

各製薬メーカーより入手した全例市販後調査データから算出した結核の SIR は表 3 のようになり、Infliximab > Adalimumab > Etanercept > Tocilizumab > Abatacept となり、生物学的製剤非使用 RA 患者の各々 8.6 倍、3.4 倍、2.1 倍、0.5 倍、0.2 倍と推定され、TNF α 抗体で結核発症が多かった。

D. 考察および E. 結語

10 年間の *Ninja* 登録 RA 患者の結核の SIR 3.48 は、2003-04 年度登録の生物学的製剤非投与 RA 患者の結核 SIR 3.98 と比較して増加はなかった。また、2 年毎の推移をみると、2007-08 年度の 4.76 をピークに低下傾向にあった。生物学的製剤投与患者の結核の SIR は 2.64 (0.33-4.95) は、生物学的製剤非投与患者の結核の SIR 3.69 (2.63-4.74) に比べ、むしろ低率であることが判明した。生物学的製剤導入に当たって、ガイドラインに従って結核のスクリーニングを施行したり、化学予防を行ったり、我々、リウマチ医の生物学的製剤の使い方が上手くなったこと、抗 TNF α 抗体に比し、結核発症のリスクの少ない生物学的製剤が開発されたことなどが要因と考えられる。

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
- 3) 生物学的製剤使用者・関節リウマチ患者の結核治療. 吉永泰彦 結核 89, 2014 (投稿中)

【学会発表】

- 1) 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、西山 進、宮脇昌二、他 第 54 回日本リウマチ学会総会 2011 年 7 月 19 日 (神戸)
- 2) 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、大橋敬司、相田哲史、他 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012 年 4 月 27 日 (東京)
- 3) 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、大橋敬司、相田哲史、他 第 55 回日本リウマチ学会総会 2012 年 4 月 27 日 (東京)
- 4) 9 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、大橋敬司、相田哲史、他 第 45 回九州リウマチ学会 2013 年 3 月 9 日 (那覇)
- 5) 生物学的製剤使用者・関節リウマチ(RA)患者の結核治療. 吉永泰彦 第 88 回日本結核病学会総会 2013 年 3 月 29 日 (千葉)
- 6) *Ninja* からみた関節リウマチ(RA)患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響に関する検討. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 57 回日本リウマチ学会総会 2013 年 4 月 18 日 (京都)
- 7) *Ninja* からみた関節リウマチ(RA)患者の結核発症に及ぼすメトトレキサート(MTX)の影響に関する検討. 吉永泰彦、大橋敬司、相田哲史、他 第 57 回日本リウマチ学会総会 2013 年 4 月 19 日 (京都)
- 8) *Ninja* からみた関節リウマチ(RA)患者の結核発症 10 年間の推移と生物学的製剤の影響に関する検討. 吉永泰彦、津野学、大橋敬司、他 第 58 回日本リウマチ学会総会 2014 年 4 月 25 日 (東京)

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表 1. 10年間のRA患者の結核の標準化罹病率(SIR)の推移

	患者数			結核発生数			結核SIR (95%CI)		
	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女
2003-04 年度	1,424	6,857	8,281	1	7	8	4.14 (0-10.5)	3.61 (0-7.69)	3.81 (0.47-7.16)
2005-06 年度	1,748	8,068	9,816	3	6	9	2.73 (1.18-4.27)	4.38 (2.78-5.97)	3.72 (2.58-4.86)
2007-08 年度	2,214	9,989	12,203	7	5	12	5.46 (1.42-9.50)	2.52 (0.31-4.72)	4.76 (2.07-7.47)
2009-10 年度	2,632	11,864	14,496	3	8	11	1.88 (0-4.02)	3.25 (1.00-5.51)	2.09 (0.85-3.32)
2011-12 年度	4,301	18,007	22,308	1	10	11	0.36 (0-1.06)	2.49 (0.95-4.03)	1.27 (0.52-2.02)
2003-12 年度	12,319	54,785	67,104	15	36	51	2.58 (1.27-3.89)	4.07 (2.16-4.25)	3.48 (2.53-4.44)

表 2. 生物学的製剤投与群と非投与群における結核の標準化罹病率(SIR)の比較

	患者数		結核発生数		結核SIR (95%CI)	
	生物学的製剤 投与群	生物学的製剤 非投与群	生物学的製剤 投与群	生物学的製剤 非投与群	生物学的製剤 投与群	生物学的製剤 非投与群
2003-04 年度	88	8,193	1	7	72.5 (0-215)	4.50 (1.17-7.83)
2005-06 年度	608	9,208	0	9	0	4.81 (1.67-7.95)
2007-08 年度	1,455	10,748	1	11	3.96 (0-11.7)	4.75 (1.94-7.55)
2009-10 年度	2,596	11,900	2	9	4.08 (0-9.73)	3.33 (1.15-5.50)
2011-12 年度	5,068	17,240	1	10	0.95 (0-2.83)	2.56 (1.05-4.07)
2003-12 年度	9,815	57,289	5	46	2.64 (0.33-4.95)	3.69 (2.63-4.74)

表 3. 各生物学的製剤の全例市販後調査(PMS)の結核発症

全例市販後調査	結核患者数 /患者総数	結核患者数 /10万人・年	結核 SIR	95%CI	肺外結核(%)
Infliximab	14/5,000	560	34.4	22.2-46.6	50
Etanercept	10/13,894	144	8.21	4.76-11.7	40
Adalimumab	9/7,740	241	13.6	7.59-19.7	55.6
Tocilizumab	5/7,901	127	8.01	3.25-12.8	20
Abatacept	1/3,985	50	0.73	0-2.15	100
2003-04 年度 <i>Ninja</i> 登録 生物学的製剤非使用 RA 患者	7/7,832	89.4	3.98	1.22-6.74	28.6

関節リウマチ患者における顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw : ONJ）および
ビスホスホネート関連顎骨壊死（Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ）
の疫学的検討- *NinJa2011* より-

研究協力者 川上美里 独立行政法人国立病院機構相模原病院 リウマチ科医師
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：関節リウマチ（RA）患者では骨粗鬆症の合併が多く、ビスホスホネート（BP）製剤はRA患者の多くに処方されている。BPには低頻度ながら顎骨壊死（BRONJ : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws）の副作用が知られている。RA患者では、ステロイド剤など免疫抑制剤の使用、手指関節可動域制限のため歯磨きが拙劣となることからBRONJの発生頻度が一般人口より高いと予想される。そこで、*NinJa*(iR-netによるRAデータベース)の2011年度のデータを利用し、顎骨壊死（ONJ : osteonecrosis of the jaws）BRONJの発生頻度や発症リスクを検証した。参加医療機関はNHO相模原病院 NHO下志津病院 NHO都城病院 NHO名古屋医療センター NHOあわら病院の5施設に通院中のRA患者を対象とした。当研究において、BRONJはONJに含まれる。

RA患者4262人（男770人 女3492人）中ONJは13例に発症していた。全て女性であり、平均RA罹患年数は16.0年であった。RA患者全体のONJ発症頻度は、観察期間を出生後、RA発症後として、各々4.75件/10万人年、20.8件/10万人年と算出された。BP内服歴のある患者1063人中10人がONJを発症した。平均年齢は77.8歳、平均RA罹患年数は16.6年、BRONJ発症直近のBP内服は、全てアレンドロネートであった。RA患者におけるBRONJの発症頻度は、観察期間をRA発症後、BP内服開始後でみると、各々51.2件/10万人年、172件/10万人年と算出された。後者の結果はBP内服患者におけるBRONJ発症に関する諸外国からの既報の70-200倍の値であった。BP内服のないRA患者のONJ発症頻度については3199名中3名が発症し、観察期間を出生後あるいはRA発症後として、各々1.51件/10万人年、6.99件/10万人年と算出された。RA患者においてはONJ、BRONJの発症頻度が高いことが示唆された。RA患者におけるBRONJ/ONJの予防策を講じる必要がある。

