

# 学位論文審査結果の報告書

氏 名 井上明日圭

---

生 年 月 日 昭和 60年 2月24日

本 籍 ( 国 籍 ) 岡山県

---

学 位 の 種 類 博 士 ( 医 学 )

学 位 記 番 号 医 第 1341号

学位授与の条件  
(博士の学位) 学位規程第5条第2項該当

論 文 題 目

The effectiveness and retention rate of iguratimod in  
Japanese rheumatoid arthritis patients with/without  
methotrexate in daily medical care

---

(日本人関節リウマチ患者の日常診療におけるメトトレキサート  
併用・非併用によるイグラチモドの有効性と継続率)

---

学位論文受理日 2020年 11月 12日

学位論文審査終了日 2021年 1月 28日

審 査 委 員 (主 査) 赤木将男



(副主査) 上裕俊法



(副主査) 高橋英夫



(副 査)



指 導 教 員 松村 到

---



## 論文内容の要旨

### 【目的】

関節リウマチは関節炎を起こし、骨・軟骨破壊を特徴とする自己免疫疾患であり、早期の抗リウマチ薬による治療介入が推奨されている。メトトレキサート(methotrexate, MTX)は関節リウマチ治療の第一選択治療であり、メトトレキサートで効果不十分な反応を示す場合は他の抗リウマチ薬を併用することが考慮される。イグラチモド(iguratimod, IGU)は国内で創製され、2012年9月に承認された新規の従来型合成疾患修飾抗リウマチ薬である。これまでの臨床試験では国内第三相試験において抗リウマチ薬のひとつであるアザルフィジンに対する非劣性が認められている。さらに、MTXへのIGUの追加は、MTX単剤療法に対する反応が不十分な関節リウマチ患者に有効であることが示されている。しかし、高齢者や肝・腎などに臓器障害をもつ患者にはMTXの継続や増量が困難な場合がある。本研究は、関節リウマチ患者の日常診療におけるMTXの併用・非併用によるIGUの治療効果と継続率を後ろ向きに比較・検討した。

### 【方法】

IGU治療を受けている関節リウマチ患者106例を対象とし後ろ向きに観察した。106例の関節リウマチ患者は、MTX + IGU群(n = 35)とIGU群(n = 71)に分けられた。主要評価項目は、IGU開始後54週における関節リウマチの活動性を表すスコアであるDAS28-CRPの変化をIGU単剤群(n=71)とMTX+IGU群(n=35)で比較することとした。臨床効果、IGU継続率、安全性などの副次的評価項目についても調査した。

### 【結果】

治療開始時の年齢中央値は、IGU単剤群で64.8歳とMTX+IGU群の56.9歳より有意に高かった(p=0.02)。一方、治療開始時点のDAS28-CRPの中央値は、MTX+IGU群で3.3、IGU単剤群で3.4と有意差はなく(p=0.62)、CRP値、ESR値、MMP-3の中央値にも有意な差を認めなかった。MTX + IGU群とIGU群の54週後のDAS28-CRPの変化の群間差は-0.2で治療効果に有意差は認められなかった。治療開始後54週時点でのDAS28-CRPは、IGU単剤群とMTX+IGU群で共に治療開始時と比較して有意に改善した(ΔDAS28-CRP: -1.20 vs. -1.43)。しかし、両群間で改善度には有意差は認められなかった(p=0.52)。54週時点での継続率は、IGU単剤群で59.2%、MTX+IGU群で71.4%と、有意差は認められなかった(p=0.16)。有害事象は、IGU単剤群で20例(28.2%)、MTX+IGU群で6例(17.1%)に見られたが、その頻度に両群間で有意差はなかった(p=0.21)。

### 【考察】

MTX + IGU群とIGU群の両方の治療グループがベースラインと比較して54週でDAS28-CRPの有意な減少を示し、2つのグループ間の臨床効果に有意差がないという結果となった。最近の研究では、ベースラインのDAS28-CRPが低いことが、IGU治療における寛解と疾患活動性の達成の予測因子であることが報告されている。本研究では他の臨床研究と比較してベースラインのDAS28-CRPスコアが低かったことが、両グループの間に有効性に差がなかった理由の1つである可能性が考えられる。MTXで治療できない関節リウマチ患者の場合、ベースラインのDAS28-CRPが低ければ、IGU単独でも治療効果が期待できる可能性が考えられた。

### 【結論】

IGU単剤による治療は、臨床効果と安全性においてMTX+IGU療法と概ね同等と考えられ、本治療はMTXの使用が困難な症例にとって、有益な治療選択肢であることが確認された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類および名称
	2020年12月掲載予定 (DOI : <a href="https://doi.org/10.3390/life10110261">https://doi.org/10.3390/life10110261</a> )	博士学位論文 Life 第10巻
	全文・要約	The effectiveness and retention rate of iguratimod in Japanese rheumatoid arthritis patients with/without methotrexate in daily medical care

