

- 節リウマチ患者におけるインフルエンザワクチンに対する免疫反応の検討-TNF阻害薬、DMARDs 治療中関節リウマチ患者との比較-。第 53 回日本リウマチ学会ワークショップトシリズマブ 3。東京。2009.4.24
8. 西本憲弘：関節リウマチ (RA) 治療の最前線=テーラーメイド診療実際-。第 37 回日本免疫学会・学術集会。大阪。2009.12.4
 9. Nishimoto N, Sugino H, Aoki C, Lee H, Matsubara K, Mima T. Gene expression profiling of S100 protein families in the peripheral blood from patients with RA, SLE, polyJIA and sJIA-correlation between S100A4 expression and joint destruction-. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009. 6.12
 10. Tsuru T, Terao K, Suzuki M, Nakashima H, Akiyama A, Nishimoto N. Normalisation in serum IL-6 levels is a good biomarker for the patients who can cease the corticosteroid without flare during IL-6 receptor inhibition therapy with tocilizumab. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009.6.10-13
 11. Van Vollenhoven RF, Nishimoto N, Yamanaka H, Woodworth T, Schiff MH, Taylor A, Pope JE. Experience with mycobacterium tuberculosis infection reported in the tocilizumab worldwide RA safety database. EULAR2009. Copenhagen. Denmark.2009.6.10-13
 12. Nishimoto N. Kawata Y. Aoki C. Mima T. Gene expression profile in peripheral blood cells at baseline predicts tocilizumab responsiveness of patients with rheumatoid arthritis. EULAR2009. openhagen. Denmark. 2009.6.12
 13. Nishimoto N, Sugino H, Aoki C, Lee H, Matsubara K, Mima T. Gene expression profiling of S100 protein families in the peripheral blood from patients with RA, SLE, polyJIA and sJIA-correlation between S100A4 expression and joint destruction-. EULAR2009. Copenhagen. Denmark. 2009. 6.12
 14. Sugino H, Aoki C, Lee H, Adachi Y, Matsubara K, Ochi T, Nishimoto N. About half of S100 cluster genes on chromosome 1q21.1 are up-regulated in patients with rheumatoid arthritis (RA), systemic lupus erythematosus (SLE), polyarticular type juvenile idiopathic. ACR/ARHP2009. Philadelphia. USA. 2009.10.16-23
 15. Nishimoto N. Tocilizumab, a new therapeutic antibody inhibiting IL-6 action, for immune inflammatory diseases including rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. - Mechanisms of action and prediction for the clinical efficacy using DNA microarray -. 2nd International Conference on Drug Discovery & Therapy. Dubai. UAE. 2010.2.4
- 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

0.3T compacTscan による関節リウマチの診断 および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、杉原誠人、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ため、関節リウマチの早期診断に有用であることが明らかにされてきた。本研究では、日常リウマチ診療で頻用が期待される 0.3T コンパクト MRI 装置（compacTscan）による非造影 MRI 画像所見と大型の 1.5T の conventional MRI 装置による造影 MRI 画像所見との一致率について、さらに、コンパクト MRI 画像による治療効果判定の有用性について検討することを目的とした。その結果、1) 骨びらんの一致率は $k=0.833$ 、骨髄浮腫の一致率は $k=0.64$ 、滑膜炎の一致率は 0.827 とすべて $p<0.001$ の有意差をもって一致していた、2) 4 種類の生物学的製剤の治療効果判定に MRI 画像およびコンパクト MRI スコアが有用であることが判明した。以上の研究成果から、非造影のコンパクト MRI 画像が造影 1.5T MRI 画像と診断価値において同等であることが明らかにされた。今後、コンパクト MRI 画像を用いて薬剤中止基準の検討をおこなう。

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 0.3T コンパクト MRI 装置（compacTscan）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、RA に対する生物学的製剤の診断および治療効果判定について、1.5T 大型 MRI 装置と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 RA 患者 3 名を対象として、0.3T compacTscan（ガドリニウム造影剤無使用）と 1.5T 大型 MRI 装置（ガドリニウム造影剤使用）による MRI 画像についてコンパクト MRI スコア（cMRIS）を用いて骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎のそれぞれのスコアについて比較検討した。

2) それぞれの画像における骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎の一致度について、k 係数法および階級内相関係数法により比較検討した。

3) infliximab、etanercept、tocilizumab、adalimumab 使用症例（2 症例、2 症例、1 症例、2 症例）について、治療前後の治療効果を cMRIS により客観的に評価した。

（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

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) RA 症例 1 においては、1.5TMRI による総 cMRIS は 61.75 (骨びらん 36、骨髄浮腫 18.75、滑膜炎 7) に対し 0.3T compactScan による総 cMRIS は 48.75 (骨びらん 31.5、骨髄浮腫 11.25、滑膜炎 6) であった。症例 2 では、1.5TMRI では総 cMRIS は 61.75 (骨びらん 22.5、骨髄浮腫 25、滑膜炎 6) に対し 0.3T compactScan による総 cMRIS は 47.5 (骨びらん 24、骨髄浮腫 17.5、滑膜炎 6) であった。症例 3 では、1.5TMRI では総 cMRIS は 59.25 (骨びらん 27、骨髄浮腫 11.25、滑膜炎 21) に対し 0.3T compactScan による総 cMRIS は 52.25 (骨びらん 27、骨髄浮腫 6.25、滑膜炎 19) であった。
- 2) 骨びらんの一致率は $k=0.833$ 、骨髄浮腫の一致率は $k=0.64$ 、滑膜炎の一致率は 0.827 とすべて $p<0.001$ の有意差をもって一致していた。
- 3) infliximab 治療例では、DAS 28-CRP 4.22 → 2.51 症例で総 cMRIS 57.75 → 42.5、DAS28-CRP 3.27 → 2.09 症例で総 cMRIS 72.5 → 48.5 と改善を認めた。etanercept 治療例では、DAS 28-CRP 4.83 → 3.91 症例で cMRIS 121.75 → 105、DAS 28-CRP 2.66 → 1.48 症例で cMRIS 85.75 → 77.5 と改善を認めた。tocilizumab 治療例では、DAS28-CRP 7.27 → 2.46 症例で総 cMRIS 63 → 51 と改善を認めた。adalimumab 治療例では、cMRIS 134.75 → 103.75 および cMRIS 113.75 → 99.25 と改善を認めた。

