

図2. 下肢手術の有無と歩行機能障害の程度

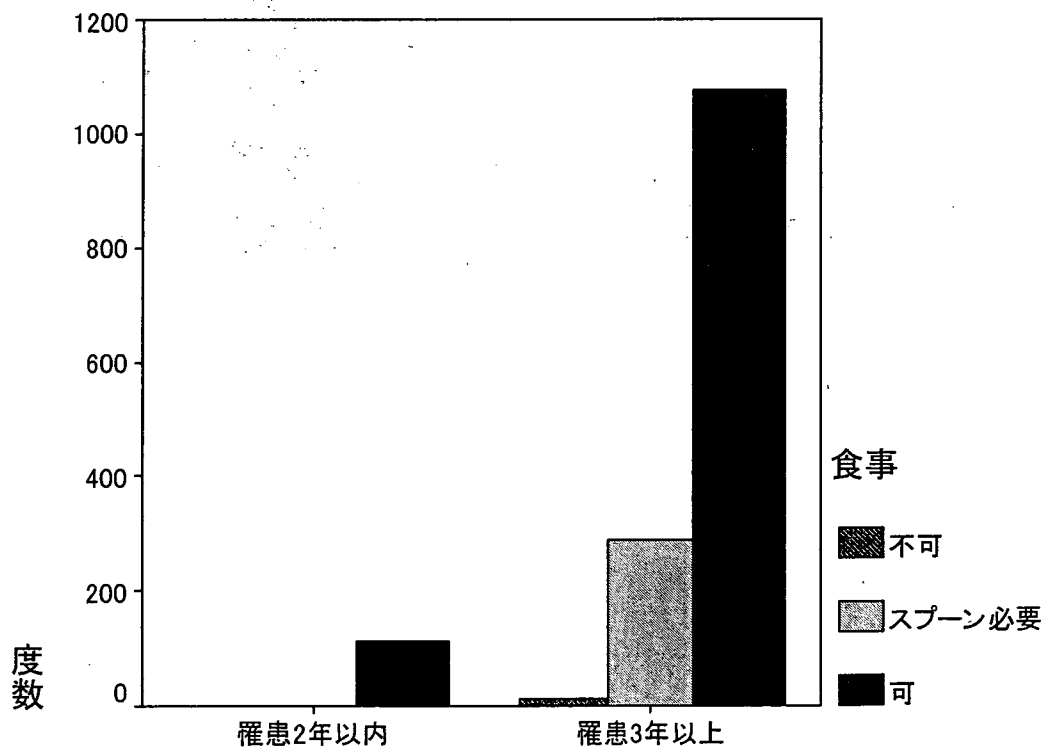


図3. 罹患年数と食事動作障害の程度

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 1% 程度）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 についても明確な変化は認められなかった（図 2、3）。

