

2007290/9A

厚生科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等
予防・治療研究事業）

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期
診断法と早期重症化診断法に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

2008年3月

村澤 章

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期診断法と早期重症化診断法に関する研究

主任研究者 村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長

研究要旨: RA の早期診断法に求められているものは一般臨床医にも手軽に診断が可能な方法であって、従来の臨床的関節所見を利用する診断法は今も有用である。本年度は抗 CCP 抗体を昨年の MTP を加えた改良 CT 法に組み込む新 CT 法が検討され、陽性的中率は 94.6%, 陰性的中率は 94.7%と最も優れていた。一方、単関節炎などの判定の難しい症例では、関節鏡視下検査が有効であり組織学的確定診断が可能であることが示された。

重症化の定義は必ずしも明確でないが、重症化は身障(関節破壊)、重度(内科合併症)、難治性(高度炎症)にわけられ、各々の重症化予測因子を探ることによって、早期重症化防止を図ることが可能である。

関節破壊に関しては、全身の骨破壊の進行パターンは非荷重関節、荷重関節とも、発症 1~2 年後にいわゆる関節破壊が完成する window of opportunity はなく 5~6 年にわたり linear に進行するパターンが認められた。さらに関節破壊が高度に進行する群は、初診時の治療開始時では関連する指標が見つからないが、2 年後、10 年後では疾患活動性評価の DAS28-CRP(3)が高値で、カットオフ値は 3~3.2 であった。また骨破壊進行度、程度は薬物介入によって変化することも解った。10 年前の MTX を中心にした DMARDs 治療では、発症半年以内に開始した群も、半年後に開始した群も統計学上下肢大関節膝関節では骨破壊に差がなかったが、生物学的製剤の導入によって関節破壊抑制が認められ、改善例は EULAR 改善基準で good responder であることが判明した。これらのデータより早期の炎症の鎮静化めざした進行例に対する選択的薬物投与が推奨される。一方、高分子ヒアルロン酸(HA)の関節内投与は、物理的な関節保護作用のみならず直接滑膜細胞に作用して関節破壊抑制に関わる可能性が示唆され、局所関節破壊予防の一手段として注目された。

血清 Cystatin C(CyC)は血清クレアチニン(Cr)より RA の腎機能低下を早期かつ鋭敏に検出する指標と考えられ、腎機能障害の早期診断のための有用性が認められた。

内科的合併症では、呼吸器合併症例が圧倒的に多く、更にそのうち呼吸器感染症は 66%を占め、関節リウマチにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症への対応が改めて認識された。今後抗サイトカイン療法などの普及により、CRP 値で表現される炎症がコントロールされると、骨関節破壊やアミロイド沈着などは抑制される反面、免疫抑制によって発生する感染症の早期診断法の確立とコントロールが重要な課題となる。

分担研究者:

羽生忠正(長岡赤十字病院 リウマチ科整形外科 部長)

井上和彦(東京女子医科大学東医療センター 院長)

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)

宮原寿明(国立病院機構九州医療センター 整形外科 医長)

中野正明(新潟大学医学部保健学科 教授)

松田剛正(鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター 院長)

高木理彰(山形大学医学部整形外科 准教授)

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の重症化を防止するためには、できるだけ早期に疾患を確定診断し適切な薬物療法を導入し、かつ症状が進行する前に炎症を鎮静化しなければならない。本邦で使用されている診断法は数種にのぼり、一般臨床医にはなじみが少なく普及に至っていない。また最近臨床症状を除外した、MRI や超音波検査、抗 CCP

抗体など特殊検査のみで診断する傾向もみられ、臨床現場で混乱が生じている。そのため誰でも、どこでも正確かつ簡単に使用できるよう早期診断基準の改訂が急務となっている。

近年、小関節の骨破壊は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に完成すると考えられるようになり、発症1年前後の早期に強力な薬物療法の導入が求められるようになった。一方、関節破壊の進行や内科合併症などの重症化に対して、予後予測指標が解明され早期重症化診断法が確立されれば、すべての患者に副作用や経済的負担を強いることなく、重症化の防止が期待される。

そこでRA発症から2年以内に初診した症例を集積し、1)感度、特異度の高い改訂早期診断法の作成、2)重症化(骨破壊、内科合併症、薬物抵抗)の早期マーカーを探索し、臨床的早期診断法と早期重症化診断法の指針作成の目的で昨年の予備調査に引き続き、以下の検討を行った。

- 1) MTP関節を加えた改訂CT法の再評価と抗CCP抗体を組み込んだ新CT法(羽生)
- 2) 関節鏡を用いた早期確定診断法と生物学的製剤不応例の早期診断法(井上)
- 3) 関節リウマチの上・下肢関節破壊早期重症化指標-10年間の手、肘、膝、足趾関節破壊様式-(村澤)
- 4) インフリキシマブによるRAの荷重関節破壊抑制効果の検討(宮原)
- 5) 10年前に早期診断、早期DMARDsを開始した関節リウマチ患者のアウトカム、大関節評価-特に膝関節病変を中心に-(衛藤)
- 6) 関節リウマチの腎機能の早期重症化指標(中野)
- 7) 関節リウマチの早期重症化(呼吸器合併症における)指標(松田)
- 8) ヒト培養滑膜細胞におけるMMP-1, MMP-3産生に対する薬剤の影響(高木)

B. 研究方法

1) 平成17年4月から平成19年5月までに関節痛・関節腫脹を主訴にリウマチ外来を受診した発症(推定)から1年以内の診断未確定関節炎(UA)患者78例を登録した。初診時に関節所見、臨床検査値、手および足のX線写真を評価した。その後6ヵ月ごとにX線学的評価を行った。初診時ArnettらのCT法、MTP関節を加えた改良CT法、抗CCP抗体を組み込んだ新CT法の集計結果と感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を比較した。

2) 発症2年以内に受診し膝、肩、肘、足関節の単関節炎を主訴に日常生活に支障をきたす患者18例を対象とした。日本リウマチ学会による早期関節リウマチ診断基準の各項目と関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による血管新生の有無について多変量解析を行う。さらにインフリキシマブで治療中効果減弱を示した7例、効果不応例22例に対して関節鏡視下滑膜切除術を施行し術後成績と術中滑膜所見を検討した。

3) 経年的に進行する関節リウマチ(RA)患者の関節破壊を早期に予測するために、疾患活動性とレントゲンでの関節破壊(今回手、肘、膝、足趾関節)の変化を比較検討した。対象は発症1年以内に受診し、以後10年以上にわたって追跡できた各々59、59、54、57名である。評価指標は疾患活動性をDAS28-CRP(3)を用いて、3-4ヶ月ごとに算出し10年以上にわたって集計した。X線変化をLarsen gradeで経年的に確認し、10年の時点でgradeによりグループ分けし評価した。

4) 昨年度の報告同様、A群15例:発症早期、発症から半年以内にDMARDsを開始したRA患者、B群16例:発症から半年以後にDMARDsを開始したRA患者を対象とした。調査項目はDMARDsの使用状況、DAS28-ESR4、10年時の膝XpをLarsen grade、10年時MMP3、歩行能

