

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 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 當 間 重 人

平成 20 (2008) 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*  
    (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築 ————— 11  
    當間重人
2. *NinJa* にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化 ————— 13  
    (横断的解析)  
    當間重人
3. *NinJa* にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化 ————— 16  
    (縦断的解析)  
    松井利浩
4. *NinJa* にみる 2005-6 年度薬物療法の現状 ————— 20  
    安田正之
5. *NinJa* にみる関節リウマチ(RA)関連整形外科手術 ————— 23  
    税所幸一郎
6. *NinJa* にみる関節リウマチ患者の ————— 26  
    人工関節遅発性合併症の年間発生頻度 (第2報)  
    金子敦史

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 7.  | <i>NinJa</i> にみる関節リウマチ患者における結核罹病率：<br>iR-net による前向き調査（第2報）<br>吉永泰彦           | 30 |
| 8.  | <i>NinJa</i> にみる関節リウマチ患者の年間感染症関連入院<br>（結核を除く）の検討（第2報）<br>金子敦史                | 33 |
| 9.  | <i>NinJa</i> にみる 2003-2006 年度における悪性疾患の発生状況<br>千葉実行                           | 37 |
| 10. | <i>NinJa</i> にみる関節リウマチにおける肺合併症の発生状況<br>- <i>NinJa</i> 2005・2006 より -<br>當間重人 | 40 |
| 11. | <i>NinJa</i> にみる関節リウマチ患者の死因分析（第4報）<br>金子敦史                                   | 44 |
| 12. | 関節リウマチ（RA）におけるTNF阻害療法の<br>骨代謝動態への影響に関する研究<br>佐伯行彦                            | 47 |
| 13. | 関節リウマチ股関節破壊様式と機能再建術に関する研究<br>森 俊仁  | 50 |
| 14. | 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<br>関 敦仁   | 52 |
| 15. | 共同臨床研究支援システムの利用に関する研究<br>當間重人  | 56 |

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）患者に関する種々の情報を収集解析し、その現状や問題点を明らかにすることにある。すなわち薬物治療や整形外科的治療介入による RA 患者の病状や身体機能の改善度、あるいは種々の有害事象の発生状況を調査する目的で全国規模のネットワークを構成し、RA データベースを作成してきたのである。今年度も以下のような解析結果を得ることができた。経年的変化を示すこともできるようになり、このデータベースの有用性は年々高まっていると自負している。以下に解析結果の一部を示す。

- 1) 本邦 RA 患者も高齢化を向かえている。
- 2) RA 患者の疾患活動性を経年的横断的（対象患者が一定ではない）に観測した結果、CRP・DAS28 の改善が確認された。
- 3) 4 年間、連続してデータを収集しえた 1599 人の RA 患者において、DAS28・疼痛関節数・腫脹関節数・患者総合 VAS・医師総合 VAS・血沈・CRP の改善が確認された。しかしながら mHAQ や Class などの身体機能評価指標は徐々に悪化していた。
- 4) 新規承認薬（インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス）の投与症例が急増、金チオリンゴ酸ナトリウムが減少傾向にある。
- 5) 2002 年度の RA 関連整形外科手術頻度は、7.60%（手術件数／総患者数）であったが、2006 年度には 7.11%まで減少していた。
- 6) 2005 年度（761 人、1432 人工関節）、2006 年度（999 人、1902 人工関節）の人工関節予後調査では、年間約 1%に合併症が生じていた。これは本邦初の全国規模の人工関節統計データである。
- 7) RA 患者における結核の SIR（standardized incident ratio：標準化罹患率）は、全 RA 患者 2.96（1.55～4.36）であった。インフリキシマブ、エタネルセプトの各市販後調査から算出した結核の SIR は各々 21.5 と 10.8 であり、リスクが増加していた。
- 8) 2005－2006 年度（9406 患者年）中 172 症例が結核以外の感染症で入院していた。これら感染症のリスクとして抽出できた薬剤はステロイド薬であった。
- 9) RA 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く、消化器系癌が少ないことが示された。
- 10) 本邦における RA 患者の間質性肺炎（ニューモシシティス肺炎を含む）罹患率を多施設共同研究として初めて示すことができた。
- 11) RA 患者の死因統計では、感染症による死亡が最多であったが、生命予後（死亡時平均年齢）の改善とともに死亡原因に占める悪性疾患の増加が認められている。
- 12) TNF 阻害療法は、RA 疾患活動性を低下させると同時に骨代謝への影響も示していた。骨代謝への影響が直接的な作用であるならば、RA 疾患活動性とは別に、骨代謝（骨関節破壊）のみを測定する指標を設定し薬効を評価することも考えられる。
- 13) 人工股関節置換術症例を検討した結果、RA 疾患活動性が股関節破壊の進行に最も影響を与えると考えられたが、また、臼蓋形成不全、骨粗鬆症なども股関節破壊様式に関与すると思われた。
- 14) シリコンインプラントを用いた MP 関節形成術では、洗顔・箸・ファスナー・ホック操作に関する手の機能が改善させるのみならず、外観改善の満足度も高く、有益な治療法と考えられた。
- 15) WEB 上で展開できる共同臨床研究支援システムを構築することができた。現在 6 つの前向き共同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

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) 相模原病院手術部長

関 敦仁

国立成育医療センター整形外科医長

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) 下志津病院副院長

久我芳昭

医療法人若葉会若葉病院整形外科部長

西野仁樹

西野整形外科・リウマチ科院長

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

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

柳田英寿

(独) 宇多野病院リウマチ科医長

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) 善通寺病院副院長

末松栄一

(独) 九州医療センター膠原病内科医長

吉澤 滋

(独) 福岡病院リウマチ科医長

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

潮平芳樹

豊見城中央病院副院長

豊原一作

(独) 沖縄病院整形外科医師

## 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質レベルで解明が進められてきている。それらの標的蛋白質は、いわゆるサイトカインや細胞膜上の受容体であり、あるいは細胞内刺激伝達蛋白である。実際、それらの知見に基づく RA 治療薬として新規治療薬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時、各種薬剤の位置づけについては慎重な検討が必要である。RA の短期的疾患活動性コントロールが期待される一方、その 1) 治療効果の長期的検証、すなわち骨関節破壊阻止 2) 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。他方、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、本邦における 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である。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ようになる。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のである。

## 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。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設置されている統合サーバーを用いている。情報収集は、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による。このシステムは2002年度より稼動しており、参加施設は2007年12月現在30施設である。収集する項目を以下に示す。