図 1

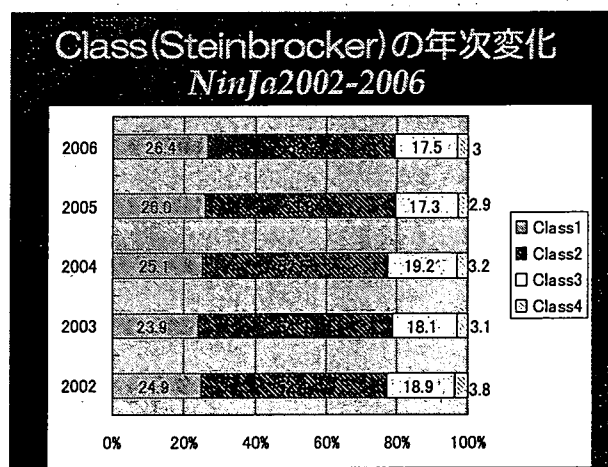


図 2

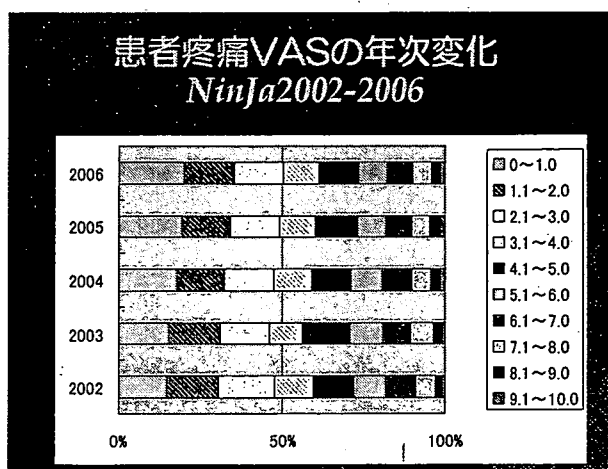


図 3

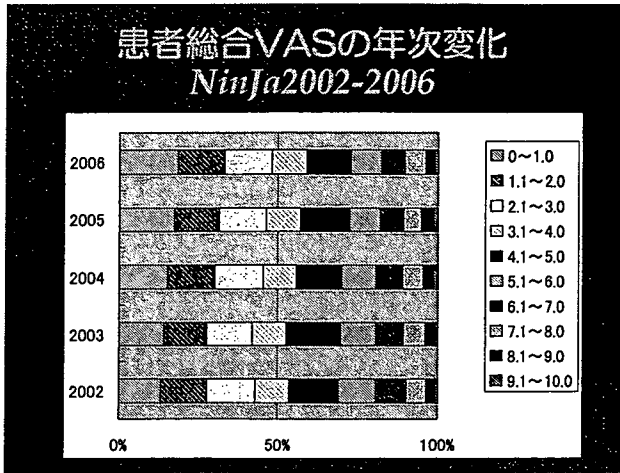
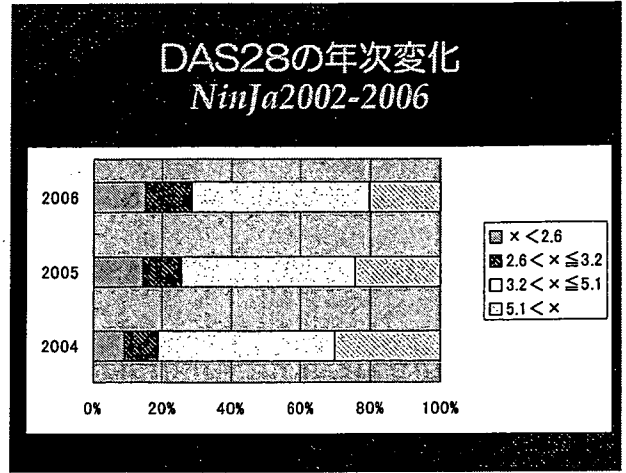


