

- から関節破壊抑制をみる 分子リウマチ治療 2(4): 161-164,2009
15. 谷野元彦、天野宏一、竹内 勤 インフリキシマブ投与前の全血 RNA の遺伝子発現パターンからの投与後の効果予測 分子リウマチ治療 2(4):194-197,2009
  16. 竹内 勤: 関節リウマチ—治療を目指す治療の新時代へのアプローチ(治療パラダイムシフト)— 医学のあゆみ 230(9):727-731,2009
  17. 竹内 勤: 関節リウマチの治療—Next Stage— 臨床のあゆみ 81:7-8,2009
  18. 亀田秀人、竹内 勤 エタネルセプト—わが国のエビデンス(市販後調査、JESMR 試験)。リウマチ科 2009: 42(3):257-261.
2. 学会発表  
(竹内 勤)
1. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaika S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in a better outcome in joint damage and physical function than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 52-week results from the JESMR study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2008). 2009年6月、コペンハーゲン.
  2. Tsutomu Takeuchi : Industry Sponsored Symposium 3. HUMIRA: for a long term and comprehensive RA Disease management—clinical Data, Radiographic Data, Functionally Data, Work Productivity Data—The 9th World Congress on Inflammation. 2009年7月、東京.
  3. Nishimura K, Kameda H, Kurasawa T, Kondo T, Okuyama A, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Nagasawa H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Influence of tocilizumab to interstitial pneumonia (IP) complicating rheumatoid arthritis patients. The 9th World Congress on Inflammation. 2009年7月、東京.
  4. Tsutomu Takeuchi :New biologics for rheumatoid arthritis in Japan: A multi-center, randomized, double-blind, controlled, dose-response study of Abatacept(BMS-188667) in Japanese active rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate. The 53<sup>rd</sup> Annual General Assembly and Scientific meeting of Japan College of Rheumatology, The 18<sup>th</sup> International Rheumatology symposium. Tokyo. April.2009.
  5. 竹内 勤: 関節リウマチ治療に抗 TNF $\alpha$  がもたらしたもの 第137回日本医学会シンポジウム 2009年12月 東京
  6. 竹内 勤: 抗リウマチ薬の現状と課題 第30回日本臨床薬理学会 シンポジウム 2009年12月 横浜
  7. 西村幸治、亀田秀人、倉沢隆彦、近藤恒夫、奥山あゆみ、西英子、武井博文、長澤逸人、天野宏一、竹内 勤. 皮膚筋炎に合併した急速進行性間質性肺炎に対して多剤併用療法が奏効した一例。第20回日本リウマチ学会関東支部学術集会。2009年12月、横浜.
  8. 竹内 勤: RA 完全寛解に向けた治療戦略 ランチョンセミナー 第37回日本臨床免疫学会総会。2009年11月、東京.
  9. 竹内 勤: 分子標的治療—Annual Review 1— 第37回日本臨床免疫学会総会。2009年11月、東京.
  10. 竹内 勤: 免疫難病における新しいターゲット分子と制御 シンポジウム 第37回日本臨床免疫学会総会。2009年11月、東京.
  11. 奥山あゆみ、亀田秀人、瀬戸山由美子、鈴木美由紀、西村幸治、倉沢隆彦、近藤恒夫、西英子、武井博文、鈴木勝也、長澤逸人、竹内 勤、天野宏一. 関節リウマチ患者における infliximab の注射時反応と Fc $\gamma$  receptor III 遺伝子多型との関連. 第37回日本臨床免疫学会総会。2009年11月、東京.
  12. 近藤恒夫、鈴木勝也、亀田秀人、西村幸治、倉沢隆彦、奥山あゆみ、西英子、武井博文、

- 長澤逸人, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤. インフリキシマブ投与関節リウマチ症例における抗 CCP 抗体価の推移と臨床的意義. 第 37 回日本臨床免疫学会総会. 2009 年 11 月、東京.
13. 竹内 勤: より良い治療成績をめざすー RISING STUDY の示唆するものー シンポジウム 第 24 回日本臨床リウマチ学会 2009 年 11 月 岩手
14. 竹内 勤: 関節リウマチの最新薬物療法 ランチョンセミナー 第 82 回日本整形外科学会 2009.5 福岡
15. 竹内 勤: リウマチ治療の最前線 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. ランチョンセミナー 2009 年 4 月、東京.
16. 竹内 勤: リウマチに使うくすりー最新情報ー市民公開講座 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
17. 亀田秀人, 神戸克明, 佐藤恵理, 植木幸孝, 斎藤和義, 長岡章平, 日高利彦, 渥美達也, 東野通志, 笠間毅, 塩沢俊一, 田中良哉, 山中寿, 竹内 勤. メトトレキサートは効果不十分例においてもエタネルセプトを中止せず継続した方が良好な関節破壊の阻止と身体機能の改善が得られる (JESMR 試験 52 週の結果から). 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (シンポジウム). 2009 年 4 月、東京.
18. 倉沢隆彦, 亀田秀人, 西村幸治, 近藤恒夫, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤. Infliximab 中止後の活動性コントロール維持における bucillamine の有用性: BuSHIDO (Bucillamine study of holding remission after infliximab drop-off) 試験. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
19. 奥山あゆみ, 亀田秀人, 瀬戸山由美子, 鈴木美由紀, 西村幸治, 倉沢隆彦, 近藤恒夫, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤. 関節リウマチ (RA) 患者における infliximab の注射時反応と Fc $\gamma$  receptor (Fc $\gamma$ R) IIIA 遺伝子多型との関連. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
20. 津坂憲政, 鈴木勝也, 長澤逸人, 武井博文, 西英子, 阿部治男, 奥山あゆみ, 近藤恒夫, 倉沢隆彦, 西村幸治, 亀田秀人, 天野宏一, 永田雅良, 竹内 勤. ステロイド剤治療とトシリズマブの有効性. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
21. 西村幸治, 亀田秀人, 倉沢隆彦, 近藤恒夫, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤. 関節リウマチ合併間質性肺炎患者に対するトシリズマブ投与の影響. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
22. 天野宏一, 長澤逸人, 鈴木勝也, 亀田秀人, 津坂憲政, 竹内 勤. 関節リウマチに対する tocilizumab の短期的有用性. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
23. 近藤恒夫, 鈴木勝也, 亀田秀人, 西村幸治, 倉沢隆彦, 奥山あゆみ, 西英子, 武井博文, 長澤逸人, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内 勤. インフリキシマブ投与 RA 症例における抗 CCP 抗体価の推移と臨床的意義. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2009 年 4 月、東京.
- 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・脳血管障害は生命予後に大きな影響を及ぼすが、血管障害の減少という観点からの生物学的製剤による至適医療は確立されていない。心・脳血管障害の土台であるメタボリック症候群の病態にはインスリン抵抗性が中心的に関与する。平成21年度は、TNF抗体インフリキシマブ、及び、IL-6受容体抗体トシリズマブを用いた治療のインスリン抵抗性を中心とした病態への影響を検討した。その結果、RA患者25例に対して、インフリキシマブ投与22週後に、DAS28共に、血清高分子量アディポネクチン値、空腹時血清インスリン値、HOMA-IRが有意に改善した。この改善効果は、疾患活動性、ステロイド量やBMIとは相関しなかった。また、RA40症例に対してトシリズマブ投与24週後にDAS28は有意に低下したが、高分子量アディポネクチン値は有意に上昇したが、その変化率はDAS28改善率、ステロイド使用量と関連しなかった。以上、TNFやIL-6を標的とした生物学的製剤は、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、心血管イベントによる死亡減少により生命予後を改善する至適医療である可能性が明らかになった。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者に於いて、心・脳血管障害は生命予後に大きな影響を及ぼすが、血管障害の減少という観点からの生物学的製剤による至適医療は確立されていない。心・脳血管障害の土台であるメタボリック症候群の病態にはインスリン抵抗性が中心的に関与する。昨年度、TNF $\alpha$ 抗体インフリキシマブが高分子量アディポネクチンやHDL-Cを疾患活動性とは無関係に増加させると報告した。平成21年度は、インフリキシマブの作用をインスリン抵抗性の観点からさらに検討すると共に、脂質関連検査値の上昇が懸念されている抗IL-6受容体抗体トシリズマブに関してもインスリン抵抗性を中心とした病態への影響を検討した。

