

D. 考察

今回の結果より、DAS28-CRP は DAS28-ESR と同じ活動性基準では評価できず、DAS28-CRP のための活動性基準を別途設ける必要があると考えられた。しかしながら、改善基準に関してはよく相関し、DAS28-ESR で用いられている EULAR 改善基準がそのまま転用できる可能性があるが、さらなる検討が必要であると思われた。新たな活動性指標 SDAI、CDAI は活動性指標、改善度のいずれも DAS28 とよく相関したことから、その算出方法の簡便性も併せて今後の活用が期待される。

E. 結論

RA の疾患活動性評価において、DAS28-ESR と DAS28-CRP は同等に比較できず、DAS28-CRP のための活動性評価基準を別途設ける必要がある。SDAI、CDAI などの簡便に算出可能な活動性評価法の有用性も今後さらに検討していく必要がある。

【参考資料】

・SDAI = tender joints (28) + swollen joint (28) + Pt VAS (10cm) + Physician VAS (10cm) + CRP (mg/dl)

・CDAI = tender joints (28) + swollen joint (28) + Pt VAS (10cm) + Physician VAS (10cm)

・SDAI の活動性指標：

<5 : remission

<20 : mild

20-40 : moderate

>40 : severe

・SDAI の改善基準：

-22 以下 : major improvement

-22~-10 : minor improvement

-10 以下 : no improvement

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Matsui T, Shimada K., Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2005 Nov 10;1-2 [Epub ahead of print]
2. Shimada K, Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Masao Takemura M, Ozawa N, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) Level as a Prediction Marker for Joint Destruction in Japanese Patients of Early Rheumatoid Arthritis (RA) before Anti-Rheumatic Treatment. Arthritis Rheum 52:S125, 2005
3. Matsui T, Shimada K, Tohma S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis. Clinical Rheumatology 2005
4. Orita M, Masuko-Hongo K, Yotsuyanagi H, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, Kato T. Molecular transplantation: delivery of membranous proteins onto live cells. Anal Biochem. 2005 May 1;340(1):184-6.

2.学会発表

1. 松井利造、島田浩太、中山久徳、小澤義典、當間重人。DAS28-CRP における寛解、低活動性、高活動性の cut-off point の算出(NinJa による解析) 第 49 回日本リウマチ学会総会 2005.4.17 横浜
2. 松井利造、島田浩太、中山久徳、小澤義典、當間重人。DAS28 の寛解基準は妥当なのか? 第 49 回日本リウマチ学会総会 2005.4.17 横浜
3. 松井利造、島田浩太、中山久徳、小澤義典、當間重人。関節リウマチにおける関節予後予測 第 49 回日本リウマチ学会総会 2005.4.17 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1. DAS28-ESR と DAS28-CRP の比較(疾患活動性)

		DAS28-CRP				合計
		<2.6	$2.6 \leq x < 3.2$	$3.2 \leq x \leq 5.1$	>5.1	
DAS28-ESR	<2.6	282 (9.2%)	13 (0.4%)	2 (0.07%)	0	297 (9.7%)
	$2.6 \leq x < 3.2$	251 (8.2%)	83 (2.7%)	22 (0.72%)	0	356 (11.6%)
	$3.2 \leq x \leq 5.1$	172 (5.6%)	417 (13.6%)	986 (32.1%)	3 (0.98%)	1578 (51.4%)
	>5.1	0	0	488 (15.9%)	354 (11.5%)	842 (27.4%)
	合計	705 (22.9%)	513 (16.7%)	1498 (48.7%)	357 (11.6%)	3073

DAS28-CRPはDAS28-ESRよりも疾患活動性を過小評価する




表 2. DAS28-ESR と DAS28-CRP の比較(改善度)

		DAS28-CRP			
		good	moderate	no response	
DAS28-ESR	good	71	20	6	97
	moderate	64	178	40	282
	no response	1	85	1017	1103
	合計	136	283	1063	1482

DAS28-CRPはDAS28-ESRよりも改善度を過大評価する




表 3. 疾患活動評価法による活動性指数の比較

各疾患活動性指標同士の相関係数

	DAS28-CRP	SDAI	CDAI	(mHAQ)
DAS28-ESR	0.942	0.906	0.895	0.474
DAS28-CRP		0.955	0.933	0.469
SDAI			0.985	0.536
CDAI				0.527

いずれも、有意な相関($p < 0.0001$)を示した








表 4. 疾患活動評価法による改善度の比較

各疾患活動性指標による改善度同士の相関係数

	Δ DAS28-CRP	Δ SDAI	Δ CDAI	(Δ mHAQ)
Δ DAS28-ESR	0.927	0.858	0.847	0.209
Δ DAS28-CRP		0.914	0.880	0.223
Δ SDAI			0.969	0.255
Δ CDAI				0.245

いずれも、有意な相関($p < 0.0001$)を示した

Ninja（iR-netによる関節リウマチデータベース）を利用した
関節リウマチ患者の疾患活動性の推移の検討（DAS28、SDAIを中心に）

分担研究者 金子敦史 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科 医師（文責）
分担研究者 衛藤義人 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科 部長
分担研究者 松井利浩 独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 リウマチ科 医師

研究要旨：全国レベルの RA 患者の疾患活動性は低下しているのか？1年のブランクを置いた observational cohort にて検討した。対象は 2002 年および 2003 年に *Ninja* に登録された RA 患者 1412 例、調査項目は ACR core set の各コンポーネント、DAS28、SDAI を調査し、1年間のブランクを置いて疾患活動性の推移を検討した。結果、DAS28 は 4.30 ± 1.22 が 4.25 ± 1.31 に、SDAI は 16.14 ± 10.33 が 15.71 ± 10.88 と僅かではあるが疾患活動性は低下していた。しかし、疼痛関節数は 4.81 ± 5.50 が 5.10 ± 6.38 に、m-HAQ は 0.70 ± 0.66 が 0.79 ± 0.72 と僅かながら悪化した。一方、腫脹関節数は 4.18 ± 5.14 が 3.57 ± 5.06 に、CRP は 1.72 ± 2.22 が 1.49 ± 1.95 と低下した。以上の結果から、腫脹関節数、CRP 値、DAS28、SDAI の低下から全体的な疾患活動性は低下したが、疼痛関節数、m-HAQ が増加していた。総じて、現在の治療法では滑膜炎は抑えられるが、僅かながら変形は進み機能障害が進行していることが示唆された

A. 研究目的

「関節リウマチに関する内科的治療の検証」の本研究班では、2002、2003 年度に政策医療ネットワークの一つ、免疫異常ネットワーク(i-net)のリウマチ部門である iR-net を利用して全国的な RA 患者のデータベース *Ninja* の構築を行った。現在、2002 年度、2003 年度のデータの固定が終了し、わずか 1 年のブランクであるが今回、初めて observational cohort における RA の疾患活動性の変化を検討できる機会を得たので報告する。

