

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 -

担当責任者 税所幸一郎 独立行政法人国立病院機構都城病院 副院長

担当協力者 吉川教恵 独立行政法人国立病院機構都城病院 整形外科医師

研究要旨：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。

#### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者では、ステロイド性骨粗鬆症だけでなく、疾患そのものによる骨粗鬆症（全身性骨粗鬆症と傍関節性骨粗鬆症）が指摘されており、RA そのものによる QOL 低下とあわせ、骨折のリスクが高い。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。本研究では、*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、その影響を検討する事である。

#### B. 研究方法

*NinJa2013* に登録された関節リウマチ患者 13285 名（女性 10654 名、男性 2631 名）を対象に、手術を要した四肢の骨折の発生部位・発生率を調べ、抗リウマチ薬、ステロイド剤等の薬物使用を検討し、各群での骨折発生率を比較した。

#### C. 研究結果

##### 1. 患者背景と骨折発生部位（図 1）

手術を行った四肢骨折は 72 名（0.5%）75 件（女性 62 名 65 件）、背景は年齢  $71.8 \pm 10.5$  歳、罹患年数  $20.2 \pm 12.3$  年、stage1/2/3/4 は 9/6/14/35

（不明 8）、class I / II/III/IV は 9/30/21/5（不明 7）

であった。発生部位は上肢 18 件、下肢 57 件（大腿骨近位端骨折 28 件 37.3%）で手術は人工骨頭挿入術が 20 件 26.7%に行われていた。

##### 2. ステロイド使用状況（図 2）

四肢骨折手術を行った 72 名中 49 名（67.1%）に、PSL 換算で  $2.9 \pm 2.5$  mg 投与されていた。四肢骨折手術のない患者群では、43.1%の患者に  $1.8 \pm 5.2$  mg 使用されており、四肢骨折手術を行った群では有意に使用量が多かった。

##### 3. 抗リウマチ薬使用状況（表 1）

抗リウマチ薬は 72 名中 62 名に投与されており、MTX30 名 41.7%、Bio14 名 19.4%、DMARDs15 名 20.8%、薬剤なし 10 名 13.9%であった。各群の骨折頻度は、0.47%、0.42%、0.85%、1.02%であった。

#### D. 考察および E. 結論

四肢骨折は、骨破壊は進行しているが日常生活可能な高齢女性に多い傾向にあり、手術を要する四肢骨折患者では PSL 使用量が有意に多く、MTX 群、Bio 群では薬剤なし群に比べ、骨折率が低い傾向にあった。MTX、Bio の使用が骨折の予防に繋がる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 手術を要した骨粗鬆症性骨折の発生部位

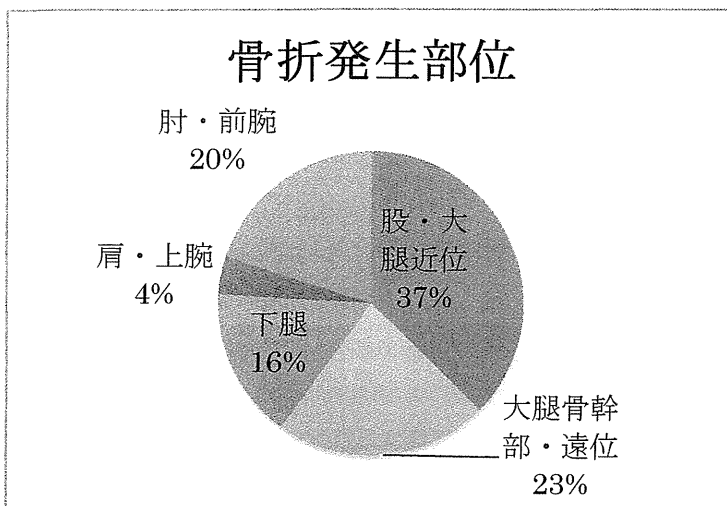


図2. ステロイドの使用状況

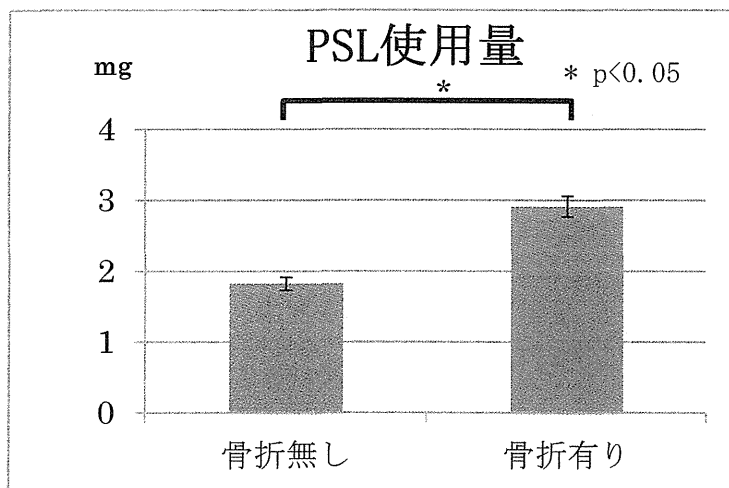


表1. 主要薬剤群での骨折率の比較

薬剤群	主薬剤患者数	骨折患者	骨折患者頻度	主薬剤群内骨折頻度
薬剤なし	979	10	13.9%	1.02%
DMARD	1770	15	20.8%	0.85%
I. S.	770	3	4.2%	0.39%
MTX	6386	30	41.7%	0.47%
Bio	3354	14	19.4%	0.42%
総患者	13285	72	100%	0.54%

## Ninja にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷

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：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 治療に影の部分がどれほどあるのか？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。感染症合併発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。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者も様々な理由で入院を余儀なくされる。RA 治療のための入院、RA 合併症治療のための入院、その他種々の有害事象治療入院など、である。本分担研究の目的は、本邦 RA 患者における入院頻度及び入院理由を調査することにより、本邦 RA 診療の総合的評価に資するデータを収集することにある。

