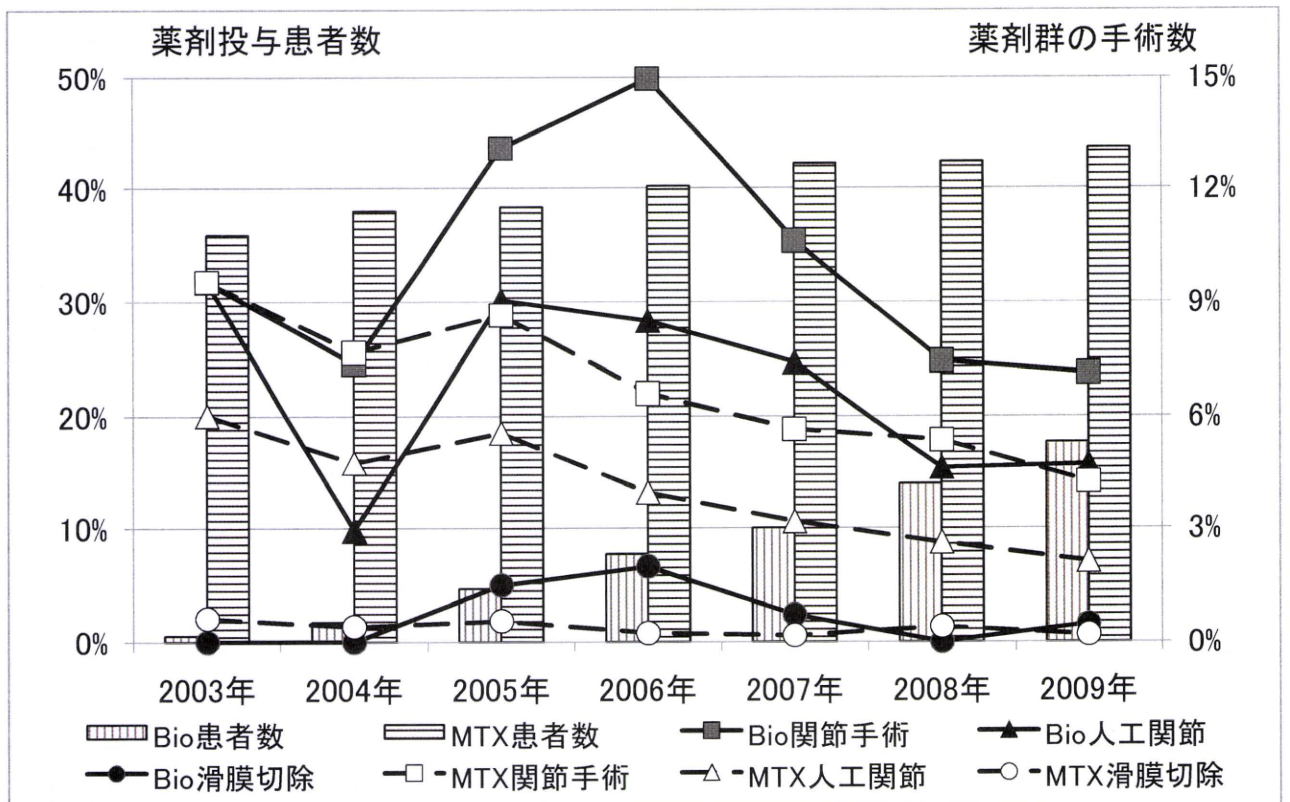


図2. 主 Bio、主 MTX 投与群における薬剤群内での手術数



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、果たして発展変化し続けるRA治療に影の部分がどれほどあるのか？を検証することを目的としている。2005～2009年度の入院頻度に大きな変化傾向は認められていない。入院患者数比率で見ると毎年17.3～22.1%、入院件数比率で見ると20.1～23.8%が入院を要していた。しかしながら入院理由には一定の傾向があり、RA治療入院の頻度が減少していた。他方、感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院頻度は不変か、あるいは増加していた。RA患者にとって入院を必要とする事象が減少することは極めて好ましいことである。今後の推移を観測していく。

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～2009年度に観測された入院及びその理由をカテゴリー別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。本研究で詳細な入院理由を調査しているが、ここでは大まかなカテゴリーとして分類解析した。

入院理由のカテゴリーに関して簡単に記す。

- 1) RA (手術あり) : RA 関連手術入院
- 2) RA (手術なし) : RA 疾患活動性コントロール入院

3) 感染症 (PCP を除く) : PCP は間質性肺炎に含めた

4) 間質性肺炎 (原因問わず、PCP 含) : いわゆる間質性肺炎像を呈した入院

5) 骨粗鬆症関連 : 骨の脆弱性に基づくと考えられる骨折など

6) 悪性疾患 : 悪性新生物関連入院

7) 消化管潰瘍 : RA 関連薬剤副作用入院には含めない

8) 虚血性心疾患 : 狭心症、心筋梗塞など

9) RA 関連薬剤副作用 (消化管潰瘍、IP を除く)

10) リウマチリハビリ・教育入院

11) RA 合併症 : アミロイドーシス、皮膚潰瘍など

12) その他 : 上記を除く全ての入院理由

C. 研究結果

①入院頻度を経年的にみると、入院患者数比(入院患者数/登録患者数)は毎年17.3～22.1%、入院件数比(入院件数/登録患者数)は毎年20.1～23.8%とほぼ同様であった(図1)。

②入院理由の内訳を見ると、毎年、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、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）。

③入院加療の理由として、「骨粗鬆症関連」の病的骨折頻度や「悪性疾患」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、3）。

