

201023032A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、
投与方法、治療効果等に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成23(2011)年3月

目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告書	
1. 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、 治療効果等に関する研究 竹内 勤	7
III. 分担研究報告書	
1. インフリキシマブの有効性に関する分子免疫薬理学的検討 竹内 勤	15
2. 超音波による関節炎評価検査法の確立 小池 隆夫	19
3. Th17 細胞のマーカー遺伝子 CCR6 の遺伝子多型と関節リウマチに 関する研究 山本 一彦	22
4. 生物学的製剤治療を阻害する要因の解析 －IORRA 研究において疾患活動性別にみた患者背景と治療－ 山中 寿	26
5. 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 田中 良哉	30
6. IL-6 阻害治療による関節リウマチ患者の寛解導入の可能性の検討に 関する研究 －トシリズマブ投与前の末梢血遺伝子発現プロファイルに基づいた 治療効果予測法の確立－ 西本 憲弘	34
7. 関節リウマチにおける軟骨破壊の病態に関する研究 －血中Ⅱ型コラーゲンの分解産物の軟骨破壊マーカーとしての意義－ 石黒 直樹	37

8. TNF 阻害薬の継続投与と重篤感染症発現リスクに関する研究 針谷 正祥	41
9. SURPRISE 試験をベースにした生物学的製剤の薬剤経済評価の 実施可能性に関する研究 津谷 喜一郎	45
10. 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、治療効果等 に関する研究 研究項目：遺伝性自己炎症症候群解析結果を利用した関節リウマチの 病態に関する基礎研究 井田 弘明	47
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
V. 合同研究発表会プログラム	69

I. 構 成 員 名 簿

平成 22 年度
 厚生労働科学研究費補助金
 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業
 関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、
 治療効果等に関する研究

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	教授
研究分担者	小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・ 第二内科 臨床免疫学、アレルギー学	教授
	山本一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 アレルギーリウマチ学	教授
	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 第一内科学講座	教授
	西本憲弘	和歌山県立医科大学免疫制御学講座 膠原病・リウマチ学・血液学	教授
	石黒直樹	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学 専攻 運動・形態外科学講座 整形外科学	教授
	針谷正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座 膠原病・リウマチ学	教授
	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学医薬 政策学、薬剤経済学、臨床薬理学	特任 教授
	井田弘明	久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内 科 リウマチ学、炎症学	准教授

Ⅱ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、治療効果等に関する研究

研究代表者 竹内 勤
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

研究要旨

高齢者に多い関節リウマチの治療は、メトトレキサートを初めとする強力な抗リウマチ薬に加えて 2003 年以降承認された生物学的製剤の導入によって、疾患活動性のコントロールは全体として改善傾向にある。しかし、世界的にエビデンスが集積されている中で、我が国でのエビデンスは乏しい。本研究では、多面的に関節リウマチに対する生物学的製剤の使用に関するエビデンスを構築し、より高い治療目標である日常生活動作の正常化を目指した治療を現実のものとするを目的とした。本年度は、JESMR 試験を初めとする複数の臨床研究のバイオマーカー研究の成果から、生物学的製剤使用の最適な使用方法に関する知見が明らかとなった。

研究分担者

小池隆夫	北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 臨床免疫学、アレルギー学
山本一彦	東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学
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
田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座
西本憲弘	和歌山県立医科大学免疫制御学講座膠原病・リウマチ学・血液学
石黒直樹	名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻 運動・形態外科学講座整形外科学
針谷正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座膠原病・リウマチ学
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学医薬政策学、薬剤経済学、臨床薬理学
井田弘明	久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 リウマチ学、炎症学

A. 研究目的

高齢者に多い関節リウマチの治療は、メトトレキサートを初めとする強力な抗リウマチ薬に加えて 2003 年以降承認された生物学的製剤の導入によって、疾患活動性のコントロールは全体として改善傾向にある。先の厚生労働省研究班によって作成された寛解導入療法の体系化に関する研究によって治療目標は大きく引き上げられ、我が国においても臨床的寛解導入が現実的な治療目標となるなど、治療環境は劇的な変貌を遂げている。しかし、関節リウマチ治療の真の目標は、不可逆的な

関節破壊による日常生活動作(Activity of Daily Living: ADL)の低下を防ぎ、これを正常の状態に保つ事にある。この点、我が国の生物学的製剤の導入は、発症 8~10 年とすでに関節破壊が進行した時点で導入されてきたため、関節炎を臨床的寛解に導入しても、関節破壊による ADL 低下が残存するという課題があった。これを解決するため、早期からの生物学的製剤導入に関する検討が求められている。加えて、どのような症例に早期積極的導入をすべきかに関しては、世界的にエビデンスが集積されている中で、我が国でのエ

