

#### D. 考察

炎症性疾患患者において、特異な栄養障害がみられることは 1870 年代より知られ、RA については *rheumatoid cachexia* と呼ばれている。内臓・筋蛋白の減少と脂質の蓄積がみられることが病態の特徴であるが、欧米での近年の研究によりインスリン抵抗性などの種々の代謝異常にともなうことやその発症に TNF $\alpha$ 、IL1 $\beta$  や IL6 などの炎症性サイトカインの過剰産生が重要な役割を果たすことなどが知られるようになった。これまで、本邦では RA の栄養障害に関する報告がほとんど見られなかったため、われわれは日本人 RA 患者における栄養障害の頻度や病態、RA の疾患活動性や QOL との関連を知ることが、必要であると考えた。また、近年 RA 患者の死因として動脈硬化性疾患の頻度が高いことから、その生命予後を規定する因子として動脈硬化が注目されているが、栄養障害をもたらす代謝障害は同時に動脈硬化の進展に寄与することが推定される。RA の生命予後改善には栄養障害とその基礎にある代謝異常の改善が非常に重要である。

まず、栄養障害の頻度と RA の進行度に関する解析から、本邦においても RA 患者に栄養障害が多くみられることが明らかになった。そして、その頻度は、欧米の過去の報告にみられる 23~50% とほぼ差がなかった。その栄養障害の特徴は、*body composition* の異常が早期から見られ、RA の病期の進行に伴って、その異常が高度になっていくということであった。すなわち、RA の stage1 では、TSF と BMI の増加、すなわち脂肪の増加による肥満が見られる。病期の進行と共に、血清アルブミンや AMA に反映される内臓・筋蛋白量の減少がみられ、同時に脂肪も減少傾向となるため体重が減少し、表面的には肥満が解消したかに見える。しかし、これは、RA という疾患が蛋白異化をもたらし、*body composition* の異常が進行したに過ぎない。このように特異な自然歴を呈する RA の栄養障害は、病態として単なる「やせ」とは異なることを、明確に認識されるべきである。

RA における栄養指標を従属変数、RA の疾患活動性などの病態指標を独立変数とする重回帰分析を行ったところ、内臓蛋白である血清アルブミンは RA の疾患活動性を敏感に反映するが、筋蛋白量はむしろ罹病期間の長さとともに変化していることが明らかになった。このことは血清アルブミンが TNF $\alpha$  などのサイトカインにより炎症とともにもたらされる蛋白異化をそのまま反映するのに対して、筋蛋白減少には、それ以外に、機能障害や運動量の低下による廃用性変化などの要因が、複合的に寄与

するのであろうことを示唆している。

RA 患者における BMI と QOL に関する検討では、BMI の低い RA 患者では、それが正常な患者に比して疾患活動性に明らかな差がないにもかかわらず、QOL や身体活動度が低いことが示された。EQ5D スコアと JHAQ スコアに対する BMI の影響を検討したところ、3 群のうち低 BMI 群では正常 BMI 群に比して有意に EQ5D が低く、JHAQ が高く、高 BMI 群はいずれもその中間の値をとった。さらに AMA と TSF について層別化して JHAQ、EQ5D を比較したところ、AMA の減少によりそれらの悪化と疾患活動性指標の有意な上昇を認めしたが、TSF ではそれらに全く差がなかったため、BMI の低い RA 患者で QOL が低下する要因は筋蛋白量の減少であると考えられた。同時に検討した疾患活動性の指標は BMI の 3 群間では差がみられず、AMA の 2 群では低値群では有意に高かった。このことは、体脂肪量が疾患活動性の上昇によりむしろ増加傾向なることによると考えられる。感染症や腎疾患などの幾つかの疾患で BMI 低下が、予後不良や QOL 低下につながるということが知られている。RA 患者においては BMI と QOL に関して、Garcia-Poma らによる高い BMI、すなわち肥満が RA 患者の QOL を低下させるという報告がみられるが、低 BMI との関連を論じた報告は少ない。RA の病態を評価する上での BMI の意義と、治療に際してその低下を防ぐことが有用である可能性が示された。

