

るのかも知れない。

9F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 研究代表者の項参照

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

関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化の検討

—Ninja2003-2008 まで連続登録した患者解析—

研究分担者 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 医長

研究要旨：関節リウマチ(RA)治療の最大の目標は、関節破壊を抑制し、身体機能障害の進行を防ぐことにある。近年、疾患活動性評価表の一つである Disease Activity Score (DAS)を低く抑えることが関節破壊抑制に結びつくとの報告が散見されるが、実際の臨床現場における有用性を検討した研究はほとんどない。今回、我々は *Ninja*(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、RA 患者の疾患活動性、および身体機能の経年的変化を検討するとともに、DAS の変化がそれらに与える影響についても検討した。

2003 年度から 2008 年度までの 5 年間、連続して *Ninja* のデータを収集しえた 1269 人(うち男性 182 人、14.3%)において、DAS28、疼痛・腫脹関節数(28 関節)、患者疼痛・総合 VAS*(0-10cm)、医師総合 VAS(0-10cm)、mHAQ(0-3)、ESR(mm/hr)、CRP(mg/dl)、Class(Steinbrocker 分類、1-4)の 5 年間の経時的な変化を、罹患年数別に 3 群(A 群：罹患年数 3 年未満、174 人、うち男性 35 人、B 群：10-15 年、217 人、うち男性 28 人、C 群：25 年以上、185 人、うち男性 18 人)に分け層別解析した (*VAS: Visual Analogue Scale)。

その結果、罹患年数の別に関わらず、関節リウマチ患者の疾患活動性(DAS28)は経年的に低下しているものの、骨関節破壊は進行していた。発症早期(3年未満)群では疾患活動性と共に関節機能障害(mHAQ やclass)の改善を認めたが、骨関節破壊は進行していた。今般の発症早期からのMTXや生物学的製剤による積極的で強力な治療介入が、これまでと比較して長期的な骨関節破壊、身体機能障害進行の抑制に結び付いていくのかどうか、データベースを活用した長期的な観察が重要と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は慢性炎症性疾患であり、経時的に関節破壊、身体機能障害が進行していく。治療の目標としては、いかに疾患活動性を低下させ、関節破壊、身体機能障害を抑制するかが重要となるが、複合的な疾患活動性評価指標である DAS28 を低く抑えれば、関節破壊を抑制でき、身体機能も維持できるものと考えられている。特に、発症早期の介入と活動性の抑制が重要と考えられている。*Ninja*(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、DAS28 と活動性マーカー、身体機能の経時的な変化について、罹患年数別に解析した。

B. 研究方法

Ninja(iR-net による RA データベース)で 2003 年度から 2008 年度の 5 年間連続してデータの収集を行えた 1269 名(女性 1087 人で 85.7%、男性 182 人で 14.3%)のデータを用い、DAS28、疼痛関節数(68

関節)、腫脹関節数(66 関節)、患者疼痛 VAS(0-10cm)、患者総合 VAS(0-10cm)、医師総合 VAS(0-10cm)、mHAQ(0-3)、ESR(mm/hr)、CRP(mg/dl)、Stage(Steinbrocker 分類、I-IV)、Class(Steinbrocker 分類、1-4)の 5 年間の経時的な変化を集計し解析した(stage、class のみ 2003-2007 年までの 4 年間の解析)。2003 年度登録時の患者背景(平均±SD)は、年齢:59.3±11.1 歳、罹患年数:13.2±10.6 年、DAS28-ESR:4.22±1.37、mHAQ:0.66±0.77。また、罹患年数別に 3 群(A 群:罹患年数 3 年未満、174 人、うち男性 35 人、B 群:10-15 年、217 人、うち男性 28 人、C 群:25 年以上、185 人、うち男性 18 人)に分け層別解析を行った各群の患者背景(平均±SD)は、年齢が A 群 57.3±12.6 歳、B 群 59.1±11.3 歳、C 群 63.3±9.0 歳で、A 群と B 群の年齢に統計学的有意差は認めなかった。罹患年数は A 群 1.6±0.9 年、B 群 12.4±1.5 年、C 群 33.4±6.9 年。

C. 研究結果

1. 疾患活動性の経年変化 (結果はいずれも平均値、図1参照)

DAS28は全体で4.22(2003年)→3.79(2008年)へと経時的に減少、寛解基準(DAS28<2.6)を満たす例も11.2%→18.7%へと増加し、高活動性(DAS28>5.1)例は24.3%→16.0%へと減少した。圧痛関節(68)は5.6→3.8、腫脹関節(66)は4.1→2.6へと減少し(いずれも $p<0.0001$)、炎症マーカーはCRP(mg/dl)1.47→0.88、ESR(mm/hr)42.3→34.8へと低下した(いずれも $p<0.0001$)。VASは医師総合VASが3.07→2.05($p<0.0001$)と1ポイント以上低下したのに対し、患者VASは疼痛(3.84→3.50, $p<0.005$)、総合(3.76→3.47, $p<0.0001$)と軽度の低下にとどまった。

2. stage/機能障害の経年変化 (図2参照)

stageは平均で2.86→3.07と進行、stage Iは12.7%→10.8%、stage IIは27.4%→20.6%、stage IIIは20.6%→19.1%へと減少したが、stage IVは39.2%→49.4%へ大きく増加した。classは平均で2.00→2.10へ進行、class 1は22.4%→21.7%とほぼ不変、class 2は56.5%→49.3%と減少したが、class 3は19.4%→26.0%、class 4は1.7%→3.0%へと増加した。mHAQは平均で0.65→0.71へと進行した。

3. 罹患年数別経年変化解析 (結果はいずれも平均値、図3参照)

DAS28は各群いずれも低下(A群:3.87→3.04、B群:4.46→4.11、C群:4.43→4.06)、寛解例はA群で19.0%→39.6%と著しく増加、B群で6.5%→15.5%、C群で7.0%→10.2%と増加した高活動性例はA群で21.8%→5.5%と著しい低下を認め、B群でも32.7%→20.7%まで減少したが、C群では28.3%→23.3%と微減に留まった。圧痛関節数(A群:4.8→2.1、B群:6.1→4.4、C群:6.3→4.9)、腫脹関節数(A群:3.0→1.4、B群:4.8→3.4、C群:4.3→2.7)、CRP(A群:1.18→0.60、B群:1.74→1.18、C群:1.56→0.90)、ESR(A群:37.5→28.4、B群:46.0→37.6、C群:44.4→37.9)は各群で低下したが、VASに関しては医師総合VASは全群で改善がみられるものの(A群:2.4→1.3、B

