

結核ならびに重症感染症の予防と治療における指針の作成に関する研究

分担研究者 朝野和典 大阪大学医学部附属病院 感染制御部 教授

研究要旨 日本リウマチ学会の基準に加え、TNF α 阻害療法開始時のツベルクリン反応発赤長径が 12mm 以上の症例では積極的に QuantiFERON[®]TB(QFT) 検査を行い、QFT 値が 0.20 IU/mL 以上であれば INH 内服を併用すべきである。INH 併用下でも、PSL 換算 10mg/日以上のステロイド服用や、コントロール不良の糖尿病合併は結核発症のリスク因子となる。N-acetyl transferase-2 の Slow 代謝型は INH の肝機能障害等のリスク因子になる。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) に対する TNF α 阻害療法の開始時に、日本リウマチ学会の「INH 予防内服併用基準」すなわち①ツベルクリン反応(ツ反)での長径 20mm 以上の発赤、②同硬結、③胸部異常陰影、④問診(既往歴・接触歴)の4項目に基づく INH 予防内服が行われ、日本では INH 予防内服例からの結核発症は少数である。しかし高齢者や免疫低下例ではこの基準を満たさずに発症する結核症例があり、また INH 予防内服併用下の免疫抑制治療中の結核発症例、さらに INH 内服に伴う重症副作用の発現例を時に経験する。以下の方法で、結核感染および発症の高リスク群の確実な絞り込み、および安全かつ確実な化学予防法を検討する。

B. 研究方法

[1] 自施設を含めた3施設の RA 症例 75 例において TNF α 阻害療法導入前に、ツ反、QuantiFERON[®] TB(QFT) 検査、抗抗酸菌抗体(デタミナーTBGL[®]抗体と Myco Dot[®])を測定し、結核既感染者(結核発症の高リスク群すなわち INH 予防内服適応群)検出の感度、特異度と基準値を検討した。

[2] TNF α 阻害療法開始後3カ月おきに QFT 値と血清デタミナーTBGL[®]抗体価を反復して測定し、QFT 値と血清デタミナーTBGL[®]抗体価の上昇により結核発症が予測できるかを検討した。

[3] 免疫抑制治療中、また INH を併用した免疫抑制治療(TNF α 阻害療法症例を含める)中に結核を発症し、2施設に転入した 37 症例における結核発症リスク因子と INH 服用による肝機能障害や血球減少などの副作用出現の予測因子を検討した。

C. 研究結果

[1] 75 例をツ反結果で以下の 3 群に分けて QFT 値と抗抗酸菌抗体を評価した。発赤長径 20mm 以上または硬結を認めた 14 例、発赤長径 10~20mm のみの 23 例、ツ反陰性の 38 例の3群で、QFT 陽性者(0.35 IU/mL 以上)は順に 6 例、7 例、0 例、抗抗酸菌抗体(デタミナーTBGL[®]抗体または Myco Dot[®])陽性者は順に 6 例、6 例、3 例であった。QFT 値が陽性コントロール値と共に低値を示す症例が 15 例あった。QFT 陽性例におけるツ反発赤長径の最小値は 12mm であった。全 75 例の QFT 値の分布は、陰性群と、保留群~陽性群とが、後者が小さい緩やかな 2 峰性を示し、カットオフ値が 0.20 IU/mL 付近と推定された。

[2] 自施設を含めた3施設で TNF α 阻害療法を導入した RA 症例において、INH 併用例を含めて、現時点で結核発症例は無い。QFT 陽性 15 例のうち 6 ヶ月(3 点)以上追跡中の 11 例において、8 例の QFT 値が(陽性コントロールと共に)低下傾向を示し、1 例が横ばい、2 例が上昇傾向を示した。

[3] INH 予防内服併用中に結核を発症した免疫抑制症例 37 例のうち、①PSL 換算 10mg/日以上ステロイド内服を 27 例、②コントロール不良の糖尿病の合併を 13 例、③免疫抑制治療の導入・強化前の結核症の顕在化（免疫抑制治療開始直前の胸部単純写真・CT 所見の増悪）を 5 例、④INH の代謝酵素である N-acetyl transferase-2(NAT2)の Rapid 代謝ホモ型を、検討 19 例のうち 15 例で認めた。なお INH 耐性結核は、調査例中に認めなかった。

また INH を含めた結核治療中に肝機能障害が出現した 6 例のうち、4 例の NAT2 が Slow 代謝型であった。

D. 考察

TNF α 阻害療法開始時の RA 患者のツ反発赤長径と QFT 値の分布は、共に 2 峰性を示し、カットオフ値は免疫正常者の場合よりも低値(12mm と 0.20 IU/mL 付近)と考えられた。

TNF α 阻害療法開始後の QFT 値が経時的に低下する例の多くは臨床経過も良好で、陽性コントロール値と共に RA 活動性の評価に利用できる可能性がある。

QFT 値が陽性コントロール値と共に低値を示した 15 例については、免疫抑制に伴う QFT 検査偽陰性の可能性も考えて追跡する必要がある。さらに RA 自体および治療薬により、ツ反径および QFT 値の低下が予想されるため、本邦の RA 症例でのこれらの基準値を再検討する必要がある。

今回の調査で INH を併用した TNF α 阻害療法中に結核を発症した例は無かったが、C 研究結果の[3]の①～④の 4 項目のいずれかを満たす症例については、INH 併用中であっても肺結核や肺外結核の発症する可能性があり、QFT 値と血清ゲタミナー-TBGL[®]抗体価で追跡する必要がある。

INH を含めた結核治療中に肝機能障害が出現した 6 例のうち 4 例(67%)で NAT2 が Slow 代謝型であり、検討例数は少ないが日本人全体の Slow 代謝型の頻度(約 30%)より高頻度である。メトトレキサートを併用し

た TNF α 阻害療法において INH によるアレルギー症状は稀であるが、NAT2 活性が Slow 代謝ホモ型を示す症例では INH 血中濃度上昇に伴う肝機能障害や血球減少等の副作用に注意する必要がある。

E. 結論

TNF α 阻害療法に INH 予防内服を併用すれば、ほとんどの症例について結核発症の予防が可能であると現時点では考えられる。

日本リウマチ学会の基準に加え、TNF α 阻害療法開始時のツ反発赤長径が 12mm 以上の症例では積極的に QFT 検査を行い、QFT 値が 0.20 IU/mL 以上の例には INH 内服を併用すべきである。

また INH 内服の併用下でも、PSL 換算 10mg/日以上ステロイド服用例やコントロール不良な糖尿病の合併例は結核発症に注意して経過を観察する必要がある。この経過観察にも、QFT 値と血清抗抗酸菌抗体価の測定が有用と考えられるが、今後の検討が必要である。

N-acetyltransferase-2(NAT2)の Slow 代謝型は、INH 内服による肝機能障害や血球減少などの副作用発現のリスク因子になると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中

