



Ninja network参加30施設 20110126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、2008年度 6390人、そして2009年度は7085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、2008、2009年度と連続して達成できたことになる。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2009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（2002-2009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ほどの変化は見られなかったが、改善していた（図6）。

図1 身体機能分類（Steinbrocker分類class）の経年的推移

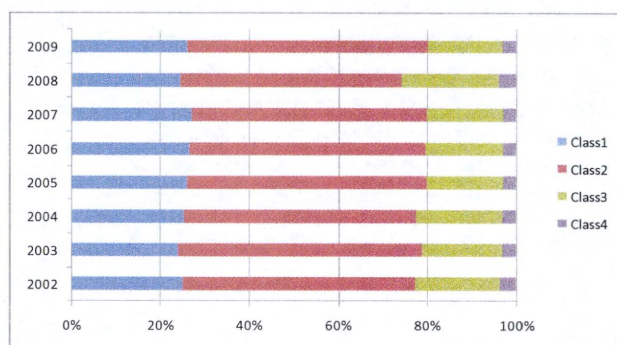


図2 CRP値の経年的推移

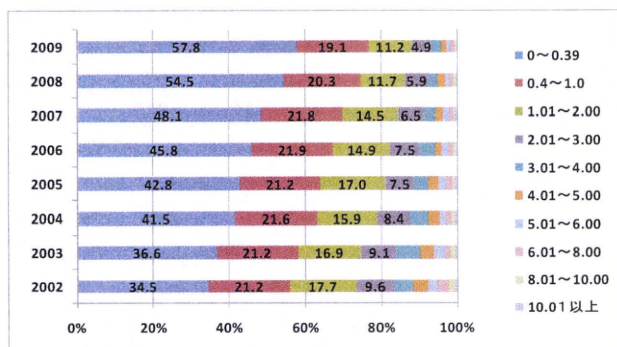


図3 DAS28の経年的推移

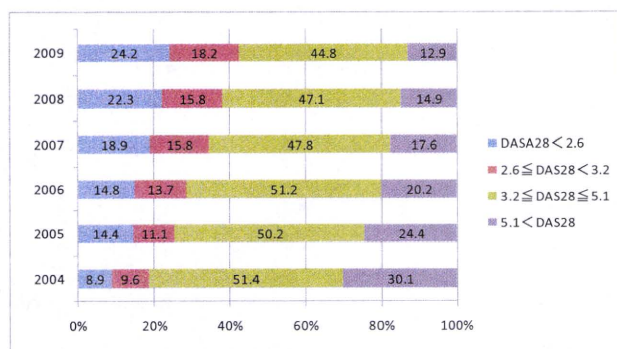


図4 医師VASの経年的推移

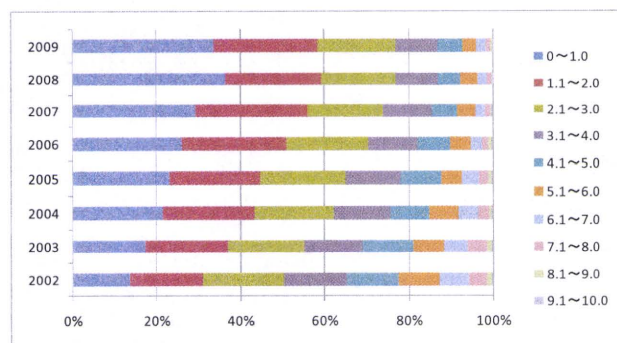


図5 mHAQの経年的推移

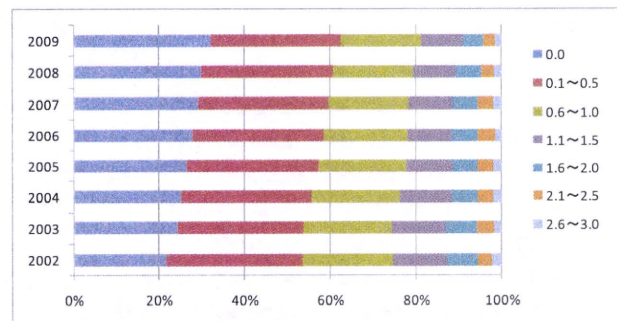
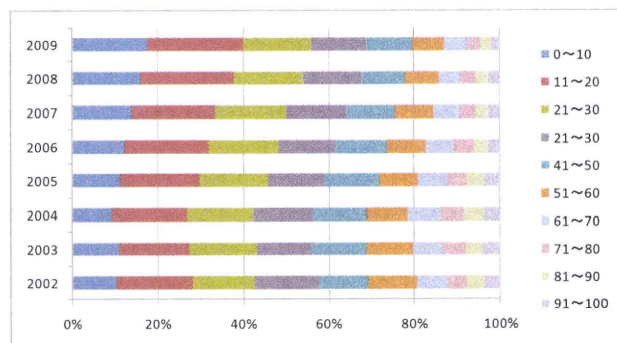


図6 ESR (mm/時間)の経年的推移



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・ESR・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、身体機能の改善が認められている。ここ2年間はmHAQ寛解(≤0.5)が60%にもたらされている。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や投与量が増加している。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。これらが理由として考えられる。CRP値に比して血沈の動きが鈍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。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。2010年、新しい寛解基準が提唱された。現在まで収集されている項目を用いて算出することができるので、次年度以降は、新寛解基準に照らし合わせた解析も併せて行う予定である。

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として、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るものと考えられる。

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

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-

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：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。

A. 研究目的

近年、生物学的製剤治療の登場により、関節リウマチ(RA)治療は著しい進歩を遂げている。その結果、以前は症状の軽減や関節破壊の緩徐化などであった RA 治療の目標は、発症早期からの MTX を中心とした積極的な治療により「寛解」を早期に達成し維持し(Tight Control)、関節破壊をきたさないことを目標とするようにシフトしてきた。その道筋を示すべく、2010 年には①23年ぶりにRAの分類基準が改訂され、②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、③欧州リウマチ学会(EULAR)から新たな治療ガイドラインが発表された。今後は、これらの新基準、ガイドラインを用い、RA をいかに早期に診断し、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、現状を検証する。

B. 研究方法

Ninja(iR-net による RA データベース)の 2009 年度に登録された RA 患者 7085 例(うち女性 5817 例、82.1%)を罹患年数別に罹患 2 年未満、2 年以上 5 年未満、以後 5 年毎の群に分け、疾患活動性、寛解率および治療内容を検証した。疾患活動性は DAS28-ESR で評価し、寛解の定義は DAS28-ESR<2.6 とした。

