

※本用紙をコピーしてご利用ください。

(別添5) 転院連絡簿B〔メビックス連絡用〕

メビックス  
Fax 送付先

03-3554-2345

転院連絡簿B〔メビックス連絡用〕

送信者の  
Fax 番号

— —

※本研究の参加施設に転出する際、メビックスへご送付ください。

記載日： 20 年 月 日

転院前の施設名(部署名)： ( )

担当医師名： \_\_\_\_\_

No	転院日	性別	患者識別番号 (施設別アルファベット-数字5桁)	転出先施設名	担当医
1	20 / /	男・女	□—□□□□□		
2	20 / /	男・女	□—□□□□□		
3	20 / /	男・女	□—□□□□□		
4	20 / /	男・女	□—□□□□□		
5	20 / /	男・女	□—□□□□□		
6	20 / /	男・女	□—□□□□□		
7	20 / /	男・女	□—□□□□□		
8	20 / /	男・女	□—□□□□□		
9	20 / /	男・女	□—□□□□□		
10	20 / /	男・女	□—□□□□□		

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

## インフリキシマブ投与 RA 症例における HAQ 寛解

研究分担者 竹内 勤 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 教授

研究協力者 長澤逸人 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 助教

### 研究要旨

優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す TNF 阻害生物学的製剤が患者の機能的予後改善にどのように寄与しているかは不明な点が多い。そこで、教室でキメラ型抗 TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブが導入され継続して投与された67例を対象に、HAQによって患者 ADL を評価した。投与6週後には、臨床的に意味のある最小改善値とされる0.22以上の改善を来し、さらに投与54週後には、日常生活動作にほとんど不自由を感じない HAQ 寛解に達する症例が30%を超えた。HAQ 寛解と関連する要因は、投与後の臨床的効果を反映する DAS 平均値と、インフリキシマブ投与前の関節破壊進行度を示す OW-TSS (Total Sharp Score) であった。臨床的寛解に至った症例で HAQ 寛解となるためのインフリキシマブ投与前の TSS は約60で、HAQ 寛解を目指すためには、これ以前にインフリキシマブを投与する必要が示された。

### A. 研究目的

優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す TNF 阻害生物学的製剤によって投与された患者の ADL がどの程度改善されるかに関しては、欧米を中心に多くの報告がある。しかし本邦におけるエビデンスは十分でなく、また、臨床的効果、関節破壊抑制効果が ADL 改善にどのように寄与しているかは不明な点が多い。これを明らかにすることを目的として、教室でキメラ型抗 TNF $\alpha$  抗体インフリキシマブが投与された症例において単変量、多変量解析を行ない種々の検討を加えた。

### B. 研究方法

1) 対象: 2003年9月から2006年3月までにインフリキシマブを開始された121例のうち102週まで継続投与された67例(年齢53.5 $\pm$ 11.7歳、男性6例)を対象として、各種臨床パラメーターとの関連を JMP6.0 系解析ソフトを用いて単変量および多変量解析を施行した。

2) 解析: インフリキシマブ 3 mg/kg を 0 週目、2 週目、6 週目、以後原則として 8 週間隔で投与し、各来院日の DAS 評価項目、血清 MMP-3 値、CRP、HAQ を測定した。OW と 54W、102W の手・足の X-p は、vdH-Sharp 法により盲検下で 2 名によって読影した (図 1)

#### (倫理面への配慮)

当研究プロトコルは、当大学倫理委員会に提出し、承認が得られている。研究へのエントリーは患者の自由意志に基づいている。

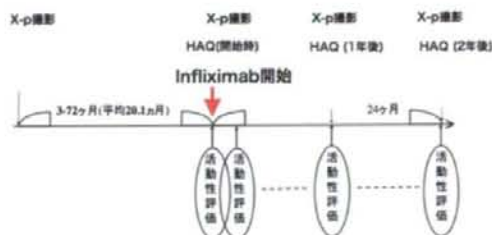
### C. 研究結果

1) 患者背景: 罹病期間は 8-370 ヶ月 (平均 8.7 年; 104.5 $\pm$ 86.8 ヶ月)、RF 陽性は 58 例 (86.6%; 17-1080 IU/ml)、

DMARD 平均使用数 (MTX 含む) 2.4 $\pm$ 1.6、MTX 投与期間は 1-235 ヶ月 (平均 38.4 $\pm$ 43.1)

MTX 投与量は 6 mg/週: 10 例、8 mg/週: 37 例、10-20 mg/週: 20 例、平均 8.7 mg/週であった。

図 1 研究方法



2) インフリキシマブ投与前の HAQ、臨床パラメーターの多変量解析: OW-HAQ と年齢、罹病期間、OW-TSS とは有意の相関を認めず、OW-DAS とは順位相関係数 0.5245 (<0.0001) の相関を示した (図 2)。一方、OW-TSS とは、罹病期間、RF との間に、それぞれ 0.6108、0.3581 の順位相関係数を示す相関を認めた。OW-TSS と罹病期間の相関は、罹病期間が長い程関節破壊の程度が強い事は容易に想像されるが、RF 力値が高い程、OW-TSS が高値となる点は興味深い。インフリキシマブ投与前の MTX を中心とした治療では、RF 力値の高い予後不良例で

は関節破壊の進行が速い事を反映した成績と考える事が可能である。MTX用量と年齢が負の相関を示した事は、高齢者で副作用等によってMTX最高用量が若年者よりも低かったことを反映したものと考えられる。

図2 インフリキシマブ投与前の各種臨床パラメーターの相関



3) インフリキシマブ投与後のHAQの推移とHAQ寛解：インフリキシマブ投与前のHAQは1.6と、患者背景と合致するADL障害の強い状態を示していた。しかし投与6週目には、臨床的に意味のある改善(Minimum Clinically Important Difference:MCID)といわれる0.22を上回る改善を示し、54週から102週には1.1-1.2まで改善を示した。一方、対象患者の年齢を考慮して日常生活がほとんど不自由なく送れるレベルとされるHAQ. 5以下をHAQ寛解と定義すると31.3%がこの基準を満足していた。この54週HAQ寛解と関連する主要な臨床パラメーターは、この間の臨床的効果を反映するDAS平均値と、0w-TSSであった。

4) 臨床的寛解例におけるHAQ寛解を規定する0w-TSS：臨床的寛解に至った27例を対象にして、インフリキシマブ投与前のTSSがHAQ寛解に及ぼす影響をロジスティック回帰した。このモデルを用いて95%の確立でHAQ寛解となる0w-TSSを逆推定すると59.4が得られた。

#### D. 考察・E. 結論

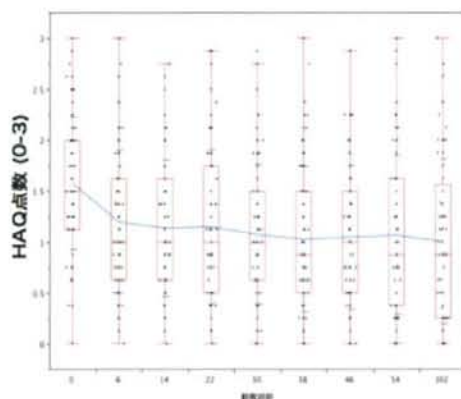
インフリキシマブ投与54週後に、日常生活動作にほとんど不自由を感じないHAQ寛解に達する症例は30%を超えた。HAQ寛解と関連する要因は、投与後の臨床的効果を反映するDAS平均値と、インフリキシマブ投与前の関節破壊進行度を示す0w-TSSであった。臨

