

20030668 ~ 20030677

平成15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・治療研究事業

研究報告書

第3分冊

厚生労働省

目次

平成15年度継続研究課題（分冊3）

関節リウマチ・骨粗鬆症患者の疫学、病態解明と治療法開発に関する研究	国立相模原病院 院長	20030668 越智 隆弘 (1)
関節リウマチ・骨粗鬆症患者の疫学と病態解明に関する研究	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学（整形外科） 教授	吉川 秀樹 (6)
ヒト破骨細胞形成に関する研究	松本歯科大学総合歯科医学研 究所 教授	高橋 直之 (10)
ヒト破骨細胞誘導系の確立と破骨細胞特異的遺伝子の探索に関する研究	国立相模原病院臨床研究セン ター診断治療研究室 室長	鈴木 隆二 (13)
アデノウイルスベクターを用いた滑膜線維芽細胞の軟骨細胞分化に関する研究	東京大学医学部附属病院整形 外科・脊椎外科 講師	田中 栄 (16)
関節リウマチ病態と骨髄脂肪蓄積細胞に関する研究	大阪大学大学院生命機能研究 科 教授	下村 伊一郎 (23)
関節リウマチ滑膜の血管新生における骨髄の役割に関する研究	帝京大学医学部内科学膠原病 リウマチ科 助教授	広畑 俊成 (25)
関節リウマチの病因に関する研究—RAとOAの骨髄コロニー形成能の比較検討とRA骨髄CD34陽性細胞共存で樹立されたEBウイルス感染CD15 (Lewis X) 陽性B細胞株発現特化型トランスクリプトーム解析による慢性リウマチ原因遺伝子の探索に関する研究—	日本大学医学部内科学講座内 科一部門 助手	武井 正美 (29)
選択的トランスクリプトーム解析による新しい慢性関節リウマチ血液診断システムの構築	大阪大学微生物病研究所 教 授	野島 博 (33)
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	20030669 吉田 勝美 (37)
関節リウマチの疫学 患者の受療動態に関する研究	日本医科大学教授	吉野 慎一 (42)
関節リウマチの疫学、患者の受療動態に関する研究	放射線影響研究所 臨床検査 科長	箱田 雅之 (45)
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	放射線影響研究所副部長	藤原 佐枝子 (48)
RA患者の機能障害度と直接医療費の関係に関する研究	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 教授	山中 寿 (51)
関節リウマチの薬物療法における医療経済的評価に関する研究—非ステロイド系抗炎症薬および少量ステロイド薬を中心に—	星薬科大学教授	吉田 正 (53)
骨関節疾患，生活習慣病のDALY値算出	東邦大学医学部助教授	伊津野 孝 (56)
関節リウマチにおける内科的治療の検証に関する研究	国立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	20030670 當間 重人 (59)
全国規模の関節リウマチの疫学 (iR-net初年度解析結果報告)	国立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	當間 重人 (65)
iR-net：2002年度薬物療法の現状と1990年度との比較	国立別府病院リウマチ膠原病 内科 医長	安田 正之 (70)
iR-net (免疫異常ネットワーク・リウマチ部門)を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第1報)	国立名古屋病院整形外科 医 長	衛藤 義人 (73)
国立病院療養所免疫異常ネットワークリウマチ部門 (iR-net) を利用した—平成14年度における結核、悪性疾患の発生率の検証：今後の生物学的製剤使用を考えて—	国立療養所盛岡病院膠原病内 科 医長	千葉 実行 (76)
DAS28とDAS28-CRPの比較検討	国立相模原病院リウマチ科 医師	松井 利浩 (79)
関節リウマチの先端的治療に関する研究	聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長	20030671 西岡 久寿樹 (83)
発生工学手法によるリウマチ治療薬の開発	東京大学医科学研究所ヒト疾 患モデル研究センター 教授	岩倉 洋一郎 (90)

関節リウマチにおける生物製剤治療に関する研究	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授	尾崎 承一	(95)
サイトカインによるリウマチ破骨細胞の制御に関する研究	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子細胞機能学・特任教授	高柳 広	(102)
骨・軟骨破壊に関する遺伝子制御	大阪大学大学院医学系研究科助手	妻木 範行	(105)
骨軟骨の分化誘導に関する研究	慶應義塾大学医学部整形外科講師	千葉 一裕	(107)
核内ICを用いたリウマチ滑膜細胞の病的状態の理解とその制御の基盤的研究	聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター ゲノム医学研究部門長 助教授	中島 利博	(108)
増殖因子による軟骨修復機構	京都大学再生医科学研究所教授	開 祐司	(112)
新技術による創薬研究	東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授	半田 宏	(114)
関節リウマチの新規治療薬導入による医療経済効果	聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授	吉田 勝美	(116)
変形性膝関節症の生活機能維持・再建に関する研究	千葉大学大学院医学研究院整形外科学 教授	20030672 守屋 秀繁	(121)
変形性膝関節症による重度破壊関節に対する機能再建術の研究	千葉大学大学院医学研究院整形外科学 教授	守屋 秀繁	(125)
マウスゲノミクスを用いた変形性関節症の分子メカニズムの解明 - 新規遺伝子cystatin 10の関与 -	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻感覚運動機能医学講座整形外科学 教授	中村 耕三	(127)
変形性関節症軟骨の病態におけるメカニカルストレスとNOの関与について	岡山大学大学院医学部総合研究科機能再生・再建科学専攻生体機能再生・再建学講座教授	井上 一	(132)
変形性膝関節症患者の各種生活動作解析	慶應義塾大学医学部整形外科助教授	松本 秀男	(136)
MR装置による膝関節軟骨のGlycosaminoglycan濃度の評価	放射線医学総合研究所画像医学部分子情報研究室 室長	池平 博夫	(137)
静水圧刺激が軟骨細胞に及ぼす効果に関する研究	東京大学大学院医学系研究科教授	牛田 多加志	(139)
関節リウマチの頸椎・上肢機能再建に関する研究	国立大阪南病院 副院長	20030673 米延 策雄	(143)
関節リウマチ頸椎手術の全国調査に関する研究	国立大阪南病院 副院長	米延 策雄	(146)
関節リウマチ頸椎手術の多施設後ろ向き調査に関する研究	国立相模原病院 副院長	藤村 祥一	(148)
関節リウマチ頸椎病変に対する外科的療法の成績と予後に関する研究	国立療養所西多賀病院 副院長	石井 祐信	(151)
ピンポイントガイドを用いた環軸関節スクリュー固定法に関する研究	国立病院岡山医療センター整形外科 医長	中原 進之介	(153)
関節リウマチの環軸椎固定術に対するコンピュータ支援手術計画システムの開発に関する研究	国立大阪南病院 副院長	米延 策雄	(155)
関節リウマチの頸椎・上肢機能再建の新しい頸椎手術成績評価基準作成に関する研究	鹿児島大学大学院運動機能修復学講座整形外科学 講師	松永 俊二	(157)
関節リウマチの上肢機能向上に対する関節再建術の意義に関する臨床研究	北海道大学大学院医学研究科整形外科学分野 教授	三浪 明男	(159)
リウマチ肘手術のQOLに与える影響に関する研究	広島県身障者リハビリテーションセンター 副医療センター長	水関 隆也	(161)
関節リウマチの上肢機能向上に対する関節再建術の意義に関する臨床研究	大阪厚生年金病院整形外科部長	正富 隆	(164)
光学式三次元位置計測システムを用いた脊椎上肢機能の評価に関する研究	国立大阪南病院 副院長	米延 策雄	(166)
ステロイドの投与でのRA患者のACTH、DHEA(S)値の変動に関する研究	行岡病院 院長	行岡 正雄	(168)

