

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17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 當 間 重 人

平成20(2008)年4月

目 次

【総合研究報告】

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

第1章 本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための 多施設共同データベース構築

1. *NinJa*

(National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築 —— 11
當間重人

第2章 本邦関節リウマチ患者の疾患活動性評価・身体機能評価に関する 調査報告

1. 関節リウマチ患者の機能障害の実態に関する研究 —— 14
森 俊仁

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 —— 18
(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 —— 21
(縦断的解析)
松井利浩

4. *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 —— 24
松井利浩

第3章 本邦関節リウマチ患者に対する薬物治療の変遷

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 —— 30
安田正之

2. <i>NinJa</i> を利用した関節リウマチ患者の MTX の使用状況の検討	32
金子敦史	
3. <i>NinJa</i> にみる 2005-6 年度薬物療法の現状	36
安田正之	

第 4 章 本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療介入の変遷

1. 関節リウマチに対する人工関節に関する研究	39
久我芳昭	
2. 関節リウマチの機能障害防止に関する研究	40
久我芳昭	
3. 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—	42
金子敦史	
4. <i>NinJa</i> にみる関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術	45
税所幸一郎	

第 5 章 本邦関節リウマチ患者における有害事象・死因に関する研究

1. <i>NinJa</i> 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)	49
金子敦史	
2. <i>NinJa</i> 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)	52
吉永泰彦	
3. <i>NinJa</i> 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)	55
金子敦史	

4. <i>NinJa</i> にみる 2003-2006 年度における悪性疾患の発生状況	58
千葉実行	
5. <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	61
- <i>NinJa</i> 2005・2006 より -	
當間重人	
6. <i>NinJa</i> にみる関節リウマチ患者の死因分析 (第 4 報)	65
金子敦史	

第 6 章 単施設による関節リウマチに関する臨床研究

1. 抗 C C P 抗体の関節リウマチ発症予測に関する前向き研究	69
佐伯行彦	
2. 関節リウマチ (RA) における T N F 阻害療法の	74
骨代謝動態への影響に関する研究	
佐伯行彦	
3. 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	76
森 俊仁	
4. 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	78
関 敦仁	

第 7 章 多施設共同臨床研究支援システムの開発および利用に関する研究

1. 共同臨床研究支援システムの利用に関する研究	83
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の治療介入による 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把握するため、全国規模のネットワークを構築し RA データベースを作成し続けている。その意義はどこにあるのだろうか？ 私はこう考えている。関節リウマチという疾患は、①相変わらず慢性疾患であり、②完全に関節炎を鎮圧することは困難なことが多い疾患であり、③結局、関節破壊・変形・機能障害が進行してしまうことの多い疾患であり、④強力かつ高価な薬剤を持っても封じ込めることが困難な疾患であり、⑤種々の有害事象（副作用）が高頻度で発生する疾患である・・・これが日常診療からの実感である。生物学的製剤等新規参入薬により RA 診療が大きく様変わりすると考えられている。確かに既存の治療法では対応できない症例が新規薬剤により救われたことも多いであろう。しかしながら、新規治療薬をもってしてもコントロールが困難な RA 症例も決して少なくないはずである（高価ゆえ投与が困難な場合も含む）。それゆえ、さらなる新規抗リウマチ薬の開発が行われているわけである。これは本研究を介しての実感である。本邦における RA 診療に問題がある以上、本研究の意義も存在するのである。とは言うものの、このように地道な臨床疫学研究を長きに亘って継続することはなかなか大変である。2008 年度以降も本疫学研究は継続することとなったが、RA 患者・家族・研究班構成員・国民・国、全体が納得できる結果をまとめたいと思う。

3 年間の研究期間で収集された RA 情報から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。

- 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) メトトレキサート（MTX）投与量が 8mg/週の患者群と 8mg 超/週の患者群では、8mg 超/週の患者群の方が疾患活動性は低かった。RA 治療の標準薬とされるメトトレキサート（MTX）の用量見直しが必要である。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。

- 9) 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。
- 10) 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。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 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。
- 14) 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。
- 15) 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。
- 16) 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

