

関節リウマチ患者における COX-2 選択的阻害薬 セレコキシブの上部消化管 自覚症状に対する影響 ～非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 切り替え効果の検討～

産業医科大学医学部第1内科学講座

平田 信太郎 齋藤 和義 澤向 範文 中野 和久
山岡 邦宏 田中 良哉

要旨 関節リウマチ (RA) 患者において従来の非ステロイド性抗炎症薬 (t-NSAIDs) をセレコキシブ (CEL) に切り替え、上部消化管自覚症状および RA に対する効果を検討した。抗リウマチ薬 (DMARDs) で治療中かつ8週以上 t-NSAIDs 服用を要し、上部消化管症状を有する RA 患者 19 名を対象とした。DMARDs の用量・用法を一定とし、t-NSAIDs のみ CEL に切り替え、8週間経口投与した。消化管症状7項目を患者による自己評価で0-5点に点数化 (35点満点) し、RA 疾患活動性は DAS28 で、切り替え4週および8週後に評価した。消化管症状スコアは切り替え前 4.2 ± 2.3 から4週後 1.5 ± 1.5 、8週後 1.3 ± 2.1 といずれも有意に低下し ($p < 0.01$)、DAS28 は 4.48 ± 1.46 から8週後 3.89 ± 1.56 へ有意に低下した。以上より、RA 治療における疼痛管理として、t-NSAIDs から CEL への切り替えは、RA 活動性制御を損なわず、上部消化管症状を低減することが示された。

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 患者の疼痛に対する対症療法として、2002年の米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology; ACR) の RA 管理のためのガイドライン¹⁾ および2004年の日本リウマチ学会による「診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン」²⁾ において、治療初期からの NSAIDs の使用が推奨されている。NSAIDs は、RA 患者の痛みをやわらげ日常生活動作

や QOL (quality of life) を改善・維持するために欠かせない薬剤であるが、従来の NSAIDs (traditional NSAIDs; t-NSAIDs) は、上部消化管障害の発現頻度が高く³⁾⁴⁾、2005年に本邦で行われた調査では、ロキソプロフェンやジクロフェナクなどの t-NSAIDs は上部消化管出血のリスクを約6倍増加することが示されている⁵⁾。

2007年に本邦で上市されたセレコキシブ (商品名: セレコックス[®]錠: CEL) は、t-NSAIDs とは異なり、胃粘膜保護に重要な働きをしている cyclooxygenase

Key Words : rheumatoid arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), disease activity score (DAS), celecoxib

リプリント請求先: ☎807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学医学部第1内科学講座 平田信太郎

(COX)-1 をほとんど阻害せず、炎症・疼痛の発現に関与する COX-2 に対して選択的かつ強力な阻害作用を有し、t-NSAIDs と同程度の抗炎症・鎮痛効果を有しながら⁶⁾⁷⁾、消化管障害が少ない⁸⁾⁻¹¹⁾ コキシブ系の消炎鎮痛剤であり、その新規服用患者は拡大しつつあるが、本邦では未だに t-NSAIDs を継続服用している RA 患者も多く、消化器系の副作用により、アドヒアランスや QOL の低下、消化器症状に対する薬剤の追加投与、t-NSAIDs による引き起こされた消化性潰瘍に対する追加治療が必要となる患者、更には吐血による入院例も決して少なくない。

しかし、現在使用している t-NSAIDs を CEL へ切り替えた際の上部消化管症状ならびに RA に対する有効性について検討した報告は少なく、CEL が RA 患者に対する疼痛管理の第一選択薬としての位置付けが確立されているとはいえない。そこで今回、出血を伴わない上部消化管症状を有する RA 患者を対象に t-NSAIDs を CEL に切り替え、上部消化管症状の変化ならびに RA に対する臨床効果の経時的推移について観察し、CEL への切り替えの有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

2008 年 4 月から 2010 年 12 月に、当院および関連施設を受診した t-NSAIDs 服用中の 20 歳以上の RA 患者のうち、明らかな吐下血の既往がなく、かつ悪心・心窩部不快感などの上部消化管症状を有し、かつ今後 NSAIDs 投与が 8 週間以上必要な外来患者を対象とした。RA に対する治療は、t-NSAIDs から CEL への切り替え前 3 ヶ月および切り替え後 2 ヶ月間、非生物学的抗リウマチ薬 (non-biologic DMARDs) を一定の用量・用法にて管理可能な症例とし、切り替え前の t-NSAIDs および non-biologic DMARDs の種類は不問とした。ただし、生物学的抗リウマチ薬 (biologic DMARDs) 使用症例は除外した。

本研究は産業医科大学病院倫理委員会の事前審査承認および研究参加協力患者の同意を得た上で実施した。

2. 投与方法・投与期間

対象患者の t-NSAIDs を CEL に切り替え、1 日 2 回 (朝・夕食後) 8 週間経口投与した。CEL の投与

量は本邦における最大承認用量である 400mg/日に設定した。ただし、高齢、腎機能障害などの慎重投与項目を有する場合は、主治医の判断により 200mg/日の使用も可とした。

3. 併用薬・治療

CEL への切り替え前に使用していた t-NSAIDs 以外の併用薬は継続投与とし、評価期間中の用法・用量は一定とした。また、CEL の薬効評価および RA の疾患活動性に影響を及ぼす可能性が考えられる薬剤・療法の追加、相互作用が予想される薬剤の新たな併用は原則禁止とした。ただし、感染症発症時の抗菌薬など、やむを得ず併用した場合は、その使用状況を記録し考察を加えることとした。

4. 評価項目

主要評価項目は、下記に設定した上部消化管症状スコアの CEL 切り替え 8 週後における変化とし、副次的評価項目として、①切り替え 4 週後における上部消化管症状スコアの変化、②切り替え 8 週後における上部消化管症状の各症状の有症状患者率、③切り替え 4 および 8 週後の疾患活動性および④CEL 投与期間中の安全性について評価した。

1) 上部消化管症状スコア

消化器症状全般 (酸逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘) の問診ツールである GSRS (gastrointestinal symptoms rating scale)¹²⁾¹³⁾ を基に、表 1 に示す上部消化管自覚症状に関する質問票を作成、CEL 切り替え前、切り替え 4 および 8 週後に、質問票による患者アンケートを実施し、上部消化管症状 7 項目 [胃痛・心窩部痛 (食後)、胃痛・心窩部痛 (空腹時)、胃痛・心窩部痛 (背部)、腹部膨満感、悪心・嘔吐、胸やけ・げっぷ、食欲不振] について、0 点:「症状なし」から 5 点:「症状がひどい」の 6 段階にスコア化し評価した。

2) RA 疾患活動性評価

RA の疾患活動性の指標として、CEL 切り替え前、切り替え 4 および 8 週後の圧痛関節数、腫脹関節数、全般健康状態 (general health; GH)、赤血球沈降速度 (erythrocyte sedimentation rate; ESR)、C-反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) およびマトリックスメタロプロテアーゼ-3 (matrix metalloproteinase-3; MMP-3) を記録した。また、各時点での疾患

表1 上部消化管症状スコア

項目	症状	解説	程度					
			なし	軽い	つらい	ひどい		
1	胃痛 心窩部痛 (みぞおち)	食後の痛み	0	1	2	3	4	5
2		空腹時の痛み 夜間・就寝時の痛み	0	1	2	3	4	5
3		背中の痛み (背中に抜ける痛み)	0	1	2	3	4	5
4	腹部膨満感	お腹が張る感じ お腹が鳴る	0	1	2	3	4	5
5	悪心・嘔吐	胃もたれ・不快感 吐き気	0	1	2	3	4	5
6	胸やけ・げっぷ	みぞおちの熱感 胃酸の逆流	0	1	2	3	4	5
7	食欲不振	食欲がない 状態が続く	0	1	2	3	4	5

活動性の composite measure として disease activity score (DAS) 28-ESR を用いて評価し, EULAR (European League Against Rheumatism) 改善基準により判定した.

3) 有害事象

CEL 投与期間中に発生した有害事象は, 事象名, 程度, 処置および転帰を記録し, 薬剤との因果関係について判定した.

5. 統計解析

各種データは平均値±S.D.で示し, CEL 切り替え前と, 切り替え4および8週後の上部消化管症状スコア, DAS28-ESR (圧痛関節数, 腫脹関節数, GH および ESR), CRP および MMP-3 は Wilcoxon signed rank test, CEL 切り替え前および切り替え8週後における各症状の有症状患者率は Fisher's exact test にて統計学的検討を行った. なお, 有意水準を両側5%に設定した.

結 果

1. 患者背景

対象となった RA 患者 19 例 (女性 16 例, 男性 3 例) の患者背景を表 2 に示す. 年齢は 58.2±13.4 歳, 身長は 157±9 cm, 体重は 52.1±9.7kg, 罹病期間は 7.6±8.8 年および消化性潰瘍歴を有する患者は 2 例 (10.5%) であった. 前治療 NSAIDs の内訳は, メロ

表2 患者背景

症例数	19		
性別 (女/男)	16/3		
年齢 (歳)*	58.2±13.4		
身長 (cm)*	157±9		
体重 (kg)*	52.1±9.7		
罹病期間 (年)*	7.6±8.8		
合併症 (有/無)	6/13		
既往歴 (有/無)	4/15		
消化性潰瘍歴 (有/無)	2/17		
前治療 NSAIDs	メロキシカム	6	
	ロキソプロフェン	5	
	ジクロフェナク SR	4	
	エトドラク	3	
	ロルノキシカム	1	
CEL投与量 (mg/日)	400/200		
併用薬	RA 治療薬	MTX	16
		サラゾスルファピリジン タクロリムス	3 2
	ステロイド薬	プレドニゾン	6
	抗潰瘍薬	プロトンポンプ阻害薬	4
プロスタグランジン E1 誘導体		1	

*: 平均値±S.D.

キシカム (MEL) が 6 例, ロキソプロフェン (LOX) が 5 例, ジクロフェナク SR が 4 例, エトドラクが 3 例およびロルノキシカムが 1 例であった. CEL の用

量は 400mg/日が 15 例 (78.9%), 200mg/日が 4 例 (21.1%) と 400mg/日が約 8 割の患者に使用された. RA に対する基本治療薬として, MTX が 16 例 (84.2%), サラソスルファピリジンが 3 例 (21.7%), タクロリムスが 2 例 (15.8%) およびエタネルセプトが 1 例 (5.3%) に, ステロイド薬としてプレドニゾロンが 6 例 (31.5%) に, また抗潰瘍薬として, プロトンポンプ阻害剤(PPI)が 4 例 (21.1%), プロスタグランジン E1 誘導体が 1 例 (5.3%) に併用された. なお, 観察期間中の RA 治療薬および併用薬の変更, 投与量の変更はなかった.

