



# Shorter disease duration is important for tocilizumab to achieve Boolean remission

川崎, 善子

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2013-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲5872

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1005872>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学位論文の内容要旨

### Shorter disease duration is important for tocilizumab to achieve Boolean remission

関節リウマチ Boolean 寛解達成のためには短期罹病期間での  
トシリズマブ導入が重要である

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
免疫内科学  
(指導教員：森信 暁雄准教授)

川崎 善子

#### 【目的】

関節リウマチ (RA) 患者の Boolean 寛解達成のために最適なトシリズマブ (TCZ) 導入条件を検討する。

#### 【対象・方法】

対象は 2008 年 4 月から 2011 年 10 月の間、既存の抗リウマチ薬 (DMARD) にて治療効果不十分であると診断された RA 患者 116 例 (年齢  $56.9 \pm 12.7$  歳、男性 16 名、女性 100 名)。日本リウマチ学会にて提唱された「関節リウマチ (RA) に対するトシリズマブ使用ガイドライン」に従って TCZ 投与を 4 週毎に行い、24 週時の寛解達成を 2011 年 ACR/EULAR 新寛解基準 (Boolean 基準)、DAS28-ESR にて評価を行った。その後更に寛解達成に関連する背景因子をロジスティック回帰分析にて検討した。罹病期間については 1 年刻みで二群化し比較検討を行った。

#### 【結果】

有害事象による脱落症例は 116 名中 7 名であり、内 2 名は肝障害、1 名は脱毛、1 名発疹、1 名は細菌性肺炎、1 名は白血球減少、1 名は下痢でありすべて TCZ 治療開始後 1 から 3 カ月以内に発症していた。

TCZ 導入後 24 週時の Boolean 評価では 25.9% (30/116 名) が寛解基準に達していた (Fig. 1a)。Boolean 評価における各コンポーネントについての達成率は、TJC (Tender joint count) は治療前平均 5.9 から 24 週時平均 2.4 まで改善し全体の 56.9% (66/116 名) が 1 以下、SJC (Swollen Joint count) は 7.0 から 2.4 まで改善し全体の 51.7% (60/116 名) が 1 以下、患者全般評価 (PGA) は 4.8 から 2.3 まで改善し全体の 46.6% (54/116 名) が 1 以下、CRP は 3.4 から 0.2 まで改善し全体の 91.4% (106/116 名) が 1 以下を満たしていた (Fig. 1a)。DAS28-ESR は 0 週時  $5.25 \pm 1.15$  から 24 週時  $2.75 \pm 1.34$  (mean  $\pm$  SD,  $p < 0.0001$ ) に改善、寛解基準には 57.8% (116/67) が達していた (Fig. 1b)。また 24 週時には 12.9% が低疾患活動性、23.3% が中程度疾患活動性、6.0% が高疾患活動性であり、結果 TCZ 治療開始 24 週時には約 7 割が DAS28-ESR 評価にて低疾患活動性以下の状態まで改善していた (Fig. 1b)。

次に我々は Boolean 寛解達成の関連因子の検討を行った結果、年齢、罹病期間、Steinbrocker's Class、Stage、PGA、ESR が有意に検出された (Table 2)。年齢、Steinbrocker's Class、Stage、PGA の項目は患者固有の状態であるため、我々は罹病期間に注目し Boolean 寛解との関連性につき更に検討を進めた。罹病期間 1 から 5 年を 1 年刻みで二群化し比較検討した結果、3.0 年以上/未満で検討した場合に最大のオッズ比が得られた (オッズ比 4.73,  $p = 0.0007$ ) (Fig. 2)。次に我々は罹病期間 3.0 年未満の短期罹病期間群と 3.0 年以上長期罹病期間群の 2 群に分け更に比較検討を行ったところ、Steinbrocker's Class と Stage の 2 つのパラメーターに両群の有意差を見出した。両群における Methotrexate (MTX) やステロイドの使用率・使用量に差は認めなかった。罹病期間 3.0 年未満の短期罹病期間群における TCZ 治療開始後 24 週時の Boolean 寛

解率は 50%であり、罹病期間 3.0 年以上の長期罹病期間群の 17.4%と比較し有意に高い寛解達成率を認めた (Fig.3)。罹病期間 3.0 年未満の短期罹病期間群では特に TJC と SJC において Boolean 寛解基準である 1 以下を高い割合で満たしていた (Fig. 3)。我々はさらに罹病期間 3.0 年未満の短期罹病期間群において、Boolean 評価と DAS28-ESR 評価における各コンポーネントと寛解との関連性について検討を行った。その結果 ESR に重要な関連性が見出された (Table 4)。

短期罹病期間群において前治療での生物学製剤使用・未使用症例の寛解率は 53.3% (8/15 名) と 46.7%(7/15 名)であり、我々の結果では寛解率は生物学製剤使用歴とは関係なく同等であった。罹病期間 3.0 年以上の長期罹病期間群においても寛解率は 19.2%と 16.7%であり同様の結果であった。このように我々は TCZ 治療効果は前治療における生物学製剤使用の有無に関わらず同等に得られるとの結果を得た。

