

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、ブシラミンが 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<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<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<sup>1)</sup>。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 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<sup>1)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。

#### 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

## 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。

### C. 研究結果

2003年度から2006年度にかけて合計117例(男性44例、女性73例)の悪性疾患の新規発症が認められた。内訳は表1・2、図1・2に示すように胃癌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%CI0.75-1.38)、女性SIR0.85(95%CI0.65-1.04)、男女全体SIR0.76(95%CI0.62-0.90)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、男女全体の胃癌でSIR0.59(95%CI-0.32-0.87)、男女全体の結腸癌でSIR0.27(95%CI-0.03-0.50)、男女全体の直腸癌でSIR0.51(95%CI-0.51-0.95)、男女全体の肝臓癌でSIR0.16(95%CI-0-0.39)、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%CI1.27-4.93)と有意に高いことが判明した。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2.05、4.40、2.25、2.03と高い傾向にあった。表1

病名	性別	2003年度		2004年度		2005年度		2006年度		合計
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	
胃癌	男	2	3	1	6	12				
	女	1	2	2	3	8				
結腸癌	男	0	2	1	1	4				
	女	0	1	0	0	1				
直腸癌	男	2	0	0	1	3				
	女	1	0	0	1	2				
肝臓癌	男	1	0	1	0	2				
	女	1	0	1	3	5				
膵臓癌	男	0	0	1	0	1				
	女	0	0	0	1	1				
胆嚢・胆管癌	男	0	0	0	2	1				
	女	0	0	0	1	1				
十二指腸癌	男	1	1	3	4	9				
	女	2	1	4	1	8				
食道癌	男	1	1	0	2	4				
	女	0	3	2	1	6				
肺癌	男	2	3	3	5	13				
	女	2	1	1	5	7				
腎臓癌	男	0	0	2	1	3				
	女	0	3	1	2	6				
前立腺癌	男	0	1	0	0	1				
	女	0	0	1	0	1				
甲状腺癌	男	1	0	0	0	1				
	女	0	0	0	0	1				
口腔・咽頭癌	男	0	0	0	1	1				
	女	0	0	0	1	1				
喉頭癌	男	0	1	2	1	4				
	女	3	3	1	0	7				
皮膚癌	男	0	1	0	0	1				
	女	0	0	0	1	1				
白血球	男	9	11	10	17	34				
	女	15	16	17	25	73				

表2

病名	性別	95%信頼区間		
		SIR	95%信頼区間下	95%信頼区間上
胃癌	男	1.28	0.56	2.00
	女	0.60	0.18	1.02
結腸癌	男	0.84	0.02	1.66
	女	1.12	0.00	2.39
直腸癌	男	1.17	0.00	2.80
	女	1.46	0.18	2.75
肝臓癌	男	0.62	0.00	1.49
	女	1.09	0.38	2.29
膵臓癌	男	2.05	0.04	4.06
	女	4.40	0.88	7.92
胆嚢・胆管癌	男	0.98	0.45	1.62
	女	1.21	0.31	2.11
十二指腸癌	男	1.10	0.00	2.35
	女	2.25	0.00	4.05
食道癌	男	2.02	0.00	5.01
	女	0.93	0.00	2.76
甲状腺癌	男	0.43	0.00	1.26
	女	0.43	0.00	1.20
口腔・咽頭癌	男	1.04	0.00	3.08
	女	2.57	0.00	7.09
喉頭癌	男	4.57	0.00	9.25
	女	3.41	0.28	5.93
皮膚癌	男	1.31	0.00	3.85
	女	1.87	0.00	5.55
白血球	男	1.07	0.75	1.38
	女	0.85	0.65	1.04

図1

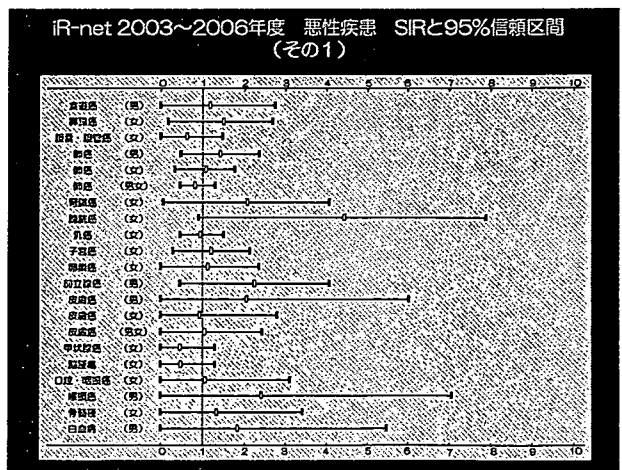
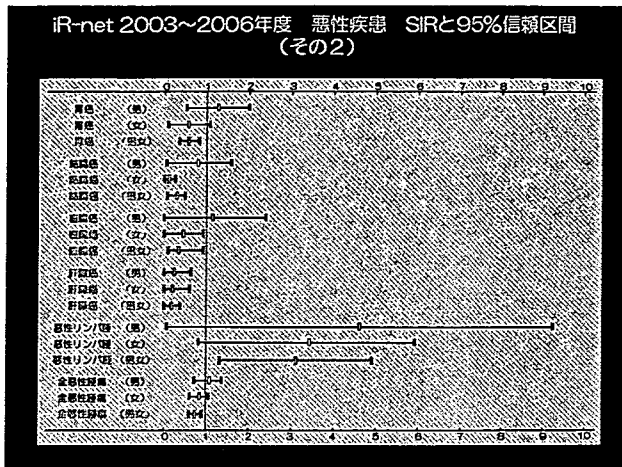


図 2



#### 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・女性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、男女全体RA患者においては有意に低かった。2) RA患者全体の胃癌・結腸癌・直腸癌・肝臓癌、女性RA患者の結腸癌・直腸癌・肝臓癌、男性RA患者の肝臓癌のSIRが有意に低かった。一方RA患者全体の悪性リンパ腫でSIRが有意に高かった。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2003-2006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. RA患者全体においては、悪性リンパ腫のSIRが有意に高く、胃癌・結腸癌・直腸癌・肝臓癌のSIRが有意に低かった。
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患者においては結腸癌・直腸癌・肝臓癌の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・女性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、RA患者全体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。

Ninja にみる関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - Ninja2005・2006 より -

分担研究者 當間重人（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部部長  
研究協力者 島田浩太（独）国立病院機構相模原病院 リウマチ科医師  
研究協力者 小宮明子（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部研究員

