

22. Tsutomu Takeuchi: New Horizons in Immune Mediated Diseases and Implementation of Guidelines in RA. The 2nd International Immunology Summit. (Berlin, Germany) 2011.2.24-26
23. M Iwamoto, T Abe, T Takeuchi, T Seriu, N, Miyasaka: Abatacept monotherapy demonstrated favorable safety and efficacy in Japanese active RA patients who were intolerant to methotrexate. APLAR 2011, TAIPEI, 2011.4.15-17
24. Tsutomu Takeuchi, T Yano, Y Tatsuki, N Miyasaka, T Abe, T Koike: SAT0147 the correlation between trough serum infliximab level and “True Remission” in rheumatoid arthritis patients: Results from the RISING STUDY. EULAR 2011 poster session, London, 2011.5.21-28
25. Tsutomu Takeuchi, Masayoshi Harigai, Yoshiya Tanaka, Hisashi Yamanaka, et.al: Golimumab, A Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously Every Four Weeks As Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite DMARD Therapy: 52-Week Results of Clinical, Radiographic and Pharmacokinetic Assessments. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
26. Tsutomu Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, M. Suzuki, H. Nakamura, K. Yazawa, S. Toyozumi, J. D. Bradley and S. H. Zwillich :Tofacitinib (CP-690,550), An Oral Janus Kinase Inhibitor, As Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis: A Comparison Between Japanese and Global Populations Over 12 Weeks of Dosing in Phase 2b Studies . ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
27. Tsutomu Takeuchi, Yoshihiko Tatsuki, Toshiro Yano, Toru Yoshinari, Nobuyuki Miyasaka, Tohru Abe and Takao Koike : Clinical Efficacy of Infliximab Is Maximized When Both Circulating TNF and IL-6 Are Suppressed In the Treatment of Rheumatoid Arthritis -Results From the RISING Study- ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
28. Hideto Kameda, Hisashi Yamanaka, Tsutomu Takeuchi et al: Remission Induction by Etanercept (ETN) Plus Methotrexate (MTX) Combination Therapy Versus ETN Monotherapy in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite MTX Treatment. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
29. Yoshiya Tanaka, Masayoshi Harigai, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Kazuhiko Yamamoto, Minoru Kanazawa, Yoshinori Murakami, Toru Yoshinari, Daniel G. Baker, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike,: Japan52-Week Results of Clinical, Radiographic and Pharmacokinetic Assessments: Golimumab, a Human Anti-TNF Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
30. Kazuhiko Yamamoto, Tsutomu Takeuchi, Hisashi Yamanaka, Naoki Ishiguro, Yoshiya Tanaka, Katsumi Eguchi, Nobuyuki Miyasaka, Takao Koike,et al: Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol without

- Methotrexate Co-Administration in Japanese Patients with Active Rheumatoid Arthritis. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
31. Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi, Koichi Amano, Hisashi Yamanaka, et al: Impact of Tocilizumab Therapy for Remission Quartet in Rheumatoid Arthritis –the Result of 104 Weeks Follow up Data of REACTION study– ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
32. Ayako Nakajima, Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi and Hisashi Yamanaka, et al: No Evidence of Increased Mortality in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Biologics: ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
33. Hisashi Yamanaka, Masayoshi Harigai, Tsutomu Takeuchi, et al: Japan Postmarketing Surveillance of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis In Japan – Full Analysis Report of 7,901 Patients Impaired In Vivo Neovascularization Capacity of Endothelial Progenitor Cells In Patients with Systemic Sclerosis ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
34. Yoshiya Tanaka, Shinichi Kawai, Tsutomu Takeuchi, Kazuhiko Yamamoto, Nobuyuki Miyasaka, et al: A Calcineurin Inhibitor FK506 Suppresses Joint Destruction in Patients with Early Rheumatoid Arthritis and Low Disease Activity ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
35. Keiko Yoshimoto, Maiko Tanaka, Masako Kojima, Hideko Ogata, Hideto Kameda, Tohru Abe and Tsutomu Takeuchi :Abnormalities in a JAK-STAT Pathway Are Involved in the Aberrant Production of IL-6 by BAFF-Stimulated Peripheral Monocytes of Patients with Primary Sjögren’s Syndrome. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
36. Tetsuya Nishimoto, Noriyuki Seta, Ryusuke Anan, Tatsuya Yamamoto, Yuko Kaneko, Masataka Kuwana and Tsutomu Takeuchi: Gene Polymorphisms of Signal Transducers and Activator of Transcription 4 and Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 1 Predict Clinical Response to Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
37. Masataka Kuwana, Shinji Sato, Yuichiro Shirai, Tsutomu Takeuchi and Takashi Fujita: Initial Predictors of Poor Survival in Patients with Dermatomyositis and Interstitial Lung Disease. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
38. Masataka Kuwana, Yuka Okazaki, Hidekata Yasuoka and Tsutomu Takeuchi: Impaired In Vivo Neovascularization Capacity of Endothelial Progenitor Cells In Patients with Systemic Sclerosis. ACR 2011 poster session, Chicago, 2011.11.5-9
39. Tsutomu Takeuchi: The paradigmatic changes in RA treatment & experience with Oencia in JPN. Oencia Launching Symposium. Korea 2011.7.1
40. Tsutomu Takeuchi: TNF, CRP, trough levels, and response to TNF blockade.