B. 研究方法

ACRの分類基準でRAと診断され、メトトレキサート (MTX) に対する効果不十分で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、インフリキシマブ投与前、22週後のインスリン抵抗性、動脈硬化関連因子への影響について検討した。また、同様にMTXに効果不十分あるいは腎障害などの基礎疾患などにて併用できずに疾患活動性の高いRAに対してトシリズマブ8mg/月を投与した。評価項目としてDAS28ESR、CRP、及び、AN、TC、HDL-C、FPG、F-IRI、SBP、BMI、頸動脈IMTなどを測定した。

(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。患者の個人情報が入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 391 症例中、1 例で狭心症発症が認められたが心疾患での死亡例は無かった。

②RA 患者 25 例(年齢 55.3、罹患期間 9.7 年)に対して、インフリキシマブ投与 22 週後に、DAS28 共に、血清高分子量アディポネクチン値、空腹時血清インスリン値(IRI)、インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)、HbA1c は全て有意に改善した。

③これらの改善効果は、疾患活動性、疾患活動性の改善率、ステロイド量やBMIとは相関せず、IRI/HOMA-R の変化率はアディポネクチンの変化率と有意に逆相関した。

④RA40 症例においてトシリズマブ投与 24 週後に DAS28 は有意に低下したが、TG・TC・HDL-C・LDL-C はいずれも上昇した。しかし、動脈硬化指数は正常で、血清高分子量アディポネクチン値は有意に上昇した。

⑤血清高分子量アディポネクチン値および変化率は、投与前 DAS28、DAS28 改善率、ステロイド使用量と関連せず、頸動脈 IMT は不変であった。

### D. 考察

TNF  $\alpha$  の分泌過剰は、インスリン受容体のチロシンキナーゼ活性低下や組織糖輸送能、糖利用率を低下させインスリン抵抗性を惹起する。また、動脈硬化形成過程において、アディポネクチンと TNF  $\alpha$  はヒト生体内においても拮抗する。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して、イン

スリン抵抗性を改善した。この改善は、疾患活動性、耐糖能異常の有無や BMI 変化に依存せず、RA の滑膜炎の改善を介さずに、TNF 阻害薬が脂質代謝系に直接作用し、抗動脈硬化作用を引き起こす可能性が示唆された。また、IL-6 阻害においてもアディポネクチンは疾患活動性制御とは無関係に有意に上昇し、TNF 阻害薬と同様、滑膜炎の改善を介さない機序の存在が示唆された。しかし、いずれも少数症例での検討であり、今後は症例数を増やして統計的解析を充実させると共に、メトトレキサートのみで治療した患者群などのコントロール群を設定し、結果の意義づけを明確にしていく予定である。

### E. 結論

TNF  $\alpha$  阻害薬はアディポネクチンを増加させ、インスリン抵抗性の改善を介した動脈硬化進展阻止作用が示された。この作用は、疾患活動性制御にかかわらず認められ、TNF 阻害薬が滑膜炎の制御のみならず、代謝系に直接作用して斯様な効果を齎した可能性が示唆された。今後、症例数を増やすと共に、他の TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬についても検討し、心・脳血管障害の減少という観点からも、生物学的製剤を用いた RA の至適医療の確立を目指していく。

### 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, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial

- fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum* (in press)
3. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (in press)
  4. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (in press)
  5. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF- $\kappa$ B p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (in press)
  6. Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2009) 48, 198-199
  7. Komano Y, Harigai H, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Care Research* (2009) 61, 305-312
  8. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* (2009) 36, 898-906
  9. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab in refractory entero-Beçet's disease. *Rheumatology* (2009) 48, 1012-1013
  10. Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol* (2009) 21, 645-654
  11. Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology* (2009) 48: 1279-82
  12. Hirose A, Tanikawa T, Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Advanced glycation end products increase endothelial permeability through RAGE/Rho signaling pathway. *FEBS Lett* (2009) 584: 61-6
- 2. 学会発表**
1. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab therapy is possible after acquiring remission in patients with rheumatoid arthritis (RA): first report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月
  2. Y. Tanaka, M. Suzuki, H. Nakamura, S. Toyozumi, S. H. Zwillich. The oral Jak inhibitor CP-690,550 in combination with

methotrexate is efficacious, safe and well tolerated in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to MTX alone. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月

