

201322002A

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 25 年度 総括研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 26 (2014) 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・・・ 20
- 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・・・ 23
- 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・・・ 27
- 4) *NinJa* を用いた早期リウマチ患者の身体機能予後と関連因子の検討
国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 医師 平田明恵・・・ 30
- 5) *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（第2報）、ならびに推定糸球体濾過量（e-GFR）とMTX投与量に関する横断研究
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・・・ 33
- 6) *NinJa* にみるRA患者における腎機能障害とDMARDsの使用について-2012年度-罹患年数別関節リウマチ治療の現状
国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎・・・ 38
- 7) 関節リウマチ患者における生物学的製剤(Bio)使用の現状(とくに中断理由)についての検討:Bio中断理由と喫煙との関連～*NinJa* 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・・・ 40
- 8) *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-2012年度-
国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎・・・ 43
- 9) 足趾手術を受ける関節リウマチ患者の特徴について～大規模データベース*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・・・ 47

- 10) *Ninja* を用いた下肢人工関節全置換術(TKA・THA)患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討
 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教 大橋 暁 49
- 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
 国立病院機構相模原病院 整形外科 医長 増田公男 53
- 12) *Ninja* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について-
 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師 津野宏隆 56
- 13) 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から-
 国立病院機構刀根山病院 整形外科 医師 高樋 康一郎 59
- 14) 身体機能障害に重大な影響を与える大関節評価において SDAI は DAS28 に劣る - *Ninja* データベースを用いた検討 -
 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 62
- 15) 関節リウマチ患者の病態に対するリウマトイド因子と抗 CCP 抗体の影響について-*Ninja*2012 データベースでの検討-
 国立病院機構福岡病院 リウマチ科 医長 吉澤 滋 65
- 16) 関節リウマチ患者における喫煙の影響に関する横断的検討- *Ninja*2012 より-
 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 松井利浩 69
- 17) 関節リウマチ患者における不安・抑うつ状態について~*Ninja*2012 の解析~
 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 72
- 18) *Ninja* 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 75
- 19) *Ninja* データからみた関節リウマチ患者の結核罹病率の 10 年間の推移と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 77
- 20) 関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) およびビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw:BRONJ) の疫学的検討-*Ninja*2011 より-
 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師 川上美里 81

21) <i>Ninja</i> を用いた B 型肝炎キャリア関節リウマチの臨床的特徴の検討	
つがる西北五広域連合 つがる総合病院 浦田幸朋 リウマチ科 科長	84
22) <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 リウマチ科 医長 橋本 篤	87
23) <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 10 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	90
24) 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 . . .	94
25) <i>Ninja</i> にみる費用対効果分析 2012	
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	96
26) 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の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 . . .	100

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 2012 年度（3 年計画の 3 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、2013 年度は 2012 年度分として 11940 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・患者疼痛 VAS・患者総合 VAS・mHAQ の継続的改善が確認された。しかしながら、この結果は必ずしも同一コホートを観測して得られたものではない。そこで、治療の進歩を観測する目的で、集計年度別に罹患期間が 2 年未満の患者群に注目し各寛解率を算出してみた。結果は現在に近いほど寛解率が高くなっており、治療薬や治療戦略が奏効していると考えられた。
- 3) NSAID やステロイド薬は、経年的に投与頻度が減少し続けている。しかしながら、ステロイド薬の投与を受けている患者における平均投与量は、ここ数年プレドニゾロン換算で約 4.3 mg/日と横ばいの状態である。近年、EULAR から提示されている治療戦略によると発症早期においてはステロイド薬の併用が推奨されていることと関連あるかも知れない。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2012 年度、25.1%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8mg/週から16mg/週と改訂された結果、2012年度においてはRA患者の約32%に8mg/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) 発症早期関節リウマチにおいて5年後 mHAQ は最近の年度でより改善しており、この改善の大部分は baseline から1年後にまでに認められた。本研究では発症早期の生物学的製剤導入は5年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。近年の RA 治療における適切な症例に対する早期からの生物製剤を用いた治療が、機能予後を改善していると考えられた。
- 5) *Ninja* を利用して増量承認後2年経過した MTX の重篤有害事象の年間発生頻度を用量別に検討した結果、高用量の 8mg 超群では重篤な有害事象の年間発生頻度は *Ninja* 全体あるいは MTX 単独療法の他の群に比して有意に低かった ($p < 0.05$)。2011 年度報告同様、各担当医は高容量 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おり、安全性は担保されていると思われた。
- 6) RA 患者における腎障害と薬剤使用について検討した結果、腎機能の低下は年齢・罹病期間・RA-stage の進行とともに進行していた。RA 患者の 28% に eGFR 60%以下の機能低下がみられた。なかでも CKD-S4 や CKD-S5 の重度の腎機能低下は 0.8%、0.2%と RA 患者の 1%にみられた。これらの患者ではサラゾスルファピリジン (SASP) や生物学的製剤 (Bio) が使用されていた。重度の腎機能低下の患者に対しても、Bio などを中心とした積極的な治療が期待される。
- 7) *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、喫煙状況との関連を検討した。2007~12 年度の *Ninja* に登録された症例のうち Bio (1 剤以上) による治療を受けた症例における中断症例について喫煙状況(喫煙中、禁煙、喫煙歴なし)を検討した。Bio 治療歴を有する 3,187 症例の中 584 症例 (18.4%) に中断歴があった。Bio 中断理由については、「効果不十分」、「有害事象」、「寛解」、喫煙については、「喫煙歴無」、「禁煙」、「喫煙中」の 3つのカテゴリーに分類し、その関連について統計学的に解析した。その結果、「効果不十分」による Bio 中断は、喫煙習慣と有意な関連を認めた。Bio のターゲット別の解析では、喫煙の影響は、TNF 阻害剤で顕著であった。Bio (とくに、TNF 阻害剤) 治療患者においては、禁煙を勧めることが有益であることが示唆された。
- 8) *Ninja* の 2012 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。2012 年度に登録された患者数は 11940 人で、RA 手術は 376 人に 451 件 3.78%(手術件数/総患者数) 行われていた。初 TJA が 1.88%、滑膜切除が 0.19%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.75%、関節固定が 0.36%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.78%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。
- 9) *Ninja*2003~2012 年度のデータを利用し、足趾手術患者群 218 例の手術時背景因子を T 手指手術患者、TKR 患者、手指手術群 201 例と比較検討した。足趾手術群は、罹病期間が長く身体機能、疾患活動性が悪かった。現時点では足趾手術は、経過が長く全身の機能障害が進行してから行われる傾向にあった。
- 10) *Ninja*2003~2012 年度のデータを利用し、TKA 術後 5 年後にフォローが行われている RA 症例 181 例において、術後身体機能に影響をおよぼす術前因子、身体機能、疾患活動性の術後推移を検討した。TKA では mHAQ 改善群で年齢が若く、術前 mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった ($p < 0.05$)。THA では術前 PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS が有意に高かった ($p < 0.05$) 身体的機能障害の改善効果が 5 年間持続するためには疾患活動性を十分にコントロールすることが影響すると考えられた。
- 11) *Ninja* 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。*Ninja*2012 に登録された RA 患者で手術治療を受けた 713 人のうち、人工関節置換術を除く RA

