

例数が未だ少ない、3)観察期間が未だ短い、4)悪性疾患の発生数を過大・過小評価している可能性がある、などの問題点はあるものの、日本人 RA 患者を対象にした悪性疾患の発生頻度を明らかにしようとする試みとしては数少ないものの一つであり、貴重な研究であると思われる。

本研究で明らかになった点としては、1)悪性腫瘍全般の発生率については、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病率と差異を認めなかった。2)女性の結腸癌・直腸癌・肝臓癌・甲状腺癌、男性の肝臓癌などの悪性疾患の SIR が有意に低かった。一方男性・女性の悪性リンパ腫、女性の膀胱癌・子宮癌で SIR が有意に高かった。3)有意差はみられなかったものの、男性 RA 患者における皮膚癌・喉頭癌、女性 RA 患者の皮膚癌の SIR が高い傾向にあった、ことなどがあげられる。これらは従来 of 欧米の Kohort 研究の結果と大筋において一致するものであった。一方不明のまま残された課題としては、治療薬剤(特に MTX、生物学的製剤)、疾患活動性(DAS28 など)、罹病期間、発症年月、日常生活障害度(HAQ など)などにより悪性疾患の SIR がどう変化していくのか、RA 患者における悪性疾患のリスクファクターは何か、などが考えられるであろう。特に今後更なる使用頻度の増加が予想される生物学的製剤により悪性リンパ腫などの血液系悪性疾患の頻度が増加するか否かは現在注目されている点である。これらを今後の課題とし、さらに長期間にわたり多施設共同研究を続行していきたい。

E. 結論

1. iR-net によって得られた RA 患者データベース(Ninja)を用いて 2003-2010 年度の日本人 RA 患者における悪性疾患発生頻度を検討した。
2. 女性の結腸癌・直腸癌・肝臓癌・甲状腺癌、男性の肝臓癌の SIR が有意に低かった。一方男性・女性の悪性リンパ腫、女性の膀胱癌・子宮癌で SIR が有意に高かった。
3. 悪性腫瘍全般の発生率については、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病率と差異を認めなかった。
4. 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、悪性疾患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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 千葉実行、當間重人.Ninja を利用した 2003-2009 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、當間重人、iR-net. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2011.7.18 神戸

H. 知的財産権の出願・登録: なし

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

研究分担者 森 俊仁 独立行政法人 国立病院機構相模原病院 手術部長

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。2009年度の*Ninja*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られる。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。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)薬物治療の進歩、特に生物学的製剤の登場はRA治療に著しい変革をもたらした。RA治療の目標は痛みを取り除く症状的寛解、身体機能能力の低下を防ぐ機能的寛解、関節破壊の進行を止める構造的寛解などに変化しつつある。しかし、適切な薬物療法を行ったにもかかわらず、関節破壊が進行し、機能障害が生じ、機能再建術をはじめとする手術治療を必要とする患者は依然存在する。機能障害が生じた関節の機能を取り戻すことはRA治療の1つの大きな目標であることは言うまでもない。本研究の目的はRAにおける手術治療の現状と手術症例の解析によって、RA治療の問題点を明らかにすることである。

B.研究方法

2009年度(2009年4月から2010年3月までの1年間に登録・更新されたデータ)の*Ninja*に登録されたRA患者を対象とした。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致した。リウマチ関連手術の既往が全くない患者群を(非手術群)、対象とした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)、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。これら3群の患者について年齢、罹病期間、疾患活動性の指標としてDAS28-CRP、身体機能の指標としてmHAQ、手術内容、抗リウマチ薬(DMARD)の使用状況ならびに生物学的製剤の使用状況を調査した。

C.研究結果(表1、図1参照)

2009年度の*Ninja*に登録されたRA患者を対象とし、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。非手術群に該当した患者は5468名、77.2%を占め、手術群は504名、7.1%で、人工関節置換群は1375名、19.4%の患者が該当した。

非手術群の年齢は平均61.7歳、罹病期間は平

均 10.9 年、DAS28-CRP は平均 2.79、mHAQ は平均 0.43 であった。手術群の年齢は平均 64.8 歳、罹病期間は平均 16.9 年、DAS28-CRP は平均 3.30、mHAQ は平均 0.90 であった。人工関節置換群の年齢は平均 66.5 歳、罹病期間は平均 21.4 年、DAS28-CRP は平均 3.15、mHAQ は平均 1.06 であった (表 1)。

手術群では手術の内訳は人工関節置換術が 212 件と多数を占めている。人工関節置換群では部位別は人工膝関節が最も多く 1557 膝、次いで人工股関節 547 股、人工肘関節 213 肘などとなっている。

3 群間で薬物療法について、とくに MTX と生物学的製剤の使用状況を比較してみると、アンカードラッグである MTX は各群でそれぞれ 55.6%、48.8%、55.0%の患者を使用していた。生物学的製剤の投与は各群でそれぞれ 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で使用頻度が高いことが分かった (図 1)。

D. 考察および E. 結論

手術群では非手術群に比べ年齢が高く、罹病期間が長く、疾患活動性が高く、身体機能が低いという結果であった。つまり適切な薬物治療でも寛解もしくは低疾患活動性に至らない患者においては、長期経過につれ関節破壊が進み、やがて機能障害が生じ、機能再建術をはじめとする手術治療を要する患者が多くいることを示している。

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 は多関節罹患疾患、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。

薬物療法の使用について、特に MTX と生物学的製剤の使用状況を 3 群間で比較してみると、MTX が手術群で使用頻度がやや低い一方、生

物学的製剤は手術群や人工関節置換群で使用頻度が高いことが分かった。手術に至った症例において、術後も疾患の活動性をコントロールするには生物学的製剤が必要とする患者がいることを示唆する。

生物学的製剤を投与されている RA 患者に対する手術で、術後合併症の中で術後感染のリスクが最も危惧される。現在までに様々な報告があるが、一定の見解は得られていない。著者らの調査研究では、周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかったが、生物学的製剤投与中患者の人工関節晚期感染例がみられた。このことから、生物学的製剤投与中患者の易感染性を考慮し、全身管理に注意を要する。特に多関節置換術後患者の人工関節の晚期感染が懸念され、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 1) 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、他. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 2011. 07.18-20 神戸.
- 2) 生物学的製剤使用下人工関節術後感染の頻度と対策. 森 俊仁、他. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 2011. 07.18-20 神戸.

