

用を含まない。

また、投与量についても年度間に差異は見られなかった(表1)。

図2:ステロイド薬の使用状況  
(2002-2005年度)



表1:ステロイド投与量(プレドニゾロン換算)の変遷  
(2002-2005年度)

| mg/日          | 2002年度 | 2003年度 | 2004年度 | 2005年度 |
|---------------|--------|--------|--------|--------|
| 0.0 < ≤ 2.5   | 20.9%  | 21.6%  | 19.1%  | 17.1%  |
| 2.5 < ≤ 5.0   | 59.0%  | 56.8%  | 53.6%  | 59.0%  |
| 5.0 < ≤ 7.5   | 14.6%  | 14.1%  | 14.4%  | 14.0%  |
| 7.5 < ≤ 10.0  | 8.0%   | 8.6%   | 8.3%   | 8.1%   |
| 10.0 < ≤ 15.0 | 1.1%   | 1.1%   | 1.6%   | 1.4%   |
| 15.0 < ≤ 30.0 | 0.5%   | 0.3%   | 0.3%   | 0.1%   |
| 30.0 < ≤ 60.0 | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   | 0.0%   |
| 60.0 <        | 0.0%   | 0.0%   | 1.0%   | 0.0%   |

### 3. Ninja 登録患者における抗リウマチ薬使用状況の変遷(図3、図4)

抗リウマチ薬の使用頻度は、2002年度83.0%、2003年度85.0%、2004年度85.0%、2005年度87.0%であり、使用頻度はいずれも高いものであった(図3)。

使用内訳(ここでは併用も含めた延べ使用頻度を算出している)の変遷を図4および表2に示す。標準薬とされるメトトレキサートの使用率が年々増加、ブシラミンやサラゾスルファピリジンは不変、金チオリンゴ酸ナトリウムは減少し、代わってメトトレキサートや生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス)が新規に使用され始めている。レフルノミドは発売以降諸外国ほど使用されてはいないようである。なお、「その他」には2007年4月現在未承認薬で

あるシクロフォスファミド、アザチオプリン、シクロスポリン、アダリムマブ、トシリズマブが含まれている。

図3:抗リウマチ薬の使用状況  
(2002-2005年度)

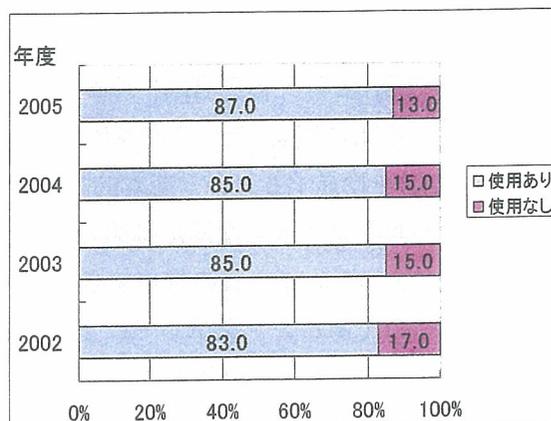


図4:使用抗リウマチ薬の内訳(%)  
(2002-2005年度)

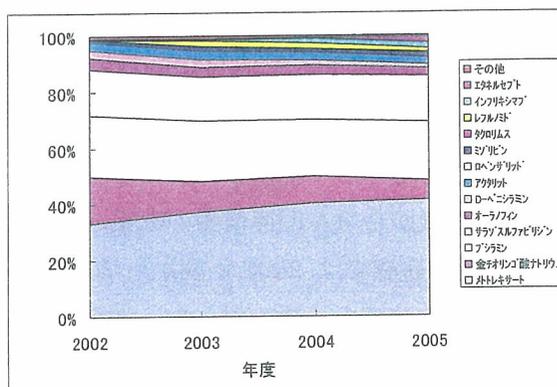


表2:使用抗リウマチ薬の内訳  
(2002-2005年度)

|              | 2002年度 | 2003年度 | 2004年度 | 2005年度 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| メトトレキサート     | 33.2   | 37.4   | 40.4   | 41.4   |
| 金チオリンゴ酸ナトリウム | 16.6   | 10.9   | 9.5    | 6.9    |
| ブシラミン        | 21.7   | 21.3   | 20.2   | 20.8   |
| サラゾスルファピリジン  | 16.2   | 15.8   | 16.1   | 16.3   |
| オーラフィン       | 4.1    | 3.5    | 3.1    | 2.5    |
| D-ペニシラミン     | 2.7    | 2.6    | 1.9    | 1.4    |
| アクアリット       | 3.0    | 3.0    | 2.7    | 2.4    |
| ロベンザリット      | 0.0    | 0.0    | 0.0    | 0.0    |
| ミゾリピン        | 0.8    | 1.6    | 1.4    | 1.4    |
| タクロリムス       | 0.1    | 0.1    | 0.1    | 0.8    |
| レフルノミド       | 0.0    | 2.2    | 2.0    | 1.1    |
| インフリキシマブ     | 0.0    | 0.4    | 1.6    | 2.3    |
| エタネルセプト      | 0.3    | 0.2    | 0.2    | 1.8    |
| その他          | 1.0    | 1.0    | 0.8    | 0.8    |

### D. 考察

2007年4月現在、本邦においては13種類の抗リ

ウマチ薬が承認発売されている。しかしながら、いわゆる強力な抗リウマチ作用を有するとされる薬剤が承認されたのは近年のことである。1999年メトトレキサートが正式に承認され、2003年にレフルノミドとインフリキシマブ、2005年にエタネルセプトが承認されたばかりなのである。既存の抗リウマチ薬が奏効しているRA患者以外は、強力な抗リウマチ効果を有するこれらの薬剤に期待するところ大なのである。このような過渡期であることから、本邦における抗リウマチ薬の使用状況も大きく変わる可能性がある。本研究はそれを確実にモニタリングすることができた。以下に結果を踏まえた考察を述べる。

- ① 補助的治療薬と位置づけられるNSAIDsはその使用頻度が年々減少していた。抗リウマチ薬の効果をみながら、必要最小限のNSAIDを投与するという基本的な方針が徹底されつつあるものと推測される。また、この現象は抗リウマチ薬を中心とした治療が奏効しているRA患者の比率が増加していることを示しているのかも知れない。
- ② ステロイド薬の使用頻度や投与量に大きな変化は認められず、約62%の患者に投与されていた。NSAIDと異なり消炎効果の大きいステロイド薬の併用を必要とする患者が多いということは、抗リウマチ薬のみによる治療効果が不十分であることを示しているのかも知れない。あるいは新規治療薬などの試用機会が十分提示できていないのかも知れない。もちろん強力な効果が期待されながらも高価であるがために試用できない場合もあろう。今後の動向に注目するとともにステロイド薬そのものの有用性（有効性と安全性）について検討すべきなのかも知れない。
- ③ RA治療の中心的役割を担う抗リウマチ薬は、高い頻度（83-87%）で使用されていた。何らかの理由がない限り、積極的使用が標準となっていると考えられる。本邦における抗リウマチ薬の内訳は、次々と新規薬剤が承認されることもあって年々変化が見られるが、そ

れ以外にも特徴的なことがいくつかある。ひとつは諸外国との承認薬の違いである。その違いがどのような結果をもたらしているのか、現在のところ不明である。ふたつは諸外国で高く評価されているレフルノミドの使用頻度が低いことである。本邦市販後調査における間質性肺炎の発症事例に関する記憶は、レフルノミド投与をよほど慎重なものにしてしまったようである。いずれ市販後全例調査の最終結果が確定されて公表されるであろうが、その結果を踏まえて今一度その有用性について判断すべきであろう。

## E. 結論

*Ninja* (2002年度-2005年度) 情報の比較により、本邦RA患者における薬物療法の変遷が明らかとなった。ここ数年は新規治療薬の導入がさらにダイナミックに展開されることであろう。本研究班では、治療薬剤の使用状況を引き続き観測し、有効性および安全性について検証していく予定である。

