

2009JK019A

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 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 22 (2010) 年 5 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  
    構築と発展———— 13  
    當間重人
2. *NinJa* にみる関節リウマチ患者の疾患活動性、———— 16  
    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 ———— 19  
    —*NinJa*2003-2008 まで連続登録した患者解析—  
    松井利浩
4. 本邦関節リウマチ患者の治療における薬物療法の推移 ———— 23  
    當間重人
5. *NinJa* を利用した RA 外科手術に関する研究 -2008 年度- ———— 26  
    税所幸一郎
7. 本邦リウマチ患者の入院理由 ———— 30  
    當間重人
8. *NinJa* を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院 ———— 32  
    (結核を除く) の検討 (第3報)  
    金子敦史
9. *NinJa* にみる関節リウマチ患者の結核罹病率の推移 ———— 36  
    吉永泰彦

10. 2003-2008 年度における悪性疾患の発生状況	39
千葉実行	
11. 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 (第 2 報)	43
森 俊仁	
12. <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	47
関節リウマチ患者の死因分析 (第 6 報)	
金子敦史	
13. <i>Ninja</i> にみる薬物療法の動向 (費用面を中心に)	51
末永康夫	
14. 本邦における関節リウマチ治療費の推移	55
當間重人	
15. 共同臨床研究支援システムを利用した	58
「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 2 報)	
佐伯行彦	

## 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、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。本研究班が2007年度時点で認識していた問題点とは、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剤費支援による費用対効果の改善、⑤これらの総合的効果として、RA患者の生きる喜びをより充実させるとともに、家事を含めた就業能力の維持・回復を図ることが肝要である。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2008年度（3年計画の2年目）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、2008年度分は6390人のデータベースを構築することができた。これは目標としてきた本邦RA患者の1%（6000人）を達成した患者数である。これまでの情報収集法をWEB化したことが大きく寄与したものと考えられる。
- 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 医師VAS・mHAQの継続的改善が確認された。
- 3) 2003年度から2008年度までの5年間、連続して*Ninja*のデータを収集しえた1269人の5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年未満174人、B群：10-15年217人、C群：25年以上185人）に分け層別解析した。その結果、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ものの、骨関節破壊は進行していた。発症早期（3年未満）群では疾患活動性と共に身体機能障害（mHAQやclass）の改善を認めたが、骨関節破壊は進行していた。今般の発症早期からのMTXや生物学的製剤による積極的で強力な治療介入が、これまでと比較して長期的な骨関節破壊、身体機能障害進行の抑制に結び付いていくのかどうか、データベースを活用した長期的な観察が重要と考えられた。
- 4) NSAIDやステロイド薬は、経年的に投与頻度の減少が観測されている。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2008年度においては88.9%のRA患者に投与されていた。薬剤ベースでみた各抗リウマチ薬の投与頻度は、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、トシリズマブ、レフルノミド、アダリムマブ、オーラノフィン、ミゾリピン、アクタリット、D-ペニシラミン、ロベンザリッド、その他、の順であった。2008年度、抗リウマチ薬投与患者の15.3%

