

0.48%であった。今回は非手術症例や脊椎骨折などについては検討していないので、骨折の発生率は低くなっている。手術を行った骨折は女性に多く 90%を占めており、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。

骨折はMTX使用群の患者数が最も多く 44%を占めていたが、これは RA 治療薬として主 MTX の使用患者数が 46%と多いため、薬剤群内の骨折頻度をみると Bio 群、MTX 群ではそれぞれ 0.43%、0.46%とその他の主薬剤群より低い傾向にあった。

骨代謝には免疫系の関与が報告されており、サイトカインを抑制する Bio の使用は RA を寛解に導入し、ADL を改善するとともに、骨代謝の面からも骨折に対しても良い影響を与えるのではないかと期待される。

今後も *Ninja* のデータを利用し RA の治療薬としての Bio を中心に薬剤と骨折の変化について観察していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

【論文発表】

1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the “*Ninja*” registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455- 465.

【学会発表】

1) *NinJa* を利用した関節リウマチ関連手術の分

析- 2010 年度について- 税所幸一郎 當間 重人他 第56回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京

I. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 主薬剤別の骨折患者数・件数 (2011 年度)

主薬剤患者数	主薬剤群	骨折患者数	骨折患者頻度	薬剤群内頻度	骨折件数
954	薬剤なし	6	12.0%	0.63%	7
1690	DMARD	9	18.0%	0.53%	9
595	IS.	3	6.0%	0.50%	3
4784	MTX	22	44.0%	0.46%	22
2344	Bio	10	20.0%	0.43%	10
9413	薬剤あり	44	88.0%	0.47%	44
10367	総数	50	100.0%	0.48%	51

図 1. 骨折部位と頻度 (2011 年度)

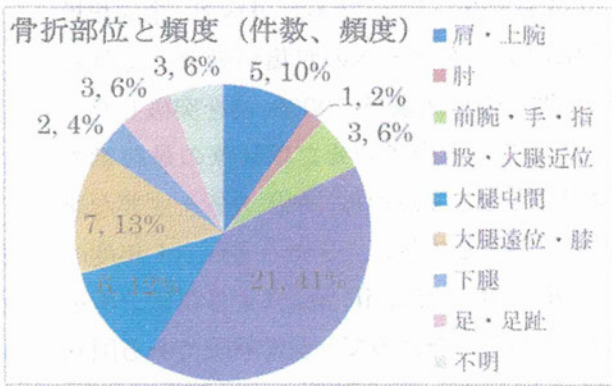
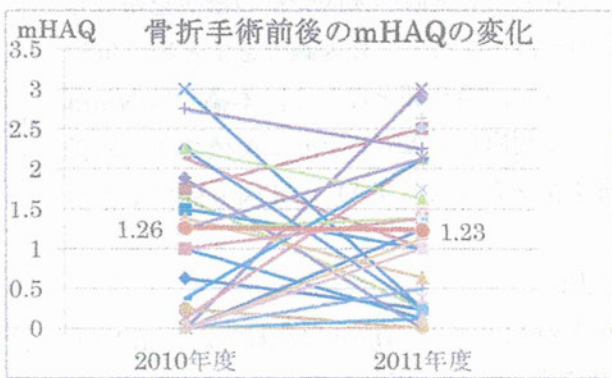


図 2. 骨折手術前後の mHAQ の変化



Ninja を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 9 報）

分担研究者 金子敦史 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長

研究要旨：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 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発症ならびにその悪化 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。

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 24 年 4 月現在、全国 33 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、今年度は総症例数が 10000 例を突破した。我々はかねてから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 9 報となった。本稿では Ninja を利用して利用して 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。

B. 研究方法

対象は 2011 年度に 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 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、

死因であり、これらを第 1～8 報で述べたと過去の Ninja の報告と比較検討した。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。これらを過去の Ninja の報告と比較検討した。

C. 研究結果

死亡症例 91 例の内訳は男性 34 例、女性 57 例、平均死亡時年齢は 73.3 ± 8.6 歳であった。死亡時年齢の詳細は、40 代 1 例、50 代 3 例、60 代 19 例、70 代 49 例、80 代 16 例、90 代 2 例であった。平均罹病期間は 15.9 ± 11.0 年であった。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。

	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
2008～2010	193	73.5±9.8 歳
2011	91	73.3±8.6 歳

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であった。感染症は 28 例、全体の 30.8% を占めた。そのうち肺炎が 17 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例、アスペルギルス肺炎、急性クリプトコッカス肺炎、レジオネラ肺炎など 1 例で、今年度は様々な日和見感染症が報告されていた。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 14 例であり、全体の 15.3% を占めた。14 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌 7 例、膵臓癌、前立腺癌、十二腸癌、胃癌、子宮体癌、直腸癌、B 細胞リンパ腫各 1 例あった。

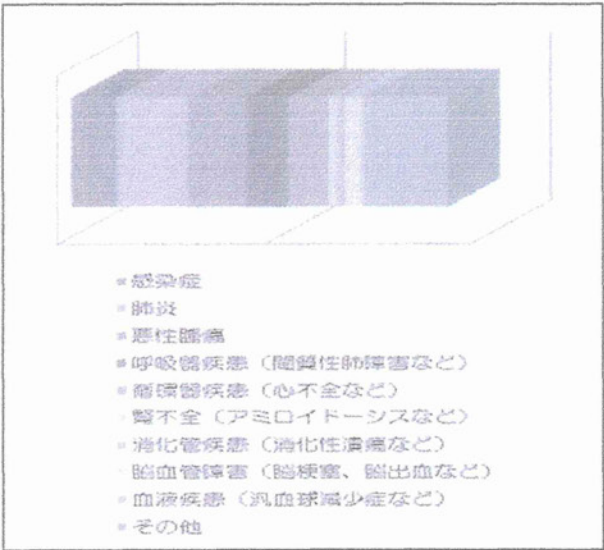


図 1：死因分類：2011 年度 91 例

循環器疾患は 10 例、全体の 10.9% を占め、内訳は心不全 6 例、肺水腫 2 例、動脈瘤破裂 1 例、虚血性心疾患は 1 例であった。間質性肺炎ならびに、その悪化 9 例を含む呼吸器疾患は 10 例、全体の 10.9% であり、例年に比べ増加傾向にあった。その他、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 1 例、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例であった。

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 2011 年度の RA 患者 499 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、徐々に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。

