

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

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 医長

研究要旨： 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、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。

A. 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、Ninja：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）は平成 24 年 4 月現在、全国 33 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、2011 年度は登録症例数が 10000 例を突破した。そして Ninja の過去のデータも活用され、2011 年 2 月 23 日、本邦の関節リウマチに対するメトトレキサート（MTX）成人用量増量が承認された。その結果、MTX は本邦では必要に応じて週 16mg まで増量可能となり、また、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として使用可能となった。しかし、過去に MTX は致死的な副作用 報告もあり、増量における重篤な有害事

象の増加が懸念される。

今回は承認後 1 年経過した時点での調査、Ninja 2011 のデータを利用して、高用量 MTX 使用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研究の目的とした。

B. 研究方法

Ninja 2011 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 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を用いて Odds

Ninja 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 326 例 3.1%であり、その内訳は日和見感染症を含めた感染症入院が約 8 割、間質性肺障害が 13%、MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫が 2.6%、汎血球減少症など骨髄抑制が 1.1%であった。表 1 には *Ninja* 全体の症例数に対する%を示す。

表 2 には MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数、発生頻度を示す。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

ratio を用いて比較検討した。

C. 研究結果

あった。特に増量によって有害事象の発生状況が増加することなく、むしろ低下傾向になった。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。

表 3 には、MTX 使用量別の Odds ratio を示した。各群の OR は 1-5mg 群：1.06、6-7.5mg 群：0.73、8mg 群：0.55、8mg 超群：0.55 であり、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かった。

表 1： *Ninja* 全体の重篤な有害事象の発生頻度

入院理由	症例数	<i>Ninja</i> 全体に対する%
呼吸器（肺炎・気管支炎・膿胸など）	132	1.27
皮膚（帯状疱疹・蜂窩織炎など）	35	0.34
消化管（胃腸炎など）	23	0.22
整形外科（インプラント感染・足の感染など）	21	0.20
尿路感染（腎盂炎など）	21	0.20
原因不明の敗血症	13	0.13
耳鼻科	7	0.07
胆嚢炎	7	0.07
ニューモシスティス肺炎	7	0.07
真菌症	6	0.06
非結核性抗酸菌症	6	0.06
結核	3	0.03
その他の感染症	6	0.06
間質性肺炎(原因問わず)	48	0.46
MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫	9	0.09
汎血球減少症など骨髄抑制	4	0.04

表 2. MTX 使用量別の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	全症例数	重篤な有害事象の発生例数 (%)	入院理由
1~5mg/週	560	21 例 3.8%	呼吸器感染 6 薬剤性肺炎 1 胃腸炎 2 胆管炎 2 腎盂炎 2 人工関節感染 2 足ベンチ感染 1 など
6~7.5mg/週	961	23 例 2.4%	非 Hodgkin リンパ腫 1 結核 1 NTM3 呼吸器感染 10 消化管感染 3 腎盂炎 3 間質性肺障害 1※
8mg/週	963	18 例 1.9%	急性 B 型肝炎 1 間質性肺障害 3※ 帯状疱疹 3 呼吸器感染 7 消化器感染 2 腎盂炎 1※蜂窩織炎 1
8mg 超/週	780	15 例 1.9%	頸椎術後感染 1 人工関節感染 1 間質性肺障害 1 呼吸器感染 6 帯状疱疹 1 尿路感染 1 真菌症 1

表 3.MTX 使用量別の Odds ratio

MTX 使用量	重篤な有害事象の発生例数 (%)	Odds ratio	95%CI	Odds ratio の有用性	
				精密 p 値	有意性
1~5mg/週	21 例 3.8%	1.0634	0.672 ≤ OR ≤ 1.683	0.8868298	NS
6~7.5mg/週	23 例 2.4%	0.7338	0.4826 ≤ OR ≤ 1.116	0.1741306	NS
8mg/週	18 例 1.9%	0.5469	0.3389 ≤ OR ≤ 0.882	0.0157562	P<0.05
8mg 超/週	15 例 1.9%	0.5521	0.3276 ≤ OR ≤ 0.93	0.0308254	P<0.05

D. 考察、E. 結論

今回、増量承認後 1 年間の *Ninja* の調査で、MTX が用量依存的に重篤な有害事象を起こしていることはなく、また、8mg/週および 8mg 超/週の患者群では RA 全体の発生頻度よりも有意差をもって有害事象が少ないことが明らかになった。本コホートでは各担当医は 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、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。ただし、今回の研

究の Limitation として、観察・後ろ向き研究であること、さらに MTX に関連ありとされる全ての有害事象(肝機能障害・高 MCV 血症・軽度の WBC 減少・重篤な有害事象の項目を併発したが入院に至らなかった例の存在、たとえば帯状疱疹などは含まれていないこと)はご留意いただきたい。今後は同様な調査を年次で継続的な検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 1) 金子敦史ほか：*Ninja* を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析. 第 56 回日本リウマチ学会総会. 東京,2012.4.26-28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

NinJa2012 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

研究分担者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 医長（文責）
研究分担者 松井利浩 国立病院機構相模原医療センターリウマチ科 医長
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部部长

研究要旨：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 NinJa2012 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。

A. 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、NinJa：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）は平成 26 年 4 月現在、全国 40 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、今年度は総症例数が 11940 例となった。そして NinJa の過去のデータも活用され、2011 年 2 月 23 日、本邦の関節リウマチに対するメトトレキサート（MTX）成人用量増量が承認された。その結果、MTX は本邦では必要に応じて週 16mg まで増量可能となり、また、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として使用可能となった。しかし、過去に MTX は致死的な副作用 報告もあり、増量における重篤な有害事象の増加が懸

念される。昨年の検討では用量別に NinJa 全体の重篤な有害事象の初めて、多変量解析による Odds ratio を用いて比較検討を行ったところ 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。

