

201023007A

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 22 年度 総括研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告

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 「當間重人」-----	1
---	---

II. 分担研究報告

1. <i>Ninja</i> (National Database of Rheumatic Diseases by <i>iR-net</i> in <i>Japan</i>) の構築と発展「當間重人」-----	16
2. <i>Ninja</i> 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」-----	19
3. 罹患年数別関節リウマチ治療の現状—特に発症早期の疾患活動性コントロールの現状 について—「松井利浩」-----	22
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」-----	25
5. 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較「松井利浩」----	28
6. 関節リウマチ患者における生物学的製剤使用の現状「松井利浩」-----	30
7. 関節リウマチ患者におけるタクロリムス使用の現状「松井利浩」-----	32
8. <i>Ninja</i> 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—2009 年度— 「税所幸一郎」-----	35

9. 本邦関節リウマチ患者の入院理由「 當間重人」-----	39
10. 7年間の <i>Ninja</i> にみる関節リウマチ患者の結核罹病率と生物学的製剤の影響 「吉永泰彦」-----	41
11. 2003-2009 年度における悪性疾患の発生状況「千葉実行」-----	43
12. 関節リウマチ患者における人工関節置換術後感染に関する研究「森 俊仁」-----	46
13. <i>Ninja</i> (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者の 死因分析(第7報)「金子敦史」-----	49
14. <i>Ninja</i> にみる薬物療法の動向(費用面を中心に)「末永康夫」-----	53
15. 本邦における関節リウマチ患者にかかる医療費「當間重人」-----	58
16. 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3報)「佐伯行彦」-----	60

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関節リウマチ（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。地道に構築してきた RA データベースを **Ninja**（**National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan**）と称している。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2009年度（3年計画の3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、2009年度分は7085人のデータベースを構築することができた。2008年度分6390人に続き、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。本研究の意義が広く認められ参加施設が増えた事、また2008年度情報収集時より情報収集法を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、2009年度データにおいても、CRP・ESR・DAS28 医師VAS・mHAQの継続的改善が確認された。治療法の進歩を実感する結果の連続である。
- 3) 2010年に関節リウマチ(RA)分類基準が改訂され、さらに疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による“目標達成に向けた治療（Treat to Target：T2T）”が提唱された。今後は、これらの新基準やガイドラインに基づいて、RAを早期に診断し、関節破壊が進行するとされる発症2・3年以内に寛解に持ち込めるかが重要と考えられる。**Ninja**で現状を検証した結果、発症2年未満の早期患者ではDMARDの使用率が80%でMTX使用率は44%に留まり、DAS28も全平均(3.52)を上回る3.84、寛解率も同24.2%に対して22.5%と下回っており、発症早期の治療が十分ではない現状が明らかとなった。今後は、早期診断と共に発症早期からのMTXを中心とした積極的な治療が期待される。
- 4) NSAIDの投与頻度は着実に減少し続けており、2009年度には48.2%であった。補助薬と位置付けられるべきNSAIDの投与頻度の減少は、関節炎の良好なコントロールにより不可逆的関節破壊を回避していることによりもたらされている可能性がある。
- 5) ステロイド薬は、経年的に投与頻度および投与量の減少が観測されている。感染症や骨粗鬆症のリスク因子であるステロイド薬への依存が少なくなってきたものと考えられる。
- 6) 抗リウマチ薬の投与頻度は年々増加し、RA治療の主薬であるとの認識がほぼ確立されたことを示していると考えられる。2008年度においては88.9%の投与率であったが、2009年度は87.2%と初めて減少傾向を示した。これが何を意味しているのかは不明であるが、抗リウマチ薬投与不適症

