

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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 當 間 重 人

平成 26 (2014) 年 5 月

目 次

[総合研究報告]

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

-----2

菅間重人

[分担研究報告]

第 1 章 本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための多施設共同データベースの構築と発展に関する研究報告

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

-----32

菅間重人

第 2 章 本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体機能等に関する研究報告

1. 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

-----35 菅間重人

2. *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

-----37

平田明恵

3. *NinJa* を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-1：疾患活動性比較

-----39

松井利浩

4. **NinJa** を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2：薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率
-----41
松井利浩
5. **NinJa** を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-3：疾患活動性比較
-----43
津野宏隆
6. **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
-----45
津野宏隆
7. **NinJa2011** を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検
---47
松井利浩
8. 関節リウマチ (RA) 患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について **NinJa** に基づく解析
-----49
沢田哲治
9. 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 **NinJa 2011** を用いた解析
-----51
沢田哲治
10. **NinJa 2011** を用いた多変量解析による身体機能の年次変化 (Δ HAQ) に影響を与える関節領域の検討
-----53
西山 進
11. 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

-----	55
西山 進	
12. <i>NinJa</i> 2011 を用いた mHAQ の検討	
-----	58
高橋康一郎	
13. 関節リウマチ治療の現状-身体機能障害の面から	
-----	60
高橋康一郎	
14. 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 - <i>NinJa</i> からの報告	
- -----	62
西野仁樹	
15. <i>NinJa</i> による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討	
-----	64
西野仁樹	
16. <i>NinJa</i> を利用した寛解維持予測モデルの作成	
-----	66
土師陽一郎	
17. <i>NinJa</i> 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	
-----	68
吉澤 滋	
18. 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- <i>NinJa</i> 2012 データベースでの検討	
-----	70
吉澤 滋	
19. 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- <i>NinJa</i> 2012 よ り-----	73
松井利浩	

20. **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
-----75
浦田幸朋
21. 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
~ -----77
片山雅夫
22. **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 ~

-----80
片山雅夫
23. 最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入
-----82
横川直人

第 章 本邦関節リウマチ患者に対する薬物治療に関する研究報告

1. **NinJa** にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移
-----86
菅間重人
2. 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) -88
松井利浩
3. 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
-----90
松井利浩

4. **NinJa2011** 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

-----92

金子敦史

5. **NinJa2012** 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

-----96

金子敦史

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

-----100

税所幸一郎

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：**NinJa**（National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan）から

-----102

佐伯行彦

第 4 章 本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療介入に関する研究報告

1. **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

-----105

2. **NinJa** を用いた下肢人工関節全置換術（TKA・THA）患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討

-----107

大橋 暁

3. 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 *NinJa* を用いた検討

-----109

安井哲郎

4. 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～

-----111

安井哲郎

5. 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*2011 を用いた非人工関節手術症例の解析 -----113

増田公男

6. 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*2012 を用いた非人工関節手術症例の解析 -----115

増田公男

7. *NinJa* からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義

-----117

西野仁樹

8. 手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つか？“Window of Opportunity for Surgery”の提唱（*NinJa* を利用した検証）-----119

横川直人

9. *NinJa* にみる関節リウマチ（RA）の四肢骨折手術 -2011 年度

-----121

税所幸一郎

第 章 本邦関節リウマチ患者における有害事象・死因に関する研究報告

1. ***NinJa* にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷**
-----124
菅間重人
2. **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**
-----126
菅間重人
3. ***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**
-----128
吉永泰彦
4. **9年間の *NinJa* からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤とメトトレキサートの影響に関する検討**
-----130
吉永泰彦
5. **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*2011 より**
-----132
川上美里
6. ***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**
-----135
橋本 篤
7. ***NinJa* を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第8報)**
-----138
金子敦史

8. **NinJa** を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 9 報)
-----141
金子敦史
9. **NinJa** を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 10 報)
-----143
金子敦史
10. 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

-----146
古川 宏

第 章 本邦関節リウマチ患者における医療費に関する研究報告

1. **NinJa** にみる費用対効果分析
-----151
末永康夫
2. **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
2011-----
-----154
宇都宮勇人

[総合研究報告]

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

研究代表者 菅間重人

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った。

研究期間（平成23年度～25年度）に得られた調査結果の概要を列挙する。

- 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。日本最大のRAコホートに成長した。2013年現在47都道府県中30/47が参加しており、近い将来、全都道府県からの情報収集体制を構築する予定である。
- RA患者の疾患活動性・身体機能を経年的横断的（対象患者が一定ではない）に観測した結果、継続的改善が確認された。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ところ、現在に近いほど寛解率が高くなっており、生物学的製剤など新規治療薬や治療戦略が奏効していると考えられた。しかしながら寛解の維持が決して容易ではないことも明らかとなった。
- RA治療抵抗性リスクとして、やせ（低BMI）・ACPA陽性・喫煙・B型肝炎キャリアが抽出された。
- RAの疾患活動性評価に影響を及ぼす因子として、選択した指標・季節・罹患関節の種類などが抽出された。
- 医師/患者間における全般評価の差異に寄与する因子が明らかとなった。相互理解のために有用な情

報である。

- 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った。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 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。
- 「効果不十分」による生物学的製剤の投与中断は、喫煙習慣と有意な関連を認めた。生物学的製剤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。生物学的製剤(特に TNF 阻害剤)治療患者においては、禁煙の勧めが有益である可能性が示唆された。
- RA 関連手術の頻度・内容・時期などに関する経年的情報を収集することができた。
- RA 関連手術は減少傾向しており、特に人工関節置換術と滑膜切除術は大幅に減少してきている。
- RA 関連手術の予測因子や術後身体機能の改善に関連する因子を抽出した。
- RA 患者の不安・抑うつ状態の頻度およびそれらに関連する因子について検討した結果、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。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ていた。
- RA 患者の入院頻度は減少しているが、主たる理由は RA 治療入院の減少による。他方、感染症入院頻度は 2011 年度まで増加傾向にあったが、2012 年度の観測結果で減少に転じていた。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 患者における結核標準化罹患比(SIR)は、10 年間を合算すると男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95%CI:2.53-4.44)であり結核発症リスクが高いことを示すが、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。
- RA 患者における顎骨壊死 (ONJ : osteonecrosis of the jaws) およびビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws) の発生頻度や発症リスクを解析した。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 患者における悪性疾患の標準化罹患比(SIR)を計算した。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)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。
- RA 患者における主要死因は、感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、特に感染症が最多となっている。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 10 年程改善していた。
- 当研究開始以降、抗リウマチ薬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。
- 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。ブ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

潮平芳樹

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)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。今後と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 : 有の場合はプレドニゾロン換算量を記載。
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

本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための多施設共同データベースの構築と発展に関する研究報告

- 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(蓄間重人) : 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。

・本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体機能等に関する研究報告

- 1) 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。

- 2) 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(Δ 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 Δ 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、 Δ 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。 Δ 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 Δ 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 Δ 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。【考察および結論】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。

- 3) NinJa を利用したBMI別関節リウマチ患者比較-1: 疾患活動性比較(松井利浩): NinJa2010年度のデータを利用し、BMI別のRA疾患活動性比較を行う。対象はNinJa2010

に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性で under-weight(U)群 16.8%、normal(N)群 67.2%、over-weight(Ov)群 13.8%、obese(Ob)群 2.2%、男性で U 群 8.8%、N 群 72.6%、Ov 群 17.3%、Ob 群 1.3%で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.7 kg/m²、153.2cm、50.9kg、男性で 22.4kg/m²、165.7cm、61.6kg であった。男女とも BMI が低いほど疾患活動性指標が高く、圧痛・腫脹関節数、VAS、stage なども同様であった。しかし、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

- 4) NinJa を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2：薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率(松井利浩)：NinJa2010 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は NinJa2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性では、normal 群に比べ under-weight 群でステロイド使用率は有意に高かったが平均使用量は高 BMI 群で有意に多かった。MTX 使用率は男女とも BMI 別の有意な傾向は認められなかったが、女性では BMI が大きいほど平均使用量が少なく、ステロイドとは逆の傾向を示した。人工関節置換術施行率および入院率も、男女とも under-weight 群で高い傾向を示した。BMI が低いことは RA にとってリスク因子とも考えられるが、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が薬剤の使用や手術・入院率に影響を及ぼしている可能性もあり、さらなる解析が必要であると考えられた。

- 5) NinJa を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-3：疾患活動性及び治療抵抗性比較(津野宏隆)：NinJa2011 年度のデータを利用し、BMI

別の RA 疾患活動性比較を行った。対象は NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 7365 例(女性 5919 例、男性 1446 例)。女性で under-weight(U)群 16.3%、normal(N)群 66.5%、over-weight(Ov)群 14.7%、obese(Ob)群 2.5%、男性で U 群 8.6%、N 群 70.8%、Ov 群 18.9%、Ob 群 1.7%で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.8 kg/m²、153.3 cm、51.2 kg、男性で 22.6 kg/m²、165.9 cm、62.4 kg であった。男女とも U 群で有意に疾患活動性が高かった。多変量解析で罹患年数等を調整した結果、女性では多変量調整後も U 群が BMI 正常以上の群と比較して中疾患活動性以上となるリスクが有意に高いままであったが、男性ではその有意性が消失した。また男女とも U 群では、寛解達成に要する BMI あたりの MTX、PSL の量が、BMI 正常以上の群と比較して有意に多く、治療抵抗性であることが示唆された。BMI が低いことが、疾患活動性が高いことの原因であるのか結果であるのかを検証するためには、さらに今後前向き研究を行う必要がある。

- 6) 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 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描えるため、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(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(*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。

- 7) *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(松井利浩): *NinJa*2011 年度のデータを利用し、

DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差 (DAS28DIF) に影響を及ぼす因子を検討した。対象は *NinJa*2011 に登録された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例(男性 1158 例、女性 4829 例)。DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値[SD] はそれぞれ 3.23[1.28]、2.58[1.10]、DAS28DIF は 0.66 であり、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ疾患活動性を有意に過小評価していた。DAS28DIF を従属変数として重回帰分析を行った結果、ESR、女性、年齢、mHAQ、BMI が抽出された。対象とする患者背景により DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は異なるため、DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP の寛解基準値の設定は困難と考えられた。

- 8) 関節リウマチ(RA)患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について

- *NinJa* に基づく解析(沢田哲治): [目的] RA 患者による疾患活動性の全般評価 (Patient's Global assessment, PtGA) に影響する主要因は疼痛である。一方、RA の疾患活動性は気候や季節の影響を受けることが知られている。本研究の目的は *NinJa* データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。[方法] 過去3年間の *NinJa* データベースを用いて解析を行った。

RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした。季節の影響は、秋期(9~11月)と冬~夏期(12月~8月)の2群に分けて検討した。多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。[結果] 各年度において、PtGA および患者疼痛 VAS、DAS28 の平均値は、冬~春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった。重回帰分析では、疼痛 VAS、mHAQ、腫脹関節数が重要な因子として同定された。季節に関しては、Stepwise 法を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p = 0.41$) であり、多変量解析では季節が PtGA に与える有意な影響は示されなかった。[結論] 単変量解析では、秋期の患者全般評価は他の時期に比して統計学的に有意に低値であることが示された。季節が患者全般評価に与える影響は軽微であるが、RA 患者の愁訴をより良く理解するには重要な要因であると考えられる。

- 9) 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 - 2011 年 *NinJa* データを用いた解析(沢田哲治):

[目的] 関節リウマチ(RA)の全般評価に医師と患者で不一致を生じることがある。この要因を明らかにすることは、疾患認識を患者と共有し、患者中心の医療を実践するのに有用である。本研究の目的は 2011 年 *NinJa* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。[方法] RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な 8,733 名の RA 患者を対象に解析を行った。年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、stage、class、mHAQ、NSAID・ステロイド・DMARD・生物学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴を評価項目とした。患者全般評価(PtGA)から医師全般評価(PhGA)を引い

た GA を計算し、差が 2.5 以上の positive discordance 群(1,612 名)と 2.5~2.5 の no discordance 群(7,018 名)に分けて解析を行った。[結果] Positive discordance(GA> 2.5)となる要因として、単変量解析の結果、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性(圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28 など)、人工関節、mHAQ 高値、ステージ・クラスの進行、ステロイド・NSAID 内服、入院歴、外科手術が同定された。さらに多重ロジスティック回帰分析では、疼痛 VAS および mHAQ が positive discordance の要因として同定された。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP のオッズ比では 1 未満となった。[結論] 疼痛 VAS および mHAQ の高値は PhGA に比して PtGA を悪化させる要因として重要であり、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛ならびに日常生活能力に注意を払う必要がある。

- 10) NinJa2011 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): NinJa データベースから 2010 と 2011 の連続登録例から整形外科手術を受けた症例は除外した 5641 例を対象とした。HAQ が疾患活動性に由来する actHAQ と不可逆的な関節破壊に伴う damHAQ の 2 成分に分離可能として、actHAQ, damHAQ のモデル式を多変量解析で求め患者背景との関係を調べた。高活動性、stage・class 進行例、短い罹病期間、DAS28 低下は actHAQ を有意に低下させる要因であり、一方高活動性、stage・class 進行例、長い罹病期間、DAS28 上昇は damHAQ を有意に上昇させる要因であった。

- 11) 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 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逃す可能性が示唆された。

- 12) NinJa2011 を用いた mHAQ の検討(高橋康一郎): 関節リウマチ(RA)患者の身体機能障害の特徴を把握するため、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 mHAQ スコアならびにその構成 8 項目について検討した。mHAQ スコアは疾患活動性・罹病期間に伴い悪化した。悪化の程度は小項目間で異なり、罹病当初は更衣、起居、入浴、蛇口開閉の動作が突出して悪化するものの、罹病期間が長くなるにつれて全般的機能低下に至ることが判明した。また罹病期間にかかわらず、mHAQ は患者全般評価と非常に高い相関を示し、患者は身体機能障害を重要視していることが示唆された。10 年以上の長期罹患例において mHAQ スコア 0.5 を満たすか否かで 2 群にわけ検討したところ、低値群は小項目中特に食事、伸展動作が維持されている症例が多いことが判明し、前述の動作は機能的寛解維持の指標になることが示された。

- 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): 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) 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* からの報告 (西野仁樹): *NinJa* 連続登録 803 例を対象に、寛解維持に関する疫学的検討を行った。進行期 RA において寛解率は 2003 年度 11.3% から 2011 年度 25% へ経年的に増加しているが、維持率は、1 年で 57.7% に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難である。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。

Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm 以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

- 15) *NinJa* による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討(西野仁樹): *NinJa* 2011 年度登録症例 10367 例中寛解と判定された 2588 症例を対象にした。

NSAIDs や Steroid 内服を要している症例を Incomplete Remission (IR)、DMARDs のみ使用症例を Complete Remission (以下 CR) とし、その比率と背景因子、経年的変化、寛解維持率を検討した。NSAIDs や Steroid 内服を要する IR が 50% 以上存在し、Boolean 寛解では有意に比率が低い。IR では罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy 's VAS、mHAQ が有意に悪く、28 関節以外の距腿関節、足部関節罹患が多い。しかし薬物治療戦略の変化に伴い CR の比率は経年的に増加している。CR のほうが CR を維持しやすい可能性があるため、治療評価(寛解判定)においては両者を区別して考える必要がある。

- 16) *NinJa* を利用した寛解維持予測モデルの作成(土師陽一郎): *NinJa* の 2009 年度、2010 年度のデータを利用し、SDAI による RA 疾患活動性比較を行う。対象は *NinJa* 2009, 2010 に連続登録された RA 患者 4215 例中、2009 年に SDAI 寛解であった 930 人に着いて検討をおこなった。1 年後に 623 人 (67.0%) が寛解を維持しており、多変量解析により腫脹関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。これらの因子による予測モデルを作成し、一年後の寛解維持失敗率を算出可能な式を作成した。mHAQ は他の因子と異なり 2 点が重み付けで与えられており、寛解維持に寄与していることが示唆された。

- 17) *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): 65 歳以上で発症した高齢発症関節リウマチ (RA) 患者(EORA) の臨床的特徴を *NinJa* 2011 のデータベースを用いて明らかにする。対象は *NinJa* 2011 に登録された 10367 名の RA 患者。罹病期間による影響軽減目的で発症 2 年以下の早期患者に着目し検討した。RA 発症後の罹病期間 2 年以下の早期 RA 患者のうち 65 歳未満で発症し登録時 65 歳未満の患者(YORA)を A-2 群、

65歳未満で発症し登録時65歳以上のRA患者をB-2群、65歳以上で発症した患者(EORA)をC-2群とし検討した。各群の男/女比は、A-2群0.27、B-2群0.34、C-2群0.46とC-2群で高かった。Stage分類は、Stage IがA-2群63.4%に比べC-2群52.2%とC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIではA-2群に比べC-2群の患者割合が多かった。治療ではSteroid定期使用の割合はA-2群33.2%、B-2群36.2%、C-2群42.4%、MTX使用頻度はA-2群67.5%、B-2群57.4%、C-2群50.9%、生物学的製剤使用頻度はA-2群17.3%、B-2群19.1%、C-2群12.0%であった。発症早期のEORAではYORAに比しStage II, IIIの割合が多く、EORAにおいてはより早期から骨破壊が進行している可能性が示唆された。

- 18) 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。

- 19) 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。

- 20) *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。

- 21) 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 ~ (片山雅夫): NinJa2012 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。

- 22) 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): NinJa2011 (iR-net による RA データベース) を利用して RA 診療の施設間における

差について解析を行う。**NinJa** に 2011 年度登録を行った 38 施設中登録患者数が 40 未満の施設は除外し、各施設間の各臨床データ (背景、Outcome および治療など) の違いを検討した。登録患者は 38 施設 10,367 人で、これを登録患者数 500 以上 (5237 人/5 施設) の A 群と 40 以上 500 未満 (5042 人/27 施設) B 群の大小規模にグループ分けし、RA 患者の年齢、罹病期間、疾患活動性、mHAQ、Stage、Class など各種臨床データについて比較検討した。規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に關与していることが示唆された。

- 23) 最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入 (NinJa を利用した検証) (横川直人): 関節リウマチの日常診療では、総合的疾患活動性指標で評価を行い、その寛解基準を目標に治療することが推奨されている。しかし、寛解の達成は困難であることが多く、低疾患活動性を目標とすることが容認されているが、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことが指摘されている。最低疾患活動性 (Minimal Disease Activity) の概念は、医師および患者が最近の治療の選択肢や制約を考慮したうえで許容できる治療目標として臨床試験用に開発された。具体的には、まず圧痛腫脹関節ともなく赤沈値が 10mm/時以下は必ず最低疾患活動性に分類する。そして、それらを満たさなかった場合は、Boolean 型の定義あるいは指標型の定義を選択する。 Boolean 型の定義: 疼痛 2 以下 (0-10)、腫脹関節 1 以下 (0-28)、圧痛関節 1 以下 (0-28)、HAQ 0.5 以下 (0-3)、医師全般評価 1.5 以下 (0-10)、患者全般評価 2 以下 (0-10)、赤沈値 20mm/時以下の 7 項目中の 5 項目以上、指標型の定義: DAS28 で 2.85 以下、とされた。

近年、DAS28 は算出が複雑であり、2011 年

に発表された寛解基準から除外されたことから他のより実用的な指標を日常診療で用いることが増加した。そこで、最低疾患活動性の概念を日常診療で導入するために、**NinJa**(iR-netによるRAデータベース)を用いて、DAS28以外の疾患活動性指標(RAPID3, SDAI, CDAI)での最低疾患活動性の基準を策定し、比較検討した。

対象患者 4478 人のうち、631 人(14%)が Boolean 型の寛解基準を満たしたのに対して、1356 人(30%)が Boolean 型の最低疾患活動性を満たした。Boolean 型の定義に対して、指標型の定義(DAS28 \leq 2.85)は、感度 79%、特異度 88%、陽性的中率 74%、陰性的中率 91%であった。受信者動作特性曲線による解析の結果、Boolean 型の最低疾患活動性に対し、RAPID3 で 5 以下、SDAI で 5.5 以下、CDAI で 5 以下を最低疾患活動性のカットオフとした場合、いずれも感度 86%、特異度 90%、陽性的中率 78-79%、陰性的中率 94%となり、DAS に基づく指標型の定義より一致率は高かった。これらの基準により、最低疾患活動性の概念を関節リウマチの日常診療に導入できる可能性がある。

本邦関節リウマチ患者に対する薬物治療に関する研究報告

- 1) NinJa にみる本邦関節リウマチに対する薬物療法の推移(菅岡重人): 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

アピリジン、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・ベゴル、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。

- 2) 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- NinJa2011-(松井利浩): NinJa2011 に登録された 10367 例中、ステロイド未使用で DMARD として MTX のみで加療されている RA 患者のうち、SDAI、体重の判明している 1110 例(女性 905 例、81.5%)を対象とし、成人 RA 患者における体重当たりの MTX 週量(MTX/BW)[mg/w/kg]と、性別、疾患活動性指標、各種パラメーターとの関係を検討する。平均[SD]MTX 週量は女性 7.2[2.4]mg/w、男性 7.4[2.5]mg/w と有意差なく、平均[SD]MTX 週量/BW は女性 0.143[0.051]mg/w/kg、男性 0.119[0.042]mg/w/kg と有意に女性が多かった。男女とも MTX 週量は BW と有意な関係なく、BW と SDAI は有意な負の相関を示し、MTX 週量/BW は SDAI と有意な正の相関を示した。SDAI 寛解者のみでも同様の傾向を示した。一般診療においては、腎機能などに留意しながら、性別や体格で MTX 週量を加減する必要はない