図 1：入院頻度の経年的変化

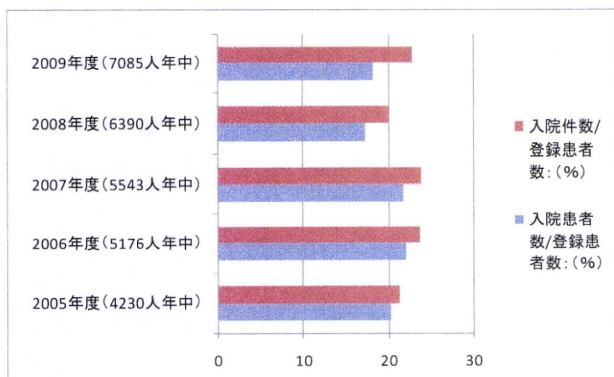


図 2：入院理由の推移

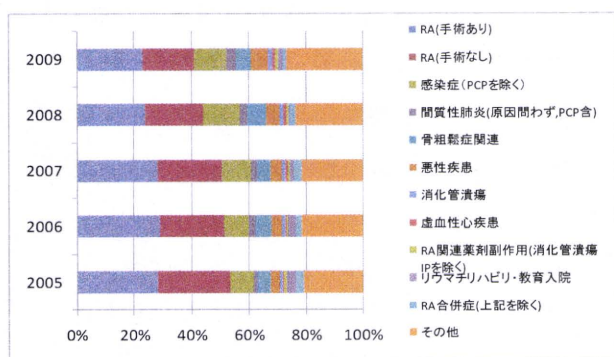
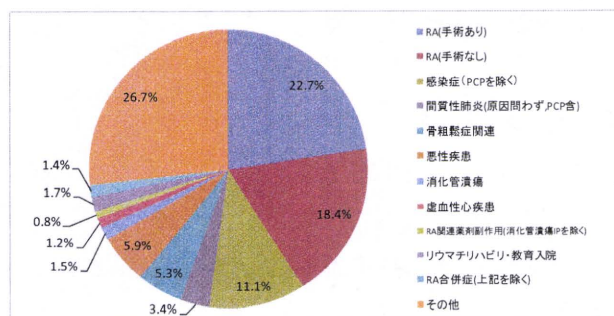


図 2：入院理由 (2009年度)



D. 考察 E. 結論

2005年度以降も、RA患者100人年あたり20件前後の入院加療が必要であった。薬物療法の進歩（標準治療の普及、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関連入院は減少すると期待されたはずである。確かにRA関連治療入院（RA関連手術あるいはコントロール）の入院理由に占める割合は減少傾向にあるようだ。しかしながら全体の入院頻度に大きな変化（減少）が認められない理由はどのように解釈するべきなのであろうか？ 単純に考えると、入院理由の変化として他に増加している入院理由があるはずである。確かに感染症・間質性肺炎・骨粗鬆症関連・悪性疾患関連入院比率は不変ないし増加しており今後の推移を見守る必要がある。また、薬物治療の効果により、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、高齢化を向えている本邦においては、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も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

7年間のNinjaにみる関節リウマチ患者の結核罹患率と生物学的製剤の影響

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、今回、7年間の研究成果を総括した。2003～2009年度登録RA患者数39296例中、34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4.11（95%CI:1.88-6.35）、女性患者4.27（2.44-6.09）、全RA患者4.21（2.79-5.62）であった。2年毎経年的にみると、結核のSIRは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。また田辺三菱製薬のインフリキシマブ（IFX）の市販後全例調査5000例の集計結果及びワイス（現ファイザー）株式会社のエタネルセプト（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。本邦RA患者における結核のSIRは増加傾向にあり、生物学的製剤の関与が疑われた。今後さらに新たな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。

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、生物学的製剤が登場する直前の2003年度よりNinjaの登録RA患者における結核罹患率の前向き調査を継続している。今回、7年間の研究成果を総括した。

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。2003～2009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。また田辺三菱製薬のインフリキシマブ(IFX)の市販後全例調査5000例の集計結果及びワイス(現ファイザー)株式会社のエタネルセプト(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

2003～2009年度7年間分として34施設からRA患者39296人年分のデータが収集され、34症例の発症がみられた。結核を発症した34症例は男性13例、女性21例、平均年齢62.8歳と高齢で、RAの平均罹病期間12.0年と長期例に多く、肺外結核が5例(14.7%)と多くみられた。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。2003～09年度登録RA患者39296例の結核標準化罹病率(SIR)は男性4.11、女性4.27、全患者4.21(95%CI:2.79-5.62)であった。IFX投与5000例中14例の結核が発症しIFX投与患者の結核のSIRは21.5、ETN投与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、生物学的製剤非投与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7年間の2003-09年度登録RA患者39296例における結核のSIRは4.21(2.79-5.62)は、生物学的製剤非投与患者のそれと比較し、増加はみられなかった。しかし、平成21年度分担研究報告において報告したように、2年毎経年的にみると、結核のSIRは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。また、7年間の前向き調査において、IFX、ETN投与中に各1例ずつの結核発症を認めた。IFX5000例の市販後全例調査およびETN13894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、IFX21.5、ETN5.5となり、生物学的製剤非投与RA患者のSIR3.98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。毎年の様にRA治療薬として新たな生物学的製剤が登場しており、現在、中外製薬によるトシリズマブ、エーザイ

株式会社によるアダリムマブの市販後全例調査も終了し、両薬剤の結核のSIRも解析中である。

E. 結論

iR-netを中心として2003～2009年度の7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、さらに生物学的製剤の導入による増加傾向を認めた。今後さらに新たな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

【論文発表】

- 1) 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

【学会発表】

- 1) *NinJa* にみる関節リウマチ患者の結核罹病率の推移. 吉永泰彦、他 第54回日本リウマチ学会総会 2010年4月24日(神戸)
- 2) 関節リウマチの薬物療法の進歩と問題点. 吉永泰彦 笠岡市医師会講演会 2011年2月24日(笠岡市)

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
2009年度	2/1268	3/5817	5/7085
2003-09年度	13/6450	21/29880	34/36330

分母:NinJa登録RA患者数、分子: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	5.9	3.98
	(-1.37-4.24)	(1.53-10.27)	(1.22-6.74)
2005-06年度	3.1	4.01	4.24
	(-0.41-6.61)	(.080-7.22)	(1.47-7.01)
2007-08年度	7.66	3.48	4.76
	(2.91-12.4)	(0.90-6.05)	(2.07-7.47)
2009年度	4.6	4.06	3.34
	(2.00-7.20)	(2.14-6.03)	(0.42-6.26)
2003-09年度	4.11	4.27	4.21
	(1.88-6.35)	(2.44-6.09)	(2.79-5.62)

