

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462314

研究課題名(和文) 関節リウマチの局所炎症に対する電気穿孔法の治療効果と安全性

研究課題名(英文) Efficacy and safety of electroporation and MTX combination therapy for the patients with RA

研究代表者

多田 昌弘 (Tada, Masahiro)

大阪市立大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：20514235

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)において、全身での疾患コントロールは良好であるにもかかわらず、局所関節に炎症が残存する症例が存在する。RA患者に対して、メソトレキサート(MTX)の局所注射に電気穿孔法を併用した第2相臨床研究を行い、26週後に関節エコーを用いて評価を行った。併用群3例のうち2例で活動性滑膜炎の軽減が確認された。一方、MTX関節注射単独群2例では、滑膜炎の消退は見られなかった。本治療法がMTX単独群と比較して有用である事を証明するには、20例ずつ計40例が必要であったが、対象患者が少なく、研究期間内では十分な症例数を集めることができなかった、今後症例数を増やして有用性を検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The patients with rheumatoid arthritis who have persistent active synovitis only in small joints are found after remission. For those patients, topical treatments such as intraarticular injection of glucocorticoid are indicated. In this phase 2 study, we analyzed the efficacy and safety of injection of methotrexate (MTX) into swollen small joints combined with electroporation (EP) and evaluated by ultrasound at 26 weeks after injection. Three patients received this treatment and 2 received MTX injection with only EP maneuver as control. All patients were allocated in 2 groups randomly. No adverse events of skin burn nor pain were found in the treatment group. The degree of synovitis was decreased in 2 of 3 in the treatment group, however those did not change in maneuver group. The number included in this study requires 40 for statistical analysis in the initial protocol, however the population were very small in this time. The study with larger population is needed in the future.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：関節リウマチ drug delivery system 電気穿孔法 関節エコー

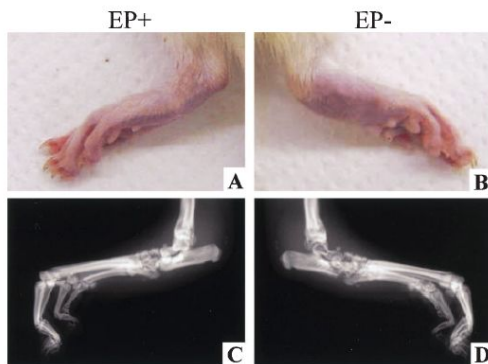
1. 研究開始当初の背景

生物学的製剤の登場で、関節リウマチ治療は劇的に進化し、寛解への導入・維持が可能となった。また、treat to target (T2T)を実践し、疾患活動性をタイトにコントロールすることで、drug free 寛解に至る症例も報告されている。しかしながら、実臨床において、生物学的製剤や抗リウマチ薬(主にメソトレキサート MTX)によって全身の疾患コントロールが良好にもかかわらず、手指や足趾の小関節(MCP 関節、MTP 関節、PIP 関節)に炎症が残存する症例をしばしば経験する。また、自覚症状や炎症系マーカーの上昇がないにもかかわらず、関節エコーで power doppler が陽性となる症例が少なからず存在する。全身での疾患コントロールは良好で、局所に炎症が残存する症例に対して、炎症局所に限局した効果を期待できる新たな治療法の開発が必要である。

電気穿孔法は、遺伝子分野における遺伝子導入法として開発された方法で、細胞に電気刺激を加えることにより、細胞膜に小孔の形成し、細胞膜透過性を上昇させる効果がある。この原理を応用し、遺伝子の代わりに薬剤を用いることにより、新しい drug delivery system として利用できることを我々は報告(M, Tada et al. Arthritis Rheum, 2005)してきた(下図)。この方法により、薬剤の細胞内移行率を上昇させ、より少量の薬剤で有効な効果を得ることが可能である。

局所炎症の評価に関しては、最近関節リウマチの分野でよく利用されている関節エコーを用いて評価を行う。MTX の関節内注射を関節エコーガイド下に行う事で、確実に関節内に投与することが可能であり、治療評価に関しても客観的に行う事が可能である

