

## 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

研究分担者：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)

研究協力者：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)

橋本 求 (京都大学医学部附属病院リウマチセンター 助教)

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)治療において寛解導入後、生物学的製剤を中止しても寛解維持できる(バイオフリー寛解達成)条件を検討するため、当院 KURAMA コホートを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、その臨床的・血清学的背景を検討した。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 例であった。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、製剤別で見るとインフリキシマブが有意に多かった。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 MMP-3 があがった。

### A. 研究目的

Free-J スタディに先立ち、当院でのバイオフリー寛解を達成しうる RA 患者の臨床的・血清学的背景を明らかにするために、京都大学医学部附属病院リウマチセンター(免疫・膠原病内科を一部含む)の KURAMA コホートをを用いて後ろ向き解析をおこなった。

### B. 研究方法

KURAMA コホートは京都大学医学部附属病院リウマチセンターの運営する関節リウマチコホートである。KURAMA コホートに登録された患者は、毎受診日に各種臨床的活動性指標を評価されるほか、年に 1 度の関節 X 線撮影、血清保存(一部は末梢血単核球保存)が行われ、生体試料を伴ったリウマチコホートになっている。2012 年に開始され、現在約 500 名が登録されている。

2004 年から 2013 年までの間に生物学的製剤を使用し DAS28 寛解を達成して生物学的製剤の投与が中止された RA 患者 92 名のうち、1 年以内に生物学的製剤の投与が再開されず、かつ 1 年後にも DAS28 寛解を維持しえた患者をバイオフリー寛解達成群(N=14)と定義し、それ以外の症

例をバイオフリー寛解非達成群(N=78:1 年以内に生物学的製剤の投与が再開された 75 症例と、1 年以内に生物学的製剤の投与が再開されなかったが 1 年後の疾患活動性が DAS28 寛解に到達しなかった 3 症例)と定義した。バイオフリー寛解達成群と非達成群の臨床的・血清学的特徴を後ろ向きに検討した。

解析項目として、これまでの生物学的製剤の使用種類数、最後に中止した生物学的製剤の種類(製剤名)、最終生物学的製剤中止時の stage、class、性別、年齢、利尿期間、最終生物学的製剤の投与期間、抗 CCP 抗体価、RF 抗体価、MTX の投与量、ステロイド量(プレドニゾロン換算)、最後の生物学的製剤の開始時、3 か月後、中止時の DAS28、CRP、MMP-3 を用いた。

(倫理面への配慮)

解析を行う時は、個人情報がわからないようにするため、匿名符号を用いて解析をした。

### C. 研究結果

バイオフリー寛解達成群で投与された生物学的製剤は、全例が初回治療(1st バイオ)であり(図 1)、インフリキシマ

ブの割合が多く(図2)、それは1stバイオに絞って解析しても同様であった(図3)。また、開始時に全例がStage 1または2であった(data not shown)。バイオフリー寛解達成群は、非達成群と比較して、有意に男性の割合が高く(p=0.0108)(data not shown)、罹病期間が短かった(p=0.0111)(図4)。両群の抗CCP抗体およびRF値には有意差を認めなかった(data not shown)。バイオフリー寛解達成群のほうが、MTXの併用量が多く(p=0.1655)、ステロイドの使用量が少ない(p=0.0521)傾向を認めた(data not shown)。投与開始時の総合疾患活動性(DAS28)やCRP、MMP-3は、バイオフリー寛解達成群のほうが非達成群よりも高い傾向を認めたが、3ヶ月時にはMMP-3値においては逆転しており、投与開始時と3ヶ月後のMMP-3の差は、バイオフリー寛解達成群において有意に大きかった(p=0.03)。投与中止時の疾患活動性、CRP、MMP-3値には有意な差を認めなかった(表1)。

