

12. 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, Oka S, Ito I, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Katayama M, Migita K, Suda A, Ohno S, Hashimoto H, Takasaki Y, Sumida T, Nagaoka S, Tsuchiya N, **Tohma S**. *PLoS One*. 2014 Feb 3;9(2):e87792. doi: 10.1371/journal.pone.0087792. eCollection 2014.
13. Neutrophil CD64 for monitoring the activity of nontuberculous mycobacteria infection in patients with rheumatoid arthritis. Komiya A, Matsui T, Horie K, Fukuda H, Nogi S, Iwata K, Tsuno H, Ogihara H, Futami H, Ikenaka T, Kawakami M, Furukawa H, Hashimoto A, **Tohma S**. *Mod Rheumatol*. 2014 Sep;24(5):770-4. doi: 10.3109/14397595.2013.871108. Epub 2014 Jan 28.
14. Identification of secreted phosphoprotein 1 gene as a new rheumatoid arthritis susceptibility gene. Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH; (The CARDIOGENICS consortium), **Tohma S**, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiochia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnette T, Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loët X, Sumida T, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaevebeke T, Combe B, Khoryati L, Coustet B, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieudé P. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e19. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204581. Epub 2014 Jan 21.
15. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL Jr, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; RACI consortium; GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. *Nature*. 2014 Feb 20;506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873. Epub 2013 Dec 25.
16. Vertebral fractures affect functional

status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients. Omata Y, Hagiwara F, Nishino J, Matsudaira K, Kadono Y, Juji T, Mori T, Nakayama H, Nagase Y, Hirose J, Yasui T, Matsumoto T, Matsui T, Tohma S, Tanaka S. *J Bone Miner Metab.* 2014 Nov;32(6):725-31. doi: 10.1007/s00774-013-0552-8. Epub 2013 Dec 21.

17. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M; RESEARCH investigators; REAL Study Group. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul;24(4):572-9. doi: 10.3109/14397595.2013.860695. Epub 2013 Dec 9.

【学会発表】

<国際学会>

1. Anti-Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A (MICA) Antibodies in Rheumatoid Arthritis Patients with Interstitial Lung Disease. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Komiya K, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S 71st. Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Boston,). Nov. 14–19 2014
2. Cross-national comparison of biological disease-modifying antirheumatic drug discontinuation practice among rheumatoid arthritis patients in remission: CORRONA and NinJa collaboration. Yoshida K, Radner H, Mjaavatten MD, Greenberg JD,

Kavanaugh A, Kishimoto M, Matsui K, Okada M, Reed George, Saeki Y, Tohma S, Solomon DH. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) June 11-14 2014

3. High Rates of Failure after Biological DMARD Discontinuation While in Remission in a Japanese Multi-Center Registry. Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, Matsui K, Okada M, Saeki Y, Solomon DH, Tohma S. 71st. Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Boston,). Nov. 14–19 2014
4. The impacts of disease of the joints on modified Health Assessment Questionnaire scores in rheumatoid arthritis patients: a retrospective study using the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan. K. Ono, S. Ohashi, H. Oka, Y. Kadono, T. Yasui, K. Isawa, N. Shoda, J. Nishino, S. Tanaka, Tohma S. European League Against Rheumatism 2015, Paris, France. June 11-14 2014
5. Using the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan to investigate factors influencing medium-term physical function following total knee and total hip arthroplasty. S. Ohashi, Y. Kadono, T. Yasui, K. Ono, H. Oka, J. Nishino, S. Tanaka, T. Mori, K. Masuda, M. Iwasawa, T. Matsui, Tohma S. European League Against Rheumatism 2015, Paris, France. June 11-14 2014

<国内学会>

1. NinJa における費用対効果分析年次報告 2012～DMARDs 費用増加の終焉？～ 末永康夫、木村大作、當間重人、西野仁樹 第58回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014年4月25日
2. NinJa データからみた関節リウマチ(RA)

- 患者の結核発症 10 年間の推移と生物学的製剤の影響に関する検討. 吉永泰彦, 津野学, 大橋敬司, 相田哲史, 西山進, 宮脇昌二, 岡本享, 當間重人. 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
3. 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) 金子敦史, 松井利浩, 石川尚人, 来田大平, 佐藤智太郎, 片山雅夫, 西野仁樹, 當間重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 4. NinJa を利用した関節リウマチ患者の 2012 年度死因分析 金子敦史, 松井利浩, 石川尚人, 来田大平, 佐藤智太郎, 片山雅夫, 西野仁樹, 當間重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 5. NinJa を利用した関節リウマチ患者の死亡時年齢、死因に関する男女差の検討 金子敦史, 松井利浩, 石川尚人, 来田大平, 佐藤智太郎, 片山雅夫, 西野仁樹, 當間重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 6. NinJa2012 にみる血清学的検査陽性関節リウマチ患者と陰性関節リウマチ患者の比較 吉澤滋, 松井利浩, 吉弘恭子, 西野仁樹, 當間重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 7. NinJa における関節リウマチ患者の不安・抑うつ状態について～NinJa2012 の解析～ 片山雅夫, 金子敦史, 佐藤智太郎, 松井利浩, 末永康夫, 西野仁樹, 當間重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 8. NinJa を用いた B 型肝炎キャリア関節リウマチの臨床的特徴の検討 浦田幸朋, 當間重人, 松井利浩, 片山雅夫, 末永康夫, 西野仁樹 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 9. NinJa を用いた RA 患者における各関節罹患が mHAQ に及ぼす影響の検討 大野 久美子, 大橋 暁, 岡 敬之, 門野 夕峰, 安井 哲郎, 伊澤 一也, 正田 奈緒子, 西野 仁樹, 田中 栄, 當間 重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 10. 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 大橋 暁, 門野 夕峰, 安井 哲郎, 正田 奈緒子, 伊澤 一也, 大野 久美子, 岡 敬之, 西野 仁樹, 田中 栄, 當間 重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 11. NinJa を用いた関節リウマチ患者における患者全般活動評価 (PGA) に影響を与える因子の検討 渡邊秀之、宮村知也、平田明恵、片山雅夫、末永康夫、當間重人、末松栄一 第 48 回九州リウマチ学会 (久留米市) 2014 年 9 月 6 日
 12. NinJa を用いた早期リウマチ患者の身体機能予後と関連因子の検討—2007 年度は 2004 年度より 5 年後の mHAQ が改善— 平田明恵、末永康夫、木村大作、當間重人、西野仁樹 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014 年 4 月 25 日
 13. RA 患者における腎機能障害と DMARDs 使用について - 2012 年度 NinJa 報告より - 税所幸一郎、當間重人、吉川教恵、菅田耕、帖佐悦男、濱田浩朗、西野仁樹 第 29 回臨床リウマチ学会 福岡市 2014 年 11 月 29 日 30 日
 14. ブシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1*08:02 古川宏、岡笑美、島田浩太、杉井章二、橋本篤、小宮明子、福井尚志、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人 (第 59 回日本人類遺伝学会大会 東京) 2014 年 11 月 19-22 日
 15. ブシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1*08:02 との関連 古川宏、岡笑美、島田浩太、杉井章二、橋本篤、小宮明子、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会 松山 2014 年 12 月 4-6 日
 16. ブシラミン誘発性蛋白尿と HLA-DRB1*08:02 との関連 古川宏、島田浩太、杉井章二、橋本篤、小宮明子、宮下賜一郎、右田清志、須田昭子、長岡章平、土屋尚之、當間重人 第 58 回日本リウマチ学会 (東京) 2014

