

- 17) 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
- 18) 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 2009/04/23
- 19) *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 2009/04/23
- 20) *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 2009/04/23
- 21) *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 2009/04/23
- 22) *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 2009/04/23
- 23) 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 2009/04/23
- 24) *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 2009/04/23
- 25) *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 2009/04/24
- 26) 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 2009/04/24
- 27) 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 2009/04/25
- 28) 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 2009/04/25
- 29) *Ninja* にみる関節リウマチ (RA) 患者における急性間質性肺病変の発症状況 當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌
- 30) 関節リウマチにおける人工関節手術の意義と効果-*Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース) による解析- 西野仁樹 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌
- 31) *Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ関連骨関節腱手術の分析 (第 3 報) 2006 年度について 税所幸一郎 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌
- 32) *Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した 2003-2006 年度の RA 患者における悪性疾患の発生率の検証 千葉実行 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌
- 33) *Ninja* にみる関節リウマチ患者の結核罹患率: iR-net による前向き調査 (第 2 報) 吉永泰彦 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌
- 34) *Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院 (結核を除く) の検討 (第 2 報) 金子敦史 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌

35) *Ninja* (iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第3報) 金子敦史 第52回日本リウマチ学会総会 2008/04/23 札幌

36) 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況—*Ninja* データと生物学的製剤市販後調査の比較 當間重人 第6回リウマチ性疾患病診連携の会 2008/07/31 町田

37) *Ninja* にみる関節リウマチ患者の予後と問題点 當間重人 第23回日本臨床リウマチ学会 2008/11/29 横浜

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

-第1章-

本邦関節リウマチ患者の 現状と問題点を明らかにするための 多施設共同データベース構築と発展

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	平均年齢(才)		人数(人)	男女比
	男	女		
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

