

008, Yokohama

19. Yamanaka H. Infections and tuberculosis with TNF antagonism. Korea Rheumatism Association Symposium. November 2008, Seoul, Korea
a.

8. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

登録番号：特許第 4535691 号

発明の名称：生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体

発明者：寺岡 啓、石黒直樹、松山幸弘

特許権者：独立行政法人産業技術総合研究所
石黒直樹 松山幸弘

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

総括研究報告書

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)

研究分担報告書

生物学的製剤の関節リウマチ患者の生命予後に及ぼす影響に関する研究

研究代表者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
研究分担者	石黒直樹	名古屋大学大学院医学研究科整形外科 教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授
	田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
	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
	中島亜矢子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准教授
	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
	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
	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 教授
研究協力者	竹内正弘	北里大学薬学部臨床医学 教授

研究要旨

関節リウマチ患者の生命予後は悪いといわれており、その要因として身体機能障害度や疾患活動性、更にはステロイド使用との関連が指摘されている。近年導入された生物学的製剤は、強力に疾患活動性を抑制させ、欧米では心血管障害の減少により生命予後が改善する可能性が期待されるが、一方その強力な免疫抑制作用のため、感染症などのリスク上昇が懸念されている。日本においては、欧米と異なる生活習慣、死因などがあり、欧米の研究結果をそのまま日本人にあてはめることはできない。生命予後を検討する上では長期間の観察が必要である。また、生物学的製剤は高額で一般に15-30%の関節リウマチ患者に使用されるといわれているため、単施設で多くの症例を集めることは困難である。そこで、本研究ではわが国を代表する関節リウマチ診療施設6施設における生物学的製剤を使用した関節リウマチ患者の生命予後を検討した。全2,587例の登録、7,006.2人年の観察で、38例の死亡が確認された。追跡不能例が全例観察終了日まで生存したと仮定すると標準化死亡比(standard mortality ratio, SMR)は1.01(95% CI 0.71-1.39)、観察終了6か月前までの生存確認例を生存と仮定するとSMRは2.07(95% CI 1.63-2.59)であった。死因は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一般関節リウマチ観察コホートIORRAの結果に比し、悪性新生物の割合が低く、感染症・肺炎・間質性肺炎の割合が高かった。これらの結果を踏まえ、至適な関節リウマチの治療を提言した。

A.研究目的

関節リウマチは元来生命予後の悪い疾患であり、ステロイド使用との関連が指摘されている。近年、の要因として身体機能障害度や疾患活動性、更には疾患活動性を強力に抑制する生物学的製剤が関節

リウマチ治療に導入され、疾患活動性の低下、ステロイド使の減少、身体機能障害の低減などが期待され、実際得られている。しかし現時点では、治療の最終アウトカムである生命予後を改善させるかを否かはまだ明らかではない。本研究では、我が国で積極的に生物学的製剤の投与を行っている主要なリウマチ診療の共同研究として、生物学的製剤を使用した関節リウマチ患者の生命予後を検討し、関節リウマチ全体のコホートである IORRA の生命予後と比較することで、生物学的製剤投与中の患者の生命予後を明らかにし、さらに関節リウマチ患者の至適医療の提言につなげることを目的とした。

B.研究方法

本研究は平成 20 年度からの 3 年計画の最終年度に当たり、平成 20 年度、21 年度で構築してきたコホートの解析を行う年度である。

自治医科大学アレルギー膠原病内科、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、名古屋大学整形外科、京都第一赤十字病院糖尿病内分泌リウマチ科、産業医科大学第一内科において、治験期間中も含めて生物学的製剤を 1 度でも使用した患者をすべて登録し、その患者の生命予後を日本人における死亡と比較検討し標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)を算出した。2010 年 5 月 15 日の最終観察時、追跡不能の患者に対しては、全員生存と仮定、6 か月前まで受診していた症例を生存と仮定、Sokka らの報告に基づき、追跡不能例は 1.65 倍死亡しやすいと仮定[1]し SMR を算出した。また、死因についても検討し、疾患特異的標準化死亡比(Disease specific SMR)も算出した。これらの結果を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っている関節リウマチ患者 IORRA コホートの SMR[2]とも比較検討した。

(倫理面への配慮)

生物学的製剤を使用している患者に対し、当該施設に通院不可能となった場合に、郵送にて生死、生物学的製剤の継続などについて調査を行うことをあらかじめ同意をとった。各施設の倫理委員会の承認を受けた。

C.研究結果

全 2,587 例(女性 2,225 例 86%)が登録された。登録施設と患者数を表 1 に示す。

表 1：生物学的製剤コホートの参加施設と登録例数

施設名	登録例数
京都第一赤十字病院 糖尿病内分泌リウマチ科	146
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科	249
産業医科大学第一内科 (関連病院を含む)	936
自治医科大学 アレルギー膠原病内科	217
東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	564
名古屋大学整形外科 (関連病院を含む)	636
合計	2,746

平均年齢(±SD) 55.8±13.9 歳、罹病期間 10.2±7.0 年、BMI 21.5±3.41、RF 陽性 82.0%。既往歴として、肺結核 3.4%、悪性新生物 4.3%、虚血性心疾患 1.2%、消化管出血 0.8%が認められた。合併症として間質性肺炎 6.1%、糖尿病 7.4%であった。疾患活動性は DAS28(ESR) 5.6±1.2、DAS28-CRP 4.9±1.2、身体機能障害度は J-HAQ 1.02±0.73、HAQ 1.38±0.83、MHAQ 0.82±0.67 であった。Methotrexate(MTX)は 78%に使用されており、その使用量 8.2±2.4mg/週、ステロイドは 55%に使用されていた。初回生物学的製剤はインフリキシマブ 41.3%、エタネルセプト 39.0%、アダリムマブ 12.7%、トシリズマブ 6.3%であった。今回の生物学的製剤コホートと IORRA コホートの患者背景を比較したものが表 2 である。