### 【収集するデータ】

#### I. 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。

#### II. 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. 一年間の結核発生の有無。
5. 一年間の新規悪性疾患の有無。
6. 一年間の治験への参加状況。
7. 任意の評価日における 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 : modified health assessment questionnaire)、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 分類による 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:

NSAID（非ステロイド系消炎鎮痛薬）内服/坐薬使用の有無。

10.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。

11.DMARD（抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制薬を含む）投与の有無：有の場合は薬剤名、使用量を記載。

12.登録された人工関節の予後調査（生存、再置換、抜去、その他）と生存以外の場合の理由（感染、ゆるみ、骨折、その他）。

### 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、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)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 形式による出力が可能である。

（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

### ①NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築（當間重人）

2002年度から開始されている本データベース（NinJa）の構築を継続することができた。2002年度は2799人分、2003年度は4026人分、2004年度は3878人分、2005年度分は4230人分、そして2006年度は5176人分のデータベースを構築する

ことができた。登録患者数は疫学研究の質を決める第一の要素であり、本研究班協力施設・医師の努力の賜物である。とりあえずの数値目標は6000症例（本邦関節リウマチ患者の1%程度）である。次年度の達成を期待している。

集計結果については、インターネット上（<http://www.ninja-ra.jp>）で公開しており、随時追加更新を行っている。

### ②NinJa にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化－横断的解析－（當間重人）

本分担研究では、登録 RA 患者における疾患活動性あるいは身体機能状況を横断的に把握し、それを経年的に比較することを目的としている。疾患活動性を示す CRP、医師による VAS、DAS28 は経年的に改善していた。ステロイド薬の投与頻度や投与量に関して年度間に差異がないことから、これは標準的 RA 治療の普及や新規治療薬の導入による改善であろうと考えられる。

### ③NinJa にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化－縦断的解析－（松井利浩）

関節リウマチ(RA)治療の最大の目標は、関節破壊を抑制し、身体機能障害の進行を防ぐことにある。近年、疾患活動性評価表の一つである Disease Activity Score (DAS)を低く抑えることが関節破壊抑制に結びつくとの報告が散見されるが、実際の臨床現場における有用性を検討した研究はほとんどない。今回、我々は NinJa(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、RA 患者の疾患活動性、および身体機能の経年的変化を検討するとともに、DAS の変化がそれらに与える影響についても検討した。

2003 年度から 2006 年度までの 4 年間、連続して NinJa のデータを収集しえた 1599 人において、DAS28、疼痛・腫脹関節数(28 関節)、患者疼痛・総合 VAS\*(0-10cm)、医師総合 VAS(0-10cm)、mHAQ(0-3)、ESR(mm/hr)、CRP(mg/dl)、Class(Steinbrocker 分類、1-4)の 4 年間の経時的な変化を比較検討した(\*VAS: Visual Analogue

Scale)。

その結果、DAS28 は 4 年間で 4.24→4.03 へと経時的に減少。同様の傾向は疼痛関節数(5.5→4.6 関節)、腫脹関節数(4.2→3.0 関節)、患者総合 VAS(3.87→3.73)、医師総合 VAS(3.09→2.43)、ESR(43.0→39.9mm/hr)、CRP(1.50→1.04mg/dl)でも認められた。一方で、Class は徐々に進行し(1.99→2.07)、mHAQ も 0.67→0.69 と、軽度ではあるが悪化を認めた。

今回の経時的変化の検討から、臨床的な活動性指標は、DAS28をはじめ全般的に改善傾向を示したにも関わらず、Class、mHAQなどの身体機能評価指標は徐々に悪化する傾向を示した。加齢に伴う変化を考慮しなければならない面もあるため、さらに層別解析などを実施し、身体機能を維持しうるDAS28のscore、改善率などの検討を行っていく必要がある。

#### ④Ninja にみる 2005-6 年度薬物療法の現状 (安田正之)

DMARD 使用患者は 2005/2006 年度各々 83.8/84.2%であった。ステロイド使用患者は 55.6/54.8%であった。DMARD投与の主流は単剤投与であるが、2剤併用が徐々に増加しつつある。MTXがもっとも主要なDMARDとして使用されていることに変わりはない。2004年度より使用が開始されたinfliximabとetanerceptはtacrolimusとともに使用率が急増している。Infliximabは通常使用量よりも高用量のMTXと併用されており、保険適応量の8mg/weekを超えて投与されている症例が15-20%に及んでいる。Etanercept とMTXとの併用は、2005年度34/81 (42.0%)、2006年度 93/200 (46.5%) と約半数でなされている。また、少数ながら、新規生物学的製剤への治験参加が示されている。

#### ⑤Ninja にみる関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術 (税所幸一郎)

手術についてみると、2006年に行われたRA関連整形外科手術は総数が7.11%(手術件数/総患者数)であり、手術種類別にみると、2006年度には

初回人工関節置換術が4.37%、滑膜切除術が0.45%、腱再建術が0.19%、関節形成術が0.81%、固定術が0.29%であった。2002年度と比べると、関節形成術(0.75%)、を除くと、滑膜切除術(1.08%)、人工関節置換術 (4.63%)、固定術(0.22%)、腱再建術(0.39%)は減っており、特に滑膜切除は大幅に減少しており、手術総数でも7.60%から減少していた。

#### ⑥Ninjaにみる関節リウマチ患者の人工関節遅発性合併症の年間発生頻度 (第2報) (金子敦史)

本研究班では 2005 年度から、「人工関節予後調査」という新たな入力項目を設け、その年度以前に挿入された個々の人工関節について、その年次の人工関節の状況(生存、再置換、抜去、その他)、1 年間の有害事象の有無(ゆるみ、感染、周辺骨折、その他)を前向きな検討を開始した。2005 年度は *Ninja* の 10 施設に登録された RA 患者 3501 名のうち、人工関節が挿入されていた 761 名計 1432 人工関節、2006 年度は *Ninja* 全施設の登録 RA 患者 5176 名のうち、999 名、計 1902 人工関節についての情報を集積できた。その結果、2005 年度の遅発性合併症の発生頻度はインプラントのゆるみや UHMWPE 摩耗で再置換が 17 関節 (1.2%) インプラントのゆるみあるも経過観察となっていた関節 14 関節 (1.0%) 人工関節感染 8 関節 (0.6%) 人工関節周辺骨折 1 関節 (0.1%) であった。また、2006 年度の遅発性合併症の発生頻度はインプラントのゆるみや UHMWPE 摩耗で再置換が 16 関節 (0.8%)、インプラントのゆるみがあるも経過観察となっていた関節 23 関節 (1.2%) 人工関節感染 10 関節 (0.6%) 人工関節周辺骨折 3 関節 (0.1%) であった。各年度とも、それぞれの合併症の発生頻度はいずれも 1% 前後であり、予想されるよりも発生頻度は低かった。

