

201441008A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

関節リウマチの「ドラッグホリデー」と  
関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

研究代表者 田中 良哉

平成27(2015)年3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患実用化研究分野）））による委託業務として、産業医科大学医学部 第1内科学講座 教授 田中良哉が実施した平成26年度「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

# 【 目 次 】

I. 構成員名簿	…… 1
II. 総括研究報告書	
関節リウマチの関節リウマチの「ドラッグホリデー」と 関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究 田中 良哉（産業医科大学医学部 第1内科学講座 教授）	…… 5
III. 分担研究報告書	
1. 関節リウマチ滑膜炎に対する画像検査による観察研究 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授）	…… 13
2. 関節エコーを用いた関節リウマチの生物学的製剤（バイオ）フリー寛解維持に関する研究 川上 純（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野（第一内科） 教授）	…… 17
3. 関節リウマチのリスク遺伝子の病態への寄与に関する研究 上阪 等（東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科 教授）	…… 22
4. MRI 画像による生物学的製剤導入予測基準および中止基準の作成に関する研究 住田 孝之（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 教授）	…… 25
5. MTX-PG と IL-6 を用いた関節破壊ゼロおよびドラッグホリデー達成予測因子に関する研 究 竹内 勤（慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授）	…… 29
6. 薬剤「フリー」寛解の予測因子としての血中 IL-6 の有用性の検討 西本 憲弘（東京医科大学医学総合研究所難病分子制御部門 兼任教授）	…… 33
7. バイオフリー寛解を達成し得た関節リウマチ患者の臨床的・血清学的背景の検討 三森 経世（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授）	…… 37
8. RA 患者末梢血リンパ球における遺伝子発現に注目した寛解の条件とその誘導に関する研 究 山本 一彦（東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 教授）	…… 41
IV. 研究成果に関する一覧表	…… 45
V. 研究成果の刊行物・別刷	…… 67
VI. 班会議プログラム	…… 123

【I】構成員名簿

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業  
 (免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))

「関節リウマチの「ドラッグホリデー」と

関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究」

構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	田中 良哉	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	教 授
研究分担者	渥美 達也	北海道大学大学院 医学研究科 免疫・代謝内科学分野	教 授
	川上 純	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野（第一内科）	教 授
	上阪 等	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	教 授
	住田 孝之	筑波大学 医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教 授
	竹内 勤	慶應義塾大学 医学部 リウマチ内科	教 授
	西本 憲弘	東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門	兼任教授
	三森 経世	京都大学大学院 医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	教 授
	山本 一彦	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科	教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	青柳 潔	長崎大学大学院 公衆衛生学分野	教授
	天野 宏一	埼玉医大総合医療センター	教授
	伊藤 眞里	東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門	客員講師
	岩本 直樹	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	助教
	植木 幸孝	佐世保中央病院	常務理事
	大村 浩一郎	京都大学大学院 医学研究科 内科学講座臨床免疫学	准教授
	金子 祐子	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	講師
	川尻 真也	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	助教
	川畑 仁人	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	准教授、助教
	神田 浩子	東京大学医学部 アレルギー・リウマチ内科	特任准教授
	高地 雄太	理化学研究所 統合生命医科学研究センター	上級研究員
	近藤 裕也	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻臨床免疫学	講師
	齋藤 和義	産業医科大学 医学部 第1内科学講座	准教授
	鈴木 貴久	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	大学院生
	鈴木 豪	筑波大学医学医療系内科 膠原病・リウマチ・アレルギー	講師
住友 秀次	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科	助教	

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	高村 聡人	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学	助教
	玉井 慎美	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座リウマチ・膠原病内科学分野	講師
	永淵 泰雄	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科	大学院生
	仁科 直	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	助教
	西野 文子	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 リウマチ・膠原病内科学分野	大学院生
	橋本 求	京都大学医学部附属病院 リウマチセンター	助教
	平田 信太郎	産業医科大学病院 病理・臨床検査・輸血部	副部長
	廣田 智哉	筑波大学医学医療系内科 膠原病・リウマチ・アレルギー	助教
	深江 淳	北海道内科リウマチ科病院	医長
	藤尾 圭志	東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科	講師
	藤野 善久	産業医科大学 医学部 公衆衛生学	准教授
	細矢 匡	東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科	准教授、助教
	村上 美帆	東京医科大学 医学総合研究所 難病分子制御部門	特任助教
	保田 晋助	北海道大学大学院 医学研究科 免疫・代謝内科学分野	講師
	山岡 邦宏	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	准教授
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科 内科学講座 臨床免疫学	院内講師	