群:3.4→2.4、C群:3.8→2.6)、患者VASはC群で改善がみられなかった(患者疼痛VAS; A群3.1→2.1、B群4.2→3.7、C群4.4→4.3。患者総合VAS; A群:3.1→2.3、B群4.3→3.8、C群:4.5→4.5)。

stageは各群で進行し(A群:1.74→2.01、B群:3.48→3.64、C群:3.68→3.77)、A群でもstage Iは43.7%→32.7%へと低下した。classはB群(2.05→2.28)、C群(2.33→2.49)で進行するもA群では改善(1.75→1.66)、mHAQも同様にA群のみで改善がみられた(A群:0.40→0.29、B群:0.70→0.81、C群:1.11→1.22)。

D. 考察

6年度連続で調査しえた患者を解析した結果、DAS28をはじめとする疾患活動性は経年的に低下する一方で、骨関節破壊や身体機能の低下が進行していることが確認された。罹患年数別解析では、発症3年未満の群(A群)ではstageの進行が認められたにもかかわらず、この群のみclassやmHAQの改善が認められた。A群のstageは、エントリー時にIが43.7%、IIが41.4%と骨関節破壊が少ない状態で観察が開始されており、その後の破壊の程度も少ないことから疾患活動性の低下がclassやmHAQの改善に結びついている可能性が考えられた。一方、発症中期群(B群)、長期群(C群)のstageはエントリー時の平均III以上とすでに高度の関節破壊をきたしているために疾患活動性の低下が各種VASやmHAQ、classなどの身体機能の改善に結びついていないと考えられた。経年的観察では、加齢に伴う身体機能障害進行の要素も考慮する必要があり解釈には注意を要するが、A群とB群での年齢に有意差を認めなかったことから、少なくともA群とB群の結果の差は年齢的な背景にはよらないと考えられた。

A群において、経年的に疾患活動性は低下していたが、stageは観察を開始した2003年(1.74)から2004年(1.92)にかけて最も進行していた。すなわち、この集団における疾患活動性の低下は骨関節破壊進行を抑制するのに十分でない可能性が示唆された。関節リウマチの関節破壊は、発症早期(2年以内)から進行する(J Rheumatol. 1989;16:585-91)と報告され、発症早期の積極的な治療介入による疾患活動性の抑

制の重要性が示された。その後、本邦でもメトトレキサートの適応承認や生物学的製剤の登場もあり、古くに発症した患者群に比べ、最近発症した患者群に対する発症早期の対応は大きく異なっている。今回の結果、すなわち発症早期には身体機能の改善も含めた全般的な改善がみられるということが、これまで普遍的に見られてきた現象なのか、最近の治療法の進歩と早期からの積極的な治療介入の結果として発症早期群(A群)におけるVASや身体機能の改善をもたらしているのか、比較するデータがなく詳細は不明であるが、今後、今回検討したA群がどのような経過をたどるかを検討することで、発症早期の適切な治療介入による発症早期の疾患活動性の抑制が関節破壊の抑制に結びつくのか、またその長期的な予後の改善、身体機能の維持に結びつくのか否かを知ることが可能と考える。特に、DAS28をどの程度まで改善することが実際の骨関節破壊抑制につながるのかということにも注目し、レトロスペクティブに解析していきたいと考える。

E. 結論

罹患者数の別に関わらず、関節リウマチ患者の疾患活動性(DAS28)は経年的に低下しているものの、骨関節破壊は進行していた。発症早期(3年未満)群では疾患活動性と共に関節機能障害(mHAQやclass)の改善を認めたが、骨関節破壊は進行していた。今般の発症早期からのMTXや生物学的製剤による積極的で強力な治療介入が、これまでと比較して長期的な骨関節破壊、身体機能障害進行の抑制に結び付いていくのかどうか、データベースを活用した長期的な観察が重要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. 関節リウマチにおける手術的治療の短期的効果 *NinJa*によるShort Follow-up study 西野仁樹, 松井利浩, 田中栄, 門野夕峰, 廣瀬旬, 中村正樹, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
2. 生物製剤投与中の手術症例の解析 *NinJa*

Database 2007年度データより 西野仁樹, 松井利浩, 田中栄, 門野夕峰, 廣瀬旬, 中村正樹, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25東京

3. トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討 松井利浩, 小宮明子, 西野仁樹 第83回日本感染症学会総会20090423 東京
4. リウマチ性疾患における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子の有用性(プロカルシトニンとの比較) 松井利浩, 小宮明子, 當間重人 第21回日本アレルギー学会春季臨床大会 20090606 岐阜
5. リウマチ性疾患患者における感染症マーカーとしてのCD64とプロカルシトニンの有用性の比較検討 松井利浩, 小宮明子, 岩田香奈子, 二見秀一, 高岡宏和, 橋本篤, 島田浩太, 中山久徳, 古川宏, 當間重人 第24回日本臨床リウマチ学会 20091121 盛岡
6. トシリズマブ投与中の関節リウマチ患者における感染症マーカーとしての好中球上CD64分子定量の有用性の検討 松井利浩, 小宮明子, 二見秀一, 高岡宏和, 島田浩太, 中山久徳, 小俣康徳, 仲村一郎, 伊藤勝己, 西野仁樹, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
7. 関節リウマチ以外の膠原病(NonRA/CTD)における好中球上CD64分子定量値の検討 小宮明子, 松井利浩, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 島田浩太, 中山久徳, 古川宏, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会20090423-25 東京
8. 悪性腫瘍における好中球上CD64分子定量の検討 松井利浩 小宮明子, 二見秀一, 高岡宏和, 池中達央, 島田浩太, 中山久徳, 古川宏, 當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
9. 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経

