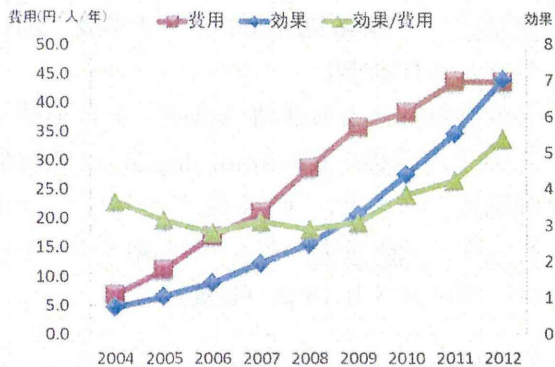


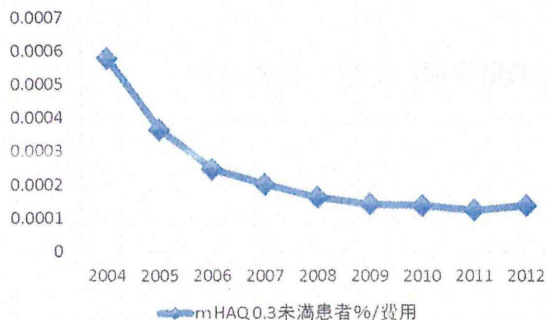
に上回っている。

図 6. 費用対効果③ (低活動性患者数/高活動性患者数を効果の指標として)



疾患活動性コントロールが改善するとともに日常生活機能も改善してきており、日常生活機能を効果とした検討も行った。mHAQ0.3未達の患者比率を効果として(効果)/(費用)を見たのが図 7 である。2009年度ごろより横ばいになってきており、2012年度はわずかながら上昇した。

図 7. 機能的に見た費用対効果の検討 (機能的患者比率を効果の指標として)



#### D. 考察および E. 結論

近年、費用対効果分析は QALY (質調整生存年) を効果として検討されることが多くなっている。しかし、この手法は 1 薬剤の費用対効果を検討するものであるため当研究のような経年的変化を検討する研究では採用するのが困難であり、従来の臨床的指標を効果とする費用対効果分析を行った。また当研究の目的は 1 薬剤の費用対効果分析のように絶対値を導き出すの解析研究ではなく、日本のリウマチ医療の実態を把握しようという観察研究であるため従来の手法を使った相対的な評価でも十分意義があると思われる。

生物学的製剤の登場以降、抗リウマチ薬の費用は直線的に増加してきたが、2012 年度にはついに DMARDs 費用が横ばいとなった。生物学的製剤の使用率の上昇は続いており、DMARDs 費用の伸びの停止は、TCZ の薬価が 25% 引き下げられた薬価改定が主な原因と考えられる。また、ETN の投与量が減少し投与患者一人あたりの費用が減少していることと投与患者一人あたりの費用が高い IFX の使用頻度が低下していることも影響していると考えられる。

一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は 2 年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も 2012 年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。

2012 年度は抗リウマチ薬の費用の伸びが止まりは前年と同様となった。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) 平瀬伸尚 渡邊秀之 合田英明 迎久美子 西川寛 有田好之 生山祥一郎 宇都宮勇人 末永康夫 急性骨髄病性白血病を合併した全身性エリテマトーデスの 1 例 九州リウマチ 第 33 巻 (1) 27-34、2013
- 2) 大塚友希実 加藤研太 宇都宮勇人 末永康夫 リウマチ性胸膜炎と気胸を合併し胸膜癒着術を施行した一例 九州リウマチ 第 33 巻 (2) 103-107 2013
- 3) 合田英明 平瀬伸尚 本村誠一 渡邊秀之 島田信治 末永康夫 迎久美子 西川寛 有田好之 塩川左斗志 西村純二 生山祥一郎 関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に対麻痺を伴う胸椎圧迫骨折で発症した骨原発性悪性リンパ腫の一例 臨床と研究 別冊 第 90 巻(10) 87(1375) - 90(1378) 2013
- 4) Rates of Serious Intracellular Infections in

Autoimmune Disease Patients Receiving Initial Glucocorticoid Therapy  
Kiyoshi Migita\*, Toru Arai, Naoki Ishizuka, Yuka Jiuchi, Yasuharu Sasaki, Yasumori Izumi, Tetsuyuki Kiyokawa, Eiichi Suematsu, Tomoya Miyamura, Hiroshi Tsutani, Yojiro Kawabe, Ryutaro Matsumura, Shunsuke Mori, Shiro Ohshima, Shigeru Yoshizawa, Kenji Kawakami, Yasuo Suenaga, Hideo Nishimura, Toyohiko Sugimoto, Hiroaki Iwase, Hideyuki Sawada, Haruhiro Yamashita, Shigeyuki Kuratsu, Fumitaka Ogushi, Masaharu Kawabata, Toshihiro Matsui, Hiroshi Furukawa, Seiji Bito, Shigeto Tohma Japanese National Hospital Organization (NHO)-EBM study group for Adverse Effects of Corticosteroid Therapy (J-NHOSAC), Meguro, Tokyo, Japan PLOS ONE | www.plosone.org November 2013 | Volume 8 | Issue 11 | e78699

