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）
総合研究報告書

大規模コホートを用いた寛解維持に関する疫学的検討 —*NinJa* からの報告—

研究分担者　西野仁樹　西野整形外科リウマチ科　院長

研究要旨：*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 ㎝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。

A. 研究目的

RA の治療戦略において寛解導入については強調されるが、寛解導入後の寛解維持の実態についての報告は少ない。近年、寛解維持が困難であるという報告（Prince et al. : Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice Arthritis Research & Therapy 2012, 14:R68）が海外よりなされたが、
日本人 RA 患者についての報告は不十分である。

本研究の目的は*NinJa*データベースを利用し、寛解導入後の寛解維持の実態について検討すること、さらに近年激変した薬物療法の変化が寛解維持にどのような影響を及ぼしているか検討することである。

B. 研究方法

2003 年度から 2011 年度 *NinJa* データベース連続登録症例 803 例を対象にとした。

DAS28ESR(以下 DAS28)寛解（DAS28<2.6）導入率の経年的変化、Kaplan-Meier 解析による寛解継続率の算出、複数年度寛解維持例と単年度寛解喪失例の背景因子の比較と有意差のある因子による Kaplan-Meier 解析を行った。

2004 年度新規寛解導入され 2006 年度まで追跡可能であった 70 症例と 2009 年度新規寛解導入され 2011 年度まで追跡可能であった 296 症例を抽出し、2006 年度、2011 年度での寛解維持率を検討比較した。寛解維持群と寛解脱落群間での導入年度背景因子の比較、さらにロジスティック多変量解析で寛解維持に有意な因子の抽出を試みた。

C. 研究結果

C-1. 寛解率と寛解維持率.

対象は 2003 年度登録開始時平均年齢 57.5 歳、罹病期間 12.0 年、DAS28 4.17 の中等度活動性・進行期 RA を中心とした患者群であった。

2003 年度寛解率 11.3%から 2011 年度 25%へ経年的に増加した。（グラフ 1）Kaplan-Meier 解析による寛解継続率は 1 年で 57.7%であった。（グラフ 2）

C-2. 複数年度寛解維持例と単年度寛解喪失例の比較. 寛解導入時背景因子で有意差がついたのは mHAQ、疼痛 VAS であり、前者で軽度であった。NSAIDs の有無、生物学的製剤（以下 BIO）の有無、Steinbrocker's Stage 重症度有意差がつき、罹病期間も前者で短い傾向にあった。各因子で分け Kaplan-Meier 解析を行うと、寛解維持率は、疼痛 VAS が 1.0cm 以下、mHAQ 寛解、Stage Ⅰ＆Ⅱ、罹病期間 3 年以下でで有意に高かった。（グラフ 3）寛解導入時 BIO 使用例の寛解維持率は有意に低かった。

C-3. 2004 年度新規寛解導入群と 2009 年度新規寛解導入群の比較 2004 年度群で 57.9%、2009 年

度群で 44.1%が、次々年度には寛解を喪失した。（グラフ４）2009 年度群は 2004 年度群より MTX、BIO の使用率が高く、NSAIDs、ステロイド使用が少ない。薬物治療戦略の大きな変化を受けて、寛解維持率は有意に改善していた(p=0.031)。多変量解析では、2004 年度群は寛解導入時のステロイド不使用（Odds 比 2.54）2009 年度群は、寛解導入時の BIO 不使用（Odds 比 2.07）が影響し、寛解喪失の可能性が低くなる。

D. 考察および E. 結論

進行期 RA において寛解率は経年的に増加しており、MTX 内服比率は BIO 使用比率と同程度の経年的増加を示した。薬物療法の変化で寛解導入が増加している可能性がある。しかし寛解導入例の寛解維持率は、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ことがわかる。Prince らの平均罹病期間 8 年の BRASS cohort からの 1 年生存率 41%と同等の結果であった。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。

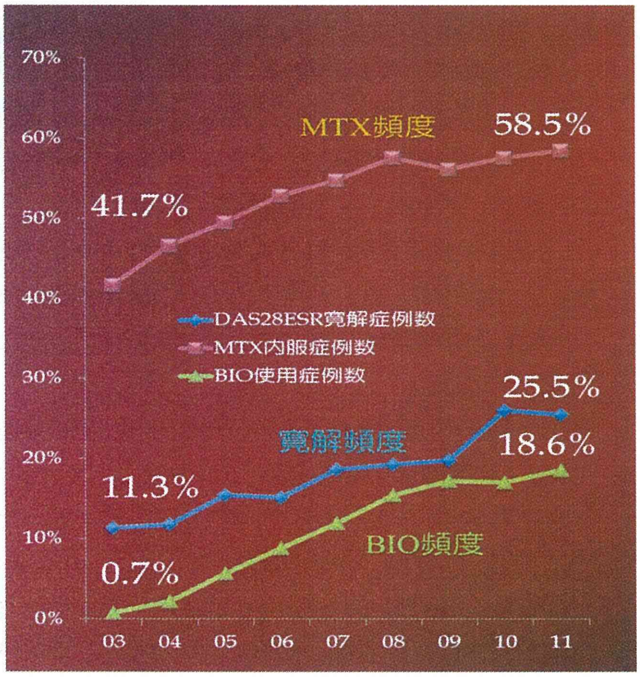
Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 ㎝以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