## F. 健康危険情報 なし

### 1) G. 研究発表

1. 論文発表
- 1) Masayuki Yasuda. Autoantibodies against intermediate filaments in patients with mixed connective tissue disease and polymyargia rheumatica. *Clinical Rheumatology* 17 : 166-174, 2005.
- 2) 安田正之. 関節リウマチ・痛風. *新温泉医学* : 271-278. 日本温泉気候物理医学会. 2005年4月28日.
- 3) 安田正之. DMARDs 併用療法 - オーバービュー -. *臨床リウマチ* 17:145-148, 2005.
- 4) 安田正之. 第28回九州リウマチ学会主題 III. インフリキシマブ. 座長のまとめ. *九州リウマチ* 24: s22, 2005.
- 5) 安田正之. Infliximab 投与に伴う血中 IL-6 濃

- 度と IL-1ra 濃度の変化. 九州リウマチ 24: s23, 2005.
- 6) 安田正之. 関節リウマチ患者のリハビリテーション訓練と温泉入浴による血中 IL-6 濃度の変化. 日本温泉気候物理医学会雑誌 69: 103-108, 2006.
- 7) 安田正之. Infliximab の効果不十分を MTX の増量により補い得た RA の 2 症例 -IL-6 と IL-1ra 測定の意義-. リウマチ科 35: 97-101, 2006.
- 8) 安田正之. アミロイドーシス. 臨床免疫学(下) -基礎研究の進歩と最新の臨床-. 日本臨床 63: 増刊号 5; 386-390, 2005.
- 9) 安田正之. 関節リウマチの温泉地療法. 九州リウマチ 26:5-8, 2006.
- 10) 安田正之. 疾患別にみた温泉療法の効能. 1) 関節リウマチ、骨・関節・運動器疾患. Geriatric Medicine (老年医学) 44:473-476, 2006.
2. [学会発表]
- 1) 安田正之、末永康夫. シンポジウム 1: 新規抗リウマチ薬の成績 -インフリキシマブ-. MTX の増量により Infliximab の効果不十分を補えた 2 症例. 第 29 回九州リウマチ学会. 2005 年 3 月 5-6 日. 福岡市.
- 2) 安田正之、末永康夫. Infliximab 投与に伴う血中 IL-6 濃度と IL-1ra 濃度の変化. 第 49 回日本リウマチ学会総会. 2005 年 4 月 17-20 日. 横浜市.
- 3) 松井利浩, 金子敦史, 衛藤義人, 安田正之, 千葉実行, 當間重人. DAS28-CRP における寛解、低活動性、高活動性の cut-off point の算出 (NinJa による解析). 第 49 回日本リウマチ学会総会. 2005 年 4 月 17-20 日. 横浜市.
- 4) 松井利浩, 金子敦史, 衛藤義人, 安田正之, 千葉実行, 當間重人. DAS28 の寛解基準は妥当なのか? 第 49 回日本リウマチ学会総会. 2005 年 4 月 17-20 日. 横浜市.
- 5) 安田正之. 運動・温泉浴と Infliximab 投与による RA 患者血中 IL-6・IL-1ra 濃度の低下. 第 70 回日本温泉気候物理医学会総会. 2005 年 5 月 27-28 日. 宇奈月.
- 6) 安田正之. 抗細胞骨格抗体から眺めた MCTD と PMR. 第 20 回日 6 本臨床リウマチ学会. 2005 年 11 月 4-5 日. 神戸市.
- 7) 久保田健介、末永康夫、安田正之、鶴田 悟、北村陽介、菊池達也. 腎出血、肝出血を合併したアレルギー性紫斑病 (Schonlein-Henoch 紫斑病) の一例. 別府市医師会学術講演会. 2006 年 2 月 25 日.
- 8) 安田正之. 厚生労働科学研究「関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築と疫学研究システムの確立に関する研究」. iR-net:2003 年度薬物療法の現状と 2002 年度との比較. 第 50 回日本リウマチ学会総会. 2006 年 4 月 23-26 日. 長崎市.
- 9) 安田正之. PMR 症例の IL-6 濃度の高値とステロイド投与による改善. 第 32 回九州リウマチ学会. 2006 年 9 月 9-10 日.
- 10) 安田正之. 厚労科研「関節リウマチ患者を対象とした多施設共同データベースの構築」-NinJa を利用した比較検討-. 第 60 回国立病院総合医学会. 2006 年 9 月 22-23 日. 京都市.
- 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

*Ninja* を利用した関節リウマチ患者の MTX の使用状況の検討

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 医師

分担研究者 衛藤義人 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 部長

分担研究者 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 医師

研究要旨：*Ninja* による全国レベルの RA の MTX の使用量、使用の状況を調査し、本邦での週 8mg の使用制限について考察した。対象は 2004 年度に登録された RA 患者 3878 名のうち、MTX が処方されていた 1452 名（全登録患者の 37%）について、処方量、併用の有無、併用薬の内容、使用制限の 8mg を越える処方例を調査検討した。MTX 単独群は 1088 例（MTX 処方例の 75%）、併用群は 364 例（MTX 処方例の 25%）であった。1 週間処方量は 4mg361 例、6mg378 例、8mg254 例、4mg 未満は 34 例、使用制限の 8mg を越える量を処方されていたのは 36 例であった。次に 8mg 超の効果と有害事象を調べる目的で MTX 単独群 1088 名のうち週 8mg 群(n=254)と週 8mg を越える over dose 群(n=38)を、効果の面を SDAI で、入院加療を要した有害事象を調査し比較検討した。単独 8mg 群の SDAI は  $10.77 \pm 9.09$ 、単独 over dose 群は  $8.61 \pm 6.96$  で 2 群間に有意差を認めた。有害事象による入院数は単独 8mg 群 2 例（0.75%）、単独 over dose 群 2 例（5.6%）であった。8mg 増量による有効性も認められたが有害事象の頻度も増していた。日本人における MTX 増量無作為試験が必要と思われた。

A. 研究目的

本邦では 2003 年 7 月にインフリキシマブ（レミケード®）が、2005 年 4 月にはエタネルセプト（エンブレル®）が使用可能となり、これら生物学的製剤の後押しが出来たことで最近ではメトトレキサート（MTX）の普及が著しい。1990 年代に使用頻度が高かった古典的抗リウマチ剤（conventional DMARD）のうち、注射用金剤（シオゾール®）、ブシラミン（リマチル®）、サラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN®）に取って代わって MTX が多く使用され、効果がなければ増量、さらには生物学的製剤との併用が盛んに行われるようになってきた。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）では平成 19 年 1 月現在、全国 32 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。2002 年度からの調査結果でも MTX の使用頻度は増加の一途をたどっており、最新の 2004 年度の調査では総 DMARD の 4 割を超えた。しかし、その一方で本邦では使用量の制限（週 8mg 以下）が、効果の点から専門家の間では常に問題となっている。今回我々は *Ninja* を利用して全国レベルの RA 患者の MTX の使用量、使用の状況について調査し、本邦での MTX の使用量制限の問題についても言及したので報告する。

B. 研究方法

2004 年度に *Ninja* 登録された RA 患者 3878 例のうち、MTX が処方されていたのは 1452 例（全登録患者の 37%）であった。これらの処方量、併用の有無、併用薬の内容を調査した。また週 8mg を越える処方 36 例について、8mg 投与 254 例を比較対照として、効果の面を SDAI(simplified disease activity index : [疼痛関節数(28)+腫脹関

節数(28)+患者総合VAS(10cm)+医師VAS(10cm)+CRP(mg/dl))とDAS28-ESRで、安全性の面を、入院加療を有した有害事象を調査し比較検討した。

### C. 研究結果

#### 1. MTXの投与量について

全1452例のMTXの1週間の投与量を表1に示す。MTX単独群は1088例(MTX処方例の75%)、併用群は364例(MTX処方例の25%)であった。

| 投与量    | 症例数 | 単独群 | 併用群 |
|--------|-----|-----|-----|
| 1mg    | 1   | 1   | 0   |
| 2mg    | 40  | 28  | 12  |
| 2.5mg  | 2   | 0   | 2   |
| 3mg    | 6   | 3   | 3   |
| 3.33mg | 1   | 1   | 0   |
| 3.75mg | 2   | 1   | 1   |
| 4mg    | 453 | 361 | 92  |
| 5mg    | 18  | 13  | 5   |
| 6mg    | 508 | 378 | 130 |
| 6.25mg | 1   | 1   | 0   |
| 7.5mg  | 17  | 11  | 6   |
| 8mg    | 338 | 254 | 84  |
| 9mg    | 1   | 1   | 0   |
| 10mg   | 54  | 31  | 23  |
| 10.5mg | 2   | 1   | 1   |
| 12mg   | 4   | 1   | 3   |
| 12.5mg | 3   | 1   | 2   |
| 15mg   | 1   | 1   | 0   |