## 【Ⅱ】 総括研究報告



厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業  
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業(免疫アレルギー疾患実用化研究分野))  
研究代表報告書

関節リウマチの関節リウマチの「ドラッグホリデー」と関節破壊「ゼロ」を目指す治療法の確立に関する研究

研究代表者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
研究分担者 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学 教授  
川上 純 長崎大学大学院医歯学研究科リウマチ免疫制御学 教授  
上阪 等 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 教授  
住田孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学 教授  
竹内 勤 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 教授  
西本憲弘 東京医科大学医学総合研究所難病分子制御学部門 兼任教授  
三森経世 京都大学大学院医学研究科 臨床免疫学 教授  
山本一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 教授

研究要旨

約100万人を数える関節リウマチ(RA)患者に必発する進行性関節破壊は、長期に亘る生活の質の低下による社会的損失を生じてきた。ZERO-J試験は、発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を『ゼロ』にすることを目指した策定した治療指針を検証し、関節破壊を生じない治療法の確立を目的として実施された。早期RA患者162例が登録され、開始1年後に於ける総Sharpスコアで関節破壊の進行を評価した。その結果、約6割の患者は十分量のMTXに高反応性を示して臨床的・構造的に良好な経過を示したが、約2割の患者は生物学的製剤を使用せねば関節破壊が制御できない事が明らかになった。一方、生物学的製剤の長期連用による安全性や経済性は国内外で喫緊の課題であるが、治療薬の減量や中止に関するガイドラインは国内外共に存在しない。平成26年度には、「ドラッグホリデー」、即ちバイオフィリー、薬剤フリー寛解(根治)を目指すガイドラインを策定し、これを検証するためMTXと生物学的製剤治療により寛解導入できたRA患者の登録を開始した。今後、約400例を目標に患者を登録し、ガイドラインに沿った保険診療内での治療戦略比較を目的とした継続的な患者データベースを構築する。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)に伴う多発関節炎や進行性関節破壊は、多大なる社会的損失を生じてきた。一方、メトトレキサート(MTX)や生物学的製剤の使用により臨床的寛解や構造的寛解が可能となったが、生物学的製剤の長期連用による安全性や経済性は国内外で喫緊の課題である。しかし、治療薬の減量や中止に関するガイドラインは国内外共に存在しない。本研究では、RA患者の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証 [“FREE-J”試験(UMIN000014856)]を目的とした研究を行う。

一方、生物学的製剤は関節破壊制御を可能としたが、生物学的製剤投与前に既に破壊が進行した症例が大部分であるのが現状である。したがって、発症早期から保険診療内の強化療法により関節破壊を『ゼロ』にすることを目指した策定した治療指針を検証し、関節破壊を生じない治療法の確立を目的とした研究を実施する [“ZERO-J”試験(UMIN000001281)]。

B.研究方法

FREE-J試験では、MTXと生物学的製剤で治療して

DAS28(ESR)寛解を2回連続満たした症例を、治療継続、MTX 半減、MTX 中止、生物学的製剤減量、生物学的製剤中止の5群に分け、1年後の DAS28 寛解を主要評価項目とした。ZERO-J 試験では、MTX 未使用の早期の症例を登録し、十分量の MTX を3ヶ月投与後、TNF 阻害薬を1年間投与(T群)、MTX で1年間治療を継続(M群)、MTX で寛解、低疾患活動性を満たした high responder (HR) 群として1年間経過観察する。主要評価項目は、開始1年後に於ける総 Sharp スコアとした。