#### ⑦Ninja にみる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 (第2報) (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) を利用して、RA 患者における結核罹患率を前向き調査した。2003～2006 年度登録 RA 患者数 17312 例中、17 例に結核が発症し、内 1 例は生物学的製剤インフリキシマブ (IFX) 導入 10 週後であった。RA 患者における結核の SIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率) は、男性 RA 患者 2.40 (95%信頼区間: 0.05～4.75)、女性 RA 患者 4.85 (2.21～7.48)、全 RA 患者 2.96 (1.55～4.36) であった。IFX 5000 例、エタネルセプト (ETN) 7091 例の各市販後調査から算出した結核の SIR は各々 21.5 と 10.8 で、生物学的製剤非投与 RA 患者に比しそれぞれ 7.68 倍と 3.86 倍に増加したことが判明した。

#### ⑧NinJa にみる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 (第 2 報) (金子敦史)

生物学的製剤が一部の症例に導入が始まった RA 患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、薬物との因果関係を含め検討した。対象は 2005、2006 年度に登録された RA 患者のうち、感染症関連入院 (結核を除く) と登録された 172 例である。感染症の内容は呼吸器系 (肺炎など) が 88 例、皮膚科系 (帯状疱疹、脂肪織炎など) が 28 例、消化器系 (胃腸炎、胆嚢炎など) 19 例、尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎など) 15 例、骨関節系 (化膿性関節炎、人工関節感染など) 13 例、歯科口腔内感染 3 例、原因不明の敗血症 4 例であった。大部分は抗菌薬、抗ウイルス薬などの保存的加療で軽快したが、最終的な転帰が死亡となった症例が 11 例あった。内訳は MRSA の化膿性関節炎骨髄炎が 3 例、肺炎呼吸不全が 3 例、原因不明の敗血症が 2 例、であった。感染症全体の中では

呼吸器系の感染症 (肺炎、気管支炎など) は健康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、一部の骨関節感染、既存の肺疾患を有する呼吸器感染症は予後不良であった。

#### ⑨NinJa にみる 2003-2006 年度における悪性疾患の発生状況 (千葉実行)

2003 年度から 2006 年度にかけて合計 117 例 (男性 44 例、女性 73 例) の悪性疾患の新規発症が認められた。悪性疾患全体について標準化罹患比 (SIR) を求めると男性 SIR1.07、女性 SIR0.85 と一般人口における罹患率と差異を認めないが、男女合わせると SIR0.76 (95%CI 0.62-0.90) と有意に悪性疾患のリスクが減少していた。次に各悪性疾患について SIR を算出すると、胃癌全体 (SIR0.59 95%CI 0.32-0.87) ・女性の結腸癌 (SIR0.09 95%CI 0.00-0.26) ・結腸癌全体 (SIR0.27 95%CI 0.03-0.50) ・女性の直腸癌 (SIR0.40 95%CI 0.00-0.95) ・直腸癌全体 (SIR0.51 95%CI 0.06-0.95) において悪性疾患のリスクが有意に低く、一方悪性リンパ腫全体において SIR3.10 (95%CI: 1.27-4.93) と有意に高いことが判明した。

#### ⑩NinJa にみる関節リウマチ患者の間質性肺炎発症率 (當間重人)

2005～2006年度の9406人年中35件 (35症例: 0.37%) の間質性肺炎が発症していた。内訳は男性RA11症例 (男性RA患者人年中0.65%)、女性RA24症例 (女性RA患者人年中0.31%) であり、男性RA患者に「間質性肺炎」発症リスクが高かった。平均年齢66.2歳 (男64.0: 48-75、女67.0: 48-84)、原因はRA肺13例、薬剤性8例、ニューモシスティス肺炎5例、合併してきた皮膚筋炎 (オーバーラップ症候群) 1例、細菌性 (抗生薬に反応) 1例、不明7例であった。転帰は、「治癒・軽快」が28症例 (1症例はHOT導入)、「死亡」が7症例であった。主治医の判断による発症原因別にみた死亡率は、RA肺3/13 (23.1%)、ニューモシスティス肺炎2/5 (40.0%)、不明2/7 (28.6%) であった。

#### ⑪NinJa にみる関節リウマチ患者の死因分析(第4報)(金子敦史)

NinJa を利用して最近 2 年間に集積した、関節リウマチ(以下 RA)の死因分析を報告する。対象は 2005 年 2006 年度に 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 59 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1~3 報で述べたと過去の報告と比較検討した。結果、平均死亡時年齢  $71.5 \pm 8.2$  歳で過去の報告に比べ高齢化が進んでいた。死因は悪性腫瘍が 13 例(生物学的製剤使用例なし)、感染症が 11 例、間質性肺障害など呼吸器疾患が 9 例、心不全など循環器疾患が 9 例、腎不全(腎アミロイドーシスを含む)、消化器疾患が各 3 例、脳血管障害 2 例、その他 7 例であった。報告が進むにつれ、平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後はさらに改善していることが示唆された。死因は長年、感染症が第 1 位であったが初めて悪性腫瘍が第 1 位となった。腎毒性の薬剤の影響や腎アミロイドーシスにより 90 年代に多かった腎不全による死亡は最近では減少傾向にあったが、その一方で間質性肺障害などの呼吸不全が増加傾向にあり、対策が急がれる。また、最近増加傾向にある生物学的製剤使用歴を有した死亡症例は 2006 年度現在、報告されていなかった。

#### ⑫関節リウマチ(RA)における TNF 阻害療法の骨代謝動態への影響に関する研究(佐伯行彦)

RA における TNF 阻害療法の骨代謝動態に与える影響を明らかにするため、骨代謝マーカーと骨密度を TNF 阻害療法後経時的に測定し検討した。治療開始後 CRP は速やかに低下し、2 週間後から 1 年後まで低値を維持した。一方 MMP-3 は治療後緩やかに低下し、半年(22 週)以降 1 年後まで有意に低下を認めた ( $p < 0.05$ )。治療開始後 10 週後の BAP、OC 値は有意に上昇し( $p < 0.05$ )、治療開始後 18 週後血中 NTX、尿中 DPD は低下した ( $p < 0.05$ )。これらの結果は 1 年後において

