

201229014A

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 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 25 (2013) 年 5 月

目 次

【総括報告】

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

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 當間重人・・・ 1

【分担報告】

- 1) *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積:
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 當間重人・・・ 24
- 2) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—*NinJa* を利用した横断的解析—:
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 當間重人・・・ 27
- 3) *NinJa* にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移:
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 當間重人・・・ 30
- 4) 関節リウマチ患者における生物学的製剤の投与間隔延長および減量投与の実態 - *NinJa2011* より -
国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 松井利浩 33
- 5) 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 - *NinJa2011* から -
国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長 佐伯行彦 35
- 6) *NinJa* を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討
国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史 38
- 7) *NinJa* にみる関節リウマチ(RA)関連整形外科手術 -2011 年度-
国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎 41
- 8) 関節リウマチ患者が人工膝関節置換術に至る予測因子についての *NinJa* を用いた検討
東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教 安井哲郎 44
- 9) *NinJa* からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義
西野整形外科リウマチ科 院長 西野仁樹 47

10) <i>NinJa</i> を用いた RA における人工膝関節全置換術(TKA)の術後中期にわたる身体機能・疼痛に与える影響の検討 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教 大橋 暁	50
11) 手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標, 機能評価指標, ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析- <i>NinJa</i> を用いた非人工関節手術症例の解析- 国立病院機構相模原病院 整形外科 医長 増田公男	52
12) 手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つか? “Window of Opportunity for Surgery”の提唱 (<i>NinJa</i> を利用した検証) 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 横川直人	55
13) <i>NinJa</i> 2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 松井利浩	58
14) <i>NinJa</i> を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-3 -疾患活動性比較- 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 流動研究員 津野宏隆	60
15) 成人関節リウマチ患者における体重当たりの MTX 量に関する検討 (<i>NinJa</i> 2011) 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 松井利浩	63
16) 関節リウマチ(RA)患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について - <i>NinJa</i> に基づく解析- 東京医科大学病院 リウマチ膠原病科 診療科長 沢田哲治	65
17) 関節リウマチの疾患活動性の全般的評価において患者と医師の不一致をきたす要因について - <i>NinJa</i> 2011 を用いた解析- 東京医科大学病院 リウマチ膠原病科 診療科長 沢田哲治	67
18) <i>NinJa</i> 2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化(Δ HAQ)に影響を与える関節領域の検討 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター リウマチ科部長 西山 進	70
19) <i>NinJa</i> 2011 を用いた mHAQ の検討 国立病院機構刀根山病院 整形外科 医師 高樋 康一郎	73
20) <i>NinJa</i> における関節リウマチ診療の施設間比較第2報(2011)～施設規模による比較～ 国立病院機構名古屋医療センター 膠原病内科医長 片山雅夫	76

21) 大規模コホートを用いた寛解維持に関する疫学的検討— <i>Ninja</i> からの報告— 西野整形外科リウマチ科 院長 西野仁樹	79
22) <i>Ninja</i> による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討 西野整形外科リウマチ科 院長 西野仁樹	82
23) <i>Ninja</i> を利用した寛解維持予測モデルの作成 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 臨床研究員 土師陽一郎	85
24) <i>Ninja</i> にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷 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 當間重人	88
25) 9年間の <i>Ninja</i> からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響に関する検討 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 吉永泰彦	90
26) <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討 国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ科医長 橋本 篤	93
27) <i>Ninja</i> にみる関節リウマチ(RA)の四肢骨折手術 -2011年度- 国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎	96
28) <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第9報) 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史	98
29) 本邦関節リウマチ患者における疾患活動性および有害事象入院の経年変化 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 當間重人	101
30) <i>Ninja</i> にみる費用対効果分析 2011 国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医長 末永康夫	103
31) <i>Ninja</i> における年齢、罹病期間、施設毎、生物学的製剤毎の抗リウマチ薬費用推移 2011 国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医師 宇都宮勇人	106
32) <i>Ninja</i> 2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ(EORA)患者の特徴 国立病院機構福岡病院 リウマチ科 医長 吉澤 滋	109
33) 関節リウマチにおける間質性肺病変発症に関わる遺伝子の探索 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 遺伝子診断・治療研究室長 古川 宏	112

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2011年度（3年計画の2年目）疫学調査結果等の一部を示す。

- 1) 2002年度から開始された本データベース（*Ninja*）の構築を継続かつ発展させることができた。2002年度2822人であった登録数は、参加施設数の増加もあって年々増加、2012年度は2011年度分として目標（10000人）に達する10367人のデータを収集することができた。
- 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、2011年度データにおいても、CRP・ESR・DAS28ESR・DAS28CRP・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。抗リウマチ薬の投与頻度は、2011年度91.0%であった。生物学的製剤の投与頻度は22.1%とさらに増加していた。2011年2月23日、メトトレキサートの上限用量が改訂された。*Ninja*2011をみると、その平均投与量は7.9 mg/週、8 mg/週超えが25%という結果であった。
- 4) 実地臨床ではBio投与における様々な工夫が試みられていた。すなわち、投与量の減量が試みられているのである。高価ゆえ、あるいは感染症リスク軽減を図る目的で、行われているものと考えられる。エビデンスがあるのは添付文書に記されている投与量・投与方法であることに間違いはないが、実地の現実是否定できるものではなかろう。ただし、これらの試みの多くは、おそらく臨床的良好

な状態（寛解など）を指標としていると考えられるが、血中濃度低下による中和抗体の出現や、低用量使用による骨破壊進行の可能性など、中/長期的な観点からの解析も必要である。