図1-1. 平均DAS28の経時変化

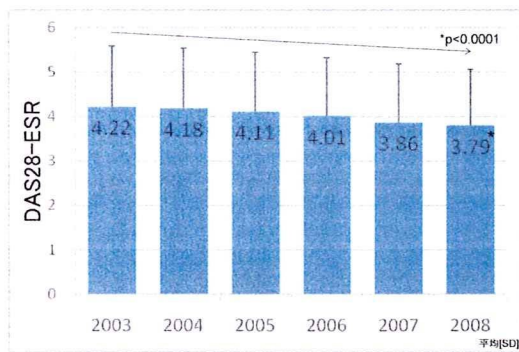


図1-2. DAS28によるDisease Activityの変化

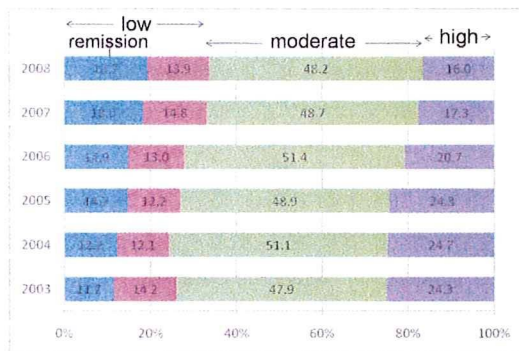


図2-1. stage/classの経年変化

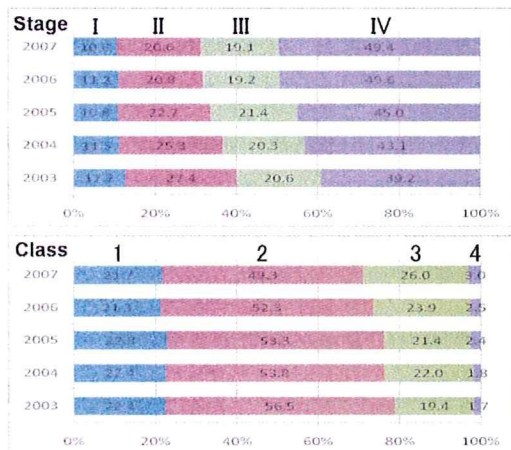


図2-2. mHAQの経年変化



図3-1. 罹患年数別平均DAS28と Disease Activity の変化

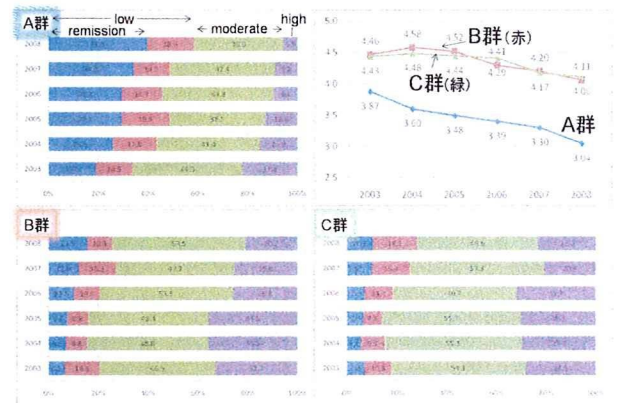


図3-2. 罹患年数別classの変化

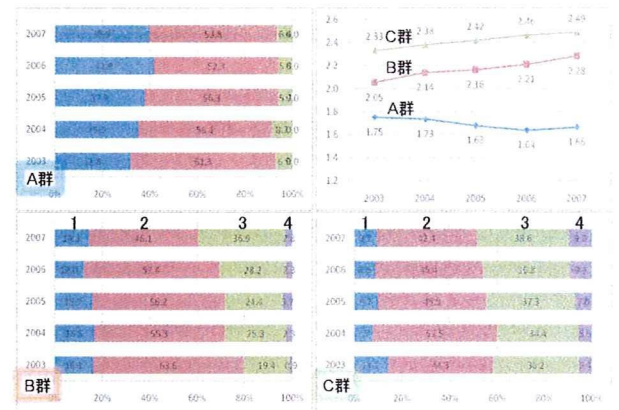
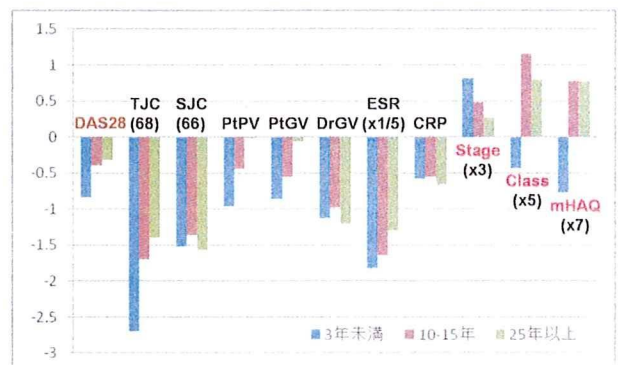


図3-3. 罹患年数別各指標の増減



本邦関節リウマチ患者の治療における薬物療法の推移

研究分担者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本分担研究の目的は、RA 治療の中心的薬剤である抗リウマチ薬（免疫抑制薬、免疫調整薬、生物学的製剤）、また、補助的治療薬である NSAIDs やステロイド薬の投与状況について、その投与頻度の推移を明らかにすることにある。結果、NSAID やステロイド薬は、経年的に投与頻度の減少が観測されている。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2008 年度においては 88.9% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた各抗リウマチ薬の投与頻度は、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、トシリズマブ、レフルノミド、アダリムマブ、オーラノフィン、ミゾリビン、アクタリット、D-ペニシラミン、ロベンザリッド、その他、の順であった。2008 年度、抗リウマチ薬投与患者の 15.3% が生物学的製剤による治療を受けていた。標準薬とされるメトトレキサートの投与頻度が増加、そして新規抗リウマチ薬の参入が改善されつつある治療効果に貢献しているものと考えられた。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)新規治療薬が次々と承認されている。1999 年のメトトレキサート承認により本邦の RA 治療もようやく本格的治療体制を整えたが、その後、生物学的製剤を中心とした新薬が承認され、治療効果への更なる期待が高まっている。

本分担研究の目的は、2008 年度現在本邦で承認されている抗リウマチ薬（免疫抑制薬、免疫調整薬、生物学的製剤）の投与頻度の推移を明らかにすることである。また、補助的治療薬と考えられる NSAIDs やステロイド薬の投与状況についても、その投与頻度の変化を明らかにする。

B. 研究方法

Ninja で収集された 2003 年度から 2008 年度のデータを用いて、投与頻度の変化を観測した。

C. 研究結果

①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

②ステロイド薬：図 2 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

③抗リウマチ薬：図 3 に示すように投与頻度は増加しており、2008 年度においては 88.9% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた各抗リウマチ薬の投与頻度を多い順に並べると、図 4 のようになる。メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、トシリズマブ、レフルノミド、アダリムマブ、オーラノフィン、ミゾリビン、アクタリット、D-ペニシラミン、ロベンザリッド、その他、の順である。

また、患者ベースでみた抗リウマチ薬の投与内容は、図 5 となり、抗リウマチ薬投与患者の 15.3% が生物学的製剤による治療を受けていた。Y 軸の数値が 100 を超えているのは併用療法が行われているからである。

