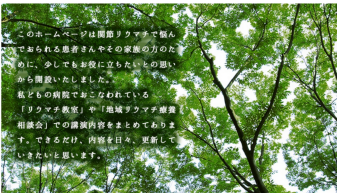


関節リウマチと合併症

リウマチよさようなら
金沢城北病院
リウマチ科

- はじめに
- プロフィール
- リウマチ教室
- 薬について
- ユニバーサルデザイン
- 診察案内

Q&A
患者さんの
疑問にお答え
します。



最新情報

・ リウマチ教室のお知らせ



リウマチ教室

2024年4月2日（金）

- 関節リウマチと合併症
- 薬はコブシ
- 薬への対応
- 薬はコブシ

過去のリウマチ教室はこちら

薬について

- 関節リウマチの患者さんのくらし
- ナゾリン®による関節リウマチ治療を助ける患者さんへ
- メトキシメイトで治療する患者さんへ

第208回城北リウマチ教室
2025.10.2

<http://www.jouhoku-rheumatism.com>

リウマチ教室の予定とこれまでの講義
内容が収録されています

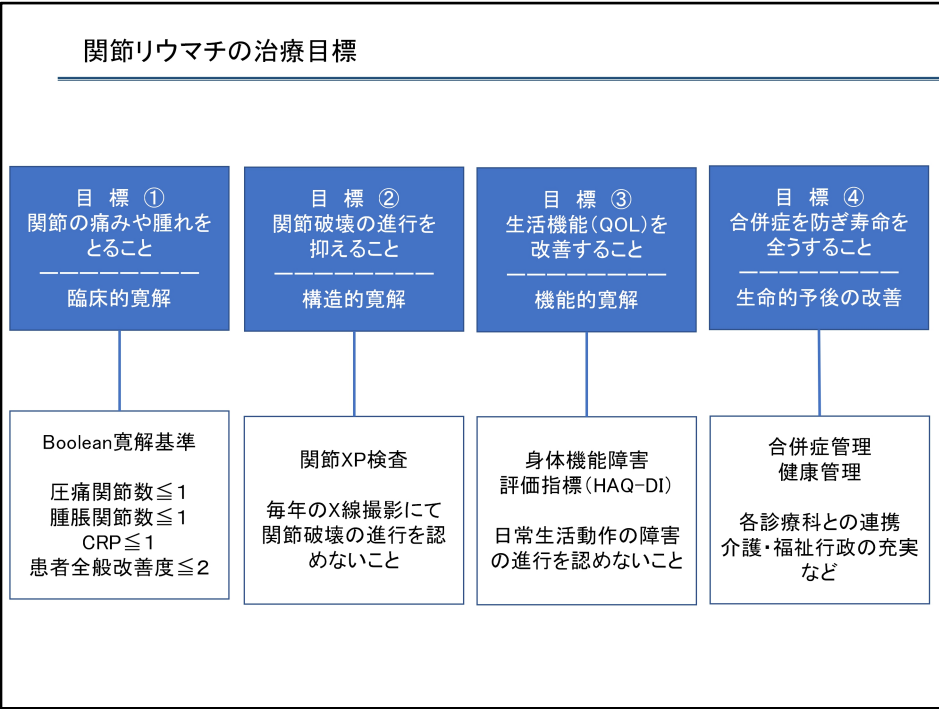
城北病院リウマチ科
村山 隆司

リウマチ治療薬の種類			
作用機序別	一般名	先行薬品	ジェネリック/BS
csDMARDs	メトトレキサート (MTX)	リウマトレックスcap	メトトレキサート錠、Cap
	タクロリムス	プログラフCap	タクロリムスCap
	イグラチモド	ケアラム錠	イグラチモド錠
生物学的製剤			
TNF阻害薬	インフリキシマブ	レミケード	インフリキシマブBS
	エタネルセプト	エンブレル	エタネルセプトBS
	アダリムマブ	ヒュミラ	アダリムマブBS
	ゴリムマブ	シンボニー	
	セルトリズマブ・ペゴル	シムジア	
IL-6阻害薬	オゾラリズマブ	ナノゾラ	
	トシリズマブ	アクテムラ	
	サリムマブ	ケブザラ	
CTLA-4阻害薬	アバタセプト	オレンシア	
JAK阻害薬			

代表的なリウマチ治療薬の種類を挙げてあります。

これからお話しする講演の中で頻繁に出てくる薬剤ですので、ご自分に投与されている薬剤の作用機序別分類、一般名、商品名（先行品薬、ジェネリック/BS）を覚えてください。

csDMARDsについては多数あるので私が頻用しているものに限定しました。他にはブシラミン（リマチル®）やサラゾスルファピリジン（アザルフィジンEN®）などがあります。



関節リウマチの患者さんは関節の痛みにより毎日、苦しんでおられます。患者さんの中には痛みさえとってもらえれば・・・と言われるかともおられます。関節リウマチの治療目標は痛みをとるだけでなく、関節破壊の進行を抑制し、生活の質（QOL）を改善し、最終的には健康な長生きを実現することにあります。

そのためには、

- ① 関節の腫れをなくし痛みをとる薬物療法（メトトレキサート、生物学的製剤、JAK阻害薬）
- ② 毎年、関節X線検査を実施して関節破壊が進行していないか確認すること
- ③ 日常生活動作をチェックして動作障害の進行を抑制改善させること。そのためにはリハビリテーション治療、時には外科治療が必要になります。
- ④ 健康で長生きするためには①、②、③の実践と合併症の管理が必要です。そのためには安心して医療を受けられる環境、そして老後に向けての介護、福祉の充実が求められます。

併存症と合併症

✔ 併存症（Comorbidity）

- 定義：ある病気（主病）とは直接関係なく、同時に存在している他の病気。
- 例：関節リウマチの患者に高血圧や糖尿病がある場合、それらは併存症。
- 特徴：
 - 主病とは**因果関係**がないことが多い。
 - 治療計画や予後に影響を与える。
 - 疾患の全体像やリスク評価のために考慮される。

✔ 合併症（Complication）

- 定義：ある病気やその治療の結果として新たに発生した別の病気や症状。
- 例：
 - 糖尿病の患者が**糖尿病性腎症**を発症 → これは合併症。
 - 手術後に**感染症を起こす** → これも合併症。
- 特徴：
 - **原因・結果**の関係がある。
 - 本来の病気や治療によって**誘発されたもの**。
 - 医療事故や予測される副作用として扱われることもある。

🔍 比較表

項目	併存症	合併症
関係性	無関係に存在	原因・結果がある
発生のタイミング	同時に存在	後から起こることが多い
例	高血圧 + RA	RA → 間質性肺炎
英語	Comorbidity	Complication

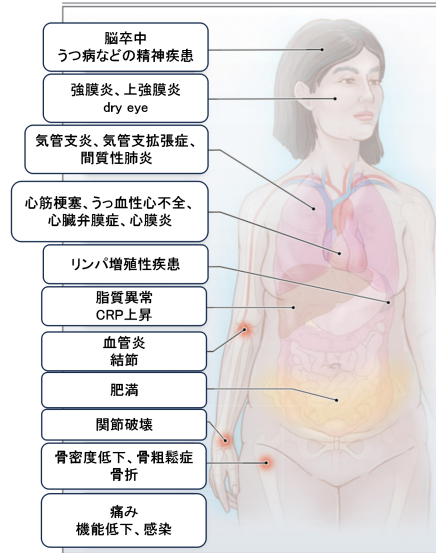
CHAT GPI 2025.7.14

併存症と合併症は、よく混同されて使用されていますが、明確な違いが存在します。

併存症は、ある疾患とは直接関係なく、同時に存在している他の病気を指します。合併症はある病気やその治療の結果として新たに発生した別の病気や症状を指しています。

Rheumatoid Arthritis — Common Origins, Divergent Mechanisms

Ellen M. Gravallese, M.D., and Gary S. Firestein, M.D.