F. 健康危険情報 なし

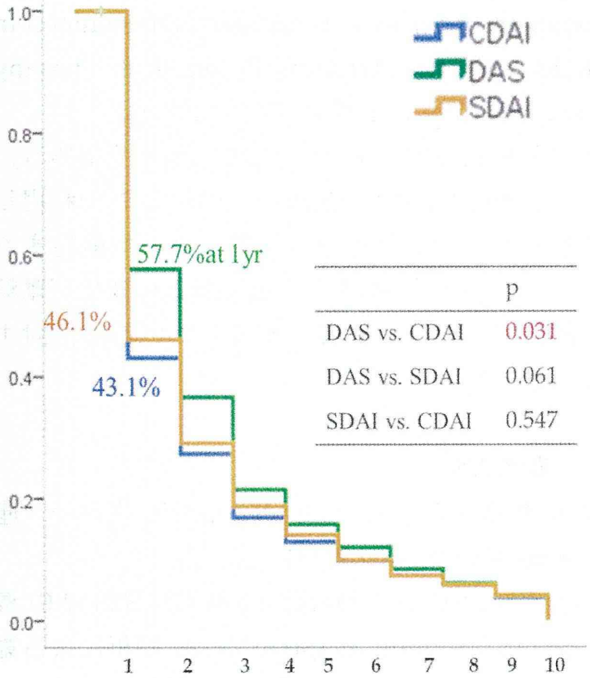
G. 研究発表　なし

H. 知的財産権の出題・登録　なし

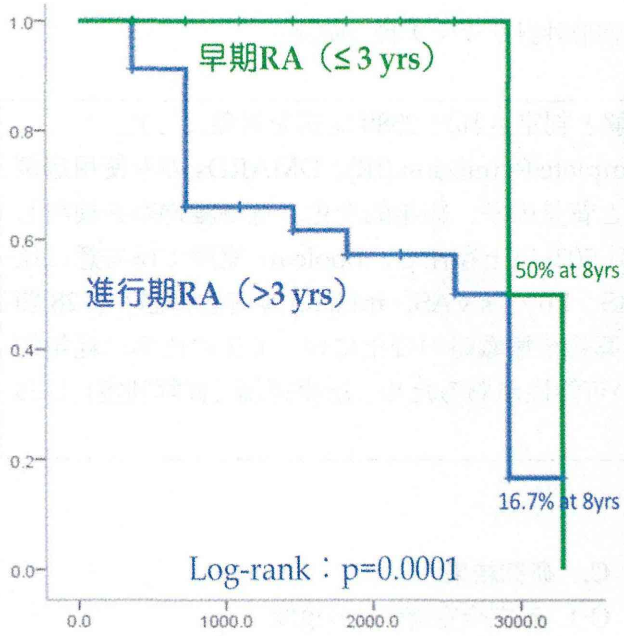
グラフ１寛解率と薬物使用頻度の変化



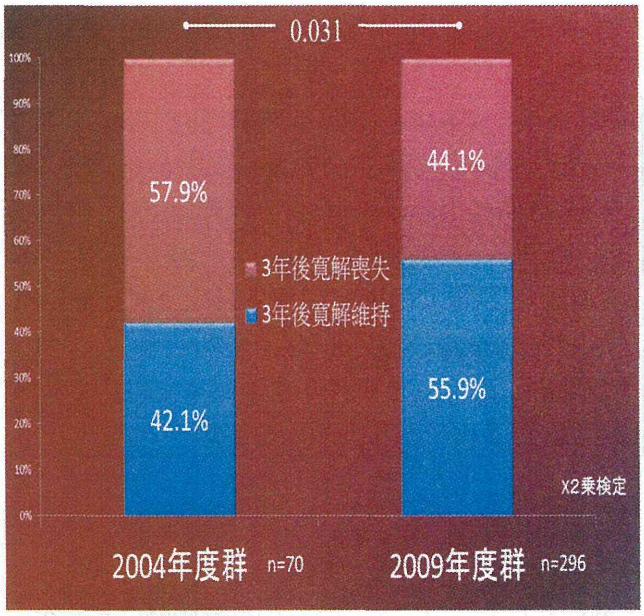
グラフ2　Kaplan-Meier解析による寛解維持率



グラフ３罹病期間による寛解維持率の違い



グラフ４ 寛解導入時期による寛解維持率の差



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）
総合研究報告書

NinJa による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討

研究分担者　西野仁樹　西野整形外科リウマチ科　院長

研究要旨：*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。結果　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。

A. 研究目的

関節リウマチ（以下 RA）の治療戦略は寛解を目標にされており、寛解の判定には種々の疾患活動性指標が利用されている。しかし寛解と判定された症例において NSAIDs や Steroid 内服を要する症例が存在することは周知の事実であるが、その実態は明らかではない。NSAIDs や Steroid 内服を要する症例と DMARDs のみ内服症例ではその内容に差がある可能性がある。本研究の目的は、寛解と判定された症例において、なお NSAIDs や Steroid 内服を要している症例を Incomplete Remission (不完全寛解、以下 IR)、DMARDs のみ使用症例を Complete Remission (真寛解、以下 CR)と定義し、疫学的検討を行うことにある。