ビデンスは乏しい。一方、生物学的製剤は、TNF 標的、IL-6 受容体標的製剤に加え、T 細胞共刺激分子阻害薬など、標的の異なる多種類の製剤をどのように選択すべきかについて、世界的にもエビデンスに乏しく、十分なコンセンサスは得られていない。また、これら標的の異なる製剤の有効性・安全性を予測することは容易ではなく、そのモニタリングや評価に関する検討も必要である。最後に、高価な生物学的製剤を生涯にわたって使用することは個人にとっても社会全体としても負担が大きく、寛解導入後に中止できるかどうかというエビデンスの構築が不可欠で、これに関する医療経済学的観点からの検討は世界的にも少ない。

本研究では、生物学的製剤の導入時期とその適応症例の同定、標的の異なる製剤の有効性・安全性エビデンスに基づく選択とその予測、有効性・安全性モニタリングと評価・対策、寛解導入後中止、というテーマに関して、分子遺伝学的アプローチ、臨床免疫学的アプローチ、臨床統計学的アプローチ、医療経済学的アプローチなど、多面的に関節リウマチに対する生物学的製剤の使用に関するエビデンスを構築し、より高い治療目標である日常生活動作の正常化を目指した治療を現実のものとするを目的とした。本年度は、JESMR 試験を初めとする複数の臨床研究のバイオマーカー研究の成果から、生物学的製剤使用の最適な使用方法に関する知見が明らかとなった。

B. 方法と結果

1) 臨床統計学的アプローチ

・臨床研究

a) トシリズマブ(TCZ)寛解導入後試中止試験(SURPRISE 試験)：竹内を中心に、MTX 抵抗例を無作為に TCZ 単独、TCZ+MTX 併用に割り付け比較検討。1 年後臨床的寛解達成者は、TCZ 中止、2 年目の寛解維持率を比較。目標症例各群 150 例で、平成 22 年 11 月末現在 78 例の症例が登録された。

b) インフリキシマブ(IFX)寛解導入後中止試験(Quad-R 試験)：田中班員を中心に、MTX 抵抗例を無作為に IFX3mg 群 8 週の標準治療群と、ベースライン TNF 値を指標とした IFX プログラム投与群に割り付け、比較する試験を計画中。臨床的寛解達成者は、IFX 中止し、2 年目の寛解維持率を比較する予定。

c) IFX 中止後観察研究(RRR 試験)：田中班員を中心に、6 ヶ月間低疾患活動性が継続した症例のインフリキシマブ中止後観察の 2 年目。114 例の観察例を経過観察し、インフリキシマブ投与中止後 52 週目にも、43%が寛解を維持している事が判明。

d) エタネルセプト(ETN)治療戦略研究(JESMR 試験)：竹内を中心に、MTX 抵抗例 142 例を無作為に ETN 単独(n=69)、ETN+MTX 併用(n=73)に割り付け、比較。1 年目評価終了後の DAS28 寛解は、ETN 単独群で 18.8%であったのに対し、ETN+MTX 群では 35.6%と有意差を持って(P=0.038)併用群が優れていた。

e) TCZ 治療効果に関する後ろ向き研究(REACTION 試験)：24 週目は山中班員が中心、52 週目は、竹内が中心となって、竹内、山中班員、田中班員の各施設における TCZ の有効性を解析。232 例の 52 週の DAS28 寛解は 44%に達し、関節破壊年間進行度も 95%抑制し、構造的寛解は 63%が達成した。

f) 関節炎評価法の検討：小池班員を中心に、主観的な臨床評価以外に客観的な関節評価法を確立する事を目的として超音波検査による関節炎評価の標準化アルゴリズムを検討した。各施設の生物学的製剤投与例でその有用性を示した。

2) 分子遺伝学・分子生物学的アプローチ

a) 異なる分子標的に対する製剤選択の個別化：山本班員を中心として、日本人 RA の疾患感受性遺伝子を次々に明らかにした。今回、分子標的薬選択に関与する CCR6 の多形を世界に先駆けて報告した。治療標的と考えられる Th17 に発現される事から、今後の臨床応用が期待される。

