

## 関節リウマチにおけるバイオフ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）の治療に於いては、メトトレキサート（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。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なされている。平成 19-20 年度は、インフリキシマブで寛解導入後に、インフリキシマブを休薬するという計画的治療を当科の RA 患者 348 例で試みた。その結果、39 名が寛解導入後にインフリキシマブを休薬可能とした。インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、罹病期間とステロイド量に有意差を認めた。さらに、平成 21 年度には、RA に於けるバイオフ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（ $\geq 3.2$ ）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 $\leq 0.5$ , 91% $\rightarrow$ 83%）と構造的寛解率（ $\Delta$ 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 患者では、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 19-20 年度は、インフリキシマブで

寛解導入後に、インフリキシマブを休薬するという計画的治療を当科の RA 患者 348 例で試みた。さらに、平成 21 年度には、RA に於けるバイオフ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。

## 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。

当科の RA 患者 348 例に対して、インフリキシマブと MTX の併用により疾患活動性の改善に応じて、ステロイドと抗炎症薬の減量～中止、MTX 以外の抗リウマチ薬を中止し、それでも寛解基準 DAS28 < 2.6 を 24 週維持した症例はインフリキシマブを休薬するという計画的治療を行った。

次に、全国 26 施設において、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

当科の RA 患者 348 例にインフリキシマブを投与し、39 名が寛解後に中止し得た。39 名の患者背景として平均罹病期間は約 64 週、平均年齢約 54 歳であった。さらに、5 例は MTX も中止して薬剤フリーとなった。また、7 例は再燃し、MTX 増量、またはインフリキシマブ再開を行った。インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、多変量解析により罹病期間、Steinbrocker の

stage、及び、ステロイド量に有意差を認めた。

RRR スタディでは、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 ( $\geq 3.2$ ) 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% → 83%) と構造的寛解率 ( $\Delta TSS < 0.5$ , 58% → 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% → 64%) と構造的寛解率 (63% → 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<sup>Val66Met</sup> 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- $\kappa$ 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- $\alpha$  antibody infliximab in refractory entero-Behçet'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
  14. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* (2008) **47**, 907-913
  15. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) **67**, 380-388
  16. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (2008) **18**: 146-152
  17. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* (2008) **373**, 286-291
  18. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) **67**, 189-195
  19. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab

- (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* (2008) 55, 213-216
20. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) 23, 278-86
  21. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* (2008) 47, 1373-1377
  22. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* (2008) 35, 2249-225
  23. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* (2008) 18, 460-464
  24. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol* (2008) 18, 447-454
  25. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2007) 17, 191-197
  26. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* (2007) 66, 470-475
  27. Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y.  $\beta 1$  integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 1559-1568
  28. Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayamada S, Ra C, Tanaka Y. Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol* (2007) 179: 6479-84
  29. Nakano K, Okada Y, Saito K, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, Tanaka Y. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (2007) 46, 597-603
  30. Yamaoka K, Saito K, Nakayamada S, Yamamoto M, Tanaka Y. Clinical images: Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 2466
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 6<sup>th</sup> International Bone Biology Forum, Susono 平成 21 年 8 月
  4. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Can infliximab be discontinued after attaining remission in patients with RA?: An interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 4<sup>th</sup> 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 73<sup>rd</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Philadelphia 平成 21 年 10 月
  6. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A 2 year-extended follow-up of the phase I/II trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月
  7. Nakano K, Saito K, Yamaoka K, Sawamukai N, Tokunaga M, Nawata M, Iwata K, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of a calcineurin-inhibitor tacrolimus on refractory interstitial pneumonitis complicated with connective tissue diseases. EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月
  8. Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72<sup>nd</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月
  9. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Yamanaka H. Clinical and radiological remission of infliximab for RA patients in Japan. The 13<sup>th</sup> Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月
  10. Tanaka Y, Nawata M, Iwata S, Yukawa S, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Saito K. TNF inhibitors for elderly patients with rheumatoid arthritis. The 13<sup>th</sup> APLAR Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月
  11. Tanaka Y, Tokunaga T, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Nakayamada S, Saito K. Long-term Benefits of Rituximab (Anti-CD20) for

