

200500752A

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

関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と
疫学研究システムの確立に関する研究

平成 17 年度 総括研究報告書

主任研究者 當 間 重 人

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と
疫学研究システムの確立に関する研究 ————— 1
當間重人

II. 分担研究報告書

1. *NinJa* を利用した 2003 年度薬物療法の現状と 2002 年度との比較 ————— 12
安田正之
2. *NinJa* を利用した関節リウマチにおける疾患活動性評価法の検討 ————— 15
松井利浩
3. *NinJa* (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した ————— 21
関節リウマチ患者の疾患活動性の推移の検討 (DAS28、SDAI を中心に)
金子敦史
4. 関節リウマチ患者の機能障害の実態に関する研究 ————— 23
森 俊仁
5. *NinJa* (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した ————— 27
関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術に関する研究
税所幸一郎
6. 関節リウマチに対する人工関節に関する研究 ————— 29
久我芳昭
7. 関節リウマチの機能障害防止に関する研究 ————— 31
久我芳昭
8. 関節リウマチ発症から人工関節 (THA&TKA) に至るまでの罹病期間の検討 — 33
—1970 年から 2004 年の過去 35 年間の年代別変遷—
金子敦史

9. 人工指関節の術後成績に関する研究	37
関 敦仁	
10. <i>NinJa</i> を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率	39
—iR-net による前向き調査に関する研究—	
吉永泰彦	
11. 2003-2004 年度における悪性疾患の発生状況	42
千葉実行	
12. <i>Ninja</i> (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した	45
関節リウマチ患者の死因分析 (第 3 報)	
金子敦史	
13. 共同臨床研究支援システムの利用に関する研究	48
佐伯行彦	

関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と
疫学研究システムの確立に関する研究

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）関連情報を収集することにより現状あるいは問題点を明らかにするとともに、様々な臨床研究に供することが可能な RA データベースを構築することにある。本研究で確立されるシステム及びデータベースを利用して、新規参入薬や整形外科的関節機能再建術等の治療効果あるいは有害事象の把握が容易なものとなり、「関節リウマチ治療ガイドライン」作成あるいは改定時のエビデンスとして利用できることになる。このことは RA 患者における身体障害進行の阻止および QOL 改善あるいは維持がもたらされることを意味しており、本邦の国益に直結するものである。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心として組織されている本研究班では 2002 年度から RA 関連情報の収集を開始しており、2002 年度約 2700 症例、2003 年度約 4000 症例、2004 年度約 4000 症例のデータベースを作成することができた。作成されたデータベースは *Ninja*（National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）と呼ばれ、一部が WEB 上で公開されている。（<http://www.ninja-ra.jp>）

今年度は *Ninja* あるいは単施設でのデータを分析するとともに、汎用性のある前向き臨床研究支援システムの開発を行った。以下に一部の解析結果を示す。

- ①本研究の基盤となるネットワーク組織が確実に拡大しつつある。一方、目標登録患者数へ到達できていない理由のひとつとして登録作業上の環境整備状況が考えられた。対応策として登録用ソフトの改良を行った。主な改良点は、登録患者検索機能をさらに充実させたことである。この改良により登録の効率化が図ることができた。
- ②DMARD を中心とした RA 治療が定着してきていることが確認された。特に標準薬と考えられている MTX 使用症例の増加、及び治療効果への貢献度が示されている。一方、古くからある GST の有用性についてもあらためて再認識することができた。他 DMARD 無効症例において、試用する価値のある薬剤である。
- ③いくつか提案されている RA 疾患活動性評価法を比較検討することにより、それらの有用性あるいは問題点を明らかにすることができた。また、それらを用いた大規模な RA 評価を行った結果、現在の RA 治療法においては、1 年という間でも、わずかながら関節破壊・変形が進み機能障害が進行していることが示唆される結果であった。
- ④RA 患者における RA 関連手術既施行率は上肢が約 15%、下肢が約 25%であった。RA 関連手術が 1 年間で約 10%の登録患者に施行されているが、薬物治療の変遷に伴った今後の動向が注目されるところである。
- ⑤新規抗リウマチ薬の登場や薬物療法の標準化は、RA 関連手術頻度の減少や手術までの罹病期間延長をもたらしているのか、という問いに対する正確な答えはまだない。限られた情報量からではあるが、RA 関連手術全体としてみると否定的な結果であった。しかしながら特定の手術（人工股関節置換術）に限って分析してみると、初回手術間で罹病期間の延長が明確であった。このことが、即「薬物療法の進歩」を結論づけるものではないが、今後の基礎データとして極めて重要な知見である。
- ⑥RA における人工指関節置換術の成績調査は、適応基準の明確化及びインフォームドコンセントにおいて極めて重要な研究課題である。経過観察項目や評価基準をさらに検討しつつ、多施設共同による成績評価研究体制を構築すべきである。
- ⑦数年間のデータ蓄積により本邦女性 RA 患者における結核罹患率が統計学的に有意に高いことが明らか

かとなった。生物学的製剤投与時はもちろんのこと、本邦 RA 患者の診療においては結核の発生に十分注意する必要がある。

⑧本研究班で行っている本邦 RA 患者における悪性疾患罹患状況のモニタリングは、抗 TNF 療法や新規に導入される生物学的製剤、あるいは各種免疫抑制薬による影響を明確にしていく上で有用な情報となるであろう。

⑨以下に示すような特性を有する共同臨床研究支援システムを作成することができた。

1) インターネットを用いた多施設共同臨床研究を支援する、2) 前向きコホート研究を支援する、3) パラメータ・データ収集時期などを自由に設定できる汎用性を有する、4) 新規共同臨床研究用プロトコール設定費が不要である、5) CSVファイル形式による検査データ取得が可能である、6) 自動メーリング機能によりデータの欠測を最小限にする、などである。

