

- 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)
- 14) **NinJa** にみる関節リウマチ患者の結核罹病率と TNF 阻害療法の影響. 吉永泰彦、他 第 53 回日本リウマチ学会総会 2009 年 4 月 23 日(東京)
- 15) ミニシンポジウム免疫抑制療法と結核:リウマチにおける抗 TNF 療法と結核. 吉永泰彦 第 53 回日本結核学会総会 2009 年 7 月 2 日(札幌市)
- 16) 関節リウマチの関節外症状について:薬剤性障害や臓器合併症との鑑別. 吉永泰彦 第 41 回高知リウマチ研究会 2009 年 11 月 27 日(高知市)

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. **NinJa** 登録 RA 患者数と結核発症数の推移

	男性	女性	男女合計
2003-04 年度	1/1320	7/6586	8/7906
2005-06 年度	3/1697	6/7709	9/9406
2007-08 年度	7/2165	5/9768	12/11933
2003-08 年度	11/5182	18/24063	29/29245

分母: **NinJa** 登録 RA 患者数、分子: その内の結核発症数

表 2. **NinJa** 登録 RA 患者における結核標準化罹病率(SIR)の推移

	男性	女性	男女合計
2003-04 年度	1.43(-1.37-4.24)	5.90(1.53-10.27)	3.98(1.22-6.74)
2005-06 年度	3.10(-0.41-6.61)	4.01(0.80-7.22)	4.24(1.47-7.01)
2007-08 年度	7.66(2.91-12.4)	3.48(0.90-6.05)	4.76(2.07-7.47)
2003-08 年度	4.60(2.00-7.20)	4.06(2.14-6.03)	4.28(2.72-5.83)

()内は 95%CI

2003-2008 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。2003-2008 年度に登録された各々 4030 例、3876 例、4230 例、5176 例、5543 例、6390 例、合計 29245 RA 患者年中、悪性疾患の新規発症は男性 71 例、女性 136 例、合計 207 例に認められた。内訳は胃癌 37 例、結腸癌 11 例、直腸癌 7 例、食道癌 4 例、膵臓癌 11 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 28 例、腎臓癌 4 例、乳癌 26 例、前立腺癌 8 例、膀胱癌 9 例、皮膚癌 5 例、子宮癌 17 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 6 例、骨髄腫 1 例、白血病 2 例、悪性リンパ腫 23 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 SIR0.90（95%CI 0.69-1.11）、女性 SIR0.86（95%CI 0.71-1.00）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、女性の胃癌で SIR0.64（95%CI 0.31-0.98）、女性の結腸癌で SIR0.33（95%CI 0.07-0.59）、男性の肝臓癌で SIR0.16（95%CI 0-0.47）、女性の肝臓癌で SIR0.11（95%CI 0-0.340）、女性の胆嚢・胆管癌で SIR0.38（95%CI 0-0.89）、女性の甲状腺癌で SIR0.28（95%CI 0-0.82 C）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫で SIR3.03（95%CI 1.54-4.50）、女性の膀胱癌で SIR3.82（95%CI 1.17-6.47）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 2003-2008 年度に登録された各々 4030 例、3876 例、4230 例、5176 例、5543 例、6390 例、合計 29245 RA 患者年中、悪性疾患への新規罹患が確認された男性 71 例、女性 136 例、合計 207 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2008年度にかけて合計207例（男性71例、女性136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37例、結腸癌11例、直腸癌7例、食道癌4例、膵臓癌11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28例、腎臓癌4例、乳癌26例、前立腺癌8例、膀胱癌9例、皮膚癌5例、子宮癌17例、甲状腺癌1例、脳腫瘍1例、卵巣癌6例、骨髄腫1例、白血病2例、悪性リンパ腫23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SIR0.90（95%CI 0.69-1.11）、女性SIR0.86（95%CI 0.71-1.00）と、一般人口における罹病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、女性の胃癌でSIR0.64（95%CI 0.31-0.98）、女性の結腸癌でSIR0.33（95%CI 0.07-0.59）、男性の肝臓癌でSIR0.16（95%CI 0-0.47）、女性の肝臓癌でSIR0.11（95%CI 0-0.34）、女性の胆嚢・胆管癌でSIR0.38（95%CI 0-0.89）、女性の甲状腺癌でSIR0.28（95%CI 0-0.82）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫でSIR3.03（95%CI 1.54-4.50）、女性の膀胱癌でSIR3.82（95%CI 1.17-6.47）と有意に高いことが判明した。男性における悪性リンパ腫、皮膚癌、喉頭癌のSIRもそれぞれ2.95、3.12、2.33と高い傾向にあった。

<表1>

iR-net 2003 ~ 2008

悪性疾患患者数

	性別	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度	合計
胃癌	男	2	2	1	0	0	4	9
	女	1	2	2	3	3	3	14
結腸癌	男	0	1	0	0	0	0	1
	女	0	1	0	0	0	0	1
直腸癌	男	2	0	0	0	0	0	2
	女	1	0	0	0	0	0	1
食道癌	男	1	0	0	0	0	0	1
	女	0	0	0	0	0	0	0
膵臓癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	1	0	1	0	0	0	2
肝臓癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
胆嚢・胆管癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸癌	男	1	1	3	4	6	2	16
	女	2	1	0	0	0	0	3
口腔・咽頭癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
喉頭癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
肺癌	男	2	1	3	5	6	7	24
	女	0	0	0	0	0	0	0
腎臓癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
乳癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
前立腺癌	男	1	0	0	0	0	0	1
	女	0	0	0	0	0	0	0
膀胱癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
皮膚癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
子宮癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
脳腫瘍	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
卵巣癌	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫	男	3	3	1	0	4	5	16
	女	0	1	0	0	0	0	1
白血病	男	0	0	0	0	0	0	0
	女	0	0	0	0	0	0	0
全悪性疾患	男	6	11	10	17	16	12	71
	女	15	16	17	26	34	29	136