力を藤林のクラス分類で評価した。

5) RA 患者で1年以上 MTX を主な DMARDs として使用した 33 例 (MTX 群) および IFX 開始後 1 年以上経過した 17 例 (IFX 群) を対象とした。両群間に年齢、性、罹患年数、Stage、服用 MTX 量、PSL 量に有意な差はなかった。以上の 2 群に対して、臨床症状は DAS28CRP で、小関節破壊は modified Sharp score の 1 年あたりの変化率 Δ SS で評価した。荷重関節の評価は Kuper らの方法にほぼ準じた。股関節、膝関節、足関節の正面単純 X 線画像にて、各々の関節における Larsen score を合計した数値を total Larsen score とした。189 関節 (64 股、67 膝、58 足関節) において Larsen score を合計した total Larsen score の 1 年あたりの変化率 Δ TLS を指標とした。

6) 対象は入院 126 例と、外来 142 例である。血清 Cr は酵素法、血清 Cystatin C (CyC) はネフエロメトリー法での測定であり、入院例は 24 時間クレアチニンクリアランス (Ccr) も評価した。推定 GFR は MDRD 法その他、CyC 推算法は Larsson らの報告を参考とした。

7) 対象は平成 10 年度から平成 17 年度までに入院した関節リウマチの入院患者である。合併症から呼吸器病変を選択してその内訳を検討した。軽症-中等症、重症、死亡例に於ける DMARDs の使用頻度、ステロイドの使用量、年齢について検討した。

8) 細胞培養； 正常ヒト滑膜細胞を滑膜細胞用無血清培地で 2-4 継代培養したものを実験に用いた。高分子 HA 添加群とアレンドロネート添加群で比較検討した。

C. 研究結果

1) 今回の調査時、UA から RA (X 線上骨糜爛出現) へ進展したものは 37 例で、UA から UA / 非 RA は 41 例だった。Arnett らの CT 法、MTP 関節を加えた改良 CT 法、抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法を比較すると感度は改良 CT 法が 89.2% と最もよかった。特異度は改良 CT、新 CT 法ともに 87.9% であった。新 CT 法の陽性的中率

は 94.6%、陰性的中率は 94.7% と最も優れていた。

2) 単関節炎のある早期 RA においては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上嚢、半月板周囲、前十字靱帯付着部に増生していた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。各早期 RA 診断基準と関節鏡視下滑膜所見の関連性については検討中である。インフリキシマブにて効果不応例の滑膜所見は血管新生に富む乳頭状滑膜増生が多かったが、軟骨破壊が進んだ関節では赤白色の線維性組織を含む滑膜増生が見られた。

3) ①手関節の関節破壊は発症後 6-7 年までは linear に進行するが、その後は plateau になる。②肘関節の関節破壊は発症後 linear に進行するが、手関節に比べ破壊度は弱い。③膝関節も発症後 linear に進行していく。④足趾は発症後 2-3 年 linear に進行しその後 plateau になる。⑤関節破壊を防ぐための DAS28-CRP(3) のカットオフ値は手関節 3.20、肘関節 3.06、膝関節 3.20 であった。

4) 現在までに使用した DMARDs は A 群 B 群ほぼ同様に DMARDs の使用、switching、追加、生物学的製剤の導入が行われていた。疾患活動性評価では 10 年時の DAS28-ESR4 を present DAS とした Euler の改善基準で検討すると A 群と B 群では大差なかった。10 年経過時の膝関節病変、10 年時の歩行能力なども、A 群と B 群では大差がなかった。

5) DAS28CRP は IFX 群で投与前 4.7 から最終調査時 2.2 に改善し、MTX 群では同期間で 2.8 から 2.7 であった。 Δ SS は MTX 群で 3.9 に対して、IFX 群では 1.1 と有意に抑制されていた。荷重関節の変化は MTX 群で改善 0 関節、悪化 18 関節 (14.4%, 股 x1、膝 x10、足 x7) に対し、IFX 群では改善 3 関節 (4.7%, 股 x2、足 x1)、悪化 4 関節 (6.3%, 膝 x3、足 x1) であった。 Δ TLS は MTX 群で 0.69 に対して、IFX 群では 0.06 と有意に抑制されていた。IFX 群における IFX の導入前後の Δ SS は 4.3 から 1.1 に減少しており、 Δ TLS も 1.1

から 0.06 に減少していた。改善例は前例 IFX に対して Euler 診断基準で Good response であるのに対し、悪化例は moderate または no response であった。

悪化例は moderate または no response であった。

6) Ccr 低下に関する Cr、CyC、CyC 推算法、MDRD 法の感度は、各々 51%、88%、96%、88%であり、同じく特異度は各々 100%、84%、69%、71%であり、血清指標では CyC が、推算値では CyC 推算法が優れていた。二つの推定 GFR を基準に Cr と CyC を評価すると、Cr の異常高値は GFR50ml/分以下の中等度～高度の腎機能障害のみ抽出するのに対して、CyC の異常高値は GFR70～80ml/分程度からの早期の腎機能低下をも検出可能と考えられた。

7) ①関節リウマチ入院患者 3925 例のうち、呼吸器合併症は 162 例、215 件あった。②呼吸器感染症による入院は 143 件(66.5%)であった。③免疫抑制剤使用例では重症以上となった症例が多く 69 件で、中等症以下の症例は 5 件に過ぎなかった。④ステロイド量 11mg 以上使用 22 例中 20 例は重症例または死亡例であった。⑤年齢では死亡例 27 例中、70 歳以上が 19 例を占め、40 歳以下の症例では死亡例は 1 例のみであった。

8) ヒト培養滑膜細胞の MMP-1、MMP-3 産生能について IL-1 β 刺激下に高分子ヒアルロン酸およびアレンドロネートを添加し無添加群と比較検討を行った。IL-1 β 刺激によりヒト培養滑膜細胞の MMP-1、MMP-3 産生能は上昇したが、同時に高分子ヒアルロン酸を添加するとその産生能が抑制された。アレンドロネートは高濃度群で MMP-1、MMP-3 産生能を抑制した。高分子ヒアルロン酸およびアレンドロネートは炎症性滑膜病変における滑膜細胞に作用し、関節破壊や炎症を抑制する可能性がある。

D. 考察

RA の早期診断法に求められているものは一般臨床医にも手軽に診断が可能な方法であって、従来の臨床的関節所見を利用する診断法は今

も有用である。本年度は抗 CCP 抗体を昨年の MTP を加えた改良 CT 法に組み込む新 CT 法が検討され、陽性的中率は 94.6%、陰性的中率は 94.7%と最も優れていた。初診時の抗 CCP 抗体のみを用いた予測では特異性は高いが感度が低く、一方臨床症状を加えた CT 法は感度が高く、特異性もさほど低下しなかった。ヨーロッパリウマチ学会は本年早期 RA の診療指針を公表している(Ann Rheum Dis 2007;66:34-45)。その中で、身体所見が関節における炎症を検出する第一の手段であり、判定の難しい症例では、超音波検査や MRI により滑膜炎の存在を確認できると述べ、当研究班と同じく臨床的所見を重視している。

重症化の定義は必ずしも明確でないが、重症化は身障(関節破壊)、重度(内科合併症)、難治性(高度炎症)にわけられ、各々の重症化予測因子を探ることによって、早期重症化防止を図ることが可能である。

関節破壊に関しては、全身の骨破壊の進行パターンは非荷重関節、荷重関節とも、発症 1～2 年後にいわゆる関節破壊が完成する window of opportunity はなく 5～6 年にわたり linear に進行するパターンが認められた。さらに関節破壊が高度に進行する群は、初診時の治療開始時では関連する指標が見つからないが、2 年後、10 年後では疾患活動性評価の DAS28-CRP(3)が高値で、カットオフ値は 3～3.2 であった。また骨破壊進行度、程度は薬物介入によって変化することも解った。10 年前の MTX を中心にした DMARDs 治療では、発症半年以内に開始した群も、半年後に開始した群も統計学上下肢大関節膝関節では骨破壊に差がなかったが、生物学的製剤の導入によって関節破壊抑制が認められ、改善例は Euler 改善基準で good responder であることが判明した。これらのデータより早期の炎症の鎮静化めざした進行例に対する選択的薬物投与が推奨される。

