

201126024A

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

本邦関節リウマチ患者の  
疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の  
推移を明らかにするための  
多施設共同疫学研究

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 24 (2012) 年 5 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の推移を  
明らかに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. *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の  
さらなる発展「當間重人」-----14
2. *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）  
「當間重人」-----17
3. 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」-----20
4. *NinJa* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-1  
-疾患活動性比較-「松井利浩」-----23
5. *NinJa* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2  
-薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率-「松井利浩」-----26
6. *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  
「税所幸一郎」-----29
7. 本邦関節リウマチ患者の入院理由  
「當間重人」-----31
8. *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」-----33
9. 2003-2009 年度における悪性疾患の発生状況  
「千葉実行」-----36

10. 関節リウマチにおける手術治療の現状と問題点に関する研究 「森 俊仁」-----	39
11. <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8報)「金子敦史」-----	42
12. <i>Ninja</i> にみる薬物療法の動向 2010(費用面を中心に) 「末永康夫」-----	46
13. 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」-----	49
14. 関節リウマチ患者における生物学的製剤(Bio)使用の現状： 中断症例の解析( <i>Ninja2010</i> から)「佐伯行彦」-----	53
15. 最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入 ( <i>Ninja</i> を利用した検証)「横川直人」-----	55

本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の  
推移を明らかに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：**本邦における関節リウマチ(RA)の有病率はおよそ0.4から0.5%と考えられており、約60から70万人のRA患者がいると推計されている。病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、QOLを低下させ、労働力低下を招いている難治性疾患である。しかしながら近年の薬物療法にみられる進歩はRA患者の予後を改善させている。すなわち、病態形成因子について解明が進められ、それらの知見に基づく生物学的製剤など新規RA治療薬の開発およびその臨床応用は、RA治療を劇的に変化させている。そのような状況で本邦におけるRA患者の現状はどのように変化しているのだろうか？我々は、平成14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継続して行ってきた。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。問題点とは、1)寛解状態とされる患者頻度は平成22年度現在、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、Boolean新基準に照らし合わせると、各々28.1%、23.3%、22.1%、17.1%に留まっている。2)肺炎等感染症合併が多く、かつ主たる死亡原因となっている。3)悪性リンパ腫の合併発症率が高い。4)新規抗リウマチ薬を含め治療抵抗性を示す患者も多い。5)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。6)強力ながら高価な抗リウマチ薬による治療費用の高額化による医療格差の懸念。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対策、3)不可逆的関節障害を未然に防止するための対策、などが挙げられよう。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および解析を継続的に行うことが本研究計画の目的である。

以下に2010年度（3年計画の1年目）疫学調査結果の一部を示す。

- 1) 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。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、そして2010年度は7254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）を連続して達成できている。
- 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、2010年度データにおいても、CRP・ESR・DAS28ESR・SDAI・CDAI・Boolean・医師VAS・mHAQの継続的改善が確認された。
- 3) 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、2010年度においては90.3%のRA患者に投与されていた。生物学的製剤の投与頻度は18.6%まで増加していたが、その伸び率は緩やかなものになっていた。
- 4) 男女ともBMIが低いほど疾患活動性指標が高く、圧痛・腫脹関節数、VAS、stageなども同様であった。しかし、BMIが低いほど罹患年数が長く、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可

