

平成14年度

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患予防・治療等研究事業

研究報告書

第3分冊

厚生労働省

## 目次

関節リウマチの疫学、患者の受療動態に関する研究	聖マリアンナ医科大学医学部 教授	吉田 勝美 (33)
日本人における関節リウマチの有病率	放射線影響研究所臨床研究部検査科長	箱田 雅之 (37)
日本人における骨粗鬆症の有病率	放射線影響研究所臨床研究部 副部長	藤原 佐枝子 (40)
日本人のRA患者を対象とした日本版Health Assessment Questionnaire (J-HAQ)の妥当性の検討	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教授	山中 寿 (44)
我が国における関節リウマチ、関節症のDALY値推計の試み	聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授	吉田 勝美 (47)
関節リウマチ患者の経済的負担に関する研究 ー抗リウマチ薬による薬物療法を中心にー	薬学科大学薬理生理 教授	吉田 正 (50)
関節リウマチや術後における肺合併症の原因の解明とその治療に関する研究ーコラーゲン誘発性関節炎マウスにおける肺血栓塞栓症の作製（好中球エラストラーゼ投与による）とその治療ー	日本医科大学リウマチ科 教授	吉野 横一 (53)

関節リウマチの疫学、  
患者の受療動態に関する研究

## 関節リウマチの疫学 患者の受療動態に関する研究

主任研究者 吉田 勝美 聖マリアンナ医科大学医学部教授

骨関節疾患の疾病負担は我が国でも大きく、疾病負担の定量的評価は治療戦略の評価や医療政策上重要な課題である。本研究では、種々の骨関節疾患の有病率を整理すると共に、その疾病負担を定量するために、DALY(Disability adjusted life years)や経済的負担の定量化を試みた。また、WHO Bone and Joint Decade Project と共同の標準化質問表を開発し、筋骨格系疾患定量化の試みを行った。関節リウマチ患者における肺合併症における血栓予防に関しても実験モデルを開発した。

### 分担研究者

吉野 慎一 日本医科大学 教授  
箱田 雅之 放射線影響研究所科長  
藤原 佐枝子 放射線影響研究所副部長  
山中 寿 東京女子医科大学助教授  
吉田 正 星薬科大学教授  
研究協力者  
井上 康二 大阪リハビリテーション病院部長  
七川 欽次 行岡病院名誉院長  
豊島 良太 鳥取大学医学部教授  
須藤 啓広 三重大学医学部講師  
伊津野 孝 東邦大学医学部助教授

### A. 目的

筋骨格系に関する日常生活への負担は、国民生活基礎調査においても「腰痛」、「肩こり」、「手足の関節が痛む」とする自覚症状が多く、国民の疾病負担として全世界共通の問題となっている。WHOでは2000年から2010年にかけて、Bone & Joint Decade として骨関節疾患に由来する疾病負担を軽減予防することを目的に健康戦略を展開している。本研究は、我が国の骨関節疾患に由来する疾病負担の定量化を行うことにより、今後の保険医療政策における骨関節疾患の基礎資料を提供することを目的としたものである。

### B. 方法

本研究は、4つの部分から構成されている。

- 1 国内の骨関節疾患の疫学知見を整理する
  - 2 疾病負担の測定
  - 3 骨関節疾患に関する国際標準調査法の開発
  - 4 関節リウマチの合併症軽減を目的とした血栓症予防
- 1の国内の骨関節疾患の疫学的知見の整理では、現在までに箱田雅之分担研究者による「関節リ

ウマチの疫学・日本人集団における有病率」、藤原佐枝子分担研究者による「日本人における骨粗鬆症の有病率」、七川欽次研究協力者による「住民調査によるRAの死亡率と死因」、豊島良太研究協力者による「コホート研究による一般住民を対象とした骨粗鬆症の縦断的調査」、須藤啓広研究協力者による「変形性膝関節症の進行に関与する因子に関する研究」から構成されている。

2の疾病負担の測定では、伊津野孝研究協力者による「我が国における関節リウマチ、関節症のDALY値推計の試み」、吉田勝美主任研究者による「日本におけるRAとOAの疾病負担の将来予測～重症度分布の変化を考慮して～」、山中寿分担研究者による「日本人のRA患者を対象とした日本版 Health Assessment Questionnaire(J-HAQ)の妥当性の検討」、吉田正分担研究者による「関節リウマチ患者の経済的負担に関する研究—抗リウマチ薬による薬物療法を中心に—」から構成されている。

3の骨関節疾患の国際標準調査法の開発では、吉田勝美主任研究者による「骨関節疾患による疾病負担に関する国際標準調査法の開発」と井上康二研究協力者による大阪南市の住民調査から構成されている。

4の関節リウマチの合併症を軽減する血栓症予防に関する研究では、吉野慎一分担研究者による「関節リウマチの術後における肺合併症の原因の解明とその治療に関する研究」にまとめられている。

### C. 結果

#### (1) 国内の疫学的知見

1 関節リウマチの疫学・日本人集団における有病率(箱田雅之分担研究者)  
被爆者調査をもとに1999年11月より2002年

10月までに広島研究所に来所した、2,982名(平均年齢:70.4歳、男性:928名、女性:2,054名)を関節リウマチ有病率調査の対象とした。関節リウマチの診断基準は、1987年改訂の米国リウマチ学会分類基準に拠った。2,982名中30名が関節リウマチと診断され、全集団における有病率は1.01%(95%信頼区間:0.65% - 1.37%)であった。男性においては、患者数5名、有病率0.54%(95%信頼区間:0.07% - 1.01%)、女性では患者数25名、有病率1.21%(95%信頼区間:0.74% - 1.68%)であった。被曝時に受けた放射線量と有病率との間には有意な相関は認められなかった。全患者30名の平均罹病期間は13.6年、29名(97%)がリウマトイド因子陽性であった。なお、調査集団全体におけるリウマトイド因子陽性率は7.8%であった。29名(97%)にレントゲン所見上、骨軟骨の破壊が認められた。来所時の治療内容は、16名(53%)に副腎皮質ステロイド、18名(60%)に抗リウマチ薬、20名(67%)に消炎鎮痛剤が投与されていた。