関連手術を施行された 151 件（上肢 74 件、下肢 77 件）、および脊椎手術 39 件、骨粗鬆症性骨折手術 44 件を抽出、これら患者の 2012 および 2011 年度データから患者基本情報を解析し、また疾患活動性指標（DAS28）、機能評価指標（mHAQ）について比較検討を行った。RA 罹患年数および DAS28 については差を認めなかった一方、年齢は骨粗鬆症性骨折手術患者で、mHAQ は骨粗鬆症性骨折手術患者、脊椎手術患者で有意に高値であった。DAS28 は術後いずれの患者群でも改善傾向であった一方、mHAQ は上肢および下肢手術患者では術後改善傾向であったが、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折患者では悪化傾向を認めた。この結果は上肢および下肢 RA 関連手術が RA 患者の機能評価指標に一定の改善をもたらす可能性があることを示す一方、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折手術を施行された患者群では、疾患活動性が改善しても機能障害は悪化する傾向であることを示しており、機能改善が期待できるタイミングでの手術治療介入ならびに骨粗鬆症に対する治療介入の重要性を示唆していると考えられる。

- 12) *Ninja* の 2011 年度及び 2012 年度のデータを利用し、ある時点での低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について検討した。対象は *Ninja*2011 に登録された RA 患者 10368 例中、罹患年数 3 年以内で BMI および疾患活動性指標(CDAI)を算出し得た 1509 例。これをベースラインの疾患活動性を揃えるため、①疾患活動性有する(CDAI > 2.8):980 名と②寛解(CDAI ≤ 2.8):529 名に分けた。①、②をそれぞれ BMI < 18.5(低 BMI) 群と BMI ≥ 18.5 (BMI 正常以上) 群の 2 群に分け、低 BMI 群と BMI ≥ 正常以上群で 1 年後(*Ninja*2012) の CDAI に差があるか解析した。結果、疾患活動性を有する RA 患者においては、低 BMI であることが 1 年後の疾患活動性に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- 13) *Ninja* 2012 データを用いて身体機能障害評価の代表的指数である HAQ-DI の解析を試みた。RA 疾患活動性や罹病期間により HAQ-DI 総合点も構成 20 動作それぞれも変化するが、特に罹病 11 年以上となると著明に悪化した。項目別では入浴、身支度、歩行の動作が罹病期間に影響を受けやすくこれらの大関節動作は Damage-related HAQ との関連性が示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病 2 年未満の症例では疾患活動性に影響を受けやすい動作として食事動作、トイレ動作の上肢小関節および大関節機能関連動作が明らかとなり Activity HAQ との関連性が示唆された。本研究により、長期に身体活動性を維持するためには特に大関節機能を維持することが重要であることが明らかとなった。
- 14) *Ninja*2012 から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外し、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。大関節領域に関節炎があつて小関節領域に関節炎がない A 群と、大関節領域に関節炎がなく小関節領域に関節炎がある B 群の 2 群間で HAQ-DI、DAS28、SDAI を比較した。その結果、全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ-DI、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I~III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV でのみ A 群の方が B 群よりも高値であった。SDAI による評価は身体機能障害に重大な影響を及ぼす大関節罹患を見過ごす可能性が示唆された。
- 15) RA 患者においてリウマトイド因子 (RF) や抗 CCP 抗体 (ACPA) は診断や予後を考える上で重要である。*Ninja* 2012 に登録された RA 患者 11940 名のうち、RF および ACPA の両者が登録された 3972 名を対象とし、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の 4 群に分けて各群の臨床的特徴の違いを検討した。結果、ACPA 陽性が病勢に影響を及ぼしていることが示唆された。
- 16) RA と喫煙との関連が注目されており、喫煙による血清反応陽性 RA(RF and/or ACPA)発症リスクの増加、RA 発症若年化、よりアグレッシブな病勢および関節破壊の進行、MTX や TNF 阻害薬などに対する治療抵抗性の増加などの報告があるが、本邦における報告は少ない。*Ninja*2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における喫煙の影響を横断的に検討したところ、現喫煙者は非喫煙者に比し RA 発症年齢が有意に若かった。現喫煙者では女性で疾患活動性が高い、男性で RF、ACPA の陽性率および高値例が多い、男女とも MTX 使用率が多い、など、既報通りの結果

