

人工指関節の術後成績に関する研究

分担研究者 関敦仁

独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 リハビリテーション科 医長

研究要旨：当院におけるリウマチ手再建の短期成績を調査した。示指から小指までのMP関節置換術を行ったRA患者8例9手36関節を対象として、平均17.7ヵ月の観察期間でMP関節の伸展・屈曲角度、尺側偏位角、インプラントの脱転や折損の有無、骨吸収の有無、5段階の満足度を調査した。MP関節の術前平均伸展 33.3° 、屈曲 70.1° が、術後、伸展 8.6° 、屈曲 55.4° と伸展方向に改善した。インプラントの脱転が1例にみられたが、折損はなく、骨吸収像も認めなかった。5段階評価では、「大変満足」が2手、「満足」が7手であった。今後さらなる観察を要するとともに多施設による長期評価が必要である。

A. 研究目的

関節リウマチに伴う手指の変形は発症頻度が高く、重傷化すればQOLの低下に結びつくにも関わらず、現在のところ積極的治療が全国で広く行われているとは言えない。手指の機能再建を行っている施設に協力を依頼して、その術後成績を疫学的に調査する必要があると思われる。

そこで、多施設調査の評価項目を決定することを目的として、まず当院における人工指関節の術後調査を行った。

B. 研究方法

2003年8月から2004年9月までにシリコンインプラントを用いて手指の機能再建術を施行されたリウマチ患者8例9手36関節を対象とした。評価項目は、MP関節の伸展・屈曲角度、尺側偏位角、インプラントの脱転・折損、インプラント周囲の骨吸収、手術に対する5段階満足度とした。経過観察期間は1年から2年5ヵ月（平均17.7ヵ月）であった。

（倫理面への配慮）

データのみを集計し、患者の個人情報公表しない。

C. 研究結果

術前と術後の比較では、伸展 33.3° から 8.6° に 24.7° 改善した。屈曲は、 70.1° から 55.4° と 14.7° 低下した。尺側偏位は術前 10.6° が 0° に改善していた。インプラントの折損はないが、1指に脱転を認め再置換術を行った。骨吸収は認めなかった。5段階満足度評価としては、大変満足が2手、満足が7手で、不満はなかった。

D. 考察

Beeversらの報告では、術後2年以内の成績はおおむね良好であるが、2年を越えた頃から偏位の再発や可動域の低下、インプラントの折損がみられると報告しており、本調査でも今後の注意深い観察を要する。また、やはり2年を越えた症例では注意を要するとしながらも、15年以上観察した49症例で折損が6.5%と比較的良好との報告もあり、調査機関によって成績にばらつきが見られる。したがって、わが国においても一定の調査方法により、多施設が参加する人工指関節の疫学調査が必要であると思われる。

E. 結論

人工指関節術後評価で2年以内の短期評価ではお

おむね良好な成績であった。今後、多施設参加による長期疫学調査が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表なし

2. 学会発表

- 1) 関敦仁ほか、シリコンインプラントを用いた手の治療経験、神奈川手肘の外科研究会、2004年10月、横浜

2) 関敦仁、示指から小指のMP関節とPIP関節を同時に再建した1例、リウマチ手の外科研究会、2005年5月、横浜

3) Seki A, et al., Treatment for subcutaneous rupture of extensor tendons in rheumatoid hands, ASSH/JSSH 4th Combined Meeting, March 2005, Honolulu

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

Ninja を利用した関節リウマチ患者における結核罹患率

—iR-net による前向き調査に関する研究—

分担研究者 吉永泰彦 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長
研究協力者 岡本 享 独立行政法人 国立病院機構 南岡山医療センター リウマチ科医長
分担研究者 千葉実行 独立行政法人 国立病院機構 盛岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：国立病院機構療免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) を利用し、関節リウマチ(RA)患者における結核罹患率を前向き調査した。2003年度、2004年度の2年間に登録 RA 患者 7832 人年中 6 例の結核が発症した。全例生物学的製剤の投与はなかった。RA 患者の標準化罹患率(SIR)は男女合わせて 2.80 (95%CI:0.73-4.88)、男性症例のみで算出すると 1.46 (-1.40-4.32)、女性症例が 5.12 (1.02-9.21) となり、女性 RA 症例においては有意に結核罹患率が高いことが明らかとなった。インフリキシマブ市販後調査によれば、投与 RA 患者 4000 例の 6 ヶ月間観察中 13 例の結核発症が報告されており、SIR は 24.91 (15.33-34.48) となり、非投与 RA 患者の 8.90 倍に増加したことになる。我が国における前向き調査として、初めて RA 患者の結核罹患率が一般人より高率であることが判明し、生物学的製剤による増加も確認された。