F. 研究目的

関節リウマチ（RA）患者では骨粗鬆症の合併が多く、脆弱性骨折の危険性が高い。こうした骨粗鬆症製骨折を予防するためにビスホスホネート（BP）製剤は有効であり、関節リウマチ患者の多くに処方されている。BPには低頻度ながら顎骨壊死（BRONJ : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws）の副作用が知られている。骨粗鬆症治療目的のBP経口薬では10万人年あたり1人以下の発生率と欧米より報告されている。しかし本邦ではBRONJの発生率に関する報告は乏しい。RA患者では、ステロイド

剤など免疫抑制剤の使用に加え、手指関節可動域制限のため歯磨きが拙劣となること、またシェーグレン症候群を合併し唾液分泌の低下した状況となる率が一般より高く、口腔内の不衛生などのためBRONJの発生頻度が一般人口より高いと予想される。本邦のRA患者におけるBRONJの発生頻度とその背景となる危険因子を明らかにするために本研究を立案した。

G. 研究方法

RAデータベース *NinJa2011* に登録された、NHO相模原病院 NHO下志津病院 NHO都城

病院 NHO 名古屋医療センター NHO あわら病院の 5 施設に通院中の RA 患者 4262 人（男 770 人 女 3492 人）を対象とした。

研究デザインは多施設共同後向きコホート研究であり、各施設においてデータを収集し、解析は NHO 相模原病院で行った。発症頻度については調査対象人数×観察期間(人年)あたりの件数をレトロスペクティブに算出した。

C. 研究結果

RA 患者 4262 人中 ONJ は 13 例に発症していた。背景については、全例女性であり、BRONJ のリスクファクターとされる要素について検証すると糖尿病は全例罹患しておらず、悪性腫瘍については発症時罹患なし(既往は 3 例)、放射線治療、化学療法の既往は 1 名の不明を除いて他にはないことが確認された。ONJ 発症時のステロイド内服は 8 名に認め、1 名は不明であり、内服率は最低で 61.5%であることが確認された。参考として *NinJa*2011 集計時の RA 患者 4262 中における PSL 内服者は 1849 名で 43%である。

背景において統計学的有意差を認めた要素は平均年齢(2012 年 4 月 1 日現在)、RA 発症年齢であった。RA 患者全体においては平均 RA 罹患年数 14.7±11.4 年 平均年齢 64.2±12.6 歳であり、一方で ONJ 患者の平均 RA 罹患年数は 16.0±9.0 年、平均年齢は 75.3±10.8 歳、であった。

RA 患者全体の ONJ 発症頻度は、観察期間を出生後、RA 発症後として、各々 4.75 件/10 万人年、20.8 件/10 万人年と算出された。

D. 考察

BP 内服患者における顎骨壊死の発症率についての既報では米国口腔外科学会によるものでは 0.7 件/10 万人年、欧州骨粗鬆症ワーキンググループによるものでは 1 件未満/10 万人年とされている。今回の研究で判明した、BP 内服歴のある RA 患者における BRONJ 発症頻度はに諸外国からの既報の 70–200 倍の値であった。

顎骨壊死の発症機序は推論の域をでない状況であるが、認められる病理組織所見に放線菌を主とした細菌の存在、骨壊死、骨髄炎、破骨細胞の変化(増加、減少ともにある)、血管の数の変化(増加、減少ともにある)、反応性骨増生、偽上皮性過

BP 内服歴のある RA 患者 1063 人中 10 人が ONJ を発症した。全例女性であり、BRONJ のリスクファクターとされる要素について検証すると糖尿病は全例罹患しておらず、悪性腫瘍については発症時罹患なし(既往は 2 例)、放射線治療、化学療法の既往はないことが確認された。ONJ 発症時のステロイド内服は 8 名に認め、1 名は不明であり、内服率は最低で 80%であることが確認された。ステロイド内服歴については不明の一例以外すべての症例において認めた。背景については BRONJ 同様、平均年齢(2012 年 4 月 1 日現在)、RA 発症年齢について統計学的に有意差を認めた。BP 内服歴のある RA 患者全体において平均 RA 罹患年数 18.4±11.6 年 平均年齢 69.3±9.0 歳、一方で BRONJ を発症した患者においては平均 RA 罹患年数 17.0±9.9 年 平均年齢 77.8±8.9 歳であった。BRONJ 発症直近の BP 内服は、全てアレンドロネートであった。RA 患者における BRONJ の発症頻度は、観察期間を RA 発症後、BP 内服開始後でみると、各々 51.2 件/10 万人年、172 件/10 万人年と算出された。

BP 内服のない RA 患者の ONJ については 3199 名中 3 名が発症し、BRONJ のリスクファクターについて検証するといずれも糖尿病の罹患はなく、発症時のステロイドの内服はなかった。悪性腫瘍の既往を 1 名で認めた。ONJ の発症頻度は観察期間を出生後あるいは RA 発症後として、各々 1.51 件/10 万人年、6.99 件/10 万人年と算出された

形成などがある。上記病理所見から、顎骨壊死の病態として口腔細菌感染性の顎骨炎として発症している可能性が推測されている。また *denosmab* を使用している患者においても

顎骨壊死を発症する症例が報告されており、両剤の機序を考えると骨粗鬆症により代謝回転が高くなっている状態に対して投薬による骨吸収抑制が行われ、骨代謝が低回転となってしまうところに感染が加わるという病態も推測されている。

歯肉炎を骨免疫学的機序から見るとグラム陰

性桿菌の持続感染によって骨破壊が引き起こされる疾患ととらえられ、LPSによるRANKLの誘導やTcellによる破骨細胞の制御異常が関与しているとされる。関節リウマチの骨破壊においても、T細胞誘導性の破骨細胞の制御異常が関与しているという報告があり、骨免疫学的な見地からは二つの疾患は非常に似た病態を呈しているといえる。ただし顎骨壊死については、培養やrRNAベース濃度勾配ゲル電気泳動(DGGE)を用いて検出される菌叢は歯肉炎で指摘される菌叢とは異なっており、短絡的に結び付けることはできない。

臨床的な対策としては歯科領域の感染の予防、つまりは口腔ケアの徹底が第一となる。

また、患者、医療従事者ともに関節リウマチという疾患において顎骨壊死の発症率が高い事実についての認識を強める必要があり、発症初期に適切な加療をうけられるよう、医療従事者の認識を深め患者に啓蒙していく必要がある

E. 結論

関節リウマチ患者において高率に顎骨壊死を呈することが統計学的解析により明らかになった。

臨床診療においては、関節リウマチ患者において、顎骨壊死の発症率が高いことについての認識を医療従事者の間で啓蒙していく必要があり、患者に対しても口腔ケアの重要性の認識や、発症初期の状況で医療機関に受診するよう教育していく必要がある

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) 当院関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) およびビスホスホネート関連顎骨壊死

(Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ) の疫学的検討 -*Ninja* データベースより・川上美里, 當間重人他、第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 京都 20130418-20

2) 当院関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ)

および ビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related Osteonecrosis

of the jaw : BRONJ) の疫学的検討 -*Ninja* データベースより・川上美里, 當間重人他、第67回国立病院総合医学会 金沢

3) 関節リウマチ患者における顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw : ONJ) および

ビスホスホネート関連顎骨壊死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the

jaw : BRONJ) の疫学的検討(第2報) -*Ninja* データベースより・川上美里, 當間重人他、第58回日本リウマチ学会総会 20140424-26