N Engl J Med 2023;388:529-42.

関節リウマチに罹患すると全身の臓器に障害を及ぼす合併症が頻発します

リウマチ性疾患にみられる合併症

A comparison of comorbidities and their risk factors prevalence across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis with focus on cardiovascular diseases: data from a single center real-world cohort

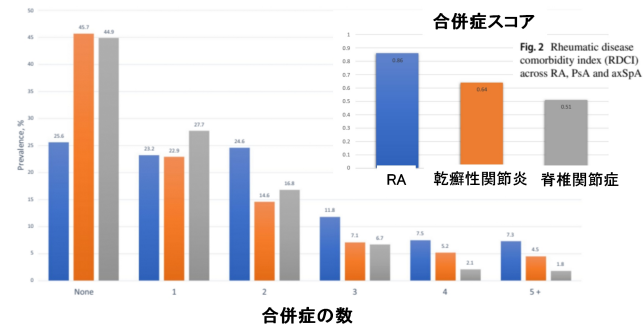


Fig. 1 Number of concomitant disorders in RA, PsA and axSpA

対象: RA(508人)、PsA(267人)、axSpA(285人)

最も一般的な併存疾患は、高血圧、脂質異常症、肥満、甲状腺疾患

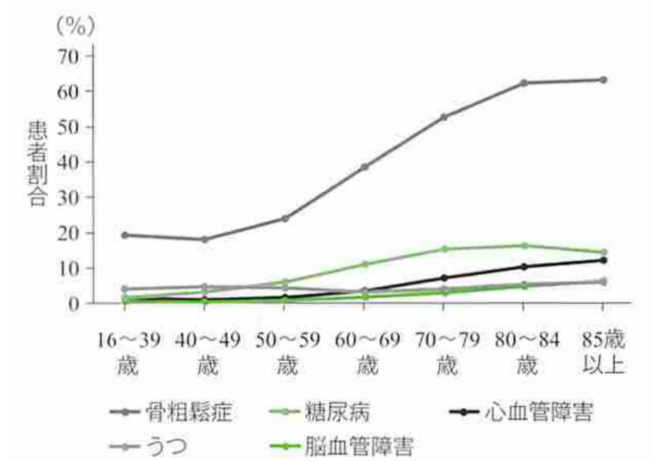
RA患者はaxSpA患者に比べて冠動脈疾患や不整脈の有病率が高く、複数の併存疾患を持つ患者の割合も最も高かった。

健康状態はRA患者が最も悪く、女性は男性よりも全ての疾患で健康状態が劣っていた。

Gufa Z, et al. Rheumatol Int. 2024. PMID: 39527279

このスライドは関節リウマチ、PsA（乾癬性関節炎）、axSpA(脊椎関節症)などのリウマチ性疾患にみられる合併症の比較をみたものです。関節リウマチはPsAやaxSpAに比べて複数の合併症を持つ患者が多く、合併症の種類は、高血圧、脂質異常症、肥満、甲状腺疾患の有病率が高く、健康状態もRA患者が最も悪く、女性よりも男性が劣っていました。

年齢別合併疾患保有の実態



日本リウマチ学会「関節リウマチ診療ガイドライン2024」

年齢別の合併症保有率を合併症毎にグラフにしています。
各合併症も年齢が高くなるに従い増加しますが、圧倒的に骨粗鬆症の合併例が多く、80歳代では約60%の人が骨粗鬆症に罹患しています。
次いで糖尿病、心血管障害が続いています。

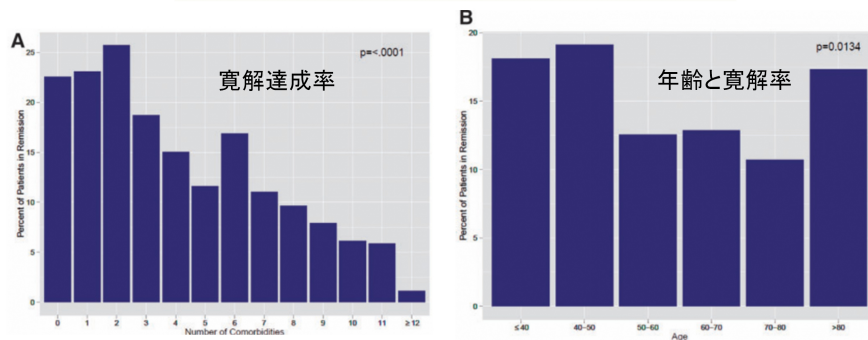
RA患者の併存疾患の数と疾患の活動性の関係

Comorbidities are associated with poorer outcomes in community patients with rheumatoid arthritis

対象：1548名のRA患者（疾患期間は様々）

条件：新たにDMARDまたは生物学的製剤を開始し、3か月以上継続、登録時のCDAIが2.8超（＝非寛解）

平均追跡期間：7.46か月



合併症が多いほどRA寛解達成は困難になるという、逆相関の傾向

年齢が上がるにつれてCDAI寛解の達成率は低下する

Rheumatology 2013;52:18091817

スライドAは関節リウマチ患者の併存疾患の数と疾患活動性（寛解率）の関係を示しています。

併存疾患が多いほど関節リウマチの寛解達成の割合は減少しています。

スライドBは関節リウマチ患者の年齢と疾患活動性（寛解率）の関係を示しています。

年齢が上がるにつれて寛解の達成率が低下する傾向にあります。

関節リウマチと感染症

疾患活動性と重症感染症との関係

Impact of Sustained Remission on the Risk of Serious Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis

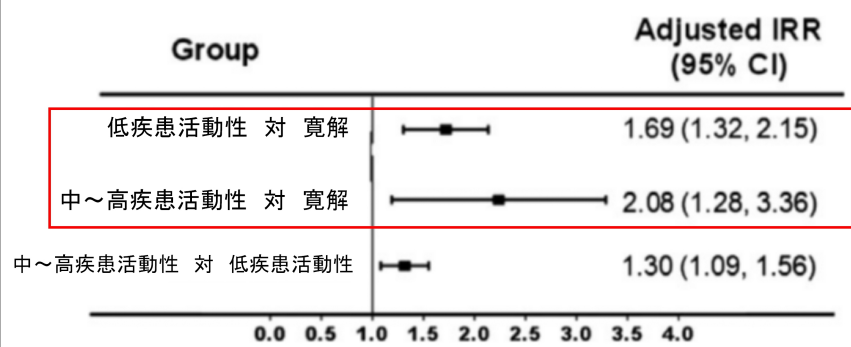


Figure 1. Adjusted incidence rate ratios (IRRs) for risk of infection. 95% CI = 95% confidence intervals; LDA = low disease activity; MHDA = moderate-to-high-disease activity.