20030674

免疫難病のシグナル異常と病態解明・治療応用に関する研究

産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	田中 良哉 (171)
産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	田中 良哉 (178)
京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫 助教授	梅原 久範 (182)
東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科 助手	駒形 嘉紀 (186)
京都大学再生医科学研究所生体機能調節学分野 教授	坂口 志文 (189)
東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究科分子細胞機能学特任教授	高柳 広 (193)
埼玉医科大学総合医療センター第二内科 教授	竹内 勤 (196)
順天堂大学医学部膠原病内科講師	田村 直人 (199)
大阪大学大学院生命機能研究科免疫制御学講座 教授	西本 憲弘 (201)
群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科 教授	野島 美久 (205)
東京医科歯科大学医学部臨床試験管理センター 助教授	針谷 正祥 (207)
神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座 教授	南 康博 (211)

SLEリンパ球における免疫シグナル異常に関する研究

細胞活性化シグナルにおけるlipid raft-スフィンゴ脂質の機能解析に関する研究

免疫抑制性シグナル異常と経口免疫寛容の誘導に関する研究

膠原病における免疫寛容シグナル異常に関する研究

膠原病に於けるIFNなどのサイトカインシグナル異常の解明とその制御に関する研究

全身性エリテマトーデス患者に認められるTCR・鎖異常の分子機構に関する研究

悪性関節リウマチ血清による好中球L-セレクチンsheddingに關与する細胞内シグナル伝達経路に関する研究

IL-6シグナル阻害による免疫難病の治療法の開発に関する研究

新しい抑制性シグナリングシステムCD47/SHPS-1系の自己免疫疾患における機能解析

全身性エリテマトーデス末梢血T細胞における共刺激分子シグナル異常に関する研究

免疫難病における癌関連遺伝子産物の動態・機能解析に関する研究

20030675

全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究

京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授	三森 経世 (213)
京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授	三森 経世 (217)
筑波大学臨床医学系 助教授	堤 明人 (220)
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	寺井 千尋 (224)
国立療養所西札幌病院リウマチ科 医長	市川 健司 (227)
慶應義塾大学医学部先端医科学研究科 講師	桑名 正隆 (231)
埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師	津坂 憲政 (234)
慶應義塾大学医学部内科 講師	平形 道人 (238)
東京医科歯科大学生体応答調節学 助手	南木 敏宏 (241)
帝京大学医学部内科 助教授	広畑 俊成 (244)
東京大学保健管理センター 助手	土肥 眞 (247)
聖マリアンナ医科大学内科学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 助教授	山田 秀裕 (249)
藤田保健衛生大学リウマチ感染症内科 教授	吉田 俊治 (252)
順天堂大学医学部膠原病内科助教授	高崎 芳成 (256)
北里大学医学部内科学V 講師	遠藤 平仁 (260)
京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 助手	田中 真生 (262)

難治性病態の早期診断、予後推定、治療方針確立における自己抗体の意義に関する多施設共同研究

難治性自己免疫疾患の予後予測因子と遺伝子多型性に関する研究

AA-アミロイドーシスの遺伝的要因、病態、治療に関する研究

抗リン脂質抗体とprothrombinの遺伝子多型に関する研究

線維化病態におけるCD40-CD154シグナルを介した線維芽細胞とT細胞の協調作用に関する研究

膠原病上皮傷害における接着分子の役割：αEβ7が認識するE-cadherin上のエピトープの検討

抗SRP抗体の臨床免疫学的意義に関する研究

難治性筋炎におけるT細胞リクルートメント制御機構とその人為的制御

中枢神経ループスの病態形成における抗リボソームP抗体の役割の解析に関する研究

実験的肺線維症モデルにおける、IL-10の治療効果に関する研究

皮膚筋炎/多発性筋炎に合併する間質性肺炎の長期予後に関する研究：シクロホスファミド間歇静注療法の有用性の検討

膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析

ループス腎炎における流血中自己抗原(PCNA複合体)の病因的意義の検討

¹³C標識脂肪酸吸収呼吸気試験を用いた全身性強皮症の腸管病変の評価に関する研究

関節リウマチにおける抗FRP抗体と治療抵抗性の関連の検討

20030676

免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究	順天堂大学膠原病内科 教授	橋本 博史 (265)
肺病変に関する小委員会報告	北里大学医学部内科学Ⅴ 診療教授	近藤 啓文 (272)
腎病変に関する小委員会報告	岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学教授	槇野 博史 (276)
CNSループスの分類予備基準作成に関する小委員会報告	帝京大学医学部内科 助教授	広畑 俊成 (281)
感染症に関する小委員会報告 膠原病に合併したカリニ肺炎の後向き多施設共同研究	東京都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長	猪熊 茂子 (285)
免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会報告	東京電力病院内科 科長	鍋木 淳一 (289)
ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会報告	神戸大学大学院医学系研究科 生態情報医学講座 教授	熊谷 俊一 (292)
膠原病に合併する間質性肺病変 (Interstitial Lung Disease: ILD) の肺高血圧 (Pulmonary Hypertension: PH) に及ぼす影響に関する研究	北里大学医学部内科 診療教授	近藤 啓文 (296)
膠原病に合併した肺高血圧症の治療	東京女子医科大学付風膠原病リウマチ痛風センター 教授	原 まさ子 (299)
皮膚筋炎の(Ⅱ) 急性間質性肺炎に対する免疫抑制薬併用療法の有用性に関する研究	埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師	亀田 秀人 (301)
慢性期全身性エリテマトーデス患者における高血圧の検討	岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 教授	槇野 博史 (305)
CNSループスにおける髄液抗神経細胞抗体の対応エピトープに関する研究	帝京大学医学部内科 助教授	広畑 俊成 (310)
全身性エリテマトーデス剖検例における臓器病変と合併症の検討	順天堂大学膠原病内科 教授	橋本 博史 (314)
免疫疾患に合併したカリニ肺炎の画像的特徴	東京都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長	猪熊 茂子 (317)
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 膠原病に併発するカリニ肺炎の誘発喀痰を用いたDNA診断と1次予防基準に関する研究	産業医科大学医学部第一内科学講座 講師	岡田 洋右 (321)
ステロイド大量療法下のリウマチ性疾患患者におけるカリニ肺炎発症の危険因子同定および予防的薬療法の有効性に関する研究	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 助手	萩山 裕之 (324)
ANCA関連血管炎の免疫抑制療法下カリニ肺炎の診断、ST合剤予防、標的治療の指標としての抗β-グルカン抗体の有用性	東京医科大学八王子医療センター腎臓科 助教授	吉田 雅治 (329)
膠原病治療中のカリニ肺炎合併例と一次予防適応基準についての検討	順天堂大学医学部膠原病内科講師	金井 美紀 (333)
全身性エリテマトーデスにおけるCD40リガンド (CD40L) に対する自己抗体の臨床的意義	東京電力病院内科 科長	鍋木 淳一 (335)
マクロファージ遊走阻止因子の制御による血栓傾向の治療	北海道大学大学院医学研究科 分子病態制御学講座免疫病態内科学分野 講師	渥美 達也 (339)
ステロイド誘発性骨粗鬆症の発症に係わる遺伝子多型性の研究	神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態・免疫学 教授	熊谷 俊一 (344)
膠原病におけるステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の検討 (2年間の長期投与の検討の検討)	慶應義塾大学医学部内科学教室 助手	諏訪 昭 (349)
免疫疾患に対する免疫抑制療法等先端的新規治療法に関する研究	東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 教授	山本 一彦 (355)
病変集積T細胞の解析とT細胞レセプター遺伝子導入による抗原特異性の再構築	東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 教授	山本 一彦 (359)
難治性自己免疫疾患に対する造血幹細胞移植に関する研究	北海道大学大学院医学研究科 分子病態制御学・第二内科 教授	小池 隆夫 (361)
変異ペプチドを用いた免疫難病の治療アプローチに関する研究	筑波大学臨床医学系内科 教授	住田 孝之 (365)
自己免疫疾患のNKT細胞糖脂質リガンド療法開発に関する研究	国立精神・神経センター神経研究所疾病第六部研究部 部長	山村 隆 (370)
抗原特異的 CD8T 細胞の細胞増殖とその制御に関する研究	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 助教授	上阪 等 (373)
制御性T細胞に関する研究	京都大学再生医学研究所 教授	坂口 志文 (375)
SLEに対する抗CD20抗体療法に関する研究	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授	田中 良哉 (378)

