

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))  
研究分担報告書

## 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

研究分担者 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・膠原病内科学分野教授  
研究協力者 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  
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  
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  
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  
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  
青柳 潔 長崎大学大学院公衆衛生学分野

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤治療で寛解が導入された後の、生物学的製剤フリー寛解維持における関節エコー所見の関与を後方視的に解析した。対象は生物学的製剤で臨床的寛解が導入され、かつ、両側手指関節のエコーが実施され、それを加味してリウマチ専門医が生物学的製剤を中止した 31 症例である。31 症例の生物学的製剤中止時の炎症反応、MMP-3、臨床的疾患活動性、関節エコーでの活動性は非常に良好にコントロールされ、6ヶ月間の経過で、生物学的製剤フリー寛解は 67.8%で維持されてきた。しかしながら6ヶ月後の臨床的再燃(治療の強化)をアウトカムとする多変量解析においては、関節エコー所見を含め、有意に寄与する因子は抽出されなかった。結果の解釈においては、解析症例が少ないこともあるが、今後は大関節やバイオマーカーを加えた評価が必要と考えられた。

### A. 研究目的

RA の滑膜炎活動性の評価における関節エコーの重要性は明らかとなってきた。生物学的製剤の寛解中止も現実的な治療オプションとなってきたが、生物学的製剤フリー寛解維持(再燃)と関節エコー所見との関連に関しては、まだ、結論には至っていない。今回、後方視的に、これらについて解析した。

治療強化がなされた場合を再燃と定義した。生物学的製剤中止時の検査値、臨床的疾患活動性、関節エコー所見と6ヶ月後の再燃との関連を統計学的に解析した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

### B. 研究方法

長崎大学病院第一内科とその関連施設において生物学的製剤で臨床的寛解が導入され、かつ、両側手指関節のエコーが実施され、それを加味してリウマチ専門医が生物学的製剤を中止した RA31 症例を対象とした。両側手指関節のエコーでは 22 関節のグレースケールスコア(GS スコア)、パワープラススコア(PD スコア)、骨びらん、腱鞘滑膜炎を評価した。総 GS スコア、総 PD スコアは 22 関節における各スコアの総和とした(0 - 66)。6ヶ月間経過を観察し、

### C. 研究結果

図 1 に示すように、生物学的製剤中止6ヶ月後までに再燃は 10 例に認め、生物学的製剤フリー寛解維持は 21 例 67.8%であった。再燃群(N=10)と非再燃群(N=21、寛解維持群)の2群において、検査値、臨床的疾患活動性で有意な項目はなく、年齢、性別、寛解到達までの期間の各項目に傾向が認められた。表 1 に中止時の疾患活動性を示すが、検査値を含めて非常に良好にコントロールされていた。関節エコー所見も同様で、総 GS スコアにその傾向を認め

た(表 2)。傾向を認めた変数を用いての多変量ロジスティック解析では、再燃を予測する有意な項目は抽出されなかった(表 3)。

#### D. 考察

今回の 31 症例の検討では、生物学的製剤フリー寛解維持(再燃)に寄与する関節エコー所見を見出すことはできなかった。その理由の一つとしては、生物学的製剤中止時の疾患活動性がリウマチ専門医により非常に良好にコントロールされ、かつ、その中止の判断に関しても、関節エコー所見を加味して考慮されたことがあげられる。既報では [Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Oct;66(10):1576-81.]では関節エコーの有用性が指摘されているが、その報告と比較して、今回の症例は臨床的ならびに関節エコーの活動性がより低く、有意差が検出されにくかった可能性がある。しかしながら、大関節の評価を入れていないなどの limitation も考えられた。

#### E. 結論

今回の 31 症例の検討では、生物学的製剤中止 6 ヶ月後の臨床的再燃(治療の強化)をアウトカムとする多変量解析においては、関節エコー所見を含め、有意に寄与する因子は抽出されなかった。解析症例が少ないこともあるが、今後は大関節やバイオマーカーを加えた評価が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

Iwanaga N, Origuchi T, Terada K, Ueki Y, Kamo Y, Kinoshita N, Yonemitsu N, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, **Kawakami A**. Rheumatoid arthritis complicated with severe liver injury during treatment with abatacept. *Mod Rheumatol*. 2014 Sep;24(5):874-6.