A. 研究目的

生物学的製剤の導入により関節リウマチ(RA)患者における結核の増加が懸念されているが、そもそも、我が国の RA 患者の結核罹患率に関するデータが存在しない。そこで、国立病院機構療免疫異常ネットワークリウマチ部門(iR-net)を中心とした本邦初の全国規模リウマチ性疾患データベース(*Ninja*: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)を利用し、RA 患者における結核罹患率を前向き調査した。また、我が国で最初に登場した生物学的製剤であるインフリキシマブの市販後調査から結核罹患率を計算し、RA 患者の結核罹患率と比較し、生物学的製剤により結核罹患率が増加するか否かを検討した。

B. 研究方法

国立病院機構療免疫異常ネットワークリウマチ部

門(iR-net)に参加した全国 33 施設から患者情報を収集し解析した。データベースの収集管理は独立行政法人国立病院機構相模原病院に設置されている統合サーバを用いて行っている。今回は 2003 年度、2004 年度登録 RA 患者を対象に調査した。日本結核予防会作成による「年齢階級別罹患数(率) 2003 年」を参考に、iR-net の患者の RA 患者における標準化罹患率(SIR)を算出した。また、田辺製薬が行ったインフリキシマブの市販後全例調査 4000 例の集計結果から結核罹患率を計算し、RA 患者の結核罹患率と比較検討した。

C. 研究結果

2003 年度、2004 年度の 2 年間に登録 RA 患者 7832 人年中 6 例の結核が発症した。全例生物学的製剤の投与はなかった。RA 患者の標準化罹患率(SIR)は男女合わせて 2.80 (95%CI : 0.73-4.88)、

男性症例のみで算出すると 1.46 (・1.40-4.32)、女性症例が 5.12 (1.02-9.21) となり、女性 RA 症例においては有意に結核罹患率が高いことが明らかとなった。インフリキシマブ市販後調査によれば、投与 RA 患者 4000 例の 6 ヶ月間観察中 13 例の結核発症が報告されており、SIR は 24.91 (15.33-34.48) となり、非投与 RA 患者の 8.90 倍に増加したことになる。我が国における前向き調査として、初めて RA 患者の結核罹患率が一般人より高率であることが判明し、生物学的製剤による増加も確認された。

D. 考察

これまで我が国の RA 患者における結核の危険度が一般人より高いか否か明らかでなかった。我々は一施設における新規入院結核患者に占める RA 患者の割合と、一般人口に占める RA 患者の比率の比較により、RA 患者では一般人の約 3 倍結核を合併しやすいと見積もった。今回の研究により、RA 患者の標準化罹患率(SIR)は 2.80 (0.73-4.88) であることが明らかになった。

RA 患者における結核の SIR については、スペインの Carmona L らが、4.13 と高率であることを報告している (J Rheumatol 30:1436-1439, 2003)。一方、米国の Wolfe F らは、RA 患者における SIR は 1.0 であり、一般人と変わらないと報告している (Arthritis Rheum 44 Suppl:S105, 2001)。結核はその罹患率に地域格差の大きい疾患である。結核罹患率の高い我が国やスペインでは、RA 患者における結核の危険度がより高くなるものと考えられる。

生物学的製剤の導入により、RA 患者における結核の危険度はさらに高くなると危惧される。スペインの Gomez-Reino JJ らは抗 TNF 療法後、結核発症が一般 RA 患者の 19.9 倍、一般人の 90.1 倍に増加したことを報告し注目された (Arthritis Rheum 48:2122-2127, 2003)。インフリキシマブ市販後調査 4000 例の集計より、SIR は 24.91 で、生物学的製剤を使用していない RA 患者の SIR 2.80 に比べ 8.90 倍に増加したことが今回判明した。インフリキシマブ投与中に発症した 13 例の結核患者は全例抗

結核薬の予防投与がなされていなかった。Gomez-Reino JJ らが報告しているように、生物学的製剤の導入に当たっては、結核のスクリーニングの徹底と抗結核薬の予防投与によって、結核発症を抑えることが可能である。

