

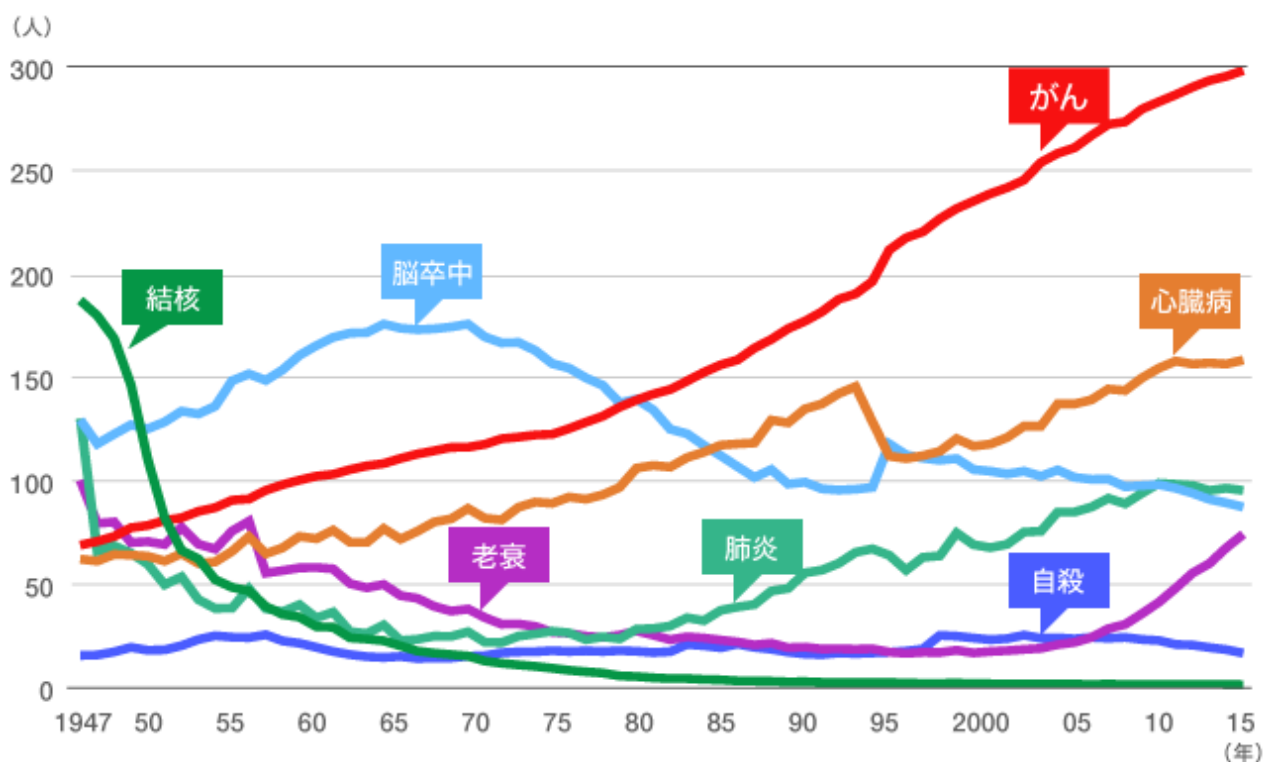
リウマチ膠原病通信(第10回)



・今回は「**関節リウマチと悪性腫瘍**」についてのお話です。

現在、日本人の2人に1人は悪性腫瘍（癌：がん）になると言われる時代であり、男女ともに死因の第1位は悪性腫瘍です。

主な死因別の死亡率の推移



厚生労働省「我が国の人口動態」(2018)を基に編集部作成
「死亡率」は人口10万人あたりの死亡者数

nippon.com

①平均寿命の延長（高齢化）、②健診の普及や検査技術向上により早期診断が可能、③医療の進歩による治療成績の向上などにより、一生の間に「悪性腫瘍（癌）」を考える機会は増えているのではないかと思います。

●そもそも、日本人の悪性腫瘍発症率は？

悪性腫瘍全体でみると、男女とも 50 歳代くらいから増加し、高齢になるほど発症率は高くなります（60 歳代以降は男性が女性より顕著に発症率が高くなります）。悪性腫瘍を発症部位別でみると、以下のようになっています。

<2014 年：罹患数（全国合計値）が多い悪性腫瘍部位>

	1 位	2 位	3 位	4 位	5 位
男性	胃	肺	大腸	前立腺	肝臓
女性	乳房	大腸	胃	肺	子宮
男女計	大腸	胃	肺	乳房	前立腺

地域がん登録全国合計によるがん罹患データより

●関節リウマチって悪性腫瘍になりやすいの？

ところで、関節リウマチ患者様と健常人で悪性腫瘍の発症頻度に差があるのでしょうか？

様々な報告がありますが、海外でも日本でも**悪性腫瘍全体における発症頻度に差はない**と言われています。しかしながら悪性腫瘍別にみると、健常人と比較して**肺癌や悪性リンパ腫（リンパ増殖性疾患）の発症率が高く、大腸癌や乳癌の発症率はやや低い傾向**にあります（けっして、大腸癌・乳癌にならないという訳ではありません）。