現在このシステムを利用して複数の前向き臨床研究が進行中である。

分担研究者

衛藤義人

(独) 名古屋医療センター整形外科部長

安田正之

(独) 別府医療センターリウマチ膠原病内科部長

千葉実行

(独) 盛岡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

金子敦史

(独) 名古屋医療センター整形外科医師

佐伯行彦

(独) 大阪南医療センター臨床研究部長

久我芳昭

東京都立墨東病院リウマチ膠原病科部長

税所幸一郎

(独) 都城病院統括診療部長

吉永泰彦

(財) 倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター長

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

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

和賀 忍

(独) 青森病院小児科医長

田村則男

(独) 西多賀病院リウマチ科医長

末石 眞

(独) 下志津病院統括診療部長

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

大野美香子

(独) 横浜医療センターアレルギー科医長

村澤 章

新潟県立瀬波病院院長

津谷 寛

(独) あわら病院院長

小川邦和

(独) 三重中央医療センター整形外科医長

山田総平

(独) 三重病院整形外科医長

柳田英寿

(独) 宇多野病院リウマチ科医長

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

太田裕介

(独) 南岡山医療センター整形外科医師

江田良輔

(独) 山陽病院内科医長

伊藤 裕

(独) 関門医療センターリハビリテーション科医長

篠原一仁

(独) 高知病院診療部部長

松森昭憲

(独) 高知病院リウマチ科医長

藤内武春

(独) 善通寺病院リハビリテーション科医長

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 患者がいると推計される。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、各種薬剤の位置づけについては慎重に検討する必要がある。RA の疾患活動性コントロールが期待される一方、その治療効果の長期的検証、すなわち骨関節破壊阻止効果や様々な副作用や合併症の発症に関する情報収集が必要と考えられるからである。また整形外科的関節機能再建術に関しても、その長期予後を把握できる体制の構築が必要である。単発的な副作用情報の蓄積や一施設ごとの症例報告では RA 治療の全体像を把握することは困難であり、本邦にける RA 診療の質を検証するためには、多施設共同で構築された RA データベースが必要と考えられるのである。また RA の実態を正確に把握するためには、疾患の特性上 RA 患者の長期的評価項目も重要な観察項目となる。すなわち本研究の目的は、本邦において多施設共同で長期的予後を含めた RA 関連情報を収集することにより、様々な臨床研究に供することができる RA データベースを構築することにある。本研究で確立されるシステム及びデータベースを利用して、新規参入薬や整形外科的関節機能再建術等の治療効果あるいは有害事象の把握が容易なものとなり、「関節リウマチ治療ガイドライン」作成あるいは改定時のエビデンスとして利用できることになる。このことは、すなわち RA 患者における身体障害進行の阻止および QOL 改善あるいは維持がもたらされることを意味しており、医療経済的に

も社会経済的にも本邦の国益に直結すると考えられる。

B. 研究方法

本研究は多施設共同で行われる関節リウマチ (RA) データベース作成事業であるため、情報収集システムの拡充・収集項目の検討の後、多数施設からの患者情報入力作業と統計学的解析をすすめていくものである。情報の収集には、HOSPnetを用いたオンライン送信と、電子媒体等を用いたオフライン収集法を用い、データベースの収集管理は独立行政法人国立病院機構相模原病院にすでに設置されている統合サーバを用いた。本研究の遂行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、本研究班では、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を核とした多施設共同研究班を組織した。情報収集項目・方法は、以下に示すとおりである。

1. 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、用量を記載。

2. 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

初年度である 2005 年度は、(2004 年度分として) 約 4000 症例のデータ収集を行うことができた。本研究組織は 2002 年度からデータ収集を開始しており、蓄積された過去のデータとの比較検討も可能となってきた。以下に研究結果の抜粋を記す。

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)を中心に構築されている全国規模のネットワーク協力施設数は年々増加しており、2006年3月現在、北海道から沖縄まで33施設が参加している。2002年度以降、登録RA患者数は、約2700から約4000と増加してはいるが、目標としている10000は未だ達成されていない。RAに関する疫学研究のパワーを上げるため、登録作業に関するさらなる環境整備を図る必要がある。収集された情報は、日本リウマチ性疾患データベース(Ninja : National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)として管理されており、また一部公開している。(http://www.ninja-ra.jp)

②「関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と疫学研究システムの確立に関する研究」—Ninja を利用した 2003 年度薬物療法の現状と 2002 年度との比較—(安田正之)：iR-net に登録された患者データベースより、2003 年度 26 病院 4028 例、2002 年度 4 病院 2683 例の薬物療法のうち、ステロイド剤と DMARDs の使用頻度の変化を観察し、1990 年度との比較を行った。ステロイド使用患者は 2003 年度、2002 年度、1990 年度では各々 2460/3866 (63.6%)、1572/2493 (63.1%)、1194/2501 (47.7%) であり、1 年間で 0.5% 増加したが、増加速度はやや低下しつつあると思われる。DMARDs 使用患者は 2003 年度において 3293/3859 (85.3%) であり、2002 年度の 2058/2490 (82.6%) より 2.7% の増加を認め、1990 年度の 1788/2501 (71.5%) から 2002 年度までの 11.1%/12 年=0.93%/年 に比してその増加が顕著である。主要な MARDs は、MTX と Buc を筆頭に SASP、GST の 4 者であることには変わりはないが、MTX の急増加と GST の急減が目立っている。ACR 改善率のいずれに対しても MTX の使用率が高いことと ACR70 の達成には MTX とともに GST の使用率が高いことが注目される。ACR20/50/70 達成者の DMARDs Combination Therapy は 24.2、36.0、8.7% で施行されていた。ACR70 の達成は

GST や MTX による Single DMARD Therapy で得られることが多く、ACR50 は DMARDs Combination Therapy で得られる率が高いことが注目される。

③「*Ninja* を利用した関節リウマチにおける疾患活動性評価法の検討」(松井利浩)：関節リウマチ(RA)の疾患活動性評価法として Disease Activity Score (DAS) 28 が広く用いられているが、DAS28 には検査データとして ESR を用いたオリジナルの算出法(DAS28-ESR)と、CRP を用いた算出法(DAS28-CRP)が存在する。両者は同等に扱えるという前提に立ち、同じ評価基準(疾患活動性および改善基準)が用いられているが、我々はこれまでに、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ、疾患活動性を明らかに過小評価しており、両者を同じ基準で活動性を評価することはできないことを報告してきた。今回は、さらに症例数を増やしてそれらを検証すると共に、両者の比較を改善基準においても行った。その結果、疾患活動性において、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べて明らかに過小評価していることを再確認し、DAS28-CRP における新たな活動性評価基準の設定が必要と考えられたが、改善基準においては、両者がほぼ同様の結果を示したことから、現行の改善基準が DAS28-CRP にも利用しうる可能性が示された。また、新たに提唱されている simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)を DAS28-ESR、DAS28-CRP と比較したが、いずれも高い相関を示したことから、今後、算出の簡便な SDAI、CDAI の利用も有用であると考えられた。