2. 学会発表

・第 17 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会
「リウマチ膠原病診療に必要な感染症の知識」(徳島：06/10/21)

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

関節リウマチに対する生物製剤の治療効果判定—全身造影 MR 画像による評価に関する研究

分担研究者 小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科 教授

研究要旨 関節リウマチ（RA）に対する生物製剤の治療効果判定において、全身造影MRIが全身の多関節の関節炎の治療効果判定に耐える画質を提供することができるかどうかを検討した。生物製剤投与前の患者を対象に全身造影MRIを施行し、一度のMR検査でRA関節炎の好発部位である全身関節の関節炎の有無につき検討した。

A. 研究目的

生物製剤の使用継続の適応の判断には、ある製剤のそれぞれの患者における効果をいかに評価するかが重要である。通常ACRコアセットが汎用されるが、より客観的なマーカーとして関節リウマチ(RA)の病態そのものである滑膜炎の病勢をあらわす方法の開発が必要である。我々はRA患者に対し、MR画像を用いた関節炎の評価を試みた。

B. 研究方法

一度のMR検査でRA関節炎の好発部位である環軸関節、手関節、手指関節、肩関節、股関節、膝関節、足関節、足根部関節、足指関節の関節炎や骨髄浮腫の有無につき検討するために、全身を5つの領域に分けて順次撮像を繰り返した。患者の協力が得られる時間の上限を30分と考え検査を構築した。結果を腫脹、疼痛関節と比較、一致率を検討した。対象はMRI検査が施行されたRA患者16例で、性別は男性2例、女性14例、年齢は18から81歳(平均52歳)であった。MRIの撮像法は造影剤投与後に脂肪抑制法を併用させたT1強調画像で全身を撮像し、手のMP、PIP関節、手関節、肩関節、股関節、膝関節、足関節、足根部、足のMP関節の各関節につき炎症の有無を判定した。

(倫理面への配慮)

検査目的と造影剤を使用したMRI検査の危険性につき事前に患者に文書で説明、同意書にサインを得た上で

検査を施行した。

C. 研究結果

一人につき33関節が評価の対象になったが、人工関節置換術施行後である8関節(手関節;1、肩関節;2、膝関節;5)で撮像が控えられたか、撮像されても評価されなかった。したがって520関節を対象とした。関節炎が指摘できたのは151関節(29.0%)で、AA関節;6、肩関節;13、手首;23、手MP;33、手PIP;6、股関節;4、膝関節;16、足関節;5、足根部;8、足MP;37関節であった。一方で腫脹関節数は127、圧痛関節数は105であった。MRI撮像日から数日以内にDAS-ESRが測定された9例では、DAS-ESR高値群は低値群に比較して有意に関節炎陽性関節数が多かった。

D. 考察

造影MRIでの関節内異常増強像は主に炎症性に肥厚した滑膜をとらえていると考えられる。したがって、様々な原因で生じる関節腫脹や疼痛と比較してより直接的に関節炎を捉えていると考える事が出来る。今回得られた520関節の検討では手と足のMP関節の罹患が同様に多い事が判明した。そして、この方法の感度が腫脹・疼痛関節評価と比較して優れていることが示された。この方法により全身のRA滑膜炎の状況をモニターしながら治療を継続することが可能になると思われた。今後は治療効果判定が真に可能かどうかをDAS28などとの比

較により検討する必要がある。

E. 結論

全身 MRI によりこれまでは治療効果判定に用いられてこなかった部位のRA関節炎の高感度な描出が可能であり、治療効果のモニターとして用いる事ができる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

・ Koike T, Atsumi T.

“Resurrection of Thrombin” in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.

Arthritis Rheum. (in press)

・ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA.

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.

J Thromb Haemost. 4:295-306,2006

・ Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, Atsumi T, Koike T, Hata D.

Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature.

Eur J Pediatr. 165:484-488,2006

・ Minauchi K, Nishio M, Itoh T, Yamamoto S, Fujimoto K, Sato N, Koike T.

Hepatosplenic alpha/beta T cell lymphoma presenting with cold agglutinin disease.

Ann Hematol. 86(2):155-157,2007

Amengual O, Atsumi T, Koike T.

Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: roles of anticardiolipin antibodies in thrombosis and fibrinolysis.

APLAR J Rheumatol. 9:377-386,2006

・ Mizukami K, Nakabayashi T, Naitoh S, Takeda M, Tarumi T, Mizoguchi I, Ieko M, Koike T.

One novel and one recurrent mutation in the PROS1 gene cause type I protein S deficiency in patients with pulmonary embolism associated with deep vein thrombosis.

Am J Hematol. 81:787-797,2006

・ Ieko M, Tarumi T, Nakabayashi T, Yoshida M, Naito S, Koike T.

Factor Xa inhibitors: new anti-thrombotic agents and their characteristics.

Frontiers in Bioscience. 11:232-248,2006

・ Furusaki A, Judo S, Yamashita Y, Amasaki Y, Atsumi T, Koike T.

TRAIL-mediated cytotoxicity: Impacts of sTRAIL and vTRAIL microvesicles.

J Biol Sci. 6(1):150-159,2006

・ Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T.

Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with System Sclerosis: a pilot study.

Ann Rheum Dis. 65(8):1118-1120,2006

著書

1. 学会発表

予定なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

I. 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座 放射線医学分野の神島保先生、および病態内科学講座の渥美達也先生、川瀬義明先生のご協力でおこなわれた。各先生に深謝する

infliximab の効果検定と効果予測因子の検索に関する研究

分担研究者 住田 孝之 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

（研究要旨） 関節リウマチに対する infliximab（インフリキシマブ）の効果検定と効果予測因子を明らかにすることを目的とした。検査項目として、DAS28-CRP、検査所見、末梢血単球中サイトカイン、TNF- α 転写分子などの投与前後（0 週、2 週、54 週）での変化を解析した。その結果、54 週で CRP、MMP-3、RF、DAS28 の有意な改善が認められた。投与 2 週では、有意なサイトカイン制御分子の増減は認められなかった。一方、54 週有効群では、HuR 発現が有意に減少していた。以上の結果から、infliximab の効果予測因子として、投与前の末梢血単核球中の HuR mRNA 値が重要であることが判明した。

A. 研究目的

新規生物学的製剤である infliximab（レミケード）による関節リウマチに対する効果を評価することは重要である。本研究では、臨床的な指標、およびサイトカインや制御分子の発現について解析し、infliximab の効果を検定すること、有効例を予測する因子を見いだすことを目的とした。

