200631014A

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18年度　総括研究報告書

主任研究者　當　間　重　人

平成19（2007）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 ―――――― 1
疫学研究システムの確立に関する研究
當間重人

「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 ―――――― 12
疫学研究システムの確立に関する研究班」組織図

Ⅱ．分担研究報告書

1. *NinJa* における関節リウマチ患者の身体的機能および疾患活動性の変遷 ――― 13
（2002－2005 年度）
當間重人

2．*NinJa* を利用した本邦関節リウマチ患者における薬物療法の変遷 ―――― 17
（2002－2005 年度）
安田正之

3．*Ninja* を利用した関節リウマチ患者の MTX の使用状況の検討 ―――― 21
金子敦史

4．*NinJa* を利用した関節リウマチ患者の ―――――――― 25
年間感染症関連入院（結核を除く）の検討
金子敦史

5．*NinJa* を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率： ―――――― 28
iR-net による前向き調査に関する研究
吉永泰彦

6．2003-2005 年度における悪性疾患の発生状況 ―――――――――――――― 31
千葉実行

7．*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 ―――――― 35
―性別・罹病期間・年齢が DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係に与える影響について―
松井利浩

8．抗 CCP 抗体の関節リウマチ発症予測に関する前向き研究 ―――――――――― 41
佐伯行彦

9．*NinJa* 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 ――――― 47
税所幸一郎

10. *NinJa* を利用した関節リウマチ患者の人工関節合併症の年間発生率の検討 ―― 50
金子敦史

11. 関節リウマチに対する人工肘関節置換術の成績に関する研究 ―――――――― 53
森　俊仁

12. 指インプラント関節形成術後の手指機能評価に関する研究 ―――――――― 56
関　敦仁

13. 共同臨床研究支援システムの利用に関する研究 ――――――――――――― 59
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いる。2002年度2799人（男性449、女性2350）、2003年度4026人（男性673、女性3353）、2004年度3878人（男性653、女性3225）、2005年度4230人（男性755、女性3475）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、本研究班で独自に作成した臨床研究支援システムを利用して前向き臨床研究を継続した。以下に一部の解析結果および現況を示す。

① 本研究の基盤となるネットワーク組織によるデータベースが確実に構築されている。毎年10000症例という目標患者数こそ達成できていないが、ここ3年間は毎年約4000症例の患者情報が蓄積されており、統計学的解析を行うことができるようになっている。

② 2002－2005年度データベースの解析から本邦RA患者の身体的機能の改善および疾患活動性の改善が確認された。

③ 本邦においてレフルノミドの投与頻度が低く留まっていることが明らかとなった。このことの是非については、さらに検討が必要であろう。

④ MTX単独投与群において、8mg／週群と比較して8mg超／週群の疾患活動性が有意に低かった。本邦でのMTX投与上限の見直しが必要であることを示している。

⑤ 入院を要した感染症の中で最多なものは呼吸器感染症であった。生物学的製剤投与症例においても同様の結果が報告されている。RA診療において重要な合併症として認識しておく必要がある。

⑥ 本邦女性RA患者における結核罹患リスクの高さが再確認された。ただし、発症した全例（男女症例とも）が治癒していることから予後は良好であると言えよう。特に生物学的製剤投与時の注意が喚起されているが、生物学的製剤投与症例における結核発症頻度および予後についても調査を継続する必要がある。

⑦ 本邦RA患者における悪性疾患の新規発生リスクを検討した結果、全悪性疾患でみると男女とも一般人口における罹病率とほとんど差異を認めないが、女性RA患者においては悪性リンパ腫のリスクが高く、消化器癌のリスクは低いことが判明した。悪性リンパ腫の高リスクについてはすでに本研究あるいは諸外国から報告されているが、消化器癌の低リスクについて明確な結果を得たのは本報告が最初である。これらリスクに影響を及ぼす因子について検討を進める必要があろう。

⑧ 現在、世界で広く用いられているRAの疾患活動性指標DAS28について、さらに検討をすすめた結果、DAS28－ESRとDAS28－CRPの乖離に影響する因子として性別・罹病期間・年齢を抽出することができた。両者を使い分ける際の参考になると思われる。

⑨ 抗 CCP2 抗体測定が RA の診断に極めて有用であることは知られているが、それのみならず RA 発症の予測因子となりうることが判明した。
⑩ RA 患者における RA 関連整形外科手術の頻度が減少傾向にあることが観測された。薬物治療の変遷との関係について今後とも注目すべき事象である。
⑪ 2004 年度までに施行されていた人工関節置の予後調査を行った結果、1.7%の人工関節に重篤な合併症（ゆるみ、感染）が発生していた。
⑫ 人工肘関節の有効性と予後について解析を行い、いくつかの問題点が明らかとなった。
⑬ RA 手指機能再建術の有効性を詳細に解析した結果、良好な短中期的効果が確認された。
⑭ 2005 年度までに作成した共同臨床研究支援システムを利用して、3 つの前向き共同臨床研究が進行中である。今後さらに利用されるものと予想される。

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ｾﾝﾀｰ長
西野仁樹
西野整形外科・リウマチ科副院長
森　俊仁
（独）相模原病院リウマチ診療部長
関　敦仁
（独）相模原病院整形外科・ﾘﾊﾋﾞ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
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
新潟県立リウマチセンター院長
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ﾘｳﾏﾁ膠原病診療部部長
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部長
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長
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ﾋﾞ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部長
河部庸次郎
（独）嬉野医療センター副院長
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
長岡章平
横浜南共済病院　膠原病リウマチ科部長

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分子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き、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、使用量を記載。

⑩既置換人工関節の予後（2005 年度分より）

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なっている。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

