

D. 考察および E. 結論

HBV 感染により RA の臨床症状が増悪することは知られているが、具体的な臨床症状については明らかにされていない。本研究では HBV キャリア RA 患者では、疼痛関節数、医師全般評価、mHAQ、HADS、DAS28ESR、DAS28CRP、SDAI が、HBV 未感染 RA より有意に高値であった。原因として HBV キャリアであるために免疫抑制療法の積極的な適応をためらった、HBV キャリア RA は免疫抑制療法の効果が未感染 RA より発揮しにくい、のいずれか、もしくは両方が考えられる。HBV キャリア RA の免疫抑制療法時の核酸アナログ製剤の予防投与は、日本リウマチ学会からの提言には明記されているが、核酸アナログ製剤の種類を含め、予防投与の実態については不明である。本研究でも核酸アナログ製剤の予防投与例の解析は行えなかったため、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明らかにできなかった。今後は核酸アナログ製剤の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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. Tanaka E, Urata Y. 2012 Apr;42(4):333-9.
2. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):16-23.
- 3 【B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策】 関節リウマチにおける B 型肝炎の適切なスクリーニング時期. 消化器内科 57 巻 5 号 Page591-599. 浦田 幸朋, 竹本 啓伸, 中村 吉秀, 古川 賢一.
4. 【B 型肝炎再活性化の現状と対策-肝臓、血液、リウマチ、腫瘍領域の現状を踏まえて-】 東北地方における B 型肝炎再活性化前向き研究について. 最

新医学 68 巻 3 号 Page395-40. 浦田 幸朋, 小林 浩子, 石井 智徳他.

5. 医療トレンド 免疫抑制や化学療法における HBV 再活性化の対応 関節リウマチを中心に Schneller83 号 Page8-12 浦田 幸朋

【学会発表】

1. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. American Colleague of Rheumatology 20101107-11, Atlanta, USA
2. The Safety and Feasibility of a Treat-To-Target strategy Aimed at Achieving a Simplified Disease Activity Index of ≤ 3.3 While Administering Entecavir in Rheumatoid Arthritis Complicated by Hepatitis B Virus. Urata Y, Takemoto H, Nakamura Y, Furukawa KI. American Colleague of Rheumatology 20131025-30, San Diego, USA
3. B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策 関節リウマチにおける B 型肝炎の適切なスクリーニング時期. 浦田 幸朋. 第 99 回日本消化器病学会総会. 20130321-23. 鹿児島
4. B 型肝炎再活性化の現状と今後の展開 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は既治療関節リウマチ患者においても有用か. 浦田 幸朋, 田中 榮司. 第 48 回日本肝臓学会総会. 20120607-08. 金沢.
5. B 型肝炎再活性化での関節リウマチ診療の実際. 浦田 幸朋. 第 56 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20120426-29. 東京.
5. アバタセプトは B 型肝炎既感染の関節リウマチ患者において HBV-DNA を再増殖させる. 浦田 幸朋, 上里 涼子, 田中 大他. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20110717-20. 神戸
6. 感染症と病態 生物学的製剤投与中の関節リウマチ患者における de novo B 型肝炎対策. 浦田 幸朋, 上里 涼子, 田中 大他., 新戸部 泰輔, 對馬 浩志. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-25. 神戸

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 患者背景1 (HBV感染ステータス別)

	HBV未感染	HBVキャリア	HBV未感染	p
NSAID使用				
なし	79(54%)	68(47%)	73(50%)	0.1961
定期使用	56(39%)	59(41%)	64(44%)	
屯用	10(7%)	18(12%)	8(6%)	
ステロイド使用				
なし	83(57%)	77(53%)	80(55%)	0.2150
定期使用	58(40%)	68(47%)	60(41%)	
屯用	4(3%)	0(0%)	5(3%)	
ステロイド量 (PSI mg/日)	4.2 ± 2.9(4.0)	4.3 ± 2.8(4.5)	4.3 ± 3.4(3.0)	0.8187
DMARD使用	139(96%)	138(95%)	136(94%)	0.7152
MTX使用	97(67%)	75(52%)	96(66%)	0.0111
MTX用量 (mg/wk)	8.1 ± 3.1(8.0)	7.4 ± 2.7(6.0)	8.3 ± 3.2(8.0)	0.1444

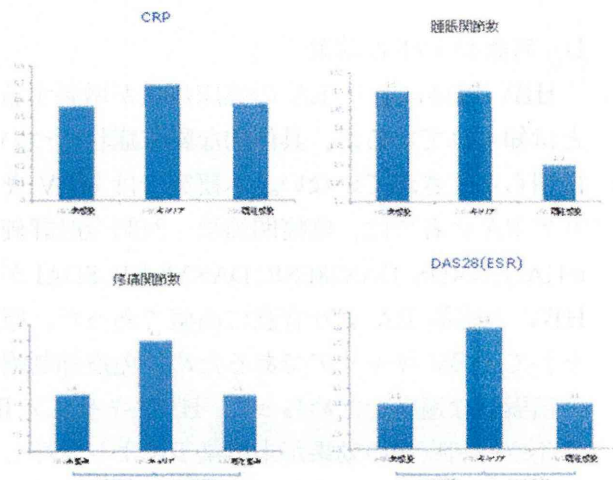


図2. 患者背景2 (HBV感染ステータス別)