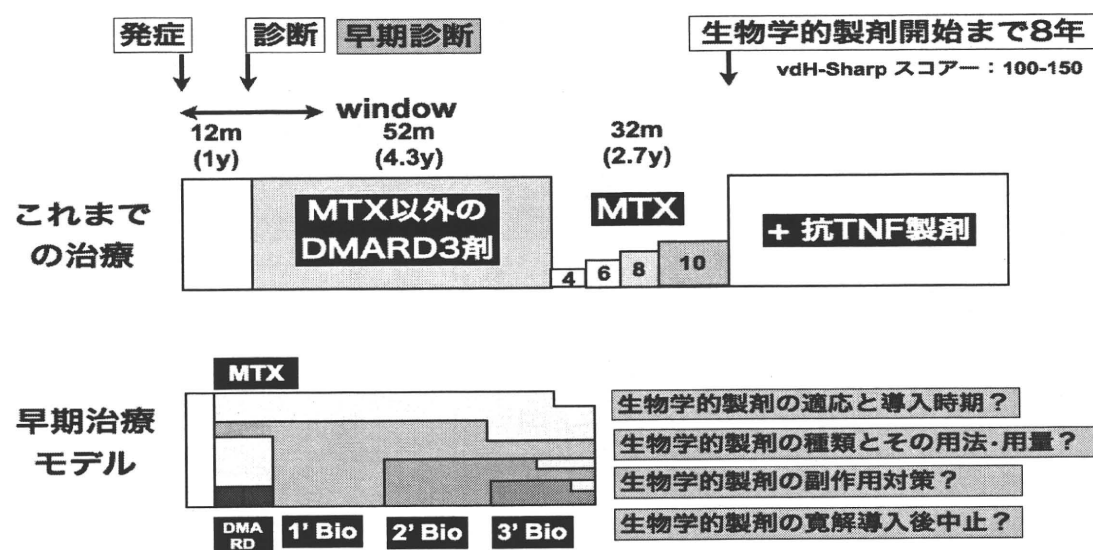
関節リウマチに対する生物学的製剤使用の最適化に関する研究						
		2010年	2011年	2012年		
1) 臨床統計学的アプローチ						
臨床研究 全員	早期 (発症2年以内)	トシリズマブ 寛解導入後中止 SURPRISE試験	症例組み入れ	1年目 観察期間	2年目 寛解後中止期間	
	前向き ランダム化試験	インフリキシマブ 寛解導入後中止 Quad-R試験		症例組み入れ	1年目 観察期間	
	全症例 (観察試験)	インフリキシマブ RRR試験	2年目観察期間	統計解析		
		エタネルセプト JESMR試験	2年目観察期間	統計解析		
		トシリズマブ REACTION試験	臨床情報入手	臨床情報入手	統計解析	
		インフリキシマブ RECONFIRM-3試験	臨床情報入手	統計解析		
		アバタセプト 長期観察研究		臨床情報入手	統計解析	
		安全性の検討 (針谷を中心に全員)	長期観察研究	臨床情報入手 統計解析	臨床情報入手 統計解析	臨床情報入手 統計解析
		関節炎評価法の検討 (小池を中心に全員)	USIによる関節炎 評価法の標準化	各施設の手技標準化	臨床研究症例を対象 US法施行	統計解析
		2010年	2011年	2012年		
2) 分子遺伝学・生物学的アプローチ						
分子遺伝解析 (山本、井田、竹内)	予後不良因子を規定 する分子の同定	新規分子同定のための 基礎的検討	臨床研究サンプル による解析	臨床研究データと 照合した統合解析		
	抗製剤抗体と関連 する遺伝子多型	FcgRIII分子 多型検出の条件設定	臨床試験の検体収集	多型解析と 臨床情報の統合		
遺伝子発現解析 (竹内、西本を中心として全員)	インフリキシマブ トシリズマブ 効果予測試験	マイクロアレイ解析		統合データ解析 による判別アルゴリズム		
	SURPRISE試験	臨床試験の検体収集	マイクロアレイ解析			
	Quad-R試験		臨床試験の検体収集	マイクロアレイ解析		
3) 臨床免疫・生化学的アプローチ						
生物学的製剤 効果予測研究 (山中・竹内を中心に全員)	血清バイオマーカー 探索研究	臨床研究サンプル を用いた探索	探索マーカー による前向き解析	統計解析		
生物学的製剤 効果判定研究 (石黒、田中、山中)	血清関節液 バイオマーカー 探索研究	臨床研究サンプル を用いた探索	探索マーカー による前向き解析	統計解析		
生物学的製剤 安全性予測・判定研究 (針谷)	血清バイオマーカー 前向き研究	検体収集 臨床情報入手	検体収集 臨床情報入手	統計解析		
4) 医療経済学的アプローチ						
生物学的製剤 の費用対効果の検討 (津谷を中心に全員)	寛解導入中止 戦略の費用対効果	臨床情報収集	臨床情報収集	統計解析		

RAに適応のある生物学的製剤の特徴（平成22年）

製剤	インフリキシマブ (IFX)	エタネルセプト (ETN)	アダリムマブ (ADA)	トシリズマブ (TCZ)	アバタセプト (ABT)
標的	TNF α	TNF α , LT α	TNF α	IL-6R	CD80/86
構造	キメラ型 mAb	ヒトIgGFc 融合蛋白	完全ヒト mAb	ヒト化 mAb	ヒトIgGFc 融合蛋白
半減期	8-10日	4.2日	10-14日	10日	10日
抗製剤抗体	40% (MTX非併用) 10% (MTX併用)	<5%	40% (MTX非併用)	3%	<2%
MTX併用	必須	どちらでも良い (日本:単剤の治験)	どちらでも良い (日本:単剤の治験)	どちらでも良い (日本:単剤の治験)	どちらでも良い
用法・用量 (日本)	3-10mg/kg, 0, 2, 6w,その後 every 4-8W (IV)	10-25mg, 2x/w 25-50mg, 1x/w (SQ)	40-80mg/2w (SQ)	8mg/2w ^{**} -4w (IV)	10mg/kg, 0, 2, 4w,その後 every 4w(IV)
適応 (グローバル)	RA*, Crohn*, BC*, PsA* AS*, PS*, UC*	RA*, JIA*, PsA, PS, AS	RA*, 早期RA, PsA*, PS*, AS*, Crohn*	RA*, pJIA*, sJIA** Castleman*	RA