能性は否定できない。

- 5) MTX 使用率は男女とも BMI 別の有意な傾向は認められなかったが、女性では BMI が大きいほど平均使用量が少なく、ステロイドとは逆の傾向を示した。人工関節置換術施行率および入院率も、男女とも **under-weight** 群で高い傾向を示した。BMI が低いことは RA にとってリスク因子とも考えられるが、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が薬剤の使用や手術・入院率に影響を及ぼしている可能性もあり、さらなる解析が必要であると考えられた。
- 6) 2010 年度全登録患者は 7254 人で、RA 手術は 305 人 352 件 4.85%(手術件数/総患者数)に行われていた。内訳は TJA178 件 (2.45%)、滑膜切除 22 件 0.30%、腱再建 20 件 (0.11%)、関節形成 75 件 (1.03%)、関節固定 26 件 (0.30%) であった。2003 年度と比べると、手術総数は 8.41%から 4.85%へと減少し、全ての術式で減っていた。特に TJA と滑膜切除は大幅に減少していた。TJA の中では膝関節の手術が減少していた。
- 7) **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。2005~2010 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。
- 8) 2003~2004 年度 **Ninja** 登録生物学的製剤非投与 RA 患者の結核 SIR は 3.98 (95%CI:1.22-6.74)、2003~2010 年度の SIR は 4.34(3.00-5.69)であり有意の上昇は示していない。全例市販後調査の結果から、IFX 投与症例の結核 SIR は 34.4 (22.2-46.6)、ETN が 8.21(4.76-11.7)、ADA が 13.6 (7.59-19.7)、TCZ が 8.01(3.25-12.8)、ABT が 3.62(0.22-7.03)という結果であった。生物学的製剤間に結核罹患リスクの差異が認められたが、この結果は薬剤の特性のみならず基本的患者情報、生物学的製剤導入時におけるガイドラインの有無や記載内容、結核予防実施率など投与背景の差異による影響を否定できない。すなわち RCT ではないため比較精度には限界があることを断わっておく。
- 9) 2003-2010 年度に登録された男性 8099 例、女性 37103 例、計 45202RA 患者年中、悪性疾患の新規発症は男性 100 例、女性 234 例、合計 334 例に認められた。悪性疾患全体について標準化罹患比(SIR)を求めると男性 SIR0.80(95%CI 0.65-0.98)、女性 SIR0.91(95%CI0.80-1.03)と、男性の全悪性疾患のリスクが有意に軽度低い一方で、女性のそれは一般人口における罹患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、女性の結腸癌(SIR0.41, 95%CI:0.21-0.71)・直腸癌(SIR0.45, 95%CI:0.17-0.98)・肝臓癌(SIR0.22, 95%CI:0.05-0.66)・甲状腺癌(SIR0.16, 95%CI:0.00-0.88)、男性の肝臓癌(SIR0.21, 95%CI:0.03-0.77)において悪性疾患のリスクが有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫(SIR4.62, 95%CI:3.14-6.55)・膀胱癌(SIR3.52,95%CI:1.76-6.29)・子宮癌(SIR1.60, 95%CI:1.03-2.38)、男性の悪性リンパ腫(SIR3.93, 95%CI:1.96-7.04)において有意に高いことが判明した。
- 10) **Ninja**2009 に登録された RA 患者 7085 例を対象とし、全登録患者の中から次の 3 つのグループに該当する患者のデータを抽出した。1 年間に何らかのリウマチ関連手術を受けた患者群を手術群、リウマチ関連手術の既往が全くない患者群を非手術群、過去に人工関節置換術を受けた患者群を人工関節置換群とした。手術群は 504 名 (7.1%)、非手術群は 5468 名 (77.2%)、人工関節置換群は 1375 名 (19.4%) の患者が該当した。手術群や人工関節置換群は非手術群に比べ、罹病期間が長く、疾患活動性が比較的高く、身体機能能力が低いことが分かった。
- 11) **Ninja** を利用して 2010 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。対象は 2010 年度 **Ninja** に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例、例年の如く、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。平均死亡時年齢 73.8 歳、平均罹病期間は 18.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患であった。主要死因の感染症は 17

例、全体の24.6%を占めた。そのうち肺炎が12例、うちニューモシスチス肺炎が2例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は18例、全体の26.0%を占めた。総じて、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1/4を占めている。単年度では悪性腫瘍の割合が増加していた。

- 12) **Ninja** を利用し、2004年度から2010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。1年間の患者1人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約38万円で、2004年以降2009年まではほぼ直線的に急増していたが2010年度はその増加速度が低下した。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加していたが、2010年は前年と同等の72.2%であった。効果として総合的疾患活動性指標を用いると(効果/費用)は低下傾向ではあるが、この4年で急激な悪化はなくほぼ横ばい傾向になっている。特に臨床的寛解患者の比率を効果としてした場合、若干の改善が認められた。更に効果として(低活動性患者数/高活動性患者数)を用いると(効果/費用)は2004年から2006年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010年には2004年と同等のレベルまで回復していた。2004年以降、抗リウマチ薬の費用はほぼ直線的に急激に増加してきたが、今回ついにその増加速度が低下した。生物学的製剤の使用患者数の増加速度の低下が原因である。しかしながら、このことが、医学的として生物学的製剤適応の飽和状況を示しているのか、あるいは高額医薬品の適応限界を示しているのかは不明である。おそらく後者である可能性が高いことは確かであろう。
- 13) 我々は2002年度より全国RA患者データベース構築を継続しており、そのデータベースを利用して新たな解析を行うこととした。すなわち、治療費用とその効果および重篤な有害事象対策費用を算出することにより、全国レベルにおける新しい診療評価指標の確立を目指すものである。費用対効果(有害事象も含めて)を提示することは、RA患者・家族・行政・一般国民が納得し易い治療指針となるであろう。このような解析法は国内外問わず皆無である。また、本解析法は他疾患においても応用されうるものと考えている。2009年度と2010年度の変化をまとめた。結果を挙げると、1) 本邦RA患者の疾患活動性は年々改善しており、高額ながら強力な抗リウマチ効果を示す新規薬剤の登場に支えられていることが確認された。2) RA関連整形外科手術件数や医療費が減少していた。3) RA関連内科入院(コントロール入院、リハビリテーション入院、教育入院)件数率(入院件数/登録患者数)は5.82%→4.27%、入院費用(円/年間/患者)は30,227→21,980と減少していた。4) 感染症入院件数率(入院件数/登録患者数)は2.75%→2.89%、入院費用(円/年間/患者)は2,252→3,825であった。5) 間質性肺炎入院件数率(入院件数/登録患者数)は0.71%→0.59%、入院費用(円/年間/患者)は6,038→5,072であった。6) 骨粗鬆症関連入院件数率(入院件数/登録患者数)は1.10%→1.12%、入院費用(円/年間/患者)は10,818→12,663であった。7) 理想とされる推移は疾患活動性の改善と有害事象入院比率減少が同時に達成されることである。本研究で考案した評価法では、必ずしも最良の改善方向に向かっているわけではないことが明らかになった。しかしながら、近接した年度間のみと比較であることから、本手法を用いて経年的観測を行い、今後の動向を調査する必要があると思われる。
- 14) 生物学的製剤(Bio)をより安全により有効に使用するために解決すべき主な問題として、(1)副作用(重症の感染など)(2)一次無効、二次無効(the first Bioの選択)(3)Bio-Freeなどがある。**Ninja**のデータを利用し、RA治療におけるBioの使用状況、とくにBio中断症例についてその理由を解析し、上記問題について解決の糸口を探ることを目的とする。2010年度の**Ninja**に登録されたRA患者7254例における使用薬剤を検証し、Bioの使用状況、とくに中断症例についてその理由などを解析した。各Bio症例において、中断理由に特徴があることが示唆された。近年、DAS28は算出が複雑であり、2011年に発表された寛解基準から除外されたことから他のより実用的な指標を日常診療で用いることが増加した。そこで、最低疾患活動性の概念を日常診療で導入するために、**Ninja**(iR-netによるRAデータベース)を用いて、DAS28以外の疾患活動性指標(RAPID3, SDAI, CDAI)での最低疾患活動性の基準を策定し、比較検討した。結果、対象患者4478人のうち、631人(14%)がBoolean型の寛解基準を満たしたのに対して、1356人(30%)がBoolean