B. 研究方法

当科外来および関連病院で infliximab 投与を施行した 33 症例を対象として、以下の項目について検討した。方法は、infliximab 使用前（投与前、投与後 2 週、54 週）の CRP、DAS28-CRP などの臨床マーカーと末梢血単核球中 TNF- α 、tristetraprolin (TTP)、T cell intracellular antigen 1 (TIA-1)、Hu antigen R (HuR) などのサイトカインおよび制御分子の mRNA 発現量について TaqMan® realtime PCR 法にて定量し比較した。54 週を終了した症例のうち、infliximab 有効群（ACR50、ACR70）7 例と ACR 0 の無効群 9 例について、投与前のサイトカイン、サイトカイン制御分子の mRNA 発現量についても検討した。

（倫理面への配慮）

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の

承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

1) 臨床的マーカー (1)CRP (mg/dl) : 0 週 3.33+1.94 (mean+SD)、2 週 1.071+1.46 ($p < 0.001$)、54 週 2.21+2.04 (ns)、(2)ESR (mm/h) : 0 週 60.5 +22.6、2 週 36.0+17.8 ($p < 0.001$)、54 週 44.1+30.3 (ns)、(3)MMP-3 (ng/ml) : 0 週 337+234、2 週 197+132、($p < 0.01$)、54 週 250+229 ($p < 0.05$)、(4)RF (IU/ml) : 0 週 246+373、2 週 231+364 ($p < 0.05$)、54 週 110+169 ($p < 0.001$)、(5)DAS28-CRP : 0 週 6.30+1.17、2 週 4.79+1.24 ($p < 0.001$)、54 週 4.20+1.42 ($p < 0.005$)。2) サイトカイン等発現 : (1) TNF- α : 0 週 3.26 + 2.86、2 週 3.30 + 2.67 (ns)、(2) TTP : 0 週 1.21 + 0.82、2 週 1.01 + 0.79 (ns)、(3) TIA-1 : 0 週 3.31 + 1.52、2 週 3.87 + 1.51 (ns)、(4) HuR : 0 週 2.15+1.04 2 週 2.51+1.17 (ns) 3) (1) TNF- α : 有効群 2.02 \pm 1.63、無効群 2.20 \pm 1.28 (ns)、(2) TTP : 有効群 1.40 \pm 1.41、無効群 1.01 \pm 0.41 (ns)、(3) TIA-1 : 有効群 2.53 \pm 0.82、無効群 2.87 \pm 1.10 (ns)、(4) HuR : 有効群 1.24+0.33 無効群 2.03+0.73 ($p < 0.05$)。

D. 考察

- 1) 臨床的マーカーにおいては、54週でCRP、MMP-3、RF、DAS28の有意な改善が認められた。
- 2) 投与2週では、有意なサイトカイン制御分子の増減は認められなかった。
- 3) 54週有効群では、HuR発現が有意に減少していた。

E. 結論

infliximab投与54週後に有効な症例では、投与前の末梢血単核球中のTNF- α 安定化分子であるHuRの発現が低下していることが判明した。

F. 健康危険情報

なし。

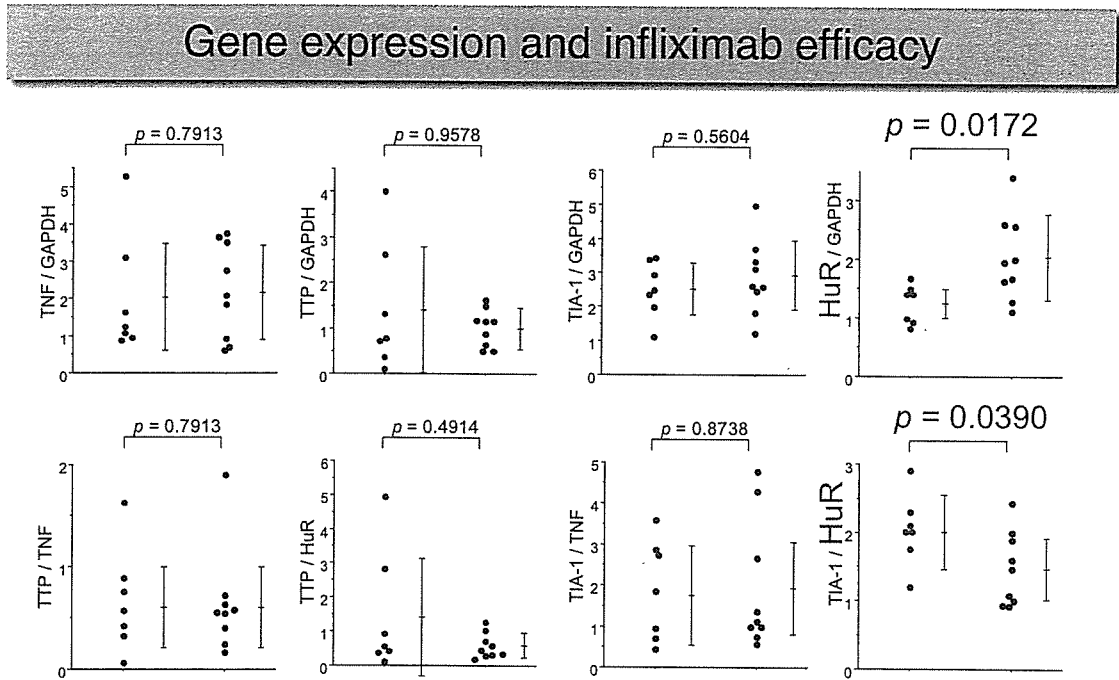
G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wakamatsu, E., Nakamura, Y., Matsumoto, I., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. (in press)
2. Yoshioka, H., Ito, S., Handa, S., Tomiha, S., Kose, K., Haishi, T., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Low-field compact magnetic resonance imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis. J. Magn. Res. Ima. 23:370-376, 2006.
3. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Naito, Y., Goto, D., Mamura, M., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Overexpression of phosphorylated STAT-1 α in the labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum 54:3476-3484, 2006.
4. Kori, Y., Matsumoto, I., Zhang, H., Yasukochi, T., Hayashi, T., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A. and Sumida, T. Characterization of Th1/Th2 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 65: 968-969, 2006.
5. Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells from patients with Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 65:269-271, 2006.

6. Suzuki, E., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Mamura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Ikeda, K., Ochiai, N., Sato, Y., and Sumida, T. Expression of TNF- α , tristetraprolin, T-cell intracellular antigen-1 and Hu antigen R genes in synovium of patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Mol. Med. 18: 273-278, 2006.
7. Suzuki, E., Tsutsumi, A., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Otsu, M., Onodera, M., Takahashi, S., Sato, Y., and Sumida, T. Gene transduction of tristetraprolin or its active domain reduces TNF- α production in Jurkat T cells. Int. J. Mol. Med. 17:801-809, 2006.
8. Chino, Y., Murata, H., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Sakamoto, T., Ohtsuka, M., Sekisawa, K., Ito, S., and Sumida, T. T cell receptor BV gene repertoire in lymphocytes from bronchoalveolar lavage fluid of polymyositis/dermatomyositis patients with interstitial pneumonitis. Int. J. Mol. Med. 17:101-109, 2006

図1 infliximab 投与 54 週における有効例と無効例における TNF- α , ARB の mRNA 発現



Relationships between expression of TNF α and ABP genes in peripheral blood mononuclear cells and efficacy of infliximab therapy.

