

- Tsuno M, et al. 16th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology congress 2014.3.31~4.4 Cebu, Philippines.
- The risk factor of osteoporosis in systematic lupus erythematosus. Kishimoto H, Nishiyama S, et al. 16th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology congress 2014.3.31~4.4 Cebu, Philippines.
 - 身体機能障害の主役である大関節評価はSDAIがDAS28に劣る—NinJa データベース 2012 を用いた検討. 西山進, 相田哲史, 他. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014 年 4 月 24 日~26 日 東京.
 - 血清シスタチン C (CysC) とリウマチ性疾患の疾患活動性との関係. 大橋敬司, 西山進, 他. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014 年 4 月 24 日~26 日 東京.
 - TNF 阻害剤使用中に抗 dsDNA 抗体が上昇した関節リウマチにアバタセプト (ABT) が有効であった 2 症例. 西山進, 浅沼浩子, 他. 1. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014 年 4 月 24 日~26 日 東京.
 - P-ANCA 陽性のリウマチ性多発筋痛症の 2 症例. 西山進, 津野学, 他. 第 36 回岡山膠原病研究会 2014 年 6 月 3 日 岡山.
 - IgG4 関連ミクリツ病における唾液腺機能の特徴-唾液腺シンチグラフィを用いた検討. 西山進, 田邊勲, 他. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 2014 年 9 月 12 日~13 日 長崎.
 - 非結核性抗酸菌症 Mycobacterium abscessus による関節リウマチ類似関節炎の一例. 西山進, 山崎泰源, 他. 第 84 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2014 年 10 月 23 日~25 日 岡山.
 - 関節リウマチ患者における身体機能の長期予後に影響する因子. 西山進, 相田哲史, 他. 第 29 回日本臨床リウマチ学会 2014 年 11 月 29 日~30 日 福岡.
 - 当科における原発性シェーグレン症候群 (pSS) の疾患活動性と臨床像の関係. 西山進, 相田哲史, 他. 第 25 回日本リウマチ学会中国・四国支部学術集会 2014 年 12 月 5 日~6 日 高知.
- H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1 ActHAQ と DamHAQ の説明変数

| 関節領域 | ActHAQ | | DamHAQ | |
|---------|----------|---------------|-----------|----------------|
| | β | 95% 信頼区間 | β | 95% 信頼区間 |
| 上肢大関節 | 0.47 *** | 0.45 to 0.48 | 0.37 *** | 0.28 to 0.47 |
| 上肢小関節 | 0.78 *** | 0.76 to 0.80 | -0.61 *** | -0.72 to -0.51 |
| 下肢大関節 | 0.26 *** | 0.24 to 0.27 | 0.56 *** | 0.46 to 0.65 |
| 下肢小関節 1 | 0.01 | -0.01 to 0.02 | -0.01 | -0.12 to 0.10 |

β : 偏回帰係数 *** $p < 0.001$

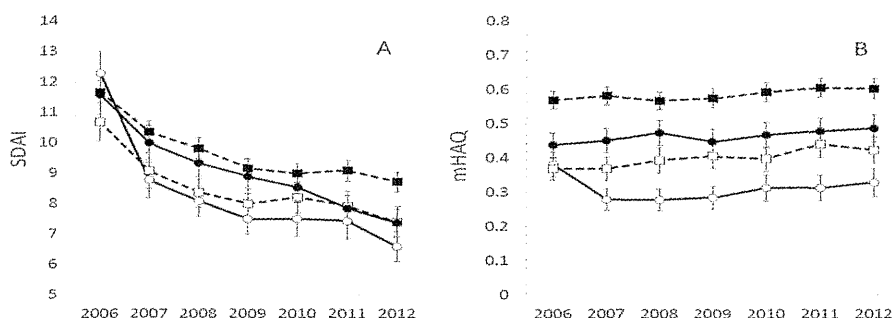


図 1 SDAI と HAQ の経年的推移 罹病期間が 2 年以下 (○実線)、2 年超 5 年以下 (□点線)、5 年超 10 年以下 (●実線)、10 年超 (■点線) の 4 群に分けた

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 -

担当責任者 門野夕峰 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 講師

研究要旨：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。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）生物学的製剤（BIO）使用が普及したことによって、NinJa のデータでは BIO 使用患者の割合が 25% を超えるようになった。寛解を達成できる患者の割合が年々増加傾向にあり、NinJa のデータからも DAS28-ESR による寛解基準を用いると 2013 年度では 37.5% の患者が寛解を達成している。しかしながら横断的な解析だけでは、寛解導入できた患者がその後に維持できているのか、全体で見たときどの程度維持可能なのか、寛解導入後にどのような薬物療法が行われているのかは明らかにはできない。

本研究では NinJa データベースから複数年のデータを抽出して、BIO を投与して寛解達成できた患者の導入後 2 年間の疾患活動性の状況、使用薬剤の状況を調査することで、寛解維持の実態を明らかにする。

B. 研究方法

2010～2013 年度の NinJa データベースにある登録情報を利用した。基準年を 2011 年度として、新たに寛解（DAS28-ESR \leq 2.6）基準を満たし、かつ BIO を使用していた症例に着目した。対象となる患者の寛解達成の前年度（2010 年度）ならびに寛解達成後 2 年間（2012 年度ならびに 2013 年

度）のデータを抽出し、患者背景、疾患活動性、寛解継続率、使用薬剤を解析した。

C. 研究結果

1. 寛解維持率（図 1）

2011 年度に新規で寛解達成できた症例は 531 例であり、うち BIO を使用していた症例は 106 例であった。これらの症例の平均年齢は 60.8 歳、平均罹病期間 11.5 年であった。

翌年度以降に寛解を維持できた割合は、翌年度（2012 年度）は 65.1%、翌々年度（2013 年度）は 58.8% であった。登録年月日が各年度で一定していないことを考慮に入れて計算すると、寛解維持率は 1 年で 92.5%、2 年で 62.1% であった。

寛解維持できた症例と脱落した症例の 2 群に分けて、寛解達成する前年度（2010 年度）の患者背景因子を比べたところ、背景には有意差が見られなかった。寛解導入時（2011 年度）のメトトレキサート（MTX）、ステロイド、NSAIDs の使用頻度には差がなかった。より深い寛解（DAS28-ESR $<$ 1.6）基準を満たした症例の 2012 年度の寛解維持率は 85.7% で、より深くはない寛解（1.6 \leq DAS28-ESR \leq 2.6）症例の 59.8% より、有意差はない（ $p=0.067$ ）ものの、維持率は高かった。

2. 2年間の使用薬剤の変化 (図2)

2011年度に寛解基準を達成した翌年度に BIO を休止し BIO フリーを試みた症例において、寛解を維持できた割合は、2012年度 38.7%、2013年度 3.8%であり、BIO フリーでの寛解維持は困難であると考えられた。寛解を維持できなかった症例では 65.6%において BIO 使用を再開していた。再開後に寛解基準を達成し、翌々年度に BIO を休止して寛解を維持できた症例は 27.9%に過ぎなかった。これらの寛解維持例では、経過中のステロイド追加増量が 23%、MTX 増量 26.2%存在していた。

D. 考察および E. 結論

寛解基準達成後に 2年間寛解を維持できる症例は 5割強であり、しかも維持するためには BIO 継続を要する例が多かった。BIO を休止して BIO フリーとすることは困難であると考えられた。BIO を中断して、症状が再燃した際に再開することで、再び寛解を達成できる症例も見られた。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。

RA 治療においては寛解達成を目標とすることが標準的であるが、今後、より長期の経過観察と症例数の蓄積をはかり、より長期に寛解を維持できる条件、また BIO フリーが可能となる条件を検討して、適切な治療戦略の構築に寄与したい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. 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(1):203.
2. 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.

3. Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and the risk factors associated with patient dissatisfaction. Matsumoto T, Kadono Y, Nishino J, Nakamura K, Tanaka S, Yasui T. J Foot Ankle Surg. 2014 Jan-Feb;53(1):41-6.

【学会発表】

1. *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、第 23 回国際リウマチシンポジウム.
2. *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、第 23 回国際リウマチシンポジウム.
3. リウマチ性疾患の疫学 関節リウマチ患者の手指関節破壊を評価する身体機能尺度の探索. 安井哲郎、岡敬之、門野夕峰、大橋暁、正田奈緒子、伊澤一也、大野久美子、田中栄. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、第 23 回国際リウマチシンポジウム.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1. 寛解基準達成症例の2年後の寛解維持率

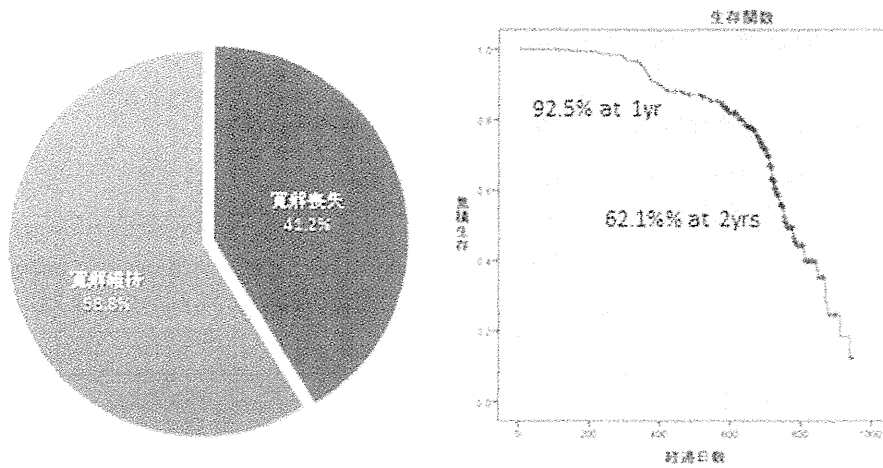
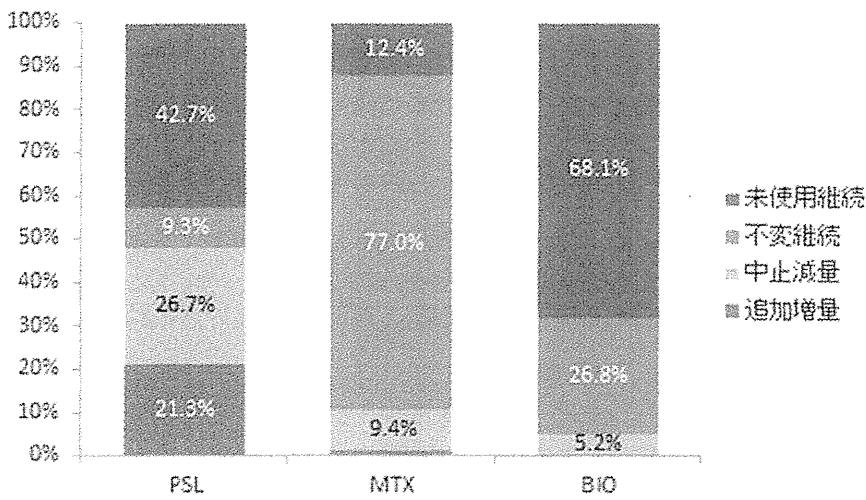


図 2. 寛解基準達成の2年間の使用薬剤の変化



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

担当責任者 佐伯行彦 国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部長
 當間重人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部長
担当協力者 吉田和樹 ハーバード大学公衆衛生大学院 疫学博士課程
 岸本暢将 聖路加国際病院 リウマチ膠原病センター 医長

研究要旨：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。

A. 研究目的

生物学的抗リウマチ薬は高い奏効率を示し、その登場は関節リウマチの治療をより早期からの積極的な介入に進化させた。しかし、高額な薬価の問題から治療反応性の良い患者において生物学的抗リウマチ薬を中止して、その後も疾患活動性が安定した状態(biological-free)について近年注目があつまっているが、日常診療レジストリにおける報告は少ない。本分担研究では、*NinJa*2003-2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者の日常臨床における生物学的抗リウマチ薬の中止後のアウトカムを検討した。

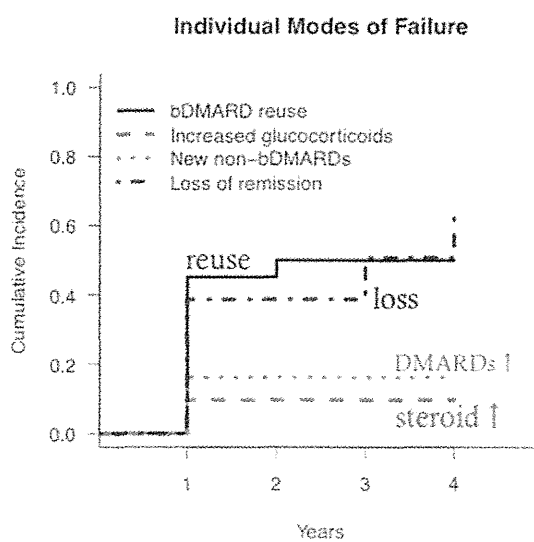
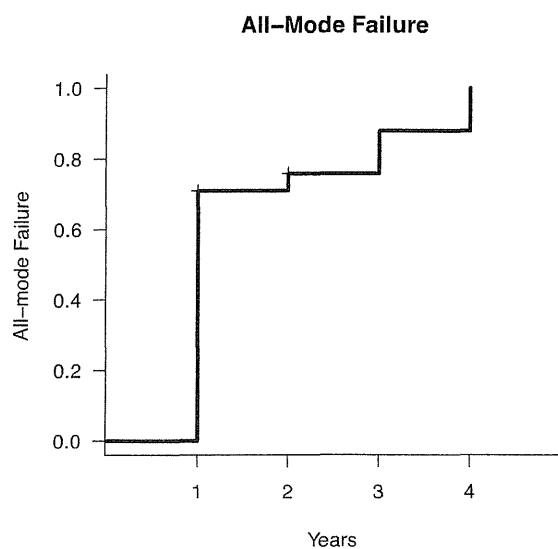
B. 研究方法