前述のように *rheumatoid cachexia* は TNF $\alpha$  や IL6 などの炎症性サイトカインの過剰産生により惹起されるものと考えられており、近年導入された TNFB は原因となる TNF $\alpha$  の作用を直接阻害することで、疾患活動性ととも栄養障害の進行をもっとも効果的に阻止しうるものと期待される。一方で GC は糖質・脂質とタンパク質におよぶ広範な代謝障害を惹起することが知られており、*rheumatoid cachexia* を助長することが懸念されている。これらの薬剤による治療が栄養障害に及ぼす効果が実臨床で検討された報告はまれであり、その効果を検証することは RA の生命予後を改善させる至適治療を選択するために、有用な情報を提供するであろう。

12ヶ月間の TNFB または MTX による RA 治療による栄養指標の変化量を検討したところ、TSF の減少傾向と AMA の増加がみられ、TNFB または MTX による炎症のコントロールにより栄養障害が改善することが示された。このことは疾患活動性のコントロールが *rheumatoid cachexia* を改善させることを示している点で重要である。いっぽう TNFB 群

と MTX 群による群間比較では、疾患活動性を直接示す JHAQ 改善、GC 減量において TNFB は MTX を上回っていたが、栄養指標に関しては有意な差を認めず、TNFB の MTX に対する優越性を示すことはできなかった。同様の比較研究として DXA 法や biological impedance 法などのより精緻な指標を用いた既報があるが、6 か月では TNFB 投与の優位性を認められていない。栄養障害の進行には罹病期間が重要であることが本研究でも示されており、治療期間が比較的短いことや、検査感度の問題を踏まえて再度検討する必要がある。GC 投与群と非投与群の比較においても、いずれの項目でも 2 群間に有意な差を認めておらず、こちらも同様の再検討が必要である。

RA において栄養障害が、予後不良の原因となっていることに関して明らかにした報告はない。しかし、今回の研究により筋蛋白の減少が機能障害や QOL を悪化させることが明らかになり、アルブミンなど血清蛋白の減少が、循環・呼吸などの生理機能に悪影響を及ぼすことは容易に推察される。したがって RA において栄養障害を改善することは一つの治療目標になりうると思われる。今回のわれわれの研究から、RA の治療戦略として、以下の三点があげられる。栄養障害を改善するためには、薬物による疾患活動性のコントロールが重要であり、それによって一旦生じた rheumatoid cachexia も改善させることができる。筋蛋白量の減少は単に炎症のみによるものではなく、その持続期間や廃用の関与が推定されるため、リハビリテーションや運動療法もその予防に重要である。食事療法としては、病初期には、肥満を予防するために蛋白量を維持しつつカロリー制限が、後期にはカロリーとともに高蛋白食が必要となることが推察される。

## E. 結論

- ① 日本人 RA 患者でも欧米の報告とほぼ同程度の頻度で rheumatoid cachexia とよばれる蛋白異化と脂肪蓄積を特徴とする栄養障害がみられた。
- ② RA に伴う栄養障害では病初期には脂肪蓄積にともなう肥満傾向がみられるが、病期の進行とともに蛋白異化の影響が強くなり、BMI が徐々に低下する。
- ③ 内臓蛋白量は、評価時点での疾患活動性上昇により減少するのに対し、筋蛋白量は、罹病年数とともに減少した。
- ④ BMI の低い RA 患者群では、正常 BMI 患者群に比べて、EQ5D、JHAQ のいずれの指標においても、QOL が低下していた。両群間の疾患活動性