2 年目である 2006 年度は、(2005 年度分として) 4230 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ている。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、2007 年 4 月現在、北海道から沖縄まで 33 施設である。*NinJa* 登録 RA 患者数は、2002 年度 2799 人（男性 449、女性 2350）、2003 年度 4026 人（男性 673、女性 3353）、2004 年度 3878 人（男性 653、女性 3225）、2005 年度 4230 人（男性 755、女性 3475）であった。2002 年度以降、登録 RA 患者数は増加してはいるが、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、登録作業に関する環境整備とともに協力施設の選別を行う必要がある。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*NinJa* における関節リウマチ患者の身体的機能および疾患活動性の変遷（2002－2005 年度）（當間重人）：*NinJa* 登録関節リウマチ（RA）患者における身体的機能および疾患活動性の変遷について検討した。mHAQ (modified health assessment questionare)・患者疼痛 VAS（visual analog scale)・患者総合評価 VAS・医師による総合評価 VAS は、いずれも改善傾向を示していた。CRP の改善も明らかであったが、ESR の変化は明確ではなかった。他分担研究（安田正之）が示すようにステロイド薬の使用頻度や投与量について年度間に差異が認められないことから、標準薬としてのメトトレキサート使用頻度の増加、新規抗リウマチ薬による治療の導入など抗リウマチ薬を中心とした標準的治療が奏効してきていることを示すものと考えられる。

③*NinJa* を利用した本邦関節リウマチ患者における薬物療法の変遷（2002－2005 年度）（安田正之）：*NinJa* 登録関節リウマチ（RA）患者におけ

る薬物治療の変遷について検討した。①補助的治療薬と位置づけられるNSAIDsはその使用頻度が年々減少していた。抗リウマチ薬の効果をみながら、必要最小限のNSAIDを投与するという基本的な方針が徹底されつつあるものと推測された。②ステロイド薬の使用頻度や投与量に大きな変化は認められず、約62%の患者に投与されていた。NSAIDと異なり消炎効果の大きいステロイド薬の併用を必要とする患者が多いということは、抗リウマチ薬のみによる治療効果が不十分であることを示しているのかも知れない。③RA治療の中心的役割を担う抗リウマチ薬は、高い頻度（83－87%）で使用されていた。積極的使用が標準となっていると考えられる。本邦における抗リウマチ薬の内訳は、次々と新規薬剤が承認されることもあって年々変化が見られるが、それ以外にも特徴的なことがいくつか確認された。ひとつは諸外国との承認薬の違いであり、ふたつは諸外国で高く評価されているレフルノミドの使用頻度が低いことである。

④*Ninja* を利用した関節リウマチ患者の MTX の使用状況の検討（金子敦史、衛藤義人）：*NinJa* による全国レベルの RA の MTX の使用量、使用の状況を調査し、本邦での週 8mg の使用制限について考察した。対象は2004年度に登録されたRA患者3878名のうち、MTXが処方されていた1452名（全登録患者の37%）について、処方量、併用の有無、併用薬の内容、使用制限の8mgを越える処方例を調査検討した。MTX単独群は1088例（MTX処方例の75%）、併用群は364例（MTX処方例の25%）であった。1週間処方量は4mg361例、6mg378例、8mg254例、4mg未満は34例、使用制限の8mgを越える量を処方されていたのは36例であった。次に8mg超の効果と有害事象を調べる目的でMTX単独群1088名のうち週8mg群(n=254)と週8mgを越えるover dose群(n=38)を、効果の面をSDAIで、入院加療を要した有害事象を調査し比較検討した。単独8mg群のSDAIは10.77±9.09、単独over dose群は8.61±6.96で2群間に有意差を認めた。有害事象による入院数は単独8mg群2例（0.75%）、単独over dose群2例（5.6%）であった。8mg増量による有効性も認められたが有害事象の頻度も増していた。日本人におけるMTX増量無作為試験が必要と思われた。

⑤*NinJa* を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院（結核を除く）の検討（金子敦史、衛藤義人）：*NinJa* を利用した関節リウマチ（RA）患者の感染症入院の年間発生状況を調査検討した。対象は2004年度に登録されたRA患者3878名のうち、感染症関連入院（結核を除く）と登録された72例である。結果、感染症の内容は呼吸器系（肺炎など）が34例、消化器系（胃腸炎、胆のう炎など）12例、皮膚科系（脂肪織炎、帯状疱疹など）が9例、尿路感染症（腎盂腎炎など）4例、骨関節系4例であった。重症度を入院日数で評価すると6割が1ヶ月以内の短期入院、3割が1から3ヶ月以内の中期入院、1割が3ヶ月以上の長期入院であった。特に重症例は髄膜炎合併2例（うち1例は化膿性脊椎炎合併）、整形外科関連の骨関節感染2例（MRSA化膿性股関節炎1例、両側THAのMRSA感染1例）間質性肺炎に細菌性肺炎合併1例、インフルエンザ感染症1例であった。重症例のうち4例は死亡退院であった。呼吸器系、消化管系、皮膚疾患の感染症合併の大部分は健常人と同様な比較的短期入院で軽快するものが多かったが骨関節系感染と髄膜炎は予後不良であった。

⑥*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）：関節リウマチ(RA)の治療は、生物学的製剤の登場で大きく進歩しているが、結核のリスクは確実に増大している。本分担研究では、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。

2003～2005 年度登録 RA 患者 11982 人年中、12 例に結核が発症した。全例生物学的製剤の投与はなかった。RA 患者における結核の SIR(standardized incident ratio:標準化罹病率)は、男性 RA 患者 SIR＝0.91(95%信頼区間:0～2.70)、女性RA患者 SIR＝6.04(2.47～9.60)であった。追跡患者年数の蓄積と各イベントの正確な収集により統計学的解析結果の確度をより高めることができている。