床的寛解に至った症例でHAQ寛解となるためのインフリキシマブ投与前のTSSは約60で、HAQ寛解を目指すためには、TSS60となる以前にインフリキシマブを投与する必要が示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

図3 インフリキシマブ投与後のHAQの推移



#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:189-94, 2008.
  2. Sekiguchi N, Kawachi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47:780-88, 2008.
  3. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H,

- Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum* 18:146-52, 2008.
4. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, and Goto H. Clinical radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in aquired immunodeficiency syndrome: A multicenter study. *Intern Med* 47:915-23, 2008.
  5. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa Y, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Saito E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, and Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheum* 18:447-454, 2008.
  6. Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, and Sawada T. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 18 : 442-446, 2008.
  7. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* in press, 2008.
  8. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* in press, 2008.
  9. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, and Kishimoto T. Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI) : significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheum* 19:12-19, 2009
  10. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Takeuchi T: Single Center Prospective Study of Tacrolimus Efficacy and Safety in Treatment of Rheumatoid Arthritis, *Rheum. Int*, 29(4): 431-6, 2009
  11. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA:alts association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheumatol* (in press).
- 2.学会発表
1. Tsutomu Takeuchi. Japanese PMS for Etanercept. 8th Asia Pacific League Against Rheumatism, 2008.
  2. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai,

- T. Takeuchi, T. Mima, T. Suwabe, Y. Kawata, T. Kakehi. Relationship between serum IL-6 levels after to cilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis(RA) patients. 9th annual meeting for European League Against Rheumatisam, 2008.
3. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safety and effectiveness of etanercept in patients with moderate and high rheumatoid arthritis disease activity: results from a large Japanese post-marketing surveillance study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatisam, 2008.
4. H.Kameda, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, T. Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between etanercept(ETN) plus methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 24-week results from the JESMR study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatisam, 2008.
5. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safty and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese post marketing surveillance9th annual meeting for European League Against Rheumatisam, 2008.
6. Hideto Kameda, Yukitaka Ueki, Kazuyoshi Saito, Shouhei Nagaoka, Toshihiko Hidaka, Tatsuya Atsumi, Michishi Tsukano, Tsuyoshi Kasama, Shunichi Shinozawa, Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between Etnercept(ETN) plus Methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
7. Suzuki K, Amano K, Kameda H, Sekiguchi N, Abe H, Nagasawa H, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, Takeuchi T·Risk factors and therapeutic outcome of aspergillosis in patients with collagen vascular diseases. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.
- H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得  
特になし
  2. 実用新案登録  
特になし
  3. その他  
特になし

関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究  
～メタボリック症候群の併発と治療効果との関連性から～

分担研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
研究協力者 齋藤和義 同 准教授  
研究協力者 岡田洋右 同 講師

**研究要旨** 関節リウマチ (RA) 患者の寿命は一般より短く、心・脳血管障害は重要な死因である。RA の病態形成過程には、TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインが中心的に関与する。また、TNF $\alpha$  を中心とした慢性炎症病態は、インスリン抵抗性を介してメタボリック症候群を惹起し、動脈硬化症や脂質代謝異常、糖代謝異常を引き起こして大血管障害を生ずるとされる。一方、RA に対する TNF 阻害薬と MTX の併用療法は寛解導入を可能とし、RA の治療目標にパラダイムシフトを齎した。また、TNF 阻害薬は、脳・心臓血管障害を減少させると報告されるが、その背景・機序に関しては不詳の点が多く、今回は TNF 阻害薬による脂質代謝異常やインスリン抵抗性に対する効果に関して検討を加えた。対象症例は、MTX に治療抵抗性を示し、インフリキシマブで治療した 97 名で年齢 54.2 $\pm$ 12.6、男/女 (13/84 人)、平均ステロイド使用量 (3.5 $\pm$ 1.7mg/day)、BMI (21.1 $\pm$ 2.8kg/m<sup>2</sup>)、BP (123.9 $\pm$ 4.3mmHg)であった。インフリキシマブ投与1年後までに DAS28、CRP は有意に低下し (p<0.01)、逆に HDL-C、血清高分子量アディポネクチン値は有意に増加した (p<0.01)。TNF 阻害薬による高分子量アディポネクチンの改善は、疾患活動性の改善に依存しなかった。以上より、TNF 阻害療法は、RA に対する画期的な抗炎症効果のみならず、滑膜炎とは異なる機序を介した動脈硬化進展阻止が期待され、TNF 阻害療法による心血管イベントによる死亡減少により、生命予後改善となる可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者の寿命は一般より短く、心・脳血管障害は重要な死因である。RA の病態形成過程には、TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインが中心的に関与する。一方、TNF $\alpha$  を中心とした慢性炎症病態は、インスリン抵抗性を介してメタボリック症候群を惹起し、さらに、動脈硬化症や脂質代謝異常、糖代謝異常を引き起こし、大血管障害を生ずるとされる。近年、TNF 阻害薬は、RA の疾患活動性の制御のみならず、骨破壊の抑止効果を有し、さらに、脳・心臓血管障害を減少させると報告される。しかし、その背景・機序に関しては不詳の点が多く、今回は TNF 阻害薬による脂質代謝異常やインスリン抵抗性に対する効果に関して検討を加えた。

#### B. 研究方法

米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準で RA と確定診断され、メトトレキサート (MTX) 6mg/週以上で 3 ヶ月以上治療するにもかかわらず疾患活動性が高い症例に、インフリキシマブ 3mg/kg を 8 週毎に点滴静注した。対象症例は 97 名で年齢 54.2 $\pm$ 12.6、男/女 (13/84 人)、罹患期間 (8.5 $\pm$ 1.5 年)、Steinbrocker 病期 I (14)、II (32)、III (22)、IV (29)、平均ステロイド使用量 (3.5 $\pm$ 1.7mg/day)、BMI (21.1 $\pm$ 2.8kg/m<sup>2</sup>)、BP (123.9 $\pm$ 4.3mmHg)であった。評価項目として DAS28、CRP、及び、高分子量アディポネクチン ( $\mu$ g/mL)、TC (mg/dL)、HDL-C (mg/dL)、その他 SBP (mmHg)、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、IMT (mm)などを経時的に経過観察した。

#### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報に所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

#### C. 研究結果

- ①インフリキシマブ投与1年後までに DAS28、CRP は有意に低下し (p<0.01)、逆に HDL-C、高分子量アディポネクチンは有意に増加した (p<0.01)。
- ②高分子量アディポネクチンの増加率とインフリキシマブ投与前の DAS28、インフリキシマブ投与後の DAS28 改善率との相関は無かった。また、DAS28 5.1、PSL 5mg/day で層別化した 2 群において両群間で高分子量アディポネクチンの増加率に有意差を認めなかった。
- ③年齢、収縮期血圧、BMI などの患者背景因子とは無関係に高分子量アディポネクチンは増加した。
- ④高分子量アディポネクチンは、脂質 (TC HDL-C、CRP、IMT) とも無関係に増加した。
- ⑤インフリキシマブ加療期間中、心血管障害を来たす症例は認められなかった。