血清 Cystatin C(CyC)は血清クレアチニン(Cr)より RA の腎機能低下を早期かつ鋭敏に検出する指標と考えられ、腎機能障害の早期診断のための有用性が認められた。

内科的合併症では、呼吸器合併症例が圧倒的に多く、更にそのうち呼吸器感染症は 66%を

占め、関節リウマチにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症への対応が改めて認識された。今後抗サイトカイン療法などの普及により、CRP 値で表現される炎症がコントロールされると、骨関節破壊やアミロイド沈着などは抑制される反面、免疫抑制によって発生する感染症の早期診断法の確立とコントロールが重要な課題となる。

E. 結論

- 1) RAの早期診断は感度を上げるためにはCT法で、かつ足のX線所見と手関節または中手指節(MCP)関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、このCT法に抗CCP抗体値を組み込むことで陽性ならびに陰性的中率が上がることを確認した。
- 2)全身の骨破壊の重症化パターンはいわゆるwindow of opportunityが導かれた小関節に見られるようなものでなく、非荷重関節、荷重関節、MTX使用下、生物学的使用下などで異なっていることが判明した。また内科合併症の中で呼吸器合併症は死亡率が高く、特に呼吸器感染症の関与が重大であった。
- 3)今後、これらの骨破壊や内科合併症などの進行予防のために血清マーカーなどの重症化指標の検討によって早期重症化診断法を確立することが可能である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

分担研究報告書に個々に記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書に個々に記載

臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法に関する研究(第2報)

MTP 関節を加えた改訂 CT 法の再評価と抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法

分担研究者: 羽生 忠正 長岡赤十字病院リウマチ科整形外科 部長

研究要旨: 早期診断・早期治療のために、関節リウマチ(RA)の診断法の1つとして足の中足趾節(MTP)関節を加えた改良 classification tree (CT)法を作成し、特異性を変えずに感度を上げることが出来ることを明らかにした。今年度はリウマトイド因子(IgM-RF)より疾患特異性に優れた抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)を組み込んだ新 CT 法の作成を目指して、発症から1年以内のいわゆる早期関節炎患者 78 例に対する前向き試験を実施した。調査時 UA から RA(骨糜爛出現)へ進展したものは 37 例で、初診時抗 CCP 抗体陽性は 30 例(38.5%)、IgM-RF 陽性は 36 例(46.2%)であった、初診時の抗 CCP 抗体を用いた早期診断予測の感度は 70.3%、特異度 90.2%、陽性的中率 86.7%であった。抗 CCP・RF ともに陰性の RA は 9 例で、偽陰性率は 24.3%となった。Arnett らの CT 法、MTP 関節を加えた改訂 CT 法、抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法で RA と非 RA の分類を行い、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算定した。感度は改訂 CT 法が 89.2%と最もよかった。特異度は改訂 CT、新 CT 法ともに 87.9%であった。新 CT 法の陽性的中率は 94.6%、陰性的中率は 94.7%と最も優れていた。診断の感度を上げるためには CT 法で、かつ足の X 線所見と手関節または中手指節(MCP)関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、この CT 法に抗 CCP 抗体測定を組み込むことで陽性ならびに陰性的中率を挙げる事が明らかとなった。

A. 研究目的

筆者は昨年度、関節リウマチ(RA)の診断法の1つとして足の中足趾節(MTP)関節を加えた改良 classification tree (CT)法を作成し、その感度と特異性について検討した。すなわち、Arnett FC らの CT 法の“手の X 線所見”を“手または足の X 線所見”とし、“腫脹: 中手指節(MCP)関節と手関節”を“腫脹: MCP または手関節”に変え、その次に“腫脹: 手または足”を持ってきた。以上の変更の結果、特異性を変えずに感度を上げることが出来ることを明らかにした。

今年度はリウマトイド因子(IgM-RF)より疾患特異性に優れた抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)を組み込んだ新 CT 法の作成を目指して、発症から1年以内のいわゆる早期関節炎に対する前向き試験を実施した。経過観察期間が最短6ヵ月から最長2年7ヵ月と短いため診断未確定関節炎(UA)のままの症例も

含まれるが、現時点で手を重視した Arnett FC らの CT 法、昨年報告した MTP 関節を加えた改訂 CT 法、さらにこれらの CT 法の“リウマトイド因子陽性”を“リウマトイド因子または抗 CCP 抗体陽性”とした場合のそれぞれの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を明らかにすることである。

B. 研究方法

平成 17 年 4 月から平成 19 年 5 月までに関節痛・関節腫脹を主訴にリウマチ外来を受診した発症(推定)から1年以内の早期関節炎患者 78 例を登録した。その内訳は男 17 例、女 61 例、平均年齢 53 歳(27~74 歳)、発症から 3 ヶ月以内 37 例、6 ヶ月以内 23 例、9 ヶ月以内 9 例、1 年以内 9 例である。初診時に関節所見、臨床検査値(抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3、CRP、ESR、抗核抗体)、手および足の X 線写真を評価した。その

後6ヵ月ごとに X 線学的評価を行い、骨萎縮を伴った骨糜爛を認めた場合、UA から RA へ進展と判定した。確定診断にいたらない例はUAとしてさらに経過観察を続けた。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会の承認のもとに実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

C. 研究結果

今回の調査時 UA から RA (X 線上骨糜爛の出現) へ進展したものは 37 例で、UA から UA / 非 RA は 41 例だった。初診時抗 CCP 抗体陽性は 30 例 (38.5%)、IgM-RF 陽性は 36 例 (46.2%) で、初診時の抗 CCP 抗体を用いた早期診断予測の感度は 70.3%、特異度 90.2%、陽性的中率 86.7% で、IgM-RF を用いた場合 (62.2, 68.3, 63.9%) に比べて優れていた。抗 CCP 抗体と IgM-RF との組み合わせはに示した。抗 CCP・RF ともに陰性の RA は 9 例で、偽陰性率は 24.3% となった。この群は CRP が低値でも MMP-3 が陽性であった。

Arnett らの CT 法の解析結果、MTP 関節を加えた改良 CT 法、抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法を図1に示した。上記3法の集計結果と感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を表1に示した。感度は改良 CT 法が 89.2% と最もよかった。特異度は改良 CT、新 CT 法ともに 87.9% であった。新 CT 法の陽性的中率は 94.6%、陰性的中率は 94.7% と最も優れていた。

D. 考察

近年 RA の血清中に特異的に検出される自己抗体として抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) が注目され、Schellekens GA は RA 患者血清の 76% に存在し、特異度は 96% と報告した。Galen FA らは分類不能の関節炎を 3 年経過観察し、初診時抗 CCP 抗体陽性例は 93% で ACR の基準を満たしたが、抗 CCP 抗体偽陰性率が 25% あったと報告している。したがって、血液検査のみでは早期診断は無理で、抗 CCP 抗体以外の有用な項目として、多関節炎、対称性関節炎、X 線

所見 (骨糜爛) を挙げている。今回の検討でも、初診時の抗 CCP 抗体のみの予測では特異性は高いが感度は低かった。臨床症状を加えた CT 法は感度が高く、特異性もさほど低下しなかった。