竹内理恵

（独）西札幌病院リウマチ科医師

宮城 登

（独）西札幌病院整形外科医長

藤田正樹

（独）札幌南病院整形外科医長

新納 伸彦

（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

千葉裕子

（独）盛岡病院リウマチ科医師

水野恵子

（独）盛岡病院リウマチ科医師

末石 眞

（独）下志津病院副院長

杉山隆夫

（独）下志津病院臨床研究部長

杉本豊彦

（独）下志津病院内科医師

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

塚本正美

(独) 名古屋医療センター整形外科リウマチ科医長

佐藤智太郎

(独) 名古屋医療センター整形外科リウマチ科医長

来田大平

(独) 名古屋医療センター整形外科リウマチ科医師

杉下英樹

(独) 名古屋医療センター整形外科リウマチ科医師

齋藤究

(独) 名古屋医療センター整形外科リウマチ科医師

片山雅夫

(独) 名古屋医療センター膠原病内科医長

峯村信嘉

(独) 名古屋医療センター膠原病内科医師

石原銀太郎

米田病院整形外科医師

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

大島至郎

(独) 大阪南医療センター免疫異常疾患研究室長

松下正人

(独) 大阪南医療センターリウマチ科医長

田中枝里子

(独) 大阪南医療センターリウマチ科医師

中原進之介

(独) 岡山医療センター診療部長

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

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

井上 智人

(独) 善通寺病院整形外科医師

平野 拓志

(独) 善通寺病院整形外科医師

佐々 貴啓

(独) 善通寺病院整形外科医師

高田 洋一郎

(独) 善通寺病院整形外科医師

末松栄一

(独) 九州医療センター膠原病内科医長

宮村知也

(独) 九州医療センター膠原病内科医師

宮原寿明

(独) 九州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

西坂 浩明

(独) 福岡病院リウマチ科医師

本川 哲

(独) 長崎医療センター整形外科部長

光武聖史

(独) 長崎医療センター整形外科医師

河部庸次郎

(独) 嬉野医療センター副院長

荒武 弘一朗

(独) 嬉野医療センターリウマチ科医師

田中 史子

(独) 嬉野医療センターリウマチ科医師

末永康夫

(独) 別府医療センターリウマチ膠原病内科医師

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、その治療効果の長期的検証、すなわち骨関節破壊阻止 1) 効果や様々な副作用や合併症の発症に関する情 2) 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 3) 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。以下に収集する項目を示すが、必要に応じて項目の見直しを行っている。

【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

第1章：

本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための多施設共同データベース構築

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。

第2章：

本邦関節リウマチ患者の疾患活動性評価・身体機能評価に関する調査報告

RA治療の最終目標はRA疾患活動性コントロール、そして患者ADL、QOLの維持改善である。疾患活動性指標は種々あるが、ここではDAS28に関する問題点、あるいは他のより簡便な指標(SDAI、CDAIなど)との相関性について詳述している。経年的に診ると本邦RA患者の疾患活動性指標は改善しているものの身体機能は低下していることが示されている。より厳密な徹底した疾患コントロールが要求されている。

第3章：

本邦関節リウマチ患者に対する薬物治療の変遷

強力な抗リウマチ効果を有するとされる薬剤が次々と導入されている。この章では、その変遷と問題点について言及している。強調したいメッセージとしては、「メトトレキサートの用量に関する提言」がある。

第4章：

本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療介入の変遷

強力な薬物治療が導入されつつあるが、果たして整形外科治療が不要になる時がくるのだろうか？ この章ではRA関連整形外科手術の適応時期に関する疫学研究結果が示されている。現在までのところ、手術療法を減ずるほどの薬物療法の効果は観測されていないようである。

第5章:

本邦関節リウマチ患者における有害事象・死因に関する研究

強力な抗リウマチ効果が期待できる薬剤の登場、熟達した整形外科手術によるRA患者のADL・QOL維持改善は実地診療で感ずるところである。しかしながら、これらの治療介入にも、いわゆる有害事象（副作用）が発生しうる。本章では、さまざまな有害事象あるいは死因に関する疫学調査結果を詳述している。特筆すべきは、重篤感染症発症リスクであり、その原因がステロイド薬であるということである。生物学的製剤投与群における肺炎・間質性肺炎・結核の高い発症リスクについても留意が必要である。死因に関しても、これまでは感染症が最多であったが、生命予後の改善とともに死因に占める悪性疾患の割合が増加している。人工関節の予後はかなり良好であり、本研究班により観測では、人工関節に関する合併症発生率は年間約1%であった。

