

20030670

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究

平成 15 年度 総括研究報告書

主任研究者 當 間 重 人

平成 16 (2004) 年 4 月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- 関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究 ————— 1  
當間重人

### II. 分担研究報告書

1. 全国規模の関節リウマチの疫学(iR-net 初年度解析結果報告) ————— 7  
當間重人
2. 「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」 ————— 12  
- iR-net : 2002 年度薬物療法の現状と 1990 年度との比較 -  
安田正之
3. 「iR-net(免疫異常ネットワーク・リウマチ部門)を利用した ————— 15  
関節リウマチ患者の死因分析 (第1報)」  
金子敦史、衛藤義人
4. 「国立病院療養所免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) ————— 18  
を利用した平成14年度における結核、悪性疾患の発生率の検証：  
今後の生物学的製剤使用を考えて」  
千葉実行
5. 関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究 ————— 21  
「DAS28 と DAS28-CRP の比較検討」  
松井利浩

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
総括研究報告書

関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究

主任研究者 當間重人 国立相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本研究班では、平成 14 年度（1 年目）、政策医療免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）で開発したネットワーク支援システム及び HOSPnet 回線を用いて 4 施設（分担研究者所属施設）共同による関節リウマチ（RA）患者 2683 人のデータベースを作成した。平成 15 年度（2 年目）は、患者データベースの規模拡大を図るため参加 24 施設からのデータ収集方法を確立させるとともに、平成 14 年度データベースの解析を行った。

iR-net を中心とした関連施設が参加して構築されるこのリウマチ性疾患データベースを *Ninja*（National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）と命名した。RA 等リウマチ性疾患における本邦初の全国的規模のデータベースとなることが期待されており、RA に関しては本邦全 RA 患者の 1% を超える患者データベースが構築されるはずである。RA に関して送信されたコアデータは、国立相模原病院臨床研究センターに設置された統合サーバで統計処理され、リアルタイムで各施設の HOSPnet 端末から参照できるようになっている。平成 16 年度中にはインターネットなどを介して広く一般向けにも情報を公開する予定である。

本研究では、RA 患者に関して入院歴や手術歴など 1 年度内に起こった事象を情報として収集している。平成 15 年度は平成 14 年度のデータベースを基に統計処理を行い、さらには過去の報告あるいは他施設との比較検討を行った。その結果は、①患者の男女比は約 1:5、平均年齢は 60.6 歳、平均罹患期間は 14.1 年。DAS28 の寛解基準を 8.5% は満たしていたが、28% は高活動性群であり、23% に人工関節手術歴があった。②本研究班 4 施設と一般医療施設での抗リウマチ薬使用状況には明らかな差異が認められた。③RA 患者の生命予後が改善していた。死因への関与という意味で、RA 患者特有の合併症に関する分析が必要であろうとの提言がなされた。④1 年間という短期的追跡に基づく情報ではあるが、多施設共同研究として 2683 人年という分母を得た上での結核あるいは悪性腫瘍の新規発症率を算出することができた。⑤RA 患者の疾患活動性指標として有用性が認められている DAS28（disease activity score28）について詳細な検討を行った。診療に際して客観的かつ経時的に有用なスコアであると考えられる。

分担研究者：

衛藤義人 国立名古屋病院整形外科医長  
安田正之 国立別府病院リウマチ膠原病内科医長  
千葉実行 国立療養所盛岡病院内科医長  
松井利浩 国立相模原病院リウマチ科医師

研究協力者：

市川健司 国立療養所西札幌病院リウマチ科医長  
藤田正樹 国立療養所札幌南病院整形外科医長  
田村則男 国立療養所西多賀病院リウマチ科医長  
末石 眞 国立療養所下志津病院臨床研究部長  
三森明夫 国立国際医療センター膠原病科医長  
秋谷久美子 国立病院東京医療センター膠原病科医師  
金子敦史 国立名古屋病院整形外科医師

山縣 元 国立療養所村山病院副院長  
森 俊仁 国立相模原病院整形外科医長  
佐伯行彦 国立大阪南病院臨床研究部長  
小田剛紀 国立大阪南病院リウマチ科医長  
小川邦和 国立三重中央病院整形外科医長  
篠原一仁 国立高知病院整形外科医長  
松森昭憲 国立高知病院リウマチ科医長  
井上和正 国立善通寺病院リハビリテーション科医長  
中原進之介 国立病院岡山医療センター整形外科医長  
吉永泰彦 国立療養所南岡山病院リウマチ科医長  
太田祐介 国立療養所南岡山病院整形外科医長  
高田秀彰 国立療養所宇多野病院整形外科医長  
井上 衛 国立療養所宇多野病院リウマチ科医長

宮原寿明	国立病院九州医療センター整形外科医長
末松栄一	国立病院九州医療センター内科医長
本川 哲	国立病院長崎医療センター整形外科医長
河部庸次郎	国立嬉野病院リウマチ科医長
吉澤 滋	国立療養所南福岡病院リウマチ科医師
税所幸一郎	国立都城病院整形外科医長
潮平芳樹	豊見城中央病院副院長

## A. 研究目的

本邦における関節リウマチ (RA) の有病率はおよそ 0.4~0.5%と考えられており、約 60~70 万人の RA 患者がいることになる。疾患の原因については不明のままであるが、多発性関節炎およびそれによる関節軟骨・骨破壊に関わる物質的検索により、いわゆる病態形成因子については蛋白レベルでの解明が進められてきている。実際、それらの知見に基づく RA 治療薬としての生物学的製剤の登場およびその臨床効果は、RA の炎症における物質的病態解明法の正しさを裏付けていると言える。しかしながら内科的 RA 治療戦略全般を考えると、「生物学的製剤」の位置づけについては慎重に検討する必要があると思われる。高価な治療であることや感染症・悪性腫瘍発生等の副作用に関する情報収集が今後とも必要であるだけでなく、既存の治療法の効果・効率を踏まえた比較検討が重要な課題である。およそ 15 年~20 年前から本邦においても抗リウマチ薬をより早期から用いる治療が主流となっていると考えられるが、このことが RA 患者の身体的あるいは精神的予後に関してどのような改善効果をもたらしたのかを詳細に分析できた研究はない。これは、統計解析に耐えうるデータベースが存在しなかったことによるものである。本研究の目的は、本邦における RA 患者の実態を明らかにするとともに、内科的 RA 治療の変遷による治療効果を検証することにより、既存の治療薬の再評価を行いつつ、本邦でも導入されつつある新治療薬の縦断的評価も合わせて行うシステムを確立しようというものである。近年、米国、独逸など諸外国では RA 治療におけるガイドラインが提示されているが、内科的投与薬剤の選択基準については本邦独自の EBM に資するべき基礎的データが必要である。すなわち、本邦における既存の抗リウマチ薬の有用性を客観的に評価することにより各種抗リウマチ薬の位置づけを明らかに

する必要がある。本研究で確立されたシステムを利用することにより、新規参入薬を含めた抗リウマチ薬の有用性について比較検討を行い、「関節リウマチ治療ガイドライン」づくりの参考資料として提示できるレベルのエビデンスという結果が得られるものと考えている。RA の内科的治療においてはより早期により適した抗リウマチ薬の投与が重要であるが、本研究により個々の症例において最適な薬剤の選択基準が明らかとなり、身体障害進行の阻止および患者 QOL の改善あるいは維持がもたらされるものと期待している。