Refractory Systemic Lupus Erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007, Barcelona. 平成 19 年 6 月

12. Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Saito K. Long-term follow up of rituximab (anti-CD20) therapy for refractory systemic lupus erythematosus. The 71<sup>st</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Boston. 平成 19 年 11 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

## 関節リウマチ患者における臨床的寛解率の経年的推移と寛解に及ぼす因子の検討 —IORRA コホートの解析より

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

共同研究者 井上永介・谷口敦夫・桃原茂樹・戸松泰介・原まさ子・鎌谷直之

### 研究要旨

東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターにて実施中の関節リウマチ（RA）患者の観察研究 IORRA データベースを解析し、RA 患者における寛解の意義を検討した。

平成 19 年度は、関節リウマチ患者の疾患活動性や機能障害の経年的変化を検討した。臨床的寛解といえる DAS28<2.6 の患者は 2000 年の 8.5%から 2006 年の 26.8%まで増加し、機能障害を示す JHAQ も罹病期間で補正すると 2000 年の 0.78 から 2006 年の 0.68 まで改善した。新しい治療の導入が、RA 患者の疾患活動性を改善させ、さらに予後の改善につながっている事が我が国で初めて明らかになった。

平成 20 年度は、RA 患者の長期アウトカムの一つである身体機能障害度である JHAQ の増悪を probability plot を用いて検討した。その結果、女性、高齢者、罹病期間が長い、DAS28 が高値、ベースライン JHAQ 高値例と関連し、治療では副腎皮質ステロイド薬に機能障害進行防止効果がなかったのに比して、生物学的製剤投与例では非投与例よりも機能障害進行を抑制することが明らかになった。

平成 21 年度は、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はじめて明らかになった。

### A. 研究目的

#### 1) 臨床的寛解の経年推移

関節リウマチ（RA）に対する治療手段の開発により、RA 診療は短期的 QOL 改善を目的とした医療から長期的 QOL 維持を目的とした医療に変貌しつつある。RA 患者の長期的 QOL 維持／改善のためには疾患活動性を十分に制御することであり、そのためには十分な治療により寛解導入することが必要条件であると考えられている。実際に RA 患者の疾患活動性が改善したことは多くの臨床医が感

ずるところであるが、科学的に解析された研究はほとんどない。我々は、寛解率の推移を経時的、定量的に検討するために、2000 年から実施している IORRA コホートにおける臨床的寛解率の推移を検討した。

#### 2) Probability Plot を用いた身体機能障害進行の検討

糖尿病や高血圧をはじめとする多くの慢性疾患においては疾患の活動性を制御することによって長期予後の改善を目指す治療戦略が



とられている。治療手段の進歩により疾患活動性を制御することがかなり可能になった関節リウマチ (RA) においても、長期予後の改善を目標にした治療戦略の確立が急務である。我々は、疾患活動性指標 DAS28 とその寛解率、機能障害度である JHAQ の各々の関連と経時的推移を定量的に検討し、機能障害 (JHAQ) 増悪の要因を検討した。

### 3) 治療手段による「寛解の質」の検討

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? 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? 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

### 1) 臨床的寛解の経年推移

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 回の調査を継続している。

医師評価、患者評価、臨床検査の 3 ドメインを統合して実施しているが、患者調査用紙の回収率は毎回 98% 以上で、選択バイアスは極力除かれている。患者の疾患活動性は DAS28 で評価し、DAS28 > 5.1 を高活動性群、3.2-5.1 を中等度活動性群、< 3.2 を低活動性群、また  $\leq 2.6$  を臨床的寛解と定義した。機能障害度は世界標準として用いられる HAQ (Health Assessment Questionnaire) の科学的に検証された日本語版である JHAQ を用いた。JHAQ は日本人 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。