④*Ninja*(iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ患者の疾患活動性の推移の検討(DAS28、SDAI を中心に)(金子敦史)：全国レベルの RA 患者の疾患活動性は低下しているのか？ 1 年のブランクを置いた observational cohort にて検討した。対象は 2002 年および 2003 年に *Ninja* に登録された RA 患者

1412 例、調査項目は ACR core set の各コンポーネント、DAS28、SDAI を調査し、1 年間のブランクを置いて疾患活動性の推移を検討した。結果、DAS28 は 4.30 ± 1.22 が 4.25 ± 1.31 に、SDAI は 16.14 ± 10.33 が 15.71 ± 10.88 と僅かではあるが疾患活動性は低下していた。しかし、疼痛関節数は 4.81 ± 5.50 が 5.10 ± 6.38 に、m-HAQ は 0.70 ± 0.66 が 0.79 ± 0.72 と僅かながら悪化した。一方、腫脹関節数は 4.18 ± 5.14 が 3.57 ± 5.06 に、CRP は 1.72 ± 2.22 が 1.49 ± 1.95 と低下した。以上の結果から、腫脹関節数、CRP 値、DAS28、SDAI の低下から全体的な疾患活動性は低下したが、疼痛関節数、m-HAQ が増加していた。総じて、現在の治療法では滑膜炎は抑えられるが、僅かながら変形は進み機能障害が進行していることが示唆された。

⑤関節リウマチ患者の機能障害の実態に関する研究(森 俊仁)：国立病院機構病院グループにおいて、外来通院治療中の関節リウマチ患者の機能障害について調査を行った。調査し得た患者は 6095 例で、平均年齢は 62.0 歳、平均罹患年数は 12.4 年である。上肢手術治療歴有りは 907 例(15.0%)、下肢手術治療歴有りは 472 例(24.9%)である。手術歴なしの患者に比べ、手術治療歴有りの患者の平均罹患年数が有意に長い。関節リウマチは罹患期間に伴い関節破壊が進行し、関節機能障害が生じ、機能再建術が必要となることが考えられる。14%の患者は食事動作に障害が生じ、22.8%の患者は歩行動作に障害が生じていた。手術療法が一定の ADL 維持に貢献していることが確認された。リウマチ患者の日常生活機能を向上するためには今後も薬物療法のみならず、リハビリテーション、手術療法など集学的治療を積極的に行う必要がある。

⑥*Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術に関する研究(税所幸一郎)：RA では薬物によるコントロールが図られているが、コントロー

ルが不十分の時には病期に応じていろいろな手術が行われている。近年 MTX や生物学的製剤など種々の薬剤が開発されている。今後これらの薬剤の使用により RA 関連の手術が変化するのではないかと予測される。今回は生物学的製剤が導入される前の 2002 年度と導入直後である 2003 年度のを比較検討した。2002 年度、RA 関連手術は 9.1% に施行されており、内訳は人工関節置換術(49.4%)、滑膜切除術(11.6%)が減った以外は腱再建術(4.2%)、関節形成術(6.9%)、固定術(3.5%)、その他(20.5%)であった。2003 年度では RA 関連手術が 10.5% に施行されており、内訳は人工関節置換術(49.0%)、滑膜切除術(7.3%)、腱再建術(3.7%)、関節形成術(11.2%)、固定術(4.6%)、その他(21.3%)であった。この 2 年間の薬剤の使用状況をみると、2002 年度には MTX が 25.2% に、2003 年度には MTX・免疫抑制剤・生物学的製剤が 39.2% に使用されていた。薬剤別にみると MTX 使用群における手術頻度は 2002 年度、2003 年度とも 12.3% と変化なく、滑膜切除術件数そのものにも変化なかったが、頻度では 3.9% が 2.1% と減少していた。また人工関節置換術については件数が 48 関節から 97 関節、頻度においても 18.5% から 22.2% と増加していた。また 2003 年度の免疫抑制剤、生物学的製剤使用群での手術頻度はともに 9.5% であった。手術内容としては人工関節の頻度が高かった。

⑦関節リウマチに対する人工関節に関する研究(久我芳昭):人工関節手術を受けた患者の生命予後などの転帰やインプラントの転帰を明らかにすることを目的として予後調査を行った。人工股関節と人工膝関節置換術を受けた患者の年齢、性別、進入路、機種、固定法などを登録し、毎年 1 回、インプラントの転帰(インプラント生存か再置換か)、患者の転帰(定期的受診、死亡、受診不能、連絡不能)について調査を行った。対象は 1984~1989 年に東京都立墨東病院で行った YS2 型人工膝関節は 123 例 193 膝である。10 年での死亡 45 例(37%)、追跡不能 20 例(16%)、フォロー症例 58 例(47%)であり、10 年で死亡に至る症

例がかなり存在していた。感染は 2 例で生じ、大腿骨顆上骨折は 6 例で生じていた。インプラントの生存率(再置換なく機能している症例の率)は 10 年で 99%、13 年で 97% と良好であった。既存の DMARD の段階的使用法では、リウマチ関節外科手術は遅延されなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メトトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきである。

⑧関節リウマチの機能障害防止に関する研究(久我芳昭):薬物療法の進歩は手術を遅延させたか否かを明らかにすることを目的とした。昭和 50~53 年、昭和 54~58 年、昭和 59~平成 1 年に発症した群をそれぞれ、昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群とし、抗リウマチ薬(DMARD)の使用状況と累積手術点数を調査した。使用 DMARD 数は平均 2 剤、2.6 剤、3.2 剤と増加し、メトトレキサートの使用は 6%、24%、34% と増加がみられた。しかし、各群の 15 年累積手術点数は 15.8、16.0、18.0 点で有意差はなく、薬物療法の進歩は手術を遅延しているとはいえなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メトトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきと思われた。

⑨関節リウマチ発症から人工関節(THA&TKA)に至るまでの罹病期間の検討—1970 年から 2004 年の過去 35 年間の年代別変遷—(金子敦史):RA の経過と予後の中で股関節や膝関節の骨破壊は遅延しているのか、1970 年から 2004 年の国立相模原と名古屋病院の人工関節カルテから RA 発症から初回人工股関節(THA 群)初回人工膝関節(TKA 群)の罹病期間を参考に検討した。結果、70 年代 THA 群(n=84)の発症から手術までの罹病期間は 13.0±7.7 年、80 年代 THA 群(n=242)は 14.7±7.5 年、90 年代 THA 群(n=306)は 16.0±9.4 年、2000 年代 THA 群(n=118)は 17.8±11.3 年と THA 群では、罹病期間の延長が有意差をもって証明された。一方、70 年代 TKA 群(n=95)の

