

**厚生労働科学研究費補助金**

**免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業**

**本邦関節リウマチ患者の  
疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の  
推移を明らかにするための  
多施設共同疫学研究**

**平成 25 年度 総括研究報告書**

**研究代表者 當 間 重 人**

平成 26 ( 2014 ) 年 5 月

# 目 次

## 【総括報告】

### 本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の推移を明らかにするための多施設共同疫学研究

国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人・・・ 1

## 【分担報告】

- 1) **NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の構築とデータの継続的蓄積**  
国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人・・・ 20
- 2) **関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化 - NinJa を利用した横断的解析 -**  
国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人・・・ 22
- 3) **NinJa にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移:**  
国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人・・・ 24
- 4) **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**  
国立病院機構九州医療センター 膠原病内科 医師 平田明恵・・・・・・・・・・・・・・ 26
- 5) **NinJa を利用した関節リウマチ患者における高用量MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討(第2報) ならびに推定糸球体濾過量(e-GFR)とMTX 投与量に関する横断研究**  
国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史・・・・・・・・・・・・・・ 28
- 6) **NinJa にみる RA 患者における腎機能障害とDMARDs の使用について-2012 年度-罹患年数別関節リウマチ治療の現状**  
国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎・・・・・・・・・・・・・・ 32
- 7) **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 中断理由と喫煙との関連~ NinJa から~**  
国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長 佐伯行彦・・・・・・・・・・・・・・ 34
- 8) **NinJa を利用した関節リウマチ(RA) 関連整形外科手術に関する研究-2012 年度-**  
国立病院機構都城病院 副院長 税所幸一郎・・・・・・・・・・・・・・ 37
- 9) **足趾手術を受ける関節リウマチ患者の特徴について~大規模データベース NinJa を用いた検討~**  
東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教 安井哲郎・・・・・・・・・・・・・・ 39

- 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  
 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教 大橋 暁 . . . . . 41
- 11) 手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析 **NinJa** を用いた非人工関節手術症例の解析  
 国立病院機構相模原病院 整形外科 医長 増田公男 . . . . . 43
- 12) **NinJa** を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について-  
 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師 津野宏隆 . . . . . 45
- 13) 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から-  
 国立病院機構刀根山病院 整形外科 医師 高樋 康一郎 . . . . . 47
- 14) 身体機能障害に重大な影響を与える大関節評価において SDAI は DAS28 に劣る **NinJa** データベースを用いた検討  
 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター リウマチ科部長 西山 進 . . . . . 49
- 15) 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-  
 国立病院機構福岡病院 リウマチ科 医長 吉澤 滋 . . . . . 52
- 16) 関節リウマチ患者における喫煙の影響に関する横断的検討- **NinJa2012** より-  
 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 松井利浩 . . . . . 55
- 17) 関節リウマチ患者における不安・抑うつ状態について ~ **NinJa2012** の解析 ~  
 国立病院機構名古屋医療センター 膠原病内科医長 片山雅夫 . . . . . 57
- 18) **NinJa** にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷  
 国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人 . . . . . 60
- 19) **NinJa** データからみた関節リウマチ患者の結核罹病率の 10 年間の推移と生物学的製剤の影響に関する検討  
 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長 吉永泰彦 . . . . . 62
- 20) 関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) およびビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw:BRONJ) の疫学的検討- **NinJa2011** より-  
 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師 川上美里 . . . . . 64

<b>21) <i>NinJa</i> 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</b>	
つがる西北五広域連合 つがる総合病院 浦田幸朋 リウマチ科 科長	67
<b>22) <i>NinJa</i> を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討</b>	
国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長 橋本 篤	69
<b>23) <i>NinJa</i> を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 10 報)</b>	
国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長 金子敦史	72
<b>24) 本邦関節リウマチ患者における疾患活動性および有害事象入院の経年変化</b>	
国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人	75
<b>25) <i>NinJa</i> にみる費用対効果分析 2012</b>	
国立病院機構別府医療センター リウマチ科 医長 末永康夫	77
<b>26) 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の発症に関わる遺伝子の探索</b>	
国立病院機構相模原病院臨床研究センター 遺伝子診断・治療研究室長 古川 宏	80

**本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体障害度・有害事象・医療費用の  
推移を明らかにするための多施設共同疫学研究**

研究代表者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

**研究要旨：**本邦における関節リウマチ(RA)の有病率はおよそ0.4から0.5%と考えられており、約60から70万人のRA患者がいると推計されている。病因は不明のままであり根治療法は存在しない。そして多発性関節破壊により身体障害は進行し、QOLを低下させ、労働力低下を招いている難治性疾患である。しかしながら近年の薬物療法にみられる進歩はRA患者の予後を改善させている。すなわち、病態形成因子について解明が進められ、それらの知見に基づく生物学的製剤など新規RA治療薬の開発およびその臨床応用は、RA治療を劇的に変化させている。そのような状況で本邦におけるRA患者の現状はどのように変化しているのだろうか？我々は、平成14年度以降厚生労働科学研究班を組織し、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門を中心に本邦初の全国規模のRA患者情報収集のためのネットワーク構築及び情報収集を継続して行ってきた。その結果、疾患活動性コントロールは確かに改善しつつあるが、未だ多くの問題点が存在することも明らかとなった。問題点とは、1)寛解状態とされる患者頻度は平成22年度現在、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、Boolean新基準に照らし合わせると、各々28.1%、23.3%、22.1%、17.1%に留まっている。2)肺炎等感染症合併が多く、かつ主たる死亡原因となっている。3)悪性リンパ腫の合併発症率が高い。4)新規抗リウマチ薬を含め治療抵抗性を示す患者も多い。5)不可逆的関節障害を有する患者においては薬物治療の効果が少ない。6)強力ながら高価な抗リウマチ薬による治療費用の高額化による医療格差の懸念。などである。すなわち今後解決すべき課題としては、1)新規治療薬のさらなる開発、2)感染症や悪性リンパ腫の発症抑制や早期対応による予後の改善対策、3)不可逆的関節障害を未然に防止するための対策、などが挙げられよう。今後も種々の新規抗リウマチ薬が導入されようとしている現在、これらの課題を解決するために必要な基本的情報収集および解析を継続的に行うことが本研究計画の目的である。

以下に2012年度（3年計画の3年目）疫学調査結果等の一部を示す。

- 1) 2002年度から開始された本データベース（**Ninja**）の構築を継続かつ発展させることができた。2002年度2822人であった登録数は、参加施設数の増加もあって年々増加、2013年度は2012年度分として11940人のデータを収集することができた。
- 2) RA患者の疾患活動性を経年的横断的（対象患者が一定ではない）に観測した結果、2011年度データにおいても、CRP・ESR・DAS28ESR・DAS28CRP・SDAI・CDAI・Boolean・医師VAS・患者疼痛VAS・患者総合VAS・mHAQの継続的改善が確認された。しかしながら、この結果は必ずしも同一コホートを観測して得られたものではない。そこで、治療の進歩を観測する目的で、集計年度別に罹患期間が2年未満の患者群に注目し各寛解率を算出してみた。結果は現在に近いほど寛解率が高くなっており、治療薬や治療戦略が奏効していると考えられた。
- 3) 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4.3mg/日と横ばいの状態である。近年、EULARから提示されている治療戦略によると発症早期においてはステロイド薬の併用が推奨されていることと関連あるかも知れない。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2012年度、25.1%のRA患者が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とさ

れるメトトレキサートに関しては、引き続き投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2011年2月23日、メトトレキサートの上限用量が8mg/週から16mg/週と改訂された結果、2012年度においてはRA患者の約32%に8mg/週を超える投与が行われていた。メトトレキサートによる標準的治療の普及や新規抗リウマチ薬の参入が、改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。

- 4) 発症早期関節リウマチにおいて5年後 mHAQ は最近の年度でより改善しており、この改善の大部分は baseline から1年後にまでに認められた。本研究では発症早期の生物学的製剤導入は5年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。近年の RA 治療における適切な症例に対する早期からの生物製剤を用いた治療が、機能予後を改善していると考えられた。
- 5) **NinJa** を利用して増量承認後2年経過した MTX の重篤有害事象の年間発生頻度を用量別に検討した結果、高用量の8mg 超群では重篤な有害事象の年間発生頻度は **NinJa** 全体あるいは MTX 単独療法の他の群に比して有意に低かった ( $p < 0.05$ )。2011 年度報告同様、各担当医は高容量 MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っており、安全性は担保されていると思われた。
- 6) RA 患者における腎障害と薬剤使用について検討した結果、腎機能の低下は年齢・罹病期間・RA-stage の進行とともに進行していた。RA 患者の 28. % に eGFR 60%以下の機能低下がみられた。なかでも CKD-S4 や CKD-S5 の重度の腎機能低下は 0.8%、0.2%と RA 患者の 1 %にみられた。これらの患者ではサラゾスルファピリジン (SASP) や生物学的製剤 (Bio) が使用されていた。重度の腎機能低下の患者に対しても、Bio などを中心とした積極的な治療が期待される。
- 7) **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を解析し、喫煙状況との関連を検討した。2007~12 年度の **NinJa** に登録された症例のうち Bio (1 剤以上) による治療を受けた症例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。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。
- 8) **NinJa** の 2012 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。2012 年度に登録された患者数は 11940 人で、RA 手術は 376 人に 451 件 3.78%(手術件数/総患者数)行われていた。初 TJA が 1.88%、滑膜切除が 0.19%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.75%、関節固定が 0.36%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.78%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。
- 9) **NinJa**2003~2012 年度のデータを利用し、足趾手術患者群 218 例の手術時背景因子を T 手指手術患者、TKR 患者、手指手術群 201 例と比較検討した。足趾手術群は、罹病期間が長く身体機能、疾患活動性が悪かった。現時点では足趾手術は、経過が長く全身の機能障害が進行してから行われる傾向にあった。
- 10) **NinJa**2003~2012 年度のデータを利用し、TKA 術後5年後にフォローが行われている RA 症例 181 例において、術後身体機能に影響をおよぼす術前因子、身体機能、疾患活動性の術後推移を検討した。TKA では mHAQ 改善群で年齢が若く、術前 mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった ( $p < 0.05$ )。THA では術前 PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS が有意に高かった ( $p < 0.05$ ) 身体的機能障害の改善効果が5年間持続するためには疾患活動性を十分にコントロールすることが影響すると思われた。
- 11) **NinJa** のデータを利用し、手術治療特に非人工関節手術に注目しその影響を解析した。**NinJa**2012 に登録された RA 患者で手術治療を受けた 713 人のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施

行された 151 件（上肢 74 件、下肢 77 件） および脊椎手術 39 件、骨粗鬆症性骨折手術 44 件を抽出、これら患者の 2012 および 2011 年度データから患者基本情報を解析し、また疾患活動性指標（DAS28）、機能評価指標（mHAQ）について比較検討を行った。RA 罹患年数および DAS28 については差を認めなかった一方、年齢は骨粗鬆症性骨折手術患者で、mHAQ は骨粗鬆症性骨折手術患者、脊椎手術患者で有意に高値であった。DAS28 は術後いずれの患者群でも改善傾向であった一方、mHAQ は上肢および下肢手術患者では術後改善傾向であったが、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折患者では悪化傾向を認めた。この結果は上肢および下肢 RA 関連手術が RA 患者の機能評価指標に一定の改善をもたらす可能性があることを示す一方、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折手術を施行された患者群では、疾患活動性が改善しても機能障害は悪化する傾向であることを示しており、機能改善が期待できるタイミングでの手術治療介入ならびに骨粗鬆症に対する治療介入の重要性を示唆していると考えられる。

- 12) **NinJa** の 2011 年度及び 2012 年度のデータを利用し、ある時点での低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について検討した。対象は **NinJa**2011 に登録された RA 患者 10368 例中、罹患年数 3 年以内で BMI および疾患活動性指標(CDAI)を算出し得た 1509 例。これをベースラインの疾患活動性を揃えるため、疾患活動性有する(CDAI > 2.8):980 名と寛解(CDAI ≤ 2.8) : 529 名に分けた。これをそれぞれ BMI < 18.5(低 BMI)群と BMI ≥ 18.5 (BMI 正常以上)群の 2 群に分け、低 BMI 群と BMI 正常以上群で 1 年後(**NinJa**2012) の CDAI に差があるか解析した。結果、疾患活動性を有する RA 患者においては、低 BMI であることが 1 年後の疾患活動性に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。
- 13) **NinJa** 2012 データを用いて身体機能障害評価の代表的指数である HAQ-DI の解析を試みた。RA 疾患活動性や罹病期間により HAQ-DI 総合点も構成 20 動作それぞれも変化するが、特に罹病 11 年以上となると著明に悪化した。項目別では入浴、身支度、歩行の動作が罹病期間に影響を受けやすくこれらの大関節動作は Damage-related HAQ との関連性が示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病 2 年未満の症例では疾患活動性に影響を受けやすい動作として食事動作、トイレ動作の上肢小関節および大関節機能関連動作が明らかとなり Activity HAQ との関連性が示唆された。本研究により、長期に身体活動性を維持するためには特に大関節機能を維持することが重要であることが明らかとなった。
- 14) **NinJa**2012 から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外し、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。大関節領域に関節炎があって小関節領域に関節炎がない A 群と、大関節領域に関節炎がなくて小関節領域に関節炎がある B 群の 2 群間で HAQ-DI、DAS28、SDAI を比較した。その結果、全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ-DI、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I ~ III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV のみ A 群の方が B 群よりも高値であった。SDAI による評価は身体機能障害に重大な影響を及ぼす大関節罹患を見逃す可能性が示唆された。
- 15) RA 患者においてリウマトイド因子 (RF) や抗 CCP 抗体 (ACPA) は診断や予後を考える上で重要である。**NinJa** 2012 に登録された RA 患者 11940 名のうち、RF および ACPA の両者が登録された 3972 名を対象とし、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の 4 群に分けて各群の臨床的特徴の違いを検討した。結果、ACPA 陽性が病勢に影響を及ぼしていることが示唆された。
- 16) RA と喫煙との関連が注目されており、喫煙による血清反応陽性 RA(RF and/or ACPA)発症リスクの増加、RA 発症若年化、よりアグレッシブな病勢および関節破壊の進行、MTX や TNF 阻害薬などに対する治療抵抗性の増加などの報告があるが、本邦における報告は少ない。**NinJa**2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における喫煙の影響を横断的に検討したところ、現喫煙者は非喫煙者に比し RA 発症年齢が有意に若かった。現喫煙者では女性で疾患活動性が高い、男性で RF、ACPA の陽性率および高値例が多い、男女とも MTX 使用率が多い、など、既報通りの結果が確認された。

が、男女間、各群間での背景が異なりその解釈は容易でないと考えられた。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 への喫煙の影響について検討を進めていく。

- 17) **NinJa**2012 を利用して RA)患者の不安・抑うつ状態の頻度、およびそれらに關与する因子について大規模調査を行い検討した。不安(Anxiety)・抑うつ(Depression)の評価には the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた。抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い關連を認め、患者総合評価、圧痛關節痛数が關連した。不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、女性、患者疼痛評価、圧痛關節痛数が關連した。RA 患者における抑うつ・不安状態の頻度が明らかとなり、いずれも機能障害や疼痛が強く關与していた。不安は抑うつと獨立した要因が關与する可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。
- 18) **NinJa** では、入院理由の変化を觀測する目的で、2005 年度より登録 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觀測するためである。2005~2012 年度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・骨粗鬆症關連・悪性疾患關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、感染症入院比率の増加が觀測されていたが、2012 年度の觀測結果で減少に転じていた。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。
- 19) わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の RA 患者における結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響を前向きに検討した。**NinJa** を利用して患者情報を収集し、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。
- 20) RA 患者では骨粗鬆症の合併が多く、ビスホスホネート (BP) 製剤は RA 患者の多くに処方されている。BP には低頻度ながら顎骨壊死 (BRONJ: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) の副作用が知られている。RA 患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用、手指關節可動域制限のため歯磨きが拙劣となることから BRONJ の発生頻度が一般人口より高いと予想される。そこで、**NinJa**2011 を利用し、顎骨壊死 (ONJ: osteonecrosis of the jaws) BRONJ の発生頻度や発症リスクを検証した。参加 5 施設に通院中の RA 患者を対象とした。結果、RA 患者においては ONJ、BRONJ の発症頻度が高いことが示唆された。RA 患者における BRONJ/ONJ の予防策を講じる必要がある。
- 21) B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア RA 患者の臨床像を明らかにするために **NinJa** を用いて HBV キャリア RA145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA145 名との臨床像を比較した。HBV キャリア RA は未感染 RA よりも、疼痛關節数、医師全般評価、mHAQ、HADS(D)、DAS28ESR、SDAI、CDAI が高かった。HBV キャリア RA 患者は、HBV 未感染 RA より臨床症状が重いことが判明した。
- 22) **NinJa** より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は 2003~2012 年度の 10 年間に **NinJa** に登録された 66953 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(SIR)を計算した。559 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。SIR は悪性疾患全体では 0.89 (95%信頼区間 0.82-0.97) と一般人口より若干低い罹患率であり、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の使用、高齢であった。

- 23) **Ninja**2012 に登録された RA 患者 11940 例のうち、転帰を死亡と報告された 100 例を対象とし、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.5 歳、罹病期間は 15.1 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、感染症は 30 例、全体の 30% を占め、そのうち肺炎が 18 例であった。呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）で、ほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めていた。
- 24) 2011 年度までの結果では、RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、特に感染症入院比率の増加が観測されていた。2012 年度においては、RA の疾患活動性のさらなる改善とともに感染症入院比率が初めて減少へと転じていた。しかしながら、この現象は 2011-2012 年度の 1 年度間にのみに認められていたものである。今後の継続的観測が必要である。
- 25) 当研究開始以降 DMARDs 費用は直線的に増加していたが、2012 年度にはついに横ばいとなった。一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は 2 年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も 2012 年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。
- 26) RA にしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は関節外病変の一つであり、予後に大きな影響を及ぼす。また、薬剤誘発性 ILD や薬剤誘発性蛋白尿も問題となっている。RA に合併した ILD と RA 患者における薬剤誘発性 ILD 発症とプシラミン誘発性蛋白尿発症に遺伝因子が関連するかどうか解析した。結果、*HLA-DRB1\*04*, shared epitope (SE), *DQB1\*04* は ILD 発症のリスクと負の関連を示し、*DRB1\*16*, DR2 血清型 (*DRB1\*15*, *\*16*), *DQB1\*06* は ILD 発症と正の関連を示した。MTX 単独投与または生物製剤との併用中に発症した薬剤誘発性 ILD は、*HLA-A\*31:01* と関連した。プシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02* と *DQB1\*04:02* とに関連した。

**【研究分担者】**  
**杉井章二**  
 都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科医長  
**西野仁樹**  
 西野整形外科・リウマチ科 院長  
**森 俊仁**  
 (独) 相模原病院手術部長  
**松井利浩**  
 (独) 相模原病院リウマチ科医長  
**古川 宏**  
 (独) 相模原病院臨床研究センター 遺伝子診断・治療研究室長  
**金子敦史**  
 (独) 名古屋医療センター整形外科医長  
**佐伯行彦**  
 (独) 大阪南医療センター臨床研究部長  
**吉永泰彦**  
 (財) 倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター長  
**末永康夫**  
 (独) 別府医療センターリウマチ科医長

**税所幸一郎**  
 (独) 都城病院副院長  
**【研究協力者】**  
**市川健司**  
 (独) 北海道医療センターリウマチ科医長  
**平野史倫**  
 (独) 旭川医療センター内科医長  
**浦田幸朋**  
 つがる五広域連合西北中央病院リウマチ科科長  
**千葉実行**  
 (独) 盛岡病院リウマチ科医長  
**田村則男**  
 (独) 西多賀病院リウマチ科医長  
**久我芳昭**  
 若葉病院 整形外科部長  
**末石 眞**  
 (独) 下志津病院院長  
**杉山隆夫**  
 (独) 下志津病院病院統括診療部長

**松村竜太郎**

(独)千葉東病院病態機能研究部長

**田中栄**

東京大学医学部整形外科教授

**門野夕峰**

東京大学医学部附属病院 病院講師

**大橋 暁**

東京大学医学部整形外科 助教

**安井哲郎**

東京大学医学部整形外科 助教

**秋谷久美子**

(独)東京医療センター膠原病科医師

**沢田哲治**

東京医科大学リウマチ・膠原病内科准教授

**岸本暢将**

聖路加国際病院アレルギー膠原病科副医長

**土師陽一郎**

聖路加国際病院アレルギー膠原病科医師

**横川直人**

都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科医師

**橋本 篤**

(独)相模原病院 リウマチ科医長

**増田公男**

(独)相模原病院 整形外科医長

**海野恵美**

新潟県立リウマチセンター内科医師

**津谷 寛**

(独)あわら病院院長

**松下 功**

富山大学整形外科 診療准教授

**片山雅夫**

(独)名古屋医療センター膠原病内科医長

**佐藤智太郎**

(独)名古屋医療センター医療情報部長

**小川邦和**

(独)三重中央医療センターリウマチ膠原病診療部部長

**大村浩一郎**

京都大学免疫・膠原病内科講師

**大島至郎**

(独)大阪南医療センター免疫異常疾患研究室長

**高橋康一郎**

(独)刀根山病院整形外科医師

**佐野 統**

兵庫医科大学病院リウマチ科教授

**角田慎一郎**

兵庫医科大学病院リウマチ科講師

**岡本 享**

(独)姫路医療センターリウマチ科医長

**山中隆夫**

(独)南岡山医療センターリウマチ科医師

**守屋有二**

(独)南岡山医療センター整形外科医長

**西山 進**

倉敷成人病センターリウマチ科部長

**松森昭憲**

(独)高知病院リウマチ科医長

**藤内武春**

(独)善通寺病院院長

**末松栄一**

(独)九州医療センター内科医長

**宮村知也**

(独)九州医療センター膠原病内科科長

**吉澤 滋**

(独)福岡病院リウマチ科医長

**本川 哲**

(独)長崎医療センター整形外科部長

**河部庸次郎**

(独)嬉野医療センター副院長

**瀬平芳樹**

豊見城中央病院院長

**豊原一作**

(独)沖縄病院整形外科医長

## A . 研究目的

本邦における関節リウマチ(RA)の有病率はおよそ 0.4 から 0.5%と考えられており、約 60 から 70 万人の RA 患者がいると推計される。病因は不明のままであり根治療法は存在しない。そして多発性関節破壊により身体障害は進行し、QOL を低下させるのみならず、労働力低下を招いている難治性疾患である。そのような中、近年の薬物療法にみられる進歩は RA 患者の予後を改善している。すなわち、関節炎および関節軟骨や骨の破壊に関わる病態形成因子について蛋白レベルで解明が進められ、実際、それらの知見に基づく生物学的製剤など新規 RA 治療薬の登場およびその臨床効果は、RA の炎症における病態解明法の正しさを裏付けている。そのような状況で本邦におけ RA 患者の現状はどのように変化しているのでしょうか？ 我々は、平成 14 年度以降厚生労働科学研究班を組織し、国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門を中心に本邦初の全国規模の RA 患者情報収集のためのネットワーク構築及び情報収集を継続して行ってきた。その結果、疾患活動性コントロールは確かに改善しつつあるが、未だ多くの問題点が存在することも明らかとなった。問題点とは、1)理想的寛解状態とされる患者頻度は平成 22 年度現在、DAS28-ESR、SDAI、CDAI、ACR 新基準に照らし合わせると、各々24.2%、20.9%、20.1%、15.4%に留まっている。2)肺炎等感染症合併が多く、かつ主たる死亡原因となっている。3)悪性リンパ腫の合併発症率が高い。4)新規抗リウマチ薬を含め治療抵抗性を示す患者も多い。5)不可逆的関節障害を有する患者においては薬物治療の効果が少ない。6)強力ながら高価な抗リウマチ薬による治療費用の高額化による医療格差の懸念。などである。すなわち今後解決すべき課題としては、1)新規治療薬のさらなる開発。2)感染症や悪性リンパ腫の発症抑制や早期対応による予後の改善対策。3)不可逆的関節障害を未然に防止するための対策。な

どが挙げられよう。今後も種々の新規抗リウマチ薬が導入されようとしている現在、これらの課題を解決するために必要な基本的情報収集および解析を継続的に行うことが本研究計画の目的である。計画遂行のための体制はすでに確立されている。

## B . 研究方法

本研究は多施設共同で行われる関節リウマチ(RA)データベース作成事業であるため、情報収集システムの拡充・収集項目の検討の後、多施設からの患者情報入力作業と統計学的解析をすすめていくものである。データベースの収集管理は独立行政法人国立病院機構相模原病院に設置されている統合サーバを用いていたが、2009年度から、ハード面の効率化を図る目的で国立病院機構本部のサーバを利用している。情報収集も、これまでのHOSPnetを用いたオンライン送信や電子媒体等を用いたオフライン収集法に代わり、WEB上の情報収集となった。参加施設は2014年3月現在40施設である。収集した項目を以下に示す。