	HBV未感染	HBVキャリア	HBV未感染	p
Bu使用	12(8%)	19(13%)	19(13%)	0.3305
SASP使用	19(13%)	17(12%)	13(9%)	0.5252
TAC使用	16(11%)	13(9%)	15(10%)	0.8378
ETN使用	17(12%)	16(11%)	16(11%)	0.9773
IFX使用	7(5%)	2(1%)	4(3%)	0.2217
ADA使用	4(3%)	8(6%)	4(3%)	0.3541
GOL使用	3(2%)	3(2%)	2(1%)	0.8804
TNF使用	31(21%)	29(20%)	26(18%)	0.7593
ABT使用	8(6%)	15(10%)	5(3%)	0.0490
TCZ使用	7(5%)	13(9%)	13(9%)	0.3071
BIO使用	46(32%)	57(39%)	44(30%)	0.2208
BIO無効中止	0	8(14%)	6(14%)	0.0295
BIO副作用中止	2(4%)	2(3%)	0	0.4104

図5. 患者臨床像2 (HBV感染ステータス別)

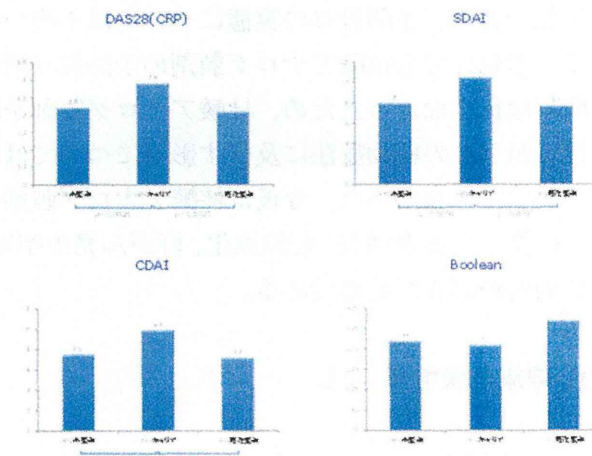


図3. 患者背景3 (HBV感染ステータス別)

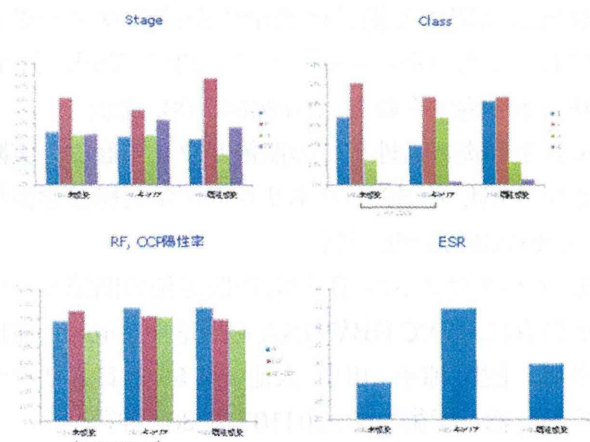


図6. 患者臨床像3 (HBV感染ステータス別)

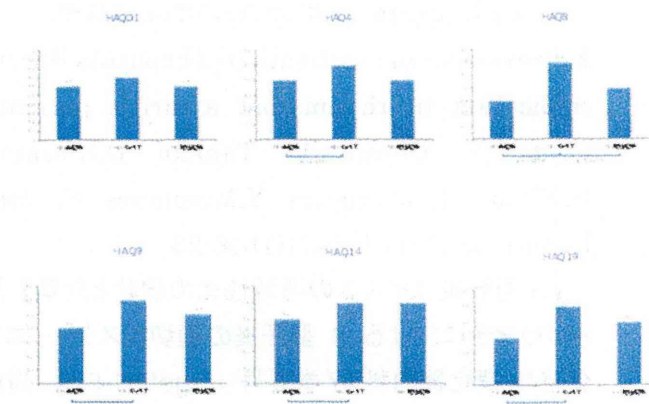


図4. 患者臨床像1 (HBV感染ステータス別)

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。

A. 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 はリスク低減に参与した(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 はリスク低減に参与した。

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、疼痛も同様に参与した。抑うつと不安は共通の要因が参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参与する一方、不安には疾患活動性が参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参与しており、社会的要因などの参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参与していた。

不安には抑うつと独立した要因が参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】

- 3) 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

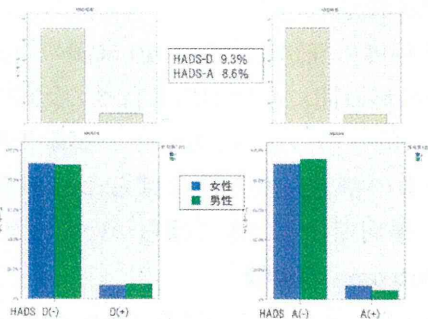


図 2. Class・Stage 分類による D・A の頻度

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

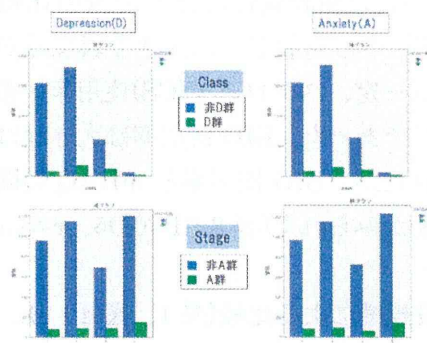


表1. HADSによるDepressionに影響する要因
(単変量解析)

