

0.48%であった。今回は非手術症例や脊椎骨折などについては検討していないので、骨折の発生率は低くなっている。手術を行った骨折は女性に多く90%を占めており、骨折時の年齢は平均70歳、罹病期間は平均16年、class I+IIが76%、stage 3+4が74%と、骨折はRAの罹病期間が長く関節破壊は強いが日常障害の強くない高齢の女性に多く発生していた。PSLも75%に使用されており、骨粗鬆状態にRAによる運動障害が重なり転倒による骨折を生じやすくなっているものと考えられた。

骨折はMTX使用群の患者数が最も多く44%を占めていたが、これはRA治療薬として主MTXの使用患者数が46%と多いため、薬剤群内の骨折頻度をみるとBio群、MTX群ではそれぞれ0.43%、0.46%とその他の主薬剤群より低い傾向にあった。

骨代謝には免疫系の関与が報告されており、サイトカインを抑制するBioの使用はRAを寛解に導入し、ADLを改善するとともに、骨代謝の面からも骨折に対しても良い影響を与えるのではないかと期待される。

今後もNinjaのデータを利用しRAの治療薬としてのBioを中心に薬剤と骨折の変化について観察していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the "Ninja" registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;8:455-465.

【学会発表】

- 1) Ninjaを利用した関節リウマチ関連手術の分析

— 2010年度について — 税所幸一郎 當間重人他 第56回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京

I. 知的財産権の出願・登録

なし

表1. 主薬剤別の骨折患者数・件数 (2011年度)

主薬剤患者数	主薬剤群	骨折患者数	骨折患者頻度	薬剤群内頻度	骨折件数
954	薬剤なし	6	12.0%	0.63%	7
1690	DMARD	9	18.0%	0.53%	9
595	IS.	3	6.0%	0.50%	3
4784	MTX	22	44.0%	0.46%	22
2344	Bio	10	20.0%	0.43%	10
9413	薬剤あり	44	88.0%	0.47%	44
10367	総数	50	100.0%	0.48%	51

図1. 骨折部位と頻度 (2011年度)

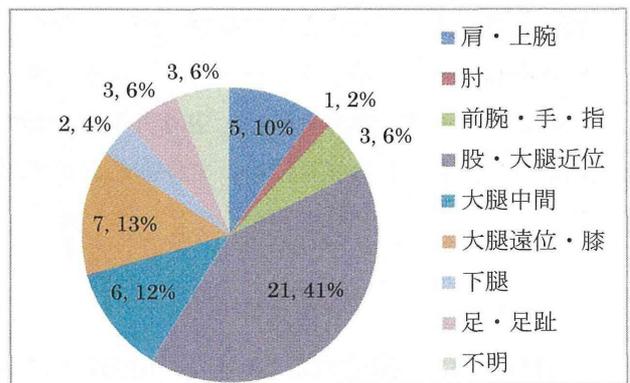
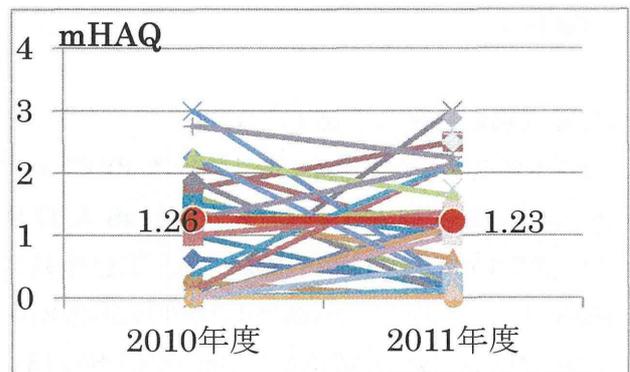


図2. 骨折手術前後のmHAQの変化



## [分担研究報告]

第V章 本邦関節リウマチ患者における有害事象・  
死因に関する研究報告

## Ninja にみる本邦関節リウマチ患者の入院理由とその変遷

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。2005～2012 年度の入院頻度は減少している。しかしながら入院理由をみると一定の傾向があり、RA 治療入院の頻度は減少しているが、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。2011 年度までの傾向をみると、感染症入院比率の増加が観測されていたのである。RA 治療が進歩しているといわれる中、影の部分の増悪を示唆する結果であった。しかしながら 2012 年度の観測結果は好転していた。感染症入院比率が減少に転じていたのである。感染症合併発症に対する予防的あるいは早期対応策が、実臨床の現場で実効を挙げていると思われる。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が、今後とも、その内容の推移を観測していく必要がある。

