

筑波大学

博士（医学）学位論文

Association of anti-SSA antibody with response to three  
different biologics in patients with rheumatoid arthritis

(関節リウマチにおける抗 SS-A 抗体と生物学的製剤の  
治療反応性との関連性)

2 0 1 6

筑波大学

萩原晋也

[目次]

<b>第 1 章 本研究の背景</b> .....	<b>4</b>
1. 関節リウマチとは	
2. 関節リウマチの治療戦略の進歩と課題	
3. 関節リウマチと自己抗体	
4. 関節リウマチとシェーグレン症候群、抗 SS-A 抗体の関連	
<b>第 2 章 目的</b> .....	<b>8</b>
<b>第 3 章 対象と方法</b> .....	<b>9</b>
1. 対象	
2. 評価項目	
3. 統計学的分析	
<b>第 4 章 結果</b> .....	<b>11</b>
1. ベースラインの臨床的特徴	
2. 疾患活動性の推移	
<b>第 5 章 考察</b> .....	<b>14</b>
<b>第 6 章 結論</b> .....	<b>16</b>

# 1 第1章 本研究の背景

2

## 3 1. 関節リウマチとは

4 関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) は、慢性進行性の対称性多発関節炎を主体とする全身性自己免疫疾患である。主な標的臓器は関節滑膜であり、全身のあらゆる可動関節が侵され得る。特に中手指節関節や近位指節間関節、手関節、中足趾節関節、足関節、膝関節が侵される頻度が高い。罹患関節では疼痛や関節腫脹、関節を支持する腱や靭帯の破壊のために可動域制限が生じ、筋力低下や廃用性筋萎縮が問題となる。疾病の進行に伴い、関節や関節周囲の構造に破壊的な変化が及ぶと不可逆性の関節変形を形成する。さらに疾病後期には脱臼や骨性強直により関節機能の著しい機能障害が生じることで日常生活動作に深刻な障害をきたす。平成2年から開始された厚生省リウマチ調査研究班による全国調査の結果をふまえた報告によると、本邦には約70万人の患者がいると推測されている。有病率は人口の約0.5-1.0%と推測され、好発年齢は40-60歳であることから、就業不能となった場合の社会的損失が大きいことも特徴のひとつである。

15 主たる臨床症状は関節炎であるが、関節外病変を伴う場合がある。すなわち胸膜炎  
16 や間質性肺炎などの肺病変や眼症状、全身性血管炎、反応性アミロイドーシスなどである。  
17 これらはしばしば難治性であり、生命予後に関わる場合もある。特に間質性肺炎は高頻度で  
18 合併し、関節炎治療のための抗リウマチ薬による悪化や合併症の頻度上昇が問題となる。

19 RA発症のしくみの全容は未だ明らかになっていないが、1998年にRA患者の血清  
20 中に存在する自己抗体がシトルリン化されたペプチドと反応することが明らかにされ(1)、  
21 RAとタンパク質をシトルリン化する酵素 Peptidylarginine deiminase (PAD)との関連性  
22 が注目されるようになった。このPADについては、日本人RA患者の遺伝子多型の解析か  
23 ら Peptidylarginine deiminase 4 (PAD4)が同定され、RAの疾患感受性遺伝子であるこ  
24 とが示された(2)。さらに、当科の先行研究においてRA患者の血中PAD4濃度は健常者  
25 や全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE)患者よりも高値である

26 ことが示された (3)。一方、RA 発症に関する危険因子として喫煙が知られているが、喫煙  
27 は抗シトルリン化蛋白抗体 (anti-citrullinated protein antibody ; ACPA) が陽性の RA に  
28 対して特に強く相関し、また喫煙者肺胞洗浄液中でシトルリン化蛋白が検出されたとの報告  
29 がある (4-5)。他の危険因子としては歯周病が知られており、歯周病の既往と RA の新規発  
30 症に相関を認めた報告がある (6)。この歯周病の原因菌 *Porphyromonas gingivalis* はヒト  
31 寄生性原核生物で唯一 PAD を持ち (7)、やはりシトルリン化の関与を示唆する。このよう  
32 に、RA 発症とシトルリン化との関連性は多角的に裏付けられつつある。

33

## 34 2. 関節リウマチの治療戦略の進歩と課題

35 近年、RA に対する治療は飛躍的な進歩を遂げた。疼痛緩和のみが目標だった旧来の治療法  
36 から、メトトレキサート (methotrexate ; MTX) に代表される疾患修飾性抗リウマチ薬  
37 (conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic-drug, ; csDMARD) の登場に  
38 より疾患活動性の制御を目指すようになった。さらに、生物学的製剤 (biological disease  
39 modifying anti-rheumatic-drug ; bDMARD) による分子標的治療の進歩により、治療目標  
40 として「寛解」を設定することが可能となった。現在、本邦における bDMARD として炎症  
41 性サイトカインである tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) および interleukin-6 (IL-6)  
42 を治療標的とした抗サイトカイン療法と、CD80/86 をターゲットとして T 細胞の共刺激シ  
43 グナルを制御する細胞活性化調整薬が臨床応用されている。世界的には、RA に対して  
44 interleukin-1 や CD20 を治療標的とした bDMARD も使用されているが、本邦では未認可  
45 である (表 1)。

46 　しかし難治症例は依然として存在し、米国リウマチ学会 (The American College of  
47 Rheumatology; ACR) は RA の予後不良因子について以下の項目を示した。すなわち health  
48 assessment questionnaire (HAQ) score などで表される機能障害、関節外病変の存在、リウ  
49 マトイド因子 (rheumatoid factor ; RF) や ACPA が陽性であること、診断時レントゲン所  
50 見で骨びらんを認めること、などである (8)。こうした難治症例では特に bDMARD が使用

51 される場合が多いが、日常診療でしばしば問題となるのは、1 剤目に選択した bDMARD で  
52 十分な効果が得られず、2 剤目以降に変更していく場合である。TNF- $\alpha$  阻害薬を罹病期間  
53 が長く既に 1 剤以上の bDMARD の使用歴がある患者に使用した場合には、1 剤目に使用し  
54 た場合よりも治療成績が劣る (9)。すなわち、各症例に対してそれぞれの bDMARD の治療  
55 反応性を予測し、1 剤目に最大効果を見込める製剤を選択することは、今後の RA 診療にと  
56 って重要な課題である。

57

### 58 3. 関節リウマチと自己抗体

59 RF が RA に関連した自己抗体であるということは古くから知られている。RF は IgG の定  
60 常領域を認識する自己抗体であり、RA 患者で約 75% と高頻度に検出される。しかし RF の  
61 特異度は高くなく、SLE やシェーグレン症候群といった RA 以外の膠原病や、健常人でも  
62 約 5% に検出される (10-11)。RA に特異度の高い自己抗体としては、これまでに抗  
63 perinuclear factor 抗体、抗 keratin 抗体、抗 RA33 抗体、抗 Sa 抗体などが報告されてい  
64 るが (12-15)、いずれも感度が低く測定方法も簡便ではないため、日常診療の場で普及して  
65 いない。

66 一方、ACPA は RA に対して感度、特異度ともに高い自己抗体であり、陽性的場合  
67 は予後不良因子となることが広く知られている (16-18)。さらに、他の自己抗体としては抗  
68 核抗体 (antinuclear antibodies ; ANA) や抗 dsDNA 抗体 (anti-double-stranded DNA  
69 antibodies) が TNF- $\alpha$  阻害薬で加療した RA 症例にしばしば検出され、加療開始後に ANA  
70 は 69% (ベースラインは 24%)、抗 dsDNA 抗体は 45% (ベースラインは 2%) まで陽性率  
71 が上昇したという報告もある (19)。また、これらの自己抗体は薬剤性ループスの出現に関  
72 連しているという報告もある (20)。このように、自己抗体と RA の臨床経過との間には深  
73 い関連性がある。

74

### 75 4. 関節リウマチとシェーグレン症候群、抗 SS-A 抗体の関連

76 抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome ; SS) の約 33-74%に検出される  
77 自己抗体である (21)。本邦における SS の患者数は約 7 万人であり、RA 症例の約 10-20%  
78 は二次性 SS を合併する。また、抗 SS-A 抗体は SS 以外の膠原病でもしばしば検出され、  
79 RA における検出率は 3-15%との報告がある (22-25)。RA あるいは他の膠原病に合併して  
80 発症した SS は二次性 SS と分類されるが、この二次性 SS を合併した RA のほうが RA 単  
81 独の場合よりも関節破壊が高度であるという報告がある (26)。また RA 症例において抗  
82 SS-A 抗体が TNF- $\alpha$  阻害薬への治療抵抗性を示す独立した因子であるという報告があり  
83 (27)、RA 診療において抗 SS-A 抗体は重大な意味を持つと考えられる。