表1 MTXの1週投与量

主たる投与量は本邦でよく使われている2mgカプセルの偶数投与量、つまり週4mg(453例)週6mg(508例)週8mg(338例)であったが、後発品の2mg錠の1mg分割錠の使用による奇数量投与や従来からあるメトトレキサート2.5mg錠を用いた2.5mgや7.5mgといった投与も認められた。本邦で薬事法上認められていない、8mgを超える投与量が行われていたのは65例(単独

群36例、併用例29例)であった。

#### 2. 併用について

併用群とはMTXに他のDMARDあるいは生物学的製剤を併用した症例で総数364例(MTX処方例の25%)であった。2剤併用が329例、3剤併用が33例、4剤併用が2例であった。

|                 |            |
|-----------------|------------|
| <b>2剤併用</b>     | <b>329</b> |
| MTX+BUC         | 134        |
| MTX+SSZ         | 69         |
| MTX+INF         | 46         |
| MTX+GST         | 39         |
| MTX+ACT         | 17         |
| MTX+Dpc         | 16         |
| MTX+AF          | 2          |
| MTX+MZB         | 2          |
| MTX+LEF         | 2          |
| MTX+CyA         | 1          |
| MTX+ENDXAN      | 1          |
| <b>3剤併用</b>     | <b>33</b>  |
| MTX+INF+BUC     | 7          |
| MTX+INF+SSZ     | 2          |
| MTX+SSZ+GST     | 7          |
| MTX+BUC+SSZ     | 5          |
| MTX+BUC+GST     | 5          |
| MTX+BUC+MZB     | 1          |
| MTX+SSZ+MZB     | 1          |
| MTX+LEF+BUC     | 5          |
| <b>4剤併用</b>     | <b>2</b>   |
| MTX+GST+BUC+SSZ | 1          |
| MTX+CyA+BUC+SSZ | 1          |

表2 MTXと併用薬

2004年度とはインフリキシマブ(レミケード®)が発売から1-2年、エタネルセプト(エンブレル®)は発売前で生物学的製剤併用例は55例(併用例全体の15.1%)であり、主としてConventional DMARDのブシラミン(リマチル®)、サラゾスルファピリジン(アザルフィジンEN®)注射用金剤(シオゾール®)との併用が主

に行われていた。

### 3. MTXの使用量制限の問題について

RA に対する MTX 低容量間欠投与法は用量反応性に効果を上げられることは従来から知られており、海外では 2.5mg 錠を基本として週 10-15-20-25mg の増量法が一般的で、平均使用量は週 15mg 前後と言われている。本邦では市販当時から有害事象の発生が懸念されてか、その半分の 8mg 以内と薬事法上、限定されてきた。しかし、今回の調査で 8mg を越える処方を受けていた症例は 65 例であった（表 1 参照）。そのうち単独群は 36 例で、平均 MTX 投与量は週 10.3mg で 84%は週 10mg 投与であった。併用群のうち使用制限の 8mg を越える量を処方されていたのは 29 例であった。

今回、MTX の 8mg を越える投与例の有効性と安全性を調べる目的で、単独投与で 8mg を超える処方を受けていた 38 症例（単独 over dose 群）と 8mg 投与 254 例（単独 8mg 群）を SDAI とを用いて、また、安全性は入院を要した有害事象の頻度を比較検討した。

結果、単独 8mg 群の SDAI は 10.77±9.09、単独 over dose 群は 8.61±6.96 で 2 群間に有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。有害事象による入院数は単独 8mg 群 2 例（0.75%）、単独 over dose 群 2 例（5.6%）で、いずれも感染症の併発による合併症であった。有害事象の内容は単独週 8mg 投与群の 2 例は 68 歳女性 感染性胃腸炎（9 日入院）、67 歳女性 肺結核であった。単独 over dose 投与群の 2 例は 63 歳女性 A 型インフルエンザ（4 日入院）73 歳女性 肺炎球菌性肺炎（25 日入院）、後者は MTX による WBC 減少（ $1500/\text{mm}^3$ ）に合併した症例であった

#### D. 考察、E. 結論

現在、MTX は世界中で DMARD の標準薬に位置づけられており、欧米では同時に第一選択薬として他の DMARD や生物学的製剤との併用療法における「要の薬（anchor drug）」とも位置づけられている。本研究班の調査でも MTX の使用頻

度は 2002 年の調査以降、増加の一途をたどってきた。また、MTX は用量反応性に効果を上げること、重篤な有害事象が生じなければ安定した治療成績が得られることから、最近の調査では最も薬剤継続率が高い DMARD とされている<sup>1)</sup>。また、今回、一部の症例では後発品の錠剤の特性をいかした、1mg 分割錠を使うなど、漸増治療法の工夫も見られた。

しかし、MTX は本邦では使用量制限があるため、8mg まで増量後、一次無効、二次無効、または効果減弱に陥った際、臨床家は幾つかの選択肢を迫られることとなる。対処法として、以下のものが挙げられる。

1. 生物学的製剤の併用療法
2. 他の Conventional DMARD との併用療法
3. MTX の週 8mg を越える量への増量
4. MTX は中止して、他の薬剤への変更

効果の面では 1 の生物学的製剤との併用が最も効果的であるが、全ての症例に適応すると医療費の面で問題がある。2 の治療法は費用面では高価ではないが、効果は生物学的製剤の併用に比べ劣ると思われる。3 は効果の点でもよいし（実際、今回の検討でも SDAI 値で有意差が認められた）実は最も安価である。しかし、日本人における有害事象の発生頻度が現時点では不明で、鈴木<sup>1)</sup>は、10mg 以上の増量の効果は認めながらも、本邦でも欧米並みに週 25mg まで使用するには問題があり、特に MTX 0.2mg/kg 体重以上では用量依存的副作用の頻度が増すと警告している。今回も MTX 週 10mg の 1 例で、白血球減少に伴い肺炎を合併した症例の報告があった。

今回、我々の調査で 2004 年度の時点で最も多かった選択肢は 2. 他の Conventional DMARD との併用であった。薬事法上でも費用面でも中間で妥当な選択肢といえる。特に MTX+ブシラミンの併用が多かった（注：本研究は observational cohort にて同時併用か追加併用かは明らかでない。追加併用の場合、どちらの薬剤を先に使用していたかも定かでないことをお断りする）。確かに早期 RA に対する MTX+ブシラミンの併用療法

は市川らによりエビデンスが証明されたが、早期 RA 以外の全ての MTX 不応性の症例に適切な追加併用療法とはいえるであろうか。欧米流の寛解をめざす、現在の世界的な薬物療法のメインストリームは、やはり早期からの MTX の十分な使用と生物学的製剤の導入にある。

さらに十分な MTX の使用ができなければ、生物学的製剤の効果、特に TNF 阻害薬は効果は落ちるし、インフリキシマブのようなキメラ型抗体では中和抗体の産生を抑えきれなくなる。早期からの自信を持った積極的な治療、有害事象の危険性を感じながらも効果の面を重視した、いわゆる tight control ができない現状が日本の RA 専門医のジレンマを生み出している。

今後、MTX の処方量と生物学的製剤の併用を含めた問題について必要な施策は MTX に関する対費用効果を明らかにすることにある。まずは、有害事象の発生頻度を含めた、MTX 増量無作為試験が必要であると思われた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人ほか;関節リウマチ の治療の進歩—最新の薬物療法について— インフリキシマブ. 現代医学 53:201-207.
- 2) 金子敦史、衛藤義人. ほか;関節リウマチに対

するインフリキシマブの臨床成績(第 2 報)54 週の薬効評価. 中部リウマチ 37: 88-89.

