

イング領域にはアミノ酸配列に変化をもたらす多型は存在しなかった。そこで、この領域の多型が遺伝子の発現量に影響している可能性を検討した。マーカーSNP (rs3093024) のジェノタイプを説明変数とし、日本人由来の不活化B細胞株 (57株) での *CCR6* 発現量を目的変数として回帰分析を行ったところ、発現量はジェノタイプによって有意に回帰された。このことは、このマーカーSNP または連鎖不平衡にあるなんらかの遺伝子多型が遺伝子発現量に影響を与えていることを示唆している。そこで、遺伝子発現を直接制御している多型を探索するため、マーカーSNP と連鎖不平衡にある多型についてスクリーニングを行ったところ、2塩基からなる遺伝子多型が核内タンパクの結合に影響を与えることが明らかになった。ルシフェラーゼを用いた転写活性の評価でも、この遺伝子多型は転写活性に影響を与えることが明らかになった。したがって、*CCR6* 多型の各アレルにより転写因子の結合量が異なり、その結果、転写活性も量的に異なることが推測された。実際に、*CCR6* 多型のジェノタイプが *CCR6* 発現量と相関することが確かめられた。これらのことから、この *CCR6* 多型がこの領域の有力な原因多型であり、遺伝子発現を制御することによって、RA 発症に関与していると考えられた。また、血清中で IL-17 が検出できる患者の割合は *CCR6* 多型の遺伝子型と有意に関連し、*CCR6* の発現量と同様の傾向を示すことが明らかになった。

D. 考察

CCR6 は T 細胞、B 細胞、樹状細胞などの免疫系の細胞表面に発現することが知られている。T 細胞ではヘルパー T 細胞のサブセットのうち、インターロイキン 17 (IL-17) を産生する Th17 細胞で高発現する。従来、RA は Th1 細胞が誘導する疾患であると考えられていたが、最近では主にモデルマウスの解析により Th17 細胞も RA を含む自己免疫疾患の病態において重要であることが明らかに

なりつつある。廣田らは関節炎モデルである SKG マウスの解析により、ケモカイン CCL20 によって Th17 細胞が関節炎局所に動員されること、抗 *CCR6* 抗体投与によって動員を阻害すれば関節炎の発症抑制が可能であることを示した (Hirota K. et al. J Exp Med 204:2803, 2007)。また、ヒト RA の関節液においても CCL20 と IL-17 の濃度に強い相関があることを明らかにした。したがって、RA における Th17 細胞の活動性にも *CCR6* が関与していることが考えられる。そこで、RA 患者血清中の IL-17 を測定したところ、約 3 割の患者血清で IL-17 が測定された。IL-17 陽性患者の割合は *CCR6* 多型の遺伝子型と有意に関連し、*CCR6* の発現量と同様の傾向を示すことが明らかになった。すなわち、*CCR6* 多型は遺伝子の高発現を介して Th17 細胞の活動性に影響をあたえ、RA の病態に関与していることが考えられた。

E. 結論

個人の病態において Th17 細胞の役割には多様性がある可能性があり、*CCR6* 多型を含む遺伝子多型情報を用いて病態の相異や治療反応性の予測が可能となることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2010 in press.
2. Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated

- peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 69: 1569-70, 2010.
3. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 62: 574-579, 2010.
 4. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 6:290-5, 2010.
 5. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet.* 42: 515-9, 2010.
 6. Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet.* 19: 2313-20, 2010.
 7. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The family of IL-10 secreting CD4+ T cells. *Advances in Immunology.* 105:99-130, 2010.
 8. Okamoto A, Fujio K, Yamamoto K. The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition. *Lupus* 19: 1474, 2010.
 9. Okamura T, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Shoda H, Sakaguchi S, Yamamoto K. CD4+CD25-LAG3+ regulatory T cells controlled by the transcription factor Egr-2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 106: 13974-79, 2009.
 10. Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1. *Arthritis Rheum.* 60: 3582-3590, 2009.
 11. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences. *J Autoimmun.* 32: 158-62, 2009.
 12. Shimane K, Kochi Y, Yamada R, Okada Y, Suzuki A, Miyatake A, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A single nucleotide polymorphism in the IRF5 promoter region is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 68: 377-83, 2009.
 13. Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet.* 40: 1224-9, 2008.

14. Okamoto A, Fujio K, van Rooijen N, Tsuno NH, Takahashi K, Tsurui H, Hirose S, Elkon KB, Yamamoto K. Splenic phagocytes promote responses to nucleosomes in (NZB x NZW) F1

mice. J Immunol. 181: 5264-71, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録
特になし

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—

研究分担者 山中 寿
東京女子医科大学医学部膠原病リウマチ痛風センター 教授
研究協力者 瀬戸洋平・田中栄一・井上永介・中島亜矢子・谷口敦夫・桃原茂樹
東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ痛風センター