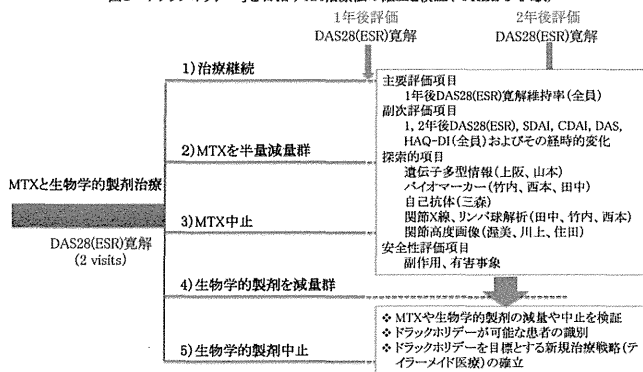
(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、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。患者の個人情報所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

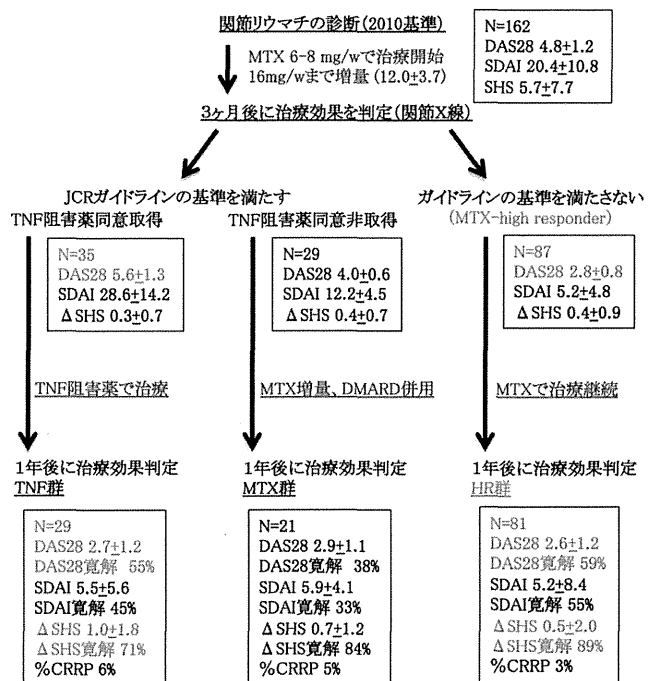
FREE-J 試験では、3施設の倫理委員会で申請済みで、既に3症例が登録された。

図1 「ドラッグホリデー」を目指すRA治療法の確立と検証("FREE-J"試験)



ZERO-J 試験では、162例が登録された。女性121名、男性41名、罹病期間7.4月、MTX 治療開始時点で DAS28 は4.8、SDAI は20.4であった。登録後3か月での各群への振り分け時の152例では MTX は12.0mg/週まで増量され、DAS28:3.7、SDAI: 12.2まで改善した。87例はHR群、

T群35例、M群29例に振り分けられたが、DAS28、SDAI、HAQ ともに T>M>HR 群の順で有意に高かった。次に、MTX 開始12か月後の最終判定時点133例(LOCF; HR群82名、T群29名、M群22)では、DAS28(HR群、T群、M群は各2.65、2.73、2.86)、SDAI(5.3、5.5、5.9)と群間に有意差がなかったが、0-15ヶ月でのΔmTSS はそれぞれ0.54、0.95、0.74と群間に有意差を認め、ΔmTSS≤0.5(構造的寛解)はそれぞれ86%、65%、74%、ΔmTSS>3(臨床的関節破壊進行)は3%、6%、5%であった。



また、竹内は日本人では日本の保険用量の MTX で十分な MTX-PG 濃度を達成できることを示した。三森は、KURAMA コホートを用いてバイオフリー寛解を達成した RA 患者と達成できなかった RA 患者を比較し、寛解達成後に生物学的製剤を中止した92例が1年後にバイオフリー寛解を維持できていた患者は14例、維持できなかった患者は78例で、1年後バイオフリー寛解維持できた患者はすべて初回の生物学的製剤治療であり、製剤別でみるとインフリキシマブが有意に多いこと、その他に単変量解析で有意なバイオフリー寛解維持予測因子として、男性、罹病期間が短い、生物学的製剤開始3か月後のΔMMP-3が挙げられることを示した。