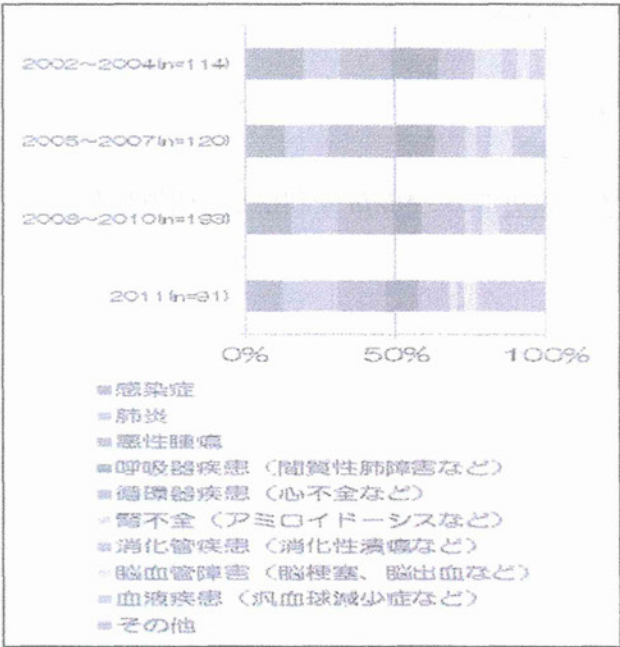


図 2：死因の変遷：2002-2011 NinJa 499 例

最近の RA 患者の死因に関する論文では死因に最も影響する因子は合併症であるとされている。しかし、その内容は欧米と日本では異なる。欧米でも日本人でも RA 患者は一般人に比べ、肺炎・感染症での死亡例、間質性肺障害など呼吸器病変の死亡例も多いとされ、反対に悪性腫瘍での死亡例は少ない。また、日本人は欧米人に比べ RA でも一般人でも心血管イベント（脳血管障害を含む）が少ない。むしろ欧米人にとって心血管イベントは重篤な合併症でその対策が重要視されている。欧米では生物学的製剤の普及で心血管イベントが減少し生命予後が改善するという報告が多いが、そのシナリオが本邦には必ずしも当てはまらない。

一方、日本人の RA 患者の死因は感染症が相変わらず多く、約 3 割を占めている。また、今年度、増加傾向にあった死因は間質性肺炎ならびに悪化、様々な日和見感染症を含めた呼吸器感染症、悪性腫瘍では肺癌であり 全体として、肺疾患が多かった。よって、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
であると考ええる。

チ患者の 2010 年度死因分析. 第 56 回日本リ
ウマチ学会総会. 東京, 2012.4.26-28.

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

【学会発表】

1) 金子敦史ほか: *Ninja* を利用した関節リウマ

H.知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得 なし

5. 実用新案登録 なし

6. その他

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

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：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？ 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る。①強力な抗リウマチ効果を有する新規薬剤により感染症の合併が増加している可能性はある。②既報によると感染症のリスク因子として、高齢・ステロイド投与・肺合併症・糖尿病・ADL 低下などが指摘されている。本分担研究ではこれらの解析を行っていないので、今後の解析が必要である。

A. 研究目的

本研究班の他分担研究（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—）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が、他の分担研究（*Ninja* にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷）では RA 治療入院こそ減少しているものの有害事象入院は不変ないし増加していることが示されている。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。

B. 研究方法

- ①2005～2011 年度の経年変化を観測した。
- ②効果は DAS28ESR を用いた。

③当該年度の入院件数比率は当該年度全入院件数から出産入院件数除いた後、当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

④当該年度の有害事象入院比率は当該年度上記③の入院件数から RA 治療入院件数を除いた後、当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

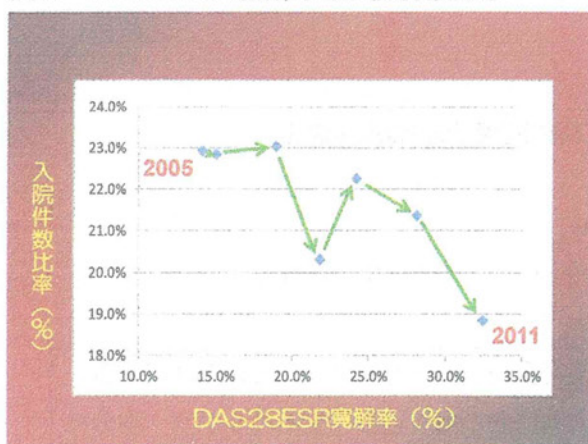
⑤当該年度の感染症入院比率は当該年度の感染症入院件数を当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

⑥有害事象（④、⑤）は全て入院を必要とした件数のみを収集していることを再度強調しておく。

C. 研究結果

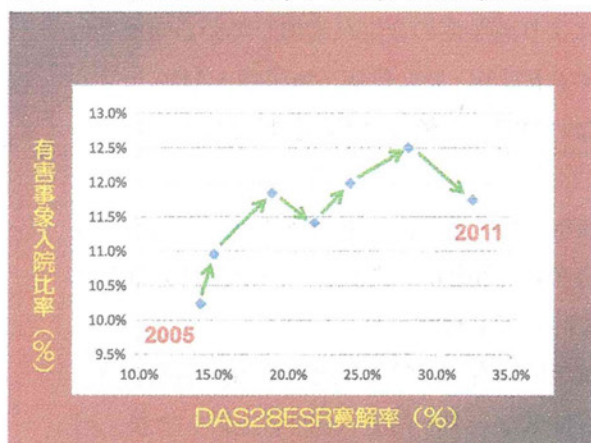
①DAS28ESR 寛解率と入院件数比率：2005→2011 年度、DAS28ESR 寛解率は増加（改善）し、入院件数比率も減少していた（図 1）。しかしながら、他分担研究で示されているように、その理由は RA 治療入院の減少によるものである。

図1 DAS28ESR 寛解率と入院件数比率



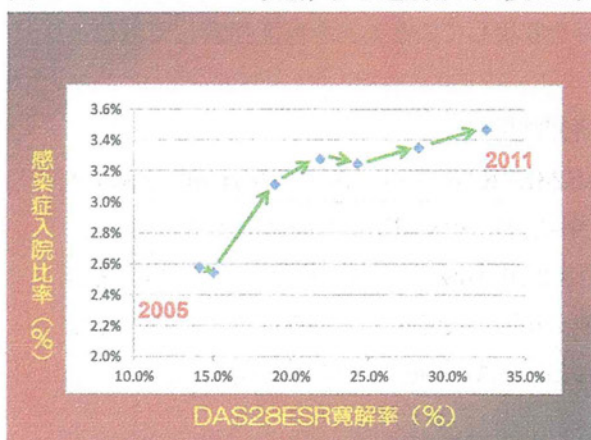
②DAS28ESR 寛解率と有害事象入院比率：2005→2011年度、DAS28ESR 寛解率は増加（改善）しているが、有害事象入院比率も増加（悪化）傾向にあった（図2）。

図2 DAS28ESR 寛解率と有害事象入院比率



③DAS28ESR 寛解率と感染症入院比率：2005→2011年度、DAS28ESR 寛解率は増加（改善）しているが、感染症入院比率も増加（悪化）していた（図3）。

