

201441004A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業)

日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を
全国的に継続的に明らかにするための共同臨床研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 當 間 重 人

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の難治性疾患等実用化研究事業（免疫アレルギー疾患等実用化研究事業）による委託業務として、独立行政法人国立病院機構相模原病院が実施した平成26年度「日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を全国的に継続的に明らかにするための共同臨床研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告【総括】

日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を全国的に継続的に明らかにするための共同臨床研究

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 當間重人・・・ 1

II. 委託業務成果報告【業務項目】

1) *Ninja* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積

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 當間重人・・・ 20

2) 関節リウマチ(RA)発症の高齢化とその要因について—*Ninja* Database に基づく解析

東京医科大学 リウマチ膠原病科 診療科長 沢田哲治・・・ 23

3) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—*Ninja* を利用した横断的解析—

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 當間重人・・・ 25

4) *Ninja* にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移

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 當間重人・・・ 29

5) *Ninja* に見る超高齢関節リウマチ患者の現状

国立病院機構福岡病院 リウマチ科 医長 吉澤 滋・・・ 32

6) *Ninja* 生物学的製剤選択の背景因子—*Ninja* データベースから—

東京大学整形外科・脊椎外科 専任講師 門野夕峰・・・ 34

7) *Ninja* を利用した MTX 不使用の理由別患者 profile の差異の検討

国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師 津野宏隆・・・ 36

8) MTX 以外の csDMARD 使用現況 in *Ninja*2013

国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 松井利浩・・・ 38

9) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者における cs-DMARDs 併用療法の現状

国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史・・・ 41

10) *Ninja*2013 におけるタクロリムス使用状況の検討

北里大学医学部 膠原病・感染内科学 小川英佑、永井立夫・・・ 43

11) the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた関節リウマチ患者の不安・抑うつ の検討 ～NinJa2013の解析～ 国立病院機構名古屋医療センター 膠原病内科医長 片山雅夫	46
12) 関節リウマチ患者における患者全般活動性評価 (PGA) に影響を与える因子の検討- NinJa 2012 より- 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 渡邊秀之 / 宮村知也	48
13) NinJa を用いた身体機能と患者全般評価の関連性の検討 -患者全般評価は疾患活動性と身体機能との関連性を修飾する- 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 平田明恵	50
14) 関節リウマチ 10000 例超データベース NinJa を用いた、各関節腫脹の全身性炎症マーカーへの寄与度 のサイズ別検討: 指趾小関節の腫脹による CRP 値上昇・血沈亢進はごくわずかである。 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 島田浩太	53
15) 関節リウマチ患者の身体機能に影響する罹患関節の特徴 - NinJa2012 より- 倉敷成人病センター リウマチ科 西山進	54
16) 生物学的製剤使用新規寛解導入例の寛解維持について- NinJa データベースより- 東京大学大学院医学系研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科 門野夕峰	57
17) 関節リウマチ患者に生物学的抗リウマチ薬の良好中止のアウトカム ハーバード大学公衆衛生大学院 吉田和樹	60
18) 内科医と整形外科医では RA 診療が異なるのか? - NinJa2013 より- 国立病院機構刀根山病院 整形外科 医師 高樋 康一郎	62
19) NinJa を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度 の検討 (第 2 報)、ならびに推定糸球体濾過量 (e-GFR) と MTX 投与量に関する横断研究 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史	64
20) 腎機能と関節リウマチ活動性との関連に関する横断的検討- NinJa2012 より- 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 梶山 浩	66
21) 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: Bio 中断理由と喫煙習慣との関連～NinJa における横断的解析～ 国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長 佐伯行彦	68
22) NinJa にみる関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術 -2013 年度- 国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎	71

23) <i>Ninja</i> にを用いた上肢人工関節置換術患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討 国立病院機構相模原病院 整形外科医長 大橋 暁	74
24) 関節リウマチ患者における骨粗鬆症性四肢骨折に対する薬物使用の影響の検討- <i>Ninja</i> 2013 より 国立病院機構都城病院 整形外科 吉川教恵	76
25) <i>Ninja</i> にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷 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 當間重人	78
26) <i>Ninja</i> データからみた関節リウマチ(RA) 患者の結核発症の推移と生物学的製剤の影響に関する検討 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長 吉永泰彦	81
27) <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 橋本 篤	84
28) <i>Ninja</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 11 報) 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史	87
29) <i>Ninja</i> にみる費用対効果分析 2013 国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医長 末永康夫	89
30) 関節リウマチにおける肺病変に関わる遺伝子の探索 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 古川 宏	92

日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を全国的に継続的に明らかにするための共同臨床研究

業務主任者 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：本邦における関節リウマチ(RA)の有病率はおよそ 0.4 から 0.5%と考えられており、約 60 から 70 万人の RA 患者がいると推計されている。病因は不明のままであり根治療法は存在しない。そして多発性関節破壊により身体障害は進行し、QOL を低下させ、労働力低下を招いている難治性疾患である。しかしながら近年の薬物療法にみられる進歩は RA 患者の予後を改善させている。すなわち、病態形成因子について解明が進められ、それらの知見に基づく生物学的製剤など新規 RA 治療薬の開発およびその臨床応用は、RA 治療を劇的に変化させている。そのような状況で本邦における RA 患者の現状はどのように変化しているのだろうか？ 我々は、平成 14 年度以降厚生労働科学研究班を組織し、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門を中心に本邦初の全国規模の RA 患者情報収集のためのネットワーク構築及び情報収集を継続して行ってきた。その結果、疾患活動性コントロールは確かに改善しつつあるが、未だ多くの問題点が存在することも明らかとなった。

以下に 2013 年度までに明らかとなった疫学研究結果の一部を示す。

- 1) 2002 年度から開始された本データベース（*Ninja*）の構築を継続かつ発展させることができた。2002 年度 2822 人であった登録数は、参加施設数の増加もあって年々増加、2014 年度は 2013 年度分として 13286 人のデータを収集することができた。
- 2) RA 発症年齢が徐々に高齢化していることが判明した。出生コホート（ベビーブーム）の影響のみでは説明できないことから、発症に関わる環境因子（喫煙頻度や歯科衛生状況の変化など）の関与が示唆された。
- 3) RA 患者の疾患活動性を経年的横断的（対象患者が一定ではない）に観測した結果、2002→2013 年度に向けて、種々の疾患活動性指標および身体機能の継続的改善が確認された。しかしながら、この結果は必ずしも同一コホートを観測して得られたものではない。そこで、治療の進歩を観測する目的で、集計年度別に罹患期間が 2 年未満の患者群に注目し各寛解率を算出してみた。結果は現在に近いほど寛解率が高くなっており、治療薬や治療戦略が奏効していると考えられた。
- 4) 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ロン換算で約 4.3 mg/日と横ばいの状態である。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2013 年度、25.3%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、2013 年度においては RA 患者の 35.7%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。
- 5) 高額な生物学的製剤を用いなくとも、csDMARD（あるいはその併用）にて良好な疾患活動性コントロールを達成できている患者も少なくない。このような患者の治療効果予測をすることは極めて重要である。
- 6) 一旦寛解が導入できた患者において、それを維持することは決して容易ではないことが判明し

