

201322002B

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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

[総合研究報告]

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	11
--	----

當間重人

[分担研究報告]

第Ⅰ章 本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための多施設共同データベースの構築と発展に関する研究報告

1. <i>Ninja</i> (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積	43
---	----

當間重人

第Ⅱ章 本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体機能等に関する研究報告

1. 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化- <i>Ninja</i> を利用した横断的解析	49
---	----

當間重人

2. <i>Ninja</i> 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	53
---	----

平田明恵

3. <i>Ninja</i> を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-1：疾患活動性比較	56
---	----

松井利浩

4. <i>Ninja</i> を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2：薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率	59
---	----

松井利浩

5. <i>Ninja</i> を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-3：疾患活動性比較	62
---	----

津野宏隆

6. <i>NinJa</i> 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-----	65
津野宏隆	
7. <i>NinJa</i> 2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検-----	68
松井利浩	
8. 関節リウマチ (RA) 患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響につ いて - <i>NinJa</i> に基づく解析 - -----	70
沢田哲治	
9. 関節リウマチの疾患活動性の全般的評価において患者と医師の不一致をきたす要因に ついて - <i>NinJa</i> 2011 を用いた解析 - -----	72
沢田哲治	
10. <i>NinJa</i> 2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化 (Δ HAQ) に影響を与え る関節領域の検討-----	75
西山 進	
11. 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 - <i>NinJa</i> データベースを用いた検討 - -----	78
西山 進	
12. <i>NinJa</i> 2011 を用いた mHAQ の検討-----	81
高樋康一郎	
13. 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から-----	84
高樋康一郎	
14. 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- <i>NinJa</i> からの報告-----	87
西野仁樹	
15. <i>NinJa</i> による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討-----	90
西野仁樹	
16. <i>NinJa</i> を利用した寛解維持予測モデルの作成-----	93
土師陽一郎	
17. <i>NinJa</i> 2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ (EORA) 患者の特徴-----	96

吉澤 滋

18. 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-----99
吉澤 滋
19. 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-----103
松井利浩
20. *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-----106
浦田幸朋
21. 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～-----109
片山雅夫
22. *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～-----112
片山雅夫
23. 最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入-----115
横川直人

第Ⅲ章 本邦関節リウマチ患者に対する薬物治療に関する研究報告

1. *NinJa* にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移-----121
當間重人
2. 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) 124
松井利浩
3. 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-----126
松井利浩
4. *NinJa*2011 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-----128
金子敦史

5. *NinJa*2012 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-----132
金子敦史
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-----137
税所幸一郎
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：*NinJa*（National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan）から-----139
佐伯行彦

第IV章 本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療介入に関する研究報告

1. *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-----145
2. *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-----149
大橋 暁
3. 関節リウマチ患者が人工膝関節置換術に至る予測因子についての *NinJa* を用いた検討-----152
安井哲郎
4. 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～-----155
安井哲郎
5. 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*2011 を用いた非人工関節手術症例の解析 - -----157
増田公男
6. 手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性

評価に及ぼす影響の解析 - <i>Ninja</i> 2012 を用いた非人工関節手術症例の解析 - -----	160
増田公男	
7. <i>Ninja</i> からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義-----	163
西野仁樹	
8. 手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つ か? “Window of Opportunity for Surgery”の提唱 (<i>Ninja</i> を利用した検証) -----	166
横川直人	
9. <i>Ninja</i> にみる関節リウマチ (RA) の四肢骨折手術 -2011 年度-----	169
税所幸一郎	

第V章 本邦関節リウマチ患者における有害事象・死因に関する研究報告

1. <i>Ninja</i> にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷-----	173
當間重人	
2. 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-----	175
當間重人	
3. <i>Ninja</i> データからみた関節リウマチ患者の結核罹患率の 10 年間の推移と生物学的製 剤の影響に関する検討-----	177
吉永泰彦	
4. 9 年間の <i>Ninja</i> からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤とメトト レキサートの影響に関する検討-----	181
吉永泰彦	
5. 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- <i>Ninja</i> 2011 より-----	184
川上美里	
6. <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-----	187
橋本 篤	

7. <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 8 報）	190
金子敦史	
8. <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 9 報）	194
金子敦史	
9. <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 10 報）	197
金子敦史	
10. 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	201
古川 宏	

第VI章 本邦関節リウマチ患者における医療費に関する研究報告

1. <i>Ninja</i> にみる費用対効果分析	207
末永康夫	
2. <i>Ninja</i> における年齢、罹病期間、施設毎、生物学的製剤毎の抗リウマチ薬費用推移 2011-	211
宇都宮勇人	