型の最低疾患活動性を満たした。Boolean 型の定義に対して、指標型の定義(DAS28 $\leq$ 2.85)は、感度 79%、特異度 88%、陽性的中率 74%、陰性的中率 91%であった。受信者動作特性曲線による解析の結果、Boolean 型の最低疾患活動性に対し、RAPID3 で 5 以下、SDAI で 5.5 以下、 CDAI で 5 以下を最低疾患活動性のカットオフとした場合、いずれも感度 86%、特異度 90%、陽性的中率 78-79%、陰性的中率 94%となり、DAS に基づく指標型の定義より一致率は高かった。これらの基準により、最低疾患活動性の概念を関節リウマチの日常診療に導入できる可能性がある。

#### 【研究分担者】

千葉実行

(独) 盛岡病院リウマチ科医長

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

森 俊仁

(独) 相模原病院手術部長

松井利浩

(独) 相模原病院リウマチ科医長

佐藤智太郎

(独) 名古屋医療センター医療情報管理部長

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

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

末永康夫

(独) 別府医療センターリウマチ膠原病内科医長

税所幸一郎

(独) 都城病院統括診療部長

#### 【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・リウマチ科院長

田中栄

東京大学医学部附属病院整形外科教授

秋谷久美子

(独) 東京医療センター膠原病科医師

沢田哲治

東京医科大学リウマチ・膠原病内科准教授

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

大村浩一郎

京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科講師

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

山中隆夫

(独) 南岡山医療センターリウマチ科医師

守屋有二

(独) 南岡山医療センター整形外科医長

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

## 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 から 0.5%と考えられており、約 60 から 70 万人の RA 患者がいると推計される。病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、QOL を低下させるのみならず、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、近年の薬物療法にみられる進歩は RA 患者の予後を改善している。すなわち、関節炎および関節軟骨や骨の破壊に関わる病態形成因子について蛋白レベルで解明が進められ、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 の炎症における病態解明法の正しさを裏付けている。そのような状況で本邦におけ RA 患者の現状はどのように変化しているのでしょうか？ 我々は、平成 14 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継続して行ってきた。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。問題点とは、1)理想的寛解状態とされる患者頻度は平成 22 年度現在、DAS28・ESR、SDAI、CDAI、ACR 新基準に照らし合わせると、各々 24.2%、20.9%、20.1%、15.4%に留まっている。2)肺炎等感染症合併が多く、かつ主たる死亡原因となっている。3)悪性リンパ腫の合併発症率が高い。4)新規抗リウマチ薬を含め治療抵抗性を示す患者も多い。5)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。6)強力ながら高価な抗リウマチ薬による治療費用の高額化による医療格差の懸念。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対策。3)不可逆的関節障害を未然に防止するための対策。などが挙げられよう。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および解析を継続的に行うことが本研究計画の目的である。計画遂行のための体制はすでに確立されている。

## 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が可能となった。

(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、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信に際して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)のさらなる発展(当間重人)**: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。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、そして2010年度は7254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)を連続して達成できている現状を踏まえ、目標症例数の再設定を考案中である。データベースの信頼度が年々ますます高まっている。2012年3月現在、本研究参加施設数は30施設である。

**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)(当間重人)**: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。近年、総合的疾患活動性指標としてSDAI、CDAIも取り上げられており、Ninjaでも遡って算出してみた。その結果、寛解に関してはDAS28より達成率は低いが、低疾患活動性まで含めると逆に達成率が高くなることが明らかとなった。疾患活動性指標を選択する際には注意を要する。