罹病期間は 13.9±8.1 年、80 年代 TKA 群 (n=466) は 15.1±7.4 年、90 年代 TKA 群 (n=653) は 15.4±9.1 年、2000 年代 TKA 群 (n=339) は 14.9±9.3 年と変化なかった。今後、本研究班では *Ninja* を利用して、RA 全患者の年間人工関節置換率や罹病期間が生物学的製剤の普及とともに変化するか、検討する予定である。

⑩人工指関節の術後成績に関する研究 (関 敦仁): 国立病院機構相模原病院におけるリウマチ手再建の短期成績を調査した。示指から小指までの MP 関節置換術を行った RA 患者 8 例 9 手 36 関節を対象として、平均 17.7 ヶ月の観察期間で MP 関節の伸展・屈曲角度、尺側偏位角、インプラントの脱転や折損の有無、骨吸収の有無、5 段階の満足度を調査した。MP 関節の術前平均伸展・33.3°、屈曲 70.1°が、術後、伸展・8.6°、屈曲 55.4°と伸展方向に改善した。インプラントの脱転が 1 例にみられたが、折損はなく、骨吸収像も認めなかった。5 段階評価では、「大変満足」が 2 手、「満足」が 7 手であった。今後さらなる観察を要するとともに多施設による長期評価が必要である。

⑪*Ninja* を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率—iR-net による前向き調査に関する研究— (吉永泰彦): 国立病院機構療免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を利用し、関節リウマチ(RA)患者における結核罹病率を前向き調査した。2003 年度、2004 年度の 2 年間に登録 RA 患者 7832 人中 6 例の結核が発症した。全例生物学的製剤の投与はなかった。RA 患者の標準化罹病率(SIR)は男女合わせて 2.80 (95%CI: 0.73–4.88) 男性症例のみで算出すると 1.46 (-1.40–4.32)、女性症例が 5.12 (1.02–9.21) となり、女性 RA 症例においては有意に結核罹病率が高いことが明らかとなった。インフリキシマブ市販後調査によれば、投与 RA 患者 4000 例の 6 ヶ月間観察中 13 例の結核発症が

報告されており、SIR は 24.91 (15.33–34.48) となり、非投与 RA 患者の 8.90 倍に増加したことになる。我が国における前向き調査として、初めて RA 患者の結核罹病率が一般人より高率であることが判明し、生物学的製剤による増加も確認された。

⑫2003-2004 年度における悪性疾患の発生状況— (千葉実行): 本疫学研究の目的は、積極的な抗リウマチ薬 (DMARD) 療法・メトトレキサート (MTX) の投与・生物学的製剤の投与が標準的に行われるようになってきた 2003 年度以降の日本人関節リウマチ (以下 RA) 患者における悪性疾患の発生頻度を、iR-net によって得られた RA 患者データベース (*Ninja*) を用いて明らかにすることである。2003 年度に登録された 3956 例、2004 年度に登録された 3876 例中、悪性疾患の新規発症は男性 17 例、女性 32 例に認められた。内訳は胃癌 8 例、大腸癌 3 例、直腸癌 3 例、食道癌 1 例、膵臓癌 1 例、肺癌 5 例、腎臓癌 2 例、乳癌 6 例、前立腺癌 3 例、膀胱癌 3 例、皮膚癌 1 例、子宮癌 3 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、多発性骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 7 例であった。悪性疾患全体について標準化罹病比 (SIR) を求めると男性 SIR が 0.98 (95%CI: 0.52–1.45)、女性 SIR が 0.84 (0.55–1.13) と一般人口における罹病率と差異を認めないが、各悪性疾患について SIR を算出すると、女性の大腸癌で SIR 0.20 (-0.19–0.60) と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫の SIR は 6.64 (1.33–11.96) と有意に高いことが判明した。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疫学研究を続行し、現代の日本人 RA 患者における悪性疾患の発生率を検証し、そのリスクファクターの解析、治療薬剤や疾患活動性との関連などについても言及していきたい。

⑬*Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第 3 報) (金子敦史): *Ninja* を利用して最近 3 年間集

積した、関節リウマチ（以下 RA）の死因を分析した。対象は 2002 年から 2004 年に *Ninja* に登録された RA 患者のうち、転帰を死亡と報告され、直接死因が明らかな 107 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを 1 昨年の第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の 1975 年から 2000 年の過去 30 年間の死亡症例 614 例と比較検討した。結果、平均死亡時年齢は 70.2 ± 8.0 歳で過去の調査に比べ、70 歳を越え、一般人の平均寿命に比して 10 歳こそ低いが、患者の生命予後が改善していることが証明された。死因は過去の報告同様、今回も感染症が第 1 位であり、年代を経るごとに漸増している。今後、免疫抑制剤や生物学的製剤の普及とともに、さらなる増加が危惧される場所である。次いで悪性腫瘍、呼吸器疾患、循環器疾患、腎疾患、消化管疾患、脳血管障害、その他の順であった。関節リウマチに多いと言われているアミロイドーシスや DMARD 長期使用による腎不全の難治性合併症は 90 年代には増加傾向にあったが、今回の調査では、その頻度は低かった。

⑭共同臨床研究支援システムの利用に関する研究（佐伯行彦）：本研究班で構築された関節リウマチ（RA）患者に関するデータベースの構築と疫学研究システムは、retrospective な解析だけでなく、prospective な解析にも応用可能と考えられる。そこで、本研究では本システムを利用し、RA の予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究を行い、本システムの共同臨床研究支援システムとしての有用性を評価することを目的とする。2005 年 7 月から、Web 上で研究へのエントリーを開始したが、本システムを利用することで対象患者の条件をエントリー時チェックでき、エントリーする患者が本研究に適した患者であることを容易に確認することができる。また、研究のスケジュールを一括して管理することが可能となるなど、研究の質、効率化の向上に有用であることが実証された。しかしながら、Web 上でのエントリーを行うため、個人情報の管理については十分な

注意が必要と考えられる。

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の一部を解析した結果である。これらの結果について以下のように考察する。

