

令和元年6月11日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09535

研究課題名(和文) 関節リウマチの再燃機序と自覚症状の意義の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms of rheumatoid arthritis flare and the importance of symptoms in it

研究代表者

亀田 秀人 (KAMEDA, Hideto)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：00265795

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：生物学的製剤治療により寛解が半年以上持続しており、生物学的製剤の休薬を希望した関節リウマチ患者36例が登録された。20例に休薬後の再燃を認め、ほぼ全ての患者が同一製剤の再開を選択して速やかに寛解再導入に至った。寛解による生物学的製剤の中止時点における再燃の予測は臨床的には困難であるが、再燃時には患者の自覚症状が良好な感度を示すこと、投与した生物学的製剤の種類により一部のサイトカインやサイトカイン受容体の血中濃度が大きく異なること、インターロイキン-6が活動性のバイオマーカーとして最も優れていることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生物学的製剤の寛解休薬は医療経済学的観点からも大きなメリットがあり、関節の違和感を感じた際には早期に受診することで再燃の早期診断・早期治療が可能になり、休薬のリスクを最小化できると考えられた。さらにサイトカインおよびサイトカイン受容体の血中濃度の継時的測定結果から、患者間におけるサイトカインプロファイルの多様性と同一患者における再現性が示されたことから、テーラーメイド医療への道筋にも大きく貢献する結果となった。

研究成果の概要(英文)：A total of 36 patients with rheumatoid arthritis (RA) who had been in sustained remission for at least 6 months with biologic disease-modifying anti rheumatic drug (bDMARD) and preferred to discontinue bDMARD were enrolled in this study. Twenty patients developed RA flare and almost all of them returned to remission state with the re-introduction of the same bDMARD. It was difficult to predict the RA flare after bDMARD discontinuation. However, this study demonstrates that patient symptom is a sensitive measure of disease flare, blood concentration of cytokines and their receptors varies among patients receiving different bDMARDs, and interleukin-6 is the best biomarker of RA activity.

研究分野：膠原病、サイトカイン、分子標的治療

キーワード：関節リウマチ 生物学的製剤 寛解 休薬 自覚症状 関節超音波 サイトカイン

## 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) の病態や発症機序には、ヒト白血球抗原 (HLA) や免疫シグナルなどの遺伝子多型といった先天的要因と、喫煙や歯周病などの後天的要因の両者が関わっており、シトルリン化ペプチド・蛋白への免疫反応やサイトカインバランスの偏りなどが重要な役割を果たすと考えられている。しかし、通常 RA は慢性的な発症様式をとり、医療機関を受診するのは自覚症状の発現から数週から数ヶ月を経てからであることから、RA の発症自体を解明するトランスレーショナルリサーチの施行は困難で、多数例で発症の前後を経時的に追跡することは現実的でない。また、動物モデルによる研究も非常に重要であるが、RA 患者の多様性などから限界もある。

そこで申請者らは、RA の発症機序を解明する前段階として、RA 再燃の臨床的・分子生物学的機序を詳細に検討することが、RA の発症機序解明に大きく寄与すると考えた。現在 RA 患者の過半数において寛解導入が可能となっているが、その約半数の患者は生物学的製剤治療の導入と継続により寛解が導入・維持されている。しかし生物学的製剤は高額であり、医療費の増加は国家的、そして世界的にも深刻な問題となっている。さらに患者自己負担も3割負担で年間約50万円となるため、患者自身も長期の継続を希望しないことが少なくない。また、経済的に長期継続が可能な患者であっても、通院の頻度や病院での拘束時間を考慮して、一旦生物学的製剤を中止して経過観察し、再燃した場合には生物学的製剤治療を再開することを希望する患者は多い。

申請者らは、生物学的製剤であるインフリキシマブ治療で活動性がコントロールされた RA 患者を対象とした2つの臨床試験を終了し、インフリキシマブ休薬中止後の臨床経過を報告している。多施設共同研究である RRR 試験ではインフリキシマブの中止により1年間で45%の患者に再燃を認め (Tanaka Y, et al. *Ann Rheum Dis* 2010)、BuSHIDO 試験においてはインフリキシマブの中止により1年間で44.4%、2年間の累積では63%の患者に再燃を認めた (Kurasawa T, et al. *Mod Rheumatol*, 2014)。いずれの試験においても、再燃後直ちにインフリキシマブを再開すると、ほとんどの症例において副作用無く、再び活動性の良好なコントロールが得られている。

