

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 16 年度 総括研究報告書

主任研究者 當 間 重 人

平成 17 (2005) 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. 「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」	8
- iR-net 薬物治療の現状：2002年と2003年度の比較 -	
安田正之	
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」	10
- 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2報) -	
金子敦史、衛藤義人	
3. 「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
- 2003年度における結核、悪性疾患の発生状況 -	
千葉実行	
4. 「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」	15
- 抗CCP抗体の関節予後予測因子としての有用性の検討 -	
松井利浩	
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」	19
- 全国規模の関節リウマチの疫学(iR-net2002年度解析結果報告) -	
當間重人	

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

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本研究の目的は、本邦における関節リウマチ（RA）患者に関する種々の情報を収集解析することにより内科的治療の変遷や、それに伴う治療効果の評価あるいは有害事象の発生状況等を明らかにするシステムを構築することにある。2002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）共同によるデータ収集システムを構築、2003年度（2年目）には、2002年度分データとしてRA患者2683人のデータベースを作成・解析するとともに、患者データベースの規模拡大を図るため参加18施設からのデータ収集方法を確立させた。2004年度（3年目）は、2003年度分データとして、全国18施設からRA患者3956人のデータベースを作成解析することができた。

以下に一部の解析結果を示す。その他疫学情報はWEB上（<http://www.ninja-ra.jp>）で公開しているので参照されたい。

- ①本邦RA患者も高齢化を迎えている。
- ②DMARDを中心としたRA治療が定着しつつある。
- ③投与DMARDとしては、MTX、Buc、SASP、GSTが主体となっている。
- ④RA患者の死因統計では、感染症による死亡が多かったが、生命予後の改善が認められた。
- ⑤本邦におけるRA患者の結核罹患率が多施設共同研究として初めて示すことができた。RA患者における結核罹患率は一般人口より高く、SIRは2.97であった。本邦でも生物学的製剤投与が開始されており、結核はじめ種々の感染症発症が危惧されている。今回示された結核罹患率を越えないよう適切な対応が必要である。
- ⑥RAにおける悪性疾患の発生状況は諸外国とほぼ同様であり、悪性腫瘍全般でみるとSIRはほぼ1.0であったが、悪性リンパ腫の発生率は高い傾向にあった。
- ⑦患者ADL評価指標あるいは治療評価指標としてのDAS28とDAS28-CRPは単純に換算できるものではなく、寛解率の算出に関しても、また同一患者の経過を追跡する場合においても別指標として考えるべきである。
- ⑧RAの診断に極めて有用とされる抗CCP抗体は、診断のみならず、関節破壊予後予測因子としても有用である可能性が示唆された。
- ⑨iR-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、得られた疫学情報をWEB上で公開する体制を構築した。（<http://www.ninja-ra.jp>）

分担研究者

千葉実行  
（独）盛岡幌病院リウマチ科医長  
松井利浩  
（独）相模原病院リウマチ科医師  
衛藤義人  
（独）名古屋医療センター整形外科部長

金子敦史

（独）名古屋医療センター整形外科医師  
安田正之  
（独）別府医療センターリウマチ膠原病内科部長  
研究協力者  
市川健司  
（独）西札幌病院リウマチ科医長

藤田正樹  
 (独) 札幌南病院整形外科医長

田村則男  
 (独) 西多賀病院リウマチ科医長

末石 眞  
 (独) 下志津病院臨床研究部長

久我芳昭  
 東京都立墨東病院リウマチ膠原病科部長

三森明夫  
 国立国際医療センター膠原病科第一病棟長

秋谷久美子  
 (独) 東京医療センター膠原病科医師

山縣 元  
 (独) 村山医療センター副院長

森 俊仁  
 (独) 相模原病院整形外科医長

関 敦仁  
 (独) 相模原病院リハビリテーション科医長

渡辺淳子  
 (独) 相模原病院臨床研究センター研究員

村澤 章  
 新潟県立瀬波病院院長

佐伯行彦  
 (独) 大阪南医療センター臨床研究部長

小田剛紀  
 (独) 大阪南医療センターリウマチ科医長

小川邦和  
 (独) 三重中央医療センター整形外科医長

篠原一仁  
 (独) 高知病院整形外科医長

松森昭憲  
 (独) 高知病院リウマチ科医長

井上和正  
 (独) 善通寺病院リハビリテーション科医長

中原進之介  
 (独) 岡山医療センター整形外科医長

岡本 享  
 (独) 南岡山医療センターリウマチ科医長

太田祐介  
 (独) 南岡山医療センター整形外科医師

柳田英寿  
 (独) 宇多野病院リウマチ科医長

宮原寿明  
 (独) 九州医療センター整形外科医長

末松栄一  
 (独) 九州医療センター内科医長

本川 哲  
 (独) 長崎医療センター整形外科医長

河部庸次郎  
 (独) 嬉野医療センターリウマチ科医長

吉澤 滋  
 (独) 福岡病院リウマチ科医師

税所幸一郎  
 (独) 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・生物学的製剤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」の作成、更新時の参考資料として提示できるレベルのエビデンス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. 研究方法

本研究の遂行に必要不可欠なこととして、「関節リウマチ患者データベースを作成し、統計解析を行うためのシステム構築」、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。このため、本研究では、厚生労働省政策医療ネットワーク（免疫異常ネットワークリウマチ部門：iR-net）を核とした多施設共同研究班を組織した。2002年度（1年目）は、収集項目の選定・収集方法および解析方法を検討、国立病院等総合情報ネットワーク（HOSPnet）を用いたオンライン情報収集法を中心とする方法に決定し、統合サーバーを国立病院機構相模原病院臨床研究センターに設置した。情報収集項目・方法は、以下に示すとおりである。