- T2T large regional meeting Singapore
Singapore 2011.9.10
41. Tsutomu Takeuchi: Cellular and molecular basis of autoimmunity and inflammation The 20th International Rheumatology Symposium2. Kobe 2011.7.19
 42. Tsutomu Takeuchi: Predicting the Development and Prognosis of RA: Present & Future. 3rd CRCRA International Symposium Shaping the Future of Rheumatoid Arthritis. Korea 2011.10.7
 43. Tsutomu Takeuchi: Current Treatment of Lupus Nephritis in Japan. Astellas Symposium in Korea. Korea 2011.10.28
 44. Tsutomu Takeuchi: Overview of biotherapy in Rheumatoid arthritis(RA). Session VI-a Post Biotherapy 1st Bio-Rheumatology international Congress Tokyo/8th GARN Meeting Tokyo. Maihama 2011.11.16
 45. Tsutomu Takeuchi: New treatment strategy for individual RA patients by "Treat to Target" –Best practice of infliximab learnt from the RISING study. The 5th Asian Congress on Autoimmunity Satellite Symposium. Singapore. 2011.11.18
 46. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Miyasaka N: Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. EULAR (Rome,Italy) 2010.6
 47. 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). (Rome,Italy) June, 2010
 48. Tsutomu Takeuchi: TCR zeta defects in SLE. Advances in Target Therapy, Dubrovni, Croatia, 2011.4.5-4.10
 49. Takeuchi, T, et al: Clinical, Structural and Functional Remission in the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tocilizumab in daily clinical practice -REACTION-52 weeks study- American College of Rheumatology 2010 (Atlanta,USA) 2010.11.7-11
 50. Takeuchi, T, et al: Multiple regression analysis on the clinical parameters associating with clinical, structural and functional remission at 52weeks in RA patients treated with anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab –REACTION-52 weeks study– American College of Rheumatology 2010 (Atlanta,USA) 2010.11.7-11
 51. 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, 2010, Atlanta, USA.
52. Tsutomu Takeuchi: Advances in
Targeted Therapies, Manelieu(France)
2010.4.14-18
53. Tsutomu Takeuchi, Hidekata Yasuoka,
Yuko Kaneko: mTSS course on
Radiology, (Leiden), 2010.8.31-9.2
54. Tsutomu Takeuchi: The 7th GARN
meeting, (Zurich,Switzerland),
2010.10.7-10

F. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

竹内 勤、天野宏一、石澤洋平 他：関節
リウマチ活動性指標を同定する方法及びそ
れに用いるバイオマーカー 2011年11月
17日 出願番号：PCT/JP2011/76584

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

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 名誉教授、NTT 東日本札幌病院 院長
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

関節超音波検査を行うことで滑膜炎の存在が明確になり、新分類基準にて関節リウマチと診断され、早期治療を行うことで改善をもたらす症例が存在し、関節超音波検査を滑膜炎の診断に用いる事の有用性が示唆された。トシリズマブ（TCZ）投与症例の解析では、関節破壊進行と血流シグナルの持続との間には強い関連を認めた。DAS28 反応良好群においても血流シグナルが持続する症例は”治療抵抗群”であることが示唆された。すなわち 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た場合は、骨破壊が進行する症例が存在した。以上の結果より、DAS28 よりも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。アバタセプト（ABT）投与例の特性としては、DAS28 評価は 16 週目頃までかけて緩やかに改善し、寛解基準までの低下は認めなかったが、その後、長期間に至る低疾患活動性の維持を認めた。関節超音波による画像評価も同様に認められ、24 週頃まで緩やかに改善し、その後持続していた。また MTX 併用の方がより効果が高く、第一選択薬投与に限らず、他剤に抵抗性の RA に対する切替例においても、第一選択薬と同様の有効性を示し差異は認められなかった。現在市販されている生物学的製剤 5 剤の比較において、反応性の違いが認められた。早期に DAS28 が改善する薬剤や、緩やかに改善するなど各薬剤に特徴的所見が見られた。また関節超音波検査においても、早期から改善する薬剤、緩やかに改善する薬剤、改善後維持する薬剤等が認められたが、臨床所見と超音波所見が一致していないケースも多く、活動性評価を臨床的評価にのみ頼るのは危険であることが示唆された。血流の残存は関節破壊の予測因子となることが報告されており、臨床評価だけではなく、関節超音波などの関節評価も取り入れる事が重要である。