これまで、MTX の関節内投与を施行されたことがあったが、十分な効果が得られないとのことで現在は施行されていない。電気穿孔法を併用する事で、MTX の細胞内への移行が上昇し、局所炎症に対して、良好な成績が得られると考えられる。



電気穿孔法併用群 (A,C) は、非併用群 (B,D) に比べ、腫脹、関節破壊が有意に軽減した。

2. 研究の目的

局所の炎症に対して、**MTX の関節内注射と電気穿孔法を組み合わせた新しい治療法が、臨床において有用であるかを評価する。** 同時に通電による熱傷が生じないか、皮膚表面のしびれ等が残存しないか等の**安全性についても評価を行う。** 効果判定に関しては、臨床症状の改善にて行うのみならず、**関節エコーを用いた画像評価を合わせて行う**事で、より客観的に本治療法の有用性を評価できる。

本研究は、電気穿孔法を drug delivery system と利用し、関節リウマチの残存する局所炎症を治療する初めての試みである。この治療法が確立されれば、小関節のみ炎症が残存している患者にとって福音となる。また、複数箇所に施行し効果的であれば、これまで生物学的製剤の使用を考慮せざるを得なかった症例が、使用する必要がなくなる。

関節リウマチ患者の局所残存炎症 (MP 関節、PIP 関節) に対して、MTX 関節内注射に電気穿孔法を drug delivery system として併用し、局所での抗炎症効果と安全性について評価を行うことである。

3. 研究の方法

(1) 適格基準

ACR/EULAR 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria により、関節リウマチと診断された患者
20 歳以上の男女
MTX 服用者は 3 ヶ月以上用量が安定している患者。用量は問わない。
指 PIP、MP 関節にのみ腫脹圧痛 (関節エコーにて power doppler 陽性) が残っている症例
ステロイド服用者は 3 ヶ月以上用量が安定している患者
生物学的製剤の使用は問わないが、3 か月間症状が安定している患者
説明文書により本研究の参加に同意した患者

(2) 除外基準

MTX に対するアレルギー反応を有する患者
手指に人工関節、金属が挿入されている患者
治療薬投与直前までに明らかな感染症を有し、研究責任医師あるいは研究分担医師が不適切と判断した患者
妊娠、授乳中の女性、妊娠している可能性のある女性、妊娠を希望する女性及びそのパートナーとなる男性

(3) 試験デザイン

単施設ランダム化単盲検群間試験で、適格基準を満たした患者の MP、PIP 関節をコンピューターで MTX 単独群と電気穿孔法併用群にランダムに割り付ける。

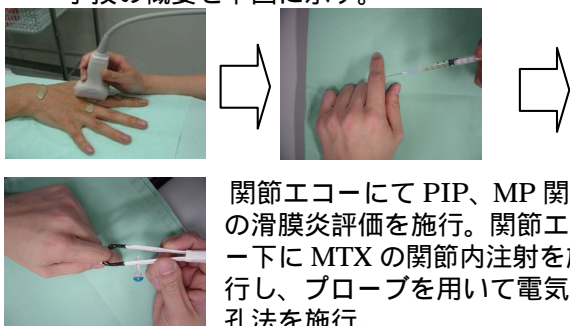
(4) 試験方法

関節エコーを用いて、関節内滑膜の評価

(gray scale, power doppler scale)を行う。
 関節エコーガイド下に MP または PIP 関節内に MTX 注射剤 (0.5ml , 2.5mg) を注射する。3 分経過した後に、電気穿孔法群にはエコー用ゼリーを塗布した後 4 方向から電気穿孔法を施行する。電気穿孔法の条件に関しては、30V 100ms 4Hz とする。MTX の関節内注射及び電気穿孔法を施行は 1 回のみで 2 週、4 週、12 週、26 週で以下の評価を行う。

	0 週	2 週	4 週	12 週	26 週
臨床評価					
採血					
関節エコー					
安全性評価					
X 線評価					

手技の概要を下図に示す。



(5) 評価

主要評価として、Visual Analogue Scale (VAS) を用いた炎症局所の疼痛、及び関節エコーによる grade 評価を行う。副次的評価として、疾患活動性変化 (DAS28ESR)、Larsen grade を用いた X 線評価、熱傷、疼痛などの安全性評価を行う。

