

ある。すなわち、DAS28、SDAI、CDAI、CRP、ESR そして何よりも mHAQ の改善が毎年確認され続けていることが検証できている。RA 治療（手術、疾患コントロールなど）入院頻度が減少し続けていることも良いことである。これら「良いこと」が実現され続けている原動力は何なのか？ 本邦における理由としては、1) 新規治療薬の開発導入、2) 米国/欧州で作成された治療指針の作成、3) 標準薬と位置づけられるメトトレキサートに関する添付文書の改訂、などが挙げられよう。

他方、RA 患者における様々な有害事象についてはどうか？ *Ninja* では、「結核」および「新規悪性疾患」以外の有害事象は、入院というカットオフ域値を用いて情報を収集している。すなわち入院を要する程度の有害事象頻度・理由を収集し、その変化を経年的に比較することができる。

結果の項で既述したように、入院理由として RA 治療に関連する入院頻度は減少し続けているが、2011 年度までは感染症入院が増加していることを *Ninja* は明らかにしていた。しかしながら、2012 年度には感染症入院頻度が減少に転じていた。さらには、発病リスクが高かった結核も標準化罹患比が減少していることが判明したのである。感染症発症のリスク回避あるいは予防が功を奏しているものと推察できる。

RA 患者における注意すべき有害事象として顎骨壊死や B 型肝炎関連事象が挙げられる。本研究班でも時の要請に応えるべく関連情報の収集および解析に着手した。結果、RA 患者にいては顎骨壊死のリスクが高いであろうことを観測している。骨粗鬆症治療開始前、および治療中において歯科口腔外科による診察・ケア・治療を推奨する根拠となっている。B 型肝炎に関しては経過観察が開始されたところであるが、既感染 RA 患者からの再陽性化や再活性化や劇症化はかなり稀であろうと感じている。実際 *Ninja* 2008 以降、劇症肝炎発病症例は 1 例のみ（1/40000 患者・年）である。しかしながら発症

時の救命率の低さを鑑みると、ほど良い経過観察期間の設定が望まれよう。

本研究組織は、観察研究にとどまらず種々のリスク因子抽出、あるいは予後予測因子に関する解析にも着手している。介入研究ではないが、疫学的観察研究からヒントを見出し、**propensity score matching** 等による解析を行えるだけの n 数を確保できている。稀でない事象は単年度で、稀な事象に関しても比較的短い期間で結果を出せるネットワークを構築しているデータベースなのである。

さらに、本研究ネットワークは重篤な薬剤性有害事象に関しても、遺伝素因の探索を効率よく行えるツールとして機能していることが証明されている。

E. 結論

2002 年度から開始継続されている本疫学研究も 10 年を超えた。この間、全国規模の多施設共同 RA データベース (*Ninja*) が途切れることなく構築されてきたこと自体が、まずは大きな成果であると言えよう。このデータベースは本邦における RA 患者の現状を全国レベルで把握することができる唯一のデータベースである。すなわち 1) 多施設共同研究であり、2) 登録情報が近年 10000 患者を超えている、さらには 3) 参加を希望する施設が増加しているという現状が担保しているものと感謝している。単年度に関する解析は 1 年以内に解析・報告するようにしているが、n 数のおかげで短期間ながら質の高いものとなっているはずである。様々な臨床研究の基礎データとしても極めて有用な情報となりうるものであることから情報発信（ネット配信）の遅れに関してはお詫び申し上げます。今しばらくご容赦をいただきたい(2014 年 5 月 30 日現在)。必ずや配信致します。

新規治療法が、まだまだ続々と導入される現在、本データベースは継続的に蓄積されていくべきものであり、本邦における RA 実状の把握、治療法検証、及び有害事象の測定に極めて有用

性の高いデータベースである。

10000 万人を超える RA 患者そして担当医からの迅速なる情報の蓄積は、本邦 RA 診療の検証や疑問点の解決に大いに役立つ仕組みである。

2013 年度現在、47 のうち 30 都道府県から患者データを収集している。2014 年度以降は 47 都道府県全ての医療施設から RA 関連情報を収集したいと考えている。収集項目を常に再検討しつつ、国の規模で推進するに値する RA 疫学研究である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Response to: 'Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods' by van der Maas et al. Ann Rheum Dis. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M, Matsui K, Tohma S, Solomon DH. 2014 Jan 1;73(1):e5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204617. Epub 2013 Oct 23.
2. Use of data from multiple registries in studying biologic discontinuation: challenges and opportunities. Yoshida K, Radner H, Kavanaugh A, Sung YK, Bae SC, Kishimoto M, Matsui K, Okada M, Tohma S, Weinblatt ME, Solomon DH. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul-Aug; 31(4 Suppl 78):S28-32. PMID:24129133
3. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M, Matsui K, Tohma S, Solomon DH. Ann Rheum Dis. 2014 Mar; 73(3):595-9. PMID:23723316

【学会発表】

<国際学会>

1. The causes of discontinuation of biologics (Bio)-use in the treatment of rheumatoid

arthritis (RA) under practical circumstances in Japan: from the "Ninja" registry. Y. Saeki, S. Ohshima, M. Matsushita, E. Tanaka-Kudo, S. Tsuji, M. Yoshimura, A. Watanabe, M. Katayama, Y. Katada, Y. Harada, A. Yura, K. Kagawa, J. Hashimoto, S Tohma and the NHO "iR-net" Study Group. EULAR 2013. 2013.6.12~15 Madrid

2. To develop a regression model for predicting damage-related HAQ: A nationwide study based on the *Ninja* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) 2011. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. EULAR 2013. 2013.6.12~15 Madrid
3. Incidence of malignancy in patients with rheumatoid arthritis from a Japanese large observational cohort (*Ninja*). Hashimoto A., Chiba N., Nishino J., Matsui T., Tohma S. American College of Rheumatology 2013, San Diego, USA.
4. Analysis of the factors that contribute to the differences between DAS28-ESR and DAS28-CRP. Matsui T., Tsuno H., Nishino J., Kuga Y., Hashimoto A., Tohma S. American College of Rheumatology 2013, San Diego, USA.