⑦2003－2005 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 患者データデース（*NinJa*）を用いて明らかにすることである。2003～2005 年度登録 RA 患者 11982 人年中、悪性疾患の新規発症は男性 27 例、女性 47 例に認められた。内訳は胃癌 11 例、大腸癌 4 例、直腸癌 3 例、食道癌 2 例、膵臓癌 2 例、肺癌 12 例、腎臓癌 2 例、乳癌 8 例、前立腺癌 4 例、膀胱癌 5 例、皮膚癌 2 例、子宮癌 4 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 2 例、骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 10 例であった。悪性疾患全体について標準化罹患比（SIR）を求めると男性 SIR0.91（95% CI0.55－1.27)、女性 SIR0.77(95%CI0.54－0.99)と男性においては一般人口における罹病率と差異を認めないが、女性においては有意に低いことが判明した。各悪性疾患について SIR を算出すると、女性の大腸癌で SIR0.13（95%CI0－0.39)、女性の直腸癌で SIR0.3（95%CI0－0.87)、男性の肝臓癌で SIR0.32（95%CI0－0.93）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫で SIR5.01（95%CI1.30－8.72）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。

⑧*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－性別・罹病期間・年齢が DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係に与える影響について－（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、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。また、新たに提唱されている simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)は DAS28-ESR、DAS28-CRP と高い相関を有することを示してきた。今回は、まず DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係に与える、性別、罹患年数、年齢の影響を検討した。DAS28-ESR と DAS28-CRP の平均の差(Δ)を比較したところ、女性(Δ0.75)は男性(Δ0.52)に比べその差は有意に大きかった($p<0.0001$)。罹患年数別では、男女とも罹患年数が長くなるほどその差は大きくなる傾向がみられ、また、年齢別でも男女とも加齢に伴いその差は大きくなる傾向がみられた。また、総合活動性評価指標(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)と各パラメーター(圧痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、各種 VAS、mHAQ)との相関関係を調べたところ、すべての総合評価指数は圧痛関節数とよく相関したが、SDAI と CDAI では、さらに医師総合 VAS、患者総合 VAS とも高い相関を示した。以上のことは、1）DAS28-ESR と DAS28-CRP との関係は様々な要因(性別、年齢、罹患期間)により影響されること、2）ここで検討した総合活動性評価指標は各々各パラメーターのもつ比重が少しずつ違うため、その使用の際にはそれらを考慮する必要があることを示唆している。

⑨抗 CCP 抗体の関節リウマチ発症予測関する前向き研究（佐伯行彦）：関節リウマチ（RA）の診断は、通常、アメリカリウマチ協会（ACR）の提唱する分類基準を用いて行われている。この ACR の分類基準は、完成された RA の診断には有用で

あるが、早期 RA に対しては必ずしも有用とはいえない。一方、近年、抗リウマチ薬、生物学的製剤などによる薬物治療の進歩に伴い、早期治療介入を行うことにより RA の予後を改善することが可能となり、早期診断の重要性が叫ばれるようになってきた。最近、抗 CCP 抗体をはじめとするバイオマーカーが発症予測や早期診断に有用であるとの報告がみられる。本研究は、診断不確定関節炎（UA）患者において、抗 CCP 抗体をはじめとするバイオマーカーの RA 発症予測における有用性を評価することを目的に、146 名の 2 年以内に症状の出現した UA 患者において、エントリー時に抗 CCP2 抗体、CRP、RF、MMP-3、ガラクトース欠損抗 IgG 抗体（CARF）を測定し、1 年間経過観察し、RA 発症との関連を検討した。その結果、18 名の患者が RA を発症した。また、54 名の患者は RA 以外の関節症（変形性関節症、SLE、シェーグレン症候群、成人型スチル病など）を発症し、残りの 60 名の患者は UA のままであった。RA の診断における抗 CCP2 抗体の特異度、感度はそれぞれ 93%、83.3%であった。また、予測値（PPV, NPV）および診断精度は 65.2%、97.2%、91.7%であり、他のバイオマーカーに比べて有意に高かった。また、これら値は、他のバイオマーカーとの組み合わせでも同程度であった。さらに、抗 CCP2 抗体陽性患者において、RA と診断された患者の抗体価は、RA 以外の疾患や UA のままの患者の抗体価に比べて有意に高く、全例 15U /ml 以上であった。以上のことから、抗 CCP2 抗体は、単独でも他のバイオマーカーに比べて、RA の発症予測において有用であり、また、抗 CCP2 抗体高値陽性の UA 患者は、早期に RA を発症する危険度が高いことが示唆された。

⑩*NinJa* 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）：新規治療薬が導入されつつある中、RA 関連整形外科手術の頻度は全体的には減少しており、MTX、生物学的製剤などの新薬の増加も一因として関与していると考えられた。なかでも早期に行われる滑膜切除は MTX、従来 DMARDs 群では著明に減少していた。しかし晩期に行われる人工関節置換は、MTX 群では減少していたが、MTX 群・生物学的製剤・免疫抑制剤をまとめて新薬の群では増加していた。生物学的製剤やタクロリムスなどは認可されて時間も短く、さらに他剤無効の晩期の症例に使用されることが多いため、今回の検討では逆に人工関節が増加という結果になったと考えられた。

⑪*NinJa* を利用した関節リウマチ患者の人工関節合併症の年間発生率の検討（金子敦史、衛藤義人）：本邦では多施設による人工関節合併症の調査は希少である。NinJa を利用して全国レベルの RA 患者における年間人工関節合併症率（再置換、感染、周辺骨折）について検討した。対象は 2004 年度に登録された RA 患者 3878 名のうち人工関節が挿入された 641 名、計 1163 人工関節である。2004 年 4 月から 2005 年 3 月までの NinJa の入院・手術に関するデータベースから人工関節合併症の年間発生状況を調査した。その結果、合併症は 16 例 20 関節（1.7%）に発生していた。内訳は人工股関節のゆるみによる再置換が 1 例 1 関節、人工膝関節のゆるみ、あるいは挿入されている超高分子ポリエチレンの摩耗による再置換による再置換が 6 例 8 関節、人工膝関節の不安定性による再置換が 2 例 2 関節、人工股関節感染が 1 例 2 関節、人工膝関節感染が 6 例 7 関節であった。人工関節周辺骨折はなかった。
今後、本邦で普及が期待される抗サイトカイン療法は人工関節に関して、ゆるみ Osteolysis に関しては正の効果が期待される一方で、感染に関しては負の効果が懸念される。*NinJa* では 2005 年度から人工関節予後調査の項目を新たに設置して、年度ごとに個々の人工関節について合併症を検討していく予定である。

