

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 22 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860387

研究課題名(和文) 臨床的、機能的、職業的寛解を目指した関節リウマチの治療アルゴリズムの確立

研究課題名(英文) Establishment of the treatment algorithm of the rheumatoid arthritis aimed at clinical, functional and occupational remission.

研究代表者

名和田 雅夫 (NAWATA, Masao)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：20389430

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)：研究計画・方法に示した基準に該当する症例を継続して蓄積している。同時に、TNF阻害薬を使用した症例における解析を行なった。解析については、10年間の使用実績期間をインパクトのある期間に層別解析を行い、TNF阻害薬導入時の患者背景などの解析を行なった。また、TNF阻害薬併用のMTXについても解析を行っており、MTXの最適の使用方法についても検討を行なった。さらに、TNF阻害薬の寛解後休薬についても着目しており、TNF阻害薬導入時・休薬時・休薬後における因子(患者背景・血液検査値・疾患活動性・年間関節破壊進行度など)について解析を行なった。

研究成果の概要(英文)：I accumulate continuously a case to correspond to the standard that I showed for a study plan and the method. I analyzed the case using the TNF inhibitor at the same time. At first I performed a stratified analysis for the period of time of the impact between the 10-year use results period, and I analyzed patient backgrounds at the time of the TNF inhibitor baseline. In addition, I analyzed it about MTX of the TNF inhibitor combination and examined the most suitable usage of MTX. Furthermore, I paid my attention about bio-free remission of the TNF inhibitor and analyzed it about a factor (patient backgrounds, blood test levels, disease activity, Amount of change of joint preserving effects (Yearly progression)) at baseline, discontinuation, and after discontinuation.

研究分野：リウマチ・膠原病学

キーワード：関節リウマチ メソトレキサート 寛解 臨床的寛解 機能的寛解 職業的寛解 TNF阻害薬 休薬

1. 研究開始当初の背景

(1). 本邦においては、関節リウマチ (RA) の罹患数は約 77 万人、発症年齢は 30~50 歳代に多い。適切な治療をおこなわないと、生命予後や機能予後に多大な影響を与える。RA は、進行性関節破壊を必発し、機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や経済的問題等を生じてきた。2005 年リウマチ友の会におけるリウマチ白書では、リウマチのため休職・退職・廃業となった者が約 3 割 (3040/10251) と非常に多い結果となっている現状がある。一方、本邦における「労働力」の現状は楽観視できない。日本の人口の推移をみると、長期的に増加していた総人口は 2000 年代に入ると伸びが鈍化し、今後は人口減少局面の中で、2050 年には 9,515 万人になると見込まれている。総務省「労働力調査」によると、我が国の労働力人口は 1998 年をピークに現在に至るまで減少に転じている。さらに厚生労働省から、2004 年 6 月 10 日に発表された合計特殊出生率は、1.29 となり、過去最低となった。このように、労働力供給が制約されるなかで、経済社会を支える労働力の確保は、ますます重要な課題となっている。本邦では 2003 年に Infliximab (IFX) が RA に承認されて以来、6 種類の生物学的製剤が RA に使用可能となった。TNF 阻害薬などの生物学的製剤と抗リウマチ薬である MTX の併用により、RA の治療が臨床的寛解・構造的寛解・機能的寛解を可能とし、さらに「寛解後に生物学的製剤をやめる」=「休薬」をも可能にしてきている。

(2). 当科では、2003 年 IFX 上市以来、生物学的製剤を RA に 1605 例と導入してきた生物学的製剤の症例数は、日本において上位にあ

たる症例数である。さらに当科では、RA の治療概念である「Treat to Target: T2T」により、厳格な治療コントロールを行っており、1 年後の各製剤の継続率も約 80%と著明に高く、1 年後の休薬率は約 10%と高い。生物学的製剤の休薬については、寛解維持により休薬が可能であることを我々あるいは我々の施設を中心として報告してきた。関節破壊進行抑制については、強力な関節破壊防止効果をもち、関節破壊の抑制ばかりか、骨びらんの修復をももたらすことを我々の施設を含めた 3 施設で報告してきた。これらの生物学的製剤における多くのレトロスペクティブな臨床研究の結果をもとに、最初の 1 年の臨床的寛解のほかに構造的寛解・機能的寛解導入が重要であり、さらにはきちんと就業してほとんど正常の方と同じように働け、税金を納めることが出来る『職業的寛解』を定義し、その定義を用いた生物学的製剤を含めプロスペクティブな解析における医療経済学上等の現状の問題点抽出、その実践のための T2T を超えた戦略の構築を展開していく。

