

C. 研究結果

2003年度から2006年度にかけて合計117例(男性44例、女性73例)の悪性疾患の新規発症が認められた。内訳は表1・2、図1・2に示すように胃癌20例、結腸癌5例、直腸癌5例、食道癌2例、膵臓癌5例、肝臓癌2例、胆嚢・胆管癌2例、十二指腸癌1例、口腔・咽頭癌1例、喉頭癌1例、肺癌17例、腎臓癌4例、乳癌13例、前立腺癌6例、膀胱癌6例、皮膚癌2例、子宮癌7例、甲状腺癌1例、脳腫瘍1例、卵巣癌3例、骨髄腫1例、白血病1例、悪性リンパ腫11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SIR1.07(95%CI0.75-1.38)、女性SIR0.85(95%CI0.65-1.04)、男女全体SIR0.76(95%CI0.62-0.90)と、各々男性・女性においては一般人口における罹病率と差異を認めないが、男女全体においては有意に低いことが判明した。各悪性疾患についてSIRを算出すると、男女全体の胃癌でSIR0.59(95%CI-0.32-0.87)、男女全体の結腸癌でSIR0.27(95%CI-0.03-0.50)、男女全体の直腸癌でSIR0.51(95%CI-0.51-0.95)、男女全体の肝臓癌でSIR0.16(95%CI-0-0.39)、女性の結腸癌でSIR0.09(95%CI-0-0.26)、女性の直腸癌でSIR0.40(95%CI-0-0.95)、男性の肝臓癌でSIR0.21(95%CI-0-0.62)、女性の肝臓癌でSIR0.19(95%CI-0-0.56)と有意に低く、一方男女全体の悪性リンパ腫でSIR3.10(95%CI1.27-4.93)と有意に高いことが判明した。女性における腎臓癌、膀胱癌、男性における前立腺癌、皮膚癌のSIRもそれぞれ2.05、4.40、2.25、2.03と高い傾向にあった。

表1

悪性疾患	性別	iR-net 2003~2006年度				合計
		2003 発症数	2004 発症数	2005 発症数	2006 発症数	
胃癌	男	2	3	6	12	
	女	1	2	3	6	
結腸癌	男	0	2	1	3	
	女	0	1	0	1	
直腸癌	男	2	0	1	3	
	女	1	0	1	2	
食道癌	男	1	0	0	1	
	女	1	0	0	1	
膵臓癌	男	0	0	1	1	
	女	0	0	0	0	
肝臓癌	男	0	0	1	1	
	女	0	0	0	0	
胆嚢・胆管癌	男	0	0	2	2	
	女	0	0	0	0	
十二指腸癌	男	0	0	1	1	
	女	0	1	3	4	
肺癌	男	2	1	3	6	
	女	1	1	0	2	
腎臓癌	男	0	3	2	5	
	女	2	3	5	10	
乳癌	男	2	1	2	5	
	女	2	1	2	5	
前立腺癌	男	0	2	1	3	
	女	0	0	0	0	
膀胱癌	男	0	1	0	1	
	女	0	0	1	1	
皮膚癌	男	1	0	0	1	
	女	1	0	0	1	
子宮癌	男	0	0	0	0	
	女	0	1	2	3	
甲状腺癌	男	0	0	1	1	
	女	0	0	0	0	
脳腫瘍	男	0	0	1	1	
	女	0	0	0	0	
骨髄腫	男	0	0	0	0	
	女	0	0	1	1	
白血病	男	6	11	10	27	
	女	15	16	17	48	

表2

悪性疾患	性別	iR-net 2003~2006年度		
		SIR	95%信頼区間下	95%信頼区間上
胃癌	男	1.28	0.66	2.00
	女	0.60	0.18	1.02
結腸癌	男	0.84	0.02	1.66
	女	0.12	0.00	0.29
直腸癌	男	1.12	0.00	2.90
	女	0.51	0.00	0.95
食道癌	男	1.17	0.00	2.90
	女	1.46	0.18	2.73
膵臓癌	男	0.33	0.00	0.66
	女	0.62	0.00	1.29
肝臓癌	男	1.38	0.48	2.29
	女	1.09	0.34	1.85
胆嚢・胆管癌	男	2.05	0.04	4.06
	女	4.40	0.68	7.92
肺癌	男	0.93	0.45	1.42
	女	1.21	0.31	2.11
腎臓癌	男	1.10	0.05	2.35
	女	2.25	0.45	4.05
乳癌	男	2.03	0.00	6.01
	女	0.52	0.00	2.05
前立腺癌	男	0.43	0.00	1.26
	女	0.43	0.00	1.22
膀胱癌	男	1.04	0.00	3.08
	女	2.37	0.00	7.02
皮膚癌	男	4.67	0.09	9.25
	女	3.41	0.88	5.93
悪性リンパ腫	男	1.21	0.00	3.86
	女	1.57	0.00	5.59
白血病	男	1.07	0.78	1.38
	女	0.85	0.65	1.04

図1

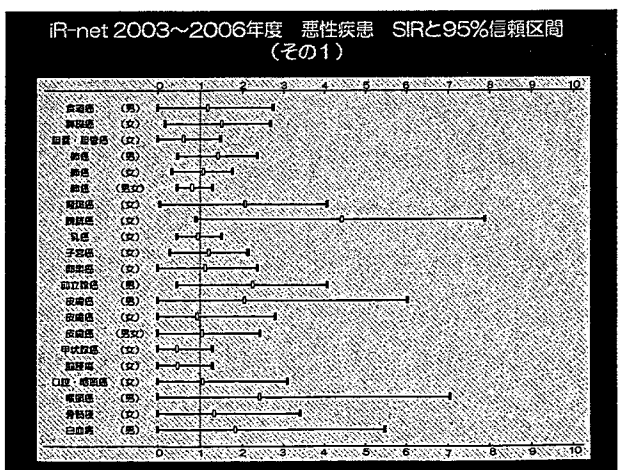
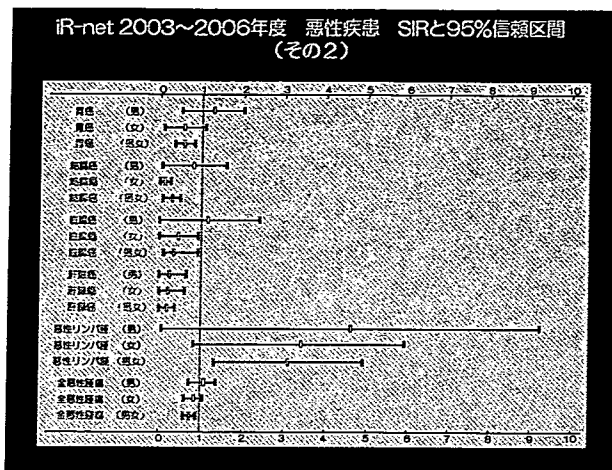


図 2



#### D. 考察

今回のコホート研究は、1) 中～大規模病院に入院中の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、男性・女性RA患者においては一般人口との差異は認められなかったが、男女全体RA患者においては有意に低かった。2) RA患者全体の胃癌・結腸癌・直腸癌・肝臓癌、女性RA患者の結腸癌・直腸癌・肝臓癌、男性RA患者の肝臓癌のSIRが有意に低かった。一方RA患者全体の悪性リンパ腫でSIRが有意に高かった。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2003-2006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. RA患者全体においては、悪性リンパ腫のSIRが有意に高く、胃癌・結腸癌・直腸癌・肝臓癌のSIRが有意に低かった。
3. 男性RA患者においては肝臓癌のSIRが有意に低く、女性RA患者においては結腸癌・直腸癌・肝臓癌のSIRが有意に低かった。
4. 悪性腫瘍全般の発生率については、男性・女性RA患者においては一般人口との差異は認められなかったが、RA患者全体においては有意に低かった。
5. 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) 千葉実行、當間重人. Ninja を利用した2003-2004年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 第51回日本リウマチ学会総会 2007.4.26 横浜
- 2) 千葉実行、當間重人. Ninja を利用した2003-2005年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 千葉実行、當間重人、iR-net. 第61回国立病院総合医学会 2007.11.16 名古屋

