

- リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
3. 萩原太、杉井章二、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人, Profile of Mood Status (POMS)による関節リウマチ患者の倦怠感の検討。ポスターセッション、第62回国立病院総合医学会、2008年11月21日、東京
 4. 中山久徳、池中達央、島田浩太、松井利浩、當間重人, リウマチ性疾患患者に対して便潜血検査は有用である。ポスターセッション、第62回国立病院総合医学会、2008年11月21日、東京
 5. 松井利浩、池中達央、小宮明子、道下和也、島田浩太、中山久徳、西野仁樹、當間重人, Tocilizumab治療中、人工股関節置換術、腎盂腎炎、化膿性膝関節炎+敗血症性ショックを経験した関節リウマチ患者における経時的好中球上CD64分子測定の有用性, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 6. 當間重人、竹下康代、二見秀一、道下和也、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩。関節リウマチに合併する難治性下腿潰瘍に対する白血球除去療法の効果-CD34陽性幹細胞数の変動に関する検討一, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 7. 萩原太、中山久徳、池中達央、島田浩太、松井利浩、杉井章二、小澤義典、當間重人, 関節リウマチ(RA)患者におけるビスフォスフォネート製剤(BP剤)の腰背部痛に対しての効果, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 8. 松井利浩、島田浩太、小宮明子、萩原太、道下和也、中山久徳、當間重人, イムノクロマト法による抗CCP抗体測定の有用性, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 9. 小宮明子、松井利浩、島田浩太、道下和也、池中達央、中山久徳、當間重人, 全身性エリテマトーデス患者における好中球上CD64分子定量値の検討, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 10. 中山久徳、道下和也、池中達央、島田浩太、松井利浩、當間重人, リウマチ性疾患患者に対する便潜血検査の有用性の検討, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 11. 萩原太、中山久徳、道下和也、島田浩太、松井利浩、杉井章二、小澤義典、當間重人, 関節リウマチ患者におけるビスフォスフォネート剤の関節痛への影響, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 12. 小宮明子、松井利浩、島田浩太、道下和也、池中達央、中山久徳、當間重人, 関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての単球上CD64分子定量の検討, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 13. 小宮明子、松井利浩、島田浩太、道下和也、池中達央、中山久徳、當間重人, 成人発症ステイル病(AOSD)における好中球上CD64分子定量値の検討, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 14. 萩原太、杉井章二、池中達央、島田浩太、中山久徳、松井利浩、小澤義典、當間重人, Profile of Mood States(POMS)による関節リウマチ患者のうつ気分の検討, ポスター, 第52回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 平成20年4月21日. 札幌
 15. T. Matsui, A. Komiya, K. Michishita, T. Ikenaka, K. Shimada, H. Nakayama, J. Nishino, S. Tohma. CLINICAL UTILITY OF NEUTROPHIL CD64 EXPRESSION TO DISTINGUISH RA FLARE FROM INFECTION IN RA PATIENTS WITH A HIGH TITER OF INFLAMMATORY MARKER. Annual European congress of rheumatology 2008 2008.6.12 Paris, France

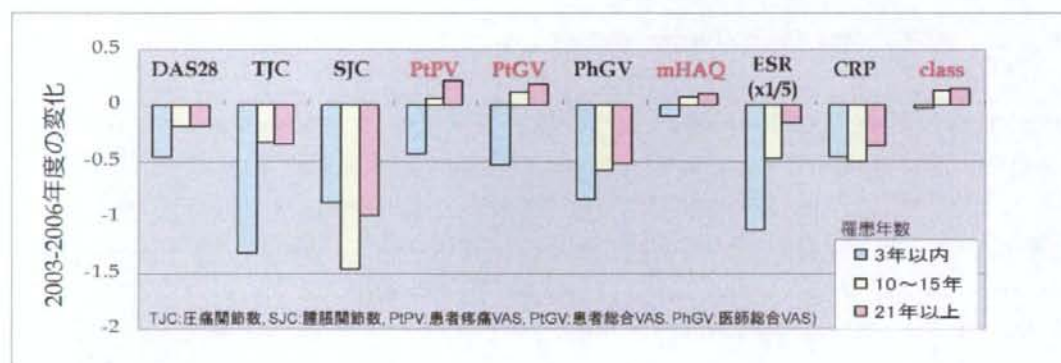
H. 知的財産権の出願・登録

その他 なし

特許取得 なし

実用新案登録 なし

図1. 各指標の罹患年数別の経時的変化



Ninja にみる薬物療法の動向

研究分担者 末永康夫

独立行政法人国立病院機構別府医療センター リウマチ科医長

研究要旨：2002年から2007年のNinjaにおける関節リウマチ（RA）の薬物療法の動向を検討した。2007年度の登録患者は5543例であり、抗リウマチ薬（生物学的製剤、DMARD）使用例は4780例（87.8%）であった。2006年の抗リウマチ薬使用例は84.2%であり、毎年その比率は増加している。抗リウマチ薬の主流はMTXであり、48.3%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤以外では、SASP、TACが1ポイント以上増加している。また抗リウマチ薬併用の増加傾向が続いており、抗リウマチ薬投与の1/4を占めるようになった。生物学的製剤の使用頻度は徐々に増加しており（9.9%）、抗リウマチ薬投与例の約10人に1人がその投与を受けている。特にetanercept（5.8%）は2ポイント増加しており、前年度からinfliximab（3.4%）を上回り、MTX、SASP、BUCに次ぐ使用頻度となった。

ステロイドの使用頻度はこの5年間不変であるが、その平均投与量は若干減少してきている。登場わずか3年で生物学的製剤は抗リウマチ薬投与例の1/10に使用されるようになった。その個人々への効果は数々の研究で明らかにされているが、それがリウマチの治療全体にどのように影響していくのか今後の検討が必要になってくると思われる。

