骨形成の繰り返し) により維持されているが、骨芽細胞を対象とした RA 治療の研究は少ない。本研究では、骨免疫学的な集学的治療を目的として、既存の RA 治療に加え骨芽細胞標的療法を追加併用することで、RA の骨破壊抑制ならびに骨再生を目指した治療の可能性を探る。

DKK-1 は骨芽細胞において Wnt シグナルを抑制することで、骨形成を抑制する細胞外調節因子である。本研究では骨芽細胞を介した RA 関節破壊病態の改善を検討するために、炎症性サイトカイン存在下での骨芽細胞機能の解析、骨芽細胞機能に対する DKK-1 の役割および抗

DKK-1 抗体の作用、さらに、RA モデルマウスを用いた抗 DKK-1 抗体の治療効果の検討を行う。

B. 研究方法

① ヒト各種臓器における DKK-1 mRNA 発現量の比較

Human multiple tissue cDNA panels I & II (Clontech Laboratories) を template とし、Standard cDNA として hsc1 を用いた。Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System で、SYBR Premix Ex Taq (Takara Bio Co.) を用いて、real-time PCR を行った。内因性コントロールとして GAPDH を用いた。

② RA 患者および健常人における血清中 DKK-1 濃度の測定

Human DKK-1 DuoSet ELISA Development System (R&D systems) を用いて、当科で RA と診断された患者 20 例、健常人 20 例の血清を測定し、比較した。

③ ヒト骨芽細胞における骨芽細胞関連マーカー mRNA 発

現の解析

ヒト骨芽細胞(MG63およびhFOB1.19)のcDNAを用いて、ALP、オステオカルシン、OPG、RANKL、Runx2などのmRNA発現をRT-PCR法で評価した。

(倫理面への配慮)

特に該当せず

C. 研究結果

①ヒト各種臓器におけるDKK-1 mRNA発現量の比較

各種ヒト臓器におけるDKK-1 mRNAの発現分布を定量PCRにて比較したところ、胎盤の発現量が多く、次いで前立腺、脾臓、精巣、脳、小腸、肺において、DKK-1 mRNA量が多いことが示された。(図1)

② RA患者および健康人における血清中DKK-1濃度の測定

RA患者血清におけるDKK-1濃度は平均 925 ± 381 pg/mlであり、健康人血清の平均 603 ± 53 pg/mlに対し、有意に高値であった。(P=0.0001)(図2)

③ヒト骨芽細胞における骨芽細胞関連マーカーmRNA発現の解析

MG63およびhFOB1.19において、種々の骨芽細胞関連マーカーのmRNA発現を検討したところ、ALP、オステオカルシン、OPG、Runx2、Osterixの発現は確認できたが、RANKLの発現が確認できなかった。

D. 考察

DKK-1は骨芽細胞においてWntシグナルを抑制することで、骨形成を抑制する細胞外調節因子であり、多発性骨髄腫患者の血清・骨髄においてDKK-1濃度が上昇していること、骨髄腫の骨破壊病変と関連していることが示されている。

RAにおいてはDKK-1が関節腔内で濃度上昇していること、RA滑膜組織でのDKK-1発現、また、TNF- α によってRA滑膜繊維芽細胞からDKK-1が産生することが示されており、RA骨破壊病態への関与が注目されている。

今回の検討で、RA患者血清中のDKK-1濃度が高値であることが確認された。DKK-1は骨芽細胞機能を抑制することから、RA治療において骨芽細胞を標的とした抗DKK-1抗体使用の有用性が期待できる結果であった。しかし、他の臓器細胞(胎盤、前立腺、脾臓、睾丸など)においても、DKK-1の発現が確認されたことより、RAモデルマウスの治療として抗DKK-1抗体を使用する際には、これらの臓器に対する抗DKK-1抗体の影響について、注意深く評価する必要があると考えられた。

炎症性サイトカイン存在下での骨芽細胞機能(分化および骨形成能)の解析に着手しており、RAの骨破壊病態における骨芽細胞を標的とした治療の基礎的データを集めつつある。

E. 結論

RA患者血清中のDKK-1濃度が高値であることが確認され、RA治療の新しい標的として骨芽細胞が候補となる可能性が示された。RA患者における血清中のDKK-1が骨芽細胞を介して、RAにおける骨破壊病態に寄与していることが示唆され、炎症性サイトカイン存在下での、骨芽細胞の骨形成におけるDKK-1の役割について更なる検討をすすめ、RAモデルマウスにおける抗DKK-1抗体治療遂行の一助としたい。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Jin ZX, Mimori T, et al: Impaired TCR signaling through dysfunction of lipid rafts in sphingomyelin synthase 1 (SMS1)-knockdown T cells. *Int Immunol* 20(11): 1427-37, 2008.

