

Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study

大塚, 友希実

<https://hdl.handle.net/2324/2236069>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Statement of depositing dissertation and fulltext file have not been submitted.

氏 名：大塚 友希実

論 文 名：Effects of tumor necrosis factor inhibitors and tocilizumab on the glycosylated hemoglobin levels in patients with rheumatoid arthritis; an observational study
(関節リウマチ患者の糖化ヘモグロビンに対して腫瘍壊死因子阻害薬およびトシリズマブの与える影響；観察研究)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

関節リウマチと糖尿病の病態は炎症という点で関連がある。炎症性サイトカインに作用する生物学的製剤である腫瘍壊死因子阻害薬 (tumor necrosis factor inhibitors; TNFi) とインターロイキン-6 受容体阻害薬トシリズマブ (tocilizumab; TCZ) が、関節リウマチ患者の糖代謝に及ぼす影響について検討した。TNFi または TCZ が 2008 年から 2015 年の間に投与開始された関節リウマチ患者について、診療記録をもとに調査した。生物学的製剤の投与前と投与 3 ヶ月後の糖化ヘモグロビン (glycosylated hemoglobin; HbA1c) が判明した症例を対象とし、HbA1c の低下と治療の関連について検討した。投与開始された全 971 例中、HbA1c 値が診療記録から判明した TNFi 群 154 例、TCZ 群 67 例の計 221 例が対象となった。TNFi 群と TCZ 群の両群とも投与 1 カ月後および 3 ヶ月後の HbA1c は有意に低下していた (TNFi, $p < 0.001$; TCZ, $p < 0.001$)。また、糖尿病合併例、糖尿病非合併例に分けてサブグループ解析を行った。糖尿病合併例では TNFi 群、TCZ 群共に 1 カ月後および 3 ヶ月後の HbA1c は有意に低下していた。一方、糖尿病非合併例では TNFi 群において Bonferroni 法で補正すると統計学的有意差が出なかったが、TCZ 群では 1 カ月後および 3 ヶ月後の HbA1c は有意に低下していた (図 1)。

両群において、投与前の HbA1c に差は見られなかったが (TNFi, 6.2%; TCZ, 6.2%; $p = 0.532$)、投与 3 ヶ月後の HbA1c は TCZ 群でより低値であり (TNFi, 6.1%; TCZ 5.8%; $p = 0.010$)、3 ヶ月間の HbA1c の変化量 (Δ HbA1c) はより大きかった (TNFi, 0.1%; TCZ, 0.4%; $p < 0.001$)。糖尿病合併例、糖尿病非合併例でのサブグループ解析でも同様に、TCZ 群は TNFi 群と比較して 3 ヶ月後の HbA1c がより低値であった。 Δ HbA1c $\geq 0.5\%$ を達成したことを「HbA1c の低下」と定義すると、HbA1c の低下と関連する因子は、性別、投与前の糖尿病診断、糖尿病治療薬の服用歴、入院歴、経口ステロイドの減量歴、糖尿病治療の強化歴、そして TCZ での治療であった。多変量ロジスティック回帰分析では TCZ は TNFi と比べ HbA1c の低下と有意に関連していた (adjusted odd ratio = 5.59, 95% CI = 2.56-12.2; $p < 0.001$)。「HbA1c の低下」の定義を Δ HbA1c $\geq 0.4\%$ もしくは Δ HbA1c $\geq 0.6\%$ と変更して同様の解析を行ったが、いずれの定義に変更しても TCZ は TNFi と比べ HbA1c の低下と有意に関連していた。関節リウマチ患者の HbA1c は TNFi および TCZ 開始後に有意に低下していた。TCZ は TNFi と比べ関節リウマチ患者の HbA1c をより低下させることが示唆される。