3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis in the context of bone disease: a recent paradigm shift of the disease control. The 6<sup>th</sup> International Bone Biology Forum, Susono 平成 21 年 8 月
4. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Can infliximab discontinue after attaining remission in patients with RA?: An interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 4th Asian Congress on Autoimmunity, Singapore 平成 21 年 9 月
5. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of

infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 73<sup>rd</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Philadelphia 平成 21 年 10 月

#### 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

### 継続率から見た生物学的製剤の使用状況について

-多施設生物学的製剤治療研究グループ(Tsurumai Biologics Communication; TBC)登録症例から-

研究分担者 石黒 直樹 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 教授  
研究協力者 小嶋 俊久 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 講師

#### 研究要旨

我が国で生物学的製剤は低用量のメトトレキサートと併用され、欧米と異なる治療環境がある。我が国での生物学的製剤の使用状況を検討するため、多施設生物学的製剤研究グループを立ち上げデータを収集した。12施設から1185例が登録され、第一剤目の生物学的製剤の継続率は、欧米と同程度と考えられ、有害事象などによる中止例は、使用経験に伴い減少する傾向が明らかであった。今後も登録と経過観察を継続し、生命予後を含め我が国における治療状況について検討する予定である。

#### A.研究目的

生物学的製剤(Bio)は関節リウマチに対して、高い有効性を持ち、多くの症例に適応されるようになってきた。しかしながら目指すべき目標とされる寛解、低疾患活動性についての達成は十分とはいえない。今回、今まで約6年間での生物学的製剤治療の傾向、問題点を把握し、よりよい治療の方向性を検討するため多施設における生物学的製剤による治療症例を集積し、有効性、安全性の一つの指標である治療継続率から、生物学的製剤による治療の現状を検討することとした。

#### B.研究方法

多施設共同生物学的製剤治療研究グループ(Tsurumai Biologics Communication; TBC)に参加する施設において現在までにBioにて治療された関節リウマチ患者を登録し、今後も引き続き登録を続けることとした。登録患者について性別、Bio開始時年齢、罹病期間、疾患活動性、1剤目生物学的製剤(1st Bio)の種類、現在の治療状況(1剤目のまま治療継続、他剤への変更Bio治療継続、1st BioでBio治療の中止および中止理

由)について調査した。1st Bio投与継続率、1st BioでのBio治療中止率についてKaplan-Meier法により検討した。

(倫理面への配慮)

匿名化しデータを収集し、個人情報保護について厳重に管理している。

#### C.研究結果

12施設から1185例が登録され、うち1075例にて解析を行った。1st BioはEtanercept:584例、Infliximab:349例、Adalimumab:80例、Tocilizumab:54例、その他8例であった。女性80.8%、開始時年齢、開始時罹病期間、観察期間はそれぞれ平均56.3歳、11.1年、21.3ヶ月であった。1st Bio継続確率は1年で80%、4年で57%であった。Etanercept継続確率1年で82%、4年で65%、Infliximab継続確率1年で75%、4年で45%であった。有害事象等によるBio治療中止例は63例で中止までの平均観察期間は11ヶ月で、中止確率は1年で9%、4年で18%であった。中止理由は主なものとして死亡7例(うち死亡原因IP増悪+肺炎4例)、感染症22例(うち重症

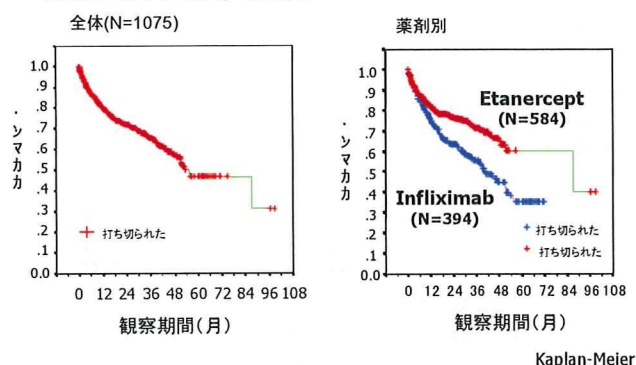
細菌肺炎 5 例、PCP2 例、結核 2 例、非定型抗酸菌症 3 例)、悪性腫瘍 1 例、妊娠希望 4 例、寛解中止 2 例であった。

#### D. 考察

関節リウマチ治療で最も重要なことは高い治療効果の持続性である。Infliximab の問題点は二次無効例の発生である。今後、投与期間短縮、増量によりどれだけ二次無効例を減らし治療継続が可能となるかがポイントになると思われる。

日本では欧米と比して低用量のメトトレキサートが生物学的製剤に併用される。今回の継続率は欧米と同程度の結果と考えら得る。我が国での使用によるエビデンスの蓄積が重要である。

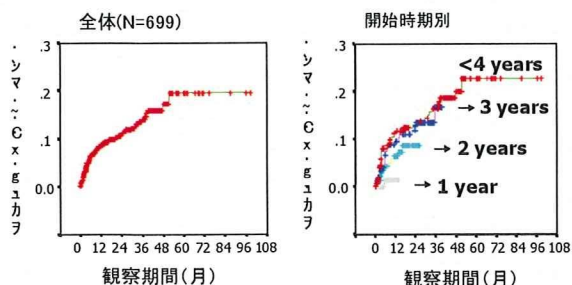
一剤目生物学的製剤 継続率



Kaplan-Meier

Bio 治療の安全性について中止確率から考えると、2 年目以上一剤が継続された例では中止確率は減ってくると思える。1 剤目中止例の約半数は 1 年以内に起こっており、死亡までの平均観察期間でも 7.6 ヶ月であり、生物学的製剤の短期の生命予後は患者選択によるところが多く、厳密なリスク評価が必須と思われる。最近 1-2 年における、生物学的製剤による治療継続率(変更も含めて)は使用開始直後より高く、使用経験による安全性の向上を示唆する。

