

2008 32032A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチ患者の現状と問題点を解析するための
多施設共同疫学研究

平成 20 年度 総括研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 21 (2009) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書

- 関節リウマチ患者の現状と問題点を解析するための多施設共同疫学研究———— 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、———— 14
 身体機能の経年的変化 (横断的解析)
 當間重人

3. 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化の検討 ———— 16
 —罹患年数別解析—
 松井利浩

4. *Ninja* にみる薬物療法の動向 ————— 20
 末永康夫

5. *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 ———— 23
 税所幸一郎

6. *Ninja* にみる関節リウマチ患者の結核罹病率と TNF 阻害療法の影響 ———— 27
 吉永泰彦

6. 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 ————— 31
 - *Ninja*2003(5)~2007 より -
 當間重人

7. 2003-2007 年度における悪性疾患の発生状況 ————— 35
 千葉実行

8. RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する多施設共同研究	38
森 俊仁	
9. <i>Ninja</i> (iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した	41
関節リウマチ患者の死因分析 (第5報)	
金子敦史	
10. 共同臨床研究支援システムを利用した	45
「関節リウマチの予後 (関節破壊) 予測因子に関する前向き研究」(第1報)	
佐伯行彦	
11. <i>Ninja</i> の WEB 化に関する研究	47
當間重人	

関節リウマチ患者の現状と問題点を解析するための多施設共同疫学研究

研究代表者 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：我々は、平成 2002 年度以降厚生労働科学研究班を組織し、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心に本邦初の全国規模の RA 患者情報収集のためのネットワーク構築及び情報収集を行ってきた。その結果、疾患活動性コントロールは確かに改善しつつあるが、未だ多くの問題点が存在することも明らかとなった。問題点とは、①RA 患者の生命予後が改善しつつあるとは言え、RA 患者の死亡時平均年齢が、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%程度に留まっている。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。すなわち今後解決すべき課題としては、①新規治療薬のさらなる開発、②感染症や悪性リンパ腫の発症抑制や早期対応による予後の改善策、③不可逆的関節障害を有する患者への対応法、④適切な薬効評価と適応症例の選定および薬価調整による医療財政の健全化、などが挙げられよう。今後種々の新規抗リウマチ薬が導入されようとしている現在、これらの課題を解決するために必要な基本的情報収集を行うことが本研究計画の目的である。

以下に疫学調査結果の一部を示す。

- 1) 2002 年度に開始された本ネットワークによる疫学情報収集は着実に拡大しており、2007 年度は 5543 人のデータベースを構築することができた。
- 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 医師 VAS・mHAQ 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が、mHAQ や Class などの身体機能評価指標は徐々に悪化していた。これを罹患年数別に解析したところ、罹患年数が 3 年以下の症例では全ての指標が改善していた。早期の適切な治療介入の重要性を示しているものと思われる。
- 4) 抗リウマチ薬（生物学的製剤、DMARD）使用症例の比率は毎年増加している。抗リウマチ薬の主流は MTX であり、2007 年度 48.3%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。また抗リウマチ薬併用の増加傾向が続いており、抗リウマチ薬投与の 1/4 を占めるようになった。生物学的製剤の使用頻度は徐々に増加しており（9.9%）、抗リウマチ薬投与例の約 10 人に 1 人がその投与を受けている。
- 5) 2003 年度から 2007 年度へと経年的に抗リウマチ剤の使用が増加しており、それに反比例して手術総数の頻度は減少していた。
- 6) RA 患者における結核の SIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率) は、男性患者 3.45 (95% 信頼区間: 0.89~6.00)、女性患者 4.66 (2.30~7.02)、全 RA 患者 4.19 (2.44~5.94) であり、2003~2004 年度の NinJa 登録生物学的製剤非投与 RA の結核の SIR 3.98(1.22~6.74) に比べ有意な増加ではなかった。
- 7) RA 診療上重大な合併症である肺合併について調査をしたところ、①肺結核の標準化罹患比 (SIR) は高い (SIR=4.19) が、予後は良好である。②肺癌の発生率 (SIR: 1.22) は高くない。③間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）発生率は 0.41% であり、内死亡率は 16.4% であった。④そ

