

## 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。

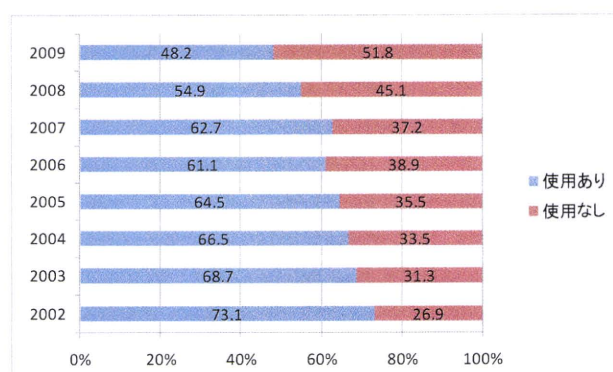
### B. 研究方法

*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

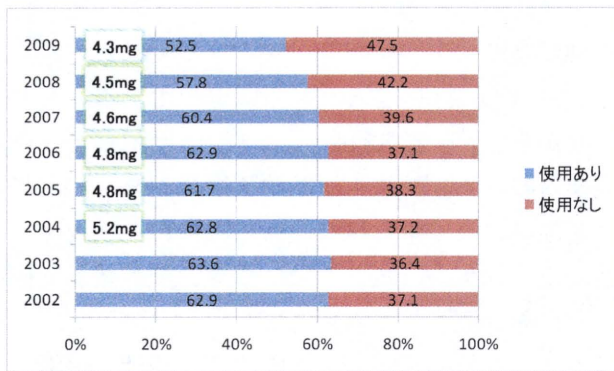
①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

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

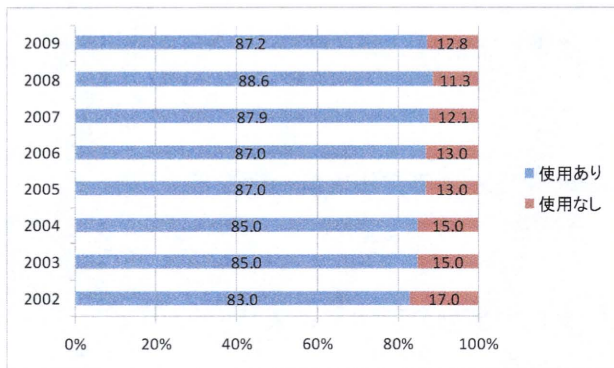
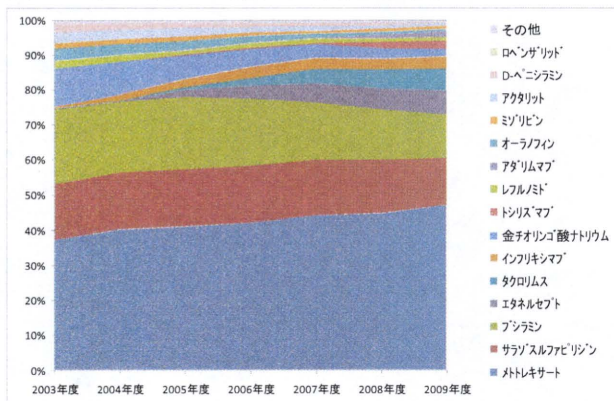


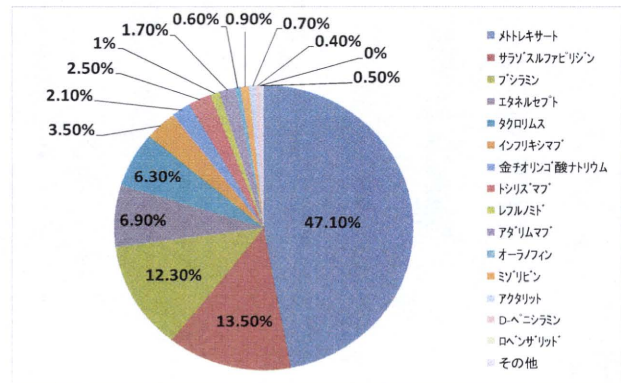
図4 抗リウマチ薬使用頻度の推移



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

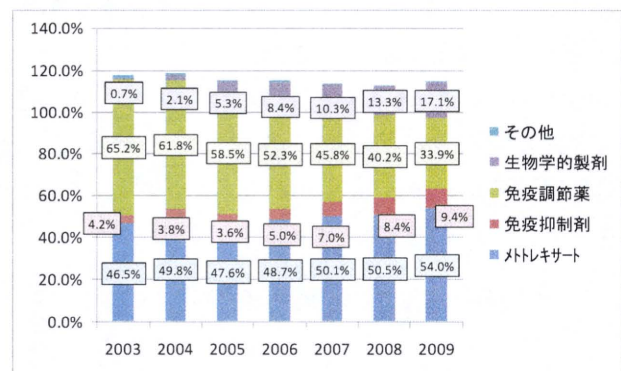
に並べると、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、トシリズマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、アダリムマブ、レフルノミド、ミゾリビン、アクタリット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、ロベンザリッドの順である。

