

- N, Kondo H, et al. Proteomic surveillance of autoantigens in relapsing polyarthritides. *Microbiol Immunol.* 2006;50(2):117-26.
- 8) Orita M, Masuko-Hongo K, Yotsuyanagi H, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, et al. Molecular transplantation: delivery of membranous proteins onto live cells. *Anal Biochem.* 2005 May 1;340(1):184-6.
2. 学会発表
- 1) 島田浩太、松井利浩、川上美里、道下和也、池中達央、中山久徳、小澤義典、當間重人。関節リウマチに伴う慢性髄膜炎の一例。第51回日本リウマチ学会学術集会2007/4/26 横浜
- 2) 松井利浩 関節リウマチ診療における内科医と整形外科医の連携の実状と問題点-生物学的製剤使用を中心に 第51回日本リウマチ学会総会 2007/4/28 横浜
- 3) 島田浩太、松井利浩、當間重人。DAS28でみた関節リウマチ疾患活動性の季節性推移(第3報)～関東地方での検討～。第72回日本温泉気候物理医学会学術集会2007/5/18 箱根
- 4) 松井利浩。関節リウマチ患者における生物学的製剤治療中の感染症マーカー 第1回生物学的製剤治療研究会 2007/5/19 横浜
- 5) 松井利浩、小宮明子 "関節リウマチ患者における感染症マーカー「好中球上CD64分子定量の有用性について」第4回 Current Concept Joint Replacement 勉強会 2007/8/11 東京
- 6) 加藤成隆、住田憲佑、松井利浩、小宮明子、土肥透、宮崎剛、山本精三、中村直嗣、西村慶太、西野仁樹、當間重人、松下隆 骨・関節感染症治療における好中球CD64計測の有用性 第35回日本リウマチ・関節外科学会 2007/11/9 東京
- 7) 松井利浩 生物学的製剤と病診連携の実状(全国調査から) 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 2007/7/19 相模原
- 8) 島田浩太、松井利浩、岩田香奈子、道下和也、池中達央、中山久徳、小澤義典、當間重人。リウマトイド髄膜炎として加療し得た関節リウマチに伴う慢性髄膜炎の一例。第61回国立病院総合医学会 2007/11/16-17 名古屋
- 9) 松井利浩、島田浩太、道下和也、中山久徳、當間重人 iR-net 参加施設における関節リウマチ診療の現状～内科と整形外科の連携を中心に～ 第61回国立病院総合医学会 2007/11/16-17 名古屋
- 10) 松井利浩、島田浩太、道下和也、中山久徳、當間重人 iR-net 参加施設における関節リウマチに対する生物学的製剤使用の現状～内科と整形外科の連携を中心に～ 第61回国立病院総合医学会 2007/11/16-17 名古屋

表1. 各指標の経時的変化(平均±標準偏差)

	2003	2004	2005	2006
DAS28	4.24±1.36	4.20±1.34	4.14±1.32	4.03±1.30
疼痛関節数	5.5±6.7	5.2±6.8	4.9±6.5	4.6±6.3
腫脹関節数	4.2±5.3	3.6±4.8	3.3±4.4	3.0±4.3
患者疼痛VAS	3.78±2.34	3.68±2.42	3.73±2.47	3.70±2.48
患者総合VAS	3.87±2.29	3.78±2.39	3.79±2.43	3.73±2.46
医師総合VAS	3.09±2.05	2.76±1.92	2.69±1.99	2.43±1.85
mHAQ	0.67±0.67	0.65±0.68	0.67±0.70	0.69±0.72
ESR	43.0±28.1	43.1±28.6	41.3±28.1	39.9±27.1
CRP	1.50±1.93	1.24±1.65	1.20±1.98	1.04±1.37
class	1.99±0.69	2.02±0.73	2.02±0.74	2.07±0.75

図1. DAS28と関節所見、炎症反応の変化

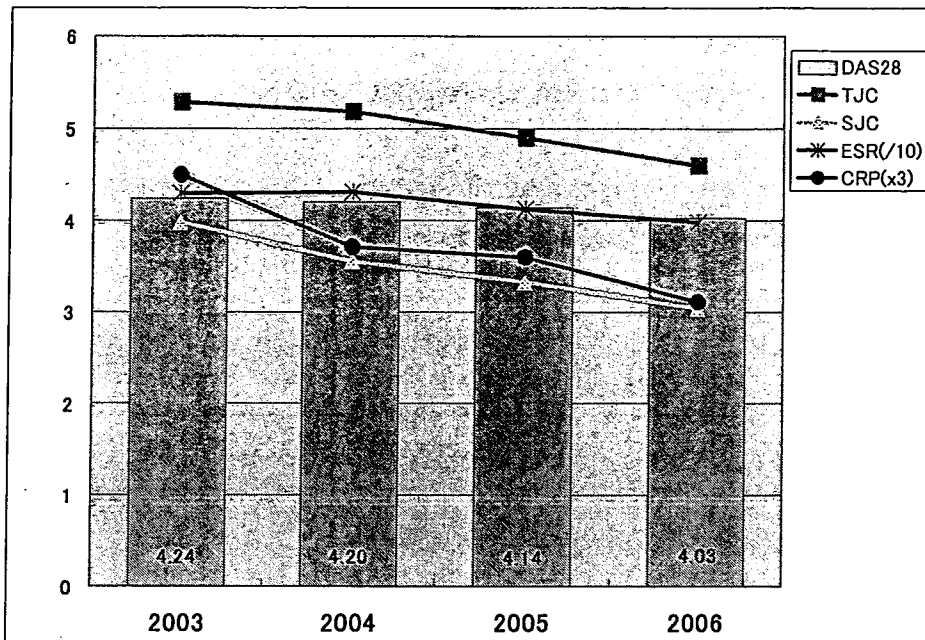
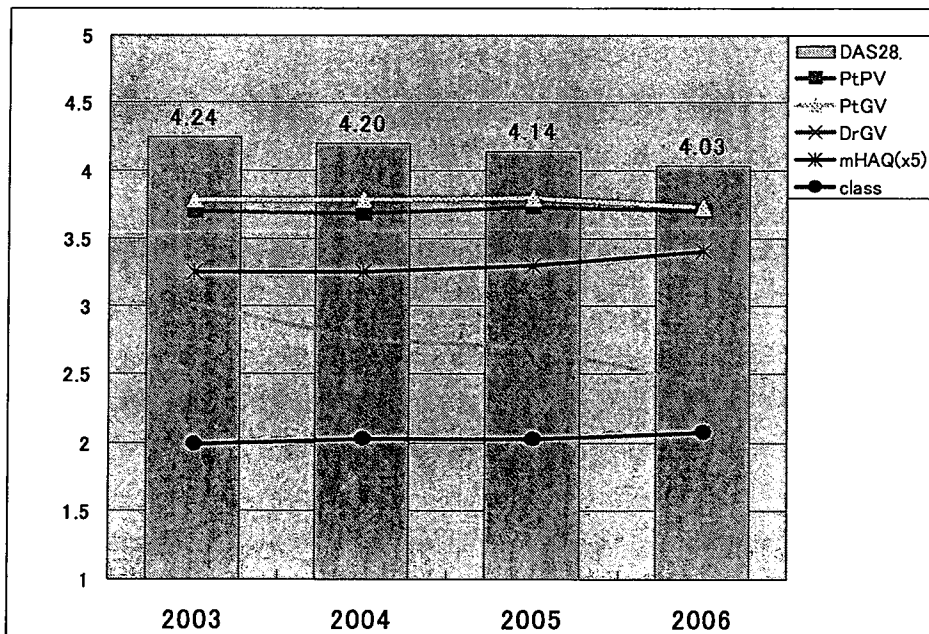