### B. 研究方法

Ninja は、RA 患者入院理由に関する詳細情報を収集している。本分担研究では、2002 年度～2013 年度に観測された入院及びその理由をカテゴリー別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。本研究で詳細な入院理由を調査しているが、ここでは大まかなカテゴリーとして分類解析した。

入院理由のカテゴリーに関して簡単に記す。

- 1) RA (手術あり) : RA 関連手術入院
- 2) RA (手術なし) : RA 疾患活動性コントロール入院
- 3) 感染症 (PCP を除く) : PCP は間質性肺炎に含めた。
- 4) 間質性肺炎 (原因問わず、PCP 含む) : いわゆる間質性肺炎像を呈した入院。
- 5) 骨粗鬆症関連 : 骨の脆弱性に基づくと考えられる骨折など。
- 6) 悪性疾患 : 悪性新生物関連入院。
- 7) 消化管潰瘍 : RA 関連薬剤副作用には含めない。
- 8) 虚血性心疾患 : 狭心症、心筋梗塞など。
- 9) RA 関連薬剤副作用 (消化管潰瘍、IP を除く)。
- 10) リウマチリハビリ・教育入院。
- 11) RA 合併症 : アミロイドーシス、皮膚潰瘍など。
- 12) その他 : 上記を除く全ての入院理由。

### C. 研究結果

①入院頻度を経年的にみると、入院患者数比（入院患者数/登録患者数）は、2007年度以降、減少している（図1）。

②入院理由の内訳を見ると、毎年、最多な理由は「RA 関連入院（手術あり、あるいは手術なし）」である。しかしながら、近年の入院理由をみると、RA 関連入院が減少し、目立ってきたのは、「感染症+間質性肺炎」である（図2）。

③入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度や「悪性疾患」も「RA 関連入院」、「感染症、肺疾患」に次いで頻度の高い事象であることが再確認された（図2）。

④DAS28ESR 寛解率と有害事象入院比率:2005→2013年度、DAS28ESR 寛解率は増加（改善）していたが、2011年度までは「感染症+間質性肺炎」入院比率が増加していた。新規 RA 治療薬による影響も考えられたが、2012年度には「感染症+間質性肺炎」入院比率が減少に転じていた。（図3）。

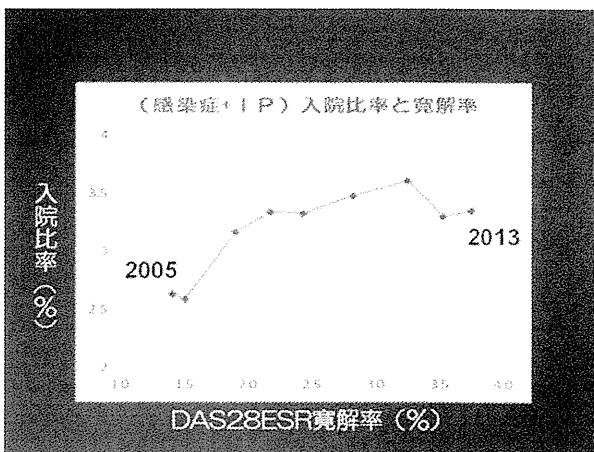
図1：入院頻度の経年的変化



図2：入院理由の推移



図3 DAS28ESR 寛解率と「感染症+間質性肺炎」入院比率



### D. 考察 E. 結論

薬物療法の進歩（標準治療の普及、選択肢の広がり、あるいは強力な抗リウマチ効果）によりRA関連入院は減少しており、疾患活動性コントロールも年々良好に推移していることが分かる。しかしながら、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院比率は不変ないし増加していた。特に「感染症+間質性肺炎」は生命予後に大きく影響する急性合併症であること、2005年度から2011年度にかけて増加していたことから、重要な課題と位置づけられるべき事象であろう。2012年度、2013年度は2011年度をピークとして減少しているようであるが、2005年度に比較すれ

ば入院比率は高い状態であり、今後の動向を注意深く観測する必要がある。頻度の多い有害事象入院は、感染症・肺疾患・骨粗鬆症関連入院であった。使用頻度が増加している生物学的製剤による感染症発症リスクの上昇に注意が必要である。

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

## 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

担当責任者 吉永泰彦 一般財団法人倉敷成人病センター副院長 リウマチ膠原病センター長

研究要旨：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 SIR 3.69(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 平均罹病期間は 11.3 年と長期罹患例が多く、高齢で、RA 罹病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。

### A. 研究目的

我々は、2003-04 年度の 2 年間の *Ninja* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者数 8,103 例中 7 例に結核が発症したことより、生物学的製剤非投与 RA 患者の結核の標準化罹患率(standardized incidence ratio:SIR)は、3.98(1.22-6.74)であることを報告した。また、各製薬メーカーから提供された生物学的製剤の全例市販後調査データから結核の SIR を求め、生物学的製剤、とくに抗 TNF $\alpha$  抗体投与 RA 患者で結核の増加を報告した。

わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の RA 患者における結核の SIR の推移と、生物学的製剤の影響を、*Ninja* データを利用し、前向きに検討した。

### B. 研究方法

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* : National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を利用し、全国 41 施設から前向きに 10 年間、67,104 例の患者情報

を収集した。日本結核予防会作成による「年齢階級別罹患数(率)」を参考に、*Ninja* 登録 RA 患者における標準化罹患率(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。

### C. 研究結果

#### 1. 10 年間の RA 患者の結核の標準化罹患率(SIR)の推移(表 1)

2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中 51 例に結核が発症し、RA 患者の結核の SIR は 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。

#### 2. 生物学的製剤投与群と非投与群の比較(表 2)

生物学的製剤使用率は 10 年間徐々に増加し、平均 14.7%であった。生物学的製剤投与患者 9,815 例中 5 例に結核が発症し、結核の SIR は 2.64(0.33-4.95)、生物学的製剤非投与患者 57,289 例中 46 例に結核が発症し、結核の SIR は