1. データ収集方法：一年に一度、以下のデータを収集することとした。（患者のプロフィールは登録時のみ）。データ収集方法については、iR-net 参加施設に関しては iR-net 専用クライアントでのデータ入力および HOSPnet 経由でのデータ送信、iR-net 外の参加施設においては、専用の記入用紙（OCR 読み取り用）に記入の上、国立相模原

病院に送付していただき、OCR で読み取ることとした。

## 2. 収集するデータ：

- 1) 患者プロフィール(登録時のみ)：生年月日、性別、RA 発症年月、当該施設における初診日、RA 関連の整形外科的手術歴。
- 2) 毎年集計されるデータ：
  - ① 一年間の通院状況：死亡の場合には死因を記載。転院もしくは不明/脱落の場合は最終診療日を記載。
  - ② 一年間での入院の有無：RA 関連以外の入院も該当。有の場合はその理由を選択。
  - ③ 一年間での手術の有無：RA 関連以外の手術も該当。RA 関連の場合には詳細な情報を記載。
  - ④ 一年間での結核の発生の有無。
  - ⑤ 一年間での新規悪性疾患の有無。
  - ⑥ 一年間での治験への参加状況。
  - ⑦ 評価日における ACR コアセットに準じた項目の評価：疼痛関節数(68 関節)、腫脹関節数(66 関節)、患者疼痛 VAS、患者の総合評価 VAS、医師の総合評価 VAS、身体機能評価(mHAQ)、炎症反応(CRP、ESR)。(DAS28 は自動的に算出される)。
  - ⑧ 評価日における Steinbrocker 分類での stage、class。(stage は手・手指関節で評価)。
  - ⑨ 評価日における薬剤の使用状況：
    - イ) NSAID（非ステロイド系消炎鎮痛薬）内服/坐薬の使用の有無。
    - ロ) ステロイド薬内服の有無：有の場合はプレドニゾロン換算量を記載。
    - ハ) DMARD（抗リウマチ薬）投与の有無：有の場合は薬剤名、使用量を記載。
  - ⑩ THA、TKA の術後(術前)評価(THA、TKA の施行歴のある患者のみ)  
RA 膝 JOA スコアおよび股関節 JOA スコアの評価法に基づき点数を記載。

## 3. 収集データの集計、解析

集計されたデータをもとに、約 400 の定型の統計項目を自動的に処理し図表化される仕組みを構築した。この図表化された統計結果は、iR-net 参加施設において専用ク

ライアントで参照できるようにした。また、集計されたデータは統計解析ソフトに取り込み利用できるようにするため、CSV形式で出力できるよう配慮した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議され、承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわち、説明同意文書を用いて患者承諾を得るとともに、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信または送付のいずれの場合にも患者氏名は匿名化し、個人が特定されないよう配慮している。

### C. 研究結果

2003年度は、(2002年度分として)4施設から2683症例のデータを、さらに2004年度は、(2003年度分として)18施設3956症例のデータ収集と解析を行うことができた。以下にその一部を提示する。

①関節リウマチ患者に関する多施設共同データベースの作成(當間重人):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(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)を構築した。2004年12月現在、北海道から沖縄まで26施設が参加している。一部を除き各施設に専用端末を配置し、国立病院機構相模原病院に設置したサーバーと専用回線にて接続した(一部非接続)。2002年度分として集計されたRA患者2683例の解析結果としては、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、23%に人工関節手術歴があった。また2004年度に集計された(2003年度分)RA患者3956例の解析結果では、患者の男女比は約1:5.0、平均年齢は60.6歳、平均罹患期間は12.9年であった。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。2002年度の集計結果は、インターネット上(<http://www.ninja-ra.jp>)で一部公開している。

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)を比較すると、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、ステロイド薬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。2003年度の集計では、DMARDの使用頻度が85%、NSAIDの使用頻度は63%、ステロイド薬使用頻度は64%であった。投与抗リウマチ薬の中では、MTXが40%と最多であり、以下Buc、SASP、GSTの順であった。2003年7月以降新規に承認されたインフリキシマブ、レフルノミドの投与頻度は少なかった。

③関節リウマチ患者の死因分析(金子敦史):免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)による死因分析を今後prospectiveに行うにあたって、2002年度は、基幹病院である独立行政法人国立病院機構相模原病院(旧国立相模原病院)と同機構名古屋医療センター(旧国立名古屋病院)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。また、iR-netにおける死亡症例の記録は、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。

国立病院機構相模原病院(相)、国立病院機構名古屋医療センター(名)のRA患者のうち、1975年から2000年までに死亡した614例(相294例、名320例)の平均死亡時年齢、RA罹病期間、死因を比較し、2002年度及び2003年度の本研究班の死亡例の調査結果もふまえて比較検討した。平均死亡時年齢は相65.6歳、名66.8歳、RA罹病期間は相17.5年、名17.8年で差はなかったが、主な死因は相が①感染症21%、②呼吸器14%、③悪性腫瘍13%の順で、名は①感染症24%、②循環器20%、③腎不全15%と相違点があった。2002年度の集積32例の平均死亡時年齢は70.7歳、罹病期間は16.6年、死因は①感染症34%、②循環器21%、③呼吸器19%であった。2003年度の集積36例の平均死亡時年齢は70.9歳、罹病期間は20.1年、死因は①感染症31%、②悪性腫瘍22%、③循環器11%であった。