D. 考察 E. 結論

新規に開発した 0.3T compactScan (造影剤不用) は、1.5T 大型 MRI 装置 (造影剤使用) と比較して、RA の画像的診断価値として同

等と結論づけられた。生物学的製剤による治療効果判定に、compactScan による治療効果判定が有効であると考えられた。

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., Minami, R., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Nishimura, Y., and Sumida, T. Altered peptide ligands inhibit glucose-6-phosphate isomerase (GPI) peptide-induced arthritis. *Arthritis Res. Ther. (in press)*
2. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Kondo, S., Sugihara, M., Horikoshi, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Matsuta, K., Sumida, T., and Tsuchiya, N., Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann. Rheum. Dis. (in press)*
3. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and Sumida, T. Inhibition of TGF- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease. *Clin. Exp. Immunol. (in press)*
4. Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., Tsutsumi, A., Uchida, K., Usui, J., Yamagata, K., and Sumida, T. Analysis of cytokine balance in lupus nephritis by laser-microdissection. *Clin. Exp. Immunol. (in press)*
5. Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Role of tumor necrosis

factor- α -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis. Arthritis Res. Ther. (in press)

6. Tanaka-Watanabe, Y., Matsumoto, I., Iwamami, 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. 155: 285-294, 2009.
7. 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. 60: 553-558, 2009.
8. 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. 68: 710-714, 2009.
9. Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. Mod. Rheumatol. 19:358-365, 2009.
10. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga, Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. Mod. Rheumatol. 19:366-371, 2009.
11. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. The decrement of soluble CD1d proteins affects the function of NKT cells in patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Mol. Med. 24:481-486, 2009.
12. Horikoshi, M., Ito, S., Ishikawa, M., Umeda, N., Kondo, Y., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab. Mod. Rheumatol. 19: 229-234, 2009.

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

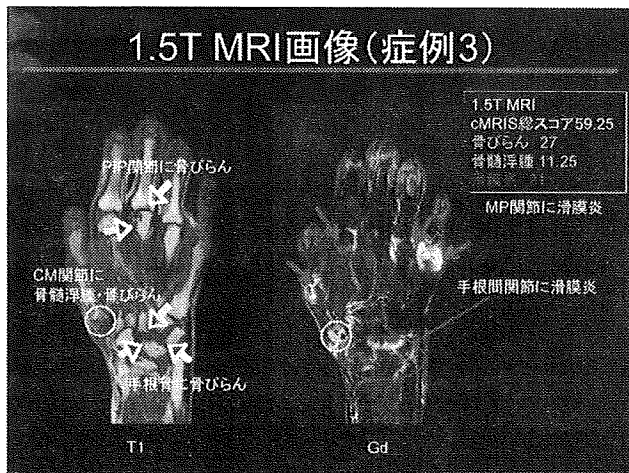


図1 RA患者の1.5T MRI画像

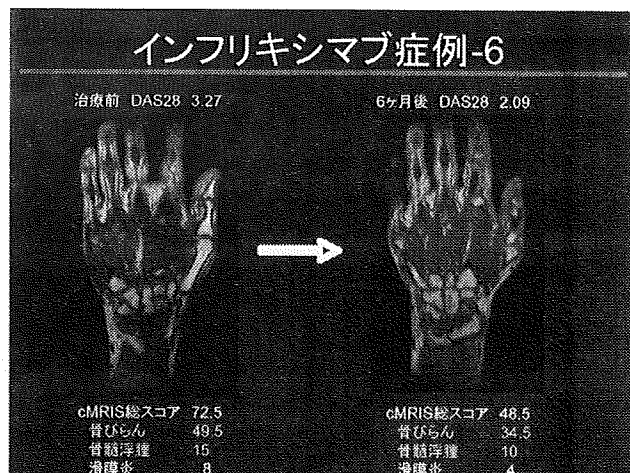


図4 インフリキシマブ治療症例 (T1画像)

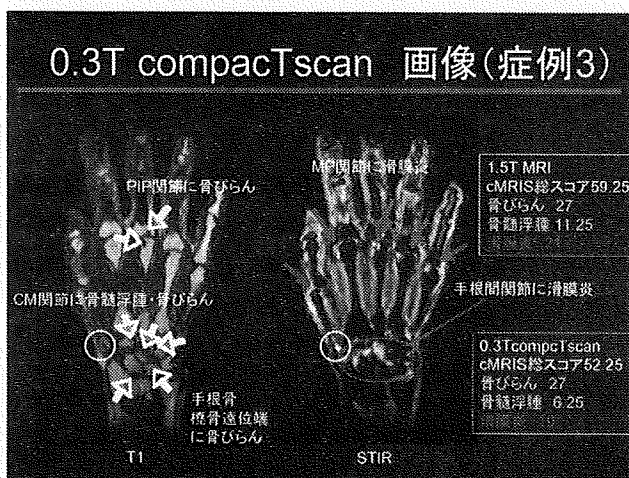


図2 図1と同一RA患者の0.3T compactScan画像

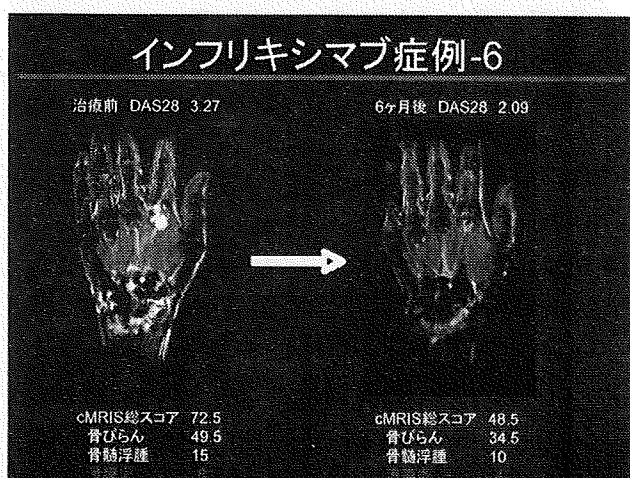


図5 インフリキシマブ治療症例 (STIR画像)