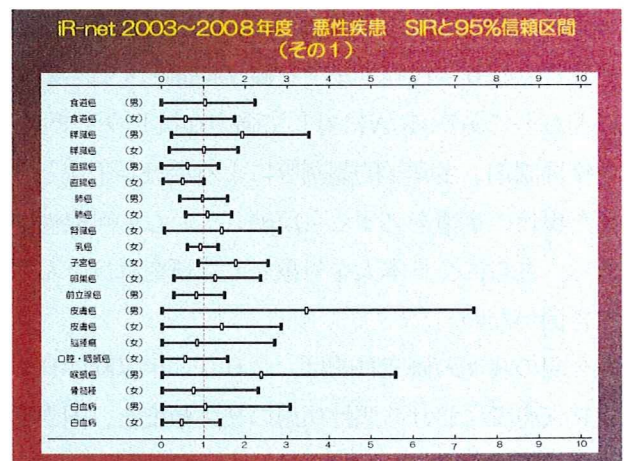
<表2>

iR-net 2003 ~ 2008

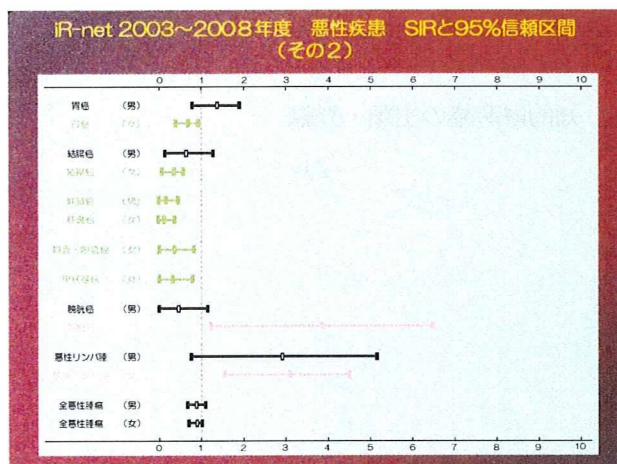
悪性疾患SIR

	性別	SIR	95%信頼区間下	95%信頼区間上
胃癌	男	1.35	0.77	1.92
	女	0.64	0.31	0.98
結腸癌	男	0.67	0.08	1.26
	女	0.33	0.07	0.59
直腸癌	男	0.65	0.03	1.34
	女	0.60	0.01	1.09
食道癌	男	1.00	0.00	2.11
	女	0.59	0.00	1.76
膵臓癌	男	1.89	0.23	3.64
	女	1.00	0.20	1.82
肝臓癌	男	0.11	0.00	0.34
	女	0.11	0.00	0.34
胆嚢・胆管癌	男	0.65	0.43	1.55
	女	0.38	0.00	1.10
十二指腸癌	男	1.39	0.19	2.73
	女	0.38	0.00	1.12
口腔・咽頭癌	男	1.72	0.50	3.04
	女	1.72	0.50	3.04
喉頭癌	男	0.83	0.20	1.46
	女	0.83	0.20	1.46
肺癌	男	1.35	0.77	1.92
	女	0.64	0.31	0.98
腎臓癌	男	0.67	0.08	1.26
	女	0.33	0.07	0.59
乳癌	男	0.65	0.03	1.34
	女	0.60	0.01	1.09
前立腺癌	男	1.00	0.00	2.11
	女	0.59	0.00	1.76
膀胱癌	男	1.89	0.23	3.64
	女	1.00	0.20	1.82
皮膚癌	男	0.11	0.00	0.34
	女	0.11	0.00	0.34
子宮癌	男	0.65	0.43	1.55
	女	0.38	0.00	1.10
甲状腺癌	男	1.39	0.19	2.73
	女	0.38	0.00	1.12
脳腫瘍	男	1.72	0.50	3.04
	女	1.72	0.50	3.04
卵巣癌	男	0.83	0.20	1.46
	女	0.83	0.20	1.46
悪性リンパ腫	男	3.03	1.54	4.50
	女	3.03	1.54	4.50
白血病	男	0.83	0.20	1.46
	女	0.83	0.20	1.46
全悪性疾患	男	0.90	0.69	1.11
	女	0.86	0.71	1.00

<図1>



<図2>



D. 考察

今回のコホート研究は、1) 中～大規模病院に入院中の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) 女性の胃癌・結腸癌・肝臓癌・胆嚢胆管癌、男性の肝臓癌などの消化器系の悪性疾患のSIRが有意に低かった。また、女性の甲状腺癌のSIRも有意に低かった。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・皮膚癌・喉頭癌の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2003-2008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. 女性の胃癌・結腸癌・肝臓癌・甲状腺癌、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

- | | |
|--|--|
| <p>4) 千葉実行、當間重人. <i>NinJa</i> を利用した
2003-2007 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 53 回日本リウマチ学会総会 2009. 4. 23</p> | <p>東京</p> <p>H. 知的財産権の出願・登録
なし</p> |
|--|--|

RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する多施設共同研究（第2報）

研究分担者 森 俊仁 独立行政法人国立病院機構相模原病院 手術部長・リウマチ整形外科医長

研究要旨：生物学的製剤を投与されている関節リウマチ(RA)患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。現在までに様々な報告があるが、一定の見解は得ていない。そこで、RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒について、iR-net を中心とし、多施設による共同研究を行った。平成 19 年の調査では、12 施設の RA 手術症例 738 例のうち、生物学的製剤の投与例 48 例(6.5%)で、創遷延治癒例は 1 例(2.1%)にみられ、感染例はみられなかった。平成 20 年の継続調査では、10 施設の手術症例 541 例のうち、生物学的製剤使用下手術 55 例(10.1%)（インフリキシマブ 20 例、エタネルセプト 34 例、トシリズマブ 1 例）、生物学的製剤使用下の手術件数比率が僅かに増加した。平成 19 年、20 年累積手術件数 1279 件のうち、人工膝関節置換術が 449 件で最も多かった。生物学的製剤非使用例 1176 例のうち、創遷延治癒 22 例(1.9%)、感染例 8 例(0.68%)にみられた。一方、生物学的製剤使用例 103 例のうち、創遷延治癒は人工膝関節 1 例(0.97%)にみられ、感染例はみられなかった。生物学的製剤非使用例に比べて創遷延治癒や感染の増加はみられなかった。今後はさらなる大規模の研究によるエビデンスの蓄積、検討が必要である。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に対する薬物療法が進歩し、特に生物学的製剤の登場で、積極的な薬物治療によるリウマチの寛解導入が期待されるようになってきた。しかし、適切な薬物療法にもかかわらず、関節破壊の進行がみられ例が少なくない。生物学的製剤投与中の手術症例もしばしば経験される。生物学的製剤の標的である TNF- α や IL-6 は感染防御や組織修復などに重要な働きを担っていることから、生物学的製剤投与中の RA 患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。現在までに様々な報告があるが、一定の見解は得ていない。そこで、RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒について iR-net を中心とし、多施設による共同研究を行った。

B. 研究方法

【対象と方法】iR-net を参加している国立病院機構の施設に周術期の感染対策、生物学的製剤を含め薬物使用の方針、創遷延遅延および術後感染の頻度について調査を行い、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