()内は95%

2003—2009 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。2003-2009 年度に登録された各々 4030 例、3876 例、4230 例、5176 例、5543 例、6390 例、7085 例、合計 36330RA 患者年中、悪性疾患の新規発症は男性 85 例、女性 186 例、合計 271 例に認められた。内訳は胃癌 42 例、結腸癌 14 例、直腸癌 8 例、食道癌 5 例、膵臓癌 13 例、肝臓癌 3 例、胆嚢・胆管癌 4 例、十二指腸癌 1 例、口腔・咽頭癌 2 例、喉頭癌 3 例、肺癌 39 例、腎臓癌 6 例、乳癌 39 例、前立腺癌 11 例、膀胱癌 12 例、皮膚癌 6 例、子宮癌 18 例、甲状腺癌 2 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 32 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 SIR0.86(95%CI 0.67-1.04)、女性 SIR0.90(95%CI 0.77-1.03)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 SIR0.65(95%CI 0.35-0.95)、女性の結腸癌で SIR0.38(95%CI 0.13-0.63)、女性の直腸癌で SIR0.47(95%CI 0.06-0.87)、男性の肝臓癌で SIR0.13(95%CI 0-0.39)、女性の肝臓癌で SIR0.19(95%CI 0-0.45)、女性の甲状腺癌で SIR0.39(95%CI 0-0.94)と有意に低く、一方男性の悪性リンパ腫で SIR4.04(95%CI 1.40-6.68)、女性の悪性リンパ腫で SIR4.27(95%CI 2.52-6.01)、女性の膀胱癌で SIR3.99(95%CI 1.52-6.46)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 2003-2009 年度に登録された各々 4030 例、3876 例、4230 例、5176 例、5543 例、6390 例、7085 例、合計 36330RA 患者年中、悪性疾患への新規罹患が確認された男性 85 例、女性 186 例、合計 271 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 2009 年度にかけて合計 271 例(男性 85 例、女性 186 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 42 例、結腸癌 14 例、直腸癌 8 例、食道癌 5 例、膵臓癌 13

例、肝臓癌 3 例、胆嚢・胆管癌 4 例、十二指腸癌 1 例、
 口腔・咽頭癌 2 例、喉頭癌 3 例、肺癌 39 例、腎臓癌 6
 例、乳癌 39 例、前立腺癌 11 例、膀胱癌 12 例、皮膚癌
 6 例、子宮癌 18 例、甲状腺癌 2 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 32 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 SIR0.86(95%CI 0.67-1.04)、女性
 SIR0.90(95%CI 0.77-1.03)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 SIR0.65(95%CI
 0.35-0.95)、女性の結腸癌で SIR0.38(95%CI
 0.13-0.63)、女性の直腸癌で SIR0.47(95%CI
 0.06-0.87)、男性の肝臓癌で SIR0.13(95%CI 0-0.39)、
 女性の肝臓癌で SIR0.19(95%CI 0-0.45)、女性の甲
 状腺癌で SIR0.39(95%CI 0-0.94)と有意に低く、一
 方男性の悪性リンパ腫で SIR4.04(95%CI
 1.40-6.68)、女性の悪性リンパ腫で SIR4.27(95%CI
 2.52-6.01)、女性の膀胱癌で SIR3.99(95%CI
 1.52-6.46)と有意に高いことが判明した。男性にお
 ける皮膚癌、喉頭癌の SIR もそれぞれ 1.75、2.93、女
 性における皮膚癌の SIR も 1.51 と高い傾向にあっ
 た。

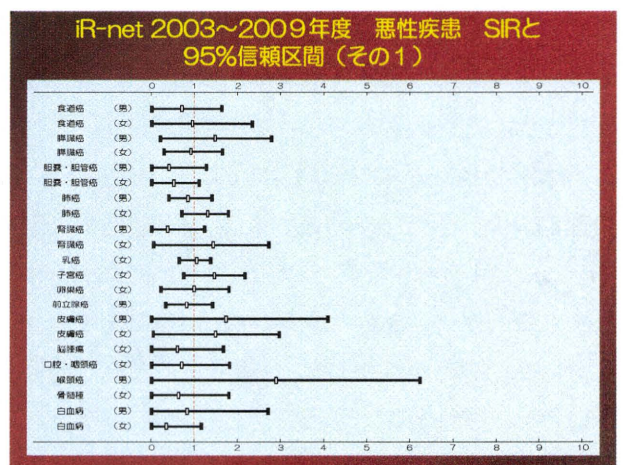
<表 1>

悪性疾患	2003 罹患数		2004 罹患数		2005 罹患数		2006 罹患数		2007 罹患数		2008 罹患数		2009 罹患数		合計
	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	
胃癌	0	2	2	1	3	3	4	3	4	3	4	3	4	24	
結腸癌	0	2	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	5	
直腸癌	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	3	
肺癌	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	15	
腎臓癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
肝臓癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
胆嚢・胆管癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
膵臓癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膵臓・胆管癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱癌	1	1	3	4	4	2	1	2	1	2	6	2	1	14	
卵巣癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
子宮癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脳腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口腔・咽頭癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
喉頭癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全悪性疾患	0	11	10	17	17	15	12	12	14	12	14	15	14	85	
合計	0	10	16	17	25	24	24	24	24	24	24	24	24	180	