A. 研究目的

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い、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することを目的

にした。

また生物学的製剤治療開始後の関節破壊抑制など治療評価への役割も検討し、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）の投与を受けた患者の臨床評価（DAS28）と関節超音波検査法を経時的に測定し、両評価法の整合性を検証してきた。現在、我が国の RA 治療において、炎症性サイトカインをターゲットとした生物学的製剤は 6 剤が認可、販売されている。最終年度は新たに市場導入

された ABT の臨床的特性を検討することで、生物学的製剤の使い分けに関節超音波検査が寄与する役割を検討する事を目的とした。

B. 研究方法

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 AVIUS、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。また本体に装備する 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、個々の合算血流を関節血流値 T-Vs (Total Vascularity) とした。

初年度と 2 年度は生物学的製剤 (IFX、ETN、ADA TCZ) を長期投与されている 142 例の RA 患者に対し、DAS28 による臨床的活動性の推移を基に、関節超音波検査での血流シグナルの推移、及び Genant-modified Sharp score を用いた骨破壊の評価の検討を行った。最終年度はアバタセプト (ABT) を投与された 48 例について患者背景、DAS28、S-DAI、C-DAI を用いて有用性の検討を行い、投与期間と疾患活動性の推移について評価した。治療経過での関節超音波検査所見の推移、ABT の安全性について検討を加えた。さらに 5 剤の生物学的製剤 (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)) ごとに特性の比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は病院倫理員会で承認され、全症例に同意を取得している。

C. 研究結果

IFX、ETN、ADA、TCZ4 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、IFX と ETN では投与 4 週から有意に低下を認めた。TCZ 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。

TCZ の長期投与症例 39 例において、投与 20 週後の DAS28 の EULAR 基準では、good-response が 28 例 (72%)、moderate- が 6 例 (15%)、no- が 5 例 (13%) であった。good-response 28 例中、20 週での関節エコーを用いた異常血流シグナルの推移が 70% 以上の改善を認めた症例は 21 例、70% の改善を認めなかった症例は 7 例であった。これらの症例で 1 - 2 年後における Genant-modified Sharp score による評価では、血流改善群の 82% に関節破壊の進行も認めず、中足趾節間関節びらんの改善例も存在した。また非改善群の 71% には手指関節を主とした関節破壊進行を認めた。

ABT 投与例の患者の背景は、第一選択使用例が 37.5% であり、MTX 併用は 75.0%、単剤投与は 15.0% であった。DAS28 は 5 回投与 16 週目頃まで緩やかに改善を認め、その後、長期間に至る改善の維持を認めた。罹患関節における関節超音波検査所見でも同様であり、24 週頃まで緩やかな血流シグナルの改善を認め、以後、血流シグナルの改善が維持され再燃、悪化は認められなかった。MTX 併用群と非併用群では DAS28、関節超音波とも併用群に効果、有効性を維持する例が有意に多く認められた。ABT の第一選択薬群と切替群では DAS28、関節超音波の反応性に差異は認められなかった。関節超音波の血流シグナルは切替群の高値例でも 36 週以降で有意に改善が認められた。また一度寛解基準に達成す

ると長期間にわたり維持されている症例が多かった。16週以降に臨床的寛解と血流シグナル消失率の一致例が多く認められた。副作用による中止例は10%であり、他の生物学的製剤に比較し少なかった。

D. 考察

関節超音波検査を行うことで滑膜炎の存在が明確になり、新分類基準にて関節リウマチと診断され、早期治療を行うことで改善をもたらす症例が存在し、関節超音波検査を滑膜炎の診断に用いる事の有用性が示唆された。またTCZ投与症例の解析では、関節破壊進行と血流シグナルの持続との間には強い関連を認めた。DAS28反応良好群においても血流シグナルが持続する症例は“治療抵抗群”であることが示唆された。すなわち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た場合は、骨破壊が進行する症例が存在した。以上の結果より、DAS28よりも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。

ABTの特徴としては、臨床的には即効的ではないが、可能な限りMTXを併用することで長期的寛解の維持が可能であった。また画像との整合性の高い薬剤だと思われた。他の生物学的製剤に比べ、感染症やアレルギー等の副作用が少なく、安全に投与できると思われた。

現在市販されている生物学的製剤5剤の比較において、反応性の違いが認められた。早期にDAS28が改善する薬剤や、緩やかに改善するなど各薬剤に特徴的所見が見られた。また関節超音波検査においても、早期から改善する薬剤、緩やかに改善する薬剤、改善後維持する薬剤等が認められたが、臨床所見と超音波所見が一致していないケースも多く、活動性評価を臨床的評価にのみ頼るのは危険であることが示唆された。血流の残存は関節