た。

- 7) 生物学的製剤投与により寛解導入できた症例において、生物学的製剤を中止した場合の寛解喪失もかなりの頻度で観察された。高額な治療法の適切な方法に関しては、さらに検討が必要である。
- 8) RA 関連手術は引続き減少していた。薬物療法の効果であると思われる。
- 9) *Ninja* を利用して増量承認後 3 年経過した MTX の重篤有害事象の年間発生頻度を用量別に検討した結果、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 ($p < 0.05$)。医師は高容量 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、安全性が担保されていると思われた。
- 10) 生物学的製剤に対する治療抵抗性に喫煙が関連していた。特に TNF 阻害薬の投与に際しては禁煙を強く進める必要があると思われる。
- 11) 総合的疾患活動性指標の中で、最もクリアしにくい指標は Boolean 寛解基準である。そしてそのコンポーネントの中の患者全般活動性評価 (PGA) が最もクリアし難い部分であることが分かっている。本分担研究では PGA に影響を及ぼす因子を解析した。結果、PGA には疾患活動性と同様に HAQ-DI、QOL (EQ-5D) が強く影響していた。さらに、TJC・SJC・CRP ≤ 1 の臨床的活動性が低い患者群では、PGA に対し不安・抑うつ因子が影響していると考えられた。
- 12) *Ninja* では、入院理由の変化を観測する目的で登録 RA 患者における全ての入院を対象に詳細な情報収集を行っている。治療法の変化による入院減少、あるいは入院を要するほどの有害事象の発生を観測するためである。2007 年度以降の入院頻度は減少しているが、入院理由をみると一定の傾向があり、RA 治療入院の頻度は減少しているが、他方、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。2011 年度までの傾向をみると、感染症+間質性肺炎入院比率の増加が観測されていた。しかしながら 2012 年度の観測結果は好転していた。感染症入院比率が減少に転じていたのである。感染症合併症に対する予防的あるいは早期対応策が、実臨床の現場で実効を挙げていると思われる。2013 年度は 2012 年度とほぼ同様の入院比率であった。
- 13) 本邦 RA 患者の結核標準化罹患率 (SIR) を前向きに 2 年毎 10 年間の推移を検討した結果、SIR の低下が確認されている。生物学的製剤導入により潜在性結核治療が行われた結果、結核発症リスクの高い患者が減少した結果なのかも知れない。
- 14) 悪性疾患全体および悪性リンパ腫の毎年の SIR の 11 年間の推移をみると、それぞれ 1 および 4 でほぼ一定であった。悪性リンパ腫の発症に関連する因子は前年度のメトトレキサートもしくは免疫抑制薬 (タクロリムス) の使用、高齢であった。
- 15) これまでの解析から本邦 RA 患者の生命予後が改善していることが示唆されている。本分担研究では、引続き平均死亡時年齢を算出し生命予後の推移を調査した。結果、*Ninja* 2013 では平均死亡時年齢は 74.1 歳と過去最高、RA 患者の生命予後は過去 11 年で確実に改善していた。しかし死因は感染症が相変わらず 3 割を占めて肺炎の死亡例が多かった。
- 16) 2002 年度、RA 患者一人当たり年間の抗リウマチ薬費用は約 3 万円であったが、2013 年度には約 48 万円まで増加していた。その約 75% は生物学的製剤が占めていた。薬物治療費が高騰している。
- 17) 膠原病には間質性肺病変 (ILD) や気道病変を合併することが知られており、関節リウマチ (RA) は比較的高頻度に気道病変を合併する。RA に伴う ILD や気道病変は *HLA-DRB1* に関連するといわれているが、報告の数はまだ少ない。この研究は RA に伴う肺病変と *HLA* との関連を明らかにすることを目的とする。胸部 CT または高解像度 CT (HRCT) の所見から RA 症例の肺病変を通常型間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫に分類し、肺病変のない RA 症例と比較して、*HLA-DRB1*、*DQB1* のタイピング結果で関連解析を行った。通常型間質性肺炎は DR2 ($P=0.0036$, オッズ比 [OR] 1.86, 95% 信頼区間 [CI] 1.23-2.81) と関連した。細気管支炎は

shared epitope (SE)アレル($P=0.0040$, OR 2.06, 95%CI 1.24-3.41)と関連したが、気管支拡張症は $DQB1*03:01$ ($P=0.0021$, $P_c=0.0315$, OR 1.99, 95%CI 1.30-3.06)と関連した。肺気腫は $DQB1*03:01$ ($P=0.0007$, $P_c=0.0104$, OR 2.43, 95%CI 1.49-3.95)と関連した。RA に伴う肺病変には遺伝的な要因が関与しており、不均質であることが示唆された。

【担当責任者】

杉井章二
都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科医長
森 俊仁
(独) 相模原病院手術部長
松井利浩
(独) 相模原病院リウマチ科医長
古川 宏
(独) 相模原病院臨床研究センター 遺伝子診断・治療研究室長
金子敦史
(独) 名古屋医療センター 整形外科医長
佐伯行彦
(独) 大阪南医療センター 臨床研究部長
吉永泰彦
(財) 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター長
末永康夫
(独) 別府医療センター リウマチ科医長
税所幸一郎
(独) 都城病院 副院長
門野夕峰
東京大学医学部整形外科 講師

【担当協力者】

市川健司
(独) 北海道医療センター リウマチ科医長
平野史倫
(独) 旭川医療センター 内科医長
浦田幸朋
つがる五広域連合西北中央病院 リウマチ科科長
千葉実行
(独) 盛岡病院 リウマチ科医長
田村則男
(独) 西多賀病院 リウマチ科医長
久我芳昭
若葉病院 整形外科部長
三村 俊英
埼玉医科大学 リウマチ膠原病科教授
梶山 浩
埼玉医科大学リウマチ膠原病科 助教
杉山隆夫
(独) 下志津病院病院 統括診療部長
松村竜太郎
(独) 千葉東病院 病態機能研究部長
萩野 昇
帝京ちば総合医療センター 内科講師

西野仁樹
東京大学医学部 整形外科非常勤講師
田中栄
東京大学医学部 整形外科教授
安井哲郎
東京大学医学部 整形外科講師
小俣康徳
東京大学医学部 整形外科助教
秋谷久美子
(独) 東京医療センター 膠原病科医師
沢田哲治
東京医科大学リウマチ・膠原病内科 准教授
岸本暢将
聖路加国際病院アレルギー膠原病科副医長
横川直人
都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科医師
北 泰彦
横浜労災病院 リウマチ科膠原病科部長
橋本 篤
(独) 相模原病院 リウマチ科医長
増田公男
(独) 相模原病院 整形外科医長
大橋 暁
(独) 相模原病院 整形外科医長
川上美里
(独) 相模原病院 リウマチ科医師
津野宏隆
(独) 相模原病院 リウマチ科医師
廣畑俊成
北里大学病院 膠原病・感染内科主任教授
永井立夫
北里大学病院 膠原病・感染内科専任講師
伊藤 聡
新潟県立リウマチセンター 副院長
津谷 寛
(独) あわら病院 院長
松下 功
富山大学整形外科 診療准教授
片山雅夫
(独) 名古屋医療センター 膠原病内科医長
佐藤智太郎
(独) 名古屋医療センター 医療情報部長
小川邦和
三重膠原病リウマチ痛風クリニック 整形外科院長
大村浩一郎
京都大学 免疫・膠原病内科講師