### 2 日本人における骨粗鬆症の有病率(藤原佐枝子分担研究者)

対象は、放射線影響研究所が1958年から2年に1回の健診で追跡調査している成人健康調査集団(AHS)で、2000-02年の健診受診時に骨密度検査を受けた人(男805人、女1670人)である。骨粗鬆症の有病率は、日本骨代謝学会の診断基準を使いると60歳代で35%、70歳代で約50%であった。同基準で骨粗鬆症域の骨量を示す割合を求めると、70歳代までは、腰椎で判定した有病率が大腿骨頸部の判定より高かったが、高齢になると逆転した。WHO診断基準では、65-69歳女性の有病率は大腿骨頸部骨密度を使うと約5%、腰椎骨密度値では30%で、骨密度判定部位によって有病率に差があった。日本人の50歳以上女性では骨粗鬆症領域を示す割合は日本骨代謝学会基準では24%、WHO基準で26%であった。

### 3 住民調査によるRAの死亡率と死因(七川欽次研究協力者)

今回我々は和歌山県上富田町でのリウマチ病の住民調査地区におけるRA患者の死亡率及び死因について検討した。和歌山県の農村田園地区の住民約3000人(全年齢)を1965年から2001年まで10回にわたり検診を実施し、

RA患者の有病率、罹患率とともに、その死亡数と死因について追究した。調査方法は、前期はアンケート調査、呼び出し検診、家庭訪問を全住民に行ない、後期はアンケート調査に基づき、RAを中心にランクづけをし、呼び出し検診、家庭訪問、電話による調査を施行した。調査地区の同期間における一般住民の死亡年齢も調査した。これからRA患者の標準死亡比(SMR)を算出した。男性では一般住民との有意差を認めなかったが、女性では有意差( $P: 0.0015$ )を認めた。

### 4 コホート研究による一般住民を対象とした骨粗鬆症の縦断的調査(豊島良太研究協力者)

鳥取県会見町の住民健診において3年間の間隔で2度の骨密度測定ができた一般住民男性160人(年齢30-85歳;平均64.9歳)と女性385人(29-83歳;平均63.1歳)を対象とした。骨密度測定はSXA法を用いて右踵骨で行った。踵骨骨密度から判定した骨粗鬆症の有病率:日本骨代謝学会で作成された原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)に基づき、若年成人平均値(YAM)の70%未満を骨粗鬆症とした。男性では160人中11人(6.9%)が骨粗鬆症と判定された。

### 5 変形性膝関節症の進行に関与する因子に関する研究(須藤啓広研究協力者)

定期的に行っている住民健診により、変形性膝関節症の進行に関与する因子を検討した。住民健診は三重県多気郡宮川村に在住する65歳以上の男女に対して平成9年から2年ごとに現在まで3回行ってきた。検診は地域の病院が宮川村の住民全員に対して広く募集しているものであるため、有症者のself-selectionは少ないと考えられる。266名の第1回検診の結果、OA群は28.2%(男性15.9%、女性33.7%)であったが、第3回検診の結果でOA群は42.5%(男性29.3%、女性48.4%)と増加していた。進行群と不変群との間で有意差が認められた因子はBMI、骨塩量、骨密度であり、骨密度に関しては軽度進行群と進行群との間でも有意差が認められた。

### (2) 疾病負担の測定

1 我が国における関節リウマチ、関節症のDALY値推計の試み(伊津野孝研究協力者)  
DALY値を推計するために既存のデータベースとして、厚生労働省の人口動態調査と患者調査

のデータベースを用いた。関節リウマチの生命損失年数 YLL (Years of Life Lost) は男性 3012、女性 8760、関節症の YLL は男性 24、女性 173、関節リウマチの障害共存年数 YLD (Years of life lived with disability) は男性 20363、女性 90844、関節症の YLD は男性 50674、女性 179546 と推計された。

2 日本における RA と OA の疾病負担の将来予測 (吉田勝美主任研究者)

WHO は DALY (Disability-adjusted life year) を用いて疾病負担を定量化する手法を提唱しているが、障害による負担分を表わす YLD (years lived with disability) は重症度を考慮しない単一の係数 (disability weight) を用いて算出される。将来の疾病負担を予測する場合、医療の進歩などによる重症度分布の変化を考慮することが望ましいと考えられる。本研究では、日本における 2000 年と 2010 年の RA と OA の疾病負担を、YLD を用いて、重症度分布を考慮して、推計した。2000 年において、RA 患者は 31 万人、OA 患者は 77 万人存在した。RA 患者の 79% は女性で、3.3% は入院していた。一方、OA 患者の 78% は女性で、1.8% は入院していた。10 年後の 2010 年において、RA の有病率は 2000 年の 1.14 倍にあたる 2.80 (1000 対)、OA の有病率は 2000 年の 1.27 倍にあたる 7.71 (1000 対) まで増加すると予測された。重症度分布の変化を考慮した YLD は RA が 55,548.5、OA が 100,807.5 であり、2000 年に比べ、RA で 1.03 倍、OA で 1.21 倍増加すると予測された。

3 日本人の RA 患者を対象とした日本版 Health Assessment Questionnaire (J-HAQ) の妥当性の検討 (山中寿分担研究者)

Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) は、関節リウマチ (RA) 患者の機能障害を評価する指標として米国 Stanford 大学で作成され、その後多くの言語に翻訳されて広く世界中で用いられている。HAQ 日本語版を作成し (S-HAQ)、日本の生活様式にあわせて一部変更を行ったうえで (J-HAQ)、日本人 RA 患者における日常生活動作 (ADL) の評価方法としての妥当性を検討した。Cronbach's  $\alpha = 0.927$  で各質問項目間での信頼性が確認された。S-HAQ と J-HAQ score は 0.76 と 0.81 ( $r = 0.993$ )。1 回目と 2 回目の HAQ score には高い相関が見られ ( $r = 0.933$ )、再現性が確認された。

4 関節リウマチ患者の経済的負担に関する研究—抗リウマチ薬による薬物療法を中心に— (吉田正分担研究者)

平成 13 年 1 月から 12 月慶應義塾大学病院リウマチ内科外来通院 RA 患者 356 例 (男性 65 例、女性 291 例、平均年齢  $53.2 \pm 11.9$  歳) を対象とした。RA 患者 356 例の医療費 (1 ヶ月平均) は、重度身体障害者医療費助成制度、特定疾患などの公的扶助による自己負担金のないもの (10.4%)、5 千円まで (32.0%)、1 万円まで (26.7%)、3 万円まで (20.8%)、3 万円以上 (10.1%) であった。リウマチ白書と比較し、自己負担金のないものが少なく、3 万円以上の負担や老人保険制度 (32.8%) や高額療養費などの制度を利用しているものも多かった。

3 骨関節疾患の国際標準調査法の開発 (吉田勝美主任研究者)