図2. DAS28とVAS、身体機能の変化



Ninja にみる 2005-6 年度薬物療法の現状

分担研究者 安田正之

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：iR-net 2005 年度 4216 例、2006 年度 5162 例の薬物療法を提示し、1990 年度よりの変化を検討することにより、今後の関節リウマチの薬物療法を考察する。

A. 研究目的

iR-net 2005 年度 4216 例、2006 年度 5162 例の薬物療法を提示し、1990 年度よりの変化を検討することにより、今後の関節リウマチの薬物療法を考察する。

B. 研究結果

DMARD 使用患者は、2005/2006 年度各々 83.8/84.2%であった（表 1）。ステロイド使用患者は 55.6/54.8%であった（表 3）。DMARD のうち、MTX がもっとも主要な DMARD として使用されていることに変わりはない。GST の使用頻度は減少しており、Buc と SASP の 3 剤が主要薬剤となっており、全体のやく 75%に使用されている。

DMARD の使用方法は、単剤投与が主流はであるが、2 剤併用が徐々に増加しつつある（表 3）。

2004 年度より使用が開始された infliximab と etanercept は tacrolimus とともに使用率が急増している（表 2）。Infliximab は通常使用量よりも高用量の MTX と併用されており、保険適応量の 8mg/week を超えて投与されている症例が 15-20%に及んでいる（表 4）。Etanercept と MTX との併用は、2005 年度 34/81（42.0%）、2006 年度 93/200（46.5%）と約半数でなされている。また、少数ながら、新規生物学的製剤への治験参加が示されている（表 2）。

C. 考察

関節リウマチの薬物療法は、より高用量の MTX を主要薬剤として 1-2 剤の DMARD にステロイド剤や生物学的製剤を併用することにより成されてゆくであろう。生物学的製剤と TAC の使用頻度の増加に伴う関節リウマチ患者のパフォーマンスの改善と副作用を注意深く観察し、評価せねばならない。

D. 研究発表

1. 論文発表

[01] 安田正之. 関節リウマチ、痛風. 新入浴・温泉療養マニュアル：91-95. 日本温泉気候物理医学会. 2007 年 5 月 1 日.

[02] 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. 高齢者のための温泉療法：64-73. 白倉卓夫編. ライフ・サイエンス. 2007 年 5 月 18 日.

[03] 安田正之. 温泉はリウマチに効果があるのかと聞かれたら. 関節リウマチ患者と家族の支援ガイド：リウマチのすべて 患者と家族への説明のポイント. 91-95. 日本リウマチ実地医会編. プリメイド社. 2007 年 11 月 20 日.

[04] 安田正之. 関節リウマチ確実・抗リウマチ剤治療歴なし・疾患活動性あり；抗リウマチ剤を主体にした処方. Medical Practice 24: 1810-1814, 2007.

[05] 安田正之. 関節リウマチ治療におけるステロイド剤の位置づけと課題. BIOClinica 22: 872-876, 2007.

[06] 安田正之. 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. NinJa を利用した本邦リウマチ患者における薬物療法の変遷(2002-2005 年度). 平成 18 年度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. 研究報告書 17-20、2007.

[02] 安田正之. 温泉入浴・生物学的製剤・ステロイド剤投与に伴う血中 TNF- α , IL-6, IL-1ra 濃度の変化. 第 34 回九州リウマチ学会. 2007 年 9 月 8-9 日. 北九州市.

[03] 安田正之. NinJa を利用した 2004 年度薬物療法の現状. 第 61 回国立病院総合医学会. 2007 年 11 月 16-17 日. 名古屋市.

2. 学会発表

[01] 安田正之. ワークショップ 49：関節リウマチの治療. 抗リウマチ薬、ステロイド、NSAID s 等(1). 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:2004 年度薬物療法の現状と 2002 年度との比較」. 第 51 回日本リウマチ学会総会. 2007 年 4 月 26-29 日.

D. 知的財産権の出願・登録
なし

表 1：DMARD の使用頻度

	Total	MTX	GST	BUC	SASP	AUR	DPC	ACT	CCA	MZR	CP	AZT
1990	2501	8.1	27.2	24.6	6.4	11.1	16.7	-	1.5	-	0.6	1.1
2002	2683	34.0	17.0	22.2	16.6	4.2	1.8	3.1	0.0	0.9	0.23	0.6
2003	4028	41.1	11.4	23.4	14.2	4.2	2.7	3.1	0.0	1.4	0.2	0.4
2004	3878	40.5	9.5	20.0	15.9	3.1	1.9	2.8	0.0	1.4	1.3	0.3
2005	4216	41.4	6.9	20.9	16.2	2.5	1.4	2.4	0.0	1.4	0.1	0.2
2006	5162	46.9	5.2	19.6	16.4	2.0	1.1	1.5	0.1	1.0	0.1	0.4

表 2：新規 DMARD の使用頻度

	CYA	LEF	TAC	INF	ETN	ADR	ABT	TSR	RIT
2002	0.5								
2003	0.4								
2004	0.5	2.2	0.1	1.6	0.2				
2005	0.1	1.1	0.8	2.2	2.0	0.2(9)	0.0(1)	0.3(14)	0.0(1)
2006	0.2	1.3	2.4	3.3	3.8	0.1(7)	0.1(5)	0.4(20)	0.0(1)