[総合研究報告]

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

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った。

研究期間（平成 23 年度～25 年度）に得られた調査結果の概要を列挙する。

- 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。日本最大の RA コホートに成長した。2013 年現在 47 都道府県中 30/47 が参加しており、近い将来、全都道府県からの情報収集体制を構築する予定である。
- RA 患者の疾患活動性・身体機能を経年的横断的（対象患者が一定ではない）に観測した結果、継続的改善が確認された。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ところ、現在に近いほど寛解率が高くなっており、生物学的製剤など新規治療薬や治療戦略が奏効していると考えられた。しかしながら寛解の維持が決して容易ではないことも明らかとなった。
- RA 治療抵抗性リスクとして、やせ（低 BMI）・ACPA 陽性・喫煙・B 型肝炎キャリアが抽出された。
- RA の疾患活動性評価に影響を及ぼす因子として、選択した指標・季節・罹患関節の種類などが

抽出された。

- ❖ 医師/患者間における全般評価の差異に寄与する因子が明らかとなった。相互理解のために有用な情報である。
- ❖ 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ン換算で約 4.3 mg/日と横ばいの状態であった。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 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。
- ❖ 「効果不十分」による生物学的製剤の投与中断は、喫煙習慣と有意な関連を認めた。生物学的製剤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。生物学的製剤（特に TNF 阻害剤）治療患者においては、禁煙の勧めが有益である可能性が示唆された。
- ❖ RA 関連手術の頻度・内容・時期などに関する経年的情報を収集することができた。
- ❖ RA 関連手術は減少傾向しており、特に人工関節置換術と滑膜切除術は大幅に減少してきている。
- ❖ RA 関連手術の予測因子や術後身体機能の改善に関連する因子を抽出した。
- ❖ RA 患者の不安・抑うつ状態の頻度およびそれらに関与する因子について検討した結果、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。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ていた。
- ❖ RA 患者の入院頻度は減少しているが、主たる理由は RA 治療入院の減少による。他方、感染症入院頻度は 2011 年度まで増加傾向にあったが、2012 年度の観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。
- ❖ RA 患者における結核標準化罹患比(SIR)は、10 年間で合算すると男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95%CI:2.53-4.44) であり結核発症リスクが高いことを示すが、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。
- ❖ RA 患者における顎骨壊死 (ONJ : osteonecrosis of the jaws) およびビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) の発生頻度や発症リスクを解析した。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 患者における悪性疾患の標準化罹患比(SIR)を計算した。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) 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。
- ❖ RA 患者における主要死因は、感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、特に感染症が最多となっている。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 10 年程改善していた。
- ❖ 当研究開始以降、抗リウマチ薬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。

- 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长

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

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。

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

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】

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。

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。

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」に基づき行われている。すなわち、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信に際して患者氏名は匿名化し、個人が特定されないよう配慮している。

C. 研究結果

I. 本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための多施設共同データベースの構築と発展に関する研究報告

I-1) *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積(當間重人):2002 年度

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

II. 本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体機能等に関する研究報告

II-1) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—*Ninja* を利用した横断的解析—(當間重人): 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。

II-2) *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。

II-3) *Ninja* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-1: 疾患活動性比較 (松井利浩):

*Ninja*2010 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は *Ninja*2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性で under-weight(U)群 16.8%、normal(N)群 67.2%、over-weight(Ov)群 13.8%、obese(Ob)群 2.2%、男性で U 群 8.8%、N 群 72.6%、Ov 群 17.3%、Ob 群 1.3% で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.7 kg/m²、153.2cm、50.9kg、男性で 22.4kg/m²、165.7cm、61.6kg であった。男女とも BMI が低いほど疾患活動性指標が高く、圧痛・腫脹関節数、VAS、stage なども同様であった。しかし、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

II-4) *Ninja* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2: 薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率 (松井利浩):

*Ninja*2010 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は *Ninja*2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性では、normal 群に比べ under-weight 群でステロイド使用率は有意に高かったが平均使用量は高 BMI 群で有意に多かった。MTX 使用率は男女とも BMI 別の有意な傾向は認められなかったが、女性では BMI が大きいほど平均使用量が少なく、ステロイドとは逆の傾向を示した。人工関節置換術施行率および入院率も、男女とも under-weight 群で高い傾向を示した。BMI が低いことは RA にとってリスク因子とも考えら