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)

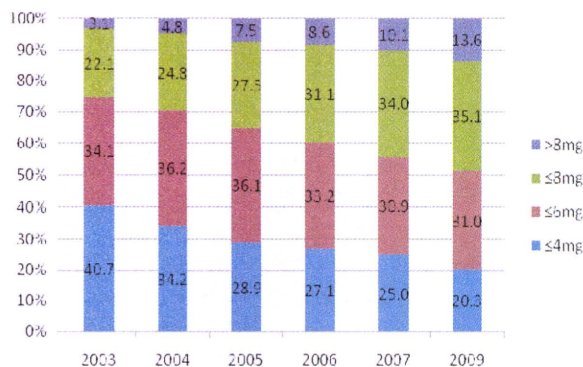


関節リウマチ治療の標準薬あるいはアンカードラッグと称されるメトトレキサートの投与状況を図7に示す。年々投与頻度は確実に増加しており、また投与量の漸増も観測されている。



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支えられて、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。

### B. 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- $\alpha$ 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使用者は全州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併用群が高かった(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

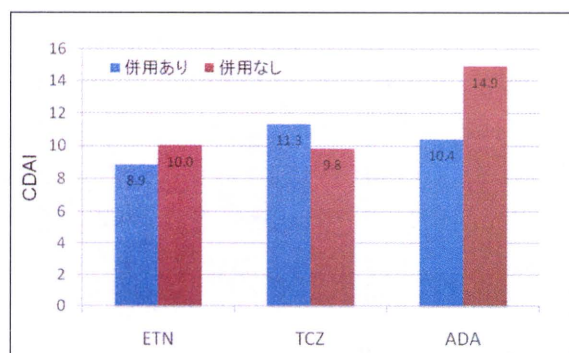
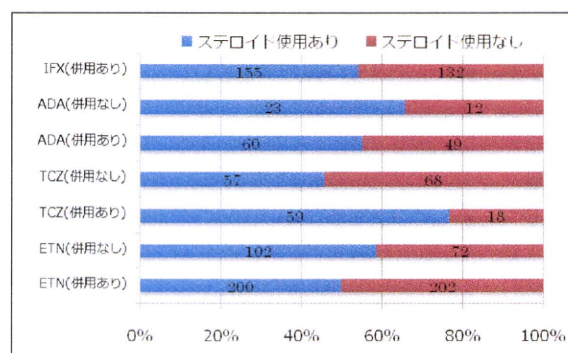


図2. 各生物学的製剤使用者におけるDMARD併用有無別ステロイド使用率



## 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( $7.38 \pm 2.36$  vs  $6.71 \pm 2.19$  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 分子測定の比較. 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