研究要旨

生物学的製剤が適切な症例に投与されているかどうかは検討に値する問題である。IORRA 調査の解析により、1) 高疾患活動性群で必ずしも生物学的製剤が導入されていないが、高疾患活動性群は高齢で罹病期間も長く、身体機能障害も強く、さらに合併症が多く、高疾患活動性群には治療困難例が多い、2) 高疾患活動性を持続した群の 33%の患者は生物学的製剤が導入できる可能性があり、患者医師間の治療方針決定過程の改善、患者教育、医療保障制度の変更、より説得力のある明確なエビデンスの構築により今後生物学的製剤の使用が可能となりうることが示された。患者個々の疾患活動性と安全性で治療戦略は異なり、リスクの低い症例に対しては疾患活動性によらず寛解導入を目指す必要があるが、リスクの高い症例の適切なマネジメントが今後の問題である。

A. 研究目的

生物学的製剤が関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, 以下 RA) 診療を変えたと言われている。それは、今まで治療できなかった患者を治療できるようになった、寛解が現実的な治療目標になった、患者予後が改善した、患者の将来に対する不安が緩和されたなどにあらわれている。しかしその一方で、よりきめ細やかな患者管理が要求されるようになり、RA 診療の専門分化が加速されている。

それでは、生物学的製剤は投与が必要な RA 患者に投与されているか、投与が必要であるが投与されていない例や、逆に投与が必ずしも必要ではないが投与されている例があるかなどが問題である。RA 患者に対する生物学的製剤投与の適正使用と今後の方向性を確認するために、生物学的製剤の投与、非投与の適格性について IORRA データベースを解析した。

B. 研究方法

【解析 1】疾患活動性別に見た治療内容と患者背景の関係の解析

東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターにおいて 2000 年から実施している IORRA 調査のデータベースのうち 2009 年 10 月に実施した IORRA #19 における疾患活動性カテゴリー別に以下を検討した。各種薬剤の投与頻度、性、年齢、罹病期間、身体機能障害度、合併病態の数などを検討した。

【解析 2】高疾患活動性でありながら生物学的製剤の投与を受けていない患者の解析

2007 年 4 月、10 月の 2 期に連続して当施設の IORRA コホートに参加し疾患活動性を評価し得た RA 患者を対象とし、生物学的製剤未導入で、2 期連続して高疾患活動性 (DAS28 > 5.1) を呈した患者を検索。

データベースより患者背景・身体機能障害・検査データを抽出。診療録および主治医より診療状況と未導入理由を確認した。

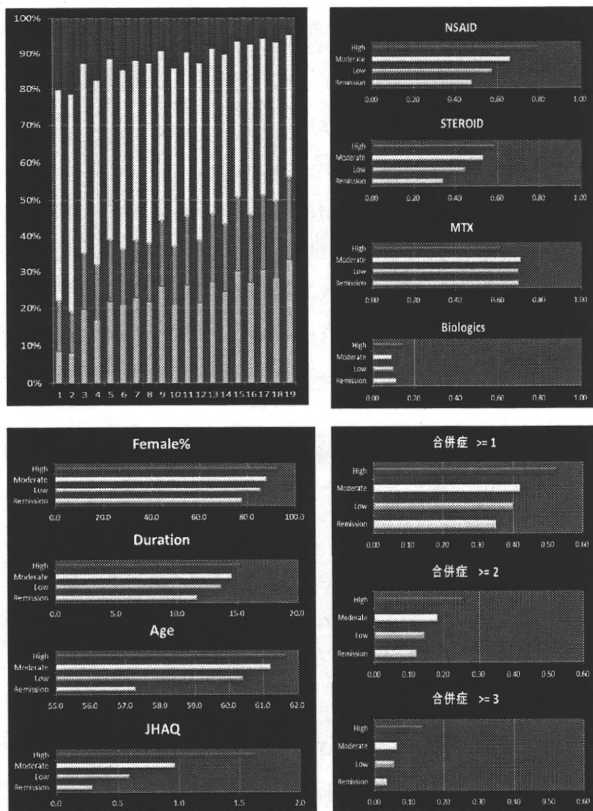
(倫理面への配慮)

IORRA 調査は毎回患者の同意を取り情報を集積している。また解析結果が患者の不利益につながることはない。

C. 研究結果

【解析 1】IORRA 解析

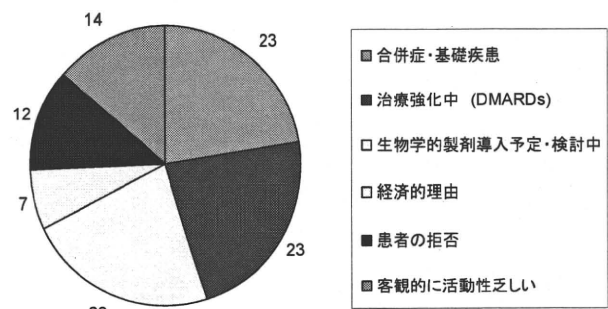
NSAID 服用率、ステロイド服用率は、高疾患活動性群で最も多く、疾患活動性の低下とともに減少した。MTX 服用率は、高疾患活動性群で低かった。生物学的製剤使用率は各群で差がなかった。この背景として、高疾患活動性群は、高齢者が多く、罹病期間が長く、HAQ が大きかった。また合併症を有する頻度は疾患活動性ととともに増加した。