##### 2.学会発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人: 過去 35 年間の RA 発症から人工関節に至るまでの罹病期間の検討. 第 50 回日本リウマチ学会総会. 長崎. 2006.4.
- 2) 金子敦史、衛藤義人: 関節リウマチに対するインフリキシマブ療法の光と影. 第 35 回リウマチの外科研究会. 名古屋 2006.8
- 3) 金子敦史、衛藤義人: インフリキシマブの全量投与法の有効性と問題点. 第 18 回中部リウマチ学会. 三重 2006.9.
- 4) Atsushi Kaneko、Yoshito Eto et al. Minimally invasive surgery for total knee arthroplasty with RA patients; 19th the joint meeting of ARO and German society for rheumatology. Weisberden 2006.10.
- 5) 金子敦史、衛藤義人: 関節リウマチに対するインフリキシマブ療法の 2 年臨床成績. 第 34 回日本リウマチ・関節外科学会. 新潟.2006.11.
- 6) 金子敦史、衛藤義人ほか: 関節リウマチに対するセメント固定 AMK 型人工膝関節の長期成績. 第 37 回日本人工関節学会. 東京.2007.2.

#### 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 なし

*Ninja* を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院（結核を除く）の検討

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 医師  
分担研究者 衛藤義人 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 部長  
分担研究者 松井利浩 独立行政法人国立病院機構 相模原医療病院 リウマチ科 医師

研究要旨：*Ninja* を利用した関節リウマチ（RA）患者の感染症入院の年間発生状況を調査検討した。対象は2004年度に登録されたRA患者3878名のうち、感染症関連入院（結核を除く）と登録された72例である。結果、感染症の内容は呼吸器系（肺炎など）が34例、消化器系（胃腸炎、胆のう炎など）12例、皮膚科系（脂肪織炎、帯状疱疹など）が9例、尿路感染症（腎盂腎炎など）4例、骨関節系4例であった。重症度を入院日数で評価すると6割が1ヶ月以内の短期入院、3割が1から3ヶ月以内の中期入院、1割が3ヶ月以上の長期入院であった。特に重症例は髄膜炎合併2例（うち1例は化膿性脊椎炎合併）、整形外科関連の骨関節感染2例（MRSA化膿性股関節炎1例、両側THAのMRSA感染1例）間質性肺炎に細菌性肺炎合併1例、インフルエンザ感染症1例であった。重症例のうち4例は死亡退院であった。呼吸器系、消化管系、皮膚疾患の感染症合併の大部分は健常人と同様な比較的短期入院で軽快するものが多かったが骨関節系感染と髄膜炎は予後不良であった。

A. 研究目的

本邦での関節リウマチ患者の死因は、長年、感染症が最も多く、昨年の本研究班の報告書 *Ninja* の2002年から2004年の死因分析でもその傾向に変わりなかった。死因となった感染症のうち、肺炎が多いことには変わりはないが、原因不明の感染症から敗血症となり急速に全身状態が悪化し死亡に至った症例も散見された。

その一方で、最近のRAの薬物療法の主流はMTXを始めとした免疫抑制剤の普及と生物学的製剤の導入にある。いずれも市販後調査で数%であるが重篤な有害事象として感染症（肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎など）の合併が報告されている。また、最近の医慮現場では多剤耐性菌の出現もあり、RAの臨床において今や感染症対策は急務である。

以上の背景から、今回我々は入院加療を必要としたRA患者に合併した感染症を調査検討する目的で、*Ninja* を利用して全国レベルのRA患者の1年間に発生する感染症関連入院の内容を調査し

たので報告する。なお、結核については別稿の分担研究者：吉永泰彦氏の「*Ninja* を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率：iR-netによる前向き調査」に譲る。

B. 研究方法

対象は2004年度に *Ninja* 登録されたRA患者3878名のうち、2004年4月から2005年3月までに感染症関連入院（結核を除く）と登録された72例、そのうち、詳細が把握できた66例である。これらの症例の感染症の病名（部位）、重症度（入院日数）、合併症（糖尿病の有無など）、感染直前の薬物療法の内容、転帰について調査した。

C. 研究結果

感染症の分類は呼吸器系（肺炎、気管支炎など）が34例、消化器系（胃腸炎、胆のう炎など）12例、皮膚科系（脂肪織炎、帯状疱疹など）が9例、尿路感染症（腎盂腎炎など）4例、骨関節系4例、その他、髄膜炎1例、破傷風1例、原因不明の敗

血症 1 例であった。

重症度を入院日数で予想すると 1 ヶ月以内の短期入院が 47 例（約 6 割）で大多数が軽快したが、3 例は重症感染症で死亡退院であった。全体の 3 割の 14 例が 1 から 3 ヶ月以内の中期入院、全体の 1 割 4 例が 3 ヶ月以上の長期入院であった。

感染症の転帰は 59 例は抗菌薬処方などの内科的治療で感染症は治癒したが、胆のう炎 2 例は外科的治療を要して治癒に至った。

生死に関わるような全身状態悪化症例あるいは転帰が死亡となった重症例（予後不良）は 6 例（約 9%）であった。内訳は髄膜炎 2 例（うち 1 例は化膿性脊椎炎合併）、整形外科関連の骨関節感染 2 例（MRSA 化膿性股関節炎 1 例、両側人工関節感染の MRSA 感染 1 例）、間質性肺炎に細菌性肺炎合併 1 例、インフルエンザ感染症 1 例であった。重症例 6 例のうち、4 例は死亡退院となった。

表 1 感染症発症直前の薬物療法

|                                      |    |   |
|--------------------------------------|----|---|
| ステロイドのみ抗リウマチ薬なし                      | 22 |   |
| ステロイド+MTX                            | 17 |   |
| ステロイド+抗リウマチ薬<br>(Conventional DMARD) | 10 | BUC2<br>GST2<br>SSZ3<br>DPC2<br>AF2<br>ACT1 |
| ステロイド+MTX+抗リウマチ薬<br>一部併用あり           | 5  | BUC2<br>GST1<br>SSZ1<br>DPC2<br>MZR1        |
| ステロイド+MTX+生物学的製剤                     | 1  | MTX+INF1                                    |
| ステロイド+レフルノミド                         | 3  |   |
| ステロイド+その他の免疫抑制剤<br>+抗リウマチ薬           | 2  |   |
| 抗リウマチ薬のみ                             | 1  | BUC1  |
| MTX+生物学的製剤                           | 1  | MTX+INF1                                    |
| ステロイドなし、抗リウマチ薬なし                     | 2  |   |

感染症発症前の薬物療法では 68 例中 41 例（60%）が MTX などの免疫抑制剤を含めた抗リウマチ薬を使用していた。うち、10 例が併用療法であった。そのうち、生物学的製剤使用例は MTX+Infliximab の 2 例で、1 例はウイルス性胃腸炎、1 例は細菌性肺炎でいずれも短期入院の保存的治療で軽快していた。

66 例（約 94%）がステロイド内服しており、そのうち 24 例は抗リウマチ剤を使用せずステロイド剤のみで治療を受けていた。前述した重症例（予後不良）は 6 例全員がステロイド内服しており、そのうち 3 例は抗リウマチ剤を使用せずステロイド剤のみで治療を受けていた症例であった。

#### D. 考察、E. 結論

RA 患者が経過中に感染症を合併しやすいことは古くからよく知られており、易感染性の理由として疾患そのものの免疫学的特性、機能障害による体力低下（低蛋白血症）、関節外合併症（間質性肺病変、糖尿病など）そしてステロイド剤長期使用など薬物療法の影響が報告されている<sup>1) 2)</sup>。また、感染症の内訳も肺炎、気管支炎といった下気道感染症が約半数で、これも諸家の報告と同様であった<sup>2)</sup>。特に RA 気道病変、間質性肺炎、気管支拡張症などの潜在性肺病変に感染症が合併した症例は治療期間が比較的長かった。一部の間質性肺炎に感染症の合併例では重症化する傾向があった。

その一方でウイルス性胃腸炎、細菌性腸炎などの消化管感染症、腎盂腎炎などの尿路感染症、带状疱疹、脂肪織炎などの皮膚感染症は RA 患者であっても抗生剤投与、抗ウイルス剤投与の保存的加療で健常人と同様な比較的短期入院で軽快していた。特に皮膚疾患は健常人に比して多いことが報告されているが<sup>1)</sup>重症化する傾向はなかった。

長期入院を有し、予後不良であったのは骨関節系感染（化膿性関節炎、人工関節感染、脊椎術後感染）と髄膜炎であった。特に骨関節系感染は Septic arthritis, Osteomyelitis として症例数こ

そ少ないが合併が健常人に比して多いことは過去にも報告されている<sup>1)</sup>。内容は異なるが今回の検討では整形外科系のインプラント感染が数例合併し、予後不良であったことは危惧すべき問題である。

