

メトトレキサート (MTX) の週 8mg を超えた使用の

有効性と安全性に関する研究：

日本の 3 つの RA 患者のコホート (IORRA、REAL、NinJa) 研究

日本リウマチ学会

情報解析研究所

要約

関節リウマチ（以下 RA と略）に対する治療薬、メトトレキサート（以下 MTX と略）の用量は 1 週間に 8mg までと制限されているが、現実には多くの日本のリウマチ専門の臨床医がそれを越えた用量を用いている。日本の 3 つの大規模な RA のコホート研究、IORRA、REAL、NinJa のデータベースに登録された臨床情報のデータを利用し、日本の RA 患者に対する、MTX の週 8mg を超えた使用の有効性と安全性を検討した。

一部の例外を除き、ほとんどの RA 患者において MTX は 1 – 20mg/週の範囲で用いられており、7.26% (NinJa) – 27.5% (IORRA)の患者に 8mg/週を超えた MTX が投与されていた。MTX が 8mg/週を越える割合は施設により大きな違いが見られたが、現在に近いほど高くなる傾向があった。

生物学的製剤を使用しない場合の、MTX の 8mg/週を超えた使用の有効性と安全性を 3 つのコホート研究のデータベースで解析した。有効性については IORRA、REAL、NinJa のいずれのデータベースの解析によっても、週 8mg を超えた MTX の投与により 8mg/週以下の投与より RA の疾患活動性が低下するというエビデンスが得られた。IORRA データベースからは、週 10mg 未満から 10mg 以上へ、12mg 未満から以上へ、14mg 未満から以上へ、16mg 未満から以上へ増量することにより、それぞれ疾患活動性の有意の低下が見られ、その程度は 8mg/週を維持したよりも大きかった。

安全性について、IORRA では肺疾患の既往、ステロイド投与、疾患活動性が、REAL では年齢と葉酸投与量が、NinJa では年齢とステロイド投与が副作用ないし有害事象のリスクとして抽出された。また IORRA データからは、患者の自己申告による副作用が MTX の投与量が多いほど増加する傾向があることがわかった。しかし、MTX の 8mg/週を超えた投与が医師の判断による重篤な有害事象や重度の副作用、更には白血球減少や肝機能異常などを増やすというエビデンスはどのデータベースからも得られなかった。また、週 10mg 以上、12mg 以上、14mg 以上、16mg 以上の使用と患者の自己申告による副作用との関連は見られなかった (IORRA)。

2000 年 – 2006 年までの IORRA のデータでは MTX の使用頻度と一人当たり平均使用量の著明な上昇が見られ、それに伴い DAS28、CRP など代表される RA の疾患活動性の著明な低下が見られた。しかし、患者申告による副作用の頻度は上昇していなかった。

以上を総合すると、必要に応じ MTX を週 16mg まで増量することにより RA に対する MTX の有効性は向上し、安全性には有意な変化は認められないことがわかった。

I. はじめに

葉酸代謝拮抗薬であるメトトレキサート (methotrexate, 以下 MTX と略) は関節リウマチ (以下 RA と略) の治療に有効な化合物であることが証明されており、長期的な効果が認められる疾患修飾性抗リウマチ薬 (抗リウマチ薬) に分類されている。MTX は痛みや炎症を抑えるだけでなく、骨破壊も抑制し、長期的に RA の自然経過を改善することが臨床試験で示されている (1)。

その関節破壊抑制効果は生物学的製剤に劣るものの、価格や費用対効果などの面で現在でも RA の最も重要な薬物の一つであるとされている。世界中でも多くのリウマチ専門医は MTX を標準的抗リウマチ薬と判断している (2,3)。日本でも RA を対象とした MTX の治験が 1993 年 12 月から 1994 年 12 月にかけて実施され (4)、1999 年に RA の治療薬として認可されている。しかし、大きな問題は、現在日本で MTX の使用用量が週 8mg 以下に制限されていることである。欧米では週 8mg 以下という制限は無く、アメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology; ACR) の RA の治療ガイドラインによると (5)、MTX の投与量は週 7.5 – 20 mg とすべきとされている。また、近年の臨床治験に用いられている MTX の投与量は週 15 – 20 mg であり (6, 7)、最近では 25mg/週の投与もしばしば行われる (8 – 12)。さらに長期の MTX の投与により、死亡率も低下することが発表されている (13)。用法は、前述の柏崎他の治験では (4)、1 週間に 2-9 mg を 12 時間おきに 3 分割投与が実施されているが (2 mg の場合、2 回は偽薬)、米国では週 1 回投与も用いられている (5)。週当たりの投与量を何分割するかなど、詳細な投与方法と有効性との関連については確実な合意は無い。

しかも、MTX の適量は個人により大きく異なることが報告されている (14)。抗リウマチ効果は用量依存的であることがわかっており、高用量ほど高い効果が認められる (5)。

最近、日本でも MTX の用量依存的な抗リウマチ効果を示すエビデンスが発表されてきており (15)、RA を専門とする医師の間では、週 8mg を超える MTX を必要とする患者が多く存在することは良く知られている。そのため、規定用量の範囲を超えて MTX を使用する医師は RA の専門医ほど多く、専門医を多く抱える診療機関では 10% を超える RA 患者に週 8mg を超える MTX の用量が用いられている。今回の研究で得られた各データベースでの、一人当たり週あたり MTX 投与量 (平均と標準偏差)、および週 8mg/週を超える MTX が投与されていた患者の割合を表 1 に示す。

RA 専門医は、もちろん MTX の使用量の上限を承知しているが、疾患活動性を抑制する必要性から、8mg/週を超える MTX を一部の患者に使用しているのが現状である。

II. RA 患者に対する週 8mg を超える MTX 投与の有効性と安全性のエビデンス

日本で MTX が 1999 年、最初に認可された際に根拠となったのは柏崎などにより行われた治験のデータである。この治験では、週 2mg、6mg、9mg の MTX の用量が用いられた(4)。当時、日本で RA に対し、MTX の使用は認められてはいなかったが、抗癌剤などの目的で同じ成分の薬が認可され、広く用いられていたため、一部の日本の臨床医はそれを RA の患者に用いていた。柏崎他の治験では MTX の用量を 2, 6, 9mg/週と設定し、その治験結果に基づき、8mg/週までの用量の MTX が認可された。治験における用量設定について、柏崎他による論文(4)には「米国での用量と用法は 1 週間あたり 7.5 mg から 15 mg までである」、「わが国では 1 週間あたり 12 時間間隔の 2-3 分割投与で用量は 5 mg から 7.5 mg が主体である」と記載され、その根拠として、赤星他の論文が引用されている(16)。また、「日本での繁用量は米国で使われている用量の 60-80%であった」、「また、日本人の体型は一般の米国人に比べ小さく体重は約 80%に相当することを参考とし」用量設定を行ったと記載されている。ただし、赤星他の論文(16)は解説論文であり、日本人 RA 患者から得られた十分なエビデンスに基づいた用量に関する記述ではなかった。更に、最近では欧米の MTX の適正用量は 7.5-25 mg/週とされていることから考えると(5-12)、上限の 25mg から体重換算(80%)しても、日本人では 20 mg/週を上限とするという主張も成り立つ。

現在まで日本人の RA 患者において、RA に対し、8mg/週を超える MTX 投与の有効性と安全性を示す十分なエビデンスは発表されていない(4)。しかし、現実には後に述べるとおり、日本の多くの臨床医は 8 mg/週を超える MTX を RA 患者に対し使用している。本来なら、大人の RA について週 8mg を超える MTX の使用について、通常の臨床治験を行うのが理想である。しかし、既に日本の RA の専門医の間や、日本リウマチ学会の会員の間などでも公知である事実を証明するために新たな臨床治験を行うことは医療費の面からも無駄と考えられる。しかも、既に多くの RA 患者において週 8mg を超えて用いられているという事実があるにもかかわらず、例えば二重盲検などの方法で治験を行うことは倫理的にも正当化されない。更に、公式には承認されていない用量の薬物使用が長期に、多くの施設で、多くの患者に対し行われることも好ましいことではないであろう。

既に多くの日本の RA 患者において、週 8mg を超える MTX が用いられている事を考えれば、そのような患者のデータを分析することにより、その有効性と安全性を確認できる可能性が極めて大きいと思われる。特に、最近、比較的長期にわたる RA のコホート研究が日本で複数行われ、そのデータベースが作成されている。それらのコホートのデータベースには多数の患者の長期にわたる服薬内容や臨床経過、更には有害事象、あるいは副作用が記録されている。コホート研究は前向きであるため、症例報告や症例対照研究よりレベルの高いエビデンスが得られると考えられている。

もちろん、そのような方法で週 8mg を超える MTX の有効性と安全性を確認することに

は問題が無いとは言えない。最大の問題点は(a) オープン試験であり医師と患者が投薬内容を知っていること、(b) プラセボが用いられたコントロールされた試験でないこと、(c) ランダム化がなされていない事である。多くの場合、新薬の治験ではプラセボを用いたランダム化による二重盲検という手法が取られ、そのような手法に基づいて臨床治験が行われれば、さまざまなバイアスや交絡因子の影響を治療行為と無関係にすることが可能である。最良のエビデンスは **Randomized controlled trial (RCT)** から得られることは世界のコンセンサスである。

しかし、ランダム化が行われなくても、さまざまなバイアスや交絡因子の影響を出来る限り排除する方法は存在する。前述の通り、今回解析する予定のデータベースはコホートから得られたものである。このようなコホートを対象とした観察研究は上記のような欠点はあるものの、**RCT** に無い特徴を持っている。即ち、第一に、**RCT** より長期に、多数の患者のデータを収集することが可能である。そのため重篤な副作用のような、稀な事象、長期の治療によってのみ把握可能な事象も観察できる可能性がある。例えば、**MTX** による注意すべき副作用として間質性肺炎、ないし肺炎と骨髄抑制があるがこれらは少数短期の**RCT** では捉えることが困難である。しかしコホート研究では、これらの稀な事象について、より詳細なデータが、今回の研究によって得られる可能性がある。第二に、ありのままの日常診療の実態を把握することができ、そのような診療を受けた患者のデータを分析できる。**RCT** では対象集団をできるだけ均一に保つ必要性と、できるだけ有効性を明確に示す必要性から登録条件が厳しく、登録集団が全体の一部の患者の病態しか反映していない場合も稀ではない。このような欠点を今回の研究は補うことが出来る可能性がある。第三に、倫理的問題が**RCT** ほど大きくはない。**RCT** では研究目的とはいえ、プラセボ、あるいは効果が期待できない用量の薬物がある期間投与される患者が一定の割合で存在する。またランダム化を行うため、適応を考慮しない治療が行われる。

今回の研究では**RCT** ではないことによる欠点（特に、バイアスと交絡因子の影響）を最大限補う手法を駆使し、誤った統計的結論が出ないように細心の注意を払った。しかも、コホートを対象とした観察研究の利点を最大限生かした研究方法を用いた。

今回の研究では以下に述べるように、日本における 3 つの別のコホートを対象とした観察研究のデータを用いて、**RA** 患者に対し、週 **8mg** を超えた **MTX** 投与の有効性と安全性を検討した。

以下に、それぞれのコホートについて説明する。

(a) **IORRA** コホートのデータベース

東京女子医科大学で 2000 年より約 8 年間、**RA** 患者を対象に行われている研究。すべて、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターの一施設の外来患者のデータで構成されている。今回は 9,122 人のデータを分析。

(b) **REAL** コホートのデータベース

東京医科歯科大学薬害監視学講座内に研究本部を置いて行われている、RAを対象としたコホート研究で、約4年間の患者登録がなされている。日本の多数の診療施設を訪れる患者を対象としており、特に生物学的製剤の有効性や安全性を解析する目的で開始された研究である。ただし、生物学的製剤を用いていないRA患者の情報も対照として収集されている。今回は1,049人のデータを分析。

(c) NinJa コホートのデータベース

独立行政法人国立病院機構に属する病院を中心に行われているコホート研究であり、独立行政法人国立病院機構相模原病院にデータベースが設置されている。日本の多数の診療施設のRA患者の、約4年間のデータが収集されている。今回は5,616人のデータを分析。

上記の3つのデータベースでは生物学的製剤を用いない場合の8mg/週を超えたMTXの使用の有効性と安全性の検討を行った。その理由は、生物学的製剤は有効性と安全性に対し極めて大きな影響を及ぼす薬剤なので、使用例と非使用例を区別して解析することが望ましいと考えられるからである。

III. IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) コホートのデータベースを用いた MTX の週 8mg を超えた使用による有効性と安全性の検討

1. IORRA の概要

IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis)は 2000 年 10 月から東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターで実施されている RA 患者を対象としたコホート研究の名称であり、そのコホートから得られるデータを管理するデータベースの名称である。米国リウマチ学会の分類基準を満足した RA 患者が登録されている。2008 年 10 月現在でも継続され、毎回の調査で外来 RA 患者約 4,000 – 5,500 人を対象としている。調査は年 2 回 (4-5 月と 10-11 月であるが、本文書では簡略のため、それぞれ 4、10 月と呼ぶ) 行われる。99%の外来 RA 患者が登録し、そのうち 98%を超える患者から質問表への回答 (多くの場合郵送) が得られている。従って、一施設の外来患者というバイアスはあるものの、人工的に外来患者を選択するというバイアスはほとんど存在しない。

IORRA データベースに含まれる臨床情報は以下の 3 つの要素からなる。第一の要素は医師による活動性の評価であり、疼痛関節数、腫脹関節数、医師による疾患活動性の可視的評価 (visual analog scale; VAS による) を含む。第二の要素は患者の報告によるデータであり、疼痛の VAS、一般状態の VAS、日本語された日常生活障害に関連する質問票 (JHAQ; Japanese version of health assessment questionnaire) (17)に対する回答、身長、体重、過去 6 か月における合併症や RA 以外の症状 (co-morbidity)、その間に服用した薬に関する情報、である。第二の要素の収集のため、患者は外来で主治医に質問票を渡され、家で記入し、あらかじめ切手を貼った封筒に入れ 2 週間以内に郵送するように依頼される。第三の要素は患者の検査値であり、CRP、赤血球沈降速度 (ESR)、血球数、トランスアミンアーゼ値、尿検査所見などである。それぞれの時点で収集されたデータは一つのデータベースに統合され、解析される。

本データベースを使用して数多くの英文論文が既に報告されている。各回の調査で一部の患者の脱落と新規登録があるが、かなりの割合の患者が長期に継続して観察されている。また、データ収集のたびごとに、IORRA 臨床研究参加へのインフォームドコンセントが得られている。

2. IORRA データベースの横断的解析による患者あたりの MTX 投与量の分布

得られた最近のデータである、2007 年 10 月調査のデータを用いた。IORRA データベースには 2007 年 10 月調査 (実際の調査時期は 10 月と 11 月) で 5,257 人の患者が登録されていた。その内、MTX を服用していた患者数は 3,252 人であった。従って、全患者の 61.9% に MTX が投与されていたことになる。MTX を服用していた 3,252 人の MTX 投与量の分布を示す (図 1)。一人当たりの MTX の投与量は、 7.54 ± 3.05 mg/週 (平均 \pm 標準偏差) であった。MTX が週 8mg を超えて投与されていた患者の割合は、全体で 27.5%であ

った(表1, 図1)。また、週12mgを超えた投与を受けている患者の割合は11.5%、週16mgを超えて投与を受けている患者の割合は0.83%であった(表1, 図1)。

このように、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいて、極めて多くの患者に週8mgを超えたMTXの投与が既に行われている。これは、このセンターに限った現象ではなく、日本の多くのRAを専門的に診療している施設において、週8mgを超えたMTX投与が日常的に行われているというのが実態である。その理由は、欧米では週20mgまでの投与が推奨されていること、欧米の論文でMTXの用量が増えるほどRAの活動性が低下することが報告されていることがある。

それだけではなく、(18)の研究などにより、既に日本人のRA患者においてもMTXの週8mgを超えた投与がRAの活動性を抑えるために有効であるという証拠が得られていた。そのような証拠や、日本の学会でのさまざまな報告や意見交換、更には臨床医の日常診療での印象をもとに、MTXの8mg/週を超えた投与の割合が日本で年々増加してきた。

3. IORRA データベースを用いた個人単位の縦断的研究によるMTXの週8mgを超えた投与の有効性と安全性の解析

(a) 本研究のデータセットの概要

本研究ではIORRAデータベースの2000年10月調査(第1回調査)から2007年10月調査(第15回調査)までのデータを対象とした。

解析対象集団とその期間を以下の条件で設定しIORRAデータベースより抽出した。

(i) 2000年10、11月調査(第1回調査)から2007年10、11月調査(第15回調査)までの間にIORRAデータベースに登録されたRA患者。

(ii) IORRA調査登録時の年齢が18歳以上の患者。

(iii) レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、インフリキシマブ、エタネルセプトを投与された患者は、その薬剤が投与されるまでの期間を解析対象の期間とする。

(iv) MTXの服用の記録がある患者。

条件(i)に該当する症例数は9,122で、条件(ii)と(iii)を適用すると8,005となった。そのうち、条件(iv)に該当する症例数は5,201であった。これらの全ての条件に適合し、MTX服用量の欠測がない症例の集団を本解析における最大の解析対象集団とした(図2)。

解析の開始時期は初回登録時にMTXを服用していない場合は、MTX服用開始時期、既にMTXを服用している場合は、初回登録時を解析対象の開始期間とした。

本解析はMTXの投与量と有効性、安全性に関する解析であるため、投与量の欠測が他の事象と独立ではない場合、バイアスとなる可能性がある。欠測と他の事象との関連を解析するため、MTX服用量が欠測である患者と欠測でない患者の背景を比較した。

ロジスティック回帰分析により欠測群の発症年齢が高い傾向が見られたが、これは年齢の高いほど書き漏れが多く、発症年齢は年齢と正の相関を示すためであろう。いずれにせよ

欠測のある患者は約 3%であり、影響は少ないと思われる。しかし、もしこれから検定しようとする変数が年齢と強く関係する場合は注意が必要である。

(b) 有効性の解析のための主要解析のデザインと評価項目

本研究全体の目的は MTX を 8mg/週以下から 8mg/週を超えて増量することによる有効性と安全性の解析である。

主要解析の目的は MTX を 8mg/週から 8mg/週を超えて増量する事による有効性の検定である。本解析では、前述の(i)-(iv)の条件を満たす 5,201 人の患者の中から以下の 4 群のそれぞれに適応する例を抽出し、解析を行う。一人の患者から複数の異なった例が選ばれる可能性もある。

IORRA 研究では半年ごとの調査の各時点をフェーズと呼ぶ。2000 年 10 月調査の時点をフェーズ 1、2001 年 4 月調査の時点をフェーズ 2、2001 年 10 月調査の時点をフェーズ 3 のように、半年ごとの調査時点を順番にフェーズの番号で呼ぶ。

本解析では、連続した 3 つのフェーズの MTX の服用量に関するデータが表 2 の(A)の 4 つの group のどれかを満足する例で、この 3 つのフェーズの間でステロイド服用量、葉酸服用の有無が変更されていない例を採用する。3 フェーズのデータを採用条件にする理由は、個人ごとに MTX を 8mg/週以下から、8mg/週を超えて増量した結果を解析したいからであり、更に、一般に MTX 開始、あるいは増量後に効果が明らかになるまでに約 1 か月の期間を要すると考えられているからである。IORRA 調査においては 6 か月ごとに調査が行われるので、フェーズ A で MTX の投与量が 8mg/週を超えていても増量の正確な時点を特定することは困難である。従って、確実に効果が確認できるのはフェーズ A の 1 フェーズ後の時点である。しかし、フェーズ A で MTX が 8mg/週を超えて増量されていても、次のフェーズで 8mg/週以下となっていればその効果を確認できない可能性がある。従って、MTX を 8mg/週以下から 8mg/週超へと増量した効果は Group1 あるいは Group3 において、A の 1 フェーズ前と A の 1 フェーズ後の疾患活動性を比較することにより最も効率的に確認できるはずである。純粹には Group3 における活動性の低下を確認する方が良いが、標本サイズが小さくなり検出力が不足となる可能性がある。以上の考察から、主要評価項目、副次的評価項目を解析前に次のように設定した。

□ 主要評価項目

Group1 に属する例を対象に、A の 1 フェーズ前の DAS28 の値（これを DAS0 と略）に比較し、A の 1 フェーズ後の DAS28 の値（これを DAS2 と略）が低下しているかを検定する。検定は対応のある t 検定（両側）を用いる。

□ 副次的評価項目 1

Group1 に属する例を対象に、DAS0 に比較し、フェーズ A での DAS28 の値（これを DAS1 と略）が低下しているかを検定する。検定は対応のある t 検定（両側）を用いる。

□ 副次的評価項目 2

Group1 と Group2 を併合した例を対象に、DAS0 に比較し、DAS2 が低下しているかを検定する。検定は対応のある t 検定（両側）を用いる。

□ 副次的評価項目 3

Group1 と Group2 を併合した例を対象に、DAS0 に比較し、DAS1 が低下しているかを検定する。検定は対応のある t 検定（両側）を用いる。

□ 副次的評価項目 4

Group3 に属する例で、DAS0 から DAS2 を減じた値が、Group4 に属する例で DAS0 から DAS2 を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は対応の無い t 検定（両側）を用いる。

□ 探索的研究 1

Group4 の患者を対象に、DAS0 に比較し、DAS2 が低下しているかを検定する。検定は対応のある t 検定（両側）を用いる。

いずれの主要評価項目、副次的評価項目においても、有意な検定結果が出れば、8mg/週以下の MTX 投与から、8mg/週を超えた投与への移行により、疾患活動性が低下するという仮説が支持されたことになる。

検定の前に、それぞれの Group の患者背景を調べたところ、A の 1 フェーズ前のデータでは Group1, 3 の例に比較し、Group4 の例の疾患活動性は低かった。これは医師の MTX 増量行為が患者の疾患活動性に強く影響されることを意味すると考えられる。従って、単に MTX の投与量と疾患活動性の関連を見れば、MTX の投与量が多いほど疾患活動性が高いという結果になる可能性がある。

MTX 投与量のデータ欠失と関連する年齢については、Group1 と Group4 の間に有意差は無かった。

以上の結果から、単純に MTX の投与量と疾患活動性の関連を横断研究により解析すれば、活動性の高い患者に MTX を増量するという医師の治療行為のバイアスにより、信頼できない結果が出る可能性が高い。そのため、今回の 3 つの連続したフェーズのデータを用いた解析の優越性は明らかである。

(c) 主要解析の結果

3 つの連続したフェーズのデータを用いた解析結果、主要評価項目、副次的評価項目の 1-3 のどの解析でも DAS0 – DAS2 の値として正の推定値が得られ、有意性が認められた。即ち、8mg/週以下の MTX を服用していた患者が 8mg を超えて MTX を服用した例では疾患活動性が低下するという証拠が得られた。

それに比較し、MTX の服用量が 8mg/週に止まった例 (Group4) では A の 1 フェーズ前と、A の 1 フェーズ後の DAS28 の値に有意差は認められなかった。

A の 1 フェーズ後の DAS28 の値と、A の 1 フェーズ後の DAS28 の値の間の差 (DAS0 – DAS2) に Group 3 と Group4 の間で差があるかどうかの検定 (副次的評価項目 4) では、Group3 の方が、その差が多い傾向は見られるものの有意差は認められなかった。

以上の結果より、MTX を週 8mg 以下から週 8mg を超えて増量することにより、RA の活動性が低下するという統計学的検定結果が得られた。8mg/週を継続した場合には RA の活動性が低下するという証拠は得られなかった。

(d) 連続した 2 回のフェーズのデータを用いた、週 8mg を超えた MTX 投与の有効性の解析

連続した 3 回のフェーズのデータを用いた、週 8mg を超えた MTX 投与の有効性の解析のための主要解析に加え、連続した 2 回のフェーズのデータを用いた解析も行う。その理由は、3 回のフェーズのデータが表 2 の(A)のどれかに該当する例は多くないからである。例えば、表 2 の(A)の Group4 に該当する例は 55 例しか見つけることができなかった。

それに比較し、2 回のフェーズのデータが表 2 の(B)のどれかを満足する例はそれよりはるかに多い。しかし、問題は MTX の増量効果の遅延の問題で、フェーズ A での疾患活動性が MTX の投与量増加の効果を必ずしも反映していない可能性があることである。即ち、Group1 で MTX の増量がフェーズ A の時点の 1 か月前以内に行われていれば、増量の効果がフェーズ A の時点で十分指標に反映されていない可能性もある。しかし、A の 1 つ前のフェーズから、フェーズ A までの期間は 6 か月あり、多くの場合、フェーズ A における疾患活動性はフェーズ A における MTX の投与量を反映していると考えられる。

そこで、図 2 の 5201 例から、二つの連続するフェーズについて表 2 の(B)を満足する例を集め、検討を行った。検討内容は、

□ 検定項目 1 : Group1, 2, 3 において、フェーズ A の DAS28 の値がその 1 フェーズ前の値より下がっているかどうかを対応のある t 検定で検定する。

□ 検定項目 2 : Group2 に比べ、Group1 の方がフェーズ A とその 1 フェーズ前の DAS28 の値の差が大きいかどうかを対応の無い t 検定で検定する。

結果は、2 つの連続するフェーズを用いた研究の対象例は、3 つの連続するフェーズのデータを用いた研究の対象例より多く見つかった (表 2B)。

検定の結果は、検定項目 1 では Group1、Group2、Group3 でいずれもフェーズ A における DAS28 の値は、その 1 フェーズ前より低かった。

検定項目 2 では、Group1 の方が Group2 に比較し、A の 1 フェーズ前からフェーズ A への DAS28 の低下が著しかった。

以上の結果を総合すると、MTX を 8mg/週以下から 8mg/週を超えて増量することにより、8mg/週にとどめておいたより強い RA の活動性の抑制効果が得られることが示された。

(e) 連続した 2 回のフェーズのデータを用いた、週 8mg を超えた MTX 投与の安全性の検

討

本解析の対象は2000年10月調査(第1回調査)から2007年10月調査(第15回調査)までの間にIORRAデータベースに登録されたRA患者9,122人から、本項目の最初に示す条件(i)-(iv)により図2のように絞り込んだ、MTXの服用の記録がある5,201人である。