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

2005 年度からは、RA 患者入院理由に関する詳細情報を収集している。本分担研究では、2005 年度～2012 年度に観測された入院及びその理由をカテゴリ別に集計し、入院理由の経年的変化を解析した。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 含む) : 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、近年、減少傾向にある（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」であった。しかしながら、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再確認された（図2）。

図1：入院頻度の経年的変化

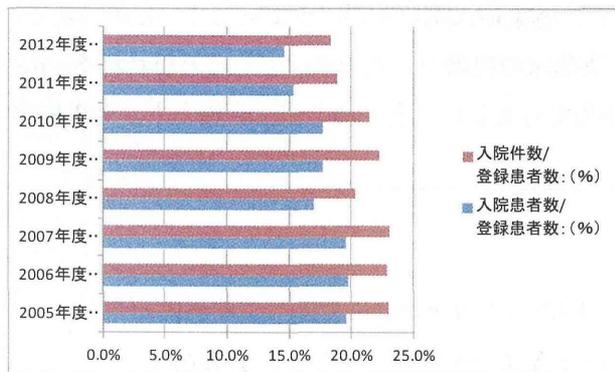
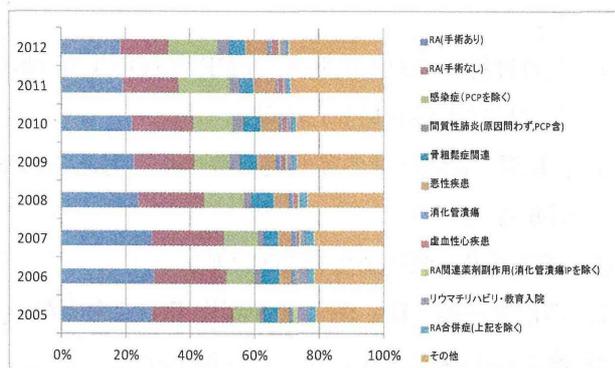


図2：入院理由の推移



### 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ていると思われる。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。そのことにより全体としての入院頻度に変化（減少傾向）が認められるようになったが、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

## 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 年度間にのみに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

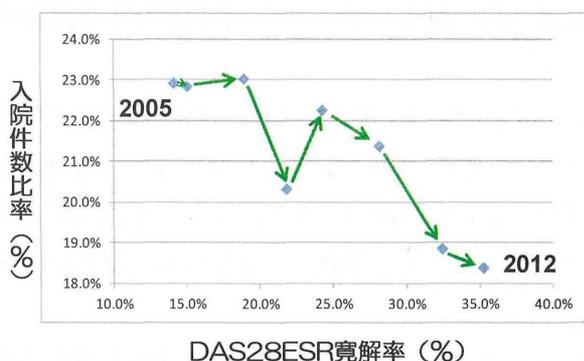
入院件数を当該年度登録 RA 患者数で除して求めた。

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

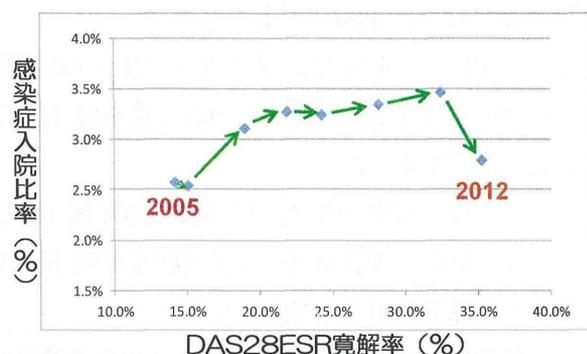
①DAS28ESR 寛解率と入院件数比率：2005→2012年度、DAS28ESR 寛解率は増加(改善)し、入院件数比率も減少していた(図1)。しかしながら、他分担研究で示されているように、その理由はRA治療入院の減少によるものである。