さらに申請者らはこれまでの研究において、低分子抗リウマチ薬/免疫抑制薬であるメトトレキサート、さらには生物学的製剤であるインフリキシマブ、トシリズマブ、アバタセプトの投与前後における RA 患者の血中サイトカインの発現変化を詳細に検討して来た (Nishina N, et al. *Clin Rheumatol* 2013; Nishina N, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; Kikuchi J, et al. *EULAR* 2013)。また、関節症状の発現から医療機関受診までに数週から数ヶ月を経過していることから、医療機関受診時には自覚症状が発症当初からは変化しており、記憶も不正確で、解析に十分な記録が残されていることは稀である。しかし、関節症状を有する患者に早期の医療機関受診を勧めるためには、自覚症状と客観的な関節炎やサイトカイン変動との関連性を関節部位毎に比較検討して明確にする必要がある。申請者らは、関節部位毎のこわばりや疼痛などの自覚症状と関節診察所見、関節超音波所見の関連性を検討し、自覚症状の有用性が関節部位により異なることを明らかにしている (平田 絢子ら, 日本リウマチ学会総会 2014)。

かかる様々な角度から検討した結果を踏まえ、必要不可欠な研究として本研究は着想された。

## 2. 研究の目的

RA の発症機序には不明な点が多いが、発症前後を経時的に追跡することは困難である。また、こわばりや疼痛などの関節症状を有する患者に医療機関の受診を勧めるポイントも明確でない。そこで生物学的製剤の投与により寛解は持続している RA 患者を対象として、生物学的製剤の休薬中止後、患者の関節部位毎の自覚症状、関節の診察所見、関節超音波検査、臨床検査に加えた血漿サイトカインの経時測定を行い、サイトカイン変動から見た RA 再燃の機序から RA の発症機序を追求し、さらに関節部位毎の自覚症状、診察所見、超音波所見の関連性を明確にすることで、RA の病態解明と診療のさらなる向上に大きく貢献することを目的とした。

## 3. 研究の方法

生物学的製剤を投与され、臨床的寛解 (米国リウマチ学会・欧州リウマチ学会基準) と判断され、それを半年以上維持されている患者に対して生物学的製剤の継続と中止の選択肢を提示する。各々の考えられる利益と不利益を十分に説明した上で、生物学的製剤を一旦中止することを希望した患者には本研究の意義を説明し、文書同意を得た上で対象患者として登録する。3年間で40例程度の患者登録を行う。

同意を得た患者は受診毎 (2 ヶ月毎または症状変化時) に、診察の待ち時間を利用して両側の肩・肘・手・中手指節 (MCP)・指節間 (IP/PIP)・膝・足・中足趾節 (MTP) 関節の計40関節部位毎の自覚症状 (疼痛と30分以上のこわばり) を調査用紙に記入する。診察では上記40関節を含めた全身の関節診察を行い、腫脹と圧痛の有無を記録する。さらに同日の午後に上記40関節部位の超音波検査を行い、グレースケールによる滑膜肥厚や関節液貯留の有無と程度、パワードップラーによる血流シグナル増加の有無を0~3のグレードで関節部位毎に評価する。

サイトカインの測定は Meso Scale Discovery 社の電気化学発光による超高感度 (1 pg/ml から検出) のテーラーメイド Multiplex Kit を用いて後日まとめて施行する。サイトカインとしては、これまでの文献報告ならびに申請者らのこれまでの検討結果に鑑みて、IL-1、IFN、IFN、IL-2、IL-6、IL-8、GM-CSF、IL-10、TNF、VEGF の 10 種とサイトカイン受容体 sIL-6R、TNFR1、TNFR2 の 3 種を測定する。

#### 4. 研究成果

生物学的製剤治療により寛解が半年以上持続しており、生物学的製剤の休薬を希望した RA 患者を対象として、文書同意を得た上で 2017 年 12 月までに 36 例をもって登録完了した。2019 年 4 月時点では 7 例が 2 年目の観察期間中である。その 7 例を除いた 29 例中 20 例に 2 年以内の再燃 (多くは 1 年以内) を認めたと、ほぼ全ての患者が同一製剤の再開を選択して速やかに寛解再導入に至った。

患者によるアンケート記入、医師による診察所見の記録と定期的な関節超音波検査が着実に施行され、血漿サンプルも 2019 年 4 月時点で 237 検体が凍結保存されている。そのうちの 148 検体については Meso Scale Discovery 社の超高感度測定キットを用いて IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、TNF、IFN、IFN、GM-CSF、VEGF、sTNFR1、sTNFR2、sIL-6R のサイトカインおよびサイトカイン受容体の血中濃度測定が完了した。

