

大規模関節リウマチデータベース“NinJa”が語る真実

松井利浩[†]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 (447-449) 2020

要旨

「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疫学調査を継続的にを行いその動向を評価する」ことを目的に、国立病院免疫異常ネットワーク (iR-net) を中心として、全国規模の関節リウマチデータベース「National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan ; NinJa」を2002年に構築した。以後、現在に至るまで調査を継続している。

その結果から、関節リウマチ患者の高齢化、発症の高齢化傾向が進行していることが明らかとなった。経年的に疾患活動性、身体機能、関節予後は改善しており、関節リウマチ関連手術は減少、それを支える薬物治療は著しく進歩、変化し、メトトレキサート (MTX) および生物学的製剤使用の増加、ステロイド使用の減少などが顕著である。生命予後の改善も認められるが、入院を要する患者は微減であり、感染症、悪性疾患、骨粗鬆症関連による入院が相対的に増加している。

NinJaは、本邦関節リウマチ患者全体の2-3%の情報を収集しており、本邦の関節リウマチ医療の実態に最も近いデータを大規模かつ継続的に集計している。さらに調査を継続し、その動向を注視していきたいと考えている。

キーワード 関節リウマチ, データベース, 高齢化

“NinJa” 登場の背景

関節リウマチの治療は、メトトレキサート (MTX) 使用率 (量) の増加や生物学的製剤の登場により著しく進歩したが、その過程で、それらにともなう利益および不利益の評価体制が十分ではなかった。臨床試験データでの評価は短期的であり、これらを長期的に調査していくためには、実臨床における大規模かつ継続的な観察が必要であった。

そこで、国立病院免疫異常ネットワーク (iR-net) が中心となり、「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疫学調査を継続的にを行いその動向を評価する」ことを目的に、「National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan ; NinJa」を2002年に構築し、現在に至るまで調査を継続している¹⁾²⁾。本講演では、NinJaデータをもとに、本邦関節リウマチ医療の現状や問題点について述べる。

本邦関節リウマチ医療の変遷と現状

1. NinJaとは？

国立病院機構相模原病院 リウマチ科 [†]医師

著者連絡先：松井利浩 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台18-1

e-mail : ninja02matsui@gmail.com

(2019年5月14日受付, 2020年4月10日受理)

Nationwide Database of Rheumatoid Arthritis in Japan; NinJa

Toshihiro Matsui, Department of Rheumatology, NHO Sagami National Hospital

(Received May 14, 2019, Accepted Apr. 10, 2020)

Key Words : rheumatoid arthritis, database, aging

NinJaでは、多施設が参加することを考慮し、収集情報は可能な限りコアなもののみとしている。過去の情報は関節リウマチ関連手術歴のみとし、当該年度内の任意日における疾患活動性やADL、QOL関連項目および治療内容、年度内の転帰、結核・悪性腫瘍の発生状況、入院を要した有害事象、手術などの情報を、年度に1回、専用回線を介して収集している。登録患者数は、2002年度の2,821例から経年的に増加し、2014年度以降は15,000例以上を維持している（2016年度は15,341例、女性79.9%）。参加施設も当初の12施設（うち国立病院機構11施設）から51施設（同20施設、大学11施設、クリニック4施設ほか）と拡大してきている。

2. 患者の高齢化が進行

NinJa 2016の登録患者の平均年齢は65.3歳、平均発症年齢は52.0歳で、各々NinJa 2002に比べ4-5歳上昇していた。NinJa 2016では登録患者の59.6%が65歳以上の高齢者、20.5%が高齢発症者であり、75歳以上の割合も25.4%と、患者の高齢化、発症の高齢化が確認されている。

3. 疾患活動性、身体機能、関節予後の改善

疾患活動性は経年的に改善しており、平均DAS28-ESR値は4.24 (NinJa 2002) →2.92 (NinJa 2016) と低下、寛解 (<2.6) 者は10.9%→42.5%と増加していた。身体機能評価 (mHAQ) も同様で、寛解 (mHAQ ≤0.5) 者は53.3%→75.5%と増加していた。また、罹患10年目の患者における関節リウマチ関連手術歴および同人工関節手術歴を調べたところ、30.9% (NinJa 2003) vs 19.8% (NinJa 2014)、および25.8% vs 11.0%であり、関節予後も改善していた。