図1 NSAIDs 投与状況の推移

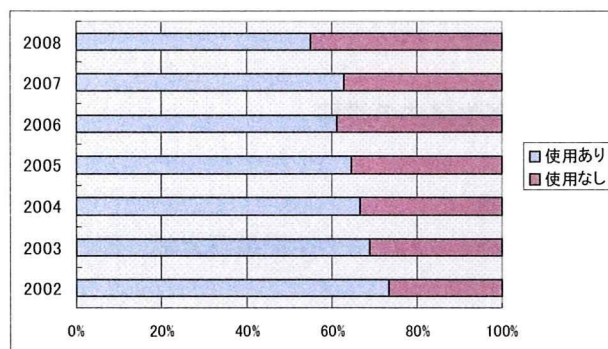


図2 ステロイド薬投与状況の推移

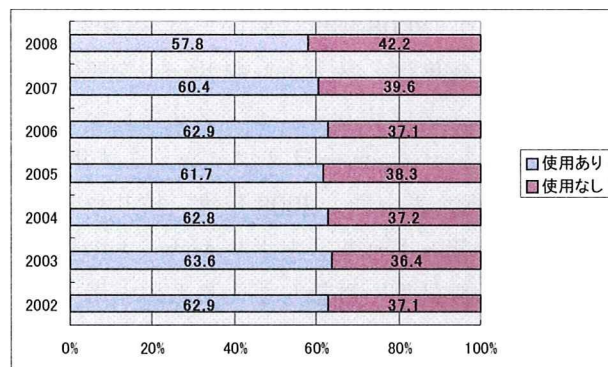


図3 抗リウマチ薬投与状況の推移

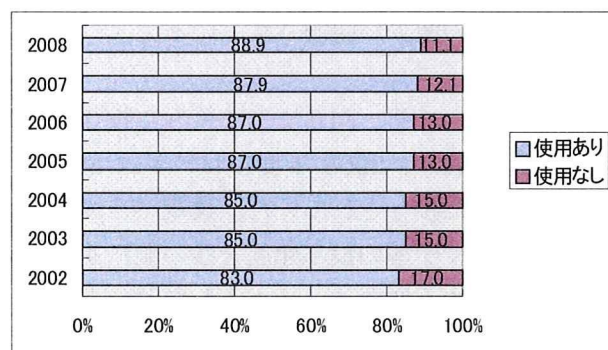


図4 2008年度抗リウマチ薬の投与頻度 (薬剤ベース)

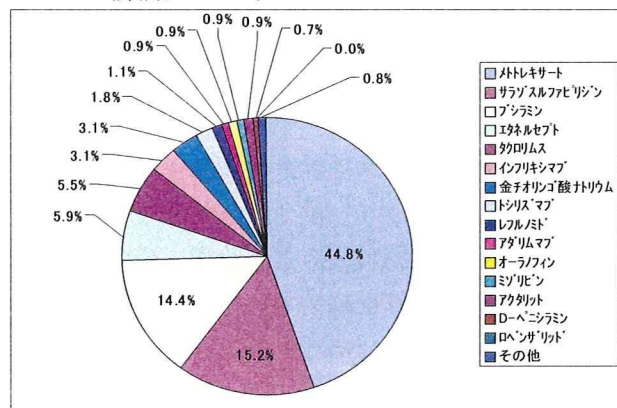
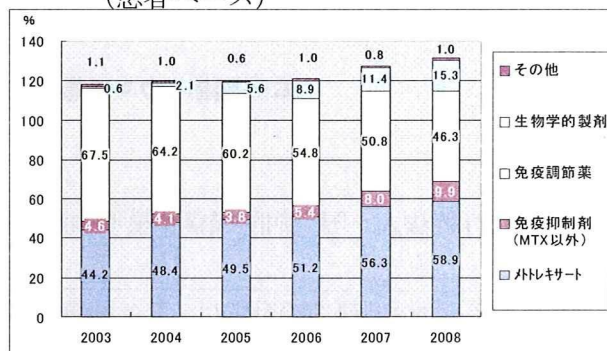


図5 2008年度抗リウマチ薬の投与頻度 (患者ベース)



D. 考察

他の分担研究で、RAの経年的疾患活動性に関する解析が行われている。その結果は、横断的解析・縦断的解析とも、RA疾患活動性の経年的改善を示すものであった。そのような望ましい結果が得られた理由は何によるものであろうか？

本研究は観察研究であることから、推測の域を出ないのではあるが、以下のような理由を推測している。恐らく正しい推測であろうと思う。

- ①抗リウマチ薬こそが、主たる治療薬であるべきである、との認識が定着してきた。
- ②メトトレキサートが抗リウマチ薬の標準薬である、との認識が定着してきた。
- ③RA治療効果の優れた薬剤の開発、そして承認と、治療薬の選択肢が格段に広がった。
- ④選択肢の広がりによって、いわゆるタイトコントロールの意義が現実味を帯びてきた。
- ⑤寛解に導く可能性が現実味を帯びてきた。

E. 結語

2010年度現在、RAの原因は不明である。しかしながら、「病態の解明」と「治療仮説」と「創薬技術の進歩」により、RA治療は目覚ましい進歩を遂げている。本分担研究は、種々の抗リウマチ薬の総合的実力（抗リウマチ効果、副作用、薬価など）を計測するに有用であると考えられる。

当然、本邦の経済力をも映す疫学研究と位置づけることができるであろう。そこに優れた治療法があるにもかかわらず、経済的理由のみにて身体機能障害の進行をただ眺めているのでは、あまりにも悲しい。労働力確保・身体障害支援や介護支援、さらには、最も重要な心の健康など、本邦に

おけるRA支援対策という大きな命題について提
言できるためにも調査を継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 研究代表者の項参照

学会発表

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

NinJa を利用した RA 関連整形外科手術に関する研究 -2008 年度-

研究分担者 税所幸一郎 独立行政法人 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な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、2008 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 2008 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、手術件数は手術件数/総患者数 (%) であらわした。使用薬剤については DMARD 無群、MTX 群、(MTX を除く) 免疫抑制剤群 (I.S. 群)、生物学的製剤群 (Bio 群)、従来 DMARD 群に分類した。「主薬剤」使用群は主となる 1 薬剤群 (Bio 群 > MTX 群 > I.S. 群 > DMARD 群のみ) でまとめてあ

り、薬剤群使用者は各薬剤群が投与されている総患者数を挙げている。薬剤頻度は使用人数/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)

2008 年度に登録された患者数は 6390 人で、RA 関連整形外科手術は 276 人に 302 件 4.73% (手術件数/総患者数) が行われていた。手術種類別にみると、2008 年度には初回人工関節置換術が 2.60%、滑膜切除術が 0.25%、腱再建術が 0.22%、関節形成術が 1.00%、固定術が 0.23% であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.41% から 4.73% へと減少していた。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、2008 年度には 86.95% に投与されており、2003 年の 81.76% より増えていた。各薬剤群を総数でみると、MTX 群は 36.18% が 51.14% に、I.S. 群は 4.57% が 9.05% に、新規に開発された Bio 群は 0.52% が 13.82% に増えていた。その一方、従来 DMARD のみ群は 50.94% が 40.25% へと減少していた。