と考えられた。低体重者ほど体重当たりの MTX 過量を多く要することから、体重(BMI)別の治療戦略を検討する必要性も示唆された。

- 3) 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 - NinJa2011 より-(松井利浩): NinJa2011 に登録された 10367 例中、生物学的製剤(Bio)使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)を対象に、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。ETN は 25mg/w 以下の減量投与が 37.2%に認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、2 剤以上の DMARD 併用率が高かった。TCZ では 9.6%で投与間隔 4 週超の延長が認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、TCZ 単剤使用率が高かった。ABT で 0.5%、ADA で 5.1%に投与間隔延長がみられた。IFX での投与間隔延長は 5.1%、逆に 8.3%で投与間隔短縮がみられ、その半数以上は増量投与を行っていた。実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられていたが、血中濃度低下による中和抗体の出現や、低用量使用による骨破壊進行の可能性など、中/長期的な観点からの解析も必要と考えられる。

- 4) NinJa2011 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(金子敦史): MTX 増量承認後 1 年時の MTX 使用例の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討することを目的とした。NinJa2011 に登録された RA 症例 10367 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法を受けていた 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群: 560 例: 平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群: 961 例: 63.1 歳、12.1 年、8mg 群: 963 例: 62.3 歳、10.9 年、8mg 超群: 780 例: 57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、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 全体のそれと多変量解析による Odds ratio 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: 21 例(全体の 3.8%)、6-7.5mg 群: 23 例(2.4%)、8mg 群 18 例(1.9%)、8mg 超群: 15 例(1.9%)であった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。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。本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われ、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。

- 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 の重篤な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 DAMARDs 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: ~ *NinJa* (National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) から ~ (佐伯行彦); 近年の薬物療法のめざましい進歩により、現在、RA においては寛解をめざした治療も可能になってきた。その進歩の最大の原動力は生物学的

製剤 (Bio) の登場であると言って過言ではない。しかしながら、Bio をより安全により有効に使用するために解決すべき主な課題として、(1) 副作用 (重症の感染など) (2) 一次無効、二次無効 (the first Bio の選択) (3) Bio-Free などがある。本研究では、国立病院機構 (NHO) のリウマチネットワーク (iR-net) を中心に構築した、登録患者数が 1 万人を超える我が国で最大の関節リウマチ (RA) 患者の臨床データベース *NinJa* (National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) のデータを利用し、実臨床における 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、上記課題を解決するためのエビデンスを創生することを目的とした。その結果、H23 年、H24 年度には各 Bio 製剤の中断理由に特徴があることを明らかにした。効果については、GLM、ADA がやや効果不十分・無効例が多いようであった。また、副作用では、IFX、ADA、GLM でやや多く、主な原因として感染症の関与が考えられた。寛解、Bio-Free については、IFX において他製剤に比べ有意に高率に認められた。さらに、H25 年度には、最近 RA の増悪因子として注目されている喫煙との関連を検討し、「効果不十分」による Bio 中断と喫煙習慣との間に有意な関連があることを見出し、Bio (とくに、TNF 阻害剤) 治療患者において、禁煙を勧めることが有益であることを示した。今後の継続的な詳細な解析 (サブ解析) は、上記の Bio 使用上の重要な課題の解決に繋がるものと考えられる。とくに、Bio-Free については、どのような症例にどの Bio を使用すれば、効率よく Bio-Free が達成できるか判るようになれば、Bio の最大の課題である高コストの問題の解決に繋がるものと考えられ、医療経済的な貢献が期待できる。

本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療介入に関する研究報告

- 1) 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。

- 2) NinJa を用いた下肢人工関節全置換術 (TKA・THA) 患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討(大橋 暁): NinJa2003 ~ 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。

- 3) 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 NinJa を用いた検討 (安井哲郎): NinJa のデータを解析し、関節リウマチ (RA) 患者で人工膝関節全置換術(TKA)を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討した。対象および方法:2010 年度までに TKA を施行された 287 名(TKA 群)と施行されなかった 2,709 名(非 TKA 群)に分け、背景因子の違いを検討した。Cox 比例ハザード分析を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。結果:TKA 群は罹病期間が長く、疾患活動性が高く、登録時までの機能障害の進行速度が速い。登録時に膝関節痛がある頻度が高く、経過中に薬物治療強化を要した例が多い。TKA 予測因子として mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

- 4) 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): NinJa2003 ~ 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。

- 5) 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 NinJa2011 を用いた非人工関節手術症例の解析 (増田公男): NinJa 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 NinJa2011 に登録された RA 患者のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施行された 146 例とし、これらの患者の 2011 および 2010 年度データから疾患活動性指標 (DAS28)、機能評価指標 (mHAQ)、ならびに患者主体性評価 (VAS) について比較検討を行った。手術総数は 177 件であり、手術

部位の内訳は手関節 36 件、手指関節 22 件、足関節 27 件、足趾関節 41 件、脊椎手術 25 件等であった。全体では mHAQ を除く DAS28、患者疼痛 VAS、患者総合 VAS はいずれも術後改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。足部の手術に注目して mHAQ の各項目を個別に解析した結果、足趾手術群で項目 2 と 7 で術後有意な改善が得られていた ($p < 0.05$)。一方、足関節手術群では同様の傾向はみられなかった。今回の検討では全体でみると明らかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、手術のアウトカムを評価する際に個別の関節機能評価だけでなく、これら指標を組み入れた総合的な評価が必要になると考える。

- 6) 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 NinJa2012 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 NinJa2012 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。

- 7) NinJa からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義 (西野仁樹): NinJa2003 - 2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512RA 関連手術を対象とし疫学的検討を加えた。手術頻度は 2003 年 8.11% から 2011 年 3.8% へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6% だった。BIO 例と Non-BIO 例を比較すると、BIO 例では疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性があり手術適応が変化・軽症化した可能性がある。

手術で疾患活動性が改善し術後寛解例も存在した。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

- 8) 手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つか?

“Surgical Window of Opportunity” の提唱

(NinJa を利用した検証) (横川直人): 関節リウマチの罹患歴 5 年以上で 2010 年度に脊椎を除く手術療法 (滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術) が施行された NinJa (iR-net による RA データベース) 登録症例に関して、手術前後の疾患活動性の変化を調べ、疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を解析した。解析可能な 93 例において、手術後に 33 例 (35.5%) が RAPID3 で中程度以上の改善、28 例 (30.1%) が DAS28

で中程度以上の改善、9例(10.8%)が Boolean 型の寛解基準を満たした。内科治療の強化なく RAPID3 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 19 例で、患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.987 で罹患年数が 11 年以下の場合に感度 95%特異度 95%であった。同様に内科治療の強化なく DAS28 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 16 例で、罹患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.759 で罹患年数が 15 年以下の場合に感度 75%特異度 68%であった。手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患 10-15 年までが “ Surgical Window of Opportunity” と考えられる。

- 9) NinJa にみる関節リウマチ(RA)の四肢骨折手術 -2011 年度-(税所幸一郎):

NinJa2011 年度のデータベースを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討した。2011 年度に **NinJa** に登録された患者は 10367 人で、手術を要するような四肢の骨折は 50 人(0.48%)に 51 件発生していた。骨折部位は大腿骨近位部が 41.2%、膝関節周囲部が 13.7%であった。女性に多く 90%を占めていた。骨折時の年齢は平均 70 歳、罹病期間は平均 16 年、class + が 76%、stage 3+4 が 74%と、骨折は RA の罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSL も 75%に使用されており、骨粗鬆状態に RA による運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

・本邦関節リウマチ患者における有害事象・死因に関する研究報告

- 1) 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。

- 2) 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。

- 3) 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(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。

- 4)9年間のNinJaからみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤とメトトレキサートの影響に関する検討(吉永泰彦):*NinJa* (iR-netによるRAデータベース)の9年間のデータを利用し、RA患者の結核の標準化罹病率(SIR)の推移を検討した。さらに、生物学的製剤投与群と非投与群、メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群で、各々結核のSIRを算出し、比較検討した。対象は2003年度から2011年度の9年間*NinJa*に登録されたRA患者で、55,003人年における結核のSIRは3.99(2.84-5.15)で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者のSIR3.98(1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3年毎経年的にみても、結核SIRの増加はみられなかった。生物学的製剤投与患者7,069例中5例に結核が発症し、結核のSIRは3.81(0.47-7.16)、生物学的製剤非投与患者47,934例中41例に結核が発症し、結核のSIRは3.72(2.58-4.86)であった。MTX投与患者28,036例中17例に結核が発症し、MTX投与群の結核のSIRは3.04(1.60-4.49)、MTX非投与患者26,967例中29例に結核が発症し、結核のSIRは4.30(2.73-5.86)であり、MTX投与群の結核のSIRは、非投与群に比べ高くなく、とくに女性で低率であることが判明した。これは、慎重なMTX投与の下での結果であり、MTX投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

- 5)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*2011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、**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。

- 6) 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。

- 7) 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患者の死因分析 (第 8 報) (金子敦史) : **NinJa** を利用して 2010 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。対象は 2010 年度 **NinJa** に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例、例年の如く、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。平均死亡時年齢 73.8 歳、平均罹病期間は 18.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患であった。主要死因の感染症は 17 例、全体の 24.6% を占めた。そのうち肺炎が 12 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は 18 例、全体の 26.0% を占めた。総じて、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。死因は感染症が相変わらず 1/4 を占めている。単年度では悪性腫瘍の割合が増加していた。

- 8) NinJa を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第9報)(金子敦史): NinJa を利用して 2011 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。2011 年度 NinJa に登録された RA 患者 10,367 名のうち、転帰を死亡と報告された 91 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 73.3 歳、平均罹病期間は 15.9 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、最も多かった死因は感染症であり 28 例、全体の 30.8% を占めた。悪性腫瘍は 14 例、全体の 15.3%、循環器疾患は 10 例全体の 10.9%、例年に比べ増加傾向にあったのは間質性肺炎発症ならびにその悪化 9 例を含む呼吸器疾患で 10 例、全体の 10.9% であった。脳血管障害 4 例、急性骨髄性白血病、肝硬変、腸管穿孔、腎不全、アミロイドーシスが各 1 例であった。その他、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例報告されていた。総じて、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。今年度は増加傾向にあったのは間質性肺炎ならびに悪化、様々な日和見感染症の呼吸器感染症、肺癌であり 肺疾患が総じて多かった。

- 9) 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。

- 10) 関節リウマチにおける間質性肺病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、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、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。

本邦関節リウマチ患者における医療費に関する研究報告

- 1) 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。

- 2) 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 2011 (宇都宮勇人):【目的】NinJa を利用し、2002 年度から 2011 年度にかけての抗リウマチ薬費用の推移を年齢、罹病期間、各施設、各薬剤の面から検討する。【方法】生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度、投与量・投与方法に応じた患者 1 人あたりの年間費用の推移を検討した。各年齢層、罹病期間、施設、薬剤間で比較を行った。【結果】2011 年度の登録患者は 10367 例であり、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、2009 年度以前と同様に増加していた。10 年毎の年齢層に分けた平均費用では、若い年齢層ほど費用が高く、各年齢層が同様に推移していた。2 年毎の罹病期間で分けた平均費用では、当初各罹病期間でほとんど差がなかったが、2008 年ごろより罹病期間 2 年以内の早期患者の費用の伸びが鈍化し、2011 年には他の罹病期間の患者の約半分程度になってきている。施設間の比較では患者 1 人当たりの費用は最大約 3 倍の差が認められた。各生物学的製剤の投与患者 1 人あたり費用は、ETN、ADA が年々減少している反面、IFX は 2009 年に急増し以後も漸増している。最も費用が高かったのは GLM であり、最も少ない ETN の 2 倍近くであった。【考察および結論】若年者に費用が多く投ぜられていることは医療経済的には妥当であるが、早期患

者への投資が少ないのは T2T & bio free 時代にそぐわない。施設間で差が 2 倍近くあることは、各施設の患者背景が大きく異なるため、更に詳細な解析が必要と思われる。また、薬剤間で患者 1 人あたりの費用の差が 2 倍近く違うことは、今後その差が大きくなるようであれば薬価の妥当性に関する検討が必要になるかもしれない。

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
4. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, **Tohma S**, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. Arthritis Rheum. 2013 Feb;65(2):472-80. doi: 10.1002/art.37777.
5. 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. 2013 Jan;72(1):153-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201944. Epub 2012 Aug 11.
6. 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. doi: 10.1586/eci.12.35.
Review.
7. Identification of a novel HLA allele, HLA-DQB1*06:51, in a Japanese rheumatoid arthritis patient.
Oka S, Furukawa H, Kashiwase K, Tsuchiya N, **Tohma S.** Tissue Antigens. 2012 Oct;80(4):386-7. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01921.x. Epub 2012 Jul 5.
 8. Association of human leukocyte antigen with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a protective role for shared epitope. **Furukawa H, Oka S, Shimada K, Sugii S, Ohashi J, Matsui T, Ikenaka T, Nakayama H, Hashimoto A, Takaoka H, Arinuma Y, Okazaki Y, Futami H, Komiya A, Fukui N, Nakamura T, Migita K, Suda A, Nagaoka S, Tsuchiya N, Tohma S.** PLoS One. 2012;7(5):e33133.doi: 10.1371/journal.pone.0033133.
 9. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. **Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S.** Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):44-9. doi: 10.1007/s10165-012-0636-7.
 10. 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 S, Maeda Y, Yoshimura M, Watanabe A, Katada Y, Harada Y, Ichikawa K, Suenaga Y, Ohta Y, Tohma S;** NHO iR-net Study Group. Rheumatol Int. 2013 Feb;33(2):451-6. doi: 10.1007/s00296-012-2397-1.
 11. 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]
 12. 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]
 13. 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.
- 【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.
 5. Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T., Nishino J., Kuga Y., Tsuno H., Hashimoto A., Tohma S. European League Against Rheumatism 2012 2012.6.6
 6. Can sustained remission of rheumatoid arthritis be predicted? An analysis from the Japanese national database of rheumatic disease (**NinJa**). Haji Y., Kishimoto M., Rokutanda R., Min C., Ohara Y., Suyama Y., Shimizu H., Yamaguchi Y., Takeda A., Matui Y., Nishino J., Okada M., Tohma S. ACR annual meeting 2012. 2012.11.11 Washington DC. USA
- <国内学会>
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会
2013.4.18-20 京都
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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 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 第 57 回日本リウマチ学会 2013.4.18-20 京都
 26. **Ninja** における関節リウマチ患者における MTX 使用の変遷と現状 松井利浩、西野仁樹、當間重人 第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.10 那覇
 27. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 40 回日本臨床免疫学会総会 2012.9.27 東京
 28. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 日本人類遺伝学会

- 第 57 回大会 2012.10.24 東京
29. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連
古川宏 當間重人 第 21 回日本組織適合性学会大会 2012.9.15 東京
30. **Ninja** を利用した関節リウマチ関連手術の分析- 2010 年度について- 税所幸一郎 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
31. **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 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
32. 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 西山進 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京
33. 関節リウマチにおける Body mass index と疾患活動性の関係 (**Ninja** 2010) 松井利浩 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
34. **Ninja** を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析 金子敦史 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
35. 最低疾患活動性の概念の日常関節リウマチ治療への導入 横川直人 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
36. シンポジウム **Ninja** コホート 當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
37. 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 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学 2012.4.27 東京
38. 領域別にみた抗リウマチ薬の効果 **Ninja** データベースに基づく国内研究 西山進 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
39. **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 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
40. 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 2010 に基づく国内研究 西山進 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
41. **Ninja** における RA 寛解基準の治療状況及びその経年変化 宇都宮勇人 當間重人 他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.28 東京
42. RA に伴う間質性肺病変と HLA との関連 古川宏 當間重人 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.27 東京
43. **Ninja** を利用した関節リウマチ患者の 2009 年度死因分析 . 金子敦史、松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
44. **Ninja**2009 におけるタクロリムス使用の現状 . 松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
45. **Ninja** を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状 . 松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
46. **Ninja**2009 における生物学的製剤使用状況 . 松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
47. 関節リウマチにおける罹患関節の分布に関する横断的データ分析 . 金沢 輝久、西野仁樹、松井利浩、當間重人、田中 栄 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
48. 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較 . 松井利浩、久我芳昭、西野仁樹、金子敦史、有沼良幸、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
49. 大規模データベースからみた手術に対する生物学的製剤の影響 - **Ninja** - . 西野仁樹 田中 栄 松井利浩 西村 慶太、門野 夕峰、安井 哲郎、森 俊仁 當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
50. リウマチ性疾患データベース **Ninja** を用いた関節リウマチ患者手術症例の背景因子の解析 . 増田 公男、森 俊仁、十字 琢夫、

- 岩澤 三康、丸谷 龍思、松井利浩、當間重人 第 55 回日本リウマチ学会 2011.7.17-20 神戸
51. *NinJa*2009 における生物学的製剤使用状況 .
松井利浩、當間重人 国立病院総合医学会 2011.10.8 岡山
52. *NinJa* を利用した単関節炎を呈する関節リウマチ患者における疾患活動性の検討 . 橋本篤、松井利浩、當間重人 第 65 回国立病院総合医学会 2011.10.8 岡山
53. *NinJa* を利用した単一関節に所見のある関

節リウマチ患者の疾患活動性の検討 . 橋本篤、野木真一、二見秀一、高岡宏和、有沼良幸、中山久徳、松井利浩、當間重人 第 65 回神奈川リウマチ医会 2011.11.26 横浜

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

[分担研究報告]

第 章 本邦関節リウマチ患者の現状と問題点を明らかにするための多施設共同データベースの構築と発展に関する研究報告

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上の情報集積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。

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

[分担研究報告]

第 章 本邦関節リウマチ患者の疾患活動性・身体機能等に関する研究報告

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 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 (Δ 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 Δ 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、 Δ 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。 Δ 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 Δ 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 Δ 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。 Δ 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 Δ 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、 Δ 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。 Δ 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。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 BMI 別関節リウマチ患者比較-1
-疾患活動性比較-

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: *NinJa*2010 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は *NinJa*2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性で under-weight(U)群 16.8%、normak(N)群 67.2%、over-weight(Ov)群 13.8%、obese(OB)群 2.2%、男性で U 群 8.8%、N 群 72.6%、Ov 群 17.3%、Ob 群 1.3%で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.7 kg/m²、153.2cm、50.9kg、男性で 22.4kg/m²、165.7cm、61.6kg であった。男女とも BMI が低いほど疾患活動性指標が高く、圧痛・腫脹関節数、VAS、stage なども同様であった。しかし、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

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 が低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。本研究では *NinJa* (iR-net による RA データベース)の 2010 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行い、その現状を検証する。

B. 研究方法

対象は *NinJa*2010 に登録された RA7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。BMI 別に underweight(U)群(<18.5kg/m²)、normal(N)群(18.5-24.9 kg/m²)、overweight(Ov)群(25-29.9 kg/m²)、obese(OB)群(≥30 kg/m²)の 4 群に分け、各種疾患活動性指標および各評価項目について群間比較した。

C. 研究結果

C-1. 男女別 BMI、身長、体重分布. 全患者での分布は、U 群 697 例(15.3%)、N 群 2222 例(68.3%)、Ov 群 470 例(14.4%)、Ob 群 66 例(2.0%)であり、BMI、身長、体重の平均はそれぞれ 21.8 kg/m²、155.6cm、53.0kg であった。男女別では、女性で U 群 442 例(16.8%)、N 群 1769 例(67.2%)、Ov 群 362 例(13.8%)、Ob 群 58 例(2.2%)、男性で U 群 55 例(8.8%)、N 群 453 例(72.6%)、Ov 群 108 例(17.3%)、Ob 群 8 例(1.3%)であり、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.7 kg/m²、153.2cm、50.9kg、男性で 22.4kg/m²、165.7cm、61.6kg であった。

C-2. 男女別 BMI 別背景比較. 罹患年数は、女性では N 群に比べ、有意に U 群で長く、Ob 群で短かった。男性では、N 群に比べ Ov 群および Ob 群では有意に罹患年数が短かった。

C-3. 男女別 BMI 別疾患活動性指標および評価項目比較(表 1). BMI の Linear 解析では、男女ともに各疾患活動性指標は BMI 低下と共に増加した。カテゴリ解析では、女性では N 群と比較し U 群で有意に活動性が高く、男性では U 群で最も活動性が高く、順次、疾患活動性が低下していた(図 1)。男女とも、SDAI 寛解は U 群で最も低く(女性 16.3%、男性 20.0%)、stage も同様に U 群で最も進んでいた。また、男女とも、圧痛・腫脹関節数、各種 VAS は U 群で最

悪だった。女性における ESR/CRP 比をみると、BMI 増加と共に低下していた。

D. 考察および E. 結論

男女とも BMI が低いほど疾患活動性は高い傾向を認めた。BMI が低いほど罹患年数が長かったため、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できず、多変量解析もしくは同罹患年数の集団におけるサブ解析を行って検証する必要がある。また、女性において ESR/CRP 比が BMI に影響されることから、疾患活動性指標が BMI により影響される可能性が示唆された。公平な比較のためには、ESR や CRP を含まない CDAI などの指標が適切ではないかと考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. J Rheumatol. 2011;38:1931-9.
- 2) An autopsy case of necrotizing fasciitis with rapidly progressive purpura caused by hemolytic streptococcal infection in a patient with rheumatoid arthritis. Iwata K, Arinuma Y, Nakayama H, Nogi S, Futami H, Takaoka H, Hashimoto A, Shimada K, Komiya A, Matsui T, Saito I, Tohma S. Mod Rheumatol. 2011;21:669-72.
- 3) Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Hashimoto A, Shimada K, Ikenaka T, Nakayama H, Furukawa H, Tohma S. Scand J Rheumatol. 2012;41:156-8.