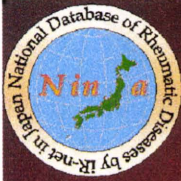
なし

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



Ninja network参加30施設 20110126現在



-第2章-

本邦関節リウマチ患者の疾患活動性評価 ・身体機能評価に関する調査報告

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

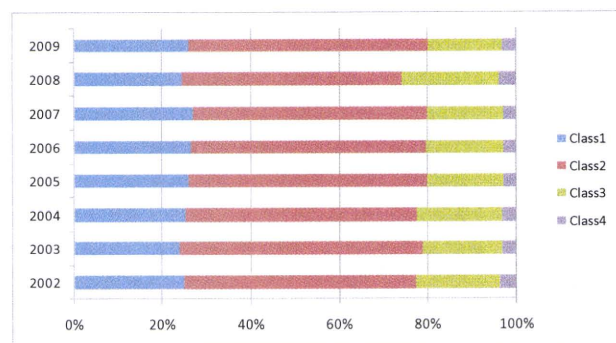


図2 CRP値の経年的推移

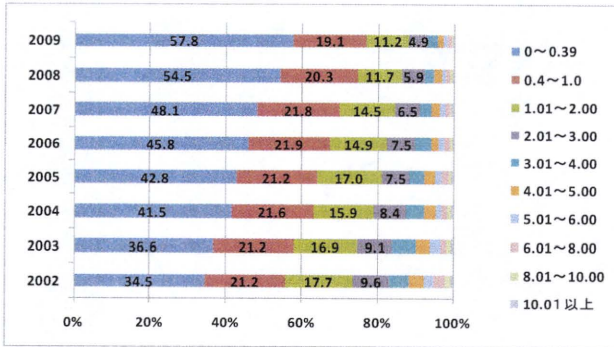


図6 ESR (mm/時間) の経年的推移

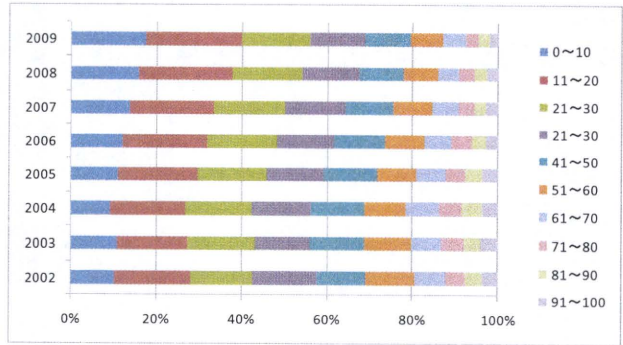
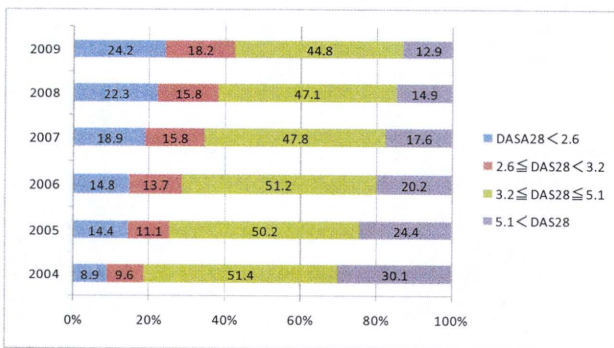


図3 DAS28の経年的推移



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。

図4 医師VASの経年的推移

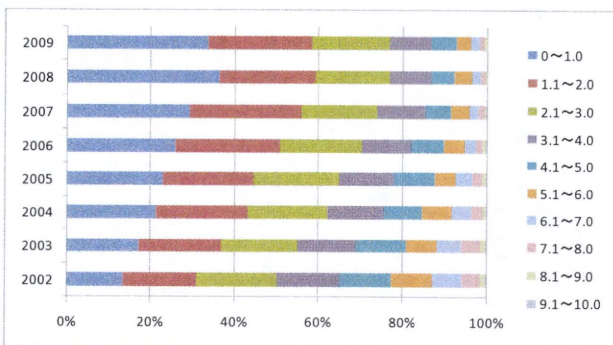
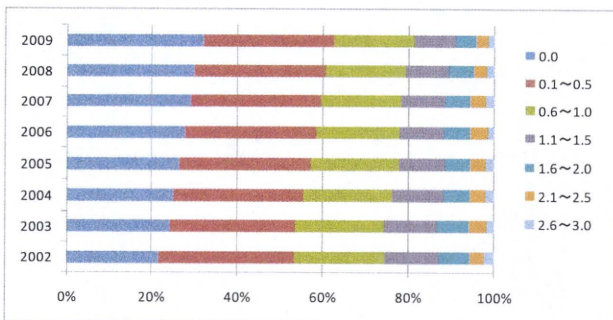


図5 mHAQの経年的推移



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

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—

研究分担者 松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長

研究要旨：関節リウマチ(RA)治療の最大の目標は、関節破壊を抑制し、身体機能障害の進行を防ぐことにある。近年、疾患活動性評価表の一つである Disease Activity Score (DAS)を低く抑えることが関節破壊抑制に結びつくとの報告が散見されるが、実際の臨床現場における有用性を検討した研究はほとんどない。今回、我々は *Ninja*(iR-netによる RA データベース)のデータを利用し、RA 患者の疾患活動性、および身体機能の経年的変化を検討するとともに、DAS の変化がそれらに与える影響についても検討した。

2003 年度から 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。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は慢性炎症性疾患であり、経時的に関節破壊、身体機能障害が進行していく。治療の目標としては、いかに疾患活動性を低下させ、関節破壊、身体機能障害を抑制するかが重要となるが、複合的な疾患活動性評価指標である DAS28 を低く抑えれば、関節破壊を抑制でき、身体機能も維持できるものと考えられている。特に、発症早期の介入と活動性の抑制が重要と考えられている。*Ninja*(iR-netによる RA データベース)のデータを利用し、DAS28 と活動性マーカー、身体機能の経時的な変化について、罹患年数別に解析した。

B. 研究方法

Ninja(iR-netによる RA データベース)で 2003 年度から 2008 年度の 5 年間連続してデータの収集を行えた 1269 名(女性 1087 人で 85.7%、男性 182 人で 14.3%)のデータを用い、DAS28、疼痛関節数(68