84 抗 SS-A 抗体は RA の予後予測因子となる可能性があるだけでなく、bDMARD によ  
85 る治療反応性の予測因子となる可能性がある。TNF- $\alpha$  阻害薬に加えて非 TNF 阻害薬 (IL-6  
86 阻害薬, T 細胞活性化調整薬) と抗 SS-A 抗体との関連性が明らかになれば、bDMARD の  
87 製剤選択の際に抗 SS-A 抗体を指標にするという概念が構築され得る。このため、抗 SS-A  
88 抗体陽性 RA に対する非 TNF 阻害薬の治療反応性を明らかにすることが、抗 SS-A 抗体の  
89 臨床的意義をより深めるものとする。

90 第2章 目的

91

92 本研究の目的は、抗 SS-A 抗体陽性 RA における、TNF- $\alpha$  阻害薬 (infliximab ; IFX)、IL-6  
93 阻害薬 (tocilizumab ; TCZ)、T 細胞活性化調節薬 (abatacept ; ABT) の治療反応性を明  
94 らかにすることである。



## 95 第3章 対象と方法

96

### 97 1. 対象

98 2003年12月から2014年3月に当科で生物学的製剤を導入された症例のうち、IFX、TCZ  
99 点滴静注、ABT 点滴静注の投与歴がある症例を抽出した。抽出症例のうち過去に他の生物  
100 学的製剤の投与歴のない naïve 症例を選出し、かつ抗 SS-A 抗体が測定された 110 症例を対  
101 象とした。すべての症例は RA の診断に際して 1987 年 ACR 分類基準 (28) あるいは 2010  
102 年 ACR/EULAR 新分類基準 (29) を満たしていた。また、SS と診断された症例は 1999 年  
103 厚生省改訂診断基準を満たす二次性 SS であった。すなわち、①口唇腺もしくは涙腺の病理  
104 組織検査で陽性所見を認める、②唾液腺造影の陽性所見もしくは唾液分泌量低下と唾液腺シ  
105 ンチグラフィーによる機能低下所見、③眼科検査 (Schirmer 試験陽性、かつローズベンガ  
106 ル染色試験または蛍光色素試験陽性) の陽性所見、④血液所見 (抗 SS-A 抗体もしくは抗  
107 SS-B 抗体陽性) の 4 項目のうちいずれかの 2 項目以上を満たしていた (30-31)。すべての  
108 生物学的製剤は点滴静注で投与された。また、抗 SS-A 抗体は二重免疫拡散法で測定された。  
109 この研究は筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会から承認を得ており (承認番号：  
110 H24-164)、各症例から同意文書を取得した。

111

### 112 2. 評価項目

#### 113 ① ベースラインの臨床的特徴

114 患者背景は以下の項目について解析した；年齢、性別、RA 罹病期間、Steinbrocker 分類、  
115 身体機能評価、RA または SS の合併症の有無、圧痛関節数、腫脹関節数、視覚的アナログ  
116 尺度 (visual analog scale)、C-reactive protein (CRP)、erythrocyte sedimentation rate  
117 (ESR)、disease activity score in 28 joints-CRP (DAS28-CRP)、disease activity score in 28  
118 joints-ESR (DAS28-ESR)、simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease  
119 activity index (CDAI)、RF、ACPA、matrix metalloproteinase-3、immunoglobulin G (IgG)、

120 抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、二次性 SS 合併の有無。また、生物学的製剤導入時に行われ  
121 ていた他の治療、すなわちプレドニゾロン (prednisolone ; PSL)、MTX や他の csDMARD  
122 について解析した。これらの患者背景について各製剤間 (IFX、TCZ、ABT) と抗 SS-A 抗  
123 体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の二群間で比較検討した。

124 ② IFX 症例におけるヒト抗キメラ抗体、サイトカイン、自己抗体

125 IFX 症例に対しては追加検討を行った。第 1 に、抗 SS-A 抗体陽性の 9 例中 6 例に対して  
126 IFX 血中濃度のトラフ値とヒト抗キメラ抗体 (human anti-chimeric antibody ; HACA) を  
127 測定した。測定時期は 3 例が IFX 投与開始後 30 週経過時、3 例が 54 週経過時であった。  
128 比較のため、抗 SS-A 抗体陰性の 50 例のうち年齢、性別、測定時の DAS28-CRP を一致さ  
129 せた 12 例も同様に測定した。第 2 に、治療開始前の血清 transforming growth factor- $\beta$ 1  
130 (TGF- $\beta$ 1) を測定した。測定方法は enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)  
131 (Quantikine Human TGF- $\beta$ 1 Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN)であ  
132 り、測定結果について抗 SS-A 抗体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の 2 群間で比較検討した。  
133 第 3 に、IFX 開始後の抗核抗体と抗 dsDNA 抗体の陽性転化率について解析した。

134 ③ 疾患活動性の推移

135 疾患活動性は治療開始時と開始後 6 ヶ月、12 ヶ月時点における DAS28-CRP、DAS28-ESR、  
136 SDAI、CDAI の各指標で評価した。開始後 12 ヶ月間の疾患活動性の推移について、各製剤  
137 間と抗 SS-A 抗体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の 2 群間で比較検討を行った。

138

139 3. 統計学的分析

140 臨床的特徴の解析において、二項変数の場合は Fisher's exact test、連続変数の場合は  
141 Kruskal-Wallis test あるいは Mann-Whitney U test を用いた。疾患活動性の解析において、  
142 二群間比較には Mann-Whitney U test、治療反応性の解析には Wilcoxon test を用いた。P  
143 値<0.05 を統計学的有意と定義した。

## 144 第4章 結果

145

### 146 1. ベースラインの臨床的特徴

#### 147 ① 3 製剤間での比較

148 症例は全 110 例、各製剤の内訳は IFX : 59 例、TCZ : 27 例、ABT : 24 例。IFX 症例は抗  
149 SS-A 抗体陽性群 : 9 例 (SS 合併 : 4 例)、陰性群 : 50 例 (SS 合併 : 0 例)。TCZ 症例は抗  
150 SS-A 抗体陽性群 : 5 例 (SS 合併 : 1 例)、陰性群 : 22 例 (SS 合併 : 0 例)。ABT 症例は抗  
151 SS-A 抗体陽性群 : 13 例 (SS 合併 : 11 例)、陰性群 : 11 例 (SS 合併 : 4 例)。二次性 SS  
152 の合併率と抗 SS-A 抗体の陽性率は、ABT 症例が他 2 剤と比較して有意に高値であった  
153 ( $P<0.01$ )。これは当科では二次性 SS 合併 RA に対して ABT を選択する傾向があることが  
154 影響したものと考えた (表 2)。

155 IFX、TCZ、ABT の各製剤間における患者背景の比較では、ABT 症例は TCZ 症例  
156 との比較で女性が有意に多く含まれた ( $P=0.01$ )。間質性肺炎の合併率は IFX 症例が他 2  
157 剤と比較して有意に低値であった ( $P<0.01$ )。治療開始前の圧痛関節数は IFX 症例が他 2  
158 剤と比較して有意に高値であったが ( $P=0.03$ )、DAS28-CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI  
159 の各疾患活動性の指標に差はみられなかった。IgG は ABT 症例が他 2 剤との比較で有意に  
160 高値であった ( $P<0.01$ )。IFX は MTX の併用が必要となるため、MTX の使用率は IFX 症  
161 例が他 2 剤との比較で有意に高値であった ( $P<0.01$ )。他の検討項目については各製剤間の  
162 比較で差はみられなかった (表 2)。

#### 163 ② 3 製剤ごとの抗 SS-A 陽性および抗 SS-A 抗体陰性の 2 群間比較

164 IFX 症例における抗 SS-A 抗体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の 2 群間比較では、二次性 SS  
165 合併率と IgG が抗 SS-A 抗体陽性群で有意に高値であった ( $P<0.01$ ) (表 3)。IFX 症例のう  
166 ち抗 SS-A 抗体陽性群 9 例中 4 例と、陰性群 50 例のうち年齢・性別を一致させた 4 例につ  
167 いて、血清 TGF- $\beta$ 1 の測定を行った。抗 SS-A 抗体陽性群は陰性群と比較して血清 TGF-  
168  $\beta$ 1 の平均値が低値であったが、統計学的な有意差は認めなかった (図 1)。TCZ 症例にお