に差はなく、単に炎症や痛みがもたらしたものではない。

- ⑤ BMI の低い RA 患者では筋蛋白量と体脂肪の両者の減少がみられるが、RA における QOL 低下には体脂肪量ではなく、筋蛋白の減少が寄与していた。
- ⑥ 12 ヶ月間の TNFB や MTX による治療により、疾患活動性ととも RA の栄養障害を改善させた。
- ⑦ TNFB を用いた 12 ヶ月間の治療は、MTX による治療に比して JHAQ や PSL 減量効果において勝っていたが、栄養指標の改善に差はなかった。
- ⑧ 12 ヶ月間の GC 投与の有無により、疾患活動性指標および栄養指標の改善の程度に有意な影響をもたらさなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fukuda W, Yamazaki T, Akaogi T, Hayashi H, Kusakabe T, Tsubouchi Y, Kawahito Y, Inoue M and Yoshikawa T. Malnutrition and disease progression in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*, 15: 104-107, 2005
2. Tulliki Sokka, Hannu Kautiainen, Theodore Pincus, Suzanne MM Verstappen, Wataru Fukuda et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy*. 2010,12:R42, doi:10.1186/ar2951
3. 福田 互、柳田 国雄、井上 衛、坪内 康則、河野 正孝、川人 豊、吉川敏一. Methotrexate が効果不十分な関節リウマチ症例に対する mizoribine の高用量間欠追加投与の臨床的有用性—連日投与法との比較検討—. *臨床リウマチ*. 21 : 123-128. 2009
4. Wataru Fukuda, Atsushi Omoto, Saori Oku, Toru Tanaka, Yasunori Tsubouchi, Masataka Kono, Yutaka Kawahito. Contribution of rheumatoid arthritis disease activity and disability to rheumatoid cachexia. *Mod Rheumatol*. 2010 Oct;20(5):439-43. Epub 2010 May 28.
5. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lahteenmaki J, da Silveira IG, Roche FA, Magalhaes Laurindo IM, Henrique de Mota LM, Drosas AA, Murphy E, Sheehy C, Quirke E, Cutolo M, Rexhepi S, Dadoniene J, Verstappen SM, Sokka T, QUEST-RA Gender, body mass index and

rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA study. Clin Exp Rheumatol. 2010 Jul-Aug;28(4): 454-61

6. Ushigome E, Fukui M, Sakabe K, Tanaka M, Inada S, Omoto A, Tanaka T, Fukuda W, Atsuta H, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Oda Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Uncontrolled home blood pressure in the morning is associated with nephropathy in Japanese type 2 diabetes. Heart Vessel. 2011, Jan 8[Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1. 福田 亙、尾本 篤志、田中 亨、川人 豊、吉川敏一. 非免疫抑制性抗リウマチ薬投与 RA 患者の臨床的評価. 第 52 回日本リウマチ学会学術集会. 2008 年 4 月 20~23 日; 札幌
2. 福田 亙、尾本 篤志、田中 亨、坪内 康則、河野 正孝、吉川 敏一、川人 豊、. リウマチ性悪液質に対する関節リウマチの疾患活動性と身体的障害の及ぼす影響. 第

54 回日本リウマチ学会学術集会. 2010 年 4 月 22~25 日; 神戸

3. 福田 亙、尾本 篤志、田中 亨、坪内 康則、河野 正孝、吉川 敏一、川人 豊、. 関節リウマチ患者における Body Mass Index と筋蛋白の減少は QOL を低下させる. 第 54 回日本リウマチ学会学術集会. 2010 年 4 月 22~25 日; 神戸
4. 尾本 篤志、福田 亙、田中 亨、川人 豊、. 白血球減少、脾腫の指摘の 15 年後に関節炎を発症した Felty 症候群の 1 例. 第 54 回日本リウマチ学会学術集会. 2010 年 4 月 22~25 日; 神戸

## 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

抗 TNF $\alpha$  療法による関節リウマチ患者の抗 CCP 抗体変化、抗 TNF $\alpha$  製剤に対する抗体発現、脂質変化に関する研究

|       |       |                        |      |
|-------|-------|------------------------|------|
| 研究分担者 | 簗田清次  | 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 | 教授   |
| 研究協力者 | 吉尾 卓  | 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 | 教授   |
| 研究協力者 | 大西佐知子 | 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 | 病院助教 |
| 研究協力者 | 星野東明  | 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 | 後期助手 |