【学会発表】

- 1) *Ninja* における費用対効果分析年次報告 2011～改善の持続～ 末永康夫、宇都宮勇人、松井利浩、西野仁樹、當間重人 第 57

回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 20 日(東京)

- 2) 肺浸潤影で発症し、急速に足趾壊疽を来した結節性多発動脈炎の一例 木村大作、末永康夫 第 46 回九州リウマチ学会 2013 年 9 月 8 日(佐賀)
- 3) 多変量解析による血清 MMP - 3 に影響する因子の分析—Rheumatologist は腎機能評価にシスタチン C を使うべき?— 木村大作、末永康夫 第 47 回九州リウマチ学会 2014 年 3 月 16 日 (長崎)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

【論文発表】なし

【学会発表】

- 1) *Ninja* における費用対効果分析年次報告 2010～改善の兆し?～ 末永康夫、宇都宮勇人、當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012 年 4 月 28 日(東京)
- 2) *Ninja* における関節リウマチ診療の施設間比較第 1 報 (2010) ～多様な患者背景～ 末永康夫、宇都宮勇人、當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012 年 4 月 26 日(東京)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

## 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の発症に関わる遺伝子の探索

研究分担者：古川宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター遺伝子診断・治療研究室長

研究協力者：伊藤聡, 井田弘明, 右田清志, 宇都宮勇人, 永井立夫, 岡崎優子, 岡笑美, 岡本享, 河部庸次郎, 河野肇, 角田慎一郎, 吉永泰彦, 宮下賜一郎, 橋本篤, 佐藤健夫, 山口晃弘, 市川健司, 小宮明子, 松井利浩, 松多邦雄, 森俊輔, 須田昭子, 杉井章二, 瀬戸口京吾, 西田奈央, 税所幸一郎, 千葉実行, 大橋順, 大野滋, 池中達央, 中村正, 長岡章平, 長谷川公範, 渡邊紀彦, 土屋尚之, 島田浩太, 徳永勝士, 二見秀一, 八田和大, 福井尚志, 福田孝昭, 福田互, 片山雅夫, 豊岡理人, 本多靖洋, 末永康夫, 末松栄一, 末石眞, 茂木充, 野木眞一, 有沼良幸, 廣畑俊成, 當間重人, 高岡宏和

**研究要旨：**関節リウマチ(RA)にしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は関節外病変の一つであり、予後に大きな影響を及ぼす。RA 治療ではメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤の普及により、薬剤誘発性ILDが生命予後を左右する重篤な有害事象として問題となっている。また、ブシラミンは日本でよくつかわれている抗リウマチ薬であるが、しばしば薬剤性の蛋白尿を引き起こすことが知られている。RAに合併したILDとRA患者における薬剤誘発性ILD発症とブシラミン誘発性蛋白尿発症に遺伝因子が関連するかどうかを明らかにすることを目的とする。ILDの合併と薬剤誘発性ILDの既往が明らかなRA症例についてと、ブシラミン誘発性蛋白尿の既往が明らかなRA症例について関連解析を行った。*HLA-DRB1\*04*, shared epitope (SE), *DQB1\*04*はILD発症のリスクと負の関連を示し、*DRB1\*16*, DR2 血清型 (*DRB1\*15*, *\*16*), *DQB1\*06*はILD発症と正の関連を示した。MTX単独投与または生物製剤との併用中に発症した薬剤誘発性ILDは、*HLA-A\*31:01*と関連した。ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02*と*DQB1\*04:02*とに関連した。

### E. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療はメトトレキサートをはじめとする種々の抗リウマチ薬や生物学的製剤により格段の進歩をみせており、特に関節破壊抑制効果に極めて有効な結果が報告されている。しかし、RAに合併する関節外病変の一つとして間質性肺病変(ILD)は生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。これらの新規治療薬による有害事象には皮疹・瘙痒・肝障害・腎障害・血球減少・ILD・悪性リンパ腫・口内炎・結核・帯状疱疹などがあり、これらは生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。抗リウマチ薬に伴う有害事象の遺伝要因に関する報告はほとんどない。

日本で薬剤誘発性ILDと皮膚薬剤過敏症の発症頻度が他国と比べて著しく高いことは、日本人

特有の遺伝要因の関与を示唆している。また、他の膠原病と比べてRA患者では抗リウマチ薬に伴う有害事象の頻度が高い。*HLA*と一部の薬剤有害事象との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。