図3 DAS28ESR 寛解率と感染症入院比率



D. 考察

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。RA 治療法の進歩はアウトカムを良好なものにしているが、他方、感染症などの有害事象入院が増加傾向にあることに注意が必要である。しかしながら、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。以下に、本分担研究の限界を含めた考察（仮説）を列挙する。

①強力な抗リウマチ効果を有する新規薬剤により感染症の合併が増加している可能性がある。

②既報によると感染症のリスク因子として、高齢・ステロイド投与・肺合併症・糖尿病・ADL 低下などが指摘されている。本分担研究では、これらの解析を行っていない。

E. 結論

RA 治療効果は望ましい結果をもたらしているが、有害事象入院（特に感染症）の増加傾向が懸念される。このことが、直ちに新規治療薬の開発・上市・臨床での利用を否定するものではない。しかしながら、免疫系に強力な影響を及ぼす治療薬に関しては常に感染症の合併に留意する必要がある。そして、他のリスク因子（年齢・ステロイド・肺合併症・糖尿病・ADL 障害・その他）とともに各種ワクチンの有用性などについても検討する必要がある。Ninja が貢献できるはずである。

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

Ninja にみる費用対効果分析 2011

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 2011 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】** 2011 年度の登録患者は 10367 例であり、抗リウマチ薬使用頻度は 90.8% 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 22.0%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 43 万円で、2009 年度以前と同様に急増していた。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し 74.2%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 Boolean 寛解患者の比率を効果としてした場合、改善が認められた。更に効果②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 年度には 2004 年度と同等のレベルまで回復し、2011 年度は更に改善していた。今回、新たに（前年との平均 mHAQ の改善）/（前年からの費用の増加）で費用対効果を検討した。年により増減があるものの全体的に改善傾向が認められた。**【考察および結語】** 2010 年度にはついに DMARDs 費用の増加速度が低下し、その点から前年は生物学的製剤の投与適応者数の上限が近付いてきたと考察したが、残念ながらその傾向は 2011 年度まで続かず今回は 2009 年度以前の傾向と同様の増加が続いていた。しかしそのような費用の増加にも関わらず、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。上記（効果②）/費用で評価すると、生物学的製剤発売直後の 2004 年度よりも費用対効果が上回るようになった。今回は新たに（前年との平均 mHAQ の改善）/（前年からの費用の増加）で費用対効果を評価した。今までの指標に比べて変動が激しいが改善傾向が認められている。その原因としては、生物学的製剤投与患者がより効果的な（より mHAQ が改善しやすい）症例に投与されてきているためではないかと推察される。

抗リウマチ薬の費用は増加しているが、効果も十分認められ、近年費用対効果は改善している。

A.研究目的

2011 年度までに 6 種類の生物学的製剤が発売されそ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。生物学的製剤自体の費用対効果は議論されているところであるが、当研究ではその使用率も含めたリウマチの治療全体についての費用対効果の現状を検討するために、そ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

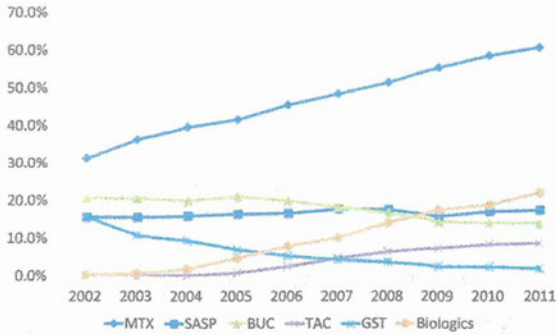
本研究班参加施設から Ninja に登録された RA 患者情報(2004-2011 年度)のうち、生物学的

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

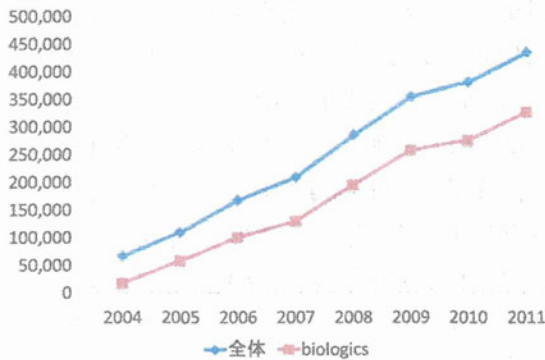
2011 年度の登録患者は 10367 例であり、抗リウマチ薬（DMARDs、生物学的製剤）の使用頻度は 90.8%であり、毎年その比率は増加している。DMARDs の主流はメトトレキサート（MTX）であり、60.6%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 22.0%と増加が持続している（図 1）。

図 1. 各抗リウマチ薬使用頻度の推移



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 万円であり、2010 年度はその増加速度が低下していたが、以前の増加速度に復していた。費用に占める生物学的製剤費は年々増加し、72.2%に達していた（図 2）。

図 2. 抗リウマチ薬の費用の推移（円/人/年）



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 3）、臨床的寛解率（図 4）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 Boolean の臨床的寛解率を効果とした効果/費用は 2009 年度から 2011 年度にかけて 2 年連続改善している。

図 3. 費用対効果①

（1 /DAS28 を効果の指標として）

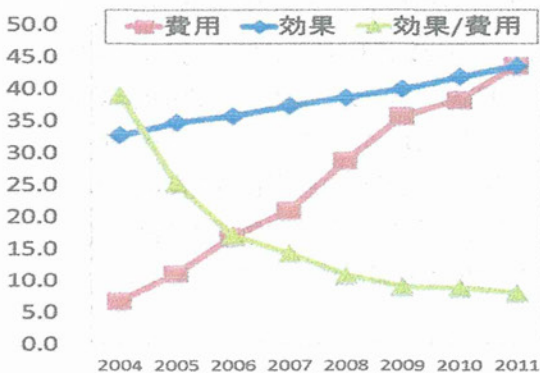
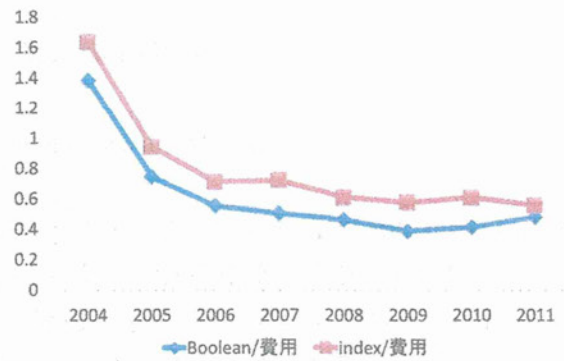


図 4. 費用対効果②

（臨床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にとらえているが、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 5 である。この解析においては効果/費用は 2010 年度に 2004 年度のレベルまで改善し 2011 年度には 2004 年度を更に上回っている。