2) Ito Y, Mimori T, et al: \cdots T cells are predominant source of IL-17 in the affected joints of collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*

(in revision)

2. 学会発表

1) 村上孝作, 三森経世ほか: 早期関節リウマチにおける抗CCP抗体価と疾患活動性との相関. 第52回日本リウマチ学会, 札幌, 2008年4月

2) 伊藤能永, 三森経世ほか: II型コラーゲン誘発性関節炎(CIA)局所におけるIL-17分泌細胞の解析. 第52回日本リウマチ学会, 札幌, 2008年4月

3) Murakami K, Mimori T, et al: Correlation between anti-CCP antibody and disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. 72nd American College of Rheumatology, San Francisco, Oct 2009.

4) Ito Y, Mimori T, et al: Gamma delta T cells are the predominant IL-17-producing cells in affected joints of collagen-induced arthritis. 第38回日本免疫学会, 京都, 2008年12月

5) Murakami K, Mimori T, et al: Follistatin-Related Protein (FRP/FSTL1) is one of the regulators of IL-6

production in fibroblast-derived cell lines. 第38回日本免疫学会, 京都, 2008年12月

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

なし

図1. 各種ヒト臓器におけるDKK-1発現分布(定量PCRにて)

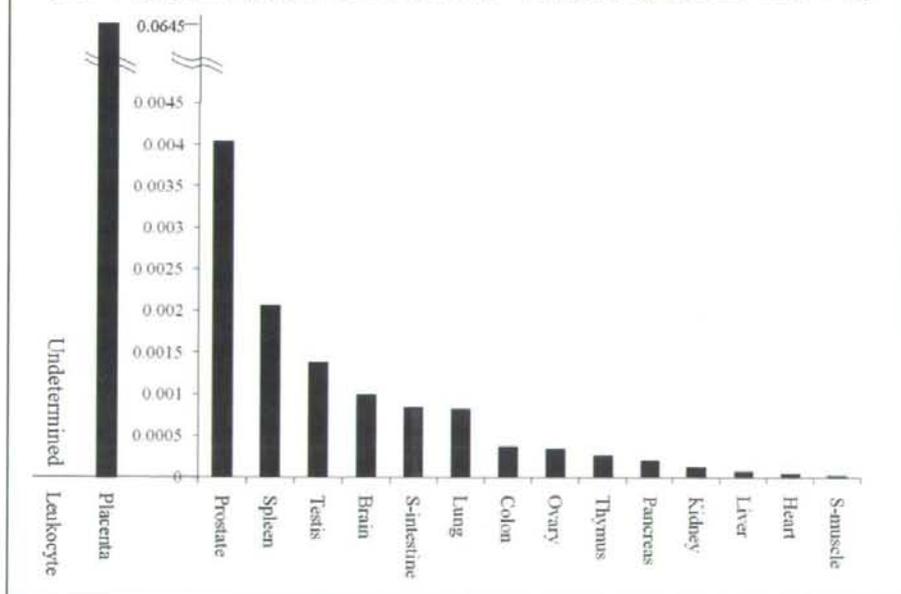
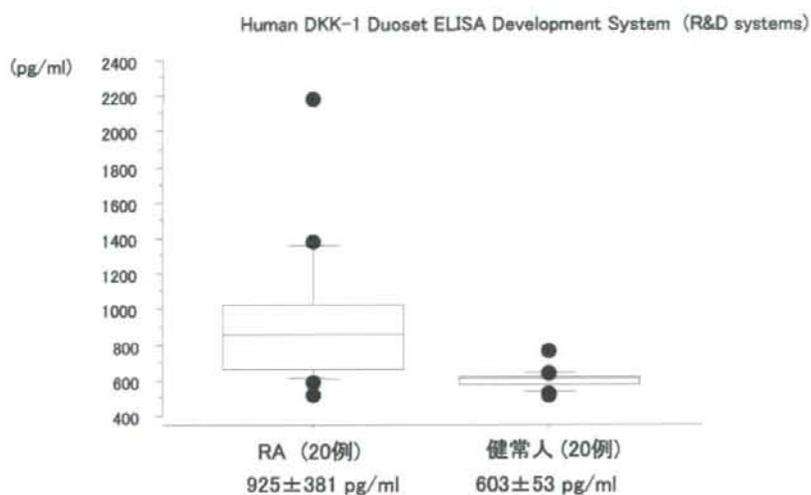


図2. RAおよび健常人における血清中DKK-1濃度



RAで有意にDKK-1濃度高値 (P=0.0001, Mann-whitney U)

