

図2 CRP値の経年的推移

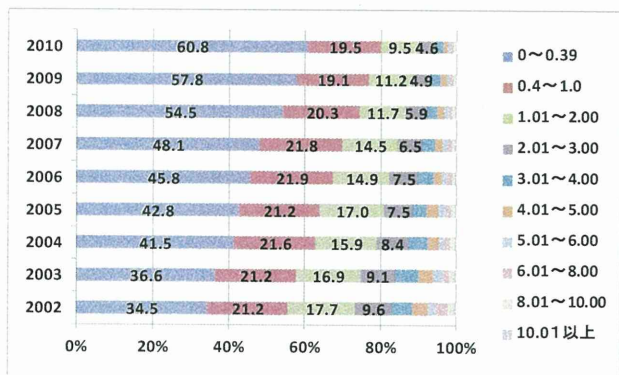


図6 ESR (mm/時間) の経年的推移

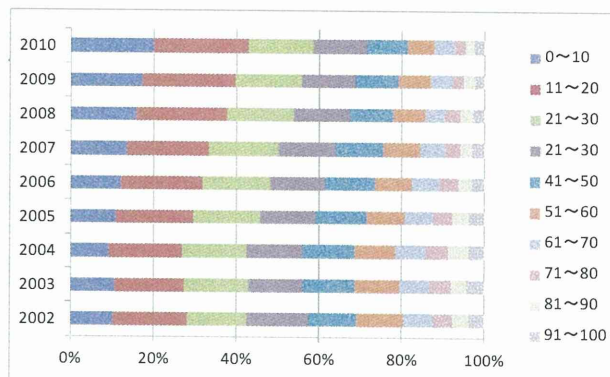


図3 DAS28の経年的推移

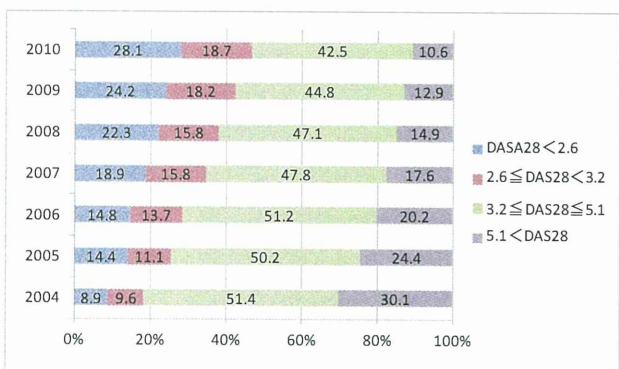


図7 SDAIの経年的推移

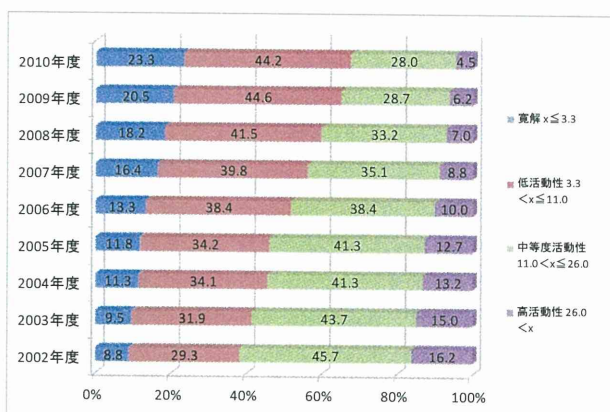


図4 医師VASの経年的推移

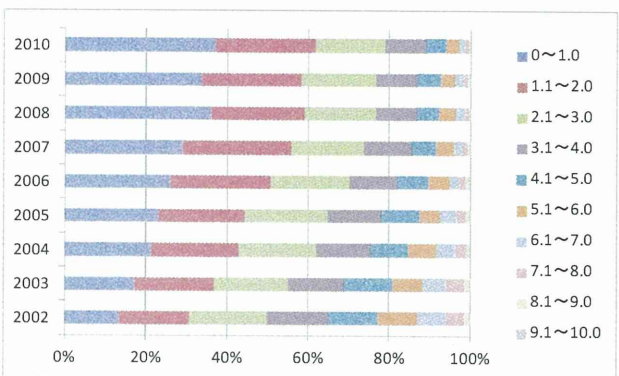


図8 CDAIの経年的推移

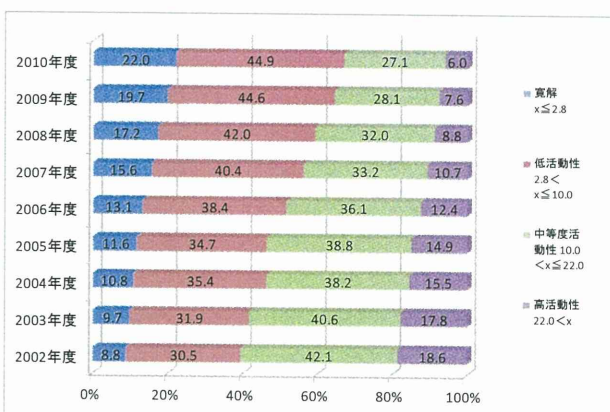
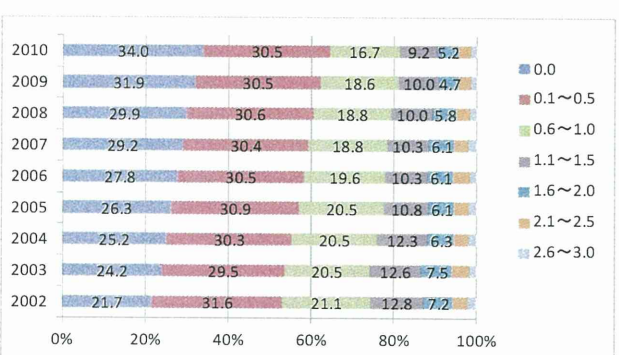


図5 mHAQの経年的推移



D. 考察

Steinbrocker 分類による大まかな身体的機能評価においては有意な改善が見出せなかったが、CRP・ESR・DAS28・SDAI・CDAI・医師VASなどの疾患活動性指標においては、引き続き経年的改善が観測できた。さらに mHAQ において、身体機能の改善が認められている。ここ3年間は mHAQ 寛解 (≤ 0.5) が 60%以上となっている。

標準的抗リウマチ薬とされるメトトレキサートの投与頻度や投与量の増加、生物学的製剤や新規免疫抑制薬など有力な抗リウマチ薬が登場したことなどが理由と考えられる。近年、総合的疾患活動性指標としてSDAI、CDAIなどが提唱され、タイトコントロールのツールとして用いられようとしている。今回の検討では両指標とも経年的改善が確認された。しかしながら DAS28 との比較においては大きな違いがあることも明らかとなった。低疾患活動性の達成率に関して、DAS28 より SDAI、CDAI の方がかなり高い達成率を示していたのである。このことは実臨床において選択する疾患活動性指標により目標が異なることを意味している。複数ある総合的疾患活動性指標から臨床に応用する指標を選択する際、この事実を十分認識しておく必要がある。

E. 結語

Ninja 登録 RA 患者の疾患活動性は経年的に改善していた。これだけ短期間に改善がもたらされている理由として、標準治療の普及および生物学的製剤等新規抗リウマチ薬の登場が関与しているものと考えられる。複数ある総合的疾患活動性指標から実臨床に用いる指標を選択する際には、各指標の特性を認識しておく必要がある。

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

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、経年的に投与頻度が減少しており、ステロイドの平均投与量も減少していた。一方、抗リウマチ薬の投与頻度は増加しており、2010 年度においては 90.3% の RA 患者に投与されていた。薬剤ベースでみた 2010 年度における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、トシリズマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、アダリムマブ、ミゾリビン、レフルノミド、オーラノフィン、アクタリット、アバタセプト、D-ペニシラミン、シクロスポリン、ロベンザリッドの順である。生物学的製剤の使用頻度は急速に増加しており、2010 年度、18.6% の RA 患者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に関しては、引き続き投与頻度とともに投与量の増加が観測された。2010 年度現在、メトトレキサートの添付文書で認められている上限用量（8mg/週）を超えて治療している症例が 15.7% に認められた。メトトレキサートによる標準的治療の普及や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。なお、2011 年 2 月 23 日にメトトレキサートの用量上限が 16mg/週に改正された。今後、投与量の増加が予想される。

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、2010 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。