C. 研究結果(図 1~7 参照)

全患者の解析では、DAS28-ESR の平均が 3.58、寛解率が 24.2%であった。DAS28 および寛解率は 2 年以上 5 年未満群で最も良好であり(各 3.24、35.5%)、以後罹患年数と共に悪化した。しかし、2 年未満群では活動性コントロールが十分とはいえず(各 3.84、22.5%)、DMARD 使用率(80.0%)、MTX 使用率(44.2%)、生物学的製剤(Bio)使用率(8.5%)、MTX 平均使用量(6.76mg/w)は全平均(各 87.5%、55.4%、17.5%、6.89mg/w)を下回っていた。罹患年数別の Bio 状況は、全般的には罹患年数が増す毎に皮下注射製剤の比率が高くなる傾向がみられた。発症 2 年未満での各 Bio 使用の比率は、エタネルセプト 44%、インフリキシマブ 22%、アダリムマブ 20%、トシリズマブ 14%の順であった。発症

2年未満患者の各治療群における DAS28 の平均[寛解率]は、Bio 使用群 3.82[33.3%]、MTX 使用群 3.66[21.9%]、MTX 以外の DMARDs 使用群 3.52[25.1%]、DMARD 使用なし群 4.28[14.9%]であった。

D. 考察および E. 結論

関節破壊が最も進行するとされている RA 発症 2年未満での疾患活動性コントロールが十分ではないという現状が明らかとなった。RA 発症早期から、MTX を中心とした治療による「寛解」を目標とした tight control が求められているが、厳密に添付文書通りでいけば、これまで日本では MTX を first line の薬剤として使用できなかったことが影響している可能性もある。2011年3月に MTX の用量用法の改訂により、MTX を発症早期から十分量使用できるようになったことで、国際基準にのっとった早期治療の推進が期待される。また、RA の早期診断および早期治療開始が行えるよう、患者および一般医家への啓蒙、専門医の育成および診療環境の整備、高額である生物学的製剤使用に際しての費用負担軽減措置等の医療制度の充実など、トータルな取り組みが必要であると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 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.
- 2) 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.

【学会発表】

- 1) Comparison of the clinical utility as an

infection marker between neutrophil CD64 and procalcitonin in patients with rheumatoid arthritis. Matsui, T., Tohma

- 2) S.et al. The European League Against Rheumatism 20100616-19, Roma, Italy.
- 3) 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. 20100422-24. 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, 當間重人他第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 5) 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 分子測定と比較. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 6) *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. 20100422-24. 神戸.
- 7) イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定の検討. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 8) *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. 20100422-24. 神戸.
- 9) 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. 20100422-24. 神戸.
- 10) 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. 20101127. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 罹患年数別DAS28および寛解率

