

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			1452
	52	471	526	338	65			
%	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

## -第4章-

# 本邦関節リウマチ患者に対する 整形外科治療介入の変遷

## 関節リウマチに対する人工関節に関する研究

分担研究者 久我芳昭

東京都立墨東病院 リウマチ膠原病科 部長

研究要旨：多施設共同による人工関節置換術を受けた患者の生命予後などの転帰、インプラントの転帰を明らかにすることを目的とする登録システムの構築法について登録項目などについて検討した。今回検討した対象は人工股関節置換術と人工膝関節置換術を受けた患者であり、年齢・性別・進入路・機種・固定法などを登録し、毎年 1 回、インプラントの転帰（インプラント生存か再置換か）・患者の転帰（定期的受診、死亡、受診不能、連絡不能）などについて調査をおこなうというものである。これに関連して東京都立墨東病院における手術症例の追跡結果をまとめた。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) に対する人工関節手術は、おおむね良好な成績が、報告されている。しかし、ゆるみ、感染、骨折などにより再手術を余儀なくされる場合がある。本邦では、RA 患者の受けた人工関節の転帰については、大規模な調査は行われていない。また人工関節を受けた患者そのものの転帰（定期的受診中、死亡など）は十分には知られていない。一方、スウェーデンや英国では、国家規模の人工関節の登録システムが稼働している。そこで、本研究では、人工関節手術を受けた RA 患者の転帰および人工関節の転帰についての大規模な調査を行うことを目的とする。

### B. 研究方法

- 1) 人工股関節と人工膝関節を対象とする。股と膝の全人工関節手術を登録する。
- 2) 初回人工関節手術、困難な初回人工関節手術再置換術、感染に伴う再手術、骨折に対する手術などのすべての再手術を登録する。年齢、性別、進入路、機種、固定法（セメント、セメントレス、ハイブリッド）を記録する。
- 3) 毎年 1 回、インプラントの転帰（インプラント生存か再置換か）、患者の転帰（定期的受診、死亡、

受診不能、連絡不能）、

- 4) エンドポイントを全ての再手術とし、再手術になった日付、理由、再置換の術式を調査する。

### C. 今までの関連した研究結果

1984～1989 年に当院で行った YS2 型人工膝関節は 123 例 193 膝である。10 年での死亡 45 例 (37%)、追跡不能 20 例 (16%)、フォロー症例 58 例 (47%) であり、10 年で死亡に至る症例がかなり存在する。感染は 2 例で生じ、大腿骨顆上骨折は 6 例で生じた。インプラントの生存率（再置換なく機能している症例の率）は 10 年で 99%、13 年で 97% と良好であった。

### D. 考察

RA は、Life-long disease であり、人工関節を受けた患者の生命などの予後のデータ、人工関節後の骨折、感染、再置換のデータは RA のマネージメントをおこなうに有用である。

### E. 結論

既存の DMARD の段階的使用法では、リウマチ関節外科手術は遅延されなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メソトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきである。

## 関節リウマチの機能障害防止に関する研究

分担研究者 久我芳昭

東京都立墨東病院 リウマチ膠原病科部長

研究要旨：薬物療法の進歩は手術を遅延させたか否かを明らかにすることを目的とした。昭和 50～53 年、昭和 54～58 年、昭和 59～平成 1 年に発症した群をそれぞれ、昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群とし、抗リウマチ薬(DMARD)の使用状況と累積手術点数を調査した。使用 DMARD 数は平均 2 剤、2.6 剤、3.2 剤と増加し、メトトレキサートの使用は 6%、24%、34%と増加がみられる。しかし、各群の 15 年累積手術点数は 15.8、16.0、18.0 点で有意差はなく、薬物療法の進歩は手術を遅延しているとはいえなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メトトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきと思われた。

### A. 研究目的

昭和 61 年以降多くの抗リウマチ薬 (DMARD) が RA 治療にもちいられるようになった。しかし、依然として多くのリウマチ関節外科手術が行われている。そこで、本研究は薬物療法の進歩は手術を遅延させたか否かを明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

発症が昭和 50 年以降で、発症時年齢 25～60 歳で、発症から 10 年以内に当院初診し、発症 15 年まで経過を追跡できた症例を対象とした。昭和 50～53 年、昭和 54～58 年、昭和 59～平成 1 年に発症した群をそれぞれ、昭和 50 年群 (166 例)、昭和 54 年群 (165 例)、昭和 59 年群 (186 例) とし、抗リウマチ薬(DMARD)の使用状況を調査した。手術部位にランスバリーの係数を掛けて、累積手術点数を計算した。

### C. 研究結果

各群の 15 年間に用いた DMARD 数は昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群で、それぞれ平均 2 剤、2.6 剤、3.2 剤と増加していた。メトトレ