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

**Ninja** にみる関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - *Ninja*2005・2006 より -

分担研究者 當間重人（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部部长  
研究協力者 島田浩太（独）国立病院機構相模原病院 リウマチ科医師  
研究協力者 小宮明子（独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部研究員

研究要旨：本研究班全体の目的は、膠原病における肺合併症の現状を把握するとともに、その対応策を検討することにある。本分担研究では関節リウマチ（RA）における肺合併症に関する情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」に関する情報を収集して構築されたデータベース（*Ninja*：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）を解析するとともに、インフリキシマブ・エタネルセプト市販後調査結果との比較を行った。結果、①肺結核の標準化罹患比（SIR）は高い（SIR=2.43）が、予後は良好である。②肺癌の発生率（SIR：0.85）は高くない。③間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）発生率は0.38%であり、内死亡率は22.2%であった。④その他の肺炎発生率は0.82%であり、内死亡率は5.19%であった。⑤インフリキシマブ、エタネルセプトとも肺結核あるいは全結核のSIR（*Ninja* との比較）の有意な増加を示したが、予後は良好であった。⑥肺結核、間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）以外の感染性肺炎のSIR（*Ninja* との比較）は高いが、標準化死亡率SMR（*Ninja* との比較）において有意差を認めなかった。⑦間質性肺炎（PCP含む）のSIR（*Ninja* との比較）は高いが、SMR（*Ninja* との比較）において有意差を認めなかった。

#### A. 研究目的

本研究班全体の目的は、膠原病における肺合併症の現状を把握するとともに、その対応策を検討することにある。膠原病の生命予後が改善されてきていることは事実であるが、しばしば合併する肺合併症は重篤化しやすく時に致命的であるため、その対策はきわめて重要である。そして膠原病のひとつである関節リウマチ（RA）においても、肺合併症対策は同様に重要である。すなわち、RA そのものに合併する種々の肺疾患、薬剤により惹起される肺疾患、日和見感染による肺感染症などに対する発症予防・適切な経過観察（早期診断）・治療などの対策が重要となる。すでにこれらの対策は実地臨床で行われているわけであるが、その効果の検証、あるいは新規対策の検討のためにも現状の把握が必須である。

我々は、この分担研究で膠原病の中で最も多い関節リウマチ（RA）に関する肺合併症に関する

情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。

—以下に具体的な目的を挙げる—

①本邦RA患者における肺合併症発生状況及びその転帰に関する疫学調査を行い、現状を把握する。ここでいう肺合併症とは「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」を指す。

②生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）市販後調査結果と①で得られた結果を比較することにより、生物学的製剤の肺合併症発生リスクを検討する。

#### B. 方法

①国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」に関する情報を収集しデータベースを構築した（*Ninja*）。

②「肺結核」「肺癌」に関しては2003-06年度

(17312 患者年)、「間質性肺炎」・「その他の肺炎」に関しては、2005-06 年度 (9406 患者年) における重篤発症件数と予後を調査した。重篤とは入院を要し、かつ何らかの治療(「投与薬剤中止のみ」を含む)を行った症例をいう。

③今回の解析においては、鑑別診断に苦慮することも多いニューモシスティス肺炎(PCP)を「間質性肺炎」に含めて統計処理を行った。

④インフリキシマブ(2500 患者年)、エタネルセプト(3546 患者年)の市販後調査結果と *Ninja* を比較した。

倫理面への配慮：本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議され、承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわち、説明同意文書を用いて患者承諾を得るとともに、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信または送付のいずれの場合にも患者氏名等は匿名化され、個人が特定できないようになっている。

### C. 結果

①本邦 RA 患者における結核の発生状況(表1、2 参照)：2003 年度・2006 年度の4年間(17312 患者・年)に17 症例の新規発生が見られた。14 例が肺結核、1 例が粟粒結核、1 例が結核性リンパ節炎、1 例が尿路結核であった。集計結果を結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数(率)」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦 RA 患者における結核の SIR (standardized incident ratio: 標準化罹患比)は、全結核 SIR=2.96 (95%信頼区間: 1.55~4.36)、肺結核 SIR=2.43 (1.16~3.71) であった。本邦 RA 患者の結核発症リスクが統計学上有意に高いことが再確認された。なお、死亡例はなかった。

②本邦 RA 患者における肺癌の発症状況(表1、2 参照)：2003 年度・2006 年度の4年間(17312 患者・年)に肺癌の新規発生が17 例にみられた。この結果を国立がんセンター発表の「悪性新生物罹

患数、罹患率および年齢階級別罹患率」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦 RA 患者における肺癌の SIR は、SIR=0.85 (0.45~1.25) であり、一般人口における罹病率と差異を認めなかった。

③本邦 RA 患者における「間質性肺炎(PCP 含む)」及び「その他の肺炎」の発症状況(表1 参照)：2005 年度・2006 年度の2 年間(9406 患者・年)に36 症例の「間質性肺炎発症あるいは増悪」がみられ(8/36 が死亡)、また77 症例の「その他の肺炎」が観測された(4/77 が死亡)。

表1 RA患者における重篤な肺合併症 (*Ninja*による)

	発生件数 (件)	患者年 (人年)	発生件数 /患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
全結核	17	17312	0.10	0	0
肺結核	14	17312	0.08	0	0
肺癌	17	17312	0.10	—	—
間質性肺炎 (PCP 含む)	36	9406	0.38	8	22.2
その他の肺炎	77	9406	0.82	4	5.19

表2 *Ninja* 2003~2006  
RAにおける肺癌・結核発症数とSIR  
-結核予防協会、国立がんセンターデータベースとの比較-

		発症数	患者・年	SIR	95%CI
全結核	男女	17	17312	2.96	1.55-4.36
肺結核	男女	14	17312	2.43	1.16-3.71
肺癌	男女	17	17312	0.85	0.45-1.25

④インフリキシマブ投与 RA 患者における重篤な肺合併症・市販後全例調査結果より(表3 参照)：インフリキシマブ市販後全例調査(2500 患者・年)の報告によると、「全結核」14 症例(「肺結核」7 症例)、「肺癌」0 症例、「間質性肺炎(当方で PCP も合算した)」43 症例、「その他の肺炎」108 症例が観測されている。間質性肺炎では3 症例が死亡、その他の肺炎では2 症例が死亡していた。

表3 RA患者における重篤な肺合併症（インフリキシマブ）

	発生件数 (件)	患者年 (人年)	発生件数 /患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
全結核	14	2500	0.56	0	0
肺結核	7	2500	0.28	0	0
肺癌	—	2500	—	—	—
間質性肺炎 (PCP含む)	43	2500	1.72	3	7.00
その他の肺炎	108	2500	4.32	2	1.90

⑤エタネルセプト投与RA患者における重篤な肺合併症・市販後全例調査結果より・(表4参照) : エタネルセプト市販後全例調査 (3546患者・年) の報告によると、「全結核」10症例(「肺結核」7症例)、「肺癌」0症例、「間質性肺炎(当方でPCPも合算した)」55症例、「その他の肺炎」116症例が観測されている。間質性肺炎では5症例が死亡、その他の肺炎では5症例が死亡していた。

表4 RA患者における重篤な肺合併症（エタネルセプト）

	発生件数 (件)	患者年 (人年)	発生件数 /患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
全結核	10	3546	0.28	0	0
肺結核	7	3546	0.20	0	0
肺癌	—	3546	—	—	—
間質性肺炎 (PCP含む)	55	3546	1.55	5	9.10
その他の肺炎	116	3546	3.27	5	4.30