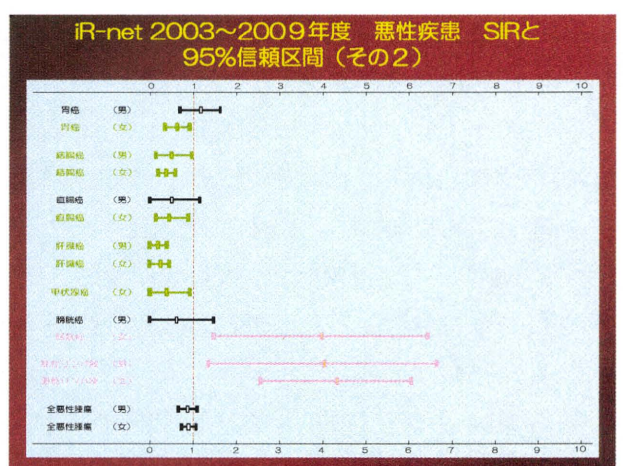
<表 2>

悪性疾患	性別	SIR		
		95%信頼区間下限	95%信頼区間上端	95%信頼区間
胃癌	男	1.17	0.71	1.65
胃癌	女	0.65	0.35	0.95
結腸癌	男	0.38	0.07	0.63
結腸癌	女	0.38	0.13	0.63
直腸癌	男	0.47	0.00	0.87
直腸癌	女	0.47	0.06	0.87
肺癌	男	0.77	0.00	1.54
肺癌	女	0.99	0.00	2.37
腎臓癌	男	1.50	0.19	2.81
腎臓癌	女	0.67	0.30	1.05
肝臓癌	男	0.13	0.00	0.39
肝臓癌	女	0.19	0.00	0.45
胆嚢・胆管癌	男	0.45	0.00	1.28
胆嚢・胆管癌	女	0.50	0.00	1.07
膵臓癌	男	0.33	0.44	1.42
膵臓癌	女	1.25	0.75	1.78
膵臓・胆管癌	男	0.42	0.00	1.23
膵臓・胆管癌	女	1.38	0.03	2.73
膀胱癌	男	0.64	0.00	1.52
膀胱癌	女	3.99	1.52	6.46
卵巣癌	男	1.03	0.71	1.35
卵巣癌	女	1.49	0.80	2.18
子宮癌	男	1.00	0.20	1.80
子宮癌	女	0.91	0.37	1.45
甲状腺癌	男	1.75	0.00	4.17
甲状腺癌	女	1.51	0.00	2.93
皮膚癌	男	1.75	0.00	4.17
皮膚癌	女	1.51	0.00	2.93
悪性リンパ腫	男	4.04	1.40	6.68
悪性リンパ腫	女	4.27	2.52	6.01
白血病	男	0.61	0.00	1.79
白血病	女	0.62	0.00	1.45
脳腫瘍	男	0.39	0.00	1.14
脳腫瘍	女	0.39	0.00	1.03
全悪性疾患	男	0.86	0.67	1.04
全悪性疾患	女	0.90	0.77	1.03

<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)悪性疾患の発症数を過大・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症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)悪性腫瘍全般の発症率については、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・直腸癌・肝臓癌、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。一方男性・女性の悪性リンパ腫、女性の膀胱癌で 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 患者における皮膚癌・喉頭癌、女性 RA 患者の皮膚癌の 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 2003-2009 年度の日本人 RA 患者における悪性疾患発症頻度を検討した。
2. 女性の胃癌・結腸癌・直腸癌・肝臓癌・甲状腺癌、男性の肝臓癌の SIR が有意に低かった。一方男性・女性の悪性リンパ腫、女性の膀胱癌で SIR が有意に高かった。
3. 悪性腫瘍全般の発症率については、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 2003-2008年度の RA 患者における悪性疾患の発症率の検証 千葉実行、當間重人、iR-net. 第 54 回日本リウマチ学会総会 2010.4.24 神戸

H. 知的財産権の出願・登録

なし

関節リウマチ患者における人工関節置換術後感染に関する研究

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、一定の見解は得られていない。RA 手術症例における術後感染について検討を行った。2004年10月～2009年12月、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ0.3%、0.9%、1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった。同期間中、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後、生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた。RA手術症例における周術期の術後感染は多くのリスク要因で起こる。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。生物学的製剤投与中患者の人工関節晩期感染例がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性を考慮し、全身管理に注意を要する。

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、一定の見解は得られていない。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、いずれも頻度の非常に低い合併症であるため、我々は、2008年度、2009年度では、iR-netを中心とし、多施設による共同研究を行ってきた。しかし、人工関節置換術後感染、とくに晩期感染については発生の時期、定義、発症原因の確

定が難しく、多施設による研究は困難であり、そこで、単一施設による観察研究を行った。

B. 研究方法

【対象と方法】当院におけるRA周術期の感染対策、生物学的製剤を含め薬物使用の方針、術後感染(周術期感染と晩期感染)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

2004年10月～2009年12月の約5年間、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ0.3%、0.9%、

1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった(表1)。同期間中、当院で、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染の発生がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後、生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた(表2)。

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。

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。当院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。

2004年10月~2009年12月の約5年間、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ0.3%、0.9%、1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった。平成20年度、21年度のiR-net多施設による共同研究と同様な結果が得られた。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。

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。

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る。上記5年間の調査期間中、当院で、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染の発生がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後数か月後、始めて生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた。生物学的製剤使用中患者の人工関節の晩期感染がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性のことを考慮し、全身管理に注意を要する。

E. 結論

RA手術症例における周術期の術後感染は多くのリスク要因で起こるが、とくに生物学的製剤使用下手術において注意深く周術期管理が必要である。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。生物学的製剤による人工関節の晩期感染例がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性のことを考慮し、全身管理に注意を要する。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，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．

- 2) 森 俊仁，十字琢夫，東 成一，増田公男，岩澤三康，小川邦和，金子敦史，末石 真，三好信也，税所幸一郎，別府達也，藤内武春，中原進之介，古市格，當間重人．RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する多施設研究.第 64 回国立病院総合医学会.2010.11.26.福岡

H. 知的財産権の出願・登録なし

表 1. 人工関節置換術周術期（術後早期）感染の発生率

2004.10～2009.12	人工膝関節	人工股関節	人工肘関節
生物学的製剤非使用	1 /320	1 /114	1 /89
術後早期感染発生率	0.3%	0.9%	1.1%
生物学的製剤使用	0/29	0/13	0/6
術後早期感染発生率	0%	0%	0%

表 2. 生物学的製剤使用中人工関節置換術晩期感染例の内訳

性別	年齢	罹患年数	人工関節数	生物学的製剤	感染原因	起因菌	感染関節	手術	転帰
女	58	15	6	アクテムラ	肺炎による敗血症	肺炎球菌	左 TKA	搔爬、持続灌流	回復
女	62	14	4	エンブレル	上気道炎による敗血症	黄色ぶどう球菌	左 TKA	搔爬、持続灌流	温存

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7報）

研究分担者 金子敦史 独立行政法人 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長

研究要旨：Ninjaを利用して2009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（対象と方法）2009年度Ninjaに登録されたRA患者7085名のうち、転帰を死亡と報告された68例を対象とし、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73.5歳、平均罹病期間は16.7年であった。主要死因は感染症19例、全体の27.9%、そのうち肺炎が8例あった。生物学的製剤使用4例が確認されている。動脈瘤破裂3例、心筋梗塞2例を含む循環器疾患10例。悪性腫瘍12例（生物学的製剤例が2）、間質性肺障害など呼吸器疾患6例（生物学的製剤例が1）脳血管障害5例、出血性潰瘍による消化器疾患2例、血液疾患1例、アミロイドーシス合併を含む腎不全2例、その他（脱水や老衰など）11例であった。（まとめ）平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが前年と横ばい、90年代に比べRA患者の生命予後は改善していた。死因は感染症が相変わらず3割を占めている。

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22年4月現在、全国**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。2002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。2007年度には死亡と登録された症例は単年度で60例を超えて、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。昨年2008年度には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。生物学的製剤使用後の死亡症例の報告も散見されるようになった。本稿ではNinjaを利用して2009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。

B. 研究方法

対象は2009年度にNinjaに登録されたRA患者7085名のうち、転帰を死亡と報告された68例である。調査項目は死亡時年齢、RA罹病期間、死因であり、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。これらを第1～6報で述べたと過去のNinjaの報告と比較検討した。