20030677

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

研究要旨：骨関節疾患の疫学知見と疾病負担に関するアルゴリズムを用いて、患者の日常的な負担および経済的負担を定量的に評価することで、骨関節疾患患者の受療動態に与える影響を検討した。疫学的知見では国内における住民調査を総括して時代的地域の変動を明らかにするデータベースを構築した。関節リウマチに関しては有病率は時代的に有意な変化がないことが示され、骨粗鬆症による椎体骨折有病率を求め予後における推移を明らかにした。患者データベースから医療経済的負担と機能障害に関するモデル解析を行う仕組みが提案され、入院患者データベースから治療による副作用頻度と経済的負担を明らかにした。これらの治療に関連したアウトカムを用いて、治療法導入による機能負担の改善と医療経済効果を算出するモデルの基礎データの入手が可能になった。また、動物実験モデルを用いた関節リウマチ患者の肺塞栓症に関する検討から炎症性サイトカインの関与を明らかにした。

分担研究者

吉野 横一 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 東京女子医科大学教授
吉田 正 星薬科大学教授
伊津野 孝 東邦大学医学部助教授

研究協力者

居村 茂明 江南加古川病院
内田 淳正 三重大学医学部教授
井上 康二 大阪リハビリテーション病院
豊島 良太 鳥取大学医学部教授
井川 宣 大阪リハビリテーション病院
川崎 拓 滋賀医科大学教授
七川 欽次 行岡病院

A. 研究目的

骨関節症状「腰痛」、「肩こり」、「手足の関節が痛む」は我が国の愁訴の中でも多く日常生活に負担となっているが、非致死性疾患であるため他の致死疾患と比べ疾病負担の影響や将来における推移について定量的な評価は行われていない。WHOでは「運動器の十年（BJD）」ではMonitoring Project 委員会が設置され、疫学的評価のために調査法の標準化を進めている。本研究では、骨関節疾患の疾病負担をもとに保健行政施策の基礎資料として貢献できるように、骨関節疾患の負担量の定量的評価を行うと共に、その応用として疾病負担量の将来予測と医療費

の関係について検討し、その基礎資料を作成した。

B. 研究方法

本研究では、疫学的視点から骨関節疾患の疾病負担算出に関わる研究と関節リウマチの肺合併症に関する動物モデルの開発から構成されている。疫学的視点については、疾病負担の算出に関わる我が国の資料をデータベース化する研究、コホート集団における骨関節疾患の経年的変動、医療機関における患者コホートを用いた医療経済分析、生活習慣病および骨関節疾患のDALY値算出、WHO Monitoring Project 委員会の調査法に関する第一段階質問表による調査、骨関節疾患の疾病負担の将来予測を課題として行った。

1 コホート集団による関節リウマチの有病率の経時的評価（箱田雅之分担研究者）

分担研究では、1958年から継続している放射線影響研究所の被曝者コホート（成人健康調査）を対象に、関節リウマチの有病率と経年的変化を検討した。対象者は1999年11月から2002年10月までに受診した2,982名であり、1987年改訂の米国リウマチ学会分類基準を用いて診断を行った。また、経年変化については1958年から1966年にかけての行われた関節リウマチの調査結果との比較を行った。

2 日本人コホート集団における脊椎骨折発生率に関する研究（藤原佐枝子分担研究者）

骨粗鬆症に伴う骨折が、要介護者の原因の約12%を占める健康負担の大きさを考慮して、成

人健康調査受診者で脊椎X線検査を受診した2400名を対象として、新規脊椎骨折発生率を求めた。脊椎骨折の定義は観察前後の椎体高を比較して20%以上の低下した場合を骨折と定義した。

3 RA患者の機能障害度と直接医療費の関係に関する研究(山中寿分担研究者)

東京女子医大付属膠原病リウマチ痛風センター受診者に対するJ-ARAVIS(Japanese Arthritis Rheumatism and Aging Medical Information System)をもとに患者のアウトカム調査を行った。解析は、患者の直接医療費を算出し、RA患者の病像と医療経済の関連を検討した。

4 我が国における関節リウマチ、関節症のDALY値推計の試み(伊津野孝分担研究者)

DALY値は保健サービスの配分を考慮する際の指標としてWHOがGlobal Burden Diseases(GBD)として提案された指標である。今回、骨関節疾患を含め、生活習慣病についても比較する目的から算出対象とした。算出方法は、原法の罹患率、罹病期間に変えて慢性疾患という観点から有病率を以て、罹患率×罹病期間部分を代用して算出した。

5 関節リウマチの薬物療法における医療経済的評価に関する研究(吉田正分担研究者)

関節リウマチ患者の薬物療法における医療経済的評価を行った。対象者は大学病院通院患者356名であり、NSAIDs(COX-2非選択性・選択性)および少量GC(PSL換算10mg/日以下)による薬物療法について、副作用の種類、出現頻度、健康状態に及ぼす影響をGeneral Linear Modelを用いて検討した。

6 我が国のフィールド調査

我が国で行われた骨関節疾患のフィールド調査について、関節リウマチ(居村茂明研究協力者)、変形性関節症(膝)(内田淳正研究協力者)、変形性関節症(股)(井上康二研究協力者)、骨粗鬆症(豊島良太研究協力者)、腰痛(井川宣研究協力者)、痛風(川崎拓研究協力者)にデータベース作成のための一定フォーマットによる整理を行っている。