表 3 : DMARD の併用療法とステロイド使用頻度

	DMARDs					PSL
	Total	Single	Double	Triple	Tetra	
1990	71.5					47.7
2002	82.6					63.1
2003	85.3					63.6
2004	85.0	81.9	16.8	1.2	0.1	63.1
2005	83.8	81.4	17.8	0.8	0.1	55.6
2006	84.2	77.8	20.7	1.5	0.1	54.8

表 4 : 生物学的製剤に使用される MTX の使用量

MTX mg/week	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg	10-10.5 mg	12-13 mg	≥13 mg	合計
2004	1	2	22	21	7	1	0	54
%	1.9	3.7	40.7	38.9	13.0	1.9		
2005	1	8	30	34	17	3	1	94
%	1.1	8.5	31.9	36.2	18.1	3.2	1.1	
2006	2	14	46	66	23	6	0	157
%	1.3	8.9	29.3	42.0	14.6	3.8		
2004 全般*	4 mg 未満	4-6 mg 未満	6-8 mg 未満	8 mg	8.1 mg 以上			
	52	471	526	338	65			1452
%	2.2	32.4	36.2	23.3	4.5			

*:名古屋医療センター 金子敦史ら. 2007

MTX: methotrexate GST: gold sodium thiomalate BUC: bucilamine
 SASP: salazosulfapyridine AUR: auranofin
 DPC: D-penicillamine ACT: actarit CCA: lobenzarit
 MZR: mizoribin CP: cyclophosphamide AZT: azathioprine
 CYA: ciclosporin LEF: leflunomide TAC: tacrolimus
 INF: infliximab ETN: etanercept ADR: adalimumab
 ABT: abatacept TOS: tocilizumab RIT: rituximab

Ninja にみる関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術

分担研究者 税所幸一郎

国立病院機構都城病院 統括診療部長（兼整形外科部長）

研究要旨：関節リウマチ (RA) では薬物によるコントロールが図られているが、コントロールが不十分の時には病期に応じていろいろな手術が行われている。近年 MTX や生物学的製剤など種々の薬剤が開発されている。今後これらの薬剤の使用により RA 関連の手術が変化するのではないかと予測される。今回、2006 年度の結果について述べるとともに、Ninja の登録を開始した 2002 年度からの経時的推移について検討したので報告する。

A. 研究目的

現在 MTX、免疫抑制剤、生物学的製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 (= (初回) 人工関節置換、関節形成術、関節固定術、滑膜切除術、断裂腱再建術) (以下 RA 手術と略す) の変化を分析する。

B. 研究方法

2002 年度から 2006 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 (多剤使用例では薬効の強いものを選択した) 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 関連整形外科手術としては (初回) 人工関節置換、関節形成術、関節固定術、滑膜切除術、断裂腱再建術をとりあげ、使用薬剤については DMARD 無群、MTX 群、免疫抑制剤群 (タクロリムス・エンドキサン・サンデュミンなど)、生物学的製剤群、従来の DMARDs

群に分類した。手術件数は手術件数/総患者数 (%) であり、薬剤群頻度は使用人数/総患者数 (%) であった。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。(倫理面への配慮)

国立病院機構都城病院倫理委員会で承認されており、患者各人に説明し、同意書を得ている。

C. 研究結果 (表 1、表 2、表 3)

手術についてみると、2006 年に行われた RA 関連整形外科手術は総数が 7.11% (手術件数/総患者数) であり、手術種類別にみると、2006 年度には初回人工関節置換術が 4.37%、滑膜切除術が 0.45%、腱再建術が 0.19%、関節形成術が 0.81%、固定術が 0.29% であった。2002 年度と比べると、関節形成術 (0.75%) を除くと、滑膜切除術 (1.08%)、人工関節置換術 (4.63%)、固定術 (0.22%)、腱再建術 (0.39%) は減っており、特に滑膜切除は大幅に減少しており、手術総数でも 7.60% から減少していた。

薬剤の使用をみると、2006 年度には 84.44% に投与されており、2002 年の 79.99% より増えていた。薬剤の内容をみると、MTX は 31.17% が 39.78% に、新規に開発された生物学的製剤は 0.29% が 7.73% に、また新薬が開発された免疫抑制剤も 1.15% が 4.14% に増えていた。その一方、従来 DMARDs は 47.38%

が 32.79%と減少していた。

D. 考察

2002 年度と比較すると、MTX や生物学的製剤などの新薬の使用が増加し、手術総数の頻度は減少していた。手術減少は RA 早期に行われる滑膜切除で著明で、MTX 群、従来 DMARDs 群では著明に減少していた。DMARDs 無群ではほとんど変化がないので、早期治療が関与しているのではないかと推測された。しかし生物学的製剤群では滑膜切除は 2004 年度までは 0%であったが、2005 年度では 0.05%、2006 年度では 0.19%と増加しており、今後の検討が必要と考えられた。

また関節破壊が著明となる晩期に行われる初回人工関節置換術でも軽度の減少傾向がみられた。部位別にみると股関節や膝関節の割合が特に減少していた。薬剤群別にみると DMARDs 無群、従来 DMARDs 群や MTX 群では減少していたが、生物学的製剤群と免疫抑制剤群では逆に増えていた。これを生物学的製剤、タクロリムスなどの免疫抑制剤に MTX を加えた新規の薬剤使用群でみると、初回人工関節は 2002 年 2.08%から 2006 年 2.69%と増えていた。MTX は最近、発症早期より使用されるようになってきたが、依然として晩期に多く用いられている。さらに生物学的製剤やタクロリムスなどの免疫抑制剤は MTX 無効例などに使用されることが多く、またガイドライン上もどちらかといえれば後期で投与するようになっているため、晩期症例で使用されることが多いと推測され、これらの薬剤での人工関節の頻度が増加している結果になったものと考えられた。

生物学的製剤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がみられるとの報告があり、今後これらの新薬が奏効すると期待される RA の windows of opportunity に投与されるようになれば、経時的に手術内容に変化が出現するのではないかと考えられ、今後も経過観察が必要と考えられる。

E. 結論

手術の頻度は全体的には減少しており、MTX、生物学的製剤などの新薬の増加が一因として関与していると考えられた。なかでも早期に行われる滑膜切除は MTX 群、従来 DMARDs 群では著明に減少していた。しかし晩期に行われる人工関節置換は、MTX 群では減少していたが、MTX・生物学的製剤・免疫抑制剤をまとめた新薬の群では増加していた。生物学的製剤やタクロリムスなどは認可されて時間も短く、さらに他剤無効の症例に使用されることが多いため、今回の検討では逆に人工関節が増加という結果になったと考えられた。