れるが、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が薬剤の使用や手術・入院率に影響を及ぼしている可能性もあり、さらなる解析が必要であると考えられた。

II-5) *Ninja* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-3: 疾患活動性及び治療抵抗性比較 (津野宏隆):

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

II-6) *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 ≥正常以上群で 1 年後(NinJa2012) 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(NinJa2011)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(NinJa2012)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ベースラインですでに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。

II-7) NinJa2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討

(松井利浩) : NinJa2011 年度のデータを利用し、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差(DAS28DIF)に影響を及ぼす因子を検討した。対象は NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例(男性 1158 例、女性 4829 例)。DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値[SD] はそれぞれ 3.23[1.28]、2.58[1.10]、DAS28DIF は 0.66 であり、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ疾患活動性を有意に過小評価していた。DAS28DIF を従属変数として重回帰分析を行った結果、ESR、女性、年齢、mHAQ、BMI が抽出された。対象とする患者背景により DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は異なるため、DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP の寛解基準値の設定は困難と考えられた。

II-8) 関節リウマチ(RA)患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について

—NinJa に基づく解析(沢田哲治): [目的] RA 患者による疾患活動性の全般評価 (Patient's Global assessment, PtGA) に影響する主要因は疼痛である。一方、RA の疾患活動性は気候や季節の影響を受けることが知られている。本研究の目的は NinJa データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。[方法] 過去 3 年間の NinJa データベースを用いて解析を行った。RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした。季節の影響は、秋期 (9~11 月) と冬~夏期 (12 月~8 月) の 2 群に分けて検討した。多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。[結果] 各年度において、PtGA および患者疼痛 VAS、DAS28 の平均値は、冬~春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった。重回帰分析では、疼痛 VAS、mHAQ、腫脹関節数が重要な因子として同定された。季節に関しては、Stepwise 法を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p=0.41$) であり、多変量解析では季節が PtGA に与える有意な影響は示されなかった。[結論] 単変量解析では、秋期の患者全般評価は他の時期に比して統計学的に有意に低値であることが示された。季節が患者全般評価に与える影響は軽微であるが、RA 患者の愁訴をより良く理解するには重要な要因であると考えられる。

II-9) 関節リウマチの疾患活動性の全般的評価において患者と医師の不一致をきたす要因

—2011 年 NinJa データを用いた解析(沢田哲治): [目的] 関節リウマチ(RA)の全般評価に医師と患者で不一致を生じることがある。この要因を

明らかにすることは、疾患認識を患者と共有し、患者中心の医療を実践するのに有用である。本研究の目的は 2011 年 *Ninja* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。

[方法] RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な 8,733 名の RA 患者を対象に解析を行った。年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、stage、class、mHAQ、NSAID・ステロイド・DMARD・生物学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴を評価項目とした。患者全般評価(PtGA)から医師全般評価(PhGA)を引いた Δ GA を計算し、差が 2.5 以上の positive discordance 群(1,612 名)と 2.5~2.5 の no discordance 群(7,018 名)に分けて解析を行った。[結果] Positive discordance(Δ GA > 2.5)となる要因として、単変量解析の結果、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性(圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28 など)、人工関節、mHAQ 高値、ステージ・クラスの進行、ステロイド・NSAID 内服、入院歴、外科手術が同定された。さらに多重ロジスティック回帰分析では、疼痛 VAS および mHAQ が positive discordance の要因として同定された。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP のオッズ比では 1 未満となった。[結論] 疼痛 VAS および mHAQ の高値は PhGA に比して PtGA を悪化させる要因として重要であり、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛ならびに日常生活能力に注意を払う必要がある。

II-10) *Ninja*2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化(Δ HAQ)に影響を与える関節領域の検討(西山 進): *Ninja* データベースから 2010 と 2011 の連続登録例から整形外科手術をうけた症例は除外した 5641 例を対象とした。HAQ が疾患活動性に由来する actHAQ と不可逆的な関節破壊に伴う damHAQ の 2 成分

に分離可能として、 Δ actHAQ、 Δ damHAQ のモデル式を多変量解析で求め患者背景との関係を調べた。高活動性、stage・class 進行例、短い罹病期間、 Δ DAS28 低下は Δ actHAQ を有意に低下させる要因であり、一方高活動性、stage・class 進行例、長い罹病期間、 Δ DAS28 上昇は Δ damHAQ を有意に上昇させる要因であった。

II-11) 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): *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 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。

