

## NinJa を利用した MTX 不利用の理由別患者 profile の差異の検討

担当責任者 松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長  
担当協力者 津野宏隆 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師

**研究要旨：**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。

### A. 研究目的

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する。

### B. 研究方法

【方法】NinJa2012 に登録された11940 例において、MTX 使用7404 例を”使用群”、MTX 不利用4536 例を”不利用群”と分類した。さらに、不利用の理由を収集しえた症例において、主治医がMTX 不要のためと判断した803 例を”不要群”、何らかの理由でMTX 使用不可と判断した557 例を”不可群”と分類し、患者背景、疾患活動性、MTX以外のDMARDs 使用率、生物学的製剤使用率、Steroid 使用率、NSAIDs 使用率などについて比較検討した。

### C. 研究結果

年齢は、使用群に比べ不利用群で有意に高く、特に不要群で高かった。罹患年数は、使用群に比べ不要群で有意に長く、使用群と不可群では有意な差はなかった。腎機能（Cre, eGFR）は使用群に比べ不利用群で有意に低下しており、特に不可群で低下の程度が大きかった。疾患活動性(CDAI) は、使用群と不要群では有意差

を認めなかったが、不可群では使用群と比べ有意に高かった(10.0 vs. 7.4,  $p < 0.0001$ )。不可群は不要群に比べ、Biologics使用率は有意に高く(42.5% vs 16.2%,  $p < 0.0001$ )、Steroid 使用率および使用量、NSAIDs、SASP、BUC の使用率は有意に低かった。また、TAC 使用率は使用群(6.6%) に比べ不利用群(14.6%) で有意に多かった( $p < 0.0001$ )。

### D. 考察 E. 結語

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。

### 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

全体	MTX 使用	MTX 不使用	p 値
人数 (人)	7404	4536	-
年齢 (歳)	62.2	66.4	<0.001
性別 (女, %)	81.6	79.1	<0.001
罹病期間 (年)	11.8	13.1	<0.001
Stage III 以上 (%)	47.3	48.0	0.533
Class 3 以上 (%)	14.1	23.7	<0.001
CDAI	7.42	8.34	<0.001
Steroid 使用 (%)	44.3	50.2	<0.001
Steroid 使用量 (mg)	1.65	2.38	<0.001
NSAIDs 使用率 (%)	46.1	42.9	0.001
Bio 使用率 (%)	23.9	21.5	0.004
ABT (%)	2.0	3.1	<0.001
TCZ (%)	2.9	7.5	<0.001
ETN (%)	8.9	8.6	<0.001
ADA (%)	3.2	1.1	<0.001
IFX (%)	5.2	0.1	<0.001
GLM (%)	1.6	1.0	0.006
CZP (%)	0.1	0.1	0.759
SASP 使用率 (%)	11.8	26.2	<0.001
BUC 使用率 (%)	9.0	19.5	<0.001
TAC 使用率 (%)	6.6	14.6	<0.001
TAC 使用量 (mg)	1.56	1.83	<0.001
Cre (mg/dL)	0.66	0.81	<0.001
eGFR (mL /min/1.73 m <sup>2</sup> )	79.6	74.4	<0.001

MTX 不使用	不要	使用不可	p 値
人数 (人)	803	557	-
年齢 (歳)	67.3	64.4	<0.001
性別 (女, %)	82.8	81.3	0.481
罹病期間 (年)	16.4	11.4	<0.001
Stage III 以上 (%)	49.8	55.9	0.029
Class 3 以上 (%)	26.4	36.2	<0.001
CDAI	7.3	10.0	<0.001
Steroid 使用 (%)	53.4	40.8	<0.001
Steroid 使用量 (mg)	2.44	1.79	<0.001
NSAIDs 使用率 (%)	45.5	37	0.002
Bio 使用率 (%)	16.2	42.5	<0.001
ABT (%)	1.9	10.4	<0.001
TCZ (%)	6.3	15.3	<0.001
ETN (%)	6.1	13.1	<0.001
ADA (%)	1.2	2.5	0.081
IFX (%)	0	0	-
GLM (%)	0.6	1.6	0.074
CZP (%)	0	0.3	0.089
SASP 使用率 (%)	29.0	17.8	<0.001
BUC 使用率 (%)	21.4	14.3	<0.001
TAC 使用率 (%)	12.3	13.8	0.420
TAC 使用量 (mg)	1.90	2.06	0.173
Cre (mg/dL)	0.71	0.89	<0.001
eGFR (mL /min/1.73 m <sup>2</sup> )	76.2	69.7	<0.001

## MTX 以外の csDMARD 使用現況 in *NinJa*2013

担当責任者 松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長

研究要旨：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。

### A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)治療において、Methotrexate (MTX) を中心とする治療の提唱と浸透、および Biologics の登場により、疾患活動性の低下および QOL の改善が認められている。薬剤の使用状況を見ると、MTX および Biologics、そして免疫抑制剤である Tacrolimus (TAC)の使用率は年々上昇しているが、その一方で、MTX、TAC 以外の conventional synthetic (cs) disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) の使用頻度は経年的に減少してきている。治療ガイドライン上でもそれらの位置づけは明確ではなく、その使用現況について検討する意義は大きいと考える。

### B. 研究方法

*NinJa*2013 に登録された 13945 例のデータを利用し、各 csDMARD の使用状況について詳細に検討した。経年的変化の検討については過去の *NinJa*2002 から *NinJa*2012 までのデータを参照した。

### C. 研究結果

#### 1. DMARD 使用の現況と経年的推移 (図 1-3)

*NinJa*2013 において、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。薬剤腫別治療薬の組み合わせは、MTX 単独使用が 32.0%と最も多かったが、DMARD は単独で 19.1%、MTX との併用で 15.9%、Biologics との組み合わせで 2.7%に使用されていた。

この 10 年間の経年的な変化を見ると、MTX、TAC、Biologics は持続して増加傾向を示しているが、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。

*NinJa*2013 における MTX を除く各 csDMARD の使用割合は、Salazosulfapyridine (SASP) 38.3%、Bucillamine (BUC) 26.2%、TAC22.2%、Mizoribine (MIZ)4.1%、Iguratimod (IGR) 2.6%、Sodium aurothiomalate (GST)2.3%、Leflunomide (LEF)2.0%、その他 (Actarit、Auranofin、D-penicillamine 他)2.3%であり、経年的には SASP、TAC、IGR は増加傾向、BUC、GST、その他は減少傾向を示した。

## 2. 年齢別 csDMARD 使用法 (図 4-6)

MTX および Biologics の使用率が加齢とともに減少するのと異なり、MTX 以外の csDMARD 使用率は加齢とともに増加していた(40 歳台 29.4% →70 歳台 46.1%、80 歳以上 54.1%)。各薬剤別でも同様の傾向を示し、80 歳以上の 32.1%で SASP が使用されていた。

MTX を除く csDMARD は、単独使用(A 群) 47.2%、Biologics 単独併用(B 群) 6.8%、MTX+ Biologics 併用(C 群)6.4%、MTX 単独併用(D 群) 39.6%であり、加齢とともに A 群比率が増加した(40 歳台 10.3%→70 歳台 23.7%、80 歳以上 34.8%)。