- が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とされるメトトレキサートの投与頻度が増加、そして新規抗リウマチ薬の参入が改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。
- 5) 2008 年度に登録された患者数は 6390 人で、RA 関連整形外科手術は 276 人に 302 件 4.73%(手術件数/総患者数)が行われていた。手術種類別にみると、2008 年度には初回人工関節置換術が 2.60%、滑膜切除術が 0.25%、腱再建術が 0.22%、関節形成術が 1.00%、固定術が 0.23%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.41%から 4.73%へと減少していた。また人工関節置換術をはじめ全ての手術術式で減っており、特に初回人工関節手術と滑膜切除は大幅に減少していた。
  - 6) 2007 年度までは入院頻度が漸増傾向にあったが、2008 年度入院頻度は 20.1%と減少に転じていた。入院理由の内訳をみると、RA 関連入院が減少し、代わりに比率が増加してきたのは、「感染症、間質性肺炎」である。入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度も「RA 関連入院」、「感染症、肺疾患」に次いで頻度の高い事象であることが確認された。
  - 7) 生物学的製剤使用例が RA 全体の 15%を占めるようになった最新の *Ninja* のデータを利用して、RA 患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、その動向を検討した。感染症入院の発生率を大きくする有意な因子として、身体機能の評価 (OR: 2.30)、log\_DAS28CRP (OR: 2.29)、Steroid 投薬有り(OR: 5.20)のオッズ比が高い値となった。また感染症入院の発生率を小さくする有意な因子として、DMARDs 有 (OR: 0.62) が認められた。生物学的製剤や免疫抑制剤の投与は有意な因子として認められなかった。以上の結果から、MTX や生物学的製剤の使用などの DMARDs は感染症入院を低くする因子として寄与しており、疾患活動性を tight control で行い、できる限りステロイドの減量をめざしていくことが感染症予防となることが示唆された。
  - 8) RA 患者における結核罹患率の前向き調査を継続した。2003~2008 年度登録 RA 患者数 29211 例中、29 例に結核が発症し、結核の SIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率) は、男性患者 4.60 (95%CI:2.00~7.20)、女性患者 4.06 (2.14~6.03)、全 RA 患者 4.28 (2.72~5.83)であった。2 年毎の結核の SIR の推移をみると、本邦 RA 患者における結核の SIR は増加傾向にあるが、それは、一般人口における罹患率が減少傾向にあるにもかかわらず、RA 患者の罹患率が減少していないことによることが明らかとなった。RA 患者では、結核発症のリスクを再認識することが重要である。
  - 9) RA 患者における悪性疾患全体の標準化罹患比 (SIR) を求めると男性 SIR0.90 (95%CI 0.69-1.11)、女性 SIR0.86 (95%CI 0.71-1.00) と、一般人口における罹患率と差異を認めなかった。各悪性疾患について SIR をみると、女性の胃癌・結腸癌・胆嚢・胆管癌・甲状腺癌、男女の肝臓癌が有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫・膀胱癌が有意に高いことが判明した。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。
  - 10) 2007~2008 年度、累積手術件数 1279 件のうち、人工膝関節置換術が 449 件で最も多かった。生物学的製剤非使用例 1176 例のうち、創遷延治癒 22 例(1.9%)、感染例 8 例 (0.68%) にみられた。一方、生物学的製剤使用例 103 例のうち、創遷延治癒は人工膝関節 1 例 (0.97%) にみられ、感染例はみられなかった。生物学的製剤非使用例に比べて創遷延治癒や感染の増加はみられなかった。
  - 11) *Ninja* を利用して 2008 年度に集積された最新の関節リウマチ (以下 RA) の死因を分析した。結果、平均死亡時年齢 73.1 歳、平均罹病期間は 22.0 年であった。主要死因は感染症の 22 例、全体の 39.3%、そのうち肺炎が 11 例あった。平均死亡時年齢の高齢化が進んでおり 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、2008 年度は再び感染症が第 1 位となった。
  - 12) 抗リウマチ薬の主流は MTX であり、51.2%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 13.4%と増加が持続している。1 年間の患者 1 人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約 33 万円で、2004 年以降ほぼ直線的に急増している。その費用の 64.3%を生物学的製剤が占めるに至っている。
  - 13) 2008 年度、RA 治療に要した費用 (入院、抗リウマチ薬費用のみ) は、426,287 円/年/患者であ

り、実に76.8%を抗リウマチ薬費用が占めていた。RA 疾患活動性コントロールや身体機能障害の改善、RA 関連手術頻度の減少などを薬物治療の効果として治療費用対効果の経年的推移を観測していく必要がある。

- 14) 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る。

#### 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

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)姫路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)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

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。当研究班が 2007 年度現在認識していた問題点とは、① RA 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家計への圧迫。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剤費支援による費用対効果の改善、⑤これらの総合的効果として、RA 患者の生きる喜びをより充実させるとともに、家事を含めた就業能力の維持・回復を図ること、などが挙げられると考えた。今後も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体制を構築する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たが、2009年度から、ハード面の効率化を図る目的で国立病院機構本部のサーバを利用している。情報収集も、これまでのHOSPnetを用いたオンライン送信や電子媒体等を用いたオフライン収集法に代わり、WEB上の情報収集となった。参加施設は2010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 関連の整形外科の手術歴。

#### 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。生物学的製剤の投与中止歴の有無とその理由。
- 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ている。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パソコンでのみ参照可であったが、WEB化に伴い研究参加 ID 及び PW を取得した研究参加者は、インターネットから自由にアクセス可能登った。

(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)の構築と発展(當間重人)

2002年度から開始されている本データベース(Ninja)の構築を継続発展させることができた。発展の部分は、二重鍵方式とSSLを組み合わせたWEB上の情報収集システム(仮称:WEBNinja)を構築することができたことである。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、2007年度5543人、そして2008年度6390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)をついに超えることができた。データベースの信頼度が年々高まっている。2010年1月27日現在、本研究参加施設数は29である。

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)

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、2007年度5543人、そして2008年度は6390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%)であったが、遂に達成できたわけである。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く、むしろ減量されていることから、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、また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—Ninja2003-2008 まで連続登録した患者解析— (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 2008 年度までの 5 年間、連続して *Ninja* のデータを収集しえた 1269 人(うち男性 182 人、14.3%)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 5 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 年未満、174 人、うち男性 35 人、B 群:10-15 年、217 人、うち男性 28 人、C 群:25 年以上、185 人、うち男性 18 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ものの、骨関節破壊は進行していた。発症早期(3 年未満)群では疾患活動性と共に関節機能障害(mHAQ や class)