#### D. 考察

動脈硬化形成過程において、高分子量アディポネク

チンとTNF $\alpha$ はヒト体内においても拮抗するが、今回の検討から、RAの病態組織に於けるTNF $\alpha$ 産生は、アディポネクチンの低下を介する動脈硬化進展をもたらす。逆に、TNF $\alpha$ の制御はアディポネクチンの改善を介して直接的に抗動脈硬化作用を引き起こす可能性が示唆された。また、TNF阻害薬による高分子量アディポネクチンの改善は、ステロイド用量、年齢や収縮期血圧などの患者背景には無関係に認められた。さらに、TNF阻害薬による高分子量アディポネクチンの改善は、疾患活動性の改善に依存せず、RAの滑膜炎の改善を介さずに、脂質代謝系に直接作用した可能性が示唆された。以上より、TNF阻害薬は、RAに対する画期的な抗炎症効果のみならず、動脈硬化性炎症病態の制御により、その生命予後の改善をも期待できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

TNF $\alpha$ 阻害療法は疾患活動性制御にかかわらず、血清高分子量アディポネクチン値を増加させ、滑膜炎とは異なる機序を介した動脈硬化進展阻止が期待され、TNF阻害療法による心血管イベントによる死亡減少により、生命予後改善となる可能性が示唆された。インフリキシマブ以外のエタネルセプト、アダリムマブの使用においても同様の効果があるのか、また、抗IL-6受容体抗体トシリズマブに関しては臨床成績において脂質関連検査値の上昇といったプロファイルが確認されていることから今後詳細な検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (2008) 18: 146-152
2. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* (2008) 373, 286-291
3. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T. Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 189-195
4. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid

arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* (2008) 55, 213-216

5. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) 23, 278-86
  6. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* (2008) 35, 2249-225
  7. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* (2008) 18, 460-464
  8. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol* (2008) 18, 447-454
  9. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* (2008) 47, 907-913
  10. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 380-388
- ##### 2. 学会発表
1. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A 2 year-extended follow-up of the phase I/II trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
  2. Nakano K, Saito K, Yamaoka K, Sawamukai N, Tokunaga M, Nawata M, Iwata K, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of a calcineurin-inhibitor tacrolimus on refractory interstitial pneumonitis complicated with connective tissue diseases. EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
  3. Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72nd National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月 25-29 日
  4. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Yamanaka H. Clinical and radiological remission of infliximab for RA patients in Japan. The 13<sup>th</sup>



Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Yokohama, 平成20年9月23日～27日

5. Tanaka Y, Nawata M, Iwata S, Yukawa S, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Saito K. TNF inhibitors for elderly patients with rheumatoid arthritis. The 13<sup>th</sup> APLAR Congress, Yokohama, 平成20年9月23日～27日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

- 1) Fas 抗原発現増強剤（特許出願番号：特開2003-171282）
- 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド（特願2005-81972）

2. 実用新案登録

なし

**免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：  
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究**

**—多人工関節手術既往を持つ患者の生命、身体機能予後に関する研究—**

研究分担者 石黒直樹 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻運動形態外科学講座整形外科学 教授

**研究要旨**

関節リウマチは持続する多関節炎が、主症状であり、多人工関節置換術実施例は高い疾患活動性が持続した症例であり、リウマチ患者全体の中でも生命予後が悪いと考えられる。多人工関節置換術実施例 66 例を調査した。この生命予後は 3 関節目の手術実施後約 8 年の経過観察で 15 名（23%）が死亡しており（平均死亡時年齢 69.8 歳）、22 例（33%）が車いすを用いなければならぬ ADL となっていた。高い疾患の持続が生命および身体機能予後を悪化させていることがわかった。これらの患者の生命予後に対する生物学的製剤の効果を検討することは重要である。

**A. 研究目的**

関節リウマチの治療は生物学的製剤により大きく進歩したが、治療のリスクの評価は必須である。関節リウマチは全身消耗性疾患であり、生命予後に罹病期間が大きく関わる。したがって生命予後には罹病期間が長い症例のインシデントが多くインパクトを持つことが予想される。人工関節手術既往をもつ患者は高い疾患活動性が持続していた患者であり、治療リスクも高いと考えられる。本研究の目的は、生物学的製剤介入による生命予後を検討するにあたり、その比較すべき一つのデータとして、生物学的製剤による介入のなかった多人工関節置換術実施例について生命予後を調査することである。

**B. 研究方法**

1998 年～2008 年現在まで 20 年間に名古屋大学医学部附属病院において人工関節置換術は、532 症例、696 関節（肘 37 膝 428 股 231）に行われていた。このうち人工関節 3 関節目を実施された患者について、実施時点から死亡時もしくは現在（2008 10 月）まで追跡調査を行った。

これらの患者について罹病期間（発症年齢）、手術時（3 関節目）年齢、死亡時年齢、経過観察時 ADL などについて記録した。

（倫理面への配慮）

観察研究であり、個人情報管理、匿名化され行われた。

**C. 研究結果**

名古屋大学医学部附属病院にて 3 関節目の人工関節置

換術を行った患者は 72 名いた。うち 66 名について死亡時期、もしくは通院状況が確認された。残りのうち 2 名は死亡のみの情報で、時期については不明であり、4 名は記録等消失しており追跡不能であった。

66 名の手術時平均年齢 60 歳、罹病期間 20 年、平均追跡期間 7.8 年であった。

追跡期間内に 15 名の死亡例があり、手術時年齢は平均 60.9 歳、罹病期間は 17.6 年、死亡までの平均追跡期間 8.8 年、死亡時年齢 69.8 歳であった。

生存 41 例の手術時年齢は平均 59.6 歳、罹病期間は 20.2 年、平均追跡期間 7.5 年であった。これらに死亡例と生存例で有意な差はみられなかった。生存例のうち 22 例（54%）は車いすを使用する ADL となっていた。

また、追跡調査時 10 例（25%）が生物学的製剤を使用していた。（図 1）

**D. 考察**

我々の全頸椎固定（後頭骨—胸椎固定）手術を行ったムチランス RA22 例の調査では、平均 3.6 年の追跡で 10 名（45%）が死亡していた。死亡時年齢 66 歳であった（吉原、松山ら）。生存例と死亡例で手術時年齢は有意な差はなかった（61 歳 vs 62 歳）。死亡例の手術時罹病期間は 27.2 年と長かった（生存例 19.2 年）。多人工関節置換術例、頸椎固定術症例は疾患活動性が高く、長期にわたった症例である。

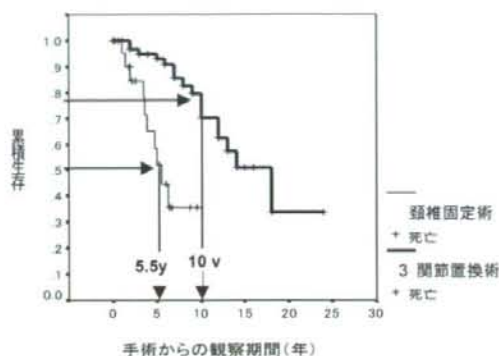


図1: Kaplan-Meier 生存曲線 (全頸椎固定術および多人工関節置換術実施症例について)

これら高度な身体機能障害が生じている例で、生命予後は、一般人口よりも悪いことが確認された。生命予後だけでなく、機能予後も悪く、疾患活動性の持続が、身体的に重大な影響を及ぼすことが示唆された。これらの患者に対する生物学的製剤による治療による生命予後については、肺合併症など背景因子についても十分に検討する必要があると思われる。

生命予後と身体機能予後は密接に関連すると考えられ、医療経済的にも身体機能維持は重要な意味を持つ。名古屋大学及び関連施設において、生物学的製剤使用患者を登録し、機能予後すなわち関節機能に必須と考えられる軟骨の評価についてレントゲンを精密に評価し、検討する予定である。