破壊の予測因子となることが報告されており、臨床評価だけではなく、関節超音波などの関節評価も取り入れる事が重要である。

E. 結論

各生物学的製剤には効果発現には特徴があり、DAS28評価含めた臨床所見や関節超音波検査での血流シグナルの改善する時期、持続性についてなど差異が認められた。RAの薬物治療では、臨床的評価法だけではなく、関節超音波検査を施行し、関節内の病態を知り、関節破壊の進展を予測、評価しながら薬剤を選択すべきである。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsubashi 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 & Research*.62(5):657-63,2010

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

Koike T. The new era of autoimmune disease research. *Arthritis Res*

Ther.13(3):113,2011

Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: Risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol.* 38:10,2209-14,2011

Hashimoto T, Yasuda S, Koide H, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Aberrant splicing of the hRasGRP4 transcript and decreased levels of this signaling protein in the peripheral blood mononuclear cells in a subset of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.*13(5):154,2011

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

Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Radiographic prognosis of finger joint damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis Care Res.*63(9):2774-82,2011

Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y,

Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol.*38(7):1258-65,2011

Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 70(7): 1208-15,2011

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.*21(4):343-51,2011

Koike T. IFN γ independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice. *Arthritis Rheum.*64(1):40-41,2012

Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis.* 71(9):1583-5.2012

Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K,

Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis*. 71(11):1820-6.2012

Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasawa K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*;64(8):1125-34.2012

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. *Rheumatol Int*. 32(6):1617-24.2012

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness

responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 32(6):1511-9.2012

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis*. 71(6):817-24,2012

Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. 22(4) :498-508,2012

Kamishima T, Kato M, Atsumi T, Koike T, Onodera Y, Terae S. Contrast-enhanced whole body joint MR Imaging in rheumatoid patients on tumour necrosis factor-alpha agents: a pilot study to evaluate novel scoring system for MR synovitis. *Clin Exp Rheumatol*. 31(1):154,2013

Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T.

Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation

estimated by synovial vascularity in each finger joint
Rheumatology(Oxford), 2012(in press)

Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harugau M.
A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.
Mod Rheumatol.2012(in press)

Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.
Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs.
Mod Rheumatol. 2012(in press)

2. 学会発表

Koike,T.”Antiphospholipid antibodies: from bench to bedside”, 14th Congress of

Asia Pacific League of Associations for Rheumatology(APLAR 2010), Hong Kong, July 13, 2010

Koike,T.”Antiphospholipid syndrome:pathogenesis”, Anti-Phospholipid Antibodies in Medicine, Pilsen(Czech Republic), June 24, 2011

Koike,T.”Antiphospholipid Syndrome,2011”, 5th BRETON WORKSHOP ON AUTOIMMUNITY, Brest(France), October 14, 2011

Koike,T. ”Catastrophic Antiphospholipid Syndrome;CAPS”, Manila,Filipin, Asian Lupus Summit 2012,November 29,2012

Koike,T. ”New Concepts in Antiphospholipid syndrome”, Manila,Filipin, Asian Lupus Summit 2012,November 30,2012

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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

遺伝子解析による予後不良因子の同定と個別改良の検討の為の研究

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 ¹⁾高地 雄太、¹⁾明前 敬子、¹⁾鈴木亜香里
²⁾岡田 随象、³⁾三森 経世、⁴⁾山中 寿 GARNET コンソーシアム
¹⁾理化学研究所ゲノム医科学研究センター・自己免疫疾患研究チーム
²⁾ハーバード大学医学部ブリガムアンドウィメンズ病院リウマチ免疫アレルギー部門 研究員
³⁾京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授
⁴⁾東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

関節リウマチの個別化医療を推進するためには、集団における疾患関連遺伝子多型をリスト化し、個々人によるそれらの遺伝子多型の情報を検討することにより、疾患の重症度、タイプ、予後、それぞれの治療薬の反応性、副作用などを予測することが有力な方法の一つとなると考えられる。一方、これらの疾患関連遺伝子多型には民族による違いがあり、欧米人のデータだけでなく我が国独自の遺伝子多型のカタログを作成する必要がある。そこでまず我々が独自に行ったゲノムワイド関連解析（GWAS）で、有意な遺伝子多型を見出し、次に、国内で行われた最近の GWAS のデータを統合し、より多くの関連遺伝子多型を検討し、今後の個別化医療の方向性を検討した。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の寛解導入を目指す上で、疾患関連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予測し治療法を選択するという、いわゆるテーラーメイド医療・個別化医療は重要である。このための情報現として、ゲノム情報が重要な役割を果たすと期待されている。

一方、遺伝子解析で明らかにされた遺伝子は、疾患の成立、増悪に一義的に関与していると考えられている。この点で、これら疾患関連遺伝子のコードされる分子、特に免疫応答や炎症に関わるシグナル伝達分子がどのように 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。同時に、マウスの免疫学で解明されつつあるそれぞれの分子の役割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。