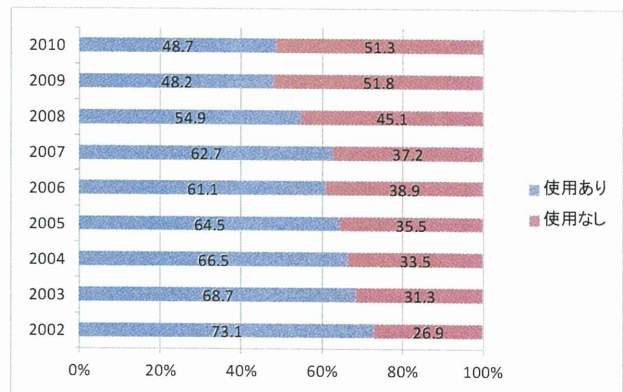
B. 研究方法

Ninja で収集された 2002 年度から 2010 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

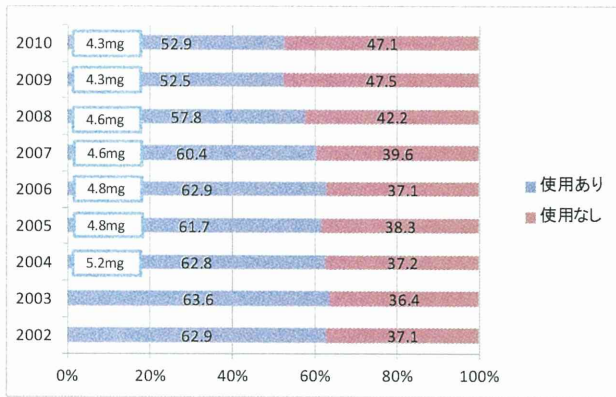
①NSAID：図 1 に示すように、経年的に投与頻度の減少が観測されている。

図 1 NSAIDs 投与状況の推移



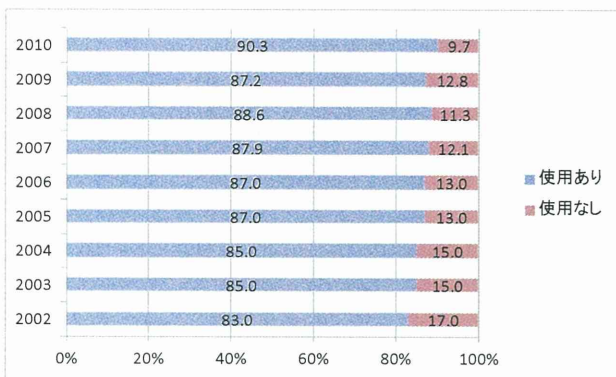
②ステロイド薬：図 2 に示すように、経年的に投与頻度および平均投与量の減少が観測されている。

図2 ステロイド薬投与状況の推移



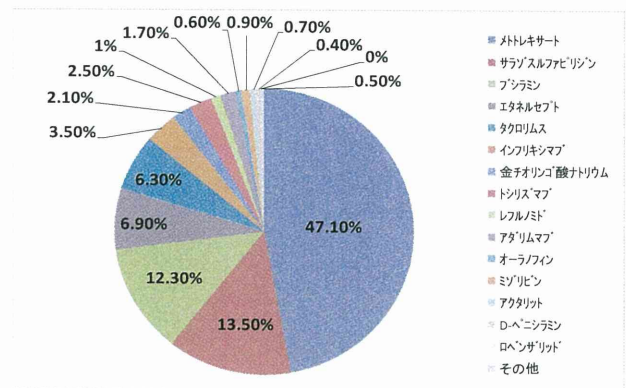
③抗リウマチ薬：図3に示すように投与頻度は増加しており、近年では約90%のRA患者に投与されていた。

図3 抗リウマチ薬投与状況の推移



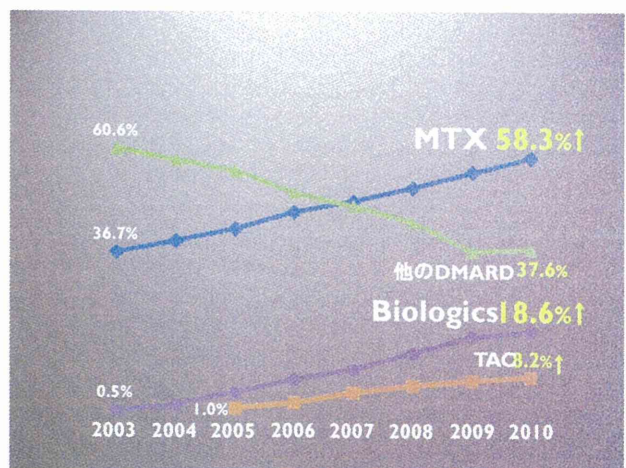
④2010年度における抗リウマチ薬の使用頻度を薬剤ベースみると図4のようになる。多い順に並べると、メトトレキサートを筆頭に、以下、サラゾスルファピリジン、ブシラミン、エタネルセプト、タクロリムス、インフリキシマブ、トシリズマブ、金チオリンゴ酸ナトリウム、アダリムマブ、ミゾリビン、レフルノミド、オーラノフィン、アクタリット、アバタセプト、D-ペニシラミン、シクロスポリン、ロベンザリッドの順である。

図4 2009年度抗リウマチ薬の投与頻度 (薬剤ベース)



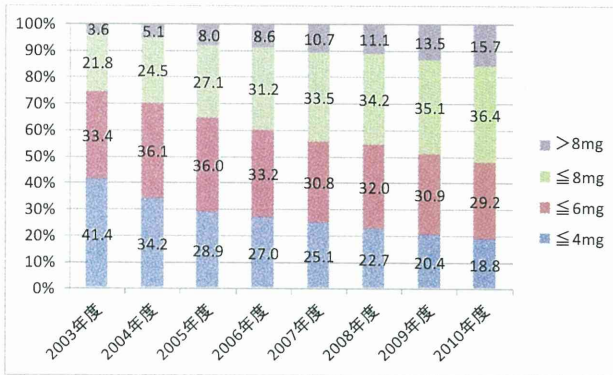
⑤患者ベースでみた抗リウマチ薬の投与頻度の推移を図5に示した。メトトレキサート (MTX)・生物学的製剤・タクロリムス (TAC) の投与頻度が漸増、2010年度、18.6%の患者が生物学的製剤による治療を受けていた。

図6 2009年度抗リウマチ薬の投与頻度 (患者ベース)



⑥関節リウマチ治療の標準薬あるいはアンカードラッグと称されるメトトレキサートの投与状況を図6に示す。年々投与頻度は確実に増加しており、また投与量の漸増も観測されている。2010年度現在、本邦におけるメトトレキサートの上限用量は8mg/週であった。しかしながら治療現場においては他国同様8mg/週を超えた投与量も確認されている。そのような治療症例は年々増加しており、2010年度において15.7%が8mg/週を超えて治療されていた。平均投与量は7.0mg/週。

図7 メトトレキサート投与状況の推移



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RA疾患活動性の経年的改善を示すものであった。この好ましい傾向が薬物療法の進歩によってもたらされていることは自明であろう。以下に示す事由が、より適切な薬物治療選択を促しているものと考えられる。

- 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、治療薬の選択肢が広がり続けている。
- ④選択肢の広がりに支えられて、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寛解導入が決して困難なことではないという認識が定着してきた。

2011年2月23日、メトトレキサートの上限用量が16mg/週と改定された。また、さらなる新薬の開発も続いている。今後も投与薬剤のダイナミッ

クな変化が続くことが予想される。本分担研究では、その変化を正確に収集して行く予定である。

治療効果や薬剤が関与する有害事象についても同時に把握し評価する必要がある。この点に関しては他分担研究が担当している。

E. 結語

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。

本分担研究は各種抗リウマチ薬の投与頻度が年々変化する様子を正確に映し出している。標準薬としてのメトトレキサートや生物学的製剤などの新薬が広く使用されるようになった。

T2Tやタイトコントロールの観点から、今後は抗リウマチ薬の選択や変更がより早いタイミングで行われることが予想される。その変化を速やかに観測し報告するため本分担研究を継続して行く。

なお、今後は全ての抗リウマチ薬の投与頻度がけではなく、投与量に関する情報も収集解析する予定である。

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

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 BMI 別関節リウマチ患者比較-1
-疾患活動性比較-