A. 研究目的

2003年にインフリキシマブ、2005年にエタネルセプトが使用可能となり、また2004年には日本リウマチ学会のガイドラインが発表され、本邦のリウマチ治療は大きく変化している。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）によるRA患者データベースNinjaを用いて2002年から2007年にかけての薬物療法の動向を明らかにすることを目標とした。

B. 研究方法

本研究班参加施設からNinjaに登録されたRA患者情報（2002-2007年度）のうち、DMARDおよび生物学的製剤の使用情報、ステロイドの使用情報を経時的に検討した。

C. 研究結果

2007年度の登録患者は5443例であり、抗リウマチ薬の使用率は87.8%であった。ガイドライン発表時より約3ポイント増加していた。

図1：抗リウマチ薬の使用頻度

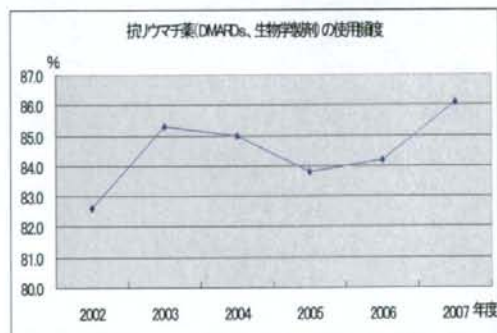
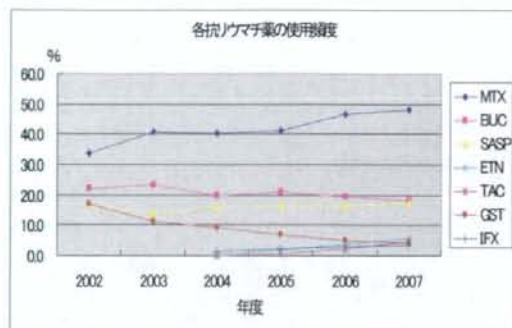
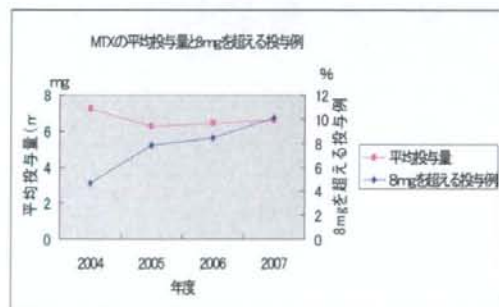


図2：各抗リウマチ薬の使用頻度
(抗リウマチ薬使用全患者に対する%)



MTX の使用頻度をもっとも多く、全患者の約半数 (48.3%) に使用されていた。MTX の使用量はほぼ横ばいだが、8 mg を超える量を投与している割合は 2004 年に比べて倍増している (4.7% vs 10.1%)。MTX の次に使用頻度が高いのは BUC であるが、低下傾向が続いている。3 番目に使用頻度が多い SASP は 2004 年度以降徐々に増加し BUC に近付いている。

図3. MTX の平均投与量と 8mg/週を超える症例



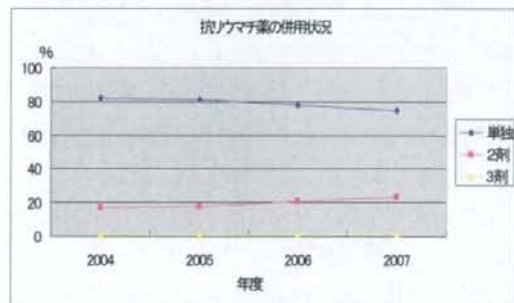
2002 年には 20% 近くの患者に投与されていた GST の使用頻度は 5% 未満となり、今回初めて生物学的製剤の ETN や TAC の使用頻度の方が上回るようになった。TAC は 46.2% が他の抗リウマチ薬と併用されていた。

生物学的製剤の使用頻度は徐々に増加しており、抗リウマチ薬投与例の約 10 人に 1 人がその投与を受けていた (9.9%)。そのうち後発の ETN が IFX を上回り、抗リウマチ薬全体でも MTX、BUC、SASP に続く 4 番目の使用率となった。ETN の MTX 併用

は 44.4% で、43.2% は単独で使用されていた。IFX は前年に比較してほぼ横ばいであった。

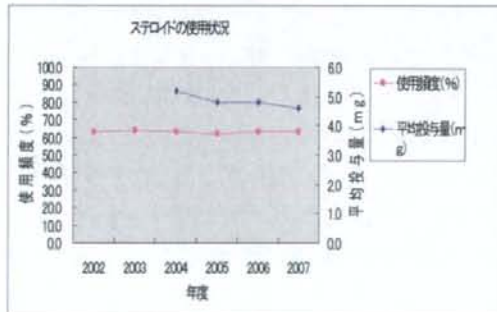
抗リウマチ薬の使用方法は、単剤投与が 3/4 まで減少し、2 剤併用の増加傾向が持続していた。MTX の併用薬剤としては 2004 年には BUC、SASP が 90% を占めていたが、2007 年には 74% に低下し、TAC が 9.7%、生物学的製剤が 13% と増加していた。

図4. 抗リウマチ薬の併用状況



ステロイドはその使用頻度はほぼ横ばいであるが、平均投与量はやや減少していた。

図5. ステロイドの使用状況



D. 考察 E. 結論

従来の DMARD である BUC、GST などが減少し、年々 MTX の使用頻度が増加しており、MTX を中心とした RA の治療という近年のガイドラインが臨床の現場でも十分反映されてきている。

A CR のガイドラインでは MTX の効果不十分例には ① MTX 増量 ② 他剤との併用 ③ 生物学的製剤 ④ 他単剤に変更が行われる。① MTX 増量については、