【解析 2】高疾患活動性でありながら生物学的製剤の投与を受けていない患者の解析

IORRA コホートで、生物学的製剤未導入で、2期連続して高疾患活動性(DAS28>5.1)を呈した患者を検索したところ、4168名のうち102例(2.4%)に高疾患活動性の遷延を認め

た。このうち、22%は合併症や全身状態のため治療強化が困難であった。45%は将来的な生物学的製剤導入も視野に入れ薬物療法の強化が行われていた。33%の患者は生物学的製剤の対象と考えられるものの、経済的理由、患者が希望しないなどの理由により投与は実施されていなかった。この33%は社会的施策を含む今後の何らかの対策により、生物学的製剤の投与が考慮されるべき症例と考えられた。



D. 考察

今回の検討で、高疾患活動性群で必ずしも生物学的製剤が導入されていないこと、高疾患活動性群は高齢で罹病期間も長く、身体機能障害も強く、さらに合併症が多いことが示された。つまり、高疾患活動性群には治療困難例が多いことが示された。一方、高疾患活動性を持続した群の33%の患者は生物学的製剤が導入できる可能性があり、患者医師間の治療方針決定過程の改善、患者教育、医療保障制度の変更、より説得力のある明確なエビデンスの構築により、今後生物学的製剤の使用が可能となりうることを示された。患者個々の疾患活動性と安全性で治療戦略は異なる。リスクの低い症例に対しては疾患活動性によらず寛解導入を目指す。リスクの高い症例のマネージメントが今後の問題である。

E. 結論

患者個々の疾患活動性と安全性で治療戦略は異なる。リスクの低い症例に対しては疾患活動性によらず寛解導入を目指す。リスクの高い症例のマネージメントが今後の問題である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol*. 2010 Oct 16. [Epub ahead of print]
2. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. *Rheumatol Int*. 2010 Nov 27. [Epub ahead of print]
3. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 May 16. [Epub ahead of print]
4. 山中 寿 : 関節リウマチ「日本臨牀」68(10):1896-1899, 2010
5. 山中 寿 : 関節リウマチ診療の進化—care to cure—「東京内科医会会誌」26(1)8-13, 2010
6. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(5):360-7.
7. Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010 Oct;20(5):478-85.
8. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010 Jun;42(6):515-9.
9. Yano K, Ikari K, Inoue E, Tokita A, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Effect of total knee arthroplasty on disease activity in patients with established rheumatoid arthritis: 3-year follow-up results of combined medical therapy and surgical intervention. *Mod Rheumatol*. 2010 Oct;20(5):452-7.
10. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y; Study Group for the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis Program. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid

arthritis may predict articular destruction 2 years later. J Rheumatol. 2010 Apr; 37(4): 723-9.

-REACTION Study-7th International Congress on autoimmunity リュブリャーナ 2010.5

2. 学会発表

1. Yamanaka Hisashi Efficacy of Tocilizumab in Daily Practice

H. 知的財産権の出願・登録
なし

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）の治療では、メトトレキサート（MTX）をアンカードラッグとし TNF 阻害薬を併用することにより、高率な臨床的寛解の導入を可能とした。次の目標は生物学的製剤（バイオ）フリー寛解である。本邦の 26 施設の参加により、その可能性の解明を目的とした RRR 試験が遂行した。MTX とインフリキシマブの併用にて DAS28<3.2（低疾患活動性）を 24 週以上持続した RA 症例から、同意を得た後にインフリキシマブを休薬した。主要評価項目は 1 年後に低疾患活動性を維持することとし、102 例を 2 年間追跡調査した。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、本研究に登録してインフリキシマブを休薬した 102 例中、55%（56 例）が低疾患活動性を 1 年間維持したが 56 例中 44 例（79%）は、その後 2 年目においても低疾患活動性を維持した。また、1 年後に低疾患活動性を満たさなかった 46 例のうち 17 例はインフリキシマブの休薬を継続し、2 年目において 6 例が低疾患活動性となり、結果として 1 年後の解析対象 102 例中、50 例（49%）が低疾患活動性、27 例（26%）が臨床的寛解を満たした。また、2 年後の関節画像評価が可能であった 34 例のうち、低疾患活動性を満たした患者では、2 年間で Sharp 値の進行が 0.6 ポイントで構造的寛解を維持した。さらに、2 年間低疾患活動性を維持した 50 例のうち、5 例は薬剤フリーとなり、4 例は薬剤フリー低疾患活動性を半年以上維持した。以上のように、バイオフリー寛解導入療法が体系化されれば、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。

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。本研究では、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 3mg/kg、8 週間隔で併用した。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、休薬 2 年目以降は 1 年ごとの低疾患活動性維持ならびに構造的寛解を副次的評価とした。

（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。所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、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う。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する。

