

## RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する多施設共同研究

研究分担者 森 俊仁 国立病院機構相模原病院 手術部長・リウマチ整形外科医長

研究要旨：生物学的製剤の標的である TNF- $\alpha$  や IL-6 は感染防御や組織修復などに重要な働きを担っていることから、生物学的製剤を投与されている関節リウマチ(RA)患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。そこで、RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒について、iR-net を中心とし、多施設による共同研究を行った。平成 19 年、国立病院機構 12 施設の手術症例 738 例のうち、創遷延治癒例は 20 例(2.7%)、感染例 8 例 (1.1%) にみられた。生物学的製剤の投与例 48 例（インフリキシマブ 24 例、エタネルセプト 24 例）のうち、創遷延治癒例は 1 例 (2.1%) にみられ、感染例はみられなかった。生物学的製剤使用例は非使用例に比べて感染や創遷延治癒の増加はみられなかった。生物学的製剤使用症例はまだ少なく、今後さらに大規模の研究によるエビデンスの蓄積、検討を要する。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) に対する薬物療法が進歩し、特に生物学的製剤の登場で、積極的な薬物療法によるリウマチの寛解導入、関節破壊の抑制が期待されるようになってきた。しかし、適切な薬物療法にもかかわらず、関節破壊の進行がみられ例が少なくない。最近、生物学的製剤投与中の手術症例もしばしば経験される。生物学的製剤の標的である TNF- $\alpha$  や IL-6 は感染防御や組織修復などに重要な働きを担っていることから、生物学的製剤を投与されている RA 患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。現在までに様々な報告があるが、一定な見解は得ていない。そこで、RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒について iR-net を中心とし、多施設による共同研究を行った。

### B. 研究方法

【対象と方法】 iR-net を参加している国立病院機構の施設に周術期の感染対策、生物学的製剤を含め薬

物使用の方針、創遷延遅延および術後感染の頻度について調査を行い、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

平成 19 年、国立病院機構 12 施設の RA 手術症例 738 例のうち、創遷延治癒例は 20 例(2.7%)、感染例 8 例 (1.1%) にみられた。創遷延治癒および感染は手術部位の血行、皮膚の問題、低蛋白血症、手術手技、治療薬、合併症などが様々な原因によると考えられた。創遷延治癒は足趾形成術に多くみられた。生物学的製剤の投与例 48 例（インフリキシマブ 24 例、エタネルセプト 24 例）、いずれの施設も日本リウマチ学会生物学的製剤使用ガイドラインに沿って、周術期に生物学的製剤の休薬をし、インフリキシマブは投与の中間、すなわち投与後 4 週で手術を行った。また、エタネルセプトは投与後より 1 ~2 週間で手術を行った。生物学的製剤使用例 48 例のうち、創遷延治癒例は 1 例 (2.1%) にみられ、

感染例はみられなかった。

生物学的製剤使用例は非使用例に比べて感染や創遷延治癒の増加はみられなかった。

#### D. 考察

整形外科術後創感染の発生率は、手術方法や部位などの違いにより、論文によってさまざまである。初回の人工股関節置換術における深部感染の発生率は0.2-0.6%と報告されている。初回の人工膝関節置換術における深部感染の発生率は2.2-2.9%と報告されている。文献によると関節リウマチ(RA)、糖尿病、易感染症宿主は術後創感染の発生率が高い。人工膝関節置換術ではRAが、人工股関節では糖尿病がそれぞれ危険因子に含まれていた。また、加齢や低栄養状態も考慮すべき危険因子である。

RAにおける周術期の創遷延治癒および術後感染は手術部位の血行、皮膚の問題、手術手技、RAの病期、治療薬、全身状態、低蛋白血症、合併症などが様々な原因によると考えられた。創遷延治癒は足趾形成術に多くみられ、足趾周辺の血行、皮膚の問題が主な原因と思われ、創遷延治癒が後に感染に進展することもあり、とくに注意を要す。