使用薬剤の影響で最も問題と思われたのはステロイドの内服であった。特に抗リウマチ薬の使用がなく、ステロイド剤のみでコントロールを受けていた症例の割合が高かった。しかし、裏を返せば、重度の多発関節痛を有する症例が抗リウマチ薬が使用できない、または躊躇してしまう理由があって、痛みのコントロールのためにステロイド薬のみがやむを得ず投与され、その経過中に感染症を併発した背景があることが推察された。有害事象を懸念して抗リウマチ薬の投与を躊躇してしまう症例は、高齢者を含め一部の症例では、やむを得ないことと思われた。

その他 MTX を始めとした免疫抑制剤、Conventional DMARDs 群、そして MTX+Infliximab の生物学的製剤使用例においても、全体的な使用頻度の割合からも際立って感染症に関して問題となる薬剤はなかった。やはりステロイド剤が最も問題で免疫抑制剤、Conventional DMARDs、生物学的製剤は問題は少なかったという結果も過去の cohort study と同様であった<sup>2)</sup>。今後も基本方針として、MTX や生物学的製剤の使用で疾患活動性を tight control で行い、できる限りステロイドの減量をめざしていくことが感染症予防に重要であると思われた。次年度は NinJa を利用してステロイド薬の使用状況について過去5年間のデータをまとめることを予定している。

#### 参考文献

- 1) Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Sep;46(9):2294-300.
- 2) Wolfe F, Caplan L, Michaud K.. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations

with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006 Feb;54(2):628-34

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人ほか；関節リウマチの治療の進歩 —最新の薬物療法について— インフリキシマブ. *現代医学* 53 : 201-207.
- 2) 金子敦史、衛藤義人. ほか；関節リウマチに対するインフリキシマブの臨床成績 (第2報) 54週の薬効評価. *中部リウマチ* 37 : 88-89.

##### 2.学会発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人ほか：過去35年間のRA発症から人工関節に至るまでの罹病期間の検討. 第50回日本リウマチ学会総会. 長崎. 2006.4.
- 2) 金子敦史、衛藤義人ほか：関節リウマチに対するインフリキシマブ療法の光と影. 第35回リウマチの外科研究会. 名古屋 2006.8
- 3) 金子敦史、衛藤義人ほか：インフリキシマブの全量投与法の有効性と問題点. 第18回中部リウマチ学会. 三重 2006.9.
- 4) Atsushi Kaneko、Yoshito Eto et al. Minimally invasive surgery for total knee arthroplasty with RA patients ; 19th the joint meeting of ARO and German society for rheumatology. Weisberden 2006.10.
- 5) 金子敦史、衛藤義人ほか：関節リウマチに対するインフリキシマブ療法の2年臨床成績. 第34回日本リウマチ・関節外科学会. 新潟. 2006.11
- 6) 金子敦史、衛藤義人ほか：関節リウマチに対するセメント固定 AMK 型人工膝関節の長期成績. 第37回日本人工関節学会. 東京. 2007.2.

#### 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

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

*Ninja* を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率：  
iR-net による前向き調査に関する研究

分担研究者 吉永泰彦 財団法人 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長  
研究協力者 岡本 亨 独立行政法人国立病院機構 南岡山医療センター リウマチ科 医長  
分担研究者 千葉実行 独立行政法人国立病院機構 盛岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：関節リウマチ（RA）の治療は、生物学的製剤の登場で大きく進歩しているが、結核のリスクは確実に増大している。本分担研究では、国立病院機構療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)を利用し、関節リウマチ(RA)患者における結核罹病率を前向き調査した。2003～2005年度登録RA患者数11982例中、12例に結核が発症した。全例生物学的製剤の投与はなかった。RA患者における結核のSIR (standardized incident ratio: 標準化罹病率)は、男性RA患者SIR=0.91 (95%信頼区間: 0～2.70)、女性RA患者SIR=6.04 (2.47～9.60)であった。追跡患者年数の蓄積と各イベントの正確な収集により統計学的解析結果の確度をより高めることができています。

#### A. 研究目的

生物学的製剤の導入により関節リウマチ(RA)患者における結核の増加が懸念されており、我々は平成17年度分担研究報告にインフリキシマブ投与RA患者に結核発症率が増加したことを報告した。データベース(*Ninja*)の登録RA患者数を2005年度まで増やし、RA患者における結核罹病率の前向き調査を継続した。

#### B. 研究方法

国立病院機構療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全国33施設から患者情報を収集し解析した。国立病院等総合情報ネットワーク(HOSPnet)回線を介して、あるいはオフラインで患者情報を収集した。収集する情報はRA患者性別、年齢、薬歴、年間における結核及び悪性疾患の発症状況等である。今回は2003-2005年度登録RA患者を対象に調査した。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、iR-netの患者のRA患者における標準化

罹病率(SIR)を算出した。

#### C. 研究結果

2003-2005年度3年間分として、20施設からRA患者11982人年分のデータが収集され、12症例の発生が見られた。9例が肺結核、1例が粟粒結核、1例が結核性リンパ節炎、1例が尿路結核であった(表)。本邦RA患者における結核のSIRは、男性0.91 (95%信頼区間: 0～2.70)、女性6.04 (2.47～9.60)であった。本邦女性RA患者の結核発症リスクが統計学上有意に高いことが再確認された。

#### D. 考察

我々は平成17年度分担研究報告において、2003年度*Ninja*登録RA患者数4028例中、3例に結核が発症したことより、RA患者の標準化罹病率(SIR)は1.91であること、わが国で最初に登場した生物学的製剤であるインフリキシマブの市販後調査から算出したSIRは11.5で、非投与RA患者の6.02倍に増加したことを報告した。

今回、*Ninja* 登録患者を 2003-2005 年度 3 年間分として 11982 人年分のデータが収集され、より統計学的解析結果の確度を高めることができた。本分担研究の 3 年間に及ぶ疫学調査で本邦 RA 患者における結核罹患率の高さが改めて明らかになった。女性 RA 症例の SIR は 6.04 (2.47~9.60) と統計学的有意差をもって高かった。この理由としては、RA そのものによるリスク、抗リウマチ薬やステロイド剤など投与薬剤によるリスク、結核再燃リスクのある患者に対するチェック及び予防処置の欠如などが考えられるが、真の原因は定かでない。今回の 12 例はいずれも生物学的製剤未使用例であったが、平成 17 年度分担研究報告に記載したようにインフリキシマブ投与 RA 患者に結核の発症率が高かったことから、今後、生物学的製剤使用頻度が増すと、RA 患者における結核罹患率はさらに増加することが懸念される。今年度、RA 治療薬として本邦で 2 番目に承認された生物学的製剤エタネルセプトに関しても結核の SIR を算出する予定であったが、平成 19 年 3 月末現在、登録症例の安全情報に関するデータが確定されていなかったため、本報告書には間に合わなかった。生物学的製剤の導入にあたっては結核発症のリスクを認識して対処することが重要である。

## E. 結論

iR-net を中心として 2003-2005 年度の 3 年間に構築した全国 RA 患者データベース (*Ninja*) の解析から、本邦 RA 患者における結核に関する SIR を算出し、とくに女性 RA 患者における結核が有意に高い結果を得た。RA 患者、とくに女性 RA 患者に生物学的製剤を導入する場合は、結核の発症により注意が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yasuhiko Yoshinaga, Tatsuya Kanamori, Yusuke Ota, Tomoko Miyoshi, Hidetoshi Kagawa and Masahiro Yamamura The clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatology* 14:143-148, 2004
- 2) 吉永泰彦 リウマチ・膠原病：抗サイトカイン療法と結核. *内科専門医会誌* 16:50-52, 2004
- 3) 吉永泰彦、金森達也、岡本享、太田裕介、多田敦彦 膠原病に合併した播種型肺結核の 2 例. *リウマチ科* 32(6):638-640, 2004

### 2. 学会発表

- 1) 吉永泰彦、岡本享、千葉実行、當間重人 関節リウマチ患者における結核罹患率：iR-net による前向き調査. 第 50 回日本リウマチ学会総会 2006 年 4 月 24 日 (長崎市)
- 2) 吉永泰彦、岡本享、千葉実行、當間重人 *Ninja* を利用した関節リウマチ患者における結核罹患率の前向き調査. 第 60 回国立病院総合医学会 2006 年 9 月 23 日 (京都市)
- 3) 吉永泰彦 リウマチ患者の肺障害. 第 2 回九州肺障害研究会 2006 年 11 月 12 日 (福岡市)
- 4) 吉永泰彦 関節リウマチの呼吸器合併症～生物学的製剤使用上の注意点. 第 11 回東三河リウマチ研究会 2007 年 2 月 17 日 (豊橋市)