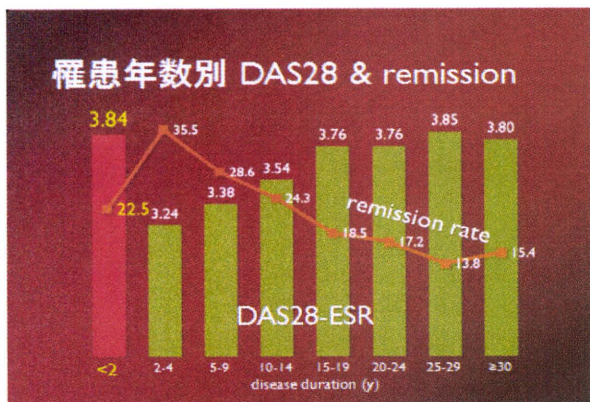


図2. 罹患年数別DAS28カテゴリー分布



図3. 罹患年数別DMARDs/Biologics使用率

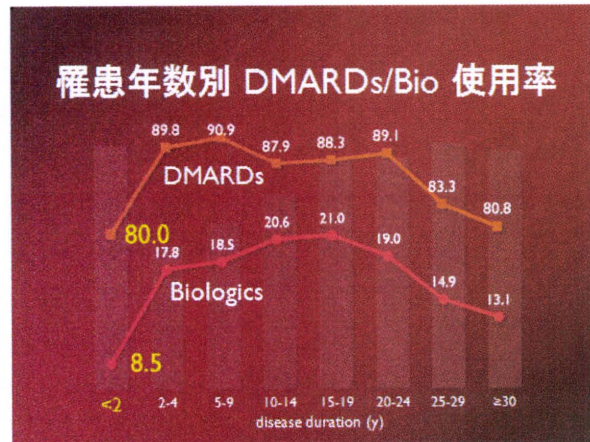


図4. 罹患年数別MTX使用率および平均使用量

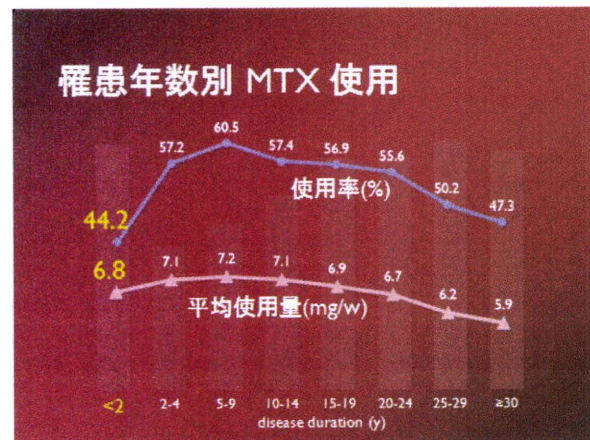


図5. 罹患年数別Biologics使用状況

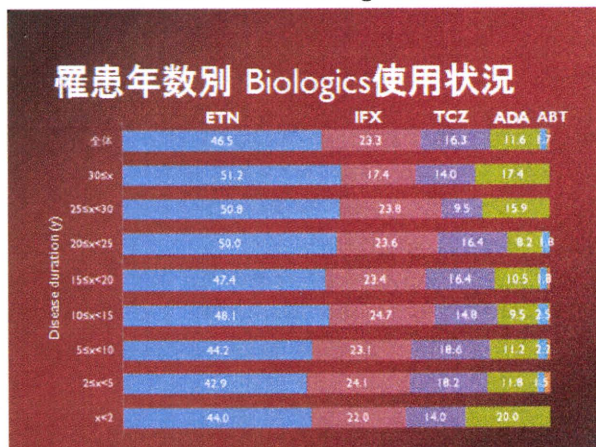


図6. 罹患2年未満患者の薬剤別DAS28

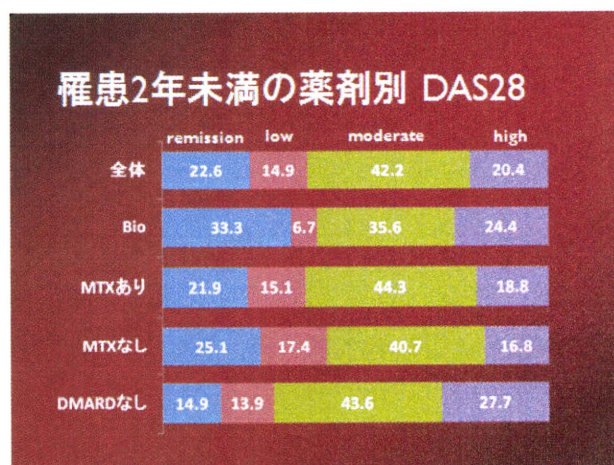
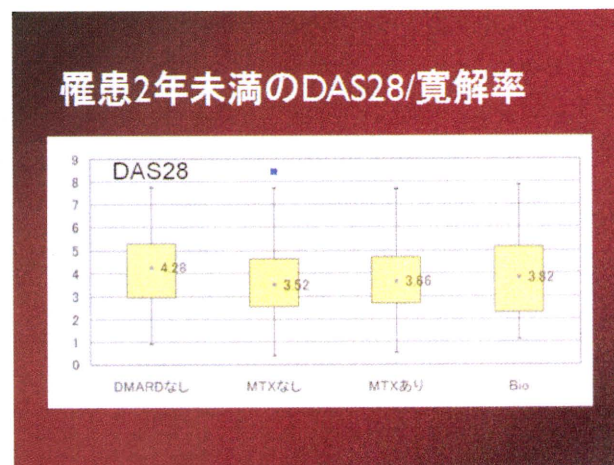


図7. 罹患2年未満患者のDAS28/寛解率



本邦関節リウマチ患者の治療における薬物療法の推移

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：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。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)新規治療薬が次々と承認されている。1999 年のメトトレキサート承認により本邦の RA 治療もようやく本格的治療体制を整えたが、その後、生物学的製剤を中心とした新薬が承認され、治療効果への更なる期待が高まっている。

本分担研究の目的は、2009 年度現在本邦で承認されている抗リウマチ薬（免疫抑制薬、免疫調整薬、生物学的製剤）の投与頻度の推移を明らかにすることである。また、補助的治療薬と考えられる NSAIDs やステロイド薬の投与状況についても、その投与頻度の変化を明らかにする。

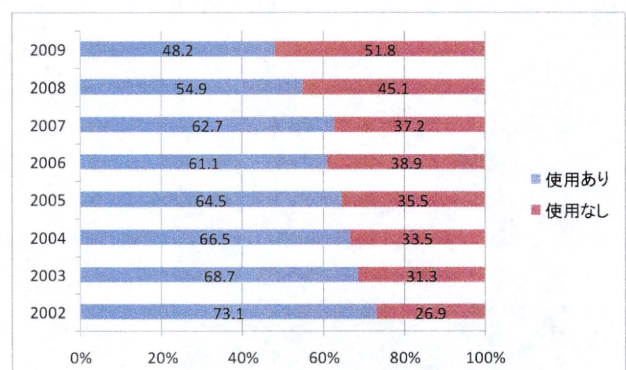
B. 研究方法

Ninja で収集された 2003 年度から 2009 年度のデータを用いて、投与頻度の変化を観測した。

C. 研究結果

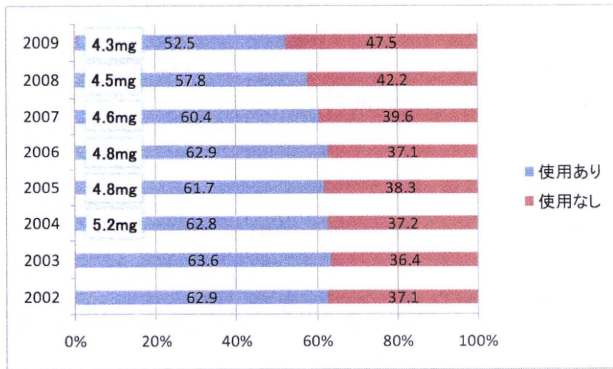
①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

図 1 NSAIDs 投与状況の推移



②ステロイド薬：図 2 に示すように、経年的に投与頻度および平均投与量の減少が観測されている。

図2 ステロイド薬投与状況の推移



③抗リウマチ薬：図3に示すように投与頻度は増加しており、近年では約90%弱の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の推移は図4のとおりである。メトトレキサートの頻度は漸増、生物学的製剤等の新規承認抗リウマチ薬が直線的に増加している。

図3 抗リウマチ薬投与状況の推移

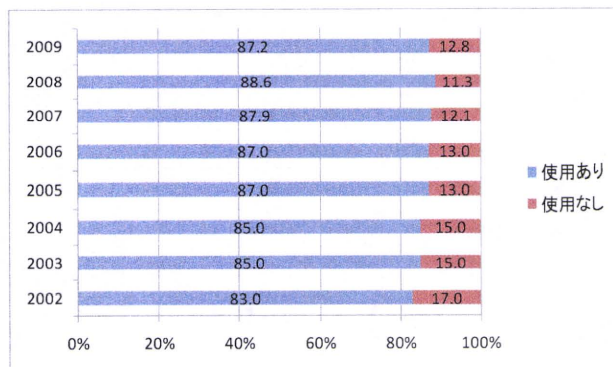
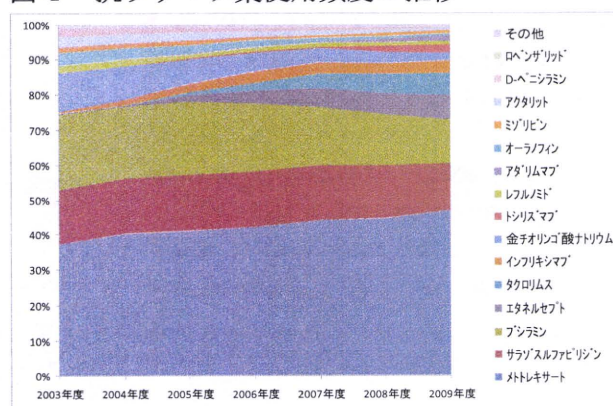