年 4 月 25 日

17. 関節リウマチ患者の病態に対するリウマトイド因子と抗 CCP 抗体の影響について -NinJa2012 データベースでの検討- 吉澤滋, 松井利浩, 吉弘恭子, 西野仁樹, 當間重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2014. 東京 2014 年 4 月 25 日
18. 発症早期関節リウマチ患者における低 BMI と治療抵抗性との関連の検討 津野 宏

隆, 松井 利浩, 堀江 孝一郎, 橋本 篤, 西野仁樹, 當間 重人 第 58 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2014. 東京 2014 年 4 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし

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

担当責任者 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：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。

A. 研究目的

2002年、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(**Ninja**: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築が開始された。本データベースの最初の対象疾患が関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)である。当初は4施設からの患者データ収集であったが、2012年度に参加した施設数は41であった。登録患者数は疫学研究において、その質を高める重要な因子である。本研究では登録患者数の確保をひとつの目標としており、当初の目標は6000症例（本邦RA患者の約1%）であった。そのためには、参加施設を拡大し易くする仕組みや、情報収集・データ疑義照会・データクリーニング・固定情報の管理・データ配信・データ解析の効率化を図るためのシステム構築が不可欠であった。年々それらを改良し続け、また参加希望施設も増えた結果、2008年度以降は登録RA患者数が6000症例を超え、2011年度以降は10000症例を超えている。

本分担研究では、次なる目標(登録患者数15000

人・参加施設数増・47都道府県からのデータ収集・**Ninja**へのデータ移行方法の改良など)を設定考案し、実現のためのシステム改善策などを本研究班へ提言することを目的としている。

B. 方法

研究目的の項で記述した内容、すなわち参加施設の拡大や、データの収集固定解析作業において効率的な方法を検討し、年度ごとに改良してきた。2008年度までの情報収集は、①参加施設に配置された専用端末と国立病院機構相模原病院に設置した統合サーバを専用回線で接続する。あるいは、②各種電子媒体あるいは紙ベースで情報を収集する、という手法であった。しかしながら、専用端末があるとしても1台のみであり、同時に複数の担当者が操作することは不可能であり、また、情報項目の変更や追加などを行う際には、各端末のシステムを変更するために全国を行脚せねばならない、という効率の悪いシステムであった。

これらの非効率性の改善を目指して検討が続けられてきた。1) 2009年度以降はWEB上の情

報集情システムを構築することとなり、参加施設数および登録症例数の増加を見た。2) 2011年度は、情報解析システムの改良を行った。すなわち、CSV形式で収集された各情報をエクセル形式でまとめ、かつ項目ごとに解析しやすい変換を行うツールを作成することにより解析者の時間的・身体的労働の効率化を図ることができた。3) 2013年度は、入力内容に対する自働疑義照会機能を強化することにより、データ固定作業の効率化を図った。

*Ninja*への新規参加については、施設から自主的要望を待った。

C. 結果

二重鍵方式とSSLを組み合わせたWEB上の情報収集システム（WEB *Ninja*）が構築されておりインターネットを介した参加が可能であること、各種関連学会や論文等で本データベースの存在を知り、参加の意思を表明した施設が多数あること、等から2013年度の登録患者数はさらに増加した。すなわち、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。（図1）。

図1



D. 考察

2011、2012、2013年度分データとして登録RA患者数が目標である10000症例を超えた。システムの改善や呼びかけという地道な努力に応じる医師の努力の賜物である。また、登録患者数が高い数値で維持、さらには増加していることは、参加施設協力医師のモチベーションが高い水準で維持されていることを示すものである。何故か？近年、RAほど急速かつ検証すべき治療の変化を他疾患には見ないことに理由があると考えられる。変わりつつあるRA治療の結果を検証するのは、リウマチ医の責務であり喜びと感じているからであろう。今後ともこのモチベーションを維持しつつネットワーク研究を継続するためには、研究体制のさらなる改良が必要である。