C. 研究結果

インフリキシマブを中止した RA 患者 114 症例中、脱落例を除く 102 例を 1 年後に解析した結果、56 例 (55%) が低疾患活動性 (DAS28 < 2.6; LDA) を満たし、44 例 (43%) が臨床的寛解 (DAS28 < 2.6) を満たした。休薬後 1 年目に LDA を維持した患者は、そうでない群より年齢が若く、罹病期間が短く (4.8 対 7.8 年、 $P < 0.05$)、TSS 低値であったが、LDA 維持群には罹病期間が 10 年以上の関節破壊が進行した 10 例も含まれた。また、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、cut-off ポイントは DAS28=2.225 であった。さらに、1 年後に LDA を満たした 56 例中 44 例 (79%) は、その後 2 年目においても LDA を維持した。また、1 年後に LDA を満たさなかった 46 例のうち 17 例はインフリキシマブの休薬を継続し、2 年目において 6 例が LDA となり、結果として 1 年後の解析対象 102 例中、50 例 (49%) が LDA、27 例 (26%) が臨床的寛解を満たした。2 年目に LDA を満たさなかった 23 例中 11 例はインフリキシマブを再投与されたが、現在までに重大な副作用は報告されていない。また、2 年後の関節画像評価が可能であった 34 例のうち、LDA を満たした患者では、2 年間で Sharp 値の進行が 0.6 ポイントで構造的寛解を維持した。さらに、2 年間 LDA を維持した 50 例のうち、5 例は

薬剤フリーとなり、4 例は薬剤フリー LDA を半年以上維持した。

D. 考察

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、罹病期間を問わずにバイオフリー寛解の可能性が示された。また、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、本研究に登録してインフリキシマブを休薬した 102 例中、55% (56 例) が低疾患活動性を 1 年間維持したが、その約 80% は 2 年間にわたって LDA を維持することが明らかとなり、これらの患者では構造的寛解も維持できる可能性が示され、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 (バイオフリー寛解) が可能で、休薬後 2 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* (2010) 69, 1286-1291
2. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, [Tanaka Y](#). Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in

a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (in press)

3. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Maeshima K, Kurihara R, Nakano K, Saito K, Okada Y, Chiba K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (in press)
 4. 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* (2010) 62, 952-959
 5. 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-kappaB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (2010) 49, 1447-1460
 6. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Nakano K, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (2010) 37, 512-520
 7. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol* (in press)
2. 学会発表
1. Y. Tanaka. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia. 平成 22 年 5 月 5-9 日
 2. Y. Tanaka, M Suzuki, H Nakamura, S Toyozumi, SH Zwillich. The oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550 (CP)) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious in a dose-dependent manner in active rheumatoid arthritis (RA). The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Rome, Italy. 平成 22 年 6 月 15-19 日
 3. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. The possibility of maintaining low disease activity after discontinuation of infliximab in RA patients: An interim report for the second year of the RRR study. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Roma, Italy, 平成 22 年 6 月 15-19 日
 4. Y. Tanaka, T. Abe, T. Takeuchi, A. Yamamoto, N. Miyasaka. Abatacept demonstrated long-term safety and efficacy in active RA patients who showed inadequate response to methotrexate: an analysis of the Japanese phase III open-label, long-term extension trial. The 14th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Hong Kong, China. 平成 22 年 7 月 11-15 日
 5. Tanaka Y. Paradigm shift of the treatment of rheumatoid arthritis by TNF-targeting biologics. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto. 平成 22 年 8 月 22-27 日
 6. Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成 22 年 8 月 22-27 日
 7. Tanaka Y. Safety profiles of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in the post-marketing surveillance program. International symposium for Safety of

Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Merging evidence from large-scale cohort studies in Japan and overseas . Tokyo, 平成 22 年 10 月 9 日

8. Y. Tanaka, M Harigai, T Takeuchi, H Yamanaka, N Ishiguro, K Yamamoto, TMU Rahman, T Yoshinari, N Miyasaka, T Koike. Golimumab, a Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: 24-Week

Results of Clinical and Radiographic Assessments. The 74th National Meeting of American College of Rheumatology, Atlanta, USA, 平成 22 年 11 月 6-12 日

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

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ィールに基づいた治療効果予測法の確立 —

研究分担者 西本憲弘 和歌山県立医科大学免疫制御学講座 教授
共同研究者 谷野元彦、的場 亮 DNA チップ研究所
李 慧敏、松谷隆治 和歌山県立医科大学免疫制御学講座

研究要旨

トシリズマブによるテーラーメイド医療を目指し、治療開始前に臨床効果を予測する方法を確立することを目的とした。治療開始前の関節リウマチ（RA）患者末梢血中の遺伝子発現を、DNA マイクロアレイを用いて網羅的に解析し、24 週後の治療効果と、寛解達成後のトシリズマブ休薬の指標となる IL-6 正常化の予測に有用な分子を選別した。特に、実用的なカスタムチップ化を目指して、治療効果判別遺伝子の新たな選択を行うとともに、その遺伝子の機能分類を行い、RA の病態形成における役割を検討した。RA 患者 85 名（トシリズマブ 43 名、MTX からトシリズマブへのスイッチ 42 例）の治療開始前の患者末梢血全血の網羅的な遺伝子発現解析を行った。ACR 改善基準（ACR20、ACR50、ACR70）、DAS28 寛解、IL-6 の正常化の予測に対し、層間比較にて最小数で最大のパフォーマンスを示す分子としてそれぞれ 5、17、22、16、5 分子が抽出され、正確度はそれぞれ 73.8%、54.8%、31.0%、52.4%、60.0%、であった。これらの分子はカスタムチップを作成するための候補となる。一方、識別分子には IL-18、AKT1 substrate 1、IL-23 receptor が判別遺伝子として選択された。これらの分子は RA の病態形成に関わる可能性がある。