C. 研究結果

死亡症例 68 例の内訳は男性 16 例、女性 52 例、平均死亡時年齢は 73.5±10.6 歳、平均罹病期間は 16.7 ±11.8 年であった。死亡時年齢の詳細は 30 代 1 例、40 代 2 例、50 代 1 例、60 代 18 例、70 代 28 例、80 代 14 例、90 代 4 例であった。

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

	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
2009	68	73.5±10.6 歳

主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患で、感染症の 19 例、全体の 27.9%を占めた。そのうち肺炎が 8 例、うち MRSA 肺炎が 1 例確認されている。敗血症を死因とした症例では原病巣に尿路感染症、褥創、壊死性筋膜炎、化膿性胆管炎が報告されていた。感染症全体では生物学的製剤使用 4 例が確認されている。

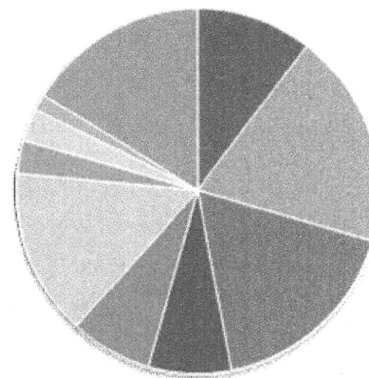
ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は 12 例、全体の 17.6%を占めた。12 例の悪性腫瘍の内訳は胃癌 3 例、肺癌 2 例、乳がん 2 例、血液性悪性腫瘍 3 例（慢性骨髄単球性白血病、急性骨髄単球性白血病、非ホジキン性リンパ腫）、膵臓癌、骨盤腔内腫瘍破裂が各 1 例であった。生物学的製剤使用例が 2 例確認されている。

動脈瘤破裂 3 例、心筋梗塞 2 例を含む循環器疾患が 7 例、全体の 10.2%を占めた。生物学的製剤使用例が 1 例確認されている。

以下、間質性肺炎 6 例を含む呼吸器疾患が 7 例（生物学的製剤例が 1 例を含む）、2007 年度から増加傾向を認めていた脳血管障害 5 例、出血性潰瘍による消化管出血が 2 例、血液疾患 1 例、アミロイドーシス合併を含む腎不全が 2 例、脱水や老衰、嘔吐物誤

嚥による窒息、頸髄損傷、入浴中の突然死などはその他として分類し 11 例あった。生物学的製剤の使用はエタネルセプトが 7 例、トシリズマブが 1 例であった。

図 1：死因分類：2009 年度 68 例



- 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）
- 消化器疾患
- 血液疾患
- その他

D. 考察、E. 結論

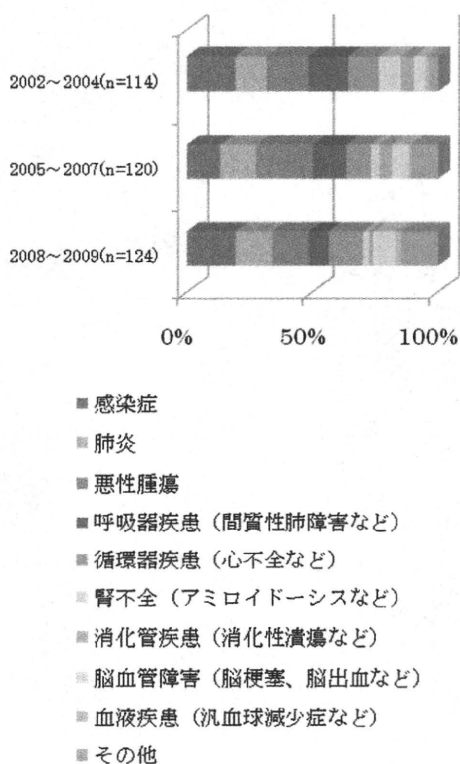
前頁の表 1 には第 1 報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去 30 年間の死亡症例 614 例の死亡分析、さらに *Ninja*

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、2009 年度の 68 例の平均死亡時年齢の年代別変遷を記した。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々に平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。90 代で死亡する症例も珍しくなくなっている。

2009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が相変わらず、感染症が多かった。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であり、全体の30%を占めた。単年度の解析としては悪性腫瘍、呼吸器疾患が減少傾向、循環器疾患が増加傾向にあった。

図2に示した如く、**NinJa**の死因統計を始めた2002年以来、感染症が死因として多いことは、一時期、減少傾向にあったが、最近再び増加傾向にあり全体的には変わらない。欧米では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。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されているが、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、日本人には必ずしも当てはまらない。今年度も生物学的製剤が直接死因に影響を与えていることはなかった。

図2：死因分類：2002-2009 **NinJa** 358例



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 金子敦史；手術療法と整形外科医に紹介するタイミング. 一局所病態への理解と説明. *Journal of Integrated Medicine*, 20(10) : 778-780, 2010
- 2) 金子敦史；単純X線による関節破壊の各種評価法. 整形外科 **Knack & Pitfalls** リウマチの診療と盲点 関節リウマチの診断評価と治療法決定のABC : 76-78,2010.
- 3) 金子敦史；生物学的製剤と症例提示 D. アダリムマブ. 日本リウマチ実地医会 監修 生物学的製剤によるリウマチ治療マニュアル : 69-77, 2010.
- 4) 金子敦史；生物学的製剤 3 アダリムマブ. よくわかるリウマチ治療薬の選び方・使い方 : 138-160, 2010

【学会発表】

- 1) 金子敦史ほか：生物学的製剤時代における整形外科手術の周術期管理—新規生物学的製剤トシリズマブとアダリムマブについて—, 第54回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.
- 2) 金子敦史ほか：実地医家における生物学的製剤の使い方 ヒュミラの臨床成績・自己注射指導・病診連携. 第54回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.
- 3) 金子敦史ほか. 名古屋大学整形外科関連施設のアダリムマブ6か月臨床成績—MTX併用非併用の比較検討—. 第54回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.
- 4) 金子敦史ほか：**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2008年度死因分析. 第54回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.
- 5) 金子敦史ほか：**NinJa**(iR-netによる関節リウ