表 2. 生物学的製剤コホートと IORRA コホートの比較

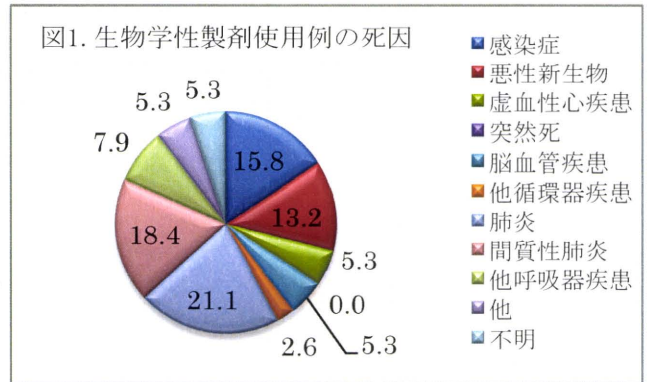
	今回のBio cohort	IORRA
観察症例数	2,746	7,926
平均観察期間(年)	2.59±1.81	4.8 ± 2.1
平均年齢(歳)	55.8 ±13.9	56.5 ± 13.1
平均罹病期間(年)	10.2 ± 7.0	8.5 ± 8.3
DAS28 (ESR)	5.6 ± 1.2	4.0 ± 1.3
DAS28-CRP	4.9 ± 1.2	
J-HAQ/HAQ/MHAQ	1.02/1.38/0.82	0.79/-
MTX	78 %	34.2 %
SMR (全員生存と仮定)	1.01 (0.66-1.29)	1.03 (0.91-1.15)
SMR (一定の割合で死亡と推定)	2.07 (1.63-2.59)*1 1.03 (0.73-1.42)*2	1.46 (1.32-1.60)*3 1.90 (1.75-2.07)*4

観察終了日までに 972 例(37.6%)ですでに 1 剤目の生物学的製剤の投与が中止されていた。1 剤目中止例における中止理由は、著効 7.1%、効果不十分 38.6%、副作用 19.8%、経済的理由 2.9%であった。2 剤目を使用したのは 947 例で、3 剤目使用は 484 例であった。

7,006.2 人年を観察し 2,010 年 5 月 15 日時点で 723 例が追跡不能であった。観察期間中の死亡は 38 例(男性 11 例、女性 27 例)で、生物学的製剤最終投与から死亡までの期間は 8~1,783 日、平均 303.9 ± 395.1 日であった。死因は呼吸器疾患 18 例 46.2%

(肺炎 8 例、間質性肺炎 7 例、急性呼吸不全 2 例、肺胞出血 1 例)、感染症 6 例 15.4% (含む肺結核 1 例)、悪性新生物 5 例、虚血性心疾患 2 例、脳血管障害 2 例を含む循環器障害 5 例、アミロイドーシス 1 例ほかなどであった。生物学的製剤最終投与から 3 カ月以内に死亡したのは 17 例、内訳は呼吸器疾患 10 例 58.8% (肺炎 4 例、間質性肺炎 4 例)、感染症 2 例 11.8%、悪性新生物 2 例、循環器系 1 例であり、呼吸器系疾患による死亡が半数以上を占めていた(図 1)。

図1. 生物学性製剤使用例の死因



追跡不明の患者が全員生存していると仮定すると生物学的製剤使用例の SMR は 1.01 (95% CI 0.71-1.39)、6 か月前まで生存が確認されていた例を観察終了時生存と仮定すると SMR はそれぞれ 2.07 (95%CI 1.63-2.59)であった。追跡不能例が 1.65 倍死亡率が高いと仮定すると SMR は 1.03 (95% CI 0.73-1.42)となった。

表 3 : 生物学的製剤投与中の患者の標準化死亡比 (SMR)

2,746 例の観察人年 : 6,965.7 人年
死亡 38 例 (男 : 女 = 11 : 27)
最終観察時点(2010 年 5 月)において追跡不可 : 723 例
標準化死亡比(SMR) (日本人一般人口に対する比)
追跡不能例が全員生存と仮定
1.01 (95% CI 0.71-1.39)
6 か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.07 (95% CI 1.63-2.59)
3 か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.56 (95% CI 2.07-3.14)
追跡不能例は 1.65 倍死亡率が高いと仮定
1.03 (95% CI 0.73-1.42)

疾患特異的 SMR は悪性新生物は高くはないものの、肺炎は全体でまた特に男性(disease-specific SMR 6.39 (95% CI 1.74-16.36))で有意に高かった(表 4)。

表4. 疾患特異的 SMR

		観 察 数	観 察 人 年	SMR	95% CI
悪 性	全 体	5	6963.9	0.30	0.10-0.71
新	男	1	885.9	0.22	0.01-1.23
生	女	4	6078.0	0.33	0.09-0.86
物					
	全 体	8	6963.9	4.35	1.88-8.56
肺炎	男	4	885.9	6.39	1.74-16.36
	女	4	6078.0	3.29	0.90-8.43

D. 考察

関節リウマチの治療は生物学的製剤の導入により著しく改善した。その一方で、生物学的製剤使用により、感染症の増加が懸念されている[3, 4]。これまでに生命予後が改善するという明らかな報告はなかったが、最近、生物学的製剤により生命予後は悪化しないとする報告が西欧より報告された[5]。人種も環境も合併症病態も異なる日本においては、西欧の結果をそのままあてはめることはできない。また、日本においてはコホートでの継続調査には多大な困難を伴う。今回、関節リウマチ診療を行っている代表的な施設において共同研究を行い、追跡不能例の予測死亡を加味したうえで、生物学的製剤使用者の SMR は 1.03 (95% CI 0.73-1.42) から 2.07 (95% CI 1.63-2.59) 程度と推測される。これは一般の関節リウマチコホート (IORRA) の SMR 1.46-1.90 と同程度であり、生物学的製剤を実臨床で使用可能な症例においては、その生命予後を悪化させないことが示唆された。

肺炎を含む呼吸器病変や感染症は、一般の関節リウマチコホートにおいても頻度の高い死因であったが、今回生物学的製剤使用者においてはよりその割合が増大していた。したがって、欧米での報告同様、生物学的製剤使用に際しては肺炎、感染症には

十分留意する必要があることが示唆された。一方、関節リウマチの炎症と関連があるとされる虚血性心疾患による死亡は少ない傾向がみられた。

生物学的製剤を使用可能な条件を満たした関節リウマチ患者の生命予後は、通常治療の関節リウマチ患者コホートのそれより悪くはなく、感染症は増加する可能性があるものの、虚血性心疾患などが減少する可能性も示唆された。これらの結果を踏まえ、より関節リウマチの至適な治療を提言した。

E. 結論

関節リウマチにおける生物学的製剤の使用により、感染症や呼吸器病変には注意が必要であるが、関節リウマチ患者の生命予後の改善が望める可能性も見えてきた。

文献

1. Kauppi M, et al. Survey nonresponse is associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis and in a community population. *Journal of Rheumatology*. 2005;32:807-10.
2. Nakajima A, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010;39:360-7.
3. Galloway JB, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50:124-31.
4. Leombruno JP, et al. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the Rheumatic Diseases*.