東京

H. 知的財産権の出題・登録 なし

Ninja を用いた B 型肝炎キャリア関節リウマチの臨床的特徴の検討

研究協力者 浦田幸朋 つがる西北五広域連合 つがる総合病院 リウマチ科 科長

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 リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨： B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア関節リウマチ（RA）の臨床像を明らかにするために *Ninja*（iR-net による RA データベース）を用いて HBV キャリア RA145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA145 名との臨床像を比較した。HBV キャリア RA は未感染 RA よりも、疼痛関節数（4.8 vs 2.4）、医師全般評価（20 vs 15）、mHAQ（0.5 vs 0.4）、HADS(D)（6.2 vs 4.8）、DAS28ESR（3.6 vs 3.1）、SDAI（10.5 vs 7.7）、CDAI（9.9 vs 7.2）が高く、MTX 使用（51.7% vs 67.6）は少なく、生物学的製剤中止例（6.9% vs 2.1）が多かった（ $p < 0.05$ ）。生物学的製剤使用率には有意差を認めなかった。HBV キャリア RA 患者は、HBV 未感染 RA より臨床症状は重篤である。核酸アナログ製剤（NA）の予防投与例の解析は行なえず、核酸アナログ製剤予防投与が RA の薬物療法に及ぼす影響については不明であり、NA 予防投与の実態調査、肝線維化、肝がん発生率等、長期追跡調査が必要である。

A. 研究目的

B 型肝炎ウイルス（HBV）の感染者は世界人口の 3 分の 1 を超え、3 億 5000 万人が B 型慢性肝炎に罹患しており、そのうち 75% は東南アジアおよび西太平洋地域に偏在する。HBV 感染は肝硬変および肝細胞癌の原因の第 1 位であり、死亡者の数は年間 50～70 万人と推定されている。さらに B 型肝炎の再活性化は、免疫抑制療法を受けている患者において临床上重大な合併症である。このような状況を鑑み、現在、日本リウマチ学会から『B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言』が示されている。

この提言における HBV 既往感染関節リウマチ（RA）例の現状と対策については、エビデンスも豊富である程度確立してきている。しかしながら HBV キャリア RA 例における核酸アナログ製剤下での免疫抑制療法については、明らかになっていない点がいくつかある。

第一に HBV キャリア RA は、そもそも核酸アナログを使用してまで RA 治療をしなければならぬ予後不良群であるのか、第二に HBV キャリア RA において核酸アナログ製剤予防投与による HBV 再活性化率は、どのくらいで、どのような耐性ウイルスが出現するのか、もし耐性ウイルスが

出現した場合の対応策、最後に、HBV キャリア RA の肝線維化、癌化と言った長期予後、などである。これらに対するエビデンスは極めて乏しい。

そこで今回、我々は、HBV キャリア RA の臨床的特徴を明らかにするために *Ninja* を用いて検討した。

B. 研究方法

Ninja 2012 (n=11940) を用いて HBV キャリア RA145 名と、年齢、性、罹病期間、腎機能をマッチさせた HBV 未感染 RA145 名との臨床像の違いにつき検討した。

C. 研究結果（図 1～6 参照）

HBV キャリア RA は未感染 RA と比較して、Class 分類分布（I, 19.6%; II, 44.1; III, 34.3; IV, 2.1 vs 35.0, 51.8, 11.2, 2.1）、疼痛関節数（68）（4.8 vs 2.4）、疼痛関節数（28）（3.5 vs 1.8）、医師全般評価（20 vs 15）、mHAQ（0.5 vs 0.4）、HADS(D)（6.2 vs 4.8）、DAS28ESR（3.6 vs 3.1）、DAS28CRP（2.9 vs 2.4）、SDAI（10.5 vs 7.7）、CDAI（9.9 vs 7.2）、MTX 使用（51.7% vs 67.6）、生物学的製剤中止例（6.9% vs 2.1）に有意差を認めた（ $p < 0.05$ ）。生物学的製剤使用率には有意差を認めなかった（40.7% vs 33.1）。

D. 考察および E. 結論

HBV 感染により RA の臨床症状が増悪することは知られているが、具体的な臨床症状については明らかにされていない。本研究では HBV キャリア RA 患者では、疼痛関節数、医師全般評価、mHAQ、HADS、DAS28ESR、DAS28CRP、SDAI が、HBV 未感染 RA より有意に高値であった。原因として HBV キャリアであるために免疫抑制療法の積極的な適応をためらった、HBV キャリア RA は免疫抑制療法の効果が未感染 RA より発揮しにくい、のいずれか、もしくは両方が考えられる。HBV キャリア RA の免疫抑制療法時の核酸アナログ製剤の予防投与は、日本リウマチ学会からの提言には明記されているが、核酸アナログ製剤の種類を含め、予防投与の実態については不明である。本研究でも核酸アナログ製剤の予防投与例の解析は行えなかったため、核酸アナログ製剤予防投与が RA の薬物療法に及ぼす影響については明らかにできなかった。今後は核酸アナログ製剤の予防投与の実態調査、肝線維化、肝がん発生率等、長期追跡調査が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

1. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. Tanaka E, Urata Y. 2012 Apr;42(4):333-9.
2. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):16-23.
- 3 【B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策】 関節リウマチにおける B 型肝炎の適切なスクリーニング時期. 消化器内科 57 巻 5 号 Page591-599. 浦田 幸朋, 竹本 啓伸, 中村 吉秀, 古川 賢一.
4. 【B 型肝炎再活性化の現状と対策-肝臓、血液、リウマチ、腫瘍領域の現状を踏まえて-】 東北地方における B 型肝炎再活性化前向き研究について. 最

新医学 68 巻 3 号 Page395-40. 浦田 幸朋, 小林 浩子, 石井 智徳他.

5. 医療トレンド 免疫抑制や化学療法における HBV 再活性化の対応 関節リウマチを中心に Schneller83 号 Page8-12 浦田 幸朋

【学会発表】

1. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. American Colleague of Rheumatology 20101107-11, Atlanta, USA
2. The Safety and Feasibility of a Treat-To-Target strategy Aimed at Achieving a Simplified Disease Activity Index of ≤ 3.3 While Administering Entecavir in Rheumatoid Arthritis Complicated by Hepatitis B Virus. Urata Y, Takemoto H, Nakamura Y, Furukawa KI. American Colleague of Rheumatology 20131025-30, San Diego, USA
3. B 型肝炎ウイルスの再活性化の現状と対策 関節リウマチにおける B 型肝炎の適切なスクリーニング時期. 浦田 幸朋. 第 99 回日本消化器病学会総会. 20130321-23. 鹿児島
4. B 型肝炎再活性化の現状と今後の展開 B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言は既治療関節リウマチ患者においても有用か. 浦田 幸朋, 田中 榮司. 第 48 回日本肝臓学会総会. 20120607-08. 金沢.
5. B 型肝炎再活性化での関節リウマチ診療の実際. 浦田 幸朋. 第 56 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20120426-29. 東京.
5. アバタセプトは B 型肝炎既感染の関節リウマチ患者において HBV-DNA を再増殖させる. 浦田 幸朋, 上里 涼子, 田中 大他. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20110717-20. 神戸
6. 感染症と病態 生物学的製剤投与中の関節リウマチ患者における de novo B 型肝炎対策. 浦田 幸朋, 上里 涼子, 田中 大他., 新戸部 泰輔, 對馬 浩志. 第 54 回日本リウマチ学会総会学術集会. 20100422-25. 神戸

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 患者背景1 (HBV感染ステータス別)

	HBV未感染	HBVキャリア	HBV未感染	p
NSAID使用				
なし	79(54%)	68(47%)	73(50%)	0.1961
定期使用	56(39%)	59(41%)	64(44%)	
屯用	10(7%)	18(12%)	8(6%)	
ステロイド使用				
なし	83(57%)	77(53%)	80(55%)	0.2150
定期使用	58(40%)	68(47%)	60(41%)	
屯用	4(3%)	0(0%)	5(3%)	
ステロイド用量 (PSLmg/日)	4.2±2.9(4.0)	4.3±2.8(4.5)	4.3±3.4(3.0)	0.8187
DMARD使用	139(96%)	138(95%)	136(94%)	0.7152
MTX使用	97(67%)	75(52%)	96(66%)	0.0111
MTX用量 (mg/wk)	8.1±3.1(8.0)	7.4±2.7(6.0)	8.3±3.2(8.0)	0.1444

