

氏名	吉川 紋佳
(ふりがな)	(よしかわ あやか)
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30年7月11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	Add-on iguratimod as a therapeutic strategy to achieve remission in patients with rheumatoid arthritis inadequately responding to biological DMARDs: A retrospective study (生物学的製剤効果不十分な関節リウマチ患者へのイグラチモド追加投与は寛解達成への治療戦略の1つとなる)
論文審査委員	(主) 教授 佐 浦 隆 一 教授 今 川 彰 久 教授 高 井 真 司

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目的》

関節リウマチ (RA) は多発関節炎を主徴とする全身性自己免疫疾患である。そして、RA はメトトレキセート (MTX) や生物学的疾患修飾性抗リウマチ製剤 (bDMARDs) の導入により臨床的寛解を目指す治療が可能となった。しかし、これらの治療でも寛解に至らない例があり臨床的問題となっている。一般に bDMARDs を投与しても治療目標に到達しない場合には、他の bDMARDs への変更 (スイッチング) や従来型合成抗リウマチ製剤 (csDMARDs) の追加投与が行われるが、bDMARDs のスイッチングの度に寛解導入率が低下することが報告されている。一方、csDMARDs の追加投与も有効性や安全性に関する

エビデンスに乏しい。

さて、csDMARDs であるイグラチモド (IGU) は、転写因子 NF κ B の活性阻害作用を介して、あるいは直接 B 細胞に作用して炎症性サイトカインの産生を抑制して RA に対し治療効果を発揮する。MTX の効果が不十分な RA 患者に対して IGU の追加併用が有効であることが報告されているが、bDMARDs の効果不十分例に対する IGU の追加投与の有効性や安全性は明らかではない。

そこで、本研究では、bDMARDs によって寛解導入に至らなかった RA 患者に対する IGU 追加投与の有効性を検討した。また、寛解に寄与する背景因子についても検索を行った。

《対象、方法》

RA 診断はアメリカリウマチ学会の 1987 年改訂分類基準に従った。RA の疾患活動性は、足趾と足関節を除く 28 関節（両側の膝・肩・肘・手関節・1 から 5 指の中手指節関節と近位指節間関節）の疼痛と腫脹の有無、患者による全般評価、赤血球沈降速度からなる RA の疾患活動性スコア (DAS28-ESR) と関節エコーによるパワードップラー (PD) スコアで評価した。対象は大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科に通院中で 24 週以上 bDMARDs が投与されている RA 患者のうち、DAS28-ESR が 2.6 から 5.1 の間に入る中疾患活動性の患者、または関節エコー検査で 28 関節中 1 関節以上に PD スコア 2 以上の滑膜炎が残存する患者とした。観察期間は 2015 年 1 月から 2016 年 9 月である。

対象患者に IGU 25 mg/日を追加投与し 4 週間後に IGU を 50 mg/日に増量した。RA の疾患活動性を IGU 投与開始時点、IGU 投与 12 週後および 24 週後に評価した。関節エコー検査では 28 関節の PD 値の合計を総 PD スコアとして算定した。なお、DAS28-ESR が 2.6 以下を臨床的寛解、総 PD スコア 3 未満を関節エコー寛解と定義した。

《結果》

対象患者は男性 8 人、女性 42 人である。平均年齢は 65.3 ± 13.2 歳 (平均 ± 標準偏差) であった。RA の平均罹病期間は 9.1 ± 8.5 年、bDMARDs の平均使用期間は 2.0 ± 1.7 年

であった。処方された bDMARDs はエタネルセプト 10 例、アダリムマブ 7 例、ゴリムマブ 8 例、セルトリズマブ・ペゴルが 1 例、トシリズマブ 6 例、アバタセプト 18 例であった。これらの患者に IGU を追加投与したところ、DAS28-ESR は IGU 投与開始時の 3.45 ± 0.92 から IGU 投与 24 週後の 2.85 ± 1.13 に有意に改善した ($P < 0.001$)。また、総 PD スコアも IGU 投与開始時 8.7 ± 6.1 が IGU 投与 24 週後には 5.5 ± 5.0 に有意に改善した ($P < 0.001$)。