## H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表. 結核を発症した Ninja 登録 RA 患者

|    | 年齢 | 性別 | RA 罹病<br>期間 | Stage | Class | DMARDS    | PSL<br>(mg/day) | 結核病型     | 結核治療 | 転帰 |
|----|----|----|-------------|-------|-------|-----------|-----------------|----------|------|----|
| 1  | 67 | 女  | 23          | III   | 2     | MTX 2mg/W | 4               | 粟粒結核     | 抗結核薬 | 治癒 |
| 2  | 65 | 女  | 13          | II    | 2     | BUC 200mg | 0               | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 3  | 52 | 女  | 7           | II    | 1     | BUC 300mg | 1               | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 4  | 48 | 女  | 15          | III   | 1     | MTX 8mg/W | 1               | 結核性リンパ節炎 | 抗結核薬 | 治癒 |
| 5  | 67 | 男  | 13          | III   | 3     | AF 6mg    | 0               | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 6  | 59 | 女  | 2           | II    | 2     | MTX6mg/W  | 15              | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 7  | 68 | 女  | 2           | II    | 3     | MTX 8mg/W | 10              | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 8  | 68 | 女  | 28          | IV    | 3     | なし        | 11.25           | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 9  | 59 | 女  | 1           | II    | 2     | BUC 200mg | 0               | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 10 | 50 | 女  | 6           | I     | 1     | BUC 100mg | 2.5             | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 11 | 64 | 女  | 16          | IV    | 3     | なし        | 5               | 肺結核      | 抗結核薬 | 治癒 |
| 12 | 59 | 女  | 1           | II    | 2     | MTX 6mg/W | 2               | 尿路結核     | 抗結核薬 | 治癒 |

## 2003-2005 年度における悪性疾患の発生状況

分担研究者 千葉実行 独立行政法人国立病院機構 盛岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：本疫学研究の目的は、積極的な抗リウマチ薬（DMARD）療法・メトトレキサート（MTX）の投与・生物学的製剤の投与が標準的に行われるようになってきた 2003 年度以降の日本人関節リウマチ（以下 RA）患者における悪性疾患の発生頻度を、iR-net によって得られた RA 患者データベース（*Ninja*）を用いて明らかにすることである。2003 年度に登録された 4026 例、2004 年度に登録された 3878 例、2005 年度に登録された 4230 例中、悪性疾患の新規発症は男性 27 例、女性 47 例に認められた。内訳は胃癌 11 例、大腸癌 4 例、直腸癌 3 例、食道癌 2 例、膵臓癌 2 例、肺癌 12 例、腎臓癌 2 例、乳癌 8 例、前立腺癌 4 例、膀胱癌 5 例、皮膚癌 2 例、子宮癌 4 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 2 例、骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 10 例であった。悪性疾患全体について標準化罹患比（SIR）を求めると男性 SIR0.91（95%CI 0.55-1.27）、女性 SIR0.77（95%CI 0.54-0.99）と男性においては一般人口における罹患率と差異を認めないが、女性においては有意に低いことが判明した。各悪性疾患について SIR を算出すると、女性の大腸癌で SIR0.13（95%CI 0.-0.39）、女性の直腸癌で SIR 0.3（95%CI 0.-0.87）、男性の肝臓癌で SIR 0.32（95%CI 0-0.93）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫で SIR5.01（95%CI 1.30-8.72）と有意に高いことが判明した。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大規模疫学研究を続行し、現代の日本人 RA 患者における悪性疾患の発生率を検証し、そのリスクファクターの解析、治療薬剤や疾患活動性との関連などについても言及していきたい。

## A. 研究目的

RA 患者における悪性疾患の発生頻度についてのコホート研究は数十年前より報告されてきているが、それらは 90 年代前半までを観察期間とするものがほとんどであり、RA に対して強力な抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤等による治療が主流となった現代の事情を必ずしも反映していない可能性がある。さらに、日本人を対象とした研究はほとんど報告例がない。

今回の我々の研究目的は、2003 年以降の日本人 RA 患者における悪性疾患の発生頻度を、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 RA 患者データベース（*Ninja*）を用いて明らかにすることである。

## B. 研究方法

iR-net による RA 患者データベース *Ninja* に 2003

年に登録された 3956 例、2004 年度に登録された 3876 例、2005 年度に登録された 4230 例のうち、悪性疾患への罹患が確認された男性 27 例、女性 47 例について標準化罹患比（SIR）、95%信頼区間（95% CI）を算出し、それらについて従来の報告例と比較検討を行った。

## C. 研究結果

2003 年度から 2005 年度にかけて合計 74 例（男性 27 例、女性 47 例）の悪性疾患の新規発症が認められた。内訳は表に示すように胃癌 11 例、大腸癌 4 例、直腸癌 3 例、食道癌 2 例、膵臓癌 2 例、肺癌 12 例、腎臓癌 2 例、乳癌 8 例、前立腺癌 4 例、膀胱癌 5 例、皮膚癌 2 例、子宮癌 4 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 2 例、骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 10 例であった。悪性疾患全体について標準化罹患比（SIR）を求めると男性 SIR0.91（95% CI

0.55-1.27) 女性 SIR0.77 (95%CI 0.54-0.99) と男性においては一般人口における罹病率と差異を認めないが、女性においては有意に低いことが判明した。各悪性疾患について SIR を算出すると、女性の大腸癌で SIR0.13 (95%CI 0-0.39)、女性の直腸癌で SIR0.3 (95%CI 0-0.87)、男性の肝臓癌で SIR0.32 (95%CI 0-0.93) と有意に低く、一方

女性の悪性リンパ腫で SIR5.01 (95%CI 1.30-8.72) と有意に高いことが判明した。女性における胃癌の SIR は 0.55 と低い傾向にあり、女性における腎臓癌、膀胱癌、男性における前立腺癌、皮膚癌の SIR もそれぞれ 2.1, 5.46, 2.87, 3.10 と高い傾向にあった。