169 ける抗 SS-A 抗体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の 2 群間比較では、検討項目において有意差  
170 を認めなかった (表 4)。ABT 症例では MTX 以外の csDMARD 併用率が抗 SS-A 抗体陰性  
171 群で有意に高値であった ( $P<0.01$ )。また、二次性 SS 合併率は抗 SS-A 抗体陽性群で有意  
172 に高値であった ( $P=0.01$ ) (表 5)。

173

## 174 2. 疾患活動性の推移

### 175 ① IFX 症例

176 抗 SS-A 抗体陰性群は、すべての疾患活動性の指標において開始時との比較で 6 ヶ月、12  
177 ヶ月時点での有意な改善がみられた (DAS28-CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、それぞ  
178 れ  $P<0.01$ )。一方、抗 SS-A 抗体陽性群はいずれの指標においても有意な改善を認めなかつ  
179 た。6 ヶ月、12 ヶ月時点で疾患活動性について抗 SS-A 抗体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の  
180 2 群間比較を行ったところ、抗 SS-A 抗体陽性群はいずれの指標においても疾患活動性が有  
181 意に高かった (それぞれ  $P<0.05$ ) (図 2A)。IFX 症例の抗 SS-A 抗体陽性群 9 例のうち、二  
182 次性 SS 合併 RA は 4 例、RA 単独は 5 例だが、これらの二群間での疾患活動性には有意差  
183 はみられなかった (12 ヶ月時点での DAS28-ESR :  $3.91 \pm 2.46$  vs  $4.09 \pm 1.08$ 、 $P=0.87$ )。  
184 開始後 6 ヶ月、12 ヶ月時点での DAS28-ESR の寛解達成率 (DAS28-ESR $<2.6$  が寛解の定  
185 義) は、いずれも抗 SS-A 抗体陰性群で有意に高値であった (開始後 6 ヶ月 : 0% vs 36%、  
186 開始後 12 ヶ月 : 0% vs 40%、 $P<0.05$ ) (図 2B)。

187 IFX 症例における抗 SS-A 抗体陽性群 9 例のうち、6 例に対して IFX 血中濃度のト  
188 ラフ値と HACA を測定した。トラフ値は 6 例中 5 例で  $0.1 \mu\text{g/ml}$  未満であり、HACA は 6  
189 例中 3 例で検出された。HACA 陽性 3 例のトラフ値は全例が  $0.1 \mu\text{g/ml}$  未満であり、また  
190 開始後 54 週時点の DAS28-CRP は中等度疾患活動性以上を示した (中等度疾患活動性以上  
191 の定義 : DAS28-CRP $>2.7$ )。3 例中 1 例は開始後 54 週時点でトラフ値と HACA を測定し  
192 ており、残りの 2 例は 30 週経過時点で測定した。一方、抗 SS-A 抗体陰性群は 12 例につい  
193 て HACA の測定を行ったが、陽性群とは対照的に 12 例全例で HACA は検出されなかった。

194 抗 SS-A 抗体陽性群の HACA 出現率は、陰性群との比較で有意に高値であった(50% vs 0%、  
195 P=0.02) (表 6)。抗 SS-A 抗体陽性群における抗核抗体の陽性転化率は、陰性群との比較で  
196 有意に高値であった (100% vs 8.6%、P<0.01) (表 7)。抗 SS-A 抗体陽性群において、抗  
197 核抗体が陽性転化した症例は治療抵抗性であった (開始後 12 ヶ月時点の DAS28-ESR :  
198 4.33-6.32)。

### 199 ② TCZ 症例

200 抗 SS-A 抗体陽性および抗 SS-A 抗体陰性の両群とも、開始後 6 ヶ月、12 ヶ月時点での疾患  
201 活動性の指標は開始時との比較で有意な改善がみられた (P<0.05)。さらに、開始後 6 ヶ月、  
202 12 ヶ月時点での疾患活動性の 2 群間比較においても有意差はみられなかった (図 3A)。ま  
203 た、開始後 6 ヶ月、12 ヶ月時点における DAS28-ESR の寛解達成率についても 2 群間で有  
204 意差はみられなかった (図 3B)。

### 205 ③ ABT 症例

206 抗 SS-A 抗体陰性群は、開始後 6 ヶ月、12 ヶ月時点での疾患活動性の指標は開始時との比  
207 較で有意な改善がみられた (P<0.05)。抗 SS-A 抗体陽性群でも DAS28-ESR 以外の指標で  
208 は有意な改善がみられた。また、12 ヶ月経過時点の DAS28-ESR には抗 SS-A 抗体陽性/陰  
209 性の 2 群間で有意差がみられたが、他の指標では 2 群間に有意差は認めなかった (図 4A)。  
210 DAS28-ESR の寛解達成率は、開始後 12 ヶ月時点では抗 SS-A 抗体陰性群が有意に高値で  
211 あった (15.4% vs 72.7%、P<0.05) (図 4B)。

212 第5章 考察

213

214 本研究では、抗 SS-A 抗体陽性群は陰性群と比較して IFX による治療反応性が低いことが示  
215 された。この結果は先行して報告された松平ら (27) の研究結果と一致するが、一方で抗  
216 SS-A 抗体陽性 RA であっても IFX を含む THF- $\alpha$  阻害薬は抗 SS-A 抗体陰性 RA と同等の  
217 効果を示すとした報告もある (22、32)。これらの結果に差異がみられる理由は、RA の治  
218 療歴や人種などの患者背景や、抗 SS-A 抗体の測定法の違いが影響した可能性がある。実際  
219 に、本研究と松平ら (27) の研究とでは同一の測定法を採用しており、また対象症例の人  
220 種も同じアジア人である。

221 抗 SS-A 抗体がどのようにして IFX の治療反応性を低下させたのかについて、私は  
222 3 つの仮説を立てた。1 つ目は HACA による IFX の効果減弱である。これまでに、HACA  
223 は IFX の効果を減弱させ投与時反応の出現率を上昇させることが報告されている (33-35)。  
224 本研究の結果は、抗 SS-A 抗体陽性群は陰性群と比較して HACA が出現しやすいことを示  
225 唆している。実際に抗 SS-A 抗体陽性群の 50% (6 例中 3 例) で HACA が検出され、HACA  
226 陽性の 3 例では IFX 血中濃度のトラフ値が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  未満と低値であった。重要なのは、こ  
227 の 3 例がいずれも IFX による治療反応性が低かったことである。2 つ目はサイトカインプ  
228 ロファイロの影響である。RA 単独と二次性 SS 合併 RA とでは IL-6 と TNF- $\alpha$  の遺伝子多  
229 型に差があることが報告されている (36)。また、TNF 阻害薬の作用は TGF- $\beta$  に依存する  
230 が (37)、二次性 SS 合併 RA では血清 TGF- $\beta$  1 が RA 単独よりも低値であることが報告さ  
231 れている (38)。本研究では抗 SS-A 抗体陽性群は陰性群と比較して、統計学的有意差は認  
232 めないものの血清 TGF- $\beta$  1 の平均値が低値であった。これらは、サイトカインプロファイ  
233 ルが IFX に対する治療反応性低下に関与したことを示唆する。3 つ目は、自己抗体産生の関  
234 与である。IFX は抗 SS-A 抗体を含む種々の自己抗体産生を誘発することが報告されている  
235 (39-41)。本研究では、抗 SS-A 抗体陽性群における抗核抗体の陽性転化率は、陰性群との  
236 比較で有意に高値であった。RA 症例における抗核抗体と IFX による治療反応性とは関連性

237 があることが報告されている (42)。本研究においては、抗 SS-A 抗体陽性群で HACA が出  
238 現しなかった 3 例が IFX 投与後に抗核抗体の陽性転化を認めたことも、このメカニズムが  
239 IFX 抵抗性に関与するという説に沿う結果である。一方、異なった作用機序を持つ TCZ や  
240 ABT では抗 SS-A 抗体陽性/陰性の 2 群に対し同程度の効果がみられた。この 2 剤には T-B  
241 細胞間相互作用を阻害し自己抗体産生を抑制する作用がある (43-44)。

