

内服していた。11 例中 10 例でメソトレキサートの内服歴があった。個々の悪性疾患について標準化罹患比(SIR)を算出してみると、悪性リンパ腫・肺癌・胆管癌・歯肉癌・悪性黒色腫・白血病で 1 より高く(標準集団より罹患率が高い)、乳癌・大腸癌で 1 より低い(標準集団より罹患率が低い)傾向がみられた。また全体としてみると男性 0.81、女性 0.43 と、ともに 1 より低く算出された。

#### D. 考察

RA 患者における結核の危険度についての報告は少ない。スペインの Carmona らは 1990-2000 年の期間に集積された RA 患者 13260 例から成る EMECAR cohort から 788 例の RA 患者をピックアップし経過を追ったところ、結核の発症を 7 例に認め、RA 患者の結核の罹患率は 95 人/10 万人/年となり、RA 患者は general population に比して結核のリスクは 4.13 倍である、としている。一方アメリカの Wolfe らは、10782 例の RA 患者を 18 ヶ月観察したところ結核の発症は 1 例のみで、RA 患者の結核の罹患率は 6.2 人/10 万人/年と general population と不変であるとしている。結核の発症には種々の因子(人種、年齢、性別、出生国、合併疾患、薬物など)が影響を及ぼしていると考えられ、それゆえに上記のような乖離が生じてきているものと考えられる。

今回本邦において集積された症例からは結核の発症は報告されなかったが、今後生物学的製剤の使用頻度の増加に伴い結核の発症も増加していくことが危惧されている。今後も長期間にわたる本邦独自の疫学研究が重要になると思われる。

RA 患者における悪性疾患の危険度についての大規模研究をまとめてみると下表のようになる。

悪性腫瘍全体としてみると、高い (Moritomo H et al, Scand J Rheumatol 24:157-159, 1995)、低い (Cibere J et al, Arthritis Rheum 40:1580-1586, 1997) との報告もあるが、コントロールに比して有意差はないとする報告がほとんどである。しかし、RA ではリンパ増殖性悪性疾患のリスクが増加し大腸癌のリスクは減少するとの報告が多い。

今回本邦において集積された症例からは 11 例の悪性疾患が報告された。症例数も未だ少なく観察期間も短い、既存の報告と同様に悪性リンパ腫・白血病などのリンパ増殖性悪性疾患や、肺癌のリスクが高く、大腸癌・乳癌のリスクが低い傾向がみられたがいずれも有意ではなかった。ただ、女性全体としてみた場合の SIR は 95%信頼区間から見ると有意に低く、RA の女性患者においては悪性腫瘍全体としてみるとリスクが低下している可能性が示唆された。ただし P 値を算出してみると  $P=0.073$  と有意ではなく、今回の検討における限界と思われた。

#### E. 結論

以上、iR-net に集積されたデータをもとに平成 14 年度における結核・悪性疾患の発生率について検証した。今後さらに多施設の協力を得、症例数を増やして長期間にわたる結核・悪性疾患の発生に関する大規模疫学研究を続行し、情報を発信していきたい

< Characteristics of the RA study patients >

Case	Malignancy	Age, Sex	Duration of RA	Follow up period	Stage	Class	DAS28	Drug use			SIR	95%CI
								NSAIDs	Prednisone	DMARDs		
1	Non-Hodgkin's lymphoma	66, M	26	25	IV	II		Yes	5mg	GST, D-PC MTX, Bu	8.44	0.21-47.04
2	Malignant lymphoma	59, F	6	3	IV	III	4.62	Yes	Yes	GST, Bu, MZB FK506, SASP, MTX	3.08	0.08-17.16
3	Leukemia	66, F	16	13	IV	IV	5.15	Yes	2.5mg	GST, D-PC CPA, MTX, Bu	5.03	0.12-26.04
4	Lung ca	74, M	26	13	II	II		Yes	5mg	GST, SASP Bu, MTX	2.02	0.24-7.30
5	Lung ca	64, M	1	1	I	I	4.63	Yes	Yes	GST		
6	Breast ca	61, F	4	3	II	II	4.54	No	No	MTX, Bu	0.48	0.01-2.68
7	Uterine corpus ca	63, F	27	27	III	II	1.64	Yes	5mg	GST, D-PC Bu, MTX	1.05	0.03-5.86
8	Colon ca	67, F	20	16	IV	III	2.10	Yes	7.5mg	MTX, SASP	0.57	0.01-3.15
9	Cholangioma	61, F	13	11	III	II	7.09	Yes	2mg	Bu, ACT, MTX SASP, MZB, GST	1.70	0.04-9.50
10	Gingival ca	74, M	15	7	III	II	3.64	Yes	5mg	MTX, Au, GST	8.30	0.21-46.26
11	Melanoma	60, M	28	6	IV	I	3.39	Yes	2.5mg	MTX, Bu, SASP GST	15.30	0.38-85.25
Mean		65.0	16.5	11.4			4.03				M : 0.81 F : 0.43	0.26-1.90 0.16-0.93