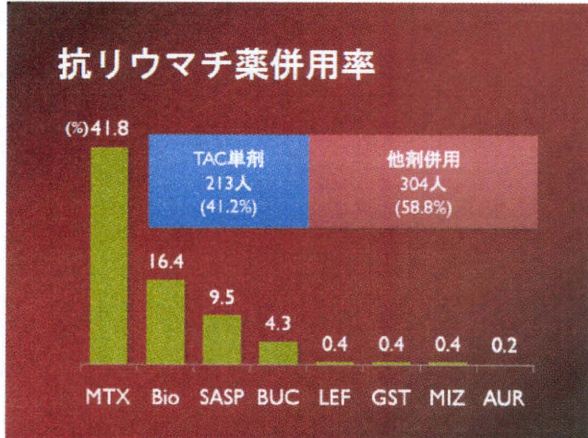


図 4. MTX8mg/w 使用群の併用薬

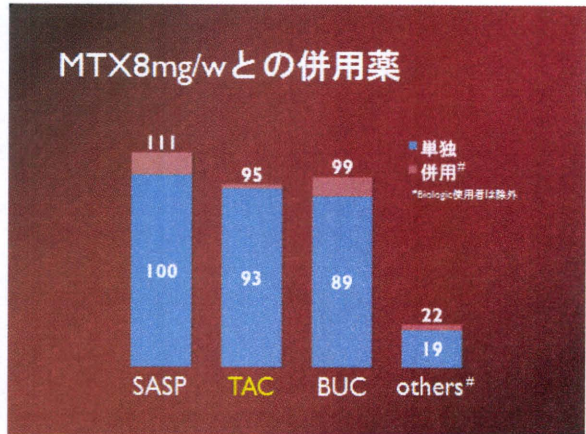


図 2. TAC 単剤/併用別 TAC 使用量

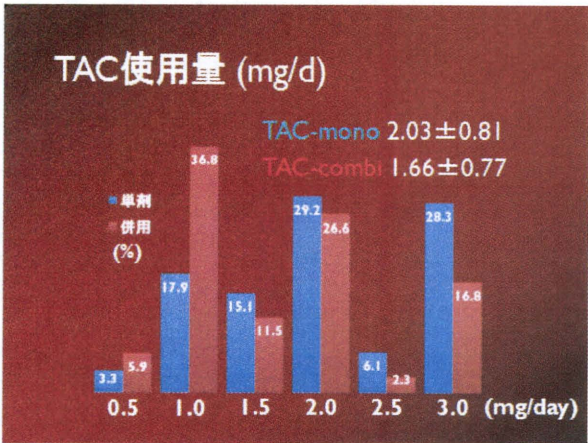


図 5. MTX 使用量別 TAC 使用量

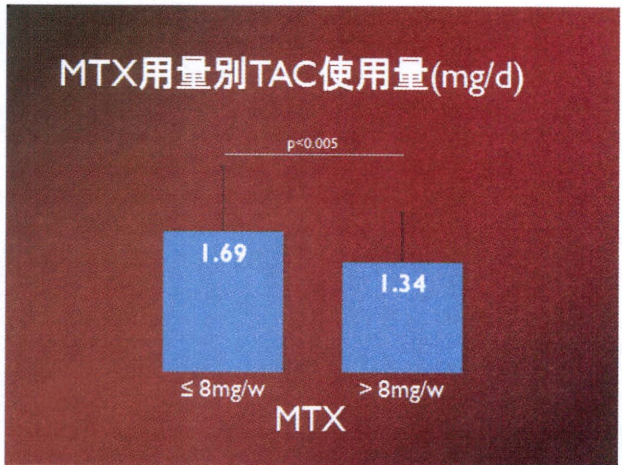


図 3. MTX 単剤群と MTX+TAC 群の MTX 使用量の比較

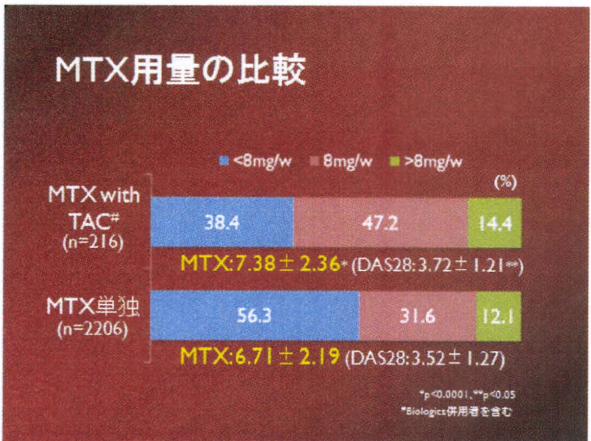
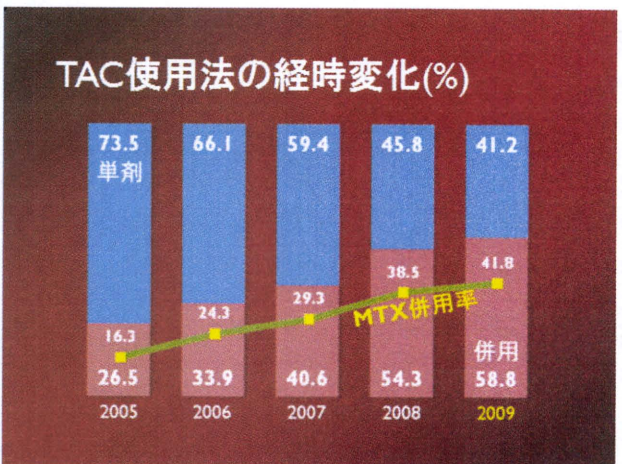