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：**Ninja**(iR-netによるRAデータベース)の2010年度のデータを利用し、BMI別のRA疾患活動性比較を行う。対象は**Ninja**2010に登録されたRA患者7254例中、BMIおよび各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た3255例(女性2631例、男性624例)。女性でunder-weight(U)群16.8%、normal(N)群67.2%、over-weight(Ov)群13.8%、obese(Ob)群2.2%、男性でU群8.8%、N群72.6%、Ov群17.3%、Ob群1.3%で、BMI、身長、体重の平均は女性で21.7 kg/m²、153.2cm、50.9kg、男性で22.4kg/m²、165.7cm、61.6kgであった。男女ともBMIが低いほど疾患活動性指標が高く、圧痛・腫脹関節数、VAS、stageなども同様であった。しかし、BMIが低いほど罹患年数が長く、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できない。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者は関節の痛みや変形に伴うADL、運動量の低下などにより、体重のコントロールが難しい場合も少なくない。海外での研究では、女性RA患者ではBody mass index (BMI)が高いほど疾患活動性が高く、男性RA患者ではBMIが高いほど疾患活動性が低いという報告(Clin Exp Rheumatol. 2010;28:454)や、RA患者のインフリキシマブに対する治療反応性はBMIが高い患者で劣るという報告(Arthritis Rheum. 2011;63:359)もあり、RAにおけるBMIと疾患活動性や治療抵抗性との関連が注目されているが、本邦における大規模な検討は乏しい。本研究では**Ninja**(iR-netによるRAデータベース)の2010年度のデータを利用し、BMI別のRA疾患活動性比較を行い、その現状を検証する。

B. 研究方法

対象は**Ninja**2010に登録されたRA7254例中、BMIおよび各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た3255例(女性2631例、男性624例)。BMI別にunderweight(U)群(<18.5kg/m²)、normal(N)群(18.5-24.9 kg/m²)、overweight(Ov)群(25-29.9 kg/m²)、obese(Ob)群(≥30 kg/m²)の4群に分け、各種疾患活動性指標および各評価項目について群間比較した。

C. 研究結果

C-1. 男女別 BMI、身長、体重分布. 全患者での分布は、U群697例(15.3%)、N群2222例(68.3%)、Ov群470例(14.4%)、Ob群66例(2.0%)であり、BMI、身長、体重の平均はそれぞれ21.8 kg/m²、155.6cm、53.0kgであった。男女別では、女性でU群442例(16.8%)、N群1769例(67.2%)、Ov群362例(13.8%)、Ob群58例(2.2%)、男性でU群55例(8.8%)、N群453例(72.6%)、Ov群108例(17.3%)、Ob群8例(1.3%)であり、BMI、身長、体重の平均は女性で21.7 kg/m²、153.2cm、50.9kg、男性で22.4kg/m²、165.7cm、61.6kgであった。

C-2. 男女別 BMI 別背景比較. 罹患年数は、女性ではN群に比べ、有意にU群で長く、Ob群で短かった。男性では、N群に比べOv群およびOb群では有意に罹患年数が短かった。

C-3. 男女別 BMI 別疾患活動性指標および評価項目比較(表 1). BMIのLinear解析では、男女ともに各疾患活動性指標はBMI低下と共に増加した。カテゴリ解析では、女性ではN群と比較しU群で有意に活動性が高く、男性ではU群で最も活動性が高く、順次、疾患活動性が低下していた(図 1)。男女とも、SDAI寛解はU群で最も低く(女性16.3%、男性20.0%)、stageも同様にU群で最も進んでいた。また、男女とも、圧痛・腫脹関節数、各種VASはU群で最

悪だった。女性における ESR/CRP 比をみると、BMI 増加と共に低下していた。

D. 考察および E. 結論

男女とも BMI が低いほど疾患活動性は高い傾向を認めた。BMI が低いほど罹患年数が長かったため、罹患年数が疾患活動性に影響を及ぼしている可能性は否定できず、多変量解析もしくは同罹患年数の集団におけるサブ解析を行って検証する必要がある。また、女性において ESR/CRP 比が BMI に影響されることから、疾患活動性指標が BMI により影響される可能性が示唆された。公平な比較のためには、ESR や CRP を含まない CDAI などの指標が適切ではないかと考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. *J Rheumatol.* 2011;38:1931-9.
- 2) An autopsy case of necrotizing fasciitis with rapidly progressive purpura caused by hemolytic streptococcal infection in a patient with rheumatoid arthritis. Iwata K, Arinuma Y, Nakayama H, Nogi S, Futami H, Takaoka H, Hashimoto A, Shimada K, Komiya A, Matsui T, Saito I, Tohma S. *Mod Rheumatol.* 2011;21:669-72.
- 3) Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Hashimoto A, Shimada K, Ikenaka T, Nakayama H, Furukawa H, Tohma S. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:156-8.

【学会発表】

- 1) The increasing use of tacrolimus in

Japanese patients with rheumatoid arthritis. Matsui, T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK

- 2) Validity of disease activity indices in patients with rheumatoid arthritis under tocilizumab therapy. Arinuma Y, Matsui, T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 3) Predictors of survival in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Matsui, T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 4) 各種感染症における好中球上 CD64 測定の有用性. 松井利浩. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011.9.15-17. 東京
- 5) NinJa2009 における生物学的製剤使用状況. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 6) NinJa を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 7) 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較. 松井利浩, 久我芳昭, 西野仁樹, 金子敦史, 有沼良幸, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 8) リウマチ性疾患の臨床検査 イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定試薬 MEBChrom CCP テストの検討. 松井利浩, 小宮明子, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 9) リウマチ治療に伴う感染症の現況と対策 生物学的製剤使用時の感染症対策. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸

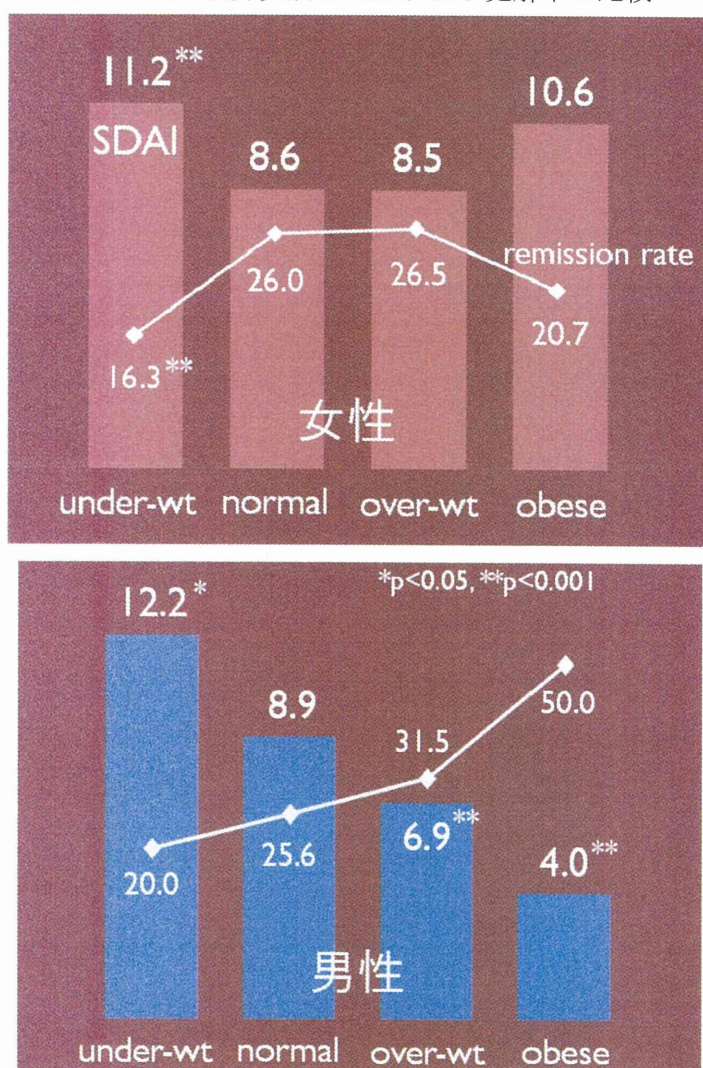
H. 知的財産権の出題・登録 なし

表1. BMI別男女別SDAIおよび寛解率の比較

Female		SDAI	T68	S66	Pt-Pain	Pt-GVAS	Dr-GVAS	mHAQ	CRP	ESR	ESR/CRP
Under-wt	11.2**	3.2**	2.3**	3.48**	3.67**	2.39**	0.75**	0.72	36.0**	163.7	
Normal	8.6	2.3	1.8	2.90	2.95	1.87	0.52	0.59	31.6	158.9	
Over-wt	8.5	2.1	1.6	2.97	3.08	1.93	0.54	0.61	31.4	135.3*	
Obese	10.6	3.5	1.7	3.39	3.49	2.23	0.83**	0.83	32.9	100.4**	
All	9.0	2.4	1.8	3.02	3.10	1.98	0.57	0.62	32.3	155.2	
Male		SDAI	T68	S66	Pt-Pain	Pt-GVAS	Dr-GVAS	mHAQ	CRP	ESR	ESR/CRP
Under-wt	12.2*	3.6	2.1	3.18	3.50	2.64**	0.56	1.23	34.1	71.8*	
Normal	8.9	2.0	1.8	2.80	2.86	1.90	0.39	0.92	29.3	99.8	
Over-wt	6.9**	1.6	1.1**	2.31*	2.41	1.51*	0.28*	0.63*	23.2*	79.2	
Obese	4.0**	0.1**	1.1	1.55	1.58*	0.81**	0.17*	0.53**	24.9	49.6**	
All	8.8	2.1	1.7	2.73	2.82	1.89	0.38	0.89	28.6	93.1	