## B. 方法

本システム構築に必要な不可欠なこととして、「関節リウマチ患者データベース作成あるいは統計解析用ソフトの開発」、さらに統計のパワー上重要な「登録患者数の確保」、が挙げられる。平成14年度は、4施設から2683人のデータ収集を行ったが、平成15年度はソフトの改良充実及び統合サーバと参加施設クライアントパソコンとのオンライン化を図った。国立病院・療養所はHOSPnetを介したオンライン化としているが、他施設に関してはオフラインとし電子媒体によるデータ収集方法を検討した。なお、本システムを利用した臨床研究としては以下の2研究を想定しており、それらに供するソフト開発も考慮している。患者情報収集に際しては、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守している。

1) 内科的治療法の変遷による治療効果の比較

2) 抗リウマチ薬の有用性に関する前向き研究

1) は現在までに行われている内科的治療法の検証であり、後ろ向き研究である。2) は研究期間中に発病した患者を対象に行う前向き調査研究であり、いずれも研究班を構成する申請者・分担研究者だけではなく、免疫異常ネットワーク施設を中心とした研究協力者から広く情報を集積していく必要がある。

## C. 結果

①全国規模の関節リウマチの疫学 iR-net 初年度解析結果報告 (當間重人) : 国立病院療養所免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を中

心とした全国規模のリウマチ性疾患データベース (*Ninja* : *National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan*)の構築を目指しており、平成16年1月5日現在、北海道から沖縄まで24施設が参加している。各施設に専用端末を配置し、国立相模原病院に設置したサーバと専用回線にて接続した(一部非接続)。オンライン集計されたデータより自動的に作成された約400の定型グラフを各施設から随時閲覧可能とした。平成14年度に集計されたRA患者2683例の解析結果の一部を紹介すると、患者の男女比は約1:5、平均年齢は60.6歳、平均罹患期間は14.1年。DAS28の寛解基準を8.5%は満たしていたが、28%は高活動性群であり、23%に人工関節手術歴があった。その他の解析結果も含めた「リウマチ白書」を作成中であり、一般向けに電子媒体で公開する準備を進めている

②薬物療法の現状(安田正之):2002年度の4病院登録患者データ(2683例)と1990年厚生省リウマチ調査研究事業(主任研究者 橋本 明)を比較した。NSAIDは2247/2501 90%から1828/2492 73%に減少したが、ステロイド使用患者は1194/2501 48%から1572/2493 63%に増加した。DMARD使用患者は、1788/2501 71%から2058/2490 83%に増加した。DMARDのうち、Bucは25%から22%とほぼ不変であった。MTXは8%から34%と著明に増加し、GSTは27%から18%と減少している。SASPは7%から17%と増加している。D-PCは17%から2%へ、Aurも11%から4%へと著減した。Actは新規に3%を得ている。すなわち、AurとD-PCが減少し、MTX、Buc、SASP、GSTが主要なDMARDとなり、PSLの使用がより一般的となった。2002年の一般医療機関を含むデータでは、使用患者数は、変動が少なかったBucを基準としてBuc=1.0とすると、MTX 1.0-1.2、SASP 0.8-0.9、GST 0.7-0.8、Act 0.5-0.6、Aur 0.3-0.4と思われる。iR-Netでは、Buc=1.0とすると、MTX 1.55、GST 0.80、SASP 0.73、Aur 0.19、Act 0.12であった。すなわち、

より多くMTXが処方される一方、ActやAurが極めて低率であることが目立っており、AurやActのような抗リウマチ効果の弱いDMARDが多く使用されている一般医療機関とは大きな隔たりを示している。

③関節リウマチ患者の死因分析(金子敦史):政策医療ネットワークの一つ、免疫異常ネットワーク(i-net)のリウマチ部門であるiR-netによる死因分析を今後prospectiveに行うにあたって、本編では基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の過去30年間の関節リウマチ(RA)患者の死亡614例を再調査し、過去の2施設の死因分析の総括と共通点、相違点、問題点を検討した。結果、2施設とも死亡時年齢、罹病期間の延長からRA患者の生命予後は過去30年間で改善していることが証明された。しかし死因およびその年代別変遷について2施設間で共通点、相違点が見出された。過去の死因分析の問題点として、直接死因に限局して記録を残したこと、間接死因や死亡時の合併症や治療歴などの患者背景のデータが欠如していたことが挙げられた。今後iR-netでは年度ごとに報告される死亡症例の生前の情報を蓄積し、将来的には死因分析を多角的に行うことを予定している。また、今回の結果からiR-net上では死亡症例の記録は、死亡診断書に準じた記載方法でデータベースに残すこととし、死因の信憑性を高めることにした。

④平成14年度における結核、悪性疾患の発生率の検証(千葉実行):iR-netにより2683例の関節リウマチ(RA)患者のデータが収集された。近年続々と導入され、あるいは導入が見込まれる生物学的製剤に関しては、重症感染症あるいは悪性腫瘍の発現が懸念されている。しかしながら本邦においては、RA患者の結核等感染症発症率や悪性疾患の合併率に関する基礎データがないため、新規薬剤によるこれら有害事象発生に関する検討ができない状況にある。本研究により結核および悪性疾患の発生率を明らかにしていくことは、生物学的製剤投与による影響を正確

に把握していく上で、極めて意義のある研究である。

平成15年度の登録患者数2683例(男女比約1:5、平均年齢60.6歳、平均罹病期間14.1年)中、結核の発症は認められず、悪性疾患の発症は11例(平均年齢65.0歳、平均罹病期間16.5年、悪性リンパ腫2例、肺癌2例、大腸癌・胆管癌・乳癌・子宮体癌・骨肉瘤・悪性黒色腫・白血病各々1例)に認められた。RA患者の悪性疾患全体の罹患率の一般に対する相対危険度は0.85-1.38と報告されている。今回得られたデータに若干の文献的考察を加えて報告させていただくとともに今後さらに多施設の協力を得、症例数を増やして長期間にわたる大規模研究を続行していく。

⑤DAS28 と DAS28-CRP の比較検討(松井利浩) : 関節リウマチ(RA)の活動性評価法の代表としては、以前から ACR コアセットが用いられてきたが、近年、ヨーロッパリウマチ学会が提唱する DAS(Disease Activity Score)28 が広く用いられるようになってきている。その理由としては、ACR コアセットと異なり絶対的な評価指標となりうる点が挙げられるが、DAS28 を算出するに当たり、検査データとして ESR のみを用いるため、貧血や高ガンマグロブリン血症などを呈する際には、必ずしも疾患活動性を正しく反映しているとはいえない。最近、CRP を用いた DAS28(DAS28-CRP)の算出方法が公開され、original の DAS28 と同等に扱えるとされているが、その妥当性に関しては十分検証されているとはいえない。今回、免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)で2002年度に収集したデータにより構築されたデータベース(*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を利用し、その妥当性を検討した。その結果、DAS28-CRP は DAS28 よりも明らかに低値となる傾向(平均 0.74 点)が認められた。以上より DAS28-CRP と DAS28 は同一に扱えるものではなく、両者を比較することは困難であると考えられた。