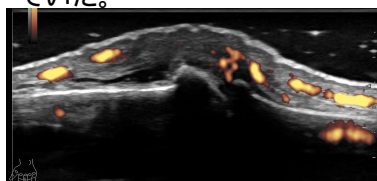
4 . 研究成果

研究開始当初、MCP 関節、PIP 関節各 20 症例、計 40 症例のエントリーを予定していたが、研究期間中にエントリーできたのは、5 例であった。キーオープンしたところ、電気穿孔法併用 (MTX&EP) 群が 3 例、MTX 単独群が 2 例であった。症例数が少数のため、統計学的処理は不可能であった。症例数が少なかった原因としては、単関節のみに腫脹圧痛が局限している症例が少なかったことと、侵襲 (関節内注射及び電気穿孔法) が加わることに拒否を示す患者が多かったことがあげられる。

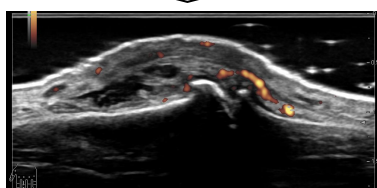
以下、5 症例について、詳細及び治療効果について報告を行う。

症例 1 : 60 歳女性 MTX&EP 群

罹病期間 3.7 年で、MTX10mg、タクロリムス 1.5mg、アバタセプト 500mgIV にて、DAS28-ESR 2.93 と低疾患活動性を維持していた。左第 3PIP 関節に腫脹、圧痛を認めた。関節エコーにて、gray scale (GS) 3、power doppler (PD) 2 であったが、MTX&EP を施行し、26 週後には、GS3、PD1 と PD の改善を認めた。関節エコー写真を下図に示す。また、患者 VAS も 43 から 31 へ改善していた。



手技施行前



手技施行後
26 週

症例 2 : 57 歳女性 MTX&EP 群

罹病期間 9 年で、MTX4mg、アバタセプト 500mgIV にて、DAS28-ESR 3.29 と中疾患活動性でコントロールされていた。左第 5PIP 関節に腫脹、圧痛を認めた。関節エコーにて、GS2、PD2 であったが、MTX&EP を施行し、12 週後 GS2、PD2 と変化はない。患者 VAS は 8 から 7 と同程度である。

症例 3 : 49 歳女性 MTX&EP 群

罹病期間 15.6 年と長期の症例で、MTX12mg、アザルフィジン 1g、イグラチモド 50mg、ブレドニン 5mg にて、DAS28-ESR 3.49 と中疾患活動性でコントロールされていた。右第 2MCP 関節に腫脹、圧痛を認めた。関節エコーにて、GS3、PD2 であったが、MTX&EP を施行し、4 週後には、GS3、PD1 と PD の改善を認めた。また、患者 VAS も 62 から 45 へ改善していた。

症例 4 : 75 歳男性 MTX 単独群

罹病期間 14.4 年と長期の症例で、MTX8mg、アザルフィジン 1g、イグラチモド 50mg にて、DAS28-ESR 3.33 と中疾患活動性でコントロールされていた。左第 4MCP 関節に腫脹、圧痛を認めた。関節エコーにて、GS2、PD3 であったが、MTX 関節内注射を施行し、12 週後 GS2、PD3 と変化はない。また、患者 VAS も 72 から 88 へ上昇していた。

症例 5 : 46 歳女性 MTX 単独群

罹病期間 8.2 年と中期の症例で、MTX12mg、リマチル 200mg、イグラチモド 50mg にて、DAS28-ESR 2.46 と寛解状態であった。左第 3PIP 関節に腫脹、圧痛を認めた。関節エコーにて、GS3、PD3 であったが、MTX 関節内注射を施行し、4 週後 GS3、PD3 と変化はない。また、患者 VAS は 10 から 9 と同程度である。

MTX&EP 群 3 例の内、2 例で PD の改善を認め、患者 VAS も改善していた。また、1 例では効果を認めなかったが、増悪は確認されなかった。一方、MTX 単独群では、2 例全例で GS、PD の改善はなく、VAS も同程度であった。症例数が少ないこと、全例で 26 週を完遂できていないことから、MTX&EP の効果については、統計処理もできず、論ずることはできない。

