

-第7章-

単施設による関節リウマチに関する臨床研究

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3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

本研究は、RA の予後（骨破壊）を予測する指標の候補として考えられている免疫異常マーカー、炎症マーカー、骨吸収マーカーが、実際に RA の予後（骨破壊）を予測することが可能かどうかを検討するために、本研究グループ（iR-net グループ）が立ち上げた共同臨床研究支援システム（オンライン登録システム）を用いて前向きコホート研究を行い、各予後予測因子の有用性を検証するとともに、同時にこの共同臨床研究支援システムの前向き研究における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（シャープスコア）で行った。24M の観察を終了した52症例について、エントリー時の各バイオマーカーと骨破壊（シャープスコア）の進行との相関をピアソン相関係数で検討した。また、単変量解析で有意であった因子（各シャープスコア初期値、抗 CCP 抗体価、IL-6）を選択し、重回帰分析（ステップワイズ選択法）を行った。その結果、総シャープスコア進行については、総シャープスコア初期値、IL-6 が有意に相関した。抗 CCP 抗体価も比較的強い相関を示した。骨びらん進行については、骨びらん初期値とともに抗 CCP 抗体価が有意な相関を示した。また、関節裂隙狭小化進行については、関節裂隙狭小化初期値とともに IL-6 が有意な相関を示した。本研究により、RA の予後予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、抗 CCP 抗体価、血中 IL-6 値の3因子が有用であることが示唆された。また、前向き臨床研究における本オンライン登録システムの有用性に関しては、エントリー症例の適格性の確認や管理が一括してできることは評価されるが、症例のエントリーのスピード、数の面では、目標を達成できず、改善、工夫が必要と考えられた。通常、臨床研究は、日常の多忙な診療の時間を割いて行うことになるので、入力項目を厳選し、研究計画を極力簡便にすること、さらに、データの代理入力など事務的なサポートが必要と考えられた。

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(ACPA)、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(OPN)、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(シャープスコア)で行った。また、骨密度(腰椎、DXA法)を副次的評価として行った。エントリー時の各バイオマーカーと骨破壊の進行との相関(ピアソン相関係数)を検討する。単変量解析で有意であったものを選択し、重回帰分析(ステップワイズ選択法)を行った。また、症例のエントリーは本データベースシステムを利用し、オンラインで行った。

(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た。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した。

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。登録症例数は106症例(目標150症例)であった。主評価項目の観察期間は2年間であるが、2年間の観察が終了している症例は、現時点で52症例であった。この2年間の観察期間を終了した52症例についてエントリー時の各バイオマーカーの測定値と骨破壊(シャープスコア)の進行との相関をピアソン相関係数で検討した。その結果、総シャープスコア(TSS)進行(Δ TSS)においては、TSS 初期値($p<0.001$)とともにESR($p=0.0097$)、IL-6($p=0.0047$)が有意であった。抗CCP抗体(ACPA)値も比較的強い相関を示した($p=0.1854$)。また、骨びらんスコア進行(Δ E)との相関については、E 初期値(<0.001)とともにACPA ($p=0.0334$)が有意であった。一方、関節裂隙狭小化スコア進行(Δ JSN)との相関では、JSN

目を厳選し研究計画を極力簡便にすること、さ

初期値($p=0.0052$)とともに ESR($p=0.0025$)、IL-6($p=0.0013$)が有意であった。単変量解析で有意であった因子(各シャープスコア初期値、ACPA、IL-6)を選択し(ESRは欠測症例が多く省略)、重回帰分析を行った。その結果、 Δ TSSについては、TSS 初期値($p=0.0001$)、IL-6($p=0.0091$)が有意に相関した。ACPAも比較的強い相関($p=0.1176$)を示した。 Δ Eについては、E 初期値($p<0.0001$)とともにACPA ($p=0.0129$)が有意な相関を示した。また、 Δ JSNについては、JSN 初期値($p=0.0262$)とともにIL-6($p=0.0039$)が有意な相関を示した。以上のことから、RAの予後予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、ACPA、IL-6値の3因子が有用であることが示唆された。しかしながら、この結果は観察期間が終了している52症例の結果であり、今後、継続し、観察未終了症例の観察を継続し、データを蓄積し、数を増やし、検証することが必要である。

D. 結論

本研究により、RAの予後(骨破壊進行)予測因子として、治療開始前の骨破壊の程度、ACPA、IL-6値の3因子が有用であることが示唆された。治療前骨破壊の程度とACPAについては、これまでも他の研究により指摘されているが、今回、IL-6が有用であるとの結果を得ることができた。すでに、RAにおいてはIL-6阻害剤による治療が行われているが、IL-6を阻害することが骨破壊の進行を抑止し、RAの予後改善のために有用であることを示唆するものである。また、血清IL-6が治療前に高い症例は、IL-6阻害剤のよい適応になることが示唆された。

また、前向き臨床研究における本オンライン登録システムの有用性に関しては、エントリー症例の適格性の確認や管理が一括してできることは評価されるが、症例のエントリーのスピード、数の面では、目標を達成できず、改善、工夫が必要と考えられた。通常、臨床研究は、日常の多忙な診療の時間を割いて行うことになるので、入力項らに、データの代理入力など事務的なサポートが

必要と考えられた。

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) Kikuta J, Iwai K, Saeki Y, Ishii
M.S1P-targeted therapy for elderly
rheumatoid arthritis patients with
osteoporosis.*Rheumatol Int* (in press)
- 2) Ishii T, Katada Y, Saeki Y. Spontaneous
perirenal hematoma due to Wegener's
garnulomatosis after initiation of
immunosuppressant.*Mod Rheumatol*
21:203-6, 2011
- 3) perirenal hematoma due to Wegener's

garnulomatosis after initiation of
immunosuppressant.*Mod Rheumatol*
21:203-6, 2011