3.69(2.63-4.74)であり、生物学的製剤投与患者の結核の SIR は、非投与患者の結核の SIR に比べ、むしろ低率であった。

### 3. 結核を新規発症した 51 例の検討

2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中結核を新規発症した 51 例は、男性 15 例、女性 36 例、平均年齢 65.0 歳と高齢で、RA の平均罹病期間 11.3 年と長期例に多く、肺外結核が 11 例(21.6%)と多くみられた 5 例は生物学的製剤(ETN3 例、IFX、ADA 各 1 例)投与中の結核発症であったが、全例抗結核薬投与にて治癒した。

### D. 考察および E. 結論

RA 患者の結核罹病率は 2007-08 年度をピークに低下傾向にあり、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。生物学的製剤導入に当たって、ガイドラインに従って結核のスクリーニングを施行したり、化学予防を行ったり、我々、リウマチ医の生物学的製剤の使い方が上手くなったこと、抗 TNF  $\alpha$  抗体に比し、結核発症のリスクの少ない生物学的製剤が開発されたことなどが要因と考えられる。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  $65.0 \pm 10.4$  歳と高齢で、RA 平均罹病期間は  $11.3 \pm 11.3$  年と長期罹患例が多く、生物学的製剤投与中は 5 例(9.8%)、MTX 投与中は 19 例(37.3%)であり、高齢で、RA 罹病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。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 【論文発表】

1. Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, Miyoshi T, Kagawa H, Yamamura M: The clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol. 2004;14:143-148.
2. 吉永泰彦: 関節リウマチの診断と評価: 疾患活動性評価に必要な血液検査. 治療 2007;89(2):237-241.
3. 吉永泰彦: 関節リウマチにおける結核と TNF 阻害療法の影響. 結核 2010;1:37-39.

4. 吉永泰彦: 生物学的製剤使用関節リウマチ患者の結核治療. 結核 2013;88(12):831-834.

5. 吉永泰彦: 関節リウマチ診療のトピックス: 関節リウマチの治療薬—生物学的製剤. アレルギーの臨床 2015;35 (4):335-339.

#### 【学会発表】

1. *Ninja* からみた関節リウマチ (RA) 患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響に関する検討. 吉永泰彦, 大橋敬司, 相田哲史, 西山進, 宮脇昌二, 岡本享, 當間重人. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18-20 京都.
2. *Ninja* からみた関節リウマチ (RA) 患者の結核発症に及ぼすメトトレキサート (MTX) の影響に関する検討. 吉永泰彦, 大橋敬司, 相田哲史, 西山進, 宮脇昌二, 岡本享, 當間重人. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18-20 京都.
3. 合併症を有する結核治療: 生物学的製剤使用者・関節リウマチ(RA)患者の結核治療. 吉永泰彦. 第 88 回日本結核学会総会・学術集会 2013.3.29 千葉.
4. *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 2014.4.25 東京.
5. 関節リウマチ (RA) を含む膠原病患者に合併した非結核性抗酸菌症 (NTM) の検討. 吉永泰彦, 津野学, 大橋敬司, 相田哲史, 西山進, 宮脇昌二, 吉原由樹, 戸田巖雄, 三好信也, 岡本享. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2014.4.25 東京.

### H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1. 10 年間の RA 患者の結核の標準化罹病率(SIR)の推移

	患者数			薬剤使用率(%)		結核発生数			結核 SIR (95%CI)		
	RA 男	RA 女	RA 男女	Bio	MTX	RA 男	RA 女	RA 男女	RA 男	RA 女	RA 男女
2003-04 年度	1,424	6,857	8,281	1.01	37.9	1	7	8	4.14 (0-10.5)	3.61 (0-7.69)	3.81 (0.47-7.16)
2005-06 年度	1,748	8,068	9,816	6.16	43.5	3	6	9	2.73 (1.18-4.27)	4.38 (2.78-5.97)	3.72 (2.58-4.86)
2007-08 年度	2,214	9,989	12,203	11.9	49.9	7	5	12	5.46 (1.42-9.50)	2.52 (0.31-4.72)	4.76 (2.07-7.47)
2009-10 年度	2,632	11,864	14,496	17.9	56.6	3	8	11	1.88 (0-4.02)	3.25 (1.00-5.51)	2.09 (0.85-3.32)
2011-12 年度	4,301	18,007	22,308	22.7	61.3	1	10	11	0.36 (0-1.06)	2.49 (0.95-4.03)	1.27 (0.52-2.02)
2003-12 年度	12,319	54,785	67,104	14.7	52.7	15	36	51	2.58 (1.27-3.89)	4.07 (2.16-4.25)	3.48 (2.53-4.44)

表 2. 生物学的製剤投与群(Bio+)と非投与群(Bio-)の結核の標準化罹病率(SIR)の比較

	患者数		結核発生数		結核 SIR (95%CI)	
	Bio+	Bio-	Bio+	Bio-	Bio+	Bio-
2003-04 年度	88	8,193	1	7	72.5 (0-215)	4.50 (1.17-7.83)
2005-06 年度	608	9,208	0	9	0	4.81 (1.67-7.95)
2007-08 年度	1,455	10,748	1	11	3.96 (0-11.7)	4.75 (1.94-7.55)
2009-10 年度	2,596	11,900	2	9	4.08 (0-9.73)	3.33 (1.15-5.50)
2011-12 年度	5,068	17,240	1	10	0.95 (0-2.83)	2.56 (1.05-4.07)
2003-12 年度	9,815	57,289	5	46	2.64 (0.33-4.95)	3.69 (2.63-4.74)