関節)、腫脹関節数(66 関節)、患者疼痛 VAS(0-10cm)、患者総合 VAS(0-10cm)、医師総合 VAS(0-10cm)、mHAQ(0-3)、ESR(mm/hr)、CRP(mg/dl)、Stage(Steinbrocker 分類、I-IV)、Class(Steinbrocker 分類、1-4)の 5 年間の経時的な変化を集計し解析した(stage、class のみ 2003-2007 年までの 4 年間の解析)。2003 年度登録時の患者背景(平均±SD)は、年齢:59.3±11.1 歳、罹患年数:13.2±10.6 年、DAS28-ESR:4.22±1.37、mHAQ:0.66±0.77。また、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)に分け層別解析を行った各群の患者背景(平均±SD)は、年齢が A 群 57.3±12.6 歳、B 群 59.1±11.3 歳、C 群 63.3±9.0 歳で、A 群と B 群の年齢に統計学的有意差は認めなかった。罹患年数は A 群 1.6±0.9 年、B 群 12.4±1.5 年、C 群 33.4±6.9 年。

C. 研究結果

1. 疾患活動性の経年変化 (結果はいずれも平均値、図1参照)

DAS28 は全体で 4.22(2003 年)→3.79(2008 年)へと経時的に減少、寛解基準(DAS28<2.6)を満たす例も 11.2% → 18.7% へと増加し、高活動性(DAS28>5.1)例は 24.3%→16.0%へと減少した。圧痛関節(68)は 5.6→3.8、腫脹関節(66)は 4.1→2.6 へと減少し(いずれも $p<0.0001$)、炎症マーカーは CRP(mg/dl)1.47→0.88、ESR(mm/hr)42.3→34.8 へと低下した(いずれも $p<0.0001$)。VAS は医師総合 VAS が 3.07→2.05($p<0.0001$)と 1 ポイント以上低下したのに対し、患者 VAS は疼痛(3.84→3.50, $p<0.005$)、総合(3.76→3.47, $p<0.0001$)と軽度の低下にとどまった。

2. stage/機能障害の経年変化 (図2参照)

stage は平均で 2.86→3.07 と進行、stage I は 12.7%→10.8%、stage II は 27.4%→20.6%、stage III は 20.6%→19.1%へと減少したが、stage IV は 39.2%→49.4%へ大きく増加した。class は平均で 2.00→2.10 へ進行、class 1 は 22.4%→21.7%とほぼ不変、class 2 は 56.5%→49.3%と減少したが、class 3 は 19.4%→26.0%、class 4 は 1.7%→3.0%へと増加した。mHAQ は平均で 0.65→0.71 へと進行した。

3. 罹患年数別経年変化解析 (結果はいずれも平均値、図3参照)

DAS28 は各群いずれも低下(A 群:3.87→3.04、B 群:4.46→4.11、C 群:4.43→4.06)、寛解例は A 群で 19.0%→39.6%と著しく増加、B 群で 6.5%→15.5%、C 群で 7.0%→10.2%と増加した高活動性例は A 群で 21.8%→5.5%と著しい低下を認め、B 群でも 32.7%→20.7%まで減少したが、C 群では 28.3%→23.3%と微減に留まった。圧痛関節数(A 群:4.8→2.1、B 群:6.1→4.4、C 群:6.3→4.9)、腫脹関節数(A 群:3.0→1.4、B 群:4.8→3.4、C 群:4.3→2.7)、CRP(A 群:1.18→0.60、B 群:1.74→1.18、C 群:1.56→0.90)、ESR(A 群:37.5→28.4、B 群:46.0→37.6、C 群:44.4→37.9)は各群で低下したが、VAS に関しては医師総合 VAS は全群で改善がみられるものの(A 群:2.4→1.3、B