の改善を認めたが、骨関節破壊は進行していた。今般の発症早期からの MTX や生物学的製剤による積極的で強力な治療介入が、これまでと比較して長期的な骨関節破壊、身体機能障害進行の抑制に結び付いていくのかどうか、データベースを活用した長期的な観察が重要と考えられた。

### ④本邦関節リウマチ患者の治療における薬物療法の推移(當間重人)

本分担研究の目的は、RA治療の中心的薬剤である抗リウマチ薬(免疫抑制薬、免疫調整薬、生物学的製剤)、また、補助的治療薬であるNSAIDs やステロイド薬の投与状況について、その投与頻度の推移を明らかにすることにある。結果、NSAIDやステロイド薬は、経年的に投与頻度の減少が観測されている。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2008年度においては88.9%のRA患者に投与されていた。薬剤ベースでみた各抗リウマチ薬の投与頻度は、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、トシリズマブ、レフルノミド、アダリムマブ、オーラノフィン、ミゾリビン、アクタリット、D-ペニシラミン、ロベンザリッド、その他、の順であった。2008年度、抗リウマチ薬投与患者の15.3%が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とされるメトトレキサートの投与頻度が増加、そして新規抗リウマチ薬の参入が改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。

### ⑤Ninja を利用した RA 関連整形外科手術に関する研究 -2008 年度- (税所幸一郎)

2008 年度に登録された患者数は 6390 人で、RA 関連整形外科手術は 276 人に 302 件 4.73%(手術件数/総患者数)が行われていた。手術種類別にみると、2008 年度には初回人工関節置換術が 2.60%、滑膜切除術が 0.25%、腱再建術が 0.22%、関節形成術が 1.00%、固定術が 0.23%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.41%から 4.73%へと

減少していた。また人工関節置換術をはじめ全ての手術術式で減っており、特に初回人工関節手術と滑膜切除は大幅に減少していた。人工関節の中では膝関節の手術が減少していた。薬剤の使用をみると、2008年度には86.95%に投与されており、2003年の81.76%より増えていた。各薬剤群を総数でみると、MTX群は36.18%が51.14%に、I.S.群は4.57%が9.05%に、新規に開発されたBio群は0.52%が13.82%に増えていた。その一方、従来DMARDのみ群は50.94%が40.25%へと減少していた。

#### ⑥本邦関節リウマチ患者の入院理由（當間重人）

経年的に見ると、2007年度までは入院頻度が漸増傾向にあったが、2008年度入院頻度は20.1%と減少に転じていた。入院理由の内訳を見ると、例年、最多な理由は「RA関連手術入院」であり、次が「RAコントロール入院」である。ところが、近年の入院理由をみると、RA関連入院が減少し、代わりに比率が増加してきたのは、「感染症、間質性肺炎」である。入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度も「RA関連入院」、「感染症、肺疾患」に次いで頻度の高い事象であることが確認された。

#### ⑦Ninja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3報） （金子敦史）

生物学的製剤使用例がRA全体の15%を占めるようになった最新のNinjaのデータを利用して、RA患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、その動向を検討した。対象は2008年度Ninjaに登録されたRA患者6390例のうち、感染症関連入院（結核を除く、日和見感染、真菌症を含む）ありと登録された153例である。これらを対象とし、感染症の病名（部位）、分類別、分類別割合、多重ロジスティック回帰分析により、感染症入院の発生率に関する患者側の有意な因子性別・年齢を調整したオッズ比で算出した。結果、153例の感染症病名と頻度は、頻度が高かつ

た順に呼吸器系（肺炎など）が62例（全体の40.5%）、皮膚科系が24例（15.9%）、消化器系が18例（11.8%）、骨関節系が12例（7.8%）、尿路感染症8例（5.2%）、歯科口腔・耳鼻科領域感染5例（3.3%）、原因不明の敗血症9例（5.3%）であった。感染症入院の発生率を大きくする有意な因子として、身体機能の評価（OR: 2.30）、log\_DAS28CRP（OR: 2.29）、Steroid投薬有り（OR: 5.20）のオッズ比が高い値となった。また感染症入院の発生率を小さくする有意な因子として、DMARDs有（OR: 0.62）が認められた。生物学的製剤や免疫抑制剤の投与は有意な因子として認められなかった。以上の結果から、MTXや生物学的製剤の使用などのDMARDsは感染症入院を低くする因子として寄与しており、疾患活動性をtight controlで行い、できる限りステロイドの減量をめざしていくことが感染症予防となることが示唆された。

