

図5 体重

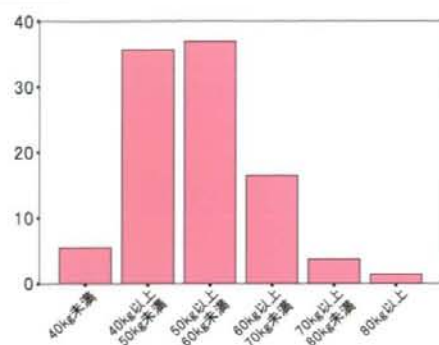


図6 smoking

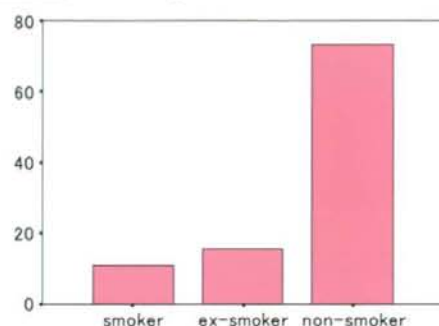
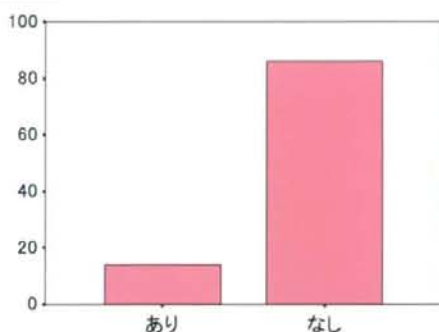


図7 家族歴



## 2. 血液検査所見・疾患活動性

RF 陽性 78.1%, 抗 CCP 抗体陽性 85.6%, MMP-3 陽性 73.3%であった(図 8・9・10)。RA の疾患活動性を評価するために、Disease Activity Score 28 (DAS28) を用いた。DAS28 の評価対象となる 28 関節について圧痛・腫脹は、それぞれ右肩関節：11.5 / 2.5, 右肘関節 13.1 / 10.3, 右膝関節 16.5 / 12.6, 左肩関節 10.6 / 2.2, 左肘関節 12.7 / 10.1, 左膝関節 16.4 / 11.8, 右手関節 24.4 / 23.5, 右VMCP 関節 3.0 / 3.7, 右VPIP 関節 2.6 / 2.4, 右IVMCP 関節 4.5 / 6.0, 右IV PIP 関節 3.7 / 4.5, 右III MCP 関節 8.4 / 13.2, 右III PIP 関節 5.8 / 8.2, 右II MCP 関節 10.0 / 14.6, 右II PIP 関節 3.9 / 4.9, 右I MCP 関節 6.2 / 5.8, 右I PIP 関節 2.5 / 2.5, 左手関節 21.8 / 22.3, 左I MCP 関節 5.0 / 4.3, 左I PIP 関節 2.1 / 2.0, 左II MCP 関節 8.1 / 11.9, 左II PIP 関節 3.6 / 4.2, 左III MCP 関節 7.0 / 10.5, 左III PIP 関節 4.7 / 5.9, 左IVMCP 関節 4.0 / 4.8, 左IVPIP 関節 3.1 / 3.2, 左VMCP 関節 2.5 / 2.7, 左VIP 関節 2.2 / 2.1 [圧痛 / 腫脹関節 (%)] だった(図 11)。

DAS28 は DAS28-ESR 3.65 (±1.29), DAS28-CRP 3.01 (±1.19) であり (図 12-1, 12-2), DAS28-ESR/ CRP の寛解基準 (2.6 未満) を満たした患者は 21.6%, 40.8% であった。

各血清マーカー (RF, 抗体 CCP 抗体, MMP-3) と疾患活動性についての関係は, RF・抗 CCP・MMP-3 抗体陽性群で DAS28 は有意に高値を示した (図 13-1, 13-2, 13-3)。