これらの方向性の研究を推進するため、まず、我々が独自に行ったゲノムワイド関連解析（GWAS）により、有意な遺伝子多型とその免疫応答・炎症に関係する役割を検討するとともに、日本人の RA について行われた複数の GWAS 情報を統合し、さらに詳細な追認解析を行うことで、我が国における RA の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間による連鎖不平衡を利用することによって、約

50-100 万個の一塩基多型 (SNP : Single-nucleotide polymorphism) 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。まず、RA 患者サンプル 2,303 サンプルと健常人 3,380 サンプルで GWAS を行い、P 値が 5×10^{-8} 以下のゲノムワイドな有意差をクリアした遺伝子座を 2 ローカスを確定し、さらに 5×10^{-8} 以上 5×10^{-5} 以下の P 値を示した 31 の SNP について、RA 2,187 サンプルとコントロール 28,219 サンプルについて追認解析を行った。ここで 2 つの関連解析を統合してゲノムワイド水準に達した SNP については、さらに次の RA 3417 サンプルとコントロール 3763 サンプルでの追認解析を行った。責任多型の同定には、データベースを用いた *in silico* の解析と試験管内の機能解析により、それぞれの機能的多型を同定した。機能解析には、アレル特異的発現解析、核タンパク結合解析、NF- κ B 結合配列や最小限プロモーターにルシフェラーゼを結合させたコンストラクトによるレポーターアッセイなどを行った。

次に、これまで日本人で行われた 3 つの GWAS データを用いてメタ解析をして、RA の患者集団 4,074 人と非患者集団 16,891 人について、ヒトゲノム全体に分布する SNP を対象に、その頻度を統計学的に比較検討し、RA の発症と関連している SNP を探索した。さらに、これらを用いて、患者集団の個別化の試みを試行しつつある。

(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

まず、最初の GWAS の解析で、HLA 領域に続いて 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。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、コーディ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ところ、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するデータが得られた。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。

次に、サブローカスの分析で、RA 感受性と強い関連を示した 2 つの領域、(*NFKB1E*, odds ratio (OR)=1.20, $P=1.3 \times 10^{-15}$; *RTKN2*, OR=1.20, $P=4.6 \times 10^{-9}$) を同定した。次にアレル特異的発現解析を行った。*NFKB1E* はリスクアレルでの発現低下が、*RTKN2* では、リスクアレルでの発現上昇が認められ、両遺伝子座とも eQTL (発現量的形質遺伝子座) であることが示された。さらに両遺伝子の機

能を考えると、これらの発現変異は、両遺伝子ともリスクアレルで NF- κ B の活性を上げていることが推測された。すなわち、これらの 2 つの遺伝子は、NF- κ B のシグナル経路に強く関係していることから、NF- κ B が RA の病態形成に重要な働きを担っており、さらに治療の標的になることを強く示唆していると考えられる。

さらに今まで日本人を対象に行われた 3 つの GWAS をメタ解析した結果、新規の遺伝子領域として 9 つの領域 (*B3GNT2*, *ANXA3*, *CSF2*, *CD83*, *NFKBIE*, *ARID5B*, *PDE2A-ARAP1*, *PLD4*, *PTPN2*) の SNP が疾患発症に関連していることが明らかになった。これらの遺伝子領域に存在する遺伝子の多くは、リンパ球などの免疫系の細胞で発現しており、免疫担当細胞での機能の変異を通じて疾患発症、治療効果の違いに関わっていると考えられた。さらに、これまで国内外で報告されてきた関節リウマチの発症に関与する 36 遺伝子領域について再評価を行い、今回発見した 9 領域と合わせて 23 遺伝子領域が日本人の発症に関与していることが確認された。現在、これらの遺伝子多型を用いた RA の個別化の試行を進めている。

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。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。

NFKBIE, *RTKN2* 以外にも NF- κ B シグナルに関係する TNFAIP3、REL、TRAF1、CD40 などの遺伝子多型も RA と関連することが報告されており、NF- κ B が RA の病態に重要な役割を果たすことは確実と考えられる。

さらに今回、メタ解析で明らかになった複数の遺伝子加え、日本人の RA 発症に関係する遺伝子変異を組み合わせることで、患者個人の病因・病態に即した生物学的製剤など治療法の選択が可能になると期待される。

E. 結論

個人の病態においてそれぞれの RA 関連遺伝子にコードされる分子は多彩な働きをしていることが推定される。したがって、今回同定した *CCR6* 多型や NF- κ B シグナル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。このような研究を進めることで、それぞれの個人にとって副作用の少ない、より効果的な治療法の選択とより効果的な新しい治療薬の開発へ繋げることが重要である。

F. 健康危険情報

特記事項無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl EA, Kurreeman FA, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T,

- Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, Yamamoto K. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44(5):511-6.
2. Okada Y, Shimane K, Kochi Y, Tahira T, Suzuki A, Higasa K, Takahashi A, Horita T, Atsumi T, Ishii T, Okamoto A, Fujio K, Hirakata M, Amano H, Kondo Y, Ito S, Takada K, Mimori A, Saito K, Kamachi M, Kawaguchi Y, Ikari K, Mohammed O W, Matsuda K, Terao C, Ohmura K, Myouzen K, Hosono N, Tsunoda T, Nishimoto N, Mimori T, Matsuda F, Tanaka Y, Sumida T, Yamanaka H, Takasaki Y, Koike T, Horiuchi T, Hayashi K, Kubo M, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 8.2012.
 3. 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*, 70:512-5, 2011.
 4. 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.
 5. 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.
 6. Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 6:290-5, 2010.
 7. 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.
 8. 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.
 9. Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The family of IL-10 secreting CD4⁺ T cells.

Advances in Immunology. 105:99-130, 2010.

10. Okamoto A, Fujio K, Yamamoto K. The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition. *Lupus* 19:1474, 2010.

2. 学会発表

1. Shoda H, Fujio K, Shibuya M, Sumitomo S, Okamoto A, Okamura T, Yamamoto K 「Impaired homeostatic balance between autoantigen BiP-specific effector and regulatory T cells in Rheumatoid arthritis」日本免疫学会 2012.
2. Iwasaki Y, Fujio K, Okamura T, Yanai A, Sumitomo S, Shoda H, Tamura T, Yoshida H, Yamamoto K 「A novel IL-27 signaling pathway mediated by Egr-2 regulates IL-10 production in naïve T cells」日本免疫学会 2012.
3. Okamoto A, Fujio K, Ishigaki K, Okamura T, Yamamoto K 「Tofacitinib induces CD4⁺ CD25⁻ LAG3⁺ regulatory T cells *in vivo* and the expression of Egr2 in CD4⁺ T cells *in vitro*」日本免疫学会 2012.

4. Eri T, Kawahata K, Imamura M, Kanzaki T, Akahira R, Michishita K, Dohi M, Tokuhisa T, Yamamoto K 「Lymphopenia-Induced Proliferation Triggers the Development of Follicular Helper T Cells Which Have a Distinctive Ontogeny and Critical Role in Breaking B Cell Tolerance」日本免疫学会 2012.

5. Yamamoto K, et al. 「1218 - Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol Plus Methotrexate in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with An Inadequate Response to Methotrexate」 American College of Rheumatology. 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

関節リウマチに対する生物学的製剤の適正使用における問題点とその現状評価

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（助教）・田中 栄一（講師）・中島亜矢子（准教授）・
谷口 敦夫（教授）・桃原 茂樹（教授）
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

関節リウマチ（RA）の治療は生物学的製剤の導入により近年目覚ましい進歩を遂げたが、多くの問題点も積み残されている。我々はこれらの問題点を抽出し、東京女子医科大学で実施中の IORRA コホートを解析することにより現状評価を行った。3 年間の解析の結果、(1) 高疾患活動性群は治療困難例が多く、必ずしも生物学的製剤が導入されていないが、一方で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、医療環境の整備が望まれる事、(2) 日常診療はランダム化比較試験とは異なり、有効性が得られたらステロイドや場合によっては MTX など減量される可能性があるが、日常診療においては生物学的製剤投与中の MTX やステロイド投与量が調節されており、これが薬剤による寛解率に影響していること、(3) 合併病態の存在により十分な治療が受けられない患者の予後を検討したところ、RA 患者の 18.3% は合併病態を有し、合併病態の多い患者は高疾患活動性でも十分な治療を受けられず、臨床指標が改善していないことが示された。これらの問題は、ガイドラインなどの RA 集団全体にかかわる臨床支援も重要であるが、日常診療において個々の症例におけるきめ細やかなマネージメントがきわめて重要であることを示唆するものであると考えた。

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。

しかしながら、日常診療で生物学的製剤を投与する上においては、まだまだ多くの問題点が山積している。日常診療は RCT に代表される臨床研究とは異なり、多くの要因が存

在しており、問題を複雑にしている。我々は、東京女子医科大学で実施している IORRA コホートを用いて、多くの問題点のうち、以下の 3 点に絞って解析を試みた。

- (1) 生物学的製剤治療を阻害する要因の解析
- (2) 生物学的製剤による寛解率とステロイド、メトトレキサートの服用率、服用量
- (3) 関節リウマチ患者の合併病態の存在が治療方針と治療予後に及ぼす影響

B. 研究方法

研究 1：生物学的製剤治療を阻害する要因の解析

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を用い、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を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) を呈した患者と定義し、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。

研究 2：生物学的製剤による寛解率とステロイド、メトトレキサートの服用率、服用量

IORRA 調査のデータを解析した。IORRA #21 (2011年10月)までに生物学的製剤を投与され、1.5年までのデータがそろっている患者を選択投与開始前後約2年間のデータを抽出した。