iR-net  
2003  
～  
2005

**悪性疾患患者数**

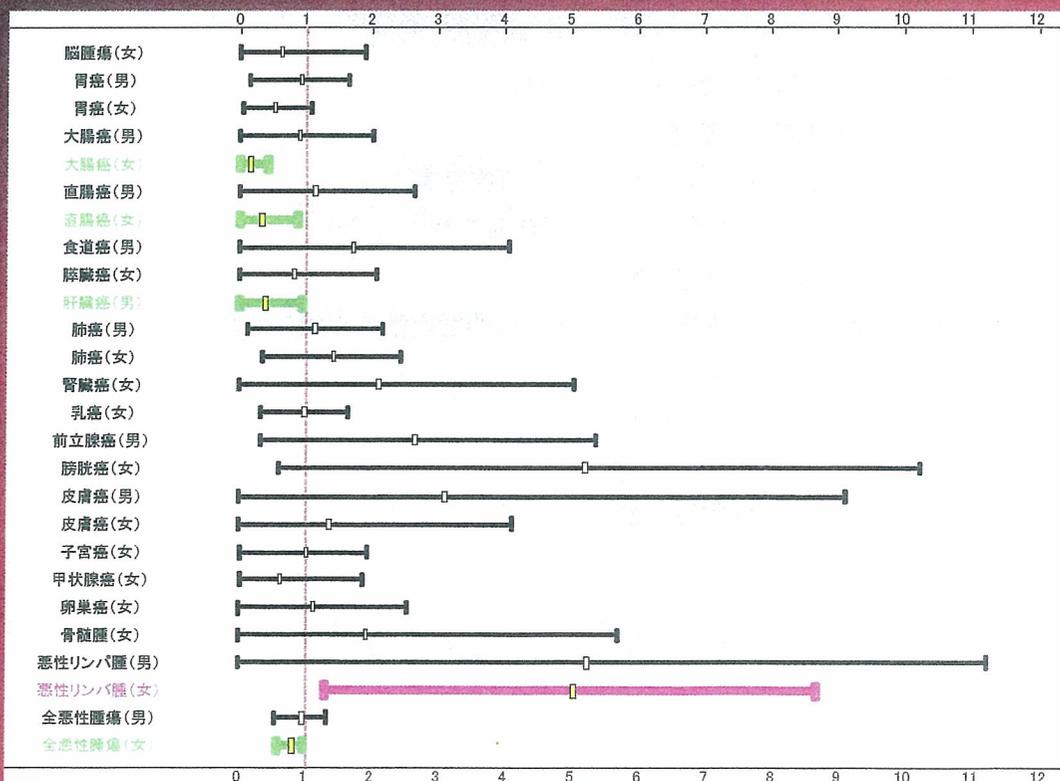
|        | 2003発症数 | 2004発症数 | 2005発症数 | 合計 |
|--------|---------|---------|---------|----|
| 脳腫瘍    | 1       | 0       | 0       | 1  |
| 胃癌     | 2       | 3       | 1       | 6  |
|        | 1       | 2       | 2       | 5  |
| 大腸癌    | 0       | 2       | 1       | 3  |
|        | 0       | 1       | 0       | 1  |
| 直腸癌    | 2       | 0       | 0       | 2  |
|        | 1       | 0       | 0       | 1  |
| 食道癌    | 1       | 0       | 1       | 2  |
| 膵臓癌    | 1       | 0       | 1       | 2  |
| 肝臓癌    | 0       | 0       | 1       | 1  |
| 肺癌     | 1       | 1       | 3       | 5  |
|        | 2       | 1       | 4       | 7  |
| 腎臓癌    | 1       | 1       | 0       | 2  |
| 乳癌     | 2       | 3       | 3       | 8  |
| 前立腺癌   | 0       | 3       | 1       | 4  |
| 膀胱癌    | 0       | 3       | 2       | 5  |
| 皮膚癌    | 0       | 1       | 0       | 1  |
|        | 0       | 0       | 1       | 1  |
| 子宮癌    | 2       | 1       | 1       | 4  |
| 甲状腺癌   | 1       | 0       | 0       | 1  |
| 卵巣癌    | 0       | 0       | 2       | 2  |
| 骨髄種    | 0       | 1       | 0       | 1  |
| 悪性リンパ腫 | 0       | 1       | 2       | 3  |
|        | 3       | 3       | 1       | 7  |
| 全悪性腫瘍  | 6       | 11      | 10      | 27 |
|        | 15      | 15      | 17      | 47 |

iR-net  
2003  
~  
2005

悪性疾患  
SIR

|        |   | SIR  | 95%信頼区間下限 | 95%信頼区間上限 |
|--------|---|------|-----------|-----------|
| 脳腫瘍    | 女 | 0.63 | 0         | 1.85      |
| 胃癌     | 男 | 0.96 | 0.19      | 1.72      |
|        | 女 | 0.55 | 0.07      | 1.04      |
| 大腸癌    | 男 | 0.94 | 0         | 2.01      |
|        | 女 | 0.13 | 0         | 0.39      |
| 直腸癌    | 男 | 1.11 | 0         | 2.65      |
|        | 女 | 0.3  | 0         | 0.87      |
| 食道癌    | 男 | 1.74 | 0         | 4.16      |
| 膵臓癌    | 女 | 0.87 | 0         | 2.07      |
| 肝臓癌    | 男 | 0.32 | 0         | 0.93      |
| 肺癌     | 男 | 1.16 | 0.14      | 2.19      |
|        | 女 | 1.41 | 0.37      | 2.46      |
| 腎臓癌    | 女 | 2.1  | 0         | 5.02      |
| 乳癌     | 女 | 0.98 | 0.34      | 1.62      |
| 前立腺癌   | 男 | 2.87 | 0.35      | 5.39      |
| 膀胱癌    | 女 | 5.46 | 0.67      | 10.24     |
| 皮膚癌    | 男 | 3.1  | 0         | 9.16      |
|        | 女 | 1.39 | 0         | 4.1       |
| 子宮癌    | 女 | 1    | 0.02      | 1.98      |
| 甲状腺癌   | 女 | 0.61 | 0         | 1.81      |
| 卵巣癌    | 女 | 1.06 | 0         | 2.53      |
| 骨髄腫    | 女 | 1.94 | 0         | 5.73      |
| 悪性リンパ腫 | 男 | 5.25 | 0         | 11.2      |
|        | 女 | 5.01 | 1.3       | 8.72      |
| 全悪性腫瘍  | 男 | 0.91 | 0.55      | 1.27      |
|        | 女 | 0.77 | 0.54      | 0.99      |

iR-net 2003~2005年度 悪性疾患 SIRと95%信頼区間



#### D. 考察

今回のコホート研究は、1) 中～大規模病院に通院中の RA 患者を対象としているため比較的中等症～重症の患者が選択された可能性がある、2) 症例数が未だ少ない、3) 観察期間が未だ短い、4) 悪性疾患の発生数を過大・過小評価している可能性がある、などの問題点はあるものの、日本人 RA 患者を対象にした悪性疾患の発生頻度を明らかにしようとする試みとしては数少ないものの一つであり、貴重な研究であると思われる。

本研究で明らかになった点としては、1) 悪性腫瘍全般の発生率については、男性 RA 患者においては一般人口との差異は認められなかったが、女性 RA 患者においては有意に低かった。2) 男性 RA 患者においては肝臓癌の SIR が有意に低かった。女性 RA 患者においては、悪性リンパ腫の SIR が有意に高く、大腸癌・直腸癌の SIR が有意に低かった。3) 有意差はみられなかったものの、男性 RA 患者における前立腺癌・皮膚癌、女性 RA 患者における腎臓癌・膀胱癌の SIR が高い傾向にあった、ことなどがあげられる。これらは従来の欧米のコホート研究の結果と大筋において一致するものであった。一方不明のまま残された課題としては、治療薬剤(特に MTX、生物学的製剤)、疾患活動性(DAS28 など)、罹病期間、発症年月、日常生活障害度(HAQ など)などにより悪性疾患の SIR がどう変化していくのか、RA 患者における悪性疾患のリスクファクターは何か、などが考えられるであろう。特に今後更なる使用頻度の増加が予想される生物学的製剤により悪性リンパ腫などの血液系悪性疾患の頻度が増加するか否かは現在注目されている点である。これらを今後の課題とし、さらに長期間にわたり多施設共同研

究を続行していきたい。

#### E. 結論

1. iR-net によって得られた RA 患者データベース(Ninja)を用いて 2003-2005 年度の日本人 RA 患者における悪性疾患発生頻度を検討した。
2. 女性 RA 患者においては、悪性リンパ腫の SIR が有意に高かった。
3. 男性 RA 患者においては肝臓癌の SIR が有意に低く、女性 RA 患者においては大腸癌・直腸癌の SIR が有意に低かった。
4. 悪性腫瘍全般の発生率については、男性 RA 患者においては一般人口との差異は認められなかったが、女性 RA 患者においては有意に低かった。
5. 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大規模疫学研究を続行し、悪性疾患のリスクファクターの解析、治療薬剤や疾患活動性との関連などについても言及していきたい。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

主任研究者の項参照

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

*Ninja* を利用した関節リウマチにおける疾患活動性評価法の検討

—性別・罹患期間・年齢が DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係に与える影響について—

分担研究者 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 医師

研究要旨：関節リウマチ(RA)の疾患活動性評価法として Disease Activity Score (DAS) 28 が広く用いられているが、我々はこれまでに、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ、疾患活動性を明らかに過小評価しており、両者を同じ基準で活動性を評価することはできないことを報告してきた。また、新たに提唱されている simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI) は DAS28-ESR、DAS28-CRP と高い相関を有することを示してきた。今回は、まず DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係に与える、性別、罹患年数、年齢の影響を検討した。DAS28-ESR と DAS28-CRP の平均の差( $\Delta$ )を比較したところ、女性( $\Delta 0.75$ )は男性( $\Delta 0.52$ )に比べその差は有意に大きかった( $p < 0.0001$ )。罹患年数別では、男女とも罹患年数が長くなるほどその差は大きくなる傾向がみられ、また、年齢別でも男女とも加齢に伴いその差は大きくなる傾向がみられた。また、総合活動性評価指標(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)と各パラメーター(圧痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、各種 VAS、mHAQ)との相関関係を調べたところ、すべての総合評価指数は圧痛関節数とよく相関したが、SDAI と CDAI では、さらに医師総合 VAS、患者総合 VAS とも高い相関を示した。以上より、① DAS28-ESR と DAS28-CRP との関係は様々な要因(性別、年齢、罹患期間)により影響されること、② ここで検討した総合活動性評価指標は各々各パラメーターのもつ比重が少しずつ違うため、その使用の際にはそれらを考慮する必要があることを示唆した。