死亡時平均年齢が徐々に伸びており、RA患者の平均寿命の改善を示すものである。ただし、死亡原因の一位が常に感染症であることは、特筆すべきことであり、RAそのもの、あるいは投与薬剤等による易感染性あるいは感染症の易重症化が考えられる。今後、生物学的製剤投与症例の増加に伴い、感染症の発症頻度や重症化が懸念されるが、少なくとも死亡原因として感染症の頻度や死亡時平均年齢の短縮があつてはならない。iR-netでは、今後とも死亡原因や死亡時平均年齢の動向を調査していく予定である。

④2002～2003年度における結核、悪性疾患の発生率(千葉実行)：2002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・歯肉癌・悪性黒色腫・白血病各々1例)に認められた。2003年度では登録3478例(男女比約1:4.8、平均年齢60.6

歳、平均罹病期間12.9年)中、結核の発症が5例、悪性疾患の新規発症は21例(平均発症年齢67.4歳、平均罹病期間14.7年：肺癌4例、悪性リンパ腫3例、乳癌3例、直腸癌3例、胃癌2例、脳腫瘍1例、食道癌1例、子宮体癌1例、子宮頸癌1例、腎臓癌1例、直腸カルチノイド1例)に認められた。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0.85-1.35と報告されている。2003年度の集計結果から算出したRA患者における結核のSIR(standardized incidence ratio:標準化罹病率)は、2.97となる。すなわち、本邦における一般人口での結核罹病率(2003年度)24.8人/10万人・年に対し、RA患者の結核罹病率は73.7人/10万人・年となる。結核5症例のうち4症例が肺結核、1症例が粟粒結核であり、いずれの症例も生物学的製剤の投与歴はなかった。2003年7月よりRAにも投与可能となったインフリキシマブによる結核発症率が約234.0人/10万人・年であるから、RAにおける結核発症率を約3.2倍高めていることになる。悪性疾患の発症状況に関しては、悪性疾患全体でみると一般人口における罹病率と差異を認めないが、RA患者における悪性リンパ腫のSIRはこれまでの報告同様高い傾向が示された。

⑤抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体の骨破壊予後予測因子としての有用性(松井利浩)：抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体はRAの診断に有用な検査として注目されている。また、骨破壊に関して、抗CCP抗体陽性者は陰性者に比べ、進行をきたしやすいと報告とそうでないとする報告があり、見解が分かれているが、日本からはいずれの報告もまだない。我々は未治療の状態を受診された早期RA患者49例を対象に、抗CCP抗体価と手のレントゲン変化(Sharp-Heijde法)の関係を検討した。初診時抗CCP抗体陽性者(38例)は陰性者(11例)に比べ、骨破壊の程度( $\Delta$ Sharp/year)が有意に大きかったことより、抗CCP抗体は骨破壊の予後予測因子として有用であると考えられた。

#### D. 考察

上記研究結果は、本研究班参加多施設で構築したRA患者に関するデータベースに基づく一部の結果である。これらの結果について以下のように

考察する。

- ①本邦 RA 患者も高齢化を迎えている。
- ②DMARD を中心とした RA 治療が定着しつつある。
- ③投与 DMARD としては、MTX、Buc、SASP、GST が主体となっている。
- ④RA 患者の死因統計では、感染症による死亡が多かったが、生命予後の改善が認められた。
- ⑤本邦における RA 患者の結核罹患率が多施設共同研究として初めて示すことができた。RA 患者における結核罹患率は一般人口より高く、SIR は 2.97 であった。本邦でも生物学的製剤投与が開始されており、結核はじめ種々の感染症発症が危惧されている。今回示された結核罹患率を越えないよう適切な対応が必要である。
- ⑥RA における悪性疾患の発生状況は諸外国とほぼ同様であり、悪性腫瘍全般でみると SIR はほぼ 1.0 であったが、悪性リンパ腫の発生率は高い傾向にあった。
- ⑦RA の診断に極めて有用とされる抗 CCP 抗体は、診断のみならず、関節破壊予後予測因子としても有用である可能性が示唆された。
- ⑧本研究において得られた疫学情報を WEB 上で公開する体制を構築することができた。  
(<http://www.ninja-ra.jp>)

#### E. 結論

本研究により、多施設共同による RA データベースを作成することができた。このデータベースは本邦における RA の現状を把握することができるデータベースであり、多施設共同であるがゆえに、比較的短期間で質の高いものとなっている。今後の臨床研究の基礎データとしても極めて有用な情報となるはずである。すなわち、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。新規治療法が続々と導入される現在、本データベースは継続的に蓄積されていくべきものであり、本邦における RA 実状の把握及び治療法検証に極めて有用性の高いデータベースである。2005 年度以降も収集項目を再検討しつつ、国の規模で推進すべきシステムと考えている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Matsui T, Ohsumi K, Sumitomo S, Shimane K, Watanabe J, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Clinical Utility of the Quantitative Measurements of CD64 on Granulocytes to Distinguish Infection from a Flare of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(9):S163.