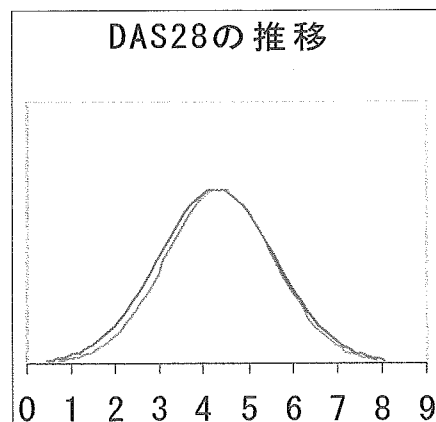
B. 研究方法

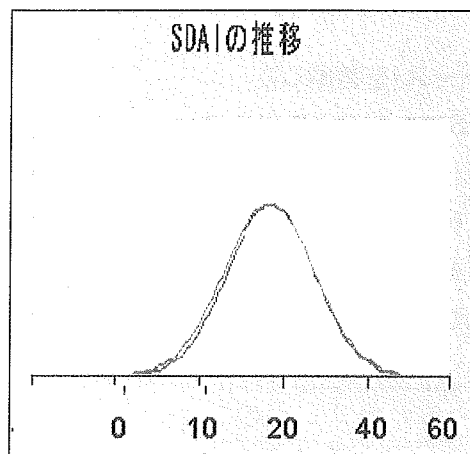
対象は 2002 年度から 2003 年度に 1 年の期間を置いて *Ninja* に登録された RA 患者 1412 例である。調査項目は ACR core set の各コンポーネント、詳しく述べると、疼痛関節数、腫脹関節数、患者による疼痛の評価（100mm VAS）、患者による疾患活動性の全般評価（100mm VAS）、医師による疾患活動性の全般評価（100mm VAS）、

患者による身体機能評価（m-HAQ）、急性期反応物質（CRP）をデータ入力し、各コンポーネントの比較を行い、さらに DAS28、SDAI（ Σ 疼痛関節数+腫脹関節数+患者による疾患活動性の全般評価 VAS+CRP）を算出、疾患活動性の推移を調査した。

C. 研究結果

疾患活動性スコアの DAS28 は 4.30 ± 1.22 が 4.25 ± 1.31 に、SDAI は 16.14 ± 10.33 が 15.71 ± 10.88 と僅かではあるが疾患活動性は低下していた。 ——— 2002 年度 ——— 2003 年度





一方、ACR core set の各コンポーネントは腫脹関節数、患者による疼痛の評価、CRP 値は軽減していたが、疼痛関節数、患者による疾患活動性の全般評価は軽度悪化、医師による疾患活動性の全般評価はほとんど変化なく、また、m-HAQ は 0.70 ± 0.66 が 0.79 ± 0.72 と僅かながら悪化していた。

	2002 年度	2003 年度
疼痛関節数	4.81±5.50	5.10±6.38
腫脹関節数	4.18±5.14	3.57±5.06
患者疼痛 VAS	3.80±2.25	3.47±2.10
患者総合 VAS	3.95±2.21	4.05±2.30
医師総合 VAS	3.44±1.97	3.47±2.10
身体機能評価 (mHAQ)	0.70±0.66	0.79±0.72
CRP	1.72±2.22	1.49±1.95

D. 考察、E. 結論

総じて、2002-2003 年度の 1 年間のブランクでの observational cohort では、疾患活動性はほとんど変化なかった。当時の薬物療法の主流は、本邦で MTX が 1999 年に認可されてから数年経過し、conventional DMARDs (注射用金剤、SH 基剤、スルファサラゾピリジンなど) から MTX へ

の変更が積極的に行われた時期であったが、Infliximab が承認される前で、つまり、今回の調査は本邦で生物学的製剤導入直前の 1 年間のブランクでの observational cohort であった。よって MTX の使用が普及した結果、腫脹関節数、CRP 値、DAS28、SDAI の低下から全体的な疾患活動性は低下していた。しかし、その反面、疼痛関節数、m-HAQ は増加していた。つまり、この当時の治療法では全身の活動性滑膜炎は減少し、CRP に代表される急性期反応物質の検査値上の炎症所見は抑えられるが、structural damage まで進行した骨軟骨破壊による関節痛は抑えられず、年次ごとの変形は進み、機能障害が進行していることが示唆された。これは米国の ATTRACT 試験などで MTX 単独療法群が MTX と TNF 阻害薬の併用療法群に比べ関節破壊抑制効果の点で劣っている結果を裏付けている。今後、本邦でも生物学的製剤が積極的に使用されることでこの点が改善していくことが期待される。現在、本研究班では 2004 年度の分析、つまり、Infliximab の臨床応用が開始された本邦の生物学的製剤使用元年の *Ninja* のデータの検討に入っている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Atsushi Kaneko · Yoshito Eto · Masami Tsukamoto : Patients Survival after Total Joint Arthroplasty with Rheumatoid Arthritis. Comparison for the postoperative life expectancies and survival by initial operative years : 1970s and 80s group vs. 90s group. *Mod Rheumatol*(2004)14 : 466-469

2. 学会発表

1) 金子敦史、衛藤義人 : 関節リウマチ症例に対するセメント固定 PCA 型人工膝関節の 15 年長期成績. 第 49 回日本リウマ

- チ学会総会, 横浜, 2005. 4.17-20.
- 2) 金子敦史, 衛藤義人: DAS28 を用いた関節リウマチ患者の疾患活動性評価, 第 49 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2005. 4.17-20.
- 3) 金子敦史, 衛藤義人: 関節リウマチに対

するインフリキシマブの臨床成績(第 2 報), 第 17 回中部リウマチ学会, 2005.4.17-20.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

関節リウマチ患者の機能障害の実態に関する研究

分担研究者 森 俊仁

独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 整形外科・リウマチ科 医長

研究要旨：国立病院機構病院グループにおいて、外来通院治療中の関節リウマチ患者の機能障害について調査を行った。調査し得た患者は 6095 例で、平均年齢は 62.0 歳、平均罹患年数は 12.4 年である。上肢手術治療歴有りは 907 例(15.0%)、下肢手術治療歴有りは 472 例 (24.9%) である。手術歴なしの患者に比べ、手術治療歴有りの患者の平均罹患年数が有意に長い。関節リウマチは罹患期間に伴い関節破壊が進行し、関節機能障害が生じ、機能再建術が必要となることが考えられる。14%の患者は食事動作に障害が生じ、22.8%の患者は歩行動作に障害が生じていた。手術療法が一定の ADL 維持に貢献していることが確認された。リウマチ患者の日常生活機能を向上するためには今後も薬物療法のみならず、リハビリテーション、手術療法など集学的治療を積極的に行う必要がある。