例の増加、あるいは抗リウマチ薬投与不要症例（薬剤不要寛解を含む）の増加などが原因として挙げられるのかも知れない。

- 7) 2009 年度、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、トシリズマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、アダリムマブ、レフルノミド、ミゾリビン、アクタリット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、ロベンザリッドの順であった。
- 8) 2009 年度、抗リウマチ薬投与患者の 17.1%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とともに生物学的製剤等新規抗リウマチ薬の投与頻度増加が RA 疾患活動性改善に貢献しているものと考えられた。
- 9) 2010 年に示された RA 新寛解基準の検証および各疾患活動性指標(DAS28-ESR、SDAI、CDAI)の特徴を比較検討した結果、新寛解基準充足者は他の寛解基準充足者よりも少なく、新基準が最も厳しい寛解基準であった。DAS28-ESR 寛解者のうち新基準を満たすのは半数以下であり、その理由としては VAS 違反が 25%に及んでいた。一方、新基準寛解者でも DAS28-ESR を満たさないものが 23%おり、これらの差異は各基準の構成要素によるものと考えられた。特に、CRP と ESR の関係には男女差があり、ESR を採用する DAS28-ESR は女性の疾患活動性を高く評価する傾向があり、ESR を用いない SDAI、CDAI に比し女性の寛解者の割合が少なかった。
- 10) 2009 年度登録患者 7085 例のうち約 17%の患者で Bio が使用されており、内訳は ETN 46.5%、IFX 23.3%、TCZ 16.3%、ADA 11.6%、ABT 1.7%であった。DAS28-ESR/CDAI の平均値(寛解率)は、ETN: 3.48(26.2%) / 9.22(19.2%)、IFX: 3.29(31.6%) / 8.27(24.8%)、TCZ: 3.03(42.9%) / 10.38(16.8%)、ADA: 3.79(29.1%) / 11.49(17.4%)であった。80 歳以上の高齢者(438 例)では 34 例(7.8%)に Bio が使用されており、ETN が 19 例(55.9%)と高率であった。各 Bio 使用者における患者背景、MTX をはじめとする DMARD 併用の有無別疾患活動性およびステロイド併用状況などが明らかとなり、各 Bio 使用者間での差異も認められた。横断的な解析であるため限界もあるが、このような解析の蓄積により、Bio 選択の際に有用な情報が得られる可能性が考えられた。
- 11) RA 治療において近年生物学的製剤とともに増加しつつある TAC の使用状況を検証し、使用患者の背景、疾患活動性、併用薬剤の解析などを行った結果、TAC は年々使用者が増加しており(全患者の 7.3%が使用)、単剤併用よりも併用使用群の増加が著しかった(単剤群 41.2% vs 併用群 58.8%)。単剤使用群と併用使用群の患者背景や使用法は明らかに異なり、単剤群は中等量以上の TAC を使用、併用群は MTX8mg/w で効果不十分な症例に少量の TAC を追加するような使用が多いと推測された。今後、MTX 最大量の引き上げにより TAC に使用法も変化していく可能性があり、本研究の継続は TAC の適正使用に有用な情報をもたらす可能性がある。
- 12) 2009 年度 *Ninja* に登録された患者数は 7085 人で、RA 関連整形外科手術は 276 人に 347 件 4.90%(手術件数/総患者数)が行われていた。手術種類別にみると、2009 年度には初回人工関節置換術が 2.94%、滑膜切除術が 0.28%、腱再建術が 0.16%、関節形成術が 0.86%、固定術が 0.35%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 4.90%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。
- 13) *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。治療法の変化による入院減少、あるいは入院を要するほどの有害事象の発生を観測するためである。2005~2009 年度の入院頻度に大きな変化傾向は認められていない。入院患者数比率でみると毎年 17.3~22.1%、入院件数比率でみると 20.1~23.8%が入院を要していた。しかしながら入院理由には一定の傾向があり、RA 治療入院の頻度が減少していた。他方、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。
- 14) 今回、7 年間の研究成果を総括した。2003~2009 年度登録 RA 患者数 39296 例中、34 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 4.11 (95%CI:1.88-6.35)、女性患者 4.27 (2.44-6.09)、全 RA 患者 4.21 (2.79-5.62)であった。2 年毎経年的にみると、結核の SIR は 2003~2004 年度 3.98(1.22-6.74)、2005~2006 年度 4.24(1.47-7.01)、2007~2008 年度 4.76(2.07-7.47)と増加傾向にあった。また田辺三菱製薬のインフリキシマブ(IFX)の市販後全例調査 5000 例の集計結果及びワイズ(現ファイザー)株式会社のエタネルセプト(ETN)の全例市販後調査 13894 例の集計結果からそれぞれ結核罹患率を計算すると、IFX 21.5、ETN 5.5 となり、生物学的製剤非投与 RA 患者の SIR 3.98 と比較すると、各々 5.4 倍、1.4 倍に増加したことが判明した。本邦 RA 患者における結核の SIR は増加傾向にあり、生物学的製剤の関与が疑われ

