

予測医療としての薬理遺伝学における患者心理の不安解析研究

研究分担者 斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 所長、教授
研究協力者 浦野真理 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 臨床心理士

研究要旨

「関節リウマチのオーダーメイド医療」の対象患者へのサポートの必要性を分析することを目的に、遺伝カウンセリングとして介入を行い、患者心理の解析を行った。患者が遺伝子検査の内容を十分に理解し、検査に関する疑問や不安に応じられるように遺伝子検査前のカウンセリングを個別に実施し、説明の理解度や不安へのサポートを行った。一部の患者には不安が生じやすいため、フォロー体制を整える必要があるが、大半の患者は説明文書や理解を促すためのDVDなどで対応が可能である。薬剤感受性の遺伝子検査については、単一遺伝性疾患の遺伝カウンセリングのような厳密な形は必要ないであろうが、不安を強く抱いている患者に対しては、フォロー体制を整えておく必要がある。

A.研究目的

「関節リウマチのオーダーメイド医療」において、薬剤感受性に関する遺伝子検査実施にあたり、患者が内容を理解し、オーダーメイド医療が円滑に進むことを目的とし、患者の不安が最小限にとどまるよう、フォロー体制を構築する。オーダーメイド医療の内容は、以下の4点である。

- 1) メトトレキサート(リウマトレックス)の副作用の予測
- 2) メトトレキサートの必要用量の予測
- 3) アザルフィジンの副作用の予測
- 4) 重症合併症アミロイドーシスの発症の予測

検査実施において、患者が検査の内容、結果を十分に理解でき、不安が増大しないようにするために、個別の説明を行う。また、事前にアンケートを行い、検査に対する構えなどをふまえて、カウンセリングを実施し、カウンセリング後にも、理解度を質問紙にて評価し、遺伝子結果開示後にも心理的な状況に対するアンケートで、フォローアップ体制を整える。

しかし、すべての患者に遺伝カウンセリング的なアプローチは難しいため、ICのためのDVD作成をし、視覚的、聴覚的に解説を捉えてもらうよう

試みた。その際に文字を少なく、イラストをわかりやすく用いた簡単なパンフレットを作製した。

B.研究方法

関節リウマチの治療に用いられる薬剤に対する効果、副作用あるいは重症の合併症に関係する遺伝子多型(SNP またはハプロタイプ)を患者ごとに検査を行うため、採血前に、遺伝子やDNAについて、あるいは遺伝子多型とその結果から予測される意味などに関する説明を簡易なパンフレットとDVDを見ることとにより行う。

遺伝子検査の結果を主治医より開示された後に、心理的な状態を把握するために、STAI不安検査とアンケートを実施し、集計を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝情報の保護のために、臨床遺伝専門職の診療録は、通常のカルテとは別に作成し保管した。本研究の遺伝子解析については、本学の遺伝子解析研究の倫理審査にて承認されている。遺伝子解析結果と心理分析結果の連結は、本研究における個人識別情報管理者と分担管理者が実施した。

C.研究結果

平成 21 年 11 月より 22 年 3 月に、DVD を用いたものが、6 名(女性 5 名、男性 1 名)であった。まだ少数にとどまるため、明確な結果はないが、DVD があったのでわかりやすかったという回答をした患者が 1 名おり、他の患者も DVD やパンフレットにより内容の理解の補助となった。不安検査の結果ではまだ一定の傾向は見えない状況である。今後数を重ねて、さらに改良を検討したい。

D.健康危険情報

特になし。

E.研究発表

1.論文発表

特になし。

2.学会発表

- ・ 浦野真理、斎藤加代子、小島原典子、谷口敦夫、鎌谷直之. 関節リウマチのオーダーメイド医療における遺伝カウンセリング介入の検討.第 33 回日本遺伝カウンセリング学会 2009.5.22-24

F.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

関節リウマチ自施設データベースに基づく、治療副作用と肺合併症の分析

分担研究者 三森明夫 国立国際医療センター 第一病棟部長
研究協力者 高橋裕子 国立国際医療センター 膠原病科臨床指導医

研究要旨

自施設・関節リウマチの全例データベースを完成し、550 人の治療経過、副作用、合併症を分析した。

1) 薬物代謝酵素 Nat 2 の遺伝子多型検査による sulphasalazine (SSZ) 副作用の予測価値を、94 症例で評価した。昨年示した副作用率比較「変異アレル無し群 6.5%(2/31) vs あり群 23.4%(11/47) (p=0.037)」に加えて今回、副作用内容を検討した:重症皮疹(6 例)はすべて変異群にみられた。SSZ の脱落率は、今回の全例調査で 49%に達し、副作用による脱落は 21%だった。日本人一般の半数が変異アレルをもつことを考慮すると、この群に SSZ を使用せず一次項に示すように副作用率の少ない methotrexate を初めから用いることが、関節リウマチの合理的な治療方針と考えられた。

2) methotrexate (MTX) 使用履歴 77%だった。副作用・脱落率 12%(51/421)であり、SSZ の 21%より有意に低かった。「MTX 継続率」を Kaplan-Meier 分析すると、1 年で 75%に低下し、8.5 年で 50%だった。中止理由に寛解は少なかったため、関節リウマチを長期抑制できる薬剤は、未だ無いことが示唆された。

3) 生物製剤使用者における非結核性抗酸菌症のリスクを、引き続き観察しているが、観察期間中の発生はない。無症候保菌者が、生物製剤によって発症する危険性は低いと推定される。

4) 関節リウマチに起因する急・亜急性間質性肺炎の頻度は、昨年まで不完全だった外来総観察人年を正確に求め、発生率 $14/3833=0.37\%$ /年と算定した。この発生率は、従来の文献で同定されておらず、MTX 肺炎の発生率より低い、無視できない率であることが分かった。

5) 日和見感染としてのニューモシステイス肺炎(7 例)は、ほかの膠原病に合併した場合(13 例)よりも重症化する率が有意に高いという知見を得た。リウマチ肺の誘発が重症化の原因と考えられた。

6) 抗 TNF α 抗体治療によると思われる薬剤性肺炎を、3 例経験したので呈示する。

結論:データベース分析とゲノム検査から、関節リウマチ治療上の有用な確率判断が得られる。

A.研究目的

関節リウマチの治療適正化を図るため、ゲノム検査、および自施設データベースから統計情報を収集し、確率判断に基づく医療を行なう。

B.研究方法

薬物代謝酵素の遺伝子 SNP 解析を、昨年度に引き続き行なった。当科に登録された関節リウマチ全例;550 人の診療時系列のデータベース

化を完成した。sulphasalazine (SSZ) と methotrexate (MTX) の使用率と副作用率、N-acetyltransferase 2 (Nat2) SNP と、SSZ の副作用率の関係を調べた。

さらに治療中の、呼吸器合併症を集計し、全体の観察人年の中での発生率を算定した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査は自施設倫理審査会で承認され、