ヨーロッパリウマチ学会は昨年早期リウマチの診療指針を公表している。その中で、①関節炎とは、疼痛やこわばりに関連した関節の腫脹である。1つ以上の関節炎を有する患者は症状発現から6週間以内にリウマチ専門医に紹介されるべきである。②身体所見が関節における炎症を検出する第一の手段である。判定の難しい症例では、超音波検査、MRI により滑膜炎の存在を確認できることがある。③多関節炎において RA 以外の疾患を除外するために、注意深い病歴聴取と診察が必要であり、最低限の検査として血算、尿検査、トランスアミナーゼ、抗核抗体を施行する。④RA の診断時には、その後の予後因子として、腫脹関節数、圧痛関節数、ESR または CRP、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、単純写真による骨糜爛の評価を行うなどが推奨すべき点として述べられている。筆者と同じく臨床的所見を重視している。

診断の感度を上げるためには CT 法で、かつ足の X 線所見と手関節または MCP 関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、この CT 法に抗 CCP 抗体測定を組み込むことで陽性ならびに陰性的中率を上げることが明らかとなった。ただし特異性を保つために6週間という時間のファクターは必要である。したがって、初診時抗 CCP 抗体が陽性で関節症状が有るの群に関しては、抗リウマチ薬を直ちに開始している。

抗 CCP 抗体を含めたリウマチ因子陰性の RA に関しては、今回の調査でも 24% に認められた。1ないし2箇所腫脹しかない 42 例中経過観察で UA から RA へ進展した症例は全例 IgM-RF も抗 CCP 抗体も陽性だったので、右側の“リウマトイド因子陽性”は“抗 CCP 抗体陽性”と絞ってもよいのかもしれない。また、新 CT 法でも非 RA に分類された 2 例は MRI 所見が陽性で比較的早期に MTX を使用した症例であるが、骨糜爛の出現をみている。したがって、少数ないし単関節炎型を呈していて RA を強く疑った場合には MRI や超音波などの

画像検査や滑膜生検を考慮すべきである。

E. 結論

抗 CCP 抗体は有用な検査であるが、これのみで早期診断することは無理である。リウマチ専門医は関節の腫脹を視診・触診で捉えてほしい。滑膜の腫脹と持続性の有無を重視すべきである。手と足の単純 X 線写真の読影を学び、靴下をとって足趾まで丁寧に診察することが早期診断への道である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kondo N, Arai K, Murai T, et al: Early diagnosis of rheumatoid arthritis combining the Japan College of Rheumatology diagnostic criteria for detecting rheumatoid arthritis and serum-level anticyclic citrullinated peptide antibodies. *Acta Medica et Biologica* 55: 73-79, 2007.

2. 学会発表

1) 近藤直樹, 荒井勝光, 村井丈寛, 藤澤純一, 羽生忠正: リウマチ外来における抗 CCP 抗体の有用性. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 長崎, 2006 年 4 月 23~26 日

2) 荒井勝光, 近藤直樹, 村井丈寛, ほか: 抗 CCP 抗体検査を用いた関節リウマチの早期診断に関する検討. 第 189 回新潟整形外科研究会, 新潟, 2007 年 3 月 10 日

3) 羽生忠正, 村澤 章, 佐伯敬子, 伊藤朋之: 抗 CCP 抗体と足の腫脹・X 線所見を加えた新しい早期リウマチ診断法: new classification tree (CT) 法に対する前向き試験成績 (第 1 報). 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 2008 年 4 月 20~23 日 (予定)

4) 伊藤朋之, 佐伯敬子, 羽生忠正: 原発性および二次性シェーグレン症候群の関節症状と抗 CCP 抗体, IgM-RF の検討. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 2008 年 4 月 20~23 日 (予定)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

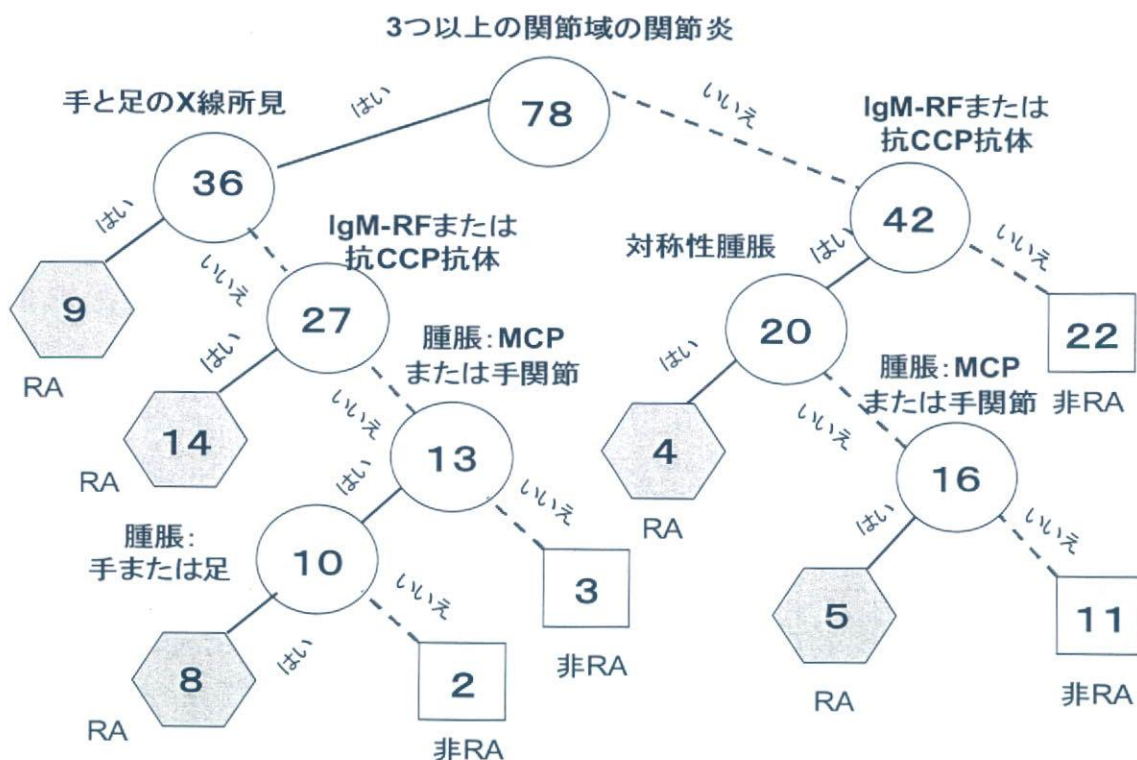


図1 抗CCP抗体を加えた新CT法)

表1 各種Classification tree (CT)法を用いた早期RAの分類結果
各々の感度, 特異度, 陽性および陰性的中率の比較

	UA→RA	UA→ UA/非RA	感度	特異度	陽性 的中率	陰性 的中率
Arnettらの従来CT法						
RAへ分類	28	4	75.7%	65.9%	87.5%	75.0%
非RAへ	9	37				
MTPを加えた改良CT法						
RAへ分類	33	5	89.2%	87.8%	86.8%	90.0%
非RAへ	4	36				
抗CCP抗体の新CT法						
RAへ分類	35	5	87.5%	87.8%	94.6%	94.7%
非RAへ	2	41				