**③本邦関節リウマチ患者の治療における薬物療法の推移(当間重人)**: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、2010 年度においては 90.3% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2010 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、ミゾリビン、レフルノミド、オーラノフィン、アクタリット、アバタセプト、D-ペニシラミン、シクロスポリン、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、2010 年度、18.6% の RA 患者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、引き続き投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2010 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 15.7% 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 23 日にメトトレキサートの用量上限が 16mg/週に改正された。今後、投与量の増加が予想される。

**④Ninja を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-1-疾患活動性比較-(松井利浩):Ninja (iR-net による RA データベース)の 2010 年度のデータ**を利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は **Ninja**2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性で under-weight(U)群 16.8%、normak(N)群 67.2%、over-weight(Ov)群 13.8%、obese(Ob)群 2.2%、男性で U 群 8.8%、N 群 72.6%、Ov 群 17.3%、Ob 群 1.3%で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.7 kg/m<sup>2</sup>、153.2cm、50.9kg、男性で 22.4kg/m<sup>2</sup>、165.7cm、61.6kg

であった。男女とも BMI が低いほど疾患活動性指標が高く、圧痛・腫脹関節数、VAS、stage なども同様であった。しかし、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

**⑤Ninja を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2-薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率-(松井利浩):Ninja(iR-net による RA データベース)の 2010 年度のデータ**を利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は **Ninja** 2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性では、normal 群に比べ under-weight 群でステロイド使用率は有意に高かったが平均使用量は高 BMI 群で有意に多かった。MTX 使用率は男女とも BMI 別の有意な傾向は認められなかったが、女性では BMI が大きいほど平均使用量が少なく、ステロイドとは逆の傾向を示した。人工関節置換術施行率および入院率も、男女とも under-weight 群で高い傾向を示した。BMI が低いことは RA にとってリスク因子とも考えられるが、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が薬剤の使用や手術・入院率に影響を及ぼしている可能性もあり、さらなる解析が必要であると考えられた。

**⑥Ninja 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 (税所幸一郎):Ninja (iR-net による RA データベース)のデータ**を利用し、RA 関連手術の状況を検証し、使用薬物、患者の背景などについて解析を行い、薬物療法の手術療法への影響を調べた。手術は全登録患者 7085 人のうち 305 人 352 件 (4.85%)(%=手術件数/総患者数)に行われ、TJA178 件(2.45%)、滑膜切除 22 件(0.30%)、腱再建 20 件(0.11%)、関節形成 75 件(1.03%)、関節固定 26 件(0.30%)であった。手術までの罹病期間は TJA17.8 年、滑膜切除 13.5 年、腱再建 14.9 年、関節形成 16.9 年、関節固定 20 年であった。主の投与薬剤は主 Bio1379 人(19%)、主 MTX3310 人(45.6%)、主

免疫抑制剤(I.S.)451人(6.2%)、主DMARD1379人(19%)、薬剤なし735人(10.1%)であった。各薬剤の総RA手術/TJA件数は主Bioでは83人96件(6.36%)、TJA53件(3.84%)、主MTXで125人143件(4.32%)、75件(2.27%)、主I.S.で25人28件(6.21%)、12件(2.66%)、主DMARDで40人49件(3.55%)、23件(1.67%)、薬剤なしで32人36件(4.9%)、15件(2.04%)であった。各RA関連手術における患者背景、BioやMTXをはじめとする薬剤群間で手術に変化が認められた。またBio、MTXなどの新規薬剤の普及により手術にも変化がみられている。このような解析の蓄積により、新規薬剤の普及により今後手術療法に対し何が求められるのか、有用な情報が得られる可能性が考えられた。

**⑦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。2005~2010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。

**⑧*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):**生物学的製剤の導入によりRA患者における結核増加が懸念されるため、我が国で施行された生物学的製剤5

剤infliximab(IFX)、etanercept(ETN)、adalimumab(ADA)、tocilizumab(TCZ)、abatacept(ABT)の全例市販後調査(PMS)成績より、結核の結核の標準化罹病率(SIR)を算出し、国立病院機構免疫異常ネットワークを中心とした全国規模リウマチ性疾患データベース(*NinJa*)成績から求めたRA患者の結核のSIRと比較検討した。IFX 5,000例中14例の結核が発症しSIRは34.4(95%CI:22.2-46.6)、ETN 13,894例中10例発症しSIRは8.21(4.76-11.7)、ADA 7,740例中9例発症しSIRは13.6(7.59-19.7)、TCZ 7,901例中5例発症しSIRは8.01(3.25-12.8)、ABT 6439例中2例発症しSIRは3.62(0.22-7.03)となり、2003~2004年度*NinJa*登録生物学的製剤非投与RA患者の結核のSIR 3.98(1.22-6.74)と比し、各々8.6倍、2.1倍、3.4倍、2.0倍、0.9倍に増加した。肺外結核の割合はIFX 57%、ETN 40%、ADA 55.6%、TCZ 20%、ABT 50%と生物学的製剤非投与RAの12.5%に比し高率であった。なお、全例市販後調査のうちADAとABTに関しては中間報告に基づく解析結果であり、今後より正確な結果に変更される可能性がある。また、この結果は薬剤の特徴のみならず、患者背景、生物学的製剤導入時におけるガイドラインの有無や記載内容、結核予防率に違いがあり得るため、必ずしも直接的比較による結果ではないことを記載しておく。