2015年度は、さらに参加施設が増える予定である。2014年度登録患者数のさらなる増加が見込まれる。

今後、オールジャパン、そして地域性の有無を把握する目的で47都道府県すべてに参加施設を求めていく予定である。（2015年3月現在、*Ninja*参加施設は31/47都道府県：あと16県！）

E. 結語

本研究班参加施設・医師の地道な努力継続により本邦RA患者疫学研究が確実に推進され続けている。情報収集システムをWEB上に構築した結果、本邦RA情報は、より広範囲に・より迅速に集計され、解析される体制が整った。これまでの目標であった登録患者12000万人が達成された現在、次なる目標は登録患者15000人、そして全国47都道府県医療施設の参加である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

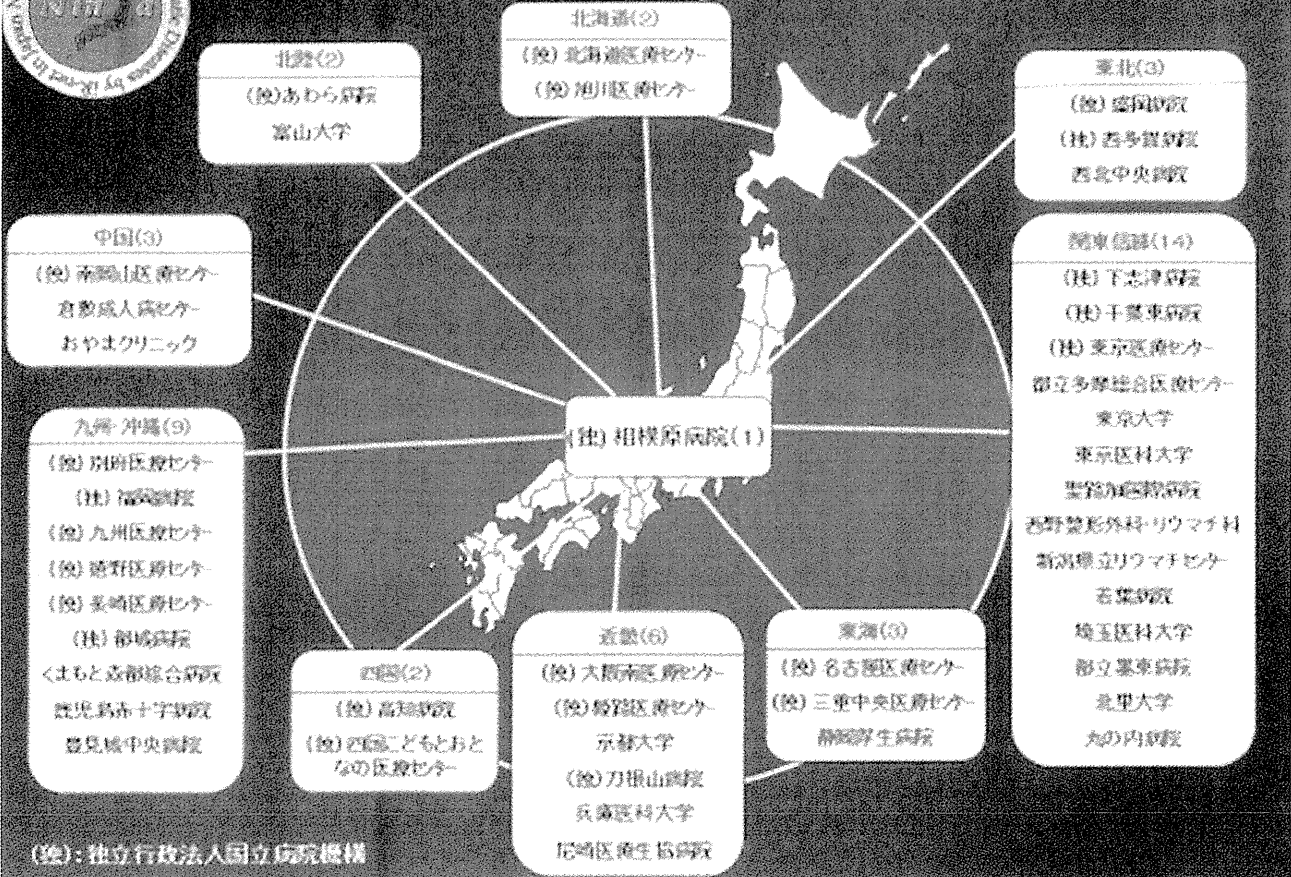
研究代表者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得	なし
実用新案登録	なし
その他	なし



2014年度 Ninja network45施設



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

担当責任者 當間重人 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ疾患研究部長

担当協力者 沢田哲治 東京医科大学 リウマチ膠原病科 診療科長

研究要旨：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。

A. 研究目的

欧米のデータベースではRA発症率は年齢とともに増加することが示されている。本邦におけるRA発症の高齢化について、Imanakaらは1960～65年の平均RA発症年齢は37.5歳であったが、1985年～90年には平均46.9歳とRA発症が高齢化していることを報告している。本研究の目的は*Ninja*データベースを用いて、この10年間に於けるRA発症年齢の変化について解析することである。