*p<0.05, **p<0.001 vs normal-wt

図 1. BMI 別男女別 SDAI および寛解率の比較



Ninja を利用した BMI 別関節リウマチ患者比較-2
-薬物使用状況・人工関節置換術施行率・入院率-

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：**Ninja**(iR-netによるRAデータベース)の2010年度のデータを利用し、BMI別のRA疾患活動性比較を行う。対象は**Ninja**2010に登録されたRA患者7254例中、BMIおよび各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た3255例(女性2631例、男性624例)。女性では、normal群に比べunder-weight群でステロイド使用率は有意に高かったが平均使用量は高BMI群で有意に多かった。MTX使用率は男女ともBMI別の有意な傾向は認められなかったが、女性ではBMIが大きいほど平均使用量が少なく、ステロイドとは逆の傾向を示した。人工関節置換術施行率および入院率も、男女ともunder-weight群で高い傾向を示した。BMIが低いことはRAにとってリスク因子とも考えられるが、BMIが低いほど罹患年数が長く、罹患年数が薬剤の使用や手術・入院率に影響を及ぼしている可能性もあり、さらなる解析が必要であると考えられた。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)患者は関節の痛みや変形に伴うADL、運動量の低下などにより、体重のコントロールが難しい場合も少なくない。海外での研究では、女性RA患者ではBody mass index(BMI)が高いほど疾患活動性が高く、男性RA患者ではBMIが高いほど疾患活動性が低いという報告(Clin Exp Rheumatol. 2010;28:454)や、RA患者のインフリキシマブに対する治療反応性はBMIが高い患者で劣るという報告(Arthritis Rheum. 2011;63:359)もあり、RAにおけるBMIと疾患活動性や治療抵抗性との関連が注目されているが、本邦における大規模な検討は乏しい。本研究では**Ninja**(iR-netによるRAデータベース)の2010年度のデータを利用し、RA患者におけるBMI別の薬物使用状況、人工関節置換術施行率、入院率の現状を検証する。

B.研究方法

対象は**Ninja**2010に登録されたRA7254例中、BMIおよび各種疾患活動性指標(DAS28、SDAI、CDAI)を算出し得た3255例(女性2631例、男性624例)。BMI別にunderweight(U)群(<18.5kg/m²)、normal(N)群(18.5-24.9 kg/m²)、overweight(Ov)群(25-29.9 kg/m²)、obese(Ob)

群(≥30 kg/m²)の4群に分け、上記評価項目について群間比較した(入院は2010年度内の有無)。

C.研究結果 (図 1-3)

C-1. BMI別ステロイド使用率と平均使用量.

女性ではN群に比べてU群で有意にステロイド使用率が高く、平均使用量はBMI増加と共に増加した。男性ではステロイド使用率および使用量において有意な傾向は見られなかった。

C-2. BMI別MTX使用率と平均使用量.

女性ではステロイドと異なり、低BMIほどMTX使用量は多い傾向であった。男性ではBMI増加と共にMTX使用率および使用量は増加傾向を示した。

C-3. BMI別人工関節置換術施行率および入院率疾患活動性指標および評価項目比較(表 1).

男女とも、U群およびOb群で人工関節置換術施行率および入院率は多い傾向であった。

D.考察およびE.結論

女性では、ステロイド使用に関してN群に比べてU群で使用率が有意に高く、Ov群、Ob群で平均使用量が有意に多かったが、これは疾患活動性およびBMIあたりの薬剤量を反映しているものと考えられた。しかし、MTXでは使用率に差はなく、平均使用量は有意差を認めない

ものの BMI が低いほど多く、ステロイドとは逆の傾向を示した。最近では生物学的製剤において、BMI が高いと効果が減弱するなどの報告が散見されるが、本研究でも BMI カテゴリー間での各薬剤に対する有効性および治療戦略に差があるのかなど、詳細な検討をさらに進めていきたいと考えている。人工関節置換術施行率および入院率に関しては、低 BMI 自体が原因なのか結果なのか、罹患年数の影響がないのかなど、さらに詳細なサブ解析を進めていきたいと考えている。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. *J Rheumatol*. 2011;38:1931-9.
- 2) An autopsy case of necrotizing fasciitis with rapidly progressive purpura caused by hemolytic streptococcal infection in a patient with rheumatoid arthritis. Iwata K, Arinuma Y, Nakayama H, Nogi S, Futami H, Takaoka H, Hashimoto A, Shimada K, Komiya A, Matsui T, Saito I, Tohma S. *Mod Rheumatol*. 2011;21:669-72.
- 3) Neutrophil CD64 is upregulated in patients with active adult-onset Still's disease. Komiya A, Matsui T, Nogi S, Iwata K, Futami H, Takaoka H, Arinuma Y, Hashimoto A, Shimada K, Ikenaka T, Nakayama H, Furukawa H, Tohma S. *Scand J Rheumatol*. 2012;41:156-8.

【学会発表】

- 1) The increasing use of tacrolimus in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Tohma S. The

European League Against Rheumatism
2011.6.16-19, London, UK

- 2) Validity of disease activity indices in patients with rheumatoid arthritis under tocilizumab therapy. Arinuma Y, Matsui T, Tohma S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 3) Predictors of survival in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Matsui T, Tohma S. Endo H, Hirohata S. The European League Against Rheumatism 2011.6.16-19, London, UK
- 4) 各種感染症における好中球上 CD64 測定の有用性. 松井利浩. 第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011.9.15-17. 東京
- 5) NinJa2009 における生物学的製剤使用状況. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 6) NinJa を利用した罹患年数別関節リウマチ治療の現状. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 7) 関節リウマチにおける新寛解基準の検証と疾患活動性指標の特徴比較. 松井利浩, 久我芳昭, 西野仁樹, 金子敦史, 有沼良幸, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 8) リウマチ性疾患の臨床検査 イムノクロマト法による抗 CCP 抗体測定試薬 MEBChrom CCP テストの検討. 松井利浩, 小宮明子, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸
- 9) リウマチ治療に伴う感染症の現況と対策 生物学的製剤使用時の感染症対策. 松井利浩, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012.7.17-20. 神戸