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



### 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。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

## Ninja データからみた関節リウマチ患者の結核罹病率の 10 年間の推移と 生物学的製剤の影響に関する検討

研究分担者 吉永泰彦 倉敷成人病センター副院長 リウマチ膠原病センターセンター長

**研究要旨：**わが国に生物学的製剤が登場して 10 年間の RA 患者における結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響を前向きに検討した。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)を利用して患者情報を収集し、結核標準化罹病率(SIR)を前向きに 2 年毎 10 年間の推移を検討し、さらに生物学的製剤投与患者 9,815 例と非投与患者 57,289 例の結核の SIR を比較検討した。2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例中 51 例に結核が発症し、RA 患者の結核標準化罹病率(SIR)は男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95%CI:2.53-4.44) であり、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。結核を発症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)中、生物学的製剤投与中は 5 例(9.8%)。生物学的製剤投与患者の結核の SIR は 2.64(0.33-4.95) であり、非投与患者の結核の SIR 3.69(2.63-4.74)に比べ、むしろ低率であった。RA 患者の結核罹病率は低下傾向にあり、生物学的製剤投与による増加も認めなくなったことが前向き研究により判明した。

### A. 研究目的

わが国に RA の治療薬として生物学的製剤が登場して 10 年になる。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、Ninja 登録 RA 患者における結核の標準化罹病率(SIR)の 10 年間の推移を、生物学的製剤投与患者と非投与患者で各々算出し、比較検討した。

### B. 研究方法

2003~2012 年度 10 年間 Ninja(iR-net による RA データベース)に全国 41 施設から登録された RA 患者 67,104 例(男性 12,319 例、女性 54,785 例)の結核の SIR を、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、2 年毎に算出し、その推移を検討し、さらに生物学的製剤を投与群と非投与群の結核の SIR について比較検討した。

### C. 結果

**C1.研究結果 1:10年間の RA 患者の結核の SIR.**  
(表 1 参照) 2003-12 年度登録 RA 患者 67,104 例

中 51 例に結核が発症し、RA 患者の結核の SIR は男性 2.58、女性 4.07、全患者 3.48 (95%CI:2.53-4.44) であり、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。結核を発症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)は平均年齢 65.0 歳と高齢で、RA の平均罹病期間 11.3 年と長期例に多く、肺外結核が 11 例(21.6%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(9.6%)であった。結核を発症した 51 例(男性 15 例、女性 36 例)は平均年齢 65.0 歳と高齢で、RA の平均罹病期間 11.3 年と長期例に多く、肺外結核が 12 例(23.1%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(9.8%)であった。

**C2.研究結果 2:生物学的製剤投与群と非投与群の比較.**(表 2 参照) 生物学的製剤使用率は 10 年間徐々に増加し、平均 14.6%であった。生物学的製剤投与患者 9,815 例中 5 例に結核が発症し、結核の SIR は 2.64(0.33-4.95)、生物学的製剤非投与患者 57,289 例中 46 例に結核が発症し、結核の SIR は 3.69(2.63-4.74)であり、生物学的製剤投与患者の結核の SIR は、非投与患者の結核のそれに比べ、むしろ低率であった。

**C3.研究結果 3:**各生物学的製剤の全例市販後調査の結核発症の比較。(表 3 参照) 生物学的製剤の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  $\alpha$  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  $\alpha$  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

## 9年間の *Ninja* からみた関節リウマチ患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤と メトトレキサートの影響に関する検討

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

**研究要旨：** *Ninja* (iR-net による RA データベース)の 9年間のデータを利用し、RA 患者の結核の標準化罹病率(SIR)の推移を検討した。さらに、生物学的製剤投与群と非投与群、メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群で、各々結核の SIR を算出し、比較検討した。対象は 2003 年度から 2011 年度の 9年間 *Ninja* に登録された RA 患者で、55,003 人年における結核の SIR は 3.99 (2.84-5.15)で、過去に報告した生物学的製剤非投与患者の SIR 3.98 (1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3年毎経年的にみても、結核 SIR の増加はみられなかった。生物学的製剤投与患者 7,069 例中 5例に結核が発症し、結核の SIR は 3.81 (0.47-7.16)、生物学的製剤非投与患者 47,934 例中 41例に結核が発症し、結核の SIR は 3.72 (2.58-4.86)であった。MTX 投与患者 28,036 例中 17例に結核が発症し、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)、MTX 非投与患者 26,967 例中 29例に結核が発症し、結核の SIR は 4.30 (2.73-5.86)であり、MTX 投与群の結核の SIR は、非投与群に比べ高くなく、とくに女性で低率であることが判明した。これは、慎重な MTX 投与の下での結果であり、MTX 投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