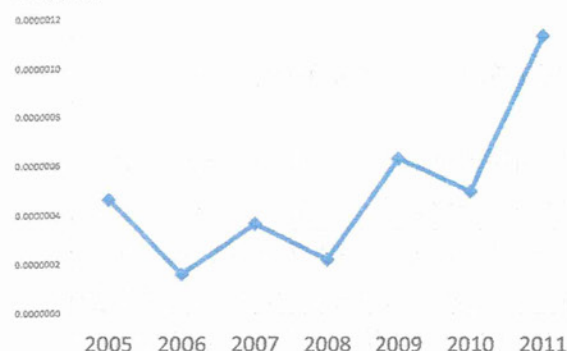
図 5. 費用対効果③（低活動性患者数/高活動性患者数を効果の指標として）



今回は新たに（前年との平均 mHAQ の改善）/（前年からの費用の増加）で費用対効果を評価した。今までの指標に比べて変動が激しいが改善傾向が認められている。

図 6. 増分費用対効果の推移

(前年からの平均mHAQ の改善/前年平均費用の増加)



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、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、2010 年度にはついにその増加速度が低下した。その点から、前年は生物学的製剤の投与適応者数の上限が近付いてきたと考察したが、残念ながらその傾向は 2011 年度まで続かず今回は 2009 年度以前の傾向と同様の増加が続いていた。2010 年度の費用増加速度の低下は一時的な現象であり、まだ投与適応者数の上限は遠いようである。しかしそのような費用の増加に関わらず、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。上記 (効果③) / 費用で評価すると、生物学的製剤発売直後の 2004 年度よりも費用対効果が上回るようになった。

今回は新たに (前年との平均 mHAQ の改善) / (前年からの費用の増加) で費用対効果を評価した。これは前年よりも費用増加することによってどのくらい効果が上がったのかを評価するもので、今までの指標に比べて変動が激しいが

改善傾向が認められている。その原因としては、生物学的製剤投与患者がより効果的な (より mHAQ が改善しやすい) 症例に投与されてきているためではないかと推察される。

当研究の費用に影響する因子は生物学的製剤の使用率とその薬価である。今後この研究における費用対効果が著しく低下した場合、生物学的製剤の適正な使用および適正な薬価に問題が生じたことになり、当研究を通じて警告を発することができる。そのため、今後も当研究を継続していく必要がある。

抗リウマチ薬の費用は増加しているが、効果も十分認められ、近年費用対効果は改善している。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

- 7) *Ninja* における費用対効果分析年次報告 2010～改善の兆し? ～ 末永康夫、宇都宮 勇人、當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012 年 4 月 28 日(東京)
- 8) *Ninja* における関節リウマチ診療の施設間比較第 1 報 (2010) ～多様な患者背景～ 末永康夫、宇都宮 勇人、當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012 年 4 月 26 日(東京)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

Ninja 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

研究協力者 宇都宮勇人 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 医師
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、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する。**【方法】** 生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度、投与量・投与法に応じた患者 1 人あたりの年間費用の推移を検討した。各年齢層、罹病期間、施設、薬剤間で比較を行った。**【結果】** 2011 年度の登録患者は 10367 例であり、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 万円で、2009 年度以前と同様に増加していた。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きている。施設間の比較では患者 1 人当たりの費用は最大約 3 倍の差が認められた。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。**【考察および結語】** 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。施設間で差が 2 倍近くあることは、各施設の患者背景が大きく異なるため、更に詳細な解析が必要と思われる。また、薬剤間で患者 1 人あたりの費用の差が 2 倍近く違うことは、今後その差が大きくなるようであれば薬価の妥当性に関する検討が必要になるかもしれない。

A. 研究目的

2011 年度までに 6 種類の生物学的製剤が発売されその使用は増大してきている。その効果は劇的であるが、その費用は非常に高く国民の大きな負担となってきた。そのため、その配分が適切かどうかを検討する必要がある。今回、我々は年齢別、罹病期間別、施設別、生物学的製剤別の配分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(2004-2011 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生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の実際の使用頻度、投与量・投与法に応じた患者 1 人あたりの年間費用の推移を検討した。更に上記を年齢別、罹病期間別、施設別、生物学的製剤別で比較を行った。

C. 研究結果

2011 年度の登録患者は 10367 例であり、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 万円で、2010 年度にその増加速度が低下したが、費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加 72.2%であった。(末永の別報告参照)

<<年齢別の比較 (図 1,2) >>

2011 年度は 25-35 歳が最も多く、以後は高齢になるにつれて費用も減っていた。2002 年からの推移をみると、5-15 歳は患者数が少ないため変動が激しかったが、その他の年齢層は 2011 と同様の傾向であった。

図 1. 2011 年度各年齢層患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用 (円/人/年)

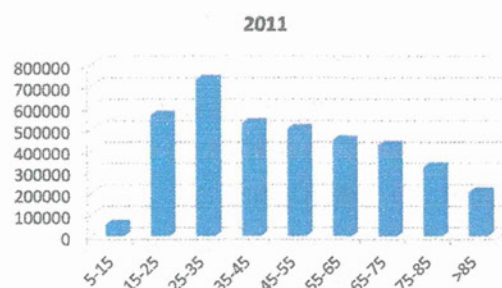


図2. 各年齢層患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用の推移 (円/人/年)



<<罹病期間別の比較 (図3, 4) >>

2011 年度における罹病期間で分けた平均費用では、罹病期間 8-10 年が最も高く、2 年未満の早期患者が最も少なかった。その差は 2 倍以上あった。2002 年からの推移をみると、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みその伸びが鈍化してきていた。

図3. 2011 年度罹病期間別の患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用 (円/人/年)

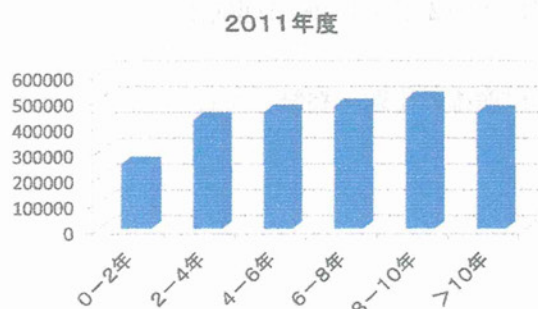
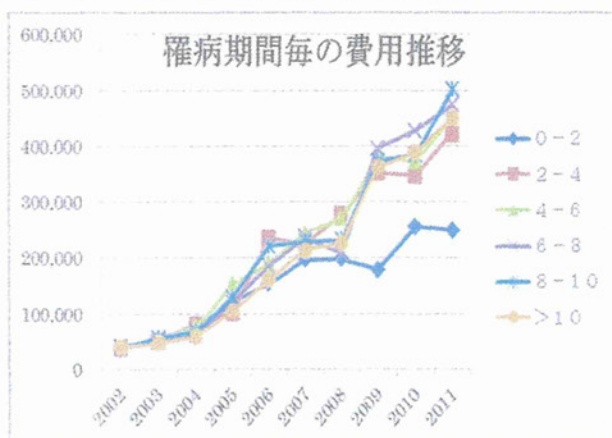