今回も昨年同様、承認後 2 年経過した時点での調査、NinJa2012 のデータを利用して、高用量 MTX 使用の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討した。

また、腎機能低下は MTX の副作用危険因子として最も重要である。通常、血清クレアチニン値が基準値上限を超える例、高齢者、低体重者などでは e-GFR の値を参考にしながら腎機能を評価

し MTX の用量を調節することが推奨されている。*NinJa* では 2012 年度の単年調査として e-GFR を追加項目として取り上げており、MTX の用量との関連を横断的に調査することも目的とした。

B. 研究方法

*NinJa*2012 に登録された RA 症例 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 例を対象として、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。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 Odds ratio (OR) を用いて比較検討した。

また、*NinJa*2012 に登録された RA 症例 11940 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法は 3795 例、そのうち e-GFR が登録された 2307 例を対象とした。MTX 投与量と e-GFR 値の相関を検討した。

C. 研究結果

入院理由	内容	症例数
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	呼吸器 (肺炎・気管支炎・膿胸など)	132
帯状疱疹	皮膚 (帯状疱疹・蜂窩織炎など)	35
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	消化管 (胃腸炎など)	23
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	整形外科 (インプラント感染・足の感染など)	21
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	尿路感染 (腎盂炎など)	21
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	原因不明の敗血症	13
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	耳鼻科	7
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	胆嚢炎	7
ニューモシスティス肺炎	ニューモシスティス肺炎	7
真菌症	真菌症	6
非結核性抗酸菌症	非結核性抗酸菌症	6
結核	結核	3
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	その他の感染症	6
間質性肺炎(原因問わず)	間質性肺炎(原因問わず)	48
RA 関連薬剤副作用(消化管潰瘍, IP を除く)	MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫	9
RA 関連薬剤副作用(消化管潰瘍, IP を除く)	汎血球減少症など骨髄抑制	4

表 1 : *NinJa* 全体の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	全症例数	重篤な有害事象の発生例数 (%)	入院理由
1~5mg/週	605	11例 1.8%	肺炎3 急性総胆管結石性化膿性胆のう炎1 IP2 胸水貯留1 帯状疱疹1 腎盂腎炎1 など
6~7.5mg/週	993	22例 2.2%	肺炎7例、悪性リンパ腫3、腎盂腎炎など尿路感染症3 IP2、 気管支炎2、副鼻腔炎2、帯状疱疹1、骨髄炎1など
8mg/週	1016	30例 3.0%	肺炎8、PCP2、肺クリプトコッカス2、サイトメガロ肺炎1、尿路 感染4、IP2、汎血球減少1など
8mg超/週	1181	21例 1.8%	肺炎5、帯状疱疹2、非結核性抗酸菌症2、化膿性足関節炎、足 ベンチ感染、IP1、足蜂窩織炎各1など

表 2. MTX 使用量別の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	重篤な有害事象の発生例数 (%)	Odds ratio	95%CI	精密 p 値	有意性
1~5mg/週	11例 1.80%	0.5538	0.302 ≤ OR ≤ 1.014	0.068132	NS
6~7.5mg/週	22例 2.20%	0.6748	0.437 ≤ OR ≤ 1.042	0.090631	NS
8mg/週	30例 3.00%	0.8994	0.617 ≤ OR ≤ 1.311	0.645677	NS
8mg超/週	21例 1.80%	0.5674	0.368 ≤ OR ≤ 0.875	0.01215	p<0.05

表 3.MTX 使用量別の Odds ratio

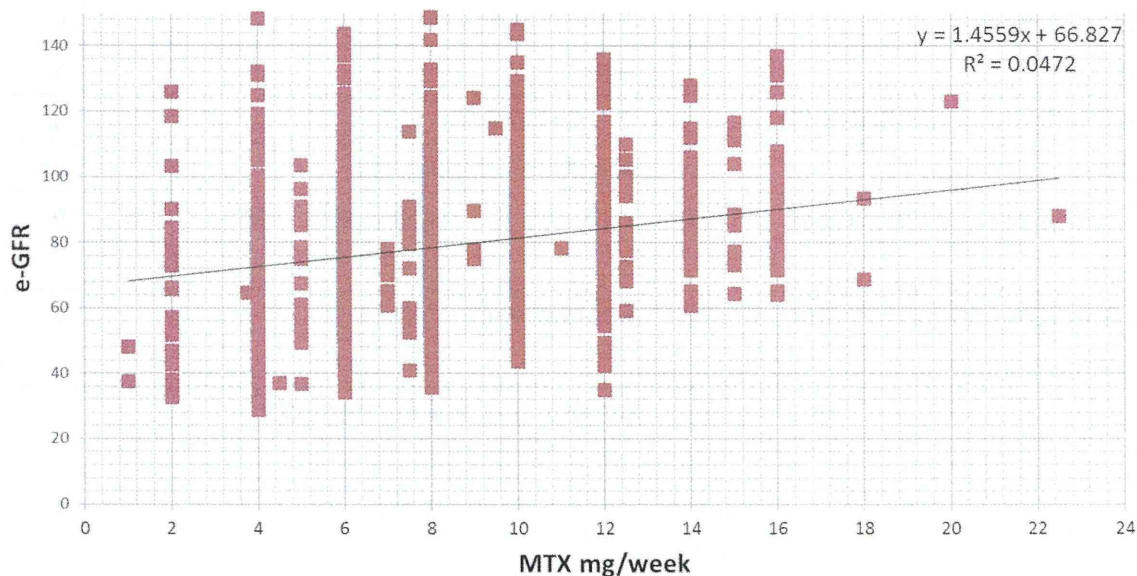


図 1 .e-GFR と MTX 使用量の相関

MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は 85 例、重篤な有害事象は感染症が 71 例で最多、そのうち日和見感染症は 16 例であった。間質性肺病変の悪化など 9 例、悪性リンパ腫 3 例で汎血球減少症は 1 例に認められた。用量別では 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 MTX8mg 超群では重篤な有害事象の年間発生頻度は Odds ratio：0.56 であり、NinJa 全体あるいは MTX 単独療法以外の群に比して有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。