### 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関節リウマチ(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* 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。昨年度、生物学的製剤 4 剤の全例市販後調査結果より、各生物学的製剤の結核の標準化罹病率(SIR)を算出し、とくに抗 TNF $\alpha$  抗体の導入による増加傾向を報告した。今回は *Ninja* 登録 RA 患者の 9年間の結核 SIR の推移を検討し、また、生物学的製剤投与患者と非投与患者、メトトレキサート(MTX) 投与患者と非投与患者で、各々結核の SIR を算出し、比較検討した。

### B.研究方法

2003~2011 年度 9年間 *Ninja* に登録された RA 患者 55,003 例を対象に、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、結核の SIR を算出し、生物学的製剤投与群と非投与群、MTX 投与患者と非投与患者で、各々、結核の SIR を算出し、比較検討した。

### C.研究結果

**C-1. 9年間の RA 患者の結核 SIR の推移.(表 1).** 2003-11 年度登録 RA 患者 55,003 例中 46 例に結核が発症し、RA 患者の結核の SIR は男性 3.09、女性 4.57、全患者 3.99 (95%CI:2.84-5.15) であった。3年毎経年的にみると、結核の SIR は 2003-05 年度 3.83 (1.66-6.00)、2006-08 年度 4.77 (2.50-7.03)、2009-11 年度 3.52 (1.85-5.19)と増加はみられなかった。結核を発症した 46 例(男性 14 例、女性 32 例)は平均年齢 64.9 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 9 例(19.6%)と多くみられた。生物学的製剤投与中の結核発症は 5 例(10.9%)、MTX 投与中の結核発症は 19 例(41.3%)であった。

**C-2. 生物学的製剤投与群と非投与群の結核の SIR.比較(表 2).** 生物学的製剤使用率は 2003-05 年度 2.4%から 2009-11 年度 19.8%と 9年間徐々に増加し、9年間の平均使用率は 12.9%であった。生物学的製剤投与患者 7,069 例中 5例に結核が発症し、結核の SIR は 3.81 (0.47-7.16)であり、生物学的製剤非投与患者 47,934 例中 41例に結核が発症し、結核の SIR は 3.72 (2.58-4.86)であった。

**C-3. MTX 投与群と非投与群の結核の SIR 比較 (表 3).** MTX 使用率も 2003-05 年度 39.5%から 2009-11 年度 58.3%と 9 年間徐々に増加し、9 年間の平均使用率は 51.0%であった。MTX 投与患者 28,036 例中 17 例に結核が発症し、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)で、MTX 非投与患者 26,967 例中 29 例に結核が発症し、結核の SIR は 4.30 (2.73-5.86)であった。

#### D. 考察および E. 結論

我々は、2003-04 年度の 2 年間の *Ninja* 登録生物学的製剤非投与 RA 患者 8,103 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。今回の 2003-11 年度 9 年間の登録 RA 患者 55,003 人年における結核の SIR は 3.99 (2.84-5.15)は、生物学的製剤非投与患者の SIR 3.98 (1.22-6.74)と比較し、有意な増加はみられず、3 年毎経年的にみても、結核の SIR の増加はみられなかった。これは、主治医が日本リウマチ学会ガイドラインに準じて、結核のスクリーニングを行い、慎重に生物学的製剤や MTX を使用した結果と思われる。

我々は、昨年度、各生物学的製剤の市販後調査成績から結核の SIR を求め、生物学的製剤、とくに抗 TNF $\alpha$  抗体投与 RA 患者で結核が増加することを報告した。そして今回、生物学的製剤投与患者の結核の SIR が 3.81 (0.47-7.16)であり、非投与患者の 3.72 (2.58-4.86)とほぼ同様であることが、前向き調査で判明した。*Ninja* 参加施設においては、生物学的製剤のリスクマネージメントがうまく機能しているためなのかも知れない。

