

令和 3 年 5 月 3 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09324

研究課題名(和文) オキシトシンを標的とした抑うつ状態合併関節リウマチのあらたな治療戦略の構築

研究課題名(英文) Relationship between Serum Oxytocin Levels and Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis

研究代表者

三輪 裕介 (Miwa, Yusuke)

昭和大学・医学部・准教授

研究者番号：70420940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：生物学的製剤を新規もしくはスイッチで開始した関節リウマチ患者さん186例を対象に、関節リウマチの疾患活動性、血清オキシトシン濃度、抑うつ状態、使用薬剤、ADL、QOLとの関連を検討した。

血清オキシトシン濃度は、年齢が若いこと、罹病期間が長いことと関連があるものの、抑うつ状態との直接的な因果関係は証明することができなかった。また、測定系によって精度が安定しないことも判明し、安定した測定系の確立、症例数を増やしてのさらなる検討が望まれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血清オキシトシン濃度はうつ病、PTSDなど精神科領域の疾患では、疾患活動性や重症度との関連が報告されているが、関節リウマチに合併する抑うつ状態では、疾患活動性や抑うつ状態の質問紙票との関連は認められなかった。その要因としては、関節リウマチが多因子疾患であること、合併する抑うつ状態が血清オキシトシン以外と関連する可能性があること、測定系の問題で安定した検査が難しい可能性が考えられた。今後、同様の研究を行う際には上記の問題を考慮する必要がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between rheumatoid arthritis disease activity, serum oxytocin concentration, depression, drugs used, ADL, and quality of life in 186 patients with rheumatoid arthritis who started new or switch biopharmacy. Serum oxytocin levels were associated with younger age and longer duration of illness, but a direct causal link to depression could not be demonstrated. It was also found that the accuracy was not stable depending on the measurement system, and it is desired to establish a stable measurement system and further study by increasing the number of cases.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：オキシトシン 関節リウマチ 抑うつ状態

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

A 関節リウマチにおける抑うつ状態の実態

関節リウマチは、ACR/EULAR Recommendation により、治療方針が確立され、メトトレキサートをアンカードラッグとしつつ生物学的製剤を積極的に使用することで治療成績は格段に向上し、多くの患者に幸福をもたらすことが可能となった。

一方、関節リウマチ患者には様々な合併症を呈することが報告されており、この点は関節リウマチ治療の中で unmet needs として残された課題である。その中でも最も多い合併症は抑うつ状態であり、その割合は約 15% と高率である (Dougados M et al. ARD 2014)。

B 抑うつ状態に影響する因子

関節リウマチ患者の抑うつ状態に影響を及ぼす因子としては、年齢、性別、人種、収入、機能障害、疼痛、疾患活動性が報告されている (Margaretten M et al. Int J Clin Rheum 2011)。また、シェーグレン症候群や線維筋痛症の合併も関与する。これまで、我々は関節リウマチの疾患活動性に着目し、生物学的製剤が有効であれば、関節リウマチに伴う抑うつ状態も改善することを報告した (三輪ら。心身医学 2015、三輪ら。第 29 回日本心身医学会石川賞受賞講演)。

その機序として、サイトカインについては、血清 interleukin-6 (IL-6) ()、Tumor Necrosis Factor (TNF)- α () を介した系について報告し、ホルモンについては、dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) を介した系 () について報告した (Miwa et al. Internal. Med. 2016 in press)。しかし他のホルモン、特にオキシトシンとの関係の報告は皆無である ()。