<国内学会>

第 57 回日本リウマチ学会総会・学術総会 2013.4.18-20 (京都)における関連発表

1. *Ninja* データベース 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 當間重人他
2. *Ninja* を用いた人工膝関節全置換術(TKA)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 當間重人他
3. 関節リウマチにおける BMI と疾患活動性の関係—低 BMI は疾患活動性及び治療抵

- 抗性を高めるリスクとなる— 津野宏隆 當間重人他
4. *NinJa* を利用した関節リウマチ患者の 2011 年度死因分析 金子敦史 當間重人他
 5. 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検討 安井哲郎 當間重人他
 6. *NinJa* (iR-netによる関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ関連手術の分析・2011 年度について 税所幸一郎 當間重人他
 7. 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—リウマチ性疾患データベース *NinJa* を用いた非人工関節手術症例の解析— 増田公男 當間重人他
 8. *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 當間重人他
 9. *NinJa*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 吉澤 滋 當間重人他
 10. 寛解と判定されても—*NinJa* データベースによる Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討— 西野仁樹 當間重人他
 11. *NinJa* からみた関節リウマチ(RA)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 吉永泰彦 當間重人他
 12. *NinJa* における生物学的製剤の使用状況および中止理由の検討 片山理人 當間重人他
 13. 2003～2011 年度の *NinJa* コホートをを用いた関節リウマチ患者における悪性疾患の検討 橋本 篤 當間重人他
 14. *NinJa* 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(DAS28-CRP 寛解基準設定への影響) 松井利浩 當間重人他
 15. 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* データベースからの報告— 西野仁樹 當間重人他
 16. *NinJa*2011 を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 症例における重篤な有害事象の年間発生頻度の検討 金子敦史 當間重人他
 17. HLA-A*31:01 とメトトレキサート誘発性間質性肺病変 古川 宏 當間重人他
 18. *NinJa* からみた関節リウマチ(RA)患者の結核発症に及ぼすメトトレキサート(MTX)の影響に関する検討 吉永泰彦 當間重人他
 19. 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) 松井利浩 當間重人他
 20. 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—2011 年 *NinJa* データを用いた解析 沢田哲治 當間重人他
 21. 大規模データベースを用いた HAQ の検討 - *NinJa*2011 より - 高樋康一郎 當間重人他
 22. *NinJa* における費用対効果分析年次報告 2011～改善の持続～ 末永康夫 當間重人他
 23. *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 宇都宮勇人 當間重人他
 24. 当院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関連顎骨壊死(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw:BRONJ)の疫学的検討- *NinJa* データベースより- 川上美里 當間重人他
 25. 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 當間重人他
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
- | | |
|--------|-----|
| 特許取得 | 2 件 |
| 実用新案登録 | なし |
| その他 | なし |

Ninja (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積

研究分担者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：2002年度から開始されている本データベース（**Ninja**）の構築を継続かつ発展させることができた。2002年度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。

A. 研究目的

2002年、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(**Ninja**: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築が開始された。本データベースの最初の対象疾患が関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis : RA)である。当初は4施設からの患者データ収集であったが、2012年度に参加した施設数は40であった。登録患者数は疫学研究において、その質を高める重要な因子である。本研究では登録患者数の確保をひとつの目標としており、当初の目標は6000症例（本邦RA患者の約1%）であった。そのためには、参加施設を拡大し易くする仕組みや、情報収集・データ疑義照会・データクリーニング・固定情報の管理・データ配信・データ解析の効率化を図るためのシステム構築が不可欠であった。年々それらを改良し続け、また参加希望施設も増えた結果、2008年度以降は登録RA患者数が6000症例を超え、2011年度以降は10000症例を超えている。

本分担研究では、次なる目標(登録患者数15000

人・参加施設数増・47都道府県からのデータ収集・**Ninja**へのデータ移行方法の改良など)を設定考案し、実現のためのシステム改善策などを本研究班へ提言することを目的としている。

B. 方法

研究目的の項で記述した内容、すなわち参加施設の拡大や、データの収集固定解析作業において効率的な方法を検討し、年度ごとに改良してきた。2008年度までの情報収集は、①参加施設に配置

された専用端末と国立病院機構相模原病院に設置した統合サーバを専用回線で接続する。あるいは、②各種電子媒体あるいは紙ベースで情報を収集する、という手法であった。しかしながら、専用端末があるとしても1台のみであり、同時に複数の担当者が操作することは不可能であり、また、情報項目の変更や追加などを行う際には、各端末のシステムを変更するために全国を行脚せねばならない、という効率の悪いシステムであった。

これらの非効率性の改善を目指して検討が続

けられてきた。1) 2009年度以降はWEB上の情報集情システムを構築することとなり、参加施設数および登録症例数の増加を見た。2) 2011年度は、情報解析システムの改良を行った。すなわち、CSV形式で収集された各情報をエクセル形式でまとめ、かつ項目ごとに解析しやすい変換を行うツールを作成することにより解析者の時間的・身体的労働の効率化を図ることができた。3) 今年度は、毎年度収集される項目以外のデータを臨時に収集するシステムを検討した。

*Ninja*への新規参加については、施設から自主的要望を待った。

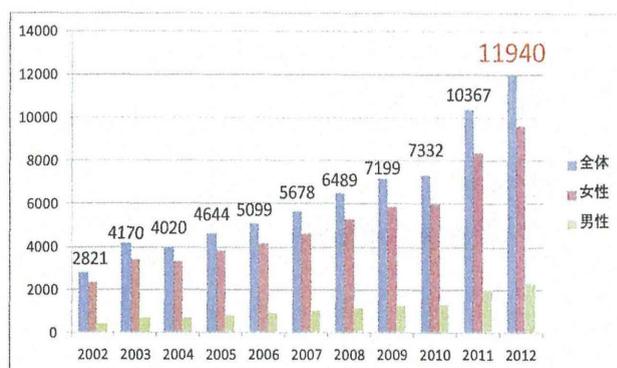
C. 結果

二重鍵方式とSSLを組み合わせたWEB上の情報収集システム (WEB *Ninja*) が構築されておりインターネットを介した参加が可能であること、各種関連学会や論文等で本データベースの存在を知り、参加の意思を表明した施設が多数あること、等から2012年度の登録患者数はさらに増加した。すなわち、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。