平成 19 年、国立病院機構 12 施設の RA 手術症例 738 例のうち、生物学的製剤の投与例 48 例(6.5%)（インフリキシマブ 24 例、エタネルセプト 24 例）であった。平成 20 年の継続調査では、10 施設の手術症例 541 例のうち、生物学的製剤使用下手術 55 例(10.1%)（インフリキシマブ 20 例、エタネルセプト 34 例、トシリズマブ 1 例）、生物学的製剤使用下の手術件数比率が僅かに増加した(図 1)。平成 19 年、20 年の調査で累積手術件数 1279 件中人工膝関節置換術が 449 件で最も多かった。生物学的製剤使用症例 103 件のうち、人工膝関節置換術が 44 件で最も多かった(図 2)。生物学的製剤の投与例に対し、いずれの施設も日本リウマチ学会生物学的製剤使用ガイドラインに沿って、周術期に生物学的製剤の休薬をし、インフリキシマブは投与の中間、すなわち投与後 4 週で手術を行った。また、エタネルセプトは投与後より 1~2 週間で手術を行った。平成 19 年、20 年の調査では、生物学的製剤非使用例 1176 例のうち、創遷延治癒 22 例(1.9%)、感染例 8 例(0.68%)にみられた。一方、生物学的製剤使用例 103 例のうち、創遷延治癒は人工膝関節 1 例(0.97%)にみられ、

感染例はみられなかった（図 3、4）。生物学的製剤非使用例に比べて感染や創遷延治癒の増加はみられなかった。

D. 考察

整形外科術後創感染の発生率は、手術方法や部位などの違いにより、論文によってさまざまである。文献によると関節リウマチ（RA）、糖尿病、易感染症宿主は術後創感染の発生率が高い。人工膝関節置換術では RA が危険因子に含まれていた。また、加齢や低栄養状態も考慮すべき危険因子である。

RA 手術症例における周術期の創遷延治癒および術後感染は多くのリスク要因で起こる。手術部位の血行、皮膚の問題、手術手技、RA の病期、治療薬、全身状態、低蛋白血症、合併症など様々な原因によると考えられる。RA 患者は RA 治療薬、ステロイド、免疫抑制剤などの長期服用で感染防御能力が低下している。とくに生物学的製剤の標的である TNF- α や IL-6 は感染防御や組織修復などに重要な働きを担っていることから、生物学的製剤を投与されている RA 患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。

RA における生物学的製剤と手術療法に関しては、Bibbo らは RA 足趾手術症例を 2 群に分け、TNF 阻害薬を受けた群と受けていない群とを比較し、創傷治癒および術後感染による合併症は両群間で差はないと報告している。den Boreder らは創感染や皮膚感染の既往や肘関節手術、足関節、足の手術例で感染リスクが高まるものの、TNF 阻害薬使用症例では有意差がなく、さらに TNF 阻害薬を継続した群でも有意差は認められなかったと報告した。

一方、TNF 阻害療法での手術で有意に合併症をきたすとの報告もある。Giles らは、整形外科手術を受けた 91 例で術後感染が生じた 10 例と感染しなかった 81 例を比較検討し、術後感染が生じた 10 例のうち 7 例が TNF 阻害薬を受けており、TNF 阻害療法は術後感染の合併と有意な相関があると報告した。Giles らは後に、TNF 阻害薬の休薬期間を推奨している。

日本リウマチ学会では 2006 年に TNF 阻害療法施行ガイドラインでは、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブいずれも 2～4 週間前から休薬し、術後は感染の徴候がなく、創部が癒合すれば再開することを推奨している。英国の British Society for rheumatology による TNF 阻害療法のガイドラインでも同様の内容を推奨している。アメリカリウマチ学会は 2008 年に、周術期において、少なくとも術前 1 週間および術後 1 週間は生物学的製剤の休薬と勧告し、半減期が長い薬剤の場合、休薬期間を長くする。手術の種類により、さらに期間を調節すべきであると勧告した。本研究平成 19 年、20 年の調査では、いずれの施設も日本リウマチ学会生物学的製剤使用ガイドラインに沿って、周術期に生物学的製剤の休薬をし、インフリキシマブは投与の中間、すなわち投与後 4 週で手術を行った。また、エタネルセプトは投与後より 1～2 週間で手術を行った。

平成 19 年、20 年の調査では、生物学的製剤非使用例 1176 例のうち、創遷延治癒 22 例（1.9%）、感染例 8 例（0.68%）にみられた。一方、生物学的製剤使用例 103 例のうち、創遷延治癒は人工膝関節 1 例（0.97%）にみられ、感染例はみられなかった。生物学的製剤非使用例に比べて感染や創遷延治癒の増加はみられなかった。

生物学的製剤非使用例において、創遷延治癒は足趾形成術に多くみられ、足趾周辺の血行、皮膚の問題が主な原因と思われる。創遷延治癒が後に感染に進展することもあり、とくに注意を要す。

周術期における生物学的製剤休薬の是非、また、休薬の場合、期間はどの程度が適当なのか、休薬期間中の再燃の問題もあり、今後の課題である。また、生物学的製剤による人工関節の晩期感染のリスクも危惧され、今後はエビデンスの蓄積、検討を要す。

E. 結論

RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒は多くのリスク要因で起こる。生物学的製

剤と術後感染や創遷延治癒など合併症との相関について、まだ明確なエビデンスはないが、生物学的製剤の使用による術後感染および創遷延治癒のリスクに対し配慮を要す。今後はさらなる大規模の研究によるエビデンスの蓄積、検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. 森 俊仁 十字琢夫 増田公男 廣瀬拓司 森 俊仁 十字琢夫 増田公男 廣瀬拓司
 當間重人 小川邦和 金子敦史 末石 真

- 三好信也 安藤貴信 税所幸一郎 別府達也
 田村則男 篠原一仁 藤内武春 久我芳昭
 RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する
 多施設共同研究. 第 53 回日本リウマチ学会学術
 術集会. 2009. 4. 23. 東京
 2. 森俊仁, 十字琢夫, 増田公男, 東成一, 岩澤三
 康. パネルディスカッション. 生物学的製剤の使
 用下の周術期の問題点と対策. 第 50 回関東整形
 災害外科学会. 2010. 3. 20. 東京.