図 6



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 7

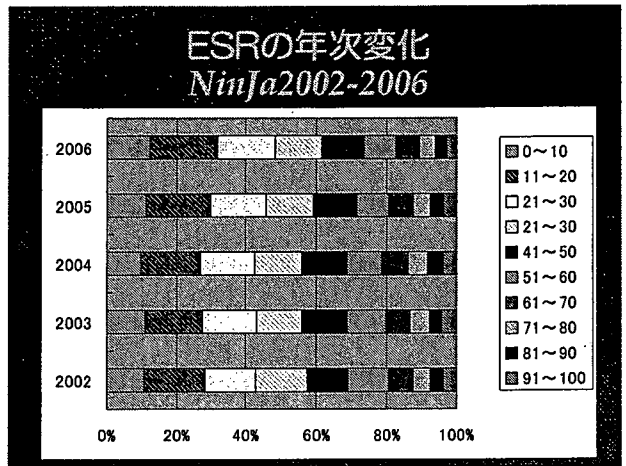


図 4

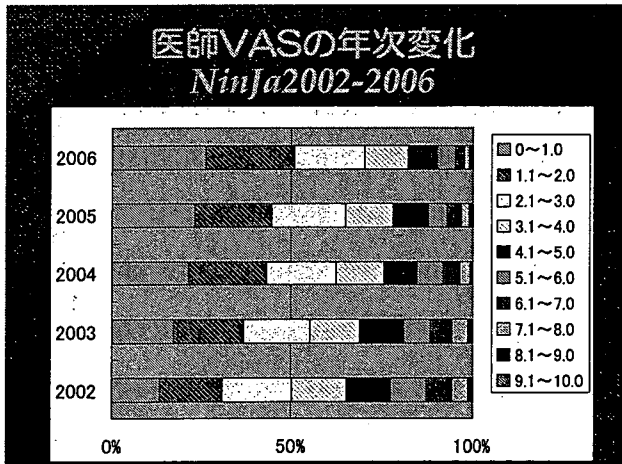
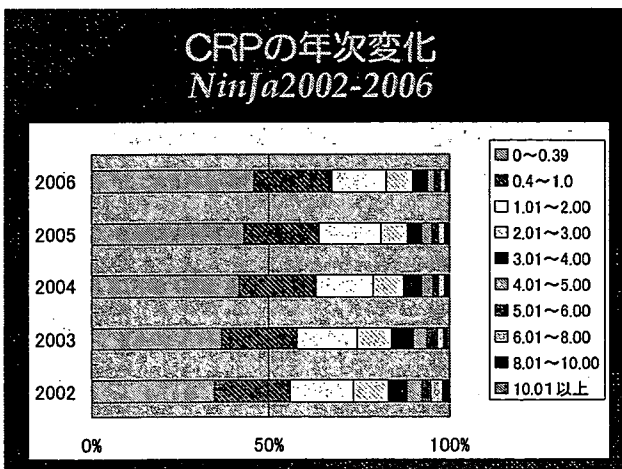


図 5



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。

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*(iR-net による RA データベース)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(iR-net による RA データベース)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±11.2歳、同罹病期間：12.9±10.5年)
うち、女性1360人(59.1±11.9歳、13.4±10.5年)、
男性239人(61.3±11.1歳、10.3±9.9年)

C. 研究結果

DAS28は4年間で4.24→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→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へ悪化を認めた。mHAQも0.67→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。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。

表1. 各指標の経時的変化(平均±標準偏差)

	2003	2004	2005	2006
DAS28	4.24±1.36	4.20±1.34	4.14±1.32	4.03±1.30
疼痛関節数	5.5±6.7	5.2±6.8	4.9±6.5	4.6±6.3
腫脹関節数	4.2±5.3	3.6±4.8	3.3±4.4	3.0±4.3
患者疼痛VAS	3.78±2.34	3.68±2.42	3.73±2.47	3.70±2.48
患者総合VAS	3.87±2.29	3.78±2.39	3.79±2.43	3.73±2.46
医師総合VAS	3.09±2.05	2.76±1.92	2.69±1.99	2.43±1.85
mHAQ	0.67±0.67	0.65±0.68	0.67±0.70	0.69±0.72
ESR	43.0±28.1	43.1±28.6	41.3±28.1	39.9±27.1
CRP	1.50±1.93	1.24±1.65	1.20±1.98	1.04±1.37
class	1.99±0.69	2.02±0.73	2.02±0.74	2.07±0.75