### 【収集するデータ】

#### ・患者プロフィール(新規登録時のみ)：

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

#### ・毎年集計されるデータ：

- 1.一年間の通院状況：死亡の場合には死因を記載。転院もしくは不明/脱落の場合は最終診療日を記載。
- 2.一年間の入院の有無：RA 関連以外の入院も該当。有の場合はその理由。
- 3.一年間の手術の有無：RA 関連以外の手術も該当。RA 関連の場合には詳細な情報を記載。
- 4.一年間の結核発症の有無。
- 5.一年間の新規悪性疾患発症の有無。
- 6.任意の評価日における疾患活動性指標・ADL 指標項目の評価：疼痛関節数(68 関節)、腫脹関節数(66 関節)、患者疼痛 VAS、患者の総合

評価 VAS、医師の総合評価 VAS、身体機能評価 (mHAQ : modified health assessment questionnaire)、炎症反応 (CRP、ESR)。(DAS28ESR・DAS28CRP・Boolean・SDAI・CDAI は自動的に算出される)。

7. 評価日における Steinbrocker 分類による stage、class。(stage は手・手指関節で評価)。
8. 評価日における薬剤の使用状況 : NSAID (非ステロイド系消炎鎮痛薬) 内服/坐薬使用の有無。
9. ステロイド薬内服の有無 : 有の場合は「レド」の換算量を記載。
10. 抗リウマチ薬投与の有無 : 有の場合は薬剤名、使用量を記載。生物学的製剤の投与中止歴の有無とその理由。
11. 登録された人工関節の予後調査 (生存、再置換、抜去、その他) と生存以外の場合の理由 (感染、ゆるみ、骨折、その他)。
12. 2012 年度より HAQ-DI、MDHAQ、EQ-5D、HADS、RF、ACPA も収集項目とした。

#### ・追加収集されたデータ :

1. 喫煙歴 : 現在喫煙の習慣がある・過去に喫煙の習慣があった・ほとんど吸わない/吸わない・不明、から選択。
2. RA 患者における顎骨壊死の現状を観測する目的で、2012 年度 5 施設において登録された患者における顎骨壊死の有無等を後ろ向きに調査した。

### 収集データの集計、解析

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

(倫理面への配慮)

本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議

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

### C . 研究結果

**1) *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) の構築とデータの継続的蓄積 (菅間重人) :** 2002 年度から開始されている本データベース (*NinJa*) の構築を継続かつ発展させることができた。2002 年度 2821 人、2003 年度 4170 人、2004 年度 4020 人、2005 年度 4644 人、2006 年度 5099 人、2007 年度 5678 人、2008 年度 6489 人、2009 年度 7199 人、2010 年度 7332 人、2011 年度 10367、そして 2012 年度は 11940 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。2012 年度のデータ収集には 40 施設が参加した。

**2) 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 - (菅間重人) :** 疾患活動性を示す CRP、DAS28-ESR、SDAI、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や投与量に関して年度間に大きな差異がなく、むしろ減量されていることから、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。

**3) NinJa にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移(菅間重人):**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。近年、EULAR から提示されている治療戦略によると発症早期においてはステロイド薬の併用が推奨されていることと関連あるかも知れない。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2012 年度においては 91.8% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2012 年度における各抗リウマチ薬の投与頻度は、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、タクロリムス、エタネルセプト、トシリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ミゾリピン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ゴリムマブ、レフルノミド、アクタリット、D - ペニシラミン、シクロスポリン、オーラノフィン、トファシチニブ、セルトリズマブ・ペゴル、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2012 年度、25.1% の RA 患者が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とされるメトトレキサートに関しては、引き続き投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2011 年 2 月 23 日、メトトレキサートの上限用量が 8 mg/週から 16mg/週と改訂された結果、2012 年度においては RA 患者の約 32% に 8 mg/週を超える投与が行われていた。メトトレキサートによる標準的治療の普及や新規抗リウマチ薬の参入が、

改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。

**4) 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(平田明恵):** NinJa のデータを利用し、近年の関節リウマチ治療戦略の変革が身体機能の経時変化に及ぼした影響を検討した。**【方法】** NinJa データベースより、2004 年度と 2007 年の各年度において発症 2 年以内、mHAQ>0 で、5 年後の mHAQ が追跡可能であった 354 名(2004 年度 156 名、2007 年度 198 名)を解析対象とし、mHAQ の 5 年後変化量 ( $\Delta$ mHAQ)を年度間で比較した。また Baseline 年度間で差のある背景因子および  $\Delta$ mHAQ と関連の強い因子を 5 年後 mHAQ の予後因子として抽出し、5 年後 mHAQ を 1 点以上悪化させる因子を多重ロジスティック回帰分析にて抽出した。**【結果】** Baseline の mHAQ に年度間で差はないが、 $\Delta$ mHAQ は 2007 年度群で有意に低かった ( $P=0.04$ )。Baseline 因子では MTX 用量が 2007 年度で多い傾向にあり、発症早期(2 年以内)の生物学的製剤使用率が 2007 年度で有意に高かった。 $\Delta$ mHAQ と Baseline 因子の関連性は、Stage 以上と有意な正の相関、mHAQ および発症早期の生物学的製剤使用と有意な負の相関が見られた。多変量解析では、発症早期生物学的製剤使用が  $\Delta$ mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった(調整オッズ比 0.27、95%CI0.08-0.91)。また Stage 以上は  $\Delta$ mHAQ を悪化させる傾向にあった(調整オッズ比 1.94、95%CI0.99-3.80)。各年度群の 5 年間の mHAQ の推移では、baseline から 1 年後に mHAQ の大きな減少が見られ、特に 2007 年度群で顕著であった。また生物製剤の導入時期は発症 1 年以内の割合が 2007 年度群で特に高かった。**【考察および結語】** 発症早期関節リウマチにおいて 5 年後 mHAQ は最近の年度でより改善しており、この改善の大部分は baseline から 1 年後にまでに認められた。本研究では発症早期の生物学的製剤導入は 5 年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。近年の RA 治療における適切な

症例に対する早期からの生物製剤を用いた治療が、機能予後を改善していると考えられた。

**5) NinJaを利用した関節リウマチ患者における高用量MTX使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討(第2報)ならびに推定糸球体濾過量(e-GFR)とMTX投与量に関する横断研究(金子淳史):**NinJaを利用して増量承認後2年経過したMTXの重篤有害事象の年間発生頻度を用量別に年次で検討することを目的とした。対象はNinJa2012登録11940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3795例、それらを以下の4群、1-5mg群605例(平均年齢67.8歳、平均罹病期間14.2年)、6-7.5mg群993例(64.3歳、11.7年)、8mg群1016例(62.4歳、11.0年)、8mg超群1181例(58.0歳、9.4年)に分け、年間入院症例数、入院理由を調査した。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Odds ratio(OR)を用いて比較検討した。結果、MTX単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は1-5mg群11例(全体の1.8%)、6-7.5mg群22例(2.2%)、8mg群30例(3.0%)、8mg群超群21例(1.6%)であった。NinJa全体の重篤な有害事象の発生頻度は392例3.3%であり、各群とのORは1-5mg群:0.55、6-7.5mg群:0.67、8mg群:0.90、8mg超群:0.56であった。高用量の8mg超群では重篤な有害事象の年間発生頻度はNinJa全体あるいはMTX単独療法の他の群に比して有意に低かった( $p < 0.05$ )。第1報同様、本邦では各担当医は高容量MTX使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っており、安全性は担保されていると思われた。

**6) NinJaにみるRA患者における腎機能障害とDMARDsの使用について-2012年度-罹患年数別関節リウマチ治療の現状(税所幸一郎):**RA治療が長期におよぶと腎機能低下を生じ、既存のDMARDsでは治療に難渋することがある。

近年、生物学的製剤(Bio)や新規の免疫抑制剤が開発され、腎機能障害のある患者でも投与可能になってきた。NinJaのデータを利用し、RA患者における腎障害と薬剤使用について検討した。腎機能の低下は年齢、罹病期間、RA-stageの進行とともに進行していた。RA患者の28.8%にeGFR 60%以下の機能低下がみられた。なかでもCKD-S4やCKD-S5の重度の腎機能低下は0.8%、0.2%とRA患者の1%にみられた。これらの患者ではサラゾスルファピリジン(SASP)や生物学的製剤(Bio)が使用されていた。重度の腎機能低下の患者に対しても、Bioなどを中心とした積極的な治療が期待される。

**7) 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中断理由と喫煙との関連~NinJaから~(佐伯行彦):最近、RA増悪因子として喫煙が注目されている。NinJaのデータを利用し、RA治療におけるBioの使用状況、とくにBio中断症例についてその理由を解析し、喫煙状況との関連を検討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 0.010\*, 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。

**8) NinJaを利用した関節リウマチ(RA)関**

**連整形外科手術に関する研究-2012年度-(税所 幸一郎):** *NinJa* の2012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。2012年度に登録された患者数は11940人で、RA手術は376人に451件3.78%(手術件数/総患者数)行われていた。初TJAが1.88%、滑膜切除が0.19%、腱再建が0.13%、関節形成が0.75%、関節固定が0.36%であった。2003年度と比べると、手術総数で8.11%から3.78%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、2012年度には患者の91.35%に投与されており、2003年の81.76%より増えていた。うち総MTX群は36.18%が62.01%に、総I.S.群は4.57%が12.46%に、新規に開発された総Bio群は0.52%が23.13%に増え、総JAK群は0.43%となっていた。その一方、総従来DMARD群は53.93%が33.12%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。

**9)足趾手術を受ける関節リウマチ患者の特徴について~大規模データベース *NinJa* を用いた検討~(安井哲郎):** *NinJa* 2003~2012年度のデータを利用し、足趾手術患者群218例の手術時背景因子をT手指手術患者、TKR患者、手指手術群201例と比較検討した。足趾手術群は、罹病期間が長く身体機能、疾患活動性が悪かった。現時点では足趾手術は、経過が長く全身の機能障害が進行してから行われる傾向にあった。

**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):** *NinJa* 2003~2012年度のデータを利用し、TKA術後5年後にフォローが行われているRA症例181例において、術後身体機能に影響をおよぼす術前因子、身体機能、疾患活動性の術後推移を検討した。TKAではmHAQ改善群で年齢が若く、術前mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、

DAS28CRP、CDAI、SDAIが高かった( $p < 0.05$ )。THAでは術前PtPainVAS、PtGVAS、DrVASが有意に高かった( $p < 0.05$ )。身体的機能障害の改善効果が5年間持続するためには疾患活動性を十分にコントロールすることが影響すると考えられた。

**11)手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析 *NinJa* を用いた非人工関節手術症例の解析(増田公男):** *NinJa* のデータを利用し、手術治療特に非人工関節手術に注目しその影響を解析した。対象は *NinJa* 2012に登録されたRA患者で手術治療を受けた713人のうち、人工関節置換術を除くRA関連手術を施行された151件(上肢74件、下肢77件)、および脊椎手術39件、骨粗鬆症性骨折手術44件を抽出し、これら患者の2012および2011年度データから患者基本情報を解析し、また疾患活動性指標(DAS28)、機能評価指標(mHAQ)について比較検討を行った。RA罹患年数およびDAS28については差を認めなかった一方、年齢は骨粗鬆症性骨折手術患者で、mHAQは骨粗鬆症性骨折手術患者、脊椎手術患者で有意に高値であった。DAS28は術後いずれの患者群でも改善傾向であった一方、mHAQは上肢および下肢手術患者では術後改善傾向であったが、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折患者では悪化傾向を認めた。この結果は上肢および下肢RA関連手術がRA患者の機能評価指標に一定の改善をもたらす可能性があることを示す一方、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折手術を施行された患者群では、疾患活動性が改善しても機能障害は悪化する傾向であることを示しており、機能改善が期待できるタイミングでの手術治療介入ならびに骨粗鬆症に対する治療介入の重要性を示唆していると考えられる。

**12) *NinJa* を利用したBMI別関節リウマチ患者比較-低BMIが1年後の疾患活動性に及ぼす影響について-(津野宏隆):** *NinJa* の2011年度及び2012年度のデータを利用し、ある時点での低

BMIが1年後の疾患活動性に及ぼす影響について検討する。対象は **NinJa**2011 に登録された RA 患者 10368 例中、罹患年数 3 年以内で BMI および疾患活動性指標(CDAI)を算出し得た 1509 例。これをベースラインの疾患活動性を揃えるため、疾患活動性有する(CDAI > 2.8):980 名 と 寛解(CDAI ≤ 2.8): 529 名に分けた。、をそれぞれ BMI < 18.5(低 BMI) 群と BMI ≥ 18.5 (BMI 正常以上) 群の 2 群に分け、低 BMI 群と BMI 正常以上群で 1 年後 (**NinJa**2012) の CDAI に差があるか解析した。

疾患活動性を有する群では、ベースライン (**NinJa**2011)においては低 BMI 群と BMI 正常以上群で差がなかったが、1 年後(**NinJa**2012)には CDAI が 9.89 vs. 7.53,  $p < 0.01$  と有意に低 BMI 群の方が活動性が高いという結果であった。ベースラインですでに寛解を達成している群では、両群の 1 年後の CDAI に有意な差は認めなかった。以上から、疾患活動性を有する RA 患者においては、低 BMI であることが 1 年後の疾患活動性に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

**13) 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から-(高橋康一郎):** RA 診療の目標は疾患活動性のコントロールとともに、構造的変化の抑制、身体機能の正常化から導かれる長期的 QOL の改善であると各ガイドライン、勧告に明記されている。今回 **NinJa** 2012 データを用いて身体機能障害評価の代表的指数である HAQ-DI の解析を試みた。RA 疾患活動性や罹病期間により HAQ-DI 総合点も構成 20 動作それぞれも変化するが、特に罹病 11 年以上となると著明に悪化した。項目別では入浴、身支度、歩行の動作が罹病期間に影響を受けやすくこれらの大関節動作は Damage-related HAQ との関連性が示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病 2 年未満の症例では疾患活動性に影響を受けやすい動作として食事動作、トイレ動作の上肢小関節および大関節機能関連動作が明らかとなり Activity HAQ との関連性が示唆された。本研究により、長期に身体活動性を維持するためには

特に大関節機能を維持することが重要であることが明らかとなった。また疾患活動性や罹病期間により身体機能障害の内容が異なることが判明し、今後手術、リハビリテーションや介護などの介入をより適切に行えることが期待される。

#### **14) 身体機能障害に重大な影響を与える大関節評価において SDAI は DAS28 に劣る**

**NinJa** データベースを用いた検討 (西山進): **NinJa**2012 から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外し、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。大関節領域に関節炎があって小関節領域に関節炎がない A 群と、大関節領域に関節炎がなくて小関節領域に関節炎がある B 群の 2 群間で HAQ-DI、DAS28、SDAI を比較した。その結果、全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ-DI、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I ~ III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV でのみ A 群の方が B 群よりも高値であった。SDAI による評価は身体機能障害に重大な影響を及ぼす大関節罹患を見過ごす可能性が示唆された。

**15) 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):** RA 患者においてリウマトイド因子 (RF) や抗 CCP 抗体 (ACPA) は診断や予後を考える上で重要である。RF と ACPA の陽性または陰性が RA 患者の病態に及ぼす影響を、**NinJa** の多施設コホートで検証することは意義のあることである。**NinJa** 2012 に登録された RA 患者 11940 名のうち、RF および ACPA の両者が登録された 3972 名を対象とし、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の 4 群に分けて各群の臨床的特徴の違いを検討した。各群の発症年齢及び罹病期間は各々 RF+/ACPA+群 51.3 歳で 10.7 年、RF+/ACPA-群 52.0 歳で 9.9 年、RF-/ACPA+群 51.1 歳で 9.7 年、RF-/ACPA-群 57.0 歳で 6.6 年であった。Steinbrocker の病期分類で比較すると Stage I+II の割合は、



RF+/ACPA+群 59.0 %、RF+/ACPA-群 72.5 %、RF-/ACPA+群 57.7 %、RF-/ACPA-群 80.3 %であった。治療内容の検討では、ステロイド剤の使用頻度は RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群各々、42.4%、31.7%、39.0%、35.1%であり、MTX 使用 頻度は各々 66.1 %、52.8 %、69.1 %、57.1 %、生物学的製剤の使用頻度は各々 26.2 %、14.2 %、29.7 %、15.9 %であった。一年間の入院経験有の割合は各々 14.6 %、10.6 %、11.7 %、9.2 %であった。疾患活動性の比較では DAS28-ESR の値は各々 3.24、2.97、2.77、2.67 であり、寛解+低疾患活動性の患者の割合では、53.2%、63.5%、58.7%、73.0%であった。RA 患者においては RF 陽性よりも ACPA 陽性が病勢により大きな影響を及ぼしていると考えられた。

**16) 関節リウマチ患者における喫煙の影響に関する横断的検討- *NinJa*2012 より-(松井利浩) :** RA と喫煙との関連が注目されており、喫煙による血清反応陽性 RA(RF and/or ACPA)発症リスクの増加、RA 発症若年化、よりアグレッシブな病勢および関節破壊の進行、MTX や TNF 阻害薬などに対する治療抵抗性の増加などの報告があるが、本邦における報告は少ない。*NinJa*2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における喫煙の影響を横断的に検討したところ、現喫煙者は非喫煙者に比し RA 発症年齢が有意に若かった。現喫煙者では女性で疾患活動性が高い、男性で RF、ACPA の陽性率および高値例が多い、男女とも MTX 使用率が多い、など、既報通りの結果が確認されたが、男女間、各群間での背景が異なりその解釈は容易でないと考えられた。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 への喫煙の影響について検討を進めていきたい。

**17) 関節リウマチ患者における不安・抑うつ状態について ~ *NinJa*2012 の解析 ~ (片山雅夫) :** *NinJa*2012 を利用して RA)患者の不安・抑うつ状態の頻度、およびそれらに關与する因子について大規模調査を行い検討した。

不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) の評価には the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた。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 13 施設のうち解析可能な 4,458 人とした。抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い関連を認め、患者総合評価、圧痛関節痛数が関連した。不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、女性、患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。RA 患者における抑うつ・不安状態の頻度が明らかとなり、いずれも機能障害や疼痛が強く關与していた。不安は抑うつと独立した要因が關与する可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。

**18) *NinJa* にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷(菅間重人) :** *NinJa* では、入院理由の変化を觀測する目的で、2005 年度より登録 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觀測するためである。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。2005 ~ 2012 年度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・骨粗鬆症關連・悪性疾患關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、感染症入院比率の増加が觀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 年度の觀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。RA 患者にとって入

院を必要とする事象が減少することは極めて好ましいことであるが、今後とも、その内容の推移を観測していく必要がある。

**19) NinJa データからみた関節リウマチ患者の結核罹患率の10年間の推移と生物学的製剤の影響に関する検討(吉永康彦):**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)を利用して患者情報を収集し、結核標準化罹患率(SIR)を前向きに2年毎10年間の推移を検討し、さらに生物学的製剤投与患者9,815例と非投与患者57,289例の結核のSIRを比較検討した。2003-12年度登録RA患者67,104例中51例に結核が発症し、RA患者の結核標準化罹患率(SIR)は男性2.58、女性4.07、全患者3.48(95%CI:2.53-4.44)であり、2年毎の推移をみると、2007-08年度の4.76をピークに低下傾向にあった。結核を発症した51例(男性15例、女性36例)中、生物学的製剤投与中は5例(9.8%)。生物学的製剤投与患者の結核のSIRは2.64(0.33-4.95)であり、非投与患者の結核のSIR3.69(2.63-4.74)に比べ、むしろ低率であった。RA患者の結核罹患率は低下傾向にあり、生物学的製剤投与による増加も認めなくなったことが前向き研究により判明した。

**20) 関節リウマチ患者における顎骨壊死(osteonecrosis of the jaw: ONJ)およびビスホスホネート関連顎骨壊死(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ)の疫学的検討- NinJa2011より-(川上美里):**RA患者では骨粗鬆症の合併が多く、ビスホスホネート(BP)製剤はRA患者の多くに処方されている。BPには低頻度ながら顎骨壊死(BRONJ: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws)の副作用が知られている。RA患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用、手指関節可動域制限のため歯磨きが拙劣となることからBRONJの発生頻度が一般

人口より高いと予想される。そこで、NinJa2011を利用し、顎骨壊死(ONJ: osteonecrosis of the jaws)BRONJの発生頻度や発症リスクを検証した。参加医療機関はNHO相模原病院 NHO下志津病院 NHO都城病院 NHO名古屋医療センター NHOあわら病院の5施設に通院中のRA患者を対象とした。当研究において、BRONJはONJに含まれる。RA患者4262人(男770人 女3492人)中ONJは13例に発症していた。全て女性であり、平均RA罹患年数は16.0年であった。RA患者全体のONJ発症頻度は、観察期間を出生後、RA発症後として、各々4.75件/10万人年、20.8件/10万人年と算出された。BP内服歴のある患者1063人中10人がONJを発症した。平均年齢は77.8歳、平均RA罹患年数は16.6年、BRONJ発症直近のBP内服は、全てアレンドロネートであった。RA患者におけるBRONJの発症頻度は、観察期間をRA発症後、BP内服開始後でみると、各々51.2件/10万人年、172件/10万人年と算出された。後者の結果はBP内服患者におけるBRONJ発症に関する諸外国からの既報の70-200倍の値であった。BP内服のないRA患者のONJ発症頻度については3199名中3名が発症し、観察期間を出生後あるいはRA発症後として、各々1.51件/10万人年、6.99件/10万人年と算出された。RA患者においてはONJ、BRONJの発症頻度が高いことが示唆された。RA患者におけるBRONJ/ONJの予防策を講じる必要がある。

**21) 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):**B型肝炎ウイルス(HBV)キャリアRA患者の臨床像を明らかにするためにNinJaを用いてHBVキャリアRA145名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせたHBV未感染RA145名との臨床像を比較した。HBVキャリアRAは未感染RAよりも、疼痛関節数(4.8 vs 2.4)、医師全般評価(20 vs 15)、mHAQ(0.5 vs 0.4)、HADS(D)(6.2 vs 4.8)、DAS28ESR(3.6 vs 3.1)、SDAI(10.5 vs 7.7)、CDAI(9.9 vs 7.2)が高く、MTX使用(51.7% vs 67.6%)

は少なく、生物学的製剤中止例（6.9% vs 2.1）が多かった（ $p < 0.05$ ）。生物学的製剤使用率には有意差を認めなかった。HBV キャリア RA 患者は、HBV 未感染 RA より臨床症状は重篤である。核酸アナログ製剤（NA）の予防投与例の解析は行なえず、核酸アナログ製剤予防投与が RA の薬物療法に及ぼす影響については不明であり、NA 予防投与の実態調査、肝線維化、肝がん発生率等、長期追跡調査が必要である。

**22) NinJa を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討(橋本 篤):** NinJa より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は 2003～2012 年度の 10 年間に NinJa に登録された 66953 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。559 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 0.89（95%信頼区間 0.82-0.97）と一般人口より若干低い罹患率であり、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の使用、高齢であった。

**23) NinJa を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第 10 報)(金子淳史):** NinJa を利用して 2012 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。調査項目は 2012 年度 NinJa に登録された RA 患者 11940 例のうち、転帰を死亡と報告された 100 例を対象とし、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.5 歳、罹病期間は 15.1 年であった。主要死因は感染

症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、感染症は 30 例、全体の 30% を占め、そのうち肺炎が 18 例であった。呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）で、ほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 18 例であり、全体の 18% を占めた。内訳は肺癌 7 例、胃癌 3 例、肝臓癌、前立腺癌、舌癌、大腸癌、乳癌、尿管癌、悪性黒色腫各 1 例あった。循環器疾患は 9 例、全体の 9% を占め、心不全 2 例、動脈瘤破裂 2 例、心筋梗塞 2 例、肺梗塞 1 例であった。その他、脳血管障害 4 例、十二指腸出血、S 状結腸穿孔、慢性 B 型肝炎の肝不全、腎不全 1 例であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めている。今年度は間質性肺炎ならびに増悪による死亡の割合が増加傾向にあり、感染あるいは非感染を問わず肺炎の死亡例が増多している。

**24) 本邦関節リウマチ患者における疾患活動性および有害事象入院の経年変化(菅間重人):** 近年の薬物治療において画期的とされる治療の進歩は RA 患者の予後を多いに改善していると考えられているが、はたして、本邦における RA 患者の現状は満足できる方向に向かっているのだろうか？ 本分担研究では、効果と有害事象の経年変化を同時に観測することにより本邦 RA 診療の総合的臨床評価（仮称）を行うことを目的としている。すなわち、治療効果の経年的改善とともに有害事象の経年的減少が実現されているのか否かを調査するものである。2011 年度までの結果では、RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、特に感染症入院比率の増加が観測されていた。

このことが直ちに「新規治療薬が感染症を増加させている！」という短絡的結論をもたらすものではないが、2011 年度の報告書では、以下のような提言を記述した。強力な抗リウマチ

効果を有する新規薬剤により感染症の合併が増加している可能性はある。既報によると感染症のリスク因子として、高齢・ステロイド投与・肺合併症・糖尿病・ADL低下などが指摘されている。本分担研究ではこれらの解析を行っていないので、今後の解析が必要である。

2012年度においても同様の解析を行った結果、RAの疾患活動性は改善し、感染症入院比率も初めて減少へと転じていた。しかしながら現時点において、この現象は2011-2012年度の1年度間にのみに認められていたものである。今後の継続的観測が必要である。

