

(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。

関節リウマチの有病率調査には、広島市および長崎市の放射線影響研究所に1999年11月より2003年3月までに来所(自宅訪問による診察を含む)した4,895名(男性:1,614名、女性:3,281名、平均年齢:70.4歳、年齢範囲:53-101歳)を対象とした。調査方法は、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。

骨・筋・関節の有症者調査には、2003年10月より2004年8月までに広島市の放射線影響研究所に来所した1,075名(男性:358名、女性:717名、平均年齢:72.3歳、年齢範囲:57-98歳)を対象とした。質問表を用いて、最近一ヶ月間に一週間以上続いた骨・筋・関節の痛みの有無、痛みによる運動制限の有無、痛みによる通院治療の有無について、看護師が問診した。また、痛みの部位については、人体図を用いて痛みのある部分にチェックを付して記録した。

(倫理面への配慮)

関節リウマチおよび骨・筋・関節の痛み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情報を削除して行った。

C. 研究結果

関節リウマチの有病率調査では、51名が関節リウマチと診断された。この内、手足のレントゲン所見で、関節リウマチに特徴的な骨糜爛は44名(86%)に認められた。また、リウマトイド因子は45名(88%)に陽性であった。人工関節置換術は5名

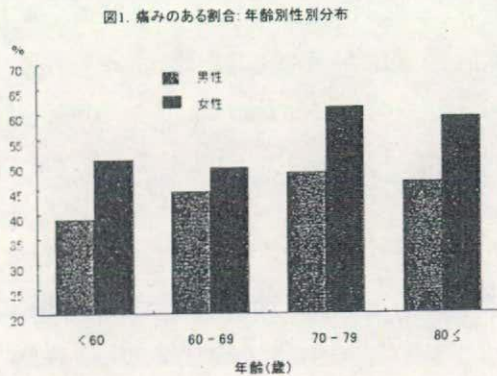
(9.8%)が受けており、ほとんど寝たきりの状態であったのは4名(7.8%)であった。

関節リウマチの有病率(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%)であり、男女比は1:2.02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($p = 0.249$)。

骨・筋・関節の有症者調査では、1,075名の内、574名(53.4%)と半数以上が最近一ヶ月間に一週間以上続く痛みを有していた。男女別では、男性45.3%、女性57.6%と痛みを有する割合は女性に多い傾向であった。年齢別の検討においてもすべての年齢層で痛みを有

する割合は男性より女性に多い傾向であった
(図1)。



痛みを有する者の内、72%は動作に影響があると訴え、また、71%が通院治療を受けていた。

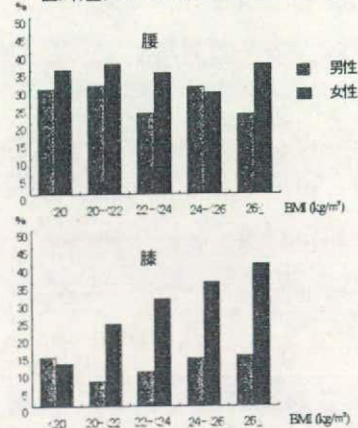
痛みを有する部位では、腰が最も多く、有痛者のうちの61%を占めていた。次に多かったのは膝であり42%に認められた。これらの部位のいずれかに痛みを有する割合は、有痛者の81%にのぼった。その他の部位では、肩関節(17.2%)、肩(7.0%)が多く、他で5%以上を占めた部位はなかった。

有症部位として腰、膝が多く、これらは荷重部位であるため、痛みを生じる要因として体重を検討した。この検討にはbody mass index (BMI) を用いた。BMIは体重(kg)を身長(m)の2乗で除したものである。図2. に示すように腰痛とBMIとは男女において特に相関を認めなかった。一方、膝痛とBMIとの間には特に女性において強い正の相関が認められた。また、膝痛は全体としても男性より女性に多い傾向であった。

D. 考察

今回、関節リウマチの有病率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。

図2. 体重(BMI)による痛みを有する割合の分布



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。

今回の結果より、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。日本における最近の population-based の調査としては、七川らによる和歌山県上富田町での結果が報告されており、関節リウマチの有病率は調査年によってやや異なるが、全体で0.2~0.3%、女性0.2~0.5%、男性0.1~0.2%とされている。この有病率は、今回の結果よりかなり低い。その原因の一つとして、彼らの報告には調査集団の年齢構成が明らかにされておらず、比較的若い年齢層が多く含まれていた可能性が考えられる。

骨・筋・関節の有症者調査では、50代以降の年齢層において、半数以上が最近一ヶ月間

に一週間以上続く痛みを訴えていた。また、このうちの7割以上が通院治療を受けており、骨・筋・関節の疼痛は、日常生活動作上および医療経済上、重要な問題であると考えられた。

疼痛部位は、腰と膝がほとんどを占めており、この部位の症状改善や予防が特に重要と考えられる。両部位は荷重部位であり、症状の有無は体重と関連すると考えられるが、興味深いことに腰では痛みを有する割合とBMIとの相関が認められなかった(図2)。このことは、腰痛の改善や予防には腰部の筋力強化などがより重要であることを示唆しているのかもしれない。腰痛を有する割合は男女でほぼ同等であった。一方、膝痛ではBMIとの相関は特に女性では明らかであった(図2)。また、有症者の割合は膝では男性より女性の方がはるかに高いので、女性における減量が特に重要と考えられた。

E. 結論

50歳代以降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。

骨・筋・関節の有症者は、50歳代以降において半数以上を占め、男性より女性に多い傾向であった。有症者の7割以上が通院治療を受けていた。疼痛部位は腰、膝がほとんどであり、腰痛を有する割合は男女でほぼ同等であったが、膝痛の割合は女性で高かった。体重は、腰痛とは関連を認めず、膝痛とは特に女性において強い関連を有していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Hakoda M, Oiwa H, Kasagi F,

Masunari N, Yamada M, Suzuki G, Fujiwara S. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan: A longitudinal cohort study. In press in *Ann Rheum Dis*. 2005.

- ② Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kasagi F. Serum uric acid level as a risk factor for cardiovascular mortality: A long-term cohort study of atomic bomb survivors. In press in *J Rheumatol*. 2005.
- ③ Hayashi T, Morishita Y, Kubo Y, Kusunoki Y, Hayashi I, Kasagi F, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K. Long-term effects of radiation dose on inflammatory markers in atomic bomb survivors. *Am J Med*. 2005, 118:83-6.

2. 学会発表

- ① 箱田雅之. 固定集団を用いた関節リウマチ有病率の検討. 第48回日本リウマチ学会総会
- ② Hakoda M, Hida A, Ohiwa H, Kasagi F. Prevalence of rheumatoid arthritis in Japan: Comparison between present and 40 years ago in the same cohort. *American College of Rheumatology, 66th Annual Scientific Meeting*

G. 知的所有権の取得など

なし

骨粗鬆症に関連した骨折患者における健康関連QOL

分担研究者 藤原佐枝子 放射線影響研究所臨床研究部・部長

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、および日常生活動作 (ADL)、生活の質 (QOL) の評価が必要である。そこで、広島のコホート集団を対象に、EQ-5Dを用いて、健康関連QOLを評価した。対象者は、放射線影響研究所 (広島) 成人健康調査対象者で、2002-04年の健診を受け、かつ郵便調査でEQ-5Dに答えた1941人 (男657人、女1284人、年齢 71.5 ± 8.5 歳) である。EQ-5Dの質問項目は、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みの5つの項目である。

年齢、性を補正すると、脊椎骨折、骨関節症、脳梗塞、老人性痴呆、大腿骨頸部骨折、パーキンソン病患者において、EQ-5Dスコアの低下を認めた。変形性脊椎症、関節リウマチ、虚血性心疾患、慢性肝炎・肝硬変、白内障患者では、EQ-5Dスコアの低下は見られなかった。脊椎骨折を持つ人を、骨折して、7年以上、7年未満経過した人に分けると、7年以上の骨折を持つ人のEQ-5Dの低下は認められなかったが、7年未満の骨折を持つ人はEQ-5Dは低下していた。

結論として、骨粗鬆症に関連した骨折、大腿骨頸部骨折と比較的新しい脊椎骨折は高齢者の健康関連QOLを低下させた。

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、および日常生活動作 (ADL) および生活の質 (QOL) の評価が必要である。昨年度は、脊椎骨折の発生率を報告した。本年度は、住民を対象とした集団について、骨粗鬆症に関連した骨折後における健康関連QOLをEQ-5Dを使って評価した。

B. 研究方法

調査対象者は、放射線影響研究所 (広島) 成人健康調査対象者で、2002-04年の健診を受け、かつ郵便調査でEQ-5Dの質問調査を受け、かつ1994-95年および1998-99年に胸腰椎X線検査を受けた1941人 (男657人、女1284人、年齢58歳以上、 71.5 ± 8.5 歳) である。

EQ-5Dの質問項目は、移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み/不快感、不安/ふさぎ込みの5つの項目から構成され、3段階の選択肢から最もあてはまる選択肢を選んで、自己記入方式をとった。

脊椎骨折の診断は、胸・腰椎X線検査による半定量的診断法を使った。1994-95年の脊椎X線検査で脊椎骨折があった人を7年以上の古い脊椎骨折、それ以降に骨折が認められた人を7年未満の骨折とした。

解析は、線形回帰分析を用いた。

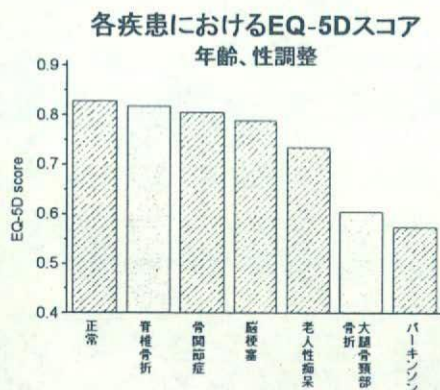
(倫理面への配慮)

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

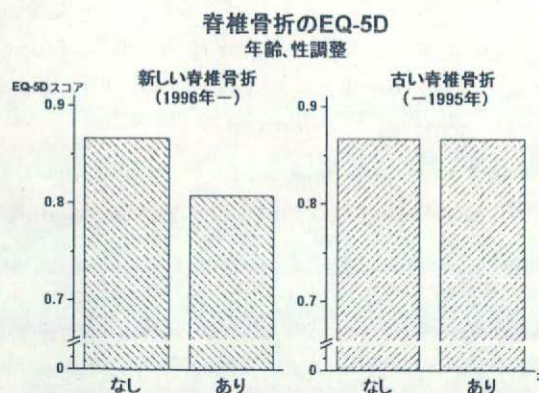
成人健康調査集団の平均年齢は、男性69.1±8.8歳、女性72.7±8.6歳で、EQ-5Dスコアの平均値は、男性0.849、女性0.797で、同じ年齢では、女性のほうが低く、年齢が高くなるにしたがって低下した。

年齢、性を補正すると、脊椎骨折、骨関節症、脳梗塞、老人性痴呆、大腿骨頸部骨折、パーキンソン病患者において、EQ-5Dスコアの低下を認めた(図1)。



しかし、変形性脊椎症、関節リウマチ、虚血性心疾患、慢性肝炎・肝硬変、白内障患者では、低下は見られなかった。

7年未満の脊椎骨折を持つ人には、EQ-5Dの低下が見られたが、7年以上の古い脊椎骨折を持つ人においてスコアの低下は見られなかった(図2)。



D. 考察

一般住民を対象にしたコホート集団について、骨粗鬆症に関連した脊椎骨折および大腿骨頸部骨折後のQOLを評価した。今回の調査では、一般的なADL・QOL評価として使われているEQ-5Dを使っても、脊椎骨折を持つ人に軽度低下が認められた。SF-36を用いて評価した報告においても、身体機能、精神面ともに、椎体骨折患者のスコアが低いことが報告されている¹⁾。