*日本で承認済みの適応 (JIA: Juvenile idiopathic arthritis, PsA: Psoriatic arthritis, AS: Ankylosing spondylitis, UC: Ulcerative colitis)

生物学的製剤によるRA早期治療モデル



- b) RA 病態の新たな分子機序解析：井田班員は、新たな分子機序によるサイトカイン異常産生疾患をモデルとして、これを RA に応用する基礎的検討を継続。
- c) 抗製剤抗体と関連する遺伝子多型：竹内を中心として、Fc γ R3B 遺伝子高親和性多型 NA1/NA1 が治療継続困難な注射時反応と関連することを世界で初めて報告。
- d) IFX・TCZ 効果予測試験：竹内、西本班員を

中心に Agilent44K チップで同定した 10 遺伝子、AceGene で同定した 197 遺伝子のアルゴリズムを用いて生物学的製剤投与前、前向きに検討中。

3) 臨床免疫・生化学的アプローチ

a) 効果予測に有望な血清バイオマーカーの探索：竹内を中心として IFX 増量の RISING 試験サブ解析でインフリキシマブ投与前の血清

TNF 濃度によって、その後のインフリキシマブ有効投与量を予測できる可能性が高い事を世界に先駆けて証明。

b) 効果判定に有用な血清・関節液バイオマーカーの探索：石黒班員を中心に ADL に影響を及ぼす大関節や軟骨裂隙狭小化と関連する軟骨代謝マーカーの有用性を検討。安全性予測・判定予測：針谷班員を中心に、感染症予測・モニタリングのバイオマーカーを各臨床試験で前向きに検討。

4) 医療経済学的アプローチ：津谷班員を中心に、SURPRISE 試験において EQ-5D を用いた医療経済学的評価を行い、現在データを収集し解析準備中。

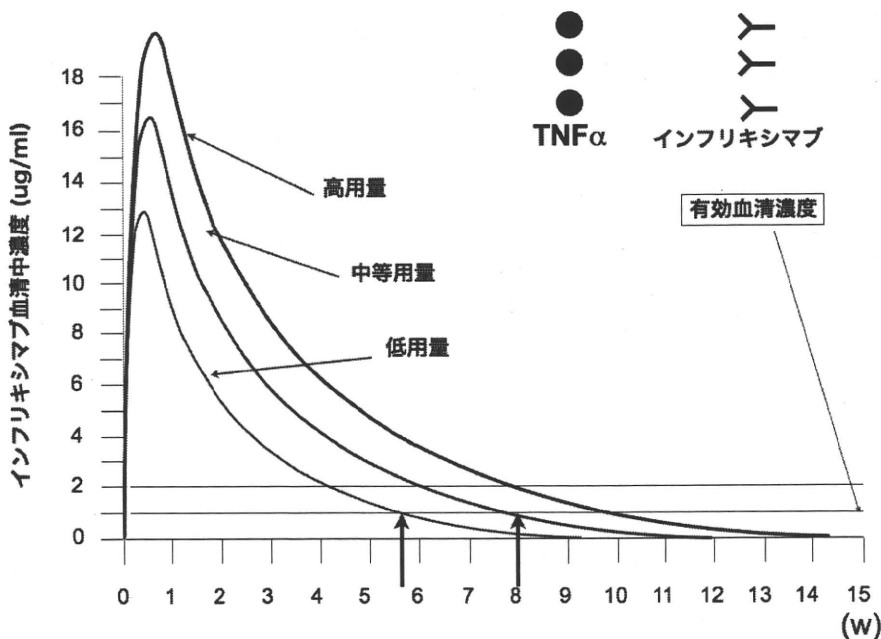
C. 結論

関節リウマチに対する生物学的製剤の最適な使用法を提示するため、多面的アプローチによって、それを構築するためのエビデンスが示された。さらに不足している情報を補い、個々に適した新しい生物学的製剤の使用法を確立する必要がある。

生物学的製剤の有効性

- 疾患における標的分子の役割(例 TNF は RA の病態で重要か?)
- 標的分子の発現量(例 症例によって TNF 産生量が異なる)
- 標的分子に対する結合活性 / 中和活性
- 標的分子産生細胞に対する障害活性
- 製剤のクリアランス(抗製剤抗体、FcR)
- 注射時反応
- 製剤の組織移行(滑膜への移行)

