

リウマトイド因子の再評価

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

岩橋 充啓

(2026年 第25回博多リウマチセミナー)

はじめに

リウマトイド因子 (Rheumatoid factor : RF) は IgG の Fc 領域に対する自己抗体であり、長く使われる関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) の血清マーカーである。通常検出されるのは IgM 型であり一般に RF といえば IgM 型 RF を指す。RA 例の 60-80% は RF 陽性であるが、高齢発症 RA では陽性率は 50% 以下とされる。RF 陽性は RA 発症の先行することが多く、ACR/EULAR の RA 分類基準に含まれるように RF は診断においてその抗体価が重要である。しかし最近では診断のみならず、関節予後予測、治療反応性の指標となる報告が多くあり RF を参考にした治療戦略を私見も含め概説する。

1. RF と治療抵抗性 RA (difficult to treat RA : D2T RA)

生物学的製剤、JAK 阻害薬と RA の治療は飛躍的に進歩したがそれでも治療目標を達成できない D2T RA はリウマチ患者の 5-10% に生じるとされている。京都大学の KURAMA コホート¹では RA 患者 672 例のうち 84 例 (7.9%) が D2T RA と判断されている。さらに治療開始時にリウマトイド因子高値 (RF 156.4 IU/mL 以上)、もともとの疾患活動性が高い、なんらかの肺病変合併を認めるケースが D2T RA の予測因子であると報告している。また慶應義塾大学からの報告²では D2T RA は RA 患者の 10.1% に認め、女性、診断から生物学的製剤や JAK 阻害薬の投与開始までに時間を要した症例、MTX が禁忌で使用できない症例、リウマトイド因子・抗 CCP 抗体陽性、ステロイドの投与、肺病変の合併が D2T RA になる可能性が高いとされている。このように RF は診断だけでなく予後、治療反応性を予測する上でも重要である。

2. RF と生物学的製剤 (TNF 阻害薬) の有効性

RF 陽性であることが TNF 阻害薬の臨床効果を低下させるとの報告が多数ある。本邦からの報告 Tsurumai レジストリーにおいても RF 陽性症例は陰性症例と比較し TNF 阻害薬の効果不十分による中止例が多いと報告されている³。RF 陽性症例に対し TNF 阻害薬は非 TNF 阻害薬と比較し有効性が劣ると考えられているが RF 陽性例に対する TNF 阻害薬の有効性に関し新しい知見が得られている。過去の TNF 阻害薬と RF の関連は Fc 部分を有するいわゆる抗 TNF α 抗体に関するものが多い。RF 高値例において RF は IgG 抗体の Fc 領域と結合することにより免疫複合体を形成し、これらの免疫複合体は Fc γ 受容体を介して抗原提示細胞に取り込まれ分解される。そのためインフリキシマブやアダリムマブなどの Fc

領域を含む抗体製剤は RF 高値例において薬剤血中濃度が維持できず有効性が低下すると考えられる。その一方 Fc 領域を有さないセルトリズマブ、オゾラリズマブでは RF により薬剤血中濃度の影響を受けず、RF 陽性例への有効性が見直されている⁴⁵。

3. RF と生物学的製剤（非 TNF 阻害薬）の有効性

では RF 陽性例への非 TNF 阻害薬の有効性はどうであろうか。ANSWER コホートではリアルワールドでの TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、Abatacept、JAK 阻害薬の継続率とベースライン時の RF、抗 CCP 抗体値との関連を報告している⁶。特に RF 100IU/mL を超える症例において IL-6 阻害薬は最も無効中止例が少なく、Abatacept (ABT) と JAK 阻害薬が続ぎ、TNF 阻害薬の継続率が最も低い。このように RF 陽性例においては自然免疫だけでなく獲得免疫への作用も有する非 TNF 阻害薬の有効性が高いと考えられる。