#### 【まとめ】

近年 RA 治療は生物学製剤導入により劇的な変化を遂げた。現在 RA 治療は Treat to target: T to T (目標達成に向けた治療) の概念に従って、早期診断、早期の MTX 導入、そして全経過中において関節機能の維持に努め、最終臨床的・機能的寛解の維持を目標としている。今回我々は、TCZ の治療効果を 2011 年 ACR/EULAR で提唱された Boolean 寛解基準を用いて評価・検討を行った。そこで我々は寛解導入のためには罹病期間が重要であることを見出し、更に罹病期間 3.0 年以内の早期の段階における TCZ での治療介入が寛解達成に極めて重要であるとの結論に達した。Boolean 基準の各コンポーネントの検討では短期罹病期間群においては TJC と SJC が早期治療介入によりより有意に改善し、結果高い基準達成率に繋がることとなった。一方 CRP 値の改善は TCZ 治療において寛解達成との関連性を認めなかった。

【結論】 RA 治療は「T to T」の概念に従って寛解達成を目標とすべきであるが、Boolean 基準による寛解達成のためには TCZ 導入時期は罹病期間 3.0 年以内が望ましく、その結果として高い寛解達成が期待しうる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2321号	氏 名	川崎 善子
論文題目 Title of Dissertation	関節リウマチ Boolean 寛解達成のためには短期罹病期間でのトシリズマブ導入が重要である Shorter disease duration is important for tocilizumab to achieve Boolean remission		
審査委員 Examiner	主 査 錦織 41子 Chief Examiner 副 査 栗 健 Vice-examiner 副 査 南 康博 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

申請者達は関節リウマチ (RA) 患者の Boolean 寛解達成のために最適なトシリズマブ (TCZ) 導入条件を検討した。

対象は2008年4月から2011年10月の間、既存の抗リウマチ薬 (DMARD) にて治療効果不十分であると診断された RA 患者 116 例 (年齢  $56.9 \pm 12.7$  歳、罹病期間  $9.8 \pm 10.8$  年、男性 16 名、女性 100 名) である。抗 IL-6 レセプター抗体である TCZ  $8 \text{ mg/kg}$  を 4 週毎に点滴投与を行い、2011 年 ACR/EULAR 新寛解基準 (Boolean 基準) と従来の基準である DAS28-ESR 両方法にて治療開始から 24 週時の寛解達成の判定を行った。その後更に寛解達成に関連する背景因子をロジスティック回帰分析にて検討した。

24 週時の Boolean 基準では 25.9% (30/116 名) が寛解基準に達していた。Boolean を構成する各コンポーネントの達成率は、TJC (Tender joint count) は治療前平均 5.9 から 24 週時平均 2.4 まで改善し全体の 56.9% (66/116 名) が 1 以下、SJC (Swollen Joint count) は 7.0 から 2.4 まで改善し全体の 51.7% (60/116 名) が 1 以下、患者全般評価 (PGA) は 4.8 から 2.3 まで改善し全体の 46.6% (54/116 名) が 1 以下、CRP は 3.4 から 0.2 まで改善し全体の 91.4% (106/116 名) が 1 以下を満たしていた。DAS28-ESR は 0 週時  $5.25 \pm 1.15$  から 24 週時  $2.75 \pm 1.34$  (mean  $\pm$  SD;  $p < 0.0001$ ) に有意に改善、2.6 未満の寛解基準には 57.8% (116/67) が達していた。

次に申請者達は Boolean 寛解達成の関連因子の検討を行った結果、年齢、罹病期間、Steinbrocker's Class、Stage、PGA (Patient global assessment)、ESR (Erythrocyte sedimentation rate) が有意に検出された。次に罹病期間に注目し Boolean 寛解との関連性につき更に検討を進めるため、罹病期間 5 年までを 1 年刻みで二群化し比較検討した。結果、3.0 年以上/未満で検討した場合に最大のオッズ比が得られた (オッズ比 4.73,  $p = 0.0007$ )。罹病期間 3 年未満の短期罹病期間群における 24 週時の Boolean 寛解率は 51.9% であり、罹病期間 3 年以上の長期罹病期間群の 17.4% と比較し有意に高い寛解達成率を認めた。短期罹病期間群では特に TJC と SJC において有意に高い Boolean 寛解基準達成率を満たしていた。

近年RA治療は生物学製剤導入により劇的な変化を遂げ、現在RA治療はTreat to target: T to T（目標達成に向けた治療）の概念に従って、早期診断、早期のMTX(Methotrexate)導入が治療標準化され、最終臨床的・構造的・機能的寛解のすべてを揃えた完全寛解を目標としている。今回申請者達は、TCZの治療効果を2011年ACR/EULARで提唱されたBoolean寛解基準を用いて評価・検討を行い、寛解導入のためには罹病期間3.0年未満での早い段階におけるTCZでの治療介入が寛解達成に極めて重要であるとの結論に達した。また治療成績の良い3年未満の短期罹病期間群では、Steinbloker分類Stage2までの症例が大半を占めていることより、明らかな関節破壊の進行のない段階での治療介入が更に重要であると考えられた。

本研究は関節リウマチにおけるトシリズマブに対する治療効果を病期、炎症のさまざまなパラメーターとの関連性で解析したものであるが、トシリズマブによる早期の介入が疾患の緩解に大きく寄与するという重要な知見を得たものとして、価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。