

総合的疾患活動性指標で評価を行い、その寛解基準を目標に治療することが推奨されている。しかし、寛解の達成は困難であることが多く、低疾患活動性を目標とすることが容認されているが、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことが指摘されている。最低疾患活動性 (Minimal Disease Activity) の概念は、医師および患者が最近の治療の選択肢や制約を考慮したうえで許容できる治療目標として臨床試験用に開発された。具体的には、まず圧痛腫脹関節ともなく赤沈値が 10mm/時以下は必ず最低疾患活動性に分類する。そして、それらを満たさなかった場合は、Boolean 型の定義あるいは指標型の定義を選択する。① Boolean 型の定義: 疼痛 2 以下(0-10)、腫脹関節 1 以下(0-28)、圧痛関節 1 以下(0-28)、HAQ0.5 以下(0-3)、医師全般評価 1.5 以下(0-10)、患者全般評価 2 以下(0-10)、赤沈値 20mm/時以下の 7 項目中の 5 項目以上、②指標型の定義: DAS28 で 2.85 以下、とされた。

近年、DAS28 は算出が複雑であり、2011 年に発表された寛解基準から除外されたことから他のより実用的な指標を日常診療で用いることが増加した。そこで、最低疾患活動性の概念を日常診療で導入するために、*Ninja*(iR-net による RA データベース)を用いて、DAS28 以外の疾患活動性指標(RAPID3, SDAI, CDAI)での最低疾患活動性の基準を策定し、比較検討した。

対象患者 4478 人のうち、631 人(14%)が Boolean 型の寛解基準を満たしたのに対して、1356 人(30%)が Boolean 型の最低疾患活動性を満たした。Boolean 型の定義に対して、指標型の定義(DAS28 \leq 2.85)は、感度 79%、特異度 88%、陽性的中率 74%、陰性的中率 91%であった。

受信者動作特性曲線による解析の結果、Boolean 型の最低疾患活動性に対し、RAPID3 で 5 以下、SDAI で 5.5 以下、CDAI で 5 以下を最低疾患活動性のカットオフとした場合、いずれも感度 86%、特異度 90%、陽性的中率 78-

79%、陰性的中率 94%となり、DAS に基づく指標型の定義より一致率は高かった。これらの基準により、最低疾患活動性の概念を関節リウマチの日常診療に導入できる可能性がある。

III. 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

III-1) *Ninja* にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移(當間重人): 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 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。

Ⅲ-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-*Ninja2011*-(松井利浩):*Ninja2011* に登録された 10367 例中、ステロイド未使用で DMARD として MTX のみで加療されている RA 患者のうち、SDAI、体重の判明している 1110 例(女性 905 例、81.5%)を対象とし、成人 RA 患者における体重当たりの MTX 週量(MTX/BW)[mg/w/kg]と、性別、疾患活動性指標、各種パラメーターとの関係を検討する。平均[SD]MTX 週量は女性 7.2[2.4]mg/w、男性 7.4[2.5]mg/w と有意差なく、平均[SD]MTX 週量/BW は女性 0.143[0.051]mg/w/kg、男性 0.119[0.042]mg/w/kg と有意に女性が多かった。男女とも MTX 週量は BW と有意な関係なく、BW と SDAI は有意な負の相関を示し、MTX 週量/BW は SDAI と有意な正の相関を示した。SDAI 寛解者のみでも同様の傾向を示した。一般診療においては、腎機能などに留意しながら、性別や体格で MTX 週量を加減する必要はないと考えられた。低体重者ほど体重当たりの MTX 週量を多く要することから、体重(BMI)別の治療戦略を検討する必要性も示唆された。

Ⅲ-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 - *Ninja2011* より-(松井利浩): *Ninja2011* に登録された 10367 例中、生物学的製剤(Bio)使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)を対象に、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。ETN は 25mg/w 以下の減量投与が 37.2%に認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、2 剤以上の DMARD 併用率が高かった。TCZ では 9.6%で投与間隔 4 週超の延長が認められ、通常投与群

よりも有意に疾患活動性が低く、TCZ 単剤使用率が高かった。ABT で 0.5%、ADA で 5.1%に投与間隔延長がみられた。IFX での投与間隔延長は 5.1%、逆に 8.3%で投与間隔短縮がみられ、その半数以上は増量投与を行っていた。実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられていたが、血中濃度低下による中和抗体の出現や、低用量使用による骨破壊進行の可能性など、中/長期的な観点からの解析も必要と考えられる。