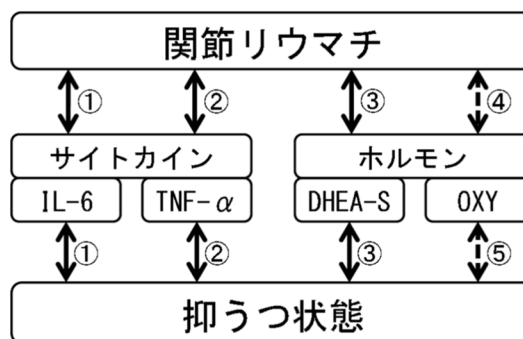


図1 関節リウマチと抑うつ状態の関係

C オキシトシンと抑うつ状態

オキシトシン (Oxytocin: OXY) は下垂体後葉から分泌され、子宮収縮、射乳に関与するホルモンであると同時に幸福ホルモンと呼ばれ、最近注目されているホルモンである。大うつ病 (Scantamburlo G et al. Psychoneuroendocrinol. 2007) 統合失調症、自閉症、摂食障害など精神疾患で低下することが報告されている ()。また、オキシトシンが不足した抑うつ状態の患者にオキシトシンを経鼻投与し、抑うつ状態が改善したとのパイロット研究も報告されている (Macdonald K et al. Psychoneuroendocrinology 2013) が、オキシトシンの役割、機能についての研究は不十分である。関節リウマチにおける研究は皆無に等しい。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究経過をもとに、本研究では関節リウマチと抑うつ状態と血清オキシトシンとの関係を明らかにし、オキシトシンを標的としたあらたな治療戦略の構築を目指す。研究期間内に以下のことを明らかにする。

A 血清オキシトシン濃度と抑うつ状態、関節リウマチのパラメーターとの相関 (横断研究)

昭和大学ではすでに生物学的製剤を使用する関節リウマチ患者をエントリーするシステム（All Showa University in RA; ASHURA Registry）が構築されている。そのシステム内にはADL、QOL、関節X線を評価する項目が含まれる。このシステムを利用して抑うつ状態の評価と血清オキシトシン濃度の測定を行い、オキシトシンと各パラメーターとの関連を検討する。

B 生物学的製剤治療の開始前と開始6ヶ月後での縦断研究

生物学的製剤の治療前後で血清オキシトシン濃度を測定し、推移を検討することで、治療反応性とオキシトシン濃度との関連を検討する。

C 抑うつ状態を合併した関節リウマチ患者におけるオキシトシンの役割の解析

オキシトシン濃度を上昇させるための因子、抑うつ状態を改善するための因子を解析することで、抑うつ状態を合併した関節リウマチ患者にオキシトシンがどのような役割を担っているかを解析する。

3. 研究の方法

平成29年度の研究計画

A. 血清オキシトシン濃度と抑うつ状態、関節リウマチのパラメーターとの相関

研究デザイン

横断研究

対象施設と対象患者

昭和大学病院リウマチ膠原病内科通院中の生物学的製剤治療を開始した関節リウマチ患者
生物学的製剤の使用基準

日本リウマチ学会の生物学的製剤の適応基準を使用。

対象となる生物学的製剤の種類と選択方法

現在国内で承認されているインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、アバタセプト、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル（すべてシミラー含む）を担当医と患者との話し合いにて決定する

試験エントリー期間と目標症例数

2年間。100例。

調査項目

疾患活動性（Simplified Disease Activity Index: SDAI）

抑うつ状態（Hamilton Depression Rating Scale: HAM-D）

QOL（Short Form 36: SF-36, EQ-5D）

ADL（Health Assessment

Questionnaire: HAQ）

関節X線（Total Sharp Score: TSS）

血清オキシトシン濃度（測定方法は にて詳述）

血中オキシトシン濃度測定（担当：荒川、佐野、唐沢）

血中オキシトシンの測定については、昭和大学薬学部 物性解析薬学講座 臨床分析化学部門にて行う。測定方法としては、市販のイムノアッセイキットを使用する。Oxytocin enzyme immunoassay

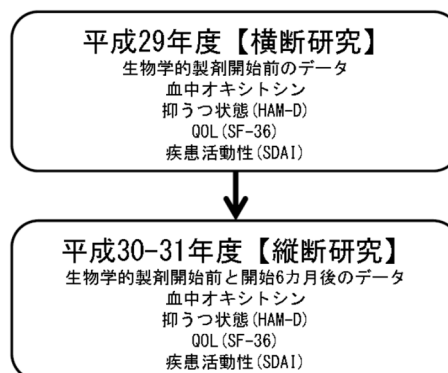


図2 研究のフレームワーク

Kit (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, USA)のマニュアルに従い試料の調製、測定を実施する。