図4. 罹病期間別の患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用の推移 (円/人/年)



<<施設別の比較 (図5, 6) >>

2011 施設間の比較では患者 1 人当たりの費用は最大約 3 倍の差が認められた。2002 年度からの推移をみると、ほぼ施設毎に費用の伸び率は一定していたが、一部費用が急激に上下動している施設が見受けられた。

図5. 2011 年度施設別の患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用 (円/人/年)

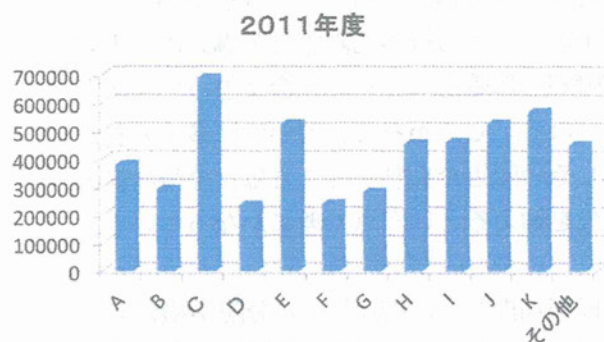


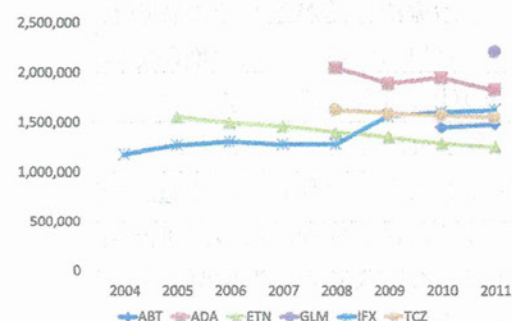
図6. 施設別の患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用の推移 (円/人/年)



<<生物学的製剤別の比較 (図7) >>

各生物学的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 の約 2 倍であった。

図7. 各生物学的製剤の投与患者一人あたりの平均年間費用の推移 (円/人/年)



D. 考察

近年の生物学的製剤の普及によりリウマチ治療の費用は増大の一途をたどっており、その適切な配分は重要な問題である。今回我々は4つの側面から費用分配を検討した。

【年齢層】「若年層に多くの費用が使われていた。」リウマチは個人に機能的障害をもたらし、ひいては労働力の低下および障害の保障による社会的な経済的損失をもたらす疾患である。特に若年層における機能的障害は労働力の低下および障害の保障も大きく、社会にとって大きな負担となる。したがって、若年者に多くの費用を投じその障害を抑制することは、今後の経済的損失を抑えるという点で理にかなっている。

【罹病期間】「早期患者への分配が横ばいとなり、2011年には他の罹病期間層の半分程度となっていた。」早期患者への分配が横ばいになった事は感度が高い診断基準への改訂による早期軽症リウマチの増加、T2Tによるメトトレキサート早期導入などの影響があると思われる。実際、早期リウマチ患者へのメトトレキサートの投与量は他罹病期間のそれよりもここ数年で急激に増えてきている(図は示さないがJCR2013で発表)。また、進行例に対する生物学的製剤の中止が困難なため生物学的製剤投与患者が蓄積する事が、罹病期間2年以上の層の費用が伸び続けていることの原因の一つであろう。しかし、経済的には不合理であり、今後の早期RAに対するT2Tの浸透による早期寛解の達成やバイオフリーにより、罹病期間2年以上患者の費用の伸びが鈍化する事が望まれる。

【施設間】「年間平均費用に2-3倍の差が認められた」原因として各施設の規模により患者背景が大きく違うことが考えられる(片山らの別報告)。そのため、治療法に差が生じその費用も大きな差となったと思われる。年毎の推移で見ると費用の増加の仕方は各施設で一定している事はこの患者背景を反映していると思われる。しかし、その伸びが大きく変動している施設では施設の治療方針に大きな変動があった可能性がある。いずれにしろ施設間の比較は難しく更なる検討の必要がある。

【生物学的製剤間差】「各生物学的製剤において、実際の投与量で計算した投与患者1人当たりの費用に2倍近くの差を認めた」発売当初生物学的製剤は標準治療では同等の薬価である。しかし、投与法の柔軟性が認められ、実際には当初の標準治療とは異なる投与法が増えてきている(松井らの別報告)。そのため、各薬剤投与患者1人当たりの費用に差が認められた。その差が2倍に近くなっていることは現在の薬価の妥当性について一考を促す問題と思われる。

E. 結論

抗リウマチ薬の費用分配について、年齢層、罹病期間、施設、生物学的製剤間差の4つの面から検討した。罹病期間、製剤間差の面では問題があり、今後経過を追っていく必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 9) *NinJa* における RA 臨床的寛解例の治療状況およびその経年的変化 宇都宮勇人、末永康夫、當間重人 第56回日本リウマチ学会 2012年4月26日(東京)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

NinJa2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ(EORA)患者の特徴

研究協力者 吉澤 滋 独立行政法人 国立病院機構福岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：65歳以上で発症した高齢発症関節リウマチ(RA)患者(EORA)の臨床的特徴をNinJa2011のデータベースを用いて明らかにする。対象はNinJa 2011に登録された10367名のRA患者。罹病期間による影響軽減目的で発症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)をA-2群、65歳未満で発症し登録時65歳以上のRA患者をB-2群、65歳以上で発症した患者(EORA)をC-2群とし検討した。各群の男/女比は、A-2群0.27、B-2群0.34、C-2群0.46とC-2群で高かった。Stage分類は、Stage IがA-2群63.4%に比べC-2群52.2%とC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIではA-2群に比べC-2群の患者割合が多かった。治療ではSteroid定期使用の割合はA-2群 33.2%、B-2群 36.2%、C-2群 42.4%、MTX使用頻度はA-2群 67.5%、B-2群 57.4%、C-2群 50.9%、生物学的製剤使用頻度はA-2群 17.3%、B-2群19.1%、C-2群 12.0%であった。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。

B. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)において発症年齢の高齢化が指摘されてきている。我々は2011年日本リウマチ学会総会において高齢発症関節リウマチ(EORA)の特徴を報告した。この時の問題点として、EORAと若年発症RA(YORA)の臨床病態の違いが、罹病期間の違いによる影響を除外できなかった。EORAの臨床的特徴を罹病期間による影響を除き検討する必要がある。NinJa : (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) ネットワークにより収集された2011年度のデータを用いて、EORAの臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。EORAとYORAとの相違を、罹病期間の相違を解消する目的で、発症から2年以内の早期RA患者を対象に比較した。

C. 研究方法

2011年度NinJaデータベース(NinJa 2011)に登録された10368名(男性1993名、女性8375名)を対象とした。65歳未満で発症したYORAの内、登録時65歳未満の患者をA群、65歳未満で発症し登録時65歳以上の患者をB群、65歳以上で発症した患者(EOLA)をC群とした。