NinJa の経時的なデータにおいて、生物学的抗リウマチ薬を使用して Clinical Disease Activity Index (CDAI)における寛解を達成した患者について、寛解を継続したまま生物学的抗リウマチ薬を中止しているかを確認。そのような寛解状態か

らの生物学的抗リウマチ薬中止例で、かつ、中止時において有害事象のないもの(良好中止群)について中止後の悪化率を検討した。悪化のアウトカムとしては、生物学的抗リウマチ薬の再使用、新たな経口抗リウマチ薬の追加、経口副腎皮質ステロイドの増量、CDAI 寛解からの逸脱のいずれかを満したものとした。

C. 研究結果

のべ 3,293 例の生物学的抗リウマチ薬使用患者において、744 例が CDAI 寛解を満した。前述の基準で良好中止を満した 52 例のうち 31 例が中止後のフォローアップを有した。中止後 1 年の時点での悪化率は 71% [95%信頼区間 55-85%]、2 年では 76% [59-90%]であった。個別の悪化条件に分解すると生物学的抗リウマチ薬の再使用と CDAI 寛解からの逸脱が 40%程度で多く、新たな経口抗リウマチ薬の追加や経口副腎皮質ステロイドの増量は 10-20%程度であった。



D. 考察 E. 結論

過去の比較的早期の関節リウマチ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。

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

内科医と整形外科医では RA 診療が異なるのか？ - NinJa2013 より -

担当責任者 當間重人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センターリウマチ性疾患研究部長
 担当協力者 高樋 康一郎 独立行政法人国立病院機構刀根山病院 整形外科 リウマチ科

研究要旨：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。

A. 研究目的

欧米を中心に RA 治療はいわゆる rheumatologist と称される内科医が主体となっ
 て行われ、診療ガイドラインもそのような背景によ
 って作成され、本邦にも導入されている。一方、
 本邦は内科医だけではなく整形外科医も投薬加
 療に携わる点において非常にユニークなスタイル
 となっており、その実情を評価することは今後の
 診療向上においても重要であると考えられる。
 NinJa データベースは全国のリウマチ診療拠点病

院が参加しており、上記目的に非常に適したもの
 と判断される。本分担研究では、主治医の違い（内
 科・整形外科）による本邦 RA 診療の特徴を明らか
 にすることを目的とした。

B. 研究方法

NinJa2013 を用いて、主治医別に内科、整形外
 科、およびそれらの共観の 3 群にわけ患者背景、
 現在の疾患活動性、身体機能、治療内容(ステロイ
 ド、MTX, Biologics)などについて比較した。

C. 研究結果

1. 患者背景

| | 内科医 | 整形外科医 | 共観 |
|------------|------|-------|------|
| 患者数 (%) | 81.3 | 15.6 | 3.1 |
| 平均年齢 (歳) | 63.3 | 66.1 | 66.9 |
| 平均罹病期間 (年) | 11.2 | 16.3 | 21.5 |

2. 治療内容

| | | | |
|----------------------------|------|------|------|
| ステロイド使用率 (%) | 45.4 | 34.5 | 67 |
| MTX 使用率 (%) | 65.3 | 59.5 | 62.9 |
| MTX 平均使用量 (mg/w) | 8.4 | 7.7 | 7.8 |
| Biologics 使用率 (%) | 23.6 | 34.5 | 67.0 |
| 2013 年度人工関節置換術数 (例/1000 人) | 8.3 | 29.3 | 56.2 |
| 平均 CRP (mg/dL) | 0.59 | 0.7 | 0.74 |
| 平均 DAS28-CRP | 2.43 | 2.7 | 2.51 |
| DAS28-CRP 寛解率 (< 2.3) | 52 | 41 | 49 |
| 平均 mHAQ | 0.37 | 0.59 | 0.96 |
| mHAQ 寛解率 (≤0.5) | 76 | 62 | 40 |

D. 考察 E. 結論

内科患者でPSL 使用率、MTX 使用率、投与量が多く、薬物治療強度が強い可能性がある。整形外科患者は罹病期間、身体機能障害、手術数、生物学的製剤使用頻度が高く、より進行した重度のRA 患者である可能性が高い。一概にRA 患者といっても、内科医と整形外科医では対象としている患者群の背景因子が異なることを常に考慮する必要がある。今後、同一条件における治療内容や評価度（医師による全般評価な

ど）等についても検討を行う予定である。

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

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

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）

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：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。

A. 研究目的

NinJa を利用して MTX 増量承認後 3 年経過した本邦の MTX 使用状況と重篤な有害事象の発生頻度を用量別に検討することを目的とする。

B. 研究方法

NinJa2013 に登録された RA 症例 13285 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法 4227 例を対象として、以下の 5 群に分け 検証した。内容は 4mg 以下群：563 例：平均年齢 68.6 歳 平均罹病期間 14.3 年、6mg (5-7mg) 群：993 例：64.5 歳、11.2 年 8mg (7.5-8.5mg) 群：1149 例：63.1 歳、11.2 年、10mg (9-11mg) 群：729 例：60.8 歳、10.7 年、12mg 超群：746 例：56.7 歳、8.8 年に分け、年間入院症例数、入院理由を調査した。次に重篤な有害事象を感染症（日和見感染を含む）、間質性肺病変の悪化、汎血球減少症、悪性リンパ腫と定義し、4 群での年間発生例数を NinJa 全体のそれと age- and sex-adjusted odds ratio を用いて比較検討した。

C. 研究結果

増量認可後の 3 年間で MTX 単独療法での 8mg を超える使用症例は年々増加し、約 4 割を超えるようになっていた（図 1）。一方、重篤な有害事

象の年間発生頻度用量別では 4mg 以下群：18 例（全体の 1.8%）、6mg 群：30 例（2.8%）、8mg 群：17 例（1.4%）、10mg 群：9 例（1.2%）、12mg 群：11 例（1.5%）であった。NinJa 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 463 例 3.5%であり、各群との OR は 4mg 以下群：0.91、6mg 群：0.83、8mg 群：0.42、10mg 群：0.35、12mg 群：0.42 であった（表 1）。