A. 研究目的

生物学的製剤は従来の抗リウマチ薬に比べ優れた治療効果を示すといえども、すべての患者に有効であるわけではない。ましてや、寛解にいたる症例は限られている。もし、長期の治療効果を治療開始前に予測することができれば、個々の患者に応じた治療薬の選択が可能となり、患者の QOL をより確実に改善できるとともに、医療経済的にも大きなメリットがある。

この目的を達成するために、これまでに、DNA チップを用いて治療前の関節リウマチ（RA）患者末梢血の遺伝子発現を網羅的に解析し、ヒト化抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）の 24 週後の治療効果（臨床的寛解）と寛解達成後のトシリズマブ休薬の指標となる IL-6 正常化を予測することが可能であるこ

とを報告した。特に、血中 IL-6 の正常化は体内での IL-6 産生そのものの低下、すなわち真の疾患活動性の消失を意味し、トシリズマブを少なくとも急激な再燃なく休薬できる可能性、いわゆるドラッグフリー寛解の可能性を示唆する。

実際に、トシリズマブ休薬後の効果持続率を検討した DREAM 試験では、休薬開始時点で血中 IL-6 が低下していた症例でドラッグフリー寛解が 1 年以上にわたり有意に高い頻度で持続した。

本年度は、より実用的なカスタムチップ化を目指して、治療効果判別遺伝子の新たな選択を行うとともに、その遺伝子の機能分類を行い、RA の病態形成における役割を検討した。

B. 研究方法

Agilent Whole Human Genome4x44K®を用いて、RA 患者 85 名(トシリズマブ 43 名、MTX からトシリズマブへのスイッチ 42 例)の治療開始前の患者末梢血全血の網羅的な遺伝子発現解析を行った。遺伝子発現量の評価は 1 色法 (Cy3) で行い、データ正規化は Gaussian Quantile Normalization を用いた。Gaussian Quantile Normalization は、全 Probe 数の発現値の分布を、ランダムに発生させた正規分布にしたもので(平均 0, 分散 1 になるようにしている。)、その特徴は、特に低発現領域の発現差を強調する傾向がある。

トシリズマブ治療群 43 名を学習セットとして、ACR response (CR20、ACR50、ACR70)、DAS 寛解(DAS28ESR<2.6、DAS28CRP<2.6)、ならびに IL-6 正常化(IL-6<20pg/ml、IL-6<35pg/ml)の「達成」、「未達成」の 2 群間で signal to noise ratio(SNR)にて比較し、さらに上位 300 プローブの中から weighted voting algorithm を用いて判別用遺伝子セットを抽出した。次に MTX からトシリズマブにスイッチした 43 例で判別能力を前向き試験でテストした。

(倫理面への配慮)

臨床試験は GCP に準拠して行った。患者のインフォームドコンセントを得た上で検査を行った。患者情報に関しては、治療施設・氏名・生年月日・住所などの情報を一切削除し、匿名化の下に行った。

C. 研究結果

今回の検討では、ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 寛解、IL-6 の正常化の予測に対し、層間比較にて最小数で最大のパフォーマンスを示す分子としてそれぞれ 5、17、22、16、5 分子が抽出され、正確度はそれぞれ 73.8%、54.8%、31.0%、52.4%、60.0%、陽性的中率 82.4%、40.0%、13.8%、40.0%、81.3%であり、陰性的中率 37.5%、68.2%、69.2%、63.6%、47.1%であった。これらの識別分子の中には、

IL-18、AKT1 substrate 1、IL-23 receptor 等の分子が含まれていた。

D. 考察

従来の解析ではサポートベクターマシンの用いたが、この方法では過学習になる傾向があった。そこで今回の解析では weighted voting algorithm を用いて判別用遺伝子セットを抽出した。結果的には、サポートベクターマシンの用いた従来の方法の方が、より正確な効果予測結果を示した。

効果予測に関しては、IL-6 の正常化を指標にした予測の際に、少ない判別遺伝子で比較的良好な結果を得た。一方、ACR20 に関しては、「達成」、「未達成」の割合が偏っているために見かけ上良い成績(正確度)が達成されたと考えられる。ACR70 はテストセットの成績が学習セットに比べて極端に落ちていた。これは過学習が生じたと考えられる。

今回の検討では、概ね 60%前後の正診率であり、必ずしもすべてが満足できるレベルとは言えないが、カスタムチップを作成するための候補となる。

一方、識別分子には IL-18、AKT1 substrate 1、IL-23 receptor が判別遺伝子として選択された。IL-18 はマクロファージから産生され、滑膜細胞からのマトリックス分解酵素の産生を促すとともに IL-6 やケモカインの産生を介して血管新生や骨・軟骨破壊に関与すると考えられる。また、AKT1 は IL-17 のシグナルに関わり、IL-23 は Th17 細胞の分化に重要である。