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) 税所幸一郎、當間重人. *NinJa* を利用した関節リウマチ患者の骨関節手術の分析 (第 2 報) -2004 年度について-Orthopedic surgery for RA in NinJa report 2004 第 51 回日本リウマチ学会総会 2007.4.26
- 2) 税所幸一郎、當間重人. *NinJa* を利用した関節リウマチ患者の骨関節手術の分析 (第 2 報) -2004 年度について-Orthopedic surgery for RA in NinJa report 2004 第 61 回国立病院総合医学会 2007.11.17

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1

2006 年度

薬剤群・頻度	DMARD 無	生物学的製剤	MTX	免疫抑制剤	従来 DMARDs	計
	15.56%	7.73%	39.78%	4.14%	32.79%	N=5173 人
再人工関節	0.10%	0.08%	0.21%	0.04%	0.10%	0.52%
人工関節	0.44%	0.73%	1.59%	0.37%	1.24%	4.37%
腱断裂再建	0.02%	0.04%	0.12%	0.00%	0.02%	0.19%
形成術	0.12%	0.15%	0.37%	0.08%	0.10%	0.81%
固定術	0.04%	0.04%	0.10%	0.02%	0.10%	0.29%
滑膜切除	0.04%	0.19%	0.12%	0.04%	0.08%	0.46%
その他	0.12%	0.06%	0.17%	0.04%	0.08%	0.46%
手術合計	0.87%	1.30%	2.67%	0.58%	1.70%	7.11%

表 2

2002 年度

薬剤群・頻度	DMARD 無	生物学的製剤	MTX	免疫抑制剤	従来 DMARDs	計
	20.01%	0.29%	31.17%	1.15%	47.38%	N=2788 人
再人工関節	0.04%	0.00%	0.04%	0.00%	0.11%	0.18%
人工関節	0.97%	0.00%	2.01%	0.07%	1.58%	4.63%
腱断裂再建	0.00%	0.00%	0.14%	0.00%	0.25%	0.39%
形成術	0.11%	0.00%	0.43%	0.04%	0.18%	0.75%
固定術	0.04%	0.00%	0.11%	0.00%	0.07%	0.22%
滑膜切除	0.07%	0.00%	0.50%	0.04%	0.47%	1.08%
その他	0.07%	0.00%	0.18%	0.04%	0.07%	0.36%
手術合計	1.29%	0.00%	3.41%	0.18%	2.73%	7.60%

表 3

	2002 年度	2003 年度	2004 年度	2005 年度	2006 年度
骨関節手術	7.60%	8.59%	7.30%	7.15%	7.11%
初回人工関節	4.63%	5.11%	4.54%	4.38%	4.37%
(うち股・膝関節の割合)	92.25%	83.50%	88.07%	84.32%	80.89%
滑膜切除	1.08%	0.79%	0.41%	0.57%	0.46%
固定術	0.22%	0.37%	0.34%	0.21%	0.29%
形成術	0.75%	1.22%	1.03%	0.95%	0.81%
腱再建術	0.39%	0.42%	0.26%	0.19%	0.19%
DMARDs	47.38%	35.91%	39.32%	38.51%	32.79%
MTX	31.17%	42.32%	37.93%	38.35%	39.78%
免疫抑制剤	1.15%	3.03%	2.71%	2.18%	4.14%
生物学的製剤	0.29%	0.52%	1.75%	4.71%	7.73%
患者総数(人)	2788	4029	3878	4222	5173

Ninja にみる関節リウマチ患者の人工関節遅発性合併症の年間発生頻度（第2報）

分担研究者	金子敦史	国立病院機構名古屋医療センター整形外科医師（文責）
分担研究者	衛藤義人	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	国立病院機構相模原医療センターリウマチ科 医師
分担研究者	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長

研究要旨：昨年の第1報の末尾で触れたように本研究班では2005年度から、「人工関節予後調査」という新たな入力項目を設け、その年度以前に挿入された個々の人工関節について、その年次の人工関節の状況（生存、再置換、抜去、その他）、1年間の有害事象の有無（ゆるみ、感染、周辺骨折、その他）を前向きな検討を開始した。2005年度はNinjaの10施設に登録されたRA患者3501名のうち、人工関節が挿入されていた761名計1432人工関節、2006年度はNinja全施設の登録RA患者5176名のうち、999名、計1902人工関節についての情報を集積できた。その結果、2005年度の遅発性合併症の発生頻度はインプラントのゆるみやUHMWPE摩耗で再置換が17関節（1.2%）インプラントのゆるみあるも経過観察となっていた関節14関節（1.0%）人工関節感染8関節（0.6%）人工関節周辺骨折1関節（0.1%）であった。また、2006年度の遅発性合併症の発生頻度はインプラントのゆるみやUHMWPE摩耗で再置換が16関節（0.8%）、インプラントのゆるみがあるも経過観察となっていた関節23関節（1.2%）人工関節感染10関節（0.6%）人工関節周辺骨折3関節（0.1%）であった。各年度とも、それぞれの合併症の発生頻度はいずれも1%前後であり、予想されるよりも発生頻度は低かった。

A. 研究目的

人工関節置換術は安定した長期成績が報告され、特に関節リウマチ（RA）の分野では外科的治療の中心を占めるようになり、普及の一途をたどっている。しかし、長期経過例が増えるにつれ、少数であるが人工関節に関する合併症の報告が散見されるもまとまった多施設のデータベース研究は希少である。本邦においては最近になって、日本整形外科学会のインプラント委員会による人工関節に関するデータベース調査が始まったが多施設による人工関節の合併症の調査は未だ存在しない。世界的にはスウェーデンでは人工関節登録システムが国家レベル（The Swedish National Hip Arthroplasty Register）で行われており、人工関節の臨床成績の指標として世界的にも高い評価を受けている¹⁾。

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20年1月現在、全国30施設が参加、全国規模のデータベースの収集が毎年効率よく行われている。昨年、我々は第1報でNinjaのデータを利用して1年間に発生する遅発性の合併症（再置換、感染、周辺骨折）について、入院加療を要した事象のデータベースから調査検討して報告した。そして人工関節が挿入されたRA患者は641名、計1163人工関節であり、入院を要した合併症は16例20関節（1.7%）であった。

そして前回の報告の末尾で触れたがNinjaでは2005年度から、「人工関節予後調査」という新たな入力項目を追加した。その内容は、その年度以前に挿入された人工関節について個々にその年次の人工関節の状況（生存、再置換、抜去、その他）、1年間の有害事象の有無（ゆるみ、感染、