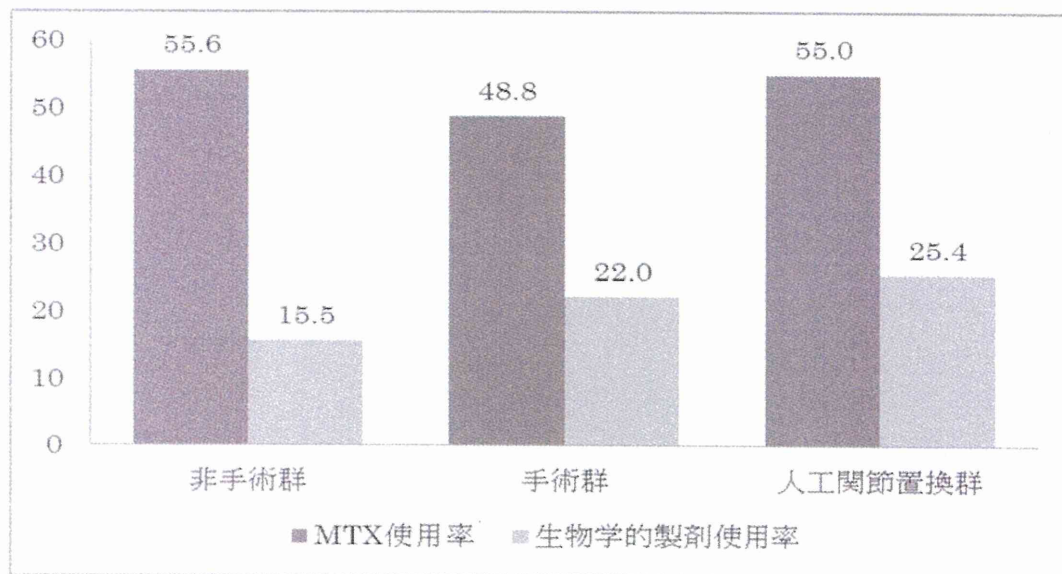
H. 知的財産権の出題・登録

なし

表 1. RA 患者（非手術群、手術群、人工関節置換群）の背景、疾患活動性（DAS28-CRP）、および身体機能度（mHAQ）

	非手術群	手術群	人工関節置換群
患者数	5468 (77.2%)	504 (7.1%)	1375 (19.4%)
年齢	61.7	64.8	66.5
罹病期間	10.9	16.9	21.4
DAS28-CRP	2.79	3.30	3.15
mHAQ	0.43	0.90	1.06

図 1. 各群での MTX と生物学的製剤の使用状況



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）

分担研究者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 医長（文責）
分担研究者 松井利浩 国立病院機構相模原医療センターリウマチ科 医長
分担研究者 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: 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。

A. 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、NinJa（National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）は平成 23 年 4 月現在、全国 30 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が毎年効率よく行われている。

我々は患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げてきた。

平成 14 年度の報告書（第 1 報）では、iR-net による死因分析を将来的に進めるにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の 1975 年から 2000 年の過去 30 年間の RA 患者の死亡例 614 例を再調査し、過去の 2 施設の死因分析の総括を報告した。その後は年度ごとに死因調査をまとめ 毎年報告し、今回は第 8 報となった。

本稿では 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。

B. 研究方法

対象は 2010 年度に 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 例である。調査項目は死亡時年齢・RA 罹病期間・死因であり、死因は循環器疾患・呼吸器疾患・消化管疾患・腎疾患・感染症・悪性腫瘍・脳血管障害・骨関節疾患・自殺・その他に分類した。

これらを第 1～7 報で述べたと同様に過去の NinJa の報告と比較検討した。

C. 研究結果

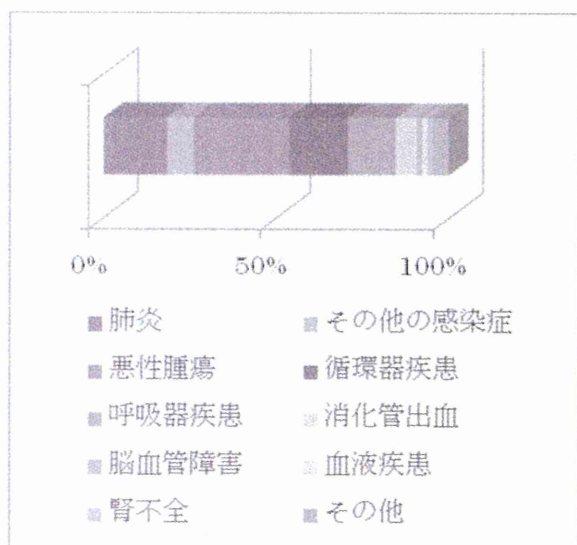
死亡症例 69 例の内訳は男性 24 例、女性 45 例、平均死亡時年齢は 73.8 ± 9.9 歳、平均罹病期間は 18.9 ± 13.4 年であった。死亡時年齢の詳細は 30 代 1 例、40 代 1 例、50 代 5 例、60 代 9 例、70 代 35 例、80 代 15 例、90 代 3 例であった。

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

	症例数	平均死亡時年齢
1975～1986	199	64.5±8.9 歳
1987～1993	213	66.5±9.3 歳
1994～2000	202	67.5±9.5 歳
2002～2004	114	70.2±8.0 歳
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2009	124	73.3±9.6 歳
2010	69	73.8±9.9 歳

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患で、感染症の 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。18 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌 4 例、大腸癌 3 例、直腸癌 2 例、胃癌 1 例、胆管癌 3 例、膵臓癌、前立腺癌、脳腫瘍、有棘細胞腫、原発不明が各 1 例であった。動脈瘤破裂 2 例、心不全 5 例を含む循環器疾患が 11 例、全体の 16.0%を占めた。以下、間質性肺炎 4 例を含む呼吸器疾患が 9 例、出血性潰瘍/穿孔による消化管出血が 4 例、くも膜下出血であった脳血管障 1 例、血球貧食症候群 1 例、腎不全が 1 例、交通外傷の外因死 1 例 その他死因不明は 6 例であった。