A. 研究目的

多関節機能障害をもたらすことの多い関節リウマチの治療において、患者の日常生活機能の維持、向上は重要な課題である。本研究は、国立病院機構病院グループにおいて治療中のリウマチ患者の日常生活機能障害の実態を把握するために実施するものである。

B. 研究方法

平成 17 年 2 月に関節リウマチで国立病院機構病院に外来受診した患者について調査を行う。調査項目は患者年齢、性別、罹患年数、食事動作、歩行動作、上肢および下肢の手術治療の有無などの 7 項目である。これに伴い、当院リウマチ整形外科外来患者の機能再建手術歴と ADL の実態を検討する。

（倫理面への配慮）国立病院機構本部の中央倫理審査委員会において倫理面に関する審査を行い、個人を特定できる情報は収集しないことを確認した。また院内に「研究についてのお願い」を掲示し、研究の目的や調査内容、患者が研究に参加しなくても不利益になることはないことや病院の問い合わせ窓口について周知することとした。

C. 研究結果

調査し得た患者は 6095 例、男性 1150 例、女 4943 例である（不明 2 例）。男女比は約 1 : 4.3 である。平均年齢は 62.0 歳、平均発病年齢は 49.7 歳で、平均罹患年数は 12.4 年である。上肢手術治療歴有りの患者の平均年齢は 62.6 歳、平均罹患年数は 18.7 年、下肢手術治療歴有りの患者の平均年齢は 64.6 歳、平均罹患年数は 18.8 年である。

上肢手術治療歴有りは 907 例(15.0%)、手術歴無しは 5153 例(85.0%)、不明は 35 例である。食事動作について、可は 5214 例(86%)、スプーンなどが必要は 814 例 (13.4%)、不可は 35 例(0.6%)、不明は 32 例である。上肢手術歴有りの患者の多くは食事動作の改善が見られたが、291 例（上肢手術歴有りの 32.1%）はスプーンなどが必要、13 例(上肢手術歴有りの 1.4%)は自力食事不可である（図 1）。下肢手術治療歴有りは 472 例(24.9%)、手術歴無しは 4572 例(75.1%)、不明は 9 例である。歩行動作について、可は 4700 例 (77.2%)、杖などが必要は 1155 例 (19.0%)、不可は 230 例 (3.8%)、不明は 10 例である。術後歩行動作の改善がみられたものの、下肢手術治療歴ありの患者の 42.7%は杖の使用が必要、

また7%の患者は歩行不能である(図2)。一方、当科調査し得た282名患者の66%が平均2.5関節の機能再建手術をうけていた。内訳は下肢ではTKA,THA,足趾形成の3つで95%以上、上肢ではTEA、手指腱再建、手関節形成の3つで90%以上を占めた。下肢手術を受け杖なし歩行可能な症例が46.7%、上肢手術を受け箸で食事可能な症例が72.6%であった。

D. 考察

今回の調査では、薬物療法の調査項目はなかったが、リウマチに対する基本的な薬物治療は行われていることを前提として考える。現在行った治療で、外来通院治療中の関節リウマチ患者の14%は上肢機能において食事動作に障害が生じ、22.8%は下肢機能において歩行動作に障害が生じていた。2000年リウマチ白書によると、リウマチ患者日々の生活では「なんとか自分でできる」「ほぼ普通にできる」をあわせると71.6%で、「手助けが必要」25.7%と「ほぼ寝たきり」1.6%はほぼ一致の結果である。

食事動作について、13.6%の患者は何らかの障害が生じ、0.6%の患者は自力食事不可の状態である。上肢機能動作のなか、食事動作は最も障害され難い動作である。食事動作が障害されることは関節リウマチの重症度を示唆することになる。71歳以上では罹患年数2年以内のもので自力食事不可の者はなく、スプーンが必要という者は2名のみであったが、罹患年数3年以上のものでは多くの患者は食事動作に障害が生じていた。カイ2乗検定にて統計学的有意差($p<0.001$)を認めた。食事動作は罹患年数の影響が大きいと考える(図3)。上肢手術治療歴有りの患者の多くは術後食事動作の改善がみられたもの、なかにも291例(上肢手術歴有りの32.1%)はスプーンが必要、13例(上肢手術歴有りの1.4%)は自立食事不可であった。今回の調査では、詳細な手術内容の確認はできないが、食事動作が改善できない理由として、多関節罹患、隣接関節の問題、ムチランス変形、頸椎の罹患などが考えられる。

手術歴なしの患者に比べ、手術治療歴有りの患者の平均罹患年数が長い(統計学的有意差を認めた)。関節リウマチは罹患期間に伴い関節破壊が進行し、関節機能障害が生じ、機能再建術が必要となることが考えられる。上肢手術治療歴有りの患者は15%で、下肢手術治療歴有りの患者の24.9%に比べ、上肢手術を受けた患者は少なかった。下肢人工関節の成績が安定し、また、歩行機能の改善が優先されることなどが原因と考えられる。

歩行動作は下肢機能を最も代表できる日常動作である。歩行動作について、約19.0%の患者は杖などが必要、3.8%の患者は自力で歩行不可の状態である。杖の使用、歩行障害は年齢や罹患期間に伴い増加する。

歩行障害の原因は膝関節、股関節、足関節などの関節破壊による疼痛、不安定性などが考えられる。今回の調査では、歩行障害の原因、部位、または手術内容の確認はできないが、2000年リウマチ白書、または2002年国立病院共同臨床研究の結果から、膝、股関節破壊に対する人工関節置換術が最も多いと考えられる。下肢手術治療歴有りの患者の多くは術後歩行動作の改善がみられたものの、なかにも下肢手術を受けた患者の42.7%は杖の使用が必要、また7%の患者は歩行不能である。高齢、あるいは安全のため、杖を使用していることも多いが、歩行不能の理由として、多関節罹患、隣接関節の問題、加齢、骨粗鬆症に伴う骨折、人工関節のゆるみ、頸椎の罹患などが考えられる。

E. 結論

現在行った治療で、約14%の患者は上肢機能において食事動作に障害が生じ、約22.8%の患者は下肢機能において歩行動作に障害が生じていた。手術療法が一定のADL維持に貢献していることが確認された。多関節破壊のため高度障害を残した症例も少数ながら存在した。

リウマチ治療の最終目標はリウマチ患者を完全な寛解状態で維持することである。今後、積極的に

抗リウマチ剤や生物製剤などの薬物療法によって、関節破壊の進行阻止、関節機能の維持や向上には大いに期待できる。一方、薬物療法に抵抗し、関節破壊が進行する患者に対し、日常生活機能を向上するには、薬物療法のみならず、リハビリテーション、手術療法など集学的治療を行う必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表 未
- 2. 学会発表