	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
罹年数	1.014	1.006	1.023	0.001
圧痛関節数	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
ESR	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
手術群	1.294	1.034	1.619	0.024
入院歴(1年間)	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
罹年数	1.019	1.010	1.027	0.000
圧痛関節数	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
ESR	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年間)	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)

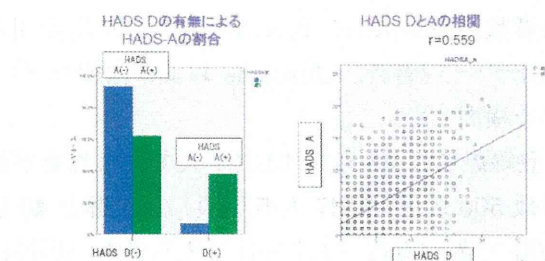
	オッズ比	95%信頼区間(下限)	95%信頼区間(上限)	p-value
圧痛関節数	1.034	1.013	1.055	0.002
患者総合VAS	1.163	1.099	1.230	0.000
医師総合VAS	0.873	0.802	0.951	0.002
mHAQ	1.758	1.449	2.134	0.000
Class	1.322	1.109	1.576	0.002
手術歴	0.629	0.482	0.821	0.024

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
圧痛関節数	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～

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 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長
研究分担者 末永康夫 国立病院機構別府医療センター リウマチ膠原病内科 部長

研究要旨：Ninja2011(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) 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。

A. 研究目的

昨年度 JCR において Ninja(iR-net による RA データベース)2010 を利用して Ninja 参加施設における関節リウマチ(以下 RA)診療の施設間比較を報告した(第1報)。同報告において RA 治療の均てん化における問題として、患者背景が異なるため、Outcome や治療法の比較を単純に行うのみでは無意味であり、施設間差を検討する場合は、施設により患者背景を考慮した比較法を作る必要があることが示唆された。

そこで、昨年度の解析を踏まえ、今回 Ninja2010 を利用して治療の均てん化に向け、RA 診療の施設間比較をさらに違う角度から解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. 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。
2. 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) 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。

C. 研究結果

1. 施設間による比較

I. 患者背景

2011 年度の登録患者数が 40 未満の施設を除いた A~f の施設間における患者背景の比較では、年齢は比較的ばらつきが少ないが、高齢化率(65 歳以上患者の割合)は大きなばらつきがみられた(図 1)。罹病期間も大きくばらついていた。

II. Outcome の比較

同 A~f の施設間における Outcome の比較では、DAS28、mHAQ(図 2)および寛解率に大きなばらつきがみられた。

III. 治療の比較

同 A~f の施設間における治療の比較では、MTX 使用率は施設ごとに大きく異なるが、使用量はほぼ一定、ステロイド(CS)使用率・量においても同様であった。BIO 使用率は大きなばらつきがみられたが、BIO 使用率と mHAQ の間にやや負の相関がみられた(図 3、 $P<0.05$ 、 $r=0.373$)。

2. 施設規模による比較(表 1、図 4・5)。

登録患者は 38 施設 10,367 人であった。登録患者数 500 以上 (5237 人/5 施設) の施設 (A 群) と 40 以上 500 未満 (5042 人/27 施設) の施設 (B 群) の比較では、A 群で患者年齢が高い、罹患年

数が長い、DAS28-ESR が高値、SDAI、CDAI が低値、mHAQ が高い、疼痛関節数が多い、腫脹関節数が少ない、患者疼痛 VAS(painVAS)が高い、患者全般評価 VAS (PGVAS) が高い、医師全般評価 VAS(DGVAS)が低いなど有意な差が検出された。

また、A 群では Stage や Class の進行した症例が有意に高率($p<0.001$)であった(図 5)。

D. 考察

各施設間の各臨床データの比較では、患者背景、Outcome、治療などで大きなばらつきがみられた。BIO 使用率と mHAQ の間に負の相関がみられ、BIO 治療が機能障害の改善に寄与している可能性が示唆された。

施設規模による各種臨床データの比較では大規模施設では罹病期間の長く、関節破壊が進行し機能障害が強い患者が多いと考えられた。

疾患活動性は評価法で差がみられたが、A 群に

おいて、ESR の高値が DAS28-ESR による活動性評価の高値に関与し、一方、医師全般評価の低値が SDAI、CDAI による疾患活動性の低値に関与し、かい離が生じたものと考えられた。

E. 結論

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。

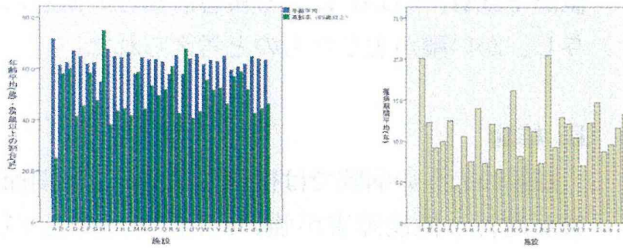
疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に関与していることが示唆された。

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

図1. 施設間における年齢・高年齢化率(左側)、罹病期間の比較(右側)