D. 考察 E. 結論

今年度の調査では 8mg/週を含めた 8mg/週以上の用量の患者群では、重篤な有害事象が RA 全体の発生頻度よりも有意差をもって少なかった（ $p < 0.01$ ）。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。

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 |

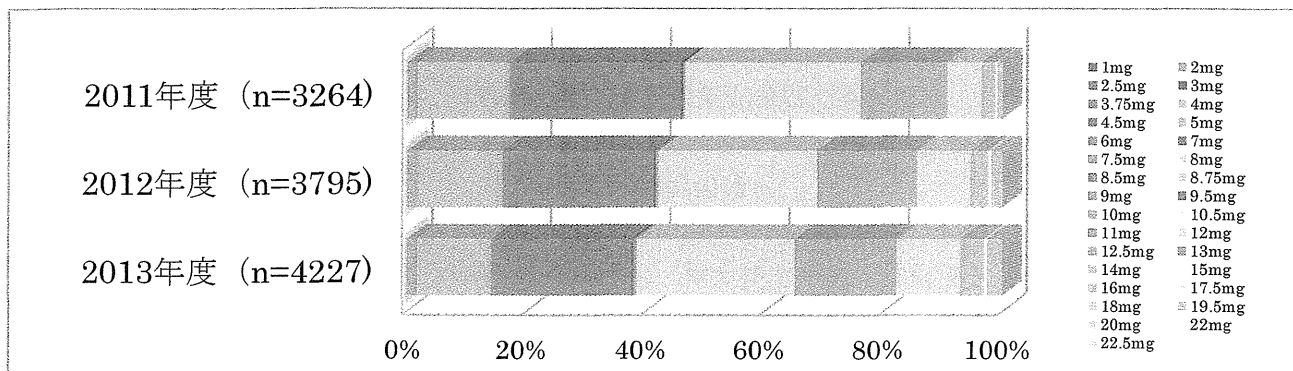


図 1 : 2011-2013 年度 MTX 単独療法例の MTX 使用量の推移

| 使用量 | 全症 例数 | 重篤な有害事象の 発生例数 (%) | 入院理由 |
|----------|----------|------------------------|---|
| 4mg 以下群 | 563 | 18 例 3.2% OR : 0.91 | 気管支肺炎 7・ 胃腸炎 2・ 胆のう炎 1 細菌性胸膜炎 1 化膿性膝関節炎 (MSSA) 1・ 右示指化膿性腱鞘炎 1 帯状疱疹 1 蜂窩織炎 1・ 腎盂腎炎 1 PCPI など |
| 6mg 群 | 1040 | 30 例 2.8% OR:0.83 | 気管支肺炎 9・ 胃腸炎 4・ 帯状疱疹 3・ 蜂窩織炎 3 化膿性関節炎 2 <u>IP1</u> (死亡) 胃潰瘍 1 尿路感染症 1 NTM1 |
| 8mg 群 | 1149 | 17 例 1.4% OR:0.42 | 気管支肺炎 5 帯状疱疹 2 胆嚢炎 1 憩室炎 1 蜂窩織炎 2 人工膝関節感染 1 尿路感染 1 PCPI NTM1 など |
| 10mg 群 | 729 | 9 例 1.2% OR:0.35 | 気管支肺炎 6 化膿性膝関節炎 1 <u>髄膜炎 1 (死亡)</u> 副鼻腔炎 1 |
| 12mg 以上群 | 746 | 11 例 1.5% OR:0.42 | 気管支肺炎 5 クラミジア肺炎 1 腎盂腎炎 1 NTM1 帯状疱疹 1 副鼻腔炎 1 薬剤過敏性症候群 1 |

表 1 : MTX 用量別の重篤な有害事象の年間発生頻度

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 -

担当責任者 當間重人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センターリウマチ性疾患研究部長
担当協力者 梶山 浩、三村俊英 埼玉医科大学 リウマチ膠原病科 助教、教授

研究要旨：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。NinJa2012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。

A. 研究目的

慢性腎臓病合併関節リウマチ(RA)においては、易感染性や腎排泄のメトトレキサート(MTX)などの抗リウマチ薬の半減期延長により、十分RAの活動性を制御できない可能性がある。本研究では、血清クレアチニン値を含んだNinJa2012のデータを利用し、本邦の慢性腎臓病合併RA患者において、腎機能とRA活動性の関連について、また、そこに交絡する可能性のある因子について検討した。

B. 研究方法

NinJa2012に登録された11940例中、血清クレアチニン値が得られた8126例で推算糸球体濾過量(eGFR)を算出。eGFR<100mL/min/1.73m²の7034人(男性1459例、女性5575例)を、A群:eGFR<30, B群:30 ≤ eGFR<45, C群:45 ≤ eGFR<60, D群:60 ≤ eGFR<100の4群に分け、DAS28、CDAI、SDAI、HAQ-DI、ESR、CRP、年齢、体重、body mass index (BMI)、治療内容を比較。また、eGFRと活動性指標の相関を検討。eGFRを従属変数、各種因子を独立変数として重回帰分析を行った。

C. 研究結果

1. 腎機能別多群間比較(図1)

DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAIは、C群, D群に比べA群で有意に上昇。

興味深いことに、ESRやCRPといった炎症性マーカーもC群, D群に比べ、A群で有意に上昇していた(p<0.0001)。

2. eGFRとDAS28の相関(図2)

eGFRは、DAS28-ESR、DAS28-CRPの双方と有意な負の相関を認めた。

(DAS28-ESR: $r=-0.09413$, $p<0.001$, DAS28-CRP: $r=-0.03572$, $p=0.0034$)

3. eGFRと各種因子との重回帰分析(表1)

NSAIDs、サラゾスルファピリジン(SASP)、MTX、ブシラミン(Buc)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た。DAS28とeGFRとの相関の有意差は消失した。

D. 考察およびE. 結論

単変量解析においては、腎機能とRA活動性に相関が見られ、興味深いことに炎症性マーカーもeGFRが低いほど高値であった。一方で、重回帰分析の結果からは、eGFRとNSAIDs, SASP, MTX, Bucの処方独立して正の相関を示し、腎機能低下により、NSAIDs, SASP, MTX, Bucの処方例が少なくなっていることが明らかになり、

eGFR と DAS28 との相関の有意差は消失したことから、腎機能と RA 活動性の関連は治療内容の影響を受けている可能性が考えられた。本研究は横断研究であり、腎機能と RA 活動性との関連を正しく評価できていない可能性があり、今後、*NinJa*2012 で評価した症例を経時的に検討する縦

断研究により、さらに詳細に腎機能と RA 活動性について検討していく予定である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】【学会発表】なし