### 研究要旨

2003年より我が国でも関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤の投与が可能となり、RA患者の予後が飛躍的に改善してきた。しかし、インフリキシマブ(IFX)或いはエタネルセプト(ETN)などの抗TNF $\alpha$ 製剤投与を受けたにも関わらず効果が認められない症例にもしばしば遭遇する。この3年間で、我々はIFX或いはETNの投与を受けた症例の生命予後の改善に繋がるあるいは逆に予後の改善に悪影響を及ぼす因子の解明を試みた。

抗TNF $\alpha$ 製剤投与に対する治療反応例の抗CCP抗体は有意に低下した。抗CCP抗体が低下することが生命予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

IFXでは、抗IFX抗体(HACA)の出現による血中IFX濃度低下が治療効果の減弱につながることで、ETNでは、抗ETN抗体(AE)は検出されず、ETNに対する反応例と非反応例で血中ETN濃度に差を認めなかったことから、RAの活動性亢進やTNF- $\alpha$ 以外の要因がETNの治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

抗TNF $\alpha$ 療法によりCRP、DAS28-CRPの改善とともに総コレステロール、LDLコレステロール(LDL-C)、HDLコレステロール(HDL-C)、small dense LDL(sdLDL)はすべて上昇したが、LDL-Cに対するsdLDL比(sdLDL/LDL-C比)や動脈硬化指数(AI)は減少した。抗TNF $\alpha$ 療法によるHDL-C上昇並びにsdLDL/LDL比やAIの減少という脂質の質の変化が心血管イベントを減少させる一因となり、RA患者の予後改善につながる可能性が示唆された。

### A.研究目的

2003年より我が国でもRAに対して生物学的製剤の投与が可能となり、RA患者の予後が飛躍的に改善してきた。しかし、インフリキシマブ(IFX)或いはエタネルセプト(ETN)の投与を受けたにも関わらず効果が認められない症例にもしばしば遭遇する。この3年間で、我々はIFX或いはETNの投与を受けた症例の生命予後の改善に繋がるあるいは逆に予後の改善に悪影響を及ぼす因子の解明を試みた。

### B.研究方法

1. IFXおよびETN投与症例の投与前・投与中の血清抗CCP抗体価をELISAキットにて測定し、治療反応群と治療非反応群で抗CCP抗体価推移の比較検討を行った。
2. IFXおよびETN投与症例の投与前・投与中の各々の血中IFXおよびETN濃度、抗IFX抗体(HACA)及び抗ETN抗体(AE)を測定し、治療反応群と治療非反応群で比較検討を行った。
3. IFX或いはETN投与を受けたRA患者の投与前・投与中の総コレステロール(TC)、LDLコレステロール(LDL-C)、HDLコレステロール(HDL-C)、small dense LDL(sdLDL)、sdLDL/LDL-C比、動脈硬化指数atherogenic index(AI)を測定した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、自治医科大学倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。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

1. IFX投与群およびETN投与群の両方において治療反応群では抗CCP抗体が有意に低下した。この抗CCP抗体の低下率は血清IgG濃度の低下率に比較して大きかった。
2. IFX投与群では、治療非反応群のHACA出現率が治療反応群に比較して有意に高かった。血中IFX濃度は、治療非反応群がIFX投与開始6週以降において治療反応群に比較して有意に低値を示した。ETN投与群では、治療反応群及び治療非反応群の何れにもAEは検出されず、ETN血中濃度は経過中両群にて有意差を認めなかった。
3. TC、HDL-C、LDL-C、sdLDLは投与前低値を示していた。抗TNF $\alpha$ 療法によりCRP、DAS28-CRPの改善とともにTC、LDL-C、HDL-C、sdLDLはすべて有意に上昇したが、逆にsdLDL/LDL比やAIは1年後には有意に減少した。次にPSL服用が脂質代謝変化に影響を及ぼすか否かを見る為に、PSL服用群と非服用群

の2群で比較検討した。投与前はPSL服用群のTCは非服用群に比較して有意に高値を示したが、投与中は両群間で特に有意差を認めなかった。sdLDL、sdLDL/LDL比、AIに関しては投与前及び投与中で両群間に特に有意差を認めなかった。