## D. 考察

FREE-J 試験は開始したばかりであるが、平成 26 年度には、「ドラッグホリデー」、即ち、バイオフィリー、薬剤フリー寛解(根治)を目指すガイドラインを策定し、これを検証するため、各施設で倫理委員会の申請を行ない、MTX と生物学的製剤治療により寛解導入できた RA 患者の登録を開始した。平成 27 年度には、約 400 例を目標に患者を登録し、ガイドラインに沿った保険診療内での治療戦略比較を目的とした継続的な患者データベースを構築する。28 年度には、MTX や生物学的製剤の減量や中止を検証するとともに、疾患活動性スコアに加えて(全員)、RA 関連遺伝子多型などの遺伝子情報(上阪、山本担当;各施設の努力目標とする)、リンパ球サブセット細胞表面マーカー(田中)、MTX-PG や IL-6 等のバイオマーカー(竹内、西本担当)、ACPA 等の自己抗体(三森担当)、関節高度画像検査(MRI、超音波:渥美、川上、住田担当)を駆使して、ドラッグホリデーを可能とする患者を識別し、テイラーメイド医療の実践による信頼性、治療効率・経済効率の向上を目指す。国内外で初めて『ドラッグホリデー』を目標とした新規治療戦略が確立され、根治を目指したリウマチ医療の標準化・効率化を実現すれば、リウマチ医療の発展と共に、患者負担、医療費削減を含む医療経済的問題の改善に資するものと期待される。

一方、ZERO-J 試験では、約 6 割の患者は十分量の MTX に高反応性を示して臨床的・構造的に良好な経過を示したが、約 2 割の患者は生物学的製剤を使用せねば関節破壊が制御できなかった。平成 27,28 年度は治療開始 2 年後の関節破壊進行の評価を目標とし、十分量の MTX に高反応性を示し、1、2 年間に於ける関節破壊がない高反応性症例を的確に選別し、生物学的製剤の無駄な使用を回避できることを証明する。逆に、生物学的製剤を使用せねば、関節破壊が制御できない治療抵抗性の約 2 割の患者を選別し、生物学的製剤の早期導入基準を策定し、関節破壊を『ゼロ』にできる治療ガイドラインを確立する。また、疾患活動性スコア、関節高度画像検査(MRI、関節エコー)、RA 関連遺伝子多型等の遺伝子情報、MTX-PG や IL-6 等のバイオマーカー、ACPA 等の自己抗体等を駆使して、MTX 高反応性群と生物学的製剤必須群の識別化を試み、テイ

ラーメイド医療により効率的な治療介入を目指す。斯様な医療の標準化・効率化が実現すれば、生物学的製剤の無駄な使用を回避でき、また、関節破壊の進行による社会的損失が軽減され、医療費削減に資するはずである。

## E. 結論

生物学的製剤と MTX 治療で寛解に達成した RA 患者を対象に、生物学的製剤や MTX の「ドラッグホリデー」を目指す治療ガイドラインの確立と検証を目標とする”FREE-J”試験に症例登録を開始した。一方、関節破壊『ゼロ』を目指す治療法の確立を目的とした”ZERO-J”試験では 162 例が登録され、約 6 割の患者は十分量の MTX に高反応性を示して臨床的・構造的に良好な経過を示したが、約 2 割の患者は生物学的製剤を使用せねば関節破壊が制御できない事が明らかになった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(研究代表者)

田中良哉

1. [Tanaka Y](#), Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]
2. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, [Tanaka Y](#). Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum* [Epub ahead of print]
3. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, [Tanaka Y](#). IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* [Epub ahead of print]