D. 考察

2003 年度から 2008 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。Bio 導入初期には、手術の減少はDMARD 群、薬剤無群、MTX 群、I.S. 群でみられたが、Bio 群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 2008 年には 51%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新規の I.S.や Bio の使用が増加している。うち I.S.では手術頻度が減少していた。これは新規の I.S.は経口剤であり、今までの MTX の使用経験からも、比較的早期から使用しやすいためと考えられた。一方、Bio では前述したように導入期には増加していた手術頻度が、Bio 使用頻度が 10%を超えた 2007 年度からは Bio 群内での手術頻度は減少しており、さらに薬剤頻度が 14%に増加した 2008 年度には手術頻度はそれ以上に減少していた。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るが、Bio 群でも導入期には晩期での投与が多かったのが、Bio の投与に慣れ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。特に生 Bio 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を生じるとの報告があり、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、今まで以上の変化が出現するのではないかと考えられる。また、ここ 3 年間 2~2.5%前後で横ばいとなっていた人工膝関節置換術も 2008 年度には 1.36%と著明に減少していた。これが一時的なものなのか、薬剤療法の変化によるものなのか、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、Bio 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・I.S.群では減少していた。Bio では導入期には増加していたが、使用頻度が多くなるに伴い減少に転じていた。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。Bio でも今後 MTX に似たような経過をたどるのではないかと推測された。

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

税所幸一郎、他. NinJa を利用した関節リウマチ患者の骨関節手術の分析 — 2008 年度について — 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集、2010 年 4 月 22 日~25 日、神戸市

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 各「主薬剤」群に対する手術頻度

2008 年度

「主薬剤」群 群患者頻度	薬剤無		DMARD		I.S.		MTX		Bio		計	
	2003	2008	2003	2008	2003	2008	2003	2008	2003	2008	2003	2008
	18.91	13.05	42.67	24.98	4.35	5.71%	37.24	42.35	0.54%	13.91	N=38	N=63
	%	%	%	%	%		%	%		%	86	90
群 RA 手術/ 群患者	7.07%	4.08%	7.00%	2.63%	9.54	4.11%	11.24	5.36%	9.52%	7.42%	8.41%	4.73%
					%		%					
初人工関節	0.90%	0.23%	1.57%	0.49%	0.23	0.13%	2.24%	1.11%	0.05%	0.64%	4.99%	2.60%
					%							
滑膜切除術	0.08%	0.03%	0.44%	0.03%	0.08	0.02%	0.23%	0.17%	0.00%	0.00%	0.82%	0.25%
					%							
関節固定術	0.05%	0.02%	0.08%	0.02%	0.05	0.03%	0.15%	0.08%	0.00%	0.09%	0.33%	0.23%
					%							
関節形成術	0.05%	0.11%	0.49%	0.06%	0.00	0.02%	0.62%	0.64%	0.00%	0.17%	1.16%	1.00%
					%							
断裂腱再建	0.08%	0.06%	0.21%	0.00%	0.03	0.03%	0.13%	0.11%	0.00%	0.02%	0.44%	0.22%
					%							
その他	0.18%	0.03%	0.13%	0.02%	0.00	0.00%	0.08%	0.11%	0.00%	0.06%	0.39%	0.22%
					%							
関節除去術	0.00%	0.02%	0.00%	0.00%	0.00	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.02%
					%							
再人工関節	0.00%	0.03%	0.08%	0.05%	0.10	0.02%	0.10%	0.05%	0.00%	0.05%	0.28%	0.19%
					%							
RA 手術合計	1.34%	0.53%	2.99%	0.66%	0.49	0.23%	3.55%	2.27%	0.05%	1.03%	8.41%	4.73%
					%							

表 2. 手術・薬物群の経年的推移

	2003 年度	2004 年度	2005 年度	2006 年度	2007 年度	2008 年度
総 RA 手術	8.11%	7.28%	7.04%	6.89%	5.74%	4.73%
初人工関節	4.81%	4.43%	4.35%	4.29%	3.39%	2.60%
うち TKA	3.18%	3.01%	2.55%	2.59%	2.20%	1.36%
うち THA	0.82%	0.87%	1.11%	0.85%	0.78%	0.66%
再人工関節	0.27%	0.41%	0.47%	0.50%	0.27%	0.19%
滑膜切除	0.79%	0.41%	0.54%	0.42%	0.34%	0.25%
関節固定	0.32%	0.31%	0.26%	0.19%	0.31%	0.23%
関節形成	1.12%	1.08%	0.87%	0.85%	0.83%	1.00%

腱再建	0.42%	0.26%	0.19%	0.19%	0.36%	0.22%
薬剤あり	81.76%	81.55%	83.59%	84.38%	86.08%	86.95%
DMARD 使用者	50.94%	48.33%	46.90%	44.36%	43.94%	40.25%
I.S.使用者	4.57%	4.14%	3.64%	3.38%	7.26%	9.05%
MTX 使用者	36.18%	39.40%	41.37%	45.08%	48.26%	51.14%
Bio 使用者	0.52%	1.75%	4.70%	7.70%	10.00%	13.82%
総薬剤数	95.19%	97.71%	99.91%	104.46%	109.53%	114.40%
患者数	4030	3886	4230	5180	5543	6390

図1. 手術・「主薬剤」群の経年的推移

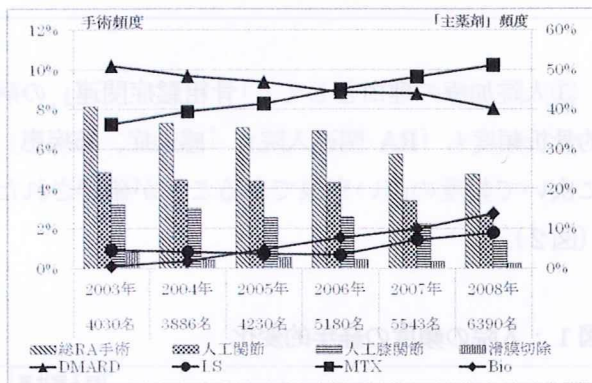
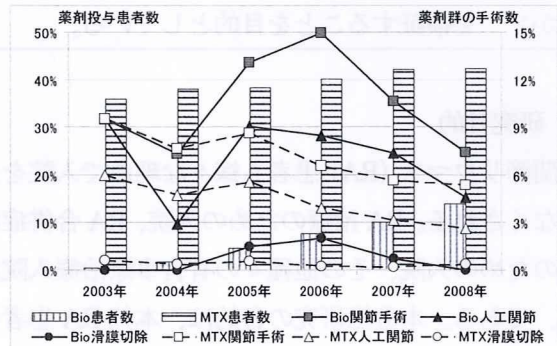


