

氏名	東海奈央
(ふりがな)	(とうかい なお)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 号
学位審査年月日	平成31年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Serum matrix metalloproteinase 3 levels are associated with an effect of iguratimod as add-on therapy to biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis (血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3値は生物学的製剤併用関節リウマチ患者に対するイグラチモド併用療法の効果と関連する)
論文審査委員	(主) 教授 根尾 昌志 教授 高井 真司 教授 佐浦 隆一

学位論文内容の要旨

《目的》

関節リウマチ（以下 RA）は慢性の炎症性疾患であり、治療開始後6か月以内に臨床的寛解を達成することが治療目標である。治療開始後3か月以内に改善が得られない場合には治療を見直す必要がある。RAの疾患活動性指標には、C反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、ESRと28関節（両側の膝・肩・肘・手首・1から5指の中手指節関節と指節間関節）を評価した疾患活動性スコア（以下 DAS28ESR）などがある。しかし、炎症反応の程度を表す血清 CRP 値は、生物学的製剤（以下 bDMARDs）の使用下では疾患活動性を直接反映しない可能性がある。また、ESR 値は貧血や高ガンマグロブリン血症などによって高値

となるので、血清 CRP 値及び ESR 値に代わる有用な RA の疾患活動性指標が求められている。

さて、血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3（以下 MMP-3）値は、RA の滑膜炎の病勢を反映し、疾患活動性の指標として有用であることが報告されている。しかし、血清 MMP-3 値は性別、腎機能、ステロイド治療などの影響で変動する。申請者らは、過去に bDMARDs に治療抵抗性の RA 患者に対して、従来型抗リウマチ薬であるイグラチモド（以下 IGU）を併用する治療が、DAS28ESR と関節エコー検査（以下 US）での滑膜炎所見を改善させることを報告した。そこで本研究では、bDMARDs が効果不十分な RA 患者に対して IGU の追加投与を行ったコホートを用いて、血清 MMP-3 値が bDMARDs 効果不十分例の IGU 追加投与に対する反応性を予測する因子として有用であるか検討した。

《対象と方法》

大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科に通院中のアメリカリウマチ学会 1987 年改訂分類基準を満たす RA 患者であり、24 週間以上 bDMARDs による治療を受けた後でも DAS28ESR と US のパワードップラースコア（以下 PD スコア）を用いて評価した RA の疾患活動性が低もしくは中疾患活動性（ $2.6 < \text{DAS28ESR} \leq 5.1$ ）、または、28 関節中 1 関節以上に US の PD スコアが 2 以上の滑膜炎が残っており IGU が追加投与された患者を後方視的に検討した。調査期間は 2015 年 1 月から 2016 年 9 月である。

IGU は 25 mg/日から開始し 4 週後に 50 mg/日に増量された。IGU 投与開始前、および IGU 投与開始 12 週後と 24 週後に評価されていた RA の疾患活動性指標を採用した。DAS28ESR が 2.6 未満を DAS 寛解、総 PD スコアが 3 未満を US 寛解と定義した場合、DAS 寛解は 43 例、US 寛解は 42 例であった。

IGU 投与開始前と 12 週後の血清 MMP-3 値から MMP-3 比を算出した。そして、24 週後に DAS 寛解および US 寛解導入群と非導入群の 2 群間で MMP-3 比を用いて寛解達成の予測可能性を Wilcoxon 検定と Fisher の直接検定を用いて検討した。結果は中央値（四分位範囲）を記載し、ROC 解析を用いてカットオフ値も算定した。

《結果》

対象患者は男性 6 例、女性 37 例、年齢中央値（四分位範囲）は 67.0（60-74）歳、RA の罹病期間は 7.0（2-17）年であった。IGU 投与前の DAS28ESR は 3.51（3.04-4.1）、総 PD スコアは 8.0（5-10）、血清 MMP-3 値は 89.7（50.6-163.1）ng/mL であった。43 例の 24 週後の DAS 寛解は 20 例、DAS 非寛解は 23 例、US 寛解は 11 例、US 非寛解は 31 例（1 例は未測定）であった。IGU 投与前の血清 MMP-3 値は、DAS と US とともに寛解群と非寛解群で差がなかった。12 週後の血清 MMP-3 値は、DAS 寛解群と非寛解群では差がなかったが、US 寛解群では 51（31.1-76.7）ng/mL と US 非寛解群 102（63.3-196.6）ng/mL と比較して有意に低値であった（ $P = 0.0078$ ）。また、MMP-3 比は、DAS 寛解群で 0.81（0.62-1.01）、DAS 非寛解群で 1.09（0.91-1.22）と DAS 寛解群で有意に低かった（ $P = 0.016$ ）。同様に、US 寛解群の MMP-3 比は 0.77（0.53-1.08）であり、US 非寛解群 1.01（0.79-1.20）と比較して有意に低値であった（ $P = 0.038$ ）。次に、24 週後の DAS 寛解と US 寛解を予測するために有用な血清 MMP-3 値と MMP-3 比を検討した。その結果、DAS 寛解を予測できる MMP-3 比のカットオフ値は 1.006 であった。一方、US 寛解でのカットオフ値は血清 MMP-3 値 76.7 ng/mL、MMP-3 比 0.864 であった。