【学会発表】

- 3) The increasing use of tacrolimus in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 4) Validity of disease activity indices in patients with rheumatoid arthritis under tocilizumab therapy. Arinuma Y, Matsui T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 5) Predictors of survival in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 6) 各種感染症における好中球上 CD64 測定の有用性. 松井利浩. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011.9.15-17. 東京
- 7) NinJa2009 における生物学的製剤使用状況. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 8) NinJa を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 9) 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較. 松井利浩, 久我芳昭, 西野仁樹, 金子敦史, 有沼良幸, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 10) リウマチ性疾患の臨床検査 イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定試薬 MEBChrom CCP テストの検討. 松井利浩, 小宮明子, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 11) リウマチ治療に伴う感染症の現況と対策 生物学的製剤使用時の感染症対策. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸

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-2 -薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率-

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：NinJa2010 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行う。対象は NinJa2010 に登録された RA 患者 7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。女性では、normal 群に比べ under-weight 群でステロイド使用率は有意に高かったが平均使用量は高 BMI 群で有意に多かった。MTX 使用率は男女とも BMI 別の有意な傾向は認められなかったが、女性では BMI が大きいほど平均使用量が少なく、ステロイドとは逆の傾向を示した。人工関節置換術施行率および入院率も、男女とも under-weight 群で高い傾向を示した。BMI が低いことは RA にとってリスク因子とも考えられるが、BMI が低いほど罹患年数が長く、罹患年数が薬剤の使用や手術・入院率に影響を及ぼしている可能性もあり、さらなる解析が必要であると考えられた。

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。本研究では NinJa (iR-net による RA データベース)の 2010 年度のデータを利用し、RA 患者における BMI 別の薬物使用状況、人工関節置換術施行率、入院率の現状を検証する。

B. 研究方法

対象は NinJa2010 に登録された RA7254 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 3255 例(女性 2631 例、男性 624 例)。BMI 別に underweight(U)群(<18.5kg/m²)、normal(N)群(18.5-24.9 kg/m²)、overweight(Ov)群(25-29.9 kg/m²)、obese(Ob)

群(≥30 kg/m²)の 4 群に分け、上記評価項目について群間比較した(入院は 2010 年度内の有無)。

C. 研究結果

C-1. BMI 別ステロイド使用率と平均使用量.

女性では N 群に比べて U 群で有意にステロイド使用率が高く、平均使用量は BMI 増加と共に増加した。男性ではステロイド使用率および使用量において有意な傾向は見られなかった。

C-2. BMI 別 MTX 使用率と平均使用量. 女性ではステロイドと異なり、低 BMI ほど MTX 使用量は多い傾向であった。男性では BMI 増加と共に MTX 使用率および使用量は増加傾向を示した。

C-3. BMI 別人工関節置換術施行率および入院率疾患活動性指標および評価項目比較(表 1).

男女とも、U 群および Ob 群で人工関節置換術施行率および入院率は多い傾向であった。

D. 考察および E. 結論

女性では、ステロイド使用に関して N 群に比べ U 群で使用率が有意に高く、Ov 群、Ob 群で平均使用量が有意に多かったが。これは疾患活動性および BMI あたりの薬剤量を反映しているものと考えられた。しかし、MTX では使用率に差はなく、平均使用量は有意差を認めない

ものの BMI が低いほど多く、ステロイドとは逆の傾向を示した。最近では生物学的製剤において、BMI が高いと効果が減弱するなどの報告が散見されるが、本研究でも BMI カテゴリー間での各薬剤に対する有効性および治療戦略に差があるのかなど、詳細な検討をさらに進めていきたいと考えている。人工関節置換術施行率および入院率に関しては、低 BMI 自体が原因なのか結果なのか、罹患年数の影響がないのかなど、さらに詳細なサブ解析を進めていきたいと考えている。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. *J Rheumatol*. 2011;38:1931-9.
- 2) An autopsy case of necrotizing fasciitis with rapidly progressive purpura caused by hemolytic streptococcal infection in a patient with rheumatoid arthritis. Iwata K, Arinuma Y, Nakayama H, Nogi S, Futami H, Takaoka H, Hashimoto A, Shimada K, Komiya A, Matsui T, Saito I, Tohma S. *Mod Rheumatol*. 2011;21:669-72.
- 3) Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Hashimoto A, Shimada K, Ikenaka T, Nakayama H, Furukawa H, Tohma S. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:156-8.

【学会発表】

- 1) The increasing use of tacrolimus in Japanese patients with rheumatoid

arthritis. Matsui T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK

- 2) Validity of disease activity indices in patients with rheumatoid arthritis under tocilizumab therapy. Arinuma Y, Matsui T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 3) Predictors of survival in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 4) 各種感染症における好中球上 CD64 測定の有用性. 松井利浩. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011.9.15-17. 東京
- 5) NinJa2009 における生物学的製剤使用状況. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 6) NinJa を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 7) 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較. 松井利浩, 久我芳昭, 西野仁樹, 金子敦史, 有沼良幸, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 8) リウマチ性疾患の臨床検査 イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定試薬 MEBChrom CCP テストの検討. 松井利浩, 小宮明子, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 9) リウマチ治療に伴う感染症の現況と対策 生物学的製剤使用時の感染症対策. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸

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-3 -疾患活動性及び治療抵抗性比較-

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
臨床研究センターリウマチ性疾患研究部 流動研究員
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: NinJa2011 年度のデータを利用し、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行った。対象は NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 7365 例(女性 5919 例、男性 1446 例)。女性で under-weight(U)群 16.3%、normal(N)群 66.5%、over-weight(Ov)群 14.7%、obese(OB)群 2.5%、男性で U 群 8.6%、N 群 70.8%、Ov 群 18.9%、Ob 群 1.7%で、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.8 kg/m²、153.3 cm、51.2 kg、男性で 22.6 kg/m²、165.9 cm、62.4 kg であった。男女とも U 群で有意に疾患活動性が高かった。多変量解析で罹患年数等を調整した結果、女性では多変量調整後も U 群が BMI 正常以上の群と比較して中疾患活動性以上となるリスクが有意に高いままであったが、男性ではその有意性が消失した。また男女とも U 群では、寛解達成に要する BMI あたりの MTX、PSL の量が、BMI 正常以上の群と比較して有意に多く、治療抵抗性であることが示唆された。BMI が低いことが、疾患活動性が高いことの原因であるのか結果であるのかを検証するためには、さらに今後前向き研究を行う必要がある。

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。昨年度、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た。今年度は、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、BMI 別の RA 疾患活動性比較を行い、引き続き多変量解析でいくつかの背景因子を調整した。さらに寛解達成に要する BMI 当たり MTX、PSL の量を算出し群間比較することで、BMI と治療抵抗性の関連についても検証した。

B. 研究方法

対象は NinJa2011 に登録された RA10367 例中、BMI および各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た 7365 例(女性 5919 例、男性 1446 例)。BMI 別に underweight(U)群(<18.5kg/m²)、normal(N)群(18.5-24.9 kg/m²)、overweight(Ov)群(25-29.9 kg/m²)、obese(OB)群(≥30 kg/m²)の 4 群に分け、各種疾患活動性指標および各評価項目について群間比較した。さらに BMI について U 群と正常以上 (Nor≤) 群の 2 群、疾患活動性について寛解～低疾患活動性(CDAI≤10)群と中～高疾患活動性(CDAI>10)群の 2 群に分けクロス集計表を作成し、²検定でオッズ比を算出、引き続き多変量解析(ロジスティック回帰分析)で罹患年数等の背景因子を調整した。また本研究対象患者の中から CDAI 寛解達成者を抽出し、そのうち MTX もしくは PSL を使用している者について、BMI 当たりの MTX、PSL の投与量を算出し、寛解達成に要している MTX/BMI, PSL/BMI を U 群と Nor<群とで群間比較した。

C. 研究結果

C-1. 男女別 BMI、身長、体重分布. 全患者での分布は、U 群 1090 例(14.8%)、N 群 4959 例(67.3%)、Ov 群 1147 例(15.7%)、Ob 群 169 例(2.2%)であり、BMI、身長、体重の平均はそれぞれ 21.9 kg/m²、155.8 cm、53.7 kg であった。

男女別では、女性で U 群 965 例(16.3%)、N 群 3937 例(66.5%)、Ov 群 873 例(14.8%)、Ob 群 144 例(2.4%)、男性で U 群 125 例(8.6%)、N 群 1022 例(70.8%)、Ov 群 274 例(18.9%)、Ob 群 25 例(1.7%)であり、BMI、身長、体重の平均は女性で 21.8 kg/m²、153.3 cm、51.7 kg、男性で 22.6 kg/m²、165.9 cm、62.8 kg であった。

C-2. BMI カテゴリー別患者背景、疾患活動性及び各コンポーネント比較. 女性及び全体では、N 群と比べ U 群で有意に罹患年数が長く、疾患活動性が高かった。疾患活動性指標の各コンポーネントも同様の結果であった。男性では、U 群で疾患活動性が高い傾向を認めたが、疾患活動性の各コンポーネントでは女性よりも有意差のついた項目は少なかった。

C-3. 2×2 クロス集計表 .

BMI について U 群(<18.5)と Nor≤群(18.5≤)の 2 群に、疾患活動性について CDAI≤10 群と CDAI>10 群の 2 群に分けクロス集計表を作成。男女とも、U 群で有意に CDAI>10(中～高疾患活動性)であるリスクが高い(オッズ比:全体 1.55、女性 1.53、男性 1.53)という結果であった。

C-4. ロジスティック回帰分析 .

年齢、罹患年数、mHAQ、stage といった背景因子を調整するため、ロジスティック回帰分析を行った。全体及び女性では多変量調整後も有意に underweight が CDAI>10 のリスクとなったが、男性では多変量調整後に有意差が消失した。

C-5. BMI と治療抵抗性の関係 .

CDAI 寛解達成者のうち MTX もしくは PSL を使用している患者を抽出し、U 群と Nor≤群の 2 群で、それぞれの BMI 当たりの MTX 及び PSL の投与量を算出し、群間比較を行った。U 群では Nor≤群と比較し、有意に寛解達成に要する MTX/BMI もしくは PSL/BMI が高く、治療抵抗性であることが示唆された。

D. 考察および E. 結論

全体及び女性において U 群で有意に罹患年数が長いという結果からは、疾患活動性が高い状態が継続することで BMI が低くなる要素が大きいと考えられる。今回の解析で、年齢、罹患年数、stage、mHAQ などの背景因子について多変量調整を行った後でも、underweight が中疾患活動性以上であるリスクとなるという結果からは、低 BMI であること自体が疾患活動性が高くなることに何らかの影響を与えている可能性も考えられる。寛解達成者のうち MTX もしくは PSL を使用している患者では、寛解達成に必要な BMI 当たりの MTX、PSL 量が U 群で有意に多く、低 BMI が治療抵抗性に寄与する可能性が示唆された。今回の解析では、underweight が高疾患活動性、治療抵抗性の原因なのか結果なのかを明らかにすることは困難であり、結果の解釈には十分な注意を要する。これらの解明のためには今後 prospective な study が必要である。

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： *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 *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。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。

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(*NinJa*2012)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

NinJa2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討

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: NinJa2011 年度のデータを利用し、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差(DAS28DIF)に影響を及ぼす因子を検討した。対象は NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例(男性 1158 例、女性 4829 例)。DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値[SD]はそれぞれ 3.23[1.28]、2.58[1.10]、DAS28DIF は 0.66 であり、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ疾患活動性を有意に過小評価していた。DAS28DIF を従属変数として重回帰分析を行った結果、ESR、女性、年齢、mHAQ、BMI が抽出された。対象とする患者背景により DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は異なるため、DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP の寛解基準値の設定は困難と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療において、“寛解”や“低疾患活動性”といった明確な目標をもって治療強化を図るという T2T(Treat to Target)という概念が提唱されているが、どの疾患活動性指標を基準とした“寛解”、“低疾患活動性”を目指すべきかが示されておらず、現場では混乱をきたしている。その中でも、DAS28-ESR と DAS28-CRP は同等とする欧米の立場と異なり、我々は、本邦では DAS28-CRP は病勢を過小評価してしまうと問題提議してきた(Ann Rheum Dis. 2007;66:1221)。今回、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、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差(DAS28DIF = DAS28-ESR - DAS28-CRP)に影響を及ぼす因子を検討することを目的とする。

B. 研究方法

NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例(男性 1158 例、女性 4829 例)が対象。DAS28DIF に影響を及ぼす因子について、有意な単相関を示した項目を投入して DAS28DIF を従属変数とする重回帰分析(ステップワイズ法)を行った。患者背景は表 1 を参照。

C. 研究結果

C-1. DAS28-ESR および DAS28-CRP の分布.
DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値[SD]

はそれぞれ 3.23[1.28]、2.58[1.10]であり、両者の差(DAS28DIF)は 0.66 で有意であった。

C-2. DAS28DIF を従属変数とする重回帰分析.

DAS28DIF と各検討項目との単相関は表 2 のような結果となり、最も大きな相関を示したのが ESR を筆頭に年齢、性別(女性)、mHAQ、各種 VAS、罹患年数などが続いた。BMI は有意な負相関を示したが、その係数は-0.080 と小さかった。次に、単相関で有意水準 5%未満の関連を示した変数のうち、臨床的に意味のある項目(ESR、性別、年齢、罹患年数、mHAQ、class、BMI)を投入して DAS28DIF を従属変数としたときの重回帰分析を行ったところ、項目(標準化係数): ESR(0.633)、女性(0.194)、年齢(0.119)、mHAQ(-0.087)、BMI(-0.037)が抽出され、これらの Adjusted R² は 0.472 であった。各カテゴリー別 DAS28DIF は図 1 の通りであった。

D. 考察および E. 結論

DAS28DIF には患者背景が大きく影響することが明らかとなった。男女間の差については、もともと ESR の基準値が男女間で異なることから明らかなように、男女間で ESR と CRP の関係が異なることが要因と考えられた。ESR 値の影響は非常に大きかったが、活動性の低い群では両 DAS28 はほぼ同等に比較できる可能性も示唆された。その他、罹患期間、年齢のみならず BMI も影響していたが、欧米と日本人で DAS28DIF が異なる要因を考える場合、そ

の一因として BMI が関係している可能性も示唆された。DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP における寛解基準値も種々提唱されているが、上記の結果から、対象となる患者背景により基準値が変動する可能性があることを十分留意する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 4) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the “NinJa” registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455-465.
- 5) Incidence and the risk factor of

malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 12) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

関節リウマチ(RA)患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について - *NinJa* に基づく解析

研究協力者 沢田哲治 東京医科大学病院 リウマチ膠原病科 診療科長

研究分担者 當間重人 NHO 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：[目的] RA 患者による疾患活動性の全般評価 (Patient's Global assessment, PtGA) に影響する主要因は疼痛である。一方、RA の疾患活動性は気候や季節の影響を受けることが知られている。本研究の目的は *NinJa* データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。[方法] 過去 3 年間の *NinJa* データベースを用いて解析を行った。RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした。季節の影響は、秋期 (9~11 月) と冬~夏期 (12 月~8 月) の 2 群に分けて検討した。多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。[結果] 各年度において、PtGA および患者疼痛 VAS、DAS28 の平均値は、冬~春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった。重回帰分析では、疼痛 VAS、mHAQ、腫脹関節数が重要な因子として同定された。季節に関しては、Stepwise 法を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p=0.41$) であり、多変量解析では季節が PtGA に与える有意な影響は示されなかった。[結論] 単変量解析では、秋期の患者全般評価は他の時期に比して統計学的に有意に低値であることが示された。季節が患者全般評価に与える影響は軽微であるが、RA 患者の愁訴をより良く理解するには重要な要因であると考えられる。

A. 研究目的

RA 患者による疾患活動性の全般評価 (Patient's Global assessment, PtGA) に影響する主要因は疼痛であることが報告されている。一方、RA の疾患活動性は気候や季節、気圧の影響を受けることが以前から指摘されている。本研究の目的は *NinJa* データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。

B. 研究方法

過去 3 年間 (2009 年~2011 年) の *NinJa* データベースを用いて、RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした (2009 年~2011 年でそれぞれ 6378 名、6262 名、8,733 名)。今回の解析では季節の影響を検討するために、評価月を説明変数として採用した。評価月は比較的気候が安定している秋期 (9~11 月) と冬~夏期 (12 月~8 月) の 2 群に分けて検討した。

多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。

C. 研究結果

最初に t 検定による単変量解析を施行した。その結果、各年度において、PtGA および患者疼痛 VAS、DAS28 は、冬~春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった (表 1)。

次に、2011 年度の *NinJa* データを用いて、重回帰分析を行った。Stepwise (Forward) 法の結果、疼痛 VAS (標準偏回帰係数, 0.81)、mHAQ (0.12)、腫脹関節数 (0.03) が重要な因子として抽出された。そのモデル式の R^2 (寄与率) は 0.79 と高く、標準偏回帰係数を説明変数ごとにみると、疼痛 VAS が最も高値であった。従って、過去の報告で指摘されているように、*NinJa*2011 データにおいても PtGA を規定する最も大きな要因は患者疼痛 VAS であることが

示された。

評価月に関しては、Stepwise (Forward) を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p=0.41$) であり、季節変動が患者全般評価 (PtGA) に与える有意な影響は示されなかった。

D. 考察および E. 結論

東京女子医科大学の山中らは IORRA データベースを用いた解析により、RA 疾患活動性は秋に最も低いことを報告している。今回の *Ninja* データベースを用いた我々の解析においても、9~11 月の秋期は、RA 患者による疾患活動性の全般評価 (PtGA)、疼痛 VAS、疾患活動性の複合指標である DAS28 は、他の季節に比して有意に低いことが示された。なお、いずれの指標も 2009 年~2011 年と年度が進むにつれて改善しているが、これは RA 治療方法の進展 (メトトレキサートを中心とする抗リウマチ

薬および生物学的製剤の普及) が寄与しているものと推察される。

一方、多変量解析では季節は統計学的に有意な要因として同定されなかった。これは患者全般評価を規定する主要因は疼痛と機能障害であり、季節変動の影響は比較的軽微であることに起因すると考えられる。しかし、影響の度合いは軽微であるが、季節変動は RA の活動性や疼痛に影響する要因のひとつであり、RA 患者の愁訴を良く理解するには季節への配慮も重要である。

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

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
- 2011 年 *Ninja* データを用いた解析

研究協力者 沢田哲治 東京医科大学病院 リウマチ膠原病科 診療科長

研究分担者 當間重人 NHO 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: [目的] 関節リウマチ(RA)の全般評価に医師と患者で不一致を生じることがある。この要因を明らかにすることは、疾患認識を患者と共有し、患者中心の医療を実践するのに有用である。本研究の目的は 2011 年 *Ninja* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。[方法] RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な 8,733 名の RA 患者を対象に解析を行った。年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、stage、class、mHAQ、NSAID・ステロイド・DMARD・生物学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴を評価項目とした。患者全般評価(PtGA)から医師全般評価(PhGA)を引いた GA を計算し、差が 2.5 以上の positive discordance 群(1,612 名)と 2.5~2.5 の no discordance 群(7,018 名)に分けて解析を行った。[結果] Positive discordance(GA> 2.5)となる要因として、単変量解析の結果、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性(圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28 など)、人工関節、mHAQ 高値、ステージ・クラスの進行、ステロイド・NSAID 内服、入院歴、外科手術が同定された。さらに多重ロジスティック回帰分析では、疼痛 VAS および mHAQ が positive discordance の要因として同定された。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP のオッズ比では 1 未満となった。[結論] 疼痛 VAS および mHAQ の高値は PhGA に比して PtGA を悪化させる要因として重要であり、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛ならびに日常生活能力に注意を払う必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の全般評価に医師と RA 患者とで差異を生じることがある。RA の疾患活動性全般評価をめぐる患者と医師との大きな乖離は、RA 診療の障害となりうる。患者中心の医療が求められる今日、医師はこの乖離要因を見据え、患者と病状認識を共有して診療に当たる必要がある。

本研究の目的は 2011 年 *Ninja* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。

B. 研究方法

2011 年 *Ninja* コホートで、VAS 評価が可能な 8733 名の RA 患者を対象に解析を行った。解析を行った因子は年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、ステージ、クラス、mHAQ、DAS28、SDAI、CDAI、NSAID・ステロイド・DMARD・生物

学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴、BMI である。

患者全般評価 VAS (Pt-GA) から医師全般評価 VA (Ph-GA) を引いた GA(Pt-Ph)を計算し、差が 2.5 以上の群 (Positive discordance 1612 名、Negative discordance 103 例) と差が 2.5 未満の群 (7018 名、No discordance) に分けて、背景因子について t 検定や 二乗検定を行った。有意であった背景因子について、さらにロジスティック解析を行い、それぞれの因子の粗オッズ比および調整されたオッズ比を算出した。

C. 研究結果

2011 年 *Ninja* コホートでは GA(Pt-Ph)が positive (患者 VAS の方が医師 VAS よりも悪い)の患者群が negative の患者よりも圧倒的に多く見られた。

VAS の不一致に関して明確なカットオフ値

の基準は知られていないが、先行研究では 2.5 cm としている報告が多く、本研究でも VAS が 2.5 cm よりも大きく乖離した場合に不一致とみなした。

GA(Pt-Ph) > 2.5 となる要因について、単変量解析を施行したところ、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性（圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS DAS28 など）、人工関節、高 HAQ、ステージ、クラス、ステロイド、NSAID 内服、入院歴、外科手術が、患者全般評価を医師全般評価よりも高くする要因として同定された（表 1 左）。さらに、ロジスティック解析の結果、疼痛 VAS および HAQ 障害が独立した特に重要な因子として同定された（表 1 右）。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP 値は単変量ロジスティックの粗オッズ比では 1 を超えていたが、調整オッズ比は 1 未満であった。