MTXの効果は投与開始後、あるいは増量後約1か月後に明らかになることが多いことが知られている。しかし、副作用については比較的速やかに発現すると思われるので、副作用の発現の1か月以上前のMTXの投与量を調べる必然性は大きくない。

IORRA研究では毎年4月と10月の2回にデータ収集が行われる。データ収集時に患者の自己申告による副作用の有無の情報が得られる。これは、前回調査から今回の調査までに起きた副作用についての質問となっている。しかし、副作用が起きた時点、あるいは直前のMTXの服用量についての情報は得られない。今回の解析では、IORRAの2つの連続した調査時点(フェーズペア)の、後のフェーズの調査で「副作用あり」と自己申告した事象は、前のフェーズにおいて服用していたMTXの量に関連すると仮定した。即ち、2つの連続したフェーズの、前のフェーズでのMTX服用量と、後のフェーズでの副作用の申告との関連を解析した。

その予備調査として、二つの連続したフェーズの情報が得られるフェーズペアを集めた。それらの中で、前のフェーズのMTX投与量の情報が得られたペアは全部で31,355ペア存在した。それらのペアのうち、後のフェーズでのMTX使用量が前と同じペアは前のフェーズでのMTXの量別に整理すると54-58%であり、それ以外は服用量が変化したか、中止したか、データが無かった。データが無い例は10%未満であった。MTXを週8mgを超えて服用した例では中止、データ無しがそれぞれ3.51%、8.00%であり、これはその他の用量の中止(3.06-6.98%)、データ無し(8.42-9.69%)の割合より多いとは言えない。

以上のように、それぞれのペアの間でMTXの投与量が維持されている例は半分を越す程度であったが、副作用が起きた場合、MTXを中止したり、投与量を減らしたりする可能性があるため、MTXの投与量が維持されているフェーズペアだけを調べることはバイアスを生む可能性が強い。従って、全てのペアを対象に副作用とMTXの投与量の関係を解析した。

解析は次のとおり、評価項目を解析前に決定した。今回の解析の対象はMTXの投与量が8mgを越すことにより、8mg以下の場合よりどの程度副作用が増えるか、あるいは変わらないかという問題である。従って、フェーズペアの後のフェーズで得られた副作用の有無を従属変数とし、前のフェーズにおけるMTX投与量を説明変数とし、年齢、性別、BMI、ステロイド投与の有無、葉酸投与の有無、腎機能障害の有無、呼吸器疾患の有無、DAS28で調整を行ったロジスティック回帰を行う。

□ 主要評価項目

MTXによる重度または中程度の副作用が生じたという患者の自己申告の有無を従属変数に、MTXの投与量が8mg以下であったか8mg超であったかを説明変数にロジスティック回帰を行う。

□ 副次的評価項目 1

MTX による重度の副作用が生じたという患者の自己申告の有無を従属変数に、MTX の投与量が 8mg 以下であったか 8mg 超であったかを説明変数にロジスティック回帰を行う。

□ 副次的評価項目 2

任意の薬剤による重度の副作用が生じたという患者の自己申告の有無を従属変数に、MTX の投与量が 8mg 以下であったか 8mg 超であったかを説明変数にロジスティック回帰を行う。

□ 副次的評価項目 3

任意の薬剤による重度または中程度の副作用が生じたという患者の自己申告の有無を従属変数に、MTX の投与量が 8mg 以下であったか 8mg 超であったかを説明変数にロジスティック回帰を行う。

解析結果は、主要評価項目、副次的評価項目 1-3 とも MTX 8mg 超投与群において各副作用の割合が 8mg 以下群より多い傾向が見られたが、共変量による調整を行ったロジスティック回帰の結果では MTX の 8mg 以下と 8mg 超の投与量と自己申告による副作用の有無の間には有意の関連は認められなかった。しかも、主要評価項目、副次的評価項目 2 についての解析では、最尤推定された傾きが負であり、MTX の 8mg/週超の使用と患者自己申告による副作用の増加との関連は否定的である。

4. IORRA データベースの、個人ごとの縦断的研究による週 8mg 超 - 16mg 以下の MTX の用量と有効性と安全性の関連の研究

(a) 週 8mg 超 - 16mg 以下の MTX の用量と有効性の関連

本章の第 3, 4 項の研究と同じく、IORRA データベースの 2000 年 10 月調査(第 1 回調査) から 2007 年 10 月調査(第 15 回調査) までのデータのうち、図 2 のように選択した 5,201 人を対象とした。

連続した 2 つのフェーズの MTX の投与量が表 3 の Group1-5 のそれぞれを満足する例を抽出した。抽出は 1 人の患者から時期が異なったフェーズを複数回抽出することも許した。

本研究は、8mg/週を超える MTX を用いている例のうち、どの投与量まで増量の必要性が存在するかを、有効性の点から検討するためのものである。そのため、2 つの連続するフェーズで x mg/週未満から、 x mg/週以上へ増量した例を抽出し、それにより疾患活動性が改善したかどうか、8mg/週の投与にとどめた例より有効性で勝っているかを検討する。もし、2 つの連続するフェーズで x mg/週未満から、 x mg/週以上へ増量することが有効性を高めれば、 x mg/週を投与することが有益と考えられる。

評価項目は以下の通りである。

- 主要評価項目：Group1（16mg 未満から 16mg 以上へ増量の例）において、フェーズ A の DAS28 の値が、その 1 フェーズ前の値より下がっているかどうかを対応のある t 検定で検定する。
- 副次的評価項目 1-3：Group2, 3, 4 において、フェーズ A の DAS28 の値がその 1 フェーズ前の値より下がっているかどうかを対応のある t 検定で検定する。
- 副次的評価項目 4-7：フェーズ A とその 1 フェーズ前の DAS28 の値の差 ($das0 - das1$) について、Group1-4 のそれぞれが、Group5 より大きいかどうかを対応の無い t 検定で検定する。
- 探索的研究：Group5 において、フェーズ A の DAS28 の値がその 1 フェーズ前の値より下がっているかどうかを対応のある t 検定で検定する。

抽出できた例の数は、Group1, 2, 3, 4, 5 について、それぞれ 62、140、267、499、2,125 例であった（表 3）。それぞれの Group について、A の 1 フェーズ前の DAS28 ($das0$) とフェーズ A の DAS28 ($das1$) を比較した。

主要評価項目である Group1（16mg 未満より 16mg 以上へ増量の例）における $das0$ と $das1$ の比較では、有意に $das1$ が低かった。更に、副次的評価項目 1-3 である、Group2,3,4 についての、A の 1 フェーズ前からフェーズ A にかけての DAS28 の低下も有意であった。

更に、探索的研究である、Group5 においての前後の DAS28 の低下も、その平均は最も小さいものの、標本サイズが大きいため有意であった。

次に、副次的評価項目 4-6 である、Group5 とそれ以外のグループの $das0 - das1$ の差の違いの検定を行った。Group1,2,3,4 とともに、前後の DAS28 の低下 ($das0 - das1$) は、Group5 より有意に大きかった。例えば、Group1 と Group5 との比較では $das0 - das1$ の差は 0.329 と Group1 の方が大きく、有意であった（対応の無い t 検定、両側）。

以上より、MTX を 10mg/週未満から以上へ、12mg/週未満から以上へ、14mg/週未満から以上へ、16mg/週未満から以上へ増量した場合、DAS28 の低下が有意に起き、しかも DAS28 の低下の程度は MTX を 8mg/週に据え置いた場合よりも有意に高かった。

(b) 週 8mg 超 - 16mg 以下の MTX の用量と安全性の関連

図 2 の 5,201 人を対象とし、表 4 の Group1-5 のそれぞれに合致する例を抽出した。IORRA 研究では前回のフェーズから今回のフェーズまでに起きた副作用を、今回のフェーズにおいて患者が自己申告する。そのため、A の 1 フェーズ前の MTX の投与量とフェーズ A において入手した副作用の関連を解析した。

むしろ A の 1 フェーズ前の MTX の投与量が 16mg/週以上の患者の副作用の割合は 8mg/週に維持された患者より低かった。これは、もともと MTX のリスクの高い患者に MTX を低い量で投与し、リスクの低い患者に高い量を投与するという医師の傾向を反映している可能性がある。また、リスクの高い患者には MTX の投与量を維持する傾向が強く、リスク

の低い患者には MTX の投与量を増やす傾向が強いことは容易に想像できる。

以上の考えに基づき、医師にリスクとして認識される可能性のある要因として性別、年齢、BMI、ステロイド投与の有無、葉酸投与の有無、肺疾患の既往、腎疾患の既往、A の 1 フェーズ前の DAS28 の値を補正のための説明変数に用いロジスティック回帰分析を行った。従属変数を重度の副作用の有無、あるいは重度+中程度の副作用の有無とし、前記の 8 個の説明変数に加え、Group1 vs Group5、Group2 vs Group5、Group3 vs Group5、Group4 vs Group5 をそれぞれ 0, 1 の水準を取る説明変数とした。

ロジスティック回帰の結果、重度の副作用を従属変数にした解析では、ステロイド投与、肺疾患の既往、フェーズ A における DAS28 の 3 つが有意に副作用と関連した。ステロイドの投与、肺疾患の既往、疾患活動性の上昇が副作用と正の関連を示した。また、重度+中程度の副作用を従属変数にした解析ではステロイド投与、肺疾患の既往、フェーズ A における DAS28 に加え、BMI と葉酸の投与が副作用と正の関連を示した。ステロイドの投与、やせ、肺疾患の既往、疾患活動性の上昇が副作用と正の関連を示すことは医学的に理解できるが、葉酸を投与した方がより副作用が出やすいという事は理解が困難で、解釈に注意が必要であると考ええる。

いずれにせよ、重度の副作用も重度+中程度の副作用のいずれも Group5 と Group1-4 の違いと関連を示さなかった。即ち、MTX の 8mg/週投与に比較して、10mg、12mg、14mg、16mg 以上の投与の安全性が低いという証拠は見出せなかった。

5. IORRA の症例対照研究による個別の副作用の解析

MTX の副作用のうち、特に問題となるのは重症の副作用である。中でも間質性肺炎と骨髄抑制は最も警戒すべき副作用である。しかし、これらのそれぞれの副作用の頻度は一般に低く、通常的手法では分析が困難である。しかし、IORRA では約 5,000 人の 8 年間のデータを対象とできるので、このような稀にしか起きない事象の解析も可能かもしれない。本解析では重度の副作用が生じたと自己申告した患者のデータを集め、その中の肺炎と白血球減少に焦点を絞り症例対照研究により、その背景を比較した。それにより、重症の副作用が MTX の週 8mg を超えた投与と関連するかどうかの解析を行った。医学的には、MTX の重度の副作用は間質性肺炎と骨髄抑制としたほうが適当かもしれないが、今回の調査は患者によるアンケートの結果なので、わかりやすい「肺炎」と「白血球減少」という質問項目への回答を対象とした。

対象は、図 2 のように選択した 5,201 人の MTX 服用の記載のある患者のうち、以下の条件に適合する症例を選択してケースとする。それらの条件に複数回の調査で該当する症例については、最新データのみを解析に用いることにした。

対象とした副作用は、患者の自己申告により、重度の白血球減少あり（グループ 1）、重度または中程度の白血球減少あり（グループ 2）、重度の肺炎あり（グループ 3）、重度または中程度の肺炎あり（グループ 4）である。質問には MTX による肺炎、MTX による白血

球減少の質問項目もあるが、現実には患者に因果関係を判断することは困難だと思われるので、「任意の薬剤により」副作用があった、と回答した患者を対象とした。これらのそれぞれの条件に該当する症例に対して1対2の割合で、MTXの投与量以外の項目をマッチさせコントロールを選択する。従って、理想的にはコントロールの例数はケースの例数の2倍のはずであるが、実際には症例数の制限のため、2倍の数のコントロールは得られなかった。マッチングを行った理由は、これらの副作用は年齢、性別などにより異なる可能性が強く、それらをマッチさせない症例対照研究を行った場合、それらの要因が強いバイアスに成り得るからである。

前述のように、グループの定義は以下のようである。

- グループ 1： 任意の薬剤で重度の白血球減少の副作用が生じたと自己申告した群。
- グループ 2： 任意の薬剤で重度または中程度の白血球減少の副作用が生じたと自己申告した群。
- グループ 3： 任意の薬剤で重度の肺炎の副作用が生じたと自己申告した群。
- グループ 4： 任意の薬剤で重度または中程度の肺炎の副作用が生じたと自己申告した群。

症例対照間の比較はMTX服用量を説明変数として用いた場合と、MTX服用量が8mgを超えているかどうかの二値変数を用いた場合の両方について行う。解析について、前者は直線回帰、後者はロジスティック回帰により行う。調整は年齢、性別、BMI、DAS28により行った。いずれの解析でも、症例において対象に比較し、MTXの平均服用量が多く、MTX投与量が8mgを超える割合が高い傾向にあったが、調整を行った回帰分析の結果、統計的に有意の違いは見られなかった。

即ち、任意の薬剤による重度、中程度の副作用があったと自己申告した事と、MTXの服用量、あるいは8mg/週を超えた服用の間に関連があるという結果は得られなかった。

6. IORRA データベースの医師ごとの比較による横断的研究

本研究結果の一部は既に論文として発表されている(15)。しかし、今回は、同じデータを用いて新たな解析結果を加えた。

(a) MTXの高用量の有効性と安全性への影響に関する横断的研究の問題点と対策

IORRA研究はRCT研究ではない。即ち、(a) オープン試験であり医師と患者が投薬内容を知っていること、(b) プラセボが用いられたコントロールされた試験でないこと、(c) ランダム化がなされていない事、が大きな問題点である。MTXの高用量の有効性と安全性への影響を解析するための極めて大きなバイアスは、医師はRAの活動性が高いほどMTXが投与されていない患者にMTXを開始し、また既にMTXを投与している患者の投与量を増量する傾向があるということである。従って、単純に横断的研究で患者あたりのMTXの投

与量と疾患活動性を比較すれば「MTX の投与量が多いほど疾患活動性が高い」という結果が出る可能性が高い（実際にそのような結果になることは前述した）。

更に、MTX の効果発現は開始、あるいは増量の 1 か月以降に初めて明らかになることが多いという問題もある。従って、MTX を開始、あるいは増量後、1 か月以内の観察データが多く存在する場合、本研究においてバイアスとなりうる。

このようなバイアスを出来る限り排除するため、本解析では全患者について MTX の投与量と有効性や安全性の関連を比較するのではなく、医師ごとに、その担当患者について MTX の投与量と有効性、安全性に関するデータを比較した。東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターでは総計 40 人近くの医師が外来を担当しているが、比較的短期に移動する医師や、担当患者数が少ない医師も多い。今回は、異なった医師が担当している患者群の間の比較研究を行うため、医師あたり、ある程度以上の患者数が無いと解析が困難である。従って、データ取得時点で 60 人以上の患者に MTX を投与している医師のみを今回の解析の対象とした。このようにすることで、各医師の担当する患者の背景の分布が比較的類似したものになると期待できる。

患者の疾患活動性や、患者の MTX 開始や増量から観察までの期間の分布が、各医師間で小さければ、患者間ではなく、医師間の違いを解析することにより上記のようなバイアスの影響は小さくなる。即ち、もともと MTX を多く投与する傾向のある医師と、MTX を少なく投与する傾向のある医師の間で、その担当患者の疾患活動性や副作用を比較することにより、一般的に MTX を多く投与することによる有効性や安全性への影響を解析することが出来る。それぞれの医師が診ている患者の中で、もともと活動性が高い患者や低い患者が医師間で同じように分布していれば、疾患活動性による医師の MTX の投与行為のバイアスが相殺され、MTX 増量による真の影響が検討できる。

以上のような理由により、本研究では患者間の比較ではなく、医師間の比較を行った。

(b) 2003 年 4 月収集の IORRA データの概要（文献 15 より）

2003 年 4 月のデータが得られた患者、4,578 人がこの横断的研究の対象である。MTX を投与された患者はこのうち 2,308 人（50.4%；平均年齢 57.4 歳；平均罹病期間 11.9 年）であった。平均の MTX の投与量は 6.36mg/週で、351 人（15.2%）が 8mg/週を超えて MTX の投与を受けていた。前述の通り、2007 年 10 月における調査では、MTX を投与されていた患者の 27.5%で、一人当たり 8mg/週を超えた投与量が用いられていたため、2003 年 4 月から 2007 年 10 月にかけて（4 年半）、同じ施設でほぼ全患者を対象とした調査で、8mg/週を超える投与を受けていた割合が、15.2%から 27.5%に大幅に増加したことになる（表 1）。葉酸が投与されていたのは 751 人（30.5%）であった。

なお、現在では 2003 年より医師間の治療のばらつきは小さくなっている。

39 人の主治医のうち、12 人が 60 人以上の患者に MTX を処方しており、その 12 人の主治医により MTX を処方された患者の数は全部で 1,155 人であった。それは MTX を投与さ

れた全患者の約 50%であった。この 12 人の主治医の MTX の開始投与量は 4mg/週か 6mg/週であった。MTX の投与開始後、一部の主治医は添付文書に従い 8mg/週以下の投与量を維持していたが、次第に投与量を増加させ最大 20mg/週まで増やす主治医も多いことがわかった。

図 3 に 1,111 人 (44 人は MTX 投与量が欠測) 全体の MTX の投与量 (週) の分布を示す。MTX の週投与量の平均と標準偏差は 6.73 ± 2.92 mg, 週 8mg 超の割合は 21.7% (241 人) であった (表 1)。前述のように、60 人以上の患者に MTX を投与している医師に限らず、すべての患者に付いて MTX の週 8mg 超の割合は 15.2%であったので、60 人以上の患者に MTX を投与している経験豊かな医師は、平均より、週 8mg を超えて投与する割合が多かった ($P < 0.0005$ 、 2×2 の表を用いた Pearson の χ^2 乗検定)。1,111 人のうち、週 12mg 超の MTX の投与を受けていた患者の割合は 6.93% (77 人)、週 16mg 超の MTX の投与を受けていた患者の割合は 0.27% (3 人) であった (図 3)。表 1 の見方で注意すべきことは、2007 年 10 月の調査のデータが全員の医師を対象とした調査であるのに比較して、2003 年 4 月の調査のデータが MTX を 60 人以上に投与していた 12 人の医師のみの調査である、という点である。同じ全医師を対象とした調査では、前述のように、この 4 年半の間に MTX の 8mg/週を超える投与を受けていた患者の割合が、15.2%から 27.5%に大幅に増加している。

表 5 に、主治医ごとの患者の背景情報を示す (文献 15 より)。表 5 に示すように、主治医ごとに患者の男女比 (女性が $84.5 \pm 4.2\%$)、平均体重、平均身長、平均 BMI、平均年齢 (58.7 ± 1.9 年)、平均罹病期間 (12.4 ± 1.5) などに大きな違いは無かった。

表 6, 7 に 12 人の医師 (A - L) の担当患者の治療、治療効果、副作用などのデータを示す。表 6 のように MTX の使用量の平均値 ($4.85 - 9.00$ mg/週、 6.77 ± 1.14 mg/週) は医師ごとに大きく異なっており、週 8mg を超えて MTX を投与された患者の割合 ($3.1 - 51.3\%$ 、 $20.9 \pm 14.4\%$) も医師ごとに大きく異なっていた。また、葉酸投与の割合 ($34.7 \pm 13.1\%$)、ステロイド投与の割合 ($62.9 \pm 10.8\%$)、プレドニゾロン換算の一日ステロイド投与量の平均 (4.57 ± 0.50 mg) も大きく異なっていた。

それに対応して、医師ごとに担当患者の RA の疾患活動性が大きく異なっていた。即ち、DAS28 の平均値 (4.07 ± 0.60)、DAS28 が 3.2 未満である割合 ($26.3 \pm 14.4\%$) が医師ごとに大きく異なる (表 6)。また、炎症を示す指標である CRP の平均値 (1.53 ± 0.41 mg/dl)、赤血球沈降速度 (ESR) の平均値 (37.3 ± 4.9 mm/時間) も医師ごとに大きく異なっていた (表 7)。CRP や ESR の値には主観の入る余地はほとんどないので、医師間の患者の疾患活動性の差には、医師や患者の主観的な判断の違いだけではなく、客観的な要因が確実に存在することがわかった。更には、日常生活障害の指標である JHAQ(17)の値も医師ごとに異なっていた (0.98 ± 0.21) (表 7)。

さらには、患者自身がアンケートに対し、副作用あり ($34.0 \pm 4.0\%$)、MTX の副作用ありと報告した割合 ($14.4 \pm 3.7\%$) も医師ごとに異なっていた (表 7)。しかし、比較的重症

の副作用を示唆する、白血球数が 3,000/mm³未満の割合、ALT が 90 IU/l を超える割合は極めて低く、一人の医師について 0-2 人であり、医師ごとに違いは無い。患者報告による副作用の数は総計 151 であり。頻度の高い副作用は口内炎 (17.7%)、脱毛 (9.8%)、易疲労性 (8.5%)、はきけ (6.7%) であった (表 7)。また患者の 14.6%は肝機能テストの異常を示した (表 8)。

(c) RA の活動性と MTX の投与量の関連

表 6, 7 に掲げた 22 項目の変数のお互いの相関を解析すると、いくつかの変数の間に強い相関があることがわかった。RA の活動性を示す DAS28 の平均値と関連が見られたのは、MTX の平均投与量 ($r = -0.83$, $P = 0.0084$)、MTX 投与が週 8mg を超える患者の割合 ($p = -0.837$, $P = 0.00069$)、葉酸投与患者の割合 ($r = -0.726$, $P = 0.00746$)、DAS28 が 3.2 未満の割合 ($r = -0.932$, $P = 0.00001$)、平均 JHAQ ($r = 0.853$, $P = 0.00042$)、平均 CRP ($r = 0.775$, $P = 0.00309$)、平均 ESR ($r = 0.808$, $P = 0.00142$)、患者の自己申告による MTX の副作用患者の割合 ($r = -0.759$, $P = 0.0042$) であった。しかし、性別、平均体重、平均身長、平均 BMI、平均年齢、平均罹病期間、平均 RF、ステロイド服用患者の割合、平均プレドニゾロン換算ステロイド投与量、患者の自己申告による副作用の割合、白血球数が 3,000/mm³未満の割合、ALT が 90 IU/l を超える割合とは有意な相関が見られなかった。

図 4 に平均 MTX 投与量と平均 DAS28 値の関連を検討する単回帰分析の結果を示す (回帰式 $y = -0.432x + 6.99$, $P = 0.00085$)。以上のデータは MTX の投与量の増加が疾患活動性や患者の QOL を改善することを示唆するが、RCT による結果ではないので、そのような関連が本当に原因、結果の関係にあるかを慎重に解析する必要がある。ESR と CRP は DAS28 を計算するための要素 (ESR)、あるいはそれと極めて強い相関がある値 (CRP) なので、DAS28 と強い正の相関が証明されて当然である。また、JHAQ は日常生活障害に関連した指標であるが、DAS28 の値が低く保たれると JHAQ の悪化が抑制されることは証明されているので(18)、DAS28 の値と JHAQ の値が正の相関を持つことも当然である。しかし、DAS28 の平均値と MTX 投与量の平均値、及び MTX の投与量が週 8mg を超える患者の割合が強い負の相関を持つことは、MTX の投与量が多いほど、また週 8mg を超えた投与により RA の疾患活動性が低下することを強く示唆する。

しかし、葉酸投与患者の割合と DAS28 の平均値が有意の負の相関を示すことは、葉酸の薬理的作用からは一見矛盾する。なぜなら、葉酸は MTX の作用を低下させるので、葉酸投与により DAS28 は上昇することが予想されるからである。ここで、葉酸投与の割合と相関する要素を調べると、平均 MTX 投与量 ($r = 0.661$, $P = 0.02$)、と平均 JHAQ ($r = -0.665$, $P = 0.019$)、平均 ESR ($r = -0.661$, $P = 0.02$)、平均 DAS28 ($r = -0.726$, $P = 0.0075$)、DAS28 が 3.2 未満の割合 ($r = 0.649$, $P = 0.023$)、患者申告による副作用の割合 ($r = 0.608$, $P = 0.036$) などである。ここで、葉酸投与の割合と患者申告による副作用の割合は、薬理作用から考えると逆の相関である。なぜなら、葉酸投与の割合が増えるほど、副作用が増える

ように見えるからである。一つの説明は、MTX の高用量が投与される患者は、よりしばしば葉酸を投与される傾向があるということである。そのため MTX の高用量の投与と葉酸の投与が関連し、その両方が RA の活動性の低下、QOL の向上と関連する。あるいは MTX の高用量の投与が患者の自己申告による MTX による副作用の割合と関連し、そのため医師がよりしばしば葉酸を投与した可能性もある。しかし、別の説明は、MTX の高用量を用いる医師は、葉酸もよりしばしば用いる傾向があるという可能性である。

そこで、DAS28 の平均値が MTX の投与量と本当に因果関係があるかを検討するため、DAS28 の平均値を従属変数とし、平均 MTX 投与量、葉酸投与患者の割合、患者申告による副作用の割合を説明変数とし、AIC を指標として step-wise に変数選択を行い、DAS28 の平均値を最もよく説明する従属変数の集合を選択した。その結果、平均 MTX 投与量と葉酸投与患者の割合のみを変数にした場合のモデルが最も適合モデルであった。そこで、その二つを説明変数として線形重回帰分析を行ったところ、平均 MTX 投与量のみが有意に DAS28 の平均値と負の関連を示した ($P = 0.022$)。従って、医師ごとの平均 MTX 投与量が直接 DAS28 の平均値の減少と関係しており、平均的葉酸投与の割合の関連は直接的なものではないと判断される。