連結可能匿名化し解析した。病歴調査研究は、自施設倫理審査会で承認され、公表する情報をすべて匿名化している。

C. 研究結果

1) 薬物代謝酵素 Nat 2 の遺伝子多型検査による SSZ (sulphasalazine) 副作用の予測値: 94 症例で評価した。昨年呈示した「副作用率: 変異アレルの無い群で 6.5% (2/31)、ある群で 23.4% (11/47) ($p=0.037$)」に加えて今回、副作用内容を検討したところ、重症皮疹 (6 例) はすべて変異群にみられた。SSZ の脱落率は、今回の全例・全経過の調査で 49% に達した。副作用による脱落は 21%、ほかは無効または生物製剤開始に伴う中止であった。日本人一般の半数以上が、変異アレルをもつ。この群に SSZ を使用しないことが、合理的な治療選択と考えられる。その場合の代替法は、下記のことから示される。

2) MTX (methotrexate) の継続率: MTX 使用経験率は 77%、副作用・脱落率は 12% (51/421) であり、SSZ の 21% より有意に低かった。副作用出現率は 19% (81/421) と同等だが、減量により継続可能な症例が高率 (30/81) なことが、SSZ との大きな違いである。当科 MTX 使用例の過半数は、SSZ と併用した時期をもち、生物製剤使用経験者 (176 人) の 90% が MTX を併用した。用量の増減・併用薬の有無という要素を考慮せずに、「MTX 継続率」を Kaplan-Meier 分析すると、1 年で 75% に低下し、8.5 年で 50%、以後プラトーに達した。この結果は、O'Dell ら (N Engl J Med, 1996) のデータ「MTX 単剤例での継続率 = 15 ヶ月で 50%」よりは良好とみなされる。

3) 生物製剤使用者における非結核性抗酸菌症のリスク: 昨年に引き続き観察しているが、観察期間中の発生はない。無症候保菌者が、生物製剤によって発症する危険性は低いと推定される。「関節リウマチ患者の 13% に慢性下気道病変を伴い、その 1/4 に非定型抗酸菌が検出される」という我々の知見は、これまで文献報告されておらず、この潜在的な危険をモニターする必要性が知られた。

4) 関節リウマチに起因する急・亜急性間質性肺

炎の頻度: この数値は臨床の場での確率判断に重要であるが、文献情報が乏しく、病歴記録に基づかない概算値しか知られていない。今回のデータベース完成により、外来記録の不明部分を再調査した。

58 例の IP 治療・入院記録から、感染による増悪 31、薬剤性 10、当科通院中の発生でない紹介例 3 を除き 14 例 (前報 9 例) を得た。同期間の外来 RA 総観察人年を 3833 人年と同定し、 $14/3833=0.37\%/年$ を得た。我々の前報概算値と矛盾せず、RA-IP の頻度推定に有用と思われる。

5) RA 治療中に発生したニューモシステイス肺炎 (pneumocystis pneumonia/PCP) 治療成績:

当科 2002~2009 年病歴の PCP 全例を抽出した。

RA 治療中の発生 7 例、ほかの膠原病治療中の発生 13 例であった。RA 症例の大部分は、他院で発症した紹介緊急入院であるため、今回「RA 治療中の PCP 発症率」は評価できない。

RA 7 例: 6 例が呼吸不全による紹介搬送であり、全例に $MTX \leq 12.5$ mg/週が使用され、4 例に生物学製剤 (infiximab 2、etanercept 1、tocilizumab 1) が併用されていた。

対照膠原病 13 例: SLE、Still 病に対する高用量ステロイド治療中、一部はシクロスポリンまたはシクロホスファミド併用中であった。

臨床パラメータを、「RA-PCP vs 膠原病 PCP」で比較すると (β DG: 血清 β D-glucan 値)

β DG: 289 ± 234 vs 1109 ± 1031 pg/ml、($p=0.02$)

人工呼吸器使用率: 4/7 vs 3/13 (NS)

死亡数: 3/7 vs 0/13 ($p=0.03$) であった。

死亡は、PCP に直接起因せず、PCP 軽快後に間質性肺炎の合併により、人工呼吸器から離脱できずに、他の感染症を併発したことによった。

RA-PCP の特徴は、グロコット染色で菌体を検出できず、PCR のみ陽性、 β DG が比較的 low 値、しかし画像変化は広範囲、ということであった。少量の pneumocystis jiroveci が、反応性に RA 間質性肺炎を誘発して、病変が広がる、という独特な病態と解釈された。

6) 抗 TNF- α 抗体治療中に生じた薬剤性肺炎: 3 例を経験した。文献報告は乏しいので、ここに呈示する。

1) 72 歳女性。MTX 6mg/週で 7 年来治療中、infiximab を追加し 3 回投与後、発熱、呼吸不全、両側上・中肺野の間質影を生じ、人工呼吸とステロイド治療で軽快した。

2) 68 歳女性。MTX10~12.5mg/週で 8 年来治療中、adalimumab (ADA) 40mg/2 週を追加し 3 カ月後、微熱、胸痛、労作時呼吸苦、両側上・中肺野にスリガラス影を認め、薬剤中止で軽快した。

3) 73 歳女性。MTX10~12.5mg/週で 3 ヶ月、ADA 40mg/2 週を追加し 2 カ月後、微熱、無症候の酸素飽和度低下、びまん性スリガラス影を認めた。薬剤中止後に肺所見は消失した。

3 例ともに、 β DG 低値、上中肺野に優位、かつ既存 IP のない肺に生じた病像が、PCP とも RA 肺とも異なった。3 例目は、MTX 開始まもないが、MTX 肺炎の一般的病像と異なった。

3 例の肺炎は、いずれも抗 TNF 抗体に起因した可能性がある。

D. 考察

関節リウマチの治療方針は通常、「軽症例に SSZ で開始、中等症以上に MTX 使用」とされている。しかし、本結果からは、東京女子医大の成績と一致して、「軽症でも Nat2 変異型保有者であれば、MTX で開始するのが望ましい」と言える。本データベースから得た、副作用全例調査によって「SSZ よりも、MTX の副作用率が、有意に低い」ことも確認された。

本データベースから、「MTX の継続率」は Kaplan-Meier 分析上、8.5 年以後に 50%と低いことが知られた。初期に MTX+SSZ 併用例が多く、進行例で MTX+生物製剤例が多く、寛解して MTX 不要になった例は少ない、という集計結果も得られたので、関節リウマチを長期抑制できる治療法は、まだ確立していないことが示唆された。infiximab、etanercept の継続率も、50%、60%と低かった。

生物製剤の使用は、非結核性抗酸菌症の発症

または悪化のリスクになる、と一般に考えられ、ガイドラインにも述べられているが、関節リウマチ集団での潜在的な保菌者率を評価した文献情報はなく、リウマチ肺としての下気道病変が保菌率を高めることも、本データベース分析の結果以外には知られていない。