Accortt NA, et al. Arthritis Care & Research Vol. 70, No. 5, May 2018, pp 679–684

この図は、持続的寛解と低疾患活動性 (LDA)、および中度から高い疾患活動性 (MHDA) の間での感染リスクの比較を示しています。低疾患活動性症例は、寛解れに比べて1.69倍の重症感染症の危険があり、中～高疾患活動性症例は2.08倍の重症感染症の危険があることを示しています。疾患活動性をしっかりと抑制することが感染症の合併を防ぐことになります。

年齢別肺炎による死亡数

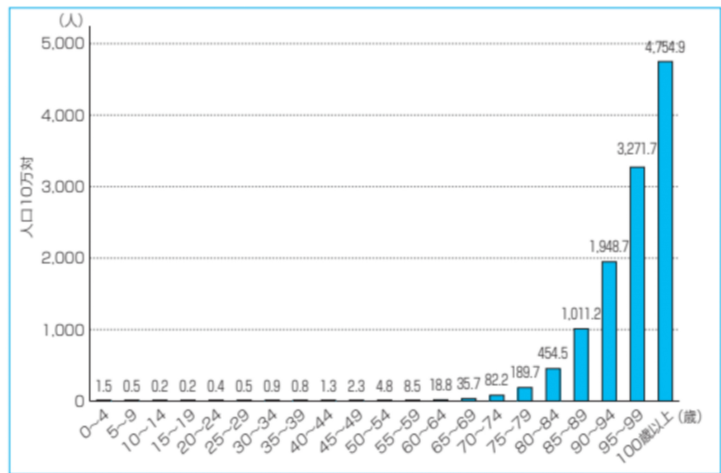


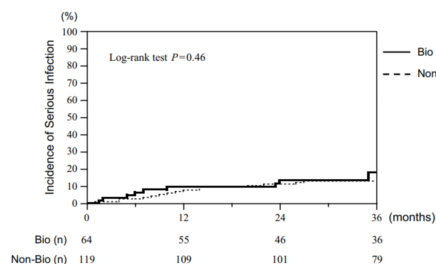
図2 肺炎の年齢階級別死亡率

〔厚生労働省、人口動態統計〔2015(平成27)〕年より作成〕
成人肺炎診療ガイドライン 2017

年齢別肺炎による死亡数を表しています。
高齢者に対する肺炎予防対策が必要です。

高齢RAに対する生物学的製剤使用と感染症

Long-term use of biologic agents does not increase the risk of serious infections in elderly patients with rheumatoid arthritis



65歳以上のRA患者183人を対象
生物学的製剤使用群と非使用群の重篤な
感染症の発生率を分析
結果
3年間の観察で重篤な感染症の発生率は
両群間で有意差がなく、
生物学的製剤使用群でグルココルチコイド
(プレドニゾロン5mg/日以上)使用している
ことが重篤な感染症のリスク因子であることが
示された。

	All (n = 183)		Biologics (n = 64)		Non-biologics (n = 119)	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Aging ≥ 75 years	0.8 (0.3–2.1)	0.65	1.1 (0.2–5.3)	0.91	0.7 (0.2–2.4)	0.59
Biologics	1.1 (0.4–3.2)	0.78	–	–	–	–
PSL none	1.0 (ref.)		1.0 (ref.)		1.0 (ref.)	
1–4 mg/day	5.7 (1.5–24.2)	0.012	11.7 (1.5–257.1)	0.02	3.6 (0.4–24.5)	0.21
≥ 5 mg/day	21.5 (6.8–84.2)	<0.001	29.3 (3.6–652.2)	<0.001	19.2 (4.9–101.0)	<0.001
DMARDs	0.7 (0.1–6.3)	0.70	0.2 (0.01–2.7)	0.21	–	–
Coexisting lung disease	0.9 (0.3–2.5)	0.89	0.4 (0.03–2.5)	0.33	1.2 (0.3–4.3)	0.83

Rheumatol Int (2017) 37:369–376

65歳以上のRA患者183人を対象に生物学的製剤使用群と非使用群の重篤な感染症の発生率を分析

結果は3年間の観察で重篤な感染症の発生率は両群間で有意差がなく、生物学的製剤使用群でグルココルチコイド（プレドニゾロン5mg/日以上）使用していることが重篤な感染症のリスク因子であることが示された。

肺炎予防対策

関節リウマチ患者では

- ・ 可及的速やかに、疾患活動性を抑える。
- ・ グルココルチコイドはなるべく減量、中止する。
- ・ 可能な限りワクチンを接種する
 - ・ インフルエンザワクチン
 - ・ COVID-19 ワクチン
 - ・ 帯状疱疹ワクチン（シングリックス®）
 - ・ 肺炎球菌ワクチン（プレベナー20®、ニューモバックス®）
 - ・ RSウイルスワクチン

関節リウマチと腎機能障害

Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan

Koichiro Saisho¹, Norie Yoshikawa², Ko Sugata², Hiroaki Hamada³, and Shigeto Tohma⁴

Ninja

Mod Rheumatol, 2016; 26(3): 331–335

対象: 日本の全国多施設共同観察データベース研究(NinJa: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)に2012年度に登録されているRA患者11,940例のうちクレアチニン値に基づくeGFRのデータがある7,135例(平均年齢63.3歳、65歳超が52.0%、女性の割合80.5%、RAの平均罹病期間11.8年、DAS28-CRP(中央値)3.17年。)方法: 腎臓病は、KDIGO2012診療ガイドラインのCKDステージ分類を用いて区分し、GFRカテゴリーでG1~G5を区分した。60ml/min/1.73m²未満をCKDとして、男女別、年齢別にCKD有病率を求めた。

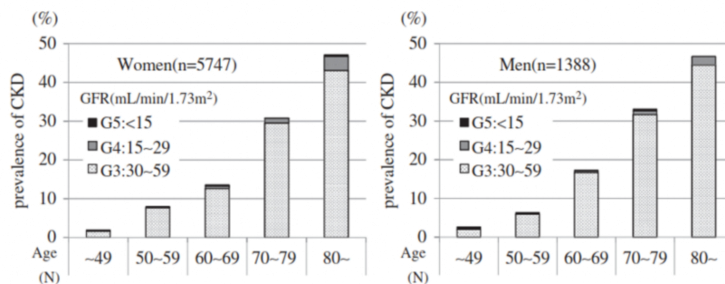


Figure 1. Age-specific prevalence of CKD in RA patients. The age-specific distribution of eGFR <60 ml/min/1.73 m² was <10% for patients younger than 60 years of age, and for patients older than 60 years of age were 13.6% and 17.3% for female and male patients in their 60s, 33.1% and 30.8% for those in their 70s, and 46.7% and 47.1% for those ≥80 years of age, respectively. The prevalence of CKD, especially stage G3 (GFR: 30–59 ml/min), increased with age. CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate; RA, rheumatoid arthritis.

日本のRA患者の年齢別腎機能を表しています。

女性、男性とも高年齢になるほど慢性腎臓病（CKD）になる人の割合が高くなって、80歳代では40%以上患者が慢性腎臓病に罹患しておられます。CKDのグレード3（G3）以上が慢性腎臓病の範疇に入ります。

日本人RA患者における腎障害のリスク因子

Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals

Table 5 Factors associated with renal dysfunction in RA patients

	OR	95% CI	p value
Absolute eGFR-based renal dysfunction			
Age (≥ 65 years)	7.24	5.71–9.18	< 0.001
Female sex	3.12	2.29–4.24	< 0.001
BMI (> 25)	0.59	0.44–0.78	< 0.001
Hypertension	2.22	1.76–2.80	< 0.001
Serum LDL-C (≥ 140 mg/dl)	1.38	1.01–1.89	0.046
NSAID use	0.77	0.60–1.00	0.050
Cumulative steroid dose (≥ 5.5 g)	1.40	1.00–1.95	0.049
BSA-indexed eGFR-based renal dysfunction			
Age (≥ 65 years)	5.19	3.83–7.05	< 0.001
Female sex	1.38	0.99–1.92	0.061
RA duration (≤ 3 years)	0.72	0.51–1.01	0.058
Serum CRP levels	1.12	0.99–1.27	0.068
Hypertension	3.05	2.37–3.96	< 0.001
NIDDM	1.52	1.06–2.18	0.022
Serum LDL-C (≥ 140 mg/dl)	1.53	1.08–2.17	0.016
Cumulative steroid dose (≥ 5.5 g)	1.45	1.01–2.08	0.047

