

図 2.すでに寛解を達成 (CDAI \leq 2.8) している患者における低 BMI 群と BMI 正常以上群の比較

図 2-a. ベースライン(NinJa 2011)での各種パラメータ

NinJa 2011	BMI<18.5	BMI \geq 18.5	p値
Age (yr)	54.2	60.1	p<0.01
Sex(female, %)	83.3	69.1	p=0.03
Disease duration (yr)	1.65	1.83	p=0.23
Stage	1.54	1.48	p=0.53
Class	1.39	1.36	p=0.80
SJC28	0.11	0.17	p=0.35
TJC28	0.13	0.15	p=0.78
PhGA (cm)	0.41	0.39	p=0.67
PtGA (cm)	0.51	0.51	p=0.97
CRP (mg/dl)	0.39	0.26	p=0.07
ESR (mm/h)	22.1	18.8	p=0.20
DAS28-ESR	2.03	2.00	p=0.77
DAS28-CRP	1.48	1.49	p=0.85
CDAI	1.16	1.22	p=0.70
SDAI	1.56	1.47	p=0.59
mHAQ	0.11	0.06	p=0.04
PSL 使用量 (mg/day)	1.47	1.09	p=0.26
PSL 使用率 (%)	31.5	27.8	p=0.57
MTX使用 (mg/week)	7.63	7.62	p=0.99
MTX使用率 (%)	59.3	59.6	p=0.96
Biologics使用率 (%)	7.4	20.4	p=0.02

図 2-b. 1年後(NinJa 2012)における各種パラメータ

NinJa 2012	BMI<18.5	BMI \geq 18.5	p値
Stage	1.57	1.54	p=0.72
Class	1.40	1.36	p=0.63
SJC28	0.24	0.42	p=0.20
TJC28	0.33	0.47	p=0.40
PhGA (cm)	0.74	0.65	p=0.55
PtGA (cm)	1.23	0.94	p=0.19
CRP (mg/dl)	0.33	0.35	p=0.88
ESR (mm/h)	20.5	19.9	p=0.83
DAS28-ESR	2.21	2.24	p=0.79
DAS28-CRP	1.67	1.73	p=0.52
CDAI	2.57	2.49	p=0.94
SDAI	2.92	2.85	p=0.90
mHAQ	0.20	0.08	p<0.01
PSL 使用量 (mg/day)	0.56	0.82	p=0.38
PSL 使用率 (%)	18.4	23.4	p=0.43
MTX使用量(mg/week)	7.48	7.86	p=0.49
MTX使用率 (%)	53.7	54.7	p=0.86
Biologics使用率 (%)	4.1	20.4	p<0.01

関節リウマチ治療の現状 -身体機能障害の面から-

研究協力者 高樋 康一郎 独立行政法人国立病院機構相模原病院 整形外科 医員
研究分担者 西野 仁樹 西野整形外科リウマチ科

研究要旨：関節リウマチ診療(RA)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 の解析を試みた。

RA 疾患活動性や罹病期間により HAQ 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。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)治療は著しい進歩を遂げており、そ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・勧告に明記されるようになった。このように QOL を維持することは RA 診療の究極の目標であるにも関わらず、その実態については特に長期罹患患者を中心として不明な点が多い。

HAQ (Health Assessment Questionnaire)は RA 身体機能障害評価の代表的指数であり、さらに近年 Smolen らが RA 疾患活動性に依存する Activity HAQ (ACT-HAQ)と関節破壊に伴う Damage-related HAQ (DAM-HAQ)の概念を提唱している。しかしながら HAQ 構成 20 種の動作それぞれについて検討されることは皆無である。HAQ を通じて RA 患者の身体機能障害の特徴を詳細に検討することは、投薬や手術介入の面だけでなく、リハビリテーションや介護の面からも非常に重要である。

そこで、*Ninja*(iR-net による RA データベース)の 2012 年度のデータを利用し、その特徴を解析するとともに罹病年数、疾患活動性等のパラメー

タとの関連性を検討した。

B. 研究方法

Ninja(iR-net による RA データベース)の 2012 年度に登録された RA 患者のうち、HAQ およびその構成 20 項目が解析可能であった 6,829 例を解析対象とした。罹患年数別については罹患 2 年未満、2 年以上 5 年以下、6 年以上 10 年以下、11 年以上の 4 群、疾患活動性については DAS28-CRP を用いて寛解<2.3、2.3≤ 低疾患活動性 < 2.7、2.7≤ 中等度疾患活動性 ≤4.1、4.1< 高疾患活動性の 4 群にそれぞれ分類した。

C. 研究結果 図 1~5

罹病期間別に HAQ 項目別および総合点を示す(図 1)。前述の 4 群別に表示すると罹病 10 年までは項目別および総合点もほぼ同様であるが、11 年を過ぎると大きく変化(悪化)することが示された。疾患活動性別に評価したものが図 2 となるが、図 1 と同様に疾患活動性が異なっても罹病 10 年までは HAQ は項目別でも総合点でもほぼ同様であり、11 年を過ぎると変化が大きくなることが示された。これらの結果より罹病期間が HAQ の変

化に大きな影響を与えることが明らかとなったが、RA の治療の目標として罹病期間が長期にわたっても身体機能を維持することが重要である。そのため図 3 に示すように長期罹患(≥11 年)症例を対象として、HAQ≤0.5 のいわゆる HAQ 寛解群(n=1,546)と HAQ≥1.5 の HAQ 高値群(n=544)にわけて検討を試みた。日常診療で確認される疾患活動性評価の各項目は寛解群に比して高値群では有意に悪化することは示されたが、それら評価項目と HAQ 総合点との相関係数を求めると罹病期間を含めて低値であった。この結果からは HAQ 悪化を来す因子は罹病期間だけではないと考えられた。この結果を踏まえ長期罹病患者において HAQ 寛解を満たすために重要なことを見出すため、罹病 2 年未満の罹病早期群と 11 年以上の罹病長期群とにわけて検討した(図 4)。 HAQ<1.5 までは罹病早期群・長期群で項目別にも総合点も有意差がないが、HAQ≥1.5 になると項目別にも総合点も差異がみられる。その差が大きい項目は #11 浴槽につかる #1 身支度 #8 戸外での歩行の順となり、これらの動作は罹病期間による差が大きいことが判明した。RA 長期罹患においても身体機能を維持するためには、これらの動作が維持されることが重要であることが示唆されたが、共通して大関節動作であることから、大関節機能維持が長期罹患患者の身体活動性維持に重要であることが示唆された。