⑫関節リウマチに対する人工肘関節置換術の成績に関する研究（森　俊仁）：関節リウマチ患者の上肢機能再建、ADL の向上を図るため当院で人工肘関節の開発と応用を行い、1993 年より高度に破壊

されたリウマチ肘に対し工藤type-5人工肘関節を用いて手術を行ってきた。本研究の目的は関節リウマチに対する人工肘関節置換術の手術適応、手術成績と問題点を検討することである。術後全例疼痛およびADLの改善が得られ、ムチランス型のような高度骨欠損・不安定肘にも骨移植の併用で、肘の機能再建が得られた。術後成績は安定し、最終調査時では平均84.7点であった。屈曲可動域の改善は得られたが、屈曲拘縮の改善は得られないため、ADL の改善に制限を認めた。また、ADLの改善は隣接関節の機能障害に左右されるため隣接関節の機能再建も積極的に行う必要がある。長期では尺骨コンポーネントの弛みが問題であり，尺骨コンポーネントの改良が今後の課題となる。

⑬指インプラント関節形成術後の手指機能評価に関する研究（関　敦仁）:【目的】手指のインプラント関節形成術で、術後に改善する動作項目や機能について論じた文献は少ないため、調査を行ったので報告する。【方法】2003 年 5 月から 2005 年 5 月までに、手指の変形により ADL の低下を訴えて、MP 関節形成術を行った RA 患者 15 例 16 手 62 関節を対象とした。男性 2 例 2 手、女性 13 例 14 手で、平均年齢 59.6 歳(32-78 歳)。RA 罹病期間は 24.8 年（8-46 年)。術後経過観察期間は 12.3 ヵ月（8-18 ヵ月）であった。評価項目は、手指の機能評価表（日本手の外科学会発行第三版）からドア、持ち運び、洗顔、整髪、歯磨き、水道、爪切り、タオル、箸、フォーク、茶碗保持、コップでの飲水、書字、用便の後始末、前開き服の着用、服をかぶる、スカート着用、靴装着、靴下着用、ボタン留め、ファスナー開閉、ホック脱着、ひも結び、袋の開封、カプセル、座薬挿入の 26 項目を抜粋し、0-3 までの 4 段階評価を行った。また、示指から小指までの尺側偏位角、MP 関節の伸展・屈曲角、側方ピンチ力、母指-示指指腹ピンチ力、母指-中指指腹ピンチ力、握力を評価し、さらに手術に対する満足度を調査した。手術前後の差の検定は Wilcoxon 検定（対応のある 2 群）を用いた。【結果】術前に困難であった動作は、洗顔・爪切り・タオル・箸・茶碗保持・ボタン・ホック・座薬挿入で、平均 1 点台であった。術後有意に改善したのは、洗顔・箸・ファスナー・ホックであった。尺側偏位は、術前平均 26.7°から術後平均 5.2°と改善した。MP 伸展角は、術前平均 -44.8°から術後平均-13.4°と改善し、MP 屈曲角は術前平均 73.2°から術後平均 55.1°と低下したが、ROM は、術前平均 28.4°から術後平均 41.7°と改善した。筋力は、母指中指ピンチ力と握力が改善した。満足度は全例満足以上で、手の外観の改善に満足した例が多かった。【まとめ】シリコンインプラントを用いた MP 関節形成術では、12 ヵ月の観察で、洗顔・箸・ファスナー・ホック操作に関する手の機能が改善した。

⑭共同臨床研究支援システムの利用に関する研究（當間重人）: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した。

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。

現在このシステムを利用して 3 つの前向き臨床研究が進行中である。

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によるデータベースが確実に構築されている。毎年 10000 症例という目標患者数こそ達成できていないが、ここ 3 年間は毎年約 4000 症例の患者情報が蓄積されており、統計学的解析を行

うことができるようになっている。

② 2002－2005 年度データベースの解析から本邦 RA 患者の身体的機能および疾患活動性の改善が確認された。抗リウマチ薬を中心とした RA 治療が定着してきていること、特に標準薬と考えられている MTX 使用頻度の増加、および新規抗リウマチ薬による治療が奏功していることを示しているものと考えられる。

③ 本邦においてレフルノミドの投与頻度が低く留まっていることが明らかとなった。このことの是非については、さらに検討が必要であろう。

④ MTX 単独投与群において、8mg／週群より 8mg 超／週群で疾患活動性が有意に低かったことは、本邦での MTX 投与上限の見直しが必要であることを示している。

⑤ 入院を要した感染症の中で最多なものは呼吸器感染症であり、これは生物学的製剤投与症例においても同様の結果が報告されている。RA 診療において重要な合併症として注意が必要である。また、RA では感染症以外の肺病変合併率の高さが知られていることから、間質性肺病変を始めこれら肺合併症が重篤な呼吸器感染症のリスクとなるのかを検討する必要もあるだろう。

⑥ 2002－2005 年度データベースの解析から本邦女性 RA 患者における結核罹患リスクが高いことが再確認された。本研究班では、すでにこのことを明らかにしてきていたが、データの蓄積によってさらに確度の高い情報とすることができた訳である。しかしながら、発症した全例（男女症例とも）が治癒していることから、予後は良好であると言えよう。特に生物学的製剤投与時の注意が喚起されているが、生物学的製剤投与症例における結核発症頻度および発症後の予後についても調査を継続する必要がある。