調査は 2 段階による方法が採択された。第一段階では疾患に依存せず筋骨格系由来の疾病負担を調査して、第 2 段階で対象とする疾患 (関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、脊椎疾患、四肢外傷) について個別の診断を行う方法を採用した。第一段階での調査項目として、部位 (身体部分のイラスト採用)、骨筋肉関節周囲痛の把握、1 ヶ月最低 1 週間の疼痛、運動制限について調査することとした。

4 関節リウマチの合併症を軽減する血栓症予防に関する研究 (吉野楨一分担研究者)

RA 患者は長期予後として肺合併症を併発ことが知られており、死亡原因の 1 位は呼吸器、循環器系であるといわれる。そこで、実験的関節炎モデルマウスによる NE 投与方法、用量の工夫により大中肺血管の血栓塞栓症 (H.E 染色、fibrinogen 染色) モデル作製に成功している。好中球エラスターゼは肺血栓塞栓症の形成に深く関わっていることが示唆された。

#### D. 考察

骨関節疾患は、我が国に限らず世界的に日常生活負担としてその対策が望まれると共に、骨関節疾患に対する新規治療法の開発が行われ、その開発に対する客観的評価を行うことが期待される。そのためには、骨関節疾患の客観的な疾病負担の定量化と国際比較に適した標準的調査票の開発が望まれる。定量化に関しては、我が国の有病率調査をもとに、DALY による評

価を行い、今後治療による疾病負担の変化が期待される際にDALY及び経済的負担の定量化を試みた。有病率調査に関しては、患者調査と併せて、一般集団における骨関節疾患の有病率調査を収集し、一般化を目指した。

今年度、骨関節疾患の単年度の有病率を求めたが、次年度は時系列的に同一集団または類似集団における時系列的な有病率の変化を明らかにし、将来予測に必要なデータを収集する必要がある。

関節リウマチ後の肺合併症モデルに関しては、血栓塞栓症のより定量的な関係を疾病モデルで明らかにすることで、今後の治療介入による定量的評価が可能になるものと期待された。

#### E. 結論

現在、我が国における骨関節疾患に由来する疾病負担を身体的側面と経済的側面で明らかにすることを目的に、国内調査の整理と国際標準調査の開発を現在進めている。

厚生労働省科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）  
研究報告書

日本人における関節リウマチの有病率

分担研究者 箱田雅之 放射線影響研究所臨床研究部検査科長

研究要旨

関節リウマチの有病率を明らかにすることは、疾病負担を評価する上で重要である。日本における関節リウマチ有病率を調査する目的で、長期にわたるコホート調査がなされている原爆被爆者について検討を行った。調査方法は過去の症状についての問診、および関節リウマチが疑われる例については手足の骨レントゲン撮影を行った。診断は、米国リウマチ学会分類基準に拠った。2,982名（平均年齢：70.4歳）について調査を行い、30名の関節リウマチ患者が検出された。有病率は1.01%（95%信頼区間：0.65% - 1.37%）であった。この結果は、欧米からの最近の報告とほぼ同等であった。

A. 研究目的

関節リウマチは、長期にわたる疼痛や関節機能障害のために日常生活や労働に大きな支障をもたらす。また、通院治療も長期間にわたる場合が多く、経済上の負担も大きい。有病率を把握することは関節リウマチによる疾病負担を考える際に当然のことながら重要である。また、諸外国における有病率と比較したり、経時的な変化を検討することは、関節リウマチの病因を検討する上でも重要と考えられる。広島、長崎の放射線影響研究所では、原爆放射線の長期影響を調査する目的で、原爆被爆者の固定集団を設定し、2年に一度の検診による経時的な観察研究を行っている。これらの集団は、放射線被曝の有無にかかわらず、当時その地域に居住していた住民であり、population-basedの集団といえる。本研究では、これらの集団を調査することにより、日本人における関節リウマチの有病率および治療状況を、population-basedで明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

放射線影響研究所において、経時的に行われている検診調査（成人健康調査）に参加した原爆被爆者を対象とした。この調査は、原爆放射線の長期影響を検討する目的で1958年より開始され、同一の対象者について2年に一度の検診を継続している。調査集団は当初、爆心から2 km以内で被爆した1万名と、対照離被曝者（爆心から3 km以遠）で構成されている。今回の調査は、1999年11月より2002年10月までに、広島研究所に少なくとも一度は来所した成人健康調査集団を対象とした。研究所来所時に、関節腫脹の既往の有無、腫脹があった場合、その部位および期間、また、朝のこわばりの既往の有無、ある場合、一日の持続時間と期間（週数）について看護師が問診を行い、結果を質問表に記入した。関節リウマチが疑われる場合には、両手両足の骨レントゲン撮影を行い、リウマチ専門医による読影を行った。関節リウマチの診断は、



1987年改訂の米国リウマチ学会分類基準に拠った。

(倫理面への配慮)

関節リウマチについての調査内容を、検診時に事前に説明し、署名による了解を得られた場合のみに問診やレントゲン撮影を行った。

### C. 研究結果

1999年11月より2002年10月までに、広島研究所に少なくとも一度は検診のために来所した、2,982名(平均年齢:70.4歳)を関節リウマチ有病率調査の対象とした。男性は928名(平均年齢:67.3歳)、女性は2,054名(平均年齢:71.8歳)であった。

2,982名中30名が、来所時の所見および既往症状が、米国リウマチ学会の関節リウマチ分類基準を満たし、関節リウマチと診断された。全集団における有病率は1.01%(95%信頼区間:0.65% - 1.37%)であった。男性においては、患者数5名、有病率0.54%(95%信頼区間:0.07% - 1.01%)、女性では患者数25名、有病率1.21%(95%信頼区間:0.74% - 1.68%)であった。なお、被爆時の被曝放射線量と有病率との間には有意な相関は認められなかった。

患者の臨床像は以下のようであった。平均罹病期間は13.6年、29名(97%)がリウマトイド因子陽性であった。なお、調査集団全体におけるリウマトイド因子陽性率は7.8%であった。29名(97%)にレントゲン所見上、骨軟骨の破壊が認められた。血清C反応性蛋白(CRP)濃度は、20名(67%)において1.0 mg/dl以上であり、臨床的に疾患活動性を有すると考えられた。治療状況については、27名