A. 研究目的

RA の疾患活動性評価法として Disease Activity Score (DAS) 28 が広く用いられている。オリジナルの算出方法では検査データとして ESR を用いられているが、本邦においては、炎症マーカーとして CRP のみを測定し、ESR を測定していないという施設が少なくないのが実状であり、オリジナルの DAS28 を算出できないという事態が生じている。近年、CRP を用いて算出する DAS28-CRP が提案され、実際に現場でも用いられるようになってきた。DAS のホームページ上で、DAS28-CRP は ESR を用いて算出するオリジナルの DAS28(ここでは区別するために DAS28-ESR と表記する)と同等に扱うことができると紹介されており、現場でも治療成績を比較する場面において DAS28-CRP と DAS28-ESR が

同等であるという仮説に基づいて議論されている。しかしながら、DAS28-ESR で設定された活動性評価基準(寛解:DAS28<2.6、低活動性:DAS28<3.2、高活動性:DAS28>5.1)、および EULAR 改善基準をそのまま DAS28-CRP において転用できるかについてはきちんとした評価がなされないまま使用されている。我々はこれまでに、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ、疾患活動性を過小評価し、疾患活動性の改善度を課題に評価することを明らかにし、DAS28-CRP のための新たな評価基準を設けるべきであると主張してきた。また、DAS よりも簡便に疾患活動性をしる評価法として提唱された simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)が、従来の DAS28(-ESR)とも有意に相関することも報告した。そこで、今回はこれ

らの活動性評価指標に与える様々な因子(性別、罹患年数、年齢)について解析するとともに、各指標がもつ特徴、すなわち各指標が RA の様々なパラメーターのどのパラメーターに強く影響されているのかを比較検討した。

## B. 研究方法

*Ninja*(iR-net による RA データベース)の 2003 年度のデータ(女性 2583 名、男性 490 名)を用い、DAS28-ESR と DAS28-CRP の平均の差を性別、罹病期間、年齢別に比較検討した。また、総合活動性評価指標(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)と各パラメーター(圧痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、各種 VAS、mHAQ)との相関関係について検討した。

## C. 研究結果

### 1. DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係

DAS28-ESR:  $4.31 \pm 1.32$ (mean  $\pm$  SD)、DAS28-CRP:  $3.59 \pm 1.25$  であり、DAS28-ESR は平均 0.72 点、DAS28-CRP よりも高かった( $p < 0.0001$ )。両者の関係式は  $\text{DAS28-CRP} = 0.893 \times \text{DAS28-ESR} - 0.253$  ( $R^2 = 0.893$ )で有意に相関した( $p < 0.0001$ )。

### 2. DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係に与える性別・罹病期間・年齢の影響 (表 1)

DAS28-ESR と DAS28-CRP の平均の差( $\Delta$ )を比較した。女性( $\Delta 0.75$ )は男性( $\Delta 0.52$ )に比べその差は有意に大きかった( $p < 0.0001$ )。罹患年数別では、男女とも罹患年数が長くなるほどその差は大きくなる傾向がみられ、また、年齢別でも男女とも加齢に伴いその差は大きくなる傾向がみられた。

### 3. 総合活動性指標(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)と各パラメーター(圧痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、各種 VAS、mHAQ)との相関 (図 1、表 2)

すべての総合評価指数は圧痛関節数とよく相関したが( $R^2 = 64.0\%$  in DAS28-ESR,  $R^2 = 70.2$  in DAS28-CRP,  $R^2 = 58.5$  in SDAI,  $R^2 = 62.7$  in CDAI)、SDAI と CDAI ではさらに医師総合 VAS

( $R^2 = 58.7$  in SDAI and  $R^2 = 56.6$  in CDAI vs  $R^2 = 38.7$  in DAS28-ESR and  $R^2 = 42.5$  in DAS28-CRP)、患者総合 VAS ( $R^2 = 51.3$  in SDAI and  $R^2 = 51.6$  in CDAI vs  $R^2 = 39.2$  in DAS28-ESR and  $R^2 = 41.5$  in DAS28-CRP)とも高い相関を示した。また、全評価指標において、ESR と CRP は男性の方の相関が高く、それ以外の各パラメーターでは女性の方の相関が高かった。

## D. 考察

今回の結果より、DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は、罹患年数別では男女とも罹患年数が長くなるほどその差は大きくなる傾向がみられ、また、年齢別でも男女とも加齢に伴いその差は大きくなる傾向がみられた。これは、これまでにも報告があるように、加齢に伴う ESR 上昇が関係していると考えられ、本来の RA 活動性に、加齢に伴う要素が加わってくることで考えられた。従って、評価対象となる患者の年齢が高齢の場合には DAS28-ESR による評価が必ずしも適していない可能性が示唆された。

また、総合活動性評価指標(DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)と各パラメーター(圧痛関節数、腫脹関節数、ESR、CRP、各種 VAS、mHAQ)との相関関係を調べたところ、各総合活動性指標は圧痛関節数と高く相関したが、SDAI と CDAI ではさらに医師総合 VAS、患者総合 VAS とも高い相関を示した。また、ESR と CRP は男性の方の相関が高く、それ以外の各パラメーターでは女性の方の相関が高かった。各総合活動性指標同士はよく相関するものの、それぞれと各パラメーターとの相関度合いには違いがみられ、また、男女別でも違いが認められたことから、臨床の現場において総合活動性指標を選択する場合には、それぞれの総合活動性指標がもつ特徴を考慮することも重要であることが示唆された。

## E. 結論

DAS28-ESR と DAS28-CRP との関係は様々な

要因(性別、年齢、罹患期間)により影響されることが、また、ここで検討した総合活動性評価指標は各々各パラメーターのもつ比重が少しずつ違うため、その使用の際にはそれらを考慮する必要があることを示唆した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

- 1) Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using CRP underestimates the disease activity and overestimate the EULAR response criteria compared with DAS28 using ESR in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. *Ann Rheum Dis*. 2007 Mar 26; [Epub ahead of print]
  - 2) Matsui T, Ohsumi K, Ozawa N, Shimada K, Sumitomo S, Shimane K, Kawakami M, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. CD64 on neutrophils is a sensitive and specific marker for detection of infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 33(12):2416-24, 2006.
  - 3) Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 33(12):2390-7, 2006.
  - 4) Tanaka Y, Nakamura M, Matsui T, Iizuka N, Kondo H, Tohma S, Masuko K, Yudoh K, Nakamura H, Nishioka K, Koizuka I, Kato T. Proteomic surveillance of autoantigens in relapsing polychondritis. *Microbiol Immunol*. 50(2):117-26 (2006).
  - 5) Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 25(4):610-1, 2006.
- ##### 2.学会発表
- 1) Matsui T, Kaneko A, Shimada K, Tohma S. DAS28-CRP Underestimates the Disease Activity of RA Compared with DAS28-ESR. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2006, Washington DC.
  - 2) Matsui T, Shimada K, Hagiwara H, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Combination of Anti-CCP Antibody and Rheumatoid Factor is Useful for a Diagnosis of Very Early RA. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2006, Washington DC.
  - 3) Shimada K, Hagiwara F, Hayakawa H, Sumitomo S, Shimane S, Ikenaka T, Yamada T, Kawakami M, Nakayama H, Matsui T, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Optimal Cutoff Values of Serum KL-6 and Surfactant Protein D for Diagnosis of and Prediction of Acute Development of Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2006, Washington DC.
  - 4) Nakayama H, Hagiwara F, Shimada K, Sugii S, Matsui T, Ozawa Y, Tohma S. Three-Year Effects of Bisphosphonates on Treatment of Osteoporosis and on Reducing the Risk for Vertebral Fractures of Rheumatoid Arthritis Patients.(fracture intervention trial). American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting 2006, Washington DC.
  - 5) 松井利浩、金子敦史、島田浩太、當間重人. DAS28-CRPをDAS28と同じ評価基準で評価