た。今後さらに新たな生物学的製剤の登場が予定されているが、RA患者にこれらを導入する場合は、結核発症のリスクを認識して対処することが重要である。

- 15) 2003-2009 年度に登録された合計 36330RA 患者年中、悪性疾患の新規発症は男性 85 例、女性 186 例、合計 271 例に認められた。内訳は胃癌 42 例、結腸癌 14 例、直腸癌 8 例、食道癌 5 例、膵臓癌 13 例、肝臓癌 3 例、胆嚢・胆管癌 4 例、十二指腸癌 1 例、口腔・咽頭癌 2 例、喉頭癌 3 例、肺癌 39 例、腎臓癌 6 例、乳癌 39 例、前立腺癌 11 例、膀胱癌 12 例、皮膚癌 6 例、子宮癌 18 例、甲状腺癌 2 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 32 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 SIR0.86(95%CI 0.67-1.04)、女性 SIR0.90(95%CI 0.77-1.03)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、女性の胃癌で SIR0.65(95%CI 0.35-0.95)、女性の結腸癌で SIR0.38(95%CI 0.13-0.63)、女性の直腸癌で SIR0.47(95%CI 0.06-0.87)、男性の肝臓癌で SIR0.13(95%CI 0-0.39)、女性の肝臓癌で SIR0.19(95%CI 0-0.45)、女性の甲状腺癌で SIR0.39(95%CI 0-0.94)と有意に低く、一方男性の悪性リンパ腫で SIR4.04(95%CI 1.40-6.68)、女性の悪性リンパ腫で SIR4.27(95%CI 2.52-6.01)、女性の膀胱癌で SIR3.99(95%CI 1.52-6.46)と有意に高いことが判明した。
- 16) 生物学的製剤を投与されている RA 患者に対する手術で、術後感染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、一定な見解は得られていない。2004 年 10 月～平成 2009 年 12 月、NHO 相模原病院で行われた RA 手術 1178 関節のうち生物学的製剤使用下症例は 69 関節 (5.8%) であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ 1 例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ 0.3%、0.9%、1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった。同期間中、人工股関節 1 例、人工膝関節 4 例に人工関節の晩期感染がみられた。うち、2 例は生物学的製剤使用中の症例であった。この 2 例はいずれも人工関節置換術後、生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた。RA 手術症例における周術期の術後感染は多くのリスク要因で起こる。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。生物学的製剤投与中患者の人工関節晩期感染例がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性を考慮し、全身管理に注意を要する必要がある。
- 17) *Ninja* を利用して 2009 年度に集積された最新の関節リウマチ (RA) の死因を分析した。(対象と方法) 2009 年度 *Ninja* に登録された RA 患者 7085 名のうち、転帰を死亡と報告された 68 例を対象とし、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 73.5 歳、平均罹病期間は 16.7 年であった。主要死因は感染症 19 例、全体の 27.9%、そのうち肺炎が 8 例あった。生物学的製剤使用 4 例が確認されている。動脈瘤破裂 3 例、心筋梗塞 2 例を含む循環器疾患 10 例。悪性腫瘍 12 例 (生物学的製剤例が 2)、間質性肺障害など呼吸器疾患 6 例 (生物学的製剤例が 1) 脳血管障害 5 例、出血性潰瘍による消化器疾患 2 例、血液疾患 1 例、アミロイドーシス合併を含む腎不全 2 例、その他 (脱水や老衰など) 11 例であった。(まとめ) 平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが前年と横ばい、90 年代に比べ RA 患者の生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めている。
- 18) *Ninja* のデータを利用し、2004 年度から 2009 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。抗リウマチ薬の主流は MTX であり、55.3%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 17.1%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 36 万円で、2004 年以降ほぼ直線的に急増している。その費用の約 3/4 (72.4%) 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 TAC が 12.2%と最も最も高く、使用頻度が高い MTX(9.9%)を初めて上回った。費用対効果を検討するため、効果として① (1/平均 DAS28) 及び② (DAS28 に基づいた高活動性患者数に対する低活動性患者数の比) を使用した。(効果)/(DMARDs の費用) は低下傾向であるが、この 4 年では急激な悪化はなく、特に②を効果とした場合はほぼ横ばいとなっている。
- 19) 医療行為に際しても、費用対効果の検証は重要である。本研究では、2008 年度に続き関節リウマチ (RA) 患者の治療に要した費用のうち、入院を要した治療費用を DPC に基づいて概算し、RA 患者一人当たりの年間治療費用を算出した。高価な新規参入薬剤、外科的治療がどれ程の医療費を必要とし、その結果はどう変化しているのかを明らかにすることが本研究の目的である。2009 年度 (2 年目) 7085 症例のデータを収集・解析した。本研究で言う RA 治療費とは、抗リウマチ薬費・入院治療費 (RA 関連手術、手術以外の RA 治療、有害事象) のことであり、外来における諸検査や有害事象対応費用、抗リウマチ薬以外の薬物費用、間接的経費等は含まれていない。①抗 RA 薬

費は、67,187 円/年/患者（2004）から 356,469 円/年/患者（2009）と直線的に増加。②2009 年度は 1617 件の入院あり。うち 1566 件は DPC に準拠できる入院理由であった。1566 件中、RA 関連手術入院は 23.8%、RA コントロール入院は 24.5%、その他の有害事象が 51.7%であった。③本邦における 2009 年度の RA 治療費は、551,350 円（抗リウマチ薬 356,469 円+RA 手術 96,074 円+コントロール入院 30,227 円+他の有害事象 68,580 円）/年間/患者であった。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。

- 20) RA の予後（骨破壊）を予測する指標の候補として考えられている免疫異常マーカー、炎症マーカー、骨吸収マーカーが、実際に RA の予後（骨破壊）を予測することが可能かどうかを検討するために、また、本研究グループが立ち上げた共同臨床研究支援システム（オンライン登録システム）の前向き研究における有用性を評価することを目的とした研究を行った。その結果、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。

研究分担者

佐藤智太郎

（独）名古屋医療センター医療情報管理部長

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長

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

東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科医長

研究協力者

市川健司

（独）北海道医療センターリウマチ科医長

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

杉山隆夫

（独）下志津病院病院臨床研究部長

松村竜太郎

（独）千葉東病院病態機能研究部長

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

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

高樋康一郎

（独）刀根山病院整形外科医師

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

山中隆夫

（独）南岡山医療センターリウマチ科医師

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

豊見城中央病院院長

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・膠原病内科助教

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 患者の予後を多い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しょうか？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、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2011年3月現在30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。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となった。