## 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

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

担当協力者 橋本 篤 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：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。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者の主要な死因として循環器・呼吸器疾患、感染症に続き悪性疾患（癌）が挙げられる。我が国の報告でも、感染症及び原疾患に伴う肺疾患は減少傾向にあるのに対し、悪性疾患は増加傾向にあるとされている。さらに近年のRA治療の変化、すなわちメトトレキサートの投与量増加や生物学的製剤の普及もまた、悪性疾患の発生に関与する可能性がある。

RA患者における悪性疾患の頻度は報告により様々であり、それは地域・人種的差異によるものと思われる。我々はこれまでNinja（iR-netによるRAデータベース）を利用し本邦RA患者の悪性疾患罹患の実態を調査してきたが、本年度はその総括として最近11年間（2003～2013年）の悪性疾患発症率について経年変化も含め解析し、また特にRA患者において罹患率の高い悪性リンパ腫についてはその発症リスク因子について検討した。

### B. 研究方法

対象はNinja2003～2013に登録されたRA患者で、11年間で計80248人年、人年ベースで女性は82%、年齢の中央値は64歳、罹患期間は11年（同）であった。新規に発生した悪性疾患の種類、患者背景（性別、年齢、RA罹患年数、病期（SteinbrockerのStage分類）等）を比較した。RA患者における悪性疾患全体および各々の悪性疾患の頻度を一般人口と比較するため、標準化罹患比(SIR)を計算した。SIRとは、ある集団が、年齢・性別を合わせた標準とする人口集団（例えば全国）と同じ悪性疾患罹患率を持つとしたら、その集団で何人の悪性疾患が発生するかを予測し（期待値）、実際に観察された悪性疾患罹患数を期待値で割った値である。本研究では標準の悪性疾患罹患率として国立がん研究センターがん対策情報センター・地域がん登録全国推計値（2010年）を用いた。

## C. 研究結果

**C-1. 悪性疾患を新規に発生した RA 患者.** 悪性疾患の新規発生は 11 年間で 699 件。9 人に重複癌があった (3 重複癌の男性 1 人を含む)

**C-2. 悪性疾患の種類と数.** 新規に発生した悪性疾患は、肺癌 112 件(16%)、胃癌 96 件(14%)、乳癌 86 件(12%)、悪性リンパ腫 81 件(12%)、結腸癌 61 件(9%)の順に多かった。中でも悪性リンパ腫に特徴的だったのは他の悪性疾患より女性の比率が高い、RA 発症年齢が低い、RA 罹患期間が長いということであった。

**C-3. 悪性疾患の標準化罹患比(SIR).** 悪性疾患全体の SIR は、ほぼ 1.00 であり、これはつまり RA 患者における悪性疾患全体の頻度(リスク)は一般人口と同様であるという結果であった。個々の悪性疾患においては、悪性リンパ腫の SIR のみが高く、逆に有意に低い SIR を示したのは女性の胃癌、結腸癌、膵癌、直腸癌、男性の腎尿路癌、肝臓癌、白血病などであった。調査した 11 年間における悪性疾患および悪性リンパ腫の SIR の年次推移をみると(図)、それぞれ 1 および 4 前後ではほぼ一定しており、明らかな増加や減少傾向はなかった。肺癌、胃癌、乳癌、結腸癌、直腸癌についても同様に増減傾向はみられなかった。

**C-4. 悪性リンパ腫発症の危険因子の検索.** RA 患者においては悪性リンパ腫が高頻度に発症するため、その患者背景と発症との関連性を検討しリスク因子を推定した。前述の患者背景に加え悪性リンパ腫診断前年度における治療薬(メトトレキサート(MTX)、ステロイド剤、生物製剤、免疫抑制薬)、疾患活動性(DAS28)も加味して検討した結果、MTX もしくは免疫抑制薬(主にタクロリムス)の使用、高齢が有意なリスク因子であることがわかった。

## D. 考察および E. 結論

これまで 11 年間の *Ninja* データ解析により算出された悪性疾患全体の SIR はほぼ 1 で一定であ

ることから、RA 患者における悪性疾患罹患率は一般人口とほぼ同じと考えるのが妥当であろう。

悪性疾患の内訳(種類)についても一般集団と同様であり、肺癌が最も多く胃癌がそれに続き、さらに RA 患者のおよそ 8 割が女性であることを考えると乳癌が多かったのも妥当と思われる。しかしそれに次ぐ悪性リンパ腫は一般人口においては比較的稀であり、これは RA 患者の特徴である。悪性リンパ腫の SIR は高く、RA そのもの、もしくは治療薬等の関与が考えられた。そのため悪性リンパ腫診断前年の患者背景を基にリスク因子を検討したところ、治療薬のうち MTX および免疫抑制薬(うちおよそ 8 割はタクロリムス)、年齢の高いことが有意なリスク因子として挙げられた。既報において RA という疾患そのもの、さらにはその病勢が悪性リンパ腫発症に関与することが指摘されている。薬剤の関与については、MTX 投与中の RA 患者に発症した悪性リンパ腫が、MTX 中止のみで寛解した症例が多数報告されており、少なくとも MTX は悪性リンパ腫発症に何らかの関係があることは確実視されている。また特に小児においては移植後の免疫抑制薬投与中に悪性リンパ腫の発症リスクが高まることも知られており、これら薬剤の悪性リンパ腫発症における詳しい機序の解明が待たれる。

逆にいくつかの悪性疾患は一般人口よりも罹患率が低く、特に RA 患者においては結腸・直腸癌が低頻度であることは海外の研究からもよく知られており、その理由として RA 患者で使用頻度の高い NSAIDs がそれらの癌を抑制していることが考えられている。

近年 RA 患者の平均余命が延びているという報告があり、一つの理由として RA 治療の進歩により RA の病勢および副作用(骨粗鬆症および感染)管理の改善が挙げられる。結果的に死因として悪性疾患が増加するが、これを抑制することは困難である。本研究により、悪性リンパ腫を除き RA 患者で特に恐れるべき高頻度の悪性疾患はないこと

