

実態を明らかにする手法をとっている（つもりである）。

## B. 研究方法

昨年度は、以下のような手法で医療費用を算出していた。

1) **NinJa** ネットワークを用いて入院関連情報を収集。2) 2008 年度観測された入院 1285 件のうち、DPC 該当と考えられた 1186 件について、全てが平均入院日数であったと仮定し、2008 年度 DPC 点数表から、包括評価部分を算出した。この際、施設別各種調整係数は無視した。3) RA 治療入院については、DPC に準拠して算出した。RA 治療入院とは、「RA コントロール (RA 関連手術なし)」「RA 教育入院」「RA リハビリ入院」「RA 関連手術」のことである。4) 手術に関しては、国立病院機構相模原病院の現状を参考にして、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）から求めた。5) 抗リウマチ薬費用については、他の分担研究（末永康夫）で算出された金額を用いたが、先発医薬品を平均的投与量用いた場合の金額が算出されていた。

すなわち、以下に述べるような欠点を有するものであった。RA 患者が年間に要した医療費の全てを算出したのではなく、RA 治療以外の有害事象入院に関する出来高評価部分、外来での医療費用（検査、抗リウマチ薬以外の薬剤費用）、あるいは間接的医療費用（交通費など）は把握できていない。さらに、実際の医療費用ではなく、あくまでも標準的 DPC 入院として算出したものであり、抗リウマチ薬も実際の投与量に基づく計算ではない。2009 年度は、より実態に迫る目的で以下のような手法を取った。

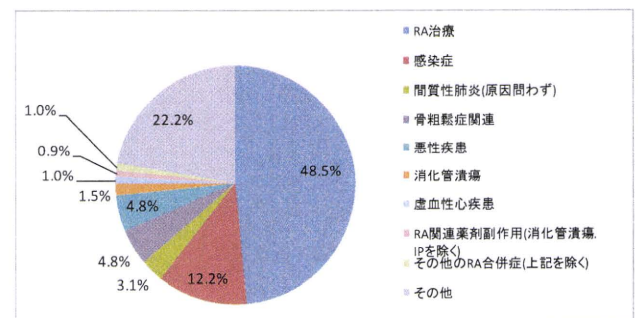
2011 年度から DPC 参加予定となっていた国立病院機構相模原病院の入院患者に関する情報を参考にした。すなわち、DPC に準じて算出した場合の各診断コーディングの入院費の平均費用を求め、それを他施設含めた入院件数に乗じた。相模原病院において RA 患者の当該入院がない場合には、RA 患者以外の入院全費用を平均費用として用いた。これは

RA 治療入院のみならず、全ての入院治療に適応した。さらに、他分担研究（末永康夫）においても抗リウマチ薬の実投与量に基づく費用計算が行われたことから、これを採用した。もちろん、これでも外来診療費用（検査、抗リウマチ薬以外の費用）や間接経費は抜けているし、相模原病院以外の入院費用を正確に把握できてはいない。次年度は、さらに確度の高い手法を考えている。

## C. 研究結果

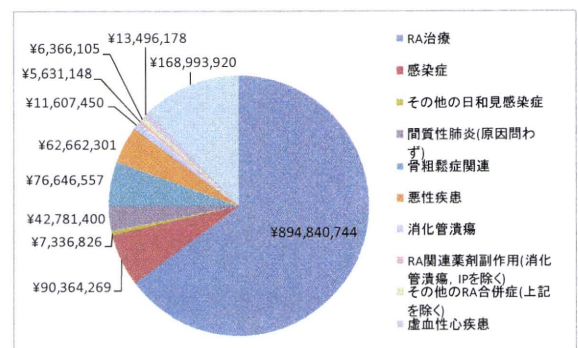
2009 年度の登録患者数は 7085 人であり、入院が 1617 件観測された。1617 件のうち、DPC に該当すると考えられる入院が 1566 件、DPC 非該当入院が 51 件であった。入院理由の最多は、「RA コントロール入院」であり、次いで「RA 関連手術入院」、「感染症」、「骨粗鬆症」、「悪性疾患」の順であった。図 1 に、各カテゴリー別の入院理由を示す。RA 治療にはコントロール・手術・リハ・教育入院が含まれている。