研究要旨：本研究班全体の目的は、膠原病における肺合併症の現状を把握するとともに、その対応策を検討することにある。本分担研究では関節リウマチ（RA）における肺合併症に関する情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」に関する情報を収集して構築されたデータベース（Ninja：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）を解析するとともに、インフリキシマブ・エタネルセプト市販後調査結果との比較を行った。結果、①肺結核の標準化罹患比（SIR）は高い（SIR=2.43）が、予後は良好である。②肺癌の発生率（SIR：0.85）は高くない。③間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）発生率は 0.38%であり、内死亡率は 22.2%であった。④その他の肺炎発生率は 0.82%であり、内死亡率は 5.19%であった。⑤インフリキシマブ、エタネルセプトとも肺結核あるいは全結核の SIR（Ninja との比較）の有意な増加を示したが、予後は良好であった。⑥肺結核、間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）以外の感染性肺炎の SIR（Ninja との比較）は高いが、標準化死亡率 SMR（Ninja との比較）において有意差を認めなかった。⑦間質性肺炎（PCP 含む）の SIR（Ninja との比較）は高いが、SMR（Ninja との比較）において有意差を認めなかった。

#### A. 研究目的

本研究班全体の目的は、膠原病における肺合併症の現状を把握するとともに、その対応策を検討することにある。膠原病の生命予後が改善されてきていることは事実であるが、しばしば合併する肺合併症は重篤化しやすく時に致命的であるため、その対策はきわめて重要である。そして膠原病のひとつである関節リウマチ（RA）においても、肺合併症対策は同様に重要である。すなわち、RA そのものに合併する種々の肺疾患、薬剤により惹起される肺疾患、日和見感染による肺感染症などに対する発症予防・適切な経過観察（早期診断）・治療などの対策が重要となる。すでにこれらの対策は実地臨床で行われているわけであるが、その効果の検証、あるいは新規対策の検討のためにも現状の把握が必須である。

我々は、この分担研究で膠原病の中で最も多い関節リウマチ（RA）に関する肺合併症に関する

情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。

—以下に具体的な目的を挙げる—

①本邦 RA 患者における肺合併症発生状況及びその転帰に関する疫学調査を行い、現状を把握する。ここでいう肺合併症とは「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」を指す。

②生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）市販後調査結果と①で得られた結果を比較することにより、生物学的製剤の肺合併症発生リスクを検討する。

#### B. 方法

①国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」に関する情報を収集しデータベースを構築した（Ninja）。

②「肺結核」「肺癌」に関しては 2003-06 年度

(17312 患者年)、「間質性肺炎」・「その他の肺炎」に関しては、2005-06 年度 (9406 患者年) における重篤発症件数と予後を調査した。重篤とは入院を要し、かつ何らかの治療（「投与薬剤中止のみ」を含む）を行った症例をいう。

③今回の解析においては、鑑別診断に苦慮することも多いニューモシスティス肺炎 (PCP) を「間質性肺炎」に含めて統計処理を行った。

④インフリキシマブ (2500 患者年)、エタネルセプト (3546 患者年) の市販後調査結果と *Ninja* を比較した。

倫理面への配慮：本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議され、承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわち、説明同意文書を用いて患者承諾を得るとともに、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信または送付のいずれの場合にも患者氏名等は匿名化され、個人が特定できないようになっている。

### C. 結果

①本邦 RA 患者における結核の発症状況 (表 1、2 参照)：2003 年度-2006 年度の 4 年間 (17312 患者・年) に 17 症例の新規発症が見られた。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。集計結果を結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数 (率)」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦 RA 患者における結核の SIR (standardized incident ratio：標準化罹患比) は、全結核 SIR = 2.96 (95%信頼区間：1.55~4.36)、肺結核 SIR = 2.43 (1.16~3.71) であった。本邦 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。なお、死亡例はなかった。

②本邦 RA 患者における肺癌の発症状況 (表 1、2 参照)：2003 年度-2006 年度の 4 年間 (17312 患者・年) に肺癌の新規発症が 17 例にみられた。この結果を国立がんセンター発表の「悪性新生物罹

患者数、罹患率および年齢階級別罹患率」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦 RA 患者における肺癌の SIR は、SIR = 0.85 (0.45~1.25) であり、一般人口における罹病率と差異を認めなかった。

③本邦 RA 患者における「間質性肺炎 (PCP 含む)」及び「その他の肺炎」の発症状況 (表 1 参照)：2005 年度-2006 年度の 2 年間 (9406 患者・年) に 36 症例の「間質性肺炎発症あるいは増悪」がみられ (8/36 が死亡)、また 77 症例の「その他の肺炎」が観測された (4/77 が死亡)。

表 1 RA 患者における重篤な肺合併症 (*Ninja*による)

	発症件数 (件)	患者年 (人年)	発症件数 / 患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
全結核	17	17312	0.10	0	0
肺結核	14	17312	0.08	0	0
肺癌	17	17312	0.10	—	—
間質性肺炎 (PCP 含む)	36	9406	0.38	8	22.2
その他の肺炎	77	9406	0.82	4	5.19

表 2 *Ninja* 2003~2006

RA における肺癌・結核発症数と SIR

・結核予防協会、国立がんセンターデータベースとの比較

		発症数	患者・年	SIR	95%CI
全結核	男女	17	17312	2.96	1.55-4.36
肺結核	男女	14	17312	2.43	1.16-3.71
肺癌	男女	17	17312	0.85	0.45-1.25

④インフリキシマブ投与 RA 患者における重篤な肺合併症-市販後全例調査結果より (表 3 参照)：インフリキシマブ市販後全例調査 (2500 患者・年) の報告によると、「全結核」14 症例 (「肺結核」7 症例)、「肺癌」0 症例、「間質性肺炎 (当方で PCP も合算した)」43 症例、「その他の肺炎」108 症例が観測されている。間質性肺炎では 3 症例が死亡、その他の肺炎では 2 症例が死亡していた。

表3 RA患者における重篤な肺合併症（インフリキシマブ）

	発生件数 (件)	患者年 (人年)	発生件数 /患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
全結核	14	2500	0.56	0	0
肺結核	7	2500	0.28	0	0
肺癌	—	2500	—	—	—
間質性肺炎 (PCP含 む)	43	2500	1.72	3	7.00
その他の肺炎	108	2500	4.32	2	1.90

⑤エタネルセプト投与RA患者における重篤な肺合併症・市販後全例調査結果より（表4参照）：エタネルセプト市販後全例調査（3546患者・年）の報告によると、「全結核」10症例（「肺結核」7症例）、「肺癌」0症例、「間質性肺炎（当方でPCPも合算した）」55症例、「その他の肺炎」116症例が観測されている。間質性肺炎では5症例が死亡、その他の肺炎では5症例が死亡していた。