## 3. csDMARD と他剤の併用現況 (図 7-10)

MTX 非併用群(A 群;18.3%、B 群;13.2%)は MTX 併用群(C 群;8.7%、D 群;11.2%)に比べ csDMARD 同士の併用割合が多かった。A、C、D 群での各 csDMARD 使用比率は SASP>

BUC>TAC の順であったが、B 群のみ TAC> SASP>BUC の順であった。

B 群での Biologics 併用内訳は Etanercept (ETN)34.3%>Tocilizumab(TCZ)32.7%>Abatacept (ABT)19.2%>Golimumab(GLM)6.9%>Adalimumab(ADA)3.3%>Certolizumab Pegol (CZP)3.0%であり、これは Biologics が単剤で使用される場合の使用内訳に近いものの、MTX 併用下での使用内訳(ETN33.3%>IFX20.5%> TCZ14.8%>ADA12.4%>ABT9.3%>GLM7.8%>CZP1.9%)と大きく異なっていた。

A 群は、疾患活動性(CDAI;8.0)は D 群(7.8)と同等で B 群(9.0)、C(9.3)群よりも低かったが、どの群よりも平均年齢が高く、RF、CCP 抗体の陽性率が低かった。

## D. 考察および E. 結論

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。現在の RA 治療ガイドラインでは、MTX を中心に活動性の高い症例での Biologics 使用が推奨されているが、現実的には副作用や合併症、高齢、コストの問題で MTX や Biologics が使用できないケースも多い。しかし、ガイドラインでは MTX 以外の

csDMARD についてより具体的で明確な使用方法については明示されていないため、個人的な経験的などを基にした選択、使用が多いのではないかと考えられる。今回明らかとなった MTX 以外の csDMARD 使用現況を踏まえ、MTX が使用できないケースや高齢者などを対象とした、よりきめ細かいガイドラインの作成を検討しても良いのではないだろうか。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

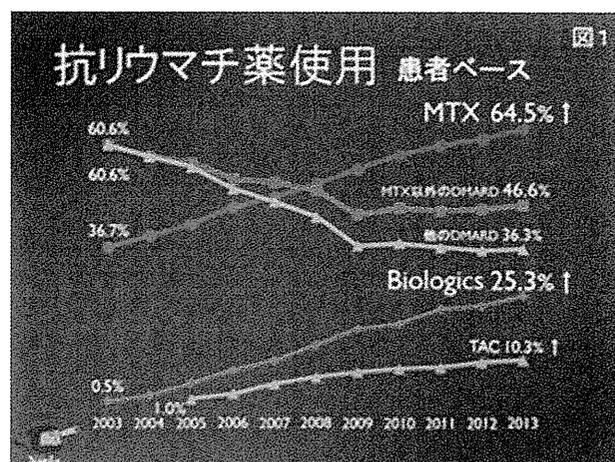
### 【論文発表】

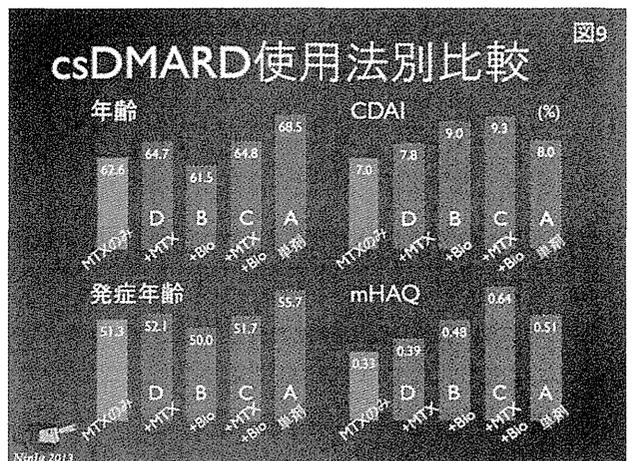
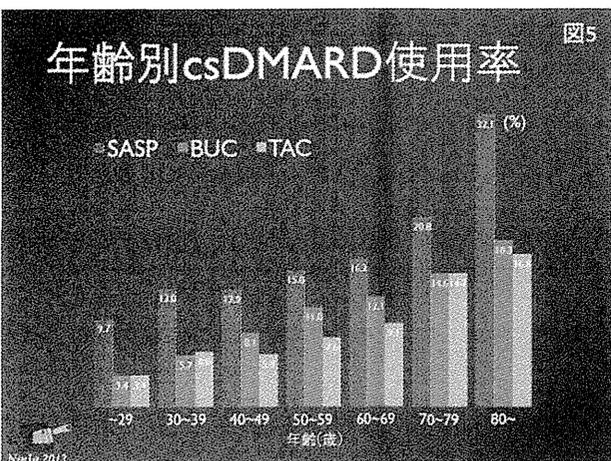
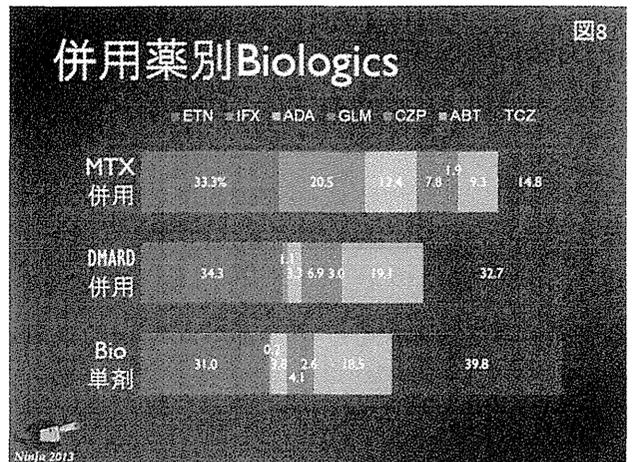
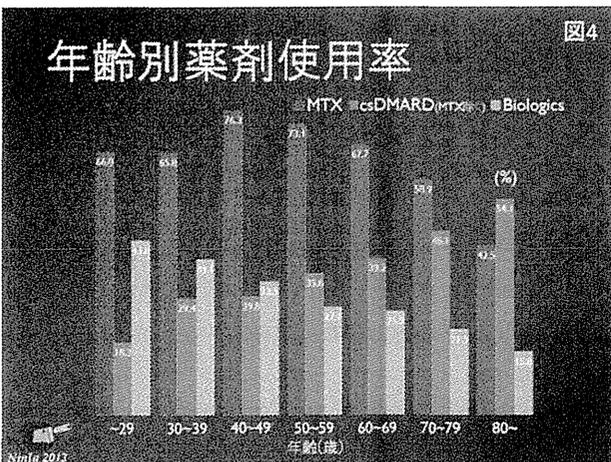
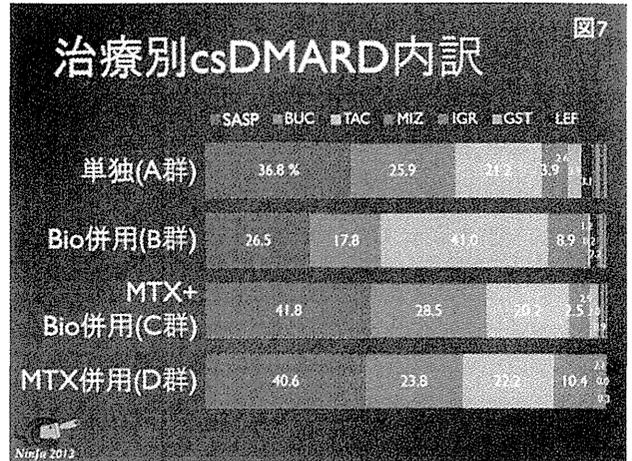
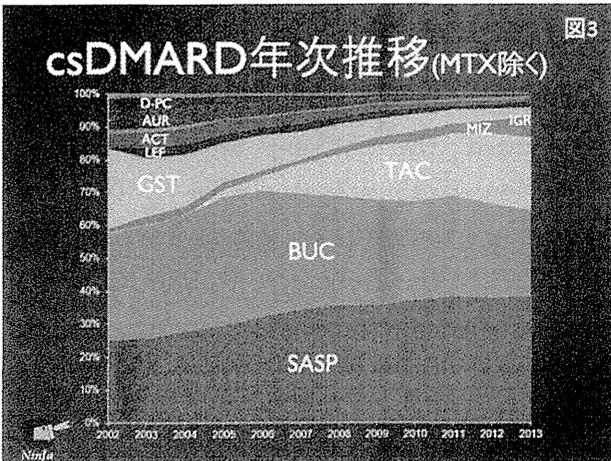
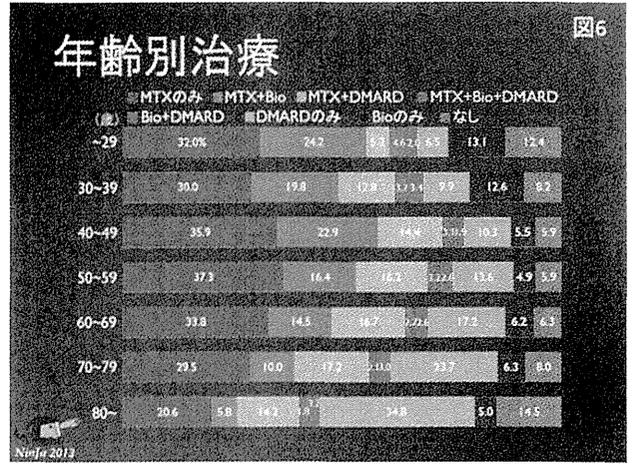
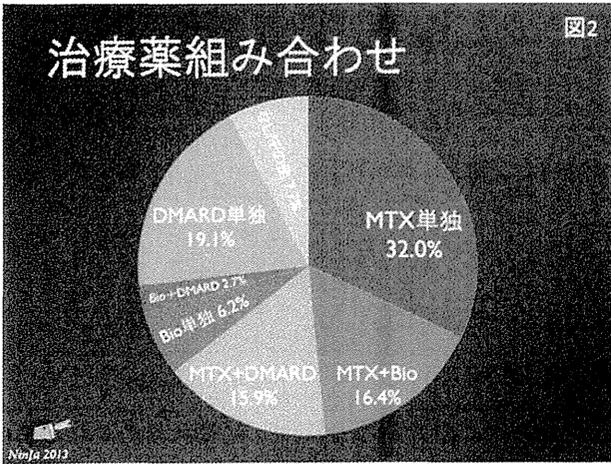
1. Incidence of Malignancy and the Risk of Lymphoma in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Compared to the General Population. Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, Nishino J, Tohma S. J Rheumatol. 2015 Jan 15. [Epub ahead of print]