周辺骨折、その他)を年次ごとに入力し情報を集積するものである。

本稿ではこの「人工関節予後調査」を用いて初めて行った2005年度、2006年度の結果について報告する。なお、2005年度については、この「人工関節予後調査」の新たなフォーマットの入力が間に合った10施設のみでのデータ、2006年度からはNinJa全施設からのデータ集積であることをお断りする。

B. 研究方法

2005年度の対象はNinJaの10施設に登録されたRA患者3501名のうち、人工関節が挿入されていた761名計1432人工関節である。内訳は1関節が308名、2関節305名3関節86名、4関節55名、5関節5名、6関節が名、対象となった人工関節は、人工膝関節916関節人工股関節324関節を筆頭に人工肩関節12、肩人工骨頭3、人工肘関節85、人工手指関節11、股人工骨頭10、人工足関節2、人工足趾関節7、人工肘関節再置換4人工股関節再置換20人工膝関節再置換38であった。

そして2006年度はNinJa全33施設全てで「人工関節予後調査」のデータ入力の準備が完了した。そこで集積されたNinJa登録RA患者5176名のうち、人工関節が挿入されていた999名、計1902人工関節を対象とした。内訳は1関節が403名、2関節386名3関節122名、4関節80名5関節7名、6関節1名であった。調査対象となった人工関節は、人工膝関節1195関節人工股関節411関節を筆頭に人工肩関節13、肩人工骨頭3、人工肘関節123、人工手指関節16、股人工骨頭15、人工足関節9、人工足趾関節22、人工肘関節再置換11人工股関節再置換25人工膝関節再置換53である。これらを対象として各年度の1年間に発生した人工関節の遅発性合併症について調査検討した。

C. 研究結果

2005年度の1432人工関節の遅発性合併症の発生

頻度はインプラントのゆるみやUHMWPE摩耗で再置換が17関節(1.2%)インプラントのゆるみもあるも経過観察となっていた関節14関節(1.0%)人工関節感染8関節(0.6%)人工関節周辺骨折1関節(0.1%)であった。また、2006年度の1902人工関節の遅発性合併症の発生頻度はインプラントのゆるみやUHMWPE摩耗で再置換が16関節(0.8%)、インプラントのゆるみもあるも経過観察となっていた関節23関節(1.2%)人工関節感染10関節(0.6%)人工関節周辺骨折3関節(0.1%)であった。各年度とも発生頻度はいずれも1%前後であり、発生頻度は低かった。

ただし、対象を術後10年以上経過した人工関節に絞る年間合併症の発生頻度を調査すると、術後10~20年経過した432関節ではインプラントのゆるみやUHMWPE摩耗で再置換が2関節、インプラントのゆるみもあるも経過観察となっていた関節が5関節、人工関節周辺骨折が1関節、術後20年以上経過した66関節では、インプラントのゆるみもあるも経過観察となっていた関節が7関節(THA5関節、TKA2関節)、10.6%あった。術後経過年数が長くなれば、ゆるみの発生頻度が増していた。

そして医療側にも患者側にも最も治療に苦痛を要する人工関節遅発性感染について2006年度単年度の調査結果の詳細を表1に示す。2006年度の発生頻度は全1902関節中10関(0.6%)であり、予想よりは低かった。しかし、転帰は2例において感染が遷延化、重症化し、死亡退院となっていた。また10例の感染発症直前の抗リウマチ薬はNinJaデータ内で使用頻度が高いMTXやブシラミンの使用者の感染が報告されていた。生物学的製剤使用例ではMTXとインフリキシマブの使用例1例が術後2年で両足趾の人工関節遅発性感染で報告されていた。

D. 考察

今回の報告ではNinJaデータ内に人工関節予後調査という項目を新たに設け、前向きに調査した初の報告である。特に2006年度は全施設につ

いて調査できたことは意義深い。総じて合併症の発生頻度は、2005年度は2.3%、2006年度は2.7%であった。臨床上特に問題になっていないと思われる「インプラントのゆるみがあるも経過観察となっていた人工関節」を含めても3%以下であったという結果は予想されるよりも低い頻度であった。

また今回は2006年度の最新のデータを用いて人工関節感染と感染前の使用薬剤を検討した。結果MTXとブシラミンが多くを占めていたがNinja全体でもこの2剤は高い割合を占めており、特に関連はないと思われた。生物学的製剤使用例もインフリキシマブの1例のみで特に関連性は低いと思われた。ただし、この1例含めて足趾の人工関節が22関節中、3関節に合併しており、頻度が高かった。今後も人工関節の部位、遅発性感染と薬剤の関連などデータを集積して年度ごとで前向きにデータを集積する予定である。

E. 結論

生物学的製剤が一部のRA患者に開始された2005年度、2006年度の人工関節の遅発性合併症の発生頻度は決して高くなかった。

参考文献

1) Weiss RJ, Stark A, Wick MC, Ehlin A, Palmblad K, Wretenberg P. Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49,802 rheumatoid arthritis patients: results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. Ann Rheum Dis. 2006 Mar;65(3):335-41. Epub 2005 Aug 3.

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;2年経過したインフリキシマブ療法の効果と問題点.関節の外科(34) 91-97

2.学会発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人:Infliximabによる骨関節破壊抑制効果の検討:Van der Heijde modified Sharp scoreとCarpal height ratioによる検討.第51回日本リウマチ学会総会.横浜.2007.4.26-29.
- 2) 金子敦史、衛藤義人: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年間感染症関連入院(結核を除く)の検討.第51回日本リウマチ学会総会.横浜.2007.4.26-29.
- 3) 金子敦史、衛藤義人:MTXの使用量の制限はいつまで続くのかNinJa(iR-netによる関節リウマチデータベース)を利用した本邦のMTXの使用量制限の問題についての検討.第51回日本リウマチ学会総会.横浜.2007.4.26-29.
- 4) 金子敦史、衛藤義人: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人工関節合併症の年間発生率の検討.第51回日本リウマチ学会総会.横浜.2007.4.26-29.
- 5) 金子敦史、衛藤義人ほか:関節リウマチに対するエタネルセプト療法の1年臨床成績.第35回日本リウマチ・関節外科学会.東京.2007.11.
- 6) 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療法3年臨床成績.第22回日本臨床リウマチ学会.鹿児島.2007.11.
- 7) 金子敦史、衛藤義人ほか: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人工関節データベース構築の試み.第38回日本人工関節学会.東京.2008.2.