7 DALYを用いたマクロ的医療経済評価と疾病負担の将来予測(吉田勝美主任研究者)

1993年の国民医療費と厚生省班研究によるDALY値との相関分析を行った。DALY値

については、全体とYLL(Years of life lost、早世の指標)とYLD(Years of living with disability、障害を伴う生存)の3指標について、経済特性との関係を検討した。将来予測は、患者調査から性年齢階級別受療率を算出し、人口動態統計からの将来推計人口を用いて患者数の推計を行うとともに、専門家意見調査結果をもとに重症度分類とそれに伴う患者構成の変化を考慮して2010年の疾病負担推計を行った。

8 BJD Monitoring Project委員会骨関節症状標準化調査法の開発(吉田勝美主任研究者)

昨年来のMonitoring Project委員会標準化第一段階調査票を用いて国内4500名を対象に実施した。調査票は、全身の骨関節症状とそれに伴う日常生活への障害を調査する内容である。この調査をもとに、性別年齢階級別の骨関節に関する有症状率を求めることにある。

9 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(吉野慎一分担研究者)

DBA/1Jマウス(6週令)をtype II collagenとcomplete adjuvant投与しCIA(collagen induced arthritis)miceを作製する。投与回数を増やしより強い関節炎を起こさせた。好中球エラスターゼ(NE)をマウス尾静脈より頻回投与することで肺微小血管系の炎症を増悪させ肺血栓栓症を誘発させる。当科術後エラスターゼ値のピークが3日間だったので、臨床に則し一日2回、3日間マウスに静脈内投与した。抗エラスターゼ剤、リコンビナントトロンボモジュリン、シメチジン投与による効果判定実験を行い、効果判定は主に血液凝固因子の測定と組織免疫学的に評価した。

C. 研究結果

1 コホート集団による関節リウマチの有病率の経時的評価(箱田雅之分担研究者)

広島、長崎での調査を合わせた対象者数は4,895名(男性:1,614名、女性:3,281名)、患者数は51名(男性:10名、女性:41名)であり、有病率は1.04%(男性:0.62%、女性:1.25%)であった。有病率の経年変化を検討する目的で、同一の固定集団に対して行われた1958年—1966年の調査結果との比較を行った。関節リウマチ患者は67名(男性:17名、女性:50名)であり、有病率は1.31%(男性:0.77%、女性:1.72%)であった。前回調査時の方が有病率

はやや高い傾向であったが、年齢、性を補正した検定（ロジスティック回帰解析）を行ったところ有意な差は見出されなかった（ $p = 0.249$ ）。

2 日本人コホート集団における脊椎骨折発生率に関する研究（藤原佐枝子分担研究者）

2400名の追跡期間中に新しく脊椎骨折を起こしたのは、男27人、女149人であった。発生率は、女性は男性の約2倍で、男女とも年齢が高くなるほど増加した

3 RA患者の機能障害度と直接医療費の関数に関する研究（山中寿分担研究者）

RA患者の年間医療費は平均417,134±32,040円で、内訳は薬剤費55.4%、検査費22.5%、入院費13.9%、診察費7.2%、理学療法費1%であった。性、年齢、罹病期間、BMIを補正した総医療費は機能障害度と強く相関し（ $p < 0.001$ ）、機能障害度1の増加で総医療費は約33%増加した。

4 我が国における関節リウマチ、関節症のDALY値推計の試み（伊津野孝分担研究者）

我が国のDALY上位18疾患中、骨粗鬆症15位、関節症16位、関節リウマチ17位であるが、YLDで見ると男性で10位以内に、女性では5位に入る健康問題であることが示された。

5 関節リウマチの薬物療法における医療経済的評価に関する研究（吉田正分担研究者）

COX-2非選択性NSAIDs投与例に比し選択性NSAIDs投与例が高価であった。少量GC投与例では、短期（2年間）の身体的および精神的QOLの改善率が大きく、骨粗鬆症に対するモニタリング、骨粗鬆症治療薬による予防・治療の費用を加算しても他の抗リウマチ薬療法に比し安価であった。

6 我が国のフィールド調査からのデータベース構築

我が国での発表資料を基に、調査年、調査対象地域、対象人数、診断基準、性別年齢階級別のデータベースを構築する作業を進行中である。

7 DALYを用いたマクロ的医療経済評価と疾病負担の将来予測（吉田勝美主任研究者）

DALY14傷病について、DALYとその構成要素であるYLL、YLDの3種と国民医療費の相関係数を求めた。精神神経疾患を除いた場合の相関係数は0.62、0.42、0.73となり、医療費とYLDに有意な関係を認めた。患者調査から、関節リウマチと骨関節症の性年齢別受療率を元に、将来推計人口から将来患者数の推

計を行うと共に、重症度分類から将来の疾病負担量を予測した。2000年疾病負担量に比べ、2010年には関節リウマチで1.03倍、骨関節症では1.21倍となることが示された。

8 BJD Monitoring Project 委員会骨関節症標準化調査（吉田勝美主任研究者）

平成15年11月末に調査票を回収し、約4500名分の標準調査票の回答を得ており、現在、性別年齢階級別の有所見頻度および日常生活への負担の程度を部位別に解析中である。

9 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（吉野慎一分担研究者）

関節炎を起こしていないマウスにNEを3日間投与しても、すぐに血栓は溶解してしまい実験4日後の組織像では血栓を認めなかった。関節炎を起こしたものでは実験4日後でも中大血管に血栓像を認め、蛍光免疫染色法で、正常では肺毛細血管では有意に染まる抗凝固因子のトロンボモジュリンの発現が半減していた。変わりに凝固因子であるフォンヴィルブランドファクターの増加を認めた。

D. 研究考察

本研究班では、国民健康負担の上で骨関節疾患の定量的評価を臨床疫学的視点から検討をすることを目的に分担研究を構成した。疾病負担を明らかにするためには、有病率調査を整理する観点からRAおよび骨粗鬆症・椎体骨折頻度を明らかにした。また、国内の既存の骨関節疾患の有病率をデータベース化することで、将来推計値算出の際の時系列評価の基盤となる。DALYを医療経済のマクロ的アウトカム指標として使用することについては、YLDに分解して使用することで医療費との相関も高く、非致死性疾患の疾病負担としてYLDの有用性を示したものと考えた。将来予測では、高齢化社会を反映して、骨関節症の疾病負担量の増加が大きく、予防対策も含めた保健医療の体制の必要性が示された。BJD Monitoring Project 委員会では、骨関節疾患の疾病負担に関する標準調査手法の構築を進めており、本研究班も参加して調査客体（問診表、健康診査、疾病登録、臨床研究）、評価指標（診診にわたる健康度、身体機能、活動度、社会参加の制限、医療資源利用）の開発を進めており、集団間での疾病負担の比較、決定要因、