表4 RA患者における重篤な肺合併症（エタネルセプト）

	発生件数 (件)	患者年 (人年)	発生件数 /患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
全結核	10	3546	0.28	0	0
肺結核	7	3546	0.20	0	0
肺癌	—	3546	—	—	—
間質性肺炎 (PCP含 む)	55	3546	1.55	5	9.10
その他の肺炎	116	3546	3.27	5	4.30

⑥インフリキシマブ/エタネルセプト市販後調査結果とNinjaの比較（表5、6参照）：インフリキシマブ/エタネルセプト市販後全例調査結果とNinjaを比較することにより、これら生物学的製剤の肺合併症発生への影響をみた。ここではNinjaを母集団として各種肺合併症のSIR及びSMR（標準化死亡率）を算出した。結果、インフリキシマブ投与群における全結核SIR=5.63（3.55~7.72）、肺結核SIR=3.59（1.71~5.47）、間質性肺炎SIR=5.40（4.26~6.55）、その他の肺炎SIR=7.17（6.21~8.12）、エタネルセプト投与群では、全結核SIR=2.95（1.66~4.25）、肺結核

SIR=2.57（1.22~3.92）、間質性肺炎SIR=3.74（2.98~4.51）、その他の肺炎SIR=2.55（2.11~2.96）であり、いずれも有意に発症リスクを高めていたが、SMRに関しては現在までのところ有意な増減は認められていない。

表5 インフリキシマブ・エンブレル市販後調査結果とNinjaの比較  
(標準化罹患比SIRと標準化死亡率SMR)

		SIR	95%CI	SMR	95%CI
全結核	インフリキシマブ	5.63	3.55-7.72	—	—
	エタネルセプト	2.95	1.66-4.25	—	—
肺結核	インフリキシマブ	3.59	1.71-5.47	—	—
	エタネルセプト	2.57	1.22-3.92	—	—

表6 インフリキシマブ・エンブレル市販後調査結果とNinjaの比較  
(標準化罹患比SIRと標準化死亡率SMR)

		SIR	95%CI	SMR	95%CI
間質性肺炎 (PCP含 む)	インフリキシマブ	5.40	4.26-6.55	3.00	0.60-5.41
	エタネルセプト	3.74	2.98-4.51	2.31	0.88-3.74
その他の肺炎	インフリキシマブ	7.17	6.21-8.12	5.83	0.12-11.54
	エタネルセプト	2.55	2.11-2.96	3.16	0.63-5.68

#### D. 考察

本邦 RA 患者における肺合併症（結核、癌、間質性肺炎、その他の肺炎）の現状が明らかになりつつある。

①：すでにNinjaでは、本邦 RA 患者における結核罹患リスクが高いこと、インフリキシマブ投与によるリスクの増加について報告をしているが、今回エタネルセプト投与群においても罹患リスクを高めることが確認されたわけである。両TNF阻害薬間の結核発症リスクに統計学的差異が認められているかも知れないが、その差異が薬剤選択時に意義のある差異かどうかは別問題である。抗結核薬の予防投与等、他の理由が関与している可能性があるからである。それらに関しては、今後、他の疫学研究が明らかにしてくれるか

も知れない。

②：RA と悪性疾患の合併に関しては、これまでいくつもの報告がある。おしなべて言えば、全悪性疾患で見れば合併リスクは高くないが、悪性リンパ腫等、血球系悪性疾患の SIR は高いというものである。また、肺癌の合併リスクが高いとの海外報告もあるが、本邦における今回の調査では否定的であった。

③：RA 患者の死因としても重要な「間質性肺炎」「その他の肺炎」に関する疫学情報が得られたことは重要である。*Ninja* でも明らかにしてきたように、RA 患者の生命予後に大きな影響を及ぼす合併症は、「感染症」と「肺合併症」だからである。今後種々の疫学的臨床研究の対象データになるとよい。

④⑤⑥：本邦で市販されている2種類の TNF 阻害薬投与群における市販後調査結果と *Ninja* を比較することができた。そして感染症や間質性肺炎リスクが増大することを示唆するかもしれない結果が得られた。それではこれらの薬剤を市場から撤収すべきなのか？ 答えは「いいえ」である。それにはいくつかの理由がある。1) これら生物学的製剤における市販後全例調査とは異なり、*Ninja* では年間 2.5% までの追跡脱落症例があるため完全には比較検討できていないこと、2) 重篤の定義が必ずしも一致しない可能性があ

ること（生物学的製剤投与症例では主治医の緊張感も高く、入院閾値が低くなっている可能性など）、などである。

#### E. 結語

*Ninja* により本邦 RA 患者における肺合併症の現状が明らかになりつつある。

- ① 肺結核の SIR は高い (SIR : 2,43) が、予後は良好である。
- ② 肺癌の発生率 (SIR : 0.85) は高くない。
- ③ 間質性肺炎 (PCP 含む) 発生率は 0.38% であり、内死亡率は 22.2% であった。
- ④ その他の肺炎発生率は 0.82% であり、内死亡率は 5.19% であった。
- ⑤ インフリキシマブ、エタネルセプトとも肺結核あるいは全結核とも SIR の有意な増加を示したが、予後は良好であった。
- ⑥ 肺結核、間質性肺炎 (PCP 含む) 以外の感染性肺炎の SIR は高いが、SMR において有意差を認めなかった。
- ⑦ 間質性肺炎 (PCP 含む) の SIR は高いが、SMR において有意差を認めなかった。

これらをより正確な情報とするためには、情報収集を継続する必要がある。



### Ninja にみる関節リウマチ患者の死因分析（第 4 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：Ninja を利用して最近 2 年間に集積した、関節リウマチ（以下 RA）の死因分析を報告する。対象は 2005 年 2006 年度に Ninja に登録された RA 患者のうち、転帰を死亡と報告され、直接死因が明らかな 59 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1~3 報で述べたと過去の報告と比較検討した。結果、平均死亡時年齢  $71.5 \pm 8.2$  歳で過去の報告に比べ高齢化が進んでいた。死因は悪性腫瘍が 13 例（生物学的製剤使用例なし）、感染症が 11 例、間質性肺障害など呼吸器疾患が 9 例、心不全など循環器疾患が 9 例、腎不全（腎アミロイドーシスを含む）、消化器疾患が各 3 例、脳血管障害 2 例、その他 7 例であった。報告が進むにつれ、平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後はさらに改善していることが示唆された。死因は長年、感染症が第 1 位であったが初めて悪性腫瘍が第 1 位となった。腎毒性の薬剤の影響や腎アミロイドーシスにより 90 年代に多かった腎不全による死亡は最近では減少傾向にあったが、その一方で間質性肺障害などの呼吸不全が増加傾向にあり、対策が急がれる。また、最近増加傾向にある生物学的製剤使用歴を有した死亡症例は 2006 年度の段階では報告されていなかった。

