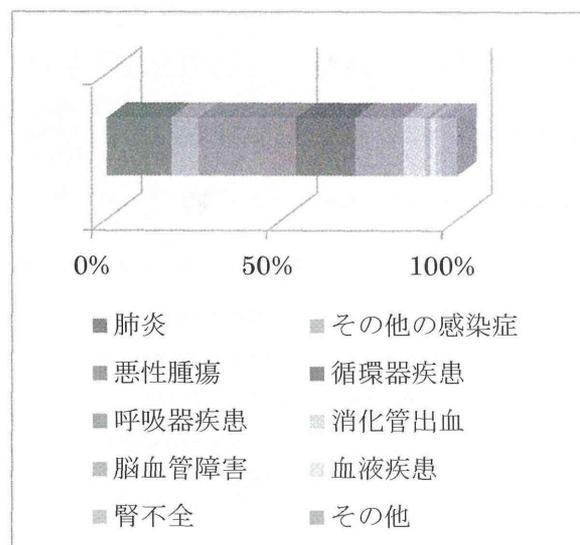


表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

	症例数	平均死亡時年齢
1975～1986	199	64.5±8.9 歳
1987～1993	213	66.5±9.3 歳
1994～2000	202	67.5±9.5 歳
2002～2004	114	70.2±8.0 歳
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2009	124	73.3±9.6 歳
2010	69	73.8±9.9 歳

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患で、感染症の 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。18 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌 4 例、大腸癌 3 例、直腸癌 2 例、胃癌 1 例、胆管癌 3 例、膵臓癌、前立腺癌、脳腫瘍、有棘細胞腫、原発不明が各 1 例であった。動脈瘤破裂 2 例、心不全 5 例を含む循環器疾患が 11 例、全体の 16.0%を占めた。以下、間質性肺炎 4 例を含む呼吸器疾患が 9 例、出血性潰瘍/穿孔による消化管出血が 4 例、くも膜下出血であった脳血管障 1 例、血球貧食症候群 1 例、腎不全が 1 例、交通外傷の外因死 1 例 その他死因不明は 6 例であった。

図 1：死因分類 2010 年度 69 例



D. 考察、E. 結論

前頁の表 1 には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析、さらに NinJa の 2002 年度から 2010 年度の RA 患者 408 例、例の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々に平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。

図 2：死因分析の変遷 1975-2010

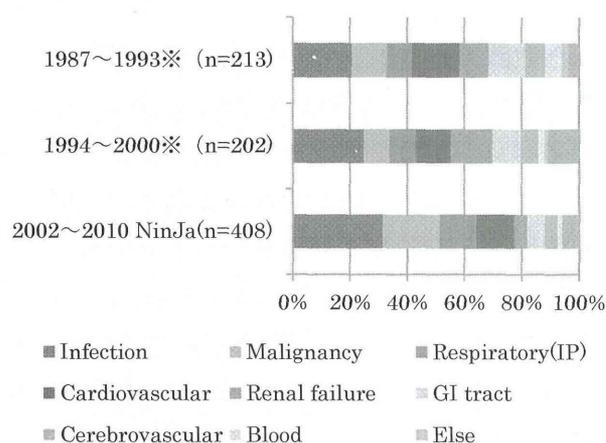
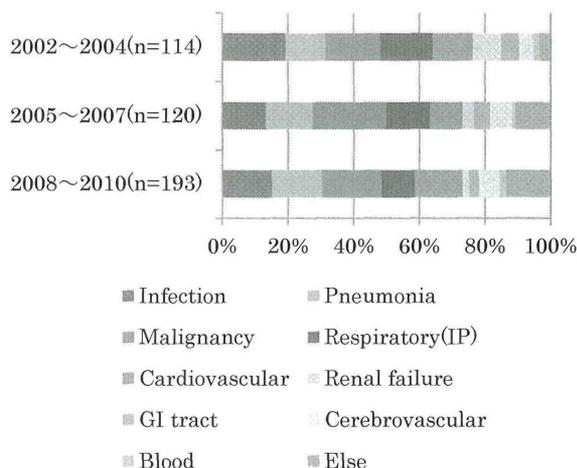


図 3：死因の変遷：NinJa2002-2010 (408 例)



2010年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であったが相変わらず、感染症が多かった。

今回のデータでもRA患者の死因で多いのは肺炎を含めた感染症であり、全体の25%を占めた。単年度の解析としては2010年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であったが相変わらず、感染症・悪性腫瘍が多かった。

図2.3に示した如く、*Ninja*の死因統計を始めた2002年以来、感染症が死因として多いことは、一時期、減少傾向にあったが、最近再び増加傾向にあり全体的には変わらない。最近発表された北欧のヘルシンキの論文では関節リウマチを直接死因とする症例は減少傾向にあるが、心血管イベントではそのような兆候は認められないとしている。欧米ではTNF阻害薬はその生物学的特性から感染症や悪性腫瘍の有害事象が懸念されてきた。最近の欧米におけるMortalityに関する報告ではTNF阻害薬は動脈硬化病変、血管炎病変の改善から心血管イベントを減少させRA患者の生命予後を改善させるとされているが、元々死因として心血管イベントが多い欧米人には言えることであって、日本人には必ずしも当てはまらない。

我が国のRA患者全体の生命予後のさらなる改善のためには合併肺疾患の治療対策と感染症のリスクマネジメントが重要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Atsushi Kaneko et.al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. *Rheumatol Int* Digital Object Identifier (DOI) 10.1007/s00296-011-2256-5

### 2. 学会発表

#### 【海外学会】

- 1) ATSUSHI KANEKO et.al. Revision surgery with a composite of an allograft and a prosthesis with severe deficiency of the shaft bone. The 11th. JSRAS-ARO combined meeting. ISO-Congress Center Munich. 2011.8.23

