

総 説

Multi-biomarker disease activity (MBDA) score による関節リウマチの活動性評価

平田信太郎, 田中良哉

Assessment of disease activity in rheumatoid arthritis
by multi-biomarker disease activity (MBDA) score

Shintaro HIRATA and Yoshiya TANAKA

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

(Accepted January 12, 2016)

summary

For assessing clinical disease activity in rheumatoid arthritis (RA), several composite measures of physical findings, patients'/evaluators' visual analog scales, and acute phase reactants has been used, contributing to advance in therapies through many clinical trials. However, more objective indices have been desired due to subjectivity in conventional indices. The Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA) score is a novel blood-test based disease activity score of single integer ranging 1-100, derived from pre-specified algorithms in combination with 12 serum biomarkers (VCAM-1, EGF, VEGF-A, IL-6, TNF-RI, YKL-40, MMP-1, MMP-3, leptin, resistin, SAA, CRP). The MBDA score not only reflects disease activity in RA, but also is predictive for radiographic progression and risk of flare after drug reduction. Herein we review clinical usefulness of the MBDA score in RA.

Key words——rheumatoid arthritis; disease activity index; multi-biomarker

抄 録

関節リウマチの疾患活動性には、身体所見や患者・医師の主観的評価を組み合わせた指標が用いられてきた。これらの指標は多くの臨床試験において RA の治療成績向上に貢献してきたが、より客観性の高い指標が望まれてきた。A Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA) スコアは、12 のバイオマーカー (VCAM-1, EGF, VEGF-A, IL-6, TNF-RI, YKL-40, MMP-1, MMP-3, leptin, resistin, SAA, CRP) を基に、1-100 の整数スコアとして算出される、血清検査による新しい関節リウマチの疾患活動性評価法である。この指標は、単に疾患活動性を反映するのみならず、関節破壊や寛解後の薬剤減量の指標としても有用であることが明らかにされてきた。本稿では関節リウマチの疾患活動性評価とその問題点、ならびに、MBDA スコアと呼ばれる関節リウマチの新たな客観的指標について概説する。

はじめに

客観的指標による重症度評価や治療効果判定の標準化は、多くの疾患において治療成績の向上に貢献してきた。たとえば糖尿病においては HbA1c が、脂質異常症においては LDL- コレステロールが、慢性腎臓病においては eGFR が予後に直結する指標として標準化され、これに基づく治療の標準化をもたらした。一方、関節リウマチでは未だ単一の良好な特異的指標は確立されておらず、身体所見や患者の主観的評価を組み合わせた指標が用いられてきた。しかし分子生物学的研究の発展により関節リウマチの病態形成の解明が進み、生体情報学 (バイオイン

フォマティクス) の技法を駆使して、病態形成に関与する生体マーカー (バイオマーカー) を効率的に選択し組み合わせることにより、従来用いられている疾患活動性指標を近似するアルゴリズムの策定の試みが行われ、米国ではすでに臨床現場に供与され始めている。本稿では関節リウマチの疾患活動性評価とその問題点、ならびに、Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA) スコアと呼ばれる関節リウマチの新たな客観的指標について概説する。

関節リウマチにおける疾患活動性評価の
現状と問題点

関節リウマチは多発性関節炎を主徴とする全身性疾患であり、その疾患活動性評価には関節所見 (圧痛関節数、腫脹関節数) と Visual Analog Scale (VAS)

による患者自身または医師による全般評価, それに炎症反応を組み合わせた composite measure が用いられる. 1990 年代からはヨーロッパで提唱された disease activity score (DAS) システム, および, その変法である DAS28 が広く使用されるようになり, これら数値化された指標に基づいた強力な疾患制御 (tight control) がより良好な臨床成績をもたらすことが TiCoRA, CAMERA, BeSt などの臨床研究によって明らかにされた. さらに Smolen, Aletaha らにより, より簡便な疾患活動性指標として clinical disease activity index (CDAI), simplified disease activity index (SDAI) が提唱され, これらはアメリカリウマチ学会 American College of Rheumatology (ACR) とヨーロッパリウマチ学会 European League Against Rheumatism (EULAR) によって合同に提唱された RA 寛解基準において, index based criteria (指数に基づく定義) の評価法として採用されている. さらに, 2011 年版にアップデートされた ACR リコメンデーションでは, 医師の評価を全く加えず患者の報告のみに基づく活動性評価 Patient Reported Outcomes (PROs) として, PAS, PAS-II, RAPID-3 も, 関節リウマチの疾患活動性評価に使用可能なツールとして紹介されている.