一方関節ダメージの少ない罹病早期に疾患活動性の影響を受けやすい動作検討するため罹病 2 年未満の症例(n=689)を対象に DAS28-CRP による疾患活動性別に評価を試みた(図 5)。DAS 寛解から高疾患活動性の 4 群でほぼ疾患活動性に準じて HAQ 構成項目別でも総合点も悪化することが示されたが、寛解群の値との比で示すと疾患活動性による悪化の程度は一律ではないことが判明した。高疾患活動性の症例群を対象に寛解群からの変化率が大きい動作を選ぶと #3 皿の肉を切る #4 水のいっぱい入ったコップを口元まで運ぶ #12 トイレ動作 となった。これらは関節破壊が少ないと判断される罹病早期に、疾患活動性の影響を受けやすい ACT-HAQ の関連動作であることが推測された。

D. 考察および E. 結論

本研究により HAQ 総合点のみならず構成小項目が罹病期間や疾患活動性によりどのように変化(悪化)するのかが明らかになった。NinJa 班員である倉敷成人病センターの西山らは DAM-HAQ の年次変化は上下肢大関節症状(joint index)と関連し、ACT-HAQ は上記に加えて上肢小関節症状と関連すると日本リウマチ学会 2013 や Rheumatol Int 2012 で報告している。その報告と一致し、本研究では関節ダメージが累積していると判断される長期罹患症例において入浴動作、身支度や歩行の大関節が重要となる動作の障害が特徴的であることが判明しこれらの動作は DAM-HAQ の関連動作であることが推測された。一方関節ダメージの少ない罹病早期の症例群では疾患活動性が悪化すると食事やトイレ動作の障害が特徴的であった。これらの動作は上肢小関節機能が必要とされる動作であり ACT-HAQ との関連性が示唆された。以上の結果より、大関節機能の維持が特に重要であり、罹病早期から大関節罹患に注意すべきと判断された。また疾患活動性や罹病期間により障害される身体活動が異なることが明らかにされたことにより、個々の患者背景により、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うことの重要性が明らかとなった。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

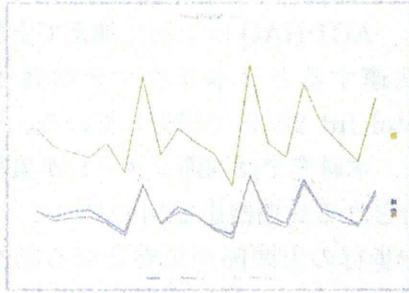
【学会発表】

1. NinJa 2012 を用いた HAQ の検討. 高樋康一郎, 中谷宏幸, 井本一彦, 西山 進, 西野仁樹, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 2013.4.24-6 東京.

G. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 罹病期間別HAQ

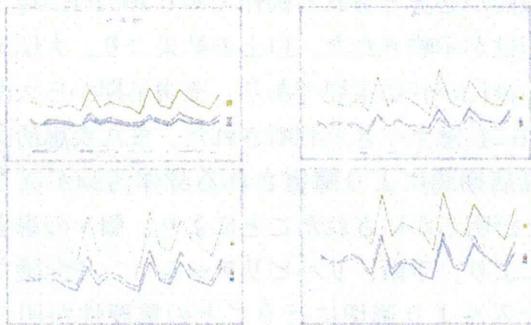
罹病期間別HAQ



罹病期間<10年までは、障害される内容、程度はほぼ同様である。

図2. 疾患活動性別HAQ

疾患活動性(DAS28)別 HAQ



疾患活動性が異なっても、罹病期間11年以上でHAQが大きく悪化する傾向は同様である

図3. 罹病長期群におけるHAQ低値群と高値群の比較

長期罹患でもHAQ寛解を満たすには

duration 11y以上における HAQ ≤0.5 vs ≥1.5症例群との比較

各パラメータの平均値

HAQ	≤ 0.5	≥ 1.5
number	10	10
Age (years)	63.6	71.0*
Duration (years)	19.1	19.2
TIC (44)	1.76	4.91*
ESR	14.4	40.9*
Pain VAS	2.00	4.71*
Fys VAS	3.00	4.33*
Dr's VAS	1.31	2.82*
CRP	3.00	4.33*
ESR	28.1	47.8*
DAS28-ESR	0.85	3.02*
DAS28-ESR	2.79	1.24*
Stage (hsa4)	2.84	3.70*

HAQ ≤0.5 vs ≥1.5では各パラメータで有意差がある

HAQ totalとの相関係数

パラメータ	HAQ total
number	0.000
Age (years)	0.071
Duration (years)	-0.328
TIC (44)	0.207
ESR	0.328
Pain VAS	0.429
Fys VAS	0.318
Dr's VAS	0.272
CRP	0.071
ESR	0.110
DAS28-ESR	0.374
DAS28-ESR	0.134
Stage (hsa4)	0.23

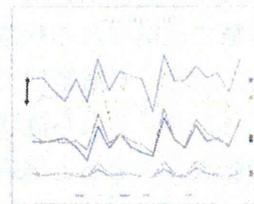
しかしながら罹病期間を含め相関は弱い

図4. 罹病早期群と長期群との比較

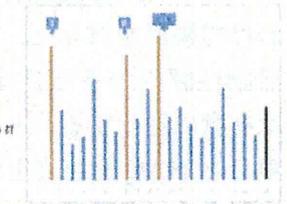
長期罹患でもHAQ寛解を満たすには

duration <2y vs 11y以上 症例群の比較

HAQ3群別の罹病期間による違い



HAQ(11y以上)-HAQ(<2y)



- #11 浴槽につかる
 - #1 靴紐結び、ボタンかけをふくめた身支度
 - #8 戸外での歩行
- これらの動作はDAM-HAQの関与が大きいことが示唆される

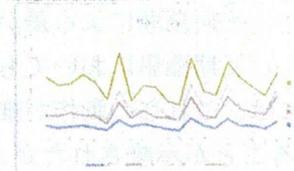
これらの動作はDAM-HAQの関与が大きいことが示唆される

図5. 罹病早期群における疾患活動性別HAQ

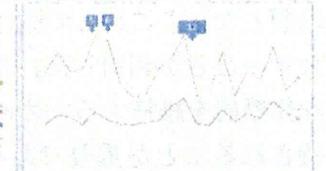
罹病早期に疾患活動性の影響を受けやすい動作は

-罹病期間<2yの症例の検討-

疾患活動性別HAQ



HAQ (LDA, MDA, HDA) / HAQ (Remission)



- #5 血の肉を切る
 - #6 コップを口元に運ぶ
 - #12 トイレ動作
- これらの動作はACE-HAQの関与が大きいことが示唆される

これらの動作はACE-HAQの関与が大きいことが示唆される

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 -

研究分担者 吉永泰彦 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
研究協力者 西山 進 倉敷成人病センター リウマチ科 主任部長

研究要旨： *Ninja* データベース 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過ごす可能性が示唆された。

A. 研究目的

身体機能の障害は小関節よりも大関節の破壊の影響が大きいことは既報 (Drossaers-Bakker KW, et al. *Rheumatology* 2000 ;39 : 998-1003) のとおりであり、われわれも大関節が身体機能障害の主要因子であることを報告してきた (本邦関節リウマチ患者における罹患関節領域と身体機能との関係-*Ninja* データベース 2010 に基づく国内研究、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会)。

