

共同臨床研究支援システムを利用した
「関節リウマチの予後(関節破壊)予測因子に関する前向き研究」(第2報)

研究分担者 佐伯行彦 独立行政法人 国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長

研究要旨：本研究は、RA の予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究を行い、本システムの共同臨床研究支援システムとしての有用性を評価することを目的とする。対象集団は、1987年の米国リウマチ学会(ACR)のRAの診断基準を満たす、比較的骨破壊の程度の軽い(SteinbrockerのX線分類でstage II以下)、ステロイド剤、抗リウマチ剤未投与の患者。バイオマーカーとして①免疫・炎症のマーカーとしてRF、ESR、CRP、IL-6、抗CCP抗体、②骨吸収のマーカーとしてNTx、MMP-3、③免疫・炎症かつ骨吸収マーカーとしてオステオポンチンを測定した。骨破壊の評価はエントリー時、12M、24Mに両手、両足X-Pをmodified Sharp score(シャープスコア)で行った。24Mの観察を終えた52症例について、エントリー時の各バイオマーカーと骨破壊(シャープスコア)の進行との相関をピアソン相関係数で検討した。また、単変量解析で有意であったもの(各シャープスコア初期値、抗CCP抗体価、IL-6)を選択し、重回帰分析を行った。その結果、総シャープスコア進行については、総シャープスコア初期値、IL-6が有意に相関した。抗CCP抗体価も比較的強い相関を示した。骨びらん進行については、骨びらん初期値とともに抗CCP抗体価が有意な相関を示した。また、関節裂隙狭小化進行については、関節裂隙狭小化初期値とともにIL-6が有意な相関を示した。本研究により、RAの予後予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、抗CCP抗体価、血中IL-6値の3因子が有用であることが示唆された。また、前向き臨床研究における本オンライン登録システムの有用性に関しては、エントリー症例の適格性の確認や管理が一括してできることは評価されるが、症例のエントリーのスピード、数の面では、目標を達成できず、改善、工夫が必要と考えられた。通常、臨床研究は、日常の多忙な診療の時間を割いて行うことになるので、入力項目を厳選し、研究計画を極力簡便にすること、さらに、データの代理入力など事務的なサポートが必要と考えられた。

A. 研究目的

本研究班は、本邦における関節リウマチ(RA)患者に関するデータベースの構築と疫学研究システムの開発を主な目的としているが、本システムはretrospectiveな解析だけでなく、prospectiveな解析にも応用可能と考えられる。そこで、本研究では本システムを利用し、RAの予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究を行い、本システムの共同臨床研究支援システムとしての有用性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 対象集団は、1987年の米国リウマチ学会(ACR)のRAの診断基準を満たす、比較的骨破壊の程度の軽い(SteinbrockerのX線分類でstage II以下)、ステロイド剤、抗リウマチ剤未投与の患者。測定バイオマーカーは①免疫・炎症のマーカーとしてRF、ESR、CRP、IL-6、抗CCP抗体、②骨吸収のマーカーとしてNTx、MMP-3、③免疫・炎症かつ骨吸収マーカーとしてオステオポンチン。骨破壊の評価はエントリー時、12M、24Mに両手、両足X-Pをmodified Sharp score

(シャープスコア)で行った。また、骨密度(腰椎、DXA法)を副次的評価として行った。エントリー時の各バイオマーカーと骨破壊の進行との相関(ピアソン相関係数)を検討する。単変量解析で有意であったものを選択し、重回帰分析を行った。また、症例のエントリーは本データベースシステムを利用し、オンラインで行った。

(倫理面への配慮)研究計画の作成は、臨床研究に関する指針に基づき行い、当施設および参加施設の倫理審査委員会での承認を得た。また、個人情報の管理については、研究参加者は連結型匿名化し、WebへのアクセスはID、パスワードにて制限した。

C. 研究結果と考察

平成17年から5年計画で開始。国立病院機構の政策医療「免疫異常」ネットワーク施設を中心に30施設が参加。登録症例数は106症例(目標150症例)であった。主評価項目の観察期間は2年間であるが、2年間観察終了している症例は、現時点で52症例であった。まず、この2年間の観察期間を終了した52症例についてエントリー時の各バイオマーカーの測定値と骨破壊(シャープスコア)の進行との相関をピアソン相関係数で検討した。その結果、総シャープスコア進行においては、総シャープスコア初期値($p<0.001$)とともに血沈値($p=0.0097$)、IL-6($p=0.0047$)が有意であった。抗CCP抗体値も比較的強い相関を示した($p=0.1854$)。また、骨びらんスコア進行との相関については、骨びらん初期値(<0.001)とともに抗CCP抗体値($p=0.0334$)が有意であった。一方、関節裂隙狭小化スコア進行との相関では、関節裂隙狭小化スコア初期値($p=0.0052$)とともに血沈値($p=0.0025$)、IL-6($p=0.0013$)が有意であった。単変量解析で有意であったもの(各シャープスコア初期値、抗CCP抗体値、IL-6)を選択し(血沈値は欠測症例が多く省略)、重回帰分析を行った。その結果、総シャープスコア進行については、総シャープスコア初期値($p=0.0001$)、