RAの治療薬、ステロイド、免疫抑制剤などの長期服用で感染防御能力が低下している。とくに生物学的製剤の標的であるTNF- $\alpha$ やIL-6は感染防御や組織修復などに重要な働きを担っていることから、生物学的製剤を投与されているRA患者に対する手術で、術後感染および創遷延治癒などのリスクが危惧される。

RAにおける生物学的製剤と手術療法に関しては、BibboらはRA足趾手術症例を2群に分け、TNF阻害薬を受けた群と受けていない群とを比較し、創傷治癒および術後感染による合併症は両群間で差はないと報告している。den Borederらは創感染や皮膚感染の既往や肘関節手術、足関節、足の手術例で感染リスクが高まるものの、TNF阻害薬使用症例では有意差がなく、さらにTNF阻害薬を継続した群でも有意差は認められなかったと報告した。

一方、TNF阻害療法での手術で有意に合併症をきたすとの報告もある。Gilesらは、整形外科手術を受けた91例で術後感染が生じた10例と感染しなかった81例を比較検討し、術後感染が生じた10例のうち7例がTNF阻害薬を受けており、TNF阻害薬は術後感染の合併と有意な相関があると報告した。Gilesらは後に、TNF阻害薬の休業期間を推奨している。

英国のBritish Society for rheumatologyによるTNF阻害療法のガイドラインでは、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブいずれも2~4週間前から休業し、術後は感染の徴候がなく、創部が癒合すれば再開することを推奨している。日本リウマチ学会でも2006年にTNF阻害療法施行ガイドラインで、同様の内容を推奨している。一方、オランダのDutch Society for Rheumatologyは2003年に各生物学的製剤の術前の休業期間は半減期の4倍にしている。アメリカリウマチ学会は2008年に、周術期において、少なくとも術前1週間および術後1週間は生物学的製剤の休業と勧告し、半減期が長い薬剤の場合、休業期間を長くする。手術の種類により、さらに期間を調節すべきであると勧告した。

平成19年の調査では、12施設でRA手術症例738例のうち、創遷延治癒例は20例(2.7%)、感染例8例(1.1%)にみられた。生物学的製剤使用症例48例(インフリキシマブ24例、エタネルセプト24例)、まだ少なかった。いずれの施設も日本リウマチ学会生物学的製剤使用ガイドラインに沿って、周術期に生物学的製剤の休業をし、インフリキシマブは投与の中間、すなわち投与後4週で手術を行った。また、エタネルセプトは投与後より1~2週間で手術を行った。生物学的製剤使用例48例のうち、創遷延治癒例は1例(2.1%)にみられ、感染例はみられなかった。非使用例に比べて感染や創遷延治癒の増加はみられなかった。

生物学的製剤と術後感染や創遷延治癒など合併症との相関について、まだ明確なエビデンスはない。休業の是非、また、休業の場合、期間はどの程度が

適当なのか、休業期間中の再燃の問題もあり、周術期における物理的製剤の投与については今後大いなる課題である。また、生物学的製剤による人工関節の晩期感染のリスクも危惧され、今後も注意の喚起、大規模の調査研究が待たれる。

#### E. 結論

RA 手術症例における周術期の術後感染および創遷延治癒は多くのリスク要因で起こる。生物学的製剤と術後感染や創遷延治癒など合併症との関連について、まだ明確なエビデンスはないが、生物学的製剤の使用による術後感染および創遷延治癒のリスクに対し配慮を要す。今後さらなる大規模の研究によるエビデンスの蓄積、検討が必要である。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

学会発表

1. 増田公男, 森俊仁, 十字琢夫, 廣瀬拓司, 丸谷龍思, 関敦仁, 東成一, 坂西寛信, 伊沢直広, 内田嘉雄, 當間重人, 松井利浩, 杉井章二, 中山久徳, 島田浩太, 道下和也, 池中達央. 一般演題. 生物学的製剤投与患者における周術期管理—当院での小経験—. 第 28 回リウマチセンター間連絡会. 2007.7.7. 新潟.