E. 結論

RA 患者の結核罹患率は一般人より高率であり、生物学的製剤の使用によりさらに増加することが明らかになった。

F. 健康危険情報

今後、我が国でも RA 患者における生物学的製剤の使用頻度が急速に増加するものと予想される。結核の発症を予防できているか否かを評価する上でも、RA 患者における結核発症を生物学的製剤使用の有無で分け、経年的に前向き調査を続けていく予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) The clinical characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* infection among rheumatoid arthritis patients. Yasuhiko Yoshinaga, Tatsuya Kanamori, Yusuke Ota, Tomoko Miyoshi, Hidetoshi Kagawa and Masahiro Yamamura Modern Rheumatology 14:143-148, 2004

2) リウマチ・膠原病：抗サイトカイン療法と結核. 吉永泰彦 内科専門医会誌 16:50-52, 2004

3) 膠原病に合併した播種型肺結核の 2 例. 吉永泰彦、金森達也、岡本享、太田裕介、多田敦彦 リウマチ科 32(6):638-640, 2004

2. 学会発表

1) 関節リウマチ患者における結核罹患率：iR-net による前向き調査. 吉永泰彦、岡本享、千葉実行、當間重人 第 50 回日本リウマチ学会総会 2006 年 4 月 24 日 (長崎市)

2) 関節リウマチ患者に合併した抗酸菌症(結核、非結

核)に関する検討. 吉永泰彦、金森達也、太田裕介
第 48 回日本リウマチ学会総会 2004 年 4 月 15
日 (岡山市)

3) 関節リウマチ患者におけるツベルクリン反応に関
する検討. 金森達也、吉永泰彦、太田裕介 第 48
回日本リウマチ学会総会 学術集会 ワークショ
ップ 2004 年 4 月 16 日 (岡山市)

4) 結核と鑑別を要した関節リウマチの肺病変の検討.

吉永泰彦、相田哲史、西山 進、宮脇昌二、岡本
亨、太田裕介 第 49 回日本リウマチ学会総会 2005
年 4 月 18 日 (横浜市)

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

2003-2004 年度における悪性疾患の発生状況

分担研究者 千葉実行

独立行政法人 国立病院機構 盛岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：本疫学研究の目的は、積極的な抗リウマチ薬（DMARD）療法・メトトレキサート（MTX）の投与・生物学的製剤の投与が標準的に行われるようになってきた 2003 年度以降の日本人関節リウマチ（以下 RA）患者における悪性疾患の発生頻度を、iR-net によって得られた RA 患者データベース（*Ninja*）を用いて明らかにすることである。2003 年度に登録された 3956 例、2004 年度に登録された 3876 例中、悪性疾患の新規発症は男性 17 例、女性 32 例に認められた。内訳は胃癌 8 例、大腸癌 3 例、直腸癌 3 例、食道癌 1 例、膵臓癌 1 例、肺癌 5 例、腎臓癌 2 例、乳癌 6 例、前立腺癌 3 例、膀胱癌 3 例、皮膚癌 1 例、子宮癌 3 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、多発性骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 7 例であった。悪性疾患全体について標準化罹患比（SIR）を求めると男性 SIR が 0.98（95%CI：0.52-1.45）、女性 SIR が 0.84（0.55-1.13）と一般人口における罹患率と差異を認めないが、各悪性疾患について SIR を算出すると、女性の大腸癌で SIR0.20（-0.19-0.60）と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫の SIR は 6.64（1.33-11.96）と有意に高いことが判明した。今後さらに多施設の協力を得、症例数を増やして長期間にわたる大規模疫学研究を続行し、現代の日本人 RA 患者における悪性疾患の発生率を検証し、そのリスクファクターの解析、治療薬剤や疾患活動性との関連などについても言及していきたい。

A. 研究目的

RA 患者における悪性疾患の発生頻度についてのコホート研究は数十年前より報告されてきているが、それらは 90 年代前半までを観察期間とするものがほとんどであり、RA に対して強力な抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤等による治療が主流となった現代の事情を必ずしも反映していない可能性がある。さらに、日本人を対象とした研究はほとんど報告例がない。

今回の我々の研究目的は、2003 年以降の日本人 RA 患者における悪性疾患の発生頻度を、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 RA 患者データベース（*Ninja*）を用いて明らかにすることである。

B. 研究方法

iR-net による RA 患者データベース（*Ninja*）に

2003 年に登録された 3956 例、2004 年度に登録された 3876 例のうち、悪性疾患への罹患が確認された男性 17 例、女性 32 例について標準化罹患比（SIR）、95%信頼区間（95%CI）を算出し、それらについて従来の報告例と比較検討を行った。