### E. 結論

高い疾患活動性が持続したと考えられる、多人工関節置換術実施症例は、生命予後および身体機能予後が悪いことがわかった。これらの患者に対する生物学的製剤の生命予後に対する効果を検討を、合併症の有無なども含めて行っていく必要がある。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

・ Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, Toshiaki A Furukawa, Sadao Suzuki, Shinkan Tokudome. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Psychosomatic Research*, in press (2009)

・ Yuji Hirano, Toshihisa Kojima, Yasuhide Kanayama, Hisato Ishikawa, Naoki Ishiguro. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after anti-tuberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Modern Rheumatology*, in press (2009)

・ T Kojima, M Kojima, K Noda, N Ishiguro, AR Poole. Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type II collagen in cartilage in relationship to bone turnover. *Menopause* 15:133-137, 2008

・ Y Hirano, N Ishiguro, M Sokabe, M Takigawa, K Naruse. Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. *J Biotechnol* 133:245-252, 2008 査読有

・ J Wasa, Y Nishida, Y Suzuki, S Tsukushi, Y Shido, K Hosono, Y Shimoyama, S Nakamura, N Ishiguro. Differential expression of angiogenic factors in peripheral nerve sheath tumors. *Clin Exp Metastasis* 25:819-825, 2008 査読有

・ 石黒直樹. 《特集/関節リウマチの新しい治療方針》II 関節リウマチの最新薬物療法と理学療法1. 薬物療法の基本原則と効果判定法. *整形外科* 59:870-875, 2008

・ 石黒直樹. リウマチ性疾患. *整形外科* 59:740-747, 2008

・ 石黒直樹, 小嶋俊久, 杉浦文昭, 土屋廣起, 石川尚人. 関節リウマチ治療の新展開. *日整会誌*. 82:224-229, 2008

・ Nobunori Takahashi, Toshihisa Kojima, H Ogawa, Naoki Ishiguro. Correlation between parathyroid hormone, bone alkaline phosphatase and N-telopeptide of type I collagen in diabetic and non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrology* 12:539-545, 2007

・ Koshima H, Kondo S, Mishima S, Choi HR, Shimpo H, Sakai T, Ishiguro N: Expression of interleukin-1beta, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 in a rotator cuff tear in rabbits. *J Orthop Res* 2007, 25:92-97

・ H Kitoh, T Kitakoji, H Tsuchiya, M Katoh, N Ishiguro. Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones. *Bone* 40:522-528, 2007 査読有

・ S Tsukushi, Y Nishida, M Takahashi, N Ishiguro. Clavicle pro humero reconstruction after wide resection of the proximal humerus. *Clin Orthop* 447:132-137, 2006 査読有

・Masui T, Hasegawa Y, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Suzuki S: Increasing postural sway in rural-community-dwelling elderly persons with knee osteoarthritis. J Orthop Sci 2006, 11:353-358  
・石黒直樹. 関節リウマチの画像診断: X線所見とその評価法. カレントセラピー 2006, 24:13-17  
・石黒直樹. 関節マーカーとしてのストロメライシン. リウマチ科 2006, 35:537-541  
・石黒直樹. 骨関節疾患と分子マーカー. 分子リウマチ 2006, 4:89-90

## 2. 学会発表

・Hiroshi Kitoh, Motoaki Kawasumi, Naoki Ishiguro. Distraction osteogenesis of the lower limbs with transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma.

54 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society. 2008. 3. 2-3. 5, San Francisco (USA)

・石黒直樹, 小嶋俊久, Robin Poole

The relationship between the cleavage of type II collagen by collagenase and cartilage destruction in osteoarthritis

第52回日本リウマチ学会

2008. 4. 20-4. 23 (札幌)

・小嶋俊久, 金山康秀, 平野裕司, 石川尚人, 小嶋雅代, 石黒直樹. 手術治療を行った関節リウマチ患者における生活の質、抑うつ度の検討.

第81回日本整形外科学会学術総会

2008. 5. 22-5. 25

・松山幸弘, 酒井義人, 片山良仁, 今釜史郎, 伊藤全哉, 若尾典充, 石黒直樹, 佐藤公治, 加藤文彦, 湯川泰紹, 神谷光広, 見松健太郎

脊髄内腫瘍はいつ手術をおこなうべきか

第37回日本脊椎脊髄病学会

2008. 4. 24-4. 26 (東京)

・Hiroshi Kitoh, Naoki Ishiguro.

Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma during distraction osteogenesis-clinical and experimental study-

15 Triennial Congress of Asia Pacific Orthopaedic Association. 2007. 9. 9-9. 13, Seoul (Korea)

・Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, Shinkan Tokudome.

Psychological factors and disease status in rheumatoid arthritis patients.

19 World Congress on Psychosomatic Medicine. 2007. 8. 26-8. 31, Quebec (Canada)

・石黒直樹

生物学的製剤と整形外科治療

第40回中国・四国整形外科学会

2007. 11. 24-11. 25 (徳島)

・石黒直樹

ヒアルロン酸の生理活性と軟骨欠損治療への応用: ヒアルロン酸合成酵素とHA分子量変化の意義

第19回日本軟骨代謝学会

2006. 3. 3-3. 4 (横浜)

・石黒直樹

サイトカイン制御と関節リウマチ: 臨床の現状と将来の方向性

第38回日本結合組織学会

2006. 5. 11-5. 12 (前橋)

・石黒直樹

関節リウマチの診断と治療の新展開: 今後の治療の方向性

第79回日本整形外科学会学術総会

2006. 5. 18-5. 21 (横浜)

・Yoshihito Sakai, Yukihiro Matsuyama, Hisatake Yoshihara, Hiroshi Nakamura, Yoshito Katayama, Zenya Ito, Naoki Ishiguro.

Effect of eperisone hydrochloride in the paraspinal muscle blood flow-randomized controlled trial in patients with chronic low back pain.

33 Annual Meeting of the International Society for the Study of the Lumbar Spine. 2006. 6. 13-6. 17, Bergen (Norway)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

特願 2008-241066

「肺炎の治療および予防用医薬組成物」

国立大学法人 名古屋大学

共同出願人: エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし

関節リウマチ(RA)患者の抗 TNF $\alpha$ 療法における抗 cyclic citrullinated peptide (CCP)抗体および IgM-リウマトイド因子 (RF)の推移と予後に関する研究

研究分担者 簗田清次 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 教授  
研究協力者 吉尾 卓 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 准教授  
研究協力者 大西佐知子 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 病院助教

研究要旨

インフリキシマブ投与群およびエタネルセプト投与群の両方において responder 群では抗 CCP 抗体が有意に低下した。この抗 CCP 抗体の低下率は血清 IgG 濃度の低下率に比較して大きかった。抗 CCP 抗体が低下することが生命予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

A.研究目的

抗 TNF $\alpha$ 療法(インフリキシマブ、エタネルセプト)により、RA 患者の抗 CCP 抗体価および IgM-RF 値が減少するか否か、またはこれらの値の変化が RA の活動性と相関するか否かを検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、自治医科大学倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

B.研究方法

インフリキシマブ投与 RA 患者 62 例(男性 8 例、女性 54 例、年齢 21-79 歳、罹病期間 0.3-32 年)およびエタネルセプト投与 RA 患者 45 例(男性 4 例、女性 41 例、年齢 24-80 歳、罹病期間 0.5-33 年)を対象とした【表 1】。抗 CCP 抗体価、IgM-RF 値および血清 IgG、IgM 濃度を市販の ELISA キットにて測定した。