生物学的製剤の血清濃度と有効性



Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

インフリキシマブの有効性に関する分子免疫薬理学的検討

研究代表者 竹内 勤
慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

研究要旨

我が国で初めて関節リウマチに承認された TNF 阻害薬インフリキシマブ (infliximab: IFX) の有効性に関して多くのエビデンスが日本においても収集されてきた。標準治療量である 3mg/kg においても極めて高い有効性を示す症例が存在する一方で、標準表では効果減弱が認められる症例や高用量で初めて反応の見られる症例が存在する。そこで、IFX の有効性や効果減弱と関連する要因について分子免疫薬理学的な解析を試みた。

標的に対して高い特異性を有する生物学的製剤の有効性と効果減弱の分子機序の一端が明らかとなり、生物学的製剤選択の個別化に向けた新たなエビデンスが示された。今後、異なる標的に対する製剤選択などに関してさらなるエビデンスの構築が求められる。

A. 研究目的

我が国で初めて関節リウマチに承認された TNF 阻害薬インフリキシマブ (infliximab: IFX) の有効性に関して多くのエビデンスが日本においても収集されてきた。標準治療量である 3mg/kg においても極めて高い有効性を示す症例が存在する一方で、標準表では効果減弱が認められる症例や高用量で初めて反応の見られる症例が存在する。このように各症例で異なる有効性を示す背景については、十分に解明されたとは言いがたい。そこで、IFX の有効性や効果減弱と関連する要因について分子免疫薬理学的な解析を試みた。

B. 研究方法

1) 我が国で施行された IFX 用量反応試験 (RISING 試験) では、334 例がオープンで IFX 3mg/kg を 0, 2w, 6w に投与され、14 週以降ブラインドで、3mg/kg 群 (n=99 例)、6mg/kg 群 (104 例)、10mg/kg 群 (104 例) の 3 群で 54 週まで投与が行われた。この RISING 試験対象患者に対して、0 週の血中 TNF 値、各ビジットの IFX 濃度と臨床的有効性の関連につ

いてサブ解析を加えた。

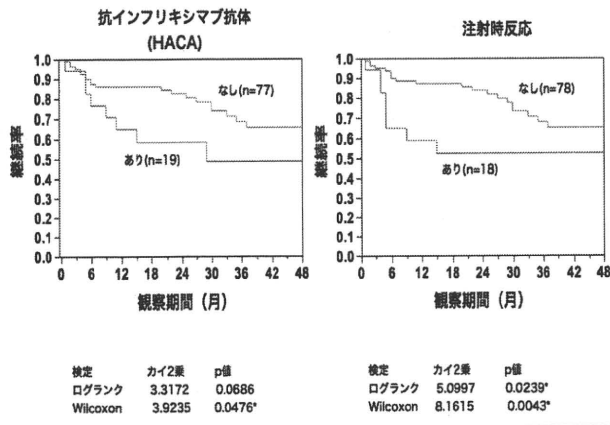
2) IFX を継続して投与された 96 例に対し、投与前の Fc ガンマ受容体多型、各ビジットの抗 IFX 抗体を測定し、効果減弱との関連について解析を加えた。

C. 結果

1) RISING 試験サブ解析: IFX の投与 54 週後の臨床的有効性は、低疾患活動性を達成した患者の割合が、3mg/kg 群で 41.4%、6mg/kg 群で 49.0%、10mg/kg 群で 53.8% におよび、3mg/kg と 10mg/kg の間には統計学的有意差を認めた。臨床的寛解達成率は、3mg/kg で 30.3%、6mg/kg 群で 39.4%、10mg/kg 群で 45.2% と、3mg/kg に対して有意に高い寛解率を達成した。この間、IFX 用量に依存して、血中 IFX トラフ値が上昇した。興味深い事に、治療反応性が良好な症例では血中 IFX 濃度は、平均薬 3ug/ml と有効血中濃度とされる 1ug/ml を超えているのに対し、中等度反応性では約 1ug/ml、反応なしの症例では IFX を検出する事が出来なかった。

IFX継続率に及ぼす影響-96例の詳細な検討

(無効、副作用による中止例のカプラン・マイヤー法による生存時間分析)

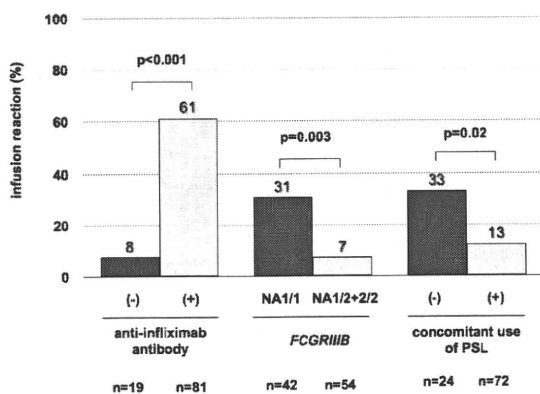


IFX中止時反応に関するベースライン要因のロジスティック回帰モデルによる多変量解析

	estimates	odds ratio	95% CI	p value
<i>FCGR3B</i> NA1/1: NA2/2+NA1/2	0.90	6.1	1.9 - 24.3	0.002
concomitant use of PSL	-0.68	0.26 (逆数3.9)	0.08 - 0.84	0.025