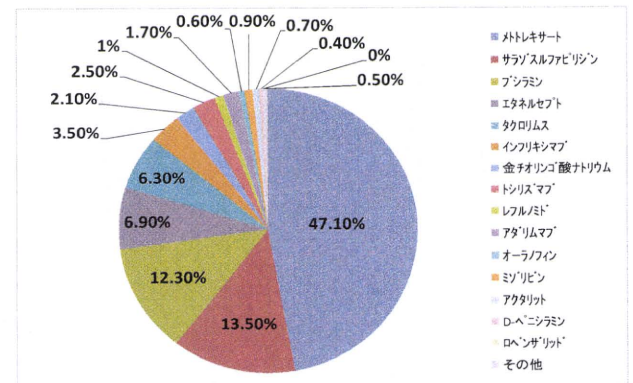
図4 抗リウマチ薬使用頻度の推移



2009年度における抗リウマチ薬の使用頻度を薬剤ベースみると図5のようになる。多い順

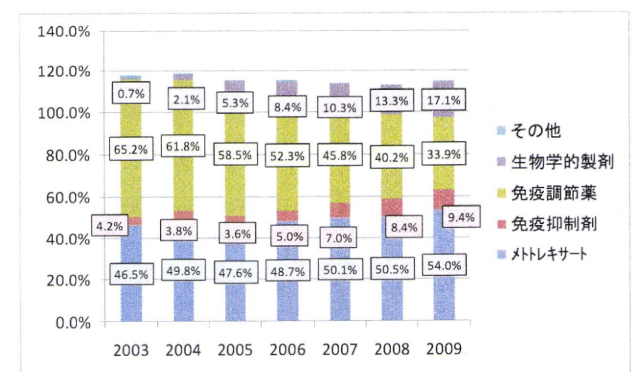
に並べると、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、トシリズマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、アダリムマブ、レフルノミド、ミゾリビン、アクタリット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、ロベンザリッドの順である。

図5 2009年度抗リウマチ薬の投与頻度 (薬剤ベース)



また、患者ベースでみた抗リウマチ薬の投与内容は図6に示したとおりであり、生物学的製剤投与頻度が漸増している。2009年度、抗リウマチ薬投与患者の17.13%が生物学的製剤による治療を受けていた。Y軸の数値が100を超えているのは併用療法が行われているからである。

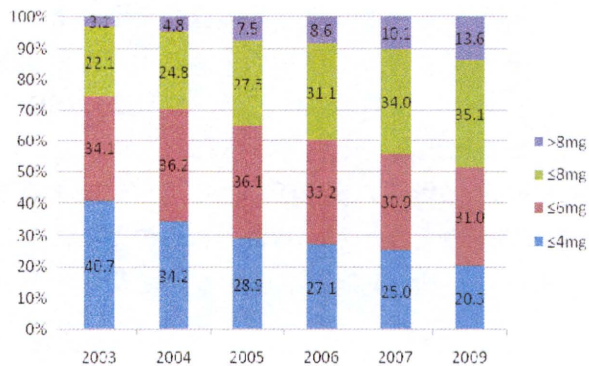
図6 2009年度抗リウマチ薬の投与頻度 (患者ベース)



関節リウマチ治療の標準薬あるいはアンカードラッグと称されるメトトレキサートの投与状況を図7に示す。年々投与頻度は確実に増加しており、また投与量の漸増も観測されている。

2009年度現在、本邦におけるメトトレキサートの上限用量は8mg/週であった。しかしながら治療現場においては他国同様8mg/週を超えた投与量も確認されている。そのような治療症例は年々増加しており、2009年度において13.6%が8mg/週を超えて治療されていた。

図7 メトトレキサート投与状況の推移



D. 考察

他の分担研究で、RAの経年的疾患活動性に関する解析が行われている。その結果は、横断的解析・縦断的解析とも、RA疾患活動性の経年的改善を示すものであった。そのような望ましい結果が得られた理由は何によるものであろうか？

本研究は観察研究であることから、推測の域を出ないのではあるが、以下のような理由を推測している。恐らく正しい推測であろうと思う。

- ①抗リウマチ薬こそが、主たる治療薬であるべきである、との認識が定着してきた。
- ②メトトレキサートが抗リウマチ薬の標準薬である、との認識が定着してきた。
- ③RA治療効果の優れた薬剤の開発、そして承認と、治療薬の選択肢が格段に広がった。
- ④選択肢の広がりによって、いわゆるタイトコントロールの意義が現実味を帯びてきた。

⑤寛解に導く可能性が現実味を帯びてきた。

E. 結語

2010年度現在、RAの原因は不明である。しかしながら、「病態の解明」と「治療仮説」と「創薬技術の進歩」により、RA治療は目覚ましい進歩を遂げている。本分担研究は、種々の抗リウマチ薬の総合的実力（抗リウマチ効果、副作用、薬価など）を計測するに有用であると考えられる。

当然、本邦の経済力をも映す疫学研究と位置づけることができるであろう。そこに優れた治療法があるにもかかわらず、経済的理由のみにて身体機能障害の進行をただ眺めているのでは、あまりにも悲しい。労働力確保・身体障害支援や介護支援、さらには、最も重要な心の健康など、本邦におけるRA支援対策という大きな命題について提言できるためにも調査を継続する。

なお、2011年2月、メトトレキサートの上限用量が16mg/週と改正された。公知申請にNinjaの貢献もあったことを大変うれしく思う。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 研究代表者の項参照 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録

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

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： *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。

C. 研究目的

生物学的製剤治療の登場により、関節リウマチ(RA)治療における目標は、発症早期からの MTX を中心とした積極的な治療により「寛解」を早期に達成し維持し(Tight Control)、関節破壊をきたさないということにシフトしてきた。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)”が提唱されているが、これまでは疾患活動性評価としては DAS28-ESR、寛解基準としては DAS28-ESR<2.6 であることが gold standard とされてきた。しかし、DAS28 による寛解基準は関節破壊の進行を抑えるほどの厳格さがなく、また利便性の悪さから、今後実地では、疾患活動性としては算出が簡便な SDAI や CDAI、寛解基準としては 2010 年のアメリカリウマチ学会で提唱された新寛解基準が標準となってくる可能性が高い。そこで、*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。