#### 25) *Ninja* にみる費用対効果分析 2012(末永

康夫): **【目的】** *Ninja* のデータを利用し、2004年度から2012年度にかけての費用対効果を含めた薬物療法の動向を検討した。**【方法】** 疾患活動性(DAS28, SDAI)やmHAQ、寛解率などの臨床的指標と生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度および費用の経年的な推移を解析検討した。**【結果】** 2012年度の登録患者は11940例であり、抗リウマチ薬使用頻度は91.4%であり、毎年その比率は増加している。生物学的製剤の使用頻度は23.1%と増加が持続している。

1年間の患者1人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約43万円で、2011年度とほぼ同じであった。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し75.4%であった。効果として上記臨床的指標を用いると(効果)/(費用)は低下傾向ではあるが、この4年で急激な悪化はなくほぼ横ばい傾向になっている。特に寛解患者の比率を効果としてした場合、改善が認められた。更に効果として(低活動性患者数/高活動性患者数)を用いると(効果)/(費用)は2004年から2006年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010年度には2004年度と同等のレベルまで回復し、2012年度は更に改善していた。機能的な寛解(mHAQ<0.3)患者比率を効果としても、(効果)/(費用)は2012年度に改善していた。**【考察および結論】** 当研究開始以降DMARDs費用は直線的に増加していたが、2012

年度にはついに横ばいとなった。生物学的製剤の使用率の上昇は続いており、DMARDs費用の伸びの停止は、TCZの薬価改定が主な原因と考えられる。また、ETNの投与量が減少し投与患者一人あたりの費用が減少していることと投与患者一人当たりの費用が高いIFXの使用頻度が低下していることも影響していると考えられる。一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は2年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も2012年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。2012年度は抗リウマチ薬の費用の伸びが止まりは前年と同様となった。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。

#### 26) 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の発症に関わる遺伝子の探索(古川 宏)

RAにしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は関節外病変の一つであり、予後に大きな影響を及ぼす。RA治療ではメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤の普及により、薬剤誘発性ILDが生命予後を左右する重篤な有害事象として問題となっている。また、ブシラミンは日本でよくつかわれている抗リウマチ薬であるが、しばしば薬剤性の蛋白尿を引き起こすことが知られている。RAに合併したILDとRA患者における薬剤誘発性ILD発症とブシラミン誘発性蛋白尿発症に遺伝因子が関連するかどうかを明らかにすることを目的とする。ILDの合併と薬剤誘発性ILDの既往が明らかなRA症例についてと、ブシラミン誘発性蛋白尿の既往が明らかなRA症例について関連解析を行った。HLA-DRB1\*04, shared epitope (SE), DQB1\*04はILD発症のリスクと負の関連を示し、DRB1\*16, DR2血清型(DRB1\*15, \*16), DQB1\*06はILD発症と正の関連を示した。MTX単独投与または生物製剤との併用中に発

症した薬剤誘発性ILDは、HLA-A\*31:01と関連した。プシラミン誘発性蛋白尿は、DRB1\*08:02とDQB1\*04:02とに関連した。

## D. 考察

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

治療効果の総括としては、『本邦RA患者の病状は改善し続けている』と言ってよい。様々な疾患活動性指標、あるいは身体機能指標が2002年度以降2012年度まで改善を続けているからである。すなわち、DAS28、SDAI、CDAI、CRP、ESRそして何よりもmHAQの改善が毎年確認され続けていることが検証できている。RA治療(手術、疾患コントロールなど)入院頻度が減少し続けていることも良いことである。これら「良いこと」が実現され続けている原動力は何なのか? 本邦における理由としては、1)新規治療薬の開発導入、2)米国/欧州で作成された治療指針の作成、3)標準薬と位置づけられるメトトレキサートに関する添付文書の改訂、などが挙げられよう。

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

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

RA患者における注意すべき有害事象として顎骨壊死やB型肝炎関連事象が挙げられる。本研究班でも時の要請に応えるべく関連情報の収集および解析に着手した。結果、RA患者においては顎骨壊死のリスクが高いであろうことを観測している。骨粗鬆症治療開始前、および治療中において歯科口腔外科による診察・ケア・治療を推奨する根拠となっている。B型肝炎に関しては経過観察が開始されたところであるが、既感染RA患者からの再陽性化や再活性化や劇症化はかなり稀であろうと感じている。実際*Ninja*2008以降、劇症肝炎発病症例は1例のみ(1/40000患者・年)である。しかしながら発症時の救命率の低さを鑑みると、ほど良い経過観察期間の設定が望まれよう。

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

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

## E. 結論

2002年度から開始継続されている本疫学研究も10年を超えた。この間、全国規模の多施設共同RAデータベース(*Ninja*)が途切れることなく構築されてきたこと自体が、まずは大きな成果であると言えよう。このデータベースは本邦におけるRA患者の現状を全国レベルで把握することができる唯一のデータベースである。すなわち1)多施設共同研究であり、2)登録情報が近年10000患者を超えている、さらには3)参加を希望する施設が増加しているという

現状が担保しているものと感謝している。単年度に関する解析は1年以内に解析・報告するようにしているが、n数のおかげで短期間ながら質の高いものとなっているはずである。様々な臨床研究の基礎データとしても極めて有用な情報となりうるものであることから情報発信（ネット配信）の遅れに関してはお詫び申し上げます。今しばらくご容赦をいただきたい（2014年5月30日現在）。必ずや配信致します。

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

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

2013年度現在、47のうち30都道府県から患者データを収集している。2014年度以降は47都道府県全ての医療施設からRA関連情報を収集したいと考えている。収集項目を常に再検討しつつ、国の規模で推進するに値するRA疫学研究である。

## F．健康危険情報 なし

## G．研究発表

### 【論文発表】

1. Response to: 'Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods' by van der Maas et al. Ann Rheum Dis. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M, Matsui K, Tohma S, Solomon DH. 2014 Jan 1;73(1):e5. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204617. Epub 2013 Oct 23.
  2. Use of data from multiple registries in studying biologic discontinuation: challenges and opportunities. Yoshida K, Radner H, Kavanaugh A, Sung YK, Bae SC, Kishimoto M, Matsui K, Okada M, Tohma S, Weinblatt ME, Solomon DH. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul-Aug; 31(4 Suppl 78):S28-32. PMID:24129133
  3. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M, Matsui K, Tohma S, Solomon DH. Ann Rheum Dis. 2014 Mar;73(3):595-9. PMID:23723316
- 【学会発表】
- < 国際学会 >
1. The causes of discontinuation of biologics (Bio)-use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) under practical circumstances in Japan: from the “**NinJa**” registry. Y. Saeki, S. Ohshima, M. Matsushita, E. Tanaka-Kudo, S. Tsuji, M. Yoshimura, A. Watanabe, M. Katayama, Y. Katada, Y. Harada, A. Yura, K. Kagawa, J. Hashimoto, S. Tohma and the NHO “iR-net” Study Group. EULAR 2013. 2013.6.12 ~ 15 Madrid
  2. To develop a regression model for predicting damage-related HAQ: A nationwide study based on the **NinJa** (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) 2011. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. EULAR 2013. 2013.6.12 ~ 15 Madrid
  3. Incidence of malignancy in patients with rheumatoid arthritis from a Japanese large observational cohort (**NinJa**). Hashimoto A., Chiba N., Nishino J., Matsui T., Tohma S. American College of Rheumatology 2013, San Diego, USA.
  4. Analysis of the factors that contribute to the differences between DAS28-ESR and DAS28-CRP. Matsui T., Tsuno H., Nishino J., Kuga Y., Hashimoto A.,

Tohma S. American College of Rheumatology 2013, San Diego, USA.

< 国内学会 >

第 57 回日本リウマチ学会総会・学術総会  
2013.4.18-20 (京都) における関連発表

1. **NinJa** データベース 2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化( HAQ) に影響を与える関節領域の検討 西山進 當間重人他
2. **NinJa** を用いた人工膝関節全置換術(TKA) 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 當間重人他
3. 関節リウマチにおける BMI と疾患活動性の関係 低 BMI は疾患活動性及び治療抵抗性を高めるリスクとなる 津野宏 隆 當間重人他
4. **NinJa** を利用した関節リウマチ患者の 2011 年度死因分析 金子敦史 當間重人他
5. 関節リウマチ患者が人工膝関節置換術に至る予測因子についての検討 安井哲郎 當間重人他
6. **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・2011 年度について 税所幸一郎 當間重人他
7. 手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析 リウマチ性疾患データベース **NinJa** を用いた非人工関節手術症例の解析 増田公男 當間重人他
8. **NinJa** における関節リウマチ診療の施設間比較第 2 報(2011) ~ 施設規模による比較 ~ 片山雅夫 當間重人他
9. **NinJa**2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ(EORA)患者の特徴 吉澤 滋 當間重人他
10. 寛解と判定されても **NinJa** データベースによる Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討 西野仁樹 當間重人他
11. **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 當間重人他
12. **NinJa** における生物学的製剤の使用状況および中止理由の検討 片山理人 當間重人他
13. 2003~2011 年度の **NinJa** コホートをを用いた関節リウマチ患者における悪性疾患の検討 橋本 篤 當間重人他
14. **NinJa** 2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討(DAS28-CRP 寛解基準設定への影響) 松井利浩 當間重人他
15. 大規模コホートをを用いた寛解維持に関する疫学的検討 **NinJa** データベースからの報告 西野仁樹 當間重人他
16. **NinJa**2011 を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 症例における重篤な有害事象の年間発生頻度の検討 金子敦史 當間重人他
17. HLA-A\*31:01 とメトトレキサート誘発性間質性肺病変 古川 宏 當間重人他
18. **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 當間重人他
19. 成人関節リウマチ患者における体重当たりの MTX 量に関する検討(**NinJa**2011) 松井利浩 當間重人他
20. 関節リウマチの疾患活動性の全般的評価において患者と医師の不一致をきたす要因について—2011 年 **NinJa** データを用いた解析 沢田哲治 當間重人他
21. 大規模データベースを用いた HAQ の検討 - **NinJa**2011 より- 高樋康一郎 當間重人他
22. **NinJa** における費用対効果分析年次報告 2011~改善の持続~ 末永康夫 當間重人他
23. **NinJa** における年齢、罹病期間、施設毎、生物学的製剤毎の抗リウマチ薬費用推移

宇都宮勇人 當間重人他

24. 当院関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw:ONJ)およびビスホスホネー関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw:BRONJ)の疫学的検討- **NinJa** データベースより- 川上美里 當間重人他

25. 関節リウマチ患者における生物学的製剤の投与間隔延長および減量投与の実態 (**NinJa** 2011 より) 松井利浩 當間重人他

**H 知的財産権の出願・登録状況**(予定を含む。)

特許取得	2件
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**

研究分担者 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 4644人、2006年度 5099人、2007年度 5678人、2008年度 6489人、2009年度 7199人、2010年度 7332人、2011年度 10367、そして2012年度は11940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。2012年度のデータ収集には40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40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、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、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) 今年度は、毎年度収集される項目以外のデータを臨時に収集するシステムを検討した。

**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2012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4644人、2006年度5099人、2007年度5678人、2008年度6489人、2009年度7199人、2010年度7332人、2011年度10367、そして2012年度は11940人のデータベースを構築することができた。( 図1 )。

2012年度臨時収集データとしては「顎骨壊死」「喫煙歴」を取り上げた。本研究班参加施設の内、国立病院機構5施設における顎骨壊死症例を後向きに抽出することができた( 国立病院機構ネットワーク共同臨床研究に対するフィールドの提供 )。また、喫煙とRA発症年齢に関する新たな知見を得ることができた。

## 図 1

## D . 考察

2011、2012 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。

2014 年度は、さらに参加施設が増える予定である。2013 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。( 2014 年 3 月現在、**Ninja** 参加施設は 30/47 都道府県：あと 17 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

## 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 -

研究分担者 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、DAS28-ESR、SDAI、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や投与量に関して年度間に大きな差異がなく、むしろ減量されていることから、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 2012 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 - 2012 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

：CRP、DAS28-ESR、SDAI、mHAQ は全て経年的改善が持続していた。

：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・SDAI・CDAI・Boolean 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。また、mHAQ 寛解も同様の傾向であった。

### D . 考察

CRP・DAS28-ESR・SDAI などの疾患活動性指標においては、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。近年、総合的疾患活動性指標として 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。今年度の検討でも各指標の経年的改善が確認された。しかしながら DAS28-ESR を用いた場合と比較すると大きな違いがあることも明らかとなっている。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。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

研究分担者 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ン換算で約 4.3 mg/日と横ばいの状態である。近年、EULAR から提示されている治療戦略によると発症早期においてはステロイド薬の併用が推奨されていることと関連あるかも知れない。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2012 年度においては 91.8% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2012 年度における各抗リウマチ薬の投与頻度は、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、プシラミン、タクロリムス、エタネルセプト、トシリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ミゾリピン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ゴリムマブ、レフルノミド、アクタリット、D - ペニシラミン、シクロスポリン、オーラノフィン、トファシチニブ、セルトリズマブ・ペゴル、アザチオプリン、シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。生物学的製剤の使用頻度はさらに増加しており、2012 年度、25.1% の RA 患者が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とされるメトトレキサートに関しては、引き続き投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2011 年 2 月 23 日、メトトレキサートの上限用量が 8 mg/週から 16mg/週と改訂された結果、2012 年度においては RA 患者の約 32% に 8 mg/週を超える投与が行われていた。メトトレキサートによる標準的治療の普及や新規抗リウマチ薬の参入が、改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。

### 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、2012 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 2012 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

NSAID：経年的に投与頻度の減少が観測されている。

ステロイド薬：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。

抗リウマチ薬：投与頻度は増加しており、近年では約 90% の RA 患者に投与されている。

2011 年度における抗リウマチ薬の使用頻度を薬剤ベースでみる。多い順に並べると、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、プシラミン、タクロリムス、エタネルセプト、トシリズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、アバタセプト、ミゾリピン、金チオリンゴ酸ナトリウム、ゴリムマブ、レフルノミド、アクタリット、D - ペニシラミン、シクロスポリン、オーラノフィン、トファシチニブ、セルトリズマブ・ペゴル、アザチオプリン、

シクロホスファミド、ロベンザリッドの順であった。

患者ベースでみた抗リウマチ薬の投与頻度の推移を示した。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、2012年度、25.1%の患者が生物学的製剤による治療を受けていた。

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の投与状況を示す。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、本邦におけるメトトレキサートの上限用量が16mg/週と改訂された。2012年度、メトトレキサート投与RA患者の内、約25%が8mg/週を超えて治療されていた。平均投与量は7.9mg/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。

#### 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。

抗リウマチ薬こそが、主たる治療薬であるべきである、との認識が定着してきた。

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。

RA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。

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の意義が現実味を帯びてきた。

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子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 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

研究協力者 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  
研究分担者 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

**研究要旨：【目的】** NinJa のデータを利用し、近年の関節リウマチ治療戦略の変革が身体機能の経時変化に及ぼした影響を検討する。**【方法】** NinJa データベースより、2004 年と 2007 年の各年度において発症 2 年以内、mHAQ>0 で、5 年後の mHAQ が追跡可能であった 354 名（2004 年度 156 名、2007 年度 198 名）を解析対象とし、mHAQ の 5 年後変化量 ( $\Delta$ mHAQ) を年度間で比較した。また Baseline 年度間で差のある背景因子および  $\Delta$ mHAQ と相関の強い因子を 5 年後 mHAQ の予後因子として抽出し、5 年後 mHAQ を 1 点以上悪化させる因子を多重ロジスティック回帰分析にて抽出した。**【結果】** Baseline の mHAQ に年度間で差はないが、 $\Delta$ mHAQ は 2007 年度群で有意に低かった ( $P=0.04$ )。Baseline 因子では MTX 用量が 2007 年度で多い傾向にあり、発症早期（2 年以内）の生物学的製剤使用率が 2007 年度で有意に高かった。 $\Delta$ mHAQ と Baseline 因子の関連性は、Stage 以上と有意な正の相関、mHAQ および発症早期の生物学的製剤使用と有意な負の相関が見られた。多変量解析では、発症早期生物学的製剤使用が  $\Delta$ mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった（調整オッズ比 0.27、95%CI 0.08-0.91）。また Stage 以上は  $\Delta$ mHAQ を悪化させる傾向にあった（調整オッズ比 1.94、95%CI 0.99-3.80）。各年度群の 5 年間の mHAQ の推移では、baseline から 1 年後に mHAQ の大きな減少が見られ、特に 2007 年度群で顕著であった。また生物製剤の導入時期は発症 1 年以内の割合が 2007 年度群で特に高かった。**【考察および結語】** 発症早期関節リウマチにおいて 5 年後 mHAQ は最近の年度でより改善しており、この改善の大部分は baseline から 1 年後にまでに認められた。本研究では発症早期の生物学的製剤導入は 5 年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。近年の RA 治療における適切な症例に対する早期からの生物製剤を用いた治療が、機能予後を改善していると考えられた。

### A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)の治療戦略は大きく変化した。臨床的寛解を目標とした発症早期からの積極的な治療介入により活動性のコントロールは改善し、長期の機能予後改善も重要な課題となった。今回、近年の二つの年度を baseline とし、5 年後の身体機能変化を検討した。身体機能変化における Baseline 年度間差を評価し、5 年後 mHAQ の予後因子を検討した。

### 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(2004-2012 年度)のうち、2004 年と 2007 年の各年度において発症 2 年以内、mHAQ>0 で、5 年後の mHAQ が追跡可能であった 354 名（2004 年度 156 名、2007 年度 198 名）を解析対象とした。 $\Delta$ mHAQ(5 年後

mHAQ-baseline mHAQ)を Baseline 年度間で比較し、baseline 年度間で差のある背景因子および  $\Delta$ mHAQ と相関の強い因子を 5 年後 mHAQ の予後因子として抽出した。さらに多重ロジスティック回帰分析にて 5 年後 mHAQ を 1 点以上増悪させる因子を検討した。

### C. 研究結果

**表 1** に患者背景を Baseline 年度別に示した。Baseline の mHAQ に年度間で差はないが、 $\Delta$ mHAQ は 2007 年度群で有意に低かった ( $P=0.04$ )。Baseline 因子では MTX 用量が 2007 年度で多い傾向にあり、生物製剤の使用率とくに発症早期（2 年以内）の生物製剤使用率が 2007 年度で有意に高かった。 $\Delta$ mHAQ と Baseline 因子の関連性は、Stage 以上と有意な正の相関、mHAQ および発症早期の生物製剤

使用において有意な負の相関が見られた（スピアマン順位相関係数でそれぞれ 0.15、 -0.52、 -0.13）。5年後 mHAQ の 1 点以上の悪化をアウトカムとした各因子の多変量調整オッズ比を表 3 に示した。発症早期生物学的製剤使用が 5 年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。また Stage 以上は 5 年後 mHAQ を悪化させる傾向にあった。各年度群の 5 年間の mHAQ の推移では、baseline から 1 年後に mHAQ の大きな減少が見られ、とくに 2007 年度群で顕著であった。また生物製剤の導入時期は発症 1 年以内、発症後 1~2 年がそれぞれ 2004 年度で 3%、27%、2007 年度で 26%、32%と、2007 年度群でより早期に導入されていた（図 2）。発症早期に生物製剤が導入された群では 5 年後の活動性と mHAQ がより大きく減少していたが、stage3 以上の者の割合はより増加していた。

#### D. 考察

RA における身体機能障害予後因子として、観察開始時点の状態とその 1~2 年間の変動、活動性（発症早期）、関節破壊（罹病期間長期）などが報告されている。

我々の検討では、どちらの baseline においても 5 年後の mHAQ は改善していた。この改善のほとんどは baseline から 1 年後までに見られており、2 年目以後は改善がほとんどなかった。早期の介入による短期間での RA のコントロールが機能予後改善において重要であると考えられる。

今回の研究では、より最近の年度において 5 年後 mHAQ の改善が大きく、近年の治療戦略の変革を反映しているものと考えられる。今回検討した baseline 年度間での治療の変化として、MTX 用量、発症後早期の生物学的製剤の使用率の増加が認められた。

さらに、早期の生物学的製剤導入は最近の機能予後改善の独立した要因であった。発症早期生物製剤導入群では、5 年後の疾患活動性の減少率が大きく、発症早期では活動性のコントロ

ールが機能予後改善に重要であるという過去の報告と一致する。

生物学的製剤の早期導入は近年で飛躍的に増加しており、この事が 5 年後の mHAQ 悪化抑制に働いたと考えられる。

一方、5 年後の stage は早期生物学的製剤導入群で悪化していた。これは、RCT と違い実臨床では早期生物学的製剤導入群により予後不良な症例が多く含まれるためと考えられる。しかし、アウトカムとして重要なのは機能障害であり、この解剖学的障害の差が今後の機能障害に及ぼす影響を観察する必要がある。

#### E. 結論

早期 RA において 5 年後 mHAQ は近年改善しており、その改善のほとんどは baseline から 1 年後までに見られた。本研究では発症早期の生物学的製剤導入は 5 年後 mHAQ 悪化抑制の独立した因子であった。近年の RA 治療における適切な症例に対する早期からの生物製剤を用いた治療が、機能予後を改善していると考えられた。早期生物学的製剤導入群では活動性および 5 年という比較的短期間の機能予後は改善するも関節破壊は悪化しており、今後さらに経過を追っていく必要がある。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【学会発表】

- 1) 全身性エリテマトーデスの経過中に赤芽球瘡を発症した一例 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)
- 2) 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



## **NinJa**を利用した関節リウマチ患者における高用量MTX使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討（第2報）ならびに推定糸球体濾過量（e-GFR）とMTX投与量に関する横断研究

研究分担者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 医長（文責）  
研究分担者 松井利浩 国立病院機構相模原医療センターリウマチ科 医長  
研究分担者 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部部长

**研究要旨：** **NinJa** を利用して増量承認後 2 年経過した MTX の重篤有害事象の年間発生頻度を用量別に年次で検討することを目的とした。対象は **NinJa**2012 登録 11940 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 3795 例、それらを以下の 4 群、1-5mg 群 605 例（平均年齢 67.8 歳 平均罹病期間 14.2 年）、6-7.5mg 群 993 例（64.3 歳、11.7 年）、8mg 群 1016 例（62.4 歳、11.0 年）、8mg 超群 1181 例（58.0 歳、9.4 年）に分け、年間入院症例数、入院理由を調査した。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 Odds ratio（OR）を用いて比較検討した。結果、MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は 1-5mg 群 11 例（全体の 1.8%）、6-7.5mg 群 22 例（2.2%）、8mg 群 30 例（3.0%）、8mg 超群 21 例（1.6%）であった。**NinJa** 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 392 例 3.3%であり、各群との OR は 1-5mg 群：0.55、6-7.5mg 群：0.67、8mg 群：0.90、8mg 超群：0.56 であった。高用量の 8mg 超群では重篤な有害事象の年間発生頻度は **NinJa** 全体あるいは MTX 単独療法以外の群に比して有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。第 1 報同様、本邦では各担当医は高容量 MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っており、安全性は担保されていると思われた。

### A . 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、**NinJa**（National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）は平成 26 年 4 月現在、全国 40 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、今年度は総症例数が 11940 例となった。そして **NinJa** の過去のデータも活用され、2011 年 2 月 23 日、本邦の関節リウマチに対するメトトレキサート（MTX）成人用量増量が承認された。その結果、MTX は本邦では必要に応じて週 16mg まで増量可能となり、また、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として使用可能となった。しかし、過去に MTX は致死的な副作用 報告もあり、増量における重篤な有害事象の増加が懸念される。

昨年の検討では用量別に **NinJa** 全体の重篤な有害事象の初めて、多変量解析による Odds ratio を用いて比較検討を行ったところ **NinJa** 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 326 例 3.1%であり、各群との OR は 1-5mg 群：1.06、6-7.5mg 群：0.73、8mg 群：0.55、8mg 超群：0.55 であった。今回も昨年同様、承認後 2 年経過した時点での調査、**NinJa**2012 のデータを利用して、高用量 MTX 使用の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討した。

また、腎機能低下は MTX の副作用危険因子として最も重要である。通常、血清クレアチニン値が基準値上限を超える例、高齢者、低体重者などでは e-GFR の値を参考にしながら腎機能を評価し MTX の用量を調節することが推奨されている。

**NinJa** では 2012 年度の単年調査として e-GFR を追加項目として取り上げており、MTX の用量との関連を横断的に調査することも目的とした。

## B . 研究方法

**NinJa**2012 に登録された RA 症例 11940 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 3795 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群：605 例：平均年齢 67.8 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群：993 例：64.3 歳、11.7 年、8mg 群：1016 例：62.4 歳、11.0 年、8mg 超群：1181 例：58.0 歳、9.4 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 Odds ratio (OR) を用いて比較検討した。

また、**NinJa**2012 に登録された RA 症例 11940 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法は 3795 例、そのうち e-GFR が登録された 2307 例を対象とした。MTX 投与量と e-GFR 値の相関を検討した。

## C . 研究結果

入院理由	内容	症例数
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	呼吸器(肺炎・気管支炎・膿胸など)	132
带状疱疹	皮膚(带状疱疹・蜂窩織炎など)	35
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	消化管(胃腸炎など)	23
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	整形外科(インプラント感染・足の感染など)	21
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	尿路感染(腎盂炎など)	21
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	原因不明の敗血症	13
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	耳鼻科	7
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	胆嚢炎	7
ニューモシスティス肺炎	ニューモシスティス肺炎	7
真菌症	真菌症	6
非結核性抗酸菌症	非結核性抗酸菌症	6
結核	結核	3
感染症(結核ほか上記感染症を除く)	その他の感染症	6
間質性肺炎(原因問わず)	間質性肺炎(原因問わず)	48
RA 関連薬剤副作用(消化管潰瘍,IP を除く)	MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫	9
RA 関連薬剤副作用(消化管潰瘍,IP を除く)	汎血球減少症など骨髄抑制	4

MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は 85 例、重篤な有害事象は感染症が 71 例で最多、そのうち日和見感染症は 16 例であった。間質性肺病変の悪化など 9 例、悪性リンパ腫 3 例で汎血球減少症は 1 例に認められた。用量別では 1-5mg 群：11 例(全体の 1.8%)、6-7.5mg 群：22 例(2.2%)、8mg 群：30 例(3.0%)、8mg 群

超群：21 例(1.6%)であった。**NinJa** 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 392 例 3.3%であり、各群との OR は 1-5mg 群：0.55、6-7.5mg 群：0.67、8mg 群：0.90、8mg 超群：0.56 であった。高用量の MTX8mg 超群では重篤な有害事象の年間発生頻度は Odds ratio：0.56 であり、**NinJa** 全体あるいは MTX 単独療法の他の群に比して有意に低

かった ( $p < 0.05$ )。

さらに、その中から e-GFR の測定値があきらかであった 2307 例の平均投与量は週 7.96mg/週、平均 e-GFR は 78.4ml/分であった。用量別の e-GFR の平均値、慎重投与である e-GFR<60ml/分が占める割合は、2mg 群 (n=28) e-GFR : 67.6 ml/分、慎重投与は 42.9%、4mg 群 (n=282) は 71.7 ml/分、27.3%、6mg 群 (n=606) は 76.7ml/分、17.7%、8mg 群 (n=602) は 78.4 ml/分、14.4%、10mg 群 (n=381) は 81.9 ml/分、8.7%、12mg 群 (n= ) は 81.8ml/分、7.0%、14mg 群 (n=48) は 89.1 ml/分、16mg 群 (n=42) は 93.4ml/分であり、14mg 群および 16mg 群には 60ml/分未満の症例はなかった。今回の調査で MTX の用量と e-GFR 値の相関関係は認められなかったが、MTX の用量が増加するごとに e-GFR 値は増加し、慎重投与例の割合も減少していた。

#### D . 考察、E . 結論

今回、増量承認後 2 年の **NinJa** の調査で、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く、また 8mg 超/週の患者群では RA 全体の発生頻度よりも有意差をもって有害事象が少ないことが明らかになった。また、今年度は e-GFR も検討項目に加え、その結果、MTX の用量と e-GFR 値は相関関係にはなかったが、MTX の用量が増加するごとに e-GFR 値は増加し、慎重投与例の割合も減少した。本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能に留意して用量設定を行っていると思われた。

ただし、今回の研究の Limitation として、観察・後ろ向き研究であること、さらに MTX に関連ありとされる全ての有害事象 (肝機能障害・高 MCV 血症・軽度の WBC 減少・重篤な有害事象の項目を併発したが入院に至らなかった例の存在、たとえば帯状疱疹などは含まれていないこと) はご留意いただきたい。今後は同様な調査を年次で継続的に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

##### 1.論文発表

- 1) Kaneko A, Matsushita I, Kanbe K, Arai K, Kuga Y, Abe A, Matsumoto T, Nakagawa N, Nishida K. Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis: ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing in radiographic imaging) study. Mod Rheumatol.23(6):1053-62.doi:10.1007/s10165-012-0823-6. Epub 2013 Apr 27. 10.1177/2040622312466908.