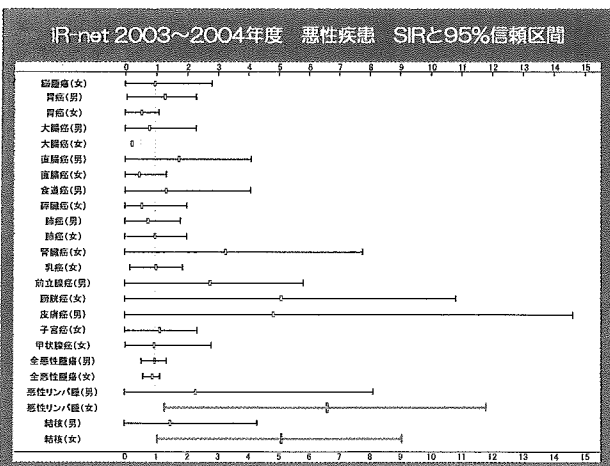
C. 研究結果

2003 年度から 2004 年度にかけて合計 49 例（男性 17 例、女性 32 例）の悪性疾患の新規発症が認められた。内訳は表に示すように胃癌 8 例、大腸癌 3 例、直腸癌 3 例、食道癌 1 例、膵臓癌 1 例、肺癌 5 例、腎臓癌 2 例、乳癌 6 例、前立腺癌 3 例、膀胱癌 3 例、皮膚癌 1 例、子宮癌 3 例、甲状腺癌 1 例、脳腫瘍 1 例、多発性骨髄腫 1 例、悪性リンパ腫 7 例であった。悪性疾患全体について標準化罹患比（SIR）を求めると男性 SIR0.98、女性 SIR0.84 と一般人口における罹患率と差異を認めないが、各悪性疾患に

について SIR を算出すると、女性の大腸癌で SIR0.20 (95%CI -0.19-0.60) と有意に低く、一方女性の悪性リンパ腫で SIR6.64 (95%CI 1.33-11.96) と有意に高いことが判明した。女性における腎臓癌、男性における前立腺癌、皮膚癌の SIR もそれぞれ 3.25、2.75、4.94 と高い傾向にあった。

iR-net 2003 ~ 2004		悪性疾患患者数			
		2003年度	2004年度	合計(observed)	(expected)
脳腫瘍	女	1	0	1	1.04
	男	2	3	5	3.97
胃癌	女	1	2	3	5.88
	男	0	2	2	2.02
大腸癌	女	0	1	1	5.11
	男	2	0	2	1.14
直腸癌	女	1	0	1	2.22
	男	1	0	1	0.72
食道癌	女	1	0	1	1.47
	男	1	1	2	2.70
肺癌	女	2	1	3	9.19
	男	1	1	2	0.62
肝臓癌	女	2	3	5	6.02
	男	0	3	3	1.09
膵臓癌	女	0	3	3	0.59
	男	0	1	1	0.20
子宮癌	女	2	1	3	2.61
	男	0	1	1	1.06
甲状腺癌	女	1	0	1	0.86
	男	0	1	1	0.90
悪性リンパ腫	男	6	11	17	17.35
	女	15	15	30	97.97
全悪性腫瘍					

iR-net 2003 ~ 2004		悪性疾患 SIR			
		SIR	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	
脳腫瘍	女	0.90	-0.92	2.84	
	男	1.25	0.15	2.37	
胃癌	女	0.51	-0.07	1.09	
	男	0.99	-0.59	2.37	
大腸癌	女	0.20	-0.19	0.60	
	男	1.75	-0.68	4.18	
直腸癌	女	0.45	-0.43	1.34	
	男	1.38	-1.32	4.08	
食道癌	女	0.69	-0.65	2.00	
	男	0.74	-0.29	1.70	
肺癌	女	0.94	0.12	2.00	
	男	3.25	1.26	7.76	
肝臓癌	女	0.83	0.10	1.56	
	男	2.75	0.36	5.86	
膵臓癌	女	5.10	-0.67	10.87	
	男	4.94	-4.74	14.63	
子宮癌	女	1.15	-0.15	2.45	
	男	0.94	-0.90	2.78	
甲状腺癌	女	2.77	-2.65	8.21	
	男	0.64	1.53	1.196	
悪性リンパ腫	男	0.93	0.52	1.45	
	女	6.64	0.51	10.7	
全悪性腫瘍					