が確認されたが、男女間、各群間での背景が異なりその解釈は容易でないと考えられた。横断的な検討であり限界があるが、今後、層別解析や多変量解析などにより RA への喫煙の影響について検討を進めていく。

- 17) *NinJa*2012 を利用して RA 患者の不安・抑うつ状態の頻度、およびそれらに關与する因子について大規模調査を行い検討した。不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) の評価には the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) を用いた。抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い關連を認め、患者総合評価、圧痛關節痛数が關連した。不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、女性、患者疼痛評価、圧痛關節痛数が關連した。RA 患者における抑うつ・不安状態の頻度が明らかとなり、いずれも機能障害や疼痛が強く關与していた。不安は抑うつと独立した要因が關与する可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。
- 18) *NinJa* では、入院理由の変化を觀測する目的で、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發生を觀測するためである。2005~2012 年度の入院頻度は減少している。しかしながら入院理由をみると一定の傾向があり、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・骨粗鬆症關連・悪性疾患關連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。2011 年度までの傾向をみると、感染症入院比率の増加が觀測されていたが、2012 年度の觀測結果で減少に転じていた。感染症合併発症に対する予防的あるいは早期対応策が、実臨床の現場で実効を挙げていると思われる。
- 19) わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の RA 患者における結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響を前向きに検討した。*NinJa* を利用して患者情報を収集し、結核標準化罹病率(SIR)を前向きに 2 年毎 10 年間の推移を検討した。2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中 51 例に結核が發症し、RA 患者の結核標準化罹病率(SIR)は男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95%CI:2.53-4.44) であり、2 年毎の推移をみると、2007-08 年度の 4.76 をピークに低下傾向にあった。結核を發症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)中、生物学的製剤投与中は 5 例(9.8%)。生物学的製剤投与患者の結核の SIR は 2.64(0.33-4.95)であり、非投与患者の結核の SIR 3.69(2.63-4.74)に比べ、むしろ低率であった。
- 20) RA 患者では骨粗鬆症の合併が多く、ビスホスホネート (BP) 製剤は RA 患者の多くに処方されている。BP には低頻度ながら顎骨壊死 (BRONJ : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) の副作用が知られている。RA 患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用、手指關節可動域制限のため歯磨きが拙劣となることから BRONJ の發生頻度が一般人口より高いと予想される。そこで、*NinJa*2011 を利用し、顎骨壊死 (ONJ : osteonecrosis of the jaws) BRONJ の發生頻度や發症リスクを検証した。参加 5 施設に通院中の RA 患者を対象とした。結果、RA 患者においては ONJ、BRONJ の發症頻度が高いことが示唆された。RA 患者における BRONJ/ONJ の予防策を講じる必要がある。
- 21) B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア RA 患者の臨床像を明らかにするために *NinJa* を用いて HBV キャリア RA 145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA 145 名との臨床像を比較した。HBV キャリア RA は未感染 RA よりも、疼痛關節数)、医師全般評価、mHAQ、HADS(D)、DAS28ESR、SDAI、CDAI が高かった。HBV キャリア RA 患者は、HBV 未感染 RA より臨床症状が重いことが判明した。
- 22) *NinJa* より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は 2003~2012 年度の 10 年間に *NinJa* に登録された 66953 人年で、この中で新規に發生した悪性疾患とその患者背景を抽出し、標準化罹患比(SIR)を計算した。559 件の新規悪性疾患 (重複癌を含む) をみとめ、悪性疾患を發症した RA 患者はその他に比べ悪性疾患發生時年齢および RA 發症年齢が有意に高かった。悪性疾患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。SIR は悪性

疾患全体では 0.89 (95%信頼区間 0.82-0.97) と一般人口より若干低い罹患率であり、悪性リンパ腫は 3.43 と有意に高かった。悪性疾患全体および悪性リンパ腫の毎年の SIR の 10 年間の推移をみると、それぞれ 1 および 4 でほぼ一定であった。悪性リンパ腫の発症に関連する因子は前年度のメトトレキサートもしくは免疫抑制薬の使用、高齢であった。

- 23) *NinJa*2012 に登録された RA 患者 11940 例のうち、転帰を死亡と報告された 100 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 73.5 歳、罹病期間は 15.1 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、感染症は 30 例、全体の 30%を占め、そのうち肺炎が 18 例であった。呼吸器疾患 21 例 (全体の 21%) で、ほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めていた。
- 24) 2011 年度までの結果では、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た。2012 年度においては、RA の疾患活動性のさらなる改善とともに感染症入院比率が初めて減少へと転じていた。しかしながら、この現象は 2011-2012 年度の 1 年度間にのみに認められていたものである。今後の継続的観測が必要である。
- 25) 当研究開始以降 DMARDs 費用は直線的に増加していたが、2012 年度にはついに横ばいとなった。一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は 2 年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も 2012 年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。
- 26) 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。また、薬剤誘発性 ILD や薬剤誘発性蛋白尿も問題となっている。RA に合併した ILD と RA 患者における薬剤誘発性 ILD 発症とブシラミン誘発性蛋白尿発症に遺伝因子が関連するかどうか解析した。結果、*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。ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1*08:02* と *DQB1*04:02* とに関連した。