### 【学会発表】

1. Smoking cessation significantly reduces failure of biologics (bio)-treatment in rheumatoid arthritis (RA); from the “NinJa” registry cohort of Japanese patients. Y. Saeki Y, Matsui T, Kagawa K, Ohshima S, Matsushita M, Tanaka-Kudo E, Tsuji SI, Yoshimura M, Watanabe A, Teshigawara S, Katayama M, Katada Y, Harada Y, Yura A, Hashimoto , J. European League Against Rheumatism 2014, Paris, France.

## H. 知的財産権の出題・登録 なし





## 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

担当責任者 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：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。Ninja2013 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。

### A. 研究目的

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。今回は本邦における DMARDs 併用療法の現状を調べる目的で Ninja2013 を利用して DMARDs 2 剤さらに 3 剤併用療法について調査・検討した。

### B. 研究方法

Ninja2013 に登録された RA 症例 13285 例のうち、32.0%が MTX 単独療法、16.4%が MTX + bDMARD 併用療法、15.9%が MTX + csDMARD 併用療法、19.1%が MTX 以外の csDMARD 単独あるいは併用療法を受けていた。そのうち、MTX + csDMARD、MTX 以外の csDMARD、いわゆる DMARD 併用療法の解析では、2 剤併用療法が 2309 例（全体の 17.4%）、3 剤併用療法は 265 例（全体の 2.0%）であった。調査項目は薬剤の組み合わせ、症例数、年齢・罹病期間 DAS28-ESR4SDAI・Boolean 寛解率（2013 年度のみ）CRPm・HAQ 入院比率（重篤有害事象発生件数）である。

### C. 研究結果

2 剤併用療法の詳細は MTX+SSZ が 799 例、MTX+BUC が 508 例、MTX+TAC が 399 例、SSZ+BUC が 142 例、SSZ+TAC が 100 例、3 剤

併用療法は MTX+SSZ+BUC が 121 例、MTX+SSZ+TAC が 41 例、MTX+BUC+TAC が 22 例、BUC+SSZ+TAC が 15 例であった。そのうち、Boolean 寛解率が 20%を超える組み合わせを抽出すると MTX+SSZ、MTX+BUC、MTX+SSZ+BUC、MTX+BUC+TAC が有効性に優れていた。また安全性の観点からは各種組み合わせの年間入院比率は概ね 5%前後であり Ninja 全体の比率と大差はなかった。

### D. 考察および E. 結論

Ninja2013 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。

### 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

組み合わせ	例数	平均年齢	罹病期間	DAS28	SDAI	CRP	Boolean寛解率	m-HAQ	入院比率
MTX +SSZ	799	64.2 歳	11.3 年	3.16	8.49	0.75	21.10%	0.36	6.00%
MTX+BUC	508	64.5 歳	13.0 年	3.05	7.88	0.59	21.10%	0.37	5.10%
MTX+TAC	399	66.1 歳	14.3 年	3.14	8.28	0.59	19.20%	0.42	6.80%
BUC+SSZ	142	69.0 歳	11.3 年	3.26	9.16	1.08	21.10%	0.58	8.50%
SSZ+TAC	100	71.5 歳	13.5 年	3.93	11.7	1.09	6.00%	0.59	9.00%
MTX+IGM	54	62.4 歳	10.4 年	3.55	10.1	0.77	15.10%	0.34	1.90%
BUC+TAC	50	70.7 歳	11.9 年	3.36	9.68	0.99	10.20%	0.58	8.00%
MTX+MZB	43	66.2 歳	12.0 年	3.38	10.4	0.54	25.50%	0.49	16.30%

