

2. 学会発表

1. 川合眞一、西本憲弘. シンポジウム. 日本初の創薬をめざして. わが国の成功例: 抗 IL-6 受容体抗体、トシリズマブの基礎と臨床開発. 第 28 回日本医学会総会 2011. 2011.4.8-10
2. 西本憲弘. シンポジウム. 免疫システムの臨床応用: 課題と今後の展望. 抗 IL-6 受容体抗体による炎症性免疫疾患の治療. 第 28 回日本医学会総会 2011. 2011.4.8-10
3. 西本憲弘. 炎症性免疫疾患に対する IL-6 阻害治療—from bench to bedside—. 第 54 回日本腎臓学会学術総会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2011.6.16
4. 西本憲弘. 免疫内科における免疫抑制剤の使い方. スリーサム 2011 京都 第 45 回日本眼炎症学会. 2011.7.8
5. 西本憲弘. シンポジウム. 生物学的製剤の効果から見た成人の RA の炎症病態. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
6. 西本憲弘. ランチョンセミナー. 実臨床におけるエタネルセプトの有効な使用法—ケーススタディ: 迷った末の選択—. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
7. 和田雅史、李 慧敏、青木千恵子、杉野英彦、村上美帆、松谷隆治、越智隆弘、西本憲弘. ワークショップ. RA 患者と関節炎を呈する DNasell KO マウスの骨髄における免疫機能異常の類似性. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
8. 杉野英彦、李 慧敏、青木千恵子、和田雅史、村上美帆、松谷隆治、越智隆弘、西本憲弘. ワークショップ. 破骨細胞形成における s100A4 の機能解析. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
9. 李 慧敏、杉野英彦、青木千恵子、島岡康則、越智健介、越智隆弘、西本憲弘. ワークショップ. 関節リウマチ (RA) の骨髄細胞における免疫関連遺伝子の発現異常. 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 神戸ポートピアホテル. 兵庫. 2011.7.18-20
10. 中野直子、森谷夕造、竹本幸司、中野威史、石井榮一、伊藤卓夫、西本憲弘. 家族性高コレステロール血症及び若年性特発性関節炎の治療中に高安動脈炎を発症したシトステロール血症の一例. 第 21 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会. 神戸国際会議場. 兵庫. 2011.10.14-16
11. 松谷隆治、村上美帆、李 慧敏、杉野英彦、西本憲弘. 毒性水準下レベルの水銀が誘導する自己抗体産生機構の解明. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会ワークショップ. 幕張メッセ. 千葉. 2011.11.27-29
12. 北浦一孝、松谷隆治、藤井克樹、白井顕治、鈴木さつき、高崎智彦、小笠原康悦、西本憲弘、倉根一郎、鈴木隆二. 新世界ザルにおける T 細胞受容体 B 鎖遺伝子の CDR3 領域における正の選択. 第 40 回日本免疫学会総会・学術集会. 幕張メッセ. 千葉. 2011.11.27-29.
13. 西本憲弘. シンポジウム臨床薬理と最新治療: リウマチ膠原病. 関節リウマチに対する分子標的治療. 第 32 回日本臨床薬理学会年会. 2011.12.1
14. 松谷隆治、李穎、村上美帆、松井 聖、關口昌弘、藤井隆夫、大村浩一郎、前田恵治、黒岩孝則、入交重雄、井村嘉孝、川人豊、三森経世、佐野統、西本憲弘、ABROAD 研究グループ. 生物学的製剤未使用の活動性 RA 患者における T 細胞サブセット解析. 第 26 回日本臨床リウマチ学会. パシフィコ横浜. 神奈川. 2011. 12.3-4
15. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Nishimoto N. Underexpressions of mitochondrial-DNA encoded ATP synthesis-related

- genes and of DNA repair genes in systemic lupus erythematosus. The Asia Pacific League of Association of Rheumatology (APLAR) Symposium 2011, Taipei. 2011.4.15-17
16. Sugino H, Lee HM, Ochi T, Nishimoto N. Suppression of intracellular S100A4 utilizing siRNA inhibits osteoclastogenesis. EULAR2011. London. 2011.5.25-28.
 17. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Shimaoka Y, Ochi T, Nishimoto N. Comparisons of MHC class I molecule expressions in bone marrow (BM) cells and peripheral blood cells (PBCS) of rheumatoid arthritis (RA). EULAR2011. London. 2011.5.25-28.
 18. Matsutani T, Murakami M, Lee HM, Sugino H, Nishimoto N. Subtoxic dose of mercury reduces splenic marginal zone B cells, resulting in the increase in autoantibodies in murine mercury-induced autoimmunity ACR/ARHP 2011. Chicago. USA. 2011.11.5-9.
 19. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Murakami M, Matsutani T, Ochi T, Nishimoto N. Correlations between S100 gene expression levels and the local and systemic inflammatory markers (matrix metalloproteinase-3, MMP3; erythrocyte sedimentation rate, ESR) in rheumatoid arthritis patients. ACR/ARHP 2011. Chicago. USA. 2011.11.5-9.
 20. Nishimoto N, Murakami M, Matsutani T, Hashimoto J, Takagi N. Interleukin-6 as a therapeutic target in locomotor disorders. Bio-Rheumatology International Congress. Tokyo. Japan. 2011.11.14-16.
 21. Lee HM, Aoki C, Shimaoka Y, Ochi K, Ochi T, Nishimoto N. Abnormal expressions of immune response-related genes in RA bone marrow cells. Bio-Rheumatology International Congress. Tokyo. Japan. 2011.11.14-16.
 22. Lee HM, Sugino H, Aoki C, Umegaki N, Katayama I, Furukawa F, Nishimoto N. Association between SLE patients with or without photosensitivity and the expression of mitochondrial encoded ATP synthesis-related and DNA repair genes. The 5th Autoimmunity Congress Asia (ACA 2011), Singapore, 2011.11.17-19.
 23. Murakami M, Matsutani T, Aoki C, Lee HM, Li Y, Nishimoto N. Blocking interleukin-6 signal ameliorates inflammatory manifestations and laboratories of cachexia in a patient with malignant mesothelioma: A case study. The 6th Cachexia Conference. Milan, Italy. 2011,12.8-10.
- 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
－膝関節破壊に対する生物学的製剤の中期（5年）成績－

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
研究協力者 小嶋俊久 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 講師

研究要旨

関節リウマチ治療の目的は患者、QOL、身体機能を最大限、長期にわたり保つ維持することであり、そのために、寛解は関節炎症状を限りなく“ゼロ”にすることと提唱されている。荷重大関節の関節機能破壊に対する生物学的製剤の治療効果について検証した。併せて、生物学的製剤治療下の人工関節置換術が、どのような患者に行われているかその実態を調査した。人工関節は生物学的製剤治療開始時すでに関節破壊が進行した患者で75%を占めていた。膝関節炎を持つ患者はより高い疾患活動性患者であり、積極的治療を要すると考えられた。荷重関節では軟骨破壊をより厳密にコントロール必要もあり、局所炎症、軟骨破壊のマーカーの意義も大きい。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 治療において生物学的製剤 (Bio) は非常に有効な治療法であるが、その長期成績は不明な点が多く、特に膝関節に代表される荷重大関節に対する中、長期治療成績についてはほとんど報告がない。我が国においても2003年以降、約8年のBioによる治療経験を持つに至っている。膝関節炎は、罹患頻度も比較的高く、高疾患活動性患者の特徴であり、局所炎症が全身的疾患活動性に与える影響も大きい。また、荷重関節である膝関節は骨破壊のみならず軟骨破壊が、長期にわたる関節機能に大きく関わることは明らかである。今現在の最大の治療目的である中期にわたる身体機能、QOL維持には、膝関節の評価は必須である。今回、我々は、Bio治療について、3年以上、平均5年間の中期成績を膝関節破壊抑制効果から後ろ向き研究により検討することとした。