モニタリング、地域保健行政への支援への疫学的評価の基盤を構築している。

実験動物モデルでは、RAの肺合併症の病態解明による疾病負担の回避について血管内皮細胞膜受容体の役割を示し、今後の治療モデルへの貢献が期待された。

E. 結論

非致死性疾患である骨関節疾患での疾病負担の定量化は、保健行政施策の基本資料になるとともに治療法の医療経済的評価に有用な知見を提供することが示され、今後の骨関節疾患の予防・治療医学の評価指標として今後検討を深める必要性を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 箱田雅之、大岩寛、笠置文善. RAの死亡リスク. リウマチ科 29(5): 507-512, 2003
- 2) Hayashi T, Kusunoki Y, Hakoda M, Morishita Y, Kubo Y, Maki M, Kasagi F, Kodama K, Macphee DG, Kyoizumi S. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. Int J Radiat Biol. 2003 Feb;79(2):129-36.
- 3) 箱田雅之. 血清尿酸値と心血管疾患死亡リスクとの相関. 日本臨床 61 巻増刊号 1:459-464, 2003
- 4) 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 2003 18:1547-1553
- 5) Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. Osteoporosis Int (in press)
- 6) 藤原佐枝子. 骨粗鬆症の診断 骨粗鬆症治療 2:54-59, 2003
- 7) 藤原佐枝子. 骨量測定・骨粗鬆症検診による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス 日本衛生学雑誌 58:338-346, 2003
- 8) 藤原佐枝子. 疫学(発生頻度など)的事項 The BONE 17:559-562, 2003.
- 9) 藤原佐枝子. 骨折の risk assessment. Geriatric Medicine 41:1601-04, 2003.

藤原佐枝子. 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症スクリーニング 骨代謝マーカー (福永仁夫編) メディカルビュー社 東京 p215-218, 2003

- 10) 1) 吉田正: 関節リウマチ患者の経済的負担、リウマチ科、30(4):387-396, 2003
 - 11) 吉田正: COX-2阻害薬の出血傾向、腎障害、COX-2阻害薬、Q&A (川合眞一編)、医薬ジャーナル社、東京、2003、p94-101
 - 12) Yoshida T. Hirakata M. : Therapeutic benefits of irsogladine maleate on aphthous stomatitis induced by MTX in rheumatoid arthritis. J. Rheumatology. 30(9):2082-2083, 2003
 - 13) Hara M. Kinoshita M. Saito E. Hashimoto H. Miyasaka N. Yoshida T. Ichikawa Y. Koike T. Ichikawa Y. Okada J. Kashiwazaki S. : Prospective study of high-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. Mod Rheumatol. 13:319-325, 2003
 - 14) 伊津野孝、杉田稔、吉田勝美: 骨関節疾患における疾病負担. Clinical Calcium 13:1038-1041, 2003
- ##### 2. 学会発表
- 1) Hisashi Yamanaka, et al: Medical Costs for Care of Rheumatoid Arthritis in Japan. ISPOR 2003 (Kobe)
 - 2) Hisashi Yamanaka, et al: Medical Costs are Significantly Associated with Disability Levels in Rheumatoid Arthritis in Japan. ISPOR 2003 (Kobe)
 - 3) 箱田雅之、大岩寛. 自然経過によるRAの死亡リスク. 第47回日本リウマチ学会総会
 - 4) 藤原佐枝子、増成直美、鈴木元. 日本人集団における脊椎骨折を持つ男女における健康に関するQOL. 第1回国際骨ミネラル、日本骨代謝学会合同会議 (2003年6月3-7日:大阪)
 - 5) 藤原佐枝子、増成直美、鈴木元、福永仁夫. 超音波骨量測定による骨折予知-骨密度による予知との比較. 第5回日本骨粗鬆症学会 (2003年10月9-11日:福岡)
 - 6) 藤原佐枝子. 骨強度測定機器の評価と臨床対応に関する委員会報告: 超音波骨量測定値による骨折リスク予知 「骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会」委員 (2003年10月9-11日:福岡)

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究要旨：最近、動脈硬化などの生活習慣病の頻度が高くなってきたこと、また手術患者が高齢化してきていることなどから肺塞栓症が年々注目され、医療的に、また社会的にも大きな問題になってきている。そこで我々は動物モデルを用いて肺塞栓症に関する研究を臨床応用も視野にいれ実行するに至る。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は関節滑膜炎を特徴とする全身性の結合組織性疾患(膠原病)で本邦には約70万人の患者がいる。その60%が肺血栓塞栓症、間質性肺炎、胸膜炎、肺高血圧症などの肺疾患を合併し、RA死因のトップを占める。その発症には遺伝的感受性と個体の免疫異常、さらに何かの環境因子が関与するものと考えられる。これらの病体に好中球エラスターゼ(NE)が深くかかわっていることに注目した。

我々は術後の肺塞栓症を極力防ぐには止血帯を用いないで手術することで、肺組織障害の主なmediatorと考えている好中球エラスターゼ(NE)、線溶凝固系因子(TAT, D-dimer)の値が、止血帯を使用した場合より有意に抑制されることを、見出した。

動物モデルであるコラーゲン誘発性関節炎(CIA:collagen induced arthritis)は典型的関節炎を発症し、遺伝的背景と病理学的免疫血清学的変化がヒトRAに類似することで広く知られている。この様な背景からCIAモデル動物はRA患者と相似し相関する反応を示すといわれる。つまり、この実験における結果は、臨床の関節リウマチ患者と密接に関係し、臨床応用に際し貴重なデータになると考えられる。

以上のことを踏まえてRA患者と同様な背景を有する動物にNEなどを作用させて血栓塞栓症を作製する。経過中に各種関連薬剤を投与することで血栓症予防薬の可能

性を追求する。臨床応用により肺疾患で悩むリウマチ患者の予後を改善することを目的とする。

B. 研究方法

実験的関節炎モデルの作成と関節炎に関与した肺血栓塞栓症を実験的に作製する。DBA/1Jマウス(6週令)をtype II collagenとcomplete adjuvant投与しCIA(collagen induced arthritis)miceを作製する。投与回数を増やしより強い関節炎を起こさせた。

好中球エラスターゼ(NE)をマウス尾静脈より頻回投与することで肺微小血管系の炎症を増悪させ肺血栓塞栓症を誘発させる。当科術後エラスターゼ値のピークが3日間だったので、臨床に則し、3日間マウスに静脈内投与した。

抗エラスターゼ剤、リコンビナントトロンボモジュリン(rhs-TM)、シメチジン(H₂blocker)投与による血栓抑制実験を併せて行った。

検索事項

血清検査:TAT値

BALの実施:全細胞数, 細胞分画比

免疫組織化学染色評価: vWF (von Willebrand factor), fibrinogen, thrombomodulin等

I 群：関節炎を起こしていないマウスに NE5U/kg, 尾静脈より iv、一日2回、3日間

II 群：CIA マウスに NE 5U/kg, iv、一日2回、3日間

III 群：CIA マウスに rhs-TM 1.5mg/kg で各前処置後 NE 5U/kg, iv、一日2回、3日間

IV 群：CIA マウスに抗エラスターゼ剤 (ONO-EI-600) 50mg/kg で各前処置後 CIA マウスに NE 5U/kg, iv、一日2回、3日間

V 群：CIA マウスにシメチジン 40mg/kg で各前処置後、CIA マウスに NE 5U/kg, iv、一日2回、3日間

各群とも薬剤投与終了4日後に屠殺し評価した。

C. 研究結果

関節炎を起こしていないマウスに NE を3日間投与しても、すぐに血栓は溶解してしまい実験4日後の組織像では血栓を認めなかった。生体内で fibrinolysis 現象が自然発生したことを示唆した。