2012 年 5 月末までに集積された MTX の重篤な副作用の中に、結核症例 59 例(播種性結核 12 例含む)が報告され、7 月に MTX の添付文書が改訂され、MTX でも生物学的製剤同様、投与前に結核のスクリーニングを行い、結核既往歴がある場合や、ツ反やクオンティフェロン T などにより既感

染が疑われる場合は、抗結核薬の予防投与をした上で MTX を投与することが勧められている(2012 年 8 月 8 日日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会)。

今回の *Ninja* による前向き研究でも、2003-11 年度登録 RA 患者 55,003 例中 46 例に結核が発症し、内 19 例(41.3%)が MTX 投与中の発症であった。しかし、MTX 投与群の結核の SIR は 3.04 (1.60-4.49)で、非投与患者の 4.30 (2.73-5.86)に比し、むしろ低率であり、とくに女性で低率であることが判明した。MTX 非投与で結核を発症した 29 例の多くは、既存の肺合併症や、年齢、体重、腎機能などより、主治医が MTX 投与は不適と判断した症例であった。今回、MTX 投与 RA 患者の結核 SIR が、非投与患者のそれより高くないことが判明したが、これは、慎重な MTX 投与の下での結果であり、MTX 投与前の結核のスクリーニングや、抗結核薬の予防投与の必要性を否定するものではない。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 【学会発表】

- 1) 関節リウマチ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)
- 2) 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)
- 3) 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)

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

表1. 本邦RA患者における結核標準化罹病率(SIR)の9年間の推移 NinJa 2003~2011年度

	患者数			薬剤使用率(%)		結核発生数			結核SIR(95%CI)		
	RA男	RA女	RA男女	生物学的製剤	MTX	RA男	RA女	RA男女	RA男	RA女	RA男女
2003-05年度	2,221	10,615	12,836	2.4	39.5	1	11	12	0.84 (0-2.48)	5.67 (2.32-9.03)	3.83 (1.66-6.00)
2006-08年度	3,122	14,146	17,268	10.7	49.0	10	7	17	7.18 (2.73-11.64)	3.22 (0.83-5.61)	4.77 (2.50-7.03)
2009-11年度	4,638	20,261	24,899	19.8	58.3	3	14	17	1.62 (0-3.46)	4.69 (2.23-7.15)	3.52 (1.85-5.19)
2003-11年度	9,981	45,022	55,003	12.9	51.0	14	32	46	3.09 (1.48-4.72)	4.57 (2.99-6.15)	3.99 (2.84-5.15)

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

生物学的製剤	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
投与群	1,172	5,897	7,069	2	3	5	4.14 (0-10.5)	3.61 (0-7.69)	3.81 (0.47-7.16)
非投与群	8,809	39,125	47,934	12	29	41	2.73 (1.18-4.27)	4.38 (2.78-5.97)	3.72 (2.58-4.86)

表2. メトトレキサート(MTX)投与群と非投与群における結核標準化罹病率(SIR)の比較

MTX	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
投与群	4,751	23,285	28,036	6	11	17	3.00 (0.60-5.39)	3.16 (1.29-5.03)	3.04 (1.60-4.49)
非投与群	5,227	21,740	26,967	8	21	29	1.66 (0.51-2.82)	5.28 (3.02-7.54)	4.30 (2.73-5.86)

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*2011 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あわら病棟の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。

#### A. 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。

#### B. 研究方法

RAデータベース *NinJa*2011 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 人の中 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  $14.7 \pm 11.4$  年 平均年齢  $64.2 \pm 12.6$  歳であり、一方で ONJ 患者の平均 RA 罹患年数は  $16.0 \pm 9.0$  年、平均年齢は  $75.3 \pm 10.8$  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、骨髓炎、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  $18.4 \pm 11.6$  年 平均年齢  $69.3 \pm 9.0$  歳、一方で BRONJ を発症した患者においては平均 RA 罹患年数  $17.0 \pm 9.9$  年 平均年齢  $77.8 \pm 8.9$  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った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* (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。

### A. 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。人年ベースでみ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 年間にお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】