【研究分担者】

杉井章二

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

古川 宏

(独) 相模原病院臨床研究センター 遺伝子診断・治療研究室長

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
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
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
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
倉敷成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2014年3月現在40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(新規登録時のみ) :

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。
 - 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)。
 - 12.2012 年度より HAQ-DI、MDHAQ、EQ-5D、HADS、RF、ACPA も収集項目とした。
- #### III. 追加収集されたデータ :
- 1.喫煙歴：現在喫煙の習慣がある・過去に喫煙の

習慣があった・ほとんど吸わない/吸わない・不明、から選択。

2.RA 患者における顎骨壊死の現状を観測する
目的で、2012 年度 5 施設において登録された
患者における顎骨壊死の有無等を後ろ向きに
調査した。

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
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(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 2821 人、2003 年度 4170 人、2004
年度 4020 人、2005 年度 4644 人、2006 年度
5099 人、2007 年度 5678 人、2008 年度 6489
人、2009 年度 7199 人、2010 年度 7332 人、
2011 年度 10367、そして 2012 年度は 11940
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。目標を 6000 症例から 10000、12000 症
例と修正してきたが、参加を希望する施設数が
増加していることから、今後の目標登録患者数
を 15000 人(本邦関節リウマチ患者の 2%程
度)に再設定した。本データベースの信頼度が
年々ますます高まっている。2012 年度のデー
タ収集には 40 施設が参加した。

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—
(当間重人):疾患活動性を示す CRP、DAS28・
ESR、SDAI、さらに身体機能を示す mHAQ
は経年的に改善していた。他の分担研究で明ら
かになっていることであるが、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。しかしなが
ら、この結果は必ずしも同一コホートを観測し
て得られたものではない。そこで、治療の進歩
を観測する目的で、集計年度別に罹患期間が 2
年未満の患者群に注目し各寛解率を算出してみ
た。結果は現在に近いほど寛解率が高くなって
おり、治療薬や治療戦略が奏効していると考え
られた。ただし、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
患者も少なくないことも認識しておく必要があ
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(当間重人):NSAID やステロイド
薬は、経年的に投与頻度が減少し続けている。し
かしながら、ステロイド薬の投与を受けている
患者における平均投与量は、ここ数年プレドニ
ゾロン換算で約 4.3 mg/日と横ばいの状態である。
近年、EULAR から提示されている治療戦略に
よると発症早期においてはステロイド薬の併用
が推奨されていることと関連あるかも知れない。
一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、
2012 年度においては 91.8%の RA 患者に投与
されていた。薬剤ベースでみた 2012 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、タクロリムス、エタネルセプト、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、ミゾリビン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ゴリムマブ、レフルノミド、アクタリット、D-ペニシラミン、シクロスポリン、オーラノフィン、トファシチニブ、セルトリズマブ・ペゴル、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、2012年度、25.1%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8mg/週から16mg/週と改訂された結果、2012年度においてはRA患者の約32%に8mg/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) *Ninja* を用いた早期リウマチ患者の身体機能予後と関連因子の検討(平田明恵):*Ninja* のデータを利用し、近年の関節リウマチ治療戦略の変革が身体機能の経時変化に及ぼした影響を検討した。【方法】*Ninja* データベースより、2004年度と2007年の各年度において発症2年以内、mHAQ>0で、5年後のmHAQが追跡可能であった354名(2004年度156名、2007年度198名)を解析対象とし、mHAQの5年後変化量(Δ mHAQ)を年度間で比較した。またBaseline年度間で差のある背景因子および Δ mHAQと相関の強い因子を5年後mHAQの予後因子として抽出し、5年後mHAQを1点以上悪化させる因子を多重ロジスティック回帰分析にて抽出した。【結果】BaselineのmHAQに年度間で差はないが、 Δ mHAQは2007年度群で有意に低かった($P=0.04$)。Baseline因子ではMTX用量が2007年度で多い傾向にあり、発症早期(2年以内)の生物学的製剤使用率が2007年度で有意

に高かった。 Δ mHAQとBaseline因子の関連性は、StageIII以上と有意な正の相関、mHAQおよび発症早期の生物学的製剤使用と有意な負の相関が見られた。多変量解析では、発症早期生物学的製剤使用が Δ mHAQ悪化抑制の独立した因子であった(調整オッズ比0.27、95%CI0.08-0.91)。またStageIII以上は Δ mHAQを悪化させる傾向にあった(調整オッズ比1.94、95%CI0.99-3.80)。各年度群の5年間のmHAQの推移では、baselineから1年後にmHAQの大きな減少が見られ、特に2007年度群で顕著であった。また生物製剤の導入時期は発症1年以内の割合が2007年度群で特に高かった。【考察および結語】発症早期関節リウマチにおいて5年後mHAQは最近の年度でより改善しており、この改善の大部分はbaselineから1年後にまでに認められた。本研究では発症早期の生物学的製剤導入は5年後mHAQ悪化抑制の独立した因子であった。近年のRA治療における適切な症例に対する早期からの生物製剤を用いた治療が、機能予後を改善していると考えられた。