各群のうち発症2年以内の患者群をそれぞれ、A-2群、B-2群、C-2群とし、比較検討した。また罹病年数による影響を検討するために、A群、B群、C群において罹病年数0年から9年までの患者を抽出し検討した。

C. 研究結果

C-1. 発症2年以内の各群における比較検討(表1)。各群の平均年齢は、A-2群 50.3歳、B-2群 65.4歳、C-2群 74.3歳であった。男女比はA-2群 0.27、B-2群 0.34、C-2群 0.46でありEORAにおいて有意に男性患者の割合が多かった。各群における病期をStage分類およびClass分類で検討した。Stage分類はA-2群：I 63.4%、II 30.5%、III 5.1%、IV 1.1%、B-2群：I 55.8%、II 30.2%、III 11.6%、IV 2.3%、C-2群：I 52.2%、II 37.1%、III 8.9%、IV 1.9%であった。A-2群に比べC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIの患者の割合が多かった(図1)。Class分類では、C-2群でClass 1の患者の割合が少なく、Class 2, 3の患者の割合が多い傾向であった。Steroidの定期使用者の頻度はA-2群 33.2%、C-2群 42.4%とC-2群で有意に多かった。使用量には有意差はなかった。

MTX については C-2 群で使用頻度が 50.9%、使用量 7.52mg/week で A-2 群に比較して有意に少なかった。BIO の使用頻度も C-2 群 12.0% で、A-2 群に比較し有意に少なかった。DMARDs (含む BIO) の使用頻度は A-2 群 90.1%、B-2 群 97.9%、C-2 群 86.9%であった。使用された DMARDs は C-2 群では、サラズスルファピリジン、ブシラミンが多く使用されていた。BIO の使用頻度に限ると、C-2 群では 12.5%と A-2 群の 17.3%に比し少なかった。BIO の種類では C-2 群ではインフリキシマブ、トシリズマブが少なく、エタネルセプト、アバタセプトが多い傾向であった (図 2)。

C-2. 疾患活動性の評価 (表 1). DAS28-ESR の平均値では C-2 群 3.37 と A-2 群 3.01 に比し有意に高値であった。SDAI と CDAI による評価でも C-2 群で高値の傾向であった。寛解の割合は、3 つの指標のいずれでみても C-2 群で少ない傾向であった。寛解と低疾患活動性を合わせた割合での比較においても C-2 群が少ない傾向であったが、有意差はなかった。

C-3. Stage 分類、Class 分類、mHAQ における罹病期間の影響 (図 3). A-2 群、B-2 群、C-2 群の 3 群間での Stage 分類と Class 分類の比較において、両群とも罹病期間は発症 2 年以内の早期にもかかわらず、C-2 群において、病期の進んでいる傾向が見られた。このことは EORA の C-2 群においては、YORA の A-2 群に比較して、進行が速い可能性を示唆する。そこで罹患年数別に 0 年から 9 年までの 10 年間で 2 群間を比較した。Stage 分類では、罹患年数が長くなるに従い、A 群、C 群のいずれの群においても、Stage 病期が進行していることが示唆される。各罹患年数毎での A 群と C 群の比較では、A 群に比べ C 群で病期の進んだ患者の割合が多くなっていた。Class 分類の検討で A-2 群では罹患年数が長くなっても Class1 + Class2 の患者の割合の変動は少ないが、C 群では罹患年数が長くなるに従い、Class1+Class2 の患者の割合が減少していた。mHAQ を罹患年数ごとに A 群と C 群を比較すると、いずれの年数において

も、A 群に比べ C 群で mHAQ が高かった。さらに各群で罹患年数の経過をみると両群とも、罹患 0 年より罹患 3 年までは、mHAQ の改善が見られたが、罹患 4 年目以降には両群とも悪化の傾向が見られた。悪化は C 群でより顕著であり、年数を経る毎に A 群と C 群の差が拡大していた。

D. 考察および E. 結論

従来の報告と同様に EORA では男性患者の割合が多かった。Stage 分類でみると発症早期から、病期が進んでいる結果であり、EORA では骨破壊の進行が速い可能性示唆された。罹病 0 年から 9 年までの 10 年間の罹病年数ごとの検討でも、EORA において Stage の進行が YORA に比し速い可能性が示唆された。EORA では mHAQ 悪化が見られるが、罹病年数を経る毎にみられる悪化が YORA より顕著であり、EORA では加齢以外の要因の影響もあると考えられた。治療において Steroid 使用頻度、MTX の使用頻度とその量、BIO 使用頻度などが影響している可能性も示唆された。今回の検討では、リウマチ因子や抗 CCP 抗体についての検討は行われていないが、これらの要因の関与についても今後の検討が望まれる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

- 10) 男性 RA 患者は増加しているのか？－
NinJa2011 データベースによる検討－ 吉澤 滋、吉弘恭子、西野仁樹、當間重人。
第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.9-10.那覇

H. 知的財産権の出題・登録 なし

EORAとYORAの比較

	A-2群 65歳未満発症の65 歳未満者で、罹病 期間2年以内	B-2群 65歳未満発症の65 歳以上者で、罹病 期間2年以内	C-2群 65歳以上発症 者で、罹病期間 2年以内
n (人)	933	47	603
年齢 (歳)	50.3	65.4	74.3
平均罹病期間 (年)	1.20	1.62	1.11
男/女 比	0.27	0.34	0.46 *
治療			
Steroid 使用頻度 (%)	33.2	36.2	42.4 *
Steroid 使用量 (mg/day)	4.84	4.09	5.07
MTX使用頻度 (%)	67.5	57.4	50.9 *
MTX使用量 (mg/week)	8.53	7.48	7.52 *
DMARDsの使用頻度 (%)	90.1	97.9 †	86.9 **
BIO使用頻度 (%)	17.3	19.1	12.0 *
活動性評価			
DAS28 平均値	3.01	3.27	3.37 *
% of Low + Remission	60.1	56.4	50.8
SDAI 平均値	8.40	7.64	9.28
% of Low + Remission	72.1	77.3	69.4
CDAI 平均値	7.82	6.62	8.45
% of Low + Remission	71.3	79.5	68.5
mHAQ 平均値	0.229	0.280	0.379 *
入院の有無 (%)	9.1	14.9	15.4 **
手術の有無 (%)	1.8	6.4 *	4.0 **

*: p<0.01 A-2群 vs C-2群、 **: p<0.05 A-2群 vs C-2群
† : p<0.05 B-2群 vs C-2群、 * : p<0.05 A-2群 vs B-2群