研究 3：関節リウマチ患者の合併病態の存在が治療方針と治療予後に及ぼす影響

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 コホートにおいて 2010年4月時の 5,317例の年齢補正した Charlson's Comorbidity Index (CCI_A) を算出し、CCI_A と疾患活動性の関係を検討した (横断的研究)。次にその時点で高疾患活動性 (DAS28 > 5.1) の患者のその後1年間の治療内容と臨床指標の変化を CCI_A 別に解析した (縦断的研究)。

(倫理面への配慮)

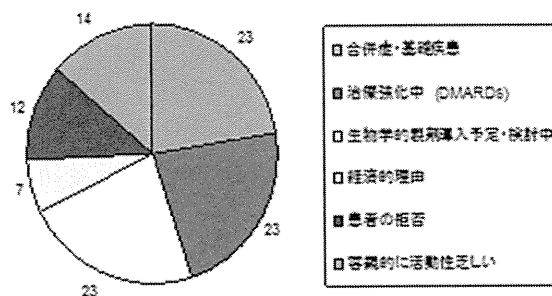
IORRA 調査は毎回患者の同意を取り情報を集積している。また解析結果が患者の不利益につながることはない。

C. 研究結果

研究 1：生物学的製剤治療を阻害する要因の解析

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。

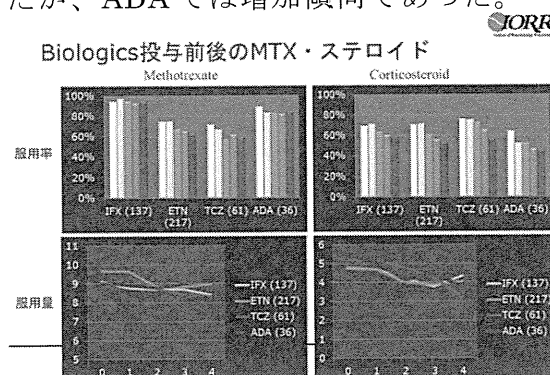


研究 2：生物学的製剤による寛解率とステロイド、メトトレキサートの服用率、服用量

Infliximab (INF) 137例、Etanercept (ETA) 217例、Tocilizumab (TOC) 61例、Adalimumab (ADA) 36例の投与前 IORRA における DAS28 は各々 4.78、4.58、4.63、3.84 であった。

これらの症例において、DAS28、SDAI、CDAI、J-HAQ などの各臨床指標はどの薬剤でも明らかに低下した。開始後2年における DAS28 寛解率は 28.4、34.6、73.8、53.8%、Boolean 寛解率は 22.0、23.1、41.0、30.8% であった。

一方、ステロイド服用率、服用量ともに各薬剤で低下していたが、開始後2年におけるステロイド服用率は各々 59.8、53.8、57.1、46.2% であった。一方、MTX 服用率は ETA、TOC では低下したが ADA では増加しており、MTX 服用量は IFX、ETA、TOC では減少したが、ADA では増加傾向であった。



研究 3：関節リウマチ患者の合併病態の存在が治療方針と治療予後に及ぼす影響

2010年4月で高疾患活動性だった267例を1年間観察し、CCIA別にDAS28、J-HAQ、MTX服用率と服用量、生物学的製剤使用率を検討するした。その結果、登録時のCCIAが多いほどMTXや生物学的製剤が積極的に投与されず、DAS28、J-HAQが改善していないことが示された(表2、図2、3)。

表 2: Baseline CCI_A とその後 1 年間の治療、疾患活動性の変化

	Baseline CCI _A			
	0	1,2	3,4	5<
	n=38	n=122	n=88	n=19
Change of DAS28	-2.03**	-1.38**	-1.06**	-0.84*
Change of J-HAQ	-0.576**	-0.177**	-0.06	-0.118
Change of MTX use (%)	18.4 [§]	7.3 [§]	0	0
Change of MTX dose (mg/w)	1.95**	0.45**	0.39	0.3
Change of Biologics use (%)	21.1*	13.1**	5.7	0

図 2: Baseline CCI_A とその後 1 年間の疾患活動性の変化

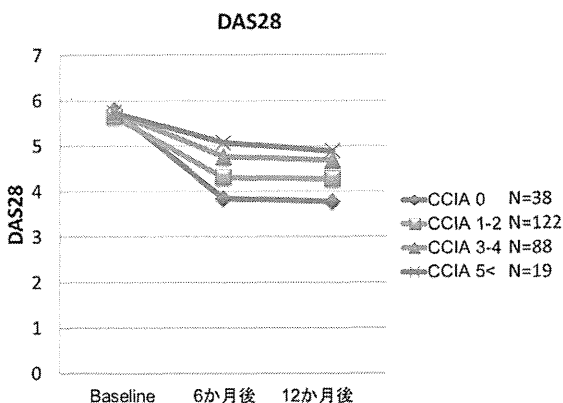
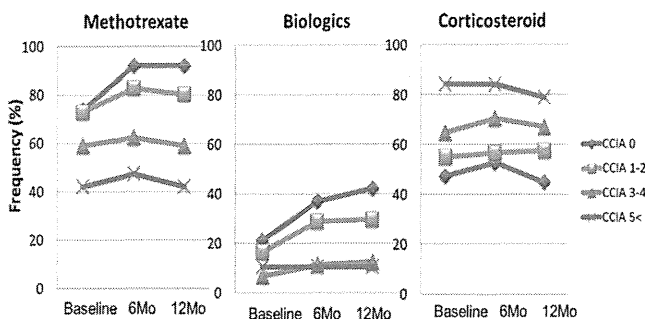