これらの指標は, 多関節疾患かつ全身性疾患である RA の複雑な病態を単一のスコアに数値化し, またカットオフ値を設けることにより, 個々の患者における治療効果の指標として RA の治療成績向上に貢献し, また患者群間の比較にも多くの臨床試験や臨床研究においてその威力を発揮してきた.

しかし, 関節所見や VAS は評価者の技量や患者の主観に左右され, 客観性が必ずしも高いとは言えず, 多施設共同研究で症例の比較を行う際などにバイアスが問題となる. すなわち, 圧痛・腫脹を取りやすい評価者とそうでない評価者, 疼痛の訴えが強い患者とそうでない患者, など評価者, 患者の両方の要因がスコアに影響するのである. このような問題に対し, 客観性の高い疾患活動性の指標が望まれており, 近年では画像的アプローチとして関節エコーにおけるドプラー法による滑膜炎の評価が我が国でも広まりつつあるが, 評価者の習熟を要する.

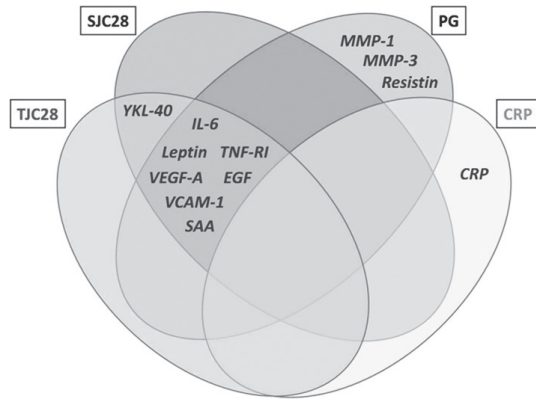
Multi-Biomarker Disease Activity (MBDA) スコアとは

MBDA スコアは, 米国の Crescendo Bioscience 社において開発された, 血清検査による新しい関節リ

ウマチの疾患活動性評価法である. 関節リウマチの病態への関与が報告されている 384 の生体分子から, 生体情報学 (バイオインフォマティクス) および統計学の技法を駆使して, まず 25 のバイオマーカーまで絞り込み, 米国の大規模コホート (BRASS, InFoRM) において収集された血清と疾患活動性 (DAS28-CRP) のデータベースから, DAS28-CRP を最もよく推測可能で, かつ実用の検査測定系としての安定性, 経済性まで含め, バイオマーカーのコンビネーション, 測定法, 近似式 (アルゴリズム) が検討された. その結果, 最終的に 12 のバイオマーカー (VCAM-1, EGF, VEGF-A, IL-6, TNF-RI, YKL-40, MMP-1, MMP-3, leptin, resistin, SAA, CRP) によるアルゴリズムが決定された. この推定アルゴリズムの決定には, 種々の統計学的アプローチが試みられ, 最小二乗法の改良版である LASSO (least absolute shrinkage and selection operator) 回帰という手法および Curds and Whey という手法を組み合わせた CW-LASSO と呼ばれる手法を用いて, 圧痛関節数 (TJC), 腫脹関節数 (SJC), 患者全般評価 (PG) の推定式が決定され, これに CRP を組み合わせ, DAS28-CRP(4) の計算式をベースとし 1-100 の整数スコアを MBDA スコアとして算出する一連のアルゴリズムが最終的に決定された. 各エレメントの推定に使用されるバイオマーカーと推定式, および, MBDA score の計算式を図 1 に示す. また従来の臨床的疾患活動性指標と同様に, 疾患活動性カテゴリーが表 1 のように定義されている. 各バイオマーカーの測定法には, 一度に複数のバイオマーカーが同時に測定できる Meso Scale Discovery (MSD) 社の電気化学発光 (electrochemiluminescence; ECL) による免疫アッセイを測定系 (MULTI-ARRAY) が採用され, わずか 200 μ L (0.2 mL) の血清で上記の 12 バイオマーカーを安定的に測定することが可能となった¹⁻⁴⁾. この方法を用いて, 後述する欧米および我が国のコホートによる妥当性検証が進められており, また米国においては 2011 年よりすでに臨床現場に供与が開始され, 2013 年には米国最大の公的健康保険である MEDICARE に承認されるに至っている.