⑦ 2002－2005 年度データベースから本邦 RA 患者における悪性疾患の新規発生リスクを検討した結果、全悪性疾患でみると男女とも一般人口における罹病率とほとんど差異を認めないが、女性 RA 患者においては悪性リンパ腫のリスクが高く、消化器癌のリスクは低いことが判明した。悪性リンパ腫の高リスクについてはすでに本研究あるいは諸外国から報告されているが、消化器癌の低リスクについて明確な結果を得たのは本報告が最初である。これらリスクに影響を及ぼす因子について検討を進める必要があろう。

⑧ 現在、世界で広く用いられている RA の疾患活動性指標 DAS28 について、さらに検討をすすめた結果、DAS28－ESR と DAS28－CRP の乖離に及ぼす因子として性別・罹病期間・年齢を抽出することができた。両者を使い分ける際の参考になるはずである。

⑨ 抗 CCP2 抗体は RA の診断効率を高めることが知られているが、それのみならず RA 発症の予測因子となりうることが判明した。健康診断の検査項目に用いる際には、RF より抗 CCP2 抗体を採用すべきであろう。

⑩ RA 患者における RA 関連整形外科手術の頻度が減少傾向にあることが観測された。薬物治療の変遷との関係について今後とも注目すべき事象である。

⑪ 2004 年度までに施行されていた人工関節置の予後調査を行った結果、1.7%の人工関節に重篤な合併症（ゆるみ、感染）が発生していた。全国規模の人工関節予後調査としては、本邦初めてのものである。2005 年度からは人工関節予後調査を詳細に行っており、今後さらに知見が蓄積されるはずである。

⑫ 人工肘関節の有効性と予後について解析を行い、いくつかの問題点が明らかとなった。

⑬ RA 手指機能再建術の有効性を詳細に解析した結果、良好な短中期的効果が確認された。

⑭ 2005 年度までに作成した共同臨床研究支援システムを利用して、3 つの前向き共同臨床研究が進行中である。今後さらに利用されるものと予想される。

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 データベースを構築している。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。本研究で得られた情報は逐次 ***NinJa*** ホームページから発信していく。

F．健康危険情報　なし

G．研究発表

1.論文発表

1) Matsui T, Ohsumi K, Ozawa N, Shimada K, Sumitomo S, Shimane K, Kawakami M, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. CD64 on Neutrophils is a Sensitive and Specific Marker for Detection of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2006;33:2416–24

2) Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Diagnostic Utility of Anti-CyclicCitrullinated Peptide Antibodies for Very Early Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 2006;33:2390-7

3) Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H and Tohma S. Methotrexate-related Lymphomatoid Granulomatosis: A Case Report of Spontaneous Regressio n of Large Tumors in Multiple Organs After Cessation of Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis. Scand J Rheumatol (in press).

4) Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2006 Jul; 25(4):610-1.

5) Xiang Y, Matsui T, Matsuo K, Shimada K, Tohma S, Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. Comprehensive Investigation of Disease-Specific Short Peptides in Ser a from Patients with Systemic Sclerosis (SSc): Complement C3f-desarginine (DRC3f), Detec ted Dominantly in SSc, Enhances Proliferation of Vascular Endothelial Cells Arthritis Rheum (in press)

6) Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of obsevational chohort sutudies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice Mod Rheumatol 16,75-76, 2006.

2.学会発表

1) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、當間重人 DAS28-CRP を DAS28 と同じ評価基準で評価してよいのか？：NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した解析　第 50 回日本リウマチ学会総会 20060425　長崎

2) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、當間重人 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疾患活動性評価法(DAS28、SDAI、CDAI)の比較 第 50 回日本リウマチ学会総会　20060425　長崎

3) 金子敦史、松井利浩、衛藤義人、塚本正美、佐藤智太郎、杉下英樹、當間重人　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疾患活動性の推移の検討(DAS28、SDAI を中心に)　第 50 回日本リウマチ学会総会　20060425　長崎

4) 杉下英樹、衛藤義人、塚本正美、佐藤智太郎、金子敦史、来田太平、石原銀太朗、舟橋康治、松井利浩、當間重人　NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース)を早期リウマチ患者の疾患活動性と治療状況　第50回日本リウマチ学会総会　20060425　　長崎

5) 金子敦史、西野仁樹、森俊仁、衛藤義人、塚本正美、佐藤智太郎、石原銀太朗、杉下英樹、来田太平、舟橋康治、松井利浩、當間重人　関節リウマチ発症から初回THA&TKAまでの罹病期間の検討-1970年から2004年の年代別変遷-第50回日本リウマチ学会総会 20060426　長崎

6) 金子敦史、松井利浩、衛藤義人、塚本正美、當間重人　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2報）第50回日本リウマチ学会総会 20060426　長崎

7) 島田浩太、松井利浩、當間重人 関節リウマチ（RA）患者の入院頻度とその原因（4029例における検討）第 50 回日本リウマチ学会総会 20060426　長崎

8) 當間重人　新規抗リウマチ剤の副作用とその対応策　第32回九州リウマチ学会 20060909 熊本

9) 島田浩太、松井利浩、當間重人 関節リウマチ患者の入院頻度とその原因－4026例における検討－　第 60 回国立病院総合医学会 20060923　京都

10) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、中山久徳、杉井章二、小澤義典、當間重人　RA疾患活動性改善度評価において DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ過大評価している－NinJa を利用した解析－　第60回国立病院総合医学会 20060923　京都

11) 松井利浩、久我芳昭、金子敦史、西野仁樹、島田浩太、當間重人　DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ、RA の疾患活動性を過小評価し、活動性改善度を過大評価する：NinJa を利用した解析　第21回日本臨床リウマチ学会　20061121　東京

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 における関節リウマチ患者の身体的機能および疾患活動性の変遷（2002－2005 年度）