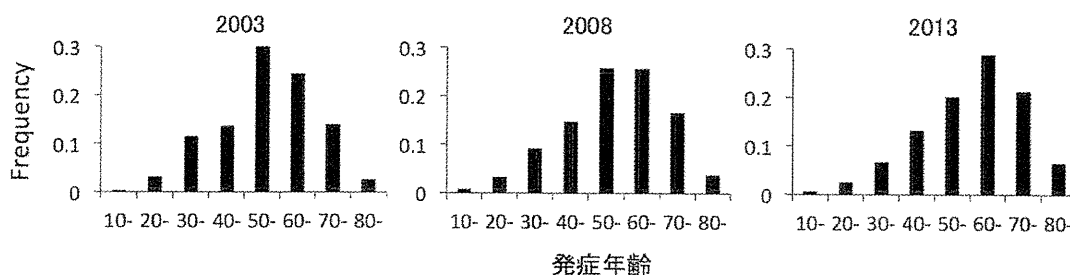
B. 方法

解析対象は2003、2008、2013年度の*Ninja*に早期RA(発症2年以内)として登録されたRA患者であり、平均発症年齢についても検定を行った。また、各時期における日本の年齢別人口を総務省データベースから算出して比較検討した。

C. 結果

*Ninja*2003、2008、2013における早期RA患者の平均発症年齢は有意に上昇していた(各々55.7、57.0、59.9歳)。世代別解析では*Ninja*2003における発症ピークは50歳代であったが、*Ninja*2013では60歳代にシフトしていた(図1)。

図1 *Ninja*コホートにおける関節リウマチ発症年齢の変化
2003年、2008年、2013年の*Ninja*コホートに登録された早期関節リウマチ(発症2年以内)の発症年齢の分布

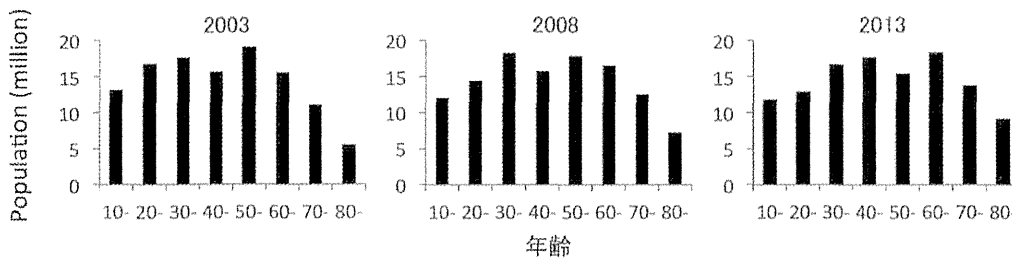


日本の人口分布(図2)において、2003年の50歳代(第一次ベビーブーム世代が含まれる)は40歳代

よりも多いが、50歳代でのRA発症は40歳代よりも顕著であった(図1)。

図2 日本の人口分布の変化

2003年、2008年、2013年における日本の年齢別人口を総務省データベースから算出してグラフ化した



また、2003年から2013年にかけて、日本の人口は第一次ベビーブームの影響により高齢化しているが、70歳以上でのRA発症は人口増加率に比して顕著に増加していた。一方、40歳代の人口は第二次ベビーブーム世代により保たれているが、RA発症に著しい変化はなかった。

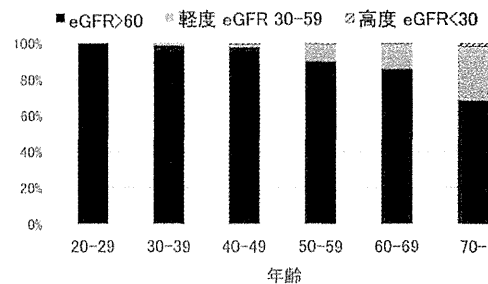
D. 考察

第一次ベビーブーム世代が他の世代に比してRA発症率が高いことの要因は不明である。RA発症の環境要因として、喫煙の重要性が報告されているが、第一次ベビーブーム世代の喫煙率は第二次ベビーブーム世代よりも高く、喫煙率の差がこの世代間のRA発症率の変化に関与している可能性は十分に考えられる。

なお、従来高齢発症RAでは男性が多いと報告されていたが、今回の検討では、高齢発症RA患者においても女性の比率が高く(75%)、この10年間で有意な変化は認めなかった。また、高齢発症RAほど腎障害の割合は増加しており、70歳代発症RA患者の約30%で、eGFR値がメトトレキサート慎重投与レベルの腎障害を有していた。

図3 早期関節リウマチ(RA)患者の年齢別腎機能

NinJa2012に登録された早期RA(発症2年以内 n=1,196)患者のeGFR値を年齢別に算出した。



E. 結語

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。

また、高齢発症RAの少なからぬ割合で腎機能は低下しており、今後の高齢化社会を迎えるにあたり、腎障害を含め生体機能の低下したRA患者に対する最適な治療プロトコルの作成が求められる。

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・登録状況

特許取得 なし
 実用新案登録 なし
 その他 なし

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—

担当責任者 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。

A. 研究目的

国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心として組織されている本研究班は 2002 年度から関節リウマチ（RA）関連情報の収集を開始している。この分担研究では、2002 年度から 2013 年度までの RA 患者における身体的機能および疾患活動性の推移を明らかにすることを目的としている。

B. 方法

本研究班参加施設から *Ninja* に収集された RA 患者情報（2002—2013 年度）を用い、身体機能と疾患活動性の推移を見た。すなわち、各年度において任意の評価日における登録患者の RA 疾患活動性コントロール状況と身体機能評価を行い、経年変化を見たものである。本研究は、必ずしも同一患者を経年的に追跡したのではなく、横断的情報を経年的に比較したものである。すなわち、各年度同一患者集団を観測した

結果ではないので、治療介入法の変化による疾患活動性や身体機能への影響なのかは疑問が残るところである。そこで、各年度罹病期間が 2 年未満の登録 RA 患者の中で、寛解達成患者率を算出し経年的に比較してみた。

C. 結果

①：CRP（図1）、ESR（図2）、DAS28-ESR（図3）、DAS28-CRP（図4）、SDAI（図5）、CDAI（図6）、Boolean（図7）、mHAQ（図8）は全て経年的改善が持続していた。