も認められた。

#### ⑬関節リウマチ股関節破壊様式と機能再建術に関する研究(森 俊仁)

2000~2004 年 NHO 相模原病院整形外科における人工股関節全置換術 RA 症例 87 例を対象として、関節リウマチによる股関節破壊の原因解明、さらに機能再建術の方法と手術成績を検討した。股関節破壊様式をみると、関節列隙狭小化型(Joint space narrowing type) 33%、骨頭圧壊型(Collapse type) 37% が最も多いが、臼底突出型(Protrusion type) 16%、臼蓋上方破壊型(Upper destruction type) 5%、急速破壊型(RDC like type) 9% などの破壊様式もみられた。リウマチ疾患活動性が股関節破壊の進行に最も影響を与えたと考えられた。また、臼蓋形成不全、骨粗鬆症などが股関節破壊様式に関与すると思われた。人工股関節全置換術では、臼蓋側ソケットは全例セメントレスにて固定、臼蓋骨欠損症例には骨移植を要した。術後 3 年~7 年の経過観察で骨移植例は移植骨の生着を認め、臼蓋側ソケットの弛みはなかった。

#### ⑭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

リウマチ性手指変形に対する手指の機能改善を目的としてインプラントを用いた関節形成術の手術前後で改善する動作や機能に関して調査を行った。シリコンインプラントを用いた MP 関節形成術では、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。外観改善の満足度も高く、有益な治療法と考える。

#### ⑮関節リウマチに関する共同臨床研究支援システムの開発とその利用(當間重人)

作成した共同臨床研究支援システムを利用して 6 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に基づく結果の一部である。これらの結果について考察する。

- 1) 本邦 RA 患者も高齢化を迎えている。
- 2) RA 患者の疾患活動性を経年的横断的（対象患者が一定ではない）に観測した結果、CRP・DAS28 の改善が確認された。併用ステロイド薬の投与頻度や投与量に経年的変化がみられないことから、抗リウマチ薬を中心とした標準的 RA 治療の定着、新規抗リウマチ薬の登場、などがその理由と考えられる。
- 3) 2003－2006 年度の 4 年間、連続してデータを収集しえた 1599 人の RA 患者において、DAS28・疼痛関節数・腫脹関節数・患者総合 VAS・医師総合 VAS・血沈・CRP の改善が確認された。しかしながら mHAQ や Class（Steinbrocker 分類）などの身体機能評価指標は徐々に悪化していた。加齢による影響もあろうが、残存する疾患活動性のさらなる鎮圧が必要と考えられる。
- 4) 投与抗リウマチ薬としては、メトトレキサート、ブシラミン、サラゾスルファピリジンが多く用いられているが、ここ数年新規承認薬（インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス）が急増、金チオリンゴ酸ナトリウムが減少傾向にある。
- 5) 2002 年度の RA 関連整形外科手術頻度は、7.60%（手術件数／総患者数）であったが、2006 年度には 7.11%まで減少していた。手術件数の減少は好ましい傾向であるが、現在そしてこれからの薬物療法の実力がどこまで貢献できるのか観測を継続する必要がある。
- 6) 2005 年度（761 人、1432 人工関節）、2006 年度（999 人、1902 人工関節）の人工関節予後調査では、年間約 1%に合併症が生じていた。これは本邦初の全国規模の人工関節統計データであるが、今後は人工関節置換術後経過時間も加味した予後調査を行う必要がある。
- 7) RA 患者における結核の SIR（standardized incident ratio：標準化罹患率）は、男性 RA 患者 2.40（95%信頼区間：0.05～4.75）、女性 RA 患者 4.85（2.21～7.48）、全 RA 患者 2.96（1.55～4.36）であった。インフリキシマブ 5000 例、エタネルセプト 7091 例の各市販後調査から算出した結核の SIR は各々 21.5 と 10.8 で、生物学的製剤非投与 RA 患者に比しそれぞれ 7.68 倍と 3.86 倍に増加したことが判明した。結核発症予防策による改善がみられているようであるが、市販後調査は終了しているため今後の計測を続けていく必要がある。
- 8) 2005－2006 年度（9406 患者年）中 172 症例が結核以外の感染症で入院していた。これら感染症のリスクとして抽出できた薬剤がステロイド薬であったことは、投与量を減らす、必要最小量にとどめる努力の重要性をあらためて示している。
- 9) RA 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く、消化器系癌が少ないことが示された。悪性リンパ腫の発生に RA の疾患活動性が影響している可能性が示されていることから、強力な抗リウマチ薬の登場が悪性リンパ腫の発生状況に影響を及ぼすのかどうか、注目されるところである。
- 10) 本邦における RA 患者の間質性肺炎（ニューモシシテリス肺炎を含む）罹患率を多施設共同研究として初めて示すことができた。
- 11) RA 患者の死因統計では、感染症による死亡が最多であったが、生命予後（死亡時平均年齢）の改善とともに死亡原因に占める悪性疾患の増加が認められている。しかしながら死亡時平均年齢は、日本人平均寿命に比較してまだ若い。
- 12) TNF 阻害療法は、RA 疾患活動性を低下させると同時に骨代謝への影響も示していた。骨代謝への影響が直接的な作用であるならば、

RA 疾患活動性とは別に、骨代謝（骨関節破壊）のみを測定する指標を設定し薬効を評価することも考えられる。

- 13) 人工股関節置換術症例を検討した結果、関節リウマチの疾患活動性が股関節破壊の進行に最も影響を与えると考えられたが、また、臼蓋形成不全、骨粗鬆症なども股関節破壊様式に関与すると思われた。
- 14) 関節リウマチにおける手指変形や機能障害に対する手術療法は、発展途上にある。シリコンインプラントを用いた MP 関節形成術では、洗顔・箸・ファスナー・ホック操作に関する手の機能が改善させるのみならず、外観改善の満足度も高く、有益な治療法と考えられた。今後追跡調査が必要であろう。

#### E. 結論

2002 年度から開始継続されている本疫学研究も 6 年目を終了することになった。この間、全国規模の多施設共同 RA データベースが途切れることなく構築されてきたことは大きな成果である。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。

本研究によりこれまでに明らかとなった問題を列挙する。①RA 患者の生命予後が改善しつつあるとは言え、未だ日本国民の平均寿命より 10 数年短い。②理想的寛解状態とされる患者は 15% 程に留まっている。③結核等感染症合併が多く、かつ感染症が主たる死亡原因となっている。④悪性リンパ腫の合併発症率が高い。⑤新規抗リウマチ薬を含め治療抵抗性を示す患者も多い。⑥不可逆的関節障害を有する患者においては薬物治療の効果が少ない。そして今後さらに問題となるであろう⑦強力ながら高価な抗リウマチ薬による

医療財政への圧迫。などである。

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、治療法検証、及び有害事象の測定に極めて有用性の高いデータベースである。

2008 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. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1221-6.
- 2) Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H, Tohma S. Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;36(1):64-7.
- 3) 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 sera from patients with systemic sclerosis: complement C3f-des-arginine, detected predominantly in systemic sclerosis sera, enhances proliferation of vascular endothelial cells. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2018-30.
- 4) Tohma S. Induction of malignant neoplasm. *Nippon Rinsho*. 2007

Jul;65(7):1321-6.