Two separate multivariate logistic regression analyses were conducted to evaluate factors associated with the risk of renal dysfunction based on absolute eGFR and BSA-indexed eGFR. Independent factors that remained in the final models are shown. The final step yielded an AUC-ROC of 0.79 (95% CI 0.77–0.81, $p < 0.001$) for absolute eGFR-based renal dysfunction and 0.78 (95% CI 0.76–0.81, $p < 0.001$) for BSA-indexed eGFR-based renal dysfunction

RA rheumatoid arthritis, eGFR estimated glomerular filtration rate, BMI body mass index, LDL-C low-density lipoprotein cholesterol, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug, BSA body surface area, CRP C-reactive protein, NIDDM non-insulin-dependent diabetes mellitus, OR odds ratio, 95% CI 95% confidence interval, AUC area under the curve, ROC receiver operating characteristics

RA患者の腎障害リスク因子

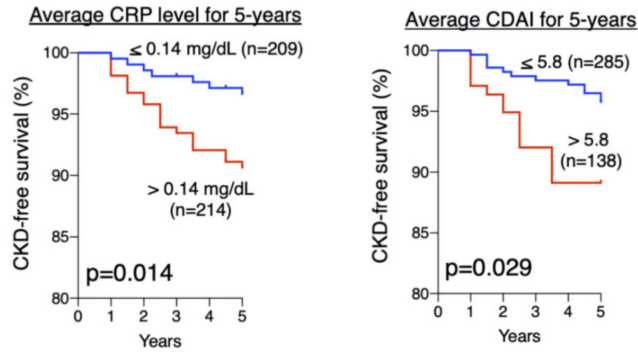
- ・高齢
- ・脂質異常、肥満
- ・高血圧
- ・糖尿病
- ・グルココルチコイド

Mori S, et al. Clin Rheumatol (2017) 36:2673–2682

日本人RA患者における腎機能障害のリスク因子を検討したものです。高齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、グルココルチコイドがリスク因子として挙げられています。

RA患者の疾患活動性と腎機能

Decreased chronic kidney disease in rheumatoid arthritis in the era of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs



RA疾患活動性が低いほど、腎機能低下の速度は緩徐

Hanaoka H, et al. Clinical Kidney Journal, 2022, vol. 15, no. 7, 1373–1378

このスライドは、RA患者さんの疾患活動性と腎機能の関係をみています。
スライド左は5年間にわたる平均のCRPレベルをみています。
スライド右は5年間にわたる平均CDAI(疾患活動性の指標)をみています。
CRP高値、疾患活動性が高いほど、腎機能の進行が早い結果となっています。

MTXとNSAIDs併用による重篤な副作用

Concomitant use of low-dose methotrexate and NSAIDs and the risk of serious adverse events among patients with rheumatoid arthritis

低用量MTXとNSAIDsの併用が、RA患者に重篤な有害事象のリスクに与える影響を調査した
デンマークで2004年～2015年のレジストリベースのコホート研究
MTX+NSAIDs(21,536エピソード)とMTX単独使用(21,725エピソード)を比較した。
結果
・併用使用は重篤な有害事象のリスクを40%増加させた。
特に急性腎不全と血球減少症のリスクが有意に高いことが確認された。

TABLE 3 Risk of secondary outcomes with current concomitant use of methotrexate and NSAIDs, compared with use of methotrexate and no concomitant use of NSAIDs

Outcome-Event	Events	Unadjusted Rate/ 1000 Person-Years	IPW-Weighted Hazard Ratio (95% CI)
Liver toxicity			
Use of methotrexate with no concomitant use of NSAIDs	7	0.6	1 (ref)
Current concomitant use of methotrexate and NSAIDs	3	0.3	0.46 (0.11-1.82)
Acute renal failure			
Use of methotrexate with no concomitant use of NSAIDs	22	1.9	1 (ref)
Current concomitant use of methotrexate and NSAIDs	27	3.0	2.04 (1.14-3.66)
Cytopenia			
Use of methotrexate with no concomitant use of NSAIDs	106	9.1	1 (ref)
Current concomitant use of methotrexate and NSAIDs	86	9.5	1.35 (1.01-1.81)

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27:885-893.

MTXとNSAIDs（非ステロイド系抗炎症剤）の併用使用により重篤な有害事象のリスクを増加させたとの報告です。
NSAIDsは腎血流量を低下させ、MTXの排泄を遅延させ、結果的にMTXの血中濃度を増加させることによりMTXの副作用を増加させることになります。

関節リウマチと心血管障害

関節リウマチは動脈硬化進展のリスクとなる

Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis

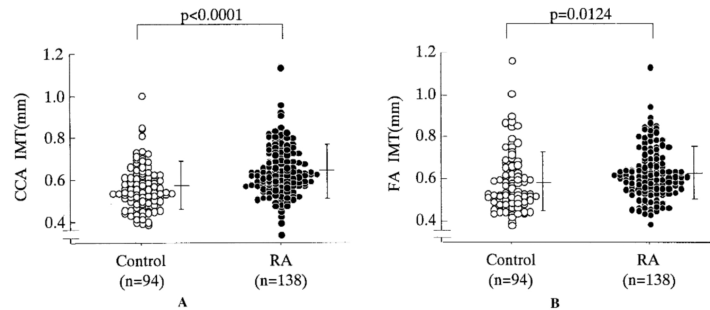


Figure 1. A and B, Individual common carotid artery (CCA) and femoral artery (FA) intima-media thicknesses (IMTs) in 94 control subjects and 138 rheumatoid arthritis (RA) patients. The CCA IMT was significantly higher in RA patients (0.641 ± 0.127 mm) than in control subjects (0.576 ± 0.115 mm) ($P < 0.0001$). Similarly, the FA IMT was significantly higher in RA patients (0.632 ± 0.125 mm) than in control subjects (0.593 ± 0.141 mm) ($P = 0.0124$). Bars show the mean \pm SD.

総頸動脈(CCA)、大腿動脈(FA)の内膜は対象に比べ有意に肥厚していた(US)

Yasuro K, et al. Arthritis Rheum. 2002;46(6):1489-1497

血管超音波断層検査で動脈を検査してみると、関節リウマチ患者はコントロールに比べて動脈の内膜が飛行しており、動脈硬化が進行しています。

各国の主要血管イベント(MACE)の発生率

Can rheumatoid arthritis (RA) registries provide contextual safety data for modern RA clinical trials?
The case for mortality and cardiovascular disease

対象レジストリ(RA患者データベース):
CORRONA(アメリカ)SRR(スウェーデン)NOAR(イギリス)CORRONA International(複数国)IORRA(日本)
分析対象:2000年1月~2013年7月までのRA患者データ

アウトカム	FCTP	CORRONA	SRR	NOAR	CORRONA Intl.	IORRA
全死亡	0.60	0.42	0.67	0.80	0.19	0.74
心血管死亡	0.22	0.07	0.23	0.20	NC	0.13
主要心血管イベント	0.42	0.45	0.77	0.50	0.40	0.31
急性心筋梗塞	0.18	0.21	0.39	0.21	0.20	0.09
脳卒中	0.13	0.20	0.31	0.16	0.18	0.12
入院心不全	0.18	0.20	0.16	0.13	0.40	NA
入院深部静脈血栓症	NC	NC	0.08	0.15	NC	NA
入院肺塞栓症	0.20	NC	0.14	0.08	NC	NA