関節炎を起こさせたものでは実験4日後でも中大血管に血栓像を認め、蛍光免疫染色法で、正常肺胞毛細血管では優位に染まる抗凝固因子の TM の発現が半減していた。代わりに第8凝固関連因子である vWF の増加を認めた。

ただし、血管内皮側より投与した NE は、内皮細胞を越え上皮細胞に影響することなく、BAL 細胞数や BAL 細胞分画も有意に変動しなかった。血清 TAT 値は関節炎のないマウスと比較し、NE 投与群の CIA マウスでは有意に高値を示した。

血栓抑制実験では、特に rhs-TM 投与群で血栓の形成が完全に抑制されており、組織免疫学的に血管内皮の炎症所見も最小限に抑えられていた。抗エラスターゼ剤やシメチジンの効果に関しては、現在実験中で結果が待たれるところである。

D. 考察

一般的に活動性 RA 患者には線溶凝固系の異常が認められており、関節液中の

thrombin の上昇、血清中の TAT の上昇などが知られている。CIA 動物においても同様の報告がある。以上踏まえて、RA 患者と同様の背景を有する動物に NE を手術後に近い状態で作用させて血栓塞栓モデルを作製してみた。

本来抗凝固に働く血管内皮細胞膜受容体である TM が NE の投与によりその活性が低下し protein C(PC)が活性化されなくなる。活性化 PC(APC)は PC の約 1000 倍の生物活性があるとわれ、APC の減少により抗凝固能が低下することが予想される。また TM の消失後、内皮細胞では新たな受容体が活性化され、その内の一つがトロンビンレセプターとされる protease activated receptors-1, 2(PAR-1, 2)である。血中で活性化されたトロンビンは特に PAR-1 に作用して色々な細胞増生、サイトカインや NO の放出などを起因づける。元々、高炎症状態の関節炎モデルに NE を血管内投与すると内皮細胞を障害し、炎症を惹起、増悪させ血栓を形成することが示唆された。

治療、予防という意味でリコンビナントトロンボモジュリンは大変効果があり NE 投与した関節炎マウスに血栓を形成することは無かった。また最近の知見では、TM の作用に抗凝固作用に加え抗炎症作用も報告されている。ただしコスト、利便性という面で最近、安価で比較的安全性が確立されている H₂ ブロッカーのシメチジンも NE 活性を抑えるといゆる発表があったため、現在我々はマウスを使い検討中である。

併せて、我々はリウマチ肺と代表的な間質性肺炎である usual interstitial pneumonia; UIP, non-specific interstitial pneumonia; NSIP の組織を用い、特に肺胞毛細血管内皮細胞を中心に比較評価している。リウマチ肺には間質性肺炎と比較して特異な所見があり、リウマチ肺の病態の解明を最終目的としている。

E. 結論

好中球エラスターゼのような炎症性サイ

トカイン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、RA患者の人工関節置換術で止血帯を採用すると肺血栓塞栓症を誘発する可能性が高い。また血栓の予防として人工関節置換術手術時、止血帯を使用しないこと、トロンボモジュリンの投与が有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Wauke K, Nagashima M, Kato N, Ogawa R, Yoshino S.: Comparative study between thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet in rheumatoid arthritis patients. Arch Orthop Trauma Surg. 121 2002 4

2) Kato N, Nakanishi K, Wauke K, Yoshino S, Ogawa R.: Inflated tourniquet during total knee arthroplasty cannot prevent pulmonary embolic event: A transophageal echocardiographic study.

J Anesthesiology. 2002

3) Wauke K, Nagashima M, Yoshino S et al.: Thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet.: 2000;43(9):S218

4) Katsumata S, Tachihara A, Yoshino S, et al. Changes in postoperative levels of blood thrombin antithrombin III complex, D-dimer and neutrophil elastase following the use of tourniquet during total knee arthroplasty.: Acta Anaesthesiologica Scandinavica, in press.

2. 学会発表

1) 勝又信一、永島正一、加藤興、和宇慶晃一、斉藤進、吉野禎一.: 人工膝関節置換術時における止血帯使用の有無による術後の血中 TAT, D-dimer 並びに好中球エラスターゼ値の変動の意義について、

平成15年5月22-25日. 第76回日本整形外科学会学術集会

2) Tachihara A, Jin E, Matsuoka T, Yoshino S, Kawanami O.

Angiogenesis and Immunohistochemical Property of the Alveolar Wall Capillaries in Patients with Rheumatoid Arthritis, Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonias.

conference on October 15-19, 2003 entitled New Directions in Angiogenesis Research. American Association for Cancer Research.

G 倫理面に対する配慮

マウスの取り扱いについては大学の倫理規定に準ずるものであり、その規準に沿って日本医科大学倫理委員の承諾を既に得ている。

謝辞

本研究を行うにあたって日本医科大学リウマチ科 立原 章年、勝又 信一、松岡利明、日本医科大学老人病研究所 教授 川並 汪一、金 恩恵の各先生方に御協力を頂き、心より感謝申し上げます。

関節リウマチの疫学、患者の受療動態に関する研究

分担研究者 箱田 雅之 放射線影響研究所 臨床検査科長

研究要旨：

関節リウマチの有病率およびその経時的な変化を明らかにする目的で、長期間にわたってコホート調査がなされている原爆被爆者についての検討を行った。昨年度は、広島市の集団における調査を行い、関節リウマチの有病率が約1%であることを明らかにした。今年度は、長崎市での調査を追加し、ほぼ同様の結果を得た。また、広島、長崎の同一のコホートにおいて、約40年前に関節リウマチの調査が行われており、当時の有病率との比較を行ったところ、今回の調査の方がやや低い結果であったが、統計学的には有意ではなかった。以上の結果より、日本における関節リウマチの有病率は約1%であること、40年間で有病率はやや低下している可能性があるものの、大きな変化はないことが示された。

A. 研究目的

関節リウマチの有病率を明らかにすることは関節リウマチによる疾病負担を考える際に重要である。また、日本における有病率の諸外国との比較や、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、被爆者の固定集団を設定し、2年に一度の検診による継続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その経時変化を明らかにすることを目的とする。

昨年度は、広島の被爆者集団2,982名について調査を行い、1.01%の有病率を得た。今年度は、異なった地域での検討を行う目的で、長崎の被爆者集団について有病率の

調査を行った。さらに、有病率の経時的な変化を検討する目的で、約40年前に同一の集団について行われた調査結果との比較を行った。

B. 研究方法

広島、長崎の放射線影響研究所で、原爆放射線の長期影響を調査する目的で設定されたコホート（成人健康調査集団）を対象とした。このコホートは、当初、爆心から2 km以内で被爆した1万名と、対照として同数の、性、年齢をマッチさせた遠距離被曝者（爆心から3 km以遠）で構成されている。1958年よりこのコホートについての調査が開始され、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。本年度の研究においては、長崎市の放射線影響研究所における検診受診者で、2000年7月より2003年3月までに来所した1,913名（男性：687名、女性：1,226名）を対象とした。平均年齢は70.8歳（男性：69.2歳、女性：71.7歳）であった。調査方法は前年度と同様であり、質問