以上の解析で、MTX の投与量が増えるほど RA の活動性が低下する傾向があることがわかった。しかし、今回の研究の目的は MTX の投与が週 8mg を超えた場合に確かに RA の活動性が低下するかどうかの確認である。そこで MTX の投与量が週 8mg を超えることにより、DAS28 が 3.2 未満の割合が増えるかどうかを検討する。従属変数を DAS28 が 3.2 未満の割合にするのではなく、DAS28 そのものにもすることも可能であるし、そのような解析でも同様に陽性の結果が得られた。しかし、説明変数が MTX の投与が週 8mg を超える割合なので、従属変数も割合にして解析した。3.2 未満の DAS28 の値は「low disease activity score」とみなされており (19-23)、骨破壊の進行が有意に低いことが報告されている (24)。図 5 にその二つの要因の関連を示す。12 人の医師について、DAS28 が 3.2 未満の患者の割合と MTX の平均投与量が週 8mg を超える割合との間には極めて強い正の相関が見られた ($y = 0.926x + 6.93$, $P = 1.59 \times 10^{-5}$, 単回帰分析)。相関係数により、DAS28 が 3.2 未満を示す割合と関連がある要因を調べると、MTX 投与が週 8mg を超える割合 ($r = 0.926$, $P = 0.00002$) のほかに、再び JHAQ、CRP、ESR などの MTX の高用量による疾患活動性の改善を示す指標のほか、葉酸投与の割合、副作用患者の割合がともに有意の正の相関を示した。DAS28 と当然関連するはずの JHAQ、CRP、ESR を除き、MTX が週 8mg を超える患者の割合、葉酸投与の割合、および副作用患者の割合を説明変数として、AIC を指標に step-wise 法により変数選択を行った結果、MTX が週 8mg を超える患者の割合と葉酸投与の割合の 2 つを変数にしたモデルが最適と判断された。そこで、その二つの変数を説明変数に線形重回帰分析を行った結果、MTX が週 8mg を超える患者の割合のみが有意性を示した ($P = 0.0002$)。即ち、MTX が週 8mg を超える割合は独立に DAS28 が 3.2 未満の割合に関連する。言い換えると、MTX を週 8mg を超えて投与することにより、DAS28 が

3.2 未満になる確率を高めることが期待される。

DAS28 の計算には確かに主観の要素が存在する。即ち、疼痛関節数、腫脹関節痛、患者総合 VAS には医師や患者の主観が入る余地がある。これは RCT ではあまり問題とならないが、今回の研究では大きなバイアスや交絡因子になる可能性がある。即ち、MTX の高用量投与を受けている患者、高用量を投与している医師とも MTX の高用量が主観的に活動性の改善に結びつく可能性が無いとは言えない。そこで、全く客観的に決まる医師ごとの平均 CRP が MTX の平均投与量に関連するかどうかを解析した。図 6 のように、平均 CRP 値は MTX の平均投与量に極めて強く関連する (回帰直線 $y = -0.332x + 3.71$, $P = 9.04 \times 10^{-5}$)。即ち、MTX の平均投与量は完全に客観的に判断した RA の活動性の指標である CRP とも強く相関する。

更に、RA の活動性の低下が患者にとって有益であるかどうかの問題となる。そこで、患者の身体機能障害の指標である JHAQ の値と平均 MTX 投与量の関係を解析した。図 7 に示すように、MTX の平均投与量は平均 JHAQ の値と負の相関を示すことがわかった (回帰直線 $y = -0.146x + 1.97$, $P = 0.0015$)。

即ち、MTX の投与量増加は RA の活動性低下に関係するだけでなく、患者の日常生活の障害にも関連する。詳細のデータの記載は略すが、MTX の平均投与量だけではなく、MTX の 8mg/週を超えた投与の割合も CRP の低下 ($P = 0.00015$) と JHAQ の低下 ($P = 0.0027$) に有意に関連することが示された (単回帰解析)。即ち、MTX を 8mg/週を超えて投与することにより、身体機能障害が改善、あるいは悪化が抑制されることが期待される。

(d) RA における副作用と MTX の投与量の関連

次に、副作用と関連する要因の分析を行った。IORRA では毎回、患者本人の申告により副作用の有無、MTX による副作用の有無を報告する項目が存在する。もちろん患者の判断が正しいという保証はないが、患者が副作用と判断することと MTX の投与量、MTX が 8mg/週を超えて投与されることと関連があるかどうかを解析する事は意味があると考えられる。

医師ごとに、担当患者が MTX の副作用あり、と報告した割合は異なる ($14.4 \pm 3.7\%$) (表 7)。MTX による副作用ありの割合と相関を示す要因は、平均 MTX 投与量 ($r = 0.886$, $P = 0.00012$)、MTX が週 8mg を超える患者の割合 ($r = 0.818$, $P = 0.0012$)、葉酸投与の割合 ($r = 0.608$, $P = 0.036$) のほか、RA の活動性の低下を示す、DAS28 が 3.2 未満の割合 ($r = 0.802$, $P = 0.0018$)、JHAQ、CRP、ESR などである。RA の活動性の指標である変数は互いに強く相関するので、MTX による副作用の割合を従属変数、MTX が週 8mg を超える患者の割合、葉酸投与の割合、および DAS28 が 3.2 未満の割合の 3 つの説明変数を設け、step-wise に backward で変数選択を行った結果、MTX が週 8mg を超える患者の割合のみを変数とした場合が最も良いモデルであった。単回帰解析の結果、回帰式 $y = 0.210x + 1.00$, $P = 0.0012$ であった (図 8)。このほか、MTX の平均投与量と副作用の割合の間にも同様の正の相関が見られた (詳細のデータ省略)。

各医師について担当患者が副作用あり、と報告した割合は 34.0 ± 4.0%であった。MTX の副作用あり、と報告した患者の割合と同様に、「副作用あり」と報告した患者の割合も平均 MTX 投与量と正の相関 ($r = 0.643$, $P = 0.024$)、および RA の活動性を示す CRP、ESR と負の相関を示した。しかし、MTX が週 8mg を超える患者の割合とは有意の相関が見られなかった ($P = 0.096$)。

即ち、MTX の平均投与量と副作用ありと報告した患者の割合の間には明らかに正の相関が見られた。しかし、IORRA の副作用に関する質問の回答には主観が入る可能性がある。例えば MTX を 8mg/週を超えて投与されている患者には医師も注意して接するし、患者本人も MTX が許容範囲を超えて投与されているとわかれば、有害事象の原因を MTX に帰する可能性が高くなるであろう。従って、自己申告による副作用と MTX の投与量との関連に関しては注意深く解釈する必要がある。

MTX の重症副作用として血球減少と肺線維症がある。本研究では、MTX の平均投与量、あるいは 8mg/週を超えた投与と ALT > 90 IU/l の患者の割合、白血球数が 3,000/mm³ の患者の割合の間に関連があるかを検討した。しかし、これらの間には相関が見られなかった (図 9、10)。MTX の週 8mg を超えた使用により副作用が増加する可能性があるが、重篤な副作用が増加するという証拠は得られなかった。

7. IORRA データベースの 2000 年 10 月から 2006 年 4 月までの調査の各フェーズでの平均や割合の変化の解析による MTX の有効性と安全性に関する検討

本研究の結果の多くは既に英語で論文発表されている (18)。以下の記述は、その論文の内容に追加の統計解析を加えたものである。

(a) 本研究のデータセットの概要

RA の治療薬としての MTX の使用は 2000 年から 2006 年にかけて増加している。しかも、一人当たりの使用量も増えている。もし MTX の高用量の使用が患者に対し良い影響を与えるなら、2000 年から 2006 年にかけて RA 患者の状態は良くなっているはずである。また、MTX の増量が重篤な副作用の発現を増加させるなら、この間に重篤な副作用の発現は増加しているはずである。もちろん、この間には MTX の使用量だけではなく、生物学的製剤の認可を始め、種々の要因も変化しているので、RCT の場合のようにバイアスや交絡因子が入らない形での分析は不可能である。更に、二重盲検試験では無いので、医師の投薬行動が交絡因子となる可能性がある。本来ならば、プラセボを用いて二重盲検で介入研究を行い、5-6 年間にわたり観察を続けるのが理想であろう。しかし、そのような試験は不可能である。

このような観察研究であっても、注意深くバイアスや交絡因子を考慮してデータ解析を行うことにより、長期間における MTX の高用量の服用の影響を検討できる可能性がある。また、RCT の場合より多数の患者のデータを長期にわたり観察できるため、稀な事象もある程度把握できる可能性がある。更には、日常診療から得られるデータをありのまま分析

するため、RCTのように登録条件を満足した限られた人工的な患者群における事実とは異なった証拠が得られる可能性がある。

IORRA 調査は前述のように、年 2 回（4 月と 10 月）に行われる。本研究では、2000 年 10 月調査の時点フェーズ 1、2001 年 4 月調査の時点フェーズ 2、2001 年 10 月調査の時点フェーズ 3 のように、半年ごとの調査時点を順番にフェーズの番号で呼ぶ。最後の 2006 年 4 月の時点はフェーズ 12 となる。このフェーズ 1 から 12 にデータを取得された総患者数はのべ 7,512 人である。しかし、毎回多少の新たな登録と脱落例がある。毎回の調査で約 10%の脱落と新規登録がある。従って、IORRA のデータは毎回同じ集団を対象としているわけでは無い。しかし、この 7,512 人のデータを用い、フェーズごとの横断的研究が可能である。

(b) 各フェーズでの横断的研究による疾患活動性の変化

表 9 に 2000 年 10 月（フェーズ 1）から 2006 年 4 月（フェーズ 12）までの各フェーズにおける IORRA データベースの横断的研究によるさまざまな項目の平均値、あるいは割合を示す。また、表 10 に表 9 の値を用いた統計解析の結果を示す。統計解析では直線単回帰を仮定し、従属変数を表 9 のエタネルセプトを除く各変数、説明変数をフェーズ番号とした。これにより、各項目が時間とともに増加（あるいは減少）したか否かを検定できる。

表 9 より IORRA に登録される患者数、女性の割合、年齢、罹病期間、身長、体重、BMI は漸増していることがわかる。

DAS28 の値は漸減 ($P < 0.005$) しており、DAS28 の値が 2.6 未満の割合 ($P < 0.005$) (表 10)、DAS28 の値が 3.2 未満の割合 ($P < 0.005$) (表 10) は漸増の傾向がある。疾患活動性に関係した各項目、即ち、疼痛関節数 ($P < 0.01$)、腫脹関節数 ($P < 0.0005$)、疼痛 VAS ($P < 0.05$)、患者一般 VAS ($P < 0.05$)、医師 VAS ($P < 0.0005$)、CRP ($P < 0.0001$) も漸減の傾向がある (表 10)。

表 9、図 11 にフェーズ 1 からフェーズ 12 までの横断的研究による、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、MTX や生物学的製剤を除く抗リウマチ薬 (DMARD)、経口ステロイド薬の使用頻度の変化を示す。使用頻度は、その分類に属する薬を服用している患者の割合である。図でわかるように、この間に最も変化した要素は MTX の使用頻度の著名な増加である (34%から 59%へ) ($P < 10^{-8}$ 、表 10)。抗リウマチ薬 (82%から 90%へ) ($P < 5 \times 10^{-5}$ 、表 10)、および経口ステロイド薬 (48%から 53%へ) ($P < 5 \times 10^{-4}$ 、表 10) の使用頻度は微増し、非ステロイド抗炎症薬の使用頻度は低下 (71%から 68%へ) ($P < 0.005$ 、表 10) していた。生物学的製剤のインフリキシマブとエタネルセプトの使用頻度は極めて低く、フェーズ 7 (2003 年 10 月) において初めて治験以外のインフリキシマブの使用者が見られた (表 9) (それ以前にも治験対象者にわずかな割合の投与患者が存在するが、IORRA の質問項目に入っていなかった)。エタネルセプトはフェーズ 11 (2005 年 10 月) において初めて治験以外の使用者が見られた。フェーズ 12 においても生物学的製剤を投与されている患

者は合計わずか2.9%であった。

表9、図12にフェーズ1からフェーズ12までの横断的研究による、MTXと経口ステロイド薬（プレドニゾロン換算）の一人当たり使用量の変化を示す。フェーズ1からフェーズ12へとMTXの一人当たり平均使用量は著明に増加している（5.59mg/週から、6.94mg/週へ）（ $P < 10^{-9}$ 、表10）。それに比較し、経口ステロイド一人当たり使用量は有意差は見られないが減少している（5.01mg/日から4.51mg/日へ）（ $P = 0.051$ 、表10）。

以上のように、フェーズ1から12にかけて、MTXの使用頻度と一人当たりの使用量が著明に増加し、それに伴いDAS28に代表されるRAの活動性の指標が著明に低下しているというのが最も顕著な特徴である。

もちろん、これによってMTXの使用頻度の上昇と一人当たりの使用量の増加がRAの活動性の低下の直接の原因であるという結論はできない。しかし、患者背景や治療法など、多くの項目を調べても、それ以外にRAの活動性の著明な改善に貢献する要因は見出せない。例えば、生物学的製剤は確かにRAの活動性を大きく改善する。その使用は2003年10月（フェーズ7）のデータに初めて反映されるはずであるが、DAS28の改善はそれ以前から顕著に見られる（表9、図11）。また、フェーズ12においても生物学的製剤の使用頻度はわずかに2.9%であり、RA全体の活動性の改善はこれのみで説明できるとは思われない。また、罹病期間が長くなるほどRAの活動性が（自然経過として）低下するという可能性も考えられるが、実際にはIORRAコホートには新たな登録や脱落も少なくない。もし、新たな登録も脱落も無ければ、罹病期間は経過年とともに増加するはずであるが、9.96年（フェーズ1）から12.03年（フェーズ12）へと一年あたり0.38年しか増加していない。また、IORRAデータベースの2003年4月に収集されたデータを用いた横断的研究（文献15）では、医師ごとの患者の平均罹病期間とDAS28の間には有意な相関はなかった（ $P = 0.210$ ）。従って、罹病期間の増加がフェーズ1から12にかけての顕著なRA活動性の低下の主要な原因とは考えにくい。

以上のように、2000年10月（フェーズ1）から2006年4月（フェーズ12）にかけてのRA患者の著明な活動性の低下の原因は、MTXの使用頻度の増加とMTXの使用量の増加による可能性が最も高いと考えられる。

(c) 2000年10月から2006年4月にかけての副作用の変化

IORRAには患者の自己申告によるMTXによる副作用の発生の有無のデータが存在する。フェーズ1からフェーズ12にかけて、MTXによる副作用ありと報告した患者の割合を図13に示す。MTX使用頻度と一人当たりの平均使用量は著明に増加しているが、患者申告による副作用は増加していない。単回帰による検定でも、「副作用あり」と自己申告した患者の割合は有意には増えておらず（傾き0.394、 $P = 0.264$ ）、「MTXによる副作用あり」と自己申告した患者の割合はむしろ減っている（傾き-0.294、 $P = 0.050$ ）。

さらに比較的重篤の副作用を示唆する白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満の割合をフェーズ1か

らフェーズ 12 について計算した。図 14 にその結果を示す。図のように、白血球数の減少を指標とする限り、重篤な副作用が増加しているという結果は得られていない。単回帰で検定した結果は、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満の割合については、患者全体については傾き 0.0189 、 $P = 0.0071$ で一見増加しているように見えたが、MTX 服用者については、傾き 0.010 、 $P = 0.36$ と有意に増えていなかった。もちろん、ここで捉え切れなかった重篤な副作用が増加していないとは、この研究からは言えないが、副作用全体、あるいは MTX による副作用が年々増えているとは言えない。

IV. REAL (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety) コホートのデータベースを用いた MTX の週 8mg を超えた使用による有効性と安全性の検討

1. REAL の概要

REAL (Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety)は 2004 年 6 月に作成され、2005 年 7 月から登録開始されている RA 患者を対象としたデータ登録システムの名称であり、登録されたデータを管理するデータベースの名称である。日本人の生物学的製剤使用 RA 患者、及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)使用 RA 患者に関する安全性情報を継続的に収集している。インターネット上に開設した研究用ホームページを用いて、データを医師から収集するシステムによりデータ収集が継続的に行われている。厚生労働省による研究班、内科系リウマチ研究班三班（主任研究者：宮坂信之教授、竹内勤教授、江口勝美教授、平成 16-18 年度）の班員が所属する医療施設およびその関連医療施設を中心に 24 施設が参加し、東京医科歯科大学薬害監視学講座内に REAL 研究本部が設置されている。データ登録の患者選択基準は、①アメリカリウマチ学会の 1987 年分類基準によって RA と診断される患者、②研究参加の文書同意が得られた患者、③初期登録時に生物学的製剤または DMARD による治療を受けている患者である。初回登録の後、研究参加医師は 6 ヶ月ごとに経過入力フォームを REAL 研究本部に提出し、REAL 研究本部ではこれらのフォームの内容を確認し、データベース化する。

2. REAL データベース解析の対象データの絞込み

REAL データベースに登録された患者の登録データのうち、生物学製剤などの投与例などを以下のように除外し、対象データの絞込みを行った。REAL データベースには 2008 年 8 月にデータ抽出を行った時点で延べ 1,049 人の患者が登録されていた（図 15）。患者は初期登録後、6 か月ごとにデータを入力するが、このデータ入力をここでは再登録と呼ぶ。再登録を含めた、登録患者の全登録回数は 3,248 回であった。その内、登録時点で MTX の服用が記録されていた登録回数は 2,221 回であり、延べ人数は 762 名であった。その中から、生物学的製剤使用例を除外し、936 回、延べ患者数 336 名のデータを得た。更に、その中から疾患活動性データが 1 項目以上あり、検査項目の検査期間が身体所見取得前後 10 日以内である登録回の数 842 回、延べ患者数 313 名を得、更に MTX 投与開始が検査日から 30 日前以内である登録回を除外し、766 回の登録回、延べ患者数 298 名を得た。また、登録時の前 1 か月の間にレフルノミド、タクロリムスまたはシクロスポリンを服用している登録回を除外し、722 回、延べ患者数 282 名を得た。

3. REAL データにおける患者あたりの MTX 投与量の分布

今回解析した REAL データベースは 2005 年 7 月・2008 年 8 月までの比較的短期間に登録されたデータなので、データの登録年のばらつきは大きくない。そのため、特定の時点で登録されたデータを対象とするのではなく、282 人の全ての患者の MTX を投与されている期間について、週あたりの投与量を、月ごとに集計した。REAL データでは MTX の開始、中止、増量、減量の時期が比較的正確に取得できたので、このような解析が可能であった。282 名、722 回の登録回のデータから検査データの欠失などにより月のデータが得られない場合を除くと、MTX の投与のデータは合計 12,780 月について得られた。投与量は週 7.33 ± 2.29 mg (1 - 20mg) であった。8mg を超える投与を行っていた月の割合は全体の 15.1% であった。12mg、16mg、20mg を超える MTX の投与を行っていた月の割合は全体のそれぞれ 4.16%、0.289%、0% であった。図 16 に週 MTX 投与量の分布を月ごとに全体の割合で示した。週 8mg を越す MTX 投与月の割合 (MTX 投与の全月に対する割合) には施設間で大きなばらつきが存在した (0 - 36.4%) (図 17)。即ち、週 8mg を超える MTX の投与は多くの施設で行われており、その割合には大きなばらつきがあった (図 17)。この 17 の各々の施設のデータのサイズはバラツキがあり、12 - 3,339 月 x 人に分布した。そこで、一施設で 500 月 x 人以上のデータが得られた施設のみを比較した。そのような施設は 8 個あり、その間でも MTX の投与量が 8mg を超える割合には大きな違いが見られた (11.5 ± 8.64%) (図 18)。

4. REAL データを用いた個人レベルの縦断的研究による MTX 週 8mg を超えた使用の有効性の研究

(a) 統計的手法

REAL データでは 6 か月ごとにデータが入力されるので、同一患者で数回のデータを得ることが可能である。データ入力の時点をも「時点」と呼ぶことにする。MTX を 8mg/週以下から、8mg/週を超えて増やした場合、疾患活動性の低下が観察されるか否かを検討する。図 16 のように選択した、MTX の服用が記録されている 282 名の患者より、表 11(A) (B) の 2 つのそれぞれの基準に合致する例を収集した。まず、3 つの連続する時点について、表 11(A) の基準を合致する例を選択した。3 つの連続する時点からデータが得られる例を選択した理由は、MTX の効果発現に 1 か月以上を要し、2 つの時点のデータでは不十分の可能性があるのである。例えば、時点 A において Group1 で 8mg 超の MTX が投与されていたとしても、8mg 超への投与変更が時点 A の 1 か月前以内であれば効果が十分発現していない可能性がある。その場合は A の 1 時点後のデータの観察が有効であろう。しかし、実際には 3 つのフェーズのデータが得られた例で、肝心の Group1 に分類された患者はわずか 3 名であり、統計的解析には至らなかった。そのため、表 11(B) の、2 つの連続した時点のデータの基準で患者を選択した。この場合、確かに Group1 において時点 A ではまだ MTX の増量の効果が十分出していない可能性は否定できない。しかし、増量は時点 A の 6

か月前以内のどこかで行われたはずなので、時点 A の 1 か月前以内である可能性は高くない。そのように時点 A の 1 か月前以内で MTX が増量された例が Group1 に存在するにしても、それが Group2 との比較において検出力を低下させるにせよ、タイプ 1 のエラーを増加させるわけではない。即ち、偽陽性の確率は増えない。以上の考察で、表 11(B)の時点 A、および A から 1 時点前のデータの比較を行った。本来なら、DAS28 など、総合的な指標で RA の活動性を評価すべきであるが、欠測値が多く (24%)、これを断念し、CRP (欠測値ゼロ) を用いた。

□ 主要評価項目 : Group1 の A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値が、Group2 の A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は、A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney テスト (両側) を用いる。

□ 副次的評価項目 1 : Group1 の A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値が、Group3 の A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は、A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney テスト (両側) を用いる。

□ 副次的評価項目 2 : Group1 の A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値が、Group2 と Group3 を併合した群の A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は、A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney テスト (両側) を用いる。

□ 探索的研究 1 : Group1, 2, 3, 4 のそれぞれにおいて、A の 1 時点前と時点 A の CRP の値を比較し、差があるかどうかを検定する。検定は対応のある Wilcoxon 検定 (両側) を用いる。

□ 探索的研究 2 : Group1, 2, 3, 4 のそれぞれの間で A の 1 時点前の CRP の値を比較し、差があるかどうかを検定する。検定は、Mann-Whitney (両側) テストを用いる。

(b) 検定結果

上記の 2 つの時点での調査について、Group 1,2,3,4 の例 (表 11) はそれぞれ 6, 108, 198, 52 例存在した (表 12)。まず、探索的研究 1 である、A の 1 時点前と時点 A での CRP の値の差の検定では、4 つのグループとも有意の差は見られなかった (表 12、前後の違いの検定)。しかし、例数は 6 と極めて少ないが、Group1 では有意ではないものの平均値で 0.77mg/dL と比較的大きな差が見られ、MTX の週 8mg 以下から 8mg 超への増量により CRP が低下する可能性が示された。残りの 3 グループでは前後の CRP の平均値にもほとんど差は見られなかった (表 12)。

次に、探索的研究 2 である、A の 1 時点前での CRP の値にグループ間で差があるか検定を行った。その検定結果は Group 1,2 間で、 $P = 0.231$ 、Group 1, 3 間で、 $P = 0.086$ 、Group 1, 4 間で $P = 0.170$ 、Group 2, 3 間で $P = 0.036$ 、Group 2, 4 間で $P = 0.461$ 、Group 3, 4 間

で $P = 0.446$ であった。即ち、MTX の投与量が 8 mg に止まった例は 8mg 未満を維持した例より CRP の値が高かった。その他の Group 間の比較では差は見られなかった。8mg 未満に止まった例の CRP 値が低い理由は、医師の MTX の使用の傾向にあると考えられる。即ち、医師は RA の疾患活動性が高いほど MTX を増量する傾向がある。従って、活動性が低ければ、8mg 未満の MTX を維持する可能性が高くなるためであろう。

次に、主要評価項目の検定を行った。A の 1 時点前の CRP の値から、時点 A の CRP の値を減じた値はこの間の治療行為の変化を反映したものと考えられる。この値が大きいほど、治療の変化により RA の疾患活動性が改善したことを示す。

主要評価項目である Group1 と Group2 の間の比較では、この差に違いは認められなかった (表 12、 $P = 0.0675$)。その理由は Group1 の例数が 6 とあまりに少ないからであると思われる。しかし、副次的評価項目 1 である、Group1 と Group 3 の比較、および副次的評価項目 2 である Group1 と Group2+3 の併合の比較では有意の違いが見られた (表 12、それぞれ $P = 0.0270$, $P = 0.0357$)。以上から、週 8mg 未満に MTX の投与をとどめるより (Group3) 週 8mg 以下から週 8mg 超へと増量する (Group1) ことにより CRP がより低下することが示唆される。また、週 8mg 以下に MTX の投与をとどめるより (Group2+3) 週 8mg 以下から 8mg 超へと増量すること (Group1) により CRP がより低下することが示唆される。

5. REAL データを用いた重篤な有害事象の症例・対象研究

図 16 の 722 回、延べ患者数 282 名の中で、重篤な有害事象の報告のあった例は 14 人 (4.96%) であった。表 13 に 14 人の概要を記す。表に示すように、重篤な有害事象の報告があった 14 人の有害事象の報告のあった登録回のデータを表 13 に示す。肺炎は 2 例、結核は 2 例、肺炎と結核を除いた感染症は 2 例、骨折が 3 例であった。MTX の投与量は 7.21 ± 2.15 mg/週であり、週 8mg を超えた投与は $3/14 = 21.4\%$ が受けていた。

引き続き、重篤な有害事象の症例 14 名を 282 名の中から除き、268 名の患者の 692 回のデータを対照として重篤な有害事象のデータと比較した (表 13)。単純な比較では性別には重篤な有害事象群と対照群の間で有意の違いは無かった ($P = 0.72$ 、Fisher の正確検定)。また、Man-Whitney 検定により、CRP ($P = 0.15$)、クレアチニン ($P = 0.19$)、葉酸投与量 ($P = 0.08$)、ステロイド投与量 ($P = 0.39$) は両群で有意差が無かった。MTX の投与量については重篤な有害事象群 7.21 ± 2.15 mg/週に対し、対照群 6.99 ± 2.27 mg/週で有意差は無かった ($P = 0.63$ 、Man-Whitney 検定)。また、MTX 投与量が週 8mg を超える割合についても、重篤な有害事象群 $3/14 = 21.4\%$ に対し、対照群 $100/692 = 14.5\%$ で有意差は認められなかった ($P = 0.44$)。

重篤な有害事象群と対照群の間で著明な差が認められた項目は年齢である。年齢は重篤な有害事象群で高く、平均で $71.4 - 60.3 = 11.1$ 歳の違いがあった ($P = 5.7 \times 10^{-5}$ 、Mann-Whitney 検定) (表 13)。表 13 には述べていないが、白血球数が重篤な有害事象群