4. Tanaka Y, Hirata S. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARD in patients with rheumatoid arthritis. *Drugs* (2014) 74, 2129–2139
5. Iwata S, Yamaoaka K, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka, Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (in press)
6. Tanaka Y, Martin Mola E. Can IL-6-targeting catch up TNF-targeting in rheumatoid arthritis: from studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 1395–1397
7. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 2192–2198
8. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 2213–2215
- Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:3787–92, 2014
4. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 586–91, 2014.
5. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology* 53: 1608–12, 2014

#### 川上 純

1. Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2219–20.
2. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Aug;53(8):1452–6.
3. Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in

#### (研究分担者)

##### 渥美達也

1. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatol* (in press)
2. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, Atsumi T. RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheum* 67 : *Arthritis Rheum* 67:396–407,2015
3. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R,

sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate. *Mod Rheumatol*. 2014 Jul;24(4):681-4.

4. Kawashiri S, Ueki Y, Migita K, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A. Baseline low modified health assessment questionnaire (MHAQ) predicts the state of remission estimated by clinical disease activity index and MHAQ at 1 year in tocilizumab-treated rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014.May-Jun;32(3):445.
5. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Mar;53(3):562-9.

#### 上阪 等

1. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances anti-arthritic effects without increase of immune suppression. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]

#### 住田孝之

1. Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, Matsumoto I, Sumida T.: Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014 Oct 8:1-6. [Epub ahead of print]
2. Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, Sumida T.: Analysis of the usefulness of magnetic resonance imaging evaluation for rheumatoid arthritis treated with biological agents in the early

phase: retrospective observation of abatacept and infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 32(6):991,2014

3. Ogishima H, Tsuboi H, Naoto Umeda, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.: Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 24(1):60-68,2014

#### 竹内 勤

1. Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. Tocilizumab is clinically, functionally and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors. A single center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at 52 week. *Mod Rheum, online April, 2014*.
2. Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment. *J Rheumatology, 40:1061-66, 2014*.
3. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan. *Rheumatology, online September 24 2014*.

#### 西本憲弘

1. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T,

- Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):17-25.
2. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol*. 2014 Jan;24(1):26-32.

### 三森経世

1. Ito Y, Hashimoto M, Hirota K, Ohkura N, Morikawa H, Nishikawa H, Tanaka A, Furu M, Ito H, Fujii T, Nomura T, Yamazaki S, Morita A, Vignali DA, Kappler JW, Matsuda S, Mimori T, Sakaguchi N, Sakaguchi S. Detection of T cell responses to a ubiquitous cellular protein in autoimmune disease. *Science* 2014, 346 (6207): 363-8.
2. Terao C, Ohmura K, Yamada R, Kawaguchi T, Shimizu M, Tabara Y, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Association between antinuclear antibodies and the HLA class II locus and heterogeneous characteristics of staining patterns: the Nagahama study. *Arthritis Rheumatol*. 2014, 66 (12): 3395-403
3. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kawaguchi T, Takahashi M, Setoh K, Nakayama T, Kosugi S, Sekine A, Tabara Y, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Matsuda F, Mimori T; Nagahama Study Group. Effects of smoking and shared epitope on the production of anti-citrullinated peptide antibody in a Japanese adult population. *Arthritis Care Res*. 2014; 66 (12):

1818-27.

### 山本一彦

1. Autoantigen BiP-derived HLA-DR4 epitopes differentially recognized by effector and regulatory T cells in rheumatoid arthritis. Shoda H, Fujio K, Sakurai K, Ishigaki K, Nagafuchi Y, Shibuya M, Sumitomo S, Okamura T, Yamamoto K. *Arthritis & Rheumatology*. 2015 in press.
2. Okada Y, et al(+94人), Yamamoto K and Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506; 376-381 (2014)
3. Kochi Y, Suzuki A, Yamamoto K. Genetic basis of rheumatoid arthritis: a current review. *Biochem Biophys Res Commun*. 452;254-62 (2014)