##### 2. 学会発表

1. Matsui T, Kaneko A, Eto Y, Yasuda M, Chiba N, Tohma S. National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan (Ninja). The 11<sup>th</sup> Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress Aplar 2004 Sep.11-15,2004 Jeju, Korea
2. Kaneko A, Eto Y, Matsui T, Yasuda M, Chiba N, Tohma S. The Age at Death, Duration of Illness from Onset to Death, and the Causes of Death in Deceased Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan:1975-2000. The 11<sup>th</sup> Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress Aplar 2004 Sep.11-15,2004 Jeju, Korea
3. Shimada K, Matsui T, Kaneko A, Eto Y, Yasuda M, Chiba N, Tohma S. The Incidence of Tuberculosis and Malignancy in Patients with Rheumatoid Arthritis Before Use for Biologicals in Japan. The 11<sup>th</sup> Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress Aplar 2004 Sep.11-15,2004 Jeju, Korea
4. Matsui T, Ohsumi K, Sumitomo S, Shimane K, Shimada K, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Clinical Utility of the Quantitative Measurements of CD64 on Granulocytes to Distinguish Infection from a Flare of Rheumatoid Arthritis. 2004 Annual Scientific Meeting of The American College of Rheumatology 2004.10.15-21 San Antonio, Texas, U.S.A.
5. Matsui T, Ohsumi K, Sumitomo S, Shimane K, Shimada K, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Clinical utility of the quantitative measurements of CD64 on neutrophils to distinguish infection from a flare of rheumatoid

arthritis. The Awaji International Forum on Infection and Immunity. 31.August 2004, Awaji,Japan

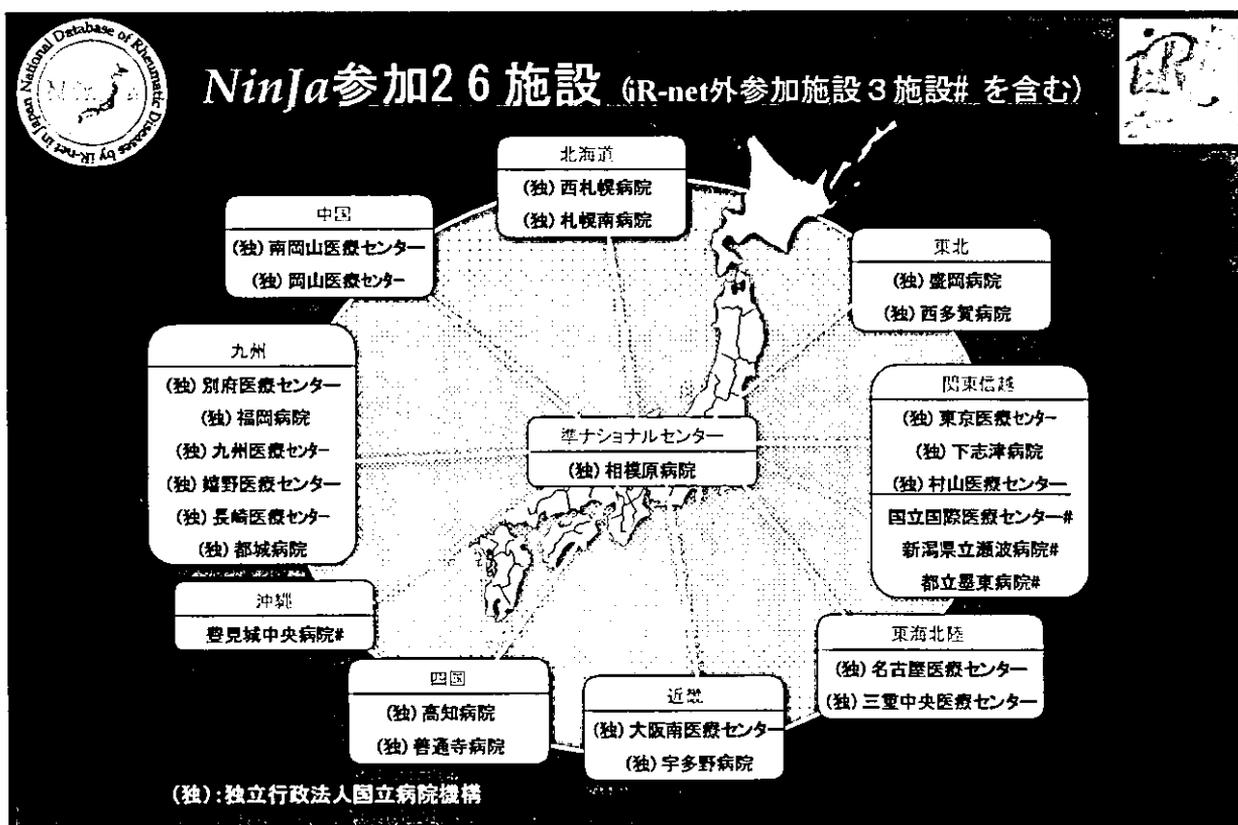
- 6. 安田正之、金子敦史、衛藤義人、浅井富明、松井利浩、千葉実行、當間重人 厚生労働科学研究「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」- iR-net : 2002 年度薬物療法の現状と 1990 年度との比較-第 48 回日本リウマチ学会総 2004. 4. 17 岡山
- 7. 千葉実行、金子敦史、衛藤義人、浅井富明、松井利浩、安田正之、當間重人、国立病院療養所免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を利用した平成 14 年度における結核、悪性疾患の発生率の検証：今後の生物学的製剤使用を考えて 第 48 回日本リウマチ学会総会 2004. 4. 16 岡山

- 8. 松井利浩、金子敦史、衛藤義人、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人 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) 第 48 回日本リウマチ学会総会 2004. 4. 16 岡山
- 9. 金子敦史、衛藤義人、浅井富明、松井利浩、小澤義典、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) における RA 患者の死因分析 第 48 回日本リウマチ学会総会 2004. 4. 17 岡山

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

平成 16 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)  
「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」班 組織図