B. 研究方法

2008年5月までに名古屋大学病院においてBio療法を開始したRA156例 (infliximab

80例、etanercept 76例) を対象として、開始時および最終経過観察時における疾患活動性 (DAS28-CRP)、膝関節炎の有無、膝関節のX線評価 (Larsen grade: LG) を調査した。観察期間中のLGの進行を検討し、人工膝関節置換術 (TKA) を endpoint とした膝関節生存をKaplan-Meier法を用いて算出した。

(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、個人情報 は 厳密に管理されている。

C. 研究結果

治療開始年齢 52.4 歳、罹病期間 11.2 年、DAS28-CRP 5.20、観察期間は平均 62 ヶ月 (37-115 ヶ月) であった。膝関節生存については 95% 追跡可能であった。膝関節炎は、141 関節にあり (有群)、130 膝は無症状であった (無群)。有群で開始時有意に疾患活動性は高く (表 1)、49% は、すでに LG III-IV であった (表 2)。無群で 1 膝、有群で 34 膝 TKA が施行された。LG III-IV 群の膝生存率は 5

年で約 60%、開始時 LG0-II は約 10%であった (p<0.001、手術までの平均観察期間はそれぞれ 17.9 ヶ月、34.8 ヶ月)。TKA された膝の 77% (27/35 例) は開始時すでに LG III-IV であった。開始時 LG0-II の膝でも開始時症状有群は無群に比し有意に膝生存率が低かった (p=0.02)。この有群では、最終観察時も症状は 36%に残存した。膝症状消失群で 10%に、症状残存群で 58%に LG の増悪があった。無群では 9%に膝症状出現、残存し、その 67%で LG の増悪があった。膝症状出現のなかった群では 14%の LG の増悪があった (図 1)。

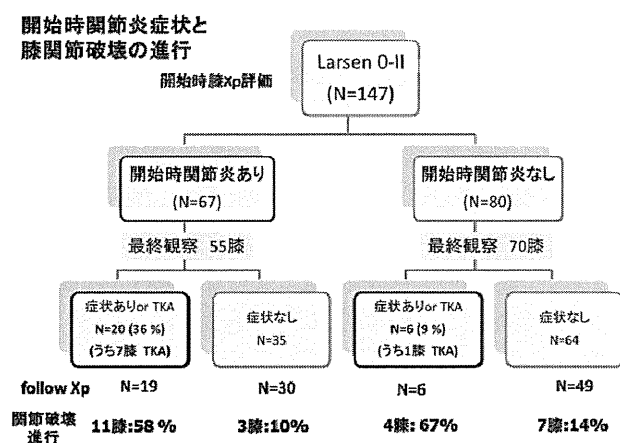
表 1

Variables	Total		Knee arthritis				p-value
	Mean	SD	あり		なし		
			Mean	SD	Mean	SD	
Age	52.1	14.9	52.0	14.9	52.3	15.0	.889
Disease Duration	10.9	9.2	9.1	8.2	13.2	10.0	.006
DAS28-CRP	5.21	1.17	5.42	1.16	4.96	1.14	.031
MTX use (%)	72.4%		71.3%		73.9%		.857
MTX dose (mg/week)	7.7	2.4	7.8	2.5	7.5	2.3	.439
PSL use (%)	59.0%		57.5%		60.9%		.744
PSL dose (mg/day)	5.2	2.2	5.2	2.3	5.2	2.1	.949

表 2

X-p評価 (Larsen)	膝症状			
	なし	(%)	あり	(%)
0	17	21.0	6	4.6
I	41	50.6	26	19.8
II	22	27.2	35	26.7
III	1	1.0	39	29.8
IV	0	0	25	19.1
total	81	100	131	100

図 1



D. 考察

膝関節炎を有する例は高疾患活動性であり、現状では Bio 開始時に約半数が関節破壊進行例で、経時的に TKA となっていた。膝関節炎の無い症例は Bio 治療後に膝関節炎が出現してくる確率は低く、膝関節炎出現前、または出現早期の介入により関節破壊進行を抑制し、膝温存率は改善すると考える。一方、関節炎鎮静していても、二次的に関節破壊が進行したと考えられる症例もあり、この点からも、より速やかに関節炎を鎮静させる必要があると考えられた。膝関節の LG0-II でも約 10%が TKA となっており、MTX 増量、生物学的製剤の導入時期のさらなる治療の最適化を目指す研究の必要があると考えられる。このため、昨年度横断的研究を行った、II 型コラーゲンの分解産物に注目した軟骨破壊に係わる biomarker についても検討を広げる予定である。

E. 結論

膝関節炎を有する症例では、早期から積極的な薬物治療が必要である。関節炎症による軟骨破壊により、局所炎症の遷延の可能性、沈静後の二次性変形性関節症の発生があり、積極治療の導入タイミングのみならず、炎症鎮静までの速度も治療成績のさらなる向上のための重要なポイントと思われる。

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. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Terabe K, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Fujibayashi T, Kojima M, Ishiguro N; for the TBC.Study protocol

- of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol*. DOI: 10.1007/s10165-011-0518-4.
2. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Terabe K, Fukaya N, Tsuchiya H, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Ishiguro N. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Mod Rheumatol*. DOI: 10.1007/s10165-011-0528-2
 3. Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Shioura T, Kanayama Y, Hirano Y, Ishiguro N. Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. DOI: 10.1007/s10165-011-0527-3
 4. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Tsuboi S, Ishiguro N. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis patients with a history of deep prosthetic joint infection: a report of four cases. *Mod Rheumatol*. 21(5): 542-7. 2011
 5. Hayashi M, Kadomatsu K, Kojima T, Ishiguro N. Keratan sulfate and related murine glycosylation can suppress murine cartilage damage in vitro and in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 409(4): 732-7. 2011
 6. Hiraiwa H, Sakai T, Mitsuyama H, Hamada T, Yamamoto R, Omachi T, Ohno Y, Nakashima M, Ishiguro N. Inflammatory effect of advanced glycation end products on human meniscal cells from osteoarthritic knees. *Inflamm Res*. 60(11): 1039-48. 2011
 7. Yoda M, Sakai T, Mitsuyama H, Hiraiwa H, Ishiguro N. Geranylgeranylacetone suppresses hydrogen peroxide-induced apoptosis of osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Sci*. 16(6):791-8. 2011
2. 学会発表
1. 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
石黒直樹、小嶋俊久
生物学的製剤の種類と外科治療のリスク
 2. 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
小嶋俊久、林 真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、石黒直樹
RA手術周術期での注意点－手術療法のrisk-benefitを考える－
 3. 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
小嶋俊久、林 真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子浩史、小口 武、高木英希、矢部裕一朗、平野裕司、石川尚人、三宅洋之、藤林孝義、加藤武史、石黒直樹
継続率からみた生物学的製剤の治療現状と予後予測－多施設（TBC）登録1481例より－
 4. 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
小嶋俊久、矢部裕一朗、林 真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、小早川知範、斉藤 究、塩浦朋根、金子浩史、平野裕司、石黒直樹
トシリズマブ治療時のCRPのモニタリングの意義－多施設共同研究（TBC）より－