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1. BMI 別ステロイド使用状況

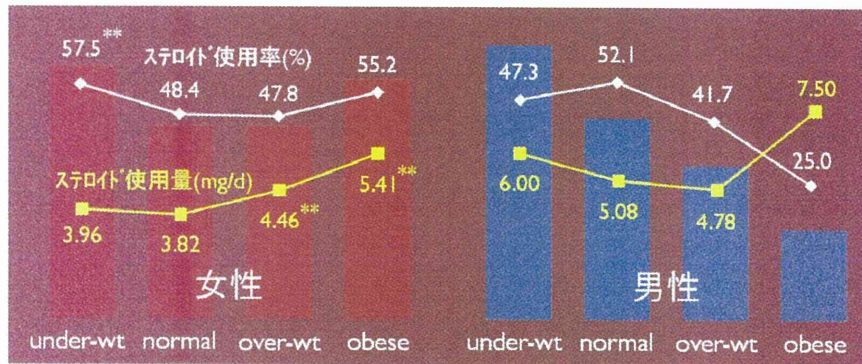


図 2. BMI 別 MTX 使用状況

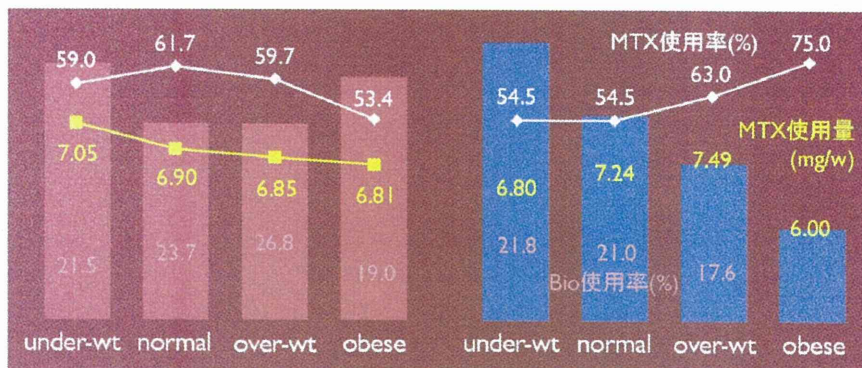
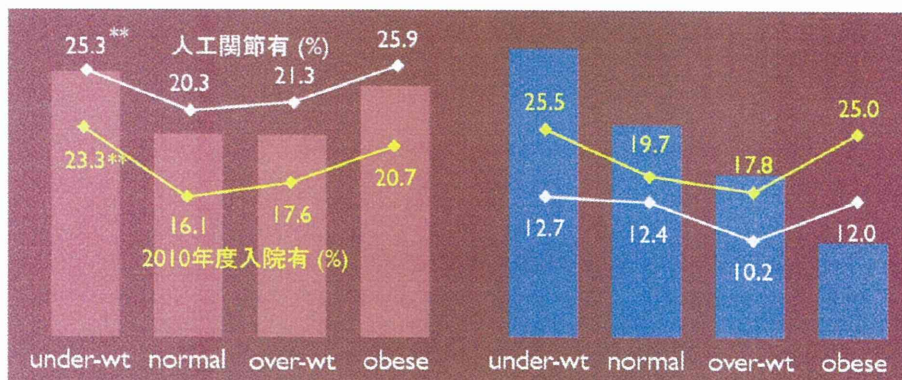


図 3. BMI 別人工関節置換術施行率および入院率



Ninja 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

分担研究者 税所幸一郎 国立病院機構都城病院 副院長

研究要旨：Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、RA関連手術の状況を検証し、使用薬物、患者の背景などについて解析を行い、薬物療法の手術療法への影響を調べた。手術は全登録患者7085人のうち305人352件(4.85%)(%=手術件数/総患者数)に行われ、TJA178件(2.45%)、滑膜切除22件(0.30%)、腱再建20件(0.11%)、関節形成75件(1.03%)、関節固定26件(0.30%)であった。手術までの罹病期間はTJA17.8年、滑膜切除13.5年、腱再建14.9年、関節形成16.9年、関節固定20年であった。主の投与薬剤は主Bio1379人(19%)、主MTX3310人(45.6%)、主免疫抑制剤(I.S.)451人(6.2%)、主DMARD1379人(19%)、薬剤なし735人(10.1%)であった。各薬剤の総RA手術/TJA件数は主Bioでは83人96件(6.36%)/TJA53件(3.84%)、主MTXで125人143件(4.32%)/75件(2.27%)、主I.S.で25人28件(6.21%)/12件(2.66%)、主DMARDで40人49件(3.55%)/23件(1.67%)、薬剤なしで32人36件(4.9%)/15件(2.04%)であった。各RA関連手術における患者背景、BioやMTXをはじめとする薬剤群間で手術に変化が認められた。またBio、MTXなどの新規薬剤の普及により手術にも変化がみられている。このような解析の蓄積により、新規薬剤の普及により今後手術療法に対し何が求められるのか、有用な情報が得られる可能性が考えられた。

B. 研究目的

生物学的製剤(Bio)治療の登場は関節リウマチ(RA)治療に著しい変革をもたらした。特にBioの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、人工関節置換術(TJA)などRA関連手術(RA手術)に変化が出るのではないかと予想される。そこで、Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、RA治療における関節手術の状況を検証し、薬剤の使用状況を検証し、使用患者の背景、Bioなどの使用薬剤と手術との関係についての解析などを行った。

B. 研究方法

2010年度のNinjaに登録されたRA患者7254例(うち女性5921例、81.5%)におけるRA手術と薬剤の使用状況を検証した。患者の年齢は 63.3 ± 12.6 歳、罹患年数は 13.4 ± 11.0 年。classはI/II/III/IVが1841/3428/1067/182(不明736)で、stageは1/2/3/4が1261/1708/1262/2213(不明810)であった。

C. 研究結果(図1~2、表1~2.参照)

全登録患者は7254人で、RA手術は305人352件4.85%(手術件数/総患者数)に行われていた。内訳はTJA178件(2.45%)、滑膜切除22件0.30%、腱再建20件(0.11%)、関節形成75件(1.03%)、関節固定26件(0.30%)であった。2003年度と比べると、手術総数は8.41%から4.85%へと減少し、全ての術式で減っていた。特にTJAと滑膜切除は大幅に減少していた。TJAの中では膝関節の手術が減少していた。薬剤は6519人(89.87%)に投与されており、2003年の81.76%より増えていた。内訳は各「総薬剤」群で見ると、総MTX群は36.18%/58.81%(2003年/2010年)、総I.S.群は4.57%/10.96%、総Bio群は0.52%/19.01%と増えていた。従来の総DMARD群は53.93%/34.85%と減少していた。また、各「主薬剤」群で見ると、主MTX群は35.89%/45.63%、主I.S.群は4.19%/6.22%、主Bio群は0.52%/19.01%と増加したが、従来の主DMARD群は41.18%/19.01%へと減少していた。

RA手術は新規開発薬剤(特にMTXとBio)の増加に伴い、減少していた。特にTJAで著

明であった。

Bio 群では導入期には高かった手術頻度が、Bio 使用頻度が 10%を超えた 2007 年度からは減少に転じていたが、2009 年度は 4.7%，2010 年度は 4.85%と減少が鈍化している。

D.考察および E.結論

RA 手術の頻度は全体的には減少しており、MTX, Bio などの新薬の投与数の増加、早期投与の増加が関与していると考えられた。特に Bio 群では導入期には増加していた RA 手術が、使用頻度が多くなるに伴い減少に転じていた。この傾向からは Bio も、認可されてから比較的時間がたっている 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。このような解析の蓄積により、新規薬剤使用で手術療法に対

し何が求められるのか、有用な情報が得られる可能性が考えられた。

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 — 2010 年度について — 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集、2012 年 4 月 26 日～28 日、東京都

H. 知的財産権の出題・登録

なし

図 1. 手術・「総薬剤」群の経年的推移

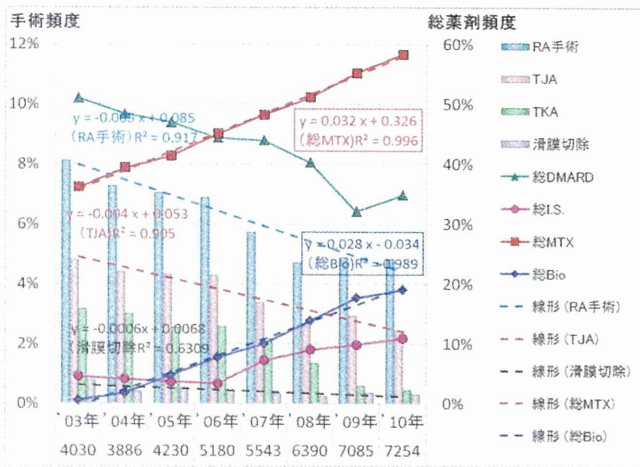


表 1. 各「主薬剤」群に対する手術頻度

「主薬剤」群	薬剤無		DMARDs		免疫抑制剤		MTX		生物製剤		計	
	'03年	'10年	'03年	'10年	'03年	'10年	'03年	'10年	'03年	'10年	'03年	'10年
群患者頻度	18.24%	10.13%	41.14%	19.01%	4.19%	6.22%	35.91%	45.63%	0.52%	19.01%	N=4030	N=7254
群RA手術頻度#	7.07%	4.90%	7.00%	3.55%	11.24%	6.21%	9.54%	4.32%	9.52%	6.96%	8.11%	4.85%
初人工関節	0.87%	0.21%	1.51%	0.32%	0.22%	0.17%	2.16%	1.03%	0.05%	0.73%	4.81%	2.45%
滑膜切除術	0.07%	0.04%	0.42%	0.07%	0.07%	0.03%	0.22%	0.10%	0.00%	0.07%	0.79%	0.30%
関節固定術	0.05%	0.03%	0.07%	0.03%	0.05%	0.01%	0.15%	0.15%	0.00%	0.14%	0.32%	0.36%
関節形成術	0.05%	0.08%	0.47%	0.15%	0.00%	0.10%	0.60%	0.44%	0.00%	0.28%	1.12%	1.05%
断裂縫再建	0.07%	0.01%	0.20%	0.03%	0.02%	0.01%	0.12%	0.04%	0.00%	0.00%	0.42%	0.10%
その他	0.17%	0.04%	0.12%	0.03%	0.00%	0.03%	0.07%	0.08%	0.00%	0.07%	0.37%	0.25%
関節除去術	0.00%	0.03%	0.00%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.00%	0.01%	0.00%	0.07%
再人工関節	0.00%	0.06%	0.07%	0.04%	0.10%	0.04%	0.10%	0.11%	0.00%	0.03%	0.27%	0.28%
RA手術合計	1.29%	0.50%	2.88%	0.68%	0.47%	0.39%	3.42%	1.97%	0.05%	1.32%	8.11%	4.85%