MTXの平均使用量は横ばいであった。しかし、本邦で認められている8mg/週より多い量を投与している例が増加しており、近年より積極的なMTX使用が行われている。②多剤との併用ではTACの併用が増えてきている。TACはその50%近くが併用されており、他剤効果不十分例の併用薬として使用されていると思われる。③生物学的製剤はETNが多く使われるようになってきている。ETNの単独使用が43%あるということは、その効果が単独で十分なためか、MTXが使用できない例に多く使われているためと思われる。④他単剤への変更は今回の横断的検討では検討できなかったが、縦断的検討を加えることにより今後検討できるとと思われる。

ここ数年使用量が増えてきているTACおよび生物学製剤は高価な薬剤であり、当データベースのデータから概算すると2004年から2007年にかけて抗リウマチ薬の費用は約4倍に増えている。今後限られた医療費を有効に活用するためにはその適応の検討も必要になってくる可能性もあるが、そのためにはその副作用を含めたコストパフォーマンスの検討が必要と思われる。

ステロイドはRA患者の生命予後のリスクファクターの一つであり、その使用を減らすことによりその副作用に対する医療費も削減できるとと思われる。今回の検討では、使用頻度は変わらず、平均投与量がやや低下しているのみであった。ステロイドの減量・中止は患者の精神的依存などもあり困難ではあ

るが、近年の治療が有効であればその使用が減少していくと思われ、今後も評価していきたい。

Ninjaは多施設研究であり、全国の一般的なリウマチ医の薬物療法動向を把握するのに非常に有効なデータベースである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

[01] 末永康夫. 生物学的製剤にアレルギーを示し、レフルノミド投与中に血球貪食症候群を発症した関節リウマチの一例. 第36回九州リウマチ学会. 2008年3月14-15日. 長崎市

[02] 佐藤陽子 末永康夫. 低カリウム血症を合併した不全型ベーチェットの一例. 第36回九州リウマチ学会. 2008年3月14-15日. 長崎市

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

<略語一覧>

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
IFX:	infliximab	ETN:	etanercept	ADR:	adalimumab
ABT:	abatacept	TOS:	tocilizumab	RIT:	rituximab

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(RA)関連整形外科手術に関する研究

研究分担者 税所幸一郎 国立病院機構都城病院 統括診療部長

研究要旨：関節リウマチ（以下 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、2007 年度の結果について述べるとともに、Ninja の登録を開始したのは 2002 年度であるが、登録施設が増え患者数が 4000 件を超えた 2003 年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（内訳：初回人工関節置換術、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

登録施設が増え、患者数が 4000 人を超えた 2003 年度から 2007 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一剤を代表とした）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術、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、（MTX を除く）免疫抑制剤群、生物学的製剤群、従来 DMARD 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。

C. 研究結果（表 1、2、図 1）

2007 年度に登録された患者数は 5543 人であった。2007 年度に行われた RA 手術は総数が 6.39%(手術件数/総患者数)であり、手術種類別にみると、2007 年度には初回人工関節置換術が 3.79%、滑膜切除術が 0.41%、腱再建術が 0.38%、関節形成術が 0.85%、固定術が 0.34%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.54%から減少していた。また人工関節置換術をはじめ全ての手術術式で減っており、特に初回人工関節手術と滑膜切除は大幅に減少していた。人工関節の中では膝関節の手術が減少していた。薬剤の使用をみると、2007 年度には 86.07%に投与されており、2003 年の 81.78%より増えていた。薬剤の内容をみると、MTX は 35.79%が 42.14%に、免疫抑制剤

は 3.03%が 5.36%に、新規に開発された生物学的製剤は 0.52%が 10.01%に増えていた。その一方、従来 DMARDs は 42.44%が 28.56%へと減少していた。

D. 考察

2003 年度から 2007 年度へと経年的に抗リウマチ剤の使用が増加しており、それに反比例して手術総数の頻度は減少していた。手術の減少は主に滑膜切除と人工関節置換でみられた。手術の減少は DMARD、薬剤無でみられたが、MTX、免疫抑制剤、生物学的製剤では逆に増加しており、使用薬剤のシフトによるものと考えられた。MTX は現在 RA 治療の anchor drug といわれている。Ninja においても登録開始時より 30%以上の患者に使用されており、かなり以前より使用されていたものと推測された。また 2007 年には 42%と使用が著明に増加しており、さらに早期での使用も増加していた。これらの長期使用、早期からの使用が RA の進行を抑制し、滑膜切除術や人工関節置換術などの手術を減少させたものと考えられた。近年 MTX と同等かそれより強力な作用を持つ免疫抑制剤や生物学的製剤の使用が増加しているが、これらの薬剤群での手術頻度も 2003 年より増加していた。これらの薬剤では使用後経過が短く、また使用頻度が生物学的製剤でも 2007 年度によく 10%を超えるに過ぎなかった。これを MTX の例から推測すると、効果判定にはもう少し時間を要すると考えられた。また生物学的製剤群で手術頻度が増加しているのは晩期での投与が増加するとともに早期でも使用されるようになったためと考えられた。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る。また、減少傾向にあっ

た人工関節置換術がここ 3 年間は横ばいとなっている。これが一時的なものなのか、薬剤療法によるものなのか、今後とも follow が必要と考える。

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関与したと考えられた。なかでも早期に行われる滑膜切除は全薬剤群で減少していた。しかし晩期に行われる人工関節置換は、MTX 群では減少、生物学的製剤・免疫抑制剤では増加していた。MTX では認可されてから比較的時間がたっていること、比較的早期より使用され始めていることが人工関節の減少に関与しているものと考えられた。一方、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変更・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

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 — 2006 年度について — 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集、2008 年 4 月 20 日～23 日、札幌市