図 8 リウマトイド因子

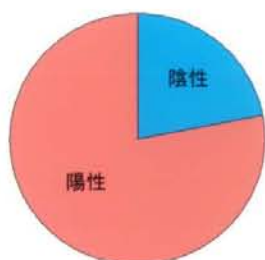


図 9 抗 CCP 抗体

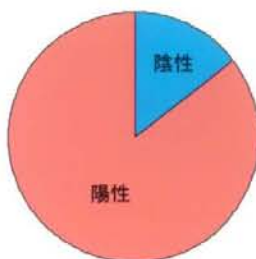


図 10 MMP-3

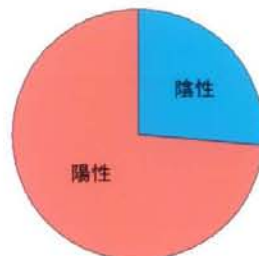


図 11-1 DAS28 TEN

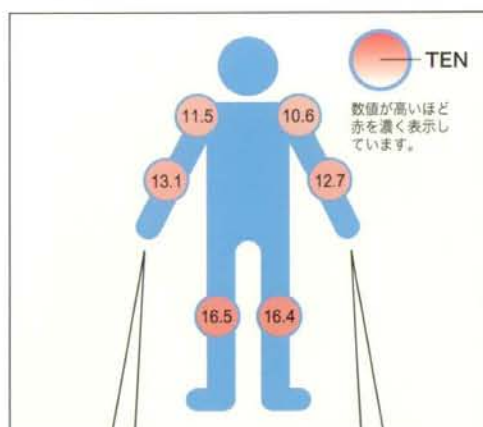


図 11-2 DAS28 SW

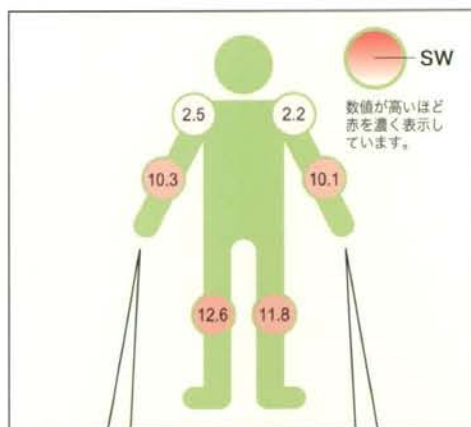


図 12-1 DAS28-ESR

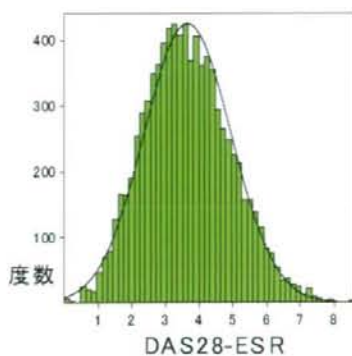


図 12-2 DAS28-CRP

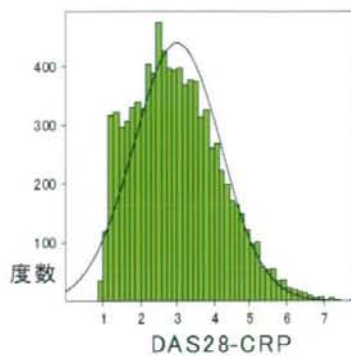


図 13-1a RF と DAS28-ESR

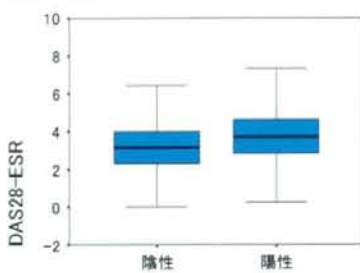


図 13-1b RF と DAS28-CRP

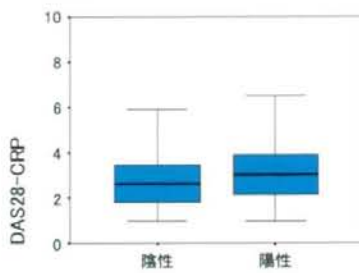


図 13-2a 抗 CCP 抗体と DAS28-ESR

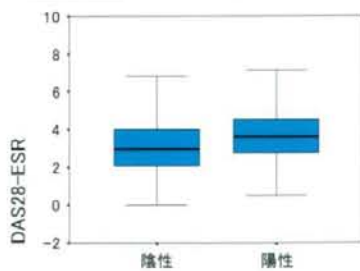


図 13-2b 抗 CCP 抗体と DAS28-CRP

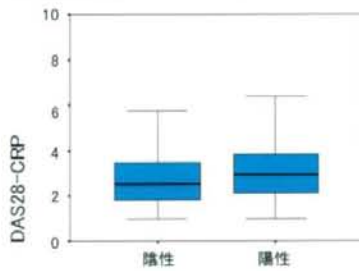


図 13-3a MMP-3 と DAS28-ESR

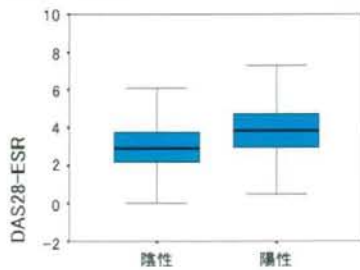
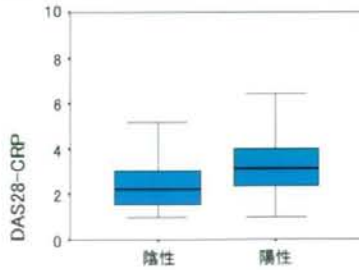


図 13-3b MMP-3 と DAS28-CRP



### 3. 治療

治療薬剤については、インフリキシマブ (INF) は、使用率 8% [現在使用：810 例 (8%)，過去に使用：468 例 (4.6%)，未使用：8881 例 (87.4%)] であり、投与量は 3mg/kg：369 例 (49.9%)，200mg/body：311 例 (42%)，200mg/body 以上：60 例 (8.1%)，投与中止理由は副作用：139 例 (32%)，無効 252 例 (57.9%)，寛解 44 例 (10.1%) だった (図 14)。