

氏名	水谷 聡
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第 1260 号
学位授与の日付	2021年3月14日
学位論文題名	Clinical effectiveness of iguratimod based on real-world data of patients with rheumatoid arthritis 「実臨床における関節リウマチ患者に対するイグラチモドの有効性」 Clinical Rheumatology. 2021;40:123-132
指導教授	安岡 秀剛
論文審査委員	主査 教授 杉浦 一充 副査 教授 坪井 直毅 教授 藤田 順之

論文内容の要旨

【緒言】

イグラチモド(IGU)は、従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬であり、主な薬理作用として炎症細胞中のNF- κ Bの核内取り込みを阻害する。これにより、COX-2発現阻害による解熱・鎮痛作用や、IL-6やTNF α などの炎症性サイトカイン産生抑制による抗炎症作用、破骨前駆細胞の分化および破骨細胞の活性化抑制による関節破壊抑制作用を有する。加えてB細胞分化を抑制することで、免疫グロブリン産生抑制による免疫調節作用も有する。臨床的には、関節リウマチ(RA)治療の標準治療薬であるメトトレキサート(MTX)との相乗効果に基づいて承認された。近年、本邦におけるRA発症年齢は年々高齢化しており、高齢のRA患者では腎機能や肝機能などの低下を認め、MTXの認容性が乏しい患者が存在する。

【目的】

本研究では、IGUを用いたRA治療戦略を構築することを目的とし、その有効性を評価し、MTX併用の有無による差などIGUの患者選択性について検討した。

【対象・方法】

IGUで治療された177人のRA患者を対象に、4つの疾患活動性スコアのIGU投与前から4、12、24週間後の変化量を測定し、同時に有害事象(AE)について後ろ向きに調査した。その中で、MTX併用群とMTX非併用群、65歳以上の高齢者群と65歳未満の若年者群、男女間での比較検討を行った。また、多変量解析は、線形回帰モデルを用いて行い、MTXの有無、性別、年齢、ステロイド併用の有無、生物学的製剤併用の有無、罹病期間のIGU治療効果への影響を検討した。

【結果】

IGUは、全ての群で24週後の4つの疾患活動性スコアを有意に改善した。2群比較では、24週時点でMTX併用の有無による有意差は認めなかったが、男性群、高齢者群では有意に改善効果を認めた。多変量解析によりMTX併用者、高齢者および男性患者が、24週後の活動性指標の改善に関連する因子であることが示された。各群のAE発生率に有意差はなかったが、入院が必要な重度のAEは高齢患者のみで認めた。

【考察】

IGUは、MTX併用患者でより効果的であった。しかし、MTX非併用群でも、24週後時点で有意な改善効果があり、本研究においてもMTX用量には非依存的事実であったことから、MTX減量の可能性が推測される。IGUの良好な応答因子として高齢者、男性患者で効果的であることも示され、これらの結果は、IGUの患者選択性に有用であると推定される。近年、生物学的製剤やJAK阻害薬などの新規抗リウマチ薬が承認されているが、IGUはそれらの薬剤と比較すると安価であり、費用対効果が高いと考えられる。AEの全発生率については、各群間の有意差は認めなかったが、重篤なAEは、高齢患者群に限定されており、高齢RA患者については十分なモニタリングが必要であることが示めされた。

【結語】

IGUはRA患者の、特にMTXの併用者、高齢者および男性で有効であるが、高齢患者においてはAEに留意すべきであることが示唆された。

論文審査結果の要旨

イグラチモド(IGU)は関節リウマチ(RA)の治療薬の一つで、疾患修飾性抗リウマチ薬に分類される。NF κ Bの核内取り込みを介し、解熱・鎮痛、抗炎症・免疫調節、関節破壊抑制に作用する。臨床的にはRAに対するメトトレキサート(MTX)との相加効果が示され、国内で承認された。本研究ではIGUを用いたRA治療戦略を構築することを目的とし、その有効性を評価し、MTX併用の有無による差などIGUの患者選択性について検討した。対象はIGU投与RA患者177例、疾患活動性指標の経時的変化と有害事象(AE)について調査した。MTX併用・非併用、高齢群・若年群、性別で層別化して比較、さらに活動性指標の改善に関連する因子を多変量解析で抽出した。疾患活動性指標は全群で0週と比較し24週で改善した。しかしMTX併用の有無では差を認めなかった。一方男性や高齢者で有意に改善した。多変量解析ではMTX併用、高齢、男性が抽出された。入院を要するAEは高齢者群でのみ認めた。かかる結果はIGUを用いたRA治療戦略を構築する上で重要と考えられた。質疑応答ではIGUはMTXの併用を減量できる可能性があること、生物学的製剤やJAK阻害薬より費用対効果が高いこと、男性では罹病期間、高齢者では血中濃度などが影響している可能性について説明された。以上を総合し、本研究は学位授与にふさわしい内容であると確認された。