2. 研究の目的

RA は、進行性関節破壊を必発し、機能予後、生命予後不良に伴う社会的損失や経済的問題等を生じてきた。しかし、RA の治療において、T2T の概念および当科の研究により、MTX と製剤特性を勘案した生物学的製剤の効率的な使用により、臨床的寛解のほかに構造的寛解・機能的寛解を短期間 (導入後 1 年) で可能とした。臨床医学的に寛解に導くだけでなく、産業医学的に継続的に就労に導く、すなわち、きちんと就業してほとんど正常の方と同じように働け、税金を納めることが出来る『職業的寛解』を定義する。『職業的寛

解』とは、「職業に従事あるいは復職後も臨床的寛解・構造的寛解・機能的寛解を6ヶ月以上継続」と定義する。その定義を用いた生物学的製剤を含めプロスペクティブな解析における医療経済学上等の現状の問題点の抽出、その実践のためのT2Tを超えた戦略の構築、さらにはその効果の検証をおこなう。

3. 研究の方法

(1). 統計解析・分析に基づいたエビデンスの構築

初診時 (MTX 開始時)、TNF 阻害薬開始時、就労時、就労後 6 ヶ月、就労後 12 ヶ月の 5 ポイントにおける疾患活動性評価 (DAS、SDAI、CDAI)、関節評価 (modified Sharp 法による骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア、総スコア)、機能評価 (HAQ、EQ-5D) を行う。初診時、TNF 阻害薬開始時および就労時、就労後 12 ヶ月でのそれぞれの評価について統計解析、さらに就労後寛解を維持できた症例、出来なかった症例の解析を行い、統計学的に有意差を示した項目を抽出する。また、医療経済評価として、費用効果分析、費用便益分析、費用効用分析 (QALY: 質調整生存年) を用いて算出する。就労可能症例と就労不可能症例での比較検討を行うとともに、医療経済学的評価と他の評価 (疾患活動性・関節破壊・機能) についても統計学的に比較検討を行う。

(2). 得られたエビデンスに対する検証

1)により抽出された項目、得られたエビデンスに基づき、『職業的寛解』における検証、その実践のための T2T を超えた戦略の構築作りを行う。つまり、統計解析結果に基づいた治療における結果の妥当性、再評価 (医療

経済評価の更新)などをフィードバックしていく。

4. 研究の成果

(1). RA の IFX 療法におけるメトトレキサート (MTX) 適正用量の検討および有効性・安全性の検証。①. 目的・方法: 本邦における IFX の MTX 用量における evidence は乏しい。当科の症例より、IFX 投与前の MTX 投与量および疾患活動性を検討した。②. 結果: a. IFX 導入時の MTX (BL) の平均使用量は 9.56mg であった。b. BL-MTX 使用量の 82% は 8mg 以上であった。c. 22w/54w での DAS 値と BL-MTX の使用量には有意な相関が得られた。d. BL-22w/BL-54w の DAS 変化量と BL-MTX の使用量には有意差はなかった。e. 54wDAS は 22wDAS と有意に強い相関が得られた。f. 22w の寛解・低疾患活動性と BL-MTX 使用量において、いずれも BL-MTX 量が多いと有意に 22w 寛解・低疾患活動性に入る結果となった。g. BL-MTX を 3 群 (<8mg/8mg≤MTX<12mg/12mg≤) での解析では、BL-MTX≥12mg では 22wDAS 値が有意に低い結果となった。22w の寛解/低疾患活動性率はいずれも MTX≥12mg 群で高い結果となった。③. 考察: IFX 療法において、IFX 投与前の MTX 量が十分量 (12mg 以上) では RA の疾患活動性を短期間で制御し、その結果、医療経済的にも患者負担軽減に繋がる可能性も示唆された。

(2). RAのIFX療法における寛解休薬後の戦略。

①. 目的・方法: 当科のIFX寛解休薬症例(約100例)のIFX投与前、休薬時、休薬1年、休薬2年における疾患活動性、血清学的検査 (RF、MMP-3など)、HAQ、mTSSなどの実数値・変化値を総合的に統計解析し、寛解休薬後の治療体系を構築する事を目的とした。②. 結果: a. 1年間IFX休薬寛解維持群(69.3%)は、1年以内に再燃した群(30.7%)に比較して、 Δ mTSSと構造的寛解率が有意に良かった。b. 休薬後2年

まででRFと Δ mTSS(JSN)が有意に上昇した。c. 休薬から2年までのRF変化量は1年までのRF変化量と有意に相関。d. 1年までのRF変化量はIFX休薬寛解群で有意に低かった。e. 休薬時RF陰性またはRF陽性でもRF変化量が低い症例では、有意に疾患活動性が低く、寛解率も上昇した。③. 考察:IFXにて寛解導入後に、休薬して寛解を維持している症例では、RF値やmTSSの変化を注視してタイトコントロールを行い、IFXの再導入あるいはMTX増量による治療強化のタイミングを逃さないことが重要である。