H. 知的財産権の出願・登録

なし

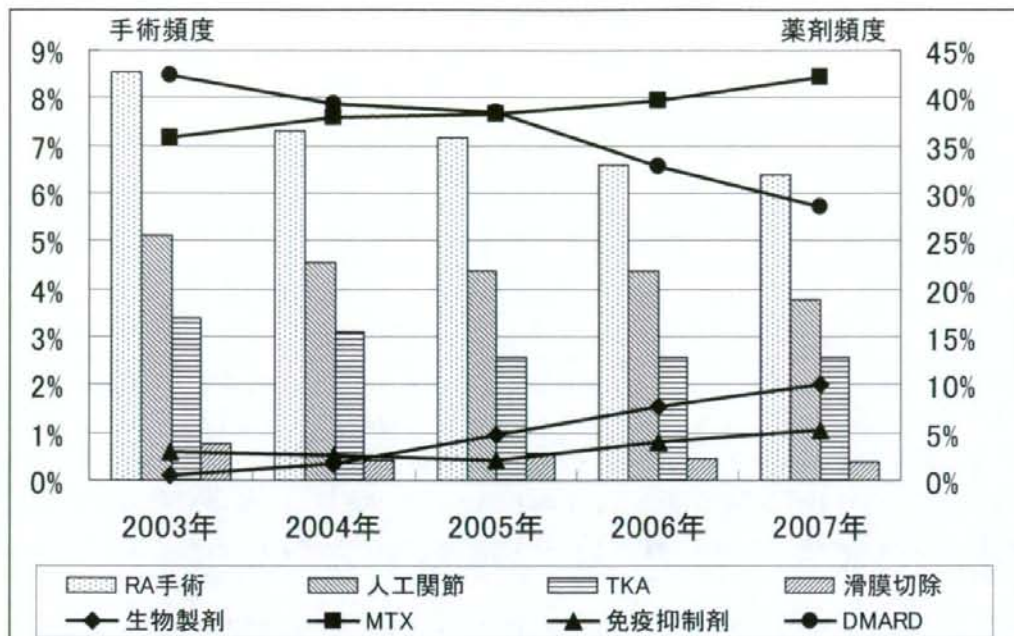
表 1. 各薬剤群に対する手術頻度

2007 年度	(薬剤頻度=薬剤投与人数/総患者数) (手術頻度=手術件数/総患者数)					
薬剤群・頻度	生物学的製剤 (0.52%) 10.01%	MTX (35.79%) 42.14%	免疫抑制剤 (3.03%) 5.36%	DMARD (42.44%) 28.56%	薬剤なし (18.22%) 13.93%	計 N=5543 人
各薬剤群での						
骨関節手術頻度 #	(9.52%) 12.61%	(10.19%) 6.42%	(9.02%) 7.07%	(7.37%) 4.49%	(6.95%) 5.44%	(8.36%) 6.39%
再人工関節	(0.00%) 0.04%	(0.10%) 0.21%	(0.05%) 0.34%	(0.12%) 0.09%	(0.00%) 0.05%	(0.27%) 0.29%
初回人工関節	(0.05%) 0.85%	(2.28%) 3.64%	(0.12%) 4.04%	(1.69%) 0.83%	(0.89%) 0.36%	(5.04%) 3.79%
滑膜切除術	(0.00%) 0.11%	(0.12%) 0.21%	(0.02%) 1.01%	(0.45%) 0.09%	(0.07%) 0.07%	(0.78%) 0.41%
関節形成術	(0.00%) 0.02%	(0.65%) 0.56%	(0.00%) 0.00%	(0.47%) 0.04%	(0.05%) 0.05%	(1.17%) 0.34%
関節固定術	(0.00%) 0.20%	(0.17%) 0.90%	(0.02%) 0.67%	(0.10%) 0.14%	(0.05%) 0.09%	(0.35%) 0.85%
断裂腱再建	(0.00%) 0.04%	(0.22%) 0.60%	(0.05%) 0.67%	(0.17%) 0.04%	(0.07%) 0.02%	(0.40%) 0.38%
その他	(0.00%) 0.02%	(0.10%) 0.30%	(0.00%) 0.34%	(0.12%) 0.05%	(0.12%) 0.11%	(0.35%) 0.32%
手術合計	(0.05%) 1.26%	(3.92%) 6.42%	(3.03%) 7.07%	(3.13%) 1.28%	(1.27%) 0.76%	(8.36%) 6.39%
# = 薬剤群骨関節手術件数/薬剤群患者数					* () は 2003 年度 N=4029 人	

表 2. 手術・薬物の経年的推移

	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
RA 手術	8.54%	7.30%	7.15%	6.59%	6.39%
初回人工関節 (TKA)	5.11%	4.54%	4.38%	4.37%	3.77%
滑膜切除術	3.38%	3.12%	2.58%	2.59%	2.57%
関節形成術	0.79%	0.41%	0.57%	0.44%	0.40%
関節固定術	1.19%	1.03%	0.95%	0.83%	0.87%
腱断裂再建	0.37%	0.34%	0.21%	0.31%	0.34%
生物製剤	0.40%	0.26%	0.19%	0.19%	0.38%
MTX	0.52%	1.80%	4.7%	7.7%	10.01%
免疫抑制剤(除 MTX)	35.79%	37.90%	38.35%	39.78%	42.14%
DMARD	3.03%	2.70%	2.18%	4.14%	5.36%
患者総数(人)	42.44%	39.30%	38.5%	32.8%	28.56%
	4029	3878	4222	5173	5543

図1. 手術・薬物の経年的推移



Ninja にみる関節リウマチ患者の結核罹患率と TNF 阻害療法の影響

研究分担者：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、とくに TNF 阻害療法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の前向き調査を継続した。2003～2007 年度登録 RA 患者数 22854 例中、22 例に結核が発症し、18 例が肺結核、4 例が肺外結核であった。インフリキシマブ(IFX)、エタネルセプト(ETN)投与中に各 1 例ずつの結核発症を認めた。RA 患者における結核の SIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率) は、男性患者 3.45 (95%信頼区間: 0.89～6.00)、女性患者 4.66 (2.30～7.02)、全 RA 患者 4.19 (2.44～5.94)であり、2003～2004 年度の Ninja 登録生物学的製剤非投与 RA の結核の SIR 3.98(1.22～6.74) に比べ有意な増加ではなかった。IFX の市販後全例調査 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 の市販後全例調査 13894 例中 10 例の結核が発症し ETN 投与患者の結核の SIR は 5.5 であり、生物学的製剤非投与 RA の結核の SIR 3.98 と比しそれぞれ 5.4 倍、1.4 倍に増加したことが判明した。