- 5) 生物学的製剤(Bio)の効果は衆目の認めるところである。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、特に 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した観察研究を開始している。Ninja2011 における Bio の使用状況、特に中断症例についてその理由などを解析した。Bio 使用症例は 2,274 名（22.1%）でその内訳は、IFX、ETN、ADA、TCZ、ABT それぞれ 352 名、940 名、258 名、459 名、206 名であった。各 Bio 使用症例における中断理由を解析した。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、ADA、TCZ でやや多く、主な原因として感染症が考えられる。寛解 Bio-Free については、IFX、TCZ、ABT において観とめられ、とくに IFX において有意に多く認められた。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。特に 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る。
- 6) 2011 年度に登録された患者数は 10367 人で、RA 手術は 329 人に 390 件 3.76%(手術件数/総患者数)行われていた。初 TJA が 2.04%、滑膜切除が 0.22%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.79%、関節固定が 0.22%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.76%へと全ての手術術式で減少しており、特に初回 TJA と滑膜切除は大幅に減少していた。
- 7) 人工膝関節全置換術(TKA)を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討した。結果、TKA 予測因子として mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。
- 8) BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高くなっており、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6%だった。BIO 例と Non-BIO 例を比較すると、BIO 例では疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性があり手術適応が変化・軽症化した可能性がある。手術で疾患活動性が改善し術後寛解例も存在した。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。
- 9) TKA 術後身体機能評価に影響をおよぼす因子を検討した。mHAQ が術後 5 年で改善した群 34 症例（改善群）と増悪した群 32 症例（増悪群）との間で比較検討を行った。術後下肢機能が改善する一方で、上肢機能が増悪し、身体機能全体としては術後 5 年目では術前と同レベルとなっていた。改善群と増悪群との間に術前項目で有意差 ($p < 0.05$) を認めたものは、年齢 (61.2 歳、65.6 歳)、mHAQ (1.10、0.77)、DrVAS (4.79、3.65) であり、CRP は改善群で低い傾向を示した ($p = 0.067$) (1.70、2.83) (それぞれ改善群、増悪群の平均値)。身体機能障害が高い状態であっても年齢が比較的若く炎症が抑えられた状態においては TKA による身体的機能障害の改善効果が中期的に持続すると考えられた。
- 10) 非人工関節手術に注目しその影響を解析した。手術総数は 177 件であり、手術部位の内訳は手関節 36 件、手指関節 22 件、足関節 27 件、足趾関節 41 件、脊椎手術 25 件等であった。全体では mHAQ を除く DAS28、患者疼痛 VAS、患者総合 VAS はいずれも術後改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。足部の手術に注目して mHAQ の各項目を個別に解析した結果、足趾手術群で項目 2 と 7 で術後有意な改善が得られていた ($p < 0.05$) 一方、足関節手術群では同様の傾向はみられなかった。今回の検討では全体でみると明らかかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、手術のアウトカムを評価する際に個別の関節機能評価だけでなく、これら指標を組み入れた総合的な評価が必要になると考えられた。

- 11) 関節リウマチの罹患歴5年以上で2010年度に脊椎を除く手術療法（滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術）が施行された登録症例に関して、手術前後の疾患活動性の変化を調べ、疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を解析した。結果、手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患10-15年までが“Surgical Window of Opportunity”と考えられた。
- 12) *NinJa2011* のデータを利用し、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差(DAS28DIF)に影響を及ぼす因子を検討した。DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ疾患活動性を有意に過小評価していることが再確認された。DAS28DIF を従属変数として重回帰分析を行った結果、ESR、女性、年齢、mHAQ、BMI が抽出された。対象とする患者背景により DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は異なるため、DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP の寛解基準値の設定は困難と考えられた。
- 13) *NinJa2011* を利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行った。under-weight(U)群、normal(N)群、over-weight(Ov)群、obese(Ob)群で比較したところ、男女とも U 群で有意に疾患活動性が高かった。多変量解析で罹患年数等を調整した結果、女性では多変量調整後も U 群が中疾患活動性以上となるリスクが有意に高かった。また男女とも U 群では、寛解達成に要する BMI あたりの MTX、PSL の量が、BMI 正常以上の群と比較して有意に多く、治療抵抗性であることが示唆された。さらに低体重者ほど体重当たりの MTX 週量を多く要することから、体重(BMI)別の治療戦略を検討する必要性が示唆された。低 BMI が疾患活動性を高める原因であるのか、結果であるのかを検証するための前向き研究が必要である。
- 14) 本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析した。単変量解析では、秋期の患者全般評価は他の時期に比して統計学的に有意に低値であることが示された。季節が患者全般評価に与える影響は軽微であるが、RA 患者の愁訴をより良く理解するには重要な要因であろう。
- 15) RA の全般評価に医師と患者で不一致を生じることがある。この要因を明らかにすることは、疾患認識を患者と共有し、患者中心の医療を実践するのに有用である。本研究の目的は RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。単変量解析の結果、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性（圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28 など）、人工関節、mHAQ 高値、ステージ・クラスの進行、ステロイド・NSAID 内服、入院歴、外科手術が同定された。さらに多重ロジスティック回帰分析では、疼痛 VAS および mHAQ が positive discordance の要因として同定された。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP のオッズ比では 1 未満となった。疼痛 VAS および mHAQ の高値は PhGA に比して PtGA を悪化させる要因として重要であり、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛ならびに日常生活能力に注意を払う必要がある。
- 16) HAQ が疾患活動性に由来する actHAQ と不可逆的な関節破壊に伴う damHAQ の 2 成分に分離可能として、 Δ actHAQ、 Δ damHAQ のモデル式を多変量解析で求め患者背景との関係を調べた。高活動性、stage・class 進行例、短い罹病期間、 Δ DAS28 低下は Δ actHAQ を有意に低下させる要因であり、一方高活動性、stage・class 進行例、長い罹病期間、 Δ DAS28 上昇は Δ damHAQ を有意に上昇させる要因であった。
- 17) RA 患者の身体機能障害の特徴を把握するため、*NinJa2011* を利用し mHAQ スコアならびにその構成 8 項目について検討した。mHAQ スコアは疾患活動性・罹病期間に伴い悪化した。悪化の程度は小項目間で異なり、罹病当初は更衣、起居、入浴、蛇口開閉の動作が突出して悪化するものの、罹病期間が長くなるにつれて全般的機能低下に至ることが判明した。また罹病期間にかかわらず、mHAQ は患者全般評価と非常に高い相関を示し、患者は身体機能障害を重要視していることが示唆された。10年以上の長期罹患例において mHAQ スコア ≤ 0.5 を満たすか否かで 2 群にわけ検討したところ、低値群は小項目中特に食事、伸展動作が維持されている症例が多いことが判明し、前述の動作は機能的寛解維持の指標になることが示された。
- 18) *NinJa2011* を利用して RA 診療の施設間における差について解析を行った。規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。疾患活動性は評