表 1 : csDMARDs2 剤併用療法が 2309 例 使用頻度順の併用薬剤

組み合わせ	例数	平均年齢	罹病期間	DAS28	SDAI	Boolean寛解率	CRP	m-HAQ	入院比率
MTX+SSZ+BUC	121	63.5 歳	11.7 年	2.9	7.25	24.10%	0.69	0.34	6.60%
MTX+SSZ+TAC	46	66.8 歳	13.3 年	3.7	10.7	16.30%	1.04	0.38	8.70%
MTX+BUC+TAC	22	66.5 歳	11.2 年	3.6	8.91	27.20%	0.64	0.29	4.50%
BUC+SSZ+TAC	15	68.7 歳	12.1 年	3.7	14.3	13.30%	1.59	0.92	20%

表 2 : csDMARDs3 剤併用療法が 265 例 使用頻度順の併用薬剤

## NinJa2013 におけるタクロリムス使用状況の検討

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長  
担当協力者 小川英佑、永井立夫 北里大学医学部 膠原病・感染内科学

研究要旨：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、NinJa2013 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。

### A. 研究目的

関節リウマチにおいてはメトトレキサート(MTX)を中心とした抗リウマチ薬による治療が基本であるが、実臨床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存在し、そのような場合にタクロリムス(TAC)を投与されることも少なくない。NinJa2013 のデータを利用し、タクロリムス(TAC)を中心とした 2 剤併用療法患者の傾向を検討する。

### B. 研究方法

NinJa 2013 に登録された全患者 13285 例中、TAC は 1373 例(10.3%)に使用されていた。1373 例中、TAC 単独使用者は 441 例、MTX 併用者は 556 例、生物学的製剤(Bio)併用者は 253 例であり、また TAC と他の DMARDs1 剤もしくは Bio1 剤の 2 剤併用療法を受けている者は 715 名であった。患者背景、現在の疾患活動性、治療内容(MTX, Biologics)などについて、各群間で比較した。

### C. 研究結果

#### 1. TAC と生物学的製剤との 2 剤併用群の比較

Bio との 2 剤併用療法患者は 138 名おり、大半は ETN(48 名)、TCZ(45 名)、ABT(36 名)であった。この 3 群を Kruskal-Wallis 検定で比較したところ、TAC 投与量に差はなかったが、罹病期間は TCZ 群において短く、年齢は TCZ において若く、そして CDAI は ETN 併用群において低い傾向を認めた( $p=0.0454$ )。しかしながら、Bio との 2 剤併用療法患者群と TAC 単独群を比較したところ CDAI に有意差は認めなかった。

#### 2. TAC と DMARDs との 2 剤併用群の比較

TAC と他の DMARDs1 剤の 2 剤併用療法患者は 577 名おり、その大半は MTX(399 名)、SASP(100 名)、BUC(50 名)であった。この 3 群と TAC 単独群を加えた 4 群における比較では、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 SASP 群において高い傾向にあった( $p=0.0018$ )。また DAS28-CRP について TAC 単独群、MTX 群、

BUC 群の 3 群間には有意差を認めなかった。

#### D. 考察および E. 結論

関節リウマチ患者における TAC との 2 剤併用療法の解析を行った。Bio 併用群の比較では ETN 併用群において CDAI が低い傾向があった。年齢は TCZ 投与群でより若く、罹病期間も TCZ 群でより短い傾向にあったが、ETN 投与群と ABT 投与群では有意差を認めなかった。このことから、年齢や罹病期間は投与薬剤と CDAI との関連に影響する因子としては弱いものであると考えられた。生物学的製剤の種類によって疾患活動性に有意差はつかないとの報告が既になされている (Jasvinder A Singh, Robin Christensen, George A Wells et al. *Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews*. Online Publication Date: October 2009)。ETN を含めたそれぞれの生物学的製剤が何剤目の生物学的製剤として使用されたかについて本研究では明らかにできないなど限界はあるが、追加薬剤以外の交絡因子について今後検討する必要がある。

DMARDs 併用群では SASP 併用群において DAS28-CRP が高く、BUC 群は MTX 群や TAC 単独群と比較しても DAS28-CRP に差を認めなかった。前述の Cochrane review では MTX 単独療法と他の non biologic DMARDs 併用療法では最終的な有用性に差はないと報告されている。患者背景などの交絡因子についての評価がまだ不十分であるので、今後、層別解析や多変量解析などを行い、RA に対する TAC の治療効果について検討を進めていく必要がある。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

1. Brain MRI in patients with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. Arinuma Y, Kikuchi H, Wada T, Nagai T, Tanaka S, Oba H,

Hirohata S. *Lupus Sci Med*. 2014 Nov 3;1(1):e000050.

2. Effects of anti-IL-6 receptor antibody on human monocytes. Tono T, Nagai T, Hoshiyama T, Sakuma Y, Wada T, Tanaka S, Hirohata S. *Mod Rheumatol*. 2014 Aug 13;1-5.

3. An adult case of acute pericarditis and glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. Tono T, Takayama Y, Ogawa E, Hoshiyama T, Tono N, Aihara S, Wada T, Nagai T, Hirohata S. *Kansensho-gaku Zasshi*. 2013 Nov;87(6):752-5.

##### 【学会発表】

1. NPSLE 抗リボソーム P 抗体は diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes 呈した全身性エリテマトーデス患者において予後不良因子となる。有沼 良幸, 菊地 弘敏, 小川 英佑, 和田 達彦, 永井 立夫, 田中 住明, 廣畑 俊成. 第 58 回日本リウマチ学会, 2014, 東京.

2. アバタセプトのヒト単球に対する効果の検討。東野 俊洋, 星山 隆行, 有沼 良幸, 永井 立夫, 廣畑 俊成. 第 58 回日本リウマチ学会, 2014, 東京.