1) 廣瀬拓司, 森俊仁, 十字琢夫, 丸谷龍思,

増田公男。リウマチ手術患者 ADL 障害の実態調査 第 34 回リウマチの外科研究会 2005.8.27. 両国

- 2) 森俊仁, 廣瀬拓司, 十字琢夫, 丸谷龍思, 増田公男, リウマチ患者の機能障害の実態 第 49 回日本リウマチ学会総会学術集会 2006.4.24 報告予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得 なし
- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

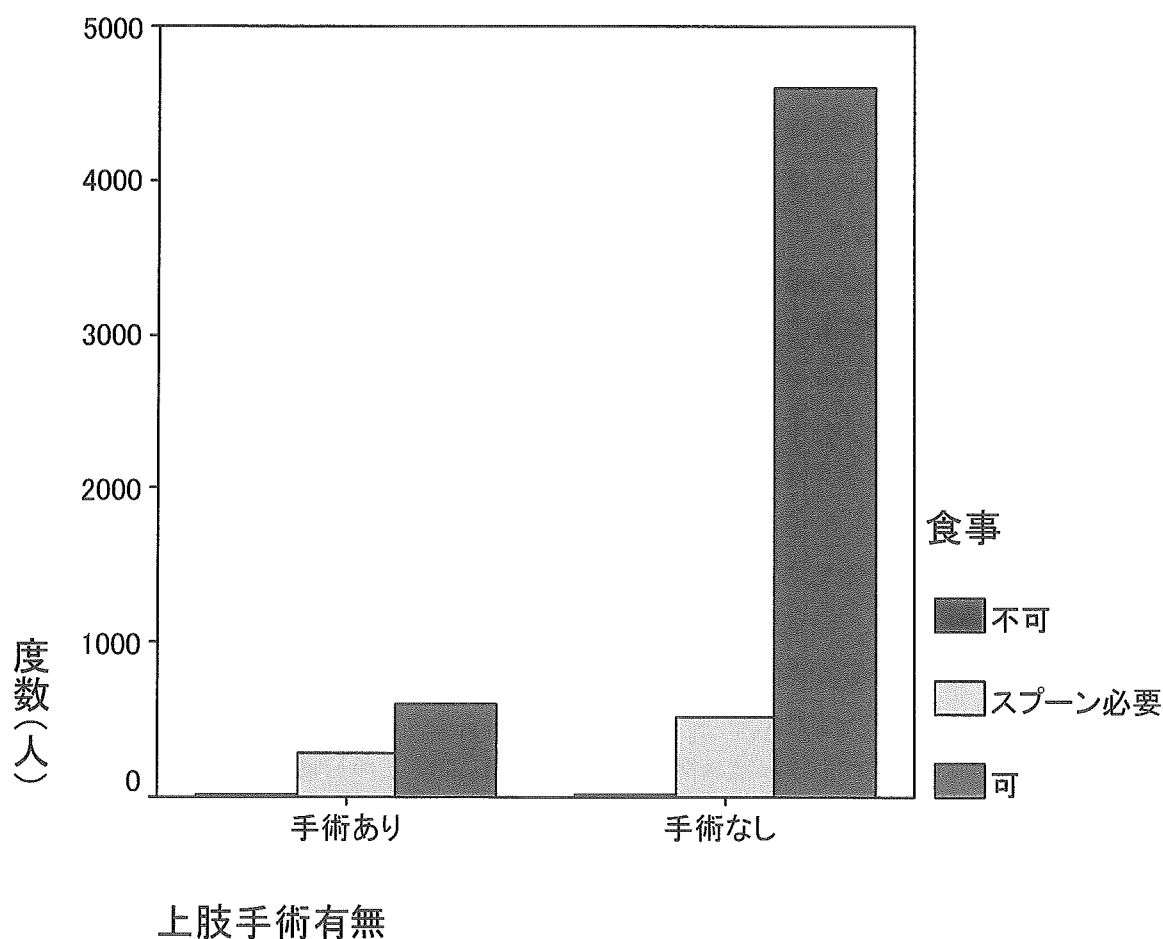
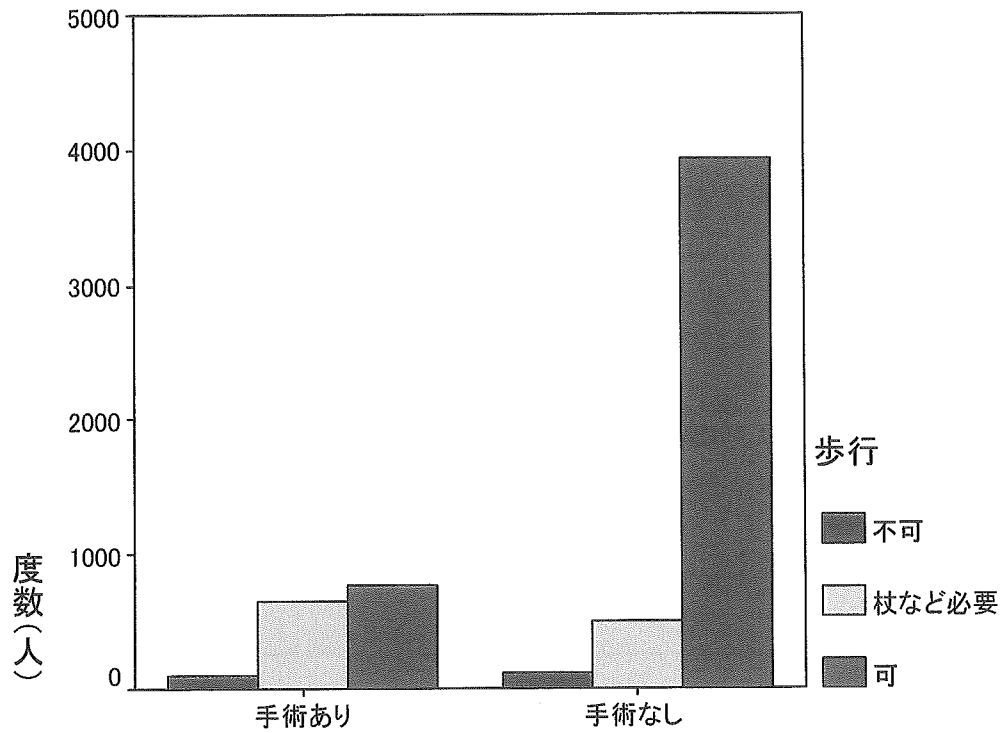