②：各年度罹病期間が 2 年未満の登録 RA 患者の中で、寛解達成患者率を算出し経年的に比較してみたところ、DAS28-ESR・DAS28-CRP・SDAI・CDAI・Boolean・mHAQ の寛解率は全て現在に近いほど、寛解率が高くなっていった（図9）。

図1 CRP値の経年的推移

Year	CRP		
	normal (<0.4mg/dl)	<1.0	>2.0
2013	67.9	16.9	8.1 2.9
2012	66.2	17.3	8.1 3.3
2011	64.2	17.8	9.1 3.6
2010	60.8	19.5	9.3 4.6
2009	57.9	19.1	11.1 4.9
2008	54.5	20.3	11.7 5.9
2007	48.2	21.8	14.5 6.5
2006	46.1	21.9	14.8 7.4
2005	43.0	21.5	16.7 7.4
2004	41.4	21.4	16.1 8.3
2003	36.6	21.7	16.8 9.1
2002	34.5	21.2	17.6 9.6

図4 DAS28-CRPの経年的推移

Year	DAS28-CRP (modified criteria)			
	remission	low	moderate	high
2013	49.9	13.5	27.8	8.8
2012	47.8	13.4	29.1	9.7
2011	45.2	12.9	21.0	10.9
2010	41.7	13.2	32.1	12.6
2009	36.5	12.9	35.2	15.5
2008	32.4	12.5	37.5	17.7
2007	29.3	11.5	38.7	20.5
2006	25.0	10.9	40.3	23.8
2005	21.7	10.3	39.9	28.0
2004	21.2	10.1	40.9	28.3
2003	19.0	9.9	38.8	32.3
2002	18.2	8.8	38.5	34.2

図2 ESRの経年的推移

Year	ESR				
	0-10	11-20	<30	>40	>50-60 (mm/hr)
2013	26.4	25.7	15.8	11.2	5.0 3.9 3.3
2012	23.7	25.4	14.9	12.2	6.2 3.0 3.3
2011	22.8	23.7	15.8	12.6	6.0 3.0 3.3
2010	20.3	22.8	15.4	13.1	6.3 4.9 2.8 3.3
2009	17.4	22.5	16.1	12.9	7.6 5.3 3.4 3.3
2008	15.9	21.9	16.0	13.7	7.8 5.0 3.4 3.3
2007	13.8	19.7	16.7	13.9	9.0 6.1 3.7 3.3
2006	12.0	19.8	16.5	13.3	8.9 4.8 4.5 3.3
2005	11.2	18.9	16.1	13.5	9.1 6.8 4.2 3.3
2004	9.5	17.6	15.9	13.8	9.8 7.5 4.7 3.3
2003	11.5	16.7	15.1	12.8	10.9 6.6 4.3 3.3
2002	10.3	17.9	14.9	15.0	11.3 7.1 4.8 3.3

図5 SDAIの経年的推移

Year	SDAI		
	remission	low	moderate-high
2013	30.9	43.0	23.3 3.7
2012	30.0	43.3	22.7 4.0
2011	27.8	42.6	25.8 4.3
2010	23.3	44.2	28.0 4.5
2009	20.5	44.6	28.7 6.2
2008	18.2	41.5	31.2 7.0
2007	16.4	39.8	35.1 8.8
2006	13.3	38.4	38.4 10.0
2005	11.8	34.2	41.3 12.7
2004	11.3	34.1	41.4 13.2
2003	9.5	31.9	43.7 15.0
2002	8.8	29.3	43.7 16.2

図3 DAS28-ESRの経年的推移

Year	DAS28-ESR			
	remission	low	moderate	high
2013	37.5	18.6	37.0	7.0
2012	35.2	18.8	38.7	7.7
2011	32.4	18.9	37.4	9.3
2010	28.1	18.8	42.3	10.6
2009	24.2	18.1	44.8	12.9
2008	21.8	15.6	47.6	15.0
2007	18.9	15.3	48.9	17.5
2006	15.0	13.8	51.1	19.8
2005	14.1	11.6	50.5	23.8
2004	13.1	11.6	51.4	24.0
2003	12.7	11.9	49.4	25.8
2002	10.9	11.4	51.7	28.0

図6 CDAIの経年的推移

Year	CDAI		
	remission	low	moderate-high
2013	29.7	43.4	22.1 4.8
2012	28.7	41.8	21.7 5.3
2011	26.4	43.2	25.5 5.5
2010	22.0	45.0	27.0 6.0
2009	19.7	44.5	28.1 7.7
2008	17.2	41.9	31.0 8.8
2007	15.6	40.4	32.9 10.8
2006	13.0	38.5	36.1 12.4
2005	11.6	34.7	38.8 14.9
2004	10.8	35.5	38.3 15.5
2003	9.7	31.9	40.6 17.8
2002	8.8	30.5	42.1 18.6