(t検定 or χ^2 検定、P値*は χ^2 検定による)
(A群；登録患者500人以上、B群；同40以上500人未満)

	A群 n=5237	B群 n=5042	P値
年齢(歳)	63.5±12.6	62.9±13.2	0.018
発症年齢(歳)	50.1±14.6	51.8±15.1	0.000
罹病期間(年)	13.4±11.1	11.1±10.3	0.000
女性の割合(%)	82.0%	79.6%	0.002*
手術歴あり(%)	25.0%	18.2%	0.000
人工関節数と患者数	A群:4280/188406 B群:339/33121	C群:4413/157326 D群:1188/36599	0.000*
DAS28-CRP	2.5±1.1	2.6±1.1	0.609
DAS28-ESR1	3.3±1.3	3.2±1.3	0.025
SDAI	8.5±8.0	9.1±8.3	0.002
CDAI	7.8±7.5	8.4±7.8	0.001
産産関節炎(28関節)	2.04±3.68	2.01±3.62	0.609
膝関節炎(28関節)	1.50±2.40	1.58±2.89	0.000
両手関節炎(44関節)	2.84±5.02	2.62±4.62	0.024
両足関節炎(44関節)	1.60±2.95	2.20±3.32	0.000
mHAQ	0.496±0.634	0.468±0.642	0.034
患者満足VAS	2.83±2.39	2.63±2.40	0.000
患者全知覚VAS	2.88±2.37	2.60±2.41	0.000
医師全知覚VAS	1.74±1.60	1.85±1.77	0.001
CRP(mg/dl)	0.71±1.34	0.71±1.39	0.995
ESR(mm/h)	32.2±27.0	28.7±24.7	0.000
身長(cm)	155.6±8.3	155.9±8.5	0.288
体重(kg)	53.0±10.4	53.9±12.3	0.002

図2. 施設間における Outcome の比較
DAS28(左側)、mHAQ(右側) (グラフ空欄はデータ不明)

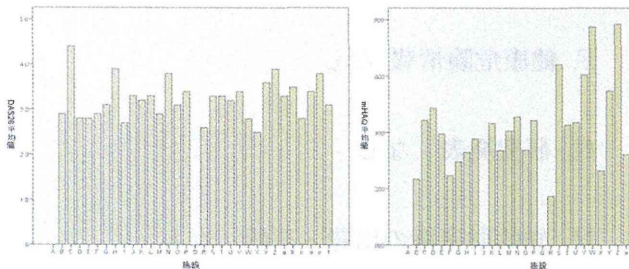


図3. 施設間におけるBIO使用率の比較(左側)およびBIO使用率とmHAQの間の負の相関(右側)
(P<0.05、r=-0.373) (グラフ空欄はデータ不明)

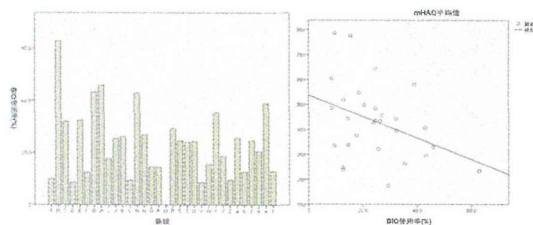


図4. 施設規模による年齢(左側)および罹病期間の比較(右側)

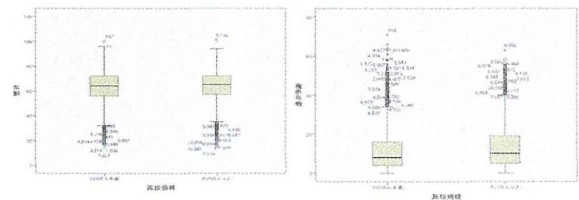


図5. 施設規模による比較；関節破壊(左側)および機能分類(右側)

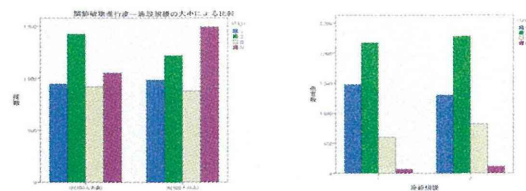


表1. 施設規模による各種臨床データの比較

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）

研究協力者 横川直人 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医師
 研究協力者 島田浩太 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長
 研究分担者 杉井章二 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長

研究要旨： 関節リウマチの日常診療では、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 ≤ 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。

A.研究目的

関節リウマチの評価は容易ではなく、症状、身体所見、検査値を総合的に判断して行わなければならない。そのため日常診療の評価では、DAS28、SDAI、CDAI、RAPID3 などの総合的疾患活動性指標を用いることが推奨されている。[1]

【総合的疾患活動性指標】

DAS28-ESR = 0.555×√(圧痛関節数 0-28 + 0.284×√(腫脹関節数 0-28) + 0.7×Ln(血沈 mm/時) + 0.0142×(患者全般評価 0-10)

SDAI=(圧痛関節数 0-28) + (腫脹関節数 0-28) + (患者全般評価 0-10) + (医師全般評価 0-10) + CRP(mg/dl)

CDAI=(圧痛関節数 0-28) + (腫脹関節数 0-28) + (患者全般評価 0-10) + (医師全般評価 0-10)