< Characteristics of the RA study patients >

Case	Malignancy	Age, Sex	Duration of RA	Follow up period	Stage	Class	DAS28	Drug use			SIR	95%CI
								NSAIDs	Prednisone	DMARDs		
1	Non-Hodgkin's lymphoma	66, M	26	25	IV	II		Yes	5mg	GST, D-PC MTX, Bu	8.44	0.21-47.04
2	Malignant lymphoma	59, F	6	3	IV	III	4.62	Yes	Yes	GST, Bu, MZB FK506, SASP, MTX	3.08	0.08-17.16
3	Leukemia	66, F	16	13	IV	IV	5.15	Yes	2.5mg	GST, D-PC CPA, MTX, Bu	5.03	0.12-26.04
4	Lung ca	74, M	26	13	II	II		Yes	5mg	GST, SASP Bu, MTX	2.02	0.24-7.30
5	Lung ca	64, M	1	1	I	I	4.63	Yes	Yes	GST		
6	Breast ca	61, F	4	3	II	II	4.54	No	No	MTX, Bu	0.48	0.01-2.68
7	Uterine corpus ca	63, F	27	27	III	II	1.64	Yes	5mg	GST, D-PC Bu, MTX	1.05	0.03-5.86
8	Colon ca	67, F	20	16	IV	III	2.10	Yes	7.5mg	MTX, SASP	0.57	0.01-3.15
9	Cholangioma	61, F	13	11	III	II	7.09	Yes	2mg	Bu, ACT, MTX SASP, MZB, GST	1.70	0.04-9.50
10	Gingival ca	74, M	15	7	III	II	3.64	Yes	5mg	MTX, Au, GST	8.30	0.21-46.26
11	Melanoma	60, M	28	6	IV	I	3.39	Yes	2.5mg	MTX, Bu, SASP GST	15.30	0.38-85.25
Mean		65.0	16.5	11.4			4.03				M : 0.81 F : 0.43	0.26-1.90 0.16-0.93

関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究  
「DAS28 と DAS28-CRP の比較検討」

分担研究者 松井利浩 国立相模原病院 リウマチ科 医師

研究要旨：関節リウマチ(RA)の活動性評価法の代表としては、以前から ACR コアセットが用いられてきたが、近年、ヨーロッパリウマチ学会が提唱する DAS(Disease Activity Score)28 が広く用いられるようになってきている。その理由としては、ACR コアセットと異なり絶対的な評価指標となりうる点が挙げられるが、DAS28 を算出するに当たり、検査データとして ESR のみを用いるため、貧血や高ガンマグロブリン血症などを呈する際には、必ずしも疾患活動性を正しく反映しているとはいえない。最近、CRP を用いた DAS28 (DAS28-CRP) の算出方法が公開され、original の DAS28 と同等に扱えるとされているが、その妥当性に関しては十分検証されているとはいえない。今回、免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)で2002年度に収集したデータにより構築されたデータベース(*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を利用し、その妥当性を検討した。その結果、DAS28-CRP は DAS28 よりも明らかに低値となる傾向(平均 0.74 点)が認められた。以上より DAS28-CRP と DAS28 は同一に扱えるものではなく、両者を比較することは困難であると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の疾患活動性の評価、および各種薬剤の効果判定を行う際に、これまで はアメリカリウマチ学会(ACR)の提唱する ACR コアセットが広く国際基準として用いられてきた。しかしながら、ACR コアセットは疾患活動性の絶対的な評価が不可能であり、また、改善度の評価に際しても相対的な変化率をもって改善の有無を判定するため、当初の活動性が高いと変化が出やすく、反対に当初の活動性が低いと変化が出にくいという欠点をもつ。それに対して、近年、ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)は関節リウマチの疾患活動性の絶対的な評価が可能で、かつ評価時の活動性を考慮した改善度基準を有する DAS(Disease Activity Score)28 を提唱し、現在では薬効評価や個々の活動性の指標として広く活用されつつある。我々免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)では、各患者において ACR コアセットおよび DAS28 の両者のデータを収集しているが、ACR コアセットが検査データとして ESR

および CRP のいずれかでも可能なのに対し、DAS28 は ESR のみが評価の対象となるため、ESR を測定していない施設では、DAS28 の算出が不可能になってしまう。最近、DAS のホームページ上で CRP を用いた DAS28 (DAS28-CRP) の算出方法が公開され、original の DAS28 と同等に扱えるとされている。しかしながら、その妥当性に関しては十分な検討がなされているとはいえない。そこで、今回、iR-net で 2002 年度に収集したデータにより構築されたデータベース(*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を利用し、その妥当性を検討した。