2. 上部消化管症状スコアの変化

主要評価項目である CEL 切り替え 8 週後の上部消化管症状スコアは, CEL 切り替え前 4.2 ± 2.3 から, 切り替え 8 週後 1.3 ± 2.1 と切り替え前と比べ有意なスコア低下が認められた ($p < 0.01$) (図 1). また, 副次評価項目である上部消化管の各症状別の有症状患者率は, CEL 切り替え 8 週後には, 胃痛・心窩部痛(背部)を除く 6 症状で切り替え前と比べ, 発現率の低下が認められた. 中でも腹部膨満感および悪心・嘔吐の有症状患者率の低下は有意であった ($p < 0.05$) (図 2).

前治療に用いられていた t-NSAIDs の COX-2 選択性はそれぞれ異なるため, COX-2 非選択的 t-NSAIDs からの切り替え群 10 例 (LOX 5 例, ジクロフェナク SR4 例, ロルノキシカム 1 例) と COX-2 選択的 t-NSAIDs からの切り替え群 9 例 (MEL 6 例 およびエトドラク 3 例) の 2 群に分けて上部消化管症状スコアの変化を検討したところ, COX-2 非選択的 t-NSAIDs からの切り替え群は, 切り替え前 4.0 ± 2.2 から切り替え 4 週後 2.0 ± 1.6 ($p < 0.05$), 8 週後 1.6 ± 2.5 ($p < 0.01$), COX-2 選択的 t-NSAIDs からの切り

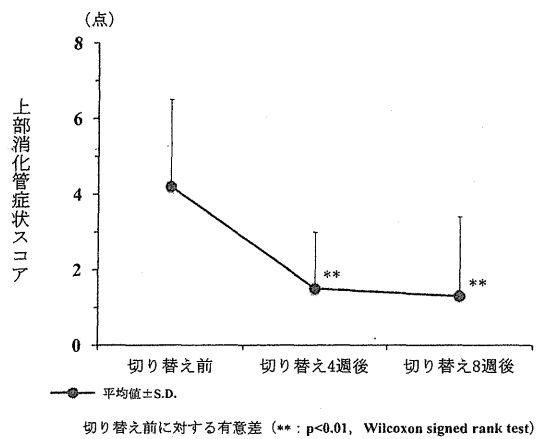
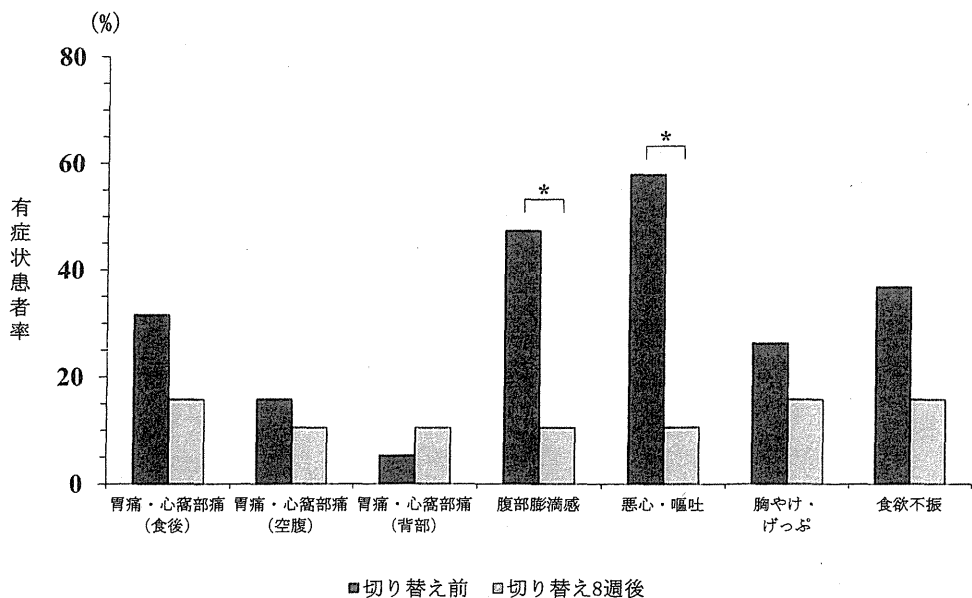


図 1 上部消化管症状スコアの推移 (n=19)



(* : $p < 0.05$, Fisher's exact test)

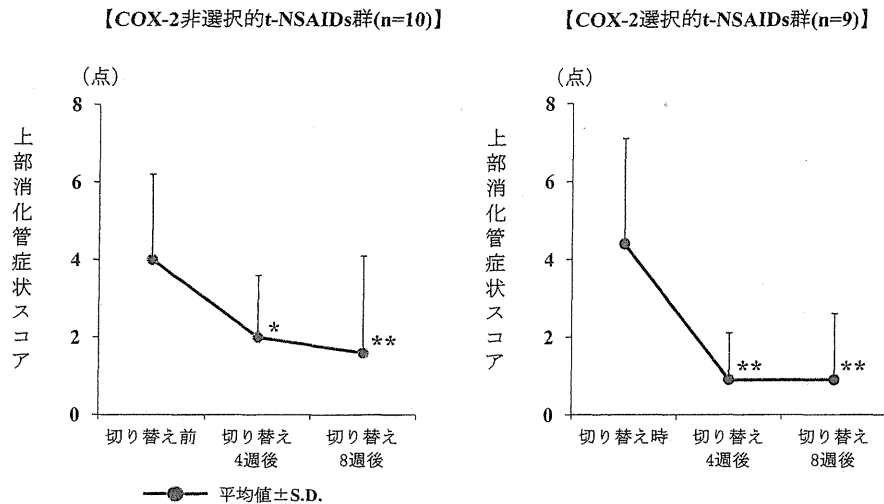
図 2 CEL 切り替え前後における上部消化管各症状別の有症状患者率 (n=19)

替え群では、切り替え前 4.4 ± 2.7 から切り替え 4 週後 0.9 ± 1.2 ($p < 0.01$), 8 週後 0.9 ± 1.7 ($p < 0.01$) と、いずれの群でも切り替え前と比べ、切り替え 4 週および 8 週後ともに有意な低下が認められた (図 3)。さらに、COX-2 選択的 t-NSAIDs からの切り替え群において、腹部膨満感 ($p < 0.05$) および悪心・嘔吐 ($p < 0.01$) の有症状患者率の有意な低下が認められた

(図 4)。

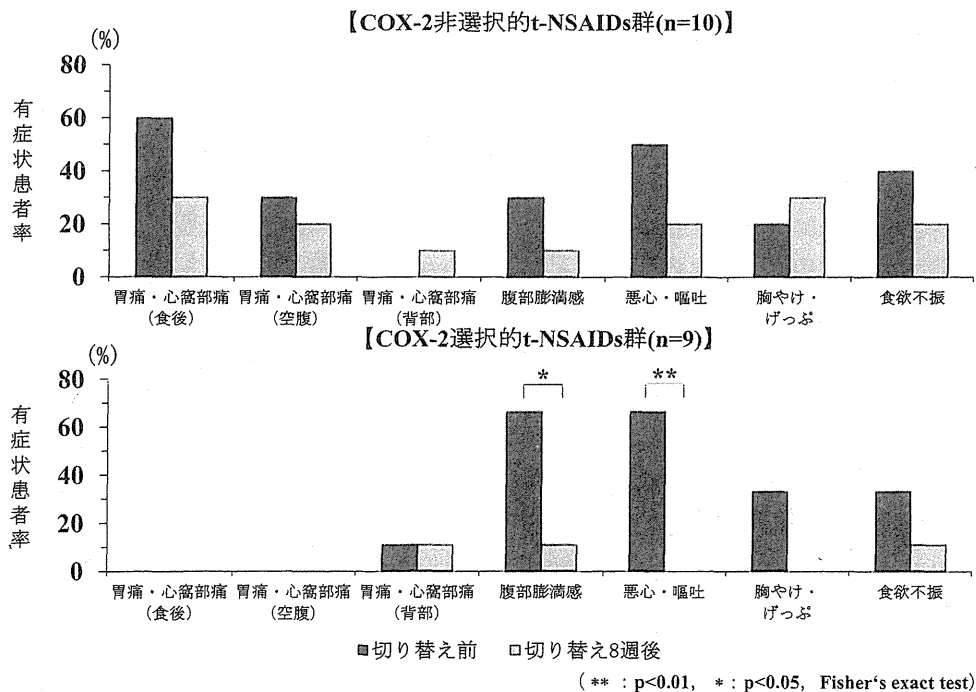
CEL の投与量 (200mg または 400mg/日) による層別解析では、いずれのパラメータにも有意な差は見られなかった。

PPI 併用の有無による層別解析では、PPI 非併用群 (15 例) で切り替え前 4.7 ± 2.2 に対し 4 週後 1.8 ± 1.5 ($p < 0.01$), 8 週後 1.3 ± 2.1 ($p < 0.01$) と、いずれも



切り替え前に対する有意差 (** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, Wilcoxon signed rank test)

図 3 上部消化管症状スコアの推移



(** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, Fisher's exact test)

図 4 CEL 切り替え前後における上部消化管各症状別の有症状患者率

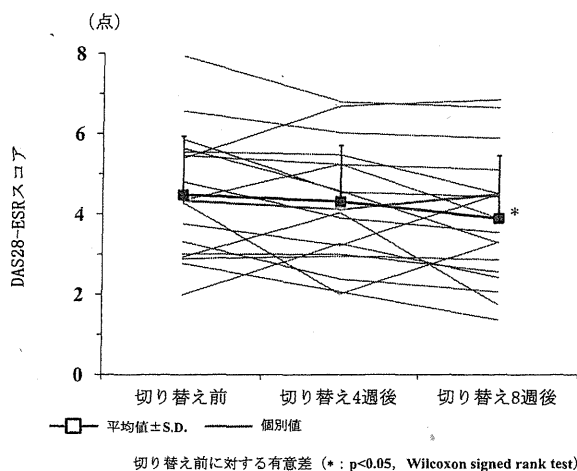


図5 DAS28-ESR スコアの推移 (n=19)

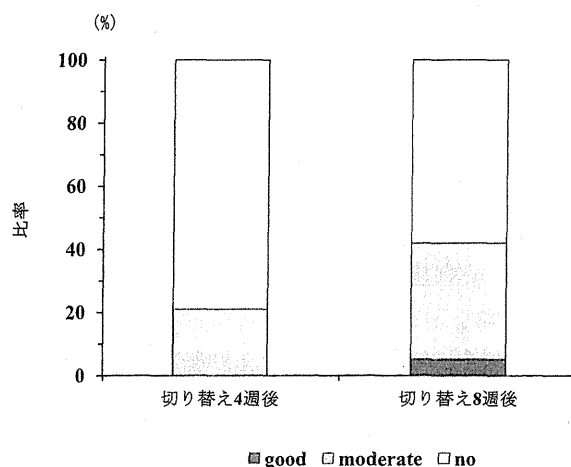


図6 DAS28-ESR EULAR 改善基準の推移 (n=19)