5) *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(第2報)、ならびに推定糸球体濾過量(e-GFR)とMTX投与量に関する横断研究(金子淳史):*Ninja* を利用して増量承認後2年経過したMTXの重篤有害事象の年間発生頻度を用量別に年次で検討することを目的とした。対象は*Ninja*2012登録11940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3795例、それらを以下の4群、1-5mg群605例(平均年齢67.8歳平均罹病期間14.2年)、6-7.5mg群993例(64.3歳、11.7年)、8mg群1016例(62.4歳、11.0年)、8mg超群1181例(58.0歳、9.4年)に分け、年間入院症例数、入院理由を調査した。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Odds ratio(OR)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症例数は 1-5mg 群 11 例 (全体の 1.8%)、6-7.5mg 群 22 例 (2.2%)、8mg 群 30 例 (3.0%)、8mg 群超群 21 例 (1.6%) であった。NinJa 全体の重篤な有害事象の発症頻度は 392 例 3.3%であり、各群との OR は 1-5mg 群 : 0.55、6-7.5mg 群 : 0.67、8mg 群 : 0.90、8mg 超群 : 0.56 であった。高用量の 8mg 超群では重篤な有害事象の年間発症頻度は NinJa 全体あるいは MTX 単独療法以外の群に比して有意に低かった ($p < 0.05$)。第 1 報同様、本邦では各担当医は高容量 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おり、安全性は担保されていると思われた。

6) NinJa にみる RA 患者における腎機能障害と DMARDs の使用について -2012 年度-罹患者数別関節リウマチ治療の現状(税所幸一郎): RA 治療が長期におよぶと腎機能低下を生じ、既存の DAMARDs では治療に難渋することがある。近年、生物学的製剤 (Bio) や新規の免疫抑制剤が開発され、腎機能障害のある患者でも投与可能になってきた。NinJa のデータを利用し、RA 患者における腎障害と薬剤使用について検討した。腎機能の低下は年齢、罹病期間、RA-stage の進行とともに進行していた。RA 患者の 28. % に eGFR 60%以下の機能低下がみられた。なかでも CKD-S4 や CKD-S5 の重度の腎機能低下は 0.8%、0.2%と RA 患者の 1 %にみられた。これらの患者ではサズルファピリジン (SASP) や生物学的製剤 (Bio) が使用されていた。重度の腎機能低下の患者に対しても、Bio などを中心とした積極的な治療が期待される。

7) 関節リウマチ患者における生物学的製剤 (Bio) 使用の現状(とくに中断理由)についての検討: Bio 中断理由と喫煙との関連~NinJa から~ (佐伯行彦): 最近、RA 増悪因子として喫煙が注目されている。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、喫煙状況との関連を検討することを目的とした。2007~12 年度の NinJa に登録された 11,940 症例のうち Bio (1 剤以上) による治療を受けた 3,187 症例 (26.7%) における中断症例について喫煙状況(喫煙中、禁煙、喫煙歴なし)を検討した。Bio 治療歴を有する 3,187 症例の中 584 症例 (18.4%) に中断歴があった。Bio 中断理由については、「効果不十分」、「有害事象」、「寛解」、喫煙については、「喫煙歴無」、「禁煙」、「喫煙中」の 3 つのカテゴリーに分類し、その関連について統計学的に解析した。その結果、「効果不十分」による Bio 中断は、喫煙習慣と有意な関連を認めた (非喫煙/喫煙 OR 0.678*, 95%CI 0.482~0.967, $p=0.032$; 禁煙/喫煙 OR 0.010*, 95%CI 0.357~0.869, $p=0.010$)。Bio のターゲット別の解析では、喫煙の影響は、TNF 阻害剤で顕著であった。Bio (とくに、TNF 阻害剤) 治療患者においては、禁煙を勧めることが有益であることが示唆された。

8) 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-2012 年度-(税所幸一郎): NinJa の 2012 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。2012 年度に登録された患者数は 11940 人で、RA 手術は 376 人に 451 件 3.78%(手術件数/総患者数) 行われていた。初 TJA が 1.88%、滑膜切除が 0.19%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.75%、関節固定が 0.36%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.78%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、2012 年度には患者の 91.35%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 62.01%に、総 I.S.群は 4.57%が 12.46%に、新規に開発された総 Bio 群は 0.52%が 23.13%に増え、総 JAK 群は 0.43%となっていた。その一方、総従来 DMARD 群は 53.93%が 33.12%へと減少していた。Bio、JAK 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。

9) 足趾手術を受ける関節リウマチ患者の特徴について～大規模データベース *Ninja* を用いた検討～(安井哲郎): *Ninja* 2003～2012 年度のデータを利用し、足趾手術患者群 218 例の手術時背景因子を T 手指手術患者、TKR 患者、手指手術群 201 例と比較検討した。足趾手術群は、罹病期間が長く身体機能、疾患活動性が悪かった。現時点では足趾手術は、経過が長く全身の機能障害が進行してから行われる傾向にあった。

10) *Ninja* を用いた下肢人工関節全置換術 (TKA・THA) 患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討(大橋 暁): *Ninja* 2003～2012 年度のデータを利用し、TKA 術後 5 年後にフォローが行われている RA 症例 181 例において、術後身体機能に影響をおよぼす術前因子、身体機能、疾患活動性の術後推移を検討した。TKA では mHAQ 改善群で年齢が若く、術前 mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった ($p < 0.05$)。THA では術前 PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS が有意に高かった ($p < 0.05$) 身体的機能障害の改善効果が 5 年間持続するためには疾患活動性を十分にコントロールすることが影響すると考えられた。