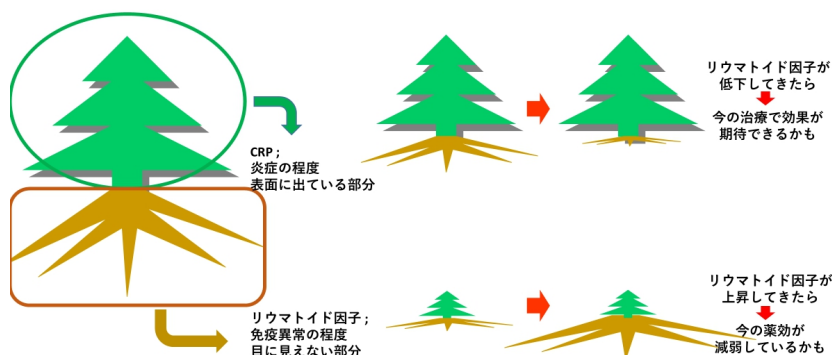
ABT は抗原提示細胞と T 細胞の相互作用をブロックすることにより有効性を発揮する薬剤であり、特に抗 CCP 抗体高値例において有効性が高い可能性がある。AMPLE 試験のサブ解析では抗 CCP 抗体が高い症例において ABT は TNF 阻害薬と比較しより強く疾患活動性を制御していることが報告されている⁷。これは抗 CCP 抗体高値例は病態における T 細胞の関与が大きいためと考えられる。

4. RF 推移は治療反応性を予測する

今までの RF や抗 CCP 抗体値と薬剤の有効性予測はベースライン時のデータによるものである。私は RA 診療の中で「RF がリウマチコントロールの未来予測」と感じる事が多く図1のように RF が低下傾向であれば現在の治療継続により遅効性である抗リウマチ薬が徐々に効果を発揮してくれるであろう、その一方 RF が上昇傾向であれば現在の投薬では免疫異常の是正ができていないため治療強化が必要と考えている。

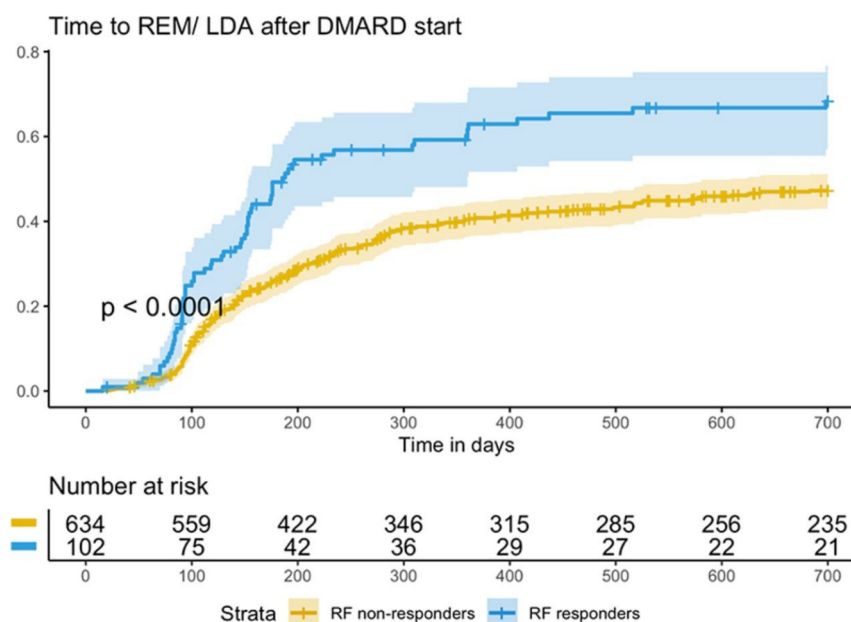
図1

リウマトイド因子とCRP



「RF がリウマチコントロールの未来予測」とは考えてはいたがそれを示したデータはありませんでした。しかし Konzett らはリウマトイド因子値の早期変動はリウマチ治療薬によるその後の臨床反応を予測することを報告した⁸。薬物治療 3 か月後に RF が 50%以上低下した症例は低疾患/寛解達成率が早期に上昇し 150 日後には約 50%の症例が治療目標を達成、RF が低下しない症例では 150 日後の治療目標達成率が 25%程度であり治療は効果予測に役立つことがわかる (図 2)。

図2 EARLY RESPONSE IN RHEUMATOID FACTOR LEVELS PREDICTS SUBSEQUENT CLINICAL RESPONSE TO DISEASE MODIFYING TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS



V. Konzett, D.Aletaha. Annals of the Rheumatic Diseases 82, Supplement 1, June 2023, Page

5. RF 上昇は IL-6 阻害薬効果減弱の予測因子である

IL-6 阻害薬は寛解維持率が非常に高い薬剤であるが、少ないながら再燃するケースも存在する。IL-6 阻害薬投与中に RF が上昇傾向に転じた症例はその後効果減弱に至ることを自験例から示す。図 3.a は IL-6 阻害薬投与中に寛解を維持している症例の RF の推移を示すがほとんどの症例において RF は低下している。図 3.b に IL-6 阻害薬の効果が減弱し薬剤変更を行った症例の RF 推移を示しているが、IL-6 阻害薬から他剤に変更する 6 か月～18 か月前から RF が上昇傾向に転じている。IL-6 阻害薬投与により寛解を達成している症例においても RF が上昇傾向にあれば、今後関節炎が再燃してくる可能性があることがわかる。