C.研究結果

インフリキシマブ投与 62 例中、抗 CCP 抗体陽性は 53 例(85.4%)、IgM-RF 陽性は 54 例(87.1%)であった。エタネルセプト投与 45 例中、抗 CCP 抗体陽性は 41 例(91.1%)、IgM-RF 陽性は 38 例(84.4%)であった。インフリキシマブ投与群では、22 週目に圧痛関節数、腫脹関節数、CRP、VAS、DAS28 ともに有意に改善した。また、抗 CCP 抗体、IgM-RF も有意に低下し、血清 IgG、IgM も有意に低下していた【表 2】。一方、エタネルセプト投与群では、投与 24 週目に圧痛関節数、腫脹関節数、CRP、VAS、DAS28 ともに有意に改善しており、抗 CCP 抗体も有意に低下していたが、IgM-RF は有意差を認めなかった。また血清 IgG、IgM も低下しなかった【表 3】。

【表 1 患者背景】

	インフリキシマブ	エタネルセプト
年齢	51.9±13.0	56.0±13.7
女性/男性	54/8	41/4
罹病期間(年)	6.3±5.5	8.7±8.1
Stage	I(12), II(24), III(9), IV(17)	I(4), II(16), III(7), IV(18)
Class	1(10), 2(43), 3(8), 4(1)	1(3), 2(27), 3(14), 4(1)
併用薬		
ステロイド	45 (73%)	40 (89%)
ステロイド	4.1±3.3 mg	5.2±3.1 mg
投与量		
メソトレキ	62 (100%)	26 (58%)
サート		
その他	4	3
	サラゾスルファピリジン 2	サラゾスルファピリジン 2
	アクタリット 1	アクタリット 1
	ブシラミン 1	

【表 2 インフリキシマブ結果】

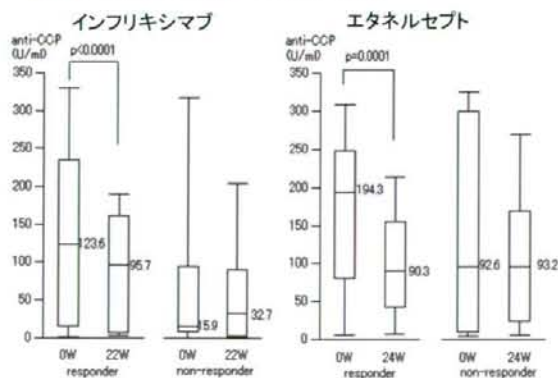
	投与前	22 週	p
DAS28-CRP	5.25(2.7-7.1)	3.45(1.0-6.7)	<0.0001
圧痛関節	8(1-24)	4(0-20)	<0.0001
腫脹関節	8(2-25)	2(0-12)	<0.0001
CRP (mg/dl)	1.76(0.02-10.0)	0.34(0-8.5)	<0.0001
Global health (0-100)	56.5(0-100)	25.5(0-92)	<0.0001
抗 CCP 抗体 (U/ml)	87.9(0.0-414.3)	79.3(0.0-323.0)	<0.0001
IgM-RF (IU/ml)	85.1(0.4-536.3)	32.2(3.8-540.6)	<0.0001
IgG (mg/dl)	1510(970-2900)	1430(900-2700)	0.0006
IgM (mg/dl)	136(36-496)	159(74-450)	<0.0001

	投与前	24週	p
DAS28-CRP	5.12(1.98-7.74)	3.35(0.96-6.56)	<0.0001
圧痛関節	9(1.26)	4(0-17)	<0.0001
腫脹関節	6(1.25)	2(0-18)	<0.0001
CRP (mg/dl)	2.33(0.04-11.31)	0.2(0.01-4.53)	<0.0001
Global health (0-100)	50(4-100)	23(0-90)	<0.0001
抗 CCP 抗体 (U/ml)	180.7(0.9-348.8)	90.7(1.0-335.5)	0.0001
IgM-RF (U/ml)	77.8(2.2-592.3)	62.4(3.22-548.7)	0.1407
IgG (mg/dl)	1440(1030-3060)	1515(820-4720)	0.6155
IgM (mg/dl)	162(66-512)	159(78-466)	0.5704

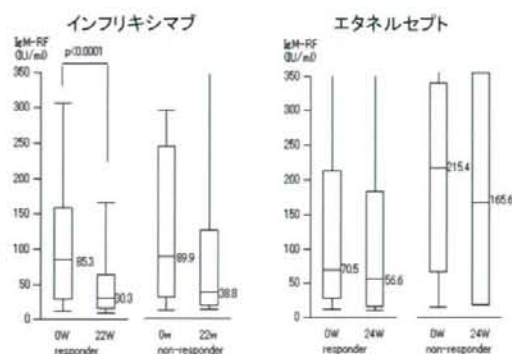
【表3 エタネルセプト結果】

これらの結果を DAS28-CRP の変化により responder 群と non-responder 群に分けて検討した。インフリキシマブ投与 22 週目では、responder は 49 例、non-responder は 13 例であった。エタネルセプト投与 24 週目では responder は 35 例、non-responder は 10 例であった。インフリキシマブ投与 responder 群の抗 CCP 抗体価は投与開始時 121.7 U/ml、22 週後 88.7 U/ml で、有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。エタネルセプト投与 responder 群の抗 CCP 抗体価は投与開始時 194.3 U/ml、24 週後 90.3 U/ml で、有意に低下した ( $p = 0.0001$ )。両薬剤共に non-responder 群では抗 CCP 抗体価の有意な低下を認めなかった【図 1】。IgM-RF はインフリキシマブ投与 responder 群でのみ有意な低下を認めた ( $p < 0.0001$ )【図 2】。インフリキシマブ投与の responder 群でのみ血清 IgG 濃度は有意に低下したが、抗 CCP 抗体の低下率は血清 IgG 濃度の低下率と相関は認めなかった【図 3】。

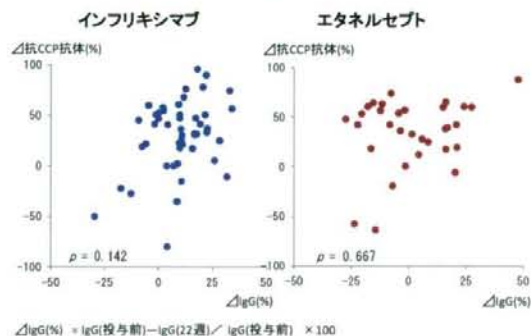
【図 1 抗 CCP 抗体の効果別変化】



【図 2 IgM-RF の効果別変化】



【図 3 抗 CCP 抗体と IgG の変化率】



#### D. 考察

インフリキシマブ投与群の responder 群では IgM-RF が有意に低下したが、エタネルセプト投与群の responder 群では有意な低下を認めなかった。IgM-RF 低下とメトトレキサート服用との間には有意な関連を認めなかった。インフリキシマブがエタネルセプトよりも大きく免疫抑制に働いて、その結果として IgM-RF 産生を抑制したことが推測される。治療前の抗 CCP 抗体価と予後の相関が報告されている。我々の研究ではインフリキシマブ投与群およびエタネルセプト投与群の両群において、responder 群と non-responder 群で、治療前の抗 CCP 抗体価に関して特に有意差を認めなかった。日本人の RA 患者においては治療前の抗 CCP 抗体価は抗 TNF $\alpha$ 療法の早期の治療反応性を予測しないのかもしれない。