**⑨2003-2010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。2003-2010年度に登録された男性7783例、女性35081例、計43584RA患者年中、悪性疾患の新規発症は男性100例、女性234例、合計334例に認められた。内訳は胃癌45例、結

腸癌 20 例、直腸癌 8 例、食道癌 6 例、膵臓癌 14 例、肝臓癌 5 例、胆嚢・胆管癌 8 例、十二指腸癌 1 例、口腔・咽頭癌 2 例、喉頭癌 3 例、肺癌 50 例、腎臓癌 6 例、乳癌 48 例、前立腺癌 12 例、膀胱癌 14 例、皮膚癌 8 例、子宮癌 24 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 7 例、骨髄腫 1 例、白血病 2 例、悪性リンパ腫 42 例、皮膚癌 8 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 SIR0.80(95%CI:0.65-0.98)、女性 SIR0.91(95%CI:0.80-1.03)と、男性の全悪性疾患のリスクが有意に低い一方で女性のそれは一般人口における罹患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、女性の結腸癌(SIR0.41, 95%CI:0.21-0.71)、直腸癌(SIR0.45, 95%CI:0.17-0.98)・肝臓癌(SIR0.22, 95%CI:0.05-0.66)・甲状腺癌(SIR0.16, 95%CI:0.00-0.88)、男性の肝臓癌(SIR0.21, 95%CI:0.03-0.77)において悪性疾患のリスクが有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫(SIR4.62, 95%CI:3.14-6.55)・膀胱癌(SIR3.52, 95%CI:1.76-6.29)・子宮癌(SIR1.60, 95%CI:1.03-2.38)、男性の悪性リンパ腫(SIR3.93, 95%CI:1.96-7.04)において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。

**⑩関節リウマチにおける手術治療の現状と問題点に関する研究(森 俊人):***Ninja* を利用し、RA 患者における機能再建術をはじめとする手術治療の現状、手術治療を受けた患者の背景、疾患活動性、機能障害度、薬物使用状況などについて検討を行った。*Ninja*2009 に登録された RA 患者 7085 例を対象とし、全登録患者の中から次の 3 つのグループに該当する患者のデータを抽出した。1 年間に何らかのリウマチ関連手術を受けた患者群を手術群、リウマチ関連手術の既往が全くない患者群を非手術群、過去に人工関節置換術を受けた患者群を人工関節置換群とした。

手術群は 504 名 (7.1%)、非手術群は 5468 名 (77.2%)、人工関節置換群は 1375 名 (19.4%) の患者が該当した。手術群や人工関節置換群は非手術群に比べ、罹病期間が長く、疾患活動性が比較的高く、身体機能能力が低いことが分かった。手術群では手術の内訳は人工関節置換術が多数を占めている。人工関節置換群では部位別は人工膝関節が最も多く、次いで人工股関節などとなっていることから、機能再建術は下肢歩行障害の再建を優先していることが分かった。RA は上肢機能障害を生じることが多いから、上肢機能再建の必要性が今後増えると考ええる。3 群間で薬物療法について、MTX は各群ではそれぞれ 55.6%、48.8%、55.0%の患者を使用していた。生物学的製剤は各群ではそれぞれ 15.5%、22.0%、25.4%の患者を使用していた。手術群や人工関節置換群はいずれも中程度以上の疾患活動性を有し、生物学的製剤の使用頻度が高いことが分かった。生物学的製剤投与中患者の易感染性を考慮し、術後合併症の中で最も危惧される感染症、特に人工関節の晩期感染が懸念され、その対策(発症予防、早期発見、早期治療)の重要性が今後ますます高まると考える。

**⑪*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 8 報)(金子敦史):***Ninja* を利用して 2010 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。対象は 2010 年度 *Ninja* に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例、例年の如く、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。平均死亡時年齢 73.8 歳、平均罹病期間は 18.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患であった。主要死因の感染症は 17 例、全体の 24.6%を占めた。そのうち肺炎が 12 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は 18 例、全体の 26.0%を占めた。総じて、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1/4を占めている。単年度では悪性腫瘍の割合が増加していた。