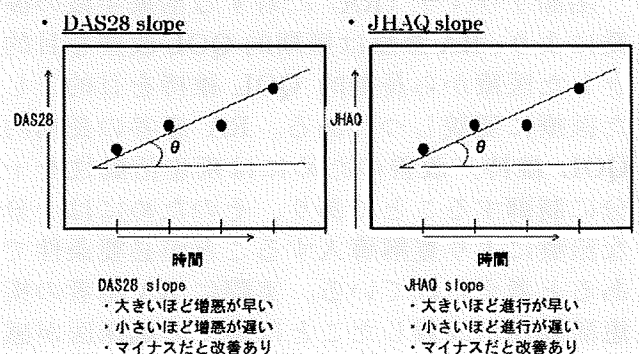
### 2) Probability Plot を用いた身体機能障害進行の検討

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

### 3) 治療手段による「寛解の質」の検討

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。

図 1 : DAS28 slope と JHAQ slope



(倫理面への配慮)

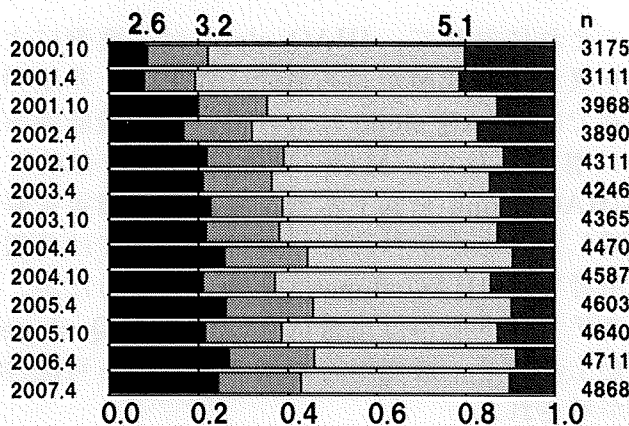
本研究は東京女子医科大学ゲノム倫理審査委員会にて承認されて実施している。また、患者の臨床データはすべて連結不可能匿名化を行った後、解析した。

### C. 研究結果

#### 1) 臨床的寛解の経年推移

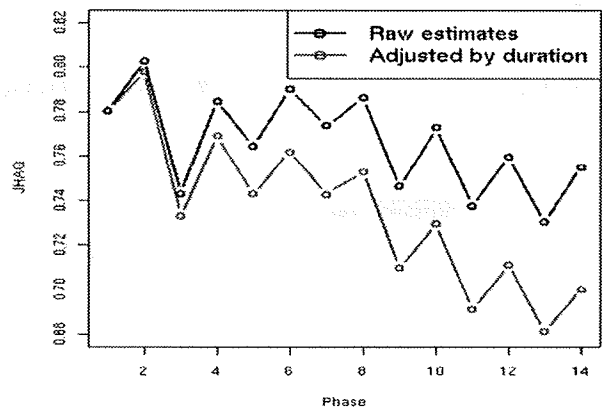
DAS28 は経時的に低下し、2000 年 10 月の  $4.15 \pm 1.18$  から 2006 年 10 月の  $2.68 \pm 1.10$  まで改善した。高活動性群、中等度活動性群、低活動性群、寛解群の割合は、2000 年 10 月 ( $n=3,176$ ) には、20.2% / 57.6% / 13.7% / 8.5% であったが、2006 年 10 月 ( $n=4,839$ ) には、8.6% / 45.5% / 19.2% / 26.8% であった。

図 2：疾患活動性指標 DAS28 カテゴリーの経年的推移 2000 年～2006 年：



一方、機能障害を示す JHAQ の平均は、2000 年 10 月の 0.80 から 2006 年 10 月の 0.75 と軽度な改善にとどまったが、JHAQ は罹病期間に大きく影響されるため、罹病期間で補正すると 2000 年の 0.78 から 2006 年の 0.68 まで改善していることが明らかになった。

