

関節リウマチに対する JAK 阻害薬の治療経過は「4 つの パターン」

～多施設レジストリ TBCR 843 例から、治療 4 週・12 週の病勢
で長期経過を予測～

【本研究のポイント】

・名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学・リウマチ学とその関連病院による多施設共同の関節リウマチレジストリ「Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR)」に登録された 843 例を対象に、JAK 阻害薬治療後 52 週間の疾患活動性の推移を解析しました。

・Group-based trajectory modeling (GBTM: 集団内の異なる経過パターンを見つける統計手法) を用いて解析した結果、JAK 阻害薬治療後の疾患活動性の経過は、4 つの異なるパターンに分かれることを明らかにしました。

・さらに、治療開始 4 週・12 週時点の疾患活動性を用いて、その後の長期的な治療経過を予測する「ランドマーク解析」を行い、治療途中の情報を加えることで予測精度が大きく向上することを示しました。

・特に、治療経過をみながら予測を更新することで、患者さんごとに治療を継続するか、治療方針を見直すかを考えるための客観的な判断材料となる可能性を示しました。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科・リウマチ学の寺部 健哉 病院講師、浅井 秀司 准教授、鈴木 望人 病院助教、今釜 史郎 教授らの研究グループは、名古屋大学とその関連病院による多施設共同の関節リウマチレジストリ^{*1}「Tsurumi Biologics Communication Registry(TBCR)」のデータを用いて、関節リウマチ患者に対する JAK 阻害薬^{*2} 治療後の疾患活動性の推移を解析しました。その結果、Group-based trajectory modeling^{*3}(GBTM:治療経過の異なるパターンを抽出する統計手法)により、JAK 阻害薬治療後には 4 つの異なる治療経過パターンが存在することを明らかにしました。さらに、治療開始 4 週および 12 週時点までの情報を用いて、その後の長期的な治療経過を予測するランドマーク解析^{*4}を行い、4 週・12 週時点の疾患活動性を加えることで、良好な治療経過をたどるかどうかの予測精度が大きく向上することを示しました。

関節リウマチでは、同じ治療を行っても患者さんによって治療効果が大きく異なります。これまで、年齢や疾患活動性など治療開始時の情報から将来の治療効果を予測する試みが行われてきましたが、治療開始時の情報だけでは長期的な経過を十分に予測することは困難でした。本研究は、治療開始後に得られる疾患活動性の情報を順次取り入れることで、患者さんごとの将来の治療経過をよりの確に見通せる可能性を示した点に特徴があります。

本研究成果は、患者さん一人ひとりの治療反応を早期から評価し、治療を継続するか、治療方針を見直すかを判断するための客観的な手がかりにつながることで期待されます。また、疾患活動性を継続的に評価しながら治療方針を調整する「Treat-to-Target^{*5}(目標達成に向けた治療)」の考え方を、実臨床データから支持する成果です。

本研究成果は、2026 年 9 月 11 日付(日本時間 9 月 10 日)欧州リウマチ学会(EULAR)の公式国際学術誌『Annals of the Rheumatic Diseases』に掲載されました。

1. 背景

関節リウマチ(RA)は、免疫の異常によって関節に炎症が起こり、適切な治療が行われなければ関節破壊や身体機能の低下につながる慢性疾患です。近年は JAK 阻害薬を含むさまざまな治療薬が使用できるようになり、多くの患者さんで高い治療効果が期待できるようになりました。一方で、同じ JAK 阻害薬を使用しても、速やかに改善する患者さんがいる一方、十分な改善が得られない患者さんもあり、治療反応には大きな個人差があります。

これまで、年齢、疾患活動性、関節破壊、過去の治療歴など、治療開始時の情報から将来の治療効果を予測する試みが行われてきました。しかし、治療開始時の状態が似ている患者さんでも、その後の経過が大きく異なる場合があり、治療開始時の情報だけでは長期的な治療経過を十分に予測できないことが課題でした。

関節リウマチの診療では、治療開始後も疾患活動性を繰り返し評価し、その結果に応じ

て治療方針を調整する「Treat-to-Target(T2T)」という考え方が重要です。そこで本研究では、まず、JAK 阻害薬治療後の疾患活動性の推移を解析し、患者さんがたどる長期的な治療経過のパターンを明らかにすることを目的としました。さらに、同定された治療経過のパターンを、治療開始時および治療開始後 4 週・12 週時点までに得られる疾患活動性の情報から予測できるかどうかを検討しました。