関節鏡を用いた早期確定診断法と生物学的製剤不応例の早期診断法

分担研究者 井上 和彦 東京女子医科大学東医療センター 整形外科 教授

研究要旨:早期 RA を診断することは RA の進行を食い止める上で極めて重要である。アメリカリウマチ学会 (ACR) の診断基準においては6週間の症状持続を条件としており早期診断には限界がある。さらに単関節炎による早期診断には MRI などの補助的診断も可能であるが、確定診断には乏しい。低侵襲性の診断方法として関節鏡視下に滑膜の性状を調べ、組織学的診断が可能であれば早期 RA を確定診断することが可能である。また、生物学的製剤による効果減弱例に対しても早期の対策として薬剤の促進効果として診断のみならず関節鏡視下滑膜切除術がある。早期 RA の診断方法として関節鏡視下診断が可能であるか、さらに生物学的製剤による効果減弱例の早期診断にも有効であるか調べた。対症は発症2年以内に当院を受診し膝、肩、肘、足関節の単関節炎を主訴に日常生活に支障をきたす患者 18 例を対象とした。関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による血管新生の有無について多変量解析を行う。さらに関節リウマチに対してインフリキシマブで治療中効果減弱を示した7例、男性1例、女性6例、平均62歳、合計10関節に対して関節鏡視下滑膜切除術を施行した。術後30週において、CRP、DAS28を比較した。さらにインフリキシマブにて効果不応例22例、男性3例、女性19例、平均年齢58(35-71)歳、平均罹患期間11.6(0.58-36)年、19膝関節、6肩関節、5肘関節、3手関節、1足関節の関節鏡視下滑膜切除術を行い術後成績と術中滑膜所見を検討した。その結果単関節炎のある早期 RA においては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜の増生を有意に早期RAに認めた。インフリキシマブで治療中効果減弱例は平均CRPは術前 3.34 ± 0.4 mg/dlから術後30週にて 1.22 ± 0.4 mg/dlに改善した。DAS28は 5.58 ± 0.23 から 2.576 ± 1.49 に改善した。インフリキシマブにて効果不応例の滑膜所見は血管新生に富む乳頭状滑膜増生が多かったが、軟骨破壊が進んだ関節では赤白色の線維性組織を含む滑膜増生が見られた。術前平均CRPは4.3 mg/dlから術後3ヶ月、2.0 mg/dl、術後6ヶ月、1.6 mg/dl、術後1年、0.19 mg/dl、術後2年、1.18 mg/dlであった。人工関節に至った症例はstage IIIの軟骨破壊が進行した症例でインフリキシマブ使用22例中1例で95%は増悪なしであった。以上より早期RA診断の診断には関節鏡視下診断が有効であり組織学的確定診断が可能であることが示唆される。生物学的治療であるインフリキシマブにおいても効果減弱例においても、これに対する診断と治療において有効であった。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の関節破壊は発症から5

年以内に75%起こるとされている。これに対して近年、生物学的製剤の治療により関節破壊を

早期から抑制させ、治療目標を寛解へと導くいわゆる寛解導入療法が行なわれている。発症早期の RA を診断することは RA の進行を食い止める上で極めて重要である。アメリカリウマチ学会 (ACR) の診断基準においては6週間の症状持続を条件としており早期診断には限界がある。さらに単関節炎による早期診断には MRI などの補助的診断も可能であるが、確定診断には乏しい。低侵襲性の診断方法として関節鏡視下に滑膜の性状を調べ、組織学的診断が可能であれば早期 RA を確定診断することが可能である。また、生物学的製剤による効果減弱例に対しても早期の対策として薬剤の促進効果として診断のみならず関節鏡視下滑膜切除術がある。本研究の目的は早期 RA の診断方法として関節鏡視下診断が可能であるか、さらに生物学的製剤による効果減弱例の早期診断にも有効であるか調べることである。

B. 研究方法

対症は発症2年以内に当院を受診し膝、肩、肘、足関節の単関節炎を主訴に日常生活に支障をきたす患者 18 例を対象とした。日本リウマチ学会による早期関節リウマチ診断基準1. 3関節以上の圧痛または他動運動痛、2. 2関節以上の腫脹、3. 朝のこわばり、4. リウマトイド結節、5. 赤沈20mm以上の高値または CRP 陽性、6. リウマトイド因子陽性の各項目と関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による血管新生の有無について多変量解析を行う。さらに関節リウマチに対してインフリキシマブで治療中効果減弱を示した7例、男性1例、女性6例、平均62歳、合計10関節に対して関節鏡視下滑膜切除術を施行した。手術適応は

CRP3.0 以上で関節の腫脹、疼痛がとれず日常生活困難な症例とした。MTX は全例 6mg/week 以上使用しており他の DMARD は使用していなかった。3例はPredonine 5mg/dl 使用していた。術後 30 週において、CRP、ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 を比較した。さらにインフリキシマブにて効果不応例 22 例、男性 3 例、女性 19 例、平均年齢 58(35-71)歳、平均罹患期間 11.6(0.58-36)年、19 膝関節、6 肩関節、5 肘関節、3 手関節、1 足関節の関節鏡視下滑膜切除術を行い術後成績と術中滑膜所見を検討した。

C. 研究結果

単関節炎のある早期 RA においては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上囊、半月板周囲、前十字靱帯付着部に増生していた。肩関節においては腱板疎部のほか肩峰下滑液包において滑膜増生を認めた。足関節では脛腓関節部および距骨前方に滑膜増生を認めた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。各早期 RA 診断基準と関節鏡視下滑膜所見の関連性については検討中である。さらにインフリキシマブで治療中効果減弱例は平均 CRP は術前 3.34 ± 0.4 mg/dl から術後 30 週にて 1.22 ± 0.4 mg/dl に改善した。ACR20 は 71%、ACR50 は 42%、ACR70 は 29%であった。DAS28 は 5.58 ± 0.23 から 2.576 ± 1.49 に改善した。インフリキシマブにて効果不応例の滑膜所見は血管新生に富む乳頭状滑膜増生が多かったが、軟骨破壊が進んだ関節では赤白色の線維性組織を含む滑膜増生が見られた。術前平均 CRP は 4.3 mg/dl から術後 3 ヶ月、2.0 mg/dl、術後 6 ヶ月、1.6 mg/dl、術後 1 年、0.19 mg/dl、術後 2 年、1.18 mg/dl であった。人工関節に至った症例は stage III の軟骨破壊が進行した症例でインフリキシマブ使用 22 例中 1 例で 95%は増悪なし

であった。

D. 考察

早期 RA 診断基準の感度87%、特異度80%、敵中率77%とされている。これらを向上させるため、近年抗 CCP 抗体や血清 MMP-3 などのマーカーが使用されているが関節リウマチの病態の根源は滑膜にありこの性状の変化を十分に解析できる方法として関節鏡視下診断がある。これは単に診断だけでなく上述のように生物学的製剤使用時においても滑膜切除により症状改善がみられ診断と治療が同時にできる利点がある。欠点としては麻酔による問題、小関節における技術的問題があり今後検討を要する。インフリキシマブ効果不応例の関節鏡視下滑膜切除術は2年で95%継続しており、軟骨破壊が進行していない早期RAにおいては生物学的製剤を使用していない関節鏡視下滑膜切除術の術後成績よりも優れていた。このことはいままで考えられていた関節鏡視下滑膜切除術の意義とは違う、生物学的製剤の効果をより引き出すための有効な手段として考えられた。

E. 結論

早期 RA 診断の診断には関節鏡視下診断が有効であり組織学的確定診断が可能であることが示唆される。生物学的治療であるインフリキシマブにおいても効果減弱例においても、これに対する診断と治療において有効であった。早期 RA の強い炎症症状および生物学的製剤効果減弱例と血管新生に富む乳頭状滑膜増生は関連性があると考えられる。