「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 薬物療法の現状：2002年度と2003年度の比較—

分担研究者 安田正之

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 別府医療センター リウマチ膠原病科 部長

研究要旨：2002年度の4施設登録患者データ（2683例）と2003年度の18施設登録患者データ（3956例）における抗リウマチ薬・生物学的製剤の投与状況を比較した。DMARD（抗リウマチ薬）使用患者は、82.9%→85.2%に増加していた。MTX（メトトレキサート）は34.2%→37.5%、Buc（ブシラミン）は22.1%→21.3%、SASP（サラゾスルファピリジン）は16.1%→15.7%、GST（金チオリンゴ酸ナトリウム）は17.6%→10.9%という変化であった。これら4薬剤で85.4%を占めていることになるが、本邦で開発されたBucと、GSTの投与頻度は諸外国と異なり高いと言える。2003年度7月以降承認されたLFM（レフルノミド）の使用頻度は2.2%、インフリキシマブは0.4%であった。抗リウマチ薬（免疫抑制薬や抗リウマチ作用を有する生物学的製剤を含む）の妙というのは、「万人には効かない」ということである。標準薬と言われるMTXですら、いわゆるレスポンド率は40%程である。本研究の目的は、本邦におけるRA治療の根幹をなす抗リウマチ薬等薬物の使用状況を明らかにすることにより、各種RA治療薬の存在意義を確認しようというものである。

#### 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。一方、近年、抗リウマチ薬あるいは抗リウマチ作用を有する生物学的製剤の臨床応用が相次いでおり、既存の治療薬が奏功しなかった患者にとっては、喜ばしい限りである。しかしながら本邦におけるそれら新薬の位置づけに関しては、治験だけでは推し量ることができない面を持っていることがある。本研究は、全国規模の調査で抗リウマチ薬などの投与状況を明らかにすることにより各種薬剤の役割を問うものである。

#### B. 方法

2002年度及び2003年度iR-net登録患者の薬物療法プロフィールを比較した。

#### C. 結果

2002年度の4施設登録患者データ（2683例）と2003年度の18施設登録患者データ（3956例）における抗リウマチ薬・生物学的製剤の投与状況を比較した。DMARD（抗リウマチ薬）使用患者は、82.9%→85.2%に増加していた。MTX（メトトレキサート）は34.2%→37.5%、Buc（ブシラミン）は22.1%→21.3%、SASP（サラゾスルファピリジン）は16.1%→15.7%、GST（金チオリンゴ酸ナトリウム）は17.6%→10.9%という変化であった。これら4薬剤で85.4%を占めていることになるが、本邦で開発されたBucと、GSTの投与頻度は諸外国と異なり高いと言える。2003年度7月以降承認されたLFM（レフルノミド）の使用頻度は2.2%、インフリキシマブは0.4%であった。

#### D. 考察

2003年度に新規承認薬があったとは言え、1年間で投与薬剤の内訳に大きな変化は生じてい



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

「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(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2報） —

分担研究者 金子敦史

独立行政法人 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医師

分担研究者 衛藤義人

独立行政法人 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 部長

研究要旨：免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）による死因分析を今後prospectiveに行うにあたって、2002年度は、基幹病院である独立行政法人国立病院機構相模原病院（旧国立相模原病院）と同機構名古屋医療センター（旧国立名古屋病院）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。また、iR-netにおける死亡症例の記録は、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。

国立病院機構相模原病院（相）、国立病院機構名古屋医療センター（名）のRA患者のうち、1975年から2000年までに死亡した614例（相294例、名320例）の平均死亡時年齢、RA罹病期間、死因を比較し、2002年度及び2003年度の本研究班の死亡例の調査結果もふまえて比較検討した。平均死亡時年齢は相65.6歳、名66.8歳、RA罹病期間は相17.5年、名17.8年で差はなかったが、主な死因は相が①感染症21%、②呼吸器14%、③悪性腫瘍13%の順で、名は①感染症24%、②循環器20%、③腎不全15%と相違点があった。2002年度の集積32例の平均死亡時年齢は70.7歳、罹病期間は16.6年、死因は①感染症34%、②循環器21%、③呼吸器19%であった。2003年度の集積36例の平均死亡時年齢は70.9歳、罹病期間は20.1年、死因は①感染症31%、②悪性腫瘍22%、③循環器11%であった。

死亡時平均年齢が徐々に伸びており、RA患者の平均寿命の改善を示すものである。ただし、死亡原因の一位が常に感染症であることは、特筆すべきことであり、RAそのもの、あるいは投与薬剤等による易感染性あるいは感染症の易重症化が考えられる。今後、生物学的製剤投与症例の増加に伴い、感染症の発症頻度や重症化が懸念されるが、少なくとも死亡原因として感染症の頻度や死亡時平均年齢の短縮があってはならない。iR-netでは、今後とも死亡原因や死亡時平均年齢の動向を調査していく予定である。

F. 健康危険情報

その他 なし

なし

G. 研究発表 主任研究者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

関節リウマチ患者における死亡原因の推移

## 関節リウマチ患者の死因調査



		1995年度～2000年度		2002年度	2003年度
		国立相模原病院 (294例)	国立名古屋病院 (320例)	国立相模原病院・ 国立名古屋病院・ 国立別府病院・ 国立療養所盛岡病 院 (合計32例)	iR-net19施設中 (36例)
平均死亡年齢		65.6歳	66.8歳	70.7歳	70.9歳
死亡までのRA 平均罹病期間		17.5年	17.8年	16.6年	20.1年
死 因 の 順 位	第1位	感染症 24%	感染症 24%	感染症 24%	感染症 24%
	第2位	呼吸器疾患 14%	循環器疾患 20%	循環器疾患 21%	悪性腫瘍 22%
	第3位	悪性腫瘍 13%	腎不全 15%	呼吸器疾患 19%	循環器疾患 11%
	第4位	消化管疾患 12%	悪性腫瘍 10%	悪性腫瘍 9%	腎不全 8%
	第5位	脳血管障害 11%	脳血管障害 11%	腎不全 6%	脳血管障害 8%
	第6位	循環器疾患 11%	消化管疾患 12%	脳血管障害 3%	呼吸器疾患 6%