242 本研究の結果から、抗 SS-A 抗体陽性群において HACA の出現率や抗核抗体の陽性  
243 転化率が高いことや、血清 TGF- $\beta$  が低いことが IFX に対する治療反応性低下に関連してい  
244 ると推測された。しかし、抗 SS-A 抗体が HACA や抗核抗体、血清 TGF- $\beta$  に対しどのよう  
245 に作用しているのかは明らかにならなかった。

246 抗 SS-A 抗体の測定は簡便かつ安価であり、日常診療で十分に行うことができる。  
247 本研究結果は抗 SS-A 抗体陽性 RA 患者に対して生物学的製剤を導入する場合、IFX よりも  
248 非 TNF 製剤の方が有効性を期待できることを示唆している。RA 治療の理想が、最初に選  
249 択した治療薬で最大効果を得ることであるのは自明であり、本研究は治療反応性の予測因子  
250 を示した点で実臨床に有用であると考ええる。

251 本研究のテーマにおける今後の展望として、抗 SS-A 抗体の治療反応性予測因子と  
252 してのエビデンスをより確かなものにするために、前向き研究の実施について検討している。  
253 また、IFX 以外の THF- $\alpha$  阻害薬と、抗 SS-A 抗体との関連性についても明らかにしたい。

254 第6章 結論

255 本研究の結果から、抗 SS-A 抗体陽性 RA は抗 SS-A 抗体陰性 RA と比較して IFX に治療抵  
256 抗性だが、TCZ や ABT に対する治療反応性は同等である可能性が示唆された。



## 謝辞

257

258

259 本論文を作成するにあたり、ご指導を頂いた筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・  
260 アレルギー）住田孝之教授、松本功准教授、坪井洋人講師に感謝致します。また、実臨床を  
261 通じて症例の収集にご協力を頂いた筑波大学附属病院膠原病リウマチアレルギー内科の皆  
262 様に感謝致します。

263 引用文献

- 264 1. Schellekens GA, de Jong BA, et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic  
265 determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin*  
266 *Invest.* 1998; 101(1): 273-81.
- 267 2. Suzuki A, Yamada R, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating  
268 enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat*  
269 *Genet.* 2003; 34(4): 395-402.
- 270 3. Umeda N, Matsumoto I, et al. Prevalence of soluble peptidylarginine deiminase 4  
271 (PAD4) and anti-PAD4 antibodies in autoimmune diseases. *Clin Rheumatol.* 2016  
272 May; 35(5): 1181-8.
- 273 4. Henrik Källberg, Bo Ding, et al. Smoking is a major preventable risk factor for  
274 rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke.  
275 *Ann Rheum Dis.* 2011, 70(3): 508-11.
- 276 5. Klareskog L, Stolt P, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis:  
277 smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to  
278 autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan; 54(1): 38-46.
- 279 6. Chen HH, Huang N, et al. Association between a history of periodontitis and the risk  
280 of rheumatoid arthritis: a nationwide, population-based, case-control study. *Ann*  
281 *Rheum Dis.* 2013 Jul; 72(7): 1206-11.
- 282 7. Wegner N, Wait R, et al Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis*  
283 citrullinates human fibrinogen and  $\alpha$ -enolase: Implications for autoimmunity in  
284 rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep; 62(9): 2662–2672
- 285 8. Singh JA, Furst DE, et al. 2012 update of the 2008 American College of  
286 Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic  
287 drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care*  
288 *Res (Hoboken).* 2012; 64: 625-39.
- 289 9. Takeuchi T, Tanaka Y, et al: Effectiveness and safety of adalimumab in Japan  
290 patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during  
291 the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY  
292 study). *Mod Rheumatol* 2012; 22: 327–338.
- 293 10. Franklin EC, Kunkel HG, et al. Clinical studies of seven patients with rheumatoid  
294 arthritis and uniquely large amounts of rheumatoid factor. *Arthritis Rheum.* 1958  
295 Oct; 1(5): 400-9.
- 296 11. Martinus AM van Boekel, Erik R Vossenaar, et al, Autoantibody systems in  
297 rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.*  
298 2002; 4(2): 87–93.
- 299 12. Nienhuis RL, Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid  
300 arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis.* 1964 Jul; 23: 302-5.

- 301 13. Young BJ, Mallya RK, Anti-keratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J*.  
302 1979 Jul 14; 2(6182): 97-9.
- 303 14. Hassfeld W, Steiner G, et al. Autoimmune response to the spliceosome. An  
304 immunologic link between rheumatoid arthritis, mixed connective tissue disease,  
305 and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1995 Jun; 38(6): 777-85.
- 306 15. Ménard HA, Lapointe E, et al. Insights into rheumatoid arthritis derived from the  
307 Sa immune system. *Arthritis Res*. 2000; 2(6): 429-32.
- 308 16. Berglin E, Johansson T, et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is  
309 predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at  
310 disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 453-8.
- 311 17. Meyer O, Labarre C, et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early  
312 rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis*.  
313 2003; 62: 120-6.
- 314 18. Vencovský J, Macháček S, et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an  
315 erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 427-30.
- 316 19. Eriksson C1, Engstrand S, et al. Autoantibody formation in patients with  
317 rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 403-7.
- 318 20. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, et al. Impact of three anti-TNFalpha biologics on  
319 existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and  
320 spondylarthropathy patients. *J Clin Immunol*. 2008; 28: 445-55.
- 321 21. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients  
322 according to serological profiles. *J Autoimmun*. 2012 Aug; 39: 15-26.
- 323 22. Cavazzana I, Franceschini F, et al. Anti-Ro/SSA antibodies in rheumatoid arthritis:  
324 clinical and immunologic associations. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24: 59-64.
- 325 23. Schneeberger E, Citera G, et al. Clinical significance of anti-Ro antibodies in  
326 rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 517-9.
- 327 24. Boire G, Ménard HA. Clinical significance of anti-Ro (SSA) antibody in rheumatoid  
328 arthritis. *J Rheumatol*. 1988; 15: 391-4.
- 329 25. Boire G, Ménard HA, et al. Rheumatoid arthritis: anti-Ro antibodies define a  
330 non-HLA-DR4 associated clinicoserological cluster. *J Rheumatol*. 1993; 20: 1654-60.
- 331 26. Brown LE, Frits ML, et al. Clinical characteristics of RA patients with secondary SS  
332 and association with joint damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54: 816-20.
- 333 27. Matsudaira R, Tamura N, et al. Anti-Ro/SSA antibodies are an independent factor  
334 associated with an insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors in  
335 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2011; 38: 2346-54.
- 336 28. Arnett FC, Edworthy SM, et al. The American Rheumatism Association 1987  
337 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;  
338 31: 315-324

- 339 29. Aletaha D, Neogi T, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an  
340 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism  
341 collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1580-8.
- 342 30. Fujibayashi T, Sugai S, et al. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome  
343 (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol.* 2004; 14: 425-34.
- 344 31. Tsuboi H, Asashima H, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of  
345 Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol.* 2014; 24: 464-70.
- 346 32. Cavazzana I, Bobbio-Pallavicini F, et al, Anti-TNF-alpha treatment in rheumatoid  
347 arthritis with anti-Ro/SSA antibodies. Analysis of 17 cases among a cohort of 322  
348 treated patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25: 676-83.
- 349 33. van der Bijl AE, Breedveld FC, et al. An open-label pilot study of the effectiveness of  
350 adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab  
351 treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status.  
352 *Clin Rheumatol.* 2008; 27: 1021-8.
- 353 34. van der Laken CJ, Voskuyl AE, et al. Imaging and serum analysis of immune  
354 complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and  
355 non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66:  
356 253-6.
- 357 35. Afif W, Loftus EV Jr, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human  
358 anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease.  
359 *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 1133-9.
- 360 36. de Souza TR, de Albuquerque Tavares Carvalho A, et al. Th1 and Th2  
361 polymorphisms in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *J Oral Pathol Med.*  
362 2014; 43: 418-26.
- 363 37. Nadkarni S, Mauri C, Ehrenstein MR. Anti-TNF-alpha therapy induces a distinct  
364 regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF-beta. *J*  
365 *Exp Med.* 2007; 204: 33-9.
- 366 38. Mieliauskaite D, Venalis P, et al. Relationship between serum levels of TGF-beta1  
367 and clinical parameters in patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's  
368 syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2009; 42: 356-8.
- 369 39. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, et al. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis  
370 during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6: R264-72.
- 371 40. Allanore Y, Sellam J, et al. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid  
372 arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol.* 2004; 22: 756-8.
- 373 41. Elkayam O, Burke M, et al, Autoantibodies profile of rheumatoid arthritis patients  
374 during treatment with infliximab. *Autoimmunity.* 2005; 38: 155-60.
- 375 42. Yukawa N, Fujii T et al, Correlation of antinuclear antibody and  
376 anti-double-stranded DNA antibody with clinical response to infliximab in patients

- 377 with rheumatoid arthritis: a retrospective clinical study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:  
378 R213
- 379 43. Pesce B, Soto L, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance  
380 between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis  
381 patients. *Clin Exp Immunol*. 2013; 171: 237-42.
- 382 44. Tsuboi H, Matsumoto I, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with  
383 Sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with  
384 orenica trial toward Sjögren's syndrome Endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label,  
385 one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod*  
386 *Rheumatol*. 2015; 25: 187-93.