さらに、その中から e-GFR の測定値があきらかであった 2307 例の平均投与量は週 7.96mg/週、平均 e-GFR は 78.4ml/分であった。用量別の e-GFR の平均値、慎重投与である e-GFR<60ml/分が占める割合は、2mg 群（n=28）、e-GFR：67.6 ml/分、慎重投与は 42.9%、4mg 群（n=282）は 71.7 ml/分、27.3%、6mg 群（n=606）は 76.7ml/分、17.7%、8mg 群（n=602）は 78.4 ml/分、14.4%、10mg 群（n=381）は 81.9 ml/分、8.7%、12mg 群（n=）は 81.8ml/分、7.0%、14mg 群（n=48）は 89.1 ml/分、16mg 群（n=42）は 93.4ml/分であり、14mg 群および 16mg 群には 60ml/分未満の症例はなかった。今回の調査で MTX の用量と e-GFR 値の相関関係は認められなかったが、MTX の用量が増加するごとに e-GFR 値は増加し、慎重投与例の割合も減少していた。

D. 考察、E. 結論

今回、増量承認後 2 年の NinJa の調査で、MTX が用量依存的に重篤な有害事象を起こしていることはなく、また 8mg 超/週の患者群では RA 全体の発生頻度よりも有意差をもって有害事象が少ないことが明らかになった。また、今年度は e-GFR も検討項目に加え、その結果、MTX の用量

と e-GFR 値は相関関係にはなかったが、MTX の用量が増加するごとに e-GFR 値は増加し、慎重投与例の割合も減少した。本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能に留意して用量設定を行っていると思われた。

ただし、今回の研究の Limitation として、観察・後ろ向き研究であること、さらに MTX に関連ありとされる全ての有害事象（肝機能障害・高 MCV 血症・軽度の WBC 減少・重篤な有害事象の項目を併発したが入院に至らなかった例の存在、たとえば帯状疱疹などは含まれていないこと）はご留意いただきたい。今後は同様な調査を年次で継続的に検討していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

- 1) Kaneko A, Matsushita I, Kanbe K, Arai K, Kuga Y, Abe A, Matsumoto T, Nakagawa N, Nishida K. Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis: ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing in radiographic imaging) study. Mod Rheumatol.23(6):1053-62.doi:10.1007/s10165-012-0823-6. Epub 2013 Apr 27. 10.1177/2040622312466908.

2.学会発表

- 1) 金子敦史ほか：適切な量で炎症サイトカイン TNF- α を制御する。第 57 回日本リウマチ学会総会イブニングセミナー。京都,2013.4.
- 2) 金子敦史ほか：NinJa2011 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。第 57 回日本リウマチ学会総会。京都,2013.4.

3) 金子敦史ほか, *NinJa*2011 を利用した関節リウマチ患者の 2011 年度死因分析. 第 57 回日本リウマチ学会総会. 京都, 2013.4.

4) 金子敦史ほか, 関節リウマチに対する生物学的製剤と各関節に対する手術の役割—股関節—. 第 86 回日本整形外科学会学術集会シンポジウム. 広島, 2013.5.

5) 金子敦史ほか, 関節リウマチに対する生物学的製剤医療における地域基幹病院としての役割とその実態. 第 25 回中部リウマチ学会シンポジ

ウム. 金沢, 2012.9.

6) 金子敦史ほか: 関節リウマチに対する生物学的製剤治療の使い分け. 第 41 回日本関節病学会 2012.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

**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**

研究分担者 税所幸一郎 独立行政法人国立病院機構都城病院 副院長

研究要旨：関節リウマチ(RA)治療が長期におよぶと腎機能低下を生じ、既存の DAMARDs 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。今回、*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.％ 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ゾスルファピリジン (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。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療が長期におよぶと腎機能低下を生じ、既存の DAMARDs 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 (I.S.) 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。今回、*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。

研究方法

2012 年度に *Ninja* に登録された 40 施設 11940 名の RA 患者中、eGFR 検査のあった 7134 名(うち女性 5746 人、80.5%) について検討した。腎機能については CKD-stage 分類に従い stage 1(S1)~ stage 5(S5)に分類し、CKD-stage の頻度、各 CKD-stage で使用されている薬剤などについて検討した。

C.研究結果(図 1~3)

2012 年度に eGFR 検査のあった RA 患者は 7134 人で、女性が 5746 人 (80.5%) であった。年齢は 63.3±13.0 歳、罹患年数は 111.3±10.6 年で、class は I / II / III / IV が 2401 / 3313 / 1130 / 164 (不明 126)で、stage は 1 / 2 / 3 / 4 が 1739 / 2068 / 1182 / 1980 (不明 165) であった。各 CKD-stage

について頻度、平均年齢、平均 RA 罹病期間、RA-late stage 頻度をみると、CKD-S1 : 25.4%、55.6 歳、11.1 年、47.0%。CKD-S2 : 55.9%、63.9 歳、11.4 年、42.1%。CKD-S3 : 17.5%、72.2 歳、13.9 年、51.7%。CKD-S4 : 0.8%、75.2 歳、17.0 年、73.7%。CKD-S5 : 0.2%、64.0 歳、14.2 年、68.8% であった。各 stage での DMARDs の使用状況をみると CKD-S1 では 94.4%の人に 1.4 剤/人、CKD-S2 では 93.2%に 1.3 剤/人、CKD-S3 では 89.8%に 1.2 剤/人、CKD-S4 では 72.9%に 0.9 剤/人、CKD-S5 では 70.5%に 1.0 剤/人が使用されていた。高度の腎機能低下のある CKD-S4、CKD-S5 の患者での使用薬剤とその薬剤の頻度をみると CKD-S4 では Bio(ETN,TCZ)が 41%に、SASP が 19%に、TAC が 15%に、その他に MTX なども投与されていた。透析の適応ともなる CKD-S5 では SASP が 59%に、Bio(ETN,TCZ)が 24%に、その他に MZR、TAC なども使用されていた。