RAPID3=日常生活動作(MDHAQ:0-10) + 疼痛(0-10) + (患者全般評価 0-10)

また日常診療における治療方針は、総合的疾患活動性指標を用いて、寛解基準を目標に治療することが推奨されている。[2] 2011 年に新し

い寛解基準が発表され、DAS28の寛解基準では不十分で、SDAIの寛解基準が採用された。[3]そして、日常診療では検査値(CRP)を含まないCDAIを用いることが推奨された。最近、問診だけで得られる疾患活動性であるRAPID3が注目されている。しかし寛解の達成は困難であることが多く、特に罹病期間が長い患者や合併症を有する患者では、低疾患活動性を目標とすることが容認されている。しかし、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことも指摘されている。

【寛解の定義】

①Boolean型の定義：腫脹関節1以下(0-28)、圧痛関節1以下(0-28)、患者全般評価1以下(スケール0-10)、CRP 1mg/dl以下の4項目全てを満たす

②指標型の定義：SDAI \leq 3.3

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2005年に提唱された。[3]

【最低疾患活動性の定義】

圧痛腫脹関節ともになく赤沈値が10mm/時以下は必ず最低疾患活動性に分類。

上記を満たさない場合は以下の①あるいは②で分類する。

①Boolean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 \leq 2.85

最低疾患活動性は臨床試験用の基準として2005年に発表後、複数の治験で有用性は検証されたものの、日常診療での活用については検討されることがない。日常診療における評価でこれまでDAS28が頻用されてきたが、特殊な計算機が必要であること、検査値が必要であること、DAS28の寛解基準がBooleanの寛解の定義から外れたことなどの問題により、SDAIやCDAIやRAPID3などの新しい指標が日常診療で用いられることが多くなった。そこで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定義できれば、最低疾患活動性の日常関節リウマチ診療で導入できる可能性がある。

B.研究方法

研究対象は、2009年度の全国関節リウマチ患者データベース *Ninja* の登録症例を用いた。解析に関連するパラメータの欠損値を含む症例は除外した。

HAQおよびRAPID3の算出に必要なMDHAQは以下の式を用いてmHAQ算出の8項目の値より換算した。[4]
$$\text{MDHAQ} = [1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.002\text{Age} - 0.026\text{Male} - 0.01\text{Q1} - 0.019\text{Q2} + 0.041\text{Q3} + 0.079\text{Q4} + 0.047\text{Q5} + 0.042\text{Q6} + 0.014\text{Q7} + 0.016\text{Q8} - 0.132] / 0.949$$
$$\text{HAQ} = 1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.006\text{Age} - 0.251\text{Male} + 0.063\text{Q4} + 0.058\text{Q5} + 0.138\text{Q1} + 0.055\text{Q3} - 0.026\text{Q7} + 0.057\text{Q6} + 0.032\text{Q8} - 0.024\text{Q2} - 0.051$$

最低疾患活動性の定義にはBoolean型の定義を用いた。SDAI、CDAI、RAPID3の最低疾患活動性に対するカットオフは受信者動作特性曲線を用いて算出し、各基準を設定した。それらをDAS28に基づく指標型の定義(DAS28 \leq 2.85)と比較検討した。

C.研究結果

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。(表2)

D. 考察および E. 結論

本研究の結果、最低疾患活動性の概念は、臨床試験だけでなく到達可能な治療目標として日常診療に導入できる可能性が示唆された。さらに近年使用頻度が増加した総合的疾患活動性指標である SDAI、CDAI、RAPID3 でも最低疾患活動性の基準を設定できるだけでなく、原著の DAS28 による指標型の定義よりも有用である可能性も示唆された。そこで、総合的疾患活動性指標の中でも、日常診療で最も実用的とされている CDAI および RAPID3 を用いて治療指針の案を作成した。これから、本案の検証ができれば、日常関節リウマチ診療の標準化がさらに浸透すると考えられる。(図 1)

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) 最低疾患活動性の概念の日常関節リウマチ診療への導入 (*Ninja* を利用した検証).
横川直人, 島田浩太, 杉井章二, 當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20120426-28. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

【参考文献】

- [1] Anderson J, et al. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2010;62:1481-8.
- [2] Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:631-7.
- [3] Felson DT, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404-413.
- [4] Wells GA, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):2016-24.