コンパクトMRIスコア:クロス表

		1.5T 全身用MRI					
		スコア	0	1	2	3	合計
コンパクトMRI	スコア	0	5	2	0	95	
	1	2	1	1	48		
	2	0	7	0	22		
	3	0	0	1	6		
	合計	90	56	19	6	171	

$\kappa = 0.815 P < 0.001$

図3 1.5TMRI画像と0.3T compactScan画像におけるコンパクトMRIスコアの一致率

関節リウマチにおけるバイオフィリー寛解導入療法体系化に関する研究

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

研究要旨

関節リウマチ（RA）の治療では、MTX と TNF を標的とした生物学的製剤の併用により、治療目標は、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。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。次の目標として、生物学的製剤（バイオ）フリー寛解、薬剤フリー寛解を目指す試みが国内外でなされている。平成 21 年度には、RA に於けるバイオフィリー寛解導入療法の体系化、即ち、インフリキシマブを用いて低疾患活動性を維持した症例では、インフリキシマブを休薬しても低疾患活動性を維持することを検証するために、多施設臨床研究（RRR 研究）を実施した。RA 患者 114 症例中 1 年後解析対象は 102 例で、平均年齢 51 歳、平均罹病期間約 6 年、平均 DAS28 は 5.5、平均総 Sharp 値（TSS）63.3 であった。インフリキシマブ休薬 1 年後に 56 例（55%）が低疾患活動性（DAS28<3.2）を満たし、44 例（43%）が DAS28<2.6（臨床的寛解）を満たした。一方、46 例（45%）は 1 年以内に DAS28 の再上昇（ ≥ 3.2 ）が認められ、32 例でインフリキシマブが再投与された。5 例で軽度の注射時反応を認めたが、全例で再投与により疾患活動性が改善した。休薬後に低疾患活動性の維持に成功した群の背景因子は、失敗群に比して年齢が若く、罹病期間が短く、TSS 低値であった。低疾患活動性の維持を規定する因子として、休薬時の DAS28 値が同定された。さらに、低疾患活動性維持群では、機能的寛解率（HAQ ≤ 0.5 , 91% \rightarrow 83%）と構造的寛解率（ \sphericalangle TSS<0.5, 58% \rightarrow 67%）が休薬後 1 年間維持されたが、失敗群では、機能的寛解率（90% \rightarrow 64%）と構造的寛解率（63% \rightarrow 44%）が低下した。以上、RA 患者において MTX とインフリキシマブにより低疾患活動性を維持すれば、インフリキシマブ休薬（バイオフィリー寛解）が可能で、休薬後 1 年間は機能的寛解や構造的寛解を損なわないことが示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の治療では、MTX と TNF を標的とした生物学的製剤の併用により、治療目標は、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。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。次の目標として、生物学的製剤（バイオ）フリー寛解、薬剤フリー寛解を目指す試みが国内外でなされている。

平成 21 年度には、RA に於けるバイオフィリー寛解導入療法の体系化、即ち、インフリキシマブを用いて低疾患活動性を維持した症例

では、インフリキシマブを休薬しても低疾患活動性を維持することを検証ために、多施設臨床研究（RRR 研究）を実施する事を目的とした。

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。インフリキシマブにて低疾患活動性（DAS28<3.2）を 24 週以上持続し、インフォームドコンセントを得た RA 患者 114 例に対して、インフリキシマブを休薬した。主要評価項目は

インフリキシマブ休薬後1年後に低疾患活動性を維持し、構造的に進行を認めないこととした。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床試験登録 (UMIN-CTR; UMIN00002110) を行い、参加26施設において倫理委員会またはIRBで承認の上、実施された。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った。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した。

C. 研究結果

RA患者114症例中1年後解析対象は102例で、平均年齢51歳、平均罹病期間約6年、平均DAS28は5.5、平均総Sharp値(TSS)63.3であった。インフリキシマブ休薬1年後に56例(55%)が低疾患活動性(DAS28<3.2)を満たし、44例(43%)がDAS28<2.6(臨床的寛解)を満たした。一方、46例(45%)は1年以内にDAS28の再上昇(≥ 3.2)が認められ、32例でインフリキシマブが再投与された。5例で軽度の注射時反応を認めたが、全例で再投与により疾患活動性が改善した。

休薬後に低疾患活動性の維持に成功した群の背景因子は、失敗群に比して年齢が若く(49.5対56.1歳、 $P<0.01$)、罹病期間が短く(4.8対7.8年、 $P<0.05$)、TSS低値(46.9対97.2、 $P<0.05$)であったが、成功群には罹病期間が10年以上の関節破壊が進行した10例も含まれた。低疾患活動性の維持を規定する因子として、休薬時のDAS28値が同定された($P=0.0005$)。また、逆推計により、休薬時のDAS28が2.22ならば50%の確率で低疾患活動性が維持できると予測された。

さらに、低疾患活動性維持群では、機能的寛解率($HAQ \leq 0.5$, 91% \rightarrow 83%)と構造的寛

解率(Δ TSS<0.5, 58% \rightarrow 67%)が休薬後1年間維持されたが、失敗群では、機能的寛解率(90% \rightarrow 64%)と構造的寛解率(63% \rightarrow 44%)が低下した。

D. 考察

インフリキシマブにより半年以上低疾患活動性を維持したRA患者では、インフリキシマブ休薬1年後に102例中55%が低疾患活動性を、43%が臨床的寛解を維持した。再燃例では、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。同じくインフリキシマブの寛解中止の可能性を検討したBeSt試験(平均罹病期間0.4年)と異なり、本試験では同期間は6年と長く、長期罹患も含めて全てのRA症例にバイオフィリー寛解の可能性が示された。