図 1：死因分類 2010 年度 69 例



D. 考察、E. 結論

前頁の表 1 には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析、さらに NinJa の 2002 年度から 2010 年度の RA 患者 408 例、例の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々であるが平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。

図 2：死因分析の変遷 1975-2010

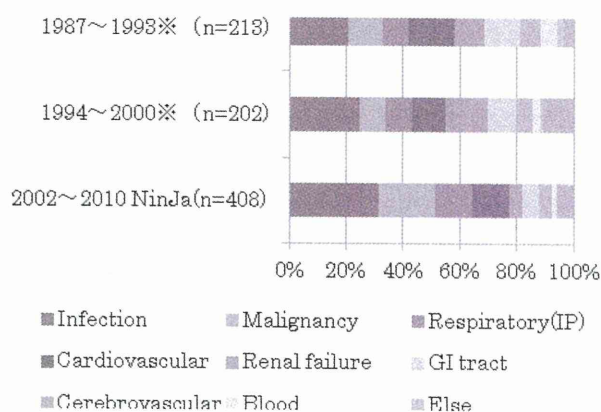
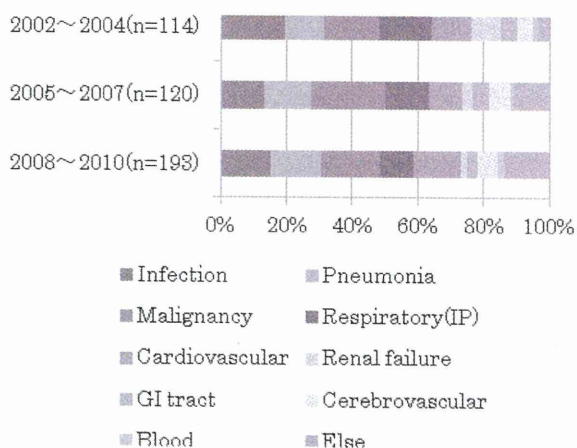


図 3：死因の変遷：NinJa2002-2010 (408 例)



2010 年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であったが相変わらず、感染症が多かった。

今回のデータでも RA 患者の死因で多いのは肺炎を含めた感染症であり、全体の 25%を占めた。

単年度の解析としては 2010 年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であったが相変わらず、感染症・悪性腫瘍が多かった。

図 2・3 に示した如く、*Ninja* の死因統計を始めた 2002 年以来、感染症が死因として多いことは、一時期、減少傾向にあったが、最近では再び増加傾向にあり 全体的には変わらない。最近 発表された北欧のヘルシンキの論文では関節リウマチを直接死因とする症例は減少傾向にあるが、心血管イベントではそのような兆候は認められないとしている。欧米では TNF 阻害薬はその生物学的特性から感染症や悪性腫瘍の有害事象が懸念されてきた。最近の欧米における Mortality に関する報告では TNF 阻害薬は動脈硬化病変、血管炎病変の改善から心血管イベントを減少させ RA 患者の生命予後を改善させるとされているが、元々死因として心血管イベントが多い欧米人には言えることであって、日本人には必ずしも当てはまらない。

我が国の RA 患者全体の生命予後のさらなる改善のためには合併肺疾患の治療対策と感染症のリスクマネージメントが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Atsushi Kaneko et.al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. Rheumatol Int Digital Object Identifier (DOI) 10.1007/s00296-011-2256-5

2. 学会発表

【海外学会】

- 1) ATSUSHI KANEKO et.al. Revision surgery with a composite of an allograft and a prosthesis with severe deficiency of

the shaft bone. The 11th. JSRAS-ARO combined meeting. ISO-Congress Center Munich. 2011.8.23

【国内学会】

- 1) 金子敦史ほか: 関節単純 X 線検査は RA の画像診断の gold standard である. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20
- 2) 金子敦史ほか: *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 2009 年度 死因分析. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20
- 3) 金子敦史ほか. エタネルセプトによる病診連携の実際. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20.
- 4) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科教室関連施設 (TBC) のアダリムマブ 175 例の 1 年臨床成績. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20.
- 5) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科教室関連施設 (TBC) の Bio naive RA に対するトシリズマブの 1 年臨床成績. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20.
- 6) 金子敦史ほか: 第 2 選択生物学的製剤の薬剤継続率から考察したエタネルセプトの有効性と問題点. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2010.4.22-25.
- 7) 金子敦史: 関節リウマチ 5 剤の使い分けとアバタセプトの位置づけ～アバタセプトの市販後実臨床の臨床成績を交えて～. 第 21 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会特別講演, 青森, 2011.10.2
- 8) 金子敦史: 生物学的製剤時代における関節リウマチの股関節病変の傾向と対策. 第 38 回日本股関節学会シンポジウム, 鹿児島, 2011.10.8
- 9) 金子敦史ほか: MTX8mg/週より先の治療をどう選択すべきか. 第 65 回国立病院総合医学会, 岡山, 2011.10.9
- 10) 金子敦史ほか: アバタセプト開始後 1 カ月半で malignant lymphoma を併発した関節リ

ウマチの 1 例第 65 回国立病院総合医学会,
岡山, 2011.10.9

横浜, 2011.12.2-3.

11) 金子敦史ほか: 生物学的製剤の 5 剤の使い分け～生物学的製剤の継続率から選択の順を考える～. 第 39 回日本関節病学会. 横浜, 2011.11.12-13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

12) 金子敦史ほか: 実臨床におけるオレンシアの治療成績. 第 39 回日本関節病学会. 横浜, 2011.11.12-13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

13) 金子敦史ほか: 実臨床におけるアバタセプトの治療成績. 第 26 回日本臨床リウマチ学会.