中等度あるいは高度の椎体変形を持っている人には、慢性の腰背痛、全般的あるいは背部に特異的な機能障害、腰背痛による行動の制限、背中への形に対する不満が多いという報告が多い。しかし、一方では、痛みや日常生活活動には、古い骨折はあまり影響しないで、新しく発生した椎体骨折が問題であるという報告もある^{2,3)}。また、閉経後1つ以上の脊椎骨折のある患者を、骨折後2年以内と2年以上にわけて、痛み、日常生活の制限や社会的活動性について比べると、2年以内のほうが痛みは強く、社会的活動性が低かった⁴⁾。今回の調査では、7年以上前に脊椎骨折した人にEQ5D低下は認められなかったが、7年未満の人では低下が認められた。QOLを考える場合には、骨折後の経過時間も重要な因子と考えられる。

国際骨粗鬆症財団 (National Osteoporosis Foundation, NOF) は、骨粗鬆症領域における Quality-adjusted life-year (QALY) の算出を試みている⁵⁾。QALYは、完全な健康状態が1、死亡が0である。NOFは、発表された論文をもとに、大腿骨頸部骨折、橈骨下端骨折、椎体骨折の転帰について、それらの骨折が起こる確率、費用、QALYの損失を過去の論文の結果から推計した。例えば、大腿骨頸部骨折後に死亡する可能性は0.05、費用は4000ドル、QALYの損失1であり、ナーシングホームへ退院して1年以内滞在する確率は0.277、費用は6810ドル、QALYの損失0.3である。椎体骨折については、急性期の治療の可能性は1、費用は1000

ドル、QALYの損失0.0324であり、ほとんど毎日の痛みがおこる可能性は0.03、費用は0、QALYの損失0.05である。ただし、骨折がその後のQOLにどのように影響を与えるかについての発表された情報は少ないので、このQALYの損失の計算には、推計に基づく不確実性があり、今後のより多くの情報によってその値の正確性は高まるであろう。

今回の解析では、大腿骨頸部骨折については、骨折からの経過時間を考慮に入れていない。QALYを算出するためには、脊椎骨折あるいは大腿骨頸部骨折後の継続的なQOLの変化などのデータが必要と思われる。今後、これらのデータを蓄積が必要であろう。

E. 結論

骨粗鬆症に関連した骨折の中で、大腿骨頸部骨折、脊椎骨折後のQOLを評価した。古い脊椎骨折を持つ人のEQ-5Dの低下は認められなかったが、大腿骨頸部骨折後の人、比較的新しい脊椎骨折を持つ人はEQ-5Dで評価する健康関連QOLの低下が認められた。骨粗鬆症に関連した骨折を経験すると健康関連QOLを低下させると考えられるので、これらの予防が必要である。

参考文献

1. Hall SE, Criddle RA et al. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 9:508-515(1999)
2. Nevitt MC, Ettinger B et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: A prospective study. *Ann Intern Med* 128:793-800(1998)
3. Huang C, Ross PD et al. Vertebral fracture and other predictors of back pain among older women. *J Bone Miner Res* 11:1026-1032 (1996)
4. Begerow B, Pfeifer M et al. Time since vertebral fracture: an important variable concerning quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 10:26-33(1999)
5. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effective Analysis. *Osteoporosis Int Suppl* 4:S47-S80 (1998)

F. 研究発表

1. 論文発表

雑誌

1. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eismans JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2004
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* 2004 15:226-230.
3. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, Eismans JA, Fujiwara S, Garnero P, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35:375-382.
4. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of

- remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporosis Int* 2004;15:842-846.
5. Minamoto A, Taniguchi H, Yoshitani N, Mukai S, Yokoyama T, Kumagami T, Tsuda Y, Mishima K, Amemiya T, Nakashima E, Neriishi K, Hida K, Fujiwara S, Suzuki G, Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 80:339-345, 2004
 6. 藤原佐枝子, 増成直美, 鈴木元, 福永仁夫 超音波骨量測定値による骨折予知 骨密度による予知との比較 *Osteoporosis Japan* 12:73-75, 2004
 7. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1968-1998, 2004
 8. Cologne JB, Pawel D, Sharp G, Fujiwara S. Uncertainty in estimating probability of causation in a cross-sectional study: joint effects of radiation and hepatitis-C virus on chronic liver disease. *J Radiol Prot* 2004;24:131-145.
 9. 藤原佐枝子 危険因子の民族差 カレントセラピー 22:59-61, 2004
 10. 藤原佐枝子 脊椎骨折の発生率 日本臨床 増刊号 62:201-204, 2004
 11. 藤原佐枝子 骨折リスクの予測因子 日本臨床 増刊号 62:583-586, 2004
 12. 藤原佐枝子 腰椎変形とQOL 骨粗鬆症治療 3:32-37, 2004
 13. 藤原佐枝子 脆弱性骨折の背景因子 ホルモンと臨床 52:279-283, 2004
 14. 藤原佐枝子 脊椎骨折の位置付け 整形外科看護 9, 17-19, 2004
 15. 藤原佐枝子 骨折とEBM II 脊柱骨折 骨粗鬆症治療 3:70(258)-73(261), 2004
 16. 藤原佐枝子 骨粗鬆症の疫学 性差と医療 1:295-299, 2004
 17. 藤原佐枝子 骨粗鬆症・骨折の疫学 *Clinical Calcium* 11:13-18, 2004
 18. 藤原佐枝子 骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクのEBM 医学のあゆみ212:139-142, 2005
- 著書
1. 藤原佐枝子 骨量測定・骨粗鬆症検診の有効性 地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン (伊木雅之編) 日本公衆衛生協会 東京 p68-72, 2004
 2. 藤原佐枝子 骨粗鬆症検診・個別健康教育の進め方 地域保健におけるエビデンスに基づく骨折・骨粗鬆症予防ガイドライン (伊木雅之編) 日本公衆衛生協会 東京 p92-96, 2004
 3. 藤原佐枝子 骨密度減少率 基礎から臨床まで 最新骨塩定量法 (福永仁夫監修) メデカル レビュー社 東京 p125-130, 2004
- 学会発表
1. 藤原佐枝子 日本の骨粗鬆症の疫学 第1回アジア・パシフィック骨形態学会 (2004年6月25-26日: 高松)
 2. 藤原佐枝子, 福永仁夫 QUSによる骨折リスクの評価 第22回日本骨代謝学会学術集会 (2004年8月4-7日: 大阪)
 3. 藤原佐枝子, 曾根照喜, 山崎薫, 吉村典子, 中塚喜義, 増成直美, 串田一博, 福永仁夫 定量的超音波踵骨骨量測定値は女性と同様男性の非脊柱骨折を予知する 第26回アメリカ骨ミネラル学会年次総会 (2004年10月1-5日: アメリカ, シアトル)
 4. 藤原佐枝子 高齢者の身長低下, 脊柱骨折と健康関連QOL 第6回日本骨粗鬆症学会 (2004年11月17-20日: 大宮)