各種コホートにおける MBDA の妥当性検証

国際的に著明な臨床試験の症例において, MBDA スコアの妥当性検証が行われ, すでに CAMERA study⁵⁾, BeSt study⁶⁾, LEAC (Leiden early arthritis



Prediction of TJC (PTJC) =

$$\begin{aligned} & -26.72 + 3.243 * [YKL40]^{1/10} \\ & -11.97 * [EGF]^{1/10} + 15.72 * [IL-6]^{1/10} \\ & + 0.4594 * [Leptin]^{1/10} + 3.881 * [SAA]^{1/10} \\ & + 0.7388 * [TNF-RI]^{1/10} - 0.2557 * [VCAM1]^{1/10} \\ & + 0.7003 * [VEGFA]^{1/10} \end{aligned}$$

Prediction of SJC (PSJC) =

$$\begin{aligned} & -26.63 + 3.232 * [YKL40]^{1/10} \\ & -11.93 * [EGF]^{1/10} + 15.67 * [IL-6]^{1/10} \\ & + 0.4578 * [Leptin]^{1/10} + 3.868 * [SAA]^{1/10} \\ & + 0.7363 * [TNF-RI]^{1/10} - 0.2548 * [VCAM1]^{1/10} \\ & + 0.6979 * [VEGFA]^{1/10} \end{aligned}$$

Prediction of PG Health (PGH) =

$$\begin{aligned} & -13.489 + 5.474 * [IL-6]^{1/10} + 0.486 * [SAA]^{1/10} \\ & + 2.246 * [MMP1]^{1/10} + 1.684 * [Leptin]^{1/10} \\ & + 4.14 * [TNF-RI]^{1/10} + 2.292 * [VEGFA]^{1/10} \\ & - 1.898 * [EGF]^{1/10} + 0.028 * [MMP3]^{1/10} \\ & - 2.892 * [VCAM1]^{1/10} - 0.506 * [Resistin]^{1/10} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{MBDA score} = & \text{round} < \max\{\min[(0.56 * \sqrt{\max(\text{PTJC}, 0)} \\ & + 0.28 * \sqrt{\max(\text{PSJC}, 0)} + 0.14 * \text{PGH} \\ & + 0.36 * \ln(\text{CRP}/10^6 + 1) + 0.96) * 10.53 \\ & + 1, 100], 1\} > \end{aligned}$$

図1 DAS28-CRP(4)の各エレメントの推定に使用されるバイオマーカーとMBDAアルゴリズムの概略

TJC; tender joint count, SJC; swollen joint count, PG; patient global. (文献4, 6より引用改変)

cohort)⁷⁾での検証結果が論文化されている。この他、ACR, EULAR, JCRにおいてはREMIRA study, SWEFOT trialなどでも多様な解析が行われ報告されている。種々のコホートにおいて、MBDAスコアは従来法と同等に疾患活動性および治療効果を正確に評価可能であることが示されており、BeSt studyにおける早期関節リウマチ症例での検討では、DAS28CRPのみならず、DAS28ESR, CDAI, SDAIとも良好に相関することが示されている(図2)。ま