表 1. 関節リウマチに使用される生物学的製剤

一般名	構造と機能	治療標的	本邦での RA に対する認可
インフリキシマブ	キメラ型抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体		○
エタネルセプト	TNF 受容体-Fc 融合蛋白		○
アダリムマブ	ヒト型抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体	TNF- $\alpha$	○
ゴリムマブ			○
セルトリズマブペゴル	ヒト型化抗 TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体		○
トシリズマブ	ヒト型化抗 IL-6 レセプターモノクローナル抗体	IL-6	○
アバタセプト	CTLA-4-Fc 融合蛋白	CD80/86	○
アナキンラ	リコンビナント IL-1 レセプターアンタゴニスト	IL-1	×
リツキシマブ	キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体	CD20	×

RA : 関節リウマチ、TNF- $\alpha$  : tumor necrosis factor- $\alpha$ 、IL-6 : interleukin-6、CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4、IL-1 : interleukin-1

表 2. IFX、TCZ、ABT 使用症例における製剤間のベースラインの患者背景の比較

	IFX (n=59)	TCZ (n=27)	ABT (n=24)	P 値
年齢 (歳)	50.1±14.1	51.4±15.4	55.9±16.5	0.28
男性/女性 (女性%)	7:52 (88)	7:20 (74)	0:24 (100)	0.01*
罹患年数 (月)	110.5±92.4	83.7±80.3	113.7±142.0	0.47
Steinbrocker 分類 (stage I/II/III/IV)	7/27/8/17	2/16/4/5	5/9/5/5	0.57
身体機能評価 (class 1/2/3/4)	8/40/10/1	4/21/2/0	8/13/3/0	0.31
関節外病変の合併頻度 (%)				
間質性肺炎	1.7 (1/59)	18 (5/27)	21 (5/24)	<0.01 <sup>†§</sup>
他の合併症	1.7 (1/59)	0 (0/27)	4.2 (1/24)	0.54
圧痛関節数 (28)	6.0±6.31	3.4±3.10	3.3±4.10	0.03 <sup>†§</sup>
腫脹関節数 (28)	6.6±5.7	8.2±5.1	5.5±4.3	0.17
VAS (mm)	42.0±20.9	49.8±23.5	44.3±27.1	0.35
CRP (mg/dl)	1.84±2.09	1.90±1.93	1.49±1.79	0.72
ESR (mm/h)	33.0±20.0	31.8±16.7	25.2±16.0	0.22
DAS28-CRP	4.2±1.1	4.2±1.1	3.7±1.3	0.15
DAS28-ESR	4.7±1.1	4.63±1.2	4.3±1.3	0.41
SDAI	22.6±12.2	22.8±11.2	18.0±11.7	0.23
CDAI	20.7±11.5	20.9±10.3	16.5±11.2	0.25
RF 陽性率 (%)	85 (50/59)	85 (23/27)	96 (23/24)	0.36
ACPA 陽性率 (%)	63 (37/59)	67 (18/27)	83 (20/24)	0.18
MMP-3 (ng/ml)	267±211	216±165	173±155	0.12
IgG (mg/dl)	1466±347	1378±231	1745±576	<0.01*
PSL 使用率 (%)	81 (48/59)	93 (25/27)	75 (18/24)	0.23
PSL 用量 (mg/day)	6.5±3.0	8.1±4.8	6.0±2.8	0.10
MTX 使用率 (%)	100 (59/59)	54 (14/27)	58 (14/24)	<0.01 <sup>†§</sup>
csDMARD 使用率 (%) (MTX 以外)	54 (32/59)	44 (12/27)	62 (15/24)	0.43
抗 SS-A 抗体の陽性率 (%)	15 (9/59)	18 (5/27)	54 (13/24)	<0.01* <sup>§</sup>
抗 SS-B 抗体の陽性率 (%)	3.4 (2/59)	3.7 (1/27)	4.2 (1/24)	0.99
SS 合併率 (%)	6.8 (4/59)	3.7 (1/27)	62 (15/24)	<0.01* <sup>§</sup>

数値は平均値±標準偏差、あるいは百分率(%)。P 値は連続変数の場合は Kruskal-Wallis test、二項変数の場合は Fisher's exact test を用いた。

\*TCZ vs ABT, <sup>†</sup>IFX vs TCZ, <sup>§</sup>IFX vs ABT,

IFX:infliximab, TCZ:tocilizumab, ABT:abatacept, VAS:visual analog scale, DAS28: Disease activity score 28, SDAI:simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, RF:リウマトイド因子, ACPA:anti-citrullinated protein antibody, MMP-3:matrix metalloproteinase-3, PSL:prednisolone, MTX:Methotrexate, csDMARD:conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic-drug, SS:Sjögren's syndrome

表 3. IFX における抗 SS-A 抗体陽性群/陰性群の患者背景の比較

	抗 SS-A 抗体(+) n=9	抗 SS-A 抗体(-) n=50	P 値
年齢 (歳)	47.1±10.9	50.7±14.6	0.49
男性:女性 (女性%)	0 : 9 (100)	7 : 43 (86)	0.58
罹病期間 (月)	114.3±76.4	109.8±95.7	0.89
DAS28-CRP	4.21±0.94	4.23±1.08	0.96
DAS28-ESR	4.80±0.91	4.70±1.15	0.81
SDAI	23.7±9.3	22.4±12.8	0.78
CDAI	21.8±9.8	20.5±11.9	0.76
RF 陽性率 (%)	100 (9/9)	82 (41/50)	0.33
ACPA 陽性率 (%)	67 (6/9)	64 (31/50)	1.00
PSL 使用率 (%)	67 (6/9)	84 (42/50)	0.35
PSL 用量 (mg/day)	6.9±3.1	6.4±3.0	0.70
MTX 使用率 (%)	100 (9/9)	100 (64/64)	1.00
MTX 用量 (mg/week)	8.2±2.7	8.5±2.1	0.72
csDMARD 使用率 (%)	67 (6/9)	52 (26/50)	0.49
IFX 増量 (開始 14 週以降に>3mg/kg)	22.2 (2/9)	18.0 (9/50)	0.67
IgG (mg/dl)	1785±422	1414±308	<0.01
SS 合併率 (%)	44 (4/9)	0 (0/50)	<0.01

数値は平均値±標準偏差、あるいは百分率(%)。P 値は連続変数の場合は Mann-Whitney U test、二項変数の場合は Fisher's exact test を用いた。

IFX:infliximab, VAS:visual analog scale, DAS28:Disease activity score 28, SDAI:simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, RF:リウマトイド因子, ACPA:anti-citrullinated protein antibody, PSL:prednisolone, MTX:Methotrexate, csDMARD:conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic-drug, SS:Sjögren's syndrome