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.

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

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.

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.

川尻 真也, 川上 純. 【関節リウマチの診療 身体機能障害をきたさないためのアプローチ】 (RA の診断と評価) RA の早期診断はどこまで可能か? Modern Physician. 2014.34(8):873-877.

中村 英樹, 川上 純. EULAR2013 改訂 RA 診療 recommendation について. リウマチ科. 2014.51(5):581-589.

川尻 真也, 青柳 潔, 川上 純. 【関節リウマチ-生物学的製剤の登場から10年、今後の10年-】 生物学的製剤 使い方と安全性 エタネルセプト. Mebio. 2014.31(5):24-30.

玉井 慎美, 川尻 真也, 上谷 雅孝, 川上 純. 【関節リウマチ-診断と治療の進歩】 早期診断における画像検査の役割. カレントセラピー. 2014.5.32(5):433-438.

玉井 慎美, 上谷 雅孝, 川尻 真也, 川上 純. 【最新関節リウマチ学-寛解・治癒を目指した研究と最新治療-】 関節リウマチの検査・診断 検査 画像検査 関節 MRI, 超音波検査. 日本臨床. 2014.4. 日本臨床. 72(増刊3 最新関節リウマチ学):253-257.

川尻 真也, 青柳 潔, 川上 純. RA のマネージメントにおける関節画像診断の利用に関する EULAR recommendation. リウマチ科. 2014.51(4):481-485.

一瀬邦弘, 川上 純. 最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指した研究と最新治療 .関節リウマチの発症要因と発症メカニズム Th17 細胞. 日本臨床. 2014.72(3):53-58.

中村 英樹, 川上 純. 【リウマチ・膠原病における分子標的治療の最前線】 IL-1 の作用と臨床効果. 最新医学. 2014.69(2):220-225.

川尻 真也, 川上 純. 【関節疾患の画像診断:変形性関節症(OA)と関節リウマチ(RA)] 関節リウマチの超音波による評価. 映像情報 Medical. 2014.46(1):35-39.

川上 純, 川尻 真也, 玉井 慎美, 上谷 雅孝. 【関節疾患の画像診断:変形性関節症(OA)と関節リウマチ(RA)] 早期関節リウマチの診断と治療戦略. 映像情報 Medical. 2014.1.46(1):1346-1354.

## 2. 学会発表

Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tsuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Houra Y, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. MRI osteitis at baseline predicts the development of rapid radiographic progression at 1 year toward patients with early-stage rheumatoid arthritis : Results from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014/11/14-19.

Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S.Y, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K and Kawakami A. Investigation of MRI Bone Changes in Early-Stage RA Patients Achieved in Sustained Clinical Good Response : Sub-Analysis from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014/11/14-19.

鈴木貴久, 岩本直樹, 山崎聡士, 西野文子, 中島好一, 竇來吉朗, 川尻真也, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 大山 要, 黒田直敬, 尾崎 誠, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチにおける新たなバイオマーカーとしての Thrombospondin-1(TSP-1)の検討. 第42回日本臨床免疫学会総会. 2014/9/25-9/27.

川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 藤川敬太, 岡田覚丈, 辻 創介, 梅田雅孝, 福井翔一, 竇來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 川上 純. 関節リウマチ患者においてバイオフリー寛解維持を予測する指標はあるか? 第48回九州リウマチ学会 九州・沖縄支部学術集会. 2014/9/6/-7.

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.

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.

上谷雅孝, 玉井慎美, **川上 純**. MRIを用いた関節リウマチの画像評価. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

川尻真也, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳 潔, **川上 純**. 超音波を用いた関節リウマチの診断と治療の評価: MRIとの比較を含めて. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

岡田覚丈, **川上 純**, 福田孝昭, 日高利彦, 石井智徳, 植木幸孝, 小寺隆雄, 中島宗敏, 竇來吉朗, 渡部 龍, 奥野洋史, 玉井慎美, 青柳 潔, 江口勝美, 関節リウマチ実臨床における関節破壊の評価: 前向き多施設コホート研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

玉井慎美, 喜多潤子, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岡田覚丈, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, **川上 純**. 関節MRI骨炎は 2010 年RA分類基準を用いた早期RA診断機能を向上させる: 長崎早期関節炎コホートをを用いた解析. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

西野文子, 川尻真也, 高谷亜由子, 中島好一, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, **川上 純**. 生物学的製剤治療評価における関節超音波の意義. 第 58 回日本リ

ウマチ学会総会・学術集会. 2014/4/24-26.