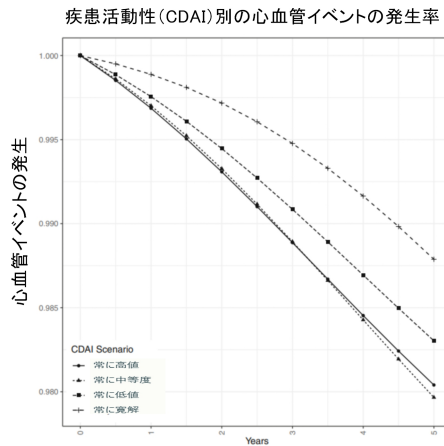
日本（IORRA）は、主要心血管イベントや急性心筋梗塞の発生率が他レジストリより低め。

Michaud K, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1797-1805

各国の主要血管イベントを表しています。
日本は欧米に比べて心筋梗塞や脳卒中などの発生率は低い傾向にあります。

疾患活動性を抑えることが心血管系リスクを低下させる

Time-Varying Association of Rheumatoid Arthritis Disease Activity to Subsequent Cardiovascular Risk



RA患者の疾患活動性が高いほど、心血管イベントのリスクが高まる。

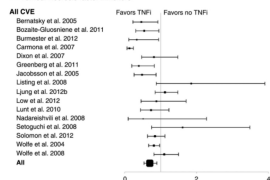
ACR Open Rheumatol 2022;4:587-95

関節リウマチの疾患活動性が高いほど、心血管系のイベントが高まる結果から、早期に適切なリウマチ治療を行うことによって血管の動脈硬化を予防し、心血管イベントの発生を防ぐことになります。

RA治療薬における心血管イベントのリスク

The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis

A Tumour necrosis factor inhibitors

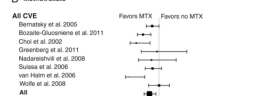


- データ収集: MEDLINE, EMBASE, Cochraneデータベース (1960年～2012年12月)、主要学会 (2010～2012年) の発表データを検索。
- 対象: CVEを報告したコントロール研究およびランダム化試験を対象。
- 統計解析: ランダム効果メタ分析を実施。

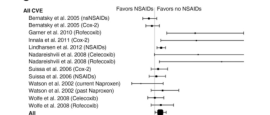
RA患者 (28研究) :

- TNF阻害薬 → CVEリスクを30%減少 (相対リスクRR=0.70, p=0.005)
- メトトレキサート → CVEリスクを28%減少 (RR=0.72, p=0.007)
- NSAIDs → CVEリスクを18%増加 (RR=1.18, p=0.04)
- コルチコステロイド → CVEリスクを47%増加 (RR=1.47, p<0.001)

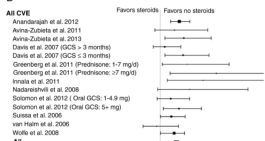
B Methotrexate



C Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)



D Corticosteroids



Roubille C, et al. Ann Rheum Dis 2015;74:480-489.

リウマチ治療薬と心血管系イベントリスクについてのスライドです。非常に細かい図表ですが、様々なデータベース、主要学会発表データを統合分析したものです。結果は、生物学的製剤のTNF阻害薬とメトトレキサートは心血管イベント (CVE) を減少させます。一方、非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs)、コルチコステロイドは心血管イベントを増加させます。

関節リウマチと悪性腫瘍

RA患者の悪性腫瘍

特集

JAK阻害薬の安全性に関する update

RAにおける悪性腫瘍と
JAK阻害薬*

※本頁添付
資料あり

Ninja, IORRAは日本のデータです。
日本のデータのみをみてみますと、
・悪性腫瘍全体では一般人口に比べて0.89~0.92倍で決して多いものではありません。
・リンパ腫は日本人で3.43~4.61倍と高率に発生しています。
・続いて、肺がんが1.05~1.18倍高くなっています。

リンパ腫と肺がんの発生率は高く
乳がんや大腸がんの発生率は低い

リウマチ患者の臓器別悪性腫瘍の発生率を3つの研究機関で調査したものです。

表1 RA患者における悪性腫瘍の相対危険度

悪性腫瘍の種類	標準化罹患比(95%信頼区間)		
	Simonら(2015年) ¹⁾	Ninja(2015年) ²⁾	IORRA(2022年) ³⁾
悪性腫瘍全体	1.09(1.06~1.13)	0.89(0.82~0.97)	0.92(0.84~1.01)
リンパ腫	2.46(2.06~2.96)	3.43(2.59~4.28)	4.61(3.58~5.85)
肺癌	1.64(1.51~1.79)	1.18(0.94~1.43)	1.05(0.80~1.35)
大腸癌	0.78(0.71~0.86)	0.71(0.51~0.91)	0.59(0.44~0.76)
胃癌	n/a	0.83(0.65~1.02)	0.89(0.69~1.14)
乳癌	0.86(0.73~1.01)	0.83(0.63~1.03)	n/a
子宮頸癌	0.87(0.72~1.05)	1.61(0.82~2.40)	n/a
前立腺癌	1.15(0.96~0.34)	0.80(0.47~1.14)	n/a
悪性黒色腫	1.23(1.01~1.49)	n/a	n/a

RA：関節リウマチ, n/a：not available(データなし)

1) Arthritis Res Ther 2015;17:212
2) J Rheumatol 2015;42:564
3) Mod Rheumatol 2022 Aug 3;roac085[Epub ahead of print]

リウマチ患者の臓器別悪性腫瘍の発生率を3つの研究機関で調査したものです。

Ninja, IORRAは日本のデータです。

日本のデータのみをみてみますと、

- ・悪性腫瘍全体では一般人口に比べて0.89~0.92倍で決して多いものではありません。
- ・リンパ腫は日本人で3.43~4.61倍と高率に発生しています。
- ・続いて、肺がんが1.05~1.18倍高くなっています。

生物学的製剤、JAK阻害薬 (b/tsDMARD) のがん発生率

Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice

スウェーデンのRA患者におけるb/tsDMARDの使用状況に基づく、全体的な侵襲性癌の発生数、イベント数、粗発生率、年齢および性別で調整されたハザード比 (HRa)、および完全に調整されたハザード比 (HRb) の要約。

治療群	患者数 (エピソード)	がん件数	フォローアップ 人年	粗発生率 (1000 人年あたり)	HRa (年齢・性別調整)	HRb (完全調整)	一般人口との HRa比較
TNFi治療群 (TNFi)	33,609	2,395	224,661.2	10.7	1.0 (0.9–1.0)	1.0 (0.9–1.0)	1.1 (1.04–1.16)
リツキシマブ (RTX)	4,367	294	22,846.9	12.9	1.0 (0.9–1.1)	1.0 (0.9–1.1)	1.1 (1.0–1.3)
アバタセプト (ABT)	3,558	180	13,604.6	13.6	1.2 (1.0–1.4)	1.2 (1.0–1.3)	1.3 (1.1–1.6)
トシリズマブ (TCZ)	2,895	119	11,572.3	11.6	1.0 (0.8–1.2)	1.0 (0.8–1.2)	1.1 (0.9–1.3)
b/tsDMARD未使用RA群	58,233	5,642	385,173.5	14.6	1.0 (基準群)	1.0 (基準群)	1.2 (1.1–1.2)
一般人口 (参照群)	215,592	13,205	1,335,994.4	9.9	0.9 (0.8–0.9)	該当なし	1.0 (基準群)