図4. 患者臨床像1 (HBV感染ステータス別)

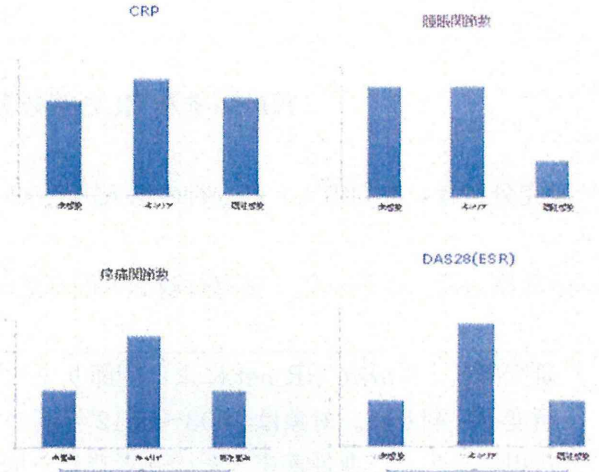


図2. 患者背景2 (HBV感染ステータス別)

	HBV未感染	HBVキャリア	HBV未感染	p
BuI使用	12(8%)	19(13%)	19(13%)	0.3305
SASP使用	19(13%)	17(12%)	13(9%)	0.5252
TAC使用	16(11%)	13(9%)	15(10%)	0.8378
ETN使用	17(12%)	16(11%)	16(11%)	0.9773
IFX使用	7(5%)	2(1%)	4(3%)	0.2217
ADA使用	4(3%)	8(6%)	4(3%)	0.3541
GOL使用	3(2%)	3(2%)	2(1%)	0.8804
TNF使用	31(21%)	29(20%)	26(18%)	0.7593
ABT使用	8(6%)	15(10%)	5(3%)	0.0490
TCZ使用	7(5%)	13(9%)	13(9%)	0.3071
BIO使用	46(32%)	57(39%)	44(30%)	0.2208
BIO無効中止	0	8(14%)	6(14%)	0.0295
BIO副作用中止	2(4%)	2(3%)	0	0.4104

図5. 患者臨床像2 (HBV感染ステータス別)

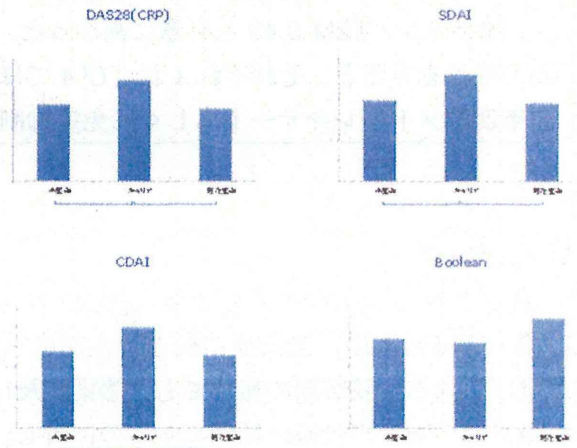


図3. 患者背景3 (HBV感染ステータス別)

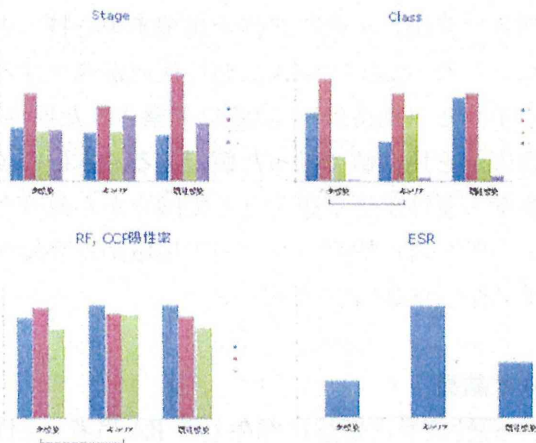
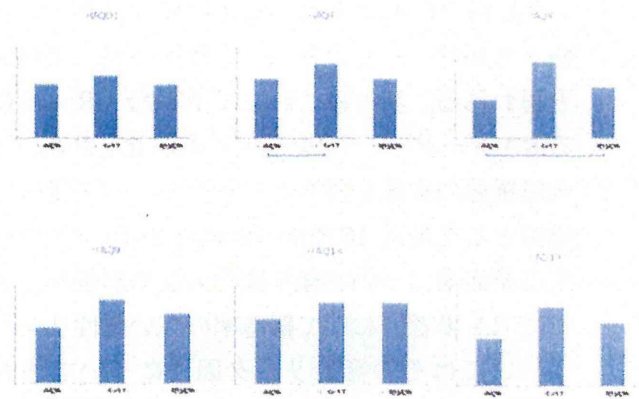


図6. 患者臨床像3 (HBV感染ステータス別)



Ninja を利用した関節リウマチ患者における悪性疾患の検討

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

研究協力者 橋本 篤 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 による関節リウマチ(RA)データベース) より RA 患者における悪性疾患の頻度を検討した。対象は 2003～2012 年度の 10 年間に *Ninja* に登録された 66953 人年で、この中で新規に発生した悪性疾患とその患者背景を抽出し、標準化罹患比を計算した。559 件の新規悪性疾患（重複癌を含む）をみとめ、悪性疾患を発症した RA 患者はその他に比べ悪性疾患発生時年齢および RA 発症年齢が有意に高かった。悪性疾患は頻度の高いものから肺癌、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫、結腸癌の順であった。年齢・性別を調整し一般人口における罹患頻度と比較した標準化罹患比(SIR)を計算すると、悪性疾患全体では 0.89 (95%信頼区間 0.82-0.97) と一般人口より若干低い罹患率であり、悪性リンパ腫は 3.43 と有意に高かった。悪性疾患全体および悪性リンパ腫の毎年の SIR の 10 年間の推移をみると、それぞれ 1 および 4 でほぼ一定であった。悪性リンパ腫の発症に関連する因子は前年度のメトトレキサートもしくは免疫抑制薬の使用、高齢であった。

C. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者の主要な死因として循環器・呼吸器疾患、感染症に続き悪性疾患（癌）が挙げられる。我が国の報告でも、感染症及び原疾患に伴う肺疾患は減少傾向にあるのに対し、悪性疾患は増加傾向にあるとされている。さらに近年の RA 治療の変化、すなわちメトトレキサートの投与量増加や生物学的製剤の普及もまた、悪性疾患の発生に関与する可能性がある。

RA 患者における悪性疾患の頻度は報告により様々であり、それは地域・人種的差異によるものと思われる。我々はこれまで *Ninja* (iR-net による RA データベース) を利用し本邦 RA 患者の悪性疾患罹患の実態を調査してきたが、本年度はその総括として最近 10 年間 (2003～2012 年) の悪性疾患発症率について経年変化も含め解析し、また特に RA 患者において罹患率の高い悪性リンパ腫についてはその発症リスク因子について検討した。

B. 研究方法

対象は *Ninja* 2003～2012 に登録された RA 患者で、10 年間で計 66953 人年、人年ベースで女性

は 82%、年齢の中央値は 64 歳、罹患期間は 10 年 (同) であった。新規に発生した悪性疾患の種類、患者背景 (性別、年齢、RA 罹患年数、病期 (Steinbrocker の Stage 分類) 等) を比較した。RA 患者における悪性疾患全体および各々の悪性疾患の頻度を一般人口と比較するため、標準化罹患比 (SIR) を計算した。SIR とは、ある集団が、年齢・性別を合わせた標準とする人口集団 (例えば全国) と同じ悪性疾患罹患率を持つとしたら、その集団で何人の悪性疾患が発生するかを予測し (期待値)、実際に観察された悪性疾患罹患数を期待値で割った値である。本研究では標準の悪性疾患罹患率として国立がん研究センターがん対策情報センター・地域がん登録全国推計値 (2008 年) を用いた。