がわかった。このことを念頭に置き、悪性リンパ腫のリスク因子のある患者については特に同疾患の発症に注意すること、発症した場合は MTX 投与中であればただちに同剤を中止し可能なら経過観察することが必要と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

研究代表者の項参照

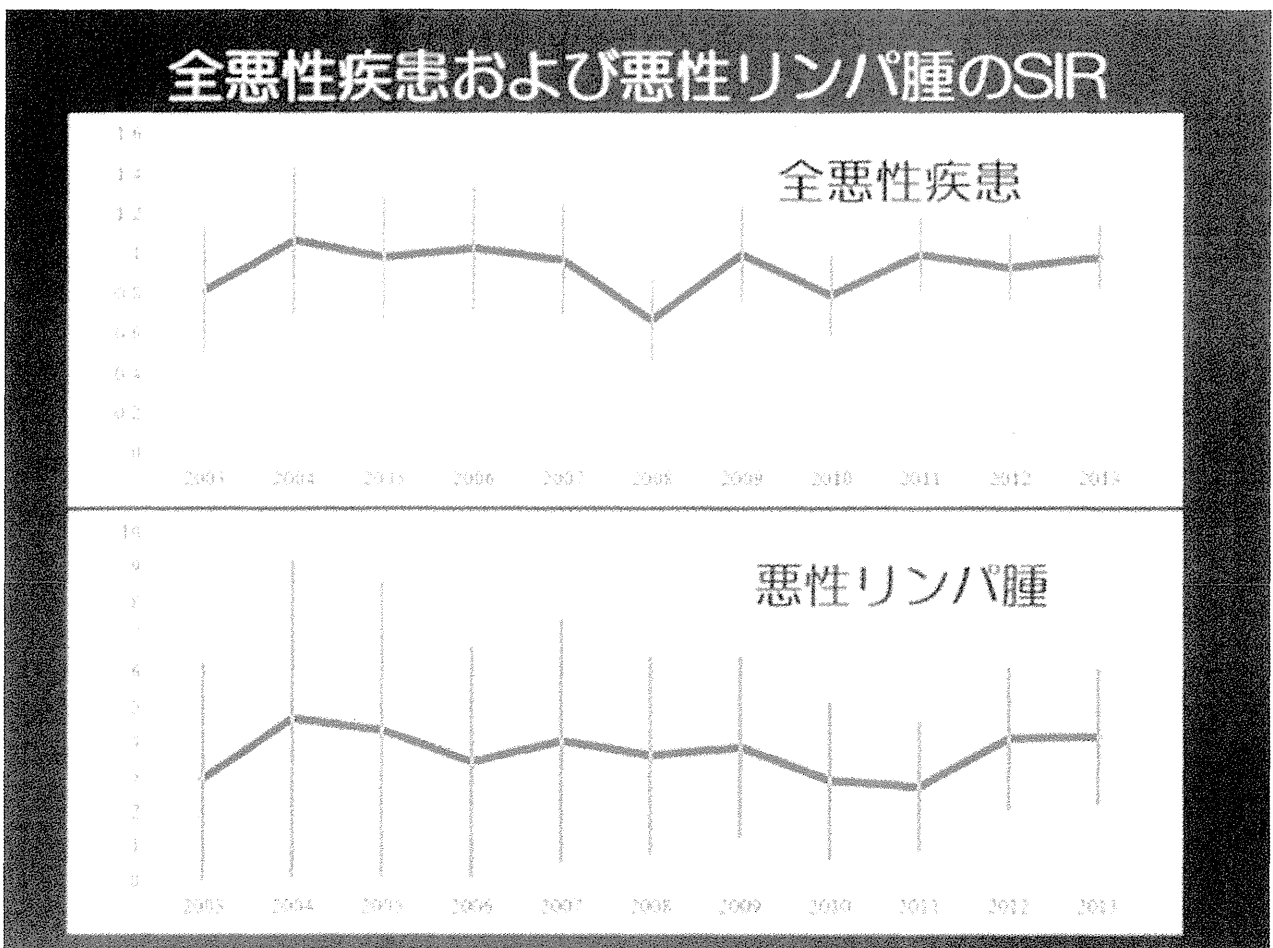
H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

図 悪性疾患全体および悪性リンパ腫のSIR年次推移



## NinJa を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 11 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：**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。

### A. 研究目的

NinJa では患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、初年度から死因分析を主要な課題の一つとして、継続して情報を収集している。今回は 2013 年度に集積された最新の関節リウマチ（以下 RA）の死因分析を報告する。

### B. 研究方法

2013 年度 NinJa に登録された RA 患者 13285 名のうち、転帰を死亡と報告された 118 例を対象とし、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。

### C. 研究結果

平均死亡時年齢 74.1 歳（下記の表に過去の年度からの推移を示す）、平均罹病期間は 17.7 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・呼吸器疾患・循環器疾患であった。感染症は 34 例、全体の 28%、そのうち肺炎が最も多く 15 例であった。呼吸器疾患は 18 例、全体の 15%で、そのほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。悪性腫瘍は 20 例であり、全体の 17%を占めた。内訳は肺癌 9 例、悪性リンパ腫 3 例、膵臓癌 2 例、転移性肝腫瘍、癌性腹膜炎、胃癌、胆管癌、多発性骨髄腫、腎盂癌、

各 1 例あった。循環器疾患は 17 例、全体の 14%を占め、心不全 7 例、動脈瘤破裂 3 例、心筋梗塞 3 例などであった。その他、脳血管障害 6 例、消化管出血など消化器疾患 4 例、慢性腎不全の悪化 2 例であった。

### D. 考察および E. 結論

NinJa 症例全体の高齢化が進んでいる背景もあって、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。