関節リウマチにおける、「リウマチ肺としての急性間質性肺炎の発生率」は従来の文献に記載がなく、本報告書のデータが新規のものである。薬剤性肺炎とリウマチ肺は、病的に区別できないため、実地臨床の確率判断にとって有用と考える。

E. 結論

診療データベース作成とゲノム検査の組み合わせで、多くの合理的診療方針、および検討課題が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

海外

1. Takahashi Y, Mizoue T, Suzuki A, Yamashita H, Kunimatsu J, Itoh K, Mimori A: Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatol* 19:293-301, 2009
2. Kubota K, Ito K, Morooka M, Mitsumoto T, Kurihara K, Yamashita H, Takahashi Y, Mimori A. Whole-body FDG-PET/CT on rheumatoid arthritis of large joints. *Ann Nucl Med*. 23:783-91, 2009

国内

1. 高橋裕子、越智久さこ、柳井敦、山下裕之、伊藤健司、三森明夫: 10 年間持続した活動性が Tocilizumab 治療で寛解した成人発症 Still 病の 1 例. *日内会誌* 99(1): 130-132, 2010

2.学会発表

海外

1. Hiroyuki Yamashita, Kazuo Kubota, Yuko Takahashi, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Toshiki Eri, Kenji Itoh, Akio Mimori: Value of PET/CT in clinical practice in patients with possible spondyloarthritis. The 77th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009
2. Yuko Takahashi, Shiori Haga, Hiroyuki Yamashita, Yukihito Ishizaka, Akio Mimori: Autoantibodies to angiotensin converting enzyme 2 in patients with rheumatic diseases. The 77th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Philadelphia, Oct, 2009
6. 國松淳和、廣江道昭、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫: SLEに伴う心筋障害3例にみられた異なる病態生理. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
7. 國松淳和、山下裕之、高橋裕子、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: リウマチ性多発筋痛症の鑑別診断; 初診例の集計. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
8. 江里俊樹、細川美里、山下裕之、高橋裕子、伊藤健司、三森明夫: Sjogren症候群に合併した末梢神経障害の3例. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
9. 細川千里、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 早期診断した大動脈炎の画像診断における治療成績の検討. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009

国内

1. 山下裕之、窪田和雄、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 血清反応陰性脊椎関節炎の診断における18-FDG-PET/CTの有用性(第2報). 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
2. 山下裕之、高橋裕子、鈴木暁岳、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 膠原病科における不明炎症の原因集計; 悪性リンパ腫の重要性第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
3. 高橋裕子、山下裕之、國松淳和、清水亜理紗、江里俊樹、伊藤健司、三森明夫: 遅発ループス腎炎に対するシクロホスファミド治療の有効性評価. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
4. 高橋裕子、関谷文男、松平蘭、山路健、田村直人、高崎芳成、三森明夫: 混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義(第2報). 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
5. 高橋裕子、山下裕之、伊藤健司、杉山温人、三村俊英、三森明夫: 顕微鏡的多発血管炎とWegener肉芽腫症の予後決定因子. 第53回日本リウマチ学会、東京、4月、2009
- 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

<SSZ, MTX の使用状況と副作用> 当科 RA データベース：550 人 (F 440, M 110)

通院歴ある RA をすべて登録した 罹患； 13.8 ± 11.7 年、 med 9 年

(副作用による紹介入院は、副作用 統計に算入していない)

使用歴 (使用率)	脱落 (脱落率)	副作用 (発生率)
SSZ 417 (76%)	206 (49%)	88 (21%) 皮疹、肝障害、骨髄抑制 胃腸、その他
MTX 421 (77%)	128 (30%) 副作用で中止 83 (20%) 無効 10 (2.5%)	81 (19%) 発生時期：1.85±0.93 年、 減量で継続可能； 30 (23%) MTX 肺炎 4 (1%)、骨髄抑制 5

上記に含まれない入院紹介 RA 129 人： MTX 肺炎の紹介入院： 14 人、骨髄抑制 3

SSZ 副作用率と NAT2 遺伝子型の関係

W/W 2/31 = 6.5% vs Mutant+ 11/47 = 23.4% (p = 0.037)

副作用の内容

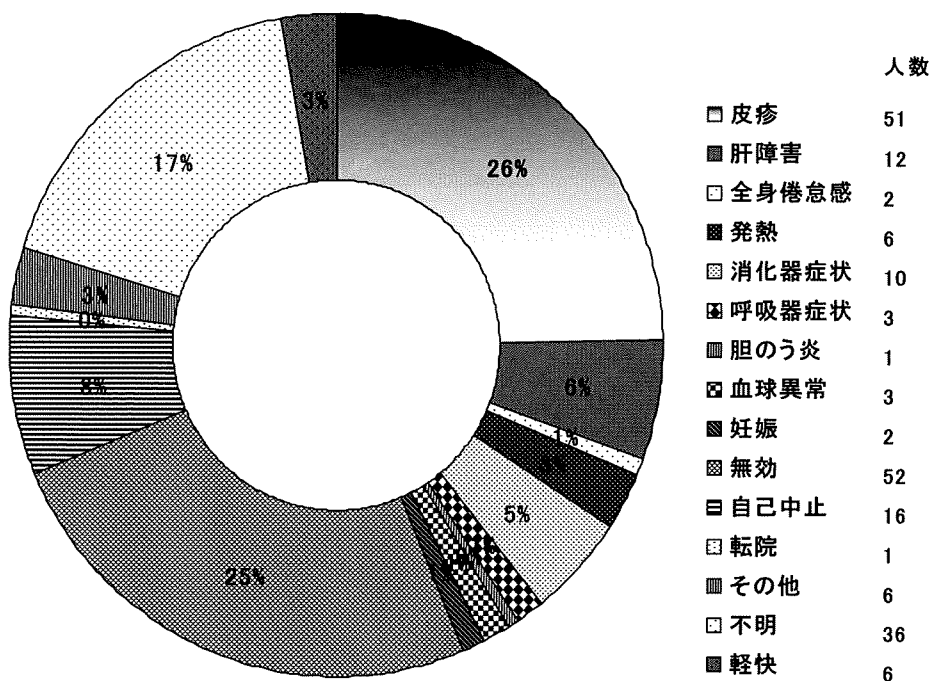
Mutant (M/M または M/W： 11 人)

重症	皮疹	6 人	軽症	心窩部痛	1 人
	肝機能障害	1 人		皮疹	1 人
	発熱	1 人		食欲低下	1 人

Wild type (W/W： 9 人)