図1 上肢手術の有無と食事動作障害の程度



下肢手術有無

図 2. 下肢手術の有無と歩行機能障害の程度

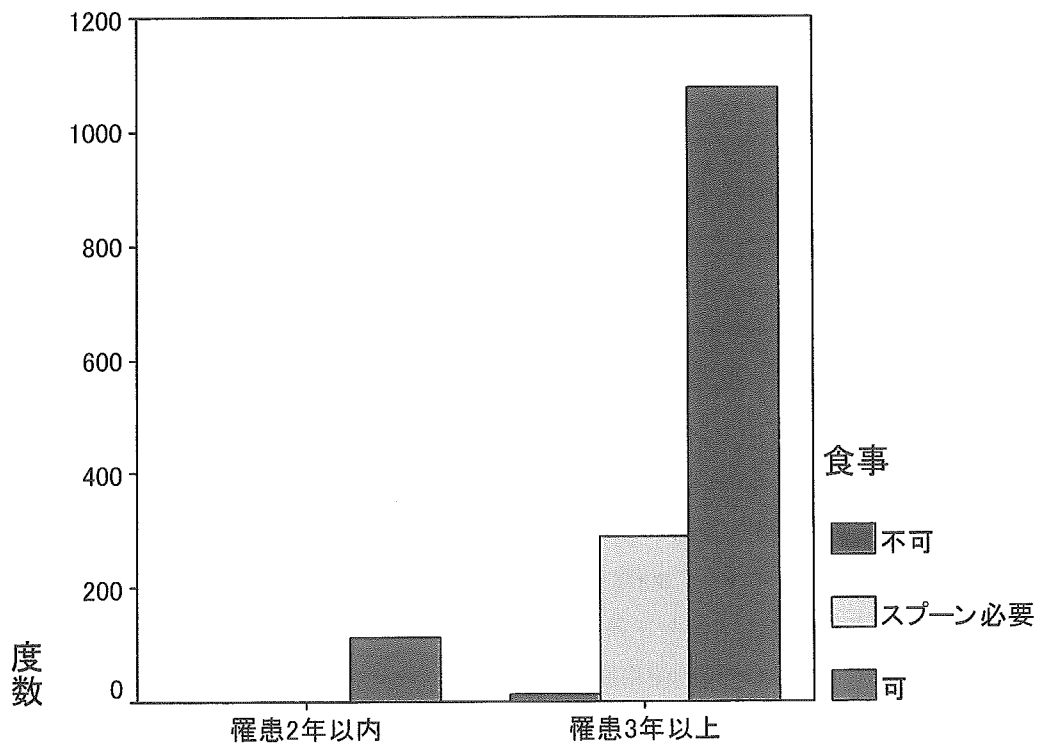


図 3. 罹患年数と食事動作障害の程度

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）
分担研究報告書

Ninja (iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した
関節リウマチ (RA) 関連整形外科手術に関する研究

分担研究者 税所幸一郎

独立行政法人 国立病院 機構都城病院 統括診療部長（兼整形外科部長）

研究要旨：関節リウマチ（以下 RA）では薬物によるコントロールが図られているが、コントロールが不十分の時には病期に応じていろいろな手術が行われている。近年 MTX や生物学的製剤など種々の薬剤が開発されている。今後これらの薬剤の使用により RA 関連の手術が変化するのではないかと予測される。今回は生物学的製剤が導入される前の 2002 年度と導入直後の 2003 年度の状態について比較検討した。

A. 研究目的

現在 MTX、免疫抑制剤、生物学的製剤などの導入により RA の早期寛解がはかられており、今後手術内容について変化が出るのではないかと考えられる。国立病院機構免疫異常ネットワーク・リウマチ部門 (iR-net)による関節リウマチデータベース(Ninja)を利用し、経年的に RA 関連整形外科手術(RA 手術)の変化を分析する。

B. 研究方法

2002 年度、2003 年度に Ninja に登録された手術について、投与されていた薬剤（多剤使用例では薬効の強いものを選択した）と手術の種類・頻度との関連について検討した。手術については、一人に多種類・多数回行われている場合は全てカウントしている。それ故、手術数と、患者数には一部乖離がある。2002 年度では MTX 使用群と非使用群（既存の DMARDs 使用については問題としていない）、2003 年度では MTX 使用群の他、タクロリムス・エンドキサンなどの免疫抑制剤使用群、生物学的製剤使用群、これらの薬剤非使用群に分けて検討した。

C. 研究結果

2002 年度、RA 関連手術は 9.1%に施行されてお

り、内訳は人工関節置換術(49.4%)、滑膜切除術(11.6%)が減った以外は腱再建術(4.2%)、関節形成術(6.9%)、固定術(3.5%)、その他(20.5%)であった。2003 年度では RA 関連手術が 10.5%に施行されており、内訳は人工関節置換術(49.0%)、滑膜切除術(7.3%)、腱再建術(3.7%)、関節形成術(11.2%)、固定術(4.6%)、その他(21.3%)であった。この2年間の薬剤の使用状況をみると、2002 年度には MTX が 25.2%に、2003 年度には MTX・免疫抑制剤・生物学的製剤が 39.2%に使用されていた。薬剤別にみると MTX 使用群における手術頻度は 2002 年度、2003 年度とも 12.3%と変化なく、滑膜切除術件数そのものにも変化なかったが、頻度では 3.9%が 2.1%と減少していた。また人工関節置換術については件数が 48 関節から 97 関節、頻度においても 18.5%から 22.2%と増加していた。また 2003 年度の免疫抑制剤、生物学的製剤使用群での手術頻度はともに 9.5%であった。手術内容としては人工関節の頻度が高かった。

2002年度	リウマトレックス /MTX	他薬剤/薬 剤なし	計
	715	2118	2833
うち手術実施数			
滑膜切除術	10	20	30
観血的整復内固定術	1	4	5
形成術	8	10	18
固定+椎弓形成術	0	4	4
固定術	4	5	9
人工関節置換術	48	80	128
断裂腱再建術	4	7	11
椎弓形成術	1	0	1
その他	12	41	53
計	88	171	259

2003年度	リウマトレックス /MTX	免疫抑制 剤	生物学的 製剤	他薬剤/ 薬剤なし	計
	1,484	126	21	2,529	4,160
うち手術実施数					
滑膜切除術	9	2	0	21	32
観血的整復内固定術	3	0	0	4	7
形成術	27	0	0	22	49
固定+椎弓形成術	1	0	0	2	3
固定術	9	1	0	10	20
人工関節置換術	97	7	2	108	214
断裂腱再建術	5	1	0	10	16
椎弓形成術	1	0	0	2	3
その他	30	1	0	62	93
計	182	12	2	241	437

D. 考察

今回は、2年間のみの比較であるが、MTXを含めた新薬の使用が増加しているにもかかわらず、手術の頻度そのものは減少していない。これは新薬の投与期間が短いことや、投与時期の多くがRA晩期であることなどが要因と考えられる。そのためか破壊の著明な関節に行われる人工関節の手術頻度には変化がみられていない。一般的にRA早期に行われることが多い滑膜切除については、その減少傾向が確