5. 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20
神戸
林 真利、小嶋俊久、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹、小口 武、金子敦史、
高木英希、金山康秀、平野裕司、三宅洋之、
石川尚人、矢部裕一郎、加藤武史、藤林孝
義
エタネルセプトの投与回数による検討
—TBC のデータから—
6. 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20
神戸
松原浩之、小嶋俊久、林 真利、舟橋康治、
加藤大三、石黒直樹、金子敦史、高木英希、
三宅洋之、小口 武、平野裕司、石川尚人、
矢部裕一郎
開始時疾患活動性からみたエタネルセプ
トの継続率—多施設研究グループからの
検討—
7. 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20
神戸
服部陽介、小嶋俊久、石黒直樹、金子敦史、
平野裕司、藤林孝義、寺部健哉
名古屋大学整形外科関連施設 (TBC) にお
ける RA に対するアダリムマブ投与中止
例の検討
8. 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20
神戸
加藤大三、小嶋俊久、林 真利、舟橋康治、
松原浩之、花林雅裕、石黒直樹、藤林孝義、
竹本東希、嘉森雅俊、塩浦朋根、坪井声示
インフリキシマブ療法におけるプレドニ
ゾロン前投薬の効果に関する検討
9. 第 23 回中部リウマチ学会 2011.9.3 長
野
小嶋俊久、金子敦史、石川尚人、平野裕司、
三宅洋之、林 真利、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹
生物学的製剤使用中の有害事象発生の経
年的変化—多施設生物学的製剤治療研究
(TBC) 登録症例から—
10. 第 23 回中部リウマチ学会 2011.9.3 長野
林 真利、小嶋俊久、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒 直樹
infliximab 初回投与後に発症した肺炎球
菌性多発関節炎の一例
11. 第 23 回中部リウマチ学会 2011.9.3 長
野
舟橋康治、小嶋俊久、林 真利、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹、杉浦一充
乾癬性関節炎症例に対する 3 例の
Adalimumab の使用経験
12. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
2011.10.20-21 前橋
小嶋俊久、林 真利、舟橋康治、加藤大三、
松原浩之、石黒直樹、J.S.Mort、A.R.Poole
関節リウマチ患者における血中 II 型コラ
ーゲン分解産物の軟骨破壊マーカーとし
ての意義
13. 第 26 回日本整形外科学会基礎学術集会
2011.10.20-21 前橋
服部陽介、小嶋俊久、加藤大三、石黒直樹
選択的エストロゲンモジュレーターは
TNF- α により誘導される軟骨細胞のアポ
トーシスを ERK1/2 経路を介して阻害す
る
14. ACR2011 2011.11.5-9 シカゴ
Toshihisa Kojima
Early Aggressive Intervention for
Rheumatoid Arthritis Increases Rate of
Remission Defined Using a Boolean
Approach in Clinical Practice with
Tocilizumab
15. 第 25 回日本軟骨代謝学会 2012.3.9-10
名古屋
小嶋俊久、岡 敬之、吉村典子、Poole AR、
石黒直樹
OA 発生要因と II 型コラーゲン分解産物
の関連
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
特許 1 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

特許出願 2件

・特許出願：2010-1065

公開番号：特許公開 2011-140450

発明の名称：がん骨移転治療薬

・特許出願 2008-241066

公開番号：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

2. 実用新案登録

3. その他

生物学的製剤の投与継続率と中止理由および有害事象による中止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】 これまで、RA 患者における TNF 阻害薬間の投与継続率の比較に関する報告は存在するが、IL-6 受容体阻害薬と TNF 阻害薬の投与継続率と中止理由の比較、および有害事象による中止リスク因子の同定は未だ行われていない。そこで、『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、TNF 阻害薬又は IL-6 受容体阻害薬使用開始から 2.5 年間の投与継続率、中止理由の比較及び有害事象 (AE) による中止リスクを詳細に解析した。

【方法】 全国の RA 専門医療機関 27 施設から REAL に登録された患者のうち、REAL 登録時にインフリキシマブ (IFX) またはエタネルセプト (ETN) またはトシリズマブ (TCZ) を開始した患者 [IFX 使用患者群 (IFX 群 412 名)、ETN 使用患者群 (ETN 群 442 名)、TCZ 使用患者群 (TCZ 群 168 名)] を対象とした。観察期間は IFX または ETN または TCZ の開始から最長 2.5 年間とした。中止理由は AE の発現、効果不十分 (LOE)、疾患活動性の低下、その他の 4 種類に分類した。多変量解析には Cox 比例ハザードモデルを用いた。

【結果】 IFX 群では 157 名 (38.1%)、ETN 群では 130 名 (29.4%)、TCZ 群では 51 名 (30.4%) が生物学的製剤を中止した。最も多く報告された中止理由は IFX 群では LOE、ETN では AE、TCZ 群では LOE と AE の発現だった。IFX 群における疾患活動性の低下による中止率は他 2 群と比較して有意に高かった (IFX 群 13.4%、ETN 群 5.4%、TCZ 群 3.9%)。Cox 比例ハザード (HR) 分析により背景因子を調整した結果、IFX (HR1.69[1.14-2.51]) または TCZ (HR1.98[1.04-3.76]) の使用、年齢 10 歳増加毎 (HR1.64[1.38-1.97])、過去に使用した非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の数 ≥ 3 (HR1.87[1.30-2.67]) が AE による投与中止リスク因子として同定された。

【結論】 最長 2.5 年までの観察期間において投与中止理由の内訳は治療群によって異なり、IFX または TCZ を使用した場合には、ETN に比較して AE による投与中止リスクが有意に高いことが示された。本研究は、REAL 研究参加医療機関との共同研究である。

A. 研究目的

生物学的製剤による関節リウマチ (RA) の治療戦略を確立するには、投与中止例の解析が必要不可欠である。そこで、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)]』を用いて、Tumor necrosis factor 阻害薬 (TNF 阻害薬) であるインフリキシマブ (IFX)、エタネルセ

プト (ETN) と、Interleikin-6 (IL-6) 阻害薬であるトシリズマブ (TCZ) の投与継続率と中止理由の比較および AE による投与中止リスク因子を同定することを目的とする本研究を実施した。

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疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) 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。本研究では、フォローアップデータが得られた IFX 使用群 (IFX 群、n=412)、ETN 使用群 (ETN 群、n=442) および TCZ 使用群 (TCZ 群、n=168) を対象とし、薬剤の使用開始から 2.5 年の投与継続率、中止理由を比較し、AE による投与中止リスク因子を解析した。中止理由は AE の発現、LOE、疾患活動性の低下、その他の 4 種類に分類した。投与継続率は Kaplan-Meier 法を用いてログランク検定により比較した。AE による投与中止に関連する因子を同定するため、Cox 比例ハザードモデルを用いて観察開始時における患者背景因子で調整したハザード比 (HR[95%信頼区間]) を算出した。