Ninja にみる薬物療法の動向 2010（費用面を中心に）

研究分担者 末永康夫 独立行政法人 国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医長

研究要旨：【目的】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。【方法】疾患活動性（DAS28, SDAI）やmHAQ、寛解率などの臨床的指標と生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度および費用の経年的な推移を解析検討した。【結果】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%であり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。効果として上記疾患活動性指標を用いると（効果①）/（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。【考察および結語】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と思われる。

A.研究目的

2003年にIFX、2005年にETN、2008年にはADR、TCZが発売され生物学的製剤の使用は増大してきている。その効果は劇的であるが、その費用は従来のDMARDsに比較して非常に高い。リウマチの治療全体について、費用および効果の面から薬物療法の経年的な動向を明らかにすることを目標とした。

B.研究方法

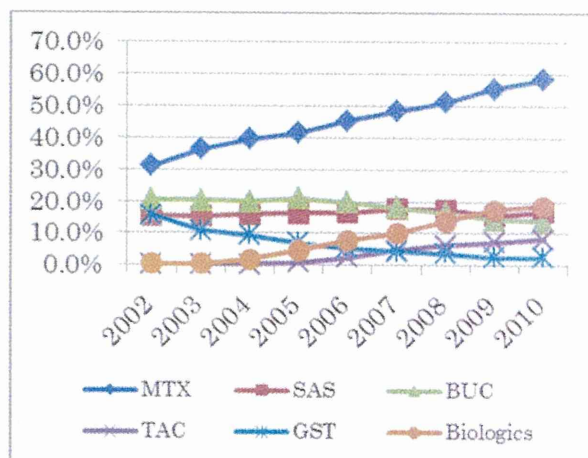
本研究班参加施設からNinjaに登録されたRA患者情報(2004-2010年度)のうち、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用情報、DAS28、mHAQを経時的に検討した。

C.研究結果

2010年度の登録患者は7254例であり、抗リウ

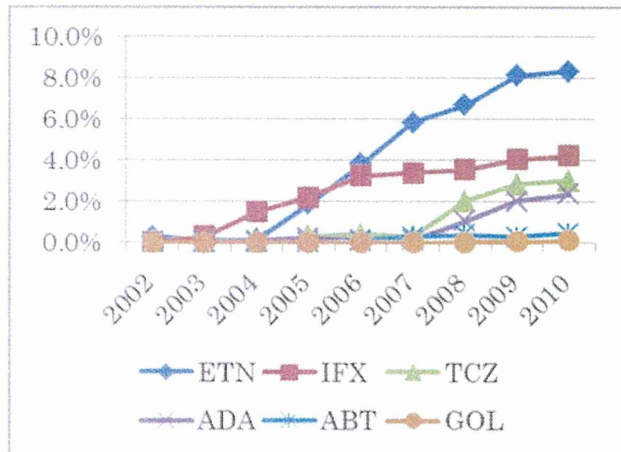
マチ薬（DMARDs、生物学的製剤）の使用頻度は89.9%であり、毎年その比率は増加している。DMARDsの主流はメトトレキサート(MTX)であり、58.3%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は18.6%と増加が持続している。

図1. 各抗リウマチ薬使用頻度の推移



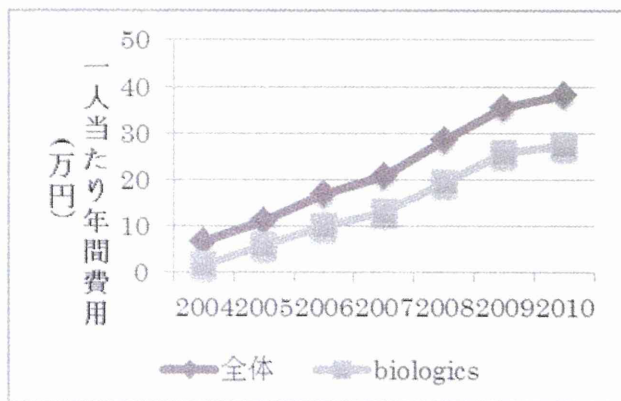
各生物学的製剤の使用頻度をみると、いずれも増加してきているが 2009 年度から 2010 年度にかけては横ばいに近くなってきている。

図 2. 生物学的製剤の使用頻度の推移



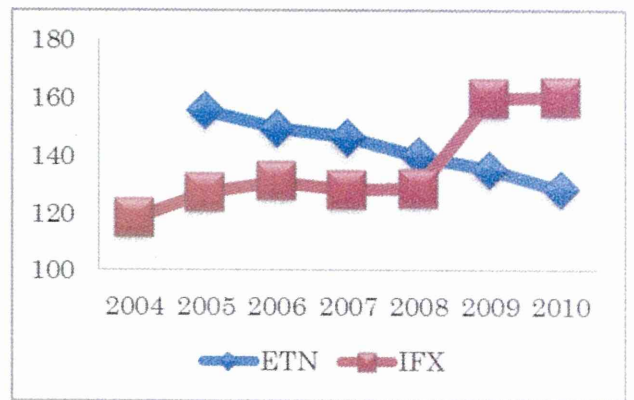
2010 年 1 年間の患者 1 人当たりの平均 DMARD 費用は約 38 万円で、2004 年以降 2009 年まではほぼ直線的に急増していたが 2010 年度はその増加速度が低下した。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加していたが、2010 年は前年と同等の 72.2%であった

図 3. 抗リウマチ薬の年間費用の推移 (円/人/年)



2009 年度から用法改正があったインフリキシマブとエタネルセプトについて患者一人当たりの年間費用の推移を検討した。前年報告したように 2009 年にイフリキシマブの費用が急激に増加したが、2010 年度は横ばいとなった。他方、エタネルセプト(ETN)の患者一人あたり費用の減少傾向は相変わらず継続している。

図 4. インフリキシマブとエタネルセプトの費用の推移 (投与患者 1 人当たりの年間費用)



費用対効果 (臨床的指標) を検討するため、疾患活動性 (1/DAS28、図 5)、臨床的寛解率 (図 6)、機能的寛解率 (図 7) を効果として費用に対する比の経年的変化を検討した。いずれも 2004 年から急激に低下したが、ここ数年は横ばいとなっている。特に臨床的寛解率を効果とした場合、2009 年度から 2010 年度にかけてはわずかながら改善している。