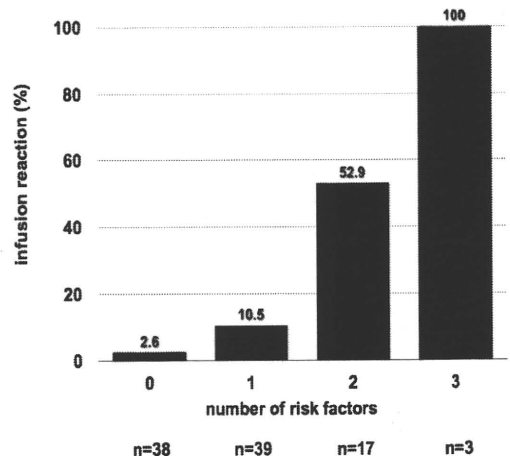
3) 効果減弱と関連する要因: IFX は標準量である 3mg/kg で使用した際に 10-20%が効果が減弱すると報告されている。その結果、IFX の継続が困難となるため、このような効果減弱例に対する治療上の工夫が必要である。そこで、IFX 投与前の Fc ガンマ受容体 3A と 3B の機能的多型、抗 IFX 抗体を検索し、効果減弱につながる IFX 注射時反応との関係を検討した。その結果、19%に出現した注射時反応と関連する要因として、ステロイド併用 (非併用がリスク)、Fc ガンマ受容体 3B 高アフィニティー多型 (NA1/NA1)、抗 IFX 抗体の 3 つのリスクが明らかとなった。ベースラインで IFX 投与前に知る事の出来るステロイド併用の有無と Fcガンマ受容体 3B 高アフィニティー多型は、それぞれ独立したリスク因子である事が多重ロジスティック回帰モデルで明らかとなり、ステロイド非併用はハザード 4、Fc ガンマ受容体 3B 高アフィニティー多型はハザード比 6 である事が示された。

リスク因子有無別のIFX注射時反応出現率



2) ベースライン TNF 血中濃度別の治療反応性: IFX 投与前の血中 TNF 濃度が高ければより多くの IFX が必要であろうとの仮説にたつて、ベースライン TNF 濃度別に 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg の IFX 有効性を検討した。ベースライン TNF が低値の群では、IFX 3mg/kg, 6mg/kg, 10mg/kg で 54 週の寛解達成率、低疾患活動性達成率に大きな差はなかった。一方、ベースライン TNF 高値例では、3mg/kg ではわずか 10%弱が寛解を達成したに過ぎなかったが、10mg/kg 群では、50%に寛解が達成され、ベースライン TNF 高値例では、より多い量の IFX が必要である事が明らかとなった。

リスク因子数別のIFX注射時反応出現率



D. 考察と結論

標的に対して高い特異性を有する生物学的製剤の有効性と効果減弱の分子機序の一端が明らかとなり、生物学的製剤選択の個別化に向けた新たなエビデンスが示された。今後、異なる標的に対する製剤選択などに関してさらなるエビデンスの構築が求められる。

E. 健康危険情報

特になし

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, and 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* 69:1286-91, 2010.
2. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum* 28:365-72, 2010.
3. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, 20:337-42, 2010.
4. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, and Japan Biological

Agent Integrated Consortium

(J-BASIC). The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study. *Mod Rheum*, 20:531-8, 2010.

5. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, and Morishita T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 37:1454-60 2010.
6. Takeuchi T and Kameda H. The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Rheum*, 6:544-562, 2010.
7. Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:299-304, 2011.
8. Yamanaka H, Tanaka Y, Hoshi D, Inoue E, Saito K, Amano K, Kameda H, and Takeuchi T. Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan –message from REACTION study, *Mod Rheum*, in press

2. 学会発表

1. H. Yamanaka, Y. Tanaka, E. Inoue¹, D. Hoshi, S. Momohara, K. Hanami, N. Yunoue, K. Saito, K. Amano, H. Kameda, T. Takeuchi. EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN RHEUMATOID

ARTHRITIS PATIENTS IN DAILY CLINICAL PRACTICE IN JAPAN: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE STUDY (REACTION STUDY). Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). June, 2010, Rome, Italy

2. *Boulos Haraoui, Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Ferdinand C Breedveld, Maarten de Wit, Maxime Dougados, Paul Emery, Allan Gibofsky, Desiree M Van Der Heijde, Gerd R Burmester, Mario Cardiel-Rios, Catalin Codreanu, Patrick Durez, Joao Eurico Fonseca, Winfried B Graninger, Verdat Hamuryudan, Maria Jose Jannaut-Pena, Jochen Kalden, Tore K Kvien, Ieda Laurindo, Carlomaurizio Montecucco, Jose A Pereira Da Silva, Guyla Poor, Pedro Ivan Santos Moreno, Ewa Stanislawska-Biernat, Tsutomu Takeuchi, and the Treat to Target*

Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Multinational Recommendations Assessment Questionnaire. 75th Annual Scientific meeting of ACR, October 2010, Atlanta, USA.