表3 RA 疾患活動性評価指標の推移

	切り替え前	切り替え4週後	切り替え8週後
圧痛関節数 (個)	6.7±7.4 (19)	6.3±5.3 (19)	5.5±5.6 (19)
腫脹関節数 (個)	3.7±5.5 (19)	3.3±3.8 (19)	2.0±3.8** (19)
GH (mm)	44±26 (19)	43±26 (19)	36±27 (19)
ESR (mm/h)	37.8±31.8 (19)	35.4±32.0 (19)	34.3±28.8 (19)
CRP (mg/dL)	0.84±1.02 (16)	0.82±0.83 (15)	0.64±0.72 (16)
MMP-3 (ng/mL)	239±296 (13)	164±164 (11)	186±246 (13)

平均値±S.D. (n) 切り替え前に対する有意差 (** : p<0.01, Wilcoxon signed rank test)

切り替え前と比較し有意なスコアの低下を認めた。一方、PPI 併用群は4例と少なく、切り替え前 2.3 ± 1.9 に対し4週後 0.3 ± 0.5 、8週後 0.0 ± 0.0 ($p < 0.05$) で、いずれも切り替え前と比較し統計学的に有意な差は見られなかったが、平均スコアは経時的に低下傾向を示した。

3. 疾患活動性評価

DAS28-ESR は、CEL 切り替え前 4.48 ± 1.46 から、切り替え4週後 4.32 ± 1.40 および8週後 3.89 ± 1.56 と推移し、切り替え前と比べ、切り替え8週後に有意な減少がみられた ($p < 0.05$) (図5)。EULAR 改善基準による判定では、moderate response 以上が切り替え4週後に4例 (21.1%)、切り替え8週後に8例 (42.1%) であった。切り替え8週後では1例 (5.2%) が good response となった (図6)。CEL 切り替え前、切り替え4週後および8週後の各評価指標は、圧痛関節数 (個) が 6.7 ± 7.4 、 6.3 ± 5.3 、 5.5 ± 5.6 、腫脹関節数 (個) が 3.7 ± 5.5 、 3.3 ± 3.8 、 $2.0 \pm$

3.8 、GH (mm) が 44 ± 26 、 43 ± 26 、 36 ± 27 、ESR (mm/h) が 37.8 ± 31.8 、 35.4 ± 32.0 、 34.3 ± 28.8 、CRP (mg/dL) が 0.84 ± 1.02 、 0.82 ± 0.83 、 0.64 ± 0.72 、MMP-3 (ng/mL) が 239 ± 296 、 164 ± 164 、 186 ± 246 と変化し、腫脹関節数の切り替え前と切り替え8週後の減少は有意であった ($p < 0.01$) (表3)。

4. 有害事象

有害事象は胃痛・心窩部痛 (背部) が1例、胸やけが1例の計2例 (10.5%) に認められた。いずれも軽度であり、CEL の継続投与が可能であった。

考 察

本邦におけるRA患者に対する治療は、2011年3月のメトトレキサート (methotrexate; MTX) の用法・用量変更により新たな転換期を迎え、MTX を軸としたDMARDs、生物学的製剤等の効果的な使用法が検討されている。現在、RAに対する基本治療の変化はあるものの、RA患者のQOLを大きく阻害して

いる疼痛の緩和を目的とした NSAIDs の使用ニーズは未だ高く、実際に RA 患者の疼痛管理薬として汎用されている。しかし、時として t-NSAIDs の代表的な副作用である消化管障害が発現し、継続服用が困難となる RA 患者も少なからず存在するため、消化管症状の副作用が少ない薬剤が望まれてきた。本邦では NSAIDs のプロドラック化・徐放化などの製剤的工夫や、酸分泌抑制剤・胃粘膜保護薬との併用などの治療上の工夫が行われ、一方国際的には COX-2 選択的阻害薬（コキシブ系薬剤）が臨床開発され、CEL が RA 患者の疼痛管理の第一選択薬として位置付けられている¹⁴⁾¹⁵⁾。

Simon らは、RA 患者に 12 週間 CEL を投与し、200、400 および 800mg/日のいずれの投与量においても、ナプロキセン 1,000mg/日よりも消化性潰瘍の発現頻度は有意に低く、プラセボと同程度であったと報告している⁸⁾。既に本邦でも Sakamoto らは健康成人を対象に、CEL (200mg/日、分 2) 群 76 例および LOX (180mg/日、分 3) 群 76 例に割付け、投与 2 週後の胃・十二指腸潰瘍（明らかな深さのある直径 > 3 mm の粘膜損傷）発現率を検討し、CEL 群で 1.4%、LOX 群で 27.6%と、CEL 群が LOX 群に比べて有意に低値であったと報告している¹⁶⁾。

しかし、これらの試験は前治療薬として NSAIDs が使用されている症例を対象としておらず、t-NSAIDs から CEL へ切り替え際の上部消化管症状について検討した報告は少なかった。

Lanas らは、RA および OA 治療における NSAIDs の胃腸障害を最小限に抑え、有効性（疼痛緩和）を維持するための 2 つの治療戦略として①胃薬（PPI 等）との併用または②COX-2 阻害薬の使用が望ましく、COX-2 阻害薬の単独使用は、t-NSAIDs と胃薬（PPI 等）の併用と同程度の胃腸障害の安全性が得られると報告している¹⁴⁾。また、Schnitzer らは、t-NSAID 治療中、効果が不十分あるいは有害反応発生時には COX-2 選択的阻害薬に変更することを推奨している¹⁵⁾ ことから、今回、当院および関連施設を受診した RA 患者を対象に、t-NSAIDs から CEL への切り替え投与を行い、上部消化管症状および RA に対する臨床効果について検討した。その結果、上部消化管症状スコアは切り替え前の 4.6 ± 3.6 から切り替え 4 週後に

は 1.6 ± 1.5 と有意に低下 ($p < 0.01$) し、その低下は切り替え 8 週後も 1.2 ± 2.0 ($p < 0.01$) と維持されることが確認された。

t-NSAIDs は、COX-2 の選択性を考慮して開発されたものではないが、各薬剤の COX-2 に対する選択性に差が認められるため、COX-2 非選択的 t-NSAIDs からの切り替え群と COX-2 選択的 t-NSAIDs からの切り替え群の 2 群に分けて検討したところ、両群ともに切り替え 4 週後より上部消化管症状スコアの有意な低下が認められた。したがって、COX-2 選択的 t-NSAIDs であっても、CEL への切り替えによって上部消化管自覚症状の軽減が期待される。更に、プロドラック化により胃腸障害の軽減を目指したロキソプロフェン¹⁷⁾ から CEL に切り替えた 5 例でも、切り替え前の 3.2 ± 0.8 から切り替え 4 週後には 1.8 ± 1.3 、8 週後には 1.0 ± 1.4 と上部消化管症状スコアの低下が認められ、Sakamoto らの報告¹⁶⁾ を支持する結果が得られたことから、プロドラッグから CEL への切り替えでも上部消化管自覚症状の軽減が可能であることを示すと考える。

NSAIDs 服用時の上部消化管障害の各症状について、RA 患者以外でも Layton らは変形性関節症およびその他の疾患で、上部消化管症状（腹痛、上腹部不快感、胸やけおよび嘔気など）の発現リスクが CEL は MEL に比して有意に低かったと報告している⁹⁾。また、Singh らは変形性関節症患者に対する 12 週間の治療において、CEL は t-NSAIDs（ジクロフェナク、ナプロキセン）と同等の鎮痛効果を発揮しながら、重大な消化管合併症の発症リスクならびに腹痛、腹部膨満感、悪心・嘔吐等の上部消化管症状の発現率が低かったと報告している¹¹⁾。今回の検討でも、胃痛・心窩部痛（背部）を除く 6 症状で、CEL への切り替えにより、有症状患者率は減少し、特への腹部膨満感および悪心・嘔吐の有症状患者率に有意な減少がみられたことから、RA 患者でも上記の結果が支持されたものとする。

RA 患者の疾患活動性について CEL への切り替え効果の検討が既に行われており、辻らは 12 週間以上 t-NSAIDs を継続服用している RA 患者を対象に、CEL への切り替え投与を行い、16 週後に DAS28-CRP、圧痛関節数および腫脹関節数の有意な低下を認めたと

報告している¹⁸⁾。また、加藤らは成人RA患者のうち4週間以上t-NSAIDsを服用している患者を対象に、CEL切り替え有効性評価を行い、切り替え4～8週後においてDAS28-ESR、DAS28-CRP、圧痛関節数、疼痛VASスコアおよびESRの有意な低下を認めたと報告している¹⁹⁾。今回の検討でも、t-NSAIDsからCELへの切り替えにより、DAS28-ESRおよび腫脹関節数について切り替え8週後に統計学的に有意に低下が認められ、明らかな悪化は見られなかった。以上より、t-NSAIDsをCELへ切り替えた後も疾患活動性の悪化を来す危険性は低いと考える。

有害事象は、胃痛・心窩部痛1例ならびに胸やけ1例の計2例(10.5%)に認められた。RA患者を対象としたセレコキシブの国内第Ⅲ相試験²⁰⁾における消化管障害の有害事象発現率は17.8%であり、本研究においても同様の結果と考えられた。

本研究によりt-NSAIDsからCELへの切り替えの上部消化管自覚症状に対する有用性が確認された。抗炎症・疼痛管理が必要とされるRA患者に対して、CELは疼痛管理薬としてRA患者のQOLを改善することが期待される。

参 考 文 献

- 1) American College of Rheumatology subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guideline. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
- 2) 高崎芳成. 第3章非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs). 厚生労働省研究班. 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン(改訂版). 東京, 日本リウマチ財団; 2004. p.71-77.
- 3) 塩川優一, 延永 正, 斎藤輝信, 他. 非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査. *リウマチ* 1991; 31: 96-111.
- 4) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur Clin Pharmacol* 2006; 62: 765-772.
- 5) 矢島弘嗣, 山尾純一, 宮内義純, 他. NSAIDs長期服用患者における胃粘膜傷害の発症状況に関する疫学調査. *Therapeutic Res* 2006; 27: 1211-1217.
- 6) Yoshino T, Kimoto A, Kobayashi S, et al. Pharmacological profile of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor. *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 394-402.
- 7) Noguchi M, Kimoto A, Kobayashi S, et al. Effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, on the pathophysiology of adjuvant arthritis in rat. *Eur. J. Pharmacol* 2005; 513: 229-235.
- 8) Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1921-1928.
- 9) Layton D, Hughes K, Harris S, et al. Comparison of the incidence rates of selected gastrointestinal events reported for patients precribed celecoxib and meloxicam in general practice in England using prescription-event monitoring (PEM) data. *Rheumatology* 2003; 42: 1332-1341.
- 10) 辻 成佳, 三好博文, 富田哲也, 他. NSAIDs長期服用中の関節リウマチ患者に対するCOX-2選択的阻害薬セレコキシブの有用性の検討(第1報) - 長期服用中のNSAIDsをセレコキシブへ切り替え後の胃・十二指腸粘膜傷害リスクの軽減効果 -. *新薬と臨床* 2010; 59: 2093-2105.
- 11) Singh G, Fort JG, Goldstein JL, et al. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study. *Am J Med* 2006; 119: 255-266.
- 12) Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G, et al. GRS--a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sch* 1988; 33: 129-134.
- 13) 本郷道夫, 福原俊一, Joseph Green. 消化器領域におけるQOL-日本語版GRSによるQOL評価-. *診断と臨床* 1999; 87: 731-736.
- 14) Lanus A. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Rheumatology* 2002; 41(suppl.1): 16-22.
- 15) Schnitzer TJ, Hochberg MC. COX-2-selective inhibitors in the treatment of arthritis. *Cleve Clin J Med* 2002; 69(suppl.1): S120-30.
- 16) Sakamoto C, Kawai T, Nakamura S et al. Incidence of gastroduodenal ulcers in healthy subjects on