### 2. 学会発表 (研究代表者)

#### 田中良哉

1. 田中良哉. TNF 阻害剤の関節破壊抑制作用に関する考察. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (教育講演) 東京, 平成 26 年 4 月 24-27 日
2. 田中良哉. 全身性自己免疫疾患に於けるリンパ球サブセット研究とティラーメイド分子標的治療. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム) 東京, 平成 26 年 4 月 24-27 日
3. Y. Tanaka, H. Yamanaka, N. Ishiguro, N. Miyasaka, K. Kawana, T. Kubo, A. Kuroki, T. Takeuchi. Initial adalimumab plus methotrexate treatment prevents joint destruction irrespective of treatment duration in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: post-hoc analysis of Hopeful 1 and 2 studies. The Annual European Congress of Rheumatology 2014, Paris, France, 平成 26 年 6 月 10-14 日
4. Tanaka Y. Current concepts in the management of rheumatoid arthritis. 32<sup>nd</sup> World Congress of Internal Medicine 2014 (教育講演) Seoul, South Korea, 平

成 26 年 10 月 24 日～10 月 28 日

5. Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Hiramatsu K, Kuroki A, Takeuchi T. Attainment of Low Disease Activity Is Predictive of Maintenance of Disease Control upon Adalimumab Discontinuation for Two Years Following Combination Therapy in Japanese Patients with Early Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR Annual Meeting 第 80 回米国リウマチ学会年次総会, Boston, USA, 平成 26 年 11 月 14-19 日

(研究分担者)

渥美達也

1. Yasuda S, Kono M, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Atsumi T. RasGRP4 is expressed in the fibroblast-like synoviocytes of some patients with rheumatoid arthritis and is responsible for the joint destruction in a collagen-induced arthritis model. The Japanese Society for Immunology 43rd Annual Meeting, 10-12 December, 2014, Kyoto Japan.
2. Kono M, Yasuda S, Fukui T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Haruki Shida, Watanabe T, Shimizu Y, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Sakamoto K, Tamotsu Kamishima, Atsumi T. Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis: Sequential Evaluation Using Whole-body Magnetic Resonance Imaging, 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, 14-19 November, 2014, Boston, USA

川上 純

1. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakasima Y, Uwki Y, Aramaki T, Fujikawa K, Nakashima M, Okada A, Migita K, Mizokami A, Matsuoka N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Disease activity at 3 month predicts the clinical response at 1 year treated by tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis: results from observational

investigation of daily clinical practice. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

2. Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasound disease activity at 3 months predicts the clinical response at 6 months of patients with rheumatoid arthritis treated by biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. Annual European Congress of Rheumatology. 2014/6/11-6/14.

住田孝之

1. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、荻島博、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用 0.3TMRI を用いた生物学的製剤の治療評価、第 111 回日本内科学会講演会、2014 年
2. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、江辺広志、高橋広行、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用 0.3TMRI を用いた生物学的製剤の治療評価、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年

西本憲弘

1. Nishimoto N, Murakami M, Ito Nogami M, Saito M, Niwa A, Nakahata T. Appearance of CD14+CD15+ population during the differentiation from RA-iPS cells into monocytes. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.11-14.
2. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade does not suppress CD8 (+) subpopulation in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France.

2014.6.11-14.

3. Murakami M, Ito Nogami M, Sekiguchi M, Matsui K, Kitano M, Imura Y, Ohmura K, Fujii T, Kuroiwa T, Maeda K, Morita S, Kawahito Y, Mimori T, Sano H, Nishimoto N. T cell CD80/CD86 co-stimulatory blockade effectively suppresses CD25 (+) in CD4 (+) T cell subpopulation but not the ACPA titers in the course of 48-week treatment of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014. Paris. France. 2014.6.14.

4. 西本憲弘. 関節リウマチ治療におけるトシリズマブの位置づけとMMP-3をマーカーに用いた治療戦略. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪. 東京.

5. 西本憲弘. DNA マイクロアレイを用いたトシリズマブならびにインフリキシマブの関節リウマチ治療効果予測. 第24回日本リウマチ学会近畿支部学術集会. 大阪・毎日新聞社オーバルホール. 大阪 2014.9.6.