⑥インフリキシマブ/エタネルセプト市販後調査結果とNinjaの比較(表5、6参照) : インフリキシマブ/エタネルセプト市販後全例調査結果とNinjaを比較することにより、これら生物学的製剤の肺合併症発生への影響をみた。ここではNinjaを母集団として各種肺合併症のSIR及びSMR(標準化死亡率)を算出した。結果、インフリキシマブ投与群における全結核SIR=5.63(3.55~7.72)、肺結核SIR=3.59(1.71~5.47)、間質性肺炎SIR=5.40(4.26~6.55)、その他の肺炎SIR=7.17(6.21~8.12)、エタネルセプト投与群では、全結核SIR=2.95(1.66~4.25)、肺結核

SIR=2.57(1.22~3.92)、間質性肺炎SIR=3.74(2.98~4.51)、その他の肺炎SIR=2.55(2.11~2.96)であり、いずれも有意に発症リスクを高めていたが、SMRに関しては現在までのところ有意な増減は認められていない。

表5 インフリキシマブ・エンブレル市販後調査結果とNinjaの比較(標準化罹患比SIRと標準化死亡率SMR)

		SIR	95%CI	SMR	95%CI
全結核	インフリキシマブ	5.63	3.55-7.72	—	—
	エタネルセプト	2.95	1.66-4.25	—	—
肺結核	インフリキシマブ	3.59	1.71-5.47	—	—
	エタネルセプト	2.57	1.22-3.92	—	—

表6 インフリキシマブ・エンブレル市販後調査結果とNinjaの比較(標準化罹患比SIRと標準化死亡率SMR)

		SIR	95%CI	SMR	95%CI
間質性肺炎 (PCP含む)	インフリキシマブ	5.40	4.26-6.55	3.00	0.60-5.41
	エタネルセプト	3.74	2.98-4.51	2.31	0.88-3.74
その他の肺炎	インフリキシマブ	7.17	6.21-8.12	5.83	0.12-11.54
	エタネルセプト	2.55	2.11-2.96	3.16	0.63-5.68

#### D. 考察

本邦RA患者における肺合併症(結核、癌、間質性肺炎、その他の肺炎)の現状が明らかになりつつある。

①:すでにNinjaでは、本邦RA患者における結核罹患リスクが高いこと、インフリキシマブ投与によるリスクの増加について報告をしているが、今回エタネルセプト投与群においても罹患リスクを高めることが確認されたわけである。両TNF阻害薬間の結核発症リスクに統計学的差異が認められているかも知れないが、その差異が薬剤選択時に意義のある差異かどうかは別問題である。抗結核薬の予防投与等、他の理由が関与している可能性があるからである。それらに関しては、今後、他の疫学研究が明らかになってくれるか

も知れない。

②：RA と悪性疾患の合併に関しては、これまでいくつもの報告がある。おしなべて言えば、全悪性疾患でみれば合併リスクは高くないが、悪性リンパ腫等、血球系悪性疾患の SIR は高いというものである。また、肺癌の合併リスクが高いとの海外報告もあるが、本邦における今回の調査では否定的であった。

③：RA 患者の死因としても重要な「間質性肺炎」「その他の肺炎」に関する疫学情報が得られたことは重要である。*Ninja* でも明らかにしてきたように、RA 患者の生命予後に大きな影響を及ぼす合併症は、「感染症」と「肺合併症」だからである。今後種々の疫学的臨床研究の対象データになるとよい。

④⑤⑥：本邦で市販されている 2 種類の TNF 阻害薬投与群における市販後調査結果と *Ninja* を比較することができた。そして感染症や間質性肺炎リスクが増大することを示唆するかもしれない結果が得られた。それではこれらの薬剤を市場から撤収すべきなのか？ 答えは「いいえ」である。それにはいくつかの理由がある。1) これら生物学的製剤における市販後全例調査とは異なり、*Ninja* では年間 2.5% までの追跡脱落症例があるため完全には比較検討できていないこと、2) 重篤の定義が必ずしも一致しない可能性があること（生物学的製剤投与症例では主治医の緊張感も高く、入院閾値が低くなっている可能性など）、などである。

#### E. 結語

*Ninja* により本邦 RA 患者における肺合併症の現状が明らかになりつつある。

- ① 肺結核の SIR は高い (SIR : 2.43) が、予後は良好である。
- ② 肺癌の発生率 (SIR : 0.85) は高くない。
- ③ 間質性肺炎 (PCP 含む) 発生率は 0.38% であり、内死亡率は 22.2% であった。
- ④ その他の肺炎発生率は 0.82% であり、内死亡率は 5.19% であった。
- ⑤ インフリキシマブ、エタネルセプトとも肺結核あるいは全結核とも SIR の有意な増加を示したが、予後は良好であった。
- ⑥ 肺結核、間質性肺炎 (PCP 含む) 以外の感染性肺炎の SIR は高いが、SMR において有意差を認めなかった。
- ⑦ 間質性肺炎 (PCP 含む) の SIR は高いが、SMR において有意差を認めなかった。

これらをより正確な情報とするためには、情報収集を継続する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 主任研究者の項参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

### Ninja にみる関節リウマチ患者の死因分析（第4報）

分担研究者	金子敦史	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	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	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	當間重人	国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患部部長

研究要旨：Ninja を利用して最近2年間に集積した、関節リウマチ（以下RA）の死因分析を報告する。対象は2005年2006年度に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59例である。調査項目は死亡時年齢、RA罹病期間、死因であり、これらを第1~3報で述べたと過去の報告と比較検討した。結果、平均死亡時年齢71.5±8.2歳で過去の報告に比べ高齢化が進んでいた。死因は悪性腫瘍が13例（生物学的製剤使用例なし）、感染症が11例、間質性肺障害など呼吸器疾患が9例、心不全など循環器疾患が9例、腎不全（腎アミロイドーシスを含む）、消化器疾患が各3例、脳血管障害2例、その他7例であった。報告が進むにつれ、平均死亡時年齢は高くなっており、RA患者の生命予後はさらに改善していることが示唆された。死因は長年、感染症が第1位であったが初めて悪性腫瘍が第1位となった。腎毒性の薬剤の影響や腎アミロイドーシスにより90年代に多かった腎不全による死亡は最近では減少傾向にあったが、その一方で間質性肺障害などの呼吸不全が増加傾向にあり、対策が急がれる。また、最近増加傾向にある生物学的製剤使用歴を有した死亡症例は2006年度の段階では報告されていなかった。

#### 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）は平成18年1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。平成14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。続く第2報および第3報ではNinjaで収集された2002年度から2004年度のRA患者114例の死因分析の報告を行った。

さて、今回の報告書では、さらに2005年度お

よび2006年度にNinjaで死亡と登録された59例につい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について分析する。

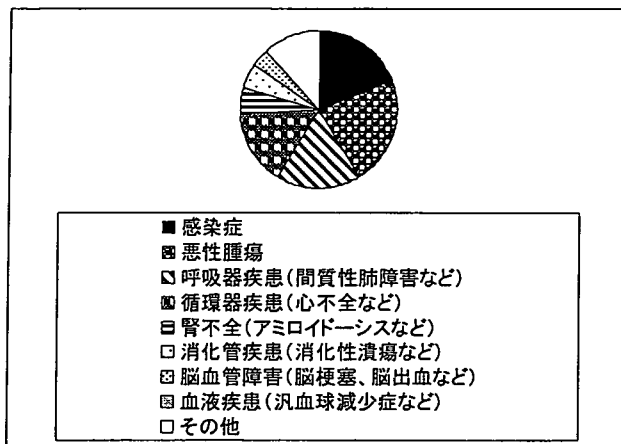
#### B. 研究方法

対象は2005年から2006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59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例の死亡分析とさらにNinjaの2002年度から2004年度のRA患者114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。また死因の確定の確定であるが死亡診断書が35例、担当医からの確認が14例、家人からの確認5例、その他が5例であった。剖検が行われたものは4例であ