- 6) マチデータベース)を利用した関節リウマチ患者の感染症入院および死亡に対する生物学的製剤のリスク. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.
- 7) 金子敦史ほか: 第 2 選択生物学的製剤の薬剤継続率から考察したエタネルセプトの有効性と問題点. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25.
- 8) 金子敦史ほか: CDAI、MMP3 を用いたトシリズマブ 31 例の 1 年臨床成績と問題点. 第 54 回日本リウマチ学会総会. 神戸,2010.4.22-25
- 9) 金子敦史: 生物学的製剤の骨関節破壊抑制効果について. 第 114 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 長久手セミナー6,2010.4.2-3.
- 10) ATSUSHI KANEKO et.al. The impact of biologic therapy on large joints by analyzing the change in X ray of knee joints in RA patients who were treated for 2 years with MTX and Etanercept. 14TH CONGRESS OF ASIA PACIFIC LEAGUE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY. Hong Kong.11-15th July.2010
- 11) 金子敦史ほか: 生物学的製剤の長期持続効果を引き出すために～生物学的製剤の薬剤継続率から考察した検討～. 第 22 回中部リウマチ学会.新潟, 2010.9.4.
- 12) 金子敦史ほか: 第 5 の生物学的製剤 アバタセプト の関節リウマチを対象とした国内第 2-3 相試験参加の治療経験. 第 38 回日本関節病学会.京都,2010.11.18-19.
- 13) 金子敦史ほか: アバタセプト国内長期試験継続中に人工膝関節置換術を施行した関節リウマチ患者の 2 例. 第 25 回日本臨床リウマチ学会. 東京, 2010.11.27-28.
- 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 2009 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。

2009 年度の登録患者は 7085 例であり、DMARDs 使用頻度は 87.2% であり、毎年その比率は増加している。DMARDs の主流は MTX であり、55.3% の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 17.4% と増加が持続している。

1 年間の患者 1 人当たりの平均 DMARDs 費用は約 36 万円で、2004 年以降ほぼ直線的に急増している。その費用の約 3/4 (72.4%) 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 TAC が 12.2% と最も最も高く、使用頻度が高い MTX (9.9%) を初めて上回った。

費用対効果を検討するため、効果として① (1/平均 DAS28) 及び② (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) を使用した。(効果)/ (DMARDs の費用) は低下傾向であるが、この 4 年では急激な悪化はなく、特に②を効果とした場合はほぼ横ばいとなっている。

薬剤毎の一人当たりの年間費用の経過を検討すると、MTX、IFX は年々増加してきている。特に IFX は 2008 年度から 2009 年度にかけて著増している。他方、全体では費用に占める割合が最も高い ETN においては、患者一人あたりの年間 DMARDs 費用が年々減少している。

2009 年度において、年齢の増加に伴い、患者一人あたりの当たりの年間 DMARDs 費用は減少している。また、罹病期間では早期から徐々に費用が増加し、6 年以上 8 年未満および 12 年以上 14 年未満にピークをとり、以後は減少している。

依然として、生物学的製剤を含めた DMARDs 費用はほぼ直線的に急激に増加している。増加の要因は①生物学的製剤の使用患者数の増加および②IFX の用量の増加、投与間隔の短縮である。特に IFX はここ 1 年で患者一人当たりの費用が急増している。他方、減少要因として①MTX の保健適応上限の増加が平成 23 年 2 月に認められた。2009 年度のデータでは MTX の平均投与量は増加しているものの生物学的製剤投与患者を減少させるには至っていない。もう一つの減少要因②柔軟な生物学的製剤の投与については、費用減少効果は不十分だが ETN の患者一人当たりの費用の減少が認められている。

DAS28 でみる効果対費用は特に急激な悪化は認めておらず、費用増に伴う効果増は持続している。

年齢別の費用では高齢になるにつれて費用が減少している。若年層に多く費用が投資されている点から社会システマ的にも適切であろうと思われる。罹病期間では 6-14 年での費用が多いが、現在の早期治療の重要性とバイオフリーの可能性から今後、費用のピークがより早期になっていく可能性がある。

Ninja の限られたデータにおいても近年のリウマチ治療の費用・効果を検討する事は可能であり、多施設研究であるが故にその結果は日本のリウマチ治療の現状をよりよく反映していると思われる

A. 研究目的

2003年にIFX、2005年にETN、2008年にはADR、TCZ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、その費用は従来のDMARDs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。

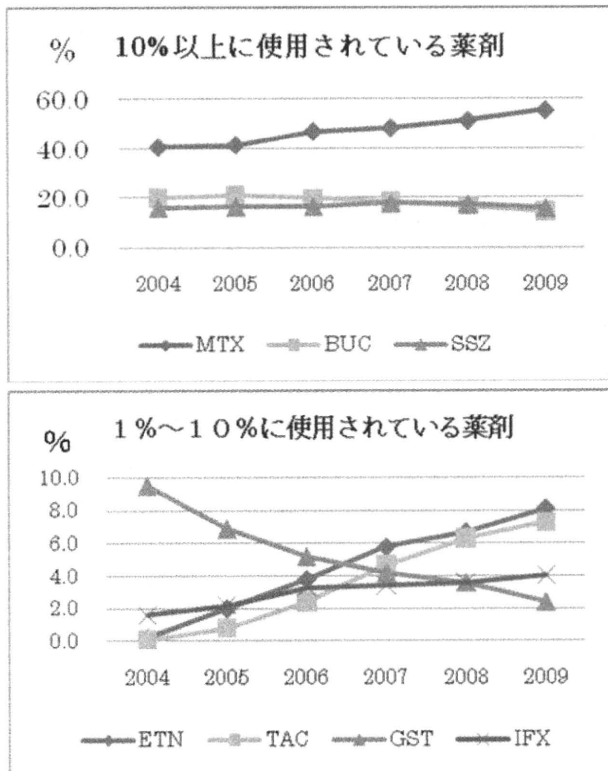
B. 研究方法

本研究班参加施設からNinjaに登録されたRA患者情報(2004-2009年度)のうち、生物学的製剤を含むDMARDs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7085例であり、抗リウマチ薬の使用率は87.1%であった。

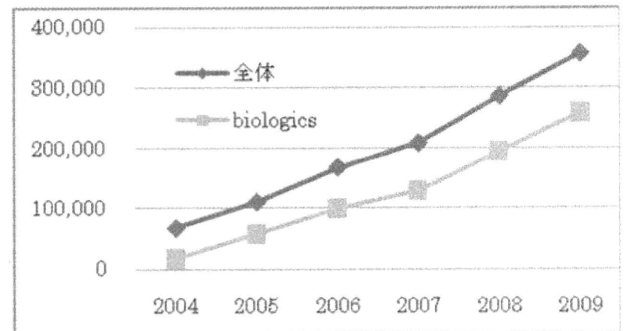
図1：主な抗リウマチ薬の使用頻度の推移



MTXの使用頻度がもっとも多く、全患者の約半数(55.3%)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。