- 5) Itoh Y, Takeshita Y, Ozawa Y, Tohma S, Umemura S. A case report of leukocytapheresis for refractory leg ulcers complicated with rheumatoid arthritis. Ther Apher Dial. 2006 Oct;10(5):419-24.
- 6) 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 Dec;33(12):2416-24.
- 7) Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2390-7.
- 8) 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.
- 9) Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. Mod Rheumatol. 2006;16(2):75-6.

## 2.学会発表

- 1) 千葉実行、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2003-2004年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 第51回日本リウマチ学会総会 2007.4.26 横浜
- 2) 千葉実行、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2003-2005年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 千葉実行、當間重人、iR-net. 第61回国立病院総合医学会 2007.11.16 名古屋

- 3) 島田浩太、松井利浩、當間重人. DAS28でみた関節リウマチ疾患活動性の季節性推移(第3報)～関東地方での検討～. 第72回日本温泉気候物理医学会学術集会 2007.5.18 箱根
- 4) 當間重人 関節リウマチ治療における病診連携の意義 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 2007.7.19 相模原
- 5) 當間重人 レミケード投与中の有害事象 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 2007.7.19 相模原
- 6) 當間重人 エンブレル投与中の有害事象 當間重人 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 2007.7.19 相模原
- 7) 松井利浩、島田浩太、道下和也、中山久徳、當間重人 iR-net参加施設における関節リウマチ診療の現状～内科と整形外科の連携を中心に～ 第61回国立病院総合医学会 2007.11.16 名古屋
- 8) 當間重人 *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) 第61回国立病院総合医学会 2007.11.16 名古屋

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

|        |    |
|--------|----|
| 特許取得   | なし |
| 実用新案登録 | なし |
| その他    | なし |

## NinJa（National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）の構築

分担研究者 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：2002年度から開始されている本データベース（NinJa）の構築を継続することができた。2002年度は2799人分、2003年度は4026人分、2004年度は3878人分、2005年度分は4230人分、そして2006年度は5176人分のデータベースを構築することができた。登録患者数は疫学研究的の質を決める第一の要素であり、本研究班協力施設・医師の努力の賜物である。とりあえずの数値目標は6000症例（本邦関節リウマチ患者の1%程度）である。次年度の達成を期待している。

### A. 研究目的

2002年、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)の構築が開始された。当初は4施設からの患者データ収集であったが、2007年12月現在、参加施設は30と増加している。登録患者数は疫学研究において、その質を高める重要な因子である。本研究では登録患者数の確保を第一の目標としている。現時点での目標数は6000症例である。

### B. 方法

現在、北海道から沖縄まで30施設が参加している。国立病院機構施設においては各施設に専用端末を配置、国立病院機構相模原病院に設置した統合サーバと専用回線にて接続することにより、セキュリティの高い方法で情報の収集を行うことができている。一部施設は非接続となっているため、各種電子媒体あるいは紙ベースで情報を収集した。いずれの方式でも収集情報が患者個人情報とならないように配慮した。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なっている。

### C. 結果

2002年度は2799人分、2003年度は4026人分、2004年度は3878人分、2005年度分は4230人分、そして2006年度は5176人分のデータベースを構築することができた（図1）。

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、2006年度1:4.5と年度を重ねるごとに男性の比率が高くなっていった（図2）。

集計結果については、インターネット上（[tp://www.ninja-ra.jp](http://www.ninja-ra.jp)）で公開しており、随時追加更新を行っている。

図1

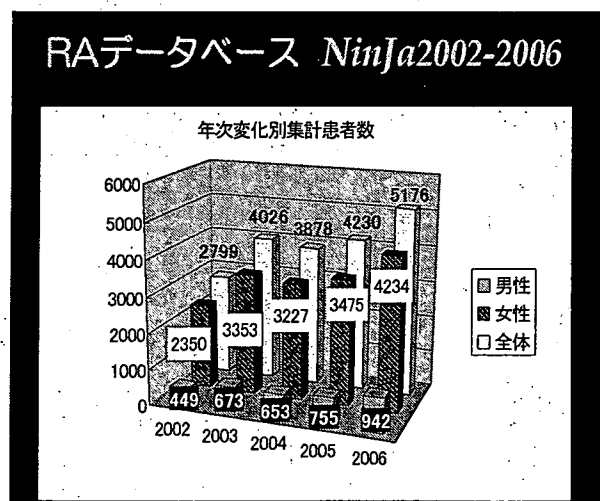


図 2

| Ninja登録RA患者：平均年齢±標準偏差の変遷 |    |          |          |
|--------------------------|----|----------|----------|
|                          |    | 平均年齢 (才) | 標準偏差 (才) |
| 2002年度                   | 男  | 63.7     | —        |
|                          | 女  | 59.9     | —        |
|                          | 全体 | 60.5     | —        |
| 2003年度                   | 男  | 63.5     | ±18.6    |
|                          | 女  | 60.4     | ±11.6    |
|                          | 全体 | 61.0     | ±13.1    |
| 2004年度                   | 男  | 60.9     | ±11.7    |
|                          | 女  | 60.5     | ±11.7    |
|                          | 全体 | 60.9     | ±11.7    |
| 2005年度                   | 男  | 63.2     | ±11.8    |
|                          | 女  | 60.8     | ±12.3    |
|                          | 全体 | 61.2     | ±12.3    |
| 2006年度                   | 男  | 63.4     | ±11.9    |
|                          | 女  | 61.4     | ±12.2    |
|                          | 全体 | 61.8     | ±12.2    |

#### D. 考察

登録 RA 患者数が 4000～5000 症例という高い数値で維持できていることは、参加施設協力医師のモチベーションが高い水準で維持されていることを示すものである。今後ともこのモチベーションを維持できるようなネットワーク研究を継続するための研究体制のシステム化が必須であ

ると考える。経年的に男性 RA 患者の比率が増加している理由としては、国立病院機構（土日は休診）以外の施設が、本研究班に参加してきたという背景が関係しているのかも知れない。