B. 研究方法

*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。

CR と IR の比率とその経年的変化が疾患活動性指標で差があるか検討した。CR と IR の背景因子、治療薬剤、病期による差を比較検討した。さらに 2009 年度寛解群を抽出、CR と IR で 2011 年度寛解維持率に差があるか検討した。連続変数は Median[Inter quartile range : IQR] で表記した。有意差の検定は Mann-Whitney U 検定、Wilcoxon 順位和検定、χ2 検定を使用した。有意水準は $p<0.05$ とした。

C. 研究結果

C-1. 不完全寛解(IR)の頻度

2011 年度登録症例 10367 例中における DAS28ESR4 寛解と判定された 2588 例（25%）中、IR は 1378 例(53.2%)、CR は 1210 例(46.8%)であり、約半数が IR であった。DAS28 と CDAI ($p=0.015$), DAS28 と Boolean ($p=0.0013$)間には統計学的有意差があり、Boolean 寛解では IR が少ない。その他の評価基準間には統計学的有意差はなかった。（表 1）

C-2. IR と CR の背景因子の比較

罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy' s VAS、mHAQ は IR で有意に悪かった。28 関節以外の距腿関節、足部関節罹患が Incomplete Remission では多く、特に TJC が多い。治療薬剤では、Complete remission で MTX の使用頻度が高いが ($p=0.038$) 、BIO 使用頻度には差がない。（表 2）

C-3. 経年的変化と治療薬

寛解症例中の Complete Remission の比率は経年的に上昇し、2003 年度は 35.3%であったものが 2011 年度には 46.8%と約 10%上昇している。寛解症例における MTX 頻度は 2 倍、BIO 頻度も急上昇しており、Complete Remission 比率の経年的変化と正比例している。寛解導入時 BIO 使用例の寛解維持率は有意に低かった。

C--4 寛解維持率の比較

2 年度後の 2011 年度に寛解維持しているのは

2009年度CRの59.1%、2009年度IRの51.5%で、CRで高い傾向があるが有意差はなかった。(p=0.187)

しかし寛解を維持していた187例の内訳をみると、3年後の2011年度でも79.5%がComplete Remissionを維持しているのに対し、2009年度IRであった症例で、Complete Remissionに移行できたのはわずか23.4%であった。(p=0.001)(グラフ1)

D. 考察およびE. 結論

① 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。

② 治療内容の変化に伴い、真寛解の比率は経年的に増加している。

③ 真寛解と不完全寛解では背景因子や治療内容に差がある。

④ 真寛解のほうが、真寛解を維持しやすい可能性がある。

寛解判定群にはCRとIRがあり、治療評価においては両者を区別して考える必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録 なし

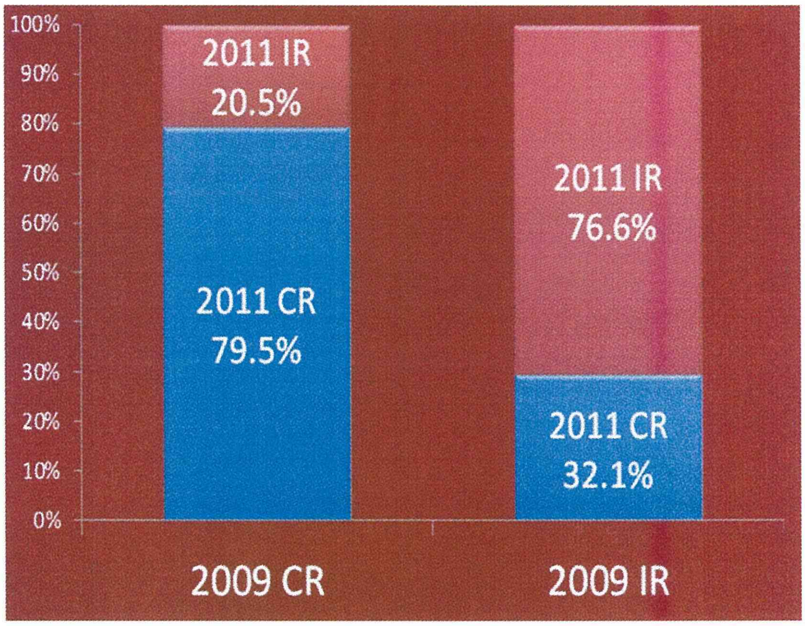
表 1 不完全寛解(IR)の頻度

	寛解数	CR	IR	Drug free
DAS28ESR	2588 (25.0%)	1210 (46.8%)	1378 (53.2%)	94 (3.6%)
SDAI	2501 (24.1%)	1225 (49.0%)	1276 (51.0%)	109 (4.4%)
CDAI	2381 (23.0%)	1184 (49.7%)	1197 (50.3%)	115 (4.8%)
Boolean	1934 (18.7%)	1004 (51.9%)	930 (48.1%)	85 (4.4%)