また、低疾患活動性維持を規定する因子として、休薬時のDAS28低値が必要なことも示された。しかし、低疾患活動性の維持に成功した群では、バイオフィリーは臨床的寛解、機能的寛解、構造的寛解という3つの「寛解」のいずれも損なわないことが示唆され、“treat-to-target”の重要性が示されたと同時に、長期安全性や医療経済的な側面からも有意義な結果であると考えられた。

E. 結論

RA患者においてMTXとインフリキシマブにより低疾患活動性を維持すれば、インフリキシマブ休薬(バイオフィリー寛解)が可能で、休薬後1年間は機能的寛解や構造的寛解を損なわないことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with

- rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum* (in press)
 3. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (in press)
 4. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (in press)
 5. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Katsuki A, Saito K, Iwata H, Tanaka Y, Nakamura J. No association between BDNF^{Val66Met} polymorphism and emergence of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *World J Biol Psychiatry* (in press)
 6. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF- κ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (in press)
 7. Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2009) **48**, 198-199
 8. Komano Y, Harigai H, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Care Research* (2009) **61**, 305-312
 9. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* (2009) **36**, 898-906
 10. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Beçet's disease. *Rheumatology* (2009) **48**, 1012-1013
 11. Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol* (2009) **21**, 645-654
 12. Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological

features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology* (2009) 48: 1279-82

13. Hirose A, Tanikawa T, Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Advanced glycation end products increase endothelial permeability through RAGE/Rho signaling pathway. *FEBS Lett* (2009) 584: 61-66

2. 学会発表

1. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab therapy is possible after acquiring remission in patients with rheumatoid arthritis (RA): first report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月
2. Y. Tanaka, M. Suzuki, H. Nakamura, S. Toyozumi, S. H. Zwillich. The oral Jak inhibitor CP-690,550 in combination with methotrexate is efficacious, safe and well tolerated in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to MTX alone. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月

3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis in the context of bone disease: a recent paradigm shift of the disease control. The 6th International Bone Biology Forum, Susono 平成 21 年 8 月

4. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Can infliximab discontinue after attaining remission in patients with RA?: An interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 4th Asian Congress on Autoimmunity, Singapore 平成 21 年 9 月

5. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 73rd National Meeting of American college of Rheumatology, Philadelphia 平成 21 年 10 月

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

関節リウマチ患者の臨床的寛解と機能的寛解の関係 —IORRA コホートにみる治療薬の寛解に及ぼす影響

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

研究要旨

関節リウマチの治療戦略は進歩し、疾患活動性を可及的速やかに制御して寛解を目指すことがコンセンサスになっている。しかしながら、使用薬剤によっては疾患活動性の制御が必ずしもより長期のアウトカムである身体機能障害の進行防止につながらない場合がある。今回の検討により、メトトレキサートや生物学的製剤による疾患活動性の制御は身体機能障害を改善させるが、ステロイドによる疾患活動性の制御は身体機能障害を増悪させ、投与薬剤により寛解の質に差があることが明らかになった。

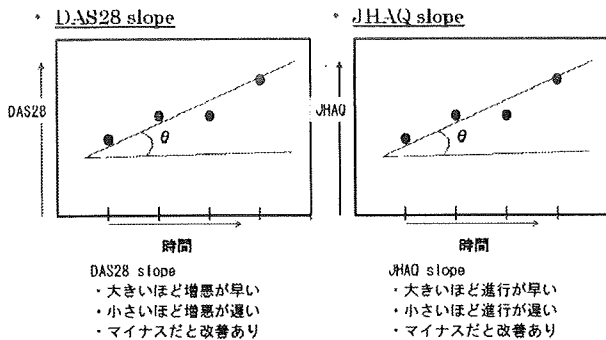
A. 研究目的

関節リウマチ（RA）治療は新たな治療薬の登場により、治療戦略が大幅に見直され、患者の疾患活動性は大幅に改善した。早期治療に加えて疾患活動性を厳格にコントロールすることにより、RA患者の関節破壊は防止されることが次々に明らかになった。そして臨床的寛解の重要性が強調され、臨床的寛解に導入することが現在のRA治療の共通の目的になりつつある。実際、生物学的製剤を用いた多くの臨床研究では、臨床的寛解に導入することにより骨関節破壊の進行は防止され（構造的寛解）、機能障害が日常生活に支障のない程度まで回復する（機能的寛解）ことが示されている。しかしながら、どのような薬剤を用いて臨床的寛解に導入しても構造的寛解や機能的寛解が得られるのかという疑問がある。単に臨床的寛解に導入するのみであれば高価な生物学的製剤を投与しなくても、副腎皮質ステロイドを大量に投与すればいいのではないかと？投与する薬剤により得られる寛解には差があるのではないかと？我々は、薬剤別に見た「寛解の質」を検討する必要があることを提起し、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データを解析した。

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、身体機能障害はJHAQ (Japanese version Health Assessment Questionnaire)で評価した。JHAQ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。

図 1 : DAS28 slope と JHAQ slope



今回は、Phase14(2007年4月)~Phase18(2009年4月)の2年間にわたる DAS28 と JHAQ の 5 回の測定値の推移を近似式で表した DAS28 slope、JHAQ slope を算出し、薬剤別に比較検討することを試みた。ステロイドとメトトレキサート (MTX) においてはベースラインの服用量別に見た解析も行った。

(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。

C. 研究結果

各薬剤や投与量別に見たベースラインの DAS28 (図 2)、HAQ (図 3) を見ると、ステロイドでは投与量が多いほどベースラインの DAS28, JHAQ が高いことが分かるが、他には大きな差はない。