エタネルセプト (ETA) は 12% [現在使用：1198 例 (11.8%)，過去に使用：153 例 (1.5%)，未使用：8823 例 (86.7%)] であり、週 1 回投与が 19.4%、週 2 回投与 80.6%、中止理由は、副作用：83 例 (62.9%)，無効 45 例 (34.1%)，寛解：4 例 (3.0%) だった (図 15)。メトトレキサート (MTX) は使用率 56%、平均投与量は  $7 \pm 2$ mg / 週であった (図 16)。8mg / 週以上の使用例が 13% みられた。また INF、ETA の MTX 併用率は、それぞれ 98.3%、55.8% だった (表 1, 2)。その他の DMARDs の使用率は、レフルノミド 1.6%、タクロリムス 7%、ブシラミン 17%、サラゾスルファピリジン 20%、金チオリンゴ酸ナトリウム 2.3%、オーラノフィン 1.2%、D-ペニシラミン 1.1%、アクタリット 1.3% だった (図 17)。副腎皮質ホルモン (PSL) は 63% で使用され、平均投与量は  $5 \pm 3$ mg / 日だった (図 18)。DAS28 は、PSL 投与群においてすべての群間で有意差あり、現在投与群で最も高く、過去に投与群で低いという結果だった (図 19)。NSAIDs については、定時内服投与群で DAS28 が最も高く、次に頓服群で高かった (図 20)。MTX においては、すべての群間で有意差あり、過去投与群で最も DAS28 が高く、未使用群で低かった (図 21)。INF、ETA 投与では、いずれも過去投与群において DAS28 が高いという結果であった (図 22, 23)。また INF の投与量が多いほど DAS28 が低い傾向がみられた (図 24)。

INF、ETA、MTX 投与はいずれも Steinbrocker 分類の stageIV、class 2 群で多かった (図 25-1, 25-2, 25-3)。

図 14 インフリキシマブ使用状況

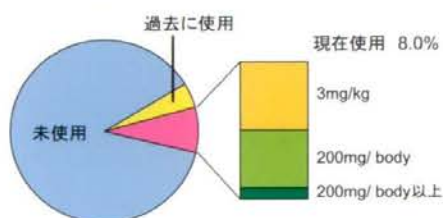


図 15 エタネルセプト使用状況

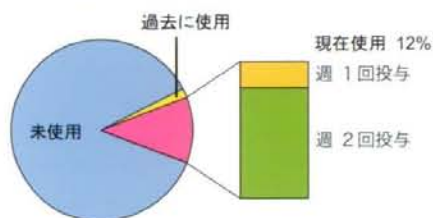


図16 メトトレキサート投与量

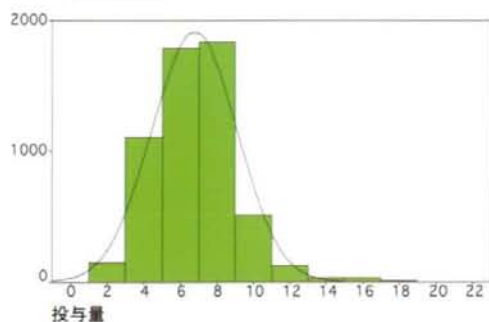


表1

		MTX			合計
		現在使用	過去に使用	未使用	
INF	現在使用	98.3%	1.2%	0.5%	100.0%
	過去に使用	75.6%	23.1%	1.3%	100.0%
	未使用	50.7%	15.4%	33.9%	100.0%
合計		55.6%	14.6%	29.8%	100.0%