(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、ETN 群と TCZ 群は IFX 群に比較し有意に高齢で ($p<0.001$)、肺疾患 ($p<0.001$) や糖尿病 ($p=0.015$) の合併率が有意に高かった。REAL 登録前の生物学的製剤の非使用率は IFX では 96.4%、ETN 群では 83.9%、TCZ 群では 46.4%だった ($p<0.001$)。経口ステロイド薬の使用率 ($p=0.008$) は ETN 群で有意に高かった (表 1)。

生物学的製剤を中止した人数は IFX 群では 157 名 (38.1%)、ETN 群では 130 名 (29.4%)、TCZ 群では 51 名 (30.4%) だった (χ^2 乗検定 $p=0.019$)。中止理由の内訳は各治療群で異なっており (χ^2 乗検定 $p=0.026$)、疾患活動性の低下による中止率は

IFX 群では 13.4%と他 2 群と比較して有意に高かった (ETN 群 5.4%、TCZ 群 3.9% χ^2 乗検定による調整済み残差 $p<0.005$) (表 2)。最も多く報告された中止理由は IFX 群では LOE、ETN では AE、TCZ 群では LOE と AE だった。中止理由別の投与中止率を 3 群間で比較したところ、AE による中止率は 3 群間で統計学的有意差は認められなかった (図 1A)。LOE による中止率は ETN 群と比較して IFX 群 ($p=0.004$) と TCZ 群 ($p=0.041$) で有意に高く (図 1B)、IFX 群の疾患活動性の低下による中止率は ETN 群と比較して有意に高かった ($p=0.001$) (図 1C)。AE または LOE による中止率は ETN 群と比較して IFX 群 ($p=0.009$) や TCZ 群 ($p=0.020$) で有意に高かった (図 1D)。

Cox 比例ハザード分析により背景因子を調整した結果、IFX または TCZ の投与は AE による中止リスクを有意に上昇させた (IFX HR 1.69[1.14-2.51]、TCZ HR 1.98[1.04-3.76])。その他に、年齢 10 歳増加毎 (HR 1.64 [1.38-1.97])、過去に使用した DMARDs の数が 3 つ以上であること (HR 1.87 [1.30-2.67]) が AE 中止リスクに関連する因子として抽出された。

D. 考察

本研究において生物学的製剤中止理由に治療群間で差が認められた。IFX 群における疾患活動性の低下による中止率が他 2 群と比較して有意に高かった理由として、IFX 投与中止後も低疾患活動性維持が可能であるというエビデンスに基づいた医師の処方行動が考えられる。一方で最も多く報告された中止理由が LOE であったことについては、抗 IFX 抗体による効果減弱の影響等が考えられた。また、TCZ 群における LOE による中止率が ETN と比較して高かった理由は過去の生物学的製剤非曝露の患者の割合が低かった可能性が考えられた。

E. 結論

最長 2.5 年間の TNF 阻害薬と IL-6 受容体阻害薬の投与継続率と中止理由を比較した結果、各治療群における中止率・中止理由が異なっていること、患者背景因子で調整すると、ETN と比較して IFX または TCZ の投与は、AE による投与中止リスクが高いことが明らかになった。

本研究は、以下の REAL 研究参加医療機関との共同研究である。埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科、産業医科大学第一内科、筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科、横浜市立大学病態免疫制御内科、北海道大学第 2 内科、東京警察病院、順天堂大学膠原病内科、京都大学免疫・膠原病内科、香川大学第一内科、国立病院機構相模原病院、東京都立健康長寿医療センター、佐世保中央病院、長崎大学第一内科、神戸大学リウマチセンター、東京大学アレルギー・リウマチ内科、青梅市立総合病院、東京医科大学リウマチ・膠原病内科、神戸大学整形外科、国立病院機構長崎医療センター、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター、慶應義塾大学リウマチ内科、倉敷広済病院、横浜市立みなと赤十字病院、東京医科大学リウマチ膠原病内科、東京共済病院、帝京大学ちば総合医療センター血液・リウマチ内科

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S. Safety and Efficiency of Various Dosages of Ocrelizumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Study. J Rheumatol. (in press.)

2. Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Methotrexate and trimethoprim -sulfamethoxazole use for PCP prophylaxis. J Rheumatol. 38(4): 777, 2011.
3. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Toma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M, for the REAL Study Group. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL). J Rheumatol. 38(7): 1258-64, 2011.
4. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. Ann Rheum Dis. 70(12): 2148-51, 2011.

2. 学会発表

1. M. Harigai. Clinical characteristics of and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF antagonists. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2011, 示説, London, 2011.06
2. M.Tanaka, Y.Tanaka, M. Doi, et al. Life Prognosis of Patients with Rheumatic Diseases with Respiratory Involvements- A Retrospective, Multi-center Study of 887 Cases. 2011

Symposium of the Asia Pacific League
of Associations for Rheumatology, 示説,
Taipei, 2011.04

3. M. Harigai, T. Nanki, R. Koike, et al.
Biological agents in rheumatoid
arthritis and risk of malignancy

-results from the nation-wide cohort
study in Japan, 示説, Chicago, 2011.11

- H. 知的財産権の出願・登録
なし

表1 各治療群の観察開始時における臨床的特徴

	IFX 群	ETN 群	TCZ 群	p 値
平均年齢 (歳)	53.6	58.5	59.8	<0.001
女性 (%)	85.9	78.1	80.4	0.011
Class (3or4) (%)	24.8	31.2	27.4	0.108
過去に使用した DMARDs \geq 3 (%)	41.0	54.5	31.5	<0.001
生物学的製剤の非暴露率 (%)	96.4	83.9	46.4	<0.001
DAS28 (3/CRP)	4.5	4.5	5.1	0.056
MTX 投与 (%)	99.3	44.6	44.0	<0.001
PSL 投与 (%)	68.9	73.1	60.1	0.008
慢性肺疾患 (%)	22.6	36.7	40.5	<0.001
糖尿病 (%)	8.5	14.9	12.5	0.015

IFX=インフリキシマブ、ETN=エタネルセプト、TCZ=トシリズマブ Class=Steinbrocker's Class、DAS=disease activity score、CRP=C-reactive protein、MTX=メトトレキサート、PSL=プレドニゾン

表2 各治療群における投与中止理由の割合 (%)

中止理由	IFX 群 (n=157)*	ETN 群 (n=130)*	TCZ 群 (n=51)*
AE	36.3	43.8	45.1
LOE	43.3	36.2	45.1
疾患活動性の低下	13.4	5.4	3.9
その他	7.0	14.6	5.9