D. 考察および E. 結語

平成14年度はRA患者データベースの収集法および統計ソフトの開発に取り組んだ。今年度(平成15年度)は、安全性の高いHOSPnet回線を用いた情報収集用ネットワークを完成させた。一部HOSPnetが使用できない施設においては電子媒体を用いて情報を収集する方法を選択した。このネットワーク(iR-net)を用いて収集される全国規模のデータベース(*Ninja*)に蓄積された平成14年度の情報(4施設分)の一部を解析紹介した。今回得られた結果と横断的研究として他の統計結果との比較、あるいは縦断的研究を行っていくことによりその価値が高められるものである。平成16年度以降はRA患者8000人規模以上のデータベース構築が達成されるものと期待されている。すなわち本システムは「リウマチ白書」作成のみならず、免疫異常ネットワーク及び臨床研究用ソフトを利用することにより様々な全国規模の臨床研究の迅速化・効率化に貢献するものである。平成16年度は汎用性のある臨床研究用ソフトの開発にも着手する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suzuki, A., Yamada, R., Chang, X., Tokuhito, S., Sawada, T., Suzuki, M., Nagasaki, M., Nakayama-Hamada, M., Kawaida, R., Ono, M., Ohtsuki, M., Furukawa, H., Yoshino, S., Yukioka, M., Tohma, S., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., Nishioka, Y., Sekine, A., Iida, A., Takahashi, A., Tsunoda, T., Nakamura, Y., Yamamoto, K. Functional haplotypes of PAD14, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature Genetics* Vol. 34, No. 4, 395-402, August, 2003
- 2) Ooka, S., Matsui, T., Nishioka, K., Kato,

- T. Autoantibodies to low-density-lipoprotein-receptor-related protein 2 (LRP2) in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 5: R174-80, 2003.
- 3) Suzuki, K., Sawada, T., Murakami, A., Matsui, T., Tohma, S., Nakazono, K., Takemura, M., Takasaki, Y., Mimori, T., Yamamoto, K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 32: 197-204, 2003.
- 4) Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis type C: A candidate marker for predicting the response to interferon therapy. *Intervirology* 46:56-65, 2003.
- 5) 安田正之. Step-up therapy の有用性. *臨床リウマチ* 15(3): 244-248, 2003.
- 6) 安田正之. 慢性関節リウマチ患者の温泉浴による免疫学的変化 (Ⅲ). *大分県温泉調査研究会報告* 54: 51-52, 2003.
- 7) 松井利浩、浅井富明、安田正之、千葉実行. iR-net (免疫異常ネットワーク・リウマチ部門) を利用した関節リウマチ (RA) データベースの構築. 関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業. 研究報告書 60-71, 2003.
- 8) 安田正之、山中 寿. 対談: 関節リウマチの薬物療法. *診断と治療* 91(11): 2112-2117, 2003.
- 9) 安田正之. EBM に基づく RA 治療戦略. DMARDs 療法の変遷とエビデンス. *Arthro-Care* 4(2): 15-17, 2003.
- 10) 金子敦史、浅井富明: 関節リウマチ患者の死亡時年齢と死因の変遷. *日整会誌* 75 (3): S133、2001
2. 学会発表
- 1) 松井利浩、中山久徳、杉井章二、小澤義典、十字琢夫、関 敦仁、西野仁樹、岩野邦男、森 俊仁、當間重人. 国立相模原病院における関節リウマチ診療支援システムの開発とその活用. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 2003. 4. 26.
- 2) 松井利浩、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人. 国立病院療養所免疫以異常ネットワーク (リウマチ部門) (iR-net) 利用した関節リウマチデータベースの構築. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 2003. 4. 26.
- 3) 松井利浩、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人. 国立病院療養所免疫異常ネットワーク (リウマチ部門) (iR-net) 利用した全国規模の関節リウマチデータベースの構築. 第 18 回日本臨床リウマチ学会. 2003. 10. 2. 札幌.
- 4) 松井利浩、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人. 国立病院療養所免疫異常ネットワーク (リウマチ部門) (iR-net) を利用した全国規模の関節リウマチデータベースの構築. 第 58 回国立病院療養所総合医学会. 2003. 11. 1. 札幌.
- 5) Matsui, T., Ozawa, Y., Nakayama, H., Sugii, S., Tohma, S. Comparison of the Clinical Utilities of Serological Markers for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, 67<sup>th</sup> Annual Meeting, Orland, Florida, USA, 2003. 10. 27.
- 6) Kato, T., Dai, SM, Yao, Z., Watanabe, A., Ooka, S., Suzuki-Kurokawa, M., Nakamura, H., Matsui, T., Nishioka, K. Inhibition of Osteoclastogenesis by Autoantibodies to RANK in vitro. American College of Rheumatology, 67<sup>th</sup> Annual Meeting, Orland, Florida, USA, 2003. 10. 25.
- 7) 安田正之. パネルディスカッション「整形

外科 Dr から内科 Dr への要望・内科 Dr から整形外科 Dr への要望」, 内科医から整形外科医への提言. 第 25 回九州リウマチ学会. 2003 年 3 月 1-2 日、那覇市.

8) 安田正之. ワークショップ 70: 自己抗原・自己抗体 (II). 抗細胞骨格抗体像からみた MCTD, PMR の位置付け. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 2003 年 4 月 24-26 日、東京都.

9) 末永康夫、安田正之. Cyclophosphamide pulse 療法により再発を予防できたループス腸炎の一例. 第 26 回九州リウマチ学会. 2003 年 9 月 23-24 日、佐賀市.

10) 金子敦史、浅井富明: 関節リウマチ患者の死因と薬物療法との関連. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京. 2003.4.24-26.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

### 3. その他

1) 當間重人、松井利浩. Clinical Utilities of Anti-CCP Ab in Rheumatoid Arthritis 第 11 回自己抗体と自己免疫に関するシンポジウム 2004.2.7 東京

2) 當間重人. 関節リウマチの疫学現状と新治療戦略第 1 回香川リウマチ研究会 2004.2.21 香川

3) 當間重人. 関節リウマチにおける新しい

検査と治療について. 第 22 回国臨協関信支部神奈川地区会定期総会 2004.2.28 相模原

4) 當間重人. レフルノミド (アラバ) の有用性について. 第 44 回関東整形災害外科学会 2004.3.27 東京

5) 當間重人. 関節リウマチ治療の新戦略 新しいリウマチ治療を考える会 2003.10.18 仙台

6) 當間重人. 関節リウマチー内科的治療法ー平成 15 年度四疾患相談員養成研修会 2003.11.6 東京

7) 安田正之. 新しいリウマチの治療. 2003 年 3 月 28 日. 速見郡杵築市医師会学術講演会.

8) 安田正之. 関節リウマチの薬物療法と注意点. 第 2 回山口臨床リウマチ研究会. 2003 年 9 月 25 日. 山口市.

9) 安田正之. 関節リウマチの薬物療法と注意点. 日本リウマチ財団熊本地区リウマチ教育研修会. 2003 年 11 月 2 日、熊本市

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



### 全国規模の関節リウマチの疫学（iR-net初年度解析結果報告）

主任研究者 當間重人 国立相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：【目的】国立病院療養所免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした全国規模のリウマチ性疾患データベース（*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）の構築を目指しており、現在、北海道から沖縄まで私立病院1施設を含む24施設が参加している。今回は平成14年度に集計されたRA患者2683例の解析結果の一部を紹介する。

【方法】各施設に専用端末を配置し、国立相模原病院に設置したサーバと専用回線にて接続した（一部非接続）。オンライン集計されたデータより自動的に作成された約400の定型グラフを各施設から随時閲覧可能とした。