第6章:

単施設による関節リウマチに関する臨床研究

本研究班におけるRA疫学研究の基本は多施設共同臨床研究であるが、今後の全国展開を視野に入れ、単施設による臨床研究のいくつかを取り上げてきた。本章で取り上げたのがその一部である。

第7章:

多施設共同臨床研究支援システムの開発および利用に関する研究

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

個々の事象に関する考察は、各分担研究報告書を参照されたい。ここでは本研究班3年間の考察として重要と思われる以下の事項を列举しておく。

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ろう。
- 7) 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。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たと考えられたが、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点を列挙する。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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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、石原銀太郎、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
 - 13) 金子敦史、西野仁樹、森俊仁、衛藤義人、塚
本正美、佐藤智太郎、石原銀太郎、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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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。)
- | | |
|--------|----|
| 特許取得 | なし |
| 実用新案登録 | なし |
| その他 | なし |

-第1章-

本邦関節リウマチ患者の 現状と問題点を明らかにするための 多施設共同データベース構築

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：本研究班の構成施設および構成員の大部分は、RA データベース（Ninja）の構築が開始された 2002 年から参加いただいている。当初（2002 年度）は RA 患者 2799 人のデータベース構築であったが、2003 年度は 4026 人、2004 年度は 3878 人、2005 年度分は 4230 人、そして 2006 年度は 5176 人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 % 程度と推定）である。今後の達成に期待している。

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ます。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