本研究により、寛解による生物学的製剤の中止時点における再燃の予測は臨床的には困難であるが、再燃時には患者の自覚症状が良好な感度を示すことが明らかとなり、関節の違和感を感じた際には早期に受診することで、再燃の早期診断・早期治療が可能になると考えられた。

また、サイトカインおよびサイトカイン受容体の血中濃度の継時的測定結果から、1) 寛解期間における反復測定において、同一患者では同様のサイトカインプロファイルが維持されている一方で、患者間におけるサイトカインプロファイルの多様性が認められること、2) 投与した生物学的製剤の種類により一部のサイトカインやサイトカイン受容体の血中濃度が大きく異なること、3) いずれの生物学的製剤で寛解導入されていても中止後には再燃する例が多いこと、4) IL-6 が活動性のバイオマーカーと最も優れていることが明らかとなった。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

- 1) Tokuda H, Harigai M, Kameda H, Tomono K, Takayanagi N, Watanabe A, Tasaka S, Suda T, Tateda K, Kadota J. Consensus statements for medical practice : Biological agents and lung disease [Abridged English translation by the Japanese Respiratory Society]. *Respir Investig* 2017;55(3):229-251. doi: 10.1016/j.resinv.2017 (査読有り) .
- 2) Atsumi T, Fujio K, Yamaoka K, Tomobe M, Kuroyanagi K, Kameda H. Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol* 2018;28(5):780-788. doi: 10.1080/14397595.2017 (査読有り) .
- 3) Hirata A, Ogura T, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushina K, Fujisawa Y, Yamashita N, Nakahashi S, Imamura M, Kujime R, Kameda H. MTX use in Japanese patients with rheumatoid arthritis (Reply to letter to the editor). *Arthritis Care Res* 2018;70(7):1119. doi: 10.1080/14397595.2018 (査読有り) .
- 4) 亀田秀人, 西田圭一郎, 南木敏宏, 渡辺彰, 大島行哉, 桃原茂樹. 関節リウマチに対するセルトリズマブペゴルの安全性及び有効性 : 使用成績調査の中間解析. *日本臨床免疫学会会誌* 2017;40(3):196-205 (査読有り) .
- 5) Ito H, Ogura T, Hirata A, Takenaka S, Mizushina K, Fujisawa Y, Katagiri T, Hayashi N, Kameda H. Global assessments of disease activity are age-dependent determinant factors of clinical remission in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47(3):310-314. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017 (査読有り) .
- 6) Tsukamoto M, Kameda H, Ohshige T, Kaneko Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Takeuchi T. Fc receptor 3B polymorphism is associated with hypersensitivity reactions to adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2017;27(5):778-781. doi: 10.1080/14397595.2016 (査読有り) .
- 7) Ogura T, Hirata A, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushina K, Fujisawa Y, Imamura M, Yamashita N, Nakahashi S, Kujime R, Kameda H. Comparison of ultrasonographic joint and tendon findings in hands between early, treatment-naïve patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Lupus* 2017;38(5):503-506. doi: 10.1177/0961203316676375 (査読有り) .
- 8) Hirata A, Ogura T, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushina K, Fujisawa Y, Yamashita N, Nakahashi S, Imamura M, Kujime R, Kameda H. Concordance between patient-reported joint symptoms, physician-examined arthritic signs and ultrasound-detected synovitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2017;69(6):801-806. doi:

- 10.1002/acr.23006 ( 査読有り ) .
- 9) Le L, Yoshimoto K, Morita A, Kameda H, Takeuchi T. Bendamustine increases interleukin-10 secretion from B cells via p38 MAP kinase activation. *Int Immunopharmacol* 2016;39:273-279. doi: 10.1016/j.intimp.2016.07.033 ( 査読有り ) .
  - 10) Nakamura S, Suzuki K, Iijima H, Hata Y, Lim CR, Ishizawa Y, Kameda H, Amano K, Matsubara K, Matoba R, Takeuchi T. Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:159. doi: 10.1186/s13075-016-1052-8 ( 査読有り ) .
  - 11) Mizushina K, Hirata A, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Ogura T, Fujisawa Y, Imamura M, Yamashita N, Kujime R, Nakahashi S, Kameda H. Possible preventive effect of salazosulfapyridine against development of *Pneumocystis* pneumonia in methotrexate-receiving patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2016;26:976-978. doi: 10.3109/14397595.2015.1118196 ( 査読有り ) .
  - 12) Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Takeuchi T. The effect of tocilizumab on preventing relapses in adult-onset Still's disease; a retrospective, single center study. *Mod Rheumatol* 2015;25:401-404. doi: 10.3109/14397595.2014.973659 ( 査読有り ) .