図 2 は Pain VAS または mHAQ に基づき患者を層別化して横軸に配置し、縦軸には GA(Pt-Ph) をプロットしたものである。このように、疼痛 VAS および HAQ が高いほど医師 VAS に比して患者 VAS が悪化することが示された。

なお、医師の全般評価および患者の全般評価

を規定する要因について、個々に重回帰分析を行ったところ、医師の全般評価形成には多くの要因（検査値や診察所見、問診所見など）が寄与していたが、患者の全般評価は疼痛 VAS、腫脹関節数、mHAQ 値の 3 つでその約 80% を説明することが可能であった。この解析結果は、

GA(Pt-Ph) > 2.5 となる要因が疼痛 VAS と mHAQ であることを支持するものである。

D. 考察および E. 結論

医師に比して患者全般評価を悪化させる要因として、疼痛 VAS および HAQ 障害が重要な因子として同定された。従って、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛並びに日常生活能力について、注意を払う必要があると考えられる。

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

NinJa2011 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

研究協力者 西山 進 倉敷成人病センター リウマチ科 部長
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

研究要旨: NinJa データベースから 2010 と 2011 の連続登録例から整形外科手術をうけた症例は除外した 5641 例を対象とした。HAQ が疾患活動性に由来する actHAQ と不可逆的な関節破壊に伴う damHAQ の 2 成分に分離可能として、actHAQ, damHAQ のモデル式を多変量解析で求め患者背景との関係を調べた。高活動性、stage・class 進行例、短い罹病期間、DAS28 低下は actHAQ を有意に低下させる要因であり、一方高活動性、stage・class 進行例、長い罹病期間、DAS28 上昇は damHAQ を有意に上昇させる要因であった。

A. 研究目的

身体機能評価 (HAQ) は疾患活動性が関与する可逆性成分の activity HAQ (actHAQ) と関節破壊が関する非可逆成分の damage-related HAQ (damHAQ) の 2 つの構成成分に分離可能である (Somlen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1058-64)。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 (Drossaers-Bakker KW, et al. *Rheumatology* 2000;39:998-1003) ことは知られているが、actHAQ および damHAQ に対して、小関節と大関節がどの程度関与するかは分かっていない。今回 actHAQ と damHAQ 別に身体機能の年次変化 (Δ HAQ) に影響を与える関節領域の検討を行った。

B. 研究方法

対象は NinJa データベースから前年度 (2010) と今年度 (2011) の連続登録例から整形外科手術をうけた症例は除外した 5641 例。関節指数は既報のとおり求めた (Nishiyama S, et al. *Rheumatol Int* 2012;32:2569-71)。簡単に述べると、関節を上肢大、上肢小、下肢大、下肢小の 4 つの領域に分け、各々の領域内の疼痛および腫脹関節数を領域内評価可能関節で割ったものをそれぞれ疼痛関節指数、腫脹関節指数とよび、2 つの和をその領域における関節指数とした。stage I, 罹病期間 1 年、 Δ HAQ < 0 を満たす 79 例 (Δ HAQ は Δ actHAQ とみなすこ

とができる) を抽出して Δ HAQ と各々の領域の関節指数の相関関係を多変量解析で調べ、推定 Δ actHAQ を求めるモデル式を得た。次に Δ damHAQ = Δ HAQ - Δ actHAQ を従属変数とし、罹病期間、関節指数、stage、class を独立変数として 4161 例を使って多変量解析を行った。2 群間の比較は *t* 検定を、多群間の比較は Holm *t* 検定を行った。

C. 研究結果

C-1. actHAQ のモデル式

多変量解析の結果、 $\text{actHAQ} = -0.18 + 0.33 \times \text{上肢大関節指数} + 0.48 \times \text{下肢大関節指数} - 0.89 \times \text{上肢小関節指数} - 1.3 \times \text{前年度上肢小関節指数}$ のモデル式を得た。damHAQ がほぼ 0 とみなせる今年度 SDAI 寛解 1322 例を用いて、モデル式で求めた actHAQ と SDAI の相関を調べたところ $R^2 = 0.69$ と強い正の相関を認め、actHAQ が疾患活動性の変化を反映することが確認され、モデル式の妥当性が示された。

C-2. damHAQ のモデル式

多変量解析の結果、 $\text{damHAQ} = 0.16 + 0.04 \times \text{前年度 class} + 0.18 \times \text{class} + 0.27 \times \text{今年度上肢大関節指数} + 0.20 \times \text{今年度下肢大関節指数} - 0.35 \times \text{下肢大関節指数}$ のモデル式を得た。

C-3. 患者背景別にみた actHAQ と damHAQ

Stage III+IV (n = 2339) は stage I + II (n = 2301) に比べて actHAQ は有意に低値で (-0.31 ± 0.24 vs -0.28 ± 0.21 , $p < 0.001$)

damHAQ は有意に高値であった (0.33 ± 0.42 vs 0.26 ± 0.34 , $p < 0.001$)。同様に class 2+3+4 (n = 3250)は、class 1 (n = 1470)に比べて actHAQ は有意に低値で (-0.34 ± 0.43 vs -0.26 ± 0.28 , $p < 0.001$)。damHAQ は有意に高値であった (0.33 ± 0.51 vs 0.28 ± 0.32 , $p < 0.001$)。図 1 に示すとおり actHAQ は罹病期間が短いほど、疾患活動性が高いほど、また DAS28 が低下するほど有意に低下した。damHAQ は罹病期間が長いほど、疾患活動性が高いほど、また DAS28 が上昇するものほど有意に上昇した。年齢は actHAQ, damHAQ の両者に影響を与えなかった。

D. 考察および E. 結論

身体機能の年次変化 (HAQ) を actHAQ と damHAQ の 2 つに分離してモデル式を求めた。actHAQ のモデル式は SDAI 寛解者における SDAI と強い相関を認めたことで妥当性が確認された。stage/class 進行例および疾患活動性が高い群で actHAQ は有意に低値、damHAQ は有意に高値であったが、これは stage/class 進行例では疾患活動性が高く、また活動性が高いものほど damHAQ が進行する一方で actHAQ 低下する余地が大きいことが考えられる。罹病期間が短く、DAS28 が低下するものほど actHAQ が有意に低値で、罹病期間が長く、DAS28 が上昇するものほど damHAQ が有意に高値であったことから、早期に疾患活動を抑制すれば damHAQ の進行をおさえ、actHAQ も低下させることにつながり、両者の総和である HAQ の低下につながると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 1) 領域別にみた抗リウマチ薬の効果-Ninja データベースに基づく国内研究. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、吉永泰彦、岸本裕樹、戸田巖雄、吉原由樹、三好信也、萬木 章、宮脇昌二、當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.4.26~28.東京
- 2) 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. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、吉永泰彦、岸本裕樹、戸田巖雄、吉原由樹、三好信也、萬木 章、宮脇昌二、當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.4.26~28.東京
- 3) 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. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、吉永泰彦、岸本裕樹、戸田巖雄、吉原由樹、三好信也、萬木 章、宮脇昌二、當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.4.26~28.東京
- 4) Upper/small joints are emphasized in new ACR/EULAR remission criteria, while physicians have respect for large joints: a nationwide study based on the NinJa (National database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) 2010. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, Yoshinaga Y, Miyawaki S, Tohma S. EULAR 2012 2012.6.6~9 Berlin
- 5) Clinical features of RA patients with or without Remission states of ACR/EULAR and modified health assessment questionnaire (mHAQ). Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, Yoshinaga Y, Miyawaki S, Tohma S. EULAR 2012 2012.6.6~9 Berlin

H. 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 は有意に高値であつた。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 群よりも高値であつた。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 は有意に高値であつた。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 群よりも高値であつた。

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】

- 6) 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
- 7) 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

- 8) **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
- 9) **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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) **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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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

NinJa2011 を用いた mHAQ の検討

研究協力者 高樋 康一郎 独立行政法人 国立病院機構刀根山病院 整形外科 医師
研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨：関節リウマチ(RA)患者の身体機能障害の特徴を把握するため、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 mHAQ スコアならびにその構成 8 項目について検討した。mHAQ スコアは疾患活動性・罹病期間に伴い悪化した。悪化の程度は小項目間で異なり、罹病当初は更衣、起居、入浴、蛇口開閉の動作が突出して悪化するものの、罹病期間が長くなるにつれて全般的機能低下に至ることが判明した。また罹病期間にかかわらず、mHAQ は患者全般評価と非常に高い相関を示し、患者は身体機能障害を重要視していることが示唆された。10 年以上の長期罹患例において mHAQ スコア 0.5 を満たすか否かで 2 群にわけ検討したところ、低値群は小項目中特に食事、伸展動作が維持されている症例が多いことが判明し、前述の動作は機能的寛解維持の指標になることが示された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者治療において、臨床的寛解(炎症コントロール)、構造的寛解(関節変性コントロール)とともに、機能的寛解(機能障害のコントロール)が重要な目標であることは論を待たない。HAQ(Health Assessment Questionnaire)は身体機能障害についての代表的な評価法であるが、NinJa ではその簡易型評価法 modified HAQ(mHAQ)を用いている。HAQ・mHAQ については一般にその総合点で評価され、構成小項目については検討されることは皆無である。本研究では RA 身体機能障害の特徴をより詳細に調べるために小項目変化の傾向を解析し、また機能的寛解維持症例の特徴を明らかにすべく検討した。

B. 研究方法

対象は NinJa2011 に登録された RA 症例中、mHAQ 小項目について解析可能であった 9268 例を対象とした。各種疾患活動性指標および各評価項目について検討を行った。

C. 研究結果

C-1. 疾患活動性・罹病期間の影響

疾患活動性を DAS28 CRP を用いて寛解・低疾患活動性・中等度疾患活動性・高疾患活動性の

4 つに分けると mHAQ スコアは疾患活動性の悪化とともに上昇することが示された。罹病期間については発症 2 年以下(836 例)・2-5 年(1701 例)・5-10 年(2256 例)・10 年以上(4475 例)の 4 群に分けて比較すると発症後 2-5 年で若干改善傾向にあるも、その後罹病期間とともに大きく悪化した(mHAQ=0.30, 0.27, 0.31, 0.67)。mHAQ 小項目の比率を見ると、発症早期は#1 身支度、#2 起居、#5 入浴、#7 蛇口開閉動作の悪化が著しく、罹病期間が長くなるとともに、小項目間の差が小さくなった(標準偏差 2.85 1.94)。

C-2. mHAQ と各種評価項目との関連

DAS SDAI をはじめとする疾患活動性評価においても計算項目にくみこまれていることからわかるように、患者全般評価(Patient's Global Assessment: PGA)は患者立脚型評価として非常に重要である。各罹病期間において、mHAQ スコアは PGA との相関係数が非常に高いことが示された($r=0.515\sim 0.563$)。言い換えるならば、身体機能障害は PGA に大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。

C-3. 長期罹患症例における機能的寛解維持

罹病期間 10 年を越える 4448 症例を対象に、mHAQ スコア 0.5 を満たす(機能的寛解群)か否かの 2 群に分けて比較検討を行った。mHAQ

小項目平均値を百分率表示すると、機能的寛解群では#蛇口開閉動作などは 1/4 の症例ですすでに障害されているものの、#3 食事 #6 伸展動作は維持されていることがわかった。#3,6 がともにくらか困難以上であった場合、機能的寛解が維持できている症例は 17 例 0.7%であった(図 3)。これらから、機能的寛解維持の指標として mHAQ の食事、伸展動作は重要であることが示唆された。

D. 考察および E. 結論

疾患活動性の悪化・罹病期間の延長が mHAQ スコアを悪化させることが示されたが、小項目に注目すると一律に変化するのではないことが判明した。近年 activity-related HAQ および damage-related HAQ の概念が提唱され、疾患活動性による機能障害ならびに関節変性による機能障害が注目されているが、本研究もそれら

を裏付ける結果となった。一方今回の結果については年齢の関与や小項目ごとの感度の影響も否定できず、多変量解析もしくは同年齢の集団におけるサブ解析を行って検証する必要がある。しかしながら、身体機能障害が患者の自己評価に大きな影響を与える可能性が示され、長期罹患症例において機能的寛解維持のための特徴が確認できたことは、日常診療に多用される mHAQ のより有意義な活用につながることとなる。

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

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。

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 、 $2.3 \leq$ 低疾患活動性 <2.7 、 $2.7 \leq$ 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、図 1 と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。そのため図 3 に示すように長期罹患(≥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(図 5)。DAS 寛解から高疾患活動性の 4 群で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。

F. 健康危険情報 なし

G. 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.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

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* からの報告

研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨: *NinJa* 連続登録 803 例を対象に、寛解維持に関する疫学的検討を行った。進行期 RA において寛解率は 2003 年度 11.3% から 2011 年度 25% へ経年的に増加しているが、維持率は、1 年で 57.7% に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難である。ただ 2004 年度新規寛解導入群より、2009 年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm 以下、HAQ 寛解、罹病期間 3 年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

A. 研究目的

RA の治療戦略において寛解導入については強調されるが、寛解導入後の寛解維持の実態についての報告は少ない。近年、寛解維持が困難であるという報告 (Prince et al. : Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice Arthritis Research & Therapy 2012, 14:R68) が海外よりなされたが、日本人 RA 患者についての報告は不十分である。

本研究の目的は *NinJa* データベースを利用し、寛解導入後の寛解維持の実態について検討すること、さらに近年激変した薬物療法の変化が寛解維持にどのような影響を及ぼしているか検討することである。

B. 研究方法

2003 年度から 2011 年度 *NinJa* データベース連続登録症例 803 例を対象とした。

DAS28ESR(以下 DAS28)寛解 (DAS28<2.6) 導入率の経年的変化、Kaplan-Meier 解析による寛解継続率の算出、複数年度寛解維持例と単年度寛解喪失例の背景因子の比較と有意差のある因子による Kaplan-Meier 解析を行った。

2004 年度新規寛解導入され 2006 年度まで追跡可能であった 70 症例と 2009 年度新規寛解導入され 2011 年度まで追跡可能であった 296 症例を抽出し、2006 年度、2011 年度での寛解維持率を検討比較した。寛解維持群と寛解脱落群

間での導入年度背景因子の比較、さらにロジスティック多変量解析で寛解維持に有意な因子の抽出を試みた。

C. 研究結果

C-1. 寛解率と寛解維持率.

対象は 2003 年度登録開始時平均年齢 57.5 歳、罹病期間 12.0 年、DAS28 4.17 の中等度活動性・進行期 RA を中心とした患者群であった。

2003 年度寛解率 11.3% から 2011 年度 25% へ経年的に増加した。Kaplan-Meier 解析による寛解継続率は 1 年で 57.7% であった。

C-2. 複数年度寛解維持例と単年度寛解喪失例の比較.

寛解導入時背景因子で有意差がついたのは mHAQ、疼痛 VAS であり、前者で軽度であった。NSAIDs の有無、生物学的製剤 (以下 BIO) の有無、Steinbrocker's Stage 重症度有意差が付き、罹病期間も前者で短い傾向にあった。各因子で分け Kaplan-Meier 解析を行うと、寛解維持率は、疼痛 VAS が 1.0cm 以下、mHAQ 寛解、Stage & 、罹病期間 3 年以下で有意に高かった。寛解導入時 BIO 使用例の寛解維持率は有意に低かった。

C-3. 2004 年度新規寛解導入群と 2009 年度新規寛解導入群の比較

2004 年度群で 57.9%、2009 年度群で 44.1% が、次々年度には寛解を喪失した。2009 年度群は 2004 年度群より MTX、BIO の使用率が高く、NSAIDs、ステロイド使

用が少ない。薬物治療戦略の大きな変化を受けて、寛解維持率は有意に改善していた($p=0.031$)。多変量解析では、2004年度群は寛解導入時のステロイド不使用(Odds比2.54)と2009年度群は、寛解導入時の BIO 不使用(Odds比2.07)が影響し、寛解喪失の可能性が低くなる。

D. 考察および E. 結論

進行期 RA において寛解率は経年的に増加しており、MTX 内服比率は BIO 使用比率と同程度の経年的増加を示した。薬物療法の変化で寛解導入が増加している可能性がある。しかし寛解導入例の寛解維持率は、1年で57.7%に低下し、進行期 RA では、寛解維持が困難であることがわかる。Prince らの平均罹病期間8年のBRASS cohortからの1年生存率41%と同等の

結果であった。ただ2004年度新規寛解導入群より、2009年度寛解導入群での寛解維持率が高いことなどを考慮すると、寛解導入のみならず寛解維持も改善している可能性がある。

Kaplan-Meier 解析でも疼痛 VAS1 cm以下、HAQ 寛解、罹病期間3年以下の早期 RA、Steinbrocker stage 軽症で寛解維持率が高く、早期介入寛解導入が、寛解維持においても重要な可能性が示された。

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 による Complete remission と Incomplete remission の疫学的検討

研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨: NinJa2011 年度登録症例 10367 例中寛解と判定された 2588 症例を対象にした。NSAIDs や Steroid 内服を要している症例を Incomplete Remission (IR)、DMARDs のみ使用症例を Complete Remission (以下 CR)とし、その比率と背景因子、経年的変化、寛解維持率を検討した。**結果** NSAIDs や Steroid 内服を要する IR が 50%以上存在し、Boolean 寛解では有意に比率が低い。IR では罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy 's VAS、mHAQ が有意に悪く、28 関節以外の距腿関節、足部関節罹患が多い。しかし薬物治療戦略の変化に伴い CR の比率は経年的に増加している。CR のほうが CR を維持しやすい可能性があるため、治療評価 (寛解判定) においては両者を区別して考える必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の治療戦略は寛解を目標にされており、寛解の判定には種々の疾患活動性指標が利用されている。しかし寛解と判定された症例において NSAIDs や Steroid 内服を要する症例が存在することは周知の事実であるが、その実態は明らかではない。NSAIDs や Steroid 内服を要する症例と DMARDs のみ内服症例ではその内容に差がある可能性がある。本研究の目的は、寛解と判定された症例において、なお NSAIDs や Steroid 内服を要している症例を Incomplete Remission (不完全寛解、以下 IR)、DMARDs のみ使用症例を Complete Remission (真寛解、以下 CR)と定義し、疫学的検討を行うことにある。

B. 研究方法

NinJa2011 年度登録症例 10367 例中寛解と判定された 2588 症例を対象にした。

CR と IR の比率とその経年的変化が疾患活動性指標で差があるか検討した。CR と IR の背景因子、治療薬剤、病期による差を比較検討した。さらに 2009 年度寛解群を抽出、CR と IR で 2011 年度寛解維持率に差があるか検討した。連続変数は Median [Inter quartile range : IQR] で表記した。有意差の検定は Mann-Whitney U 検定、Wilcoxon 順位和検定、 χ^2 検定を使用した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

C-1. 不完全寛解(IR)の頻度

2011 年度登録症例 10367 例中における DAS28ESR4 寛解と判定された 2588 例 (25%) 中、IR は 1378 例 (53.2%)、CR は 1210 例 (46.8%) であり、約半数が IR であった。DAS28 と CDAI ($p=0.015$)、DAS28 と Boolean ($p=0.0013$) 間には統計学的有意差があり、Boolean 寛解では IR が少ない。その他の評価基準間には統計学的有意差はなかった。

C-2. IR と CR の背景因子の比較

罹病期間、TJC、SJC、PGHVAS、Phy 's VAS、mHAQ は IR で有意に悪かった。28 関節以外の距腿関節、足部関節罹患が Incomplete Remission では多く、特に TJC が多い。治療薬剤では、Complete remission で MTX の使用頻度が高いが ($p=0.038$)、BIO 使用頻度には差がない。(表 2)

C-3. 経年的変化と治療薬

寛解症例中の Complete Remission の比率は経年的に上昇し、2003 年度は 35.3%であったものが 2011 年度には 46.8%と約 10%上昇している。寛解症例における MTX 頻度は 2 倍、BIO 頻度も急上昇しており、Complete Remission 比率の経年的変化と正比例している。寛解導入時 BIO 使用例の寛解維持率は有意に低かった。

C-4 寛解維持率の比較

2 年度後の 2011 年度に寛解維持しているのは

2009年度 CR の 59.1%、2009年度 IR の 51.5%
で、CR で高い傾向があるが有意差はなかった。
($p=0.187$)

しかし寛解を維持していた 187 例の内訳をみると、3 年後の 2011 年度でも 79.5% が Complete Remission を維持しているのに対し、2009 年度 IR であった症例で、Complete Remission に移行できたのはわずか 23.4% であった。($p=0.001$)

D. 考察および E. 結論

NSAIDs や Steroid 内服を要する IR が 50% 以上存在し、Boolean 寛解では有意に比率が低い。

治療内容の変化に伴い、真寛解の比率は経年的に増加している。

真寛解と不完全寛解では背景因子や治療内容に差がある。

真寛解のほうが、真寛解を維持しやすい可能性がある。

寛解判定群には CR と IR があり、治療評価においては両者を区別して考える必要がある。

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 を利用した寛解維持予測モデルの作成

研究協力者 土師陽一郎 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 臨床研究員
研究協力者 岸本暢将 聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医長

研究要旨: NinJa の 2009 年度、2010 年度のデータを利用し、SDAI による RA 疾患活動性比較を行う。対象は NinJa2009,2010 に連続登録された RA 患者 4215 例中、2009 年に SDAI 寛解であった 930 人に着いて検討をおこなった。1 年後に 623 人 (67.0%) が寛解を維持しており、多変量解析により腫脹関節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。これらの因子による予測モデルを作成し、一年後の寛解維持失敗率を算出可能な式を作成した。mHAQ は他の因子と異なり 2 点が重み付けで与えられており、寛解維持に寄与していることが示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者における臨床的寛解は現在、治療のゴールとなっている。臨床的寛解の達成によって関節の直接の傷害や身体障害を減らし、QOL の維持ができると考えられる。さらに寛解を維持することはこれらの結果を達成するためにより重要なことも報告されている。寛解維持の予測因子に関してはまだ良く知られていない点があり、予測因子とその寄与度を明らかにし、寛解維持の予測モデルを作成することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

NinJa データベースを用い、2009 年に SDAI 寛解の患者でその後寛解維持している群と寛解維持できなかった群に分け、圧痛関節、腫脹関節、CRP、ESR、patient pain VAS、patient global VAS、physician VAS、mHAQ、使用薬剤について SPSS を用いて検討し、予測モデルを作成した。

C. 研究結果

2009 年の NinJa 登録患者は 4215 人でそのうち、SDAI 寛解の患者は 930 人であった。1 年後には 623 人(67.0%)で寛解維持ができており、SDAI の平均値は 1.45 ± 0.92 であったのに対し、寛解維持ができなかった群の SDAI 平均値

は 2.08 ± 0.86 であった。単変量解析では表 1 に示す様に罹患年数、腫脹関節、CRP、ESR、patient pain VAS、physician VAS、mHAQ が寛解維持群で有意に減少がみられた。また、PSL 使用者の人数と使用量は寛解維持群のほうが少なかった。多変量解析を行い CRP と PSL 使用者の因子は選択されなかったが、それ以外の因子で重み付けと予測モデルを作成した。MHAQ >1 に 2 ポイント、それぞれ腫脹関節>1、ESR >20、patient pain VAS >0.5、physician VAS >0.5 に 1 ポイントを加算し合計 6 点となるモデルで、その合計が 1 年後の寛解維持不能である割合はそれぞれ 0 点 : 7.5%, 1 点: 25.2%, 2-3 点: 32.1%, 4-5 点: 53.1%, 6 点: 81.8%であった。ROC 曲線は 68.8% (95% CI: 65.0-73.0%)であった。ROC 曲線を作成し、このモデルを検討すると、AUC=0.688(95%CI: 0.65 ~ 0.73)であった

D. 考察

Original HAQ は先行研究ですでに寛解の予測因子であることと、X 線の進行の予測因子であることが報告されており、本研究で mHAQ が同様に寛解維持の予測因子であり、さらに腫脹関節や ESR >20、patient pain VAS >0.5、physician VAS >0.5 などの予測因子よりも寛解に寄与していることが示唆された。

E. 結論

臨床的なパラメータである、MHAQ、腫脹関

節、ESR、疼痛 VAS、医師 VAS を用いて一年後の寛解維持予測モデルの作成ができた。

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) Can sustained remission of rheumatoid arthritis be predicted? An analysis from the Japanese national database of

rheumatic disease (**NinJa**). Haji Y., Kishimoto M., Rokutanda R., Min C., Ohara Y., Suyama Y., Shimizu H., Yamaguchi Y., Takeda A., Matui Y., Nishino J., Okada M., Tohma S.