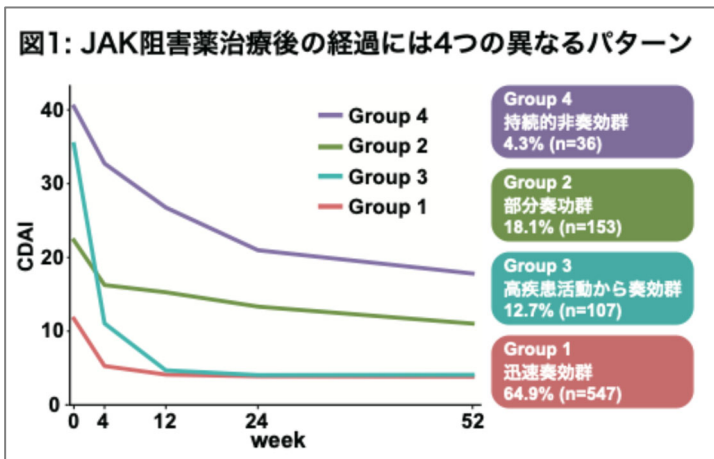
2. 研究成果

研究グループは、名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学・リウマチ学と関連施設による多施設共同レジストリ「Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR)」のデータを用いて解析を行いました。TBCR は、名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学・リウマチ学の石黒 直樹 教授(研究当時、現 愛知県医療療育総合センター 総長、名古屋大学 名誉教授)、小嶋 俊久 診療教授(研究当時、現 国立病院機構名古屋医療センター 副院長)を中心に 2008 年に設立されたレジストリで、関連施設とともに関節リウマチ患者の臨床情報を継続的に蓄積し、これらのデータを用いた研究成果を国内外に発信してきました。今回、TBCR に登録された JAK 阻害薬による治療を受けた関節リウマチ患者 843 例を対象としました。治療開始から 52 週までの疾患活動性を Clinical Disease Activity Index(CDAI)*⁶ を用いて評価し、疾患活動性が時間とともにどのように変化するかを Group-based trajectory modeling(GBTM)という統計手法で解析しました。さらに、治療開始時、治療開始後 4 週、12 週の情報を用いて、その後患者さんが良好な治療経過をたどるかどうかを予測する解析を行いました。

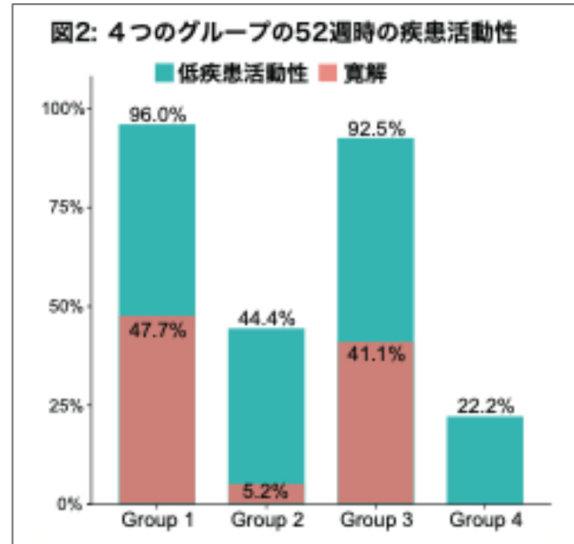
(1) JAK 阻害薬治療後の経過には 4 つの異なるパターンがみられた

52 週間の CDAI の推移を解析した結果、患者さんの治療経過は、大きく 4 つのパターンに分けられることが明らかになりました(図 1)。最も多かったのは、治療開始後速やかに疾患活動性が低下し、その後も良好な状態を維持した「迅速奏効群」で、全体の 64.9%を占めました。一方、一定の改善はみられるものの疾患活動性が残存した「部分奏効・残存疾患活動性群」が 18.1%、治療開始時には疾患活動性が高かったものの、その後大きく改善した「高活動性からの奏効群」が 12.7%、治療期間を通じて高い疾患活動性が持続した「持続的非奏効群」が 4.3%でした。この結果から、JAK 阻害薬による治療反応は一様ではなく、治療開始時の状態が似ていても、その後に異なる経過をたどる患者さんが存在することが示されました。特に、「高活動性からの奏効群」と「持続的非奏効群」では、治療開始時の疾患活動性はいずれも高い一方、その後の経過は大きく異なっていました。