#### ⑧Ninjaにみる関節リウマチ患者の結核罹病率の推移（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。2003～2008年度登録RA患者数29211例中、29例に結核が発症し、結核のSIR（standardized incident ratio：標準化罹病率）は、男性患者4.60（95%CI:2.00～7.20）、女性患者4.06（2.14～6.03）、全RA患者4.28（2.72～5.83）であった。男女別に2年毎の結核のSIRの推移をみると、女性で2003～2004年度5.90（1.53～10.3）、2005～2006年度4.01（0.80～7.22）、2007～2008年度3.48（0.90～6.05）と減少傾向にあったのに対し、男性では2003～2004年度1.43（-1.37～4.24）、2005～2006年度3.10（-0.41～6.61）、2007～2008

年度 7.66 (2.91~12.4)と増加傾向にあった。本邦 RA 患者における結核の SIR は増加傾向にあり、とくに男性患者においてその傾向が強いことが判明した。その原因は未だ明らかでないが、RA 患者、とくに男性患者では、結核発症のリスクを再認識することが重要である。

#### ⑨2003-2008 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。2003-2008 年度に登録された各々 4030 例、3876 例、4230 例、5176 例、5543 例、6390 例、合計 29245 RA 患者年中、悪性疾患の新規発症は男性 71 例、女性 136 例、合計 207 例に認められた。内訳は胃癌 37 例、結腸癌 11 例、直腸癌 7 例、食道癌 4 例、膵臓癌 11 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 28 例、腎臓癌 4 例、乳癌 26 例、前立腺癌 8 例、膀胱癌 9 例、皮膚癌 5 例、子宮癌 17 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 6 例、骨髄腫 1 例、白血病 2 例、悪性リンパ腫 23 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 SIR0.90 (95%CI 0.69-1.11)、女性 SIR0.86 (95%CI 0.71-1.00) と、一般人口における罹患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、女性の胃癌で SIR0.64 (95%CI 0.31-0.98)、女性の結腸癌で SIR0.33(95%CI0.07-0.59)、男性の肝臓癌で SIR0.16 (95%CI 0-0.47)、女性の肝臓癌で SIR0.11 (95%CI 0-0.340)、女性の胆嚢・胆管癌で SIR0.38 (95%CI 0-0.89)、女性の甲状腺癌で SIR0.28 (95%CI 0-0.82C) と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫で SIR3.03 (95%CI 1.54-4.50)、女性の膀胱癌で SIR3.82 (95%CI

1.17-6.47) 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。

#### ⑩RA 周術期の術後感染および創遷延治療に関する多施設共同研究 (第2報) (森 俊仁)

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療などのリスクが危惧される。現在までに様々な報告があるが、一定の見解は得ていない。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療について、iR-net を中心とし、多施設による共同研究を行った。平成 19 年の調査では、12 施設の RA 手術症例 738 例のうち、生物学的製剤の投与例 48 例(6.5%) で、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。平成 20 年の継続調査では、10 施設の手術症例 541 例のうち、生物学的製剤使用下手術 55 例(10.1%) (インフリキシマブ 20 例、エタネルセプト 34 例、トシリズマブ 1 例)、生物学的製剤使用下の手術件数比率が僅かに増加した。平成 19 年、20 年累積手術件数 1279 件のうち、人工膝関節置換術が 449 件で最も多かった。生物学的製剤非使用例 1176 例のうち、創遷延治療 22 例(1.9%)、感染例 8 例 (0.68%) にみられた。一方、生物学的製剤使用例 103 例のうち、創遷延治療は人工膝関節 1 例 (0.97%) にみられ、感染例はみられなかった。生物学的製剤非使用例に比べて創遷延治療や感染の増加はみられなかった。今後はさらなる大規模の研究によるエビデンスの蓄積、検討が必要である。

#### ⑪*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 6 報) (金子敦史)

*Ninja* を利用して 2008 年度に集積された最新の関節リウマチ (以下 RA) の死因分析を報告す

る。対象は 2008 年度 *Ninja* に登録された RA 患者 6390 名のうち、転帰を死亡と報告された 56 例が対象である。方法は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.1 歳、平均罹病期間は 22.0 年であった。主要死因は感染症の 22 例、全体の 39.3%、そのうち肺炎が 11 例あった。生物学的製剤使用例が 1 例確認されている。心筋梗塞 2 例を含む循環器疾患が 7 例（生物学的製剤例が 1 例）。悪性腫瘍が 6 例、脳血管障害 6 例（生物学的製剤例が 1 例）、間質性肺障害など呼吸器疾患が 5 例（生物学的製剤例が 1 例）、血液疾患 2 例、アミロイドーシス合併腎不全が 1 例、その他 7 例であった。平均死亡時年齢の高齢化が進んでおり RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。死因は感染症が相変わらず多い。