図 2 : ベースラインの疾患活動性 DAS28

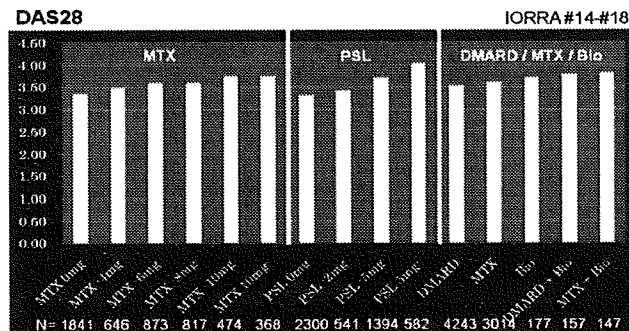
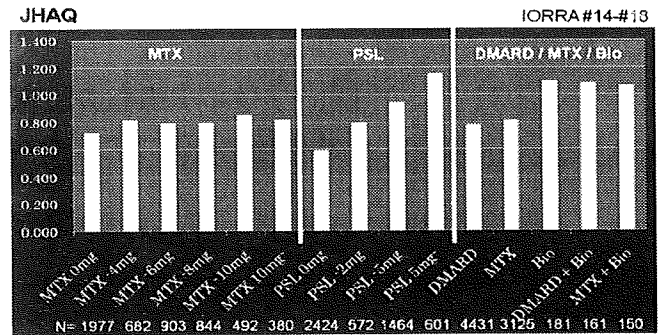
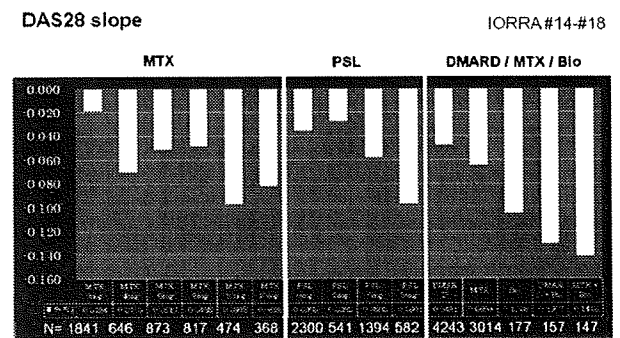


図 3 : ベースラインの機能障害度 JHAQ



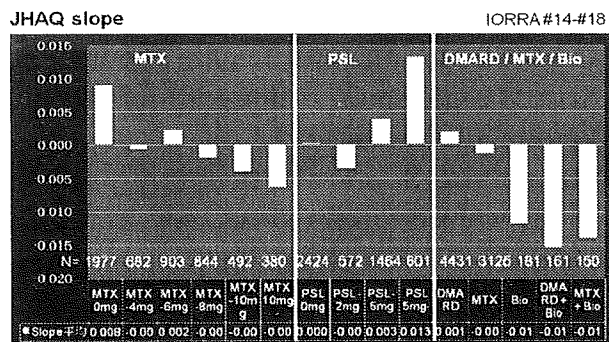
しかしながら、ベースラインから 2 年後までの DAS28 と JHAQ の slope は全く異なるパターンを示した。DAS28 slope は、どの治療薬、どの用量においても改善し、全ての治療により改善していることが示された。なかでも生物学的製剤は、他の薬剤との併用も含めて最も疾患活動性を改善させたことがわかった。ステロイドも用量依存的に DAS28 slope を低下させ、疾患活動性を有意に改善することが明らかであった。

図 4 : 薬剤と用量別に見た DAS28 slope



それに対して、JHAQ slope は、薬剤により異なった成績が得られた。MTX を非服用者では JHAQ slope は大きく、身体機能障害が増悪したが、MTX 服用は用量依存的に JHAQ slope を低下させ、身体機能障害を軽減したことが示された。ステロイドでは非服用者では JHAQ slope は変動しなかったが、ステロイド服用は用量依存的に JHAQ slope を上昇させ、機能障害を増悪している可能性が示された。

図 5 : 薬剤と用量別に見た JHAQ slope



D. 考察

我々は今回の解析で、DAS28 slope と JHAQ slope の動きは必ずしも同じではなく、薬剤により差があることが初めて明確に示された。

薬剤別にまとめると、

1. MTX は DAS28 slope を各用量で改善させ、JHAQ slope を用量依存的に改善させる。
2. ステロイドは DAS28 slope を用量依存的に改善させるが、JHAQ slope を用量依存的に悪化させる。
3. 生物学的製剤は、全体でも、MTX や DMARD の併用でも DAS28 slope、JHAQ slope とともに著しく改善させる。

疾患活動性を改善することは、RA 患者の症状を軽減する観点からは臨床的には意義深いことであるが、それが長期予後の改善につながるかどうかは重要な視点である。今回の我々の解析で、ステロイドを用いた疾患活動性の改善は長期予後である子脳障害改善につながらないことを明確に示した。ステロイド治療に骨関節破壊予防効果があるかどうかは議論の分かれるところであるが、ステロイドは強力な抗炎症作用を有するので発病早期の症例に対しては骨破壊防止効果を有するが、それを除いては骨関節破壊を防止しないという意見が強い。我々は、IORRA を用いた解析から、ステロイドを用いた寛解は真の寛解ではないことを報告してきたが、今回のこの成績はそれを肯定するものである。

ステロイドは患者の症状を改善させ、CRP

や赤沈を低下させる。しかしながらそれは症状や検査値をマスクしているのみであって、骨破壊防止効果につながらないから、関節破壊が進行し、身体機能障害も進行するのであろう。さらに従来から強調されているように、ステロイドの長期大量服用は多くの副作用をもたらす原因になる。骨粗鬆症が社会的に注目される現在では、ステロイドの副作用はさらに関心が高くなっている。

一方で、今回の検討でも、MTX や生物学的製剤は DAS28 slope のみならず JHAQ slope も著しく改善することが示された。このような長期予後を改善させる有力な治療手段を得た今となつては、ステロイド頼みの RA 治療は適切ではなく、RA 治療自体がステロイドから離脱すべき時を迎えていると言える。ステロイドは即効性があり、患者の自覚症状を迅速に改善するので、MTX や生物学的製剤が有効性を発揮するまでの時期につなぎとして投与するか、様々な要因により一時的に RA 疾患活動性が増悪した場合に、関節内などに投与するなどの適切な使用法に限定されるべき薬剤になると思われる。今回のこの研究により、その理論的な裏付けが得られたと考える。

E. 結論

RA 治療においては使用する薬剤により短期予後と長期予後に及ぼす影響が異なる。身体機能障害の悪化を防ぐためには、ステロイド頼みの治療から脱却し、MTX や生物学的製剤中心の治療戦略を構築すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Shidara K, et al. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort,