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* 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* 2012 に登録された RA 患者で手術治療を受けた 713 人のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施行された 151 件 (上肢 74 件、下肢 77 件)、および脊椎手術 39 件、骨粗鬆症性骨折手術 44 件を抽出し、これら患者の 2012 および 2011

年度データから患者基本情報を解析し、また疾患活動性指標 (DAS28)、機能評価指標 (mHAQ) について比較検討を行った。RA 罹患年数および DAS28 については差を認めなかった一方、年齢は骨粗鬆症性骨折手術患者で、mHAQ は骨粗鬆症性骨折手術患者、脊椎手術患者で有意に高値であった。DAS28 は術後いずれの患者群でも改善傾向であった一方、mHAQ は上肢および下肢手術患者では術後改善傾向であったが、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折患者では悪化傾向を認めた。この結果は上肢および下肢 RA 関連手術が RA 患者の機能評価指標に一定の改善をもたらす可能性があることを示す一方、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折手術を施行された患者群では、疾患活動性が改善しても機能障害は悪化する傾向であることを示しており、機能改善が期待できるタイミングでの手術治療介入ならびに骨粗鬆症に対する治療介入の重要性を示唆していると考えられる。

12) *Ninja* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について-(津野宏隆): *Ninja* の 2011 年度及び 2012 年度のデータを利用し、ある時点での低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について検討する。対象は *Ninja* 2011 に登録された RA 患者 10368 例中、罹患年数 3 年以内で BMI および疾患活動性指標 (CDAI) を算出し得た 1509 例。これをベースラインの疾患活動性を揃えるため、①疾患活動性有する (CDAI > 2.8): 980 名 と②寛解 (CDAI ≤ 2.8): 529 名に分けた。①、②をそれぞれ BMI < 18.5 (低 BMI) 群と BMI ≥ 18.5 (BMI 正常以上) 群の 2 群に分け、低 BMI 群と BMI \geq 正常以上群で 1 年後 (*Ninja* 2012) の CDAI に差があるか解析した。①疾患活動性を有する群では、ベースライン (*Ninja* 2011) においては低 BMI 群と BMI 正常以上群で差がなかったが、1 年後 (*Ninja* 2012) には CDAI が 9.89 vs. 7.53, $p < 0.01$ と有意に低 BMI 群の方が活動性が高いという結果であった。②ベースラインですら

寛解を達成している群では、両群の1年後のCDAIに有意な差は認めなかった。以上から、疾患活動性を有するRA患者においては、低BMIであることが1年後の疾患活動性に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

13) 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から-(高橋康一郎): RA診療の目標は疾患活動性のコントロールとともに、構造的変化の抑制、身体機能の正常化から導かれる長期的QOLの改善であると各ガイドライン、勧告に明記されている。今回NinJa 2012データを用いて身体機能障害評価の代表的指数であるHAQ-DIの解析を試みた。RA疾患活動性や罹病期間によりHAQ-DI総合点も構成20動作それぞれも変化するが、特に罹病11年以上となると著明に悪化した。項目別では入浴、身支度、歩行の動作が罹病期間に影響を受けやすくこれらの大関節動作はDamage-related HAQとの関連性が示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病2年未満の症例では疾患活動性に影響を受けやすい動作として食事動作、トイレ動作の上肢小関節および大関節機能関連動作が明らかとなりActivity HAQとの関連性が示唆された。本研究により、長期に身体活動性を維持するためには特に大関節機能を維持することが重要であることが明らかとなった。また疾患活動性や罹病期間により身体機能障害の内容が異なることが判明し、今後手術、リハビリテーションや介護などの介入をより適切に行えることが期待される。

14) 身体機能障害に重大な影響を与える大関節評価においてSDAIはDAS28に劣る - NinJa データベースを用いた検討 - (西山進): NinJa2012から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外し、HAQ-DIのデータが得られた5714例を使って検討した。大関節領域に関節炎があつて小関節領域に関節炎がないA群と、大関節領域に関節炎がなくて小関節領域に関節炎があるB群の2群間でHAQ-DI、DAS28、SDAIを比較した。その結果、全ての

stageにおいてA群はB群に比べてHAQ-DI、DAS28は有意に高値であった。一方SDAIはstage I~IIIでは両群間に有意差を認めず、stageの最終段階であるIVでのみA群の方がB群よりも高値であった。SDAIによる評価は身体機能障害に重大な影響を及ぼす大関節罹患を見逃す可能性が示唆された。

15) 関節リウマチ患者の病態に対するリウマトイド因子と抗CCP抗体の影響について- NinJa2012 データベースでの検討-(吉澤 滋): RA患者においてリウマトイド因子(RF)や抗CCP抗体(ACPA)は診断や予後を考える上で重要である。RFとACPAの陽性または陰性がRA患者の病態に及ぼす影響を、NinJaの多施設コホートで検証することは意義のあることである。NinJa 2012に登録されたRA患者11940名のうち、RFおよびACPAの両者が登録された3972名を対象とし、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の4群に分けて各群の臨床的特徴の違いを検討した。各群の発症年齢及び罹病期間は各々RF+/ACPA+群51.3歳で10.7年、RF+/ACPA-群52.0歳で9.9年、RF-/ACPA+群51.1歳で9.7年、RF-/ACPA-群57.0歳で6.6年であった。Steinbrockerの病期分類で比較するとStage I+IIの割合は、RF+/ACPA+群59.0%、RF+/ACPA-群72.5%、RF-/ACPA+群57.7%、RF-/ACPA-群80.3%であった。治療内容の検討では、ステロイド剤の使用頻度はRF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群各々、42.4%、31.7%、39.0%、35.1%であり、MTX使用頻度は各々66.1%、52.8%、69.1%、57.1%、生物学的製剤の使用頻度は各々26.2%、14.2%、29.7%、15.9%であった。一年間の入院経験有の割合は各々14.6%、10.6%、11.7%、9.2%であった。疾患活動性の比較ではDAS28-ESRの値は各々3.24、2.97、2.77、2.67であり、寛解+低疾患活動性の患者の割合では、53.2%、63.5%、58.7%、73.0%であった。RA

