

厚生労働行政推進調査事業費補助金
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））
総合研究報告書

関節リウマチ診療データベース解析からみた関節リウマチ治療の標準化に関する研究

研究分担者・分科会長

針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授

研究分担者

酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教

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

金子裕子 慶応義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師

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

松井利浩 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 准教授

研究要旨 関節リウマチ(RA)臨床疫学データベース分科会では、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)、日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究(CORRECT 研究)、大規模保険データベースを用いた我が国の RA 患者における合併症リスクの検討(保険データベース解析)を、平成 26 年度から 28 年度の 3 年間で実施した。T2T 疫学研究では、24 週時の SDAI 寛解達成が 72 週時の構造的寛解、機能的寛解の有意な予測因子であることが示された。CORRECT 研究では、日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究(REAL 研究)のデータベースと患者背景因子や RA 治療内容、疾患活動性、重篤な有害事象の内容および罹患率を比較した。その結果、REAL 症例と比較して CORRECT 症例では、より早期からメトトレキサートや分子標的治療薬が開始され、寛解を達成した患者の割合が高い傾向にあった。保険データベース解析では、RA 群の方が非 RA 群と比較して、心血管障害、骨折、入院を要する感染症の合併リスクが有意に高いことが示された。RA の治療ゴールである Quality of Life(QOL)の改善を達成するためには、目標に向けた治療による疾患活動性の制御、関節破壊の抑制に加えて、合併症のリスク因子の評価および管理の重要性をリウマチ医が認識・実施することが重要である。

A. 研究目的

RA 臨床疫学データベース分科会は、関節リウマチ (RA)診療の均てん化、標準化に必要な、現行の RA 診療の実態解析と問題点の抽出を目的として、RA の臨床疫学研究を実施した。その研究には、RA 診療専門医療機関が参加する多施設共同研究によって作成されるデータベース、および全国の幅広い医療機関の保険請求データから作成される Japan

Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) の両者を用いた。

B. 研究方法

1) 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)

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)の RA 患者、 RA 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。主治医が T2T の治療アルゴリズムに沿って 3 か月毎に治療の有効性を評価し、治療を見直した。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。

2) 日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究(CORRECT 研究)

ACR/EULAR2010 年新分類基準を満たす日本人 RA 患者、本研究の参加同意が文書で得られ 20 歳以上の患者、MTX または分子標的治療薬を新たに開始する患者、を満たす患者を登録し、MTX 群、Targeted therapy 群(TT 群)に分けて、登録時から 6 か月毎にデータを最長 3 年間収集した。

3) 大規模保険データベースを用いた我が国の RA 患者における合併症リスクの検討(保険データベース研究)

2005 年 1 月から 2014 年 12 月に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、2005 年 1 月から 2013 年 12 月に RA の診断コード(M05, M060, M062, M063, M068, M069)を一回以上付与されかつ何らかの抗リウマチ薬が一回以上処方された 18 歳以上の患者を RA 群とした。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に除外コード(M061, M064)が一度でも付与された患者は RA 患者から除外した。非 RA 患者は、同期間中に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、RA の診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった 18 歳以上の被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢(±5 才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 5 例とした。観察期間内に CVD の診断名が付与され、かつ本研究で定義した当該合併症の治療薬

が処方あるいは当該合併症に対する診療行為がなされた場合に当該合併症の罹患と定義した。骨折は診断名が付与された場合に罹患と定義した。また、入院中に感染症の診断名が付与され、かつ感染症に対する治療薬が処方された場合に入院を要する感染症(HI)の罹患と定義した。

(倫理面への配慮)

T2T 疫学研究および CORRECT 研究については、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、およびヘルシンキ宣言を遵守して研究を実施した。実施医療機関の倫理審査委員会に研究計画書を提出し、承認後に研究を実施した。保険データベース研究は、連結不可能匿名化されたデータであり、倫理審査は不要であった。