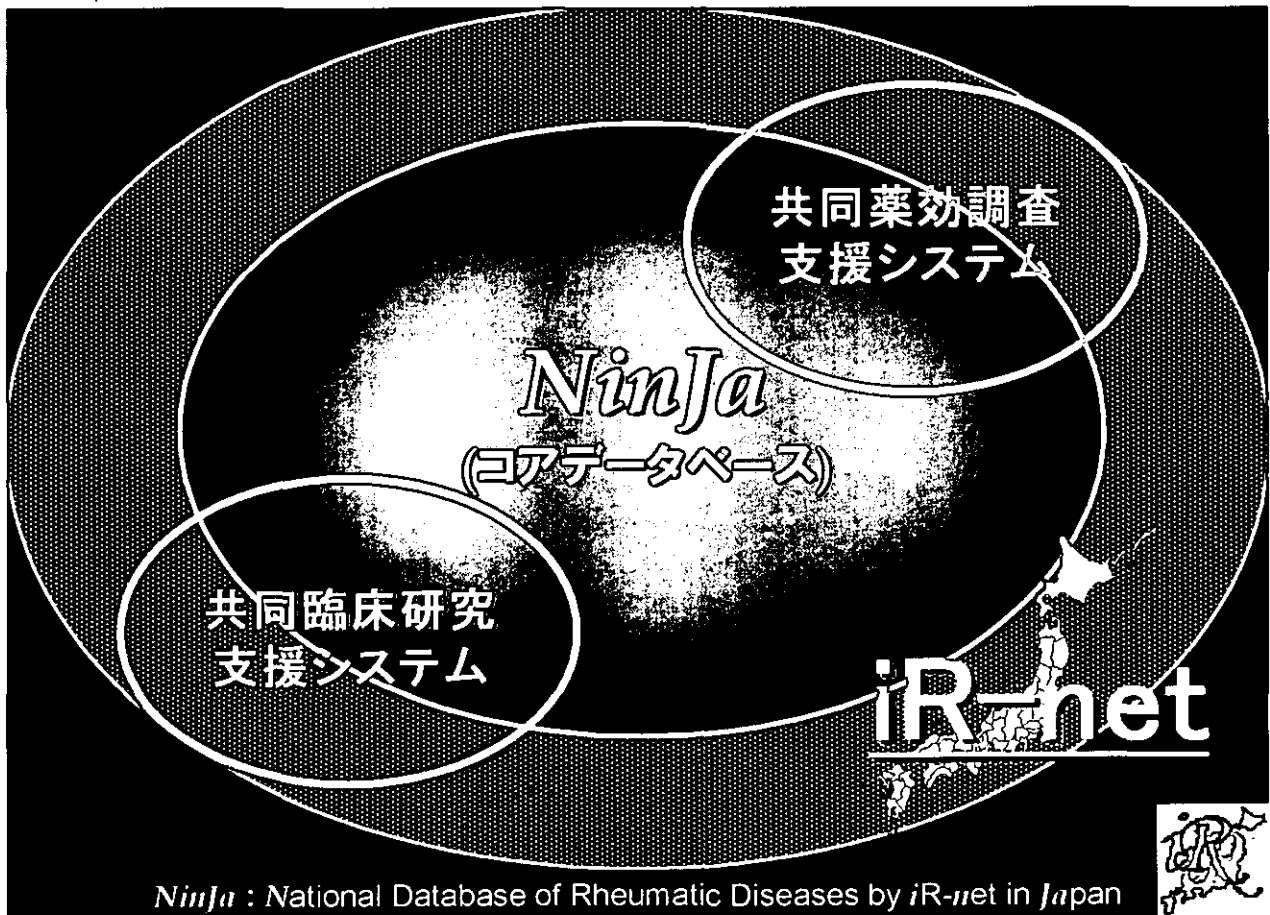
【結果】患者の男女比は約1:5、平均年齢は60.6歳、平均罹患期間は14.1年。DAS28の寛解基準を8.5%は満たしていたが、28%は高活動性群であり、23%に人工関節手術歴があった。その他の解析結果も含めた「リウマチ白書」を作成中であり、一般向けに公開する準備も進めている。

## 参加24施設一覧（R-net外参加施設6施設#を含む）



\*HOSPnet: 国立病院等総合情報ネットワーク





共同薬効調査  
支援システム

**NinJa**  
(コアデータベース)

共同臨床研究  
支援システム

**iR-net**

*NinJa* : National Database of Rheumatic Diseases by *iR-net* in Japan

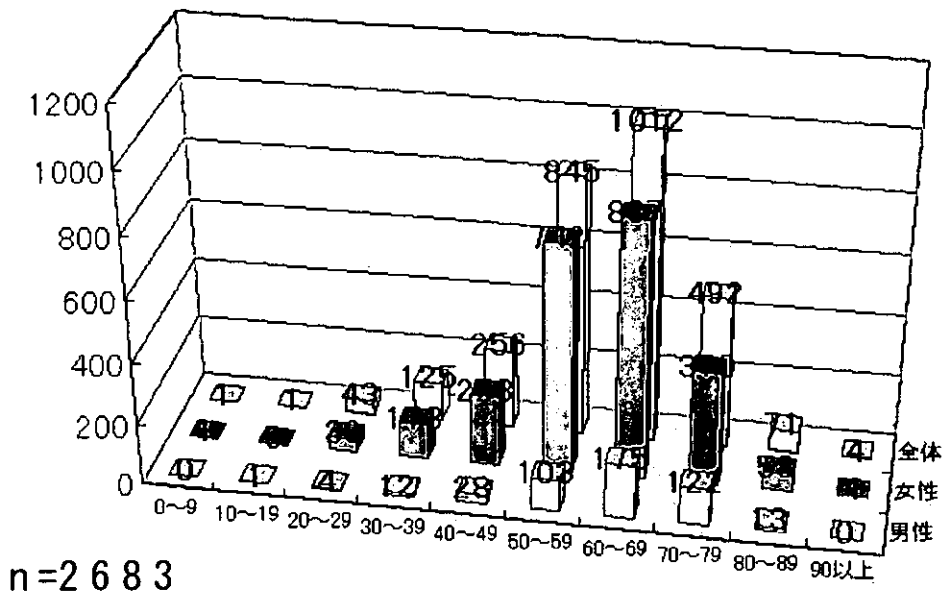
## NinJa :

National Database of Rheumatic Diseases  
by *iR-net* in Japan

(*R-net*を中心としたリウマチ性疾患データベース)

- ・一年に一度収集されるコアな情報を蓄積したデータベース
- ・収集されたデータより自動的に約400以上の定型グラフを作成
- ・平成16年1月現在、私立病院1施設を含む24施設が参加
- ・平成14年度、全国4施設から2683症例のコアデータを集計
- ・この解析結果をもとに「リウマチ白書」を作成中
- ・今春、一般向けにインターネット上で公開予定

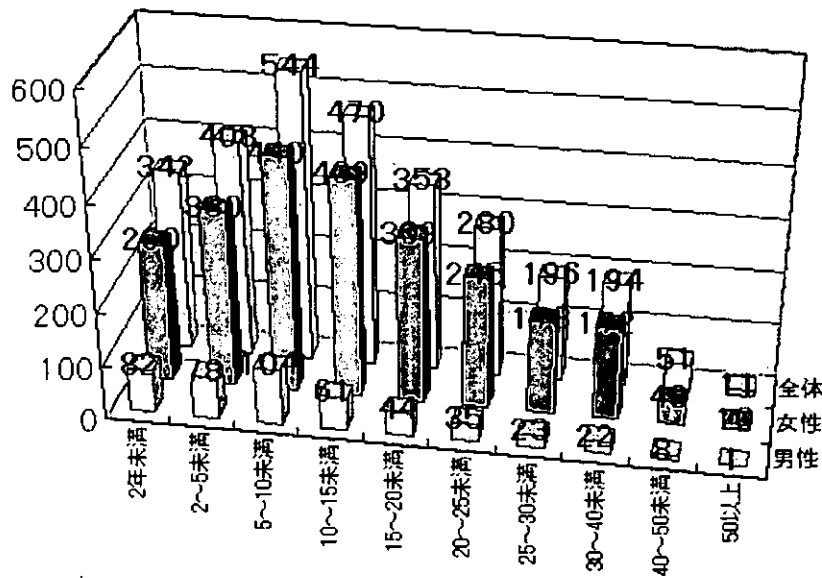
年齢別 RA登録患者数(絶対数)