#### E. 結語

本研究班参加施設・医師の地道な努力継続により本邦 RA 患者疫学研究が確実に推進され続けている。

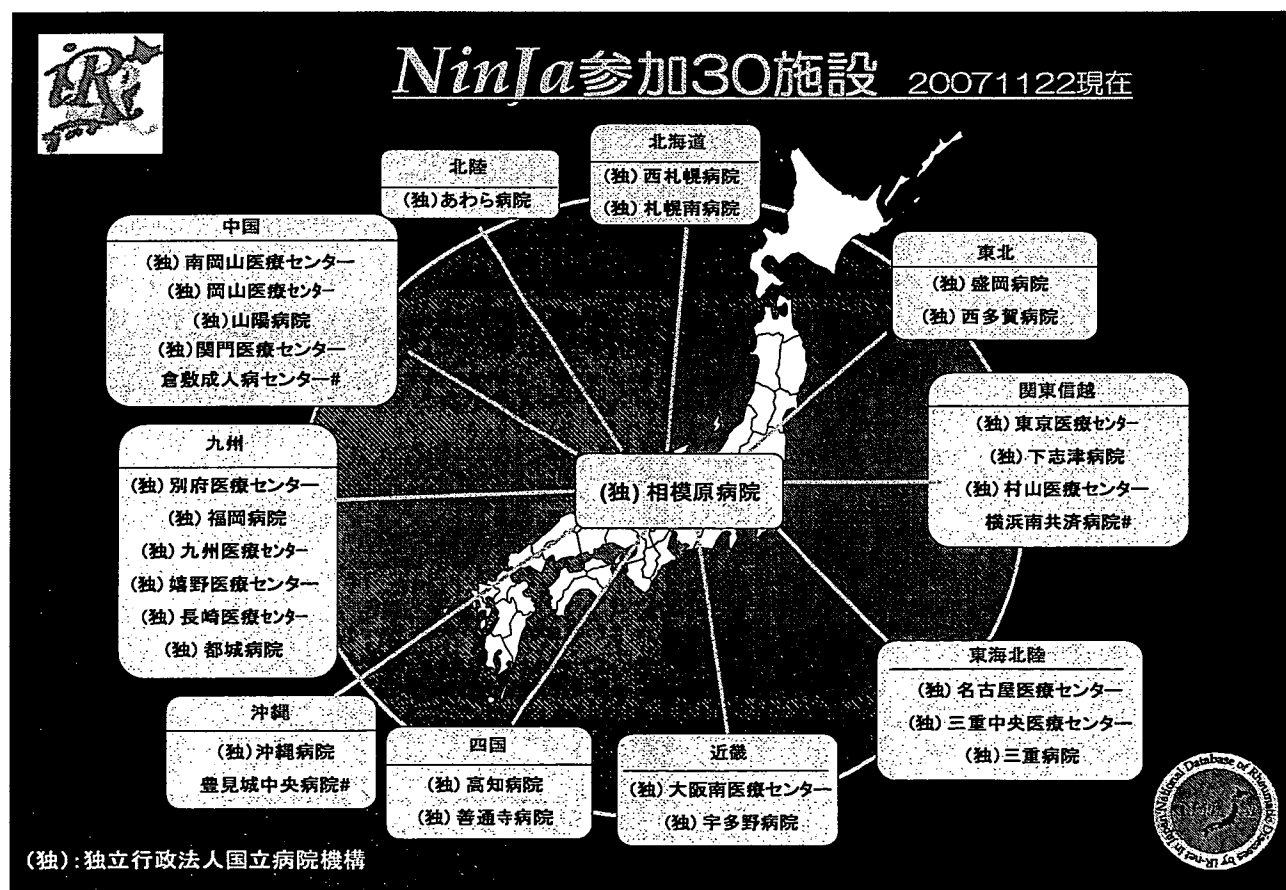
#### F. 健康危険情報

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



# NinJa にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化（横断的解析）

分担研究者 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：2002年度から開始されている本データベース（NinJa）の構築を継続することができた。2002年度は2799人分、2003年度は4026人分、2004年度は3878人分、2005年度分は4230人分、そして2006年度は5176人分のデータベースを構築することができた。登録患者数は疫学研究的の質を決める第一の要素であり、本研究班協力施設・医師の努力の賜物である。単年度における努力目標は6000症例（本邦関節リウマチ患者の約1%）であり、次年度の達成を期待している。本分担研究では、登録RA患者における疾患活動性あるいは身体機能状況を横断的に把握し、それを経年的に比較することを目的としている。疾患活動性を示すCRP、医師によるVAS、DAS28は経年的に改善していた。ステロイド薬の投与頻度や投与量に関して年度間に差異がないことから、これは標準的RA治療の普及や新規治療薬の導入による改善であろうと考えられる。

## 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年度から関節リウマチ（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2006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的としている。

## B. 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（2002－2006年度）を年度間で比較検討し、その変遷を解析した。

## C. 結果

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、年度間に有意な差異は認められなかった（図1）。また患者疼痛VAS・総合VASに関しても明確な変化は認められなかった（図2、3）。