図 5. 費用対効果① (1/DAS28 を効果の指標として)

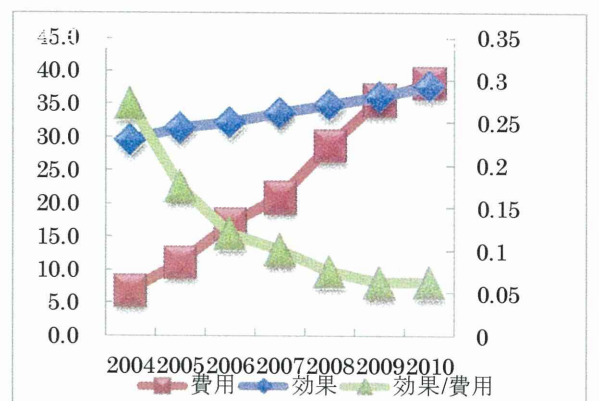


図 6. 費用対効果② (臨床的寛解患者比率を効果の指標として)

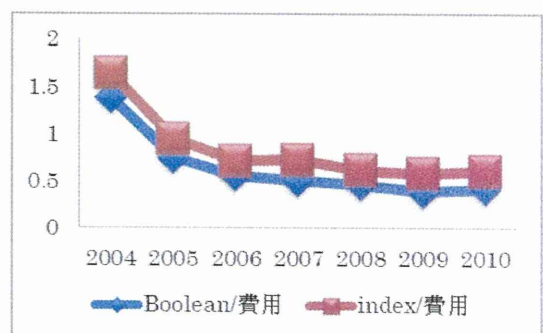
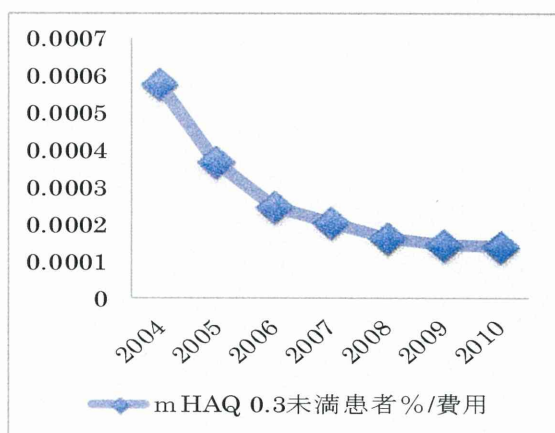
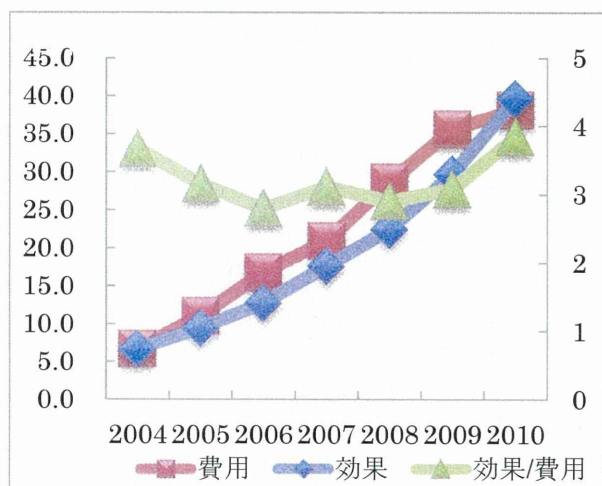


図7. 費用対効果③ (機能的寛解患者比率を効果の指標として)



以上の検討は費用と効果を線形的な関係でとらえているが、ある程度以上になるとより高い効果を上げるには多くの費用が必要となり一般的に費用と効果は線形的な関係になることはない。そこで、効果として低活動性患者数と高活動性患者数の比をとったのが図8である。この解析においては効果/費用は2004年のレベルまで改善している。

図8. 費用対効果④ (低活動性患者数/高活動性患者数を効果の指標として)



D. 考察および E. 結論

近年、費用対効果分析は QALY (質調整生存年) を効果として検討されることが多くなっている。しかし、この手法は 1 薬剤の費用対効果を検討するものであるため当研究のような経年的変化を検討する研究では採用するのが困難であり、従来の臨床的指標を効果とする費用対効果分析を行

った。また当研究の目的は 1 薬剤の費用対効果分析のように絶対値を導き出すの解析研究ではなく、日本のリウマチ医療の実態を把握しようという観察研究であるため従来の手法を使った相対的な評価でも十分意義があると思われる。

2004 年以降、DMARDs の費用はほぼ直線的に急激に増加してきた。しかし、2010 年度には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。その原因としては、①MTX 投与量の増加により生物学的製剤を投与に至らない症例が増えた事、②生物学的製剤投与可能例への投与がほぼ行き渡った事の 2 つが考えられる。①一人当たりの MTX 投与量は徐々に増加しているが、2010 年度の増加率も平常通りであった。従ってこの事が今回の生物学的製剤増加の鈍化に強く影響したとは思われず、むしろ保健適応上限投与量が倍増した 2011 年度に大きな変化があると思われる。②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ていた。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おり、感度の高い効果指標 (低活動性患者数/高活動性患者数) で見た費用対効果では生物学的製剤発売直後の 2004 年のレベルまで改善している。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】 なし

【学会発表】

- 1) NinJa にみる薬物療法の費用と効果～生物学的製剤投与方法とその費用の変化～ 末永康夫、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011 年 7 月 18 日(神戸)
- 2) 尿路上皮癌により水腎症を発症した全身性エリテマトーデスの一例 宇都宮勇人 田崎義久 吉河康二 末永康夫 第 42 回九州リウマチ学会 2011 年 9 月 11 日 (熊本)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

本邦における関節リウマチ患者にかかる医療費

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：本邦には、約60～70万人の関節リウマチ（RA）患者がいると推計されている。疾患の原因は不明のままであり根治療法は存在しない。近年の治療法にみられる画期的進歩はRA患者の予後を多いに改善していると考えられているわけだが、はたして、本邦におけるRA患者の現状は満足できる方向に向かっているのだろうか？ 高額な新規治療薬等を含めた治療法の変遷による費用対効果を検証することが本研究の目的である。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。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。②RA関連整形外科手術件数や医療費が減少していた。③RA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。