図 6. TAC 使用法の経時変化





## -第4章-

# 本邦関節リウマチ患者に対する 整形外科治療介入の変遷

## **Ninja** 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%



図1. 手術・「総薬剤」群の経年的推移

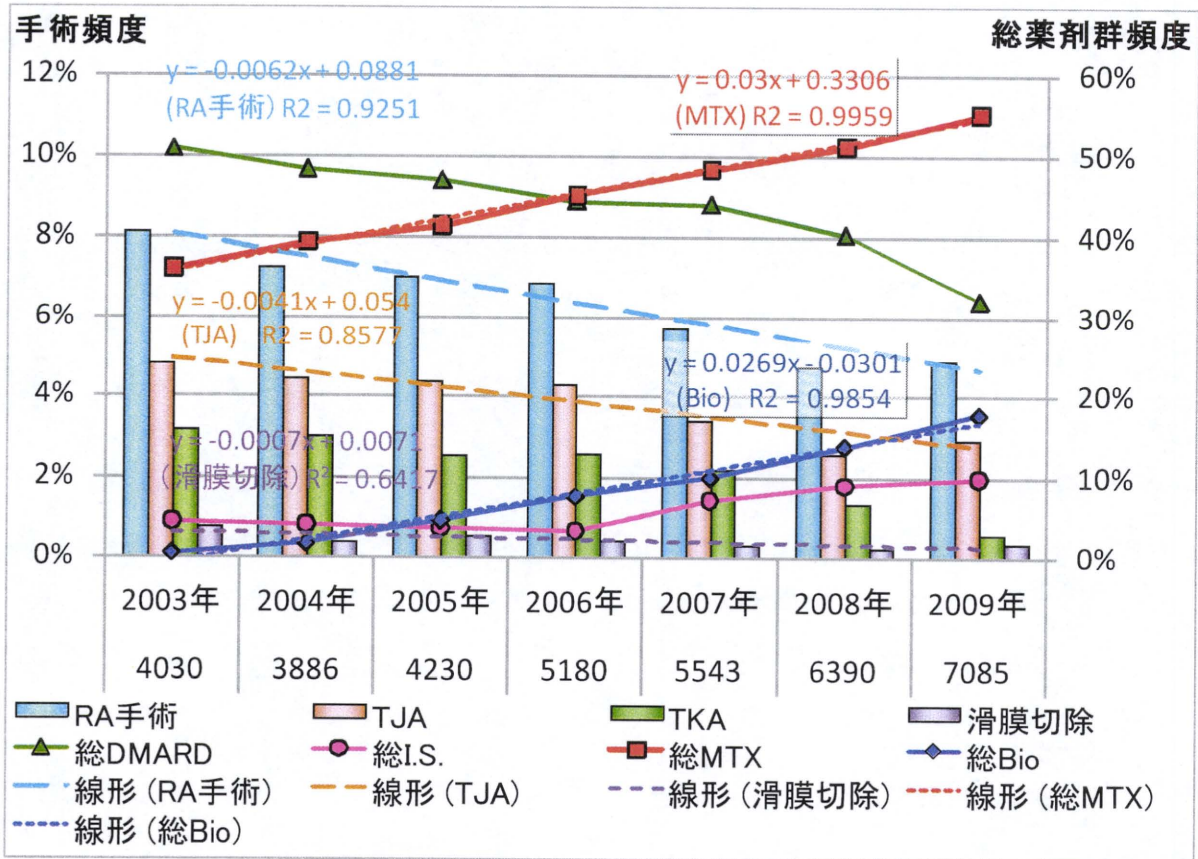
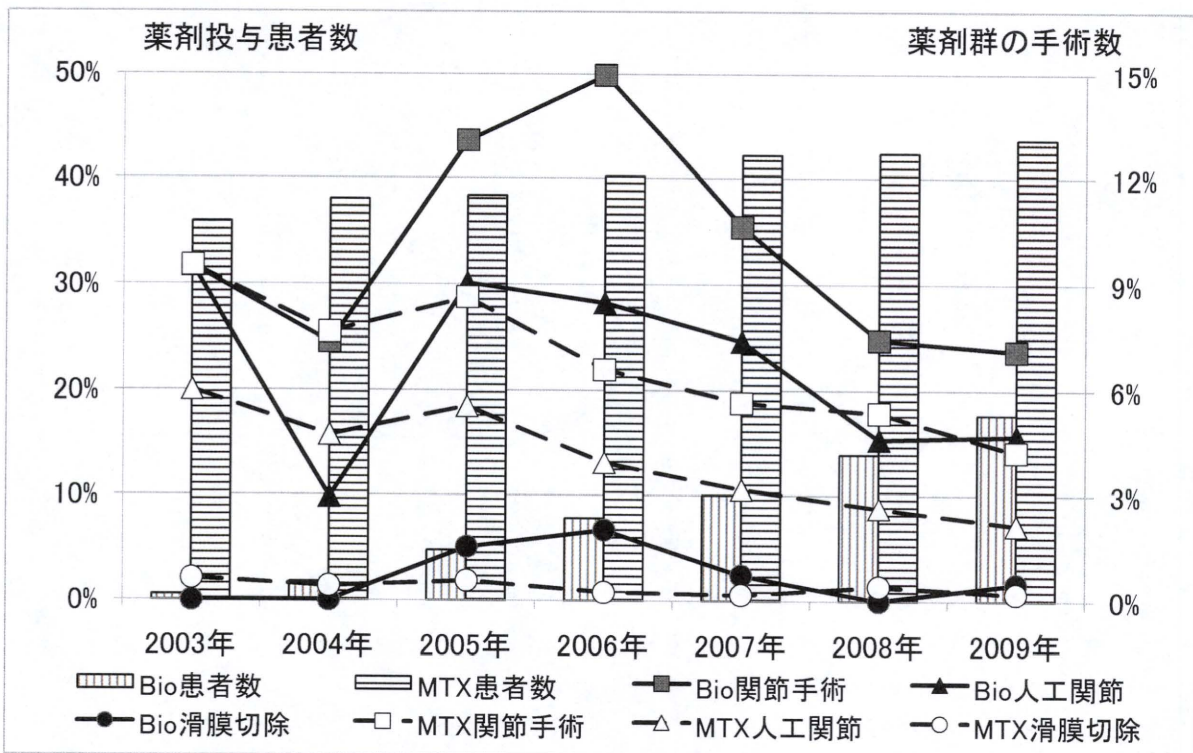