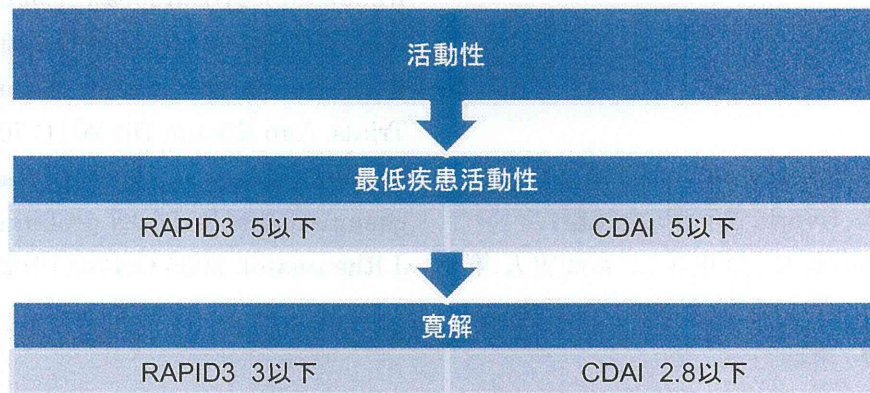
表 1 : 対象患者の背景

対象 4478 人	平均±標準偏差
年齢 (才)	62.6±12.7
罹患年数	13.3±11
女性 (%)	81
抗リウマチ薬使用 (%)	88
ステロイド使用 (%)	50
患者疼痛 VAS	3.2±2.5
患者全般 VAS	3.2±2.4
医師全般 VAS	2.2±1.8
mHAQ	0.6±0.7
MDHAQ	0.8±0.7
HAQ	1.1±0.82
疼痛関節数/28	2.5±3.9
腫脹関節数/28	2.0±3.0
CRP (mg/dl)	0.9±1.5
ESR (mm/hr)	34±26
Stage I/II/III/IV (%)	17/26/21/36

表 2 Boolean 型の最低疾患活動性に対する、各指標型の定義の比較

	AUC	カットオフ	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
RAPID3	0.945	5	86	90	78	94
SDAI	0.956	5.5	86	90	79	94
CDAI	0.955	5	86	90	79	94
DAS28	0.923	2.85 (原著)	79	88	74	91

図 1 関節リウマチ日常診療用新しい治療指針(案)



[分担研究報告]

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

Ninja にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移

研究分担者 當間重人

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

研究要旨：本分担研究の目的は、RA 治療の中心的薬剤である抗リウマチ薬、あるいは補助的治療薬である NSAIDs やステロイド薬の投与状況について、その投与頻度の推移を明らかにすることにある。結果、NSAID やステロイド薬は、経年的に投与頻度が減少し続けている。しかしながら、ステロイド薬の投与を受けている患者における平均投与量は、ここ数年プレドニゾン換算で約 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。

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

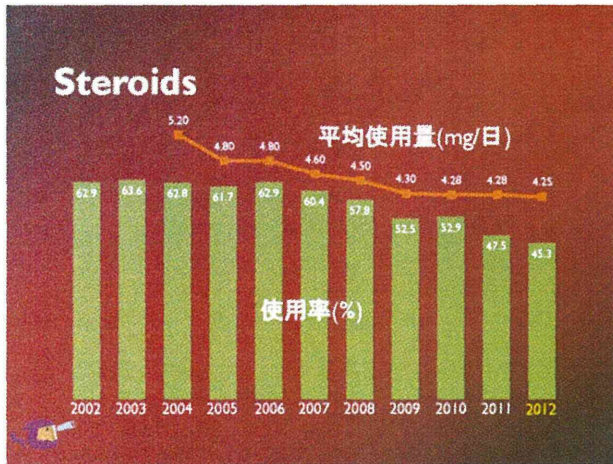
①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

図 1 NSAIDs 投与状況の推移



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

図2 ステロイド薬投与状況の推移



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

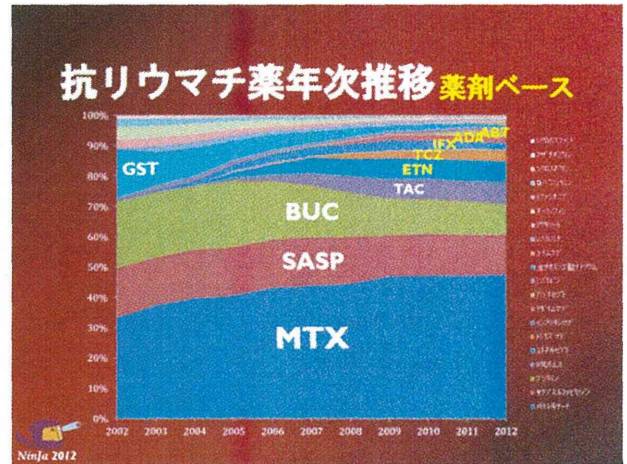
図3 抗リウマチ薬投与状況の推移



④2011年度における抗リウマチ薬の使用頻度を薬剤ベースみると図4のようになる。多い順に並べると、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、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

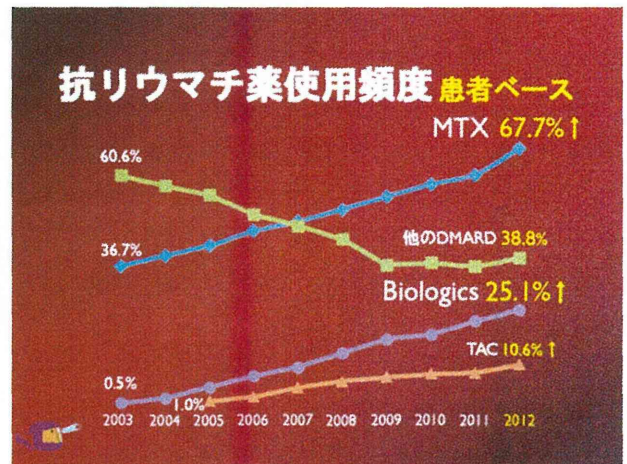
クロスポリリン、オーラノフィン、トファシチニブ、セルトリズマブ・ペゴル、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。

図4 2012年度抗リウマチ薬の投与頻度 (薬剤ベース)