表1 従来の臨床的疾患活動性指標とMBDAスコアにおける疾患活動性カテゴリーのカットオフ値

	臨床的寛解	低疾患活動性	中等度疾患活動性	高疾患活動性
MBDAスコア	≤ 25	≤ 29	≤ 44	44 <
DAS28-ESR	< 2.6	≤ 3.2	≤ 5.1	5.1 <
DAS28-CRP	< 2.3	< 2.7	≤ 4.1	4.1 <
CDAI	≤ 2.8	≤ 10	≤ 22	22 <
SDAI	≤ 3.3	≤ 11	≤ 26	26 <

た、LEACにおいては関節破壊との関係が検討され、MBDAスコアはDAS28CRPと比較し、Sharp-van der Heijde score (SHS)における臨床的に意味のある関節破壊進行 (Clinically relevant radiographic progression; CRRP) の比率をより正確に反映することが示されている(図3)。

著者らのグループでは、当科の生物学的製剤コホートを用いてTNF阻害薬 (インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ), IL-6受容体阻害薬 (トシリズマブ), および, JAK阻害薬 (トファシチニブ) の治療標的ごとのMBDAスコアの妥当性検証に関与しており, いずれの治療においても良好な疾患活動性指標ならびに関節破壊の予測・反映指標として有用であることを示した。

さらに, 寛解維持後の抗リウマチ薬減量に関しても, MBDAスコアが休薬後の寛解維持ならびに再燃リスクの予測に有用であり, 特に抗シトルリン化タンパク抗体 (anti-citrullinated peptide antibody; ACPA) と組み合わせることで, さらに予想精度が上がるということがRETRO studyにおいて報告された(図4)⁸⁾。

今後期待される臨床におけるMBDAの使い方

残念ながら我が国では, 未だMBDAを日常臨床で使用できる体制はできておらず, また単に従来の疾患活動性指標の代用として用いるには医療経済的に極めて割高である。しかし, 米国においてはすでに臨床現場に活用され始めており, 関節リウマチの臨床判断を改善することが報告されている^{9, 10)}。MBDAはそのスコアとともに, 個々のバイオマーカーが関節リウマチの根底にある様々な生物学的現象を反映していると考えられる。またコスト面においても今後需要の拡大とバイオテクノロジーの飛躍的進歩により低価格化が期待される。さらに, バイオフリー, 薬剤フリーを目指す際の予測因子としての可能性について現在当科とCrescendo社の間で共同研