- H. 知的財産権の出願・登録
 なし

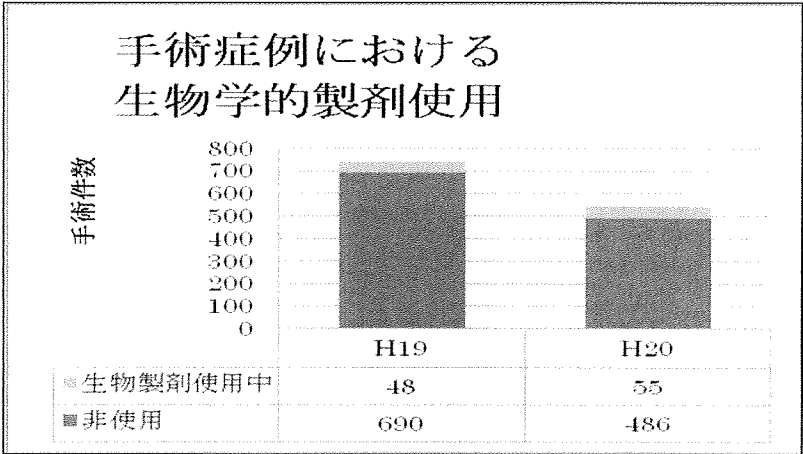


図 1. 平成 19 年、20 年調査、RA 手術症例における生物学的製剤使用状況。

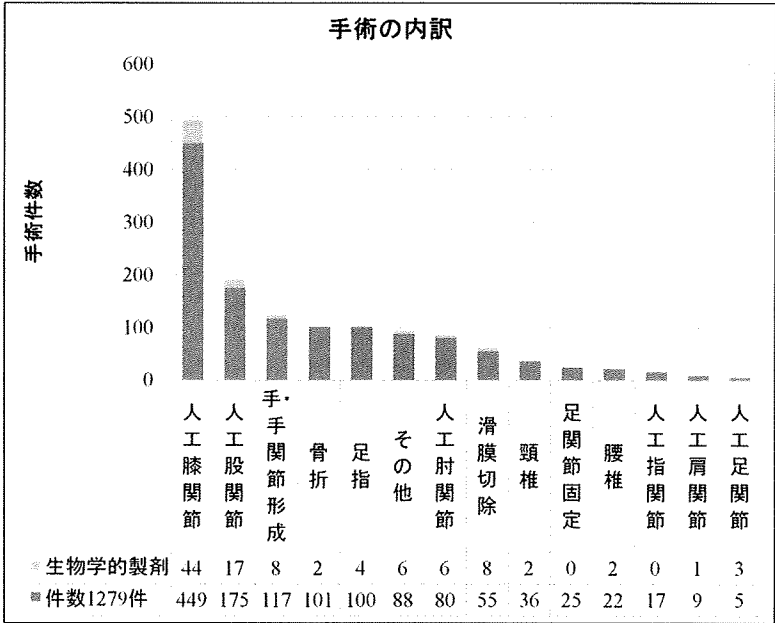


図 2. 平成 19 年、20 年調査、RA 手術症例の内訳

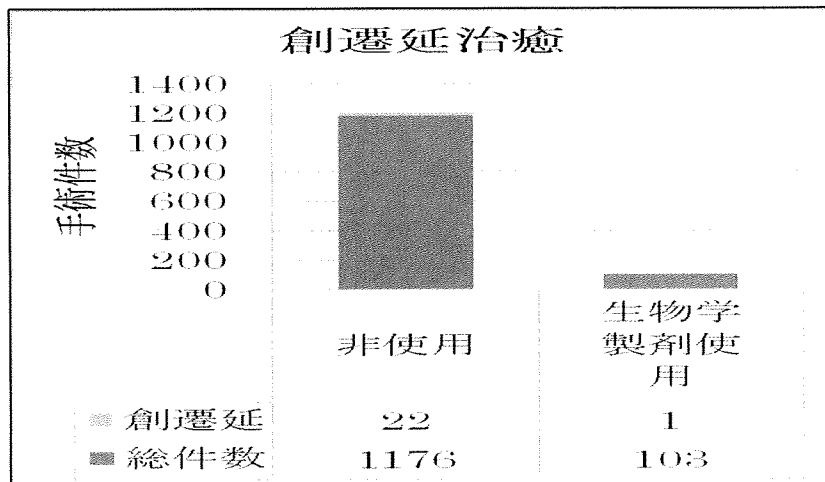


図3 平成19年、20年調査、RA手術症例における周術期の創遷延治癒件数

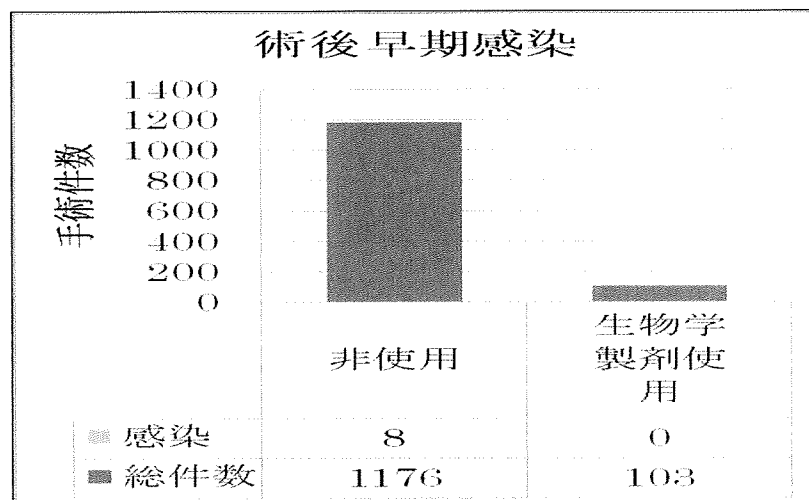


図4 平成19年、20年調査、RA手術症例における術後早期感染の件数

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 6 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 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：**NinJa** を利用して 2008 年度に集積された最新の関節リウマチ（以下 RA）の死因分析を報告する。対象は 2008 年度 **NinJa** に登録された RA 患者 6390 名のうち、転帰を死亡と報告された 56 例を対象である。方法は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。結果、平均死亡時年齢 73.1 歳、平均罹病期間は 22.0 年であった。主要死因は感染症の 22 例、全体の 39.3%、そのうち肺炎が 11 例あった。生物学的製剤使用例が 1 例確認されている。心筋梗塞 2 例を含む循環器疾患が 7 例（生物学的製剤例が 1 例）。悪性腫瘍が 6 例、脳血管障害 6 例（生物学的製剤例が 1 例）、間質性肺障害など呼吸器疾患が 5 例（生物学的製剤例が 1 例）、血液疾患 2 例、アミロイドーシス合併腎不全が 1 例、その他 7 例であった。平均死亡時年齢の高齢化が進んでおり RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。死因は感染症が相変わらず多い。

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 21 年 1 月現在、全国 29 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い、第 4 報では 2005 2006 年度の RA 患者 59 例の追加の死因分析の報告を行った。

昨年は総登録症例数が単年度では過去最高の 5543 例となった 2007 年度の報告を行った。死亡

と登録された症例も単年度で 60 例と過去最高となり、初めて悪性腫瘍が感染症を抜いて死因の第 1 位となった。今回は 2008 年度 **NinJa** に登録された RA 患者 6390 名のうち、転帰を死亡と報告された 56 例を対象とし、RA 患者の生命予後に関する最近の動向について調査したので報告する。