- celecoxib or loxoprofen: A randomized, placebo-controlled, double-blind 2-week trial in Japan. Digestive Disease Week 2011 : A868.
- 17) Sugimoto M, Konjima T, Asami, M, et al. Inhibition of prostaglandin production in the inflammatory tissue by loxoprofen-Na, an anti-inflammatory prodrug. *Biochem Pharmacol* 1991 ; 42 : 2363-2368.
- 18) 辻 成佳, 三好博文, 富田哲也, 他. NSAIDs 長期服用中の関節リウマチ患者に対する COX-2 選択的阻害薬セレコキシブの有用性の検討 (第 2 報) - 長期服用中の NSAIDs をセレコキシブへ切り替え後の臨床効果 -. 新薬と臨牀 2010 ; 59 : 2106-2116.
- 19) 加藤 将, 栗田崇史, 小谷俊雄, 他. 関節リウマチ患者における従来の非ステロイド性消炎鎮痛薬から cyclooxygenase-2 選択的阻害薬セレコキシブへの切り替えによる臨床効果の検討. 新薬と臨牀 2011 ; 60 : 1337-1344.
- 20) 安倍 達, 斎藤輝信, 橋本博史, 他. 関節リウマチに対するセレコキシブ (YM177) の臨床評価 - ロキソプロフェンナトリウムを対照とした第Ⅲ相二重盲検並行群間試験 -. *Prog Med* 2005 ; 26 (suppl.3) : 2820-2845.

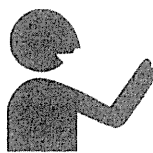
《Abstract》

Effect of COX-2 Selective Inhibitor Celecoxib on Upper Gastrointestinal Symptoms in Patients with Rheumatoid Arthritis - Evaluation of Switch from Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs -

HIRATA, S., SAITO, K., SAWAMUKAI, N., NAKANO, K., YAMAOKA, K. & TANAKA, Y.

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

To assess the effects of switching from traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (tNSAIDs) to the cyclooxygenase-II-selective anti-inflammatory drug celecoxib (CEL), we assessed upper gastrointestinal (GI) symptoms and disease activity in rheumatoid arthritis (RA) patients. Nineteen RA patients who had been administered with tNSAIDs and disease-modifying anti-rheumatic drugs for at least 8 weeks but suffered from upper GI symptoms were enrolled in this study. Two evaluations were carried out at baseline (BL) and at 4 and 8 weeks after the switch to CEL without changing other drugs: each of 7 GI symptoms was scored from 0 to 5 (total 35) by patient self-questionnaire, and RA activity was assessed with the Disease Activity Score 28 (DAS28). The total upper GI score (mean±S.D.) was significantly reduced from 4.2 ± 2.3 (BL) to 1.5 ± 1.5 (4 weeks, $p<0.01$) and 1.3 ± 2.1 (8 weeks, $p<0.01$), respectively. DAS28 was also significantly reduced from 4.48 ± 1.46 (BL) to 3.89 ± 1.56 (8 weeks). These results suggest that the switching from t-NSAIDs to CEL relieves upper GI symptoms and improves of disease-related signs and symptoms in patients with RA.



話題

新しい寛解基準と それを用いたRAの評価*

松井利浩**

Key Words : rheumatoid arthritis, remission, disease activity, definition

はじめに

糖尿病や高血圧など多くの疾患において、明確な治療目標を目指すことにより臓器障害リスクが低下している。関節リウマチにおいては、これまで明確な治療目標は定義されていなかったが、2010年に“目標達成に向けた治療「Treat to Target (T2T)」”という治療戦略が発表された¹⁾。このなかで、“寛解”が治療目標とされ、長期罹患患者においては“寛解”基準の達成がより困難なことから「低疾患活動性」が代替目標とされた。しかし、目標とされた“寛解”の定義が明確でなく、臨床の現場では混乱をきたしていたが、2011年になり、欧州リウマチ学会(EULAR)および米国リウマチ学会(ACR)が共同で“関節リウマチにおける寛解基準(案)”[原文では“provisional definition of remission”]となっており、本論文では寛解基準(案)として記載する]を発表した²⁾。本論文では、この新しい寛解基準(案)について策定手順から概説し、この基準(案)の特徴および問題点について、筆者らのデータも加えて検証する。

新寛解基準(案)策定手順

新しい寛解基準を定義するにあたり、EULAR、ACRおよびOMERACT(Outcome Measures in Rheumatology Initiative)が共同で委員会を設置し、“厳しいが達成しうるものであること”、“臨床試験における効果の評価手段として一律に適

応しうる汎用性を有していること”を目標として新基準案策定作業を行った²⁾。詳細については原著を参照いただきたいが、概略については以下のような流れとなっている。

1. 各コアセット項目における寛解のための閾値についての検討

まず、患者2名を含む27名の委員会メンバーにより、寛解のための各コアセット項目の閾値について検討された(表1)。その項目が唯一の評価項目であるとした場合の寛解の閾値(A)、および、他の項目すべてが寛解と考えられる場合のその項目の寛解の閾値(B)について意見を集計したところ、(A)の場合にはどの項目も“1”前後となったが、(B)の場合にはかなりのばらつきが生じたため、次の作業に移行した。

2. 患者自身による評価についての検討

次に、臨床試験データを用い、患者自身による評価(総合評価や疼痛評価)が寛解基準に組み込まれるべきかどうか検討された。その結果、ロジスティック回帰分析やCART解析により、患者自身による評価が、医師の行う評価(圧痛関節数:TJC, および腫脹関節数:SJC)や検査所見(CRP)に対して重要な情報を付加していることが示された。

この結果を踏まえ、委員会はより厳しい寛解基準を定義するために、TJC, SJC, CRPレベルおよび患者総合評価(patient global assessment; PtGA)の組み合わせからなる寛解基準(Boolean-

* Provisional definition of remission in rheumatoid arthritis.

** Toshihiro MATSUI, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科(〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1); Department of Rheumatology, National Hospital Organization Sagamihara Hospital, Sagamihara, Kanagawa 252-0392, JAPAN

表 1 委員会メンバーにより検討された各コアセット項目の寛解閾値

評価項目	寛解と考える各項目の最大値(閾値)									
	唯一の評価項目の場合(A)					他の項目すべてが寛解と考えられる場合				
	平均±SD	最小	中央値	80%	最大	平均±SD	最小	中央値	80%	最大
TJC28	1.1±1.3	0	1	2	6	2.6±2.0	1	2	4	10
Full TJC(68関節)	1.6±1.5	0	2	2	6	2.6±2.0	1	2	4	10
SJC28	0.5±0.9	0	0	1	4	1.3±1.3	0	1	2	6
Full SJC(66関節)	0.6±0.9	0	0	1	4	1.4±1.2	0	1	2	6
ESR(mm/hr)	21±6	10	20	25	30	25±6	20	25	30	40
CRP(mg/dl)	0.9±0.4	0	1	1	2	1.1±0.6	0	1	1.5	2
患者疼痛(0~10スケール)	1.3±0.7	0	1	2	3	2.4±1.3	1	2	3	6
PhGA(0~10スケール)	1.0±0.9	0	1	1	4	1.6±1.0	0	2	2	4
PtGA(0~10スケール)	1.2±0.8	0	1	2	3	2.2±0.8	0	2	3	6
HAQ(0~3スケール)	0.7±0.7	0	0.5	0.5	3	0.9±0.8	0.2	0.6	1	3

TJC : tender joint count(圧痛関節数), SJC : swollen joint count(腫脹関節数), PhGA : physician global assessment(医師総合評価), PtGA : patient global assessment(患者総合評価), HAQ : health assessment questionnaire (文献²⁾より引用, 一部改変)

表 2 各寛解基準候補における X 線上の骨関節破壊予後予測

寛解基準候補	骨関節破壊非進行者の割合		陽性尤度比 (95% CI)	P
	寛解者	非寛解者		
TJC28, SJC28, CRP ≤ 1	69(34/49)	50(154/306)	2.0(1.1-3.6)	0.01
TJC28, SJC28, CRP, PhGA ≤ 1	76(26/34)	51(162/320)	2.9(1.3-6.2)	0.004
TJC28, SJC28, CRP, PtGA ≤ 1	77(23/30)	51(165/325)	2.9(1.3-6.6)	0.006
TJC28, SJC28, CRP, pain ≤ 1	74(23/31)	51(165/324)	2.6(1.2-5.6)	0.01
TJC28, SJC28, CRP, PhGA, PtGA ≤ 1	77(20/26)	51(168/328)	2.9(1.2-7.2)	0.01
TJC28, SJC28, CRP, PhGA, pain ≤ 1	77(20/26)	51(168/328)	2.9(1.2-7.2)	0.01
TJC28, SJC28, CRP, PtGA, pain ≤ 1	76(22/29)	51(166/326)	2.8(1.2-6.4)	0.001
TJC28, SJC28, CRP, PhGA, PtGA, pain ≤ 1	76(19/25)	51(169/329)	2.8(1.1-6.8)	0.02
DAS28-ESR < 2.6	60(21/35)	59(93/157)	1.0(0.6-1.9)	0.93
DAS28-ESR < 2.0	70(7/10)	59(107/182)	1.6(0.4-6.0)	0.48
SDAI ≤ 3.3	77(27/35)	59(161/319)	3.0(1.4-6.4)	0.003
CRPなしの定義(実地向け)				
TJC28, SJC28, PhGA, PtGA ≤ 1	75(24/32)	51(167/326)	2.6(1.2-5.7)	0.01
TJC28, SJC28, PtGA ≤ 1	75(27/36)	51(164/323)	2.6(1.3-5.4)	0.007
CDAI ≤ 2.8	75(27/36)	51(164/322)	2.6(1.3-5.4)	0.006

骨関節破壊非進行は、ベースラインから12か月目と24か月目の間のΔSharp/van der Heijdeスコア ≤ 0と定義した。(文献²⁾より引用, 一部改変)

based definition), および複合的疾患活動性指標 (composite disease activity indices) による既存の寛解基準について検証を進めることとした^(注1).