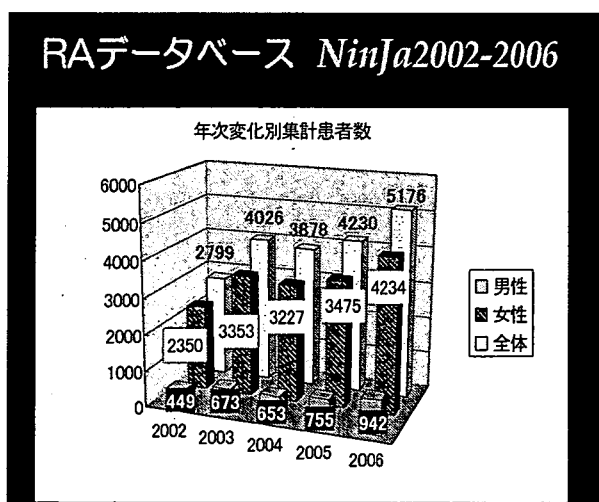


図 2

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

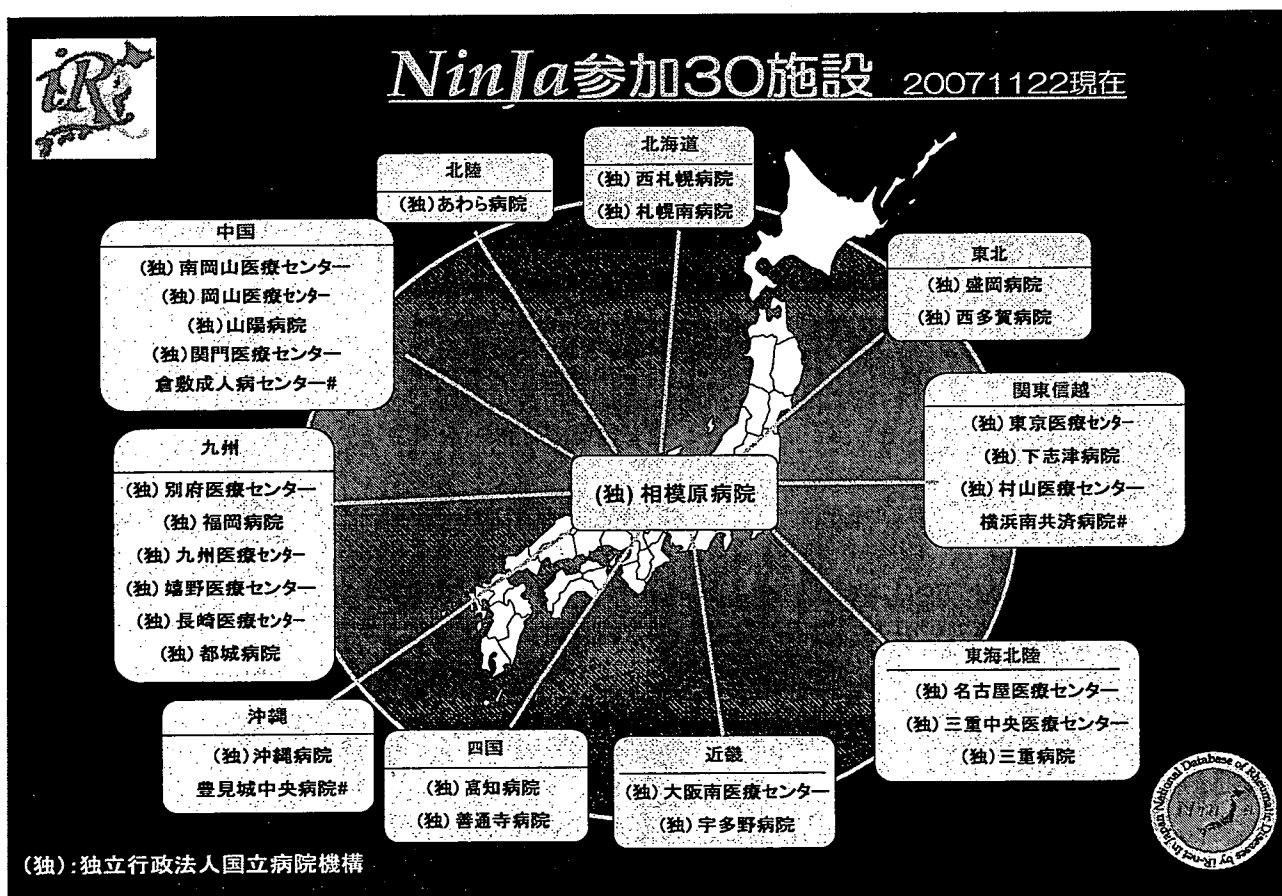
D. 考察

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。拡大継続することにより価値が高まる本疫学研究の効率性を高めるため、現在インターネット上の WEB 化を検討している。



-第2章-

本邦関節リウマチ患者の疾患活動性評価 ・身体機能評価に関する調査報告

関節リウマチ患者の機能障害の実態に関する研究

分担研究者 森 俊仁

独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 整形外科・リウマチ科 医長

研究要旨：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。

A. 研究目的

多関節機能障害をもたらすことの多い関節リウマチの治療において、患者の日常生活機能の維持、向上は重要な課題である。本研究は、国立病院機構病院グループにおいて治療中のリウマチ患者の日常機能障害の実態を把握するために実施するものである。

B. 研究方法

平成 17 年 2 月に関節リウマチで国立病院機構病院に外来受診した患者について調査を行う。調査項目は患者年齢、性別、罹患年数、食事動作、歩行動作、上肢および下肢の手術治療の有無などの 7 項目である。これに伴い、当院リウマチ整形外科外来患者の機能再建手術歴と ADL の実態を検討する。

（倫理面への配慮）国立病院機構本部の中央倫理審査委員会において倫理面に関する審査を行い、個人を特定できる情報は収集しないことを確認した。また院内に「研究についてのお願い」を掲示し、研究の目的や調査内容、患者が研究に参加しなくても不利益になることはないことや病院

の問い合わせ窓口について周知することとした。

C. 研究結果

調査し得た患者は 6095 例、男性 1150 例、女 4943 例である（不明 2 例）。男女比は約 1 : 4.3 である。平均年齢は 62.0 歳、平均発病年齢は 49.7 歳で、平均罹患年数は 12.4 年である。上肢手術治療歴有りの患者の平均年齢は 62.6 歳、平均罹患年数は 18.7 年、下肢手術治療歴有りの患者の平均年齢は 64.6 歳、平均罹患年数は 18.8 年である。