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1. 腎機能別多群間での RA 活動性マーカーの比較

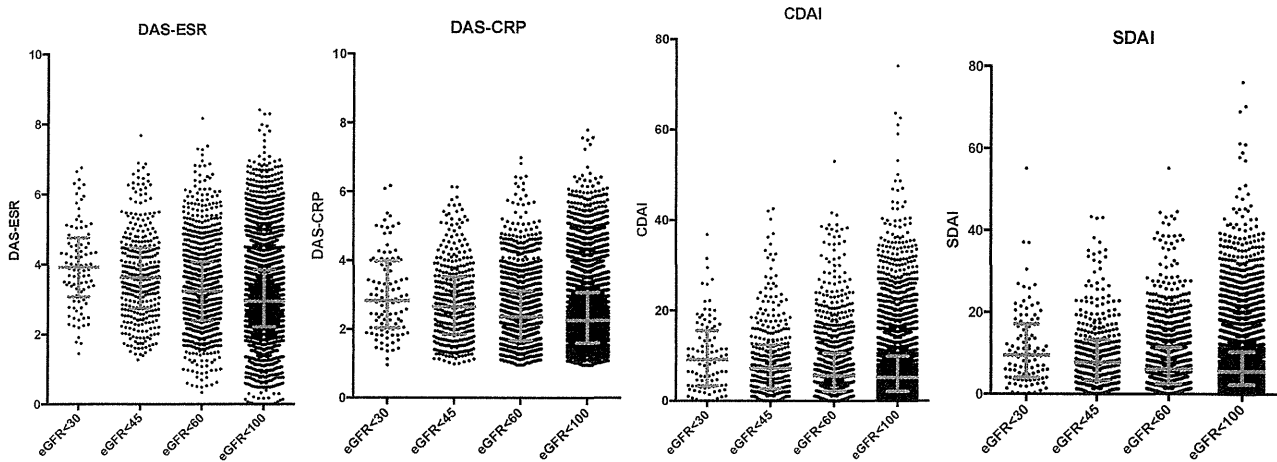


図 2. 腎機能(eGFR)と DAS28 の相関

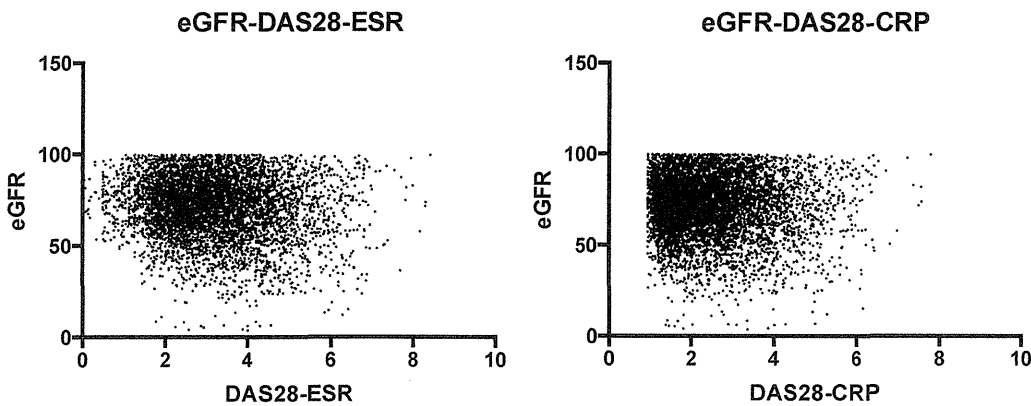


表 1. eGFR と各種因子との重回帰分析

| dependent variable | | | dependent variable | | |
|-----------------------|---------|---------|-----------------------|---------|---------|
| eGFR | | | eGFR | | |
| independent variables | β | P value | independent variables | β | P value |
| NSAIDs | 0.04 | 0.005 | AGE | -0.393 | <0.001 |
| SASP | 0.03 | 0.033 | BW | -0.137 | <0.001 |
| MTX | 0.102 | <0.001 | STEROID | -0.037 | 0.011 |
| BUC | 0.054 | <0.001 | ESR | -0.092 | <0.001 |
| | | | HAQ-DI | -0.072 | <0.001 |
| | | | DAS28ESR | 0.071 | 0.177 |
| | | | DAS28CRP | 0.022 | 0.684 |

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～

担当責任者 佐伯行彦 独立行政法人国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部長

研究要旨：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。

A. 研究目的

Ninja のデータを利用し、RA 治療における Bio の使用状況、とくに Bio 中断症例についてその理由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。

B. 研究方法

2007～2012 年度中 *Ninja* に登録された RA 患者 11,940 例における使用薬剤を調査し、Bio 使用中断者を抽出し、中断理由について「効果不十分」、「有害事象」、「寛解」、喫煙状況については、「喫煙歴無」、「禁煙」、「喫煙中」の 3 つのカテゴリーで質問票にて調査し、その関連について統計学的に解析し、結果をオッズ比で表した。

C. 研究結果

全登録患者 11940 例のうち、3,187 例、26.7% の患者で Bio（1 剤以上）が使用されていた。この期間の Bio 製剤別延べ中断件数は、IFX 335 例（57.4%）、ETN 418 例（31.6%）、ADA 220 例（55.4%）、TCZ 162 例（27.5%）、ABT 65 例

（29.1%）、GLM 42 例（57.5%）であり、IFX、ADA、GLM などモノクローナル抗体性 TNF 阻害剤の中断率が高い傾向があった（括弧は中断率%）。中断理由と喫煙状況との関連は、表 1 に示すように「効果不十分」と有意な関連を認めた（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, $p=0.010$ ）。「副作用」、「寛解」とは有意な関連はなかった。また、Bio の治療ターゲット別の解析では、その関連は TNF 阻害剤において顕著であった（表 2）。

D. 考察および E. 結論

喫煙者では、非喫煙者に比べて「効果不十分」による Bio 中断率が有意に高く、喫煙が Bio の効果発現に悪影響していることが明らかになった。また、禁煙により、Bio の効果発現が改善することが示唆された。さらに、治療ターゲットによってその影響には差異があり、TNF 阻害剤においてとくに顕著であった。以上から、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たい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, Kondo M, Ueki Y, Iwahashi M, Tohma S, Ohta S, Saeki Y, Tanaka T. A phase 3 study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis (MUSASHI).

Arthritis Care Res. 66(3):344-54, 2014

2. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol* 24(1):26-32, 2014

3. Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol* 24(1):17-25, 2014

4. Saeki Y, Ishihara K.

Infection-Immunity Liaison: Pathogen-driven autoimmune-mimicry (PDAIM)

Autoimmunity Reviews 13(10):1064-9, 2014

5. Hirao M, Ikemoto S, Tsuboi H, Akita S, Ohshima S, Saeki Y, Yoshikawa H, Sugamoto K, Murase T, Hashimoto J.

Computer assisted planning and custom-made surgical guide for malunited pronation

deformity after first metatarsophalangeal joint arthrodesis in rheumatoid arthritis: a case report.