治療期間中のステロイド、他の抗リウマチ薬、NSAIDsの増減量・中止・追加使用これを妨げない。実臨床に即した研究であるため、患者さんの状態に応じた治療を行うことを優先する。

解析方法

血中オキシトシン濃度と抑うつ状態の相関、関節リウマチの疾患活動性、QOL、ADL、関節X線評価との相関を解析する。

平成30年度以降の研究計画

B. 生物学的製剤治療の開始前と開始6ヶ月後での縦断研究

研究デザイン

縦断研究

-

平成29年度と同様に行う。生物学的製剤による治療開始6カ月後に治療開始前と同様の検査を行う。なお、薬剤が1次無効、2次無効の場合、副作用、転居、経済的理由、患者都合による治療中断などの事由にて6カ月間の治療が完遂できない場合には、評価対象から除外する。

解析方法

・関節リウマチの疾患活動性が低下した群（改善群）低下しなかった群（非改善群）に分け、重複測定分散分析法にて、治療前後における血中オキシトシン濃度、各種パラメーターの変化を両群で比較検討する。

C. 抑うつ状態を合併した関節リウマチ患者におけるオキシトシンの役割の解析

上記A,Bの結果を踏まえ、以下の解析を行う。

C-1 3種類の寛解（臨床的寛解、機能的寛解、構造的寛解）と、それぞれの寛解に至る群と至らない群での血清オキシトシン濃度の解析

C-2 治療の有効性と血清オキシトシン濃度の関連の解析

C-3 オキシトシン濃度を層別化して、治療の有効性、寛解の割合の検討

4. 研究成果

(1) 生物学的製剤を新規もしくはスイッチで開始した関節リウマチ患者さんを対象に、186例がエントリーされた。

(2) 2017年度の研究では横断的研究を行い、以下の結果を得た。血清オキシトシン濃度は罹病期間と正の相関を認めた ($r=0.443$, $p=0.000$)。また、メトトレキサートの使用量 ($r=0.208$, $p=0.030$) と正の相関を認め、腫脹関節数 ($r=-0.283$, $p=0.003$)、赤沈 ($r=-0.245$, $p=0.010$)、CRP ($r=-0.283$, $p=0.003$)、SF-36のサマリースコアのうちmental component summary (MCS) score ($r=-0.196$, $p=0.041$) とそれぞれ負の相関を認めた。二項ロジスティクス解析では、年齢が若いこと ($p=0.0209$, odd ratio: 0.96, 95%CI: 0.94-0.99)、罹病期間が長いこと ($p=0.0053$, odd ratio: 1.08, 95%CI: 1.02-1.13) との関連が認められた。しかし、ハミルトン抑うつ状態スコア (HAM-Dスコア) とは血清オキシトシン濃度との関連性を見いだせなかった。また、他の因子についても関連性を見いだせなかった。若年者でオキシトシンが高値になることは容易に想像できるが、罹病期間の長いこととの関連については、今後検討課題である。

(3) 2018年度は血清オキシトシン濃度を中央値 (59pg/ml) で2群に分けて解析を追加した。

その結果、年齢が若いこと (odds ratio: 1.04, 95%CI: 1.01-1.06, p=0.021)、罹病期間が長いこと (odds ratio: 1.08, 95%CI: 1.02-1.13, p=0.005) が特定された。若年者でオキシトシンが高値になることは推定できるが、罹病期間の長いこととの関連については、関節リウマチのStageが進行すると、Stage 2までは抑うつ状態が悪化するが、Stage 3, Stage4ではかえって改善することから、罹病期間が長いことはストレスに対する対処行動ができており、疾患を「受容」することでメンタルが安定すると考えられる。

(4) 2019年度は生物学的製剤開始前と開始6か月後のデータの比較検討を行う予定としていた。しかし、開始6か月まで同一の製剤を使用する症例が少なく、解析不能な状態となった。