表 2 IR と CR の背景因子の比較

	CR	IR	P
罹病期間	8.7 (8.2-9.2)	10.63(10.1-11.1)	0.000
TJC	0.37(0.31-0.44)	0.51(0.44-0.57)	0.000
SJC	0.47(0.40-0.54)	0.74(0.66-0.82)	0.000
Out of 28 TJC	0.18(0.13-0.22)	0.24(0.20-0.29)	0.002
Out of 28SJC	0.12(.09-0.16)	0.16(0.12-0.19)	0.034
mHAQ	0.10(0.09-0.12)	0.24(0.22-0.27)	0.000
PGHVAS	0.88(0.81-0.95)	1.39(1.31-1.48	0.000
Ph's VAS	0.59(0.55-0.64)	0.83(0.78-0.88)	0.000

グラフ 1　2009 年度 CR と IR の 2011 年度の状態



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）
総合研究報告書

NinJa を利用した寛解維持予測モデルの作成

研究協力者　土師陽一郎　聖路加国際病院　アレルギー膠原病科　臨床研究員
研究協力者　岸本暢将　　聖路加国際病院　アレルギー膠原病科　医長

研究要旨：*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。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者における臨床的寛解は現在、治療のゴールとなっている。臨床的寛解の達成によって関節の直接の傷害や身体障害を減らし、QOL の維持ができると考えられる。さらに寛解を維持することはこれらの結果を達成するためにより重要なことも報告されている。寛解維持の予測因子に関してはまだ良く知られていない点があり、予測因子とその寄与度を明らかにし、寛解維持の予測モデルを作成することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

NinJa データベースを用い、2009 年に SDAI 寛解の患者でその後寛解維持している群と寛解維持できなかった群に分け、圧痛関節、腫脹関節、CRP、ESR、patient pain VAS、patient global VAS、physician VAS、mHAQ、使用薬剤についてSPSS を用いて検討し、予測モデルを作成した。

C. 研究結果

2009 年の ***NinJa*** 登録患者は 4215 人でそのうち、SDAI 寛解の患者は 930 人であった。1 年後には 623 人(67.0%)で寛解維持ができており、SDAI の平均値は 1.45 ± 0.92 であったのに対し、寛解維持ができなかった群の SDAI 平均値は 2.08 ± 0.86 であった。単変量解析では表 1 に示す様に罹患年数、腫脹関節、CRP、ESR、patient pain VAS、physician VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。また、PSL 使用者の人数と使用量は寛解維持群のほうが少なかった。多変量解析を行い CRP と PSL 使用者の因子は選択されなかったが、それ以外の因子で重み付けと予測モデルを作成した。MHAQ >1 に 2 ポイント 、それぞれ腫脹関節>1、ESR >20、patient pain VAS >0.5、physician VAS >0.5 に 1 ポイントを加算し合計 6 点となるモデルで、その合計が 1 年後の寛解維持不能である割合はそれぞれ 0 点 ：7.5%, 1 点: 25.2%, 2-3 点: 32.1%, 4-5 点: 53.1%, 6 点: 81.8% であった。ROC 曲線は 68.8% (95% CI: 65.0–73.0%)であった。ROC 曲線を作成し、このモデルを検討すると、AUC=0.688(95%CI: 0.65～0.73)であった

D. 考察

Original HAQ は先行研究ですでに寛解の予測因子であることと、X 線の進行の予測因子であることが報告されており、本研究で mHAQ が同様に寛解維持の予測因子であり、さらに腫脹関節や ESR >20、patient pain VAS >0.5、physician VAS >0.5 などの予測因子よりも寛解に寄与していることが示唆された。

E. 結論

臨床的なパラメータである、MHAQ、腫脹関節、

ESR、疼痛 VAS、医師 VAS を用いて一年後の寛解維持予測モデルの作成ができた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

1) 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

H. 知的財産権の出願・登録 なし

表１　患者背景

	寛解維持群 (N=623)	寛解維持不能群 (N=307)	P値
年齢	60.2 ± 12.8	61.5 ± 12.5	0.145
性別-女性	492 (79.0%)	238 (77.5%)	0.613
発症年齢	50.2 ± 13.8	49.6 ± 14.5	0.559
罹患期間（年）	10.0 ± 8.9	11.9 ± 10.0	0.006
CRP	0.2 ± 0.28	0.25 ± 0.28	0.009
ESR	19.9 ± 15.8	24.1 ± 17.8	0.000
圧痛関節	0.2 ± 0.76	0.3 ± 1.03	0.059
腫脹関節	0.2 ± 0.62	0.3 ± 0.64	0.021
疼痛VAS (0-10)	0.6 ± 0.72	1.0 ± 0.92	0.000
VAS (0-10)	0.6 ± 0.62	0.9 ± 0.72	0.000
医師VAS (0-10)	0.4 ± 0.37	0.6 ± 0.46	0.000
mHAQ	0.7 ± 2.30	1.7 ± 3.07	0.000
MTX	352 (56.5%)	180 (58.6%)	0.537
ｻﾗｿﾞｽﾙﾌｧﾋﾟﾘｼﾞﾝ	85 (13.6%)	55 (17.9%)	0.087
ブシラミン	94 (12.4%)	38 (15.1%)	0.265
生物学的製剤	106 (17.0%)	45 (14.7%)	0.359
PSL使用者	196 '31.5%)	146 (47.6%)	0.000
PSL量(mg)	0.98 ± 1.82	1.94 ± 2.64	0.000