表2

		MTX			合計
		現在使用	過去に使用	未使用	
ETA	現在使用	55.8%	31.3%	12.9%	100.0%
	過去に使用	51.6%	35.3%	13.1%	100.0%
	未使用	55.7%	12.0%	32.3%	100.0%
合計		55.6%	14.6%	29.7%	100.0%

図17 DMARDs 使用状況

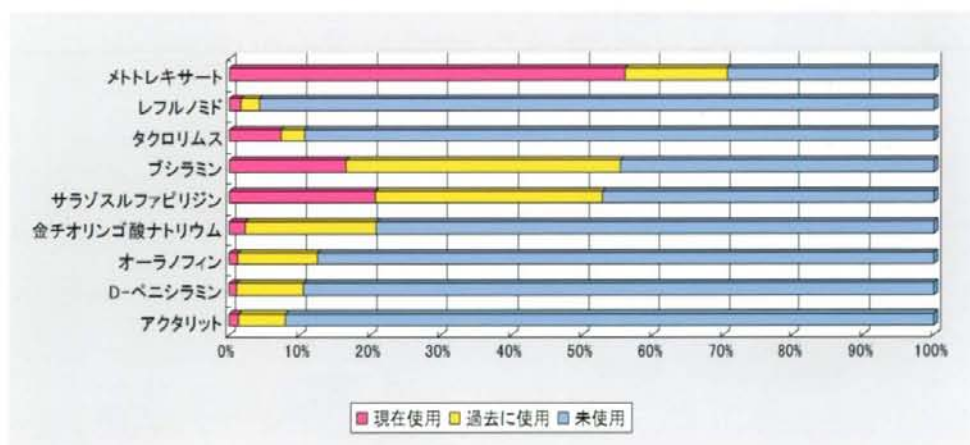


図18 プレドニゾロン投与

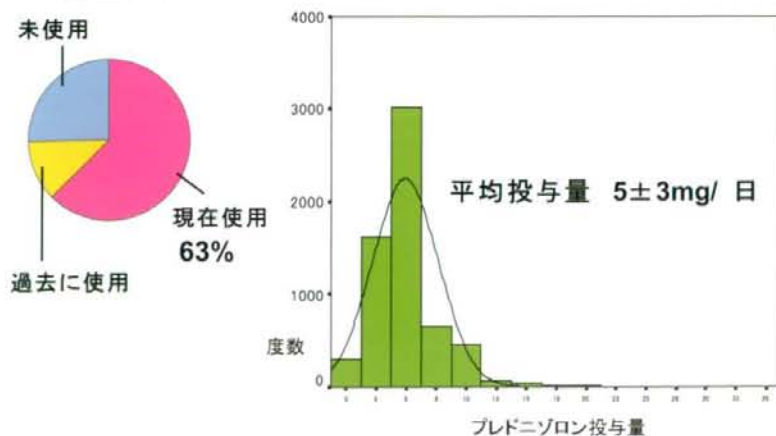


図 19 プレドニゾロン投与と DAS28-ESR

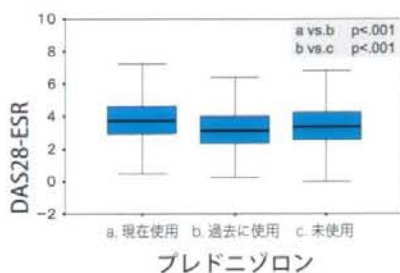


図 20 NSAIDs 投与と DAS28-ESR

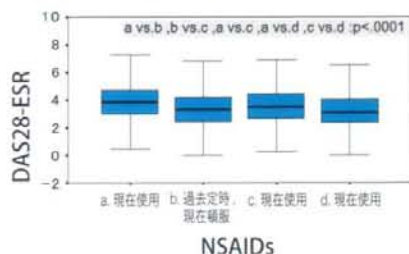


図 21 メトトレキサート投与と DAS28-ESR

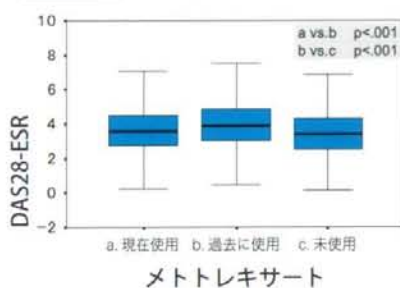


図 22 インフリキシマブ投与と DAS28-ESR

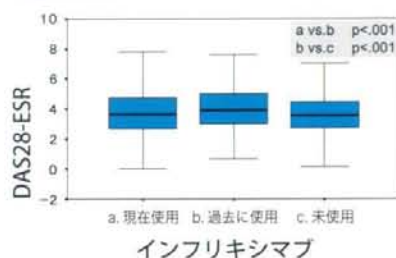