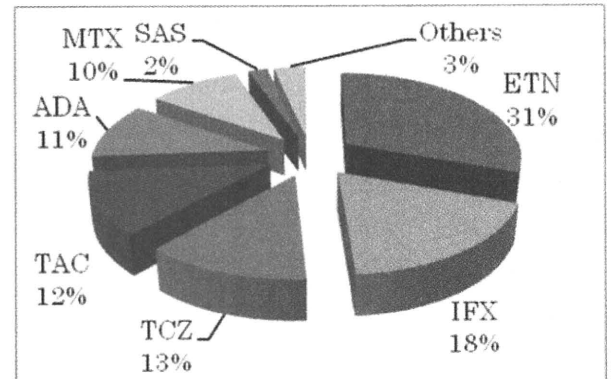
生物学的製剤の使用頻度は17.4%と増加が持続している。そのうちETNはTACと同様な増加傾向を示しており、IFX使用頻度の伸びはここ数年鈍化している。ADRが2%、TCZが2.9%を占め、増加している。

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)



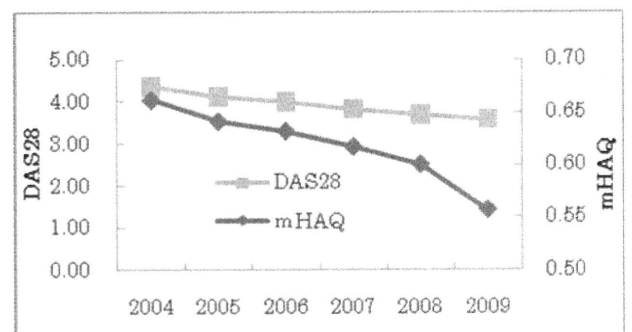
用法と薬価から抗リウマチ薬の全体的な費用を概算すると、2009年度は患者一人当たり年間約36万円であった。その値は年々直線的に増加している。

図3：各抗リウマチ薬の費用の全体に占める割合



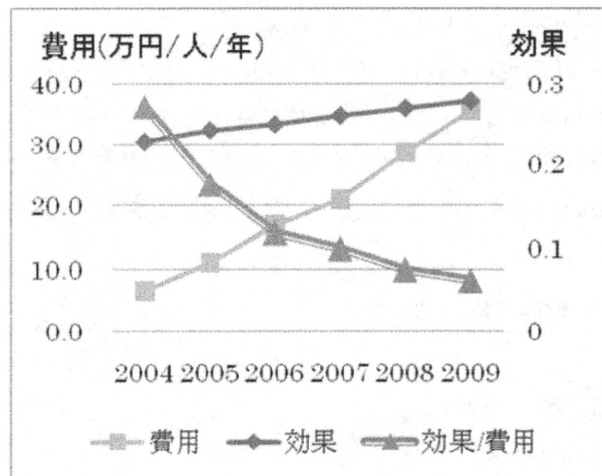
各抗リウマチ薬費用の全体に占める割合をみると、ETNが31%と最も高く、生物学的製剤が約7割を占める。また、低分子DMARDsではTACが最も使用頻度の高いMTXを上回っている。

図4：DAS28とmHAQの推移



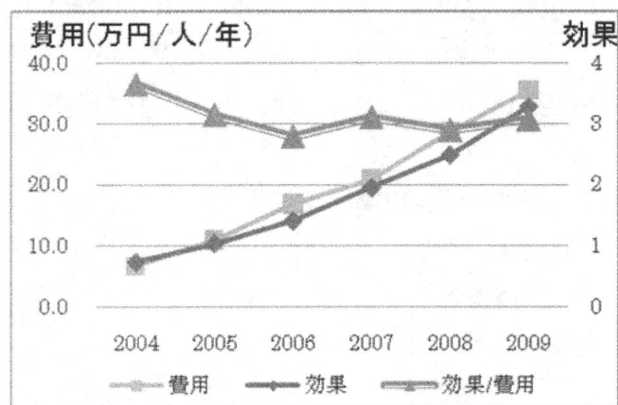
治療の効果としてDAS28 及びmHAQは年々減少してきている。

図5：効果（1/DAS28）/費用の推移
(効果/費用は80000倍で表示)



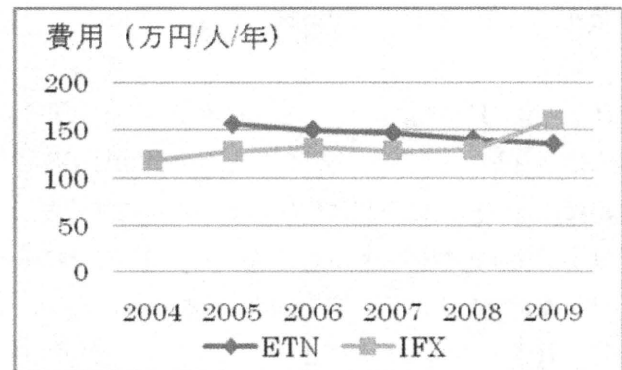
次に費用対効果を検討した。効果として単純に1/DAS28の平均値を使うと費用対効果は年々減少してきているがその勾配はやや緩やかになってきている。

図6：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（効果/費用は1,000,000/3倍で表示）



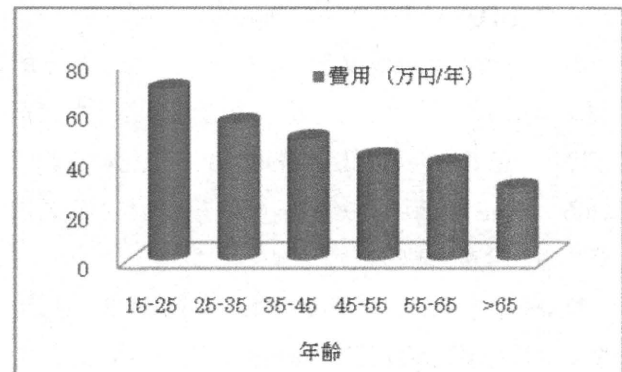
また効果としてDAS28に基づいた高活動性患者数に対する低活動性患者数の比を用いると、(効果)/(DMARDSの費用)は初めの2年はやや低下したが、以後は横ばい傾向が続いている。