ACR annual meeting 2012. 2012.11.11
Washington DC. USA

H. 知的財産権の出題・登録 なし

NinJa2011 にみる発症早期の高齢発症関節リウマチ(EORA)患者の特徴

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

研究要旨：65歳以上で発症した高齢発症関節リウマチ(RA)患者(EORA)の臨床的特徴をNinJa2011のデータベースを用いて明らかにする。対象はNinJa 2011に登録された10367名のRA患者。罹病期間による影響軽減目的で発症2年以下の早期患者に着目し検討した。RA発症後の罹病期間2年以下の早期RA患者のうち65歳未満で発症し登録時65歳未満の患者(YORA)をA-2群、65歳未満で発症し登録時65歳以上のRA患者をB-2群、65歳以上で発症した患者(EORA)をC-2群とし検討した。各群の男/女比は、A-2群0.27、B-2群0.34、C-2群0.46とC-2群で高かった。Stage分類は、Stage IがA-2群63.4%に比べC-2群52.2%とC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIではA-2群に比べC-2群の患者割合が多かった。治療ではSteroid定期使用の割合はA-2群 33.2%、B-2群 36.2%、C-2群 42.4%、MTX使用頻度はA-2群 67.5%、B-2群 57.4%、C-2群 50.9%、生物学的製剤使用頻度はA-2群 17.3%、B-2群19.1%、C-2群 12.0%であった。発症早期のEORAではYORAに比しStage II、IIIの割合が多く、EORAにおいてはより早期から骨破壊が進行している可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)において発症年齢の高齢化が指摘されてきている。我々は2011年日本リウマチ学会総会において高齢発症関節リウマチ(EORA)の特徴を報告した。この時の問題点として、EORAと若年発症RA(YORA)の臨床病態の違いが、罹病期間の違いによる影響を除外できなかった。EORAの臨床的特徴を罹病期間による影響を除き検討する必要がある。**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2011年度のデータを用いて、EORAの臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。EORAとYORAとの相違を、罹病期間の相違を解消する目的で、発症から2年以内の早期RA患者を対象に比較した。

B. 研究方法

2011年度NinJaデータベース(NinJa 2011)に登録された10368名(男性1993名、女性8375名)を対象とした。65歳未満で発症したYORAの内、登録時65歳未満の患者をA群、65歳未満で発症し登録時65歳以上の患者をB群、65歳以上で発症した患者(EORA)をC群とした。各群のうち発症2年以内の患者群をそれぞれ、

A-2群、B-2群、C-2群とし、比較検討した。また罹病年数による影響を検討するために、A群、B群、C群において罹病年数0年から9年までの患者を抽出し検討した。

C. 研究結果

C-1. 発症2年以内の各群における比較検討(表1)。各群の平均年齢は、A-2群 50.3歳、B-2群 65.4歳、C-2群 74.3歳であった。男女比はA-2群 0.27、B-2群 0.34、C-2群 0.46でありEORAにおいて有意に男性患者の割合が多かった。各群における病期をStage分類およびClass分類で検討した。Stage分類はA-2群：I 63.4%、II 30.5%、III 5.1%、IV 1.1%、B-2群：I 55.8%、II 30.2%、III 11.6%、IV 2.3%、C-2群：I 52.2%、II 37.1%、III 8.9%、IV 1.9%であった。A-2群に比べC-2群でStage Iの患者の割合が少なく、Stage II, IIIの患者の割合が多かった。Class分類では、C-2群でClass 1の患者の割合が少なく、Class 2, 3の患者の割合が多い傾向であった。Steroidの定期使用者の頻度はA-2群 33.2%、C-2群 42.4%とC-2群で有意に多かった。用量には有意差はなかった。MTXについてはC-2群で使用頻度が50.9%、用量7.52mg/weekでA-2群に比較して有意に少な

かった。BIO の使用頻度も C-2 群 12.0%で、A-2 群に比較し有意に少なかった。DMARDs (含む BIO)の使用頻度は A-2 群 90.1%、B-2 群 97.9%、C-2 群 86.9%であった。使用された DMARDs は C-2 群では、サラゾスルファピリジン、プシラミンが多く使用されていた。BIO の使用頻度に限ると、C-2 群では 12.5%と A-2 群の 17.3%に比し少なかった。BIO の種類では C-2 群ではインフリキシマブ、トシリズマブが少なく、エタネルセプト、アバタセプトが多い傾向であった。

C-2. 疾患活動性の評価 . DAS28-ESR の平均値では C-2 群 3.37 と A-2 群 3.01 に比し有意に高値であった。SDAI と CDAI による評価でも C-2 群で高値の傾向であった。寛解の割合は、3つの指標のいずれでも C-2 群で少ない傾向であった。寛解と低疾患活動性を合わせた割合での比較においても C-2 群が少ない傾向であったが、有意差はなかった。

C-3. Stage 分類、Class 分類、mHAQ における罹病期間の影響. A-2 群、B-2 群、C-2 群の 3 群間での Stage 分類と Class 分類の比較において、両群とも罹病期間は発症 2 年以内の早期にもかかわらず、C-2 群において、病期の進んでいる傾向が見られた。このことは EORA の C-2 群においては、YORA の A-2 群に比較して、進行が速い可能性を示唆する。そこで罹患年数別に 0 年から 9 年までの 10 年間で 2 群間を比較した。Stage 分類では、罹患年数が長くなるに従い、A 群、C 群のいずれの群においても、Stage 病期が進行していることが示唆される。各罹患年数毎での A 群と C 群の比較では、A 群に比べ C 群で病期の進んだ患者の割合が多くなっていた。Class 分類の検討で A-2 群では罹患年数が長くなっても Class1 + Class2 の患者の割合の変動は少ないが、C 群では罹患年数が長くなるに従い、Class1+Class2 の患者の割合が減少していた。mHAQ を罹患年数ごとに A 群と C 群

を比較すると、いずれの年数においても、A 群に比べ C 群で mHAQ が高かった。さらに各群で罹患年数の経過をみると両群とも、罹患 0 年より罹患 3 年までは、mHAQ の改善が見られたが、罹患 4 年目以降には両群とも悪化の傾向が見られた。悪化は C 群でより顕著であり、年数を経る毎に A 群と C 群の差が拡大していた。

D. 考察および E. 結論

従来の報告と同様に EORA では男性患者の割合が多かった。Stage 分類でみると発症早期から、病期が進んでいる結果であり、EORA では骨破壊の進行が速い可能性示唆された。罹病 0 年から 9 年までの 10 年間の罹病年数ごとの検討でも、EORA において Stage の進行が YORA に比し速い可能性が示唆された。EORA では mHAQ 悪化が見られるが、罹病年数を経る毎にみられる悪化が YORA より顕著であり、EORA では加齢以外の要因の影響もあると考えられた。治療において Steroid 使用頻度、MTX の使用頻度とその量、BIO 使用頻度などが影響している可能性も示唆された。今回の検討では、リウマチ因子や抗 CCP 抗体についての検討は行われていないが、これらの要因の関与についても今後の検討が望まれる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】なし

【学会発表】

- 1) 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、吉弘恭子、西野仁樹、當間重人 . 第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.9-10.那覇

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(図 1~7 参照)

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、罹患年数を図 1 に示す。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 (図 2)。

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 Class I 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 (図 3)。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 (図 4)。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 (図 5)。

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 (図 6)。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－
NinJa2012 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 発症年齢が若かった(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

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- α 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 ≤ 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)
総合研究報告書

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 ~

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: *NinJa*2012 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。

A. 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(図 2)。単変量解析(表 1)および多変量解析の結果を示す(表 3)。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(表 3)。

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(表 2,4)。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(表 4)。

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】

6) 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～

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 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長
研究分担者 末永康夫 国立病院機構別府医療センター リウマチ膠原病内科 部長

研究要旨: **NinJa**2011(iR-net による RA データベース)を利用して RA 診療の施設間における差について解析を行う。**NinJa** に 2011 年度登録を行った 38 施設中登録患者数が 40 未満の施設は除外し、各施設間の各臨床データ(背景、Outcome および治療など)の違いを検討した。登録患者は 38 施設 10,367 人で、これを登録患者数 500 以上 (5237 人/5 施設) の A 群と 40 以上 500 未満 (5042 人/27 施設) B 群の大小規模にグループ分けし、RA 患者の年齢、罹病期間、疾患活動性、mHAQ、Stage、Class など各種臨床データについて比較検討した。規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に關与していることが示唆された。

A. 研究目的

昨年度 JCR において **NinJa**(iR-net による RA データベース)2010 を利用して **NinJa** 参加施設における関節リウマチ(以下 RA)診療の施設間比較を報告した(第1報)。同報告において RA 治療の均てん化における問題として、患者背景が異なるため、Outcome や治療法の比較を単純に行うのみでは無意味であり、施設間差を検討する場合は、施設により患者背景を考慮した比較法を作る必要があることが示唆された。

そこで、昨年度の解析を踏まえ、今回 **NinJa**2010 を利用して治療の均てん化に向け、RA 診療の施設間比較をさらに違う角度から解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. **NinJa** に 2011 年度登録を行った 38 施設中登録患者数が 40 未満の施設は除外し、各施設間の各臨床データ(背景、Outcome および治療など)の違いを検討した。
2. 登録患者は 38 施設 10,367 人で、これを登録患者数 500 以上 (5237 人/5 施設) の A 群と 40 以上 500 未満 (5042 人/27 施設) B 群の大小規模にグループ分けし、RA 患者の年齢、罹病期間、疾患活動性、mHAQ、Stage、Class など各種臨床データについて比較検討した。

C. 研究結果

1. 施設間による比較

・ 患者背景

2011 年度の登録患者数が 40 未満の施設を除いた A~f の施設間における患者背景の比較では、年齢は比較的ばらつきが少ないが、高齢化率(65 歳以上患者の割合)は大きなばらつきがみられた。罹病期間も大きくばらついていた。

・ Outcome の比較

同 A~f の施設間における Outcome の比較では、DAS28、mHAQ および寛解率に大きなばらつきがみられた。

・ 治療の比較

同 A~f の施設間における治療の比較では、MTX 使用率は施設ごとに大きく異なるが、使用量はほぼ一定、ステロイド(CS)使用率・量においても同様であった。BIO 使用率は大きなばらつきがみられたが、BIO 使用率と mHAQ の間にやや負の相関がみられた、 $P<0.05$ 、 $r=0.373$ 。

2. 施設規模による比較

登録患者は 38 施設 10,367 人であった。登録患者数 500 以上 (5237 人/5 施設) の施設 (A 群) と 40 以上 500 未満 (5042 人/27 施設) の施設 (B 群) の比較では、A 群で患者年齢が高い、罹患年数が長い、DAS28-ESR が高値、SDAI、

CDAI が低値、mHAQ が高い、疼痛関節数が多い、腫脹関節数が少ない、患者疼痛VAS(painVAS)が高い、患者全般評価VAS(PGVAS)が高い、医師全般評価VAS(DGVAS)が低いなど有意な差が検出された。

また、A群では Stage や Class の進行した症例が有意に高率($p < 0.001$)であった。

D. 考察

各施設間の各臨床データの比較では、患者背景、Outcome、治療などで大きなばらつきがみられた。BIO 使用率と mHAQ の間に負の相関がみられ、BIO 治療が機能障害の改善に寄与している可能性が示唆された。

施設規模による各種臨床データの比較では大規模施設では罹病期間の長く、関節破壊が進行し機能障害が強い患者が多いと考えられた。

疾患活動性は評価法で差がみられたが、A群において、ESR の高値が DAS28-ESR による活

動性評価の高値に關与し、一方、医師全般評価の低値が SDAI、CDAI による疾患活動性の低値に關与し、かい離が生じたものと考えられた。

E. 結論

規模の大きい病院では罹病期間が長く、関節破壊が進行し機能障害が強い症例が多いことが示唆された。

疾患活動性は評価法で差がみられたが、ESR や医師全般的評価の違いが DAS28-ESR と SDAI、CDAI のかい離に關与していることが示唆された。

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

最低疾患活動性の概念の関節リウマチの日常診療への導入（*NinJa*を利用した検証）

研究協力者 横川直人 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医師
研究協力者 島田浩太 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長
研究分担者 杉井章二 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長

研究要旨： 関節リウマチの日常診療では、総合的疾患活動性指標で評価を行い、その寛解基準を目標に治療することが推奨されている。しかし、寛解の達成は困難であることが多く、低疾患活動性を目標とすることが容認されているが、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことが指摘されている。最低疾患活動性(Minimal Disease Activity)の概念は、医師および患者が最近の治療の選択肢や制約を考慮したうえで許容できる治療目標として臨床試験用に開発された。具体的には、まず圧痛腫脹関節ともなく赤沈値が 10mm/時以下は必ず最低疾患活動性に分類する。そして、それらを満たさなかった場合は、Boolean 型の定義あるいは指標型の定義を選択する。 Boolean 型の定義：疼痛 2 以下(0-10)、腫脹関節 1 以下(0-28)、圧痛関節 1 以下(0-28)、HAQ0.5 以下(0-3)、医師全般評価 1.5 以下(0-10)、患者全般評価 2 以下(0-10)、赤沈値 20mm/時以下の 7 項目中の 5 項目以上、 指標型の定義：DAS28 で 2.85 以下、とされた。

近年、DAS28 は算出が複雑であり、2011 年に発表された寛解基準から除外されたことから他のより実用的な指標を日常診療で用いることが増加した。そこで、最低疾患活動性の概念を日常診療で導入するために、*NinJa*(iR-net による RA データベース)を用いて、DAS28 以外の疾患活動性指標(RAPID3, SDAI, CDAI)での最低疾患活動性の基準を策定し、比較検討した。

対象患者 4478 人のうち、631 人(14%)が Boolean 型の寛解基準を満たしたのに対して、1356 人(30%)が Boolean 型の最低疾患活動性を満たした。 Boolean 型の定義に対して、指標型の定義(DAS28 ≤ 2.85)は、感度 79%、特異度 88%、陽性的中率 74%、陰性的中率 91%であった。

受信者動作特性曲線による解析の結果、Boolean 型の最低疾患活動性に対し、RAPID3 で 5 以下、SDAI で 5.5 以下、 CDAI で 5 以下を最低疾患活動性のカットオフとした場合、いずれも感度 86%、特異度 90%、陽性的中率 78-79%、陰性的中率 94%となり、DAS に基づく指標型の定義より一致率は高かった。これらの基準により、最低疾患活動性の概念を関節リウマチの日常診療に導入できる可能性がある。

A. 研究目的

関節リウマチの評価は容易ではなく、症状、身体所見、検査値を総合的に判断して行わなければならない。そのため日常診療の評価では、DAS28、SDAI、CDAI、RAPID3 などの総合的疾患活動性指標を用いることが推奨されている。[1]

【総合的疾患活動性指標】

DAS28-ESR = 0.555×√(圧痛関節数 0-28 + 0.284×√(腫脹関節数 0-28) + 0.7×Ln(血沈 mm/時) + 0.0142×(患者全般評価 0-10)
SDAI=(圧痛関節数 0-28) + (腫脹関節数 0-28) + (患者全般評価 0-10) + (医師全般評価 0-10) +

CRP(mg/dl)

CDAI=(圧痛関節数 0-28) + (腫脹関節数 0-28) + (患者全般評価 0-10) + (医師全般評価 0-10)
RAPID3=日常生活動作(MDHAQ:0-10) + 疼痛(0-10) + (患者全般評価 0-10)

また日常診療における治療方針は、総合的疾患活動性指標を用いて、寛解基準を目標に治療することが推奨されている。[2] 2011 年に新しい寛解基準が発表され、DAS28 の寛解基準では不十分で、SDAI の寛解基準が採用された。[3] そして、日常診療では検査値(CRP)を含まない CDAI を用いることが推奨された。最近は、

問診だけで得られる疾患活動性である RAPID3 が注目されている。しかし寛解の達成は困難であることが多く、特に罹病期間が長い患者や合併症を有する患者では、低疾患活動性を目標とすることが容認されている。しかし、低疾患活動性は治療目標としては十分でないことも指摘されている。

【寛解の定義】

Boolean 型の定義：腫脹関節 1 以下(0-28)、圧痛関節 1 以下(0-28)、患者全般評価 1 以下(スケール 0-10)、CRP 1mg/dl 以下の 4 項目全てを満たす

指標型の定義：SDAI ≤ 3.3

最低疾患活動性(Minimal Disease Activity)の概念は、医師および患者が最近の治療の選択肢や制約を考慮したうえで許容できる治療目標として 2005 年に提唱された。[3]

【最低疾患活動性の定義】

圧痛腫脹関節ともなく赤沈値が 10mm/時以下は必ず最低疾患活動性に分類。上記を満たさない場合は以下の あるいは で分類する。

Boolean 型の定義：疼痛 2 以下(0-10)、腫脹関節 1 以下(0-28)、圧痛関節 1 以下(0-28)、HAQ0.5 以下(0-3)、医師全般評価 1.5 以下(0-10)、患者全般評価 2 以下(0-10)、赤沈値 20mm/時以下の 7 項目中の 5 項目以上

指標型の定義：DAS28 ≤ 2.85

最低疾患活動性は臨床試験用の基準として 2005 年に発表後、複数の治験で有用性は検証されたものの、日常診療での活用については検討されなかったことがない。日常診療における評価でこれまで DAS28 が頻用されてきたが、特殊な計算機が必要であること、検査値が必要であること、DAS28 の寛解基準が Boolean の寛解の定義から外れたことなどの問題により、SDAI や CDAI や RAPID3 などの新しい指標が日常診療で用いられることが多くなった。そこで DAS28 以外の疾患活動性指標(RAPID3, SDAI, CDAI)での最低疾患活動性の基準を定義できれば、最低疾患活動性の日常関節リウマチ診療で導入できる可能性がある。

B.研究方法

研究対象は、2009 年度の全国関節リウマチ患者データベース *Ninja* の登録症例を用いた。解析に関連するパラメータの欠損値を含む症例は除外した。

HAQ および RAPID3 の算出に必要な MDHAQ は以下の式を用いて mHAQ 算出の 8 項目の値より換算した。[4]

$$\text{MDHAQ} = [1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.002\text{Age} - 0.026\text{Male} - 0.01\text{Q1} - 0.019\text{Q2} + 0.041\text{Q3} + 0.079\text{Q4} + 0.47\text{Q5} + 0.042\text{Q6} + 0.014\text{Q7} + 0.016\text{Q8} - 0.132] / 0.949$$

$$\text{HAQ} = 1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.006\text{Age} - 0.251\text{Male} + 0.063\text{Q4} + 0.058\text{Q5} + 0.138\text{Q1} + 0.055\text{Q3} - 0.026\text{Q7} + 0.057\text{Q6} + 0.032\text{Q8} - 0.024\text{Q2} - 0.051$$

最低疾患活動性の定義には Boolean 型の定義を用いた。SDAI、CDAI、RAPID3 の最低疾患活動性に対するカットオフは受信者動作特性曲線を用いて算出し、各基準を設定した。それらを DAS28 に基づく指標型の定義(DAS28 ≤ 2.85)と比較検討した。

C.研究結果

対象患者 4478 人のうち、631 人(14%)が Boolean 型の寛解基準を満たしたのに対して、1356 人(30%)が Boolean 型の最低疾患活動性を満たした。Boolean 型の定義に対して、指標型の定義(DAS28 ≤ 2.85)は、感度 79%、特異度 88%、陽性的中率 74%、陰性的中率 91%であった。

受信者動作特性曲線による解析の結果、Boolean 型の最低疾患活動性に対し、RAPID3 で 5 以下、SDAI で 5.5 以下、CDAI で 5 以下を最低疾患活動性のカットオフとした場合、いずれも感度 86%、特異度 90%、陽性的中率 78-79%、陰性的中率 94%となり、DAS に基づく指標型の定義より一致率は高かった。

D.考察および E.結論

本研究の結果、最低疾患活動性の概念は、臨床試験だけでなく到達可能な治療目標として日常診療に導入できる可能性が示唆された。さら

に近年使用頻度が増加した総合的疾患活動性指標である SDAI、CDAI、RAPID3 でも最低疾患活動性の基準を設定できるだけでなく、原著の DAS28 による指標型の定義よりも有用である可能性も示唆された。そこで、総合的疾患活動性指標の中でも、日常診療で最も実用的とされている CDAI および RAPID3 を用いて治療指針の案を作成した。これから、本案の検証ができれば、日常関節リウマチ診療の標準化がさらに浸透すると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1) 最低疾患活動性の概念の日常関節リウマチ診療への導入 (**NinJa** を利用した検証). 横川直人, 島田浩太, 杉井章二, 當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20120426-28. 東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

【参考文献】

[1] Anderson J, et al. Converting modified health assessment questionnaire (HAQ), multidimensional HAQ, and HAQII scores into original HAQ scores using models developed with a large cohort of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res* 2010;62:1481-8.

