

# 本邦関節リウマチの現状と残された課題 －治療の進歩と間質性肺病変診断バイオ マーカーの開発－

座長 當間重人<sup>†</sup>第72回国立病院総合医学会  
(2018年11月9日 於 神戸)

IRYO Vol. 74 No. 10 (441–443) 2020

## 要旨

関節リウマチは多発性関節破壊をもたらす原因不明の難治性疾患である。しかしながら病態の解析が進んだこと、また遺伝子工学の進歩があったことによりきわめて有効な抗リウマチ薬が次々と開発されている。ここ15年間でこれほど治療が進歩した疾患はそう多くないであろう。ただし、新規治療薬に有害事象を惹起してしまう面があることも事実であるし、関節外症状、とくに関節リウマチに合併する間質性肺病変の診断あるいは治療に関しては、ほとんど進歩がみられていないのが現状である。本シンポジウムでは、本邦における関節リウマチに関する変遷や現状を次々と明らかにしてきた全国規模のデータベースNinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) からの報告、そして関節リウマチに合併する間質性肺病変の新しいバイオマーカー探索に関する報告を取り上げた。

報告からは、本邦における関節リウマチ診療が概ね好ましい方向へ向かっていること、しかしながら、悪性リンパ腫の合併発症が依然として多いことや間質性肺病変のより有用なバイオマーカー探索が必要であることが判明した。

国立病院機構を中心として構築されているNinJaネットワークを利用した観察研究や基礎的臨床研究は、今後とも発展できるし、発展させなければならない仕組みである。

キーワード 関節リウマチ, データベース, 間質性肺病変, バイオマーカー

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の原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、患者本人のQOLを低下させるのみならず、日本の労働力低下を招きうる難治性疾患である。しかし、原因こそ不明ではあるが骨関節破壊に至る病態、および病態形成に関わる分子が明らかにされてきた。炎症性

サイトカインやその受容体、刺激共役分子、あるいは細胞内シグナル伝達分子などである。そして、遺伝子工学技術の進歩と相まって、これらの分子を標的とした治療薬が考案・開発され、その強力な抗リウマチ効果が確認されている。いわゆる生物学的製剤やJAK阻害薬などである。これらの新規抗リウマチ薬が日本で上市され始めたのは2003年であるが、

国立病院機構東京病院 リウマチ科 <sup>†</sup>医師

著者連絡先：當間重人 国立病院機構東京病院 院長 〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3丁目1-1

e-mail : touma.shigeto.jy@mail.hosp.go.jp

(2019年4月12日受付, 2020年4月10日受理)

State-of-the-art Clinical Research in the Field of Allergies and Rheumatism

Current Status and Remaining Issues of Rheumatoid Arthritis in Japan :

Progress of Treatment and Development of Diagnostic Biomarkers for Interstitial Lung Disease

Shigeto Tohma, NHO Tokyo National Hospital

(Received Apr. 12, 2019, Accepted Apr. 10, 2020)

Key Words : rheumatoid arthritis, database, interstitial lung disease, biomarker

臨床試験（治験）段階において、すでにその驚くべき効果は体験されていた。しかしながら、感染症、とくに結核の発症リスクが高まるといふ海外からの報告はひとつの懸念事項であった。先進国の中でいまだに結核の中蔓延国である日本においては、ことさら問題になっていたと思われる。日本においてRA治療の大きな変革・進歩が始まると同時に感染症等有害事象の増加がもたらされる心配があったのである。そのような状況の中、国立病院機構施設を中心とした多施設共同研究としてRA患者に関する情報登録システムが立ち上げられた。これは全国規模で各種診療情報を継続的に収集・解析するシステムであり、本邦RA患者の動向を把握することを目的とするものである。このシステムが稼働し始めたのは、強力な抗リウマチ薬である生物学的製剤が初めて上市される前夜（2002年）のことである。以降、このシステムを用いたRAデータベースが年々積み上げられ、近年では、約15,000人（本邦RA患者の約25%）のデータを毎年収集できるまでに成長してきた。現在では国立病院機構施設・大学病院・公私立病院・開業医などが参加しており、他に類をみない全国規模のネットワークを形成している。そしてこのデータベースから抽出された知見や問題点に関して、新たな臨床研究が展開されている。