#### D. 考察

従来生物学的製剤等の治療にて抗CCP抗体価は低下すると言う報告と変化しないと言う報告が有り、一定の見解は得られていなかったが、我々の検討では、治療反応群の抗CCP抗体価は有意に低下した。生物学的製剤治療によるRA活動性の低下が抗CCP抗体産生の低下に繋がる可能性が示唆された。この低下がRA患者の生命予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

IFXでは、HACAの出現によるIFX血中濃度低下が治療効果の減弱につながることで、ETNでは、RAの活動性が非常に高いこと、或いはTNF- $\alpha$ 以外の要因がETNの治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

生物学的製剤等の治療によるRA患者の脂質系の変化に関しては、報告によりバラバラであり、一定の見解が得られていない。我々の検討では抗TNF $\alpha$ 療法によりCRP、DAS28-CRPの改善とともにTC、LDL-C、HDL-C、sdLDLはすべて有意に上昇したが、sdLDL/LDL比やAIは有意に減少した。

RAの活動性亢進時は、脂質系の産生が抑制されているが、抗TNF $\alpha$ 療法によりTNF $\alpha$ の活性が低下すると、RA活動性が抑えられると同時に、脂質系の産生抑制も解除されるのかもしれない。抗TNF $\alpha$ 療法によるHDL-C上昇並びにsdLDL/LDL比やAIの減少という脂質の質の変化が心血管イベントを減少させる一因となり、RA患者の予後改善につながる可能性が示唆された。

#### E. 結論

抗TNF $\alpha$ 療法による治療に反応すると抗CCP抗体価は低下することが判明した。

IFXの効果減弱にはHACA出現によるIFX血中濃度低下が関与し、ETNでは、AEは検出されず、RA活動性亢進やTNF- $\alpha$ 以外の要因が治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

抗TNF $\alpha$ 療法によるHDL-C上昇並びにsdLDL/LDL比やAIの減少という脂質の質の変化がRAの予後改善につながる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, Nagashima T, Hayakawa M, Iwamoto M, Yoshio T, Tominaga SI, Minota S. Increased Levels of Interleukin 33 in Sera and Synovial Fluid from Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 37:18-25 2010

・Onishi S, Yoshio T, Nagashima T, Minota S. Decrease in the levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Japanese patients with rheumatoid arthritis who responded to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Mod Rheumatol* 2010; 20: 528-30

##### 2. 学会発表

・星野東明, 吉尾卓, 大西佐知子, 簗田清次: Infliximab(IFX)投与関節リウマチ(RA)症例における抗Infliximab抗体(HACA)のIFX副作用発現及び臨床効果に及ぼす影響. 第52回日本リウマチ学会, 札幌, 2008年4月20日~23日

・星野東明, 吉尾卓, 大西佐知子, 簗田清次: エンブレル投与関節リウマチ(RA)症例におけるエンブレルの臨床効果を及ぼす臨床指標と血中エンブレル濃度の検討. 第52回日本リウマチ学会, 札幌, 2008年4月20日~23日

・Onishi S, Yoshio T, Nagashima T, Yamazaki S, Iwamoto M, Minota S. Decrease in the ratio of small dense LDL to LDL in the RA patients treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. *The 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia, October 20, 2009.*

・松山泰, 岡崎仁昭, 木村洋貴, 永谷勝也, 釜田康行, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 吉尾卓, 簗田清次: リウマチ血清および関節液でのIL-33測定系の確立と疾患活動性との相関. 第54回日本リウマチ学会総会, 神戸, 2010年4月24日

・大西佐知子, 吉尾卓, 岩本雅弘, 簗田清次: 抗TNF $\alpha$ 療法による関節リウマチ患者の脂質変化. 第107回日本内科学会総会, 東京, 2010年4月24日

・大西佐知子, 吉尾卓, 丸山暁人, 池ノ谷紘平, 青木葉子, 高鳥志乃, 釜田康行, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 簗田清次: 関節リウマチ患者血縁者の抗CCP抗体陽性. 第54回日本リウマチ学会総会, 神戸, 2010年4月22日 (*Mod Rheumatol* 20: S291, 2010)