- IORRA. Mod Rheumatol. 2010 Mar 10.
- Shidara K, et al. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2010 Jan 5.
 - Momohara S, et al. Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA). Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):312-3.
 - Tanaka E, et al. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. Mod Rheumatol. 2010 Feb;20(1):46-53.
 - Furuya T, et al. Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009 Nov;28(11):1325-30.
 - Urano W, et al. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. J Bone Miner Metab. 2009;27(5):574-83.
 - Momohara S, et al. Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. Ann Rheum Dis. 2009 Feb;68(2):291-2.
 - Furuya T, et al. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2009;19(2):140-6.
- 2. 学会発表**
- 田中栄一, 井上永介, 桃原茂樹, 谷口敦夫, 原まさ子, 山中 寿. RA 患者における疾患活動性の長期コントロールと機能障害度進行の検討—IORRA コホートにおける検討. JCR2009 (2009.4.23~26, 東京) プログラム・抄録集: 219, 2009
- H. 知的財産権の出願・登録**
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 寄付講座准教授

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 3 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、重篤感染症発現リスクを増大させる有意な因子として高齢、病期の進行、慢性肺疾患の合併であることが示された。本解析実施時点においては生物学的製剤使用は有意なリスク因子ではなかった。今後は複数回の感染症発現と時間依存性変量を考慮した多変量解析を行い、重篤感染症の発現に対する生物学的製剤の影響についてより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（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。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 と診断された患者、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=673）および生物学的製剤非使用患者（C 群、n=535）を対象とし、薬剤の使用開始から 3 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験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 21 年 5 月までに合計 1,417 名の患者が登録され、追跡調査中である。解析対象症例は B 群 673 名、C 群 535 名で患者背景を比較すると B 群は C 群に比較し有意に若く、疾患活動性が高く、メトトレキサート (MTX) やプレドニゾン換算 10mg/日以上副腎皮質ステロイドの使用率、糖尿病合併率が高く、これらは 1 年目までの結果と同様であった (表 1)。SAE 全体の件数および頻度は、B 群で 173 件、14.4/100 人・年、C 群で 83 件、8.9/100 人・年であった。重篤感染症は B 群で 69 件、5.7/100 人・年、C 群で 26 件、2.7/100 人・年、重篤な感染症のうち、呼吸器感染症は B 群で 39 件、3.2/100 人・年、C 群で 15 件、1.6/100 人・年であり、悪性腫瘍は B 群で 11 件、0.9/100 人・年、C 群で 11 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, 1.3-2.2)、重篤感染症で 2.1 (1.4-3.4)、呼吸器感染症で 2.1 (1.2-3.8) であり、C 群に比較し B 群において有意に高頻度であった。次に重篤感染症発現群と非発現群の背景因子を単変量解析で比較した。C 群では、重篤感染症発現群は非発現群に比較し有意に高齢で、身体機能分類 (Class) が進行しており、疾患活動性が高く、慢性呼吸器疾患や糖尿病の合併率が高値であった。また治療開始時の副腎皮質ステロイドの投与量は有意に多かった。B 群では、重篤感染症発現群は非発現群に比較し有意に高齢で罹病期間が長く、病期分類 (Stage) が進行しており、慢性呼吸器疾患や糖尿病の合併率が高かった。また、副腎皮質ステロイドの使用率が高く、MTX 投与量は多かった (表 2)。COX 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、患者背景因子の調整を行なった結果、有意であったハザード比 (HR) は年齢 HR 1.05 (1.03-1.08)、Stage III 又は IV HR 1.72 (1.03-2.87)、慢性肺疾患合併 1.07 (0.13-2.85) であり、いずれも重篤感染症発現リスクを増大させることが示された。生物

学製剤使用の重篤感染症発現に関する HR は 1.39 (95% CI, 0.8-2.4) であり、解析実施時点では重篤感染症発現リスクを有意に高める因子ではなかった (表 3)。一方、平成 21 年 11 月 28 日までの入力データを用いた Cox 解析 (平成 21 年度班会議後に解析実施) では生物学的製剤使用の重篤感染症発現に関する HR は 2.0 (1.2-3.5) であり、有意な重篤感染症発現リスクとして抽出された。さらに、1 年毎の重篤感染症の B 群の C 群に対する発現率比は初めの 1 年目では 2.0 (1.1-3.5)、2 年目では 2.0 (0.9-4.4)、3 年目では 3.9 (0.8-18.2) であり、初めの 1 年目において重篤感染症は C 群に比較し B 群において有意に高頻度であった。

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、年齢および関節破壊の高度進行 (Stage III あるいは IV)、慢性肺疾患の合併を有することが有意なリスク因子であることが示された。したがって、これらのリスク因子を複数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。

TNF 阻害薬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 TNF 阻害薬使用により感染症全体の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 90 日以内におけるリスクの増大を指摘している¹⁻³。また米国の Greenberg らは RA 患者における感染症のリスクファクターとして、10mg/日以上経口プレドニゾンの使用、喫煙歴有り、糖尿病の合併を挙げており、TNF 阻害薬の使用患者は TNF 阻害薬及び MTX 以外の DMARDs 使用患者と比べて感染症の発現リスクが有意に高いことも報告している⁴。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⁵⁻⁷。このように対象患者の背景や解析対象期間、解析方法の違いにより研究結果が異なっている。

スウェーデンの Askling らは一剤目の TNF 阻害薬による治療期間が長くなるにつれて感染症による入院のリスクは小さくなることを報告している⁸。今回の解析においても、生物学的製剤の開始以降 1 年毎の重篤感染症の発現率比は初めの 1 年間では有意に高く 2.0 (1.1-3.5)、以降の期間では有意な値ではなかったことから生物学的製剤による治療を継続することで感染症の発現リスクが減少する可能性が示唆された。しかし、2 年目の 95% 信頼区間は 0.9-4.4 であり、3 年目の 95% 信頼区間はさらに広がっている事からデータの精度を高める為に観察期間を増やして解析する必要がある。