群:3.4→2.4、C 群:3.8→2.6)、患者 VAS は C 群で改善がみられなかった(患者疼痛 VAS; A 群 3.1→2.1、B 群 4.2→3.7、C 群 4.4→4.3。患者総合 VAS; A 群:3.1→2.3、B 群 4.3→3.8、C 群:4.5→4.5)。

stage は各群で進行し(A 群:1.74→2.01、B 群:3.48→3.64、C 群:3.68→3.77)、A 群でも stage I は 43.7%→32.7%へと低下した。class は B 群(2.05→2.28)、C 群(2.33→2.49)で進行するも A 群では改善(1.75→1.66)、mHAQ も同様に A 群のみで改善がみられた(A 群:0.40→0.29、B 群:0.70→0.81、C 群:1.11→1.22)。

D. 考察

6年度連続で調査しえた患者を解析した結果、DAS28をはじめとする疾患活動性は経年的に低下する一方で、骨関節破壊や身体機能の低下が進行していることが確認された。罹患年数別解析では、発症3年未満の群(A群)ではstageの進行が認められたにもかかわらず、この群のみclassやmHAQの改善が認められた。A群のstageは、エントリー時にIが43.7%、IIが41.4%と骨関節破壊が少ない状態で観察が開始されており、その後の破壊の程度も少ないことから疾患活動性の低下がclassやmHAQの改善に結びついている可能性が考えられた。一方、発症中期群(B群)、長期群(C群)のstageはエントリー時の平均III以上とすでに高度の関節破壊をきたしているために疾患活動性の低下が各種VASやmHAQ、classなどの身体機能の改善に結びついていないと考えられた。経年的観察では、加齢に伴う身体機能障害進行の要素も考慮する必要があり解釈には注意を要するが、A群とB群での年齢に有意差を認めなかったことから、少なくともA群とB群の結果の差は年齢的な背景にはよらないと考えられた。

A群において、経年的に疾患活動性は低下していたが、stageは観察を開始した2003年(1.74)から2004年(1.92)にかけて最も進行していた。すなわち、この集団における疾患活動性の低下は骨関節破壊進行を抑制するのに十分でない可能性が示唆された。関節リウマチの関節破壊は、発症早期(2年以内)から進行する(J Rheumatol. 1989;16:585-91)と報告され、発症早期の積極的な治療介入による疾患活動性の抑

制の重要性が示された。その後、本邦でもメトトレキサートの適応承認や生物学的製剤の登場もあり、古くに発症した患者群に比べ、最近発症した患者群に対する発症早期の対応は大きく異なってきた。今回の結果、すなわち発症早期には身体機能の改善も含めた全般的な改善がみられるということが、これまで普遍的に見られてきた現象なのか、最近の治療法の進歩と早期からの積極的な治療介入の結果として発症早期群(A群)におけるVASや身体機能の改善をもたらしているのか、比較するデータがなく詳細は不明であるが、今後、今回検討したA群がどのような経過をたどるかを検討することで、発症早期の適切な治療介入による発症早期の疾患活動性の抑制が関節破壊の抑制に結びつくのか、またその長期的な予後の改善、身体機能の維持に結びつくのか否かを知ることが可能と考える。特に、DAS28をどの程度まで改善することが実際の骨関節破壊抑制につながるのかということにも注目し、レトロスペクティブに解析していきたいと考える。

E. 結論

罹患年数の別に関わらず、関節リウマチ患者の疾患活動性(DAS28)は経年的に低下しているものの、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つ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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. 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, 松井利浩, 田中栄, 門野夕峰, 廣瀬旬, 中村正樹, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
2. 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, 松井利浩, 田中栄, 門野夕峰, 廣瀬旬, 中村正樹, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25東京

3. トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討 松井利浩, 小宮明子, 西野仁樹 第83回日本感染症学会総会20090423 東京
4. リウマチ性疾患における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子の有用性(プロカルシトニンとの比較) 松井利浩, 小宮明子, 當間重人 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 20090606 岐阜
5. リウマチ性疾患患者における感染症マーカーとしてのCD64とプロカルシトニンの有用性の比較検討 松井利浩, 小宮明子, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 橋本篤, 島田浩太, 中山久徳, 古川宏, 當間重人 第24回日本臨床リウマチ学会 20091121 盛岡
6. トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討 松井利浩, 小宮明子, 二見秀一, 高岡宏和, 島田浩太, 中山久徳, 小俣康徳, 仲村一郎, 伊藤勝己, 西野仁樹, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
7. 関節リウマチ以外の膠原病(NonRA/CTD)における好中球上CD64分子定量値の検討 小宮明子, 松井利浩, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 島田浩太, 中山久徳, 古川宏, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会20090423-25 東京
8. 悪性腫瘍における好中球上CD64分子定量の検討 松井利浩 小宮明子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 島田浩太, 中山久徳, 古川宏, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
9. 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経

