

## 関節リウマチと悪性腫瘍

生野 英祐 福岡大学整形外科教室  
(2002年、第3回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ (RA) の経過中に悪性腫瘍を合併したり、悪性腫瘍に逆にリウマチを発症する例を臨床上経験する事がある。この項では、RAにおける悪性腫瘍の頻度、臓器別の分布、腫瘍発症時のDMARDとの関係、治療の変更などについて文献的考察を加え述べる。

### 1. RAの死亡原因と悪性腫瘍について

RAは、多岐にわたる治療の発達によって生命予後が著しく改善している事は周知のとおりである。平均寿命の延長は、一般人における悪性腫瘍の頻度と比較してRAではどのような影響をあたえているのであろうか。最近のRAにおける死因についての報告では、浅井らは、感染症、腎不全、心不全の順に多いとしている。また真島らも感染症、心疾患、腎不全の順と報告している。悪性腫瘍の頻度については、報告によって異なるが14%~5%がRAの死因として認められている。

### 2. RAの経過中における悪性腫瘍の合併と発生部位について

死亡原因と悪性腫瘍の発生は異なる。諸外国の報告ではRAにおける悪性腫瘍全体の罹患率の一般に対する相対危険度は、0.95、1.06などで大差を認めない。しかしながらRAにおけるリンパ腫の相対危険度増加の報告は多く、北欧ではRAにおけるリンパ腫の相対危険度は2.0、2.7と報告されている。RAにおけるリンパ腫発症は慢性の免疫学的刺激とリンパ球活性化が原因となるという仮説が有力と考えられている。

本邦では宮本らの報告では地域がん罹患率をもとにがん罹患数期待値を算出している。13年間の経過観察したRA1832名について調べ初診時に悪性腫瘍を認めたものはなかったが、対象者中35名(1.9%)が悪性腫瘍を合併した。がん罹患数期待値40,72に対してRAにおける相対危険度0.85であり有意差を認めていない。また発がん部位別にも有意差を認めていない。

### 3. 悪性腫瘍の合併例における薬物療法との関係について

RAの薬物治療と悪性腫瘍との関係についての報告ではアスピリンやスリンダックなどのNSAIDの投与で大腸癌などの消化器がんの発生を抑制するといったものが散見される。しかしながらRAの治療に用いられる免疫抑制剤については二次がんの発生が報告されている。MTXについては発がん性はないという報告が多く、また合併したリンパ腫について効果が認められたという報告もある。AzathioprineについてはSilmanらは大量に用いる事によりリンパ腫の発生率が高くなると述べている。Cyclophosphamideについては、二次がんの発生として、非リンパ性白血病や膀胱がん、皮膚がんが報告されている。BakerらによるとCYC投与後に悪性腫瘍を合併したRA症例においてCYCの総投与量の平均は74.9gであり、投与開始から発がんまでの平均期間は43.8ヵ月と報告をしている。すなわち長期間におよぶCYCの投与により二次がんが発生する頻度が高くなると考えられている。また、Jonesらも報告しているが免疫抑制剤を投与することにより二次がんの発生の危険性は増加するが、死亡原因とは関係はしていないと結論づけている。

### 4. 悪性腫瘍を合併した症例における薬物治療の変更について

MTX、AZ、CYCにより舌癌、胃癌、肺癌、肝癌、子宮癌、乳癌が増加したという報告はない。先に述べたようにCYCによって二次がんとして皮膚癌が発症する可能性があり、長期にわたるCYCの投与については注意をすべきである。

## 5. RA 周辺疾患における悪性腫瘍の合併について

シェーグレン症候群やフェルティ症候群におけるリンパ腫の合併が高頻度である報告が多くされている。しかしながら、臨床上シェーグレン症候群を伴うRAにおいて報告にあるような頻度でリンパ腫の発生をみることは少ない。強度症と悪性腫瘍の増加傾向について布施らが報告しており、今後留意する必要があると思われる。

### 【文献】

- 1) 浅井 富明ほか 第15回日本臨床リウマチ学会抄録集
- 2) 真島 龍興、近藤 正一；慢性関節リウマチ患者の死亡例の検討. 臨床リウマチ. 13；263-267, 2001
- 3) Gridley G, et al：Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. J Natl Cancer Inst 85:307-311, 1993
- 4) Isomaki HA, et al：Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patients with rheumatoid arthritis. J Chronic Dis 31：691-696, 1978
- 5) Symmons DP, et al：Neoplasia in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 15：1319-1322, 1988
- 6) Gloria G, et al：Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. JNCI 85：307-311, 1993
- 7) 大田 寛 他；慢性関節リウマチ患者の死因の変遷. Clin Rheumatol, 13；94-101, 2001
- 8) 生島 香 他；慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍発症のリスク 第12回 日本臨床リウマチ学会抄録集
- 9) 宮本 建史 他；日本人の慢性関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発生. リウマチ 36 (5)；741-745, 1996
- 10) Clark W H, et al：Nonsteroidal antiinflammatory drugs and human cancer. CANCER, 74. 2885-2888, 1994
- 11) Viraben R, et al：Reversible cutaneous lymphoma occurring during methotrexate therapy. Br J Dermatol, 135. 116-118, 1996