C. 研究結果

C-1. 悪性疾患を新規に発生した RA 患者。 悪性疾患の新規発生は 10 年間で 559 件。9 人に重複癌があり (3 重複癌の男性 1 人を含む)、患者数では女性 370 人、男性 179 人。悪性疾患発生時の年齢は 34～92 歳。人年ベースで見ると悪性疾患発生群 (M 群) は非 M 群に比べ有意に男性が多く (男

性は M 群の 33%、非 M 群の 18%、 $p < 0.0001$)、悪性疾患発生時年齢が高く (中央値 69 vs 64 歳、 $p = 0.0000$)、RA 発症年齢が高かった (中央値 55 vs 50 歳、 $p < 0.0001$)。RA 罹患期間および病期に有意な違いはみとめなかった。尚、RA の機能分類 (ACR Class) や治療内容については、データ収集が各年度末であることから、悪性疾患診断後の変化が大きいと考えここでは検討対象としなかった。

C-2. 悪性疾患の種類と数. 新規に発生した悪性疾患は、肺癌 89 件 (16%)、胃癌 78 件 (14%)、乳癌 66 件 (12%)、悪性リンパ腫 63 件 (11%)、結腸癌 47 件 (8%) の順に多かった。中でも悪性リンパ腫に特徴的だったのは他の悪性疾患より女性の比率が高い、RA 発症年齢が低い、RA 罹患期間が長いということであった。

C-3. 悪性疾患の標準化罹患比 (SIR). 悪性疾患全体の SIR は 0.89 (95%信頼区間 0.82-0.97、以下同じ) であり、これはつまり RA 患者における悪性疾患全体の頻度は一般人口よりやや低いという結果であった。個々の悪性疾患においては、悪性リンパ腫の SIR のみが 3.43 (2.59-4.28) と高く、逆に有意に低い SIR を示したのは女性の胃癌 0.69 (0.46-0.91)、結腸癌 0.71 (0.51-0.91)、女性の膵癌 0.61 (0.25-0.97)、直腸癌 0.59 (0.32-0.86)、男性の腎尿路癌 0.35 (-0.13-0.82)、肝臓癌 0.33 (0.15-0.51)、白血病 0.37 (-0.05-0.79) などであった。調査した 10 年間に於ける悪性疾患および悪性リンパ腫の SIR の年次推移をみると (図)、それぞれ 1 および 4 前後ではほぼ一定しており、明らかな増加や減少傾向はなかった。肺癌、胃癌、乳癌、結腸癌、直腸癌についても同様に増減傾向はみられなかった。

C-4. 悪性リンパ腫発症の危険因子の検索. RA 患者においては悪性リンパ腫が高頻度に発症するため、その患者背景と発症との関連性を検討しリスク因子を推定した。前述の患者背景に加え悪性リンパ腫診断前年度における治療薬 (メトトレキサート (MTX)、ステロイド剤、生物製剤、免疫抑制薬)、疾患活動性 (DAS28) も加味して検討した結果、MTX もしくは免疫抑制薬 (主にタクロリムス) の使用、高齢が有意なリスク因子であることがわかった。

D. 考察および E. 結論

これまで 10 年間の *Ninja* データ解析により算出された悪性疾患全体の SIR 0.89 は一般人口より若干であるが有意に低い結果となった。しかし毎年 *Ninja* 参加施設および登録患者数が増えていることによる変動の関与、また 10 年間の SIR の推移をみるとほぼ 1 で一定であることから、RA 患者における悪性疾患罹患率は一般人口とほぼ同じと考えるのが妥当であろう。

悪性疾患の内訳 (種類) についても一般集団と同様であり、肺癌が最も多く胃癌がそれに続き、さらに RA 患者のおよそ 8 割が女性であることを考えると乳癌が多かったのも妥当と思われる。しかしそれに次ぐ悪性リンパ腫は一般人口においては比較的稀であり、これは RA 患者の特徴である。悪性リンパ腫の SIR は 3.43 と高く、RA そのもの、もしくは治療薬等の関与が考えられた。そのため悪性リンパ腫診断前年の患者背景を基にリスク因子を検討したところ、治療薬のうち MTX および免疫抑制薬 (うちおよそ 8 割はタクロリムス)、年齢の高いことが有意なリスク因子として挙げられた。既報において RA という疾患そのもの、さらにはその病勢が悪性リンパ腫発症に関与することが指摘されている。薬剤の関与については、MTX 投与中の RA 患者に発症した悪性リンパ腫が、MTX 中止のみで寛解した症例が多数報告されており、少なくとも MTX は悪性リンパ腫発症に何らかの関係があることは確実視されている。また特に小児においては移植後の免疫抑制薬投与中に悪性リンパ腫の発症リスクが高まることも知られており、これら薬剤の悪性リンパ腫発症における詳しい機序の解明が待たれる。

逆にいくつかの悪性疾患は一般人口よりも罹患率が低く、特に RA 患者においては結腸・直腸癌が低頻度であることは海外の研究からもよく知られており、その理由として RA 患者で使用頻度の高い NSAIDs がそれらの癌を抑制していることが考えられている。

近年 RA 患者の平均余命が延びているという報告があり、一つの理由として RA 治療の進歩により RA の病勢および副作用 (骨粗鬆症および感染) 管理の改善が挙げられる。結果的に死因として悪性疾患が増加するが、これを抑制することは困難である。本研究により、悪性リンパ腫を除き RA

患者で特に恐れるべき高頻度の悪性疾患はないことがわかった。このことを念頭に置き、悪性リンパ腫のリスク因子のある患者については特に同疾患の発症に注意すること、発症した場合はMTX 投与中であればただちに同剤を中止し可能なら経過観察することが必要と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 2) 遠藤平仁, 橋本篤. 関節リウマチにおけるリポキシゲナーゼの役割. 臨床リウマチ 26 巻 1号 Page9-16, 2014.

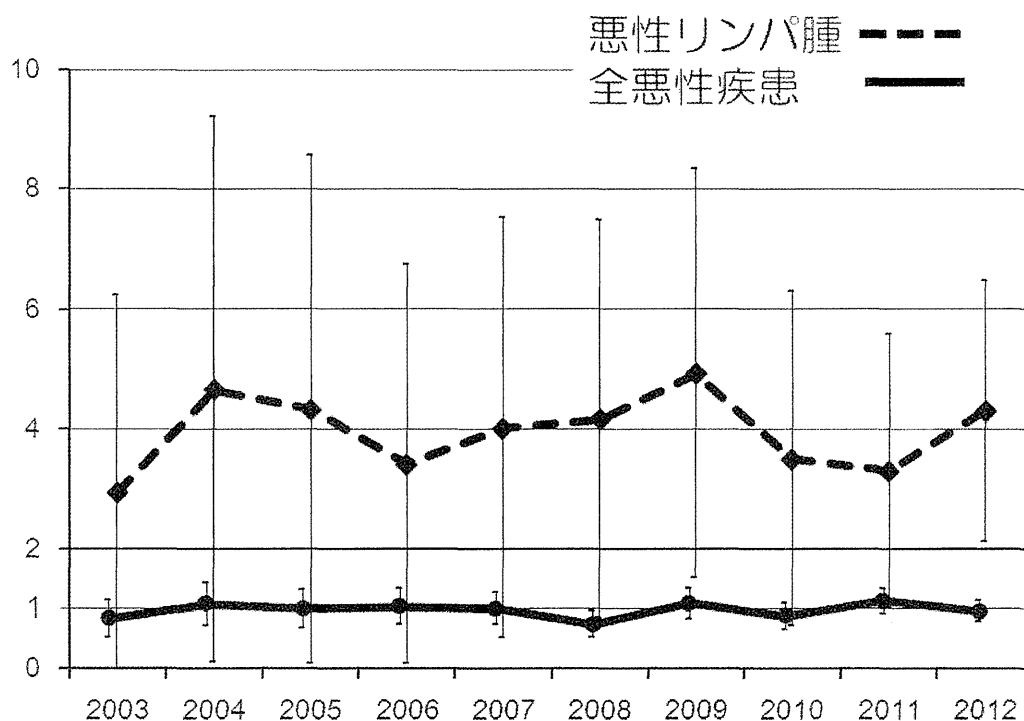
- 3) 橋本篤, 松井利浩. リウマトイド因子・抗 CCP 抗体. 日本臨床 72 巻 増刊号 3 Page 218-22, 2014.