TNF 阻害療法施行時の有害事象に関する研究
etanercept 使用時に壊死性半月体形成性糸球体腎炎を発症した 2 症例からの考察

研究分担者 宮坂信之 東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害療法は、関節破壊を阻止する点においてはきわめて高い有効性を発揮するが、一方で重篤な副作用を起こしうる。我々は RA に対する etanercept (ETN) 投与中に発症した壊死性半月体形成性糸球体腎炎を 2 例経験した。TNF 阻害薬使用中に全身性エリテマトーデス(SLE)様病態が出現することはよく知られているが、最近では本症にみられるような血管炎様病態の発症も報告されている。自験例の臨床経過、病理組織像などを明らかにするとともに、文献的考察を加えることにより、その病態を明確にし、その診断法、治療法などについて検討を行った。TNF 阻害療法施行中の一助としたい。

A. 研究目的

我々は、関節リウマチ(RA)に対する etanercept (ETN) 投与中に発症した壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (NCGN) を 2 例経験した。ETN は一般的に腎障害の少ない薬剤として知られるが、同様の症例は ETN 使用症例数の増加とともに近年海外からも複数報告されてきており、非常に注目される病態と考えられる。

B. 研究方法

当科にて経験した 2 症例の臨床経過について詳細に記述するとともに、これまで報告されている ETN 投与中に発症した NCGN の症例について、文献的考察を行った。
(倫理面への配慮)
特になし

C. 研究結果

症例 1: 36 歳、女性。25 歳時 RA と診断。methotrexate (MTX) 8 mg/週を投与していたがコントロール不良であり、3 年前より MTX に加え ETN 25 mg×2/週を開始された。以降

関節炎コントロールは良好であったが、ETN 開始 1 年 8 ヶ月後より軽度の蛋白尿と顕微鏡的血尿が出現、その 4 ヶ月後には尿蛋白 3.6 g/日まで増加し、血清 Alb 値の低下も認められた。さらに左下肺野に器質化肺炎様均等影の出現と MPO-ANCA の上昇(36 IU/l)を認め、腎生検にて巣状分節性硬化を伴う NCGN、免疫染色にて係蹄壁に軽度の免疫複合体の沈着を認めた(図 1)。ETN による ANCA 関連腎炎および肺病変を疑い、ETN を中止したところ速やかに肺病変は消失。ANCA も 20 IU/l まで低下した。しかし尿所見改善は不十分であり、6 週間後より prednisolone (PSL) 1mg/kg/day を開始し血尿の消失と蛋白尿改善を認めた。現在 tocilizumab 投与にて加療を継続し経過良好である。

症例 2: 64 歳、女性。44 歳時 RA と診断。金製剤、bucillamine, salazosulfapyridine を投与されたがいずれも副作用で中止されている。また 3 年前より軽度の腎機能障害 (Cr 10-1.3mg/dl) と蛋白尿(定性 1-2+)があった。2 年前より ETN 25mg×2/週を開始され関節炎のコントロールは良好であったが、ETN 開始 1 年半後より急激に尿量の減少(約 500ml/日)と血圧上昇、両側下腿浮腫が出現。その後約 1 ヶ

月間で急速な腎機能の増悪(Cr 3.7mg/dl)と蛋白尿の増加(9.8g/日)、顕微鏡的血尿の出現を認めた。ANCA やその他の自己抗体は認められなかった。ETN による急速進行性糸球体腎炎を疑い ETN を中止し、ステロイドパルス療法および PSL 0.5mg/kg/day の後療法を施行したところ、腎機能は Cr 2.4mg/dl まで改善。また発症時、溶血性貧血および血小板減少も認めていたが、腎機能の回復と共に速やかに改善したため、糸球体病変に合併した溶血性尿毒症性症候群と考えた。腎生検では、膜性腎症を背景にメサンギウムおよび管内増殖を伴う活動性の NCGN を認め、免疫染色にて糸球体壁に顆粒状および結節状の強い免疫複合体沈着を認めた(図 2)。現在は PSL 投与を継続し経過良好である。