D.考察および結論

RA では慢性炎症に伴うアミロイドシースの合併や、薬剤などにより腎障害を生じることがあり、透析が必要となることがある。このような状況では RA の治療薬の選択には注意を要する。近年、Bioをはじめ MTX や TAC などの新規の抗リウマ

チ剤の開発が進み、RA の状況に応じた薬剤の選択が可能となった。今回の研究では、腎機能の低下は CKD-S4 までは年齢、罹病期間、RA-stage の進行とともに進行していた。それに伴い RA の治療薬の使用頻度は減少していた。現在アンカードラックである MTX は CKD-S3 までは中心の薬剤として使用されていたが、CKD-S4 では使用頻度・使用量とも非常に少なくなっていた。透析の適応ともなる CKD-S5 では MTX の使用はなく SASP を中心に 71% の患者に DMARDs が使用されていた。腎機能障害のある患者でも、非腎臓排泄性の薬剤、肝臓代謝性の薬剤、その他透析で除去される薬剤などの慎重な選択で、RA のコントロールが可能と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 腎機能障害とその背景

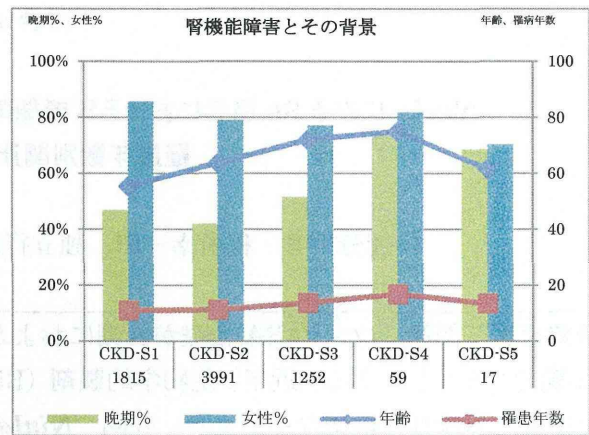


図2. 腎機能障害と使用薬剤

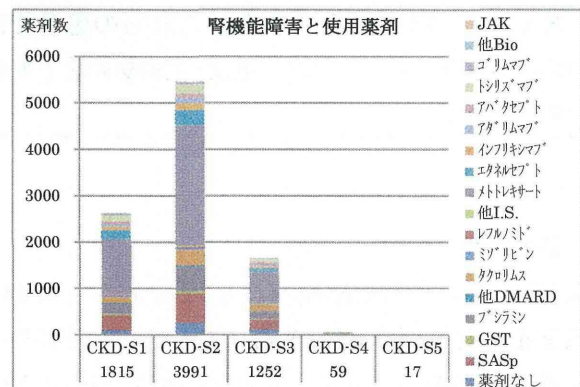
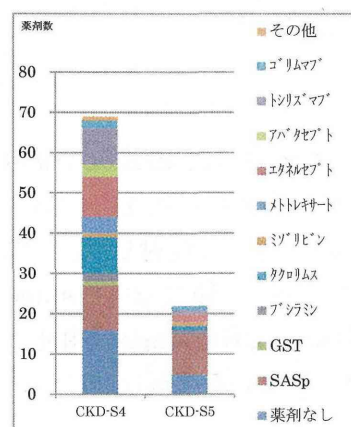


図3. 重度腎機能障害での薬剤



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～

研究分担者 佐伯行彦 独立行政法人 国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長

研究協力者 香川邦彦 同・医療情報部

研究要旨：近年の薬物療法の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。

A. 研究目的

NinJa のデータを利用し、RA 治療における 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、Bio をより安全により有効に使用するためのエビデンスを創生することを目的とする。

B. 研究方法

2007～2012 年度中 *NinJa* に登録された RA 患者 11,940 例における使用薬剤を調査し、Bio 使用中断者を抽出し、中断理由について「効果不十分」、「有害事象」、「寛解」の 3 つのカテゴリーで分類し、その関連因子について統計学的に解析した。

C. 研究結果

H25 年度の全登録患者 11940 例のうち、3,187

例、26.7%の患者で Bio (1 剤以上) が使用されていた。製剤別数は、IFX(インフリキシマブ) 584 例 (18.3%)、ETN (エタネルセプト) 1,321 例 (41.4%)、ADA(アダリムマブ) 397 例 (12.5%)、TCZ (トシリズマブ) 589 例 (18.5%)、ABT (アバタセプト) 223 例 (7.0%)、GLM (ゴリムマブ) 73 例 (2.3%) であり、Bio 使用者総数はプラトーになってきた。この期間での製剤別延べ中断件数は、IFX 335 例 (57.4%)、ETN 418 例 (31.6%)、ADA 220 例 (55.4%)、TCZ 162 例 (27.5%)、ABT 65 例 (29.1%)、GLM 42 例 (57.5%) であった。中断理由別の解析結果を図 1～3 に示す。「寛解」については IFX が最も高頻度であった。「効果不十分」については、ADA、GLM などモノクローナル抗体性 TNF 阻害剤の中断率が高い傾向があり、TCZ は最も低率であった。「有害事象」につ

いては ABT が最も低率であった。中断理由と喫煙状況との関連は、表 1 に示すように「効果不十分」と有意な関連を認めた（「副作用」、「寛解」とは有意な関連はなかった）。