A. 研究目的

本研究班が明らかにしてきたように、本邦RA患者の疾患活動性・身体機能は年々改善を示している。その理由として、①メトトレキサートが標準的治療薬と位置づけられてきたこと、②抗リウマチ薬効果の高い薬剤が次々と登場してきたこと、③いわゆるタイトコントロールが図られてきたこと、などが挙げられよう。好ましい状況であるが、治療効果の向

上に掛かる費用、すなわち費用対効果の検証も必要である。皆保険というシステムを健全に維持するためには、まず、その正当性・妥当性が示されなければならない。これほどの効果を得るためには、これほどの費用を注ぎ込む必要があるということを明確に示す必要がある。そして、健全なる保険制度の枠組みを維持しつつRA患者のADL、QOLを維持・改善するための医療費支出制度が確立できればよい

と考えている。

まずは、RA 患者に係る診療費用の現状を明らかにすることを目的とする。しかしながら、全ての医療費用を算出することはかなり困難なので、徐々に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

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。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。

C. 研究結果

①抗リウマチ薬費用は、67,187 円/年/RA 患者（2004 年度）からほぼ直線的に増加し、384,562 円/年/RA 患者（2010 年度）と著増していた（図 1）。これは近年承認され続けている高額な抗リウマチ薬によるものであるが、同時に疾患活動性の改善が観測されている。

図 1 抗リウマチ薬費用と DAS28 の推移



②経年的に RA 関連手術入院頻度および手術件数頻度は減少していた。Ninja 2009 から Ninja 2010 の変化をみると、手術件数率（手術件数/登録患者数）は 5.29%→5.22%、手術費用（円/年間/患者）は 96,074→88,987 であった。

③Ninja 2009 から Ninja 2010 の変化をみると RA 関連内科的入院件数率（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 であった。

④Ninja2009 から Ninja2010 の変化をみると感染症入院件数率（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長期的（2005 年度から 2010 年度）にみると、RA 関連入院（整形外科手術入院、コントロール入院、リハビリテーション入院、教育入院）の頻度は経年的に減少、相対的に間質性肺炎入院比率は増加傾向にある。Ninja2009 から Ninja2010 の変化をみると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骨粗鬆症関連入院比率は不変であった。Ninja 2009 から Ninja 2010 の変化をみると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図 2 は抗リウマチ薬費、RA 治療入院、および有害事象入院費用（うち感染症のみ別カテゴリーとし

て算出)の総計である。抗リウマチ薬費が増加し本研究で算出した医療費のかなりの部分を占めることがわかる。RA 治療入院費用は減少、また、感染症を合わせた有害事象医療費はわずかではあるが増加が認められている。

図2 入院費用+抗リウマチ薬費用の比較
(円/年間/患者 : NinJa2009 vs NinJa2010)



D. 考察

①RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、メトトレキサートや生物学的製剤等の新規薬剤の寄与が観察された。2012年4月現在、治療薬の選択肢が少なかった時代とは異なり20種類の薬剤が抗リウマチ薬として投与可能である。患者さんの経済力を考慮せずに済むのなら、必要な患者さんに適切な医療を選択する幅が広がっているはずである。本分担研究から直ちに導き出せることではないが、実地診療においては、高額な抗リウマチ薬を選択できない場合も多いはずである。改善しつつあるとはいえ、まだまだ疾患活動性が高いRA患者も多いのが現状であり、医学的判断以外の理由で強力ながら高額な新規薬剤を選択できない場合が多いと考えられるのである。本研究は、高額医療制度策定の一助となり得るものと考えている。

②2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあるが、RA 関連整形外科手術件数や医療費は、ともに減少していた。今後、さらに経年的変化

を観測する意義はあると思われるが、より効率的、かつより正確な情報収集法(特に医療費用に関する情報)を考案する必要がある。

③2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、RA 関連内科的入院(薬物治療によるコントロール、リハビリテーション、教育)件数や医療費が有意に減少していた。入院率や入院費用の減少は好ましいことである。最近のコントロール入院には生物学的製剤(点滴型)が多く含まれていると考えられることから、皮下注型への移行が進むにつれて入院件数はさらに減少していくものと推測される。今後、さらに経年的変化を観測する意義はあると思われるが、より効率的、かつより正確な情報収集法(特に医療費用に関する情報)を考案する必要がある。

④2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、感染症入院率や医療費が有意に増加していた。感染症入院率の増加率(5.1% : 「(2.89% - 2.75%) ÷ 2.75」)に比較して、入院費用の増加率(69.8% : 「(¥3,825 - ¥2,252) ÷ 2,252」)の方が大幅に多いことが分かる。原因の検討は行っていないが、感染症入院日数の長期化や治療費用の高額化による結果なのかも知れない。いずれにせよ、極めて重要な観察項目である。

⑤2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、間質性肺炎率や医療費は微減ないし不変であった。図1で示すようにRA 関連入院(RA 関連手術、コントロール、リハビリテーション、教育)が経年的に減少しているため、間質性肺炎入院の相対的比率が経年的に増加しているように見えるが、間質性肺炎入院の頻度に大きな変化はない。このことはRA 治療の進歩により関節予後が改善している一方、間質性肺炎の合併症には大きな影響が出ていないことを意味する。良い意味でも悪い意味でも。しかしながら致死率の高い間質性肺炎は、極めて重要な観察項目である。さらに経年的変化を観測することが重要であるが、より効率的、かつより正確な情報収集法(特に医療費用に関する情報)を

考案する必要がある。

⑥2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、骨粗鬆症関連入院率や医療費はほぼ不変であった。しかしながら、強力かつ適切な抗リウマチ薬の投与は骨粗鬆症の改善にも寄与することが期待されており、今後の経過に期待したいところである。特に脊椎圧迫骨折は不可逆的であり、次々と多重骨折を引き起こすことが多いだけに、初回の圧迫骨折を予防する必要がある。