**⑫Ninja にみる薬物療法の動向 2010(費用面を中心に)(末永康夫):Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、2004年度から2010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。2010年度の登録患者は7254例であり、抗リウマチ薬使用頻度は約90%でと毎年その比率は増加している。生物学的製剤の使用頻度は18.6%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38万円で、2004年以降2009年まではほぼ直線的に急増していたが2010年度はその増加速度が低下した。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加していたが、2010年は前年と同等の72.2%であった。効果として上記臨床的指標を用いると(効果)/(費用)は低下傾向ではあるが、この4年で急激な悪化はなくほぼ横ばい傾向になっている。特に臨床的寛解患者の比率を効果としてした場合、若干の改善が認められた。更に効果として(低活動性患者数/高活動性患者数)を用いると(効果②)/(費用)は2004年から2006年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010年には2004年と同等のレベルまで回復していた。2004年以降、抗リウマチ薬の費用はほぼ直線的に急激に増加してきたが、今回ついにその増加速度が低下した。その原因は生物学的製剤の使用患者数の増加速度の低下である。生物学的製剤の適応は限られており、この事から無制限に投与されることはなくいずれ投与患者数は上限に達すると思われる。今回、使用患者数の増加速度が鈍化し、いよいよ投与上限に近付いてきていると思われる。一方、効果は依然として改善が続いているため、この1年の費用対効果はほぼ横ばいとなってきている。費用の増加の鈍化、効果の改善の持続により費用対効果は改善の方向に向かいつつあるのではないかと思われる。**

**⑬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):我々は2002年度より全国RA患者データベース構築を継続しており、そのデータベースを利用して新たな解析を行うこととした。すなわち、治療費用とその効果および重篤な有害事象対策費用を算出することにより、新しい臨床評価指標の確立を目指すものである。費用対効果(有害事象も含めて)を提示することは、RA患者・家族・行政・一般国民が納得し易い治療指針となるであろう。このような解析法は国内外問わず皆無である。また、本解析法は他疾患においても応用されうるものと考えている。2009年度と2010年度の変化をまとめた。以下に研究結果を列挙する。1)本邦RA患者の疾患活動性は年々改善しており、高額ながら強力な抗リウマチ効果を示す新規薬剤の登場に支えられていることが確認された。2)RA関連整形外科手術件数や医療費が減少していた。3)RA関連内科入院(コントロール入院、リハビリテーション入院、教育入院)件数率(入院件数/登録患者数)は5.82%→4.27%、入院費用(円/年間/患者)は30,227→21,980と減少していた。4)感染症入院件数率(入院件数/登録患者数)は2.75%→2.89%、入院費用(円/年間/患者)は2,252→3,825であった。5)間質性肺炎入院件数率(入院件数/登録患者数)は0.71%→0.59%、入院費用(円/年間/患者)は6,038→5,072であった。6)骨粗鬆症関連入院件数率(入院件数/登録患者数)は1.10%→1.12%、入院費用(円/年間/患者)は10,818→12,663であった。**

理想とされる推移は疾患活動性の改善と有害事象入院比率減少が同時に達成されることである。本研究で考案した評価法では、必ずしも最良の改善方向に向かっているわけではないことが明らかになった。しかしながら、近接した年度間のみでの比較であることから、本手法を用いて経年的観測を行い、今後の動向を調査する必要があると思われる。

**⑭関節リウマチ患者における生物学的製剤(Bio)使用の現状:中断症例の解析(Ninja2010から)**

(佐伯行彦): 近年の薬物療法のめざましい進歩により、現在、RA においては寛解をめざした治療も可能となってきた。その薬物療法のめざましい進歩の最大の原動力は生物学的製剤(Bio)の登場であると言って過言ではない。TNF や IL-6 などのサイトカインや T 細胞、B 細胞など免疫系細胞をターゲットとした Bio (モノクローナル抗体、可溶性レセプター) はいずれも顕著な有効性を示し、治療の切り札的存在となっている。しかしながら、Bio をより安全により有効に使用するために解決すべき主な問題として、

(1) 副作用 (重症の感染など) (2) 一次無効、二次無効 (the first Bio の選択) (3) Bio-Free などがある。Ninja のデータを利用し、RA 治療における Bio の使用状況、とくに Bio 中断症例についてその理由を解析し、上記問題について解決の糸口を探ることを目的とする。2010 年度の Ninja に登録された RA 患者 7254 例における使用薬剤を検証し、Bio の使用状況、とくに中断症例についてその理由などを解析した。各 Bio 症例において、中断理由に特徴があることが示唆された。

効果については、ADA がやや効果不十分・無効例が多いようである。また、副作用では、IFX、TCZ でやや多く、主な原因として感染症が考えられる。Bio-Free については、IFX、TCZ、ABT において認められ、これらの Bio においては、Bio-Free を達成することが可能であることが示唆された。今後、継続的に詳細な解析 (サブ解析) を行うことは、上記の Bio 使用上の重要な問題の解決に繋がるものと考えられる。とくに、Bio-Free については、どのような症例にどの Bio を使用すれば効率よく Bio-Free が達成できるか判るようになれば、Bio の最大の問題である高コストの問題を解決することに繋がるものと考えられ、医療経済的にも貢献するが期待できる。

⑮最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入 (Ninja を利用した検証) (杉井章二): 関節リウマチの日常診療では、総合的疾患