- Red circles = good responder (n = 7)
- Blue circle = no responder (n = 9)

関節リウマチに対するインフリキシマブ治療における血中 β -D グルカン経時測定の有用性に関する研究

分担研究者 亀田秀人 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨 関節リウマチ (RA) 患者 117 例を対象として、スクリーニング時およびインフリキシマブ投与毎に血中 β -D グルカンを測定することの意義を検証した。スクリーニング時に 2 例、投与後 1 年以内に 9 例で血中 β -D グルカンが陽性となった。PCP 発症は 2 例で、他は自然にあるいは ST 合剤予防投与で陰性化した。血中 β -D グルカン測定は主として PCP のモニターに非常に有用であり、この測定値に基づく ST 合剤予防投与の有用性も示唆された。しかし RA 患者における PCP は急性発症であり、発症例をなくすためにはハイリスク患者を抽出し、そうした患者に β -D グルカン陰性時から ST 合剤予防投与を開始する必要性も考えられた。

A. 研究目的

昨年度までの研究で、我々は関節リウマチ (RA) に対するインフリキシマブ治療は日本人 RA 患者においても臨床的に高い有効性を示し、その臨床評価は患者全般評価、腫脹関節スコア、血清 C 反応性蛋白の 3 項目の総和 handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) で包括的に評価可能であること、さらに インフリキシマブ開始前に比較して関節破壊の進行 (van der Heijde-modified Sharp 法で解析) を 85% も抑制することを報告した。こうした有効性は欧米の成績に劣らなかったが、本邦の市販後調査で Pneumocystis jirovecii 肺炎 (PCP) が 0.4% に認められると報告され、これは欧米に比較して頻度が高いと考えられる。そこで、本年度はこの PCP や他の真菌症のリスク評価として、本研究班を含む 3 研究班および日本リウマチ学会で策定されたガイドラインにも取り入れられた血中 β -D グルカン測定、インフリキシマブ導入時およびその後のモニターにおける有用性を検証した。

B. 研究方法

当科でインフリキシマブを開始され、30 週以上経過

観察された RA 患者 117 例 (男性 14 例、女性 105 例) を対象とした。年齢は 24-71 歳 (平均 53.5 ± 11.9)、罹病期間 3-624 ヶ月 (平均 100.3 ± 100.0)、Stage は I: 6 例、II: 41 例、III: 13 例、IV: 57 例、Class は I: 4 例、II: 63 例、III: 45 例、IV: 5 例であった。RF 陽性が 97 例 ($17-2980$ IU/ml) で、DMARD 平均使用数 (MTX 含む) は 2.5 ± 1.5 、MTX 投与期間 3-235 ヶ月 (平均 37.8 ± 39.8)、MTX 投与量は 6 mg/週以下が 23 例、8 mg/週が 55 例、10-20 mg/週が 39 例で、平均 8.8 mg/週、葉酸投与は 66 例であった。PSL が 90 例 (1-15 mg/日、平均 6.3 ± 2.6 mg/日) に投与されていた。血中 β -D グルカンの測定は 1 年間ほぼ 2 ヶ月毎に SRL で行った (基準値: 20 pg/mL 以下)。

(倫理面への配慮)

通常の臨床における観察のため、特別な問題はない。

C. 研究結果

インフリキシマブ導入前のスクリーニング時点で β -D グルカン陽性は 2 名 (22.7 pg/mL、27.4 pg/mL) で、全例そのまま導入となった (表 1)。6 週時の陽性者は見られなかったが、14 週時には PCP 発症 1

例 (6 週時の β -D グルカン値 5.6 pg/mL、9 週の発症時 103.5 pg/mL、14 週時 25.1 pg/mL) を含め 25.3 pg/mL、57.7 pg/mL (スクリーニング時も陽性)、96.9 pg/mL、133 pg/mL と計 5 例の陽性者を認めた。PCP 非発症 4 例中スクリーニング時陽性者はそのまま投与継続され 22 週時には陰性化、他の 3 例は ST 合剤 2-4 錠の週 2 回投与で 8-32 週後に陰性化した。その他、22 週で 2 例、30 週で 1 例、54 週で 2 例が陽性となったがいずれも 30 pg/mL 以下で、一過性であった。インフリキシマブ 13 回投与後の PCP 発症も 1 例あり、この例では発症直前のインフリキシマブ投与時の β -D グルカンが未検 (12 回投与時は陰性) であった。入院加療を要するアスペルギルスやカンジダなどの真菌感染症は 1 例も認めなかった。

D. 考察

β -D グルカンは一般的にインフリキシマブ投与後の感染症の発症ピークとされる時期に一致して、投与開始 14 週後に陽性化しやすい傾向を示し、ST 合剤の予防投与により低下したことから *P. jirovecii* 感染を主に反映すると考えられた。従って、本研究からは血中の β -D グルカン陽性のみで、無症状の場合には、ST 合剤投与を他の抗真菌薬投与に優先すべきであり、この投与下でインフリキシマブ治療は継続可能と考えられた。しかし PCP の発症は急性であり、インフリキシマブ投与毎の β -D グルカン測定では全例において PCP 発症を回避することは困難と考えられた。そのため、今後 PCP 発症のハイリスク患者を抽出し、その症例には血中 β -D glucan 陰性時からの ST 合剤予防投与も必要と考えられた。

E. 結論

インフリキシマブ投与 RA 患者における血中 β -D グルカン測定は主として PCP のモニターに非常に有用であり、この測定値による ST 合剤予防投与の有用性も示唆された。しかし PCP 発症をなくすためには、ハイリスク患者を抽出し、そうした患者に β -D グルカン陰性時から ST 合剤予防投与を開始する必

要性も考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Kameda H, Ishigami H, Suzuki M, Abe T, Takeuchi T. Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adapter proteins activated by platelet-derived growth factor. *Clin Exp Immunol* 2006;144:335-341.
- ・ Sekiguchi N, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of bucillamine, a d-penicillamine analogue, in patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006;16:85-91.
- ・ Takeuchi T, Amano K, Kameda H. Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration* 2006;26:148-159.
- ・ Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K, Nishi E, Ogawa H, Takeuchi T. Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 381-388.
- ・ Kameda H, Okuyama A, Tamaru J-I, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* (in press).
- ・ Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchii T. Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatol* 2007;17(1):28-32.
- ・ 亀田秀人、竹内勤：関節リウマチ。山本一彦

編. 臨床免疫学 - 基礎研究の進歩と最新の臨床- 日本臨床社, 大阪, 261-266, 2005.