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

関節リウマチ患者における疾患活動性と直接医療費の関係に関する前向きコホート研究

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 教授

研究要旨 関節リウマチ (RA) 患者を対象とした前向きコホート調査により、医療費に影響する要素の抽出を行い、経時的変動を検討した。分散分析の結果、外来医療費は特に RA 疾患活動性や機能障害の悪化、加齢、治療内容に伴い増加した。RA 患者における外来医療費は年々増加傾向にあるが、RA 疾患活動性や機能障害の悪化、加齢も重要な増加要因であり、積極的な RA 治療が長期的には医療費削減につながる可能性がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) は、進行性に関節破壊を来し、生活の質 (QOL) を著しく低下させる疾患である。過去 20 年間の RA 研究の成果として生物学的製剤をはじめとする新たな治療手段が開発された。特に TNF α を標的とするインフリキシマブやエタネルセプトは関節破壊の進行を著しく抑制することが海外の臨床研究で明らかにされており、これら薬剤の使用により RA 患者の長期予後が著しく改善することが期待されている。ところが、生物学的製剤は高価であり、医療経済学的な視点からの解析が極めて重要であるにもかかわらず、日本におけるリウマチ医療費の解析は充分ではなく、少なくとも費用対効果を検討できるシステムが存在しない。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で実施中の、国際標準のアウトカム指標を用いた RA の患者コホート J-ARAMIS データベースを用い、リウマチ外来における医療費につき検討することを目的とした研究を実施した。

B. 研究方法

2000 年 10 月から実施中のコホート研究 J-ARAMIS 調査に一度でも参加したことがある RA 患者 7,151 名、24681.5 人年 (女性率 81.7%、年齢 55.7 \pm 13.5 歳、

平均 RA 罹病期間 9.1 \pm 8.8 年) を対象として、以下の検討を実施した。

1) RA 患者の 2000 年 4 月から 4.5 年間のリウマチ外来における医療費の推移を診療報酬記録を用いて検討。

2) J-ARAMIS データを基に、治療内容・RA 活動性・機能障害などが外来医療費に影響を与える関与につき分散分析を用いて検討。

リウマチ外来医療費は当センターの診療報酬記録を用いた。

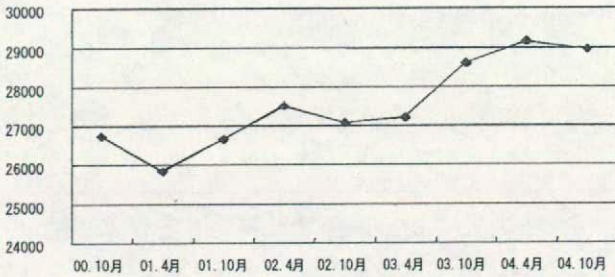
(倫理面への配慮)

患者情報の保護に関しては学内ガイドラインを遵守しており、患者調査に際しては文書による同意を取得して実施している。

C. 研究結果

J-ARAMIS コホートに参加した RA 患者 7,151 名の内訳は、女性 81.7%、年齢 55.7 \pm 13.5 歳、平均罹病 9.1 \pm 8.8 年で、2000 年から 2004 年に至る 4.5 年間の 24681.5 人年のデータを解析した。平均外来医療費は、2000 年時 (2000 年 4 月-9 月) 267,259 円/人年であったが、2004 年時 (2004 年 4 月-9 月) 1 年あたり 289,375 円/人年 (+8%/4.5 年) と増加傾向であった (図 1)。

図1：外来医療費の推移 (円/人年)



外来医療費の内訳は、投薬料の占める割合が約 50%と最も大きく、年々増加傾向にあり(+31%/4.5年)、特にプレディニンやリウマトレックスの内服の有無が投薬料に影響が大きかった。次いで検査料の占める割合が大きかったが、こちらは年々減少傾向にあった(-16%/4.5年)。一方、注射料はインフリキシマブ導入に伴い、2003年10月以降、徐々に増加した(+223%/4.5年)。

図2：外来医療費内訳の推移 (%)

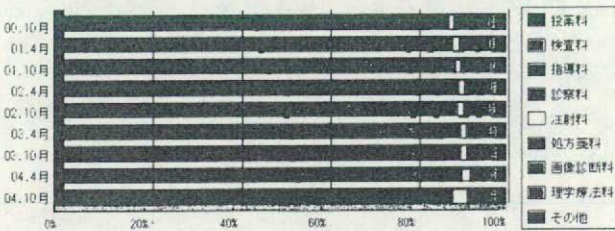
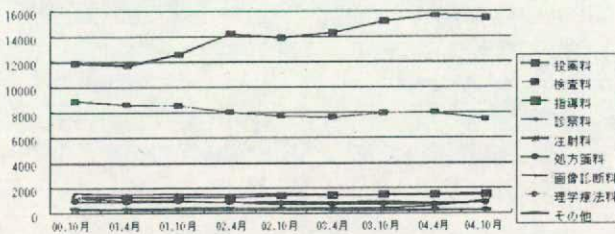


図3：外来医療費内訳の推移 (円/人年)



次に、どのような要因が外来医療費を増加させているかを検討するために、分散分析を実施した。その結果、外来医療費は特に RA 疾患活動性や機能障害の悪化、加齢、治療内容に伴い増加した。DAS28 が 1 上昇すると外来医療費は+102 円、HAQ が 1 上昇すると外来医療費は+1860 円、年令 1 歳加齢毎に外来医

療費は+62 円であり、それぞれの因子が独立して外来医療費に影響を与えていることが示された。治療内容では特にミゾリビンやメトトレキサート、インフリキシマブの使用の有無の影響が大きかった。