価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に
関与していることが示唆された。

- 19) *Ninja* 連続登録 803 例を対象に、寛解維持に関する疫学的検討を行った。進行期 RA において寛
解率は 2003 年度 11.3%から 2011 年度 25%へ経年的に増加しているが、維持率は 1 年で 57.7%
に低下し、進行期 RA では寛解維持が困難であった。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年
度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善し
ている可能性がある。Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下
の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持におい
ても重要な可能性が示された。
- 20) *Ninja*2011 で寛解と判定された 2588 症例を対象に解析。NSAIDs や Steroid 内服を要している
症例を Incomplete Remission (IR)、DMARDs のみ使用症例を Complete Remission (以下 CR)
とし、その比率と背景因子、経年的変化、寛解維持率を検討した。NSAIDs や Steroid 内服を
要する IR が 50%以上存在し、Boolean 寛解では有意に比率が低い。IR では罹病期間、TJC、
SJC、PGHVAS、Phy's VAS、mHAQ が有意に悪く、28 関節以外の距腿関節、足部関節罹患
が多い。しかし薬物治療戦略の変化に伴い CR の比率は経年的に増加している。CR のほうが
CR を維持しやすい可能性があるため、治療評価 (寛解判定) においては両者を区別して考
える必要がある。
- 21) *Ninja*2009,2010 に連続登録された RA 患者 4215 例中、2009 年に SDAI 寛解であった 930 人に着
いて検討をおこなった。1 年後に 623 人 (67.0%) が寛解を維持しており、多変量解析により腫脹
関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。これらの因子
による予測モデルを作成し、一年後の寛解維持失敗率を算出可能な式を作成した。mHAQ は他の
因子と異なり 2 点が重み付けで与えられており、寛解維持に寄与していることが示唆された。
- 22) *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。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のである。2005→2011 年度の入院頻度は若干の減少傾向を認めている。
入院患者数比率でみると毎年 15~20%、入院件数比率でみると 18~23%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 治療入院の頻度は減少しているが、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好ましいことであるが、その内容の推移を観測して
いく必要がある。
- 23) RA 患者の結核の標準化罹病率(SIR)の推移を検討した。*Ninja*2003-2011、55,003 人年における結
核の SIR は 3.99 (2.84-5.15)で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者の SIR 3.98 (1.22-6.74)
と比較し、有意な増加はみられず、3 年毎経年的にみても、結核 SIR の増加はみられなかった。生
物学的製剤投与患者 7,069 例中 5 例に結核が発症し SIR は 3.81 (0.47-7.16)、生物学的製剤非投与
患者 47,934 例中 41 例に結核が発症し SIR は 3.72 (2.58-4.86)であった。MTX 投与患者 28,036 例
中 17 例に結核が発症し SIR は 3.04 (1.60-4.49)、MTX 非投与患者 26,967 例中 29 例に結核が発症
し SIR は 4.30 (2.73-5.86)であった。MTX 投与群の結核の SIR は、非投与群に比べ高くなく、と
くに女性で低率であることが判明した。これは、慎重な MTX 投与の下での結果であり、MTX 投
与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。
- 24) *Ninja*2003~2011 に登録された 55003 人年における新規に発生した悪性疾患とその患者背景を抽
出し、標準化罹患比を計算した。444 件の新規悪性疾患 (重複癌を含む) をみとめ、悪性疾患を発
症した RA 患者はその他に比べ悪性疾患発生時年齢および RA 発症年齢が有意に高値であった。悪
性疾患の数は頻度の高いものから肺癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、結腸癌の順であった。年齢・
性別を調整し一般人口における罹患頻度と比較した標準化罹患比を計算すると、悪性疾患全体では

