

研究課題 関節リウマチ患者の経済的負担に関する研究

—抗リウマチ薬による薬物療法を中心に—

分担研究者 吉田 正 星薬科大学病態生理教授

平形 道人 慶應義塾大学医学部内科講師

関節リウマチ (RA) 患者の経済的負担について、抗リウマチ薬療法を中心に検討した。外来通院 RA 患者 356 例 (男性 65 例、女性 291 例、平均年齢 53.2 歳) を対象とし、医療費 (1 ヶ月)、抗リウマチ薬を中心とした薬物療法による経済的負担を調査した。医療費の内訳 (平均) は、薬物療法 (投薬・注射、31.7%) に対する医療費が大きく、抗リウマチ薬では免疫抑制薬が高価であった。RA に対する薬物療法も費用対効果の面からの検討が必要である。

### 【目的】

膨張を続けるわが国の医療費を抑制し、かつ適切な医療を提供するためには、医薬品の研究・開発あるいは臨床使用の種々の側面において費用対効果や費用対便益などの経済学的観点を見て通ることにはできない。今回、慢性炎症性疾患である関節リウマチ (RA) 患者の経済的負担について、抗リウマチ薬 (DMARDs) による薬物療法を中心に検討することを目的とした。

### 【対象】

平成 13 年 1 月から同年 12 月に慶應義塾大学病院リウマチ内科外来に通院された RA 患者 356 例 (男性 65 例、女性 291 例、平均年齢 53.2±11.9 歳) を対象とした。DMARDs 投与例は 274 例であった。

### 【方法】

① RA 患者 356 例の診療報酬請求などより、医療費 (1 ヶ月平均)、特に抗リウマチ薬を中心とした薬物療法による経済的負担を調査した。② 抗リウマチ薬療法による効果および副作用 (種類、出現頻度、重症度) から間接的コストを試算し、文献的に諸外国における RA 薬物療法の経済的負担と比較検討した。

### 【結果】

#### ① RA 患者の医療費

RA 外来患者 356 例の医療費 (1 ヶ月平均) は、重度身体障害者医療費助成制度、特定疾患などの公的扶助による自己負担金のないもの (10.4%)、5 千円まで (32.0%)、1 万円まで (26.7%)、3 万円まで (20.8%)、3 万円以上 (10.1%) であった。リウマチ白書 (2000 年全国集計) と比較し、自己負担金のないものが少なく、3 万円以上の負担や老人保険制度 (32.8%) や高額療養費などの制度を利用しているものも多かった。

#### ② RA 患者の医療費の内訳

RA 外来患者の医療費の内訳 (1 ヶ月平均) は、診察、指導管理など (19.8%)、検査 (14.8%)、画像診断 (5.6%)、薬物療法 (投薬・注射、31.7%)、リハビリテーション (2.9%)、精神科専門療法 (0.02%) であり、薬物療法に対する医療費が大きかった (表 1)。社会医療診療審査分の筋骨格系・結合組織の疾患の炎症性多発性関節障害 (傷病分類中項目) の医療費とほぼ同様の傾向であった。

#### ③ 抗リウマチ薬療法

薬物療法として抗リウマチ薬投与例は 274

例（77.0%）であり、抗リウマチ薬単剤投与例は 195 例（71.2%）、併用投与例は 79 例（28.8%）であった。米国リウマチ学会（ACR）

コアセットによる改善例は、抗リウマチ薬投与例で平均約 50%であった。

表 1 RA 外来患者の医療費の内訳

	医療費 (1件当たり、円)	医療費 (1件当たり、%)	医療費 (総額、%)
初診・再診	2,753.6	6.8	15.0
指導管理	1,781.3	4.4	4.8
在宅医療	—	—	—
検査	7,294.4	18.1	14.3
画像診断	4,372.1	10.8	5.6
投薬	4,851.2	12.0	25.1
注射	4,485.4	11.1	6.6
リハビリテーション	8,764.6	21.7	2.9
精神科専門療法	4,007.7	9.9	0.01
処置	2,009.3	5.0	2.2
手術	—	—	—
麻酔	—	—	—