- TNFiは、がん全体のリスクがb/tsDMARD未使用者と同等であった。
- アバタセプトでは、特定の期間(2～5年)において有意に高いがんリスクの可能性
- リツキシマブとトシリズマブも全体のリスクには有意な増加は見られなかった。
- RA患者全体は一般人口と比べてがんのリスクがやや高めだった(HR = 1.2)。

Rheumatology 2022;61:1810–1818

生物学的製剤、JAK阻害薬 (b/tsDMARD) の発がん率を一般人口と比較したものです。
関節リウマチ患者は一般人口に比べてやや高め (1.2倍) でした。

MTX関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD)

MTX-LPDは、MTX投与中あるいは投与後に発症するリンパ球系腫瘍様病変で、特にRA患者で多く報告されています。MTXによる免疫抑制とRA自体の慢性炎症状態が関与、EBウイルス再活性化が中心的な要因と考えられます。

◆ 発症頻度と背景

項目	内容
発症頻度	RA患者の約0.1～0.5%程度（日本では高め）
好発年齢	60歳以上の高齢者
基礎疾患	圧倒的にRAが多い（他にSLE、皮膚筋炎など）
MTX使用期間	多くは2年以上の使用歴あり

◆ 症状

- 発熱・体重減少・寝汗（B症状）
- リンパ節腫脹（頸部・腋窩・縦隔など）
- 肝脾腫
- 消化管症状や皮膚病変もあり得る

◆ 治療方針

✔ まず「MTX中止」が基本

- MTXを中止するだけで自然退縮する例が30～60%程度
- 特にEBV陽性例やHodgkin様病変に多い

✔ 退縮しない場合

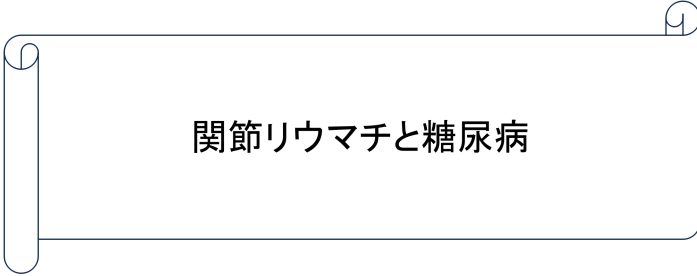
- 組織型に応じてリンパ腫に準じた治療
 - R-CHOP療法（DLBCL型）
 - ABVD療法（Hodgkin型）

ChatGPT 2025/7/15

メトトレキサート（MTX）投与中に発症するリンパ系悪性腫瘍です。頸部、腋窩、鼠径部などにリンパ節が腫れてきます。同時に発熱や倦怠感を伴います。診断は、全身のMRI検査でリンパ節腫脹を確認に生検にて組織診断を行います。MTXを中止するだけで自然に消退することもあります。消退しない場合には抗がん剤治療が行われます。

RA		合併症に関する推奨 ②				
推奨番号	推奨	CQ	推奨文	推奨の強さ	エビデンスの確実性	同意度【9点満点】
RA 推奨 42	合併症 5	HCV 感染 RA 患者に DMARD の投与は安全か？	HCV 感染 RA 患者では、肝臓専門医と連携し、通常の治療戦略に治い RA を治療することを推奨する。	強い	非常に低 ※○○○	8.06
RA 推奨 43	合併症 6	HTLV-1 陽性 RA 患者に DMARD の投与は安全か？	HTLV-1 陽性 RA 患者では、経過を注意深く観察しながら DMARD を投与することを推奨する(条件付き)。	弱い	非常に低 ※○○○	7.59
RA 推奨 44	合併症 7	悪性腫瘍の合併または既往のある RA 患者に DMARD の投与は安全か？	悪性腫瘍の合併または既往のある RA 患者では、悪性腫瘍を治療する主治医と連携し、十分な説明による患者の同意のうえ、bDMARD を使用することを推奨する(条件付き)。	弱い	非常に低 ※○○○	7.50
RA 推奨 45	合併症 8	副腎皮質ステロイド、DMARD 投与中の RA 患者にワクチン接種は有効かつ安全か？	副腎皮質ステロイド、DMARD 投与中の RA 患者にインフルエンザワクチンおよび肺炎球菌ワクチンの接種を推奨し、生ワクチンは接種しないことを推奨する(条件付き)。	弱い	非常に低 ※○○○	8.12
日本リウマチ学会2024						

日本リウマチ学会のガイドラインでは、悪性腫瘍の合併または既往のある患者さんは、十分に注意して生物学的製剤の使用を推奨しています。生物学的製剤の中で、TNF阻害薬に関するエビデンスが多く使用可能と考えます。また、IL-6阻害薬も使用可のでしょう。



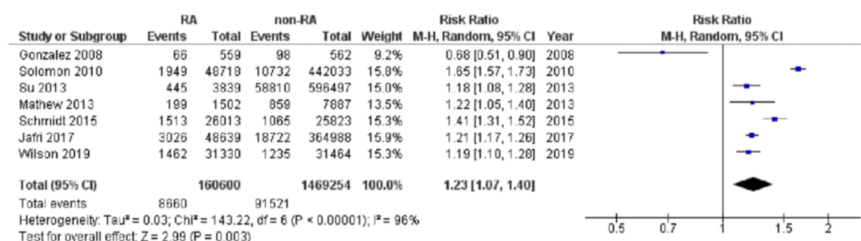
関節リウマチと糖尿病

RA患者の糖尿病発症リスク

The relationship between rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis

5つの研究、2つの学会抄録から得られたデータ(総参加者数: 1,629,854人)を用いたメタアナリシス

Fig. 2



RA: rheumatoid arthritis; CI: confidence interval; M-H Random: Mantel-Haenszel Random

Incidence of diabetes in people with rheumatoid arthritis compared with controls, calculated from a 2×2 table. RA, rheumatoid arthritis; CI, confidence interval; M-H random, Mantel-Haenszel random

糖尿病のリスク比は1.23 (95%CI: 1.07-1.40)

Cardiovasc Endocrinol Metab. 2021 Feb 19; 10(2): 125-131

5つの研究、2つの学会抄録から得られたデータ（総参加者数：1,629,854人）を用いたメタアナリシスにより、RA患者における糖尿病の発症リスクは 1.23 倍 であることが示された。（RR = 1.23、95% CI: 1.07-1.40

RA患者のインスリン抵抗性

Association of Rheumatoid Arthritis with Diabetic Comorbidity: Correlating Accelerated Insulin Resistance to Inflammatory Responses in Patients

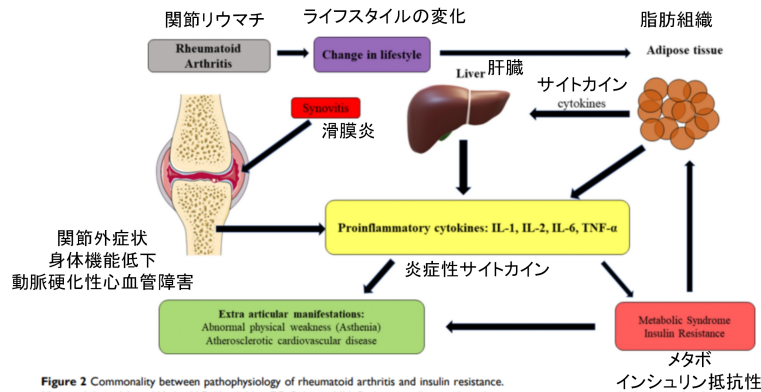


Figure 2 Commonality between pathophysiology of rheumatoid arthritis and insulin resistance.