[2] Smolen JS, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:631-7.

[3] Felson DT, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 404-413.

[4] Wells GA, et al. Minimal disease activity for rheumatoid arthritis: a preliminary definition. *J Rheumatol*. 2005 Oct;32(10):2016-24.

[分担研究報告]

第 章 本邦関節リウマチ患者に対する薬物治療に関する研究報告

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、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。

度のデータを用いて投与頻度の変化を観測した。

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

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：図 2 に示すように、経年的に投与頻度および平均投与量の減少が観測されている。

抗リウマチ薬：図 3 に示すように投与頻度は増加しており、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みると図 4 のようになる。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、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、セルトリスマブ・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。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。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。

選択肢の広がりによって、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

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
- NinJa2011 -

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: NinJa2011 に登録された 10367 例中、ステロイド未使用で DMARD として MTX のみで加療されている RA 患者のうち、SDAI、体重の判明している 1110 例(女性 905 例、81.5%)を対象とし、成人 RA 患者における体重当たりの MTX 過量(MTX/BW)[mg/w/kg]と、性別、疾患活動性指標、各種パラメーターとの関係を検討する。平均[SD]MTX 過量は女性 7.2[2.4]mg/w、男性 7.4[2.5]mg/w と有意差なく、平均[SD]MTX 過量/BW は女性 0.143[0.051]mg/w/kg、男性 0.119[0.042]mg/w/kg と有意に女性が多かった。男女とも MTX 過量は BW と有意な関係なく、BW と SDAI は有意な負の相関を示し、MTX 過量/BW は SDAI と有意な正の相関を示した。SDAI 寛解者のみでも同様の傾向を示した。一般診療においては、腎機能などに留意しながら、性別や体格で MTX 過量を加減する必要はないと考えられた。低体重者ほど体重当たりの MTX 過量を多く要することから、体重(BMI)別の治療戦略を検討する必要性も示唆された。

A. 研究目的

MTX は関節リウマチ(RA)治療の中心薬剤であるが、小児と異なり成人では投与量に体格は考慮されていない。NinJa の 2011 年度のデータを利用し、成人 RA 患者における体重当たりの MTX 過量(MTX/BW)[mg/w/kg]と、性別、疾患活動性指標、各種パラメーターとの関係を検討する。

B. 研究方法

NinJa2011 に登録された 10367 例中、ステロイド未使用で DMARD として MTX のみで加療されている RA 患者のうち、SDAI、体重の判明している 1110 例(女性 905 例、81.5%)を対象とした。患者の平均年齢は 60.8 歳、平均罹患期間は 9.7 年、平均体重は女性 51.7kg、男性 64.2kg。

C. 研究結果

C-1. 男女別 MTX 過量と MTX 過量/BW. 平均[SD]MTX 過量は女性 7.2[2.4]mg/w、男性 7.4[2.5]mg/w と有意差なく、平均[SD]MTX 過量/BW は女性 0.143[0.051]mg/w/kg、男性 0.119[0.042]mg/w/kg と有意に女性が多かった。
C-2. BW、MTX 過量、SDAI の関係. 男女とも MTX 過量は BW と有意な関係はなかったが、

BW と SDAI は有意な負の相関を示した。結果として、MTX 過量/BW は SDAI と有意な正の相関を示した。

C-3. SDAI 寛解者の BW、MTX 過量、MTX 過量/BW の関係. SDAI 寛解者のみでの解析では、MTX 過量と BW に相関はなく、低体重者ほど MTX 過量/BW は有意に多かった。また、平均 MTX 過量は女性 6.9mg/w、男性 6.8mg/w で差異はなく、平均 MTX 過量/BW は女性 0.134mg/w/kg、男性 0.106mg/w/kg と女性で有意に多かった。MTX 単独で SDAI 寛解を達成した患者の 95 パーセントイル MTX 過量は女性 12mg/w、男性 10mg/w であった。

D. 考察および E. 結論

まず、MTX 過量と性別は有意な関連が認められず、女性の方が体重当たりの MTX 使用量が多かった。これは男女間での吸収や代謝の違いや、男性の方が MTX に対する治療感受性の違いなどが考えられるが、推測の域を超えるものではない。また、MTX 過量と体重にも有意な関連が認められず、低体重者ほど疾患活動性が高い、治療抵抗性である、などが考えられた。寛解達成者だけを見ても同様の関係が示されたことから、一般診療においては、腎機能などに

留意しながら、性別(女性だから)や体格(体の大きさが小さいから)でMTX 過量を加減する必要はないと考えられた。低体重者ほど体重当たりのMTX 過量を多く要することから、体重(BMI)別の治療戦略を検討する必要性も示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the “NinJa” registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8;455-465.
- 2) Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with

systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 1) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

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の投与間隔延長および減量投与の実態
- *NinJa*2011 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: *NinJa*2011 に登録された 10367 例中、生物学的製剤(Bio)使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)を対象に、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。ETN は 25mg/w 以下の減量投与が 37.2%に認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、2 剤以上の DMARD 併用率が高かった。TCZ では 9.6%で投与間隔 4 週超の延長が認められ、通常投与群よりも有意に疾患活動性が低く、TCZ 単剤使用率が高かった。ABT で 0.5%、ADA で 5.1%に投与間隔延長がみられた。IFX での投与間隔延長は 5.1%、逆に 8.3%で投与間隔短縮がみられ、その半数以上は増量投与を行っていた。実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられていたが、血中濃度低下による中和抗体の出現や、低用量使用による骨破壊進行の可能性など、中/長期的な観点からの解析も必要と考えられる。

A. 研究目的

生物学的製剤(Bio)は、関節リウマチ(RA)治療に進歩をもたらしている半面、患者個人のみならず社会全体に対する経済的負担増を強いている。現時点で Bio フリー寛解を導ける可能性は低く、終わりの見えない経済的負担に対する不安も少なくなく、実地では Bio の投与間隔延長や減量などの様々な工夫が手探りで試みられているのが実情である。*NinJa* の 2011 年度のデータを利用し、Bio の投与間隔延長や減量投与の実態について検証する。

B. 研究方法

*NinJa*2011 に登録された 10367 例中、Bio 使用者 2215 例(ETN940 例、TCZ459 例、IFX352 例、ADA258 例、ABT206 例で、GLM63 例は除く)における投与間隔と投与量について検討した。

C. 研究結果

1. Etanercept (ETN). 投与間隔延長(週 1 回未満)が 6.8%、投与量(w)は 25mg が 30.7%、25mg 未満が 6.5%であった。50mg/w 群に比べ、50mg/w 未満群では有意に両 DAS28、PtPain、MTX 使用率が低く、DAS28-ESR および Boolean 寛解率、発症年齢、2 剤以上の DMARD

併用率が高かった。

2. Tocilizumab (TCZ). 投与間隔延長(4w 超)が 9.6%、投与量 7mg/kg 未満が 11.8%であった。投与間隔 4w 群に比べ、4w 超群では有意に各疾患活動性指標、圧痛関節数、各種 VAS、NSAID および Steroid 使用率が低く、各寛解率、TCZ 単剤使用率が高かった。

3. Abatacept (ABT). 投与間隔延長(4w 超、全例 5w 毎)が 0.5%、投与量は、体重 60kg 未満群では 500mg 未満が 6.3%、60kg 以上群では 500mg が 44.4%、500mg 未満が 4.4%であった。

4. Adalimumab (ADA). 投与間隔延長(2w 超)は 5.1%であった(3w 毎が 1.6%、4w 毎が 3.5%)。ちなみに、80mg/2w 投与は 1 名(0.4%)のみであった。

5. Infliximab (IFX). 投与間隔延長(8w 超)は 5.1%であった。IFX は規定量より減量するケースは少なく、体重当たりの投与量が 3-10mg/kg と自由度が高いこと、投与間隔短縮が認められていることもあり、標準的な 8w 毎、3mg/kg で済むケースは少なかった。

D. 考察および E. 結論

実地では Bio 投与における様々な工夫が試みられており、概して各 Bio 使用者の 5-10%で投与間隔延長や減量投与が行われている(ETN は

40%)。ETN 減量投与者では疾患活動性が有意に低く、また、DMARD 多剤併用者が多い傾向があり、より安価な DMARD を組み合わせることで ETN 減量を図っている可能性を示唆している。TCZ 投与間隔延長者では疾患活動性が有意に低いことに加え、ステロイド、NSAID 使用者が低く、TCZ 単剤使用率が有意に高かった。ETN、TCZ いずれも、結果として、通常投与者に比べてよりコントロールがよい状態であり、医師は適切な患者において適切な減量投与や投与間隔延長を行っていると考えられたが、中長期的な問題として、薬剤の血中濃度低下による再燃の危険や中和抗体産生とそれに伴う効果減弱の可能性、低用量使用者における骨破壊進行の可能性などについても検討していく必要がある。他剤に比較し、IFX は薬剤減量や投与間隔延長は困難であり、投与量増量、投与期間短縮など、経済的負担増に働いている傾向がみられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the “NinJa” registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455-465.
- 2) Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 1) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

NinJa2011 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

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 医長

研究要旨： MTX 増量承認後 1 年時の MTX 使用例の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討することを目的とした。**NinJa2011** に登録された RA 症例 10367 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法を受けていた 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群：560 例：平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群：961 例：63.1 歳、12.1 年、8mg 群：963 例：62.3 歳、10.9 年、8mg 超群：780 例：57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、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** 全体のそれと多変量解析による Odds ratio 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：21 例（全体の 3.8%）、6-7.5mg 群：23 例（2.4%）、8mg 群 18 例（1.9%）、8mg 超群：15 例（1.9%）であった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。**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。

本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われ、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。

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 24 年 4 月現在、全国 33 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、2011 年度は登録症例数が 10000 例を突破した。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。

今回は承認後 1 年経過した時点での調査、**NinJa** 2011 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することを研究の目的とした。

B . 研究方法

NinJa 2011 に登録された RA 症例 10367 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 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群：560 例：平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群：961 例：63.1 歳、12.1 年、8mg 群：963 例：62.3 歳、10.9 年、8mg 超群：780 例：57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、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** 全体のそれと多変量解析を用いて Odds ratio を用いて比較検討した。

Ninja 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 326 例 3.1% であり、その内訳は日和見感染症を含めた感染症入院が約 8 割、間質性肺障害が 13%、MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫が 2.6%、汎血球減少症など骨髄抑制が 1.1% であった。表 1 には **Ninja** 全体の症例数に対する%を示す。

表 2 には MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数、発生頻度を示す。1-5mg 群：21 例（全体の 3.8%）6-7.5mg 群：23 例（2.4%）8mg 群 18 例（1.9%）8mg 群超群：15 例（1.9%）

C . 研究結果

であった。特に増量によって有害事象の発生状況が増加することなく、むしろ低下傾向になった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。

表 3 には、MTX 使用量別の Odds ratio を示した。各群の OR は 1-5mg 群：1.06、6-7.5mg 群：0.73、8mg 群：0.55、8mg 超群：0.55 であり、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなかった。

表 1 : **Ninja** 全体の重篤な有害事象の発生頻度

入院理由	症例数	Ninja 全体に対する%
呼吸器（肺炎・気管支炎・膿胸など）	132	1.27
皮膚（帯状疱疹・蜂窩織炎など）	35	0.34
消化管（胃腸炎など）	23	0.22
整形外科（インプラント感染・足の感染など）	21	0.20
尿路感染（腎盂炎など）	21	0.20
原因不明の敗血症	13	0.13
耳鼻科	7	0.07
胆嚢炎	7	0.07
ニューモシスティス肺炎	7	0.07
真菌症	6	0.06
非結核性抗酸菌症	6	0.06
結核	3	0.03
その他の感染症	6	0.06
間質性肺炎(原因問わず)	48	0.46
MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫	9	0.09
汎血球減少症など骨髄抑制	4	0.04

表 2. MTX 使用量別の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	全症例数	重篤な有害事象の発生例数 (%)	入院理由
1～5mg/週	560	21例 3.8%	呼吸器感染 6 薬剤性肺炎 1 胃腸炎 2 胆管炎 2 腎盂炎 2 人工関節感染 2 足ベンチ感染 1 など
6～7.5mg/週	961	23例 2.4%	非 Hodgkin リンパ腫 1 結核 1 NTM3 呼吸器感染 10 消化管感染 3 腎盂炎 3 間質性肺障害 1
8mg/週	963	18例 1.9%	急性 B 型肝炎 1 間質性肺障害 3 帯状疱疹 3 呼吸器感染 7 消化器感染 2 腎盂炎 1 蜂窩織炎 1
8mg 超/週	780	15例 1.9%	頸椎術後感染 1 人工関節感染 1 間質性肺障害 1 呼吸器感染 6 帯状疱疹 1 尿路感染 1 真菌症 1

表 3.MTX 使用量別の Odds ratio

MTX 使用量	重篤な有害事象の発生例数 (%)	Odds ratio	95%CI	Odds ratio の有用性	
				精密 p 値	有意性
1～5mg/週	21例 3.8%	1.0634	0.672 OR 1.683	0.8868298	NS
6～7.5mg/週	23例 2.4%	0.7338	0.4826 OR 1.116	0.1741306	NS
8mg/週	18例 1.9%	0.5469	0.3389 OR 0.882	0.0157562	P<0.05
8mg 超/週	15例 1.9%	0.5521	0.3276 OR 0.93	0.0308254	P<0.05

D. 考察、E. 結論

今回、増量承認後 1 年間の **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/週および 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。本コホートでは各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われ、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。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な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

【学会発表】

- 1) 金子敦史ほか：**NinJa** を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析. 第 56 回日本リウマチ学会総会. 東京, 2012.4.26-28.

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

NinJa2012 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

NinJa2012 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 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- α 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ー股関節ー. 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 ± 13.0 歳、罹患年数は 111.3 ± 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:

～ **NinJa** (National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) 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: 近年の薬物療法のめざましい進歩により、現在、RA においては寛解をめざした治療も可能となってきた。その進歩の最大の原動力は生物学的製剤(Bio)の登場であると言って過言ではない。しかしながら、Bio をより安全により有効に使用するために解決すべき主な課題として、(1) 副作用(重症の感染など)(2) 一次無効、二次無効(the first Bio の選択)(3) Bio-Free などがある。本研究では、国立病院機構(NHO)の関節リウマチネットワーク(iR-net)を中心に構築した、登録患者数が1万人を超える我が国で最大の関節リウマチ(RA)患者の臨床データベース **NinJa** (National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) のデータを利用し、実臨床における 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、上記課題を解決するためのエビデンスを創生することを目的とした。その結果、H23 年、H24 年度には各 Bio 製剤の中断理由に特徴があることを明らかにした。効果については、GLM、ADA がやや効果不十分・無効例が多いようであった。また、副作用では、IFX、ADA、GLM でやや多く、主な原因として感染症の関与が考えられた。寛解、Bio-Free については、IFX において他製剤に比べ有意に高率に認められた。さらに、H25 年度には、最近 RA の増悪因子として注目されている喫煙との関連を検討し、「効果不十分」による Bio 中断と喫煙習慣との間に有意な関連があることを見出し、Bio (とくに、TNF 阻害剤) 治療患者において、禁煙を勧めることが有益であることを示した。今後の継続的な詳細な解析(サブ解析)は、上記の Bio 使用上の重要な課題の解決に繋がるものと考えられる。とくに、Bio-Free については、どのような症例にどの Bio を使用すれば、効率よく Bio-Free が達成できるか判るようになれば、Bio の最大の課題である高コストの問題の解決に繋がるものと考えられ、医療経済的な貢献が期待できる。

A. 研究目的

NinJa のデータを利用し、RA 治療における Bio の使用状況、とくに Bio 中断症例についてその理由を解析し、Bio をより安全により有効に使用するためのエビデンスを創生することを目的とする。

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」の3つのカテゴリーで分類し、その関連因子について統計学的に解析した。

C. 研究結果

H25 年度の全登録患者 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。製剤別数は、IFX(インフリキシマブ) 584 例(18.3%)、ETN(エタネルセプト) 1,321 例(41.4%)、ADA(アダリムマブ) 397 例(12.5%)、TCZ(トシリズマブ) 589 例(18.5%)、ABT(アバタセプト) 223 例(7.0%)、GLM(ゴリムマブ) 73 例(2.3%)であり、Bio 使用者総数はプラトーになってきた。この期間での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%)であった。中断理由別の解析結果を図1～3に示す。「寛解」については IFX が最も高頻度であった。「効果不十分」については、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り、TCZ は最も低率であった。「有害事

象」については ABT が最も低率であった。中断理由と喫煙状況との関連は、「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

各 Bio 製剤の中断理由に特徴があることを明らかにした。TCZ は他剤に比べて「効果不十分」による中断が低率であった。また、「寛解」による中断は IFX において有意に高率に認められた。さらに、喫煙との関連において「効果不十分」による中断と喫煙習慣との間に有意な関連があることが判明し、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。以上、各 Bio 製剤の特徴を考慮することは Bio の適性使用に有用であるものと考えられる。

これらの結果は、下記「研究発表」の欄に記載した論文や国際学会で発表した。

F. 健康危険情報なし。

G. 研究発表

論文

1 . Y. Saeki, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. *Expert Rev Clin Immunol* 8(5):455-65, 2012

学会発表

EULAR (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2012, Berlin, Germany
Yoshimura, Y Maeda, M Katayama, A
Watanabe, E Tanaka, S Tsuji, Y Harada, Y

Katada, M Matsushita, J Hashimoto, S Ohshima, Y Saeki, and the iR-net Study Group

The analysis of reasons of discontinuating biologics in Japanese patients with rheumatoid arthritis; from the NinJa.