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1. TAC と生物学的製剤との 2 剤併用療法患者群の比較

	TAC-mono	TAC+CEL	TAC+GOL	TAC+ADA	TAC+TCZ	TAC+ABT	TAC+ETN
患者数(MTX 併用者数)	<b>441(840)</b>	3(5)	6(8)	6(16)	<b>45(56)</b>	<b>36(52)</b>	<b>48(75)</b>
平均年齢(歳)	<b>69.3</b>	61.7	62.2	68.5	<b>60.6</b>	<b>69.5</b>	<b>64.1</b>
罹病期間(年)	<b>14.4</b>	11	20.7	10.2	<b>10.8</b>	<b>13.6</b>	<b>15.0</b>
PSL 内服者数(人)	<b>310</b>	3	6	3	<b>24</b>	<b>26</b>	<b>22</b>
PSL 投与量(mg)	<b>4.73±3.45</b>	5.17±2.26	3.08±1.63	5.00±2.00	<b>4.54±4.32</b>	<b>3.87±3.10</b>	<b>4.86±4.31</b>
TAC 投与量(mg)	<b>1.86±0.79</b>	1.67±1.16	1.75±0.27	2.00±0.55	<b>2.01±0.89</b>	<b>1.72±0.73</b>	<b>1.64±0.82</b>
CDAI	<b>8.97</b>	20.85	9.08	8.7	<b>11.5</b>	<b>10.9</b>	<b>7.70</b>
SDAI	<b>9.72</b>	21.32	9.86	9.63	<b>11.7</b>	<b>11.5</b>	<b>8.08</b>

表 2. TAC と DMARDs との 2 剤併用療法患者群の比較

	TAC-mono	TAC+MTX	TAC+BUC	TAC+SASP	TAC+MIZ	TAC+IGUR	TAC+LEF
患者数(人)	<b>441</b>	<b>399</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	8	9	7
年齢(歳)	<b>69.3</b>	<b>66.1</b>	<b>69.0</b>	<b>71.5</b>	75.1	67.7	57.6
罹病期間(年)	<b>14.4</b>	<b>14.3</b>	<b>13.1</b>	<b>13.5</b>	9.13	19.1	12.3
PSL 内服者数(人)	<b>310</b>	<b>203</b>	<b>33</b>	<b>69</b>	4	7	5
PSL 投与量(mg)	<b>4.73±3.45</b>	<b>3.81±2.54</b>	<b>4.27±2.10</b>	<b>4.66±2.76</b>	7.15±7.03	4.14±1.58	3.90±2.61

TAC 投与量(mg)	<b>1.86±0.79</b>	<b>1.53±0.73</b>	<b>1.78±0.74</b>	<b>1.76±0.74</b>	1.81±0.70	2.50±0.87	1.50±0.65
DAS28-ESR/CRP	<b>3.49/2.71</b>	<b>3.24/2.59</b>	<b>3.36/2.76</b>	<b>3.93/3.15</b>	4.82/3.66	4.44/4.14	3.42/2.91
CDAI	<b>8.97</b>	<b>8.21</b>	<b>8.69</b>	<b>10.7</b>	13.8	16.8	11.0
SDAI	<b>9.72</b>	<b>8.79</b>	<b>9.68</b>	<b>11.7</b>	15.5	19.1	11.6

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～

担当責任者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科・リウマチ科 医長  
担当協力者 片山雅夫 国立病院機構名古屋医療センター 膠原病内科 医長

研究要旨：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。

### A. 研究目的

NinJa(iR-net による RA データベース)2013 を利用して関節リウマチ(RA)患者の不安・抑うつ状態の頻度、それらに関与する因子について検討を行った。

### B. 研究方法

the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いて 2013 年度 NinJa 登録 RA 患者における不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) について検討を行った。2012 年度 NinJa 登録患者は 40 施設 11,940 人であった。解析対象は HADS アンケートに参加した 21 施設のうち解析可能な 7,448 人 (抑うつ)、7,479 人 (不安) であった。抑うつに関して 11 点以上の抑うつ (probable)群(D 群)と 10 点以下の患者 (非 D 群) で各種臨床データについて比較検討した。また、不安に関して 11 点以上の不安状態 (probable)群 (A 群)と 10 点以下の患者 (非 A 群) で各種臨床データについて比較検討した。

### C. 研究結果 D. 考察

D 群は 686/7448(9.2%)と昨年と同程度であったが、A 群は 523/7479(7.0%)で昨年度 8.6%に比し低下していた。D・A 群は非 D・非 A 群に比して、それぞれ高年齢で罹患年数が長く、身体機能障害や疾患活動性が高かった。単変量解析で D 群・A 群ともに mHAQ (それぞれ、OR 2.479, 95%CI 2.247-2.735)、OR 2.922, 95%CI 2.626-3.252)、class3 以上 (それぞれ、OR 2.559, 95%CI 2.150-3.046、OR 2.528, 95%CI 2.081-3.071) で身体機能障害の強い患者に抑うつ、不安が強いこ

とが示された。多変量解析(多重ロジスティック回帰分析)では、D 群には身体機能障害の指標である mHAQ ( $p<0.001$ , OR 1.870, 95%CI 1.492-2.344) が最も強く独立した因子として抽出された。その他、圧痛関節痛数 ( $p<0.001$ , OR 1.034, 95%CI 1.019-1.051)、患者総合評価 ( $p<0.01$ , OR 1.067, 95%CI 1.020-1.115)が関連した。また、仕事・家事労働のあること ( $p<0.05$ , OR 0.755, 95%CI 0.607-0.939)や年齢 ( $p<0.001$ , OR 0.984, 95%CI 0.977-0.992)が、D 群のリスク低下因子として抽出された。同解析で A 群には mHAQ ( $p<0.001$ , OR 2.297, 95%CI 1.796-2.939)、女性であること ( $p<0.005$ , OR 1.795, 95%CI 1.281-2.516)が最も強いリスク因子として抽出された。さらに、患者総合評価 ( $p<0.001$ , OR 1.176, 95%CI 1.120-1.236)、圧痛関節痛数 ( $p<0.001$ , OR 1.031, 95%CI 1.014-1.048)が強く関連した。

### E. 結論

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。

### 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

多変量解析 (非 D 群に対する D 群)

	OR	95%CI	p 値
圧痛関節数	1.03	1.02 - 1.05	0.000
患者総合	1.07	1.02 - 1.12	0.010
mHAQ	1.87	1.49 - 2.34	0.000
CRP	1.06	1.00 - 1.13	0.050
Stage3,4	0.79	0.64 - 0.97	0.250
就業(家事)	0.76	0.61 - 0.94	0.010
年齢	0.98	0.98 - 0.99	0.000
人工関節数	0.83	0.74 - 0.93	0.000

多変量解析 (非 A 群に対する A 群)

	OR	95%CI	p 値
女性	1.80	1.28 - 2.52	0.000
圧痛関節数	1.03	1.01 - 1.05	0.000
患者疼痛	1.18	1.12 - 1.24	0.000
mHAQ	2.30	1.80 - 2.94	0.000
ESR	0.99	0.99 - 1.00	0.000
Class3,4	0.75	0.57 - 0.99	0.040
人工関節数	0.88	0.78 - 0.99	0.040

## 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-

担当責任者	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
担当協力者	渡邊秀之 / 宮村知也	独立行政法人国立病院機構九州医療センター	膠原病内科
	片山雅夫	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター	膠原病内科

研究要旨：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・抑うつ因子が影響していると考えられた。

### A. 研究目的

2010 年 ACR / EULAR 寛解基準において患者全般活動性評価（PGA）は重視されている。一方、臨床的活動性（圧痛関節数（TJC）、腫脹関節数（SJC）、CRP など）が良好な経過を示すが、PGA が活動性と一致しない症例は少なくない。本分担研究では、*NinJa*2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における PGA に影響を及ぼす因子を解析した。