・ 竹内 勤、亀田秀人、天野宏一: 抗リウマチ薬の薬剤性肺障害. 日本医師会雑誌 134(11):2148-2153, 2006.

・ 亀田秀人, 竹内勤: 抗リウマチ薬による間質性肺炎、結核. Ortho Community 18:7-8, 2006.

・ 亀田秀人, 奥山あゆみ, 関口直哉. 乾癬性関節炎に対する TNF 阻害薬の効果. リウマチ科. 2006;35:397-401.

・ 長澤逸人, 亀田秀人, 竹内勤. 生物学的製剤による抗サイトカイン療法. Medicina 2006;43:972-975.

・ 亀田秀人、竹内勤. 関節評価の実際と課題. リウマチ科 2006;36:260-265.

・ 亀田秀人, 竹内勤. エタネルセプト: 使い方と市販後調査. Mebio 2006;23:52-58.

・ 亀田秀人. エタネルセプトの使い方と注意すべき副作用. 治療 2007;89(2): 308-312.

2. 学会発表

・ 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 武井博文, 西英子, 鈴木勝也, 天野宏一, 竹内勤. インフリキシマブの関節破壊阻止効果と臨床的活動性評価による関節破壊予測. 第103回日本内科学会講演会. 2006年4月, 横浜

・ 亀田秀人. エタネルセプト. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006年4月, 長崎

・ 関口直哉, 西英子, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 長澤逸人, 亀田秀人, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 末梢血 TNF- α 産生能/CRP を指標としたインフリキシマブ有効性予測に関する検討. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006年4月, 長崎

・ 長澤逸人, 亀田秀人, 西英子, 関口直哉, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 疾患活動性指標による関節リウマチ (RA) 患者の関節破壊進行の予測. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006年4

月, 長崎

・ Nagasawa N, Kameda H, Sekiguchi N, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T. Association of the joint destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA) by the indicators of clinical disease activity and the patient's quality of life (QOL). The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia

・ Okuyama A, Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T, Successful control of methotrexate-refractory psoriatic arthritis with infliximab. The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia

・ 関口直哉、西英子、武井博文、小川祥江、鈴木勝也、長澤逸人、津坂憲政、亀田秀人、天野宏一、竹内勤. 末梢血 TNF- α 産生能を指標としたインフリキシマブ有効性予測に関する検討. 第34回日本臨床免疫学会総会. 2006年10月, 東京.

・ 奥山あゆみ、亀田秀人、関口直哉、天野宏一、竹内勤. 乾癬性関節炎に対するインフリキシマブ療法の有用性. 第34回日本臨床免疫学会総会. 2006年10月, 東京.

・ Kameda H, Suzuki M, Ishigami H, Sakai H, Abe T, Takeuchi T. Proliferation of synovial fibroblast-like cells is synergistically enhanced by the infiltration of T lymphocytes and the stimulation with platelet-derived growth factor. 70th Annual Scientific meeting of ACR, November 2006, Washington DC, USA.

・ Suzuki K, Takei H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: Significant role of blood concentration measurement for preventing severe adverse events. 70th Annual

Scientific meeting of ACR, November 206,
Washington DC, USA.

・奥山あゆみ、西英子、亀田秀人、関口直哉、
長澤逸人、鈴木勝也、武井博文、天野宏一、竹
内勤. 2 度の MTX 投与に関連して異なる病像の
呼吸器障害を呈した関節リウマチ (RA) の 1 例.
第 17 回日本リウマチ学会関東支部学術集会.
2006 年 12 月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表 1. インフリキシマブ投与 117 例中、PCP 非発症の
血中 β -D glucan 陽性者 10 例の経時変化

	0 W	6 W	14 W	22 W	30 W	38 W	46 W	54 W
44, F	27.4		57.7					
46, F	22.7							
70, F			133 (ST開始)	27.8	26.5	36.9	35.8	
64, F			96.9 (ST開始)					
67, F			25.3 (ST開始)					
49, F				22	26.9		22.3	31.5
24, F				26.3				
56, F					29			
65, F								29.3
49, F								29.5

関節リウマチにおける関節液あるいは培養滑膜細胞からのシトルリン化抗原検出について

分担研究者 沢田哲治 東京大学医学部附属病院 アレルギーリウマチ内科 (助手)

研究要旨

研究目的: 抗 CCP (Cyclic citrullinated peptide) 抗体をはじめ、シトルリン化ペプチドに対する自己抗体は関節リウマチ(RA)に特異性の高い血清マーカーであり、早期診断や予後予測因子としての有用性が期待されている。抗シトルリン化ペプチド抗体の認識する生体分子としてはフィブリノゲン、フィブリン、ビメンチンなどが知られているが、RA 特異的なシトルリン化自己抗原についての詳細は不明である。今回私たちは関節液中にシトルリン化抗原が存在するか否か検討を行った。

方法: RA または変形性関節症 (OA) 患者から関節液を採取し、遠心により細胞成分を除いて実験に用いた。

(1) 希釈した関節液をプロタミン-アガロースやヘパリン-アクリルビーズ、コラーゲン-アガロースと一定時間インキュベーションしたのちに洗浄し、SDS-PAGE 用バッファーで処理し、プロタミン・ヘパリン・コラーゲン結合分画を精製した。そして Western blot を行い、抗シトルリン抗体 (Upstate 社) やメンブレンを化学修飾したのちに Senshu (anti-modified citrulline) 抗体を用いてシトルリン化抗原の検出を行った。

(2) フィブリノーゲン由来のシトルリン化ペプチドに対するモノクローナル抗体と Senshu 抗体を用いた ELISA によりシトルリン化フィブリノーゲンを定量した。

結果: ヘパリン-アクリルビーズと結合する分画にはシトルリン化抗原は検出されなかった。一方、プロタミン-アガロースまたはコラーゲン-アガロースと結合する分画を用いて解析を行ったところ、RA 関節液の一部でシトルリン化抗原が検出された。しかし、コントロールの OA 関節液ではシトルリン化抗原は検出されなかった。また、RA 関節液でも細胞数の少ない関節液ではシトルリン化抗原は検出されなかった。RA 関節液ではシトルリン化フィブリノーゲンが検出された。

考察: RA 関節液中には多くのシトルリン化抗原が存在することが示された。シトルリン化に関連する酵素などは不明であるが、変形性関節症や細胞数の少ない関節液ではシトルリン化抗原はほとんど検出できず、好中球 PADI4 が関与している可能性はあると思われる。

結論: RA においては関節局所でシトルリン化ペプチドに対する自己免疫反応が起こっていると想定されている。しかし、自己抗原となる PADIs の基質を含め、抗 CCP 抗体産生機転の詳細には不明な点が多い。今回の検討により、関節リウマチ患者の関節液中シトルリン化抗原の一部を粗精製し、ウエスタンブロット