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

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 (Annual European Congress of Rheumatology) Jun, 2014, Paris, France (be held)**

Smoking cessation significantly reduces failure of biologics(Bio)- treatment in rheumatoid arthritis (RA): from the “NinJa” Registry Cohort of Japanese patients. Y. Saeki, T Matsui, S. Ohshima, M. Matsushita, E. Tanaka-Kudo, S. Tsuji, M. Yoshimura, A. Watanabe, M. Katayama, Y. Katada, Y. Harada, A. Yura, K. Kagawa J. Hashimoto, S Tohma and the NHO “iR-net” Study Group.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

[分担研究報告]

第 章 本邦関節リウマチ患者に対する整形外科治療 介入に関する研究報告

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、従来の主 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.群で見られたが、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

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

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 *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 助教
研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨：研究目的は *NinJa* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) のデータを解析し、関節リウマチ (RA) 患者で人工膝関節全置換術 (TKA) を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討した。対象および方法：2010 年度までに TKA を施行された 287 名 (TKA 群) と施行されなかった 2,709 名 (非 TKA 群) に分け、背景因子の違いを検討した。Cox 比例ハザード分析を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。結果：TKA 群は罹病期間が長く、疾患活動性が高く、登録時までの機能障害の進行速度が速い。登録時に膝関節痛がある頻度が高く、経過中に薬物治療強化を要した例が多い。TKA 予測因子として mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

A. 研究目的

関節手術は外科的再建を要する関節破壊の存在を意味し、予防できるならもっとも避けたい Outcome である。初診時に代表的な人工関節を要するかどうかを予測できれば、薬物療法を含んだ関節リウマチ (RA) 治療戦略に大きく寄与する。

しかし、“手術が必要かどうかという予後予測因子”に関するエビデンスは極めて乏しく、日本人 RA については、桃原らの報告がある程度である。(Momohara S et al: Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007 17:476-480)

本研究の目的は、全国規模のリウマチ性疾患データベース *NinJa* のデータを解析し、RA 患者で人工膝関節全置換術 (TKA) を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討することにある。

B. 研究方法

解析対象は 2003 年度から *NinJa* に登録され、登録後複数年度フォローアップがなされた 2,996 名の RA 患者を対象とした。対象患者を 2010 年度までに TKA を施行された 287 名 (TKA 群) と施行されなかった 2,709 名 (非 TKA 群) に分け、背景因子の違いを検討した。TKA 施行を従属因子として Cox 比例ハザード分析

を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。有意基準は $p < 0.05$ 、SPSS versin. 18 を使用。

C. 研究結果

C-1. 対象症例 2996 例の 2003 年度背景因子

罹病期間 11 年 [median]、年齢 62 歳であり、進行期 RA が中心の患者群である。疼痛関節 3 か所、腫脹関節 2 か所、患者疼痛 VAS 33mm、mHAQ 0.5 と病像は比較的軽く、Class2 が 55% を占め、機能障害も軽い。しかし DAS、CDAI、SDAI とともに中程度活動性であった。Stage が 39.7% をしめ、関節破壊は進行している。下肢大関節の疼痛が 20% 前後にみられる。2003 年度であるため、MTX 45.0% にとどまり、ステロイド内服は 57.6% であった。

C-2. TKA 群と非 TKA 群の背景因子群間比較

TKA 群は非 TKA 群より有意に罹病期間が長く、2003 年度時点の mHAQ、DAS28、patient VAS、CDAI、SDAI が有意に高かった。年齢、疼痛関節数、腫脹関節数、2003 年度 2004 年度間の DAS28、painVAS、mHAQ の変化量には有意差がなかった。登録時までの機能障害の進行速度を示す Estimated yearly progression of HAQ (EYP of HAQ: mHAQ/罹病年数) には有意差があり TKA 群が大きかった。性別、既往人工関節有無に有意差はなかった。Steinbrocker's stage 重症, Steinbrocker's

class 重症、登録時の膝関節痛有り、経過中に MTX や生物学的製剤(Bio)の使用を開始した患者が TKA 群に有意に多かった。

C-3. Cox ' s Hazard model による検討

Cox 比例ハザード分析(stepwise 変数減少法) により TKA を受けるに至る予測因子を抽出したところ、mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

D. 考察および E. 結論

身体機能障害が高度で、疾患活動性が高く、

経過中に治療の強化を必要とした患者がその後 TKA を受けるに至る傾向にあった。年次変化としては疼痛の悪化や疾患活動性の悪化よりも身体機能障害の進行が TKA につながると考えられた。

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

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*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

**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
NinJa2011 を用いた非人工関節手術症例の解析**

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 NinJa2011 に登録された RA 患者のうち、人工関節置換術を除く RA 関連手術を施行された 146 例とし、これらの患者の 2011 および 2010 年度データから疾患活動性指標 (DAS28)、機能評価指標 (mHAQ)、ならびに患者主体性評価 (VAS) について比較検討を行った。手術総数は 177 件であり、手術部位の内訳は手関節 36 件、手指関節 22 件、足関節 27 件、足趾関節 41 件、脊椎手術 25 件等であった。全体では mHAQ を除く DAS28、患者疼痛 VAS、患者総合 VAS はいずれも術後改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。足部の手術に注目して mHAQ の各項目を個別に解析した結果、足趾手術群で項目 2 と 7 で術後有意な改善が得られていた ($p<0.05$) 一方、足関節手術群では同様の傾向はみられなかった。今回の検討では全体でみると明らかかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、手術のアウトカムを評価する際に個別の関節機能評価だけでなく、これら指標を組み入れた総合的な評価が必要になると考える。

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よるような影響があるかは十分に検討されていない。そこで今回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を目的として本研究を開始した。

B. 研究方法

NinJa から 2011 年度に RA 関連手術を受けた患者 146 人を抽出し、これら RA 患者の 2011 年度ならびに術前である 2010 年度の疾患活動

性指標 (DAS28)、機能評価指標 (mHAQ)、ならびに患者主体性評価 (VAS) について比較検討を行った。統計学的解析には 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. 手術症例全体での解析。 対象となった 146 人の RA 発症年齢は平均 44.0 歳 (14-70 歳)、RA 罹病期間は平均 19.4 年 (1-51 年)、手術時年齢は平均 63.2 歳 (35-82 歳) であった。手術総数は 177 件であり、手術部位の内訳は手関節 36 件、手指関節 22 件、足関節 27 件、足趾関節 41 件、脊椎手術 25 件等であった。全体では術後 DAS28 は 3.79 (術前 3.87)、mHAQ は 0.92 (術前 0.89)、患者疼痛 VAS は 3.73 (術前 3.90)、患者総合 VAS は 3.89 (術前 4.26) と mHAQ を除き概ね改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。

C-2. 手術術式個別の解析。 個々の手術術式の

中でも足部の手術に注目して上述の各指標ならびに mHAQ の各項目を個別に解析した。足趾手術群では術後 DAS28 は 3.10 (術前 3.68)、mHAQ は 0.74 (術前 1.25)、患者疼痛 VAS は 2.59 (術前 3.66)、患者総合 VAS は 2.81 (術前 3.79) といずれの指標も改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。mHAQ の項目別検討では、項目 2 (就寝、起床動作) と 7 (把持動作) で術後有意な改善が得られていた ($p < 0.05$)。

一方足関節手術群では術後 DAS28 は 4.04 (術前 3.66)、mHAQ は 1.15 (術前 1.10)、患者疼痛 VAS は 3.61 (術前 4.51)、患者総合 VAS は 3.85 (術前 4.66) と DAS、mHAQ は悪化、患者 VAS は改善傾向を示したが統計学的に有意な差はいずれも見られなかった。また mHAQ の項目別検討では有意な傾向を認めなかった。

D. 考察

今回の検討では全体でみると明らかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。これは平均罹病期間が 19.4 年と既に長期間 RA として加療を受けている患者群においても、手術治療介

入が一定の有効性を示すことを示していると考えられる。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、またその改善の程度にも差を認めた。今回は特に足部の手術治療に着目して解析を行ったが、今後上肢を含めた各関節、脊椎に対する手術治療について同様の解析を行いまた経年的な影響を追跡することで、RA のトータルマネジメントにおける各手術治療の位置づけをより明確に示すことが出来ると思う。

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あわせて必要になると考える。

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

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
NinJa2012 を用いた非人工関節手術症例の解析

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 からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義

研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科

研究要旨： NinJa2003 - 2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512RA 関連手術を対象とし疫学的検討を加えた。手術頻度は 2003 年 8.11% から 2011 年 3.8% へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6% だった。BIO 例と Non-BIO 例を比較すると、BIO 例では疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性があり手術適応が変化・軽症化した可能性がある。手術で疾患活動性が改善し術後寛解例も存在した。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

A. 研究目的

生物学的製剤（以下 BIO）増加に伴い、疾患活動性が改善し関節破壊が防止され、手術頻度の減少、人工関節手術の減少及び関節温存手術の増加、整容 QOL 向上目的の上肢手術の増加などが期待されている。一方術後創傷遅延および感染、手術部位遅発性感染の増大が危惧され、実態の報告は少ない。BIO 普及が RA 関連整形外科手術に与える影響を検討する。

B. 研究方法

NinJa2003 - 2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512RA 関連手術を対象とした。手術頻度、術式構成、術前状態の経年的変化を検討した。さらに BIO 使用の有無で群分けし同様の検討を行った。術後感染の検討も行った。

C. 研究結果

C-1. RA 関連手術頻度の変遷

手術頻度は 2003 年 8.11% から 2011 年 3.8% へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。術式構成は TKR > THR > Toe arthroplasty > Wrist > TER に変化はないが、TKR が減少、THR が不変、TER が微増した。BIO 例は DMARDs 例に比べ人工関節比率が高く (p=0.002)、大関節手術が多い傾向がある。

C-2. BIO 症例と Non-BIO 症例の比較

BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6% だった。

C-3. BIO 症例手術における手術適応の変化の可能性

単関節手術例が増加し、2003 年 25.3% が 2011 年 56.8% に増加した。しかも手術例中の BIO 使用頻度が 26.9% と急増している。手術前年度の状態の経年的な変化をみると、経年的に疼痛 VAS32% 減少、DAS28 17%、mHAQ 12% 減少しており、次第に疼痛が軽い軽症例が手術対象とされている。さらに BIO 例は DMARDs 例と比較すると、手術前年度の機能障害に差はないが、BIO 症例の疼痛、疾患活動性、炎症マーカーが有意に軽い。BIO 例においては疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性がある。

C-4. 術後疾患活動性

薬物治療強化がなされていない 2008 年-2011 年の手術例 341 例中、翌年度 EULAR Response Criteria で Moderate 以上の改善が 23.7%、術後 DASESR 寛解が 9.1% 存在した。(グラフ 4) 術後寛解例では中小関節手術が多く、中小関節の疼痛が、手術で改善し寛解になった可能性がある。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。

C-5. 手術関連感染症入院

手術部位感染は、遅発性感染が 2008 年の 1

例 4 例 5 例 9 例と増加した。頻度も 2008 年度 1.8%から 2011 年度 3.8%に増加した。2011 年は 3 例 / 9 例が BIO 使用下での感染発症であった。術後早期 SSI が従来より問題とされるが、手術既往のある進行期 RA に広く BIO が使用される現状では、手術部位の遅発感染症にも注意を払う必要がある。

D. 考察および E. 結論

手術頻度は 2003 年度～2011 年度に半減しているが、術式構成にはいまだ有意な変化がなかった。BIO 症例手術頻度の減少の背景には、BIO 投与対象が高疾患活動性症例から中等度疾患活動性症例に拡大された影響がある。

手術症例中の BIO 使用頻度が急上昇し、単関節手術が増加し、手術例の術前年度の状態が軽症化している。Body Image, Disease Image の

変化に伴い RA 患者のゴールが変化し手術適応が変化・軽症化した可能性がある。

手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く、例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 1) **NinJa** における関節リウマチ患者における MTX 使用の変遷と現状 松井利浩、西野仁樹、當間重人 第 45 回九州リウマチ学会 2013.3.10 那覇

H. 知的財産権の出題・登録 なし

手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つか？ “Surgical Window of Opportunity”の提唱 (NinJa を利用した検証)

研究協力者 横川直人 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医師
研究分担者 杉井章二 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長

研究要旨：関節リウマチの罹患歴5年以上で2010年度に脊椎を除く手術療法(滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術)が施行されたNinJa(iR-netによるRAデータベース)登録症例に関して、手術前後の疾患活動性の変化を調べ、疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を解析した。解析可能な93例において、手術後に33例(35.5%)がRAPID3で中程度以上の改善、28例(30.1%)がDAS28で中程度以上の改善、9例(10.8%)がBoolean型の寛解基準を満たした。内科治療の強化なくRAPID3の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は19例で、患年数でROC解析を行ったところ、AUCは0.987で罹患年数が11年以下の場合に感度95%特異度95%であった。同様に内科治療の強化なくDAS28の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は16例で、罹患年数でROC解析を行ったところ、AUCは0.759で罹患年数が15年以下の場合に感度75%特異度68%であった。手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患10-15年までが“Surgical Window of Opportunity”と考えられる。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者は関節リウマチの治療ではDAS28などの総合的疾患活動性指標を算出しその値で寛解を目指すように治療を強化することが長期的なアウトカムを改善するが、特に、長期罹患している関節リウマチ患者では、すでに関節が破壊されていたり過去の治療効果が不十分であったりなどの理由より、積極的な薬物療法が難しいことも多く手術療法が選択されることも多い。一方、手術療法が関節リウマチの疾患活動性にどのような影響を与えるかは十分にわかっていない。手術前後の疾患活動性の変化を調べ、さらに疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を検討するのが目的である。

B. 研究方法

対象は2010年度の全国関節リウマチ患者データベースNinJaの登録症例で罹患歴5年以上の関節リウマチがあり2010年度に脊椎を除く手術療法(滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術)が施行された症例で、2009年から2011年のデータベースを用いて手術の

前後で疾患活動性指標のDAS28およびRAPID3の両者が算出可能である症例をより抽出した。なおRAPID3の算出に必要な日常生活動作の評価指標であるMDHAQは、質問9および質問10が足りないため、mHAQのデータからMDHAQを算出しRAPID3を計算した。

$$\text{MDHAQ} = [1.108(\text{MHAQ})^{1/2} + 0.002\text{Age} - 0.026\text{Male} - 0.01\text{Q1} - 0.019\text{Q2} + 0.041\text{Q3} + 0.079\text{Q4} + 0.047\text{Q5} + 0.042\text{Q6} + 0.014\text{Q7} + 0.016\text{Q8} - 0.132] / 0.949$$

C. 研究結果

解析可能症例は93例で、平均年齢64.3±11.3才、平均罹患年数は20.9±11.8年、Steinbrockerの病期分類(欠損値5例)でStage IV 64例(72.7%)、Stage III 16例(18.2%) Stage II 6例(6.8%) Stage I 2例(2.2%)であった。手術内訳では、人工関節置換術が最も多く57例(61.3%)で、関節形成術21例、関節固定術9例、滑膜切除術6例で、上下肢別では、下肢が73例(78.5%)であった。

DAS28とRAPID3の改善基準に関する重みつき係数は0.386, (p=0.0001)であった。

DAS28は術前3.96±1.28、術後3.72±1.30

と低下し($p=0.0393$)、中程度以上の改善を 28 例(30.1%)が満たした。

一方 RAPID3 では術前 12.2 ± 6.20 、術後 10.9 ± 6.46 と低下し($p=0.0347$)、中程度以上の改善を 33 例(35.5%)が満たした。

また 9 例 (10.8%) 術後に Boolean 型の寛解基準を満たした。

内科治療の強化をすることなく RAPID3 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 19 例(20.4%)で、罹患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.987 で罹患年数が 11 年以下の場合に感度 95% 特異度 95%であった。同様に、内科治療の強化をすることなく DAS28 の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は 16 例(17.2%)で、罹患年数で ROC 解析を行ったところ、AUC は 0.759 で罹患年数が 15 年以下の場合に感度 75%、特異度 68%であった。

RAPID3 および DAS28 の改善基準に対して、

単変量解析で用いた項目を用いて多変量解析を行った結果では、罹患年数 10 年以下と内科治療の強化が有意であった。

D. 考察および E. 結論

手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患 10-15 年までが “ Surgical Window of Opportunity ” と考えられる。

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

Ninja にみる関節リウマチ(RA)の四肢骨折手術 -2011 年度-

分担研究者 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： Ninja2011 年度のデータベースを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討した。2011 年度に Ninja に登録された患者は 10367 人で、手術を要するような四肢の骨折は 50 人（0.48%）に 51 件発生していた。骨折部位は大腿骨近位部が 41.2%、膝関節周囲部が 13.7%であった。女性に多く 90%を占めていた。骨折時の年齢は平均 70 歳、罹病期間は平均 16 年、class + が 76%、stage 3+4 が 74%と、骨折は RA の罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSL も 75%に使用されており、骨粗鬆状態に RA による運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は女性に多く、ステロイド剤などの薬物療法が行われるなど骨粗鬆症になりやすい状態にある。さらに RA では関節痛や関節破壊・変形を生じ、そのために転倒しやすくなり、骨折を起こすことが多くなると考えられる。今回、Ninja のデータを利用し、RA 患者で手術を要するような四肢骨折の発生について検討したので報告する。

B. 研究方法

2011 年度に登録された 38 施設、10367 人について、四肢の骨折の発生部位・発生率を調べ、HAQ、抗リウマチ剤やステロイド剤の使用などについて検討した。

C. 研究結果

2011 年度に手術を行った四肢骨折は 10367 人中 50 人（0.48%）51 件であった。女性が 46 人 47 件で、骨折時の年齢は 70.0 ± 9.1 歳、罹患年数は 15.9 ± 11.6 年であった。class は / / / が 3/23/6/6（不明 12）で、stage は 1/2/3/4 が 4/5/10/16（不明 15）であった。

RA の治療と骨折との関係を見ると、抗リウマチ薬は骨折を起こした 50 人中 44 人（88%）に投与されており、内訳は 50 人 51 件中、MTX が 22 人（44%）22 件、Bio が 10 人（20%）10 件、免疫抑制剤（I.S.）が 3 人（6%）3 件、DMARD が 9 人（18%）で、薬剤のなかった人が 6 人（12%）7 件であった。骨折の頻度は 0.48%であったが、各薬剤群での頻度をみると Bio では 0.43%、MTX では 0.46%で、薬剤のない人では 0.63%と頻度は高くなっていた。PSL は 37 人 74%に、 4.6 ± 2.1 mg投与されていた。

発生部位は上肢が 9 件、下肢が 39 件（股・大腿骨頸部 21 件 41.2%）で、手術は人工骨頭置換が 14 件 27.4%に行われていた。

手術前後での日常活動性の変化についてみると、mHAQ は骨折前（2010 年）が 1.26 ± 0.90 （N=22）で、手術後（2011 年）は 1.23 ± 0.93 （N=38）となっていた。また個々人での手術前後の mHAQ の変化（ Δ mHAQ）は、データのあった 18 人においては不変が 4 人、改善が 4 人、悪化が 10 人であり、 Δ mHAQ は 0.3 ± 0.77 （N=18）と有意差はなかった。

D. 考察および E. 結論

2011 年度に手術を行った四肢の骨折の発生率は

0.48%であった。今回は非手術症例や脊椎骨折などについては検討していないので、骨折の発生率は低くなっている。手術を行った骨折は女性に多く90%を占めており、骨折時の年齢は平均70歳、罹病期間は平均16年、class + が76%、stage 3+4が74%と、骨折はRAの罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSLも75%に使用されており、骨粗鬆状態にRAによる運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

骨折はMTX使用群の患者数が最も多く44%を占めていたが、これはRA治療薬として主MTXの使用患者数が46%と多いため、薬剤群内の骨折頻度をみるとBio群、MTX群ではそれぞれ0.43%、0.46%とその他の主薬剤群より低い傾向にあった。

骨代謝には免疫系の関与が報告されており、サイトカインを抑制するBioの使用はRAを寛解に導入し、ADLを改善するとともに、骨代謝の面からも骨折に対しても良い影響を与えるのではないかと期待される。

今後も **NinJa** のデータを利用しRAの治療薬としてのBioを中心に薬剤と骨折の変化について観察していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the "**NinJa**" registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455-465.

【学会発表】

- 1) **NinJa** を利用した関節リウマチ関連手術の分析 - 2010年度について - 税所幸一郎 當間重人他 第56回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京

I. 知的財産権の出願・登録

なし

[分担研究報告]

第 章 本邦関節リウマチ患者における有害事象・ 死因に関する研究報告

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。

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

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 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薬

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。

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

9年間の *NinJa* からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤と メトトレキサート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 リウマチ膠原病センター センター長

研究要旨: *NinJa* (iR-net による RA データベース)の9年間のデータを利用し、RA患者の結核の標準化罹患率(SIR)の推移を検討した。さらに、生物学的製剤投与群と非投与群、メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群で、各々結核のSIRを算出し、比較検討した。対象は2003年度から2011年度の9年間 *NinJa* に登録されたRA患者で、55,003人年における結核のSIRは3.99(2.84-5.15)で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者のSIR 3.98(1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3年毎経年的にみても、結核SIRの増加はみられなかった。生物学的製剤投与患者7,069例中5例に結核が発症し、結核のSIRは3.81(0.47-7.16)、生物学的製剤非投与患者47,934例中41例に結核が発症し、結核のSIRは3.72(2.58-4.86)であった。MTX投与患者28,036例中17例に結核が発症し、MTX投与群の結核のSIRは3.04(1.60-4.49)、MTX非投与患者26,967例中29例に結核が発症し、結核のSIRは4.30(2.73-5.86)であり、MTX投与群の結核のSIRは、非投与群に比べ高くなく、とくに女性で低率であることが判明した。これは、慎重なMTX投与の下での結果であり、MTX投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

A. 研究目的

生物学的製剤、とくにTNF阻害療法剤の導入による関節リウマチ(RA)患者における結核の増加が懸念されており、我々は、生物学的製剤が登場する直前の2003年度より *NinJa* 登録RA患者における結核罹患率の前向き調査を継続している。昨年度、生物学的製剤4剤の全例市販後調査結果より、各生物学的製剤の結核の標準化罹患率(SIR)を算出し、とくに抗TNF抗体の導入による増加傾向を報告した。今回は *NinJa* 登録RA患者の9年間の結核SIRの推移を検討し、また、生物学的製剤投与患者と非投与患者、メトトレキサート(MTX)投与患者と非投与患者で、各々結核のSIRを算出し、比較検討した。

B. 研究方法

2003~2011年度9年間 *NinJa* に登録されたRA患者55,003例を対象に、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、結核のSIRを算出し、生物学的製剤投与群と非投与群、MTX投与患者と非投与患者で、各々、結核のSIRを算出し、比較検討した。

C. 研究結果

C-1. 9年間のRA患者の結核SIRの推移.

2003-11年度登録RA患者55,003例中46例に結核が発症し、RA患者の結核のSIRは男性3.09、女性4.57、全患者3.99(95%CI:2.84-5.15)であった。3年毎経年的にみると、結核のSIRは2003-05年度3.83(1.66-6.00)、2006-08年度4.77(2.50-7.03)、2009-11年度3.52(1.85-5.19)と増加はみられなかった。結核を発症した46例(男性14例、女性32例)は平均年齢64.9歳と高齢で、RAの平均罹患期間11.7年と長期例に多く、肺外結核が9例(19.6%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は5例(10.9%)、MTX投与中の結核発症は19例(41.3%)であった。

C-2. 生物学的製剤投与群と非投与群の結核のSIR. 比較.