= 薬剤群RA手術件数/薬剤群患者数

図 2. 主 Bio、主 MTX 投与群における薬剤群内での手術数

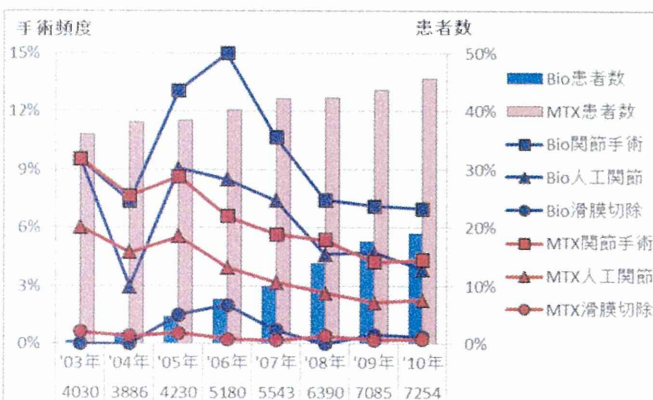


表 2. 手術・総薬剤群の経年的推移

	'03年	'04年	'05年	'06年	'07年	'08年	'09年	'10年
RA手術	8.11%	7.28%	7.04%	6.89%	5.74%	4.73%	4.90%	4.85%
初TJA	4.81%	4.43%	4.35%	4.29%	3.39%	2.60%	2.94%	2.45%
うちTKA	3.18%	3.01%	2.55%	2.59%	2.20%	1.36%	1.85%	1.09%
うちTHA	0.82%	0.87%	1.11%	0.85%	0.78%	0.66%	0.59%	1.45%
再TJA	0.27%	0.41%	0.47%	0.50%	0.27%	0.19%	0.28%	0.28%
滑膜切除	0.79%	0.41%	0.54%	0.42%	0.34%	0.25%	0.35%	0.30%
関節固定	0.32%	0.31%	0.26%	0.19%	0.31%	0.23%	0.86%	0.36%
関節形成	1.12%	1.08%	0.87%	0.85%	0.83%	1.00%	0.16%	1.03%
縫再建	0.42%	0.26%	0.19%	0.19%	0.36%	0.22%	0.20%	0.11%
薬剤あり	81.76%	81.55%	83.59%	84.38%	86.08%	86.95%	87.20%	89.87%
DMARD使用群	50.94%	48.33%	46.90%	44.36%	43.94%	40.25%	32.10%	34.85%
I.S.使用群	4.57%	4.14%	3.64%	3.38%	7.26%	9.05%	9.85%	10.96%
MTX使用群	36.18%	39.40%	41.37%	45.08%	48.26%	51.14%	55.19%	58.31%
Bio使用群	0.52%	1.75%	4.70%	7.70%	10.00%	13.82%	17.67%	19.01%
総薬剤数	95.19%	97.71%	99.91%	104.46%	109.53%	114.40%	114.81%	123.13%
患者数	4030	3886	4230	5180	5543	6390	7085	7254
晩期(Ⅲ+Ⅳ)比	61.58%	60.66%	58.85%	58.31%	56.57%	61.62%	54.83%	53.93%
初人工関節の晩期(Ⅲ+Ⅳ)比	90.10%	93.71%	94.12%	85.38%	87.50%	85.85%	79.23%	80.89%

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。2005～2010 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まない
- 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

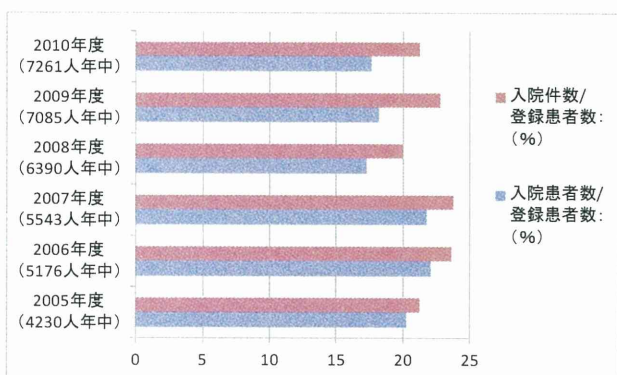


図2：入院理由の推移

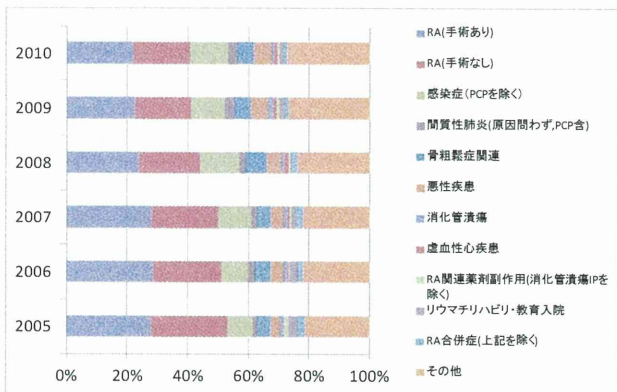
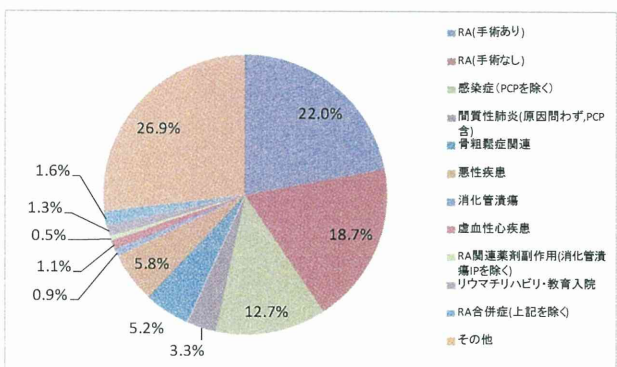


図2：入院理由（2010年度）



D. 考察 E. 結論

2005年度以降、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

Ninja にみる関節リウマチ患者の結核罹病率と生物学的製剤の影響

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 国立病院機構姫路医療センター リウマチ科医長

研究要旨：生物学的製剤の導入により RA 患者における結核増加が懸念されるため、我が国で施行された生物学的製剤 5 剤 infliximab (IFX)、etanercept (ETN)、adalimumab (ADA)、tocilizumab (TCZ)、abatacept (ABT) の全例市販後調査(PMS)成績より、結核の結核の標準化罹病率(SIR)を算出し、国立病院機構免疫異常ネットワークを中心とした全国規模リウマチ性疾患データベース(Ninja)成績から求めた RA 患者の結核の SIR と比較検討した。IFX 5,000 例中 14 例の結核が発症し SIR は 34.4 (95%CI:22.2-46.6)、ETN13,894 例中 10 例発症し SIR は 8.21(4.76-11.7)、ADA 7,740 例中 9 例発症し SIR は 13.6 (7.59-19.7)、TCZ 7,901 例中 5 例発症し SIR は 8.01(3.25-12.8)、ABT6439 例中 2 例発症し SIR は 3.62(0.22-7.03)となり、2003～2004 年度 Ninja 登録生物学的製剤非投与 RA 患者の結核の SIR 3.98 (1.22-6.74)と比し、各々8.6 倍、2.1 倍、3.4 倍、2.0 倍、0.9 倍に増加した。肺外結核の割合は IFX 57%、ETN 40%、ADA 55.6%、TCZ 20%、ABT50%と生物学的製剤非投与 RA の 12.5%に比し高率であった。なお、全例市販後調査のうち ADA と ABT に関しては中間報告に基づく解析結果であり、今後より正確な結果に変更される可能性がある。また、この結果は薬剤の特徴のみならず、患者背景、生物学的製剤導入時におけるガイドラインの有無や記載内容、結核予防率に違いがあり得るため、必ずしも直接的比較による結果ではないことを記載しておく。