図1. スコア別寛解維持失敗率

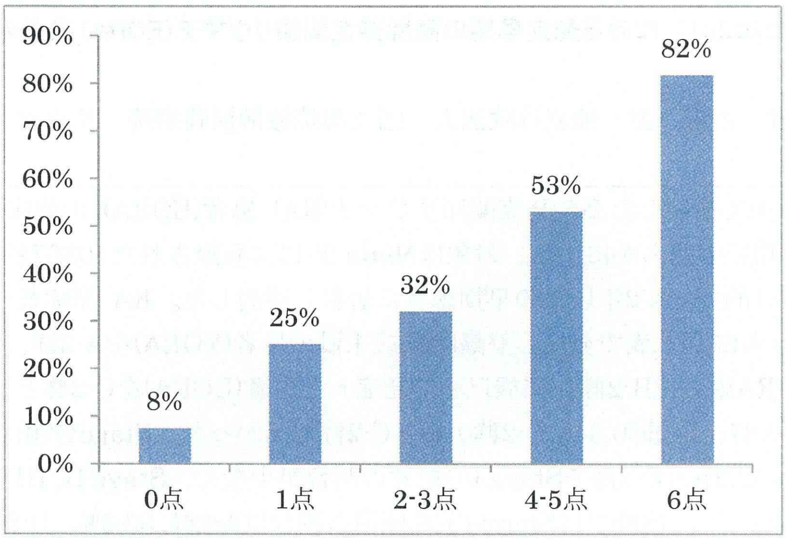
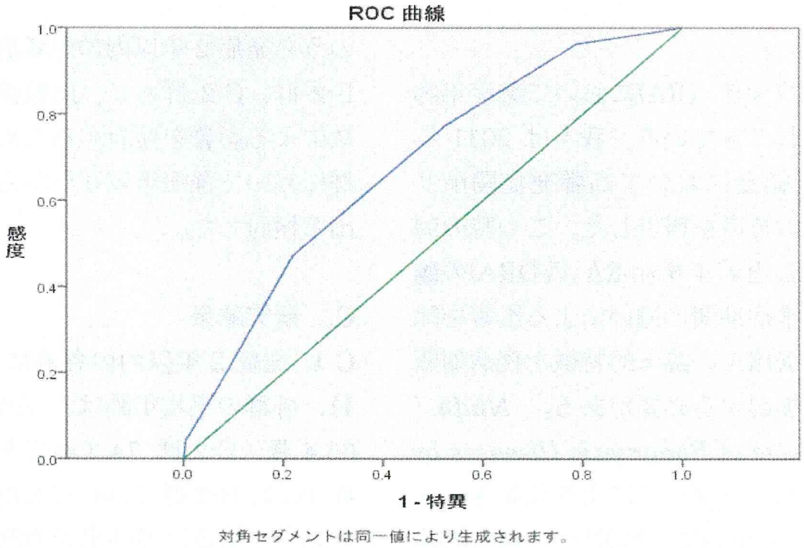


図 2. 予測モデルの ROC 曲線



AUC=0.688(95%CI: 0.65～0.73)

*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

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

研究要旨：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1 9.1%、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。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ（RA)において発症年齢の高齢化が指摘されてきている。我々は 2011 年日本リウマチ学会総会において高齢発症関節リウマチ（EORA）の特徴を報告した。この時の問題点として、EORA と若年発症 RA（YORA)の臨床病態の違いが、罹病期間の違いによる影響を除外できなかった。EORA の臨床的特徴を罹病期間による影響を除き検討する必要がある。*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 2011 年度のデータを用いて、EORA の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。 EORA と YORA との相違を、罹病期間の相違を解消する目的で、発症から２年以内の早期 RA 患者を対象に比較した。

B. 研究方法

2011 年度 *NinJa* データベース（*NinJa* 2011）に登録された 10368 名（男性 1993 名、女性 8735 名）を対象とした。 65 歳未満で発症した YORA の内、登録時 65 歳未満の患者を A 群、65 歳未満で発症し登録時 65 歳以上の患者を B 群、65 歳以上で発症した患者（EOLA）を C 群とした。 各群のうち発症 2 年以内の患者群をそれぞれ、A-2 群、B-2 群、C-2 群とし、比較検討した。また罹病年数による影響を検討するために、 A 群、B 群、C 群において罹病年数 0 年から 9 年までの患者を抽出し検討した。