B. 研究方法

Ninja(National Database of Rheumatic

Diseases by iR-net in Japan)2009 に登録された RA 患者のうち、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、新寛解基準の全てを検証し得た 5610 例を解析した。各疾患活動性評価における寛解基準は DAS28-ESR<2.6、SDAI≤3.3、CDAI≤2.8 と定義した。

C. 研究結果(図 1~2 参照)

各基準での寛解者は、新基準:15.4%、DAS28:24.9%、SDAI:20.9%、CDAI:20.1%で、いずれも女性より男性の寛解率が高かった。DAS28-ESR 寛解 1395 例中、圧痛 2 関節以上[2-8 関節]が 5.5%、腫脹 2 関節以上[2-11 関節]が 9.5%、CRP>1mg/dl が 2.2%、患者総合 VAS>1/10 が 24.9%おり、各寛解基準充足者は新基準 47.5%、SDAI63.3%、CDAI60.6%であった。新基準寛解 866 例中、各寛解基準充足者は DAS28-ESR で 76.6%、SDAI92.0%、CDAI90.3%であり、平均 ESR(mm/hr)は男性(16.9)より女性(22.2)が、平均 CRP(mg/dl)は女性(0.20)より男性(0.25)が有意に低かった。各寛解基準充足者における男女比をみると、新基準、SDAI、CDAI における男性の比率は 22-23%でほぼ同等であったが、DAS28 では 25%を超えていた。

D. 考察および E. 結論

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应用する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 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.
- 2) 2. 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.

【学会発表】

- 1) Comparison of the clinical utility as an infection marker between neutrophil CD64 and procalcitonin in patients with rheumatoid arthritis. Matsui, T., Tohma S. et al. The European League Against Rheumatism 20100616-19, Roma, Italy.
- 2) 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. 20100422-24. 神戸.
- 3) 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, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 4) 自動血球計数装置とフローサイトメータ

一による好中球上 CD64 分子測定と比較. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.

- 5) *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. 20100422-24. 神戸.
- 6) イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定の検討. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 7) *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. 20100422-24. 神戸.
- 8) 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. 20100422-24. 神戸.
- 9) 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. 20101127. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1.対象患者における各寛解基準充足者の割合

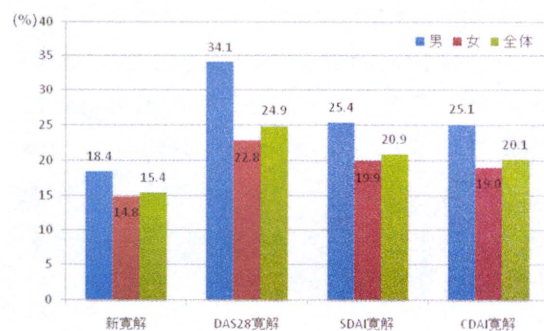
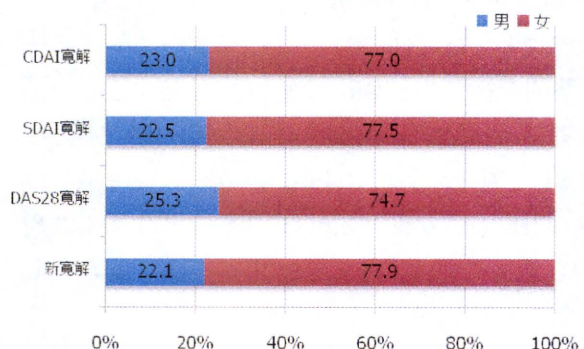


図 2.各寛解基準充足者における男女比



関節リウマチ患者における生物学的製剤使用の現状

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: *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。

A. 研究目的

生物学的製剤(Bio)治療の登場は関節リウマチ(RA)治療に著しい変革をもたらした。本邦ではTNF- α を標的としたインフリキシマブ(IFX)、エタネルセプト(ETN)、アダリムマブ(ADA)、IL-6を標的としたトシリズマブ(TCZ)、T細胞共刺激分子を標的としたアバタセプト(ABT)の計5種類のBioが使用可能であるが(2010年11月現在)、今後、さらに新たなサイトカインや細胞表面分子を標的としたBioが続々と開発中である。そこで、*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。

B. 研究方法

2009年度の*Ninja*に登録されたRA患者7085例(うち女性5817例、82.1%)における使用薬剤を検証し、Bioの使用状況を検証した。患者の年齢(平均[SD])は62.7[12.6]歳(女性62.3[12.7]歳、男性64.6[12.0]歳)、罹患年数は13.0[10.9]年(女性13.8[11.2]年、男性9.6[8.8]年)。寛解はDAS28-ESR<2.6、CDAI \leq 2.8とした。

C. 研究結果(図1~2参照)

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(ABT使用者は全例市販前の治験期間中であったため解析からは除外した)。各製剤使用者における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。MTXを中心としたDMARD併用率はETN69.8%、IFX99.6%、TCZ38.1%、ADA75.7%であり、ETN、TCZ、ADAにおけるDMARD併用別疾患活動性(CDAI)の比較では、ETN、ADAでは併用群、TCZでは非併用群の方が疾患活動性は低かった(図1)。ステロイド使用率は、ETN併用49.8%、ETN非併用58.6%、TCZ併用76.6%、TCZ非併用45.6%、ADA併用55.0%、ADA非併用65.7%、IFX併用54.0%であり、ETN、ADAではDMARD併用群で低く、TCZでは逆にDMARD併用群で高かった(図2)。80歳以上(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。

D. 考察および E. 結論

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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 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.
- 2) 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.
【学会発表】
- 1) Comparison of the clinical utility as an infection marker between neutrophil CD64 and procalcitonin in patients with rheumatoid arthritis. Matsui, T., Tohma
- 2) S.et al. The European League Against Rheumatism 20100616-19, Roma, Italy.
- 3) 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. 20100422-24. 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, 當間重人他 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 5) 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 分子測定と比較. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 6) *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. 20100422-24. 神戸.
- 7) イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定の検討. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 8) *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. 20100422-24. 神戸.
- 9) 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. 20100422-24. 神戸.
- 10) 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. 20101127. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. Bio使用者におけるDMARD併用有無別CDAIの比較