II-12) *Ninja*2011 を用いた mHAQ の検討(高橋康一郎): 関節リウマチ(RA)患者の身体機能障害の特徴を把握するため、*Ninja*(iR-net)による RA データベースの 2011 年度のデータを利用し mHAQ スコアならびにその構成 8 項目について検討した。mHAQ スコアは疾患活動性・罹病期間に伴い悪化した。悪化の程度は小項目間で異なり、罹病当初は更衣、起居、入浴、蛇口開閉の動作が突出して悪化するものの、罹病期間が長くなるにつれて全般的機能低下に至ることが判明した。また罹病期間にかかわらず、mHAQ は患者全般評価と非常に高い

相関を示し、患者は身体機能障害を重要視していることが示唆された。10年以上の長期罹患例において mHAQ スコア ≤ 0.5 を満たすか否かで 2 群にわけ検討したところ、低値群は小項目中特に食事、伸展動作が維持されている症例が多いことが判明し、前述の動作は機能的寛解維持の指標になることが示された。

II-13) 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から-(高樋康一郎): 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。

II-14) 大規模コホートをを用いた寛解維持に関する疫学的検討—*Ninja* からの報告—(西野仁樹): *Ninja* 連続登録 803 例を対象に、寛解維持に関する疫学的検討を行った。進行期 RA において寛解率は 2003 年度 11.3% から 2011 年度 25% へ経年的に増加しているが、維持率

は、1 年で 57.7% に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難である。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm 以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

II-15) *Ninja* による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討(西野仁樹): *Ninja* 2011 年度登録症例 10367 例中寛解と判定された 2588 症例を対象にした。

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

II-16) *Ninja* を利用した寛解維持予測モデルの作成(土師陽一郎): *Ninja* の 2009 年度、2010 年度のデータを利用し、SDAI による RA 疾患活動性比較を行う。対象は *Ninja* 2009, 2010 に連続登録された RA 患者 4215 例中、2009 年に SDAI 寛解であった 930 人に着いて検討をおこなった。1 年後に 623 人 (67.0%) が寛解を維持しており、多変量解析により腫脹関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみ

られた。これらの因子による予測モデルを作成し、一年後の寛解維持失敗率を算出可能な式を作成した。mHAQは他の因子と異なり2点が重み付けで与えられており、寛解維持に寄与していることが示唆された。

II-17) *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):

65歳以上で発症した高齢発症関節リウマチ(RA)患者(EORA)の臨床的特徴を*NinJa*2011のデータベースを用いて明らかにする。対象は*NinJa*2011に登録された10367名のRA患者。罹病期間による影響軽減目的で発症2年以下の早期患者に着目し検討した。RA発症後の罹病期間2年以下の早期RA患者のうち65歳未満で発症し登録時65歳未満の患者(YORA)をA-2群、65歳未満で発症し登録時65歳以上のRA患者をB-2群、65歳以上で発症した患者(EORA)をC-2群とし検討した。各群の男/女比は、A-2群0.27、B-2群0.34、C-2群0.46とC-2群で高かった。Stage分類は、Stage IがA-2群63.4%に比べC-2群52.2%とC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIではA-2群に比べC-2群の患者割合が多かった。治療ではSteroid定期使用の割合はA-2群33.2%、B-2群36.2%、C-2群42.4%、MTX使用頻度はA-2群67.5%、B-2群57.4%、C-2群50.9%、生物学的製剤使用頻度はA-2群17.3%、B-2群19.1%、C-2群12.0%であった。発症早期のEORAではYORAに比しStage II, IIIの割合が多く、EORAにおいてはより早期から骨破壊が進行している可能性が示唆された。

II-18) 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-(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。

II-19) 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。

II-20) *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。

II-21) 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、およびそれらに関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関与していた。不安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。

II-22) *NinJa* における関節リウマチ診療の施設間比較第2報(2011)~施設規模による比較~(片山雅夫): *NinJa*2011(iR-net による RA データベース)を利用して RA 診療の施設間における差について解析を行う。*NinJa* に 2011 年度登録を行った 38 施設中登録患者数が 40 未満の施設は除外し、各施設間の各臨床データ(背景、Outcome および治療など)の違いを検討した。登録患者は 38 施設 10,367 人で、これを登録患者数 500 以上 (5237 人/5 施設) の A 群と 40 以上 500 未満 (5042 人/27 施設) の B 群の大小規模にグループ分けし、RA 患者の年齢、罹病期間、疾患活動性、mHAQ、Stage、Class など各種臨床データについて比較検討した。規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に関与していることが示唆された。

II-23) 最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入 (*NinJa* を利用した検証)(横川直人): 関節リウマチの日常診療では、