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

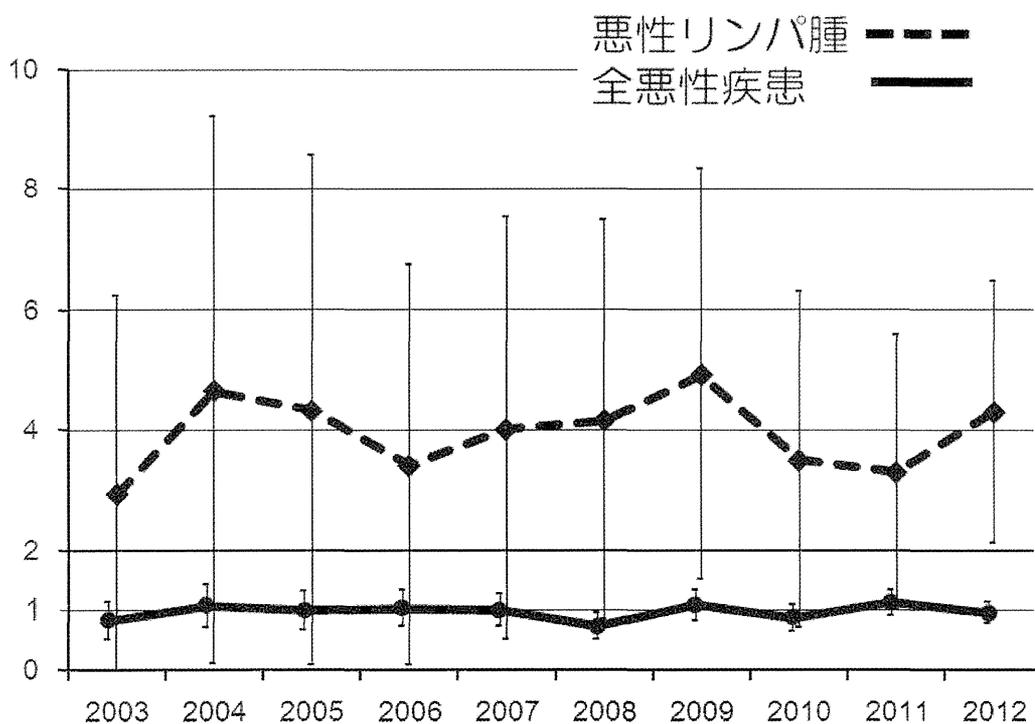
- 5) 橋本篤, 松井利浩. リウマトイド因子・抗 CCP 抗体. 日本臨床 72 巻 増刊号 3 Page 218-22, 2014.

【学会発表】

- 2) 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(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8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

**研究要旨:** *Ninja* を利用して 2010 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 2010 年度 *Ninja* に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 例、例年の如く、死亡時年齢、RA 罹病期間、死因を調査した。平均死亡時年齢 73.8 歳、平均罹病期間は 18.9 年であった。主要死因は感染症・悪性腫瘍・循環器疾患であった。主要死因の感染症は 17 例、全体の 24.6% を占めた。そのうち肺炎が 12 例、うちニューモシスチス肺炎が 2 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、腎盂腎炎、人工股関節感染が報告されていた。ここ数年増加傾向にある悪性腫瘍は 18 例、全体の 26.0% を占めた。総じて、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 1/4 を占めている。単年度では悪性腫瘍の割合が増加していた。

### 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 23 年 4 月現在、全国 30 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。その後は年度ごとに死因調査をまとめ 毎年報告し、今回は第 8 報となった。

本稿では *Ninja* を利用して 2010 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 2010 年度に *Ninja* に登録された RA 患者 7254 名のうち、転帰を死亡と報告された 69 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。k

これらを第 1～7 報で述べたと同様に過去の *Ninja* の報告と比較検討した。

### C. 研究結果

死亡症例 69 例の内訳は男性 24 例、女性 45 例、平均死亡時年齢は  $73.8 \pm 9.9$  歳、平均罹病期間は  $18.9 \pm 13.4$  年であった。死亡時年齢の詳細は 30 代 1 例、40 代 1 例、50 代 5 例、60 代 9 例、70 代 35 例、80 代 15 例、90 代 3 例であった。