キサートの使用は、各群で、それぞれ 6%、24%、34%と増加がみられる。しかし、各群の 15 年累積手術点数は 15.8、16.0、18.0 点で有意差はなかった。

### D. 考察

昭和 61 年以降多くの DMARD が RA 治療にもちいられるようになり、薬物治療の選択肢はひろがってきた。しかし、昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群で、累積手術点数に差は見いだせなかった。新しい DMARD は、手術を遅延させているとはいえなかった。この調査期間の DMARD 療法は、効果が緩徐でも副作用の少ない A 薬から開始し、これが効かなければ、より強い B 薬に変更するという段階的使用法 (ピラミッド体系) でおこなわれていた。治療成績を向上されるには、有効性を早く判定し、有効性不十分の場合には、速やかに、より強い薬剤に変更するべきである。DMARD のなかで最も有効性が高い薬剤はメトトレキサートである。この調査期間では、昭和 59 年群でも、メトトレキサートの使用は、34%にとどまった。メトトレキサートの使用頻度を増やすこと、また他剤が無効時には、早めにメトトレキ

サートを使用することを考慮すべきである。ただし、メトトレキサートは致死的副作用を生じる場合があるので、適応に留意し、使用中は定期的検査と体調管理を徹底すべきである。

2000年より、抗TNF剤が使用可能となった。抗TNF剤は易感染性をもたらすことを念頭に置いて使う必要がある。しかし、抗TNF剤は症状と徴候の改善ばかりでなく骨破壊抑制効果をもつ。今後、抗TNF剤の使用経験が蓄積し、その

有効利用がすすめば、リウマチ関節外科手術が遅延される可能性がある。

#### E. 結論

既存のDMARDの段階的使用法では、リウマチ関節外科手術は遅延されなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メトトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきである。

## 関節リウマチ発症から人工関節（THA & TKA）に至るまでの罹病期間の検討

－1970 年から 2004 年の過去 35 年間の年代別変遷－

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（文責）

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

分担研究者 森俊仁 独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 整形外科・リウマチ科 医長

研究要旨： RA の経過と予後の中で股関節や膝関節の骨破壊は遅延しているのか、1970 年から 2004 年の国立相模原と名古屋病院の人工関節カルテから RA 発症から初回人工股関節（THA 群）初回人工膝関節（TKA 群）の罹病期間を参考に検討した。結果、70 年代 THA 群（n=84）の発症から手術までの罹病期間は  $13.0 \pm 7.7$  年、80 年代 THA 群（n=242）は  $14.7 \pm 7.5$  年、90 年代 THA 群（n=306）は  $16.0 \pm 9.4$  年、2000 年代 THA 群（n=118）は  $17.8 \pm 11.3$  年と THA 群では、罹病期間の延長が有意差をもって証明された。一方、70 年代 TKA 群（n=95）の罹病期間は  $13.9 \pm 8.1$  年、80 年代 TKA 群（n=466）は  $15.1 \pm 7.4$  年、90 年代 TKA 群（n=653）は  $15.4 \pm 9.1$  年、2000 年代 TKA 群（n=339）は  $14.9 \pm 9.3$  年と変化なかった。今後、本研究班では *Ninja* を利用して、RA 全患者の年間人工関節置換率や罹病期間が生物学的製剤の普及とともに変化するのか、検討する予定である

れる生物学的製剤が本邦で普及するに従って、関

### A. 研究目的

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 2006 年 3 月現在、全国 33 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 2004 年度までは主として内科的治療の検証が行われ、薬物療法の現状や、合併症の頻度（悪性腫瘍、結核などの感染症）、死因分析の報告を行ってきた。

しかし、関節リウマチの集学的医療（トータルマネジメント）は内科的治療のみならず、外科的治療（手術療法）やリハビリテーション医療など多岐にわたる。今後は検討内容をさらに拡大し、本邦で広く行われている関節リウマチに対する外科的治療の検証を加えることとした。

現在、本研究班では外科的治療に関する評価項目を思案中であるが、今後 TNF 阻害薬に代表さ

節破壊が抑制され、手術療法が必要となる症例が減少するのか？具体的には RA 全患者の年間人工関節置換率や人工関節に至るまでの RA 罹病期間が変化するかを主題の一つとして挙げた。

さて、本報告書では、今後、上記に述べた研究を prospective に検討していくために過去の症例ではどのようなであったか検証する。残念ながら当時の RA 全患者数が不正確であるために年間人工関節置換率は検討不可能であるが、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 35 年間の人工関節カルテを利用して過去の人工関節を受けるまでの RA 症例の罹病期間は検討可能である。本報告書では、その変遷を retrospective に調査し、股関節や膝関節の骨破壊が過去 35 年間で変化しているのかを検討、今後の研究の基礎データを作成することを目的とした。