IFX=インフリキシマブ、ETN=エタネルセプト、TCZ=トシリズマブ、AE=有害事象、LOE=効果不十分
*投与中止人数

図1 中止理由別の累積投与継続率

図1A AEによる中止

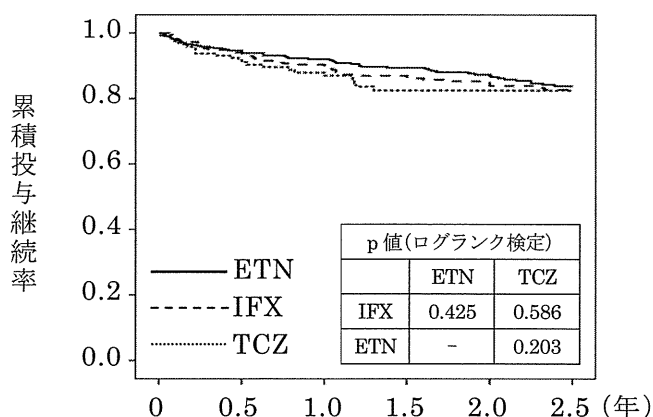


図1B LOEによる中止

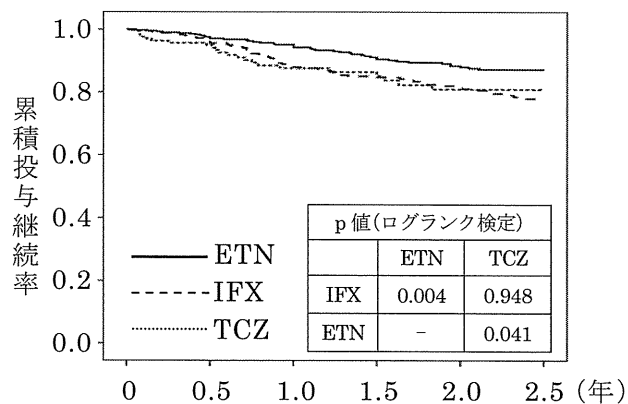


図1C 疾患活動性の低下による中止

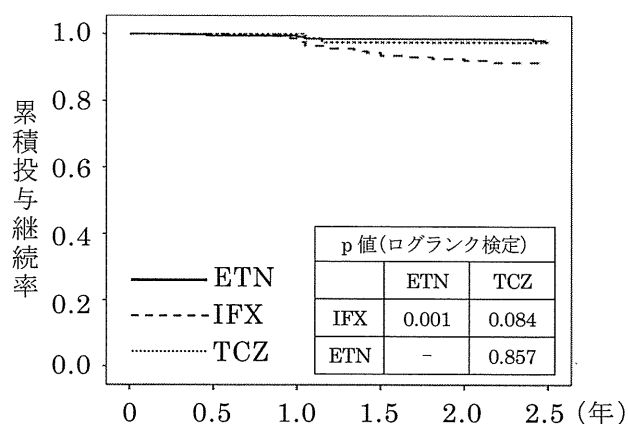
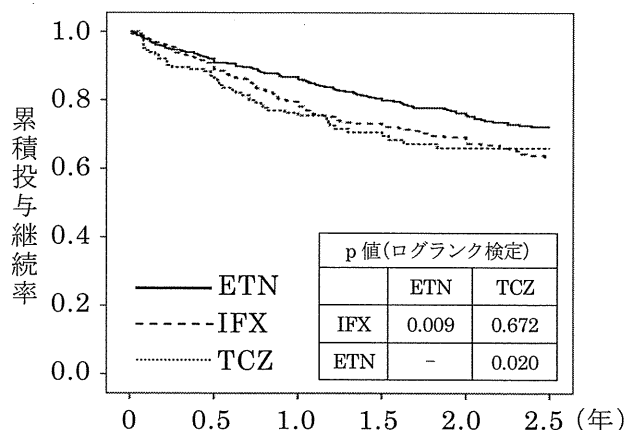


図1D AEまたはLOEによる中止



Kaplan-Meier 法により累積継続率を算出し、図示した。薬剤間の比較はログランク検定により実施した。

コンジョイント分析の手法を用いた RA 生物学的製剤の自己負担軽減の妥当性に関する研究

研究分担者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学・特任教授
研究協力者 五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学・特任助教

研究要旨

生物学的製剤へのアクセスを確保するための患者自己負担軽減策の妥当性を、複数の要因が意思決定に与える影響を定量化するコンジョイント分析により評価した。設定した 6 因子すべてが有意に影響しており、自己負担額、QOL への影響、病気の持続期間、生命予後への影響、総患者数、治療薬の有無の順に影響が大きかった。関節リウマチに対する生物学的製剤の特性は、96 通りの組み合わせ中、12 番目に高い数値（97.4%）となった。生物学的製剤がそのアクセスの保障のために患者自己負担割合の引き下げの是非を考慮する価値のある優れた薬剤であることが、定量的な分析によって示された。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）に対する生物学的製剤を中長期にわたって連用する場合、現行制度のもとでの患者自己負担額は年間 50 万円程度と高額になる。

生物学的製剤へのアクセスを確保するための患者自己負担軽減策の妥当性を、複数の要因が意思決定に与える影響を定量化するコンジョイント分析の手法を用いて評価する。

B. 研究方法

インテージ株式会社の WEB パネルを用いたコンジョイント分析を実施し、どのような疾患／薬剤が「自己負担割合をさらに軽減する」のにふさわしいかを調査した。

具体的には、影響しうる因子として生命予後への影響（低い・高い）、QOL への影響（低い・高い）、疾患の治療薬の有無（あり・なし）、総患者数（5,000 人・50,000 人・500,000 人）、病気の持続期間（短い・長い）、一ヶ月の自己負担額（10,000 円・100,000 円）の 6 因子を設定した。

$2 \times 2 \times 2 \times 3 \times 2 \times 2 = 96$ 通りの組み合わせを直交計画法を用いて 28 問に整理したうえ

で、1 人の回答者あたり 14 問について、「このような病気について、医療費のうち患者が払う金額『自己負担金額』を表示の金額よりさらに低くすべきと思うかどうかをお答えください」と質問した。なお、具体的な質問文の記述様式は、Table に示したとおりである。調査は 1,163 人のサンプルに対して実施した。

回答はパネルロジットモデルを用いて解析し、各因子の影響を算出した。

直交計画法を用いた質問票の作成は PASW Statistic 18.0（IBM）を、パネルロジットモデルを用いた回帰分析は STATA 11.0 MP（STATA）を用いて実施した。

（倫理面への配慮）

本研究では WEB パネルのみを用い、なおかつ調査会社側で匿名化済の回答データのみを用いて解析を行うため、倫理面での問題は発生しない。

C. 結果

6 因子すべてが、自己負担割合低下の賛否に有意に関連していた。

それぞれの因子のロジスティック回帰係数

は、絶対値で大きい順に以下の如くであった。

自己負担額 (cost)	2.61
QOL への影響 (qol)	0.98
病気の持続期間 (duration)	0.89
生命予後への影響 (life year)	0.83
疾患の治療薬の有無 (drug)	-0.18
総患者数 (patient number)	0.11

すなわち、「自己負担額が高く、QOL への影響が大きく、病気の持続期間が長く、生命予後への影響が大きく、治療薬が存在せず、総患者数が多い」疾患が、自己負担金額をさらに低くするのに最も相応しい疾患と判断された。

RA に対する生物学的製剤の特性（生命予後への影響小さい、QOL への影響大きい、治療薬あり、総患者数 50 万人、病気の持続期間長い、自己負担額月 10 万円）を当てはめると、97.4%の人が「自己負担金額を低くすべき」と考える結果となった。96 通りの組み合わせ中、12 番目に高い数値となった。

なお回帰式に数値を当てはめた結果では、最も高い値（1 位）が 99.0%、最も低い値（96 位）が 25.6%となった。順位を横軸に、「引き下げてもよい」と考える確率を縦軸に取ったグラフを Figure に示す。