#### 【国内学会】

- 1) 金子敦史ほか: 関節単純X線検査はRAの画像診断のgold standardである. 第55回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20
- 2) 金子敦史ほか: *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2009年度死因分析. 第55回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20
- 3) 金子敦史ほか. エタネルセプトによる病診連携の実際. 第55回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20.
- 4) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科教室関連施設(TBC)のアダリムマブ175例の1年臨床成績. 第55回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20.
- 5) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科教室関連施設(TBC)のBio naive RAに対するトシリズマブの1年臨床成績. 第55回日本リウマチ学会総会. 神戸, 2011.7.17-20.
- 6) 金子敦史ほか: 第2選択生物学的製剤の薬剤

継続率から考察したエタネルセプトの有効性と問題点. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.

- 7) 金子敦史: 関節リウマチ 5 剤の使い分けとアバタセプトの位置づけ～アバタセプトの市販後実臨床の臨床成績を交えて～. 第 21 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会特別講演, 青森, 2011.10.2
- 8) 金子敦史: 生物学的製剤時代における関節リウマチの股関節病変の傾向と対策. 第 38 回日本股関節学会シンポジウム, 鹿児島, 2011.10.8
- 9) 金子敦史ほか: MTX8mg/週より先の治療をどう選択すべきか. 第 65 回国立病院総合医学会, 岡山, 2011.10.9
- 10) 金子敦史ほか: アバタセプト開始後 1 カ月半で malignant lymphoma を併発した関節リウマチの 1 例第 65 回国立病院総合医学会, 岡山, 2011.10.9
- 11) 金子敦史ほか: 生物学的製剤の 5 剤の使い分

け～生物学的製剤の継続率から選択の順を考える～. 第 39 回日本関節病学会. 横浜,2011.11.12-13.

- 12) 金子敦史ほか: 実臨床におけるオレンシアの治療成績. 第 39 回日本関節病学会. 横浜,2011.11.12-13.
- 13) 金子敦史ほか: 実臨床におけるアバタセプトの治療成績. 第 26 回日本臨床リウマチ学会. 横浜, 2011.12.2-3.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得 なし
5. 実用新案登録 なし
6. その他

#### 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 を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第 9 報)

分担研究者 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：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。

### 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、今年度は総症例数が 10000 例を突破した。我々がかねてから患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げてきた。平成 14 年度の報告書（第 1 報）では、iR-net による死因分析を将来的に進めるにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の 1975 年から 2000 年の過去 30 年間の RA 患者の死亡例 614 例を再調査し、過去の 2 施設の死因分析の総括を報告した。その後は年度ごとに死因調査をまとめ 毎年報告し、今回は第 9 報となった。本稿では Ninja を利用して利用して 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。

### B. 研究方法

対象は 2011 年度に 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 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1～8 報で述べたと過去の Ninja の報告と比較検討した。死因は循環器疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、腎疾患、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害、骨関節疾患、自殺、その他に分類した。これらを過去の Ninja の報告と比較検討した。

### C. 研究結果

死亡症例 91 例の内訳は男性 34 例、女性 57 例、平均死亡時年齢は  $73.3 \pm 8.6$  歳であった。死亡時年齢の詳細は、40 代 1 例、50 代 3 例、60 代 19 例、70 代 49 例、80 代 16 例、90 代 2 例であった。平均罹病期間は  $15.9 \pm 11.0$  年であった。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。

	症例数	平均死亡時年齢
1975～1986	199	64.5±8.9 歳
1987～1993	213	66.5±9.3 歳
1994～2000	202	67.5±9.5 歳
2002～2004	114	70.2±8.0 歳
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2010	193	73.5±9.8 歳
2011	91	73.3±8.6 歳

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であった。感染症は 28 例、全体の 30.8%を占めた。そのうち肺炎が 17 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例、アスペルギルス肺炎、急性クリプトコッカス肺炎、レジオネラ肺炎など 1 例で、今年度は様々な日和見感染症が報告されていた。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 14 例であり、全体の 15.3%を占めた。14 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌 7 例、膵臓癌、前立腺癌、十二指腸癌、胃癌、子宮体癌、直腸癌、B 細胞リンパ腫各 1 例あった。

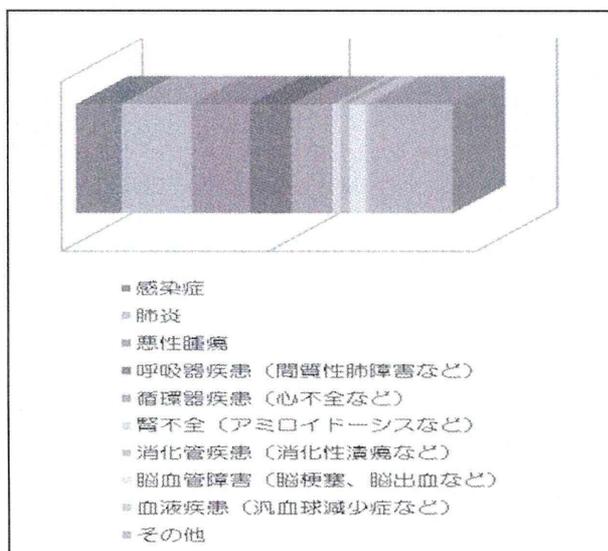


図 1：死因分類：2011 年度 91 例

循環器疾患は 10 例、全体の 10.9%を占め、内訳は心不全 6 例、肺水腫 2 例、動脈瘤破裂 1 例、

虚血性心疾患は 1 例であった。間質性肺炎ならびに、その悪化 9 例を含む呼吸器疾患は 10 例、全体の 10.9%であり、例年に比べ増加傾向にあった。その他、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 1 例、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例であった。