重症	なし	6 人	軽症	皮疹	2 人
				食欲低下	1 人

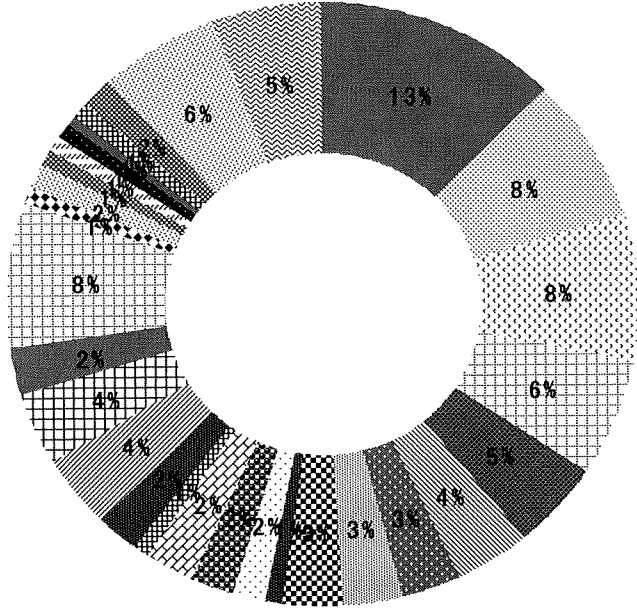
SSZの副作用内訳：206人(49%) (内服期間 2.3 ± 2.1：中央値 0.6)



MTX中止者(128人:30%)の内訳 (平均内服期間 1.85±0.93年)

初回投与で中止になった人数:56人

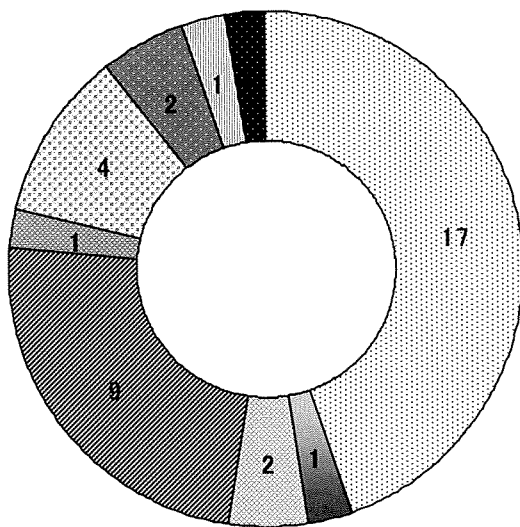
減量後再開したが結局中止となった人数:72人



- 自己判断
- 肝機能障害
- 消化器症状
- 腎機能障害
- 皮膚症状
- /// 呼吸器症状
- MTX肺炎
- 間質性肺炎
- 細菌性肺炎
- 胸水
- 胸膿
- MTX関連リンパ腫
- 汎血球減少
- 白血球減少
- 全身倦怠感
- 発熱
- 口内炎
- 軽快
- 無効
- 人工関節感染
- 脱毛
- 带状疱疹
- 肺癌
- 動悸
- パニック発作
- 新報道
- 育児希望
- 未受診
- 不明

- 人数
- 16
- 10
- 10
- 8
- 6
- 5
- 4
- 4
- 4
- 1
- 2
- 3
- 3
- 1
- 3
- 5
- 5
- 3
- 10
- 1
- 2
- 1
- 1
- 1
- 1
- 1
- 2
- 8
- 7

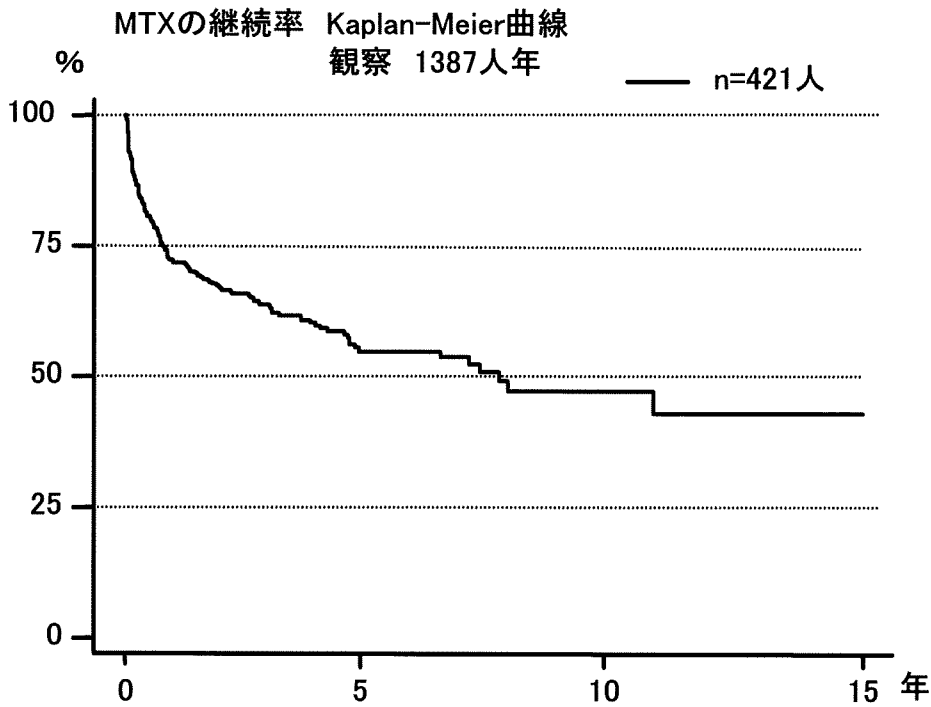
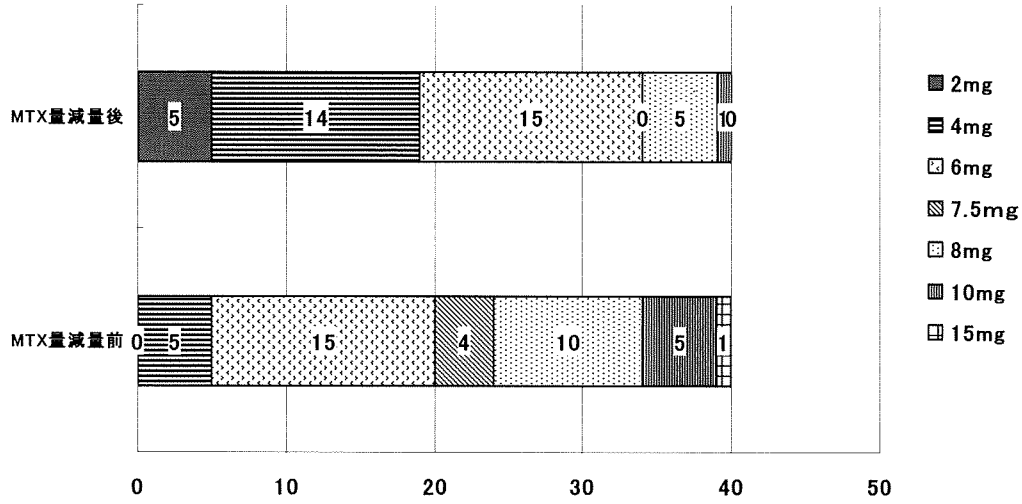
MTXの副作用が出たが、減量して継続できた患者38人における、副作用内容