で対照群より高い傾向があり（平均 8337 vs. 6824/mm³）、有意性が見られた（P = 0.028、Mann-Whitney 検定）。

引き続き、年齢、CRP、MTX の投与量、葉酸投与量、ステロイド投与量、白血球数を説明変数、重篤な有害事象を従属変数としてロジスティック回帰を行った。AIC を指標として変数選択（両方向性）を行い、年齢、葉酸投与量、ステロイド投与量、白血球数の 4 つの説明変数を用いたモデルが最適と判定された。この 4 つの説明変数に MTX の投与量を加え、5 つの説明変数でロジスティック回帰を行った。その結果、年齢（P = 0.00031）、葉酸投与量（P = 0.038）が有意であり、MTX 投与量を含めその他の変数は有害事象と有意の関連は無かった（表 14）。年齢が高くなるほど、葉酸投与量が減るほど有害事象の可能性が高くなる。

以上のように REAL データからは年齢のみが重篤な有害事象の明らかなリスクであり、葉酸投与無しがリスクを高める可能性がある。MTX の投与量は重篤な有害事象と有意な関連が無かった。

V. NinJa コホートのデータベースを用いた MTX の週 8mg を超えた使用による有効性と安全性の検討

1. NinJa の概要

「NinJa」とは National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan の略称であり、全国規模のリウマチ性疾患データベースの名称である。iR-net（独立行政法人国立病院機構 免疫異常ネットワーク：リウマチ部門）参加施設を中心に構成されており、2002 年 4 月から RA に関するデータベースの構築が開始された。この研究は、多施設共同による疾患情報の収集および解析研究であるため、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行われている。

2. NinJa データベース解析の対象データの絞込み

NinJa データは初期登録された後、原則として 12 ヶ月タイミングで更新される。しかし、必ずしも継続して同一患者が登録されているわけではない。今回は 2004 年 - 2006 年に登録されたデータの解析を行った。年別の登録患者数と登録回数は、2004 年度は 3878 名、4512 回、2005 年度は 4221 名、4914 回、2006 年度は 2328 名、2345 回であった。総患者数は 5616 名、全登録回数は 11771 回であった。

このデータから、MTX を服用していなかった場合、MTX 以外の抗リウマチ薬を服用していた場合、生物学的製剤を投与されていた場合を除外し、5891 回、2768 名のデータが得られた（図 19）。この集団を有害事象の解析に用いた。この中から更に 2 年間以上の連続したデータが得られ、しかも存命の 2880 回 837 名のデータが得られた。これを縦断的研究による有効性の解析のために用いた。

3. NinJa データにおける患者あたりの MTX 投与量の分布

今回解析した NinJa データベースは 2004 年・2006 年までの比較的短期間に登録されたデータなので、データの登録年のばらつきは大きくない。そのため、特定の時点で登録されたデータを対象とするのではなく、患者の MTX を投与されている全登録時点について、週あたりの投与量を集計した。

対象は、図 19 の NinJa データ 11,771 回、5616 名より MTX の使用が確認された 6,389 回について行った。この解析では図 19 の 5891 回、2768 名の集団と異なって、MTX 以外の抗リウマチ薬、及び生物学的製剤併用例も含む。

NinJa データにおける MTX の投与量は平均 \pm 標準偏差で 6.22 ± 2.07 mg/週であり、その分布は図 20 のようであった。MTX が週 8mg を超えて投与されていた回は 7.26%、12mg を超えた回は 0.89%、16mg を超えた回は 0.03% であった（図 20）。

NinJa データには 25 施設からのデータが含まれており、それぞれの施設で MTX が週 8mg を超える患者の割合には大きなばらつきがあった（図 21）。この 25 の各々の施設のデータ

のサイズはバラツキがあり、2 - 2,211 回に分布した。そこで、一施設で 100 回以上のデータが得られた施設のみを比較した。そのような施設は 9 個あり、その間でも MTX の投与量が 8mg を超える割合には大きな違いが見られた ($7.59 \pm 6.93\%$) (図 22)。

4. NinJa データを用いた個人レベルの縦断的研究による MTX 週 8mg を超えた使用の有効性の解析 (3 つの連続した時点のデータを用いた解析)

(a) 統計的手法

NinJa データでは 1 年ごとにデータが入力されるので、同一患者で数回のデータを得ることが可能である。データ入力の時点を「時点」と呼ぶことにする。

MTX を 8mg/週以下から、8mg/週を超えて増やした場合、疾患活動性の低下が観察されるか否かを検討する。

図 19 のように選択した、MTX の服用が記録されている 5891 回、2768 名の患者より、2 年間 MTX が投与、かつ存命の 2880 回、837 名のデータから、表 15(A)の 3 つの連続する時点について、4 つのグループのそれぞれの基準に合致する例を選択した。3 つの連続する時点からデータが得られる例を選択した理由は、MTX の効果発現に開始、あるいは増量以後 1 か月程度を要し、2 つの時点のデータでは不十分の可能性があるからである。例えば、時点 A において Group1 で 8mg 超の MTX が投与されていたとしても、投与開始や増量が時点 A の 1 か月前以内であれば、その効果が十分発現していない可能性がある。その場合は A の 1 時点後のデータの観察が有効であろう。

評価項目は以下の通りである (表 15(A)の 3 つの時点の調査について)。

□ 主要評価項目 : Group1 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値が、Group2 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値より大きいかどうかを検定する (差の違いの検定)。検定は、A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney 検定 (両側) を用いる。

□ 副次的評価項目 1: Group1 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値が、Group3 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値より大きいかどうかを検定する (差の違いの検定)。検定は、A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney 検定 (両側) を用いる。

□ 副次的評価項目 2: Group1 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値が、Group2 と Group3 を併合した群の A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値より大きいかどうかを検定する (差の違いの検定)。検定は、A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney 検定 (両側) を用いる。

□ 探索的研究 1 : Group1, 2, 3, 4 のそれぞれにおいて、A の 1 時点前と A の 1 時点後の DAS28 の値を比較し、差があるかどうかを検定する。検定は、対応のある Wilcoxon 検定（両側）を用いる。

□ 探索的研究 2 : Group1, 2, 3, 4 のそれぞれの間で A の 1 時点前の DAS28 の値を比較し、差があるかどうかを検定する。検定は Mann-Whitney 検定を用いる。

(b) 検定結果

上記の 3 つの時点での調査について、Group 1,2,3,4 に該当する例（表 15）で、A の 1 時点前と A の 1 時点後の両方で DAS28 の値が欠測していない例はそれぞれ 30、134、422、28 例存在した（表 16）。まず、探索的研究 1 である、A の 1 時点前と A の 1 時点後での DAS28 の値の差の検定では、Group1 の平均値で 0.58mg/dL の差が見られ、標本サイズが小さいにもかかわらず有意であった（ $P = 0.040$ 、表 16、前後の違いの検定）。即ち、MTX の週 8mg 以下から 8mg 超への増量により DAS28 は有意に低下した。残りの 3 グループでは前後の DAS28 の平均値にもほとんど差は見られなかったが（せいぜい平均値の差で 0.14）、Group3 のみ、サンプルサイズが多いためか（ $n = 422$ ）、有意差が見られた（ $P = 0.003$ 、表 16）。Group2、即ち、8mg/週の投与量が維持された例では前後の違いの検定で有意性は見られなかった（ $P = 0.105$ 、表 16）。

次に、探索的研究 2 である、A の 1 時点前での DAS28 の値にグループ間で差があるか検定を行った。その検定結果は Group 1,2 間で、 $P = 0.0079$ であった。即ち、MTX の投与量が 8 mg/週以下から 8mg/週超に増量された例（Group1）は、増量前の DAS28 の値が増量されなかった例（Group2）より有意に高かった（ 4.74 ± 1.02 vs 4.13 ± 1.25 ）。これは、疾患活動性の高い患者に対し、医師は MTX を増量する傾向があることを示すものである。更に、Group1 の MTX の増量前の DAS28 の値は他の 2 つのグループよりも有意に高く、Group 1, 3 間で、 $P = 0.0013$ （ 4.74 ± 1.02 vs 3.96 ± 1.46 ）、Group 1, 4 間で $P = 0.0006$ であった（ 4.74 ± 1.02 vs 3.65 ± 1.19 ）。Group1 を除くグループ間の比較では Group 2, 3 間で $P = 0.254$ 、Group 2, 4 間で $P = 0.075$ 、Group 3, 4 間で $P = 0.200$ であり、有意の差は認めなかった。このように活動性が高い患者に対し MTX を増量する医師の治療方針は NinJa データでも明らかに認められ、MTX の投与量と疾患活動性の関連を解析するために十分注意すべき事項である。

次に、主要評価項目の検定を行った。A の 1 時点前の DAS28 の値から、A の 1 時点後の DAS28 の値を減じた値はこの間の治療行為の変化を反映したものと考えられる（差の違いの検定）。この値が大きいほど、治療の変化により RA の疾患活動性が改善したことを示す。

主要評価項目である Group1 と Group2 の間の比較では、Group1 の方が Group2 より DAS28 の平均値の差は大きい（平均 0.58 vs 0.14）が、この差に有意性は認められなかった（表 16、 $P = 0.115$ ）。また、副次的評価項目 1 である、Group1 と Group 3 の比較、および副次的評価項目 2 である Group1 と Group2+3 の併合の比較でも有意の違いは認めら

れなかった (表 16)。以上より、週 8mg 未満に MTX の投与をとどめるより週 8mg 以下から週 8mg 超へと増量する方が DAS28 がより低下する可能性があるものの有意ではない。

5. NinJa データを用いた個人レベルの縦断的研究による MTX 週 8mg を超えた使用の有効性の解析 (2つの連続した時点のデータを用いた解析)

NinJa データベースでは 3 つの連続した時点のデータを取得できる例は多くない。そのため、表 15B の、2 つの連続した時点のデータの基準で患者を選択した。この場合、確かに時点 A ではまだ MTX の増量の効果が十分出ていない可能性は否定できない。しかし、増量は時点 A の 1 年前以内のどこかで行われたはずなので、時点 A の 1 か月前以内である可能性は高くない。そのように時点 A の 1 か月前以内で MTX が増量された例が Group1 に存在するにしても、それが Group2 との比較において検出力を低下させるにせよ、タイプ 1 のエラーを増加させるわけではない。従って偽陽性は増えない。以上の考察で、A から 1 時点前、および時点 A の、2 つの連続した時点のデータを用い (表 15B)、DAS28 の変化を比較した。

□ 主要評価項目 : Group1 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値が、Group2 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は、A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney テスト (両側) を用いる。

□ 副次的評価項目 1 : Group1 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値が、Group3 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は、A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney テスト (両側) を用いる。

□ 副次的評価項目 2 : Group1 の A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値が、Group2 と Group3 を併合した群の A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値より大きいかどうかを検定する。検定は、A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値を対象とした Mann-Whitney テスト (両側) を用いる。

□ 探索的研究 1 : Group1, 2, 3, 4 のそれぞれにおいて、A の 1 時点前と時点 A の DAS28 の値を比較し、差があるかどうかを検定する。検定は対応のある Wilcoxon 検定 (両側) を用いる。

□ 探索的研究 2 : Group1, 2, 3, 4 のそれぞれの間で A の 1 時点前の DAS28 の値を比較し、差があるかどうかを検定する。検定は、Mann-Whitney テストを用いる。

(b) 検定結果

上記の 2 つの時点での調査について、Group 1, 2, 3, 4 に該当する例 (表 15B) で、A の 1

時点前と時点 A の両方で DAS28 の値が結束していない例はそれぞれ 53, 415, 1076, 90 例存在した (表 17)。まず、探索的研究 1 である、A の 1 時点前と時点 A での DAS28 の値の差の検定では、4 つのグループとも有意の差が認められた (表 17、前後の違いの検定、図 23)。Group1 では例数は 53 と少なく有意ではないものの、平均値で 0.54mg/dL の差が見られ、有意であった ($P = 0.003$)、MTX の週 8mg 以下から 8mg 超への増量により DAS28 が低下する可能性が示された。残りの 3 グループでは前後の DAS28 の平均値にはそれほど差は見られなかったが (0.045–0.149)、サンプルサイズが大きいためいずれも有意の差が見られた (表 17、図 23)。

次に、探索的研究 2 である、A の 1 時点前での DAS28 の値にグループ間で差があるか検定を行った。その検定結果は Group 1,2 間で、 $P = 0.0024$ であった。即ち、MTX の投与量が 8 mg/週以下から 8mg/週超に増量された例 (Group1) は、増量前の DAS28 の値 (平均 4.73) が増量されなかった例 (Group2) (平均 4.21) より有意に高かった。これは明らかに、疾患活動性の高い患者に対し、医師は MTX を増量する傾向があることを示すものである。更に、Group1 の MTX の増量前の DAS28 の値は他の 2 つのグループ (Group 3, 4) よりも有意に高く、Group 1, 3 間で、 $P = 0.000029$ 、Group 1, 4 間で $P = 0.00015$ であった。このように活動性が高い患者に対し MTX を増量する医師の治療方針は 2 つの連続した時点のデータを用いた NinJa データの解析でも明らかに認められた。

次に、主要評価項目の検定を行った。A の 1 時点前の DAS28 の値から、時点 A の DAS28 の値を減じた値はこの間の治療行為の変化を反映したものと考えられる。この値が大きいほど、治療の変化により RA の疾患活動性が改善したことを示す。

主要評価項目である Group1 と Group2 の間の比較では、Group1 の方が Group2 より DAS28 の差は大きく (0.535 vs 0.069) 明らかな有意性が認められた (表 17、違いの差の検定、 $P = 0.006$ 、図 23)。また、副次的評価項目 1 である、Group1 と Group 3 の比較 ($P = 0.005$)、および副次的評価項目 2 である Group1 と Group2+3 の併合の比較 ($P = 0.005$) でも有意の違いが認められた (表 17)。以上から、MTX の投与量を週 8mg に維持するか、あるいは週 8mg 未満にとどめるより、週 8mg 以下から週 8mg 超へと増量するほうが、DAS28 をより低下させることができることが示された。

6. NinJa データを用いた有害事象の症例・対象研究

NinJa に登録されたデータから、MTX を服用し、生物学的製剤や他の抗リウマチ薬を服用していない図 19 の 5891 回、2768 名の中で、重篤な有害事象の記録のあった例は 96 名 (3.47%)、96 回 (1.63%) であった。表 18 に 96 名 96 回の概要を記す。表に示すように、有害事象の内訳は、肺炎 16、間質性肺炎 7、肺炎以外の感染症 27、骨折 5、脳血管障害 5、腰椎疾患 4、胃腸障害 4、めまい 2、その他 26 であった。有害事象の 96 名を除いた 2,672 名の、記録が整った 5,047 回の登録のデータを対象群として症例群と比較した。

男女比 ($P = 0.26$, フィッシャーの正確検定)、CRP ($P = 0.13$, フィッシャーの正確検定)

には有意な差は見られなかった。また、MTX の投与量 ($P = 0.13$, Mann-Whitney 検定)、MTX 投与量が週 8mg を超える割合 ($P = 0.84$ 、フィッシャーの正確検定) にも有意な違いは見られなかった。

個々の有害事象の要因に関しては、肺炎の有害事象の患者 16 人とコントロール 5,047 人の比較で、肺炎発症患者に男性が多い傾向が見られた (0.375 vs 0.161 , $P = 0.033$, フィッシャーの正確検定)。

有害事象群と対照群で最も大きな違いが見られたのは年齢である。即ち、有害事象発症例の方が対照群より年齢が高い (表 19) ($P < 10^{-9}$, Mann-Whitney 検定)。また、有害事象発症群の方がステロイド服用者の割合が高い (表 19) ($P < 0.001$ 、フィッシャーの正確検定)。

次に、性別、年齢、MTX 使用量、ステロイド使用の有無を説明変数に、有害事象の有無を従属変数にロジスティック回帰モデルを用いて解析を行った。その結果、表 19 のように、年齢 ($P < 10^{-7}$) とステロイド使用の有無 ($P < 0.01$) が有意に有害事象と関連するという結果であった。MTX 投与量に関しては $P = 0.793$ という極めて高い値を示し、MTX 投与量が有害事象に関連するという証拠は得られなかった。

以上の結果から、MTX 使用の RA 患者において、有害事象には年齢とステロイドの使用が関係するが、MTX の使用量や 8mg を超えた使用は有意には関連しない。肺炎の有害事象は男性により多く起きる可能性がある。

VI. おわりに

IORRA、REAL、NinJa の 3 つの RA のコホートデータベースを詳細に解析し、週 8mg を超える MTX 投与の有効性と安全性を検討した。データベースによって異なるが、7.26 – 27.5%の患者に 8mg/週を超える MTX が投与されていた。有効性については IORRA、REAL、NinJa のいずれのデータベースの解析によっても、週 8mg を超えた MTX の投与により 8mg/週以下の投与より RA の疾患活動性が低下するというエビデンスが得られた。

安全性について、IORRA では肺疾患の既往、ステロイド投与、疾患活動性、REAL では年齢と葉酸投与量が、NinJa では年齢とステロイド投与が副作用のリスクとして抽出された。また IORRA データからは、患者の自己申告による副作用が MTX の投与量が多いほど増加するという結果が得られた。しかし、MTX の 8mg/週を超えた投与が重篤な有害事象や重度の副作用を増やすというエビデンスはどのデータベースからも得られなかった。

IORRA データベースからは、週 16mg までの MTX の用量の有効性と安全性のエビデンスが得られた。解析結果を総合すると、必要に応じ MTX を週 16mg まで増量することにより RA 治療の有効性は向上し、安全性には有意な変化は認められないことがわかった。

文献

1. Weinblatt ME, Polisson R, Blotner SD, Sosman JL, Aliabadi P, Baker N, Weissman BN. The effects of drug therapy on radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of a 36-week randomized trial comparing methotrexate and auranofin. *Arthritis Rheum.* 1993;36:613-9.
2. Cannella AC, O'Dell JR. Is there still a role for traditional disease-modifying antirheumatic drugs(DMARDs) in rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2003;185-92.
3. Yazici Y, Sokka T, Kautiainen H, Swearingen C, Kulman I, Pincus T. Long term safety of methotrexate in routine clinical care: discontinuation is unusual and rarely the result of laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 2005;207-11.
4. 柏崎禎夫、市川陽一、菅原幸子、長屋郁郎、川合眞一、箱田雅之、中島光好、水島裕 慢性関節リウマチに対する L-377 (メトトレキサートカプセル) の至適投与量検討試験. *炎症* 1996; 16: 437-58
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 2002;46:328-46.
6. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008; 22;371:987-97.
7. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. *J Rheumatol.* 2008;35:20-30.
8. van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA. Infliximab and

methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2129-34.

9. Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, Huizinga TW, Guchelaar HJ; Pharmacogenetics Collaborative Research Group. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1765-75.

10. van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, van Groenendael JH, Hazes JM, Breedveld FC, Allaart CF, Dijkmans BA. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1356-62.

11. van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, Tornero-Molina J, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S; TEMPO Study Investigators. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum.* 2006 ;54:1063-74.

12. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3381-90.

13. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:1173-7.

14. Ranganathan P, McLeod HL. Methotrexate pharmacogenetics: the first step toward individualized therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1366-77.

15. Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches

among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Mod Rheumatol.* 2007;17:98-105.

16. 赤星透他：薬物療法～免疫抑制剤—MTX 低用量パルス療法を中心に。最新医学 1989;44:1918-1925.

17. Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, Saito T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;49:784-8.

18. Yamanaka H, Inoue E, Singh G, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol.* 2007;17:283-9.

19. Radovits BJ, Fransen J, van Riel PL, Laan RF. Influence of age and gender on the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1127-31.

20. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, Li T, Schmidely N, Le Bars M, Dougados M. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:547-54.

21. Mäkinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Möttönen T, Korpela M, Leirisalo-Repo M, Luukkainen R, Puolakka K, Karjalainen A, Sokka T. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:1987-91.

22. Sokka T, Kautiainen H, Toloza S, Mäkinen H, Verstappen SM, Lund Hetland M, Naranjo A, Baecklund E, Herborn G, Rau R, Cazzato M, Gossec L, Skakic V, Gogus F, Sierakowski S, Bresnihan B, Taylor P, McClinton C, Pincus T; QUEST-RA Group. QUEST-RA: quantitative clinical assessment of patients with rheumatoid arthritis seen in standard rheumatology care in 15 countries. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1491-6.

23. Vrijhoef HJ, Diederiks JP, Spreeuwenberg C, Van der Linden S. Applying low disease activity criteria using the DAS28 to assess stability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:419-22.

24. Westhoff G, Rau R, Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3575-82.

表1 各データベースセットのMTX投与量と8mg/週を越える割合の比較

データベース	データ収集時期	平均 ± 標準偏差 (mg/週)	週8mgを超える割合 (%)
IORRA	2003年4月(全員)	6.35 ± 2.94	15.2%
IORRA	2003年4月(ベテランのみ ^a)	6.73 ± 2.92	21.7%
IORRA	2007年10月	7.54 ± 3.05	27.5%
REAL	2005年-2008年8月	7.33 ± 2.29	15.1%
NinJa	2004年-2006年	6.22 ± 2.07	7.26%

^a60名以上の患者にMTXを投与している医師

表2 IORRAデータ、有効性の解析におけるgroupの定義

(A) 3つの連続したフェーズのデータを用いる場合

	Aの1フェーズ前	フェーズAでのMTX投与量 (/週)	Aの1フェーズ後	全例数
Group1	8mg以下	8mg超	8mg超	262
Group2	8mg以下	8mg超	8mg以下	70
Group3	8mg以下	8mg超	8mg超(フェーズAと同量)	123
Group4	8mg	8mg	8mg	55

(B) 2つの連続したフェーズのデータを用いる場合

	Aの1フェーズ前	フェーズAでのMTX投与量 (/週)	全例数
Group1	8mg以下	8mg超	690
Group2	8mg	8mg	2,125
Group3	8mg超	8mg超	2,545

連続したフェーズの間は6か月の間隔がある

表3 IORRAにおいて、2つの連続したフェーズの間でMTXが
増量されている場合のDAS28の変化と、8mgに維持された場
合との違いを比較するための分類

前後の差

	全例数	MTX投与量 (mg/週)	
		Aの1フェーズ前	フェーズA
Group1	62	16mg未満	16mg以上
Group2	140	14mg未満	14mg以上
Group3	267	12mg未満	12mg以上
Group4	499	10mg未満	10mg以上
Group5	2,125	8mg	8mg

表4 IORRAにおけるMTXの8mg/週を超えた投与量と安全性の関連の解析のための分類

	MTX投与量 (mg/週)		全例数
	Aの1フェーズ前	フェーズA	
Group1	16mg以上	問わず	192
Group2	14mg以上16mg未満	問わず	655
Group3	12mg以上14mg未満	問わず	1,488
Group4	10mg以上12mg未満	問わず	3,199
Group5	8mg	問わず	5,574

表5 IORRAデータベース、12人の医師(A-L)の担当患者の背景(文献15より)

Dr	N	女性(%)	平均体重 (kg)	平均身長 (cm)	平均BMI	平均年齢 (年)	平均罹病期間 (年)
A	118	86.4	51.7	157	21.1	59.2	11.5
B	117	91.5	52.2	156	21.4	58.8	14.7
C	110	79.1	52.3	157	21.3	59.5	11.1
D	68	83.8	51.2	157	20.8	55.3	11.6
E	75	77.3	52.4	157	21.1	56.7	10.8
F	66	80.3	54.4	159	21.5	58.0	11.4
G	134	82.1	52.9	157	21.4	60.5	12.7
H	106	84.0	52.4	157	21.3	56.6	11.7
I	62	87.1	54.0	157	21.9	57.1	10.9
J	68	86.8	52.8	155	21.8	60.1	13.8
K	132	89.4	50.7	154	21.3	61.7	13.9
L	99	85.9	53.2	156	22.0	60.4	14.8
平均 ± SD	96.3 ± 27.0	84.5 ± 4.2	52.5 ± 1.0	157 ± 1	21.4 ± 0.4	58.7 ± 1.9	12.4 ± 1.5

表6 IORRAデータベース、12人の医師(A - L)の担当患者の治療内容と疾患活動性(文献15より)

医師	患者数	週平均MTX量 (mg/週)	MTX > 8mg/週 (%)	葉酸投与 (%)	ステロイド投与 (%)	平均ステロイド 投与量* (mg/日)	平均DAS28	DAS28 < 3.2 (%)	
A	118	9.00	51.3	52.5	55.9	3.68	3.02	58.9	
B	117	7.66	29.2	32.5	59.0	4.53	3.57	36.0	
C	110	7.57	36.5	42.7	52.7	5.02	3.56	39.3	
D	68	7.11	25.0	20.6	72.1	4.84	4.08	24.6	
E	75	7.07	20.6	48.0	61.3	5.31	3.96	27.0	
F	66	7.05	24.6	33.3	57.6	3.97	3.72	35.0	
G	134	6.96	18.6	34.3	45.5	4.53	4.56	14.1	
H	106	6.72	24.3	45.3	67.9	4.30	4.04	24.3	
I	62	6.49	6.9	45.2	62.9	5.30	4.23	22.0	
J	68	5.63	3.08	32.4	85.3	4.63	4.27	14.3	
K	132	5.15	3.97	6.8	59.1	4.59	5.40	6.6	
L	99	4.85	7.14	23.2	75.8	4.11	4.37	13.5	
		96.3 ± 27.0	6.77 ± 1.14	20.9 ± 14.4	34.7 ± 13.1	62.9 ± 10.8	4.57 ± 0.50	4.07 ± 0.60	26.3 ± 14.4

表7 IORRAデータベース、12人の医師(A - L)の担当患者の疾患活動性と副作用の比較(文献15より)