関節リウマチ患者において身体機能を保つことが治療の目標となるが、身体機能に重大な影響を与える大関節の評価において、関節リウマチの活動性指標である DAS28 と SDAI のいずれが優れているかを検討した。

B. 研究方法

Ninja データベース 2012 に登録された 11941 例から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外した 10340 例を対象とし、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。

関節指数は既報のとおり求めた (Nishiyama S, et al. *Rheumatol Int* 2012;32:2569-71)。大関節領域 (肩、胸鎖、肘、手、股、膝、足、足根) の関節指数が >0 (関節炎あり) で小関節領域 (PIP、MCP、MTP) の関節指数が 0 (関節炎なし) の A

群と、大関節領域の関節指数が 0 で小関節領域の関節指数が >0 の B 群の 2 群間で、stage 別に HAQ、DAS28、SDAI を比較した。

C. 研究結果 (図)

全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ、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。

D. 考察および E. 結論

関節リウマチ患者において大関節の罹患が小関節の罹患に比べて身体機能を強く障害することが指摘されており、生活の質を保つためには早期から大関節の罹患に注目した治療を行う必要がある。

現在、関節リウマチの活動性指標として DAS28 や SDAI が頻用されているが、われわれは、SDAI が DAS28 に比べて大関節よりも小関節を重視する指標であることを報告した (RA 寛解基準に影響を与える関節領域の検討-*Ninja* データベースに基づく国内研究、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会)。

今回大関節にのみ関節炎が存在する A 群と小関節のみに関節が存在する B 群の 2 群間で stage 別

に HAQ-DI, DAS28 および SDAI を比較したところ、HAQ-DI と DAS28 はすべてのステージにおいて A 群が B 群よりも高値であった。すなわち、関節リウマチの早期から大関節のみ罹患群は小関節のみ罹患群によりも身体機能が悪く、DAS28 はこの状況を適切に反映した。一方 SDAI は最終ステージである stage IV になるまで A 群と B 群間で有意差を認めなかったことから、SDAI による評価は早期関節リウマチ患者の身体機能に障害を及ぼす大関節罹患を見過ごす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 新しい抗 2 本鎖 DNA 抗体測定試薬「ステイシア MEBLux テスト dsDNA」の基礎性能と臨床的有用性の検討. 西山 進、浅沼浩子、塩川美穂、他. 医学と薬学 2013;69:689-98.
- 2) Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Seror R, Theander Elke, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Boostma H, Tzioufas A, Solans-Laqué R, Mandl T, Gottenberg J-E, Hachulla E, Sivils K, Ng W-F, Fauchais A-L, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, et al. Ann Rheum Dis online first doi:10.1136/annrheumdis-2013-204615.
- 3) The effect of methotrexate on improving serological abnormalities of patients with systemic lupus erythematosus. Miyawaki S, Nishiyama S, Aita T, Yoshinaga Y. Mod Rheumatol. 2013;23:659-66.

【学会発表】

- 1) 関節リウマチ (RA) 患者におけるリウマトイド因子 (RF) と罹患関節領域に関する検討. 西山 進、浅沼浩子、大橋敬司、他. 第 44 回岡山リウマチ研究会 2013.3.30 岡山
- 2) 唾液腺機能からみた ACR シェーグレン症候群 (SS) 分類基準 (2012) の妥当性の検討. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～

20 京都

- 3) *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、大橋敬司、相田哲史、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～20 京都
- 4) *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、大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～20 京都
- 5) 全身性エリテマトーデス (SLE) に併発した筋炎の評価. 大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～20 京都
- 6) 当センターにおける免疫抑制剤・生物学的製剤投与中の関節リウマチ (RA) 患者における B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染の実態. 相田 哲史、大橋 敬司、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～20 京都
- 7) *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、大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～20 京都
- 8) 大規模データベースを用いた HAQ の検討 - *Ninja*2011 より-. 高橋 康一郎、井本 一彦、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18～20 京都
- 9) 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
- 10) Relationship between change in rheumatoid factor and affected joints in patients with rheumatoid arthritis from the viewpoint of regional assessment. Nishiyama S, Asanuma H, Ohashi K, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29～9.1 Bali

- 11) The effect of autoantibodies on salivary gland function in patients with Sjögren's syndrome (SS). Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali
- 12) Serum cystatin C levels may be a useful marker for disease activity of systemic lupus erythematosus. Ohashi K, Nishiyama S, Asanuma H, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali
- 13) Septic arthritis of the left shoulder and both knees treated by local anesthetic in a rheumatoid arthritis patient with intermittent pneumonia. Miyoshi S, Toda M, Kishimoto H, Yoshihara Y, Yoshinaga Y, Nishiyama S, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali
- 14) シェーグレン症候群(SS)の活動性指標(ESSPRI, ESSDAI)日本語版の検討. 西山 進, 吉永泰彦, 住田孝之. 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2013.9.13~14 大阪
- 15) 抗セントロマー抗体(ACA)陽性原発性シェーグレン症候群において認識されるACAエト・ト・Pおよび抗Heterochromatin protein 1抗体と臨床症状との比較検討. 田中伯予, 川野充弘, 鈴木康倫, 高田邦夫, 鈴木王洋, 西山 進, 他. 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2013.9.13~14 大阪
- 16) The relationship between autoantibodies and quantitative measures of salivary scintigraphy. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2013.10.9~12 京都
- 17) The Japanese version of ESSPRI and ESSDAI. Nishiyama S, Yoshinaga Y, Takei M, Sumida T. 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2013.10.9~12 京都
- 18) 関節リウマチ患者の身体機能に影響を与える因子の検討. 西山 進, 相田哲史, 吉永泰彦. 第28回日本臨床リウマチ学会 2013.11.30~12.1 千葉
- 19) Features of quantitative salivary gland scintigraphy in patients with IgG4-related sialadenitis, so-called Mikulicz disease. Nishiyama S, Yoshinaga Y, Miyawaki S. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. 2014.2.16~19 Waikiki
- H. 知的財産権の出題・登録 なし