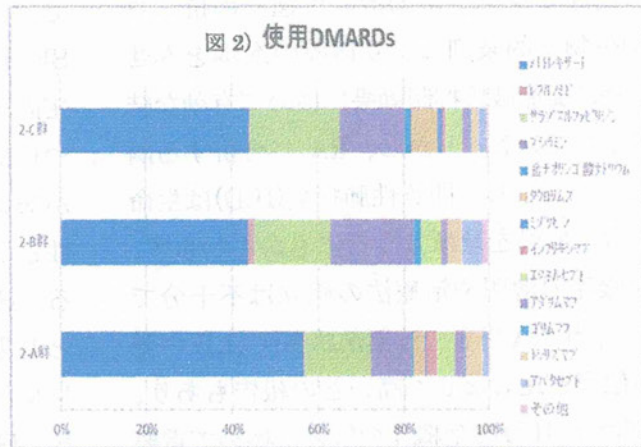
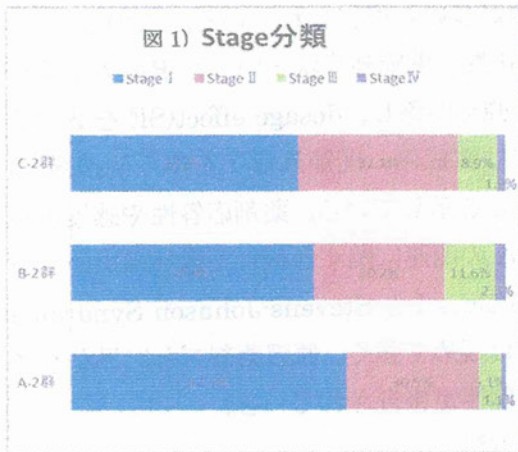
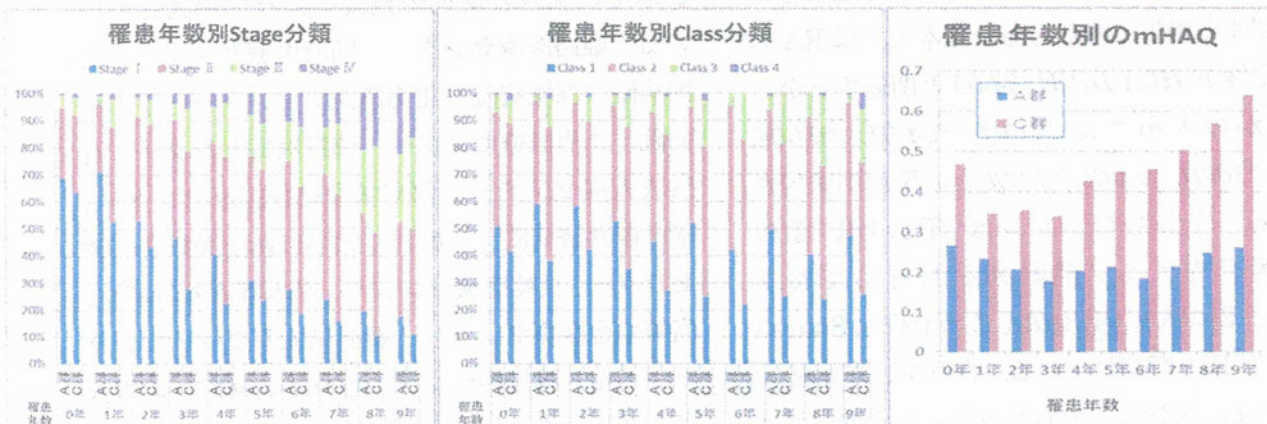


図3) 罹患年数別にみた Stage 分類、Class 分類、及び mHAQ の A 群と C 群との比較



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

研究協力者 古川 宏 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
研究分担者 當間重人 国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部長

研究要旨：関節リウマチ(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 治療ではメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤の普及により、薬剤誘発性 ILD が生命予後を左右する重篤な有害事象として問題となっている。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する。ILD の合併と薬剤誘発性 ILD の既往が明らかな RA 症例について、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。

A. 研究目的

近年の関節リウマチ(RA)治療は種々の抗リウマチ薬や生物学的製剤により格段の進歩をみせており、特に関節破壊抑制効果に極めて有効な結果が報告されている。しかし、RA に合併する関節外病変の一つとして間質性肺病変(ILD)は生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。又、本邦 RA 患者では薬剤誘発性 ILD の発症頻度が他国と比し著しく高いとの報告もあり、RA に関連する ILD 発症機序の解析は極めて重要な研究課題である。RA の発症に関わる遺伝因子は報告されているが、ヒト白血球抗原(HLA)との関連に関する報告は多数ある。日本人では RA の疾患感受性が *HLA-DRB1*04:05* と関連するが、そのほかの人種では **01:01*, **04:01*, **04:04*, **04:10*, **10:01*, **14:02*, **14:06* との関連が報告されている。これらのアレルは HLA-DR 鎖の 70-74 番目のアミノ酸配列を共有しており (QKRAA, RRRAA, QRRAA)、この配列は Shared Epitope (SE) と呼ばれている。血管炎、肺病変、フェルティ症候群など関節外病変を伴う RA だけ

でなく、重症 RA 症例でも、両方のアレルに SE を持つ例が多いと報告されている。このことは、SE が骨破壊、関節外症状といった RA の予後決定因子と強く関係し、dosage effect(SE を 2 つ持つ症例には重症例、関節外症状を伴う例が多い)があることを示している。薬剤応答性や感染応答性と HLA の関連に関する報告が近年相次いでいる。HLA class I と Stevens-Johnson Syndrome との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。

B. 研究方法

【対象】この研究は国立病院機構相模原病院および以下の施設の倫理委員会によって承認されている。姫路医療センター、別府医療センター、盛岡病院、都城病院、北海道医療センター、下志津病院、九州医療センター、嬉野医療センター、倉敷成人病センター、都立多摩総合医療センター、横浜南共済病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、長崎医療センター、熊本整形外科病院、高崎総合医療センター、新潟県立リウマチセンター、がん・感染症センター都立駒込病院、北里大学、帝京大学、松多内科医院、千葉県済生会習志

野病院、勤医協中央病院、北見赤十字病院、天理よろづ相談所病院、熊本再春荘病院、久留米大学、名古屋医療センター、下北沢病院、京都第一赤十字病院、東京大学。本研究は、上記施設通院または入院中の、アメリカリウマチ学会分類基準を満たす RA 患者であり、かつ本研究への文書による同意が得られている患者を対象とした。RA767 例から末梢静脈血約 7mL を採取し、DNA を抽出した。全例日本在住の日本人であった。ILD 合併の有無については、画像所見から評価基準 (Sagamihara Criteria) に基づいて評価を行った。アンケートによる喫煙歴・薬剤性肺炎歴・粉塵曝露歴などの臨床情報収集を行った。MTX 誘発性 ILD (MI-ILD) 症例では、MTX の単独投与または生物製剤と併用されていた期間に、空咳・息切れの臨床症状、ベルクロラ音の臨床所見、びまん性間質性肺病変の画像所見を伴っていたが、明らかな感染症と心不全は除外されている。