- ①本研究の基盤となるネットワーク組織が確実に拡大しつつある。一方、目標登録患者数へ到達できていない理由のひとつとして登録作業上の環境整備状況が考えられた。対応策として登録用ソフトの改良を行った。主な改良点は、登録患者検索機能をさらに充実させたことである。この改良により登録の効率化が図ることができた。
- ②DMARD を中心とした RA 治療が定着してきていることが確認された。特に標準薬と考えられている MTX 使用症例の増加、及び治療効果への貢献度が示されている。一方、古くからある GST の有用性についてもあらためて再認識することができた。他 DMARD 無効症例において、試用する価値のある薬剤である。
- ③いくつか提案されている RA 疾患活動性評価法を比較検討することにより、それらの有用性あるいは問題点を明らかにすることができた。また、それらを用いた大規模な RA 評価を行った結果、現在の RA 治療法においては、1 年という間でも、わずかながら関節破壊・変形が進み機能障害が進行していることが示唆される結果であった。
- ④RA 患者における RA 関連手術既施行率は上肢が約 15%、下肢が約 25%であった。RA 関連手術が 1 年間で約 10%の登録患者に施行されているが、薬物治療の変遷に伴った今後の動向が注目される場所である。
- ⑤新規抗リウマチ薬の登場や薬物療法の標準化は、RA 関連手術頻度の減少や手術までの罹病期間延長をもたらしているのか、という問いに対する正確な答えはまだない。限られた情報量から

ではあるが、RA 関連手術全体としてみると否定的な結果であった。しかしながら特定の手術（人工股関節置換術）に限って分析してみると、初回手術間で罹病期間の延長が明確であった。このことが、即「薬物療法の進歩」を結論づけるものではないが、今後の基礎データとして極めて重要な知見である。

⑥RA における人工指関節置換術の成績調査は、適応基準の明確化及びインフォームドコンセントにおいて極めて重要な研究課題である。経過観察項目や評価基準をさらに検討しつつ、多施設共同による成績評価研究体制を構築すべきである。

⑦数年間のデータ蓄積により本邦女性 RA 患者における結核罹患率が統計学的に有意に高いことが明らかとなった。生物学的製剤投与時はもちろんのこと、本邦 RA 患者の診療においては結核の発生に十分注意する必要がある。

⑧本研究班で行っている本邦 RA 患者における悪性疾患罹患状況のモニタリングは、抗 TNF 療法や新規に導入される生物学的製剤、あるいは各種免疫抑制薬による影響を明確にしていく上で有用な情報となるであろう。

⑨以下に示すような特性を有する共同臨床研究支援システムを作成することができた。

- 1) インターネットを用いた多施設共同臨床研究を支援する。
- 2) 前向きコホート研究を支援する。
- 3) パラメータ・データ収集時期などを自由に設定できる汎用性を有する。
- 4) 新規共同臨床研究用プロトコル設定費が不要である。
- 5) CSVファイル形式による検査データ取得が可能である。
- 6) 自動メーリング機能により、データの欠測を最小限にする。

現在このシステムを利用して複数の前向き臨床研究が進行中である。

E. 結論

本研究班では、2002 年度から開始されている「iR-net を中心とした RA に関する情報収集システム」を用いて多施設共同による RA データベ

ースを作成している。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。人工関節に関する登録システムの構築も視野に入れており 2006 年度以降稼働を予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimada K, Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Masao Takemura M, Ozawa N, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) Level as a Prediction Marker for Joint Destruction in Japanese Patients of Early Rheumatoid Arthritis (RA) before Anti-Rheumatic Treatment. *Arthritis Rheum* 52:S125, 2005
2. Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology* 2005

2. 学会発表

1. Matsui, T., Shimada, K., Watanabe, J., Nakayama, H., Sugii, S., Ozawa, Y., Tohma, S. Comparison of the Diagnostic Efficacy of Anti-CCP Ab with or without Other Serological Markers for RA. *EULAR* 2005 10th June, 2005
2. Shimada K, Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Takemura M, Ozawa N, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Serum