2009;68:1136-45.

5. Lunt M, et al. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;62:3145-53.

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. 山中 寿: 関節リウマチ「日本臨牀」株式会社日本臨牀社 2010, 68(10):1896-1899.
2. 山中 寿: 2010年における関節リウマチ診療のABC「治療学」ライフサイエンス出版 2010, 44(10):5-10.
3. 山中 寿, 石黒直樹, 竹内 勤: 治療戦略はどのように変わったか—パラダイムシフトの真の意味「治療学」ライフサイエンス出版 2010, 44(10):87-94.
4. 山中 寿: 関節リウマチ診療の進化—care to cure—「東京内科医会誌」日本内科学会 2010, 26(1):8-13.
5. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. *Rheumatol Int*. 2010 Nov 27. [ahead of print]
6. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(5):360-7.
7. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol*. 2011, 21(2):122-133.
8. Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010; 20(5):478-485.
9. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010; 42(6):515-519.
10. Yano K, Ikari K, Inoue E, Tokita A, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Effect of total knee arthroplasty on disease activity in patients with established rheumatoid arthritis: 3-year follow-up results of combined medical therapy and surgical intervention. *Mod Rheumatol*. 2010; 20(5):452-457.
11. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 May 16. [Epub ahead of print]
12. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y; Study Group for the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis Program. Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later. *J Rheumatol*. 2010;

37(4):723-729.

13. 山中 寿: 関節リウマチ (内科)「今日の治療指針」
総編集: 山口 徹、北原光夫、福井次矢 医学書院
2010 P.669-671

14. 山中 寿: 関節リウマチー内科的治療「リウマチ病学テキスト」 編集: 日本リウマチ学会・日本リウマチ財団
診断と治療社 2010 P.326-333

2. 学会発表

1. 篠崎美樹子、佐藤恵里、瀬戸洋平、井上永介、中島亜矢子、谷口敦夫、山中 寿: 生物学的製剤の選択に影響を与える要因 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
2. 小嶋俊久、萩野 登、後藤美賀子、宮坂信之、山中 寿、竹内 勤、當間重人、石黒直樹、山本一彦: 本邦におけるエタネルセプトの使用状況ー関節リウマチ10427例の横断調査よりー 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
3. 小橋川剛、南家由紀、星 大介、五野貴久、八子 徹、市川奈緒美、山中 寿、山縣 元、小竹 茂: RA患者における妊娠・出産の現状ーIORRAコホートにおける検討 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
4. 五十嵐中、田中栄一、星 大介、井上永介、瀬戸洋平、中島亜矢子、桃原茂樹、谷口敦夫、山中 寿、津谷喜一郎: IORRAコホートを用いたRA患者の直接非医療費負担に関する検討 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
5. 田中栄一、星 大介、五十嵐中、井上永介、瀬戸洋平、中島亜矢子、桃原茂樹、谷口敦夫、津谷喜一郎、山中 寿: IORRAコホートを用いたRA患者の直接医療費負担に関する検討 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
6. 中島亜矢子、井上永介、設楽久美、佐藤恵里、星 大介、瀬戸洋平、田中栄一、谷口敦夫、桃原茂樹、山中 寿: 関節リウマチの自然歴ーIORRAコホートからの解

析ー 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸

7. 山中 寿、星 大介、田中良哉、齋藤和義、天野宏一、亀田秀人、竹内 勤: 国内3施設におけるトシリズマブ投与例の後ろ向き臨床研究(REACTION試験) 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
8. 星 大介、設楽久美、佐藤恵里、北浜真理子、瀬戸洋平、浦野和子、市川奈緒美、小関由美、谷口敦夫、西本憲弘、山中 寿: トシリズマブ投与RA患者における呼吸器感染症についての検討 第54回日本リウマチ学会学術集会。2010年4月22～25日 神戸
9. H. Yamanaka. Efficacy of Tocilizumab in Daily Practice-REACTION Study- 7th International Congress on autoimmunity. 2010年5月5-9日 リュブリャーナ、スロベニア
10. H. Yamanaka, Y. Tanaka, E. Inoue, D. Hoshi, S. Momohara, K. Hanami, N. Yunoue, K. Saito, K. Amano, H. Kameda, T. Takeuchi. Efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice in Japan: Results from a retrospective study(REACTION Study). Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). June, 2010, Rome, Italy
11. H. Kameda, K. Kanbe, E. Sato, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, H. Yamanaka, T. Takeuchi. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in better clinical and radiographic outcomes than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 104-week results from the JESMR Study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). June, 2010, Rome, Italy
12. Y. Seto, E. Inoue, E.-I. Tanaka, A. Nakajima, E. Sato, D. Hoshi, K. Shidara, H. Inoue, S. Momohara, A. Taniguchi, H. Yamanaka. Suppression of disease activity with

- methotrexate and/or TNF inhibitors but not corticosteroid ameliorates the functional disability of RA patients in a large prospective cohort Study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
13. E. Tanaka, T. Yamada, E. Inoue, A. Nakajima, A. Taniguchi, S. Momohara, H. Yamanaka. Excess coronary heart disease incidence in patients with rheumatoid arthritis in Japan: from a large observational study, IORRA. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
14. T. Sokka, T. Pincus, H. Kautiainen, F. Gogus, D. Henrohn, A. Naranjo, D. Karateev, S. Sierakowski, F. Bonte-Mineur, S. Rexhepi, H. Yamanaka, A. Nakajima, G.F. Ferraccioli, M. Cutolo, P. Minnock, P. Géher, F.N. Skopouli, G. Herborn, S. Wassenberg, L. Gossec, K. Otsa, K. Hørslev-Petersen, J. Lazovskis, G. da Rocha Castelar Pinheiro, P. Airton Rocha, S. Toloza,QUEST-RA. Country economy rather than disease activity predicts initiation of a biologic treatment over a 4- 5-year follow up in a world-wide cohort of RA. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
15. M. Kitahama, E. Inoue, A. Nakajima, S. Momohara, A. Taniguchi, H. Yamanaka. Efficacy of adjunctive tacrolimus in patients with active RA despite treatment with MTX: results from an observational STUDY. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
16. T. Yamada, E. Tanaka, E. Inoue, A. Nakajima, A. Taniguchi, S. Momohara, H. Yamanaka. Lower incidence of stroke in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an observational cohort, IORRA compared to Japanese population. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
17. K. Shidara, E. Inoue, D. Hoshi, E. Sato, Y. Seto, E. Tanaka, A. Nakajima, S. Momohara, A. Taniguchi, H. Yamanaka. Genetic contribution to the clinical features of rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
18. T. Suzuki, K. Ikari, Y. Toyama, A. Taniguchi, H. Yamanaka, S. Momohara. CD2/CD58, PLCL2 and REL are associated with RA susceptibility in a Japanese population. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
19. T. Suzuki, K. Ikari, K. Yano, Y. Toyama, A. Taniguchi, H. Yamanaka, S. Momohara. DVWA, osteoarthritis-associated gene, is associated with joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
- 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
特記事項 なし