の他の肺炎発生率は0.41%であり、内死亡率は3.50%であった。

- 8) 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再確認された。
- 9) 2007年度、国立病院機構12施設の手術症例738例のうち、創遷延治療例は20例(2.7%)、感染例8例(1.1%)にみられた。生物学的製剤の投与例48例(インフリキシマブ24例、エタネルセプト24例)のうち、創遷延治療例は1例(2.1%)にみられ、感染例はみられなかった。生物学的製剤使用例は非使用例に比べて感染や創遷延治療の増加はみられなかった。
- 10) 2007度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々であるが平均死亡時年齢は高くなっており、RA患者の生命予後は改善していることが示唆された。死因は前回の報告では悪性腫瘍が第1位であったが、2007年度は再び感染症が第1位となった。
- 11) 本研究班では2007年度までに共同臨床研究支援システムの開発を行っており、それを利用した「RAの予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究」を行っている。本システムは、オンライン上での症例エントリーを行うことができ、エントリー症例の適正性の確認や管理が自動的に一括して可能であり有用であると思われる。ただ、登録のスピードという面では、必ずしも満足のできる状況ではない。今後、入力項目を厳選し、登録をより簡便に行えるようにする、など運用面での改良が必要であろう。

研究分担者

衛藤義人

(独)名古屋医療センター業務改善部長

末永康夫

(独)別府医療センターリウマチ膠原病内科医長

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長

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

杉井章二

東京都立府中病院リウマチ膠原病科医長

研究協力者

市川健司

(独)西札幌病院リウマチ科医長

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

末石 眞

(独)下志津病院副院長

西野仁樹

西野整形外科・リウマチ科医長

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长

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)高知病院統括診療部長

松森昭憲

(独)高知病院リウマチ科医長

藤内武春

(独)普通寺病院副院長

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

田中栄

東京大学医学部附属病院整形外科准教授

大村浩一郎

京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科医師

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。疾患の原因は不明のままであり根治療法は存在しない。そして多発性関節破壊により身体障害は進行し、患者本人の QOL を低下させるのみならず、日本の労働力低下を招いている難治性疾患である。そのような中、近年の治療法にみられる画期的進歩は RA 患者の予後を多に改善していると考えられている。すなわち、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病態形成因子について蛋白レベルで解明が進められてきており、実際、それらの知見に基づく生物学的製剤など新規 RA 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。

それでは本邦における RA 患者の現状は満足できる方向に向かっているのであろうか？ 我々は、平成 2002 年度以降厚生労働科学研究班を組織し、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を中心に本邦初の全国規模の RA 患者情報収集のためのネットワーク構築及び情報収集を行ってきた。その結果、疾患活動性コントロールは確かに改善しつつあるが、未だ多くの問題点が存在することも明らかとなった。問題点とは、①RA 患者の生命予後が改善しつつあるとは言え、RA 患者の死亡時平均年齢が、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%程度に留まっている。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。すなわち今後解決すべき課題としては、①新規治療薬のさらなる開発、②感染症や悪性リンパ腫の発症抑制や早期対応による予後の改善

策、③不可逆的関節障害を有する患者への対応法、④適切な薬効評価と適応症例の選定および薬価調整による医療財政の健全化、などが挙げられよう。今後種々の新規抗リウマチ薬が導入されようとしている現在、これらの課題を解決するために必要な基本的情報収集を行うことが本研究計画の目的である。

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2008年3月現在29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. 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)。

7.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)。

8.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。

9.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。

10.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。

11.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2799人、2003年度4026人、2004年度3878人、2005年度4230人、2006年度5176人、そして2007年度は5543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。目標の6000症例(本邦関節リウマチ患者の1%程度)にさらに近づいた。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した。疾患活動性を示す CRP、DAS28、医師 VAS、さらに身体機能を示す mHAQ 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大きな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。未だ疾患活動性コントロールが不十分であったり身体機能が低下したままの RA 患者も多いが、治療の進歩は、着実に RA 患者に還元されつつあると考えられる。

③関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化の検討—罹患者数別解析— (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、罹患年数別に3群(A群:罹患年数3年以下、295人、うち男性66人、B群:10-15年、318人、うち男性41人、C群:21年以上、338人、うち男性34人)に分け層別解析した(*VAS: Visual Analogue Scale)。その結果、罹患年数の別にかかわらず全ての群でDAS28の改善が認められるものの、罹患年数の長い群(B、C群)では、患者のVASや身体機能評価項目であるmHAQやclassが徐々に悪化してことが判明した。一方で、罹患年数の短い発症早期の群(A群)では、すべての評価項目において改善がみられた。以上の結果は、B・C群ではすでに関節破壊をきたしているためにDAS28の改善と各種VASやmHAQ、classなどの身体機能の改善が必ずしも一致しないのに対し、A群では関節破壊が少ないために、DAS28の改善と各種VASやmHAQなどの身体機能の改善が結びついているということを示唆していると考えられた。DAS28の改善が実際に関節破壊抑制と関連しているかどうかを知るためには、同様の観察を長期的に継続していく必要がある。

④ *Ninja* にみる薬物療法の動向 (末永康夫)