##### 2.学会発表

- 1) 金子敦史ほか：適切な量で炎症サイトカイン TNF- $\alpha$  を制御する. 第 57 回日本リウマチ学会総会イブニングセミナー . 京都,2013.4.
- 2) 金子敦史ほか： **NinJa**2011 を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 症例における重篤な有害事象の年間発生頻度の検討. 第 57 回日本リウマチ学会総会 . 京都,2013.4.
- 3) 金子敦史ほか. **NinJa**2011 を利用した関節リウマチ患者の 2011 年度死因分析. 第 57 回日本リウマチ学会総会 . 京都,2013.4.
- 4) 金子敦史ほか. 関節リウマチに対する生物学的製剤と各関節に対する手術の役割—股関節—. 第 86 回日本整形外科学会学術集会シンポジウム. 広島. ,2013.5.
- 5) 金子敦史ほか. 関節リウマチに対する生物学的製剤医療における地域基幹病院としての役割とその実態. 第 25 回中部リウマチ学会シンポジウム.金沢. ,2012.9.
- 6) 金子敦史ほか：関節リウマチに対する生物学的製剤治療の使い分け. 第 41 回日本関節病学会 2012.11.

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

**NinJa にみる RA 患者における腎機能障害と DMARDs の使用について -2012 年度-  
罹患年数別関節リウマチ治療の現状**

研究分担者 税所幸一郎 独立行政法人国立病院機構都城病院 副院長

**研究要旨：**関節リウマチ(RA)治療が長期におよぶと腎機能低下を生じ、既存の DMARDs では治療に難渋することがある。近年、生物学的製剤 (Bio) や新規の免疫抑制剤が開発され、腎機能障害のある患者でも投与可能になってきた。今回、**NinJa** のデータを利用し、RA 患者における腎障害と薬剤使用について検討した。

腎機能の低下は年齢、罹病期間、RA-stage の進行とともに進行していた。RA 患者の 28. % に eGFR 60%以下の機能低下がみられた。なかでも CKD-S4 や CKD-S5 の重度の腎機能低下は 0.8%、0.2%と RA 患者の 1 %にみられた。これらの患者ではサラゾスルファピリジン (SASP) や生物学的製剤 (Bio) が使用されていた。重度の腎機能低下の患者に対しても、Bio などを中心とした積極的な治療が期待される。

#### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療が長期におよぶと腎機能低下を生じ、既存の DMARDs では治療に難渋することがある。近年、生物学的製剤 (Bio) や新規の免疫抑制剤 (I.S.) が開発され、腎機能障害のある患者でも投与可能になってきた。今回、**NinJa** のデータを利用し、RA 患者における腎障害と薬剤使用について検討した。

#### 研究方法

2012 年度に **NinJa** に登録された 40 施設 11940 名の RA 患者中、eGFR 検査のあった 7134 名(うち女性 5746 人、80.5%)について検討した。腎機能については CKD-stage 分類に従い stage 1(S1)~ stage 5(S5)に分類し、CKD-stage の頻度、各 CKD-stage で使用されている薬剤などについて検討した。

#### C. 研究結果

2012 年度に eGFR 検査のあった RA 患者は 7134 人で、女性が 5746 人(80.5%)であった。年齢は  $63.3 \pm 13.0$  歳、罹患年数は  $111.3 \pm 10.6$  年で、class は / / / が 2401/ 3313/ 1130/ 164 (不明 126)で、stage は 1/ 2/ 3/ 4 が 1739/ 2068/ 1182/ 1980 (不明 165)であった。各 CKD-stage について頻度、平均年齢、平均

RA 罹病期間、RA-late stage 頻度をみると、CKD-S1 : 25.4%、55.6 歳、11.1 年、47.0%。CKD-S2 : 55.9%、63.9 歳、11.4 年、42.1%。CKD-S3 : 17.5%、72.2 歳、13.9 年、51.7%。CKD-S4 : 0.8%、75.2 歳、17.0 年、73.7%。CKD-S5 : 0.2%、64.0 歳、14.2 年、68.8%であった。各 stage での DMARDs の使用状況をみると CKD-S1 では 94.4%の人に 1.4 剤/人、CKD-S2 では 93.2%に 1.3 剤/人、CKD-S3 では 89.8%に 1.2 剤/人、CKD-S4 では 72.9%に 0.9 剤/人、CKD-S5 では 70.5%に 1.0 剤/人が使用されていた。高度の腎機能低下のある CKD-S4、CKD-S5 の患者での使用薬剤とその薬剤の頻度をみると CKD-S4 では Bio(ETN,TCZ)が 41%に、SASP が 19%に、TAC が 15%に、その他に MTX なども投与されていた。透析の適応ともなる CKD-S5 では SASP が 59%に、Bio(ETN,TCZ)が 24%に、その他に MZR、TAC なども使用されていた。

#### D. 考察および結論

RA では慢性炎症に伴うアミロイドシースの合併や、薬剤などにより腎障害を生じることがあり、透析が必要となることがある。このような状況では RA の治療薬の選択には注意を要する。近年、Bioをはじめ MTX や TAC などの新

規の抗リウマチ剤の開発が進み、RA の状況に応じた薬剤の選択が可能となった。今回の研究では、腎機能の低下は CKD-S4 までは年齢、罹病期間、RA-stage の進行とともに進行していた。それに伴い RA の治療薬の使用頻度は減少していた。現在アンカードラックである MTX は CKD-S3 までは中心の薬剤として使用されていたが、CKD-S4 では使用頻度・使用量とも非常に少なくなっていた。透析の適応ともなる CKD-S5 では MTX の使用はなく SASP を中心に 71% の患者に DMARDs が使用されていた。

腎機能障害のある患者でも、非腎臓排泄性の薬剤、肝臓代謝性の薬剤、その他透析で除去される薬剤などの慎重な選択で、RA のコントロールが可能と考えられた。

**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

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 中断理由と喫煙との関連～*NinJa* から～

研究分担者 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 部長  
研究協力者 香川邦彦 同・医療情報部

**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を解析し、喫煙状況との関連を検討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 0.010\*, 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。

#### 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を解析し、喫煙状況との関連を検討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 つのカテゴリーで分類し、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 (括弧は中断歴率%)。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 (「副作用」、「寛解」とは有意な関連はなかった)。

#### D. E. 考察および結論

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。以上のことから、Bio による使用にあたっては、禁煙を勧めることが有益である。

F. 健康危険情報なし。

#### G. 研究発表 論文

- 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**

#### 学会発表

**EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2013, Madrid, Spain**

- 1 . The causes of discontinuation of biologics(Bio)-use in the treatment of rheumatoid arthritis (RA) under practical circumstances in Japan: from the “NinJa” registry. **Y. Saeki**, S. Ohshima, M. Matsushita, E. Tanaka-Kudo, S. Tsuji, M. Yoshimura, A. Watanabe, M. Katayama, Y. Katada, Y. Harada, A. Yura, K. Kagawa, J. Hashimoto, S Tohma and the NHO “iR-net” Study Group.

- 2 . Prevention of development of rheumatoid arthritis (RA) in patients with undifferentiated arthritis (UA) by very early therapeutic intervention of methotrexate (MTX) E. Kudo-Tanaka, M. Matsushita, S. Tsuji, M. Hirao, H. Tsuboi, M. Sueishi, Y. Suenaga, J. Chiba, T. Tonai, K. Saisho, A. Ogata, J. Hashimoto, S. Ohshima, **Y. Saeki**

- 3 . The fecal microbiota of rheumatoid arthritis patients differs from that of healthy volunteers and is considerably altered by treatment with biologics.

Maeda Y, Matsushita M, Yura A, Teshigawara S, Katayama M, Yoshimura M, Watanabe A, Tanaka E, Tsuji S, Kitatobe A, Harada Y, Ohshima S, Katada Y, Hashimoto J, Ogata K, Takahashi T, Tsuji H, Nomoto K, Kumanogoh A, Takeda K, **Saeki Y**.

- 4 . Association of serum antibody responses to porphyromonas gingivalis and periodontal conditions with clinical response to biologics in rheumatoid arthritis patients. Matsushita M, Kobayashi T, Okada M, Mori Y, Yoshimura M, Teshigawara S, Katayama M, Watanabe A, Tanaka E, Tsuji S, Kitatobe A, Yura A, Harada Y, Katada Y, Ohshima S, Hashimoto J, Minamino Y, Kakudo M, Yoshie H, **Saeki Y**.

- 5 . Serum prepsepsin (SOLUBLE CD14-SUBTYPE)as a useful novel biomarker for infection in patients with rheumatoid arthritis (RA).Tsuji S, S. Ohshima, A. Yura, M. Katayama, A. Watanabe, S. Teshigawara, M. Yoshimura, E. Tanaka, Y. Harada, Y. Katada, M. Matsushita, A. Taura, A. Kitatoube, G. Takahashi, S. Endo, J. Hashimoto, **Y. Saeki**.

- 6 . Procalcitonin (PCT) level as a predictor of remission in rheumatoid arthritis (RA) patients receiving tocilizumab (TCZ): a



single-center retrospective study. Tsuji S, Yura A, Katayama M, Watanabe A, Teshigawara S, Yoshimura M, Tanaka E, Harada Y, Katada Y, Matsushita M, Ohshima S, Hashimoto J, **Saeki Y.**

**The American College of Rheumatology Oct, 2013, San Diego, USA**

7 . Baseline procalcitonin(PCT) levels are predictive marker of remission in biologic naïve patients with rheumatoid arthritis(RA) treated with tocilizumab(TCZ): result from 24 weeks of follow-up. Tsuji S, Yura A, Katayama M, Teshigawara S, Yoshimura M, Kudo-Tanaka E, Harada Y, Katada Y, Matsushita M, Ohshima S, Hashimoto J, **Saeki Y.**

8 . 第 57 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2013 年 4 月, 京都 第 57 回日本リウ

マチ学会総会・学術集会

NinJa における生物学的製剤の使用状況および中止理由の検討. 片山 理人, 大島 至郎, 吉村 麻衣子, 勅使川原 悟, 渡邊 あかね, 由良 亜紀子, 田中 枝里子, 辻 聡一郎, 原田 芳徳, 片田 圭宣, 平尾 眞, 秋田 鐘弼, 坪井 秀規, 松下 正人, 橋本 淳, 西野 仁樹, 當間 重人, 佐伯 行彦

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

**表 1 . Bio中断理由と喫煙状況との関連**

	Failure	AE	Remission
Non-smoking /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 /smoking	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

OR:Odds ratio; AE: adverse effects, \*statistically significant

## **Ninja** を利用した関節リウマチ（RA）関連整形外科手術に関する研究-2012 年度-

研究分担者 税所幸一郎 国立病院機構都城病院 副院長

**研究要旨：***Ninja* の 2012 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。2012 年度に登録された患者数は 11940 人で、RA 手術は 376 人に 451 件 3.78% (手術件数/総患者数) 行われていた。初 TJA が 1.88%、滑膜切除が 0.19%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.75%、関節固定が 0.36%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.78%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、2012 年度には患者の 91.35%に投与されており、2003 年の 81.76%より増えていた。うち総 MTX 群は 36.18%が 62.01%に、総 I.S.群は 4.57%が 12.46%に、新規に開発された総 Bio 群は 0.52%が 23.13%に増え、総 JAK 群は 0.43%となっていた。その一方、総従来 DMARD 群は 53.93%が 33.12%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

現在 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 RA の早期寛解がはかられており、今後手術内容について変化が出るのではないかと考えられる。

国立病院機構免疫異常ネットワーク・リウマチ部門(iR-net)による関節リウマチデータベース(*Ninja*)を利用し、経年的に 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)の変化を分析する。

### B. 研究方法

登録施設が増え、患者数が 4000 人を超えた 2003 年度から 2012 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

2012 年度に登録された患者数は 11940 人で、RA 手術は 376 人に 451 件 3.78% (手術件数/総患者数)が行われていた。手術種類別

にみると、2012 年度には TJA が 1.88%、滑膜切除が 0.19%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.75%、関節固定が 0.36%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.78%へと減少していた。また TJA をはじめ全ての手術術式で減っており、特に初回 TJA と滑膜切除は大幅に減少していた。TJA の中では膝関節の手術が減少していた。

薬剤の使用をみると、2012 年度には 91.35%に投与されており、2003 年の 81.76%より増えていた。各「総薬剤」群を患者数で見ると、総 MTX 群は 36.18%が 62.01%に、総 I.S.群は 4.57%が 12.46%に、総 Bio 群は 0.52%が 23.13%に増え、新規に開発された総 JAK 群も 0.43%に投与されていた。その一方、総従来 DMARD 群は 53.93%が 33.12%へと減少していた。一方、各「主薬剤」群について患者数で見ると、主 MTX 群は 35.89%が 46.83%に、主 I.S.群は 4.19%が 6.47%に、主 Bio 群は 0.52%が 23.13%に増え、新規に開発された JAK 群も 0.43%に投与されていた。これは「総薬剤」群と同様であったが、従来主 DMARD 群は 41.18%が 2009 年度には 20.14%、2012 年度には 14.49%へと従来 DMARD だけの使用は減少していた。

#### D. 考察および結論

2003 年度から 2012 年度へと経年的に抗リウマチ剤の使用が増加しており、それに反比例して手術総数の頻度は減少していた。手術の減少は主に滑膜切除と TJA でみられた。Bio 導入初期には、手術の減少は DMARD 群、薬剤無群、MTX 群、I.S.群でみられたが、Bio 群では逆に増加しており、使用薬剤のシフトによるものと考えられた。MTX は現在 RA 治療の anchor drug といわれている。NinJa においても登録開始時より（総）MTX は 36.2%の患者に使用されており(早期比率 34.5%)、かなり以前より使用されていたものと推測された。また 2012 年には 62.0%と使用が著明に増加しており、さ

らに早期での使用も増加していた(早期比率 50.8%)。これらの長期使用、早期からの使用が RA の進行を抑制し、滑膜切除術や TJA などの手術を減少させたものと考えられた。近年 MTX と同等かそれより強力な作用を持つ新規の I.S. や Bio、JAK の使用が増加している。うち I.S. では手術頻度が減少していた。これは新規の I.S. は経口剤であり、今までの MTX の使用経験からも、比較的早期から使用しやすいためと考えられた。一方、Bio では前述したように導入期には増加していた手術頻度が、Bio 使用頻度が 10%を超えた 2007 年度からは Bio 群内での手術頻度は減少に転じ、2008 年度から 2010 年度の間では 7%前後で経度減少傾向であったものが、2011 年度 2012 年度では 4.7%と手術頻度が減少し、横ばいであった。これは MTX の例から推測されるように、Bio 群でも導入期には晩期での投与が多かった(2007 年度：早期比率 30.4%)のが、Bio の投与に慣れるとともに早期でも使用されるようになったためと考えられた(2012 年度：早期比率 40.5%)。特に Bio などでは早期投与により関節破壊の抑制を、さらには破壊された関節の改善を生じるとの報告、さらには tight control や T to T の推奨、新規の JAK の導入もあり、さらには薬物療法の進歩に伴う QOL に対する欲求の変化が手術内容にも現れるのではないかと考えられ、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

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

税所幸一郎、他 . **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

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 足趾手術を受ける関節リウマチ患者の特徴について ～大規模データベース *NinJa* を用いた検討～

研究協力者 安井哲郎 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科  
研究協力者 門野夕峰 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科  
研究協力者 田中 栄 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 教授  
研究分担者 西野仁樹 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科

**研究要旨：***NinJa*(iR-net による RA データベース)の 2003 年度から 2012 年度のデータを利用し、足趾手術患者群 218 例の手術時背景因子を T 手指手術患者、TKR 患者、手指手術群 201 例と比較検討した。足趾手術群は、罹病期間が長く身体機能、疾患活動性が悪かった。現時点では足趾手術は、経過が長く全身の機能障害が進行してから行われる傾向にあった。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)においては足趾手術は TKR など人工関節に次いで多く近年増加傾向にある、移動能力に影響が大きく手指手術とも異なった性格を持つ。足趾手術を施行された患者の特徴を TKR、手指手術施行患者と比較することでその検討すること。

### B. 研究方法

*NinJa*2003～2012 に登録されたのべ 54,689 症例より、手指手術患者群 201 例、TKR 患者群 857 例、足趾手術患者群 218 例を抽出した。

発症年齢、罹病期間、既往人工関節数、DAS28CRP、mHAQ を調査比較検討した。mHAQ を上肢機能が関与する第 1、3、5、7 項目を上肢点数、主に下肢機能が関与する第 2、4、8 項目を下肢点数として比較した。

### C. 研究結果

足趾手術群は TKR 手術群より有意に発症年齢が低く、TKR 手術群、手指手術群より罹病期間が長かった。既往人工関節数は、手指手術群とは差がなかったが、TKR 手術群より多かった。疾患活動性(DAS28CRP)は中程度で手指手術群と有意差がなかったが、TKR 手術群より低かった。身体機能障害(mHAQ)は手指手術群より有意に悪かったが、TKR 群とは同等であった。上肢点数・下肢点数で比較すると足趾手術例

は手指手術群と比べ、下肢機能が高度であるのみならず、上肢機能障害も高度であった。

### D. 考察および E. 結論

過去の研究では TKR の長期成績が安定していること、移動能力が ADL 上優先されるため TKR は比較的症候に比例して施行されてきた。手指は巧緻機能を担い、腱断裂などで突然機能が失われる、変形が目につきやすいなど、早期に手術に踏み切る因子を持つが、反対側による代償が効くこと、長期成績が不安定であることなど、手術を待機させる因子もあり、TKR 手術群より罹病期間が長かった。しかし足趾手術は、前足部が全荷重を支えるわけではなく後足部荷重など大小が効き、Footwear で目につきづらいため、患者の動機づけ、医師の判断とも手術順位が低くなる可能性が大きい。Matsumoto は足趾手術 107 例の平均罹病期間は 20 年と報告しており、本報告と同等であった。また James は TKR のような大関節手術より中小関節手術患者の罹病期間が長いと報告している。上肢点数も低下していることから、現時点では足趾手術は、経過が長く全身の機能障害が進行してから行われる傾向にあった。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

### 【学会発表】

足趾手術をうける関節リウマチ患者の特徴について～大規模データベース NinJa を用いた検討～安井哲郎、門野夕峰、西野仁樹、田中栄、當間重人 58 回日本リウマチ学会学術総会 2014.4.24-26 東京

### H.参考文献

Matsumoto T et al : Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and the

risk factors associated with patient dissatisfaction. J Foot Ankle Surg. 2014 Jan-Feb;53(1):41-6.

James D,et al : Orthopaedic intervention in early rheumatoid arthritis. Occurrence and predictive factors in an inception cohort of 1064 patients followed for 5 years.