大島至郎

(独) 大阪南医療センター 免疫異常疾患研究室長

橋本 淳

(独) 大阪南医療センター 免疫疾患センター部長

高樋康一郎

(独) 刀根山病院 整形外科医師

佐野 統

兵庫医科大学病院 リウマチ科教授

角田慎一郎

兵庫医科大学病院 リウマチ科講師

柏木 聡

尼崎医療生協病院 整形外科医師

岡本 享

(独) 姫路医療センター リウマチ科医長

山中隆夫

(独) 南岡山医療センター リウマチ科医師

西山 進

倉敷成人病センター リウマチ科部長

松森昭憲

(独) 高知病院 リウマチ科医長

藤内武春

(独) 四国こどもと大人の医療センター副院長

末松栄一

(独) 九州医療センター 内科医長

宮村知也

(独) 九州医療センター 膠原病内科科長

吉澤 滋

(独) 福岡病院 リウマチ科医長

熊谷 謙治

(独) 長崎医療センター 整形外科部長

河部庸次郎

(独) 嬉野医療センター 院長

荒武弘一郎

(独) 嬉野医療センター リウマチ内科医長

中村 正

くまもと森都総合病院 リウマチ膠原病内科部長

高岡宏和

くまもと森都総合病院 リウマチ膠原病内科医師

松田剛正

鹿児島赤十字病院 院長

大坪秀雄

鹿児島赤十字病院 リウマチ科部長

潮平芳樹

豊見城中央病院 院長

A. 研究目的

本邦における関節リウマチ(RA)の有病率はおよそ0.4から0.5%と考えられており、約60から70万人のRA患者がいると推計される。病因は不明のままであり根治療法は存在しない。そして多発性関節破壊により身体障害は進行し、QOLを低下させるのみならず、労働力低下を招いている難治性疾患である。そのような中、近年の薬物療法にみられる進歩はRA患者の予後を改善している。すなわち、関節炎および関節軟骨や骨の破壊に関わる病態形成因子について蛋白レベルで解明が進められ、実際、それらの知見に基づく生物学的製剤など新規RA治療薬の登場およびその臨床効果は、RAの炎症における病態解明法の正しさを裏付けている。そのような状況で本邦におけRA患者の現状はどのように変化しているのであろうか？我々は、平成14年度以降厚生労働科学研究班を組織し、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門を中心に本邦初の全国規模のRA患者情報収集のためのネットワーク構築及び情報収集を継続して行

ってきた。その結果、疾患活動性コントロールは確かに改善しつつあるが、未だ多くの問題点が存在することも明らかとなった。問題点とは、1)理想的寛解状態とされる患者頻度は増加しているが、未だ疾患活動性の高い患者が少なからず存在する。2)肺炎等感染症合併が多く、かつ主たる死亡原因となっている。3)悪性リンパ腫の合併発症率が高い。4)新規抗リウマチ薬を含め治療抵抗性を示す患者も多い。5)不可逆的関節障害を有する患者においては薬物治療の効果が少ない。6)強力ながら高価な抗リウマチ薬による治療費用の高額化による医療格差の懸念。などである。すなわち今後解決すべき課題としては、1)新規治療薬のさらなる開発。2)感染症や悪性リンパ腫の発症抑制や早期対応による予後の改善対策。3)不可逆的関節障害を未然に防止するための対策。などが挙げられよう。今後も種々の新規抗リウマチ薬が導入されようとしている現在、これらの課題を解決するために必要な基本的情報収集および解析を継続的に行うことが本研究計画の目的である。計画遂行のための体制

はずでに確立されている。

B. 研究方法

本研究は多施設共同で行われる関節リウマチ (RA) データベース作成事業であるため、情報収集システムの拡充・収集項目の検討の後、多施設からの患者情報入力作業と統計学的解析をすすめていくものである。データベースの収集管理は独立行政法人国立病院機構相模原病院に設置されている統合サーバを用いていたが、2009年度から、ハード面の効率化を図る目的で国立病院機構本部のサーバを利用している。情報収集も、これまでのHOSPnetを用いたオンライン送信や電子媒体等を用いたオフライン収集法に代わり、WEB上の情報収集となった。参加施設は2015年3月現在45施設である。収集した項目を以下に示す。

【収集するデータ】

I. 患者プロフィール(新規登録時のみ) :

生年月日、性別、RA 発症年月、当該施設における初診日、RA 関連の整形外科的手術歴。

II. 毎年集計されるデータ :

- 1.一年間の通院状況：死亡の場合には死因を記載。転院もしくは不明/脱落の場合は最終診療日を記載。
- 2.一年間の入院の有無：RA 関連以外の入院も該当。有の場合はその理由。
- 3.一年間の手術の有無：RA 関連以外の手術も該当。RA 関連の場合には詳細な情報を記載。
- 4.一年間の結核発症の有無。
- 5.一年間の新規悪性疾患発症の有無。
- 6.任意の評価日における疾患活動性指標・ADL 指標項目の評価：疼痛関節数(68 関節)、腫脹関節数(66 関節)、患者疼痛 VAS、患者の総合評価 VAS、医師の総合評価 VAS、身体機能評価 (mHAQ : modified health assessment questionnaire)、炎症反応 (CRP、ESR)。(DAS28ESR・DAS28CRP・Boolean・SDAI・CDAI は自動的に算出される)。
- 7.評価日における Steinbrocker 分類による

stage、class。(stage は手・手指関節で評価)。

- 8.評価日における薬剤の使用状況：NSAID (非ステロイド系消炎鎮痛薬) 内服/坐薬使用の有無。
- 9.ステロイド薬内服の有無：有の場合はプレドニゾロン換算量を記載。
- 10.抗リウマチ薬投与の有無：有の場合は薬剤名、使用量を記載。生物学的製剤の投与中止歴の有無とその理由。
- 11.登録された人工関節の予後調査 (生存、再置換、抜去、その他) と生存以外の場合の理由 (感染、ゆるみ、骨折、その他)。
- 12.2012 年度より HAQ-DI、MDHAQ、EQ-5D、HADS、RF、ACPA も収集項目とした。

収集データの集計、解析

集計されたデータをもとに、数百の定型統計グラフを自動的に処理し図表化される仕組みを構築している。この図表化された統計結果は、独立行政法人国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)参加施設において専用クライアントパソコンでのみ参照可であったが、WEB化に伴い研究参加ID及びPWを取得した研究参加者は、インターネットから自由にアクセスが可能となった。