Ⅲ-4)*Ninja2011* 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(金子敦史):MTX 増量承認後 1 年時の MTX 使用例の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討することを目的とした。*Ninja2011* に登録された RA 症例 10367 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法を受けていた 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群:560 例:平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群:961 例:63.1 歳、12.1 年、8mg 群:963 例:62.3 歳、10.9 年、8mg 超群:780 例:57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、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* 全体のそれと多変量解析による Odds ratio 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:21 例(全体の 3.8%)、6-7.5mg 群:23 例(2.4%)、8mg 群 18 例(1.9%)、8mg 群超群:15 例(1.9%)であった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。*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。本邦では各担当医は MTX 使用にあた

って、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われる、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。

Ⅲ-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 の重篤な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。

Ⅲ-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 (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 DMARDs 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 28.8% 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ズスルファピリジン (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。

Ⅲ-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~ (佐伯行彦): 近年の薬物療法をめざましい進歩により、現在、RA においては寛解をめざした治療も可能となってきた。その進歩の最大の原動力は生物学的製剤 (Bio) の登場であると言って過言ではない。しかしながら、Bio をより安全により有効に使用するために解決すべき主な課題として、(1) 副作用 (重症の感染など) (2) 一次無効、二次無効 (the first Bio の選択) (3) Bio-Free などがある。本研究では、国立病院機構 (NHO) のリウマチネットワーク (iR-net) を中心に構築した、登録患者数が 1 万人を超える我が国で最大の関節リウマチ (RA) 患者の臨床データベース *NinJa* (National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) のデータを利用し、実臨床における 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、上記課題を解決するためのエビデンスを創生することを目的とした。その結果、H23年、H24年度には各 Bio 製剤の中断理由に特徴があることを明らかにした。効果については、GLM、ADA がやや効果不十分・無効例が多いようであった。また、副作用では、IFX、ADA、GLM でやや多く、主な原因として感染症の関与が考えられた。寛解、Bio-Free については、IFX において他製剤に比べ有意に高率に認められた。さらに、H25 年度には、最近 RA の増悪因子として注目されている喫煙との関連を検討し、「効果不十分」による Bio 中断と喫煙習慣との間に有意な関連があることを見出し、Bio（とくに、TNF 阻害剤）治療患者において、禁煙を勧めることが有益であることを示した。今後の継続的な詳細な解析（サブ解析）は、上記の Bio 使用上の重要な課題の解決に繋がるものと考えられる。とくに、Bio-Free については、どのような症例にどの Bio を使用すれば、効率よく Bio-Free が達成できるか判るようになれば、Bio の最大の課題である高コストの問題の解決に繋がるものと考えられ、医療経済的な貢献が期待できる。

IV. 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

IV-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): *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。

IV-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(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。

IV-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

(安井哲郎): *Ninja* のデータを解析し、関節リウマチ (RA) 患者で人工膝関節全置換術 (TKA) を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討した。対象および方法: 2010 年度までに TKA を施行された 287 名 (TKA 群) と施行されなかった 2,709 名 (非 TKA 群) に分け、背景因子の違いを検討した。Cox 比例ハザード分析を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。結果:

TKA 群は罹病期間が長く、疾患活動性が高く、登録時までの機能障害の進行速度が速い。登録時に膝関節痛がある頻度が高く、経過中に薬物治療強化を要した例が多い。TKA 予測因子として mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

IV-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～(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。

IV-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-(増田公男):*NinJa* 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*2011 に登録された RA 患者のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施行された 146 例とし、これらの患者の 2011 および 2010 年度データから疾患活動性指標 (DAS28)、機能評価指標 (mHAQ)、ならびに患者主体性評価 (VAS) について比較検討を行った。手術総数は 177 件であり、手術部位の内訳は手関節 36 件、手指関節 22 件、足関節 27 件、足趾関節 41 件、脊椎手術 25 件等であった。全体では mHAQ を除く DAS28、患者疼痛 VAS、患者総合 VAS はいずれも術後改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。足部の手術に注目して mHAQ の各項目を個別に解析した結果、足趾手術群で項目 2 と 7 で術後有意な改善が得られていた ($p<0.05$) 一方、足関節

手術群では同様の傾向はみられなかった。今回の検討では全体でみると明らかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、手術のアウトカムを評価する際に個別の関節機能評価だけでなく、これら指標を組み入れた総合的な評価が必要になると考える。