Rheumatology (Oxford).;43:369-76.. 2004

**I, 知的財産権の出題・登録** なし

## 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

研究協力者 大橋 暁 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教  
研究協力者 門野 夕峰 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教  
研究協力者 田中 栄 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 教授  
研究分担者 西野 仁樹 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科

**研究要旨：**NinJa(iR-net による RA データベース)の 2003 年度から 2012 年度のデータを利用し、TKA 術後 5 年後にフォローが行われている RA 症例 181 例において、術後身体機能に影響をおよぼす術前因子、身体機能、疾患活動性の術後推移を検討する。TKA では mHAQ 改善群で年齢が若く、術前 mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった ( $p < 0.05$ )。THA では術前 PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS が有意に高かった ( $p < 0.05$ ) 身体的機能障害の改善効果が 5 年間持続するためには疾患活動性を十分にコントロールすることが影響すると考えられた。

#### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)における人工膝/股関節全置換術(TKA/THA)の手術後の身体機能や疾患活動性の推移に関する報告は少ない

TKA/THA 術後身体機能に疾患活動性を含めてどのような因子が影響を与えるのか不明である多施設間リウマチ性疾患のデータベースである National Database of Rheumatic Diseases by iR-net\* in Japan (NinJa)を用い、

- ・TKA 術後身体機能に影響をおよぼす術前因子
- ・疾患活動性の術後推移と身体機能の関係を明らかにすること

#### B. 研究方法

NinJa2003～2012 に登録された症例の内、TKA・THA 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症例を対象とした。

- ・TKA122 例（男性 13 例、女性 109 例）
  - ・THA 59 例（男性 6 例、女性 53 例）
- 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、stage, class, mHAQ, CRP, ESR, PtPainVAS, PtGVAS, DrVAS, 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

改善群が増悪群と比較して、TKA では有意に年齢が若く、術前 mHAQ、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI が高かった ( $p < 0.05$ )

THA では有意に術前 PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS が高かった ( $p < 0.05$ ) 術前を 100%とした術後 5 年の疾患活動性指標は、TKA・THA ともに、改善群が増悪群と比較して高い改善を示した

#### D. 考察および E. 結論

過去の研究では下肢人工関節術後、DAS は経年的に低下したが、HAQ には改善がみられなかった、との報告がある (Momohara S, et al., Mod Rheumatol. 2011)

本研究でも全体としては TKA・THA 双方において同様の傾向がみられた。しかし、HAQ が悪化した群のみに着目すると疾患活動性が改善群に比べ経年的に高い傾向にあった

術後の疾患活動性コントロールが HAQ 改善には重要と考えられる。RA では下肢人工関節全置換術の術前身体機能や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り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】

**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、伊澤一也、正田奈緒子、大野久美子、岡敬之、西野仁樹、田中栄、當間重人

58 回日本リウマチ学会学術総会 2014.4.24-26  
東京

**H. 知的財産権の出題・登録** なし

手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、  
ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析  
*NinJa* を用いた非人工関節手術症例の解析

研究分担者 森 俊仁 独立行政法人国立病院機構相模原病院 手術部長  
研究協力者 増田公男 独立行政法人国立病院機構相模原病院 整形外科 医長

**研究要旨：***NinJa*(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、手術治療特に非人工関節手術に注目しその影響を解析した。対象は *NinJa*2012 に登録された RA 患者で手術治療を受けた 713 人のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施行された 151 件（上肢 74 件、下肢 77 件）および脊椎手術 39 件、骨粗鬆症性骨折手術 44 件を抽出し、これら患者の 2012 および 2011 年度データから患者基本情報を解析し、また疾患活動性指標（DAS28）、機能評価指標（mHAQ）について比較検討を行った。RA 罹患年数および DAS28 については差を認めなかった一方、年齢は骨粗鬆症性骨折手術患者で、mHAQ は骨粗鬆症性骨折手術患者、脊椎手術患者で有意に高値であった。DAS28 は術後いずれの患者群でも改善傾向であった一方、mHAQ は上肢および下肢手術患者では術後改善傾向であったが、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折患者では悪化傾向を認めた。この結果は上肢および下肢 RA 関連手術が RA 患者の機能評価指標に一定の改善をもたらす可能性があることを示す一方、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折手術を施行された患者群では、疾患活動性が改善しても機能障害は悪化する傾向であることを示しており、機能改善が期待できるタイミングでの手術治療介入ならびに骨粗鬆症に対する治療介入の重要性を示唆していると考えられる。

## A. 研究目的

手術治療は当該組織（関節、脊椎等）の機能再建あるいは機能改善を目的として行われるが、同時に患者の ADL や QOL の向上をはかる事も大きな目的の 1 つである。しかしながら個々の手術治療の成績は当該関節あるいは脊椎の機能評価基準によって判定されるのが一般的であり、特に RA 患者のような多関節機能障害を呈する疾患において、手術治療介入が全身状態としての疾患活動性指標あるいは機能評価指標等にごのような影響があるかは十分に検討されていない。本研究の目的はリウマチ性疾患データベース *NinJa* を用いて手術治療が RA 患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性評価に及ぼす影響を解析することである。

## B. 研究方法

*NinJa* から 2012 年度に手術を受けた RA 患者 713 人を抽出し、この中からさらに RA 関連手術（人工関節置換術を除く）を上肢（以下 U

群）および下肢（以下 L 群）に分け、さらに脊椎手術（以下 S 群）、骨粗鬆症性骨折手術（以下 O 群）を含めた計 4 群に該当する患者データをそれぞれ抽出し、これら患者の基本情報を解析した。また 2012 年度ならびに術前である 2011 年度の疾患活動性指標（DAS28）および機能評価指標（mHAQ）について年度間の比較検討を行った。なお統計学的評価には t 検定を用いた。なお人工関節施行患者について同様の先行解析が行われているため、今回の解析では人工関節手術は対象から除外した。

## C. 研究結果

**C-1. 患者背景の解析。**手術件数はそれぞれ U 群 74 件、L 群 77 件、S 群 39 件、O 群 44 件であった。RA 罹患年数は 4 群間で有意差を認めなかった（U 群 17.0 年、L 群 18.3 年、S 群 17.3 年、O 群 17.8 年）が、年齢では O 群が他の 3 群に比し有意に高齢であった（U 群 66.1 歳、L 群 65.2 歳、S 群 68.0 歳、O 群 73.3 歳、 $p < 0.01$ ）。



4群間でDAS28ならびにmHAQを比較したところ、DAS28は4群間で有意差を認めなかった(U群3.48、L群3.80、S群3.64、O群3.82)。一方mHAQはU群0.56、L群0.68、S群0.96、O群1.11となっており、O群ではU群およびL群に対して、S群はU群に対してそれぞれ有意に高値であった(いずれも $p<0.01$ )。

**C-2. 手術前後でのDAS28およびmHAQの推移。** 術前後の比較では、DAS28は術前(U群3.83、L群3.87、S群3.97、O群3.99)に比しいずれの群でも改善していたが有意差は認めなかった。またmHAQは術前(U群0.65、L群0.68、S群0.69、O群0.93)に比しU群ならびにL群で改善、S群ならびにO群では悪化する傾向を認めたが、いずれも有意差は認めなかった。

#### D. 考察

今回の検討では人工関節を除く手術治療を施行されたRA患者の背景因子ならびに手術治療によって各指標にどのような変化が見られるかを解析した。今回検討した4群間では、O群は他の3群に比し高齢でかつmHAQ高値であった。また術前後の比較では、DASに有意差を認めなかった一方、mHAQは上肢・下肢手術で改善、脊椎・骨折手術では悪化する傾向が認めら

れた。この結果は上肢および下肢RA関連手術がRA患者の機能評価指標に一定の改善をもたらす可能性があることを示す一方、脊椎手術ならびに骨粗鬆症性骨折手術を施行された患者群では、疾患活動性がコントロールされていても機能障害は悪化する傾向であることを示しており、機能改善が期待できるタイミングでの手術治療介入ならびに骨粗鬆症に対する治療介入の重要性を示唆していると考ええる。今後の展開としては、各々の手術治療ごとに手術後の経年的な変化を追跡することで、RAのトータルマネジメントにおける手術治療の位置づけをより明確に示すことが出来ると考える。

#### E. 結論

RAの治療の中で手術治療のアウトカムを評価する際には、個別の関節機能評価だけでなく、疾患活動性指標あるいは機能評価指標を組み入れた総合的な評価が आवश्यकになると考える。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表 なし

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

**NinJa を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較  
-低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について-**

研究分担者 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

**研究要旨：** NinJa(iR-net による RA データベース)の 2011 年度及び 2012 年度のデータを利用し、ある時点での低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について検討する。対象は NinJa2011 に登録された RA 患者 10368 例中、罹患年数 3 年以内で BMI および疾患活動性指標(CDAI)を算出し得た 1509 例。これをベースラインの疾患活動性を揃えるため、疾患活動性有する(CDAI >2.8):980 名と寛解(CDAI ≤2.8):529 名に分けた。これをそれぞれ BMI <18.5(低 BMI)群と BMI ≥18.5(BMI 正常以上)群の 2 群に分け、低 BMI 群と BMI 正常以上群で 1 年後(NinJa2012)の CDAI に差があるか解析した。疾患活動性を有する群では、ベースライン(NinJa2011)においては低 BMI 群と BMI 正常以上群で差がなかったが、1 年後(NinJa2012)には CDAI が 9.89 vs. 7.53, p<0.01 と有意に低 BMI 群の方が活動性が高いという結果であった。ベースラインですでに寛解を達成している群では、両群の 1 年後の CDAI に有意な差は認めなかった。以上から、疾患活動性を有する RA 患者においては、低 BMI であることが 1 年後の疾患活動性に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者は関節の痛みや変形に伴う ADL、運動量の低下などにより、体重のコントロールが難しい場合も少なくない。海外での研究では、女性 RA 患者では Body mass index (BMI)が高いほど疾患活動性が高く、男性 RA 患者では BMI が高いほど疾患活動性が低いという報告 (Clin Exp Rheumatol. 2010;28:454)や、RA 患者のインフリキシマブに対する治療反応性は BMI が高い患者で劣るという報告(Arthritis Rheum. 2011;63:359)もあり、RA における BMI と疾患活動性や治療抵抗性との関連が注目されているが、本邦における大規模な検討は乏しい。平成 23 年度において、我々は BMI が低いことと疾患活動性が高いことが関連することを報告し、さらに平成 24 年度においては、多変量解析により罹患年数、年齢、mHAQ、stage などの背景因子を調整しても、低 BMI であることが疾患活動性が高いことの一因となることを報告した。しかし、低 BMI であることが疾患活動性が高いことによる単なる結果なのか、それとも低 BMI であること自体が疾患活動性が高いことの一因とな

りうるのかは未だに明らかでない。今年度は、NinJa (iR-net による RA データベース)の 2011 年度及び 2012 年度のデータを連続的に解析することによって、ある時点での低 BMI が 1 年後の疾患活動性に及ぼす影響について検討した。

### B. 研究方法

対象は NinJa 2011 に登録された RA10368 例中、罹患年数 3 年以内で BMI および疾患活動性指標(CDAI)を算出し得た 1509 例。まず、この 1509 例をベースラインの疾患活動性を揃えるため、疾患活動性有する(CDAI >2.8) : 980 名と寛解(CDAI ≤2.8) : 529 名に分けた。さらに、これをそれぞれ BMI <18.5(低 BMI)群と BMI ≥18.5(BMI 正常以上)群の 2 群に分け、低 BMI 群と BMI 正常以上群で 1 年後(NinJa2012)の CDAI に差があるか解析した。

### C. 研究結果

#### C-1. ベースラインで疾患活動性を有する (CDAI>2.8)患者群における、1 年後の疾患活動性比較 (低 BMI 群 vs. BMI 正常以上群)

ベースライン (NinJa 2011)において、低 BMI

群で有意に女性の比率、Stage, PSL 使用率が有意に高かったが、疾患活動性は低 BMI 群と正常以上群で有意な差は認めなかった。しかし、1年後 (NinJa 2012) においては、ベースラインでは差のなかった腫脹関節数、疼痛関節数、SDAI, CDAI が低 BMI 群で有意に高い結果となった。

#### **C-2. ベースラインですでに寛解を達成 (CDAI 2.8) している患者群における、1年後の疾患活動性比較 (低 BMI vs. BMI 正常以上群)**

ベースライン (NinJa 2011) において、低 BMI 群で有意に年齢が若く、女性の比率と mHAQ が高く、Biologics 使用率が低かった。1年後 (NinJa 2012) 低 BMI 群と BMI 正常以上群で疾患活動性に有意差は認めなかった。

#### **D. 考察および E. 結論**

疾患活動性を有する群ではベースラインの疾患活動性に差は認めなかったが、1年後の CDAI, SDAI, SJC28, TJC28 は有意に低 BMI 群の方が高かった。一方、寛解群においては、ベースラインの時点では低 BMI 群と BMI 正常以上群の間で疾患活動性に差は認めず、さらに1年後にも疾患活動性には有意な差は認めなかった。

ベースラインで疾患活動性を有する群において、低 BMI が1年後の活動性コントロール不良に関与した原因としては、低 BMI 群が他の合併症を有する率が高いことなどから RA に対する治療が不十分になっている可能性や、低 BMI では治療抵抗性が増す可能性などが推測される。今回の解析では1年後の活動性評価を行ったが、今後数年単位での評価を行うことで、低 BMI が疾患活動性不良の risk factor となりうることについて、さらに有益なデータを得られる可能性がある。

#### **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) 関節リウマチにおける Body mass index と疾患活動性の関係—低 BMI は1年後の疾患活動性不良と関連する— 津野宏隆、松井利浩、橋本篤、西野仁樹、當間重人 . 第56回日本リウマチ学会総会 2014.4.24-26.東京

#### **H. 知的財産権の出題・登録** なし

## 関節リウマチ治療の現状 -身体機能障害の面から-

研究協力者 高樋 康一郎 独立行政法人国立病院機構相模原病院 整形外科 医員  
研究分担者 西野 仁樹 西野整形外科リウマチ科

**研究要旨：**関節リウマチ診療(RA)の目標は疾患活動性のコントロールとともに、構造的変化の抑制、身体機能の正常化から導かれる長期的 QOL の改善であると各ガイドライン、勧告に明記されている。今回 **NinJa** 2012 データを用いて身体機能障害評価の代表的指数である HAQ の解析を試みた。

RA 疾患活動性や罹病期間により HAQ 総合点も構成 20 動作それぞれも変化するが、特に罹病 11 年以上となると著明に悪化した。項目別では入浴、身支度、歩行の動作が罹病期間に影響を受けやすくこれらの大関節動作は Damage-related HAQ との関連性が示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病 2 年未満の症例では疾患活動性に影響を受けやすい動作として食事動作、トイレ動作の上肢小関節および大関節機能関連動作が明らかとなり Activity HAQ との関連性が示唆された。本研究により、長年に身体活動性を維持するためには特に大関節機能を維持することが重要であることが明らかとなった。また疾患活動性や罹病期間により身体機能障害の内容が異なることが判明し、今後手術、リハビリテーションや介護などの介入をより適切に行えることが期待される。

### A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)治療は著しい進歩を遂げており、その目標は疾患活動性のコントロールとともに、構造的変化の抑制、身体機能の正常化から導かれる長期的 QOL の改善であると各ガイドライン・勧告に明記されるようになった。このように QOL を維持することは RA 診療の究極の目標であるにも関わらず、その実態については特に長期罹患患者を中心として不明な点が多い。

HAQ (Health Assessment Questionnaire)は RA 身体機能障害評価の代表的指数であり、さらに近年 Smolen らが RA 疾患活動性に依存する Activity HAQ (ACT-HAQ)と関節破壊に伴う Damage-related HAQ (DAM-HAQ)の概念を提唱している。しかしながら HAQ 構成 20 種の動作それぞれについて検討されることは皆無である。HAQ を通じて RA 患者の身体機能障害の特徴を詳細に検討することは、投薬や手術介入の面だけでなく、リハビリテーションや介護の面からも非常に重要である。

そこで、**NinJa**(iR-net による RA データベース)の 2012 年度のデータを利用し、その特徴を

解析するとともに罹病年数、疾患活動性等のパラメータとの関連性を検討した。

### B. 研究方法

**NinJa**(iR-net による RA データベース)の 2012 年度に登録された RA 患者のうち、HAQ およびその構成 20 項目が解析可能であった 6,829 例を解析対象とした。罹患年数別については罹患 2 年未満、2 年以上 5 年以下、6 年以上 10 年以下、11 年以上の 4 群、疾患活動性については DAS28-CRP を用いて寛解<2.3、2.3≤ 低疾患活動性 <2.7、2.7≤ 中等度疾患活動性 ≤ 4.1、4.1< 高疾患活動性の 4 群にそれぞれ分類した。

### C. 研究結果

罹病期間別に HAQ 項目別および総合点を示す。前述の 4 群別に表示すると罹病 10 年までは項目別および総合点もほぼ同様であるが、11 年を過ぎると大きく変化(悪化)することが示された。疾患活動性別に評価したものが図 2 となるが、同様に疾患活動性が異なっても罹病 10 年までは HAQ は項目別でも総合点でもほぼ同

様であり、11年を過ぎると変化が大きくなることが示された。これらの結果より罹病期間がHAQの変化に大きな影響を与えることが明らかとなったが、RAの治療の目標として罹病期間が長期にわたっても身体機能を維持することが重要である。そのため長期罹患(≥11年)症例を対象として、HAQ≤0.5のいわゆるHAQ寛解群(n=1,546)とHAQ≥1.5のHAQ高値群(n=544)にわけて検討を試みた。日常診療で確認される疾患活動性評価の各項目は寛解群に比して高値群では有意に悪化することは示されたが、それら評価項目とHAQ総合点との相関係数を求めると罹病期間を含めて低値であった。この結果からはHAQ悪化を来す因子は罹病期間だけではないと考えられた。この結果を踏まえ長期罹病患者においてHAQ寛解を満たすために重要なことを見出すため、罹病2年未満の罹病早期群と11年以上の罹病長期群とにわけて検討した。HAQ<1.5までは罹病早期群・長期群で項目別にも総合点も有意差がないが、HAQ≥1.5になると項目別にも総合点も差異がみられる。その差が大きい項目は#11 浴槽につかる #1 身支度 #8 戸外での歩行 の順となり、これらの動作は罹病期間による差が大きいことが判明した。RA長期罹患においても身体機能を維持するためには、これらの動作が維持されることが重要であることが示唆されたが、共通して大関節動作であることから、大関節機能維持が長期罹患患者の身体活動性維持に重要であることが示唆された。

一方関節ダメージの少ない罹病早期に疾患活動性の影響を受けやすい動作検討するため罹病2年未満の症例(n=689)を対象にDAS28-CRPによる疾患活動性別に評価を試みた。DAS寛解から高疾患活動性の4群ではほぼ疾患活動性に準じてHAQ構成項目別でも総合点も悪化することが示されたが、寛解群の値との比で示すと疾患活動性による悪化の程度は一律ではないことが判明した。高疾患活動性の症例群を対象に寛解群からの変化率が大きい動作を選ぶと#3 皿の肉を切る #4 水のいっぱい入ったコップを口元まで運ぶ #12 トイレ動作となった。これらは関節破壊が少ないと判断さ

れる罹病早期に、疾患活動性の影響を受けやすいACT-HAQの関連動作であることが推測された。

#### D. 考察およびE.結論

本研究によりHAQ総合点のみならず構成小項目が罹病期間や疾患活動性によりどのように変化(悪化)するのかが明らかになった。NinJa班員である倉敷成人病センターの西山らはDAM-HAQの年次変化は上下肢大関節症状(joint index)と関連し、ACT-HAQは上記に加えて上肢小関節症状と関連すると日本リウマチ学会2013やRheumatol Int 2012で報告している。その報告と一致し、本研究では関節ダメージが累積していると判断される長期罹患症例において入浴動作、身支度や歩行の大関節が重要となる動作の障害が特徴的であることが判明しこれらの動作はDAM-HAQの関連動作であることが推測された。一方関節ダメージの少ない罹病早期の症例群では疾患活動性が悪化すると食事やトイレ動作の障害が特徴的であった。これらの動作は上肢小関節機能が必要とされる動作でありACT-HAQとの関連性が示唆された。以上の結果より、大関節機能の維持が特に重要であり、罹病早期から大関節罹患に注意すべきと判断された。また疾患活動性や罹病期間により障害される身体活動が異なることが明らかにされたことにより、個々の患者背景により、手術、リハビリテーションや介護などの介入をより適切に行うことの重要性が明らかとなった。

#### E. 健康危険情報 なし

#### F. 研究発表

##### 【学会発表】

1. NinJa 2012を用いたHAQの検討. 高樋康一郎, 中谷宏幸, 井本一彦, 西山進, 西野仁樹, 當間重人. 第55回日本リウマチ学会総会学術集会. 2013.4.24-6 東京.

#### G. 知的財産権の出題・登録 なし

## 身体機能障害に重大な影響を与える大関節評価において SDAI は DAS28 に劣る *NinJa* データベースを用いた検討

研究分担者 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  
研究協力者 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：** *NinJa* データベース 2012 から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外し、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。大関節領域に関節炎があつて小関節領域に関節炎がない A 群と、大関節領域に関節炎がなくて小関節領域に関節炎がある B 群の 2 群間で HAQ-DI、DAS28、SDAI を比較した。その結果、全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ-DI、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I~III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV のみ A 群の方が B 群よりも高値であった。SDAI による評価は身体機能障害に重大な影響を及ぼす大関節罹患を見逃す可能性が示唆された。

### A. 研究目的

身体機能の障害は小関節よりも大関節の破壊の影響が大きいことは既報 (Drossaers-Bakker KW, et al. *Rheumatology* 2000 ;39 : 998-1003) のとおりであり、われわれも大関節が身体機能障害の主要因子であることを報告してきた (本邦関節リウマチ患者における罹患関節領域と身体機能との関係-*Ninja* データベース 2010 に基づく国内研究、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会)。

関節リウマチ患者において身体機能を保つことが治療の目標となるが、身体機能に重大な影響を与える大関節の評価において、関節リウマチの活動性指標である DAS28 と SDAI のいずれが優れているかを検討した。

### B. 研究方法

*NinJa* データベース 2012 に登録された 11941 例から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外した 10340 例を対象とし、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。

関節指数は既報のとおり求めた (Nishiyama S, et al. *Rheumatol Int* 2012;32:2569-71)。大関節領域 (肩、胸鎖、肘、手、股、膝、足、足根) の関節指数が > 0 (関節炎あり) で小関節領域 (PIP、MCP、MTP) の関節指数が 0 (関節炎なし) の A 群と、大関節領域の関節指数が

0 で小関節領域の関節指数が > 0 の B 群の 2 群間で、stage 別に HAQ、DAS28、SDAI を比較した。

### C. 研究結果

全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I~III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV のみ A 群の方が B 群よりも高値であった。

### D. 考察および E. 結論

関節リウマチ患者において大関節の罹患が小関節の罹患に比べて身体機能を強く障害することが指摘されており、生活の質を保つためには早期から大関節の罹患に注目した治療を行う必要がある。

現在、関節リウマチの活動性指標として DAS28 や SDAI が頻用されているが、われわれは、SDAI が DAS28 に比べて大関節よりも小関節を重視する指標であることを報告した (RA 寛解基準に影響を与える関節領域の検討-*Ninja* データベースに基づく国内研究、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会)。

今回大関節にのみ関節炎が存在する A 群と小関節のみに関節炎が存在する B 群の 2 群間で stage 別に HAQ-DI、DAS28 および SDAI を

比較したところ、HAQ-DI と DAS28 はすべてのステージにおいてA群がB群よりも高値であった。すなわち、関節リウマチの早期から大関節のみ罹患群は小関節のみ罹患群によりも身体機能が悪く、DAS28はこの状況を適切に反映した。一方SDAIは最終ステージであるstage IVになるまでA群とB群間で有意差を認めなかったことから、SDAIによる評価は早期関節リウマチ患者の身体機能に障害を及ぼす大関節罹患を見過ごす可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 【論文発表】

- 1) 新しい抗2本鎖DNA抗体測定試薬「ステイシアMEBLuxテストdsDNA」の基礎性能と臨床的有用性の検討. 西山 進、浅沼浩子、塩川美穂、他. 医学と薬学 2013;69:689-98.
- 2) Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Seror R, Theander Elke, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Boostma H, Tzioufas A, Solans-Laqué R, Mandl T, Gottenberg J-E, Hachulla E, Sivils K, Ng W-F, Fauchais A-L, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, et al. Ann Rheum Dis online first doi:10.1136/annrheumdis-2013-204615.
- 3) The effect of methotrexate on improving serological abnormalities of patients with systemic lupus erythematosus. Miyawaki S, Nishiyama S, Aita T, Yoshinaga Y. Mod Rheumatol. 2013;23:659-66.