認されたが、新薬を投与していない群でも同様に減少していることより、新薬以外の原因も関与しているのではないかと推測された。生物学的製剤などでは早期投与により関節破壊の抑制を、さらには破壊された関節の改善がみられるとの報告があり、今後これらの新薬が奏効すると期待されるRAのwindows of opportunityに投与されるようになれば、経時的に手術内容に変化が出現するのではないかと考えられ、今後の経過観察が必要と考えられる。

E. 結論

近年、早期投与により関節破壊を抑制するといわれる生物学的製剤などが投与されているが、投与後の時間が短いこと、投与時期がRAの早期でないことより、2002年度と2003年度で、手術内容に劇的な変化はみられなかった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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）
分担研究報告書

関節リウマチに対する人工関節に関する研究

分担研究者 久我芳昭

東京都立墨東病院 リウマチ膠原病科 部長

研究要旨：多施設共同による人工関節置換術を受けた患者の生命予後などの転帰、インプラントの転帰を明らかにすることを目的とする登録システムの構築法について登録項目などについて検討した。今回検討した対象は人工股関節置換術と人工膝関節置換術を受けた患者であり、年齢・性別・進入路・機種・固定法などを登録し、毎年1回、インプラントの転帰（インプラント生存か再置換か）・患者の転帰（定期的受診、死亡、受診不能、連絡不能）などについて調査をおこなうというものである。これに関連して東京都立墨東病院における手術症例の追跡結果をまとめた。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）に対する人工関節手術は、おおむね良好な成績が、報告されている。しかし、ゆるみ、感染、骨折などにより再手術を余儀なくされる場合がある。本邦では、RA 患者の受けた人工関節の転帰については、大規模な調査は行われていない。また人工関節を受けた患者そのものの転帰（定期的受診中、死亡など）は十分には知られていない。一方、スウェーデンや英国では、国家規模の人工関節の登録システムが稼働している。そこで、本研究では、人工関節手術を受けた RA 患者の転帰および人工関節の転帰についての大規模な調査を行うことを目的とする。

B. 研究方法

- 1) 人工股関節と人工膝関節を対象とする。股と膝の全人工関節手術を登録する。
- 2) 初回人工関節手術、困難な初回人工関節手術再置換術、感染に伴う再手術、骨折に対する手術などのすべての再手術を登録する。年齢、性別、進入路、機種、固定法（セメント、セメントレス、ハイブリッド）を記録する。
- 3) 毎年1回、インプラントの転帰（インプラント生存か再置換か）、患者の転帰（定期的受診、死亡、

受診不能、連絡不能）、

- 4) エンドポイントを全ての再手術とし、再手術になった日付、理由、再置換の術式を調査する。

C. 今までの関連した研究結果

1984～1989年に当院で行ったYS2型人工膝関節は123例193膝である。10年での死亡45例（37%）、追跡不能20例（16%）、フォロー症例58例（47%）であり、10年で死亡に至る症例がかなり存在する。感染は2例で生じ、大腿骨顆上骨折は6例で生じた。インプラントの生存率（再置換なく機能している症例の率）は10年で99%、13年で97%と良好であった。

D. 考察

RAは、Life-long diseaseであり、人工関節を受けた患者の生命などの予後のデータ、人工関節後の骨折、感染、再置換のデータはRAのマネジメントをおこなうに有用である。

E. 結論

既存のDMARDの段階的使用法では、リウマチ関節外科手術は遅延されなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メソトレキサートな

どの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきである。

F. 健康危険情報 なし

G. 関連する過去の研究発表

1. 論文発表

1) 久我芳昭：関節リウマチに対する人工膝関節：骨関節靭帯 17：815、2004

2) 岡田匡司、久我芳昭：関節リウマチに対する Y/SII 型人工膝関節置換術 リウマチ科 30：324、2003

2. 学会発表

1) 久我芳昭、松本 雄、長島賢二、角本土幸、小山泰朗：関節リウマチに対する人工膝関節後の

骨折 第 48 回日本リウマチ学会、岡山、2004、4、14 (第 48 回日本リウマチ学会総会学術集会抄録集：109、2004)

2) 岡田匡司、久我芳昭、松本 雄、石神 神、長島賢二、伊藤勝己、内田詔爾：関節リウマチに対する Y/S2 型人工膝関節置換術の長期成績；第 47 回日本リウマチ学会学術集会 2003.4.24～26

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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）
分担研究報告書

関節リウマチの機能障害防止に関する研究

分担研究者 久我芳昭

東京都立墨東病院 リウマチ膠原病科部長

研究要旨：薬物療法の進歩は手術を遅延させたか否かを明らかにすることを目的とした。昭和 50～53 年、昭和 54～58 年、昭和 59～平成 1 年に発症した群をそれぞれ、昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群とし、抗リウマチ薬(DMARD)の使用状況と累積手術点数を調査した。使用 DMARD 数は平均 2 剤、2.6 剤、3.2 剤と増加し、メトトレキサートの使用は 6%、24%、34%と増加がみられる。しかし、各群の 15 年累積手術点数は 15.8、16.0、18.0 点で有意差はなく、薬物療法の進歩は手術を遅延しているとはいえなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メトトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきと思われた。

A. 研究目的

昭和 61 年以降多くの抗リウマチ薬 (DMARD) が RA 治療にもちいられるようになった。しかし、依然として多くのリウマチ関節外科手術が行われている。そこで、本研究は薬物療法の進歩は手術を遅延させたか否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

発症が昭和 50 年以降で、発症時年齢 25～60 歳で、発症から 10 年以内に当院初診し、発症 15 年まで経過を追跡できた症例を対象とした。昭和 50～53 年、昭和 54～58 年、昭和 59～平成 1 年に発症した群をそれぞれ、昭和 50 年群 (166 例)、昭和 54 年群 (165 例)、昭和 59 年群 (186 例) とし、抗リウマチ薬 (DMARD) の使用状況を調査した。手術部位にランスバリーの係数を掛けて、累積手術点数を計算した。

C. 研究結果

各群の 15 年間に用いた DMARD 数は昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群で、それぞれ平均 2 剤、2.6 剤、3.2 剤と増加していた。メトトレキサートの使用は、各群で、それぞれ 6%、24%、34%と増加がみられる。しかし、各群の 15 年累積手術点