D.E. 考察および結語

各 Bio 製剤の中断理由に特徴があることを明らかにした。TCZ は他剤に比べて「効果不十分」による中断が低率であった。また、「寛解」による中断は IFX において有意に高率に認められた。さらに、喫煙との関連において「効果不十分」による中断と喫煙習慣との間に有意な関連があることが判明し、Bio（とくに、TNF 阻害剤）治療患者においては、禁煙を勧めることが有益であることが示唆された。以上、各 Bio 製剤の特徴を考慮することは Bio の適性使用に有用であるものと考えられる。

これらの結果は、下記「研究発表」の欄に記載した論文や国際学会で発表した。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表

論文

1. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. **Expert Rev Clin Immunol 8(5):455-65, 2012**

学会発表

EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2012, Berlin, Germany
Yoshimura, Y Maeda, M Katayama, A Watanabe, E Tanaka, S Tsuji, Y Harada, Y

Katada, M Matsushita, J Hashimoto, S Ohshima, Y Saeki, and the iR-net Study Group
The analysis of reasons of discontinuating biologics in Japanese patients with rheumatoid arthritis: from the NinJa. EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2013, Madrid, Spain

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 (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2014, Paris, France (be held)

Smoking cessation significantly reduces failure of biologics(Bio)- treatment in rheumatoid arthritis (RA): from the "NinJa" Registry Cohort of Japanese patients.

Y. Saeki, T Matsui, 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.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 「寛解」

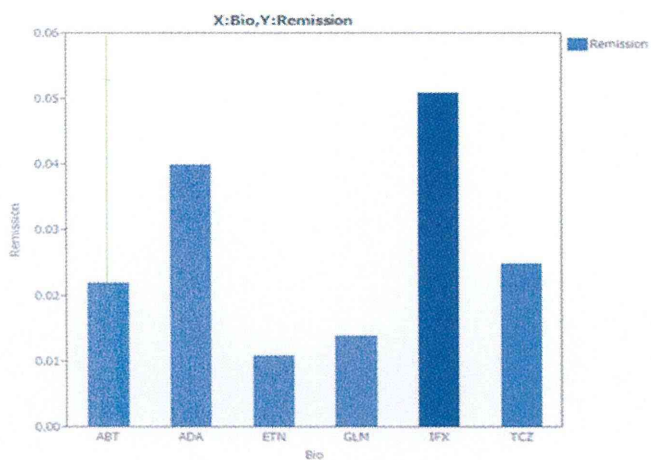


図2 「効果不十分」

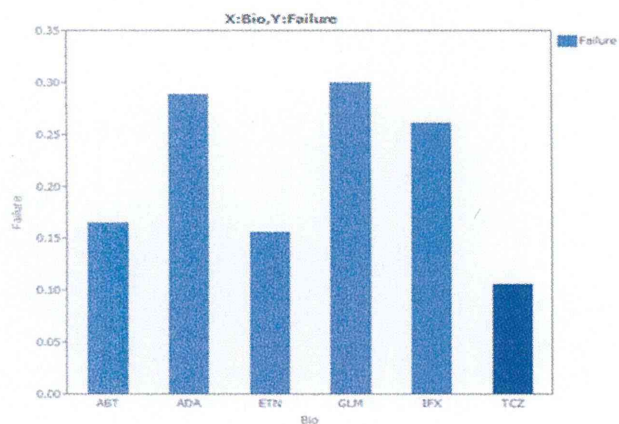


図3. 「副作用」

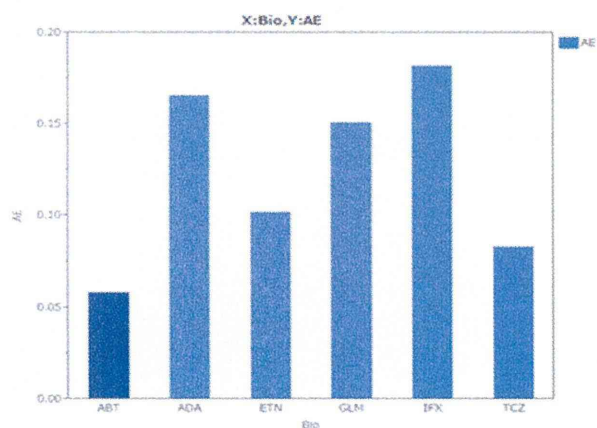


表1. 主な Bio 中断理由と喫煙との関連

/smoking	Failure	AE	Remission
Non-smoking	OR:0.678 95%CI:0.482~0.967; p=0.032*	OR:1.188 95%CI:0.738~2.017; p=0.491	OR:0.686 95%CI:0.349~1.511; p=0.327
Cessation	OR:0.557 95%CI:0.357~0.869; p=0.010*	OR:1.652 95%CI:0.947~2.985; p=0.078	OR:0.918 95%CI:0.387~2.268; p=0.847

AE: adverse effects, * statistically significant

[分担研究報告]

第IV章 本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療
介入に関する研究報告

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-

研究分担者 税所幸一郎 国立病院機構都城病院 副院長

研究要旨： *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。

A. 研究目的

現在 MTX、免疫抑制剤、生物学的製剤さらには JAK 阻害剤などの導入により RA の早期寛解がはかられており、今後手術内容について変化が出るのではないかと考えられる。

国立病院機構免疫異常ネットワーク・リウマチ部門(iR-net)による関節リウマチデータベース (*Ninja*)を利用し、経年的に RA 関連整形外科手術（内訳：初回人工関節置換術（初 TJA）、関節形成術（関節形成）、関節固定術（関節固定）、滑膜切除術（滑膜切除）、断裂腱再建術（腱再建）など）の変化を分析する。

B. 研究方法

登録施設が増え、患者数が 4000 人を超えた 2003 年度から 2012 年度に *Ninja* に登録された手術について、投与されていた薬剤と手術の種類・頻度との関連について検討した。手術については、一人に多種類・多数回行われている場合は全てカウントしている。それ故、手術数と、患者数には一部乖離がある。RA 関連整形外科手術(RA 手術)と