図2. 主 Bio、主 MTX 投与群における薬剤群内での手術数



## -第5章-

# 本邦関節リウマチ患者における 有害事象・死因に関する研究



## 本邦関節リウマチ患者の入院理由

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：***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 治療に影の部分がどれほどあるのか？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。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。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者も様々な理由で入院を余儀なくされる。RA 治療のための入院、RA 合併症治療のための入院、その他種々の有害事象治療入院など、である。本分担研究の目的は、本邦 RA 患者における入院頻度及び入院理由を調査することにより、本邦 RA 診療の総合的評価に資するデータを収集することにある。

### B. 研究方法

2005 年度からは、RA 患者入院理由に関する詳細情報を収集している。本分担研究では、2005 年度～2009 年度に観測された入院及びその理由をカテゴリー別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。本研究で詳細な入院理由を調査しているが、ここでは大まかなカテゴリーとして分類解析した。

入院理由のカテゴリーに関して簡単に記す。

- 1) RA (手術あり) : RA 関連手術入院
- 2) RA (手術なし) : RA 疾患活動性コントロール入院

3) 感染症 (PCP を除く) : PCP は間質性肺炎に含めた

4) 間質性肺炎 (原因問わず、PCP 含) : いわゆる間質性肺炎像を呈した入院

5) 骨粗鬆症関連 : 骨の脆弱性に基づくと考えられる骨折など

6) 悪性疾患 : 悪性新生物関連入院

7) 消化管潰瘍 : RA 関連薬剤副作用入院には含まない

8) 虚血性心疾患 : 狭心症、心筋梗塞など

9) RA 関連薬剤副作用 (消化管潰瘍、IP を除く)

10) リウマチリハビリ・教育入院

11) RA 合併症 : アミロイドーシス、皮膚潰瘍など

12) その他 : 上記を除く全ての入院理由

### C. 研究結果

①入院頻度を経年的にみると、入院患者数比 (入院患者数/登録患者数) は毎年 17.3～22.1%、入院件数比 (入院件数/登録患者数) は毎年 20.1～23.8%とほぼ同様であった (図 1)。

②入院理由の内訳を見ると、毎年、最多な理由は「RA 関連手術入院」であり、次が「RA コントロール入院」である。ところが、近年の入院理由をみると、RA 関連入院が減少し、比率が増加してきたのは、「感染症、間質性肺炎」である（図 2、3）。

③入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度や「悪性疾患」も「RA 関連入院」、「感染症、肺疾患」に次いで頻度の高い事象であることが確認された（図 2、3）。

図 1：入院頻度の経年的変化

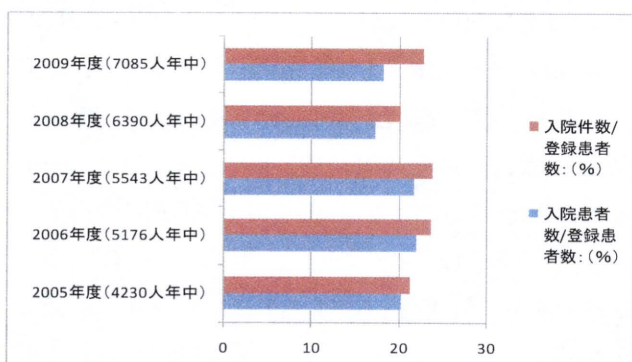


図 2：入院理由の推移

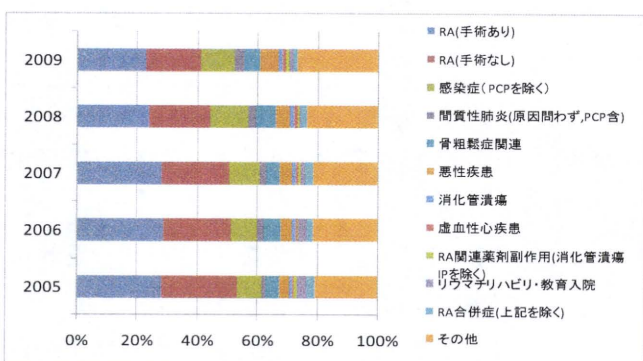
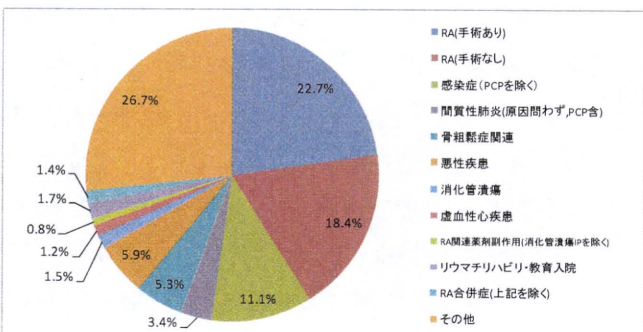