2. 増田公男, 森俊仁, 十字琢夫, 廣瀬拓司, 東成一, 坂西寛信, 伊沢直広, 内田嘉雄. 一般演題. エタネルセプト投与患者における周術期管理. 第 18 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2007.12.16. 横浜.

3. 増田公男, 森俊仁, 十字琢夫, 廣瀬拓司, 坂西寛信. シンポジウム 周術期におけるエタネルセプト投与休止の功罪. 第 37 回リウマチの外科研究会 2008. 8.23. 高崎

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

図 1. RA 手術症例における周術期の創遷延治癒および感染の頻度  
生物学的製剤投与・非投与による検討

生物学的製剤非投与 690 例

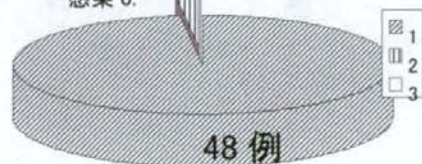
創遷延 19 例 2.8%      感染 8 例, 1.2%



生物学的製剤投与 48 例

創遷延 1 例 2.1%

感染 0



**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5報)**

研究分担者	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）
研究分担者	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
研究分担者	松井利浩	国立病院機構相模原医療センターリウマチ科 医長
研究分担者	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研究部部長

**研究要旨：** *NinJa* を利用して 2007 年度に集積された関節リウマチ（以下 RA）の死因分析を報告する。対象は 2007 年度に *NinJa* に登録された RA 患者 5543 名のうち、転帰を死亡と報告された 60 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 1~4 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 72.3 歳で過去の報告に比べ、さらに死亡時年齢の高齢化が進んでいた。死因は感染症が 20 例、そのうち肺炎が 12 例であった。生物学的製剤使用例が 2 例確認されている。悪性腫瘍が 14 例、これも生物学的製剤使用症例が 1 例確認されている。間質性肺障害など呼吸器疾患が 6 例、脳血管障害 6 例、心不全など循環器疾患が 3 例、消化器疾患が 3 例、腎不全は 1 例、MTX による汎血球減少症が 1 例、その他 6 例、そのうち 2 例が突然死による死因不明であった。今年度も過去同様、報告が進むにつれ、徐々に平均死亡時年齢は高くなっており、RA 患者の生命予後は改善していることが示唆された。死因は前回の報告では悪性腫瘍が第 1 位であったが、今年度は再び感染症が第 1 位となった。その他は特記すべきことはないが、生物学的製剤使用例の死亡が 3 例確認されている。

**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) は平成 20 年 1 月現在、全国 31 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い、第 4 報では 2005 2006 年度の RA 患者 59 例の追加の

死因分析の報告を行った。

今年度 2007 年度は総登録症例数が単年度では過去最高の 5543 例となり、それに伴い死亡と登録された症例も 60 例と過去最高となった。これら进行分析し RA 患者の生命予後に関する最近の動向について報告する。

**B. 研究方法**

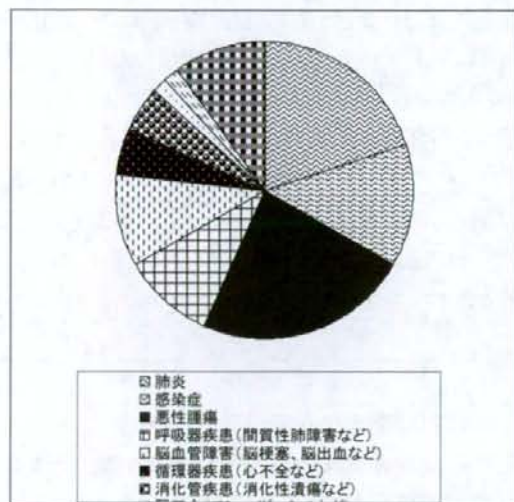
対象は 2007 年度に *NinJa* に登録された RA 患者 5543 例のうち、転帰を死亡と登録された 60 例である。調査項目は死亡時年齢、RA 罹病期間、死因であり、*NinJa* の過去の死亡例と比較検討した。死因は循環器疾患、呼吸器疾患、消化管疾患、腎疾患、感染症、悪性腫瘍、脳血管障害、骨関節疾患、自殺、その他に分類した。なお、過去の報告では肺炎は感染症の中に入れていたが、今年度からは ICD10 分類に準ずる観点から感染症から外し、敢えて呼吸器疾患に含まずに、