## 論文審査結果の要旨

### 1) 論文内容の要旨

【目的】関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)は全身の関節に炎症を引き起こし、骨・軟骨破壊を来す自己免疫疾患である。メトトレキサート(methotrexate, MTX)はRA治療の第一選択薬とされており、このMTXの効果が不十分の場合は他の抗リウマチ薬の併用が考慮されるが、様々な理由でMTXの使用が困難な例が多い。一方、イグラチモド(iguratimod, IGU)は2012年9月、本邦で承認された新規抗リウマチ薬である。本研究では、MTXの使用が困難な症例におけるIGUの有用性を明らかにする目的で、日常診療におけるMTXの併用・非併用によるIGUの治療効果と、安全性および継続率を後ろ向きに比較・検討した。

【方法】IGU治療を行ったRA患者106例を対象とした。RA患者はMTX+IGU群(n=35)とIGU群(n=71)に分けた。主要評価項目は、IGU開始後54週における疾患活動性指標であるDAS28-CRPの変化の2群間の差とした。臨床効果、安全性およびIGU継続率などの副次的評価項目についても観察した。

【結果】MTX+IGU群とIGU群の54週後におけるDAS28-CRPの変化の群間差は-0.2であり、治療効果に有意差を認めなかった。治療開始後54週でのDAS28-CRPは両群共に治療開始時と比較して有意に改善した( $\Delta$ DAS28-CRP: -1.20 vs. -1.43)が、両群間で改善度に有意差を認めなかった(p=0.52)。54週時の継続率は、IGU単剤群で59.2%、MTX+IGU群で71.4%で、有意差を認めなかった(p=0.16)。有害事象は、IGU単剤群で20例、MTX+IGU群で6例に見られたが、その頻度は両群間で有意差を認めなかった(p=0.21)。

【考察】MTX + IGU群とIGU群の両群で、ベースラインと比較して、54週でDAS28-CRPの有意な減少を示し、両群間で有効性に差を認めなかったことから、MTXが十分量投与できないRA患者では、IGU単剤でも治療効果が期待できる可能性が考えられた。

【結論】IGU単剤による治療は、臨床効果と安全性においてMTX+IGU療法と概ね同等と考えられ、本剤はMTXの使用が困難な症例にとって有益な治療選択肢の一つであると考えられた。

### 2) 審査結果の要旨

本論文に対する最終試験は令和2年12月23日の17時30分から専門棟2階第8講義室で実施された。最終試験では学位申請者から本研究を行うに至った背景、対象と方法、結果および考察が発表され、それに対して主査である赤木将男と副主査である上裕俊法、高橋英夫両教授がいくつかの疑問点を質した。

上裕教授からは、一般にMTXはDAS28CRPをどの程度改善させるのか、MTXとIGUの直接比較をした試験はあるのか、今回の研究結果から、今後IGUに期待されることは何かについての質問があった。

続いて高橋教授から、MTXの投与が困難な症例はどのような症例か、MTXが継続できない場合に推奨される治療薬は他に何かがあるか、その治療薬とIGUを比較してどのような点が異なるのか、MTXとIGUの薬理作用の相違などについての質問がなされた。

最後に赤木から、MTXによる肝障害は周知のことだが、IGU群で肝障害が有意に多かった原因は何か、IGUの継続率が24週までに急速に低下しているのは肝障害による副作用が原因なのか、IGU群の中でIGU単剤投与とMTXからIGUに変更した症例についてサブ解析をしたか、両群の年齢調整をするためにどのような解析手法を用いたか、本研究でMTX+IGU群とIGU群の2群を設定した研究は他にあるか、などについて質問した。

これらの質問に対し学位申請者は、本研究でMTX + IGU群とIGU群の2群を設定したことは本邦で最初の報告であり、従来から示されているMTXへのIGUの追加併用の有効性だけでなく、IGUの単剤あるいはIGUへの変更でも同等の効果が確認できたこと、IGUはその有効性、安全性、継続率においてRAのアンカー・ドラッグであるMTXに劣らないことと述べた。また、IGU群で肝障害が多かったことに関して、肝障害が投与開始後24週以内に発症していることから、危険因子の存在がMTX+IGU群の患者選択に影響していた可能性があることを述べた。さらに、IGUの継続率やステロイドの減量効果などについての血液・膠原病内科学教室の既存の治療成績と併せて研究を進めることにより、IGUの有効性、安全性および長期予後に関する研究成果が期待できることを述べた。

以上、種々の質問に対し学位申請者は上記の様に具体的な例を挙げて返答し、主査・副主査は合議の上、提出された学位論文が確かに井上氏の研究成果であること、学位授与にふさわしい知識と、研究指導能力を持つことを確認し、最終試験を合格と判定した。

3) 最終試験の結果： 合格

4) 学位授与の可否： 可