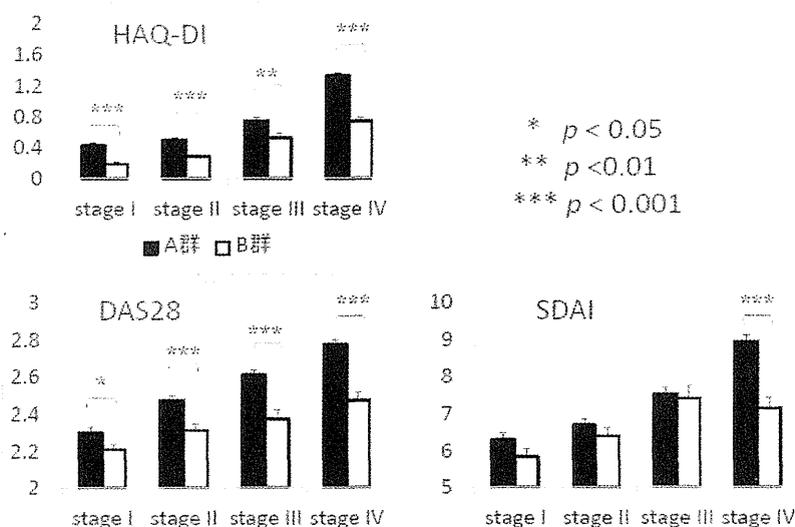


図 大関節のみ罹患群 (A) と小関節のみ罹患群 (B) における HAQ-DI, DAS28, SDAI の比較

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—

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：関節リウマチ (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。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の診断・治療および予後に関与する因子のなかで、血清学的マーカーとしてリウマトイド因子 (RF) と抗 CCP 抗体(抗シトルリン化ペプチド抗体: ACPA)が重要であることは既に広く知られている。特に ACPA においては ACPA 陽性 RA と ACPA 陰性 RA が、それぞれ遺伝的背景も含め病態の異なる疾患群である可能性も指摘されてきている。RF および ACPA の陽性/陰性により、臨床的な病態に違いがあるかを、データベースから検証することは意義のあることと考えられる。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 2012 年度のデータを用

いて、RF および ACPA の陽性・陰性による臨床像の違いを明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2012年度 NinJa データベース (NinJa2012) に登録された11940名の内、RF および ACPA の測定値が登録された3972名(男性823名、女性3149名)を対象とした。対象患者を、RF 陽性/陰性、および ACPA 陽性/陰性により、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の4群に分けた。この4群間でデータベースに登録された臨床所見の特徴を検討した。

C. 研究結果(図 1~7 参照)

対象患者の各群における人数と平均年齢は RF+/ACPA+群は 2467 人・62.0 歳、RF+/ACPA-群は 258 人・62.2 歳、RF-/ACPA+群は 510 人・61.0 歳、RF-/ACPA-群は 737 人・63.3 歳であった。各群の男/女比、発症年齢、罹患年数を図 1 に示す。男/女比では RF+/ACPA-群で 0.19 と低く、RF-/ACPA-群で 0.36 と高かった。

罹患年数では RF+/ACPA+群で 10.8 年と長く、RF-/ACPA-群で 6.6 年と短かった。発症年齢は RF-/ACPA-群で 57.7 歳と他群に対し高齢であった。各群における病期を Stage 分類および Class 分類で検討した (図 2)。

Stage 分類では、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群で Stage I が少なく Stage IV が多い傾向があった。Class 分類でも同様に RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群で Class1 の割合が少ない傾向であった。Steroid の定期使用の頻度は、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群で高い傾向であった (図 3)。この傾向は MTX 使用頻度および BIO の使用頻度においても同様の傾向であった。各群における Steroid の使用量、および MTX の使用量はそれぞれ、RF+/ACPA+群で 4.5mg/day と 8.4mg/week、RF+/ACPA+群で 4.9mg/day と 7.6mg/week、RF-/ACPA+群で 3.9mg/day と 8.6mg/week、RF-/ACPA-群で 4.4mg/day と 8.1mg/week であった。使用されている DMARDs (含む生物学的製剤: BIO) を薬剤ベースでの使用頻度で検討した (図 4)。各群の MTX の頻度は変わらず、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA-群でブシラミンとサラゾスルファピリジンの頻度が高かった。一方、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+では、BIO およびタクロリムスの使用頻度が高かった。BIO の内訳では RF-/ACPA+で TNF 阻害薬の使用頻度が高く、特にインフリキシマブの頻度が高かったが、トシリズマブが低かった。また RF+/ACPA-群でインフリキシマブの頻度が低く、ゴリムマブが高い傾向がみられたが、TNF 阻害薬全体では RF+/ACPA+群、RF-/ACPA-群と大きな違いはなかった。ACPA 陽性群でより高い傾向があった。

各群の疾患活動性を DAS28-ESR でみると RF+/ACPA+群では寛解の割合が 34.6%と低く、高疾患活動性にある患者の割合も 8.7%と高かった。RF+/ACPA-群においても寛解の割合が 43.0%

で、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群に比べ低かった。SDAI では RF+/ACPA+群で寛解が 32.1%と他の 3 群に比べ低かった (図 5)。

1 年間の入院治療の有無の検討では、RF+/ACPA+群は 14.5%で、RF-/ACPA-群 9.1%に比較して有意に入院の頻度が高かった (図 6)。1 年間で手術を受けた患者の割合も、RF+/ACPA+群 4.9%と RF+/ACPA-群、RF-/ACPA-群に比し高かった。

D. 考察および E. 結論

Ninja2012 データベースにおいて、RF と ACPA の陽性/陰性で臨床症状に違いがあるかを検討した。発症年齢においては、RF-/ACPA-群ではより高齢の発症の傾向が見られた。Stage 分類では RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群の両群で Stage IV の割合が高く、ACPA 陽性であることが骨破壊の進行との関連ある可能性が示唆された。

治療内容の検討でも RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群の 2 群において、ステロイドの使用頻度、MTX の使用頻度、BIO の使用頻度が高かった。ACPA 陽性であることが、使用頻度を高めている可能性が示唆された。一方 RF+/ACPA-群、RF-/ACPA-群ではブシラミンやサラゾスルファピリジンなどの DMARDs の使用頻度が高く、これらの薬剤でもコントロールできる患者の割合が高い可能性がある。

疾患活動性の評価は、前述のような治療を行っている状態での評価であるが、RF+/ACPA+群で寛解の割合が低かった。一方、RF+/ACPA-群では寛解の割合が高くなく、この群での MTX や BIO の使用頻度が低いことと関連している可能性があり、治療方針を検討する上で注意が必要と考えられた。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

G. 【学会発表】

- 1) 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、當間重人他. 第 45 回九州リウマチ学会 20130309-10. 那覇.