(90%)が医療機関に通院中であった。治療内容としては、16名(53%)に副腎皮質ステロイド、18名(60%)に抗リウマチ薬、20名

(67%)に消炎鎮痛剤が投与されていた。4名(13%)が関節置換術を受けていた。また、3名はほぼ寝たきりの状態であった。

### D. 考察

本調査で得られた日本人集団における関節リウマチの有病率は1.01%であり、これまでの欧米からの報告とほぼ同程度であった。また性比についても、男女比が約1:2と、やはりこれまでの欧米でのデータとほぼ同等であった。

今回検出された関節リウマチ患者では、97%にレントゲン検査で骨破壊所見が認められ、本調査は、診断上ほぼ確実に関節リウマチと考えられる例についての検討といえる。また、骨破壊が生じるためには、関節炎が数ヶ月以上継続することが必要であり、今回の調査によって、疾患活動性が一定期間継続する関節リウマチの有病率が得られたことになる。

一方、関節リウマチ患者の10-20%では、症状が比較的短期間のうちに消失し、いわゆる単周期型と呼ばれる経過をとるといわれている。このような例では骨破壊所見が出現しない場合が多いことから、今回の検討ではこのタイプの関節リウマチが検出されていない可能性も考えられる。本調査の対象者の平均年齢は70.4歳であり、関節症状が比較的短期間に消失した場合、問診時に過去の症状を思い出さなかった可能性も考えられる。したがって、関節リウマチの症状が一度でも出現したことがあるすべての患者についての有病率は、本調査の結果よりもやや高い可能性が考えられる。

今回検出された関節リウマチ患者のほとんどは、調査時にも通院中で、内服治療を受けていた。また、13%の例では整形外科的な手術療法を受けていた。Population-basedの

集団に基づくこのような調査結果は、日本における関節リウマチの疾病負担を考える上で重要な基礎資料を提供するものと考えられる。

今後、同一集団において過去に行われた関節リウマチについての調査結果を、年齢構成等を考慮に入れて比較することにより、有病率の経時的変化についても検討を行う予定である。

#### F. 結論

日本人における関節リウマチの有病率は約1%であり、男女とも欧米における有

#### F. 研究発表

Hakoda M, Ohiwa H, Masunari N, Yamada M, Suzuki G, Kasagi F. Mortality of rheumatoid arthritis: Longitudinal study in a population-based Japanese cohort. American College of Rheumatology, 64th Annual Scientific Meeting, October 24- 29, 2002, New Orleans, USA. Arthritis Rheum 46(Suppl): S1574, 2002.

## 日本人における骨粗鬆症の有病率

分担研究者 藤原佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部・副部長

骨粗鬆症は女性および高齢者に多い疾患であることはよく知られているが、本邦において、一般住民集団における有病率を求めた調査はほとんどない。そこで、日本骨代謝学会およびWHO診断基準に基づき日本人集団における骨粗鬆症の有病率を求めた。調査対象者は、1994-1995年の放射線影響研究所（広島）で検診を受けた成人健康調査対象者計2,356人（年齢47-95歳）である。対象者は2000-2002年の検診時に腰椎および大腿骨頸部の骨密度測定を受けた。骨粗鬆症の有病率は、日本骨代謝学会の診断基準を用いると60歳代で35%、70歳代で約50%であった。同基準で骨粗鬆症領域の骨量を示す割合を求めると、70歳代までは、腰椎で判定した有病率が大腿骨頸部の判定より高かったが、高齢になると逆転した。WHO診断基準では、65-69歳女性の有病率は大腿骨頸部骨密度を使うと約5%、腰椎骨密度値では30%で、骨密度判定部位によって有病率に差があった。男性では、どちらの部位でも骨粗鬆症領域を示す割合は80歳代で約10%であった。日本人の50歳以上の女性では骨粗鬆症領域を示す割合は日本骨代謝学会基準では24%、WHO基準で26%であり、これは、欧米の白人女性についての報告に比べ、ほぼ同じか少し高かった。

### A. 研究目的

骨粗鬆症は、高齢者に非常に頻度が高く、骨折を起こしやすくなる。高齢者が骨折すると、日常生活活動の低下、QOLの低下の原因となる。高齢者の寝たきりは、本人のQOLの低下だけでなく、介護の問題、経済的負担を引き起こし、社会的、医療経済的にも問題となっている。骨折は、本邦において、寝たきりの原因として脳血管障害について多い原因である。骨粗鬆症およびそれに関連する骨折の発生の実態を把握して、そのQOLへの影響を把握することは、予防対策をたてる上で重要であり、これらの疾患が、医療経済へどのように影響しているのかを明らかにすることも、社会的ニーズとして高まっている。

骨粗鬆症は「骨量の低下と骨組織の微細構造の変化によって特徴づけられ、その結果骨折の危険性が増大した疾患」と定義されている。骨粗鬆症の診断は、以前は腰椎X線撮影の読影による判定されていたが、この方法は主観的で、地域あるいは国際比較などは難しかった。しかし、骨量を定量的に測定する方法が開発され、骨粗鬆症診断は、骨量の評価によって行われるようになってきた。1994年に作成されたWHO専門委員会の診断基準、1995年の日本骨代謝学会診断基準検討委員会が作成した診断基準（1996年、2000年に改訂）は、いずれもdual X-ray absorptiometry (DXA)法によって測定した骨密度値をカットオフ値として使っている。

本邦においては、一般住民を対象にして、骨粗鬆症の有病率を求めた調査は非常に少ない。そこで、長期追跡調査を行っている疫学集団を使って、骨粗鬆症の有病率を求めた。この調査で求められた骨粗鬆症の有病率は、今後の骨粗鬆症およびそれに関連する骨折に対する予防・治療の方針の策定に貢献するものである。

### B. 研究方法

対象は、放射線影響研究所（放影研）の成人健康調査（AHS）対象者である。ABCC（放影研の前身）-放影研では、広島、長崎に投下された原爆による放射線被曝の健康に対する影響を調査するために、1950年の国勢調査に基づき、広島市、長崎市およびその周辺地域から原爆被曝者およびその対照者から約2万人を抽出し、1958年から2年に1回の健診（成人健康調査）を続け追跡調査を行っている。今回の対象者は、2000年から2002年の健診時に骨密度測定、脊椎X線検査を受けた人（男805人、女1670人）である。

骨密度検査は、同意を得た後、Dual X-ray Absorptiometry (DXA, Hologic, QDR4500)で、腰椎、大腿骨近位部を測定した。骨粗鬆症診断基準は、日本骨代謝学会およびWHOの基準を用いた。日本骨粗鬆症学会の診断基準は、低骨量（骨密度が若年成人平均値（YAM）の80%以下）で非外傷性椎体骨折がある症例および椎体骨