#### ⑫ *Ninja* にみる薬物療法の動向（費用面を中心に）（末永康夫）

iR-net による RA データベースである *Ninja* のデータを利用し、2004 年度から 2008 年度にかけての費用対効果を含めた薬物療法の動向を検討した。2008 年度の登録患者は 6390 例であり、抗リウマチ薬使用頻度は 87.1%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、51.2%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 13.4%と増加が持続している。1 年間の患者 1 人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約 33 万円で、2004 年以降ほぼ直線的に急増している。その費用の 64.3%を生物学的製剤が占めるに至っている。非生物学的製剤では最も使用頻度の高い MTX が 13.6%と最も高いが、タクロリムスが 12.6%とほぼ同程度の割合を占めている。費用対効果を検討するため、効果として平均 DAS28 を使用すると効果対効果は年々減少している。しかし、近年はその減少率は減少してきている。年々 DAS28 に基づいた低活動性患者数は増加し、高活動性患者数は減少してきており、その比を効果として使用すると、(効果) / (抗リウマチ薬の費

用) は生物学的製剤の導入で 2 年間はやや低下したが 2007 年には上昇し、ほぼ横ばい傾向になっている。近年注目されている寛解例における生物学的製剤中止後の寛解維持が 50%に可能であれば、2008 年のデータから 5%の費用削減が可能となると概算される。2004 年から 2008 年の 5 年間において抗リウマチ薬の費用は急激に増加している。その主因は生物学的製剤の使用の増加である。今後費用が増加する要因としては、①生物学的製剤の使用患者数の増加②インフリキシマブの用量の増加、投与間隔の短縮③アバタセプトの発売(2008 年は 0.4%の患者に使用)が挙げられる。また費用が減少する要因としては、①メソトレキサートの最大投与量増加による生物学的製剤投与患者の減少②寛解例における生物学的製剤中止などの柔軟な生物学的製剤の投与などが挙げられる。その効果も増してきており、近年では費用に対する効果はほぼ横ばいとなっている。今後も費用と効果の両面から検討が必要である。

#### ⑬ 本邦における関節リウマチ治療費の推移（當間重人）

医療行為を行う際にも、費用対効果の検証は重要である。本分担研究では、関節リウマチ (RA) の治療に要した費用のうち入院を要した治療費用を DPC を参考に概算し、RA 患者一人当たりの年間治療費用を算出した。ここでいう入院を要した RA 治療とは、RA コントロール (RA 関連手術なし)・RA 教育・リハビリ・RA 関連手術を指す。*Ninja* では、入院理由の変化を観測する目的で、2005 年度より登録 RA 患者における全ての入院を対象に詳細な情報収集を行っている。2008 年度 RA 治療入院を同年の DPC 点数表を参考にし標準的費用を算出し、手術例に関しては、手術手技料・医療材料費・麻酔費用を医科診療報酬点数表 (平成 20 年 4 月版) を参考に算出した。なお、DPC 部分の費用算出に際しては、標準入院期間と想定、また、施設における各種調整係数は考慮していない。

結果:①RA 関連手術に掛かった費用は、65,250

円／年／患者であった。②RA コントロール・教育・リハビリ入院に掛かった費用は、33,616 円／年／患者であった。

結論：他の分担研究 (*Ninja* にみる薬物療法の動向：末永康夫) によると、抗リウマチ薬に掛かった費用は、327,421 円／年／患者であった。すなわち、2008 年度、RA 治療に要した費用（入院、抗リウマチ薬費用のみ）は、426,287 円／年／患者であり、実に 76.8% を抗リウマチ薬費用が占めていた。RA 疾患活動性コントロールや身体機能障害の改善、RA 関連手術頻度の減少などを薬物治療の効果として治療費用対効果の経年的推移を観測していく必要がある。

#### ⑭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2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 (シャープスコア) で行った。24M の観察を終えた 52 症例について、エントリー時の各バイオマーカーと骨破壊(シャープスコア)の進行との相関をピアソン相関係数で検討した。また、単変量解析で有意であったもの(各シャープスコア初期値、抗 CCP 抗体価、IL-6)を選択し、重回帰分析を行った。その結果、総シャープスコア進行については、総シャープスコア初期値、IL-6 が有意に相関した。抗 CCP 抗体価も比較的強い相関を示した。骨びらん進行に