図 3: Baseline CCI_A とその後 1 年間の薬剤使用率の変化



D. 考察

この3年間の検討により、(1) 高疾患活動性群は治療困難例が多く、必ずしも生物学的製剤が導入されていないが、一方で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、医療環境の整備が望まれる事、(2) 日常診療はランダム化比較試験とは異なり、有効性が得られたらステロイドや場合によってはMTXなども減量される可能性があるが、日常診療においては生物学的製剤投与中のMTXやステロイド投与量が調節されており、これが薬剤による寛解率に影響していること、(3) 合併病態の存在により十分な治療が受けられない患者の予後を検討したところ、RA患者の18.3%は合併病態を有し、合併病態の多い患者は高疾患活動性でも十分な治療を受けられず、臨床指標が改善していないことが示された。

EBMの考えが定着して以来、ランダム化比較試験を中心とした臨床研究が行われ、その結果に基づいてガイドラインなどが作成され、日常診療の指針となっている。RAにおける生物学的製剤投与もまさにこの流れで医療の標準化が行われており、医療の適正化に貢献していることは喜ばしいことである。

しかしながら日常診療ではさまざまな症例が投与対象になるが、ランダム化比較試験は除外基準があって、日常診療で問題のある患者はランダム化比較試験には組み入れられていないことに注目する必要がある。つまりランダム化比較試験により構成されたガイドラインや標準化医療は、日常診療で問題のある症例に解決策を与えるものではないことである。

同様に、日常診療では生物学的製剤の投与により有効性が得られた場合、ステロイド薬や場合によってはMTX投与量も減量されている可能性があり、これらの減量が寛解率をはじめとする有効性に影響を与えている可能性があるが、このことも認識されていない。この3年間の検討で、日常診療下の観察研究であるIORRAコホートデータを用いること

により、解析することができた。そして、これらの問題を解決するためにはガイドラインなどの RA 集団全体にかかわる臨床支援も重要であるが、日常診療において個々の症例におけるきめ細やかなマネージメントがきわめて重要であることを示唆するものであると考えた。

E. 結論

日常診療下の生物学的製剤使用にはまだ多くの問題が残されている。高疾患活動性群は治療困難例が多く、必ずしも生物学的製剤が導入されていないが、一方で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、医療環境の整備が望まれる事、合併病態の存在により十分な治療が受けられない患者の予後を検討したところ、RA 患者の 18.3%は合併病態を有し、合併病態の多い患者は高疾患活動性でも十分な治療を受けられず、臨床指標が改善していないことが示された。

これらの問題は、ガイドラインなどの RA 集団全体にかかわる臨床支援も重要であるが、日常診療において個々の症例におけるきめ細やかなマネージメントがきわめて重要であることを示唆するものであると考えた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Seto, et al. Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan (epub ahead of print) PMID:23319067
2. Shidara K, et al. The influence of individual joint impairment on functional disability in rheumatoid

arthritis using a large observational database of Japanese patients. *J Rheumatol*. 2012 Mar;39(3):476-80. Epub 2012 Jan 15.

3. Tanaka E, et al. Effects of long-term corticosteroid usage on functional disability in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of controlled disease activity. *Rheumatol Int*. 2012 Mar;32(3):749-57. Epub 2010 Dec 16.
4. Yamanaka H, et al. Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. *Mod Rheumatol*. 2012 Jul 7. epub ahead of print.
5. Seto Y, et al. Studies of the efficacy and safety of methotrexate at dosages over 8 mg/week using the IORRA cohort database. *Mod Rheumatol*. 2011 Dec;21(6):579-93.
6. Naranjo A, et al. Smokers and non smokers with rheumatoid arthritis have similar clinical status: data from the multinational QUEST-RA database. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Nov-Dec;28(6):820-7.
7. Nakajima A, et al. Standard treatment in daily clinical practice for early rheumatoid arthritis improved disease activity from 2001 to 2006. *Mod Rheumatol*. 2011 Apr 23. 2011 ; 21(6):594-97.
8. Hoshi D, et al. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):122-7. Epub 2011 Jul 8.
9. Sokka T, et al. QUEST-RA. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*.