インフリキシマブ投与群およびエタネルセプト投与群の両群において、responder 群の抗 CCP 抗体価が

non-responder 群の抗 CCP 抗体価に比較して有意に低下した。この結果を指示する報告も既にされている。抗 CCP 抗体は、疾患活動性やレントゲン進行度との関連が指摘されているが、本研究により、抗 TNF $\alpha$ 療法などの生物学的製剤治療で抗 CCP 抗体が低下することが、機能改善だけではなく生命予後の改善にも繋がる可能性が示唆された。

インフリキシマブ投与群の responder 群では血清 IgG 濃度が有意に低下したが、他の 3 群では有意な低下を認めなかった。しかしインフリキシマブ投与群の responder 群における抗 CCP 抗体価低下と血清 IgG 濃度低下とは全く相関しなかった。インフリキシマブ投与およびエタネルセプト投与が特異的に抗 CCP 抗体産生を抑制するのかもしれない。

抗 TNF $\alpha$ 療法による抗 CCP 抗体価低下の機序ははっきりしていない。動物モデルでは、炎症の過程で滑膜蛋白のシトルリン化が生じることが証明されている。抗 TNF $\alpha$ 療法は関節リウマチの炎症を抑制する。この抗炎症作用がシトルリン化蛋白の減少、ひいては抗 CCP 抗体の低下につながると考えられる。また、アポトシースにより細胞のシトルリン化蛋白が誘導され、TNF $\alpha$ はアポトシースを誘導する。そこで、抗 TNF $\alpha$ 療法により TNF $\alpha$ 作用を抑制し、その結果としてのシトルリン化蛋白が減少し、抗 CCP 抗体価低下を反映している可能性も示唆される。

## E. 結論

インフリキシマブ投与群およびエタネルセプト投与群の両群において responder 群で IgG の低下とは関係なく、抗 CCP 抗体価は有意に低下した。この結果は抗 CCP 抗体価測定が抗 TNF $\alpha$ 療法による治療反応性の予測因子となることが示唆された。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし

### 2. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

関節リウマチ患者の生命予後から見た至適医療の確立に関する臨床研究  
生物学的製剤による治療が関節リウマチ患者の栄養障害に与える影響に関する研究

研究分担者 福田 互 京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科 部長  
研究協力者 尾本 篤史 京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科 医長

研究要旨

RA患者で上腕筋面積や血清アルブミン・BMIなどを指標に栄養評価を行い、病期別に検討した。RA初期では脂肪の増加により肥満傾向となり、進行期では脂肪も筋・内臓蛋白も減少、一見肥満が解消されたかに見えるが、栄養障害は病期とともに進行することが示された。さらにCRP高値の患者で栄養障害がより高度であった。また当科RA患者で治療薬別にmHAQや疾患活動性を比較すると生物学的製剤はmHAQの高い進行した患者群で用いられているが、高用量のMTXよりも良好に活動性をコントロールできていた。これらより、生物学的製剤は進行期のRA患者において病期の進行とともに栄養障害の進行も阻止し、RAの生命予後改善に寄与しうる可能性があることが明らかになった。

A.研究目的

RA患者の栄養状態を評価し、栄養障害の頻度や性格を明らかにする。同時にRA患者における生命予後・疾患コントロールに薬物療法、とりわけ生物学的製剤(インフリキシマブ・エタネルセプト)がどのような変化をもたらすか検討し、その変化に疾患活動性と栄養障害がどのような影響を及ぼすかを検討する。

B.研究方法

①京都第一赤十字病院外来RA患者100名を抽出し、mHAQ、DAS28(CRP)などを、サラゾピリン・ブシラミンまたはそれらを併用する古典的DMARDs群(I)、MTX6mg/週以下群(II)、MTX8mg/週以上群(III)生物学的製剤群(IV)に分けて比較検討した。②RA外来患者102名につきBMI、上腕周囲長(AMC)、上腕三頭筋脂肪厚(TSF)を測定し、JARD21より年齢・身長で補正し、上腕筋面積(AMA)とTSAの健常人に対する比(それぞれ%AMA,%TSF)を算出、血清アルブミン量・BMI・血清総コレステロール値などとも病期・機能分類・CRP・ステロイド投与量による変化を解析した。

(倫理面への配慮)

研究参加に関して内容を揭示し、同意取得にかえた。

C.研究結果

①I群26例、II群39例、III群18例、IV群22例で、各群のmHAQは0.25、0.39、0.40、0.56とIV群が有意に高かった(図1)が、DAS28(CRP)は2.84、2.96、3.55、3.32でIII群のみ有意に高かった(図2)。

②全患者中の栄養障害の頻度は、BMI<18は11.6%、%AMA<80は28.8%、血清アルブミン<3.4は24.7%であった。stage1の患者では、TSFが26.5%増加しているが、AMAやアルブミンの減少がみられず、BMIは24.12と肥満

傾向を示した。Stage2になるとTSFは減少して正常に近くなり、アルブミン、AMAなど体蛋白の減少を反映して、BMIもほぼ正常化する。Stage3,4と進行すると、BMIやアルブミンはほとんど変化しないが、AMA・TSFはさらに減少しstage4では%AMAは74となる。リンパ球数、総コレステロール値はstage2以降、stage1に比べて減少していた。(図3)機能分類からも同様の検討をおこなったが、その結果は、stage別に見たものとはほぼ同様であった。CRP陽性群では、陰性群に比し、有意にアルブミンと%AMAに減少が見られた。リウマチ因子やプレドニン投与量による有意な影響は見られなかった。

図1 治療薬群別mHAQの変化

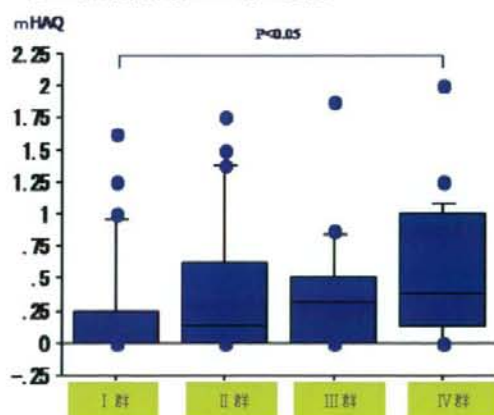




図2 治療薬群別 DAS28(CRP)の変化

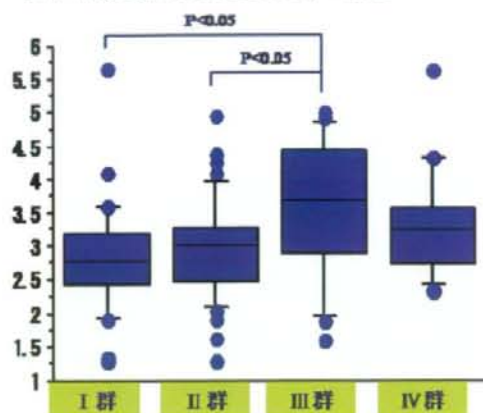
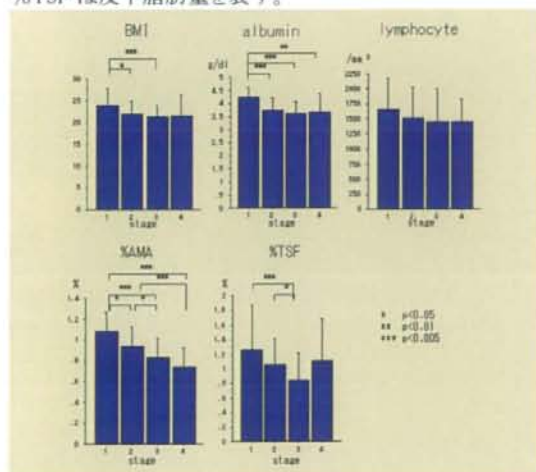