平均年齢 60.6歳  
男女比 1:5



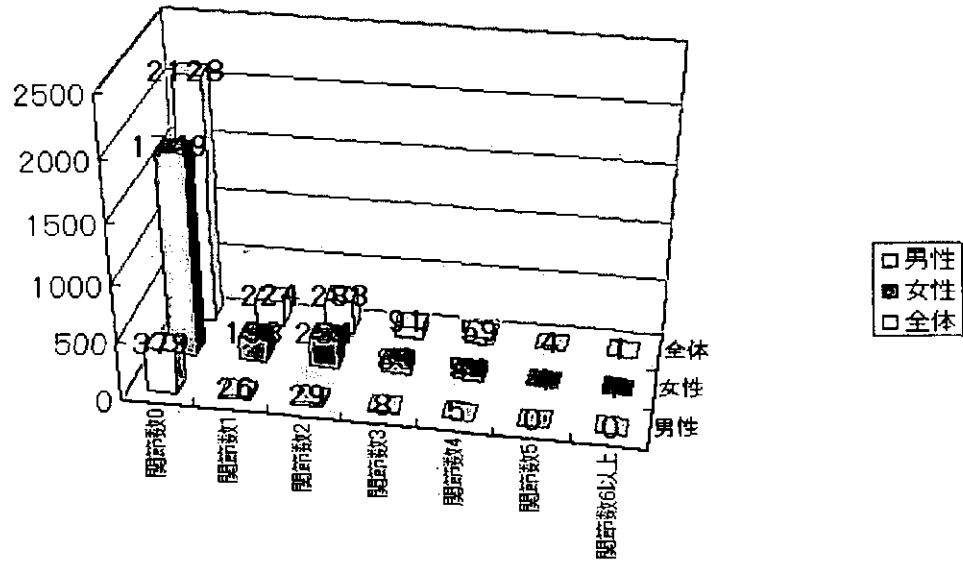
罹患年数別 RA登録患者数(絶対数)



平均罹患期間 14.1年



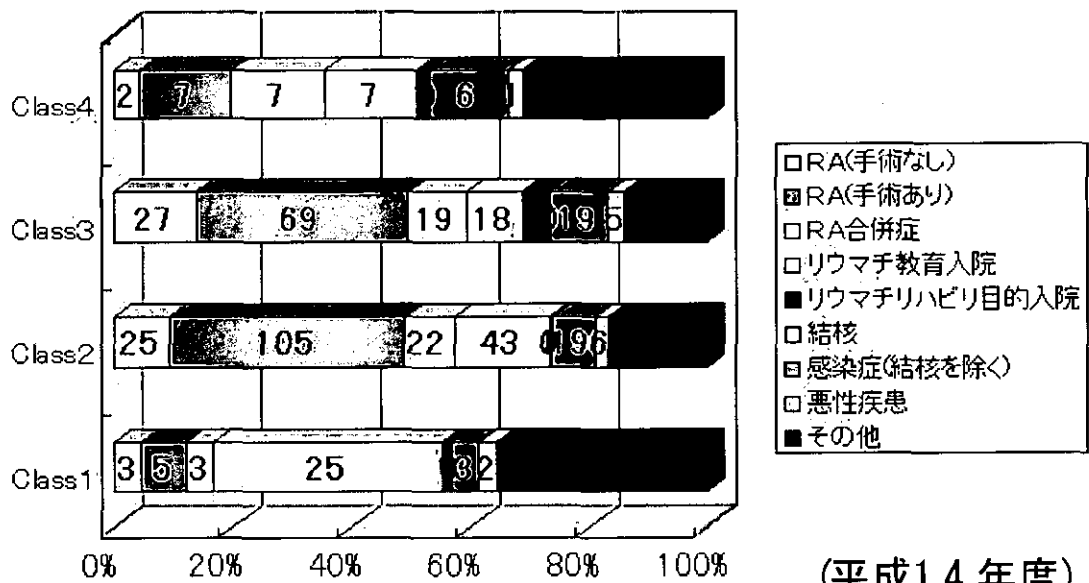
人工関節数別 RA登録患者数(絶対数)



人工関節手術歴あり 23%



class別 通院状況・転帰(内訳)

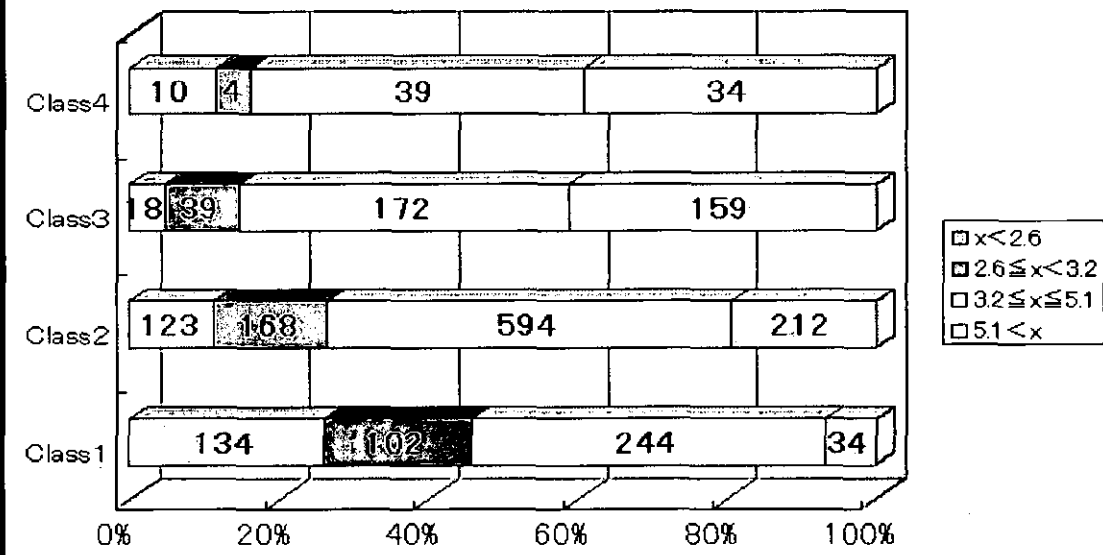


(平成14年度)

入院を要した方 20.7%  
(人工関節手術 131名)



class別 DAS28(内訳)



DAS28の寛解基準 (<2.6)を満たす方 8.5%  
 DAS28で高活動性 (>5.1)の方 28%



「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」

- iR-net : 2002 年度薬物療法の現状と 1990 年度との比較 -

分担研究者 安田正之 国立別府病院 リウマチ膠原病内科 医長

研究要旨：2002 年度の 4 病院登録患者データ（2683 例）と 1990 年厚生省リウマチ調査研究事業（主任研究者 橋本 明）を比較した。NSAID は 2247/2501 90% から 1828/2492 73% に減少したが、ステロイド使用患者は 1194/2501 48% から 1572/2493 63% に増加した。DMARD 使用患者は、1788/2501 71% から 2058/2490 83% に増加した。DMARD のうち、Buc は 25% から 22% とほぼ不変であった。MTX は 8% から 34% と著明に増加し、GST は 27% から 18% と減少している。SASP は 7% から 17% と増加している。D-PC は 17% から 2% へ、Aur も 11% から 4% へと著減した。Act は新規に 3% を得ている。すなわち、Aur と D-PC が減少し、MTX、Buc、SASP、GST が主要な DMARD となり、PSL の使用がより一般的となった。2002 年の一般医療機関を含むデータでは、使用患者数は、変動が少なかった Buc を基準として Buc=1.0 とすると、MTX 1.0-1.2、SASP 0.8-0.9、GST 0.7-0.8、Act 0.5-0.6、Aur 0.3-0.4 と思われる。iR-Net では、Buc=1.0 とすると、MTX 1.55、GST 0.80、SASP 0.73、Aur 0.19、Act 0.12 であった。すなわち、より多く MTX が処方される一方、Act や Aur が極めて低率であることが目立っており、Aur や Act のような抗リウマチ効果の弱い DMARD が多く使用されている一般医療機関とは大きな隔たりを示している。