感染症の肺炎は「肺炎」として独立とした。

また、死因の確定であるが死亡診断書が 32 例、担当医からの確認が 21 例、家人からの確認が 5 例、その他が 2 例であった。剖検が行われたものは 1 例であった。

### C. 研究結果

死亡症例 60 例の内訳は男性 22 例、女性 38 例、平均死亡時年齢は  $72.3 \pm 8.6$  歳、平均罹病期間は  $16.4 \pm 10.4$  年であった。死亡時年齢の詳細は 50 代 4 例、60 代 17 例、70 代 23 例、80 代 15 例、90 代 1 例であった。



死因の内訳をグラフに示す。悪性腫瘍は 14 例、全体の 23% を占めた 14 例の悪性腫瘍の内訳は肺癌が 5 例、胃癌 3 例、膵臓癌、食道癌、大腸癌、直腸癌、尿管癌、悪性リンパ腫の非 Hodgkin リンパ腫が各 1 例であった。肺癌が一番多いのは過去の報告と同様であった。

肺炎は 12 例で全体の 20% であった。その他の感染症は 8 例 13% であった。腹膜炎が 2 例、サルモネラ胃腸炎が 1 例、多発性化膿性関節炎、人工関節感染が 1 例ずつ、直接死因が敗血症とされたのが 2 例であった。

3 番目に多かったのは呼吸器疾患 6 例、全体の 10% であった。うち 5 例は間質性肺障害の悪化によ

る呼吸不全で死亡となっていた。

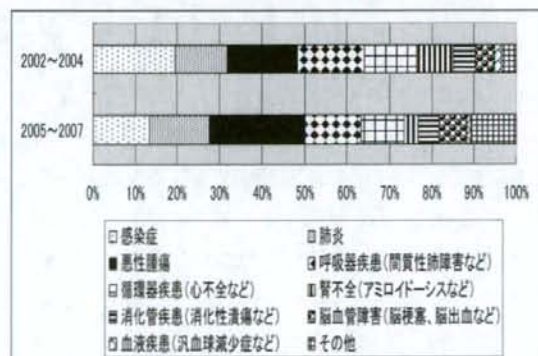
脳血管障害も 6 例、全体の 10% であった。脳梗塞が 2 例、くも膜下出血が 2 例、急性硬膜下血腫、脳出血が 1 例であった。単年度であるが増加傾向を認め

た  
その他、循環器疾患が 3 例 (心不全が 2 例、大動脈瘤破裂が 1 例)、消化器疾患が 3 例 (アミロイドーシス 1 例、消化性潰瘍 1 例、吐血 1 例)、MTX による汎血球現象が 1 例、腎不全 1 例、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 2 例、死因不明が 3 例報告されていた。

### D. 考察、E. 結論

年度	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
2007	60	72.3 ± 8.6 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、2005~2006 の 59 例と今年度 60 例の平均死亡時年齢の年代別変遷を示す。今回の報告でも平均死亡時年齢が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。



死因については今回のデータでも RA 患者の死因で多いのは肺炎を含めた感染症と悪性腫瘍であり、

この2つで半数近くを占めた。最近の欧米における Mortality に関する報告では TNF 阻害薬は動脈硬化病変、血管炎病変の改善から心血管イベントを減少させ RA 患者の生命予後を改善させると言われている。しかし、この心血管イベントが減少し Mortality が改善することは、元々死因として心血管イベントが多い欧米人には言えることであっても、日本人には必ずしも当てはまらない。感染症が死因として多いことは、日本の関節リウマチの患者では長年変わりが無い。欧米でも TNF 阻害薬はその生物学的特性から感染症や悪性腫瘍の有害事象が懸念されてきた。過去の報告では TNF 阻害薬使用により上記有害事象のリスクが高まることに関しては賛否が分かっている<sup>1)2)</sup>。