図1-1. 平均DAS28の経時変化

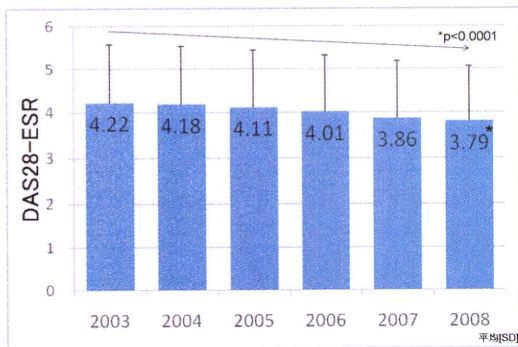


図1-2. DAS28によるDisease Activityの変化

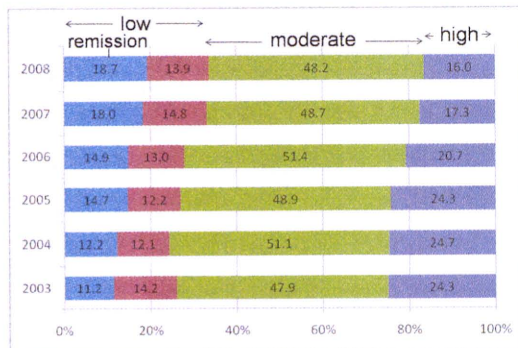


図2-1. stage/classの経年変化

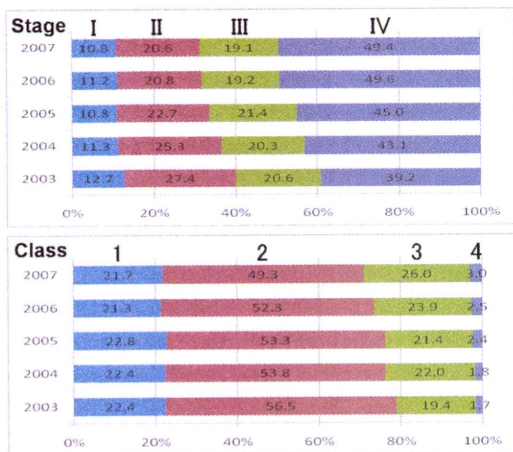


図2-2. mHAQの経年変化



図3-1. 罹患年数別平均DAS28とDisease Activityの変化

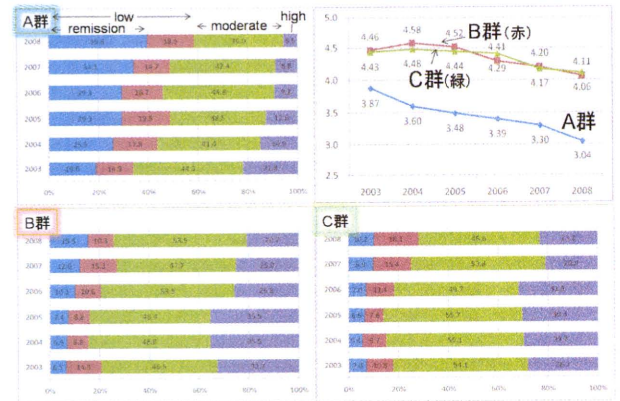
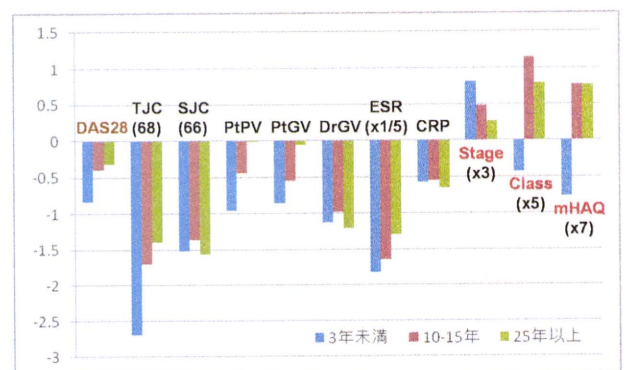