(倫理面への配慮)

本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議され承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわち、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信に際して患者氏名は匿名化し、個人が特定されないよう配慮している。

C. 研究結果

1) *Ninja* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積(當間重人):2002年度から開始されている本データベース (*Ninja*)の構築を継続かつ発展させることができた。

2002年度 2821人、2003年度 4170人、2004年度 4020人、2005年度 4627人、2006年度 5102人、2007年度 5682人、2008年度 6492人、2009年度 7201人、2010年度 7336人、2011年度 10393、2012年度 11985、そして2013年のは 13286人のデータベースを構築することができた。登録患者数は疫学研究の質を決める第一の要素であり、本研究班協力施設・医師の努力の賜物である。目標を 6000 症例から 10000、12000 症例と修正してきたが、参加を希望する施設数が増加していることから、今後の目標登録患者数を 15000 人（本邦関節リウマチ患者の 2%程度）に再設定した。本データベースの信頼度が年々ますます高まっている。2013年度のデータ収集には 41 施設が参加した。

2) 関節リウマチ(RA)発症の高齢化とその要因について—*Ninja Database* に基づく解析(沢田哲治): この 10 年間で RA 発症年齢は有意に上昇していた。発症の高齢化には日本の人口構成の推移(出生コホート現象)や環境要因の変化(喫煙・歯科衛生等)が関与している可能性がある。

3) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—*Ninja* を利用した横断的解析—(當間重人): 本分担研究では、登録 RA 患者における疾患活動性あるいは身体機能状況を横断的に把握し、それを経年的に比較している。疾患活動性を示す CRP、ESR、DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、Boolean、さらに身体機能を示す mHAQ は経年的に改善していた。他の分担研究で明らかになっていることであるが、ステロイド薬の投与頻度は年々減少していることから、これは標準的 RA 治療の普及や新規治療薬の導入による改善であろうと考えられる。しかしながら、この結果は必ずしも同一コホートを観測して得られたものではない。そこで、治療の進歩を観測する目的で、集計年度別に罹患期間が 2 年未満の患者群に注目し各寛解率を算出してみた。結果は現在に近いほど

寛解率が高くなっており、治療薬や治療戦略が奏効していると考えられた。ただし、未だ疾患活動性コントロールが不十分、また身体機能が低下したままの RA 患者も少なくないことも認識しておく必要がある。

4) *Ninja* にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移(當間重人): 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。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2013 年度においては 92.9%の RA 患者に投与されていた。生物学的製剤の使用頻度の増加は鈍化しているが、2013 年度、25.3%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 (MTX) の上限用量が 8 mg/週から 16mg/週と改訂された結果、2013 年度においては RA 患者の約 35.7%に 8 mg/週を超える投与が行われていた。しかしながら MTX の平均投与量は 8.3 mg/週と、諸外国からの報告よりかなり少なく、また 12 mg/週を超える頻度は約 7%ほどである。日本人は MTX に対する反応性が高いにであろうか？いずれにせよ、MTX 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。

5) *Ninja* に見る超高齢関節リウマチ患者の現状(吉澤 滋): *Ninja* 2013 では *Ninja* 2008 に比し超高齢 RA 患者の疾患活動性コントロールが良好であった。超高齢者に対して発症早期からより積極的に MTX および BIO を使用していることとの関連が推測された。

6) 生物学的製剤選択の背景因子—*Ninja* データベースから—(門野夕峰): 2012 年度には BIO を未使用、2013 年度に新規 BIO 投与が行われた 342 例を抽出した。2013 年度投与された 7 種類の BIO ごとに、2012 年度の背景因子と投与後の活動性を調査し、背景因子に差がないか調査した。Propensity Score Matching により背景因子をそろえた場合、BIO の種類によって、短期効果が異なるかも調査した。2012 年度背景因子をそろえた場合、BIO の種類によって活動性、投与薬剤、身体機能障害に差はなかったが、高齢、進行、Poor risk 例では、TNF α モノクローナル抗体製剤が避けられている現状が示唆された。

7) *Ninja* を利用した MTX 不利用の理由別患者 profile の差異の検討(津野宏隆): MTX は今日の RA 診療に不可欠な薬剤であるが、様々な理由により MTX を使用せずに治療されている RA 患者も少なくない。本分担研究では、RA 患者における MTX 不利用の理由と、その理由別患者 profile の差異について解析した。結果、MTX 使用不可群では腎機能低下例が多く、生物学的製剤使用率が有意に高いにも関わらず、病勢コントロールに難渋する傾向がみられた。腎機能低下者における RA 治療について再考すべきと考える。

8) MTX 以外の csDMARD 使用現況 in *Ninja*2013(松井利浩): 関節リウマチ(RA)治療における MTX 以外の conventional synthetic DMARD の使用現況について、*Ninja*2013 のデータを基に解析を行った。登録患者全体を分母とした時の各薬剤の頻度は、MTX64.5%、MTX 以外の csDMARD46.6%(TAC10.3%、その他の DMARD36.3%)、Biologics25.3%であった。経年的には MTX、TAC、Biologics は持続して増加傾向、MTX および TAC 以外の csDMARD は 2009 年までは急激な減少傾向を示していたものの、直近 5 年間は微減に留まっていた。MTX を除く各 csDMARD の使用割合は、SASP 38.3%、BUC26.2%、TAC22.2%、

MIZ4.1%、IGR2.6%、GST2.3%、LEF2.0%であり、経年的には SASP、TAC、IGR は増加傾向、BUC、GST は減少傾向を示した。高齢者では加齢とともに MTX および Biologics の使用が減り csDMARD の使用が増加、MTX 非併用者では csDMARD 同士の併用使用が多かった。以上より、実臨床において、使用頻度の変化はあるものの、MTX 以外の csDMARD が RA 治療の様々な場面で活用されていることが確認された。

9) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者における cs-DMARDs 併用療法の現状(金子敦史): 欧米の RA の Recommendation では MTX などの DMARDs 単独療法の次の治療法として生物学的製剤ではなく、DMARDs 併用療法が強く推奨されている。本邦においても、生物学的製剤は高額な薬剤費に問題があり、すべての患者に持続的に適応しうる治療法ではない。本分担研究では、本邦における DMARDs 併用療法の現状を調べた。*Ninja*2013 ではアンカードラッグである MTX を中心に SSZ、BUC、TAC の 4 剤のうち、2 剤あるいは 3 剤を選択する DMARD 併用療法は我が国でも盛んに行われており、関節リウマチ診療ガイドライン 2014 で推奨度が強いという評価を得た csDMARD2 剤、MTX と SSZ が既に中心的な役割を果たしていた。