今回把握した生物学的製剤使用後の死亡3症例も感染症、悪性腫瘍を死因としたケースであったが生物学的製剤開始から数年が経過しており、特殊な事例とは思われなかった。

その他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。以前よりは明らかに減少傾向にあり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から死亡となるケースが増加傾向にある。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例は減少していたが骨関節疾患が遷延して全身状態が悪化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死亡時年齢は 10 歳低い 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た。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、現時点では薬物療法の変化が死因に影響を及ぼしている事象は観察されていない。

#### 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; 生物学的製剤:リウマチ治療の新時代を切り開く. 臨床検査 52(5). 551-555.

##### 2. 学会発表

- 1) 金子敦史, 衛藤義人: 人工関節術後と生命予後. 第 52 回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008. 4. 20-23.
- 2) 金子敦史, 衛藤義人: 生物学的製剤の van der Heijde modified Sharp score を用いた骨関節破壊抑制効果の比較検討. 第 52 回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008. 4. 20-23.
- 3) 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 2 報). 第 52 回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008. 4. 20-23.
- 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死因分析 (第 3 報). 第 52 回日本リウマチ学会総会, 札幌, 2008. 4. 20-23.
- 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 2 年臨床成績. 第 1 回日本関節病学会, 神戸, 2007. 11.

- 6) 金子敦史、衛藤義人ほか：TNF 阻害薬先行 2 剤の効果と問題点の比較検討—継続率、骨関節破壊抑制効果、RA 関連年間手術施行頻度、死亡例—。第 23 回日本臨床リウマチ学会。横浜。2008.11.
- 7) Atsushi Kaneko , Toshihiro Matsui, Yoshito Eto , Shigeto Tohma : Life expectancy in patients with rheumatoid arthritis after total joint arthroplasty by new data using NinJa : National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan. The 15<sup>th</sup> congress of the European Rheumatism and Arthritis Surgical Society. Barcelona. 2008.6.
- 8) Atsushi Kaneko, Yoshito Eto. 15 years Long-term Results of cemented PCA-TKA with RA. The 18<sup>th</sup> Japanese Korean Combined Orthopaedic Symposium. Nagasaki. 2008.8.
- 9) 金子敦史、衛藤義人ほか：生物学的製剤使用中に重症感染症、悪性腫瘍を併発し死亡した関節リウマチの 3 例。第 20 回中部リウマチ支部学術集会。浜松。2008.9.

#### 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を利用した「関節リウマチの予後(関節破壊)予測因子に関する前向き研究」(第1報)

研究分担者 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:本研究は、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。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。バイオマーカーとして①免疫・炎症のマーカーとしてRF、ESR、CRP、IL-6、抗CCP抗体、②骨吸収のマーカーとしてNTx、MMP-3、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を測定した。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で行った。エントリー時の各種バイオマーカーと骨破壊の進行との相関をSpearman解析で検討した。現在、登録症例数は106症例で1年間観察の終了している32症例について途中解析を行った。骨破壊の進行(modified Sharp scoreの増加)と有意に相関するバイオマーカーもあり、今後症例数を増やし、より長期間の観察を行うことで有用なバイオマーカーを特定できるのではないかと考えられる。本システムは、オンライン上で症例エントリーを行うことができ、エントリー症例の適正性の確認や管理が自動的に一括して可能であり、有用であると思われる。ただ、登録のスピードという面では、必ずしも満足のできる状況ではない。今後、入力項目を厳選し、登録をより簡便に行えるようにする必要がある。