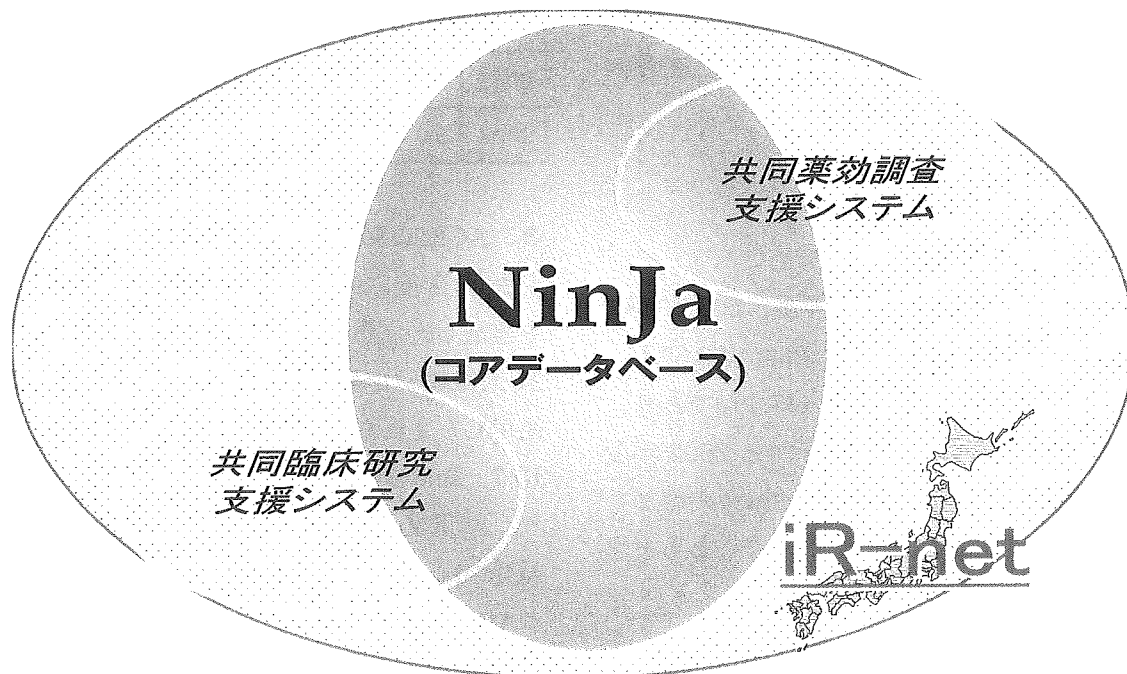
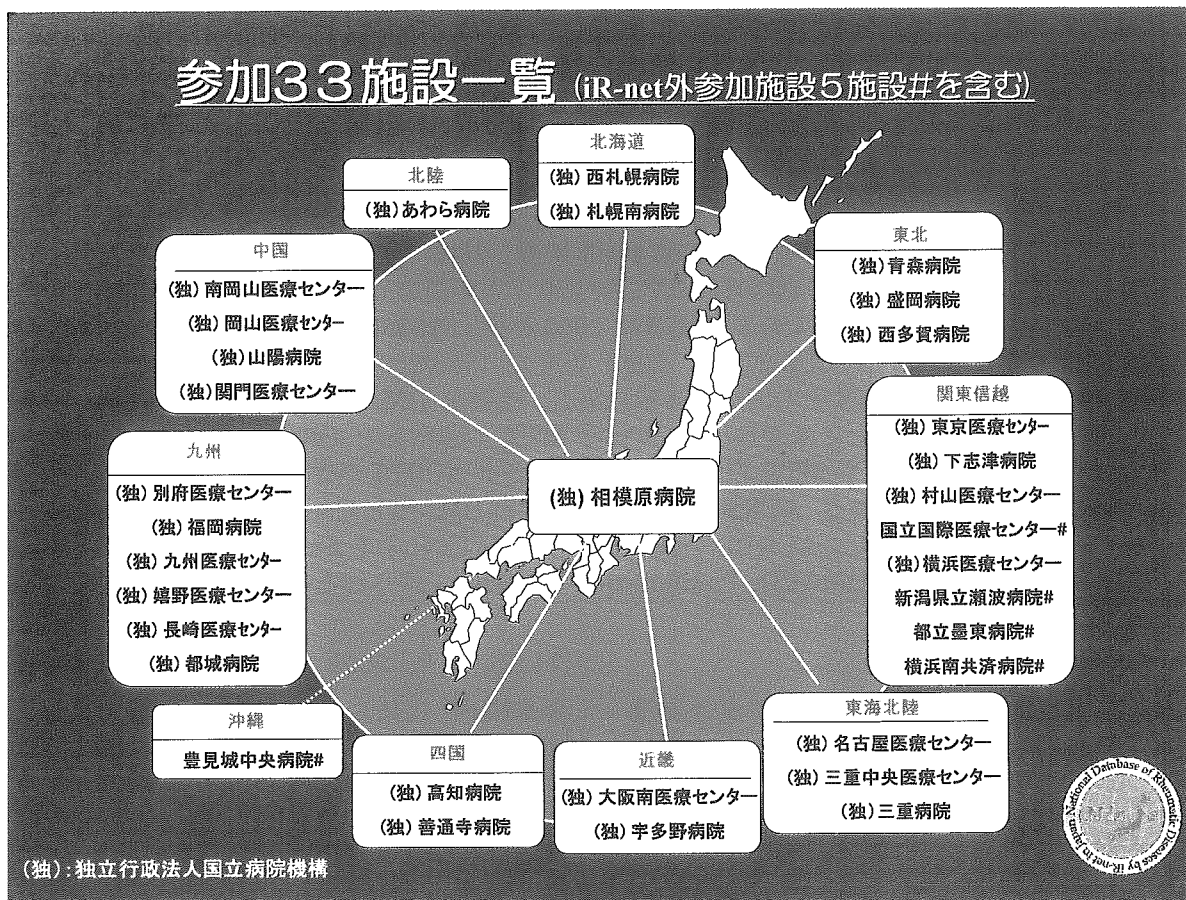
Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) Level as a Prediction Marker for Joint Destruction in Japanese Patients of Early Rheumatoid Arthritis (RA) before Anti-Rheumatic Treatment. American College of Rheumatology Annual Scientific

Meeting 2005, Nov. 14th 2005

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

「関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と疫学研究システムの確立に関する研究班」
組織図



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

NinJa を利用した 2003 年度薬物療法の現状と 2002 年度との比較

分担研究者 安田正之

独立行政法人 国立病院機構 別府医療センター リウマチ膠原内科 部長

研究要旨:iR-net に登録された患者データベースより、2003 年度 26 病院 4028 例、2002 年度 4 病院 2683 例の薬物療法のうち、ステロイド薬と抗リウマチ薬 (DMARDs) の使用頻度の変化を観察し、1990 年度との比較を行った。ステロイド使用患者は 2003 年度、2002 年度、1990 年度では各々 2460/3866 (63.6%)、1572/2493 (63.1%)、1194/2501 (47.7%)であり、1 年間で 0.5%増加したが、増加速度はやや低下しつつあると思われる。DMARDs 使用患者は 2003 年度 : 3293/3859 (85.3%)であり、2002 年度の 2058/2490 (82.6%)より 2.7%の増加を認め、1990 年度の 1788/2501 (71.5%)から 2002 年度までの 11.1%/12 年=0.93%/年 に比してその増加が顕著である。主要な DMARDs は MTX と Buc を筆頭に SASP、GST の 4 者であることには変わりはないが、MTX の急増加と GST の急減が目立っている。ACR 改善率のいずれに対しても MTX の使用率が高いことと ACR70 の達成には MTX とともに GST の使用率が高いことが注目される。ACR20・50・70 達成者の DMARDs Combination Therapy は 24.2、36.0、8.7% で施行されていた。ACR70 の達成は GST や MTX による Single DMARD Therapy で得られることが多く、ACR50 は DMARDs Combination Therapy で得られる率が高いことが注目される。

A. 研究目的

日本における抗リウマチ薬の使用状況の変遷と、その効果について検討する。

B. 研究方法

1990 年度厚生科学研究班（橋本 明班長）報告書及び本研究班で構築した iR-net による 2002 年度、2003 年度データベースを用いて比較検討した。

C. 研究結果

1. ステロイド使用患者

ステロイド使用患者は 2003 年度、2002 年度、1990 年度では各々 2460/3866 (63.6%)、1572/2493 (63.1%)、1194/2501 (47.7%)であり、1 年間で 0.5%増加した。1990 年から 2002 年度までの 12 年間には 15.4%/12 年=1.3%/年の増加を認めたので、その速度はやや低下しつつあると思われる。

2. DMARD 使用患者

DMARD 使用患者は 2003 年度 : 3293/3859 (85.3%)であり、2002 年度の 2058/2490 (82.6%)より 2.7%の増加を認め、1990 年度の 1788/2501