4. 薬物治療の変化

MTXの使用率および平均使用量は経年的に増加 (63.1%, 平均8.2mg/w in NinJa 2016)、生物学的製剤の使用率も年々増加してきたが (同26.1%)、いずれもこの数年は頭打ちである。一方、ステロイドの使用率 (NinJa 2002: 63.0%→NinJa 2016: 37.0%) および平均使用量 (5.2mg→4.1mg/日)、NSAIDsの使用率 (72.5%→32.9%) は経年的に減少している。

5. 入院理由の変化

入院を要した患者は微減しているが (19%→15%

前後)、入院理由は大きく変化してきた。RA自体(疾患コントロールや手術)による入院は減少する一方で、感染症、悪性疾患、骨粗鬆症関連による入院が相対的に増加している。

6. 関節リウマチ関連手術の変化

関節リウマチ関連手術全体、人工関節手術は減少傾向だが手指、足趾の手術は相対的に増加傾向である。手術のニーズは時代とともに大きく変化している。

7. 生命予後と死因の変化

死亡時年齢は経年的に上昇し、NinJa 2002-4の70.6歳から、NinJa 2014-5の76.2歳へと改善傾向を示している。死因については、長年、感染症が最多であったが、NinJa 2015で初めて悪性腫瘍が最多となった。

8. 結核、悪性腫瘍、悪性リンパ腫の発生率

当初、結核の標準化罹患率 (SIR) は4前後で推移していたが、NinJa 2009頃より低下傾向を示し、現在ではSIR=1-2前後にまで改善している。また、悪性腫瘍に関しては、全悪性腫瘍のSIRは経年的に“1”であり、関節リウマチにおいて悪性腫瘍の頻度は一般人口と変わらないという結果であったが、悪性リンパ腫は有意に多い。

本邦の関節リウマチ医療の問題点と今後の課題

1. 患者の高齢化と課題

関節リウマチ患者の高齢化は明らかである。高齢関節リウマチ患者は合併症も多く、MTXおよび生物学的製剤の使用率は低く、ステロイドへの依存度が高くなる傾向があるが、疾患活動性も高く、治療に難渋することも多い。以上より、患者背景を考慮した高齢関節リウマチ患者向けの治療戦略の策定が望まれる。今後、高齢関節リウマチ患者の在宅医療への移行、施設入所の増加が予想される中、地域としての取り組みなども含めた対応が必要だろう。

2. 医療経済学的な課題

生物学的製剤使用の増加もあり、関節リウマチ患者に対する薬剤費は増加の一途をたどっている。概算では、1人の患者が1年間に生物学的製剤を含む

抗リウマチ薬に要する費用は、*NinJa 2002*では3.0万円（うち、生物学的製剤の占める割合0%）だったが、*NinJa 2016*では47.9万円（同74.0%）と著増している。しかし、疾患活動性は低下し、患者の身体機能は維持されるようになってきており、労働力の損失を抑制していると考えられる。これは、社会全体としてみた場合には結果的にはプラスに働いている可能性もあり、大局的な医療経済学的評価が必要であろう。絶対的な薬剤費の抑制のためには、従来型DMARDsの活用やバイオシミラーの導入なども積極的に検討していく必要があるだろう。

おわりに

*NinJa*のデータを用いて関節リウマチ医療の現状と問題点について概説した。*NinJa*は、本邦関節リウマチ患者全体の2-3%の情報を収集しており、本邦の関節リウマチ医療の実態に最も近いデータを大規模かつ継続的に集計している。さらに調査を継続し、その動向を注視していきたいと考えている。

（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」において「大規模関節リウマチデータベース“*NinJa*”が語る真実」として発表した内容に加筆したものである。）

謝辞 *NinJa*に献身的にご協力いただいている全国の先生方に深謝いたします。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して以下のとおりの利益相反がある。

寄付講座所属（前職）：あゆみ製薬、アッヴィ、小野薬品、CSLベーリング、一般社団法人日本血液製剤機構（JBPO）、田辺三菱製薬、中外製薬、東和薬品、日本化薬、UCBジャパン

奨学寄附：田辺三菱製薬、中外製薬、ヤンセンファーマ

[文献]

- 1) Matsui T, Kuga Y, Kaneko A et al. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007 ; **66** : 1221-6.
- 2) Saeki Y, Matsui T, Saisho K et al. Current treatments of rheumatoid arthritis: from the 'NinJa' registry. *Expert Rev Clin Immunol* 2012 ; **8** : 455-65.
- 3) Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *J Rheumatol* 2015 ; **42** : 564-71.