2002年から2007年の *Ninja* における関節リウマチ(RA)の薬物療法の動向を検討した。2007年度の登録患者は5543例であり、抗リウマチ薬(生物学的製剤、DMARD)使用例は4780例(87.8%)であった。2006年の抗リウマチ薬使用例は84.2%であり、毎年その比率は増加している。抗リウマチ薬の主流はMTXであり、48.3%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤以外では、SASP、TACが1ポイント以上増加している。また抗リウマチ薬併用の増加傾向が続いており、抗リウマチ薬投与の1/4を占

めるようになった。生物学的製剤の使用頻度は徐々に増加しており(9.9%)、抗リウマチ薬投与例の約10人に1人がその投与を受けている。特にetanercept(5.8%)は2ポイント増加しており、前年度からinfliximab(3.4%)を上回り、MTX、SASP、BUCに次ぐ使用頻度となった。

ステロイドの使用頻度はこの5年間不変であるが、その平均投与量は若干減少してきている。登場わずか3年で生物学的製剤は抗リウマチ薬投与例の1/10に使用されるようになった。その個人への効果は数々の研究で明らかにされているが、それがリウマチの治療全体にどのように影響していくのか今後の検討が必要になってくると思われる。

⑤ *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(RA)関連整形外科手術に関する研究 (税所幸一郎)

関節リウマチ(以下RA)では薬物によるコントロールが図られているが、コントロールが不十分の時には病期に応じていろいろな手術が行われている。近年MTXや生物学的製剤など種々の薬剤が開発されている。今後これらの薬剤の使用によりRA関連の手術が変化するのではないかと予測される。2003年度から2007年度へと経年的に抗リウマチ剤の使用が増加しており、それに反比例して手術総数の頻度は減少していた。

⑥ *Ninja* にみる関節リウマチ患者の結核罹病率とTNF阻害療法の影響 (吉永泰彦)

関節リウマチ(RA)の治療は、生物学的製剤、とくにTNF阻害療法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病率の前向き調査を継続した。2003~2007年度登録RA患者数22854例中、22例に結核が

発症し、18例が肺結核、4例が肺外結核であった。インフリキシマブ(IFX)、エタネルセプト(ETN)投与中に各1例ずつの結核発症を認めた。RA患者における結核のSIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率) は、男性患者 3.45 (95%信頼区間: 0.89~6.00)、女性患者 4.66 (2.30~7.02)、全RA患者 4.19 (2.44~5.94)であり、2003~2004年度のNinja登録生物学的製剤非投与RAの結核のSIR 3.98(1.22~6.74)に比べ有意な増加ではなかった。IFXの市販後全例調査5000例中14例の結核が発症しIFX投与患者の結核のSIRは21.5、ETNの市販後全例調査13894例中10例の結核が発症しETN投与患者の結核のSIRは5.5であり、生物学的製剤非投与RAの結核のSIR 3.98と比しそれぞれ5.4倍、1.4倍に増加したことが判明した。

⑦関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - Ninja2003(5)~2007より - (當間重人)

本分担研究では関節リウマチ(RA)における肺合併症に関する情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の呼吸器感染症」に関する情報を収集して構築されたデータベース(Ninja: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を解析するとともに、インフリキシマブ・エタネルセプト・タクロリムス市販後調査結果との比較を行った。Ninja解析の結果、①肺結核の標準化罹患比(SIR)は高い(SIR=4.19)が、予後は良好である。②肺癌の発生率(SIR: 1.22)は高くない。③間質性肺炎(ニューモシスティス肺炎含む)発生率は0.41%であり、内死亡率は16.4%であった。④その他の肺炎発生率は0.41%であり、内死亡率は3.50%であった。⑤インフリキシマブ、エタネルセプト投与群では全結核のRIR(Ninjaとの比較)の有意な上昇増加を示したが、予後は良好で

あった。⑥インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス投与群では、ともに間質性肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)のRIR(Ninjaとの比較)が有意に増加していた。特にタクロリムス群ではNinjaとの比較において相対的死亡リスクが有意に増加していた。⑦インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス投与群では、ともに「肺結核、間質性肺炎(ニューモシスティス肺炎含む)」以外の呼吸器感染症のRIR(Ninjaとの比較)が有意に増加しており、エタネルセプト投与群における相対的死亡リスクも有意に増加していた。

本邦RA患者に関する肺合併症という有害事象を観測したところ、以上のような結果を得たわけであるが、これらの事が直ちに新規薬剤を否定することにはならないと考えられる。治験段階とは異なり、患者背景因子が異なりうること、治療効果を含めた総合的判断(いわゆるリスク・ベネフィット)ではないからである。2008年、本邦においては、新規抗リウマチ薬(トシリズマブ、アダリムマブ)が承認されている。いずれも全例市販後調査が行われているところであり、本分担研究では、引き続きNinjaとの比較検討を行う予定である。なお、本研究は他の厚生労働科学研究班の研究分担として位置づけられている。