C. 研究結果

1) T2T 疫学研究: 318 例の登録症例中、72 週までフォロー可能であった 271 例を対象に解析した。24 週時では 34%、72 週時では 51%が Simplified Disease Activity Index (SDAI)寛解を達成した。登録時 28%が Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) 0.5 であったが、72 週時では 62%が HAQ-DI 0.5 であった。72 週時 van der Heijde-modified total Sharp score (vdH-mTSS)が評価できた 264 例の smallest detectable change (SDC)は 2.98 であり、264 例中 205 例(78%)が vdH-mTSS < SDC であった。多変量ロジスティック回帰分析の結果、72 週時 HAQ 寛解の有意な予測因子[オッズ比(95%信頼区間), P 値]は 24 週時 SDAI 寛解 [2.99(1.42-6.28), P=0.004]、登録時 HAQ-DI [0.28(0.18-0.45), P=1.3 × 10⁻⁷]、登録時 vdH-mTSS [0.986(0.976-0.996), P=0.009]であった。72 週時 vdH-mTSS < SDC の有意な予測因子は 24 週時 SDAI 寛解 [3.53(1.62-7.71), P=0.002]であった。

2) CORRECT 研究: MTX 群、TT 群のいずれにおいても、CORRECT 症例は REAL 症例と比較して、罹病期間が短く、Stage 分類が III または IV の患者の割合や Class 分類が 3 または 4 の患者の割合が少ない傾向だった。過去に使用した疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)の数が 3 つ以上の患者の割合、経口副腎

皮質ステロイドの使用率も REAL 症例と比較して CORRECT 症例で低い傾向だった。MTX 群において、3 年間の MTX の投与量(中央値)は REAL 症例では 6 から 8mg/週を、CORRECT 症例では 8 から 10mg/週を推移していた。TT 群において、登録時の分子標的薬の内訳は REAL 症例ではインフリキシマブが 41.4%と最も多く、続いてエタネルセプトが 39.6%、トシリズマブが 10.5%、アダリムマブが 8.4%、アバタセプトが 0.1%だった。CORRECT 症例ではトシリズマブが 26.2%と最も多く、続いてインフリキシマブとエタネルセプトがそれぞれ 17.4%、アバタセプトが 13.1%、アダリムマブが 12.8%、ゴリムマブが 6.0%、トファシチニブが 4.7%、セルトリズマブペゴルが 2.3%だった。分子標的薬フリーの患者の割合は、REAL 症例と比較していずれの時点においても高い傾向だった。両群において DAS28 (3)CRP 2.6 未満の患者の割合は 0.5, 1, 2, 3 年経過時点でいずれも REAL 症例と比較して CORRECT 症例で高い傾向だ TT 群においても同様の傾向だった。重篤な有害事象、重篤な感染症の罹患率に両群間で差を認めなかった。

3) 保険データベース研究：年齢の中央値および女性の割合は両群共に 52 歳、75.6%だった。観察期間の中央値は両群共に 28 か月だった。脳心血管疾患全体の IRR は 1.63 (1.33-1.99) と有意に高く、心血管疾患 (IRR 1.89 [1.49-2.41])、虚血性心疾患 (IRR 1.53 [1.13-2.07])、心不全 (2.91 [1.94-4.36]) も有意な上昇を認めた。脳血管疾患は有意な上昇を認めなかった (IRR 1.19 [0.82-1.72])。骨折全体の IRR は 3.35 [2.80-4.02] と有意な上昇を認め、男女共に IRR は有意に高かった。HI 全体の IRR は 2.47 (2.20-2.77) と有意に高くいずれの部位においても IRR は有意に高かった。ベースラインデータで調整後も、RA 患者におけるこれらの合併症リスクは有意な上昇を示した。

D. 考察

改訂 T2T リコメンデーションでは、RA の主要な治療ゴールは症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動、労働活動への参加を通じて、患者の長期的 QOL を最