図 3：機能障害度 JHAQ の経年的推移（罹病期間による補正あり／なし）



DAS28 は年々改善がみられ、2000 年 10 月の  $4.15 \pm 1.18$  から 2007 年 10 月の  $3.28 \pm 1.15$  まで改善し、DAS28 < 2.6 の臨床的寛解は 8.5% から 29.9% まで増加した。一方、JHAQ 平均値は 0.801 から 0.745 とわずかに低下していたが、JHAQ と強く影響する罹病期間で補正すると明らかな改善を認めた。

#### 2) Probability Plot を用いた身体機能障害進行の検討

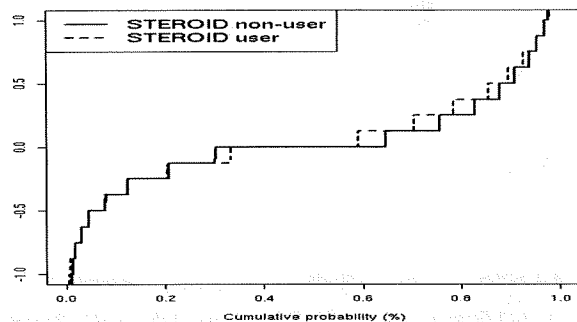
Probability plot による解析では、 $\Delta$ JHAQ で示す機能障害悪化と女性、高齢者、罹病期間が長い、DAS28 が高値、ベースライン JHAQ 高値などが密接に関連することが示された。

さらに、治療内容と  $\Delta$ 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  $\Delta$ 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 4】。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、 $\Delta$ 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 5】。

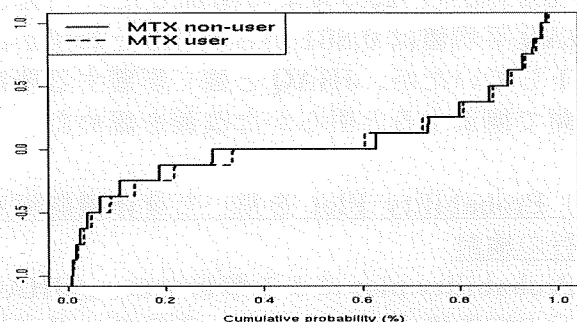
さらに、興味深いことに生物学的製剤投与患者は非投与患者と比して疾患活動性やベー

スライン JHAQ が高地であるにもかかわらず、 $\Delta$ 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6】。

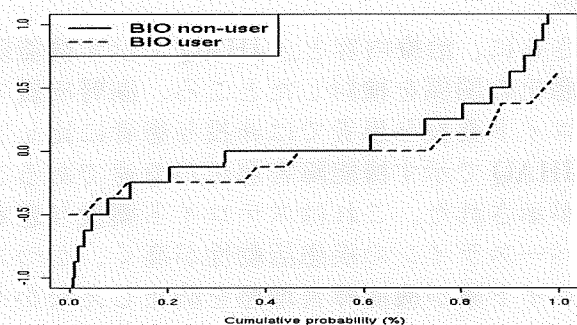
【図4】ステロイド使用の有無による JHAQ 進行



【図5】MTX 使用の有無による JHAQ 進行



【図6】生物学的製剤使用の有無による JHAQ 進行



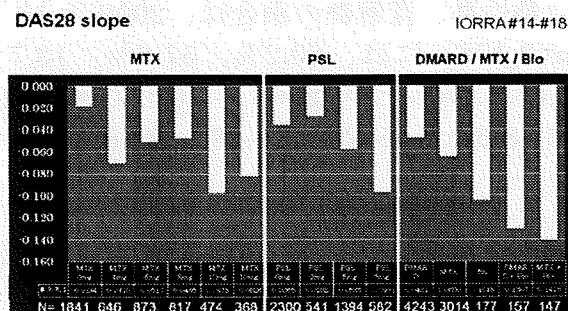
### 3) 治療手段による「寛解の質」の検討

各薬剤や投与量別に見たベースラインの DAS28, HAQ 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。