### 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

年度	死亡症例数	平均死亡時年齢
2002～2004	114	70.2±8.0 歳
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2010	193	73.5±9.8 歳
2011～2012	191	73.4±8.8 歳
2013	118	74.1±9.3 歳

表 1 : 2002 から 2013 年度までの平均死亡時年齢の変遷

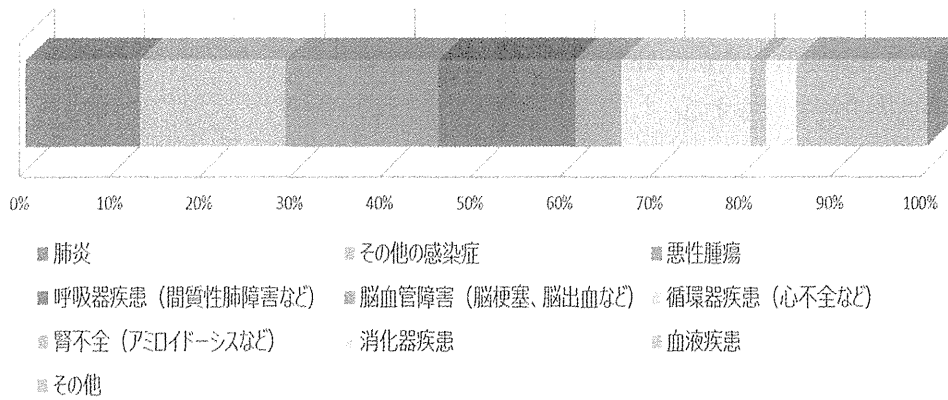


図 1 : 2013 年度死亡 118 例の主要死因

### NinJa にみる費用対効果分析 2013

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 部長

**研究要旨：**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いる。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。

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

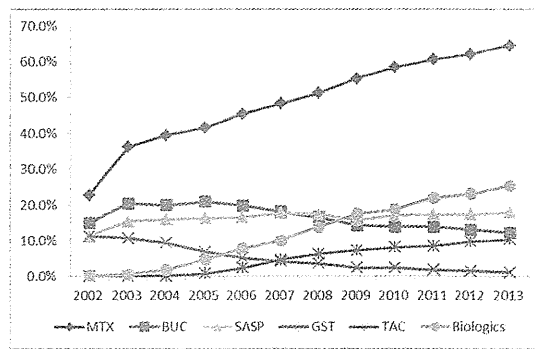
本研究班参加施設からNinJaに登録されたRA患者情報(2004-2013年度)のうち、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用情報、疾患活動性指標、及びmHAQを経時的に検討した。

#### C. 研究結果

2013年度の登録患者は13285例であった。抗リウマチ薬（生物学的製剤を含むDMARDs）の

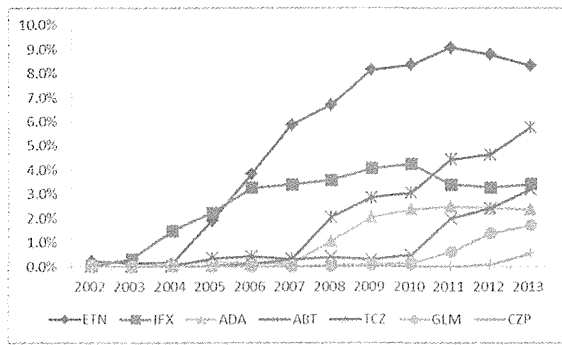
使用頻度は92.5%であり、毎年その比率は増加している。DMARDsの主流はメトトレキサート(MTX)であり、64.5%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は25.3%で、同剤の出現以来、例年1-4ポイントの増加が持続している。

図1. 各抗リウマチ薬使用頻度の推移



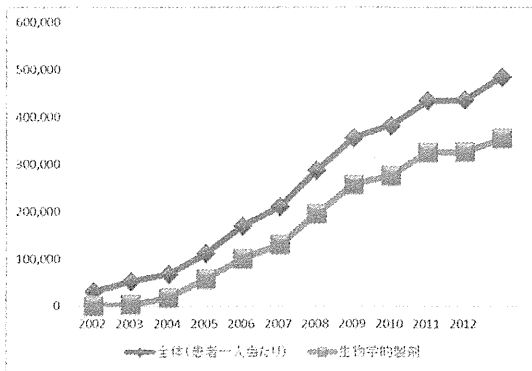
各生物学的製剤の使用率を図2に示す。2013年度はETNの使用率が低下していた。一方、TCZ、ABT、GLMの使用頻度が増加していた。

図 2. 各生物学的製剤の使用率の推移



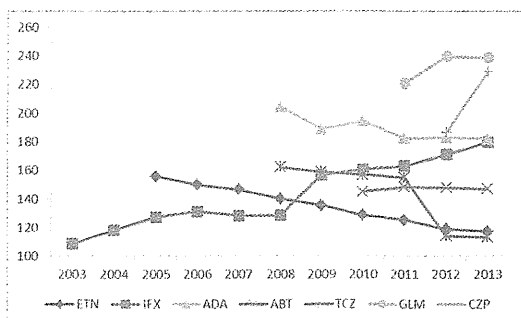
2013 年度調査から推定される患者 1 人当たりの年間 DMARD 費用は平均約 48 万円で、2012 年度より 5 万円増加していた。2014 年度に薬価改定があり、その新薬価で計算しても、1 年間の患者 1 人当たりの平均 DMARDs 費用は約 47 万円で前年より 4 万円高かった。DMARDs 費用に対する生物学的製剤が占める割合は 73.3%と前年と同様であった。

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



各生物学的製剤の投与患者 1 人当たりの平均費用を計算した。2013 年度は CZP と IFX の費用が増加していたが、他の薬剤は横ばいであった。また、最高額の薬剤 (GLM) と最低額の薬剤 (CZP) で 2 倍以上の差が認められた。