⑧関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究: 2003-2007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患者データベース(Ninja)を用いて明らかにすることである。2003-2007年度に登録された各々4030例、3876例、4230例、5176例、5543例、合計22855RA患者年中、悪性疾患の新規発症は男性59例、女性107例、合計166例に認められた。内訳は胃

癌 28 例、結腸癌 10 例、直腸癌 6 例、食道癌 5 例、膵臓癌 7 例、肝臓癌 2 例、胆嚢・胆管癌 2 例、十二指腸癌 1 例、口腔・咽頭癌 1 例、喉頭癌 2 例、肺癌 25 例、腎臓癌 4 例、乳癌 19 例、前立腺癌 8 例、膀胱癌 7 例、皮膚癌 2 例、子宮癌 14 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 4 例、骨髄腫 1 例、白血病 2 例、悪性リンパ腫 16 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 SIR1.03 (95%CI 0.77-1.29)、女性 SIR0.90 (95%CI 0.73-1.08) と、一般人口における罹病率と差異を認めなかった。各悪性疾患について SIR を算出すると、女性の結腸癌で SIR0.34 (95%CI 0.04-0.64)、女性の直腸癌で SIR0.41 (95%CI 0-0.88)、男性の肝臓癌で SIR0.21 (95%CI 0-0.62)、女性の肝臓癌で SIR0.15 (95%CI 0-0.44) と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫で SIR3.39 (95%CI 1.39-5.40)、女性の膀胱癌で SIR4.02 (95%CI 1.04-7.00) 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。

⑨RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する多施設共同研究 (森 俊仁)

生物学的製剤の標的である TNF- α や IL-6 は感染防御や組織修復などに重要な働きを担っていることから、生物学的製剤を投与されている関節リウマチ(RA)患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。そこで、RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒について、iR-net を中心とし多施設による共同研究を行った。平成 19 年度、国立病院機構 12 施設の手術症例 738 例のうち、創遷延治癒例は 20 例(2.7%)、感染例 8 例 (1.1%) にみられた。生物学的製剤の投与例 48 例 (インフリキシマブ 24 例、エタネルセプト 24 例) のうち、創遷延治癒例は 1 例 (2.1%) にみられ、感染例は

みられなかった。生物学的製剤使用例は非使用例に比べて感染や創遷延治癒の増加はみられなかった。生物学的製剤使用症例はまだ少なく、今後さらに大規模の研究によるエビデンスの蓄積、検討を要する。

⑩Ninja(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5報)(金子敦史)

Ninja を利用して 2007 年度に集積された関節リウマチ (以下 RA) の死因分析を報告する。対象は 2007 年度に Ninja に登録された RA 患者 5543 名のうち、転帰を死亡と報告された 60 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 1-4 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 72.3 歳で過去の報告に比べ、さらに死亡時年齢の高齢化が進んでいた。死因は感染症が 20 例、そのうち肺炎が 12 例であった。生物学的製剤使用例が 2 例確認されている。悪性腫瘍が 14 例、これも生物学的製剤使用症例が 1 例確認されている。間質性肺障害など呼吸器疾患が 6 例、脳血管障害 6 例、心不全など循環器疾患が 3 例、消化器疾患が 3 例、腎不全は 1 例、MTX による汎血球減少症が 1 例、その他 6 例、そのうち 2 例が突然死による死因不明であった。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々に平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。死因は前回の報告では悪性腫瘍が第 1 位であったが、今年度は再び感染症が第 1 位となった。その他は特記すべきことはないが、生物学的製剤使用例の死亡が 3 例確認されている。

⑪関節リウマチ患者の現状と問題点を解析するための多施設共同疫学研究共同臨床研究支援システムを利用した「関節リウマチの予後(関節破壊)予測因子に関する前向き研究」(第1報)(佐伯行彦)

本研究は、RA の予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究を行い、本システムの共同臨床研究支援システムとしての有用性を評価