図 23 エタネルセプト投与と DAS28-ESR

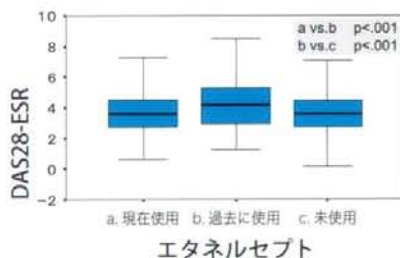


図 24 インフリキシマブ投与量と DAS28-ESR

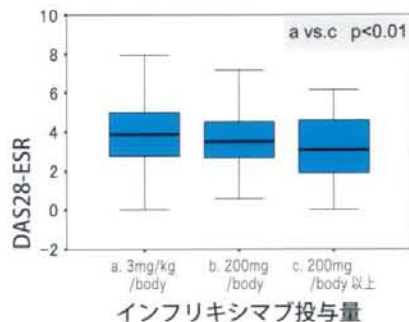


図 25-1a インフリキシマブ投与と stage 分類

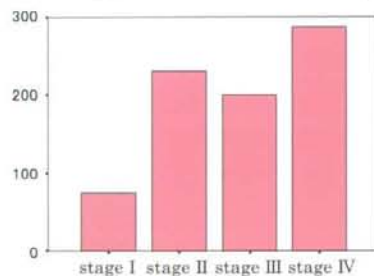


図 25-1b インフリキシマブ投与と class 分類

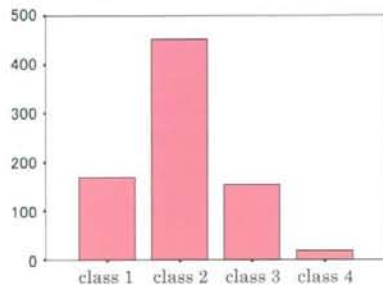


図 25-2a エタネルセプト投与と stage 分類

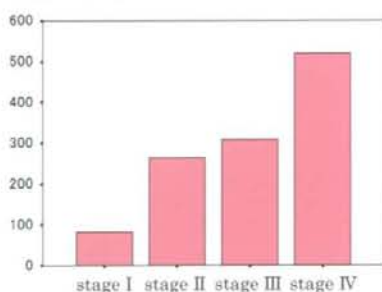


図 25-2b エタネルセプト投与と class 分類

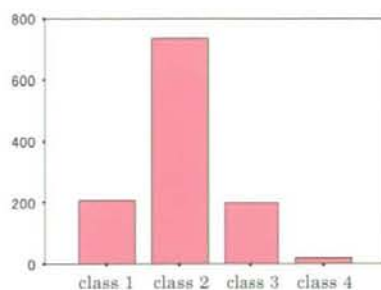


図 25-3a メトトレキサート投与と stage 分類

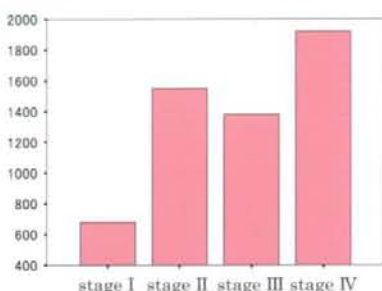
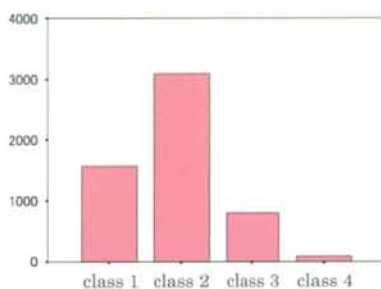