(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、2008年度6390人、そして2009年度は7085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) を連続して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。2011年3月現在、本研究参加施設数は30である。

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罹患年数別関節リウマチ治療の現状-特に発症

早期の疾患活動性コントロールの現状について- (松井利浩)

2010 年に関節リウマチ(RA)分類基準が改訂され、さらに疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による“目標達成に向けた治療 (Treat to Target : T2T)”が提唱された。今後は、これらの新基準やガイドラインに基づいて、RA を早期に診断し、関節破壊が進行するとされる発症 2・3 年以内に寛解に持ち込めるかが重要と考えられる。そこで、*Ninja*(iR-netによる RA データベース)の 2009 年度のデータを利用し、罹患年数別に治療内容や疾患活動性を検証し、特に発症 2 年未満の早期患者の疾患活動性をどこまで抑えこめているのか、寛解に持ちこめているのか、現状を検証した。

発症 2 年未満の早期患者では DMARD の使用率が 80%で MTX 使用率は 44%に留まり、DAS28 も全平均(3.52)を上回る 3.84、寛解率も同 24.2% に対して 22.5%と下回っており、発症早期の治療が十分ではない現状が明らかとなった。今後は、早期診断と共に発症早期からの MTX を中心とした積極的な治療が期待される。

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、経年的に投与頻度が減少しており、ステロイドの平均投与量も減少していた。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2009 年度においては 87.2% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2009 年度における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、トシリズマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、アダリムマブ、レフルノミド、ミゾリビン、アクタリ

ット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、ロベンザリッドの順である。生物学的製剤の使用頻度は急速に増加しており、2009 年度、抗リウマチ薬投与患者の 17.1%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に関しては、投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2009 年度現在、メトトレキサートの添付文書で認められている上限用量(8mg/週)を超えて治療している症例が 13.6%に認められた。メトトレキサートによる標準的治療の普及や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。なお、2011 年 2 月にメトトレキサートの用量上限が 16mg/週に改正された。公知申請の審議による結果であるが、*Ninja* の貢献もあったことを申し添えておく

⑤関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較(松井利浩)

Ninja(iR-netによる RA データベース)のデータを利用し、RA における新寛解基準(圧痛腫脹各 1 関節以下、CRP1mg/dl 以下、患者総合 VAS1/10 以下)の検証および各疾患活動性指標(DAS28-ESR、SDAI、CDAI)の特徴を比較検討した。新寛解基準充足者は他の寛解基準充足者よりも少なく、新基準が最も厳しい寛解基準であった。DAS28-ESR 寛解者のうち新基準を満たすのは半数以下であり、その理由としては VAS 違反が 25%に及んでいた。一方、新基準寛解者でも DAS28-ESR を満たさないものが 23%おり、これらの差異は各基準の構成要素によるものと考えられた。特に、CRP と ESR の関係には男女差があり、ESR を採用する DAS28-ESR は女性の疾患活動性を高く評価する傾向があり、ESR を用いない SDAI、CDAI に比し女性の寛解者の割合が少なかった。以上のように、各疾患活動性指標ならびに寛解基準の特徴については十分熟知した上で実地に応用する必要があると考えられた。

⑥関節リウマチ患者における生物学的製剤使用の現状(松井利浩)

Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、RA治療における生物学的製剤(Bio)の使用状況を検証し、使用患者の背景、疾患活動性、併用薬剤の解析などを行った。全登録患者7085例のうち1238例(17.5%)の患者でBioが使用されており、内訳はETN576例(46.5%)、IFX288例(23.3%)、TCZ202例(16.3%)、ADA144例(11.6%)、ABT21例(1.7%)であった。DAS28-ESR/CDAIの平均値(寛解率)は、ETN: 3.48(26.2%) / 9.22(19.2%)、IFX: 3.29(31.6%) / 8.27(24.8%)、TCZ: 3.03(42.9%) / 10.38(16.8%)、ADA: 3.79(29.1%) / 11.49(17.4%)であった。80歳以上の高齢者(438例)では34例(7.8%)にBioが使用されており、ETNが19例(55.9%)と高率であった。各Bio使用者における患者背景、MTXをはじめとするDMARD併用の有無別疾患活動性およびステロイド併用状況などが明らかとなり、各Bio使用者間での差異も認められた。横断的な解析であるため限界もあるが、このような解析の蓄積により、Bio選択の際に有用な情報が得られる可能性が考えられた。

⑦関節リウマチ患者におけるタクロリムス使用の現状(松井利浩)

Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、RA治療において近年生物学的製剤とともに増加しつつあるTACの使用状況を検証し、使用患者の背景、疾患活動性、併用薬剤の解析などを行った。その結果、TACは年々使用者が増加しており(全患者の7.3%が使用)、単剤併用よりも併用使用群の増加が著しかった(単剤群41.2% vs 併用群58.8%)。単剤使用群と併用使用群の患者背景や使用法は明らかに異なり、単剤群は中等量以上のTACを使用、併用群はMTX8mg/wで効果不十分な症例に少量のTACを追加するような使用が多いと推測された。今後、MTX最大量の引き上げによりTACに使用法も変化していく可能性があり、本研究の継続はTACの適正使用に有用な情報をもたらす可能性が期待される。