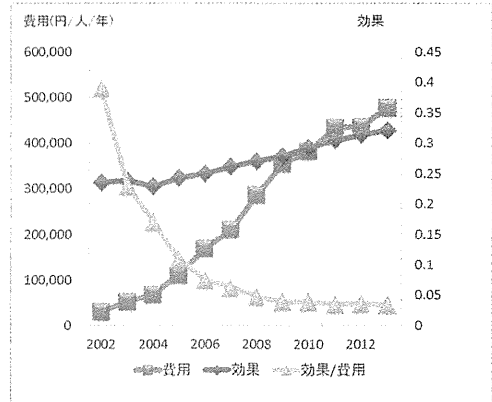
図 4. 各生物学的製剤の投与患者 1 人当たりの平均費用 (円/人/年)



費用対効果 (臨床的指標) を検討するため、疾患活動性 (1/DAS28) を効果として費用に対する比の経年的変化を検討した。いずれも 2004 年から急激に低下したが、ここ数年は横ばいとなっている。

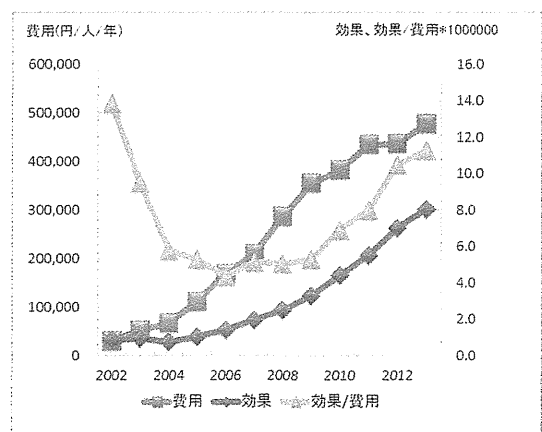
図 5. 費用対効果①

(1/DAS28 を効果の指標として)



以上の検討は費用と効果を線形的な関係でとらえているが、ある程度以上になるとより高い効果を上げるには多くの費用が必要となり一般的に費用と効果は線形的な関係になることはない。そこで、効果として低活動性患者数と高活動性患者数の比をとったのが図 6 である。この解析においては効果/費用は 2010 年度に 2004 年度のレベルまで改善し 2012 年度には 2004 年度を更に上回っている。しかし、2013 年度はその伸びは鈍化している。

図 6. 費用対効果② (低活動性患者数/高活動性患者数を効果の指標として)



#### D. 考察および E. 結論

近年、費用対効果分析は QALY (質調整生存年) を効果として検討されることが多くなっている。しかし、この手法は 1 薬剤の費用対効果を検討す

るものであるため当研究のような経年的変化を検討する研究では採用するのが困難であり、従来の臨床的指標を効果とする費用対効果分析を行った。また当研究の目的は1薬剤の費用対効果分析のように絶対値を導き出す解析研究ではなく、日本のリウマチ医療の実態を把握しようという観察研究であるため従来の手法を使った相対的な評価でも十分意義があると思われる。

2004年以降、DMARDsの費用はほぼ直線的に急激に増加してきたが、2012年度の費用は前年度と変わらず、増加は停止したように見えた。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られた。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行われたが、2013年度と大差なく、今後も費用の増加は続くと思われる。

そのような費用の増加にも関わらず、費用対効果の改善は継続しており、昨年よりも更に改善していた。上記(効果②)/費用で評価すると、2010年から生物学的製剤発売以前の2004年のレベルを上回っており、2012年度には生物学的製剤発売以前の2003年のレベルを上回った。しかし、2013年度では費用対効果の改善が鈍ってきているおり、また、他の効果での評価では顕著な改善は未だ認められない。

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る。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。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

1. 末永康夫、木村大作、當間重人、西野仁樹  
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?～ 第58回日本リウマチ学会 2014年4月25日(東京)

2. 平田明恵、末永康夫、木村大作、當間重人、西野仁樹 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— 第58回日本リウマチ学会 2014年4月25日(東京)
3. 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 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 第58回日本リウマチ学会 2014年4月26日(東京)
4. 木村大作、末永康夫、宮村知也 527名の関節リウマチ患者のMMP-3濃度に影響する因子の多変量解析—プレドニン1錠で約2倍増加— 第58回日本リウマチ学会 2014年4月25日(東京)
5. 浦田幸朋、當間重人、松井利浩、片山雅夫、末永康夫、西野仁樹 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 第58回日本リウマチ学会 2014年4月26日(東京)
6. 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 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 第48回九州リウマチ学会 2014年9月6日(久留米市)
7. 右田清志、和泉泰衛、岩永希、川原知瑛子、重松良香、森俊輔、吉澤滋、河部庸次郎、末永康夫、宮村知也、末松栄一 ステロイド療法に伴う細胞内寄生体感染症のリスク因子 第48回九州リウマチ学会 2014年9月7日(久留米市)

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし



### 関節リウマチにおける肺病変に関わる遺伝子の探索

担当責任者 古川宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター遺伝子診断・治療研究室長  
担当協力者 岡笑美, 島田浩太, 杉井章二, 橋本篤, 小宮明子, 右田清志, 角田慎一郎, 伊藤聡,  
中村正, 税所幸一郎, 佐野統, 須田昭子, 長岡章平, 土屋尚之, 當間重人

研究要旨：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。

#### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は対称性多関節炎を特徴とする全身性炎症疾患であり、RAの発症には遺伝要因と環境要因が関わっている。RAの発症に関わる遺伝因子はいろいろと報告されているが、HLAとの関連の報告は多数あり、最も強い遺伝要因である。日本人ではRAの疾患感受性がHLA-DRB1\*04:05と関連するが、そのほかには\*01:01, \*04:01, \*04:04, \*04:10, \*10:01, \*14:02, \*14:06との関連が報告されている。これらのアレルはHLA-DRβ鎖の70-74番目のアミノ酸配列を共有しており(QKRAA, RRRRAA, QRRRAA)、この配列はShared Epitope (SE)と呼ばれている。SEアレルを2つ持つ場合にはよりRAに罹患しやすく、かつ著しい関節破壊を引き起こしやすく、Gene dosage effectがあると考えられている。また、関節外症状を伴うRA症例では両方のアレルにSEを持つ例が多い。日本人ではSEのほかにも\*09:01とRAとの正の関連も報告されている一