### 【学会発表】

- 1) 関節リウマチ(RA)患者におけるリウマトイド因子(RF)と罹患関節領域に関する検討. 西山 進、浅沼浩子、大橋敬司、他. 第44回岡山リウマチ研究会 2013.3.30 岡山
- 2) 唾液腺機能からみたACRシェーグレン症

候群(SS)分類基準(2012)の妥当性の検討. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都

- 3) **NinJa** データベース 2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化(HAQ)に影響を与える関節領域の検討. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 4) **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、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 5) 全身性エリテマトーデス(SLE)に併発した筋炎の評価. 大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 6) 当センターにおける免疫抑制剤・生物学的製剤投与中の関節リウマチ(RA)患者におけるB型肝炎ウイルス(HBV)既感染の実態. 相田 哲史、大橋 敬司、西山 進、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 7) **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、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 8) 大規模データベースを用いたHAQの検討 - **NinJa**2011より-. 高樋 康一郎、井本 一彦、西山 進、他. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 9) To develop a regression model for predicting damage-related HAQ: A nationwide study based on the **NinJa** (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) 2011. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. EULAR 2013. 2013.6.12~15 Madrid
- 10) Relationship between change in

- rheumatoid factor and affected joints in patients with rheumatoid arthritis from the viewpoint of regional assessment. Nishiyama S, Asanuma H, Ohashi K, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29 ~ 9.1 Bali
- 11) The effect of autoantibodies on salivary gland function in patients with Sjögren's syndrome (SS). Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29 ~ 9.1 Bali
- 12) Serum cystatin C levels may be a useful marker for disease activity of systemic lupus erythematosus. Ohashi K, Nishiyama S, Asanuma H, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29 ~ 9.1 Bali
- 13) Septic arthritis of the left shoulder and both knees treated by local anesthetic in a rheumatoid arthritis patient with intermittent pneumonia. Miyoshi S, Toda M, Kishimoto H, Yoshihara Y, Yoshinaga Y, Nishiyama S, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29 ~ 9.1 Bali
- 14) シェーグレン症候群(SS)の活動性指標(ESSPRI, ESSDAI)日本語版の検討. 西山 進, 吉永泰彦, 住田孝之. 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2013.9.13 ~ 14 大阪
- 15) 抗セントロマー抗体(ACA)陽性原発性シェーグレン症候群において認識されるACA抗体ト  
 プおよび抗 Heterochromatin protein 1 抗体と臨床症状との比較検討. 田中伯予, 川野充弘, 鈴木康倫, 高田邦夫, 鈴木王洋, 西山 進, 他. 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2013.9.13 ~ 14 大阪
- 16) The relationship between autoantibodies and quantitative measures of salivary scintigraphy. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2013.10.9 ~ 12 京都
- 17) The Japanese version of ESSPRI and ESSDAI. Nishiyama S, Yoshinaga Y, Takei M, Sumida T. 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2013.10.9 ~ 12 京都
- 18) 関節リウマチ患者の身体機能に影響を与える因子の検討. 西山 進, 相田哲史, 吉永泰彦. 第28回日本臨床リウマチ学会 2013.11.30 ~ 12.1 千葉
- 19) Features of quantitative salivary gland scintigraphy in patients with IgG4-related sialadenitis, so-called Mikulicz disease. Nishiyama S, Yoshinaga Y, Miyawaki S. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. 2014.2.16 ~ 19 Waikiki

**H. 知的財産権の出題・登録** なし



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—

研究協力者 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  
研究分担者 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：**関節リウマチ（RA）患者においてリウマトイド因子（RF）や抗 CCP 抗体（ACPA）は診断や予後を考える上で重要である。RFとACPAの陽性または陰性がRA患者の病態に及ぼす影響を、**NinJa**の多施設コホートで検証することは意義のあることである。**NinJa** 2012に登録されたRA患者11940名のうち、RFおよびACPAの両者が登録された3972名を対象とし、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の4群に分けて各群の臨床的特徴の違いを検討した。各群の発症年齢及び罹病期間は各々RF+/ACPA+群51.3歳で10.7年、RF+/ACPA-群52.0歳で9.9年、RF-/ACPA+群51.1歳で9.7年、RF-/ACPA-群57.0歳で6.6年であった。Steinbrockerの病期分類で比較するとStage I+II の割合は、RF+/ACPA+群59.0%、RF+/ACPA-群72.5%、RF-/ACPA+群57.7%、RF-/ACPA-群80.3%であった。治療内容の検討では、ステロイド剤の使用頻度はRF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群各々、42.4%、31.7%、39.0%、35.1%であり、MTX 使用頻度は各々 66.1%、52.8%、69.1%、57.1%、生物学的製剤の使用頻度は各々 26.2%、14.2%、29.7%、15.9%であった。一年間の入院経験有の割合は各々 14.6%、10.6%、11.7%、9.2%であった。疾患活動性の比較ではDAS28-ESR の値は各々 3.24、2.97、2.77、2.67 であり、寛解+低疾患活動性の患者の割合では、53.2%、63.5%、58.7%、73.0%であった。RA 患者においては RF陽性よりも ACPA陽性が病勢により大きな影響を及ぼしていると考えられた。

## A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の診断・治療および予後に関与する因子のなかで、血清学的マーカーとしてリウマトイド因子（RF）と抗 CCP 抗体（抗シトルリン化ペプチド抗体：ACPA）が重要であることは既に広く知られている。特に ACPA においては ACPA 陽性 RA と ACPA 陰性 RA が、それぞれ遺伝的背景も含め病態の異なる疾患群である可能性も指摘されてきている。RF および ACPA の陽性/陰性により、臨床的な病態に違いがあるかを、データベースから検証することは意義のあることと考えられる。**NinJa** : (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) ネットワークにより収集された 2012 年度のデータを用いて、RF および

ACPA の陽性・陰性による臨床像の違いを明らかにすることを目的とする。

## B. 研究方法

2012 年度 **NinJa** データベース (**NinJa**2012) に登録された 11940 名の内、RF および ACPA の測定値が登録された 3972 名 (男性 823 名、女性 3149 名) を対象とした。対象患者を、RF 陽性/陰性、および ACPA 陽性/陰性により、RF+/ACPA+群、RF+/ACPA-群、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群の 4 群に分けた。この 4 群間でデータベースに登録された臨床所見の特徴を検討した。

### C. 研究結果

対象患者の各群における人数と平均年齢は RF+/ACPA+群は 2467 人・62.0 歳、RF+/ACPA-群は 258 人・62.2 歳、RF-/ACPA+群は 510 人・61.0 歳、RF-/ACPA-群は 737 人・63.3 歳であった。各群の男/女比、発症年齢、罹患年数を示す。男/女比では RF+/ACPA-群で 0.19 と低く、RF-/ACPA-群で 0.36 と高かった。

罹患年数では RF+/ACPA+群で 10.8 年と長く、RF-/ACPA-群で 6.6 年と短かった。発症年齢は RF-/ACPA-群で 57.7 歳と他群に対し高齢であった。各群における病期を Stage 分類および Class 分類で検討した。

Stage 分類では、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群で Stage I が少なく Stage IV が多い傾向があった。Class 分類でも同様に RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群で Class1 の割合が少ない傾向であった。Steroid の定期使用の頻度は、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群で高い傾向であった。この傾向は MTX 使用頻度および BIO の使用頻度においても同様の傾向であった。各群における Steroid の使用量、および MTX の使用量はそれぞれ、RF+/ACPA+ 群で 4.5mg/day と 8.4mg/week、RF+/ACPA-群で 4.9mg/day と 7.6mg/week、RF-/ACPA+群で 3.9mg/day と 8.6mg/week、RF-/ACPA-群で 4.4mg/day と 8.1mg/week であった。使用されている DMARDs (含む生物学的製剤：BIO) を薬剤ベースでの使用頻度で検討した。各群の MTX の頻度は変わらず、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA-群でブシラミンとサラゾスルファピリジンの頻度が高かった。一方、RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+では、BIO およびタクロリムスの使用頻度が高かった。BIO の内訳では RF-/ACPA+で TNF 阻害薬の使用頻度が高く、特にインフリキシマブの頻度が高かったが、トシリズマブが低かった。また RF+/ACPA-群でインフリキシマブの頻度が低く、ゴリムマブが高い傾向がみられたが、TNF 阻害薬全体では RF+/ACPA+群、RF-/ACPA-群と大きな違いは無かった。ACPA 陽性群でより高い傾向があった。

各群の疾患活動性を DAS28-ESR でみると RF+/ACPA+群では寛解の割合が 34.6%と低く、

高疾患活動性にある患者の割合も 8.7%と高かった。RF+/ACPA-群においても寛解の割合が 43.0%で、RF-/ACPA+群、RF-/ACPA-群に比べ低かった。SDAI では RF+/ACPA+群で寛解が 32.1%と他の 3 群に比べ低かった。

1 年間の入院治療の有無の検討では、RF+/ACPA+群は 14.5%で、RF-/ACPA-群 9.1%に比較して有意に入院の頻度が高かった。1 年間で手術を受けた患者の割合も、RF+/ACPA+群 4.9%と RF+/ACPA-群、RF-/ACPA-群に比し高かった。

### D. 考察および E. 結論

*NinJa*2012 データベースにおいて、RF と ACPA の陽性/陰性で臨床症状に違いがあるかを検討した。発症年齢においては、RF-/ACPA-群ではより高齢の発症の傾向が見られた。Stage 分類では RF+/ACPA+群、RF-/ACPA+群の両群で Stage IV の割合が高く、ACPA 陽性であることが骨破壊の進行との関連ある可能性が示唆された。

治療内容の検討でも RF+/ACPA+ 群、RF-/ACPA+群の 2 群において、ステロイドの使用頻度、MTX の使用頻度、BIO の使用頻度が高かった。ACPA 陽性であることが、使用頻度を高めている可能性が示唆された。一方 RF+/ACPA-群、RF-/ACPA-群ではブシラミンやサラゾスルファピリジンなどの DMARDs の使用頻度が高く、これらの薬剤でもコントロールできる患者の割合が高い可能性がある。

疾患活動性の評価は、前述のような治療を行っている状態での評価であるが、RF+/ACPA+群で寛解の割合が低かった。一方、RF+/ACPA-群では寛解の割合が高くなく、この群での MTX や BIO の使用頻度が低いことと関連している可能性があり、治療方針を検討する上で注意が必要と考えられた。

### E. 健康危険情報 なし

### F. 研究発表

### G. 【学会発表】

1) 男性 RA 患者は増加しているのか? -

**NinJa**2011 データベースによる検討 - .吉澤 滋、當間重人他 . 第 45 回九州リウマチ学会 20130309-10 . 那覇 .

- 2) **NinJa**2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ (EORA) 患者の特徴 . 吉澤 滋、當間重人他 . 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20130418-20 . 京都 .
- 3) **NinJa** 2012 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、當間重人他 . 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20140424-26 . 東京 .
- 4) 関節リウマチ患者の病に対するリウマトイド因子と抗 CCP 抗体の影響について - **NinJa**2012 データベースでの検討 - . 吉澤 滋、當間重人他 . 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 20140424-26 . 東京 .

## H. 知的財産権の出題・登録 なし

関節リウマチ患者における喫煙の影響に関する横断的検討  
- *NinJa*2012 より -

研究分担者 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)と喫煙との関連が注目されており、喫煙による血清反応陽性 RA(RF and/or ACPA)発症リスクの増加、RA 発症若年化、よりアグレッシブな病勢および関節破壊の進行、MTX や TNF 阻害薬などに対する治療抵抗性の増加などの報告があるが、本邦における報告は少ない。*NinJa*2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における喫煙の影響を横断的に検討したところ、現喫煙者は非喫煙者に比し RA 発症年齢が有意に若かった。現喫煙者では女性で疾患活動性が高い、男性で RF、ACPA の陽性率および高値例が多い、男女とも MTX 使用率が多い、など、既報通りの結果が確認されたが、男女間、各群間での背景が異なりその解釈は容易でないと考えられた。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 への喫煙の影響について検討を進めていきたい。

## A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)と喫煙との関連が注目されており、喫煙による血清反応陽性 RA(RF and/or ACPA)発症リスクの増加、RA 発症若年化、よりアグレッシブな病勢および関節破壊の進行、MTX や TNF 阻害薬などに対する治療抵抗性の増加などの報告があるが、本邦における報告は少ない。本研究では、*NinJa*2012 のデータを利用し、本邦 RA 患者における喫煙の影響を横断的に検討する。

## B. 研究方法

*NinJa*2012 に登録された 11940 例中、喫煙に関する情報(1 群:現在喫煙習慣あり、2 群:過去喫煙習慣あり、3 群:喫煙歴なし)が得られた 7177 例(男性 1417 例、女性 5760 例)に関して、患者背景、現在の疾患活動性、身体機能、血清因子(RF, ACPA)、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. 喫煙状況

喫煙状況は、全体では 1 群が 814 例(11.3%)、2 群が 1339 例(18.7%)、3 群が 5024 例(70.0%)であったが、男女間で大きな差異を認め、男性では 1 群 366 例(25.8%)、2 群 660 例(46.6%)、3 群 391 例(27.6%)、女性では 1 群 448 例(7.8%)、

2 群 679 例(11.8%)、3 群 5760 例(80.4%)であった。

### 2. 喫煙の有無毎の患者背景

男女とも 1 群で最も RA 発症年齢若かった(男性 52.3 歳、女性 47.4 歳)。女性では 1 群 2 群(49.5 歳) 3 群(50.4 歳)となるに従い発症年齢が高くなる傾向が認められ、現喫煙者は非喫煙者に比べ RA 発症年齢が有意に若かった。罹患期間に関しては、男女とも 1 群 2 群 3 群となるに従い長くなる傾向を示した。

### 3. 喫煙の有無別の疾患活動性、身体機能、血清学的反応陽性率、治療内容

疾患活動性(CDAI)は、女性において 1 群(8.8) 2 群(8.2) 3 群(7.6)と徐々に低下する傾向を認めた。また、血清マーカー(RF/抗 CCP 抗体)については男女で違いを認め、男性では 1 群でマーカー陽性率/同高値者が最も高く、3 群で最も低い結果であったが、女性ではいずれも有意な差を認めなかった。MTX の使用率においては男女とも 1 群で最も多かったが、MTX 使用量、PSL 使用率/量、Biologics 使用率については差を認めなかった。

## D. 考察および E. 結論

現喫煙者は非喫煙者に比し RA 発症年齢が有意に若かった。現喫煙者では女性で疾患活動性が高い、男性で RF、ACPA の陽性率および高値

例が多い、男女とも MTX 使用率が多い、など既報通りの結果が確認されたが、男女間、各群間での背景が異なりその解釈は容易でない。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 への喫煙の影響について検討を進めていきたい。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

1. Rates of serious intracellular infections in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy. Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Sasaki Y, Izumi Y, Kiyokawa T, Suematsu E, Miyamura T, Tsutani H, Kawabe Y, Matsumura R, Mori S, Ohshima S, Yoshizawa S, Kawakami K, Suenaga Y, Nishimura H, Sugimoto T, Iwase H, Sawada H, Yamashita H, Kuratsu S, Ogushi F, Kawabata M, Matsui T, Furukawa H, Bito S, Tohma S. PLoS One. 2013 Nov 19;8(11):e78699.

2. Glucocorticoid therapy and the risk of

infection in patients with newly diagnosed autoimmune disease. Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, Yoshimura M, Kawabe Y, Matsumura R, Akagawa S, Mori S, Shirai M, Watanabe Y, Minami N, Soga T, Owan I, Ohshima S, Yoshizawa S, Matsui T, Tohma S, Bito S. Medicine (Baltimore). 2013;92:285-293.

##### 【学会発表】

1. Incidence of malignancy in patients with rheumatoid arthritis from a Japanese large observational cohort (**NinJa**). Hashimoto A., Chiba N., Nishino J., Matsui T., Tohma S. American College of Rheumatology 2013, San Diego, USA.

2. Analysis of the factors that contribute to the differences between DAS28-ESR and DAS28-CRP. Matsui T., Tsuno H., Nishino J., Kuga Y., Hashimoto A., Tohma S. American College of Rheumatology 2013, San Diego, USA.

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

関節リウマチ患者における不安・抑うつ状態について  
～NinJa2012の解析～

研究協力者 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 医長  
研究分担者 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・リウマチ科 医長

**研究要旨：**NinJa2012 を利用して関節リウマチ(以下 RA)患者の不安・抑うつ状態の頻度、およびそれらに關与する因子について大規模調査を行い検討した。不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) の評価には the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いた。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 13 施設のうち解析可能な 4,458 人とした。抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い関連を認め、患者総合評価、圧痛関節痛数が関連した。不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、女性、患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。RA 患者における抑うつ・不安状態の頻度が明らかとなり、いずれも機能障害や疼痛が強く關与していた。不安は抑うつと独立した要因が關与する可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。

## B. 研究目的

NinJa(iR-net による RA データベース)2012 を利用して **NinJa** 参加施設における関節リウマチ(以下 RA)患者の不安・抑うつ状態の頻度、およびそれらに關与する因子について検討を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

2012 年度 **NinJa** 登録 RA 患者における不安 (Anxiety)・抑うつ (Depression) の評価のため the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)を用いて大規模な調査を行い検討した。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 13 施設のうち解析可能な 4,458 人とした。

抑うつに関して 11 点以上の明確な苦悩有り；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

### 1 . Depression について

D 群は 415/4458(9.3%)、非 D 群は

4,043/4,458(90.7%)であった。D 群は非 D 群に比して、高年齢 (64.6±12.6 vs 62.9±13.0 歳)で罹患年数が長かった (14.2±11.7 vs 12.4±10.9 年、 $p < 0.005$ )。また、D 群で DAS28-CRP が高値 (3.1±1.2 vs 2.5±1.1 年、 $p < 0.001$ )で疾患活動性と抑うつに關連が認められた。さらに D 群で患者全般評価 VAS (3.0±2.7 vs 2.5±2.2cm) 患者疼痛評価 (3.8±2.7 vs 2.4±2.2cm) および医師全般評価 (2.0±1.9 vs 1.5±1.6cm) がいずれも高値であった(いずれも  $p < 0.001$ )。mHAQ(0.89±0.82 vs 0.41±0.60)も D 群で有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。また、D 群では stage、class の進行した症例が有意に高率( $p < 0.001$ )であった。単変量解析(表 1)および多変量解析の結果を示す。後者では、抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い関連を認め、患者総合評価、圧痛関節痛数が関連した。

### 2 . Anxiety について

A 群は 389 人(8.6%)、非 A 群は 4126 人(91.4%)であった。A 群は非 A 群に比して、高年齢 (64.6±12.6 vs 62.9±13.0 歳)で女性の割合が多く、罹患期間が長かった (14.8±12.5 vs 12.4±10.8 年、 $p < 0.001$ )。また、A 群で DAS28-CRP が高

値 (3.1±1.3 vs 2.5±1.1,  $p < 0.001$ ) で疾患活動性と不安に関連が認められた。さらに A 群で患者全般評価 VAS (4.0±2.6 vs 2.5±2.2cm) 患者疼痛評価 (3.9±2.7 vs 2.4±2.3cm) および医師全般評価 (2.3±2.0 vs 1.5±1.6cm) がいずれも高値であった (いずれも  $p < 0.001$ )。mHAQ(0.94±0.83 vs 0.40±0.6)も A 群で有意に高値を示した ( $p < 0.001$ )。また、A 群では stage、class の進行した症例が有意に高率(それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ )であった。

単変量・多変量解析の結果を示す。多変量解析では、不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。男性であることが 0.69 倍リスクの低下 (女性にリスクが高い)、関節破壊の進行度である Stage 分類、疾患活動性の指標である CRP はリスク低減に関連した。

### 3. Depression と Anxiety の関連について

Depression の有無と Anxiety の有無には有意な関連 ( $p < 0.001$ ) が認められ、HADS 点数にも両者間にやや強い相関が認められた。

#### D. 考察

HADS で抑うつ状態・不安状態に分類される患者はそれぞれ、9.3%、8.6%であった。この抑うつの割合は、これまでに報告されているものに比し比較的低い傾向にあった。不安状態については抑うつと同頻度に認められ、RA 患者において重要な精神状態であると考えられた。

抑うつ状態の患者背景は罹病期間が長く、関節破壊の進行し機能障害が強い患者で疾患活動性も高い傾向にあった。

多変量解析の結果、抑うつ状態は身体機能障害の指標である mHAQ や Class 分類と最も強い関連を認め、患者総合評価、圧痛関節痛数が関連した。これまでの報告にあるように機能障害、疼痛が抑うつに関連する因子として重要であると考えられた。

これに対し、手術歴や医師総合評価は抑うつを低下させる因子として抽出され、手術による機能障害の改善や活動性の改善などが抑うつ状態を

低下させる可能性が考えられた。

不安状態の患者背景は女性の割合が高く、罹病期間が長く、関節破壊の進行し機能障害が強い患者で疾患活動性も高い傾向にあった。

多変量解析の結果、不安状態は身体機能障害の指標である mHAQ が最も強いリスク因子であり、患者疼痛評価、圧痛関節痛数が関連した。男性であることが 0.69 倍リスク低下 (女性にリスクが高い)、関節破壊の進行度である Stage 分類、疾患活動性の指標である CRP はリスク低減に関連した。

不安に対して抑うつと同様に身体機能障害が最も強く影響する因子であり、疼痛も同様に関連した。抑うつと不安は共通の要因が関与し同類の精神状態と考えられている。しかし、手術歴が抑うつの低減に関与する一方、不安には疾患活動性が関与しないことなど抑うつ・不安に影響する要因には違いも見られた。

不安には女性であることがより強く関与しており、社会的要因などの関与についてさらに検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

**NinJa** に登録する RA 患者に HADS を用い抑うつ・不安状態について大規模調査を行い検討した。RA 患者における抑うつ・不安状態の頻度が明らかとなり、いずれも機能障害や疼痛が強く関与していた。

不安には抑うつと独立した要因が関与する可能性が示唆され、さらなる検討が必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) 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, Katayama M, et al. PLoS One 2014, 9(2) e87792:1-7.

##### 【学会発表】

- 1) Study of the antibody titer by influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients treated with biological agents. Ishikawa H, Kanda H, Kida D, Kaneko A, Katayama M, Sato T. 2013 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2013) 2013.6, Madrid, Spain.
- 2) NinJa における関節リウマチ診療の施設間比較第 2 報(2011)～施設規模による比較～片山雅夫、末永康夫、宇都宮勇人、松井利浩、西野仁樹、當間重人. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.
- 3) エタネルセプト治療中にサルモネラによる皮下膿瘍を発症した一例. 長谷川貴一、西山久美子、鈴木道太、高野杏子、長澤英治、峯村信嘉、片山雅夫. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.
- 4) 髄膜脳炎を契機に発見された全身性エリテマトーデスの一例. 西山久美子、長谷川貴一、鈴木道太、長澤英治、片山雅夫. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.
- 5) 当科で経験した血球貪食症候群 9 例の臨床的検討. 膠原病患者における骨粗鬆症についての臨床的検討. 高野杏子、長谷川貴一、西山久美子、鈴木道太、長澤英治、峯村信嘉、片山雅夫. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4. 京都.

**H. 知的財産権の出題・登録** なし



## NinJa にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷

研究分担者 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、2005 年度より登録 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。2005～2012 年度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、感染症入院比率の増加が観測されていたのである。RA 治療が進歩しているといわれる中、影の部分の増悪を示唆する結果であった。しかしながら 2012 年度の観測結果は好転していた。感染症入院比率が減少に転じていたのである。感染症合併症に対する予防的あるいは早期対応策が、実臨床の現場で実効を挙げていると思われる。RA 患者にとって入院を必要とする事象が減少することは極めて好ましいことであるが、今後とも、その内容の推移を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

2005 年度からは、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、2005 年度～2012 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

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、近年、減少傾向にある（図1）。

入院理由の内訳を見ると、毎年、最多な理由は「RA 関連手術入院」であり、次が「RA コントロール入院」であった。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、比率が増加してきたのは、「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）。

## D. 考察 E. 結論

2005年度以降、RA患者100人年あたり20件前後の入院加療が必要であった。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関連入院は減少すると期待されていると思われる。確かにRA関連治療入院（RA関連手術あるいはコントロール）の入院理由に占める割合は減少傾向にある。そのことにより全体としての入院頻度に変化（減少傾向）が認められるように

なったが、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おり今後の推移を見守る必要がある。また、薬物治療の効果により、今後も関節機能再建術入院の減少を期待したいところではあるが、高齢化を向えている本邦においては、RA患者も同様であり、RA+OA（変形性関節症）という関節機能障害の増加が予想される。関節機能再建手術入院が、再び増加に転じること十分ありうると考えられる。

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患者の結核罹病率の 10 年間の推移と 生物学的製剤の影響に関する検討

研究分担者 吉永泰彦 倉敷成人病センター副院長 リウマチ膠原病センターセンター長

**研究要旨：**わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の 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)を利用して患者情報を収集し、結核標準化罹病率(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病率(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 患者の結核罹病率は低下傾向にあり、生物学的製剤投与による増加も認めなくなったことが前向き研究により判明した。

### A. 研究目的

わが国に RA の治療薬として生物学的製剤が登場して 10 年になる。我々は、生物学的製剤が登場する直前の 2003 年度より NinJa の登録 RA 患者における結核罹病率の前向き調査を継続している。今回、NinJa 登録 RA 患者における結核の標準化罹病率(SIR)の 10 年間の推移を、生物学的製剤投与患者と非投与患者で各々算出し、比較検討した。

### B. 研究方法

2003 ~ 2012 年度 10 年間 NinJa(iR-net)による RA データベース)に全国 41 施設から登録された RA 患者 67,104 例(男性 12,319 例、女性 54,785 例)の結核の SIR を、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、2 年毎に算出し、その推移を検討し、さらに生物学的製剤を投与群と非投与群の結核の SIR について比較検討した。

### C. 結果

**C1.研究結果 1：10 年間の RA 患者の結核の SIR.** 2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中 51

**C3.研究結果 3:各生物学的製剤の全例市販後調査の結核発症の比較.** 生物学的製剤の各製

例に結核が発症し、RA 患者の結核の 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)は平均年齢 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。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(9.6%)であった。結核を発症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)は平均年齢 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 12 例(23.1%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(9.8%)であった。

**C2.研究結果 2:生物学的製剤投与群と非投与群の比較.**

生物学的製剤使用率は 10 年間徐々に増加し、平均 14.6%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それに比べ、むしろ低率であった。

薬メーカーより入手した全例市販後調査データから算出した結核の SIR は、Infliximab >

Adalimumab > Etanercept > Tocilizumab > Abatacept となり、生物学的製剤非使用使用 RA 患者の各々8.6 倍、3.4 倍、2.1 倍、0.5 倍、0.2 倍と推定され、TNF 抗体で結核発症が多かった。

#### D. 考察および E. 結語

10 年間の **Ninja** 登録 RA 患者の結核の SIR 3.48 は、2003-04 年度登録の生物学的製剤非投与 RA 患者の結核 SIR 3.98 と比較して増加はなかった。また、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。生物学的製剤投与患者の結核の SIR は 2.64 (0.33-4.95)は、生物学的製剤非投与患者の結核の SIR3.69 (2.63-4.74)に比べ、むしろ低率であることが判明した。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 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。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) The clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among rheumatoid arthritis patients. Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, et al. Modern Rheumatol. 14:143-148, 2004
- 2) 関節リウマチ治療における結核と TNF 阻害療法の影響. 吉永泰彦 結核 85(1):37-39, 2010
- 3) 生物学的製剤使用者・関節リウマチ患者の結核治療. 吉永泰彦 結核 89, 2014 (投稿中)

##### 【学会発表】

- 1) 7 年間の **Ninja** からみた関節リウマチ患者の結核発症に関する検討. 吉永泰彦、西山 進、宮脇昌二、他 第 54 回日本リウマチ学会総会 2011 年 7 月 19 日 (神戸)
- 2) 関節リウマチ患者の結核罹病率に及ぼす生物学的製剤の影響. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012 年 4 月 27 日 (東京)
- 3) アダリムマブ投与中に播種性結核を合併した関節リウマチの 1 例. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012 年 4 月 27 日 (東京)
- 4) 9 年間の **Ninja** からみた関節リウマチ患者の結核発症に関する検討. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 45 回九州リウマチ学会 2013 年 3 月 9 日 (那覇)
- 5) 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 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 29 日 (千葉)
- 6) **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、他 第 57 回日本リウマチ学会総会 2013 年 4 月 18 日 (京都)
- 7) **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、他 第 57 回日本リウマチ学会総会 2013 年 4 月 19 日 (京都)
- 8) **Ninja** 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、他 第 58 回日本リウマチ学会総会 2014 年 4 月 25 日 (東京)

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

**関節リウマチ患者における顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw：ONJ）および  
ビスホスホネート関連顎骨壊死（Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw：BRONJ）  
の疫学的検討- NinJa2011 より-**