Dr	平均JHAQ	平均CRP (mg/dl)	平均ESR (mm/時間)	平均RF (IU/ml)	副作用 (%)	MTXの副作用 (%)	白血球 < 3,000/cmm (%)	ALT > 90 IU/l (%)
A	0.82	0.95	31.2	151	34.8	21.2	0	1.79
B	0.79	1.06	31.6	135	42.7	17.1	0.86	0
C	0.67	0.92	29.6	158	32.7	17.3	0.93	0.95
D	0.97	1.21	36.5	149	36.8	14.7	0	0
E	0.88	1.55	37.5	228	33.3	10.7	0	0
F	0.84	1.63	40.5	166	33.3	15.2	1.61	1.61
G	1.11	1.71	37.9	192	35.8	15.7	0	0.78
H	0.98	1.55	37.4	190	36.8	16.0	0	0
I	0.93	1.79	37.3	200	33.9	14.5	0	0
J	1.27	1.79	38.4	235	29.4	13.2	0	0
K	1.36	1.98	45.8	184	31.1	9.1	0	0
L	1.16	2.21	44.5	175	27.3	8.1	0	1.10
平均 ± SD	0.98 ± 0.21	1.53 ± 0.41	37.3 ± 4.9	180 ± 31	34.0 ± 4.0	14.4 ± 3.7	0.28 ± 0.54	0.52 ± 0.69

表8 IORRAデータベース、患者報告による副作用とそれぞれの副作用の起きた患者の割合(文献15より)

副作用	患者数	副作用に占める割合(%)
口内炎	29	19.2
肝障害	24	15.9
脱毛	16	10.6
易疲労感	14	9.3
はきけ	11	7.3
胸焼け	6	4.0
胃痛	6	4.0
食欲低下	6	4.0
咳	5	3.3
白血球減少	4	2.6
皮膚掻痒感	3	2.0
湿疹	3	2.0
頭痛	3	2.0
うつ	3	2.0
満月様顔貌	3	2.0
その他	15	9.9
合計	151	100

表9 フェーズ1(2000年10月)からフェーズ12(2006年4月)までのIORRAデータベースの各項目の変化(文献18による)

フェーズ	フェーズ1	フェーズ2	フェーズ3	フェーズ4	フェーズ5	フェーズ6	フェーズ7	フェーズ8	フェーズ9	フェーズ10	フェーズ11	フェーズ12
調査年	2000	2001	2001	2002	2002	2003	2003	2004	2004	2005	2005	2006
調査月	October	April	October	April	October	April	October	April	October	April	October	April
N	3945	3831	4333	4794	4942	5048	4632	4728	4837	4841	4838	4933
女性 (%)	82.36	82.48	82.6	82.54	82.84	82.67	82.97	83.33	83.5	83.7	83.84	84.09
年齢(年)	57.08	57.58	57.49	57.62	57.76	58	57.98	58.25	58.21	58.5	58.47	58.65
罹病期間(年)	9.96	10.17	10.44	10.62	10.89	11.19	11.2	11.33	11.48	11.73	11.94	12.03
身長(cm)	156.45	156.36	156.47	156.6	156.58	156.66	156.67	156.66	156.7	156.75	156.76	156.84
体重(kg)	52.47	52.52	52.51	52.82	52.78	52.84	52.86	53.03	52.89	52.93	52.85	53.03
BMI	21.39	21.45	21.42	21.5	21.48	21.49	21.49	21.56	21.49	21.5	21.46	21.51
JHAQ	0.8	0.82	0.76	0.8	0.79	0.81	0.79	0.81	0.77	0.8	0.76	0.78
疼痛関節数(28)	3.24	3.19	2.11	2.54	1.98	2.29	2.04	2.22	1.92	2.14	1.78	2.09
腫脹関節数(28)	3.21	3.15	2.27	2.75	2.39	2.55	2.16	2.33	1.9	2.27	1.74	1.98
疼痛VAS	33.31	36.13	32.17	34.83	30.74	33.41	31.26	32.92	29.79	32.56	28.71	31.94
患者一般VAS	35.04	37.58	33.8	36.81	32.22	34.95	32.66	34.56	31.32	34.06	30.56	33.32
医師VAS	26.44	25.37	19.93	19.08	16.68	17.2	16.03	16.83	15	16.4	14.47	14.94
CRP(mg/dl)	1.43	1.59	1.33	1.39	1.25	1.38	1.25	1.27	1.07	1.16	0.99	0.99
ESR(mm/h)	37.46	38.85	35.4	36.02	34.58	34.59	34.5	34.38	31.88	37.15	33.87	36.53
DAS28	4.15	4.22	3.7	3.88	3.62	3.72	3.59	3.65	3.45	3.7	3.45	3.63
DAS28 < 2.6 (%)	8.54	8.69	19.07	17.35	22.11	21.19	22.56	21.69	25.8	21.09	25.98	21.53
DAS28 < 3.2 (%)	22.24	20.84	34.47	32.81	39.09	36.9	38.87	38.16	44.6	37.56	45.37	38.79
MTX投与量(mg/週)	5.59	5.86	5.98	6.13	6.27	6.35	6.5	6.55	6.64	6.75	6.9	6.94
ステロイド投与量(mg/日) ^a	5.01	4.57	4.52	4.64	4.62	4.72	4.62	4.61	4.6	4.55	4.5	4.51
非ステロイド抗炎症薬(%) ^b	70.67	74.03	72.07	71.09	69.47	68.58	69.43	69.35	69.34	67.75	68.44	67.93
抗リウマチ薬(%) ^b	82.18	85.51	86.52	84.98	85.96	85.68	87.05	87.88	89.75	88.97	90.51	89.6
ステロイド薬(%) ^b	48.21	51.47	51.07	50.13	51.36	51.84	52.55	52.86	54.31	53.27	53.6	53.13
MTX(%) ^b	33.92	39.81	41.56	41.61	43.57	45.4	49.14	51.46	54.95	55.84	58.54	58.65
生物学的製剤(%) ^b	?	?	?	?	?	?	0.09	0.49	0.93	1.2	2.36	2.88

インフリキシマブ (%) ^b	?	?	?	?	?	?	0.09	0.49	0.93	1.2	1.69	1.91
エタネルセプト (%) ^b	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	0.66	0.97

各項目は多様な場合は対象全患者の平均、または割合(%)を示す。

^aプレドニゾン換算

^b投与されている患者の割合

?: 調査が行われていないため不明

表10 IORRAデータベース、フェーズ1からフェーズ12までの各項目の変化の単回帰分析
(文献18のデータより計算)

	回帰直線の傾き	回帰直線の切片	P値
N	79.2	4127	8.17E-03
女性 (%)	0.159	82.0	2.04E-07
年齢 (年)	0.128	57.1	4.42E-08
罹病期間 (年)	0.187	9.87	1.85E-10
身長 (cm)	0.0371	156	2.28E-06
体重 (kg)	0.0461	52.5	3.22E-04
BMI	0.00755	21.4	0.0323
JHAQ	-0.00206	0.804	0.228
疼痛関節数 (28)	-0.0971	2.93	0.00547
腫脹関節数 (28)	-0.109	3.10	0.000436
疼痛VAS	-0.349	34.6	0.0345
患者一般VAS	-0.360	36.2	0.0296
医師VAS	-0.946	24.3	0.000283
CRP (mg/dl)	-0.0458	1.56	5.14E-05
ESR (mm/h)	-0.224	36.9	0.162
DAS28	-0.0519	4.07	0.00325
DAS28 < 2.6 (%)	1.24	11.6	0.00227
DAS28 < 3.2 (%)	1.69	24.8	0.00154
MTX投与量 (mg/週)	0.116	5.62	9.84E-10
ステロイド投与量 (mg/日)	-0.0219	4.76	0.0507
非ステロイド抗炎症薬 (%)	-0.416	72.5	0.00121
抗リウマチ薬 (%)	0.611	83.1	3.14E-05
ステロイド薬 (%)	0.401	49.4	3.51E-04
MTX (%)	2.22	33.4	1.89E-09
生物学的製剤 (%)	0.567	-4.06	0.000777
インフリキシマブ (%)	0.371	-2.47	2.11E-05

説明については表9を参照

表11 REALデータでの有効性の解析におけるgroupの定義

	(A) 3つの時点の調査				(B) 2つの時点の調査	
	Aの1時点前	時点AでのMTX投与量 (/週)	Aの1時点後		Aの1時点前	時点AでのMTX投与量 (/週)
Group1	8mg以下	8mg超	問わない	Group1	8mg以下	8mg超
Group2	8mg	8mg	8mg	Group2	8mg	8mg
Group3	8mg未満(同量)	8mg未満(同量)	8mg未満(同量)	Group3	8mg未満	8mg未満
Group4	8mg超	8mg超	8mg超	Group4	8mg超	8mg超

REAL研究において、連続した2時点の間隔は6か月である

表12 REALデータを用いた解析による有効性の解析(2つの時点の調査)

Group	n	Aの1時点前のCRP値 ^a		時点AのCRP値		前後の平均 値の差	前後の違いの検 定(P値) ^b
		平均	標準偏差	平均	標準偏差		
1	6	1.185	1.085	0.415	0.736	0.770	0.063
2	108	0.793	1.316	0.792	1.319	0.000	0.781
3	198	0.539	0.854	0.552	0.924	-0.013	0.761
4	52	0.726	1.225	0.784	1.291	-0.058	0.537

差の違いの検定 ^c	
比較の対象	P値
Group 1 vs 2	0.0675
Group 1 vs 3	0.0270
Group1 vs 2+3	0.0357

^aCRPの単位はmg/dL

^bAの1時点前のCRP値から、時点AのCRP値を減じた値を対象とした対応のあるWilcoxon検定

^cAの1時点前のCRP値から、時点AのCRP値を減じた値を対象としたMann-Whitney検定

表13 REALの重篤な有害事象患者と対照群との比較

症例	性別	年齢	CRP (mg/dL)	クレアチニ ン(mg/dL)	MTX投与量 (mg/週)	葉酸投与量 (mg/週)	ステロイド 投与量	併用抗リ ウマチ薬	有害事象	転帰
1	女	66	1.50	0.59	6	0	4		気管支肺炎	軽快
2	女	77	2.40	0.60	8	2.5	0	BUC ^b	肺結核、膿胸合併	軽快
3	女	77	0.00	0.87	10.5	5	0	BUC	結核性膿胸	軽快
4	男	74	3.90	0.86	4	5	0	SSZ	左手術創感染	軽快
5	女	73	1.00	0.48	4	0	2.5	ACT	めまい	軽快
6	女	73	1.46	0.45	6	0	2.5	ACT	外傷性左大腿骨頸部骨折	軽快
7	女	70	0.06	0.84	6	0	0		他院にて子宮頸癌	転院
8	女	75	0.30	0.63	10.5	5	5	SSZ	右大腿骨骨頭骨折	軽快
9	女	78	0.20	0.79	8	0	5		心筋炎の疑い、冠動脈走行異常	軽快
10	女	73	1.90	0.70	10	5	5	BUC, GST	右下肢蜂窩織炎	軽快
11	女	65	0.10	0.58	6	5	8		急性アルコール中毒、低体温	軽快
12	男	68	0.45	0.66	8	0	0	BUC, SSZ	肺炎	軽快
13	男	61	0.27	0.84	6	0	25		好酸球性筋膜炎	軽快
14	女	69	0.53	0.60	8	0	5		第一腰椎圧迫骨折	軽快
平均(割合)	0.79	71.36 ^a	1.01	0.68	7.21	1.96	4.43	0.57		
標準偏差		5.05	1.13	0.14	2.15	2.44	6.46			^a P = 5.7 x 10 ⁻⁵
対照(692登録回)										
平均(割合)	0.83	60.28 ^a	0.69	0.65	6.99	3.44	2.59			
標準偏差		11.68	1.15	0.30	2.27	3.59	2.65			^b 薬剤略語 BUC: bucillamine, SSZ: sulfasalazine, ACT: actarit, GST: 注射用金剤

表14 REALデータベースの重篤な有害事象に関する多重ロジスティック解析の結果

	最尤推定値 ^a	標準誤差	P値 ^b	有意性
切片	-1.25E-01	3.77E-02	0.000976	*
年齢	1.67E-03	4.60E-04	0.000308	*
MTX投与量	2.62E-03	2.41E-03	0.277208	
葉酸投与量	-3.06E-03	1.48E-03	0.038317	*
ステロイド投与量	3.16E-03	2.08E-03	0.128728	
白血球数	4.00E-06	2.75E-06	0.145739	

^a各説明変数の傾きの最尤推定値

^b傾き0を帰無仮説とした場合の検定のP値

表15 NinJaデータにおける縦断的有効性解析のためのサンプルの分類

(A) 3つの時点の調査

時点	Aの1時点前	時点A	Aの1時点後
MTXの投与量(/週)			
Group1	8mg以下	8mg超	問わない
Group2	8mg	8mg	8mg
Group3	8mg未満(同量)	8mg未満(同量)	8mg未満(同量)
Group4	8mg超	8mg超	8mg超

(B) 2つの時点の調査

時点	Aの1時点前	時点A
MTXの投与量(/週)		
Group1	8mg以下	8mg超
Group2	8mg	8mg
Group3	8mg未満	8mg未満
Group4	8mg超	8mg超

NinJaデータの連続した2つの時点の間隔は1年

表16 NinJaデータにおける縦断的有効性解析の検定結果(3つの時点の調査)

Group	n	Aの1時点前のDAS28		Aの1時点後のDAS28			前後の平均値の差	前後の違いの検定(P値) ^a
		平均	標準偏差	平均	標準偏差			
1	30	4.74	1.02	4.16	1.51	0.58	0.040	
2	134	4.13	1.25	3.99	1.22	0.14	0.105	
3	422	3.96	1.46	3.85	1.34	0.10	0.003	
4	28	3.65	1.19	3.80	1.42	-0.15	0.502	

差の違いの検定 ^b	
比較の対象	P値
Group 1 vs 2	0.115
Group 1 vs 3	0.106
Group1 vs 2+3	0.100

^aAの1時点前のDAS28と、時点AのDAS28を比較する対応のあるWilcoxon検定

^bAの1時点前のDAS28から、時点AのDAS28を減じた値を対象としたMann-Whitney検定

表17 NinJaデータにおける縦断的有効性解析の検定結果(2つの時点の調査)

Group	n	Aの1時点前のDAS28		時点AのDAS28		前後の平均値の差 ^a	前後の違いの検定(P値)
		平均	標準偏差	平均	標準偏差		
1	53	4.73	1.08	4.20	1.41	0.535	0.003
2	415	4.21	1.27	4.14	1.23	0.069	0.027
3	1076	3.99	1.40	3.94	1.29	0.045	0.005
4	90	3.90	1.40	3.75	1.39	0.149	0.034

差の違いの検定 ^b	
比較の対象	P値
Group 1 vs 2	0.006
Group 1 vs 3	0.005
Group1 vs 2+3	0.005

^aAの1時点前のDAS28と、時点AのDAS28を比較する対応のあるWilcoxon検定

^bAの1時点前のDAS28から、時点AのDAS28を減じた値を対象としたMann-Whitney検定

表18 NinJaデータにおける重篤な有害事象のまとめ

	患者数	女性	年齢 (年)	CRP (mg/dL)	MTX投与量 (週)	MTX投与量が 8mg/週を超える割合	ステロイド服用 の割合
肺炎	16	0.625 ^c	68.94 ± 6.32	0.90 ± 0.84	6.25 ± 2.05	0	0.875
間質性肺炎	7	0.857	64.29 ± 12.26	1.15 ± 0.66	5.43 ± 2.23	14.29%	0.857
肺炎以外の感染症	27	0.963	60.48 ± 13.24	0.91 ± 0.98	6.74 ± 2.30	14.81%	0.815
骨折	5						
脳血管障害	5						
腰椎疾患	4	0.935	66.80 ± 9.42	1.55 ± 1.56	5.45 ± 1.69	2.17%	0.870
胃腸障害	4						
めまい	2						
その他	26						
合計	96	0.885	65.20 ± 10.76 ^a	1.22 ± 1.28	5.94 ± 2.03	6.25%	0.854 ^b
	登録回数						
			対照 (5047登録回)				
対照	5047	0.839 ^c	58.36 ± 11.63 ^a	1.17 ± 1.62	6.29 ± 2.06	7.47%	0.704 ^b
P値		P = 0.261	^a P < 1 × 10 ⁻⁹	P = 0.126	P = 0.125	P = 0.844	^b P < 0.001

^cP = 0.033

表19 NinJaデータベースの重篤な有害事象に関する多重ロジスティック解析の結果

	最尤推定値 ^a	標準誤差	P値 ^b	有意性
切片	-9.11515	1.11908	3.79E-16	*
性別	0.46238	0.32563	0.15562	
年齢	0.06004	0.0112	8.31E-08	*
MTX投与量	-0.01391	0.05303	0.79308	
ステロイド使用の有無	0.83277	0.29216	0.00437	*

^a各説明変数の傾きの最尤推定値

^b傾き0を帰無仮説とした場合の検定のP値

図1 2007年10月IORRA調査による3,252人のMTX服用中患者の週あたりMTX投与量の分布

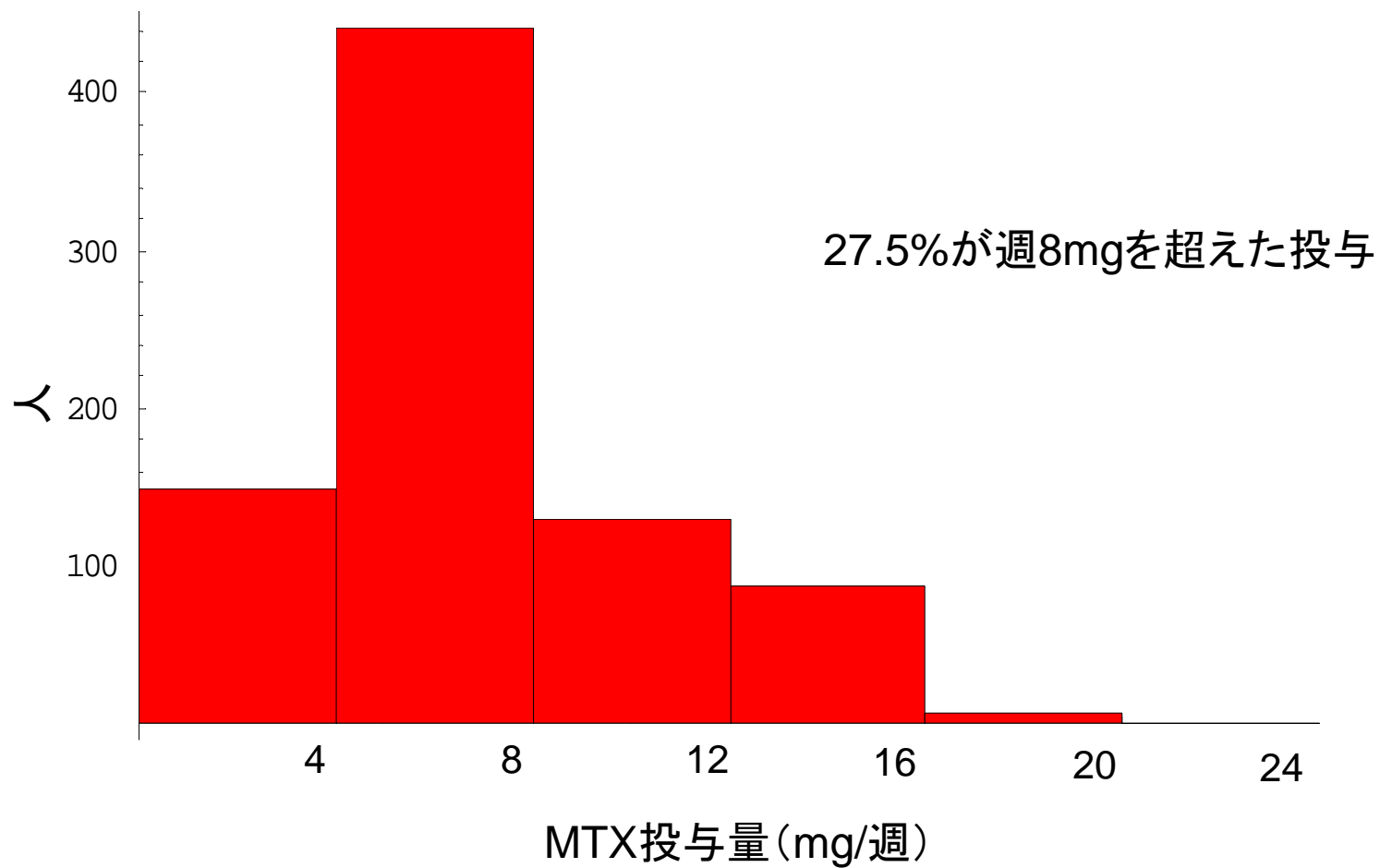


図2 IORRAデータベースを用いた個人単位の縦断的研究によるMTXの週8mgを超えた投与の有効性と安全性の解析のための患者選択チャート

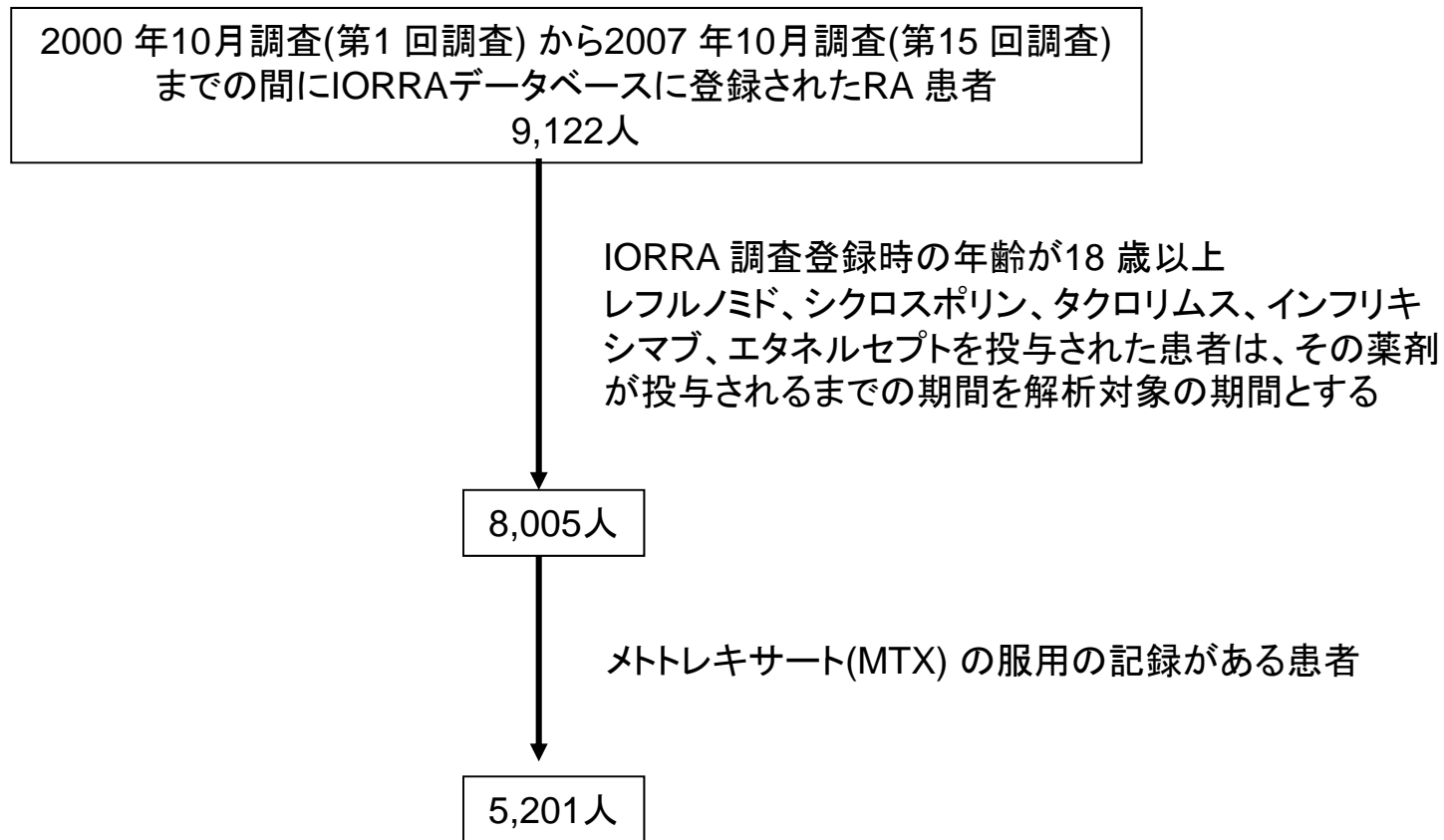


図3 2003年4月IORRA調査による12人のリウマチ専門医が担当する1,111人のMTX服用中患者のMTX投与量の分布

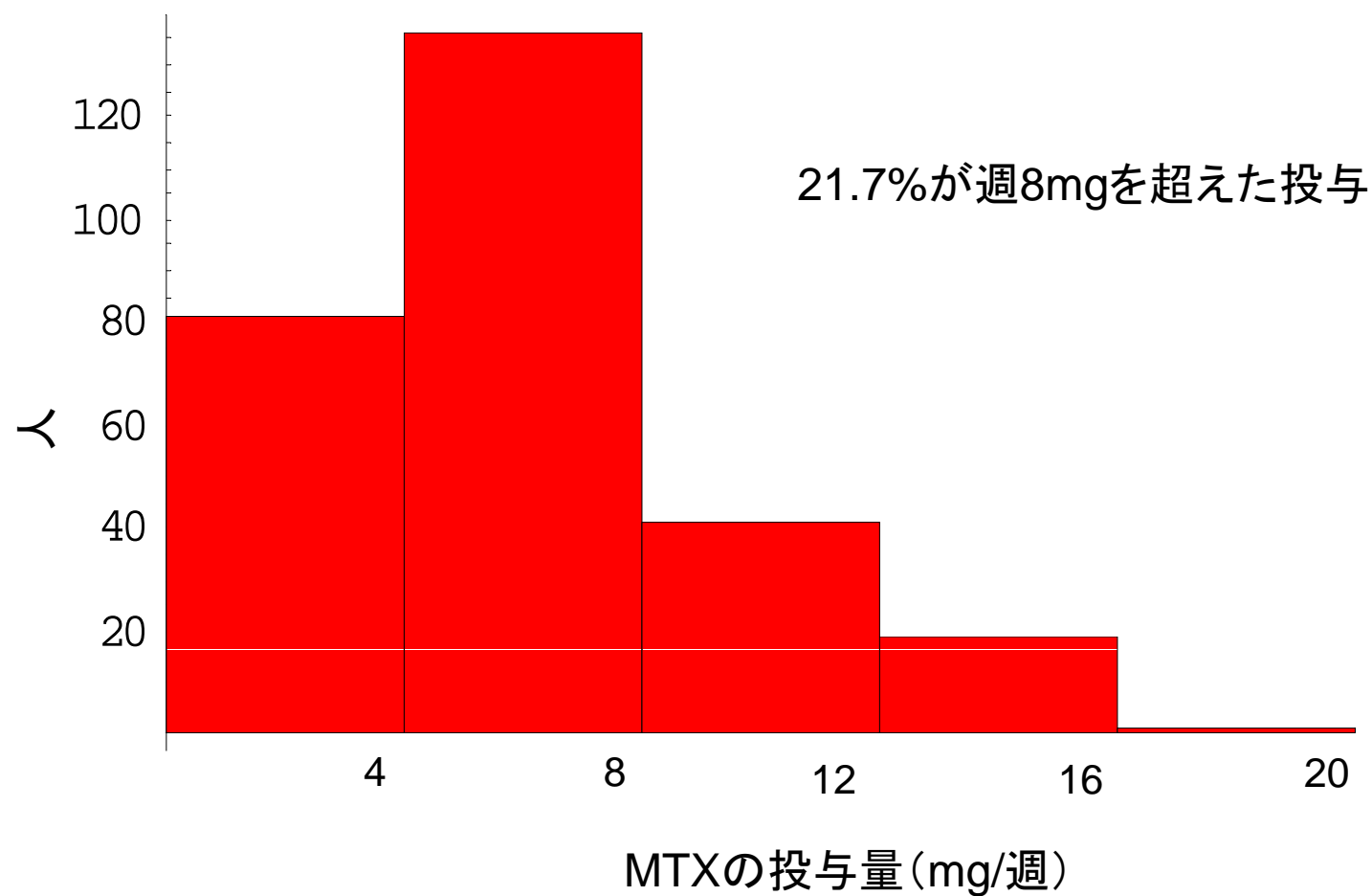


図4 単回帰分析による医師ごとのMTXの平均投与量とDAS28の平均値の関係
(文献15のデータより計算)