3. 竹内 勤：関節リウマチにおける生物学的製剤の最新情報 第20回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 アフタヌーンティセミナー 2010年9月 札幌
4. 竹内 勤：関節リウマチの最新情報 第38回日本関節病学会 特別講演 2010年11月 京都

G. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

超音波による関節炎評価検査法の確立

研究分担者 小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科・第二内科 教授
研究協力者 谷村一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長

研究要旨

関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤の登場により飛躍的に進歩したが、治療評価の問題が浮き彫りとなってきた。これまで、Disease Activity Score with 28 joints (DAS28) 等の複合指標が治療評価に使用されてきたが、高度の寛解を目指すには、鋭敏で直接的な関節炎の指標が必要である。関節超音波検査は、滑膜肥厚、骨びらん、滑液貯留などの構造異常を鋭敏に捉えることが可能である。活動性の関節炎では異常滑膜血流が生じるが、この血流シグナルを評価することで炎症そのものを評価することが可能である。

我々は、パワードプラ法を用いた定量関節超音波検査法を確立した。この方法を用いて、各生物学的製剤で治療されている RA 患者に、関節超音波検査法を施行し、滑膜肥厚、骨びらん、および滑液貯留を観察し、パワードプラ法を用いて血流シグナルの定量評価を経時的に記録した。さらにこれらの経過と、DAS28 による指標とを比較したが、DAS28 と関節超音波検査の間には乖離する症例が認められた。一方、DAS28 と比較して関節超音波検査は関節破壊と有意に相関した。以上の結果より、関節破壊伸展抑制のためには、関節炎の直接の指標である関節超音波検査を用い、治療方針を決定していくことが有用であると考えられた。

A. 研究目的

生物学的製剤の登場により関節リウマチ (RA) の治療は著しく進歩した。臨床研究のデータが蓄積され、RA をより早期診断し、適切な指標を用いることで RA の予後を改善し、ひいては完全寛解にいたらせる可能性があることが明らかになってきた。しかし現時点では、RA の早期診断や、治療指標としては確立されたものが存在せず、急速に進歩した治療と比較して診断評価の分野の遅れが指摘されている。

近年、画像診断の応用に注目が集まっている。関節超音波法はリアルタイムに関節内の詳細な情報を得ることが可能であり、ヨーロッパを中心に RA 診療ツールとして有用性が報告されている。

我々は、手指関節を対象として、パワード

プラ法を利用した関節腔内に生じた炎症性異常血流を数値評価可能な定量関節超音波法を作成した。本研究では関節超音波検査法を用い、滑膜肥厚、骨びらん、および滑液貯留を観察し、さらにパワードプラ法を用いて血流シグナルの定量評価を行った。また DAS28 による疾患活動性の評価や他の画像検査を対比しながら RA の活動性評価における関節超音波検査の位置づけと役割について検討した。

B. 研究方法

本研究は病院倫理委員会で承認され、全症例に同意を取得している。

関節超音波検査法：関節超音波検査は同法に熟練した 3 名の検査技師が施行した。使用機器は 13MHz リニア型探触子 (HITACHI EUP-L34P, HITACHI)、超音波断層装置

(HITACHI EUB-6500, HITACHI) を使用した。被検者は仰臥位とし、観察部位は中腋窩線の高さに調節した。室内温度は 24 度前後に保ち、一定とした。B モード法を用いて、関節腔内の骨びらんや関節液貯留、滑膜の肥厚等の構造を観察後、パワードプラ法を用い、関節滑膜の異常炎症血管の血流シグナルを描出した。両手指 MCP 関節、PIP 関節の合計 20 関節を観察対象とした。血流シグナルは半定量スコアリングにより点数評価を行ない、個々の合算点数を T-P (Total Pint) と表記した。本体に装備する Vascularity mode を用い、寸法を固定した方形 ROI 内の血流ピクセルを算定し、関節血流値 T-Vs (Total Vascularity) とした。

検討事項 1

生物学的製剤治療中の RA 患者 14 症例を対象とし、最大 3 年間の治療期間内で DAS28 による活動性評価を経時的に行った。また関節 X 線検査、MRI 検査、関節超音波検査を経時的に施行し、DAS28 と画像評価との整合性を検討した。

検討事項 2

生物学的製剤を 48 週間以上継続投与されている RA 患者 93 症例について、DAS28 と関節超音波検査における血流シグナルの推移を対比し、各生物学的製剤の特性について検討した。

(倫理面への配慮)