- 人数
- 肝機能障害 17
- 血小板減少 1
- 口内炎 2
- 消化器症状 9
- 腎機能障害 1
- 全身倦怠感 4
- 動悸 2
- 汎血球減少 1
- 皮膚症状 1

肝障害のために、MTXを減量した患者群(49人):

副作用出現時の用量分布(用量ごとの人数)、および減量後の用量分布



生物製剤の使用状況

etanercept 56 人 (男 : 女 13:43)		継続 32 人 (8 : 24)	脱落 24 人 (5 : 19)
使用期間 (年)		2.2 ± 1.4	0.8 ± 0.6
平均年齢		61 ± 11	62 ± 12
平均 RA 罹病期間 (年)		11 ± 10	17 ± 12
併用薬	MTX (使用年)	5.9 ± 4.3	2.3 ± 1.9
	PSL (使用年)	8.0 ± 4.4	7.1 ± 5.8
infliximab 120 人 (男 : 女 29 : 92)		継続 63 人 (13 : 50)	脱落 57 人 (15 : 42)
使用期間 (年)		3.3 ± 1.1	1.0 ± 0.9
平均年齢		59 ± 12	60 ± 14
平均 RA 罹病期間 (年)		13 ± 9	16 ± 11
併用薬	MTX (使用年)	6.0 ± 2.9	6.0 ± 2.3
	PSL (使用年)	8.1 ± 3.5	9.3 ± 7.0

中止理由

infliximab (57 人) RA 寛解 1 人

1 次無効 (11 ; 他の Bio へ移行 3 人)、2 次無効 (6 人:他の Bio へ移行 3 人)、
蕁麻疹 (4)、経済的理由 (6)、MTX 中止 (9)、ショック (1)、薬剤性肺炎 (1)、
結核発症 (3)、MAC 症悪化 (1)、肺炎 (4)、不明 (11)

etanercept (24 人)

無効 (6 ; 他剤に変更 infliximab 3、adalimumab 1、tocilizumab 1)、
蕁麻疹 (6)、ブドウ膜炎 (1)、その他 (11)

高齢者における関節リウマチ薬物治療に関する研究

研究分担者 高崎芳成 順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授
研究協力者 田村直人(同・准教授)、小笠原倫大(同・助教)

研究要旨 関節リウマチの治療薬の効果・副作用および合併症における遺伝子多様性の関連を解析中であるが、当施設における患者背景および高齢者における関節リウマチ薬物療法の実際を検討するため、横断的解析を行った。高齢関節リウマチにおいては臓器機能に関する臨床検査値異常が非高齢者に比して多く、積極的な抗リウマチ薬の投与は少なく、疾患活動性のコントロールも不良であった。高齢関節リウマチでは特にテーラーメイド医療の実現が必要であると考えられる。

A. 研究目的

高齢者人口の増加に伴い高齢者の関節リウマチ患者が増加している。これらの患者においては臓器機能障害や代謝・免疫能の低下など様々な要因から薬剤の副作用や合併症には注意が必要であり、特にオーダーメイド医療の早急な確立が望まれる対象である。現在、当施設で治療されている関節リウマチ患者において、代表的な抗リウマチ薬であるメトトレキサートおよびスルファサラジンに対する効果や副作用、さらに重篤な合併症であるアミロイドーシスに関する遺伝子多様性を解析し、その関連性について解析中である。当施設における患者背景および高齢者における関節リウマチ薬物療法の実際を検討するため、投与薬剤の種類と投与量、炎症反応、臨床検査値などについて横断的解析を行い、非高齢者関節リウマチ患者と比較検討した。

B. 研究方法

当施設の外来通院中で American College of Rheumatology の分類基準を満たした関節リウマチ患者 969 名の 2008 年 1 月から 3 月にかけて

の投薬内容、臨床検査値を解析し、高齢者(65 歳以上)と非高齢者(65 歳未満)で比較検討を行った。臨床検査値は、ヘモグロビン値、炎症反応(CRP, 赤沈)、MMP-3、RF、抗 CCP 抗体、血清クレアチニン、KL-6、ヘモグロビン A1c などについて検索した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認の後に、患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。解析は匿名化にて行った。

C. 研究結果

1) 投薬内容

抗リウマチ薬の併用療法は高齢者で少ない傾向にあった。リウマチ治療の中心的薬剤であるメトトレキサートの投与頻度(それぞれ 47.2%、56.9%、 $P<0.0001$) および投与量(それぞれ週 5.46 ± 1.66 、 5.96 ± 1.77 mg、 $P<0.0001$) は高齢者で有意に少なかった(図1)。また生物学的製剤の使用は非高齢者で有意に多く、高齢者の約 3.5 倍の頻度であった。ステロイドの使用頻度は高齢者、非高齢者間で差はなく(各 59.7%、56.5%)、投与量に関しても同様であった(各 5.56

±3.60、5.84±4.29)。

2) 臨床検査値

MMP-3、RF、抗 CCP 抗体は検査値、陽性率ともにいずれも年齢と相関せず、また高齢者・非高齢者間での差は認めなかった。CRP、赤沈、ヘモグロビン値は

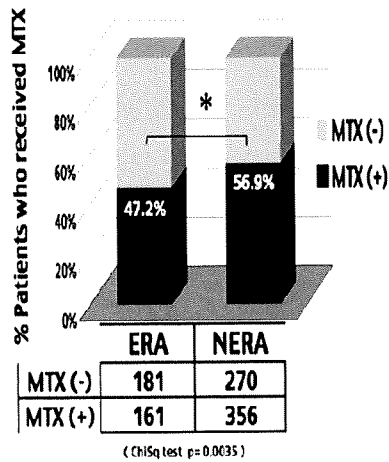


図 1a. MTX 投与頻度

ERA: elderly rheumatoid arthritis, NERA: non-ERA

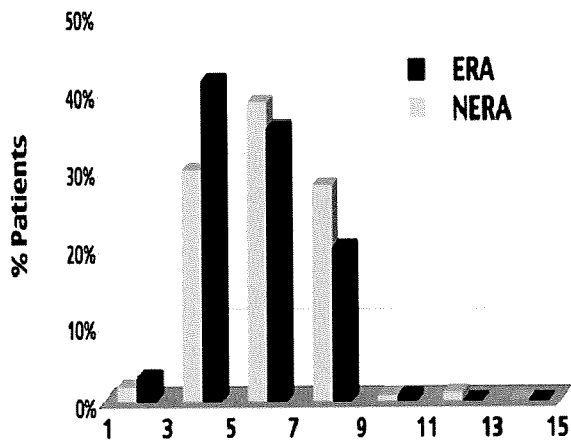


図 1b. MTX 投与量の比較 (mg/週)