IV-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-*NinJa*2012 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。

IV-7) *Ninja* からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義(西野仁樹): *Ninja*2003-2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512RA 関連手術を対象とし疫学的検討を加えた。手術頻度は 2003 年 8.11%から 2011 年 3.8%へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6%だった。BIO 例と Non-BIO 例を比較すると、BIO 例では疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性があり手術適応が変化・軽症化した可能性がある。

手術で疾患活動性が改善し術後寛解例も存在した。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

IV-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？

“Surgical Window of Opportunity”の提唱

(*Ninja* を利用した検証)(横川直人): 関節リウマチの罹患歴 5 年以上で 2010 年度に脊椎を除く手術療法(滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術)が施行された

Ninja(iR-net による RA データベース)登録症例に関して、手術前後の疾患活動性の変化を調べ、疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を解析した。解析可能な 93 例において、手術後に 33 例(35.5%)が RAPID3 で中程度以上の改善、28 例(30.1%)が DAS28 で中程度以上の改善、9 例(10.8%)が Boolean 型の寛解基準を満たした。内科治療の強化なく RAPID3 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 19 例で、患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.987 で罹患年数が 11 年以下の場合に感度 95%特異度 95%であった。同様に内科治療の強化なく

DAS28 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 16 例で、罹患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.759 で罹患年数が 15 年以下の場合に感度 75%特異度 68%であった。手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患 10-15 年までが“Surgical Window of Opportunity”と考えられる。

IV-9) *Ninja* にみる関節リウマチ(RA)の四肢骨折手術 -2011 年度-(税所幸一郎):

*Ninja*2011 年度のデータベースを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討した。2011 年度に *Ninja* に登録された患者は 10367 人で、手術を要するような四肢の骨折は 50 人(0.48%)に 51 件発生していた。骨折部位は大腿骨近位部が 41.2%、膝関節周囲部が 13.7%であった。女性に多く 90%を占めていた。骨折時の年齢は平均 70 歳、罹病期間は平均 16 年、class I+II が 76%、stage 3+4 が 74%と、骨折は RA の罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSL も 75%に使用されており、骨粗鬆状態に RA による運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

V. 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

V-1) *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。

V-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(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。

V-3) 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。

V-4) 9 年間の NinJa 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(吉永泰彦):Ninja (iR-netによるRAデータベース)の9年間のデータを利用し、RA患者の結核の標準化罹患率(SIR)の推移を検討した。さらに、生物学的製剤投与群と非投与群、メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群で、各々結核のSIRを算出し、比較検討した。対象は2003年度から2011年度の9年間Ninjaに登録されたRA患者で、55,003人年における結核のSIRは3.99(2.84-5.15)で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者のSIR 3.98(1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3年毎経年的にみても、結核SIRの増加はみられなかった。生物学的製剤投与患者7,069例中5例に結核が発症し、結核のSIRは3.81(0.47-7.16)、生物学的製剤非投与患者47,934例中41例に結核が発症し、結核のSIRは3.72(2.58-4.86)であった。MTX投与患者28,036例中17例に結核が発症し、MTX投与群の結核のSIRは3.04(1.60-4.49)、MTX非投与患者26,967例中29例に結核が発症し、結核のSIRは4.30(2.73-5.86)であり、MTX投与群の結核のSIRは、非投与群に比べ高くなく、とくに女性で低率であることが判明した。これは、慎重なMTX投与の下での結果であり、MTX投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

V-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- Ninja2011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、Ninja2011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。

V-6)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。

V-7)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患者の死因分析(第8報)(金子敦史):Ninjaを利用して2010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。対象は2010年度 *Ninja* に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例、例年の如く、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。平均死亡時年齢 73.8 歳、平均罹病期間は 18.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患であった。主要死因の感染症は 17 例、全体の 24.6%を占めた。そのうち肺炎が 12 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は 18 例、全体の 26.0%を占めた。総じて、平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが前年と横ばい、90 年代に比べ RA 患者の生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 1/4 を占めている。単年度では悪性腫瘍の割合が増加していた。