の候補の同定 石垣和慶、庄田宏文、高地雄太、安井哲郎、門野夕峰、田中栄、藤尾圭志、山本一彦 第42回日本臨床免疫学会総会 ワークショップ 2014年9月26日

#### H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 三森経世

- 1) 橋本求、大村浩一郎、三森経世、他：歯周病菌 Red complex の存在は関節リウマチの治療抵抗性と相関する。第58回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014年 東京(品川) ワークショップ(口演)
- 2) Yoshifuji H, Ohmura K, Mimori T, et al. American college of rheumatology 2014, Boston, November. 2014.

#### 山本一彦

1. 関節リウマチの病態に関与するCD4陽性T細胞クローンの候補の同定 石垣和慶、庄田宏文、高地雄太、藤尾圭志、安井哲郎、門野夕峰、田中栄、山本一彦 第58回日本リウマチ学会 ワークショップ 2014年4月26日
2. 関節リウマチ患者における包括的臨床免疫解析の試み 永渕泰雄、庄田宏文、住友秀次、仲地真一郎、加藤里佳、土田優美、駒井俊彦、山口健介、立石晶子、神田浩子、藤尾圭志、山本一彦 第58回日本リウマチ学会 ワークショップ 2014年4月25日
3. 関節リウマチの病態に関与するCD4陽性T細胞クローン



### 【Ⅲ】研究分担報告

## 関節リウマチ滑膜炎に対する画像検査による観察研究

研究分担者 渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授  
研究協力者 深江 淳 北海道内科リウマチ科病院 医長

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)は、Treat to target(T2) の治療方針により臨床的寛解を達成し維持することを目標とする。このような中で画像診断の進歩により、寛解症例においても局所に滑膜炎所見が認められることが明らかとなっている。同部位は、構造的破壊のリスクになることが報告されており注目されている。この画像的に診断される滑膜炎は、特に超音波検査分野で数多く報告され、ultrasound detected residual synovitis などと称されている。この残存滑膜炎の原因、病理は現時点では不明であるが、病的意義として、この存在が治療不十分であることを判断する指標、また再燃に関連する指標となり得ることにある。

RA 治療において、有用な syntheticDMARDs, biologicDMARDs が進歩してきた。これに応じて実地臨床では寛解達成後、薬剤減量や中止にも関わらず、炎症が再燃しない症例も個別に経験するようになったが、何を指標にして治療減量、中止をするかは明らかなものはない。患者希望や医師の経験判断に応じて行われているのが現状である。この指標が明らかになると、RA の薬剤フリー寛解につながる条件が判明するかもしれない。

残存滑膜炎の病理を理解することにより RA 診療に有用な治療指針を加えることが可能と考える。残存滑膜炎については、臨床的寛解にも関わらず何が規程因子となり局所に残存するか不明である。まず症例内において改善する滑膜炎と残存する滑膜炎の差異を観察することでこの因子を明らかにすることが必要である。この因子が明らかになることで、RA の治療開始時点で残存関節炎の予測が可能となる。これにより追加治療の必要性なども検討する方向性が考えられる。我々は、活動期に認められる滑膜炎と骨炎(骨髄浮腫、骨びらん)の關係に注目した。我々の結果では、治療前の RA において個々の滑膜炎では、骨内に異常が波及している関節と、そこまで至っていない関節が認められることが明らかとなった。この両者により改善する滑膜炎と残存する滑膜炎が分類されないか現在、観察中である。

### A.研究目的

研究目的:関節リウマチ (RA) は、臨床的寛解中も構造変化をきたす予後不良関節が存在し、残存滑膜炎と称される。このような関節では滑膜血流陽性が認められる。寛解達成過程において、滑膜血流は低下消失する関節と残存する関節が同時に認められるが、何がこの差異を規定しているかは不明である。画像検査(MRI、超音波検査)にて前向き経時的に関節観察することで滑膜炎難治化の病態を研究する。

臨床的活動指標として DAS28-ESR を評価する。活動性 RA(DAS28-ESR>3.2)を、臨床的寛解導入する。臨床的寛解(DAS28-ESR<2.6)、低活動(DAS28-ESR 2.6-3.2)を達成する。関節画像検査(単純 X 線、MRI 検査、超音波検査)を MCP、手関節に施行する。評価は診療情報を秘匿とした専門技師、画像読影専門医師が行う。