我々の解析においては、他の生物学的製剤変更後の期間も解析対象としたことからより実際の臨床に近い状況下での解析となっている。さらに、生物学的製剤使用下に生じる SAE の発現には、地域差や人種差、医療環境の差など複数の要因が影響している可能性があり、我が国におけるエビデンスを集積することは極めて意義深い。現在、症例数及び観察期間を増やしたうえでポアソン回帰分析を用いたより詳細な解析を行っている。

E. 結論

最長 3 年までの観察期間において C 群と比較して B 群の SAE 及び重篤感染症発現率は有意に高かった。重篤感染症発現に対して、年齢・慢性肺疾患合併・Stage の進行がリスク因子となるが生物学的製剤の使用は本解析実施時点では統計学的には有意なリスク因子ではなかった。

(引用文献)

1. Listing J, et al. Arthritis Rheum

2005;52:3403. 2. Dixon WG, et al. Arthritis Rheum 2006;54:2368. 3. Dixon W, et al. Arthritis Res Ther 2006;8:111. 4. Greenberg JD, et al. Ann Rheum Dis 2009;doi:10.1136/ard.2008.089276. 5. Wolfe F, et al. Arthritis Rheum 2006;54:628. 6. Schneeweiss S, et al. Arthritis Rheum 2007;56:1754. 7. Curtis JR, et al. Arthritis Rheum 2007;56:1125. 8. Askling J, et al. Ann Rheum Dis 2007;66:1339.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nanki T, et al. Chemokine receptor expression and functional effects of chemokines on B cells: Implication in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009;11:R149.
2. Ohyanagi N, et al. Retinoid ameliorates experimental autoimmune myositis, with modulation of Th cell differentiation and antibody production in vivo. Arthritis Rheum 2009;60:3118.
3. Kubota T, et al. Possible involvement of chemokine-induced platelet activation in thrombophilic diathesis of antiphospholipid syndrome: an attractive target for the NF- κ B-specific inhibitor DHMEQ. Ann NY Acad Sci 2009;1173:137.
4. Souto-Carneiro MM, et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. Arthritis Res Ther 2009;11:R84.
5. Takahashi N, et al. Impaired CD4 and

CD8 effector function and decreased memory T cell populations in ICOS-deficient patients. *J Immunol* 2009;182:5515.

6. Nonomura Y, et al. Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. *J Rheumatol* 2009;36:698.
7. Kishi K, et al. A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2009;48:447.

2. 学会発表

1. 南木敏宏。シンポジウム 1「膠原病の新展開」PM/DM。第 20 回日本リウマチ学会関東支部学術集会。2009.
2. Kaneko K, et al. Chemerin and Chem R23 expression in rheumatoid arthritis: the therapeutic implication of the pathway. 第 39 回日本免疫学会総会。2009.
3. Koike R, et al. Tacrolimus-Induced Pulmonary Injury in Patients with Rheumatoid Arthritis. 第 73 回アメリカリウマチ学会。2009.
4. Komano Y, et al. Arthritic Joint-Targeting siRNA/Wrapsome® as a Treatment Strategy for Rheumatoid Arthritis. 第 73 回アメリカリウマチ学会。2009.

5. Nanki T, et al. The Effect of Synthetic Retinoid, Am80, On T Helper Cell Development and Antibody Production in Murine Collagen-Induced Arthritis. 第 73 回アメリカリウマチ学会。2009.

6. Watanabe K, et al. Pathogenic Role of CXCR7 in Rheumatoid Arthritis. 第 9 回国際炎症学会。2009.

7. Tanaka M, et al. Pneumocystis Jiroveci Pneumonia (PCP) Associated with Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis. 第 9 回国際炎症学会。2009.

8. Komano Y, et al. Analysis of serious adverse events in patients with rheumatoid arthritis under the treatment with biologics: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-term Safety. ヨーロッパリウマチ学会。2009.

9. Tanaka M, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. ヨーロッパリウマチ学会。2009.

10. 酒井良子, 他。関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの安全性: 8mg/週以下と 8mg/週超の比較。第 53 回日本リウマチ学会総会。2009.

11. 田中みち, 他。膠原病の肺合併症診断および治療法に関する後ろ向き研究。第 53 回日本リウマチ学会総会。2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 1

	感染(n=72)	不感染(n=535)	p値
年齢(歳)	58.9±13.3	62.0±19.0	<0.001
女性、%	82.2	83.4	0.585
罹病期間(年)	9.5±8.6	9.3±9.4	0.082
DAS28 (3/CRP)	3.9±1.2 (n=669)	2.9±1.1(n=531)	<0.001
DAS28 (3/ESR)	5.2±1.2(n=491)	4.1±1.3(n=508)	<0.001
MTX使用率、%	68.2	62.2	0.030
MTX投与量、mg/週	7.6±2.3	6.4±2.0	<0.001
MTX以外の免疫抑制薬使用率、%	4.2	19.8	<0.001
副腎皮質ホルモン使用率、%	72.5	60.9	<0.001
PSL換算投与量(mg/日)	5.7±3.0	4.6±2.1	<0.001
PSL換算投与量10mg/日以上、%	9.2	2.2	<0.001
慢性肺疾患合併率、%	26.6	23.9	0.289
糖尿病合併率、%	11.7	5.8	<0.001

表 2

因子	感染症(+) n=54	感染症(-) n=619	p値
年齢(歳)	67.4±7.8	58.2±13.5	<0.001
罹病期間(年)	13.0±9.9	9.2±8.4	0.001
Stage III又はIV、%	74.1	53.8	0.004
Class 3又は4、%	37.0	27.8	0.149
MTX使用、%	55.6	69.3	0.037
MTX投与量(mg/週)	8.3±2.0	7.6±2.3	0.035
副腎皮質ステロイドホルモン使用率、%	85.2	71.4	0.030
PSL投与量(mg/日)	5.9±3.8	5.7±2.9	0.885
末梢血リンパ球数(/ μ l)	1384±716	1401±591	0.298
女性、%	79.6	82.4	0.611
慢性肺疾患合併、%	50.0	24.6	<0.001
糖尿病、%	20.4	11.0	0.040