F. 健康危機情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Clin. Rheum. 2008 in press.
- 2) Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis. Clin. Rheum. 2008 in press.
- 3) Inoue Y, Inoue K, Chiba J, Suzuki Y, Kanbe K. Histological change of synovium and clinical efficacy of arthroscopic synovectomy for effect attenuation by etanercept in rheumatoid arthritis. J Tokyo Wom Med Univ 77:558-566, 2007.
- 4) Kanbe K, Inoue K. Efficacy of arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases of infliximab in rheumatoid arthritis. Clin. Rheum. 25:877-881, 2006.
- 5) Kanbe K, Inoue K, Xiang C, Chen Q. Identification of clock as a mechano-sensitive gene by large-scale DNA microarray analysis: down-regulation in osteoarthritic cartilage. Modern Rheumatology 16:131-6, 2006.
- 6) Kanbe K, Inoue K, Chiba J, Noguchi M, Higuchi Y, Murata M. The side-effects and efficacy of leflunomide in Japanese patients with rheumatoid arthritis. APLAR J Rheumatology 8:114-118, 2005.
- 7) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝. 関節リウマチに対するインフリキシマブによる寛解導入療法. 日本リウマチ関節外科学会誌 26:393-401, 2007.
- 8) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチの骨軟

- 骨破壊：骨関節破壊の進行とQOL. CLINICAL CALCIUM 17:10-15, 2007.
- 9) 神戸克明. 関節リウマチの骨軟骨破壊：骨関節破壊修復. CLINICAL CALCIUM 17:105-106, 2007.
 - 10) 神戸克明、井上和. 関節リウマチに対する滑膜切除の効果. 総合臨床 55:341-343, 2006.
 - 11) 神戸克明、井上和彦. PMS後の展望 生物学的製剤の PMS 後の臨床. 分子リウマチ 4:35-39, 2005.
 - 12) 神戸克明、井上和彦. 生物学的製剤(インフリキシマブ)の有用性. 骨関節靱帯 18:535-539, 2005.
 - 13) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチの最新のトータルケア. Pharma Medica 23:87-95, 2005.
2. 学会発表
- 1) Kanbe K, Inoue K, Chiba J, Inoue Y. Risk factors of infection after orthopaedic surgery with infliximab for rheumatoid arthritis. EULAR Congress, Barcelona Spain, 13-16 June, 2007.
 - 2) Inoue K, Kanbe K. Arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases during infliximab treatment in rheumatoid arthritis. 14th European Rheumatoid Arthritis Surgical Society (ERASS) meeting, Pfäfers/Zurich, Switzerland, on May 25-26, 2006.
 - 3) Kanbe K, Inoue K, Nakagawa M, Yoneya T, Hattori A. Analysis of cytokine production of synovium in rheumatoid arthritis by Ho-YAG laser. the 16th ISLSM, Tokyo, Japan on September 10, 2005.
 - 4) Kanbe K, Inoue K, Nakagawa M. The Efficacy and Safety of Infliximab for Rheumatoid Arthritis. EAGOR, Tokyo, Japan, on May 28, 2005.
 - 5) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝. 関節リウマチに対する生物学的製剤と手術治療. 第 80 回日本整形外科学会学術総会、H.19.5.24-7. 神戸ポートピア、神戸
 - 6) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、高山篤、早田浩一郎. 関節リウマチに対するインフリキシマブによる治療成績. 第 51 回日本リウマチ学会、H19.4.26-29. パシフィコ横浜、横浜市
 - 7) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝. 関節リウマチに対する生物学的製剤と手術治療. 第 51 回日本リウマチ学会、H19.4.26-29. パシフィコ横浜、横浜市
 - 8) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝. 関節リウマチに対する生物学的製剤による寛解導入療法. 第 34 回日本リウマチ関節外科学会、H18.11.10-11. 朱鷺メッセ、新潟市
 - 9) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、村田三奈子、井上靖雄. 関節リウマチにおけるインフリキシマブ効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の効果. 第 50 回リウマチ学会総会(長崎)2006 年 4 月 23-26 日
 - 10) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄. 関節リウマチの滑膜細胞に対する Ho-YAG レーザーのサイトカイン産生の解析. 第 50 回リウマチ学会総会(長崎)2006 年 4 月 23-26 日
 - 11) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチの infliximab 効果減弱例に対する関節鏡視下

- 滑膜切除術の効果. 第 33 回日本リウマチ関節外科学会 H.17.11.11-12. 品川プリンス
- 12) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチにおける生物学的製剤治療のトータルケア. 第 2 回東京リウマチトータルマネジメント研究会 H.17.11.26 東京マリオットホテル錦糸町
- 13) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチにおける infliximab 効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の効果. 第 20 回日本臨床リウマチ学会総会 H.17.11.4-5. 神戸国際会議場
- 14) 神戸克明、井上和彦、村田三奈子. インフリキシマブ効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の有効性. 第 1 回東京抗サイトカイン研究会 H.17.9.30
- 15) 神戸克明、井上和彦. レミケード効果減弱例の膝関節鏡視下滑膜. リウマチセンター間連絡会議 H.17. 7.16-17 熊本
- 16) 神戸克明、千葉純司、野口昌彦、樋口頼子、村田三奈子、井上和彦. 関節リウマチに対するレフルノミドによる治療経験. 第 78 回日本整形外科学会 H.17.5.14 横浜
- 17) 神戸克明、井上和彦、村田三奈子. 関節リウマチに対するインフリキシマブによる治療成績. 第 49 回日本リウマチ学会 H.17.4.18 横浜
- 18) 神戸克明、井上和彦、村田三奈子. 関節リウマチのインフリキシマブによる治療成績. 第2回 JRC H.17.4.9 荒川

H. 知的財産権の出願登録状況

特許取得及び実用新案登録は予定も含めてない

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

関節リウマチの早期重症化 (関節破壊) 指標 -10 年間の手、肘、膝関節、足趾破壊様式-

主任研究者: 村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長

研究協力者: 阿部麻美 新潟県立リウマチセンター 部長

研究要旨:

経年的に進行する関節リウマチ(RA)患者の関節破壊を早期に予測するために、疾患活動性とレントゲンでの関節破壊の変化を比較、検討した。対象は発症1年以内に当院を受診し、以後10年以上にわたって追跡できた患者とし、手指、手、肘、膝関節、足趾の各々72、60、59、54、57名であった。評価指標は疾患活動性を DAS28-CRP(3)を用いて、3-4ヶ月ごとに算出、10年以上にわたって集計した。X線変化を Larsen grade で経年的に評価し、10年の時点で grade によりグループ分けし評価した。その結果、手関節の関節破壊は発症後6-7年までは linear に進行するが、その後は plateau になる。手指の関節破壊も早期から linear に進行する。肘関節の関節破壊は発症後 linear に進行するが、手関節に比べ破壊度はやつくりである。膝関節も発症後 linear に進行していく。足趾は発症後2-3年 linear に進行しその後 plateau になる。初診時の DAS28-CRP(3)と10年後の関節破壊度とは相関しないが、2年後、10年後の DAS28-CRP(3)は手、肘、膝関節では関節破壊が高度なほど高値となることなどが解った。