った。

### C. 研究結果

死亡症例 59 例の内訳は男性 22 例、女性 37 例、平均死亡時年齢は 71.5±8.2 歳、平均罹病期間は 17.2±10.8 年であった。死亡時年齢の詳細は 50 代 7 例、60 代 18 例、70 代 22 例、80 代 12 例であった。



死因の内訳をグラフに示す。死因は長年、感染症が第 1 位であったが初めて悪性腫瘍が第 1 位となった。全体の 23% を占めた 14 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌が 5 例、膵臓癌が 2 例、胃癌 2 例、悪性リンパ腫、胆嚢癌、十二指腸癌、直腸がんが各 1 例であった。腫瘍死転移性癌 (原発不明) が 1 例あった。肺がんが一番多いのは過去の報告と同様であった。

次に多かったのは、感染症の 11 例で全体の 19% であった。細菌性肺炎が 3 例、化膿性関節炎、人工関節感染が 3 例、消化管感染症が 2 例、直接死因が敗血症であった症例は 3 例であった。感染症を死因とするものは過去の報告に比べ、初めて減少傾向を示した。

3 番目に多かったのは呼吸器疾患 10 例、全体の 17% であった。うち 6 例は間質性肺障害の悪化で一部の症例はニューモシスチス肺炎の併発で死亡となっていた。

4 番目に多かったのは循環器疾患が 9 例、全体の 17% であった。心不全が 7 例、大動脈瘤破裂が 2 例であった。心不全のうち 1 例はアミロイドーシスであった。

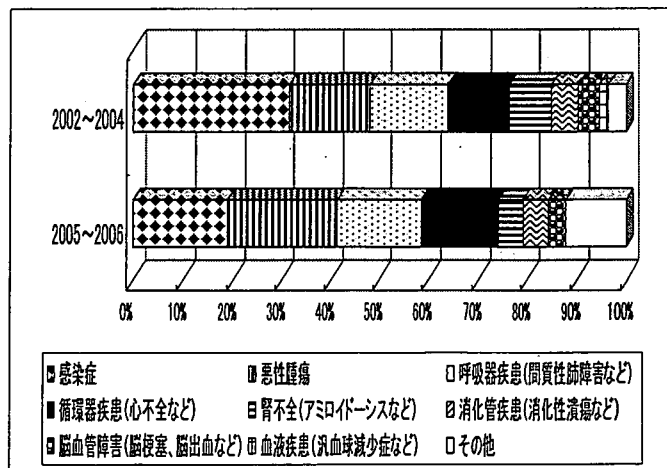
残りは腎不全、消化器疾患、脳血管障害で各 3 例、3 例、2 例で全体の 3~5% であった。腎不全、消化管疾患のうち 1 例ずつが生前、アミロイドーシスの診断がなされていた。脳血管障害は脳梗塞が 1 例、脳出血が 1 例であった。

その他、1 例は頸椎病変による延髄上位頸髄圧迫による呼吸抑制、四肢麻痺が 1 例、突然死、CPA として搬送された例が 3 例、老衰と診断された 2 例、自殺が 1 例報告されていた。

### 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	114	70.2±8.0 歳
2005~2006	59	71.5±8.2 歳

表には第 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 例の死亡分析とさらに NinJa の 2002 年度から 2004 年度の RA 患者 114 例、さらに今回の 2005~2006 の 59 例の平均死亡時年齢の年代別変遷を示す。前回の報告で平均死亡時年齢が、はじめて 70 歳を越え、今回はさらに高齢化しており、RA 患者の生命予後が改善していることが証明された。



死因は長年、感染症が第 1 位であったが初めて悪性腫瘍が第 1 位となった。ただし、悪性腫瘍で死亡した症例で生物学的製剤使用例は報告されておらず、その点は否定しておく。この背景には 60~70 代で RA 罹病期間が短い患者に併発してい



ることから、一般人の死因に近づきつつあることが推察された。また、腎毒性の薬剤の影響や腎アミロイドーシスにより 90 年代に多かった腎不全による死亡は最近では明らかに減少傾向にあった。しかし、腸管や心アミロイドーシスの症例は散見されたが以前よりは減少傾向にある。疾患活動性のコントロールが全体的に良好となっていることを示唆する所見である。しかし、その一方で間質性肺障害などの呼吸不全が増加傾向にある。このような既存の肺疾患（間質性肺炎、肺線維症、気管支拡張症など）は生物学的製剤の市販後調査でも感染症のリスクファクターとしてあげられており、対策が急がれる。また、重症感染症の一部の患者が死亡退院となっており、感染源として呼吸器感染症ならびに人工関節の感染、多発性化膿性関節炎が上げられる。今回の調査では以前に比べ感染症死亡の症例は減少していたが骨関節疾患が起因して死亡するといったケースがあり、注意を要する。

*Ninja* による死亡分析の調査が始まって 5 年が経過した。一般人の平均寿命に比して 10 歳は低いが RA 患者の生命予後は改善傾向にあり、死因も感染症が減少し悪性腫瘍が増加している最近の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る。しかし欧米で最近報告されている生物学的製剤の使用が Mortality を減少させるほど、未だ本邦では生物学的製剤は普及しておらず、2006 年の *Ninja* の調査でも生物学的製剤の使用例は全体の 7%前後であった。しかし、生物学的製剤の後押しができたことでこの 5 年間での MTX の普及が著しい。2000 年代前半に海外で MTX が Mortality を減少させることが報告されているが、生物学的製剤が広く普及する前の日本は現在同様の状況にあると思われた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 金子敦史、衛藤義人ほか; 2年経過したインフリ

キシマブ療法の効果と問題点. 関節の外科 (34) 91-97

#### 2. 学会発表

1) 金子敦史、衛藤義人: *Infliximab* による骨関節破壊抑制効果の検討: Van der Heijde modified Sharp score と Carpal height ratio による検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

2) 金子敦史、衛藤義人: *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年間感染症関連入院(結核を除く)の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

3) 金子敦史、衛藤義人: MTX の使用量の制限はいつまで続くのか *Ninja*(iR-net による関節リウマチデータベース)を利用した本邦の MTX の使用量制限の問題についての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

4) 金子敦史、衛藤義人: *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人工関節合併症の年間発生率の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会. 横浜. 2007.4.26-29.

5) 金子敦史、衛藤義人ほか: 関節リウマチに対するエタネルセプト療法の 1 年臨床成績. 第 35 回日本リウマチ・関節外科学会. 東京. 2007.11.

6) 金子敦史、衛藤義人ほか: 関節リウマチに対するインフリキ療法の 3 年臨床成績. 第 22 回日本臨床リウマチ学会. 鹿児島. 2007.11.

