

**関節リウマチ疫学データベースの構築と解析
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)データベース**

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318例が登録された。201例を対象に中間解析を行った。多重代入法を用いた多変量ロジスティック解析により、12週時のSDAI寛解が48週でのHAQ(Health Assessment Questionnaire)寛解、vdH-modified Total Sharp Score(vdH-mTSS) < smallest detectable change(SDC)の有意な因子であることが示された。今後は全症例の72週までのデータを用いて最終解析を行い、72週後の良好なアウトカムを規定する因子を特に24週までのT2T治療戦略実施状況の関連において明らかにする。

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、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実施した。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、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」を遵守して実施している。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した。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。適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった14例を除く304例のうち、登録時背景の得られている302例[男70例:女232例;年齢は60.7 +/- 14.0(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 +/- 7.8年で、2年未満が62%、2年以上10年未満が22%、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) 27.3

+/- 13.7、Clinical Disease Activity index (CDAI) 25.1 +/- 12.5、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2(295例)、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1であった。登録時のHAQは1.1 +/- 0.8、EQ-5D効用値は0.73 +/- 0.19であった。

平成24年8月までに登録された230例のうち、除外9例、48週までに中止となった12例、解析までにデータが得られなかった8例を除く201例について48週までのデータを用いて中間解析を行った。

登録に際して開始・変更・追加した薬剤の内訳はMTX以外のsynthetic DMARD 8%、MTX 56%、biologic DMARD 36%であった。SDAIの経過は24週で寛解が36%、低疾患活動性が41%、48週ではそれぞれ47%、36%であった(それぞれの時点で7例、6例がデータ欠損)。48週では全体の83%が低疾患活動性以下であった(図2)。HAQについては、0.5以下(HAQ寛解)の症例は登録時28%であったが、12週、24週、36週、48週では50%、56%、56%、59%(12週以降、4例、7例、6例、5例でデータ欠損)であり、全体に経過とともに改善が見られた(図3)。

201例のうち、184例で48週までのvdH-mTSSを評価できた。2名の評価者によるvdH-mTSSの平均は1.41であり、Smallest Detectable Change (SDC)である2.47を超えた症例は24%であった。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%、8%であり、計87%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。

48週時のHAQ寛解、vdH-mTSS < SDCの因子を目的変数として多変量ロジスティック解析を行った。欠損値については多重代入法を用いて補完をおこ

なった。単変量ロジスティック解析において有意であった変数と臨床的に重要度の高い変数を組み合わせ、強制代入法で多変量解析をおこなった。48週時のHAQ寛解の有意な因子[オッズ比(95%信頼区間)]は登録時HAQ[0.20(0.11-0.36)]、0～48週までの副腎皮質ステロイドの使用[0.32(0.15-0.68)]、12週時点でのSDAI寛解[3.50(1.19-10.3)]であった(表1)。48週時のvdH-mTSS < SDCの有意な因子は12週時のSDAI寛解[6.68(1.28-35.0)]であった(表2)。いずれの検討においても12週時点でのSDAI寛解は有意な因子であった。

D. 考察

平成25年6月末で登録を終了し、318例が登録された。平成24年8月末までに登録した230例のうち、除外・中止症例などを除く201例について中間解析を行った。201例のSDAI寛解率は24週、48週でそれぞれ36%、47%と高く、HAQも56%、59%と高い寛解率が得られた。48週時点では24%にSDCを超える有意なvdH-mTSSの進行が見られた。T2T実施率は12週時点で87%であった。

中間解析では48週時点での良好なアウトカムであるHAQ寛解、vdH-mTSS < SDCの有意な因子について検討した。いずれにおいても12週時点でのSDAI寛解は有意な因子であった。治療強化後、早期の寛解導入が機能的、構造的アウトカムの改善に重要であることが示された。これまで主にランダム化比較試験に基づいていたT2Tの重要性が観察研究でも示された点は重要な知見と考えられる。また、これまでの主な研究と異なり、発症早期の関節リウマチに限らず罹病期間2年以上した症例も対象としていることも重要な点である。

今後は全症例の72週までのデータを用いて最終解析を行い、72週後の良好なアウトカムの有意な因子を特に24週までのT2T治療戦略実施状況の関連において明らかにする。

E. 結論

全国のRA専門医療機関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318例が登録された。平成24年8月末までに登録された201例を対象に中間解析を行い、48週後の機能的・構造的予後の規定因子を同定した。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) Sakai R, Cho SK, et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int.* 2014; 34(12): 1729-36

(2) Tanaka M, Koike R, et al. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol* 2014 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Hirano F, et al. Prevalence of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance

database. Ann Rheum Dis 2014;73(Suppl2): 413
 (2) 平野史生、横山和佳、山崎隼人、小池竜司、
 天野宏一、金子祐子、川上純、松井利浩、宮坂信
 之、針谷正祥 我が国における「目標に向けた治
 療(T2T)」の有効性と問題点 T2T 疫学研究を用い
 た検討 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会

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

本研究は、「我が国における関節リウマチ治療の標

準化に関する多層的研究(H23-免疫-市営-016)」(研
 究代表者 宮坂信之)で開始した。上記施設は、同研
 究班の研究分担者または研究協力者の所属する施設
 である。

図1. T2T の治療アルゴリズム

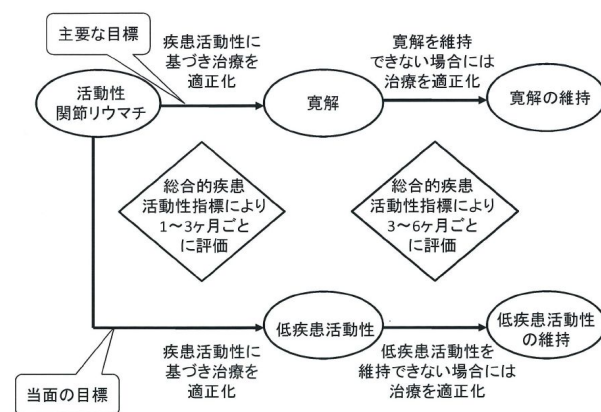


表1. 48週時HAQ寛解の因子

説明変数	オッズ比(95%信頼区間)	p値
年齢	0.996(0.97-1.03)	0.79
性別(女性)	0.69(0.28-1.67)	0.41
罹病期間2年未満	1.28(0.48-3.39)	0.62
Steinbrocker stage 3 or 4	0.36(0.14-0.95)	0.04
登録時HAQ	0.20(0.11-0.36)	<0.01
DMARD naive	1.85(0.77-4.43)	0.17
0-48週での副腎皮質ステロイド使用	0.32(0.15-0.68)	<0.01
SDAI at week 12 ≤ 3.3	3.50(1.19-10.3)	<0.05

表2. 48週時 vdH-mTSS<SDC の因子

説明変数	オッズ比(95%信頼区間)	p値
年齢	1.01(0.98-1.05)	0.52
性別(女性)	0.77(0.24-2.54)	0.66
罹病期間(月)	1.00(1.00-1.01)	0.99
Steinbrocker class 2-4	0.34(0.10-1.15)	0.08
RAIに関連した人工関節置換術の既往	0.24(0.04-1.38)	0.11
抗CCP抗体(U/ml)	1.00(0.99-1.00)	0.13
登録時の生物学的製剤開始	0.69(0.21-2.25)	0.51
12週時SDAI ≤ 3.3	6.68(1.28-35.0)	<0.05