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

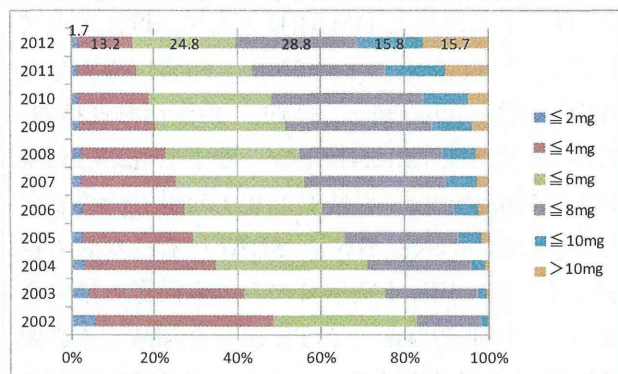
図5 2012年度抗リウマチ薬の投与頻度 (患者ベース)



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

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

図6 メトトレキサート投与状況の推移



D. 考察

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

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

認識が定着してきた。

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

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

E. 結語

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

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究代表者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

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 -

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： *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。

A. 研究目的

MTX は関節リウマチ(RA)治療の中心薬剤であるが、小児と異なり成人では投与量に体格は考慮されていない。*NinJa* の 2011 年度のデータを利用し、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。

B. 研究方法

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%)を対象とした。患者の平均年齢は 60.8 歳、平均罹患期間は 9.7 年、平均体重は女性 51.7kg、男性 64.2kg。

C. 研究結果

C-1. 男女別 MTX 週量と MTX 週量/BW. 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。

C-2. BW、MTX 週量、SDAI の関係(図 1). 男女とも MTX 週量は BW と有意な関係はなかったが、

BW と SDAI は有意な負の相関を示した。結果として、MTX 週量/BW は SDAI と有意な正の相関を示した。

C-3. SDAI 寛解者の BW、MTX 週量、MTX 週量/BW の関係(図 2). SDAI 寛解者のみでの解析では、MTX 週量と BW に相関はなく、低体重者ほど MTX 週量/BW は有意に多かった。また、平均 MTX 週量は女性 6.9mg/w、男性 6.8mg/w で差異はなく、平均 MTX 週量/BW は女性 0.134mg/w/kg、男性 0.106mg/w/kg と女性で有意に多かった。MTX 単独で SDAI 寛解を達成した患者の 95 パーセントイル MTX 週量は女性 12mg/w、男性 10mg/w であった。

D. 考察および E. 結論

まず、MTX 週量と性別は有意な関連が認められず、女性の方が体重当たりの MTX 使用量が多かった。これは男女間での吸収や代謝の違いや、男性の方が MTX に対する治療感受性の違いなどが考えられるが、推測の域を超えるものではない。また、MTX 週量と体重にも有意な関連が認められず、低体重者ほど疾患活動性が高い、治療抵抗性である、などが考えられた。寛解達成者だけを見ても同様の関係が示されたことから、一般診療

においては、腎機能などに留意しながら、性別(女性だから)や体格(体の大きさが小さいから)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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the “NinJa” registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8;455- 465.
- 2) Incidence and the risk factor of malignancy

in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 1) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 男女別BW、MTX週量、SDAIの関係

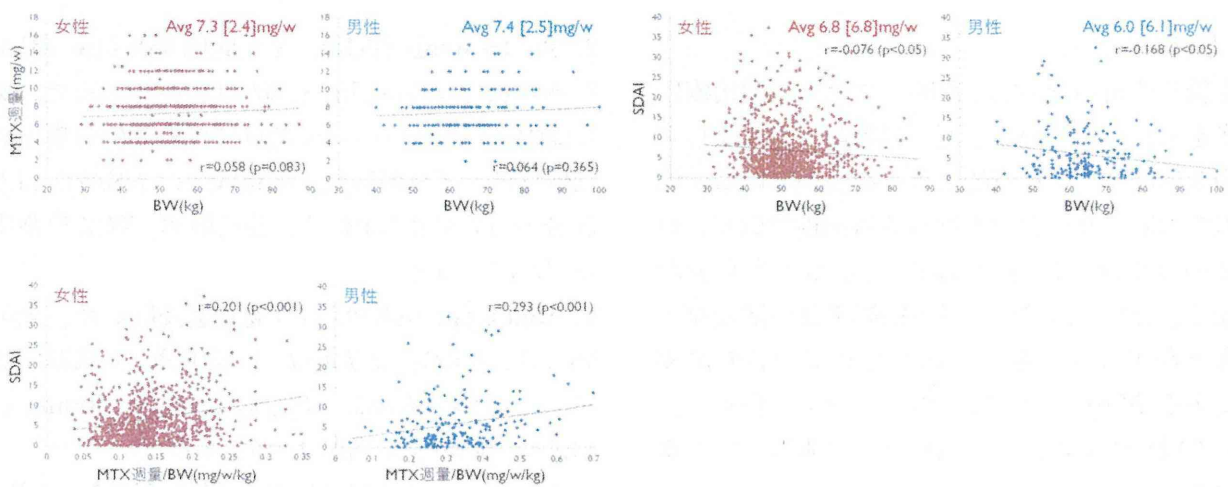
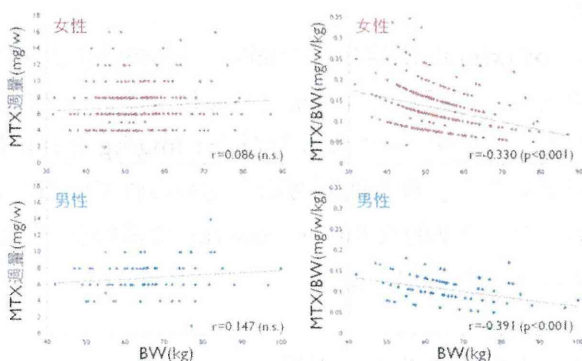