図 25-3b メトトレキサート投与と class 分類



#### 4. 合併症

合併症については、血管炎あり：151 例 (1.6%)、血管炎なし：9324 例 (98.4%) (図 26)、アミロイドーシスあり：195 例 (2.0%) [腎臓：67 例 (0.6%)、消化管：78 例 (0.7%)、詳細不明：46 例 (0.4%)]、アミロイドーシスなし：9443 例 (98%) (図 27)、間質性肺炎あり：936 例 (10%) [CT：767 例 (8.2%)、臨床診断：169 例 (1.8%)]、間質性肺炎なし：8468 例 (90%) (図 28)、肺感染症あり：418 例 (4.3%)、肺感染症なし 9331 例 (95.7%) (図 29)、胸膜炎あり：110 例 (1.1%)、胸膜炎なし 9427 例 (90.4%) だった (図 30)。血管炎、アミロイドーシス、間質性肺炎、肺感染症、胸膜炎がそれぞれ合併する場合、DAS28 が高い傾向がみられた (図 31-1, 31-2, 31-3, 31-4, 31-5)。

図 26 合併症：血管炎

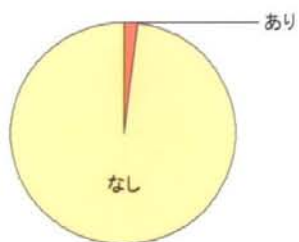


図 27 合併症：アミロイドーシス

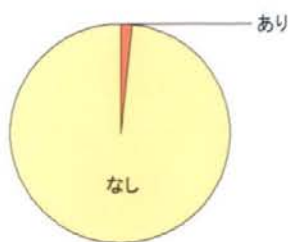


図 28 合併症：間質性肺炎

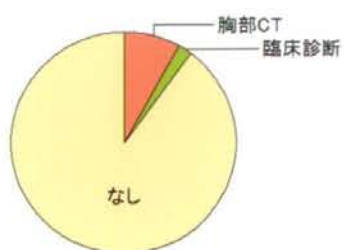


図 29 合併症：肺感染症

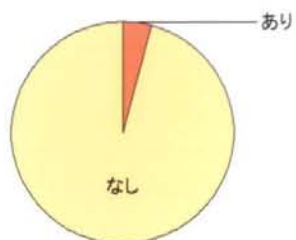


図 30 合併症：胸膜炎

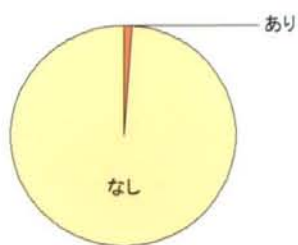


図 31-1 血管炎と DAS28-ESR

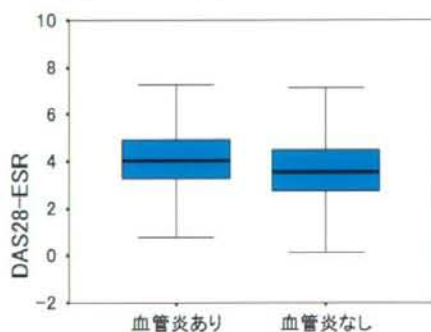


図 31-2 アミロイドーシスと DAS28-ESR