A. 研究目的

抗 CCP (Cyclic citrullinated peptide) 抗体をはじめ、シトルリン残基を含むペプチドに対する自己抗体は関節リウマチ(RA)に特異性の高い血清マーカーであ

り、早期診断や予後予測因子としての有用性が期待されている。ペプチド中のシトルリン残基は Peptidylarginine deiminases (PADIs)による翻訳後修飾として作られる。PADIs には 1-4、6 のサブタイプが

存在するが、特に PADI4 は遺伝子多型が mRNA 安定性と RA 疾患感受性に関係することから近年注目されている。一方、抗シトルリン化ペプチド抗体の認識する生体分子としてはフィブリノゲン、フィブリン、ビメンチンなどが知られているが、RA 特異的なシトルリン化自己抗原についての詳細は不明である。今回私たちは関節液中にシトルリン化抗原が存在するか否か検討を行った。

B. 研究方法

ヘパリンまたは EDTA 試験管を用いて、RA 患者または変形性関節症 (OA) 患者から関節液を採取し、遠心により細胞成分を除いて実験に用いた。

(1) 希釈した関節液をプロタミン-アガロースやヘパリン-アクリルビーズ、コラーゲン-アガロース (Sigma) と一定時間インキュベーションしたのちに洗浄し、SDS-PAGE 用バッファーで処理した。そして一次元または二次元で展開した後に Western blot を行い、抗シトルリン抗体 (Upstate 社) やメンブレンを化学修飾したのちに Senshu (anti-modified citrulline) 抗体を用いてシトルリン化抗原の検出を行った。

(2) フィブリノーゲンの 16 番アルギニン、252 番アルギニンをシトルリンに置換した合成ペプチドをマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体 (理化学研究所鈴木博士より供与) と Senshu (anti-modified citrulline) 抗体を用いて sandwich ELISA を行い、関節液中のシトルリン化フィブリノーゲンを測定した。

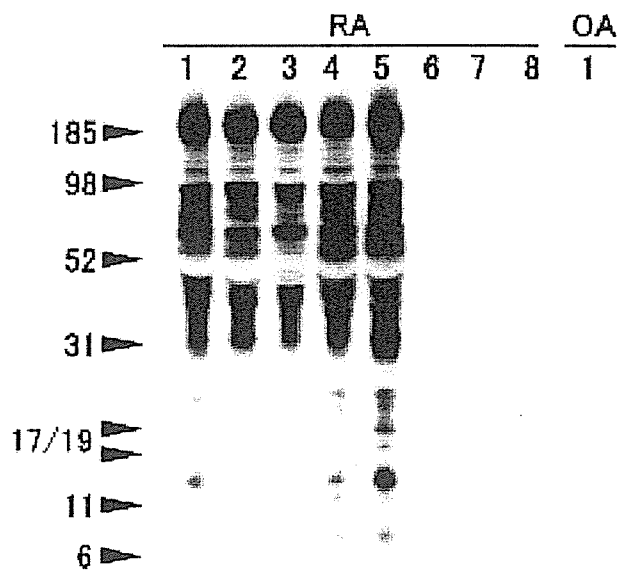
(倫理面への配慮)

本研究は機能解析実験であり、ゲノム研究ではない。検体は診療上関節穿刺が必要な症例において採取した関節液が余った場合に、文書により同意を得て実験に用いた。

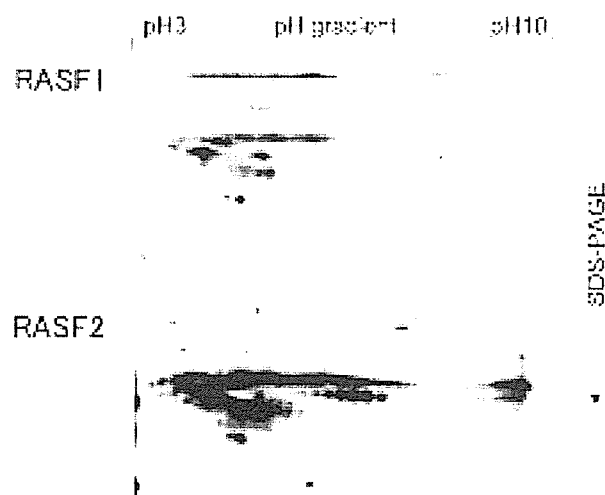
C. 研究結果

プロタミン結合分画として、RA 関節液でシトルリン化抗原が検出された。OA や細胞数の少ない RA

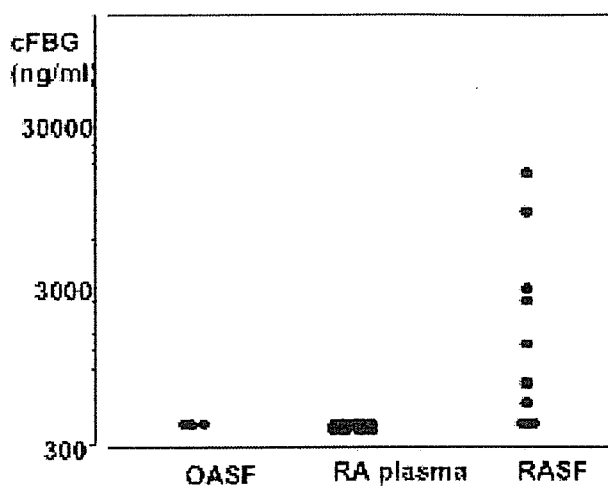
関節液 (レーン 6-8) ではシトルリン化抗原はほとんど検出されなかった。



また、二次元電気泳動においてもプロタミン結合分画には数多くのシトルリン化ペプチドが含まれることが示された。



(2) フィブリノーゲンの 16 番または 252 番のアルギニンをシトルリンに置換したペプチドに対するモノクローナル抗体と抗シトルリン抗体 (Anti-modified citrulline (Senshu) antibody) を用いて、ELISA (下記) や IP-Western blotting (データは示さず) により、RA 関節液中にシトルリン化フィブリノーゲンを同定した。



D. 考察

今回の検討により、RA 患者の関節液中にはシトルリン化フィブリノーゲンあるいはプロタミン結合分画ペプチドをはじめ、数多くのシトルリン化抗原が存在することが明らかとなった。シトルリン化反応の場や関与するシトルリン化酵素は不明であるが、プロタミン結合分画のシトルリン化ペプチドは関節液細胞（主に好中球）の多い関節液で検出されていたことから、好中球 PADI4 が関与している可能性はあると思われる。また、シトルリン化フィブリノーゲンに関しては、16 番のアルギニンがシトルリンに置換されたフィブリノーゲンはトロンビンによる切断を受けず、フィブリンへの重合反応が起きない可能性がある。このような異常シトルリン化フィブリノーゲンの集積が関節リウマチの病態形成に関与している可能性も考えられる。

E. 結論

RA の関節液中にはシトルリン化フィブリノーゲンを含め多くのシトルリン化抗原が存在することを明らかにした。今後これらシトルリン化抗原の詳細を検討し、関節リウマチの病態解明（生物学的製剤の有用性予測を含め）のバイオマーカーとしての有用性の可能性を検討したい。

F. 健康危険情報

特記事項はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, Ohsaka M, Inoue T, Yamada R, Yamamoto K. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 65(8):1013-20,2006

・Okazaki Y, Suzuki A, Sawada T, Ohtake-Yamanaka M, Inoue T, Hasebe T, Yamada R, Yamamoto K. Identification of citrullinated eukaryotic translation initiation factor 4G1 as novel autoantigen in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* 341(1):94-100,2006.