### F. 研究方法

この研究は国立病院機構相模原病院および以下の施設の倫理委員会によって承認されている。姫路医療センター、別府医療センター、盛岡病院、都城病院、北海道医療センター、下志津病院、九州医療センター、嬉野医療センター、倉敷成人病センター、都立多摩総合医療センター、横浜南共済病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、長崎医療センター、熊本整形外科病院、高崎総合医療センター、新潟県立リウマチセンター、がん・感染症センター都立駒込病院、北里大学、帝京大学、松多内科医院、千葉県済生会習志野病院、勤

医協中央病院、北見赤十字病院、天理よろづ相談所病院、熊本再春荘病院、久留米大学、名古屋医療センター、下北沢病院、京都第一赤十字病院、東京大学。

本研究は、上記施設通院または入院中の、アメリカリウマチ学会分類基準を満たす RA 患者であり、かつ本研究への文書による同意が得られている患者を対象とした。RA767 例から末梢静脈血約 7mL を採取し、DNA を抽出した。全例日本在住の日本人であった。ILD 合併の有無については、画像所見から評価基準(Sagamihara Criteria)に基づいて評価を行った。アンケートによる喫煙歴・薬剤性肺炎歴・粉塵曝露歴などの臨床情報収集を行った。MTX 誘発性 ILD(MI-ILD)症例では、MTX の単独投与または生物製剤と併用されていた期間に、空咳・息切れの臨床症状、ベルクロラ音の臨床所見、びまん性 ILD の画像所見を伴っていたが、明らかな感染症と心不全は除外されている。

遺伝子タイピング

*HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1* の各遺伝子座について HLA タイピングを行った。ゲノム DNA から WAKFlow HLA タイピング試薬(湧永製薬、広島)と Bio-Plex 200 system (Bio-Rad, Hercules, CA)を用いて HLA タイピングを行った。RA480 例のゲノム DNA 検体はアジア人向け Axiom アレイ(Affymetrix, Santa Clara, CA)を用いて全ゲノム 70 万塩基多型(SNP)がタイピングされた。

統計解析

CT 所見に基づく ILD 評価基準(Sagamihara Criteria)に従って分類された ILD 合併 RA 例[ILD(+)]RA]と ILD 非合併 RA 例[ILD(-)]RA]のタイピング結果より比較して関連解析を行った。MTX 誘発性 ILD 発症 RA 例[MI-ILD(+)]と非発症 RA 例[MI-ILD(-)]のタイピング結果より、[MI-ILD(+)]対 [MI-ILD(-)]で比較して関連解析を行った。HLA は 2x2 分割表を用いた Fisher の正確確率検定で、SNP はカイ 2 乗検定で解析した。HLA アレルの多重比較は Bonferroni 法で補正した。SNP に関してはゲノムワイド関連解析(GWAS)の有意水準 P 値( $P=5.0 \times 10^{-7}$ )を基準とした。

## C.研究結果

ILD(+)]RA と ILD(-)]RA の HLA 関連解析

ILD(+)]RA では高齢であり、男性が多く、罹病期間が長く、リウマトイド因子陽性例が多い。ILD(+)]RA では *DRB1\*16* (補正後  $P$  値 [ $P_c$ ]=0.0372, OR 15.21, 95%信頼区間[95%CI] 1.82-127.01), *DQB1\*06* ( $P_c$ =0.0333, OR 1.57, 95%CI 1.14-2.17)が多く、*DRB1\*04* ( $P_c$ =0.0054, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.78), *DQB1\*04* ( $P_c$ =0.0036, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.79)が少なかった。ILD(+)]RA では DR2 血清型グループ (*DRB1\*15, \*16*,  $P=0.0020$ , OR 1.75, 95%CI 1.22-2.51)が多く、SE ( $P=0.0055$ , OR 0.66, 95%CI 0.49-0.88)が少なかった。

MI-ILD(+)]と MI-ILD(-)]の HLA 関連解析

MI-ILD(+)]55 例と MI-ILD(-)]709 例で関連解析を行った。MI-ILD(+)]群の平均年齢と標準偏差(SD)は  $69.3 \pm 8.5$  歳で、そのうち 15 例が男性、平均 MTX 投与量と SD は  $6.7 \pm 2.6$  mg/週で、平均投与期間と SD が  $3.0 \pm 4.4$  年であった。MI-ILD(-)]群の平均年齢と SD は  $63.6 \pm 11.5$  歳で 146 例が男性であった。*HLA-A\*31:01* との有意な関連が認められた( $P=8.06 \times 10^{-5}$ ,  $P_c=1.93 \times 10^{-3}$ , OR 2.97, 95%CI 1.80-4.88)。また、A19 (*A\*29\*33, \*74*)血清型グループとの関連も認めた( $P=6.47 \times 10^{-5}$ , OR 2.59, 95%CI 1.67-4.01)。