図1. 1年後のバイオフリー寛解維持達成群と非達成群でのこれまでの生物学的製剤使用種類数の比較

バイオフリー達成群では全例が初めての生物学的製剤治療患者であった。

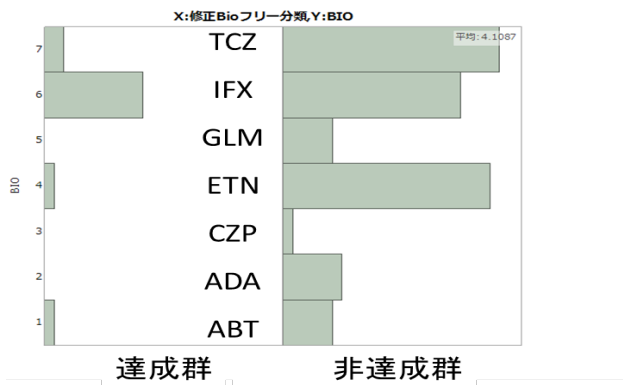


図2. 1年後バイオフリー寛解維持達成群と非達成群での使用薬剤の比較 バイオフリー達成群ではインフリキシマブの使用例が多い。TCZ: トシズマブ、IFX: インフリキシマブ、GLM: ゴリムマブ、ETN: エタネルセプト、CZP: セルトリズマブペゴール、ADA; アダリムマブ、ABT: アバタセプト

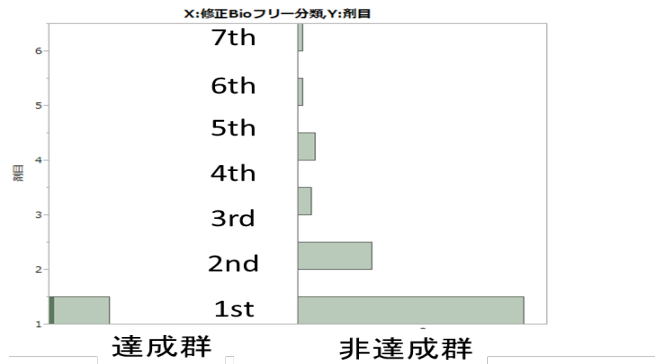


図3. 1stバイオの患者に絞った際の製剤ごとのバイオフリー達成率 1stバイオ患者に絞ってもバイオフリー達成群ではインフリキシマブの使用が多い

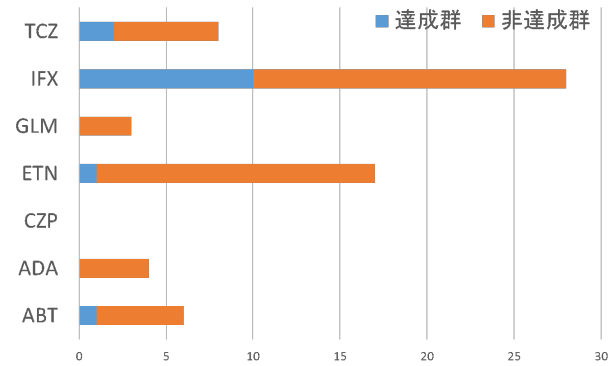


図4. バイオフリー達成群と非達成群の平均罹病期間 バイオフリー達成群の方が、平均罹病期間が短い(p=0.011)

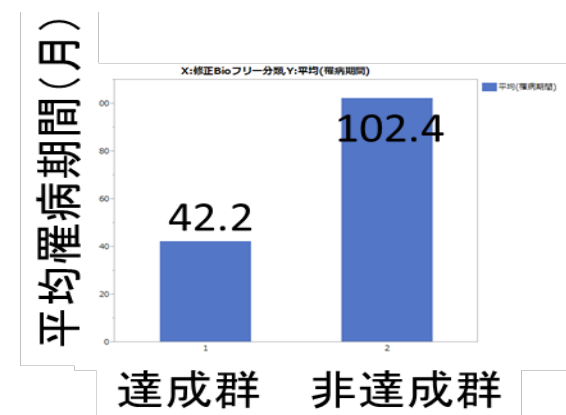


表1. 生物学的製剤開始時、3か月後、中止時の疾患活動

## 性指標とバイオフィリー寛解達成との関連

	達成群 N=14	非達成群 N=78	p
開始時DAS	4.21	3.67	0.219
開始時CRP	1.72	1	0.392
開始時MMP	243.1	176.7	0.292
3か月後ΔDAS	1.45	1.1	0.3
3か月後ΔCRP	0.45	0.35	0.477
3か月後ΔMMP	149.2	70	0.03
中止時DAS	1.8	1.95	0.543
中止時CRP	0.09	0.07	0.223
中止時MMP	50.9	81.1	0.242