年齢とは相関しなかったが、前 2 者は高齢者で有意に高く後者は高齢者で有意に低値であった。さらに、KL-6 およびヘモグロビン A1c は高齢者で有意に高値、血清アルブミン値は有意に低値であった。また、e-GFR は高齢者で有意に高値であった(表1)。

D. 考案

以上のことから、高齢者、非高齢者では血清学的背景に差はないものの、貧血、腎機能低下や KL-6 上昇、低栄養、耐糖能異常が非高齢者に比べてより認められ、これらが非積極的な治療につながり、炎症反応など疾患コントロールが不良状況に繋がっている可能性が考えられた。実際の診療においても、高齢者の治療時

	a	ERA	NERA	b
MMP-3	0.987	192.53 ± 233.55	167.03 ± 180.47	0.118
RF	0.181	137.11 ± 239.16	146.44 ± 255.19	0.432
anti-CCP Ab	0.655	199.64 ± 211.75	136.98 ± 258.96	0.131
CRP	<0.0001	132 ± 222	0.94 ± 1.53	0.010 *
ESR	<0.0001	36.78 ± 24.31	29.6 ± 23.95	<0.0001 *
Hb	0.024	12.24 ± 1.54	12.62 ± 1.50	<0.0001 *
KL-6	<0.0001	426.62 ± 362.73	307.17 ± 193.55	<0.0001 *
Alb	<0.0001	3.78 ± 0.44	4.01 ± 0.41	<0.0001 *
HbA1c	<0.0001	5.79 ± 0.80	5.49 ± 0.87	<0.0001 *
eGFR	<0.0001	74.48 ± 19.26	91.24 ± 24.59	<0.0001 *
BUN	<0.0001	17.8 ± 5.11	15.15 ± 5.14	<0.0001 *

表: 臨床検査値の比較。

a: Pearson's correlation with age, b: Wilcoxon sum rank test

には治療薬の選択に苦慮することも多く、副作用や合併症に対してより注意が必要であるため、オーダーメイド医療の早期確立が求められると考えられた。

E. 結論

高齢者においては特に薬理遺伝学的なテーラーメイド医療による薬剤選択の実施が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, Tsuchiya N. Replication of the association between the C8orf13-BLK region and systemic lupus

- erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.*2009: 60: 553-558.
- 2) Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Kaneko H, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I. Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy.*2009;11:R174.
 - 3) Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H. Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:260-266.
 - 4) 高崎芳成. リウマチ・膠原病の疫学. *日本臨牀.*2009;67:458-462.
 - 5) 高崎芳成. 抗 CCP 抗体—早期 RA の診断と予後の予測に役立つか. *リウマチ科.* 2009;41:451-458.
- ## 2. 学会発表
- 1) 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎, 渡邊崇, 森本真司, 林青順, 広瀬幸子, 戸叶嘉明, 高崎芳成: Toll-like receptor(TLR)とリウマチ性疾患(シンポジウム S4: リウマチ性疾患の病因・病態解明の進歩). 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 24 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 121, 2009)
 - 2) 高崎芳成: 関節リウマチの診断と検査の実際(アニュアルコースレクチャー). 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 26 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 147, 2009)
 - 3) 仲野総一郎, 天野浩文, 田嶋美智子, 安藤誠一郎, 箕輪健太郎, 渡邊崇, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成: 全身性エリテマトーデスにおける UNC93B 発現の検討(ワークショップ W09: SLE の病因・病態). 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 23 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 213, 2009)
 - 4) 松平蘭, 田村直人, 関谷文男, 飯田昇, 関川巖, 津田裕士, 小林茂人, 名切裕, 山中健次郎, 高崎芳成: 抗 SS-A 抗体陽性関節リウマチ患者に対する TNF 阻害薬治療の効果に関する検討. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 23 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 295, 2009)
 - 5) 小田啓介, 山路健, 根本卓也, 石山健太郎, 景山倫彰, 草生真規雄, 小沼心, 関谷文男, 小笠和倫大, 小笠原均, 建部一夫, 津田裕士, 高崎芳成: 関節炎モデルラットの白血球除去療法前後における病理組織学的検討. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 24 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 375, 2009)
 - 6) 多田久里守, 田村直人, 小林茂人, 井上久, 高崎芳成: 強直性脊椎炎に対するインフリキシマブの治療成績について. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 24 日, 2009 (第 53 回

- 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 385, 2009)
- 7) 稲見裕子, 山路健, 高崎芳成, 富野康日己: 透析によるサラゾスルファピリジン (SASP)の血中動態への影響. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月24日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 390, 2009)
 - 8) 石塚修悟, 安田勝彦, 相川崇史, 石原義恕, 田村直人, 高崎芳成: エタネルセプト投与にて両膝関節の関節裂隙狭小化の改善を認めた関節リウマチ(RA)の1症例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月24日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 412, 2009)
 - 9) 小笠原倫大, 石山健太郎, 根本卓也, 小田啓介, 景山倫彰, 草生真規雄, 小沼心, 関谷文男, 建部一夫, 小笠原均, 山路健, 田村直人, 高崎芳成: タクロリムスの second line DMARDs 併用薬としての有効性と安全性の検討(続報). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月24日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 415, 2009)
 - 10) 小笠原均, 山路健, 高崎芳成: Fluvoxamine maleate を含む Combination therapy の Fibromyalgia に対する有効性について. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月25日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 423, 2009)
 - 11) 高橋裕子, 関谷文男, 松平蘭, 山路健, 田村直人, 高崎芳成, 三森明夫: 混合性結合組織病に対する初期ステロイド治療の意義(第2報). 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月25日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 428, 2009)
 - 12) 野沢和久, 藤城真樹, 川崎美紀子, 金子礼志, 高崎芳成, 関川巖: LDV ウイルス感染マウスにおける抗ゴルジ自己抗体産生について. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月25日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 443, 2009)
 - 13) 片桐彰, 安藤俊孝, 今高之, 山田雅人, 飯田昇, 高崎芳成: 臨床症状、炎症反応と骨病変の進行に解離を認める関節リウマチ症例. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月25日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 450, 2009)
 - 14) 松平蘭, 田村直人, 関谷文男, 高崎芳成: 関節リウマチに対するインフリキシマブ効果不十分例における対処法に関する検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月25日, 2009 (第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 455, 2009)
 - 15) 森本真司, 玉山容碩, 仲野総一郎, 渡邊崇, 天野浩文, 戸叶嘉明, 小暮敏明, 高崎芳成: コラーゲン誘発性関節炎における補中益気湯のIL-17抑制による関節炎抑制効果の検討. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成21年4月25