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

図1 2005年度から開始した人工関節予後調査のフォーマット

The screenshot shows a complex data entry form. At the top, there are several input fields for patient information: ID (123456), name (1156773), date of birth (1952/10/12), RA onset date (1975/07), and surgery date (2005/12/18). Below these are dropdown menus for gender, surgery type, and location. A central table lists surgical history with columns for year, surgery type, location, and date. At the bottom, there are checkboxes for clinical observations and a section for average values.

年	手術内容	部位	手術日	手術後	生存	転帰
2005	人工関節置換術	肩関節(左)	1994/07/01	生存	○	
2006	人工関節置換術	股関節(左)	1996/10/29	生存	○	
2005	人工関節置換術	股関節(左)	1987/08/30	再置換	○	ゆるみ
2005	人工関節置換術	肘関節(右)	1992/07/03	生存	○	

表1 2006年度に集積された人工関節遅発性感染の調査結果の詳細

No	年齢	RA歴	術後	部位	PSL mg	抗リウマチ 薬	転帰
1	75女	8年	2年	人工骨頭	15	MTX	洗浄のみ
2	50女	16年	4年	TKA	0	MTX	洗浄のみ
3	39女	12年	10年	TKA	0	無	二期的 再置換
4	63男	18年	1年	TKA	0	BUC	二期的 再置換
5	56女	10年	1年	TKA	0	BUC	抜去
6	75女	13年	2年	TKA	7	TAC	抜去
7	59女	22年	2年	両足趾	8	MTX+IFX	抜去
8	62女	11年	1年	右足趾	7.5	無	死亡退院
9	85女	8年	1年	TKA	0	無	死亡退院

Ninja にみる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2報）

分担研究者：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

研究協力者：岡本 享 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

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)を利用して、RA患者における結核罹患率を前向き調査した。2003～2006年度登録RA患者数17312例中、17例に結核が発症し、内1例は生物学的製剤インフリキシマブ(IFX)導入10週後であった。RA患者における結核のSIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率)は、男性RA患者2.40 (95%信頼区間: 0.05～4.75)、女性RA患者4.85 (2.21～7.48)、全RA患者2.96 (1.55～4.36)であった。IFX 5000例、エタネルセプト(ETN) 7091例の各市販後調査から算出した結核のSIRは各々21.5と10.8で、生物学的製剤非投与RA患者に比しそれぞれ7.68倍と3.86倍に増加したことが判明した。

A. 研究目的

生物学的製剤の導入による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18年度分担研究報告にIFX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2006年度まで増やし、RA患者における結核罹患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2003～2006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患者における標準化罹患率(SIR)を算出した。また、田辺三菱製薬が行ったインフリキシマブ(IFX)の市販後全例調査5000例の集計結果およびワイズ株式会

社が行ったエタネルセプト(ETN)の全例市販後調査7091例の集計結果からそれぞれ結核罹患率を計算し、2003-2004年度登録生物学的製剤非投与RA患者の結核罹患率と比較検討した。

C. 研究結果

2003～2006年度4年間分として、33施設からRA患者17312人年分のデータが収集され、17症例の発生がみられた。14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1)。今回前向き調査で初めて生物学的製剤IFX投与中の結核発症を認めた。IFX導入10週後に肺結核を発症したが、抗結核薬投与にて治癒した。

RA患者における結核のSIRは、男性患者2.40 (0.05～4.75)、女性患者4.85 (2.21～7.48)、全RA患者2.96 (1.55～4.36)であった(表2)。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。

IFX投与5000例中14例の結核が発症しIFX投与患者の結核のSIRは21.5、ETN投与7091例中10例の結核が発症しETN投与患者の結核の

SIRは10.8であった。

D. 考察

我々は平成18年度分担研究報告において、2003～2004年度の2年間の*NinJa*登録RA患者数7832例(生物学的製剤非投与)中7例に結核が発症したことより、RA患者の結核のSIRは2.80(0.73～4.88)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IFX 4000例の市販後調査から算出したSIRは24.91(15.33～34.48)で、非投与RA患者の8.90倍に増加したことを報告した。

今回、*NinJa*登録患者を2003～2006年度4年間分として17312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4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。2005～2006年度には生物学的製剤を投与された患者が数%認められたが、2003～2006年度の結核のSIR 2.96(1.55～4.36)は2003～2004年度の結核のSIR 2.80(0.73～4.88)に比べ有意な増加ではなかった。ただし、今回前向き調査で初めて生物学的製剤IFX投与中の結核発症例1例を認めた。

田辺三菱製薬が2003年7月～2005年7月に行ったIFX 5000例の市販後全例調査およびワイス株式会社が2005年3月～2007年4月に行ったETN 7091例の市販後全例調査各集計結果からSIRをそれぞれ計算すると、IFX 21.5、ETN 10.8となり、2003～2004年度登録の生物学的製剤非投与RA患者のSIR 2.80と比較すると、各々7.68倍、3.86倍に増加したことが判明した。IFXの結核のSIRはETNのそれに比べると約2倍高率であることが判明したが、各症例とも導入後の半年間に限定した調査であるため、IFXがETNに比し導入早期の結核発症が多い傾向にある特性を反映した可能性があり、両者の結核のSIRの比較のためにはもう少し長期にわたる観察が必要と思われる。今後さらに数種の生物学的製剤の登場が予定されているが、これら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2003～2006年度の4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は2.96であり、2003～2004年度のSIR 2.80に比べ有意な増加ではなかったが、今回前向き調査で初めて生物学的製剤IFX投与中の結核発症を認めた。また生物学的製剤投与RA患者の結核のSIRはIFXで21.5、ETNで10.8と、生物学的製剤非投与RA患者の各7.68倍、3.86倍高率であることが判明し、結核発症のリスクが高くなることが再確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) The clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among rheumatoid arthritis patients. Yasuhiko Yoshinaga, Tatsuya Kanamori, Yusuke Ota, Tomoko Miyoshi, Hidetoshi Kagawa and Masahiro Yamamura *Modern Rheumatology* 14:143-148, 2004
- 2) リウマチ・膠原病：抗サイトカイン療法と結核. 吉永泰彦 内科専門医会誌 16:50-52, 2004
- 3) 膠原病に合併した播種型肺結核の2例. 吉永泰彦、金森達也、岡本享、太田裕介、多田敦彦 *リウマチ科* 32(6):638-640, 2004
- 4) 関節リウマチの診断と評価：疾患活動性評価に必要な血液検査. 吉永泰彦 治療 89(2):237-241, 2007
- 5) 関節リウマチ治療における抗リウマチ薬の位置づけと課題. 吉永泰彦 *BIO Clinica* 22(10):877-883, 2007