- 2) *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. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20130418-20. 京都.
- 3) *Ninja* 2012 にみる血清学的検査陽性関節リウマチ患者と陰性関節リウマチ患者の比較. 吉澤 滋、當間重人他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20140424-26. 東京.
- 4) 関節リウマチ患者の病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—. 吉澤 滋、當間重人他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20140424-26. 東京.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 男女比、罹患年数、発症年齢の比較

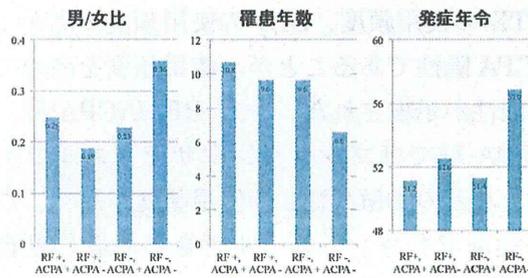


図2. SteinbrockerのStage分類とClass分類による比較

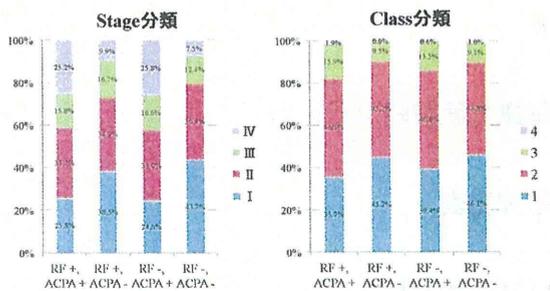


図3. Steroid剤、MTX、BIOの使用頻度による比較

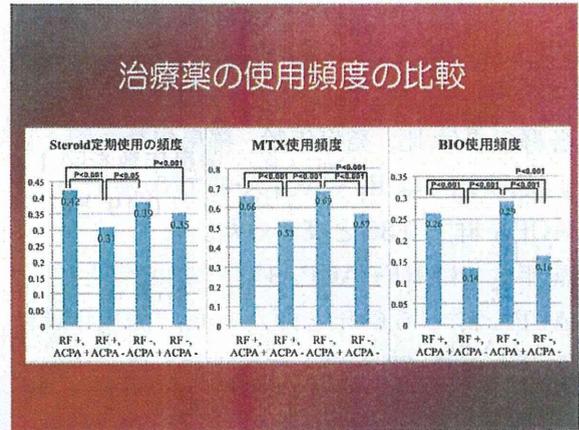


図4. 抗リウマチ薬の使用頻度とBIOの使用頻度による比較

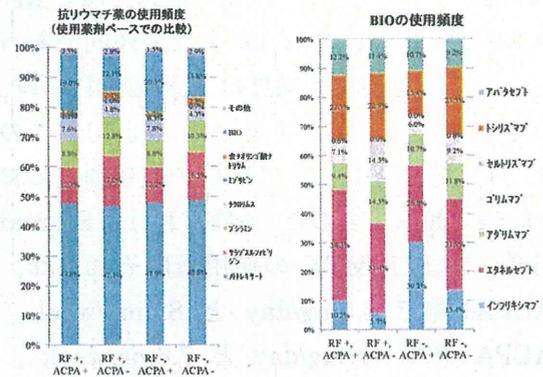


図5. DAS28-ESRとSDAIによる疾患活動性の比較

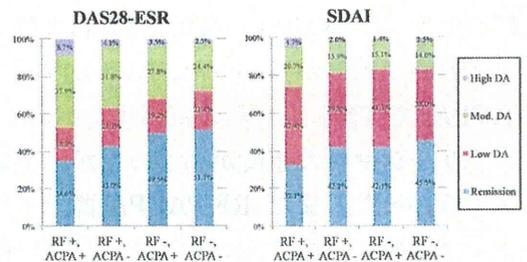
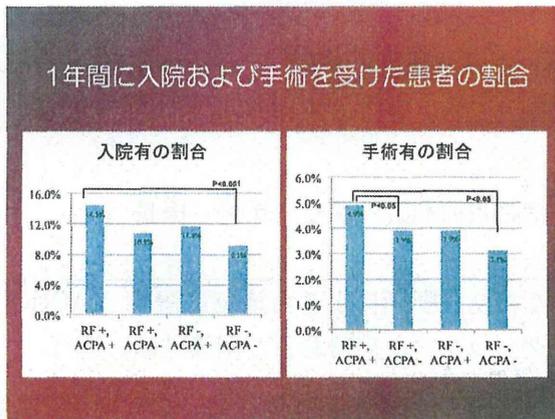


図6. 1年間に入院治療を受けた患者の割合と手術療法を受けた患者の割合による比較



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

- NinJa2012 より -

研究分担者 松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長

研究要旨：関節リウマチ(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。NinJa2012 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。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(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。本研究では、NinJa2012 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する。

B. 研究方法

NinJa2012 に登録された 11940 例中、喫煙に関する情報(1 群:現在喫煙習慣あり、2 群:過去喫煙習慣あり、3 群:喫煙歴なし)が得られた 7177 例(男性 1417 例、女性 5760 例)に関して、患者背景、現在の疾患活動性、身体機能、血清因子(RF、ACPA)、治療内容(MTX、Biologics)などについて、各群間で比較した。

C. 研究結果

1. 喫煙状況

喫煙状況は、全体では 1 群が 814 例(11.3%)、2 群が 1339 例(18.7%)、3 群が 5024 例(70.0%)であったが、男女間で大きな差異を認め、男性では 1

群 366 例(25.8%)、2 群 660 例(46.6%)、3 群 391 例(27.6%)、女性では 1 群 448 例(7.8%)、2 群 679 例(11.8%)、3 群 5760 例(80.4%)であった。

2. 喫煙の有無毎の患者背景 (表 1)

男女とも 1 群で最も RA 発症年齢若かった(男性 52.3 歳、女性 47.4 歳)。女性では 1 群→2 群(49.5 歳)→3 群(50.4 歳)となるに従い発症年齢が高くなる傾向が認められ、現喫煙者は非喫煙者に比べ RA 発症年齢が有意に若かった。罹患期間に関しては、男女とも 1 群→2 群→3 群となるに従い長くなる傾向を示した。

3. 喫煙の有無別の疾患活動性、身体機能、血清学的反応陽性率、治療内容 (表 2)

疾患活動性(CDAI)は、女性において 1 群(8.8)→2 群(8.2)→3 群(7.6)と徐々に低下する傾向を認めた。また、血清マーカー(RF/抗 CCP 抗体)については男女で違いを認め、男性では 1 群でマーカー陽性率/同高値者が最も高く、3 群で最も低い結果であったが、女性ではいずれも有意な差を認めなかった。MTX の使用率においては男女とも 1 群で最も多かったが、MTX 使用量、PSL 使用率/量、Biologics 使用率については差を認めなかった。

D. 考察および E. 結論

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。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。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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Rates of serious intracellular infections in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy. Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Sasaki Y, Izumi Y, Kiyokawa T, Suematsu E, Miyamura T, Tsutani H, Kawabe Y, Matsumura R, Mori S, Ohshima S, Yoshizawa S, Kawakami K, Suenaga Y, Nishimura H, Sugimoto T, Iwase H, Sawada H, Yamashita H, Kuratsu S, Ogushi F, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Bito S, Tohma S. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e78699.

2. Glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, Yoshimura M, Kawabe Y, Matsumura R, Akagawa S, Mori S, Shirai M, Watanabe Y, Minami N, Soga T, Owan I, Ohshima S, Yoshizawa S, Matsui T, Tohma S, Bito S. Medicine (Baltimore). 2013;92:285-293.

【学会発表】

1. 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.