IL-6($p=0.0091$)が有意に相関した。抗CCP抗体値も比較的強い相関($p=0.1176$)を示した。骨びらんスコア進行については、骨びらん初期値($p<0.0001$)とともに抗CCP抗体値($p=0.0129$)が有意な相関を示した。また、関節裂隙狭小化スコア進行については、関節裂隙狭小化初期値($p=0.0262$)とともにIL-6($p=0.0039$)が有意な相関を示した。以上のことから、RAの予後予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、抗CCP抗体値、血中IL-6値の3因子が有用であることが示唆された。しかしながら、この結果は観察期間が終了している52症例の結果であり、今後、継続し、観察未終了症例の観察を継続し、データを蓄積し、数を増やし、確認する必要がある。

D. 結論

本研究により、RAの予後(骨破壊進行)予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、抗CCP抗体値、血中IL-6値の3因子が有用であることが示唆された。治療前骨破壊の程度と抗CCP抗体値については、これまでも他の研究により指摘されているが、今回、IL-6が有用であるとの結果を得ることができた。すでに、RAにおいてはIL-6阻害剤による治療が行われているが、IL-6を阻害することが骨破壊の進行を抑止し、RAの予後改善のために有用であることを示唆するものである。

また、前向き臨床研究における本オンライン登録システムの有用性に関しては、エントリー症例の適格性の確認や管理が一括してできることは評価されるが、症例のエントリーのスピード、数の面では、目標を達成できず、改善、工夫が必要と考えられた。通常、臨床研究は、日常の多忙な診療の時間を割いて行うことになるので、入力項目を厳選し研究計画を極力簡便にすること、さらに、データの代理入力など事務的なサポートが必要と考えられた。

E. 健康危険情報 特記すべきことなし

F. 研究発表

論文発表

1) Kudo-Tanaka E, Nakatsuka S, Hirano T, Kawai M, Katada Y, Matsushita M, Ohshima S, Ishii M, Miyatake K, Tanaka T, Saeki Y. A case of Mikulicz's disease with Th2-biased Cytokine profile :possible feature discriminable from Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* **19** (6) : **691-5**, 2009

2) Sato T, Inokuma S, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Sawada T. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury *Rheumatology* **48**(10):1265-8, 2009

学会発表

国外

2009 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), 2009年6月、Copenhagen/Denmark
Yukiyiko Saeki, Shiro Ohshima, Masaru Ishii, Eriko Tanaka, Junichi Kikuta & NHO iR-net Investigators: A prospective study for biomarkers predicting the progression of joint-destruction in early stages of rheumatoid arthritis (RA). *Ann Rheu Dis* **68**:735, 2009

G. 知的財産権の出願／登録

特記すべきこと無し

研究成果の刊行に関する一覧表（平成21年度）

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yasui T, Nishino J, Kadono Y, Matsui T, Nakamura K, Tanaka S, <u>Tohma S.</u>	Impact of biologics on the prevalence of orthopedic surgery in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print]		2010
2	Furukawa H, <u>Tohma S.</u> , Kitazawa H, Komori H, Nose M, Ono M.	Role of SLAM-Associated Protein in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases and Immunological Disorders.	Arch Immunol Ther Exp (Warsz).	[Epub ahead of print]		2010
3	Hikita A, Tanaka N, Yamane S, Ikeda Y, Furukawa H, <u>Tohma S.</u> , Suzuki R, Tanaka S, Mitomi H, Fukui N.	Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor-alpha.	Biochem Cell Biol.	87(4)	581-93	2010
4	Nishino J, Tanaka S, <u>Matsui T.</u> , Mori T, Nishimura K, Eto Y, Kaneko A, Saisho K, Yasuda M, Chiba N, Yoshinaga Y, Saeki Y, Seki A, <u>Tohma S.</u>	Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan.	Mod Rheumatol.	19(3)	260-4	2009
5	Tanaka S, Nishino J, <u>Matsui T.</u> , Komiya A, Nishimura K, <u>Tohma S.</u>	Neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local musculoskeletal infection and the impact of antibiotics	J Bone Joint Surg	91B(9)	1237-1242	2009
6	Shimada K, <u>Matsui T.</u> , Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, Takaoka H, Ikenaka T, Komiya A, Nakayama H, Hagiwara F, Sugii S, Furukawa H, Ozawa Y, <u>Tohma S.</u>	Diffuse chronic leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis	Mod Rheumatol.	19(5)	556-562	2009
7	<u>Matsui T.</u> , Komiya A, Shimada K, Nakayama H, <u>Tohma S.</u>	Neutrophil CD64 as a marker of infection in patients treated with tocilizumab	Mod Rheumatol.	19(6)	696-697	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
當間重人	私の治療法「内科医からみた手の手術とそのタイミング」	Arthritis 運動器疾患と炎症	メディカルレビュー社	2009
			東京	22-25
當間重人	結核は起こりやすいのか？	リウマチ科	科学評論社	2010
			東京	1643-1649