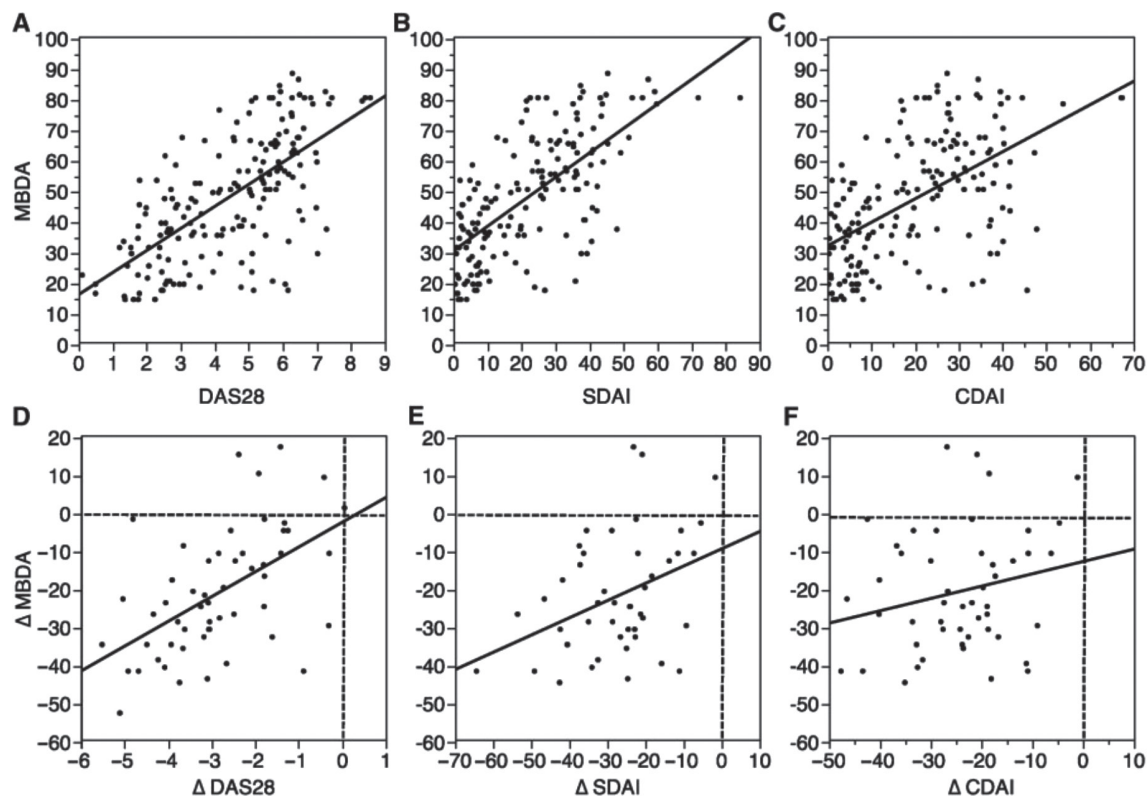


図2 BeSt study における MBDA と臨床的疾患活動性指標の関係

(A-C) MBDA スコアと従来の臨床的疾患活動性指標との相関 (DAS28-ESR (A), SDAI (B), CDAI (C)). スピアマン相関係数と p 値はそれぞれ 0.66 ($P < 0.0001$), 0.67 ($P < 0.0001$), 0.56 ($P < 0.0001$). (D-F) MBDA スコアの年間変化量と従来の臨床的疾患活動性指標の年間変化量とも相関 (DDAS28-ESR (D), DSDAI (E), DCDAI (F)). スピアマン相関係数と p 値はそれぞれ 0.55 ($P < 0.0001$), 0.35 ($P = 0.0158$), 0.18 ($P = 0.2270$). (文献 6 より引用改変)

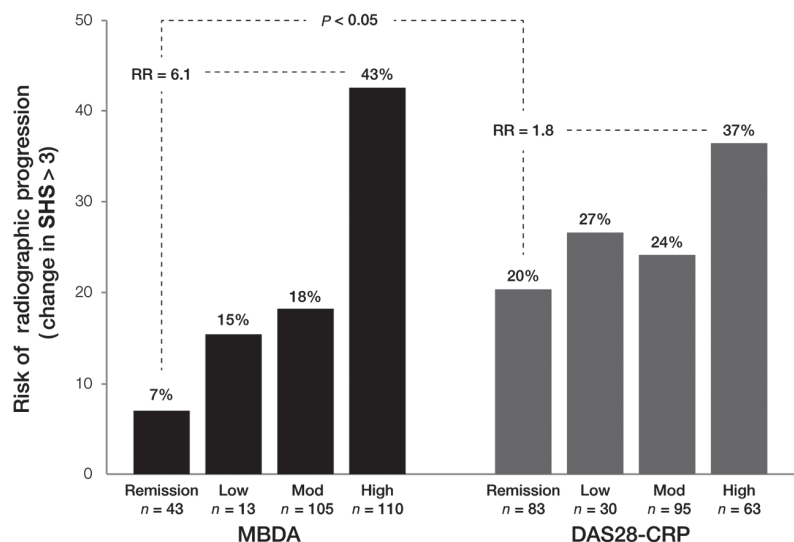


図3 Leiden Early Arthritis Cohort における Sharp-van der Heijde score (SHS) 関節破壊進行に対する MBDA と DAS28CRP との比較

臨床的に意味のある関節破壊進行 ($\Delta SHS > 3$) の比率は、いずれの指標とも活動性に従って高くなるが、寛解に対する高疾患活動性の相対危険度は MBDA で 6.1, DAS28CRP で 1.8 であり、MBDA の方が関節破壊進行をよりよく反映した。(文献 7 より引用改変)