さらに経年的変化を観測することが重要であるが、より効率的、かつより正確な情報収集法（特に医療費用に関する情報）を考案する必要がある。

E. 結論

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。これらの薬剤を試用するにあたって経済的問題を解決する社会制度を構築する必要がある。

②2009年度、2010年度という近接した年度間の比較において RA 関連整形外科手術件数や医療費は減少していた。

③2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、RA 関連内科的入院（薬物治療によるコントロール、リハビリテーション、教育）件数や医療費が有意に減少していた。

④2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、感染症入院率の微増、および感染症入院費用の大幅な増加が観測された。

⑤2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、間質性肺炎入院率や入院費用に大きな変化は観測されなかった。

⑥2009年度、2010年度という近接した年度間の比較ではあったが、骨粗鬆症関連入院率や入院費用に大きな変化は観測されなかった。

⑦新規抗リウマチ薬の登場は、患者疾患活動性を改善し、さらに RA 関連手術の減少など RA 入院治療に掛かる医療費を削減させている。

⑧RA 患者における有害事象入院の減少は認められなかった。これら有害事象入院が、必ずしも全て RA そのもの、あるいは治療介入により惹起されているとは想定できないが、否定もできないためこのような解析手法は有用であると考ええる。

⑨本研究の限界を以下に示す。

1) 本研究では、抗リウマチ費を除く外来医療費（他の薬剤費用、外来医療費）、さらには種々の間接費用を算定できていない。

2) 入院医療費の算出に際して、NHO 相模原病院症例に掛かる費用を基にしているため、必ずしも正確な医療費を反映していない可能性がある。

3) 観察期間が短いため、現在の RA 診療の動向を評価するには不十分である。

⑩本研究を、より正確かつより効率的に行う意義は十分にあると考えられる。

⑪NHO 本部臨床情報研究部のレセプト情報を利用することにより、本研究を継続する予定である。

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

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)

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：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 において観とめられ、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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果(図 1~2 参照)

全登録患者 7254 例のうち 1350 例（18.6%）の患者で Bio が使用されており、内訳は IFX308 例、TCZ220 例、ETN607 例、ADA171 例、ABT34 例、GOL10 例であった。また、各製剤使用者における中断件数は、IFX63 例（20.5%）、

TCZ29 例（13.1%）、ETN54 例（8.9%）、ADA40 例（23.4%）、ABT5 例（14.7%）、GOL1 例（10%）であり、IFX、ADA の中断率が高い傾向があった。中断理由の内訳については、ADA において無効、効果不十分の割合が高く、IFX、TCZ では副作用による中断がやや高い傾向があった。また、寛解による中断（Bio-Free）については、IFX、TCZ、ABT において観られたが、ETN、ADA では Bio-Free に至った症例はなかった。

D.E. 考察および結語

各 Bio 症例において、その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 において観とめられ、

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（サブ解析など）を行うことにより、上述のBio使用上の重要な問題である

(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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, et

al. and NHO iR-net Study Group 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). Rheumatol Int (in press)

2) Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, Ishii M. S1P-targeted therapy for elderly rheumatoid arthritis patients with osteoporosis. Rheumatol Int 31:967-9, 2011

3) Ishii T, Katada Y, Saeki Y. Spontaneous perirenal hematoma due to Wegener's granulomatosis after initiation of immunosuppressant. Mod Rheumatol 21:203-6, 2011

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 生物学的製剤の使用状況（※症例数：7254）

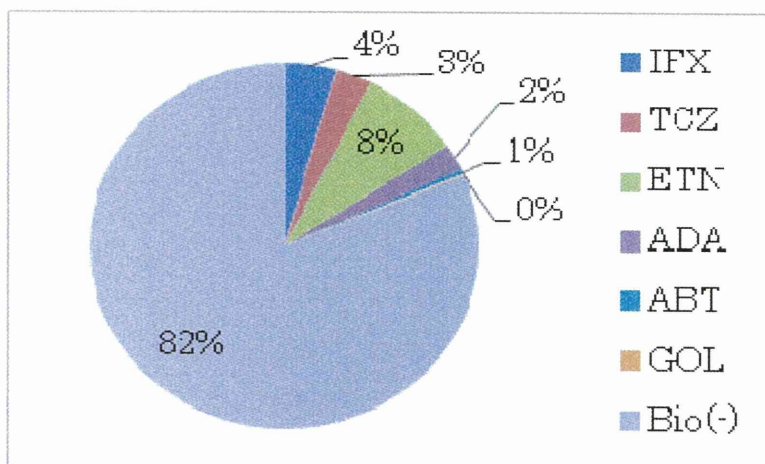
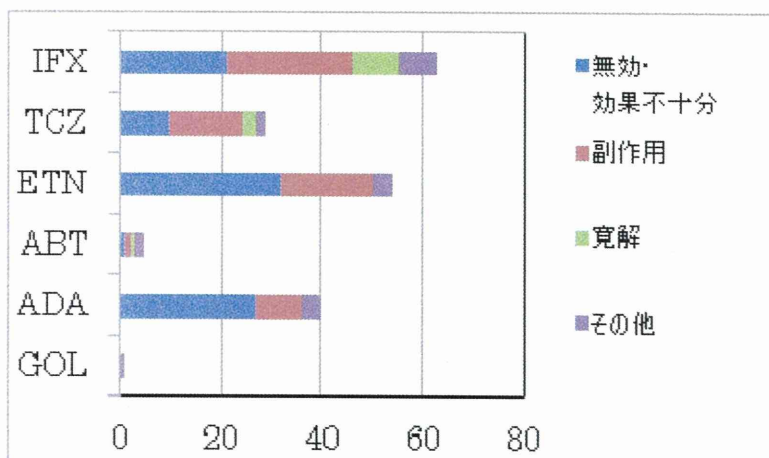


図2. 生物学的製剤の中断の状況（※症例数：7254）



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）

研究協力者 横川直人 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医師
研究協力者 島田浩太 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長
研究分担者 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