研究協力者 川上美里 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科医師  
研究分担者 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：**関節リウマチ（RA）患者では骨粗鬆症の合併が多く、ビスホスホネート（BP）製剤は RA 患者の多くに処方されている。BP には低頻度ながら顎骨壊死（BRONJ：Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws）の副作用が知られている。RA 患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用、手指関節可動域制限のため歯磨きが拙劣となることから BRONJ の発生頻度が一般人口より高いと予想される。そこで、**NinJa**（iR-net による RA データベース）の 2011 年度のデータを利用し、顎骨壊死（ONJ：osteonecrosis of the jaws）BRONJ の発生頻度や発症リスクを検証した。参加医療機関は NHO 相模原病院 NHO 下志津病院 NHO 都城病院 NHO 名古屋医療センター NHO あわら病院の 5 施設に通院中の RA 患者を対象とした。当研究において、BRONJ は ONJ に含まれる。

RA 患者 4262 人（男 770 人 女 3492 人）中 ONJ は 13 例に発症していた。全て女性であり、平均 RA 罹患年数は 16.0 年であった。RA 患者全体の ONJ 発症頻度は、観察期間を出生後、RA 発症後として、各々 4.75 件/10 万人年、20.8 件/10 万人年と算出された。BP 内服歴のある患者 1063 人中 10 人が ONJ を発症した。平均年齢は 77.8 歳、平均 RA 罹患年数は 16.6 年、BRONJ 発症直近の BP 内服は、全てアレンドロネートであった。RA 患者における BRONJ の発症頻度は、観察期間を RA 発症後、BP 内服開始後でみると、各々 51.2 件/10 万人年、172 件/10 万人年と算出された。後者の結果は BP 内服患者における BRONJ 発症に関する諸外国からの既報の 70 - 200 倍の値であった。BP 内服のない RA 患者の ONJ 発症頻度については 3199 名中 3 名が発症し、観察期間を出生後あるいは RA 発症後として、各々 1.51 件/10 万人年、6.99 件/10 万人年と算出された。RA 患者においては ONJ、BRONJ の発症頻度が高いことが示唆された。RA 患者における BRONJ/ONJ の予防策を講じる必要がある。

## F. 研究目的

関節リウマチ（RA）患者では骨粗鬆症の合併が多く、脆弱性骨折の危険性が高い。こうした骨粗鬆症製骨折を予防するためにビスホスホネート（BP）製剤は有効であり、関節リウマチ患者の多くに処方されている。BP には低頻度ながら顎骨壊死（BRONJ：

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws）の副作用が知られている。骨粗鬆症治療目的の BP 経口薬では 10 万人年あたり 1 人以下の発生率と欧米より報告されている。しかし本邦では BRONJ の発生率に関する報告は乏しい。RA 患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用に加え、手指関節可動域制限のため歯

磨きが拙劣となること、またシェーグレン症候群を合併し唾液分泌の低下した状況となる率が一般より高く、口腔内の不衛生などのため BRONJ の発生頻度が一般人口より高いと予想される。本邦の RA 患者における BRONJ の発生頻度とその背景となる危険因子を明らかにするために本研究を立案した。

## G. 研究方法

RA データベース **NinJa**2011 に登録された、NHO 相模原病院 NHO 下志津病院 NHO 都城病院 NHO 名古屋医療センター NHO あわら病院の 5 施設に通院中の RA 患者 4262 人（男 770 人 女 3492 人）を対象とした。

研究デザインは多施設共同後向きコホート研究であり、各施設においてデータを収集し、解析はNHO相模原病院で行った。発症頻度については調査対象人数×観察期間(人年)あたりの件数をレトロスペクティブに算出した。

### C. 研究結果

RA患者4262人中ONJは13例に発症していた。背景については、全例女性であり、BRONJのリスクファクターとされる要素について検証すると糖尿病は全例罹患しておらず、悪性腫瘍については発症時罹患なし(既往は3例)、放射線治療、化学療法の既往は1名の不明を除いて他にはないことが確認された。ONJ発症時のステロイド内服は8名に認め、1名は不明であり、内服率は最低で61.5%であることが確認された。参考としてNinJa2011集計時のRA患者4262中におけるPSL内服者は1849名で43%である。

背景において統計学的有意差を認めた要素は平均年齢(2012年4月1日現在)RA発症年齢であった。RA患者全体においては平均RA罹患年数 $14.7 \pm 11.4$ 年、平均年齢 $64.2 \pm 12.6$ 歳であり、一方でONJ患者の平均RA罹患年数は $16.0 \pm 9.0$ 年、平均年齢は $75.3 \pm 10.8$ 歳であった。

RA患者全体のONJ発症頻度は、観察期間を出生後、RA発症後として、各々4.75件/10万人年、20.8件/10万人年と算出された。

BP内服歴のあるRA患者1063人中10人が

### D. 考察

BP内服患者における顎骨壊死の発症率についての既報では米国口腔外科学会によるものでは0.7件/10万人年、欧州骨粗鬆症ワーキンググループによるものでは1件未満/10万人年とされている。今回の研究で判明した、BP内服歴のあるRA患者におけるBRONJ発症頻度はに諸外国からの既報の70-200倍の値であった。

顎骨壊死の発症機序は推論の域をでない状況であるが、認められる病理組織所見に放線菌を主とした細菌の存在、骨壊死、骨髄炎、破骨細胞の変化(増加、減少ともにある)、血管の数の

ONJを発症した。全例女性であり、BRONJのリスクファクターとされる要素について検証すると糖尿病は全例罹患しておらず、悪性腫瘍については発症時罹患なし(既往は2例)、放射線治療、化学療法の既往はないことが確認された。ONJ発症時のステロイド内服は8名に認め、1名は不明であり、内服率は最低で80%であることが確認された。ステロイド内服歴については不明の一例以外すべての症例において認めた。背景についてはBRONJ同様、平均年齢(2012年4月1日現在)RA発症年齢について統計学的に有意差を認めた。BP内服歴のあるRA患者全体において平均RA罹患年数 $18.4 \pm 11.6$ 年、平均年齢 $69.3 \pm 9.0$ 歳、一方でBRONJを発症した患者においては平均RA罹患年数 $17.0 \pm 9.9$ 年、平均年齢 $77.8 \pm 8.9$ 歳であった。BRONJ発症直近のBP内服は、全てアレンドロネートであった。RA患者におけるBRONJの発症頻度は、観察期間をRA発症後、BP内服開始後でみると、各々51.2件/10万人年、172件/10万人年と算出された。

BP内服のないRA患者のONJについては3199名中3名が発症し、BRONJのリスクファクターについて検証するといずれも糖尿病の罹患はなく、発症時のステロイドの内服はなかった。悪性腫瘍の既往を1名で認めた。ONJの発症頻度は観察期間を出生後あるいはRA発症後として、各々1.51件/10万人年、6.99件/10万人年と算出された

変化(増加、減少ともにある)、反応性骨増生、偽上皮性過形成などがある。上記病理所見から、顎骨壊死の病態として口腔細菌感染性の顎骨炎として発症している可能性が推測されている。またdenosmabを使用している患者においても

顎骨壊死を発症する症例が報告されており、両剤の機序を考えると骨粗鬆症により代謝回転が高くなっている状態に対して投薬による骨吸収抑制が行われ、骨代謝が低回転となってしまうところに感染が加わるという病態も推測されている。

歯肉炎を骨免疫学的機序から見るとグラム陰性桿菌の持続感染によって骨破壊が引き起こされる疾患ととらえられ、LPS による RANKL の誘導や Tcell による破骨細胞の制御異常が関与しているとされる。関節リウマチの骨破壊においても、T 細胞誘導性の破骨細胞の制御異常が関与しているという報告があり、骨免疫学的な見地からは二つの疾患は非常に似た病態を呈しているといえる。ただし顎骨壊死については、培養や rRNA ベース濃度勾配ゲル電気泳動 (DGGE) を用いて検出される菌叢は歯肉炎で指摘される菌叢とは異なっており、短絡的に結び付けることはできない。

臨床的な対策としては歯科領域の感染の予防、つまりは口腔ケアの徹底が第一となる。また、患者、医療従事者ともに関節リウマチという疾患において顎骨壊死の発症率が高い事実についての認識を強める必要があり、発症初期に適切な加療をうけられるよう、医療従事者の認識を深め患者に啓蒙していく必要がある

## E. 結論

関節リウマチ患者において高率に顎骨壊死を呈することが統計学的解析により明らかになった。

臨床診療においては、関節リウマチ患者において、顎骨壊死の発症率が高いことについての認識を医療従事者の間で啓蒙していく必要があり、患者に対しても口腔ケアの重要性の認識や、発症初期の状況で医療機関に受診するよう教育していく必要がある

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

1) 当院関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) およびビスホスホネート関連顎骨壊死

(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) の疫学的検討 -*NinJa* データベースより- 川上美里, 當間重人他、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 京都 20130418-20

2) 当院関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ)

および ビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related Osteonecrosis

of the jaw : BRONJ) の疫学的検討 -*NinJa* データベースより- 川上美里, 當間重人他、第 67 回国立病院総合医学会 金沢

3) 関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) および

ビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) の疫学的検討 (第 2 報) -*NinJa*

データベースより- 川上美里, 當間重人他、第 58 回日本リウマチ学会総会 20140424-26 東京

## H. 知的財産権の出題・登録 なし

## **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

研究協力者 浦田幸朋 つがる西北五広域連合 つがる総合病院 リウマチ科 科長  
研究分担者 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 部長

**研究要旨:** B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリア関節リウマチ (RA) の臨床像を明らかにするために **NinJa** (iR-net による RA データベース) を用いて HBV キャリア RA145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA145 名との臨床像を比較した。HBV キャリア RA は未感染 RA よりも、疼痛関節数 (4.8 vs 2.4)、医師全般評価 (20 vs 15)、mHAQ (0.5 vs 0.4)、HADS(D) (6.2 vs 4.8)、DAS28ESR (3.6 vs 3.1)、SDAI (10.5 vs 7.7)、CDAI (9.9 vs 7.2) が高く、MTX 使用 (51.7% vs 67.6) は少なく、生物学的製剤中止例 (6.9% vs 2.1) が多かった ( $p < 0.05$ )。生物学的製剤使用率には有意差を認めなかった。HBV キャリア RA 患者は、HBV 未感染 RA より臨床症状は重篤である。核酸アナログ製剤 (NA) の予防投与例の解析は行なえず、核酸アナログ製剤予防投与が RA の薬物療法に及ぼす影響については不明であり、NA 予防投与の実態調査、肝線維化、肝がん発生率等、長期追跡調査が必要である。

### A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス (HBV) の感染者は世界人口の 3 分の 1 を超え、3 億 5000 万人が B 型慢性肝炎に罹患しており、そのうち 75% は東南アジアおよび西太平洋地域に偏在する。HBV 感染は肝硬変および肝細胞癌の原因の第 1 位であり、死亡者の数は年間 50~70 万人と推定されている。さらに B 型肝炎の再活性化は、免疫抑制療法を受けている患者において临床上重大な合併症である。このような状況を鑑み、現在、日本リウマチ学会から『B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言』が示されている。

この提言における HBV 既往感染関節リウマチ (RA) 例の現状と対策については、エビデンスも豊富である程度確立してきている。しかしながら HBV キャリア RA 例における核酸アナログ製剤下での免疫抑制療法については、明らかになっていない点がいくつかある。

第一に HBV キャリア RA は、そもそも核酸アナログを使用してまで RA 治療をしなければならぬ予後不良群であるのか、第二に HBV キャリア RA において核酸アナログ製剤予防投与による HBV 再活性化率は、どのくらいで、どのような耐性ウイルスが出現するのか、もし

耐性ウイルスが出現した場合の対応策、最後に、HBV キャリア RA の肝線維化、癌化と言った長期予後、などである。これらに対するエビデンスは極めて乏しい。

そこで今回、我々は、HBV キャリア RA の臨床的特徴を明らかにするために **NinJa** を用いて検討した。

### B. 研究方法

**NinJa** 2012 (n=11940) を用いて HBV キャリア RA145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA145 名との臨床像の違いにつき検討した。

### C. 研究結果

HBV キャリア RA は未感染 RA と比較して、Class 分類分布 (I, 19.6%; II, 44.1; III, 34.3; IV, 2.1 vs 35.0, 51.8, 11.2, 2.1)、疼痛関節数 (68) (4.8 vs 2.4)、疼痛関節数 (28) (3.5 vs 1.8)、医師全般評価 (20 vs 15)、mHAQ (0.5 vs 0.4)、HADS(D) (6.2 vs 4.8)、DAS28ESR (3.6 vs 3.1)、DAS28CRP (2.9 vs 2.4)、SDAI (10.5 vs 7.7)、CDAI (9.9 vs 7.2)、MTX 使用 (51.7% vs 67.6)、生物学的製剤中止例 (6.9% vs 2.1) に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。生物学的製剤使用率には有意



差を認めなかった (40.7% vs 33.1)。

#### D. 考察および E. 結論

HBV 感染により RA の臨床症状が増悪することは知られているが、具体的な臨床症状については明らかにされていない。本研究では HBV キャリア RA 患者では、疼痛関節数、医師全般評価、mHAQ、HADS、DAS28ESR、DAS28CRP、SDAI が、HBV 未感染 RA より有意に高値であった。原因として HBV キャリアであるために免疫抑制療法の積極的な適応をためらった、HBV キャリア RA は免疫抑制療法の効果が未感染 RA より発揮しにくい、のいずれか、もしくは両方が考えられる。HBV キャリア RA の免疫抑制療法時の核酸アナログ製剤の予防投与は、日本リウマチ学会からの提言には明記されているが、核酸アナログ製剤の種類を含め、予防投与の実態については不明である。本研究でも核酸アナログ製剤の予防投与例の解析は行えなかったため、核酸アナログ製剤予防投与が RA の薬物療法に及ぼす影響については明らかにできなかった。今後は核酸アナログ製剤の予防投与の実態調査、肝線維化、肝がん発生率等、長期追跡調査が必要である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

1. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. Tanaka E, Urata Y. 2012 Apr;42(4):333-9.
2. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):16-23.
- 3 [B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策] 関節リウマチにおける B 型肝炎の適切なスクリーニング時期. 消化器内科 57 巻 5 号 Page591-599. 浦田 幸朋, 竹本 啓伸, 中村 吉秀, 古川 賢一.

4. [B 型肝炎再活性化の現状と対策-肝臓、血液、リウマチ、腫瘍領域の現状を踏まえて-] 東北地方における B 型肝炎再活性化前向き研究について. 最新医学 68 巻 3 号 Page395-40. 浦田 幸朋, 小林 浩子, 石井 智徳他.

5. 医療トレンド 免疫抑制や化学療法における HBV 再活性化の対応 関節リウマチを中心に Schneller83 号 Page8-12 浦田 幸朋

##### 【学会発表】

1. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. American Colleague of Rheumatology 20101107-11, Atlanta, USA
2. The Safety and Feasibility of a Treat-To-Target strategy Aimed at Achieving a Simplified Disease Activity Index of  $\leq 3.3$  While Administering Entecavir in Rheumatoid Arthritis Complicated by Hepatitis B Virus. Urata Y, Takemoto H, Nakamura Y, Furukawa KI. American Colleague of Rheumatology 20131025-30, San Diego, USA
3. B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策 関節リウマチにおける B 型肝炎の適切なスクリーニング時期. 浦田 幸朋. 第 99 回日本消化器病学会総会. 20130321-23. 鹿児島
4. B 型肝炎再活性化の現状と今後の展開 B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言は既治療関節リウマチ患者においても有用か. 浦田 幸朋, 田中 榮司. 第 48 回日本肝臓学会総会. 20120607-08. 金沢.
5. B 型肝炎再活性化での関節リウマチ診療の実際. 浦田 幸朋. 第 56 回日本リウマチ学会総会 学術集会. 20120426-29. 東京.
5. アバタセプトは B 型肝炎既感染の関節リウマチ患者において HBV-DNA を再増殖させる. 浦田 幸朋, 上里 涼子, 田中 大他. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20110717-20. 神戸
6. 感染症と病態 生物学的製剤投与中の関節リウマチ患者における de novo B 型肝炎対策. 浦田 幸朋, 上里 涼子, 田中 大他., 新戸部 泰輔,

厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)  
分担研究報告書

**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

研究分担者 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 2003~2012 年度の 10 年間に *NinJa* に登録された 66953 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。559 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 0.89 (95%信頼区間 0.82-0.97) と一般人口より若干低い罹患率であり、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の使用、高齢であった。

### C. 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 10 年間(2003~2012 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 *NinJa* 2003~2012 に登録された RA 患者で、10 年間で計 66953 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 10 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(2008 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 10 年間で 559 件。9 人に重複癌があり(3 重複癌の男性 1 人を含む)患者

数では女性 370 人、男性 179 人。悪性疾患発生時の年齢は 34～92 歳。人年ベースでみると悪性疾患発生群（M 群）は非 M 群に比べ有意に男性が多く（男性は M 群の 33%、非 M 群の 18%、 $p<0.0001$ ）、悪性疾患発生時年齢が高く（中央値 69 vs 64 歳、 $p=0.0000$ ）、RA 発症年齢が高かった（中央値 55 vs 50 歳、 $p<0.0001$ ）。RA 罹患期間および病期に有意な違いはみとめなかった。尚、RA の機能分類（ACR Class）や治療内容については、データ収集が各年度末であることから、悪性疾患診断後の変化が大きいと考えここでは検討対象としなかった。

**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 89 件(16%)、胃癌 78 件(14%)、乳癌 66 件(12%)、悪性リンパ腫 63 件(11%)、結腸癌 47 件(8%)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 0.89（95%信頼区間 0.82-0.97、以下同じ）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は一般人口よりやや低い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 3.43(2.59-4.28)と高く、逆に有意に低い SIR を示したのは女性の胃癌 0.69(0.46-0.91)、結腸癌 0.71(0.51-0.91)、女性の膵癌 0.61(0.25-0.97)、直腸癌 0.59(0.32-0.86)、男性の腎尿路癌 0.35(-0.13-0.82)、肝臓癌 0.33(0.15-0.51)、白血病 0.37(-0.05-0.79)などであった。調査した 10 年間に於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、それぞれ 1 および 4 前後でほぼ一定しており、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 10 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 0.89 は一般人口より若干であるが有意に低い結果となった。しかし毎年 *NinJa* 参加施設および登録患者数が増えていることによる変動の関与、また 10 年間の SIR の推移をみるとほぼ 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 3.43 と高く、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**

【論文発表】

- 2) 遠藤平仁, 橋本篤. 関節リウマチにおけるリポキシゲナーゼの役割. 臨床リウマチ 26 巻 1 号 Page9-16, 2014.
- 3) 橋本篤, 松井利浩. リウマトイド因子・抗 CCP 抗体. 日本臨床 72 巻 増刊号 3 Page 218-22, 2014.

【学会発表】

- 3) Incidence Of Malignancy In Patients With Rheumatoid Arthritis From a Japanese Large Observational Cohort (NinJa). Hashimoto A, Matui T, Tohma S, et al. ACR/ARHP Annual Meeting. 2013/10/26-30, San Diego, USA.

**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の死因分析（第 10 報）

研究分担者	金子敦史	国立病院機構名古屋医療センター整形外科	医長（文責）
研究分担者	松井利浩	国立病院機構相模原医療センターリウマチ科	医長
研究分担者	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部部长	

**研究要旨：** NinJa を利用して 2012 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。調査項目は 2012 年度 NinJa に登録された RA 患者 11940 例のうち、転帰を死亡と報告された 100 例を対象とし、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.5 歳、罹病期間は 15.1 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、感染症は 30 例、全体の 30% を占め、そのうち肺炎が 18 例であった。呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）で、ほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 18 例であり、全体の 18% を占めた。内訳は肺癌 7 例、胃癌 3 例、肝臓癌、前立腺癌、舌癌、大腸癌、乳癌、尿管癌、悪性黒色腫各 1 例あった。循環器疾患は 9 例、全体の 9% を占め、心不全 2 例、動脈瘤破裂 2 例、心筋梗塞 2 例、肺梗塞 1 例であった。その他、脳血管障害 4 例、十二指腸出血、S 状結腸穿孔、慢性 B 型肝炎の肝不全、腎不全 1 例であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めている。今年度は間質性肺炎ならびに増悪による死亡の割合が増加傾向にあり、感染あるいは非感染、問わず肺炎の死亡例が増多している。

### A . 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、NinJa : National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan ) は平成 26 年 4 月現在、全国 40 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、今年度は総症例数が 11940 例となった。我々はかねてから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、死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げてきた。平成 14 年度の報告書（第 1 報）では、iR-net による死因分析を将来的に進めるにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の 1975 年から 2000 年の過去 30 年間の RA 患者の死亡例 614 例を再調査し、過去の 2 施設の死因分析の総括を行い、その後は死亡時年齢と主要死因について変遷を検

討してきた。本稿では 10 報となった NinJa を利用して 2012 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

対象は 2012 年度に NinJa に登録された RA 患者 11,940 名のうち、転帰を死亡と報告された 100 例である。参加施設の増加、登録症例数も過去最高となったため、死亡症例数も過去最高となった。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1～9 報で述べたと過去の NinJa の報告と比較検討した。死因は循環器疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、腎疾患、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害、骨関節疾患、自殺、その他に分類した。これらを過去の NinJa の報告と比較検討した。

## C . 研究結果

死亡症例 100 例の内訳は男性 35 例、女性 65 例、平均死亡時年齢は 73.5±9.0 歳であった。死亡時年齢の詳細は、40 代 1 例、50 代 6 例、60 代 25 例、70 代 44 例、80 代 20 例、90 代 4 例であった。平均罹病期間は 15.1±12.5 年であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが前年と横ばい、90 年代に比べ RA 患者の生命予後は改善していた。

今年度の主要死因は感染症・呼吸器疾患・悪性腫瘍・循環器疾患の順であった。最も多かった死因は感染症であり 30 例、全体の 30%、そのうち肺炎が最も多く 18 例であった。今年度増加傾向であった呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）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。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 18 例であり、全体の 18%を占めた。内訳は肺癌 7 例、胃癌 3 例、肝臓癌、前立腺癌、舌癌、大腸癌、乳癌、尿管癌、悪性黒色腫各 1 例あった。循環器疾患は 9 例、全体の 9%を占め、心不全 2 例、動脈瘤破裂 2 例、心筋梗塞 2 例、肺梗塞 1 例であった。その他、脳血管障害 4 例、十二指腸出血、S 状結腸穿孔、慢性 B 型肝炎の肝不全、腎不全 1 例であった。

## D . 考察、E . 結論

結果を総括すると、平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると RA 患者の生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず 3 割を占めている。今年度は間質性肺炎ならびに増悪による死亡の割合が増加傾向にあり、感染あるいは非感染、問わず肺炎の死亡例が増多していた。

表 1 には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析、さらに *NinJa* の 2002 年度から 2012 年度の RA 患者の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々

であるが平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。

最近の RA 患者の死因に関する論文では死因に最も影響する因子は合併症であるとされている。*NinJa* の長期にわたる検討でも RA 患者の年間の入院理由として、最近、手術療法が減少している一方で、感染症の併発、間質性肺病変の悪化、骨粗鬆症の骨脆弱性骨折の併発、悪性腫瘍の治療が増加している。特にその中でも既存の肺病変（間質性肺病変・気管支拡張症）は問題であり、感染症の温床となったり、間質性肺病変の悪化から呼吸不全となり、一部の症例は不幸な転帰となっている。

その結果、日本の RA 患者は一般人に比べ、肺炎を代表とする感染症での死亡例、間質性肺障害など呼吸器病変の死亡例が多く、反対に悪性腫瘍での死亡例は少ない。また、日本人は欧米人に比べ RA でも一般人でも心血管イベント（脳血管障害を含む）が少ない。欧米人にとって心血管イベントは重篤な合併症でその対策が重要視されている。欧米では生物学的製剤の普及で心血管イベントが減少し生命予後が改善するという報告が多いが、今年度でも特に心血管イベントの増加傾向は認められなかった。

総じて、日本人の RA 患者の死因は感染症が相変わらず多く、約 3 割を占めていた。また、今年度、増加傾向にあった死因は間質性肺炎ならびに悪化であり 全体として、肺疾患が多い。よって、我が国の RA 患者全体の生命予後のさらなる改善のためには合併肺疾患の治療対策と感染症のリスクマネージメントが重要であると考えられる。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 論文発表

1) Kaneko A, Matsushita I, Kanbe K, Arai K, Kuga Y, Abe A, Matsumoto T, Nakagawa N, Nishida K. Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis: ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing in radiographic imaging) study. Mod Rheumatol.23(6):1053-62.doi:10.1007/s10165-012-0823-6. Epub 2013 Apr 27. 10.1177/2040622312466908.

## 2.学会発表

1) 金子敦史ほか：適切な量で炎症サイトカイン TNF- $\alpha$  を制御する。第 57 回日本リウマチ学会総会イブニングセミナー。京都,2013.4.

2) 金子敦史ほか：NinJa2011 を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 症例における重篤な有害事象の年間発生頻度の検討。第 57 回日

本リウマチ学会総会。京都,2013.4.

3) 金子敦史ほか。NinJa2011 を利用した関節リウマチ患者の 2011 年度死因分析。第 57 回日本リウマチ学会総会。京都,2013.4.