図3 RAの病期による栄養指標の変化:  
アルブミンは内臓蛋白量、%AMAは筋蛋白量、  
%TSFは皮下脂肪量を表す。



#### D. 考察

生物学的製剤投与では、進行例が多かったにも拘わらず、疾患活動性はMTX8mg/週以上投与よりも良好にコントロールされており、抗TNF $\alpha$ 治療の疾患活動性に対する強い抑制効果が確認された。

本邦のRA患者でも、欧米での報告とほぼ同程度の頻度で栄養障害が見られた。RAの病初期では脂肪の増加により肥満傾向となり、進行期では脂肪も筋・内臓蛋白も減少するため体重が減少し、表面的には肥満が解消したかに見えるが、body compositionの異常が進行したにすぎない。このような特徴ある栄養障害の成因のひとつとして炎症性サイトカインによる代謝作用が挙げられる。炎症性サイトカインでは、特にTNF $\alpha$ による代謝への作用がよく知ら

れ、蛋白異化、中性脂肪の産生亢進をひきおこす。CRP高値群で、体蛋白の減少が著明であることは、その関与を示唆するものであろう。生物学的製剤の投与は、疾患活動性を低下させると共に、このようなサイトカインの代謝作用を抑制することで栄養障害の進行を阻止しうることが期待される。

RAにおける栄養障害の生命予後・機能予後に関する報告はほとんどないが、筋蛋白の減少は機能障害を悪化させ、アルブミンなど血清蛋白の減少は、循環・呼吸などの生理機能に悪影響を及ぼすと考えられる。今後の疫学研究により、栄養障害の進行と生命予後・機能予後の関連を検討していく必要がある。

#### E. 結論

生物学的製剤投与は、RA進行例でも疾患活動性を良好にコントロールできるため、サイトカインの代謝作用抑制もあわせ、病期とともに進行する栄養障害を阻止できることが期待される。その投与が生命予後改善につながるかは、さらに疫学的に検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

論文発表

Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, Hayashi H, Kusakabe T, Tsubouchi Y, Kawahito Y, Inoue M and Yoshikawa T. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 15: 104-107, 2005

学会発表

福田 互、尾本 篤志、田中 亨、川人 豊、吉川敏一。非免疫抑制性抗リウマチ薬投与 RA患者の臨床的評価。第52回日本リウマチ学会学術集会。2008年4月20～23日；札幌

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

## EQ-5D を用いた関節リウマチ患者の QOL 評価に関する研究

研究分担者 津谷喜一郎  
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  
東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学

特任教授  
特任助教

### 研究要旨

関節リウマチ患者の QOL 評価のために、IORRA コホートで EQ-5D スケールを用いた効用値の調査を行った。完全な健康を 1.0、死亡をゼロとする効用値の平均は 0.76 であった。また EQ-5D スケールと J-HAQ スコアに強い相関 ( $r=0.733$ ) が見出され、RA 患者の QOL と疾患活動性が強く相関していることが示された。さらに、RA 治療薬の評価に EQ-5D スケールを用いることの妥当性が明らかになった。

### A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の疾病負担 (burden of disease)、さらには抗リウマチ生物学的製剤の薬剤経済学的意義を計量する際、生命予後とともに QOL (Quality of Life) の評価は重要である。しかしこれまで、一次元の効用値 (utility score) に転換可能な形での QOL 評価は、RA 領域では十分にこななかった。そこで、IORRA コホートを用いて効用値の評価を行うとともに、既存の RA 疾患活動性評価尺度との関係を解析した。

### B. 研究方法

東京女子医科大学・膠原病リウマチ痛風センターの大規模コホート・IORRA を利用し、RA 疾患特異的な尺度と効用値との関係を探索した。効用値評価のスケールとしては、Euro-QOL 5D (EQ-5D) を用いた。

具体的には、2007 年 10 月に行われた第 15 回リウマチ調査の質問票に、EQ-5D の質問票を追加し、他の設問と合わせて解析を行った。EQ-5D と J-HAQ (Health Assessment Questionnaire) および DAS-28 (Disease Activity Score) の関係を解析するとともに、EQ-5D への種々の因子の影響を分析した。

#### (倫理面への配慮)

各回の IORRA 調査への参加についてはインフォームドコンセントを受け、了承署名された症例に対してのみ調査を実施している。これらのデータベースの個人情報情報は匿名化されて厳重に保管されており、個人の同定は不可能となっている。

### C. 研究結果

調査票を渡した 5,385 名のうち、5,023 名から有効な回答を得た (有効回答割合: 93.2%)。

回答者の平均年齢は 59.0 歳、うち 84% が女性で、平均罹病期間は 12.4 年であった。リウマチ因子陽性の患者割合は 74.8% だった。

薬物の使用状況について、ステロイドの使用割合は 51.0%、メトトレキサート (MTX) は 63.6%、生物学的製剤は 4.3% だった。

EQ-5D スケールから算出した、完全な健康を 1.0・死亡をゼロとする効用値は  $0.757 \pm 0.178$  (mean $\pm$ SD) であった。

RA 疾患特異的尺度については、J-HAQ は  $0.737 \pm 0.769$ 、DAS28 は  $3.28 \pm 1.15$  となった。

EQ-5D と J-HAQ および DAS28 との関係については、J-HAQ との間に負の強い相関が見られ、( $r=-0.733$ ,  $p<0.001$ ) DAS28 との間にも負の相関があった ( $r=-0.553$ ,  $p<0.001$ )。

EQ-5D スコアは、男性よりも女性の方が低い値になった。また年齢が高いほど、罹病期間が長いほど、疾患活動性が高いほど、低い値となった。

種々の因子が EQ-5D スコアに与える影響についての分散分析の結果では、最も寄与率の大きい因子は J-HAQ であった ( $R^2=57.6\%$ )。ついで VAS スコア ( $R^2=12.5\%$ )、性別 ( $R^2=6.1\%$ )、関節手術の有無 ( $R^2=5.9\%$ )、非外科的手術の有無 ( $R^2=5.4\%$ )、罹病期間 ( $R^2=1.8\%$ ) であった。薬剤の使用状況と EQ-5D スコアとの間には、明確な関連は見られなかった。

### D. 考察

高額な生物学的製剤の価値を正しく評価するためには、コストとアウトカムともに長期間の解析を行うことが不可欠である。ただし現状では、長期間の国内の疫学データは存在せず、海外のデータからの外挿や、モデルを用いた仮想的な分析に頼らざるを得ない。

実際、エタネルセプトについては Tanno らが海外データと仮想モデルをメインに解析を行い、DMARD に対する ICER が 250 万円と結論づけている [Tanno M, Nakamura I, Ito K, et al. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *Mod Rheumatol* 2006; 16 (2): 77-84.]。

しかし例えばインフリキシマブの解析を行う場合、海外の臨床試験の多くは併用薬 MTX の用量が 15-25mg/w に設定されており、現状の上限用量 8mg/w の日本にそのまま外挿するのは危険である。エタネルセプトについても骨破壊抑制効果の向上を狙って MTX と併用されることがあり、同じ問題に突き当たる。また HAQ スコアについても、多くの国内臨床試験では質問項目を減らして簡略化した modified-HAQ (mHAQ) を用いており、とくに重症の患者についてそのまま適応できるかどうかの問題は残る。