生物学的製剤治療の中止率



悪性腫瘍発生も含む、長期にわたる生命予後はさらなる観察を要すると思われる。引き続き登録、観察を継続し死亡率の算出などとともにについて詳細に検討していく予定である。

#### E. 結論

生物学的製剤治療一剤目の治療状況を継続率から検討した。生物学的製剤治療がより有効な治療法として継続されるために、5 年ほどの比較的短期的な安全性については、開始時のリスク評価が重要であり、有効性からは、二次無効症例に対する治療方針の確立が求められる。日本には諸外国とことなる治療環境もあり、日本での治療におけるデータの蓄積も重要である。

#### F. 健康危険情報

観察研究であり、とくに問題はない。

#### 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*. 67(5):425-31, 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*. 19(3):323-8, 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

- 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
- 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 1 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*. 25:92-97, 2007
- 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
- 石黒直樹、小嶋俊久、Poole Robin. 変形性関節症の病態と治療:治療法の up to date. 第 82 回日本整形外科学会学術総会.2009.5.14～5.17(福岡)
- 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～.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

## 2.学会発表

- 平野裕司、小嶋俊久、金山康秀、塩浦朋根、林真利、石黒直樹. 呼吸器に問題をもつ関節リウマチ患者に対するタクロリムス投与の効果と安全性 第 53 回日本リウマチ学会 2009.4.23～4.26(東京)

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)

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

## TNF 阻害薬に対する抗体が関節リウマチの臨床効果に及ぼす影響

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アレルギー膠原病学部門 教授  
研究協力者 星野 東明 自治医科大学内科学講アレルギー膠原病学部門 大学院生  
研究協力者 大西 佐知子 自治医科大学内科学講アレルギー膠原病学部門 病院助教

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)において、生物学的製剤であるインフリキシマブ(IFX)およびエタネルセプト(ETN)の投与を受けたにも関わらず効果が認められない症例をしばしば遭遇する。今回、各々の生物学的製剤の血中濃度及び生物学的製剤に対する抗体を経時的に測定し、臨床効果にどのような影響を及ぼしているかを検討した。

IFX 投与群では、治療非反応群の抗インフリキシマブ抗体(HACA)出現率が治療反応群のそれに比較して有意に高かった。IFX 血中濃度は、治療非反応群が IFX 投与開始 6 週以降において治療反応群に比較して有意に低値を示した。ETN 投与群では、治療反応群及び治療非反応群の何れにも抗エタネルセプト抗体(AE)は検出されず、ETN 血中濃度は経過中両群にて有意差を認めなかった。

IFX では、HACA の出現による IFX 血中濃度低下が治療効果の減弱につながることに、ETN では、RAの活動性が非常に高いこと、或いはTNF- $\alpha$ 以外の要因がETNの治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

### A.研究目的

RA では関節液中の炎症性サイトカインが上昇し、これらが RA の病態に関与しているとされる。この中の一つである TNF- $\alpha$ を標的とした生物学的製剤である IFX および ETN は、RA の炎症を著明に抑制する。しかしながら、これらの生物学的製剤の投与を受けたにも関わらず効果が認められない症例が存在する。今回、我々の施設で IFX および ETN の血中濃度及びこれらの生物学的製剤に対する抗体の測定系を確立し、それらを経時的に追跡することにより RA の臨床効果にどのような影響を及ぼしているのか検討した。

### B.研究方法

IFX 投与 RA 症例 40 例(男性 4 例、女性 36 例、年齢 25-68 歳、罹病期間 0.3-27 年)及び ETN 投与 RA 症例 40 例(男性 5 例、女性 35 例、年齢 23-80 歳、罹病期間 1-45 年)を対象とした(表 1.)。

IFX 投与群は 22 週目の、ETN 投与群は 16 週目の DAS28-CRP 改善度を用いて、各々の群を治療反応群(Good responder 群及び Moderate responder 群)と治療非反応群(No responder 群)の 2 群に分類した。観察期間中に採取された血清を用いて HACA、AE、IFX 及び ETN 血中濃度を ELISA あるいは RIA にて測定した。

(倫理面での配慮)

本研究は、自治医科大学倫理委員会の審査

表 患者背景

	インフリキシマブ 4 / 36	エタネルセプト 5 / 35
性別 (M / F)		
年齢 (歳)	54 (25~68)	61 (23~80)
Stage	II (I~IV)	IV (I~IV)
Class	II (I~IV)	II (I~IV)
DAS28-CRP	5.3 (3.01~7.72)	5.4 (3.14~8.1)
CRP	1.6 (0~9.6)	2.6 (0.06~11.31)
疼痛関節数	11 (1~37)	11 (1~28)
腫脹関節数	8 (2~25)	6 (1~24)
罹患期間 (年)	4.5 (0.3~27)	6.5 (1~45)
MTX服用患者数 [%]	40 [100]	23 [57.5]
MTX投与量 (mg/week)	8 (4~10)	8 (2~8)
PSL服用患者数 [%]	27 [67.5]	34 [85]
PSL投与量 (mg/day)	5 (2~10)	5 (1~12)
NSAIDs服用患者数 [%]	34 [85]	30 [75]
MTX以外のDMARDs服用患者数 [%]	7 [17.5]	7 [17.5]