究が進行中であり、斯様な因子としての有用性が確立されれば、全体としての医療コスト低減に寄与できる可能性を秘めている。

おわりに

バイオマーカーによる新しい客観的疾患活動性指標である MBDA スコアを中心に、RA の臨床的疾

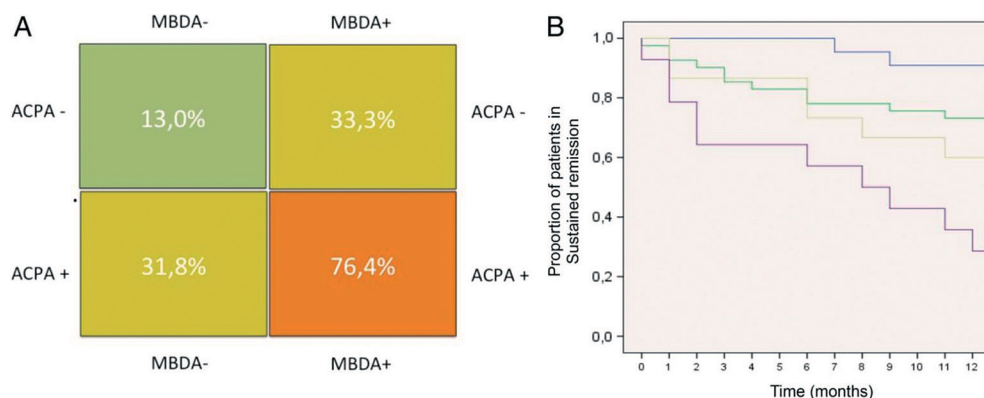


図4 RAの再燃率は抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)とMBDAスコアに依存する

(A) 1年間の疾患再燃に対するACPAとMBDAスコアによるリスクチャート。(−) ACPA陰性または低MBDAスコア(<30), (+) ACPA陽性または中〜高MBDAスコア(≥30)。値は各群の1年間の疾患再燃リスクを示す。(B) ACPAのMBDAスコアに関し12ヶ月の間に寛解から脱落したRA症例を示すKaplan-Meier曲線。(青) ACPA/MBDAの両方が陰性, (緑) ACPA+/MBDA−, (黄) ACPA−/MBDA+, (紫) ACPA/MBDAの両方が陽性。Y軸は寛解を維持しているRA患者のパーセンテージを示す(ベースラインでは100%)。X軸は時間を示す。(文献8より引用改変)

患活動性評価について概説した。本邦においても新たな指標が日常臨床に使用可能となり関節リウマチ患者の治療管理に貢献することが期待される。

謝 辞

本稿は、当講座の諸氏、および、Crescendo Bioscience社の諸氏の協力によるものであり、謝意を表する。

文 献

- 1) Curtis, J.R., et al.: Validation of a novel multi-biomarker test to assess rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res.* 2012.
- 2) Eastman, P.S., et al.: Characterization of a multiplex, 12-biomarker test for rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal.* 2012.
- 3) Zhao, X., et al.: Pre-analytical effects of blood sampling and handling in quantitative immunoassays for rheumatoid arthritis. *J Immunol Methods.* **378**: 72–80, 2012.
- 4) Centola, M., et al.: Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* **8**: e60635, 2013.
- 5) Bakker, M.F., et al.: Performance of a multi-biomarker score measuring rheumatoid arthritis disease activity in the CAMERA tight control study. *Ann Rheum Dis.* 2012.
- 6) Hirata, S., et al.: A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study. *Rheumatology (Oxford).* 2013.
- 7) van der Helm-van Mil, A.H., et al.: An evaluation of molecular and clinical remission in rheumatoid arthritis by assessing radiographic progression. *Rheumatology (Oxford).* **52**: 839–846, 2013.
- 8) Rech, J., et al.: Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment. *Ann Rheum Dis.* 2015.
- 9) Li, W., et al.: Impact of a multi-biomarker disease activity test on rheumatoid arthritis treatment decisions and therapy use. *Curr Med Res Opin.* **29**: 85–92, 2013.
- 10) Peabody, J.W., et al.: Impact of rheumatoid arthritis disease activity test on clinical practice. *PLoS One.* **8**: e63215, 2013.