【学会発表】

- 3) Incidence Of Malignancy In Patients With Rheumatoid Arthritis From a Japanese Large Observational Cohort (NinJa). Hashimoto A, Matui T, Tohma S, et al. ACR/ARHP Annual Meeting. 2013/10/26-30, San Diego, USA.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 悪性疾患全体および悪性リンパ腫のSIR年次推移



Ninja を利用した関節リウマチ患者の死因分析（第 10 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 医長（文責）
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长

研究要旨：Ninja を利用して 2012 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。調査項目は 2012 年度 Ninja に登録された RA 患者 11940 例のうち、転帰を死亡と報告された 100 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、罹病期間は 15.1 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患・呼吸器疾患であり、感染症は 30 例、全体の 30%を占め、そのうち肺炎が 18 例であった。呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）で、ほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 18 例であり、全体の 18%を占めた。内訳は肺癌 7 例、胃癌 3 例、肝臓癌、前立腺癌、舌癌、大腸癌、乳癌、尿管癌、悪性黒色腫各 1 例あった。循環器疾患は 9 例、全体の 9%を占め、心不全 2 例、動脈瘤破裂 2 例、心筋梗塞 2 例、肺梗塞 1 例であった。その他、脳血管障害 4 例、十二指腸出血、S 状結腸穿孔、慢性 B 型肝炎の肝不全、腎不全 1 例であった。平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると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。今年度は間質性肺炎ならびに増悪による死亡の割合が増加傾向にあり、感染あるいは非感染、問わず肺炎の死亡例が増多している。

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 26 年 4 月現在、全国 40 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、今年度は総症例数が 11940 例となった。我々がかねてから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行い、その後は死亡時年齢と主要死因について変遷を検

討してきた。本稿では 10 報となった Ninja を利用して 2012 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 2012 年度に Ninja に登録された RA 患者 11,940 名のうち、転帰を死亡と報告された 100 例である。参加施設の増加、登録症例数も過去最高となったため、死亡症例数も過去最高となった。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、これらを第 1~9 報で述べたと過去の Ninja の報告と比較検討した。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。これらを過去の Ninja の報告と比較検討した。

C. 研究結果

死亡症例 100 例の内訳は男性 35 例、女性 65 例、平均死亡時年齢は 73.5 ± 9.0 歳であった。死亡時年齢の詳細は、40 代 1 例、50 代 6 例、60 代 25 例、70 代 44 例、80 代 20 例、90 代 4 例であった。平均罹病期間は 15.1 ± 12.5 年であった。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。

	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
2005～2007	119	71.9±8.4 歳
2008～2010	193	73.5±9.8 歳
2011～2012	191	73.4±8.8 歳

表 1：平均死亡時年齢の年代別変遷

今年度の主要死因は感染症・呼吸器疾患・悪性腫瘍・循環器疾患の順であった。最も多かった死因は感染症であり 30 例、全体の 30%、そのうち肺炎が最も多く 18 例であった。今年度増加傾向であった呼吸器疾患 21 例（全体の 21%）で、そのほとんどが間質性肺炎・間質性肺炎の増悪であった。ここ数年増加傾向にあった悪性腫瘍は 18 例であり、全体の 18% を占めた。内訳は肺癌 7 例、胃癌 3 例、肝臓癌、前立腺癌、舌癌、大腸癌、乳癌、尿管癌、悪性黒色腫各 1 例であった。循環器疾患は 9 例、全体の 9% を占め、心不全 2 例、動脈瘤破裂 2 例、心筋梗塞 2 例、肺梗塞 1 例であった。その他、脳血管障害 4 例、十二指腸出血、S 状結腸穿孔、慢性 B 型肝炎の肝不全、腎不全 1 例であった。

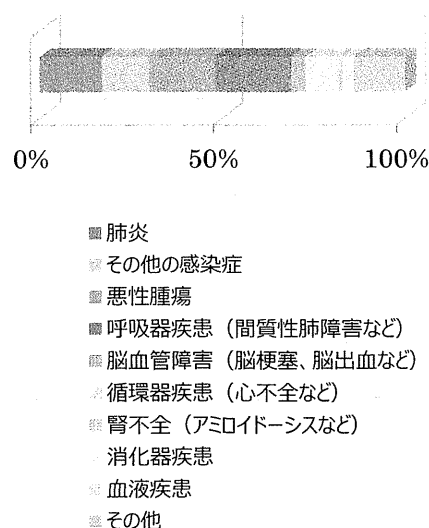


図 1：死因分類：2012 年度 100 例

D. 考察、E. 結論

結果を総括すると、平均死亡時年齢は高齢化が進んでいるが 2008 年以降、73 歳で横ばい、しかし、90 年代に比べると 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。今年度は間質性肺炎ならびに増悪による死亡の割合が増加傾向にあり、感染あるいは非感染、問わず肺炎の死亡例が増多していた。

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 2012 年度の RA 患者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。

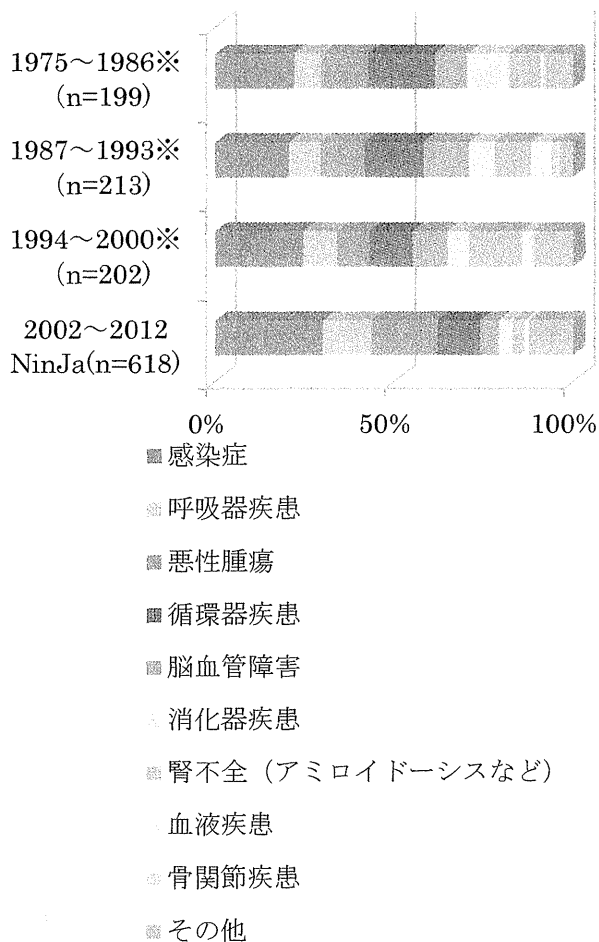


図2：死因の変遷：1975-2012

最近のRA患者の死因に関する論文では死因に最も影響する因子は合併症であるとされている。*Ninja*の長期にわたる検討でもRA患者の年間の入院理由として、最近、手術療法が減少している一方で、感染症の併発、間質性肺病変の悪化、骨粗鬆症の骨脆弱性骨折の併発、悪性腫瘍の治療が増加している。特にその中でも既存の肺病変（間質性肺病変・気管支拡張症）は問題であり、感染症の温床となったり、間質性肺病変の悪化から呼吸不全となり、一部の症例は不幸な転帰となっている。