第72回国立病院総合医学会において開催されたシンポジウム8では、「リウマチ領域における最先端の臨床研究」とのテーマで二人の演者にご登壇いただいた。国立病院機構相模原病院の松井利浩先生には「大規模関節リウマチデータベース“NinJa”が語る真実」のタイトルで本邦における関節リウマチ診療の変遷と現状を、筑波大学の古川宏先生には「NinJaネットワークを利用した関節リウマチ関連間質性肺病変のバイオマーカー探索」のタイトルで間質性肺炎診断のための新規バイオマーカー探索結果をご報告いただいた。

以下に二人からの報告内容の概要・抜粋を列挙する。

#### 【大規模関節リウマチデータベース“NinJa”が語る真実】

- 1) 本邦RA患者も高齢化が進んでいる。
- 2) 高齢発症のRA患者が増えている。
- 3) 経年的横断調査でみるとRA患者の疾患活動性

は改善している。

- 4) 経年的横断調査でみるとRA患者のADLも改善している。
- 5) 生物学的製剤の投与頻度が増加しており、2016年度においては26.1%に達している。
- 6) NSAIDsの投与頻度は経年的に減少傾向にある。
- 7) ステロイド薬の投与頻度も経年的に減少しつつある。
- 8) RA関連手術頻度が減少している。
- 9) RA関連入院の理由としては、「RA関連手術あるいは疾患活動性コントロール入院」の頻度は減少傾向にあり、相対的に感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連、あるいは悪性疾患による入院頻度が増加している。
- 10) 把握できた死亡症例の情報から、RA患者の生命予後が改善しているものと推測された。
- 11) 生物学的製剤導入後において、RA患者における結核の標準化罹患比（standardized incident ratio : SIR）の増加は観測されず、減少していた。潜在性結核感染症に対する予防的治療が適切に行われた結果と思われる。
- 12) RA患者における肺非結核性抗酸菌症の罹患率/有病率は一般人口に比して、きわめて高頻度であることが確認された。RA治療に際して大きな課題である。
- 13) RA患者における全悪性疾患SIRは、ほぼ1.0であり、一般人口と比して全悪性疾患発症リスクに差異はないが、悪性リンパ腫SIRは高いまま推移している。

#### 【NinJaネットワークを利用した関節リウマチ関連間質性肺病変のバイオマーカー探索】

- 1) RA患者の約11%は関節外病変として間質性肺病変（interstitial lung disease : ILD）を合併している。
- 2) ILDの発症あるいは急性増悪は予後不良な場合がある。
- 3) 薬剤性と思われるILDを発症するRA患者がいる。
- 4) 既存のILD診断マーカーであるKL-6やSP-DなどはRA患者において感度が低い。
- 5) RA患者に合併するILDを診断するための新規バイオマーカーを探索することには意義がある。
- 6) メトトレキサート惹起性ILDと関連するHLAを

見出した。

- 7) ProtoArray法を用いたILD特異的自己抗体探索では、有意な抗体をみつけることはできなかった。
- 8) 血中アミノ酸プロファイルはILD診断の新規バイオマーカーになりうることを見出した。
- 9) 血中マイクロRNA (miRNA) の発現プロファイルはILD診断の新規バイオマーカーになりうることを見出した。

以上のように、国立病院機構リウマチグループを中心とした人的ネットワーク構築と全国規模で展開しているデータベースにより、本邦のRAに関する

現状や問題点を遅滞なく把握・解析できるようになっている。そして、現状を認識するだけでなく、その解決に向けた基礎的臨床研究が行われているのである。今後とも、このシステムの活用あるいは他疾患への展開が、リウマチ性疾患に関する臨床研究の速度および質に貢献することを期待したい。

〈本論文は第72回国立病院総合医学会シンポジウム「アレルギー・リウマチ領域における最先端の臨床研究」で発表された内容を座長としてまとめたものである。〉

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。