表1：外来医療費に影響を与える寄与度

MZR 治療	+15638 円
DAS28	+102 円
+ 0.5年	+714 円
HAQ	+1860 円
MTX 治療	+2820 円
age	+62 円
Infliximab	+49505 円
CRP 値	+155 円
医師全般VAS	+37 円
患者疼痛VAS	+14 円

D. 考察

J-ARAMIS は、東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターに在籍する全ての医師が、当科に通院する全ての RA 患者を対象に年 2 回のデータ蓄積を行っている患者コホートである。データベースは患者調査、医師評価、臨床検査所見の 3 つのドメインを統合したもので、これを軸にさまざまな臨床研究を推進中である。

関節リウマチ患者を対象とした前向きコホート調査自体が我が国では例がないが、本研究はそれを医療経済学的検討に活用したものであり、医療費増加の要因を明らかにしたことで社会的意義は大きいと考える。

関節リウマチ治療はより早期からより強力な治療を行う方向へ大きく変遷しているが、我々の研究結果は、その戦略が医療経済学的に妥当であることを示すものであり、臨床的にも効率良く受け入れられるものである。現在までは直接医療費に関する検討であるが、今後は間接医療費を含めた検討を行うことにより、広い視野からの医療経済学的検討を行う予定である。

E. 結論

RA 患者における外来医療費は年々増加傾向にあるが、RA 疾患活動性や機能障害の悪化、加齢も重要な増加

要因であり、積極的な RA 治療が長期的には医療費削減につながる可能性がある。

F. 健康危険情報

- ・ 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表・作成中

2. 学会発表

- ・ 第 49 回日本リウマチ学会総会 (2005 年 4 月横浜)
で発表予定

H. 知的財産権の出願・登録

- ・ 特になし

関節リウマチにおけるシクロオキシゲナーゼ-2 選択性 NSAIDs による腎障害の危険因子と医療経済的評価

分担研究者 吉田 正 星薬科大学 教授

研究要旨：関節リウマチ (RA) におけるシクロオキシゲナーゼ-2 選択性 NSAIDs による腎障害の危険因子として、高齢者や高血圧を合併した症例、腎血流量の低下を示す症例、尿検査異常 (潜血陽性、沈渣異常) が抽出された。また、COX-2 選択性 NSAIDs は、消化器障害の出現頻度が少ないが、腎障害出現の危険性が高い症例には、非選択性 NSAIDs と同様に慎重に投与、モニタリングすることが必要である。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の薬物療法として使用される非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) による腎障害の危険因子並びにシクロオキシゲナーゼ (COX) -2 選択性との関連について検討した。

B. 研究方法

1) 対象

K 大学病院リウマチ内科外来通院 RA 患者 356 例 (平成 13 年 1 月から 12 月外来登録患者、男性 65 例、女性 291 例、平均年齢 54.2) を対象とした。

2) 方法

① RA 患者における NSAIDs 投与 (COX-2 非選択性・選択性) による腎障害 (浮腫、蛋白尿、潜血陽性、尿沈渣異常など) について、出現頻度および危険因子 (General Linear Model) を検討した。また、副作用モニタリングならびに予防・処置の費用について評価を試みた。

② RA 43 例 (男性 13 例、女性 30 例、平均年齢 52.9) における COX-2 選択性 NSAIDs (Etodolac, Meloxicam) および COX-2 非選択性 NSAIDs (Nabumetone, Sulindac、Indomethacin) 投与前後の臨床症状、腎機能 (Ccr)、尿中 Prostanoids 代謝産物排泄量、血漿レニン濃度に及ぼす影響を検討した。

C. 研究結果

1) RA における NSAIDs 投与

RA 患者 NSAIDs 投与例は 326 例 (91.6%)、COX-2 選択性 NSAIDs 投与例は 44 例 (11.0%) であった。

2) NSAIDs による副作用と予防・処置のコスト

NSAIDs 投与による副作用は、消化器症状 84 例 (25.6%)、肝機能障害 6 例 (1.8%)、腎障害 12 例 (3.6%)、尿潜血陽性 11 例、浮腫 2 例、血清クレアチニン値上昇 1 例) であった。COX-2 選択性 NSAIDs 投与例では、消化器症状 7 例 (16.6%)、腎障害 2 例 (4.4%)、尿潜血陽性 2 例、浮腫 1 例) であった。浮腫並びに血清クレアチニン値上昇の副作用は、NSAIDs 投与中止後 2-4 週で軽快した。

各薬剤 1 ヶ月当たりの医療費では、COX-2 選択性 NSAIDs が 42,267 円と非選択性 NSAIDs および少量ステロイド投与 (GC) と比較し高価であった (表 1)。

表1 NSAIDsの副作用と予防・処置のコスト

	NSAIDs		少量GC
	COX-2非選択性	COX-2選択性	
消化器症状 (内視鏡検査未施行・心窩部痛など)	55 (18.9)	5 (13.9)	21 (38.9)
消化性潰瘍(内視鏡検査施行)			
H2ブロッカー、PPI	23 (7.9)	1 (2.7)	12 (22.2)
入院安静(輸血)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
外科治療	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝機能障害	5 (1.7)	1 (2.8)	0 (0)
腎障害(尿潜血、浮腫含む)	12 (3.6)	2 (4.4)	0 (0)
その他	27 (9.3)	7 (19.4)	7 (19.4)
薬剤当たりの医療費(円)	29,726	43,467	23,555

(%)

3) NSAIDs の直接コスト

COX-2 選択性 NSAIDs と非選択性 NSAIDs のコストの検討では、COX-2 選択性 NSAIDs の薬価が高いために副作用出現の影響は少なく、非選択性 NSAIDs では副作用の出現を抑制することによりさらに薬剤の医療費は軽減した (表 2)。

表2 NSAIDsの副作用と予防・処置の予測コスト

	NSAIDs	
	COX-2非選択性	COX-2選択性
消化器症状	78 (26.8)	6 (16.6)
肝機能障害	5 (1.7)	1 (2.8)
腎障害(尿潜血、浮腫含む)	12 (3.6)	2 (4.4)
その他	13 (5.3)	7 (19.4)
薬剤当たりの医療費(円)	29,726	43,467
25% NSAIDs薬価の低下	24,290	33,333
50% NSAIDs薬価の低下	18,854	23,199
25% NSAIDs副反応の抑制	27,730	42,734
50% NSAIDs副反応の抑制	25,735	42,002
75% NSAIDs副反応の抑制	23,739	41,086