3. 予後予測の妥当性からの検討

“寛解” と考える患者には、より良好な“結果” がもたらされるという考えのもと、各寛解基準候補における X 線上の骨関節破壊変化(表 2)お

よびHAQ変化について検証した。その結果、各 Boolean寛解基準候補およびSDAI寛解基準(≤ 3.3), CDAI寛解基準(≤ 2.8)を満たす患者では、各非寛解者に比べ、骨関節破壊非進行例(定義については表 2 参照)の割合が有意に多かったが、DAS28-ESRにおいては、通常の寛解基準(<2.6)より厳しく評価しても(<2.0), 骨関節破壊を有意に抑制できていなかった。一方、HAQにおいてはどの寛解基準を用いても、非寛解者に対して有意なHAQ悪化抑制効果が確認された。以上

[注 1] Boolean : 簡単にいえば、複数の項目からなる結果を真か偽かの二者択一で判断すること。

表3 各寛解基準を満たす患者における残りの項目の表面的妥当性

寛解基準候補	TJC28		SJC28		CRP		PhGA		PtGA		痛み	
	90%	最大	90%	最大	90%	最大	90%	最大	90%	最大	90%	最大
TJC28, SJC28, CRP \leq 1	1	1	1	1	0.6	1	2	6	4	8	4	8
TJC28, SJC28, CRP, PhGA \leq 1	1	1	1	1	0.6	1	1	1	2	7	2	8
TJC28, SJC28, CRP, PtGA \leq 1	1	1	1	1	0.6	1	2	2	1	1	2	3
TJC28, SJC28, CRP, pain \leq 1	1	1	1	1	0.6	1	2	4	2	6	1	1
TJC28, SJC28, CRP, PhGA, PtGA \leq 1	1	1	1	1	0.7	1	1	1	1	1	1	3
TJC28, SJC28, CRP, PhGA, pain \leq 1	1	1	1	1	0.7	1	1	1	1	5	1	1
TJC28, SJC28, CRP, PtGA, pain \leq 1	1	1	1	1	0.7	1	1	2	1	1	1	1
TJC28, SJC28, CRP, PhGA, PtGA, pain \leq 1	1	1	1	1	0.7	1	1	1	1	1	1	1
DAS28-ESR $<$ 2.6	2	7	4	21	0.7	2.5	2	5	3	8	2	10
DAS28-ESR $<$ 2.0	0	3	2	6	0.7	2.5	2	3	2	4	2	4
SDAI \leq 3.3	1	2	1	2	0.7	2.7	2	2	1	2	1	3

(文献²⁾より引用, 一部改変)

より, DAS28-ESRによる寛解基準は, HAQの悪化には影響を及ぼさないものの, 骨関節破壊の進展防止には不十分なものであると考えられた。

4. 表面的妥当性の検討

各寛解基準を満たす患者における残りの項目の表面的妥当性について検証した(表3)。その結果, DAS28-ESRでは厳しい基準(<2.0)を用いたとしても, 評価項目ごとの寛解基準(1以下)を満たさない症例が多いことが明らかとなった。

5. 寛解基準の選定

ここまでの作業を踏まえ, 委員会は2つのグループに分かれて協議した上で投票を行った結果, 「TJC(28関節評価), SJC(28関節評価), CRP(mg/dl)およびPtGA(0~10スケール)がすべて1以下」とするBoolean寛解基準と, SDAI(≤ 3.3)による寛解基準の両者が選定された。また, 日常診療では検査データの結果がすぐには得られない場合もあるため, 日常診療における寛解基準として, 「TJC28, SJC28, PtGAがすべて1以下」とするBoolean寛解基準と, CDAI(≤ 2.8)による寛解基準の両者が選定された(DAS28の算出に必須であった計算機は不要となった)。

新寛解基準(案)の問題点と リウマチ性疾患データベースNinJaを 用いた実臨床での検証

1. 28関節評価は妥当なのか?

以上のように, 28関節評価法を用いた寛解基準が選定されたのだが, “寛解”を定義するにあ

たり28関節だけの評価でいいのだろうか? この点は原著²⁾においても問題点としてあげられ, 過去の研究成果を引き合いに出して以下のように議論されている。①28関節評価で圧痛あるいは腫脹関節を認めない患者で, 足関節やMTP(metatarsophalangeal)関節に圧痛あるいは腫脹を認めるのは10%未満であり, それらの患者のPtGAは有意に高い³⁾, ②28関節評価では寛解だが28関節以外の関節に活動性病変がある患者のPtGAは, 28関節評価で寛解でない患者のPtGAと同等である⁴⁾, ③「68関節評価で寛解」患者と「28関節評価で寛解」患者の2年後の構造的寛解者(Sharp score上の進行なし)の割合に差はない(80% vs. 79%)²⁾, ④同様にHAQ寛解の割合も差はない(90% vs 89%)²⁾。以上より, 28関節以外の関節評価はPtGAが補完しうる可能性が高く, 構造的かつ機能的評価の面でも68関節評価と遜色ないことから, 28関節評価による問題は少ないと結論づけている。

2. PtGAは本当に28関節以外の関節評価を補完しうるのか?

上記のデータはいずれも臨床試験の結果を用いて検証されたもので, 実地での検証ではない。そこで, まず, 「PtGAは28関節以外の評価を補完しうるのか?」という問題について, リウマチ性疾患データベースNinJaの2009年度のデータを用いて検証してみた⁵⁾。28関節評価でのTJCおよびSJC, CRP(mg/dl)がいずれも1以下である2,225例の患者において, 68関節評価においてTJCもしくはSJCが2以上あった患者は292例(13.1%),

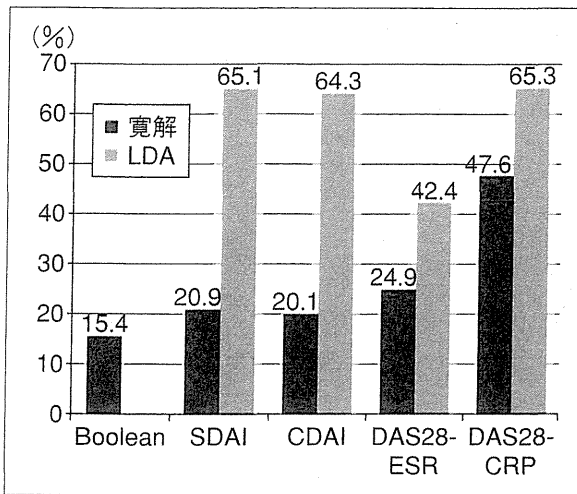


図1 各評価基準による、寛解および低疾患活動性 (low disease activity ; LDA)達成者の割合

このうちPtGA \leq 1であった患者が52例(17.8%)いた。以上のような患者の割合は前述の報告(10%未満)よりも明らかに多く³⁾、実地のデータでは、PtGAが必ずしも28関節以外の評価を補完しうるとは言い難い結果であった。

3. 従来のゴールドスタンダードであるDAS28-ESR寛解との比較

同じくNinJa2009のデータを用い、これまで主に使用されていたDAS28-ESR寛解(<2.6)と、Boolean寛解(TJC, SJC, CRP, PtGA \leq 1), SDAI寛解(\leq 3.3), CDAI寛解(\leq 2.8)とを比較してみた(図1)⁵⁾。それぞれの寛解基準を満たす割合はBooleanで15.4%, DAS28-ESRで24.9%(参考: DAS28-CRPでは47.6%), SDAIで20.9%, CDAIで20.1%となり、Booleanの寛解基準が最も厳しいものだった。しかし、DAS28-ESR寛解者の47.5%しかBoolean寛解を満たしていなかった一方で、Boolean寛解者の23.4%はDAS28-ESR寛解を満たしておらず、それぞれに一律の“寛解”集団を評価しているわけではないことは明らかだった。DAS28-ESR寛解でBoolean寛解を満たさない732例をみると、517例(70.6%)はPtGA \leq 1を満たさないためだけでBooleanの基準を満たしていなかった。

本筋とは外れるが、“低疾患活動性(low disease activity ; LDA)”基準についても検討したところ、同基準を満たす患者の割合は、DAS28-ESR(\leq 3.2)で42.4%, SDAI(<11)で65.1%, CDAI(<10)で64.3%と寛解基準と同様の傾向を示したが、

表4 Boolean寛解者の男女別比較

	男性 n=191	女性 n=675	P
ESR(mm/hr)	16.9[16.3]	22.2[16.3]	<0.0001
CRP(mg/dl)	0.25[0.21]	0.20[0.20]	0.008
TJC28	0.14[0.34]	0.16[0.37]	n.s.
SJC28	0.14[0.34]	0.19[0.39]	n.s.
TJC68	0.20[0.46]	0.31[0.78]	0.014
SJC66	0.22[0.74]	0.27[0.60]	n.s.
PtGA	0.37[0.35]	0.40[0.33]	n.s.
DAS28-ESR	1.83[0.75]	2.17[0.63]	<0.0001
DAS28-CRP	1.52[0.33]	1.50[0.36]	n.s.
SDAI	1.39[1.06]	1.51[1.16]	n.s.
CDAI	1.14[1.01]	1.31[1.10]	0.045

平均値[SD]. Student's t-testにより有意差検定を行った。(文献⁵⁾より引用、一部改変)

DAS28-CRP(\leq 3.2)でも65.3%とSDAI, CDAIと同レベルの結果であった(図1)。すなわち、寛解基準とは異なり、SDAI, CDAIにおけるLDA基準はDAS28-CRPと変わらない程度の緩いものであることを知った上で疾患活動性を評価する必要がある。

4. ESR評価からCRP評価への移行に伴う疾患活動性評価上の変化

これまでの寛解評価に用いられていたDAS28-ESRは炎症マーカーとしてESRを用いていた。ESRは性別、貧血の有無、高ガンマグロブリン血症の有無など、さまざまな要因に影響されることが知られており、RAの疾患活動性を正確に反映しているとは言い難かった面もある。今回の寛解基準(案)として示されたBoolean基準およびSDAIには、炎症マーカーとしてESRではなくCRPが採用されているが、評価の上で変化があるのだろうか? NinJa2009のデータを用いて“男女別”の切り口で解析してみた(表4)⁵⁾。Boolean寛解を満たした男性(191例)と女性(675例)を比較すると、TJC(28), SJC(28), PtGAに有意差はないものの、ESRは女性、CRPは男性で有意に高かった。各種疾患活動性指標をみると、DAS28-ESR, CDAIは女性で有意に高く、DAS28-CRP, SDAIは同等であった。解釈は難しいが、同等の関節所見や患者評価の場合、従来のESR評価は女性に対してより厳しい評価を下していたのではないかと推測される。CRP評価によりその不公平性が縮小される可能性があるのではないだろうか。

5. SDAI寛解とCDAI寛解の比較

SDAIとCDAIは、絶対値に関しても、変化量に関しても非常に高い相関を示すことが知られている⁶⁾。寛解基準に関しても、SDAI寛解の92.8%はCDAI寛解を満たし、CDAI寛解の96.3%はSDAI寛解を満たす⁵⁾。両者間における寛解評価の不一致率は非常に少なく、SDAIをCDAIで代用する“日常診療における寛解基準(案)”に関して大きな問題は無いものと思われる。