#### 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) は平成 18 年 1 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。我々は患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げてきた。平成 14 年度の報告書（第 1 報）では、iR-net による死因分析を将来的に進めるにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の 1975 年から 2000 年の過去 30 年間の RA 患者の死亡例 614 例を再調査し、過去の 2 施設の死因分析の総括を報告した。続く第 2 報および第 3 報では Ninja で収集された 2002 年度から 2004 年度の RA 患者 114 例の死因分析の報告を行った。

さて、今回の報告書では、さらに 2005 年度お

よび 2006 年度に Ninja で死亡と登録された 59 例について過去の症例と比較し、RA 患者の生命予後に関する最近の動向について分析する。

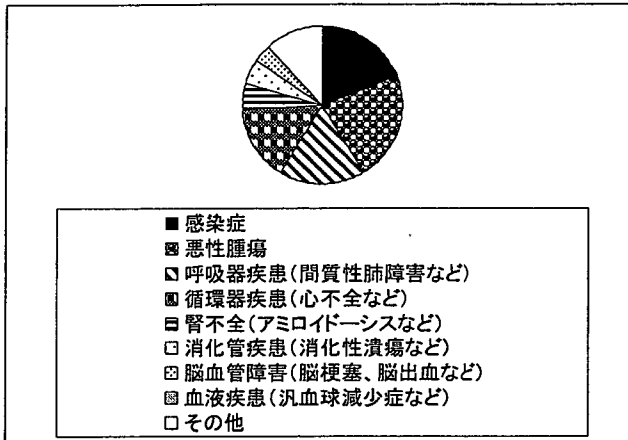
#### B. 研究方法

対象は 2005 年から 2006 年に Ninja に登録された RA 患者のうち、転帰を死亡と報告され、直接死因が明らかな 59 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析とさらに Ninja の 2002 年度から 2004 年度の RA 患者 114 例と比較検討した。死因は便宜上、循環器疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、腎疾患、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害、骨関節疾患、自殺、その他に分類した。また死因の確定の確定であるが死亡診断書か 35 例、担当医からの確認が 14 例、家人からの確認 5 例、その他が 5 例であった。剖検が行われたものは 4 例であ

った。

### C. 研究結果

死亡症例 59 例の内訳は男性 22 例、女性 37 例、平均死亡時年齢は  $71.5 \pm 8.2$  歳、平均罹病期間は  $17.2 \pm 10.8$  年であった。死亡時年齢の詳細は 50 代 7 例、60 代 18 例、70 代 22 例、80 代 12 例であった。



死因の内訳をグラフに示す。死因は長年、感染症が第 1 位であったが初めて悪性腫瘍が第 1 位となった。全体の 23% を占めた 14 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌が 5 例、膵臓癌が 2 例、胃癌 2 例、悪性リンパ腫、胆嚢癌、十二指腸癌、直腸がんが各 1 例であった。腫瘍死転移性癌（原発不明）が 1 例あった。肺がんが一番多いのは過去の報告と同様であった。

次に多かったのは、感染症の 11 例で全体の 19% であった。細菌性肺炎が 3 例、化膿性関節炎、人工関節感染が 3 例、消化管感染症が 2 例、直接死因が敗血症であった症例は 3 例であった。感染症を死因とするものは過去の報告に比べ、初めて減少傾向を示した。

3 番目に多かったのは呼吸器疾患 10 例、全体の 17% であった。うち 6 例は間質性肺障害の悪化で一部の症例はニューモシス肺炎の併発で死亡となっていた。

4 番目に多かったのは循環器疾患が 9 例、全体の 17% であった。心不全が 7 例、大動脈瘤破裂が 2 例であった。心不全のうち 1 例はアミロイドーシスであった。

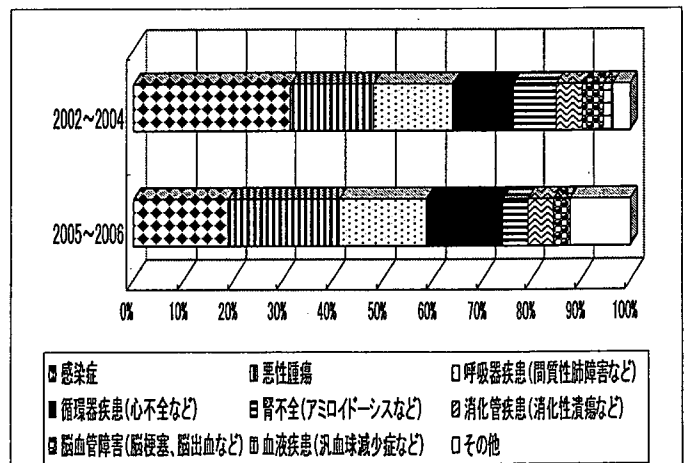
残りは腎不全、消化器疾患、脳血管障害で各 3 例、3 例、2 例で全体の 3~5% であった。腎不全、消化管疾患のうち 1 例ずつが生前、アミロイドーシスの診断がなされていた。脳血管障害は脳梗塞が 1 例、脳出血が 1 例であった。

その他、1 例は頸椎病変による延髄上位頸髄圧迫による呼吸抑制、四肢麻痺が 1 例、突然死、CPA として搬送された例が 3 例、老衰と診断された 2 例、自殺が 1 例報告されていた。

### D. 考察、E. 結論

	症例数	平均死亡時年齢
1975~1986	199	64.5±8.9 歳
1987~1993	213	66.5±9.3 歳
1994~2000	202	67.5±9.5 歳
2002~2004	114	70.2±8.0 歳
2005~2006	59	71.5±8.2 歳

表には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析とさらに NinJa の 2002 年度から 2004 年度の RA 患者 114 例、さらに今回の 2005~2006 の 59 例の平均死亡時年齢の年代別変遷を示す。前回の報告で平均死亡時年齢が、はじめて 70 歳を越え、今回はさらに高齢化しており、RA 患者の生命予後が改善していることが証明された。



死因は長年、感染症が第 1 位であったが初めて悪性腫瘍が第 1 位となった。ただし、悪性腫瘍で死亡した症例で生物学的製剤使用例は報告されておらず、その点は否定しておく。この背景には 60-70 代で RA 罹病期間が短い患者に併発してい