## B. 研究方法

1970年から2004年の間に上記2病院で人工股関節あるいは人工膝関節を受けたRA症例、人工股関節置換術 (THA) 750 症例、人工膝関節置換術 (TKA) 1553 症例 (重複例あり) を対象として、初回 THA、TKA までの RA の罹病期間、術直前の X 線進行度を Larsen grade (股、膝) と Lowe の分類 (股) で評価した。

## C. 研究結果

70年代 THA 群 (n=84) の発症から手術までの罹病期間は  $13.0 \pm 7.7$  年、80年代 THA 群 (n=242) は  $14.7 \pm 7.5$  年、90年代 THA 群 (n=306) は  $16.0 \pm 9.4$  年、2000年代 THA 群 (n=118) は  $17.8 \pm 11.3$  年で有意差をもって、RA 発症から手術までの罹病期間は延長していた。一方、70年代 TKA 群 (n=95) の罹病期間は  $13.9 \pm 8.1$  年、80年代 TKA 群 (n=466) は  $15.1 \pm 7.4$  年、90年代 TKA 群 (n=653) は  $15.4 \pm 9.1$  年、2000年代 TKA 群 (n=339) は  $14.9 \pm 9.3$  年であり、特に変化は認めなかった。

術直前の X 線評価による関節破壊の進行度は残存する X 線フィルムを用いて検討した。股関節破壊の進行形式は Lowe の分類を用いて、関節裂隙狭小型、骨頭陥没型・上方変位型、臼蓋突出症型、臼蓋突出症型 (重度)、変形性関節症型で分類した。また、関節破壊の進行度は Larsen grade (股、膝) を用いて評価した。

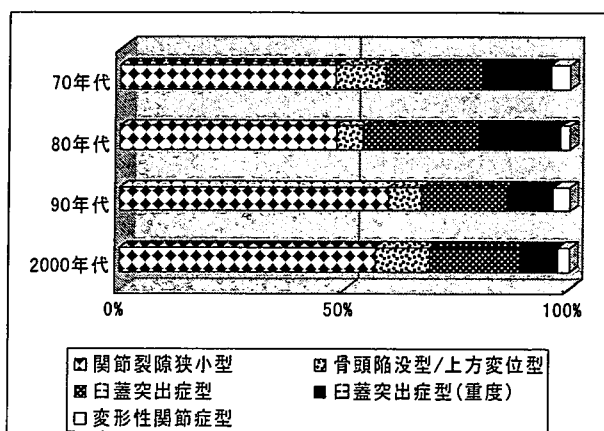


図 1 : 股関節破壊の進行形式 : Lowe の分類

一方、Larsen grade (股、膝) では、

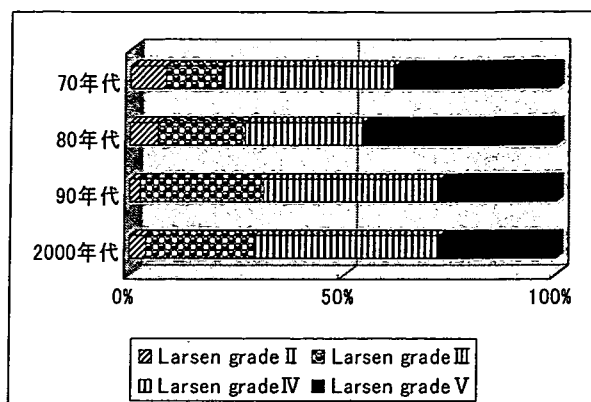


図 2 : 股関節破壊の進行度 : Larsen grade

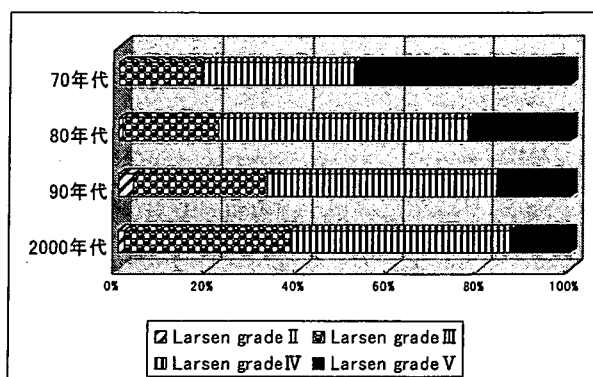


図 3 : 膝関節破壊の進行度 : Larsen grade

## D. 考察、E. 結論

以上の結果から、股関節では年代が進むにつれ、初回人工関節までの罹病期間は延長していて、且つ、手術直前の画像上の関節破壊像は軽症化していた。よって股関節では年代が経るに従って関節破壊は遅延していることが示唆された。反面、膝関節では年代を経ても初回人工関節までの罹病期間に変化はなかったが、手術直前の画像上の関節破壊像は軽症化していた。総じて、股関節、膝関節ともに関節破壊が重症化する前 (股関節では臼蓋突出症、膝関節では Larsen grade 5 になる前) に手術が行われる傾向にあり、年代を経るに従ってタイミングのよい手術が行われていることが示唆された。