- 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 482, 2009)
- 16) 小沼心, 山路健, 高崎芳成: 関節リウマチ 51 例に対する大量白血球除去療法(Pulse LCAP)の臨床効果. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール, 東京, 平成 21 年 4 月 25 日, 2009 (第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 483, 2009)
 - 17) 高崎芳成: 膠原病とその関節炎-鑑別診断とその治療, (生涯教育講演). 第 41 回信越支部生涯教育講演会, 新潟コンベンションセンター朱鷺メッセ, 新潟, 平成 21 年 11 月 1 日, 2009
 - 18) 森本真司, 玉山容碩, 安藤誠一郎, 渡邊崇, 仲野総一郎, 天野浩文, 小暮敏明, 高崎芳成: コラーゲン誘発性関節炎における補中益気湯の IL-17 抑制による関節炎抑制効果の検討. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 東京ステーションコンファレンス(丸の内), 東京, 平成 21 年 11 月 13 日, 2009 (第 37 回日本臨床免疫学会総会抄録集号 321, 2009)
 - 19) 片桐彰, 根本卓也, 今高之, 山田雅人, 飯田昇, 高崎芳成: 臨床症状, 炎症反応と骨病変の進行に乖離を認める関節リウマチ症例. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 東京ステーションコンファレンス(丸の内), 東京, 平成 21 年 11 月 13 日, 2009 (第 37 回日本臨床免疫学会総会抄録集号 328, 2009)
 - 20) 小笠原均, 影山倫彰, 山路健, 高崎芳成: 線維筋痛症における多剤併用療法の有効性について. 第 37 回日本臨床免疫学会総会, 東京ステーションコンファレンス(丸の内), 東京, 平成 21 年 11 月 13 日, 2009 (第 37 回日本臨床免疫学会総会抄録集号 330, 2009)
 - 21) 小笠原倫大, 小沼心, 草生真規雄, 関谷文男, 松平蘭, 山路健, 田村直人, 高崎芳成: 高齢・非高齢関節リウマチにおける治療の比較と検討. 第 24 回日本臨床リウマチ学会, いわて県民情報交流センター アイーナ, 盛岡, 平成 21 年 11 月 20 日, 2009 (第 24 回日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 91, 2009)
 - 22) 小笠原均, 小笠原倫大, 山路健, 田村直人, 高崎芳成: 線維筋痛症に対する Fluvoxamine melete の有効性について. 第 24 回日本臨床リウマチ学会, いわて県民情報交流センター アイーナ, 盛岡, 平成 21 年 11 月 20 日, 2009 (第 24 回日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集 112, 2009)
 - 23) Takasaki Y: Autoantibodies in Connective Tissue Diseases-Its Mechanism of Production and Clinical Significance. Asia Pacific League of Associations for Rheumatology with the Philippine Rheumatology Association, APLAR REVIEW COURSE, Manila, Philippine, 2009, November 27
 - 24) Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N: TNFAIP3 遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連 / Association of TNFAIP3 polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪国際会議場, 大阪, 平成 21 年 12 月 4 日, 2009 (第 39 回日本免疫学会総会・学術集会記録 156, 2009)
 - 25) Takasaki Y: nagement of Lupus Erythematosus- Intractable Organ Involvement in Lupus Patients. National Congress of Indonesia Rheumatism Association, First Indonesia-Japan Rheumatology Forum & Indonesian

Autoimmunity Forum, Bali, Indonesia, 2009,
December 17.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

診療所における関節リウマチのオーダーメイド医療の実現性に関する検討

分担研究者 上田寛之 上田診療所 所長

研究要旨

テーラーメイド医療を一般診療所レベルで行なうことができるかどうかの実証研究は有用である。都心の品川駅近くにある本診療所でテーラーメイド医療が可能かどうかを考察した。その結果、検査センターの協力と同意取得ならびに結果説明の適切な素材が提供されれば、一般診療所でもテーラーメイド医療が可能であると考えられた。

A. 研究目的

テーラーメイド医療を一般診療所レベルで出来るかどうかの実証研究は有用である。一般診療所でテーラーメイド医療を実施するにあたり、別途スペースやスタッフを用意することは負担の増大につながり難しい。また、一般診療の流れを乱すような診察時間の延長は極めて不都合である。本年度同意取得と結果説明に用いる素材を紙に変更し、実施に関わるコストにも注目して本診療所でテーラーメイド医療が可能かどうかを考察した。

B. 研究方法

テーラーメイド医療を一般診療所で実施する際に費用の問題は小さくない。そこで、被検者に対するインフォームドコンセントは、診察医が診察時に診察室で紙の素材を用いて説明を行い、この説明資料を持たせて一度被検者を帰宅させ、次の診察時に補足説明などを加え同意を取得した。また、採取した検体は冷所で保管し、およそ一週間ごとに品川から大学のある新宿区河田町まで民間のクール便を用いて輸送した。インフォームドコンセント取得と結果説明に関わる資料の有用性や検体の輸送方法、費用や効果について詳細な検討を行った。

(倫理面への配慮)

東京女子医科大学の遺伝子解析研究に関する手法に準じ、診療所の患者に迷惑がかからないようにする。

C. 研究結果

今回、27名の関節リウマチ患者について、前後2回の診察時に紙資料を用いながらインフォームドコンセント取得のための説明時間をとった。診察医が要した時間は前後の診察時に各々7～10分、計14～20分ほどであり各回の診療の流れに大きな影響を与えることなく、また診察医に格段の負担を強いることなく実施できた。インフォームドコンセント取得と結果説明は一日数件の範囲であれば、別途スタッフやスペースを用意することなく実施可能であった。

被検者が説明資料を持ち帰り内容を確認することによって、同意取得率は27名中27名(100%)に達した。また、同意撤回は皆無だった。

一般診療所では検体の採取が散発的に発生することが多い。そこで採取された検体の輸送の間隔を1週間ほどにあけて複数個の検体を同時に輸送し、輸送費の軽減化を試みた。この結果、遺伝子検査に支障を生じることなく、1検体あたり900円ほどの輸送費を200～300円ほどに抑

制することができた。

検体には被検者と紐付けしないラベルを用意した。MTHFR C677T、MTHFR A1298C、NAT2、SAA-13CT の各遺伝子型のタイピングの結果は、検査センターから電子メールで受け取り、被検者の診察時に紐付けして結果説明を行うなどして個人情報の保護に配慮した。個人情報管理の問題は発生しなかった。

MTHFR C677T、MTHFR A1298C、NAT2、SAA-13CT の各遺伝子型の頻度は従来の報告に近似した。MTHFR C677T 遺伝子多型の TT あるいは TC を持つ場合は、CC を持つ場合にくらべ、メソトレキサートによる副作用の出現頻度が高かった。また、MTHFR A1298C 遺伝子多型の AA を持つ場合は、AC あるいは CC に比べて、関節リウマチの治療上、生物学的製剤を導入する頻度が高かった。

上述の遺伝子検査には、検体当たり2万円ほどの実費がかかった。

結果説明には、インフォームドコンセント取得時に用いた紙資材を用いることで被検者の理解が高まった。

以上より、検査センターの協力のもとに同意取得ならびに結果説明のための適切な素材を選び、説明時間の分割や検体輸送の効率化などの工夫をすれば、一般診療所でもテーラーメイド医療は可能であると考えられた。