表 3

	ハザード比(95%信頼区間)	p値
生物学的製剤使用	1.39(0.80-2.44)	0.244
年齢(1歳増加あたり)	1.05(1.03-1.08)	<0.001
性別	0.94(0.51-1.73)	0.854
慢性肺疾患合併	1.07(1.03-2.85)	0.040
Stage III又はIV	1.72(1.03-2.87)	0.039
治療開始時PSL投与有	1.32(0.75-2.31)	0.340
治療開始時MTX有	0.95(0.58-1.57)	0.841
DAS28(3)/CRP	1.23(0.99-1.52)	0.064
DM合併	1.60(0.84-3.04)	0.155

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）准教授
研究協力者 川尻真也（大学院）、玉井慎美（保健・医療推進センター助教）、岩本直樹（大学院）、
荒牧俊幸（長崎原爆病院）、喜多潤子（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タクロリムスとトシリズマブの臨床評価を行い、タクロリムス（106 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 DAS28-CRP 寛解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。トシリズマブ（58 症例）に関してはインフリキシマブと比較して、導入48週後の DAS28 寛解と CDAI 寛解に乖離を認めた。しかしながら DAS28、CDAI のどちらの評価でもトシリズマブは自己抗体力価（抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF）に関わらず有効であった。臨床的寛解と関連するバイオマーカー検索では生物学的製剤導入患者の血清 CCL20 はその候補と考えられた（14 症例の検討）。末梢血 CD4+CD25+CD127low/T 細胞は Foxp-3 強陽性であるが、この陽性細胞率は RA 疾患活動性と逆相関を示した（48 症例の検討）。画像評価は MRI と関節超音波を用いた。Nagasaki-Early Trial の結果から MRI 画像では骨髄浮腫が DMARDs 治療に最も鋭敏に反応してスコアが低下した（15 症例、6 M の検討）。関節超音波は PDUS スコアに着目した。PDUS スコアは DAS28-ESR、CRP、ESR、VEGF、MMP-3、TIMP-1 と正の相関を示した。バイオマーカーでは VEGF との相関が最も強かった（22 症例の検討）。生物学的製剤で臨床的寛解が得られると PDUS スコアおよび VEGF は顕著に低下した。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）はベースライン患者背景因子や血清マーカーの推移で推測しうることを、MRI と関節超音波は有用であること、寛解を反映するバイオマーカーがあることが明らかとなった。その一方で DAS28 と CDAI が乖離する場合もあり、今後は臨床的寛解の設定基準、画像的寛解や真の寛解を反映するバイオマーカーの抽出研究を続行し、これらマーカーの差異と意義を検討したい。

A. 研究目的

臨床的寛解は DAS28、CDAI、SDAI 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（バイオマーカー）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、臨床的寛解導入に関連する患者背景因子、バイオマーカー、関節超音波と MRI 所見を中心に、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：タクロリムスとトシリズマブ
タクロリムス 106 症例とトシリズマブ 58

症例で評価した。タクロリムスは 127 症例から有害事象で脱落 17 症例、データ欠損 3 症例、その他の理由 1 症例の 21 症例を除外した 106 症例を解析対象として 6 ヶ月後の DAS28-CRP 寛解達成をアウトカムとした。これ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。トシリズマブには 58 症例の 48 週後のアウトカムを、DAS28-ESR、CDAI、自己抗体から解析した。

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. CD4+CD25+CD127low/-T 細胞と RA 疾患活動性

早期 RA 13 症例、活動性 RA 19 症例、臨床的寛解状態 RA 16 症例（RA 48 症例）と健常人 14 症例の末梢血 CD4+CD25+CD127low/-T 細胞を FACS で解析し DAS28-ESR、CRP、ESR との相関を検討した。

4. Nagasaki-Early Trial 症例の MRI

この Trial 15 症例の手指関節 MRI OMERACT スコアのベースラインと 6 ヶ月後を比較した。

5. RA と関節超音波

22 症例の活動性 RA の関節超音波 PDUS スコアと DAS28-ESR および血清バイオマーカー（VEGF、MMP-3、MMP-9、TIMP-1、uPAR）の相関を解析した。

（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：タクロリムスとトシリズマブ

表 1 にタクロリムス 106 症例のロジスティ

ック回帰分析の結果を示す。6 ヶ月後の DAS28-CRP 寛解達成 (2.3 以下) に寄与する因子を検索すると、男性とベースライン中疾患活動性が抽出された。トシリズマブ 58 症例の DAS28-ESR の計時的変化を図 2 に示す。臨床治験症例および PMS 症例において DAS28-ESR の良好な低下を認めた。DAS28-ESR と CDAI の相関を検討した (図 3)。トシリズマブ導入前にはこれら 2 つの臨床指標には強い正の相関を認めた ($r = 0.89$)。この相関は治療後は低下し 48 週までその傾向は続いた。図 4 に対照としてインフリキシマブの結果を示す。インフリキシマブも治療後には一旦は相関は低下するも 48 週後にはインフリキシマブ導入前のレベルに回復した。ベースライン自己抗体価とトシリズマブ治療反応性を評価した。RF、抗 CCP 抗体価のベースライン中央値でこれら自己抗体の high titer 群と low titer 群の 2 群に分けて検討した場合、CDAI (図 5) と DAS28-ESR (図 6) のどちらで評価でもトシリズマブは抗体価の high or low に関わらずに良好な治療効果を示した。

2. 生物学的製剤投与と血清 CCL20

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. CD4+CD25+CD127low/-T 細胞と RA 疾患活動性

健常人と比較して早期 RA、活動性 RA の順に CD4+CD25+CD127low/-T 陽性率は有意に低値を示した。CD4+CD25+CD127low/-T 陽性率は DAS28-ESR、CRP、ESR と負の相関を認めた (図 7)。

4. Nagasaki-Early Trial 症例の MRI

この Trial 15 症例の手指関節 MRI OMERACT スコアのベースラインと 6 ヶ月後を比較した。OMERACT スコアは総スコア、滑膜炎スコア、骨侵食スコアは治療前後で大きな変動を認めなかったが骨髄浮腫スコアは有