⑧Ninjaを利用したRA関連整形外科手術に関す

る研究 -2009年度-(税所幸一郎)

2009年度**Ninja**に登録された患者数は7085人で、RA関連整形外科手術は276人に347件4.90%(手術件数/総患者数)が行われていた。手術種類別にみると、2009年度には初回人工関節置換術が2.94%、滑膜切除術が0.28%、腱再建術が0.16%、関節形成術が0.86%、固定術が0.35%であった。2003年度と比べると、手術総数で8.11%から4.90%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。

⑨本邦関節リウマチ患者の入院理由(當間重人)

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。治療法の変化による入院減少、あるいは入院を要するほどの有害事象の発生を観測するためである。本分担研究では、変化し続けるRA治療薬剤の開発・承認に伴うRA患者の入院事象に注目し、果たして発展変化し続けるRA治療に影の部分があるのか?を検証することを目的としている。2005~2009年度の入院頻度に大きな変化傾向は認められていない。入院患者数比率で見ると毎年17.3~22.1%、入院件数比率で見ると20.1~23.8%が入院を要していた。しかしながら入院理由には一定の傾向があり、RA治療入院の頻度が減少していた。他方、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。RA患者にとって入院を必要とする事象が減少することは極めて好ましいことである。今後の推移を観測していく。

⑩7年間のNinjaにみる関節リウマチ患者の結核罹病率と生物学的製剤の影響(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、今回、7年間の研究成果を総括した。2003～2009年度登録RA患者数39296例中、34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4.11

(95%CI:1.88-6.35)、女性患者4.27(2.44-6.09)、全RA患者4.21(2.79-5.62)であった。2年毎経年的にみると、結核のSIRは2003～2004年度3.98(1.22-6.74)、2005～2006年度4.24(1.47-7.01)、2007～2008年度4.76(2.07-7.47)と増加傾向にあった。また田辺三菱製薬のインフリキシマブ(IFX)の市販後全例調査5000例の集計結果及びワイズ(現ファイザー)株式会社のエタネルセプト(ETN)の全例市販後調査13894例の集計結果からそれぞれ結核罹病率を計算すると、IFX 21.5、ETN 5.5となり、生物学的製剤非投与RA患者のSIR 3.98と比較すると、各々5.4倍、1.4倍に増加したことが判明した。本邦RA患者における結核のSIRは増加傾向にあり、生物学的製剤の関与が疑われた。今後さらに新たな生物学的製剤の登場が予定されているが、RA患者にこれらを導入する場合は、結核発症のリスクを認識して対処することが重要である。

⑪2003—2009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。2003-2009年度に登録された各々4030例、3876例、4230例、5176例、5543例、6390例、7085例、合計36330RA患者年中、悪性疾患の新規発症は男性85例、女性186例、合計271例に認められた。内

訳は胃癌42例、結腸癌14例、直腸癌8例、食道癌5例、膵臓癌13例、肝臓癌3例、胆嚢・胆管癌4例、十二指腸癌1例、口腔・咽頭癌2例、喉頭癌3例、肺癌39例、腎臓癌6例、乳癌39例、前立腺癌11例、膀胱癌12例、皮膚癌6例、子宮癌18例、甲状腺癌2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32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SIR0.86(95%CI 0.67-1.04)、女性SIR0.90(95%CI 0.77-1.03)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、女性の胃癌でSIR0.65(95%CI 0.35-0.95)、女性の結腸癌でSIR0.38(95%CI 0.13-0.63)、女性の直腸癌でSIR0.47(95%CI 0.06-0.87)、男性の肝臓癌でSIR0.13(95%CI 0-0.39)、女性の肝臓癌でSIR0.19(95%CI 0-0.45)、女性の甲状腺癌でSIR0.39(95%CI 0-0.94)と有意に低く、一方男性の悪性リンパ腫でSIR4.04(95%CI 1.40-6.68)、女性の悪性リンパ腫SIR4.27(95%CI 2.52-6.01)、女性の膀胱癌でSIR3.99(95%CI 1.52-6.46)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。

⑫関節リウマチ患者における人工関節置換術後感染に関する研究(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、一定の見解は得られていない。RA手術症例における術後感染について検討を行った。平成16年10月～平成21年12月、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ

0.3%、0.9%、1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった。同期間中、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後、生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた。RA手術症例における周術期の術後感染は多くのリスク要因で起こる。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。生物学的製剤投与中患者の人工関節晩期感染例がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性を考慮し、全身管理に注意を要する。

⑬Ninja(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7報)(金子敦史)