(1ヶ月平均、慶大外来通院例)

④ DMARDs 療法の経済的負担 (直接的コスト)

RA 患者に対する DMARDs の平均投与量から求めた薬物療法の医療費 (薬価、1 カ月平均) は、金チオリンゴ酸ナトリウム 0.8 千円、オーラノフィン 7.1 千円、ブシラミン 6.0 千円、

サルファサラジン 5.5 千円、アクタリット 8.9 千円、メソトレキサート 7.6 千円、ミゾリビン 32.1 千円であり、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が高価であった (表 2)。

表 2 DMARDs の薬価 (直接および間接コスト)

	薬価 (規格単位)	投与量 (1日平均)	薬価 (1ヶ月平均)	コスト (間接含め)
金チオリンゴ酸ナトリウム	418.0	0.99 回 *	828	58,721
オーラノフィン	134.4	1.7 錠	7,120	54,773
ブシラミン	101.0	1.9 錠	5,960	51,245
アクタリット	100.0	2.7 錠	8,933	60,760
サルファサラジン	106.7	1.8 錠	5,524	59,866
メソトレキサート	431.5	2.7 cap**	7,624	56,143
ミゾリビン	406.6	2.6 錠	32,191	97,558

\* /月 \*\* /週

⑤ DMARDs 療法の経済的負担 (直接および間接コスト)

DMARDs の副作用などによる投与中止例は、金チオリンゴ酸ナトリウム 8 例 (36.4%)、オーラノフィン 8 例 (36.4%)、ブシラミン 14 例 (46.7%)、サルファサラジン 15 例 (45.5%)、アクタリット 10 例 (40.0%)、メソトレキサート 12 例 (30.8%)、ミゾリビン 5 例 (27.8%) であった。

DMARDs の副作用の処置・治療費 (種類、出現頻度、重症度から試算、1 ヶ月平均) を加味した薬価 (コスト) は、金チオリンゴ酸ナトリウム 58.7 千円、オーラノフィン 54.8 千円、ブシラミン 51.2 千円、サルファサラジン 59.8 千円、アクタリット 60.8 千円、メソトレキサート 56.1 千円、ミゾリビン 97.6 千円であり、ミゾリビンなどの免疫抑制薬が高価であった (表 2)。

【考察】

治療に要する費用からその治療に伴って消費されないで済む医療費を差し引いた金額が最も低額なものが、最良の費用対効果を有する治療である。この費用対効果を比較する目的で種々の治療法を対象に医療経済分析がなされ、欧米では治療法のガイドラインに利用されている<sup>1-3)</sup>。

慢性炎症性疾患である RA の薬物療法の経済的評価には、単に直接コスト (薬価) だけではなく、関節の運動機能障害や生活の質 (QOL) など転帰指標を用いた効果・便益の縦断的評価が重要である。RA の第一選択薬である抗リウマチ薬の単独並びに併用療法の長期的な評価については本邦での報告は少なく、今後詳細な臨床評価が必要である。

Kavanaugh らは、DMARDs および生物学的製剤の 6 ヶ月間の効果、副作用のモニターおよ

び処置などの医療費から各治療法のコスト (直接コスト、間接コスト) を算出している<sup>1)</sup>。メソトレキサートのコストは約 \$ 5400 (6 ヶ月間)、注射金製剤では約 \$ 67200 (6 ヶ月間) であり、モニターのための費用の割合が大きい。一方、生物学的製剤では \$ 9400 (6 ヶ月間) とコスト全体が高く、薬価そのものの割合が大きいと分析している。今回、DMARDs を中心に、副作用の処置・治療やモニターの費用より間接的コストを含めた薬価を求めた。副作用の頻度や種類・重症度などから試算すると、免疫抑制薬であるミゾリビン以外の DMARDs のコストはほとんど差が認められなかった。