することを目的とする。対象集団は、1987年の米国リウマチ学会(ACR)のRAの診断基準を満たす、比較的骨破壊の程度の軽い(SteinbrockerのX線分類でstage II以下)、ステロイド剤、抗リウマチ剤未投与の患者。バイオマーカーとして①免疫・炎症のマーカーとしてRF、ESR、CRP、IL-6、抗CCP抗体、②骨吸収のマーカーとしてNTx、MMP-3、③免疫・炎症かつ骨吸収マーカーとしてオステオポンチンを測定した。骨破壊の評価はエントリー時、12M、24Mに両手、両足X-Pをmodified Sharp scoreで行った。エントリー時の各種バイオマーカーと骨破壊の進行との相関をSpearman解析で検討した。現在、登録症例数は106症例で1年間観察の終了している32症例について途中解析を行った。骨破壊の進行(modified Sharp scoreの増加)と有意に相関するバイオマーカーもあり、今後症例数を増やし、より長期間の観察を行うことで有用なバイオマーカーを特定できるのではないかと考えられる。本システムは、オンライン上での症例エントリーを行うことができ、エントリー症例の適正性の確認や管理が自動的に一括して可能であり、有用であると思われる。ただ、登録のスピードという面では、必ずしも満足のできる状況ではない。今後、入力項目を厳選し、登録をより簡便に行えるようにする必要がある。

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。

総論として、本邦RA患者の病状は改善していると考えられる。DAS28、CRP、そして何よりもmHAQの改善が認められたからである。我々リウマチ医の治療介入法は少なくとも誤った方向ではなくRA患者のADL/QOLを良き方向へと導くことができているようである。しかしながら、問題点・考慮すべき点が残っていることも事実である。

ひとつは非寛解症例の多さである。その理由と

して考えられる事は、1) 不可逆的関節障害を有するRA患者では、例え強力な抗リウマチ効果が期待される薬物治療であっても患者総合VASを改善することは困難であること、2) 可逆的関節障害の段階でありながら、高価ゆえに薬物療法導入を断念せざるを得ない、3) 生物学的製剤等強力な抗リウマチ薬が続々と承認されているが、そのいずれも無効である患者がいること、などである。

RA治療に関しては、治療薬や外科的対応法のさらなる開発や習熟に帰するところ大であると思われる。

本研究班では、本邦RA診療の経過及び結果を計測することにより意思決定のための情報発信になれば良いと考えている。

E. 結論

2002年度から開始継続されている本疫学研究も7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の現状を全国レベルで把握することができる唯一の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、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。

2009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) Nishino J, Tanaka S, Matsui T, Mori T, Nishimura K, Eto Y, Kaneko A, Saisho K, Yasuda M, Chiba N, Yoshinaga Y, Saeki Y, Seki A, Tohma S. Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan. Mod Rheumatol. 2009 Mar 14. [Epub ahead of print]

2.学会発表

- 1) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化の検討 ～NinJaを利用した解析～ 松井利浩、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080422 札幌
- 2) NinJa にみる関節リウマチ (RA) 患者における急性間質性肺病変の発症状況 當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
- 3) 関節リウマチにおける人工関節手術の意義と効果—NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) による解析— 西野仁樹、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
- 4) 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関連骨関節腫瘍手術の分析 (第3報) 2006年度について 税所幸一郎、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
- 5) NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した2003-2006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 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
- 6) NinJa にみる関節リウマチ患者の結核罹病率: iR-net による前向き調査 (第2報) 吉永泰彦、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
- 7) 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年間感染症関連入院 (結核を除く) の検討 (第2報) 金子敦史、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
- 8) 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3報) 金子敦史、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌

- 9) 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況—NinJa データと生物学的製剤市販後調査の比較 當間重人 第6回リウマチ性疾患病診連携の会 20080731 町田
- 10) エンブレル投与中に間質性肺炎を発症したRA症例 (その後の経過) 當間重人 第6回リウマチ性疾患病診連携の会 20080731 町田
- 11) NinJa にみる関節リウマチ患者の予後と問題点 當間重人 第23回日本臨床リウマチ学会 20081129 横浜
- 12) CRP 高値関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討 松井利浩、小宮明子、道下和也、池中達央、島田浩太、中山久徳、西野仁樹、當間重人. ワークショップ, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
- 13) Profile of Mood Status (POMS) による関節リウマチ患者の倦怠感の検討. 萩原太、杉井章二、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人. ポスターセッション, 第62回国立病院総合医学会, 2008年11月21日, 東京
- 14) リウマチ性疾患患者に対して便潜血検査は有用である。中山久徳、池中達央、島田浩太、松井利浩、當間重人. ポスターセッション, 第62回国立病院総合医学会, 2008年11月21日, 東京
- 15) 好中球上CD64分子定量はTocilizumab投与関節リウマチ患者においても感染症検出に有用である 松井利浩、小宮明子、道下和也、池中達央、島田浩太、中山久徳、西野仁樹、當間重人. ワークショップ, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
- 16) Profile of Mood States (POMS) による関節リウマチ患者の倦怠感の検討. 萩原太、杉井章二、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人. ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌

- 17) 関節リウマチ患者に対する「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」適用の妥当性の検討(前向き検証) 中山久徳、萩原太、早川洋美、道下和也、池中達央、島田浩太、松井利浩、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 18) Tocilizumab 治療中、人工股関節置換術、腎盂腎炎、化膿性膝関節炎+敗血症性ショックを経験した関節リウマチ患者における経時的な好中球上 CD64 分子測定の有用性 松井利浩、池中達央、小宮明子、道下和也、島田浩太、中山久徳、西野仁樹、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 19) 関節リウマチに合併する難治性下腿潰瘍に対する白血球除去療法の効果-CD34 陽性幹細胞数の変動に関する検討- 當間重人、竹下康代、二見秀一、道下和也、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 20) 関節リウマチ (RA) 患者におけるビスフォスフォネート製剤(BP 剤)の腰背部痛に対する効果 萩原太、中山久徳、池中達央、島田浩太、松井利浩、杉井章二、小澤義典、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 21) 松井利浩、島田浩太、小宮明子、萩原太、道下和也、中山久徳、當間重人。イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定の有用性、ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 22) 全身性エリテマトーデス患者における好中球上 CD64 分子定量値の検討 小宮明子、松井利浩、島田浩太、道下和也、池中達央、中山久徳、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 23) リウマチ性疾患患者に対する便潜血検査の有用性の検討 中山久徳、道下和也、池中達央、島田浩太、松井利浩、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 24) 関節リウマチ患者におけるビスフォスフォネート剤の関節痛への影響 萩原太、中山久徳、道下和也、島田浩太、松井利浩、杉井章二、小澤義典、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 25) 関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての単球上 CD64 分子定量の検討 小宮明子、松井利浩、島田浩太、道下和也、池中達央、中山久徳、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 26) 成人発症スティル病(AOSD)における好中球上 CD64 分子定量値の検討 小宮明子、松井利浩、島田浩太、道下和也、池中達央、中山久徳、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 27) Profile of Mood States(POMS)による関節リウマチ患者のうつ気分の検討 萩原太、杉井章二、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人。ポスター、第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会、平成20年4月21日。札幌
- 28) CLINICAL UTILITY OF NEUTROPHIL CD64 EXPRESSION TO DISTINGUISH RA FLARE FROM INFECTION IN RA PATIENTS WITH A HIGH TITER OF INFLAMMATORY MARKER. T. Matsui, A. Komiya, K. Michishita, T. Ikenaka, K. Shimada, H. Nakayama, J. Nishino, S. Tohma . Annual European congress of rheumatology 2008 2008.6.12 Paris, France,

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

研究分担者 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2799人、2003年度4026人、2004年度3878人、2005年度4230人、2006年度5176人、そして2007年度は5543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。目標の6000症例（本邦関節リウマチ患者の1%程度）にさらに近づいた。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29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6000症例である。

B. 方法

現在、北海道から沖縄まで29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2799人、2003年度4026人分、2004年度は3878人、2005年度4230人、2006年度5176人そして、2007年度は5543人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、2007年度1:4.4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±標準偏差の推移

		平均年齢 (才)	
		男性 (才)	標準偏差 (才)
2002年度	男	63.7	—
	女	69.9	—
	全体	66.6	—
2003年度	男	62.0	±15.0
	女	69.4	±11.6
	全体	61.0	±13.1
2004年度	男	60.6	±11.7
	女	63.5	±11.7
	全体	62.9	±11.7
2005年度	男	62.2	±11.3
	女	60.8	±12.3
	全体	61.2	±12.3
2006年度	男	62.8	±13.3
	女	61.4	±12.2
	全体	61.8	±12.2
2007年度	男	65.7	±12.2
	女	61.5	±12.4
	全体	61.9	±12.4

D. 考察

登録 RA 患者数が約 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 network参加29施設 20090128現在



(独)：独立行政法人国立病院機構

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）

研究分担者 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 2799人、2003年度 4026人、2004年度 3878人、2005年度 4230人、2006年度 5176人、そして2007年度は 5543人の関節リウマチ（RA）患者データベースを継続して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約1%）であり、近々達成できるものと考えている。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した。疾患活動性を示すCRP、DAS28、医師VAS、さらに身体機能を示すmHAQ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大きな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。未だ疾患活動性コントロールが不十分であったり身体機能が低下したままのRA患者も多いが、治療の進歩は、着実にRA患者に還元されつつあると考えられる。

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2007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推移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に収集されたRA患者情報（2002-2007年度）を用い、身体機能と疾患活動性の推移を見た。すなわち、各年度において任意の評価日における登録患者のRA疾患活動性コントロール状況と身体機能評価を行い、経年変化を見たものである。本研究は、必ずしも同一患者を経年的に追跡したのではなく、横断的情報を経年的に比較したものである。