7) 金子敦史、衛藤義人ほか: *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人工関節データベース構築の試み. 第 38 回日本人工関節学会. 東京. 2008.2.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得      なし

実用新案登録      なし

その他          なし

## 関節リウマチ（RA）におけるTNF阻害療法の骨代謝動態への影響に関する研究

分担研究者 佐伯行彦

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：TNF阻害療法は関節リウマチ（RA）において優れた治療効果を有する療法であり、最近、その骨破壊抑制効果が報告され、この臨床効果が特に注目されている。本研究では、RAにおけるTNF阻害療法の骨代謝動態に与える影響を明らかにするため、骨代謝マーカーと骨密度をTNF阻害療法後経時的に測定し検討した。その結果、TNF阻害療法によって骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの有意な低下が継続して認められ、長期に亘る骨代謝の改善効果が認められた。これらの結果は、TNF阻害療法がRAの関節破壊の進行を抑制し、合併症としての骨粗鬆症を改善する可能性を示唆する。

### A. 研究目的

TNF阻害療法は、RAにおける疼痛緩和、骨・関節破壊を抑えるのみならず、骨代謝のバランスにおいて骨吸収に傾いたバランスを是正することによって続発性の骨粗鬆症、傍関節性の骨量減少を抑制する可能性がある。

本研究では、RAにおけるTNF阻害療法の骨代謝動態に与える影響を明らかにするため、骨代謝マーカーと骨密度をTNF阻害療法後経時的に測定し検討した。

### B. 研究方法

対象はTNF阻害療法（infiximab）を1年間継続できたACRの診断基準を充たす関節リウマチ患者20例である。男性4例、女性16例、平均罹病期間 72.4±90月、病期はStageII 4例 III 12例 IV 4例、平均ステロイド（プレドニゾロン換算）服用量 8.5±3.2 mg/日 平均年齢 50.5±15.4歳であった。治療開始前と、治療開始1年後まで2か月毎にCRP、MMP-3と、骨形成マーカーとして血中骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）、オステオカルシン（OC）、骨吸収マーカーとしてNTX、尿中DPD（U-DPD）を測定した。また骨密度の測定は治療開始前と治療開始後1年後でDXA法により腰椎、

大腿骨頸部にて測定した。

### C. 研究結果と考察

治療開始前の平均CRPは4.3±2.4mg/dlであった。骨形成マーカーであるBAP、OCはいずれも正常範囲内であったが、骨吸収マーカーであるU-DPD、NTXはいずれも高値であり、RAの活動性による炎症所見に伴って骨代謝は骨吸収に傾いていることが示唆された。治療後の各検査値については、治療前値を1として相対値として評価した。治療開始後CRPは速やかに低下し、2週間後から1年後まで低値を維持した。一方MMP-3は治療後緩やかに低下し、半年（22週）以降 1年後まで有意に低下を認めた（ $p<0.05$ ）。治療開始後10週後のBAP、OC値は有意に上昇し（ $p<0.05$ ）、治療開始後18週後血中NTX、尿中DPDは低下した（ $p<0.05$ ）。これらの結果は1年後においても認められた。一方、12か月後の腰椎、大腿骨頸部における骨密度はわずかに増加したが治療前と有意な変化は認めなかった。

骨代謝マーカーを測定する上では日内変動、季節変動、測定誤差などが問題となるため、日本骨粗鬆症学会は“骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン”において主なマー

カーについての最小有意変化(minimal significant change: MSC)を定めた。ガイドラインによるとMSCは、DPD 29.6%, NTX 14.2%, BAP 23.1%となっており、今回の我々の結果はこの基準は満たしている。

TNF阻害療法における骨代謝マーカーの変動に関して最近いくつかの報告がある。Serio Bらは36例のRA症例にTNF阻害療法を施行した。(9例 etanercept 25mgx2/W, 11例 infliximab 3mg/kg/inj) PSL7.5mg/日とMTX 10mg/週と内服併用治療を固定し、コントロールとして従来の内服治療群16例をもうけて比較した。観察期間は12か月、評価項目はQUS(Quantitative Ultrasound), BMD(Bone mineral density), OC, BAP, U-DPD/Cr, U-NTX/Crとしている。結果はQUS, BMDは12ヵ月後腰椎、大腿骨ともにTNF阻害療法群では有意に増加し、コントロール群では有意に減少した。また、TNF阻害療法群において12ヵ月後のOC, BAP値は有意に増加し、U-DPD/Cr, U-NTX/Cr値は有意に減少した。一方コントロール群では逆の結果が得られたとしている。Torikaiらは17例のRA症例にinfliximab (3mg/kg/inj)を投与した。観察期間は12か月、評価項目はU-DPD, U-NTX, BAPであった。その結果、U-NTX値は治療6週間後、6ヵ月後それぞれ有意に低下し、U-DPDは治療6ヵ月後に初めて有意に低下した。一方、BAPは有意な変化はみられなかった。DPDに比してNTXがより鋭敏なマーカーであることが示唆された。また、Korcowskaらは22例のRA症例にinfliximabを投与した。観察期間は46週、評価項目はU-DPD, OC, BAPであった。その結果、U-DPD, OCは治療30週、46週目、それぞれ有意に低下していた。TNF阻害療法が骨代謝回転を低下させることが示唆された。Abreuらは38例のクローン病症例における報告をしている。観察期間は4週間、評価項目はBAP, NTX, iPTHであった。その結果、治療4週間後のBAP値は有意に増加し、N

TX, iPTHは変化しなかったと報告している。

以上我々の結果も含め骨代謝のバランスをTNF阻害療法は骨吸収の低下から骨形成優位に傾かせるという報告が大半であるが、他に性差、年齢、疾患活動性、病期、ステロイドなどの併用薬の影響など他の要因の関与も考えられ、これらの要因を可能な限り排除した大規模なコントロール試験による解析が今後必要であると考えられる。また、骨密度に与える影響に関してはより長期的な検討が必要であると考えられる。

#### D. 結論

RAにおける骨破壊・骨粗鬆症は患者のQOL低下の主要因であり、臨床的に最も重要な問題である。またRAの有病率は全人口の約1%におよび、RAによる非就労者や被介護者の増加はその膨大な医療費と共に大きな社会的問題となっている。RAに対するTNF阻害療法後1年間の骨代謝動態の解析により、TNF阻害療法によって骨形成マーカーの上昇、骨吸収マーカーの低下が継続して認められ、長期に亘る骨代謝の改善効果が認められた。これらの結果は、TNF阻害療法がRAの関節破壊の進行を抑制し、合併症としての骨粗鬆症を改善する可能性を示唆する。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Iwai K, Ishii M, Ohshima S, Miyatake K, Saeki Y. Abundant expression of tetraspanin CD9 in activated osteoclasts in ovariectomy-induced osteoporosis and in bone erosions of collagen-induced arthritis. *Rheumatol Int* (in press)
- 2) Iwai K, Koike M, Ohshima S, Miyatake K, Uchiyama Y, Saeki Y, Ishii M. RGS18 acts as a negative regulator of osteoclastogenesis by modulating acid-sensing OGR1/NFAT signaling pathway. *J Bone Miner Res* (in

press)

- 3) Kudo-Tanak E, Ohshima S, Ishii M, Mima T, Matsushita M, Azuma N, Harada Y, Katada Y, Ikeue H, Umeshita-Sasai M, Miyatake K, Saeki Y. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis (RA) in early undifferentiated arthritis. *Clinical Rheumatology* 26:1627-33, 2007
- 4) Ishii M, Muramoto Y, Kosaka H, Ohshima S, Mima T, Katada Y, Hirohata S, Saeki Y. A serological switching from anti-dsDNA to anti-Sm antibodies coincided with severe clinical manifestations of systemic lupus erythematosus (hemophagocytosis, profundus and psychosis) *Lupus* 16(1):67-69, 2007

学会発表

国外

1. 69<sup>th</sup> American College of Rheumatology  
2007年11月, Boston, USA,
  - 1) Saeki Y, Tanaka-Kudo E, Ohshima S, Matsushita M, Narukawa T, Katada Y, Umeshita-Sasai M, Miyatake K. Patients with undifferentiated arthritis showing high titer of anti-CCP2 antibodies develop RA within one year.
  - 2) Kikuta J, Iwai K, Ishii M, Ohshima S, Saeki Y. Reciprocal function of two tetraspanin superfamily proteins, Tspan-5 and NET-6 during osteoclastogenesis.
  - 3) Iwai K, Ishii M, Ohshima S, Saeki Y. RGS18 is a novel negative regulator of osteoclastogenesis by modulating extracellular acidosis-sensing mechanism.