A. 研究目的

生物学的製剤、とくに TNF 阻害療法剤の導入による 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インフリキシマブ(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 2007 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、さらにエタネルセプト(ETN)投与 RA 患者の結核発症率とも比較検討した。

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 34 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 2003～2007 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。また田辺三菱製薬の IFX の市販後全例調査 5000 例の集計結果及びワイス株式会社の ETN の全例市販後調査 13894 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

2003～2007 年度 5 年間分として、34 施設から RA 患者 22853 人年分のデータが収集され、22 症例の発生がみられた。18 例が肺結核、4 例が肺外結核であった(表 1)。IFX、ETN 投与中に各 1 例ずつの結核発症を認めたが、全例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 3.45 (0.89~6.00)、女性患者 4.66 (2.30~7.02)、全 RA 患者 4.19 (2.44~5.94)であった (表 2)。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 13894 例中 10 例の結核が発症し ETN 投与患者の結核の SIR は 5.5 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* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者数 7832 例中 7 例に結核が発症したことより、RA 患者の結核の SIR は 3.98 (1.22~6.74)であることを報告した。本分担研究の 5 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確認された。2005~2007 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、2003~2007 年度の結核の SIR 4.19 (2.44~5.94)は 2003~2004 年度の *Ninja* 登録生物学的製剤非投与 RA の結核の SIR 3.98 (1.22~6.74)に比べ有意な増加ではなかった。ただし、IFX、ETN 投与中に各 1 例ずつの結核発症を認めた。田辺三菱製薬による 2003 年 7 月~2005 年 7 月の IFX 5000 例の市販後全例調査およびワイス株式会社による 2005 年 3 月~2007 年 4 月の ETN 13894 例の市販後全例調査各集計結果から結核の SIR をそれぞれ計算すると、IFX 21.5、ETN 5.5 となり、生物学的製剤非投与 RA 患者の SIR 3.98 と比較すると、各々 5.4 倍、1.4 倍に増加したことが判明した。

E. 結論

iR-net を中心として 2003~2007 年度の 5 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、RA 患者における結核が一般人に比し有意に高いこと、さらに TNF 阻害療法の導入による増加傾向を認めた。今後さらに TNF 阻害剤を含む数種の生物学的製剤の登場が予定されているが、RA 患者にこれらを導入する場合は、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。

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患率: 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患率の前向き調査. 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)
- 9) 関節リウマチにおける生物学的製剤の効果と使用上の注意点. 吉永泰彦、他 美作リウマチ医の会 2008 年 3 月 25 日 (津山市)
- 10) 関節リウマチ患者の結核罹病率による及ぼす TNF 阻害療法の影響. 吉永泰彦、他 第 39 回岡山リウマチ研究会 2008 年 3 月 29 日 (岡山市)
- 11) *NinJa* にみる関節リウマチ患者の結核罹病率：iR-net による前向き調査(第2報). 吉永泰彦、他 第 52 回日本リウマチ学会総会 2008 年 4 月 21 日 (札幌市)
- 12) The influence of anti-TNF therapy on the incidence of tuberculosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective study by NinJa and the post-marketing survey of infliximab and etanercept. Yasuhiko Yoshinaga, et al. APLAR 2008 2008.9.25 (Yokohama)
- 13) 関節リウマチに合併した結核と TNF 阻害療法の影響. 吉永泰彦、他 第 4 回愛知県抗サイトカイン療法研究会 2008 年 10 月 2 日 (名古屋市)

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
18	67	男	12	IV	3	MTX	4	結核性胸膜炎	抗結核薬	治癒
19	64	女	42	IV	4	なし	5	肺結核	抗結核薬	治癒
20	43	男	3	III	2	ETN+MTX	7.5	肺結核	抗結核薬	治癒
21	68	女	17	II	3	なし	10	肺結核	抗結核薬	治癒
22	71	男	2	II	2	MTX	5	肺結核	抗結核薬	治癒

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	2007 発症数	合計
男	3.45	0.89	6.00	0	1	0	3	3	7
女	4.66	2.30	7.02	3	4	5	1	2	15
男女	4.19	2.44	5.94	3	5	5	4	5	22

関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - *Ninja*2003(5)~2007 より -

研究分担者 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」、「その他の呼吸器感染症」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・タクロリムス市販後調査結果との比較を行った。

Ninja 解析の結果、①肺結核の標準化罹患比（SIR）は高い（SIR=4.19）が、予後は良好である。②肺癌の発生率（SIR: 1.22）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0.41%であり、内死亡率は16.4%であった。④その他の肺炎発生率は0.41%であり、内死亡率は3.50%であった。⑤インフリキシマブ、エタネルセプト投与群では全結核のRIR（*Ninja* との比較）の有意な上昇増加を示したが、予後は良好であった。⑥インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス投与群では、ともに間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）のRIR（*Ninja* との比較）が有意に増加していた。特にタクロリムス群では *Ninja* との比較において相対的死亡リスクが有意に増加していた。⑦インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス投与群では、ともに「肺結核、間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）」以外の呼吸器感染症のRIR（*Ninja* との比較）が有意に増加しており、エタネルセプト投与群における相対的死亡リスクも有意に増加していた。

本邦 RA 患者に関する肺合併症という有害事象を観測したところ、以上のような結果を得たわけであるが、これらの事が直ちに新規薬剤を否定することにはならないと考えられる。治験段階とは異なり、患者背景因子が異なりうること、治療効果を含めた総合的判断（いわゆるリスク・ベネフィット）ではないからである。2008年、本邦においては、新規抗リウマチ薬（トシリズマブ、アダリムマブ）が承認されている。いずれも全例市販後調査が行われているところであり、本分担研究では、引き続き *Ninja* との比較検討を行う予定である。なお、本研究は、他の厚生労働科学研究班の研究分担として位置づけられている。