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病率の前向き調査を継続している。今回、生物学的製剤 5 剤の全例市販後調査(PMS)結果がほぼ出揃ったので、生物学的製剤毎に結核の標準化罹病率(SIR)を算出し、Ninja の登録 RA 患者における結核の SIR と比較検討した。

B.研究方法

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。2007 年度までは、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。2008 年度以降は情報収集の完全オンライン化、あるいは参加施設拡大のため、WEB 上の Ninja システムを構築し、情報収集を行って

いる。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。2003～2010 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病率(SIR)を算出した。また田辺三菱製薬の infliximab(IFX)の 5000 例、ワイス(現ファイザー)株式会社の etanercept(ETN)の 13894 例、アボット/エーザイ株式会社による adalimumab(ADA)の 7740 例(未確定)、中外製薬の tocilizumab(TCZ)の 7901 例、ブリストルマイヤーズ株式会社 abatacept(ABT)の 6439 例(未確定)の各 PMS の集計結果からそれぞれ結核の SIR を計算し、2003～2004 年度登録生物学的製剤非投与 RA 患者の結核の SIR と比較検討した。

C.研究結果(表 1 参照)

2003～2010 年度 8 年間分として 34 施設から RA 患者 43584 人年分のデータが収集され、40 症例の発生がみられた。結核を発症した 40 症

例は男性 14 例、女性 26 例、平均年齢 63.5 歳と高齢で、RA の平均罹病期間 11.7 年と長期例に多く、肺外結核が 7 例(17.5%)と多くみられた。IFX 投与中に 1 例、ETN 投与中に 3 例の結核発症を認めたと、全例抗結核薬投与にて治癒した。2003～10 年度登録 RA 患者 43584 例の結核の SIR は男性 3.90(95%CI:1.86-5.94)、女性 4.27(2.85-6.41)、全患者 4.34(3.00-5.69)であった。IFX 投与 5000 例中 14 例に結核が発症し IFX 投与患者の結核の SIR は 34.4 (95%CI:22.2-46.6)、ETN 投与 13894 例中 10 例に結核が発症し ETN 投与患者の結核の SIR は 8.21(4.76-11.7)、ADA 投与 7740 例中 9 例に結核が発症し ADA 投与患者の結核の SIR は 13.6(7.59-19.7)、TCZ 投与 7901 例中 5 例に結核が発症し TCZ 投与患者の結核の SIR は 8.01(3.25-12.8)、ABT 投与 6439 例中 2 例に結核が発症し ABT 投与患者の結核の SIR は 3.62(0.22-7.03)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 7906 例中 8 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 8 年間の 2003-10 年度登録 RA 患者 43584 例における結核の SIR 4.34(3.00-5.69)は、2003～2004 年度 *Ninja* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者のそれと比較し統計学的に有意な増加はみられなかった。しかしながら 2 年度ごとの結核 SIR をみると、本邦全体における結核罹患率が減少しているため、RA 患者の結核 SIR は増加傾向にあった(図 1 参照)。すなわち、RA 患者における結核罹患率が減少していないためこのような結果を示しているのである。しかしながら 2009-2010 年度の SIR は低下傾向の呈していた。我々リウマチ専門医の生物学的製剤導入時の結核のスクリーニングや INH 予防投与などの徹底が奏功しているものと思われるが、さらに継続して観察する必要がある。

また、*Ninja* 8 年間の前向き調査において、IFX、ETN 投与中に計 4 例の結核発症を認めた

が、全例治療により治癒していた。

IFX 5000 例、ETN 13894 例、ADA 投与 7740 例、TCZ 投与 7901 例、ABT 6439 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 34.4、ETN 8.21、ADA 13.6、TCZ 5.82、ABT 3.62 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 8.6 倍、2.1 倍、3.4 倍、2.0 倍、0.9 倍に増加したことが判明した。また、発症した結核は肺外結核の割合が IFX 57.1%、ETN 40.0%、ADA 55.6%、TCZ 20.0%、ABT 50.0%と、一般結核患者の 7%、2003～2004 年度 *Ninja* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者の 17.5%に比し高率であった。肺外結核は、診断の遅れの原因となり、注意が必要である。

E. 結論

iR-net を中心として 2003～2010 年度の 8 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、とくに抗 TNF α 抗体の導入による増加傾向を認めた。ただし患者背景の違いや、結核予防措置に関する対応率の違いなどがあり得るため、必ずしも生物学的製剤の特性による差異ではない可能性がある。いずれにせよ、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(約半数に肺外結核)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) The clinical characteristics of Mycobacterium tuberculosis infection among rheumatoid arthritis patients. Yoshinaga Y, Kanamori T, Ota Y, et al. Modern Rheumatol. 14:143-148, 2004
- 2) 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) 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)
- 2) 7年間の *NinJa* からみた関節リウマチ患者の結核発症に関する検討. 吉永泰彦、他 第54回日本リウマチ学会総会 2011年7月19日(神戸)

- 3) 関節リウマチ患者の結核罹病率に及ぼす生物学的製剤の影響. 吉永泰彦、他 第55回日本リウマチ学会総会 2012年4月27日(東京)
- 4) アダリムマブ投与中に播種性結核を合併した関節リウマチの1例. 吉永泰彦、他 第55回日本リウマチ学会総会 2012年4月27日(東京)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1. 生物学的製剤市販後調査における結核 SIR

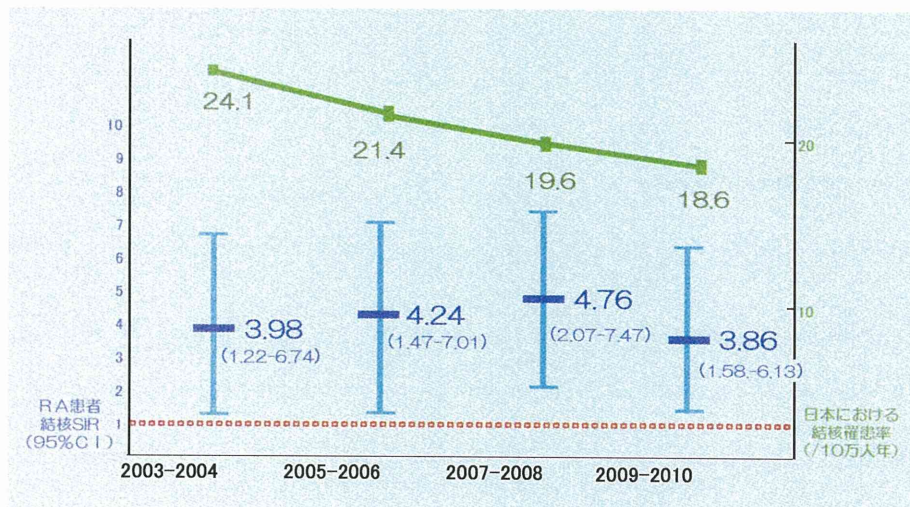
生物学的製剤市販後調査	結核発症数/患者総数	結核発症数/10万人・年	結核 SIR (95%CI)	肺外結核(%)
インフリキシマブ	14 / 5000	608.3	34.4 (15.8-27.1)	57.1
エタネルセプト	10 / 13894	156.4	8.21 (4.76-11.7)	40.0
アダリムマブ(*)	9 / 7740	252.6	13.6 (7.59-19.7)	55.6
トシリズマブ	5 / 7901	137.5	8.01 (3.25-12.8)	20.0
アバタセプト(*)	2 / 6439	67.5	3.62 (0.22-7.03)	50.0
生物学的製剤非使用 RA 患者(**)	7 / 7832	89.4	3.98 (1.22-6.74)	28.6