B. 研究方法

対象は 2008 年度 **NinJa** に登録された RA 患者 6390 名のうち、転帰を死亡と報告された 56 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、**NinJa** の過去の死亡例と比較検討した。

死因は循環器疾患、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。

次に使用薬剤（DMARDs・生物学的製剤）との関連を検討するため 2008 年度 **NinJa** 登録患者全 6390 例を以下の 3 群に分け、感染症入院、さらに感染症入院⇒死亡退院に関する Relative risk を算出し、3 群で比較検討し、薬剤使用と重

篤感染症に関する考察を行った。

①Bio 群 (n=944)・・・2008 年度 1 年間のうち
生物学的製剤を使用した群

②DMARDs 群(n=4629)・・・MTX 含めた免疫抑
制剂、BUC や SSZ などの免疫調節剤の治療群

③DMARDs 無し群(n=817)・・・生物学的製剤、
免疫抑制剤、免疫調節剤などの DMARDs を使用
しなかった治療群

C. 研究結果

死亡症例 56 例の内訳は男性 17 例、女性 39 例、
平均死亡時年齢は 73.1±8.3 歳、平均罹病期間は
22.0 年であった。死亡時年齢の詳細は 40 代 1 例、
50 代 3 例、60 代 10 例、70 代 26 例、80 代 15
例、90 代 1 例であった。

	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
2007	60	72.3±8.6 歳
2008	56	73.1±8.3 歳

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

死因は感染症が 22 例、そのうち肺炎が 11 例で
全体の 19.6%であった。11 例中、2 例は MTX に
よる汎血球減少に起因した免疫力低下が原因に
よる細菌性肺炎であった。その他の感染症は 11
例 19.6%であり、急性化膿性胆管炎、人工関節遅
発性感染、下腿壊死部の感染、足趾潰瘍の感染な
ど皮膚軟部組織骨関節系の感染症が多かった。そ
の他、原因不明の敗血症など含めると、感染症全
体では全死因の 4 割弱を占めた。うち、生物学的
製剤使用例が 1 例確認されている。

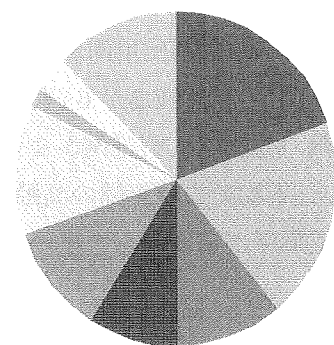
ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 6 例、全
体の 11%を占めた。6 例の悪性腫瘍の内訳は膵臓
癌 2 例、肺癌、胃癌、悪性黒色腫、喉頭癌が各 1
例であった。今年度は悪性腫瘍の割合は低く、特

に肺癌が少なかった。

心筋梗塞 2 例を含む循環器疾患が 7 例（生物学
的製剤使用例が 1 例を含む）、全体の 12.5%を占
めた。

2007 年度から増加傾向を認めていた脳血管障
害は 6 例（生物学的製剤使用例が 1 例を含む）、
全体の 11%を占め、増加している。

その他間質性肺障害などの呼吸不全を含む呼
吸器疾患が 5 例（生物学的製剤使用例が 1 例を含
む）、血液疾患 2 例（AML の再発、MDS 各 1 例）
アミロイドーシスによる腎不全が 1 例、その他 7
例（死因不明含む）であった。



- 肺炎
- その他の感染症
- 悪性腫瘍
- 呼吸器疾患(間質性肺障害など)
- 脳血管障害(脳梗塞、脳出血など)
- 循環器疾患(心不全など)
- 腎不全(アミロイドーシスなど)
- 血液疾患
- その他

図 1：死因分類：2008 年度 56 例

次に使用薬剤別に分けた 3 群の Relative risk
の結果を報告する。2008 年度 NinJa に登録され
た RA 患者 6390 名のうち、感染症関連入院と登
録された症例は 153 例、そのうち、Bio 群は 27
例、通常 DMARDs 群は 96 例、DMARDs 無し群
は 30 例であった。感染症で入院後に死亡と登録
された症例は 56 例では Bio 群は 5 例、DMARDs
群は 24 例、DMARDs 無し群は 27 例であった。

以下、Relative risk を表 2&3 に示す

表 2：3 群間の感染症関連入院の Relative risk

	RR	RRの95%信頼区間	有意性
Bio群vs DMARDs群	1.37	0.90 ≤ RR ≤ 2.09	NS
Bio群vs DMARDs無し群	0.79	0.471 ≤ RR ≤ 1.31	NS
DMARDs無し群vs DMARDs群	1.74	1.16 ≤ RR ≤ 2.61	P<0.05

表 3：3 群間の死亡の Relative risk

	RR	RRの95%信頼区間	有意性
Bio群vs DMARDs群	1.02	0.39 ≤ RR ≤ 2.67	NS
Bio群vs DMARDs無し群	0.16	0.06 ≤ RR ≤ 0.43	P<0.05
DMARDs無し群vs DMARDs群	6.20	3.60 ≤ RR ≤ 10.70	P<0.05

DMARDs 無し群の感染症入院、死亡退院の Relative risk が高かったことが判明した

D. 考察、E. 結論

前頁の表 1 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、さらに *NinJa* の 2002 年度から 2004 年度の RA 患者 114 例、2005~2006 の 59 例、2007 年度の 60 例、そして今回の調査対象となった 2008 年度の 56 例の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。平均死亡時年齢は年度ごとに高齢化しており、さらに RA 患者の生命予後が改善していることが証明された。

死因については 2008 年度の主要死因は全体的な構成は例年とほぼ同様であった。今回のデータでも RA 患者の死因で多いのは肺炎を含めた感染症と悪性腫瘍であり、この 2 つで半数近くを占めた。単年度の解析としては悪性腫瘍、消化管疾患が減少傾向、脳血管障害が増加傾向にあった。

最近の欧米における Mortality に関する報告では TNF 阻害薬は動脈硬化病変、血管炎病変の改善から心血管イベントを減少させ RA 患者の生命予後を改善させると言われている。しかし、この心血管イベントが減少し Mortality が改善することは、元々死因として心血管イベントが多い欧米人には言えることであっても、日本人には必ずしも当てはまらない。感染症が死因として多いことは、日本の関節リウマチの患者では長年変わりが無い。欧米でも TNF 阻害薬はその生物学的特性から感染症や悪性腫瘍の有害事象が懸念されてきた。過去の報告では TNF 阻害薬使用により上記有害事象のリスクが高まることに関しては賛