D. 考察

RA に限らず、高額な薬剤あるいは医療技術へのアクセスを確保するための自己負担割合軽減策を、疾患にかかわらず適応される高額療養費制度にさらに追加して実施するためには、さまざまな要因が関与する。政策決定のためには、どのような疾患が「自己負担割合のさらなる切り下げ」に相応しいか、定量的な分析が必須となる。

しかし通常の多段階尺度を用いたアンケートなどでは、「どの要因も重要である」のような定性的な結果を得られるに過ぎず、要因同士でその重要性を定量的に比較することは非常に困難である。そこで今回、意思決定に関

与すると考えられる要因を 6 因子抽出した上で、意思決定に与える影響を定量化するコンジョイント分析の手法を用いて評価する分析を実施した。

- (1) 影響しうる因子として生命予後への影響（低い・高い）、QOL への影響（低い・高い）、疾患の治療薬の有無（あり・なし）、総患者数（5,000 人・50,000 人・500,000 人）、病気の持続期間（短い・長い）、一ヶ月の自己負担額（10,000 円・100,000 円）の 6 因子を設定したが、全ての因子がロジスティック回帰において有意に影響していた。すなわち、「自己負担割合の切り下げ」を妥当とするか否かの意思決定に影響していた。
- (2) コンジョイント分析によって得られる各要因の意思決定の影響度の大小評価については、自己負担額（高い）>QOL への影響（大きい）>病気の持続期間（長い）>生命予後への影響（大きい）>治療薬の有無（薬なし）>総患者数（多い）であった。
- (3) QOL への影響（回帰係数 0.977）が、生命予後への影響（回帰係数 0.831）よりも強く影響していたことは、興味深い結果である。生命予後に大きく影響するがんや循環器系などの疾患に比して、関節リウマチや認知症など、QOL への影響がより大きい疾患は軽視されがちであるが、自己負担金学低減についての意思決定については、むしろ QOL への影響が強く影響することが明らかとなった。
- (4) 患者数についても、希少疾病に比して、患者数のより多い疾患のほうが「低くすべき」と判断される可能性が高くなった。ただし実際の政策導入に際しては、個人々人への影響のみならず医療予算全体への影響の考慮は必須であり、さらなる議論が必要と考えられる。
- (5) 関節リウマチの生物学的製剤の特性を考慮して回帰式に当てはめた結果は、96 通

りの組み合わせ中、12番目に高い数値(97.4%)となった。生物学的製剤がそのアクセスの保障のために患者自己負担割合の引き下げの是非を考慮する価値のある優れた薬剤であることが、定量的な分析によっても示された。

E. 結論

関節リウマチの生物学的製剤は、そのアクセスの保障のために患者自己負担割合の引き下げの是非を考慮する価値のある優れた薬剤である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 薬剤経済学の基本的手法を学ぶ. 月刊薬事 2011; 53(2): 19-24.
- 2) 赤沢 学, 草間真紀子, 津谷喜一郎. フォーミュラリー作成と薬剤経済学. 月刊薬事 2011; 53(2): 31-7.
- 3) 福澤 学, 井上雅夫, 津谷喜一郎. 日米における医薬品適応外使用とその施策ー1990年代後半以降の歴史・現状・将来ー. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 2011; 42(4): 346-56.

- 4) 草間真紀子, 赤沢学, 津谷喜一郎. 医療機関における採用医薬品集作成と医薬品採否に関する実態調査. 臨床薬理 2012; 43(1): 43-9.

2. 学会発表

- 1) 長谷川三枝子, 津谷喜一郎, 山中 寿. RA患者の生物学的製剤使用状況と医療費負担に関する検討. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第20回国際リウマチシンポジウム. 神戸, 2011.7.18. プログラム・抄録集. p.274.
- 2) 津谷喜一郎. バイオマーカーを用いた薬物療法の経済評価. 日本がん分子標的治療学会(JAMTTC)・日本遺伝子診療学会(JSGDT)合同シンポジウム2011「抗がん剤創薬のためのバイオマーカー開発と診断技術の現状と未来」. 東京, 2011.12.9. プログラム・抄録集. p.23

H. 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

3. その他

なし

Table コンジョイント調査での質問文（実際には WEB 上に表示）

現在、保険診療を受けた時の自己負担割合は通常 3 割となっておりますが、一部の病気に関しては自己負担割合を引き下げたり、自己負担額の上限を引き下げるなどの様々な負担軽減措置がとられています。

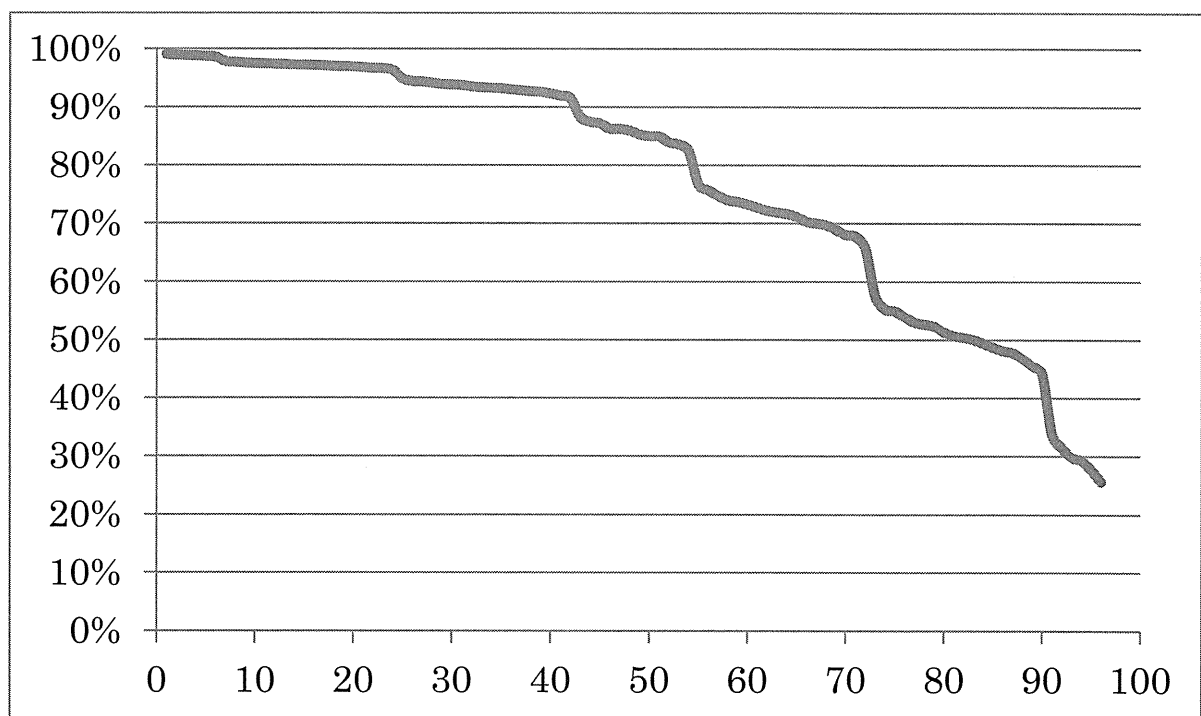
これから、病気に関する、

- ・ 寿命への影響（小さい・大きい）
- ・ 生活の質への影響（小さい・大きい）
- ・ 有効な治療薬（あり・なし）
- ・ 患者数（5,000 人・ 50,000 人・ 500,000 人）
- ・ 病気にかかっている期間（短い・長い）
- ・ 一ヶ月の医療費自己負担額（1 万円・ 10 万円）