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。

C. 研究結果

IFX 投与群の内訳は、治療反応群が 26 例 (65%)、治療非反応群が 14 例 (35%)であった。

表 2. IFX 投与治療効果判定別患者背景

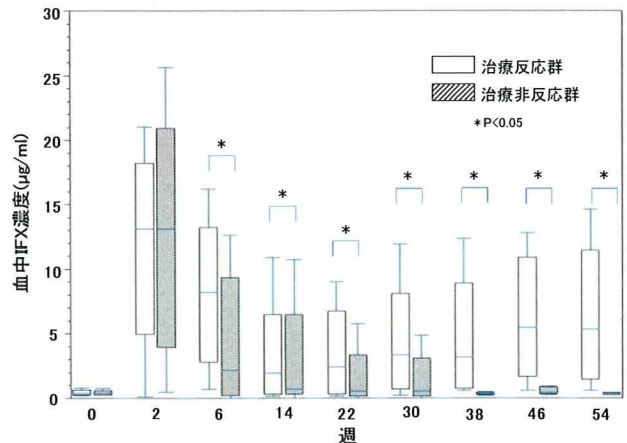
	治療反応群	治療非反応群	p
症例数 (n)	26	14	
性別 (M / F)	1 / 25	3 / 11	0.077
年齢 (歳)	54.5 (25~68)	49.5 (30~61)	0.21
Stage	III (I~IV)	II (I~IV)	0.155
Class	II (I~II)	II (I~IV)	0.051
DAS28-CRP	5.33 (3.01~7.72)	5.41 (3.45~7.4)	0.777
CRP	1.49 (0.02~9.6)	1.86 (0~8.47)	0.197
疼痛関節数	11 (2~30)	9 (1~37)	0.227
腫脹関節数	8 (2~25)	9 (2~16)	0.628
罹患期間 (年)	5.7 (0.8~27)	2.2 (0.3~12)	0.061
MTX服用患者数 [%]	26 [100]	14 [100]	NS
MTX投与量 (mg/week)	8 (4~10)	8 (4~8)	0.412
PSL服用患者数 [%]	16 [61.5]	11 [78.6]	0.273
PSL投与量 (mg/day)	5 (2~9)	5 (2~10)	0.431
NSAIDs服用患者数 [%]	24 [92.3]	10 [71.4]	0.078
MTX以外のDMARDs服用患者数 [%]	6 [24]	1 [7.1]	0.206

表 2.はその患者背景であるが、何れの項目でも有意差を認めなかった。観察期間中、治療反応群 26 例中 5 例 (19.2%)に、治療非反応群 14

例中 9 例 (64.3%)に HACA が出現し、治療非反応群の HACA 出現率が治療反応群のそれに比較して有意に高かった (p = 0.004)。

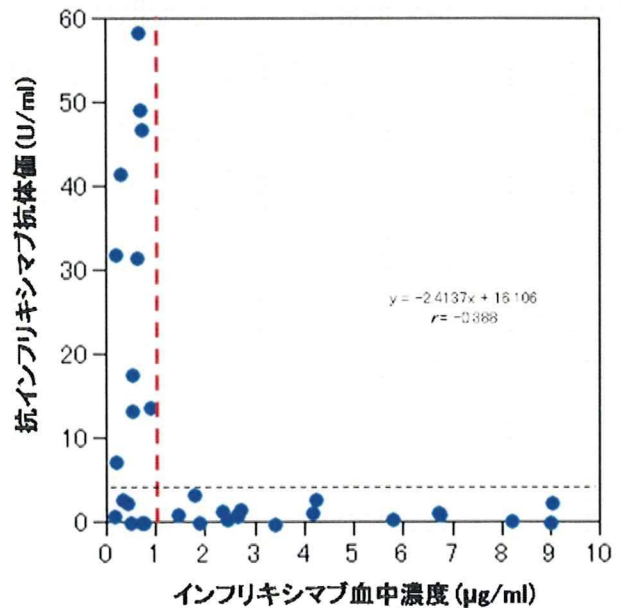
血中 IFX 濃度では、治療非反応群では IFX 投与開始 6 週以降において治療反応群と比較して有意に低値を示した。

図 1. IFX 血中濃度の推移



また、図 2 は 22 週における IFX 血中濃度と HACA の関係を示した散布図であるが、IFX 血中濃度 1µg/ml 以下を示した RA のみに HACA が存在し、IFX 有効血中濃度といわれる 1µg/ml 以上を示した症例はすべて HACA 陰性であったことから、HACA の存在が血中 IFX 濃度を下げている可能性が示唆された。

図 2. 22 週目の IFX 血中濃度と HACA の関係



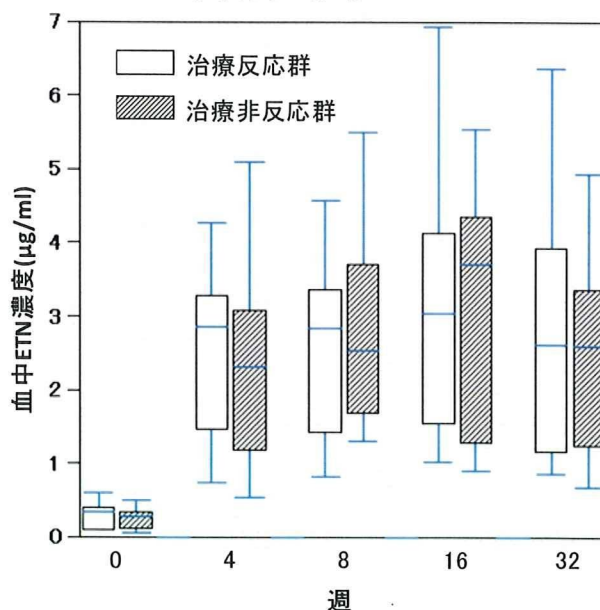
副作用発現では観察期間中に 40 症例中 3 症例(7.5%)に認められ、治療反応群 1 例、治療非反応群 2 例であった。何れの症例も infusion reaction であり、症状出現前に HACA は出現していた。

ETN 投与群の内訳は、治療反応群が 31 例(77.5%)、治療非反応群が 9 例(22.5%)であった。表 3 は患者背景であるが、何れの項目でも有意差を認めなかったが、CRP は有意差を認めなかったが、治療非反応群にて高い傾向を認めた。AE は ELISA 及び RIA 法にて検討したが、両群の全例に全経過を通じて検出されなかった。また、ETN 血中濃度では何れの時期においても両群にて有意差を認めなかった(図 3)。副作用発現を観察期間中に認めなかった。