2. 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.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1. 喫煙の有無毎の患者背景

平均 [SD]	男性			女性		
	1 群	2 群	3 群	1 群	2 群	3 群
年齢	60.6 [11.7]	67.4 [10.5]	65.6 [13.1]	56.8 [12.3]	60.7 [13.2]	63.5 [13.1]
発症年齢	52.3 [12.6]	58.3 [12.9]	55.9 [15.3]	47.4 [13.4]	49.5 [14.7]	50.4 [15.1]
罹患期間	8.2 [7.9]	9.1 [8.7]	9.7 [8.9]	9.4 [8.2]	11.1 [10.1]	13.1 [11.1]

表 2. 喫煙の有無別の疾患活動性、身体機能、血清学的反応陽性率、治療内容

平均 [SD]	男性			女性		
	1 群	2 群	3 群	1 群	2 群	3 群
CDAI	6.6 [7.4]	6.7 [7.6]	6.8 [7.5]	8.8 [8.6]	8.2 [8.4]	7.6 [7.2]
ESR	23 [24]	27 [27]	24 [24]	26 [23]	31 [24]	31 [24]
CRP	0.79 [1.53]	0.80 [1.66]	0.74 [1.42]	0.66 [1.67]	0.61 [1.24]	0.58 [1.24]
mHAQ	0.26 [0.47]	0.36 [0.53]	0.30 [0.52]	0.47 [0.66]	0.33 [0.50]	0.47 [0.66]
Stage III+IV(%)	28.8	35.5	33.6	37.1	44.2	33.6
Class 3+4 (%)	10.1	12.7	12.0	15.9	18.7	20.6
RF 陽性(≥15) (%)	77.8	68.7	61.0	73.7	73.2	73.3
RF 高値(≥100)(%)	47.3	32.0	23.8	36.7	27.9	28.0
ACPA 陽性(≥4.5)(%)	78.3	70.4	63.5	74.8	80.8	76.2
ACPA 高値(≥100)(%)	51.3	43.4	35.9	39.4	48.4	41.1
MTX 使用率(%)	69.7	56.4	56.5	69.9	65.2	62.8
MTX 使用量(mg/w)	8.9	8.4	8.4	8.1	8.2	7.9
PSL 使用率	44.3	46.7	40.7	41.7	44.9	43.3
PSL 使用量	4.6	4.9	4.7	4.5	4.3	4.0
Biologics 使用率	23.8	22.6	22.3	27.2	25.8	25.9
Biologics 使用者 CDAI	5.6	7.6	6.4	8.8	9.3	8.0

関節リウマチ患者における不安・抑うつ状態について

～NinJa2012の解析～

研究協力者 片山雅夫 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 膠原病内科 医長

研究分担者 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・リウマチ科 医長

研究要旨：NinJa2012 を利用して関節リウマチ(以下 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。

B. 研究目的

NinJa(iR-net による RA データベース)2012 を利用して **NinJa** 参加施設における関節リウマチ(以下 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検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

2012 年度 **NinJa** 登録 RA 患者における不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) の評価のため the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いて大規模な調査を行い検討した。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。

抑うつに関して 11 点以上の明確な苦悩有り；抑うつ(probable)群(D 群)と 10 点以下の患者 (非 D 群) で各種臨床データについて比較検討した。また、不安に関して 11 点以上の不安状態 (probable)群(A 群)と 10 点以下の患者 (非 A 群) で各種臨床データについて比較検討した。

C. 研究結果

1. Depression について

D 群は 415/4458(9.3%)、非 D 群は 4,043/4,458(90.7%)であった(図 1)。D 群は非 D 群

に比して、高年齢 (64.6±12.6 vs 62.9±13.0 歳) で罹患年数が長かった (14.2±11.7 vs 12.4±10.9 年、 $p < 0.005$)。また、D 群で DAS28-CRP が高値 (3.1±1.2 vs 2.5±1.1 年、 $p < 0.001$) で疾患活動性と抑うつに關連が認められた。さらに D 群で患者全般評価 VAS (3.0±2.7 vs 2.5±2.2cm)、患者疼痛評価 (3.8±2.7 vs 2.4±2.2cm) および医師全般評価 (2.0±1.9 vs 1.5±1.6cm) がいずれも高値であった (いずれも $p < 0.001$)。mHAQ(0.89±0.82 vs 0.41±0.60)も D 群で有意に高値を示した ($p < 0.001$)。また、D 群では stage、class の進行した症例が有意に高率($p < 0.001$)であった(図 2)。単変量解析(表 1)および多変量解析の結果を示す(表 3)。後者では、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(表 3)。

2. Anxiety について

A 群は 389 人(8.6%)、非 A 群は 4126 人(91.4%)であった。A 群は非 A 群に比して、高年齢 (64.6±12.6 vs 62.9±13.0 歳) で女性の割合が多く、罹患期間が長かった (14.8±12.5 vs 12.4±10.8 年、 $p < 0.001$)。また、A 群で DAS28-CRP が高値 (3.1±1.3 vs 2.5±1.1、 $p < 0.001$) で疾患活動性と不安に關連が認められた。さらに A 群で患者全

般評価 VAS (4.0±2.6 vs 2.5±2.2cm)、患者疼痛評価 (3.9±2.7 vs 2.4±2.3cm) および医師全般評価 (2.3±2.0 vs 1.5±1.6cm) がいずれも高値であった (いずれも $p < 0.001$)。mHAQ(0.94±0.83 vs 0.40±0.6)も A 群で有意に高値を示した ($p < 0.001$)。また、A 群では stage、class の進行した症例が有意に高率(それぞれ $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$)であった(図 2)。

単変量・多変量解析の結果を示す(表 2,4)。多変量解析では、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、患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。男性であることが 0.69 倍リスクの低下(女性にリスクが高い)、関節破壊の進行度である Stage 分類、疾患活動性の指標である CRP はリスク低減に関連した(表 4)。

3. Depression と Anxiety の関連について

Depression の有無と Anxiety の有無には有意な関連 ($p < 0.001$) が認められ、HADS 点数にも両者間にやや強い相関が認められた (図 3)。

D. 考察

HADS で抑うつ状態・不安状態に分類される患者はそれぞれ、9.3%、8.6%であった。この抑うつの割合は、これまでに報告されているものに比し比較的低い傾向にあった。不安状態については抑うつと同頻度に認められ、RA 患者において重要な精神状態であると考えられた。

抑うつ状態の患者背景は罹病期間が長く、関節破壊の進行し機能障害が強い患者で疾患活動性も高い傾向にあった。

多変量解析の結果、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。これまでの報告にあるように機能障害、疼痛が抑うつに関連する因子として重要であると考えられた。

これに対し、手術歴や医師総合評価は抑うつを低下させる因子として抽出され、手術による機能障害の改善や活動性の改善などが抑うつ状態を低下させる可能性が考えられた。

不安状態の患者背景は女性の割合が高く、罹病期間が長く、関節破壊の進行し機能障害が強い患者で疾患活動性も高い傾向にあった。

多変量解析の結果、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、

患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。男性であることが 0.69 倍リスク低下(女性にリスクが高い)、関節破壊の進行度である Stage 分類、疾患活動性の指標である CRP はリスク低減に関連した。

不安に対して抑うつと同様に身体機能障害が最も強く影響する因子であり、疼痛も同様に関連した。抑うつと不安は共通の要因が関与し同類の精神状態と考えられている。しかし、手術歴が抑うつの低減に関与する一方、不安には疾患活動性が関与しないことなど抑うつ・不安に影響する要因には違いも見られた。

不安には女性であることがより強く関与しており、社会的要因などの関与についてさらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

Ninja に登録する RA 患者に HADS を用い抑うつ・不安状態について大規模調査を行い検討した。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関与していた。

不安には抑うつと独立した要因が関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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: a protective role for the HLA-DR6 alleles DRB1*13:02 and *14:03: Furukawa H, Kawasaki A, Katayama M, et al. PLoS One 2014, 9(2) e87792:1-7.