【学会発表】

国外

- 1) Ohshima S, Matsushita M, Kudo-Tanaka E,
Katada Y, Harada Y, Yonenobu K, Seaki Y.
**Predictors for progression of radiographic
joint-damage in early stages of rheumatoid
arthritis (RA)**

国内

- 1) 第54回日本リウマチ学会 2010年4月、神戸
佐伯行彦 教育講演 Meet the expert 1-1 診断
と治療

G. 知的財産権の出願・登録

特記すべきことなし

関節リウマチ患者における人工関節置換術後感染に関する研究

研究分担者 森 俊仁 独立行政法人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、一定な見解は得られていない。RA 手術症例における術後感染について検討を行った。2004年10月～2009年12月、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ0.3%、0.9%、1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった。同期間中、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後、生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた。RA手術症例における周術期の術後感染は多くのリスク要因で起こる。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。生物学的製剤投与中患者の人工関節晩期感染例がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性を考慮し、全身管理に注意を要する。

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、積極的な薬物治療によるリウマチの寛解導入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。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- α 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、生物学的製剤投与中の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、一定な見解は得られていない。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、いずれも頻度の非常に低い合併症であるため、我々は、2008年度、2009年度では、iR-netを中心とし、多施設による共同研究を行ってきた。しかし、人工関節置換術術後感染、とくに晩期感染については発生の時期、定義、発症原因の確

定が難しく、多施設による研究は困難であり、そこで、単一施設による観察研究を行った。

B. 研究方法

【対象と方法】当院におけるRA周術期の感染対策、生物学的製剤を含め薬物使用の方針、術後感染(周術期感染と晩期感染)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

2004年10月～2009年12月の約5年間、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ0.3%、0.9%、

1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった(表1)。同期間中、当院で、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染の発生がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後、生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた(表2)。

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。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手術症例における周術期の創遷延治癒および術後感染は多くのリスク要因で起こる。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、合併症など様々な原因によると考えられる。RA患者はRA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- α 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。

日本リウマチ学会では2006年にTNF阻害療法施行ガイドラインでは、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週間前から休薬し、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。当院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。

2004年10月~2009年12月の約5年間、当院で行われたRA手術1178関節のうち生物学的製剤使用下症例は69関節(5.8%)であった。生物学的製剤非使用症例のうち、周術期に人工膝関節、人工股関節、人工肘関節がそれぞれ1例に早期深部感染がみられ、術後早期感染の発生率はそれぞれ0.3%、0.9%、1.1%であった。これに対し生物学的製剤使用下症例の周術期深部感染はみられなかった。2008年度、2009年度のiR-net多施設による共同研究と同様な結果が得られた。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。

周術期における生物学的製剤休薬の是非、また、休薬の場合、期間はどの程度が適当なのか、休薬期間中の再燃の問題もあり、今後の課題である。

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る。上記5年間の調査期間中、当院で、人工股関節1例、人工膝関節4例に人工関節の晩期感染の発生がみられた。うち、2例は生物学的製剤使用中の症例であった。この2例はいずれも人工関節置換術後数か月後、始めて生物学的製剤を投与し始めた症例で、肺炎や上気道感染による敗血症のため、血行性感染による人工関節晩期感染と考えられた。生物学的製剤使用中患者の人工関節の晩期感染がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性のことを考慮し、全身管理に注意を要する。

E. 結論

RA手術症例における周術期の術後感染は多くのリスク要因で起こるが、とくに生物学的製剤使用下手術において注意深く周術期管理が必要である。周術期の生物学的製剤休薬と感染対策を講じた場合、生物学的製剤非使用例に比べ周術期の感染の増加はみられなかった。生物学的製剤による人工関節の晩期感染例がみられたことから、人工関節多関節置換術後、生物学的製剤投与中患者の易感染性のことを考慮し、全身管理に注意を要する。今後はさらなる

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。

2) 森 俊仁, 十字琢夫, 東 成一, 増田公男, 岩澤三康, 小川邦和, 金子敦史, 末石 真, 三好信也, 税所幸一郎, 別府達也, 藤内武春, 中原進之介, 古市格, 當間重人. RA 周術期の術後感染および創遷延治癒に関する多施設研究. 第64 回国立病院総合医学会. 2010.11.26.福岡

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

【学会発表】

- 1) 森俊仁, 十字琢夫, 増田公男, 東成一, 岩澤三康. パネルディスカッション. 生物学的製剤の使用下の周術期の問題点と対策. 第50 回関東整形災害外科学会. 2010.3.20. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 人工関節置換術周術期（術後早期）感染の発生率

2004.10～2009.12	人工膝関節	人工股関節	人工肘関節
生物学的製剤非使用	1 / 320	1 / 114	1 / 89
術後早期感染発生率	0.3%	0.9%	1.1%
生物学的製剤使用	0 / 29	0 / 13	0 / 6
術後早期感染発生率	0%	0%	0%

表 2. 生物学的製剤使用中人工関節置換術晩期感染例の内訳

性別	年齢	罹患年数	人工関節数	生物学的製剤	感染原因	起因菌	感染関節	手術	転帰
女	58	15	6	アクテムラ	肺炎による敗血症	肺炎球菌	左 TKA	搔爬、持続灌流	回復
女	62	14	4	エンブレル	上気道炎による敗血症	黄色ぶどう球菌	左 TKA	搔爬、持続灌流	温存