D. 考察

今回のコホート研究は、1) 中~大規模病院に通院中のRA患者を対象としているため比較的中等症~重症の患者が選択された可能性がある、2) 症例数が未だ少ない、3) 観察期間が未だ短い、4) 悪性疾患の発生数を過大・過小評価している可能性がある、などの問題点はあるものの、日本人RA患者を対象にした悪性疾患の発生頻度を明らかにしようとする試みとしては数少ないものの一つであり、貴重な研究であると思われる。

本研究で明らかになった点としては、1) 悪性腫瘍全般の発生率については、一般人口との差異は認められなかった、2) 女性RA患者においては、悪性リンパ腫のSIRが有意に高く、大腸癌のSIRが有意に低かった、3) 有意差はみられなかったものの、男性RA患者における前立腺癌・皮膚癌、女性RA患者における腎臓癌・膀胱癌のSIRが高い傾向にあった、ことなどがあげられる。これらは従来の欧米のコホート研究の結果と大筋において一致するものであった。一方不明のまま残された課題としては、治療薬剤(特にMTX、生物学的製剤)、疾患活動性(DAS28など)、罹病期間、発症年月、日常生活障害度(HAQなど)などにより悪性疾患のSIRがどう変化していくのか、RA患者における悪性疾患のリスクファクターは何か、などが考えられるであろう。特に今後更なる使用頻度の増加が予想される生物学的製剤により悪性リンパ腫などの血液系悪性疾患の頻度が増加するか否かは現在注目されている点である。これらを今後の課題とし、さらに長期間にわたり多施設共同研究を続行していきたい。

E. 結論

1. iR-net によって得られた RA 患者データベース(Ninja)を用いて 2003-2004 年度の日本人 RA 患者における悪性疾患発生頻度を検討した。
2. 女性RA患者においては、悪性リンパ腫のSIRが有意に高かった。
3. 悪性腫瘍全般の発生率については、一般人口との差異は認められなかった。

4. 今後さらに多施設の協力を得、症例数を増やして長期間にわたる大規模疫学研究を続行し、悪性疾患のリスクファクターの解析、治療薬剤や疾患活動性との関連などについても言及していきたい。

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

1) 関節リウマチ患者における結核罹患率：iR-net による前向き調査. 吉永泰彦、岡本享、千葉実行、當間重人 第 50 回日本リウマチ学会総会 2006 年 4 月 24 日 (長崎市)

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

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死因分析(第3報)

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 相模原医療センター リウマチ科 医師
分担研究者 安田正之 独立行政法人 国立病院機構 別府医療センター リウマチ膠原病センター 部長
分担研究者 千葉実行 独立行政法人 国立病院機構 盛岡病院 リウマチ科 医長

研究要旨：Ninjaを利用して最近3年間集積した、関節リウマチ（以下RA）の死因分析を報告する。対象は2002年から2004年にNinjaに登録されたRA患者のうち、転帰を死亡と報告され、直接死因が明らかな107例である。調査項目は死亡時年齢、RA罹病期間、死因であり、これらを1昨年（2003年）の第1報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の1975年から2000年の過去30年間の死亡症例614例と比較検討した。結果、平均死亡時年齢は70.2±8.0歳で過去の調査に比べ、70歳を越え、一般人の平均寿命に比して10歳こそ低いが、患者の生命予後が改善していることが証明された。死因は過去の報告同様、今回も感染症が第1位であり、年代を経るごとに漸増している。今後、免疫抑制剤や生物学的製剤の普及とともに、さらなる増加が危惧される場所である。次いで悪性腫瘍、呼吸器疾患、循環器疾患、腎疾患、消化管疾患、脳血管障害、その他の順であった。関節リウマチに多いと言われているアミロイドーシスやDMARD長期使用による腎不全の難治性合併症は90年代には増加傾向にあったが、今回の調査では、その頻度は低かった。

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。我々は患者の死亡は治療の最終章の重要な記録となる観点から、死因分析を主要な研究課題の一つとして挙げてきた。2002年度の報告書（第1報）では、iR-netによる死因分析を将来的に進めるにあたって、基幹病院である国立相模原病院と国立名古屋病院の1975年から2000年の過去30年間のRA患者の死亡例614例を再調査し、過去の2施設の死因分析の総括を報告した。そして2004年度の報告書（第2報）ではNinjaで初めて収集された2002年度と2003年度のRA患者69例の死因分析の報告を行った。