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：*NinJa* 登録関節リウマチ（RA）患者における身体的機能および疾患活動性の変遷について検討した。*NinJa* 登録 RA 患者数は、2002 年度 2799 人（男性 449、女性 2350）、2003 年度 4026 人（男性 673、女性 3353）、2004 年度 3878 人（男性 653、女性 3225）、2005 年度 4230 人（男性 755、女性 3475）であり、mHAQ（modified health assessment questionare）・患者疼痛 VAS（visual analog scale）・患者総合評価 VAS・医師による総合評価 VAS は、いずれも改善傾向を示していた。CRP の改善も明らかであったが、ESR の変化は明確ではなかった。他分担研究（安田正之）が示すようにステロイド薬の使用頻度や投与量について年度間に差異が認められないことから、標準薬としてのメトトレキサート使用頻度の増加、新規抗リウマチ薬による治療の導入など抗リウマチ薬を中心とした標準的治療が奏効してきていることを示すものと考えられる。

A．研究目的

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いる。本分担研究では、2002 年度から 2005 年度までの RA 患者における身体的機能および疾患活動性の変遷を明らかにすることを目標としている。

B．研究方法

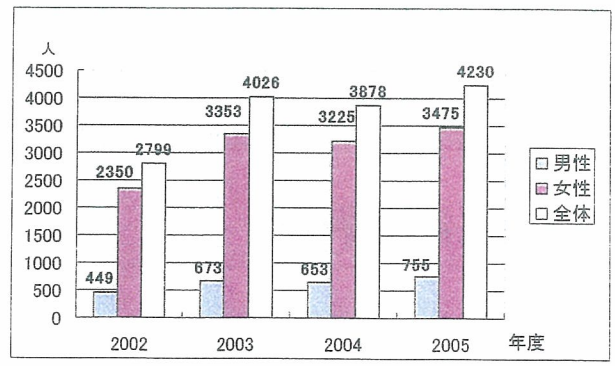
本研究班参加施設から *NinJa* に年 1 回収集された RA 患者情報（2002－2005 年度）を年度間で比較検討し、その変遷を解析した。

C．研究結果

1．*NinJa* 登録患者の変遷（図 1）

登録患者数は、2002 年度 2799 人（男性 449、女性 2350）、2003 年度 4026 人（男性 673、女性 3353）、2004 年度 3878 人（男性 653、女性 3225）、2005 年度 4230 人（男性 755、女性 3475）であり、ここ 3 年間は毎年約 4000 人のデータベースが作成されている。2003-2005 年度登録患者の平均年齢は毎年度約 61 歳であり、これは毎年度登録 RA 患者の約 25%が入れ替わっていることによる。新規登録患者がある一方、死亡・転院・不明脱落などの症例がほぼ同数いたことになる。男女の比率は、2002 年度 1：5.2、2003 年度 1：5.0、2004 年度 1：4.9、2005 年度 1：4.6 と年度を重ねるごとに男性の比率が高くなっていた。

図 1：*NinJa* 登録患者数



2．*NinJa* 登録患者における身体的機能の変遷（図 2、図 3）

Steinbrocker 分類による身体的機能分類（クラス分類）の変遷を見ると、各年度に差異は認められなかった（図 2）。しかしながら、より詳細に

機能を評価する mHAQ（modified health assessment questionare）でみると、身体機能の改善を示す結果であった（図３）。

図２：Steinbrocker の身体的機能分類

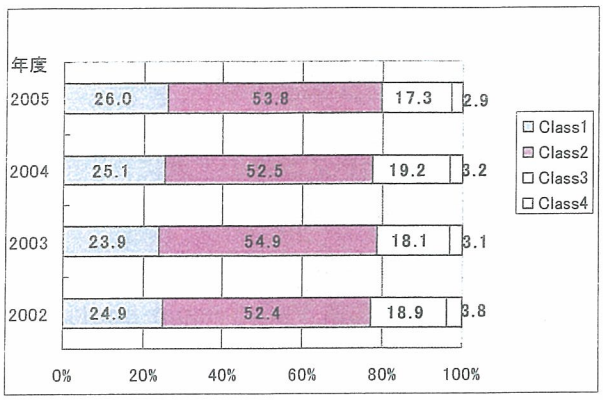
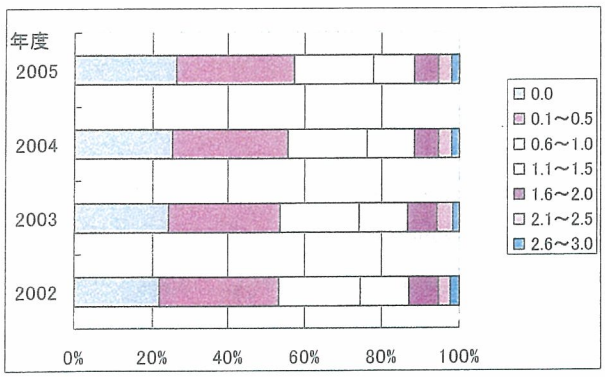


図３：mHAQ による身体的機能評価



３．*NinJa* 登録患者における VAS の変遷（図４、図５、図６）

患者による疼痛評価 VAS（visual analog scale）（図４）や全般評価 VAS（図５）は、2003 年度以降改善傾向を示しており、医師による全般評価 VAS（図６）でみると、明らかな点数の改善が認められていた。