近年、骨破壊(手指、足趾、小関節)は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に完成するのではないかとされるようになった。そのため、発症1年前後の早期に強力な薬物療法が導入されることが求められるようになった。しかし全身の骨破壊の進行パターンは小関節で代表されるものでなく、手、肘、膝関節など荷重、非荷重に関わらず発症後1-2年後にいわゆる window of opportunity はなく10年にわたり linear に進行することがうかがわれた。関節破壊が高度に進行する群は初診時では差がないが、2、10年後では疾患活動性評価の DAS28-CRP(3)が高値であることも判明した。RA の早期診断後早期薬物療法の導入の必要性は否定されないが、すべての症例が骨破壊をきたし、進行するものではないため、いかに骨破壊指標を見いだすかが必要となる。今回の調査の結果、DAS28-CRP(3)が発症後2年前後で3.0-3.2以上であれば強力な薬物療法の導入が求められる。2002年のACR治療ガイドラインに沿ってMTXを中心とした薬物療法が推奨されている。今後関節破壊進行指標を満たした症例では積極的に生物学的製剤の適応が必要と考える。

A. 研究目的

経年的に進行する関節リウマチ(RA)患者の関節破壊を早期に予測するために、疾患活動性とレントゲンでの関節破壊の変化を比較、検討した。今回手指、手、肘、膝関節、足趾を検討した。

であった。生物学的製剤使用例は含まれず。評価指標は疾患活動性を DAS28-CRP(3)を用いて、3-4ヶ月ごとに算出、10年以上にわたって集計した。X線変化を Larsen grade で経年的に評価し、10年の時点で grade によりグループ分けし評価した。

B. 研究方法

対象は発症1年以内に当院を受診し、以後10年以上にわたって追跡できた患者とした。各々72、60、59、54、57名、両方の関節を評価、平均年齢65歳、平均RA罹患期間13年、男女比1:3、リウマトイド因子陽性率は約73%

(倫理面への配慮)

過去の入院症例の検討であり、本研究が治療に与える影響は考えられず、統計的な処理のなされた後のデータのみの報告であり、本研究に伴う各症例に与える不利益は殆ど無く、倫

理面に関する問題は配慮されている。

C. 研究結果

- 1) 手関節の関節破壊は発症後6-7年まではlinearに進行するが、その後はplateauになる(図1)。
- 2) 手指の関節破壊も早期からlinearに進行する。
- 3) 肘関節の関節破壊は発症後linearに進行するが、手関節に比べ破壊度よりゆっくりである。
- 4) 膝関節も発症後linearに進行していく。
- 5) 足趾は発症後2-3年linearに進行その後plateauになる。
- 6) 初診時のDAS28-CRP(3)と10年後の関節破壊度とは相関しないが、2年後、10年後のDAS28-CRP(3)は手、肘、膝関節では関節破壊が高度なほど高値となった。
- 7) 関節破壊を防ぐためのDAS28-CRP(3)のカットオフ値は手関節2.98、手指2.94、肘関節3.06、膝関節3.20であった(図2)。

D. 考察

近年、骨破壊(手指、足趾、小関節)は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に完成することがわかってきたため、発症1年前後の早期に強力な薬物療法が導入されることが求められるようになった。しかし全身の骨破壊の進行パターンは小関節で代表されるものでなく、手、肘、膝関節など荷重、非荷重に関わらず発症後1-2年後にいわゆるwindow of opportunityはなく10年にわたりlinearに進行することがわかった。関節破壊が高度に進行する群は初診時では差がないが、2、10年後では疾患活動性評価のDAS28-CRP(3)が高値であることも判明した。

RAの早期診断後早期薬物療法の導入の必要性は否定されないが、すべての症例が骨破壊をきたし、進行するものではないため、いかに骨破壊指標を見いだすかが必要となる。今回の調査の結果、DAS28-CRP(3)が発症後2年前後で3.0-3.2以上であれば強力な薬物療法の導入が求められる。

2002年のACR治療ガイドラインに沿ってMTXを中心とした薬物療法が推奨されている。今後関節破壊進行指標を満たした症例では積極的ではあるが選択的に生物学的製剤の適応が必要と考えられる。

E. 結論

手、肘、膝関節、足趾の破壊パターンから、DAS28-CRP(3)が発症2年前後で3.0-3.2以上なら重症化指標ととらえ、強力な薬物療法の選択的導入を推奨する。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 堀井可奈, 石川 肇, 村澤 章. 関節リウマチ患者の上肢機能—維持・改善をめざして 上肢障害の評価. Journal of Clinical Rehabilitation. 15:413-419. 2006;
- 2) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇. 関節リウマチ患者における人工肘関節周囲の骨折. 骨 28:620-622. 2006
- 3) Ayako Murasawa, R.W.Evans, Akira Murasawa, C.C.Peck, P.Otti. The oral health of rheumatoid arthritis patients in Niigata, Japan. Aktulle Rheumatologie. 32: 78-85. 2007
- 4) 村澤 章. 何かいい考えはないですか?—⑨ 関節リウマチの手術のタイミングは?. 骨・関節・靱帯. 19:93-97. 2007
- 5) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇. THA後に発症し死亡した二次性アミロイドーシスの1例. 中部リウマチ. 38(2):110-111. 2007
- 6) Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Abe A, Otani H, Netsu T, Sakai T, Sato H. The patient-based outcome of upper extremity surgeries using the DA SH questionnaire and the effect of disease activity of the patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2008. in press
- 7) Abe A, Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K. Disease activity and the outcome of elbow joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2008. in press

2. 学会発表

- 1) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, *阿部麻美, *柏木 聡, 根津貴広. RA 上肢手術の効果—日本語版 DASH による評価—. 第 41 回新潟リウマチ研究会. 2006/3/10. 新潟
- 2) 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 阿部麻美, 柏木 聡, 根津貴広. 生物学的製剤時代の関節リウマチのトータルマネジメント. 第80回 日本整形外科学会学術総会. 2007/5/25. 神戸
- 3) 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 山田 登, 大谷 博, 阿部麻美, 堀苑英寛, 根津貴広. RA に対する人工股関節置換術の耐久性. 第 38 回日本人工関節学会. 2008/2/29-3/1. 2008. 沖縄
- 4) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, *阿部麻美, 柏木 聡. シンポジウム 5 リウマチ上肢の手術治療 リウマチ母指の手術. 第 50 回日本手の外科学会学術集会. 2007 年 4 月 19 日～4 月 20 日. 山形
- 5) 豊原一作, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 阿部麻美. RA 手関節と疾患活動性—10 年以上長期経過—. 第 50 回日本手の外科学会学術集会. 2007 年 4 月 19 日～4 月 20 日. 山形
- 6) Ishikawa, H., Netsu, T., Kashiwagi, S., Abe, A., Nakazono, K., Murasawa, A.. Recent progress in surgery, Surgery for rheumatoid hand. The 16th International Rheumatology Symposium. 2007.04.26～04.28. Yokohama

7) 阿部麻美, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 柏木 聡, 青木可奈, 根津貴広. Disease activity and deterioration of the elbow joint in the rheumatoid arthritis. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2007 年 4 月 26 日～4 月 29 日. 横浜

8) Ishikawa, H., Murasawa, A., Nakazono, K., Abe, A., Netsu, T. Three dimensional rheumatoid wrist deformity and the risk of extensor tendon rupture. Orthopaedic conference with Dr. Neuber from Germany. 2007.05.30. Niigata

9) Abe, A., Ishikawa, H., Murasawa, A., Nakazono, K., Netsu, T. WFR (Wrist fusion rod) for rheumatoid wrist arthrodesis. Orthopaedic conference with Dr. Neuber from Germany. 2007.05.30. Niigata