しては初 TJA、関節形成、関節固定、滑膜切除、腱再建をとりあげ、手術件数は手術件数/総患者数 (%)であらわした。使用薬剤については DMARD 無群、MTX 群、(MTX を除く)免疫抑制剤群 (I.S. 群)、低分子量化合物群 (JAK 群)、生物学的製剤群 (Bio 群)、従来 DMARD 群に分類した。「主薬剤」使用群は主となる 1 薬剤群 (JAK 群>Bio 群>MTX 群>I.S.群>DMARD 群のみ) でまとめてあり、「総薬剤」群使用者は各薬剤群が投与されている総患者数を挙げている。薬剤頻度は使用人数/総患者数 (%)であらわした。手術件数と使用薬剤の割合について検討するとともに、経年的な推移についても検討した。

C. 研究結果（表 1. 2、図 1. 2）

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）が行われていた。手術種類別にみると、2012 年度には 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%へと減少していた。またTJAをはじめ全ての手術術式で減っており、特に初回TJAと滑膜切除は大幅に減少していた。TJAの中では膝関節の手術が減少していた。

薬剤の使用をみると、2012年度には91.35%に投与されており、2003年の81.76%より増えている。各「総薬剤」群を患者数でみると、総MTX群は36.18%が62.01%に、総I.S.群は4.57%が12.46%に、総Bio群は0.52%が23.13%に増え、新規に開発された総JAK群も0.43%に投与されていた。その一方、総従来DMARD群は53.93%が33.12%へと減少していた。一方、各「主薬剤」群について患者数でみると、主MTX群は35.89%が46.83%に、主I.S.群は4.19%が6.47%に、主Bio群は0.52%が23.13%に増え、新規に開発されたJAK群も0.43%に投与されていた。これは「総薬剤」群と同様であったが、従来の主DMARD群は41.18%が2009年度には20.14%、2012年度には14.49%へと従来DMARDだけの使用は減少していた。

D. 考察および結論

2003年度から2012年度へと経年的に抗リウマチ剤の使用が増加しており、それに反比例して手術総数の頻度は減少していた。手術の減少は主に滑膜切除とTJAでみられた。Bio導入初期には、手術の減少はDMARD群、薬剤無群、MTX群、I.S.群でみられたが、Bio群では逆に増加しており、使用薬剤のシフトによるものと考えられた。MTXは現在RA治療のanchor drugといわれている。NinJaにおいても登録開始時より（総）MTXは36.2%の患者に使用されており（早期比率34.5%）、かなり以前より使用されていたものと推測された。また2012年には62.0%と使用が著明に増加しており、さらに早期での使用も増加していた（早期比率50.8%）。これらの長期使用、早期からの使用がRAの進行を抑制し、滑膜切除術やTJAなどの手術を減少させたものと考えられた。近年MTXと同等かそれより強力な作

用を持つ新規のI.S.やBio、JAKの使用が増加している。うちI.S.では手術頻度が減少していた。これは新規のI.S.は経口剤であり、今までのMTXの使用経験からも、比較的早期から使用しやすいためと考えられた。一方、Bioでは前述したように導入期には増加していた手術頻度が、Bio使用頻度が10%を超えた2007年度からはBio群内での手術頻度は減少に転じ、2008年度から2010年度の間では7%前後で経度減少傾向であったものが、2011年度2012年度では4.7%と手術頻度が減少し、横ばいであった。これはMTXの例から推測されるように、Bio群でも導入期には晩期での投与が多かった（2007年度：早期比率30.4%）のが、Bioの投与に慣れるとともに早期でも使用されるようになったためと考えられた（2012年度：早期比率40.5%）。特にBioなどでは早期投与により関節破壊の抑制を、さらには破壊された関節の改善を生じるとの報告、さらにはtight controlやT to Tの推奨、新規のJAKの導入もあり、さらには薬物療法の進歩に伴うQOLに対する欲求の変化が手術内容にも現れるのではないかと考えられ、今後ともfollowが必要と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

税所幸一郎、他. *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 — 2012年度について — 第58回日本リウマチ学会総会・学術集、2014年4月24日～26日、京都市

H. 知的財産権の出願・登録 なし

表 1. 各「主薬剤」群に対する手術頻度

主薬剤群 年度	薬剤無		DMARD		I. S.		MTX		JAK		Bio		計	
	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012
総患者数	4030	11944	4030	11944	4030	11944	4030	11944	4030	11944	4030	11944	4030	11944
患者数	18.24%	8.65%	41.14%	14.49%	4.19%	6.47%	35.91%	46.83%	0.00%	0.43%	0.52%	23.13%	100.00%	100.00%
晩/総	68.72%	41.69%	54.27%	34.87%	73.49%	56.93%	65.47%	44.74%	0.00%	43.14%	66.67%	59.49%	61.58%	47.56%
群RA手術 /群患者	7.07%	3.78%	7.00%	2.54%	11.24%	4.66%	9.54%	3.54%	0.00%	5.88%	9.52%	4.67%	8.11%	3.76%
初TJA	0.87%	0.19%	1.51%	0.16%	0.22%	0.18%	2.16%	0.77%	0.00%	0.02%	0.05%	0.56%	4.81%	1.88%
滑膜切除	0.07%	0.03%	0.42%	0.02%	0.07%	0.03%	0.22%	0.08%	0.00%	0.00%	0.00%	0.04%	0.79%	0.19%
関節固定	0.05%	0.03%	0.07%	0.03%	0.05%	0.02%	0.15%	0.14%	0.00%	0.00%	0.00%	0.13%	0.32%	0.35%
関節形成	0.05%	0.03%	0.47%	0.05%	0.00%	0.03%	0.60%	0.42%	0.00%	0.01%	0.00%	0.21%	1.12%	0.75%
腱再建	0.07%	0.00%	0.20%	0.03%	0.02%	0.02%	0.12%	0.06%	0.00%	0.00%	0.00%	0.02%	0.42%	0.13%
その他	0.17%	0.03%	0.12%	0.05%	0.00%	0.02%	0.07%	0.12%	0.00%	0.00%	0.00%	0.03%	0.37%	0.24%
関節除去	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.02%	0.00%	0.03%
再TJA	0.00%	0.02%	0.07%	0.02%	0.10%	0.01%	0.10%	0.08%	0.00%	0.00%	0.00%	0.08%	0.27%	0.19%
RA手術合計	1.29%	0.33%	2.88%	0.37%	0.47%	0.30%	3.42%	1.66%	0.00%	0.03%	0.05%	1.08%	8.11%	3.76%