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

「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」  
—2003年度における結核、悪性疾患の発生状況—

分担研究者 千葉実行

独立行政法人 国立病院機構盛岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：2002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・歯肉癌・悪性黒色腫・白血病各々1例）に認められた。2003年度では登録3478例（男女比約1：4.8、平均年齢60.6歳、平均罹病期間12.9年）中、結核の発症が5例、悪性疾患の新規発症は21例（平均発症年齢67.4歳、平均罹病期間14.7年：肺癌4例、悪性リンパ腫3例、乳癌3例、直腸癌3例、胃癌2例、脳腫瘍1例、食道癌1例、子宮体癌1例、子宮頸癌1例、腎臓癌1例、直腸カルチノイド1例）に認められた。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0.85-1.35と報告されている。2003年度の集計結果から算出したRA患者における結核のSIR（standardized incidence ratio：標準化罹患率）は、2.97となる。すなわち、本邦における一般人口での結核罹患率（2003年度）24.8人/10万人・年に対し、RA患者の結核罹患率は73.7人/10万人・年となる。結核5症例のうち4症例が肺結核、1症例が粟粒結核であり、いずれの症例も生物学的製剤の投与歴はなかった。2003年7月よりRAにも投与可能となったインフリキシマブによる結核発症率が約234.0人/10万人・年であるから、RAにおける結核発症率を約3.2倍高めていることになる。悪性疾患の発症状況に関しては、悪性疾患全体でみると一般人口における罹患率と差異を認めないが、RA患者における悪性リンパ腫のSIRはこれまでの報告同様高い傾向が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 主任研究者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし



本研究班ネットワークで 2003 年度結核を発症した関節リウマチ患者

## 結核発症RA 患者 2003 年度

結核の程類	男			女			計		
	肺	粟粒	その他	肺	粟粒	その他	肺	粟粒	その他
90以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0
80~89	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70~79	0	0	0	0	0	0	1	0	0
60~69	0	0	0	1	1	0	1	1	0
50~59	0	0	0	1	0	0	2	0	0
40~49	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30~39	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20~29	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10~19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0~9歳	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 「関節リウマチ患者の結核罹患状況」



- 3956 登録症例中5 例結核発症
- 4 例：肺結核、1 例：粟粒結核
- 全例生物学的製剤の投与歴はなし
- S R (標準化罹患率) = 2.97

結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数  
(率) 2003 年」を参考に算出

- 全国の結核罹患率 24.8/10 万人年
- RA 患者の結核罹患率 73.7/10 万人年

## 関節リウマチ患者における悪性疾患



2003年度

		症例数	SIR
脳腫瘍	女	1	8.20
胃癌	男	2	1.15
	女	1	0.39
直腸癌	男	2	3.98
	女	1	1.04
食道癌	男	1	3.33
膵臓癌	女	1	1.60
肺癌	男	1	0.83
	女	2	2.16
腎臓癌	女	1	3.97
乳癌	女	2	0.82
子宮癌	女	2	1.79
甲状腺癌	女	1	2.50
悪性リンパ腫	女	3	8.12
その他		0	
合計	男	6	0.80
	女	15	0.93

2002年度

		症例数	SIR
骨肉癌	男	1	8.30
大腸癌	女	1	0.57
胆管癌	女	1	1.70
肺癌	男	2	2.02
乳癌	女	1	0.48
子宮癌	女	1	1.05
悪性黒色腫	男	1	15.30
白血病	女	1	5.03
悪性リンパ腫	男	1	8.44
	女	1	3.08
その他		0	
合計	男	5	0.81
	女	6	0.43

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

「関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究」  
－抗 CCP 抗体の関節予後予測因子としての有用性の検討－

分担研究者 松井利浩

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師

研究要旨：関節リウマチにおける生物学的製剤の使用にあたり、コストパフォーマンスおよび安全性を考慮し、その適応基準が示されるべきであると思われる。これまでのところ、本邦においては、他の抗リウマチ薬に抵抗性であった進行例への使用がほとんどであるが、欧米の研究で示されているように発症早期から使用することによる関節破壊の抑制効果を期待することも可能である。治療開始前に骨関節破壊の進行が早い患者を選別でき、積極的に生物学的製剤をはじめとする強力な薬剤の使用を推し進めることができるとすれば、関節リウマチ患者全体として、骨関節破壊により引き起こされる社会的損失を抑制することが可能となる。そのためには、骨関節破壊を予測しうる因子の同定が必須となるが、最近、関節リウマチの診断マーカーとしてその有用性が認められるようになった抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体が骨関節破壊の予測因子としても有用である可能性が示唆されている。今回、我々はそれを検証するべく早期関節リウマチ患者を対象に、その有用性を検討した。その結果、抗 CCP 抗体陽性者は陰性者に比べ有意に骨関節破壊の進行が早いこと、また、治療による抗体価の低下は骨関節破壊の抑制を予見しうることを見出した。以上より、抗 CCP 抗体は RA における骨関節破壊予後予測因子として有用であることを本邦で初めて確認することができた。