Ninjaを利用して2009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(対象と方法)2009年度Ninjaに登録されたRA患者7085名のうち、転帰を死亡と報告された68例を対象とし、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73.5歳、平均罹病期間は16.7年であった。主要死因は感染症19例、全体の27.9%、そのうち肺炎が8例あった。生物学的製剤使用4例が確認されている。動脈瘤破裂3例、心筋梗塞2例を含む循環器疾患10例。悪性腫瘍12例(生物学的製剤例が2)、間質性肺障害など呼吸器疾患6例(生物学的製剤例が1)脳血管障害5例、出血性潰瘍による消化器疾患2例、血液疾患1例、アミロイドーシス合併を含む腎不全2例、その他(脱水や老衰など)11例であった。(まとめ)平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが前年と横ばい、90年代に比べRA患者の生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず3割を占めている。

⑭Ninja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2009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。2009年度の登録患者は7085例であり、DMARDs使用頻度は87.2%であり、毎年その比率は増加している。DMARDsの主流はMTXであり、55.3%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は17.4%と増加が持続している。1年間の患者1人当たりの平均DMARDs費用は約36万円で、2004年以降ほぼ直線的に急増している。その費用の約3/4(72.4%)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TACが12.2%と最も最も高く、使用頻度が高いMTX(9.9%)を初めて上回った。費用対効果を検討するため、効果として①(1/平均DAS28)及び②(DAS28に基づいた高活動性患者数に対する低活動性患者数の比)を使用した。(効果)/(DMARDsの費用)は低下傾向であるが、この4年では急激な悪化はなく、特に②を効果とした場合はほぼ横ばいとなっている。薬剤毎の一人当たりの年間費用の経過を検討すると、MTX、IFXは年々増加してきている。特にIFXは2008年度から2009年度にかけて著増している。他方、全体では費用に占める割合が最も高いETNにおいては、患者一人あたりの年間DMARD費用が年々減少している。2009年度において、年齢の増加に伴い、患者一人あたりの当たりの年間DMARDs費用は減少している。また、罹病期間では早期から徐々に費用が増加し、6年以上8年未満および12年以上14年未満にピークをとり、以後は減少している。依然として、生物学的製剤を含めたDMARDs費用はほぼ直線的に急激に増加している。増加の要因は①生物学的製剤の使用患者数の増加および②IFXの用量の増加、投与間隔の短縮である。特にIFXはここ1年で患者一人当たりの費用が急増している。他方、減少要因として①MTX

の保健適応上限の増加が平成 23 年 2 月に認められた。2009 年度のデータでは MTX の平均投与量は増加しているものの生物学的製剤投与患者を減少させるには至っていない。もう一つの減少要因②柔軟な生物学的製剤の投与については、費用減少効果は不十分だが ETN の患者一人当たりの費用の減少が認められている。DAS28 でみる効果対費用は特に急激な悪化は認めておらず、費用増に伴う効果増は持続している。年齢別の費用では高齢になるにつれて費用が減少している。若年層に多く費用が投資されている点から社会システムの適切であろうと思われる。罹病期間では 6・14 年での費用が多いが、現在の早期治療の重要性とバイオフィリーの可能性から今後、費用のピークがより早期になっていく可能性がある。Ninja の限られたデータにおいても近年のリウマチ治療の費用・効果を検討する事は可能であり、多施設研究であるが故にその結果は日本のリウマチ治療の現状をよりよく反映していると思われる。

⑩本邦における関節リウマチ患者にかかる医療費(當間重人)

医療行為に際しても、費用対効果の検証は重要である。本分担研究では、2008 年度に続き関節リウマチ (RA) 患者の治療に要した費用のうち、入院を要した治療費用を DPC に基づいて概算し、RA 患者一人当たりの年間治療費用を算出した。高価な新規参入薬剤、外科的治療がどれ程の医療費を必要とし、その結果はどう変化しているのかを明らかにすることが本研究の目的である。2009 年度 (2 年目) 7085 症例のデータを収集・解析した。本研究で言う RA 治療費とは、抗リウマチ薬費・入院治療費 (RA 関連手術、手術以外の RA 治療、有害事象) のことであり、外来における諸検査や有害事象対応費用、抗リウマチ薬以外の薬物費用、間接的経費等は含まれていない。以下に主な知見を記述する。①抗 RA 薬費は、67,187 円/年/患者 (2004) から 356,469 円/年/患者 (2009) と直線的に増加。②2009 年度は 1617 件の入院あり。うち 1566 件

は DPC に準拠できる入院理由であった。1566 件中、RA 関連手術入院は 23.8%、RA コントロール入院は 24.5%、その他の有害事象が 51.7% であった。③本邦における 2009 年度の RA 治療費は、551,350 円 (抗リウマチ薬 356,469 円+RA 手術 96,074 円+コントロール入院 30,227 円+他の有害事象 68,580 円) /年間/患者であった。

⑪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3報)(佐伯行彦)