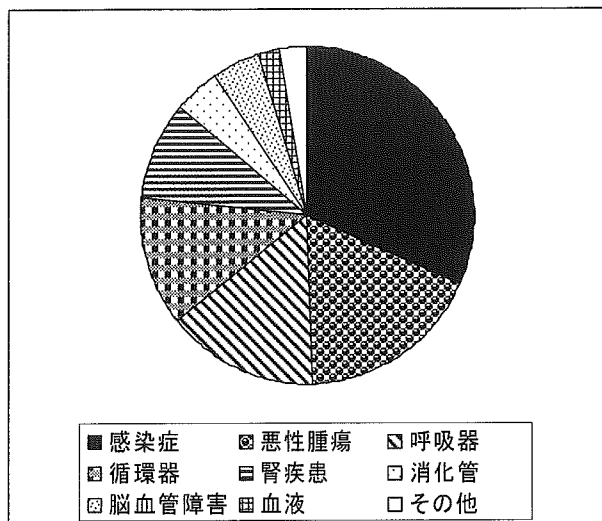
さて、今回の報告書（第3報）では、さらに2004年度にNinjaで死亡と登録された38名を追加して、過去の症例と比較し、RA患者の生命予後に関する最近の動向と死因分析についてまとめた。

B. 研究方法

対象は2002年から2004年にNinjaに登録されたRA患者のうち、転帰を死亡と報告され、直接死因が明らかな107例である。調査項目は死亡時年齢、RA罹病期間、死因であり、これらを1昨年（2003年）の第1報で述べた国立相模原病院と国立名古屋病院の過去30年間の死亡症例614例と比較検討した。死因は便宜上、循環器疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、腎疾患、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害、骨関節疾患、自殺、その他に分類した。

C. 研究結果

死亡症例 107 例の内訳は男性 32 例、女性 75 例、RA 発症年齢は平均 51.9 ± 12.6 歳、平均死亡時年齢は 70.2 ± 8.0 歳、平均罹病期間は 18.3 ± 10.9 年であった。死亡時年齢の詳細は 40 代 2 例、50 代 10 例、60 代 34 例、70 代 52 例、80 代 9 例であった。



死因の内訳をグラフに示す。最も多かった死因は従来と同様に感染症で 34 例、全体の 31% であった。うち、肺炎が 14 例と最も多く、この傾向も過去の報告と同様であった。直接死因が敗血症であった症例は 12 例、その他髄膜炎が 2 例であった。

次に多かったのは悪性腫瘍で 19 例、全体の 18% であった。肺癌が 8 例、膵臓癌が 4 例、胆管癌 2 例、胃癌 2 例(このうち 1 例は悪性リンパ腫)、舌癌、直腸癌、膀胱癌が各 1 例あった。

3 番目に多かったのは呼吸器疾患で 16 例、全体の 15% であった。うち 12 例は間質性肺炎の合併で呼吸不全で死亡していた。

4 番に多かったのは循環器疾患で 13 例、全体の 12% であった。心不全が 8 例、心筋梗塞が 3 例、胸部大動脈瘤破裂が 1 例、大動脈弁置換術後に心室細動となった 1 例であった。

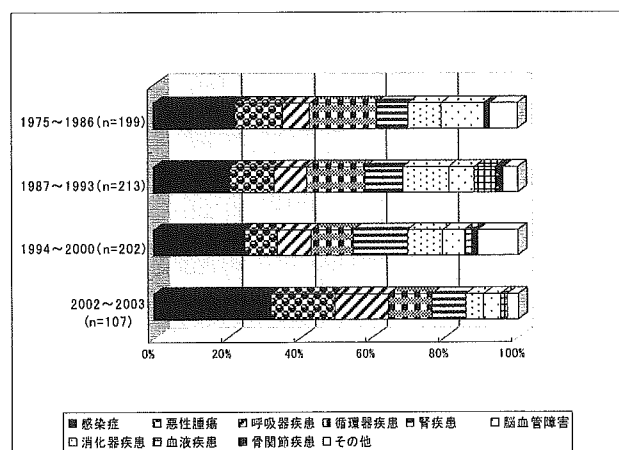
5 番目に多かったのは腎疾患で 10 例、全体の 9% であった。うち、4 例が生前、アミロイドーシスの診断がなされており、アミロイド腎による腎不全の死亡例であった。

6 番目に多かったのは消化管疾患で 5 例と脳血

管障害の 5 例で全体の 5% であった。消化管疾患は胃潰瘍が 2 例、下部消化管出血が 2 例、腸管アミロイドーシスが 1 例であった。脳血管障害は脳梗塞が 4 例、脳出血が 1 例であった。