A. 研究目的

政策医療ネットワークの一つである免疫異常ネットワーク(I-net)リウマチ部門(iR-net)を利用した全国的な関節リウマチ(RA)データベースが 2002 年度より構築されている。薬物療法に関する大規模な調査報告としては、1990 年厚生省リウマチ調査研究事業（主任研究者 橋本 明）により成されているので、両者を比較することで、12 年間の薬物療法の変化を観察する。

B. 方法

2002 年度 iR-net 登録患者の薬物療法プロフィールと 1990 年厚生省リウマチ調査研究事業（主任研究者 橋本 明）に発表された薬物療法を比較し、その変化を検討する。

C. 結果

2002 年度の 4 病院登録患者数は 2683 例であった。ステロイド使用患者は、1990 年度（班長：橋本 明）では 48%（1194/2501）であったが、

2002 年度の 4 病院登録患者では 63%

（1572/2493）に増加した。一方、NSAID は 90%（2247/2501）から 73%（1828/2492）に減少した。DMARD 使用患者は、71%（2501 例中 1788 例）から 83%（2058/2490）へと使用率が増加した。DMARD のうち、bucillamine (Buc)の使用率は、25%から 22%とほぼ不変であった。Methotrexate (MTX)は 8%から 34%と著明に増加し、gold sodium thiomalate (GST) は 1990 年度に最も高率であった 27%から 18%と減少し、第 3 位となった。Sulphasalazine (SASP)は 7%から 17%と増加している。

D-penicillamine (D-PC)は 17%から 2%へ、auranofin (Aur)も 11%から 4%へと著減した。1990 年度には使用されていなかった actarit (Act)は、新規に 3%を得ている。すなわち、Aur、D-PC が減少し、SASP、Buc、GST に代わって MTX が最も主要な DMARD となった。Buc がそれに次ぎ、SASP と GST が続いている。PSL の使用がより一般的となった一方で、NSAID 使用率は減少しつつある。

使用患者数を変動が少なかった Buc を基準として表すと、iR-Net では、Buc=1.0 とすると、MTX 1.55、SASP 0.73、GST 0.80、Aur 0.19、Act 0.12 である。これらは、リウマチ専門医療機関でのデータであるが、2002 年の一般医療機関を含むデータでは、Buc 1.0 に対し MTX 1.0-1.2、SASP 0.8-0.9、GST 0.7-0.8、Act 0.5-0.6、Aur 0.3-0.4 とと思われる。すなわち、iR-net では、より多く MTX が処方されていることが特徴である。一方、Act や Aur は iR-net では極めて低率であるが、一般医療機関では Buc の半数とかなり汎用されており、一般医療機関では Aur や Act のような抗リウマチ効果の弱い DMARD が多く使用されていることが示されている。

#### D. 考察

NSAID はリウマトイド炎症の抑制に対して根本的な治療効果を持つ薬剤ではなく、対症的な薬剤であるとの理解が広まり、その使用が減じていると思われる。一方、ステロイド剤は、病初期の使用がその後の骨変化を抑制することが示されており、積極的に使用されているのであろう。また、ステロイド骨粗鬆症に対するビスフォスフォネートによる抑制の可能性があることや、MTX や生物学的製剤による強力な炎症抑制に基づく早期治療効果の発現により、その使用期間が短くて済むことがステロイド剤への抵抗感を軽減しつつあると想像される。

1990 年の主要な DMARD は GST であったが、MTX の作用が注目を集め始め、Buc(1987 年上市)の使用が急速に拡大しつつあった時期である。MTX の有する高い抗リウマチ効果と副作用への対処方法が広く知れ渡り、現在では MTX が最も頻用されるに至り、Buc、GST ついで SASP が主な DMARD となっている。

一般医療機関でも MTX の使用が増加しつつあるが、同時に、抗リウマチ効果の弱い DMARD である Aur や Act の使用が多く認められる。副作用への配慮や、より軽症で若く、あるいは、高齢症例を多数扱うので、より安全な DMARD が使用されると思われる。iR-net にはガイドラインの作成とそれに沿った全国共通の治療が求められるであろうが、インフリキシマブやエタナセプトのような生物学的製剤、

レフロノマイドのような免疫抑制剤へのアプローチも必要である。このネットワークの持つ先進性と広域性に期待したい。

#### E. 結語

1990 年度に比し、iR-net ではステロイド剤をより多く使用し、MTX を最も多く使用する DMARD と位置づけて薬物療法に当たっている。これらは、iR-net の使命の遂行にとって歓迎される傾向と評価できよう。

#### F. 参考文献

1. 橋本 明. リウマチ専門病院におけるリウマチ薬物療法の現状調査. 厚生省リウマチ調査研究事業. 平成 2 年度研究報告書. P249-255, 1991.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 安田正之. Step-up therapy の有用性. 臨床リウマチ 15(3): 244-248, 2003.
- 2) 安田正之. 慢性関節リウマチ患者の温泉浴による免疫学的変化(Ⅲ). 大分県温泉調査研究会報告 54: 51-52, 2003.
- 3) 松井利浩, 浅井富明, 安田正之, 千葉実行. iR-net (免疫異常ネットワーク・リウマチ部門) を利用した関節リウマチ(RA)データベースの構築. 関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究. 平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業. 研究報告書 60-71, 2003.
- 4) 安田正之, 山中 寿. 対談: 関節リウマチの薬物療法. 診断と治療 91 (11): 2112-2117, 2003.
- 5) 安田正之. EBM に基づく RA 治療戦略. DMARDs 療法の変遷とエビデンス. Arthro-Care 4(2): 15-17, 2003.

##### 2. 学会発表

- 1) 安田正之. パネルディスカッション「整形外科 Dr から内科 Dr への要望・内科 Dr から整形外科 Dr への要望」. 内科医から整形外科医への提言. 第 25 回九州リウマチ学会. 2003 年 3 月 1-2 日, 那覇市.
- 2) 安田正之. ワークショップ 70: 自己抗原・

自己抗体(Ⅱ). 抗細胞骨格抗体像からみた MCTD, PMR の位置付け. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 2003 年 4 月 24-26 日、東京都.

3) 末永康夫、安田正之. Cyclophosphamide pulse 療法により再発を予防できたループス腸炎の一例. 第 26 回九州リウマチ学会. 2003 年 9 月 23-24 日、佐賀市.

### 3. その他

1) 安田正之. 新しいリウマチの治療. 2003 年 28 日. 速見郡杵築市医師会学術講演会.

2) 安田正之. 関節リウマチの薬物療法と注意点. 第 2 回山口臨床リウマチ研究会. 2003 年 9 月 25 日. 山口市.

3) 安田正之. 関節リウマチの薬物療法と注意点. 日本リウマチ財団熊本地区リウマチ教育研修会. 2003 年 11 月 2 日、熊本市.