V-8)Ninjaを利用した関節リウマチ患者の死因分析(第9報)(金子敦史):Ninjaを利用して2011年度に集積された最新の関節リウマチ(以下 RA)の死因分析を報告する。2011年度 *Ninja* に登録された RA 患者 10,367 名のうち、転帰を死亡と報告された 91 例を対象とし、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.3 歳、平均罹病期間は 15.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、最も多かった死因は感染症であり 28 例、全体の 30.8%を占めた。悪性腫瘍は 14 例、全体の 15.3%、循環器疾患は 10 例 全体の 10.9%、例年に比べ増加傾向にあったのは間質性肺炎発症ならびにその悪化 9 例を含む呼吸器疾患で 10 例、全体の 10.9%であった。脳血管障害 4 例、急性骨髄性白血病、肝硬変、腸管穿孔、腎不全、アミロイドーシスが各 1 例であった。その他、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例報告されていた。総じて、平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが前年と横ばい、90 年代に比べると RA 患者の生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めている。今年度は増加傾向にあったのは間質性肺炎ならびに悪化、様々な日和見感染症の呼吸器感染症、肺癌であり 肺疾患が総じて多かった。

V-9)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。

V-10) 関節リウマチにおける間質性肺病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。

VI. 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

VI-1) 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あ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。

VI-2) *Ninja* における年齢、罹病期間、施設毎、生物学的製剤毎の抗リウマチ薬費用推移
2011(宇都宮 勇人): 【目的】 *Ninja* を利用し、2002 年度から 2011 年度にかけての抗リウマチ薬費用の推移を年齢、罹病期間、各施設、各薬剤の面から検討する。【方法】 生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度、投与量・投与法に応じた患者 1 人あたりの年間費用の推移を検討した。各年齢層、罹病期間、施設、薬剤間で比較を行った。【結果】 2011 年度の登録患者は 10367 例であり、1 年間の患者 1 人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約 43 万円で、2009 年度以前と同様に増加していた。10 年毎の年齢層に分けた平均費用では、若い年齢層ほど費用が高く、各年齢層が同様に推移していた。2 年毎の罹病期間で分けた平均費用では、当初各罹病期間でほとんど差がなかったが、2008 年ごろより罹病期間 2 年以内の早期患者の費用の伸びが鈍化し、2011 年には他の罹病期間の患者の約半分程度になってきている。施設間の比較では患者 1 人当たりの費用は最大約 3 倍の差が認められた。各生物学的製剤の投与患者 1 人あたり費用は、ETN、ADA が年々減少している反面、IFX は 2009 年に急増し以後も漸増している。最も費用が高かったのは GLM であり、最も少ない

ETN の 2 倍近くであった。【考察および結語】 若年者に費用が多く投ぜられていることは医療経済的には妥当であるが、早期患者への投資が少ないのは T2T & bio free 時代にそぐわない。施設間で差が 2 倍近くあることは、各施設の患者背景が大きく異なるため、更に詳細な解析が必要と思われる。また、薬剤間で患者 1 人あたりの費用の差が 2 倍近く違うことは、今後その差が大きくなるようであれば薬価の妥当性に関する検討が必要になるかもしれない。

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 患者にお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
 4. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. Arthritis Rheum. 2013 Feb; 65(2):472-80. doi: 10.1002/art.37777.
 5. HLA-A*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? Furukawa H, Oka S, Shimada K; Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. Ann Rheum Dis. 2013 Jan; 72(1):153-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201944. Epub 2012 Aug 11.
 6. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012 Jul; 8(5):455-65. doi: 10.1586/eci.12.35. Review.
 7. Identification of a novel HLA allele, HLA-DQB1*06:51, in a Japanese rheumatoid arthritis patient. Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, Tohma S. Tissue Antigens. 2012 Oct; 80(4):386-7. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01921.x. Epub 2012 Jul 5.
 8. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. PLoS One. 2012; 7(5):e33133. doi: 10.1371/journal.pone.0033133.
 9. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Mod Rheumatol. 2013 Jan; 23(1):44-9. doi: 10.1007/s10165-012-0636-7.
 10. Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji S, Maeda Y, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S; NHO iR-net Study Group.