C. 結果

Steinbrocker分類による身体的機能分類（クラス分類）の推移を見ると、年度間に有意な差異は認められなかった（図1）。しかしながら、CRP（図2）、DAS28（図3）、医師VAS（図4）は経年的に改善しており、mHAQ（図5）も改善傾向にあった。

また、ESRについてはCRPほどの有意な変化（改善）は見られなかった（図6）。

図1 身体機能分類（Steinbrocker分類）の経年的推移

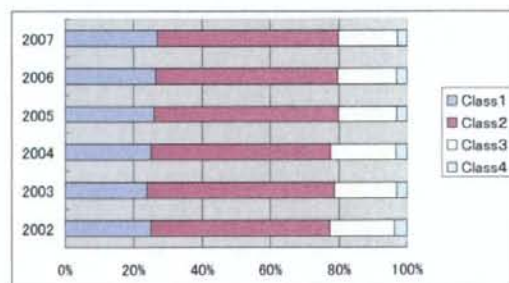


図2 CRP値の経年的推移

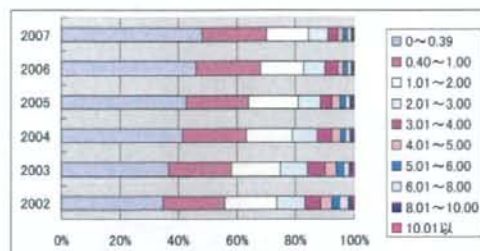


図3 DAS28の経年的推移

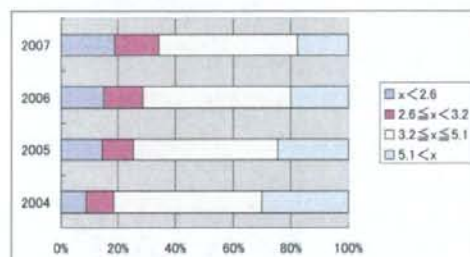


図4 医師VASの経年的推移

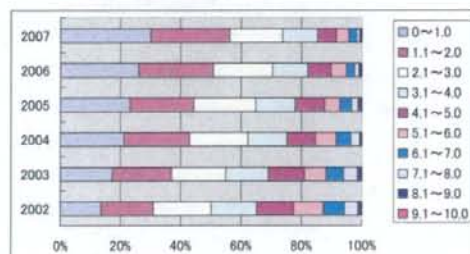


図5 mHAQの経年的推移

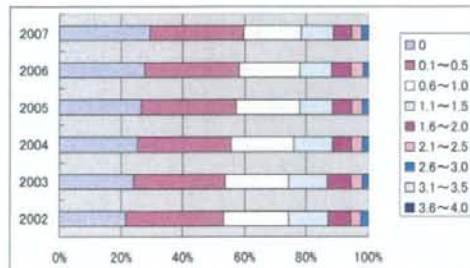
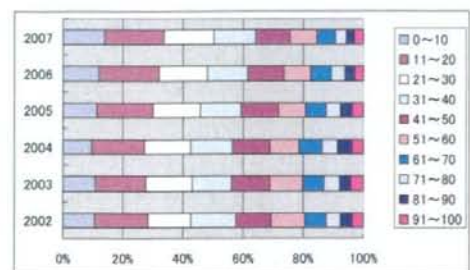


図6



D. 考察

Steinbrocker 分類による大まかな身体的機能評価においては有意な改善が見出せなかったが、CRP・DAS28・医師 VAS などの疾患活動性指標においては、昨年度に引き続き経年的改善が観測できた。さらに mHAQ においては身体機能の改善傾向が認められている。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。2003 年以降、本邦においても生物学的製剤や新規免疫抑制薬など有力な抗リウマチ薬が登場している。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

関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化の検討
—罹患年数別解析—

研究分担者 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、罹患年数別に 3 群(A 群：罹患年数 3 年以下、295 人、うち男性 66 人、B 群：10-15 年、318 人、うち男性 41 人、C 群：21 年以上、338 人、うち男性 34 人)に分け層別解析した (*VAS: Visual Analogue Scale)。

その結果、罹患年数の別にかかわらず全ての群で DAS28 の改善が認められるものの、罹患年数の長い群(B、C 群)では、患者の VAS や身体機能評価項目である mHAQ や class が徐々に悪化してことが判明した。一方で、罹患年数の短い発症早期の群(A 群)では、すべての評価項目において改善がみられた。以上の結果は、B・C 群ではすでに関節破壊をきたしているために DAS28 の改善と各種 VAS や mHAQ、class などの身体機能の改善が必ずしも一致しないのに対し、A 群では関節破壊が少ないために、DAS28 の改善と各種 VAS や mHAQ などの身体機能の改善が結びついているということを示唆していると考えられた。DAS28 の改善が実際に関節破壊抑制と関連しているかどうかを知るためには、同様の観察を長期的に継続していく必要がある。