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Larsen Grade

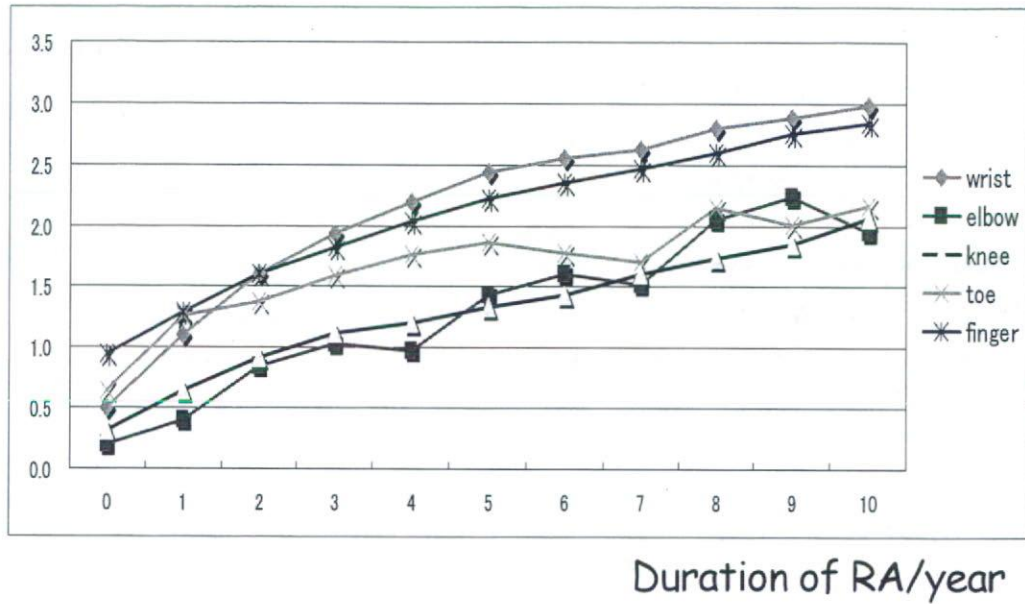


図1 各関節の Larsen Grade の推移

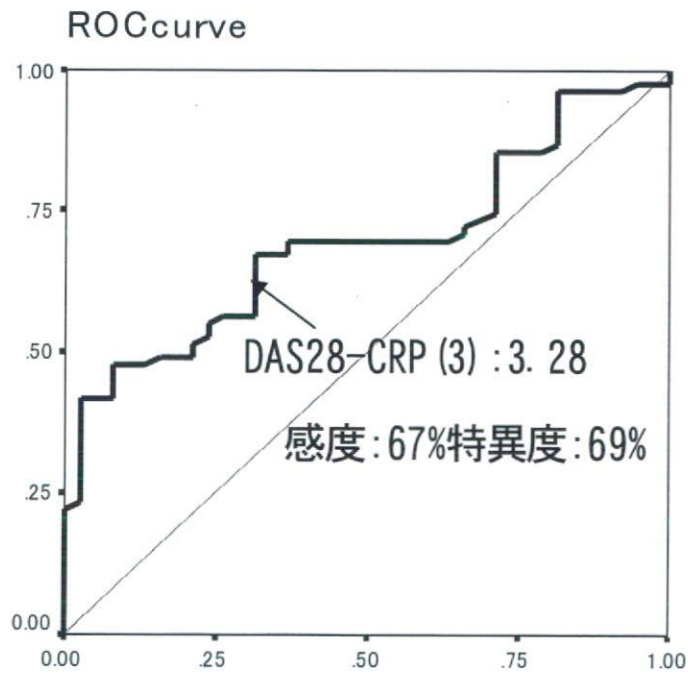


図2 発症 10 年後、高度手関節破壊となる 2 年時のカットオフ値

10 年前に早期診断、早期 DMARDs を開始した関節リウマチ患者のアウトカム大関節評価
—特に膝関節病変を中心に—

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
研究協力者： 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

研究要旨

1990 年代中盤に発症し 1 年以内に当院を初診し 10 年経過観察可能であった 31 症例を対象として 90 年代の早期診断と早期 DMARDs 開始のアウトカムを大関節破壊、今回は特に膝関節病変に注目して 10 年次の下肢機能（歩行能力）含め検証した。A 群 15 例：発症早期、便宜上、発症から半年以内に DMARDs を開始した RA 患者、B 群 16 例：発症から半年以後に DMARDs を開始した RA 患者を対象とした。

昨年同様、10 年前に推奨されていた Conventional DMARDs を中心とした治療戦略では、早期診断、早期治療を開始したとしても 10 年後の膝関節病変について、TKA に至った症例の頻度からも明らかな差はなかった。ただ、A 群に比して B 群が Larsen grade0-1 よりも Larsen grade2-3 となった膝病変が多かったこと、統計上有意差は認められなかったが 10 年時の平均 MMP3 が若干高かったこと、歩行能力も Class2 が 1 に比べて多かったことを含めると今回の検討では早期治療群の方が僅かながら大関節の予後はよかったと思われた。

A. 研究目的

1990 年代中盤に発症し 1 年以内に当院を初診し 10 年経過観察可能であった 31 症例を対象として 90 年代の早期診断と早期 DMARDs 開始のアウトカムを大関節破壊、今回は特に膝関節病変に注目して 10 年次の下肢機能（歩行能力）含め検証することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度の報告同様、A 群 15 例：発症早期、便宜上、発症から半年以内に DMARDs を開始した RA 患者（平均発症年齢 53.3 ± 6.6 歳）、B 群 16 例：発症から半年以後に DMARDs を開始した RA 患者（平均発症年齢 52.4 ± 11.1 歳）を対象とした。調査項目は DMARDs の使用状況、DAS28-ESR4、10 年時の膝 Xp を Larsen grade（より悪化した側を評価対象とした）10 年時 MMP3、歩行能力を藤林のクラス分類で評価した。

（倫理面への配慮）

過去の入院症例の検討であり、本研究が治療に与える影響は考えられず、統計的な処理のなされた後のデータのための報告であり、本研究に伴う各症例に与える不利益は殆ど無く、倫理面に関す

る問題は配慮されている。

C. 研究結果

現在までに使用した DMARDs は A 群 B 群ほぼ同様に DMARDs の使用、switching、追加、生物学的製剤の導入が行われていた。疾患活動性評価では 10 年時の DAS28-ESR4 を present DAS とした EULAR の改善基準で検討すると A 群では good response が 3 例（20%：うち 2 例が寛解）、moderate response が 7 例（46.7%）、no response は 5 例（33.3%）、B 群では good response が 6 例（37.5%：うち 4 例が寛解）、moderate response が 3 例（18.8%）、no response は 7 例（43.8%）であり大差なかった。10 年経過時の膝関節病変は A 群では 10 年時 Larsen grade0-1 が 7 例（46.7%）、Larsen grade2-3 が 2 例（13.3%）、Larsen grade4 以上はなく 6 例（40%）が TKA となっていた。一方 B 群では 10 年時 Larsen grade0-1 が 5 例（31.3%）、Larsen grade2-3 が 5 例（31.3%）、Larsen grade4 以上はなく 6 例（37.5%）が TKA となっていた。10 年時の平均 MMP3 は A 群では 101.4 ± 96.5 、B 群では 140.8 ± 174 で有意差は認めなかった。10 年時の歩行能力を藤林のクラス分類で評価したところ、A 群では Class1 が 4 例、2 が 3 例、3a が 1 例、3b が 4 例、