図2. Bio、MTX 投与群における 薬剤群内での手術数



本邦関節リウマチ患者の入院理由

研究分担者 當間重人

独立行政法人 国立病院機構相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：*Ninja* では、入院理由の変化を観測する目的で、2005 年度より登録 RA 患者における全ての入院を対象に詳細な情報収集を行っている。治療法の変化による入院減少、あるいは入院を要するほどの有害事象の発生を観測するためである。本分担研究では、変化し続ける RA 治療薬剤の開発・承認に伴う RA 患者の入院事象に注目し、果たして発展し続ける RA 治療に影の部分がどれほどあるのか？ あるいは、無いのか？ を検証することを目的としている。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者も様々な理由で入院を余儀なくされる。RA 治療のための入院、RA 合併症治療のための入院、その他種々の有害事象治療入院など、である。本分担研究の目的は、本邦 RA 患者における入院頻度及び入院理由を調査することにより、本邦 RA 診療の総合的評価に資するデータを収集することにある。

B. 研究方法

2005 年度からは、RA 患者入院理由に関する詳細情報を収集している。本分担研究では、2005 年度～2008 年度に観測された入院及びその理由をカテゴリ別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。

C. 研究結果

①経年的に見ると、2007 年度までは入院頻度が漸増傾向にあったが、2008 年度入院頻度は 20.1%と減少に転じていた (図 1)。

②入院理由の内訳を見ると、例年、最多な理由は「RA 関連手術入院」であり、次が「RA コントロール入院」である。ところが、近年の入院理由をみると、RA 関連入院が減少し、代わりに比率が増加してきたのは、「感染症、間質性肺炎」である (図 2)。

③入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度も「RA 関連入院」、「感染症、肺疾患」に次いで頻度の高い事象であることが確認された (図 2)。

図 1：入院の頻度の経年的変化

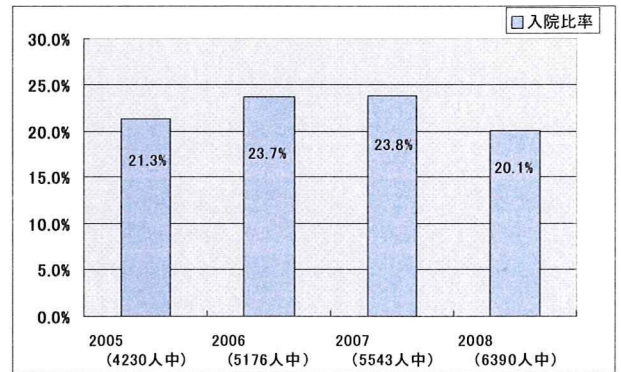
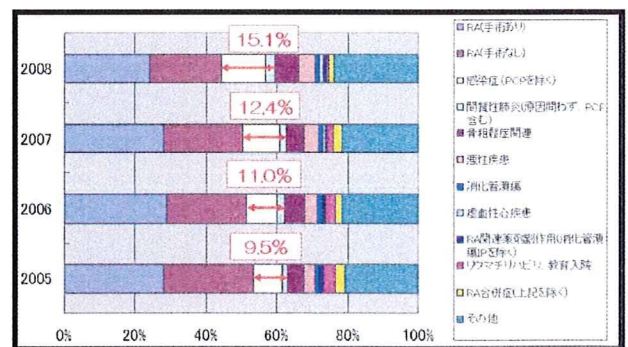


図 2：入院理由の推移



D. 考察 E. 結論

2008年度においても、RA患者100人年あたり約20件前後の入院加療が必要であった。しかしながら、薬物療法の進歩（選択肢の広がり、あるいは強力な抗リウマチ効果）によりRA関連入院は減少傾向にあると考えられる。今後も、関節機能再建術入院の減少を期待したいところではあるが、高齢化を向える本邦においては、RA患者も同様であり、RA+OA（変形性関節症）という関節機能障害の増加が予想される。関節機能再建手術入院が、再び増加に転じること十分ありうると考えられる。

頻度の多い有害事象入院は、感染症・肺疾患・骨

粗鬆症関連入院であった。使用頻度が増加している生物学的製剤による感染症発症リスクの上昇に注意が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 研究代表者の項参照

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

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3報）

研究分担者 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）
研究分担者 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
研究分担者 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
研究分担者 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：生物学的製剤使用例がRA全体の15%を占めるようになった最新の**Ninja**のデータを利用して、RA患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、その動向を検討した。対象は2008年度**Ninja**に登録されたRA患者6390例のうち、感染症関連入院（結核を除く、日和見感染、真菌症を含む）ありと登録された153例である。これらを対象とし、感染症の病名（部位）、分類別、分類別割合、多重ロジスティック回帰分析により、感染症入院の発生率に関する患者側の有意な因子性別・年齢を調整したオッズ比で算出した。結果、153例の感染症病名と頻度は、頻度が高かった順に呼吸器系（肺炎など）が62例（全体の40.5%）、皮膚科系が24例（15.9%）、消化器系が18例（11.8%）、骨関節系が12例（7.8%）、尿路感染症8例（5.2%）、歯科口腔・耳鼻科領域感染5例（3.3%）、原因不明の敗血症9例（5.3%）であった。感染症入院の発生率を大きくする有意な因子として、身体機能の評価（OR: 2.30）、log₁₀ DAS28CRP（OR: 2.29）、Steroid 投薬有り（OR: 5.20）のオッズ比が高い値となった。また感染症入院の発生率を小さくする有意な因子として、DMARDs_有（OR: 0.62）が認められた。生物学的製剤や免疫抑制剤の投与は有意な因子として認められなかった。以上の結果から、MTXや生物学的製剤の使用などのDMARDsは感染症入院を低くする因子として寄与しており、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となることが示唆された。

A. 研究目的

新規生物学的製剤トシリズマブ、アダリムマブが本邦で市販され、約2年が経過した。これ国内では4剤の生物学的製剤が使用可能となり、**Ninja**の2008年度に集計されたデータでは全患者の約15%に生物学的製剤が使用されるに至った。その一方でMTXは国内において、そのアンカードラッグの地位を確立し、TNF阻害薬やタクロリムスとの併用など全体的には**Ninja**の研究が開始された2003年以後、MTXの普及が著しい。

2005年度に我々は**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、2007年度に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例を対象として第2報を報告した。今回は生物学的製剤使用例がRA全体の15%を占めるようになった最新の**Ninja**データを利用して、RA患者全体の感染症関連入院の年間発生状況を調査し、その動向とリスクファクターの検討を行ったので第3報として報告を行う。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

2008年度**Ninja**に登録されたRA患者6390例のうち、感染症関連入院（結核を除く、日和見感染、真菌症を含む）と登録された症例は153例

であった。これらを対象とし、感染症の病名（部位）を調査し、部位別分類（呼吸器系・皮膚科系・消化器系・尿路感染症系・骨関節系・歯科口腔内感染、耳鼻科系、その他）に分けた。それらを感染症入院全体で占める割合を算出し、2006年度のデータと比較した。