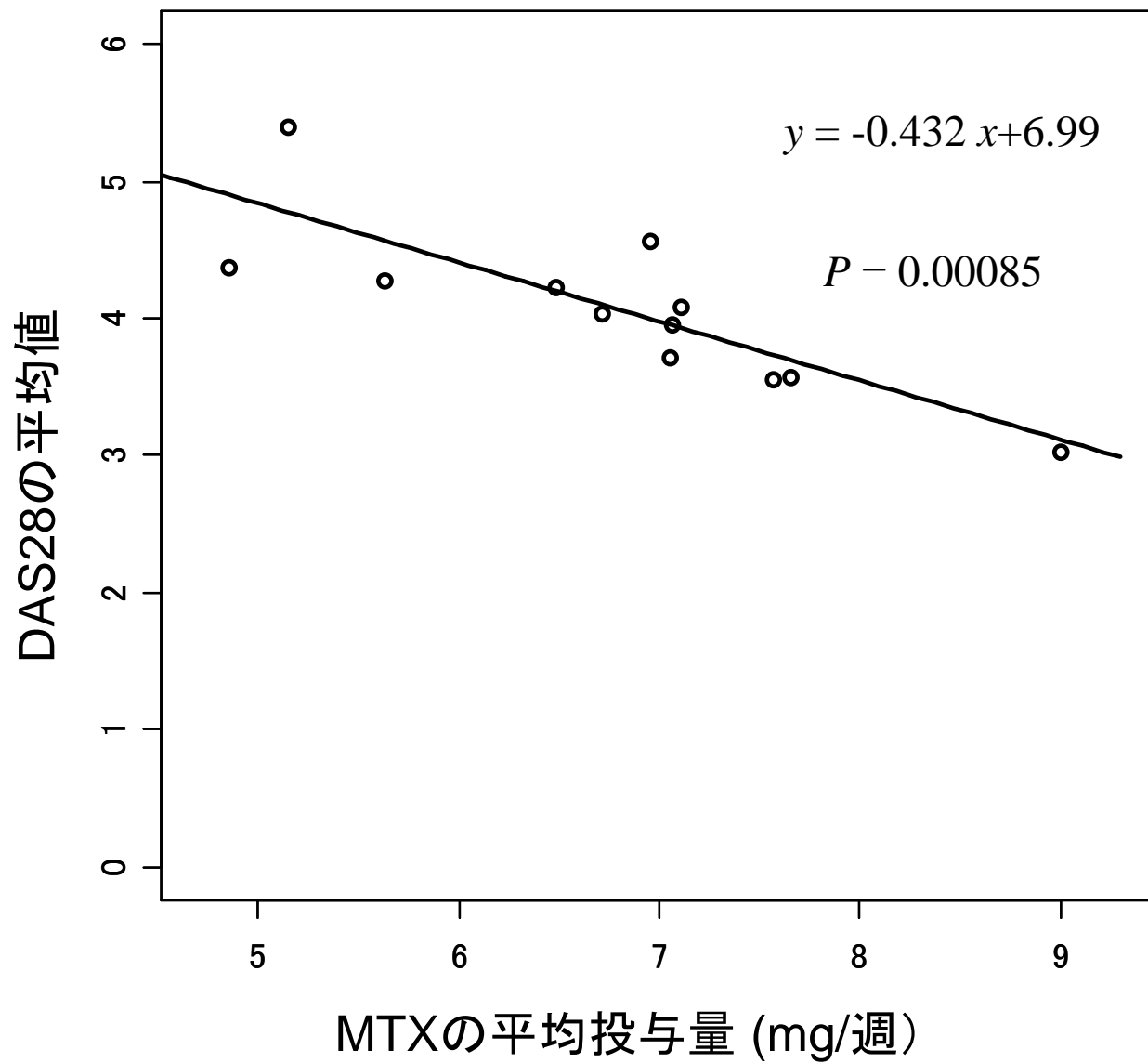


図5 単回帰分析による医師ごとのMTXの週8mgを超えた投与の割合とDAS28が3.2未満の割合の関係(文献15のデータより計算)

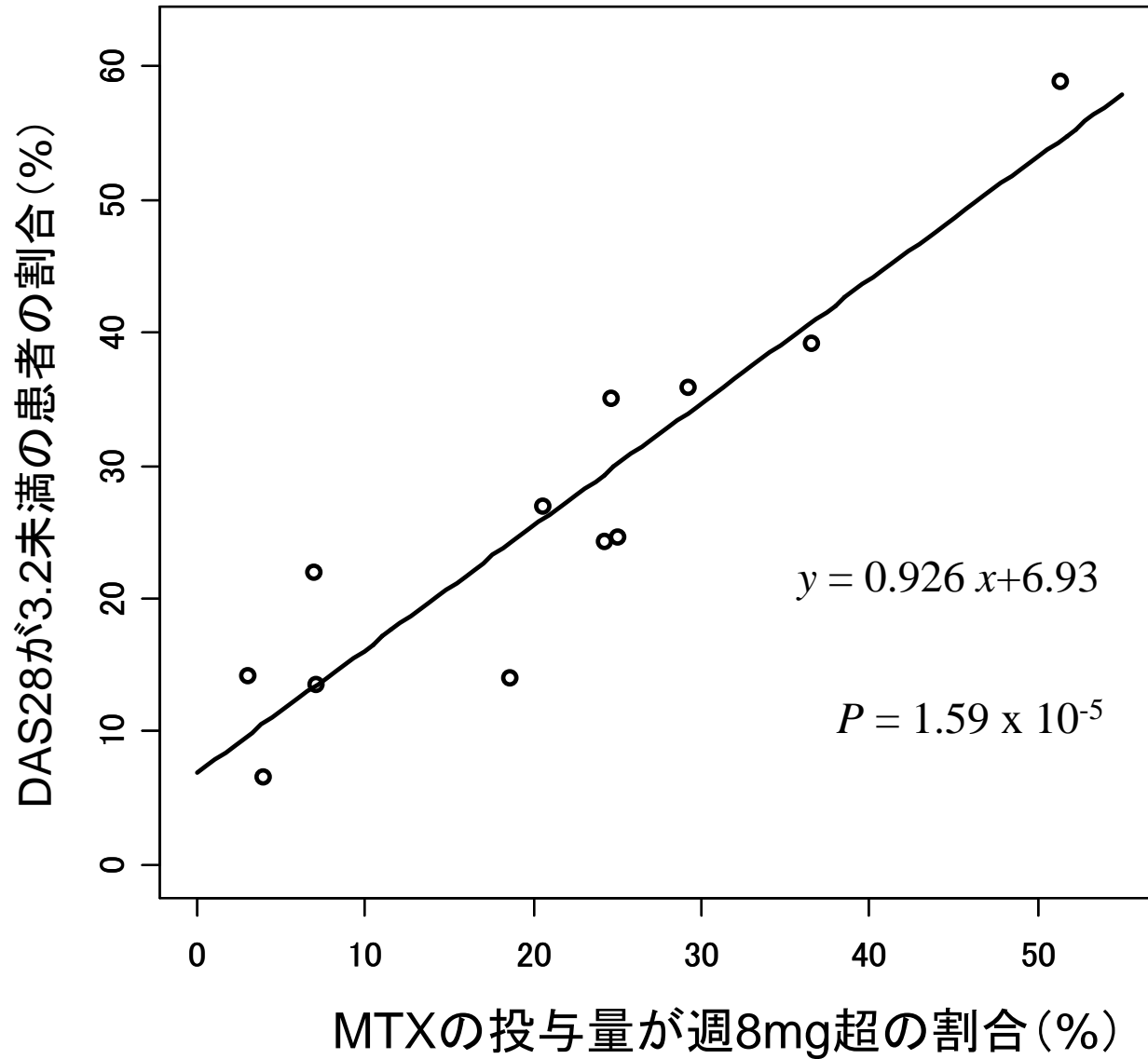


図6 単回帰分析による医師ごとのMTXの平均投与量と平均CRPの関連
(文献15のデータより計算)

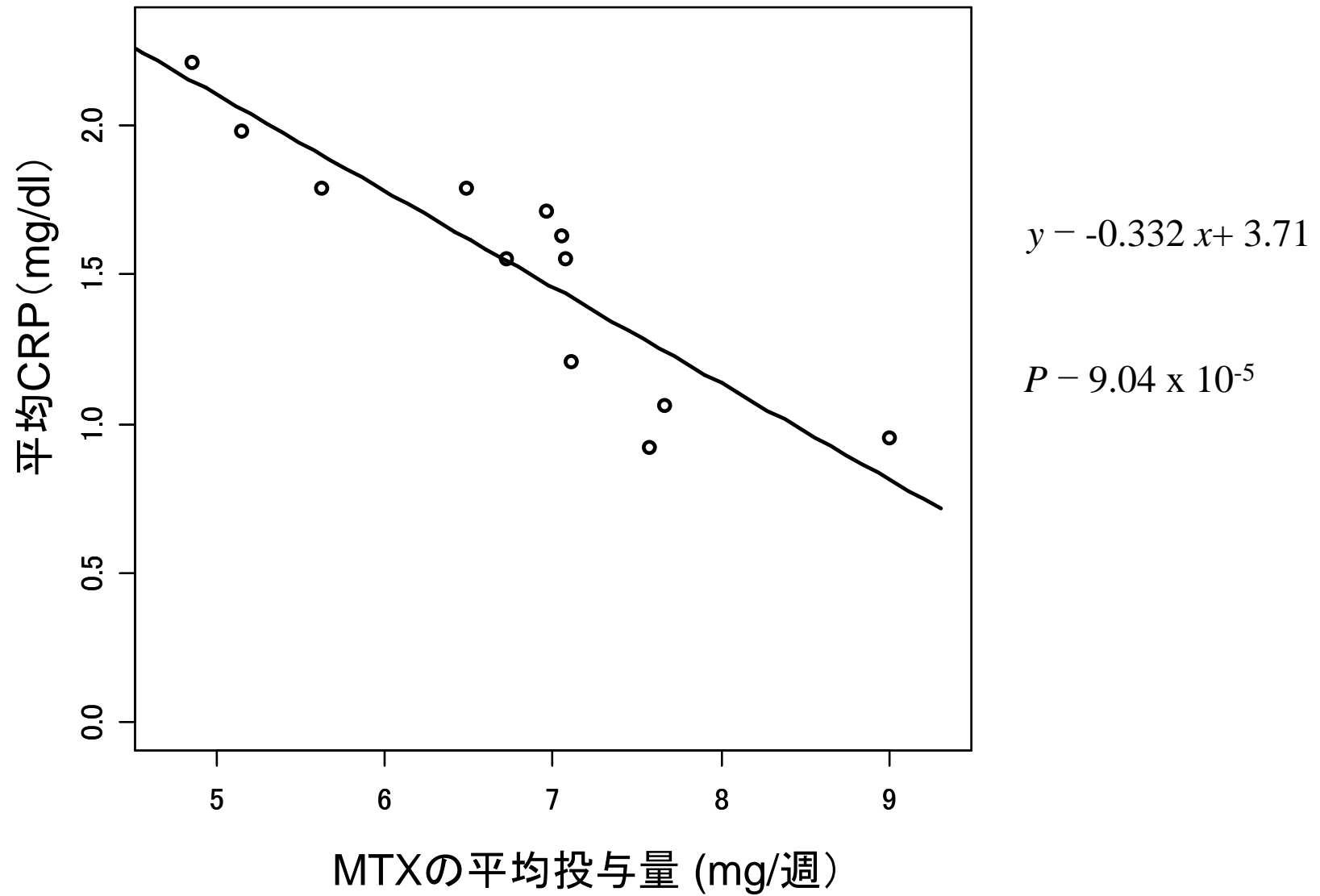


図7 単回帰分析による医師ごとのMTXの平均投与量と平均JHAQの関連
(文献15のデータより計算)

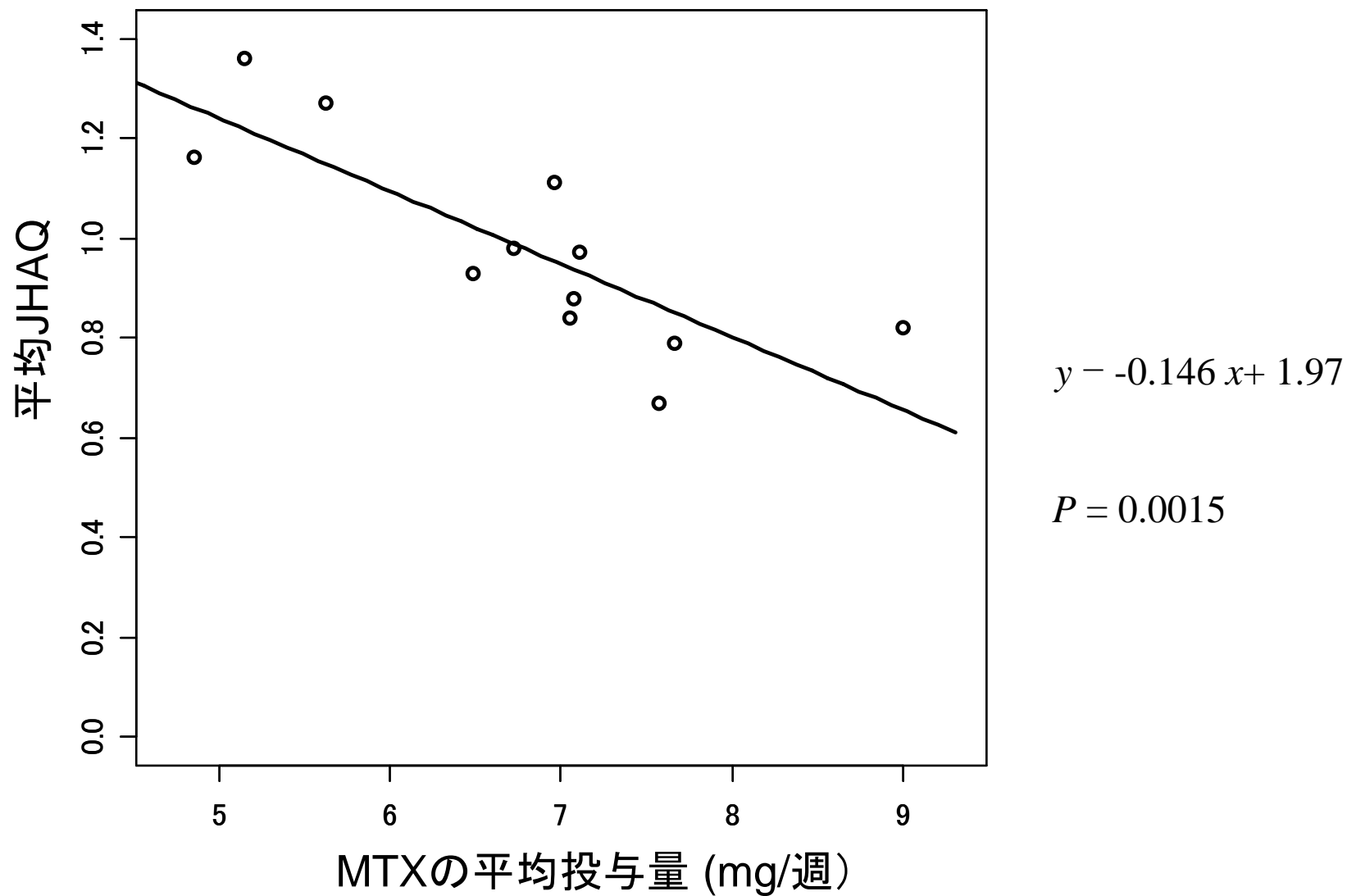


図8 単回帰分析による医師ごとのMTXの週8mgを超えた投与の割合とMTXによる副作用ありと報告した患者の割合の関係(文献15のデータより計算)

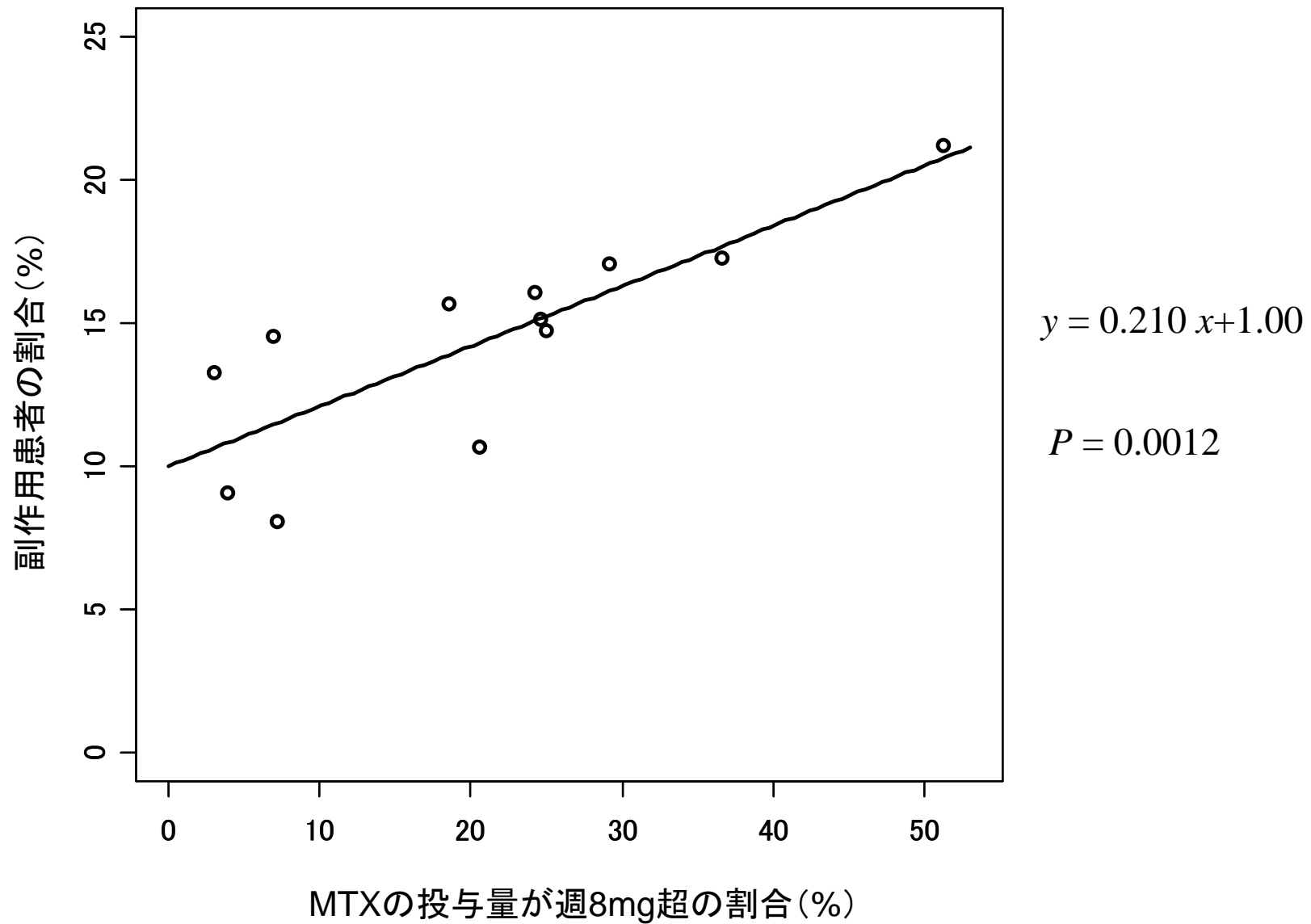


図9 MTXの週8mgを超える投与の割合とALTの値が90 IU/lを超える患者の割合
の関係(文献15のデータより計算)

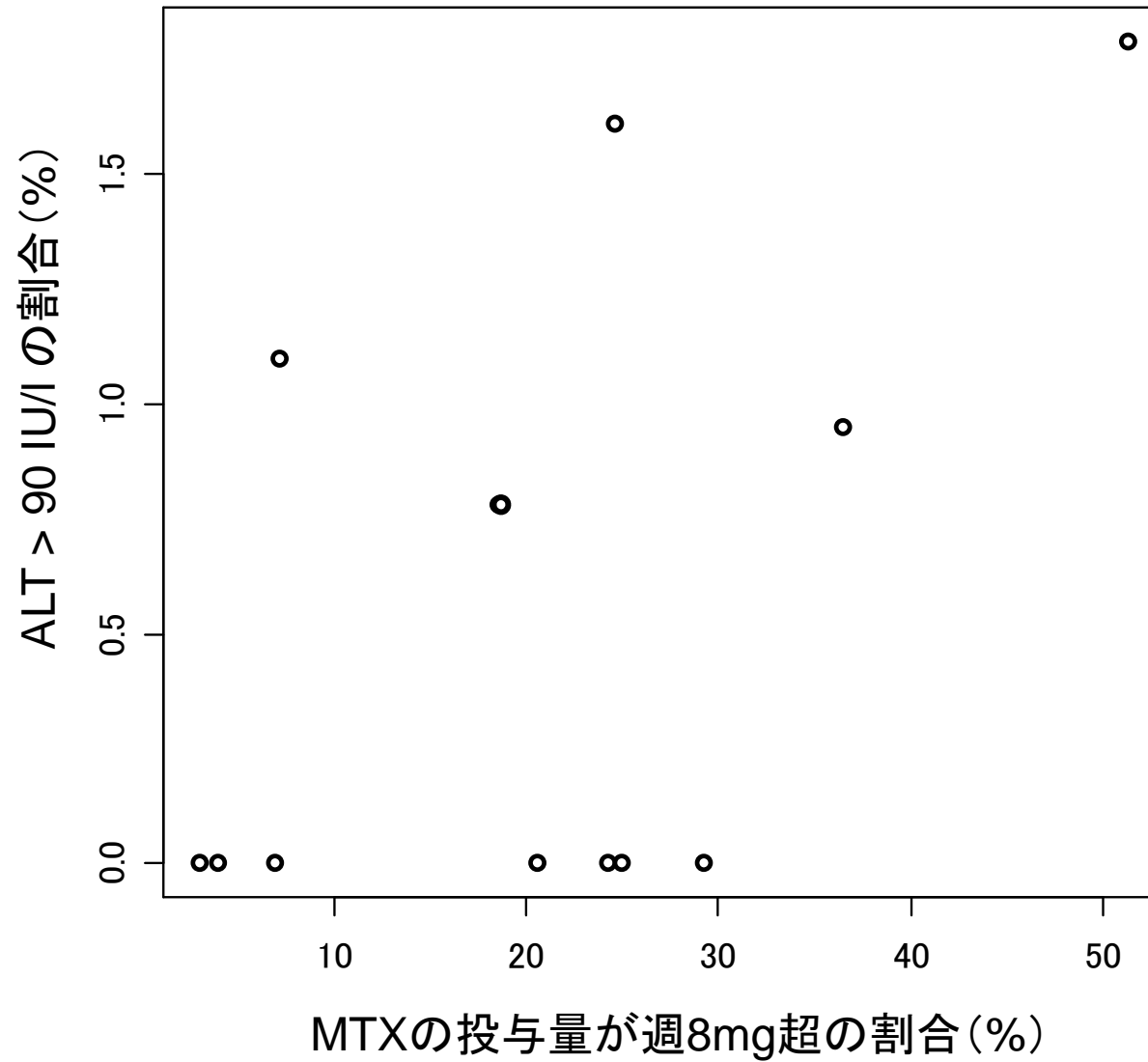


図10 MTXの週8mgを超える投与の割合と末梢血白血球数が3,000/mm³未満の患者の割合の関係(文献15のデータより計算)