折がない場合にはYAMの70%未満を骨粗鬆症と判定する(表1)。

表1. 原発性骨粗鬆症の診断基準  
(日本骨代謝学会 2000年度改定版)

I. 脆弱性骨折あり	
・低骨量が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折部位は 脊椎、大腿骨頸部、桡骨遠位端、その他	
II. 脆弱性骨折なし	
	若年平均骨密度
正常	80%以上
骨量減少域	70-80%未満
骨粗鬆症域	70%未満

WHO基準は、大腿骨頸部骨密度YAMの2.5標準偏差(SD)以下を骨粗鬆症と判定する(表2)。

表2. 骨粗鬆症のWHO診断基準 (1994)

	WHO基準
正 常	若年女性平均値から1標準偏差(SD)以下
骨量減少	1 - 2.5 SD
骨粗鬆症	2.5 SD以下

#### (倫理面への配慮)

この調査は、対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行って集団として解析した。

#### C. 研究結果

骨粗鬆症の有病率は、年齢が高くなるほど増加し、日本骨代謝学会の診断基準を用いると60歳代で35%、70歳代で約50%であった(図1)。50歳代では、脊椎骨折を持つ人は8%、脊椎骨折はなく骨粗鬆症域を示す人は10%であったが、60歳代以降は、脊椎骨折はなく骨粗鬆症域を示す人の割合は約20%で一定していた。骨量が低骨量域以下で脊椎骨折を持つ人の割合は、年齢とともに増加した。

脊椎骨折の有無に関わらず、日本骨代謝学会基準による骨粗鬆症域の骨量を示す割合を求めると、骨密度測定部位によって、年齢別の有病率に差があった。腰椎骨密度で判定すると、50歳代で骨粗鬆症域は10%弱であるが、60歳代は急増する。大腿骨頸部骨密度で判定すると、骨粗鬆症域の有病率は加齢とともに直線的に増加し、70歳代で、腰椎で判定した有病率とほぼ同じになり、80歳代になると大腿骨頸部骨密度

で判定した方が高くなった(図2)。図2の網掛け部分は、腰椎および大腿骨頸部骨密度の両方で骨粗鬆症領域と判定された人の割合を示す。どの年齢においても、腰椎のみあるいは大腿骨頸部のみで判定される人がいた。診断基準では、どの部位で骨粗鬆症域を示しても、骨粗鬆症と判定できるので、骨量の判定のみでも、70歳代では少なくとも約50%、80歳代では、少なくとも60%が、骨粗鬆症と判定される。

男性において、現時点では診断基準が確立されていないが、女性と同じ基準を使うと、骨粗鬆症領域を示す人の割合は、70歳代で約5%、80歳代で約10%であった(図3)。

WHO診断基準を使うと、骨密度判定部位によって有病率に非常に大きな差があった(図4)。全体として、大腿骨頸部骨密度を使うと、腰椎に比べ有病率が低かった。例えば、65-69歳女性の有病率は大腿骨頸部骨密度を使うと約5%、腰椎骨密度値では30%であった。しかし、年齢による増加のパターンは、骨代謝学会基準と同様で、腰椎骨密度を使うと60歳代で急激に割合が高くなり、大腿骨頸部骨密度では、年齢とともに直線的に有病率は増加した。男性においては、大腿骨頸部骨密度を使うと腰椎を使った場合に比べ、有病率は低めに求められた。

日本人の年齢別人口構成にあてはめると、50歳以上女性では骨粗鬆症領域を示す割合は日本骨代謝学会基準を使うとでは24%、WHO基準で26%であった。

#### D. 考察

疾患の有病率、発生率を求める際には、標準化された診断基準を使うことが必須である。骨粗鬆症の診断基準に関しては、本邦では、日本骨代謝学会の診断基準が広く使われているが、国際的な比較では、WHO診断基準が使われている。WHOの診断基準は、1994年に、将来の骨折リスクを考えた場合の妥当な有病率を示す値として若年成人女性骨密度平均値(YAM)から2.5標準偏差(SD)以下(Tスコア-2.5以下)をカットオフ値として設定した。その後、日本骨粗鬆症学会は骨折を判別する感度、特異度からカットオフ値を検討し、YAMの70%未満というカットオフ値が求められた。どちらの基準も、若年成人女性骨密度平均値からのある一定の率、低下した値を使っているが、骨密度測定部位は、WHOは大腿骨頸部骨密度、日本骨代謝学会は原則として腰椎骨密度とし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨頸部骨密度としている。

WHOの診断基準は、多くの国で使われていて、国際比較が可能であるが、最近、骨密度測定部位別に有病率を求めると、測定部位によって有病率に大きな差があることが報告されている<sup>1)</sup>。我々の集団においても測定部位によって有病率にかなりの差があった。

日本骨代謝学会の基準、WHOの基準を使っても、年齢による有病率のパターンは同じ傾向で、腰椎骨密度を使うと、60歳代で急激に割合が高くなり、大腿骨頸部骨密度では、年齢とともに直線的に有病率は増加する。これは、腰椎は海面骨の割合が多くエストロゲンの低下の影響を強く受け、閉経後の比較的早い時期から骨量減少がおこるが、高齢になると脊椎変形や大動脈の石灰化などの影響を受け腰椎の骨密度は、過小評価される可能性があることを示している。一方大腿骨頸部は皮質骨を含む割合が高く、腰椎ほど閉経直後の影響を受けないが、年齢が高くなると皮質骨も骨量も減少してくるため、年齢とともに直線的に骨粗鬆症が増えると考えられる。

WHOの診断基準を使うと50歳以上の米国白人女性の骨粗鬆症領域を示す割合は13-18%、ヨーロッパ女性で23%と報告され、日本人女性は欧米白人に比べて、同じか少し高い程度であった。

男性の診断基準は、現在女性と同じ基準が使われている。日本骨代謝学会の診断基準検討委員会は、骨折カットオフ値は、女性より高値であったが、女性の診断方法を男性にあてはめることは妥当と報告している<sup>2)</sup>。WHOの診断基準を男性に適用すると、Tスコア-2.5を使うと過小評価となり、50歳以上の男性の骨折の可能性から考えると、カットオフは、Tスコア-1.8と-2.3の間であろうと報告されている<sup>3)</sup>。診断基準のカットオフ値は、もっと適切な基準があるのか、男性の診断基準は、女性と同じ基準を使ってよいのかについては、今後も検討が重ねられ、より適切な診断基準が設定されることが望まれる。