#### 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

多人工関節手術既往を持つ患者の生命、身体機能予後に関する研究  
と  
継続率から見た生物学的製剤の Treat to Target に向けての使用状況  
-多施設生物学的製剤治療研究グループ(Tsurumai Biologics Communication; TBC)登録症例から-

研究分担者 石黒直樹 名古屋大学大学院医学研究科 整形外科 教授

研究要旨

関節リウマチは慢性疾患であり、現在罹病期間、合併症の有無を含めて様々な背景を持つ患者が存在する。実臨床では、それぞれの患者の機能、生命予後を考えていく必要がある。今回、今までに長期の高疾患活動性持続した患者群（多人工関節置換術症例）の10年生存確率は約80%で、生存の約50%は車いす使用のADLとなっており、機能予後は著しく悪かった。約1500例生物学的製剤登録の解析から、新しい治療としての生物学的製剤を7年間使用し、リスクの評価、管理の理解が向上するとともに早期からの積極的治療が可能になってきていることが明らかとなり、治療継続率も経年的に改善していた。これらの変化は患者の生命予後、機能予後改善につながると推察された。

A.研究目的

現在、関節リウマチ(RA)治療では早期診断、早期治療が重要であるとされる。生物学的製剤(Bio)はRAに対して、高い有効性を持ち、多くの症例に適応されるようになってきた。実臨床において安全かつ有効な治療の確立のためには、リスクの評価は必須であり、またベネフィットとのバランスも重要である。今回この2つのポイントからRA患者の治療、生命予後を検討することとした。

1) 関節リウマチは全身消耗性疾患であり、生命予後に罹病期間が大きく関わる。したがって生命予後には罹病期間が長い症例のインシデントが多くインパクトを持つことが予想される。人工関節手術既往をもつ患者は高い疾患活動性が持続していた患者であり、治療リスクも高いと考えられる。今回我々はまず1)生物学的製剤介入による生命予後を検討するにあたり、その比較すべき一つのデータとして、生物学的製剤による介入のなかった多人工関節実施例について生命予後を調査することとした。

2)Bio治療の先行する欧米から大規模コホートデータをもとに有用な情報を得ているが、市販後調査における短期的安全性に加え、我が国における生物学的製剤の中、長期成績、使用現状を知ることは非常に重要である。そこで今回、名古屋大学整形外科および関連施設からなる多施設によるBio製剤使用患者登録を開始し、この登録システムを用いて今まで約7年間の生物学的製剤治療の傾向、変遷を把握し、有効性、安全性の一つの指標である治療継続率から、生物学的製剤による治療の現状を検討することとした。

B.研究方法

1) 1998年～2008年現在まで20年間に名古屋大学医学部附属病院において人工関節置換術は、532症例、696関節(肘37 膝428 股231)に行われていた。このうち人工関節3関節目を実施された患者について、実施時点から死亡時もしくは現在(2008年10月)まで追跡調査を行った。これらの患者について罹病期間(発症年齢)、手術時(3関節目)年齢、死亡時年齢、経過観察時ADLなどについて調査した。

2)多施設共同生物学的製剤治療研究グループ(Tsurumai Biologics Communication; TBC)に参加する施設において現在までにBioにて治療された関節リウマチ患者を登録し、今後も引き続き登録を続けることとした。登録患者について性別、Bio開始時年齢、Bio開始時罹病期間、Bio開始時疾患活動性、1剤目生物学的製剤(1st Bio)の種類、現在の治療継続状況、中止および中止理由(有害事象、効果不十分など)、メトトレキサート(MTX)、ステロイド(PSL)使用状況について調査した。1st Bio投与継続率、有害事象による1st Bio中止率についてKaplan-Meier法により検討した。継続率に関わる因子についてCox比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。

(倫理面への配慮)

匿名化しデータを収集し、個人情報保護について厳重に管理している。また、名古屋大学医学部倫理委員会において研究について審査を行った。

### C.研究結果

1) 名古屋大学医学部附属病院にて3 関節目の人工関節置換術を行った患者は72名いた。うち66名について死亡時期、もしくは通院状況が確認された。残りのうち2名は死亡のみの情報で、時期については不明であり、4名は記録等消失しており追跡不能であった。