その他、血液疾患は汎血球減少症になった 2 例で、1 例は再生不良性貧血、1 例は血栓性減少性紫斑病であった。その他 3 例は頸椎病変の悪化と考えられる突然死が 1 例、老人保健施設入所中に死亡し、老衰と診断された 1 例、他院で腰椎手術後に死亡(詳細不明)が 1 例報告されていた。

過去の死因分析との比較、年代別変遷は以下のグラフの如くである。



D. 考察、E. 結論

	症例数	平均死亡時年齢
1975~1986	199	64.5±8.9 歳
1987~1993	213	66.5±9.3 歳
1994~2000	202	67.5±9.5 歳
2002~2004	107	70.2±8.0 歳

表には 1 昨年度の第 1 報で報告した過去 30 年間の相模原と名古屋の死亡症例 614 例と今回の調査対象を合わせた平均死亡時年齢の年代別変遷を示す。Ninja に死亡と登録された RA 患者は、未だ数こそ少ないが、平均死亡時年齢が、はじめて 70 歳を越え、RA 患者の生命予後が改善していることが証明された。昨年の考察と同様であるが治療法の進歩や全身管理の診断技術の進歩に加え RA に関する疾病知識の普及(教育の成果)や成人病に対する知識の普及が一因となっていると考えられた。

死因は、過去の報告同様、今回も感染症が第 1 位であり、その割合は漸増している。肺炎が多いことも変わらないが、原因不明の感染症から敗血症となった症例も散見された。今後、免疫抑制剤や生物学的製剤の普及とともにさらなる増加が危惧される点である。

また、2000 年代に入ってから割合が増加しているのは悪性腫瘍である。現時点では RA と関連する病態、薬剤との関連性は悪性リンパ腫を除いて考えにくく、平均死亡時年齢が延長したため、悪性腫瘍の好発年齢の患者が層化したことも理由と考えられた。そのうち肺癌が 8 例と割合が高く、今後、注目すべき点である。

次に最近、漸増しているのは、関節リウマチに多いと言われている間質性肺炎による呼吸不全であった。RA そのものに合併していた間質性肺炎なのか、薬剤誘発性間質性肺炎なのか、現在調査中である。間質性肺炎合併の呼吸不全を死因としたものは 12 例、全死因の 11%であった。

90 年代に比べ、減少傾向にあるのはアミロイドーシスや DMARD 長期使用による腎不全であった。いずれも難治性合併症であり、90 年代には、やや増加傾向にあり、第 1 報でその問題点を指摘したが、その後の *Ninja* の調査では、その頻度は減少傾向にある。

脳血管障害は今回の調査でも高齢者の RA 患者の死因として多く、平均死亡時年齢も高かった。悪性腫瘍同様、疾患の好発年齢の患者が層化したことが理由と考えられた。

循環器疾患、特に虚血性心疾患の代表である心筋梗塞は 3 例、全体の 3%とその割合は低かった。欧米では RA 患者の死因として、最近、注目されているが、本邦では、その傾向は認められていない。

総じて、一般人の平均寿命に比して 10 歳は低いですが RA 患者の生命予後は改善傾向にあり、死因も悪性腫瘍が増加している現状は日本人の一般人の死因に近づきつつあることが推察された。

しかし、感染症が今だ、死因の第 1 位を占め、MRSA をはじめとした多剤耐性菌が増加している現状は、免疫抑制剤や生物学的製剤の普及に反して今後、危惧される点である。

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

共同臨床研究支援システムの利用に関する研究

分担研究者 佐伯行彦

独立行政法人 国立病院機構 大阪南医療センター 臨床研究部 部長

研究要旨：本研究班で構築された関節リウマチ（RA）患者に関するデータベースの構築と疫学研究システムは、retrospective な解析だけでなく、prospective な解析にも応用可能と考えられる。そこで、本研究では本システムを利用し、RA の予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究を行い、本システムの共同臨床研究支援システムとしての有用性を評価することを目的とする。2005年7月から、Web上で研究へのエントリーを開始したが、本システムを利用することで対象患者の条件をエントリー時チェックでき、エントリーする患者が本研究に適した患者であることを容易に確認することができる。また、研究のスケジュールを一括して管理することが可能となるなど、研究の質、効率化の向上に有用であることが実証された。しかしながら、Web上でのエントリーを行うため、個人情報の管理については十分な注意が必要と考えられる。