Notes: Adapted from Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. © 2011 the American College of Rheumatology.¹⁵

Abbreviations: TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin.

Journal of Multidisciplinary Healthcare 2021;14 809–820

炎症性サイトカインの役割: TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインは、RAの病態生理において重要な役割を果たし、インスリン抵抗性を促進することが示されています。

インスリン抵抗性のメカニズム: RA患者では、インスリンの作用が低下し、血糖値の調整が難しくなることがあります。これにより、糖代謝の異常が引き起こされる可能性があります。

RA疾患活動性と糖尿病発症の関係

Disease activity, cytokines, chemokines and the risk of incident diabetes in rheumatoid arthritis

アメリカ退役軍人リウマチ登録(VARA)に参加しているRA患者1,866名を対象とし、登録時に糖尿病を有さない患者を追跡調査

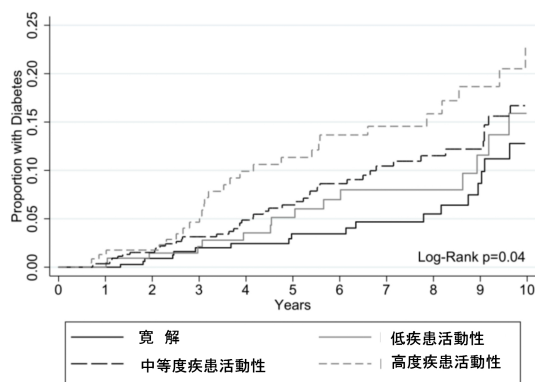


Figure 1.
Proportion of remaining subjects with diabetes by baseline disease activity category (unadjusted).

疾患活動性が高いほど糖尿病のリスクが高まる傾向

Ann Rheum Dis. 2021 May ; 80(5): 566-572.

アメリカの男性例が多いRA患者のデータですが、疾患活動性が高いRA患者が糖尿病を合併しやすい傾向にあります。

リウマチ治療薬と糖尿病発生率

Disease-modifying anti-rheumatic drugs associated with different diabetes risks in patients with rheumatoid arthritis

データ: 台湾のChang Gung Research Database (CGRD)を用いたコホート研究
対象: 糖尿病のない関節リウマチ患者 5,530 人 (2001年~2018年)
評価指標: 糖尿病の新規発症 (HbA1c > 7%)

治療期間中の薬剤使用状況	総観察期間 (人年)	発症率 (1000人年あたり)	糖尿病リスク (補正後HR) ※	リスク比較 (有意差あり)
メトトレキサート単剤 (MTX)	1536.6人年	19.5	基準	他の治療よりリスクが高い
生物学的DMARDs使用 (bDMARDs)	4047.0人年	9.1	0.51 (0.32-0.83)	有意に低い
MTX + 他のcDMARD併用	6846.8人年	9.6	0.50 (0.32-0.78)	有意に低い
その他のcDMARDs単剤	11,037.8人年	12.2	0.56 (0.37-0.84)	有意に低い
DMARDs未使用期間	22,869.4人年	11.7	1.03 (0.68-1.57) ~2.07 (1.50-2.84) ※	△ 他よりリスクが高い

※ HR (ハザード比) はMTX単剤を基準にして、他治療とのペア比較に基づいて補正されています (年齢、性別、BMI、併存疾患などを調整済み)。

- 結果:
- 546人 (9.87%) が糖尿病を発症
 - MTX単剤と比較し、
 - 生物学的DMARDs (bDMARDs) 使用群 (ハザード比[HR] 0.51)
 - メトトレキサート+他のDMARDs併用群 (HR 0.50)
 - 他の従来型DMARDs (cDMARDs) 使用群 (HR 0.56)

Su Y-J, et al. RMD Open 2023;9:e003045. doi:10.1136/rmdopen-2023-003045

台湾でのデータですが、糖尿病のない関節リウマチ患者を7年間追跡したところ、新規に9.87%の関節リウマチ患者が糖尿病を発生率しました。リウマチ治療薬、とくに生物学的製剤使用時とMTX + cDMARD併用時では、糖尿病発症が抑えられる傾向が強く示されています。

関節リウマチと精神疾患

うつ症状の自己評価

PHQ-9：患者さんの健康に関する質問票

この2週間、次のような問題にどのくらいひんばんに悩まされていますか？
右の欄の選択肢（0. 全くない、1. 数日、2. 半分以上、3. ほとんど毎日）の中から最もよくあてはまるものを選び、その数字に○をつけてください。

	全くない	数日	半分以上	ほとんど毎日
1. 物事に対してほとんど興味がなく、または楽しめない	0	1	2	3
2. 気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる	0	1	2	3
3. 寝付きが悪い、途中で目がさめる、または逆に眠り過ぎる	0	1	2	3
4. 疲れた感じがする、または気力がない	0	1	2	3
5. あまり食欲がない、または食べ過ぎる	0	1	2	3
6. 自分はダメな人間だ、人生の敗北者だと気に病む、または自分自身あるいは家族に申し訳がないと感じる	0	1	2	3
7. 新聞を読む、またはテレビを見ることなどに集中することが難しい	0	1	2	3
8. 他人が気づくくらいに動きや話し方が遅くなる、あるいはこれと反対に、そわそわしたり、落ちつかず、普段よりも動き回ることがある	0	1	2	3
9. 死んだほうがましだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある	0	1	2	3

0-4	なし
5-9	軽度
10-14	中等度
15-19	中等度～重度
20-27	重度

上記9項目合計

点

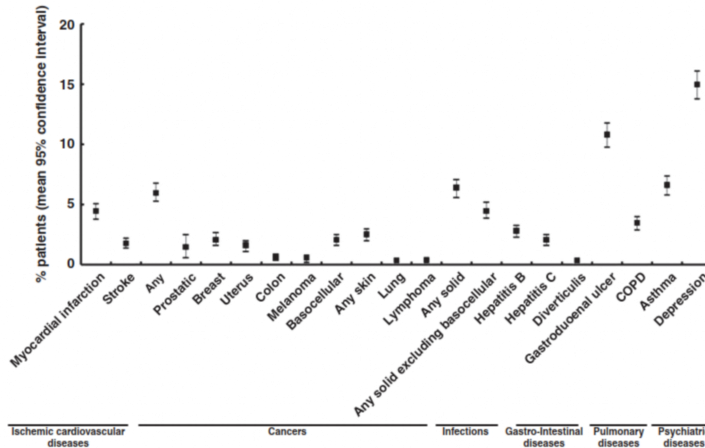
「うつ」に関する自己評価スキルは数多くありますが、このPHQ-9もその一つです。
思い当たることがあれば、気楽に精神科、心療内科にご相談ください。

RA患者の合併症で鬱が多い

Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA)

Maxime Dougados,^{1,2} Martin Soubrier,³ Anna Antunez,⁴ Peter Balint,⁵

17カ国、3920例のRA患者の合併症を調査した結果、うつ病15%、喘息6.6%、CVD（心筋梗塞、脳卒中）6%、固形癌4.5%、COPD3.5%であった。



Dougados M, et al. *Ann Rheum Dis* 2014;**73**:62–68. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204223

関節リウマチの患者さんの合併症が最も多いのがうつ病（Depression）でした。次いで喘息（Asthma）、心血管系障害（心筋梗塞、脳卒中など）、固形がん、慢性閉塞性肺疾患（COPD）と続きます。