(図1)。

2012年度臨時収集データとしては「顎骨壊死」「喫煙歴」を取り上げた。本研究班参加施設の内、国立病院機構5施設における顎骨壊死症例を後向きに抽出することができた (国立病院機構ネットワーク共同臨床研究に対するフィールドの提供)。また、喫煙とRA発症年齢に関する新たな知見を得ることができた。

図1



D. 考察

2011、2012年度分データとして登録RA患者数が目標である10000症例を超えた。システムの改善や呼びかけという地道な努力に応じる医師の努力の賜物である。また、登録患者数が高い数値で維持、さらには増加していることは、参加施設協力医師のモチベーションが高い水準で維持されていることを示すものである。何故か？近年、RAほど急速かつ検証すべき治療の変化を他疾患には見ないことに理由があると考えられる。変わりつつあるRA治療の結果を検証するのは、リウマチ医の責務であり喜びと感じているからであろう。今後ともこのモチベーションを維持しつつネットワーク研究を継続するためには、研究体制のさらなる改良が必要である。

2014年度は、さらに参加施設が増える予定である。2013年度登録患者数のさらなる増加が見込まれる。

今後、オールジャパン、そして地域性の有無を把握する目的で47都道府県すべてに参加施設を求めていく予定である。(2014年3月現在、*Ninja*参加施設は30/47都道府県：あと17県！)

E. 結語

本研究班参加施設・医師の地道な努力継続により本邦RA患者疫学研究が確実に推進され続けている。情報収集システムをWEB上に構築した結果、本邦RA情報は、より広範囲に・より迅速に集計され、解析される体制が整った。これまでの目標であった登録患者12000万人が達成された現在、次なる目標は登録患者15000人、そして全

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—

研究分担者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本分担研究では、登録 RA 患者における疾患活動性あるいは身体機能状況を横断的に把握し、それを経年的に比較している。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。

A. 研究目的

国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心として組織されている本研究班は2002年度から関節リウマチ（RA）関連情報の収集を開始している。この分担研究では、2002年度から2012年度までのRA患者における身体的機能および疾患活動性の推移を明らかにすることを目的としている。

B. 方法

本研究班参加施設からNinjaに収集されたRA患者情報（2002–2012年度）を用い、身体機能と疾患活動性の推移を見た。すなわち、各年度において任意の評価日における登録患者のRA疾患活動性コントロール状況と身体機能評価を行い、経年変化を見たものである。本研究は、必ずしも同一患者を経年的に追跡したものではなく、横断的情報を経年的に比較したものである。すなわち、各年度同一患者集団を観測した結果ではないので、治療介入法の変化による疾

患活動性や身体機能への影響なのかは疑問が残るところである。そこで、各年度罹病期間が2年未満の登録RA患者の中で、寛解達成患者率を算出し経年的に比較してみた。

C. 結果

①：CRP（図1）、DAS28-ESR（図2）、SDAI（図3）、mHAQ（図4）は全て経年的改善が持続していた。

②：各年度罹病期間が2年未満の登録RA患者の中で、寛解達成患者率を算出し経年的に比較してみたところ、DAS28-ESR（図5）・SDAI（図6）・CDAI（図7）・Boolean（図8）の寛解率は全て現在に近いほど、寛解率が高くなっていった。また、mHAQ寛解（図9）も同様の傾向であった。

図1 CRP値の経年的推移

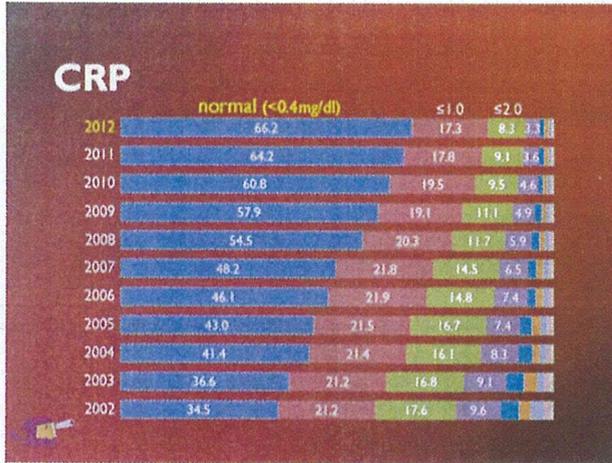


図4 mHAQの経年的推移



図2 DAS28-ESRの経年的推移

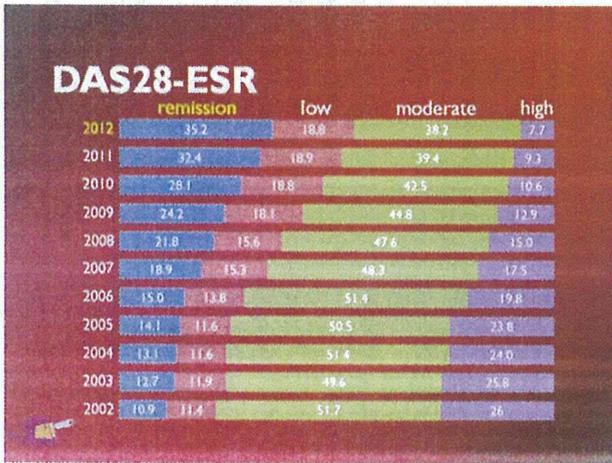


図5 罹患2年未満の寛解率の経年的推移 (DAS28-ESR)



図3 SDAIの経年的推移

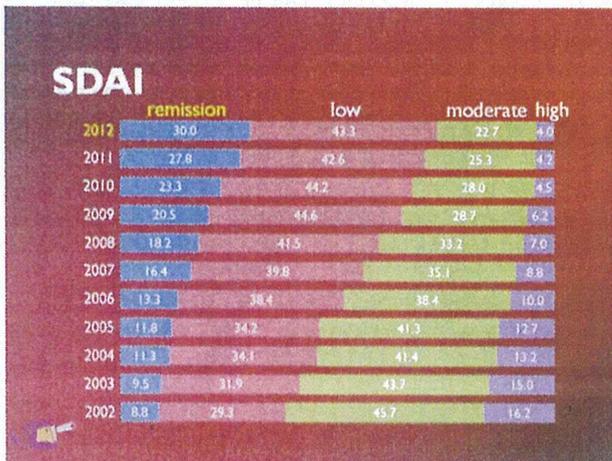


図6 罹患2年未満の寛解率の経年的推移 (SDAI)