### E. 結論

日本骨代謝学会の診断基準を使うと、日本人の骨粗鬆症の有病率は、加齢に伴って増加し、女性では、60歳代35%、70歳代女性で約50%で、日本人の50歳以上の24%は骨粗鬆症域の骨量を持つと判定され、非常に頻度の高い疾患である。ただ、国際的に使われている診断基準には批判もあり、また、男性の診断基準も確立されていないので、今後、疾患負担の国際比較を検討するためにもより適切な診断基準が設定されることが急務である。

図1. 骨粗鬆症の有病率 -女性-  
(日本骨代謝学会診断基準使用)

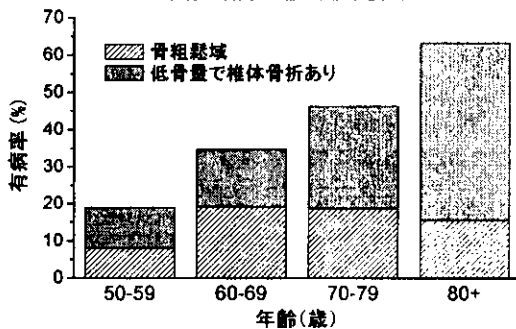


図2. 骨粗鬆症の有病率 (女性)  
広島成人健康調査

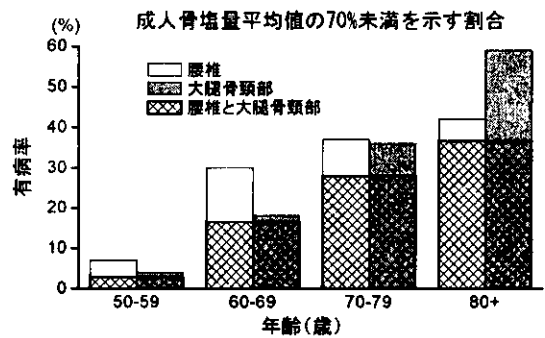


図3. 骨粗鬆症の有病率  
—日本骨代謝学会診断基準—

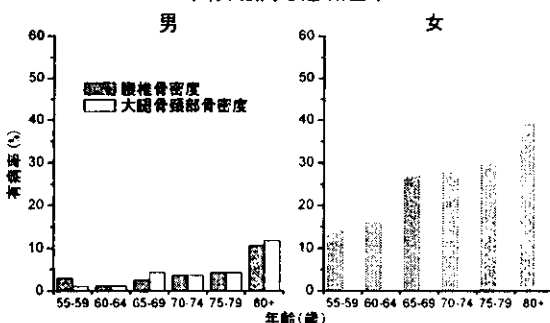
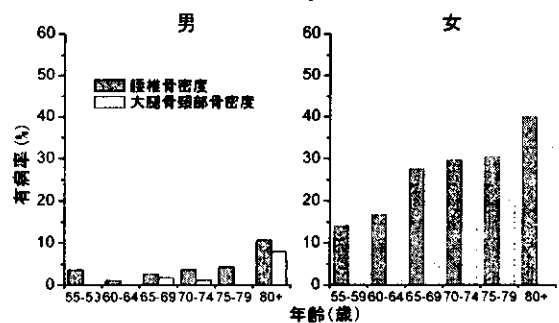


図4. 骨粗鬆症の有病率  
—WHO—



## 参考文献

1. Lu Y, Genant HK, Shepherd J et al: Classification of osteoporosis based on bone mineral density. J Bone Miner Res 16:901-910, 2001
2. 白木正孝、曾根照喜、福永仁夫 男性骨粗鬆症の診断基準 The Bone 2001;15:59-64
3. Faulkner KG, Orwoll E Implication in the use of T-scores for the diagnosis of osteoporosis in men. J Clin Densitom 5:87-93, 2002

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 雑誌

1. Nakashima E, Fujiwara S, Funamoto S. Effect of radiation dose on the height of atomic bomb survivors: A longitudinal study. Radiat Res 158:346-351, 2002
2. 藤原佐枝子 高齢者の生活運動機能の評価法 整形・災害外科 45:705-713, 2002
3. 藤原佐枝子 わが国の骨粗鬆症の疫学特に椎体骨折について 実験 治療 667:6-12, 2002
4. 藤原佐枝子、曾根照喜、友光達志、福永仁夫 大腿骨近位部DXA Osteoporosis Japan 1052-53, 2002
5. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の危険因子 臨床医 28:1790-91, 2002
6. Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suguki G, Fukunaga M Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Min Res(in press)

## 著書

藤原佐枝子 骨粗鬆症 疫学、骨折の有病率  
新しい診断と治療のABC (西沢良記編) 最新医学 大阪 p19-24, 2002

## 学会発表

1. Fujiwara S, Masunari N, Kasagi F, Suzuki G, Fukunaga M Prediction of vertebral fracture by bone mineral density among Japanese men and women. World Congress on Osteoporosis. 10-14 May 2002
2. 藤原佐枝子、増成直美、笠置文善、鈴木元 一般住民集団における脊椎骨折発生率。第20回日本骨代謝学会 2002年7月25-27日
3. 藤原佐枝子、増成直美、笠置文善、鈴木元 大腿骨頸部骨量減少量は将来の骨折リスクを予知する。第4回日本骨粗鬆症学会 2002年11月20-23日

○ 日本人の RA 患者を対象とした日本版 Health Assessment Questionnaire (J-HAQ)  
の妥当性の検討

分担研究者:山中 寿(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・助教授)  
研究協力者:松田祐子・田中栄一・谷口敦夫・齋藤輝信・原まさ子・戸松泰介・鎌谷直之  
(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

**研究要旨**

Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) は、関節リウマチ(RA) 患者の機能障害を評価するために広く世界中で用いられている指標であるが、日本における生活様式などの影響は科学的に検討されたことがない。我々は新たに日本語版を作成し(J-HAQ)、日本人 RA 患者における日常生活動作(ADL)の評価方法としての妥当性を検討した。RA3,763 例を対象とした検討により、各質問項目間での信頼性、原法との相関性、再現性ともに優れていることが確認できた。従って、我々が作成した J-HAQ は日本における RA 患者の ADL 評価法として妥当であり、RA 調査における国際比較時に有用なインターフェイスであると考えられた。

**A. 研究目的**

Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) は、関節リウマチ(RA) 患者の機能障害を評価する指標として米国 Stanford 大学で作成され、その後多くの言語に翻訳されて広く世界中で用いられている。わが国でも日本語版が用いられてきたが、欧米との生活様式の違いなどが評価に与える影響について科学的に検討されたことがなかった。そこで、我々は新たに HAQ 日本語版を作成し(S-HAQ)、日本の生活様式にあわせて一部変更を行ったうえで(J-HAQ)、日本人 RA 患者における日常生活動作(ADL)の評価方法としての妥当性を検討した。