2. 学会発表

・Tetsuji Sawada, Shiori Hashimoto, Ryo Yamada, Akari Suzuki, Wakako Sato, Yasunobu Takizawa, Masakazu Nagashima, Tetsufumi Inoue, Kazuhiko Yamamoto. Identification of Citrullinated p53 as Novel Autoantigen in Rheumatoid Arthritis. ACR Poster Session A (419/419) (14) RA: Human Etiology and Pathogenesis I. The 70th ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Washington, D.C. November 10-15 2006

H. 知的財産権の出願・登録

なし

関節リウマチに対する TNF 阻害剤の効果・安全性・医療経済学に関する研究

分担研究者 中島敦夫 日本医科大学大学 医学部 リウマチ科 助教授

研究要旨 TNF 阻害剤であるインフリキシマブとエタネルセプトの効果の差異を検討した。短期的な有効性は両薬剤ともほぼ同等であるが、インフリキシマブは長期使用にともなう効果減弱がみられ、投与一年後での継続性ならびに有効性はエタネルセプトの方が優れていた。中止に至る副作用の発現率は両群ともそれ程変わりなかったが、肺合併症に関してはエタネルセプト群でやや多い傾向がみられた。マルコフモデルを用いた医療経済学的検討では、エタネルセプトは非常に高価な薬剤ではあるが、その費用対効果は従来の治療である MTX と比較しても、許容範囲内であることが推察された。

A. 研究目的

生物学的製剤である TNF 阻害剤は、その劇的な抗炎症効果ならびに関節破壊抑制効果より、関節リウマチ治療の中心となりつつある。本邦では現在 2 剤の TNF 阻害剤が、関節リウマチへの適応を有しているが、今後も数剤の生物学的製剤が使用可能になる予定である。しかしながら、2 つの TNF 阻害剤のいずれを治療の第一に選択すべきかの基準がなく、現状では投与方法ならびに管理方法の差異により選択されていることが多いと予想される。そこで本研究では 2 剤の TNF 阻害剤の効果の差異と、その重大な副作用である肺障害に関して検討をおこなった。

また TNF 阻害剤はその劇的な効果の反面、非常に高価であり、従来の治療に比べ、医療費をかける価値が TNF 阻害剤にあるか不明である。そこでエタネルセプトに関して、医療経済学的側面からの有効性を検討した。

B. 研究方法

生物学的製剤であるインフリキシマブ (n=40) もしくはエタネルセプト (n=41) の投与を 3 ヶ月以上受

けた患者において、インフリキシマブとエタネルセプトの効果と副作用を比較検討した。また KL-6 の推移が、TNF 阻害剤の重大な合併症のひとつである間質性肺炎の発症予測因子となりえるか検討した。

エタネルセプトの医療経済学効果は、MTX を対照とした臨床効果・薬価・薬剤による HAQ の改善率・継続率などを考慮し、マルコフモデルを用いたシミュレーションを行い、QALY (quality adjusted life year) で評価した。

(倫理面への配慮)

患者背景の検討では、個人の名前を特定できるようなものは一切使用せず、かつ個人情報もコンピューター上においても記録/使用しなかった。

C. 研究結果

調査時に DAS28 で Moderate response 以上であったのは、インフリキシマブ群で 65%、それに対しエタネルセプト群では 88%であった。DAS28 での寛解を達成した比率もエタネルセプト群では高かった (インフリキシマブ 10% vs エタネルセプト 17%)。継続率もエタネルセプト群のほうが高かつ

た。エタネルセプト群では、昨年報告したエタネルセプト自己輸入患者での成績と比較すると、明らかに成績が改善されており、これは併用薬である MTX の投与量の増加が関与しているものと考えられた。中止に至る副作用の発現率は両群ともそれ程変わりがなかったが、肺合併症に関してはエタネルセプト群でやや多い傾向がみられた。KL-6 による検討では、経過中に間質性肺炎が増悪した症例で、KL-6 の上昇が観察された。しかし KL-6 が高値・増加した症例の中には胸部 HR-CT 上変化の見られない症例もあり、KL-6 のみから間質性肺炎の出現・増悪を予測することは困難であると考えられた。

薬剤経済学的効果の検討で、マルコフモデルを用いたシミュレーションからは、エタネルセプトは MTX と比較して、より高い QALY を得られた (表 1)。それにかかる費用は英国で設定された許容の範囲内であることより、ETN の費用対効果は従来の治療と比較しても、十分許容範囲内であると考えられた。

D. 考察

関節リウマチ治療において、インフリキシマブとエタネルセプトはいずれも有効であるが、長期的にみるとエタネルセプトのほうが有効率ならびに継続率で優れていた。これは一つには欧米と同じ量のエタネルセプトが本邦で使用できること、そして本邦では欧米より少ない量のインフリキシマブしか使用できないことが関与しているものと考えられる。しかし、併用薬をうまく使用することにより、インフリキシマブとエタネルセプトの有効性を高められる可能性があり、今後の検討が必要である。医療経済学的検討では、エタネルセプトは標準治療薬である MTX と比較すると、非常に高価ではあるが、より優れた HAQ の改善効果より、医療費以外の経済損失が少なくなり、結果として費用対効果があらわれたものと考えられる。生物学的製剤は人工関節手術などの外科的治療の減少も期待されており、より高い医療経済的効果が得られるものと想像され、今後長期的な検討が必要である。

E. 結論

結論：インフリキシマブとエタネルセプトはいずれも有効であるが、エタネルセプトのほうが有効率ならびに継続率で優れていた。我々の症例では肺合併症に関してはエタネルセプト群でやや多い傾向がみられた。またエタネルセプトの費用対効果は従来の治療と比較して、許容範囲であることが推察された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamata, S Kamijo, A Nakajima, A Koyanagi, H Kurosawa, H Yagita, K Okumura. Involvement of TNF-like weak inducer of apoptosis in the pathogenesis of collagen-induced arthritis. *J. Immunol.* 2006. 177: 6433-6439.
- 2) M Tanno, I Nakamura, K Ito, Hi Tanaka, H Ohta, M Kobayashi, A Tachihara, M Nagashima, S Yoshino, A Nakajima. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan- A preliminary analysis. *Mod Rheumatol.* 2006. 16: 77-84.
- 3) A Nakajima. Application of cellular gene therapy in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2006. 16: 269-334.
- 4) S Kamijo, A Nakajima, K Ikeda, K Aoki, K Ohya, H Akiba, H Yagita, K Okumura. Amelioration of bone loss in collagen-induced arthritis by neutralizing anti-RANKL monoclonal antibody. *Bioch. Biophys. Res. Com.* 2006. 347: 124-132.
- 5) A Nakajima, S Kamijyo, T Yoshioka. Visualization of antigen-specific T cell in living arthritic mice. *J. Nippon Med. Sch.* 2006. 73: 298-299.