[学会発表](計22件)主なものは下記

- 1) Hirata A, Ogura T, Ito H, Takenaka S, Inoue Y, Imaizumi C, Takakura Y, Kujime R, Hayashi N, Imamura M, Mizushina K, Katagiri T, Kameda H. Concordance between ultrasound joint synovitis and clinical joint assessments by patients or physicians in rheumatoid arthritis sorted by disease activity. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018年4月、東京.
- 2) 林則秀, 小倉剛久, 平田絢子, 久次米吏江, 伊東秀樹, 武中さや佳, 今村宗嗣, 井上有希, 今泉ちひろ, 高倉悠人, 亀田秀人. 関節リウマチ(RA)患者の手の関節における診察所見と超音波(US)所見の関連についての検討. 第62回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2018年4月、東京.
- 3) Ogura T, Hirata A, Takenaka S, Ito H, Inoue Y, Imaizumi C, Takakura Y, Mizushina K, Katagiri T, Hayashi N, Kujime R, Imamura M, Kameda H. Finger joint cartilage thickness evaluated by semiquantitative ultrasound score in patients with rheumatoid arthritis. 81<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, November 5, 2017, San Diego, USA.
- 4) Kameda H. Evidence of IL-6 targeted therapy in Japan. 2017 Taiwan Rheumatology Association Annual Meeting. 2017年9月、台中、台湾.
- 5) Ogura T, Hirata A, Hayashi N, Ito H, Takenaka S, Fujisawa Y, Mizushina K, Katagiri T, Kujime R, Imamura M, Yamashita N, Kameda H. Finger joint cartilage thickness evaluated by ultrasound in patients with rheumatoid arthritis (RA). Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2017). 2017年6月、マドリッド、スペイン.
- 6) Hirata A, Ogura T, Ito H, Takenaka S, Fujisawa Y, Mizushina K, Imamura M, Hayashi N, Kameda H. Concordance between ultrasound joint synovitis and clinical joint assessments by patients or physicians in rheumatoid arthritis. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017年4月、福岡.
- 7) 伊東秀樹, 小倉剛久, 藤澤有希, 水品研之介, 武中さや佳, 平田絢子, 林則秀, 亀田秀人. 関節リウマチの寛解導入に関連する因子の検討. 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2017年4月、福岡.
- 8) Hirata A, Ogura T, Takenaka S, Ito H, Fujisawa Y, Mizushina K, Imamura M, Hayashi N, Kameda H. Concordance between ultrasound joint synovitis and clinical joint assessments by patients or physicians in rheumatoid arthritis. 80<sup>th</sup> Annual Scientific meeting of ACR, November 13, 2016, Washington DC, USA.
- 9) Hirata A, Ogura T, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushina K, Fujisawa Y, Imamura M, Yamashita N, Nakahashi S, Kujime R, Kameda H. Are the patient-reported pain and stiffness at each joint level clinically relevant in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis? 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016年4月、横浜.
- 10) Ito H, Ogura T, Fujisawa Y, Yamashita N, Nakahashi S, Mizushina K, Takenaka S, Imamura M, Kujime R, Hayashi N, Hirata A, Kameda H. The factors associated with remission induction for patients with rheumatoid arthritis. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016年4月、横浜.
- 11) Hirata A, Ogura T, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushina K, Fujisawa Y, Imamura M, Yamashita N, Kameda H. Clinical significance of patient-reported pain and stiffness at each joint level in the evaluation of patients with rheumatoid arthritis. 79<sup>th</sup> Annual Scientific meeting of ACR, November 2015, San Francisco, USA.
- 12) Hirata A, Ogura T, Hayashi N, Takenaka S, Ito H, Mizushina K, Nakahashi S, Fujisawa

Y, Kameda H. Concordance between joint symptom/swelling/tenderness and US synovitis: Which clinical finding is more relevant to US? 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2015 年 4 月、名古屋.

- 13) Hirata A, Ogura T, Hayashi N, Fujisawa Y, Nakahashi S, Mizushina K, Imamura M, Takenaka S, Ito H, Kameda H. Concordance between joint symptom/swelling/tenderness and ultrasonography (US) synovitis in rheumatoid arthritis: Which clinical finding is more relevant to US synovitis than others? Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2015). 2015 年 6 月、ローマ、イタリア.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 特になし

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。