RF上昇はIL-6阻害薬効果減弱の予測因子である

図3.a

IL-6阻害薬により24M時寛解達成例のRF推移

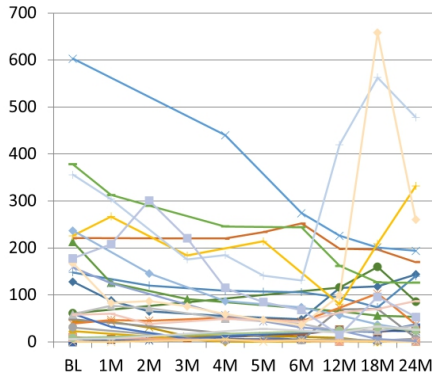
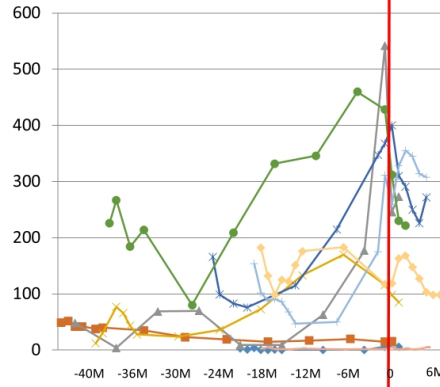


図3.b

IL-6阻害薬効果減弱例のRF推移



6. RF 推移と間質性肺炎

RF の推移は肺病変合併 RA においても重要である。肺病変合併 RA 例の肺内異所性リンパ濾胞は T、B 細胞と濾胞樹状細胞で構成され、B 細胞は局所で RF や抗 CCP 抗体を産生する形質細胞へと分化成熟している。産生された自己抗体やサイトカインは肺の組織障害、線維化に関与し免疫的機序が病態の中心にあると考えられる⁹。臨床の現場では肺病変合併 RA 症例の治療が奏功すれば RF と KL-6 が平行に低下するケースを経験し、多くの症例では RF が間質性肺炎の予後を反映すると考えられる。

7. 関節リウマチと type I IFN

早期 RA において IFN 関連遺伝子発現が強い症例は MTX をはじめとする内服抗リウマチ薬に対する治療抵抗性を有し寛解達成率が低く、さらに RF と血清中の IFN α 濃度とはゆるやかではあるが相関関係にあることが報告されている¹⁰。また TNF 阻害薬の効果予測においても IFN 関連遺伝子発現が強い症例には TNF 阻害薬の効果が十分得られないことも報告されており¹¹ 治療抵抗性 RA における type I IFN の役割が注目されている。D2TRA の克服には Type I IFN の制御が鍵となる可能性があり、JAK 阻害薬は D2TRA に対し生物学的製剤より高い有効性が期待される¹²。

JAK 阻害薬以外には RF 高値の D2T RA を制御することはできないのかという疑問点が残る。TNF 阻害薬や IL-6 阻害薬効果不十分例においてイグラチモド (IGU) を併用することにより治療効果が高まることが報告されている¹³。IGU は B 細胞を抑制し RF を低下させる作用があることは知られているが、RA において IFN α 産生低下に関与するかのデータはない。IFN 産生を制御する転写因子は IRF が中心的役割を果たすが、NF κ B も相乗的に