#### D. 考察、E. 結論

前頁の表 1 には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析、さらに *NinJa* の 2002 年度から 2011 年度の RA 患者 499 例の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々であるが平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。

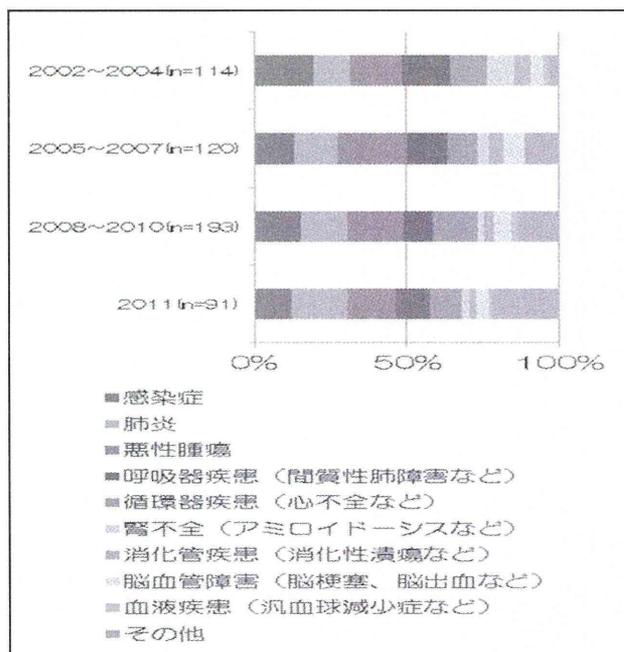


図 2：死因の変遷：2002-2011 *NinJa* 499 例

最近の RA 患者の死因に関する論文では死因に最も影響する因子は合併症であるとされている。しかし、その内容は欧米と日本では異なる。欧米でも日本人でも RA 患者は一般人に比べ、肺炎・感染症での死亡例、間質性肺障害など呼吸器病変の死亡例も多いとされ、反対に悪性腫瘍での死亡例は少ない。また、日本人は欧米人に比べ RA で

も一般人でも心血管イベント（脳血管障害を含む）が少ない。むしろ欧米人にとって心血管イベントは重篤な合併症でその対策が重要視されている。欧米では生物学的製剤の普及で心血管イベントが減少し生命予後が改善するという報告が多いが、そのシナリオが本邦には必ずしも当てはまらない。

一方、日本人の RA 患者の死因は感染症が相変わらず多く、約 3 割を占めている。また、今年度、増加傾向にあった死因は間質性肺炎ならびに悪化、様々な日和見感染症を含めた呼吸器感染症、悪性腫瘍では肺癌であり 全体として、肺疾患が多かった。よって、我が国の RA 患者全体の生命予後のさらなる改善のためには合併肺疾患の治療対策と感染症のリスクマネージメントが重要

であると考え。

**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**

7. 特許取得 なし
8. 実用新案登録 なし
9. その他

## Ninja を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 10 報）

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

**研究要旨：** *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、問わず肺炎の死亡例が増多している。

### 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。我々はかねてから患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げてきた。平成 14 年度の報告書（第 1 報）では、iR-net による死因分析を将来的に進めるにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の 1975 年から 2000 年の過去 30 年間の RA 患者の死亡例 614 例を再調査し、過去の 2 施設の死因分析の総括を行い、その後は死亡時年齢と主要死因について変遷を検討してきた。本稿では 10 報となった *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。

### B. 研究方法

対象は 2012 年度に *Ninja* に登録された RA 患者 11,940 名のうち、転帰を死亡と報告された 100 例である。参加施設の増加、登録症例数も過去最高となったため、死亡症例数も過去最高となった。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1~9 報で述べたと過去の *Ninja* の報告と比較検討した。死因は循環器疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、腎疾患、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害、骨関節疾患、自殺、その他に分類した。これらを過去の *Ninja* の報告と比較検討した。

### C. 研究結果

死亡症例 100 例の内訳は男性 35 例、女性 65 例、平均死亡時年齢は 73.5±9.0 歳であった。死亡時年齢の詳細は、40 代 1 例、50 代 6 例、60 代 25 例、70 代 44 例、80 代 20 例、90 代 4 例であった。平均罹病期間は 15.1±12.5 年であった。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。

	症例数	平均死亡時年齢
1975～1986	199	64.5±8.9 歳
1987～1993	213	66.5±9.3 歳
1994～2000	202	67.5±9.5 歳
2002～2004	114	70.2±8.0 歳
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2010	193	73.5±9.8 歳
2011～2012	191	73.4±8.8 歳

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

今年度の主要死因は感染症・呼吸器疾患・悪性腫瘍・循環器疾患の順であった。最も多かった死因は感染症であり 30 例、全体の 30%、そのうち肺炎が最も多く 18 例であった。今年度増加傾向であった呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）で、その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。

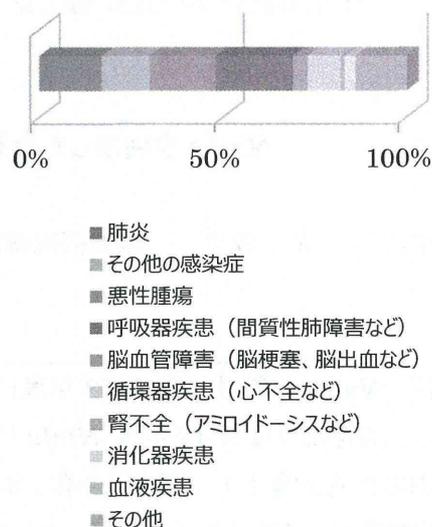


図 1：死因分類：2012 年度 100 例

#### D. 考察、E. 結論

結果を総括すると、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 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、問わず肺炎の死亡例が増多していた。