(2) 4 つの治療経過パターンは、その後の寛解や治療継続とも関連していた

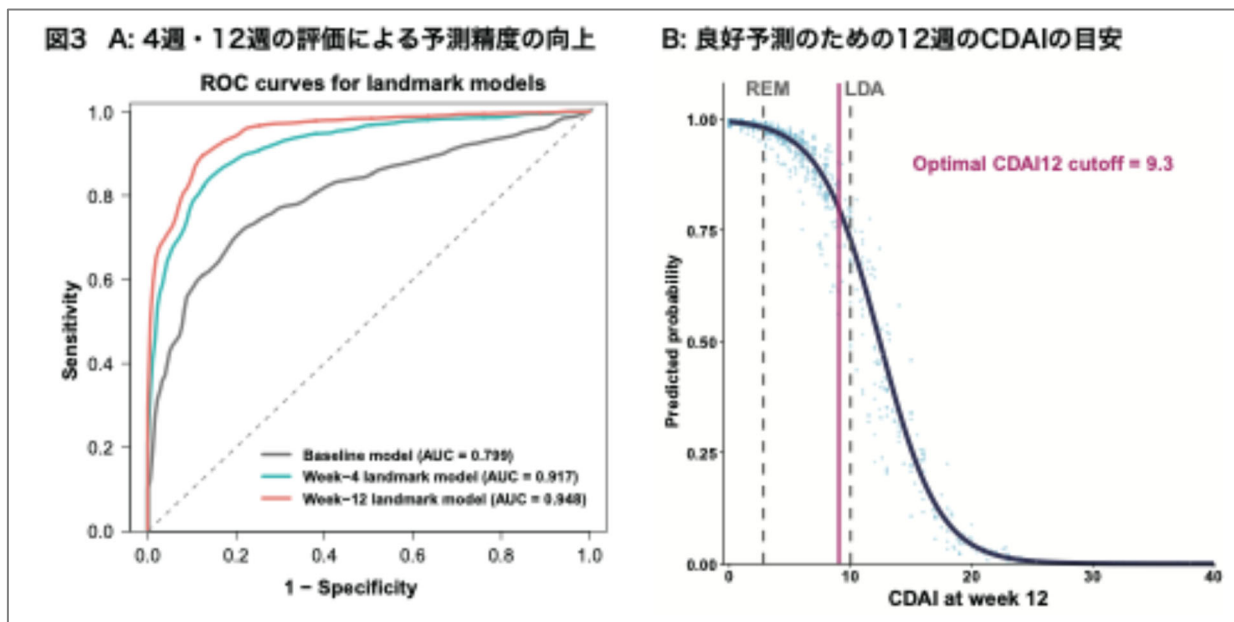


4つのグループでは、52週時点の治療成績にも明確な違いがみられました。迅速奏効群では、52週時点で96.0%が低疾患活動性に到達し、47.7%が寛解に到達していました。また、治療開始時の疾患活動性が高かった「高活動性からの奏効群」でも、92.5%が低疾患活動性に到達し、41.1%が寛解していました。一方、「部分奏効・残存疾患活動性群」および「持続的非奏効群」では、52週時点の寛解率はそれぞれ5.2%、0%と低値でした(図2)。さらに、治療中止やステロイド使用についてもグループ間で違いがみられ、迅速奏効群と高活動性からの奏効群では、他の2群と比較して寛解や低疾患活動性への到達、治療継続、ステロイド減量の面で良好な経過が認められました。そこで研究グループは、この2群を「良好な trajectory^{*7}」、残りの2群を「不良な trajectory」として、その後の予測解析を行いました。



(3)4週・12週の疾患活動性評価で、将来の治療経過の予測精度が向上した

治療開始時の情報だけを用いた場合、良好な長期治療経過を予測する AUC^{*8} は4週時点で0.799でしたが、4週時点の CDAI を加えると0.917に上昇しました。さらに12週時点では、AUCは0.814から0.948まで向上しました(図3A)。一方、CDAIの変化の速さを加えても予測精度の改善はわずかであり、各時点で実際にどの程度の疾患活動性が残っているかが重要であることが示されました。良好な長期経過を予測する



CDAIの目安は、4週で12.0、12週で9.3でした(図3B)。これらの結果から、治療開始後早期には疾患活動性がある程度残っていても、その後良好な経過をたどる患者さんが存在する一方、12週時点では、より十分に疾患活動性が抑えられていることが良好な長期経過と強く関連することが示されました。すなわち、治療開始時の情報だけで将来を

予測するのではなく、4 週、12 週と診療の経過に応じて新しい情報を加えながら予測を更新していくことで、長期的な治療経過をより正確に見通せる可能性が示されました。

この研究成果は、関節リウマチ診療における Treat-to-Target の考え方を、「ある 1 時点の評価」ではなく、「時間の経過とともに予後を更新していく評価」として捉えることの重要性を示すものです。

3. 今後の展開

本研究により、JAK 阻害薬による関節リウマチ治療では、治療開始時の情報だけで将来を予測するのではなく、治療開始後 4 週・12 週の疾患活動性を順次評価することで、患者さんの長期的な治療経過をより高い精度で予測できる可能性が示されました。

特に、治療開始時には疾患活動性が高くても、その後速やかに改善して良好な経過をたどる患者さんが存在することから、治療開始時点だけで治療効果を判断するのではなく、一定期間の治療反応を踏まえて評価することが重要と考えられます。また、4 週時点では CDAI 12.0、12 週時点では 9.3 という具体的な目安が得られたことは、今後、治療継続や治療変更を検討する際の時間軸を意識した評価につながる可能性があります。