C. 研究結果

C-1. 発症 2 年以内の各群における比較検討（表 1)．各群の平均年齢は、 A-2 群 50.3 歳、B-2 群 65.4 歳、C-2 群 74.3 歳であった。男女比は A-2 群 0.27、B-2 群 0.34、C-2 群 0.46 であり EORA において有意に男性患者の割合が多かった。各群における病期を Stage 分類および Class 分類で検討した。Stage 分類は A-2 群：I 63.4%, II 30.5%, III 5.1%, IV 1.1%、B-2 群：I 55.8%, II 30.2%, III 11.6%, IV 2.3%、C-2 群：I 52.2%, II 37.1%, III 8.9%, IV 1.9%であった。A-2 群に比べ C-2 群で Stage I の患者の割合が少なく、Stage II, III の患者の割合が多かった(図 1)。Class 分類では、C-2 群で Class 1 の患者の割合が少なく、Class2, 3 の患者の割合が多い傾向であった。Steroid の定期使用者の頻度は A-2 群 33.2%、C-2 群 42.4% と C-2 群で有意に多かった。使用量には有意差はなかった。MTX については C-2 群で使用頻度が

50.9%、使用量 7.52mg/week で A-2 群に比較して有意に少なかった。BIO の使用頻度も C-2 群 12.0%で、A-2 群に比較し有意に少なかった。DMARDs（含む BIO ）の使用頻度は A-2 群 90.1%、B-2 群 97.9%、C-2 群 86.9%であった。使用された DMARDs は C-2 群では、サラゾスルファピリジン、ブシラミンが多く使用されていた。BIO の使用頻度に限ると、C-2 群では 12.5%と A-2 群の 17.3%に比し少なかった。BIO の種類では C-2 群ではインフリキシマブ、トシリズマブが少なく、エタネルセプト、アバタセプトが多い傾向であった（図 2）。

C-2. 疾患活動性の評価（表 1）. DAS28-ESR の平均値では C-2 群 3.37 と A-2 群 3.01 に比し有意に高値であった。SDAI と CDAI による評価でも C-2 群で高値の傾向であった。寛解の割合は、３つの指標のいずれでみても C-2 群で少ない傾向であった。寛解と低疾患活動性を合わせた割合での比較においても C-2 群が少ない傾向であったが、有意差はなかった。

C-3. Stage 分類、Class 分類、mHAQ における罹病期間の影響（図 3）. A-2 群、B-2 群、C-2 群の 3 群間での Stage 分類と Class 分類の比較において、両群とも罹病期間は発症 2 年以内の早期にもかかわらず、C-2 群において、病期の進んでいる傾向が見られた。このことは EORA の C-2 群においては、YORA の A-2 群に比較して、進行が速い可能性を示唆する。そこで罹患年数別に 0 年から 9 年までの 10 年間で 2 群間を比較した。Stage 分類では、罹患年数が長くなるに従い、A 群、C 群のいずれの群においても、Stage 病期が進行していることが示唆される。各罹患年数毎での A 群と C 群の比較では、A 群に比べ C 群で病期の進んだ患者の割合が多くなっていた。Class 分類の検討で A-2 群では罹患年数が長くなっても Class1＋Class2 の患者の割合の変動は少ないが、C 群では罹患年数が長くなるに従い、Class1+Class2 の患者の割合が減少していた。mHAQ を罹患年数ごとに A 群と C 群を比較すると、いずれの年数においても、A 群に比べ C 群で mHAQ が高かった。 さらに各群で罹患年数の経過をみると両群とも、罹患 0 年より罹患 3 年までは、mHAQ の改善が見られたが、罹患 4 年目以降には両群とも悪化の傾向が見られた。悪化は C 群でより顕著であり、年数を経る毎に A 群と C 群の差が拡大していた。

D. 考察および E. 結論

従来の報告と同様に EORA では男性患者の割合が多かった。Stage 分類でみると発症早期から、病期が進んでいる結果であり、EORA では骨破壊の進行が速い可能性示唆された。罹病 0 年から 9 年までの 10 年間の罹病年数ごとの検討でも、EORA において Stage の進行が YORA に比し速い可能性が示唆された。EORA では mHAQ 悪化が見られるが、罹病年数が経る毎にみられる悪化が YORA より顕著であり、EORA では加齢以外の要因の影響もあると考えられた。治療において Steroid 使用頻度、MTX の使用頻度とその量、BIO 使用頻度などが影響している可能性も示唆された。今回の検討では、リウマチ因子や抗 CCP 抗体についての検討は行われていないが、これらの要因の関与についても今後の検討が望まれる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

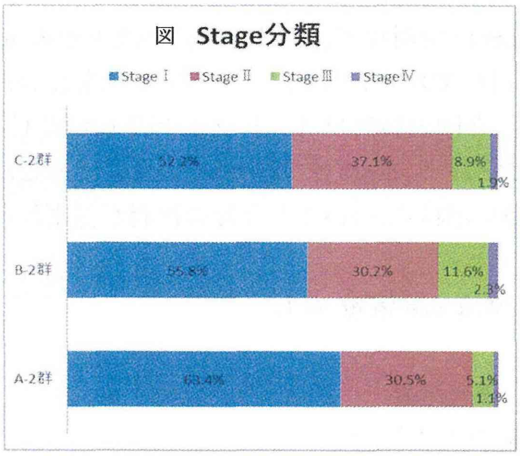
1) 男性 RA 患者は増加しているのか？－ ***NinJa***2011 データベースによる検討－. 吉澤滋、吉弘恭子、西野仁樹、當間重人. 第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.9-10.那覇