#### A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)治療において新たに生物学的製剤の使用が認可され、治療薬の選択肢が拡大した。しかし、高額である生物学的製剤の適応に関して、英国においては活動性の高い患者に対して使用する旨の明確な使用基準が示されているものの、米国や本邦においてはその明確な適応基準は示されていない。高額な製剤であることを考慮すると、その適応には何らかの基準が示されるべきではないかと考えられる。今のところ、本邦においては、他の抗リウマチ薬に抵抗性であった進行例への使用がほとんどであるが、欧米の研究で示されているように発症早期から使用することによる関節破壊の抑制効果を期待することも可能である。RA の経過は、急速に関節破壊が進行する例から、ほとんど破壊されない例まで多様であり、発症早期にこれらの予後を予測する

ことは非常に困難であるが、これらを予測することができれば、生物学的製剤の適応を考える上で非常に有用である。

RA の関節破壊予後予測因子としては、これまでにリウマチ因子(RF)陽性や HLA-DR4 陽性、MMP-3 高値などが報告されているが、最近では RA の診断に大変有用であるとされる抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体が、関節破壊の予後予測にも有用であるとの報告が散見される。しかし、反対の報告もあり、その評価は確立されておらず、本邦からはこれまでにいずれの報告も見られない。

今回、我々は発症 2 年未満で未治療の早期 RA 患者を対象として、retrospective に抗 CCP 抗体価とレントゲン上の骨関節破壊を経時的に検討し、抗 CCP 抗体が関節破壊予後予測因子となりうるかについて検討した。

## B. 研究方法

1. 対象患者：アメリカリウマチ学会の 1987 年改訂 RA 分類基準を満たし、初回評価時点で発症 2 年未満、未治療(NSAID を除く)の RA 患者 42 例(男性 10 例)。その後の治療内容の有無は問わない。平均観察期間は 25.2 ヶ月、10-14 ヶ月目のポイントを 1 年目、21-27 ヶ月目のポイントを 2 年目と定義した。
2. 調査方法：保存された血清およびレントゲン(手)を用い、retrospective に解析を行った。
3. 抗 CCP 抗体測定：MBL 社製キットを用い、保存血清で測定した。
4. 骨関節破壊の評価：2 名のリウマチ専門医が独立して手のレントゲンを Sharp/van der Heijde 法を用いて解析し、両者の平均値を求めた。初回評価時点から 1 年目までの変化率を  $\Delta$ Sharp(1y)、同様に 2 年目までの変化率を  $\Delta$ Sharp(2y)とした。
5. 評価方法：初回評価時点で、抗 CCP 抗体陽性群と陰性群に分け、両群間で  $\Delta$ Sharp(1y)、 $\Delta$ Sharp(2y)を比較した。また、前述の抗 CCP 抗体陽性群において、初回評価時点から 12 ヶ月以内における第二回評価時点(V2)までに抗体価が減少した群(減少群)と増加した群(増加群)に分け、同様に両群間で  $\Delta$ Sharp(1y)、 $\Delta$ Sharp(2y)を比較した。

## C. 研究結果

1. 初回評価時点において、検討した 42 例(男性 10 例)中、抗 CCP 抗体陽性者は 32 例(男性 7 例)で 76.2%、陰性者 10 例(男性 3 例)で 23.8%であった。この両群で、発症から初回評価時点までの経過期間に有意な差は認められなかった(陽性群  $4.2 \pm 4.3$  vs 陰性群  $7.2 \pm 6.5$ )。
2. Sharp score を初回評価時点における抗 CCP 抗体陽性群と陰性群間で比較すると、初回評価時点では有意な差がないものの、1 年目、2 年目では有意な差が認められた。(図 1、表 1)

3. 初回評価時点からの Sharp score の変化率  $\Delta$ Sharp(1y)、 $\Delta$ Sharp(2y)を抗 CCP 抗体陽性群と陰性群間で比較すると、いずれにおいても、抗 CCP 抗体陽性群は陰性群に比べて有意に骨関節破壊が進行していた。(図 2、表 1)
4. 抗 CCP 抗体陽性群において、第二回評価時点(V2)までに抗体価が減少した群(減少群)は増加した群(増加群)に比べて、1 年目までの骨関節破壊の進行( $\Delta$ Sharp(1y))が有意に遅かった。(図 3)

## D. 考察

今回の検討から、抗 CCP 抗体は RA の診断における有用性のみならず、骨関節破壊の予後予測因子としての有用性が認められた。まず、診断時に抗 CCP 抗体が陽性である群では陰性である群と比較して、その後の骨関節破壊が有意に進行していた。これは、RA 患者に対する治療開始前の時点において、骨関節破壊の進行が早い群と遅い群とを区別できるという可能性を示唆しており、治療法の選択、特に、生物学的製剤をはじめとする強力な治療を要するかの判断材料となると考えられた。また、1 年以内に抗 CCP 抗体価が減少する群は増加する群に比べて、その後の骨関節破壊の進行が有意に抑制されることも示された。これは、治療の指標として、通常は炎症マーカーである ESR や CRP 値の正常化を一つのメルクマールとする傾向が認められる中、従来から診断マーカーとしての有用性が強調されてきた抗 CCP 抗体価を治療の指標として用いることにより、骨関節破壊の指標となりうるということを示す新知見であった。今後はさらに症例を増やし、実際に抗 CCP 抗体の有無が治療法の選択において有用であるのか、また、経過を追っていく上で、抗 CCP 抗体価を下げるのが骨関節破壊の進行の抑制につながるのかなどを詳細に検討していきたいと考える。

E. 結論

抗 CCP 抗体は RA における骨関節破壊予後予測因子として有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 主任研究者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