D. 考察

当科にて経験した 2 症例は、ETN 投与前には血管炎合併を疑わせる所見を認めなかったが、開始後に NCGN を発症した。ETN 投与開始から腎炎発症までに 1 年以上経過しているが、薬剤の中止とステロイド療法追加にて軽快したことから腎炎発症に ETN が関与していた可能性は高いと考えられる。同様の症例は、近年海外から複数報告されており、3 症例について文献的に詳細な報告が認められている。当科症例 2 例と合わせ、それらの臨床的特徴についての考察を行った(表 1)。それによると、ETN 開始から腎炎発症までの期間は、これまでの報告例では 3 例とも 1 年以内の早期であったが、当科症例ではいずれも 1 年半以上経過した後の発症であった。また血清学的には当科症例 1 を含む 5 例中 3 例で抗核抗体および MPO-ANCA が認められた。腎炎発症後の経過については、5 例中 4 例で速やかに ETN が中止され、ステロイドおよび免疫抑制療法にて軽快していたが、1 例は診断後も ETN が継続投与され、全身血管炎増悪による肺動脈出血を起こして死亡している。このため、ETN 使用中は尿検査および腎機能検査を含む全身状態のモニタリングを継続して行い、腎炎出現時には速やかに投与中止を行うことが必要である。また infliximab や adalimumab など他の TNF 阻害薬投与下でも NCGN を発症しうることが報告されており、ETN のみならず広く TNF 阻害療法が

NCGN の発症に関与する可能性が示唆される。これまでも TNF 阻害療法による抗核抗体や抗 dsDNA 抗体、SLE 様症状、皮膚白血球破砕性血管炎の出現が報告されており、TNF 阻害が新たな自己免疫疾患発症の誘因となることが推測されてきた。今後、ETN をはじめとする TNF 阻害薬と NCGN 発症との因果関係を明らかにするため、更なる症例の蓄積が必要と考えられる。

E. 結論

RA への ETN 投与中に NCGN を発症した 2 例を経験した。今後も症例の蓄積を行い、TNF 阻害薬などの生物学的製剤の安全性を注意深くモニタリングすることが重要と思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Miyasaka N Clinical investigation in highly disease-affected rheumatologic arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod. Rheumatol.* 18(3):252-262, 2008
- Sekine C, Sugihara T, Miyake S, Hirai H, Yoshida M, Miyasaka N, Kohsaka H Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *J. Immunol.* 180:1954-1961, 2008
- Mizoguchi F, Mizuno A, Hayata T, Nakashima K, Heller S, Ushida T, Sokabe M, Miyasaka N, Suzuki M, Ezura Y, Noda M Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss. *J. Cellular Phys.* 216:47-53, 2008
- ブシラミンに起因する尿ケトン体の擬陽性について、小笠原弘子, 林恭子, 遠井初子, 萩原三千男, 東田修二,

宮坂信之, 東條尚子 臨床病理 56:584-588, 2008

6. 越智小枝, 窪田哲朗, 杉原毅彦, 小川純, 駒野有希子, 野々村美紀, 宮坂信之 関節リウマチに伴う急速進行性間質性肺炎及び多発肺嚢胞の治療中に縦隔気腫を合併し, tacrolimus が有効であった1例. Jpn. J. Clin. Immunol. 31(1):62-67, 2008
7. Miyasaka N Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Review of Clinical Immunology in press
8. Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. Mod. Rheumatol. LETTER in press
9. Nonomura Y, Mizoguchi F, Suzuki A, Nanki T, Kato H, Miyasaka N, Kohsaka H Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. J. Rheumatol. in press
10. 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. in press

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

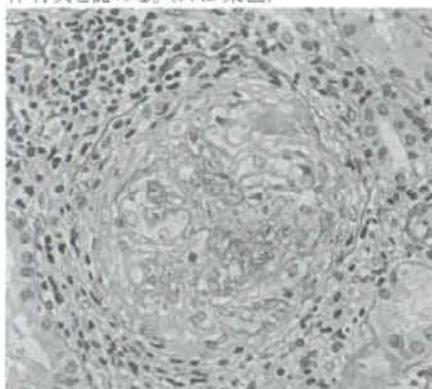
2. 実用新案登録

なし

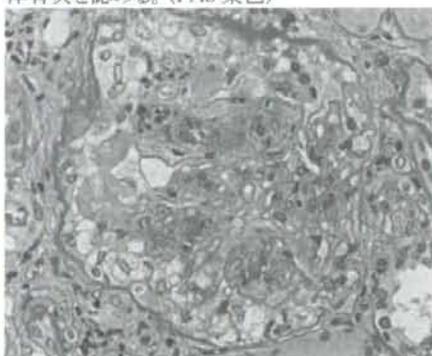
3. その他

なし

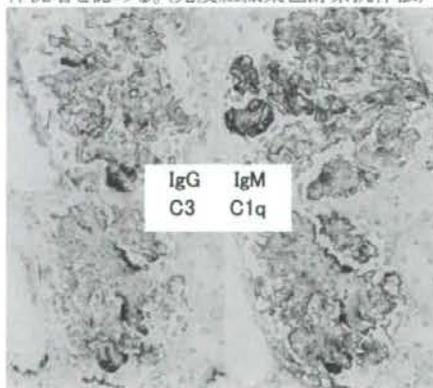
(図 1) 巣状分節性硬化を伴う壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。(PAS 染色)