A. 研究目的

本研究班は、本邦における関節リウマチ（RA）患者に関するデータベースの構築と疫学研究システムの開発を主な目的としているが、本システムはretrospective な解析だけでなく、prospective な解析にも応用可能と考えられる。そこで、本研究では本システムを利用し、RA の予後因子仮説の検証を行うための前向きコホート研究を行い、本システムの共同臨床研究支援システムとしての有用性を評価することを目的とする。

B. 研究方法

（1）対象集団は、1987年の米国リウマチ学会（ACR）のRAの診断基準を満たす、比較的骨破壊の程度の軽い（SteinbrockerのX線分類でstage II以下）、ステロイド剤、抗リウマチ剤未投与の患者。測定を予定しているbiomarkerは免疫・炎症のマーカーとしてRF、ESR、CRP、IL-6、抗CCP抗体、骨吸収のマーカーとしてNTx、MMP-3、免疫・炎症かつ骨吸収マーカーとしてオステオポンチン。骨破壊の評価はエントリー時、12M、24Mに両手、両足X-Pをmodified Sharp scoreで行う。また、

骨密度（腰椎、DXA法）を副次的評価として行う。エントリー時の各種biomarkerと骨破壊の進行との相関を検討する。症例のエントリーを本データベースシステムを利用し、on-lineで行う。

（倫理面への配慮）

研究計画の作成は、臨床研究に関する指針に基づき行い、当施設および参加施設の倫理審査委員会での承認を得る。また、個人情報の管理については、研究参加者は連結型匿名化し、WebへのアクセスはID、パスワードにて制限する。

C. 研究結果

2005年7月から稼働し、症例のエントリーを開始した。

D. 考察

本システムを利用することで対象患者の条件をエントリー時チェックでき、エントリーする患者が本研究に適した患者であることを容易に確認することができる。また、研究のスケジュール管理が一括して行うことが可能となる。Web上でのエントリーを行うため、個人情報の管理については十分な注意が

必要と考えられるが、現在のところ、問題は生じていない。

E. 結論

本システムは retrospective な解析だけでなく、前向きコホート研究等の prospective な解析にも応用可能と考えられる。本システムを利用することで研究スケジュールの一括管理が可能であり、研究の質、効率の向上が期待できる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

4. 論文発表

- 1) Ishii T, Onda H, Ohshima S, Fujiwara H, Mima T, Katada Y, Deguchi H, Suemura M, Miyake T, Kawase I, Zhao H, Tomiyama Y, Saeki Y, Nojima H. Isolation and expression profiling of genes upregulated in the peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *DNA Res* (in press)
- 2) Ishii M, Iwai K, Koike, M, Ohshima S, Kudo-Tanaka E, Ishii T, Mima T, Katada Y, Miyatake K, Uchiyama Y, Saeki, Y. RANKL-induced expression of tetraspanin CD9 in lipid raft membrane microdomain is essential for cell fusion during osteoclastogenesis. *J Bone & Mineral Res* (in press)
- 3) Kida H, Yoshida M, Hoshino S, Inoue K, Yano Y, Yanagita M, Kumagai T, Osaki T, Tachbana I, Saeki Y, Kawase I. Protective effect of IL-6 on the alveolar epithelial cell death induced by hydrogen peroxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288(2):

L342-9, 2005

- 4) 佐伯行彦 Osteopontin in rheumatoid arthritis
日本臨床 63 巻増刊号10 627-31, 2005

5. 学会発表

[国外]

- 1) 67th American College of Rheumatology
2005 年 11 月, San Diego, USA,
Ishii T, Onda H, Ohshima S, Mima T, Katada Y, Deguchi H, Fujiwara H, Suemura M, Miyake T, Miyatake K, Tomiyama Y, Kawase I, Nojima H, Saeki Y

The analysis of expression profiles of up-regulated genes in systemic lupus erythematosus detected by a novel step-wise subtraction hybridization technique. *Arthritis Rheum* 52(9):S417, 2005

- 2) 2005 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), 2005 年 6 月、Vienna/Austria Saeki Y, Iwai K, Ishii M
Tetraspanin CD9 contributes to cell fusion during osteoclastogenesis
Ann Rheum Dis 64:125, 2005

[国内]

1. 第 49 回日本リウマチ学会総会 2005 年 4 月、横浜 W3-2 佐伯行彦。
レフルノミドによる薬剤性間質性肺炎の可能性が疑われる代表的症例
2. 第 15 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会 2005 年 9 月、大阪 S1-4 佐伯行彦
関節リウマチ(RA)の治療における TNF 阻害剤による Early Intervention の可能性について

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

Classic DFS, 3 mm for 16-30 sheets 515
www.bindomatic.com