厚生労働省科学研究費補助金・免疫アレルギー疾患等予防・治療事業
**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班**

- 研究代表者
 山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
- 研究分担者
 竹内 勤 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 教授
 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
 石黒直樹 名古屋大学大学院医学研究科整形外科 教授
 眞田清次 自治医科大学内科学講座アレルギー・膠原病学部門 教授
 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
 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
 横原茂樹 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
 中島垂矢子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准教授
- 研究協力者
 竹内正弘 北里大学薬学部臨床医学 教授

研究班の分担

- 1) RA患者の生命予後をコホート調査により検証する研究 (全体研究)
 ・生物学的製剤の関節リウマチ患者の生命予後に及ぼす影響に関する研究
 (研究代表者)山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
 (研究分担者)中島垂矢子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准教授
- 2) RA患者の長期予後に影響を及ぼす因子を解析する研究
 ・関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療～メタボリック症候群の併発と治療効果との関連性から～
 (研究分担者)田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
 ・関節リウマチにおける栄養障害と疾患活動性に治療効果が及ぼす影響に関する研究
 (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
 ・抗TNFα療法による関節リウマチ患者の脂質変化に関する研究
 (研究分担者)眞田清次 自治医科大学内科学講座アレルギー・膠原病学部門 教授
- 3) RA患者における新規治療手段の現状と長期予後の調査
 ・継続率から見た生物学的製剤のTreat to Targetに向けての使用状況～
 (研究分担者)石黒直樹 名古屋大学大学院医学研究科 整形外科 教授
 ・トシリズマブによる機能的寛解導入とそれに関連する要因に関する研究
 (研究分担者)竹内 勤 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 教授
 ・関節リウマチにおける人工関節治療による質的生活機能改善に関する研究
 (研究分担者)横原茂樹 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
- 4) RA診療に関する医療経済学的検討
 ・IORRAコホートをを用いた関節リウマチ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

研究班の分担

- 1) RA患者の生命予後をコホート調査により検証する研究
 ・東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで2000年から継続しているRA患者の前向きコホート調査IORRAの一環として患者の長期予後を追跡調査して、死亡患者を抽出し、死因と死亡率を検討した。さらに、本研究班内で生物学的製剤投与中の患者コホートを新たに作成し、コホート内の死亡について検討した。この新たな患者コホートは、自治医科大学アレルギー・膠原病内科、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科、名古屋大学整形外科、京都第一赤十字病院膠原病内分分泌リウマチ科、産業医科大学第一内科とその関連施設で継続し、治療期間もあわせて生物学的製剤を1度でも使用した患者をすべて登録し、その患者の生命予後を日本人における死亡と比較検討し標準化死亡比(standardized mortality rate, SMR)を算出した。2010年5月15日の最終観察時、追跡不能の患者に対しては、3か月前まで登録していた症例を生存とみなしSMRを検討した。また、死因についても検討した。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っているRA患者IORRAコホートのSMRとも比較検討した(山中寿、中島垂矢子班員)。
- 2) RA患者の長期予後に影響を及ぼす因子を解析する研究
 ・インスリン抵抗性や脂質代謝に代表されるメタボリック症候群の構成要素が生物学的製剤投与によりどのように変化するかを検討した(田中良哉班員)。生命予後を考慮するうえで重要な要素である栄養状態をNF-κBがrheumatoid cachexiaを誘発する主要 cytokineであることに着目し、疾患活動性と栄養状態との関連を調べた(福田 互班員)。心血管疾患のリスクであるsmall dense LDLとRAの関連を明らかにするために、抗TNFα療法によりRA患者の脂質代謝がどのように変化するかを、sdLDLの変化を中心に検討した(眞田清次班員)。
- 3) RA患者における新規治療手段の現状と長期予後の調査
 ・名古屋大学とその関連施設から多施設大規模研究で組織された生物学的製剤投与患者のコホートを用いて生物学的製剤治療の傾向、寛達を把握し、特に継続率とそれらに及ぼす因子についての解析を行った(石黒直樹班員)。抗IL-6受容体抗体トシリズマブによって患者ADLがどの程度改善されるかに関して、トシリズマブ投与を3施設で投与された232例を検討することにより評価した(竹内班員)。人工関節置換術がRA患者のQOLをどのように改善するかを検討するために、前後5年間経過を追った人工関節置換術(TKA)333例、人工股関節(THA)77例を対象として解析した(横原茂樹班員)。
- 4) RA診療に関する医療経済学的検討
 ・RA患者の負担は増加したが、高額な薬剤費により国民医療費における負担は増大を続けており、RAの至適医療を考慮するうえで避けては通れない問題になりつつある。この研究においては、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施しているIORRAコホートを利用した調査によって、RA1年間の平均間接コストを推計した。

研究成果(1)

- 1) RA患者の生命予後をコホート調査により検証する研究
 ・多施設共同研究により 全2,587例(女性2,225例86%)が登録され、7,006.2人年の観察で、観察期間中の死亡は40例(男性10例、女性30例)であった。
 ・死因は肺炎9例(含む肺結核1例)、間質性肺炎8例、急性呼吸不全2例、肺出血1例と肺疾患が19例、呼吸器以外の感染症5例、悪性腫瘍6例、虚血性心疾患2例を含む循環器障害5例、他アミロイドーシス1例、などであった。
 ・追跡不明の患者が全員生存していると仮定すると生物学的製剤使用例のSMRは1.08 (95% CI 0.77-1.47)、3か月前まで生存が確認されていた例を観察終了時生存と仮定するとSMRはそれぞれ1.56 (95%CI 1.19-2.02)であり、一般のRAコホート(IORRA)のSMR 1.46-1.90と同程度であった。
- 2) RA患者の長期予後に影響を及ぼす因子を解析する研究
 ・トシリズマブで治療した患者54例において総コレステロールは有意に増加したが、動脈硬化指数は正常範囲で、HbA1cは有意に改善し、アディポネクチンが増加した。IL-6阻害薬は、TNF阻害薬と同様にAN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。
 ・RA治療により上腕筋面積などの栄養指標に改善したが、治療手段による差は認めなかった。
 ・抗TNFα療法によりTC、LDL-C、HDL-C、sdLDLはすべて有意に上昇し、HDL-C上昇、sdLDL/LDL比低下、動脈硬化指数低下が、脂質代謝に良い影響を及ぼし、この脂質変化が心血管イベントを減少させる一因となり、予後改善につながる可能性が示唆された。