2. 2007 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), 2007年6月 Barcelona / Spain

- 1) Tanaka-Kudo E, Ohshima S, Ishii M, Mima T, Matsushita M, Azuma N, Harada Y, Katada Y, Ikeue H, Umeshita-Sasai M, Miyatake K, Saeki Y. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptide 2 (CCP2) are superior to other potential diagnostic biomarkers for predicting rheumatoid arthritis (RA) in early undifferentiated arthritis.
- 2) Ohshima S, Kudo E, Ishii M, Mima T, Saeki Y. Successful treatment of pulmonary arterial hypertension associated with mixed connective tissue disease by methyprednisolone pulse therapy.
- 3) Ohshima S, Kudo E, Ishii M, Mima T, Saeki Y. Sustained improvement in biochemical markers of bone turnover among patients with rheumatoid arthritis following TNF blockade therapy.
- 4) Ishii M, Iwai K, Ohshima S, Saeki Y. RGS18 is a novel negative regulator of osteoclastogenesis by modulating extracellular acidosis-sensing mechanism.
- 5) Iwai K, Ishii M, Ohshima S, Saeki Y. Reciprocal function of two tetraspanin superfamily proteins, Tspan-5 and NET-6 during osteoclastogenesis.

国内

第17回日本リウマチ学会近畿支部学術集会  
2007年9月, 大阪

- 1) S2-4 佐伯行彦 骨吸収性疾患における注目すべき因子オステオポンチンとテトラスパニン
- 2) 特別報告 佐伯行彦 レフルノミド使用ガイドライン: 日本リウマチ学会レフルノミド肺障害委員会からの報告

G. 知的財産権の出願/登録  
特記すべきこと無し

## 関節リウマチ股関節破壊様式と機能再建術に関する研究

分担研究者 森 俊仁

国立病院機構相模原病院 手術部長・リウマチ科医長

研究要旨：本研究の目的はリウマチ股関節破壊の原因解明、また、機能再建術の方法と手術成績を検討することである。2000～2004年当科におけるリウマチ患者に対する人工股関節全置換術症例87例を対象とした。股関節破壊様式をみると、関節列隙狭小化型（Joint space narrowing type）33%、骨頭圧壊型（Collapse type）37%が最も多いが、臼底突出型（Protrusion type）16%、臼蓋上方破壊型（Upper destruction type）5%、急速破壊型（RDC like type）9%などの破壊様式もみられた。リウマチ疾患活動性が股関節破壊の進行に最も影響を与えると考えられた。また、臼蓋形成不全、骨粗鬆症などが股関節破壊様式に関与すると思われた。人工股関節全置換術では、臼蓋側ソケットは全例セメントレスにて固定、臼蓋骨欠損症例には骨移植を要した。術後3年～7年の経過観察で骨移植例は移植骨の生着を認め、臼蓋側ソケットの弛みはなかった。

### A. 研究目的

関節リウマチに対する薬物療法の進歩で、積極的な薬物療法によるリウマチの寛解導入、あるいは関節破壊の抑制が期待される。しかし、適切な薬物療法にもかかわらず、股関節破壊の進行がみられ例が少なくない。また、他の関節に比べ、股関節の破壊が急速に進行する例もしばしばみられた。股関節の破壊はリウマチ患者の歩行能力の低下、日常機能障害をきたし、機能再建術の適応となる。リウマチに対する人工股関節全置換術の成績は安定しているが、高度破壊症例では手術が困難となり、術後歩行能力の回復も時間を要す。このため、リウマチ股関節の進行予防において、股関節破壊様式の解析、や股関節破壊の原因解明が重要となる。また、股関節の機能再建において、安定な成績を得るため、手術のタイミング、手術方法、手術成績の検討も重要である。本研究の目的はリウマチ股関節破壊の原因解明、また、機能再建術の方法、手術成績、問題点を検討することである。

### B. 研究方法

【対象と方法】 2000～2004年5年間当科における関節リウマチ患者に対する人工股関節全置換術症

例を対象とし、術前の股関節破壊様式、手術のタイミング、手術方法、および術後成績について検討を行う。

（倫理面への配慮）

患者さんの個人情報の保護をする。

### C. 研究結果

股関節破壊様式をみると、関節列隙狭小化型（Joint space narrowing type）29例（33%）、骨頭圧壊型（Collapse type）32例（37%）が最も多いが、臼底突出型（Protrusion type）14例（16%）、臼蓋上方破壊型（Upper destruction type）4例（5%）、急速破壊型（RDC like type）8例（9%）などの破壊様式もみられた（図1）。臼蓋側ソケットは全例セメントレスにて固定を行った。臼底突出型や臼蓋上方破壊型を含め臼蓋側に骨欠損を呈した症例には骨移植（骨頭、大腿骨近位より採集した海綿骨）を要した。術後、全例股関節の疼痛、歩行能力の改善がみられた。術後3年～7年の経過観察で骨移植例は移植骨の生着を認め、臼蓋側ソケットの弛みを認めなかった。

### D. 考察

股関節破壊様式をみると、臼底突出（protrusion）

(16%)、臼蓋上方破壊 (5%)、急速破壊 (9%)、のような高度破壊様式は3割を占めた。股関節手術の遅れ、高い疾患活動性などは股関節の高度破壊の原因と考えられた。リウマチ疾患活動性に対する評価は、全例、MMP3 など客観的な評価法を用いて評価を行なったわけではないが、術前の CRP など炎症性指標から、リウマチ疾患活動性が股関節破壊の進行に最も影響を与えると考えられた。臼底突出例の多くは長い罹病期間、重症な骨粗鬆症を合併している。一方、臼蓋上方破壊様式を辿る例の中には、元々臼蓋形成不全を有する例が少なくない。リウマチ疾患活動性のほかに、股関節の解剖学、力学的な要素などが股関節破壊様式に関与すると考えられた。リウマチ股関節の破壊様式、また、リウマチ疾患活動性との関連について、今後、さらに症例を増やし検討する必要があると考える。

股関節破壊の進行を抑制するには、薬物療法によるリウマチ疾患活動性の抑制が最も重要と思われる。しかし、適切な薬物療法にもかかわらず、一旦、レ線像で軟骨破壊、関節裂隙の消失がみられたら、股関節に対する免荷、日常生活上の注意と同時に、定期的な診察、手術療法の検討などが必要と思われる。

機能再建において、臼蓋側はセメントソケットを用いる方法、即ち、臼蓋側の骨欠損に対しセメント充填、骨移植を併用する、あるいは金属プレートで補強する方法もあるが、長期ではセメントの劣化、ソケットの弛みがみられる。当科では、臼蓋側は原則、セメントレスソケットを用いている。臼蓋側の骨欠損を有する例にも、骨移植併用でセメントレスソケットを用いてセメントレス固定で行う。臼底突出型や臼蓋上方破壊型を含め、約3割の症例に臼蓋側の骨欠損に対し骨移植を要した。術後3年～7年の経過観察で骨移植例は移植骨の生着を認め、臼蓋側ソケットの弛みはなかった。リウマチ股関節に対する機能再建において、安定な成績を期待できる手術方法の一つである。

## E. 結論

股関節破壊の原因解明には、今後、さらに症例数を増やし、股関節破壊様式、リウマチ活動性との関連などについて詳細な検討が必要と思われる。

股関節手術の遅れは股関節の高度破壊、筋力低下の原因となる。臼蓋側の骨欠損に対し骨移植併用にて対応できたが、術後歩行能力の速やかな回復や安定な成績を得るため、臼蓋側の骨破壊が高度進行しないうちに手術を行うことが望ましい。

リウマチ股関節に対する最善な手術方法の確立も、多施設による共同研究、即ち、手術症例の全例登録、長期経過観察、失敗例の原因分析が必要と考ええる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