Comput Aided Surg 19(1-3):13-9, 2014

6. Kudo-Tanaka E, Shimizu T, Nii T, Teshigawara S, Yoshimura M, Watanabe A, Tsuji S, Tsuboi S, Hirao M, Yura A, Harada Y, Sueishi M, Suenaga Y, Chiba C, Tonai T, Saisho K, Ogata A, Matsushita M, Hashimoto J, Ohshima S, Tohma S, Saeki Y. *Mod Rheumatol* (in press)

7. Kikuchi-Taura A, Yura A, Tsuji S, Ohshima S, Kitatoube A, Shimizu T, Nii T, Katayama M, Teshigawara S, Yoshimura M, Kudo-Tanaka E, Harada Y, Matsushita M, Hashimoto J, Y Saeki.

Monocyte CD64 expression as a novel biomarker for the disease activity of systemic lupus erythematosus.

Lupus (in press)

【学会発表】

1. The annual congress of European Rheumatology (EULAR 2014),

Paris, June 11-14, 2014

SMOKING CESSATION SIGNIFICANTLY REDUCES FAILURE OF BIOLOGICS(BIO)-TREATMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS (RA): FROM THE "NINJA" REGISTRY COHORT OF JAPANESE PATIENTS.

Yukihiko Saeki, Toshihiro Matsui, Kunihiro Kagawa, Shiro Ohshima, Masato Matsushita, Eriko Tanaka-Kudo, So-Ichiro Tsuji, Maiko Yoshimura, Akane Watanabe, Satoru Teshigawara, Masato Katayama, Yoshinori Katada, Yoshinori Harada, Akiko Yura, Jun Hashimoto, Shigeto Tohma, on behalf of The NHO "iR-net" Study Group

2. The third international congress on controversies in rheumatology and autoimmunity (CORA 2015) Sorrento (Italy), Mar11-14, 2015

Smoking affects the efficacy of biologics differently depending on target cytokine in

rheumatoid arthritis (RA): from the “NinJa”
Registry Cohort of Japanese patients.

Y. Saeki, T Matsui, S. Ohshima, M.
Matsushita, E. Tanaka-Kudo, S. Tsuji, M.
Yoshimura, S. Teshigawara, Y. Harada, A.
Yura, T. Nii, T. Shimizu, K. Kagawa, J.
Hashimoto, S Tohma and the NHO “iR-net”

Study Group.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1 .

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

表 2 .

| /smoking | TNF inhibitors (IFX, ETN, ADA,,GLM) | IL-6 inhibitor (TCZ) | T cell inhibitor (ABT) |
|-------------|--|---|--|
| Non-smoking | OR=0.672, 95%CI [0.457, 1.003], p=0.052 | OR=1.035, 95%CI [0.331, 4.56], p=0.958 | OR=0.773, 95%CI [0.241, 2.982], p=0.686 |
| Cessation | OR=0.584, 95%CI [0.355, 0.958], p=0.033* | OR=0.315, 95%CI [0.040, 2.10], p=0.216 | OR=0.729, 95%CI [0.165, 3.370], p=0.675 |

*statistically significant

Ninja にみる関節リウマチ(RA)関連整形外科手術 -2013 年度-

担当責任者 税所幸一郎 国立病院機構都城病院 副院長

研究要旨: *Ninja* の 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。

A. 研究目的

近年、MTX、免疫抑制剤、生物学的製剤さらには JAK 阻害剤などの導入により関節リウマチ(RA)の早期寛解がはかられており、手術内容について変化が報告されている。本研究では RA データベース (*Ninja*)を利用し、本邦での薬剤の変化が RA 関連整形外科手術（内訳：初回人工関節置換術（初 TJA）、関節形成術（関節形成）、関節固定術（関節固定）、滑膜切除術（滑膜切除）、断裂腱再建術（腱再建）など）へ及ぼす影響について検討する。

B. 研究方法

登録施設が増え、患者数が 4000 人を越えた 2003 年度から 2013 年度に *Ninja* に登録された手術について、投与されていた薬剤と手術の種類・頻度との関連について検討した。手術については、一人に多種類・多数回行われている場合は全てカウントしている。それ故、手術数と、患者数には一部乖離がある。RA 関連整形外科手術(RA 手術)としては初 TJA、関節形成、関節固定、滑膜切除、腱再建をとりあげ、手術件数は手術件数/総患者数(%)であらわした。使用薬剤については DMARD 無群、MTX 群、(MTX

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

C. 研究結果 (表 1. 2.、図 1. 2.)

2013 年度に *Ninja* に登録された 13285 人（女性 10654 名、男性 2631 名）で、平均年齢 64.0 歳(2003 年度：60.9 歳)、平均罹病期間 12.4 年(13.3 年)、RA-stage III+IV 47.9%(61.6%)であった。2013 年度に行われた RA 手術は総数が 415 件 3.1%(手術件数/総患者数：13285 人)であり、内訳は初回 TJA が 1.6%、滑膜切除が 0.3%、腱再建が 0.1%、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、手術総数は 8.4%から減少し、全ての手術術式で減少していた。特に TJA と滑膜切除の減少が著明で、TJA の中では膝関節が減少していた。

薬剤は 2013 年度には 112294 人 92.5%の人に投与されており、2003 年の 81.8%より増えていた。薬剤別には、総 MTX は 36.2%が 64.5%に、総 I.S.は 4.6%が 13.5%に、総 Bio は 0.5%が 22.6%に増えていた。その一方、総既存薬は 53.9%が 33.1%に減少していた。JAK 阻害薬は 31 名 0.2%に投与されていた。総 Bio や総 MTX などの薬剤の増加に伴い手術数は減少していたが、経年的に減少の幅は縮小している。主薬剤群内での手術をみると、主 Bio 使用群内での RA 手術は 2006 年度の 15.0%をピークに減少し 2011 年度には 4.7%、2013 年度には 4.3%とほとんど横ばいであった。主 MTX 群内の手術頻度は 2003 年度の 9.5%が 2013 年度には 3.1%と liner に減少していた。JAK 阻害薬では 3 名に 3 件の手術があった。