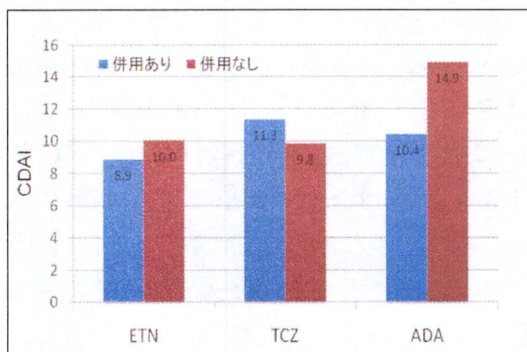
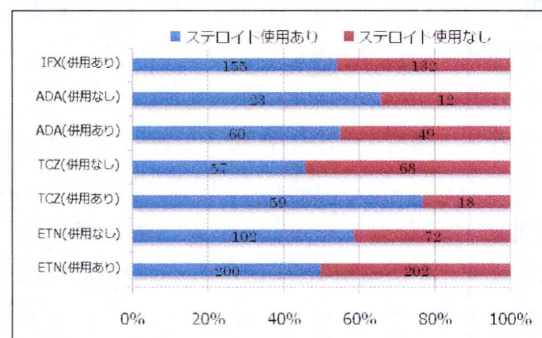


図2. 各生物学的製剤使用者におけるDMARD併用有無別ステロイド使用率



関節リウマチ患者におけるタクロリムス使用の現状

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: *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。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療は近年生物学的製剤の登場で飛躍的な進歩を遂げているが、同剤が高額であるがゆえに患者負担および医療費全体の増加の問題も生じており、より安価で有用な非生物学的製剤の登場が期待されている。タクロリムス(TAC)は日本で開発された免疫抑制剤であるが、2005年には世界に先駆けて本邦で初めてRA治療における適応を取得した経口薬である。既存の抗リウマチ薬(DMARD)に比べて高価ではあるものの、生物学的製剤よりは安価であり、単剤での効果に加え、MTXをはじめとするDMARDとの併用使用での効果が期待できる薬剤であり、近年、使用者が増加している。そこで、*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。

B. 研究方法

2009年度の*Ninja*に登録されたRA患者7085例(うち女性5817例、82.1%)における使用薬剤を検証し、TACの使用状況を検証した。全患者の年齢(平均[SD])は62.7[12.6]歳(女性62.3[12.7]歳、男性64.6[12.0]歳)、罹患年数は13.0[10.9]年(女性13.8[11.2]年、男性9.6[8.8]年)。寛解はDAS28-ESR<2.6とした。抗リウマチ薬として、TAC単剤で治療されている群を

TAC単剤群(monotherapy群)、TACにその他の抗リウマチ薬や生物学的製剤を併用している群を併用群(combination群)と定義した。

C. 研究結果(図1~6参照)

全登録患者7085例中、TACは517例(7.3%)で使用されており、そのうち生物学的製剤(Bio)を含む他のDMARD併用者(併用群)は304例(58.8%)であった。併用DMARDとしてはMTXが全例中41.8%と最も多く、次いでBio16.4%(内訳はETN68.2%、IFX2.4%、ADA9.4%、TCZ20.0%)、SASP9.5%、BUC4.3%であった(図1)。

TACの1日平均量は全例では1.81mg、DMARD併用のないTAC単剤群で2.03mg、併用群で1.66mgであり、併用群では1mg以下42.7%、2mg超19.1%であったが、単剤群では各21.2%、34.4%であった(図2)。併用薬として最も多いMTX使用群のMTX使用量はMTX単独使用群よりも有意に多かった(7.38 ± 2.36 vs 6.71 ± 2.19 mg/w)(図3)。従来のMTX最大認可使用量8mg/w使用群における併用薬としてTACはSASPやBUCと同等の使用率であった(図4)。また、MTX8mg/w超使用群のTAC使用量(1.69mg/日)は8mg/w以下群(1.34mg/日)に比べて有意に少なかったことから(図5)、TACはMTX8mg/wで不十分な症例に対して、少量追加されることが多いことが明らかとなった。

この傾向を探るために、*Ninja*2005 からの TAC 使用の経時的変化を調べたところ、TAC の併用使用が年々増加しており、MTX との併用も同様の傾向を示した(図 6)。

D. 考察および E. 結論

TAC は年々使用者が増加しており、単剤併用よりも併用使用群の増加が著しかった。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。横断研究の限界もあり、それぞれの有効性や安全性の評価は難しいが、MTX の最大使用量が 8mg/w→16mg/w に引き上げられ、今後 MTX の使用法の変化により TAC の使用法も変化してくる可能性もあることから、本研究の経時的解析により TAC の適正な使用法について有用な情報を集積していくことが重要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 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.
- 2) 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.

【学会発表】

- 1) Comparison of the clinical utility as an infection marker between neutrophil CD64 and procalcitonin in patients with

rheumatoid arthritis. Matsui T, Tohma

- 2) S.et al. The European League Against Rheumatism 20100616-19, Roma, Italy.
- 3) 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. 20100422-24. 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, 當間重人他第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 5) 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 分子測定と比較. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 6) *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. 20100422-24. 神戸.
- 7) イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定の検討. 松井利浩, 當間重人他. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-24. 神戸.
- 8) *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. 20100422-24. 神戸.
- 9) 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. 20100422-24. 神戸.
- 10) 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. 20101127. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1. TAC 単剤/併用率と併用薬剤