ることから、一般人の死因に近づきつつあることが推察された。また、腎毒性の薬剤の影響や腎アミロイドーシスにより 90 年代に多かった腎不全による死亡は最近では明らかに減少傾向にあった。しかし、腸管や心アミロイドーシスの症例は散見されたが以前よりは減少傾向にある。疾患活動性のコントロールが全体的に良好となっていることを示唆する所見である。しかし、その一方で間質性肺障害などの呼吸不全が増加傾向にある。このような既存の肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、気管支拡張症など）は生物学的製剤の市販後調査でも感染症のリスクファクターとしてあげられており、対策が急がれる。また、重症感染症の一部の患者が死亡退院となっており、感染源として呼吸器感染症ならびに人工関節の感染、多発性化膿性関節炎が上げられる。今回の調査では以前に比べ感染症死亡の症例は減少していたが

骨関節疾患が起因して死亡するといったケースがあり、注意を要する。

*Ninja* による死亡分析の調査が始まって 5 年が経過した。一般人の平均寿命に比して 10 歳は低い RA 患者の生命予後は改善傾向にあり、死因も感染症が減少し悪性腫瘍が増加している最近の現状は日本人の一般人の死因に近づきつつあることが推察される。しかし欧米で最近報告されている生物学的製剤の使用が Mortality を減少させるほど、未だ本邦では生物学的製剤は普及しておらず、2006 年の *Ninja* の調査でも生物学的製剤の使用例は全体の 7%前後であった。しかし、生物学的製剤の後押しができたことでこの 5 年間での MTX の普及が著しい。2000 年代前半に海外で MTX が Mortality を減少させることが報告されているが、生物学的製剤が広く普及する前の日本は現在同様の状況にあると思われた。

-第6章-

単施設による関節リウマチに関する臨床研究

## 抗 CCP 抗体の関節リウマチ発症予測に関する前向き研究

分担研究者 佐伯行彦 独立行政法人国立病院機構 大阪南医療センター 臨床研究部 部長

研究要旨：関節リウマチ（RA）の診断は、通常、アメリカリウマチ協会（ACR）の提唱する分類基準を用いて行われている。この ACR の分類基準は、完成された RA の診断には有用であるが、早期 RA に対しては必ずしも有用とはいえない。一方、近年、抗リウマチ薬、生物学的製剤などによる薬物治療の進歩に伴い、早期治療介入を行うことにより RA の予後を改善することが可能となり、早期診断の重要性が叫ばれるようになってきた。最近、抗 CCP 抗体をはじめとするバイオマーカーが発症予測や早期診断に有用であるとの報告がみられる。本研究は、診断不確定関節炎（UA）患者において、抗 CCP 抗体をはじめとするバイオマーカーの RA 発症予測における有用性を評価することを目的に、146 名の 2 年以内に症状の出現した UA 患者において、エントリー時に抗 CCP2 抗体、CRP、RF、MMP-3、ガラクトース欠損抗 IgG 抗体（CARF）を測定し、1 年間経過観察し、RA 発症との関連を検討した。その結果、18 名の患者が RA を発症した。また、54 名の患者は RA 以外の関節症（変形性関節症、SLE、シェーグレン症候群、成人型スチル病など）を発症し、残りの 60 名の患者は UA のままであった。RA の診断における抗 CCP2 抗体の特異度、感度はそれぞれ 93%、88.3%であった。また、予測値（PPV, NPV）および診断精度は 65.2%、97.2%、91.7%であり、他のバイオマーカーに比べて有意に高かった。また、これら値は、他のバイオマーカーとの組み合わせでも同程度であった。さらに、抗 CCP2 抗体陽性患者において、RA と診断された患者の抗体価は、RA 以外の疾患や UA のままの患者の抗体価に比べて有意に高く、全例 15U/ml 以上であった。以上のことから、抗 CCP2 抗体は、単独でも他のバイオマーカーに比べて、RA の発症予測において有用であり、また、抗 CCP2 抗体高値陽性の UA 患者は、早期に RA を発症する危険度が高いことが示唆された。

### A. 研究目的

本研究は、診断不確定関節炎（UA）患者において、抗 CCP 抗体をはじめとするバイオマーカーの RA 発症予測における有用性を評価することを目的とする。

### B. 研究方法

（1）対象集団は、146 名の 2 年以内に症状の出現した UA 患者において、エントリー時に抗 CCP2 抗体、CRP、RF、MMP-3、ガラクトース欠損抗 IgG 抗体（CARF）を測定し、1 年間経過観察し、RA 発症（ACR の RA 分類基準による診断）との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

研究計画の作成は臨床研究に関する指針に基づき行

い、当施設の倫理審査委員会での承認を得た。また、研究の参加については、文書による説明と同意を得た。

### C. 研究結果

146 名の UA 患者のうち、1 年間の観察期間に 18 名の患者が RA を発症した。また、54 名の患者は RA 以外の関節症（変形性関節症、SLE、シェーグレン症候群、成人型スチル病など）を発症し、残りの 60 名の患者は UA のままであった。RA の診断における抗 CCP2 抗体の特異度、感度はそれぞれ 93%、88.3%であった。また、予測値（PPV, NPV）および診断精度は 65.2%、97.2%、91.7%であり、他のバイオマーカーに比べて有意に高かった。また、これら値は、他のバイオマーカーとの組み合わせでも同

程度であった。(表 1、2) さらに、抗 CCP2 抗体陽性患者において、RA と診断された患者の抗体価は、RA 以外の疾患や UA のままの患者の抗体価に比べて有意に高く、全例 15U/ml 以上であった (表 3、図 1)。

以上のことから、抗 CCP2 抗体は、単独でも他のバイオマーカーに比べて、RA の発症予測において有用であり、また、高抗体価の UA 患者は、早期に RA を発症する危険度が高いことが示唆された。

#### D. 考察

抗 CCP2 抗体は、UA 患者において RA の発症予測に有用であること、また、抗 CCP 抗体と関節破壊との正の相関がこれまで報告されていることから抗 CCP2 抗体の高抗体価を有する患者においては、

早期治療介入が必要であることが示唆された。

#### E. 結論

抗 CCP2 抗体は、単独でも他のバイオマーカーに比べて、RA の発症予測において有用であり、また、高抗体価の UA 患者は、早期に RA を発症する危険度が高いことが示唆された。

#### F. 知的財産権の出願/登録

新規骨吸収抑制剤のスクリーニング方法および新規骨吸収抑制剤 (特願 2006-09672)

発明者: 石井優、佐伯行彦

出願者: 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団

出願日: 2006年3月31日

表1. 抗CCP2抗体をはじめとするバイオマーカーの陽性率

biomarkers	RA (%) (n=18)	non-RA(%) (n=54)	UA(%) (n=60)
Anti-CCP2	15 (83.3)	2 (3.7)	6 (10.0)
IgM-RF	14 (77.8)	9 (17.0)	18 (30.0)
CARF	16 (88.9)	14 (25.9)	23 (38.8)
MMP-3	6 (60.0)	11 (42.3)	7 (20.0)
CRP	15 (83.3)	21 (39.6)	9 (15.0)

\*Data for patients diagnosed with RA were compared with data for patients with non-RA arthropathies by chi-square test ( $P < 0.0001$  for anti-CCP2, IgM-RF, CARF,  $P = 0.003$  for CRP). anti-CCP2: anti-cyclic citrullinated peptide antibody; RF: rheumatoid factor; CARF: anti-agalactosyl IgG antibodies; MMP-3: matrix metalloproteinase 3; CRP: C-reactive protein.