最終生物学的製剤開始時、寛解中止時の DAS28、CRP、MMP-3 の値および 3 か月後の DAS28 改善度(開始時 DAS28 - 3 か月後 DAS28)、CRP 改善度(開始時 CRP - 3 か月後 CRP)、MMP3 改善度(開始時 MMP-3 - 3 か月後 MMP-3)の平均値をバイオフィリー達成群と非達成群で示している。

## D. 考察

これまでにバイオフィリーに関する報告はインフリキシマブの RRR 試験、アダリムマブの HONOR 試験、トシリズマブの DREAM 試験、アバタセプトの ORION 試験などがある。RRR 試験、HONOR 試験ではともに中止時に深い寛解にあることがバイオフィリー寛解の予測因子と報告されており、DREAM 試験では IL-6 と MMP-3 がともに十分低値であること、ORION 試験では HAQ もしくは CRP が低値であることが示された。

本研究でのバイオフィリー予測因子では、1st バイオであること、インフリキシマブであること、男性であること、罹病期間が短いこと、3 か月後の MMP3 が大きいこととなった。これまでの報告との違いが出ている原因は、これまでの報告では多くが 1st バイオ中心のスタディであったこと、観察期間が半年のものがあること、罹病期間が異なることなどが考えられる。また、本研究が後ろ向き解析であることと、結果的にバイオフィリー寛解達成者が 14 人と少ないことが limitation である。今後、症例数を増やして解析する。

## E. 結論

バイオフィリーを 1 年間継続できる予後予測因子として、生物学的製剤初回治療であること、インフリキシマブであること、男性であること、罹病期間が短いこと、生物学的製剤開始 3 か月後の MMP-3 低下度が有意差をもって認められた。今後、症例数を増やして確認していく。

## F. 健康危険情報 特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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) Nakajima T, Kawabata D, Nakabo S, Miyagawa-Hayashino A, Yukawa N, Yoshifuji H, Ohmura K, Fujii T, Mimori T. Successful treatment with tocilizumab in a case of intralymphatic histiocytosis associated with rheumatoid arthritis. **Intern Med.** 2014; 53(19): 2255-8.
- 3) 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
- 4) Ishikawa Y, Usui T, Shiomi A, Shimizu M, Murakami K, Mimori T. Functional engraftment of human peripheral T and B cells and sustained production of autoantibodies in NOD/LtSzscid/IL-2R (-/-) mice. **Eur J Immunol.** 2014, 44 (11): 3453-63.
- 5) Shiomi A, Usui T, Ishikawa Y, Shimizu M, Murakami K, Mimori T. GM-CSF but not IL-17 is critical for the development of severe interstitial lung disease in SKG mice. **J Immunol.** 2014;193 (2): 849-59.

- 6) 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.
- 7) Hashimoto M, Fujii T, Hamaguchi M, Furu M, Ito H, Terao C, Yamamoto K, Yamamoto W, Matsuo T, Mori M, Ohmura K, Kawabata H, Mimori T. Increase of hemoglobin levels by anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab) in rheumatoid arthritis. **PLoS One.** 2014; 9(5): e98202.
- 8) Terao C, Hashimoto M, Furu M, Nakabo S, Ohmura K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Yoshifuji H, Matsuda F, Ito H, Fujii T, Mimori T. Inverse association between air pressure and rheumatoid arthritis synovitis. **PLoS One.** 2014; 9(1): e85376
- 9) Furu M, Hashimoto M, Ito H, Fujii T, Terao C, Yamakawa N, Yoshitomi H, Ogino H, Ishikawa M, Matsuda S, Mimori T: Discordance and accordance between patient's and physician's assessments in rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol.** 2014; 43(4):291-5.
- 10) Tanaka K, Terao C, Ohmura K, Takahashi M, Nakashima R, Imura Y, Yoshifuji H, Yukawa N, Usui T, Fujii T, Mimori T, Matsuda F: Significant association between CYP3A5 polymorphism and blood concentration of tacrolimus in patients with connective tissue diseases. **J Hum Genet.** 2014; 59(2):107-9.
- 11) Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; the RACI consortium; the GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. **Nature** 2014; 506(7488):376-81.

## 2. 学会発表

- 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. (poster presentation)

## 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