

中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」
に関する臨床疫学的研究(T2T 疫学研究)

分科会長・研究分担者	針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授
研究分担者	天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科 教授
研究分担者	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授
研究分担者	金子 祐子	慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教
研究分担者	松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 生物学的製剤の導入と各種の臨床試験結果から、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の早期開始による速やかな寛解導入と、それを維持する治療戦略（「目標達成に向けた治療」：treat-to-target、T2T）の重要性が認識されている。本研究は、中・高疾患活動性の RA 患者を対象に T2T に基づく治療を行い、寛解または低疾患活動性導入とその維持が、関節構造変化および身体機能に与える影響を同定することを主目的とし、また寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、阻害要因を明らかにすること等を副次的目的としたコホート研究である。多施設共同研究として計 24 施設で実施中である。登録基準は、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会による新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上の RA 患者のうち、生物学的製剤を未使用かつ、登録時に DMARD を開始・変更・追加する患者もしくは生物学的製剤を開始する患者である。平成 25 年 6 月末で登録を終了し、目標症例数 311 例のところ 308 例が登録された。282 例について登録時のデータが得られ、さらに 202 例について 48 週までのデータが得られた。48 週での Simplified Disease Activity Index (SDAI) 寛解率は 48%、HAQ (Health Assessment Questionnaire) 寛解率は 61%、T2T 実施率は登録時から 24 週で 85%、24 週から 48 週で 86% と良好であった。vdH-modified Total Sharp Score (vdH-mTSS) が評価できた 183 例では 27% に有意な関節破壊の進行がみられた。72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-mTSS での画像的予後を平成 27 年 4 月までに収集し、これらを規定する因子を、多変量解析により同定する予定である。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）による関節破壊の進行は、日常生活動作および生活の質の低下や社会的経済的損失にもつながるため、近年では早期診断、早期治療によって疾患活動性を速やかにコントロールすることの重要性が強調されている。生物学的製剤の導入と各種の臨床試験結果から、疾患修飾性抗リウマチ薬の早期開始により RA の疾患活動性を可及的速やかに消失させ（寛解導入）、それを維持する治療戦略（「目標達成に向けた治療」：treat-to-target、T2T）

の重要性が認識され、世界的なコンセンサスとなっている。しかしながら我が国には、T2T のリコメンデーションの裏付けとなる十分なエビデンスは存在しない。そこで、RA 臨床疫学データベース構築分科会では、中・高疾患活動性を有する RA 患者における寛解または低疾患活動性達成とその維持が、関節構造変化および身体機能に与える影響を同定することを主目的とし、寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、阻害要因を明らかにすることを副次的目的とした本研究を立案した。本研究の結果を解析することにより、我が国における RA

の標準的治療を確立するための重要なエビデンスが得られると考えられる。

B. 研究方法

本研究の本部を東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置し、前述の分科会の研究分担者および研究協力者らの所属する表1の24施設で実施し、目標症例数を311例と設定した。各参加施設は、それぞれの施設の倫理審査委員会で承認を得たのちに開始した。また、本研究はヘルシンキ宣言（2008年改訂）および、「疫学研究（平成20年一部改正）に関する倫理指針」を遵守して実施中である。倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて十分な説明を行った後、患者の自由意思による同意を全ての参加患者から文書で得た。

本研究では、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上(SDAI > 11 または CDAI > 10) (表2) の RA 患者、 RA による (主治医判断による) 腫脹関節数 2 個以上、かつ圧痛関節数 2 個以上を有する患者、成人かつ本研究への参加に関する同意を文書にて得られる患者、

生物学的製剤を未使用の RA 患者、登録時に抗リウマチ薬を開始・変更・追加する患者、定期的な外来通院が可能な患者を対象とする。本研究では T2T の治療アルゴリズム (図1) に沿って 3 か月毎に治療の有効性を評価し、治療を見直す。3 か月毎に臨床的疾患活動性を、6 か月ごとに身体機能 (Health Assessment Questionnaire, HAQ)、EQ-5D (Euro QOL-5D) および手足のレントゲン画像を評価する。主要評価項目は、試験開始時と比較した 72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-modified Total Sharp Score (vdH-mTSS) での構造的予後の規定因子である。因子の同定は多変量解析により実施する。副次的評価項目は寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、T2T 実施の阻害要因などである。