の、異なる組み合わせを 14 通りご覧いただきます。

表示される状況の組み合わせはすべて異なります。

それぞれご覧になり、このような病気について、医療費のうち患者が払う割合（自己負担割合）を他の病気より低くすべきと思うかどうかをお答えください。



回帰式:

$$\text{Logit}(p) = 0.831 \times \text{life} + 0.977 \times \text{qol} + (-1.183) \times \text{drug} + 0.105 \times \text{patient} + 0.885 \times \text{duration} + 2.61 \times \text{cost} - 0.883$$

Logit(p) : Ln (yes と答える確率 / no と答える確率)

Figure 96 通りの中での順位と、「自己負担割合を下げてよい」と判断する確率の関係

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

研究分担者 井田 弘明 久留米大学医学部 呼吸器・神経・膠原病内科・准教授
研究協力者 海江田信二郎（同上・助教）
本多 靖洋（同上・講師）
有馬 和彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教）
三嶋 博之（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教）
吉浦 孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）
福田 孝昭（久留米大学医療センター・教授）

研究要旨

常染色体劣性遺伝形式をとる①慢性炎症が持続する疾患、②関節破壊が進行する疾患を選定し、病態解析、遺伝子解析を行ってきた。①慢性炎症が持続する疾患（中條-西村症候群）は、プロテアソームの一つのコンポーネントの変異（*PSMB8*）によるプロテアソーム機能不全症であったが、患者由来線維芽細胞・末梢血の検討では、NF- κ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。さらに、慢性炎症疾患の代表である関節リウマチ（RA）における、プロテアソームの役割を 1) 遺伝子多型、2) プロテアーゼ活性の面から検討した。RA 患者と健常者の間に、遺伝子多型の違いはなかったが、RA 患者由来培養滑膜細胞のプロテアソーム機能である酵素活性（キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ）は、変形性関節症（OA）由来培養滑膜細胞と比較して低下していた。RA においても、プロテアソーム機能が病態へ関わっている可能性が示唆された。②関節破壊が進行する疾患の homozygosity mapping では、1 家系の姉弟において 2049 遺伝子が候補遺伝子として残った。現在、次世代シーケンサーでの解析を行っている。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）における予後不良因子の同定、生物学的製剤の選択、臨床的・画像的・機能的寛解を目指すにあたり、慢性炎症、骨破壊の機序を解明する基礎研究は重要である。私たちはこれまで、両親が血族結婚で①慢性炎症が持続する疾患、②関節破壊が進行する疾患を選定し、臨床症状の解析、遺伝子解析を行ってきた。対象は、①中條-西村症候群（NNS）患者、②関節破壊が進行する RA 患者である。昨年度の本研究では、NNS が、プロテアソーム機能不全症であることを同定した。本年度は、プロテアソーム機能と炎症

持続のメカニズムを NNS と RA で検討した。また、関節破壊が進行 RA 患者の遺伝子解析を進めた。

B. 研究方法

①中條-西村症候群(NNS)

1) NNS の病態解析

NNS 患者由来線維芽細胞、NNS 患者末梢血を細胞質分画、核分画に分け、ERK, JNK, p38, などのリン酸化をウエスタンブロット法で確認した。

NNS 患者血清中のサイトカインプロファイルと RA 患者血清、健常者血清とで比較した。

2) RA 患者の SNP 解析

RA 患者 (50 例) のプロテアソームの遺伝子多型 (*PSMB8*; Exon 1b, 2, 3, 4, 5, 6, UTR) を健常者 (50 例) と比較した。使用したプライマーは以下のとおりである。

exon 1a F AGA CCG TTG AAC CTG GAG GG
 R CTC CCG TTA TGG GGG TCG G
exon 1b F TGG TCC TGG TCC AGG CAC TAA
 R CTC TCC GGG ACT GAA GGCTA
exon 2 F CCT TCT CCC AAG CCA TTT CCT
 R AAG GCA CCT GGA AGA AGA TG
exon 3 F AGT GAT TGC AGC AGT GGA TTC
 R TTG TGA AAT ATA CTA TTA GCA CTA
exon 4 F CTC TGA TCT TTA GAT CCT A
 R TAT AAC CAA GCA CTC TAT ATG
exon 5 F CTA AAG TTC GAT GAC TTT ACC
 R CCC CAC CAC CCG CCG ACT
exon 6 F AAA GGC CCA GTC ATA TGG TT
 R CGG CCT CCT CTG GCT GCT GA

3) RA 滑膜細胞におけるプロテアソームペプチダーゼ活性

RA 患者由来、変形性関節症 (OA) 由来培養滑膜細胞のプロテアソーム機能を酵素活性 (キモトリプシン、トリプシン、カスパーゼ) で評価した。

プロテアソームペプチダーゼ活性測定法は以下のとおりである。

- 滑膜細胞培養 ; 人工関節置換術あるいは、滑膜切除術で得られた RA 患者、OA 患者の検体をコラゲナーゼ・ディスパーゼ処理後、細胞を分離、3 継代以上の滑膜細胞を使用
- 蛋白溶解; ATP 添加した蛋白溶解溶液を細胞へ添加
- 基質の添加;
 キモトリプシン活性 : Suc-LLVY-MCA
 トリプシン活性: Boc-LRR-MCA
 カスパーゼ活性: Z-LLE-MCA
- 蛍光強度測定; 37°C で 20 分、40 分、60 分と経時的に測定

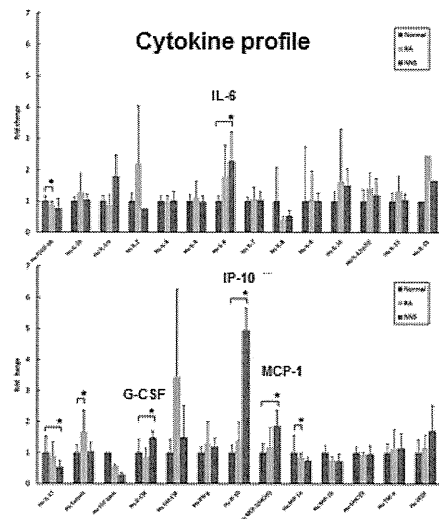
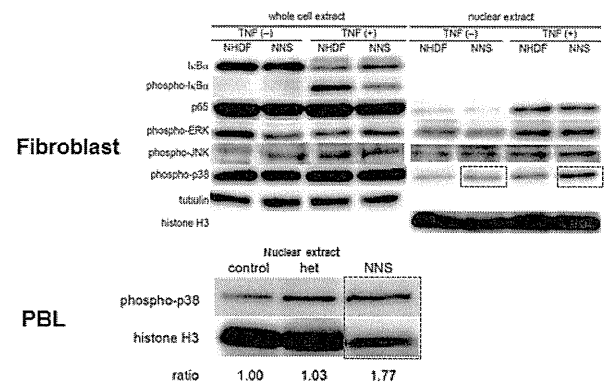
② 関節破壊進行 RA