活動性指標で評価を行い、その寛解基準を目標に治療することが推奨されている。しかし、寛解の達成は困難であることが多く、低疾患活動性を目標とすることが容認されているが、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことが指摘されている。最低疾患活動性(Minimal Disease Activity)の概念は、医師および患者が最近の治療の選択肢や制約を考慮したうえで許容できる治療目標として臨床試験用に開発された。具体的には、まず圧痛腫脹関節ともになく赤沈値が 10mm/時以下は必ず最低疾患活動性に分類する。そして、それらを満たさなかった場合は、Boolean 型の定義あるいは指標型の定義を選択する。① Boolean 型の定義: 疼痛 2 以下(0-10)、腫脹関節 1 以下(0-28)、圧痛関節 1 以下(0-28)、HAQ0.5 以下(0-3)、医師全般評価 1.5 以下(0-10)、患者全般評価 2 以下(0-10)、赤沈値 20mm/時以下の 7 項目中の 5 項目以上 ②指標型の定義: DAS28 で 2.85 以下

近年、DAS28 は算出が複雑であり、2011 年に発表された寛解基準から除外されたことから他のより実用的な指標を日常診療で用いることが増加した。そこで、最低疾患活動性の概念を日常診療で導入するために、Ninja(iR-net による RA データベース)を用いて、DAS28 以外の疾患活動性指標(RAPID3, SDAI, CDAI)での最低疾患活動性の基準を策定し、比較検討した。

対象患者 4478 人のうち、631 人(14%)が Boolean 型の寛解基準を満たしたのに対して、1356 人(30%)が Boolean 型の最低疾患活動性を満たした。Boolean 型の定義に対して、指標型の定義(DAS28 ≤ 2.85)は、感度 79%、特異度 88%、陽性的中率 74%、陰性的中率 91%であった。受信者動作特性曲線による解析の結果、Boolean 型の最低疾患活動性に対し、RAPID3 で 5 以下、SDAI で 5.5 以下、CDAI で 5 以下を最低疾患活動性のカットオフとした場合、いずれも感度 86%、特異度 90%、陽性的中率 78-79%、陰性的中率 94%となり、DAS に基づく指標型の定義より一致率は高かった。これらの基準により、

最低疾患活動性の概念を関節リウマチの日常診療に導入できる可能性がある。

#### 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。

治療効果の総括としては、『本邦 RA 患者の病状は改善し続けている』と言ってよい。様々な疾患活動性指標、あるいは身体機能指標が 2002 年度以降 2010 年度まで改善を続けているからである。すなわち、DAS28、SDAI、CDAI、CRP、ESR そして何よりも mHAQ の改善が毎年確認され続けていることが検証できたのである。RA 治療（手術、疾患コントロールなど）入院頻度が減少し続けていることも良いことである。

他方、RA 患者における様々な有害事象についてはどうか？ *Ninja* では、「結核」および「新規悪性疾患」以外の有害事象は、入院というカットオフ域値を用いて情報を収集している。すなわち入院を要する有害事象頻度・理由を収集し、その変化を経年的に比較することができるのである。観測の結果、先述のように理由として RA 治療に関連する入院頻度は減少し続けているが、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連程入院の頻度は減少していないことが明らかとなった。これらの有害事象を RA に直接関連する事象、RA 治療に関連する事象、あるいは偶発的事象に分類することが可能なのかも知れない。そして、その有害事象発生に影響するリスク因子を抽出することが出来れば、有害事象の発生を抑えることが出来るかも知れない。しかしながら、そのような統計学的命題を *Ninja* に求めること不可能である。これは観察研究の限界である。では、なぜ有害事象入院頻度を観測しているのか？ キーワードは「検証」である。「ある有害事象のリスク因子」と題する臨床研究は無数にあるが、実臨床での応用として「リスクを完全に排除する」という極端な対応を選択す

る医師は殆どいないであろう。その極端なリスク排除法が他のリスクを増加させるリスクとなることは常識と言ってよいだろう。極めて単純な例えを挙げれば。「A という治療法には・・・というリスクがある、だから A は行わないほうがよい」というものである。感染症をあまりに恐れるがために、RA の治療を断念するとどうなるのか？ 基本的に *Ninja* は、「既存の、あるいは将来導入される治療介入法がどのような状態状況をもたらしているのか」を観測し検証するという立場を取り続けるものと思われる。新規抗リウマチ薬の登場、NSAID やステロイド薬の投与頻度や投与量の減少などが実現した時、有害事象入院頻度はどうなっているのか？ 期待どおりに入院頻度が減少に転じているのか？ これらの推移を報告することにより、本邦におけるリウマチ診療上の注意点や改善すべき点を明らかにしていくことが *Ninja* の使命であると考えている。

#### E. 結論

2002 年度から開始継続されている本疫学研究も 10 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、まだまだ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。

2012 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) Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort.  
Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Mod Rheumatol. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]
- 2) Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji SI, Maeda YI, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S; NHO iR-net Study Group. Rheumatol Int. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
- 3) 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. Epub 2010 Oct 23.