ついては、骨びらん初期値とともに抗 CCP 抗体価が有意な相関を示した。また、関節裂隙狭小化進行については、関節裂隙狭小化初期値とともに IL-6 が有意な相関を示した。本研究により、RA の予後予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、抗 CCP 抗体価、血中 IL-6 値の 3 因子が有用であることが示唆された。また、前向き臨床研究における本オンライン登録システムの有用性に関しては、エントリー症例の適格性の確認や管理が一括してできることは評価されるが、症例のエントリーのスピード、数の面では、目標を達成できず、改善、工夫が必要と考えられた。通常、臨床研究は、日常の多忙な診療の時間を割いて行うことになるので、入力項目を厳選し、研究計画を極力簡便にすること、さらに、データの代理入力など事務的なサポートが必要と考えられた。

#### 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が、まだ多いという事実である。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治療方針に関する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 8 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。

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。

2010 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疫学研究と考えている。

F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Impact of biologics on the prevalence of orthopedic surgery in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan. Yasui T, Nishino J, Kadono Y, Matsui T, Nakamura K, Tanaka S, Tohma S. Mod Rheumatol. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
- 2) Role of SLAM-Associated Protein in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases and

Immunological Disorders. Furukawa H, Tohma S, Kitazawa H, Komori H, Nose M, Ono M. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]

- 3) Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor-alpha. Hikita A, Tanaka N, Yamane S, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Suzuki R, Tanaka S, Mitomi H, Fukui N. Biochem Cell Biol. 2009 Aug;87(4):581-93.
- 4) Neutrophil CD64 as a marker of infection in patients treated with tocilizumab. Matsui T, Komiya A, Shimada K, Nakayama H, Tohma S. Mod Rheumatol. 2009 Aug 29.
- 5) Neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local musculoskeletal infection and the impact of antibiotics. Tanaka S, Nishino J, Matsui T, Komiya A, Nishimura K, Tohma S. J Bone Joint Surg Br. 2009 Sep;91(9):1237-42.
- 6) Diffuse chronic leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, Takaoka H, Ikenaka T, Komiya A, Nakayama H, Hagiwara F, Sugii S, Furukawa H, Ozawa Y, Tohma S. Mod Rheumatol. 2009;19(5):556-62. Epub 2009 Jun 12.
- 7) Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan. 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. Mod Rheumatol.

2009;19(3):260-4. Epub 2009 Mar 14.

## 2.学会発表

- 1) 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 森 俊仁 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 2) NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した 2003-2007 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 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 3) NinJa にみる薬物療法の動向 (横断的および縦断的検討) - 生物学的製剤の登場後の変化とその効果 - 末永康夫 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 4) NinJa を利用した関節リウマチ患者の 2007 年度の死因分析 金子敦史 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 5) NinJa にみる関節リウマチ患者の結核罹患率と TNF 阻害療法の影響 吉永泰彦 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 6) 虚血性心疾患にて入院した関節リウマチ (RA) 患者 16 症例の検討 NinJa(2005 年-2007 年) より 杉井章二 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 7) NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した患者解析-2007 年度版 5543 症例におけるステロイド投与に関する施設間比較- 河辺庸次郎 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090423
- 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治療におけるステロイド剤の使用頻度の検討 吉澤 滋 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090424
- 9) メトトレキサート (MTX) の週 8mg を超えた使用の有効性と安全性に関するコホート研究 : NinJa データベースの解析 當間重人 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090424
- 10) 生物製剤投与中の手術症例の解析-

NinJa Database 2007 年度データより- 西野仁樹 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090425

- 11) 関節リウマチにおける手術的治療の短期的効果- NinJa による Short Follow-up study- 西野仁樹 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20090425

## 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)の構築と発展

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**) の構築を継続かつ発展させることができた。発展の部分は、二重鍵方式とSSLを組み合わせたWEB上の情報収集システム（仮称：**WEBNinja**）を構築することができたからである。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、2007年度5543人、そして2008年度6390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）をついに超えることができた。データベースの信頼度が年々高まっている。2010年1月27日現在、本研究参加施設数は29である。

### 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、2010/05/24年4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おり、本研究班当初の目標は6000症例のデータである。そのためには、参加施設を拡大し易くする仕組みや、情報収集・データ疑義照会・データクリーニング・固定情報の管理・データ配信・データ解析の効率化を図るためのシステム構築が不可欠である。本分担研究では、データベース構築システムの改善を目的としている。

### B. 方法

研究目的の項で記述した内容、すなわち参加施設の拡大や、データの収集固定解析作業において

効率的な方法を検討し、年度ごとに改良していた。

2008年度までの情報収集は、①参加施設に配置された専用端末と国立病院機構相模原病院に設置した統合サーバを専用回線で接続する。あるいは、②各種電子媒体あるいは紙ベースで情報を収集する、という手法であった。

しかしながら、専用端末があるとしても1台のみであり、同時に複数の担当者が操作することは不可能であった。また、情報項目の変更や追加などを行う際には、各端末のシステムを変更するために全国を行脚せねばならない、という決して効率の良いシステムではなかった。