C. 研究結果

平成 25 年 8 月末の登録終了までに 318 例が登録された。10 例が適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった。登録時背景の得られている 282 例 [男 66 例: 女 216 例; 年齢は 61.0 +/- 13.9 (平均 +/- SD)] について登録時のデータを集計した。罹病期間は 4.5 +/- 7.9 年で、2 年未満が 61%、2 年以上 10 年未満が 23%、10 年以上が 16% を占めた。登録時の疾患活動性は Simplified Disease Activity Index (SDAI) 27.7 +/- 14.0、Clinical Disease Activity index (CDAI) 25.4 +/- 12.7、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1 であった。登録時の HAQ は 1.2 +/- 0.8、EQ-5D 効用値は 0.62 +/- 0.15 であった。

中間解析対象である、平成 24 年 8 月までに登録された 213 例のうち、48 週までに中止となった 11 例を除く 202 例について登録前後治療内容、48 週までの疾患活動性、機能予後を集計した。登録に伴う治療の開始・変更・追加の内容は「無治療から synthetic DMARD を開始した」、「synthetic DMARD から synthetic DMARD への変更もしくは追加」、「synthetic DMARD に biological DMARD (bio) を追加」、「synthetic DMARD から bio 単独へ変更」、「無治療から bio を開始」がそれぞれ、49%、15%、30%、3%、3% であった (表 1)。登録時開始薬のうち、synthetic DMARD ではメソトレキセート (MTX) が 108 例と最も多かった。生物学的製剤が開始された 73 例の内訳はインフリキシマブ 27 例、エタネルセプト 9 例、アダリムマブ 2 例、ゴリムマブ 6 例、トシリズマブ 21 例、アバタセプト 8 例であった。

SDAI の経過は 24 週で寛解が 37%、低疾患活動性が 42%、48 週ではそれぞれ 48%、37% であった。48 週では全体の 85% が低疾患活動性以下であった (欠損値は LOCF 法により補完) (図 2)。

HAQ については、0.5 以下 (HAQ 寛解) の症例が登録時 28% であったが、12 週、24 週、36 週、48 週では 50%、57%、58%、61% であり、全体に経過とともに改善傾向が見られた (欠損値は LOCF 法により補完) (図 3)。

T2T 実施状況について、24 週までの期間で「12 週で寛解達成」、「12 週で寛解非達成だが治療を見直した」、「12 週で寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」を T2T 実施とした場合、それぞれ 21%、33%、24%、7%であり、計 85%が T2T のアルゴリズムに従っていた。T2T に従わなかった理由として、「他に治療がない」1 例、「経済的理由」3 例、「患者の同意が得られない」5 例、「その他の理由」15 例であった。「その他の理由」のうち 7 例が有害事象に関連したものであった。24 週から 48 週の期間では、「24 週-48 週までに寛解達成」、「寛解非達成だが治療を見直した」、「寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」がそれぞれ 46%、11%、14%、7%、8%であり計 86%が T2T に従っていた。24 週から 48 週の期間で T2T に従わなかった理由は「他に治療がない」が 4 例、「経済的理由」が 1 例、「患者の同意が得られない」が 5 例、そのほかの理由が 14 例であり、さらにそのうちの 7 例が有害事象に関連したものであった。

24 週時点での vdH-mTSS を評価できた 191 例の検討では、31 例 (16%) で smallest detectable change (SDC) である 1.54 以上の増加がみられた。同様に 48 週時点での 183 例の検討では、49 例 (27%) で SDC である 2.28 を超える増加がみられた (図 4)。

D. 考察

平成 25 年 6 月末で登録を終了し、除外症例を除く 308 例が登録された。282 例について登録時背景、202 例について登録直後の治療内容、48 週までの疾患活動性、身体機能、183 例について 48 週までの構造的変化の情報が得られた。24 週、48 週でそれぞれ 37%、48%と高い SDAI 寛解率、57%、61%と高い HAQ 寛解率が得られた。T2T 実施率は登録時から 24 週で 85%、24 週から 48 週で 86%と良好であった。48 週時点では 27%に有意な vdH-mTSS の進行が見られた。

発症 1 年以内の早期 RA を対象に T2T を評価した DREAM remission induction cohort study では構造

的变化を評価できた 186 例において 12 ヶ月時点で 26.9%が SDC を超える有意な関節破壊を認め、また同じコホートからの 286 例では 1 年後に半数以上が HAQ 0.5 以下を達成していた。我々の研究では対象を中疾患活動性以上としていること、治療反応性の比較的良好な早期 RA に限定していないことを考慮すると、今回得られた 48 週後の身体機能、構造的変化は良好と言える。