10) *Ninja*2013 におけるタクロリムス使用状況の検討(小川英佑、永井立夫): 関節リウマチ(RA)の治療においてはメトトレキサート(MTX)をキードラッグとした抗リウマチ薬による薬物療法が基本である。しかしながら臨床の現場においては合併症や副作用の問題から MTX を使用できない患者も少なからず存在する。そのような場合にタクロリムス(TAC)を使用される場合があり、*Ninja*2013 を利用して TAC を中心とした DMARDs 2 剤併用療法患者の治療傾向、患者背景を比較検討した。TAC+MTX、TAC+SASP(サラゾスルファピリジン)、TAC+BUC(ブシラミン)の 3 群と TAC 単独群を

加えた4群比較では、TAC+MTX群において若年で、PSL併用率が低く、TAC投与量も低い傾向にあり、DAS28-CRPはTAC+SASP群において高い傾向にあった。生物学的製剤との併用については、TAC+ETN(エタネルセプト)、TAC+TCZ(トシリズマブ)、TAC+ABT(アバタセプト)の3群比較では、各群のTAC投与量に差はなく、TAC+TCZ群において罹病期間が短く、年齢は若い傾向にあり、そしてCDAIはTAC+ETN群において低い傾向を認めた。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に対するTACの治療効果について検討を進めていきたい。

11) the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた関節リウマチ患者の不安・抑うつとの検討～*Ninja*2013の解析～(片山雅夫):日本人におけるRA患者の抑うつ・不安の頻度が明らかとなった。不安には抑うつと関与する因子が異なり、RA患者にみられる不安は抑うつと明確に区別すべき疾患であることが示唆された。

12) 関節リウマチ患者における患者全般活動性評価(PGA)に影響を与える因子の検討～*Ninja*2012より～(渡邊秀之、宮村知也):RAの総合的疾患活動性指標の中で、最もクリアしにくい指標はBoolean寛解基準である。そしてそのコンポーネントの中の患者全般活動性評価(PGA)が最もクリアし難い部分であることが分かっている。本分担研究ではPGAに影響を及ぼす因子を解析した。結果、PGAには疾患活動性と同様にHAQ-DI、QOL(EQ-5D)が強く影響していた。さらに、TJC・SJC・CRP \leq 1の臨床的活動性が低い患者群では、PGAに対し不安・抑うつの因子が影響していると考えられた。

13) *Ninja*を用いた身体機能と患者全般評価の関連性の検討～患者全般評価は疾患活動性と身体機能との関連性を修飾する～(平田明恵):

【目的】関節リウマチ(RA)患者における患者心理状態は身体機能予後の予測因子の一つとされ

るが、心理・精神障害の存在下における他の予測因子と機能予後と関連性は不明である。患者心理状態と関連することが示唆されている患者全般評価(PGA)と機能障害(mHAQ)との関連性を検討し、PGA値によってmHAQと疾患活動性との関連性の差が生じるかを評価した。【方法】2012-13年度の*Ninja*登録患者7726名を対象として多変量調整ロジスティック回帰分析を行った。PGAや疾患活動性の指標とmHAQ高値(>中央値)との関連オッズ比を対象者全体について検討し、さらにPGAの中央値で分けた二群について疾患活動性の指標とmHAQ高値(>中央値)との関連オッズ比を検討した。【結果】PGA、TJC、ESRはmHAQと有意な正の関連性を示した。PGA高値群(>2、中央値)では疾患活動性、stageが高く、不安やうつ傾向が強く、QOL評価が低かった。PGA二群(\leq 2、>2)別のmHAQ高値(>中央値)との関連オッズ比は、PGA低値群では、TJC、SJC、ESRにおいて有意であり(OR=2.48, 1.21, 1.38)、PGA高値群(>2)ではTJC、ESRが有意な関連性を示したが(OR=1.59, 1.65)、TJCとmHAQとの関連性はPGA低値群の場合より弱かった。またPGA高値群では、SJCとmHAQの間に有意な関連性を認めなかった。【考察および結語】PGAはRA患者の心理・精神状態を反映すると考えられた。PGAが高い場合は、機能障害の主要な予測因子である疾患活動性が、機能障害と強く関連しないことが示された。PGA高値の場合ではPGA値が不安や抑うつ状態をより強く反映していたことから、このような患者では機能障害の評価において患者心理・精神状態の考慮が必要であると考えられる。

14) 関節リウマチ10000例超データベース*Ninja*を用いた、各関節腫脹の全身性炎症マーカーへの寄与度のサイズ別検討:指趾小関節の腫脹によるCRP値上昇・血沈亢進はごくわずかである。(島田浩太):本分担研究では、個々の関節腫脹が全身性炎症性マーカー値に影響

響する程度について、関節のサイズ別に明らかにすることを目的とした。結果、関節リウマチによる個々の関節腫脹は、大きいサイズの関節ほど、また腫脹関節数が多いほど、全身性炎症マーカーに強い影響を及ぼす。逆に指趾小関節による影響はあってもごくわずかであった。

15) 関節リウマチ患者の身体機能に影響する罹患関節の特徴- *Ninja*2012 より-(西山 進): 関節リウマチ (RA) 患者の身体機能の評価指標に用いられる HAQ は活動性 HAQ

(ActHAQ) と障害性 HAQ (DamHAQ) に分けることができる。われわれは、罹患関節の大小および分布の違いが ActHAQ と DamHAQ に与える影響を調査した。*Ninja* 2012 から手術症例を除いた 5,571 例を対象とした。

DamHAQ \approx 0 と考えられる Stage 1, 罹病期間 <1 年の 166 例の HAQ と SDAI の相関係数 0.031 を求め、ActHAQ = 0.031 \times SDAI、

DamHAQ = HAQ \cdot ActHAQ を計算した。関節を上肢大、上肢小、下肢大、下肢小の 4 領域に分けて、各々の領域の罹患関節を評価可能関節数で除した関節指数を求め、ActHAQ および DamHAQ との相関を求めた。上肢大関節と下肢大関節は ActHAQ および DamHAQ の両者と正の有意な相関を示した。上肢小関節は ActHAQ を上昇させる最大の要因であったが、DamHAQ とは逆相関をした。下肢小関節は HAQ の 2 つの成分とは有意な関係を認めなかった。以上より、小関節と比べて大関節は DamHAQ 上昇と関係していることがわかった、RA 患者の身体機能を悪化させないためには、大関節罹患に対して十分な治療を行うことが求められると考える。

16) 生物学的製剤使用新規寛解導入例の寛解維持について- *Ninja* データベースより-(門野夕峰): 生物学的製剤 (BIO) の普及により関節リウマチ (RA) の疾患活動性を寛解にすることができる割合が増加しているが、維持できる割合と方法は明らかされていない。*Ninja* データベースから BIO を投与して寛解達成できた患

者の導入後の疾患活動性、使用薬剤の状況から、寛解維持の実態を明らかにした。2011 年度に BIO を使用して寛解基準を達成した症例は 106 例であった。寛解達成後に 2 年間寛解を維持できる症例は 5 割強であったが、BIO を休止しても維持でき症例は 3.8% しかなく、BIO フリーとすることは困難であると考えられた。一方で BIO を休止後に症状が再燃した際には、投与を再開することで、再び寛解を達成できる症例も見られた。また寛解維持には BIO だけでなく、MTX やステロイドなど増量による、治療強化が必要な場合があると考えられた。