### B. 研究方法

*NinJa*2012 に登録された 11,940 例中、不安・抑うつの指標である Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) が解析可能な、3,946 例（男性 750 例、女性 3,196 例）に対して患者背景、現在の疾患活動性、身体機能、QOL の指標である EuroQoL (EQ-5D)、HADS、治療内容などについて検討した。さらにサブグループ解析として、TJC (28)・SJC (28) $\leq$ 1、CRP $\leq$ 1.0mg/dl の患者群を抽出し検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 患者背景（中央値）および寛解達成率（Boolean 寛解）

年齢は 65 歳、罹患年数は 9 年、DAS28 は 3.15、HAQ-DI は 0.38、EQ-5D は 0.724、不安の指標 HADS-A は 4、抑うつの指標 HADS-D は 5 であ

った。Boolean 寛解を満たしたのは、全体の 23% であった。Boolean 寛解基準を 1 項目のみ満たさない群では、基準を外れる項目として PGA が 73% と最も高率であった。

#### 2. PGA と関連する因子

PGA と相関を認めた因子としては、Spearman の順位相関係数( $\rho$ )を用いたところ、年齢、罹患年数、TJC、SJC、PhGA、CRP、ESR、DAS28、SDAI、HAQ-DI、EQ-5D、HADS-A、HADS-D、PSL 投与量、MTX 投与量が抽出された。

#### 3. PGA $\leq$ 1 の群と PGA $>$ 1 の群に分けての検討比較

抽出された因子を用いて疾患活動性で調整した多変量ロジスティック回帰分析では罹病期間、TJC、SJC、CRP、HAQ-DI および EQ-5D が疾患活動性とは独立して PGA 高値と関連していた。また、TJC・SJC・CRP $\leq$ 1 の患者群（1,854 人）では、TJC、CRP、HAQ-DI、EQ-5D に加え、HADS-A および HADS-D の関連が認められた。

### D. 考察 E. 結語

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・抑うつ因子が影響していると考えられた。

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

PGA ≤ 1 に対する PGA > 1 のオッズ比

Variables	全患者群		TJC・SJC・CRP ≤ 1 の患者群	
	Multivariate-adjusted ‡	p 値	Multivariate-adjusted ‡	p 値
	Odd ratios (95% CI)		Odd ratios (95% CI)	
罹病期間	1.493 (1.272-1.752)	<0.0001	1.239 (0.990-1.551)	0.0617
TJC †	2.364 (2.021-2.766)	<0.0001	2.150 (1.675-2.760)	<0.0001
SJC	1.194 (1.019-1.400)	0.0285	1.100 (0.846-1.430)	0.4770
CRP †	1.785 (1.528-2.086)	<0.0001	1.356 (1.089-1.689)	0.0065
HAQ-DI †	2.019 (1.668-2.445)	<0.0001	2.068 (1.582-2.703)	<0.0001
EQ5D †	0.381 (0.316-0.460)	<0.0001	0.334 (0.256-0.435)	<0.0001
HADS-A †	1.175 (0.991-1.393)	0.0635	1.298 (1.029-1.638)	0.0278
HADS-D †	1.183 (0.997-1.402)	0.0537	1.339 (1.059-1.693)	0.0148

\*Patients global assessment > 1. † Above median for each variable. ‡ Adjusted for age, sex, HAQ-DI, tender joint counts (0-28), swollen joint counts (0-28), CRP, HADS-A, HADS-D and EQ-5D.

## 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－

担当責任者 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  
担当協力者 平田明恵 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 医師  
担当協力者 宮村知也 独立行政法人国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 科長

**研究要旨：**【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する。【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なり、QOL 評価が低かった。PGA 二群 (≤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。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の経過中にはしばしば心理・精神的障害を伴う。RA 患者におけるうつ病性障害の発症率は健常人の 2-3 倍と報告され、このような患者では身体機能予後が不良であることが報告されている。RA 患者において疾患活動性は身体機能障害と関連するが、心理・精神的障害を併発している場合にも同様に関連性が存在するかは知られていない。慢性疾患患者の心理・精神状態の評価指標として不安・抑うつの指標である Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、QOL の指標である EuroQoL (EQ-5D) が頻用されているが、RA の日常診療においてこれらの評価が行われることは少ない。一方、患者全般評価

(PGA) は RA 患者の心理・精神状態との関連性が示唆されている。今回、PGA 値が RA 患者身体機能 (mHAQ) と疾患活動性との関連性を修飾するかを検討した。

### B. 研究方法

本研究班参加施設から *Ninja*(2012-2013 年度)に登録された RA 患者 7726 名を対象とした。PGA や疾患活動性の指標 (腫脹関節数 TJC、疼痛関節数 SJC、血沈 ESR) について、mHAQ 高値(>中央値)との関連性を多変量調整ロジスティック回帰分析にて検討した。調整因子は年齢、性別、罹病期間、stage、RF、MTX・生物学的製剤投与の有無、とした。さらに PGA 中央値で二群に層別

化し、それぞれの群で活動性因子と mHAQ 高値との関連オッズ比を評価した。

### C. 研究結果

表 1 に mHAQ との関連における、PGA と活動性因子の調整オッズ比を示した。PGA、TJC、ESR は mHAQ と有意な正の関連性を示し、SJC 高値と mHAQ 高値は有意ではないが関連性が見られた。表 2 に PGA 二群 (≤中央値、>中央値、中央値=2) 別の患者背景をした。PGA 高値群 (>2) 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。表 3 に PGA 二群 (≤2、>2) 別に、mHAQ 高値 (>中央値) との関連における活動性因子の調整オッズ比を示した。PGA 低値群 (≤2) では、TJC、SJC、ESR は mHAQ との有意な関連を示した (関連オッズ比は順に 2.48、1.21、1.38)。一方、PGA 高値群 (>2) では、TJC、ESR は mHAQ との有意な関連性を示したが (関連オッズ比は順に 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。またこの 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。

表 1. mHAQ>中央値(n=3475/7726)との関連における PGA、活動性因子の多変量調整オッズ比

	調整オッズ比	95% 信頼区間	P
PGA>中央値	5.09	(4.55-5.70)	<0.001
TJ(28関節)>中央値	1.98	(1.76-2.22)	<0.001
SJ(28関節)>中央値	1.11	(0.99-1.24)	0.08
ESR>中央値	1.51	(1.35-1.69)	<0.001

表 2. PGA 中央値(中央値=2)で二群化した患者背景 (中央値 (IQR)、%)

	PGA≤2 (n=4087)	PGA>2 (n=3639)	P
年齢	64 (54-71)	66 (58-73)	<0.001
女性 (%)	78	82	<0.001
発病期間 (年)	7 (3-13)	11 (4-20)	<0.001
Stage (%)			
I	30	20	
II	33	25	<0.001
III	16	18	
IV	21	37	
TJC (28関節)	0 (0-1)	2 (0-4)	<0.001
SJC (28関節)	0 (0-1)	1 (0-3)	<0.001
ESR (mm)	18 (10-33)	28 (14-50)	<0.001
SDAI	2.7 (1.2-5.2)	11.0 (7.3-17.0)	
mHAQ	0 (0-0.1)	0.5 (0.1-1.1)	<0.001
PGA (cm)	0.7 (0.2-1.3)	4.5 (3.0-5.9)	<0.001
HADS-A	3.0 (1.0-6.0)	5.0 (3.0-8.0)	<0.001
HADS-D	4.0 (2.0-7.0)	6.0 (4.0-9.0)	<0.001
EQ5D	0.8 (0.7-1.0)	0.6 (0.5-0.7)	<0.001