否が分かれている¹⁾²⁾。

そのような背景から今回の報告では初めての試みとして Bio 群 (n=944)、DMARDs 群 (n=4629)、DMARDs 無し群(n=817)の 3 群に分けて 感染症の重篤化に関する Relative risk の検討をおこなった。結果、生物学的製剤使用が入院を要する感染症の率、さらに死亡に対するリスクを増加させていることはなかった。その一方、患者背景、合併症の影響から、DMARDs を使えない患者群は入院を要する感染症の率、さらに他の群に比べ、高い死亡率が統計学的に有意差をもって観察された。この結果は「*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 3 報）」で行われた多重ロジスティック回帰分析と同様の結果であった。DMARDs を合併症を理由に積極的に使用できない患者群が最も生命予後が悪いことが推察された。

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 にみる薬物療法の動向（費用面を中心に）

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：iR-net による RA データベースである **Ninja** のデータを利用し、2004 年度から 2008 年度にかけての費用対効果を含めた薬物療法の動向を検討した。

2008 年度の登録患者は 6390 例であり、DMARD 使用頻度は 87.1%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、51.2%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 13.4%と増加が持続している。

1 年間の患者 1 人当たりの平均抗リウマチ薬費用は約 33 万円で、2004 年以降ほぼ直線的に急増している。その費用の 64.3%を生物学的製剤が占めるに至っている。非生物学的製剤では最も使用頻度の高い MTX が 13.6%と最も高いが、タクロリムスが 12.6%とほぼ同程度の割合を占めている。

費用対効果を検討するため、効果として平均 DAS28 を使用すると効果対効果は年々減少している。しかし、近年はその減少率は減少してきている。年々 DAS28 に基づいた低活動性患者数は増加し、高活動性患者数は減少してきており、その比を効果として使用すると、（効果）/（抗リウマチ薬の費用）は生物学的製剤の導入で 2 年間はやや低下したが 2007 年には上昇し、ほぼ横ばい傾向になっている。

近年注目されている寛解例における生物学的製剤中止後の寛解維持が 50%に可能であれば、2008 年のデータから 5%の費用削減が可能となると概算される。

2004 年から 2008 年の 5 年間に於いて、抗リウマチ薬の費用は急激に増加している。その主因は生物学的製剤使用の増加である。今後費用が増加する要因としては、①生物学的製剤の使用患者数の増加②インフリキシマの用量の増加、投与間隔の短縮③アバタセプトの発売(2008 年は 0.4%の患者に使用)が挙げられる。また費用減少する要因としては、①メトトレキサートの最大投与量増加による生物学的製剤投与患者の減少②寛解例における生物学的製剤中止などの柔軟な生物学的製剤の投与などが挙げられる。その効果も増してきており、近年は費用に対する効果はほぼ横ばいとなっている。今後も費用と効果の両面から検討が必要である。

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、2008 年にはアダリブマブ、トシリズマブが発売され生物学的製剤の使用は増大してきている。その効果は劇的であるが、またその費用は従来の DMARD に比較して非常に高い。リウマチの治療全体について、費用および効果の面から薬物療法の動向を薬物療法の動向を明らかにすることを目標とした。

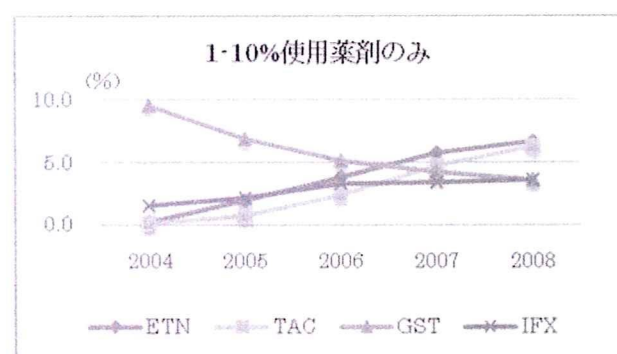
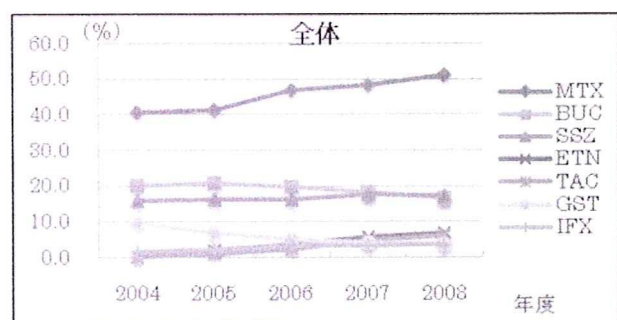
B. 研究方法

本研究班参加施設から **Ninja** に登録された RA 患者情報(2004-2008 年度)のうち、DMARD および生物学的製剤の使用情報、DAS28、mHAQ を経時的に検討した。

C. 研究結果

2008 年度の登録患者は 6390 例であり、抗リウマチ薬の使用率は 87.1%であった。

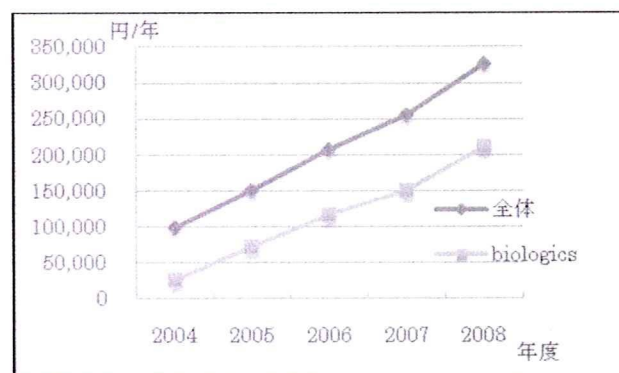
図2：主な抗リウマチ薬の使用頻度の推移
(全患者に対する%)



MTX の使用頻度がもっとも多く、全患者の約半数(51.2%)に使用されていた。本邦でよく使用されていた BUC は減少し、SSZ が上回っている。内服薬で最も高価な TAC の増加傾向は継続している。

生物学的製剤の使用頻度は徐々に増加しており、ついに 10%を超えている (13.4%)。そのうち後発の ETN(6.7%)が IFX (3.6%) を上回り、2008 年より発売された ADR が 1%、TCZ が 2%を占めていた。また、治験中の ABT が 0.4%に使用されている。

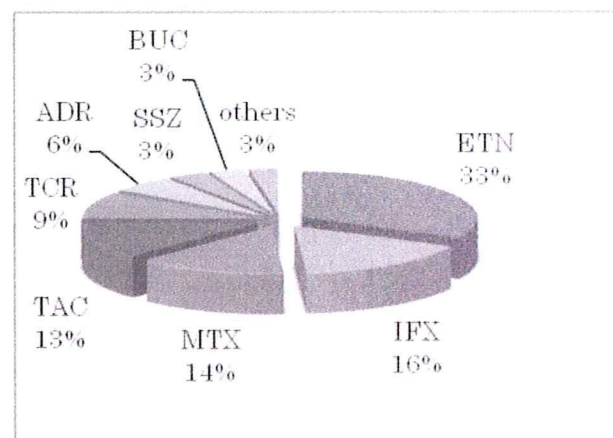
図2：年間の抗リウマチ剤費用の推移
(患者 1 人あたりの平均費用)