2.学会発表

【国内学会】

- 1) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者の2009年度死因分析. 金子敦史、松井利浩、當間重人 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 2) *Ninja*2009におけるタクロリムス使用の現状. 松井利浩、當間重人 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 3) *Ninja* を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状. 松井利浩、當間重人 第55回

日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸

- 4) *Ninja*2009における生物学的製剤使用状況. 松井利浩、當間重人 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 5) 関節リウマチにおける罹患関節の分布に関する横断的データ分析. 金沢 輝久、西野仁樹、松井利浩、當間重人、田中栄 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 6) 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、久我芳昭、西野仁樹、金子敦史、有沼良幸、當間重人 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 7) 大規模データベースからみた手術に対する生物学的製剤の影響 - *Ninja* - 西野仁樹 田中栄 松井利浩 西村慶太、門野夕峰、安井哲郎、森俊仁 當間重人 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 8) リウマチ性疾患データベース *Ninja* を用いた関節リウマチ患者手術症例の背景因子の解析. 増田 公男、森俊仁、十字琢夫、岩澤三康、丸谷龍思、松井利浩、當間重人 第55回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
- 9) *Ninja*2009における生物学的製剤使用状況. 松井利浩、當間重人 国立病院総合医学会 2011.10.8 岡山
- 10) *Ninja* を利用した単関節炎を呈する関節リウマチ患者における疾患活動性の検討. 橋本篤、松井利浩、當間重人 第65回国立病院総合医学会 2011.10.8 岡山
- 11) *Ninja* を利用した単一関節に所見のある関節リウマチ患者の疾患活動性の検討. 橋本篤、野木真一、二見秀一、高岡宏和、有沼良幸、中山久徳、松井利浩、當間重人 第65回神奈川リウマチ医会 2011.11.26 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



## **Ninja** (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)のさらなる発展

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。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、そして2010年度は7254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）を連続して達成できている現状を踏まえ、目標症例数の再設定を考案中である。データベースの信頼度が年々ますます高まっている。2012年3月現在、本研究参加施設数は30施設である。

### 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、2012年3月現在、参加施設は36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ひとつの目標としており、本研究班当初の目標は6000症例のデータ収集であった。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ったが、それらを改良した結果、近年は7000症例を超える患者情報の収集に成功している。本分担研究では、さらなる目標（登録患者数10000人）を設定し、実現のためのデータベース構築システムの改善や参加施設増加手法の確立を目的としている。

### 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。

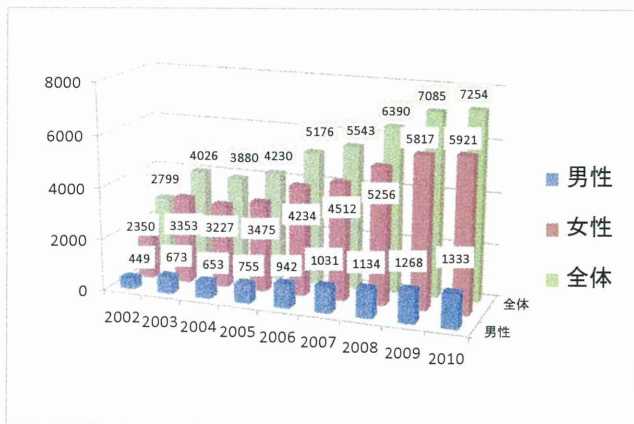
これらの非効率性の改善を目指して検討が続けられてきたが、2009年度以降はWEB上の情報集積システムを構築することとなり、参加施設および登録症例数の増加を見た。今年度は、情報解析システムの改良を行った。すなわち、CSV形式で収集された各情報をエクセル形式でまとめ、かつ項目ごとに解析しやすい変換を行うツールを作成することにより解析者の時間的・身体的労働の効率化を図った。

他方、**Ninja**への新規参加については、施設から自主的要望を待った。

## C. 結果

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 (WEB NinJa) が構築されておりインターネットを介した参加が可能であること、各種関連学会や論文等で本データベースの存在を知り、参加の意思を表明した施設があること、等から2010年度の登録患者数はさらに増加した。すなわち、2002年度2799人、2003年度4026人、2004年度3880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、2010年度7254人のデータベースを構築することができた (図1)。

図1



## D. 考察

2009、2010年度は登録RA患者数が連続して目標以上である7000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の努力の賜物である。また、登録患者数が7000以上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。

2012年度は、さらに参加施設が増加する予定となっている。登録患者数の増加が見込まれるため、当面の目標を10000症例とした。

さらには、今後、地域性の有無を把握する目的で47都道府県すべてに参加施設を求めていく予定である。

## 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。今後の目標は登録患者10000万人である。

## 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



# Ninja network参加30施設 20120125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:**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。近年、総合的疾患活動性指標として SDAI、CDAI も取り上げられており、*Ninja* でも遡って算出してみた。その結果、寛解に関しては DAS28 より達成率は低い、低疾患活動性まで含めると逆に達成率が高くなることが明らかとなった。疾患活動性指標を選択する際には、注意を要する。

### 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 2010 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（2002－2010 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 も改善していた（図 6）。2010 年度以降推奨されている新しい総合的疾患活動性指標、SDAI（図 7）、CDAI（図 8）を用いた寛解あるいは低疾患活動性を見ると、経年的な改善が確認されるとともに、低疾患活動性頻度が DAS28ESR よりはるかに広く、2010 年度現在、約 2/3 に達していた。

図 1 身体機能分類（Steinbrocker 分類 class）の経年的推移