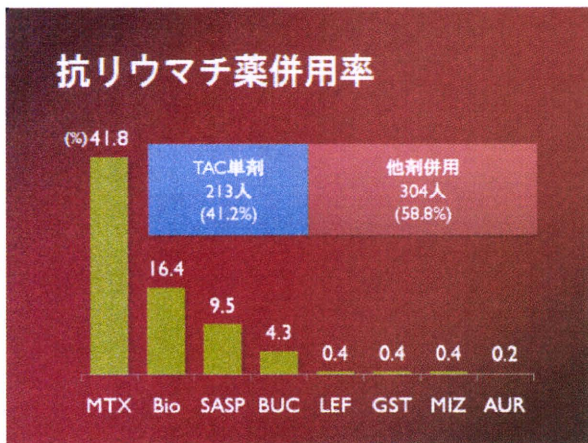


図 4. MTX8mg/w 使用群の併用薬

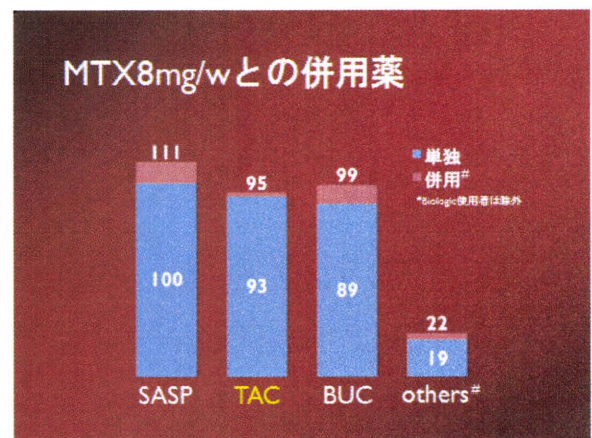


図 2. TAC 単剤/併用別 TAC 使用量

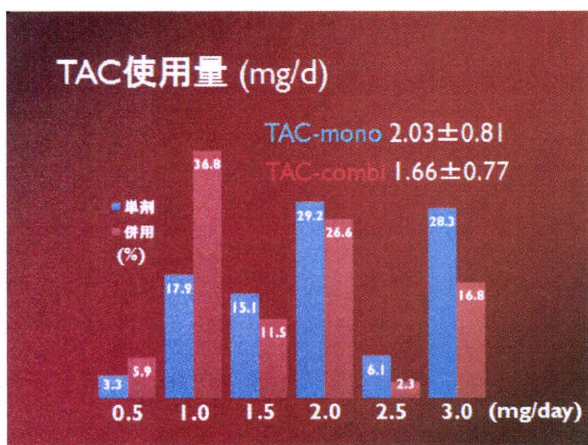


図 5. MTX 使用量別 TAC 使用量

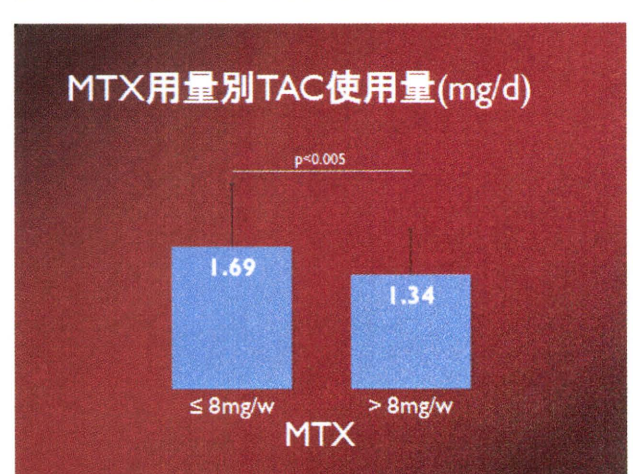


図 3. MTX 単剤群と MTX+TAC 群の MTX 使用量の比較

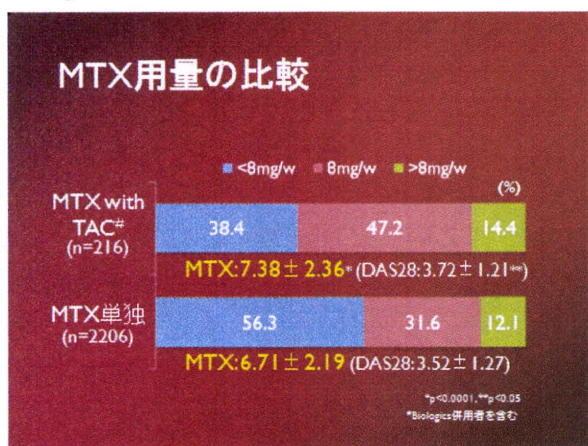


図 6. TAC 使用法の経時変化



**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-2009年度-**

研究分担者 税所幸一郎 独立行政法人 国立病院機構 都城病院 統括診療部長

研究要旨：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。今回、2009 年度の結果について述べるとともに、**Ninja** の登録を開始した 2002 年度であるが、登録施設が増え患者数が 4000 件を超えた 2003 年からの経時的推移について検討したので報告する。

A. 研究目的

現在 MTX、免疫抑制剤、生物学的製剤などの導入により RA の早期寛解がはかられており、今後手術内容について変化が出るのではないかと考えられる。

国立病院機構免疫異常ネットワーク・リウマチ部門(iR-net)による関節リウマチデータベース(**Ninja**)を利用し、経年的に RA 関連整形外科手術（内訳：初回人工関節置換術、関節形成術、関節固定術、滑膜切除術、断裂腱再建術など）（以下 RA 手術と略す）の変化を分析する。

B. 研究方法

登録施設が増え、患者数が 4000 人を超えた 2003 年度から 2009 年度に **Ninja** に登録された手術について、投与されていた薬剤（多剤使用例では薬効の強い一剤を代表とした）と手術の種類・頻度との関連について検討した。手術については、一人に多種類・多数回行われている場合は全てカウントしている。それ故、手術数と、患者数には一部乖離がある。RA 関連整形外科手術としては初回人工関節置換術、関節形成術、関節固定術、滑膜切除術、断裂腱再建術をとりあげ、手術件数は手術件数/総患者数(%)であらわした。使用薬剤

については DMARD 無群、MTX 群、(MTX を除く)免疫抑制剤群 (I.S.群)、生物学的製剤群 (Bio 群)、従来 DMARD 群に分類した。「主薬剤」使用群は主となる 1 薬剤群 (Bio 群>MTX 群>I.S. 群>DMARD 群のみ) でまとめてあり、「総薬剤」群使用者は各薬剤群が投与されている総患者数を挙げている。薬剤頻度は使用人数/総患者数(%)であらわした。手術件数と使用薬剤の割合について検討するとともに、経年的な推移についても検討した。

C. 研究結果（表 1. 2.、図 1, 2）

2009 年度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。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、2009 年度には 87.20%に投与されてお

り、2003年の81.76%より増えていた。各「総薬剤」群を患者数で見ると、MTX群は36.18%が55.19%に、I.S.群は4.57%が9.85%に、新規に開発されたBio群は0.52%が17.67%に増えていた。その一方、従来DMARDのみ群は50.94%が32.10%へと減少していた。