図1. DAS28と関節所見、炎症反応の変化

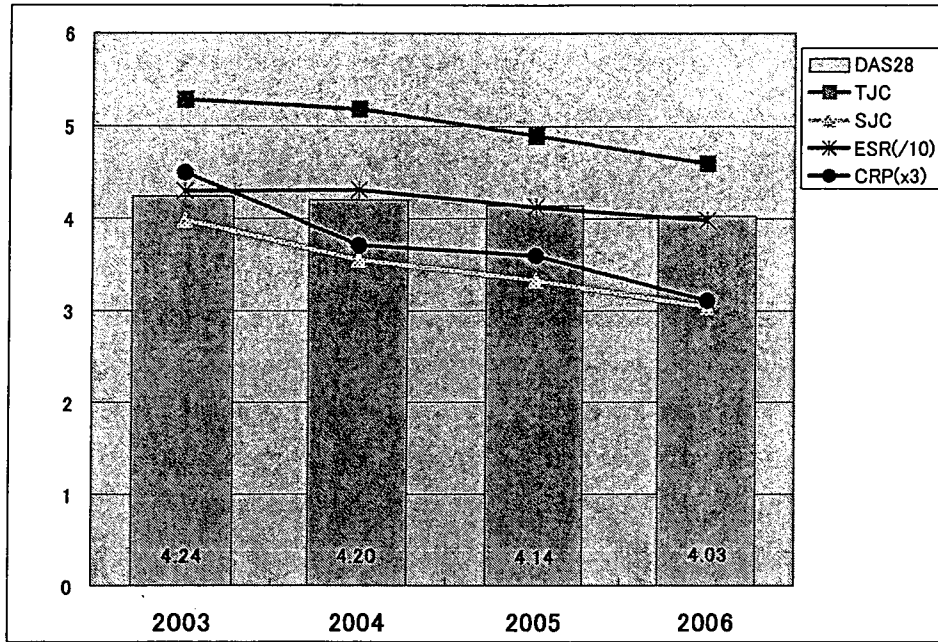
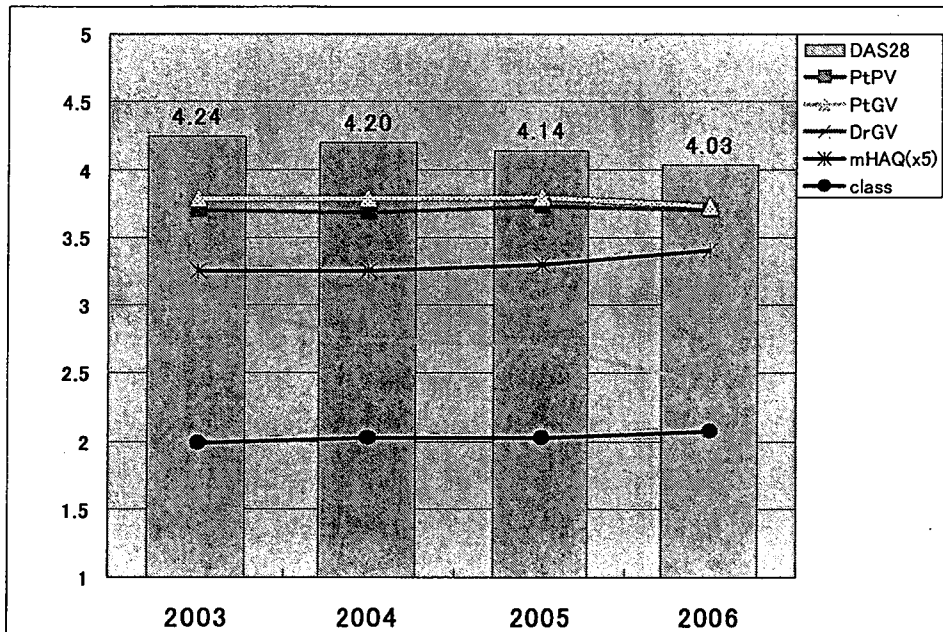


図2. DAS28とVAS、身体機能の変化



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)。

D. 考察

今回の結果より、DAS28-CRP は DAS28-ESR と同じ活動性基準では評価できず、DAS28-CRP のための活動性基準を別途設ける必要があると考えられた。しかしながら、改善基準に関してはよく相関し、DAS28-ESR で用いられている EULAR 改善基準がそのまま転用できる可能性があるが、さらなる検討が必要であると思われた。新たな活動性指標 SDAI、CDAI は活動性指標、改善度のいずれも DAS28 とよく相関したことから、その算出方法の簡便性も併せて今後の活用が期待される。