【学会発表】

- 1) Study of the antibody titer by influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients treated with biological agents. Ishikawa H, Kanda H, Kida D, Kaneko A, Katayama M, Sato T. 2013 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2013) 2013.6, Madrid, Spain.
- 2) 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、末永康夫、宇都宮勇人、松井利浩、西

野仁樹、當間重人. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.

- 3) エタネルセプト治療中にサルモネラによる皮下膿瘍を発症した一例. 長谷川貴一、西山久美子、鈴木道太、高野杏子、長澤英治、峯村信嘉、片山雅夫. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.
- 4) 髄膜脳炎を契機に発見された全身性エリテマトーデスの一例. 西山久美子、長谷川貴一、鈴木道太、長澤英治、片山雅夫. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.
- 5) 当科で経験した血球貪食症候群9例の臨床的検討. 膠原病患者における骨粗鬆症についての臨床的検討. 高野杏子、長谷川貴一、西山久美子、鈴木道太、長澤英治、峯村信嘉、片山雅夫. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. Depression と Anxiety の頻度

HADSによるDepression(D)とAnxiety(A)の割合

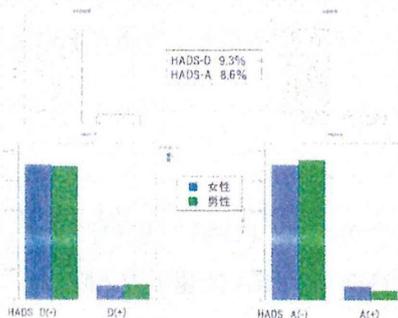


図2. Class・Stage 分類による D・A の頻度

Class・Stage分類とDepression(D), Anxiety(A)の頻度

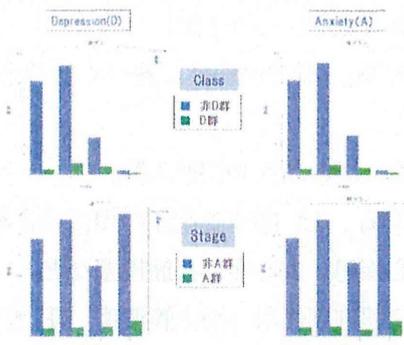


表1. HADSによるDepressionに影響する要因 (単変量解析)

	オッズ比	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)	p value
年齢	1.009	1.001	1.018	0.025
男性	1.114	0.867	1.433	0.393
罹患年数	1.014	1.006	1.023	0.001
疼痛関節数	1.062	1.046	1.079	0.000
腫脹関節数	1.030	0.999	1.062	0.060
人工関節数	1.170	1.056	1.297	0.003
患者疼痛VAS	1.250	1.201	1.300	0.000
患者総合VAS	1.274	1.224	1.326	0.000
医師総合VAS	1.179	1.116	1.244	0.000
mHAQ	2.386	2.106	2.702	0.000
Class	1.999	1.761	2.268	0.000
Stage	1.193	1.092	1.305	0.000
FSH	1.010	1.006	1.013	0.000
CRP	1.103	1.047	1.162	0.000
DAS28-CRP	1.503	1.383	1.633	0.000
ステロイド使用	1.193	1.092	1.305	0.000
手術歴	1.294	1.034	1.619	0.024
入院歴(1年未満)	1.662	1.280	2.157	0.000

表2. HADSによるAnxietyに影響する要因 (単変量解析)

	オッズ比	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)	p value
年齢	1.011	1.011	1.019	0.014
男性	0.625	0.461	0.848	0.002
罹患年数	1.019	1.010	1.027	0.000
疼痛関節数	1.071	1.055	1.088	0.000
腫脹関節数	1.037	1.006	1.070	0.020
人工関節数	1.195	1.078	1.326	0.001
患者疼痛VAS	1.257	1.207	1.308	0.000
患者総合VAS	1.268	1.217	1.321	0.000
医師総合VAS	1.245	1.180	1.313	0.000
mHAQ	2.510	2.214	2.846	0.000
Class	1.857	1.632	2.112	0.000
Stage	1.115	1.018	1.222	0.019
FSH	1.005	1.001	1.009	0.012
CRP	1.070	1.012	1.131	0.017
DAS28-CRP	1.479	1.358	1.610	0.000
ステロイド使用	1.855	1.504	2.287	0.000
手術歴	1.342	1.067	1.688	0.012
入院歴(1年未満)	1.735	1.332	2.261	0.000

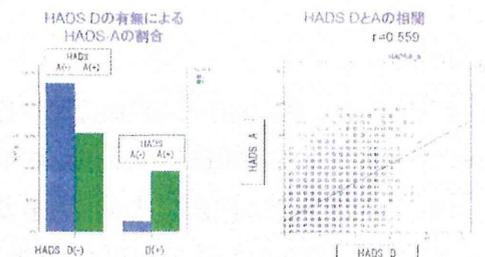
表3. Depressionに影響する要因 (多重ロジスティック解析)

	オッズ比	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)	p value
疼痛関節数	1.034	1.013	1.055	0.002
患者総合VAS	1.163	1.099	1.230	0.000
医師総合VAS	0.873	0.802	0.951	0.002
mHAQ	1.758	1.449	2.134	0.000
Class	1.322	1.109	1.576	0.002
手術歴	0.629	0.482	0.821	0.024

表4. Anxietyに影響する要因 (多重ロジスティック解析)

	オッズ比	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)	p value
男性	0.694	0.499	0.967	0.031
疼痛関節数	1.032	1.013	1.051	0.001
患者疼痛VAS	1.109	1.053	1.167	0.000
mHAQ	2.352	1.977	2.799	0.000
CRP	0.918	0.847	0.994	0.036
Stage	0.799	0.716	0.891	0.000

図3. Depression と Anxiety の関連



Ninja にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷

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：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。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者も様々な理由で入院を余儀なくされる。RA 治療のための入院、RA 合併症治療のための入院、その他種々の有害事象治療入院など、である。本分担研究の目的は、本邦 RA 患者における入院頻度及び入院理由を調査することにより、本邦 RA 診療の総合的評価に資するデータを収集することにある。