H. 知的財産権の出題・登録　なし

EORAとYORAの比較

	A−2群 65歳未満発症の65歳未満者で、罹病期間2年以内	B−2群 65歳未満発症の65歳以上者で、罹病期間2年以内	C−2群 65歳以上発症者で、罹病期間2年以内
n（人）	933	47	603
年齢 （歳）	50.3	65.4	74.3
平均罹病期間 （年）	1.20	1.62	1.11
男／女 比	0.27	0.34	0.46 *
治療			
Steroid 使用頻度（%）	33.2	36.2	42.4 *
Steroid 使用量 （mg/day）	4.84	4.09	5.07
MTX使用頻度（%）	67.5	57.4	50.9 *
MTX使用量 （mg/week）	8.53	7.48	7.52 *
DMARDsの使用頻度（%）	90.1	97.9 ¶	86.9 **
BIO使用頻度（%）	17.3	19.1	12.0 *
活動性評価			
DAS28 平均値	3.01	3.27	3.37 *
% of Low + Remission	60.1	56.4	50.8
SDAI 平均値	8.40	7.64	9.28
% of Low + Remission	72.1	77.3	69.4
CDAI 平均値	7.82	6.62	8.45
% of Low + Remission	71.3	79.5	68.5
mHAQ 平均値	0.229	0.280	0.379 *
入院の有無（%）	9.1	14.9	15.4 *
手術の有無（%）	1.8	6.4 ‡	4.0 **

* ： p<0.01 A−2群 vs C−2群、 ** ： p<0.05 A−2群 vs C−2群
¶ ： p<0.05 B−2群 vs C−2群、 ‡ ： p<0.05 A−2群 vs B−2群



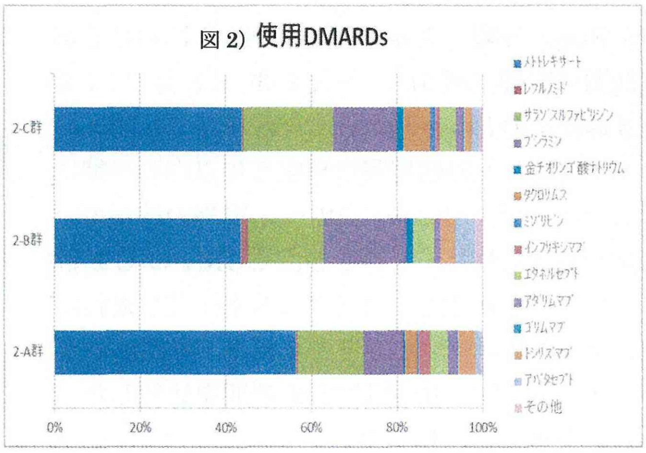


図 3）罹患年数別にみたStage分類、Class分類、及びmHAQのA群とC群との比較

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総合研究報告書

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―

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（*NinJa*2012）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症所見の特徴を検討した。

C. 研究結果(図 1～6 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-群と大きな違いは無かった。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？－***NinJa***2011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ー *NinJa*2012 データベースでの検討ー．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