玉井慎美, 中島好一, 喜多潤子, 有馬和彦, 川尻真也, 中村英樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美, **川上 純**. 強化治療による早期関節リウマチの臨床的疾患活動性とX線予後の改善. 第 111 回日本内科学会総会・講演会. 2014/4/11-4/13.

岡田覚丈, 福田紘介, 中島宗敏, **川上 純**. 関節リウマチに対する生物学的製剤中止例の検討. 第 47 回九州リウマチ学会. 2014/3/15-3/16.

川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 鈴木貴久, 竇來吉朗, 中島好一, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, **川上 純**. 早期関節リウマチ患者において手指の機能障害に関連するのは関節滑膜炎か腱鞘滑膜炎か?. 第 47 回九州リウマチ学会. 2014/3/15-3/16.

## H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

### 1. 特許取得

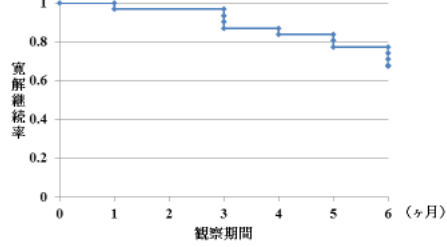
なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

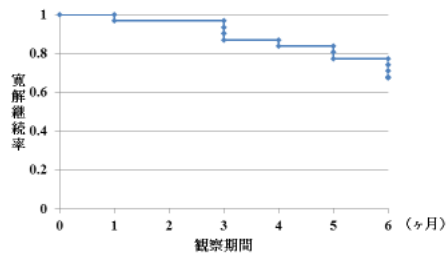
### 3. その他

なし。



カプラン・マイヤー法

図1. バイオフリー寛解継続率:  
N = 31 6ヶ月で67.8% (21/31)



カプラン・マイヤー法

表1. 中止時疾患活動性の比較

	再燃群 N=10	非再燃群 N=21	P
圧痛関節数 (n*)	0	0.2 ± 0.5	NS
腫脹関節数 (n*)	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	NS
患者全般VAS (ヶ月*)	3.5 ± 3.5	6.8 ± 9.3	NS
医師全般VAS (n*)	2.5 ± 2.6	3.7 ± 4.2	NS
血沈 (mm/hr*)	9.9 ± 8.3	11.6 ± 8.0	NS
CRP (mg/dl*)	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.06	NS
MMP-3 (ng/ml*)	48.8 ± 35.4	46.1 ± 42.0	NS
DAS28-ESR*	1.45 ± 0.63	1.74 ± 0.69	NS
SDAI*	0.78 ± 0.44	1.36 ± 1.44	NS
CDAI*	0.70 ± 0.4	1.28 ± 1.44	NS
HAQ*	0.06 ± 0.14	0.12 ± 0.23	NS

\*平均 ± SD

表2. 中止時超音波所見の比較

	再燃群 N=10	非再燃群 N=21	P
GS陽性 (n, %)	6 (60.0)	13 (61.9)	NS
総GSスコア*	1.8 ± 2.6	3.5 ± 4.3	0.28
PD陽性 (n, %)	2 (20.0)	3 (14.3)	NS
総PDスコア*	0.2 ± 0.4	0.4 ± 1.2	NS
骨びらん (n, %)	4 (40.0)	7 (33.3)	NS
趾鞘滑膜炎 (n, %)	0 (0)	1 (4.8)	NS

\*平均 ± SD

表3. 6ヶ月後の再燃をアウトカムとした  
多変量ロジスティック解析

	OR	95% CI	P
年齢 (1 increase)	0.96	0.88 1.04	0.33
性別 (male to female)	0.10	0.01 1.02	0.07
寛解到達までの期間 (1M increase)	0.88	0.59 1.16	0.42
総GSスコア (1 increase)	0.96	0.62 1.28	0.80

CI, confidence interval.