方、\*13:02がRAと負の関連を持つ。抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)陽性RAは同様なアレルが関連しているが、ACPA陰性RAでは\*04:05, \*08:02, \*09:01, \*12:01, \*14:54と正の関連が、\*13:02, \*15:02と負の関連がある。このようにACPA陽性RAと陰性RAで遺伝的な関連が一致しておらず、遺伝要因の面からもRA症例群は不均質な集団であると考えられている。また、HLA分子のアミノ酸残基多型に基づいた解析からは、DRβ鎖の11,71,74番目のアミノ酸残基がACPA陽性RAへの疾患感受性を決めており、DRβ鎖の11番目のアミノ酸残基がACPA陰性RAへの疾患感受性を決めていることが知られている。

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。

## B. 研究方法

### 対象

この研究は国立病院機構相模原病院および以下の施設の倫理委員会によって承認されている。都立多摩総合医療センター、横浜南共済病院、長崎医療センター、兵庫医科大学、新潟県立リウマチセンター、熊本整形外科病院、筑波大学。本研究は、上記施設通院または入院中の、アメリカリウマチ学会分類基準を満たす関節リウマチ患者であり、かつ本研究への文書による同意が得られている患者を対象とした。関節リウマチ 485 例から末梢静脈血約 7mL を採取し、DNA を抽出した。全例日本在住の日本人であった。

### 遺伝子タイピング

*HLA-DRB1*, *DQB1* の各遺伝子座について HLA タイピングを行った。ゲノム DNA から WAKFlow HLA タイピング試薬(湧永製薬、広島)と Bio-Plex 200 system (Bio-Rad, Hercules, CA)を用いて HLA タイピングを行った。

### 統計解析

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 症例と比較して関連解析を行った。*HLA* は 2x2 分割表を用いた Fisher の正確確率検定で解析した。*HLA* アレルの多重比較は Bonferroni 法で補正した。

## C. 研究結果

通常型間質性肺炎、非特異性間質性肺炎を伴う RA は高齢発症で男性の割合が高いが、細気管支炎を伴う RA は Steinbrocker のステージが高く、気管支拡張症を伴う RA は高齢者が多かった。

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* ( $P=0.0021$ ,

$Pc=0.0315$ , OR 1.99, 95%CI 1.30-3.06) と関連した。肺気腫は *DQB1\*03:01* ( $P=0.0007$ ,  $Pc=0.0104$ , OR 2.43, 95%CI 1.49-3.95) と関連した。

## D. 考察

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、この研究結果から通常型間質性肺炎は *DRB1* と気道病変は *DRB1* あるいは *DQB1* と関連することが明らかになった。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。

## E. 結論

RA に伴う肺病変には遺伝的な要因が関与している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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. Association of functional polymorphisms in interferon regulatory factor 2 (*IRF2*) with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a case-control association study. *PLoS One*. 2014;9(10): e109764.
2. 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. Protective effect of the *HLA-DRB1\*13:02* allele in Japanese rheumatoid arthritis patients. *PLoS One*. 2014;9(6): e99453.
3. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii

S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-DRB1\*08:02* is associated with bucillamine-induced proteinuria in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Biomark Insights*. 2014;9:23-8.

4. 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. Human Leukocyte Antigens and Systemic Lupus Erythematosus: A Protective Role for the HLA-DR6 alleles *DRB1\*13:02* and *\*14:03*. *PLoS One*. 2014;9(2): e87792.

5. Gazal S, Sacre K, Allanore Y, Teruel M, Goodall AH, Tohma S, Alfredsson L, Okada Y, Xie G, Constantin A, Balsa A, Kawasaki A, Nicaise P, Amos C, Rodriguez-Rodriguez L, Chiocchia G, Boileau C, Zhang J, Vittecoq O, Barnetche T, Gonzalez Gay MA, Furukawa H, Cantagrel A, Le Loët X, Sumida S, Hurtado-Nedelec M, Richez C, Chollet-Martin S, Schaefferbeke T, Combe B, Khoryati L, The CARDIOGENICS consortium, El-Benna J, Siminovitch K, Plenge R, Padyukov L, Martin J, Tsuchiya N, Dieudé P. Identification of Secreted Phosphoprotein 1 Gene as a new Rheumatoid Arthritis Susceptibility Gene.

*Ann Rheum Dis*. 2014 in press.

## 2. 学会発表

1. Furukawa H, Oka S, Shimada K, Komiya K, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S: Anti-Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A (MICA) Antibodies in Rheumatoid Arthritis Patients with Interstitial Lung Disease. Seventy-first Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology (Boston, Nov. 14-19 2014).

2. 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: ブシラミン誘発性蛋白尿と *HLA-DRB1\*08:02* との関連 (第 35 回日本臨床薬理学会学術総会 2014 年 12 月 4-6 日松山)

3. 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: ブシラミン誘発性蛋白尿と *HLA-DRB1\*08:02* (第 59 回日本人類遺伝学会大会 2014 年 11 月 19-22 日東京)

4. 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: ブシラミン誘発性蛋白尿と *HLA-DRB1\*08:02* との関連 (第 58 回日本リウマチ学会 2014 年 4 月 24-26 日東京)

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許出願 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

委託業務題目

「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」

機関名

独立行政法人国立病院機構相模原病院

## 1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果	発表者氏名	発表した場所 (学会等名)	発表した時期	国内・外の別
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	国内
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	国内
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	国内
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	国内
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	国内
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	国内
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	国内
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	国内