17) 関節リウマチ患者に生物学的抗リウマチ薬の良好中止のアウトカム(吉田和樹、岸本暢将): 比較的罹病期間の長い RA 患者を診ることが多い日常臨床において、生物学的製剤治療に対して良好な反応を示し、生物学的製剤を中止した症例の経過を調査した。結果、過去の比較的早期の RA 患者で行われた良好中止の臨床試験では比較的低い中止後の悪化率が報告されていたが、より罹患年数の長い日常臨床レジストリの患者群においては、これは必ずしもあてはまらないことがわかった。今後は、日常診療においてより現実的な選択肢と考えられる生物学的抗リウマチ薬の減量継続についての検討が必要と考える。

18) 内科医と整形外科医では RA 診療が異なるのか?- *Ninja*2013 より-(高樋康一郎): 欧米と異なり、日本では内科医だけではなく整形外科医も投薬加療に携わることが多い。本分担研究では、主治医の違い (内科・整形外科) による RA 診療の特徴を調査した。結果、診療対象患者の罹病期間、投薬内容に差異が認められた。

19) *Ninja* を利用した高用量 MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討(第 3 報)(金子敦史): 2011 年 2 月、本邦におけるメトトレキサート (MTX) の添付文書が改定され、上限用量が 8 mg/週から 16 mg/週まで認められるようになった。本分担研究では、その後の用量の推移と

有害事象を解析した。結果、総じて過去3年間の *Ninja* の調査では高用量の 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かった。

20) 腎機能と関節リウマチ活動性との関連に関する横断的検討- *Ninja*2012 より-(梶山 浩、三村俊英):慢性腎臓病を合併する関節リウマチ(RA)では、腎排泄のメトトレキサート(MTX)などの抗リウマチ薬の投与を十分できず、RAの活動性を十分に制御できない可能性がある。*Ninja*2012のデータを利用し、本邦RA患者において、推算糸球体濾過量(eGFR)とRA活動性(DAS28-ESR, DAS28-CRP)との関連を横断的に検討したところ、eGFRとDAS28-ESR, DAS28-CRPの間には有意な負の相関を認めた。重回帰分析の結果、NSAIDs、サラゾスルファピリジン、MTX、ブシラミンの内服(内服あり=1, なし=0)が、eGFRと独立して正の相関を、年齢、体重、ステロイド内服(内服あり=1, なし=0)、ESR、HAQ-DIが、eGFRと独立して負の相関を示し、DAS28とeGFRとの相関の有意差は消失した。今後、縦断的検討などで、より詳細に腎機能とRA活動性の関連の検討を進めていきたい。

21) 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: Bio 中断理由と喫煙習慣との関連~*Ninja*における横断的解析~(佐伯行彦):最近、RA増悪因子として喫煙が注目されている。*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と喫煙状況との関連を横断的に解析することを目的とした。2007~12年度の*Ninja*に登録された11,940症例のうちBio(1剤以上)による治療を受けた3,187症例(26.7%)における中断症例について喫煙状況(喫煙中、禁煙、喫煙歴なし)を検討した。Bio治療歴を有する3,187症例の中584症例(18.4%)に中断歴があった。Bio中断理由については、「効果不十分」、「有害事象」、「寛解」、喫煙については、「喫煙歴無」、「禁煙」、

「喫煙中」の3つのカテゴリーに分類し、その関連について統計学的に解析した。その結果、「効果不十分」によるBio中断は、喫煙習慣と有意な関連を認めた(非喫煙/喫煙 OR 0.678, 95%CI 0.482~0.967, p=0.032; 禁煙/喫煙 OR 0.557, 95%CI 0.357~0.869, p=0.010)。Bioのターゲット別の解析では、喫煙の影響は、TNF阻害剤で顕著であった。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。今後、そのメカニズムについての解明を進める。

22) *Ninja*にみる関節リウマチ(RA)関連整形外科手術-2013年度-(税所幸一郎):*Ninja*の2013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。2013年度に登録された患者数は13285人で、RA手術は353人に415件3.1%(手術件数/総患者数)行われていた。初TJAが1.6%、滑膜切除が0.19%、腱再建が0.3%、関節形成が0.7%、関節固定が0.2%であった。2003年度と比べると、手術総数で8.1%から3.1%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、2013年度には患者の92.5%に投与されており、2003年の81.8%より増えていた。うち総MTX群は36.2%が64.5%に、総I.S.群は4.6%が13.5%に、新規に開発された総Bio群は0.52%が25.4%に増え、総JAK群は0.2%となっていた。その一方、総従来DMARD群は53.9%が33.0%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。

23) *Ninja*を用いた上肢人工関節置換術患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討(大橋 暁):関節リウマチ(RA)患者では関節の変形が進行した場合において人工関節置換術が治療選択肢となるが、手術によって疼痛が軽減し身体機能を改善することが期待される。しかしながら、RAにおいて、上肢人工関節置換術が

どの程度身体機能・疼痛に影響を及ぼし維持されるのか、また、上肢人工関節置換術による身体機能の改善効果はどのような患者群で得ることが期待されるのか、不明な点が多い。**Ninja2003-2012**のデータを利用し、上肢人工関節置換術前・手術後5年度の身体機能および疼痛の経時的変化、背景因子について身体機能が改善した群と増悪した群との間で差の検討を行った。その結果、上肢人工関節置換術の手術後身体機能の改善は術後3年維持されるが、術後4年において術前と同等程度となった。一方、疼痛は術後5年の経過でも改善が維持されていた。また、改善群が増悪群と比較して、有意に、罹患年数が短く、術前 ESR、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった。術前を100%とした術後5年の疾患活動性指標は、いずれも改善群が増悪群と比較して高い改善を示した。RA では上肢人工関節置換術の術前疾患活動性が悪い状態であっても、術後、疾患活動性を十分にコントロールすることによって身体機能の改善効果を維持することが可能であると考えられた。

24) 関節リウマチ患者における骨粗鬆症性四肢骨折に対する薬物使用の影響の検討 - Ninja2013 より-(吉川教恵、税所幸一郎): 関節リウマチ(RA)患者では、ステロイド性や疾患そのものによる骨粗鬆症により骨折リスクが高いことが知られている。一方、近年、MTX や生物学的製剤による RA コントロールが骨粗鬆症治療においても重要であることが言われており、これらの薬物は、RA 患者の骨折予防に繋がる可能性がある。**Ninja2013**のデータを利用し、本邦の骨粗鬆症性四肢骨折手術を行った RA 患者における薬物使用状況を解析したところ、四肢骨折手術をした郡ではステロイドの使用量が有意に多く、MTX、生物学的製剤を使用した郡では骨折率が低い傾向にあった。