「iR-net (免疫異常ネットワーク・リウマチ部門) を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第1報)」

研究協力者 金子敦史 国立名古屋病院 整形外科 医師  
分担研究者 衛藤義人 国立名古屋病院 整形外科 医長

研究要旨：政策医療ネットワークの一つ、免疫異常ネットワーク(I-net)のリウマチ部門である iR-net による死因分析を今後 prospective に行うにあたって、本編では基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の関節リウマチ (RA) 患者の死亡 614 例を再調査し、過去の 2 施設の死因分析の総括と共通点、相違点、問題点を検討した。結果、2 施設とも死亡時年齢、罹病期間の延長から RA 患者の生命予後は過去 30 年間で改善していることが証明された。しかし死因およびその年代別変遷について 2 施設間で共通点、相違点が見出された。過去の死因分析の問題点として、直接死因に限局して記録を残したこと、間接死因や死亡時の合併症や治療歴などの患者背景のデータが欠如していたことが挙げられた。今後 iR-net では年度ごとに報告される死亡症例の生前の情報を蓄積し、将来的には死因分析を多角的に行うことを予定している。また、今回の結果から iR-net 上では死亡症例の記録は、死亡診断書に準じた記載方法でデータベースに残すこととし、死因の信憑性を高めることにした。

#### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は現在、原因が不明で、根本的な治療法がない慢性、進行性の疾患であり、病変が進行し頸椎を含む四肢関節が次第に破壊されると四肢の機能障害が悪化し、日常生活の制限、QOL の低下を招き、最終的には生命予後に関係する。実際、RA 患者の平均寿命は健常人に比して 10~20 歳低く、その死因は感染症が多いなど特殊性があることが報告されている。

「関節リウマチに関する内科的治療の検証」の本研究班では、一昨年、政策医療ネットワークの一つ、免疫異常ネットワーク(I-net)のリウマチ部門である iR-net を利用して全国的な RA 患者のデータベースの構築を行った。初年度である平成 14 年度は全国 4 施設から RA 患者約 3000 名のデータを収集した。今後、年度ごとに蓄積されたデータを前向き或いは後向き臨床研究に活用していくつもりであるが、患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、我々は死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げた。現在、参加施設間で協議しながらデータベースの収集を行

っているが、年度ごと発生する死亡例は上記のごとく重要なデータであり、別途に記録することを検討している。

本編では今後、iR-net を利用して死因分析を prospective に行うにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の 2 施設における過去 30 年間の RA 患者の死亡症例 614 例について調査し、過去の死因調査の再検討と問題点を考察する。

#### B. 研究方法

国立相模原病院（相模原）国立名古屋病院（名古屋）の RA 登録患者のうち、1975 年から 2000 年までに死亡した 614 例（相模原 294 例、名古屋 320 例）を調査対象とした。相模原 294 例の平均 RA 発症年齢は 47.7±9.4 歳、名古屋の 320 例の平均発症年齢は 49.0±11.8 歳で特に 2 施設間に発症年齢に有意差はなかった。本編では 2 施設間の上記対象症例の死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査し、さらにその年代別変遷を比較検討した。年代については 1975 年から 2000 年を便宜的に 1975

～1986年、1987～1993年、1994～2000年の3期に分けた。各年代の死亡症例数は1975～1986年が相模原99例、名古屋100例、1987～1993年が相模原110例、名古屋103例、1994～2000年が相模原85例、名古屋117例であった。

### C. 研究結果

#### I. 死亡時年齢、罹病期間の延長

相模原294例の死亡時年齢は27～87歳、平均65.6歳、平均罹病期間は17.5年であった。名古屋320症例の死亡時年齢は30～87歳、平均66.8歳、平均罹病期間は17.8年であり、有意差は認められなかった。3期の年代別変遷では2施設とも年代を経るに従って死亡時年齢、罹病期間が確実に延長していた。平均死亡時年齢は60代前半から後半に改善、平均罹病期間は15年前後から20年以上に延長していた。

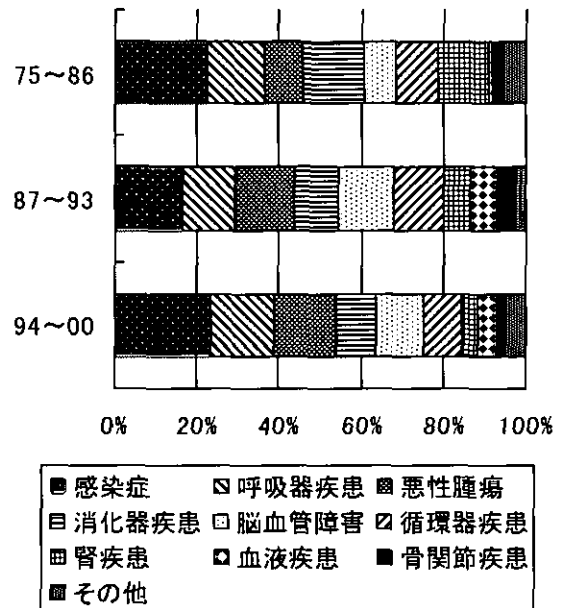
	平均 発症年齢 (歳)	平均 死亡時年齢 (歳)
1975 ～1986	(相) 49.4±12.1 (名) 49.7±10.9	(相) 64.6±8.3 (名) 64.4±9.5
1987 ～1993	(相) 47.5±18.2 (名) 50.6±12.7	(相) 65.7±10.6 (名) 67.2±8.0
1994 ～2000	(相) 45.2±13.5 (名) 47.1±12.5	(相) 66.6±10.4 (名) 68.4±8.7
	平均罹病期間 (年)	
1975 ～1986	(相) 15.2±9.0 (名) 14.8±6.8	
1987 ～1993	(相) 18.2±9.4 (名) 16.7±7.9	
1994 ～2000	(相) 21.1±9.2 (名) 21.2±8.9	

#### II. 死因の変遷

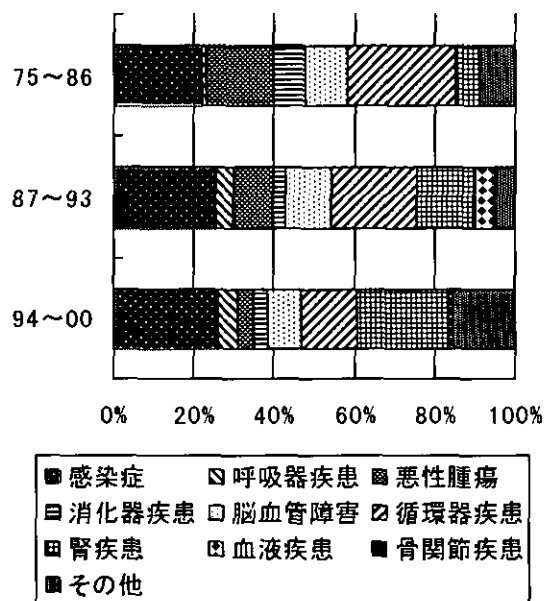
2施設の死因の年代別変遷をグラフに示す。相模原294例で頻度の高かった死因は感染症21%、呼吸器系疾患(肺線維症など)14%、悪性腫瘍13%、消化管疾患12%、脳血管障害11%、循環器疾患11%であった。年代別変遷では感染症、呼吸器系