その結果、日本のRA患者は一般人に比べ、肺炎を代表とする感染症での死亡例、間質性肺障害など呼吸器病変の死亡例が多く、反対に悪性腫瘍での死亡例は少ない。また、日本人は欧米人に比べRAでも一般人でも心血管イベント（脳血

管障害を含む）が少ない。欧米人にとって心血管イベントは重篤な合併症でその対策が重要視されている。欧米では生物学的製剤の普及で心血管イベントが減少し生命予後が改善するという報告が多いが、今年度でも特に心血管イベントの増加傾向は認められなかった。

総じて、日本人のRA患者の死因は感染症が相変わらず多く、約3割を占めていた。また、今年度、増加傾向にあった死因は間質性肺炎ならびに悪化であり全体として、肺疾患が多い。よって、我が国のRA患者全体の生命予後のさらなる改善のためには合併肺疾患の治療対策と感染症のリスクマネジメントが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1.論文発表

1) Kaneko A, Matsushita I, Kanbe K, Arai K, Kuga Y, Abe A, Matsumoto T, Nakagawa N, Nishida K. Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis: ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing in radiographic imaging) study. *Mod Rheumatol*.23(6):1053-62.doi:10.1007/s10165-012-0823-6. Epub 2013 Apr 27.

10.1177/2040622312466908.

2.学会発表

1) 金子敦史ほか：適切な量で炎症サイトカインTNF-αを制御する。第57回日本リウマチ学会総会イブニングセミナー。京都,2013.4.

2) 金子敦史ほか：NinJa2011を利用した関節リウマチ患者における高用量MTX症例における重篤な有害事象の年間発生頻度の検討。第57回日本リウマチ学会総会。京都,2013.4.

- 3) 金子敦史ほか. NinJa2011 を利用した関節リウマチ患者の 2011 年度死因分析. 第 57 回日本リウマチ学会総会. 京都,2013.4.
- 4) 金子敦史ほか. 関節リウマチに対する生物学的製剤と各関節に対する手術の役割—股関節—. 第 86 回日本整形外科学会学術集会シンポジウム.広島.,2013.5.
- 5) 金子敦史ほか. 関節リウマチに対する生物学的製剤医療における地域基幹病院としての役割とその実態. 第 25 回中部リウマチ学会シンポジウム.金沢.,2012.9.
- 6) 金子敦史ほか. 関節リウマチに対する生物学的製剤治療の使い分け. 第 41 回日本関節病学会 2012.11.
- 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

本邦関節リウマチ患者における疾患活動性および有害事象入院の経年変化

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：近年の薬物治療において画期的とされる治療の進歩は RA 患者の予後を多いに改善していると考えられているが、はたして、本邦における RA 患者の現状は満足できる方向に向かっているのであろうか？ 本分担研究では、効果と有害事象の経年変化を同時に観測することにより本邦 RA 診療の総合的臨床評価（仮称）を行うことを目的としている。すなわち、治療効果の経年的改善とともに有害事象の経年的減少が実現されているのか否かを調査するものである。2011 年度までの結果では、RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、特に感染症入院比率の増加が観測されていた。

このことが直ちに「新規治療薬が感染症を増加させている！」という短絡的結論をもたらすものではないが、2011 年度の報告書では、以下のような提言を記述した。①強力な抗リウマチ効果を有する新規薬剤により感染症の合併が増加している可能性はある。②既報によると感染症のリスク因子として、高齢・ステロイド投与・肺合併症・糖尿病・ADL 低下などが指摘されている。本分担研究ではこれらの解析を行っていないので、今後の解析が必要である。

2012 年度においても同様の解析を行った結果、RA の疾患活動性は改善し、感染症入院比率も初めて減少へと転じていた。しかしながら現時点において、この現象は 2011-2012 年度の 1 年度間にのみ認められていたものである。今後の継続的観測が必要である。

A. 研究目的

本研究班の他分担研究（関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化—*Ninja* を利用した横断的解析—）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が、他の分担研究（*Ninja* にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷）では RA 治療入院こそ減少しているものの有害事象入院は不変ないし増加していることが示されている。本分担研究では、効果と有害事象の経年変化を同時に観測することにより本邦 RA 診療の総合的臨床評価（仮称）を行うことを目的としている。すなわち、治療効果の経年的改善とともに有害事象の経年的

減少が実現されているのか否かを調査するものである。

B. 研究方法

- ①2005～2012 年度の経年変化を観測した。
- ②効果は DAS28ESR を用いた。
- ③当該年度の入院件数比率は当該年度全入院件数から出産入院件数除いた後、当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。
- ④当該年度の有害事象入院比率は当該年度上記③の入院件数から RA 治療入院件数を除いた後、当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。
- ⑤当該年度の感染症入院比率は当該年度の感染症

入院件数を当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

⑥有害事象 (④、⑤) は全て入院を必要とした件数のみを収集していることを再度強調しておく。

C. 研究結果

①DAS28ESR 寛解率と入院件数比率：2005→2012 年度、DAS28ESR 寛解率は増加 (改善) し、入院件数比率も減少していた (図 1)。しかしながら、他分担研究で示されているように、その理由は RA 治療入院の減少によるものである。

図 1 DAS28ESR 寛解率と入院件数比率



②DAS28ESR 寛解率と有害事象入院比率：2005→2012 年度、DAS28ESR 寛解率は増加 (改善) していたが、2011 年度までは感染症入院比率が増加していた。新規 RA 治療薬による影響も考えられたが、2012 年度には感染症入院比率が減少に転じていた。(図 2)。

図 2 DAS28ESR 寛解率と感染症入院比率

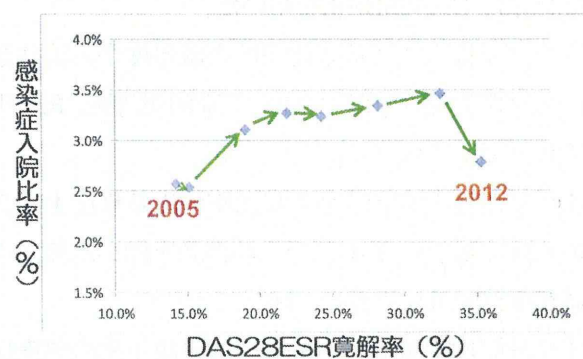


図 3 DAS28ESR 寛解率と感染症入院比率

D. 考察

RA 患者の疾患活動性は経年的に改善しており、RA 関連手術療法など RA 治療入院が減少しているが、2011 年度までは特に感染症入院比率の増加が観測されていた。RA 治療法の進歩は疾患活動性や身体機能を改善しているが、他方、感染症などの有害事象入院が増加傾向にあることに注意が必要であるというメッセージを発信した。しかしながら、2011→2012 年度を見ると、感染症入院比率の減少が観測されたのである。感染症リスクが高いと思われる症例へのきめ細やかな治療方針の策定、あるいは予防措置などの結果かもしれない。

E. 結論

RA 治療効果は望ましい結果をもたらしているが、有害事象入院 (特に感染症) の増加傾向が懸念される。このことが、直ちに新規治療薬の開発・上市・臨床での利用を否定するものではない。しかしながら、免疫系に強力な影響を及ぼす治療薬に関しては常に感染症の合併に留意する必要がある。そして、他のリスク因子 (年齢・ステロイド・肺合併症・糖尿病・ADL 障害・その他) とともに各種ワクチンの有用性などについても検討する必要があるだろう。Ninja が貢献できるはずである。