抗 CCP 抗体の関節予後予測因子としての有用性の検討

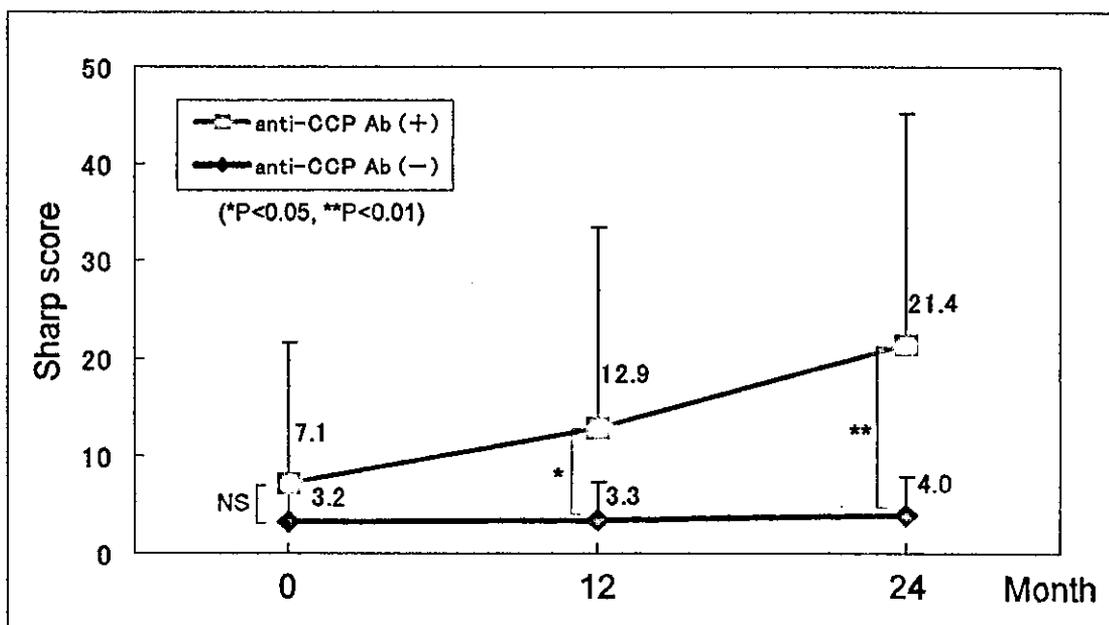
抗 CCP 抗体陽性群・陰性群における Sharp score 及び Δ Sharp score の比較

抗 CCP 抗体の有無は関節破壊の進行予測に有用である。

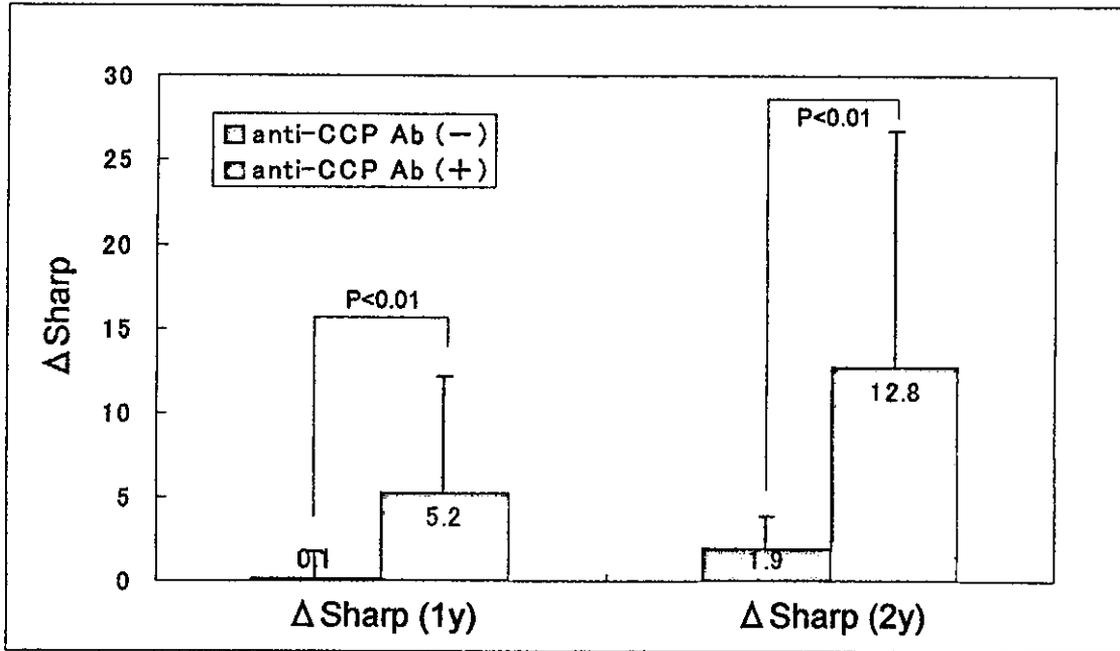
(表 1)

	Sharp (0)	p	Sharp (1y)	p	Sharp (2y)	p
CCP(+)	7.1±14.4	NS	12.9±20.6	<0.05	21.4±23.8	<0.01
CCP(-)	3.2±3.9		3.3±3.9		4.0±3.9	
			Δ Sharp (1y)	p	Δ Sharp (2y)	p
CCP(+)	-	-	5.2±6.9	<0.01	12.8±14.0	<0.01
CCP(-)	-	-	0.1±1.7		1.9±2.0	

(図 1)



(図 2)



抗 CCP 抗体の関節予後予測因子としての有用性の検討  
抗 CCP 抗体価低下群・非低下群における  $\Delta$ Sharp score の比較

V1 (visit 1) から V2 (visit 2) の間に抗 CCP 抗体価が低下していた群においては、非低下群と比較して骨関節破壊の抑制傾向がみられた。

(図 3)