RA患者の抑うつ傾向にはIL-6とIL-17が関係している

Interleukin-6 and interleukin-17 are related to depression in patients with rheumatoid arthritis

- RA患者113名、健康対照42名を対象
- 不安・抑うつはHospital Anxiety and Depression Scale (HADS) で評価
- RA活動性はDAS28で評価
- 血中サイトカインを測定し、疼痛の程度や活動性ごとに比較 (Table 1)。

	Anxiety ^a 不安感			Depression ^b うつ症状		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Age	1.00	0.95-1.07	0.831	1.06	0.99-1.14	0.114
Sex	5.72	0.795-41.08	0.083	0.21	0.02-2.62	0.228
DAS28	27.45	0.84-900.17	0.063	0.22	0.02-2.95	0.252
TJC	0.78	0.45-1.38	0.395	1.02	0.59-1.76	0.940
SJC	0.67	0.40-1.11	0.119	1.21	0.68-2.14	0.519
ESR	0.81	0.63-1.03	0.080	0.99	0.89-1.10	0.851
PGA	0.98	0.92-1.05	0.568	1.08	1.00-1.17	0.060
IL-1 β	0.74	0.47-1.15	0.180	0.83	0.61-1.11	0.208
IL6	1.05	0.97-1.14	0.254	1.10	1.02-1.18	0.016
IL17	1.04	0.95-1.13	0.454	1.08	1.01-1.16	0.025
TNF- α	1.00	0.98-1.03	0.827	1.02	0.99-1.05	0.231

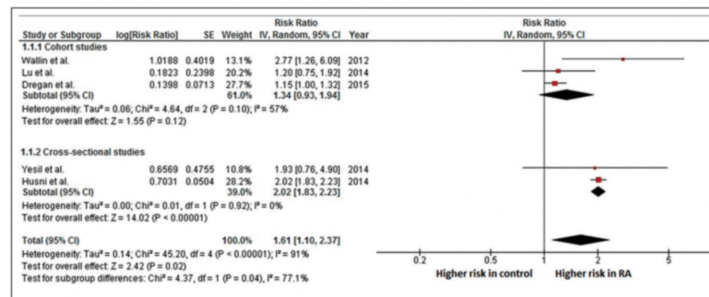
Int J Rheum Dis . 2019 Jun;22(6):980-985.

リウマチ患者さんの抑うつ傾向には関節リウマチの炎症に関わるIL-6やIL-17が関係していると言われている。
そのため関節リウマチ患者さんに不安感やうつ症状を訴える患者さんが多いのでしょう。

RAと認知症

Rheumatoid arthritis and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis

3つのコホート研究と2つの横断的研究がメタアナリシスに含まれていた。
RA患者は非RA対照群に比べて認知症のリスクが有意に増加
リスク比は1.61 (95% CI: 1.10-2.37)
慢性炎症が脳に与える影響や動脈硬化の進行がリスク要因



Neurol India 2016;64:56-61.

この研究では、RA患者は一般人口に比べて認知症を合併する確率が1.6倍高いようです。原因として慢性炎症が脳に与える影響や動脈硬化の進行が関係しているようです。
関節リウマチの疾患活動性を抑えることが認知症になることを防ぐことになるようです。

RA患者における認知機能に関係する要素

The Impact of Exercise, Lifestyle, and Clinical Factors on Perceived Cognitive Function in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Prospective Cohort Study

10年間にわたる前向きコホート研究で、1219人のRA患者から得たデータを分析

Table 2. Generalized estimate equations multivariate models of demographic and clinical factors associated with worsened cognitive function (N = 1002)^a

Variable	Poor Memory				Word-Finding Difficulty				Poor Concentration			
	OR	lower	upper	P value	OR	lower	upper	P value	OR	lower	upper	P value
Physically active ^b	0.83	0.72	0.96	0.01*	0.45	0.30	0.67	0.0001*	0.82	0.77	0.87	<0.0001*
Anti-TNF use	0.69	0.53	0.90	0.01*	1.14	0.71	1.83	0.58	0.75	0.54	1.06	0.10
DAS28-CRP3	1.07	0.98	1.17	0.14	1.02	0.91	1.13	0.78	1.07	0.99	1.17	0.09
Gender (female)	2.67	0.80	8.90	0.11	1.21	0.46	3.22	0.70	4.88	1.13	21.12	0.03*
Depression score (MHI-D)	0.99	0.90	1.09	0.82	1.05	0.97	1.14	0.22	0.97	0.92	1.02	0.24
Methotrexate use	0.83	0.60	1.16	0.28	0.78	0.51	1.19	0.25	1.06	0.77	1.45	0.72
Corticosteroid use	0.92	0.62	1.37	0.69	0.99	0.62	1.56	0.95	1.22	0.96	1.54	0.11
BMI	1.00	0.96	1.04	0.82	1.00	0.96	1.03	0.92	0.98	0.93	1.03	0.46
Education (college degree or more)	0.83	0.44	1.55	0.55	0.83	0.42	1.66	0.60	0.84	0.41	1.72	0.63
Sleep difficulties (MDHAQ)	1.09	0.82	1.45	0.54	0.99	0.77	1.26	0.92	1.09	0.92	1.28	0.31
Fatigue (VAS)	1.00	0.99	1.01	0.70	1.00	1.00	1.01	0.70	1.00	0.99	1.00	0.36
Age, y	1.00	0.98	1.02	1.00	1.00	0.97	1.02	0.78	0.99	0.97	1.01	0.48

Abbreviation: CI, confidence interval; DAS28-CRP, Disease Activity Score 28 joints-c-reactive protein; MDHAQ, Multidimensional Health Assessment Questionnaire; MHI-D, Mental Health Index-Depression; OR, odds ratio; TNF, tumor necrosis factor; VAS, visual analog scale.
*Adjusted for time (days) between questionnaires. *Meeting the US Department of Health and Human Services recommendation for physical activity.
* P < 0.05.

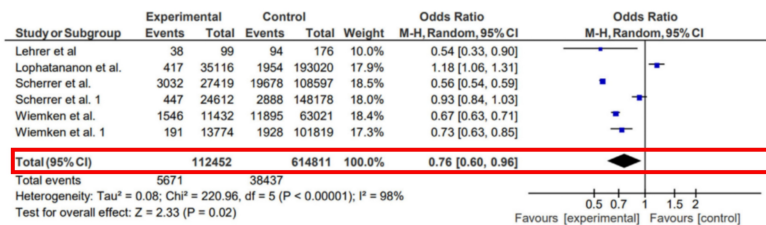
身体的に活動的な患者、生物学的製剤使用患者は認知症の確率が低い

身体を動かすこと、関節リウマチの活動性を抑えることが認知症になることを防ぐようです。

帯状疱疹ワクチン接種と認知症リスク: 系統的レビューおよびメタアナリシス

Herpes zoster vaccination and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis

2023年11月までに発表された、帯状疱疹ワクチン接種と認知症の関連を調査したコホート研究、症例対照研究、横断研究を5つのデータベースから検索し、合計5件（計103,615人のワクチン接種者）の研究を分析しました。



ワクチンによる中枢神経系の炎症抑制、ウイルス再活性化の防止、免疫調整作用などが神経保護的に働く可能性があります。また、他のワクチン（インフルエンザ、ジフテリア、百日咳など）でも認知症リスク軽減との関連が報告されており、非特異的免疫効果の存在が示唆されています。

Brain Behav. 2024;14:e3415

このグラフは、様々な研究による帯状疱疹ワクチン接種と認知症リスクの関係を示しています。
全体(Total) としてうつ症の発症リスクを約30%減少させています。