ただし現状で手に入る国内のデータのみで解析を行うと、インフリキシマブ+MTX の MTX 単剤に対する ICER は「1QALY 増加あたり 2,061 万円」と非常に高額になってしまう [五十嵐中, 成倫慶, 津谷喜一郎. 生物学的製剤の薬剤経済学. 内科 2007; 99 (4): 666-9.]. これは直接医療費しか算定しておらず、また解析期間が 6 か月に限定されていることによる。

すなわち、先に紹介した Tanno らの研究とは解析の範囲が全く異なるので、「インフリキシマブは 1QALY 増加あたり 2,000 万円、エタネルセプトは 1QALY 増加あたり 250 万円」と並列して考えることはできない。またこのデータをもとに「生物学的製剤は費用対効果が悪い」と結論づけるのは早計に過ぎ、コスト・アウトカムともに日本の質の良いコホートのデータを広く組み込んだ上での解析が強く望まれている。

本研究によって、RA 患者の QOL が、RA の疾患活動性と強く相関していることや、この傾向は、性別や罹病期間、薬剤の使用状況など、他の因子の状況にかかわらず一定であることが、国内のコホート研究によって実証された。今後生物学的製剤の薬剤経済評価を進めていく際のエビデンスの基礎として、本研究の果たす役割は大きい。

すなわち、簡便な QOL 評価法である EQ-5D スケールは RA 患者の QOL 測定にも適用可能なことや、豊富なデータが既に揃っている RA 疾患活動性指標 (J-HAQ および DAS28) と EQ-5D スケールとが強く関連していることが明らかにされたことで、汎用性の高いアウトカム指標である QALY (Quality-adjusted life years: 質調整生存年) を用いた費用対効果分析を、国内のデータソースから実施する可能性が拓かれた。

次年度以降の解析により、他の疾患領域の薬剤と比較しても RA 領域の生物学的製剤が費用対効果に優れることを実証することが期待される。

本研究により、EQ-5D スケールから導いた効用値を RA 領域での臨床評価、さらには薬剤経済学的評価に使用することの妥当性が担保されたと考える。

## E. 結論

EQ-5D スケールで評価した、IORRA コホートの RA 患者の効用値は 0.76 である。既存の RA 疾患活動性尺

度である JHAQ は効用値と強く相関しており ( $r=0.733$ )、効用値への寄与も最大である。

この傾向は、性別や罹病期間、薬剤の使用状況など、他の因子の状況にかかわらず一定で、EQ-5D スケールから導いた効用値を RA 領域での臨床評価、さらには薬剤経済学的評価に使用することの妥当性が担保された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 生物学的製剤の効果と費用負担のバランス. *Journal of Clinical Rehabilitation (臨床リハ)* 2009; 18 (2): 124-9.
- 2) 津谷喜一郎, 五十嵐中. 関節リウマチの薬剤経済学. In: 宮坂信之 (編). よくわかる関節リウマチのすべて. 東京: 永井書店; 2009. p. 273-8.

### 2. 学会発表

- 1) Igarashi A, Hoshi D, Orihara S, Tsutani K, et al. Major determinants of EuroQoL (EQ-5D) in patients with rheumatoid arthritis based on a large Japanese cohort IORRA. ISPOR 11th Annual European Congress, Athens, Greece. 8 Nov. 2008. *Value in health* 2008; 11 (6): 218.
- 2) Hoshi D, Igarashi A, Orihara S, Tsutani K, et al. EuroQoL (EQ-5D) based QOL (quality of life) in 5,023 Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA) patients in an observational cohort IORRA. ISPOR 11th Annual European Congress, Athens, Greece. 8 Nov. 2008. *Value in health* 2008; 11 (6): 220.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

## 関節リウマチにおける整形外科手術をアウトカム指標にした予後予測に関する研究

研究分担者 桃原茂樹 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター整形外科 教授

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)重症化の予後予測を検討するために、RAに関連する整形外科手術の中で、最も頻度の高い人工膝関節置換術および手関節手術をアウトカムとして検討を行った。外科的手術療法をアウトカムにしても、従来の生命予後や、身体機能或いは画像評価をアウトカムとした報告の通り、RAの重症化危険因子は、年齢、罹病期間、機能障害、リウマトイド因子等であることが判明した。さらに、pain-VASやphysician-VASといった因子も重症化の指標であると考えられ、これらを評価して日頃からの薬物治療を行う必要が関節破壊抑制に繋がる事が明らかになった。

### A.研究目的

研究目的 関節リウマチ(RA)の予後予測におけるアウトカムは、生命予後を始めとして、身体機能評価(HAQ, AIMS, MHAQ等)、単純X線(Sharp/van der Heijde score, Larsen score等)やMagnetic Resonance Imagingによる画像評価、就業率など様々なものがこれまでに検討されている。いずれも長期的には生命予後を予測する因子に関与すると思われるが、これら以外に整形外科手術をアウトカム指標とした報告も報告例は少ないものの海外では幾つか散見される。そこで、今回はRAに関連する整形外科手術の中で、最も頻度の高い人工膝関節置換術(TKA)および手関節手術をアウトカムとして、RAの重症化としての予後予測因子の検討を行った。

### B.研究方法

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで行われているコホート研究IORRAを用いて解析した。TKAに関しては、2000年10月施行されたデータをベースラインとし、その後5年以内でTKAが施行されたか否かで危険因子を検討した。因子は、年齢、性別、罹病期間、発症年齢、疼痛関節数、腫脹関節数、pain visual analog scale (pain-VAS)、general health VAS(GH-VAS)、医師によるVAS (physician-VAS)、Japanese version of the Health Assessment Questionnaire (J-HAQ)、C-reactive protein (CRP)、赤沈、rheumatoid factor (RF)、そしてヘモグロビン値とした。また、手関節手術は2000年開始からその後6年間エントリーし得た症例にさらに拡大して検討を行った。解析はKaplan-Meier法、Nelson-Aalen法、そして各因子の単変量解析に加えて多変量解析(time-dependent Cox proportional hazards model; piecewise-linear Cox regression model)を行った。

(倫理面への配慮)

これらデータベースの個人情報には匿名化されて厳重に保管されており、個人の同定は不可能となっている。また、これら一連の研究結果は、総合的な内容としてIORRAニュースを通じて、患者様へフィードバックが行われている。

### C.研究結果

TKAに関しては、第1回目(2000年10月施行)のベースラインで3,945例が登録されており、このうち955(24.2%)例に膝関節に症状を有していた。さらにこの中で114(11.9%)例でTKAが5年間で施行されていた。予後予測因子は、年齢、J-HAQ、pain-VAS、physician-VAS、RFで有意差が認められた。多変量解析では、表1の如く、発症年齢、機能障害、疼痛VAS、リウマトイド因子がリスクを上げる因子として残った。また、piecewise-linear Cox regression modelを用いた解析では、年齢が60歳以上になると危険率は逆に下がった。

表1.

	Coefficient	HR	95%CI	p-value
年齢	-0.0231	0.977	0.961-0.993	0.0054
機能障害	0.462	1.59	1.20-2.10	0.0013
pain-VAS	0.211	1.23	1.13-1.34	0.000001
リウマトイド因子	0.784	2.19	1.14-4.21	0.019