66名の手術時平均年齢60歳、罹病期間20年、平均追跡期間7.8年であった。

追跡期間内に15名の死亡例があり、手術時年齢は平均60.9歳、罹病期間は17.6年、死亡までの平均追跡期間8.8年、死亡時年齢69.8歳であった。

生存41例の手術時年齢は平均59.6歳、罹病期間は20.2年、平均追跡期間7.5年であった。これらに死亡例と生存例で有意な差はみられなかった。生存例のうち22例(54%)は車いすを使用するADLとなっていた。

また、追跡調査時10例(25%)が生物学的製剤を使用していた。(図1)

2) 13施設から登録された1481例にて解析を行った。1st BioはInfliximab:498例、Etanercept:739例、Adalimumab:165例、Tocilizumab:60例、その他19例であった。女性83.4%、開始時年齢、開始時罹病期間、観察期間はそれぞれ平均56.2歳、11.1年、22.7ヶ月であった。開始時期を2群(2003-2005、2006-2010)に分けて検討すると、stage、classは有意に進行の少ない症例への使用が高くなっていた。また、罹病期間2年未満の早期患者への使用割合も2009-2010では、約25%と有意に増加していた。開始時疾患活動性もDAS28-CRPで5.39から4.81へと有意に低下していた。またPSL使用率、使用量は有意に減っていた。薬剤継続率からの検討では、有害事象による1st Bio中止率は開始時期2005年以前と2006-2010の比較によると、有意に低下していた。有害事象は42%が肺炎を主とする呼吸器に起こっていた。半数以上が2年以内に発生していた。死亡例は7例あり、4例が間質性肺炎増悪、肺炎によるものであった。結核の発生頻度は経年的に減少しており、投与時反応による中止も減少していた。

2005年以前に比して、2006-2010年は1st Bio継続率も有意に良かった。

継続率に関わる因子は、関節破壊stage、機能障害Classが進行していないこと、疾患活動性が低いこと、PSLを使用していないことであった。治療中止にいたった有害事象発生に関わる因子は年齢が高いこと、class機能障害が大きいことであった。

### D.考察

我々の全頸椎固定(後頭骨-胸椎固定)手術を行ったムチランスRA22例の調査では、平均3.6年の追跡で10名(45%)が死亡していた。死亡時年齢66歳で

あった(吉原、松山ら)。生存例と死亡例で手術時年齢は有意な差はなかった(61歳vs62歳)。死亡例の手術時罹病期間は27.2年と長かった(生存例19.2年)。多人工関節置換例、頸椎固定術症例は疾患活動性が高く、長期にわたった症例である。

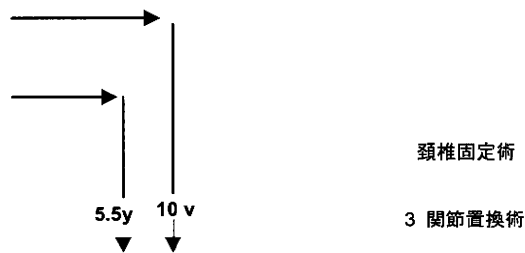


図1: Kaplan-Meier 生存曲線 (全頸椎固定術および多人工関節置換術実施症例について)

これら高度な身体機能障害が生じている例で、生命予後は、一般人口よりも悪いことが確認された。生命予後だけでなく、機能予後も悪く、疾患活動性の持続が、身体的に重大な影響を及ぼすことが示唆された。これらの患者に対する生物学的製剤による治療による生命予後については、肺合併症など背景因子についても十分に検討する必要があると思われる。

生命予後と身体機能予後は密接に関連すると考えられ、医療経済的にも身体機能維持は重要な意味を持つ。今回、実臨床下における多施設研究により、RA病期進行の少ない症例への使用、ステロイドの使用率、使用量の低下、中疾患活動性患者へも寛解を目指した積極的な治療へと経時的な変化が明らかとなった。さらに、これらの症例のよりよい治療継続性、寛解、低疾患活動性の維持の可能性も示された。すなわち、リスクの理解、管理の経験により、リスクの低い患者への積極的治療が進むことも含めて、治療の安全性についても経年的に改善していた。すなわち患者選択のlearning curveの存在が示唆され、日本におけるBio製剤治療の進歩が示された。MTXの平均使用量は週8mgまでの現在の承認用量においては2003-2005、2006-2010で有意差はなく、使用量の増加が可能となればさらに治療成績の向上が期待できると考える。使用患者の平均罹病期間は10年程度とまだまだ長く、早期よりの積極的治療の啓発が必要であると考えられた。