図7 Boolean寛解率の経年的推移

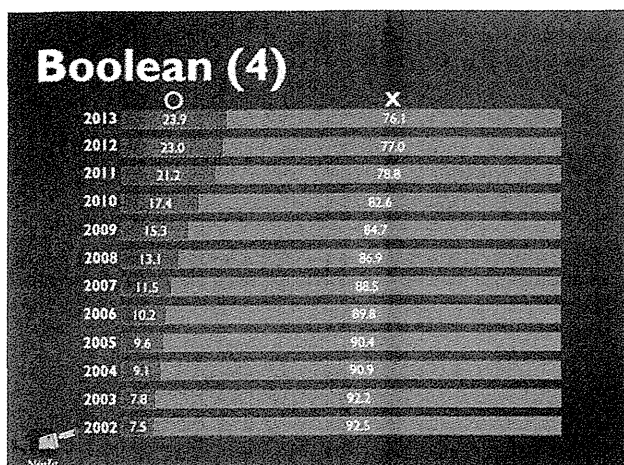


図8 mHAQの経年的推移

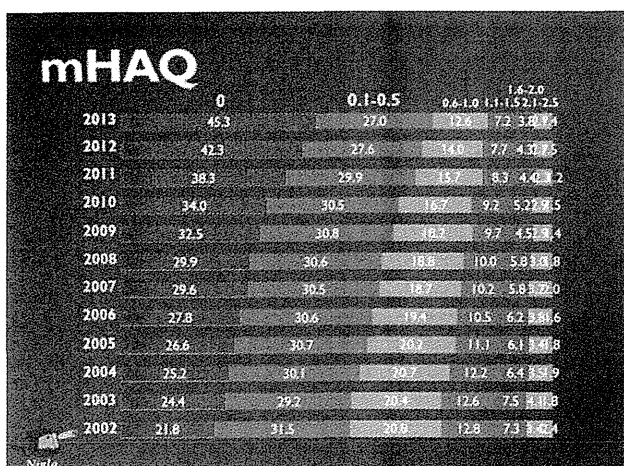
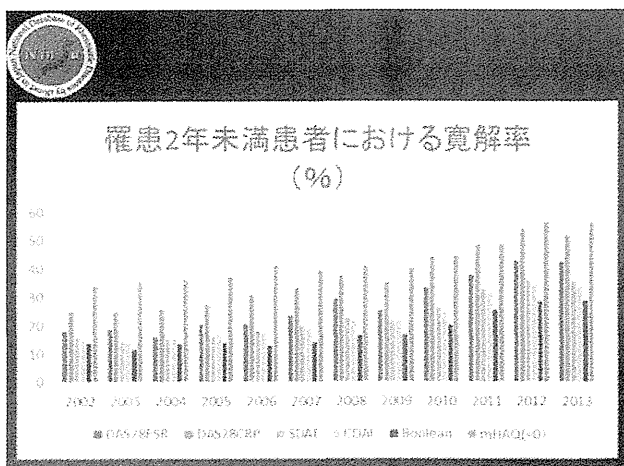


図9 罹患2年未満の寛解率の経年的推移



D. 考察

疾患活動性指標、あるいは身体機能評価指標において引き続き経年的改善が観測できた。各年度同一患者集団を観測した結果ではないので、当然、患者集団の背景の違いによる可能性は残るが、各年度の罹病期間2年未満群における各種寛解率の経年的改善は、早期診断・早期治療介入・標準的治療の普及・新規治療薬の導入・タイトコントロールの推奨などによる好ましい結果であると考えられる。総合的疾患活動性指標として DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI、Booleanなどが提唱され、タイトコントロールのツールとして用いられようとしているが、例年の結果と同様、各指標の評価結果には大きな違いがあることに注意が必要である。低疾患活動性の達成率に関して、DAS28-ESR より SDAI、CDAIの方がかなり高い達成率を示していることが再び確認されたのである。このことは実臨床において選択する疾患活動性指標により目標が異なることを意味している。複数ある総合的疾患活動性指標から臨床に応用する指標を選択する際、この事実を十分認識しておく必要があることを再度強調しておく。

E. 結語

Ninja 登録 RA 患者の疾患活動性や身体機能は経年的に改善し続けていた。これほど勢いを失わずに病状の改善が継続して観測される疾患が他にあるのだろうか？ 早期診断、早期治療介入のための新分類基準・標準治療の普及・生物学的製剤等新規抗リウマチ薬の登場が関与しているものと思われる。大変に喜ばしいことであるが、他方、有害事象についても観測を続ける必要がある。本分担研究では治療効果を横断的に解析しているが、様々な有害事象等により追跡が困難な症例を観測出来ていない可能性があると考えられるからである。「光の部分は観測しやすいが、影は見えにくい」と言うことである。すなわち、一度登録された患者さんに関しては、極力、縦断的追跡調査を継続する必要があるだろう。決して容易なことではないが本研究の根幹を成す部分である。他の

分担研究で担当しているが、まだ十分とは言えないと考えられる。前年度の報告書でも言及したが、医学医療分野に限定するという約束で住民基本台帳などが利用できればよいと思う。

本コホートにおいて、10年以上の長きにわたり登録が継続されている症例も多数（およそ 1000 人）いる。今後はそのような集団の経過も測定し、治療介入法の変化による影響を観測する必要がある。

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・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

Ninja にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移

担当責任者 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ロン換算で約 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。

頻度の減少が観測されている。

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、2013 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 2013 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

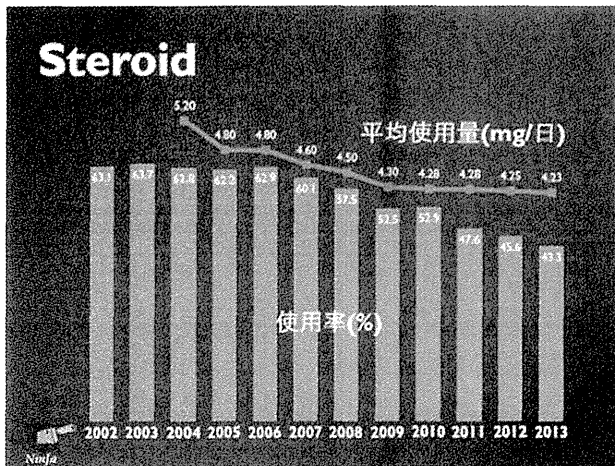
図 1 NSAIDs 投与状況の推移



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。しかしながら投与症例におけるステロイド投与量は、ここ 5 年間、プレドニゾロン換算で約