図 2：入院理由（2009年度）



## D. 考察 E. 結論

2005年度以降も、RA患者100人年あたり20件前後の入院加療が必要であった。薬物療法の進歩（標準治療の普及、選択肢の広がり、あるいは強力な抗リウマチ効果）によりRA関連入院は減少すると期待されたはずである。確かにRA関連治療入院（RA関連手術あるいはコントロール）の入院理由に占める割合は減少傾向にあるようだ。しかしながら全体の入院頻度に大きな変化（減少）が認められない理由はどのように解釈すべきなのであろうか？ 単純に考えると、入院理由の変化として他に増加している入院理由があるはずである。確かに感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院比率は不変ないし増加しており今後の推移を見守る必要がある。また、薬物治療の効果により、今後も、関節機能再建術入院の減少を期待したいところではあるが、高齢化を向えている本邦においては、RA患者も同様であり、RA+OA（変形性関節症）という関節機能障害の増加が予想される。関節機能再建手術入院が、再び増加に転じることも十分ありうると考えられる。

頻度の多い有害事象入院は、感染症・肺疾患・骨粗鬆症関連入院であった。使用頻度が増加している生物学的製剤による感染症発症リスクの上昇に注意が必要である。

## 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・登録状況

特許取得 なし  
 実用新案登録 なし  
 その他 なし



## 7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

研究分担者：吉永泰彦 財団法人 倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター センター長  
研究協力者：岡本 享 独立行政法人 国立病院機構姫路医療センター リウマチ科医長

**研究要旨：**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ス(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。

### A. 研究目的

生物学的製剤、とくにTNF阻害療法剤の導入によるRA患者における結核の増加が懸念されており、我々は、生物学的製剤が登場する直前の2003年度よりNinjaの登録RA患者における結核罹病率の前向き調査を継続している。今回、7年間の研究成果を総括した。

### B. 研究方法

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)を中心として組織されている全国34施設から患者情報を収集し解析した。国立病院等総合情報ネットワーク回線あるいはオフラインで患者情報を収集した。収集する情報はRA患者性別、年齢、薬歴、年間における結核及び悪性疾患の発症状況等である。2003～2009年度登録RA患者を対象に調査した。日本結核予防会作成による「年齢階級別罹患数(率)」を

参考に、iR-netの患者のRA患者における標準化罹病率(SIR)を算出した。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ス(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し、2003～2004年度登録生物学的製剤非投与RA患者の結核罹患率と比較検討した。

### C. 研究結果

2003～2009年度7年間分として34施設からRA患者39296人年分のデータが収集され、34症例の発症がみられた。結核を発症した34症例は男性13例、女性21例、平均年齢62.8歳と高齢で、RAの平均罹病期間12.0年と長期例に多く、肺外結核が5例(14.7%)と多くみられた。IFX、ETN投与中に各1例ずつの結核発症を認めたが、全例抗結核薬投与にて治癒した。2003～09年度登録RA患者39296例の結核標準化罹

病率(SIR)は男性 4.11、女性 4.27、全患者 4.21 (95%CI:2.79-5.62)であった。IFX 投与 5000 例中 14 例の結核が発症し IFX 投与患者の結核の SIR は 21.5、ETN 投与 13894 例中 10 例の結核が発症し ETN 投与患者の結核の SIR は 5.5 であった。

#### D. 考察

我々は平成 18 年度分担研究報告において、2003～2004 年度の 2 年間の *NinJa* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者数 7832 例中 7 例に結核が発症したことより、生物学的製剤非投与 RA 患者の結核の SIR は 3.98(1.22-6.74)であることを報告した。本分担研究の 7 年間の 2003-09 年度登録 RA 患者 39296 例における結核の SIR は 4.21 (2.79-5.62) は、生物学的製剤非投与患者のそれと比較し、増加はみられなかった。しかし、平成 21 年度分担研究報告において報告したように、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、7 年間の前向き調査において、IFX、ETN 投与中に各 1 例ずつの結核発症を認めた。IFX 5000 例の市販後全例調査および ETN 13894 例の市販後全例調査各集計結果から結核の SIR をそれぞれ計算すると、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。毎年の様に RA 治療薬として新たな生物学的製剤が登場しており、現在、中外製薬によるトシリズマブ、エーザイ株式会社によるアダリムマブの市販後全例調査も終