大限まで改善することである」と述べている。当分科会で実施した T2T 疫学研究で示されたように、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化を達成するために、治療開始 24 週後の臨床的寛解 (SDAI 寛解) 達成が重要である。一方、HAQ の構成要素には、疾患活動性と関節破壊が挙げられ、それぞれ、activity HAQ、damage HAQ と呼ばれている。Radner ら (Rheumatology (Oxford). 2011 Feb;50(2):381-8) は、合併症が増えるにしたがって、他の因子を調整しても、HAQ、および SF-36 の physical component が悪化すること、Multimorbidity index が高いほど、グループレベルの疾患活動性制御が悪化すること (Rheumatology (Oxford). 2015 Nov;54(11):2076-84) を報告した。これらの報告を踏まえると、HAQ の構成要素として comorbid-HAQ を加える必要があると考えられる(図)。今回の保険データベース研究、および欧米の先行研究結果から、RA 患者は脳心血管疾患、骨折、入院を要する感染症などの合併頻度が高く、日常診療においてこれらの疾患の予防あるいは治療は RA 診療の一部として認識しなければならないことを示している。

E. 結論

RA の治療ゴールを達成するためには、合併症のリスク因子の評価および管理の重要性をリウマチ医が認識し、確実に実施することが重要である。QOL における合併症の重要性を考慮すると、RA の診療 = 関節炎の治療という認識では不十分であり、これらの点を今後の RA 診療ガイドラインにも反映させていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hirano F, Amano K, Kaneko Y, Matsui T, Sakai R, Harigai M et al.; T2T Epidemiological Study Group..

Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. *Mod Rheumatol.* 2016 Dec 21:1-9. [Epub ahead of print]

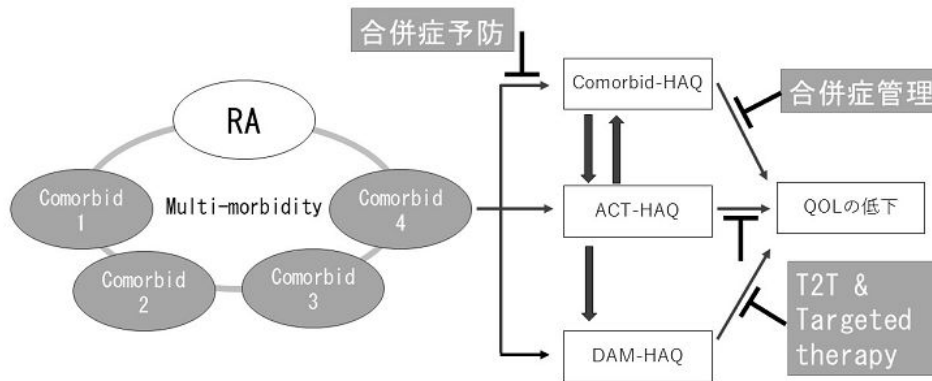
- Yamazaki H, Hirano F, Takeuchi T, Amano K, Kikuchi J, Kihara M, Yokoyama W, Sugihara T, Nagasaka K, Hagiwara H, Nonomura Y, Sakai R, Tanaka M, Koike R, Nanki T, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M. Simplified Disease Activity Index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol.* 2016 Dec 15:1-8. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27846756.
- Sugihara T, Harigai M. Targeting Low Disease Activity in Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: Current

and Future Roles of Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):97-107.

-
- 2. 学会発表
 - R. Sakai, S. Kasai, F. Hirano et al. Incidence rate and the risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2016. London, England
 - F. Hirano, W. Yokoyama, H. Yamazaki et al. SDAI remission at week 24 is a predictor of good functional and structural outcomes at week 72 in a T2T implementing cohort. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2015. Rome, Italy

H. 知的財産権の出願・登録
なし

合併症予防・管理を踏まえたRA治療戦略



関節リウマチ(RA)の治療目標を達成するには、T2T 戦略と分子標的治療を効果的に用いて、疾患活動性による Activity-HAQ (ACT-HAQ)、構造的損傷による Damage-HAQ (DAM-HAQ)の悪化を制御すると同時に、合併症の予防と管理を積極的に行うことにより、Comorbid-HAQ の悪化をなるべく低く抑えることが極めて重要である。