25) Ninja にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷(當間重人): **Ninja** では、入院理由の変化を観測する目的で登録 RA 患者における全ての入院を対象に詳細な情報収集を行って

いる。治療法の変化による入院減少、あるいは入院を要するほどの有害事象の発生を観測するためである。本分担研究では、変化し続ける RA 治療薬剤の開発・承認に伴う RA 患者の入院事象に注目し、果たして発展変化し続ける RA 治療に影の部分があるのか?を検証することを目的としている。2007 年度以降の入院頻度は減少している。しかしながら入院理由をみると一定の傾向があり、RA 治療入院の頻度は減少しているが、他方、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。2011 年度までの傾向をみると、感染症+間質性肺炎入院比率の増加が観測されていたのである。RA 治療が進歩しているといわれる中、影の部分の増悪を示唆する結果であった。しかしながら 2012 年度の観測結果は好転していた。感染症入院比率が減少に転じていたのである。感染症合併症に対する予防的あるいは早期対応策が、実臨床の現場で実効を挙げていると思われる。2013 年度は 2012 年度とほぼ同様の入院比率であった。まずは 2005 年度程度への回帰が必要であるし、理想は、さらなる減少である。今後とも、その動向を継続的に観測していく必要がある。

26) Ninja データからみた関節リウマチ(RA) 患者の結核発症の推移と生物学的製剤の影響に関する検討(吉永泰彦): わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の関節リウマチ(RA)患者における結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響を前向きに検討した。国立病院機構免疫異常ネットワークを中心とした全国規模リウマチ性疾患データベース(**Ninja**)を利用し全国 41 施設から患者情報を収集し、結核標準化罹患率(SIR)を前向きに 2 年毎 10 年間の推移を検討し、さらに生物学的製剤投与患者 9,815 例と非投与患者 57,289 例の結核の SIR を比較検討した。2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中 51 例に結核が発症し、RA 患者の結核標準化罹患率(SIR)は男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95% CI:2.53-4.44) であり、2 年毎の推移をみると、2007-08

年度の4.76をピークに低下傾向にあった。結核を発症した51例(男性15例、女性36例)中、生物学的製剤投与中は5例(9.8%)。生物学的製剤投与患者の結核のSIRは2.64(0.33-4.95)であり、非投与患者の結核のSIR3.69(2.63-4.74)に比べ、むしろ低率であった。RA患者の結核罹患率は低下傾向にあり、生物学的製剤投与による増加もなくなったことが前向き研究により初めて判明した。しかし、2003-12年度登録RA患者67,104例中結核を新規発症した51例(男性15例、女性36例)の平均年齢は65.0歳と高齢で、RA平均罹患期間は11.3年と長期罹患例が多く、高齢で、RA罹患期間の長い患者においては、結核の発症には今後も注意が必要である。

27) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討(橋本 篤): *Ninja* (iR-net)による関節リウマチ(RA)データベース)よりRA患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は2003~2013年度の11年間に *Ninja* に登録された80248人年で、この中で新規に発生した悪性疾患とその患者背景を抽出し、標準化罹患比を計算した。699件の新規悪性疾患(重複癌を含む)をみとめ、悪性疾患を発症したRA患者はその他に比べ悪性疾患発生時年齢およびRA発症年齢が有意に高かった。悪性疾患は頻度の高いものから肺癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、結腸癌の順であった。年齢・性別を調整し一般人口における罹患頻度と比較した標準化罹患比(SIR)を計算すると、悪性疾患全体では、ほぼ1であり一般人口と同様の罹患リスクである。しかしながら、悪性リンパ腫は3.43と有意に高かった。悪性疾患全体および悪性リンパ腫の毎年のSIRの10年間の推移をみると、それぞれ1および4でほぼ一定であった。悪性リンパ腫の発症に関連する因子は前年度のメトトレキサートもしくは免疫抑制薬(タクロリムス)の使用、高齢であった。また、現在までのところ、生物学的製剤の登場はRA患者の悪性疾患リスクに影響を及ぼしていないものと考えられた。

28) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者の死因

分析(第11報)(金子敦史):これまでの解析から本邦RA患者の生命予後が改善していることが示唆されている。本分担研究では、引続き平均死亡時年齢を算出し生命予後の推移を調査した。結果、*Ninja* 2013では平均死亡時年齢は74.1歳と過去最高、RA患者の生命予後は過去11年で確実に改善していた。しかし死因は感染症が相変わらず3割を占めて肺炎の死亡例が多かった。

29) *Ninja* にみる費用対効果分析 2013(末永康夫):近年の医療では効果的ながら高価な治療薬が使われるようになり、その経済的な側面が無視できなくなってきた。関節リウマチにおいては生物学的製剤個別の費用対効果は既に議論されているところであるので、当研究では抗リウマチ薬全体の費用対効果の現状を検討する。*Ninja* の2013年度データでは1年間の患者1人当たりの平均DMARD費用は約48万円と前年度より5万円増加していた。前年の2012年度は費用の増加がなく、その原因としては①トシリズマブの薬価改定、②ETNの費用の低下、③生物学的製剤の使用頻度増加率の低下が挙げた。結局、2013年度には以前と同様に増加しており、①の寄与が最も大きかったと思われる。2014年度にも薬価改定があったが、その新薬価で計算しても、2013年度1年間の患者1人当たりの平均DMARDs費用は約47万円で前年より4万円高く、まだ費用の増加は続くと思われる。費用対効果を検討するため、効果として(DAS28に基づいた高活動性患者数に対する低活動性患者数の比)を使用した。2004年から2006年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010年には2004年と同等のレベルまで回復し2012年には2003年レベルまで改善していた。しかし、2013年度はその改善の鈍化が認められ、他の効果を指標とした解析では顕著な改善が未だ認められない。抗リウマチ薬の費用は増加しているが、効果も十分認められ、近年費用対効果は改善してきていた。しかし、今後も費用の増加が続くと費用対効果の悪化が懸念される。

30) 関節リウマチにおける肺病変に関わる遺伝

子の探索(古川 宏):膠原病には間質性肺病変(ILD)や気道病変を合併することが知られており、関節リウマチ(RA)は比較的高頻度に気道病変を合併する。RAに伴うILDや気道病変はHLA-DRB1に関連するといわれているが、報告の数はまだ少ない。この研究はRAに伴う肺病変とHLAとの関連を明らかにすることを目的とする。胸部CTまたは高解像度CT(HRCT)の所見からRA症例の肺病変を通常型間質性肺炎、非特異性間質性肺炎、細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫に分類し、肺病変のないRA症例と比較して、HLA-DRB1, DQB1のタイピング結果で関連解析を行った。通常型間質性肺炎はDR2($P=0.0036$, オッズ比[OR] 1.86, 95%信頼区間[CI] 1.23-2.81)と関連した。細気管支炎はshared epitope (SE)アレル($P=0.0040$, OR 2.06, 95%CI 1.24-3.41)と関連したが、気管支拡張症はDQB1*03:01 ($P=0.0021$, $P_c=0.0315$, OR 1.99, 95%CI 1.30-3.06)と関連した。肺気腫はDQB1*03:01 ($P=0.0007$, $P_c=0.0104$, OR 2.43, 95%CI 1.49-3.95)と関連した。RAに伴う肺病変には遺伝的な要因が関与しており、不均質であることが示唆された。