図7 罹患2年未満の寛解率の経年的推移 (CDAI)



図8 罹患2年未満の寛解率の経年的推移 (Boolean)

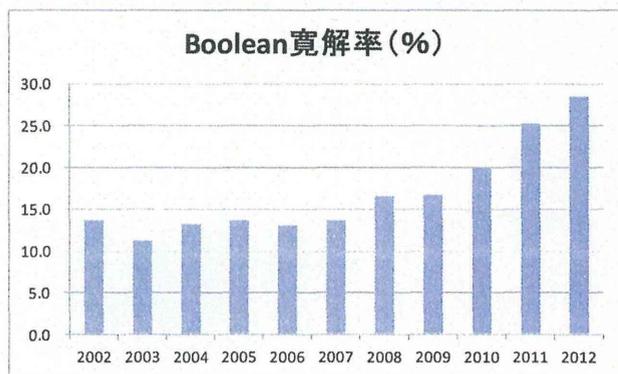
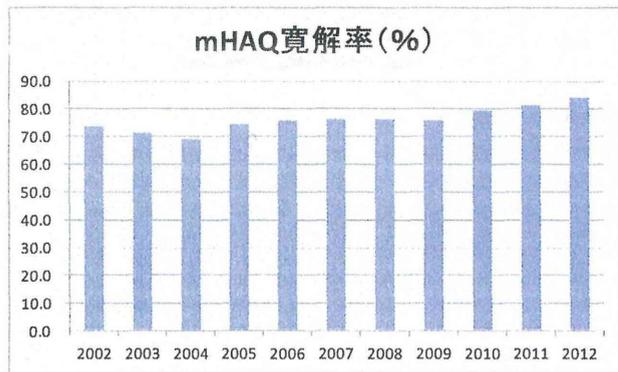


図9 罹患2年未満の寛解率の経年的推移 (mHAQ)



D. 考察

CRP・DAS28-ESR・SDAIなどの疾患活動性指標においては、引き続き経年的改善が観測できた。各年度同一患者集団を観測した結果ではないので、当然、患者集団の背景の違いによる可能性は残るが、各年度の罹病期間2年未満群における各種寛解率の経年的改善は、早期診断・早期治療介入・標準的治療の普及・新規治療薬の導入・タイ

トコントロールの推奨などによる好ましい結果であると考えられる。近年、総合的疾患活動性指標としてSDAI、CDAI、Booleanなどが提唱され、タイトコントロールのツールとして用いられようとしている。今年度の検討でも各指標の経年的改善が確認された。しかしながらDAS28-ESRを用いた場合と比較すると大きな違いがあることも明らかとなっている。低疾患活動性の達成率に関して、DAS28-ESRよりSDAI、CDAIの方がかなり高い達成率を示していることが再び確認されたのである。このことは実臨床において選択する疾患活動性指標により目標が異なることを意味している。複数ある総合的疾患活動性指標から臨床に応用する指標を選択する際、この事実を十分認識しておく必要があることを再度強調しておく。

E. 結語

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。これほど勢いを失わずに病状の改善が継続して観測される疾患が他にあるのだろうか？ 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。本分担研究では治療効果を横断的に解析しているが、様々な有害事象等により追跡が困難な症例を観測出来ていない可能性があると考えられるからである。「光の部分は観測しやすいが、影は見えにくい」と言うことである。すなわち、一度登録された患者さんに関しては、極力、縦断的追跡調査を継続する必要があるだろう。決して容易なことではないが本研究の根幹を成す部分である。他の分担研究で担当しているが、まだ十分とは言えないと考えられる。前年度の報告書でも言及したが、医学医療分野に限定するという約束で住民基本台帳などが利用できればよいと思う。

本コホートにおいて、10年以上の長きにわたり登録が継続されている症例も多数いる。今後はそ

のような集団の経過も測定し、治療介入法の変化による影響を観測する必要がある。

研究代表者の項参照

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

Ninja にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移

研究分担者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本分担研究の目的は、RA 治療の中心的薬剤である抗リウマチ薬、あるいは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、トシリズムブ、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 8 mg/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 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。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)新規治療薬が次々と承認されている。1999 年のメトトレキサート承認により本邦の RA 治療もようやく本格的治療体制を整えたが、その後、生物学的製剤を中心とした新薬が承認され、治療効果への更なる期待が高まっている。

本分担研究の目的は、2012 年度現在本邦で承認されている抗リウマチ薬の投与頻度の推移を明らかにすることである。また、補助的治療薬と考えられる NSAIDs やステロイド薬の投与状況についても、その投与頻度の変化を明らかにする。

B. 研究方法

Ninja で収集された 2002 年度から 2012 年度のデータを用いて投与頻度の変化を観測した。

C. 研究結果

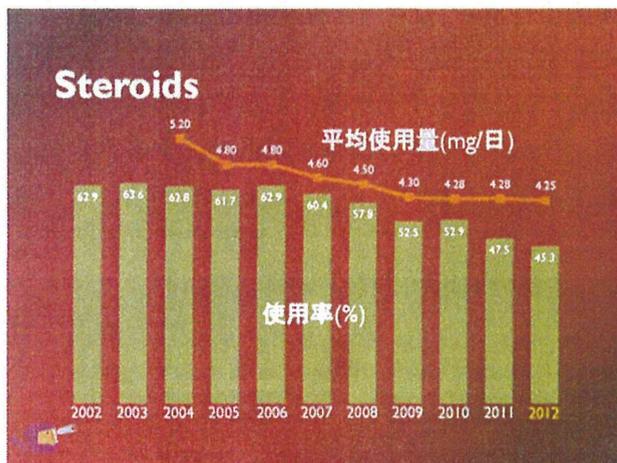
①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