* : アダリムマブの市販後調査は未確定

** : 2003-04年度 *NinJa* 登録の生物学的製剤非使用 RA 患者

図 1 本邦RAにおける結核SIRの推移
*NinJa*2003~2010

-結核予防会結核研究所データとの比較-



2003-2010 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。2003-2010 年度に登録された男性 7783 例、女性 35081 例、計 43584RA 患者年中、悪性疾患の新規発症は男性 100 例、女性 234 例、合計 334 例に認められた。内訳は胃癌 45 例、結腸癌 20 例、直腸癌 8 例、食道癌 6 例、膵臓癌 14 例、肝臓癌 5 例、胆嚢・胆管癌 8 例、十二指腸癌 1 例、口腔・咽頭癌 2 例、喉頭癌 3 例、肺癌 50 例、腎臓癌 6 例、乳癌 48 例、前立腺癌 12 例、膀胱癌 14 例、皮膚癌 8 例、子宮癌 24 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 7 例、骨髄腫 1 例、白血病 2 例、悪性リンパ腫 42 例、皮膚癌 8 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 SIR0.80(95%CI:0.65-0.98)、女性 SIR0.91(95%CI:0.80-1.03)と、男性の全悪性疾患のリスクが有意に軽度低い一方で、女性のそれは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(SIR0.41, 95%CI:0.21-0.71)・直腸癌(SIR0.45, 95%CI:0.17-0.98)・肝臓癌(SIR0.22, 95%CI:0.05-0.66)・甲状腺癌(SIR0.16, 95%CI:0.00-0.88)、男性の肝臓癌(SIR0.21, 95%CI:0.03-0.77)において悪性疾患のリスクが有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫(SIR4.62, 95%CI:3.14-6.55)・膀胱癌(SIR3.52, 95%CI:1.76-6.29)・子宮癌(SIR1.60, 95%CI:1.03-2.38)、男性の悪性リンパ腫(SIR3.93, 95%CI:1.96-7.04)において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く予定である。

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 2003-2010 年度に登録された男性 7783 例、女性 35081 例、計 43584RA 患者年中、悪性疾患への新規罹患が確認された男性 100 例、女性 234 例、合計 334 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 2010 年度にかけて合計 334 例(男性 100 例、女性 234 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 45 例、結腸癌 20 例、直腸癌 8 例、食道癌 6 例、膵臓癌 14 例、肝臓癌 5 例、胆嚢・胆管癌 8 例、十二指腸癌 1 例、口腔・咽頭癌 2 例、喉頭癌 3 例、肺癌 50 例、腎臓癌 6 例、乳癌 48 例、前立腺癌 12 例、膀胱癌 14

例、皮膚癌 8 例、子宮癌 24 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、卵巣癌 7 例、骨髄腫 1 例、白血病 2 例、悪性リンパ腫 42 例、皮膚癌 8 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 SIR0.80(95%CI 0.65-0.98) 、 女性 SIR0.91(95%CI0.80-1.03)と、男性の全悪性疾患のリスクが有意に低い一方で女性のそれは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(SIR0.41, 95%CI0.21-0.71)・直腸癌(SIR0.45, 95%CI0.17-0.98)・肝臓癌(SIR0.22, 95%CI0.05-0.66)・甲状腺癌(SIR0.16, 95%CI0.00-0.88)、男性の肝臓癌(SIR0.21, 95%CI0.03-0.77)において悪性疾患のリスクが有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫(SIR4.62, 95%CI3.14-6.55)・膀胱癌(SIR3.52,95%CI1.76-6.29)・子宮癌(SIR1.60, 95%CI1.03-2.38)、男性の悪性リンパ腫(SIR3.93, 95%CI1.96-7.04)において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 2.09、1.56、女性における皮膚癌の SIR も 1.52 と高い傾向にあった。

<表 1>

iR-net 2003 ~ 2010 悪性疾患患者数

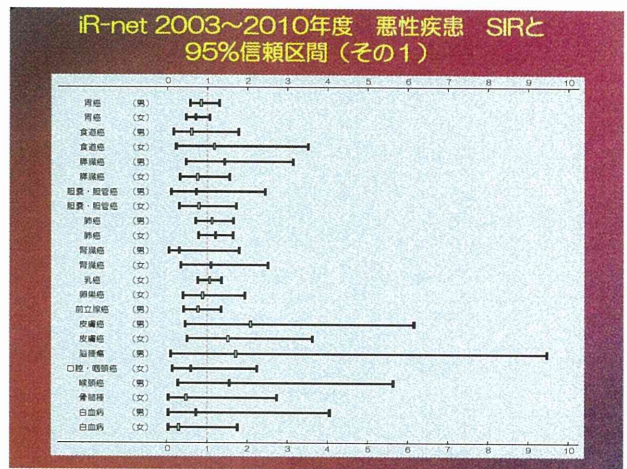
悪性疾患	2003 患者数	2004 患者数	2005 患者数	2006 患者数	2007 患者数	2008 患者数	2009 患者数	2010 患者数	SIR
肺癌	4	2	3	4	3	5	3	2	2.29
胃癌	1	2	1	2	1	3	4	4	1.84
食道癌	0	1	1	0	1	0	0	4	1.19
大腸癌	1	0	1	1	3	0	0	0	0.87
小腸癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0.22
膵臓癌	0	0	0	0	1	1	0	0	0.60
肝臓癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.21
胆膵・胆管癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0.38
脾臓癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
肺がん	2	2	7	9	4	5	9	9	1.93
腎臓癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0.13
膵臓癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.10
甲状腺癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.16
乳がん	0	0	0	0	0	1	1	1	0.36
卵巣癌	0	0	0	0	0	1	1	0	0.43
子宮頸癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
子宮体癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.23
卵巣癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
骨髄腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
多発骨髄腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
骨肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
軟部肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
皮膚がん	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
白血病	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22
造血器疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0.22

<表 2>

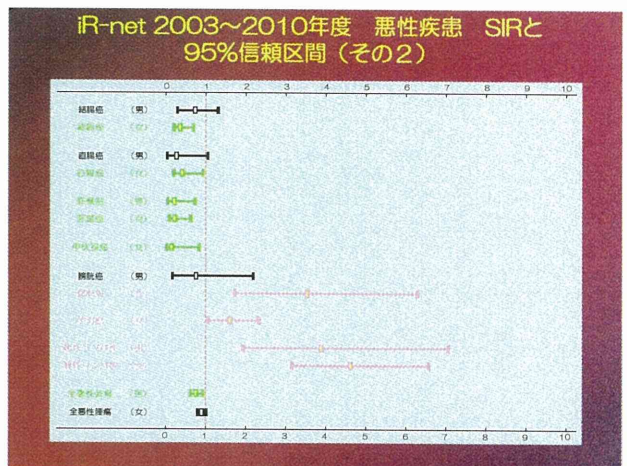
iR-net 2003 ~ 2010 悪性疾患 SIR

悪性疾患	性別	SIR	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限
肺癌	男	0.85	0.54	1.30
肺癌	女	0.70	0.48	1.03
胃癌	男	0.67	0.29	1.49
胃癌	女	0.41	0.21	0.71
食道癌	男	0.24	0.03	1.02
食道癌	女	0.25	0.01	0.72
大腸癌	男	0.81	0.13	1.70
大腸癌	女	1.19	0.24	3.49
膵臓癌	男	1.43	0.39	3.12
膵臓癌	女	0.78	0.34	1.65
胆膵癌	男	0.91	0.33	2.12
胆膵癌	女	0.22	0.05	0.68
脾臓・胆管癌	男	0.89	0.39	2.46
脾臓・胆管癌	女	0.81	0.30	1.71
脾臓	男	1.11	0.60	1.70
脾臓	女	1.19	0.80	1.71
肺がん	男	0.33	0.03	1.86
肺がん	女	0.99	0.99	1.00
腎臓癌	男	0.79	0.16	2.22
腎臓癌	女	1.52	1.71	2.42
膵臓癌	男	1.06	0.75	1.38
膵臓癌	女	1.55	0.50	4.62
胆膵癌	男	0.94	0.38	1.94
胆膵癌	女	0.70	0.41	1.18
肝臓癌	男	0.22	0.03	1.03
肝臓癌	女	0.16	0.00	0.88
胆膵・胆管癌	男	1.92	0.49	3.04
胆膵・胆管癌	女	0.16	0.00	0.98
脾臓	男	1.70	0.03	3.45
脾臓	女	0.63	0.77	0.97
卵巣癌	男	1.56	0.19	6.04
卵巣癌	女	3.93	1.96	7.74
子宮頸癌	男	0.69	0.11	2.09
子宮頸癌	女	0.81	0.62	1.03
子宮体癌	男	0.73	0.62	1.03
子宮体癌	女	0.91	0.80	1.03
悪性リンパ腫	男	0.91	0.80	1.03
悪性リンパ腫	女	0.91	0.80	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