まとめ

原文のタイトルにもあるように、この寛解基準はprovisional(仮の、暫定的な)definitionであり、原著でも実地における検証が必要であると述べられている²⁾。評価法の利便性が向上し(計算機は不要となった)、ESR評価でみられていた不公平性も是正される可能性がある一方で、患者自身の評価(PtGA)は妥当なのか? 必要なのか? 4つ示された寛解基準のどれを使用すればいいのか? など、まだまだ検証を要することが少なくない。数年後には違う基準となっている可能性もあるが、当面は今回の新寛解基準(案)を使用せざるを得ないのだろう。

謝辞：本論文作成にあたりいろいろとご助言いただきました、西野仁樹先生(西野整形外科・リウマチ科)に深謝いたします。

文 献

- 1) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 631.
- 2) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 404.
- 3) Kapral T, Dernoschnig F, Machold KP, et al. Remission by composite scores in rheumatoid arthritis : are ankles and feet important? *Arthritis Res Ther* 2007 ; 9 : R72.
- 4) Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, et al. Twenty-eight-joint counts invalidate the DAS28 remission definition owing to the omission of the lower extremity joints : a comparison with the original DAS remission. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 637.
- 5) Matsui T, Kuga Y, Nishino J, et al. Evaluation of new remission criteria for rheumatoid arthritis [abstract]. *Mod Rheumatol* 2011 ; Suppl : S231.
- 6) Matsui T, Kuga Y, Nishino J, et al. Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2011 ; 21 : 134.

* * *

For reprint orders, please contact reprints@expert-reviews.com

EXPERT
REVIEWS

Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry

Expert Rev. Clin. Immunol. 8(5), 455–465 (2012)

Yukihiko Saeki^{*1},
Toshihiro Matsui²,
Koichiro Saisho³ and
Shigeto Tohma²

¹NHO Osaka Minami Medical Center,
2-1 Kidohigashi-machi,
Kawachinagano City,
Osaka 586-8521, Japan

²NHO Sagami Hospital,
Kanagawa, Japan

³Department of Orthopedics,
NHO Miyakonojo Hospital,
Miyazaki 885-0014, Japan

* Author for correspondence:

Tel. +81 721 53 5761

Fax: +81 721 53 8904

saekiy@ommc-hp.jp

In this review, recent changes in both treatments and outcomes of rheumatoid arthritis (RA) in Japan were analyzed by viewing the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net, one of the largest clinical databases for RA patients in Japan. Regarding drug therapy, the use of methotrexate has been continuously increasing and has established a place as an anchor drug in the treatment of RA among other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs; however, the dosage used is still significantly less compared with that of western countries. In addition to methotrexate, the use of tacrolimus has increased gradually. The most prominent observed change is a rapid increase in the use of biologics, which rose to stardom in the treatment of RA in Japan and western countries. These changes in drug therapy could allow us to control RA disease activity more tightly. In line with this, the outcomes of patients with RA in Japan have been improving continuously, both clinically and functionally. Subsequently, the use of both NSAIDs and corticosteroids has decreased. In addition, overall rates of joint operations related to RA have also decreased; in particular, a significant decrease was noticed in the incidence of joint replacement and synovectomy. Overall, the trends in treatments and subsequent outcomes for RA in Japan have exactly followed those seen in western countries.

KEYWORDS: clinical database • Japan • NinJa • outcomes • rheumatoid arthritis • treatments

Rheumatoid arthritis (RA) is a common chronic inflammatory disease that has a wide variety in disease severity and clinical course [1]. Although the causes of RA remain unclear, its pathogenesis has been recently elucidated. As a result, therapies targeted to the key players in the pathogenesis, such as inflammatory cytokines and T or B lymphocytes, have been realized. In particular, the development of targeted biologics [2] and an acceptance of methotrexate (MTX) as an anchor drug [3] have considerably changed the paradigm of the treatment of RA [4–6]. These changes in the treatment of RA brought marked improvements in outcomes. Today, achievement of remission as a therapeutic goal is becoming a possibility [7].

In order to analyze the movement of clinical practices in patients with RA in Japan, the clinical database 'National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan' (NinJa) registry has recently been established. The NinJa registry is now one of the largest registries of Japanese RA patients, and consists of the clinical data of 7254 patients with RA in 2010 [8–12]. In this

review, the recent changes in both treatments and outcomes of RA in Japan were analyzed by viewing the NinJa in a pure observational study manner.

What is the NinJa registry?

The NinJa registry, established in 2002, is supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of the Japanese Government and the National Hospital Organization. The NinJa registry is now one of the largest registries of patients with RA in Japan and it consists of clinical data of 7254 patients from more than 30 hospitals, mainly belonging to the National Hospital Organization in 2010. The number of registered patients actually corresponds to approximately 1% of the total number of patients with RA in Japan. The NinJa as the largest registry may represent the trends in Japan at some level but not completely. All registered patients were diagnosed with RA by individual physicians according to the standard diagnostic criteria for RA [13,14]. As shown in Box 1, the contents of the NinJa database mainly include

Box 1. The representative contents of the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan registry.

- **Patient's profiles:** age, sex, date of onset, stage and class of the disease (according to Steinbrocker's criteria)
- **Use of drug:** kinds and dosage of antirheumatic drugs (nonbiologic DMARDs, biologics, corticosteroids and NSAIDs)
- **Incidence of hospital admission:** times and reasons/causes (including for surgical operations), operations: sites and procedures
- **Assessments of disease activity:** tender joint counts, swollen joint counts, CRP, ESR, global assessment of physicians and patients (VAS) and mHAQ

Data of the registered patients are accumulated every year.

CRP: C-reactive protein; DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; mHAQ: Modified health assessment questionnaire; VAS: Visual analog scale.

the following: patient's profiles (age, sex, date of onset, stage and class of the disease as measured by Steinbrocker's criteria etc); usage of drugs (both particular drugs and dosage, including biologics); incidence of hospital admission (including both times and reasons and including admission for surgical operations); assessments of disease activity (numbers of tender and swollen joints, both physician's and patient's visual analog scales for global assessments, erythrocyte sedimentation rate [ESR], C-reactive protein [CRP], modified health assessment questionnaire [mHAQ] and so on). By using data from the NinJa, disease activity score 28 ESR (DAS28-ESR) [15], simplified disease activity index (SDAI) [16] and clinical disease activity index (CDAI) [17] could be calculated every year. Once registered, the data of every patient have been continuously renewed every year. As the NinJa is an open prospective cohort, the annual data are not obtained completely from the same population. Approximately 85% of

biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Second, the use of biologics has become popular in Japan and western countries [18]. These two changes enable tighter control of disease activity. As a result, the clinical outcomes of RA patients have been improving consistently, both clinically and functionally, which is described in the 'Outcomes' section. Subsequently, the use of both NSAIDs and corticosteroids have decreased evidently.

Nonbiologics (DMARDs)

In Japan, MTX was officially approved for an antirheumatic drug in 1999, with almost a decade delay compared with that in western countries [19]. Furthermore, until 2010, the dosage had been restricted with an upper limit of 8 mg/week. In 2011, the increase in dosage of MTX was approved with an upper limit of 16 mg/week by the Japanese Government. In 2003, MTX was used less, whereas

the registered patients have been followed continually in the next year. By viewing the NinJa, it is possible to verify the trends of treatments and outcomes of patients with RA in Japan by both cross-sectional and longitudinal analyses.

Changes in drug therapy

The changes in drug therapy from 2003 to 2010 are shown in FIGURE 1. There were two main changes in the past decade. First, the use of MTX has increased consistently, and as such it has established a place as an anchor drug among non-

biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Second, the use of biologics has become popular in Japan and western countries [18]. These two changes enable tighter control of disease activity. As a result, the clinical outcomes of RA patients have been improving consistently, both clinically and functionally, which is described in the 'Outcomes' section. Subsequently, the use of both NSAIDs and corticosteroids have decreased evidently.

In 2010, the usage of nonbiologic DMARDs, as measured in the NinJa registry, was as follows: MTX in 58.3%, SASP in 13.8%, BUC in 11.2%, gold sodium thiomalate in 1.9%, mizoribine in 1.2%, leflunomide in 0.8%, auranofin in 0.5%, actarit in 0.5%, D-penicillamine (D-PC) in 0.5% and others.

Thus, by 2010, both usage and mean dosage of MTX had increased consistently and reached 58.3% and 7.1 mg/week, respectively (compared with 36.7% and 5.8 mg/week, respectively, in 2003). With regards to safety issues, neither frequency nor severity of the adverse reactions, such as hepatotoxicity and leucopenia, seemed to

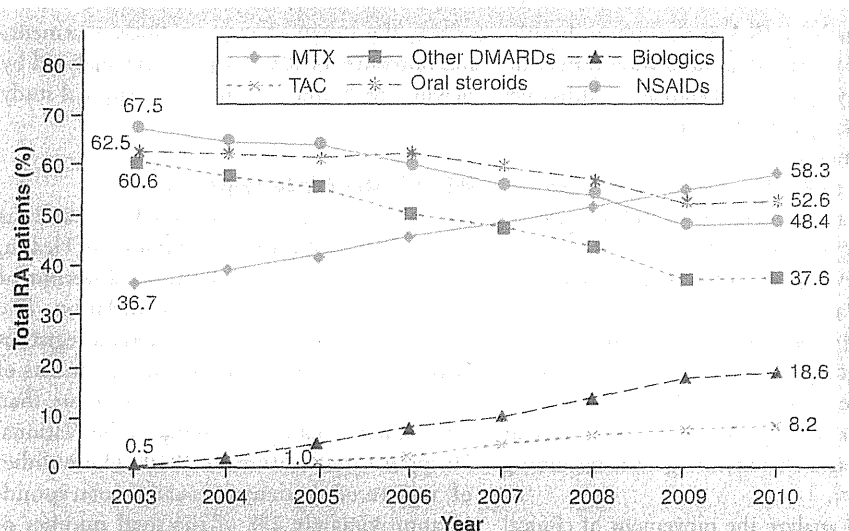


Figure 1. Changes in drug therapy. The use of MTX has increased consistently between 2003 and 2010. Conversely, the use of other DMARDs except TAC has decreased, including oral steroids and NSAIDs. A rapid increase has been seen in the use of biologics. Number of patients/year: 2799 in 2002, 4026 in 2003, 3880 in 2004, 4230 in 2005, 5176 in 2006, 5543 in 2007, 6390 in 2008, 7085 in 2009 and 7254 in 2010. DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug; MTX: Methotrexate; RA: Rheumatoid Arthritis; TAC: Tacrolimus.

be correlated with dosage of MTX as reported in another large Japanese RA registry, Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis [20].