表 1 には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析、さらに *Ninja* の 2002 年度から 2012 年度の RA 患者の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々であるが平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。

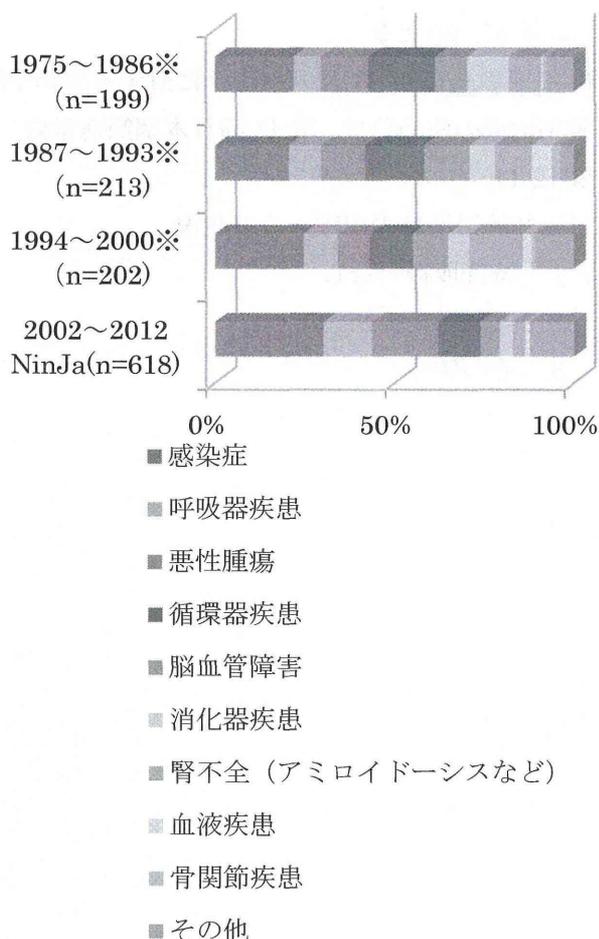


図2：死因の変遷：1975-2012

最近の RA 患者の死因に関する論文では死因に最も影響する因子は合併症であるとされている。NinJa の長期にわたる検討でも RA 患者の年間の入院理由として、最近、手術療法が減少している一方で、感染症の併発、間質性肺病変の悪化、骨粗鬆症の骨脆弱性骨折の併発、悪性腫瘍の治療が増加している。特にその中でも既存の肺病変（間質性肺病変・気管支拡張症）は問題であり、感染症の温床となったり、間質性肺病変の悪化から呼吸不全となり、一部の症例は不幸な転帰となっている。

その結果、日本の RA 患者は一般人に比べ、肺炎を代表とする感染症での死亡例、間質性肺障害など呼吸器病変の死亡例が多く、反対に悪性腫瘍での死亡例は少ない。また、日本人は欧米人に比べ RA でも一般人でも心血管イベント（脳血

管障害を含む）が少ない。欧米人にとって心血管イベントは重篤な合併症でその対策が重要視されている。欧米では生物学的製剤の普及で心血管イベントが減少し生命予後が改善するという報告が多いが、今年度でも特に心血管イベントの増加傾向は認められなかった。

総じて、日本人の RA 患者の死因は感染症が相変わらず多く、約 3 割を占めていた。また、今年度、増加傾向にあった死因は間質性肺炎ならびに悪化であり 全体として、肺疾患が多い。よって、我が国の RA 患者全体の生命予後のさらなる改善のためには合併肺疾患の治療対策と感染症のリスクマネジメントが重要であると考ええる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

###### 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. NinJa2011 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

## 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の発症に関わる遺伝子の探索

研究分担者：古川宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター遺伝子診断・治療研究室長

研究協力者：伊藤聡,井田弘明,右田清志,宇都宮勇人,永井立夫,岡崎優子,岡笑美,岡本享,河部庸次郎,河野肇,角田慎一郎,吉永泰彦,宮下賜一郎,橋本篤,佐藤健夫,山口晃弘,市川健司,小宮明子,松井利浩,松多邦雄,森俊輔,須田昭子,杉井章二,瀬戸口京吾,西田奈央,税所幸一郎,千葉実行,大橋順,大野滋,池中達央,中村正,長岡章平,長谷川公範,渡邊紀彦,土屋尚之,島田浩太,徳永勝士,二見秀一,八田和大,福井尚志,福田孝昭,福田互,片山雅夫,豊岡理人,本多靖洋,末永康夫,末松栄一,末石眞,茂木充,野木眞一,有沼良幸,廣畑俊成,當間重人,高岡宏和

**研究要旨：**関節リウマチ(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も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、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。

## A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療はメトトレキサートをはじめとする種々の抗リウマチ薬や生物学的製剤により格段の進歩をみせており、特に関節破壊抑制効果に極めて有効な結果が報告されている。しかし、RA に合併する関節外病変の一つとして間質性肺病変(ILD)は生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。これらの新規治療薬による有害事象には皮疹・痒疹・肝障害・腎障害・血球減少・ILD・悪性リンパ腫・口内炎・結核・帯状疱疹などがあり、これらは生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。抗リウマチ薬に伴う有害事象の遺伝要因に関する報告はほとんどない。

日本で薬剤誘発性ILD と皮膚薬剤過敏症の発症頻度が他国と比べて著しく高いことは、日本人特有の遺伝要因の関与を示唆している。また、他

の膠原病と比べてRA 患者では抗リウマチ薬に伴う有害事象の頻度が高い。*HLA* と一部の薬剤有害事象との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。