D. 考察および E. 結論

現在 RA 治療の anchor drug といわれている MTX や Bio などの普及、早期投与、長期投与が RA の進行を抑制し、滑膜切除や TJA などの手術の減少に関与していると考えられた。2003 年度から投与が可能となった Bio についてみると、投与は liner に増加し 2013 年度には 25%となっていたが、Bio 群内での手術頻度は Bio の使用頻度が 10%を超えた 2007 年度から減少に転じており、Bio が導入されてから手術の減少までは time lag がみられた。罹病期間の短い、骨関節破壊の少ない患者への Bio の早期投与、さらには window of opportunity や T to T、tight control の概念の導入が手術の減少に関与しているものと推測される。現在も Bio は増加しているにもかかわらず Bio 群内での手術頻度はここ 3 年間 2011 年度 4.7%~2013 年度 4.3%とほとんど下げ止まりである。これが一時的なものなのか、また JAK 阻害薬も使用が開始されており、今後とも follow が必要と考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Kiyoshi Migita, Seiji Bito, Mashio Nakamura, Shigeki Miyata, Masanobu Saito, Hiroshi Kakizaki, Yuichiro Nakayama, Tomohiro Matsushita, Itaru Furuichi, Yoshihiro Sasazaki, Takaaki Tanaka, Mamoru Yoshida, Hironori Kaneko, Isao Abe, Takatomo Mine, Kazuhiko Ihara, Shigeyuki Kuratsu, Koichiro Saisho, Hisaaki Miyahara, Tateki Segata, Yasuaki Nakagawa, Masataka Kamei, Takafumi Torigoshi and Satoru Motokawa. Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. Arthritis Research & Therapy 2014, 16:R154
2. Shomi Oka, Hiroshi Furukawa, Aya Kawasaki, Kota Shimada, Shoji Sugii, Atsushi Hashimoto, Akiko Komiya, Naoshi Fukui, Tadashi Nakamura, Koichiro Saisho, Masao Katayama, Shinichiro Tsunoda, Hajime Sano, Kiyoshi Migita, Akiko Suda, Shouhei Nagaoka, Naoyuki Tsuchiya, Shigeto Tohma. Protective Effect of the HLA-DRB1*13:02 Allele in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients. PLoS ONE. June 2014/Volume 9/Issue 6/ e99453.

【学会発表】

1. 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. NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ関連手術の分析 — 2012 年度について — 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集、2014 年 4 月 24 日~26 日、京都市
2. 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. 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 - 第 29 回臨床リウマチ学会、2014 年 11 月 29 日 30 日、福岡市

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 手術・「総薬剤」群の経年的推移

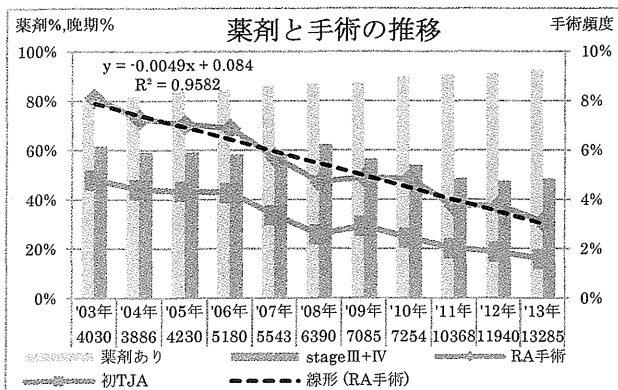


図2. 主Bio群における薬剤群内での手術数

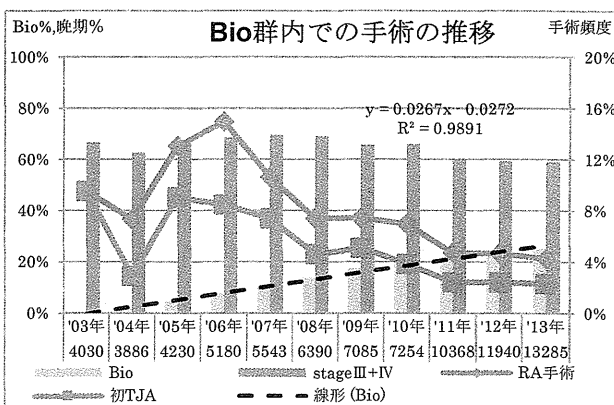


表1. 各「主薬剤」群に対する手術頻度

| 主薬剤群 | 薬剤無 | | DMARDs | | I. S | | MTX | | JAK | | Bio | | | 計 | |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | '03年 | '13年 | '03年 | '13年 | '03年 | '13年 | '03年 | '13年 | '03年 | '13年 | '03年 | '06年 | '13年 | '03年 | '13年 |
| 総患者数 | 4030 | 13285 | 4030 | 13285 | 4030 | 13285 | 4030 | 13285 | 4030 | 13285 | 4030 | 5180 | 13285 | 4030 | 13285 |
| 群患者頻度 | 18.24% | 7.46% | 41.14% | 12.47% | 4.19% | 6.54% | 35.91% | 47.84% | 0.00% | 0.23% | 0.52% | 7.74% | 25.39% | | |
| 群晩期頻度 | 68.72% | 38.93% | 54.27% | 35.83% | 73.49% | 57.33% | 65.47% | 44.99% | 0.00% | 62.07% | 66.67% | 68.54% | 59.09% | 60.25% | 47.93% |
| 群RA手術頻度# | 7.07% | 1.21% | 7.00% | 2.05% | 11.24% | 2.65% | 9.54% | 3.04% | 0.00% | 9.68% | 9.52% | 14.96% | 4.30% | 8.11% | 3.12% |
| 初TJA | 0.87% | 0.08% | 1.51% | 0.15% | 0.22% | 0.11% | 2.16% | 0.66% | 0.00% | 0.01% | 0.05% | 0.66% | 0.59% | 4.81% | 1.60% |
| 滑膜切除 | 0.07% | 0.01% | 0.42% | 0.02% | 0.07% | 0.02% | 0.22% | 0.15% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.15% | 0.11% | 0.79% | 0.31% |
| 関節固定 | 0.05% | 0.02% | 0.07% | 0.02% | 0.05% | 0.00% | 0.15% | 0.09% | 0.00% | 0.01% | 0.00% | 0.02% | 0.11% | 0.32% | 0.24% |
| 関節形成 | 0.05% | 0.00% | 0.47% | 0.07% | 0.00% | 0.05% | 0.60% | 0.39% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.12% | 0.23% | 1.12% | 0.73% |
| 腱再建 | 0.07% | 0.00% | 0.20% | 0.00% | 0.02% | 0.00% | 0.12% | 0.06% | 0.00% | 0.01% | 0.00% | 0.04% | 0.02% | 0.42% | 0.08% |
| 関節抜去 | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.01% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.05% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.02% | 0.00% | 0.00% | 0.05% |
| 再TJA | 0.00% | 0.00% | 0.07% | 0.00% | 0.10% | 0.00% | 0.10% | 0.06% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.08% | 0.05% | 0.27% | 0.11% |
| RA手術合計 | 1.29% | 0.09% | 2.88% | 0.26% | 0.47% | 0.17% | 3.42% | 1.45% | 0.00% | 0.02% | 0.05% | 1.16% | 1.09% | 8.11% | 3.12% |