数は 15.8、16.0、18.0 点で有意差はなかった。

D. 考察

昭和 61 年以降多くの DMARD が RA 治療にもちいられるようになり、薬物治療の選択肢はひろがってきた。しかし、昭和 50 年群、昭和 54 年群、昭和 59 年群で、累積手術点数に差は見いだせなかった。新しい DMARD は、手術を遅延させているとはいえなかった。この調査期間の DMARD 療法は、効果が緩徐でも副作用の少ない A 薬から開始し、これが効かなければ、より強い B 薬に変更するという段階的使用法(ピラミッド体系)でおこなわれていた。治療成績を向上されるには、有効性を早く判定し、有効性不十分の場合には、速やかに、より強い薬剤に変更するべきである。DMARD のなかで最も有効性が高い薬剤はメトトレキサートである。この調査期間では、昭和 59 年群でも、メトトレキサートの使用は、34%にとどまった。メトトレキサートの使用頻度を増やすこと、また他剤が無効時には、早めにメトトレキサートを使用することを考慮すべきである。ただし、メトトレキサートは致死的副作用を生じる場合があるので、適応に留意し、使用中は定期的検査と体調管理を徹底すべきである。

2000年より、抗TNF剤が使用可能となった。抗TNF剤は易感染性をもたらすことを念頭に置いて使う必要がある。しかし、抗TNF剤は症状と徴候の改善ばかりでなく骨破壊抑制効果をもつ。今後、抗TNF剤の使用経験が蓄積し、その有効利用がすすめば、リウマチ関節外科手術が遅延される可能性がある。

E. 結論

既存のDMARDの段階的使用法では、リウマチ関節外科手術は遅延されなかった。関節リウマチの関節機能障害を防止するには、メソトレキサートなどの有効性の高い薬剤の早期からの積極的使用を試みるべきである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

関節リウマチ 15年のOUTCOME—薬物療法の進歩は手術を遅延させたか—第50回日本リウマチ学会ワークショップ発表予定 2006.4.24

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

関節リウマチ発症から人工関節（THA&TKA）に至るまでの罹病期間の検討

－1970年から2004年の過去35年間の年代別変遷－

分担研究者 金子敦史 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科 医師（文責）
分担研究者 衛藤義人 独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 整形外科 部長
分担研究者 松井利浩 独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 リウマチ科 医師
分担研究者 森俊仁 独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 整形外科・リウマチ科 医長

研究要旨：RAの経過と予後の中で股関節や膝関節の骨破壊は遅延しているのか、1970年から2004年の国立相模原と名古屋病院の人工関節カルテからRA発症から初回人工股関節（THA群）初回人工膝関節（TKA群）の罹病期間を参考に検討した。結果、70年代THA群（n=84）の発症から手術までの罹病期間は 13.0 ± 7.7 年、80年代THA群（n=242）は 14.7 ± 7.5 年、90年代THA群（n=306）は 16.0 ± 9.4 年、2000年代THA群（n=118）は 17.8 ± 11.3 年とTHA群では、罹病期間の延長が有意差をもって証明された。一方、70年代TKA群（n=95）の罹病期間は 13.9 ± 8.1 年、80年代TKA群（n=466）は 15.1 ± 7.4 年、90年代TKA群（n=653）は 15.4 ± 9.1 年、2000年代TKA群（n=339）は 14.9 ± 9.3 年と変化なかった。今後、本研究班ではNinjaを利用して、RA全患者の年間人工関節置換率や罹病期間が生物学的製剤の普及とともに変化するか、検討する予定である

A. 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、Ninja：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）は2006年3月現在、全国33施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が毎年効率よく行われている。2002年度から2004年度までは主として内科的治療の検証が行われ、薬物療法の現状や、合併症の頻度（悪性腫瘍、結核などの感染症）、死因分析の報告を行ってきた。

しかし、関節リウマチの集学的医療（トータルマネジメント）は内科的治療のみならず、外科的治療（手術療法）やリハビリテーション医療など多岐にわたる。今後は検討内容をさらに拡大し、本邦で広く行われている関節リウマチに対する外科的治療の検証を加えることとした。

現在、本研究班では外科的治療に関する評価項目を思案中であるが、今後TNF阻害薬に代表される生物学的製剤が本邦で普及するに従って、関

節破壊が抑制され、手術療法が必要となる症例が減少するのか？具体的にはRA全患者の年間人工関節置換率や人工関節に至るまでのRA罹病期間が変化するかを主題の一つとして挙げた。

さて、本報告書では、今後、上記に述べた研究をprospectiveに検討していくために過去の症例ではどのようなであったか検証する。残念ながら当時のRA全患者数が不正確であるために年間人工関節置換率は検討不可能であるが、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の過去35年間の人工関節カルテを利用して過去の人工関節を受けるまでのRA症例の罹病期間は検討可能である。本報告書では、その変遷をretrospectiveに調査し、股関節や膝関節の骨破壊が過去35年間で変化しているのかを検討、今後の研究の基礎データを作成することを目的とした。

B. 研究方法

1970年から2004年の間に上記2病院で人工股

関節あるいは人工膝関節を受けた RA 症例、人工股関節置換術 (THA) 750 症例、人工膝関節置換術 (TKA) 1553 症例 (重複例あり) を対象として、初回 THA、TKA までの RA の罹病期間、術直前の X 線進行度を Larsen grade (股、膝) と Lowe の分類 (股) で評価した。

C. 研究結果

70年代 THA 群 (n=84) の発症から手術までの罹病期間は 13.0 ± 7.7 年、80年代 THA 群 (n=242) は 14.7 ± 7.5 年、90年代 THA 群 (n=306) は 16.0 ± 9.4 年、2000年代 THA 群 (n=118) は 17.8 ± 11.3 年で有意差をもって、RA 発症から手術までの罹病期間は延長していた。一方、70年代 TKA 群 (n=95) の罹病期間は 13.9 ± 8.1 年、80年代 TKA 群 (n=466) は 15.1 ± 7.4 年、90年代 TKA 群 (n=653) は 15.4 ± 9.1 年、2000年代 TKA 群 (n=339) は 14.9 ± 9.3 年であり、特に変化は認めなかった。

術直前の X 線評価による関節破壊の進行度は残存する X 線フィルムを用いて検討した。股関節破壊の進行形式は Lowe の分類を用いて、関節裂隙狭小型、骨頭陥没型・上方変位型、臼蓋突出症型、臼蓋突出症型 (重度)、変形性関節症型で分類した。また、関節破壊の進行度は Larsen grade (股、膝) を用いて評価した。