(%)

4) NSAIDs による腎障害の危険因子

NSAIDs 投与による腎障害の危険因子として、高齢者 (65 歳以上) や高血圧を合併した症例、腎機能 (Ccr) の低下を示す症例 (Ccr<40ml/分)、尿検査異常 (投与前尿潜血陽性、沈渣異常) などが抽出された (表 3)。

表3 腎障害の危険因子の検討:GLMによる解析

因子	偏回帰係数
女性	0.131
高齢 (65歳以上)	0.317 *
高血圧	2.578 *
腎機能低下 (Ccr ≤ 40ml/分)	0.307 *
尿所見異常 (蛋白尿、尿潜血、沈渣異常)	9.57 *
疾患活動性	0.181*
NSAIDs療法 (COX-2非選択性)	0.125
ステロイド療法	? 0.002
DMARDs療法	0.001

* p<0.05

5) NSAIDs による腎障害の医療費

NSAIDs の腎障害発現例に対する予防並びに処置の薬剤費は、浮腫 1 例に利尿薬を投与したのみであった。

6) NSAIDs による腎障害と Prostanoids 代謝

RA 43 例に無作為に COX-2 選択性および非選択性 NSAIDs 投与した (表 4)。

表4 背景因子

	COX-2選択性	COX-2非選択性
症例数(男性/女性)	31 (2/12)	12 (2/10)
年齢(歳)	52.9±8.0	47.9±7.7
罹病期間(カ月)	52.0±11.1	53.6±11.2
NSAIDs	Etodolac Meloxicam Nabumetone	Sulindac Indomethacin
stage		
I	1	1
II	6	2
III	11	2
IV	13	7
class		
1	12	7
2	19	5
3	0	0
4	0	0
併用薬		
ステロイド薬	2	0
抗リウマチ薬	24	9

COX-2 選択性および非選択性 NSAIDs 投与後、尿中 TXB2、6-keto-PGF1 α 、PGE2 排泄量が抑制された。11-dehydro-TXB2 および PGE2 の抑制率に薬剤間で差があった (図 1)

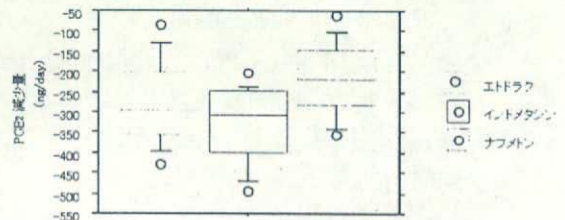


図1 NSAIDsのプロスタノイド(PGE2)に及ぼす影響

また、6-keto-PGF1 α の抑制量と Ccr および尿中 Na 排泄量の低下は相関した (図 2)。

D. 考察

酸性 NSAIDs は、RA の関節痛を軽減するために多くの患者に投与されている。COX-2 選択性 NSAIDs は、胃粘膜障害の発生率が少ないことが報告されているが、腎障害などの副作用少なくない。

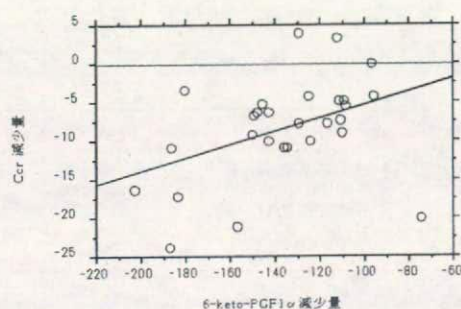


図2 NSAIDsの腎血流量およびプロスタノイド(PGF1 α)に及ぼす影響

F. 研究発表・論文発表

- 1) 吉田正：消化管症状、リウマチ・膠原病診療チェックリスト（三森経世編）、文光堂、東京、2003、p81-87
- 2) 吉田正：甲状腺疾患におけるステロイドの使い方ステロイドの上手な使い方（川合眞一編）、永井書店、東京、2004、p48-5
- 3) 吉田正：MTX療法におけるアフター性口内炎に対するマレイン酸イルソグラジンの効果、リウマチ科、32(3):278-284, 2004

今回の検討では、NSAIDsによる腎障害が約4%の症例で認められ、NSAIDs投与による腎障害の危険因子として、高齢者や高血圧を合併した症例、腎血流量の低下を示す症例、尿検査異常（投与前尿潜血陽性、沈渣異常）などが抽出された。

NSAIDsの腎障害の発生率は、COX-2選択性および非選択性NSAIDsに差が認められず、高齢者や腎機能（腎血流量）の低下した症例では、NSAIDs投与の際には十分注意すべきである。

また、腎機能（Ccr）および尿中Na排泄量の低下は、6-keto-PGF1 α の抑制量と相関しており、NSAIDsによる腎障害がProstanoids代謝を介したものであることが示唆された。

E. 結論

高齢者や高血圧を合併した症例、腎血流量の低下を示す症例、尿検査異常（潜血陽性、沈渣異常）は、NSAIDsによる腎障害出現の危険因子と考えられる。また、COX-2選択性NSAIDsは、消化管障害の出現頻度が少ないが、腎障害出現の危険性が高い症例には、非選択性NSAIDsと同様に慎重に投与、モニタリングすることが必要である。

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

主任または分担研究者氏名 吉野 慎一
日本医科大学リウマチ科教授

研究要旨:最近、日本においても手術後の血栓塞栓症の合併症が話題である。特に、肺血栓塞栓症は発症すると重篤であり致死率も高い。これまでに、thrombomodulin mutant mice や thrombin の血管内投与による血栓モデルの報告があった。今回、我々は関節リウマチ(RA)患者における空気止血帯を用いた人工膝関節置換術後に肺血栓塞栓症が生じやすく、血中の好中球エラスターゼ(NE)値が有意に上昇していることに注目し、コラーゲン誘発性関節炎(CIA)マウスにNEを投与することにより肺血栓塞栓症モデルの作成を試みた。そして、その際の肺血管内皮細胞の形態的特徴を観察し、その予防と治療対策について考察した。