図 1 NSAIDs 投与状況の推移



②ステロイド薬：図2に示すように、経年的に投与頻度および平均投与量の減少が観測されている。

図2 ステロイド薬投与状況の推移



③抗リウマチ薬：図3に示すように投与頻度は増加しており、近年では約90%のRA患者に投与されている。

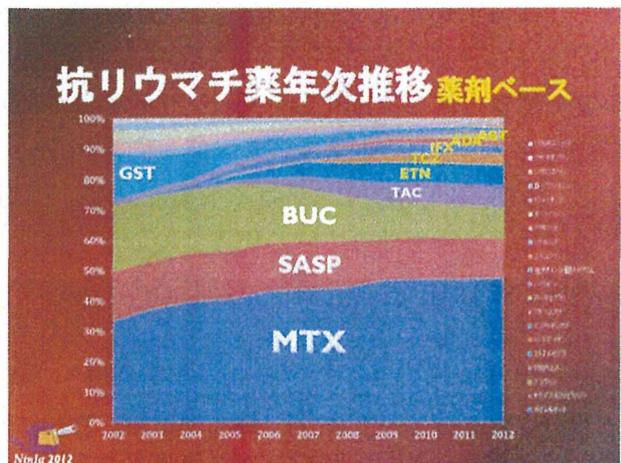
図3 抗リウマチ薬投与状況の推移



④2011年度における抗リウマチ薬の使用頻度を薬剤ベースみると図4のようになる。多い順に並べると、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、プシラミン、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

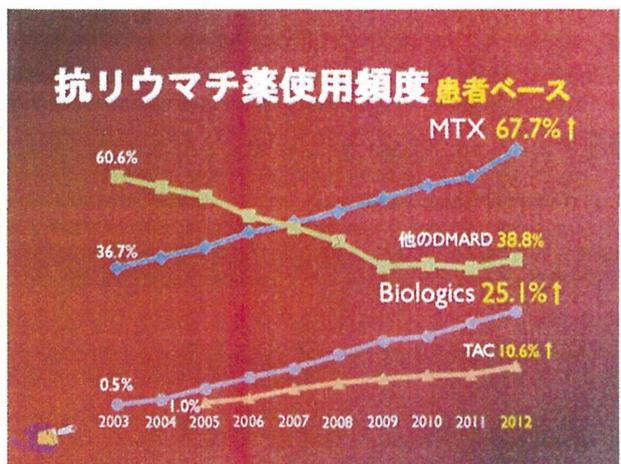
クロスポリン、オーラノフィン、トファシチニブ、セルトリズマブ・ペゴル、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。

図4 2012年度抗リウマチ薬の投与頻度 (薬剤ベース)



⑤患者ベースでみた抗リウマチ薬の投与頻度の推移を図5に示した。メトトレキサート(MTX)・生物学的製剤・タクロリムス(TAC)の投与頻度が漸増、2012年度、25.1%の患者が生物学的製剤による治療を受けていた。

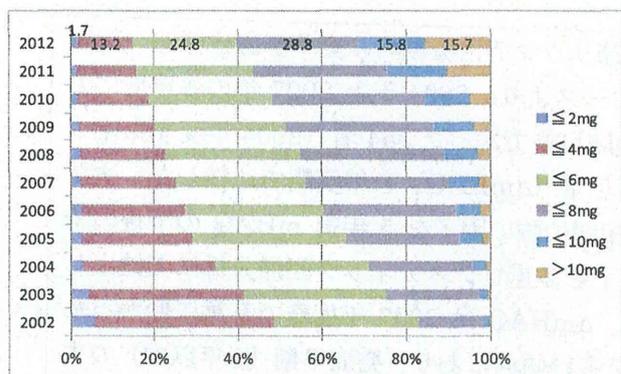
図5 2012年度抗リウマチ薬の投与頻度 (患者ベース)



⑥関節リウマチ治療の標準薬あるいはアンカードラッグと称されるメトトレキサートの投与状況を図6に示す。年々投与頻度は確実に増加しており、また投与量の漸増も観測されていた。2011年2月23日、本邦におけるメトトレキサ-

トの上限用量が 16mg/週と改訂された。2012 年度、メトトレキサート投与 RA 患者の内、約 25% が 8mg/週を超えて治療されていた。平均投与量は 7.9mg/週と微増していたが、欧米の平均投与量のおおよそ半量であった。

図6 メトトレキサート投与状況の推移



D. 考察

他の分担研究で、RAの経年的疾患活動性に関する解析が行われている。その結果はRA疾患活動性の経年的改善を示すものであった。この好ましい傾向が薬物療法の進歩によってもたらされていることは自明であろう。以下に示す事由が、より適切な薬物治療選択を促しているものと考えられる。

- ①抗リウマチ薬こそが、主たる治療薬であるべきである、との認識が定着してきた。
- ②メトトレキサートが抗リウマチ薬の標準薬である、との認識が定着してきた。
- ③RA治療効果の優れた薬剤の開発により、治療薬の選択肢が広がり続けている。
- ④選択肢の広がりによって、いわゆるタイトコントロールの意義が現実味を帯びてきた。
- ⑤寛解導入が決して困難なことではないという

認識が定着してきた。

2011年2月23日、メトトレキサートの上限用量が16mg/週と改定された。また、さらなる新薬の開発も続いている。今後も投与薬剤のダイナミックな変化が続くことが予想される。本分担研究では、その変化を正確に収集して行く予定である。

治療効果や薬剤が関与する有害事象についても同時に把握し評価する必要がある。この点に関しては他分担研究が担当している。

E. 結語

RAの原因は不明である。しかしながら、「病態の解明」と「治療仮説」と「創薬技術の進歩」により、RA治療は目覚ましい進歩を遂げている。

本分担研究は各種抗リウマチ薬の投与頻度が年々変化する様子を正確に映し出している。標準薬としてのメトトレキサートや生物学的製剤などの新薬が広く使用されるようになった。

T2T (treat to target) やタイトコントロールの観点から、今後は抗リウマチ薬の選択や変更がより早いタイミングで行われることが予想される。その変化を速やかに観測し報告するため本分担研究を継続して行く。

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

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

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

研究協力者 平田明恵 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 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* 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する。**【方法】** *Ninja* データベースより、2004年と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（ $\Delta mHAQ$ ）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 $\Delta mHAQ$ 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、 $\Delta mHAQ$ 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。 $\Delta mHAQ$ 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 $\Delta mHAQ$ 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 $\Delta mHAQ$ 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。