- 0.96 (95%信頼区間 0.87-1.05) と一般人口と変わらないが、悪性リンパ腫は 4.01、女性の膀胱癌は 2.80 と高く、それらは RA もしくはその治療に関連するものと考えられた。
- 25) *Ninja2011* を利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討した。手術を要するような四肢の骨折は 50 人 (0.48%) に 51 件発生していた。骨折部位は大腿骨近位部 41.2%、膝関節周囲部 13.7%であった。女性が 90%を占めていた。骨折時の平均年齢 70 歳、罹病期間は平均 16 年、class I+II が 76%、stage 3+4 が 74%であり、骨折は RA の罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSL も 75%に使用されており、骨粗鬆状態に RA による運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。
- 26) *Ninja2011* の死因分析を行った。登録された RA 患者 10,367 名のうち 91 例が死亡していた。平均死亡時年齢 73.3 歳、平均罹病期間は 15.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、最も多かった死因は感染症であり全体の 30.8%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 年代に比べると 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 3 割を占めている。今年度は増加傾向にあったのは間質性肺炎の発症ならびに悪化、様々な日和見感染症の呼吸器感染症、肺癌であり 肺疾患が総じて多かった。
- 27) RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、特に感染症入院比率の増加が観測されている。
- 28) 2011 年度、1 年間の患者 1 人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約 43 万円、費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し 74.2%であった。各種疾患活動性指標などを効果の指標とみなした場合の費用対効果の改善は継続しており、昨年よりも更に改善していた。
- 29) 2002 年度から 2011 年度にかけての抗リウマチ薬費用の推移を年齢、罹病期間、各施設、各薬剤の面から検討した。10 年毎の年齢層に分けた平均費用では、若い年齢層ほど費用が高く、各年齢層が同様に推移していた。2 年毎の罹病期間で分けた平均費用では、当初各罹病期間でほとんど差がなかったが、2008 年ごろより罹病期間 2 年以内の早期患者の費用の伸びが鈍化し、2011 年には他の罹病期間の患者の約半分程度になっていた。各生物学的製剤の投与患者 1 人あたり費用は、ETN、ADA が年々減少している反面、IFX は 2009 年に急増し以後も漸増している。最も費用が高かったのは GLM であり、最も少ない ETN の 2 倍近くであった。近年、若年者に費用が多く投ぜられていることは医療経済的には妥当であるが、早期患者への投資が少ないのは T2T & bio free 時代にそぐわないと思われた。
- 30) 65 歳以上で発症した高齢発症関節リウマチ患者(EORA) の臨床的特徴を *Ninja2011* を用いて明らかにした。罹病期間による影響を軽減する目的で発症 2 年以下の早期患者に着目し検討した。RA 発症後の罹病期間 2 年以下の早期 RA 患者のうち 65 歳未満で発症し登録時 65 歳未満の患者(YORA)と比較した結果、発症早期の EORA では YORA に比し Stage II、III の割合が多く、EORA においてはより早期から骨破壊が進行している可能性が示唆された。
- 31) RA にしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は関節外病変の一つであり、予後に大きな影響を及ぼす。RA に合併した ILD と RA 患者における薬剤誘発性 ILD 発症とに、遺伝因子が関連するかどうかを明らかにすることを目的として関連解析を行った。*HLA-DRB1*04*, shared epitope (SE), *DQB1*04* は ILD 発症のリスクと負の関連を示し、*DRB1*16*, DR2 血清型 (*DRB1*15*, **16*), *DQB1*06* は ILD 発症と正の関連を示した。MTX 単独投与または生物製剤との併用中に発症した薬剤誘発性 ILD は、*HLA-A*31:01* と関連した。

【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
西野仁樹
西野整形外科・リウマチ科 院長

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
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長
末永康夫
(独) 別府医療センターリウマチ科医長
税所幸一郎
(独) 都城病院副院長

【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
平野史倫
(独) 旭川医療センター内科医長
浦田幸朋
つがる五広域連合西北中央病院リウマチ科科長
千葉実行
(独) 盛岡病院リウマチ科医長
田村則男
(独) 西多賀病院リウマチ科医長
久我芳昭
若葉病院 整形外科部長
末石 眞
(独) 下志津病院院長
杉山隆夫
(独) 下志津病院病院統括診療部長
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
東京大学医学部整形外科教授
門野夕峰
東京大学医学部附属病院 病院講師
大橋 暁
東京大学医学部整形外科 助教
安井哲郎
東京大学医学部整形外科 助教
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
岸本暢将
聖路加国際病院 アレルギー膠原病科副医長
土師陽一郎
聖路加国際病院 アレルギー膠原病科医師
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
橋本 篤
(独) 相模原病院 リウマチ科医長

古川 宏
(独) 相模原病院 遺伝子診断・治療研究室長
増田公男
(独) 相模原病院 整形外科医長
海野恵美
新潟県立リウマチセンター内科医師
津谷 寛
(独) あわら病院院長
松下 功
富山大学整形外科 診療准教授
片山雅夫
(独) 名古屋医療センター膠原病内科医長
佐藤智太郎
(独) 名古屋医療センター医療情報部長
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
大島至郎
(独) 大阪南医療センター免疫異常疾患研究室長
高樋康一郎
(独) 刀根山病院整形外科医師
佐野 統
兵庫医科大学病院リウマチ科教授
角田慎一郎
兵庫医科大学病院リウマチ科講師
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
西山 進
倉敷世人病センターリウマチ科部長
松森昭憲
(独) 高知病院リウマチ科医長
藤内武春
(独) 善通寺病院院長
末松栄一
(独) 九州医療センター内科医長
宮村知也
(独) 九州医療センター膠原病内科科長
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
豊原一作
(独) 沖縄病院整形外科医長

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)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2013年3月現在41施設である。収集した項目を以下に示す。

【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関連の整形外科の手術歴。

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。
- 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。
- 4.一年間の結核発症の有無。
- 5.一年間の新規悪性疾患発症の有無。
- 6.任意の評価日における疾患活動性指標・ADL指標項目の評価：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)。(DAS28ESR・DAS28CRP・Boolean・SDAI・CDAI 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. 抗リウマチ薬投与の有無 : 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、数百の定型統計グラフ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

1) *Ninja* (National Database of Rheumatic

Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積(當間重人):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2822人、2003年度4171人、2004年度4020人、2005年度4645人、2006年度5100人、2007年度5678人、2008年度6490人、2009年度7199人、2010年度7333人、そして2011年度は目標(10000人)に達する10367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10000症例(本邦関節リウマチ患者の1.3%程度)を達成できている現状を踏まえ、目標症例数を12000人に再設定した。データベースの信頼度が年々ますます高まっている。2012年度までの本研究参加施設数は、41施設である。

2) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—*Ninja*を利用した横断的解析—(當間重人):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ている。疾患活動性を示すESR、CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、Boolean、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、Booleanが取り上げられており、*Ninja*でも遡って算出している。その結果、SDAI、CDAIの寛解に関してはDAS28-ESR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。*Ninja*登録RA患者の疾患活動性や身体機能は

経年的に改善し続けていた。早期診断、早期治療介入のための新分類基準・標準治療の普及・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思われる。大変に喜ばしいことであるが、他方、有害事象についても観測を続ける必要がある。「光の部分は観測しやすいが、影は見えにくい」からである。これらに関しては他分担研究で調査を継続している。

3) *Ninja* にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移(當間重人):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、2011 年度においては 91.0% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2011 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、トシリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、アバタセプト、金チオリンゴ酸ナトリウム、ミゾリビン、レフルノミド、ゴリムマブ、アクタリット、オーラノフィン、D-ペニシラミン、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2011 年度、22.1% 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。2011 年 2 月 23 日、メトトレキサートの上限用量が 8 mg/週から 16mg/週と改訂された結果、2011 年度においては RA 患者の約 25% に 8 mg/週を超える投与が行われていた。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。