E. 結論

トシリズマブ投与前の遺伝子発現プロファイルによる治療効果予測の可能性が示された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther* 87:483-487, 2010.
2. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis - meta-analysis of 6 initial trials and 5 long-term extensions -. *Mod Rheumatol* 20: 222-232, 2010.
3. Sugino H, Lee HM, Nishimoto N. DNA microarray analysis of rheumatoid arthritis susceptibility genes identified by genome-wide association studies (GWAS). *Arthritis Res Ther* 12:401, 2010.
4. Nishimoto N, Takagi N. Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study. *Mod Rheumatol* 20:539-47, 2010
5. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod Rheumatol* 2010 Jun 24. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 西本憲弘. トシリズマブによる RA の治療 (完結編) - ドラッグフリーへの挑戦 - 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム 神戸. 2010.4.23-26

2. 杉野英彦、李慧敏、安達康雄、青木千恵子、西本憲弘. GWAS から得られた関節リウマチ感受性遺伝子の DNA マイクロアレイによる発現検討 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム神戸. 2010.4.23-26
3. 西本憲弘. 関節リウマチに対するトシリズマブ休薬後の効果持続期間の検討 (DREAM 試験) 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸. 2010.4.23-26
4. 西本憲弘. RA 患者における TCZ 休薬後の再燃に対する再投与の安全性と有効性 (RESTORE 試験) 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会 神戸. 2010.4.23-26
5. 西本憲弘、橋本 淳. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療から学んだ骨代謝における IL-6 の役割 第 25 回日本骨代謝学会シンポジウム 東京. 2010.7.21
6. 西本憲弘. 関節リウマチに対する IL-6 阻害治療と DNA チップによる効果予測. 第 31 回日本臨床薬理学会シンポジウム 2010.12.1
7. Nishimoto N, Drug free REmission after cessation of Actemra Monotherapy (DREAM study) EULAR2010. Roma. 2010.6.17.
8. Nishimoto N, Retreatment Efficacy and Safety of TOcilizumab in patients with rheumatoid arthritis at REcurrence (RESTORE study) EULAR2010. Roma. 2010.6.17.
9. Nishimoto N. Drug free REmission after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM study) ACR/ARHP 2009. Atlanta. USA. 2009.10.16-23.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

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—

研究分担者 石黒直樹 名古屋大学大学院医学研究科整形外科 教授

研究要旨

生物学的製剤の登場により関節リウマチ (RA) の治療目標は「寛解」といわれるようになった。一方、RA の病態は依然不明のまま、病態、患者の治療予後に関連するマーカーの開発は重要である。今回、RA の主症状たる関節炎の病態について、基質分解酵素の発現から検討するために、関節軟骨基質II型コラーゲンのコラゲナーゼ、カテプシンKそれぞれの特異的分解産物に注目し、血清中にて定量し、病態、治療予後との関連を検討することとした。

A. 研究目的

メトトレキサートおよび生物学的製剤の登場により、関節リウマチ (RA) 治療は劇的に変化した。近年広く提唱される「寛解」、機能障害生じさせないという高い治療目標のためには、関節機能を決定する軟骨の評価と、寛解率の高いといわれる病早期の病態理解が必要である。関節機能の維持には軟骨の温存が必須で、一度軟骨障害が起これば修復は困難であり、炎症抑制後にも関節破壊が進行することが知られている。さらに、軟骨の分解産物と炎症の関連についても指摘されている。しかしながら、現在のところ、軟骨破壊の程度を反映する血清マーカーとして確立されたものは存在しない。我々は、変形性関節症における軟骨基質変性について MMPs、特に collagenase 活性に注目し、関節破壊マーカーの開発を目指して *in vivo*、*in vitro* にて研究を継続してきた。近年、MMPs と異なる発現機序を持つとされる cathepsin K の軟骨破壊における役割が注目されている。今回、関節破壊マーカーとして collagenase による II 型コラーゲンの分解産物、さらに cathepsin K による I、II 型コラーゲンの分解産物を測定し、RA の疾患活動性、治療予後との関連を検討することとした。

B. 研究方法

名古屋大学整形外科にて治療中の関節リウマチ患者から、説明と、同意を得て、血液サンプルを採取し、血清を分離し、 -80°C で保存した。それぞれの患者について年齢、性、罹病期間、手術歴、腫脹、疼痛関節数、CRP、ESR、MMP-3 の炎症マーカー、疾患活動性指標 DAS28-CRP、ESR を計算した。軟骨破壊マーカーとして共同研究者 Dr. Poole、Mort らにより開発された II 型コラーゲンの collagenase、cathepsin K によるそれぞれの特異的切断端 (C2C,C1,2K) に対する抗体を用いた ELISA により (Poole et al. J Immunol Methods 2004, Mort et al. Am J pathol 2008)、それぞれの血中濃度を計測した。

(倫理面への配慮)

治療に対する介入研究ではなく、観察研究であり、倫理的な問題はないと考えられる。また、名古屋大学医学部倫理委員会にて審査、承認されており、個人情報 は 厳重に管理されている。