図3-2. 罹患年数別classの変化



図3-3. 罹患年数別各指標の増減



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) parison 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】

● 国外

- 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

● 国内

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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.
- 4) *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.
- 5) 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.
- 6) *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.
- 7) 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.
- 8) 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

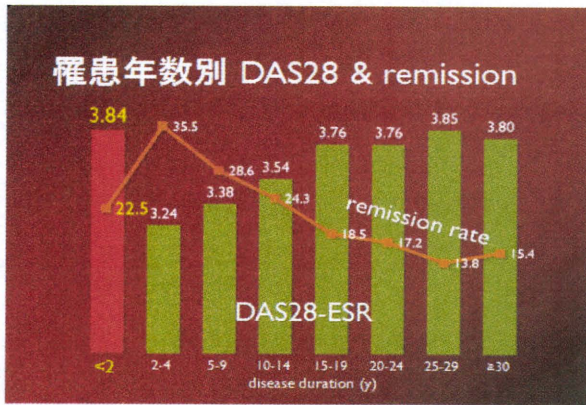
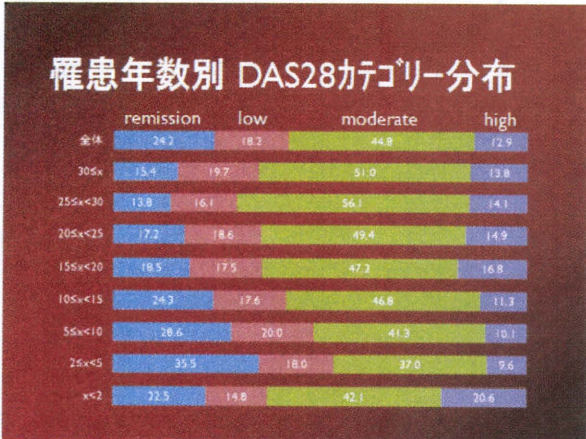