B. 研究方法

2002 年度に *Ninja* に登録された 2683 名の RA 患者の中で、DAS28 および DAS28-CRP の両者を算出した 1928 名のデータを用い、両者の相関関係の有無を検討すると共に、寛解基準(DAS28 あるいは DAS28-CRP < 2.6)を満たす割合、高活動性群(同 > 5.1)の割合などを比較検討した。

(算出方法は DAS ホームページ上  
www.das-score.nl にある以下の公式による)

$$*DAS28 = 0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times (S28) + 0.70 \\ \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$$

$$*DAS28-CRP = 0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times (S28) \\ + 0.36 \times \ln(CRP + 1) + 0.014 \times GH + 0.96$$

T28: tender joints by 28-joint counts

S28: swollen joints by 28-joint counts

ESR: (mm/hr),

CRP: (mg/L),

GH: patients general health (VAS of 100mm)

### C. 研究結果

1. 1928名中、1834名(95.1%)でDAS28-CRPはDAS28よりも小さくなり、その差の平均は0.74点であった。

2. DAS28-CRPとDAS28の相関関係は、全体としては、 $\langle DAS28-CRP \rangle = 0.9546 \times \langle DAS28 \rangle - 0.5382$  ( $R^2=0.8772$ ) (図1)

という有意な相関関係を示したものの、女性だけでは、 $\langle DAS28-CRP \rangle = 0.9718 \times \langle DAS28 \rangle - 0.6434$  ( $R^2=0.884$ )

男性だけでは、 $\langle DAS28-CRP \rangle = 0.8938 \times \langle DAS28 \rangle - 0.1214$  ( $R^2=0.8628$ )

となり、抽出条件により、その関係式に隔たりが認められた。

3. 寛解基準( $x < 2.6$ )を満たすものはDAS28で164名(8.5%)に対し、DAS28-CRPでは421名(21.8%)、高活動性( $x > 5.1$ )を示すものはそれぞれ543名(28.2%)、247名(12.8%)と大きく異なっていた。(表1)

### D. 考察

約2000名のRA患者で検討した結果、DAS28-CRPはDAS28よりも明らかに低値となる傾向が見られたが、これはDAS28-CRPを算出する計算式に問題があると考えられた。すなわち、DAS28-CRPとDAS28が同等であると仮定した場合に算出されるESRとCRPの関係は概算で、 $ESR 13\text{mm/h} = CRP 1.0\text{mg/dl}$ 、 $ESR 30\text{mm/h} = CRP 5.0\text{mg/dl}$ 、

$ESR 70\text{mm/h} =$

$CRP 30\text{mg/dl}$ となり、適切ではないと思われた。今回の検討では全体としてのDAS28-CRPとDAS28の換算式を示したが、これも男女別に解析した結果では大きな隔たりが認められたことから、少なくとも普遍的な換算式は導き出せなかった。この原因としては、CRPに比し、ESRには貧血や総タンパク量をはじめとする様々な要因が影響を及ぼしていることが知られており、CRPとESRを同一に扱うことが困難であるという背景が関係していると思われる。以上の結果から、DAS28-CRPとDAS28は別のものとして扱うべきであると考えられる。

### E. 結論

DAS28-CRPとDAS28を比較検討した結果、両者を同一に扱うことが困難であることが示された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Ooka, S., Matsui, T., Nishioka, K., Kato, T. Autoantibodies to low-density-lipoprotein-receptor-related protein 2 (LRP2) in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 5: R174-80, 2003.
- 2) Suzuki, K., Sawada, T., Murakami, A., Matsui, T., Tohma, S., Nakazono, K., Takemura, M., Takasaki, Y., Mimori, T., Yamamoto, K. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 32: 197-204, 2003.
- 3) Okamoto N, Yotsuyanagi H, Ooka S, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Suzuki M, Iino S, Nishioka K, Kato T. Autoantibodies to CD69 in patients with chronic hepatitis

type C: A candidate marker for predicting the response to interferon therapy. *Intervirology* 46:56-65, 2003.