B. 研究方法

2005年度からは、RA 患者入院理由に関する詳細情報を収集している。本分担研究では、2005年度～2012年度に観測された入院及びその理由をカテゴリ別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。本研究で詳細な入院理由を調査しているが、ここでは大まかなカテゴリとして分類解析した。

入院理由のカテゴリに関して簡単に記す。

- 1) RA (手術あり) : RA 関連手術入院
- 2) RA (手術なし) : RA 疾患活動性コントロール入院
- 3) 感染症 (PCP を除く) : PCP は間質性肺炎に含めた。
- 4) 間質性肺炎 (原因問わず、PCP 含む) : いわゆる間質性肺炎像を呈した入院。
- 5) 骨粗鬆症関連 : 骨の脆弱性に基づくと考えられる骨折など。
- 6) 悪性疾患 : 悪性新生物関連入院。
- 7) 消化管潰瘍 : RA 関連薬剤副作用には含めない。
- 8) 虚血性心疾患 : 狭心症、心筋梗塞など。
- 9) RA 関連薬剤副作用 (消化管潰瘍、IP を除く)。
- 10) リウマチリハビリ・教育入院。
- 11) RA 合併症 : アミロイドーシス、皮膚潰瘍など。
- 12) その他 : 上記を除く全ての入院理由。

C. 研究結果

①入院頻度を経年的にみると、入院患者数比（入院患者数/登録患者数）は、近年、減少傾向にある（図1）。

②入院理由の内訳を見ると、毎年、最多な理由は「RA 関連手術入院」であり、次が「RA コントロール入院」であった。しかしながら、近年の入院理由をみると、RA 関連入院が減少し、比率が増加してきたのは、「感染症、間質性肺炎」である（図2、3）。

③入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度や「悪性疾患」も「RA 関連入院」、「感染症、肺炎患」に次いで頻度の高い事象であることが再確認された（図2）。

図1：入院頻度の経年的変化

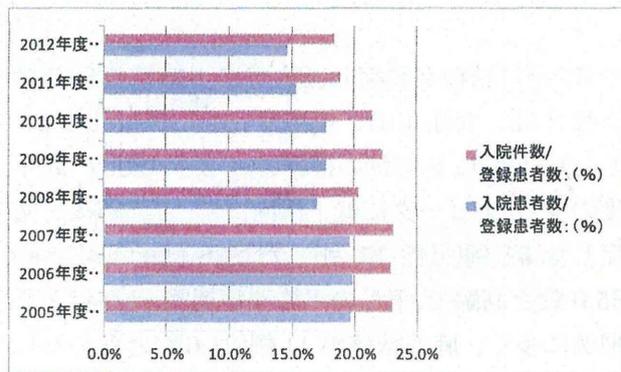
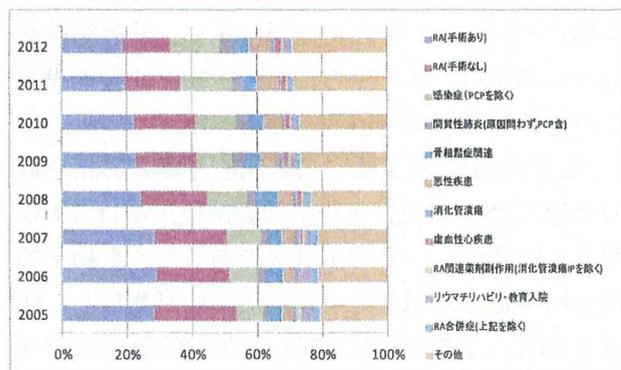


図2：入院理由の推移



D. 考察 E. 結論

2005年度以降、RA患者100人年あたり20件前後の入院加療が必要であった。薬物療法の進歩（標準治療の普及、選択肢の広がり、あるいは強力な抗リウマチ効果）によりRA関連入院は減少すると期待されていると思われる。確かにRA関連治療入院（RA関連手術あるいはコントロール）の入院理由に占める割合は減少傾向にある。そのことにより全体としての入院頻度に変化（減少傾向）が認められるようになったが、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院比率は不変ないし増加しており今後の推移を見守る必要がある。また、薬物治療の効果により、今後も関節機能再建術入院の減少を期待したいところではあるが、高齢化を向えている本邦においては、RA患者も同様であり、RA+OA（変形性関節症）という関節機能障害の増加が予想される。関節機能再建手術入院が、再び増加に転じることも十分ありうると考えられる。

頻度の多い有害事象入院は、感染症・肺炎患・骨粗鬆症関連入院であった。使用頻度が増加している生物学的製剤による感染症発症リスクの上昇に注意が必要である。

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・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

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

研究分担者 吉永泰彦 倉敷成人病センター副院長 リウマチ膠原病センターセンター長

研究要旨：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。

A. 研究目的

わが国に RA の治療薬として生物学的製剤が登場して 10 年になる。我々は、生物学的製剤が登場する直前の 2003 年度より Ninja の登録 RA 患者における結核罹病率の前向き調査を継続している。今回、Ninja 登録 RA 患者における結核の標準化罹病率(SIR)の 10 年間の推移を、生物学的製剤投与患者と非投与患者で各々算出し、比較検討した。

B. 研究方法

2003~2012 年度 10 年間 Ninja(iR-net による RA データベース)に全国 41 施設から登録された RA 患者 67,104 例(男性 12,319 例、女性 54,785 例)の結核の SIR を、日本結核予防会作成による「年齢階級別罹患数(率)」を参考に、2 年毎に算出し、その推移を検討し、さらに生物学的製剤を投与群と非投与群の結核の SIR について比較検討した。

C. 結果

C1.研究結果 1:10年間の RA 患者の結核の SIR. (表 1 参照) 2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例

C3.研究結果 3:各生物学的製剤の全例市販後調

中 51 例に結核が発症し、RA 患者の結核の 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)は平均年齢 65.0 歳と高齢で、RA の平均罹病期間 11.3 年と長期例に多く、肺外結核が 11 例(21.6%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(9.6%)であった。結核を発症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)は平均年齢 65.0 歳と高齢で、RA の平均罹病期間 11.3 年と長期例に多く、肺外結核が 12 例(23.1%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(9.8%)であった。

C2.研究結果 2:生物学的製剤投与群と非投与群の比較. (表 2 参照) 生物学的製剤使用率は 10 年間徐々に増加し、平均 14.6%であった。生物学的製剤投与患者 9,815 例中 5 例に結核が発症し、結核の SIR は 2.64(0.33-4.95)、生物学的製剤非投与患者 57,289 例中 46 例に結核が発症し、結核の SIR は 3.69(2.63-4.74)であり、生物学的製剤投与患者の結核の SIR は、非投与患者の結核のそれに比べ、むしろ低率であった。

査の結核発症の比較. (表 3 参照) 生物学的製剤の