**B. 研究方法**

2000 年 10 月に東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センター外来を受診した RA3,763 例を対象に S-HAQ と J-HAQ を施行した。S-HAQ 20 問のうち 3 問に西洋との生活様式の差がみられ

るため、新たに 3 問を追加した(①ベッド→布団、②ナイフ→箸、③ポンド→kg(L))。さらに再現性を確認するため RA122 例に J-HAQ を 2 回施行した(施行間隔:7 日)。

**C. 研究結果**

対象患者は、女性 82.6%、平均年齢 58.0±12.1 歳、発症年齢 47.4±12.9 歳、罹病期間 10.5±8.2 年、CRP 1.4±1.9mg/dl。Cronbach's  $\alpha$  = 0.927 で各質問項目間での信頼性が確認された。S-HAQ と J-HAQ score は 0.76 と 0.81 ( $r=0.993$ )。1 回目と 2 回目の HAQ score には高い相関が見られ( $r=0.933$ )、再現性が確認された。

Table1. Internal reliability of the Japanese Health Assessment Questionnaire: Effect on Cronbach's  $\alpha$  when individual component areas were deleted\* (3763 cases)

Deleted variable	$\alpha$
Dressing	0.92
Arising	0.92
Eating	0.92
Walking	0.92
Hygiene	0.92
Reach	0.91
Grip	0.92
Activity	0.91

\*Cronbach's coefficient  $\alpha$   
(overall) = 0.927.

#### D. 考察

機能障害度を定量的に測定する指標に対して生活様式の違いが及ぼす影響は大きい。HAQは、着衣・起立・食事・歩行・衛生・リーチ・握力・活動の8項目からなるQOL指標であるが、いくつかの項目で文化的差異が問題となった。そこで、我々は1) ベッドからの就寝・起床の動作ができますか？→ベッドからの就寝・起床の動作ができますか？2) お皿の上の肉を切れますか？→お箸を使ってごはんを口に運べますか？3) 頭上にある5ポンドのもの(約2.3kgの砂糖袋など)に手を伸ばしてつかみ、下に降ろせますか？→頭上の棚に2リットル入りのペットボトルがあった場合、それを下に降ろせますか？の3項目を変更したJ-HAQを作成し、現法との比較を実施した。その結果、起立の項目に対してはJ-HAQ 0.82、HAQ 0.48 ( $r=0.77$ )

とやや差を認めたが、全体を比較すると  $r=0.993$  と極めて高い相関を認めた。

HAQは北米を中心に実施されているリウマチ性疾患の長期観察研究 ARAMIS (Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System) のアウトカム指標として用いられている。我々は、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターを受診した RA 患者を対象として ARAMIS に準拠した RA 患者の長期観察研究 J-ARAMIS (Japanese ARAMIS) を 2000 年から開始し、継続中である。RA 患者の診療における

様々な問題点を国際的に比較する際に、ARAMIS と J-ARAMIS の比較は極めて意義深いと思われるが、J-HAQ はその場合の重要なインターフェイスである。

#### E. 結論

日本人の生活習慣に適合させた J-HAQ は S-HAQ と同等に評価でき、再現性も認められた。日本における RA 患者の ADL 評価法として妥当と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yuko Matsuda, Gurkirpal Singh, Hisashi Yamanaka, Eiichi Tanaka, Wako Urano, Atsuo Taniguchi, Terunobu Saito, Masako Hara, Taisuke Tomatsu, Naoyuki Kamatani: Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research in press*



Table 2. Final version of the Japanese Health Assessment Questionnaire written in Japanese

**健康評価の質問**

関節の痛みや障害のために、日常生活がどの程度、制限されているかをお教えてください。  
この1週間の日常生活で、それぞれの質問にあてはまるところに1つだけ、○をつけてください。

	なんの困難 もなくできる	少し困難 だができる	かなり困難 だができる	まったく できない
<b>1. 衣服の着脱と身支度 (Dressing)</b> 靴ひもを結び、ボタン掛けも含め自分で身支度ができますか？ 自分で洗髪ができますか？	_____	_____	_____	_____
<b>2. 起立 (Arising)</b> 椅子(肘かけがなく背もたれが垂直)から立ち上がれますか？ ベッドまたはふとんからの就寝、起床の動作ができますか？(日常使っている寝具につきお答えください。)	_____	_____	_____	_____
<b>3. 食事 (Eating)</b> お箸を使ってごはんを口に運べますか？ いっぱい水の入ったコップを口元まで運べますか？ 新しい牛乳の紙パックの口を開けることができますか？	_____	_____	_____	_____
<b>4. 歩行 (Walking)</b> 戸外の平坦な道を歩けますか？ 階段を5段上がれますか？	_____	_____	_____	_____
上記の1~4の動作の手助けとなるような器具や自助具を日常的に使っていたら、あてはまるものにくいつても○をつけてください。				
1. 身支度に使う器具(ボタン通し、ジッパーにかけるひもなど)      2. 特殊な器具				
3. 特別な器具、自助具      4. ステッキ      5. 松葉杖      6. 歩行器      7. 車いす				
上記の1~4の動作をするのに他人の手助けが必要であれば、あてはまるものにくいつても○をつけてください。				
1. 衣服の着脱と身支度      2. 起立      3. 食事      4. 歩行				
この1週間の日常生活で、それぞれの質問にあてはまるところに1つだけ、○をつけてください。				
	なんの困難 もなくできる	少し困難 だができる	かなり困難 だができる	まったく できない
<b>5. 衛生 (Hygiene)</b> 体を洗いタオルで拭くことができますか？ 浴槽につかることができますか？ 洋式トイレに座ったり立ったりできますか？	_____	_____	_____	_____
<b>6. とどく範囲 (Reach)</b> 頭上の棚に2リットル入りのペットボトルがあった場合、それを下に降ろせますか？ 腰を曲げて床にある衣服を拾い上げられますか？	_____	_____	_____	_____
<b>7. 握力 (Grip)</b> 自動車のドアを開けられますか？ 広口ビンのふたを開けられますか？(すでに一度開けてあるもの) 回転式の蛇口を開閉できますか？	_____	_____	_____	_____
<b>8. 家事や雑用 (Activities)</b> 用事や買い物にでかけることができますか？ 自動車の乗り降りができますか？ そうじ機をかけたり、庭仕事などの家事ができますか？	_____	_____	_____	_____
上記の5~8の動作の手助けとなるような器具や自助具を日常的に使っていたら、あてはまるものにくいつても○をつけてください。				
1. 浴槽のいす      2. 浴槽の手すり      3. 便座を高くした      4. トイレ内の手すり				
5. 孫の手状の握り手(マジックハンド)      6. ビンの口を開ける器具				
上記の5~8の動作をするのに他人の手助けが必要であれば、あてはまるものにくいつても○をつけてください。				
5. 衛生      6. とどく範囲      7. 握力      8. 家事や雑用				