DAS28-ESR, 超音波検査:0, 8, 16, 24, 52, 76, 104 週  
単純 X 線, MRI:0, 24, 52, 104 週

(倫理面への配慮)

### B.研究方法

本検討は病院倫理委員会を経て討議された後、了承され

た。患者には紙面同意を得た上で施行された。

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

### C.研究結果

2014/11/25 の時点で、18 症例がエントリーされた。現在もエントリー継続中である。18 症例のエントリー時における臨床的活動指標は DAS28-ESR（中央値 4.13, IQR 3.85-5.46）であった。エントリー時の MRI、超音波検査読影が終了した 10 症例において、MCP、PIP 関節(合計 200 関節)について、超音波検査による滑膜炎、MRI による骨髄異常の有無により次のように分類された。

滑膜炎(+)  
骨髄異常(+)  
10 関節

滑膜炎(+)  
骨髄異常(-)  
75 関節

滑膜炎(-)  
骨髄異常(+)  
1 関節

滑膜炎(+)  
骨髄異常(-)  
114 関節

### D.考察

本研究の結果から

活動性 RA が治療により臨床的寛解、低活動を達成する寛解導入過程で、単一症例内でも活動が改善する滑膜炎と、残存する滑膜炎が存在する。残存滑膜炎は構造破壊のリスクとなることが報告されている。滑膜血流の程度は滑膜炎を反映するとされるが、我々は、個々の手指滑膜炎は、寛解導入期の血流レベルよりも改善変化率が、予後に影響することを報告した。つまり滑膜血流レベルとは別に改善変化を規程する因子が存在し、これが残存滑膜炎に導く可能性が示唆された。MRI 研究により、骨炎は構造破壊リスクとなることが報告されている。我々は滑膜炎と骨炎の関係に注視した。滑膜炎の経時的変化は超音波検査にて詳細観察可能である。MRI は骨内の情報を得ることが可能である。臨床的寛解導入時期に、滑膜炎と骨炎の関係と変化を観察することで、残存滑膜炎の発生と構造的予後を今後経時的に追っていく。

この研究により、滑膜炎一骨炎の同時存在が残存滑膜炎発生の規程因子となるならば、治療開始の段階から治療反応不良関節の同定が可能となる。これにより追加治療な

どの可能性を見出すことで関節構造破壊を抑制することが可能となるかもしれない。

当研究は寛解導入時期から長期観察を計画しており、残存滑膜炎の長期予後、全身的再燃への予測に関わる解析も予定している。

### E.結論

活動性 RA 症例を研究にエントリー中である。寛解導入期において滑膜炎の超音波検査観察と骨炎の関係と変化を観察していく。

### F.健康危険情報

なし

### G.研究発表

#### 1. 論文発表

#### 2. 学会発表

なし

### H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

### G.研究発表

#### 1. 論文発表

1. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. J Am Soc Nephrol 25: 990-7, 2014

2. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H.

- Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:3787–92, 2014
3. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. *Arthritis Care Res* 66:1048–56, 2014
  4. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. *Mod Rheumatol* 24: 448–52, 2014.
  5. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 586–91, 2014.
  6. Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Rheumatology International* 34: 1225–30, 2014
  7. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT,1 Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, MD, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology* 53: 1608–12, 2014
  8. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus* 23: 1124–32, 2014.
  9. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, de Groot P, Lakos G, Lambert M, Meroni P, Ortel TL, Petri M, Rahman A, Roubey R, Sciascia S, Snyder M, Tebo AE, Tincani , Willis R . 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* 13: 917–930, 2014
  10. Kameda H, Miyoshi H, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 155: 2492–9, 2014.
  11. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 12: 792–5, 2014.
  12. Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Tatsuya A, Ishizu A. Overexpression of TNF- $\alpha$  converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol* 97: 354–8, 2014
  13. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus* 23: 1269–72, 2014
  14. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* (in press)
  15. Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A. Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Mod Rheumatol* (in press)
  16. Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T,