研究成果(2)

- 3) RA患者における新規治療手段の現状と長期予後の調査
 ・実臨床下における多施設研究により、RA病期進行の少ない症例への使用、ステロイドの使用率、使用量の低下、中疾患活動性患者へも寛解を目指した積極的な治療へと経時的な変化が明らかとなった。さらに、これらの中疾患活動性患者の治療継続性はよく、寛解、低疾患活動性の維持の可能性も示ささう、早期治療は、まだ十分に達成されているとは言えなかった。
 ・トシリズマブ投与により臨床的寛解を達成した症例では、50%弱が機能的寛解を達成したが、臨床的寛解を達成しなかった者ではわずか10%に機能的寛解を認めたと過ぎなかった。多変量ロジスティックモデルでは、ペーシングHAQが寄与する唯一の因子であり、機能障害が悪化する以前にトシリズマブの導入を考慮すべきであることがわかった。
 ・RAにおける人工関節置換術や人工股関節置換術で炎症の活動性は術後5年に減り沈静化する傾向にあるものの、下肢機能は改善しているが上肢機能はむしろ悪化傾向にあり、手術例では術後も十分な疾患活動性の制御が必要であることが明らかになった。
- 4) RA診療に関する医療経済学的検討
 ・RA患者における就業不可時間は患者1人当たり435.1時間、年間の患者1人当たりの間接コストは76.2万円となった。この値は、QOLの低下とともに増大した。積極的な疾患コントロールにより、直接コストのみならず、間接コストも抑制しうる可能性が示唆された。

厚生労働省科学研究費補助金・免疫アレルギー疾患等予防・治療事業 2010年12月17日
 関節リウマチ患者の生命予後からみた 東京
 至適医療の確立に関する臨床研究班

生命予後からみた関節リウマチ
 患者の至適医療に関する検討

東京女子医科大学附属
 膠原病リウマチ痛風センター
 山中 寿



背景

- 関節リウマチ患者の生命予後は悪い。
- 生命予後は、身体機能障害度、疾患活動性と関与する。
- 近年の生物学的製剤の導入により、疾患活動性の低下、身体機能障害の進行抑制が期待される。
- 一方、生物学的製剤による感染症や悪性腫瘍などによる死亡の増加も懸念される。
- 生物学的製剤が、関節リウマチ患者の生命予後を改善するかはまだ明らかではない。



対象と方法

- 対象
 - 6施設及びその関連施設において、1度でも生物学的製剤を使用した症例全例(含治療例)。
- 方法
 - 観察期間: 生物学的製剤投与開始から2010年5月15日
 - 調査項目: 罹病期間、生物学的製剤開始年齢、使用生物学的製剤、使用期間、併存合併症、最終確認時の生存確認、死亡原因
 - 標準化死亡率(standardized mortality rate, SMR)の算出
 - 肺炎、悪性新生物の疾患特異的標準化死亡率



参加施設

京都第一赤十字病院 糖尿病内分泌リウマチ科	146
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科	249
産業医科大学第一内科 (関連病院を含む)	936
自治医科大学 アレルギー膠原病内科	217
東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	564
名古屋大学整形外科 (関連病院を含む)	636
合計	2,746



結果

- 2,746例の観察人年: 6,965.7人年
 - 死亡 38例 (男:女=11:27)
 - 最終観察時点(2010年5月)において追跡不可: 723例
 - 標準化死亡率(SMR) (日本人一般人口に対する比)
 - 追跡不能例が全員生存と仮定
1.01 (95% CI 0.71-1.39)
 - 6か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.07 (95% CI 1.63-2.59)
 - 3か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.56 (95% CI 2.07-3.14)
 - 追跡不能例は1.65倍死亡率が高いと仮定
1.03 (95% CI 0.73-1.42)
- * IORRAコホートSMR 1.46-1.90

今回のBio cohortとIORRAの比較

	今回のBio cohort	IORRA
観察症例数	2,746	7,926
平均観察期間(年)	2.59 ± 1.81	4.8 ± 2.1
平均年齢(歳)	55.8 ± 13.9	56.5 ± 13.1
平均罹病期間(年)	10.2 ± 7.0	8.5 ± 8.3
DAS28 (ESR)	5.6 ± 1.2	4.0 ± 1.3
DAS28-CRP	4.9 ± 1.2	
J-HAQ/HAQ/MHAQ	1.02/1.38/0.82	0.79/-/-
MTX	78 %	34.2 %
SMR (全員生存と仮定)	1.01 (0.66-1.29)	1.03 (0.91-1.15)
SMR (一定の割合で死亡と推定)	2.07 (1.63-2.59)*1 1.03 (0.73-1.42)*2	1.46 (1.32-1.60)*3 1.90 (1.75-2.07)*4

*1 6か月前まで生存例を生存と仮定、*2 半年ごとに1.65倍の死亡を仮定、*3 郵送調査に返信ありと同程度に死亡すると仮定、*4 半年ごとにさらに1.65倍の死亡を仮定



死因

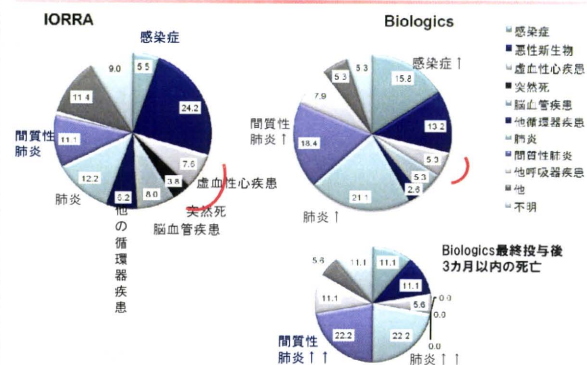
死因	N=38
感染症	6
敗血症・深在性真菌症・細菌性 炎・肺結核	
悪性新生物	5
胃・大腸など	
呼吸器系	18
肺炎	8
間質性肺炎	7
その他	3
循環器系	5
虚血性疾患	2
脳梗塞	2
その他	4
アミロイドーシス、肝機能障害など	