# 我が国における関節リウマチ、関節症の DALY 値推計の試み

吉田 勝美 聖マリアンナ医科大学教授

伊津野 孝 東邦大学医学部助教授

**Bone and Joint Diseases** 関連疾患として関節リウマチ、関節症の DALY 値を既存の医療データベースより推計し、今後の研究の問題点を検討することを目的とした。関節リウマチの障害共存年数 YLD(Years of life lived with disability)は男性 13,025、女性 51,241、関節症の YLD は男性 18,558、女性 68,028 と推計された。

## A. 目的

**Bone and Joint Diseases** 関連疾患として関節リウマチ、関節症の DALY 値を既存の医療データベースより推計し、今後の研究の問題点を検討することを目的とした。

## B. 研究方法

DALY 値を推計するために既存のデータベースとして、厚生労働省の人口動態調査と患者調査のデータベースを用いた。

Murray らの **Global Burden Diseases(GBD)**の原法では、DALY 値を求めるには疾患の罹患率、罹患期間が必要となるが、患者調査では有病率しか求められないため、非致死性慢性疾患である、本研究対象疾患の場合は

有病率=罹患率×罹患期間

の式が当てはまるとして計算した。理想的な平均寿命は GBD と同じく男性 80.0 歳、女性 82.5 歳とした。DALY 値を計算する上で **disability weight** は GBD の関節リウマチ 0.233、関節症 0.156 とした。

## C. 結果

関節リウマチの生命損失年数 YLL(Years of Life Lost)は男性 3,012、女性 8,760、関節症の YLL は男性 24、女性 173、関節リウマチの障害共存年数 YLD(Years of life lived with disability)は男性 13,025、女性

51,241、関節症の YLD は男性 18,558、女性 68,028 と推計された。

## D. 考察

Murray らによって開発されて障害調整生存年 DALY(Disability-Adjusted Life Year)は地域や国単位での疾病による負担(Burden of Disease)を定量的に捉えることを目的としている。死亡率に加え、早期損失生存年齢(Potential Year of Life Lost : PYLL) や 質調整生存年数(Quality-Adjusted Life Year : QALY)に年齢の重み付けを行い、単一の指標で疾病の負担を示すことができる。従来死亡統計により配分されていた医療資源の再配分においても有用であり、特に非致死性の慢性疾患における疾病負担を比較する場合に適した指標である。今回、既存の医療データベースから、DALY 値を推計することを試みた。

DALY の計算式は

$$x=a+L$$

$$\int DCxe^{-\beta xe^{-r(x-a)}}dx$$

$$x=a$$

と表される。

D は障害度の重み付け

完全な健康の場合 D=0、死亡の場合 D=1

$Ce^{x(-\beta x)}$  は年齢による重み付け

$\exp(-r(x-a))$ は時間割引  $r=0.03$  年率 3%

$a$  は障害発生時点または死亡時点、  
 $L$  は障害の持続期間または死亡時点での期待寿命である。

さらに詳しく表現すると

$DALY=YLL(\text{生命損失年数})+YLD(\text{障害共存年数})$

=

$x$ =理想寿命

$$\int 1Cxe^{-\beta x}e^{-r(x-a)}dx$$

$x$ =死亡年齢

+

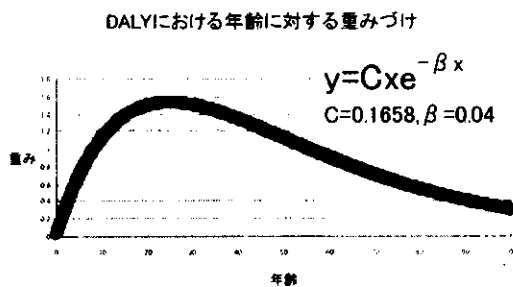
$x$ =治癒年齢

$$\int DCxe^{-\beta x}e^{-r(x-a)}dx$$

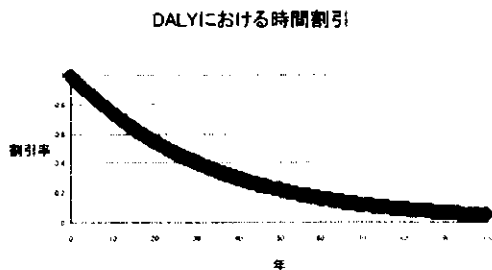
$x$ =発症年齢

となる。

年齢に対する重み付けをグラフにすると



のようになる。また時間割引は、



となる。

障害度の重み付けは

障害度の重み付け		
障害度	重み付け	該当する健康状態の例
1	0.00-0.02	顔面の白斑、低身長
2	0.02-0.12	水様下痢、重度咽頭痛、重度貧血
3	0.12-0.24	トウ骨骨折にてギブス固定、不妊、勃起不全、関節リウマチ
4	0.24-0.36	(膝より下の)下肢切断、聾
5	0.36-0.50	直腸腫瘍、軽度精神発達遅滞
6	0.50-0.70	うつ病性障害、盲、対麻痺
7	0.70-1.00	アクティブな精神病、痴呆、重度片頭痛、四肢麻痺

となる。

DALYの特徴としては、

- 1年間の生存の価値に年齢による重み付け 25歳が最大(2歳は25%,70歳は46%)
- 時間割引を年率3%としている
- 障害度を公衆衛生専門家集団によるデルファイ方により7段階に分類している
- 年齢と性別以外の個人属性を考慮していない

が挙げられる。

一方、DALYへの批判としては、

- 年齢に対する重み付けへの公平性からの批判
- 概念が理解しにくい
- GBDstudyで用いられた傷病群が先進国の疾病構造に十分対応していない

などが挙げられる。

今度は、

- 今後他の BJD 関連疾患においてもこの手法が可能かどうかの検討
- 日本における disability weight の検討
- 他の疾患の DALY 値との比較検討
- 日本における BJD 関連疾患の罹患率、罹病期間、有病率の調査

等を検討していく予定である。