4) 関節リウマチ患者における生物学的製剤の投与間隔延長および減量投与の実態 - *Ninja*2011 より-(松井利浩):*Ninja*2011 に登録された 10367 例中、生物学的製剤(Bio)使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)を対象に、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。ETN は 25mg/w 以下の減量投与が 37.2% に認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、2 剤以上の DMARD 併用率が高かった。TCZ では 9.6% で投与間隔 4 週超の延長が認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、TCZ 単剤使用率が高かった。ABT で 0.5%、ADA で 5.1% に投与間隔延長がみられた。IFX での投与間隔延長は 5.1%、逆に 8.3% で投与間隔短縮がみられ、その半数以上は増量投与を行っていた。実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられていたが、血中濃度低下による中和抗体の出現や、低用量使用による骨破壊進行の可能性など、中/長期的な観点からの解析も必要と考えられる。

5) 関節リウマチ患者における実臨床での生物学的製剤(Bio)使用の現状: 中断症例の解析 (*Ninja*2011 から)(佐伯行彦):近年の薬物療法のみ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。その薬物療法のみ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、実臨床における 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。2011年度の *Ninja* に登録された RA 患者 10,367 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。Bio 使用症例は 2,274 名 (22.1%) でその内訳は、IFX、ETN、ADA、TCZ、ABT それぞれ 352 名、940 名、258 名、459 名、206 名であった。各 Bio 使用症例において、中断理由を解析したところ中断理由において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、ADA、TCZ でやや多く、主な原因として感染症が考えられる。寛解 Bio-Free については、IFX、TCZ、ABT において観とめられ、とくに IFX において有意に多く認められた。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ことが期待できる。

6) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討(金子敦史): MTX 増量承認後 1 年時の MTX 使用例の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討した。*Ninja* 2011 に登録された RA 症例 10367 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法を受けていた 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群: 560 例: 平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群: 961 例: 63.1 歳、12.1 年、8mg 群: 963 例: 62.3 歳、10.9 年、8mg 超群: 780 例: 57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、入院理由を調査した。次に重篤な有害事象を感染症(日和見感染を含む)、間質性肺病変の悪化、汎血球減少症、悪性リンパ腫と定義し、4 群で

の年間発生例数を *Ninja* 全体のそれと多変量解析による Odds ratio を用いて比較検討した。結果、MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は 1-5mg 群: 21 例 (全体の 3.8%)、6-7.5mg 群: 23 例 (2.4%)、8mg 群 18 例 (1.9%)、8mg 超群: 15 例 (1.9%) であった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。*Ninja* 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 326 例 3.1% であり、各群との OR は 1-5mg 群: 1.06、6-7.5mg 群: 0.73、8mg 群: 0.55、8mg 超群: 0.55 であった。本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われ、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。

7) *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-2011 年度-(税所幸一郎): *Ninja* の 2011 年度のデータベースを利用し、手術を中心に薬剤との関係を検討した。2011 年度に登録された患者数は 10367 人で、RA 手術は 329 人に 390 件 3.76%(手術件数/総患者数)行われていた。初 TJA が 2.04%、滑膜切除が 0.22%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.79%、関節固定が 0.22% であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11% から 3.76% へと全ての手術術式で減少しており、特に初回 TJA と滑膜切除は大幅に減少していた。薬剤の使用をみると、2011 年度には患者の 90.80% に投与されており、2003 年の 81.76% より増えていた。うち総 MTX 群は 36.18% が 60.55% に、総 I.S. 群は 4.57% が 10.97% に、新規に開発された総 Bio 群は 0.52% が 22.61% に増えていた。その一方、総従来 DMARD 群は 53.93% が 34.14% へと減少していた。Bio などの開発導入に伴い薬剤の使用が増加しており、それに反比例して手術は減少していた。手術の変化には新規薬剤の導入が一因として関与していると考えられた。

8) 関節リウマチ患者が人工膝関節置換術に至る予測因子についての *Ninja* を用いた検討(安井

哲郎): *Ninja* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)のデータを解析し、関節リウマチ (RA) 患者で人工膝関節全置換術 (TKA)を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討した。対象および方法: 2010 年度までに TKA を施行された 287 名 (TKA 群) と施行されなかった 2,709 名 (非 TKA 群) に分け、背景因子の違いを検討した。Cox 比例ハザード分析を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。結果: TKA 群は罹病期間が長く、疾患活動性が高く、登録時までの機能障害の進行速度が速い。登録時に膝関節痛がある頻度が高く、経過中に薬物治療強化を要した例が多い。TKA 予測因子として mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

9) *Ninja* からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義 (西野仁樹): *Ninja* 2003-2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512 RA 関連手術を対象とし疫学的検討を加えた。手術頻度は 2003 年 8.11% から 2011 年 3.8% へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6% だった。BIO 例と Non-BIO 例を比較すると、BIO 例では疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性があり手術適応が変化・軽症化した可能性がある。手術で疾患活動性が改善し術後寛解例も存在した。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

10) *Ninja* を用いた RA における人工膝関節全置換術 (TKA) の術後中期にわたる身体機能・疼痛に与える影響の検討 (大橋 暁): *Ninja* (iR-net) による RA データベースの 2003 年度から 2010 年度のデータを利用し、TKA 術後身体機能評価に影響をおよぼす因子を検討した。2004、2005、2006 年度に TKA を受け、5 年後にフォローが