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」、「その他の呼吸器感染症」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）、タクロリムス市販後調査結果と①で得られた結果を比較することにより、新規承認薬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」、「その他の呼吸器感染症」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2003-07年度（22854患者年）、「間質性肺炎」・「その他の肺炎」に関しては、2005-07年度（14948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今年度の解析においても、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）、タクロリムス（1383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り、「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生状況（表1、2参照）：2003年度-2007年度の5年間（22854患者・年）に22症例の新規発生が見られた。18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、1例が結核性胸膜炎であった。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=4.19（95%信頼区間：2.44~5.94）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-2007年度の5年間（22854患者・年）に肺癌の新規発生が25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=1.22（0.53~1.91）であり、一般人口における罹患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「その他の呼吸器感染症」の発症状況（表1参照）：2005年度-2007年度の2年間（14948患者・年）に61症例の「間質性肺炎発症あるいは増悪」がみられ（10/61が死亡）、また143症例の「その他の呼吸器感染症」が観測された（5/143が死亡）。

表1 RA患者における重篤な肺合併症（Ninja2003-2007）

	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 (%)
結核 (肺結核)	22 (18)	22854	0.10 (0.08)	0	0
肺癌	25	22854	0.11	—	—
間質性肺炎: PCP含む	61	14948	0.41	10	16.4
その他の呼吸 器感染症	129	14948	0.86	7	5.43

表2 Ninja2003~2007

RAにおける結核・肺癌発症数と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
結核 (肺結核)	男女 22 (18)	22854	4.19	2.44-5.94
肺癌	男女 25	22854	1.22	0.53-1.91

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、その他の呼吸器感染症では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
インフリキシマブ市販後全例調査5000人×24週間

	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 (%)
結核	14	2500	0.56	0	0
肺癌	0	2500	0	—	—
間質性肺炎: PCP含む	43	2500	1.72	3	7.00
その他の呼吸 器感染症	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、「その他の呼吸器感染症」116症例が観測されている。間質性肺炎では5症例が死亡、その他の呼吸器感染症では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
エタネルセプト市販後全例調査7091人×24週間

	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 (%)
結核	10	3546	0.28	0	0
肺癌	0	3546	0	—	—
間質性肺炎: PCP含む	55	3546	1.55	5	9.10
その他の呼吸 器感染症	116	3546	3.27	5	4.30

⑥タクロリムス投与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5参照) : タクロリムス市販後調査(1383患者・年)の報告によると、「全結核」2症例(「肺結核」2症例)、「肺癌」0症例、「間質性肺炎(当方でPCPも合

算した)」17症例、「その他の呼吸器感染症」29症例が観測されている。間質性肺炎では5症例が死亡、その他の呼吸器感染症では1症例が死亡していた。

表5 RA患者における重篤な肺合併症
タクロリムス市販後調査2765人×24週間

	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 (%)
結核	2	1383	0.14	0	0
肺癌	0	1383	2.10	—	—
間質性肺炎: PCP含む	17	1383	1.23	5	29.4
その他の肺炎	29	1383	1.23	1	3.4

⑦インフリキシマブ/エタネルセプト/タクロリムス市販後調査結果とNinjaの比較(表6参照) : インフリキシマブ/エタネルセプト/タクロリムス市販後調査結果とNinjaを比較することにより、これら新規承認薬の肺合併症発生への影響をみた。ここではNinjaを母集団として性年齢を補正した肺合併症のRIR(相対的罹患比)及びRMR(相対的死亡リスク)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RIR=5.77(3.64~7.91)、間質性肺炎RIR=5.10(4.02~6.18)、その他の呼吸器感染症RIR=6.19(5.36~7.01)、エタネルセプト投与群では、全結核RIR=2.98(1.68~4.29)、間質性肺炎RIR=4.17(3.39~4.94)、その他の呼吸器感染症RIR=3.83(3.39~4.39)、タクロリムス投与群では、全結核RIR=1.53(0.03~3.03)、間質性肺炎RIR=4.17(3.39~4.94)、その他の呼吸器感染症RIR=2.92(1.94~3.90)であり、タクロリムスの結核を除き、いずれも有意に発症リスクを高めていた。また、RMRに関しては、タクロリムス投与群における間質性肺炎とエタネルセプト投与群におけるその他の呼吸器感染症で有意の増加が認められた。

表6 : 末尾参照

D. 考察

本邦RA患者における肺合併症(結核、癌、間質性肺炎、その他の呼吸器感染症)の現状がより明らかになった。

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、インフリキシマブあるいはエタネルセプト投与によるリスクの増加について報告をしてきた。今回新たに解析に加えたタクロリムスに関しては結核発生リスクに影響を及ぼさないとする結果が得られた。

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、全悪性疾患でみ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、本邦における観察患者年数を増やした今回の調査においても、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」「その他の呼吸器感染症」に関する疫学情報がさらに蓄積さ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であろう。

④⑤⑥⑦：新規承認薬であるインフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス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があるなど）、3) 投与患者背景が異なる可能性がある、などである。

E. 結語

本分担研究により本邦 RA 患者における肺合併症の現状がより明らかになりつつある。2008 年には、さらに 2 つの抗リウマチ薬が新規承認された。本分担研究では、それらの全例市販後調査結果との比較検討も行う予定である。

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

表6 市販後調査結果と *Ninja* の比較
(相対罹患リスクRIRと相対死亡リスクRMR)