研究要旨： 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、とされた。

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。

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。

A.研究目的

関節リウマチの評価は容易ではなく、症状、身体所見、検査値を総合的に判断して行わなければならない。そのため日常診療の評価では、DAS28、SDAI、CDAI、RAPID3 などの総合的疾患活動性指標を用いることが推奨されている。[1]

【総合的疾患活動性指標】

$DAS28-ESR = 0.555 \times \sqrt{(\text{圧痛関節数 } 0-28 + 0.284 \times \sqrt{(\text{腫脹関節数 } 0-28) + 0.7 \times \text{Ln}(\text{血沈 mm/時}) + 0.0142 \times (\text{患者全般評価 } 0-10)}$

$SDAI = (\text{圧痛関節数 } 0-28) + (\text{腫脹関節数 } 0-28) + (\text{患者全般評価 } 0-10) + (\text{医師全般評価 } 0-10) +$

CRP(mg/dl)

$CDAI = (\text{圧痛関節数 } 0-28) + (\text{腫脹関節数 } 0-28) + (\text{患者全般評価 } 0-10) + (\text{医師全般評価 } 0-10)$

$RAPID3 = \text{日常生活動作(MDHAQ:0-10)} + \text{疼痛(0-10)} + (\text{患者全般評価 } 0-10)$

また日常診療における治療方針は、総合的疾患活動性指標を用いて、寛解基準を目標に治療することが推奨されている。[2] 2011年に新しい寛解基準が発表され、DAS28の寛解基準では不十分で、SDAIの寛解基準が採用された。

[3] そして、日常診療では検査値(CRP)を含まないCDAIを用いることが推奨された。最近は、

問診だけで得られる疾患活動性である RAPID3 が注目されている。しかし寛解の達成は困難であることが多く、特に罹病期間が長い患者や合併症を有する患者では、低疾患活動性を目標とすることが容認されている。しかし、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことも指摘されている。

【寛解の定義】

①Boolean 型の定義：腫脹関節 1 以下(0-28)、圧痛関節 1 以下(0-28)、患者全般評価 1 以下(スケール 0-10)、CRP 1mg/dl 以下の 4 項目全てを満たす

②指標型の定義：SDAI ≤ 3.3

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 2005 年に提唱された。[3]

【最低疾患活動性の定義】

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。

上記を満たさない場合は以下の①あるいは②で分類する。

①Boolean 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 ≤ 2.85

最低疾患活動性は臨床試験用の基準として 2005 年に発表後、複数の治験で有用性は検証されたものの、日常診療での活用については検討されることがない。日常診療における評価でこれまで DAS28 が頻用されてきたが、特殊な計算機が必要であること、検査値が必要であること、DAS28 の寛解基準が Boolean の寛解の定義から外れたことなどの問題により、SDAI や CDAI や RAPID3 などの新しい指標が日常診療で用いられることが多くなった。そこで 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定義できれば、最低疾患活動性の日常関節リウマチ診療で導入できる可能性がある。

B.研究方法

研究対象は、2009 年度の全国関節リウマチ患者データベース *Ninja* の登録症例を用いた。解析に関連するパラメータの欠損値を含む症例は除外した。

HAQ および RAPID3 の算出に必要な MDHAQ は以下の式を用いて mHAQ 算出の 8 項目の値より換算した。[4]

$$\text{MDHAQ} = [1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.002\text{Age} - 0.026\text{Male} - 0.01\text{Q1} - 0.019\text{Q2} + 0.041\text{Q3} + 0.079\text{Q4} + 0.47\text{Q5} + 0.042\text{Q6} + 0.014\text{Q7} + 0.016\text{Q8} - 0.132] / 0.949$$

$$\text{HAQ} = 1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.006\text{Age} - 0.251\text{Male} + 0.063\text{Q4} + 0.058\text{Q5} + 0.138\text{Q1} + 0.055\text{Q3} - 0.026\text{Q7} + 0.057\text{Q6} + 0.032\text{Q8} - 0.024\text{Q2} - 0.051$$

最低疾患活動性の定義には Boolean 型の定義を用いた。SDAI、CDAI、RAPID3 の最低疾患活動性に対するカットオフは受信者動作特性曲線を用いて算出し、各基準を設定した。それらを DAS28 に基づく指標型の定義(DAS28 ≤ 2.85)と比較検討した。

C.研究結果

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 ≤ 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。(表 2)

D.考察および E.結論

本研究の結果、最低疾患活動性の概念は、臨床試験だけでなく到達可能な治療目標として日常診療に導入できる可能性が示唆された。さら

に近年使用頻度が増加した総合的疾患活動性指標である SDAI、CDAI、RAPID3 でも最低疾患活動性の基準を設定できるだけでなく、原著の DAS28 による指標型の定義よりも有用である可能性も示唆された。そこで、総合的疾患活動性指標の中でも、日常診療で最も実用的とされている CDAI および RAPID3 を用いて治療指針の案を作成した。これから、本案の検証ができれば、日常関節リウマチ診療の標準化がさらに浸透すると考えられる。(図 1)

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) 最低疾患活動性の概念の日常関節リウマチ診療への導入 (*NinJa* を利用した検証). 横川直人, 島田浩太, 杉井章二, 當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20120426-28. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

[1] Anderson J, et al. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2010;62:1481-8.

[2] Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:631-7.

[3] Felson DT, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404-413.

[4] Wells GA, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):2016-24.

【参考文献】

表 1 : 対象患者の背景

対象 4478 人	平均±標準偏差
年齢 (才)	62.6±12.7
罹患年数	13.3±11
女性 (%)	81
抗リウマチ薬使用 (%)	88
ステロイド使用 (%)	50
患者疼痛 VAS	3.2±2.5
患者全般 VAS	3.2±2.4
医師全般 VAS	2.2±1.8
mHAQ	0.6±0.7
MDHAQ	0.8±0.7
HAQ	1.1±0.82
疼痛関節数/28	2.5±3.9
腫脹関節数/28	2.0±3.0
CRP (mg/dl)	0.9±1.5
ESR (mm/hr)	34±26
Stage I/II/III/IV (%)	17/26/21/36
Class I/II/III/IV (%)	26/51/19/4