表 3. ETN 治療効果判定別患者背景

	治療反応群	治療非反応群	p
症例数 (n)	31	9	
性別 (M / F)	5 / 26	0 / 9	0.570
年齢 (歳)	61 (23~80)	57 (35~68)	0.483
Stage	III (I~IV)	IV (I~IV)	0.824
Class	II (I~IV)	II (II~III)	0.849
DAS28-CRP	5.29 (3.14~8.1)	5.43 (3.9~6.93)	0.702
CRP	1.99 (0.06~11.31)	4.5 (0.66~6.4)	0.051
疼痛関節数	12 (1~28)	10 (2~20)	0.799
腫脹関節数	6 (2~24)	7 (1~16)	0.404
罹患期間 (年)	9 (1~45)	5 (2.8~17)	0.388
MTX服用患者数 [%]	18 [58.1]	5 [62.5]	0.893
MTX投与量 (mg/week)	8 (2~8)	8 (4~8)	0.745
PSL服用患者数 [%]	23 [79.3]	8 [100]	0.152
PSL投与量 (mg/day)	5 (1~12)	5 (5~10)	0.701
NSAIDs服用患者数 [%]	22 [75.9]	7 [87.5]	0.827
MTX以外のDMARDs服用患者数 [%]	6 [19.4]	1 [11.1]	0.567

図 3. ETN 血中濃度の推移



#### D. 考察

IFX では、HACA の出現により IFX 血中濃度が下がり、その IFX 血中濃度低下が治療効果の減弱につながる事が推測された。

ETNでは、全例でAEは検出されず、両群間で ETN 血中濃度にも有意差を認めなかった。更に治療非反応群の ETN 投与開始前の CRP が治療反応群に比べて高い傾向にあったことから、RA の活動性が非常に高いことが、或いは TNF- $\alpha$  以外の要因が ETN の治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

#### E. 結論

IFX においては HACA の出現により、その生理活性を失活させ臨床効果に影響を及ぼすことを、ETNにおいてはAEは検出されず、標準的投与量では有効血中濃度は保たれ、AE が臨床効果に影響を及ぼさなかった。

#### 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

- ・ 星野東明、吉尾卓、大西佐知子、簗田清次 Infliximab(IFX)投与関節リウマチ(RA)症例における抗 Infliximab 抗体(HACA)のIFX 副作用発現及び臨床効果に及ぼす影響  
第52回日本リウマチ学会 2008.4.20～4.23 (札幌)
- ・ 星野東明、吉尾卓、大西佐知子、簗田清次 エンブレル投与関節リウマチ(RA)症例におけるエンブレルの臨床効果を及ぼす臨床指標と血中エンブレル濃度の検討  
第52回日本リウマチ学会 2008.4.20～4.23 (札幌)

## 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栄養障害の成因および生活の質(QOL)に及ぼす影響に関する研究

研究分担者 福田 亙 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

BMIの低い関節リウマチ患者では生活の質(QOL)が低く、それは体脂肪量の減少ではなく筋蛋白質量の減少によりもたらされる。そして内臓蛋白であるアルブミン量は関節リウマチの活動性上昇により減少するのに対し、BMI や筋蛋白質量の減少は関節リウマチの活動性よりも罹病期間との関連が強く、その発症には炎症の持続が重要であることが明らかになった。

### A.研究目的

関節リウマチ(RA)患者では、筋・内臓蛋白の減少を特徴とする栄養障害がみられる。われわれはその栄養障害がRA患者の予後を規定する要因の一つであり、その改善が至適治療の確立に重要であると考えている。本研究はその栄養障害が患者のQOLにどのような影響を与えるか、およびRAの病態がその栄養障害の成因としていかに寄与するかを知るために行った。

### B.研究方法

京都第一赤十字病院のリウマチ外来通院中のRA患者387名について、以下の栄養指標を測定して①②③の解析を行った。Body Mass Index(以下BMI)を体重(kg)/((身長(m))<sup>2</sup>)から計算した。上腕周囲径(AMC)、上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF)を計測して、下記の計算式より上腕筋面積(AMA)を計算し、JARD2003に基づいて、年齢・性による補正を行い補正上腕筋面積(cAMA)(%)、補正上腕皮下脂肪厚(cTSF)(%)を算出した。これらに血清アルブミン濃度(Alb)を加えて栄養指標とした。

$$AMA=[(AMC(\text{cm})-\pi \text{TSF}(\text{cm}))^2]/4\pi$$

①BMIにより低BMI群(<20)131名、正BMI群(20-25)163名、高BMI群(>25)91名の3群

に患者を層別化し、関連する栄養指標やEQ5DとJHAQおよびRA罹病期間、CRP、DAS28といった病態指標を比較検討した。②BMIに寄与する主要な栄養指標であるcAMAとcTSFについて、それぞれの平均値をもとに低値群と高値群に分類し、EQ5Dおよび関連する栄養指標や疾患活動性指標の変化を検討した。③女性患者295名において、各栄養指標を従属変数とし、上記の病態指標を独立変数とする重回帰分析を行った。

(倫理面への配慮)

研究参加に関して内容を掲示し、同意取得にかえた。

### C.研究結果

#### ① BMIにより層別化した群間比較

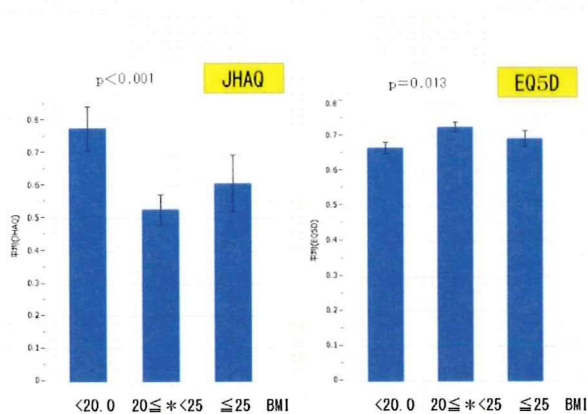
cAMA、cTSFに関しては、3群間で有意差がみられたが、正常BMI群ではcAMAが減少していてcTSFは標準値に近く、高BMI群でcTSFのみが明確な増加を示した。CRP、DAS28およびアルブミンは3群間で差がなかったが、罹病期間は低BMI群で正BMI群より有意に長かった(Table1)。各群のEQ5Dスコアは0.671、0.730、0.698であり、低BMI群において正BMI群より有

意に低下していた。JHAQ 平均スコアもそれぞれ 0.780、0.531、0.613 であり、低 BMI 群と正 BMI 群に有意な差を認めた (Figure1)。