Disease specific SMR

	observed	py	stdrate	crude	adj.	adj.l	adj.u	sir	sir.l	sir.u
悪性腫瘍										
Total	5	6963.91	238.78	71.80	32.83	6.72	96.28	0.30	0.10	0.71
Male	1	885.94	294.46	112.87	35.49	0.90	197.71	0.22	0.01	1.23
Female	4	6077.97	185.45	65.81	30.28	8.17	77.93	0.33	0.09	0.86
肺炎										
Total	8	6963.91	67.79	114.88	158.21	54.00	359.05	4.35	1.88	8.56
Male	4	885.94	74.33	451.50	233.76	54.73	644.56	6.98	1.74	16.36
Female	4	6077.97	61.53	65.81	85.85	13.45	281.54	3.29	0.90	8.43

虚血性心疾患、脳血管障害はevent数が少なくて計算できず。
「感染症」としては選択死因分類に項目なし。

死因比較



まとめ

- 生物学的製剤を使用した2,746例、6,965.7人年について、生命予後を検討した。
- 標準化死亡比SMRは日常診療コホートIORRAと差はなかった。
- 死因はIORRAと比し、感染症や呼吸器系疾患の割合が高く、心血管障害の割合が低かった。
- 呼吸器系疾患、特に肺炎が生命予後を左右することが明らかになった。

【考察】

本研究班により実施した多施設共同研究により生物学的製剤投与中のRA患者の生命予後は、通常治療と差がないことが明らかになった。その理由として感染症は増加するが、動脈硬化性疾患が減少していることが推定された。これには、個別研究により示された脂質プロファイルの改善が寄与していると考えられた。また生物学的製剤の投与継続率が経年的に改善していることが示されたが、これは副作用対策が周知徹底されてきたことなどの使い方の改善であると思われる、治療学の進歩が生命予後を改善させていることが示された。

一方、長期予後に関係することが推測されている早期からの積極的な治療はまだ十分とは言えず、生物学的製剤を用いても十分な機能回復を得られない現実が明らかになった。また薬剤経済学的な観点からは高額な医療費が問題になるが、積極的な疾患コントロールにより、直接コストのみならず、間接コストも抑制しうる可能性が示唆され、長期予後の観点からは費用対効果を有することが示唆された。

【結論】

- 本研究班事業により、現在のRA治療の方向性は妥当なものであるが示されたが、改善すべき点も残されていることがわかった。
- 生命予後を指標とした臨床研究が今後は重要である。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

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～

研究分担者 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 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授

研究協力者 岡田洋右 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師

研究要旨 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。また、生物学的製剤により生命予後の改善、心・脳血管障害のイベントの低下が報告されるがその機序に関しても十分に解明されていない。本研究では TNF 阻害薬や IL-6 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。まず、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 (年齢 54.2 ± 12.6 , BMI $21.1 \pm 2.8 \text{kg/m}^2$) に於いて、投与 1 年後までに DAS28、CRP は有意に低下し、逆に HDL-C、血清高分子量アディポネクチン (HMW-AN) 値は有意に増加した。TNF 阻害薬による HMW-AN の改善は、疾患活動性の改善に依存しなかった。また、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブで治療した患者 54 例 (年齢 58.4, BMI 21.8) は、治療 24 週後に DAS28 は顕著に低下した。総コレステロール値、HDL-C、LDL-C、レムナント様 LP-C は有意に増加したが、動脈硬化指数は正常範囲で全く変動せず、これらの変化率は MTX コントロール群 (N=20) と差を認めなかった。投与前 HMW-AN は有意に男性にて高値で、BMI と逆相関した。トシリズマブ投与後 24 週に、血清 HMW-AN は有意に上昇したが、AN の変化率は投与前 DAS28、DAS28 の変化率、ステロイド使用量、MTX 併用の有無、生物学的製剤の使用歴に関係しなかった。以上より、TNF や IL-6 に対する生物学的製剤は、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て、HMW-AN を上昇させ、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、IL-6 阻害薬、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。

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。TNF α 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。一方、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、生命予後の改善、特に心・脳血管障害のイベントの低下が報告され

るがその機序に関しても十分に解明されていない。そこで、本研究では平成 20, 21 年度には、TNF 抗体インフリキシマブ (IFX)、平成 22 年度は、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、高分子量アディポネクチン (HMW-AN) やインスリン抵抗性への影響、HDL-コレステロール (HDL-C) などの脂質代謝へ与える影響を検討した。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会 (ACR) の分類基準で RA と診断され、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 患者 97 例

に対して、インフリキシマブ 3mg/kg を 8 週毎に点滴静注し、54 例をトシリズマブ 8mg/kg/4W で、また、コントロールとして 20 例を MTX で治療した。評価項目として DAS28、CRP、及び、高分子量アディポネクチン (μ g/mL)、TC (mg/dL)、HDL-C (mg/dL)、その他 SBP (mmHg)、BMI (kg/m²)、IMT (mm)などを経時的に経過観察した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床試験登録(UMIN-CTR)を行い、本施設の倫理委員会で承認の上、実施された。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 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。②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 ($p < 0.01$)。③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。④高分子量アディポネクチンは、年齢、収縮期血圧、BMI などの患者背景因子、脂質 (TC、HDL-C、CRP、IMT)とも無関係に増加した。⑤トシリズマブで治療した患者 54 例 (年齢 58.4、罹患期間 13.1 年、BMI 21.8) は、治療 24 週後に DAS28 は顕著に低下した (5.91 → 3.06)。⑥TC (189.9 → 216.9)、HDL-C (60.1 → 72.4)、LDL-C (114.0 → 132.8)、レムナント様 LP-C (3.90 → 6.49mg/dl) は有意に増加したが、動脈硬化指数は正常範囲で全く変動せず、これらの変化率は MTX コントロール群 (N=20) と差を認めなかった。HbA1c (5.42 → 5.16%) は有意に改善した。⑦投与前 HMW-AN、globular-AN は有意に男性にて高値で、BMI と逆相関した。トシリズマブ投与後 24 週に、血清 HMW-AN (10.6 → 13.5 μ g/ml)、globular AN (14.3 → 18.9ng/ml) は有意に上昇した。⑧AN の変化率は投与前 DAS28、DAS28 の変化率、ステロイド使用量、MTX 併用の有無、生物学的製剤の使用歴に関係せず、頸動脈 IMT は不変であった。⑨24 週後の AN の

変化率は、IFX とトシリズマブで有意差は認めず、IFX からトシリズマブへのスイッチ群は TNF 阻害療法間でのスイッチよりも AN 改善率が高い傾向にあった。