E. 結論

RA の疾患活動性評価において、DAS28-ESR と DAS28-CRP は同等に比較できず、DAS28-CRP のための活動性評価基準を別途設ける必要がある。SDAI、CDAI などの簡便に算出可能な活動性評価法の有用性も今後さらに検討し

ていく必要がある。

【参考資料】

・SDAI = tender joints (28) + swollen joint (28) + Pt VAS (10cm) + Physician VAS (10cm) + CRP (mg/dl)

・CDAI = tender joints (28) + swollen joint (28) + Pt VAS (10cm) + Physician VAS (10cm)

・SDAI の活動性指標：

<5 : remission

<20 : mild

20-40 : moderate

>40 : severe

・SDAI の改善基準：

・22 以下 : major improvement

・22~10 : minor improvement

・10 以下 : no improvement

表 1. DAS28-ESR と DAS28-CRP の比較(疾患活動性)

DAS28-ESRとDAS28-CRPの比較 (疾患活動性)

		DAS28-CRP				
		<2.6	2.6 ≤ x < 3.2	3.2 ≤ x ≤ 5.1	>5.1	合計
DAS28-ESR	<2.6	282 (9.2%)	13 (0.4%)	2 (0.07%)	0	297 (9.7%)
	2.6 ≤ x < 3.2	251 (8.2%)	83 (2.7%)	22 (0.72%)	0	356 (11.6%)
	3.2 ≤ x ≤ 5.1	172 (5.6%)	417 (13.6%)	986 (32.1%)	3 (0.98%)	1578 (51.4%)
	>5.1	0	0	488 (15.9%)	354 (11.5%)	842 (27.4%)
	合計	705 (22.9%)	513 (16.7%)	1498 (48.7%)	357 (11.6%)	3073

DAS28-CRPはDAS28-ESRよりも疾患活動性を過小評価する




表 2. DAS28-ESR と DAS28-CRP の比較(改善度)

DAS28-ESRとDAS28-CRPの比較 (改善度)

		DAS28-CRP			
		good	moderate	no response	
DAS28-ESR	good	71	20	6	97
	moderate	64	178	40	282
	no response	1	85	1017	1103
		136	283	1063	1482

DAS28-CRPはDAS28-ESRよりも改善度を過大評価する




表 3. 疾患活動評価法による活動性指数の比較

疾患活動評価法による活動性指数の比較

各疾患活動性指標同士の相関係数

	DAS28-CRP	SDAI	CDAI	(mHAQ)
DAS28-ESR	0.942	0.906	0.895	0.474
DAS28-CRP		0.955	0.933	0.469
SDAI			0.985	0.536
CDAI				0.527

いずれも、有意な相関($p < 0.0001$)を示した




表 4. 疾患活動評価法による改善度の比較

疾患活動評価法による改善度の比較

各疾患活動性指標による改善度同士の相関係数

	Δ DAS28-CRP	Δ SDAI	Δ CDAI	(Δ mHAQ)
Δ DAS28-ESR	0.927	0.858	0.847	0.209
Δ DAS28-CRP		0.914	0.880	0.223
Δ SDAI			0.969	0.255
Δ CDAI				0.245

いずれも、有意な相関($p < 0.0001$)を示した



-第3章-

本邦関節リウマチ患者に対する
薬物治療の変遷

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。

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。

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。

	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

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。

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。

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%/

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のであろう。

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 の急増加と 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 として用いられつつある。

NinJa を利用した関節リウマチ患者の MTX の使用状況の検討

分担研究者 金子敦史 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科 医師
分担研究者 衛藤義人 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科 部長
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：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。