	<i>Ninja</i>	インフリキシマブ	エタネルセプト	タクロリムス	
観察患者年	22854	2500	3546	1383	
全結核	発生数	23	14	10	2
	罹患率(%)	0.10	0.56	0.28	0.14
	死亡数	0	0	0	0
	RIRvsNinJa(95%CI)	1.00	5.77(3.64-7.91)	2.98(1.68-4.29)	1.53(0.03-3.03)
	RMRvsNinJa(95%CI)	1.00	-	-	-
観察患者年	14948	2500	3546	1383	
間質性肺炎 (PCPを含む)	発生数	61	43	55	17
	罹患率(%)	0.41	1.72	1.55	1.23
	死亡数	10	3	5	5
	RIRvsNinJa(95%CI)	1.00	5.10(4.02-6.18)	4.17(3.39-4.94)	2.92(1.94-3.90)
	RMRvsNinJa(95%CI)	1.00	2.86(0.57-5.15)	2.60(0.99-4.22)	5.09(1.94-8.25)
その他の呼吸器 感染症	発生数	143	108	116	29
	罹患率(%)	0.96	4.32	3.27	2.1
	死亡数	5	2	5	1
	RIRvsNinJa(95%CI)	1.00	6.19(5.36-7.01)	3.83(3.39-4.39)	2.07(1.54-2.80)
	RMRvsNinJa(95%CI)	1.00	5.58(0.11-11.04)	5.66(2.15-9.16)	1.94(0.00-4.63)

2003-2007年度における悪性疾患の発生状況

研究分担者 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。2003-2007年度に登録された各々4030例、3876例、4230例、5176例、5543例、合計22855RA患者年中、悪性疾患の新規発症は男性59例、女性107例、合計166例に認められた。内訳は胃癌28例、結腸癌10例、直腸癌6例、食道癌5例、膵臓癌7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2例、肺癌25例、腎臓癌4例、乳癌19例、前立腺癌8例、膀胱癌7例、皮膚癌2例、子宮癌14例、甲状腺癌1例、脳腫瘍1例、卵巣癌4例、骨髄腫1例、白血病2例、悪性リンパ腫16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SIR1.03（95%CI 0.77-1.29）、女性SIR0.90（95%CI 0.73-1.08）と、一般人口における罹患率と差異を認めなかった。各悪性疾患についてSIRを算出すると、女性の結腸癌でSIR0.34（95%CI 0.04-0.64）、女性の直腸癌でSIR0.41（95%CI 0-0.88）、男性の肝臓癌でSIR0.21（95%CI 0-0.62）、女性の肝臓癌でSIR0.15（95%CI 0-0.44）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫でSIR3.39（95%CI 1.39-5.40）、女性の膀胱癌でSIR4.02（95%CI 1.04-7.00）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2003-2007年度に登録された各々4030例、3876例、4230例、5176例、5543例、合計22855RA患者年中、悪性疾患

患への罹患が確認された男性59例、女性107例、合計166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166例（男性59例、女性107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28例、結腸癌10例、直腸癌6例、食道癌5例、膵臓癌7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2例、肺癌25例、腎臓癌4例、乳癌19例、前立腺癌8例、膀胱癌7例、皮膚癌2例、子宮癌14例、甲状腺癌1例、脳腫瘍1例、卵巣癌4例、骨髄腫1例、白血病2例、悪性リンパ腫16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SIR1.03（95%CI 0.77-1.29）、女性SIR0.90（95%CI 0.73-1.08）と、一般人口における罹患率と差異を認めなかった。各悪性疾患についてSIRを算出すると、女性の結腸癌でSIR0.34（95%CI 0.04-0.64）、女性の直腸癌でSIR0.41（95%CI 0-0.88）、男性の肝臓癌でSIR0.21（95%CI 0-0.62）、女性の肝臓癌でSIR0.15（95%CI 0-0.44）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫でSIR3.39（95%CI 1.39-5.40）、女性の膀胱癌でSIR4.02（95%CI 1.04-7.00）と有意に高いことが判明した。女性における腎臓癌、男性における悪性リンパ腫、前立腺癌、皮膚癌、喉頭癌のSIRもそれぞれ1.96、3.78、1.48、1.70、3.41と高い傾向にあった。

<表1>

IR-net 2003～2007

悪性疾患患者数

悪性疾患	性別	患者数	標準化罹患比	95%信頼区間
胃癌	男	28	1.03	0.77-1.29
胃癌	女	0	0.00	0.00-0.00
結腸癌	男	10	0.34	0.04-0.64
結腸癌	女	0	0.00	0.00-0.00
直腸癌	男	6	0.41	0.00-0.88
直腸癌	女	0	0.00	0.00-0.00
食道癌	男	5	0.90	0.40-1.40
食道癌	女	0	0.00	0.00-0.00
膵臓癌	男	7	0.90	0.40-1.40
膵臓癌	女	0	0.00	0.00-0.00
肝臓癌	男	2	0.21	0.00-0.62
肝臓癌	女	0	0.00	0.00-0.00
胆嚢・胆管癌	男	2	0.90	0.40-1.40
胆嚢・胆管癌	女	0	0.00	0.00-0.00
十二指腸癌	男	1	0.90	0.40-1.40
十二指腸癌	女	0	0.00	0.00-0.00
口腔・咽頭癌	男	1	0.90	0.40-1.40
口腔・咽頭癌	女	0	0.00	0.00-0.00
喉頭癌	男	2	0.90	0.40-1.40
喉頭癌	女	0	0.00	0.00-0.00
肺癌	男	25	0.90	0.40-1.40
肺癌	女	0	0.00	0.00-0.00
腎臓癌	男	4	0.90	0.40-1.40
腎臓癌	女	0	0.00	0.00-0.00
乳癌	男	19	0.90	0.40-1.40
乳癌	女	0	0.00	0.00-0.00
前立腺癌	男	8	0.90	0.40-1.40
前立腺癌	女	0	0.00	0.00-0.00
膀胱癌	男	7	4.02	1.04-7.00
膀胱癌	女	0	0.00	0.00-0.00
皮膚癌	男	2	1.96	0.40-3.52
皮膚癌	女	0	0.00	0.00-0.00
子宮癌	男	14	0.90	0.40-1.40
子宮癌	女	0	0.00	0.00-0.00
甲状腺癌	男	1	0.90	0.40-1.40
甲状腺癌	女	0	0.00	0.00-0.00
脳腫瘍	男	1	0.90	0.40-1.40
脳腫瘍	女	0	0.00	0.00-0.00
卵巣癌	男	4	0.90	0.40-1.40
卵巣癌	女	0	0.00	0.00-0.00
骨髄腫	男	1	0.90	0.40-1.40
骨髄腫	女	0	0.00	0.00-0.00
白血病	男	2	0.90	0.40-1.40
白血病	女	0	0.00	0.00-0.00
悪性リンパ腫	男	16	3.39	1.39-5.40
悪性リンパ腫	女	0	0.00	0.00-0.00