表2. 手術・総薬剤群の経年的推移

| | '03年 | '04年 | '05年 | '06年 | '07年 | '08年 | '09年 | '10年 | '11年 | '12年 | '13年 |
|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| RA手術 | 8.11% | 7.28% | 7.04% | 6.89% | 5.74% | 4.73% | 4.90% | 4.85% | 3.76% | 3.78% | 3.12% |
| 初TJA | 4.81% | 4.43% | 4.35% | 4.29% | 3.39% | 2.60% | 2.94% | 2.45% | 2.04% | 1.88% | 1.60% |
| うちTHA | 0.82% | 0.87% | 1.11% | 0.85% | 0.78% | 0.66% | 0.59% | 0.44% | 0.34% | 0.45% | 0.38% |
| うちTKA | 3.18% | 3.01% | 2.55% | 2.59% | 2.20% | 1.36% | 1.85% | 1.45% | 1.24% | 1.03% | 0.82% |
| 再TJA | 0.27% | 0.41% | 0.47% | 0.50% | 0.27% | 0.19% | 0.11% | 0.28% | 0.30% | 0.20% | 0.11% |
| 滑膜切除 | 0.79% | 0.41% | 0.54% | 0.42% | 0.34% | 0.25% | 0.28% | 0.30% | 0.22% | 0.19% | 0.31% |
| 関節固定 | 0.32% | 0.31% | 0.26% | 0.19% | 0.31% | 0.23% | 0.35% | 0.36% | 0.22% | 0.36% | 0.24% |
| 関節形成 | 1.12% | 1.08% | 0.87% | 0.85% | 0.83% | 1.00% | 0.86% | 1.03% | 0.79% | 0.75% | 0.73% |
| 腱再建 | 0.42% | 0.26% | 0.19% | 0.19% | 0.36% | 0.22% | 0.16% | 0.11% | 0.13% | 0.13% | 0.08% |
| 薬剤あり(人数) | 81.76% | 81.78% | 83.75% | 84.37% | 86.07% | 86.95% | 87.20% | 89.87% | 90.80% | 91.35% | 92.54% |
| 総既存DMARD | 53.92% | 52.50% | 50.21% | 46.11% | 43.93% | 40.28% | 32.10% | 34.85% | 34.14% | 33.12% | 33.08% |
| 総I. S. | 4.59% | 4.18% | 3.65% | 5.39% | 7.25% | 9.06% | 9.85% | 10.96% | 10.97% | 12.46% | 13.53% |
| 総MTX | 36.15% | 39.48% | 41.45% | 45.31% | 48.26% | 51.14% | 55.19% | 58.31% | 60.55% | 62.01% | 64.46% |
| 総JAK | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.09% | 0.20% | 0.36% | 0.36% | 0.43% | 0.23% |
| 総Bio | 0.52% | 1.75% | 4.71% | 7.75% | 10.01% | 13.83% | 17.47% | 18.65% | 22.25% | 23.13% | 25.39% |
| 総薬剤数(剤/人) | 0.95 | 0.98 | 1.00 | 1.05 | 1.09 | 1.09 | 1.15 | 1.23 | 1.28 | 1.31 | 1.37 |
| 患者数 | 4030 | 3886 | 4230 | 5180 | 5543 | 6390 | 7085 | 7254 | 10368 | 11940 | 13285 |
| 晩期割合 | 61.58% | 59.12% | 59.14% | 58.31% | 58.47% | 62.31% | 56.42% | 53.93% | 48.70% | 47.56% | 48.57% |
| TJAの晩期% | 90.10% | 93.71% | 94.12% | 85.38% | 87.50% | 85.85% | 79.23% | 80.89% | 79.27% | 80.29% | 79.27% |

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

担当責任者 當間重人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センターリウマチ性疾患研究部長
担当協力者 大橋 暁 独立行政法人国立病院機構相模原病院 整形外科

研究要旨：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。

A. 研究目的

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。本研究では、Ninja2003-2012のデータを利用し、RA患者における上肢人工関節置換術の効果、およびそれに与える影響因子を縦断的に検討する。

B. 研究方法

Ninja2003-2012に登録された症例の内、肩関節・肘関節・手指関節の人工関節手術を受け、5年後にフォローが行われており、その間他の手術を受けていない51例（女性50例、男性1例）を抽出し解析を行った。mHAQが術後5年で改善した群（改善群）と増悪した群（増悪群）との間で、術前の年齢、罹患年数、手術関節部位、stage, class, mHAQ, CRP, ESR, PtPainVAS, PtGVAS, DrVAS,

DAS28, DAS28CRP, CDAI, SDAI, 関節リウマチの疾患活動性指標であるDAS28, DAS28CRP, CDAI, SDAIの術前後変化について比較検討を行った。

C. 研究結果

1. mHAQ・PtPainVASの経時変化（図1）

抽出された51例全体の変化を表1に示す。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。

2. 身体機能改善が維持された群と増悪した群との術前パラメータの比較（図2）

改善群が増悪群と比較して、有意に（ $p < 0.05$ ）、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（DAS28: 82.8vs96.9%, DAS28CRP: 75.9vs93.2%, CDAI: 58.6vs211.1%, SDAI: 49.6vs140.6%, 改善群 vs 増悪群）。

D. 考察および E. 結論

上肢人工関節置換術は RA において疼痛改善効果があり、その効果は術後中期にわたり維持されると考えられた。一方、身体機能改善効果は短期的に得られるが、中期的にはその効果が減じてしまう可能性があると考えられた。改善群と増悪群との比較から 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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 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, S. Tohma. European League Against Rheumatism 2015, Paris, France.
- 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, S. Tohma. European League Against Rheumatism 2015, Paris, France.

- 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
- 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
- 関節リウマチ患者の手指関節破壊を評価する身体機能尺度の探索、安井 哲郎, 岡 敬之, 門野 夕峰, 大橋 暁, 正田 奈緒子, 伊澤 一也, 大野 久美子, 田中 栄、第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1. 上肢人工関節置換術後身体機能評価 (mHAQ) と患者疼痛(PtPainVAS)の経時的変化

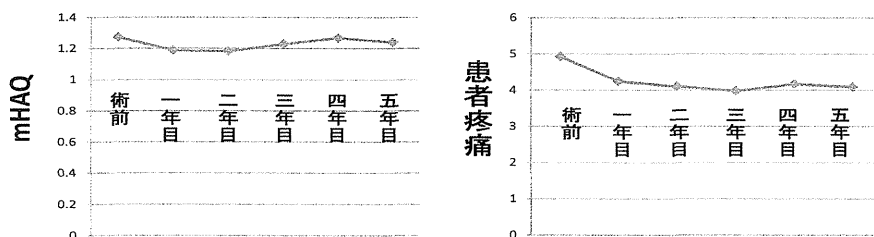


表 2. 上肢人工関節置換術後の関節リウマチ疾患活動性の経時的変化

(青線：改善群、赤線：増悪群、1: 術前、2, 3, 4, 5, 6: 術後 1, 2, 3, 4, 5 年)