## B. 研究方法

この研究は国立病院機構相模原病院および以下の施設の倫理委員会によって承認されている。姫路医療センター、別府医療センター、盛岡病院、都城病院、北海道医療センター、下志津病院、九州医療センター、嬉野医療センター、倉敷成人病センター、都立多摩総合医療センター、横浜南共済病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、長崎医療センター、熊本整形外科病院、高崎総合医療センター、新潟県立リウマチセンター、がん・感染症センター都立駒込病院、北里大学、帝京大学、松多内科医院、千葉県済生会習志野病院、勤医協中央病院、北見赤十字病院、天理よろづ相談所病院、熊本再春荘病院、久留米大学、名古屋医

療センター、下北沢病院、京都第一赤十字病院、東京大学。

本研究は、上記施設通院または入院中の、アメリカリウマチ学会分類基準を満たす RA 患者であり、かつ本研究への文書による同意が得られている患者を対象とした。RA767 例から末梢静脈血約 7mL を採取し、DNA を抽出した。全例日本在住の日本人であった。ILD 合併の有無については、画像所見から評価基準(Sagamihara Criteria)に基づいて評価を行った。アンケートによる喫煙歴・薬剤性肺炎歴・粉塵曝露歴などの臨床情報収集を行った。MTX 誘発性 ILD(MI-ILD)症例では、MTX の単独投与または生物製剤と併用されていた期間に、空咳・息切れの臨床症状、ベルクロラ音の臨床所見、びまん性 ILD の画像所見を伴っていたが、明らかな感染症と心不全は除外されている。

#### 遺伝子タイピング

*HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1* の各遺伝子座について HLA タイピングを行った。ゲノム DNA から WAKFlow HLA タイピング試薬(湧永製薬、広島)と Bio-Plex 200 system (Bio-Rad, Hercules, CA)を用いて HLA タイピングを行った。RA480 例のゲノム DNA 検体はアジア人向け Axiom アレイ(Affymetrix, Santa Clara, CA)を用いて全ゲノム 70 万塩基多型(SNP)がタイピングされた。

#### 統計解析

CT 所見に基づく ILD 評価基準(Sagamihara Criteria)に従って分類された ILD 合併 RA 例[ILD(+)]RA]と ILD 非合併 RA 例[ILD(-)]RA]のタイピング結果より比較して関連解析を行った。MTX 誘発性 ILD 発症 RA 例[MI-ILD(+)]と非発症 RA 例[MI-ILD(-)]のタイピング結果より、[MI-ILD(+)]対 [MI-ILD(-)]で比較して関連解析を行った。HLA は 2x2 分割表を用いた Fisher の正確確率検定で、SNP はカイ 2 乗検定で解析した。HLA アレルの多重比較は Bonferroni 法で補正した。SNP に関してはゲノムワイド関連解析(GWAS)の有意水準 P 値( $P=5.0 \times 10^{-7}$ )を基準とした。

### C.研究結果

#### ILD(+)]RA と ILD(-)]RA の HLA 関連解析

ILD(+)]RA では高齢であり、男性が多く、罹病期間が長く、リウマトイド因子陽性例が多い。ILD(+)]RA では *DRB1\*16* (補正後  $P$  値 [ $P_c$ ]=0.0372, OR 15.21, 95%信頼区間[95%CI] 1.82-127.01), *DQB1\*06* ( $P_c$ =0.0333, OR 1.57, 95%CI 1.14-2.17)が多く、*DRB1\*04* ( $P_c$ =0.0054, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.78), *DQB1\*04* ( $P_c$ =0.0036, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.79)が少なかった。ILD(+)]RA では DR2 血清型グループ (*DRB1\*15, \*16*,  $P=0.0020$ , OR 1.75, 95%CI 1.22-2.51)が多く、SE ( $P=0.0055$ , OR 0.66, 95%CI 0.49-0.88)が少なかった。

#### MI-ILD(+)]と MI-ILD(-)]の HLA 関連解析

MI-ILD(+)]55 例と MI-ILD(-)]709 例で関連解析を行った。MI-ILD(+)]群の平均年齢と標準偏差(SD)は  $69.3 \pm 8.5$  歳で、そのうち 15 例が男性、平均 MTX 投与量と SD は  $6.7 \pm 2.6$  mg/週で、平均投与期間と SD が  $3.0 \pm 4.4$  年であった。MI-ILD(-)]群の平均年齢と SD は  $63.6 \pm 11.5$  歳で 146 例が男性であった。*HLA-A\*31:01* との有意な関連が認められた( $P=8.06 \times 10^{-5}$ ,  $P_c=1.93 \times 10^{-3}$ , OR 2.97, 95%CI 1.80-4.88)。また、A19 (*A\*29:\*33, \*74*) 血清型グループとの関連も認めた ( $P=6.47 \times 10^{-5}$ , OR 2.59, 95%CI 1.67-4.01)。

#### GWAS

ILD(+)]RA と ILD(-)]RA の GWAS と MI-ILD(+)]と MI-ILD(-)]の GWAS でそれぞれの最小の  $P=4.85 \times 10^{-6}$ ,  $1.76 \times 10^{-7}$  であり、GWAS の有意水準に近く、各 SNP は異なる遺伝子に位置していた。今後はこの結果から候補 SNP を選定し、high-density association mapping を行い、validation とする。

ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02* ( $P=1.09 \times 10^{-6}$ , 補正  $P$  [ $P_c$ ]= $1.96 \times 10^{-5}$ , オッズ比 [OR] 25.17, 95% 信頼区間 [CI] 7.98-79.38)と *DQB1\*04:02* ( $P=2.44 \times 10^{-5}$ ,  $P_c=2.69 \times 10^{-4}$ , OR 10.35, 95%CI 3.99-26.83)とに関連した。ブシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02-DQB1\*04:02* ハプロタイプ ( $P=7.65 \times 10^{-7}$ , OR 48.11, 95%CI 11.17-207.12)にも強く関連した。

#### D. 考察・結論

関節外病変を伴う RA では両方のアレルに SE を持つ例が多いと報告されているが、ILD に焦点を置いた研究は少なく、ILD(+ )RA で SE が減少していることを初めて報告した。このことは ILD(+ )RA での SE の役割は ILD(- )RA での SE の役割とは異なっている可能性を示唆している。*DRB1\*15:02* と ILD(+ )RA の関連は報告されている。一方、*DR2(DRB1\*15, \*16)* と ILD(+ )RA との関連はこの研究で確認されている。*DRB1\*15:01* と *\*16:02* では共通のペプチドが提示されることが知られており (DENPVVHFFKNIVTPRTPP)、このことは *DR2* が ILD(+ )RA の感受性遺伝子であることの説明になる。

HLA class I と Stevens-Johnson Syndrome との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。*HLA-A\*31:01* と *B\*15:02* が carbamazepine と、*B\*58:01* が allopurinol と、*B\*57:01* が abacavir と関連している。この研究成果は *HLA-A\*31:01* が多剤感受性マーカーである可能性を示唆しているだけでなく、薬剤誘導性 ILD と Stevens-Johnson Syndrome とには共通の病因・病態がある可能性を提起している。

*HLA-A\*31:01* は優性モデルでも有意な関連を示すが ( $P=2.35 \times 10^{-4}$ ,  $P_c=5.65 \times 10^{-3}$ , OR 3.18, 95%CI 1.77-5.72)、このマーカーの特異性は 84.8% で、感度は 36.4% であった。これは臨床マーカーとしてはやや不十分なものであるかもしれないが、MI-ILD の予後が悪く、生命予後に関わる重篤な有害事象であることを考えると、その予防はきわめて重要である。今後の GWAS の結果から得られる更なるマーカーと組み合わせにより精度の高い予防マーカーを作成すれば、臨床応用にも耐える可能性がある。*A\*31:01* のアレル頻度は日本人で高いことが知られている。一方、*A\*31:01* は日本人 RA に最も多い *DRB1\*04:05* と連鎖不平衡にあることが、日本人 RA には MI-ILD が多い理由を説明しうる。

*DRB1\*08:02* を用いたブシラミン誘発性蛋白尿の発症予測法の感度は 28.0%、特異度は 98.5%、陽性尤度比は 18.4、陰性尤度比は 0.731 であった。ブシラミン誘発性蛋白尿の有病率は 5.3% であるという報告 (*Nephron Clin Pract.* 2006;104:c15)

に基づくと、*DRB1\*08:02* 陽性例のリスクは 50.5% に、陰性例では 3.9% になると推測される。また、1 例のブシラミン誘発性蛋白尿発症を防ぐためにスクリーニングをする必要がある症例数は 74 例となる。これは実用に耐える十分低い値であると考えられ、*HLA* マーカーを用いたブシラミン誘発性蛋白尿の発症予測法は薬剤選択の重要な情報となりうる。

#### E. 研究発表

1) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-DRB1\*08:02* is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Biomark Insights*. 2014 in press.

2) Furukawa H, Oka S, Takehana K, Muramatsu T, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma Amino Acid Profiles in Collagen Disease Patients with Interstitial Lung Disease. *Immunome Res.* 2013;9(1):064

3) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. *BMC Immunology.* 2013;14(1):9.

4) Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S. Association of a single nucleotide polymorphism in the *SH2D1A* intronic region with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(5):497-503.

5) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of

increased frequencies of *HLA-DPB1\*05:01* with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910.

6) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N,

Tohma S. *HLA-A\*31:01* and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: A multi-drug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):153-5.

F. 知的財産権の出題・登録  
特許出願 2件

# [分担研究報告]

## 第VI章 本邦関節リウマチ患者における医療費に関する研究報告

## Ninja にみる費用対効果分析

研究分担者 末永康夫 独立行政法人 国立病院機構別府医療センター リウマチ科 部長

**研究要旨：【目的】** Ninja(iR-net による RA データベース)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あたりの費用が高い 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。

### A. 研究目的

2012 年度までに 7 種類の生物学的製剤が発売されその使用は増大してきている。その効果は劇的であるが、その費用は従来 DMARDs に比較して非常に高い。生物学的製剤個別の費用対効果は議論されているところであるが、当研究ではその使用率も含めたリウマチの治療全体についての費用対効果の現状を検討するために、その経年的な動向を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

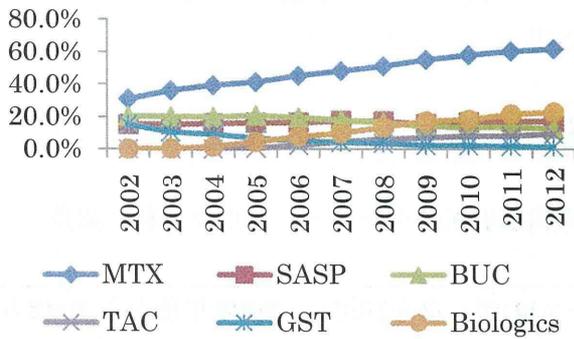
本研究班参加施設から Ninja に登録された RA 患者情報(2004-2012 年度)のうち、生物学的製剤