本研究は、RA の予後 (骨破壊) を予測する指標の候補として考えられている免疫異常マーカー、炎症マーカー、骨吸収マーカーが、実際に RA の予後 (骨破壊) を予測することが可能かどうかを検討するために、本研究グループ (iR-net グループ) が立ち上げた共同臨床研究支援システム (オンライン登録システム) を用いて前向きコホート研究を行い、各予後予測因子の有用性を検証するとともに、同時にこの共同臨床研究支援システムの前向き研究における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、1 2 M、2 4 M に両手、両足 X-P を modified Sharp score (シャープスコア) で行った。2 4 M の観察を終了した 5 2 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因子 (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 (ステップワイズ選択法) 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 (*Ninja*) を解析した結果の一部である。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続けていると考えられる。DAS28、CRP、ESR 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。まず非寛解症例が、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) 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、不可逆的関節障害を有する RA 患者では、その効果に限界があること、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

を得ない場合があること、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期待するところ大であると思われる。次に、入院理由あるいは死因として感染症が最多なことである。RA そのものによるリスクということも考えられるが、ステロイド薬の投与に際しては常に必要最小量を目指す、あるいは早期診断・早期対応により感染症の重篤化を防ぐ対策を確立させる必要がある。

E. 結論

2002 年度から開始継続されている本疫学研究も 9 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 (*Ninja*) 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。

2011 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) $\alpha\beta 5$ integrin promotes dedifferentiation of monolayer-cultured articular chondrocytes. Fukui N, Ikeda Y, Tanaka N, Wake M, Yamaguchi T, Mitomi H, Ishida S, Furukawa H, Hamada Y, Miyamoto Y, Sawabe M, Tashiro T, Katsuragawa Y, Tohma S. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar 18. doi: 10.1002/art.30351. [Epub ahead of print]
- 2) 5TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. *Arthritis Res Ther.* 2011 Mar 11;13(2):R41. [Epub ahead of print]
- 3) The REAL database reveals no significant risk of serious infection during treatment with a methotrexate dose of more than 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nakajima A, Atsumi T, Yasuda S, Tanaka Y, Saito K, Tohma S, Fujii T, Ihata A, Tamura N, Kawakami A, Sugihara T, Ito S, Miyasaka N, Harigai M. *Mod Rheumatol.* 2011 Feb 11. [Epub ahead of print] No abstract available.
- 4) Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Kaneko A, Eto Y, Tohma S. *Mod Rheumatol.* 2011 Apr;21(2):134-43.
- 5) Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Kusaoi M, Ohashi J, Graham RR, Matsuta K, Behrens TW, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R174.
- 6) Anti-citrullinated peptide antibody-negative RA is a genetically distinct subset: a definitive study using only bone-erosive ACPA-negative rheumatoid arthritis. Ohmura K, Terao C, Maruya E, Katayama M, Matoba K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Tohma S, Matsuo K, Tajima K, Yukawa N, Kawabata D, Nojima T, Fujii T, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2298-304.
- 7) The usefulness of neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local infection in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. Nishino J, Tanaka S, Kadono Y, Matsui T, Komiya A, Nishimura K, Tohma S. *J Orthop Sci.* 2010 Jul;15(4):547-52.
- 8) Changes of human menisci in osteoarthritic knee joints. Katsuragawa Y, Saitoh K, Tanaka N, Wake M, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Sawabe M, Ishiyama M, Yagishita S, Suzuki R, Mitomi H, Fukui N. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Sep;18(9):1133-43.
- 9) Neutrophil CD64 expression as a diagnostic marker for local infection and crystal-induced arthritis. Doi T, Miyazaki T, Nishino J, Tanaka S, Matsui T, Komiya A, Yamamoto S, Tokimura F, Mori T, Nishimura K, Katoh N, Hasegawa J, Omata Y, Matsushita T, Tohma S. *Mod Rheumatol.* 2010 Dec;20(6):573-9. 2010 Jun 15.
- 10) 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 Jun;20(3):233-7.

2.学会発表

【国際学会】

- 1) COMPARISON OF THE CLINICAL UTILITY AS AN INFECTION MARKER BETWEEN NEUTROPHIL CD64 AND PROCALCITONIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Matsui T, Komiya A, Hashimoto A, Shimada K, Nakayama H, Furukawa H, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2010 2010.6.19 Rome, Italy

- 2) CLINICAL FEATURES AND AUTOANTIBODIES IN JAPANESE PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Hashimoto A, Endo H, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Hirohata S. The European League Against Rheumatism 2010 2010.6.18 Rome, Italy

【国内学会】

- 1) RA 患者に生じた *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による壊死性筋膜炎 岩田香奈子,野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,橋本篤,古川宏 中山久徳, 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 2) 当科における尿路感染症入院20症例の解析 高岡宏和,小宮明子、野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 橋本篤, 古川宏 中山久徳, 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 3) 自動血球計数装置とフローサイトメーターによる好中球上 CD64 分子測定の比較 松井利浩, 小宮明子, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 4) 好中球上 CD64 分子発現量により病原体の同定することは可能か? 松井利浩, 小宮明子, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 橋本篤, 島田浩太, 古川宏, 中山久徳, 當間重人 第 54 回日本リウマ