表を用いて関節症状の問診を看護師が行い、関節リウマチが疑われる場合には手足のレントゲン撮影を行った。診断は、1987年改訂の米国リウマチ学会分類基準に拠った。

また、有病率の経年変化を検討するため、1958年から1966年にかけて同一の固定集団に対して行われた関節リウマチの調査結果との比較を行った。

(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。データ解析は個人情報削除して行った。

C. 研究結果

長崎研究所における調査では、21名(男性：5名、女性：16名)が関節リウマチと診断された。有病率(95%信頼区間)は、全体では1.10%(0.47% - 1.73%)であり、男性は0.73%(0.09% - 1.36%)、女性は1.31%(0.67% - 1.94%)であった。これらの有病率は、前年度に広島で行った調査結果(全体：1.01%、男性：0.54%、女性：1.22%)と有意な差を認めなかった。ともに西日本であるが、二つの都市でほぼ同等の有病率が得られたことになる。

前年度に行なった広島での調査を合わせた対象者数は4,895名(男性：1,614名、女性：3,281名)、患者数は51名(男性：10名、女性：41名)であった。両市を合わせた有病率(95%信頼区間)は1.04%(0.76% - 1.33%)、男性：0.62%(0.24% - 1.00%)、女性：1.25%(0.87% - 1.63%)であった。

有病率の経年変化を検討する目的で、同一の固定集団に対して1958年—1966年に行われた調査結果との比較を行った。今回の検討では、広島での対象者の年齢は最低が

53歳、長崎は54歳であったため、以前の調査集団についても同様の年齢範囲での検討を行い、今回の結果との比較を行った。その結果、5,119名(男性：2,212名、女性：2,907名)の対象者のうち、関節リウマチ患者は67名(男性：17名、女性：50名)であった。有病率(95%信頼区間)は全体では、1.31%(1.00% - 1.62%)、男性は0.77%(0.40% - 1.13%)、女性は1.52%(1.05% - 2.00%)であった。このように、以前の調査の方が有病率はやや高い傾向であったが、年齢、性を補正した検定(ロジスティック回帰解析)を行ったところ有意な差は見出されなかった($p = 0.249$)。

D. 考察

今回、長崎の集団で得られた関節リウマチの有病率は、昨年度の本研究において広島で得られた有病率とほぼ同等であった。二つの異なった都市で同様の結果が得られたことになり、本調査で得られた有病率は日本人集団一般の有病率と大きくは異なっていないものと考えられる。したがって、中年期以降における日本人の関節リウマチ有病率は約1%、男女比は約1:2と考えられた。これらの結果は、これまでの欧米から報告されたものとほぼ同等であった。

本調査を行なったのは、ともに西日本の都市であったが、これまで日本国内で関節リウマチの有病率に明らかな地域差があるとする報告は無い。また、本調査での対象者は原爆被爆者であるが、結果には示していないが、被爆時の推定放射線量と有病率との間には有意の相関はなかった。また、対象者のうち、約半数は爆心地から3km以上の遠距離被爆であり、有意な放射線被曝のないコントロール群であった。したがって、今回の結果には、少なくとも放射線被曝の

影響はないと考えられた。

広島、長崎の被爆者コホートにおいては、約40年前にも関節リウマチの有病率調査が行われており、今回の結果と比較することにより、日本における関節リウマチ有病率の経年変化を検討できると考えられた。海外での検討では、複数の研究において、関節リウマチの有病率および発症率の低下が報告されている。今回の我々の検討では、約40年前に比べてやや低い有病率が得られ、海外と同様の傾向を示している可能性も考えられたが、統計学的には有意ではなかった。今回の検討は同一のコホートを時期を変えて行ったものであり、居住地域も同一であることから、経年変化の検討には非常に適した条件を有していたと考えられた。

E. 結論

日本人における関節リウマチの有病率は約1%、男女比は約1:2と考えられた。約40年前と比べて、有病率はやや低い傾向であったが、統計学的な有意差は見られなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① 箱田雅之、大岩寛、笠置文善. RA

の死亡リスク. リウマチ科 29(5): 507-512. 2003

- ② Hayashi T. Kusunoki Y. Hakoda M, Morishita Y. Kubo Y. Maki M, Kasagi F. Kodama K. Macphee DG, Kyoizumi S. Radiation dose-dependent increases in inflammatory response markers in A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 2003 Feb;79(2):129-36.
- ③ 箱田雅之. 血清尿酸値と心血管疾患死亡リスクとの相関. *日本臨床* 61 巻増刊号 1:459-464. 2003

2. 学会発表

- ① 箱田雅之、大岩寛. 自然経過によるRAの死亡リスク. 第47回日本リウマチ学会総会

G. 知的所有権の取得など

なし

日本人コホート集団における脊椎骨折発生率に関する研究

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

研究要旨：骨粗鬆症に関連する骨折の疾病負担を検討する基礎資料として、日本人における脊椎骨折発生率を縦断調査から求めた。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1994-1995年の検診時およびその後の検診時に腰椎および大腿骨頸部の骨密度測定および胸腰椎X線検査を受けた。対象者の平均追跡期間は4年である。椎体骨折の診断は、半定量的診断法を用いた。

脊椎骨折発生率は、男性に比べて女性は約2倍高く、年齢が高くなるほど高くなった。年齢が10歳高いと脊椎骨折のリスクは女性では2倍、男性では1.5倍になった。年齢、骨密度を調整しても、既存脊椎骨折がある人はない人に比べ、脊椎骨折の発生率は男性で4.3倍、女性で3.1倍高かった。既存の欧米の脊椎骨折発生率と比べると、日本人の発生率は約2倍であった。脊椎骨折は高齢者に頻度が高く、脊椎骨折の予防は、高齢者のQOLを保つために重要である。

A. 研究目的

骨粗鬆症に関連する骨折は頻度が高く、高齢者の寝たきりの原因では、脳卒中に次いで2番目に多い原因である。平成13年度国民生活基礎調査によると、介護が必要となった原因のうち、関節疾患（リウマチなど）が10.4%、骨折・転倒が11.8%を占めている。高齢者における疾病負担を考えると骨・関節疾患は無視できないものである。

骨粗鬆症およびそれに関連する骨折の医療、社会、経済的負担を評価するためには、その発生率を把握することが必要である。

この研究は、長期追跡調査を行っている疫学集団を使って、脊椎骨折発生率を求め、既存の欧米の報告と比較した。この調査で求められた骨折発生率は、疾患負担の基礎データとなり、今後の骨関節疾患に対する予防・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、1994年1月から1995年12月の健診時に骨密度測定、脊椎X線検査、体格測定を受け、2000年12月末まで追跡された対象者である。今回の解析の対象者は、1994-1995年の検診時に、骨粗鬆症以外の全身性骨代謝疾患（副甲状腺機能亢進

症、両側卵巣摘出、腎性など）および骨代謝に影響を与える薬剤（コルチコステロイド、カルチトニン、活性型ビタミンD、ビスフォスフォネート、エストロゲンなど）を内服している人を除外した計2,356人（男763人、女1593人）である。脊椎骨折の診断は、半定量的診断法を使った。新しい骨折の判定は、追跡前後のX線椎体像を比較して、椎体高が20%低下している場合を骨折ありとした。