表 3. PGA 二群 (≤2、>2、中央値=2) 別、mHAQ>中央値と活動性因子の関連オッズ比

<PGA≤2>			
	mHAQ>中央値 (n=981/4087)との 関連オッズ比	95% 信頼区間	P
TJ(28関節)>中央値	2.48	(2.11-2.92)	<0.001
SJ(28関節)>中央値	1.21	(1.03-1.43)	0.02
ESR>中央値	1.38	(1.17-1.63)	<0.001
<PGA>2>			
	mHAQ>中央値 (n=2494/3639)との 関連オッズ比	95% 信頼区間	P
TJ(28関節)>中央値	1.59	(1.35-1.88)	<0.001
SJ(28関節)>中央値	1.02	(0.87-1.20)	0.80
ESR>中央値	1.65	(1.41-1.94)	<0.001

### D. 考察

RA 患者の機能障害の予測因子として疾患活動性に加え、心理・精神的障害もまた予後悪化因子であることが前向き研究等で報告されている。今回我々は、心理・精神的障害の存在下において、機能障害が既知の予測因子と関連するかを評価した。慢性疾患患者の心理・精神状態の評価指標である HADS、EQ-5D は、RA の日常診療において必ずしも評価が行われてはいない。今回の対象者においても、HADS、EQ-5D が評価可能であったのは対象者全体の半数程度であった。一方本研究において、PGA は HADS、EQ-5D との間に強い関連性を示したことから、PGA が患者の心理・精神状態を反映するものと考えられた。そこで、PGA の値で層別化し mHAQ の関連因子の検討を行った結果、PGA 値によって疾患活動性と身体機能障害との関連性に差異が見られた。PGA 高値群では SJC が有意に高いにも関わらず、この活動性因子の mHAQ に対する影響は PGA 低値群より弱いことが示された。今回の対象者では PGA が高い患者は不安・抑うつ傾向がより強く、このような場合には疾患活動性は必ずしも機能障害の程度と相関しない可能性がある。HADS、EQ-5D が評価可能であった 4770 名によるサブ解析 (表 4) にて PGA の二群別に PGA 値と HADS、EQ-5D との関連を評価した。EQ-5D はどちらの群で

もPGAと強く逆相関していたが、PGA高値の場合のみ、PGA値増大因子としてHADSが強く影響することが示された。PGA高値であることは患者の不安や抑うつ状態を直に反映している可能性があり、この心理・精神状態がmHAQとTJC、SJC等との関連性を修飾したことが想定される。しかし、PGA値の二群別にmHAQとHADS、EQ-5Dとの関連オッズ比を検討したサブ解析(表5)では、HADS、EQ-5DはすべてmHAQと強く関連するが二群の間で関連の程度に大きな差は見られなかった。これは、今回の対象者の約半数でしかHADS、EQ-5Dを評価できておらず、mHAQとこれらの不安・うつの評価指標との関連性を十分に検討出来ていないことが一因と考えられる。

今回の研究は断面的解析に基づくものであり、PGAの値別のmHAQと活動性因子や心理・精神障害の評価因子との関連性について因果関係を言及することはできない。患者心理状態が良好でない場合、疾患活動性がどの程度正確に機能的予後を予測できるのかについて継続的評価が必要である。

表4. PGA二群 (<2、>2) 別、各群のPGA>中央値とHADS、EQ-5Dの関連オッズ比

<PGA<2, PGA中央値=0.7>			
	PGA>中央値との 関連オッズ比	95%信頼区間	P
HADS-A>中央値	1.07	(0.89-1.30)	0.45
HADS-D>中央値	1.13	(0.94-1.35)	0.19
EQ-5D>中央値	0.46	(0.37-0.55)	<0.001
<PGA>2, PGA中央値=4.5>			
	PGA>中央値との 関連オッズ比	95%信頼区間	P
HADS-A>中央値	1.18	(0.98-1.44)	0.09
HADS-D>中央値	1.32	(1.08-1.62)	0.006
EQ-5D>中央値	0.41	(0.33-0.51)	<0.001

表5. PGA二群 (<2、>2) 別、mHAQ>中央値とHADS、EQ-5Dの関連オッズ比

<PGA<2>			
	mHAQ>中央値 (n=625/2518)との 関連オッズ比	95%信頼区間	P
HADS-A>中央値	1.42	(1.10-1.82)	0.007
HADS-D>中央値	1.52	(1.18-1.95)	0.001
EQ-5D>中央値	0.09	(0.07-0.12)	<0.001
<PGA>2>			
	mHAQ>中央値 (n=1489/2252)との 関連オッズ比	95%信頼区間	P
HADS-A>中央値	1.51	(1.18-1.93)	0.001
HADS-D>中央値	1.74	(1.36-2.23)	<0.001
EQ-5D>中央値	0.06	(0.05-0.08)	<0.001

## E. 結論

PGAはRA患者の不安や抑うつ状態等の心理・精神状態を反映するものと考えられた。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可能性が示された。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。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 【学会発表】

- 1) *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 第58回日本リウマチ学会 2014年4月24日(東京)
- 2) 全身性エリテマトーデスの経過中に赤芽球癆を発症した一例 平田 明恵、宮村 知也 第54回日本リウマチ学会 2010年4月22日(神戸)
- 3) 肝動脈瘤を合併した全身性エリテマトーデスの一例 平田 明恵、宮村 知也 第38回九州リウマチ学会 2009年9月6日(福岡)

## H. 知的財産権の出題・登録 なし

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。

担当責任者 杉井章二 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長  
担当協力者 島田浩太 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長

研究要旨：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。

#### A. 研究目的

関節リウマチ(RA) 患者には指趾から膝まで様々なサイズの関節炎がみられる。RA 病勢評価の一指標として腫脹関節数が用いられ、また総合的視標の要素とされているが、サイズ別に考察されることは少ない。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。

#### B. 研究方法

本邦最大の RA 患者データベース *Ninja* の 2012 年度登録症例を使用。全身 66 関節のうち指趾関節(DIP、PIP/IP、MCP/MTP の各関節)を小型関節、両膝を大型関節、その他の関節を中型関節とサイズで分類した。各サイズ関節のみ腫脹している症例を抽出し、腫脹関節数毎に群分けした。50 例以上の群を解析対象とし、腫脹関節を欠く症例と比較した(解析対象 8446 症例)。抗 IL-6 療法・JAK 阻害療法施行中症例は除外した。