表2. RAの診断における抗CCP2抗体をはじめとするバイオマーカーの感度、特異度、予測値、診断精度

Criterion	Sensitivity	Specificity	Diagnostic		
	(95% CI)	(95% CI)	PPV	NPV	Accuracy
Anti-CCP2	83.3 (60.8-94.2)	93.0 (86.8-96.4)	65.2	97.2	91.7
IgM-RF	77.8 (54.8-91.0)	76.1 (67.5-83.0)	34.1	95.6	76.3
CARF	88.9 (67.2-96.9)	67.5 (58.5-75.4)	30.2	97.5	70.5
MMP-3	60.0 (31.3-83.2)	70.5 (58.1-80.4)	25.0	91.5	69.0
CRP	83.3 (60.8-94.2)	73.5 (64.6-80.7)	33.3	96.5	74.8
Anti-CCP2 + IgM-RF	72.2 (49.1-87.5)	95.6 (90.1-98.1)	72.2	95.6	92.4
Anti-CCP2 + CARF	83.3 (60.8-94.2)	94.7 (89.0-97.6)	71.4	97.3	93.2
Anti-CCP2 + MMP-3	22.2 (9.0-45.2)	98.2 (93.8-99.5)	66.7	88.9	87.9
Anti-CCP2 + CRP	66.7 (43.7-83.7)	96.5 (91.3-98.6)	75.0	94.8	92.4
IgM-RF +CARF	77.8 (54.8-91.0)	76.3 (67.7-83.2)	34.1	95.6	76.5
IgM-RF + MMP-3	16.7 (5.8-39.2)	96.5 (91.3-98.6)	42.9	87.9	85.5
IgM-RF + CRP	66.7 (43.7-83.7)	94.7 (89.0-97.6)	66.7	94.7	90.9
CARF + MMP-3	27.8 (12.5-50.9)	95.6 (90.1-98.1)	50.0	89.3	86.4
CARF + CRP	72.2 (49.1-87.5)	92.1 (85.7-95.8)	59.1	95.5	89.4
MMP-3 + CRP	27.8 (12.5-50.9)	93.8 (87.8-97.0)	41.7	89.1	84.7

Values are presented as percentages. PPV:positive predictive value; NPV:negative predictive value; 95% CI:95% confidence interval; abbreviations for biomarkers are explain in the footnote to Table 1.

表3. 抗CCP2抗体をはじめとするバイオマーカー陽性患者における絶対値の比較

Biomarkers	mean titer ± SD (No. of patients)		P-values
	RA	non-RA or UA	
Anti-CCP2 (U/ml)	163.7±138.4 (15)	55.2±72.0 (8)	0.017
IgM-RF (IU/ml)	151.4±144.4 (14)	91.6±111.6 (27)	0.105
CARF (AU/ml)	109.3±108.4 (16)	48.2±58.4 (37)	0.019
MMP-3			
male (ng/ml)	133.4±0 (1)	205.6±166.2 (5)	0.770
female (ng/ml)	219.8±122.4 (5)	166.2±108.5(13)	0.349
CRP (mg/dl)	2.4±3.1 (15)	4.2±4.7 (30)	0.238

UA\*:undifferentiated arthritis; ( ) No. of patients; abbreviations for biomarkers are explained in the footnote to Table 1.