#### 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バイオマーカーは

①免疫・炎症のマーカーとしてRF、ESR、CRP、IL-6、抗CCP抗体、②骨吸収のマーカーとしてNTx、MMP-3、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バイオマーカーと骨破壊の進行との相関を検討する。症例のエントリーは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. 研究結果と考察



平成17年から5年計画で開始。国立病院機構の政策医療「免疫異常」ネットワーク施設を中心に30施設が参加。現在、登録症例数は106症例とやや進行が遅れている。主評価項目の観察期間は2年間なので、2年間観察完了している症例はまだ多くないが、観察1年間での途中解析では、Spearman 解析で骨破壊の進行（modified Sharp score の増加）と有意に相関するバイオマーカーもあり、今後症例数を増やし、より長期間の観察を行うことで有用なバイオマーカーを特定できるのではないかと考えられる。

#### D. 結論

本システムは、オンライン上での症例エントリーを行うことができ、エントリー症例の適正性の確認や管理が自動的に一括して可能であり、有用であると思われる。ただ、登録のスピードという面では、本研究では、登録数は予想以上に伸び悩んでいる。今後、入力項目を厳選し、登録をより簡便に行えるようにする必要がある。

#### 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) Sawada T, Inokuma S, Sato T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Matsuda T, Takemura T, Sagawa A. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (in press)*
- 2) Ishii M, Egen J G, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, Proia R L, Germain R N. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature (in press)*
- 3) Miyasaka N; CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol*

18(4):252-62, 2008

- 4) Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Sawada T. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 18(5):442-6, 2008
- 5) Okada A, Nomura S, Saeki Y, Higashigibata Y, Hamamoto S, Hirose M, Itoh Y, Yasui T, Tozawa K, Kohri K. Morphological conversion of calcium oxalate crystals into stones is regulated by osteopontin in mouse kidney. *J Bone Miner Res* 23(10):1629-37, 2008
- 6) Azuma N, Katada Y, Nishimura N, Yamada T, Uranishi R, Nakatsuka S, Dehara M, Harada Y, Yamanaka T, Saeki Y. A case of granuloma in the occipital lobe of a patient with Wegener's granulomatosis. *Mod Rheumatol* 18(4):411-5, 2008
- 7) 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ンニン CD9: その臨床的意義 臨床リウマチ 20巻(10) 101-6, 2008

##### 学会発表

##### 国外

- 1) 2008 Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), 2008年6月、Paris/France Iwai K, Kikuta J, Saeki Y, Ishii M. Transcriptional regulation of RGS18, an endogenous inhibitor of osteoclastogenesis, by inflammatory cytokines: Possible roles in arthritic bone erosion. *Ann Rheum Dis* 64:125, 2005

#### G. 知的財産権の出願/登録

特記すべきこと無し

## Ninja の WEB 化に関する研究

研究分担者 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：本研究班の目的遂行効率改善を目的として情報収集法を見直した。すなわち、多施設多研究者による前向き *Ninja* 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。2008 年度 RA 患者情報収集に関して、いよいよ 6000 人規模のデータベース構築が実現される可能性が見えてきた。

### A. 研究目的

本研究班では、本邦関節リウマチ（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目的としている。そのためには、他（多）施設からのデータ登録・収集が必要である。これまで、HOSPnet という比較的閉じられた環境において RA 情報を収集してきたが、参加を希望する施設も多いことから、WEB による情報収集方法を考案することとなった。すなわち本分担研究では、本邦における RA 情報収集方法の改善策として *WEBNinja* を構築することとした。

### B. 研究方法

以下の特徴を備えた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 国立病院機構本部のサーバを利用する。
- ④ 参加施設からの登録情報は各施設においても使用可能である。
- 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 患者個人情報をも十分に保護する。

### C. 研究結果

2008 年度中に上記の機能を備えた *WEBNinja*

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。

### D. 考察

本研究で開発されたシステムは、*iR-net* のみならず広く他施設に協力をお願いできる仕組みである。今後の展開に期待したい。

### E. 結論

*Ninja* を支援するシステムを WEB 上に構築することができた。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