上肢手術治療歴有りは 907 例(15.0%)、手術歴無しは 5153 例(85.0%)、不明は 35 例である。食事動作について、可は 5214 例(86%)、スプーンなどが必要は 814 例 (13.4%)、不可は 35 例(0.6%)、不明は 32 例である。上肢手術歴有りの患者の多くは食事動作の改善が見られたが、291 例（上肢手術歴有りの 32.1%）はスプーンなどが必要、13 例(上肢手術歴有りの 1.4%)は自力食事不可である（図 1）。下肢手術治療歴有りは 472 例(24.9%)、手術歴無しは 4572 例(75.1%)、不明は 9 例である。歩行動作について、可は 4700 例 (77.2%)、杖などが必要は 1155 例 (19.0%)、不可は 230 例

(3.8%)、不明は 10 例である。術後歩行動作の改善がみられたものの、下肢手術治療歴ありの患者の 42.7%は杖の使用が必要、また 7%の患者は歩行不能である(図 2)。一方、当科調査し得た 282 名患者の 66%が平均 2.5 関節の機能再建手術をうけていた。内訳は下肢では TKA,THA,足趾形成の 3 つで 95%以上、上肢では TEA、手指腱再建、手関節形成の 3 つで 90%以上を占めた。下肢手術を受け杖なし歩行可能な症例が 46.7%、上肢手術を受け箸で食事可能な症例が 72.6%であった。

D. 考察

今回の調査では、薬物療法の調査項目はなかったが、リウマチに対する基本的な薬物治療は行われていることを前提として考える。現在行った治療で、外来通院治療中の関節リウマチ患者の 14%は上肢機能において食事動作に障害が生じ、22.8%は下肢機能において歩行動作に障害が生じていた。2000 年リウマチ白書によると、リウマチ患者日々の生活では「なんとか自分でできる」「ほぼ普通にできる」をあわせると 71.6%で、「手助けが必要」25.7%と「ほぼ寝たきり」1.6%はほぼ一致の結果である。

食事動作について、13.6%の患者は何らかの障害が生じ、0.6%の患者は自力食事不可の状態である。上肢機能動作のなか、食事動作は最も障害され難い動作である。食事動作が障害されることは関節リウマチの重症度を示唆することになる。71 歳以上では罹患年数 2 年以内のもので自力食事不可の者はなく、スプーンが必要という者は 2 名のみであったが、罹患年数 3 年以上のものでは多くの患者は食事動作に障害が生じていた。カイ 2 乗検定にて統計学的有意差($p<0.001$)を認めた。食事動作は罹患年数の影響が大きいと考える(図 3)。上肢手術治療歴ありの患者の多くは術後食事動作の改善がみられたもの、なかにも 291 例(上肢手術歴ありの 32.1%)はスプーンなどが必要、13 例(上肢手術歴ありの 1.4%)は自立食事不可であった。今回の調査では、詳細な手術内容の確認はできないが、食事動作が改善できない理由として、

多関節罹患、隣接関節の問題、ムチランス変形、頸椎の罹患などが考えられる。

手術歴なしの患者に比べ、手術治療歴ありの患者の平均罹患年数が長い(統計学的有意差を認めた)。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。上肢手術治療歴ありの患者は 15%で、下肢手術治療歴ありの患者の 24.9%に比べ、上肢手術を受けた患者は少なかった。下肢人工関節の成績が安定し、また、歩行機能の改善が優先されることなどが原因と考えられる。

歩行動作は下肢機能を最も代表できる日常動作である。歩行動作について、約 19.0%の患者は杖などが必要、3.8%の患者は自力で歩行不可の状態である。杖の使用、歩行障害は年齢や罹患期間に伴い増加する。

歩行障害の原因は膝関節、股関節、足関節などの関節破壊による疼痛、不安定性などが考えられる。今回の調査では、歩行障害の原因、部位、または手術内容の確認はできないが、2000 年リウマチ白書、または 2002 年国立病院共同臨床研究の結果から、膝、股関節破壊に対する人工関節置換術が最も多いと考えられる。下肢手術治療歴ありの患者の多くは術後歩行動作の改善がみられたものの、なかにも下肢手術を受けた患者の 42.7%は杖の使用が必要、また 7%の患者は歩行不能である。高齢、あるいは安全のため、杖を使用していることも多いが、歩行不能の理由として、多関節罹患、隣接関節の問題、加齢、骨粗鬆症に伴う骨折、人工関節のゆるみ、頸椎の罹患などが考えられる。