表 4. TCZ における抗 SS-A 抗体陽性群/陰性群の患者背景の比較

	抗 SS-A 抗体(+) n=5	抗 SS-A 抗体(-) n=22	P 値
年齢 (年)	48.4±16.5	52.0±15.4	0.64
男性:女性 (女性%)	1 : 4 (80)	6 : 16 (73)	1.00
罹病期間 (月)	116.6±97.8	76.2±76.5	0.32
DAS28-CRP	4.58±1.36	4.13±1.06	0.41
DAS28-ESR	4.97±1.53	4.56±1.08	0.48
SDAI	27.2±11.1	21.83±11.25	0.34
CDAI	24.9±10.18	20.02±10.38	0.35
RF 陽性率 (%)	100.0 (5/5)	82 (18/22)	0.56
ACPA 陽性率 (%)	60 (3/5)	68 (15/22)	1.00
PSL 使用率 (%)	80 (4/5)	96 (21/22)	0.34
PSL 用量 (mg/day)	9.9±8.5	7.7±4.0	0.43
MTX 使用率 (%)	40 (2/5)	54 (12/22)	0.65
MTX 用量 (mg/week)	8.0±0.0	10.3±2.5	0.23
csDMARD 使用率 (%)	80 (4/5)	36 (8/22)	0.14
IgG (mg/dl)	1492±292	1349±213	0.22
SS 合併率 (%)	20 (1/5)	0 (0/22)	0.19

数値は平均値±標準偏差、あるいは百分率(%)。P 値は連続変数の場合は Mann-Whitney U test、二項変数の場合は Fisher's exact test を用いた。

TCZ:tocilizumab, VAS:visual analog scale, DAS28:Disease activity score 28, SDAI:simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, RF:リウマトイド因子, ACPA: anti-citrullinated protein antibody, PSL: prednisolone, MTX: Methotrexate, csDMARD:conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic-drug, SS:Sjögren's syndrome

表 5. ABT における抗 SS-A 抗体陽性群/陰性群の患者背景の比較

	抗 SS-A 抗体(+) n=13	抗 SS-A 抗体(-) n=11	P 値
年齢 (年)	50.8±16.0	61.9±15.5	0.09
男性:女性 (女性%)	0 : 13 (100)	0 : 11 (100)	ND
罹病期間 (月)	127.5±182.9	97.4±75.5	0.62
DAS28-CRP	3.49±1.61	3.99±0.83	0.36
DAS28-ESR	4.21±1.56	4.51±0.92	0.60
SDAI	17.1±14.2	19.0±8.4	0.71
CDAI	16.1±13.7	16.9±7.9	0.87
RF 陽性率 (%)	100 (13/13)	91 (10/11)	0.27
ACPA 陽性率 (%)	92 (12/13)	73 (8/11)	0.20
PSL 使用率 (%)	69 (9/13)	82 (9/11)	0.48
PSL 用量 (mg/day)	5.3±2.9	6.6±1.7	0.38
MTX 使用率 (%)	69 (9/13)	46 (5/11)	0.24
MTX 用量 (mg/week)	7.8±2.1	8.4±1.7	0.58
csDMARD 使用率 (%)	30.8 (4/13)	100 (11/11)	<0.01
IgG (mg/dl)	1826±632	1650±515	0.47
SS 合併率 (%)	85 (11/13)	36 (4/11)	0.01

数値は平均値±標準偏差、あるいは百分率(%)。P 値は連続変数の場合は Mann-Whitney U test、二項変数の場合は Fisher's exact test を用いた。

ABT : abatacept, VAS : visual analog scale, DAS28 : Disease activity score 28, SDAI : simplified disease activity index, CDAI : clinical disease activity index, RF : リウマトイド因子, ACPA : anti-citrullinated protein antibody, PSL : prednisolone, MTX : Methotrexate, csDMARD : conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic-drug, SS : Sjögren's syndrome

表 6. IFX 症例の IFX トラフ値と HACA 出現率

抗 SS-A 抗体 (+)					抗 SS-A 抗体 (-)				
測定時 (週数)	測定時の DAS28-CRP	トラフ値 ( $\mu\text{g/ml}$ )	HACA		測定時 (週数)	測定時の DAS28-CRP	トラフ値 ( $\mu\text{g/ml}$ )	HACA	
1	30	5.00	12.90	-	1	54	4.57	1.30	-
2	30	4.82	<0.10	+	2	30	4.51	1.80	-
3	30	4.11	<0.10	+	3	54	2.98	<0.10	-
4	54	2.02	<0.10	-	4	54	4.25	0.47	-
5	54	3.91	<0.10	+	5	30	3.34	<0.10	-
6	54	2.15	<0.10	-	6	30	1.27	<0.10	-
					7	54	1.75	1.86	-
					8	54	3.57	<0.10	-
					9	54	3.89	<0.10	-
					10	30	2.53	1.43	-
					11	54	1.59	2.29	-
					12	54	1.53	52.36	-

IFX: infliximab, DAS28: Disease activity score 28, HACA: human anti-chimeric antibody

表 7. IFX 症例における ANA と抗 dsDNA 抗体の陽性転化率

	抗 SS-A 抗体 (+)	抗 SS-A 抗体 (-)	P 値
<b>抗核抗体</b>			
治療開始前の陽性率 (%)	37.5 (3/8)	22.2 (10/45)	0.39
6-24 ヶ月までの陽性率 (%)	100 (8/8)	29 (13/45)	< 0.01
陽性転化率 (%)	100 (5/5)	8.6 (3/35)	<0.01
<b>抗 dsDNA 抗体</b>			
治療開始前の陽性率 (%)	0 (0/6)	5.1 (2/39)	1.0
6-24 ヶ月までの陽性率 (%)	0 (0/6)	10.3 (4/39)	1.0
陽性転化率 (%)	0 (0/6)	5.4 (2/37)	1.0

ANA: antinuclear antibodies, 抗 dsDNA 抗体: 抗 double stranded DNA 抗体, IFX: infliximab,  
ANA 陽性: ANA titers  $\geq$  1:80, 陽性転化: 治療開始前に陰性かつ治療開始 6-24 ヶ月後に陽性となつた場合

## Figure legends

図 1. インフリキシマブ症例における抗 SS-A 抗体陽性群/陰性群のベースラインの血清 TGF- $\beta$  の比較

Mann-Whitney U test による検定、NS: not significant、TGF- $\beta$  1 : transforming growth factor- $\beta$  1、\*基準値: 1.56-3.24、SSA: 抗 SS-A 抗体

図 2. infliximab 症例における疾患活動性の推移

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 、抗 SSA 抗体(+)と抗 SSA 抗体(-)との比較は Mann-Whitney U test、開始時と 6 ヶ月、12 ヶ月との比較は Wilcoxon test を用いた。

DAS28: Disease activity score 28, SDAI: simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, 0m: 0 ヶ月, Anti-SSA Ab: 抗 SS-A 抗体, NS: not significant, remission: DAS28-ESR  $< 2.6$ , low disease activity: DAS28-ESR  $2.6 - < 3.2$ , moderate disease activity: DAS28-ESR  $3.2 - < 5.1$ , high disease activity: DAS28-ESR  $> 5.1$

図 3. tocilizumab 症例における疾患活動性の推移

\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.01$ 、抗 SSA 抗体(+)と抗 SSA 抗体(-)との比較は Mann-Whitney U test、開始時と 6 ヶ月、12 ヶ月との比較は Wilcoxon test を用いた。

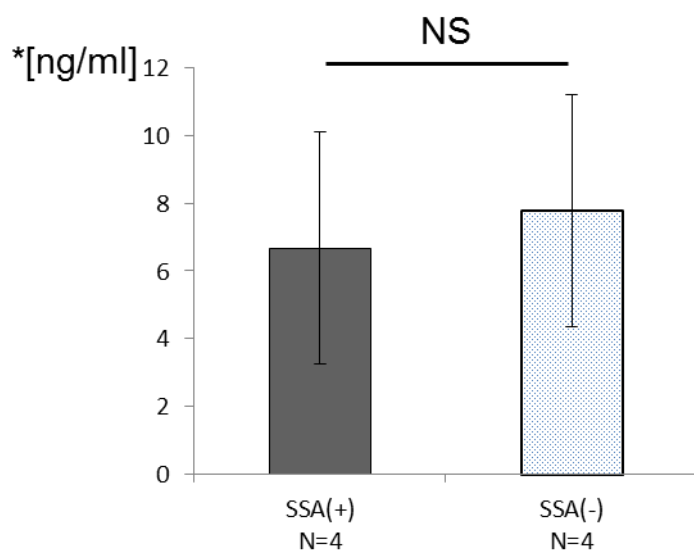
DAS28: Disease activity score 28, SDAI: simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, 0m: 0 ヶ月, Anti-SSA Ab: 抗 SS-A 抗体, NS: not significant, remission: DAS28-ESR  $< 2.6$ , low disease activity: DAS28-ESR  $2.6 - < 3.2$ , moderate disease activity: DAS28-ESR  $3.2 - < 5.1$ , high disease activity: DAS28-ESR  $> 5.1$