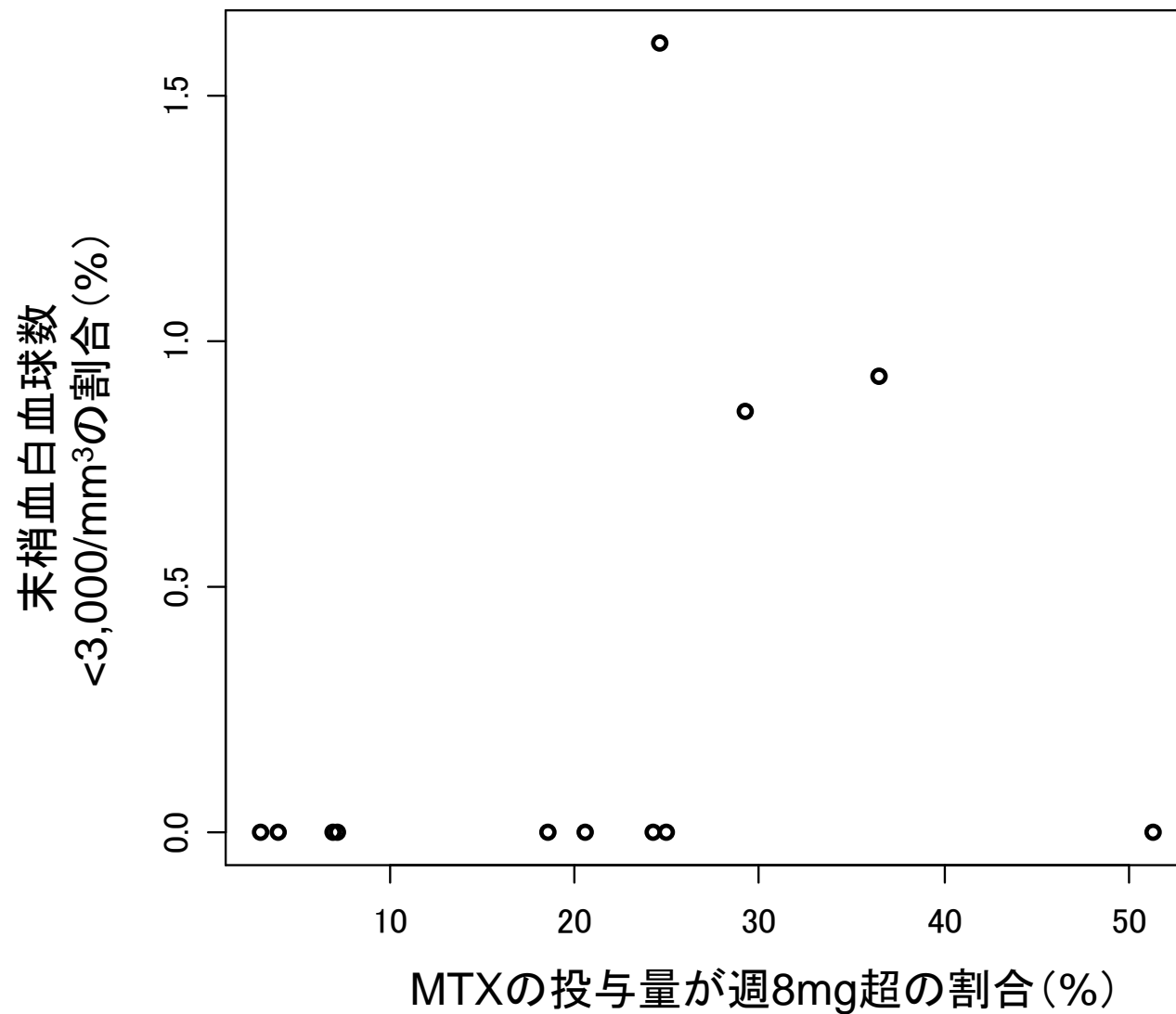


図11 フェーズ1からフェーズ12までのIORRAデータベースによる薬物使用頻度の変化
(文献18より)

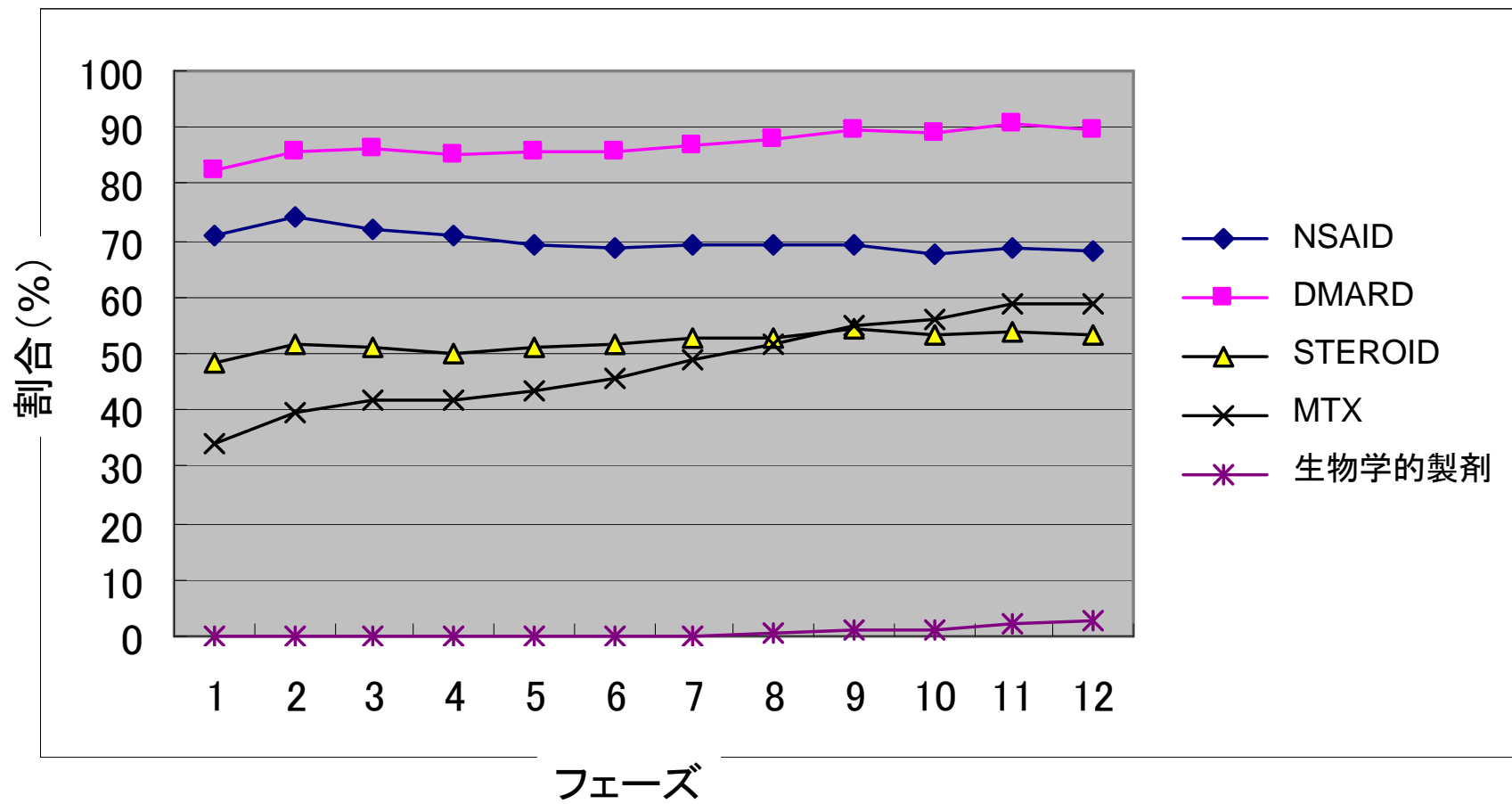
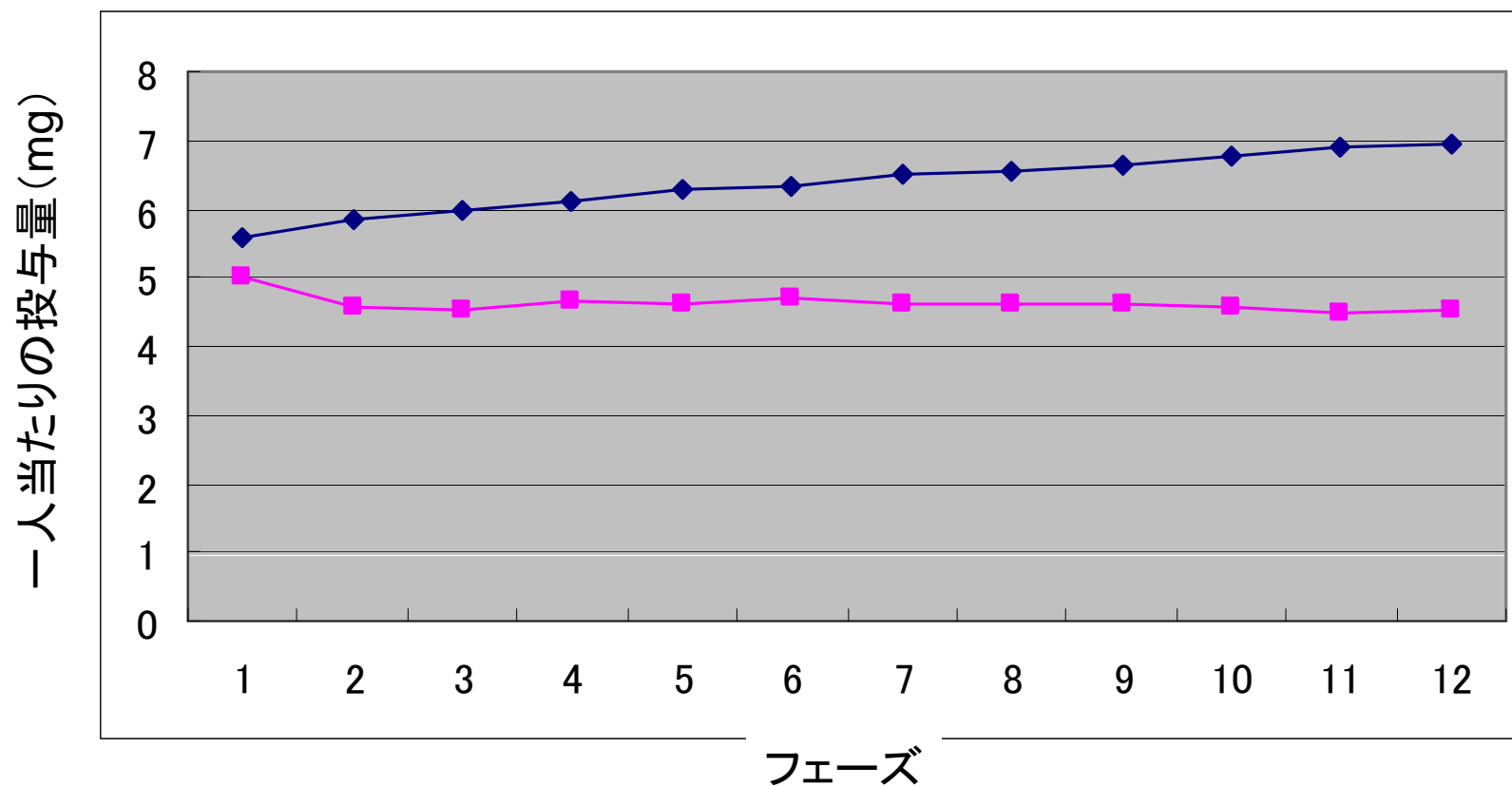
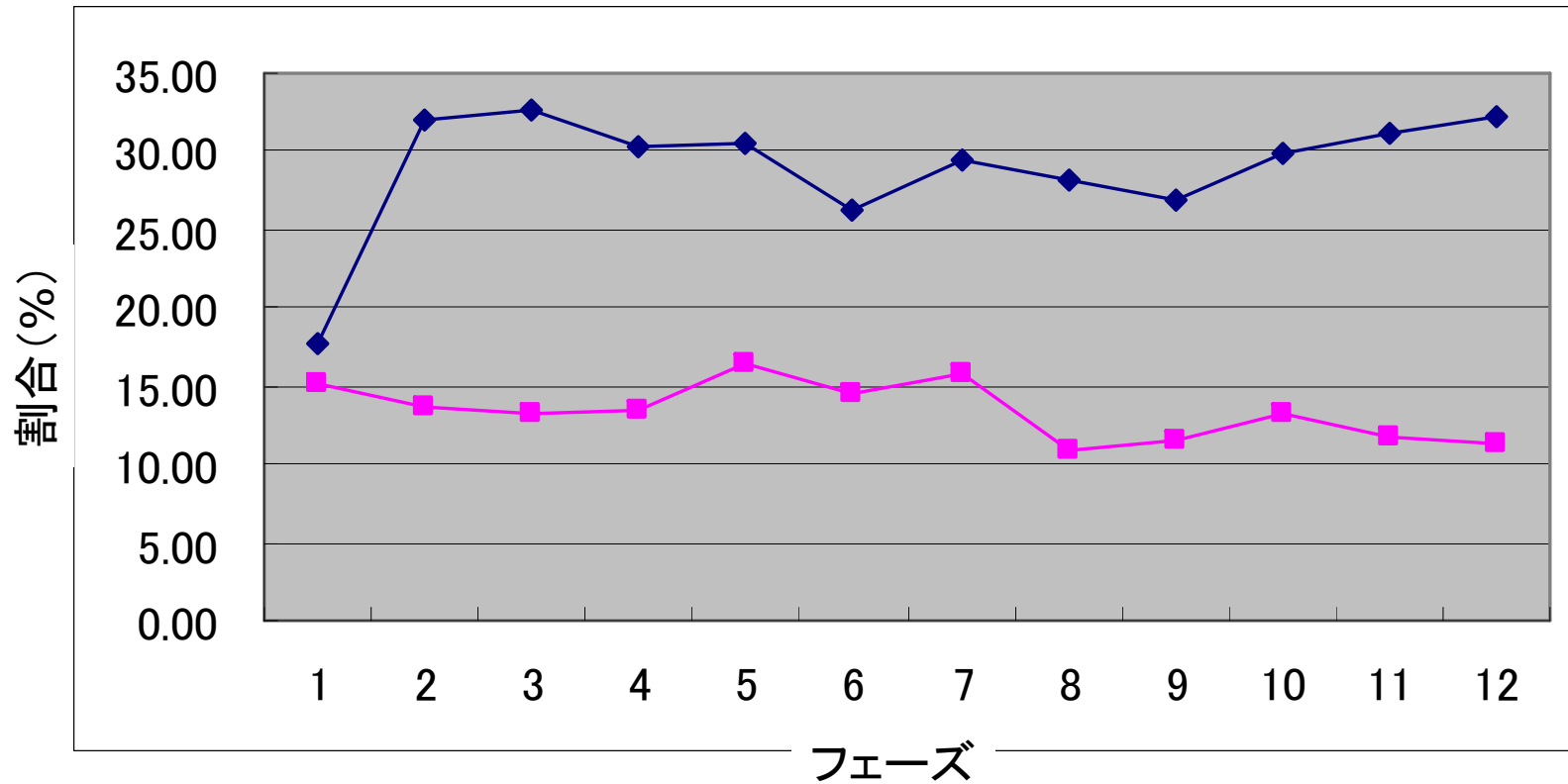


図12 フェーズ1からフェーズ12までのIORRAデータベースによる一人当たりのMTX投与量とステロイド(プレドニゾン換算)投与量の変化(文献18より)



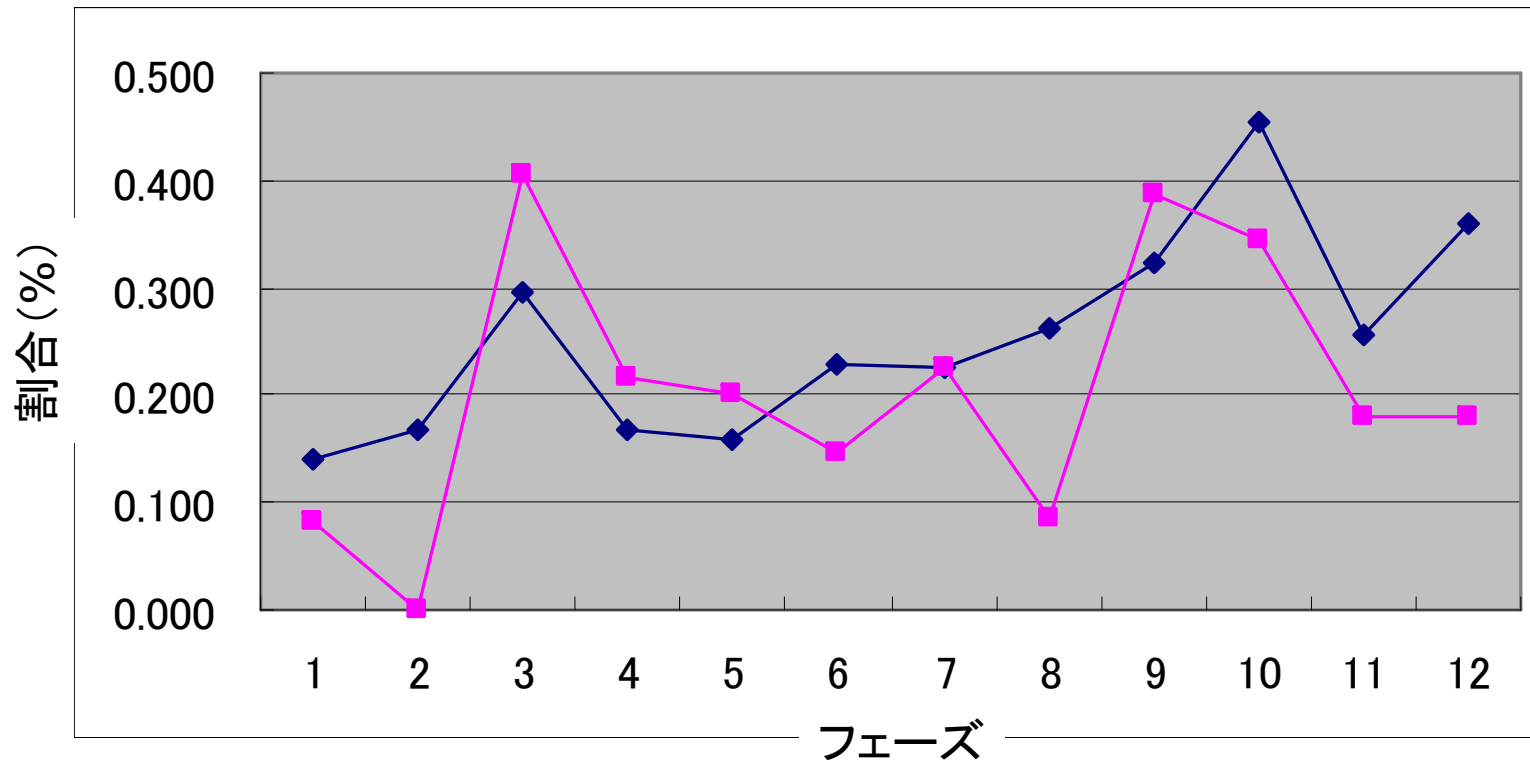
MTXの週平均服用量(mg) (◆)と、ステロイド一日平均服用量(プレドニゾン換算、mg) (■)の推移

図13 フェーズ1からフェーズ12までのIORRAデータベースによる患者申告による副作用頻度の変化(文献18より)



MTX服用者でMTXの副作用あり、と自己申告した患者の割合(■)、
と、MTX服用者+非服用者で薬の副作用ありと自己申告した患者の
割合(◆)(%)

図14 フェーズ1からフェーズ12までのIORRAデータベースによる白血球数
3,000/cmm未満を示した患者の頻度の変化(文献18より)



MTX服用者(■)、MTX服用者+非服用者(◆)の末梢血白血球数が
3,000/mm³より低い患者の割合(%)

図15 REALデータの患者選択のチャート

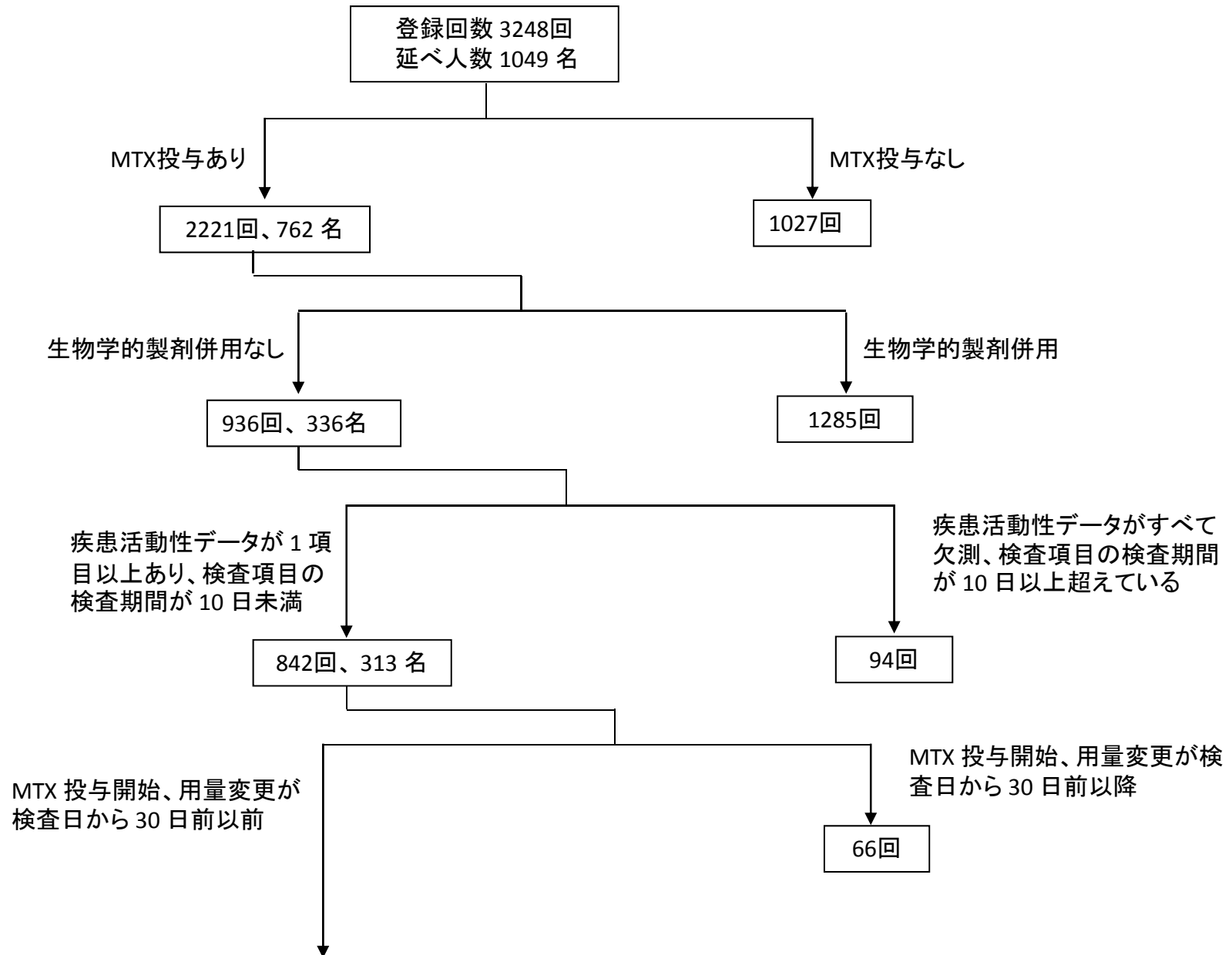


図15 REALデータの患者選択のチャート(続き)

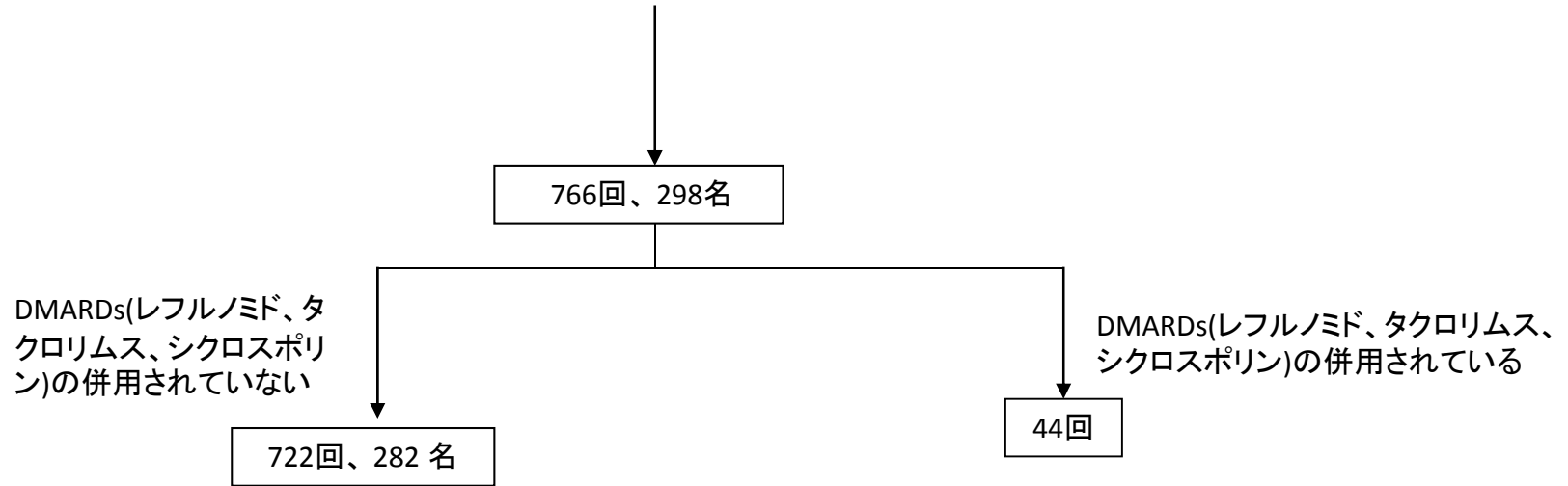


図16 REALデータにおける週MTX投与量の分布(全投与月に対する割合)