- Rheumatol Int. 2013 Feb;33(2):451-6. doi: 10.1007/s00296-012-2397-1.
11. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Mod Rheumatol. 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]
 12. Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji SI, Maeda YI, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S; NHO iR-net Study Group. Rheumatol Int. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
 13. Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Kaneko A, Eto Y, Tohma S. Mod Rheumatol. 2011 Apr;21(2):134-43. Epub 2010 Oct 23.
- 【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.
 5. Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. European League Against Rheumatism 2012 2012.6.6
 6. Can sustained remission of rheumatoid arthritis be predicted? An analysis from the Japanese national database of rheumatic disease (*NinJa*). Haji Y., Kishimoto M., Rokutanda R., Min C., Ohara Y., Suyama Y., Shimizu H., Yamaguchi Y., Takeda A., Matui Y., Nishino J., Okada M., Tohma S. ACR annual meeting 2012. 2012.11.11 Washington DC. USA
- < 国内学会 >
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 第 57 回日本リウマチ学会

- 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
26. *Ninja* における関節リウマチ患者における MTX 使用の変遷と現状 松井利浩、西野仁樹、當間重人 第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.10 那覇
27. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 40 回日本臨床免疫学会総会 2012.9.27 東京
28. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 日本人類遺伝学会 第 57 回大会 2012.10.24 東京
29. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 21 回日本組織適合性学会大会 2012.9.15 東京
30. *Ninja* を利用した関節リウマチ関連手術の分析- 2010 年度について- 税所幸一郎 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
31. *Ninja* における関節リウマチ診療の施設間比較第 1 報 (2010) ~多様な患者背景~ 末永康夫 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
32. 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 - 西山進 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
33. 関節リウマチにおける Body mass index と疾患活動性の関係 (*Ninja* 2010) 松井利浩 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
34. *Ninja* を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析 金子敦史 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
35. 最低疾患活動性の概念の日常関節リウマチ治療への導入 横川直人 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
36. シンポジウム *Ninja* コホート 當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
37. 関節リウマチ患者の結核罹病率に及ぼす生物学的製剤の影響 吉永泰彦 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学 2012.4.27 東京
38. 領域別にみた抗リウマチ薬の効果 - *Ninja* データベースに基づく国内研究 - 西山進 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
39. *Ninja* における費用対効果分析年次報告 2010~改善の兆し?~ 末永康夫 當間重人

- 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
40. 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 2010 に基づく国内研究 西山進 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
41. Ninja における RA 寛解基準の治療状況及びその経年変化 宇都宮勇人 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
42. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
43. Ninja を利用した関節リウマチ患者の 2009 年度死因分析. 金子敦史、松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
44. Ninja2009 におけるタクロリムス使用の現状. 松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
45. Ninja を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状. 松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
46. Ninja2009 における生物学的製剤使用状況. 松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
47. 関節リウマチにおける罹患関節の分布に関する横断的データ分析. 金沢 輝久、西野仁樹、松井利浩、當間重人、田中 栄 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
48. 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較. 松井利浩、久我芳昭、西野仁樹、金子敦史、有沼良幸、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
49. 大規模データベースからみた手術に対する生物学的製剤の影響 - Ninja - . 西野仁樹 田中 栄 松井利浩 西村 慶太、門野 夕峰、安井 哲郎、森 俊仁 當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
50. リウマチ性疾患データベース Ninja を用いた関節リウマチ患者手術症例の背景因子の解析. 増田 公男、森 俊仁、十字 琢夫、岩澤 三康、丸谷 龍思、松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
51. Ninja2009 における生物学的製剤使用状況. 松井利浩、當間重人 国立病院総合医学会 2011.10.8 岡山
52. Ninja を利用した単関節炎を呈する関節リウマチ患者における疾患活動性の検討. 橋本篤、松井利浩、當間重人 第 65 回国立病院総合医学会 2011.10.8 岡山
53. Ninja を利用した単一関節に所見のある関節リウマチ患者の疾患活動性の検討. 橋本篤、野木真一、二見秀一、高岡宏和、有沼良幸、中山久徳、松井利浩、當間重人 第 65 回神奈川リウマチ医会 2011.11.26 横浜

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

[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

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。

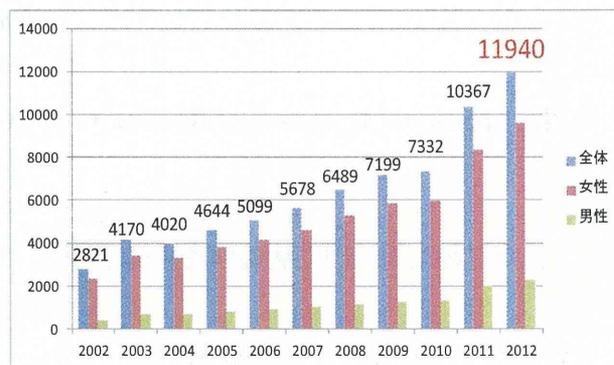
C. 結果

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