## 2. 学会発表

- 1) 松井利造、中山久徳、杉井章二、小澤義典、十字琢夫、関 敦仁、西野仁樹、岩野邦男、森 俊仁、當間重人. 国立相模原病院における関節リウマチ診療支援システムの開発とその活用. 第47回日本リウマチ学会総会. 2003. 4. 26.
- 2) 松井利造、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人. 国立病院療養所免疫異常ネットワーク(リウマチ部門)(iR-net)利用した関節リウマチデータベースの構築. 47 回日本リウマチ学会総会. 2003. 4. 26.
- 3) 松井利造、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人. 国立病院療養所免疫異常ネットワーク(リウマチ部門)(iR-net)利用した全国規模の関節リウマチデータベースの構築. 第18回日本臨床リウマチ学会. 2003. 10. 2. 札幌.
- 4) 松井利造、浅井富明、安田正之、千葉実行、當間重人. 国立病院療養所免疫異常ネットワーク(リウマチ部門)(iR-net)を利用した全国規模の関節リウマチデータベースの構築. 第58回国立病院療養所総合医学会. 2003. 11. 1. 札幌.
- 5) Matsui, T., Ozawa, Y., Nakayama, H., Sugii, S., Tohma, S. Comparis Clinical

Utilities of Serological Markers for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, 67<sup>th</sup> Annual Meeting, Orland, Florida, USA, 2003. 10. 27.

- 6) Kato, T., Dai, SM, Yao, Z., Watanabe, A., Ooka, S., Suzuki-Kurokawa, M., Nakamura, H., Matsui, T., Nishioka, K. *Inhibition of Osteoclastogenesis by Autoantibodies to RANK in vitro.* American College of Rheumatology, 67<sup>th</sup> Annual Meeting, Orland, Florida, USA, 2003. 10. 25.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1

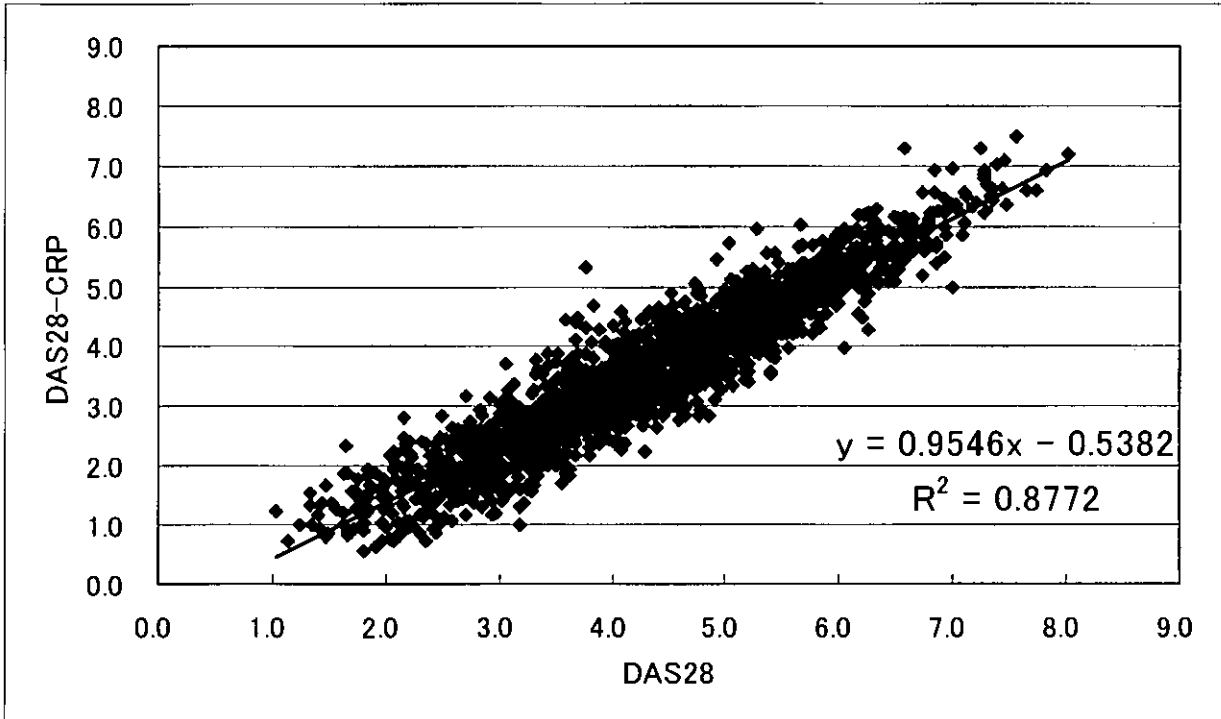


表 1

	DAS28	DAS28-CRP
$x < 2.6$ (寛解)	164 (8.5%)	421 (21.8%)
$2.6 < x < 3.2$ (低活動性)	192 (10.0%)	291 (15.1%)
$3.2 \leq x \leq 5.1$	1029 (53.4%)	969 (50.3%)
$5.1 < x$ (高活動性)	543 (28.2%)	247 (12.8%)