次に「関節リウマチと肺癌」、「関節リウマチと悪性リンパ腫」について

説明します。



●関節リウマチと肺癌

関節リウマチ患者様は健常人と比較して、肺癌発症のリスクは約 1.5 倍と報告されています。



肺癌の最大の原因は「喫煙」であり、喫煙は関節リウマチの発症原因の一つでもありますので、「禁煙」は重要です。

また、関節リウマチに「関節外症状」の一つである「間質性肺炎」を合併されている患者様がおられます(リウマチ通信 第4回：関節リウマチの関節外症状・合併症を参照下さい)。間質性肺炎も喫煙が発症原因の1つであり、間質性肺炎を合併されている場合も肺癌リスクがより高くなります。

●関節リウマチと悪性リンパ腫

悪性リンパ腫は血液の悪性腫瘍の1つです。

リンパ節が腫れることが多いですが、リンパ節以外の部位にも発症する

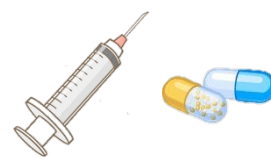


ことがあります。60-70歳台に発症ピークがあり、やや男性に多い疾患です。

関節リウマチ患者様の悪性リンパ腫発症リスクは健常人の約 2.5 倍と報告されており、原因としては関節リウマチの免疫刺激が持続することにより、免疫細胞の悪性化するリスクが増えると言われて
います (しっかりと関節リウマチの治療を行うことが重要です)。

「夜間の発熱」、「寝汗」、「リンパ節腫脹」が有名な症状ですが、必ずこの症状が出るわけではありません。症状は多彩ですので、疑われる場合は採血や画像検査、生検などで精査する必要があります。

● 関節リウマチで使用する薬で悪性腫瘍の発症頻度は増えるのか？



この15年程で関節リウマチ治療は非常に進歩し、より関節破壊の進行を抑えることが出来るようになってきました。そこで、関節リウマチで使用する薬で悪性腫瘍の発症率が増えるかを検討した臨床研究があります。様々な報告はありますが、概ね抗リウマチ薬・生物学的製剤で関節リウマチ患者様における悪性腫瘍全体の発症頻度は増やさないとされています。

しかしながら、薬剤によっては悪性リンパ腫の発症原因になるものもあります。

● 薬剤によって起こる悪性リンパ腫って？



関節リウマチは自分自身を守ってくれるはずの免疫が自分を攻撃する（特に関節がターゲットになり、関節破壊が進行する）自己免疫性疾患です。

現在、関節リウマチで使用する薬剤は多く、それぞれ異なった作用機序がありますが、おおざっぱに説明すると「自分を攻撃する免疫力を低下させることによって、自分の関節を攻撃しないようにし、関節破壊の進行を抑制する」効果があります。

しかしながら、まだ十分に解明されているわけではありませんが、関節リウマチ治療により免疫力が低下して発症する悪性リンパ腫が存在することも事実です。

代表的なものに、関節リウマチの第一選択薬である「メトトレキサート」があります。

「え・・・！？。1番に使う薬の副作用に悪性リンパ腫があるの？」

と不安な声が聞こえてきますが・・・。

次に、メトトレキサートって何かを説明しますね。



●メトトレキサートって？

免疫に関係するいくつかの酵素を阻害し、免疫を抑制することで関節の炎症を抑える薬剤です。

「メトトレキサート」はその高い有効性、継続率、QOL(日常生活の質)

の改善、骨破壊進行抑制効果、生命予後の改善効果が示され、現在では

関節リウマチと診断された場合、腎臓や肺などに問題がなければ第一選択で使用する薬剤です（世界中で第一選択の薬です）。

関節リウマチは約 100 人に 1 人発症する有病率の高い疾患で、現在日本に関節リウマチ患者様は 60~100 万人いると言われていたますが、関節リウマチと診断された約 7 割の患者様がこの「メトトレキサート」を内服されています。

この薬は 1999 年から日本で内服可能になりました。この「メトトレキサート」で治療が出来なかった時代は関節破壊の進行は当たり前で関節の変形を予防することが不可能でしたが、この薬剤の登場で日本の関節リウマチ診療が激変しました。

発売から 20 年が経過し、今では生物学的製剤や JAK 阻害剤など新規薬剤がどんどん登場していますが、その有効性や費用面を考慮しても第一選択薬としての位置づけは変わっていません。

【代表薬】

- ・リウマトレックス



- ・メトトレキサート



- ・メトレート



●メトトレキサート関連悪性リンパ腫

「メトトレキサート」の副作用は色々ありますが、その中の一つに悪性リンパ腫が挙げられます。
(※現在でも関節破壊が進行し、写真のように変形を予防できない患者様もおられます。)

3ページ目にも記載しましたが、「関節リウマチ」というだけで悪性リンパ腫のリスクは約 2.5 倍と高くなります。このため、薬剤によるものか普通に悪性リンパ腫を発症したのか判断は難しいです。しかしながら、「メトトレキサート」を内服中に発症した場合、この「メトトレキサート」を中止するだけで悪性リンパ腫が消退する場合がありますので、疑った場合は薬剤中止と並行して精査を行います。

まだまだ、詳細が分かっておらず、日本リウマチ学会・日本血液学会・日本病理学会主導のもと、調査研究を進めている段階です。

現在、「メトトレキサート関連悪性リンパ腫」の発症は年間 50-70 人程と報告されています。

このような薬剤による悪性リンパ腫の副作用リスクはありますが、やはり「メトトレキサート」による関節破壊進行抑制の効果を考えると有効性の方が高く、現在でもメトトレキサートは世界中で第一選択薬となっています。

通常の外来診療で悪性腫瘍を含め、全ての健康管理（検査）を行うことは難しいのが現状です。
市の健診制度やかかりつけ医などを利用して頂き、ご自身でも健康管理をしていきましょう。