患者においては RF 陽性よりも ACPA 陽性が病勢により大きな影響を及ぼしていると考えられた。

16) 関節リウマチ患者における喫煙の影響に関する横断的検討- *NinJa*2012 より-(松井利浩):RA と喫煙との関連が注目されており、喫煙による血清反応陽性 RA(RF and/or ACPA)発症リスクの増加、RA 発症若年化、よりアグレッシブな病勢および関節破壊の進行、MTX や TNF 阻害薬などに対する治療抵抗性の増加などの報告があるが、本邦における報告は少ない。*NinJa*2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における喫煙の影響を横断的に検討したところ、現喫煙者は非喫煙者に比し RA 発症年齢が有意に若かった。現喫煙者では女性で疾患活動性が高い、男性で RF、ACPA の陽性率および高値例が多い、男女とも MTX 使用率が多い、など、既報通りの結果が確認されたが、男女間、各群間での背景が異なりその解釈は容易でないと考えられた。横断的な検討であり限界があるが、今後、層別解析や多変量解析などにより RA への喫煙の影響について検討を進めていきたい。

17) 関節リウマチ患者における不安・抑うつ状態について~*NinJa*2012 の解析~(片山雅夫):*NinJa*2012 を利用して RA 患者の不安・抑うつ状態の頻度、およびそれらに關与する因子について大規模調査を行い検討した。

不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) の評価には the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた。2012 年度 *NinJa* 登録患者は 40 施設 11,940 人であった。解析対象は HADS アンケートに参加した 13 施設のうち解析可能な 4,458 人とした。抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い関連を認め、患者総合評価、圧痛関節痛数が関連した。不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、女性、患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。RA 患者における抑うつ・不安状態の頻

度が明らかとなり、いずれも機能障害や疼痛が強く關与していた。不安は抑うつと独立した要因が關与する可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。

18) *NinJa* にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷(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。2005~2012 年度の入院頻度は減少している。しかしながら入院理由をみると一定の傾向があり、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。2011 年度までの傾向をみると、感染症入院比率の増加が観測されていたのである。RA 治療が進歩しているといわれる中、影の部分の増悪を示唆する結果であった。しかしながら 2012 年度の観測結果は好転していた。感染症入院比率が減少に転じていたのである。感染症合併発症に対する予防的あるいは早期対応策が、実臨床の現場で実効を挙げていると思われる。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、今後とも、その内容の推移を観測していく必要がある。

19) *NinJa* データからみた関節リウマチ患者の結核罹病率の 10 年間の推移と生物学的製剤の影響に関する検討(吉永康彦):わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の RA 患者における結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響を前向きに検討した。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*)を利用して患者情報を収集し、結核標準化罹病率(SIR)を前向きに 2 年毎 10 年間の

推移を検討し、さらに生物学的製剤投与患者 9,815 例と非投与患者 57,289 例の結核の SIR を比較検討した。2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中 51 例に結核が発症し、RA 患者の結核標準化罹病率(SIR)は男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95%CI:2.53-4.44) であり、2 年毎の推移をみると、2007-08 年度の 4.76 をピークに低下傾向にあった。結核を発症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)中、生物学的製剤投与中は 5 例(9.8%)。生物学的製剤投与患者の結核の SIR は 2.64(0.33-4.95)であり、非投与患者の結核の SIR 3.69(2.63-4.74)に比べ、むしろ低率であった。RA 患者の結核罹病率は低下傾向にあり、生物学的製剤投与による増加も認めなくなったことが前向き研究により判明した。

20) 関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) およびビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) の疫学的検討-*NinJa*2011より-(川上美里): RA 患者では骨粗鬆症の合併が多く、ビスホスホネート (BP) 製剤は RA 患者の多くに処方されている。BP には低頻度ながら顎骨壊死 (BRONJ : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) の副作用が知られている。RA 患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用、手指関節可動域制限のため歯磨きが拙劣となることから BRONJ の発生頻度が一般人口より高いと予想される。そこで、*NinJa*2011 を利用し、顎骨壊死 (ONJ : osteonecrosis of the jaws) BRONJ の発生頻度や発症リスクを検証した。参加医療機関は NHO 相模原病院 NHO 下志津病院 NHO 都城病院 NHO 名古屋医療センター NHO あわら病院の 5 施設に通院中の RA 患者を対象とした。当研究において、BRONJ は ONJ に含まれる。RA 患者 4262 人 (男 770 人 女 3492 人) 中 ONJ は 13 例に発症していた。全て女性であり、平均 RA 罹患年数は 16.0 年であった。RA 患者全体の ONJ 発症頻度は、観察期間を出生後、RA 発症後として、各々 4.75 件