(71.5%)から 2002 年度までの 11.1%/12 年 =0.93%/年 に比してその増加が顕著である。主要な DMARDs は MTX と Buc を筆頭に SASP、GST の 4 者であることには変わりはないが、MTX の急増加と GST の急減が目立っている。

	MTX	Buc	SASP	GST	Others	Total
2003	41.4	23.4	14.2	11.4	9.6	85.3
2002	34	22.2	16.6	17	10.2	82.6

3. ACR20/50/70 の達成患者

2002 年度に比し 2003 年度に ACR20・50・70 を達成しえた患者は 117 人 (11.3%)、30 人 (5.2%)、24 人 (2.3%)であった。ACR20・50・70 達成者が使用した主要な DMARDs は、ACR20 (n=95) Azf 13.7、Buc 24.2、GST 17.9、MTX 55.8%であり、ACR50 (n=25) 32.0、36.0、16.0、36.0%、ACR70 (n=23) 8.7、13.0、30.4、34.8%であった。

ACR改善率のいずれに対しても MTX の使用率が高いことが示されている。また、ACR70 には MTX とともに GST の使用率が高いことが注目される。

	MTX	Buc	SASP	GST
ACR20	55.8	24.2	13.7	17.9
ACR50	36	36	32	16
ACR70	34.8	13	8.7	30.4

次に、ACR改善率をDMARDs使用率で補正すべく、ACR改善率をDMARDs使用率で除し、MTXの値を1.00として各々の比率を計算した。ACR20はMTX、ACR50はSASP、ACR70はGSTが最も高い達成率を示している。

	MTX	Buc	SASP	GST
ACR20	1.00	0.77	0.72	1.17
ACR50	1.00	1.77	2.59	1.61
ACR70	1.00	0.66	0.73	3.17

MTXの使用頻度と達成率に対する割合を示す

4. ACR20・50・70 達成と使用 DMARDs の組み合わせ

ACR20・50・70 達成者の DMARDs Combination Therapy は 24.2、36.0、8.7% で施行されていた。ACR70の達成は GST や MTX による Single DMARD Therapy で得られることが多く、ACR50は DMARDs Combination Therapy で得られる率が高いことが注目される。

	Combination Therapy	Single Therapy
ACR20	24.2	75.8
ACR50	36	64
ACR70	8.7	91.3

D. 考察

当研究は治療研究ではなく観察研究であるので、ACR20・50・70 を達成した割合が低いことは治療がうまく行っていないことを意味しない。良いコントロール下にある症例は ACR の改善を意図して治療する必要はないからである。一方、不十分なコントロールしか得られていない患者

では ACR の獲得を目指すこととなるが、今回の検討では、後者に限定した結果の解析をしていないので全登録患者の 10% が改善を認めたことへの十分な評価は困難である。

ACR 達成率を眺めると、以下の点が観察される。すなわち、#1：ACR70 獲得群では GST の使用率が高く、しかも Single Therapy の占める率も極めて高い。GST は Single Therapy の段階で得られる改善の quality が極めて高いことを示すのではないかと思われる。#2：ACR50 は、使用率は MTX=Buc=SASP であったが、相対的使用率を見ると、MTX の使用率は Buc や SASP に比して必ずしも高くはない。また、Combination Therapy は ACR70 獲得群に比して高い比率で用いられている。#3：ACR20 は、相対的に 4 剤が等しく使用されているが、MTX が Buc や SASP に比して高率である。

多くの症例はまず Single Therapy で開始されるであろう。GST に反応する症例の中には、極めて高い quality を示す一群があると想像される。不十分な反応例はスイッチ療法や Combination Therapy に移行すると思われる。その初回選択 DMARDs や追加併用剤あるいはスイッチ剤として、MTX は大きな割合を占めていないのではないかと想像される。MTX へのスイッチや併用は、更なる反応不十分例に対して図られているであろう。

E. 結論

主要な DMARDs は MTX と Buc を筆頭に SASP、GST の 4 者であることには変わりはないが、2002 年度より 2003 年度の 1 年間の間に、MTX の急増と GST の急減が目立っている。MTX は Single therapy においてもまた Combination Therapy においても中心的な DMARDs として用いられている。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1.論文発表

1) 安田正之

DMARDs 併用療法ーオーバービューー、
臨床リウマチ 17:145-148, 2005.

2) 安田正之

関節リウマチ患者のリハビリテーション訓練と
温泉入浴による血中 IL-6 濃度の変化 日本温
泉気候物理医学会雑誌 69: 103-108, 2006.

3) 安田正之

Infliximab の効果不十分を MTX の増量により
補い得た RA の 2 症例 ーIL-6 と IL-1ra 測定の
意義ー リウマチ科 35: 97-101, 2006.

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

1.論文発表

1) 安田正之

DMARDs 併用療法ーオーバービューー、
臨床リウマチ 17:145-148, 2005.

2) 安田正之

関節リウマチ患者のリハビリテーション訓練と
温泉入浴による血中 IL-6 濃度の変化 日本温
泉気候物理医学会雑誌 69: 103-108, 2006.

3) 安田正之

Infliximab の効果不十分を MTX の増量により
補い得た RA の 2 症例ーIL-6 と IL-1ra 測定の
意義ー リウマチ科 35: 97-101, 2006.

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 |

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

Ninja を利用した関節リウマチにおける疾患活動性評価法の検討

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(RA)の疾患活動性評価法として Disease Activity Score (DAS) 28 が広く用いられているが、DAS28 には検査データとして ESR を用いたオリジナルの算出法(DAS28-ESR)と、CRP を用いた算出法(DAS28-CRP)が存在する。両者は同等に扱えるという前提に立ち、同じ評価基準(疾患活動性および改善基準)が用いられているが、我々はこれまでに、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ、疾患活動性を明らかに過小評価しており、両者を同じ基準で活動性を評価することはできないことを報告してきた。今回は、さらに症例数を増やしてそれらを検証すると共に、両者の比較を改善基準においても行った。その結果、疾患活動性において、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べて明らかに過小評価していることを再確認し、DAS28-CRP における新たな活動性評価基準の設定が必要と考えられたが、改善基準においては、両者がほぼ同様の結果を示したことから、現行の改善基準が DAS28-CRP にも利用しうる可能性が示された。また、新たに提唱されている simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)を DAS28-ESR、DAS28-CRP と比較したが、いずれも高い相関を示したことから、今後、算出の簡便な SDAI、CDAI の利用も有用であると考えられた。