図 1 入院理由の内訳 (NinJa2009)



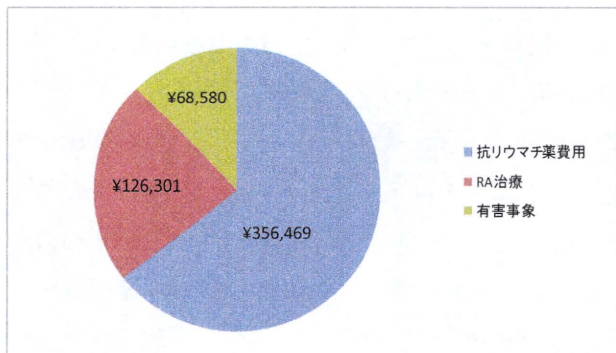
入院費用を、入院カテゴリー別に示すと図 2 のようになる。RA 治療入院費用が最多となっているが、他有害事象が約 3 分の 1 を占めていることが分かる。

図 2 入院費用の内訳 (NinJa2009)



他の分担研究（末永康夫）から報告されている抗リウマチ薬費を上記 RA 治療費用に加えると、RA 患者一人当たりの RA 治療費は、図3のようになる。年々増加している抗リウマチ薬の費用部分が、いかに大きいか分かる。

図3 入院費用の内訳／年／患者 (NinJa2009)



#### D. 考察

RA 診療において、治療効果は高いが薬価も高い抗リウマチ薬の医療経済学的側面が明らかなものとなった。この結果からは、様々な意見やシミュレーションが出てきそうである。昨年度に続き、以下に私見を列挙してみる。

- ① そこに優れた薬があるのだから、患者の希望があれば、経済力に関係なく投与できる社会体制を構築すべきである。
- ② 生物学的製剤等投与基準を設け、それに合致するのであれば、自己負担の軽減策とともに投与を行う。
- ③ 前記基準を満たさない場合は、自費で投与することになる。
- ④ 生物学的製剤等投与基準の適応と、特定疾患あるいは身体障害認定は切り離して検討すべきである。自己負担率で投与の適応が検討

されるべきではない。

- ⑤ 今後も優れた抗リウマチ薬の選択肢が広がっていく中で、疾患活動性や身体機能の更なる改善が得られていくと思われる。
- ⑥ RA 関連手術の更なる減少が観測されることも期待される。
- ⑦ しかしながら、種々の有害事象や薬剤の副作用による入院や追加治療についても、観測していく必要があるだろう。

#### E. 結論

治療介入による費用対効果について、今後、経年的に観測していく予定である。が、恐らくそれだけでは十分ではなく、治療介入による負の面、すなわち副作用や有害事象も数式に盛り込む必要があるだろう。例えば、(効果－有害事象)／治療費用、といった指標が必要であろうと思われる。しかしながら、効果や有害事象の重み付けも考慮すべきであり、あまりに乱暴な数値化も問題になろう。今後、検討していくこととしている。現在、実態をより確実に把握する方策を検討しており、費用及び効果をさらに明確に示したいと考えているのだが、他疾患においても同様な評価をしてもらいたい。

「常に我田引水」は良くない。

「今、何処に、どれほど急いで、給水するのか？」  
全日本で考える必要があると思うからである。

#### 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

なし

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）

研究分担者 佐伯行彦 独立行政法人 国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長

**研究要旨：**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、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の観察を終了した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。

#### A. 研究目的

本研究班は、本邦における関節リウマチ（RA）患者に関するデータベースの構築と疫学研究システムの開発を主な目的としているが、本システムはretrospectiveな解析だけでなく、prospectiveな解析にも応用可能と考えられる。そこで、本研究では本システムを利用し、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。

#### B. 研究方法

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、測定バイオマーカーは、①免疫・炎症のマーカーとして RF、ESR、CRP、IL-6、抗 CCP 抗体(ACPA)、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(OPN)、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。また、骨密度(腰椎、DXA 法)を副次的評価として行った。エントリー時の各バイオマーカーと骨破壊の進行との相関(ピアソン相関係数)を検討する。単変量解析で有意であったものを選択し、重回帰分析(ステップワイズ選択法)を行った。また、症例のエントリーは本データベースシステムを利用し、オンラインで行った。