D. 考察

2003年度から2009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。手術の減少は主に滑膜切除と人工関節置換でみられた。Bio導入初期には、手術の減少はDMARD群、薬剤無群、MTX群、I.S.群でみられたが、Bio群では逆に増加しており、使用薬剤のシフトによるものと考えられた。MTXは現在RA治療のanchor drugといわれている。NinJaにおいても登録開始時より30%以上の患者に使用されており、かなり以前より使用されていたものと推測された。また2009年には55.2%と使用が著明に増加しており、さらに早期での使用も増加していた(早期比率44.8%)。これらの長期使用、早期からの使用がRAの進行を抑制し、滑膜切除術や人工関節置換術などの手術を減少させたものと考えられた。近年MTXと同等かそれより強力な作用を持つ新規のI.S.やBioの使用が増加している。うちI.S.では手術頻度が減少していた。これは新規のI.S.は経口剤であり、今までのMTXの使用経験からも、比較的早期から使用しやすいためと考えられた。一方、Bioでは前述したように導入期には増加していた手術頻度が、Bio使用頻度が10%を超えた2007年度からはBio群内での手術頻度は減少している。ところが薬剤頻度が17.7%に増加した2009年度の手術頻度の減少が鈍化していた。これをMTXの例から推測すると、効果判定にはもう少し時間を要すると考えられるが、Bio群でも導入期には晩期での投与が多かった(2007年度：早期比率30.4%)のが、Bioの投与に慣れるとともに早期で

も使用されるようになったためと考えられた(早期比率34.3%)。特にBioなどでは早期投与により関節破壊の抑制を、さらには破壊された関節の改善を生じるとの報告があり、今後これらの新薬が奏効すると期待されるRAのwindows of opportunityに投与されるようになれば、今まで以上の変化が出現するのではないかと考えられる。また、4.8%から2.6%へと順調に減少していた人工膝関節置換術が2009年度は2.9%と減少が止まっていた。これが一時的なものなのか、薬剤療法の変化によるものなのか、今後ともfollowが必要と考える。

E. 結論

手術の頻度は全体的には減少しており、MTX、Bioなどの新薬の増加が関与したと考えられた。なかでも早期に行われる滑膜切除は全薬剤群で減少していた。しかし晩期に行われる人工関節置換は、MTX群・I.S.群では減少していた。Bioでは導入期には増加していたが、使用頻度が多くなるに伴い減少に転じていた。MTXでは認可されてから比較的時間がたっていること、比較的早期より使用され始めていることが人工関節の減少に関与しているものと考えられた。Bioでも今後MTXに似たような経過をたどるのではないかと推測された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
税所幸一郎、他、NinJaを利用した関節リウマチ患者の骨関節手術の分析 — 2009年度について — 第54回日本リウマチ学会総会・学術集、2010年4月22日～25日、神戸市

H. 知的財産権の出願・登録 なし

表 1. 各「主薬剤」群に対する手術頻度

2009 年度

「主薬剤」群	薬剤無		DMARD		I.S.		MTX		Bio		計	
	2003 年度	2009 年度	2003 年度	2009 年度	2003 年度	2009 年度	2003 年度	2009 年度	2003 年度	2009 年度	2003 年度	2009 年度
群患者頻度	18.91%	12.80%	42.67%	20.14%	4.35%	5.73%	37.24%	43.66%	0.54%	17.67%	N=3886	N=7085
群 RA 手術/ 群患者	7.07%	6.39%	7.00%	3.29%	9.54%	4.43%	11.24%	4.24%	9.52%	7.11%	8.41%	4.90%
初人工関節	0.90%	0.48%	1.57%	0.41%	0.23%	0.20%	2.24%	0.93%	0.05%	0.83%	4.99%	2.94%
滑膜切除術	0.08%	0.04%	0.44%	0.07%	0.08%	0.00%	0.23%	0.08%	0.00%	0.08%	0.82%	0.28%
関節固定術	0.05%	0.03%	0.08%	0.01%	0.05%	0.01%	0.15%	0.17%	0.00%	0.11%	0.33%	0.35%
関節形成術	0.05%	0.07%	0.49%	0.13%	0.00%	0.04%	0.62%	0.49%	0.00%	0.13%	1.16%	0.86%
断裂腱再建	0.08%	0.00%	0.21%	0.03%	0.03%	0.00%	0.13%	0.11%	0.00%	0.01%	0.44%	0.16%
その他	0.18%	0.13%	0.13%	0.00%	0.00%	0.00%	0.08%	0.04%	0.00%	0.07%	0.39%	0.20%
関節抜去術	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
再人工関節	0.00%	0.07%	0.08%	0.01%	0.10%	0.00%	0.10%	0.01%	0.00%	0.01%	0.28%	0.11%
RA 手術合計	1.34%	0.82%	2.99%	0.66%	0.49%	0.25%	3.55%	1.85%	0.05%	1.26%	8.41%	4.90%

表 2. 手術・総薬剤群の経年的推移

	2003 年度	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度	2009 年度
総 RA 手術	8.11%	7.28%	7.04%	6.89%	5.74%	4.73%	4.90%
初人工関節	4.81%	4.43%	4.35%	4.29%	3.39%	2.60%	2.94%
うち TKA	3.18%	3.01%	2.55%	2.59%	2.20%	1.36%	1.85%
うち THA	0.82%	0.87%	1.11%	0.85%	0.78%	0.66%	0.59%
再人工関節	0.27%	0.41%	0.47%	0.50%	0.27%	0.19%	0.11%
滑膜切除	0.79%	0.41%	0.54%	0.42%	0.34%	0.25%	0.28%
関節固定	0.32%	0.31%	0.26%	0.19%	0.31%	0.23%	0.35%
関節形成	1.12%	1.08%	0.87%	0.85%	0.83%	1.00%	0.86%
腱再建	0.42%	0.26%	0.19%	0.19%	0.36%	0.22%	0.16%
薬剤あり	81.76%	81.55%	83.59%	84.38%	86.08%	86.95%	87.20%
DMARD 使用者	50.94%	48.33%	46.90%	44.36%	43.94%	40.25%	32.10%
I.S.使用者	4.57%	4.14%	3.64%	3.38%	7.26%	9.05%	9.85%
MTX 使用者	36.18%	39.40%	41.37%	45.08%	48.26%	51.14%	55.19%
Bio 使用者	0.52%	1.75%	4.70%	7.70%	10.00%	13.82%	17.67%
総薬剤数	95.19%	97.71%	99.91%	104.46%	109.53%	114.40%	114.81%
患者数	4030 人	3886 人	4230 人	5180 人	5543 人	6390 人	7085 人
晩期(Ⅲ+Ⅳ)比率	61.58%	60.66%	58.85%	58.31%	56.57%	61.62%	54.83%
初人工関節の 晩期(Ⅲ+Ⅳ)比率	90.10%	93.71%	94.12%	85.38%	87.50%	85.85%	79.23%