図４：患者による疼痛評価 VAS

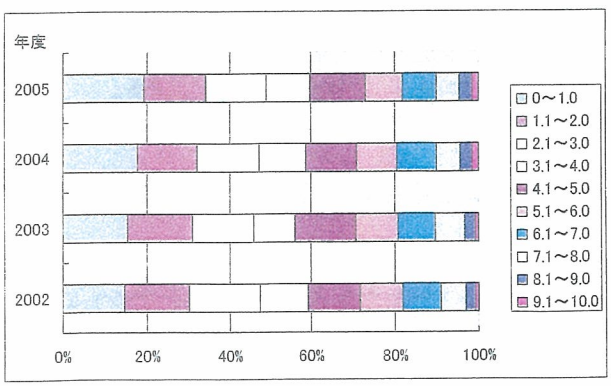


図５：患者による総合評価 VAS

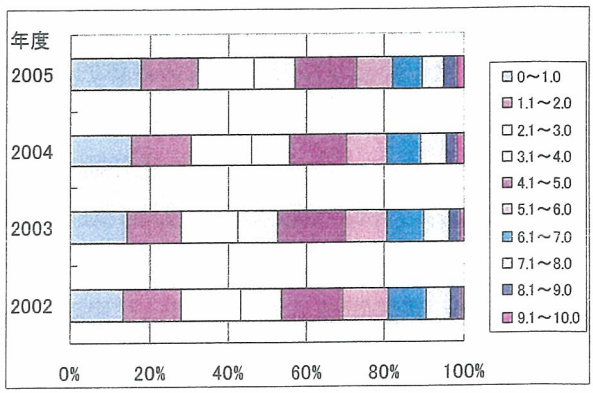
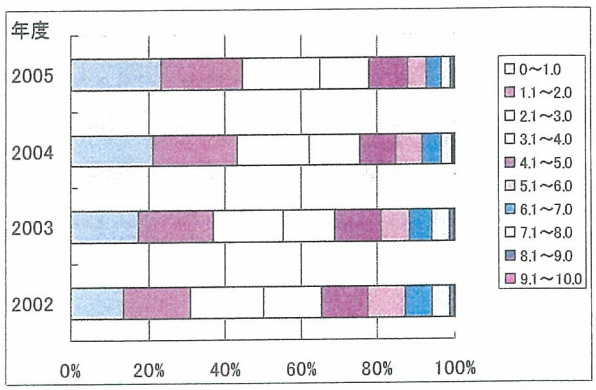


図６：医師による全般評価 VAS



４．*NinJa* 登録患者における炎症マーカーの変遷（図７、図８）

RA 活動性の指標である CRP は明らかに改善しているが（図７）、ESR の変化は明確なものではなかった（図８）。

図7：CRPの経年的変化

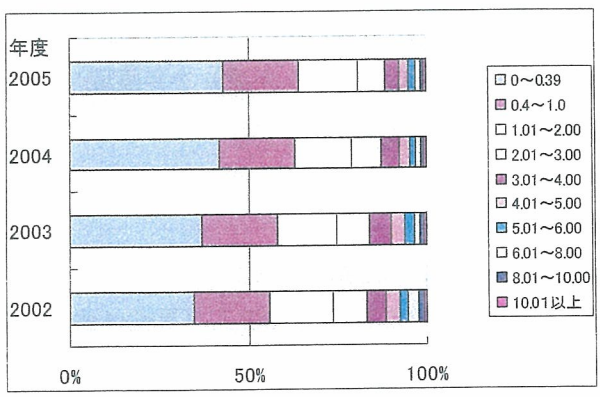
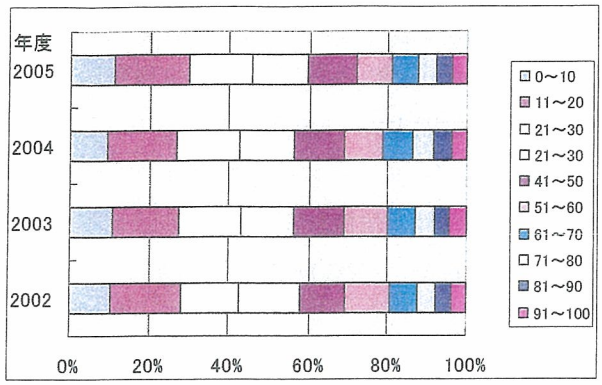


図8：ESRの経年的変化



D．考察

2002年度から開始された*NinJa*登録による当疫学研究は、2003年度以降約4000症例の患者情報を継続的に収集することができていた。本研究で示した結果は、横断的疫学研究を年度間で比較したものであり縦断的に追跡できた登録患者の情報を解析したものではない。しかしながら本邦RA患者の治療反応状況を経時的に把握する上で貴重な疫学データと言える。以下に結果を踏まえた考察を列挙する。

① 登録RA患者の男性の比率が徐々に高くなっている現象が認められている。これは当初国立病院療養所（現国立病院機構）のみで患者登録を行っていたことと関係があるかも知れない。すなわち、これらの病院では土曜日の外来を行っていないため、就業率の高い男性患者の受診率が低いことが推測されるのである。2003年度以降は、国立病院機構以外の施設からも登録が行われ始めたため、男性患者の比率が高くなってきたとも考えられる。

② 比較的大雑把な身体的機能分類であるクラス分類でみると年次ごとの変化は認められなかったが、mHAQは身体的機能の改善を示していた。今後は縦断的解析によりmHAQの維持あるいは改善に影響する因子について検討する必要がある。

③ 患者VASがわずかな改善傾向を示しているのに対し、医師による総合評価VASは明らかに数値の改善が見られている。改善の程度に乖離があるように見えるのは何故か？　明確な答えはないが、医師による総合評価の基準が各担当医師の経験に基づくものである以上、より活動性の高い患者を診るという経験により、同一患者の疾患活動性評価が相対的に低くなることは必然的である。この現象は、おそらくリウマチ医としての経験が浅いほど顕著になると考えられる。VASを用いる以上避けられないことであろう。

④ 炎症マーカーであるCRPの改善傾向は明らかであったが、ESRにはその傾向が認められなかった。理由は不明であるが、CRPと比較してESRは様々な因子（ガンマグロブリン、フィブリノゲン、ヘモグロビン濃度、年齢など）の影響を受けることも一因であろう。