A 研究目的:RA患者はしばしば肺合併症を併発し、死亡原因の1位は呼吸器、循環器系であるといわれる。肺線維症やARDS(Acute respiratory distress syndrome)などの病態にも好中球エラスターゼ(NE)が深くかかわっている。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。経過中にエラスターゼ阻害剤をはじめ、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が出来る

B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。

- 1) DBA/1J マウス(6週令)をtype II collagen とcomplete adjuvant投与LCIA(collagen induced arthritis)miceを作製する。
- 2) 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。(NEの各濃度、投与の時間、間隔の工夫などを要す)

- 3) anti-elastase や thrombin inhibitor の投与による治療効果判定実験
- 4) 検索事項:
血清検査: TAT, D-dimer, NE活性
BALの実施: total cell number, cell differential, NE活性等
- 5) 免疫組織化学染色評価
a) HE, Masson Trichron染色
b) von Willebrand Factor, fibrinogen, trypsinの免疫染色
- 6) RT-PCR, Western, Northern blot
protease-activated receptor (PAR)-1, PAR-2, thrombomodulin, vWf, fibrinogen

C.研究結果

現在、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。そして、それらにrhs-TMを投与することにより血栓発生を抑

制することを確認した。

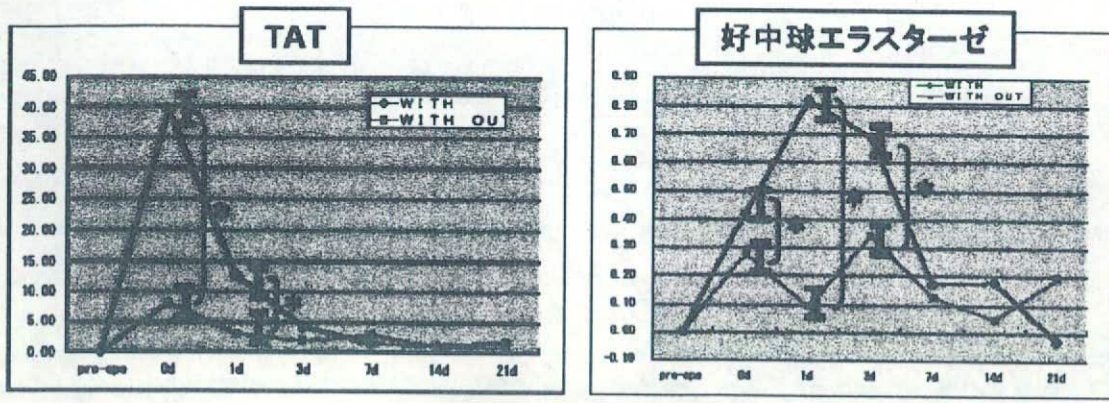
今後、Anti-elastase や各種関連薬剤の使用により肺血栓塞栓症の予防、治療に使えるだけでなく、血栓塞栓症の成因についても解明していきたい。

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を作用させて血栓塞栓モデルを作製してみた。術後や炎症性疾患、膠原病、悪性疾患、DIC,ARDS等でIL-1,IL-6,TNF- α ,NEなどが活性化されると、本来抗凝固に働く血管内皮細胞膜受容体であるthrombomodulin(TM)がただちにその活性を失いprotein C(PC)が活性化されなくなる。活性化PCはPCの約1000倍の生物活性があると言われ、NE投与により凝固能が亢進することが予想される。rhs-TMの投与により血栓形成が抑制されることにより、これらの説明が付く。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thrombin receptorとされるPAR-1とPAR-2である。血中で活性化されたthrombin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。我々はこれらの見地よりNEの肺血栓塞栓症に対する影響を評価していきたい。

E 結語: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。

参考文献

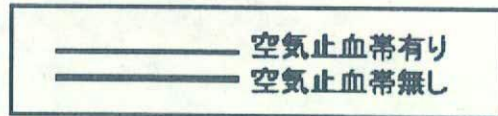
- [1] Koichi Wauke, et al. Comparative study between thromboembolism and total knee arthroplasty with or without tourniquet in rheumatoid arthritis patients, Arch Orthop Trauma Surg (2002) 122 :442-446
- [2] MICHAEL W. et al. Kinetics of thrombomodulin release and endothelial cell injury by neutrophil-derived proteases and oxygen radicals. Immunology 2002 107 340-349
- [3] Nicanor I. et al. Role of Blood Mononuclear Cells in Recanalization and Vascularization of Thrombi: Past, Present, and Future. TCM Vol. 13, No. 7, 2003
- [4] Anita W. Rijneveld, et al. Thrombomodulin mutant mice with a strongly reduced capacity to generate activated protein C have an unaltered pulmonary immune response to respiratory pathogens and lipopolysaccharide Blood. 2004;103:1702-1709