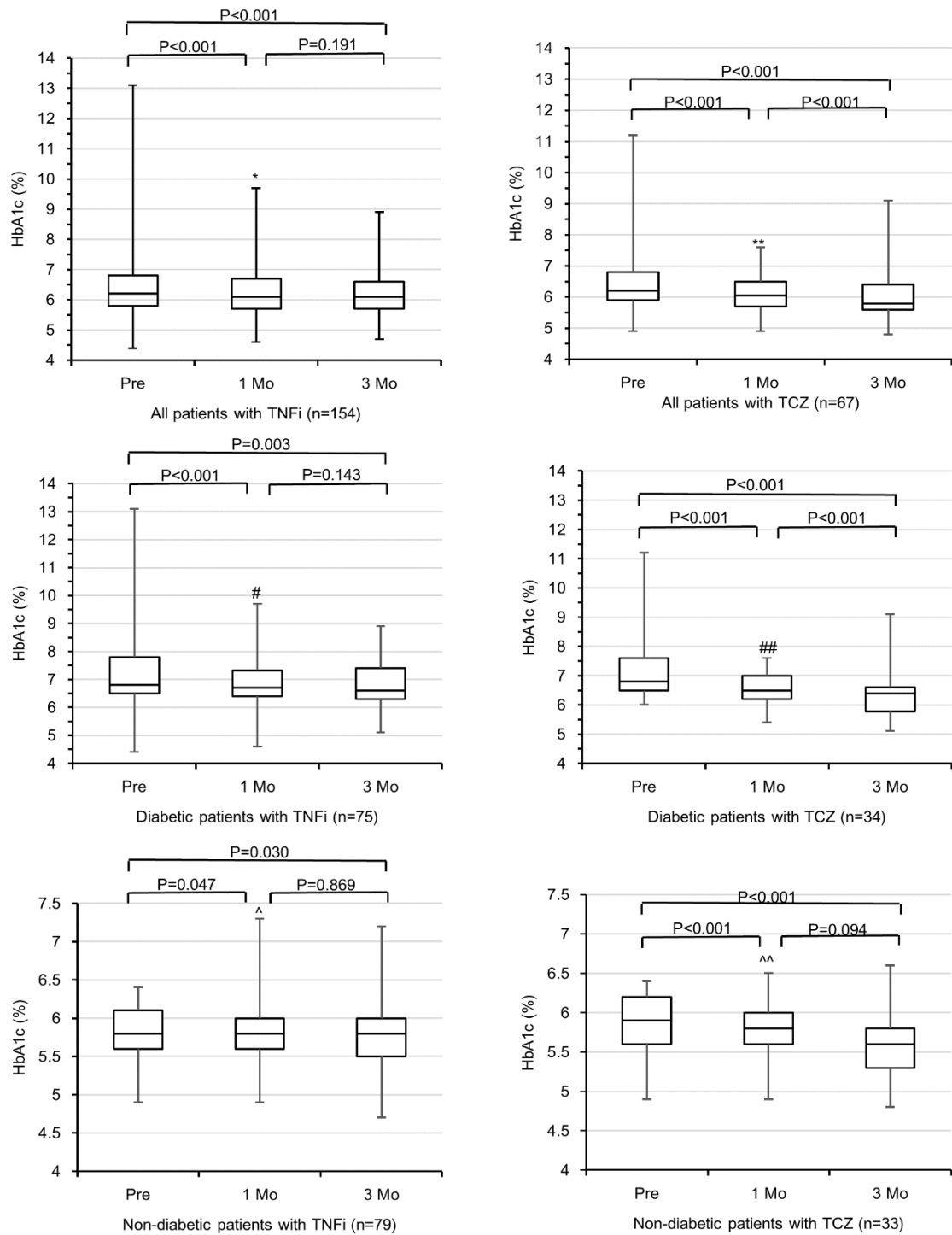


図 1. TNFi もしくは TCZ の投与開始 1 カ月後および 3 ヶ月後に、HbA1c はどのような影響を受けるか。箱は四分位、水平線は中央値を示す。ひげは最大値および最小値を示す。HbA1c の変化を Friedman 検定で評価し、全ての 6 つのグループ内でそれぞれ有意差を認めた。次にそれぞれの HbA1c 値を Wilcoxon 符号付順位和検定で比較した。Bonferroni 法で有意水準を 0.017 に補正した。*Number of missing value is 25. ** Number of missing value is 13. # Number of missing value is 13. ## Number of missing value is 7. ^ Number of missing value is 12. ^^ Number of missing value is 6.