【Table1】

	BMI<20	20≤BMI<25	BMI≤25	average (total)
Number	131	191	63	(385)
BMI	18.46	20.96	27.43	21.77
age	62.06	61.52	62.33	62.89
sex	109/22	146/45	39/24	(294/91)
cAMA	78.60	89.30	102.50	88.80
cTSF	69.30	89.19	142.90	98.61
Duration	11.37	8.44	8.06	9.38
DAS28	3.655	3.424	3.610	3.533
CRP	0.875	1.142	0.976	1.024

【Figure1】



② AMA、TSF における低値群と高値群の群間比較 (Table2)

cAMA の平均値は 88.97%で、これより低値の患者は 189 名、高値が 197 名みられた。両群で cTSF の値には差がなく、BMI は有意に高値群で高かった。cAMA 低値群では JHAQ が有意に高く、EQ5D が低かった。また、cAMA 低値群では、有意に CRP、DAS28 が高く、罹病期間が長かった。cTSF の平均値は 98.61%で、低値群 211 名、高値群 174 名に層別化した。BMI は有意に高値群で高かったが、EQ5D、JHAQ、疾患

活動性、罹病期間のいずれも両群間に有意差を認めなかった。

③栄養指標を従属変数とし、病態指標を説明変数とした重回帰分析 (Table2)

BMI の回帰モデルにおける有意な変数は DAS28 のみで、正の寄与を示した ( $\beta = 0.165$ )。CRP と DAS28 はいずれもアルブミンに対して有意な負の変数であり、がその効果は CRP のほうが大きかった (おのおの  $\beta = -0.289$ 、 $-0.186$ )。cAMA に対しては罹病期間が負の係数であった ( $\beta = -0.216$ )。cTSF に対する回帰モデルでは DAS28 が正の寄与を示した ( $\beta = 0.131$ ) が、統計学的に有意ではなかった。

【Table2】

従属変数	独立変数	係数推定値	$\beta$	P値	従属変数	独立変数	係数推定値	$\beta$	P値
BMI $R^2=0.043$	年齢	0.030	0.104	0.083	AMA $R^2=0.103$	年齢	0.002	0.159	0.006
	罹病年	-0.041	-0.107	0.086		罹病年	-0.004	-0.216	<0.001
	CRP	-0.088	-0.038	0.569		CRP	-0.012	-0.109	0.093
	DAS28	0.551	0.165	0.026		DAS28	0.000	-0.002	0.977
	JHAQ	-0.688	-0.135	0.060		JHAQ	-0.031	-0.127	-0.068
アルブミン $R^2=0.222$	年齢	-0.003	-0.096	0.082	TSF $R^2=0.015$	年齢	0.001	0.012	0.840
	罹病年	-0.001	-0.021	0.712		罹病年	0.001	0.020	0.710
	CRP	-0.068	-0.289	<0.001		CRP	-0.022	-0.060	0.371
	DAS28	-0.062	-0.186	0.006		DAS28	0.068	0.131	0.081
	JHAQ	-0.048	-0.094	0.152		JHAQ	0.009	0.012	0.871

D.考察

RA 患者において、QOL が低いことはよく知られているが、BMI との関連についての知見は少ない。その 1 つで Garcia-Poma らは、高い BMI、すなわち肥満が RA 患者の QOL を低下させるとしている。ただし、その報告では、25 以下の BMI の患者は正常群とされ、BMI 低値の影響は検討されていない。感染症や腎疾患などの幾つかの疾患で BMI 低下が、予後不良や QOL 低下につながる事が知られている。われわれは EQ5D スコアと JHAQ スコアに対する BMI の影響を検討した。3 群のうち低 BMI 群では正常 BMI 群に比して有意に EQ5D が低く、JHAQ が高く、高 BMI 群はいずれもその中間の値をとった。このことは、



栄養障害を示すBMIの低下がQOLの低下につながることを意味する。同時に検討した疾患活動性の指標は3群で差がみられず、これは単に関節炎による痛みや倦怠感に由来するものでない。RAに関連する指標では唯一罹病期間のみが、低BMI群で有意に低かった。これはcAMAの重回帰分析において罹病期間が有意な正の寄与を示したことと一致する。RAにおける筋蛋白減少には「炎症の持続」が重要であり、内臓蛋白の一つであるアルブミンがCRPやDAS28など「炎症の強さ」の影響を強く受けるのと大きく異なる。

RAにおける低BMI患者では、筋蛋白量と体脂肪量のいずれもが減少している。そのどちらがRA患者のQOLに影響を及ぼしているかを知るために、それらの指標となるcAMAとcTSFについて層別化して比較したところ、筋蛋白量の減少によりJHAQ、EQ5Dの悪化と疾患活動性指標の有意な上昇を認めたが、体脂肪量ではそれらに全く差がなかった。すなわち、RA患者において低BMI患者のQOLが低下する要因は筋蛋白量の減少であると考えられる。筋蛋白量の減少がQOLを低下させるメカニズムとして、JHAQも同様に変化していることから、身体機能を低下が日常生活動作の妨げになることが推定される。また、疾患活動性が筋蛋白量では有意に差があり、BMIの3群間で差がなかった点に関しては、体脂肪量が疾患活動性の上昇によりむしろ増加することによると考えられる。これは、重回帰分析でBMI、cTSFに対してDAS28が正の寄与を示したことにより裏付けられる。

BMIの低下、筋蛋白量の減少がRA患者のQOLを低下させることから、RA治療においては、これらを予防または改善させることがQOLを改善する可能性がある。このためには、まず疾患活動性を抑制すること、筋蛋白減少が罹病期間の影響を受けることから、とくにそれを持続させることが必要であろう。