C. 研究結果

RA 患者 175 名について解析を行った。男性 35 名 女性 140 名 年齢 59.1 歳、罹病期

間 13.1 年、疾患活動性 DAS-CRP 2.70、DAS-ESR 3.34、CRP 0.52mg/dl、ESR 27mm/h、VAS 30mm、MMP-3 146ng/ml であり、C2C 63.4 ng/ml、C1, 2K 57.7 ng/ml (平均)であった。相関を見てみると C2C と C1,2K、C2C と MMP-3 に有意な相関を認めた($r=0.285$ $p<0.001$, $r=0.188$ $p=0.01$)。また、MMP の高い群 (上位 4 分位 >183)では C2C は有意に高値を示した ($p=0.03$)。

D. 考察

軟骨の破壊は、炎症程度と持続時間の積分値により規定されていると想定している。したがって、計測時点のみの炎症マーカー、疾患活動性との相関は少ないと考えられた。MMP-3 は、本来滑膜細胞由来である点から滑膜炎の指標と考えられる細胞外基質分解酵素であるが、collagenase の活性化に関与する酵素であり C2C との相関があったと考えられる。また、炎症の継続時間と関連する要素がありうると推論した。軟骨コラーゲンの分解と関連したことは早期の炎症沈静化が軟骨保護、すなわち長期にわたる真の関節破壊抑制に必要であることを示している可能性がある。今後、縦断的に経時的要素を検討する必要がある。また、コラーゲンに対する、collagenase 活性と MMP とは異なる発現、活性化機序を持つ cathepsin K 活性の比較から関節破壊の病態、および予後と関連を検討したい。さらに、cathepsin K の II 型コラーゲンに特異的な切断端に対する抗体を現在開発中で、さらなる比較検討を予定している。

E. 結論

コラゲナーゼによる II 型コラーゲン分解産物は MMP-3 と関連し、予後予測因子となりうることを示された。また、Cathepsin K 活性も RA の骨、軟骨基質破壊と関連し、collagenase 活性とは異なる病態との関与を示し、両者の比較は軟骨破壊について、さらなる病態理解につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

観察研究でとくに本研究による健康危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, et al. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol.* 20(3): 273-279. 2010
2. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 29(5):495-500.2010
3. Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 5: 273-275. 2010
4. Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N. Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci.* 15(4): 540-6. 2010

2. 学会発表

1. Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro. ALDH2 Polymorphisms and Annual Changes of Bone Mineral Density. Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting. 2010.3.6-9. New Orleans (USA)
2. Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Yoji Shido, Junji Wasa, Naoki Ishiguro. CT-guided needle biopsy for

- musculoskeletal lesions. 8Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting. 2010.2.24-27. Cebu (Philippines)
3. Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro. How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation *in vivo*? – Role of Cleavage of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis – 10International Symposium on biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology. 2010.1.26-29. Nagoya (Japan)
 4. 小嶋俊久, Mort JS, Poole AR, 石黒直樹. カテプシン K による尿中 II 型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化 – コラゲナーゼによる尿中 II 型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTx との比較 – 第 23 回日本軟骨代謝学会 2010.4.1-2 鹿児島
 5. 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦. 人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況 – 全国 10000 例の横断的疫学調査より –. 第 83 回日本整形外科学会 2010.5.27-30 東京
 6. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro. Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX. eular2010 2010.6.16-19 Rome (Italy)
 7. T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro. TBC Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan – Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologics eular2010 2010.6.16-19 Rome (Italy)
 8. 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部裕一郎、山本一彦、石黒直樹. 関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況 – 2つの多施設共同研究から – 第 22 回中部リウマチ学会 2010.9.4 新潟
 9. 小嶋俊久、John S. Mort, Anthony R. Poole, 石黒直樹. II 型コラーゲン分解におけるカテプシン K の役割 – コラゲナーゼによる II 型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較 – 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 2010.10.14-15 京都
 10. Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole. The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with measurement of cathepsin K-generated specific site. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society 2011.1.13-16 Long Beach (USA)
- H. 知的財産権の出願・登録**
- 特許 2 件
登録番号：特許第 4535691 号
発明の名称：生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体
特許公開：2010-70506
発明の名称：肺炎の治療および予防用医薬組成物
- 特許出願 1 件
特願 2003-410953

発明の名称： 軟骨修復用材料、および製造
方法

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

研究分担者 針谷正祥 東京医科歯科大学 薬害監視学講座 寄付講座教授

研究要旨

【研究目的】我が国では生物学的製剤の長期安全性に関するデータが不足しているため、『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)]』データベースを使用し、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用 RA 患者を対照として、TNF 阻害薬使用開始から 3 年間の SAE 及び重篤感染症の発現頻度、内容、TNF 阻害薬使用と重篤感染症発現の関連性などを詳細に解析した。

【方法】全国の RA 専門医療機関 23 施設から REAL に登録された患者のうち、REAL 登録時に TNF 阻害薬 [インフリキシマブ (IFX) またはエタネルセプト (ETN)] を開始した 727 例 (曝露群)、生物学的製剤非使用かつ非生物学的 DMARDs (nbDMARD) を開始 (変更・追加含む、一部患者は登録前から継続) した 571 例 (非曝露群) を対象とした。観察期間は TNF 阻害薬 (曝露群) または nbDMARD (非曝露群) 開始から最長 3 年間とした。多変量解析にはポワソン回帰分析を用いた。