チ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸

- 5) 「RA の新しい診断基準」 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 6) 関節リウマチ患者における血清ペントシジン値と椎体骨折の関連についての検討 中山久徳、野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,有沼良幸, 橋本篤,松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 7) 関節リウマチ患者におけるビスホスホネート関連顎骨壊死の発生状況についての検討 二見秀一、野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,橋本篤,古川宏 中山久徳, 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 8) 薬物および手術療法で改善した胃癌合併 amyopathic dermatomyositis の一例 野木真一、野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,橋本篤,古川宏 中山久徳, 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/22 神戸
- 9) 感染症マーカーとしての好中球上 CD64 分子とプロカルシトニンの有用性の比較(第 2 報)小宮明子、野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,橋本篤,古川宏 中山久徳, 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/23 神戸
- 10) 敗血症における好中球上 CD64 分子定量値の検討 小宮明子、野木真一、岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和,橋本篤,古川宏 中山久徳, 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/23 神戸
- 11) イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定の検討. 松井利浩, 小宮明子, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/23 神戸
- 12) *Ninja* における生物学的製剤 4 剤の使用状況 (単剤療法と併用療法との比較) 松井利浩, 當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/23 神戸
- 13) *Ninja* を利用した RA 患者の感染症入院および死亡に対する生物学的製剤のリスクの検討 金子敦史、松井利浩、當間重人 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会

2010/04/24 神戸

- 14) **Ninja** を利用した関節リウマチ患者の2008年度死因分析 金子敦史、松井利浩、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 15) **Ninja** (iR-net データベース) による患者解析—ステロイド投与標準化へのアプローチ。河部庸次郎、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 16) **Ninja** を利用した関節リウマチ関連手術の分析—2008年度について— 税所幸一郎、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 17) リウマチ科における間質性肺炎症例 38 入院の解析による死亡予測の試み 島田浩太、野木真一、岩田香奈子、二見秀一、高岡宏和、橋本篤、古川宏 中山久徳、松井利浩、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 18) **Ninja** にみる薬物療法の動向 2009～生物学的製剤の登場後の費用およびその効果～末永康夫、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 19) **Ninja** を利用した2003-2008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54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 20) **Ninja** にみる本邦関節リウマチ (RA) 患者における重篤有害事象の発生状況 **當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 21) 当科におけるRA患者に対する生物学的製剤治療の実状～効果と継続期間～ 中山久徳、野木真一、岩田香奈子、二見秀一、高岡宏和、橋本篤、古川宏 中山久徳、**松井利浩**、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 22) 関節リウマチ患者手術頻度にたいする生物学的製剤の影響—**Ninja** 2008 データより— 西野仁樹、**松井利浩**、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 23) **Ninja** データベースにおける超高齢者 (80歳以上) 関節リウマチ患者の治療 吉澤滋、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 24) **Ninja** にみる関節リウマチ患者の結核罹病率の推移 **吉永泰彦**、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 25) トシリズマブ治療中の好中球上 CD64 分子量の推移と感染症マーカーとしての意義 小俣康徳、松井利浩、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 26) **Ninja** 2003-2008年連続登録中に手術を受けた関節リウマチ患者の登録時背景因子 西野仁樹、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 27) 関節リウマチ患者罹患関節分布の解析—**Ninja** 2008年度データより— 西野仁樹、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 28) **Ninja** を利用した関節リウマチ患者の経年的変化の検討 松井利浩、西野仁樹 **當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 29) アダリムマブ不応患者の解析 (患者背景とアダリムマブ中止後の治療について) 松井利浩、**當間重人** 第54回日本リウマチ学会総会学術集会 2010/04/24 神戸
 - 30) 関節リウマチ患者の生物学的製剤の使用状況および手術との関連 リウマチ性疾患患者データベース **Ninja** の解析。安井哲郎 1)、西野仁樹、門野夕峰、永瀬雄一、廣瀬旬、中村耕三、田中栄、松井利浩、**當間重人** 第83回日本整形外科学会総会 2010/05/27 東京
 - 31) 当院データベース (SACRA) を用いた ACR/EULAR RA 新分類基準の検証 松井利浩、**當間重人** 第25回日本臨床リウマチ学会 2010/11/27 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
- | | |
|--------|----|
| 特許取得 | なし |
| 実用新案登録 | なし |
| その他 | なし |

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、2008年度6390人、そして2009年度は7085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）を連続して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。2011年3月現在、本研究参加施設数は30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、2011年3月現在、参加施設は30と増加している。登録患者数は疫学研究において、その質を高める重要な因子である。本研究では登録患者数の確保を第一の目標としており、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。

その結果、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、2008年度6390人、2009年度7085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おり、2009年度も同様の結果（1：4.6）であった（図2）。

図1



図2

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	
2009年度	男	64.6±12.0	1268	1:4.6
	女	62.3±12.7	5817	
	全体	62.7±12.6	7085	

D. 考察

2008、2009年度は登録 RA 患者数が連続して目標である 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 6390～7085 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しつつネットワーク研究を継続するためには、研究体制のさらなる改良が必要である。

「経年的に男性 RA 患者の比率が増加していた」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までの報告書にも書いたが、2008 年度以降、再び男性 RA の比率が減少している。国立大学病院 2 病院が参加したことによるものだろうか？ これは「男性患者は土曜日診療施設に通院している比率が高い」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