臨床症状の解析、1 家系の遺伝子解析 (GeneChip アレイを用いて SNPs による homozygosity mapping; ROH 領域 閾値 1.5Mb 以上) を行った。

C. 研究結果

① 1) NNS の病態解析

NNS 患者由来線維芽細胞・末梢血の検討では、NF- κ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。



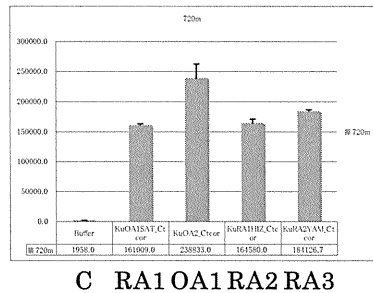
2) RA 患者の SNP 解析

RA 患者では、*PSMB8* の Exon 1b に 2 例で変異があり、健常者では Exon 1b に 3 例で変異があったが、ともにアミノ酸置換を伴わない変異であった。5'-UTR と 3'-UTR 領域の多型は、RA 患者、健常者ともにみられなかった。

3) RA 滑膜細胞におけるプロテアソームペプチダーゼ活性

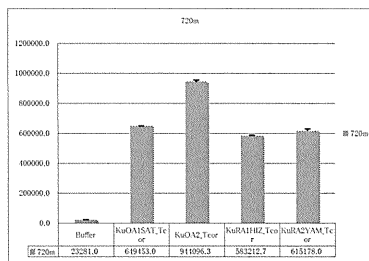
RA 患者由来培養滑膜細胞では、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較してキモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性の低下がみられた。

キモトリプシン活性 (Suc-LLVY-MCA)



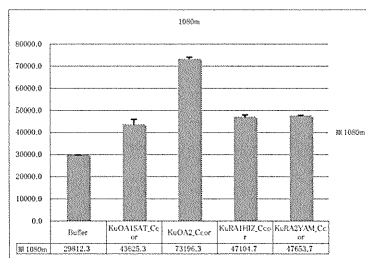
C RA1 OA1 RA2 RA3

トリプシン活性 (Boc-LRR-MCA)



C RA1 OA1 RA2 RA3

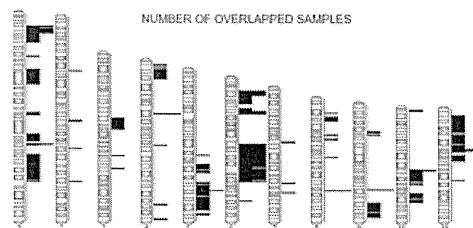
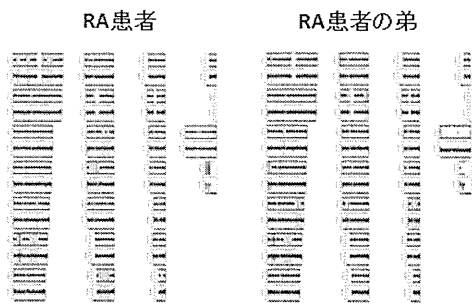
カスパーゼ活性 (Z-LLE-MCA)



C RA1 OA1 RA2 RA3

② イルミナ社の HumanOmni1-Quad を使用して homozygosity mapping を行った。1 家系の姉弟における subtraction では、2049 遺伝子が候補遺伝子として残った。そのうち、以下に示すように、Ossification に関する遺伝子が 23、Inflammatory response に関する遺伝子が 35 あった。

イルミナ社: Infiniumアッセイ (HumanOmni1-Quad)



RA患者—RA患者の弟; 2049 遺伝子



Ossification: 23 遺伝子

APC, BMP1, BMP4, C1orf9, CALCA, CTSK, ECM1, EXT2, FBXL15, GABBR1, KAZALD1, LRP4, NELL1, PLA2G4A, PTGS2, PTH, PTK2B, SMOC1, STC1, SUFU, TGFB3, TRAF6, TUFT1

Inflammatory response: 35 遺伝子

CALCA, CD44, CDO1, CHST1, CHUK, F2, FOS, HIF1A, HIST1H2BA, IL10RB, IL23R, KLKB1, MAPK13, MRGPRX1, MS4A2, NR1H3, PLA2G4A, PSMA1, PSMA6, PSMB4, PTAFR, PTGS2, SAA1, SAA2, SAA3P, SAA4, SAAL1, SCGB1A1, SELE, SELP, SERPINC1, SERPING1, TICAM2, TNFSF4, XCL1

D. 考察

① 中條—西村症候群は、プロテアソームの一つのコンポーネントの変異 (PSMB8) によるプロテアソーム機能不全症であった。炎症を示す発熱などの臨床症状に加え、CRP 上昇などの検査値異常もみられた。詳細なサイトカインプロファイルの検討では、IL-6 が上昇しており、臨床的にははっきりした関節炎はないものの、慢性炎症の代表である RA に類似した病態が考えられた。

NNS における炎症持続のメカニズムはまだ解明できていない。今後、MAPK 脱リン酸化酵素の検討、IL-6 のプロモーター領域の解析など必要である。

今回、RA におけるプロテアソームの役割を検討するにあたり、1) 遺伝学的な側面と 2) 細胞機能の側面から検討を加えた。

- 1) RA 患者における PSMB8 の遺伝子多型では、健常者との間に差異はなかったが、50 例ずつの少数の検討であり、理研などのデータベースを利用した大規模な検索が必要と思われた。
- 2) RA 患者由来培養滑膜細胞のプロテアソームペプチダーゼ活性は、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較して、キモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性すべて低下していた。これは、中條-西村症候群患者由来線維芽細胞と似た結果であった。現在、中條-西村症候群患者由来線維芽細胞を使用して、プロテアソーム機能低下が慢性炎症とどのように結びつくのか、p38 MAPK の上流、下流を重点的に検討する必要がある。その結果が、RA における慢性炎症病態の解明に役立つと思われる。

②1 家系での homozygosity mapping では十分に絞り込めないため、次世代シーケンサーで解析中である。

E. 結論

①1) NNS 患者由来線維芽細胞の検討では、NF- κ B 非依存性であり、リン酸化 p38 の核内移行と IL-6 産生がみられた。

2) PSMB8 の SNP 解析では、5'-UTR, Exon, 3'-UTR 各領域において、RA 患者と健常者で差はなかった。

3) RA 患者由来培養滑膜細胞では、OA 患者由来培養滑膜細胞と比較してキモトリプシン活性、トリプシン活性、カスパーゼ活性の低下がみられた。

②1 家系の姉弟における subtraction では、

2049 遺伝子が候補遺伝子として残った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K, Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(14914-14919)
- 2) Koga T, Okada A, Kawashiri S, Kita J, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Satoh K, Origuchi T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nakamura H, Migita K, Ida H, Ueki Y, Eguchi K, Kawakami A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor as a useful biomarker to predict the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in a Japanese population. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(811-815)
- 3) Takei S, Hoshino T, Matsunaga K, Sakazaki Y, Sawada M, Oda H, Takenaka SI, Imaoka H, Kinoshita T, Honda S, Ida H, Fukuda TA, Aizawa H. Soluble interleukin-18 receptor complex is a novel biomarker in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2011;13(R52)
- 4) To H, Yoshimatsu H, Tomonari M, Ida H,