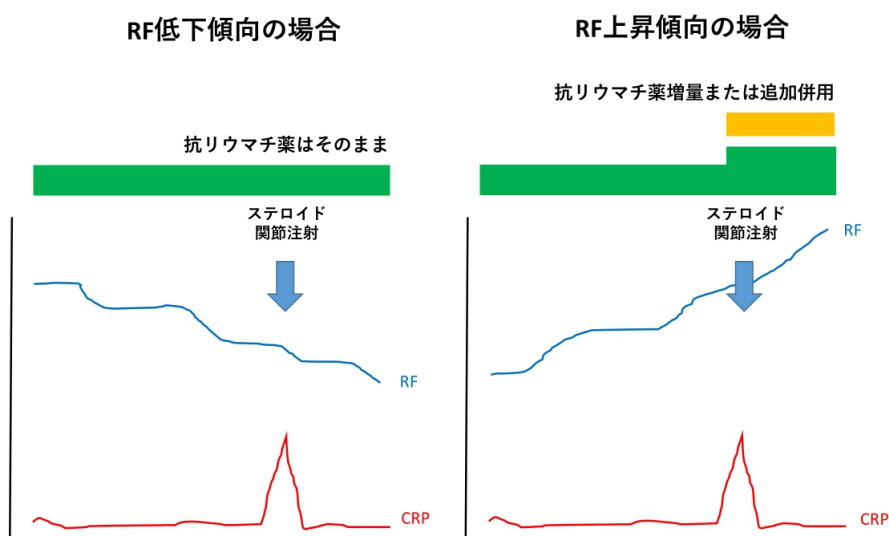
関与しているとの報告もある¹⁴。生物学的製剤効果不十分例に対しIGUが著効する作用機序はNFκB阻害によりIFN産生抑制が関与している可能性も考えられる。

8. 臨床での実践

RFの推移を診療での活用について私見を図4に示す。今まで寛解を維持できていたが「昨日運動して膝が腫れた」と外来受診された場合、RFが低下傾向のケースでは腫脹関節にステロイド関節注射による治療を行う。一方RFが上昇傾向のケースではステロイドの関節注射に加え抗リウマチ薬の治療強化（例MTX 8mg/wを10mg/wに増量、IGUを追加など）を行う。抗リウマチ薬を強化してもリウマチの疾患活動性が制御できない場合は生物学的製剤の追加や変更、JAK阻害薬の投与が必要となるが、RFの推移をみながら治療強化を検討している。

図4

RFの推移により単関節炎増悪時の対応は異なる



おわりに

生物学的製剤とJAK阻害薬の登場によりRAの治療成績は飛躍的に向上したが、D2T RAは少なからず存在し今後の課題である。滑膜生検や免疫フェノタイプにより症例を層別化し最適治療が予測できることが理想である。しかし現時点の保険診療で把握できる免疫異常の指標であるRFを最大限に利用し、より有効な治療を提供することが重要である。

文献

- 1) Watanabe R, Hashimoto M, Murata K, et al. Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort. *Immunol Med*. 2022;45(1):35-44.
- 2) Takanashi S, Kaneko Y, Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5247-5256.
- 3) Ogawa Y, Takahashi N, Kaneko A, et al. Association between seropositivity and discontinuation of tumor necrosis factor inhibitors due to ineffectiveness in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(10):2757-2763
- 4) Avci AB, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factors revisited in the age of biologic therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(Supplement_2):ii15-ii24.
- 5) Watanabe R, Tanaka Y, Takeuchi T, et al. Ozoralizumab shows effectiveness regardless of baseline RF and ACPA titres in patients with RA: a post hoc analysis of the OHZORA trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(7):4190-4199.
- 6) Etani Y, Okita Y, Maeda Y, et al. Distinct impact of RF and ACPA titre on the effectiveness and persistency of biologics and JAK inhibitors: The ANSWER cohort study. *Mod Rheumatol*. 2025;35(5):820-829.
- 7) Sokolove J, Schiff M, Fleischmann R, et al. Impact of baseline anti-cyclic citrullinated peptide-2 antibody concentration on efficacy outcomes following treatment with subcutaneous abatacept or adalimumab: 2-year results from the AMPLE trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):709-714.
- 8) V. Konzett, D. Aletaha. Early response in rheumatoid factor levels predicts subsequent clinical response to disease modifying treatment of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 82, Supplement 1, June 2023, Page 179
- 9) Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: from triggering to targeting. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):60-75.
- 10) Cooles FAH, Tarn J, Lendrem DW, et al. Interferon- α -mediated therapeutic resistance in early rheumatoid arthritis implicates epigenetic reprogramming. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1214-1223.
- 11) Iwasaki T, Watanabe R, Ito H, et al. Dynamics of Type I and Type II Interferon Signature Determines Responsiveness to Anti-TNF Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:901437.
- 12) Ochi S, Sonomoto K, Nakayamada S, Tanaka Y. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):61.
- 13) Hattori K, Hirano Y, Kanayama Y, et al. Efficacy of add-on iguratimod in patients with rheumatoid arthritis who inadequately respond to either tocilizumab or tumor necrosis factor alpha inhibitors. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):80-87.
- 14) Iwanaszko M, Kimmel M. NF- κ B and IRF pathways: cross-regulation on target genes promoter level. *BMC Genomics*. 2015;16(1):307.