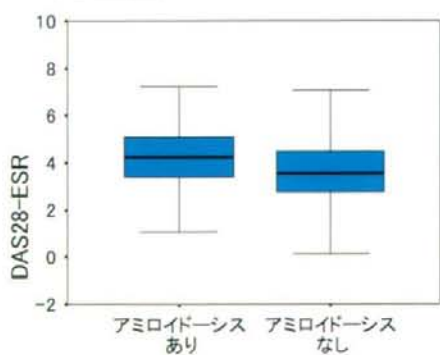


図 31-3 間質性肺炎と DAS28-ESR

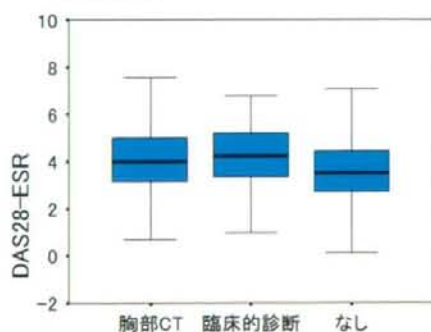




図 31-4 肺感染症と DAS28-ESR

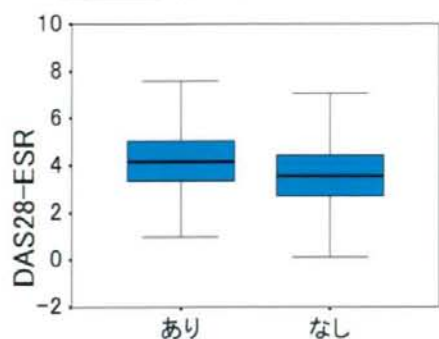
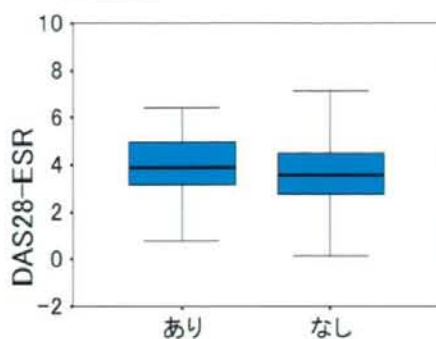


図 31-5 胸膜炎と DAS28-ESR

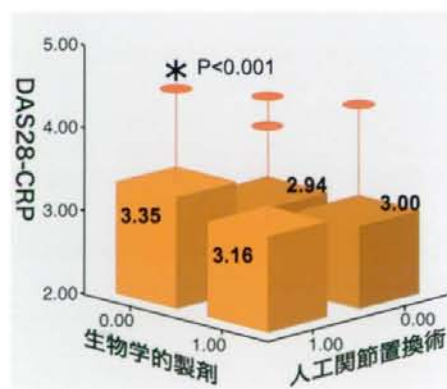


## 5. 手術歴 (小嶋)

全経過での手術歴は、あり 24%(2352 例)、なし 76%(7431 例)だった。手術の内訳は、骨折 1.8%、滑膜切除 6.7%、人工関節置換術 68%、頸椎手術 7.0%となっていた。

生物学的製剤 (INF,ETA) 使用の有無、人工関節手術既往の有無の 4 グループでの比較を試みると、人工関節手術既往のあるグループでも生物学的製剤により既往のないグループと同等のコントロール状態になっており、手術既往がある患者で生物学的製剤を使っていない患者は、疾患活動性は最も高く、罹病期間も最も長くメトトレキサート投与量が少ない傾向にあった ( 図 32-1, 32-2, 32-3)。

図 32-1 生物学的製剤使用、人工関節置換術と疾患活動性



		人工関節置換術		
		なし	あり	
生物学的製剤	なし	6599	1137	7736
	あり	1452 (18.0)	310 (21.4)	1762 (18.6)
		8051	1447 (15.2)	

图 32-2 生物学的製劑使用、人工關節置換術と罹病期間

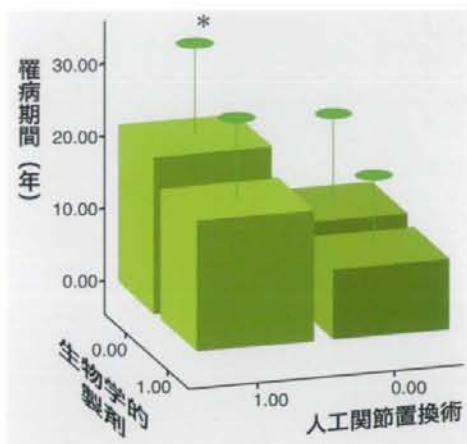
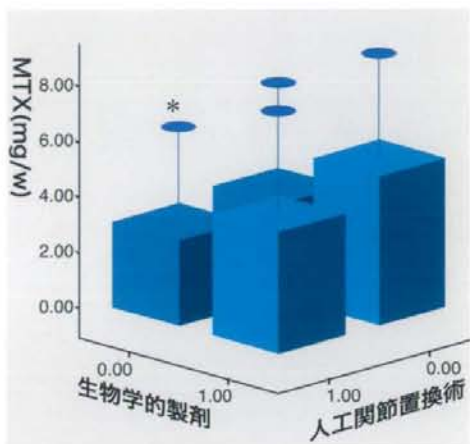