* p<0.05

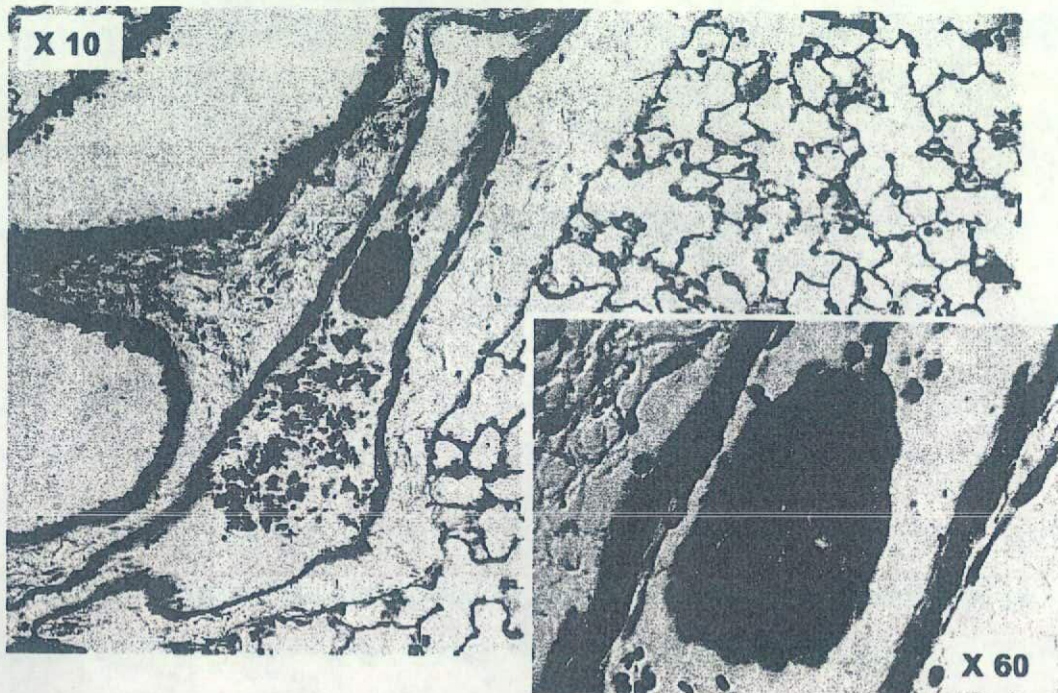
* p<0.05

RA患者の人工膝関節置換術後の血中TAT値・好中球エラスターゼ値



RA患者の術後にTATと好中球エラスターゼの上昇を認める

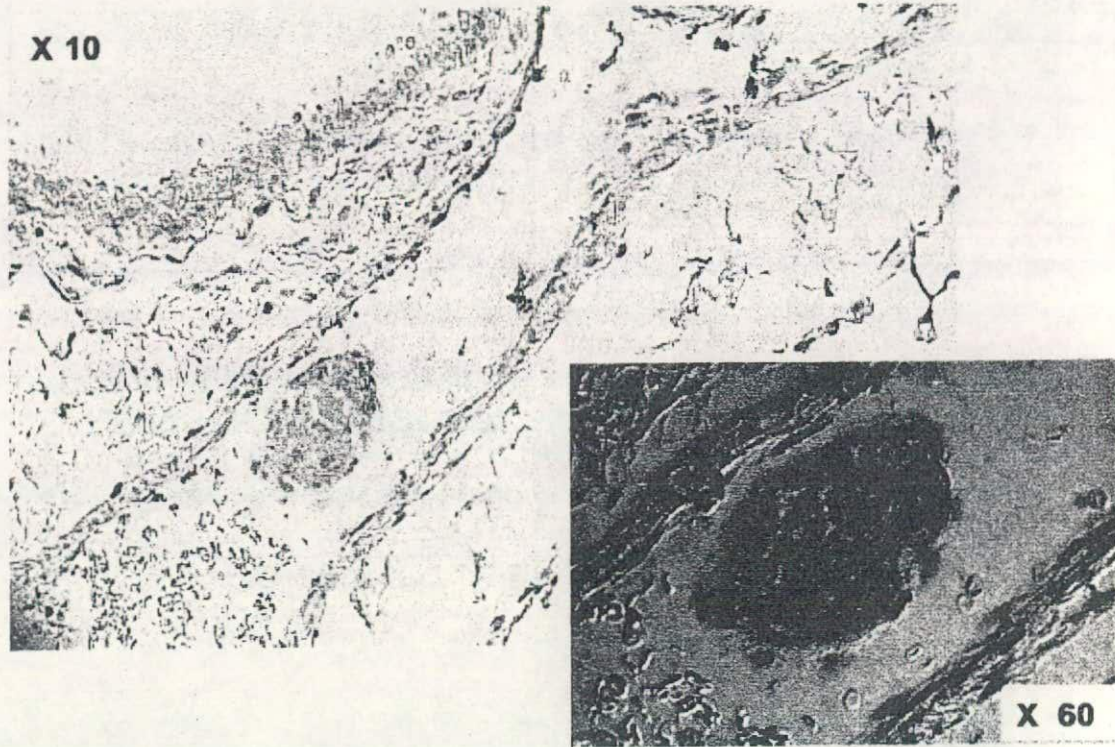
H-E染色



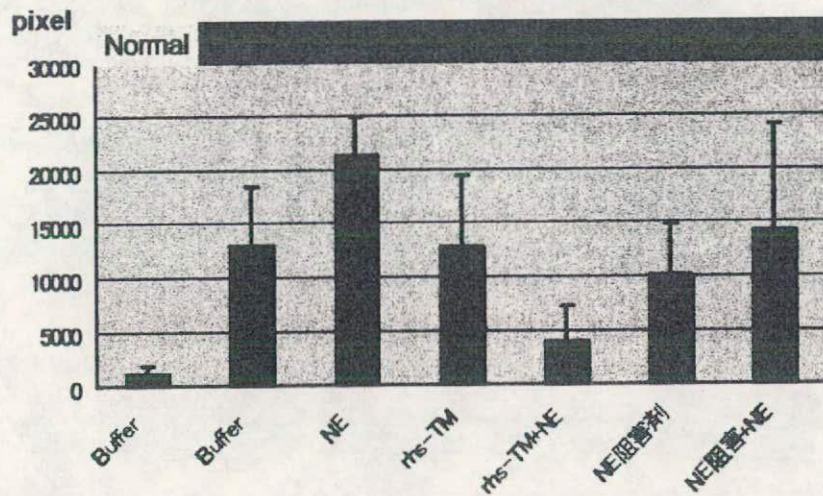
器質化した血栓を認める

フィブリノーゲン染色陽性の血栓を認める

Fibrin(ogen)染色



Semi-quantification of Fibrinogen



NIH Image

厚生科学研究補助金
分担研究報告書

CIAマウスにエラスターゼを投与する事により、フィブリノーゲンの上昇を認め、rhs-TMの投与により減少した。

F.研究発表

1. 論文発表

現在のところ無し。

2. 学会発表

①松岡利明・川並汪一・吉野禎一、第93回日本病理学会「肺血栓塞栓症の動物モデル作成の試み——血栓と内皮細胞の形態的特徴」

②松岡利明・川並汪一・吉野禎一、第45回日本呼吸器学会「肺動脈血栓塞栓症の新しい動物モデル」

1. 特許許可

2. 実用新案登録

3. その他