GWAS

ILD(+)]RA と ILD(-)]RA の GWAS と MI-ILD(+)]と MI-ILD(-)]の GWAS でそれぞれの最小の  $P=4.85 \times 10^{-6}$ ,  $1.76 \times 10^{-7}$  であり、GWAS の有意水準に近く、各 SNP は異なる遺伝子に位置していた。今後はこの結果から候補 SNP を選定し、high-density association mapping を行い、validation とする。

ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02* ( $P=1.09 \times 10^{-6}$ , 補正  $P$  [ $P_c$ ]= $1.96 \times 10^{-5}$ , オッズ比 [OR] 25.17, 95% 信頼区間 [CI] 7.98-79.38)と *DQB1\*04:02* ( $P=2.44 \times 10^{-5}$ ,  $P_c=2.69 \times 10^{-4}$ , OR 10.35, 95%CI 3.99-26.83)とに関連した。ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02-DQB1\*04:02* ハプロタイプ ( $P=7.65 \times 10^{-7}$ , OR 48.11, 95%CI

11.17-207.12)にも強く関連した。

#### D. 考察・結論

関節外病変を伴う RA では両方のアレルに SE を持つ例が多いと報告されているが、ILD に焦点を置いた研究は少なく、ILD(+)/RA で SE が減少していることを初めて報告した。このことは ILD(+)/RA での SE の役割は ILD(-)/RA での SE の役割とは異なっている可能性を示唆している。*DRB1\*15:02* と ILD(+)/RA の関連は報告されている。一方、*DR2(DRB1\*15, \*16)* と ILD(+)/RA との関連はこの研究で確認されている。*DRB1\*15:01* と *\*16:02* では共通のペプチドが提示されることが知られており (DENPVVHFFKNIVTPRTPP)、このことは *DR2* が ILD(+)/RA の感受性遺伝子であることの説明になる。

HLA class I と Stevens-Johnson Syndrome との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。*HLA-A\*31:01* と *B\*15:02* が carbamazepine と、*B\*58:01* が allopurinol と、*B\*57:01* が abacavir と関連している。この研究成果は *HLA-A\*31:01* が多剤感受性マーカーである可能性を示唆しているだけでなく、薬剤誘導性 ILD と Stevens-Johnson Syndrome とには共通の病因・病態がある可能性を提起している。

*HLA-A\*31:01* は優性モデルでも有意な関連を示すが ( $P=2.35 \times 10^{-4}$ ,  $P_c=5.65 \times 10^{-3}$ , OR 3.18, 95%CI 1.77-5.72)、このマーカーの特異性は 84.8%で、感度は 36.4%であった。これは臨床マーカーとしてはやや不十分なものであるかもしれないが、MI-ILD の予後が悪く、生命予後に関わる重篤な有害事象であることを考えると、その予防はきわめて重要である。今後の GWAS の結果から得られる更なるマーカーと組み合わせにより精度の高い予防マーカーを作成すれば、臨床応用にも耐える可能性がある。*A\*31:01* のアレル頻度は日本人で高いことが知られている。一方、*A\*31:01* は日本人 RA に最も多い *DRB1\*04:05* と連鎖不平衡にあることが、日本人 RA には MI-ILD が多い理由を説明しうる。

*DRB1\*08:02* を用いたブシラミン誘発性蛋白尿の発症予測法の感度は 28.0%、特異度は 98.5%、陽性尤度比は 18.4、陰性尤度比は 0.731 であった。

ブシラミン誘発性蛋白尿の有病率は 5.3%であるという報告 (*Nephron Clin Pract.* 2006;104:c15) に基づくと、*DRB1\*08:02* 陽性例のリスクは 50.5%に、陰性例では 3.9%になると推測される。また、1 例のブシラミン誘発性蛋白尿発症を防ぐためにスクリーニングをする必要がある症例数は 74 例となる。これは実用に耐える十分低い値であると考えられ、*HLA* マーカーを用いたブシラミン誘発性蛋白尿の発症予測法は薬剤選択の重要な情報となりうる。

#### E. 研究発表

1) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-DRB1\*08:02* is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Biomark Insights.* 2014 in press.

2) Furukawa H, Oka S, Takehana K, Muramatsu T, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma Amino Acid Profiles in Collagen Disease Patients with Interstitial Lung Disease. *Immunome Res.* 2013;9(1):064

3) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. *BMC Immunology.* 2013;14(1):9.

4) Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S. Association of a single nucleotide polymorphism in the *SH2D1A* intronic region with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(5):497-503.

5) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N,



Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of increased frequencies of *HLA-DPB1\*05:01* with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910.

6) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-A\*31:01* and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: A multi-drug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):153-5.

#### F. 知的財産権の出題・登録

特許出願      2 件