## E. 結論

- ① BMIの低いRA患者群では、正常BMI患者群に比べて、EQ5D、JHAQのいずれの指標

においても、QOLが低下していた。両群間の疾患活動性に差はなく、単に炎症や痛みがもたらしたものではない。

- ② BMIの低いRA患者では筋蛋白量と体脂肪の両者の減少がみられるが、RAにおけるQOL低下には体脂肪量ではなく、筋蛋白の減少が寄与していた。
- ③ 内臓蛋白量は、評価時点での疾患活動性上昇により減少するのに対し、筋蛋白量は、罹病年数とともに減少した。BMIの低いRA患者でQOL低下にも罹病期間、すなわち炎症の持続が重要であると考えられた。
- ④ DAS28はBMI、cTSFに対して正の寄与を示し、疾患活動性が脂質蓄積をもたらすことが推定された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tulliki Sokka, Hannu Kautiainen, Theodore Pincus, Suzanne MM Verstappen, Wataru Fukuda et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy*. 2010,12:R42, doi:10.1186/ar2951
- 2) 福田 互、柳田 国雄、井上 衛、坪内 康則、河野 正孝、川人 豊、吉川敏一. Methotrexateが効果不十分な関節リウマチ症例に対するmizoribineの高用量間欠追加投与の臨床的有用性—連日投与方法との比較検討—. *臨床リウマチ*. 21:123-128. 2009

### 2. 学会発表

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

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)  
分担研究報告書

IORRA コホートをを用いた関節リウマチ患者の直接費用推計に関する研究

研究分担者 津谷 喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授  
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 特任助教

研究要旨

RA の疾病負担 (burden of disease) を保険医療費のみならず直接費用全般について推計するとともに、種々のコストと QOL、疾患活動性との関係の評価した。RA 患者の直接医療費は、患者の立場で年間 25.7 万円から 67.0 万円、社会の立場では年間 132.9 万円から 289.6 万円となった。このコストは QOL の低下や病態悪化にともない増大した。

A. 研究目的

高額な生物学的製剤が上市され、薬剤経済学的評価が急務となっている関節リウマチ (以下 RA) について、昨年平成 20 年度は疾患横断的なアウトカム指標である QOL に着目し、IORRA コホートをを用いて一次元の効用値の評価を行うとともに、RA 患者の QOL と疾患活動性との強く相関していることを示した。本年平成 21 年度は、コスト面の推計として、RA の疾病負担 (burden of disease) を保険医療費のみならず直接費用全般について推計するとともに、種々のコストと QOL、疾患活動性との関係の評価した。

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である IORRA を利用し、RA の直接費用について広汎な推計を行うとともに、それらの費用と EQ-5D スコアや J-HAQ スコアとの関係を解析した。

具体的には、2007 年 10 月に行われた第 15 回リウマチ調査と 2008 年 4 月に行われた第 16 回リウマチ調査の質問票に、EQ-5D の質問票および費用負担についての設問を追加し、他の設問と合わせて解析を行った。

直接費用として、以下のコストを算入した。

1) 直接医療費

病院での自己負担額  
薬局での自己負担額  
代替医療のコスト

2) 直接非医療費

介護保険  
通院に伴う交通費  
杖や靴などの自助具  
住宅改造費

それぞれのコスト項目について、利用割合と利用者 1 人当たりコストから、RA 患者 1 人あたりの平均コストを算出した。

(倫理面への配慮)

IORRA コホートに関しては、研究を開始した 2000 年に東京女子医科大学倫理委員会の承認を受けている。

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。

C. 研究結果

・ 5,204 名の RA 患者に調査を行った。回答

者の平均年齢は 59.5 歳、うち 84%が女性で、平均罹病期間は 12.9 年であった。

- ・薬物の使用状況について、ステロイドの使用割合は 50.8%、メトトレキサート (MTX)は 63.4%、生物学的製剤は 4.6%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  $0.76 \pm 0.18$  (mean $\pm$ SD) であった。
- ・RA 疾患特異的尺度について、J-HAQ スコアの平均は  $0.74 \pm 0.77$  となった。
- ・EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の利用割合を表 1 に示す。ただし、病院と薬局 (保険医療)、交通費の利用割合は 100%とした。その他の項目については、EQ-5D スコアが上昇するほど利用割合が減少した。
- ・同様に、EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の利用者 1 人当たりコストを表 2 に示す。直接医療費 (病院及び薬局の自己負担額と、代替医療)と直接非医療費のうち交通費については、EQ-5D スコアが上昇するほど 1 人当たりコストが低くなった。
- ・表 1 と表 2 のデータを統合して、RA 患者 1 人当たりのコストの期待値を項目別に推計した結果を表 3 に示す。全てのコスト項目について、EQ-5D スコアが上昇するほど RA 患者 1 人当たりの期待コストは減少した。
- ・表 3 のデータを合計して、EQ-5D スコアで層別化した RA の患者 1 人当たりの年間コストを算出した。さらに、国民医療費の平均患者自己負担率 (14.4%) と、介護保険の自己負担率 (10%)を考慮して、社会の立場での年間コストを算出した。結果を表 4 に示す。
- ・患者の立場では年間 25.7 万円から 67.0 万円、社会の立場では年間 132.9 万円から 289.6 万円、いずれも EQ-5D スコアが上昇するほどコストは低下した。
- ・同様の傾向は、疾患活動性の尺度である J-HAQ でもみられた。すなわち J-HAQ スコアが改善すれば、1 人あたりのコストは減少した。

#### D. 考察

RA の生物学的製剤の医療経済的評価を適切に行うためには、コストとアウトカムの双方とも質の高い国内データを用いた解析を行うことが望まれる。

平成 20 年度の研究において、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し、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) を用いた費用効用分析を、国内のデータソースから実施する可能性を開拓した。

そして本年度の研究で、実データに基づいた RA の疾病負担推計を行うとともに、種々のコストが RA 患者の QOL と強く関連していることを示した。すなわち、生物学的製剤を用いた積極的な治療によって、臨床アウトカムの向上のみならず、薬剤費以外のコストを圧縮することで、全体の費用の伸びを軽減できる可能性が示された。

QOL の低下や病態の悪化が、保険医療費にともなわず、全ての直接コストの増大につながることを示した意義は大きいと考える。

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。

医療費が高騰する中で、RA 領域の生物学的製剤の医療経済的なメリットを包括的に明らかにするにあたり、本研究が果たすべき役割は大きい。

#### E. 結論

RA 患者の直接医療費は、患者の立場で年間 25.7 万円から 67.0 万円、社会の立場では年間 132.9 万円から 289.6 万円である。このコストは、QOL の低下や病態悪化にともない増大する。

#### F. 健康危険情報

なし。