生物学的製剤使用率は2003-05年度2.4%から2009-11年度19.8%と9年間徐々に増加し、9年間の平均使用率は12.9%であった。生物学的製剤投与患者7,069例中5例に結核が発症し、結核のSIRは3.81(0.47-7.16)であり、生物学的製剤非投与患者47,934例中41例に結核が発症し、結核のSIRは3.72(2.58-4.86)で

あった。

C-3. MTX 投与群と非投与群の結核の SIR.比較

MTX 使用率も 2003-05 年度 39.5%から 2009-11 年度 58.3%と 9 年間徐々に増加し、9 年間の平均使用率は 51.0%であった。MTX 投与患者 28,036 例中 17 例に結核が発症し、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)で、MTX 非投与患者 26,967 例中 29 例に結核が発症し、結核の SIR は 4.30 (2.73-5.86)であった。

D.考察および E.結論

我々は、2003-04 年度の 2 年間の **NinJa** 登録生物学的製剤非投与 RA 患者 8,103 例中 7 例に結核が発症したことより、生物学的製剤非投与 RA 患者の結核の SIR は 3.98 (1.22-6.74)であることを報告した。今回の 2003-11 年度 9 年間の登録 RA 患者 55,003 人年における結核の SIR は 3.99 (2.84-5.15)は、生物学的製剤非投与患者の SIR 3.98 (1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3 年毎経年的にみても、結核の SIR の増加はみられなかった。これは、主治医が日本リウマチ学会ガイドラインに準じて、結核のスクリーニングを行い、慎重に生物学的製剤や MTX を使用した結果と思われる。

我々は、昨年度、各生物学的製剤の市販後調査成績から結核の SIR を求め、生物学的製剤、とくに抗 TNF 抗体投与 RA 患者で結核が増加することを報告した。そして今回、生物学的製剤投与患者の結核の SIR が 3.81 (0.47-7.16)であり、非投与患者の 3.72 (2.58-4.86)とほぼ同様であることが、前向き調査で判明した。**NinJa** 参加施設においては、生物学的製剤のリスクマネージメントがうまく機能しているためなのかも知れない。

2012 年 5 月末までに集積された MTX の重篤な副作用の中に、結核症例 59 例(播種性結核 12 例含む)が報告され、7 月に MTX の添付文書が改訂され、MTX でも生物学的製剤同様、投与前に結核のスクリーニングを行い、結核既往歴

がある場合や、ツ反やクオンティフェロン T などにより既感染が疑われる場合は、抗結核薬の予防投与をした上で MTX を投与することが勧められている(2012 年 8 月 8 日日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会)。

今回の **NinJa** による前向き研究でも、2003-11 年度登録 RA 患者 55,003 例中 46 例に結核が発症し、内 19 例(41.3%)が MTX 投与中の発症であった。しかし、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)で、非投与患者の 4.30 (2.73-5.86)に比し、むしろ低率であり、とくに女性で低率であることが判明した。MTX 非投与で結核を発症した 29 例の多くは、既存の肺合併症や、年齢、体重、腎機能などより、主治医が MTX 投与は不適と判断した症例であった。今回、MTX 投与 RA 患者の結核 SIR が、非投与患者のそれより高くないことが判明したが、これは、慎重な MTX 投与の下での結果であり、MTX 投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)

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- *NinJa*2011 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。

A. 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。

B. 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 *NinJa*2011 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 ± 11.4 年 平均年齢 64.2 ± 12.6 歳であり、一方で ONJ 患者の平均 RA 罹患年数は 16.0 ± 9.0 年、平均年齢は 75.3 ± 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 ± 11.6 年平均年齢 69.3 ± 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 ± 9.9 年 平均年齢 77.8 ± 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 (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。

A. 研究目的

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

RA 患者における悪性疾患の頻度は報告により様々であり、それは地域・人種的差異によるものと思われる。我々はこれまで NinJa (iR-net による RA データベース)を利用し本邦 RA 患者の悪性疾患罹患の実態を調査してきたが、本年度はその総括として最近 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 年間における悪性疾患および悪性リンパ腫の SIR の年次推移をみると、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】

7) 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 .

8) 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】

13) 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(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患者の死因分析（第8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

研究要旨：*NinJa* を利用して 2010 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。対象は 2010 年度 *NinJa* に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例、例年の如く、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。平均死亡時年齢 73.8 歳、平均罹病期間は 18.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患であった。主要死因の感染症は 17 例、全体の 24.6% を占めた。そのうち肺炎が 12 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は 18 例、全体の 26.0% を占めた。総じて、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。死因は感染症が相変わらず 1/4 を占めている。単年度では悪性腫瘍の割合が増加していた。

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 23 年 4 月現在、全国 30 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が毎年効率よく行われている。

我々は患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、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報告した。その後は年度ごとに死因調査をまとめ 毎年報告し、今回は第 8 報となった。

本稿では *NinJa* を利用して 2010 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 2010 年度に *NinJa* に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例である。調査項目は死亡時年齢・RA 罹病期間・死因であり、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。k

これらを第 1～7 報で述べたと同様に過去の *NinJa* の報告と比較検討した。

C . 研究結果

死亡症例 69 例の内訳は男性 24 例、女性 45 例、平均死亡時年齢は 73.8±9.9 歳、平均罹病期間は 18.9±13.4 年であった。死亡時年齢の詳細は 30 代 1 例、40 代 1 例、50 代 5 例、60 代 9 例、70 代 35 例、80 代 15 例、90 代 3 例であった。

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患で、感染症の 17 例、全体の 24.6% を占めた。そのうち肺炎が 12 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性

腫瘍は 18 例、全体の 26.0%を占めた。18 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌 4 例、大腸癌 3 例、直腸癌 2 例、胃癌 1 例、胆管癌 3 例、膵臓癌、前立腺癌、脳腫瘍、有棘細胞腫、原発不明が各 1 例であった。動脈瘤破裂 2 例、心不全 5 例を含む循環器疾患が 11 例、全体の 16.0%を占めた。以下、間質性肺炎 4 例を含む呼吸器疾患が 9 例、出血性潰瘍/穿孔による消化管出血が 4 例、くも膜下出血であった脳血管障 1 例、血球貧食症候群 1 例、腎不全が 1 例、交通外傷の外因死 1 例 その他死因不明は 6 例であった。

D . 考察、E . 結論

前頁の表 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 2010 年度の RA 患者 408 例、例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、徐々に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。

2010 年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であったが相変わらず、感染症が多かった。

今回のデータでも RA 患者の死因で多いのは肺炎を含めた感染症であり、全体の 25%を占めた。単年度の解析としては 2010 年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であったが相変わらず、感染症・悪性腫瘍が多かった。

図 2・3 に示した如く、**NinJa** の死因統計を始めた 2002 年以来、感染症が死因として多いことは、一時期、減少傾向にあったが、最近再び増加傾向にあり 全体的には変わらない。最近 発表された北欧のヘルシンキの論文では関節リウマチを直接死因とする症例は減少傾向にあるが、心血管イベントではそのような兆候は認められないとしている。欧米では TNF 阻害薬はその生

物学的特性から感染症や悪性腫瘍の有害事象が懸念されてきた。最近の欧米における Mortality に関する報告では TNF 阻害薬は動脈硬化病変、血管炎病変の改善から心血管イベントを減少させ RA 患者の生命予後を改善させるとされているが、元々死因として心血管イベントが多い欧米人には言えることであって、日本人には必ずしも当てはまらない。

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。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Atsushi Kaneko et.al. Clinical results for tocilizumab over one year in the clinical setting as assessed by CDAI (clinical disease activity index): CRP at week 12 and MMP-3 at week 24 are predictive factors for CDAI. Rheumatol Int Digital Object Identifier (DOI) 10.1007/s00296-011-2256-5

2. 学会発表

【海外学会】

- 1) ATSUSHI KANEKO et.al. Revision surgery with a composite of an allograft and a prosthesis with severe deficiency of the shaft bone. The11th. JSRAS-ARO combined meeting. ISO-Congress Center Munich. 2011.8.23

【国内学会】

- 1) 金子敦史ほか:関節単純 X 線検査は RA の画像診断の gold standard である. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸,2011.7.17-20
- 2) 金子敦史ほか: **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患者の 2009 年度 死因分析. 第 55 回日本リウマチ学会総会. 神戸,2011.7.17-20

- 3) 金子敦史ほか. エタネルセプトによる病診連携の実際. 第 55 回日本リウマチ学会総会 . 神戸,2011.7.17-20.
- 4) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科教室関連施設 (TBC) のアダリムマブ 175 例の 1 年臨床成績. 第 55 回日本リウマチ学会総会 . 神戸,2011.7.17-20.
- 5) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科教室関連施設 (TBC) の Bio naive RA に対するトシリズマブの 1 年臨床成績. 第 55 回日本リウマチ学会総会 . 神戸,2011.7.17-20.
- 6) 金子敦史ほか: 第 2 選択生物学的製剤の薬剤継続率から考察したエタネルセプトの有効性と問題点. 第 54 回日本リウマチ学会総会 . 神戸,2010.4.22-25.
- 7) 金子敦史: 関節リウマチ 5 剤の使い分けとアバタセプトの位置づけ ~ アバタセプトの市販後実臨床の臨床成績を交えて ~ . 第 21 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会特別講演, 青森, 2011.10.2
- 8) 金子敦史: 生物学的製剤時代における関節リウマチの股関節病変の傾向と対策. 第 38 回日本股関節学会シンポジウム, 鹿児島, 2011.10.8
- 9) 金子敦史ほか: MTX8mg/週より先の治療をどう選択すべきか. 第 65 回国立病院総合医学会, 岡山, 2011.10.9
- 10) 金子敦史ほか: アバタセプト開始後 1 カ月半で malignant lymphoma を併発した関節リウマチの 1 例第 65 回国立病院総合医学会, 岡山, 2011.10.9
- 11) 金子敦史ほか: 生物学的製剤の 5 剤の使い分け ~ 生物学的製剤の継続率から選択の順を考える ~ . 第 39 回日本関節病学会 . 横浜,2011.11.12-13.
- 12) 金子敦史ほか: 実臨床におけるオレンシアの治療成績. 第 39 回日本関節病学会 . 横浜,2011.11.12-13.
- 13) 金子敦史ほか: 実臨床におけるアバタセプトの治療成績. 第 26 回日本臨床リウマチ学会 . 横浜, 2011.12.2-3.

H . 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得 なし
5. 実用新案登録 なし
6. その他

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 を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第9報)

分担研究者 金子敦史 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長

研究要旨: **Ninja** を利用して 2011 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。2011 年度 **Ninja** に登録された RA 患者 10,367 名のうち、転帰を死亡と報告された 91 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 73.3 歳、平均罹病期間は 15.9 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、最も多かった死因は感染症であり 28 例、全体の 30.8% を占めた。悪性腫瘍は 14 例、全体の 15.3%、循環器疾患は 10 例 全体の 10.9%、例年に比べ増加傾向にあったのは間質性肺炎発症ならびにその悪化 9 例を含む呼吸器疾患で 10 例、全体の 10.9% であった。脳血管障害 4 例、急性骨髄性白血病、肝硬変、腸管穿孔、腎不全、アミロイドーシスが各 1 例であった。その他、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例報告されていた。総じて、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。今年度は増加傾向にあったのは間質性肺炎ならびに悪化、様々な日和見感染症の呼吸器感染症、肺癌であり 肺疾患が総じて多かった。

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 24 年 4 月現在、全国 33 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 10000 例を突破した。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報告した。その後は年度ごとに死因調査をまとめ 毎年報告し、今回は第 9 報となった。本稿では **Ninja** を利用して利用して 2011 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 2011 年度に **Ninja** に登録された RA 患者 10,367 名のうち、転帰を死亡と報告された 91 例である。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 1~8 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 91 例の内訳は男性 34 例、女性 57 例、平均死亡時年齢は 73.3 ± 8.6 歳であった。死亡時年齢の詳細は、40 代 1 例、50 代 3 例、60 代 19 例、70 代 49 例、80 代 16 例、90 代 2 例であった。平均罹病期間は 15.9 ± 11.0 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。

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸

器疾患であった。感染症は 28 例、全体の 30.8% を占めた。そのうち肺炎が 17 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 例、アスペルギルス肺炎、急性クリプトコッカス肺炎、レジオネラ肺炎など 1 例で、今年度は様々な日和見感染症が報告されていた。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 14 例であり、全体の 15.3% を占めた。14 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌 7 例、膵臓癌、前立腺癌、十二腸癌、胃癌、子宮体癌、直腸癌、B 細胞リンパ腫各 1 例であった。

循環器疾患は 10 例、全体の 10.9% を占め、内訳は心不全 6 例、肺水腫 2 例、動脈瘤破裂 1 例、虚血性心疾患は 1 例であった。間質性肺炎ならびに、その悪化 9 例を含む呼吸器疾患は 10 例、全体の 10.9% であり、例年に比べ増加傾向にあった。その他、脳血管障害 4 例、急性骨髄性白血病、肝硬変、腸管穿孔、腎不全、アミロイドーシス 1 例、突然死 3 例、大震災の犠牲者が 2 例であった。

D. 考察、E. 結論

前頁の表 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 2011 年度の RA 患者 499 例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、徐々に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。しかし、その内容は欧米と日本では異なる。欧米

でも日本人でも RA 患者は一般人に比べ、肺炎・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も多いとされ、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。むしろ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、そのシナリオが本邦には必ずしも当てはまらない。

一方、日本人の RA 患者の死因は感染症が相変わらず多く、約 3 割を占めている。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、様々な日和見感染症を含めた呼吸器感染症、悪性腫瘍では肺癌であり 全体として、肺疾患が多かった。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

【学会発表】

- 1) 金子敦史ほか： *Ninja* を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析. 第 56 回日本リウマチ学会総会・東京, 2012.4.26-28.

H.知的財産権の出願・登録状況

7. 特許取得 なし
8. 実用新案登録 なし
9. その他

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

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。我々が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。

	症例数	平均死亡時年齢
1975～1986	199	64.5±8.9 歳
1987～1993	213	66.5±9.3 歳
1994～2000	202	67.5±9.5 歳
2002～2004	114	70.2±8.0 歳
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2010	193	73.5±9.8 歳
2011～2012	191	73.4±8.8 歳

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

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、徐々に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。

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- α 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

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,徳永勝士,二見秀一,八田和大,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,野木眞一,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、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。

A. 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・瘙痒・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。

B. 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 ± 8.5 歳で、そのうち 15 例が男性、平均 MTX 投与量と SD は 6.7 ± 2.6 mg/週で、平均投与期間と SD が 3.0 ± 4.4 年であった。MI-ILD(-)] 群の平均年齢と SD は 63.6 ± 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=8.06X10⁻⁵, Pc=1.93X10⁻³, 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=6.47X10⁻⁵, 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=4.85X10⁻⁶, 1.76X10⁻⁷ 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=1.09X10⁻⁶, 補正 P [Pc]=1.96X10⁻⁵, オッズ比 [OR] 25.17, 95% 信頼区間 [CI] 7.98-79.38) と *DQB1*04:02* (P=2.44X10⁻⁵, Pc=2.69X10⁻⁴, 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=7.65X10⁻⁷, 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 が多い理由を説明する。

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

[分担研究報告]

第 章 本邦関節リウマチ患者における医療費に関する研究報告

NinJa にみる費用対効果分析

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。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

本研究班参加施設から NinJa に登録された RA 患者情報(2004-2012 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。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。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。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

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 2011

研究協力者 宇都宮勇人 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(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、2002 年度から 2011 年度にかけての抗リウマチ薬費用の推移を年齢、罹病期間、各施設、各薬剤の面から検討する。**【方法】** 生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度、投与量・投与法に応じた患者 1 人あたりの年間費用の推移を検討した。各年齢層、罹病期間、施設、薬剤間で比較を行った。**【結果】** 2011 年度の登録患者は 10367 例であり、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、2009 年度以前と同様に増加していた。10 年毎の年齢層に分けた平均費用では、若い年齢層ほど費用が高く、各年齢層が同様に推移していた。2 年毎の罹病期間で分けた平均費用では、当初各罹病期間でほとんど差がなかったが、2008 年ごろより罹病期間 2 年以内の早期患者の費用の伸びが鈍化し、2011 年には他の罹病期間の患者の約半分程度になってきている。施設間の比較では患者 1 人当たりの費用は最大約 3 倍の差が認められた。各生物学的製剤の投与患者 1 人あたり費用は、ETN、ADA が年々減少している反面、IFX は 2009 年に急増し以後も漸増している。最も費用が高かったのは GLM であり、最も少ない ETN の 2 倍近くであった。**【考察および結論】** 若年者に費用が多く投ぜられていることは医療経済的には妥当であるが、早期患者への投資が少ないのは T2T & bio free 時代にそぐわない。施設間で差が 2 倍近くあることは、各施設の患者背景が大きく異なるため、更に詳細な解析が必要と思われる。また、薬剤間で患者 1 人あたりの費用の差が 2 倍近く違うことは、今後その差が大きくなるようであれば薬価の妥当性に関する検討が必要になるかもしれない。

A. 研究目的

2011 年度までに 6 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、その費用は非常に高く国民の大きな負担となってきた。そのため、その配分が適切かどうかを検討する必要がある。今回、我々は年齢別、罹病期間別、施設別、生物学的製剤別の配分を明らかにすることを目標とした。

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(2004-2011 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生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の実際の使用頻度、投与量・投与法に応じた患者 1 人あたりの年間費用の推移を検討した。更に上記を年齢別、罹病期間別、施設別、生物学的製剤別で比較を行った。

C. 研究結果

2011 年度の登録患者は 10367 例であり、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、2010 年度にその増加速度が低下したが、費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加 72.2%であった。(末永の別報告参照)

2011 年度は 25-35 歳が最も多く、以後は高齢になるにつれて費用も減っていた。2002 年からの推移をみると、5-15 歳は患者数が少ないため変動が激しかったが、その他の年齢層は 2011 と同様の傾向であった。

2011 年度における罹病期間で分けた平均費用では、罹病期間 8-10 年が最も高く、2 年未満の早期患者が最も少なかった。その差は 2 倍以上あった。2002 年からの推移をみると、当初各罹病期間でほとんど差がなかったが、2008 年ご

るより罹病期間 2 年以内の早期患者の費用のみその伸びが鈍化してきていた。

各生物学的各生物学的製剤の投与患者 1 人あたり費用は、ETN、ADA が年々減少している反面、IFX は 2009 年に急増し以後も漸増している。最も費用が高かったのは GLM であり、最も少ない ETN の約 2 倍であった。

D. 考察

近年の生物学的製剤の普及によりリウマチ治療の費用は増大の一途をたどっており、その適切な配分は重要な問題である。今回我々は 4 つの側面から費用分配を検討した。

【年齢層】「若年層に多くの費用が使われていた。」リウマチは個人に機能的障害をもたらし、ひいては労働力の低下および障害の保障による社会的な経済的損失をもたらす疾患である。特に若年層における機能的障害は労働力の低下および障害の保障も大きく、社会にとって大きな負担となる。したがって、若年者に多くの費用を投じその障害を抑制することは、今後の経済的損失を抑えるという点で理にかなっている。

【罹病期間】「早期患者への分配が横ばいとなり、2011 年には他の罹病期間層の半分程度となっていた。」早期患者への分配が横ばいになった事は感度が高い診断基準への改訂による早期軽症リウマチの増加、T2T によるメトトレキサート早期導入などの影響があると思われる。実際、早期リウマチ患者へのメトトレキサートの投与量は他罹病期間のそれよりもここ数年で急激に増えてきている(図は示さないが JCR2013 で発表)。また、進行例に対する生物学的製剤の中止が困難なため生物学的製剤投与患者が蓄積する事が、罹病期間 2 年以上の層の費用が伸び続けていることの原因の一つであろう。しかし、経済的には不合理であり、今後の早期 RA に対する T2T の浸透による早期寛解の達成やバイオフリーにより、罹病期間 2 年以上患者の費用

の伸びが鈍化する事が望まれる。

【施設間】年間平均費用に 2-3 倍の差が認められた原因として各施設の規模により患者背景が大きく違うことが考えられる(片山らの別報告)。そのため、治療法に差が生じその費用も大きな差となったと思われる。年毎の推移でみると費用の増加の仕方は各施設で一定している事はこの患者背景を反映していると思われる。しかし、その伸びが大きく変動している施設では施設の治療方針に大きな変動があった可能性がある。いずれにしろ施設間の比較は難しく更なる検討の必要がある。

【生物学的製剤間差】「各生物学的製剤において、実際の投与量で計算した投与患者 1 人当たりの費用に 2 倍近くの差を認めた」発売当初生物学的製剤は標準治療では同等の薬価である。しかし、投与法の柔軟性が認められ、実際には当初の標準治療とは異なる投与法が増えてきている(松井らの別報告)。そのため、各薬剤投与患者 1 人当たりの費用に差が認められた。その差が 2 倍に近くなっていることは現在の薬価の妥当性について一考を促す問題と思われる。

E. 結論

抗リウマチ薬の費用分配について、年齢層、罹病期間、施設、生物学的製剤間差の 4 つの面から検討した。罹病期間、製剤間差の面では問題があり、今後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) **NinJa** における RA 臨床的寛解例の治療状況およびその経年的変化 宇都宮勇人、末永康夫、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

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.