A. 研究目的

背景：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、複合的な疾患活動性評価指標である 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ものと考えられている。特に、発症早期の介入と活動性の抑制が重要と考えられている。

目的：*Ninja*(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、DAS28 と活動性マーカー、身体機能の経時的な変化について、罹患年数別に解析した。

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集計し、罹患年数別に 3 群(A 群：罹患年数 3 年以下、295 人、うち男性 66 人、B 群：10-15 年、318 人、うち男性 41 人、C 群：21 年以上、338 人、うち男性 34 人)に分け層別解析を行った。

C. 研究結果(図1参照)

DAS28は全体で4.24→4.03へと経時的に減少し、3群すべてで減少していたが(A:0.46、B:0.18、C:0.19)、A群での減少が最も大きかった。同様の傾向は、圧痛関節数(A:1.32、B:0.33、C:0.35)、医師総合VAS(A:0.83、B:0.582、C:0.524)、ESR(A:5.6、B:2.4、C:0.8)で認められた。腫脹関節数(A:0.86、B:1.46、C:0.98)、CRP(A:0.46、B:0.51、C:0.36)はいずれの群でも減少していたが、B群の減少が最も大きかった。一方で、患者疼痛VAS(A:0.428、B:0.07、C:0.219)、患者総合VAS(A:0.526、B:0.126、C:0.198)、mHAQ(A:0.097、B:0.079、C:0.102)、class(A:0.02、B:0.13、C:0.15)では、A群で改善が認められるものの、B群、C群ではそれぞれ悪化し、B群に比しC群での悪化が大きかった。

D. 考察

罹患年数別解析の結果、罹患年数の別にかかわらず全ての群でDAS28の改善が認められるものの、罹患年数の長い群では、患者のVASや身体機能評価項目であるmHAQやclassが徐々に悪化してことが判明した。一方で、罹患年数の短い発症早期の群では、すべての評価項目において改善がみられた。以上の結果は、発症中期群(B群)、長期群(C群)ではすでに関節破壊をきたしているためにDAS28の改善と各種VASやmHAQ、classなどの身体機能の改善が必ずしも一致しないのに対し、発症早期群(A群)では関節破壊が少ないために、DAS28の改善と各種VASやmHAQなどの身体機能の改善が結びついているということを示唆していると考えられる。20年近く前に発表された研究では、関節リウマチの関節破壊は発症早期(2年以内)から進行する(J Rheumatol. 1989;16:585-91)と報告され、発症早期の積極的な治療介入による疾患活動性の抑制の重要性が示された。その後、本邦でもメトトレキサートの適応承認や生物学的製剤の登場もあり、古くに発症した患者群に比べ、最近発症した患者群に対する発症早期の対応は大きく異なってきたものと考えられる。今回の結果、すなわち発症早期には身体機能の改善も含めた全般的な改善がみら

れるということが、これまで普遍的に見られてきた現象なのか、最近の治療法の進歩と早期からの積極的な治療介入の結果として発症早期群(A群)におけるVASや身体機能の改善をもたらしているのか、比較するデータがなく詳細は不明であるが、今後、今回検討したA群がどのような経過をたどるかを検討することで、発症早期の適切な治療介入による発症早期の疾患活動性の抑制が関節破壊の抑制に結びつくのか、またその長期的な予後の改善、身体機能の維持に結びつくのか否かを知ることが可能と考える。そのためにも、今後もNinjaにおける経年的なデータ収集が非常に重要と考える。

E. 結論

罹患年数の別に関わらず関節リウマチ患者の疾患活動性(DAS28)は経年的に低下しているが、罹患年数が10年以上の群では患者の自覚症状(VAS)の改善を伴わず、身体機能の評価指標(mHAQ、class)も悪化傾向を示した。一方で罹患年数の短い群(発症3年以内)では自覚症状および身体機能の評価指標も改善が認められた。これらの結果は、発症早期に適切かつ十分な治療を開始し、関節破壊を抑制できれば、関節リウマチ患者の長期的な予後の改善に結びつく可能性を示唆しているものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 松井利浩、小宮明子、島田浩太、西野仁樹、炎症反応高値関節リウマチ患者における感染症診断マーカーとしての末梢血好中球上CD64分子定量の有用性の検討、一般演題、第82回(中)日本感染症学会総会、平成20年4月18日、島根
2. 松井利浩、小宮明子、道下和也、池中達央、島田浩太、中山久徳、西野仁樹、當間重人、CRP高値関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討、ワークショップ、第52回(中)日本