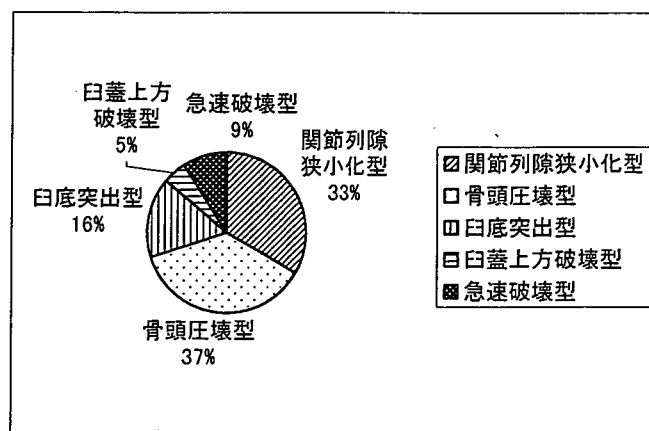
学会発表

- 1) 廣瀬拓司, 森俊仁, 増田公男, 関敦仁, 十字琢夫. 一般演題. 関節リウマチ患者股関節破壊の病態—X線像上の解析. 第34回日本リウマチ・整形外科学会. 2006.11.10. 新潟.
- 2) 廣瀬拓司, 森俊仁, 増田公男, 関敦仁, 十字琢夫. 寛骨臼底破壊 RA 股関節に対する THA 手術例の検討. 第36回リウマチの外科研究会総会・学術集会. 2007.8.25. 仙台.

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

図1. 関節リウマチ股関節破壊様式



## 指インプラント関節形成術後の手指機能評価に関する研究

分担研究者 関敦仁

国立成育医療センター整形外科 医長

**研究要旨:** 【目的】近年、リウマチ性手指変形に対する手指の機能改善を目的としてインプラントを用いた関節形成術が行われるようになった。しかし、術後にどのような機能が改善するかを詳細に論じた報告はない。本研究では手術前後で改善する動作や機能に関して調査を行ったので報告する。【方法】2003年5月から2007年5月までに、手指の変形によりADLの低下を訴えて、MP関節形成術を行ったRA患者29例35手を対象とした。そのうち127関節にシリコンインプラントを用いた。男性3例5手、女性26例30手で、平均年齢61.2(32-78歳)。RA罹病期間は24.2年(8-46年)。術後経過観察期間は22.3ヵ月(6-48ヵ月)であった。評価項目は、2006年4月までは手指の機能評価表(日本手の外科学会発行第二版)の日常生活動作検査からドア、持ち運び、洗顔、整髪、歯磨き、水道、爪切り、タオル、箸、フォーク、茶碗保持、コップでの飲水、書字、用便の後始末、前開き服の着用、服をかぶる、スカート着用、靴装着、靴下着用、ボタン留め、ファスナー開閉、ホック脱着、ひも結び、袋の開封、カプセル、座薬挿入の26項目を抜粋した。2006年5月以降は、機能評価表(日本手の外科学会発行第四版)を用いて20項目を調査し、0-3までの4段階評価を行った。また、示指から小指までの尺側偏位角、MP関節の伸展・屈曲角、側方ピンチ力、母指-示指指腹ピンチ力、母指-中指指腹ピンチ力、握力を評価し、さらに手術に対する満足度を調査した。手術前後の差の検定はWilcoxon検定(対応のある2群)を用いた。【結果】術前に困難であった動作は、洗顔・爪切り・タオル・箸・茶碗保持・ボタン・ホック・座薬挿入で、平均1点台であった。術後有意に改善したのは、洗顔・箸・ファスナー・ホックであった。尺側偏位は、術前平均30.7°から術後平均4.2°と改善した。MP伸展角は、術前平均46.8°から術後平均12.4°と改善し、MP屈曲角は術前平均69.8°から術後平均56.5°と低下したが、ROMは、術前平均23.2°から術後平均44.1°と改善した。筋力は、母指中指ピンチ力と握力が改善した。満足度は全例満足以上で、手の外観の改善に満足した例が多かった。【まとめ】シリコンインプラントを用いたMP関節形成術では、洗顔・箸・ファスナー・ホック操作に関する手の機能が改善した。外観改善の満足度も高く、有益な治療法と考える。

### A. 研究目的

手指のインプラント関節形成術を行い、術後に改善する動作項目や機能について論じた文献は散見される程度で、詳細な報告はない。本研究では手術前後で改善する動作や機能に関して調査を行った。

### B. 研究方法

2003年5月から2007年5月までに、手指の変形によりADLの低下を訴えて、MP関節形成術を行

ったRA患者29例35手を対象とした。そのうち127関節にシリコンインプラントを用いた。男性3例5手、女性26例30手で、平均年齢61.2(32-78歳)。RA罹病期間は24.2年(8-46年)。術後経過観察期間は22.3ヵ月(6-48ヵ月)であった。評価項目は、2005年5月までは手指の機能評価表(日本手の外科学会発行第二版)の日常生活動作検査からドア、持ち運び、洗顔、整髪、歯磨き、水道、爪切り、タオル、箸、フォーク、茶碗保持、コップでの飲水、

書字、用便の後始末、前開き服の着用、服をかぶる、スカート着用、靴装着、靴下着用、ボタン留め、ファスナー開閉、ホック脱着、ひも結び、袋の開封、カプセル、座薬挿入の26項目を抜粋した。また、初期の16例に対して手術に対する満足度を、大変満足、満足、普通、不満、大変不満の5段階で質問した。

2005年6月以降は、機能評価表(日本手の外科学会発行第四版)を用いて以下の20項目を調査し、0-3までの4段階評価を行った。手掌をついて立ち上がる、両手で10kgのものを運ぶ、タオルを絞る、水道蛇口の開閉、Tシャツ着脱、ズボン・スカートの着脱、靴下着脱、爪切り、ボタンをかける、紐結び、歯磨き、箸使用、スプーン使用、茶碗保持、把手付きカップ保持、グラス保持、カギをまわす、自販機にコインを入れる、書字、用便の後始末の20項目である。共通する調査項目についてはまとめて検討した。

ADL以外の調査項目として、示指から小指までの尺側偏位角、MP関節の伸展・屈曲角、側方ピンチ力、母指・示指指腹ピンチ力、母指・中指指腹ピンチ力、握力を測定した。差の検定は、Wilcoxon検定(対応のある2群)を用いた。

なお、本調査は手術前に患者から同意を得て術前と原則として術後1年毎に調査を行った。

## 手術操作

示指から小指MP関節のインプラントは、全例Avanta社製シリコンインプラントを使用した。

手術目標を最低限三点つまみの獲得としたため、母指の支持性が重要であり、必要に応じて母指についても、重複例を含んで、IP関節固定2手、MP関節固定15手、MP関節形成(Swanson趾用インプラント使用)2手、CM関節形成4手を追加した。手内筋腱交叉移行術は16手中10手に施行した。

2006年以降の基本的関節形成術式を示す。示指から小指まで、MP関節をシリコンインプラントに置換、橈側側副靭帯再建、尺側側副靭帯は切離、伸筋腱中央化、MP関節尺側外転にかかわる手内筋と小

指外転筋腱の切離。手内筋交差移行術は行っていない。母指についてはMP関節の伸展障害や側方動揺、IP関節屈曲障害を有する例では、MP関節伸展位での関節固定術を追加している。

## C. 研究結果

### 1. ADL評価

2006年5月までの調査結果をしめす(表1)。

術前に困難であった動作は、洗顔・爪切り・タオル・箸・茶碗保持・ボタン・ホック・座薬挿入で、平均1点台であった。術後有意に改善したのは、洗顔・箸・ファスナー・ホックであった。

2006年6月以降では箸の使用が改善した(表2)。グラス保持については持つてからの保持しやすさよりも持つための動作が容易になったとの意見が多かった。

### 2. 屈伸角度・偏位角・ピンチ力・握力(表3)

尺側偏位は、術前30.7°から術後4.2°と改善した。MP伸展角は、術前-46.8°から術後-12.4°と改善した。MP屈曲角は、術前69.8°から術後56.5°とやや低下した。これを全指MP関節平均ROMでみると術前23.2°から術後44.1°と改善していた。