今後は、異なる施設・患者集団で本研究結果の再現性を検証するとともに、疾患活動性以外の臨床情報やバイオマーカーなども組み合わせることで、さらに精度の高い予測手法の構築を目指します。将来的には、診察時点ごとに新しい情報を取り入れながら治療経過を更新して予測する仕組みを臨床現場で活用し、患者さん一人ひとりに適した治療を、より適切なタイミングで選択する個別化医療につなげることが期待されます。

【用語説明】

*1)レジストリ:

患者さんの病状や治療内容、治療経過などの情報を継続的に集める登録研究の仕組み。

*2)JAK 阻害薬:

免疫や炎症に関わる細胞内の情報伝達を担う JAK(Janus kinase)という酵素の働きを抑える薬。関節リウマチの治療に用いられる。

*3)Group-based trajectory modeling(GBTM):

時間とともに変化するデータを解析し、似た経過をたどる患者さんを複数のグループに分類する統計手法。

*4)ランドマーク解析:

治療開始後の特定の時点までに得られた情報を用いて、それ以降の経過を予測する解析方法。本研究では治療開始後 4 週と 12 週を評価時点とした。

*5)Treat-to-Target(T2T):

治療目標をあらかじめ定め、病状を定期的に評価しながら、目標達成に向けて治療を調整していく考え方。

*6)Clinical Disease Activity Index(CDAI):

関節の腫れや痛み、患者さんと医師による病状の評価を組み合わせ、関節リウマチの

疾患活動性を数値化する指標。値が低いほど疾患活動性が低いことを示す。

＊7)trajectory(トラジェクトリー):

病状や治療反応が時間とともにどのように変化していくかを示す「経過のパターン」。

＊8)AUC:Area Under the Curve(ROC 曲線下面積):

予測モデルが、良好な経過をたどる患者さんとそうでない患者さんをどの程度正確に区別できるかを示す指標。一般に 1 に近いほど予測性能が高い。

【論文情報】

雑誌名:Annals of the Rheumatic Diseases

論文タイトル:Sequential disease activity assessment for predicting future treatment trajectories in patients with rheumatoid arthritis treated with JAK inhibitors: a group-based trajectory and landmark analysis

著者:Kenya Terabe¹, Shuji Asai¹, Yutaka Yoshioka², Takefumi Kato³, Toshihisa Kojima⁴, Tomonori Kobayakawa⁵, Tatsuo Watanabe⁶, Yasumori Sobue⁷, Tsuyoshi Nishiume⁸, Takuya Matsumoto⁹, Ryo Nakashima¹, Mihoko Kato¹, Takayoshi Fujibayashi¹⁰, Yuji Hirano¹¹, Yasuhide Kanayama¹², Yusuke Ono¹³, Tsuyoshi Watanabe¹⁴, Masahiro Hanabayashi¹⁵, Hiroyuki Matsubara¹⁶, Yoshifumi Ohashi¹⁷, Mochihito Suzuki¹, Takahiro Imaizumi¹⁸, Nobunori Takahashi¹⁷, and Shiro Imagama¹

¹Department of Orthopaedic Surgery and Rheumatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Department of Rheumatology, Chitahanto Medical Center, Handa, Japan

³Kato Orthopaedic Clinic, Okazaki, Japan

⁴Department of Orthopaedic Surgery and Rheumatology, National Hospital Organization Nagoya Medical Centre, Nagoya, Japan

⁵Kobayakawa Orthopaedic and Rheumatologic Clinic, Fukuroi, Japan

⁶Department of Orthopaedic Surgery, Daido Hospital, Nagoya, Japan

⁷Department of Orthopaedic Surgery, Japanese Red Cross Aichi Medical Centre Nagoya Daiichi Hospital, Nagoya, Japan

⁸Department of Orthopaedic Surgery, Okazaki City Hospital, Okazaki, Japan

⁹Department of Rheumatology, Shizuoka Kosei Hospital, Shizuoka, Japan

¹⁰Department of Orthopaedic Surgery, Konan Kosei Hospital, Konan, Japan

¹¹Department of Rheumatology, Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi, Japan

¹²Department of Orthopaedic Surgery, Toyota Kosei Hospital, Toyota, Japan

¹³Department of Orthopaedic Surgery, Anjo Kosei Hospital, Anjo, Japan

¹⁴Department of Orthopaedic Surgery, National Centre for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

¹⁵Department of Orthopaedic Surgery, Ichinomiya Municipal Hospital, Ichinomiya, Japan

¹⁶Department of Orthopaedic Surgery, Hekinan Municipal Hospital, Hekinan, Japan

¹⁷Department of Orthopaedic Surgery, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, Japan

¹⁸Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

DOI: 10.1016/j.ard.2026.08.010

English ver.

<https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical E/research/pdf/Ann 261009en.pdf>