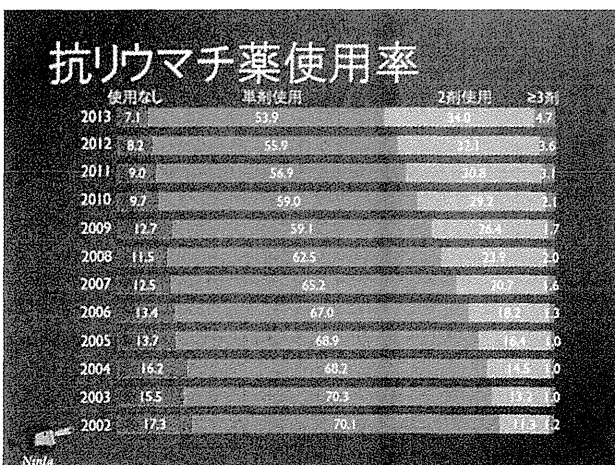
4.3 mg/日と固定されている。

図2 ステロイド薬投与状況の推移



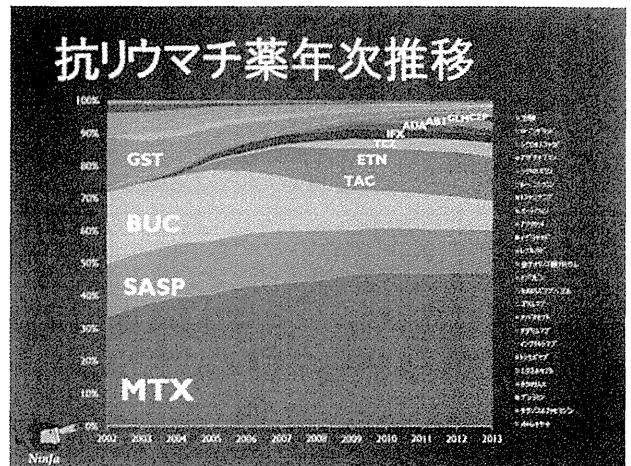
③抗リウマチ薬：図3に示すように投与頻度は増加しており、2013年度は92.9%のRA患者に投与されていた。2剤併用が増加しており、主たる併用薬はMTXである。抗リウマチ薬を使用していない7.1%に関する解析はまだ行われていないが、興味深いところである。

図3 抗リウマチ薬投与状況の推移



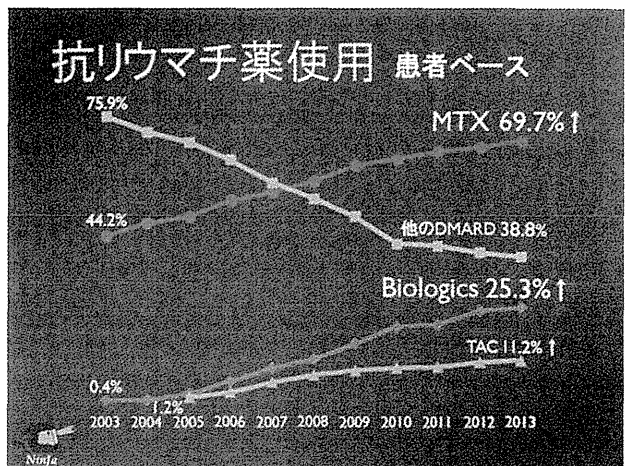
④2002～2013年度における抗リウマチ薬の使用頻度の推移を薬剤ベースでみると図4のようになる。2002年度はMTX、SASP、BC、GSTがビッグ4であったが、MTXの漸増と新規薬剤の参入による大きな変化が観測されている。特にGSTは、その投与頻度が大きく減少していることが分かる。

図4 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、2013年度、25.3%の患者が生物学的製剤による治療を受けていた。

図5 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 (MTX)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MTXの上限用量が8mg/週から16mg/週へ、また一剤目の抗リウマチ薬として投与できるように添付文書が改訂された。結果、2013年度においては、MTX投与RA患者の内35.7%が8mg/週を超えて治療

されていた。平均投与量は8.3mg/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有害な副作用に注意しながら、抗リウマチ薬を用いるべきである、との認識が定着している。
- 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優れた抗リウマチ薬の登場および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が実現可能になってきた。
- 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

Ninja に見る超高齢関節リウマチ患者の現状

担当責任者 當間 重人 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ疾患研究部部长
担当協力者 吉澤 滋 独立行政法人国立病院機構福岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：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。

A. 研究目的

近年、高齢者関節リウマチ(RA) 患者が増加しており、その治療においては生物学的製剤(BIO) 登場以後より積極的な治療法が選択されるように変化してきていると考えられている。本分担研究では、年齢が75 歳以上を超高齢者と定義し、超高齢者RAの治療の現状と疾患活動性がどのように推移しているかを、2013 年度Ninja データベース (Ninja 2013) と、2008 年度Ninja データベース (Ninja 2008) を比較することで5 年間の推移を検討し、その現状を検証することを目的とする。

B. 研究方法

Ninja 2013 に登録された13285 名とNinja 2008 に登録された6390 名のうち、75 歳以上の超高齢者 (Ninja 2013 は2747 名、Ninja 2008 は996 名) を検討の対象とした。罹病期間の影響を考慮し、罹病期間で発症2年未満の群、発症2年以上5年未満の群、発症5年以上10年未満の群、発症10年以上の群の4群に分けても検討した。

C. 研究結果

超高齢RA患者におけるDAS28-ESR 寛解達成の割合は、Ninja 2013 では23.8%と、Ninja 2008 の13.1%に比較し増加していた。罹病期間での影響を除くために発症2年未満の患者群に限定し比較すると、寛解達成患者の割合はNinja 2013 で32.6%、Ninja 2008 で23.7%であった。治療内容では、MTX 使用の頻度がNinja 2013 において発症2年未満群で47.4%、発症10