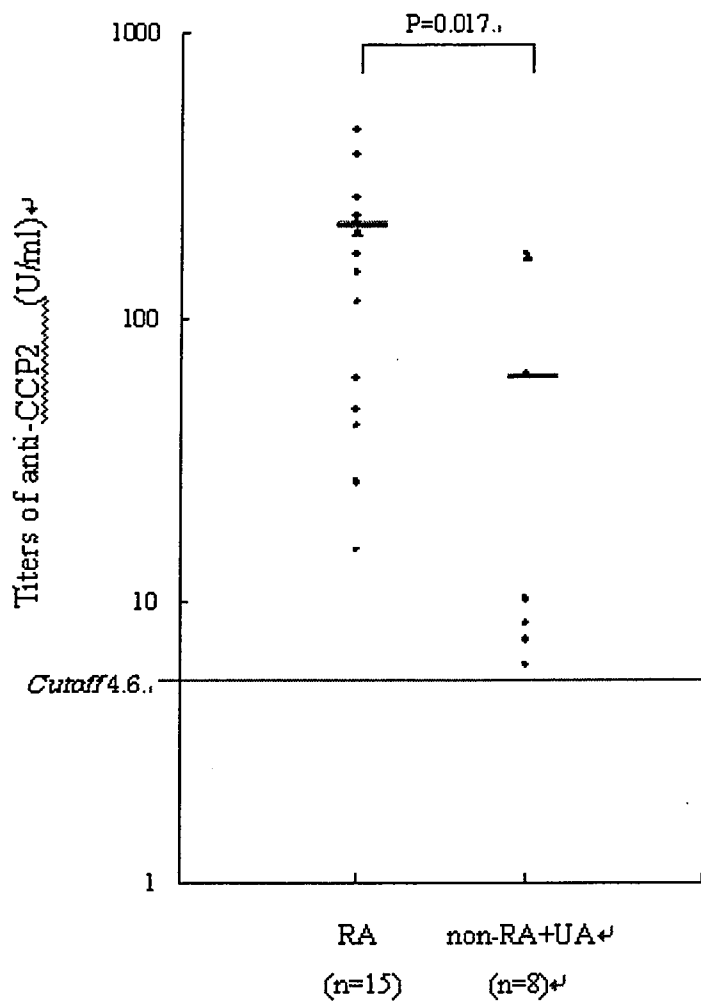


図1. 抗CCP2抗体陽性患者における抗体価の分布



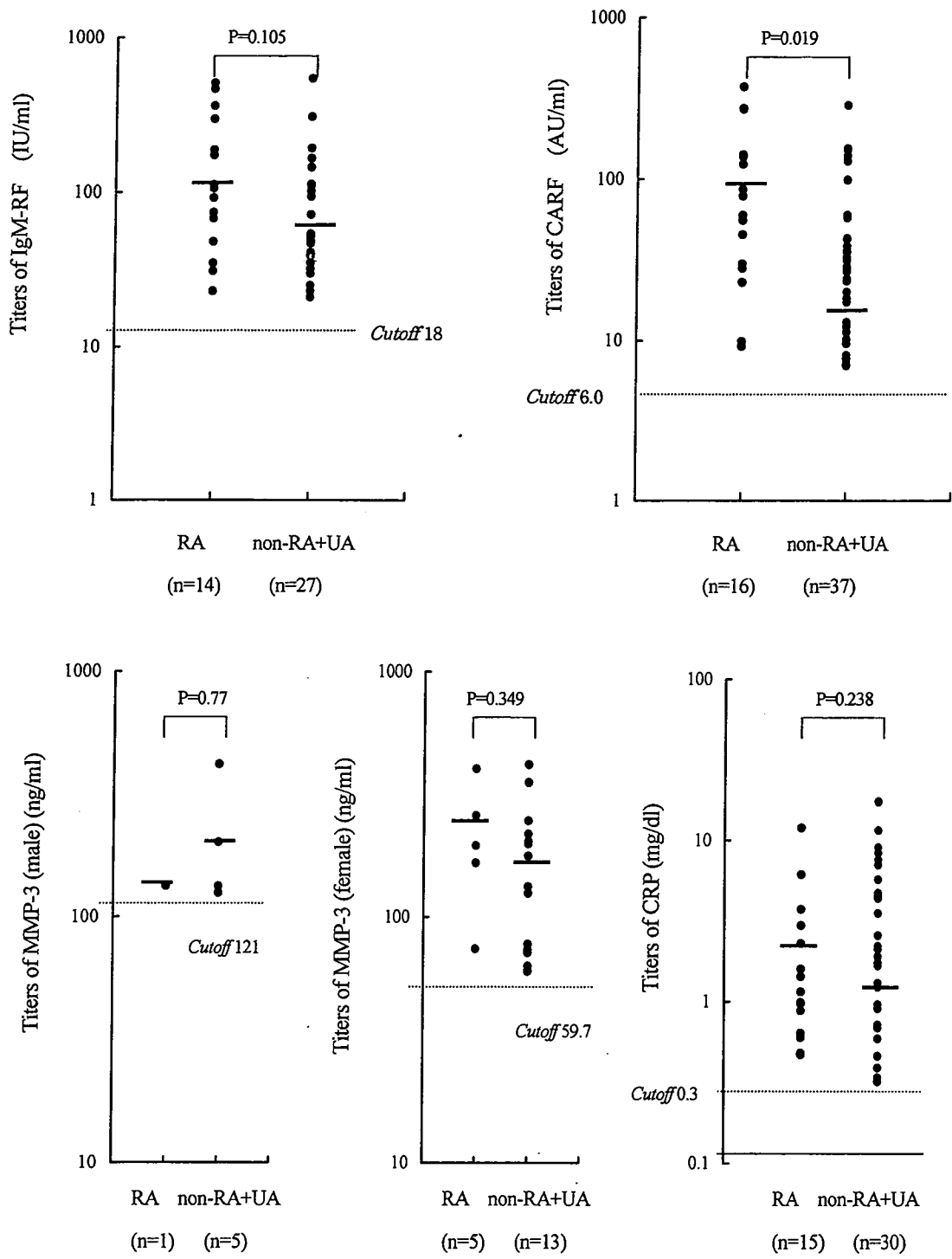


図2. 各種バイオマーカー陽性患者における絶対値の分布

## 関節リウマチ（RA）におけるTNF阻害療法の骨代謝動態への影響に関する研究

分担研究者 佐伯行彦

国立病院機構大阪南医療センター 臨床研究部 部長

研究要旨：TNF阻害療法は関節リウマチ（RA）において優れた治療効果を有する療法であり、最近、その骨破壊抑制効果が報告され、この臨床効果が特に注目されている。本研究では、RAにおけるTNF阻害療法の骨代謝動態に与える影響を明らかにするため、骨代謝マーカーと骨密度をTNF阻害療法後経時的に測定し検討した。その結果、TNF阻害療法によって骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの有意な低下が継続して認められ、長期に亘る骨代謝の改善効果が認められた。これらの結果は、TNF阻害療法がRAの関節破壊の進行を抑制し、合併症としての骨粗鬆症を改善する可能性を示唆する。

### A. 研究目的

TNF阻害療法は、RAにおける疼痛緩和、骨・関節破壊を抑えるのみならず、骨代謝のバランスにおいて骨吸収に傾いたバランスを是正することによって続発性の骨粗鬆症、傍関節性の骨量減少を抑制する可能性がある。

本研究では、RAにおけるTNF阻害療法の骨代謝動態に与える影響を明らかにするため、骨代謝マーカーと骨密度をTNF阻害療法後経時的に測定し検討した。

### B. 研究方法

対象はTNF阻害療法（infliximab）を1年間継続できたACRの診断基準を充たす関節リウマチ患者20例である。男性4例、女性16例、平均罹病期間 72.4±90月、病期はStageII 4例 III 12例 IV 4例、平均ステロイド（プレドニゾロン換算）服用量 8.5±3.2 mg/日 平均年齢 50.5±15.4歳であった。治療開始前と、治療開始1年後まで2か月毎にCRP、MMP-3と、骨形成マーカーとして血中骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）、オステオカルシン（OC）、骨吸収マーカーとしてNTX、尿中DPD（U-DPD）を測定した。また骨密度の測定は治療開始前と治療開始後1年後でDXA法により腰椎、大腿骨頸部にて測定した。

### C. 研究結果と考察

治療開始前の平均CRPは $4.3 \pm 2.4$  mg/dlであった。骨形成マーカーであるBAP、OCはいずれも正常範囲内であったが、骨吸収マーカーであるU-DPD、NTXはいずれも高値であり、RAの活動性による炎症所見に伴って骨代謝は骨吸収に傾いていることが示唆された。治療後の各検査値については、治療前値を1として相対値として評価した。治療開始後CRPは速やかに低下し、2週間後から1年後まで低値を維持した。一方MMP-3は治療後緩やかに低下し、半年（22週）以降 1年後まで有意に低下を認めた（ $p < 0.05$ ）。治療開始後10週後のBAP、OC値は有意に上昇し（ $p < 0.05$ ）、治療開始後18週後血中NTX、尿中DPDは低下した（ $p < 0.05$ ）。これらの結果は1年後においても認められた。一方、12か月後の腰椎、大腿骨頸部における骨密度はわずかに増加したが治療前と有意な変化は認めなかった。

骨代謝マーカーを測定する上では日内変動、季節変動、測定誤差などが問題となるため、日本骨粗鬆症学会は“骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン”において主なマーカーについての最小有意変化（minimal significant change: MSC）を定めた。ガイドラインによるとMSCは、DP