了し、両薬剤の結核の SIR も解析中である。

#### E. 結論

iR-net を中心として 2003～2009 年度の 7 年間に構築した全国 RA 患者データベース (*NinJa*) の解析から、本邦 RA 患者における結核に関する SIR を算出し、RA 患者における結核が一般人に比し有意に高いこと、さらに生物学的製剤の導入による増加傾向を認めた。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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) 関節リウマチ治療における結核と TNF 阻害療法の影響. 吉永泰彦 結核 85(1):37-39, 2010

##### 【学会発表】

- 1) *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、他 第 54 回日本リウマチ学会総会 2010 年 4 月 24 日 (神戸)
- 2) 関節リウマチの薬物療法の進歩と問題点. 吉永泰彦 笠岡市医師会講演会 2011 年 2 月 24 日 (笠岡市)

#### 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

表1. *NinJa*登録RA患者数と結核発症数の推移

	男性	女性	男女合計
2003-04年度	1/1320	7/6586	8/7906
2005-06年度	3/1697	6/7709	9/9406
2007-08年度	7/2165	5/9768	12/11933
2009年度	2/1268	3/5817	5/7085
2003-09年度	13/6450	21/29880	34/36330
分母: <i>NinJa</i> 登録RA患者数、分子: 結核発症数			

表2. *NinJa*登録RA患者における結核標準化罹病率(SIR)の推移

	男性	女性	男女合計
2003-04年度	1.43	5.9	3.98
	(-1.37-4.24)	(1.53-10.27)	(1.22-6.74)
2005-06年度	3.1	4.01	4.24
	(-0.41-6.61)	(0.80-7.22)	(1.47-7.01)
2007-08年度	7.66	3.48	4.76
	(2.91-12.4)	(0.90-6.05)	(2.07-7.47)
2009年度	4.6	4.06	3.34
	(2.00-7.20)	(2.14-6.03)	(0.42-6.26)
2003-09年度	4.11	4.27	4.21
	(1.88-6.35)	(2.44-6.09)	(2.79-5.62)
( )内は95%			

### **Ninja** を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院（結核を除く）の検討（第3報）

研究分担者	金子敦史	国立病院機構名古屋医療センター	整形外科医師（文責）
研究分担者	衛藤義人	国立病院機構名古屋医療センター	整形外科 部長
研究分担者	松井利浩	国立病院機構相模原医療センター	リウマチ科 医師
研究分担者	當間重人	国立病院機構相模原病院臨床研究センター	リウマチ性疾患部部長

**研究要旨：**2008年度、生物学的製剤使用例がRA全体の15%を占めるようになった**Ninja**のデータを利用して、RA患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、その動向を検討した。対象は2008年度 **Ninja** に登録されたRA患者6390例のうち、感染症関連入院（結核を除く、日和見感染、真菌症を含む）ありと登録された153例である。これらを対象とし、感染症の病名（部位）、分類別、分類別割合、多重ロジスティック回帰分析により、感染症入院の発生率に関する患者側の有意な因子性別・年齢を調整したオッズ比で算出した。結果、153例の感染症病名と頻度は、頻度が高かった順に呼吸器系（肺炎など）が62例(全体の40.5%)、皮膚科系が24例(15.9%)、消化器系が18例(11.8%)、骨関節系が12例(7.8%)、尿路感染症8例(5.2%)、歯科口腔・耳鼻科領域感染5例(3.3%)、原因不明の敗血症9例(5.3%)であった。感染症入院の発生率を大きくする有意な因子として、身体機能の評価（OR: 2.30）、log\_DAS28CRP（OR: 2.29）、Steroid 投薬有り（OR: 5.20）のオッズ比が高い値となった。また感染症入院の発生率を小さくする有意な因子として、DMARD有（OR: 0.62）が認められた。生物学的製剤や免疫抑制剤の投与は有意な因子として認められなかった。以上の結果から、MTXや生物学的製剤の使用などのDMARDsは感染症入院を低くする因子として寄与しており、疾患活動性をtight controlで行い、できる限りステロイドの減量をめざしていくことが感染症予防となることが示唆された。

#### A. 研究目的

新規生物学的製剤トシリズマブ、アダリムマブが本邦で市販され、約2年が経過した。これ国内では4剤の生物学的製剤が使用可能となり、**Ninja**の2008年度に集計されたデータでは全患者の約15%に生物学的製剤が使用されるに至った。その一方でMTXは国内において、そのアンカードラッグの地位を確立し、TNF阻害薬やタクロリムスとの併用など全体的には**Ninja**の研究が開始された2003年以後、MTXの普及が著しい。

2005年度に我々は**Ninja**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1報）を2004年度のデータを基に報告し、2007年度に2005、2006年度に登録された

17312RA患者年のうち、感染症関連入院（結核を除く）と登録された172例を対象として第2報を報告した。今回は生物学的製剤使用例がRA全体の15%を占めるようになった最新の**Ninja**データを利用して、RA患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、その動向とリスクファクターの検討を行ったので第3報として報告を行う。なお、結核については別稿の分担研究者：吉永泰彦氏の「**Ninja**を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率：iR-netによる前向き調査」に譲る。