E. 結論

現在行った治療で、約 14%の患者は上肢機能において食事動作に障害が生じ、約 22.8%の患者は下肢機能において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。多関節破壊のため高度障害を残した症例も少数ながら存在した。

リウマチ治療の最終目標はリウマチ患者を完全な寛解状態で維持することである。今後、積極的に抗リウマチ剤や生物製剤などの薬物療法によって、関節破壊の進行阻止、関節機能の維持や向上には大いに期待できる。一方、薬物療法に抵

抗し、関節破壊が進行する患者に対し、日常生活機能を向上するには、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行う必要がある。

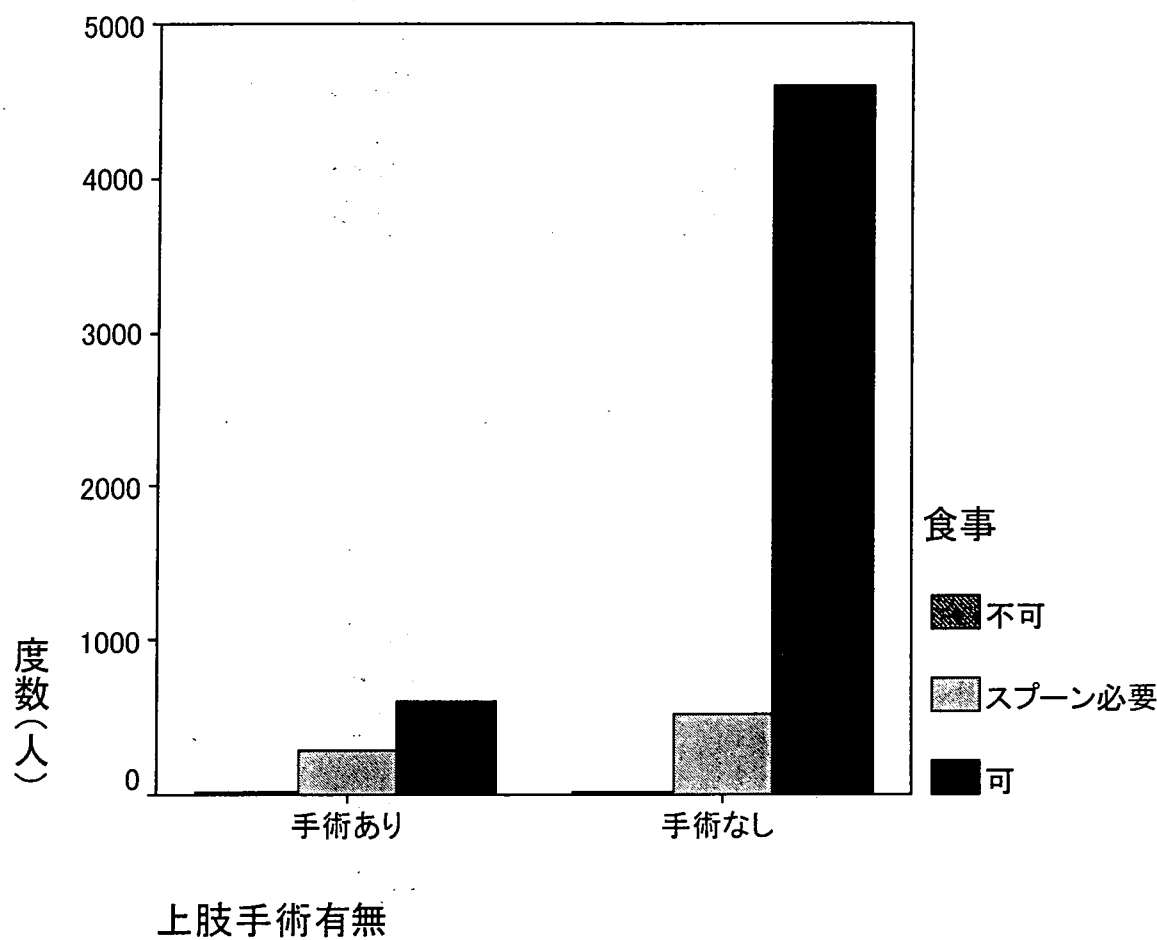


図1 上肢手術の有無と食事動作障害の程度