筋力は、母指中指ピンチ力(0.49kgから1.1kg)と握力(77.5mmHgから93.7mmHg)が改善した。

主観的満足度については、大変満足が4手、満足が12手で、大変良好であった。確認できた8手では、全例、外観の改善が主因であった。

## D. 考察

術後の手指機能の変化を詳細に論じた報告は少ない。Rothwellらは、Swansonに準じた関節形成術を23手に行い、Baltimore quantitative upper extremity function test(33課題を用いてscoreをつけて評価する)を行った結果、ピンチ、指の開き、フックグリップに改善を認めたと述べた。

われわれは手の機能評価法の日常動作検査から、より手指の機能に関わると思われる項目を抜粋し4段階評価で調査した。差のみられた動作項目のうち、洗顔は指の開き、ファスナーやホックの脱着はピン



チの向上を反映すると考えれば、Rothwell らの結果にはほぼ一致する。

術後の改善項目に関しては、三点つまみを手術目標にしていたため、ホック・ファスナー・箸操作にくわえて、指の伸展獲得による洗顔動作の改善がみられた。2006年6月から採用した評価法には洗顔項目が無く、反映されなかった。また、指の伸展改善によりグラスを把持するまでの動作が容易になったとの感想を得たが、保持で評価するため結果での差はみられなかった。今後、評価項目の検討を要することが分かった。

筋力の改善については、母指中指間のピンチと握力で改善がみられた。これは、CM関節の変形や対立筋力低下のために母指対立位がとりにくく、母指示指間ピンチよりも母指中指間の対立が容易であるためと推察する。

握力はわずかに回復したが、MP関節の尺側偏位が矯正され、母指から小指までが協同して働きやすくなったためと考える。

主観的満足度は、すべて「満足」以上であり、客観的機能改善度に比べてかなり高いといえる。除痛効果よりも、外観の改善に満足しているとの意見が多かった。リウマチ患者のQOLを検討する際は、手の外観に対しても配慮が必要であろう。

今後も1年ごとの調査を続け、術後1年、3年、5年での経時的変化を追うことによりリウマチ手特有の術後の中期的問題点を吟味したい。

## E. まとめ

1. リウマチ性手指変形に対して、MPインプラント関節形成を行い、術前と術後でADL自立度の変化を調査した。
2. 洗顔、ホック、ファスナー、箸の項目で術後に改善を認めた。
3. MP関節の伸展、ROM、握力、母指中指ピンチ力も改善した。
4. 中期成績を調査するため今後なおデータの蓄積が必要であるが、評価項目そのものの検討も必要である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

論文発表

特になし。

学会発表

- 1) 第34回リウマチ・関節外科学会 新潟市
- 2) 第50回日本手の外科学会 山形市

## H. 知的財産権の出願・登録

特になし

表1 手術前後のADL評価 (2006年5月まで)

術前 術後	ドア	持ち運び	洗顔	整髪	歯磨き	水道	爪切り	タオル	
	2.5 2.3	2.1 2.2	1.7 2.1	2.6 2.5	2.5 2.6	2.1 1.9	1.4 1.5	1.4 1.3	
術前 術後	箸	フォーク	茶碗保持	コップ使用	書字	用便後始末	前開き	かぶり	スカート
	1.2 2.1	2.6 2.5	1.7 2.1	2.3 2.6	2.4 2.8	2.5 2.5	2.3 2.2	2.1 2.2	2.4 2.3
術前 術後	靴	靴下	ボタン	ファスナー	ホック	ひも結び	袋の開封	カプセル	座薬挿入
	2.4 2.7	2 1.7	1.9 2	2.2 2.8	1.8 2.7	2.6 2.4	2 1.8	2.3 2.7	1.6 1.2

※ ※

表2 手術前後のADL評価 (2006年6月以降)

術前 術後	手をつき起立	両手10kg運ぶ	タオル絞り	水道開閉	Tシャツ着脱	スカート		
	2.2 2	1.9 2	1.3 1.2	2.1 2.1	2.3 2.2	2.5 2.4		
術前 術後	靴下着脱	爪切り	ボタンかけ	紐結び	歯磨き	箸使用	スプーン	茶碗保持
	2.2 2.3	1.8 2	2.2 2.5	2.5 2.4	2.5 2.4	1.6 2.4	2.8 2.8	1.8 2.1
術前 術後	把手カップ保持	グラス保持	カギ回し	自販機コイン入	書字	用便後始末		
	2 2.5	2.4 2.6	2.1 2.5	2.1 2.5	2.3 2.5	2.6 2.6		

表3 手術前後の尺側偏位角、伸展・屈曲角度、ピンチ力、握力

術前 術後	尺側偏位 (°)				MP伸展 (°)			
	示指	中指	環指	小指	示指	中指	環指	小指
	33.5 2.7	28.2 3	25.3 4.88	35.1 5.2	-39.1 -17.4	-47.1 -18.5	-48.7 -10.2	-47.8 -3.1
術前 術後	MP屈曲 (°)				ピンチ力(kg)			(mmHg)
	示指	中指	環指	小指	側方ピンチ	母示指ピンチ	母中指ピンチ	握力
	63.9 56.8	70.1 63.4	73.4 60.8	72.3 45.2	1.82 1.91	1.13 1.42	0.49 1.1	77.5 93.7

## 共同臨床研究支援システムの利用に関する研究

主任研究者 當間重人

独立行政法人国立病院機構 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

研究要旨： 多施設多研究者による前向き共同臨床研究を支援するシステムを WEB 上に構築した。本システムの利用により良質の研究プロジェクトが遂行できるはずである。患者個人情報保護については、SSL 方式+共通鍵方式により対応している。現在 6 つの前向き共同臨床研究が展開されている。

### A. 研究目的

本研究班では、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的解析研究をひとつの柱としているが、さらに前向き共同臨床研究を支援するシステムの開発をもうひとつの柱としている。すなわち、retrospective な解析だけでなく、効率よい prospective 研究に有用なシステムの構築も目的である。

### B. 研究方法

以下の特徴を備えた研究支援システムの構築を企画し、システムエンジニアを交えた検討によりシステムを作成した。

- ① インターネットを用いた多施設共同臨床研究を支援する。
- ② 前向きコホート研究を支援する。
- ③ パラメータ・データ収集時期などを自由に設定できる汎用性を有する。
- ④ 新規共同臨床研究用プロトコール設定費が不要である。
- ⑤ CSVファイル形式による検査データ取得が可能である。
- ⑥ 自動メーリング機能により、データの欠測を最小限にする。
- ⑦ 患者個人情報を十分に保護する。

### C. 研究結果

2005 年度までに上記の機能を備えた共同臨床研究支援システムを作成することができた。

患者情報保護に関しては、SSL 方式および同一

鍵方式を用いることにより、その安全性を担保している。

2008 年 3 月現在、6 つの共同臨床研究が利用している。

### D. 考察

本研究で開発されたシステムは、RAのみならず他疾患の共同臨床研究にも応用することができる。また、本研究班の大きな柱であるデータベース構築は、HOSPnetという閉じられたオンラインネットワークとオフラインによるデータ収集という限られた方法により遂行されているが、この支援システムを用いればWEB上で展開できることになり、より多くの施設・研究者の参画を得ることができるはずである。今後の展開に期待したい。

### E. 結論

多施設共同臨床研究を支援するシステムをWEB上に構築することができた。汎用性という極めて有用な特徴を備えたシステムという意味ではおそらく世界初のシステムであろう。

今後、さまざまな共同臨床研究がこのシステムを利用できるよう、さらに呼びかけていく予定である。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表 主任研究者の項参照

### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

特許取得 なし 実用新案登録 なし  
その他 なし