D. 考察

RA に見られるような TNF α の慢性的な分泌過剰は、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。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 α はヒト生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 α 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し、逆に、TNF α 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 阻害療法は、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された。

一方、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブも RA の疾患活動性を抑制し、抗動脈硬化作用が期待されたが、一方、脂質関連検査値の上昇が懸念されている。しかし、今回の検討では、RA における IL-6 阻害は TC の上昇を惹起するが、動脈硬化指数を変化させなかった。さらに、C 末端の球状ドメインのみからなる globular AN は AdipoR1,2 ともに高い親和性を有することより微量でも抗動脈硬化作用を有する可能性が示唆されている。したがって、トシリズマブは、HMW と globular AN を上昇させ、インスリン抵抗性改善を介して抗動脈硬化作用を有すると考えられた。また、HMW-AN 変化率は、罹病期間、DAS28 改善率、ステロイド使用量、MTX 併用の有無や生物学的製剤使用歴と関連せず、トシリズマブは TNF 阻害薬と同様に滑膜炎制御とは異なる機序、即ち、脂肪細胞等における AN 転写誘導などを介して脂質代謝に関与すると考えられた。さらに、AN 値はトシリズマブ治療前後で女性で高値であり、アンドロゲンによる AN の転写制御が血管障害発症抑制の性差の一因と考えられた。また、AN は TNF 阻害薬からトシリズ

マブへのスイッチで上昇し、IL-6 阻害では IRI 改善は軽度であり、TNF と IL-6 阻害による脂質代謝、糖代謝に及ぼす影響は異なる経路を介する可能性が示された。

E. 結論

TNF α 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。IL-6 阻害薬も、TNF 阻害薬と同様に AN 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、IL-6 阻害薬、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。

F. 健康危険情報

特記事項なし

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* (2010) 69, 1286-1291
2. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (in press)
3. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Maeshima K, Kurihara R, Nakano K, Saito K, Okada Y, Chiba K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (in press)
4. 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* (2010) 62, 952-959
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-kappaB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (2010) 49, 1447-1460
6. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Nakano K, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (2010) 37, 512-520
7. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol* (in press)
8. 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
9. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF- α 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. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, Tsunoda T, Sudo A, Kotani A, Uchida A, Ozaki K, Tanaka Y, Nakamura Y, Tanaka T, Notoya K, Ikegawa S. A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* (2008) **17**, 1790-1797
 17. Yoda A, Toyoshima K, Onishi N, Hazaka Y, Tsukuda Y, Tsukada J, Kondo T, Tanaka Y, Minami Y. Arsenic trioxide augments chk2/p53-mediated apoptosis by inhibiting oncogene wip1 phosphatase. *J Biol Chem* (2008) **283**, 18969-18979
2. 学会発表
1. Y. Tanaka. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia. 平成22年5月5-9日
 2. Y. Tanaka, M Suzuki, H Nakamura, S Toyozumi, SH Zwillich. The oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550 (CP)) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious in a dose-dependent manner in active rheumatoid arthritis (RA). The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Rome, Italy. 平成22年6月15-19日
 3. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. The possibility of maintaining low disease activity after discontinuation of infliximab in RA patients: An interim report for the second year of the RRR study. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Roma, Italy, 平成22年6月15-19日
 4. Y. Tanaka, T. Abe, T. Takeuchi, A. Yamamoto, N. Miyasaka. Abatacept demonstrated long-term safety and efficacy in active RA patients who showed inadequate response to methotrexate: an analysis of the Japanese phase III open-label, long-term extension trial. The 14th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Hong Kong, China. 平成22年7月11-15日
 5. Tanaka Y. Paradigm shift of the treatment of rheumatoid arthritis by TNF-targeting biologics. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto. 平成22年8月22-27日
 6. Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成22年8月22-27日
 7. Tanaka Y. Safety profiles of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in the post-marketing surveillance program. International symposium for Safety of Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Merging evidence from large-scale cohort studies in Japan and overseas. Tokyo, 平成22年10月9日
 8. Y. Tanaka, M Harigai, T Takeuchi, H Yamanaka, N Ishiguro, K Yamamoto, TMU Rahman, T Yoshinari, N Miyasaka, T Koike. Golimumab, a Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: 24-Week Results of Clinical and Radiographic Assessments. The 74th National Meeting of American College of Rheumatology, Atlanta, USA, 平成22年11月6-12日

9. 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
10. 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
11. 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
12. 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

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

関節リウマチにおける栄養障害の臨床病態と薬物療法に関する研究

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

関節リウマチ（RA）では内臓・筋蛋白の減少を特徴とする rheumatoid cachexia とよばれる栄養障害がみられることが、欧米ではよく知られている。日本人ではほとんど論じられることのなかった RA 患者の栄養障害に関して、身体計測法を用いて評価し、その病態を検討した。日本人 RA 患者における栄養障害の発症は、筋蛋白量を指標として 28.8%にみられ、欧米人の頻度とほぼ同等であった。この栄養障害は筋蛋白量の減少に脂肪の蓄積を伴うために病初期では軽度の肥満傾向を示し、病期とともに痩せが進行する。この栄養障害のために BMI の低下した患者では生活の質（QOL）が低く、それは体脂肪量の増加ではなく筋蛋白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 や筋蛋白量の減少は RA 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。また、12ヶ月間の Tumor Necrosis Factor blockade (TNFB)や methotrexate による治療により、両剤間および糖質コルチコイド（GC）投与の有無による差はみられなかったものの、疾患活動性の低下とともに RA の栄養障害は有意に改善し得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ことに関して、欧米では多くの報告がある。われわれはその栄養障害が、日本人 RA 患者でも存在し、それが生命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推定している。本研究はその栄養障害の発症頻度や発症要因、患者の生活の質（QOL）に与える影響、Tumor Necrosis Factor blockade (TNFB)や methotrexate(MTX)、糖質コルチコイド（GC）などの RA 治療薬がこの栄養障害におよぼす効果を評価することを目的として行われた。

B.研究方法

京都第一、第二赤十字病院のリウマチ外来通院中の RA 患者について、Body Mass Index (以下 BMI) を体重 (kg) / ((身長 (m))²) 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、 $AMA=[AMC(cm)-\pi TSF(cm)]^2/4\pi$ の計算式より上腕筋面積 (AMA) を計算した。JARD2003 に基づいて、年齢・性による補正を行い補正上腕筋面積 (%AMA) (%)、補正上腕皮下脂肪厚 (%TSF)