A.研究目的

近年、関節リウマチ(RA)の治療戦略は大きく変化した。臨床的寛解を目標とした発症早期からの積極的な治療介入により活動性のコントロールは改善し、長期の機能予後改善も重要な課題となった。今回、近年の二つの年度をbaselineとし、5年後の身体機能変化を検討した。身体機能変化におけるBaseline年度間差を評価し、5年後*mHAQ*の予後因子を検討した。

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(2004-2012年度)のうち、2004年と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)を解析対象とした。 $\Delta mHAQ$ (5年後*mHAQ*-baseline *mHAQ*)をBaseline年度間で比較し、baseline年度間で差のある背景因子および $\Delta mHAQ$ と相関の強い因子を5年後*mHAQ*の予後因子として抽出した。さらに多重ロジスティック回帰分析にて5年後*mHAQ*を1点以上増悪させる因子を検討した。

C.研究結果

表1に患者背景をBaseline年度別に示した。Baselineの*mHAQ*に年度間で差はないが、 $\Delta mHAQ$ 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、生物製剤の使用率とくに発症早期（2年以内）の生物製剤使用率が2007年

度で有意に高かった。ΔmHAQ と Baseline 因子の関連性は、Stage III 以上と有意な正の相関、mHAQ および発症早期の生物製剤使用において有意な負の相関が見られた（スピアマン順位相関係数でそれぞれ 0.15、-0.52、-0.13）（表 2）。5 年後 mHAQ の 1 点以上の悪化をアウトカムとした各因子の多変量調整オッズ比を表 3 に示した。発症早期生物学的製剤使用が 5 年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。また Stage III 以上は 5 年後 mHAQ を悪化させる傾向にあった。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、とくに 2007 年度群で顕著であった（図 1）。また生物製剤の導入時期は発症 1 年以内、発症後 1~2 年がそれぞれ 2004 年度で 3%、27%、2007 年度で 26%、32%と、2007 年度群でより早期に導入されていた（図 2）。発症早期に生物製剤が導入された群では 5 年後の活動性と mHAQ がより大きく減少していたが、stage3 以上の者の割合はより増加していた（図 3）。

表 1. Baseline 年度別の患者背景

	2004年度 (n=155)	2007年度 (n=195)	P
mHAQ	0.40 (0.60)	0.40 (0.55)	0.86
ΔmHAQ	-0.13 (0.54)	-0.25 (0.48)	0.04
年齢	57.5 (12.2)	57.1 (13.1)	0.72
女性 (%)	75.5	77.4	0.67
罹病期間 ≤ 1 年 (%)	60.0	56.4	0.12
Stage ≤ 2 (%)	85.2	83.6	0.69
SDAI	17.4 (11.8)	15.8 (12.4)	0.24
Δ SDAI	-8.2 (14.2)	-8.5 (12.1)	0.83
MTX (%)	39.4	43.6	0.42
MTX > 8mg (%)	20.7	28.2	0.10
Biologics (%)	20.7	32.3	0.01
早期Biologics* (%)	5.8	18.5	0.0004

* 発症 2 年以内の Biologics の使用
mHAQ、ΔmHAQ は中央値 (IQR)。その他記載のないものは平均値 (SD)。

表 2. ΔmHAQ の関連因子

	ΔmHAQ との相関係数*	P
年齢	0.07	0.19
性別 (女性)	0.10	0.07
Stage ≥ 3	0.15	0.006
SDAI	-0.39	<0.0001
mHAQ	-0.52	<0.0001
MTX (mg)	0.05	0.41
早期Biologics	-0.13	0.02

* Spearman 順位相関係数

表 3. 5 年後 mHAQ の 1 点以上の悪化を outcome とした baseline 因子の多変量調整オッズ比と 95% 信頼区間

Baseline 因子	調整オッズ比*	95% 信頼区間	P
mHAQ > 0.5	0.82	(0.46-1.46)	0.49
Stage ≥ 3	1.94	(0.99-3.80)	0.05
早期Biologics	0.27	(0.08-0.91)	0.03
MTX > 8mg	1.47	(0.78-2.77)	0.23
年齢 > 60	1.49	(0.84-2.64)	0.17
女性	0.82	(0.44-1.53)	0.53

* 年齢、性別、mHAQ、Stage、早期Biologics 使用、MTX を調整

図 1. Baseline 年度別の 5 年間の mHAQ 推移

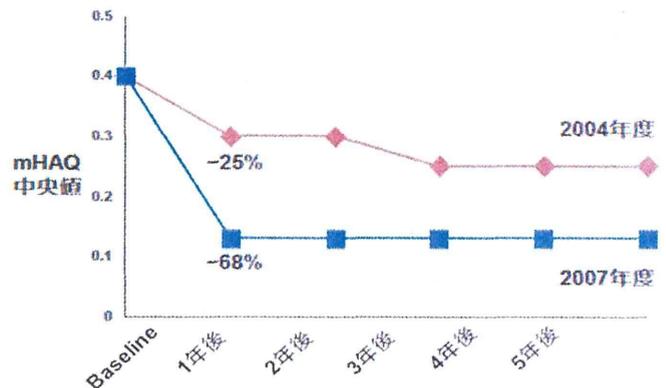


図 2. Baseline 年度別の生物製剤開始時期

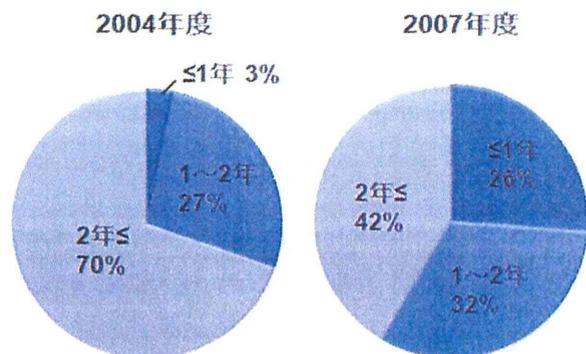
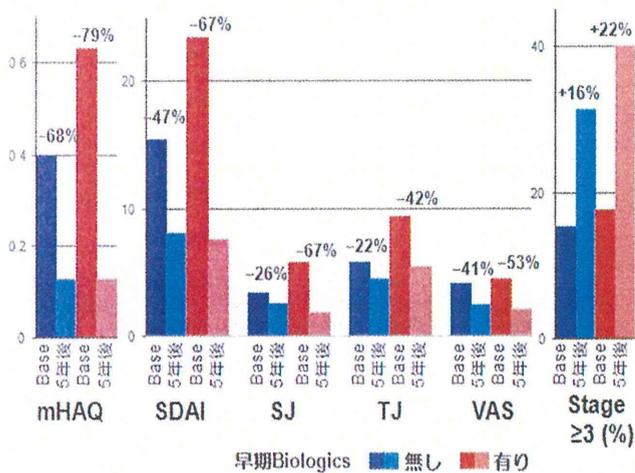