図2. 罹患年数別DAS28カテゴリー分布



図

3. 罹患年数別DMARDs/Biologics使用率

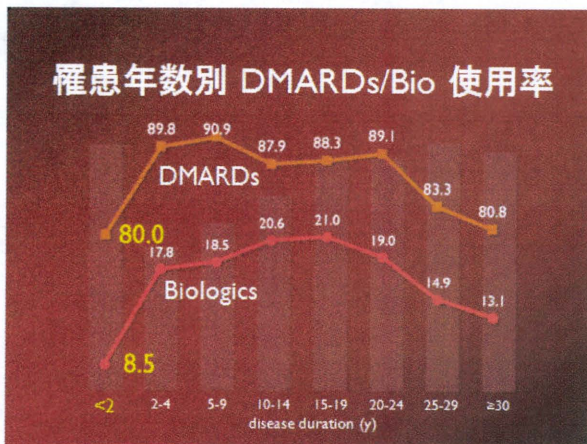


図4. 罹患年数別MTX使用率および平均使用量



図5. 罹患年数別Biologics使用状況

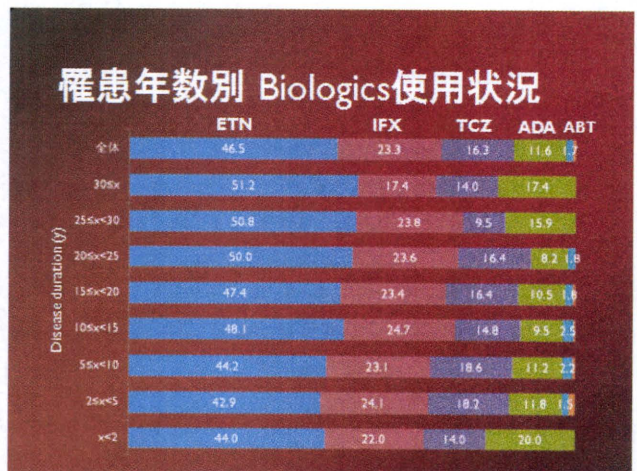


図6. 罹患2年未満患者の薬剤別DAS28

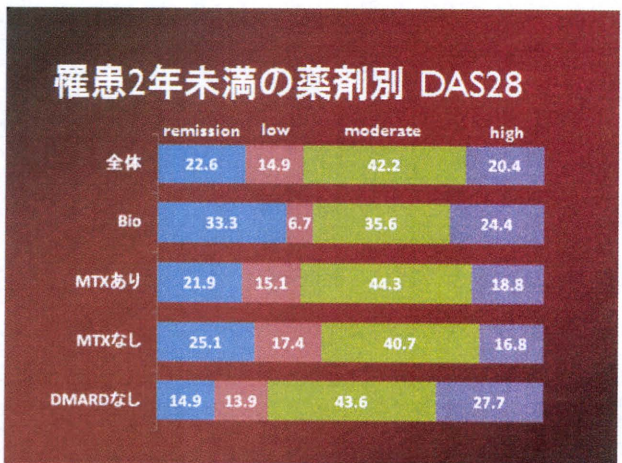
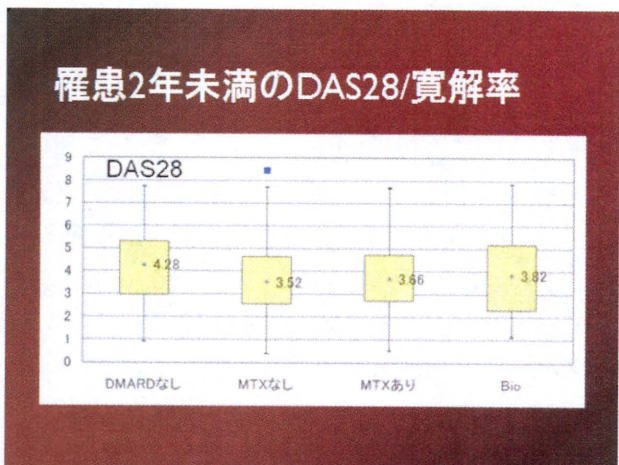


図7. 罹患2年未満患者のDAS28/寛解率



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。

A. 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応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) 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

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.

- 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.対象患者における各寛解基準充足者の割合

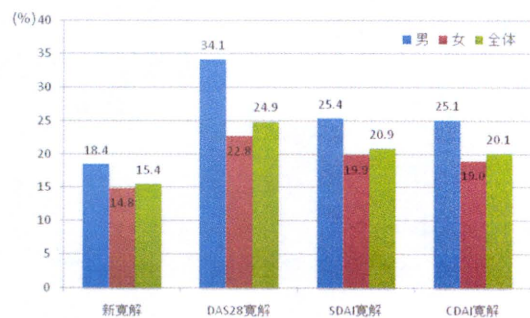
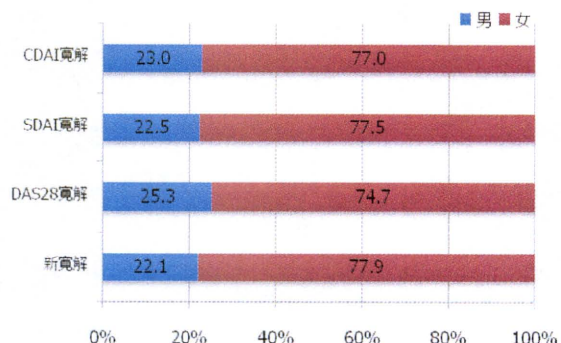


図 2.各寛解基準充足者における男女比



-第3章-

本邦関節リウマチ患者に対する 薬物治療の変遷