2. 学会発表

- 1) 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. 吉永泰彦、岡本享、千葉実行、當間重人 第50回日本リウ

マチ学会総会 2006年4月24日(長崎市)

- 2) *Ninja* を利用した関節リウマチ患者における結核罹病率の前向き調査. 吉永泰彦、岡本享、千葉実行、當間重人 第60回国立病院総合医学会 2006年9月23日(京都市)
- 3) リウマチ患者の肺障害. 吉永泰彦 第2回九州肺障害研究会 2006年11月12日(福岡市)
- 4) 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. 吉永泰彦 第11回東三河リウマチ研究会 2007年2月17日(豊橋市)
- 5) 非結核性抗酸菌による化膿性膝関節炎、胸部大動脈瘤を合併した皮膚筋炎の1例. 吉永泰彦、他 第51回日本リウマチ学会総会 2007年4月27日(横浜市)
- 6) 関節リウマチの診断と治療. 吉永泰彦 第

32回日本アレルギー学会専門医教育セミナー 2007年8月26日(東京)

- 7) 薬剤と結核発症～TNF 阻害薬の影響について：関節リウマチにおける抗TNF療法と結核. 吉永泰彦 第1回日本結核病学会中四国地方会シンポジウム 2007年9月22日(岡山市)
- 8) 膠原病に合併した非結核性抗酸菌症の検討. 吉永泰彦、他 第22回日本臨床リウマチ学会 2007年11月30日(鹿児島市)

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

表 1. 結核を発症した *NinJa* 登録 RA 患者

	年齢	性別	RA 罹病期間	Stage	Class	DMARDS	PSL	結核病型	結核治療	転帰
1	67	女	23	III	2	MTX	4	粟粒結核	抗結核薬	治癒
2	65	女	13	II	2	BUC	0	肺結核	抗結核薬	治癒
3	52	女	7	II	1	BUC	1	肺結核	抗結核薬	治癒
4	48	女	15	III	1	MTX	1	結核性リンパ節炎	抗結核薬	治癒
5	67	男	13	III	3	AF	0	肺結核	抗結核薬	治癒
6	59	女	2	II	2	MTX	15	肺結核	抗結核薬	治癒
7	68	女	2	II	3	MTX	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	0	肺結核	抗結核薬	治癒
10	50	女	6	I	1	BUC	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	2	尿路結核	抗結核薬	治癒
13	68	女	10	II	2	IFX+MTX	10	肺結核	抗結核薬	治癒
14	87	男	1	I	2	なし	7.5	肺結核	抗結核薬	軽快
15	57	男	11	II	2	MTX+MZR	4	肺結核	抗結核薬	治癒
16	41	女	0	I	1	SASP	2	肺結核	抗結核薬	軽快
17	78	男	15	III	2	BUC	2.5	肺結核	抗結核薬	軽快

表 2. iR-net 登録 RA 患者における結核発症数と SIR

	SIR	95%信頼 区間下限	95%信頼 区間上限	2003 発症数	2004 発症数	2005 発症数	2006 発症数	合計
男	2.40	0.05	4.75	0	1	0	3	4
女	4.85	2.21	7.48	3	4	5	1	13
男女	2.96	1.55	4.36	3	5	5	4	17

Ninja にみる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（第 2 報）

分担研究者	金子敦史	国立病院機構名古屋医療センター整形外科医師（文責）
分担研究者	衛藤義人	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	国立病院機構相模原医療センターリウマチ科 医師
分担研究者	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長

研究要旨：生物学的製剤が一部の症例に導入が始まった RA 患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、薬物との因果関係を含め検討した。対象は 2005、2006 年度に登録された RA 患者のうち、感染症関連入院（結核を除く）と登録された 172 例である。感染症の内容は呼吸器系（肺炎など）が 88 例、皮膚科系（带状疱疹、脂肪織炎など）が 28 例、消化器系（胃腸炎、胆嚢炎など）19 例、尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎など）15 例、骨関節系（化膿性関節炎、人工関節感染など）13 例、歯科口腔内感染 3 例、原因不明の敗血症 4 例であった。大部分は抗菌薬、抗ウイルス薬などの保存的加療で軽快したが、最終的な転帰が死亡となったのが 11 例であった内訳は MRSA の化膿性関節炎骨髄炎が 3 例、肺炎呼吸不全が 3 例、原因不明の敗血症が 2 例、であった。【考察】感染症全体の中では呼吸器系の感染症（肺炎、気管支炎など）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、一部の骨関節感染、既存の肺疾患を有する呼吸器感染症は予後不良であった。

A. 研究目的

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。また本邦の新しい TNF 阻害薬 2 剤の有効性と安全性のエビデンスは、世界にも類を見ない全例市販後調査（以下 PMS）という結果でまとめられた。インフリキシマブの 5000 例、エタネルセプトの 7091 例が既に集計され公表されている。特に TNF- α は生態防御に深く関与する分子であることから、TNF 阻害薬は投与早期の感染症に関して注意喚起が必要とされ、また幾つかの危険因子についても提示されている。

一方、別稿の「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 4 報）」では RA 患者の主要死因として、長年、感染症が第 1 位であったが今回、悪性腫瘍が第 1 位となり、感染症を死因とする症例の割合は減少していた。しかし、死因として肺炎が多いことになり、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る。以上の背景から、未だに臨床の現場では RA 患者の感染症対策は重要であることに変わりはない。

昨年我々は *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（第 1 報）を 2004 年度のデータを基に報告した。今回はさらに 2005、2006 年度に登録された 17312RA 患者年のうち、感染症関連入院（結核を除く）と登録された 172 例を対象として、特に 2006 年度の 59 例について薬剤との関連を含め検討したので第 2 報として報告する。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

2005、2006 年度に登録された RA 患者のうち、感染症関連入院（結核を除く）と登録された症例

は 172 例であった。その中で今回は 2006 年度の 99 例について感染症の病名（部位）、重症度（入院日数、転帰）、感染直前の薬物療法の内容、薬剤との関連における Odds 比を算出した。

C. 研究結果

2006 年度の感染症入院 99 例の感染症病名と頻度は呼吸器系（肺炎など）が 48 例（全体の 49%）、皮膚科系（带状疱疹、脂肪織炎など）が 18 例（18%）、消化器系（胃腸炎、胆嚢炎など）11 例（11%）、尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎など）9 例（9%）、骨関節系（化膿性関節炎、人工関節感染など）8 例（8%）、歯科口腔内感染 1 例（1%）、原因不明の敗血症 3 例（3%）であった。