D 29.6%, NTX 14.2%, BAP 23.1%となっており、今回の我々の結果はこの基準は満たしている。

TNF阻害療法における骨代謝マーカーの変動に関して最近いくつかの報告がある。Serriolo Bらは36例のRA症例にTNF阻害療法を施行した。(9例 etanercept 25mgx2/W, 11例 infliximab 3mg/kg/inj) P SL7.5mg/日とMTX 10mg/週と内服併用治療を固定し、コントロールとして従来の内服治療群16例をもうけて比較した。観察期間は12か月、評価項目はQUS(Quantitative Ultrasound), BMD(Bone mineral density), OC, BAP, U-DPD/Cr, U-NTX/Crとしている。結果はQUS, BMDは12ヵ月後腰椎、大腿骨ともにTNF阻害療法群では有意に増加し、コントロール群では有意に減少した。また、TNF阻害療法群において12ヵ月後のOC, BAP値は有意に増加し、U-DPD/Cr, U-NTX/Cr値は有意に減少した。一方コントロール群では逆の結果が得られたとしている。Torikaiらは17例のRA症例にinfliximab (3mg/kg/inj)を投与した。観察期間は12か月、評価項目はU-DPD, U-NTX, BAPであった。その結果、U-NTX値は治療6週間後、6ヵ月後それぞれ有意に低下し、U-DPDは治療6ヵ月後に初めて有意に低下した。一方、BAPは有意な変化はみられなかった。DPDに比してNTXがより鋭敏なマーカーであることが示唆された。また、Korcowskaらは22例のRA症例にinfliximabを投与した。観察期間は46週、評価項目はU-DPD, OC, BAPであった。その結果、U-DPD, OCは治療30週、46週目、それぞれ有意に低下していた。TNF阻

害療法が骨代謝回転を低下させることが示唆された。Abreuらは38例のクローン病症例における報告をしている。観察期間は4週間、評価項目はBAP, NTX, iPTHであった。その結果、治療4週間後のBAP値は有意に増加し、NTX, iPTHは変化しなかったと報告している。

以上我々の結果も含め骨代謝のバランスをTNF阻害療法は骨吸収の低下から骨形成優位に傾かせるという報告が大半であるが、他に性差、年齢、疾患活動性、病期、ステロイドなどの併用薬の影響など他の要因の関与も考えられ、これらの要因を可能な限り排除した大規模なコントロール試験による解析が今後必要であると考えられる。また、骨密度に与える影響に関してはより長期的な検討が必要であると考えられる。

#### D. 結論

RAにおける骨破壊・骨粗鬆症は患者のQOL低下の主要因であり、臨床的に最も重要な問題である。またRAの有病率は全人口の約1%におよび、RAによる非就労者や被介護者の増加はその膨大な医療費と共に大きな社会的問題となっている。RAに対するTNF阻害療法後1年間の骨代謝動態の解析により、TNF阻害療法によって骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの低下が継続して認められ、長期に亘る骨代謝の改善効果が認められた。これらの結果は、TNF阻害療法がRAの関節破壊の進行を抑制し、合併症としての骨粗鬆症を改善する可能性を示唆する。

## 関節リウマチ股関節破壊様式と機能再建術に関する研究

分担研究者 森 俊仁

国立病院機構相模原病院 手術部長・リウマチ科医長

研究要旨：本研究の目的はリウマチ股関節破壊の原因解明、また、機能再建術の方法と手術成績を検討することである。2000～2004年当科におけるリウマチ患者に対する人工股関節全置換術症例 87 例を対象とした。股関節破壊様式をみると、関節列隙狭小化型 (Joint space narrowing type) 33%、骨頭圧壊型 (Collapse type) 37%が最も多いが、臼底突出型 (Protrusion type) 16%、臼蓋上方破壊型 (Upper destruction type) 5%、急速破壊型 (RDC like type) 9% などの破壊様式もみられた。リウマチ疾患活動性が股関節破壊の進行に最も影響を与えると考えられた。また、臼蓋形成不全、骨粗鬆症などが股関節破壊様式に関与すると思われた。人工股関節全置換術では、臼蓋側ソケットは全例セメントレスにて固定、臼蓋骨欠損症例には骨移植を要した。術後 3 年～7 年の経過観察で骨移植例は移植骨の生着を認め、臼蓋側ソケットの弛みはなかった。

### A. 研究目的

関節リウマチに対する薬物療法の進歩で、積極的な薬物療法によるリウマチの寛解導入、あるいは関節破壊の抑制が期待される。しかし、適切な薬物療法にもかかわらず、股関節破壊の進行がみられ例が少なくない。また、他の関節に比べ、股関節の破壊が急速に進行する例もしばしばみられた。股関節の破壊はリウマチ患者の歩行能力の低下、日常機能障害をきたし、機能再建術の適応となる。リウマチに対する人工股関節全置換術の成績は安定しているが、高度破壊症例では手術が困難となり、術後歩行能力の回復も時間を要す。このため、リウマチ股関節の進行予防において、股関節破壊様式の解析、や股関節破壊の原因解明が重要となる。また、股関節の機能再建において、安定な成績を得るため、手術のタイミング、手術方法、手術成績の検討も重要である。本研究の目的はリウマチ股関節破壊の原因解明、また、機能再建術の方法、手術成績、問題点を検討することである。

### B. 研究方法

【対象と方法】 2000～2004年5年間当科における関節リウマチ患者に対する人工股関節全置換術症

例を対象とし、術前の股関節破壊様式、手術のタイミング、手術方法、および術後成績について検討を行う。

(倫理面への配慮)

患者さんの個人情報の保護をする。

### C. 研究結果

股関節破壊様式をみると、関節列隙狭小化型 (Joint space narrowing type) 29 例 (33%)、骨頭圧壊型 (Collapse type) 32 例 (37%) が最も多いが、臼底突出型 (Protrusion type) 14 例 (16%)、臼蓋上方破壊型 (Upper destruction type) 4 例 (5%)、急速破壊型 (RDC like type) 8 例 (9%) などの破壊様式もみられた(図 1)。臼蓋側ソケットは全例セメントレスにて固定を行った。臼底突出型や臼蓋上方破壊型を含め臼蓋側に骨欠損を呈した症例には骨移植(骨頭、大腿骨近位より採集した海綿骨)を要した。術後、全例股関節の疼痛、歩行能力の改善がみられた。術後 3 年～7 年の経過観察で骨移植例は移植骨の生着を認め、臼蓋側ソケットの弛みを認めなかった。

### D. 考察

股関節破壊様式をみると、臼底突出 (protrusion)