2 学会発表

・関節リウマチに対するインフリキシマブとエタネルセプトの1年成績の比較

中島敦夫、岩川賀世、竹之内研二、永島正一、石神伸、高橋央

第50回日本リウマチ学会総会・学術集会

・当科におけるインフリキシマブの治療成績の有効例と無効例の背景因子の比較

岩川賀世、竹之内研二、石神伸、高橋央、中島敦夫

第50回日本リウマチ学会総会・学術集会

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

治療	費用 (百万円)	QALY	Cost utility (百万円/QALY)
標準 (MTX)	17.60	6.80	
エタネルセプト	23.99	9.36	2.50

表1 エタネルセプトの費用対効果

エタネルセプトの治療の費用は標準的な治療よりも患者一人当たり639万円高かったが、エタネルセプト治療群の患者では2.56 QALYsの改善が認められた。エタネルセプトによる増分費用対効果比は1 QALYあたり250万円であった。欧米の基準を参照すれば、RA患者に対する etanercept 療法は、日本においても十分 cost-effective な治療方法と思われる。

RA 治療に用いられる生物製剤の医薬経済学的評価研究に関する研究

分担研究者	津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学客員教授
研究協力者	福田 敬	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学客員助教授
研究協力者	五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学博士課程
研究協力者	成 倫慶	東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学研究生

研究要旨 生物学的製剤インフリキシマブと、既存の抗リウマチ薬メトトレキサートとを比較する費用効果分析と費用効用分析を行った。短期の直接費用のみを考慮した場合、ICER は ACR50 達成 1 人増加あたり 400 万円、1QALY 増加あたり 2,000 万円とかなり高額になった。生物学的製剤の費用対効果を適切に評価するためには、長期のコスト・アウトカムデータを組み込んだ経済評価が不可欠である。

A. 研究目的

RA 生物学的製剤に関して、メトトレキサート (methotrexate: MTX, リューマトレックス®) に代表される既存の抗リウマチ薬との費用効果分析 (cost-effectiveness analysis: CEA) を、モデルを使って実行する。

B. 研究方法

MTX 抵抗性の RA 患者に対して、MTX に加えてインフリキシマブ (infliximab: IFX, レミケード®) を投与した群と、MTX を継続投与する群の 2 群について、費用と治療効果とを比較する費用効用分析を行うための判断樹モデルを構築するために必要なコストとアウトカムを確定・収集した。

分析は社会の立場をとった。つぎにあげる費用と効果を吟味する判断樹モデルを構築した。分析期間は RA の治療効果判定期間として適当な 6 ヶ月をとり、専門医の意見と生物学的製剤の使用ガイドラインとをもとに標準治療を仮定してコストを算出した。治療効果については、

国内臨床試験 (2006) の結果を用いた。

(1) コストデータ

1) 直接コスト：初診料・再診料・検査料・薬剤費 (診療報酬より算出)、外来診療費 (患者及び介助者の交通費を含む。一部のデータは「リウマチ友の会」データによる)、有害事象の治療費 (DPC および疾患別医療費の推計データによる)。

2) 間接コスト：患者と介助者の労働損失。

(2) アウトカムデータ：

プライマリ・アウトカムとして ACR50 を、セカンダリ・アウトカムとして ACR20 と質調整生存年 (Quality-Adjusted Life Years: QALY) を用いた。QALY は HAQ スコアの変化から換算して算出した。それぞれについて増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) を算出した。

(倫理面への配慮)

個人情報が含まれるデータソースは用いない

め、配慮する必要はない。

C. 研究結果

(1) コスト

IFX +MTX と MTX 継続投与両群のコストの集計結果を、費用の分類別に Table 1 に示す。

Table 1 IFX+MTX vs MTX 両群のコスト(種類別)

	IFX+MTX	MTX	差分
直接医療費 (薬剤費)	930,454	67,723	862,731
直接医療費 (薬剤以外)	51,983	28,151	23,832
直接非医療費 (交通費)	12,000	12,000	0
合計	982,437	95,874	886,563

(2) アウトカム

IFX +MTX と MTX 継続投与両群のアウトカムの集計結果を、アウトカム指標別に Table 2 に示す。

Table 2 IFX+MTX vs. MTX 両群のアウトカム

	IFX+ MTX	MTX	差分
ACR50	30.60%	8.50%	22.10%
ACR20	61.20%	23.40%	37.80%
QALY 変化	0.064	0.021	0.043

(3) ICER

IFX+MTX の MTX 継続投与に対する ICER を、アウトカム指標ごとに Table 3 に示す。

Table 3 アウトカム指標ごとの ICER

	コスト差分	アウトカム差分	ICER
ACR50	886,563 円	22.10%	401 万円/ 1 人増加
ACR20	886,563 円	37.80%	234 万円/ 1 人増加
QALY 変 化	886,563 円	0.043	2,061 万円/ 1QALY 増加

D. 考察

費用効果分析と費用効用分析の結果、生物学的製剤インフリキシマブの既存薬に対する ICER の値は、ACR50 では達成患者 1 人増加あたり 400 万円、ACR20 では 234 万円、1QALY 増加あたりでは 2,000 万円を超えた。世界的には 1QALY 増加あたり 500 万円から 600 万円が受け入れ可能な上限とされており、2,000 万円はこの水準を大きく超過してしまう。

ただ、この分析の結果のみをもって、「生物学的製剤は既存は極めて不利なものとなる。

また、今回 QALY 算出に用いた HAQ スコアは主に能力障害の評価を主眼としており、短期間での QALY 改善の評価は若干困難な部分がある。疾患活動性を評価する DAS28、患者の主観的満足度を反映する VAS スコアなども視野に入れた、適切な QoL 評価尺度の確立が望まれる。このようなデータを組み込んで初めて、生物学的製剤の正当な評価が可能になると考える。

E. 結論

直接費用のみを考慮した短期間の経済分析では、生物学的製剤の費用対効果は悪くなる。正当な評価のためには、コスト・アウトカム共に広範かつ長期間のデータを組み込んだ解析が望まれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・津谷喜一郎, 五十嵐中, 成倫慶. 関節リウマチ治療の費用対効果. 内科 2007; 99 (4) (刊行予定).