しかしながら、ベースラインから2年後ま

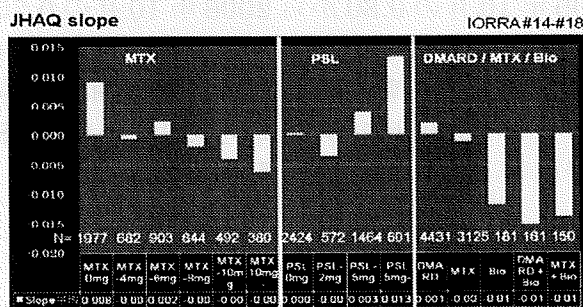
での DAS28 と JHAQ の slope は全く異なるパターンを示した。DAS28 slope は、どの治療薬、どの用量においても改善し、全ての治療により改善していることが示された。なかでも生物学的製剤は、他の薬剤との併用も含めて最も疾患活動性を改善させたことがわかった。ステロイドも用量依存的に DAS28 slope を低下させ、疾患活動性を有意に改善することが明らかであった。

図7：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8：薬剤と用量別に見た JHAQ slope



## D. 考察

RA 患者の疾患活動性は過去 6 年間に著しく改善し、約 1/4 の患者が臨床的に寛解、半数近い患者が低活動性まで治療できていることが DAS28 を用いた定量的な検討により明らかになった。さらに罹病期間で補正した JHAQ も優位な改善を認め、臨床的寛解を目指して疾患活動性を改善させることが機能障害の進行を防止し、患者の長期予後を改善させる事が明らかになった。RA 患者の疾患活動性を制御する事が機能障害という長期予後の改善につながる事を明らかにした我が国で初めての成果であると考えている。

Probability plot はリウマチ学の領域においては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  $\Delta$ Total Sharp Score を指標として検討されている。 $\Delta$ 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。

さらに、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。

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。

## E. 結論

IORRA コホートにおいて 2000 年から 2006 年の間に RA 患者の疾患活動性が改善し、臨床的寛解に導入し得た患者が 8.5% から 26.8% に大幅に増加し、機能障害度 JHAQ も改善した。寛解導入が長期予後の改善に寄与することが我が国で初めて明らかになった。さらに、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るべきであることが明確に示された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. 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.
- Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Associations between methotrexate treatment and methyle-

- netetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):574-83. Epub 2009 Mar 31.
- Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. The influence of sex on patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol.* 2009 Mar;36(3):508-11. Epub 2009 Feb 4.
  - Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):291-2.
  - Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(5):499-505.
  - Momohara S, Inoue E, Ikari K, Tsukahara S, Kawamura K, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for wrist surgery in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2008 Nov;27(11):1387-91.
  - 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.
  - Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Toki H, Miyawaki M, Saito S, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17(6):476-80.
  - 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.
  - Shinozaki M, Inoue E, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol.* 2007;17(5):403-8.
  - Yamanaka H, Inoue E, Singh G, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol.* 2007;17(4): 283-9.
  - Tanaka E, Kamitsuji S, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Takeuchi E, Yanagisawa A, Misaka R, Shigemoto M, Yamashita K, Imamura T, Hara M, Tomatsu T, Saito T, Lauren G, Triadafilopoulos G, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use does not affect short-term endoscopic and histologic outcomes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):228-34.
  - Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid



arthritis in a large observational cohort. J Rheumatol. 2007 May;34(5):964-8.

- Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). Mod Rheumatol. 2007;17(2):98-105.

- Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. Rheumatology (Oxford). 2007 May;46(5):846-8.

#### 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。まず、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 群で有意に高く、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。次に、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 群でやはり有意に高かった。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が、本解析実施時点において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。最長 1 年までの解析時は、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）および生物学的製剤非使用患者（C 群、n=498）を対象とした。3 年までの解析時は、B 群、n=673 および C 群、n=535 を対象とし、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20年11月までに合計1344名の患者が登録され、その時点で、投与1年までの解析を行った。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。