**(倫理面への配慮)** 研究計画の作成は、臨床研究に関する指針に基づき行い、当施設および参加施設の倫理審査委員会での承認を得た。また、個人情報の管理については、研究参加者は連結型匿名化し、Web へのアクセスは ID、パスワードにて制限した。

**C. 研究結果と考察** 平成 1 7 年から 5 年計画で開始。国立病院機構の政策医療「免疫異常」ネットワーク施設を中心に 3 0 施設が参加。登録症例数は 1 0 6 症例(目標 1 5 0 症例)であった。主評価項目の観察期間は 2 年間であるが、2 年間の観察が終了している症例は、現時点で 5 2 症例であった。この 2 年間の観察期間を終了した 5 2 症例についてエントリー時の各バイオマーカーの測定値と骨破壊(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。その結果、総シャープスコア(TSS)進行( $\Delta$ TSS)においては、TSS 初期値 ( $p < 0.001$ ) とともに ESR( $p = 0.0097$ )、IL-6( $p = 0.0047$ )が有意であった。抗 CCP 抗体(ACPA)値も比較的強い相関を示した( $p = 0.1854$ )。また、骨びらんスコア進行( $\Delta$ E)との相関については、E 初期値( $< 0.001$ )とともに ACPA ( $p = 0.0334$ )が有意であった。一方、関節裂隙狭小化スコア進行( $\Delta$ JSN)との相関では、JSN 初期値( $p = 0.0052$ )

とともに ESR( $p = 0.0025$ )、IL-6( $p = 0.0013$ )が有意であった。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、ACPA、IL-6)を選択し(ESR は欠測症例が多く省略)、重回帰分析を行った。その結果、 $\Delta$ TSS については、TSS 初期値 ( $p = 0.0001$ )、IL-6( $p = 0.0091$ )が有意に相関した。ACPA も比較的強い相関( $p = 0.1176$ )を示した。 $\Delta$ E については、E 初期値( $p < 0.0001$ )とともに ACPA ( $p = 0.0129$ )が有意な相関を示した。また、 $\Delta$ JSN については、JSN 初期値( $p = 0.0262$ )とともに IL-6( $p = 0.0039$ )が有意な相関を示した。以上のことから、RA の予後予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、ACPA、IL-6 値の 3 因子が有用であることが示唆された。しかしながら、この結果は観察期間が終了している 5 2 症例の結果であり、今後、継続し、観察未終了症例の観察を継続し、データを蓄積し、数を増やし、検証することが必要である。

#### D. 結論

本研究により、RA の予後(骨破壊進行)予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、ACPA、IL-6 値の 3 因子が有用であることが示唆された。治療前骨破壊の程度と ACPA については、これまでも他の研究により指摘されているが、今回、IL-6 が有用であるとの結果を得ることができた。すでに、RA においては IL-6 阻害剤による治療が行われているが、IL-6 を阻害することが骨破壊の進行を抑制し、RA の予後改善のために有用であることを示唆するものである。また、血清 IL-6 が治療前に高い症例は、IL-6 阻害剤のよい適応にな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。

E. 健康危険情報特記すべきことなし

F. 研究発表

【論文発表】

- 1) Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, Ishii  
M.S1P-targeted therapy for elderly  
rheumatoid arthritis patients with  
osteoporosis. *Rheumatol Int* (in press)
- 2) Ishii T, Katada Y, Saeki Y. Spontaneous  
perirenal hematoma due to Wegener's  
garnulomatosis after initiation of  
immunosuppressant. *Mod Rheumatol*  
21:203-6, 2011
- 3) perirenal hematoma due to Wegener's  
garnulomatosis after initiation of  
immunosuppressant. *Mod Rheumatol*

21:203-6, 2011

【学会発表】

国外

- 1) Ohshima S, Matsushita M, Kudo-Tanaka E,  
Katada Y, Harada Y, Yonenobu K, Seaki Y.  
**Predictors for progression of radiographic  
joint-damage in early stages of rheumatoid  
arthritis (RA)**

国内

- 1) 第54回日本リウマチ学会 2010年4月、神  
戸佐伯行彦 教育講演 Meet the expert 1-1  
診断と治療

G. 知的財産権の出願・登録

特記すべきことなし