D. 考察

上記研究結果は、本研究班参加多施設で構築したRA患者に関するデータベース(NinJa)を解析した結果の一部である。これらの結果について考察する。

治療効果の総括としては、『本邦RA患者の病状は改善し続けている』と言ってよい。様々な疾患活動性指標、あるいは身体機能指標が2002年度以降2013年度まで改善を続けているからである。RA治療(手術、疾患コントロールなど)入院頻度が減少し続けていることも良いことである。これら「良いこと」が実現され続けている原動力は何なのか? 本邦における理由としては、1) 新規治療薬の開発導入、2) 米国/欧州/日本で作成された治療指針、3) 標準薬と位置づけられるメトトレキサートに関する添付文書

の改訂、などが挙げられよう。

他方、RA患者における様々な有害事象についてはどうか? NinJaでは、「結核」および「新規悪性疾患」以外の有害事象は、入院というカットオフ域値を用いて情報を収集している。すなわち入院を要する程度の有害事象頻度・理由を収集し、その変化を経年的に比較することができる。

結果の項で既述したように、入院理由としてRA治療に関連する入院頻度は減少し続けているが、2011年度までは感染症入院が増加していることをNinJaは明らかにしていた。しかしながら、2012年度には感染症入院頻度が減少に転じ、2013年度は2012年度とほぼ同様の結果であった。さらには、発病リスクが高かった結核も標準化罹患比が減少していることが判明したのである。感染症発症のリスク回避あるいは予防が功を奏しているものと推察できる。

本研究組織は、観察研究にとどまらず種々のリスク因子抽出、あるいは予後予測因子に関する解析にも着手している。介入研究ではないが、疫学的観察研究からヒントを見出し、propensity score matching等による解析を行えるだけのn数を確保できている。稀でない事象は単年度で、稀な事象に関しても比較的短い期間で結果を出せるネットワークを構築しているデータベースなのである。

さらに、本研究ネットワークは重篤な薬剤性有害事象に関しても、遺伝素因の探索を効率よく行えるツールとして機能していることが証明されている。

E. 結論

2002年度から開始継続されている本疫学研究も13年目を迎えた。この間、全国規模の多施設共同RAデータベース(NinJa)が途切れることなく構築されてきたこと自体が、まずは大きな成果であると言えよう。このデータベースは本邦におけるRA患者の現状を全国レベルで把握することができる唯一のデータベースである。

すなわち 1) 多施設共同研究であり、2) 登録情報が近年 10000 患者を超えている、さらには 3) 参加を希望する施設が増加しているという現状が担保しているものと感謝している。単年度に関する解析は 1 年以内に解析・報告するようにしているが、n 数のおかげで短期間ながら質の高いものとなっているはずである。様々な臨床研究の基礎データとしても極めて有用な情報となりうるものである。

新規治療法が、まだまだ続々と導入される現在、本データベースは継続的に蓄積されていくべきものであり、本邦における RA 実状の把握、治療法検証、及び有害事象の測定に極めて有用性の高いデータベースである。

10000 万人を超える RA 患者そして担当医からの迅速なる情報の蓄積は、本邦 RA 診療の検証や疑問点の解決に大いに役立つ仕組みである。

2014 年度現在、47 のうち 31 都道府県から患者データを収集している。2015 年度以降は 47 都道府県全ての医療施設から RA 関連情報を収集したいと考えている。収集項目を常に再検討しつつ、国の規模で推進するに値する RA 疫学研究である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Early therapeutic intervention with methotrexate prevents the development of rheumatoid arthritis in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. Kudo-Tanaka E, Shimizu T, Nii T, Teshigawara S, Yoshimura M, Watanabe A, Tsuji S, Tsuboi H, Hirao M, Yura A, Harada Y, Sueishi M, Suenaga Y, Chiba N, Tonai T, Saisho K, Ogata A, Matsushita M, Hashimoto J, Ohshima S, Tohma S, Saeki Y. Mod Rheumatol. 2015 Mar 24:1-31.

[Epub ahead of print]

2. Assessment of Risks of Pulmonary Infection During 12 Months Following Immunosuppressive Treatment for Active Connective Tissue Diseases: A Large-scale Prospective Cohort Study. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; PREVENT Study Group. J Rheumatol. 2015 Apr;42(4):614-22. doi: 10.3899/jrheum.140778. Epub 2015 Feb 1.
3. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, Nishino J, Tohma S. J Rheumatol. 2015 Apr;42(4):564-71. doi: 10.3899/jrheum.140533. Epub 2015 Jan 15.
4. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Mod Rheumatol. 2014 Dec 15:1-6. [Epub ahead of print]
5. Predictors of mortality in patients with interstitial lung disease treated with

- corticosteroids: results from a cohort study. Migita K, Arai T, Jiuchi Y, Izumi Y, Iwanaga N, Kawahara C, Suematsu E, Miyamura T, Tsutani H, Kawabe Y, Matsumura R, Mori S, Ohshima S, Yoshizawa S, Suenaga Y, Ogushi F, Kawabata M, Furukawa H, Matsui T, Bito S, Tohma S. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Nov;93(26):e175.doi:10.1097/MD.000000000000175.
6. Association of functional polymorphisms in interferon regulatory factor 2 (IRF2) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a case-control association study. Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Okamoto A, Kono H, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. *PLoS One*. 2014 Oct 6;9(10):e109764. doi: 10.1371/journal.pone.0109764. eCollection 2014.
 7. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Yamanaka H, Miyasaka N. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Apr;54(4):683-91. doi: 10.1093/rheumatology/keu338. Epub 2014 Sep 24.
 8. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients undergoing cervical spine surgery: an analysis of National Database of Rheumatic Diseases in Japan. Sugita S, Chikuda H, Kadono Y, Ohtsu H, Takeshita K, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jun 13;15:203. doi: 10.1186/1471-2474-15-203.
 9. Protective effect of the HLA-DRB1*13:02 allele in Japanese rheumatoid arthritis patients. Oka S, Furukawa H, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Ito S, Nakamura T, Saisho K, Katayama M, Tsunoda S, Sano H, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *PLoS One*. 2014 Jun 9;9(6):e99453. doi: 10.1371/journal.pone.0099453. eCollection 2014.
 10. HLA-DRB1*08:02 Is Associated with Bucillamine-Induced Proteinuria in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients. 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. *Biomark Insights*. 2014 May 19;9:23-8. doi: 10.4137/BMI.S13654. eCollection 2014.
 11. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; REAL study group. *Rheumatol Int*. 2014 Dec;34(12):1729-36. doi: 10.1007/s00296-014-3045-8. Epub 2014 May 23.