さらに感染症入院の発生率を大きくする有意な因子を検討するため、*Ninja*の患者基本情報として性別（名義変数）、年齢、DAS28、log_DAS28CRP（連続変数・正規性有）、人工関節有無（名義変数）、罹病期間・疼痛関節数・腫脹関節数・患者疼痛・総合評価（患者・医師）・身体機能評価・CRP・ESR（連続変数・正規性無）、各薬剤使用（名義変数）、大分類・小分類（名義変数）を変数とし、感染症入院の有無を目的変数として、各因子のオッズ比(Odd Ratio)を算出した。さらに多重ロジスティック回帰分析を用いて、年齢、性別の影響を調整した状態での調整オッズ比(Adjusted Odd Ratio)を求めて感染症入院の有無に対する各因子の影響の検討を行った。

C. 研究結果

2008年度の感染症入院 153 例の感染症病名と頻度は呼吸器系（肺炎など）が 62 例(40.5%)で最も多かった。細菌性肺炎が 39 例と圧倒的に多くニューモシスチス肺炎は疑い例含め 6 例、胸膜炎 3 例、膿胸 3 例、アスペルギローマ 2 例、非結核性抗酸菌症 2 例であった。次が皮膚科系で 24 例(15.9%)であった。詳細は蜂窩織炎・脂肪織炎 14 例、带状疱疹 6 例、皮膚潰瘍感染 2 例であった。3 番目は消化器系で 18 例(11.8%) 詳細は急性胃腸炎 14 例、化膿性胆管炎・胆嚢炎 3 例、食道カンジダ症 1 例であった。4 番目は骨関節系で 12 例(7.8%)、足趾 MTP 病変の感染、胼胝感染が 7 例、人工関節感染 2 例であった。5 番目は尿路感染症で 8 例(5.2%)、これは全て腎盂腎炎であった。その他歯科口腔・耳鼻科領域感染；5 例(3.3%)、原因不明の敗血症など；9 例(5.3%)などであった。この割合は第 2 報と特に構成は変わらなかった。

続いて、多重ロジスティック回帰分析により、

性別・年齢を調整したオッズ比を算出した。結果（表1）、感染症入院の発生率を大きくする有意な因子として罹病期間、人工関節_有、疼痛関節数、患者疼痛VAS、患者の総合評価VAS、医師の総合評価VAS、身体機能評価mHAQ、CRP、ESR、Stage、Class、DAS28、log_DAS28CRP、Steroid（PSL 換算量）、投薬関連項目、NSAID_有、Steroid有が認められた。特に、身体機能の評価（OR: 2.30）、log_DAS28CRP（OR: 2.29）、Steroid投薬有り（OR: 5.20）が高い値となった。また感染症入院の発生率を小さくする有意な因子として、DMARDs 有（OR: 0.62）が認められた。生物学的製剤や免疫抑制剤の投与は有意な因子として認められなかった。

	OR	95%CI	p
性別 : M			
年齢 (1 歳)			
罹病期間 (1 年)	1.03	1.01-1.04	<0.001
人工関節 (有)	1.23	1.06-1.42	0.006
疼痛関節数	1.03	1.01-1.06	0.005
腫脹関節数	0.97	0.92-1.02	0.271
患者疼痛	1.15	1.08-1.23	<0.001
患者の総合評価	1.18	1.11-1.26	<0.001
医師の総合評価	1.16	1.07-1.26	<0.001
身体機能評価	2.30	1.88-2.81	<0.001
CRP	1.15	1.06-1.24	<0.001
ESR	1.01	1.00-1.02	0.015
Stage	1.13	1.01-1.25	0.029
Class	1.35	1.17-1.55	<0.001
DAS28	1.24	1.08-1.42	0.003
log_DAS28CRP	2.29	1.47-3.58	<0.001
Steroid (PSL 換算量)	1.19	1.14-1.25	<0.001
投薬関連項目			
NSAID (有)	1.76	1.22-2.55	0.002
Steroid (有)	5.20	3.12-8.65	<0.001
DMARDs (有)	0.62	0.42-0.92	0.009

表1：感染症入院の発生に有意な因子

D. 考察、E. 結論

感染症入院の動向としては 2005 年に報告した第 1 報（2004 年度の登録症例）、2007 年度に報告した第 2 報（2005、2006 年度登録症例）と全体的な構成に変わりはない²⁾。つまり、呼吸器系の入院（肺炎など）が最も多く 4 割を占め、次に皮膚科系感染症が 2 割、消化器系が 1 割、尿路感染・骨関節系が 7-8%といった割合である。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、特に気道病変、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するため、呼吸器感染症が多いことも以前と同様であった。

一方、皮膚軟部組織系の感染症、骨関節系の感染症が健常人に比べ多いのも RA 患者の特性と言われている。今回の調査でもその傾向は続いていた。

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。過去の報告でもその点は指摘したが、今回初めて性別・年齢を調整した多重ロジスティック回帰分析で検討を行い、「Steroid 投薬有り」のオッズ比は 5.20 と有意に高く、統計学的にも証明された。特に抗リウマチ薬を使用せず、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感染症入院で多かった。しかし、これも裏を返せば、重度の多発関節痛があるも抗リウマチ薬が使用できない、または躊躇してしまう様々な合併症（例；既存の肺疾患、腎機能障害など）を有する症例が、痛みのコントロールのためにステロイド薬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。

その他 MTX を始めとした免疫抑制剤、Conventional DMARDs 群、生物学的製剤使用群、タクロリムスも際立って感染症入院の発生率を大きくする有意な因子としてあげられなかった。むしろ、DMARDs の投与は感染症入院の発生率を小さくする有意な因子（オッズ比 0.62）として認められた。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)}。この結果を受け、今後とも基本方針として、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、ステロイド内服の減量をめざしていくことが感染症予防となることが示唆された。

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

【論文発表】

1. 金子敦史、衛藤義人ほか; TNF 阻害薬先行 2 剤の効果と問題点の比較検討—継続率、RA 関連年間手術施行頻度、死亡例—臨床リウマチ、21 : 363-369, 2009
2. 金子敦史、衛藤義人ほか; 日常臨床におけるアダリムマブの投与—長期持続効果について—*Pharma Medica* 27(10) :101-104
3. 金子敦史、衛藤義人ほか; TNF 阻害薬の荷重関節に対する効果リウマチ科、43 (3) :285-290、2010

【学会発表】

1. 金子敦史、衛藤義人ほか: 関節リウマチに対する TNF 阻害療法の大関節における骨関節破壊抑制効果について—2 年間の画像所見による検討。第 53 回日本リウマチ学会総会、東京、2009. 4. 23-26
2. 金子敦史、衛藤義人ほか: 実地医家における生物学的製剤 4 剤の使い分けの実際とアダリムマブの位置。第 53 回日本リウマチ学会総会、東京、2009. 4. 23-26
3. 金子敦史. ARASHI prospective study の概