(%) を算出した。これらに血清アルブミン濃度 (Alb)、総コレステロール濃度 (mg/dl) を加えて栄養指標とした。病態に関連する指標として RA 罹病期間、CRP、DAS28 といった疾患活動性指標と QOL の指標である EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire (EQ5D) と身体活動度を評価する Japanese Health Assessment Questionnaire (JHAQ) について同時に評価した。

- ① 97名の RA 患者につき、栄養指標と Steinblocker の病期分類、ACR の機能分類や他の病態指標との関連を検討した。
- ② 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。
- ③ BMI 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 ANOVA にて比較検討した。
- ④ BMI に寄与する主要な栄養指標である AMA と TSF について、それぞれの平均値をもとに低値群と高値群に層別化し、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。

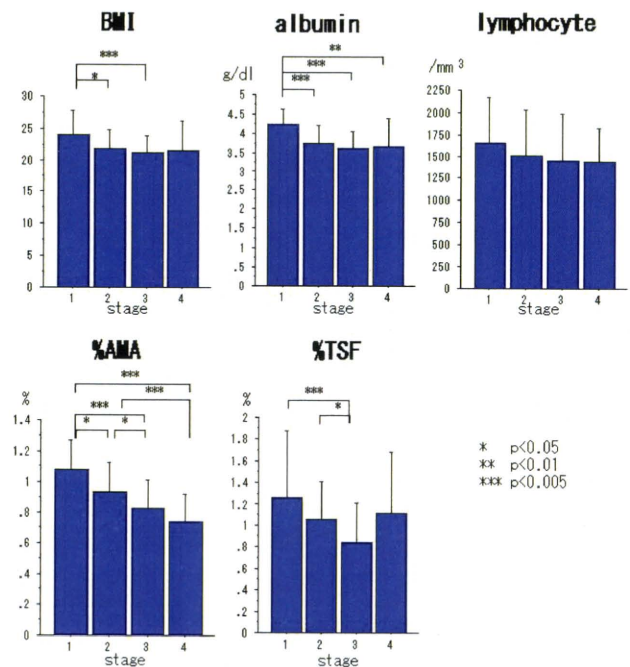
- ⑤ 12カ月間 TNFB（インフリキシマブまたはエタネルセプト）を継続投与した 76 名と、使用せず MTX と既存の抗リウマチ薬で治療した 159 名の 2 群、現時点で GC 投与中の患者 119 名と非投与の 224 名の 2 群を抽出し、過去 12 カ月の各指標の変化量（現在の値－12 か月前の値）を算出し、後ろ向きに全症例で検討するとともに前述の各 2 群間で比較した。

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

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 < 3.4mg/dl 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、TSF やアルブミンはほとんど変化しないが、AMA 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 1) 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 別に見たものとほぼ同様であった。

図 1



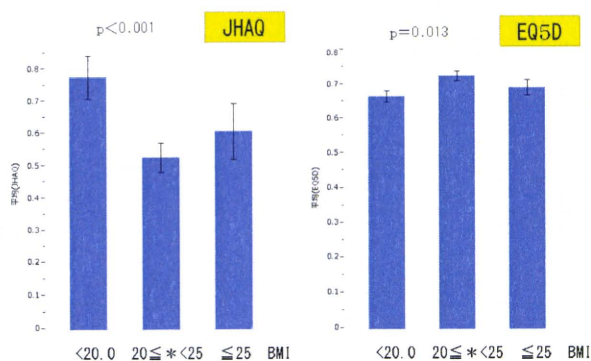
栄養指標を従属変数とし、病態指標を独立変数とした重回帰分析 (表 1): BMI の回帰モデルにおける有意な変数は DAS28 のみで、正の寄与を示した ($\beta=0.165$)。CRP と DAS28 はいずれも血清アルブミン濃度に対して有意な負の変数であるが、その効果は CRP のほうが大きかった (おのおの $\beta=-0.289$ 、 -0.186)。%AMA に対しては罹病期間が負の係数であった ($\beta=-0.216$)。%TSF に対する回帰モデルでは DAS28 が正の寄与を示した ($\beta=0.131$) が、統計学的に有意ではなかった。

表 1

従属変数	独立変数	係数推定値	β	P値	従属変数	独立変数	係数推定値	β	P値
BMI R²=0.043	年齢	0.030	0.104	0.083	AMA R²=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	-0.108	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 R²=0.222	年齢	-0.003	-0.096	0.082	TSF R²=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

%AMA、%TSF に関しては、3 群間で有意差がみられたが、低 BMI の患者群では両者とも減少しており（おのおの 78.6%、69.3%）、正常 BMI 群では 89.3%と 89.2%といずれも軽度減少、高 BMI 群で、%TSF のみが 142.9%と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（各々 11.37、8.44、8.06 年、 $p < 0.001$ ）。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 群の間に有意な差を認めた（図 2）。

図 2



AMA、TSF における低値群と高値群の群間比較（表 2）： %AMA 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%TSF の値には差がなく、BMI は有意に高値群で高かった。AMA 低値群では JHAQ が有意に高く、EQ5D が低かった。また、AMA 低値群では、有意に CRP、DAS28 が高く、罹病期間が長かった。%TSF 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。

表 2

(1)AMA

	cAMA<88.8	cAMA≥88.8%	P value
罹病年数*	11.6	7.7	<0.001
DAS28	3.817	3.324	<0.001
albumin	3.976	4.15	<0.001
JHAQ*	0.796	0.506	<0.001
EQ5D*	0.663	0.735	<0.001

(2)TSF

	cTSF<98.6%	cTSF≥98.6%	P value
罹病年数*	9.85	8.76	n. s.
DAS28	3.53	3.53	n. s.
albumin	4.05	4.12	n. s.
JHAQ*	0.711	0.697	n. s.
EQ5D*	0.638	0.617	n. s.

*.nonparametric test

⑥ 治療後 12 カ月の栄養指標の変化量比較では、患者全体で疾患活動性指標の改善とともに AMA の有意な増加 (+1.55mm², $p < 0.001$) と TSF の増加傾向 (-0.70mm, $p = 0.098$) を認めた（図 3）。群間比較では TNFB 群で JHAQ 改善量 (-0.163 vs -0.018, $p = 0.022$) と GC の減量 (-0.55mg vs -1.38mg, $p = 0.013$) が MTX 群よりも大きかったが、栄養指標には有意差がなかった。GC 投与の有無では、栄養、疾患活動性のいずれの指標にも差を認めなかった。

図 3