#### B. 研究方法

2008年度**Ninja**に登録されたRA患者6390



例のうち、感染症関連入院（結核を除く、日和見感染、真菌症を含む）と登録された症例は 153 例であった。これらを対象とし、感染症の病名（部位）を調査し、部位別分類（呼吸器系・皮膚科系・消化器系・尿路感染症系・骨関節系・歯科口腔内感染、耳鼻科系、その他）に分けた。それらを感染症入院全体で占める割合を算出し、2006 年度のデータと比較した。

さらに感染症入院の発生率を大きくする有意な因子を検討するため、*Ninja*の患者基本情報として性別（名義変数）、年齢、DAS28、log\_DAS28CRP（連続変数・正規性有）、人工関節有無（名義変数）、罹病期間・疼痛関節数・腫脹関節数・患者疼痛・総合評価（患者・医師）・身体機能評価・CRP・ESR（連続変数・正規性無）、各薬剤使用（名義変数）、大分類・小分類（名義変数）を変数とし、感染症入院の有無を目的変数として、各因子のオッズ比(Odd Ratio)を算出した。さらに多重ロジスティック回帰分析を用いて、年齢、性別の影響を調整した状態での調整オッズ比 (Adjusted Odd Ratio) を求めて感染症入院の有無に対する各因子の影響の検討を行った。

### C. 研究結果

2008 年度の感染症入院 153 例の感染症病名と頻度は呼吸器系（肺炎など）が 62 例(40.5%)で最も多かった。細菌性肺炎が 39 例と圧倒的に多くニューモシスチス肺炎は疑い例含め 6 例、胸膜炎 3 例、膿胸 3 例、アスペルギローマ 2 例、非結核性抗酸菌症 2 例であった。次が皮膚科系で 24 例(15.9%)であった。詳細は蜂窩織炎・脂肪織炎 14 例、帯状疱疹 6 例、皮膚潰瘍感染 2 例であった。3 番目は消化器系で 18 例(11.8%) 詳細は急性胃腸炎 14 例、化膿性胆管炎・胆嚢炎 3 例、食道カンジダ症 1 例であった。4 番目は骨関節系で 12 例(7.8%)、足趾 MTP 病変の感染、腓胝感染が 7 例、人工関節感染 2 例であった。5 番目は尿路感染症で 8 例(5.2%)、これは全て腎盂腎炎であった。その他歯科口腔・耳鼻科領域感染；5

例(3.3%)、原因不明の敗血症など；9 例(5.3%)などであった。この割合は第 2 報と特に構成は変わらなかった。

続いて、多重ロジスティック回帰分析により、性別・年齢を調整したオッズ比を算出した。結果（表 1）、感染症入院の発生率を大きくする有意な因子として罹病期間、人工関節有、疼痛関節数、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、CRP、ESR、Stage、Class、DAS28、log\_DAS28CRP、Steroid（PSL 換算量）、投薬関連項目、NSAID\_有、Steroid有が認められた。特に、身体機能の評価（OR: 2.30）、log\_DAS28CRP (OR: 2.29)、Steroid 投薬有り(OR: 5.20)が高い値となった。また感染症入院の発生率を小さくする有意な因子として、DMARDs有（OR: 0.62）が認められた。生物学的製剤や免疫抑制剤の投与は有意な因子として認められなかった。

	OR	95%CI	p
性別 : M			
年齢 (1 歳)			
罹病期間 (1 年)	1.03	1.01 - 1.04	<0.001
人工関節 (有)	1.23	1.06 - 1.42	0.006
疼痛関節数	1.03	1.01 - 1.06	0.005
腫脹関節数	0.97	0.92 - 1.02	0.271
患者疼痛	1.15	1.08 - 1.23	<0.001
患者の総合評価	1.18	1.11 - 1.26	<0.001
医師の総合評価	1.16	1.07 - 1.26	<0.001
身体機能評価	2.30	1.88 - 2.81	<0.001
CRP	1.15	1.06 - 1.24	<0.001
ESR	1.01	1.00 - 1.02	0.015
Stage	1.13	1.01 - 1.25	0.029
Class	1.35	1.17 - 1.55	<0.001
DAS28	1.24	1.08 - 1.42	0.003
log_DAS28CRP	2.29	1.47 - 3.58	<0.001
Steroid (PSL 換算量)	1.19	1.14 - 1.25	<0.001
投薬関連項目			
NSAID (有)	1.76	1.22 - 2.55	0.002
Steroid (有)	5.20	3.12 - 8.65	<0.001
DMARDs (有)	0.62	0.42 - 0.92	0.009

表1：感染症入院の発生に有意な因子

### D. 考察、E. 結論

感染症入院の動向としては 2005 年に報告した第 1 報（2004 年度の登録症例）、2007 年度に報