図 3. 早期生物製剤導入の有無別に見た 5 年後の活動性および stage



D. 考察

RA における身体機能障害予後因子として、観察開始時点の状態とその 1~2 年間の変動、活動性（発症早期）、関節破壊（罹病期間長期）などが報告されている。

我々の検討では、どちらの baseline においても 5 年後の mHAQ は改善していた。この改善のほとんどは baseline から 1 年後までに見られており、2 年目以後は改善がほとんどなかった。早期の介入による短期間での RA のコントロールが機能予後改善において重要であると考えられる。

今回の研究では、より最近の年度において 5 年後 mHAQ の改善が大きく、近年の治療戦略の変革を反映しているものと考えられる。今回検討した baseline 年度間での治療の変化として、MTX 用量、発症後早期の生物学的製剤の使用率の増加が認められた。

さらに、早期の生物学的製剤導入は最近の機能予後改善の独立した要因であった。発症早期生物製剤導入群では、5 年後の疾患活動性の減少率が大きく、発症早期では活動性のコントロールが機能予後改善に重要であるという過去の報告と一致する。

表 1 で示すように生物学的製剤の早期導入は近年で飛躍的に増加しており、この事が 5 年後の mHAQ 悪化抑制に働いたと考えられる。

一方、5 年後の stage は早期生物学的製剤導入群で悪化していた。これは、RCT と違い実臨床では早期生物学的製剤導入群により予後不良な症例が多く含まれるためと考えられる。しかし、アウトカムとして重要なのは機能障害であり、この解剖学的障害の差が今後の機能障害に及ぼす影響を観察する必要がある。

E. 結論

早期 RA において 5 年後 mHAQ は近年改善しており、その改善のほとんどは baseline から 1 年後までに見られた。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。早期生物学的製剤導入群では活動性および 5 年という比較的短期間の機能予後は改善するも関節破壊は悪化しており、今後さらに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】

- 1) 全身性エリテマトーデスの経過中に赤芽球瘡を発症した一例 平田 明恵、宮村 知也 第 54 回日本リウマチ学会 2010 年 4 月 22 日(神戸)
- 2) 肝動脈瘤を合併した全身性エリテマトーデスの一例 平田 明恵、宮村 知也 第 38 回九州リウマチ学会 2009 年 9 月 6 日(福岡)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

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

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

研究要旨: **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生例数は 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 超群 21 例（1.6%）であった。**Ninja** 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 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（ $p < 0.05$ ）。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。

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 26 年 4 月現在、全国 40 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 11940 例となった。そして **Ninja** の過去のデータも活用され、2011 年 2 月 23 日、本邦の関節リウマチに対するメトトレキサート（MTX）成人用量増量が承認された。その結果、MTX は本邦では必要に応じて週 16mg まで増量可能となり、また、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として使用可能となった。しかし、過去に MTX は致死的な副作用 報告もあり、増量における重篤な有害事象の増加が懸

念される。昨年の検討では用量別に **Ninja** 全体の重篤な有害事象の初めて、多変量解析による Odds ratio を用いて比較検討を行ったところ **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。

今回も昨年同様、承認後 2 年経過した時点での調査、**Ninja**2012 のデータを利用して、高用量 MTX 使用の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討した。

また、腎機能低下は MTX の副作用危険因子として最も重要である。通常、血清クレアチニン値が基準値上限を超える例、高齢者、低体重者などでは e-GFR の値を参考にしながら腎機能を評価

し MTX の用量を調節することが推奨されている。
NinJa では 2012 年度の単年調査として e-GFR を追加項目として取り上げており、MTX の用量との関連を横断的に調査することも目的とした。

B. 研究方法

NinJa2012 に登録された RA 症例 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 例を対象として、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。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 Odds ratio（OR）を用いて比較検討した。

また、NinJa2012 に登録された RA 症例 11940 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法は 3795 例、そのうち e-GFR が登録された 2307 例を対象とした。MTX 投与量と e-GFR 値の相関を検討した。

C. 研究結果

入院理由	内容	症例数
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	呼吸器(肺炎・気管支炎・膿胸など)	132
帯状疱疹	皮膚(帯状疱疹・蜂窩織炎など)	35
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	消化管(胃腸炎など)	23
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	整形外科(インプラント感染・足の感染など)	21
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	尿路感染(腎盂炎など)	21
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	原因不明の敗血症	13
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	耳鼻科	7
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	胆嚢炎	7
ニューモシスティス肺炎	ニューモシスティス肺炎	7
真菌症	真菌症	6
非結核性抗酸菌症	非結核性抗酸菌症	6
結核	結核	3
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	その他の感染症	6
間質性肺炎(原因問わず)	間質性肺炎(原因問わず)	48
RA 関連薬剤副作用(消化管潰瘍, IP を除く)	MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫	9
RA 関連薬剤副作用(消化管潰瘍, IP を除く)	汎血球減少症など骨髄抑制	4

表 1：NinJa 全体の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	全症例数	重篤な有害事象の発生例数 (%)	入院理由
1~5mg/週	605	11例 1.8%	肺炎3 急性総胆管結石性化膿性胆のう炎1 IP2 胸水貯留1 帯状疱疹1 腎盂腎炎1 など
6~7.5mg/週	993	22例 2.2%	肺炎7例、悪性リンパ腫3、腎盂腎炎など尿路感染症3 IP2、 気管支炎2、副鼻腔炎2、帯状疱疹1、骨髄炎1など
8mg/週	1016	30例 3.0%	肺炎8、PCP2、肺クリプトコッカス2、サイトメガロ肺炎1、尿路 感染4、IP2、汎血球減少1など
8mg超/週	1181	21例 1.8%	肺炎5、帯状疱疹2、非結核性抗酸菌症2、化膿性足関節炎、足 ベンチ感染、IP1、足蜂窩織炎各1など