図 4. abatacept 症例における疾患活動性の推移

\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.01$ 、抗 SSA 抗体(+)と抗 SSA 抗体(-)との比較は Mann-Whitney U test、開始時と 6 ヶ月、12 ヶ月との比較は Wilcoxon test を用いた。

DAS28: Disease activity score 28, SDAI: simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, 0m: 0 ヶ月, Anti-SSA Ab: 抗 SS-A 抗体, NS: not significant, remission: DAS28-ESR <2.6, low disease activity: DAS28-ESR 2.6-<3.2, moderate disease activity: DAS28-ESR 3.2-<5.1, high disease activity: DAS28-ESR>5.1

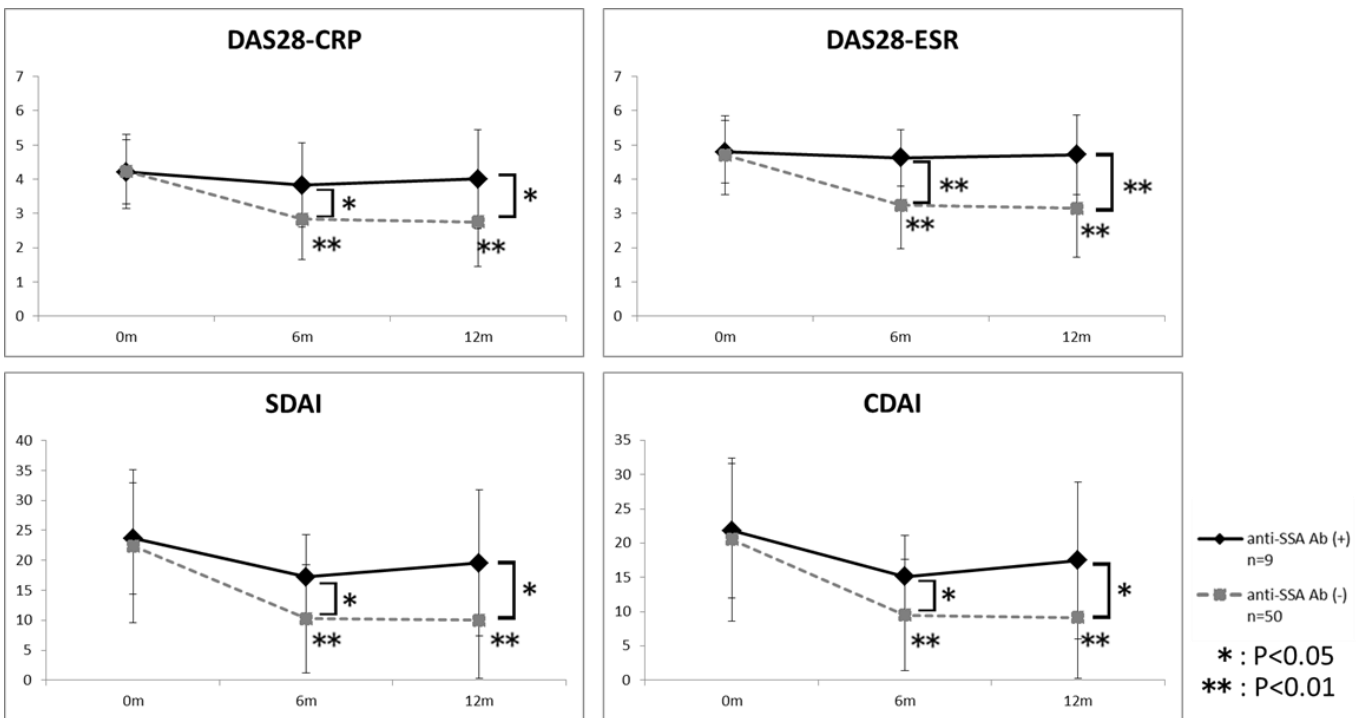
図1. インフリキシマブ症例における抗 SS-A 抗体陽性群/陰性群のベースラインの血清 TGF- $\beta$  の比較



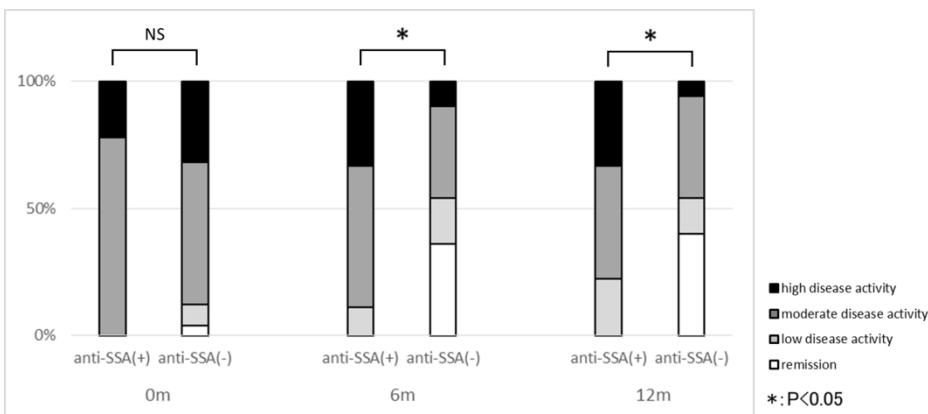
Mann-Whitney U test による検定、NS: not significant、TGF- $\beta$  1: transforming growth factor- $\beta$  1、\*基準値: 1.56-3.24、SSA: 抗 SS-A 抗体

図 2. infliximab 症例における疾患活動性の推移

(A) DAS28、SDAI、CDAI の推移



(B) DAS28-ESR の推移



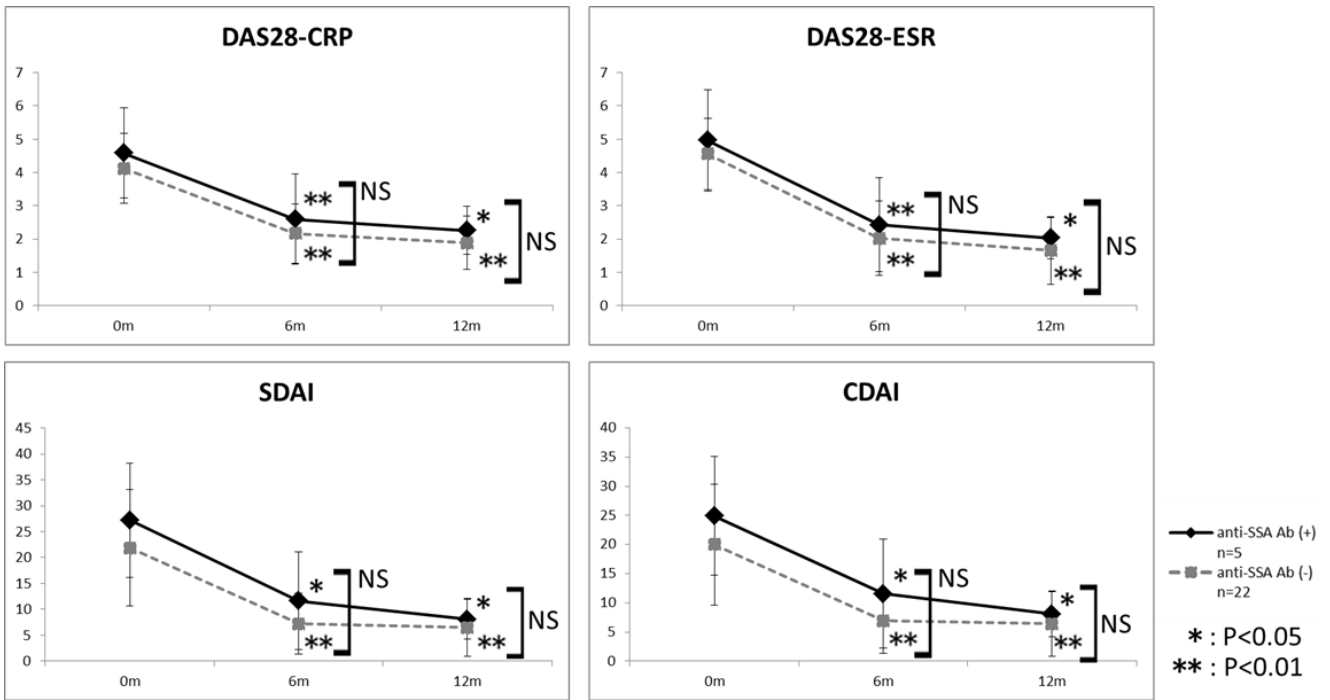
\*P<0.05, \*\*P<0.01、抗 SSA 抗体(+)と抗 SSA 抗体(-)との比較は Mann-Whitney U test, 開始時と 6 ヶ月、12 ヶ月との比較は Wilcoxon test を用いた。