A. 研究目的

本邦では 2003 年 7 月にインフリキシマブ（レミケード®）が、2005 年 4 月にはエタネルセプト（エンブレル®）が使用可能となり、これら生物学的製剤の後押しが出来たことで最近ではメトトレキサート（MTX）の普及が著しい。1990 年代に使用頻度が高かった古典的抗リウマチ剤（conventional DMARD）のうち、注射用金剤（シオゾール®）、ブシラミン（リマチル®）、サラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN®）に取って代わって MTX が多く使用され、効果がなければ増量、さらには生物学的製剤との併用が盛んに行われるようになってきた。本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、NinJa：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）では平成 19 年 1 月現在、全国 32 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が毎年効率よく行われている。2002 年度からの調査結果でも MTX の使用

頻度は増加の一途をたどっており、最新の 2004 年度の調査では総 DMARD の 4 割を超えた。しかし、その一方で本邦では使用量の制限（週 8mg 以下）が、効果の点から専門家の間では常に問題となっている。今回我々は NinJa を利用して全国レベルの RA 患者の MTX の使用量、使用の状況について調査し、本邦での MTX の使用量制限の問題についても言及したので報告する。

B. 研究方法

2004 年度に NinJa 登録された RA 患者 3878 例のうち、MTX が処方されていたのは 1452 例（全登録患者の 37%）であった。これらの処方量、併用の有無、併用薬の内容を調査した。また週 8mg を越える処方 36 例について、8mg 投与 254 例を比較対照として、効果の面を SDAI(simplified disease activity index：[疼痛関節数(28)+腫脹関節数(28)+患者総合 VAS(10cm) + 医師 VAS(10cm) + CRP

(mg/dl) と DAS28-ESR で安全性の面を、入院加療を有した有害事象を調査し比較検討した。

C. 研究結果

1. MTX の投与量について

全 1452 例の MTX の 1 週間の投与量を表 1 に示す。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。

投与量	症例数	単独群	併用群
1mg	1	1	0
2mg	40	28	12
2.5mg	2	0	2
3mg	6	3	3
3.33mg	1	1	0
3.75mg	2	1	1
4mg	453	361	92
5mg	18	13	5
6mg	508	378	130
6.25mg	1	1	0
7.5mg	17	11	6
8mg	338	254	84
9mg	1	1	0
10mg	54	31	23
10.5mg	2	1	1
12mg	4	1	3
12.5mg	3	1	2
15mg	1	1	0

表 1 MTX の 1 週投与量

主たる投与量は本邦でよく使われている 2mg カプセルの偶数投与量、つまり週 4mg (453 例) 週 6mg (508 例) 週 8mg (338 例) であったが、後発品の 2mg 錠の 1mg 分割錠の使用による奇数量投与や従来からあるメトトレキサート 2.5mg 錠を用いた 2.5mg や 7.5mg といった投与も認められた。本邦で薬事法上認められていない、8mg を超える投与量が行われていたのは 65 例 (単独群 36 例、併用例 29 例) であった。

2. 併用について

併用群とは MTX に他の DMARD あるいは生物学的製剤を併用した症例で総数 364 例 (MTX 処方例の 25%) であった。2 剤併用が 329 例、3 剤併用が、33 例、4 剤併用が 2 例であった。

2 剤併用	329
MTX+BUC	134
MTX+SSZ	69
MTX+INF	46
MTX+GST	39
MTX+ACT	17
MTX+Dpc	16
MTX+AF	2
MTX+MZB	2
MTX+LEF	2
MTX+CyA	1
MTX+ENDXAN	1
3 剤併用	33
MTX+INF+BUC	7
MTX+INF+SSZ	2
MTX+SSZ+GST	7
MTX+BUC+SSZ	5
MTX+BUC+GST	5
MTX+BUC+MZB	1
MTX+SSZ+MZB	1
MTX+LEF+BUC	5
4 剤併用	2
MTX+GST+BUC+SSZ	1
MTX+CyA+BUC+SSZ	1