行われている RA 症例 77 例を抽出し身体機能の推移を評価した。さらに、mHAQ が術後 5 年で改善した群 34 症例 (改善群) と増悪した群 32 症例 (増悪群) との間で、比較検討を行った。術後下肢機能が改善する一方で、上肢機能が増悪し、身体機能全体としては術後 5 年目では術前と同レベルとなっていた。改善群と増悪群との間に術前項目で有意差 ($p < 0.05$) を認めたものは、年齢 (61.2 歳、65.6 歳)、mHAQ (1.10、0.77)、DrVAS (4.79、3.65) であり、CRP は改善群で低い傾向を示した ($p = 0.067$) (1.70、2.83) (それぞれ改善群、増悪群の平均値)。また、術後経過中、改善群において疾患活動性が増悪群と比較して有意に低かった。身体機能障害が高い状態であっても年齢が比較的若く炎症がおさえられた状態においては TKA による身体的機能障害の改善効果が中期的に持続すると考えられた。

11) 手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析 - *Ninja* を用いた非人工関節手術症例の解析 - (増田公男): *Ninja* (iR-net) による RA データベースのデータを利用し、手術治療特に非人工関節手術に注目しその影響を解析した。対象は *Ninja* 2011 に登録された RA 患者のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施行された 146 例とし、これらの患者の 2011 および 2010 年度データから疾患活動性指標 (DAS28)、機能評価指標 (mHAQ)、ならびに患者主体性評価 (VAS) について比較検討を行った。手術総数は 177 件であり、手術部位の内訳は手関節 36 件、手指関節 22 件、足関節 27 件、足趾関節 41 件、脊椎手術 25 件等であった。全体では mHAQ を除く DAS28、患者疼痛 VAS、患者総合 VAS はいずれも術後改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。足部の手術に注目して mHAQ の各項目を個別に解析した結果、足趾手術群で項目 2 と 7 で術後有意な改善が得られていた ($p < 0.05$) 一方、足関節手術群では同様の傾向はみられなかった。

今回の検討では全体で見ると明らかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、手術のアウトカムを評価する際に個別の関節機能評価だけでなく、これら指標を組み入れた総合的な評価が必要になると考える。

12) 手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つか？ “Surgical Window of Opportunity” の提唱 (Ninja を利用した検証) (横川直人): 関節リウマチの罹患歴 5 年以上で 2010 年度に脊椎を除く手術療法 (滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術) が施行された Ninja (iR-net による RA データベース) 登録症例に関して、手術前後の疾患活動性の変化を調べ、疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を解析した。解析可能な 93 例において、手術後に 33 例 (35.5%) が RAPID3 で中程度以上の改善、28 例 (30.1%) が DAS28 で中程度以上の改善、9 例 (10.8%) が Boolean 型の寛解基準を満たした。内科治療の強化なく RAPID3 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 19 例で、患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.987 で罹患年数が 11 年以下の場合に感度 95% 特異度 95% であった。同様に内科治療の強化なく DAS28 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 16 例で、罹患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.759 で罹患年数が 15 年以下の場合に感度 75% 特異度 68% であった。手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患 10-15 年までが “Surgical Window of Opportunity” と考えられる。

13) Ninja2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討 (松井利浩): Ninja (iR-net による RA データベース) の 2011 年度のデータを利用し、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差 (DAS28DIF) に影響を及ぼす因子を検討した。対象は Ninja2011 に登録

された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例 (男性 1158 例、女性 4829 例)。DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値 [SD] はそれぞれ 3.23 [1.28]、2.58 [1.10]、DAS28DIF は 0.66 であり、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ疾患活動性を有意に過小評価していた。DAS28DIF を従属変数として重回帰分析を行った結果、ESR、女性、年齢、mHAQ、BMI が抽出された。対象とする患者背景により DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は異なるため、DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP の寛解基準値の設定は困難と考えられた。

14) Ninja を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-疾患活動性及び治療抵抗性比較-(津野宏隆): Ninja (iR-net による RA データベース) の 2011 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行った。対象は Ninja2011 に登録された RA 患者 10367 例中、BMI および各種疾患活動性指標 (DAS28、SDAI、CDAI) を算出した 7365 例 (女性 5919 例、男性 1446 例)。女性で under-weight (U) 群 16.3%、normal (N) 群 66.5%、over-weight (Ov) 群 14.7%、obese (Ob) 群 2.5%、男性で U 群 8.6%、N 群 70.8%、Ov 群 18.9%、Ob 群 1.7% で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.8 kg/m²、153.3 cm、51.2 kg、男性で 22.6 kg/m²、165.9 cm、62.4 kg であった。男女とも U 群で有意に疾患活動性が高かった。多変量解析で罹患年数等を調整した結果、女性では多変量調整後も U 群が BMI 正常以上の群と比較して中疾患活動性以上となるリスクが有意に高いままであったが、男性ではその有意性が消失した。また男女とも U 群では、寛解達成に要する BMI あたりの MTX、PSL の量が、BMI 正常以上の群と比較して有意に多く、治療抵抗性であることが示唆された。BMI が低いことが、疾患活動性が高いことの原因であるのか結果であるのかを検証するためには、さらに今後前向き研究を行う必要がある。

15) 成人関節リウマチ患者における体重当たり

の MTX 量に関する検討- *Ninja*2011-(松井利治):*Ninja*2011 に登録された 10367 例中、ステロイド未使用で DMARD として MTX のみで加療されている RA 患者のうち、SDAI、体重の判明している 1110 例(女性 905 例、81.5%)を対象とし、成人 RA 患者における体重当たりの MTX 週量(MTX/BW)[mg/w/kg]と、性別、疾患活動性指標、各種パラメーターとの関係を検討した。平均[SD]MTX 週量は女性 7.2[2.4]mg/w、男性 7.4[2.5]mg/w と有意差なく、平均[SD]MTX 週量/BW は女性 0.143[0.051]mg/w/kg、男性 0.119[0.042]mg/w/kg と有意に女性が多かった。男女とも MTX 週量は BW と有意な関係なく、BW と SDAI は有意な負の相関を示し、MTX 週量/BW は SDAI と有意な正の相関を示した。SDAI 寛解者のみでも同様の傾向を示した。一般診療においては、腎機能などに留意しながら、性別や体格で MTX 週量を加減する必要はないと考えられた。低体重者ほど体重当たりの MTX 週量を多く要することから、体重(BMI)別の治療戦略を検討する必要性も示唆された。