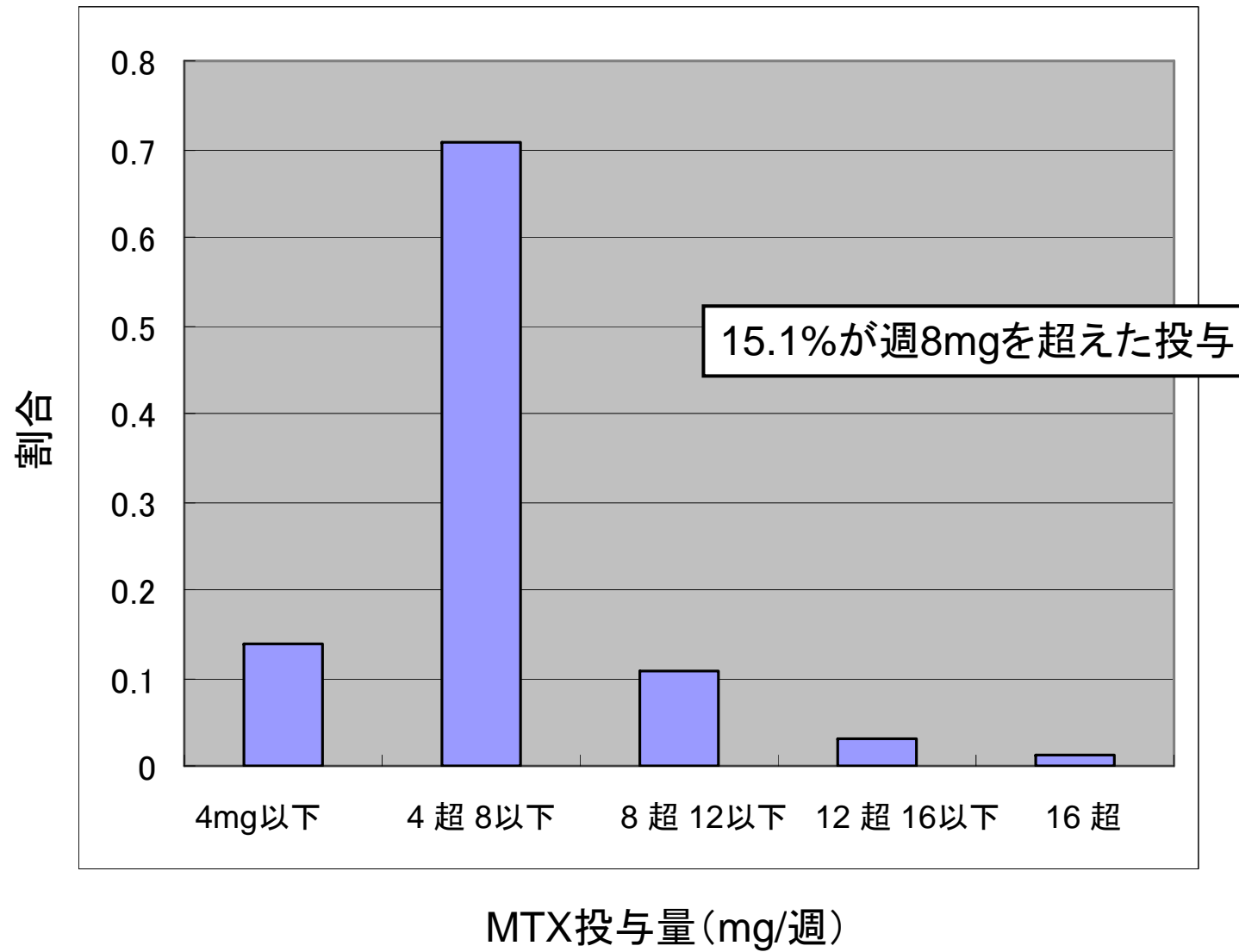


図17 REALデータにおける施設ごとの週8mgを超えるMTX投与月の割合
(全投与月に対する割合)

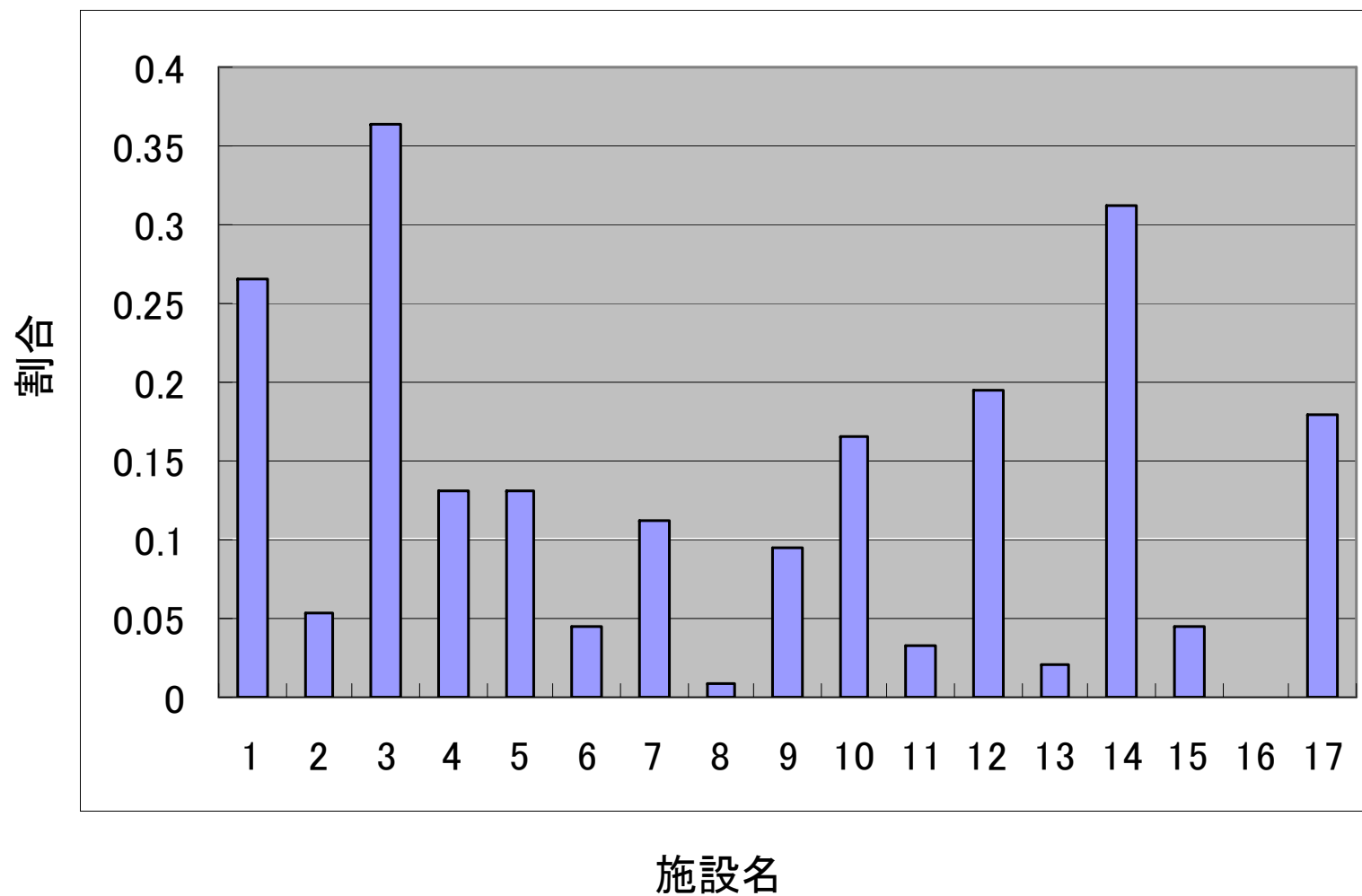


図18 REALデータにおける施設ごとの週8mgを超えるMTX投与月の割合
(全投与月に対する割合, 500月 x 人以上のデータが得られた施設のみ)

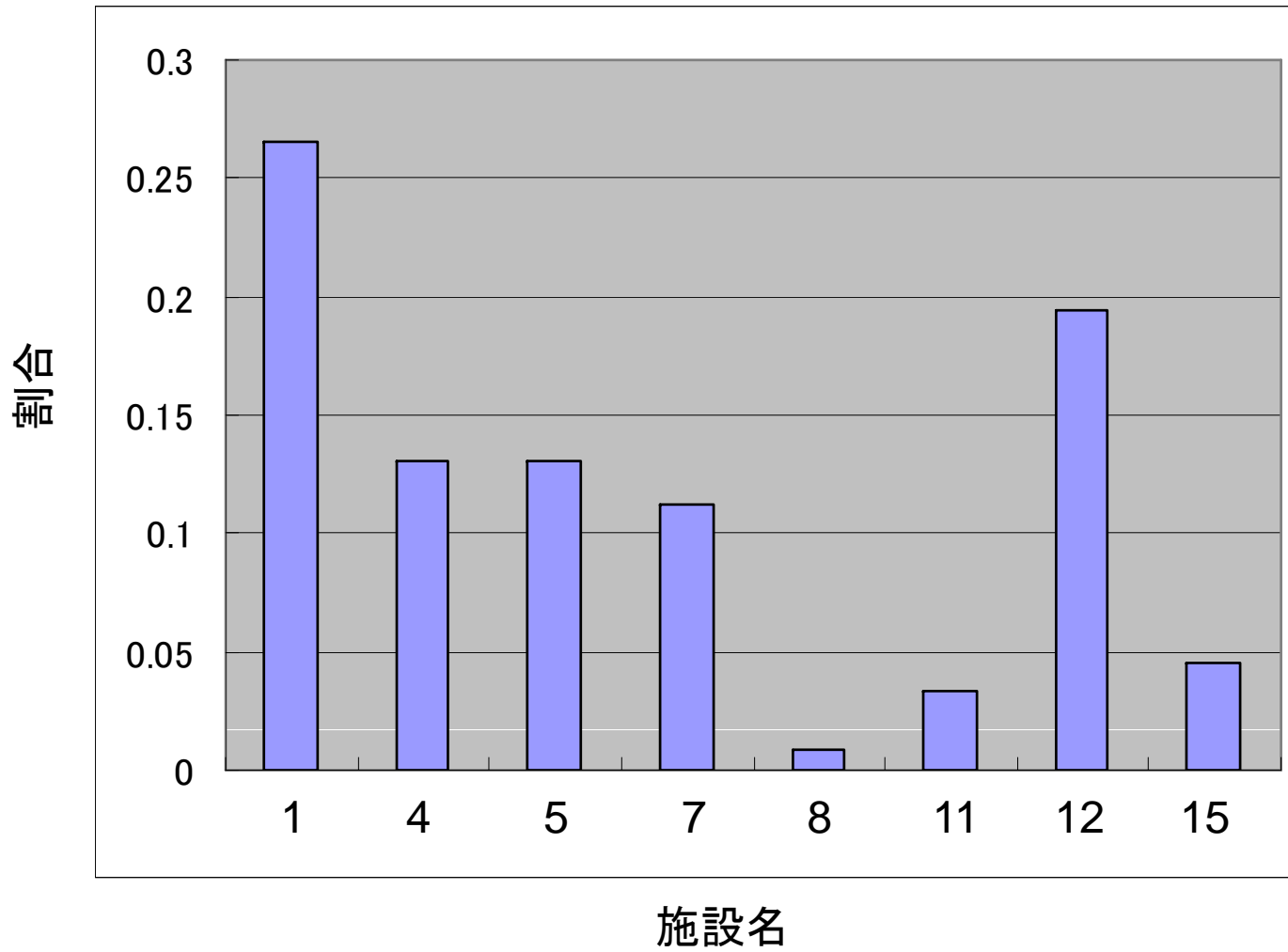


図19 NinJaデータベースからの患者の絞込み

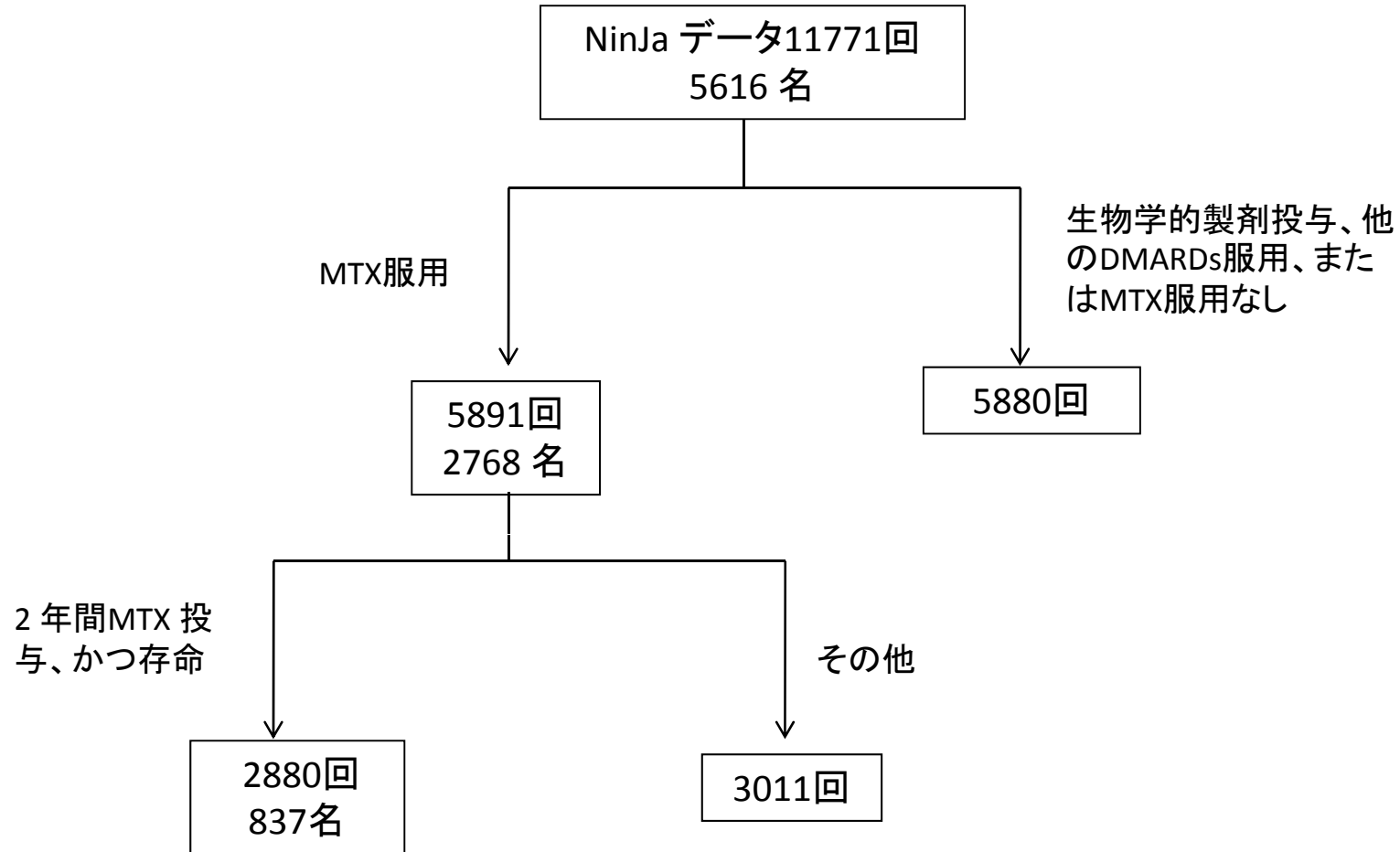


図20 NinJaデータにおける週MTX投与量の分布(全登録回に対する割合)

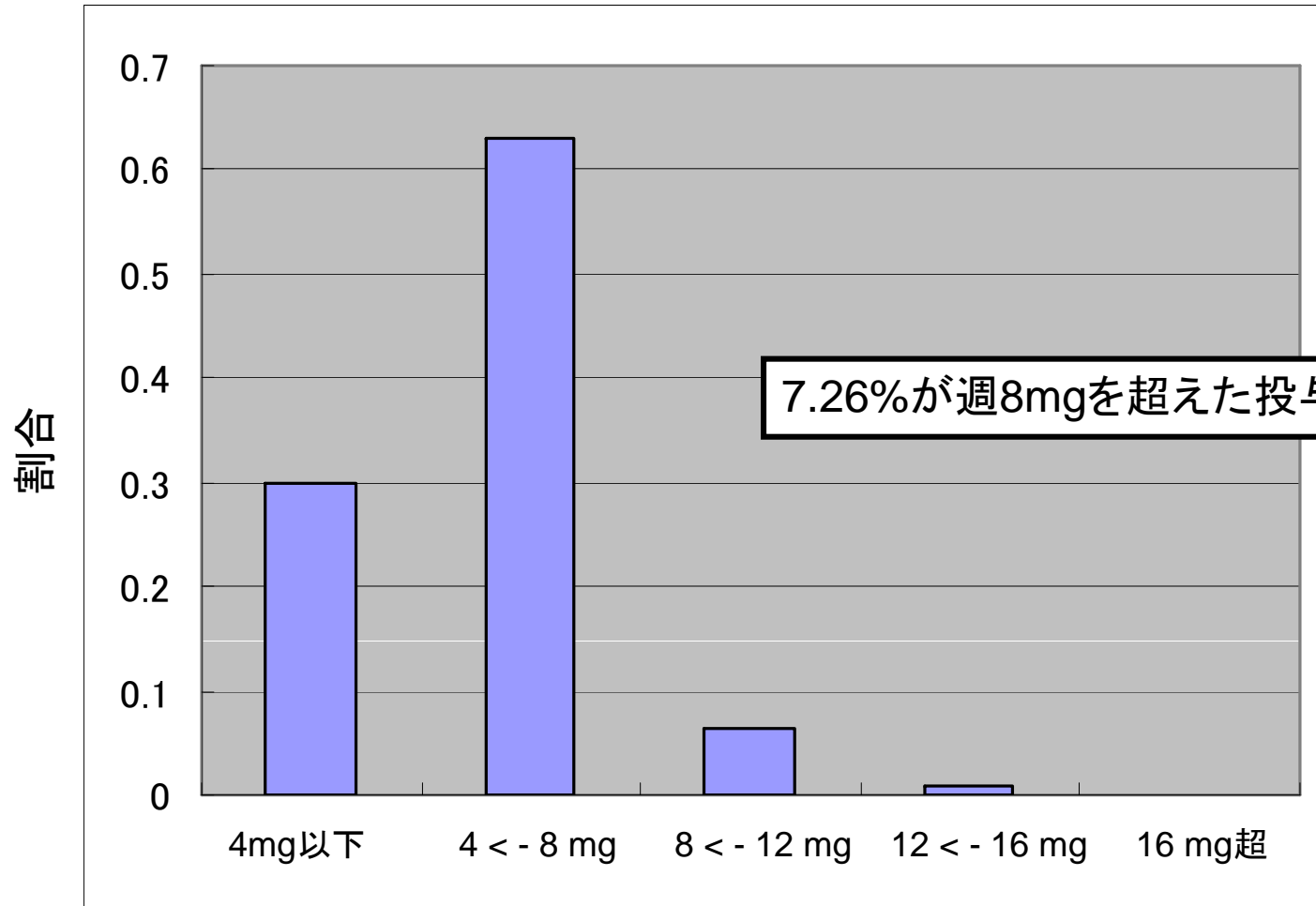


図21 NinJaデータにおける施設ごとの週8mgを超えるMTX投与月の割合
(全登録回に対する割合)

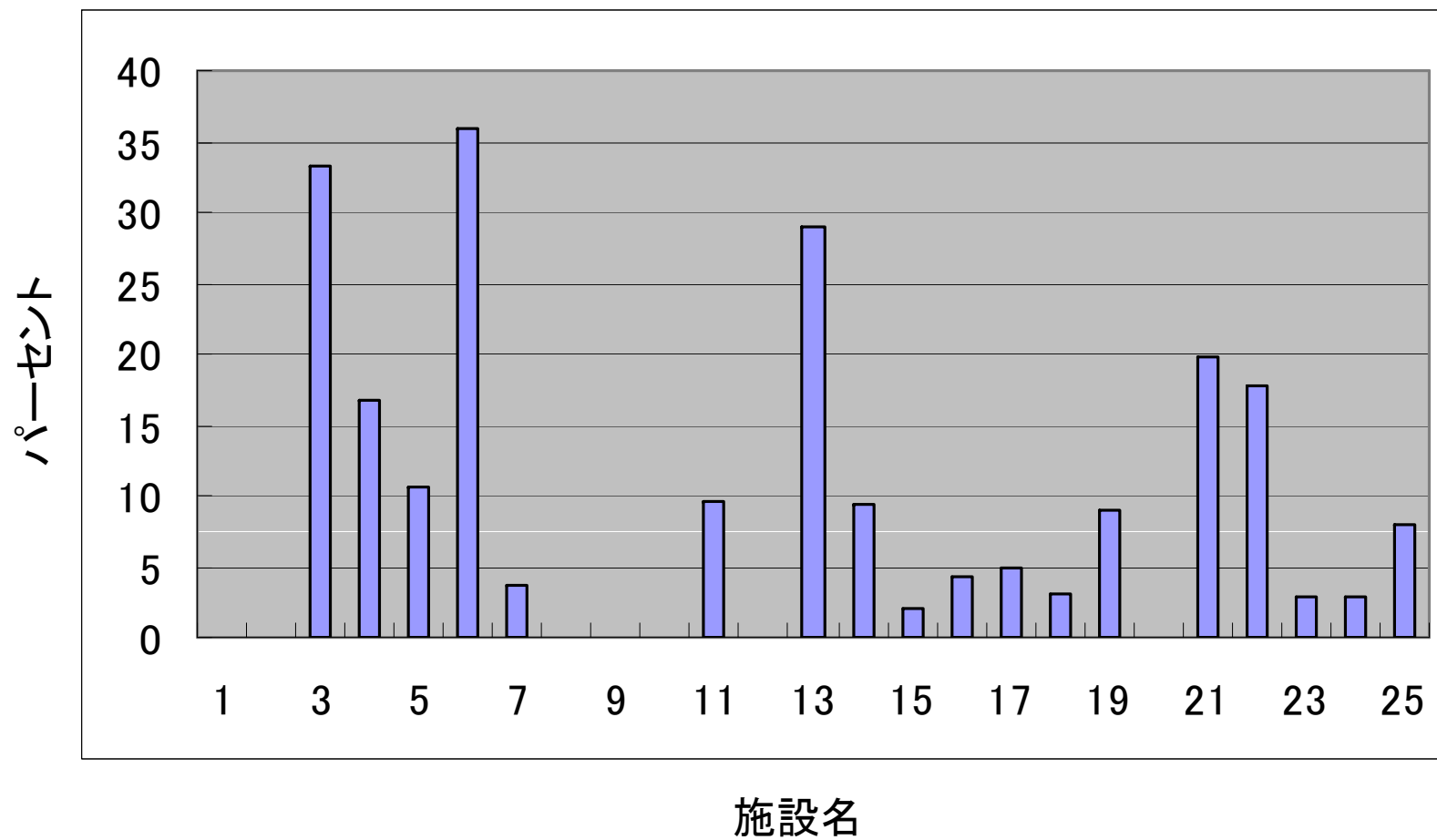


図22 NinJaデータにおける施設ごとの週8mgを超えるMTX投与月の割合
(全登録回に対する割合、施設の全登録回数が100以上の施設)

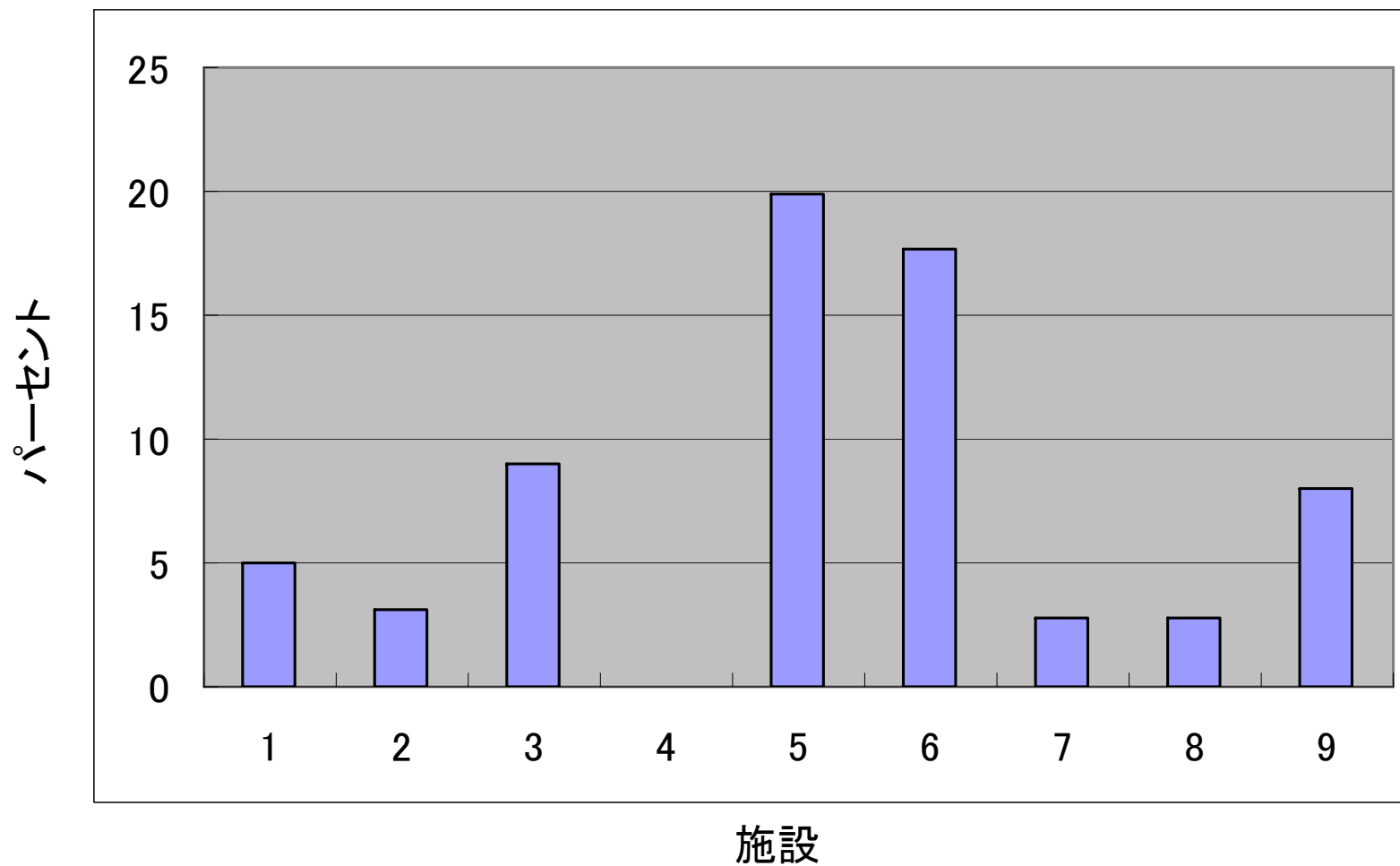


図23 NinJaにおけるMTXの8mg/週を超えた投与の有効性の解析結果(2つの連続した時点のデータを用いる場合)(詳細な数値は表17に記載)