を含む抗リウマチ薬の使用情報、DAS28、mHAQ を経時的に検討した。

### C. 研究結果

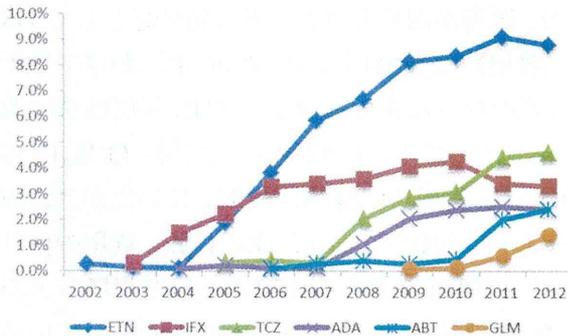
2012 年度の登録患者は 11940 例であり、抗リウマチ薬 (生物学的製剤を含む DMARDs) の使用頻度は 91.4%であり、毎年その比率は増加している。DMARDs の主流はメトトレキサート(MTX)であり、60.6%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 23.1%と増加が持続している。

図 1. 各抗リウマチ薬使用頻度の推移



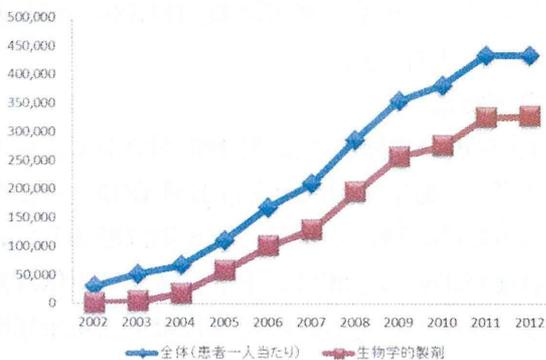
各生物学的製剤の使用率をを図2に示す。2012年度は ETN、IFX の使用率が低下していた。一方、TCZの使用頻度が増加して2011年度から IFX を上回るようになってきている。

図2. 各生物学的製剤の使用率の推移



2012 年度調査から推定される患者 1 人当たりの年間 DMARD 費用は平均約 43 万円で、2011 年度と同等であった。費用に対する生物学的製剤が占める割合も同様であった。

図3. リウマチ患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用の推移 (円/人/年)



費用対効果 (臨床的指標) を検討するため、疾患活動性 (1/DAS28、図4)、臨床的寛解率 (図5) を効果として費用に対する比の経年的変化を

検討した。いずれも 2004 年から急激に低下したが、ここ数年は横ばいとなっている。特に Boolean の臨床的寛解率を効果とした効果/費用は 2010 年度から 2012 年度にかけて 3 年連続改善している。

図4. 費用対効果① (1/DAS28 を効果の指標として)

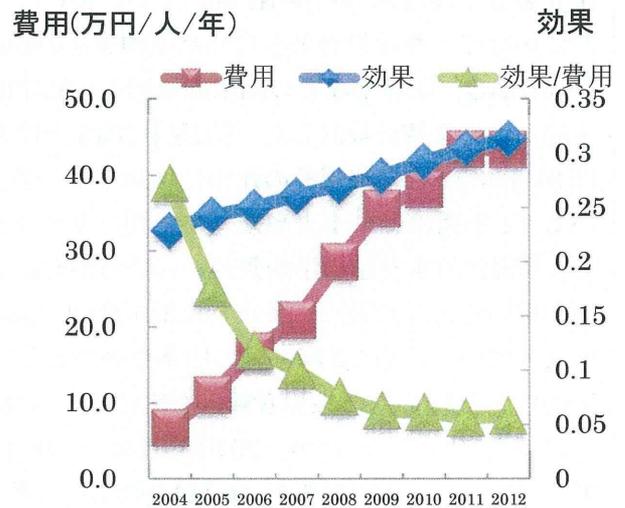
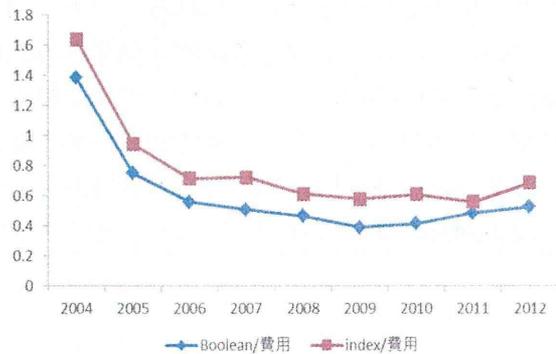


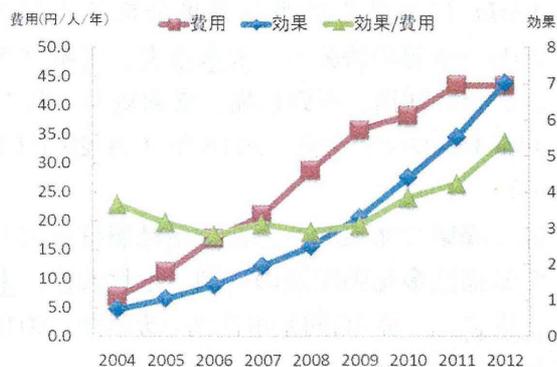
図5. 費用対効果② (臨床的寛解患者比率を効果の指標として)



以上の検討は費用と効果を線形的な関係でとらえているが、ある程度以上になるとより高い効果を上げるには多くの費用が必要となり一般的に費用と効果は線形的な関係になることはない。そこで、効果として低活動性患者数と高活動性患者数の比をとったのが図6である。この解析においては効果/費用は 2010 年度に 2004 年度のレベルまで改善し 2012 年度には 2004 年度を更に上回っている。