年以上の患者群で48.7%と罹病期間の長さによる差を認めなかったのに対し、Ninja 2008 では各々24.1%、38.4%と罹病期間による違いがみられた。生物学的製剤(BIO) の使用頻度はNinja 2013 では発症2 年未満群で12.4%、発症10 年以上群で18.8%であったのに対し、Ninja 2008 では各々2.8%、6.6%であった。一方発症2年未満群のステロイドの使用はNinja 2013 が47.2%で、Ninja 2008 の68.3%に比し減少していた。

D. 考察 E. 結語

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。

F. 健康危険情報

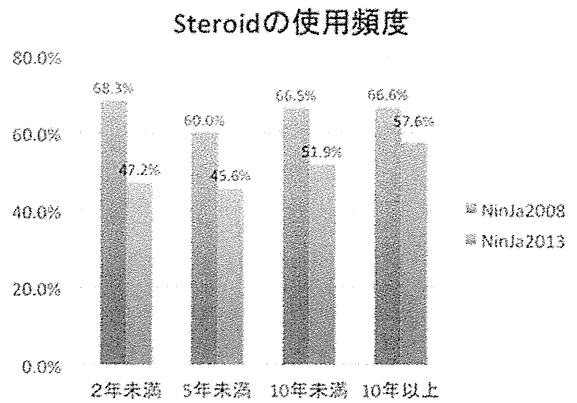
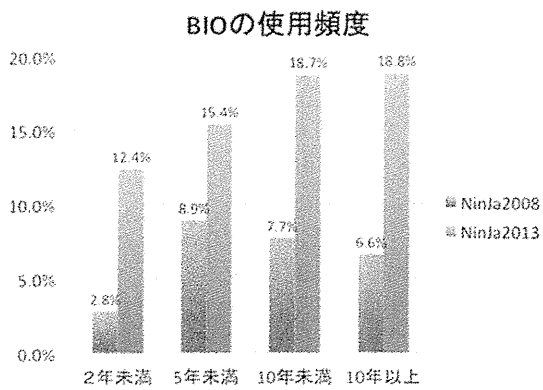
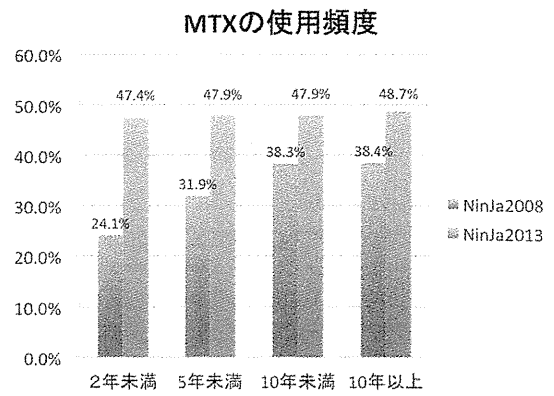
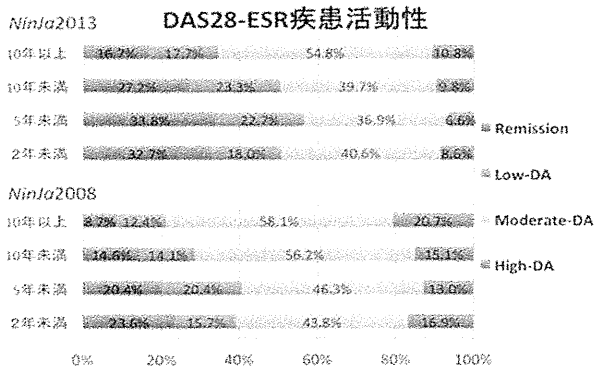
なし

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



生物学的製剤選択の背景因子—*Ninja* データベースから—

担当責任者 門野夕峰 東京大学整形外科・脊椎外科 専任講師

研究要旨：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。

A. 研究目的

生物学的製剤（以下 BIO）が 7 剤使用可能となり、BIO ナイーブ症例にどれを選択するか、明確な基準はない。主治医の裁量により、患者の状況に応じて選択されているものと思われる。本分担研究では、臨床現場において、いかなる基準で BIO 選択がなされているのかを調査する。

B. 研究方法

全国規模の多施設共同データベース *Ninja* 2012 年度および 2013 年度に連続登録され、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。

C. 研究結果

選択に当然影響する MTX 投与を除くと、2012 年度背景因子で有意差を示したのは年齢、主治医、Stage、入院を要する合併症の有無であった。性別、罹病期間、ステロイド、NSAIDs は影響しなかった。活動性は ABA-ETN 間のみ差がみられた。平均投与時年齢は ABA>GOL の順であった。内科医・整形外科医とも ETN が最も多いが、次薬は内科医が TCZ、整形外科医は ABA を選んでいた。合併症入院歴が多いと TCZ が多く選択されていた。Propensity Score Matching により、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。

D. 考察 E. 結語

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。

表-1 重篤合併症

	重篤合併症なし	重篤合併症あり	
トリスマブ	21.1%	26.3%	
アバタセプト	17.7%	10.5%	
エタネルセプト	30.1%	10.5%	
ゴリムマブ	10.9%	15.8%	
セルトリスマブ	4.7%	21.1%	
インフリキシマブ	6.2%	10.5%	
アダリムマブ	9.3%	5.3%	p=0.021

表-2 年齢

	31歳未満	31~64歳	65歳以上	
アバタセプト	2.7%	15.8%	23.1%	
トリスマブ	32.4%	21.6%	17.9%	
アダリムマブ	10.8%	9.9%	7.5%	
ゴリムマブ	2.7%	10.5%	14.2%	
セルトリスマブ	2.7%	5.3%	6.7%	
インフリキシマブ	5.4%	9.9%	3.0%	
エタネルセプト	43.2%	26.9%	27.6%	p=0.043

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