重症度を入院日数で分け、転帰を示すと、1 ヶ月以内の短期入院が 67 例であった。肺炎・気管支炎 34 例、感染性胃腸炎 8 例、腎盂腎炎・尿路感染症 7 例、带状疱疹 9 例、脂肪織炎 4 例、歯髄炎、化膿性関節炎、急性胆嚢炎、原因不明敗血症各 1 例であった。大多数が抗菌薬投与によって軽快したが、間質性肺炎の悪化に細菌性肺炎の合併 1 例と化膿性膝関節炎 1 例の 2 例が死亡退院であった。全体の 3 割の 14 例が 1 から 3 ヶ月以内の中期入院であった。細菌性肺炎が 7 例、人工関節感染が 3 例、滲出性中耳炎、胆のう炎、脂肪織炎、皮膚潰瘍感染が各 1 例であった。肺アスペルギオーマ 1 例が不変であったが、その他は治癒した。3 ヶ月以上の長期入院は 13 例で重症肺炎・膿胸が 6 例、MRSA 化膿性関節炎 2 例、原因不明の敗血症 2 例、化膿性脊椎炎、人工膝関節感染、腎盂腎炎 各 1 例で前回の報告同様、呼吸器系、骨関節系の感染症が多くを占めた。各 2 例の内訳は MRSA 多発性関節炎、左人工膝関節置換術 MRSA 感染、重症肺炎左続発性気胸、重症肺炎であった。特に後者の 2 例は既存の肺疾患として 1 例が間質性肺炎、肺気腫、1 例が慢性間質性肺炎、気胸、胸膜炎の合併を有していた。

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	19	
ステロイド+MTX	24	
ステロイド+抗リウマチ薬 (Conventional DMARD)	32	BUC15 GST2 SSZ12 DPC1 ACT1 BUC+SSZ1
ステロイド+MTX+抗リウマチ薬	2	BUC2
ステロイド+MTX+生物学的製剤	6	MTX+INF4 MTX+ETN2
ステロイド+MTX 以外の免疫抑制剤	1	LEF1 TAC3
ステロイド+生物学的製剤	3	ETN1 MRA2
抗リウマチ薬のみ	2	SSZ1DPC1
MTX のみ	3	
MTX+抗リウマチ薬	1	BUC1
ステロイドなし、抗リウマチ薬なし	4	

感染症発症前の薬物療法では 99 例中 76 例が 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。また、生物学的製剤使用中に感染症入院を要した症例は 9 例で MTX+Infliximab の 4 例、MTX+Etanercept の 2 例、Etanercept 単独使用 1 例、トシリズマブ長期試験中 2 例であった。大部分が短期入院、3 例が 2~3 ヶ月前後の入院を要したが、いずれも感染症は軽快した。

また、89 例（約 90%）がステロイド内服しており、そのうち 19 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。

主な薬剤と感染症入院の関連について Odds 比を算出したところ、MTX が 0.83、プシラミンが

1.12、スルファサラゾピリジンが 1.02、注射用金剤が 0.44、エタネルセプトが 0.94、インフリキシマブが 1.48、タクロリムスが 1.54、ステロイド内服が 5.28 であった。

D. 考察、E. 結論

RA 患者が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¹⁾²⁾。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り、昨年報告した第1報、2004年度のデータと変わりなかった²⁾。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、帯状疱疹、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¹⁾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）と既存の肺疾患を有した肺炎、膿胸であった。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¹⁾。内容は異なるが今回の検討でも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、MRSA化膿性関節炎が数例散見されたことは危惧すべき問題である。また、既存の肺疾患を有する症例に感染症を合併すると重症化する傾向にあることも変わりなかった。

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において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つて、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 Infliximab、Etanercept の生物学的製剤使用例、タクロリムス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あり、免疫抑制剤、Conventional DMARDs、生物学的製剤の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¹⁾²⁾。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。

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；2年経過したインフリキシマブ療法の効果と問題点.関節の外科 (34) 91-97

2.学会発表

1) 金子敦史、衛藤義人：Infliximabによる骨関節破壊抑制効果の検討：Van der Heijde modified Sharp score と Carpal height ratio による検討. 第51回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

2) 金子敦史、衛藤義人：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年間感染症関連入院（結核を除く）の検討. 第51回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

3) 金子敦史、衛藤義人：MTX の使用量の制限はいつまで続くのか NinJa(iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した本邦の MTX の使用量制限の問題についての検討. 第51回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

4) 金子敦史、衛藤義人：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人工関節合併症の年間発生率の検討. 第51回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

5) 金子敦史、衛藤義人ほか：関節リウマチに対するエタネルセプト療法の1年臨床成績. 第35回日本リウマチ・関節外科学会. 東京.2007.11.

6) 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療法3年臨床成績. 第22回日本臨床リウマチ学会.鹿児島.2007.11.

7) 金子敦史、衛藤義人ほか：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人工関節データベース構築の試み. 第38回日本人工関節学会. 東京.2008.2.

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

Ninja にみる 2003-2006 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4030例、2004年度に登録された3876例、2005年度に登録された4230例、2006年度に登録された5176例、合計17312RA患者年中、悪性疾患の新規発症は男性44例、女性73例、合計117例に認められた。内訳は胃癌20例、結腸癌5例、直腸癌5例、食道癌2例、膵臓癌5例、肝臓癌2例、胆嚢・胆管癌2例、十二指腸癌1例、口腔・咽頭癌1例、喉頭癌1例、肺癌17例、腎臓癌4例、乳癌13例、前立腺癌6例、膀胱癌6例、皮膚癌2例、子宮癌7例、甲状腺癌1例、脳腫瘍1例、卵巣癌3例、骨髄腫1例、白血病1例、悪性リンパ腫11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SIR1.07（95%CI 0.75-1.38）、女性SIR0.85（95%CI 0.65-1.04）、男女全体SIR0.76（95%CI 0.62-0.90）と、各々男性・女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、男女全体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、女性の結腸癌でSIR0.09（95%CI 0-0.26）、女性の直腸癌でSIR0.40（95%CI 0-0.95）、男性の肝臓癌でSIR0.21（95%CI 0-0.62）、女性の肝臓癌でSIR0.19（95%CI 0-0.56）と有意に低く、一方男女全体の悪性リンパ腫でSIR3.10（95%CI 1.27-4.93）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）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4030例、2004年度に登録された3876例、2005年度に登録された4230例、2006年度に登録された5176例、合計17312RA患者年中、悪性疾患への罹患が確認された男性44例、女性73例、合計117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。