図1

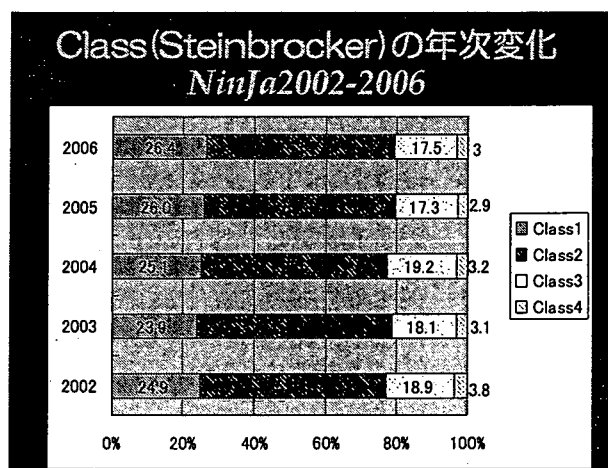


図2

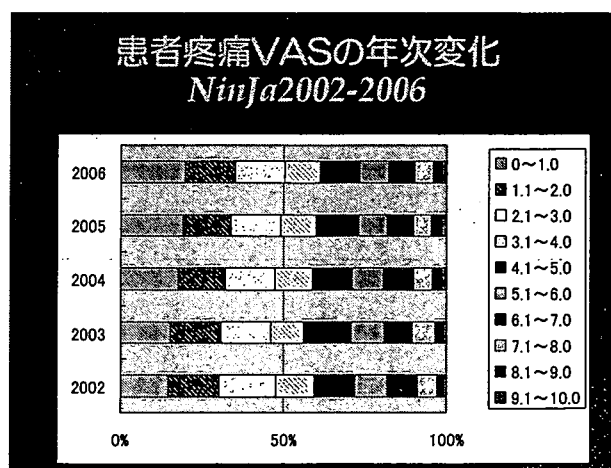


図 3

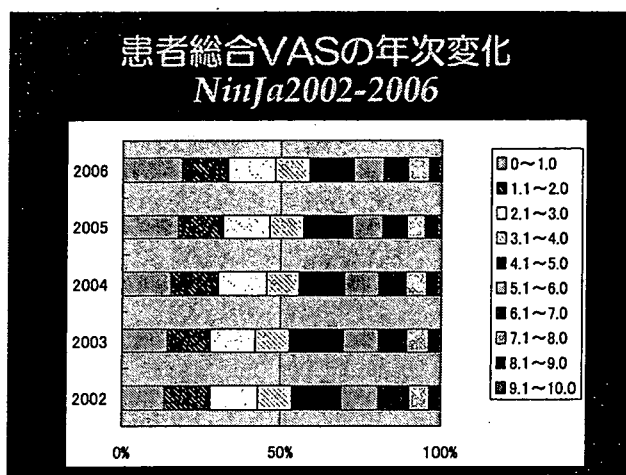


図 6

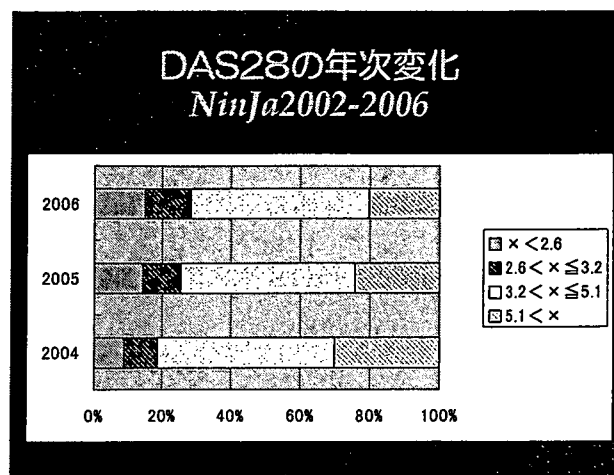
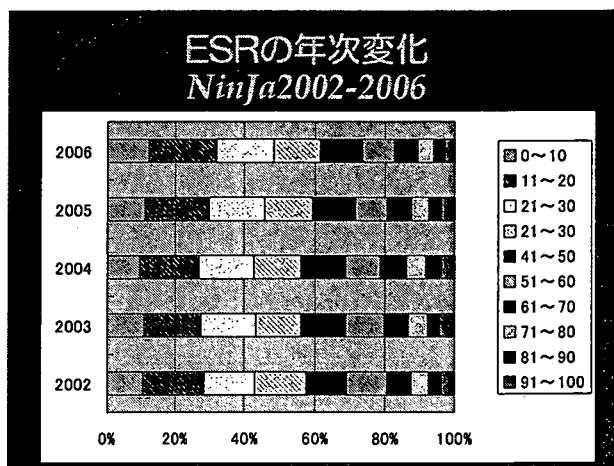


図 7



しかしながら、医師による疾患活動性評価は経年的に改善しており（図 4）、客観的疾患活動性指標であるCRP値（図 5）やDAS28（図 6）も経年的に改善していた。しかしながらDAS28のコンポーネントである血沈に関しては年度間に有意な変化は認められなかった（図 7）。

図 4

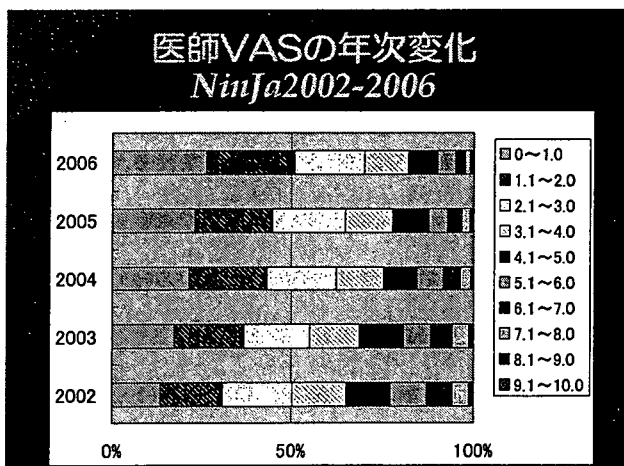
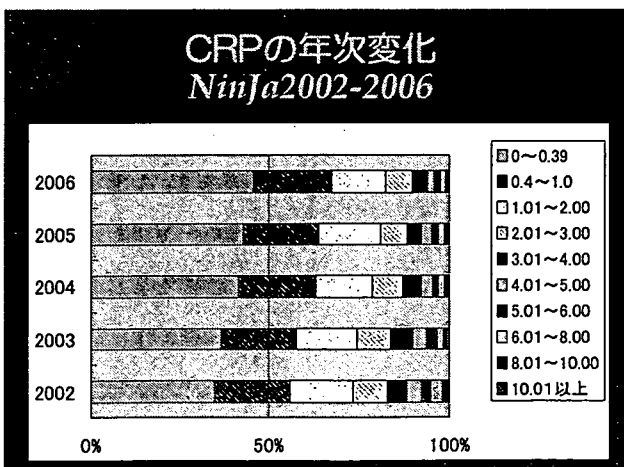


図 5



#### D. 考察

Steinbrocker 分類のような大まかな評価においては有意な改善が見出せなかったが、CRP・DAS28 において経年的改善が観測できたことは少なからず驚きであった。5 年間という比較的短期間に疾患活動性の改善がもたらされている事実は、何によるものであろうか？ 標準的抗リウマチ薬とされるメトトレキサートの投与頻度が増加している。本邦においても生物学的製剤など有力な抗リウマチ薬が 2003 年度から登場している。などの理由が考えられるところである。CRP と血沈の動向が一致していない事実は重要である。血沈は炎症以外の影響を受けることがあるためであろうと考えている。高ガンマグロブリン血症、加齢などである。DAS28 (ESR) より DAS28 (CRP) の方がより正確かも知れない。一方、医師による総合 VAS 改善に関する解釈は、慎重で

なければならない。医師 VAS の定義から明らか  
なように、「医師は経験を積む（重症患者を診る）  
ほど、必然的に同じ疾患活動性を低く評価するこ  
とになる」からである。

#### E. 結語

*NinJa* 登録 RA 患者の疾患活動性は経年的に  
改善していた。これだけ短期間に改善がもたらさ  
れている理由は明確ではないが、標準治療の普及  
および生物学的製剤等新規抗リウマチ薬の承認  
が関与しているのかも知れない。