図2.SDAI寛解者におけるBW、MTX週量、MTX週量/BWの関係



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 -

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： *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。

A. 研究目的

生物学的製剤(Bio)は、関節リウマチ(RA)治療に進歩をもたらしている半面、患者個人のみならず社会全体に対する経済的負担増を強いている。現時点で Bio フリー寛解を導ける可能性は低く、終わりの見えない経済的負担に対する不安も少なくなく、実地では Bio の投与間隔延長や減量などの様々な工夫が手探りで試みられているのが実情である。*NinJa* の 2011 年度のデータを利用し、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。

B. 研究方法

NinJa2011 に登録された 10367 例中、Bio 使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)における投与間隔と投与量について検討した。

C. 研究結果

1. Etanercept (ETN). 投与間隔延長(週 1 回未満)が 6.8%、投与量(/w)は 25mg が 30.7%、25mg 未満が 6.5%であった。50mg/w 群に比べ、50mg/w 未満群では有意に両 DAS28、PtPain、MTX 使用率が低く、DAS28-ESR および Boolean 寛解率、発症年齢、2 剤以上の DMARD 併用率が高かった。

2. Tocilizumab (TCZ). 投与間隔延長(4w 超)が 9.6%、投与量 7mg/kg 未満が 11.8%であった。投与間隔 4w 群に比べ、4w 超群では有意に各疾患活動性指標、圧痛関節数、各種 VAS、NSAID および Steroid 使用率が低く、各寛解率、TCZ 単剤使用率が高かった。

3. Abatacept (ABT). 投与間隔延長(4w 超、全例 5w 毎)が 0.5%、投与量は、体重 60kg 未満群では 500mg 未満が 6.3%、60kg 以上群では 500mg が 44.4%、500mg 未満が 4.4%であった。

4. Adalimumab (ADA). 投与間隔延長(2w 超)は 5.1%であった(3w 毎が 1.6%、4w 毎が 3.5%)。ちなみに、80mg/2w 投与は 1 名(0.4%)のみであった。

5. Infliximab (IFX). 投与間隔延長(8w 超)は 5.1%であった。IFX は規定量より減量するケースは少なく、体重当たりの投与量が 3-10mg/kg と自由度が高いこと、投与間隔短縮が認められていることもあり、標準的な 8w 毎、3mg/kg で済むケースは少なかった(図 1、2)。

D. 考察および E. 結論

実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられており、概して各 Bio 使用者の 5-10%で投与間隔延長や減量投与が行われている(ETN は 40%)。

ETN 減量投与者では疾患活動性が有意に低く、また、DAMRD 多剤併用者が多い傾向があり、より安価な DMARD を組み合わせることで ETN 減量を図っている可能性を示唆している。TCZ 投与間隔延長者では疾患活動性が有意に低いことに加え、ステロイド、NSAID 使用者が低く、TCZ 単剤使用率が有意に高かった。ETN、TCZ いずれも、結果として、通常投与者に比べてよりコントロールがよい状態であり、医師は適切な患者において適切な減量投与や投与間隔延長を行っていると考えられたが、中長期的な問題として、薬剤の血中濃度低下による再燃の危険や中和抗体産生とそれに伴う効果減弱の可能性、低用量使用者における骨破壊進行の可能性などについても検討していく必要がある。他剤に比較し、IFX は薬剤減量や投与間隔延長は困難であり、投与量増量、投与期間短縮など、経済的負担増に働いている傾向がみられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the “NinJa” registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455- 465.
- 2) Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 1) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. IFXの投与間隔と1回投与量(/kg)

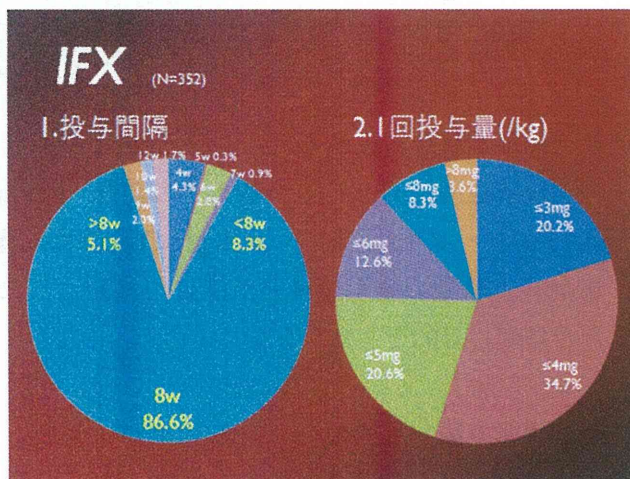


図2. IFXの投与間隔別1回投与量(/kg)