患者には、検査、治療内容、研究成果の学会発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

C. 研究結果

① 14 症例で行った、DAS28 による評価と画像評価の推移は、9 症例でほぼ平行して推移したが、明らかに乖離した 5 症例を認めた。乖離例としては、DAS28 増悪したが画像評価改

善した例が 2 症例、DAS28 改善したが画像評価増悪した例が 3 症例であった。

② インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ 4 種類の生物学的製剤の臨床経過を検討した。いずれの製剤とも DAS28 による評価では投与後 4 週から改善した。関節血流シグナルは、インフリキシマブとエタネルセプトでは投与 4 週から有意に低下を認めた。トシリズマブでは、関節血流改善が緩徐であり、有意な改善が認められたのは 16 週以降であった。

D. 考察

DAS28 の改善とともに関節超音波検査で関節腔内の血流シグナルが改善または消失した症例では骨破壊の進行も認めていない。一方、DAS28 の改善は認めても、関節超音波検査で血流シグナルが残存し、さらに MRI や関節 X 線検査でも骨破壊が進行する症例が存在した。また逆に、DAS28 の改善は認めないが、血流シグナルは消失する症例も存在し、このような症例では骨破壊の進行は認めなかった。以上の結果より、DAS28 と比較して関節血流シグナルの有無が関節破壊の予測に有用であることが示唆された。すなわち「関節血流シグナルは直接的な関節炎の指標となる」と考えられた。

RA の治療には、薬剤の有効性を速やかに、正確に評価する必要がある。このためには、DAS28 を始めとした複合指標を用いた臨床的な治療効果の評価とともに、各種の画像による評価の総合的な判断が重要である。

本研究から、各々の生物学的製剤には血流シグナル変化の特性があることも示唆された。臨床症状の改善時期、持続性、血流シグナルの改善時期についても治療内容により差異が認められた。複合指標、画像指標、さらには薬剤特性を理解しながら RA の治療評価をすることが重要である。

E. 結論

RA 診療では、従来からの複合指標に加え

て、直接的な関節炎の評価が必要である。リアルタイムに行える関節超音波検査や他の画像検査を用いた関節破壊の進展を評価する方法論や検査方法の標準化の確立が不可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated

with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res.*62(5): 657-663, 2010

2. Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, Koike T, Terae S, Shirato H. Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years: Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands. *Am J Roentgenol.*195: 287-92, 2010

H. 知的財産権の出願・登録

なし

Th17 細胞のマーカー遺伝子 CCR6 の遺伝子多型と関節リウマチに関する研究

研究分担者 山本一彦
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 教授
研究協力者 高地雄太
理化学研究所ゲノム医科学研究センター

研究要旨

我々は日本人関節リウマチにおけるゲノムワイド関連解析（Genome-wide association study ; GWAS）を行い、ケモカインレセプターをコードする C-C chemokine receptor type 6 (*CCR6*) 遺伝子を新たな RA 関連遺伝子として同定した。*CCR6* は、自己免疫疾患の病態で近年注目されている T 細胞のサブセット、Th17 細胞で高発現しており、RA における Th17 細胞の重要性が示唆された。今後のテーラーメイド医療に重要な情報となると考える。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の寛解導入を目指す上で、疾患感受性遺伝子の違いによる病型や治療法に対する反応性、副作用などの違いをあらかじめ知って治療法を選択するという、いわゆるテーラーメイド医療は重要である。一方、マウスの免疫学で解明されつつある事実がヒトの疾患に実際に関与しているかを検証することにより、より詳細な疾患のメカニズムが明らかになることが期待される。この点で、CD4 陽性 T 細胞の中の Th1 細胞と Th17 細胞のどちらが RA の病因・病態・治療標的において重要な役割を果たしているか明確ではない。我々は、日本人の RA についてゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study ; GWAS) で疾患感受性遺伝子を検討し、これらに関する情報を得ることを目的とした。

B. 研究方法

ヒトゲノムには 1,000 万個以上の遺伝子多型が存在するが、近接する多型同士の連鎖による連鎖不平衡を利用することによって、約 50 万個の一塩基多型 (SNP) の遺伝子型ジェ

ノタイプを調べることで、ゲノム全体の多様性をほぼ網羅できる。そこで、これらの遺伝子マーカーとなる SNP について、その対立遺伝子の頻度を患者群・対照群で比較し、統計学的有意差を示す SNP およびその周辺領域を疾患感受性候補領域として同定した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

RA 感受性と強い関連を示した 6q27 領域の SNP (rs3093024) は、*CCR6* の遺伝子領域内に存在した。この SNP もしくは連鎖不平衡にある遺伝子多型が周辺領域の遺伝子機能に影響をあたえ、疾患発症に関与しているものと推測した。*CCR6* 遺伝子はその遺伝子機能から考えて、この領域における最も有力な RA 関連遺伝子として考えられた。そこで、*CCR6* 遺伝子領域の re-sequencing を行い、新規の遺伝子多型の同定を行ったが、コード