これらの非効率性の改善を目指して検討が続けられてきたが、2009年度以降はWEB上の情報集積システムを構築することとなった。

### C. 結果

いわゆる二重鍵方式とSSLを組み合わせたWEB上の情報収集システム（仮称：**WEBNinja**）を構築することができた。

そして、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、2007年度5543人、そして2008年度6390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が、2008年度は1:4.6と再び女性の比率が高くなっていった(図2)。

図1



図2

平均年齢と男女比 (2003~2008)

年度	性別	平均年齢(才)	人数(人)	男女比
2003年度	男	63.5±18.6	673	1:5.0
	女	60.4±11.6	3353	
	全体	61.0±13.1	4026	
2004年度	男	60.9±11.7	653	1:4.9
	女	60.5±11.7	3227	
	全体	60.9±11.7	3880	
2005年度	男	63.2±11.8	755	1:4.6
	女	60.8±12.3	3475	
	全体	61.2±12.3	4230	
2006年度	男	63.4±11.9	942	1:4.5
	女	61.4±12.2	4234	
	全体	61.8±12.2	5176	
2007年度	男	63.7±12.2	1031	1:4.4
	女	61.5±12.4	4512	
	全体	61.9±12.4	5543	
2008年度	男	64.2±12.1	1134	1:4.6
	女	62.0±12.7	5256	
	全体	62.4±12.6	6390	

#### D. 考察

登録 RA 患者数がついに目標である 6000 症例を超えた。システムの改善や呼びかけという地道な努力に応じる医師が相次いでいる。また、登録患者数が 5000~6390 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と考えられる。何故か? 近年、関節リウマチほど目覚しく、あるいは検証すべき治療の変化を他疾患に見ないことに理由があると考えられる。変わりつつある RA 治療の結果を検証するのは、リウマチ医の責務であり喜びと感じているからであろう。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改良が必須であると考えられる。

「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。」という仮説を前年度の報告書にも書いたが、2008 年度は再び男性 RA の比率が減少した。国立大学病院 2 病院が参加したためかも知れない。これは仮説の正しさを示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。情報収集システムを WEB 上に構築した結果、本邦 RA 情報は、より広範囲に、より迅速に集計され、解析される体制が整った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 研究代表者の項参照

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

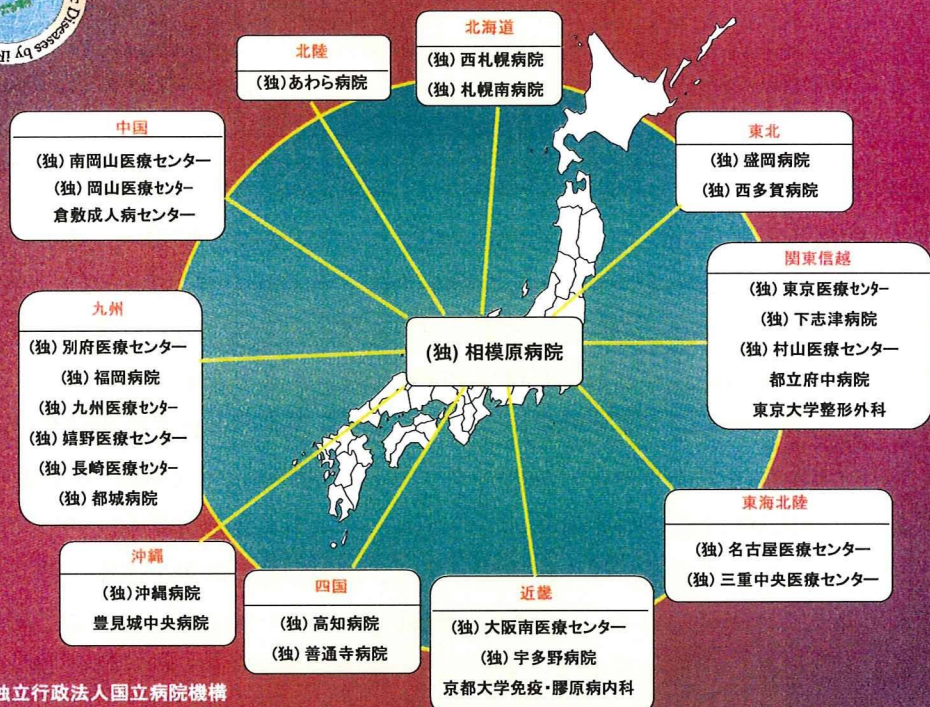
特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし



# Ninja network参加29施設 20100127現在





**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、2007年度 5543人、そして2008年度は 6390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%）であったが、遂に達成できたわけである。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く、むしろ減量されていることから、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、また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2008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（2002-2008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）も改善していた。