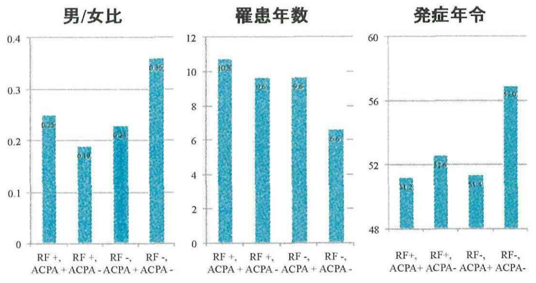


図2．SteinbrockerのStage分類とClass分類による比較

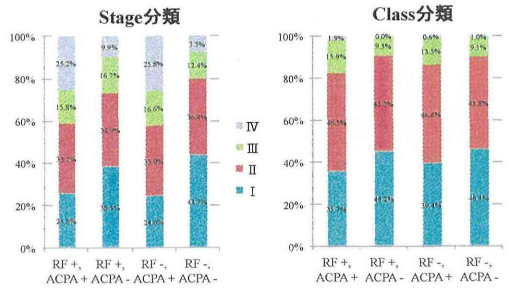


図3.Steroid剤、MTX、BIOの使用頻度による比較

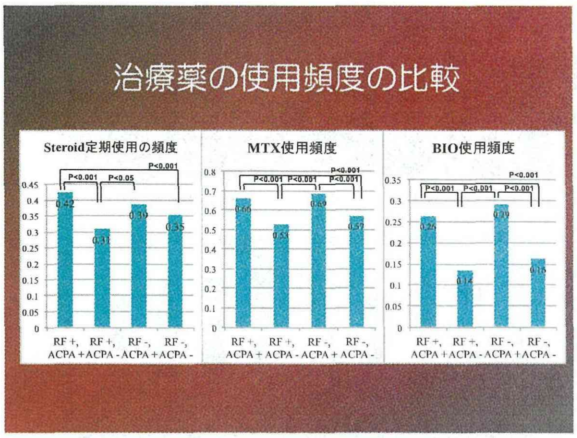


図4．抗リウマチ薬の使用頻度とBIOの使用頻度による比較

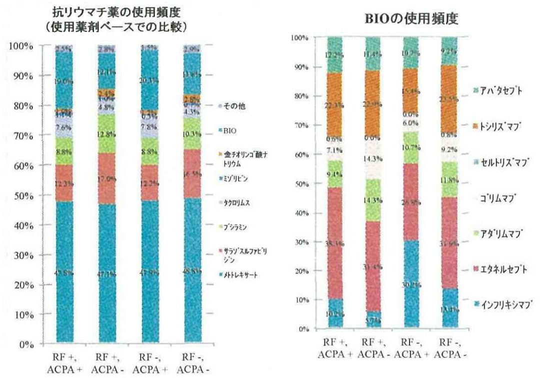


図5．DAS28-ESRとSDAIによる疾患活動性の比較

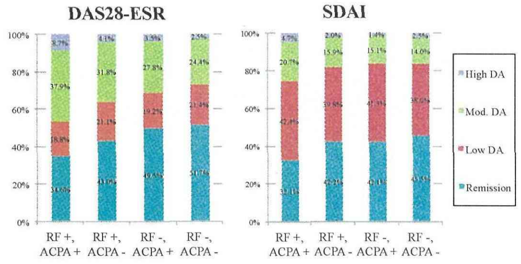
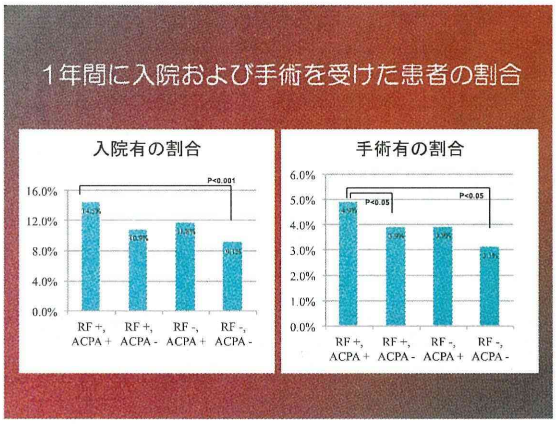


図6.　1年間に入院治療を受けた患者の割合と手術療法を受けた患者の割合による比較



厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総合研究報告書

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－

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。*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。

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、*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する。

B. 研究方法

*NinJa*2012 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。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。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

	男性			女性		
平均 [SD]	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

	男性			女性		
平均 [SD]	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

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総合研究報告書

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

研究協力者　浦田幸朋　つがる西北五広域連合　つがる総合病院　リウマチ科　科長
研究分担者　當間重人　国立病院機構相模原病院　臨床研究ｾﾝﾀｰ　ﾘｳﾏﾁ性疾患研究部　部長

研究要旨：B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア関節リウマチ（RA）の臨床像を明らかにするために *NinJa*（iR-net による RA データーベース）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。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）の感染者は世界人口の 3 分の 1 を超え、3 億 5000 万人が B 型慢性肝炎に罹患しており、そのうち 75%は東南アジアおよび西太平洋地域に偏在する。HBV 感染は肝硬変および肝細胞癌の原因の第 1 位であり、死亡者の数は年間 50～70 万人と推定されている。さらに B 型肝炎の再活性化は、免疫抑制療法を受けている患者において臨床上重大な合併症である。このような状況を鑑み、現在、日本リウマチ学会から『B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言』が示されている。

この提言における HBV 既往感染関節リウマチ(RA)例の現状と対策については、エビデンスも豊富である程度確立してきている。しかしながら HBV キャリア RA 例における核酸アナログ製剤下での免疫抑制療法については、明らかになっていない点がいくつかある。

第一に HBV キャリア RA は、そもそも核酸アナログを使用してまで RA 治療をしなければならない予後不良群であるのか、第二に HBV キャリア RA において核酸アナログ製剤予防投与による HBV 再活性化率は、どのくらいで、どのような耐性ウイルスが出現するのか、もし耐性ウイルスが出現した場合の対応策、最後に、HBV キャリア RA の肝線維化、癌化と言った長期予後、などである。これらに対するエビデンスは極めて乏しい。

そこで今回、我々は、HBV キャリア RA の臨床的特徴を明らかにするために *NinJa* を用いて検討した。

B. 研究方法

NinJa 2012 (n=11940)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 名との臨床像の違いにつき検討した。

C. 研究結果（図 1～6 参照）

HBV キャリア RA は未感染 RA と比較して、Class 分類分布（I, 19.6%; II, 44.1; III, 34.3: IV, 2.1 vs 35.0, 51.8, 11.2, 2.1）、疼痛関節数（68）（4.8 vs 2.4）、疼痛関節数（28）（3.5 vs 1.8）、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）、DAS28CRP（2.9 vs 2.4）、SDAI（10.5 vs 7.7）、CDAI（9.9 vs 7.2）、MTX 使用（51.7% vs 67.6）、生物学的製剤中止例（6.9% vs 2.1）に有意差を認めた（$p<0.05$）。生物学的製剤使用率には有意差を認めなかった（40.7% vs 33.1）。