表 2 MTX と併用薬

2004 年度とはインフリキシマブ (レミケード®) が発売から 1-2 年、エタネルセプト (エンブレル®) は発売前で生物学的製剤併用例は 55 例 (併用例全体の 15.1%) であり、主として Conventional DMARD のブシラミン (リマチル®)、サラゾスルファピリジン (アザルフィジン EN®) 注射用金剤 (シオゾール®) との併用が主に行われていた。

3. MTX の使用量制限の問題について

RA に対する MTX 低容量間欠投与法は用量反応性に効果を上げられることは従来から知られており、海外では 2.5mg 錠を基本として週 10-15-20-25mg の増量法が一般的で、平均使用量は週 15mg 前後と言われている。本邦では市販当時から有害事象の発生が懸念されてか、その半分の 8mg 以内と薬事法上、限定されてきた。しかし、今回の調査で 8mg を越える処方を受けていた症例は 65 例であった (表 1 参照)。そのうち単独群は 36 例で、平均 MTX 投与量は週 10.3mg で 84% は週 10mg 投与であった。併用群のうち使用制限の 8mg を越える量を処方されていたのは 29 例であった。

今回、MTX の 8mg を越える投与例の有効性と安全性を調べる目的で、単独投与で 8mg を超える処方を受けていた 38 症例 (単独 over dose 群) と 8mg 投与 254 例 (単独 8mg 群) を SDAI とを用いて、また、安全性は入院を要した有害事象の頻度を比較検討した。

結果、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 ($p < 0.05$)。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、いずれも感染症の併発による合併症であった。有害事象の内容は単独週 8mg 投与群の 2 例は 68 歳女性 感染性胃腸炎 (9 日入院)、67 歳女性 肺結核であった。単独 over dose 投与群の 2 例は 63 歳女性 A 型インフルエンザ (4 日入院) 73 歳女性 肺炎球菌性肺炎 (25 日入院)、後者は MTX による WBC 減少 ($1500/\text{mm}^3$) に合併した症例であった

D. 考察、E. 結論

現在、MTX は世界中で DMARD の標準薬に位置づけられており、欧米では同時に第一選択薬として他の DMARD や生物学的製剤との併用療法における「要の薬 (anchor drug)」とも位置づけられている。本研究班の調査でも MTX の使用頻度は 2002 年の調査以降、増加の一途をたどってきた。また、MTX は用量反応性に効果を上げる、重篤な有

害事象が生じなければ安定した治療成績が得られることから、最近の調査では最も薬剤継続率が高い DMARD とされている¹⁾。また、今回、一部の症例では後発品の錠剤の特性をいかした、1mg 分割錠を使うなど、漸増治療法の工夫も見られた。

しかし、MTX は本邦では使用量制限があるため、8mg まで増量後、一次無効、二次無効、または効果減弱に陥った際、臨床家は幾つかの選択肢を迫られることとなる。対処法として、以下のものが挙げられる。

1. 生物学的製剤の併用療法
2. 他の Conventional DMARD との併用療法
3. MTX の週 8mg を越える量への増量
4. MTX は中止して、他の薬剤への変更

効果の面では 1 の生物学的製剤との併用が最も効果的であるが、全ての症例に適応すると医療費の面で問題がある。2 の治療法は費用面では高価ではないが、効果は生物学的製剤の併用に比べ劣ると思われる。3 は効果の点でもよいし (実際、今回の検討でも SDAI 値で有意差が認められた) 実は最も安価である。しかし、日本人における有害事象の発生頻度が現時点では不明で、鈴木¹⁾ は、10mg 以上の増量の効果は認めながらも、本邦でも欧米並みに週 25mg まで使用するには問題があり、特に MTX $0.2\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上では用量依存的副作用の頻度が増すと警告している。今回も MTX 週 10mg の 1 例で、白血球減少に伴い肺炎を合併した症例の報告があった。