By contrast, the overall use-rate of other nonbiologic DMARDs remarkably decreased from 60.6 to 37.6% in the period of 2003–2010. Individually, the use-rate of SASP has not been changed (approximately 16%; in Japan, the upper limit of SASP dosage is 1000 mg/day, corresponding to a half dose in western countries). A dramatic decrease was seen in the use-rate of gold sodium thiomalate, from 10.7 to 2.3% in the period from 2003 to 2010.

BUC, *N*-(2-mercapto-2-methylpropanoyl)-L-cysteine, is popularly used for RA in Japan [21] and Korea, but not in western countries. This agent has a similar molecular structure to that of D-P with two SH residues. The use-rate of BUC also decreased from 20.3 to 13.8% during the 2003–2010 period. On the other hand, the use of tacrolimus (TAC) has increased gradually and its use-rate was raised up to 8.2% in 2010. The upper limit dosage of TAC has been approved at 3 mg/day in Japan (mean dosage: 1.77 ± 0.76 mg/day). It has been used most frequently at 1.0 mg/day (29.0%), followed by 2.0 mg/day (26.1%), 3.0 mg/day (18.9%), 1.5 mg/day (17.7%), 0.5 mg/day (4.2%) and 2.5 mg/day (4.0%). TAC was preferably used in combination with other DMARDs in Japan, especially 43.0% concomitant with MTX in 2010. TAC is relatively expensive and the cost of TAC of 3 mg/day use is close to those of biologics. This may be one of the reasons why TAC is used at a lower dose in combination with other nonbiologic DMARDs, especially MTX.

When the dosages of nonbiologic DMARDs are discussed, the build and stature should be considered. In FIGURE 2, height, weight and BMI in the Ninja cohort are shown.

Biologics

The approval of biologics in Japan was delayed by almost half a decade as compared with western countries. Infliximab (IFX) [22] was first approved in 2003 as a biologic antirheumatic drug in Japan, followed by etanercept (ETN) in 2005 [23], tocilizumab (TCZ) [24] and adalimumab (ADA) in 2008, abatacept (ABT) in 2010 and golimumab in 2011. ETN is used most frequently in 44.8%, followed by IFX in 22.8%, TCZ in 16.3%, ADA in 12.6% and ABT in 2.5% of patients. In Japan, biologics tend to be used more preferentially in younger patients. In 2010, biologics were used in 40.2% of patients of younger than 30 years, 31.6% of patients in their 30s (individuals aged 30–39 years), 27.6% of those in their 40s (40–49 years old), 20.4% of those in their 50s (50–59 years old), 19.4% of those in their 60s (60–69 years old), 13.0% of those in their 70s (70–79 years old) and 9.1% of patients older than 80 years of age.

There are some characteristics in the use of each of the biologics. Regarding concomitant nonbiologic DMARDs, 66.9% of the patients were treated with biologics that were used along with MTX (referred as bio-MTX), 7.2% with other nonbiologic DMARDs and 25.9% without any DMARDs (referred as biomono). Individually, bio-MTX was 99.0% (biologics alone 0.7%) in IFX, 76.0% (15.8%) in ADA, 59.9% (29.9%) in ETN, 34.5% (62.7%) in TCZ and 68.7% (25.0%) in ABT.

Infliximab

As described previously, IFX is the first biologic approved for RA in Japan [22]. The use-rate of IFX among biologics has been decreasing gradually year by year after other biologics were approved: 100% in 2003, 100% in 2004, 53.7% in 2005, 47.0% in 2006,

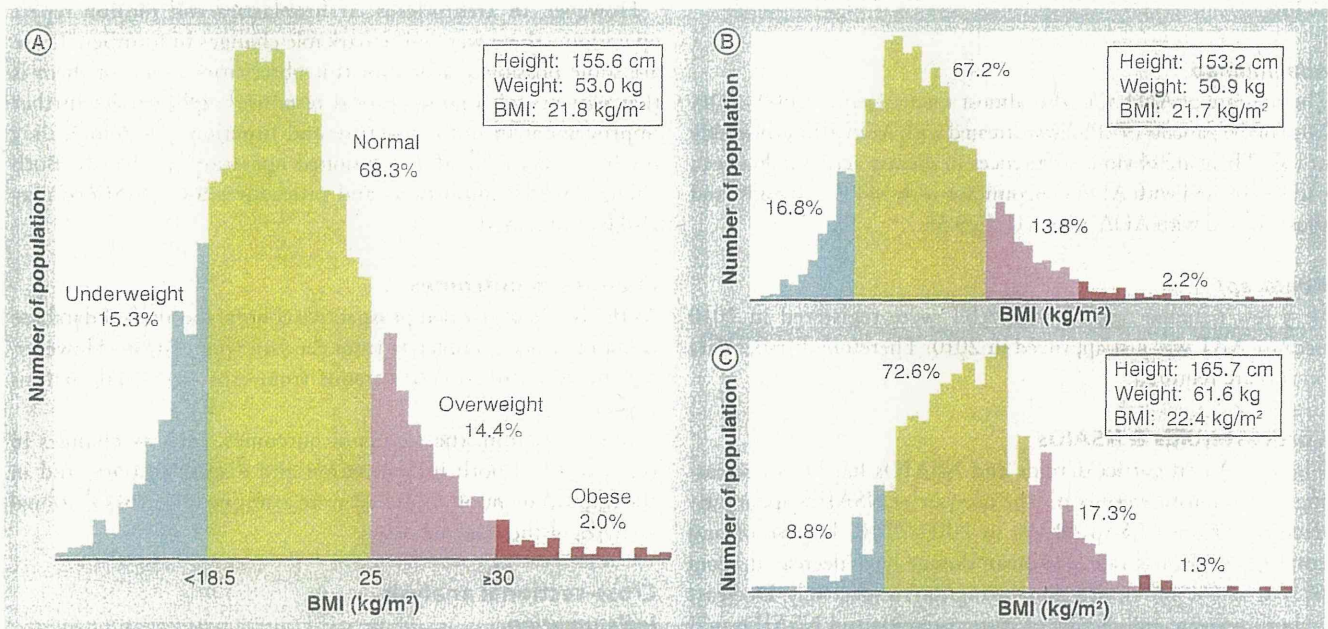


Figure 2. Height, weight and BMI in the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan cohort. (A) General population; (B) Female; (C) Male.

36.9% in 2007, 27.0% in 2008, 24% in 2009 and 22.8% in 2010. In 2011, increase of IFX dosage and shortening of the infusions' interval were officially approved in Japan [25].

Etanercept

ETN was the most frequently used biologic in 2010. The percentage of patients treated with low-dose ETN (≤ 25 mg/week) has increased from 31.8 to 38.1% in all of the patients treated with ETN during 2009–2010. MTX was used concomitantly in 56.3% of the patients, and the mean dosage of MTX was 7.1 mg/week. The disease activity of patients treated with low-dose ETN (≤ 25 mg/week) tended to be lower than in those with standard-dose ETN (50 mg/week) CDAI: low-dose vs standard dose, 8.3 vs 9.4 ($p = 0.068$). The patients treated with low-dose ETN were more frequent in both younger (younger than 30 years of age, 46.7%) and elderly groups (older than 70 years of age, 48.9%). The reasons for this might include its costs and the risk of infections. However, it should be noted that low-dose ETN had been clearly shown not to be as effective as standard-dose ETN in preventing joint damage by an earlier US registration trial [26].

Tocilizumab

The use-rate of TCZ was almost unchanged in 2009–2010. TCZ has some unique characteristics compared with other biologics. In Japan, TCZ is preferentially used alone (monotherapy), but not in combination with any nonbiologic DMARDs (TCZ monotherapy, 62.7%). The mean disease activity of the TCZ monotherapy patients tended to be lower than that of TCZ concomitant therapy patients as CDAI equals 9.7 and 10.6, respectively. Thus, TCZ has been preferentially used alone in patients who are less sick, especially those who were unlikely to tolerate MTX.

Adalimumab

The use-rate of ADA was also almost unchanged in 2009–2010. Most of the patients (97.1%) were treated with ADA 40 mg/biweekly or less. There are obvious differences in disease activities between patients treated with ADA concomitant with MTX (7.6 ± 6.8) and those treated with ADA alone (11.3 ± 9.3).

Abatacept

Very few patients treated with ABT were registered in 2010 because ABT was just approved in 2010. Therefore, further data on this are required.

Corticosteroids & NSAIDs

The use of oral corticosteroids and NSAIDs has been decreasing continuously every year. The use-rate of NSAIDs apparently decreased from 67.5 to 48.4% in 2003–2010. In case of oral corticosteroids, use-rate and mean dosage have decreased, from 62.5 to 52.6% and from 5.2 to 4.3 mg/day, respectively. Decrease in both use-rate and dosage of corticosteroids and NSAIDs may be mainly due to recent progress of drug therapy, such as the use of MTX as an anchor drug and the advent of biologics.

Changes in joint surgery

In the NinJa, all occurrences of joint operations related to RA, such as joint replacement (primary), arthrodesis, arthroplasty, synovectomy and tendon repair, and their operative procedures and sites in the registered patients have been collected every year and accumulated (FIGURE 3). In 2003–2010, the incidence of overall joint operations related to RA (total RA-Ops) changed from 8114 to 4852 per 100,000. Individually, between 2003 and 2010, the incidence of joint operations changed as follows: total joint replacement: 4814–2454 per 100,000, arthrodeses: 323–358 per 100,000, arthroplastis: 1117–1034 per 100,000, synovectomy: 794–303 per 100,000 and tendon: 1060–1010 per 100,000. Thus, the total RA-Ops showed a significant decrease continuously between 2003 and 2010.

In total joint replacement surgery, the incidence of total knee replacement has particularly decreased. These trends were similarly observed in western countries [27–29]. The reasons for decrease of total RA-Ops may be mainly due to recent progress or improvement of drug therapy, such as the use of MTX as an anchor drug and the advent of biologics in the treatment of RA.

In fact, the decrease of total RA-Ops seemed to be in parallel with the increase of patients treated with MTX (referred to as main-MTX patients) and biologics (referred as Bio patients) (FIGURE 3). However, there might be some other potential factors to be considered. First, prevention of bone-joint destruction could improve or maintain the functions of upper extremities, and might result in unloading the lower extremities, including the knee. So, the number of total joint replacements, especially total knee replacement, has decreased continuously. Second, patients with good clinical response might be expected to stop progression of bone-joint destruction, and thus postpone the surgical treatments.

However, in arthrodeses, arthroplasties and tendon repair operations, there were no remarkable changes in number. There are some possible reasons for this observation. One of them is that patients with good clinical response might expect further improvement in both structure and function. Therefore, they might undergo the aforementioned operations positively. Both changes in the indications and procedures for operations may also be influential.

Changes in outcomes

As the NinJa is an open prospective cohort, the annual database is not obtained completely from the same population. However, it is meaningful to verify trends from cross-sectional analysis annually.

In this section, the trends of outcomes, such as changes in the control of both inflammation and disease activity, and in the improvement of disability, were examined by cross-sectional analyses of the NinJa (FIGURE 4).