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class）の経年的推移

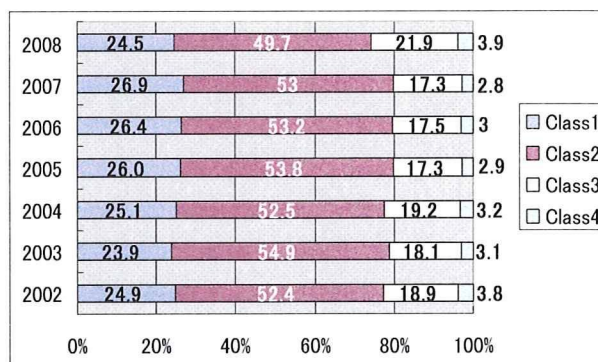


図2 CRP値の経年的推移

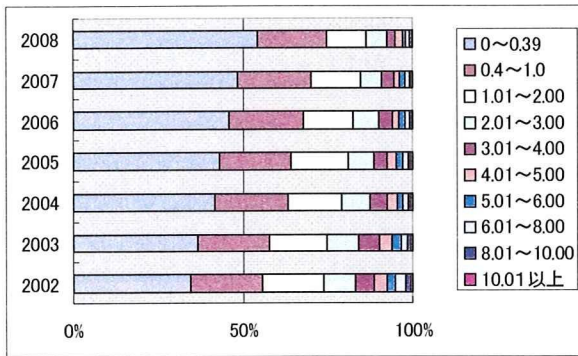


図6 ESR (mm/時間) の経年的推移

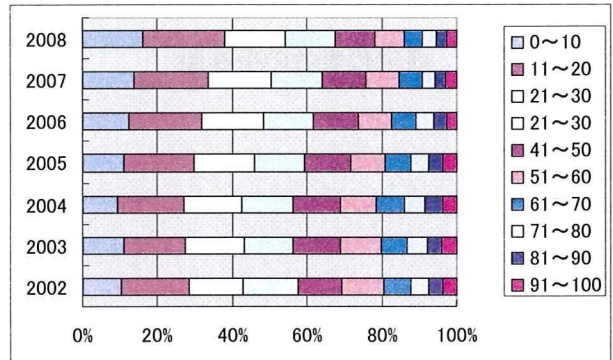


図3 DAS28の経年的推移

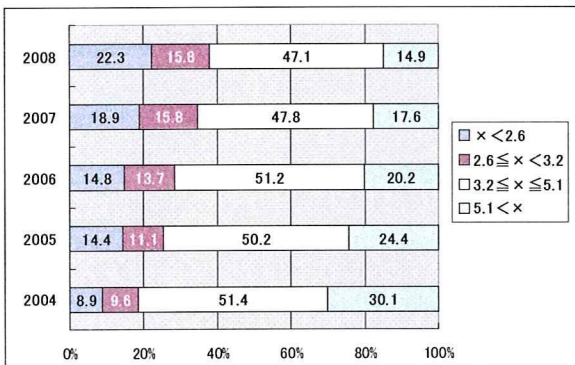


図4 医師VASの経年的推移

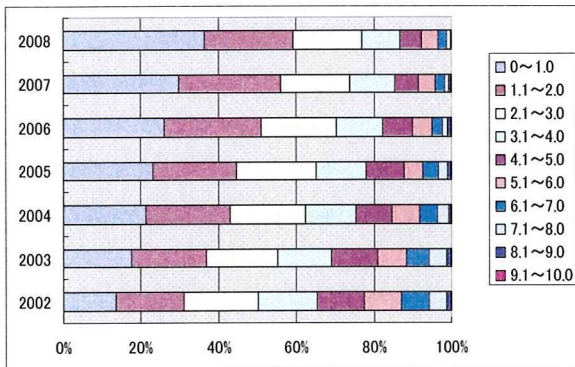
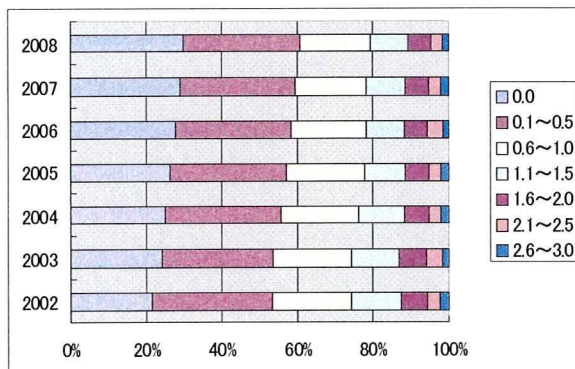


図5 mHAQの経年的推移



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、身体機能の改善傾向が認められている。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には、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登場が関与してい