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

なし

Ninja にみる費用対効果分析 2012

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 部長

研究要旨：【目的】 Ninja(iR-net による RA データベース)のデータを利用し、2004 年度から 2012 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。**【方法】** 疾患活動性 (DAS28, SDAI) や mHAQ、寛解率などの臨床的指標と生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の使用頻度および費用の経年的な推移を解析検討した。**【結果】** 2012 年度の登録患者は 11940 例であり、抗リウマチ薬使用頻度は 91.4%であり、毎年その比率は増加している。生物学的製剤の使用頻度は 23.1%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 43 万円で、2011 年度とほぼ同じであった。費用に対する生物学的製剤が占める割合は年々増加し 75.4%であった。効果として上記臨床的指標を用いると (効果) / (費用) は低下傾向ではあるが、この 4 年で急激な悪化はなくほぼ横ばい傾向になっている。特に寛解患者の比率を効果としてした場合、改善が認められた。更に効果②として (低活動性患者数/高活動性患者数) を用いると (効果②) / (費用) は 2004 年から 2006 年にかけて低下し以後横ばいであったが、2010 年度には 2004 年度と同等のレベルまで回復し、2012 年度は更に改善していた。機能的な寛解 (mHAQ<0.3) 患者比率を効果③としても、(効果③) / (費用) は 2012 年度に改善していた。**【考察および結語】** 当研究開始以降 DMARDs 費用は直線的に増加していたが、2012 年度にはついに横ばいとなった。生物学的製剤の使用率の上昇は続いており、DMARDs 費用の伸びの停止は、TCZ の薬価改定が主な原因と考えられる。また、ETN の投与量が減少し投与患者一人あたりの費用が減少していることと投与患者一人あたりの費用が高い IFX の使用頻度が低下していることも影響していると考えられる。一方、効果の面では改善が続いており、費用対効果の改善は継続している。臨床的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)は 2 年連続改善し、機能的寛解患者比率を効果とみた(効果)/(費用)も 2012 年度に初めて前年度を上回った。疾患活動性のコントロールにより日常生活機能も改善されてきているためと思われる。

2012 年度は抗リウマチ薬の費用の伸びが止まりは前年と同様となった。疾患活動性、日常生活機能の改善効果の伸びは継続しており、近年の費用対効果は引き続き改善している。

D. 研究目的

2012 年度までに 7 種類の生物学的製剤が発売されそ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。生物学的製剤個別の費用対効果は議論されているところであるが、当研究ではその使用率も含めたりウマチの治療全体についての費用対効果の現状を検討するために、その経年的な動向を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

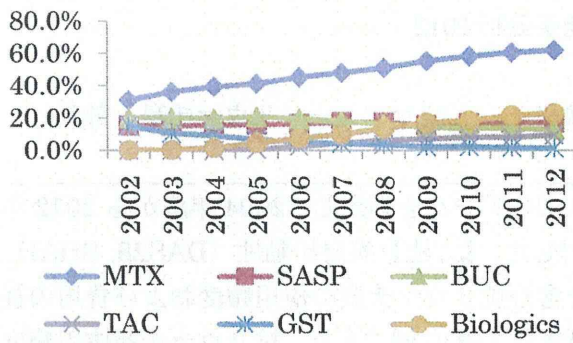
本研究班参加施設から Ninja に登録された RA 患者情報(2004-2012 年度)のうち、生物学的製剤

を含む抗リウマチ薬の使用情報、DAS28、mHAQ を経時的に検討した。

C. 研究結果

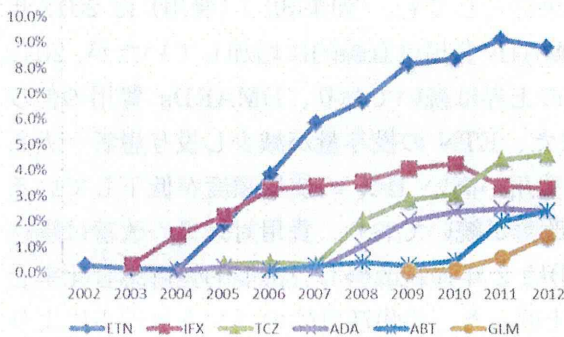
2012 年度の登録患者は 11940 例であり、抗リウマチ薬 (生物学的製剤を含む DMARDs) の使用頻度は 91.4%であり、毎年その比率は増加している。DMARDs の主流はメトトレキサート(MTX)であり、60.6%の患者に使用され徐々に使用頻度が増加している。生物学的製剤の使用頻度は 23.1%と増加が持続している。

図1. 各抗リウマチ薬使用頻度の推移



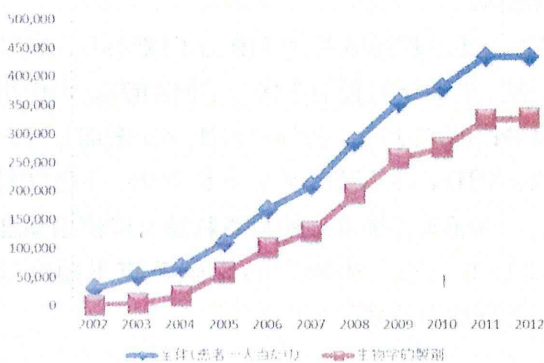
各生物学的製剤の使用率はを図2に示す。2012年度は ETN、IFX の使用率が低下していた。一方、TCZの使用頻度が増加して2011年度からIFXを上回るようになってきている。

図2. 各生物学的製剤の使用率の推移



2012 年度調査から推定される患者1人当たりの年間 DMARD 費用は平均約 43 万円で、2011 年度と同等であった。費用に対する生物学的製剤が占める割合も同様であった。

図3. リウマチ患者一人あたりの抗リウマチ薬の平均年間費用の推移 (円/人/年)



費用対効果（臨床的指標）を検討するため、疾患活動性（1/DAS28、図4）、臨床的寛解率（図5）を効果として費用に対する比の経年的変化を検討した。いずれも 2004 年から急激に低下したが、ここ数年は横ばいとなっている。特に Boolean の臨床的寛解率を効果とした効果/費用は 2010 年度から 2012 年度にかけて3年連続改善している。

図4. 費用対効果①
(1/DAS28 を効果の指標として)

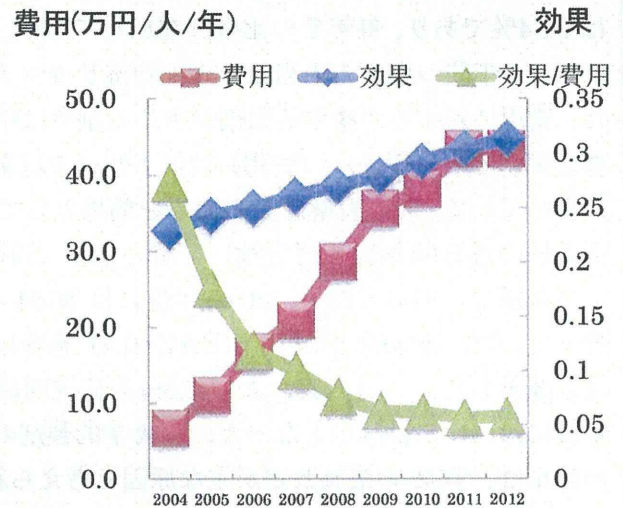
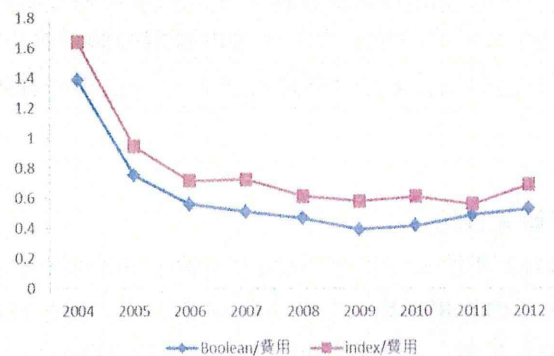


図5. 費用対効果②
(臨床的寛解患者比率を効果の指標として)



以上の検討は費用と効果を線形的な関係でとらえているが、ある程度以上になるとより高い効果を上げるには多くの費用が必要となり一般的に費用と効果は線形的な関係になることはない。そこで、効果として低活動性患者数と高活動性患者数の比をとったのが図6である。この解析においては効果/費用は 2010 年度に 2004 年度のレベルまで改善し 2012 年度には 2004 年度を更