- 要：第 53 回日本リウマチ学会総会，東京，2009. 4. 23-26
4. 金子敦史、衛藤義人他：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 2007 年度死因分析. 第 53 回日本リウマチ学会総会，東京，2009. 4. 23-26
 5. 金子敦史、衛藤義人他：CDAI を用いたトシリズマブの薬効評価：第 53 回日本リウマチ学会総会，東京，2009. 4. 23-26
 6. 金子敦史、衛藤義人他：TNF 阻害薬先行 2 剤の有効性と問題点—継続率、骨関節破壊抑制効果、RA 関連年間手術施行頻度—。第 82 回日本整形外科学会総会. 福岡. 2009. 5. 14-17.
 7. 金子敦史、衛藤義人他：関節リウマチに対する生物学的製剤 4 剤の薬剤継続率 Drug survival について。第 21 回中部リウマチ支部学術集会，金沢，2009. 9. 5
 8. 金子敦史、衛藤義人他：生物学的製剤の関節リウマチ治療における功罪 光と影. 第 113 回中部日本整形外科災害外科学会学術集会，神戸，2009. 10. 2-3.
 9. 金子敦史、衛藤義人他：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 2007 年度 死因分析. 第 63 回国立病院総合医学会 仙台. 2009. 10. 23-24.
 10. 金子敦史、衛藤義人他：MTX 併用 TNF 阻害療法の効果減弱例に対するタクロリムス追加併用療法の検討. 第 37 回日本関節病学会，横浜，2009. 11. 19-20.
 11. 金子敦史、衛藤義人他：生物学的製剤使用中に人工関節遅発性感染を合併した関節リウマチの 3 例. 第 40 回日本人工関節学会 沖縄，2010. 2. 26-27.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他

Ninja にみる関節リウマチ患者の結核罹患率の推移

研究分担者：吉永泰彦 財団法人 倉敷成人病センターリウマチ膠原病センター センター長

研究協力者：岡本 享 独立行政法人 国立病院機構姫路医療センター 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。2003～2008 年度登録 RA 患者数 29211 例中、29 例に結核が発症し、結核の SIR (standardized incident ratio: 標準化罹患率) は、男性患者 4.60 (95%CI:2.00～7.20)、女性患者 4.06 (2.14～6.03)、全 RA 患者 4.28 (2.72～5.83)であった。男女別に 2 年毎の結核の SIR の推移をみると、女性で 2003～2004 年度 5.90 (1.53～10.3)、2005～2006 年度 4.01 (0.80～7.22)、2007～2008 年度 3.48 (0.90～6.05)と減少傾向にあったのに対し、男性では 2003～2004 年度 1.43 (-1.37～4.24)、2005～2006 年度 3.10 (-0.41～6.61)、2007～2008 年度 7.66 (2.91～12.4)と増加傾向にあった。本邦 RA 患者における結核の SIR は増加傾向にあり、とくに男性患者においてその傾向が強いことが判明した。その原因は未だ明らかでないが、RA 患者、とくに男性患者では、結核発症のリスクを再認識することが重要である。

A. 研究目的

生物学的製剤、とくに TNF 阻害剤の導入による RA 患者における結核の増加が懸念されているが、我々はこれまでの分担研究報告において、RA 患者では生物学的製剤使用していなくても結核発症率が高いこと、インフリキシマブ(IFX)やエタネルセプト(ETN)投与によってさらに結核発症率が増加したことを報告した。RA 患者における生物学的製剤使用頻度は年々増加しているため、結核発症率が増加していないか否かを明らかにする目的で、2008 年度まで RA 患者における結核罹患率の前向き調査を継続し、2003～2008 年度 Ninja の登録 RA 患者における結核発症率の推移を 2 年毎経年的に検討した。

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

ットワーク回線 (HOSPnet) 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 2003～2008 年度登録 RA 患者を対象に調査した。日本結核予防会作成による「年齢階級別罹患数(率)」を参考に、iR-net の患者の RA 患者における標準化罹患率 (SIR)を算出した。

C. 研究結果

2003～2008 年度 6 年間分として、34 施設から RA 患者 29211 人年分のデータが収集され、29 症例の結核発症がみられた。24 例が肺結核、5 例が肺外結核であった。IFX、ETN 投与中に各 1 例ずつの結核発症を認めたと、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 4.60 (95%CI:2.00～7.20)、女性患者 4.06 (2.14～6.03)、全 RA 患者 4.28 (2.72～5.83)であった。結核の SIR を 2 年毎経年的にみると、2003～2004 年度 3.98 (1.22～6.74)、2005

～2006年度 4.24 (1.47～7.01)、2007～2008年度 4.76 (2.07～7.47)と増加傾向にあった。結核の SIR を男女別にみると、女性で 2003～2004年度 5.90 (1.53～10.3)、2005～2006年度 4.01 (0.80～7.22)、2007～2008年度 3.48 (0.90～6.05)と減少傾向にあったのに対し、男性では 2003～2004年度 1.43 (-1.37～4.24)、2005～2006年度 3.10 (-0.41～6.61)、2007～2008年度 7.66 (2.91～12.4)と増加傾向にあった。

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)、男女別にみると、男性 1.46(-1.40-4.32)、女性 5.12(1.02-9.21)と、女性で有意に高率であることを報告した。しかし、今回の調査により、女性 RA 患者では結核の SIR が減少傾向にあるものの、男性では結核の SIR が増加傾向にあり、全 RA 患者においても結核の SIR が増加傾向にあることが判明した。登録 RA 患者における TNF 阻害剤を含む生物学的製剤の使用頻度は、2003～2004年度 1.2%、2005～2006年度 6.3%、2007～2008年度 12.9%、MTX を含む免疫抑制剤の使用頻度は、2003～2004年度 46.6%、2005～2006年度 46.9%、2007～2008年度 62.2%といずれも増加傾向にあるが、その使用頻度に男女差はなく、また、結核を発症した 29 症例中、生物学的製剤は 2 例(男女各 1 例ずつ)のみであり、とくに男性における結核の SIR の増加傾向を説明するものではない。

E. 結論

iR-net を中心とした全国 RA 患者データベース (*Ninja*) における 2003～2008年度登録 RA 患者における2年毎の解析から、本邦 RA 患者における結核に関する SIR は増加傾向にあり、とくに男性患者においてその傾向が強いことが判明した。その原因は未だ明らかでないが、RA 患者、とくに男性患者では、結核発症のリスクを認識することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【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
 - 6) 関節リウマチ治療における結核と TNF 阻害療法の影響. 吉永泰彦 *結核* 85(1):37-39, 2010
- 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)