#### 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 |

## NinJa にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化（縦断的解析）

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 医長

研究要旨：関節リウマチ(RA)治療の最大の目標は、関節破壊を抑制し、身体機能障害の進行を防ぐことにある。近年、疾患活動性評価表の一つである Disease Activity Score (DAS)を低く抑えることが関節破壊抑制に結びつくとの報告が散見されるが、実際の臨床現場における有用性を検討した研究はほとんどない。今回、我々は *NinJa*(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、RA 患者の疾患活動性、および身体機能の経年的変化を検討するとともに、DAS の変化がそれらに与える影響についても検討した。2003 年度から 2006 年度までの 4 年間、連続して *NinJa* のデータを収集しえた 1599 人において、DAS28、疼痛・腫脹関節数(28 関節)、患者疼痛・総合 VAS\*(0-10cm)、医師総合 VAS(0-10cm)、mHAQ(0-3)、ESR(mm/hr)、CRP(mg/dl)、Class(Steinbrocker 分類、1-4)の 4 年間の経時的な変化を比較検討した(\*VAS: Visual Analogue Scale)。

その結果、DAS28 は 4 年間で 4.24→4.03 へと経時的に減少。同様の傾向は疼痛関節数(5.5→4.6 関節)、腫脹関節数(4.2→3.0 関節)、患者総合 VAS(3.87→3.73)、医師総合 VAS(3.09→2.43)、ESR(43.0→39.9mm/hr)、CRP(1.50→1.04mg/dl)でも認められた。一方で、Class は徐々に進行し(1.99→2.07)、mHAQ も 0.67→0.69 と、軽度ではあるが悪化を認めた。

今回の経時的変化の検討から、臨床的な活動性指標は、DAS28 をはじめ全般的に改善傾向を示したにも関わらず、Class、mHAQ などの身体機能評価指標は徐々に悪化する傾向を示した。加齢に伴う変化を考慮しなければならない面もあるため、さらに層別解析などを実施し、身体機能を維持しうる DAS28 の score、改善率などの検討を行っていく必要がある。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は慢性炎症性疾患であり、経時的に関節破壊、身体機能障害が進行していく。治療の目標としては、いかに疾患活動性を低下させ、関節破壊、身体機能障害を抑制するかが重要となるが、RA の場合、一つの変数ではその疾患活動性を評価できない。最近、DAS28 をはじめとする複合的な疾患活動性評価指標が登場し、新規薬剤の治療効果判定のみでなく、日常診療における疾患活動性の評価にも用いられるようになってきているが、種々の治験のデータをみると、DAS28 を低く抑えれば、関節破壊を抑制でき、身体機能も維持できるとする結果も得られている。これが、治験という特殊な条件の下で成り立っているのか、日常診療においても同様のことがいえるのか、検討する余地があると思われる。

本研究では、*NinJa* のデータを利用し、実際の RA 患者の関節破壊、身体機能障害が経年的にどのように進行していくのかを観察するとともに、DAS28 の改善がそれらを抑制しうるものなのかを検討した。

### B. 研究方法

*NinJa* で 2003 年度から 2006 年度の 4 年間連続してデータの収集を行えた 1599 名のデータを用い、DAS28、疼痛関節数(28 関節)、腫脹関節数(28 関節)、患者疼痛 VAS\*(0-10cm)、患者総合 VAS(0-10cm)、医師総合 VAS(0-10cm)、mHAQ(0-3)、ESR(mm/hr)、CRP(mg/dl)、Class(Steinbrocker 分類、1-4)の 4 年間の経時的な変化を比較検討した(\*VAS: Visual Analogue Scale)。

患者背景: 1599 人(2003 年度データ収集時の平均年齢:  $59.5 \pm 11.2$  歳、同罹病期間:  $12.9 \pm 10.5$  年)うち、女性 1360 人( $59.1 \pm 11.9$  歳、 $13.4 \pm 10.5$  年)、男性 239 人( $61.3 \pm 11.1$  歳、 $10.3 \pm 9.9$  年)

### C. 研究結果

DAS28 は 4 年間で  $4.24 \rightarrow 4.03$  へと経時的に減少した。同様な傾向は疼痛関節数( $5.5 \rightarrow 4.6$  関節)、腫脹関節数( $4.2 \rightarrow 3.0$  関節)、患者総合 VAS( $3.87 \rightarrow 3.73$ )、医師総合 VAS( $3.09 \rightarrow 2.43$ )、ESR( $43.0 \rightarrow 39.9$  mm/hr)、CRP( $1.50 \rightarrow 1.04$  mg/dl)でも認められた。一方で、Class は徐々に進行し、 $1.99 \rightarrow 2.07$  へ悪化を認めた。mHAQ も  $0.67 \rightarrow 0.69$  と、軽度ではあるが悪化を認めた(表 1、図 1、2 を参照)。

### D. 考察

経時的变化の検討から、臨床的な活動性指標は、DAS28をはじめ全般的に改善傾向を示したにも関わらず、Class、mHAQなどの身体機能評価指標は徐々に悪化する傾向を示した。これは、現在の治療によっても経年的にDAS28の改善は得られているものの、それが必ずしも身体機能の悪化を抑制できていない可能性を示唆しているとも考えられる。その原因としては、DAS28の低下はあるものの、DAS28は low activity の基準(DAS28 $<3.2$ )を満たすまでに至っていないことなどが考えられる。また、平均年齢が60歳を超える集団での解析でもあり、加齢に伴う身体機能の自然増悪分が考慮されていないことも影響しているかもしれない。同じ集団での経年変化調査をさらに進めるとともに、症例を増やして層別解析を実施し、身体機能を維持しうるDAS28のscore、改善率などの検討を行っていく必要がある。

### E. 結論

NinJa の 4 年間の追跡結果から、DAS28 は経年的に改善がみられるものの、mHAQ、Class は徐々に悪化する傾向が確認された。現在の治療内容では、関節破壊、身体機能の悪化は抑え切れていない可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1221-6.
- 2) Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, et al. Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2007 Jan-Feb;36(1):64-7.
- 3) Xiang Y, Matsui T, Matsuo K, Shimada K, Tohma S, et al. Comprehensive investigation of disease-specific short peptides in sera from patients with systemic sclerosis: complement C3f-des-arginine, detected predominantly in systemic sclerosis sera, enhances proliferation of vascular endothelial cells. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):2018-30.
- 4) Matsui T, Ohsumi K, Ozawa N, Shimada K, Sumitomo S, et al. CD64 on neutrophils is a sensitive and specific marker for detection of infection in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2416-24.
- 5) Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2390-7.
- 6) 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.
- 7) Tanaka Y, Nakamura M, Matsui T, Iizuka