しかし、この結果のみで過去 35 年間の RA 患者全体の股関節や膝関節の関節破壊が遅延しているとは以下の点から肯定できない。

1. 手術を受けた時期が、関節破壊の進行した比較的早期の時期に受けたのか、かなり、時間が経過してから受けているのか不明である
2. 以前に比べ、最近では高齢者(70歳以上)が手術を受ける機会が増えていて、高齢者ほど、罹病期間が長い傾向がある
3. RAの関節破壊について正確に評価をするのであれば、個々の症例の各関節について発症から年次ごとにX線評価を行うことが必要

理想的な研究法は3に示す方法で年次で検討していくことが正確に関節破壊を評価できるが、1000単位の症例に継続して多施設で調査していくことは、不可能である。しかし、今まで出来なかったRA全患者の年間人工関節置換率、つまり、THA,TKAを受けたRA症例数/全RA症例数はデータベースを利用して算出可能である。

最近、関節リウマチの治療法は、生物学的製剤の登場とともに、治療方針にパラダイムの大変換を起こしている。特に海外ではTNF阻害薬の有効性は高く評価され、従来の抗リウマチ薬に比して手足の小関節の骨破壊抑制効果が報告されている。その代表的な報告にASPIRE試験とTEMPO試験が上げられる。ASPIRE試験は骨破壊の生じていない早期のRAを対象とした試験(平均罹病期間0.6年)でインフリキシマブ(レミケード®)を早期に使用することによって骨破壊、関節変形を予防できるエビデンスを明らかにした。また、

エタネルセプト(エンブレル®)のTEMPO試験でも同様な結果が報告されており、RAに対するMTX併用下での生物学的製剤の使用の関節破壊抑制効果がエビデンスをもって証明されている。しかし、これらの関節破壊抑制効果はModified Sharp法による手一手指関節、足MTP関節による評価で、人工関節の対象となる股関節や膝関節などの大関節の評価は行われていない。理論上は大関節の骨破壊の頻度も低下し、それとともに人工関節置換術などの手術療法の必要性も少なくなってくるのが予想されるが、この点に注目した疫学報告は希少である。本研究班では今後、本邦での生物学的製剤の普及とともに、年間の手術件数の減少や発症から手術までの罹病期間の延長を予想し、それを第1に検証する。さらに、TNF阻害薬は破骨細胞の分化、活性化を抑制することが基礎的研究から証明されており、この観点から、骨粗鬆症関連の骨折の頻度の減少、人工関節のゆるみの頻度の減少が予想される。しかし、一方で、TNF- $\alpha$ は生態防御に深く関与する分子であることから、TNF阻害薬は感染症のリスクを高めることが危惧されている。人工関節置換術は安定した長期成績から機能障害に苦しんでいる多くのリウマチ患者の福音となっはいるが、一部の患者に合併症(人工関節のゆるみ、人工関節周辺骨折、人工関節感染)が生じ、QOLを低下させている。今後、生物学的製剤の普及とともに、これら合併症の頻度が変化するかを第2に検証する。



## 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

あらわし、薬剤群頻度は使用人数/総患者数(%)であらわした。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。

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

-第5章-

本邦関節リウマチ患者における  
有害事象・死因に関する研究

## 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长

研究要旨：昨年（平成 18 年度）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* 全施設に登録 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<sup>1)</sup>。

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に間に合った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が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が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%であった。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関節(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に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.

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 medical data entry form. At the top, there are fields for patient ID (123456), name (山崎 太郎), date of birth (1952/10/12), sex (Male), and RA onset date (1975/07). Below this is a table with columns for year, joint type, and status. The table contains four rows of data for the year 2005. At the bottom, there are checkboxes for 'Infection' and 'Loosening', and a section for 'Post-operative care' with a list of instructions like 'Wash hands before and after surgery'.

年	人工関節の種類	部位	手術日	生存	合併症
2005	人工関節置換術	肩関節(右)	1984/07/01	生存	なし
2005	人工関節置換術	膝関節(右)	1986/10/29	生存	なし
2005	人工関節置換術	膝関節(左)	1987/09/30	再置換	ゆるみ
2005	人工関節置換術	肘関節(右)	1992/07/08	生存	なし

## 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 症例の発症がみられた。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ズ株式会社が 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。

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（帯状疱疹、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- $\alpha$  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

変わりなく、原因不明の感染症が

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 17312 RA 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（帯状疱疹、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、帯状疱疹 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 MRA 2
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。