表 2. 手術・総薬剤群の経年的推移

	'03年	'04年	'05年	'06年	'07年	'08年	'09年	'10年	'11年	'12年
RA手術(件数)	8.11%	7.28%	7.04%	6.89%	5.74%	4.73%	4.90%	4.85%	3.76%	3.78%
初TJA	4.81%	4.43%	4.35%	4.29%	3.39%	2.60%	2.94%	2.45%	2.04%	1.88%
うちTKA	3.18%	3.01%	2.55%	2.59%	2.20%	1.36%	1.85%	1.45%	1.24%	1.03%
うちTHA	0.82%	0.87%	1.11%	0.85%	0.78%	0.66%	0.59%	0.44%	0.34%	0.45%
再TJA	0.27%	0.41%	0.47%	0.50%	0.27%	0.19%	0.11%	0.28%	0.30%	0.20%
滑膜切除	0.79%	0.41%	0.54%	0.42%	0.34%	0.25%	0.28%	0.30%	0.22%	0.19%
関節固定	0.32%	0.31%	0.26%	0.19%	0.31%	0.23%	0.35%	0.36%	0.22%	0.36%
関節形成	1.12%	1.08%	0.87%	0.85%	0.83%	1.00%	0.86%	1.03%	0.79%	0.75%
腱再建	0.42%	0.26%	0.19%	0.19%	0.36%	0.22%	0.16%	0.11%	0.13%	0.13%
薬剤あり(人数)	81.76%	81.55%	83.59%	84.38%	86.08%	86.95%	87.20%	89.87%	90.80%	91.35%
DMARD使用群	53.92%	52.50%	50.21%	46.11%	43.93%	40.28%	32.10%	34.85%	34.14%	33.12%
I. S. 使用群	4.59%	4.18%	3.65%	5.39%	7.25%	9.06%	9.85%	10.96%	10.97%	12.46%
MTX使用群	36.15%	39.48%	41.45%	45.31%	48.26%	51.14%	55.19%	58.31%	60.55%	62.01%
JAK使用群	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.09%	0.20%	0.36%	0.36%	0.43%
Bio使用群	0.52%	1.75%	4.71%	7.75%	10.01%	13.83%	17.47%	18.65%	22.25%	23.13%
総薬剤数(剤/人)	0.95	0.98	1.00	1.05	1.09	1.09	1.15	1.23	1.28	1.31
患者数	4030	3886	4230	5180	5543	6390	7085	7254	10368	11940
晩期割合	61.58%	59.12%	59.14%	58.31%	58.47%	62.31%	56.42%	53.93%	48.70%	47.56%
初TJAの晩期%	90.10%	93.71%	94.12%	85.38%	87.50%	85.85%	79.23%	80.89%	79.27%	80.29%