安全性については、熱傷、疼痛を来さない電気設定を臨床試験前に十分に検討した事もあり、全例で認めなかった。

効果及び安全性に関しては、経過観察期間を延ばし、症例数を増やさなければ、判断することはできない。また、たとえ効果があったとしても、既存のステロイド関節内注射よりもより効果があるかに関しては不明である。現時点では、臨床応用に用いるには症例数が少なく、経過観察期間も短いため、有用であると判断することは難しいと考察された。今後更なる検討が必要である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

M. Tada, K. Inui, Y. Sugioka, K. Mamoto, T. Okano, S. Anno, T. Koike: Use of bisphosphonate might be important to improve bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis even under tight control: the TOMORROW study *Rheumatol Int* 2017 epub 査読有

DOI 10.1007/s00296-017-3720-7

T. Okano, K. Inui, M. Tada, Y. Sugioka, K. Mamoto, S. Wakitani, T. Koike, H. Nakamura: Loss of lean body mass affects low bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis -results from the TOMORROW study *Mod Rheumatol* 2017 epub 査読有

DOI: 10.1080/14397595.2017.1289645

K. Mamoto, K. Inui, T. Okano, Y. Sugioka, M. Tada, T. Koike H. Nakamura: Incidence rate of falls and its risk factors in patients with rheumatoid arthritis compared to controls: Four years of the TOMORROW study *Mod Rheumatol* 27:8-14, 2017 査読有

DOI: 10.1080/14397595.2016.1176625

M. Tada, K. Inui, Y. Sugioka, K. Mamoto, T. Okano, T. Kinoshita, N Hidaka, T. Koike: Delayed wound healing and postoperative surgical site infections in patients with rheumatoid arthritis treated with or without biological disease-modifying anti-rheumatic drugs *Clin Rheumatol*

35:1475-1481, 2016 査読有

DOI 10.1007/s10067-016-3274-1

M. Tada, K. Inui, Y. Sugioka, K. Mamoto, T. Okano, T. Koike, H. Nakamura: Reducing glucocorticoid dosage improves serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis -results from the TOMORROW study-*Osteopros Int* 27:729-735, 2016 査読有

DOI 10.1007/s00198-015-3291-y

多田 昌弘, いまだ世界で繁用されるインフリキシマブ、Bone Joint Nerve、Vol.6、No.2、351-358, 2016、査読無

M. Tada, T. Koike, T. Okano, Y. Sugioka, S. Wakitani, K. Mamoto, K. Inui, H. Nakamura: Preference of surgical procedure for the forefoot deformity in the rheumatoid arthritis patients -A prospective, randomized, internal controlled study *Mod Rheumatol* 25: 362-366, 2015 査読有

DOI: 10.3109/14397595.2014.956984

〔学会発表〕(計 4 件)

Tada M, Yamada Y, Mandai K, Hidaka N: Relationship of matrix metalloprotease 3 titer and sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis: data from the CHIKARA study. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2017 2017/6/14-6/17 マドリード(スペイン)

Tada M, Inui K, Sugioka Y, Okano T, Mamoto K, Koike T, Nakamura H: Do changes in adipocytokines correlate with changes to disease activity in rheumatoid arthritis? Findings from the TOMORROW study. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2017 2017/6/14-6/17 マドリード(スペイン)

多田 昌弘, 山田 祐太郎, 万代 幸司, 日高 典昭: MMP3 高値の関節リウマチ患者はサルコペニアの合併率が高い. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017/4/20-4/22 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

多田 昌弘, 乾 健太郎, 小池 達也, 岡野 匡志, 杉岡 優子, 真本 建司, 日高 典昭, 中村 博亮: 関節リウマチの疾患活動性変化がアディポサイトカインに与える影響 - TOMORROW 研究から -. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2017/4/20-4/22 福岡国際会議場(福岡県・福岡市)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

多田 昌弘 (TADA, Masahiro)
大阪市立大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：20514235

(2)研究分担者

乾 健太郎 (INUI, Kentaro)
大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号：00291592

中村 博亮 (NAKAMURA, Hiroaki)
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：60227931