A. 研究目的

RA の疾患活動性評価法として Disease Activity Score (DAS) 28 が広く用いられている。オリジナルの算出方法では検査データとして ESR を用いられているが、本邦においては、炎症マーカーとして CRP のみを測定し、ESR を測定していないという施設が少なくないのが実状であり、オリジナルの DAS28 を算出できないという事態が生じている。近年、CRP を用いて算出する DAS28-CRP が提案され、実際に現場でも用いられるようになってきた。DAS のホームページ上で、DAS28-CRP は ESR を用いて算出するオリジナルの DAS28(ここでは区別するために DAS28-ESR と表記することとする)と同等に扱うことができると紹介されており、現場でも治療成績を比較する場面においても DAS28-CRP と DAS28-ESR が同等であるという仮説に基づいて議論されている。しかしながら、DAS28-ESR で設定された活動性評価基準(寛解:DAS28<2.6、低

活動性:DAS28<3.2、高活動性:DAS28>5.1)、および EULAR 改善基準をそのまま DAS28-CRP においても転用できるかについてはきちんとした評価がなされないまま使用されている。我々はこれまでに、DAS28-CRP による評価は DAS28-ESR によるものよりも明らかに過小評価されていることを示してきており、DAS28-CRP のための新たな評価基準を設けるべきであると主張してきた。また、DAS の算出方法が複雑であるが故に生じる諸問題を解決するために近年提案されている新たな疾患活動性評価法として simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)などがあり、従来の DAS28(ESR)とも有意に相関するとの報告がある。そこで、今回、DAS28-ESR と DAS28-CRP の活動性評価基準、および EULAR 改善基準を比較するとともに、SDAI、CDAI の妥当性について DAS28 と比較し検討した。

B. 研究方法

NinJa(iR-net による RA データベース)のデータを用い、2003 年度に DAS28-ESR および DAS28-CRP の両方を算出した症例 3073 例、および2002年度と2003年度の両年に ACR コアセットの全項目を取得できた 1482 例を対象に DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI を算出し検討した。

C. 研究結果

1. DAS28-ESR と DAS28-CRP の活動性評価基準の比較

2003年度における3073例を対象にした解析にて、寛解(<2.6)は DAS28-ESR で 297 例(9.7%)に対し DAS28-CRP では 705 例(22.9%)、低活動性(<3.2)は 653 例(21.3%)に対し 1218 例(39.6%)、高活動性(>5.1)は 842 例(27.4%)に対し 357 例(11.6%)と大きく異なり、全般的に DAS28-CRP は DAS28-ESR よりも過小評価していることがあらためて確認された(表 1)。

それぞれの平均値を比較すると、DAS28-ESR:4.25±1.31(mean±SD) に 比 べ DAS28-CRP:3.52±1.24 は平均 0.73 点低かった。また、両者の関係式は 2003 年度のデータからは $DAS28-CRP = 0.8902 \times DAS28-ESR - 0.2592$ ($R^2=0.8898$)、2002 年度のデータからは $DAS28-CRP = 0.9263 \times DAS28-ESR - 0.3601$ ($R^2=0.8846$)となった。

2. DAS28-ESR と DAS28-CRP の EULAR 改善基準の比較

各 DAS28 の 2003 年度と 2002 年度の差(改善度)をみると、 $\Delta DAS28 : -0.05 \pm 1.14$ (平均±SD)、 $\Delta DAS28-CRP : -0.10 \pm 1.10$ となり、両者には有意な相関が認められた($p < 0.0001$)。また、EULAR 改善基準は DAS28-ESR と DAS28-CRP において good が 97 例と 136 例、moderate が 282 例と 283 例、no response が 1103 例と 1063 例となり、数字上ほぼ同数であった(表 2)。

3. DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI の比較

2003 年度のデータ(1482 例)を用いて算出した結果、それぞれの中央値 (25%;75%タイル)は、DAS28-ESR : 4.20 (3.31;5.14), DAS28-CRP : 3.44 (2.59;4.36), SDAI : 13.6 (7.49;21.05), CDAI : 12.0 (6.90;18.88)であった (SDAI、CDAI は正規分布しないため、中央値で比較した)。DAS28-ESR、DAS28-CRP と SDAI、CDAI は、いずれも有意な相関($p < 0.0001$)を示し、相関係数は DAS28-ESR vs DAS28-CRP : 0.942、DAS28-ESR vs SDAI : 0.906、DAS28-ESR vs CDAI 0.895、DAS28-CRP vs SDAI : 0.955、DAS28-CRP vs CDAI : 0.933、SDAI vs CDAI : 0.985 であった(表 3)。

4. DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI の改善度の比較

各指標の 2003 年度と 2002 年度の差(改善度)をみると、 $\Delta DAS28-ESR : -0.05 \pm 1.14$ 、 $\Delta DAS28-CRP : -0.10 \pm 1.10$ 、 $\Delta SDAI : -0.43 \pm 9.67$ 、 $\Delta CDAI : -0.20 \pm 8.99$ であり、いずれの 2 群間において有意な相関($p < 0.0001$)を示し、相関係数は DAS28-ESR vs DAS28-CRP : 0.927、DAS28-ESR vs SDAI : 0.858、DAS28-ESR vs CDAI 0.847、DAS28-CRP vs SDAI : 0.914、DAS28-CRP vs CDAI : 0.880、SDAI vs CDAI : 0.969 であった(表 4)。

5. DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI と mHAQ との比較

2003 年度のデータを用い、各疾患活動性指標と身体機能評価指標である mHAQ を比較した。その結果、mHAQ との相関係数は DAS28-ESR:0.474、DAS28-CRP:0.469、SDAI:0.536、CDAI:0.527 となり(いずれも $p < 0.0001$)、DAS28 に比べ、SDAI、CDAI の方が mHAQ に相関が高い結果となった。また、各疾患活動性指標と mHAQ の 2003 年度と 2002 年度の差(改善度)の比較においても、 $\Delta mHAQ$ との相関係数は、 $\Delta DAS28-ESR : 0.209$ 、 $\Delta DAS28-CRP : 0.223$ 、 $\Delta SDAI : 0.254$ 、 $\Delta CDAI : 0.244$ となり(いずれも $p < 0.0001$)、同様の傾向が認められた(表 3、4)。