16) 関節リウマチ(RA)患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について- *Ninja* に基づく解析(沢田哲治):[目的] RA 患者による疾患活動性の全般評価(Patient's Global assessment, PtGA)に影響する主要因は疼痛である。一方、RA の疾患活動性は気候や季節の影響を受けることが知られている。本研究の目的は *Ninja* データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。[方法] 過去 3 年間の *Ninja* データベースを用いて解析を行った。RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした。季節の影響は、秋期(9-11月)と冬-夏期(12月-8月)の 2 群に分けて検討した。多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。[結果] 各年度において、PtGA

および患者疼痛 VAS、DAS28 の平均値は、冬-春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった。重回帰分析では、疼痛 VAS、mHAQ、腫脹関節数が重要な因子として同定された。季節に関しては、Stepwise 法を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p=0.41$) であり、多変量解析では季節が PtGA に与える有意な影響は示されなかった。[結論]単変量解析では、秋期の患者全般評価は他の時期に比して統計学的に有意に低値であることが示された。季節が患者全般評価に与える影響は軽微であるが、RA 患者の愁訴をより良く理解するには重要な要因であると考えられる。

17) 関節リウマチの疾患活動性の全般的評価において患者と医師の不一致をきたす要因-2011 年 *Ninja* データを用いた解析(沢田哲治):[目的] 関節リウマチ(RA)の全般評価に医師と患者で不一致を生じることがある。この要因を明らかにすることは、疾患認識を患者と共有し、患者中心の医療を実践するのに有用である。本研究の目的は 2011 年 *Ninja* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。[方法] RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な 8,733 名の RA 患者を対象に解析を行った。年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、stage、class、mHAQ、NSAID・ステロイド・DMARD・生物学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴を評価項目とした。患者全般評価(PtGA)から医師全般評価(PhGA)を引いた Δ GA を計算し、差が 2.5 以上の positive discordance 群(1,612名)と 2.5-2.5 の no discordance 群(7,018名)に分けて解析を行った。[結果] Positive discordance(Δ GA > 2.5)となる要因として、単変量解析の結果、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性(圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28 など)、人工関節、mHAQ 高値、ステージ・クラスの進行、ステロイド・NSAID 内服、入院歴、外科手術が同定された。さらに

多重ロジスティック回帰分析では、疼痛 VAS および mHAQ が positive discordance の要因として同定された。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP のオッズ比では 1 未満となった。[結論] 疼痛 VAS および mHAQ の高値は PhGA に比して PtGA を悪化させる要因として重要であり、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛ならびに日常生活能力に注意を払う必要がある。

18) *Ninja*2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化(Δ HAQ)に影響を与える関節領域の検討(西山 進):*Ninja* データベースから 2010 と 2011 の連続登録例から整形外科手術を受けた症例を除外した 5641 例を対象とし、HAQ が疾患活動性に由来する actHAQ と不可逆的な関節破壊に伴う damHAQ の 2 成分に分離可能として、 Δ actHAQ、 Δ damHAQ のモデル式を多変量解析で求め患者背景との関係を調べた。高活動性、stage・class 進行例、短い罹病期間、 Δ DAS28 低下は Δ actHAQ を有意に低下させる要因であり、一方高活動性、stage・class 進行例、長い罹病期間、 Δ DAS28 上昇は Δ damHAQ を有意に上昇させる要因であった。

19) *Ninja* を利用した mHAQ の検討(高橋康一郎):関節リウマチ(RA)患者の身体機能障害の特徴を把握するため、*Ninja*(iR-net による RA データベース)の 2011 年度のデータを利用し mHAQ スコアならびにその構成 8 項目について検討した。mHAQ スコアは疾患活動性・罹病期間に伴い悪化した。悪化の程度は小項目間で異なり、罹病当初は更衣、起居、入浴、蛇口開閉の動作が突出して悪化するものの、罹病期間が長くなるにつれて全般的機能低下に至ることが判明した。また罹病期間にかかわらず、mHAQ は患者全般評価と非常に高い相関を示し、患者は身体機能障害を重要視していることが示唆された。10 年以上の長期罹患例において mHAQ スコア ≤ 0.5 を満たすか否かで 2 群にわけ検討したところ、低値群は小項目中特に食事、伸展動作が維持されている症例が多いことが判明し、

前述の動作は機能的寛解維持の指標になることが示された。

20) *Ninja* における関節リウマチ診療の施設間比較第 2 報(2011)～施設規模による比較～(片山雅夫):*Ninja*2011(iR-net による RA データベース)を利用して RA 診療の施設間における差について解析を行う。*Ninja* に 2011 年度登録を行った 38 施設中登録患者数が 40 未満の施設は除外し、各施設間の各臨床データ(背景、Outcome および治療など)の違いを検討した。登録患者は 38 施設 10,367 人で、これを登録患者数 500 以上(5237 人/5 施設)の A 群と 40 以上 500 未満(5042 人/27 施設) B 群の大小規模にグループ分けし、RA 患者の年齢、罹病期間、疾患活動性、mHAQ、Stage、Class など各種臨床データについて比較検討した。規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に関与していることが示唆された。

21) 大規模コホートをを用いた寛解維持に関する疫学的検討—*Ninja* からの報告—(西野仁樹):*Ninja* 連続登録 803 例を対象に、寛解維持に関する疫学的検討を行った。進行期 RA において寛解率は 2003 年度 11.3%から 2011 年度 25%へ経年的に増加しているが、維持率は、1 年で 57.7%に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難である。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1cm 以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

22) *Ninja* による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討(西野仁樹):*Ninja*2011 年度登録症例 10367 例中寛解

と判定された 2588 症例を対象にした。NSAIDs や Steroid 内服を要している症例を Incomplete Remission (IR)、DMARDs のみ使用症例を Complete Remission (以下 CR) とし、その比率と背景因子、経年的変化、寛解維持率を検討した。NSAIDs や Steroid 内服を要する IR が 50%以上存在し、Boolean 寛解では有意に比率が低い。IR では罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy's VAS、mHAQ が有意に悪く、28 関節以外の距腿関節、足部関節罹患が多い。しかし薬物治療戦略の変化に伴い CR の比率は経年的に増加している。CR のほうが CR を維持しやすい可能性があるため、治療評価 (寛解判定) においては両者を区別して考える必要がある。