使用頻度と薬価から抗リウマチ薬の全体的な費用を概算すると、2008 年度は患者一人当たり年間約

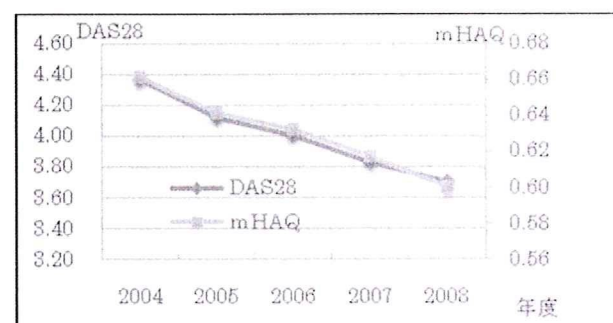
33 万円であった。その値は年々直線的に増加している。

図3：各抗リウマチ薬の費用の全体に占める割合



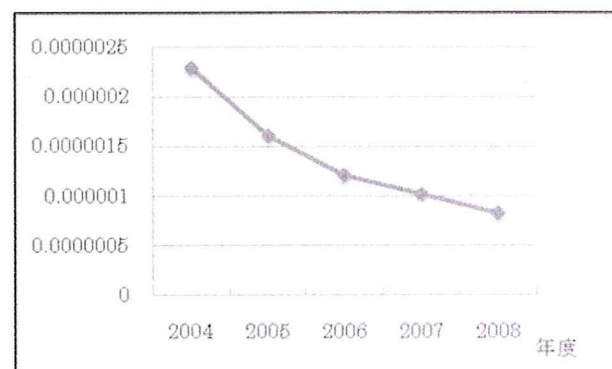
各抗リウマチ薬費用の全体に占める割合をみると、ETN が 32%と最も高く、生物学的製剤が約 6 割を占める。また、TAC は MTX とほぼ同等である。

図3：DAS28 とmHAQ の推移



治療の効果として DAS28 及びmHAQ は年々減少してきている。

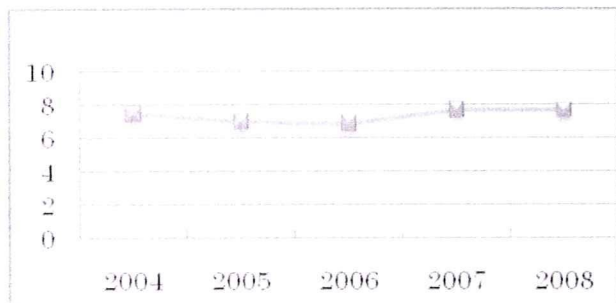
図4：効果 (1/DAS28) /費用の推移



次に費用対効果を検討した。効果として単純に 1/DAS28 の平均値を使うと費用対効果は年々減

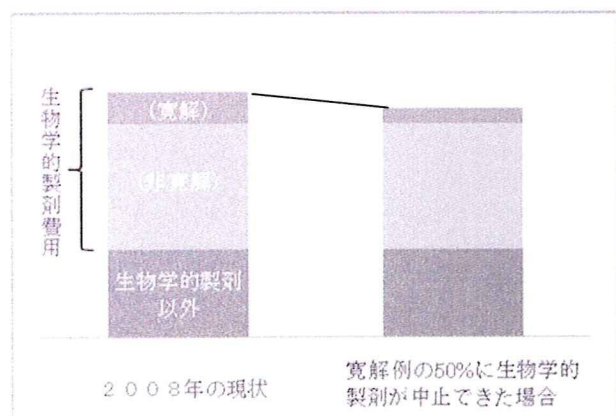
少してきているがその勾配はやや緩やかになってきている。

図5：低活動性患者数/高活動性患者数を指標とした効果対費用



更に効果として DAS28 に基づいた高活動性患者数に対する低活動性患者数の比を用いると、(効果) / (抗リウマチ薬の費用) は初めの2年はやや低下したが、以後は横ばい傾向になっている。むしろ、わずかであるが2007年には2004年より上昇している。

図6：寛解例の生物学的製剤中止による費用削減



生物学的製剤の DAS28 による寛解率は約20%であった。近年注目されている寛解例における生物学的製剤中止後の寛解維持が50%に可能であれば、全体の約6%の費用削減が可能となると概算される。

D. 考察 E. 結論

本来、医療の費用対効果を分析する際、効果としてQALY(Quality Adjusted Life Years)を使用するのが理想的である。QOLの指標としては様々な指標があるが、*NinJa*で利用可能な指標はmHAQである。

mHAQ・yearを指標としてQALYを検討する事は可能であるが、今回の研究では4年と期間が短く有意なデータを得るのが難しいため、DAS28を基本に効果を検討した。費用としては抗リウマチ薬費用の他、合併症の治療費などの検討も必要であるがこれは今後検討予定である。

高活動性患者数と低活動性患者数の比を効果の指標とした場合に、効果対費用はほぼ横ばいであった。従って費用をつぎ込んだ分の効果は上がっている事になる。今後、この値が低下するようになると、いわゆる収穫逨減の法則にあてはまり投資に効果が見合なくなる。その場合は、薬価の引き下げや投与の制限が必要になってくるかもしれない。

今後費用が増加する要因としては、①生物学的製剤の使用患者数の増加②IFXの用量の増加、投与間隔の短縮③ABTの発売(2008年は0.4%の患者に使用)が挙げられる。また費用が減少する要因としては、①MTXの最大投与量増加による生物学的製剤投与患者の減少②寛解例における生物学的製剤中止などの柔軟な生物学的製剤の投与などが挙げられる。近年IFX投与後に寛解に至った例でIFX投与中止後に半数以上の寛解維持が報告されている。またETNについても投与中止後の寛解維持例が報告され始めている。今回、生物学的製剤投与寛解例の50%で投与中止後寛解維持ができたとして、費用の変化の概算を行った。2008年のデータからは約6%の削減効果が見込めるという結果であった。また今後ETNの投与頻度などの投与法が多様化すると考えられ、投与法と費用の変化についても着目していきたい。

今後も費用と効果の両面から検討が必要である。

*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 論文発表 なし

学会発表

1) 末永康夫. **NinJa**にみる薬物療法の動向(横断的および縦断的検討)～生物学的製剤の登場後の変化とその効果～. 第53回日本リウマチ学会. 2009年4月 東京都

2) 末永康夫. 甲状腺腫瘍に合併したMPO-ANCA陽性血管炎の一例 第38回九州リウマチ学会. 2009年9月 久留米市.