【遺伝子タイピング】*HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1* の各遺伝子座について HLA タイピングを行った。ゲノム DNA から WAKFlow HLA タイピング試薬 (湧永製薬、広島) と Bio-Plex 200 system (Bio-Rad, Hercules, CA) を用いて HLA タイピングを行った。RA480 例のゲノム DNA 検体はアジア人向け Axiom アレイ (Affymetrix, Santa Clara, CA) を用いて全ゲノム 70 万塩基多型 (SNP) がタイピングされた。

【統計解析】CT 所見に基づく ILD 評価基準 (Sagamihara Criteria) に従って分類された ILD 合併 RA 例 [ILD(+)RA] と ILD 非合併 RA 例 [ILD(-)RA] のタイピング結果より比較して関連解析を行った。MTX 誘発性 ILD 発症 RA 例 [MI-ILD(+)] と非発症 RA 例 [MI-ILD(-)] のタイピング結果より、[MI-ILD(+) 対 MI-ILD(-)] で比較して関連解析を行った。HLA は 2x2 分割表を用いた Fisher の正確確率検定で、SNP はカイ 2 乗検定で解析した。HLA アレルの多重比較は Bonferroni 法で補正した。SNP に関してはゲノムワイド関連解析 (GWAS) の有意水準 P 値 ($P=5.0 \times 10^{-7}$) を基準とした。

C. 研究結果

【ILD(+)RA と ILD(-)RA の HLA 関連解析】ILD(+)RA では高齢であり、男性が多く、罹病期間が長く、リウマトイド因子陽性例が多い。ILD(+)RA では *DRB1*16* (補正後 P 値 [P_c]=0.0372, OR 15.21, 95%信頼区間[95%CI] 1.82-127.01), *DQB1*06* (P_c =0.0333, OR 1.57, 95%CI 1.14-2.17)が多く、*DRB1*04* (P_c =0.0054, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.78), *DQB1*04* (P_c =0.0036, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.79)が少なかった。ILD(+)RA では DR2 血清型グループ (*DRB1*15, *16*, P =0.0020, OR 1.75, 95%CI 1.22-2.51)が多く、SE (P =0.0055, OR 0.66, 95%CI 0.49-0.88)が少なかった。

【MI-ILD(+)と MI-ILD(-)の HLA 関連解析】MI-ILD(+)55 例と MI-ILD(-)709 例で関連解析を行った。MI-ILD(+)群の平均年齢と標準偏差 (SD) は 69.3 ± 8.5 歳で、そのうち 15 例が男性、平均 MTX 投与量と SD は 6.7 ± 2.6 mg/週で、平均投与期間と SD が 3.0 ± 4.4 年であった。MI-ILD(-)群の平均年齢と SD は 63.6 ± 11.5 歳で 146 例が男性であった。*HLA-A*31:01* との有意な関連が認められた ($P=8.06 \times 10^{-5}$, $P_c=1.93 \times 10^{-3}$, OR 2.97, 95%CI 1.80-4.88)。また、A19 (*A*29*33, *74*) 血清型グループとの関連も認めた ($P=6.47 \times 10^{-5}$, OR 2.59, 95%CI 1.67-4.01)。

【GWAS】ILD(+)RA と ILD(-)RA の GWAS と MI-ILD(+)と MI-ILD(-)の GWAS でそれぞれの最小の $P=4.85 \times 10^{-6}$, 1.76×10^{-7} であり、GWAS の有意水準に近く、各 SNP は異なる遺伝子に位置していた。今後はこの結果から候補 SNP を選定し、high-density association mapping を行い、validation とする。

D. 考察

関節外病変を伴う RA では両方のアレルに SE を持つ例が多いと報告されているが、ILD に焦点を置いた研究は少なく、ILD(+)RA で SE が減少していることを初めて報告した。このことは ILD(+)RA での SE の役割は ILD(-)RA での SE の役割とは異なっている可能性を示唆している。

*DRB1*15:02*とILD(+)RAの関連は報告されている。一方、*DR2(DRB1*15, *16)*とILD(+)RAとの関連はこの研究で確認されている。*DRB1*15:01*と**16:02*では共通のペプチドが提示されることが知られており(DENPVVHFFKNIVTPRTPP)、このことは*DR2*がILD(+)RAの感受性遺伝子であることの説明になる。

HLA class IとStevens-Johnson Syndromeとの関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。*HLA-A*31:01*と*B*15:02*がcarbamazepineと、*B*58:01*がallopurinolと、*B*57:01*がabacavirと関連している。この研究成果は*HLA-A*31:01*が多剤感受性マーカーである可能性を示唆しているだけでなく、薬剤誘導性ILDとStevens-Johnson Syndromeとは共通の病因・病態がある可能性を提起している。*HLA-A*31:01*は優性モデルでも有意な関連を示すが($P=2.35 \times 10^{-4}$, $P_c=5.65 \times 10^{-3}$, OR 3.18, 95%CI 1.77-5.72)、このマーカーの特異性は84.8%で、感度は36.4%であった。これは臨床マーカーとしてはやや不十分なものであるかもしれないが、MI-ILDの予後が悪く、生命予後に関わる重篤な有害事象であることを考えると、その予防はきわめて重要である。今後のGWASの結果から得られる更なるマーカーと組み合わせにより精度の高い予防マーカーを作成すれば、臨床応用にも耐える可能性がある。*A*31:01*のアレル頻度は日本人で高いことが知られている。一方、*A*31:01*は日本人RAに最も多い*DRB1*04:05*と連鎖不平衡にあることが、日本人RAにはMI-ILDが多い理由を説明しうる。

E. 結論

ILDの合併と薬剤誘発性ILDの既往が明らかなRA症例について、関連解析を行ったところ、*HLA-DRB1*04*, 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。

F. 研究発表

【論文発表】

- 1) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-A*31:01* and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: A multi-drug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2012 in press
- 2) Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S. Identification of a novel HLA allele, *HLA-DQB1*06:51*, in a Japanese Rheumatoid Arthritis Patient. *Tissue Antigens*. 2012 Oct;80(4):386-7.
- 3) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A protective role for shared epitope. *PLoS One*. 2012;7(5):e33133.

【学会発表】

- 1) RAに伴う間質性肺病変とHLAとの関連(第57回日本人類遺伝学会大会2012年10月24日)
- 2) 関節リウマチに伴う間質性肺病変とHLA(第40回日本臨床免疫学会総会2012年9月27日)
- 3) RAに伴う間質性肺病変とHLAとの関連(第21回日本組織適合性学会大会2012年9月15日)
- 4) RAに伴う間質性肺病変とHLAとの関連(第56回日本リウマチ学会2012年4月27日)

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許出願 | 2件 |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