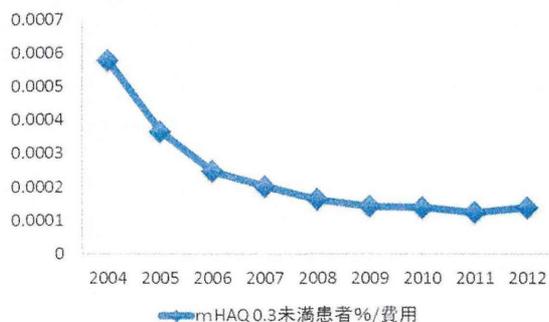
図6. 費用対効果③ (低活動性患者数/高活動性患

## 者数を効果の指標として)



疾患活動性コントロールが改善するとともに日常生活機能も改善してきており、日常生活機能を効果とした検討も行った。mHAQ0.3未滿の患者比率を効果として(効果)/(費用)を見たのが図7である。2009年度ごろより横ばいになってきており、2012年度はわずかながら上昇した。

図7. 機能的に見た費用対効果の検討  
(機能的患者比率を効果の指標として)



## D. 考察および E. 結論

近年、費用対効果分析はQALY(質調整生存年)を効果として検討されることが多くなっている。しかし、この手法は1薬剤の費用対効果を検討するものであるため当研究のような経年的変化を検討する研究では採用するのが困難であり、従来の臨床的指標を効果とする費用対効果分析を行った。また当研究の目的は1薬剤の費用対効果分析のように絶対値を導き出すの解析研究ではなく、日本のリウマチ医療の実態を把握しようという観察研究であるため従来の手法を使った相対的な評価でも十分意義があると思われる。

生物学的製剤の登場以降、抗リウマチ薬の費用は直線的に増加してきたが、2012年度にはついにDMARDs費用が横ばいとなった。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の薬価が25%引き下げられた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あたりの費用が高い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。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 【論文発表】

- 1) 平瀬伸尚 渡邊秀之 合田英明 迎久美子 西川寛 有田好之 生山祥一郎 宇都宮勇人 末永康夫 急性骨髄病性白血病を合併した全身性エリテマトーデスの1例 九州リウマチ 第33巻(1) 27-34、2013
- 2) 大塚友希実 加藤研太 宇都宮勇人 末永康夫 リウマチ性胸膜炎と気胸を合併し胸膜癒着術を施行した一例 九州リウマチ 第33巻(2) 103-107 2013
- 3) 合田英明 平瀬伸尚 本村誠一 渡邊秀之 島田信治 末永康夫 迎久美子 西川寛 有田好之 塩川左斗志 西村純二 生山祥一郎 関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に対麻痺を伴う胸椎圧迫骨折で発症した骨原発性悪性リンパ腫の一例 臨床と研究 別冊 第90巻(10) 87(1375) - 90(1378) 2013
- 4) Rates of Serious Intracellular Infections in Autoimmune Disease Patients Receiving Initial Glucocorticoid Therapy Kiyoshi Migita\*, Toru Arai, Naoki Ishizuka,

Yuka Jiuchi, Yasuharu Sasaki, Yasumori Izumi, Tetsuyuki Kiyokawa, Eiichi Suematsu, Tomoya Miyamura, Hiroshi Tsutani, Yojiro Kawabe, Ryutaro Matsumura, Shunsuke Mori, Shiro Ohshima, Shigeru Yoshizawa, Kenji Kawakami, Yasuo Suenaga, Hideo Nishimura, Toyohiko Sugimoto, Hiroaki Iwase, Hideyuki Sawada, Haruhiro Yamashita, Shigeyuki Kuratsu, Fumitaka Ogushi, Masaharu Kawabata, Toshihiro Matsui, Hiroshi Furukawa, Seiji Bito, Shigeto Tohma Japanese National Hospital Organization (NHO)-EBM study group for Adverse Effects of Corticosteroid Therapy (J-NHOSAC), Meguro, Tokyo, Japan PLOS ONE | www.plosone.org November 2013 | Volume 8 | Issue 11 | e78699

【学会発表】

- 1) *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、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 2013年4月20日(東京)
- 2) 肺浸潤影で発症し、急速に足趾壊疽を来した結節性多発動脈炎の一例 木村大作、末永康夫 第46回九州リウマチ学会 2013年9月8日(佐賀)
- 3) 多変量解析による血清 MMP-3 に影響する因子の分析—Rheumatologist は腎機能評価にシスタチン C を使うべき?— 木村大作、末永康夫 第47回九州リウマチ学会 2014年3月16日(長崎)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

## 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

研究協力者 宇都宮勇人 独立行政法人国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医師

研究分担者 末永康夫 独立行政法人 国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医長

**研究要旨：【目的】** Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、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。

### A. 研究目的

2011年度までに6種類の生物学的製剤が発売されその使用は増大してきている。その効果は劇的であるが、その費用は非常に高く国民の大きな負担となってきている。そのため、その配分が適切かどうかを検討する必要がある。今回、我々は年齢別、罹病期間別、施設別、生物学的製剤別の配分を明らかにすることを目標とした。

### B. 研究方法

本研究班参加施設からNinjaに登録されたRA患者情報(2004-2011年度)のうち、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用情報生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の実際の使用頻度、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。更に上記を年齢別、罹病期間別、施設別、生物学的製剤別で比較を行った。

### C. 研究結果

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、2010年度にその増加速度が低下したが、費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加72.2%であった。(末永の別報告参照)

#### <<年齢別の比較 (図 1,2) >>

2011年度は25-35歳が最も多く、以後は高齢になるにつれて費用も減っていた。2002年からの推移をみると、5-15歳は患者数が少ないため変動が激しかったが、その他の年齢層は2011と同様の傾向であった。