今回、我々の調査で 2004 年度の時点で最も多かった選択肢は 2. 他の Conventional DMARD との併用であった。薬事法上でも費用面でも中間で妥当な選択肢といえる。特に MTX+ブシラミンの併用が多かった (注: 本研究は observational cohort にて同時併用か追加併用かは明らかでない。追加併用の場合、どちらの薬剤を先に使用していたかも定かでないことをお断りする)。確かに早期 RA に対する MTX+ブシラミンの併用療法は市川らによりエビデンスが証明されたが、早期 RA 以外の全ての MTX

不応性の症例に適切な追加併用療法とはいえるであろうか。欧米流の寛解をめざす、現在の世界的な薬物療法のメインストリームは、やはり早期からの MTX の十分な使用と生物学的製剤の導入にある。

さらに十分な MTX の使用ができなければ、生物学的製剤の効果、特に TNF 阻害薬は効果は落ちるし、インフリキシマブのようなキメラ型抗体では中和抗体の産生を抑えきれなくなる。早期からの自信を持った積極的な治療、有害事象の危険性を感じな

がらも効果の面を重視した、いわゆる tight control ができない現状が日本の RA 専門医のジレンマを生み出している。

今後、MTX の処方量と生物学的製剤の併用を含めた問題について必要な施策は MTX に関する対費用効果を明らかにすることにある。まずは、有害事象の発生頻度を含めた、MTX 増量無作為試験が必要であると思われた。

Ninja にみる 2005-6 年度薬物療法の現状

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 リウマチ科部長

研究要旨：iR-net 2005 年度 4216 例、2006 年度 5162 例の薬物療法を提示し、1990 年度よりの変化を検討することにより、今後の関節リウマチの薬物療法を考察する。

A. 研究目的

iR-net 2005 年度 4216 例、2006 年度 5162 例の薬物療法を提示し、1990 年度よりの変化を検討することにより、今後の関節リウマチの薬物療法を考察する。

B. 研究結果

DMARD 使用患者は、2005/2006 年度各々 83.8/84.2%であった（表 1）。ステロイド使用患者 etanerceptはtacrolimusとともに使用率が急増している（表 2）。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（表 4）。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（表 2）。

は 55.6/54.8%であった（表 3）。DMARDのうち、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。GST の使用頻度は減少しており、Buc と SASP の 3 剤が主要薬剤となっており、全体のやく 75%に使用されている。

DMARD の使用方法は、単剤投与が主流はであるが、2 剤併用が徐々に増加しつつある（表 3）。

2004 年度より使用が開始された infliximab と

C. 考察

関節リウマチの薬物療法は、より高用量の MTX を主要薬剤として 1-2 剤の DMARD にステロイド剤や生物学的製剤を併用することにより成されてゆくであろう。生物学的製剤と TAC の使用頻度の増加に伴う関節リウマチ患者のパフォーマンスの改善と副作用を注意深く観察し、評価せねばならない。

表 1：DMARD の使用頻度

	Total	MTX	GST	BUC	SASP	AUR	DPC	ACT	CCA	MZR	CP	AZT
1990	2501	8.1	27.2	24.6	6.4	11.1	16.7	·	1.5	·	0.6	1.1
2002	2683	34.0	17.0	22.2	16.6	4.2	1.8	3.1	0.0	0.9	0.23	0.6
2003	4028	41.1	11.4	23.4	14.2	4.2	2.7	3.1	0.0	1.4	0.2	0.4
2004	3878	40.5	9.5	20.0	15.9	3.1	1.9	2.8	0.0	1.4	1.3	0.3
2005	4216	41.4	6.9	20.9	16.2	2.5	1.4	2.4	0.0	1.4	0.1	0.2
2006	5162	46.9	5.2	19.6	16.4	2.0	1.1	1.5	0.1	1.0	0.1	0.4