#### C. 研究結果

各サイズ関節とも、腫脹関節の増加とともに CRP・ESR は高くなる傾向を示し、特に中型関節・膝関節の腫脹は腫脹のない群、同数の小型関

節腫脹群よりも有意に高値であった (Mann-Whitney の U 検定)。線形回帰分析により腫脹関節 1 つあたりの CRP (mg/dL) 値 (ESR (mm/1h)) 増分 [95%信頼区間]は、膝関節で 0.46[0.37-0.55](8.9[6.5-11])、中型関節で 0.24[0.20-0.27](5.0[4.1-5.9])、小型関節で 0.056[0.035-0.077](0.89[0.40-1.39]) と算出された。

#### D. 考察および E. 結論

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。

#### 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

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 -

担当責任者 吉永泰彦 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  
担当協力者 西山 進 倉敷成人病センター リウマチ科 主任部長

研究要旨：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  $\equiv$  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 - 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相関を認めなかった。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。

#### A. 研究目的

RA 治療の目標は関節炎を抑制して関節破壊を防止し、身体機能を維持することにある。身体機能 (HAQ) は活動性に関する可逆性成分 (ActHAQ) と、破壊による不可逆成分 (DamHAQ) にわけることができる。大関節と小関節罹患がどれくらいの割合で ActHAQ と DamHAQ に影響を与えるかは知られていない。今回罹患関節の大小および分布の違いが ActHAQ と DamHAQ に与える影響を検討した。

#### B. 研究方法

NinJa 2012 から整形外科手術症例を除いた 5,571 例を対象とした。DamHAQ  $\equiv$  0 と考えられる Stage 1, 罹病期間 <1 年の 166 例の HAQ ( $\equiv$  ActHAQ) と疾患活動性指標の SDAI (Simplified Disease Activity Index) との相関係数は 0.031 であった。対象症例について ActHAQ = 0.031  $\times$  SDAI、DamHAQ = HAQ - ActHAQ を計算した。関節指数は既報のとおり求めた (Nishiyama S, et al. *Rheumatol Int* 2012;32:2569-71)。簡単に述べると、関節を上肢

大、上肢小、下肢大、下肢小の 4 領域に分けて、それぞれ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た。関節指数と ActHAQ および DamHAQ の相関を多変量解析で求めた。さらに、2006 年から 2012 年まで連続登録された 1,254 例を抽出して SDAI と HAQ の変動を調べた。

#### C. 研究結果

##### 1. 罹患関節の大きさと身体機能の関係

小関節領域のみに関節炎を認める小関節群 (n = 807) と大関節領域のみに関節炎を認める大関節群 (n = 1,444) を比較すると、大関節群は小関節群に比べて有意に HAQ が高値であった (中央値 [四分位] でそれぞれ 0.38 [0, 1] と 0.13 [0, 0.5])。

##### 2. ActHAQ と DamHAQ の説明変数 (表 1)

ActHAQ を従属変数とし、4 つの関節領域の関節指数を独立変数として多変量解析を行うと、表 1 に示す通り、上肢小関節が ActHAQ の増加に最も大きな影響を与えていた。次に DamHAQ を従属変数として多変量解析を行うと、上肢大関節および下肢大関節は DamHAQ を増加させる因子で

あったが、上肢小関節は DamHAQ を減少させる因子であった。下肢小関節は ActHAQ、DamHAQ ともに有意な相関を認めなかった。

### 3. 縦断調査 (図 1)

2006 年から 2012 年まで連続登録された 1,254 例を抽出し、2006 年時の罹病期間が 2 年以下 ( $n = 158$ )、2 年超 5 年以下 ( $n = 210$ )、5 年超 10 年以下 ( $n = 284$ )、10 年超 ( $n = 602$ ) の 4 群に分けた。図 1 に 4 群の SDAI と HAQ の経年変化を示す。SDAI (図 1 A) はどの群も低下傾向を示したが、HAQ (図 1 B) は横ばいであった。罹病期間が 10 年以下では、HAQ は 0.4 前後とほぼ等しく、10 年超えで 0.6 前後であった。罹病期間が 2 年以下の群を詳しくみると、最初の 1 年で HAQ が低下しているが、その後は他の群と同様横ばいになった。

### D. 考察および E. 結論

RA 治療の目標は、関節炎を抑えて関節破壊を防止し、身体機能を維持することにある。身体機能評価に HAQ が用いられる。大関節のみに関節炎を認める患者は、小関節のみに関節炎を認める患者よりも HAQ が高値であったが、これは過去の報告 (Drossaers-Bakker KW, et al. *Rheumatology* 2000;39:998-1003) と一致した。

Smolen らによれば、 $HAQ = ActHAQ + DamHAQ$  と表現される (Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1058-64)。DamHAQ がほぼ 0 とみなすことができる超早期の RA (Stage 1, 罹病期間 <1 年) 166 例で HAQ と SDAI の相関係数は 0.031 であり、Smolen らが求めた係数の  $0.022 \pm 0.004$  (range 0.017-0.029) に近い値であった。

関節を大小および上肢下肢の観点から 4 つの領域に分けて、それぞれの領域が ActHAQ と DamHAQ とどの程度関係があるかを調べたところ、上肢大関節および下肢大関節は ActHAQ および DamHAQ 両者の増加に寄与する因子であった。一方、上肢小関節は ActHAQ の増加に最も寄与していたが、DamHAQ とは逆相関し、ActHAQ と DamHAQ に対する影響は相殺された。これが、大関節罹患が小関節罹患よりも HAQ に与える影響が大きい理由と考える。

縦断調査では、罹病期間にかかわらず SDAI は経年的に低下した。ActHAQ は SDAI に相関するため、経年的に ActHAQ が低下することを意味す

る。一方 HAQ は 2006 年から 2012 年まで、ほぼ横ばいであった。 $HAQ = ActHAQ + DamHAQ$  なので、ActHAQ が低下した分、DamHAQ が上昇したことを意味する。つまり経年的に DamHAQ が蓄積されると考えられる。罹病期間が 2 年以下の群は最初の 1 年は HAQ が低下したが、これは DamHAQ の蓄積がほとんどないため、ActHAQ の低下が HAQ 低下の主たる要因であったと考えられる。罹病期間が 10 年を超えた群は、他の 3 群よりも HAQ が高値であったが、これは DamHAQ が長期間蓄積した結果と考えられる。

小関節と異なり、大関節は DamHAQ 増加に寄与し、DamHAQ は経年的に蓄積されるため、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が必要であると考えられる。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 【論文発表】

1. 活動性の指標 ESSPRI, ESSDAI. 西山進. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第 2 版 pp104-108. 日本シェーグレン症候群学会編集. 住田孝之、川上純 監修 診断と治療社 2014.
2. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, Baron G, Le Guern V, Devauchelle-Pensec V, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Tzioufas A, Gottenberg JE, Solans Laqué R, Mandl T, Hachulla E, Sivils KL, Ng WF, Fauchais AL, Bombardieri S, Priori R, Bartoloni E, Goeb V, Praprotnik S, Sumida T, Nishiyama S, Caporali R, Kruize AA, Vollenweider C, Ravaut P, Meiners P, Brito-Zerón P, Vitali C, Mariette X. *Ann Rheum Dis* Published Online First: annrheumdis-2014-206008.

#### 【学会発表】

1. Long-term prognosis and causes of death in Japanese patients with SLE. Nishiyama S,