(3). 当院におけるIFXの10年間の成果の検証と今後の展開。①. 目的・方法:当科でのIFXにおける10年の実績により、IFXによる最適なRAマネージメント構築を目的とする。619症例を第1期(n=116):IFX-RA承認～Rtanercept(ETN)発売(2003年8月～2005年3月)、第2期(n=265):ETN発売～IFX増量承認(2005年4月～2009年7月)、第3期(n=238):IFX増量承認～(2009年8月～2012年6月)に分別して解析を行った。②. 結果:a. 経時的に、より早期のRAにIFXが使用されるようになった。b. 経時的に、IFX導入時のMTX量が増加していた(MTX12mg/週以上が最適)。c. 経時的に、IFX導入時の疾患活動性も著明に低下していた(IFX導入1年後の臨床的寛解率は、第3期は59.4%と最も高かった)。d. 継続率での解析において、各群での有害事象発現率は変わらなかった。第3期のマネージメントでは、寛解休薬率が有意に高かった。③. 考察:IFX療法においては、第3期のマネージメントが理想と考えられ、つまり、罹病期間が2年未満、MTX12mg/週以上でのIFX導入が、RAの疾患活動性を短期間で制御し、寛解休薬の可能性を高め、その結

果、医療経済的にも患者負担軽減に繋がる可能性も示唆された。

(4). IFXで1年間治療しても abnormal MMP-3 or high CRP levels である RA 症例は、関節破壊が CRRP 以上進行する。①. 目的・方法:IFX 治療中の RA 患者の関節破壊進行の独立した関連因子を同定する。当科にて IFX 治療を 1 年以上継続し、0 週と 54 週の関節 X 線読影データが記録されている症例 (n=244) を対象とした。対象症例のうち、1 年間の IFX 治療にも関わらず mTSS、JE、JSN が基準値以上進行した患者を mTSS-CRRP (n=20)、JE-CRRP (n=20)、JSN-CRRP (n=23) と定義し、それぞれの関連因子(at baseline and 1-year)を多重ロジスティック回帰にて同定した。

②. 結果:224 例の罹病期間は 24 months、mTSS は 9.0 であった。1 年間の IFX 治療により、DAS28-ESR は 5.8 から 2.6 に、CRP は 1.2 から 0.1 mg/dL に、mTSS 年間進行度は 4.6 から 0.0 にそれぞれ改善した(いずれも中央値)。mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は、IFX 治療開始時では、いずれも high CRP levels であった。IFX 治療開始 1 年後では、mTSS-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は abnormal MMP-3 であったが、JE-CRRP の関連因子は high CRP levels であった。

③. 考察:IFX 治療開始時の high CRP levels は、IFX 治療中の関節破壊進行の独立した予測因子であった。また、IFX 治療開始 1 年後の abnormal MMP-3 は mTSS および JSN 進行、high CRP levels は JE 進行の指標であると考えられた。

<引用文献>

①Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T.

Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol. 17(1):28-32. 2007

②Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). Mod Rheumatol. 18(2):146-52. 2008

③Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). Mod Rheumatol. 18(5):447-54. 2008

④Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. Mod Rheumatol. 18(5): 460-464. 2008

⑤Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T; RRR study investigators.

Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. Ann Rheum Dis. 2010 Jul;69(7):1286-91.

5. 主な発表文献等

[雑誌論文]

①Nawata M, Saito K, Fukuyo S, Hirata S, Tanaka Y, Mod Rheumatol. Clinically relevant radiographic progression in joint destruction in RA patients with abnormal MMP-3 or high levels of CRP despite 1-year treatment with infliximab. 査読有、2016 Apr 26:1-6.

[学会発表]

①名和田雅夫、関節リウマチ (RA) の Infliximab (IFX) 療法における MTX 適正用量の検討および有効性・安全性の検証、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年 4 月 18 日、京都国際会館 (京都府京都市)

②名和田雅夫、関節リウマチ (RA) の Infliximab (IFX) 療法における寛解休薬後の戦略～T2T を実践した寛解休薬後の治療体系の構築を目指した取り組み～、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年 4 月 19 日、京都国際会館 (京都府京都市)

③名和田雅夫、イオ製剤が本邦にもたらした関節リウマチ (RA) 治療の革命～当院におけるインフリキシマブ (IFX) の 10 年間の成果の検証と今後の展開～、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年 4 月 25 日、グランドプリンスホテル新高輪 (東京都港区)

6. 研究組織

(1). 研究代表者

名和田 雅夫 (NAWATA, Masao)

産業医科大学・医学部・非常勤医師

研究者番号：20389430

(2). 研究分担者

なし

(3). 連携研究者

齋藤 和義 (SAITO, Kazuyoshi)

産業医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30279327

田中 良哉 (TANAKA, Yoshiya)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：30248562