(5) 2020年度まで延長して症例数の増加を試みたが、Covid-19の流行が収まらず、患者さんの通院の脱落、経済的事由による生物学的製剤の継続治療困難などがあり、症例数を増やすことができず、研究終了となった。

(6) 当初、採血から測定までの時間によって影響されないとされていたが、実際には時間、検体の保管状況などによっても測定結果に影響されることも判明した。また、同じ検体を3つに分けて測定したところ、検体間による測定誤差が大きいことも判明した。

(7) 結論。関節リウマチ患者における血清オキシトシン濃度は、年齢、罹病期間と関連があるものの、抑うつ状態との直接的な因果関係は証明することができなかった。関節リウマチに合併する抑うつ状態を単一の検査項目でスクリーニングすることが難しい可能性が示唆された。うつ病の自己評価尺度などを組み合わせた Composite measure などを開発するなど他の研究方法を検討する必要性あると考えられる。また、血清オキシトシン濃度は測定系によって精度が安定しないことも判明し、安定した測定系の確立、症例数を増やしてのさらなる検討が望まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yusuke Miwa, Yuzo Ikari, Masahiro Hosonuma, Mika Hatano, Tomoki Hayashi, Tsuyoshi Kasama, Kenji Sanada	4. 巻 5
2. 論文標題 A study on characteristics of rheumatoid arthritis patients achieving remission in depression with 6 months of bDMARDs treatment	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 111-114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yusuke Miwa, Hidekazu Furuya, Ryo Yanai, Tsuyoshi Kasama, Kenji Sanada	4. 巻 5
2. 論文標題 Is the serum oxytocin level altered by treatment in rheumatoid arthritis patients complicated with depression?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Rheumatol	6. 最初と最後の頁 22-26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 三輪裕介、穂坂路男、松島大輔	4. 巻 60
2. 論文標題 リウマチ膠原病領域の心身症再考- 7 holy diseaseを超えて-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心身医学	6. 最初と最後の頁 150-154
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 三輪裕介、穂坂路男、松島大輔、三田村裕子	4. 巻 24
2. 論文標題 関節リウマチ以外のリウマチ膠原病領域の疾患についての心身症を再考する	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本心療内科学会誌	6. 最初と最後の頁 101-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 三輪裕介、穂坂路男、三田村裕子	4. 巻 35
2. 論文標題 かかりつけ医に必要な心療内科の知識 リウマチ膠原病心身症 外来診療で生きる心療内科の視点	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床内科医会誌	6. 最初と最後の頁 321-325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 三輪裕介
2. 発表標題 リウマチ膠原病学において心身医学はどのように位置づけられているか
3. 学会等名 日本心身医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三輪裕介
2. 発表標題 関節リウマチ患者に合併する抑うつ状態、血清oxytocin濃度、疾患活動性、ADL、QOLの関連
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会・学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三輪裕介
2. 発表標題 関節リウマチ患者と抑うつ状態
3. 学会等名 日本心身医学会総会ならびに学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miwa Yusuke
2. 発表標題 Patients with Rheumatoid Arthritis Complicated With Depression Have A Higher Frequency of Experiencing Physical Depressive Symptoms
3. 学会等名 EULAR 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三輪裕介
2. 発表標題 関節リウマチ患者に合併する抑うつ状態における血清oxytocin濃度、疾患活動性、ADL、QOLの関連
3. 学会等名 日本リウマチ学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miwa Yusuke
2. 発表標題 Relationship between Serum Oxytocin Levels and Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis
3. 学会等名 EULAR 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高橋 良 (Takahashi Ryo) (00465155)	昭和大学・医学部・助教 (32622)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐野 佳弘 (Sano Yoshihiro) (40338538)	昭和大学・薬学部・准教授 (32622)	
研究分担者	荒川 秀俊 (Arakawa Hidetosi) (70129807)	昭和大学・薬学部・教授 (32622)	
研究分担者	唐沢 浩二 (Karasawa Koji) (90595951)	昭和大学・薬学部・講師 (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関