《考察》

血清 MMP-3 値は RA の疾患活動性指標と相関し、血清 MMP-3 値とベースラインからの変化は、RA の疾患活動性や寛解達成の予測において有用である可能性が示される一方で、血清 MMP-3 値単独では寛解達成の指標にならないとする報告もある。今回の研究では、bDMARDs 使用中の非寛解導入 RA 患者に IGU の併用療法を行った場合には、12 週後の血清 MMP-3 値が 24 週後の US 寛解の予測に有用である可能性が示された。

しかし、血清 MMP-3 の値は、性差があること、腎機能低下例およびステロイド投与例では上昇することが知られている。また、bDMARDs そのものが血清 MMP-3 値に影響する可能性も大きい。

今回の研究では、血清 MMP-3 値はステロイド使用量と有意な正の相関を示したが、MMP-3

比はステロイド使用量の影響を受けず、MMP-3 比が DAS および US 寛解の導入/非導入予測に有用であった。このことから、ステロイドを併用している RA 患者では、血清 MMP-3 値より MMP-3 比が寛解達成予測指標として有用である可能性が示唆された。また、本研究では、bDMARDs を使用中の RA 患者に対して IGU の併用療法を行う場合には、IGU 投与前と 12 週後の血清 MMP-3 値を用いて算出された MMP-3 比が 24 週後の治療反応性を予測する可能性も示された。

US 寛解は DAS 寛解よりも深い寛解である。DAS 寛解を達成していても、US で PD が残存している症例の一部は、関節破壊が進行するので、US 寛解達成を目指すことが望まれる。対象患者コホートが限定的ではあるが、本研究では血清 MMP-3 値から算出される MMP-3 比を用いることで US 寛解を予測できる可能性を示した。

《結語》

12 週後の MMP-3 比は、bDMARDs を使用中に IGU 併用療法を行った RA 患者の 24 週後の寛解を予測できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

関節リウマチ（以下 RA）では治療開始後 3 か月以内に改善が得られない場合には治療を見直す必要がある。RA の疾患活動性指標には、C 反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）、ESR と 28 関節を評価した疾患活動性スコア（以下 DAS28ESR）などがある。しかし、これらの指標が RA の疾患活動性を十分反映するとはいえない。一方、血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3（以下 MMP-3）値は、RA の滑膜炎の病勢を反映し、疾患活動性の指標として有用であると報告されているが、性別、腎機能、ステロイド治療の影響で変動する。

そこで申請者らは、生物学的製剤（以下 bDMARDs）治療抵抗性 RA 患者に従来型抗リウマチ薬であるイグマチモド（以下 IGU）を併用し DAS28ESR と関節エコー検査（以下 US）における滑膜炎所見を評価していた患者コホートを用いて、bDMARDs 治療抵抗性 IGU 併用治療 RA 患者の治療反応性を予測する因子としての血清 MMP-3 値の有用性を検討した。

対象 43 例の IGU 投与開始 24 週後の DAS 寛解は 20 例、DAS 非寛解は 23 例、US 寛解は 11 例、US 非寛解は 31 例（1 例は未測定）であった。IGU 投与前の血清 MMP-3 値は、DAS と US とともに寛解群と非寛解群で差がなかった。12 週後の血清 MMP-3 値は DAS 寛解群と非寛解群では差がなかったが、US 寛解群では US 非寛解群と比較して有意に低値であった（ $P = 0.0078$ ）。また、MMP-3 比は DAS 寛解群で有意に低かった（ $P = 0.016$ ）。同様に、US 寛解群の MMP-3 比は US 非寛解群と比較して有意に低値であった（ $P = 0.038$ ）。

次に、24 週後の DAS 寛解と US 寛解を予測するために有用な血清 MMP-3 値と MMP-3 比を検討したところ、DAS 寛解を予測できる MMP-3 比のカットオフ値は 1.006 であった。一方、US 寛解でのカットオフ値は血清 MMP-3 値 76.7 ng/mL、MMP-3 比 0.864 であった。

この結果より、申請者らは bDMARDs 治療抵抗性 IGU 併用治療 RA 患者の 12 週後の MMP-3 比は 24 週後の寛解導入を予測できる可能性があることを示した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

PLOS ONE 13(8): e0202601, 2018