疾患が全年代を通じて頻度が高く、悪性腫瘍は除々であるが増加し、消化管疾患、循環器疾患は減少していた。

相模原病院 294 例の死因の年代別変遷



名古屋病院 320 例の死因の年代別変遷



名古屋320例で頻度の高かった死因は感染症24%、循環器疾患20%、腎疾患(腎不全、アミロイドーシスなど)15%、悪性腫瘍10%、脳血管障害10%、消化管疾患5%であった。年代別変遷では、感染症が全年代を通じて頻度が高く、腎疾患が増加傾向を示し、循環器疾患、消化管疾患は減少していた。総じて2施設とも

感染症の頻度が依然高かった。また、循環器疾患、消化管疾患は2施設とも減少傾向にあり、内科的管理、診断技術、治療の進歩(血圧管理、消化管内視鏡、降圧剤、H<sub>2</sub>blocker、プロトンポンプインヒビター)が一因と思われた。一方、増加傾向にあるのは間質性肺炎、肺線維症といった呼吸器疾患、アミロイドーシスに代表される腎疾患であり、循環器や消化管合併症に比して難治性合併症を死因とする症例の増加が推察された。悪性腫瘍は相模原では増加傾向を示したが名古屋では減少傾向を示し、その理由は定かではない。

#### D. 考察、E. 結論

今回の調査で死亡時年齢、罹病期間の延長から、RA患者の生命予後は過去30年間で除々であるが改善していることが証明された。また、その傾向は2施設間でほぼ同様であった。

死因は感染症が多いといった2施設間での共通点もあったが、相模原では悪性腫瘍の増加、名古屋では腎疾患(腎不全、アミロイドーシス)の増加、相模原では呼吸器疾患が感染症に次ぐ第二の死因であるのに対し、名古屋ではその頻度は低く、一方、腎疾患は名古屋では増加傾向にあるが相模原ではその頻度は低いなど相違点があった。

この相違点の理由として過去の症例の死因の取り方、死亡症例のデータ収集法に一部問題があったことが参加施設間の協議で挙げられた。一般的にRA患者が死亡した場合、カルテから死亡時年齢、罹病期間はほぼ正確に記録できたとしても、死因については死亡診断書の記載事項を正確に記録することは手間が掛かる。特に他院死亡例や他科死亡例では手間が掛かり、過去のケースでは家族やリウマチ友の会よりの聞き取りから記録したこともあった。死因の特定も直接死因のみを限局して記録したものが多く、間接死因、原死因(死亡診断書の(ロ)(ハ)の項)などは言及していない。実際、臨床現場ではRA原疾患の悪化や頸髄障害、脊椎圧迫骨折、肺病変や腎機能障害の悪化を契機に入院した患者が感染症や消化管

出血、DICなどで全身状態が悪化し死亡に至る例が散見される。このような場合、死因を限局するよりも死亡に至る経緯、複雑な病態を正確に記録することが重要である。

しかし、RAの長い経過中に発生する情報量(臨床経過、活動性指数、薬歴、検査データ、手術歴、合併症等)を包括的に蓄積し、長期的な経過を解析し、死因との関連を検討することは容易でない。その点、今回、我々が立ち上げたRA患者のデータベース iR-net では情報の蓄積が容易で、かつ将来的に多角的に死因分析を行うことを可能としている。今後、我々は情報量を蓄積して prospective に死因分析を行う予定である。また、今回の反省から iR-net 上では死亡症例の記録を死亡診断書に準じた記載方法でデータベースに残すこととし、死因の信憑性を高めることとした。現在、平成14年度に収集したRA患者、約3000例のうち、データベース内で32例の死亡が確認され、上記のような記載方法で検討を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 金子敦史、浅井富明：関節リウマチ患者の死亡時年齢と死因の変遷. 日整会誌 75 (3) : S133、2001

##### 2. 学会発表

- 1) 金子敦史、浅井富明：関節リウマチ患者の死因と薬物療法との関連. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京. 2003.4.24-26.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得 なし
5. 実用新案登録 なし
6. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
分担研究報告書

「国立病院療養所免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を利用した  
—平成14年度における結核、悪性疾患の発生率の検証：今後の生物学的製剤使用を考えて—

分担研究者 千葉実行 国立療養所盛岡病院 膠原病内科 医長

研究要旨：【目的】iR-netにより平成14年度に上記4施設にて2683例の関節リウマチ(RA)患者のデータが収集された。今後の生物学的製剤使用時のリスクを考えた時、現時点でのRA患者における結核および悪性疾患の発生率を明らかにすることは意義のあることと思われる。【結果】2683例(男女比約1:5、平均年齢60.6歳、平均罹病期間14.1年)中、結核の発症は認められず、悪性疾患の発症は11例(平均年齢65.0歳、平均罹病期間16.5年、悪性リンパ腫2例、肺癌2例、大腸癌・胆管癌・乳癌・子宮体癌・歯肉癌・悪性黒色腫・白血病各々1例)に認められた。RA患者の悪性疾患全体の罹患率の一般に対する相対危険度は0.85-1.38と報告されている。今回得られたデータに若干の文献的考察を加えて報告させていただくとともに今後さらに多施設の協力を得、症例数を増やして長期間にわたる大規模研究を続行していきたい。

## A. 研究目的

今後予測される生物学的製剤の使用頻度の増加に伴う結核・悪性疾患のリスクの上昇の可能性を考えた時、現時点でのこれらの発生率を明らかにするとともに、長期間にわたってわが国独自の疫学データを集積していくことは意義のあることと思われる。

## B. 研究方法

I.参加施設 (全24施設) ( \_\_\_\_\_ は平成14年度にデータを収集した施設)

1.iR-net参加施設(19施設):国立療養所西札幌病院、国立療養所盛岡病院、国立病院東京医療センター、国立相模原病院、国立名古屋病院、国立東静岡病院、国立大阪南病院、国立療養所宇多野病院、国立大阪病院、国立療養所南岡山病院、国立病院岡山医療センター、国立高知病院、国立普通寺病院、国立療養所香川小児病院、国立療養所南福岡病院、国立病院九州医療センター、国立嬉野病院、国立長崎医療センター、国立別府病院 \_\_\_\_\_

2.iR-net外参加施設(6施設):国立療養所札幌南病院、国立療養所下志津病院、国立療養所西多賀病院、国立国際医療センター、国立療養所村山病院、国立三重中央病院

平成14年度は上記30施設のうち、国立療養所盛岡病院、国立相模原病院、国立名古屋病院、国立別府病院の4施設から集積された2683例

を対象とした。

## II.患者背景

上記4施設から集積された2683例の男女比は約1:5、平均年齢は60.6歳、平均罹病期間は14.1年であった。これら2683例のうち63%がステロイド薬を内服しており、うち5mg/日以下が76%、7.5mg/日以下が91%、10mg/日以下が99%であった。DMARDは83%が内服中であり、メソトレキサートは33%が、シクロフォスファミド、アザチオプリン、サイクロスポリンA、ミゾリピンなどの免疫抑制剤は2%がそれぞれ内服中であった。DAS28についてみると3.2以下の低疾患活動性群が30%、5.1以上の高疾患活動性群が20%であった。身体機能評価(mHAQによる)は1以下が74%であった。

## C. 研究結果

平成14年度iR-netに4施設から集積された2683例中、結核の発生は報告がなく、悪性疾患の発生が11例(0.4%)に認められた。それらのサマリーを下表に示した。

その内訳は悪性リンパ腫2例、肺癌2例、大腸癌・胆管癌・乳癌・子宮体癌・歯肉癌・悪性黒色腫・白血病各々1例であった。11例の男女比は5:6、平均年齢は65.0歳、平均罹病期間は16.5年であった。疾患活動性は中等度の症例が多く、ほぼ全例がNSAIDs、ステロイド、DMARDsを