【結果】SAE および重篤感染症発現率 (/100 患者・年) は曝露群 (観察期間 1480.1 患者・年) で 14.39、5.54、非曝露群 (観察期間 1104.1 患者・年) で 8.60、2.72 であった。SAE および重篤感染症の未調節発現率比は 1.67 (1.31-2.13)、2.04 (1.34-3.10) といずれも曝露群は非曝露群に比較して有意に高かった。ポワソン回帰分析により背景因子を調整した結果、3 年までの IFX または ETN 継続投与の重篤感染症発現における相対危険度は 1.98 (1.25-3.21) と有意に上昇していた。一方、TNF 阻害薬間の重篤感染症発現リスクには有意な差を認めなかった。

【結論】最長 3 年までの観察期間において IFX または ETN の継続投与は、TNF 阻害薬非曝露に比較して重篤感染症発現リスクを有意に上昇させることが示された。TNF 阻害薬投与時は、開始前のみならず、投与期間中も継続した感染症対策が治療継続のために重要である。本研究は、REAL 研究参加医療機関の先生方との共同研究である。

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。本研究では REAL データベースを用いて、TNF 阻害薬使用開始から 3 年間の重篤感染症を中心とする中・長期安全性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

REAL に参加している計 27 医療機関を対象とし、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（DMARD 治療を受けている患者には、6 か月以前からの継続患者を含む）を登録した。本研究では、フォローアップデータが得られた TNF 阻害薬曝露患者（曝露群、n=727）および生物学的製剤非曝露かつ非生物学的 DMARDs (nbDMARD) を開始（変更・追加含む、一部患者は登録前から継続）した患者（非曝露群、n=571）を対象とし、薬剤の使用開始から 3 年以内に生じた、SAE および重篤感染症の頻度・特徴を解析した。発現率は 100 患者・年あたりの件数で算出し、ポワソン分布に基づく 95%信頼区間を示した。

（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ならびに各参加施設の倫理委員会にて承認されている。本研究はヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に従い実施した。

C. 研究結果

観察開始時における患者背景を比較すると、曝露群は非曝露群に比較し有意に平均年齢が低く（曝露群 56.3 歳、非曝露群 59.3 歳、 $p<0.001$ ）、DAS28 (3/CRP) による平均疾患活動性が高く（曝露群 3.9、非曝露群 2.9、 $p<0.001$ ）、メトトレキサート (MTX) 平均使用量が高く（曝露群 7.6mg/週、非曝露群 6.4mg/週、 $p<0.001$ ）、プレドニゾン換算 10mg/日以上 of 副腎皮質ステロイドの使用率が高く（曝露群 9.1%、非曝露群 1.9%、 $p<0.001$ ）、糖尿病合併率が有意に高かった（曝露群 12.0%、非曝露群 5.8%、 $p<0.001$ ）（表 1）。

SAE の発現件数は、曝露群で 213 件、非曝露群で 95 件であり、そのうち重篤感染症は曝露群 82 件、非曝露群で 30 件であった。重篤感染症のうち呼吸器感染症が曝露群では 42 件、51.2%、非曝露群では 15 件、56.7%

を占めた。SAE および重篤感染症発現率 (/100 患者・年) (95%信頼区間) は曝露群（観察期間 1480.1 患者・年）で 14.39 (12.55-16.42)、5.54 (4.44-6.84)、非曝露群（観察期間 1104.1 患者・年）で 8.60 (7.00-10.47)、2.72 (1.87-3.83) であった。SAE および重篤感染症の未調整発現率比は 1.67 (1.31-2.13)、2.04 (1.34-3.10) といずれも曝露群は非曝露群に比較して有意に高かった。

ポワソン回帰分析により背景因子を調整した結果、3 年までの IFX または ETN 継続投与の重篤感染症発現における相対危険度は 1.98 (1.25 - 3.21) ($p=0.00415$) と有意に上昇していた。その他に、年齢、慢性肺疾患、観察期間中の平均 MTX 投与量 8mg/週超、観察期間中の平均 PSL 投与量 10mg/日以上、観察期間中の平均 DAS28 (3/CRP) が重篤感染症発現に関連する因子として抽出された（表 2）。TNF 阻害薬間の重篤感染症発現リスクの違いを検討するため、曝露群の各患者の 1 剤目の TNF 阻害薬投与期間に解析対象期間を限定して、背景因子を調整したポワソン回帰分析を実施した。その結果、TNF 阻害薬の種類は重篤感染症発現頻度と関連しないことが示された。

D. 考察

欧米のレジストリーを用いた解析では、重篤感染症発現リスクは投与開始から半年間は TNF 阻害薬曝露群で高いが、その後は TNF 阻害薬非曝露群間との差がなくなると報告されている。一方、本研究では重篤感染症発現リスクの上昇は開始後半年間に限らず、3 年までの解析でも認められた。この違いには、人種および環境要因の差、重篤あるいは重症感染症の定義、非曝露群の RA 治療内容、年齢・合併症などの患者背景因子、観察期間の定義などが影響した可能性が考えられる。

E. 結論

最長 3 年までの観察期間において IFX また