4) 金子敦史ほか。関節リウマチに対する生物学的製剤と各関節に対する手術の役割—股関節—。第 86 回日本整形外科学会学術集会シンポジウム.広島.,2013.5.

5) 金子敦史ほか。関節リウマチに対する生物学的製剤医療における地域基幹病院としての役割とその実態。第 25 回中部リウマチ学会シンポジウム.金沢.,2012.9.

6) 金子敦史ほか：関節リウマチに対する生物学的製剤治療の使い分け。第 41 回日本関節病学会 2012.11.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

## 本邦関節リウマチ患者における疾患活動性および有害事象入院の経年変化

研究分担者 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：**近年の薬物治療において画期的とされる治療の進歩は RA 患者の予後を多いに改善していると考えられているが、はたして、本邦における RA 患者の現状は満足できる方向に向かっているのでしょうか？本分担研究では、効果と有害事象の経年変化を同時に観測することにより本邦 RA 診療の総合的臨床評価（仮称）を行うことを目的としている。すなわち、治療効果の経年的改善とともに有害事象の経年的減少が実現されているのか否かを調査するものである。2011 年度までの結果では、RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、特に感染症入院比率の増加が観測されていた。

このことが直ちに「新規治療薬が感染症を増加させている！」という短絡的結論をもたらすものではないが、2011 年度の報告書では、以下のような提言を記述した。強力な抗リウマチ効果を有する新規薬剤により感染症の合併が増加している可能性はある。既報によると感染症のリスク因子として、高齢・ステロイド投与・肺合併症・糖尿病・ADL 低下などが指摘されている。本分担研究ではこれらの解析を行っていないので、今後の解析が必要である。

2012 年度においても同様の解析を行った結果、RA の疾患活動性は改善し、感染症入院比率も初めて減少へと転じていた。しかしながら現時点において、この現象は 2011-2012 年度の 1 年度間にのみに認められていたものである。今後の継続的観測が必要である。

### A. 研究目的

本研究班の他分担研究（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 - ）が明らかにしてきたように、本邦 RA 患者の疾患活動性・身体機能は年々改善を示しているが、他の分担研究（*Ninja* にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷）では RA 治療入院こそ減少しているものの有害事象入院は不変ないし増加していることが示されている。本分担研究では、効果と有害事象の経年変化を同時に観測することにより本邦 RA 診療の総合的臨床評価（仮称）を行うことを目的としている。すなわち、治療効果の経年的改善とともに有害事象の経年的減少が実現されているのか否かを調査す

るものである。

### B. 研究方法

2005～2012 年度の経年変化を観測した。

効果は DAS28ESR を用いた。

当該年度の入院件数比率は当該年度全入院件数から出産入院件数除いた後、当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

当該年度の有害事象入院比率は当該年度上記の入院件数から RA 治療入院件数を除いた後、当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

当該年度の感染症入院比率は当該年度の感染症入院件数を当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。



有害事象（ 、 ）は全て入院を必要とした件数のみを収集していることを再度強調しておく。

### C. 研究結果

DAS28ESR 寛解率と入院件数比率：2005 2012 年度、DAS28ESR 寛解率は増加(改善)し、入院件数比率も減少していた。しかしながら、他分担研究で示されているように、その理由は RA 治療入院の減少によるものである。

DAS28ESR 寛解率と有害事象入院比率：2005 2012 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 年度には感染症入院比率が減少に転じていた。

### D. 考察

RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、2011 年度までは特に感染症入院比率の増加が観測されていた。RA 治療法の進歩は疾患活動性や身体機能を改善しているが、他方、感染症などの有害事象入院が増加傾向にあることに注意が必要であるというメッセージを発信した。しかし

ながら、2011 2012 年度を見ると、感染症入院比率の減少が観測されたのである。感染症リスクが高いと思われる症例へのきめ細やかな治療方針の策定、あるいは予防措置などの結果かもしれない。

### E. 結論

RA 治療効果は望ましい結果をもたらしているが、有害事象入院（特に感染症）の増加傾向が懸念される。このことが、直ちに新規治療薬の開発・上市・臨床での利用を否定するものではない。しかしながら、免疫系に強力な影響を及ぼす治療薬に関しては常に感染症の合併に留意する必要がある。そして、他のリスク因子（年齢・ステロイド・肺合併症・糖尿病・ADL 障害・その他）とともに各種ワクチンの有用性などについても検討する必要がある。NinJa が貢献できるはずである。

### 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

なし

## NinJa にみる費用対効果分析 2012

研究分担者 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：【目的】** NinJa(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、2004 年度から 2012 年度にかけての費用対効果を含めた薬物療法の動向を検討した。**【方法】** 疾患活動性（DAS28, SDAI）や mHAQ、寛解率などの臨床的指標と生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度および費用の経年的な推移を解析検討した。**【結果】** 2012 年度の登録患者は 11940 例であり、抗リウマチ薬使用頻度は 91.4% であり、毎年その比率は増加している。生物学的製剤の使用頻度は 23.1%と増加が持続している。1 年間の患者 1 人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約 43 万円で、2011 年度とほぼ同じであった。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し 75.4%であった。効果として上記臨床的指標を用いると（効果）/（費用）は低下傾向ではあるが、この 4 年で急激な悪化はなくほぼ横ばい傾向になっている。特に寛解患者の比率を効果としてした場合、改善が認められた。更に効果として（低活動性患者数/高活動性患者数）を用いると（効果）/（費用）は 2004 年から 2006 年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010 年度には 2004 年度と同等のレベルまで回復し、2012 年度は更に改善していた。機能的な寛解（mHAQ<0.3）患者比率を効果としても、（効果）/（費用）は 2012 年度に改善していた。**【考察および結語】** 当研究開始以降 DMARDs 費用は直線的に増加していたが、2012 年度にはついに横ばいとなった。生物学的製剤の使用率の上昇は続いており、DMARDs 費用の伸びの停止は、TCZ の薬価改定が主な原因と考えられる。また、ETN の投与量が減少し投与患者一人あたりの費用が減少していることと投与患者一人当たりの費用が高い IFX の使用頻度が低下していることも影響していると考えられる。一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は 2 年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も 2012 年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。

2012 年度は抗リウマチ薬の費用の伸びが止まりは前年と同様となった。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。

### D. 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(2004-2012 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、DAS28、mHAQ を経時的に検討した。

### C. 研究結果

2012 年度の登録患者は 11940 例であり、抗リウマチ薬（生物学的製剤を含む DMARDs）の使用頻度は 91.4% 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、60.6%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 23.1%と増加が持続している。

各生物学的製剤の使用率は 2012 年度は ETN、IFX の使用率が低下していた。一方、TCZ の使

用頻度が増加して 2011 年度から IFX を上回るようになってきている。

2012 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 43 万円で、2011 年度と同等であった。費用に対する生物学的製剤が占める割合も同様であった。

費用対効果（臨床的指標）を検討するため、疾患活動性、臨床的寛解率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。特に Boolean の臨床的寛解率を効果とした効果/費用は 2010 年度から 2012 年度にかけて 3 年連続改善している。

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。

疾患活動性コントロールが改善するとともに日常生活機能も改善してきており、日常生活機能を効果とした検討も行った。mHAQ0.3 未満の患者比率を効果として(効果)/(費用)を見たのが図 7 である。2009 年度ごろより横ばいになってきており、2012 年度はわずかながら上昇した。

#### 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の解析研究ではなく、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。

生物学的製剤の登場以降、抗リウマチ薬の費用は直線的に増加してきたが、2012 年度にはついに DMARDs 費用が横ばいとなった。生物学的製剤の使用率の上昇は続いており、DMARDs 費用の伸びの停止は、TCZ の薬価が 25%引き下げられた薬価改定が主な原因と考えられる。また、ETN の投与量が減少し投与患者一人あたりの費用が減少していることと投与患者一人あたりの費用が高い IFX の使用頻度が低下していることも影響していると考えられる。

一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は 2 年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も 2012 年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。

2012 年度は抗リウマチ薬の費用の伸びが止まりは前年と同様となった。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) 平瀬伸尚 渡邊秀之 合田英明 迎久美子 西川寛 有田好之 生山祥一郎 宇都宮勇人 末永康夫 急性骨髄病性白血病を合併した全身性エリテマトーデスの 1 例 九州リウマチ 第 33 巻(1) 27-34、2013
- 2) 大塚友希実 加藤研太 宇都宮勇人 末永康夫 リウマチ性胸膜炎と気胸を合併し胸膜癒着術を施行した一例 九州リウマチ 第 33 巻(2) 103-107 2013
- 3) 合田英明 平瀬伸尚 本村誠一 渡邊秀之 島田信治 末永康夫 迎久美子 西川寛 有田好之 塩川左斗志 西村純二 生山祥一郎 関節リウマチに対するメトトレキサート治療中に対麻痺を伴う胸椎

圧迫骨折で発症した骨原発性悪性リンパ腫の一例 臨床と研究 別冊 第 90 巻 (10) 87(1375) 90(1378) 2013

- 4) Rates of Serious Intracellular Infections in Autoimmune Disease Patients Receiving Initial Glucocorticoid Therapy Kiyoshi Migita\*, Toru Arai, Naoki Ishizuka, Yuka Jiuchi, Yasuharu Sasaki, Yasumori Izumi, Tetsuyuki Kiyokawa, Eiichi Suematsu, Tomoya Miyamura, Hiroshi Tsutani, Yojiro Kawabe, Ryutaro Matsumura, Shunsuke Mori, Shiro Ohshima, Shigeru Yoshizawa, Kenji Kawakami, Yasuo Suenaga, Hideo Nishimura, Toyohiko Sugimoto, Hiroaki Iwase, Hideyuki Sawada, Haruhiro Yamashita, Shigeyuki Kuratsu, Fumitaka Ogushi, Masaharu Kawabata, Toshihiro Matsui, Hiroshi Furukawa, Seiji Bito, Shigeto Tohma Japanese National Hospital Organization (NHO)-EBM study group for Adverse Effects of Corticosteroid Therapy (J-NHOSAC), Meguro, Tokyo, Japan PLOS ONE | www.plosone.org November 2013 | Volume 8 | Issue 11 | e78699

【学会発表】

- 1) **NinJa** における費用対効果分析年次報告

2011～改善の持続～ 末永康夫、宇都宮勇人、松井利浩、西野仁樹、當間重人 第 57 回日本リウマチ学会 2013 年 4 月 20 日(東京)

- 2) 肺浸潤影で発症し、急速に足趾壊疽を来した結節性多発動脈炎の一例 木村大作、末永康夫 第 46 回九州リウマチ学会 2013 年 9 月 8 日(佐賀)
- 3) 多変量解析による血清 MMP 3 に影響する因子の分析 Rheumatologist は腎機能評価にシスタチン C を使うべき? 木村大作、末永康夫 第 47 回九州リウマチ学会 2014 年 3 月 16 日(長崎)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

【論文発表】なし

【学会発表】

- 1) **NinJa** における費用対効果分析年次報告 2010～改善の兆し?～ 末永康夫、宇都宮勇人、當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012 年 4 月 28 日(東京)
- 2) **NinJa** における関節リウマチ診療の施設間比較第 1 報(2010)～多様な患者背景～ 末永康夫、宇都宮勇人、當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012 年 4 月 26 日(東京)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

## 関節リウマチにおける間質性肺病変および薬剤性蛋白尿の発症に関わる遺伝子の探索

研究分担者: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

研究協力者:伊藤聡,井田弘明,右田清志,宇都宮勇人,永井立夫,岡崎優子,岡笑美,岡本享,河部庸次郎,河野肇,角田慎一郎,吉永泰彦,宮下賜一郎,橋本篤,佐藤健夫,山口晃弘,市川健司,小宮明子,松井利浩,松多邦雄,森俊輔,須田昭子,杉井章二,瀬戸口京吾,西田奈央,税所幸一郎,千葉実行,大橋順,大野滋,池中達央,中村正,長岡章平,長谷川公範,渡邊紀彦,土屋尚之,島田浩太,徳永勝土,二見秀一,八田和夫,福井尚志,福田孝昭,福田互,片山雅夫,豊岡理人,本多靖洋,末永康夫,末松栄一,末石眞,茂木充,野木真一,有沼良幸,廣畑俊成,當間重人,高岡宏和

**研究要旨:** 関節リウマチ(RA)にしばしば伴う間質性肺病変(ILD)は関節外病変の一つであり、予後に大きな影響を及ぼす。RA 治療ではメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤の普及により、薬剤誘発性ILD が生命予後を左右する重篤な有害事象として問題となっている。また、プシラミンは日本でよくつかわれている抗リウマチ薬であるが、しばしば薬剤性の蛋白尿を引き起こすことが知られている。RA に合併したILD とRA 患者における薬剤誘発性ILD 発症とプシラミン誘発性蛋白尿発症に遺伝因子が関連するかどうかを明らかにすることを目的とする。ILD の合併と薬剤誘発性ILD の既往が明らかなRA 症例についてと、プシラミン誘発性蛋白尿の既往が明らかなRA 症例について関連解析を行った。*HLA-DRB1\*04*, shared epitope (SE), *DQB1\*04* はILD 発症のリスクと負の関連を示し、*DRB1\*16*, DR2 血清型 (*DRB1\*15*, *\*16*), *DQB1\*06* はILD 発症と正の関連を示した。MTX 単独投与または生物製剤との併用中に発症した薬剤誘発性ILD は、*HLA-A\*31:01* と関連した。プシラミン誘発性蛋白尿は、*DRB1\*08:02* と *DQB1\*04:02* とに関連した。

### E. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療はメトトレキサートをはじめとする種々の抗リウマチ薬や生物学的製剤により格段の進歩をみせており、特に関節破壊抑制効果に極めて有効な結果が報告されている。しかし、RA に合併する関節外病変の一つとして間質性肺病変(ILD)は生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。これらの新規治療薬による有害事象には皮疹・痒痒・肝障害・腎障害・血球減少・ILD・悪性リンパ腫・口内炎・結核・帯状疱疹などがあり、これらは生命予後に重大な影響を及ぼしうるにもかかわらず、その発症機序の解明や治療法の確立は不十分である。抗リウマチ薬に伴う有害事象の遺伝的要因に関する報告はほとんどない。

日本で薬剤誘発性ILD と皮膚薬剤過敏症の発症頻度が他国と比べて著しく高いことは、日本人特有の遺伝的要因の関与を示唆している。ま

た、他の膠原病と比べてRA 患者では抗リウマチ薬に伴う有害事象の頻度が高い。*HLA* と一部の薬剤有害事象との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。

### F. 研究方法

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。姫路医療センター、別府医療センター、盛岡病院、都城病院、北海道医療センター、下志津病院、九州医療センター、嬉野医療センター、倉敷成人病センター、都立多摩総合医療センター、横浜南共済病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、長崎医療センター、熊本整形外科病院、高崎総合医療センター、新潟県立リウマチセンター、がん・感染症センター都立駒込病院、北里大学、帝京大学、松多内科医院、千葉県済生会習志野病院、勤医協中央病院、北

見赤十字病院、天理よろづ相談所病院、熊本再春荘病院、久留米大学、名古屋医療センター、下北沢病院、京都第一赤十字病院、東京大学。

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 RA 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。RA767 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。ILD 合併の有無については、画像所見から評価基準 (Sagamihara Criteria) に基づいて評価を行った。アンケートによる喫煙歴・薬剤性肺炎歴・粉塵曝露歴などの臨床情報収集を行った。MTX 誘発性 ILD (MI-ILD) 症例では、MTX の単独投与または生物製剤と併用されていた期間に、空咳・息切れの臨床症状、ベルクロラ音の臨床所見、びまん性 ILD の画像所見を伴っていたが、明らかな感染症と心不全は除外されている。

#### 遺伝子タイピング

HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 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。RA480 例のゲノム DNA 検体はアジア人向け Axiom アレイ (Affymetrix, Santa Clara, CA) を用いて全ゲノム 70 万塩基多型 (SNP) がタイピングされた。

#### 統計解析

CT 所見に基づく ILD 評価基準 (Sagamihara Criteria) に従って分類された ILD 合併 RA 例 [ILD(+)] と ILD 非合併 RA 例 [ILD(-)] のタイピング結果より比較して関連解析を行った。MTX 誘発性 ILD 発症 RA 例 [MI-ILD(+)] と非発症 RA 例 [MI-ILD(-)] のタイピング結果より、[MI-ILD(+)] 対 [MI-ILD(-)] で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、SNP はカイ 2 乗検定で解析した。HLA アレルの多重比較は Bonferroni 法で補正した。SNP に関してはゲノムワイド関連解析 (GWAS) の有意水準 P 値 ( $P=5.0 \times 10^{-7}$ ) を基準とした。

## C. 研究結果

### ILD(+)] RA と ILD(-)] RA の HLA 関連解析

ILD(+)] RA では高齢であり、男性が多く、罹病期間が長く、リウマトイド因子陽性例が多い。ILD(+)] RA では DRB1\*16 (補正後 P 値 [Pc]=0.0372, OR 15.21, 95% 信頼区間 [95%CI] 1.82-127.01), DQB1\*06 (Pc=0.0333, OR 1.57, 95%CI 1.14-2.17) が多く、DRB1\*04 (Pc=0.0054, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.78), DQB1\*04 (Pc=0.0036, OR 0.57, 95%CI 0.41-0.79) が少なかった。ILD(+)] RA では DR2 血清型グループ (DRB1\*15, \*16, P=0.0020, OR 1.75, 95%CI 1.22-2.51) が多く、SE (P=0.0055, OR 0.66, 95%CI 0.49-0.88) が少なかった。

### MI-ILD(+)] と MI-ILD(-)] の HLA 関連解析

MI-ILD(+)] 55 例と MI-ILD(-)] 709 例で関連解析を行った。MI-ILD(+)] 群の平均年齢と標準偏差 (SD) は  $69.3 \pm 8.5$  歳で、そのうち 15 例が男性、平均 MTX 投与量と SD は  $6.7 \pm 2.6$  mg/週で、平均投与期間と SD が  $3.0 \pm 4.4$  年であった。MI-ILD(-)] 群の平均年齢と SD は  $63.6 \pm 11.5$  歳で 146 例が男性であった。HLA-A\*31:01 との有意な関連が認められた ( $P=8.06 \times 10^{-5}$ , Pc= $1.93 \times 10^{-3}$ , OR 2.97, 95%CI 1.80-4.88)。また、A19 (A\*29-\*33, \*74) 血清型グループとの関連も認めた ( $P=6.47 \times 10^{-5}$ , OR 2.59, 95%CI 1.67-4.01)。

### GWAS

ILD(+)] RA と ILD(-)] RA の GWAS と MI-ILD(+)] と MI-ILD(-)] の GWAS でそれぞれの最小の  $P=4.85 \times 10^{-6}$ ,  $1.76 \times 10^{-7}$  であり、GWAS の有意水準に近く、各 SNP は異なる遺伝子に位置していた。今後はこの結果から候補 SNP を選定し、high-density association mapping を行い、validation とする。

ブシラミン誘発性蛋白尿は、DRB1\*08:02 ( $P=1.09 \times 10^{-6}$ , 補正 P [Pc]= $1.96 \times 10^{-5}$ , オッズ比 [OR] 25.17, 95% 信頼区間 [CI] 7.98-79.38) と DQB1\*04:02 ( $P=2.44 \times 10^{-5}$ , Pc= $2.69 \times 10^{-4}$ , OR 10.35, 95%CI 3.99-26.83) とに関連した。ブシラミン誘発性蛋白尿は、

*DRB1\*08:02-DQB1\*04:02* ハプロタイプ ( $P=7.65 \times 10^{-7}$ , OR 48.11, 95%CI 11.17-207.12) にも強く関連した。

#### D. 考察・結論

関節外病変を伴う RA では両方のアレルに SE を持つ例が多いと報告されているが、ILD に焦点を置いた研究は少なく、ILD(+)RA で SE が減少していることを初めて報告した。このことは ILD(+)RA での SE の役割は ILD(-)RA での SE の役割とは異なっている可能性を示唆している。*DRB1\*15:02* と ILD(+)RA の関連は報告されている。一方、DR2(*DRB1\*15, \*16*) と ILD(+)RA との関連はこの研究で確認されている。*DRB1\*15:01* と *\*16:02* では共通のペプチドが提示されることが知られており (DENPVVHFFKNIVTPRTPP)、このことは DR2 が ILD(+)RA の感受性遺伝子であることの説明になる。

HLA class I と Stevens-Johnson Syndrome との関連は極めて強く、原因薬剤ごとに異なるアレルとの関連が報告されている。*HLA-A\*31:01* と *B\*15:02* が carbamazepine と、*B\*58:01* が allopurinol と、*B\*57:01* が abacavir と関連している。この研究成果は *HLA-A\*31:01* が多剤感受性マーカーである可能性を示唆しているだけでなく、薬剤誘導性 ILD と Stevens-Johnson Syndrome とには共通の病因・病態がある可能性を提起している。

*HLA-A\*31:01* は優性モデルでも有意な関連を示すが ( $P=2.35 \times 10^{-4}$ ,  $P_c=5.65 \times 10^{-3}$ , OR 3.18, 95%CI 1.77-5.72)、このマーカーの特異性は 84.8% で、感度は 36.4% であった。これは臨床マーカーとしてはやや不十分なものであるかもしれないが、MI-ILD の予後が悪く、生命予後に関わる重篤な有害事象であることを考えると、その予防はきわめて重要である。今後の GWAS の結果から得られる更なるマーカーと組み合わせにより精度の高い予防マーカーを作成すれば、臨床応用にも耐える可能性がある。*A\*31:01* のアレル頻度は日本人で高いことが知られている。一方、*A\*31:01* は日本人 RA に最も多い *DRB1\*04:05* と連鎖不平衡にあることが、日本人 RA には MI-ILD が多い理由を説明しうる。

*DRB1\*08:02* を用いたブシラミン誘発性蛋白尿の発症予測法の感度は 28.0%、特異度は 98.5%、陽性尤度比は 18.4、陰性尤度比は 0.731 であった。ブシラミン誘発性蛋白尿の有病率は 5.3% であるという報告 (*Nephron Clin Pract.* 2006;104:c15) に基づくと、*DRB1\*08:02* 陽性例のリスクは 50.5% に、陰性例では 3.9% になると推測される。また、1 例のブシラミン誘発性蛋白尿発症を防ぐためにスクリーニングをする必要がある症例数は 74 例となる。これは実用に耐える十分低い値であると考えられ、HLA マーカーを用いたブシラミン誘発性蛋白尿の発症予測法は薬剤選択の重要な情報となりうる。

#### E. 研究発表

- 1) 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 in press.
- 2) Furukawa H, Oka S, Takehana K, Muramatsu T, Shimada K, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma Amino Acid Profiles in Collagen Disease Patients with Interstitial Lung Disease. *Immunome Res*. 2013;9(1):064
- 3) Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hayakawa H, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Serum biomarker analysis of collagen disease patients with acute-onset diffuse interstitial lung disease. *BMC Immunology*. 2013;14(1):9.
- 4) Furukawa H, Kawasaki A, Oka S, Shimada K, Matsui T, Ikenaka T, Hashimoto A, Okazaki Y, Takaoka H, Futami H, Komiya A, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Suda A, Nagaoka S, Kono H, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Fukui N, Hashimoto H, Sumida T, Ono M, Tsuchiya N, Tohma S. Association of a single nucleotide polymorphism in the *SH2D1A* intronic region

with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22(5):497-503.

5 ) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Nagai T, Hirohata S, Setoguchi K, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Miyashita T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S. Association of increased frequencies of *HLA-DPB1\*05:01* with the presence of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in Japanese rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patients. *PLoS One*. 2013;8(1):e53910.

6 ) Furukawa H, Oka S, Shimada K, Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease (RA-ILD) Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. *HLA-A\*31:01* and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: A multi-drug hypersensitivity marker? *Ann Rheum Dis*. 2013;72(1):153-5.

#### **F. 知的財産権の出題・登録**

特許出願        2 件



## 論文リスト

1. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods; authors' response to van der Maas et al. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M, Matsui K, Tohma S, Solomon DH. *Ann Rheum Dis.* 2013 Oct 23. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204617. [Epub ahead of print] No abstract available.
2. Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods. Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M, Matsui K, Tohma S, Solomon DH. *Ann Rheum Dis.* 2013 May 30. [Epub ahead of print]
3. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012 Jul;8(5):455-65.
4. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. *Mod Rheumatol.* 2012 Mar 31. [Epub ahead of print]
5. Baseline anti-citrullinated peptide antibody (ACPA) titers and serum interleukin-6 (IL-6) levels possibly predict progression of bone destruction in early stages of rheumatoid arthritis (ERA). Saeki Y, Kudo-Tanaka E, Ohshima S, Matsushita M, Tsuji SI, Maeda YI, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S; NHO iR-net Study Group. *Rheumatol Int.* 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
6. HLA-A\*31:01 and methotrexate-induced interstitial lung disease in Japanese rheumatoid arthritis patients: a multidrug hypersensitivity marker? Furukawa H, Oka S, Shimada K; Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease Study Consortium, Tsuchiya N, Tohma S. *Ann Rheum Dis.* 2012 Aug 24. [Epub ahead of print] No abstract available.
7. Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Kaneko A, Eto Y, Tohma S. *Mod Rheumatol.* 2011 Apr;21(2):134-43. Epub 2010 Oct 23.