平成21年5月までに登録された1417名に関して3年間までの解析を施行した。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、MTXやプレドニゾロン換算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3)。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4)。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5)。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<sup>1,3</sup>。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ロンの使用、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<sup>4</sup>。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<sup>5,7</sup>。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<sup>8</sup>。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こと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. Kubota T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17:531.
2. Kubota T, et al. NF-kappa B inhibitor DHMEQ suppresses osteoclastogenesis and expression of NFATc1 in mouse arthritis without affecting expression of RANKL, OPG or M-CSF. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R97.
3. Cravens PD, et al. Human peripheral blood dendritic cells and monocyte subsets display similar chemokine receptor expression profiles with differential migratory responses. *Scand J Immunol* 2007;65:514.
4. Watanabe K, et al. A case of polyarteritis nodosa with periurethral aseptic abscesses and testicular lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:1113.
5. Mizoguchi F, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis following lupus enteritis and peritonitis. *Intern Med* 2008;47:1267.
6. Mizoguchi F, et al. Recurrent pulmonary embolism due to intracardiac thrombi in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:157.
7. Nii T, et al. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis

receiving TNF blockers. *Mod Rheumatol* 2009;19:216.

8. Hirose W, et al. Response of early active rheumatoid arthritis to tumor necrosis factor inhibitors: evaluation by magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol* 2009;19:20.
9. Ochi S, et al. Successful treatment of ankylosing spondylitis coexisting with pulmonary sarcoidosis by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:698.
10. 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.
11. 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.
12. Kubota T, et al. Possible involvement of chemokine-induced platelet activation in thrombophilic diathesis of anti-phospholipid syndrome: an attractive target for the NF-kB-specific inhibitor DHMEQ. *Ann NY Acad Sci* 2009;1173:137.
13. 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.
14. 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.
15. Nonomura Y, et al. Hypoxia-induced



abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. *J Rheumatol* 2009;36:698.

16. 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. 高橋尚美、他。自己免疫疾患を伴った ICOS 欠損症患者姉弟例の解析。第 35 回日本臨床免疫学会。2007.
2. Kubota T, et al. A Possible Novel Therapeutic Strategy for Anti-phospho-lipid Syndrome Using an NF-kB Inhibitor. 第 71 回アメリカリウマチ学会。2007.
3. Ohyanagi N et al. Effect of Retinoid on Experimental Autoimmune Myositis. 第 71 回アメリカリウマチ学会。2007.
4. Kubota T, et al. Suppression of Key Molecules Involved in the Thrombogenic Mechanisms of Antiphospholipid Syndrome by an NF-kB Inhibitor. The 8th International Congress on SLE. 2007.
- 5 廣瀬 恒、他。MRI による抗 TNF 療法中の早期活動性関節リウマチの疾患活動性の評価。第 51 回日本リウマチ学会総会。2007.
6. 大柳菜歩、他。実験的多発性筋炎に対するレチノイドの効果の検討。第 51 回日本リウマチ学会総会。2007.
7. 福谷泰子、他。NF-kB 阻害薬を用いた抗リン脂質抗体症候群の治療に関する基礎的検討。第 51 回日本リウマチ学会総会。2007.
8. Watanabe K, et al. Pathogenic Role of CXCR7 in Rheumatoid Arthritis. 第 38 回日本免疫学会総会。2008.
9. Watanabe K, et al. Pathogenic Role of

CXCR7 in Rheumatoid Arthritis. 第 72 回アメリカリウマチ学会。2008.

10. 高橋尚美、他。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.
11. 駒野有希子、他。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.
12. 窪田哲朗、他。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.
13. 南木敏宏。シンポジウム 1「膠原病の最新展開」PM/DM。第 20 回日本リウマチ学会関東支部学術集会。2009.
14. Nanki T, et al. Retinoid ameliorates collagen-induced arthritis with modulating Th cell development and antibody production. Keystone symposia, TH17 Cells in Health and Disease. 2009.
15. Kaneko K, et al. Chemerin and ChemR23 expression in rheumatoid arthritis: the therapeutic implication of the pathway.第 39 回日本免疫学会総会。2009.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Watanabe K, et al. Pathogenic Role of CXCR7 in Rheumatoid Arthritis. 第 9 回国際炎症学会。2009.
20. 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.
21. 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.

22. 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.
23. 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.
24. 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