图 32-3 生物学的製劑使用、人工關節置換術と MTX 使用量



## D. 考察

---

今回の調査で、本邦では小規模研究によって得られていた知見に 10,000 例の横断的試験による裏付けが得られた。RA 患者の約 6 割に MTX が投与されており、治療の軸になっているといえる。また MTX は、臨床現場においてしばしば保険適応量を超えて使用されている現状も明らかになり、臨床現場における治療の現状について重要な知見が得られた。生物学的製剤（調査を行なった時点では TNF 阻害薬に同義）は、種々のガイドラインにおいて「予後不良因子を有する、発症早期の RA」への投与が推奨されているが、本調査を施行した時点においては関節破壊の進行した症例に多く用いられていることが判明した。さらに INF においては投与症例の半数近くが保険適応量 (3mg/kg) を超えて使用されており、投与量が多いほど DAS28 は低い傾向がみられた。

PSL あるいは、NSAIDs が定時投与されているケースでは疾患活動性が高いことが判明した。これは DMARDs や生物学的製剤投与においても疾患活動性がコントロールできない難治症例や、合併疾患により十分な DMARDs、生物学的製剤が使用できない症例において PSL や NSAIDs が選択されている背景が推測される。

合併症を有する症例では、疾患活動性が高い傾向にあることも確認された。

## E. 結論

---

本邦 RA の疫学、疾患活動性と治療、合併症に関するデータ収集・解析をおこなった。近年、新規生物学的製剤が相次いで発売となっており、期間をおいて再調査を行うことにより本邦 RA の全体像の推移を追うことが重要になると思われる。調査間隔については今後議論が必要である。

## 協力施設、代表者 一覧

北海道大学病院	小池 隆夫
札幌医科大学医学部附属病院	高橋 裕樹
弘前大学医学部附属病院	石黒 陽
岩手医科大学医学部附属病院	嶋村 正
福島県立医科大学医学部附属病院	菊池 臣一
日本医科大学附属病院	中島 敦夫
東邦大学医療センター大森病院	川合 眞一
東邦大学医療センター大森病院	勝呂 徹
国立国際医療センター	三森 明夫
東京医科歯科大学附属病院	宮坂 信之
東京大学医学部附属病院	山本 一彦
都立大塚病院	稲田 進一
東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター	山中 寿
東京女子医科大学東医療センター	井上 和彦
日本大学板橋病院	龍 順之助
独立行政法人国立病院機構相模原病院	當間 重人
聖マリアンナ医科大学病院	尾崎 承一
東海大学医学部附属病院	鈴木 康夫
横浜市立大学医学部附属病院	齋藤 知行
埼玉医科大学総合医療センター	竹内 勤
埼玉医科大学病院	三村 俊英
筑波大学附属病院	住田 孝之
自治医科大学附属病院	養田 清次
新潟県立リウマチセンター	村澤 章
長野赤十字病院	金物 壽久
愛知医科大学附属病院	山村 昌弘
名古屋市立大学病院	坂野 章吾
名古屋大学医学部附属病院	石黒 直樹
藤田保健衛生大学病院	吉田 俊治
福井大学医学部附属病院	馬場 久敏
金沢医科大学病院	梅原 久範
大阪大学医学部附属病院	吉川 秀樹
大阪医科大学附属病院	榎野 茂樹
行岡病院	行岡 正雄
京都大学医学部附属病院	三森 経世
京都大学医学部附属病院	中村 孝志
京都府立医科大学附属病院	久保 俊一
神戸大学医学部附属病院	熊谷 俊一
兵庫医科大学病院	佐野 統
松原メイフラワー病院	松原 司
国立大学法人滋賀医科大学医学部附属病院	松末 吉隆
広島大学病院	越智 光夫
東広島記念病院 リウマチ膠原病センター	山名 征三
島根大学医学部附属病院	村川 洋子
鳥取大学医学部附属病院	豊島 良太
香川大学医学部附属病院	徳田 道昭
愛媛大学医学部附属病院	山本 晴康
道後温泉病院リウマチセンター	高杉 潔
産業医科大学病院	田中 良哉
久留米大学医学部附属医療センター	福田 孝昭
佐賀大学医学部附属病院	長澤 浩平
長崎大学医学部附属病院	江口 勝美
佐世保中央病院 リウマチ膠原病センター	植木 幸孝
熊本整形外科病院	中村 正
大分大学医学部附属病院	津村 弘
九州大学病院別府先進医療センター	西村 純二
宮崎大学医学部附属病院	帖佐 悦男
鹿児島赤十字病院リウマチ膠原病センター	松田 剛正