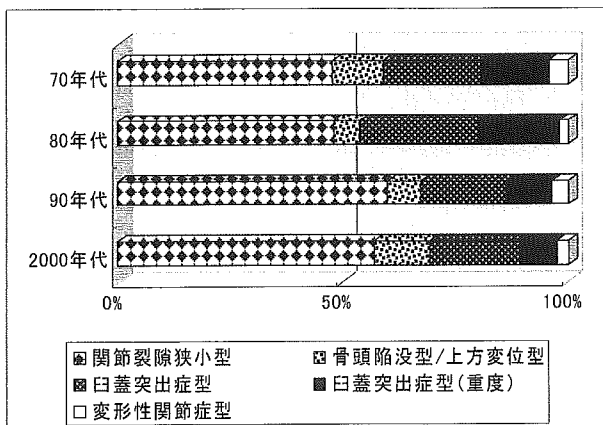


図 1 : 股関節破壊の進行形式 : Lowe の分類

一方、Larsen grade (股、膝) では、

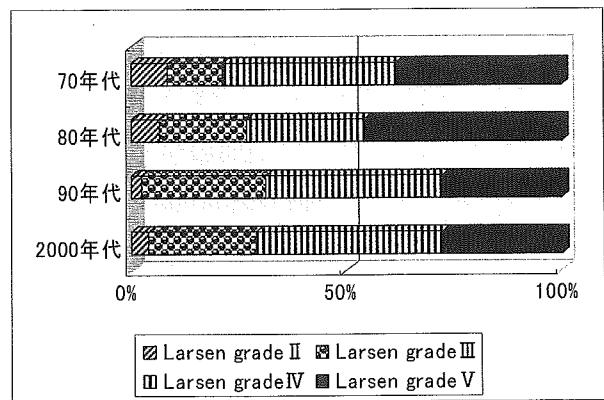


図 2 : 股関節破壊の進行度 : Larsen grade

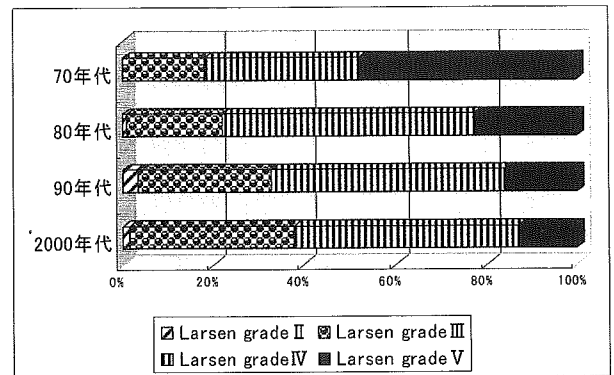


図 3 : 膝関節破壊の進行度 : Larsen grade

D. 考察、E. 結論

以上の結果から、股関節では年代が進むにつれ、初回人工関節までの罹病期間は延長していて、且つ、手術直前の画像上の関節破壊像は軽症化していた。よって股関節では年代が経るに従って関節破壊は遅延していることが示唆された。反面、膝関節では年代を経ても初回人工関節までの罹病期間に変化はなかったが、手術直前の画像上の関節破壊像は軽症化していた。総じて、股関節、膝関節ともに関節破壊が重症化する前 (股関節では臼蓋突出症、膝関節では Larsen grade 5 になる前) に手術が行われる傾向にあり、年代を経るに従ってタイミングのよい手術が行われていることが示唆された。

しかし、この結果のみで過去 35 年間の RA 患者全体の股関節や膝関節の関節破壊が遅延しているとは以下の点から肯定できない。

1. 手術を受けた時期が、関節破壊の進行し

た比較的早期の時期に受けたのか、かなり、時間が経過してから受けているのか不明である

2. 以前に比べ、最近では高齢者(70歳以上)が手術を受ける機会が増えていて、高齢者ほど、罹病期間が長い傾向がある
3. RAの関節破壊について正確に評価をするのであれば、個々の症例の各関節について発症から年次ごとにX線評価を行うことが必要

理想的な研究法は3に示す方法で年次で検討していくことが正確に関節破壊を評価できるが、1000単位の症例に継続して多施設で調査していくことは、不可能である。しかし、今まで出来なかったRA全患者の年間人工関節置換率、つまり、THA,TKAを受けたRA症例数/全RA症例数はデータベースを利用して算出可能である。

最近、関節リウマチの治療法は、生物学的製剤の登場とともに、治療方針にパラダイムの大変換を起こしている。特に海外ではTNF阻害薬の有効性は高く評価され、従来の抗リウマチ薬に比して手足の小関節の骨破壊抑制効果が報告されている。その代表的な報告にASPIRE試験とTEMPO試験が上げられる。ASPIRE試験は骨破壊の生じていない早期のRAを対象とした試験(平均罹病期間0.6年)でインフリキシマブ(レミケード®)を早期に使用することによって骨破壊、関節変形を予防できるエビデンスを明らかにした。また、エタネルセプト(エンブレル®)のTEMPO試験でも同様な結果が報告されており、RAに対するMTX併用下での生物学的製剤の使用の関節破壊抑制効果がエビデンスをもって証明されている。しかし、これらの関節破壊抑制効果はModified Sharp法による手-手指関節、足MTP関節による評価で、人工関節の対象となる股関節や膝関節などの大関節の評価は行われていない。理論上は大関節の骨破壊の頻度も低下し、それとともに人工関節

置換術などの手術療法の必要性も少なくなってくるのが予想されるが、この点に注目した疫学報告は希少である。本研究班では今後、本邦での生物学的製剤の普及とともに、年間の手術件数の減少や発症から手術までの罹病期間の延長を予想し、それを第1に検証する。さらに、TNF阻害薬は破骨細胞の分化、活性化を抑制することが基礎的研究から証明されており、この観点から、骨粗鬆症関連の骨折の頻度の減少、人工関節のゆるみの頻度の減少が予想される。しかし、一方で、TNF- α は生態防御に深く関与する分子であることから、TNF阻害薬は感染症のリスクを高めることが危惧されている。人工関節置換術は安定した長期成績から機能障害に苦しんでいる多くのリウマチ患者の福音となっはいるが、一部の患者に合併症(人工関節のゆるみ、人工関節周辺骨折、人工関節感染)が生じ、QOLを低下させている。今後、生物学的製剤の普及とともに、これら合併症の頻度が変化するかを第2に検証する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) [Atsushi Kaneko](#)・[Yoshito Eto](#)・Masami Tsukamoto: Patients Survival after Total Joint Arthroplasty with Rheumatoid Arthritis. Comparison for the postoperative life expectancies and survival by initial operative years: 1970s and 80s group vs. 90s group. *Mod Rheumatol*(2004)14: 466-469

2. 学会発表

1) [金子敦史](#)、[衛藤義人](#): 関節リウマチ症例に対するセメント固定PCA型人工膝関節の15年長期成績. 第49回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2005. 4.17-20.

- 2) 金子敦史、衛藤義人：DAS28 を用いた関節リウマチ患者の疾患活動性評価. 第 49 回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2005. 4.17-20.
- 3) 金子敦史、衛藤義人：関節リウマチに対するインフリキシマブの臨床成績(第2報).

第 17 回中部リウマチ学会 4.17-20.2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他