図7：ETN および IFX 投与患者 1 人当たりの年間費用の推移



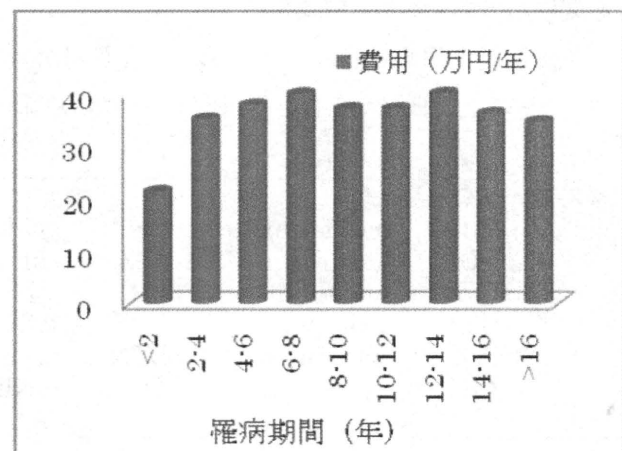
2009年度は、IFXの投与量の柔軟性が認められたためその費用に対する影響を検討した。ETN投与患者の年間費用は徐々に減少しており、2009年度でもその傾向は変わらない。IFX投与患者の年間費用はほぼ横ばいであったが2009年に著増している。

図8：各年齢層における DMARDs 費用



2002年度のデータを使用して各年齢層での患者一人当たりのDMARDs費用を検討した。年齢の増加に伴いDMARDs費用は低下している。

図9：罹病期間の違いによる DMARDs 費用



罹病期間では2年以内が最も少なく、6年以上8年未満および12年以上14年未満で費用がピークとなり、以後は減少している。

D. 考察 E. 結論

依然として、生物学的製剤を含めた DMARDS 費用はほぼ直線的に急激に増加している。増加の要因は①生物学的製剤の使用患者数の増加および②インフリキシマブの用量の増加、投与間隔の短縮である。特に IFX はここ1年で患者一人当たりの費用が急増している。但し、ADA や TCZ と比してその費用は大差なく今後の経過を追う必要がある。

減少要因として①MTX の保健適応上限の増加が平成 23 年 2 月に認められた。今回 2009 年度のデータでは MTX の平均投与量は増加しているものの生物学的製剤投与患者を減少させるには至っていないが、今後 DMARDS 費用の削減効果が期待される。

もう一つの減少要因としては②柔軟な生物学的製剤の投与については、費用減少効果は不十分だが ETN の患者一人当たりの費用の減少が認められている。2010 年 2 月より 25mg 週 1 回投与が正式に認められ今後も減少が続くと思われる。

DAS28 でみる効果対費用は、1/DAS28、(低疾患活動性患者数/高疾患活動性患者数) を効果として検討した。両効果ともに効果対費用は急激な悪化は認めておらず、費用増に伴う効果増は続いている。今後、この値が低下するようになると、いわゆる収穫逡減の法則にあてはまり投資に効果が見合わなくなる。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。

年齢別の費用では高齢になるにつれて費用が減少しており、高齢になるほど合併症が多いため生物

学的製剤が使いにくいと思われる。若年層に多く費用が投資されている点から社会システマ的にも適切であろうと思われる。罹病期間では 6-14 年での費用が多いが、現在の早期治療の重要性とバイオフリーの可能性から今後、費用のピークがより早期になっていく可能性がある。

Ninjaの限られたデータにおいても近年のリウマチ治療の費用・効果を検討する事は可能であり、多施設研究であるが故にその結果は日本のリウマチ治療の現状をよりよく反映していると思われる

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2009～生物学的製剤登場後の費用およびその効果～第54回日本リウマチ学会. 2010年4月 神戸市末永康夫. Ninjaにみる高齢リウマチ患者治療の現状 第41回九州リウマチ学会. 2011年3月宮崎市.
- 2) 宇都宮勇人 末永康夫. 当院における関節リウマチ患者の薬物療法およびその費用の推移 第41回九州リウマチ学会. 2011年3月宮崎市.

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
AUR:	auranofin	SSZ:	salazosulfapyridine		
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患者にかかる医療費

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：医療行為に際しても、費用対効果の検証は重要である。本分担研究では、2008年度に続き関節リウマチ（RA）患者の治療に要した費用のうち、入院を要した治療費用をDPCに基づいて概算し、RA患者一人当たりの年間治療費用を算出した。高価な新規参入薬剤、外科的治療がどれ程の医療費を必要とし、その結果はどう変化しているのかを明らかにすることが本研究の目的である。2009年度（2年目）7085症例のデータを収集・解析した。本研究で言うRA治療費とは、抗リウマチ薬費・入院治療費（RA関連手術、手術以外のRA治療、有害事象）のことであり、外来における諸検査や有害事象対応費用、抗リウマチ薬以外の薬物費用、間接的経費等は含まれていない。以下に主な知見を記述する。①抗RA薬費は、67,187円/年/患者（2004）から356,469円/年/患者（2009）と直線的に増加。②2009年度は1617件の入院あり。うち1566件はDPCに準拠できる入院理由であった。1566件中、RA関連手術入院は23.8%、RAコントロール入院は24.5%、その他の有害事象が51.7%であった。③本邦における2009年度のRA治療費は、551,350円（抗リウマチ薬356,469円+RA手術96,074円+コントロール入院30,227円+他の有害事象68,580円）/年間/患者であった。

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も必要である。皆保険というシステムを健全に維持するためには、まず、その正当性・妥当性が示されなければならない。これほどの効果を得るためには、これほどの費用を注ぎ込む必要があるということを明確に示す必要がある。そして、健全なる保険制度の枠組みを維持しつつRA患者のADL、QOLを維持・改善するための医療費支出制度が確立できればよいと考えている。世の中には沢山の病がある。RA患

者だけが救われればいいということではない。しかしながら、「そこにより優れた治療法があるにも関わらず、経済的理由のみによってその効果を享受できない現実がある」ということを、客観的に提示する必要があると考え、本分担研究は開始されたのである。最終的には、RA患者一人当たりの年間に要した全ての医療費用と治療効果（RA疾患活動性・ADL・QOL・可能ならば納税額あるいは家事労働能力の客観的評価）を算出することにより、進歩する治療法に対する皆保険制度や医療費助成制度による支援の妥当性を示したいと考えている。また、他の治療法を希望するのだが、経済的理由でそれを断念せざるを得ないという実態にも迫っていきたいと考えている。

まずは、RA患者に係る診療費用の現状を明らかにすることを目的とする。しかしながら、全ての医療費用を算出することはかなり困難なので、徐々に