図1. 手術・「総薬剤」群の経年的推移

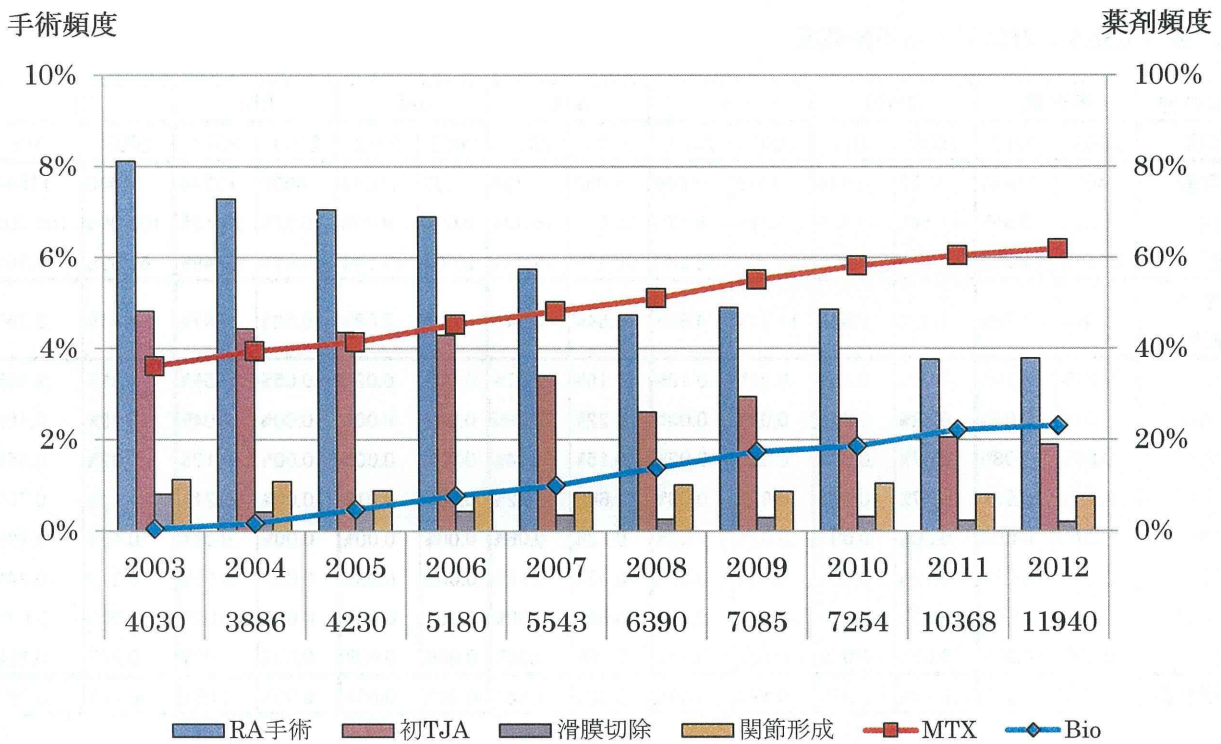
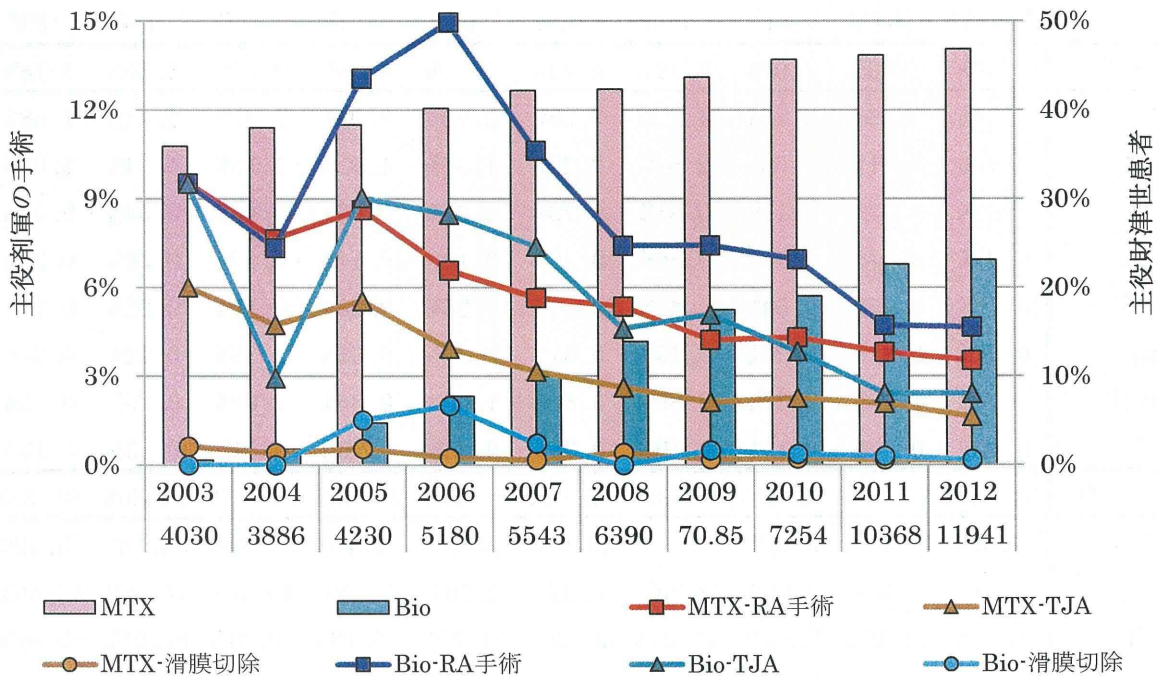


図2. 主 Bio、主 MTX 投与群における薬剤群内での手術数



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

研究協力者 大橋 暁 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教

研究協力者 門野 夕峰 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教

研究協力者 田中 栄 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 教授

研究分担者 西野 仁樹 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科

研究要旨 : NinJa(iR-net による RA データベース)の 2003 年度から 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する。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。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)における人工膝/股関節全置換術(TKA/THA)の手術後の身体機能や疾患活動性の推移に関する報告は少ない

TKA/THA 術後身体機能に疾患活動性を含めてどのような因子が影響を与えるのか不明である多施設間リウマチ性疾患のデータベースである National Database of Rheumatic Diseases by iR-net* in Japan (NinJa)を用い、

- ・ TKA 術後身体機能に影響をおよぼす術前因子
- ・ 疾患活動性の術後推移と身体機能の関係を明らかにすること

B.研究方法

NinJa2003～2012 に登録された症例の内、TKA・THA を受け、5 年後にフォローが行われており、その間他の手術を受けていない症例を対象とした。

- ・ TKA122 例（男性 13 例、女性 109 例）
- ・ THA 59 例（男性 6 例、女性 53 例）

mHAQ が術後 5 年で改善した群（改善群）と増悪した群（増悪群）との間で、術前の年齢、罹患年数、stage, class, mHAQ, CRP, ESR, PtPainVAS, PtGVAS, DrVAS, DAS28, DAS28CRP, CDAI,

SDAI の術前後変化について比較検討を行った。

C.研究結果

改善群が増悪群と比較して、TKA では有意に年齢が若く、術前 mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった ($p < 0.05$)

THA では有意に術前 PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS が高かった ($p < 0.05$) 術前を 100%とした術後 5 年の疾患活動性指標は、TKA・THA とともに、改善群が増悪群と比較して高い改善を示した（図 1）

D.考察および E.結論

過去の研究では下肢人工関節術後、DAS は経年的に低下したが、HAQ には改善がみられなかった、との報告がある（Momohara S, et al., Mod Rheumatol. 2011）

本研究でも全体としては TKA・THA 双方において同様の傾向がみられた。しかし、HAQ が悪化した群のみに着目すると疾患活動性が改善群に比べ経年的に高い傾向にあった

術後の疾患活動性コントロールが HAQ 改善には重要と考えられる。RA では下肢人工関節全置換術の術前身体機能や疾患活動性が悪い状態で