将来的に期待される生物学的製剤の医療需要の増大や高齢者の増加、医療の高度化に伴う医療費高騰の問題から限られた医療資源を適性かつ効率的に使用することは社会的課題でもあり、RA に対する薬物療法に転帰も含めた費用対効果の面からの検討が必要である。

【文献】

1. Kavanaugh A, Heudebert G, Cush J. et al.: Cost evaluation of novel therapeutics in rheumatoid arthritis (CENTRA): A decision analysis model, *Semin Arthritis and Rheum* 25:297-307, 1996
2. Gabriel SE, Coyle D, Moreland LW: A clinical and economic review of disease-modifying antirheumatic drugs, *Pharmacoeconomics* 19:715-728, 2001
3. Prashker MJ, Meenan RF: The total costs of drug therapy for rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 38:318-325, 1995

関節リウマチや術後における肺合併症の原因の解明とその治療に関する研究

—— コラーゲン誘発性関節炎マウスにおける肺血栓塞栓症の作製（好中球エラスターゼ投与による）とその治療 ——

分担研究者 吉野 慎一 日本医科大学リウマチ科教授

研究要旨

我が国では欧米諸国に比較し人工関節置換術後の重症な合併症である肺塞栓症は少ないと言われてきた。しかし最近、動脈硬化などの生活習慣病の頻度が高くなってきたこと、また手術患者が高齢化してきていることなどから本合併症が年々増加し医療的に、また社会的にも問題になってきている。我々は術後の肺塞栓症を極力防ぐには止血帯を用いないで手術することで、肺組織障害の主な mediator と考えている好中球エラスターゼ(NE)、線溶凝固系因子(TAT,D-dimer)の値が、止血帯を使用した場合より有意に抑制されることを、見出した。そこで動物モデルにおいて好中球エラスターゼの肺塞栓症に対する影響を研究するに至る。

研究目的

RA 患者はしばしば肺合併症を併発し、死亡原因の 1 位は呼吸器、循環器系であるといわれる。肺線維症や ARDS(Acute respiratory distress syndrome)などの病態にも好中球エラスターゼ(NE)が深くかかわっている。以上のことを踏まえて RA 患者と同様な背景を有する動物に NE などを作用させて血栓塞栓症を作製する。経過中にエラスターゼ阻害剤をはじめ、各種関連薬剤を投与することで血栓症予防薬の可能性を追求する。臨床応用により肺疾患で悩むリウマチ患者の予後を改善することを目的とする。

研究方法

A)動物におけるヒト好中球エラスターゼの肺に対する影響

1) 5 週齢雄 ICR マウス(SLC)にヒト好中球

エラスターゼ NE(0,0.3,1,3,10  $\mu$ g:各 10 匹)に静脈注射を行い、肺組織の検索。

2)同マウスに ADP を投与し、人工的に肺塞栓症を発生させ、死亡率を 40%になるよう ADP 濃度設定する。さらにヒト好中球エラスターゼを投与し、肺塞栓症に与える影響を調べた。  
B)実験的関節炎モデルの作成と関節炎に關与した肺血栓塞栓症を実験的に作製する。

1) DBA/1J マウス (6週令)を type II

collagen と complete adjuvant 投与し CIA (collagen induced arthritis)mice を作製する。

2) 好中球エラスターゼ (NE) をマウス尾静脈より頻回投与することで肺微小血管系の炎症を増悪させ肺血栓塞栓症を誘発させる。(NEの各濃度、投与の時間、間隔の工夫などを要す)