発生率を算出するにあたって、人年の算出は、1994-95年の検診時から、新しく椎体骨折が診断された検診時および2000年12月までの最後の検診時あるいは死亡時までとした。解析は、Cox回帰分析、ポアソン分析を使った。

（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

1994-1995年における対象者の平均年齢は、男性62.9±9.8歳、女性65.4±9.8歳であった。女性の88.5%が閉経後で平均閉経年齢は47.7歳であった。1994-1995年にすでに脊椎骨折があると診断された人は、男性24人（3.2%）、女性151人（9.5%）で、追跡期間中に新しく

脊椎骨折を起こした人は、男27人、女149人であった。平均追跡期間は4年であった。

4年間の追跡期間における新規脊椎骨折の発生率を図1に示す。発生率は、男性に比べ女性で約2倍で、男女とも年齢が高くなるほど増加した。

脊椎骨折の発生は、年齢が10歳増えると男性では、1.5倍(95%信頼区間(CI) 1.0-2.3)、女性では2.0倍(95%CI 1.6-2.4)になった。既存の椎体骨折があると男性では、4.3倍(95%CI 1.5-12.6)、女性では、3.1倍(95%CI 2.1-4.5)になった。

D. 考察

本研究で求めた脊椎骨折発生率と既存の大腿骨頸部骨折と橈骨下端骨折の発生率¹⁾を比較すると、脊椎骨折発生率は、70歳代の女性では、大腿骨頸部骨折の5倍以上であった(図2)。

日本人の大腿骨頸部骨折は、欧米に比べると約1/2である。日本人とヨーロッパのコホートにおける発生率の比較を図3に示す。ヨーロッパ多施設研究(European Prospective Osteoporosis Study(EPOS))²⁾は、追跡前後の椎体高を比較して20%以上低下していると骨折の新規発生とし、Rotterdam研究³⁾は、15%以上低下をカットオフ値として使っている。EPOSとRotterdam研究の発生率は、診断基準は違うが比較的近い発生率を示している。日本人の脊椎骨折発生率は、Rotterdam研究とEPOSの発生率の約2倍であった。

骨折既往は、骨密度とともに、将来の骨折の重要な予知因子である。Klotzbuecherら⁴⁾の文献的検討によれば、女性においてどの部位の既存骨折も将来の骨折の予測因子になり、骨折既往がある女性は、そうでない女性に比べ、約2倍、将来の骨折を起こしやすいと報告している。

E. 結論

日本人の疫学調査集団における縦断調査から脊椎骨折発生率を求めた。発生率は、男性に比べ女性に高く、年齢が高いほど高かった。年齢、骨密度を調整しても、既存脊椎骨折がある人に比べ、ない人は3-4倍脊椎骨折の発生率は高かった。欧米白人に比べて、発生率は高かった。

今回求めた脊椎骨折の発生率は、高齢者社会における骨粗鬆症に関連する骨折の医療、社会的に与える影響の評価の指数を求めるための重要な基礎データになると思われる

参考文献

1. Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H et al: Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. *Bone* 24:265-270,1999.
2. The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group: Incidence of vertebral fracture in Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 17:716-724, 2002.
3. Van Der Klift M, De Laet C E.D.H, McCloskey EV, et al: The incidence of vertebral fracture in men and women: The Rotterdam Study. *J Bone Min Res* 17:1051-1056,2002
4. Klotzbuecher CM et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 15:721-739, 2000.

F. 研究発表

1. 論文発表
1. 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* 2003 18:1547-1553
2. Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjyo Y, Teshima R. Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population. *Osteoporosis Int* (in press)
3. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の診断 骨粗鬆症治療 2:54-59, 2003
4. 藤原佐枝子 骨量測定・骨粗鬆症検診による骨折・骨粗鬆症予防のエビデンス *日本衛生学雑誌* 58:338-346, 2003
5. 藤原佐枝子 疫学(発生頻度など)的事項 *The BONE* 17:559-562, 2003.
6. 藤原佐枝子 骨折のrisk assessment. *Geriatric Medicine* 41:1601-04, 2003.

7. 藤原佐枝子 骨代謝マーカーによる骨粗鬆症スクリーニング 骨代謝マーカー (福永仁夫編) メディカルビュー社 東京 p215-218、2003

2. 学会発表

1. 藤原佐枝子、増成直美、鈴木元 日本人集団における脊椎骨折を持つ男女における健康に関するQOL 第1回国際骨ミネラル、日本骨代謝学会合同会議 (2003年6月3-7日：大阪)

2. 藤原佐枝子、増成直美、鈴木元、福永仁夫 超音波骨量測定による骨折予知-骨密度による予知との比較 第5回日本骨粗鬆症学会 (2003年10月9-11日：福岡)

3. 藤原佐枝子 骨強度測定機器の評価と臨床対応に関する委員会報告：超音波骨量測定値による骨折リスク予知 「骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会」委員 (2003年10月9-11日：福岡)

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

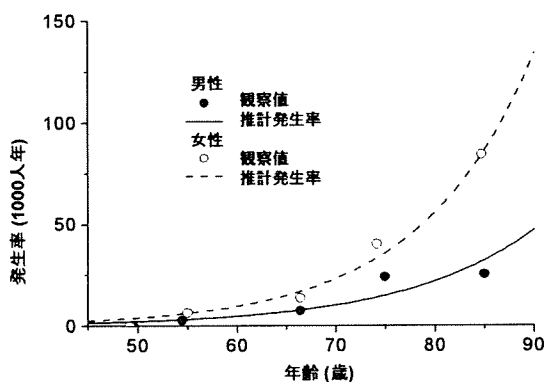


図1. 脊椎骨折発生率

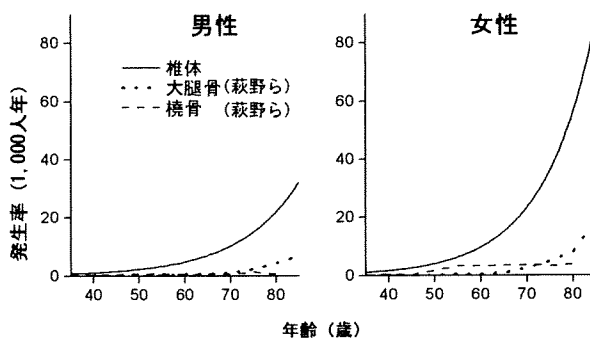


図2. 骨粗鬆症に関連した骨折の発生率の比較

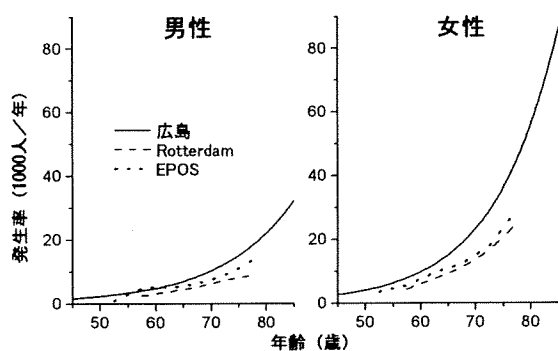


図3. 脊椎骨折発生率の比較、
広島コホートとヨーロッパコホートとの比較