

2022
FEB
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

関節リウマチ治療薬の生物学的製剤を 安全に休薬するマルチバイオマーカーを同定

内科学講座アレルギー膠原病学部門、生化学講座機能生化学部門の研究グループは、生物学的製剤（以下、バイオ製剤とする）の使用により長期寛解を維持した関節リウマチ患者において、バイオ製剤休薬後の再燃を高精度に予測するバイオマーカーの組み合わせ（マルチバイオマーカー）を同定し、その研究成果が *Scientific Reports* 誌に掲載されました。

永谷先生（アレルギー膠原病学部門）、遠藤教授（機能生化学部門）に研究の意義と経緯を伺いました。

【文献】 Nagatani K, Sakashita E, Endo H, Minota S. A novel multi-biomarker combination predicting relapse from long-term remission after discontinuation of biological drugs in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021 Oct 21;11(1):20771. リンク先：<https://rdcu.be/czV73>

Q1. 関節リウマチとバイオ製剤とは？

関節リウマチは人口の0.5～1%が罹患するcommon diseaseで、進行性の関節破壊と変形を来す予後不良の自己免疫性疾患です。従来、治療薬として、メトトレキサートなどの抗リウマチ薬が使用されてきましたが、近年、抗体製剤であるTNF α 、IL-6阻害薬などのバイオ製剤の使用により、関節リウマチ患者の寛解率が上昇しています。バイオ製剤の使用により約80%の患者が寛解に達すると見込まれており、バイオ製剤の関節リウマチへの劇的な効果が知られています。

Q2. バイオ製剤の長期使用における弊害とは？

バイオ製剤であるTNF α 、IL-6阻害薬は炎症を抑制して働く一種の対症療法であるため、寛解を維持するために長期使用する傾向があります。その長期使用のリスクとして、1) 強い免疫抑制の副作用としての日和見感染、2) 患者及び国による高額な医療費の負担などが挙げられます。

近年の研究では、バイオ製剤の使用により長期に寛解を維持する関節リウマチ患者がバイオ製剤を休薬すると、一定期間寛解を維持できる（バイオフリー寛解）患者群と、ほどなく再燃する患者に分かれることが知られています。しかし、長期間に渡るバイオフリー寛解に至る患者の正確な割合は不明でした。また、安全にバイオ製剤を休薬するためには、長期に寛解を維持できる患者であるか否かを、休薬時点で予測することができる手法が強く望まれていました。

Q3. 今回の研究成果は何ですか？

本研究は、学内の倫理審査委員会の承認を受けた前向き介入臨床研究です。本学附属病院に通院し、バイオ製剤を使用して1年以上臨床的寛解（DAS28-CRP <2.3）を維持した関節リウマチ患者40名に同意を得て、バイオ製剤を休薬しました。その後、2年間の長期にわたり再燃（DAS28-CRP \geq 2.3）するまで1ヶ月毎に観察と血液サンプルの採取を行いました。その結果、2年間の長期にわたるバイオフリー寛解を維持する患者は、全体の35であることを示しました（下図A）。

本コホートの寛解時の血清を用いて73種類のサイトカインを網羅的に測定し、さらに探索的多変

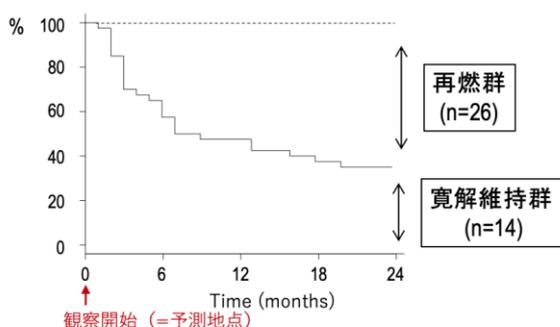
量ROC解析を行い、バイオ製剤休薬後の再燃を予測するバイオマーカーを探索しました。その結果、IL-34、IL-2、CCL1、IL-1 β 、IL-19が再燃予測マーカーとして抽出されました。これら5因子のマーカーを用いて、バイオ製剤休薬後に再燃する患者群と寛解を維持する患者群とを識別する「再燃予測スコア」{感度88.0% (95%CI: 68.8-97.5), 特異度85.7% (95%CI: 57.2-98.2), 陽性尤度比6.16 (95%CI: 1.69-22.4)}の回帰式を算出しました(下図B、D)。

Q4. 今回の成果の意義と今後期待されることは？

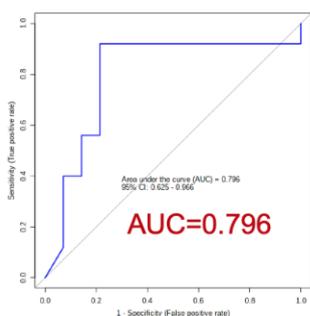
これまで、バイオ製剤の使用により寛解を維持している関節リウマチ患者の、バイオ製剤をいつまで続けなければいけないのかというのは大きな問題でした。本研究で見い出したマルチバイオマーカーによる「再燃予測スコア」は、バイオ製剤で寛解を維持している関節リウマチ患者において、バイオ製剤を安全に休薬するタイミングの意思決定 (Clinical decision making) に貢献すると考えます(下図C)。

今後バリデーションをさらに進めるとともに、バイオ製剤の休薬後すぐに再燃するか否かを判別するバイオマーカーの同定にも取り組む予定です。以上から、関節リウマチ患者のQOLを高めながら、バイオ製剤を安全に休薬できるものと期待できます。

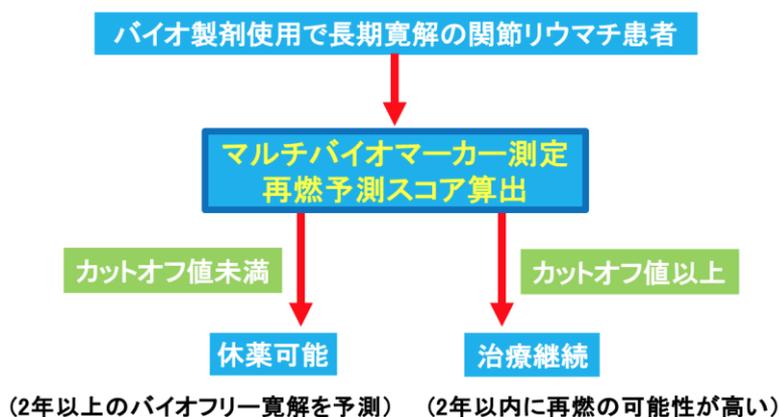
A. 寛解維持率のKaplan-Meier 曲線



B. 多変量解析から得た5因子によるROC曲線



C. 休薬のタイミングに係る臨床的判断の例



D. ロジスティック回帰モデルによる再燃予測スコア(RPI)とCutoff値(P)

Relapse-Prediction Index (RPI) score =Logit(P)

$$\text{logit}(P) = \log(P / (1 - P)) = -21.228 + 0.791 * \log_2(\text{IL-34}) + 4.252 * \log_2(\text{CCL1}) + 0.465 * \log_2(\text{IL-1}\beta) - 2.419 * \log_2(\text{IL-2}) - 0.18 * \log_2(\text{IL-19})$$

Where P is Pr(y=1|x).
The best threshold (or Cutoff) for the predicted P is 0.6.

【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