Cross-sectional analysis

Inflammation

The degree of inflammation is representatively indicated by serum CRP levels (FIGURE 4A). CRP was measured using high-sensitivity

CRP – the latex fixation test (Denka Seiken, Tokyo, Japan; cutoff value: 0.3 mg/dl). The number of patients with low CRP levels has apparently increased every year. In 2010, more than 60.8% of the patients showed CRP levels within the normal range. Thus, the control of inflammation in Japanese RA patients has greatly improved in this decade. Reasons for this may be mainly due to recent progress of drug therapy, such as the use of MTX as an anchor drug and the advent of biologics, which enables us to control disease activity more tightly. In addition, the improvement of control of inflammation might bring about a decrease of oral corticosteroid use both in rate and dose.

Disease activity

The disease activity level was assessed by DAS28-ESR (FIGURE 4B), SDAI (FIGURE 4C) and CDAI (FIGURE 4D). In DAS28-ESR, a continuous improvement has been observed every year between 2004 and 2010. Of the patients, 28.1% achieved a remission state (DAS28-ESR <2.6) in 2010, although half the population were still showing moderate or high disease activity. DAS28-ESR has been used commonly as a tool to measure disease activity [15]. Both SDAI and CDAI have been reported as a more simple and more convenient composite measure for disease activity [16,17], and they are correlated with DAS28-ESR [30]. In fact, the tendencies in changes of disease activity in both SDAI and CDAI were similar to that in DAS28-ESR. However, the rate of remission was lower than that in DAS28-ESR, suggesting more stringent criteria for remission, as previously reported [31]. Conversely, the rate of low disease activity in SDAI and CDAI was higher compared with that in DAS28-ESR.

Recently, it has been recommended that tight control of disease activity targeting 'remission' or 'low disease activity' is achieved by following the 'Treat-to-Target' strategy [32]. Although which composite measure is the most suitable tool to carry out a tight control has not been concluded, DAS28-ESR, SDAI and CDAI were shown to be well correlated with each other in the NinJa [12]. Whatever composite measure is used, imaging data should be carefully followed in parallel, in order to prevent the progression of joint destruction.

Modified health assessment questionnaire

The rate of functional remission indicated by mHAQ (≤ 0.5) has also been gradually increasing every year, and has reached approximately 65% of the total patients in 2010 (FIGURE 4E). The consistent improvement in mHAQ seems to be in parallel with that in DAS28-ESR.

The aforementioned results in outcomes were actually obtained by a cross-sectional analysis in the NinJa. The annual data are

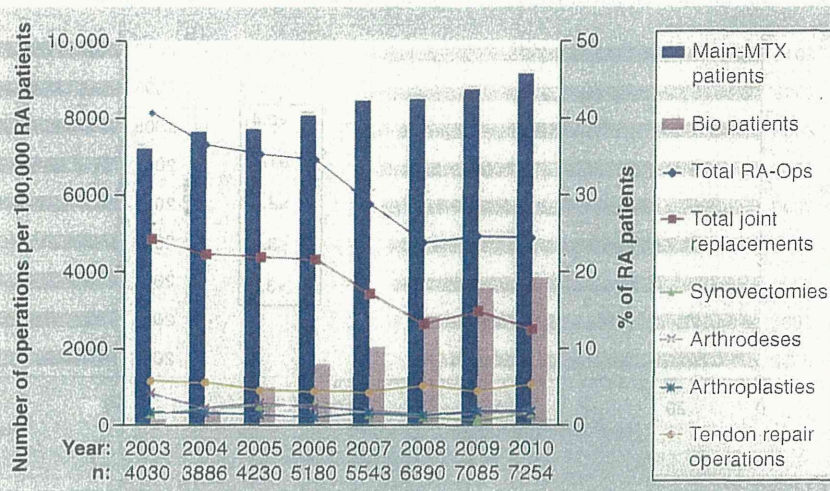


Figure 3. Changes in joint surgery. Total number of joint operations related to RA has apparently decreased; a significant decrease has especially been seen in the incidence of total joint replacements as well as synovectomies in 2003–2010. However, in arthrodeses, arthroplasties and tendon repair operations, there were no remarkable changes in the number. Bio patients: patients treated with a kind of biologics; Main-MTX patients: patients treated with MTX concomitant with or without other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. MTX: Methotrexate; RA: Rheumatoid arthritis; RA-Ops: Overall joint operations related to RA.

not obtained from exactly the same population, because it is an open prospective cohort. Loss during follow-up could be a concern regarding interpretation of the results, and this is the potential weakness and limitation that is seen in an open cohort observation study such as this. However, this does not explain the improvement of clinical outcomes by selecting less-sick patients, because this study is a pure open large-scale cohort study without any interventions.

Longitudinal analysis

Although the data were not obtained from exactly the same population, some patients have been registered continuously. Therefore, it is possible to carry out a longitudinal analysis by collecting and accumulating annual data from the same patients, although this might be one of the limitations of this observation study that uses an open cohort.

Next, the changes of disease activity indicated by DAS28-ESR, their individual components, CRP, mHAQ and stages of disease (indicated by the Steinbrocker's criteria) are discussed from a longitudinal viewpoint (FIGURE 5). In the NinJa, the data of 1269 patients (female: 1087 [85.7%]; male: 182 [14.3%]), who could be followed reliably without loss of data were collected and accumulated continuously for 5 years between 2003 and 2008. Using these data, longitudinal analyses were carried out. In 2003, their demographics were as the follows: age: 59.3 ± 11.1 years, disease duration: 13.2 ± 10.6 years, DAS28-ESR: 4.22 ± 1.37 and mHAQ: 0.66 ± 0.77 .

The changes of DAS28-ESR between 2003 and 2008 are shown in FIGURE 5A & 5B; mean (DAS28-ESR): $4.22 \rightarrow 3.79$, rate

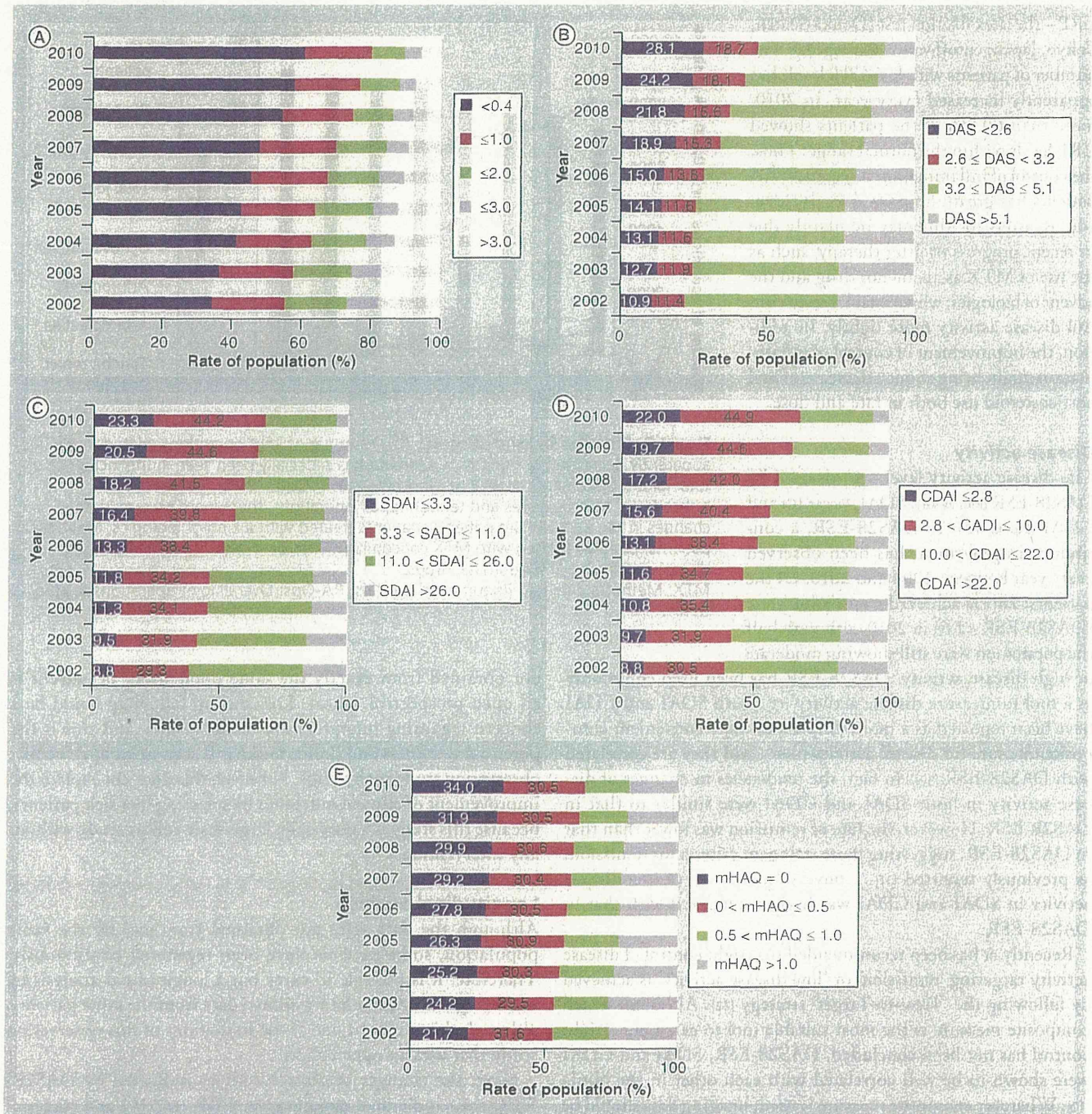


Figure 4. Changes in outcomes by cross-sectional analysis from the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan. (A) C-reactive protein (note: the unit of C-reactive protein is mg/dl), (B) DAS28-ESR, (C) SDAI, (D) CDAI and (E) mHAQ. Number of patients/year: 2799 in 2002, 4026 in 2003, 3880 in 2004, 4230 in 2005, 5176 in 2006, 5543 in 2007, 6390 in 2008, 7085 in 2009 and 7254 in 2010. CDAI: Clinical disease activity index; DAS: Disease activity score; mHAQ: Modified health assessment questionnaire; SDAI: Simplified disease activity index.

of remission (DAS28-ESR <2.6): 11.2→18.7%, rate of high disease activity (DAS28-ESR >5.1): 24.3→16.0%. The changes of the physician's global assessment value, patient's global assessment value and patient's pain assessment value are shown in FIGURE 5C; physician's global assessment value: 3.07→2.05, patient's global

assessment value: 3.76→3.47, patient's pain assessment value: 3.84→3.50, radiographic stages of disease (Steinbrocker's criteria): 2.86→3.07 (FIGURE 5D), functional stages of disease (Steinbrocker's criteria): 2.00→2.10 (FIGURE 5D) and mHAQ: 0.66→0.71 (FIGURE 5E). Obvious improvements were seen in disease activity as well as