3) anti-elastase や thrombin inhibitor の投与に

よる治療効果判定実験

検索事項：血清検査: TAT, D-dimer, NE活性

BALの実施: total cell number, cell differential, NE活性等

免疫組織化学染色評価

a) HE, Masson Trichron染色

b) von Willebrand Factor, fibrinogen, trypsinの免疫染色

RT-PCR, Western, Northern blot

protease-activated receptor (PAR)-1, PAR-2, thrombomodulin, vWf, fibrinogen, trypsin (倫理面への配慮)

マウスの取り扱いについては大学の倫理規定に準ずるものであり、その規準に沿って日本医科大学倫理委員会の承諾をすでに得ている。

研究結果

ヒト好中球エラスターゼ投与による肺血栓症発生実験について

- 1) non-CIA miceにNEとADPを負荷すると致命的血栓症が発生し、死亡率もADP単独投与群より20%上昇した。しかしADP投与は人工的な条件を負荷したもので、生体内で急増する現象については、良く分かっていない。また、ヒト好中球エラスターゼ単独投与群の投与直後の観察(NE3 $\mu$ gより)で小血管内DIC様反応が観察されましたが、血栓と呼べるものではなく、自然に消失してしまう。
- 2) そこで、今回、non-CIA mice群にヒト好中球エラスターゼ単独を3日間投与し、3日後観察した。その結果、血栓形成は見られず、生体内でfibrinolysis現象が自然発生したことを示唆します。
- 3) CIA model群にヒト好中球エラスターゼ

を単独で3日間投与し、その3日後に観察した。その結果、DIC様反応と共に太い肺動脈に血栓様変化が出現することを見出すことができた。血栓ができたマウスは1匹も死亡しなかった。

- 4) このことは、RA患者の関節置換術で止血帯を採用すると肺血栓塞栓症を誘発する可能性が高く、それがヒト好中球エラスターゼ作用による病態であろうと仮定しました。
- 5) トロンボモジュリンを投与した後、同様のヒト好中球エラスターゼ投与によって血栓形成が完全に阻止された。これは、トロンボモジュリンの抗血栓作用を示唆する。

考察

一般的に活動性RA患者には線溶凝固系の異常が認められており、関節液中のthrombinの上昇、血清中のTATの上昇などが知られている。CIA動物においても同様の報告がある。以上踏まえて、RA患者と同様の背景を有する動物にNEを作用させて血栓塞栓モデルを作製してみた。術後や炎症性疾患、膠原病、悪性疾患、DIC,ARDS等でTNF- $\alpha$ , NEなどが活性化されると、本来抗凝固に働く血管内皮細胞膜受容体であるthrombomodulin(TM)がただちにその活性を失いprotein C(PC)が活性化されなくなる。活性化PCはPCの約1000倍の生物活性があると言われ、NE投与により凝固能が亢進することが予想される。またTMの消失後、内皮細胞では新たな受容体が活性化され、その内の一つがthrombin receptorとされるPAR-1とPAR-2である。血中で活性化されたthrombinは特にPAR-1に作用して色々な細胞増生、サイトカインや

NO の放出などを起因づける。我々はこれらの見地より NE の肺血栓塞栓症に対する影響を評価していきたい。

#### 結語

好中球エラスターゼは肺血栓塞栓症の形成に深く関わっていることが示唆された。

#### 研究発表

- 1) Wauke K, Nagashima M, Kato N, Ogawa R, Yoshino S: Comparative study between thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet in rheumatoid arthritis patients. Arch Orthop Trauma Surg.121 2002 4
- 2) Kato N, Nakanishi K, Wauke K, Yoshino S, Ogawa R: Inflated tourniquet during total knee arthroplasty cannot prevent palmonary embolic event: A transophageal echocardiographic study. J Anesthesiology.2002
- 3) Wauke K, Nagashima M, Yoshino S et al.: Thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet.2000;43(9):S218

謝辞：本研究を行うにあたって日本医科大学リウマチ科 加藤 興、立原 章年、勝又 信一、日本医科大学老人病研究所 教授 川並 汪一、金 恩恵の各先生方に心より感謝申し上げます。