/10 万人年、20.8 件/10 万人年と算出された。BP 内服歴のある患者 1063 人中 10 人が ONJ を発症した。平均年齢は 77.8 歳、平均 RA 罹患年数は 16.6 年、BRONJ 発症直近の BP 内服は、全てアレンドロネートであった。RA 患者における BRONJ の発症頻度は、観察期間を RA 発症後、BP 内服開始後でみると、各々 51.2 件/10 万人年、172 件/10 万人年と算出された。後者の結果は BP 内服患者における BRONJ 発症に関する諸外国からの既報の 70-200 倍の値であった。BP 内服のない RA 患者の ONJ 発症頻度については 3199 名中 3 名が発症し、観察期間を出生後あるいは RA 発症後として、各々 1.51 件/10 万人年、6.99 件/10 万人年と算出された。RA 患者においては ONJ、BRONJ の発症頻度が高いことが示唆された。RA 患者における BRONJ/ONJ の予防策を講じる必要がある。

21) *NinJa* を用いた B 型肝炎キャリア関節リウマチの臨床的特徴の検討(浦田幸朋): B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア RA 患者の臨床像を明らかにするために *NinJa* を用いて HBV キャリア RA145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA145 名との臨床像を比較した。HBV キャリア RA は未感染 RA よりも、疼痛関節数 (4.8 vs 2.4)、医師全般評価 (20 vs 15)、mHAQ (0.5 vs 0.4、)、HADS(D) (6.2 vs 4.8)、DAS28ESR (3.6 vs 3.1)、SDAI (10.5 vs 7.7)、CDAI (9.9 vs 7.2) が高く、MTX 使用 (51.7% vs 67.6) は少なく、生物学的製剤中止例 (6.9% vs 2.1) が多かった ($p < 0.05$)。生物学的製剤使用率には有意差を認めなかった。HBV キャリア RA 患者は、HBV 未感染 RA より臨床症状は重篤である。核酸アナログ製剤 (NA) の予防投与例の解析は行なえず、核酸アナログ製剤予防投与が RA の薬物療法に及ぼす影響については不明であり、NA 予防投与の実態調査、肝線維化、肝がん発生率等、長期追跡調査が必要である。

22) *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* より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は

2003～2012年度の10年間に *Ninja* に登録された66953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。559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かった。悪性疾患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(SIR)を計算すると、悪性疾患全体では0.89(95%信頼区間0.82-0.97)と一般人口より若干低い罹患率であり、悪性リンパ腫は3.43と有意に高かった。悪性疾患全体および悪性リンパ腫の毎年のSIRの10年間の推移をみると、それぞれ1および4でほぼ一定であった。悪性リンパ腫の発症に関連する因子は前年度のメトトレキサートもしくは免疫抑制薬の使用、高齢であった。

23) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第10報)(金子淳史):*Ninja* を利用して2012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。調査項目は2012年度 *Ninja* に登録されたRA患者11940例のうち、転帰を死亡と報告された100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73.5歳、罹病期間は15.1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、感染症は30例、全体の30%を占め、そのうち肺炎が18例であった。呼吸器疾患21例(全体の21%)で、ほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は18例であり、全体の18%を占めた。内訳は肺癌7例、胃癌3例、肝臓癌、前立腺癌、舌癌、大腸癌、乳癌、尿管癌、悪性黒色腫各1例あった。循環器疾患は9例、全体の9%を占め、心不全2例、動脈瘤破裂2例、心筋梗塞2例、肺梗塞1例であった。その他、脳血管障害4例、十二指腸出血、S状結腸穿孔、慢性B型肝炎の肝不全、

腎不全1例であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが2008年以降、73歳で横ばい、しかし、90年代に比べると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。今年度は間質性肺炎ならびに増悪による死亡の割合が増加傾向にあり、感染あるいは非感染を問わず肺炎の死亡例が増多している。

24) 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):近年の薬物治療において画期的とされる治療の進歩は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。2011年度までの結果では、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た。

このことが直ちに「新規治療薬が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が、2011年度の報告書では、以下のような提言を記述した。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。

2012年度においても同様の解析を行った結果、RAの疾患活動性は改善し、感染症入院比率も初めて減少へと転じていた。しかしながら現時点において、この現象は2011-2012年度の1年度間にのみに認められていたものである。今後の継続的観測が必要である。

25) *Ninja* にみる費用対効果分析 2012(末永

康夫):【目的】*NinJa* のデータを利用し、2004年度から2012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】2012年度の登録患者は11940例であり、抗リウマチ薬使用頻度は91.4%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23.1%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、2011年度とほぼ同じであった。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し75.4%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、2012年度は更に改善していた。機能的な寛解(mHAQ<0.3)患者比率を効果③としても、(効果③)/(費用)は2012年度に改善していた。【考察および結語】当研究開始以降DMARDs費用は直線的に増加していたが、2012年度にはついに横ばいとなった。生物学的製剤の使用率の上昇は続いており、DMARDs費用の伸びの停止は、TCZの薬価改定が主な原因と考えられる。また、ETNの投与量が減少し投与患者一人当たりの費用が減少していることと投与患者一人当たりの費用が高いIFXの使用頻度が低下していることも影響していると考えられる。一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は2年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も2012年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきて

いるためと思われる。2012年度は抗リウマチ薬の費用の伸びが止まりは前年と同様となった。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。

26) 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の発症に関わる遺伝子の探索(古川 宏):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。また、ブシラミンは日本でよくつかわれている抗リウマチ薬であるが、しばしば薬剤性の蛋白尿を引き起こすことが知られている。RAに合併したILDとRA患者における薬剤誘発性ILD発症とブシラミン誘発性蛋白尿発症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症例についてと、ブシラミン誘発性蛋白尿の既往が明らかな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。ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1*08:02*と*DQB1*04:02*とに関連した。

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2012年度まで改善を続けているからで