表 2. MTX 使用量別の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	重篤な有害事象の発生例数 (%)	Odds ratio	95%CI	精密 p 値	有意性
1~5mg/週	11例 1.80%	0.5538	0.302 ≤ OR ≤ 1.014	0.068132	NS
6~7.5mg/週	22例 2.20%	0.6748	0.437 ≤ OR ≤ 1.042	0.090631	NS
8mg/週	30例 3.00%	0.8994	0.617 ≤ OR ≤ 1.311	0.645677	NS
8mg超/週	21例 1.80%	0.5674	0.368 ≤ OR ≤ 0.875	0.01215	p<0.05

表 3.MTX 使用量別の Odds ratio

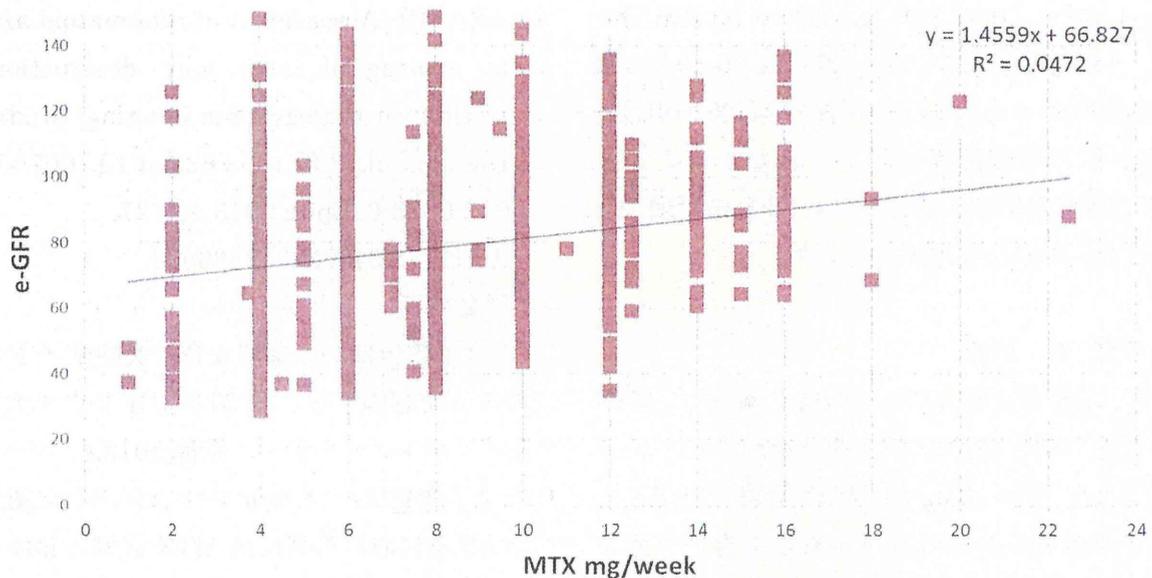


図 1 .e-GFR と MTX 使用量の相関

MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は 85 例、重篤な有害事象は感染症が 71 例で最多、そのうち日和見感染症は 16 例であった。間質性肺病変の悪化など 9 例、悪性リンパ腫 3 例で汎血球減少症は 1 例に認められた。用量別では 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生頻度は 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 MTX8mg 超群では重篤な有害事象の年間発生頻度は Odds ratio : 0.56 であり、NinJa 全体あるいは MTX 単独療法他の群に比して有意に低かった ($p < 0.05$)。

さらに、その中から e-GFR の測定値があきらかであった 2307 例の平均投与量は週 7.96mg/週、平均 e-GFR は 78.4ml/分であった。用量別の e-GFR の平均値、慎重投与である e-GFR<60ml/分が占める割合は、2mg 群 (n=28)、e-GFR : 67.6 ml/分、慎重投与は 42.9%、4mg 群 (n=282) は 71.7 ml/分、27.3%、6mg 群 (n=606) は 76.7ml/分、17.7%、8mg 群 (n=602) は 78.4 ml/分、14.4%、10mg 群 (n=381) は 81.9 ml/分、8.7%、12mg 群 (n=) は 81.8ml/分、7.0%、14mg 群 (n=48) は 89.1 ml/分、16mg 群 (n=42) は 93.4ml/分であり、14mg 群および 16mg 群には 60ml/分未満の症例はなかった。今回の調査で MTX の用量と e-GFR 値の相関関係は認められなかったが、MTX の用量が増加するごとに e-GFR 値は増加し、慎重投与例の割合も減少していた。

D. 考察、E. 結論

今回、増量承認後 2 年の NinJa の調査で、MTX が用量依存的に重篤な有害事象を起こしていることはなく、また 8mg 超/週の患者群では RA 全体の発生頻度よりも有意差をもって有害事象が少ないことが明らかになった。また、今年度は e-GFR も検討項目に加え、その結果、MTX の用量

と e-GFR 値は相関関係にはなかったが、MTX の用量が増加するごとに e-GFR 値は増加し、慎重投与例の割合も減少した。本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能に留意して用量設定を行っていると思われた。

ただし、今回の研究の Limitation として、観察・後ろ向き研究であること、さらに MTX に関連ありとされる全ての有害事象（肝機能障害・高 MCV 血症・軽度の WBC 減少・重篤な有害事象の項目を併発したが入院に至らなかった例の存在、たとえば帯状疱疹などは含まれていないこと）はご留意いただきたい。今後は同様な調査を年次で継続的に検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kaneko A, Matsushita I, Kanbe K, Arai K, Kuga Y, Abe A, Matsumoto T, Nakagawa N, Nishida K. Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis: ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing in radiographic imaging) study. Mod Rheumatol.23(6):1053-62.doi:10.1007/s10165-012-0823-6. Epub 2013 Apr 27. 10.1177/2040622312466908.

2.学会発表

- 1) 金子敦史ほか：適切な量で炎症サイトカイン TNF- α を制御する。第 57 回日本リウマチ学会総会イブニングセミナー。京都,2013.4.
- 2) 金子敦史ほか：NinJa2011 を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 症例における重篤な有害事象の年間発生頻度の検討。第 57 回日本リウマチ学会総会。京都,2013.4.