D. 健康危険情報
特になし。

E. 研究発表
1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

F. 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

MTHFR 遺伝子によるメトトレキサートの副作用・投与量予測の医療経済分析に関する研究

株式会社 NTTデータ

研究要旨

個人によって異なる体質や遺伝子情報に合わせて最適な処方を提供することにより、より効果的かつ副作用の少ない医療サービスの提供に向けたテーラーメイド医療が注目されている。現在の医薬品は個人差を考慮しない平均的な集団を対象とした統計的有意差を元に作られているため副作用が出たり効き目が無かったりするなど思うような効果がでないことが多く、治療に影響が出る他、相当の医療費が無駄になっていることが予想される。また、関節リウマチにおいては、早期の適切な治療が大きく予後に影響することがわかってきているが、副作用や効能について個人差のある薬剤が多く、慎重に治療を続けた結果、病状が進行してしまう例が少なくない。医療費の面においても薬剤費による患者負担が増加する傾向にある。これらを解決するために、テーラーメイド医療の実現化が期待されている。

本研究は、関節リウマチ患者を対象とし、MTHFR 遺伝子検査の有無による1年間の医療費の期待値を比較することで、オーダーメイド医療導入による経済性分析を行った。その結果、QALY 換算での増分費用対効果比(ICER)は約¥3,200,000 となり、費用効果的と考えられる ICER の閾値を\$50,000(¥4,500,000)とすると、費用対効果が良いと言える結果が得られた。また、その際の検査費用の閾値は約¥34,000 であるということが示された。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)治療において、メトトレキサート(MTX)は、スルファサラジン(SASP)と並んで重要な薬剤であるが、他の抗リウマチ薬と同様に副作用が存在し、中には重篤なものもある。また、MTXは至適投与量に個人差があり、投与量の設定は現状、治療経過の観察により行われている。

5,10-methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR)遺伝子検査により、MTXの副作用の発生リスクと至適投与量を予測することが可能であるが、本分析は、MTHFR 遺伝子検査の有無による医療費の期待値を比較することで、MTHFR 遺伝子検査の医療経済的な有用性を検討することを目的とする。

B.研究方法

全ての RA 患者に対し、MTX 治療を行うことを前提とし、MTHFR 遺伝子検査を行う場合と行わない場合の予後のディシジョン・ツリーを構築した。

また、MTHFR 遺伝子検査を行う場合と行わない場合の基本的な治療方針は、図 1 のように仮定した。MTHFR 遺伝子検査を行わない場合、全ての患者で低用量(4mg/week)から MTX の投与を開始し、64.8%の患者で葉酸を予防的に投与することとした。その後、3 か月間の効果判定期間で無効の場合は、高用量(8mg/week)に増量し、高用量としても無効の場合には、エタネルセプトの投与(50mg/week)に変更する。また、副作用によって MTX 継続不可の場合も、エタネルセプト(50mg/week)に変更する。

MTHFR 遺伝子検査を行う場合は、遺伝子型に基づいて治療方針を決定する。まず C667T については CC のみの場合、副作用の発生率は低いことが分かっているため、葉酸の予防的投与は行わない。CT もしくは TT を持つ場合、副作用の発生率が高いことが分かっているため、予め葉酸の予防的投与を行う。また、A1298C が AA であった場合、MTX に対する反応性が低いことが分かっているため、治療開始時から高用量の MTX を投与する。AC もしくは CC を持つ場合、MTX に対する反応性が低いことが分かっているため、低用量から MTX 投与を開始する。なお、遺伝子検査を行わない場合と同様に、低用量で開始した場合には、3 カ月の効果判定期間で無効の場合は高用量に増量し、高用量で無効の場合、エタネルセプト 50mg/week に変更する。また、副作用によって MTX の継続が不可と判断する場合にも、エタネルセプト 50mg/week に変更する。

これらの治療方針(前提条件)をもとにした、分析モデルを図 2 に示す。分析モデルでは、まず左側のディシジョン・ツリーにおいて、MTHFR 遺伝子検査の有無を判断する。それぞれの戦略・検査結果によって右側のマルコフモデルで異なった位置からシミュレーションを開始する。

分析モデルを構築するために設定した仮定は図 3 にまとめた。

一点目は、MTX 投与時の効果判定期間を 3 カ月としたことであるが、これは ACR から 2008 年に発行された Recommendations で MTX 投与 3 カ月後に定期検査頻度を変更するスケジュールが推奨されていたためである。

薬剤料の推計のため、低用量を 4mg/week、高用量を 8mg/week とした。MTX 低用量投与時の副作用による MTX 中断率は Yamanaka(2007)らの回帰式を基に高用量投与時の -11.4% とする。

Taniguchi(2007)らの報告による、多型別副作用発生患者数から平均的な RA 患者に対する相対リスクを算出し、平均的な RA 患者の副作用による MTX 中断率を求め、モデルに採用している。これは、今回採用すべき副作用に関連する情報

が、「全ての副作用による MTX 中断率」であったのに対し、Taniguchi(2007)らの報告の中で公表されている数値は「肝機能障害のみが対象となった副作用発生率」であり、今回のモデルに直接利用することができないためである。

また、投与中の投与継続可能な副作用の有無は、モデル上の QOL に影響を及ぼさないものとした。これは、採用された QOL 値が、副作用発生者も含んだ全体の平均値として報告されていることが想定されたためである。

最後に A1298C で AA のみの患者の、高用量開始時の Dose-down 後の効果不十分となる確率は有用な情報が入手できなかったため、暫定的に 50% と設定した。

さらに、MTHFR 遺伝子検査によって患者の QOL が改善されるイメージを図 4 に示す。

MTHFR 遺伝子検査自体が患者 QOL を改善することはないので、MTHFR 遺伝子検査を行う場合も行わない場合も最終的な QOL に差はない。しかし、MTHFR 遺伝子検査を行う場合、全体の QOL 平均値も早期に立ち上がるため、MTHFR 遺伝子検査を行った場合と行わなかった場合の QOL 推移の間に差異が生じる。本分析では、この差異の面積を「質で調整した生存期間(QALY: Quality Adjusted Life Years)」という指標を用いて定量的に測定し、これを MTHFR 遺伝子検査によって獲得される効果とした。

なお、モデルに設定したパラメータの設定について、図 5~8 に示す。

図 5 は、移行確率と指標パラメータの設定について記載している。

図 6 は、2009 年 10 月時点の薬価をもとに、1 カ月分の薬価を示す。

図 7 は、MTX 投与時の費用パラメータ設定について示す。定期検査スケジュールについては、投与開始 3 カ月までは 2 週間に 1 回のペースで、それから 6 カ月までの間は 8 週間に 1 回、それ以降は 12 週間に 1 回とした。これは、ACR から 2008 年に発行された Recommendations で推奨されていたものを適用した。定期検査項目につい