(図 2-1) Stage IIからIIIの膜性腎症を背景にメサンギウムおよび管内増殖を伴う活動性の壊死性半月体形成性糸球体腎炎を認める。(PAS 染色)



(図 2-2) 係蹄壁に顆粒状および結節状の強い免疫複合体沈着を認める。(免疫組織染色酵素抗体法)



(表1)

	1 (Doulton et al., 2004)	2 (Stokes et al., 2005)	3 (Kemp et al., 2001)	4 (当科 症例1)	5 (当科 症例2)
年齢 性別	32歳 女性	55歳 男性	65歳 女性	35歳 女性	64歳 女性
投与 期間	8ヶ月	4ヶ月	11ヶ月	1年 8ヶ月	1年 6ヶ月
自己 抗体	MPO- ANCA, ANA 陽性	MPO- ANCA, ANA 陽性	陰性	MPO- ANCA, ANA 陽性	陰性
随伴 症状	なし	肺胞出血 単神経炎	なし	器質化 肺炎様 病変	溶血性 尿毒症性 症候群
発症後 ENT	中止	中止	継続	中止	中止
治療	CS, oral CY	IVCY	詳細 不明	CS	CS
転帰	軽快	死亡	軽快	軽快	軽快

CS: corticosteroid, CY: cyclophosphamide

エタネルセプト治療による RA 患者の疾患活動性と機能障害度に与える影響に関する研究

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 田中 栄一 東京女子医科大学附属八千代医療センター 助教

研究要旨

関節リウマチ(RA)患者のエタネルセプト(ETN)治療による疾患活動性や身体機能障害に与える影響を検討した。ETNは長期に渡りRA患者の疾患活動性・身体機能障害を有意に改善させた。ステロイド剤併用がETN長期使用者の身体機能を有意に悪化させた。RA患者の長期予後改善のためには、ETN導入時の身体機能障害度がより軽度であることが望ましいことが明らかとなった。

A.研究目的

腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor- α :TNF- α)活性を特異的に阻害する生物学的製剤の導入は、その強い関節炎抑制効果や関節破壊抑制効果により、これまでの関節リウマチ(RA)に対する治療戦略に大きな変革をもたらした。日本においても、これら薬剤の有効性や安全性に関しては多くの報告があるが、身体機能障害への影響に関する報告は少ない。今回、我々は、当センターにおけるRA患者のエタネルセプト(ETN)治療により疾患活動性や身体機能障害に与える影響を検討した。

B.研究方法

対象は当センターにてETN治療を08年3月までに新規開始したRA患者144名(女性率86.1%、年齢48.6歳、平均罹病期間9.9年、初回投与時ステロイド剤併用率76.8%[平均4.8mg/日]、MTX併用率70.6%[平均6.1mg/週]、インフリキシマブからの移行36例[25%]、投与前平均DAS28 5.14、DAS28>5.1の高活動性RAは79例[54.9%]、投与前平均J-HAQ 1.22)。ETN開始後、6・12・24か月後の有効性を、EULAR改善基準や寛解率(DAS28スコア使用)・機能障害度(J-HAQスコア使用)を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

これらデータベースの個人情報は匿名化されて厳重に保管されており、個人の同定は不可能である。また、当センターで行われている前向き観察コホート研究(IORRA)のデータを一部に使用したが、IORRA調査施行時に、個人情報の取り扱いにつき患者から文書による承諾を得た。

C.研究結果

ETN継続投与者は97症例(67.4%、平均追跡期間585.8日)。投与6か月後(N=120)・12か月後(N=88)・24か月後(N=40)の平均DAS28/J-HAQは、それぞれ3.31/1.04, 3.31/0.97, 2.97/0.96と有意な改善を認め、DAS28<2.6の寛解症例数はそれぞれ33(27.5%), 27(30.7%), 12(30.0%)、EULAR改善基準のGood/Moderate反応症例数はそれぞれ43(35.8%)/57(47.5%), 41(46.6%)/34(38.6%), 28(70.0%)/11(27.5%)であった。多変量解析で、ETN投与前J-HAQ低値がEULAR改善基準のGood responseを予測する因子であり、MTX併用使用有無はこれらに影響を与えなかった(表1)。また、ステロイド剤併用がETN長期使用者の身体機能を有意に悪化させた(表2)。

ETN中止症例は47例(32.6%)で、中止理由は無効13