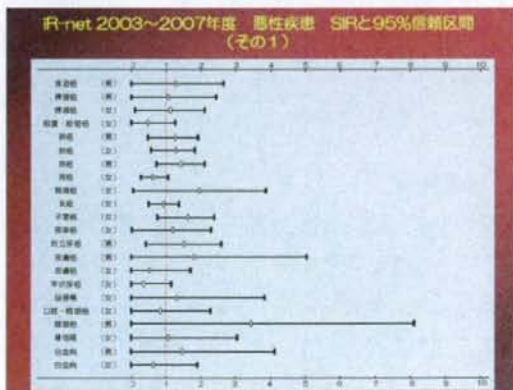
<表2>

IR-net 2003～2007

悪性疾患SIR

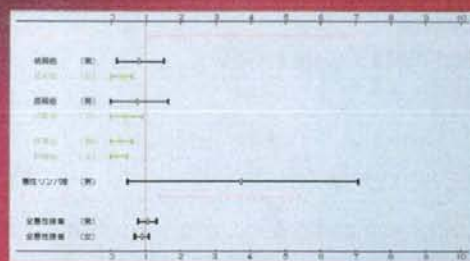
悪性疾患	性別	SIR	95%信頼区間
胃癌	男	1.03	0.77-1.29
胃癌	女	0.00	0.00-0.00
結腸癌	男	0.34	0.04-0.64
結腸癌	女	0.00	0.00-0.00
直腸癌	男	0.41	0.00-0.88
直腸癌	女	0.00	0.00-0.00
食道癌	男	0.90	0.40-1.40
食道癌	女	0.00	0.00-0.00
膵臓癌	男	0.90	0.40-1.40
膵臓癌	女	0.00	0.00-0.00
肝臓癌	男	0.21	0.00-0.62
肝臓癌	女	0.00	0.00-0.00
胆嚢・胆管癌	男	0.90	0.40-1.40
胆嚢・胆管癌	女	0.00	0.00-0.00
十二指腸癌	男	0.90	0.40-1.40
十二指腸癌	女	0.00	0.00-0.00
口腔・咽頭癌	男	0.90	0.40-1.40
口腔・咽頭癌	女	0.00	0.00-0.00
喉頭癌	男	0.90	0.40-1.40
喉頭癌	女	0.00	0.00-0.00
肺癌	男	0.90	0.40-1.40
肺癌	女	0.00	0.00-0.00
腎臓癌	男	0.90	0.40-1.40
腎臓癌	女	0.00	0.00-0.00
乳癌	男	0.90	0.40-1.40
乳癌	女	0.00	0.00-0.00
前立腺癌	男	0.90	0.40-1.40
前立腺癌	女	0.00	0.00-0.00
膀胱癌	男	4.02	1.04-7.00
膀胱癌	女	0.00	0.00-0.00
皮膚癌	男	1.96	0.40-3.52
皮膚癌	女	0.00	0.00-0.00
子宮癌	男	0.90	0.40-1.40
子宮癌	女	0.00	0.00-0.00
甲状腺癌	男	0.90	0.40-1.40
甲状腺癌	女	0.00	0.00-0.00
脳腫瘍	男	0.90	0.40-1.40
脳腫瘍	女	0.00	0.00-0.00
卵巣癌	男	0.90	0.40-1.40
卵巣癌	女	0.00	0.00-0.00
骨髄腫	男	0.90	0.40-1.40
骨髄腫	女	0.00	0.00-0.00
白血病	男	0.90	0.40-1.40
白血病	女	0.00	0.00-0.00
悪性リンパ腫	男	3.39	1.39-5.40
悪性リンパ腫	女	0.00	0.00-0.00

<図1>



<図2>

iR-net 2003~2007年度 悪性疾患 SIRと95%信頼区間
(その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、男女ともに一般人口における罹病率と差異を認めなかった。2) 女性の結腸癌・直腸癌・肝臓癌、男性の肝臓癌のSIRが有意に低かった。一方女性の悪性リンパ腫・膀胱癌で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患者における悪性リンパ腫・前立腺癌・皮膚癌・喉頭癌、女性RA患者における腎臓癌の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2003-2007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. 女性の結腸癌・直腸癌・肝臓癌、男性の肝臓癌のSIRが有意に低かった。一方女性の悪性リンパ腫・膀胱癌でSIRが有意に高かった。
3. 悪性腫瘍全般の発生率については、男女ともに一般人口における罹病率と差異を認めなかった。
4. 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

- 1) 千葉実行、當間重人、Ninja を利用した2003-2004年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 第51回日本リウマチ学会総会 2007.4.26 横浜
- 2) 千葉実行、當間重人、Ninja を利用した2003-2005年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 千葉実行、當間重人、iR-net. 第61回国立病院総合医学会 2007.11.16 名古屋
- 3) 千葉実行、當間重人、Ninja を利用した2003-2006年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 千葉実行、當間重人、iR-net. 第52回日本リウマチ学会総会 2008.4.21 札幌

H. 知的財産権の出願・登録：なし