⑤ mHAQ、VAS、CRPの改善理由はなんであろうか？他分担研究報告（安田正之）で明らかなように抗リウマチ薬の使用状況は大きな変化を見せている。標準薬としてのメトトレキサート使用頻度の増加、新規抗リウマチ薬による治療の導入などである。他方、ステロイド薬の使用頻度や投与量について年度間に差異が認められないことから、抗リウマチ薬を中心とした標準的治療が奏効してきていることを示すものと考えられる。

E．結論

NinJa（2002年度－2005年度）情報の比較により、本邦RA患者の身体的機能および疾患活動性の改善が明らかとなった。ガイドライン（厚生労働省研究班による関節リウマチの診療マニュアル改訂版）の作成、リウマチ治療の標準化、新規治療薬の導入、関節機能再建術の熟達などが要因として挙げられよう。RA治療は、今まさに変革期の中にある。今後ともその結果を検証していく予定である。

F．健康危険情報　なし

G．研究発表

1.論文発表

1) Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of obsevational chohort sutudies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice Mod Rheumatol 16,75-76, 2006.

2.学会発表

1) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、當間重人 DAS28-CRPをDAS28と同じ評価基準で評価してよいのか？：NinJa(iR-netによる関節リウマチﾃﾞｰﾀﾍﾞｰｽ) を利用した解析　第50回日本リウマチ学会総会 20060425　長崎

2) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、當間重人 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疾患活動性評価法(DAS28、SDAI、CDAI)の比較　第50回日本リウマチ学会総会　20060425　長崎

3) 金子敦史、松井利浩、衛藤義人、塚本正美、佐藤智太郎、杉下英樹、當間重人 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疾患活動性の推移の検討(DAS28、SDAIを中心に)　第50回日本リウマチ学会総会 20060425　長崎

4) 杉下英樹、衛藤義人、塚本正美、佐藤智太郎、金子敦史、来田太平、石原銀太朗、舟橋康治、松井利浩、當間重人　NinJa(iR-netによる関節リウマチデータベース）を早期リウマチ患者の疾患活動性と治療状況　第50回日本リウマチ学会総会　20060425　長崎

5) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、中山久徳、杉井章二、小澤義典、當間重人　RA疾患活動性改善度評価において DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ過大評価している－NinJa を利用した解析－　第60回国立病院総合医学会 20060923　京都

6) 松井利浩、久我芳昭、金子敦史、西野仁樹、島田浩太、當間重人　DAS28-CRP は DAS28-ESRに比べ、RAの疾患活動性を過小評価し、活動性改善度を過大評価する：NinJaを利用した解析　第21回日本臨床リウマチ学会　20061121　東京

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 を利用した本邦関節リウマチ患者における薬物療法の変遷（2002－2005 年度）

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：*NinJa*登録関節リウマチ（RA）患者における薬物治療の変遷について検討した。①補助的治療薬と位置づけられるNSAIDsはその使用頻度が年々減少していた。抗リウマチ薬の効果をみながら、必要最小限のNSAIDを投与するという基本的な方針が徹底されつつあるものと推測された。②ステロイド薬の使用頻度や投与量に大きな変化は認められず、約62%の患者に投与されていた。NSAIDと異なり消炎効果の大きいステロイド薬の併用を必要とする患者が多いということは、抗リウマチ薬のみによる治療効果が不十分であることを示しているのかも知れない。③RA治療の中心的役割を担う抗リウマチ薬は、高い頻度（83－87%）で使用されていた。積極的使用が標準となっていると考えられる。本邦における抗リウマチ薬の内訳は、次々と新規薬剤が承認されることもあって年々変化が見られるが、それ以外にも特徴的なことがいくつか確認された。ひとつは諸外国との承認薬の違いであり、ふたつは諸外国で高く評価されているレフルノミドの使用頻度が低いことである。

A．研究目的

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いる。本分担研究では、2002 年度から 2005 年度までの RA 薬物治療の変遷を明らかにすることを目標とした。

B．研究方法

本研究班参加施設から *NinJa* に年１回収集された RA 患者情報（2002－2005 年度）を年度間で比較検討し、薬物治療の変遷を解析した。

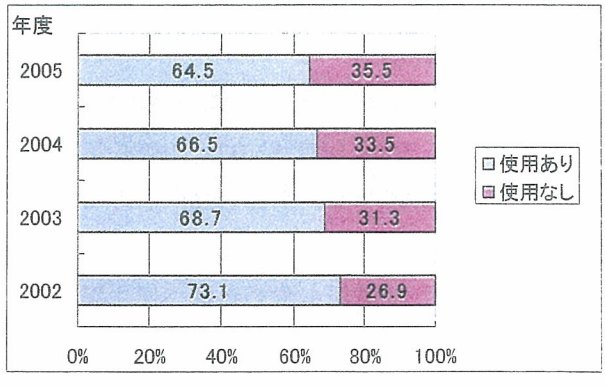
C．研究結果

1．*NinJa* 登録患者における NSAIDs 使用状況の変遷（図１）

NinJa 登録患者数は、2002 年度 2799 人（男性 449、女性 2350）、2003 年度 4026 人（男性 673、女性 3353）、2004 年度 3878 人（男性 653、女性 3225）、2005 年度 4230 人（男性 755、女性 3475）であり、ここ３年間は毎年約 4000 人のデータベースが作成されている。

非ステロイド系消炎鎮痛薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs）の使用頻度は、2002 年度 73.1%、2003 年度 68.7%、2004 年度 66.5%、2005 年度 64.5%となっており、年々使用頻度が減少していた（図 1）。なお、「使用」とは定期的使用のことであり、屯用を含まない。

図 1：NSAIDs の使用状況（2002－2005 年度）



2．*NinJa* 登録患者におけるステロイド薬使用状況の変遷（図 2、表 1）

ステロイド薬の使用頻度は、2002年度62.9%、2003 年度 63.6%、2004 年度 62.8%、2005 年度 61.7%であり、年度による差異はなかった（図 2）。なお、「使用」とは定期的使用のことであり、屯