DAS28: Disease activity score 28, SDAI: simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, 0m: 0 ヶ月, Anti-SSA Ab: 抗 SS-A 抗体, NS: not significant, remission: DAS28-ESR <2.6, low disease activity: DAS28-ESR 2.6-<3.2, moderate disease activity: DAS28-ESR 3.2-<5.1, high disease activity: DAS28-ESR >5.1

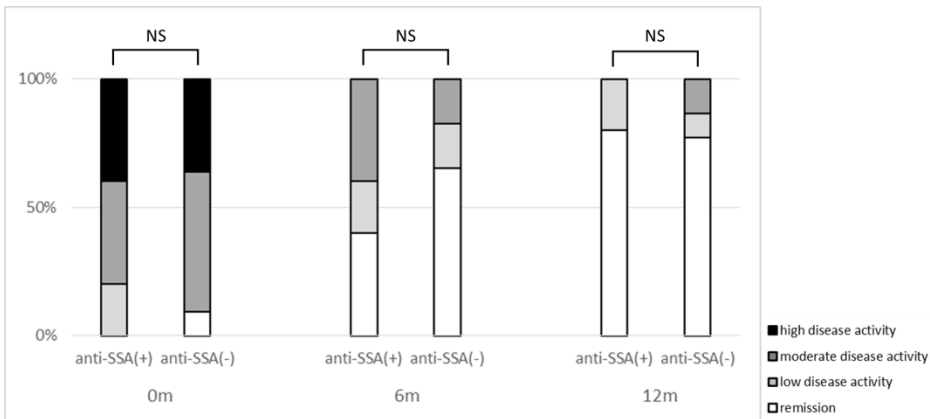


図 3. tocilizumab 症例における疾患活動性の推移

(A) DAS28、SDAI、CDAI の推移



(B) DAS28-ESR の推移

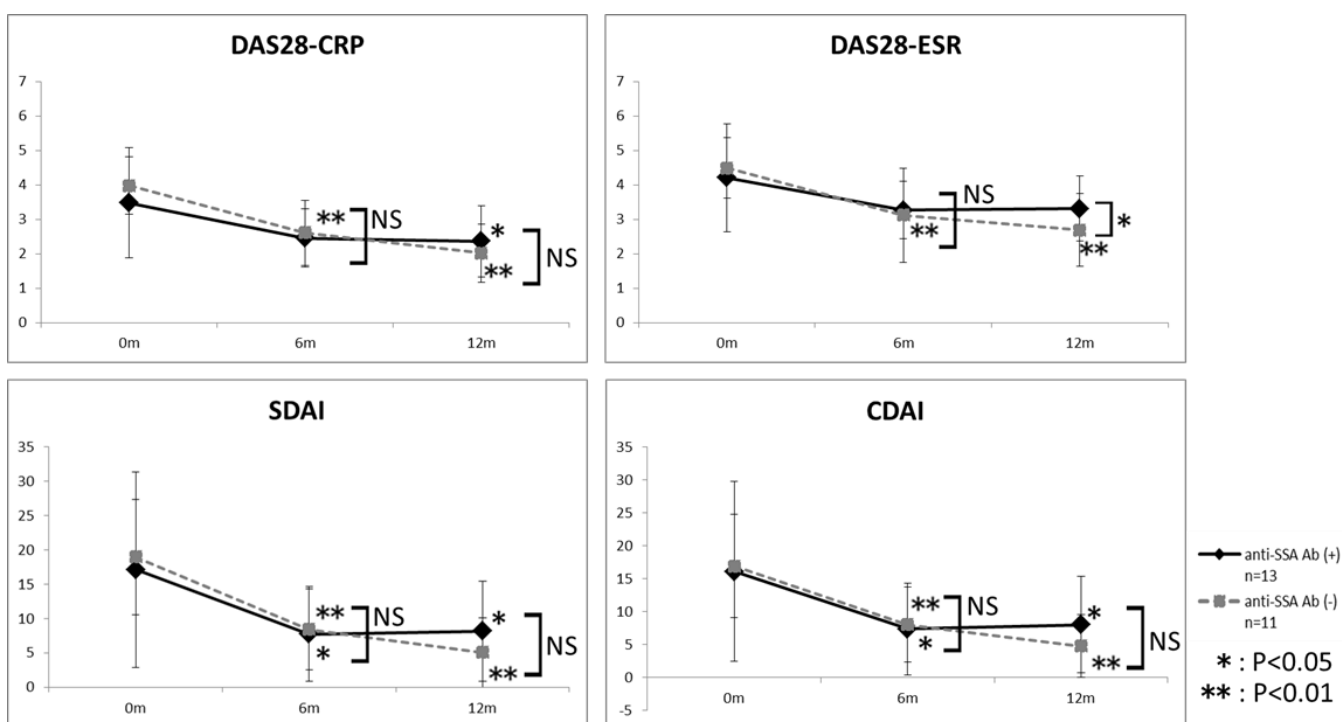


\*P<0.05、\*\*P<0.01、抗 SSA 抗体(+)と抗 SSA 抗体(-)との比較は Mann-Whitney U test、開始時と 6 ヶ月、12 ヶ月との比較は Wilcoxon test を用いた。

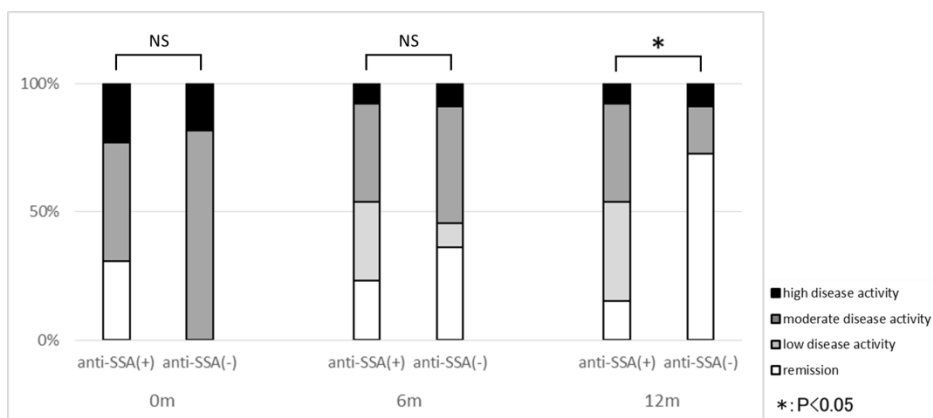
DAS28: Disease activity score 28, SDAI: simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, 0m: 0 ヶ月, Anti-SSA Ab: 抗 SS-A 抗体, NS: not significant, remission: DAS28-ESR <2.6, low disease activity: DAS28-ESR 2.6-<3.2, moderate disease activity: DAS28-ESR 3.2-<5.1, high disease activity: DAS28-ESR >5.1

図 4. abatacept 症例における疾患活動性の推移

(A) DAS28、SDAI、CDAI の推移



(B) DAS28-ESR の推移



\*P<0.05、\*\*P<0.01、抗 SSA 抗体(+)と抗 SSA 抗体(-)との比較は Mann-Whitney U test、開始時と 6 ヶ月、12 ヶ月との比較は Wilcoxon test を用いた。

DAS28: Disease activity score 28, SDAI: simplified disease activity index, CDAI: clinical disease activity index, 0m: 0 ヶ月, Anti-SSA Ab: 抗 SS-A 抗体, NS: not significant, remission: DAS28-ESR <2.6, low disease activity: DAS28-ESR 2.6-<3.2, moderate disease activity: DAS28-ESR 3.2-<5.1, high disease activity: DAS28-ESR >5.1