今後もデータを累積し、48 週、72 週の機能的予後と構造的予後の規定因子、また T2T の実施率、実施とその阻害要因について解析を行う。

E. 結論

当分科会に所属する 24 施設において、多施設共同前向きコホート研究である、中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究を開始し、平成 25 年 6 月の登録終了までに除外症例を除く 308 例が登録された。282 例について登録時背景が得られた。また 202 例について 48 週までの経過が得られた。中間解析として、平成 24 年 8 月末までに登録された 213 例を対象に 48 週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T 実施状況などを解析する。また、平成 26 年 11 月末までに全例の追跡を完了し、平成 27 年 4 月までに 72 週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T 実施状況などを解析する。本研究を通じて、T2T という国際的な治療戦略の有効性に関する日本人 RA 患者のデータを示すことにより、標準的治療を確立するための重要なエビデンスを提供し、我が国全体の RA 診療の質を向上させることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany

B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis.2014;73(1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. Mod Rheumatol. 2013 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座
酒井 良子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座
杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
長坂 憲治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
野々村 美紀	国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科
林 太智	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)/筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科学

図1. T2Tの治療アルゴリズム

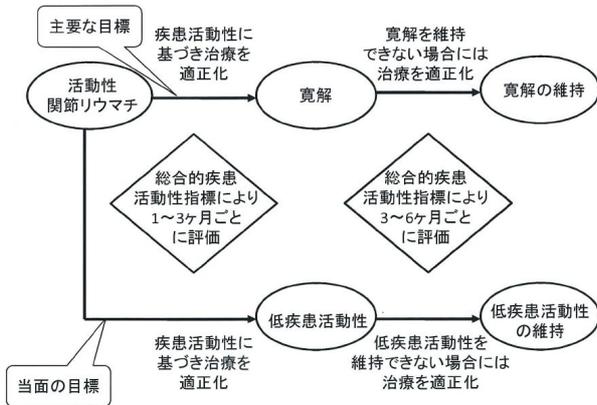


図3. 48週までのHAQ経過(202例)

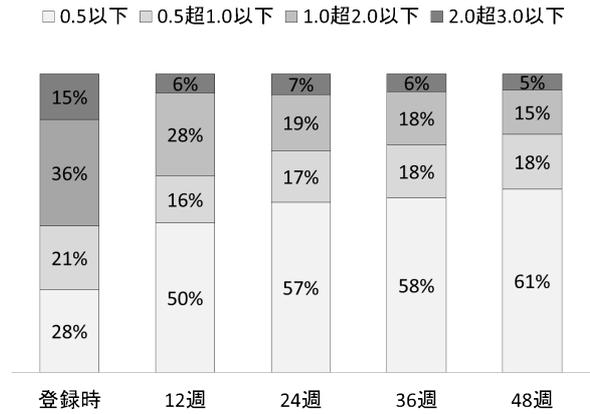


表2. 登録時の治療変更内容(202例)

治療変更内容	例数 (%)
治療なし→Synthetic DMARD開始	99 (49%)
Synthetic DMARD→Synthetic DMARDへ変更・追加	30 (15%)
Synthetic DMARDにBioを追加	60 (30%)
Synthetic DMARDからBio単独へ変更	7 (3%)
治療なし→Bio開始	6 (3%)

図4. 登録時から48週までのvdH-mTSS probability plot (183例)

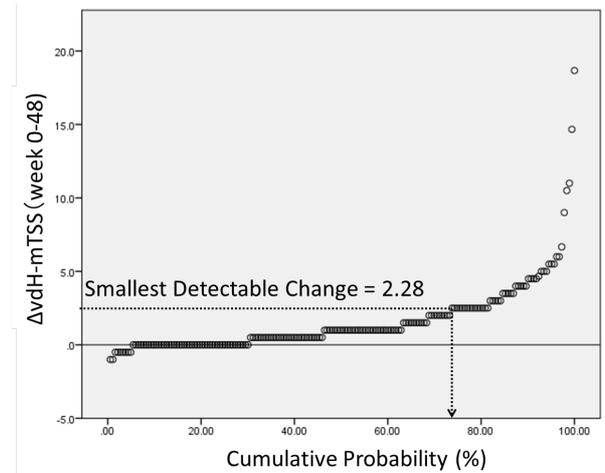


図2. 登録時、12週、24週、36週、48週のSDAI経過(202例)