IGU 投与 24 週後の臨床的寛解達成率は 38.3%、エコー寛解達成率は 27.7%であった。そこで、IGU 投与 24 週後の臨床的寛解とエコー寛解達成に寄与した因子について多変量解析を行ったところ、IGU 投与開始時の DAS28-ESR 低値が臨床的寛解およびエコー寛解達成の独立した因子として同定された。加えて、罹病期間の短さがエコー寛解達成の独立した因子であった。また、IGU 投与 24 週後に RA の臨床的寛解達成を予測するのに最適な IGU 投与開始時の DAS28-ESR のカットオフ値を計算したところ 3.59 であった。

《考察》

本研究は bDMARDs の効果不十分な RA 患者に対する IGU 追加投与が臨床的寛解導入に有用である可能性を示した。さらに、臨床的寛解と評価されても関節エコー検査で滑膜炎が残存している症例では関節破壊が進行することが報告されているが、本研究結果から、滑膜炎が残存している RA 患者でも IGU の追加投与が総 PD スコアを有意に低下させる、すなわち残存する関節炎を沈静化させ、関節破壊を抑制させる可能性が示された。ただ、本研究では、対象患者が少数であること、観察期間が短いこと、二重盲検ランダム化比較試験でないことなど限界があるので、今後は研究デザインを再考し bDMARDs の効果不十分な RA 患者に対する IGU 追加投与の有用性や安全性を明らかにしたいと考えている。

《結論》

24 週間以上 bDMARDs を使用しても臨床的寛解が得られなかった RA 患者への IGU 追加投与は、臨床的寛解および関節エコー寛解を導入しうる有用な治療法の 1 つと考えられ

る。特に、IGU 投与開始前の DAS28-ESR が低い例、罹病期間が短い例は IGU の追加投与の良い適応である可能性が示された。

論文審査結果の要旨

関節リウマチ (RA) はメトトレキサート (MTX) および生物学的疾患修飾性抗リウマチ製剤 (bDMARDs) の導入により臨床的寛解を目指す治療が可能となった。しかし、MTX や bDMARDs の投与でも寛解に至らない例も多数存在する。bDMARDs で寛解導入されない場合、他の bDMARDs への変更 (スイッチング) や従来型合成抗リウマチ製剤 (csDMARDs) の追加投与が行われるが、他の bDMARDs へ変更する度に寛解導入率は低下することが知られている。一方、csDMARDs の追加投与も有効性や安全性に関するエビデンスに乏しい。

csDMARDs であるイグラチモド (IGU) は、転写因子 NF κ B の活性阻害作用を介して、あるいは直接 B 細胞における炎症性サイトカインの産生を抑制して RA に対し治療効果を発揮する。MTX の効果が不十分な RA 患者に対して IGU の追加併用が有効であることが報告されているが、bDMARDs の効果が不十分な例に対する IGU の追加投与の有効性や安全性は明らかではない。

そこで、申請者らは bDMARDs によって寛解に至らなかった RA 患者に対する IGU の追加投与の有効性を検討した。また、寛解に寄与する背景因子についても検索を行った。

申請者らが、24 週間以上 bDMARDs を使用しても臨床的寛解が得られなかった 50 例に IGU を追加投与して、疾患活動性スコア (DAS28-ESR) と関節エコーによるパワードップラー (PD) スコアで薬効を評価したところ、DAS28-ESR は IGU 投与開始時の 3.45 ± 0.92 から IGU 投与 24 週後の 2.85 ± 1.13 に有意に改善していた ($P < 0.001$)。また、総 PD スコアも IGU 投与開始時 8.7 ± 6.1 が IGU 投与 24 週後には 5.5 ± 5.0 に有意に改善していた ($P < 0.001$)。今回の検討では IGU 投与 24 週後の臨床的寛解達成率は 38.3%、エコー寛解達成率は 27.7%であったが、多変量解析では IGU 投与開始時の DAS28-ESR 低値が臨床的寛解およびエコー寛解達成の独立した因子として、罹病期間の短さがエコー寛解達成の独立した因子として検出された。また、IGU 投与 24 週後に RA の臨床的寛解達成を予測する最適な IGU 投与開始時 DAS28-ESR のカットオフ値として 3.59 を見いだした。

本研究の結果から申請者らは、24 週間以上 bDMARDs を使用しても臨床的寛解が得ら

れなかった RA 患者への IGU 追加投与は臨床的寛解および関節エコー寛解を導入しうる有用な治療法の 1 つになり得ること、また、IGU 投与開始前の DAS28-ESR が低い例、罹病期間が短い例が IGU の追加投与の良い適応にな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）

Modern Rheumatology 28(2): 227-234, 2018