3) 末永康夫 佐藤陽子 藤本英典. 子宮の血管炎をきっかけに診断されたシェーグレン症候群の一例 第39回九州リウマチ学会. 2010年3月福岡市.

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
SSZ:	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	TCZ:	tocilizumab	RIT:	rituximab

本邦における関節リウマチ治療費の推移

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：医療行為を行う際にも、費用対効果の検証は重要である。本分担研究では、関節リウマチ（RA）の治療に要した費用のうち入院を要した治療費用を DPC を参考に概算し、RA 患者一人当たりの年間治療費用を算出した。ここでいう入院を要した RA 治療とは、RA コントロール（RA 関連手術なし）・RA 教育・リハビリ・RA 関連手術を指す。**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。2008 年度 RA 治療入院を同年の DPC 点数表を参考にして標準的費用を算出し、手術例に関しては、手術手技料・医療材料費・麻酔費用を医科診療報酬点数表（平成 20 年 4 月版）を参考に算出した。なお、DPC 部分の費用算出に際しては、標準入院期間と想定、また、施設における各種調整係数は考慮していない。

結果：①RA 関連手術に掛かった費用は、65,250 円／年／患者であった。②RA コントロール・教育・リハビリ入院に掛かった費用は、33,616 円／年／患者であった。

結論：他の分担研究（**Ninja** にみる薬物療法の動向：末永康夫）によると、抗リウマチ薬に掛かった費用は、327,421 円／年／患者であった。すなわち、2008 年度、RA 治療に要した費用（入院、抗リウマチ薬費用のみ）は、426,287 円／年／患者であり、実に 76.8%を抗リウマチ薬費用が占めていた。RA 疾患活動性コントロールや身体機能障害の改善、RA 関連手術頻度の減少などを薬物治療の効果として治療費用対効果の経年的推移を観測していく必要がある。

A. 研究目的

本研究班が明らかにしてきたように、本邦 RA 患者の疾患活動性・身体機能は年々改善を示している。その理由として、①メトトレキサートが標準的治療薬と位置づけられてきたこと、②抗リウマチ薬効果の高い薬剤が次々と登場してきたこと、③いわゆるタイトコントロールが図られてきたこと、などが挙げられよう。好ましい状況であるが、治療効果の向上に掛かる費用、すなわち費用対効果の検証が必要である。本分担研究では、患者一人当たりの RA 治療に要した費用と効果の経年的変化から費用対効果の推移をみるため、RA の年間治療費用を算出することを目的としている。

B. 研究方法

- ① **Ninja** ネットワークを用いて関連情報を収集。
- ② 今年度における RA 治療費用とは、「RA 治療入院」及び「抗リウマチ薬費用」のことである。すなわち、今回の RA 治療費用に、外来における「抗リウマチ薬以外の薬剤」「検査」「関節経費」などは含まれていない。
- ③ 研究班参加 29 施設中、DPC 導入施設は 16、導入準備施設が 2、導入予定のない施設が 11 であった。そのため、DPC 点数の算出は以下のように行った。
- ④ 入院費用は、2008 年度 DPC 点数表で標準（平均）入院期間として算出した。施設毎の各種調整係数は考慮していない。RA 入院治療とは、

- ⑤ 手術については、手術手技料・医療材料費・麻酔費用を、医科診療報酬点数表（平成 20 年 4 月版）から求めた。
- ⑥ 抗リウマチ薬費用については、他の分担研究（*NinJa* にみる薬物療法の動向：末永康夫）で算出されている。先発医薬品を平均的投与量用いた場合として算出している。
- ⑦ 抗リウマチ薬費用は 2004 年度から調査されているが、RA 入院治療費用に関する調査は 2008 年度から開始されたものである。両者合計費用の推移はこれから明らかなものとなる。

① 2008 年度の登録患者数は 6390 人であり、入院が 1285 件観測された。1285 件のうち、DPC が適用できる入院が 1186 件、DPC 適用外入院が 99 件であった。入院理由の最多は、「RA 関連手術入院」であり、次いで「RA コントロール入院」であった。図 1 に、各カテゴリー別の DPC 入院費用（DPC 部分の総額を 6390 で除した金額）を示す。手術が行われた入院もあるが、ここでは DPC 部分だけを示している（図 1）。

[illegible]

同様、年間総額を 6390 で除した金額である。RA 関連手術としては、人工関節置換術が最多であった。図 2 に示すように、RA 治療入院費用の $\frac{2}{3}$ は、RA 関連手術に費やされていた。

Category	Count	Percentage
RA関連手術	¥65,250	65.25%
RAコントロール/教育/リハ	¥33,616	33.616%

入院費用の内訳（手術に関しては手術手技料、医療材料費、麻酔費用を加えた）
 /年/患者 (NinJa2008)

Category	Amount (Yen)	Percentage (%)
RA関連手術	¥65,250	~18.5%
RAコントロール/教育/リハ	¥33,616	~9.7%
抗リウマチ薬費	¥327,421	~81.8%

RA 診療において、治療効果は高いが薬価も高い抗リウマチ薬の医療経済学的側面が明らかになった。この結果からは、様々な意見やシュミレーションが出てきそうである。以下に私見

を列举してみる。

- ① そこに優れた薬があるのだから、患者の希望があれば、経済力に関係なく投与できる社会体制を構築すべきである。
- ② 生物学的製剤等投与基準を設け、それに合致するのであれば、自己負担の軽減策とともに投与を行う。
- ③ 前記基準を満たさない場合は、自費で投与することになる。
- ④ 生物学的製剤等投与基準の適応と、特定疾患あるいは身体障害認定は切り離して検討すべきである。自己負担率で投与の適応が検討されるべきではない。
- ⑤ 今後も優れた抗リウマチ薬の選択肢が広がっていく中で、疾患活動性や身体機能の更なる改善が得られていくと思われる。
- ⑥ RA 関連手術の更なる減少が観測されることも期待される。
- ⑦ しかしながら、種々の有害事象や薬剤の副作用による入院や追加治療についても、観測していく必要があるだろう。

E. 結論

治療介入による費用対効果について、今後、経年的に観測していく予定である。が、恐らくそれだけでは十分ではなく、治療介入による負の面、すなわち副作用や有害事象も数式に盛り込む必要があろう。例えば、(効果－有害事象)／治療費用、といった指標が必要であろうと思われる。しかしながら、効果や有害事象の重み付けも考慮すべきであり、あまりに乱暴な数値化も問題になろう。今後、検討していくこととした。

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

なし