23) NinJa を利用した寛解維持予測モデルの作成 (土師陽一郎): NinJa (iR-net による RA データベース) の 2009 年度、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 NinJa2009,2010 に連続登録された RA 患者 4215 例中、2009 年に SDAI 寛解であった 930 人に着いて検討をおこなった。1 年後に 623 人 (67.0%) が寛解を維持しており、多変量解析により腫脹関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。これらの因子による予測モデルを作成し、一年後の寛解維持失敗率を算出可能な式を作成した。mHAQ は他の因子と異なり 2 点が重み付けで与えられており、寛解維持に寄与していることが示唆された。

24) 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 治療に影の部分がどれほどあるのか? を検証すること

を目的としている。2005→2011 年度の入院頻度は若干の減少傾向を認めている。入院患者数比率でみると毎年 15~20%、入院件数比率でみると 18~23% 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 治療入院の頻度は減少しているが、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が、その内容の推移を観測していく必要がある。

25) 9 年間の NinJa からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤とメトトレキサートの影響に関する検討 (吉永泰彦): NinJa (iR-net による RA データベース) の 9 年間のデータを利用し、RA 患者の結核の標準化罹病率 (SIR) の推移を検討した。さらに、生物学的製剤投与群と非投与群、メトトレキサート (MTX) 投与群と非投与群で、各々結核の SIR を算出し、比較検討した。対象は 2003 年度から 2011 年度の 9 年間 NinJa に登録された RA 患者で、55,003 人年における結核の SIR は 3.99 (2.84-5.15) で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者の SIR 3.98 (1.22-6.74) と比較し、有意な増加はみられず、3 年毎経年的にみても、結核 SIR の増加はみられなかった。生物学的製剤投与患者 7,069 例中 5 例に結核が発症し、結核の SIR は 3.81 (0.47-7.16)、生物学的製剤非投与患者 47,934 例中 41 例に結核が発症し、結核の SIR は 3.72 (2.58-4.86) であり、生物学的製剤投与群の結核の SIR は、非投与群に比し、やや高値であることが、今回の前向き調査で判明した。MTX 投与患者 28,036 例中 17 例に結核が発症し、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)、MTX 非投与患者 26,967 例中 29 例に結核が発症し、結核の SIR は 4.30 (2.73-5.86) であり、MTX 投与群の結核の SIR は、非投与群に比べ高くなく、とくに女性で低率であることが判明した。これは、慎重な MTX 投与の下での結果であり、MTX 投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の

予防投与の必要性を否定するものではない。

26)Ninja を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討(橋本 篤):Ninja (iR-net による関節リウマチ(RA)データベース)より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は 2003~2011 年度の 9 年間に Ninja に登録された 55003 人年で、この中で新規に発生した悪性疾患とその患者背景を抽出し、標準化罹患比を計算した。444 件の新規悪性疾患(重複癌を含む)をみとめ、悪性疾患を発症した RA 患者はその他に比べ悪性疾患発生時年齢および RA 発症年齢が有意に高値であった。悪性疾患の数は頻度の高いものから肺癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、結腸癌の順であった。年齢・性別を調整し一般人口における罹患頻度と比較した標準化罹患比を計算すると、悪性疾患全体では 0.96 (95%信頼区間 0.87-1.05) と一般人口と変わらないが、悪性リンパ腫は 4.01、女性の膀胱癌は 2.80 と高く、それらは RA もしくはその治療に関連するものと考えられた。

27)Ninja にみる関節リウマチ(RA)の四肢骨折手術 -2011 年度-(税所幸一郎):Ninja2011 年度のデータベースを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討した。2011 年度に Ninja に登録された患者は 10367 人で、手術を要するような四肢の骨折は 50 人 (0.48%) に 51 件発生していた。骨折部位は大腿骨近位部が 41.2%、膝関節周囲部が 13.7%であった。女性に多く 90%を占めていた。骨折時の年齢は平均 70 歳、罹病期間は平均 16 年、class I+II が 76%、stage 3+4 が 74%と、骨折は RA の罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSL も 75%に使用されており、骨粗鬆状態に RA による運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

28)Ninja を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第 9 報)(金子敦史):Ninja を利用して 2011 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。2011 年度 Ninja

に登録された RA 患者 10,367 名のうち、転帰を死亡と報告された 91 例を対象とし、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.3 歳、平均罹病期間は 15.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、最も多かった死因は感染症であり総じて 28 例、全体の 30.8%を占めた。悪性腫瘍は 14 例、全体の 15.3%、循環器疾患は 10 例、全体の 10.9%、例年に比べ増加傾向にあったのは間質性肺炎ならびにその悪化 9 例を含む呼吸器疾患で 10 例、全体の 10.9%であった。脳血管障害 4 例、急性骨髄性白血病、肝硬変、腸管穿孔、腎不全、アミロイドーシスが各 1 例であった。その他、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例報告されていた。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 年代に比べると 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 3 割を占めている。今年度は増加傾向にあったのは間質性肺炎の発症ならびに悪化、様々な日和見感染症の呼吸器感染症、肺癌であり 肺疾患が総じて多かった。

29)本邦関節リウマチ患者における疾患活動性および有害事象入院の経年変化(當間重人):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? 本分担研究では、効果と有害事象の経年変化を同時に観測することにより本邦 RA 診療の総合的臨床評価(仮称)を行うことを目的としている。すなわち、治療効果の経年的改善とともに有害事象の経年的減少が実現されているのか否かを調査するものである。結果、RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、特に感染症入院比率の増加が観測された。このことが直ちに「新規治療薬による感染症を増加させている!」という短絡的結論をもたらすものではない。以下は本分担研究からの提言であ