### E.結論

高い疾患活動性が持続したと考えられる、多人工

関節置換術実施症例は、生命予後および身体機能予後が悪いことがわかった。これらの患者に対する生物学的製剤の生命予後に対する効果を検討を、合併症の有無なども含めて行っていく必要がある。

本多施設大規模研究から、本邦における Bio 製剤治療一剤目の治療状況を継続率から検討した。Bio 適応患者の選択から安全性も高くなり、寛解を治療目標とした生物学的製剤治療が徐々に進められ、確立してきていることが確認された。新規 Bio 製剤の効果、安全性の検証をするとともに、今後、RA 早期治療の重要性が増す中で、プライマリケアの充実が課題であると思われる。また、この新しい治療法の確立は生命予後改善にも寄与するものと期待できる。

## F.健康危険情報

観察研究であり、本研究による健康危険情報は無い。

## G.研究発表

### 1) 論文発表

・ Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, Ishiguro N. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol*. 20(3):273-279. 2010

・ Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 29(5):495-500.2010

・ Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. : Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 5: 273-275.2010

・ Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N. Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci*. 15(4):540-6.2010

・ Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, Toshiaki A Furukawa, Sadao Suzuki, Shinkan Tokudome. Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Psychosomatic Research*. 67(5):425-31,2009

・ Yuji Hirano, Toshihisa Kojima, Yasuhide Kanayama, Hisato Ishikawa, Naoki Ishiguro. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after anti-tuberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Modern Rheumatology*. 19(3):323-8,2009

・ T Kojima, M Kojima, K Noda, N Ishiguro, AR Poole. Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type II collagen in cartilage in relationship to

bone turnover. *Menopause* 15:133-137, 2008

・ Y Hirano, N Ishiguro, M Sokabe, M Takigawa, K Naruse. Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. *J Biotechnol* 133:245-252, 2008 査読有

・ J Wasa, Y Nishida, Y Suzuki, S Tsukushi, Y Shido, K Hosono, Y Shimoyama, S Nakamura, N Ishiguro. Differential expression of angiogenic factors in peripheral nerve sheath tumors. *Clin Exp Metastasis* 25:819-825, 2008 査読有

・ 石黒直樹. 《特集／関節リウマチの新しい治療方針》Ⅱ 関節リウマチの最新薬物療法と理学療法 1. 薬物療法の基本原則と効果判定法. *整形外科*. 59:870-875, 2008

・ 石黒直樹. リウマチ性疾患. *整形外科* 59 : 740-747, 2008

・ 石黒直樹、小嶋俊久、杉浦文昭、土屋廣起、石川尚人. 関節リウマチ治療の新展開. *日整会誌*. 82 : 224-229, 2008

### 2) 学会発表

・ Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro ALDH2 Polymorphisms and Annual Changes of Bone Mineral Density. *Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting*. 2010.3.6-9. New Orleans (USA)

・ Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Yoji Shido, Junji Wasa, Naoki Ishiguro. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. *8Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting*.

2010.2.24-27. Cebu (Philippines)

・ Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro. How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation in vivo? —Role of Cleavage of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis— *10International Symposium on biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology*.

2010.1.26-29. Nagoya (Japan)

・ 小嶋俊久、Mort JS、Poole AR、石黒直樹. カテプシンKによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化—コラゲナーゼによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTxとの比較— *第23回日本軟骨代謝学会* 2010.4.1-2 鹿児島

・ 小嶋俊久、萩野昇、森美賀子、石黒直樹、宮坂信之、山中寿、竹内勤、當間重人、山本一彦 人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況—全国10000例の横断的疫学調査より— *2010.5.27-30*

第83回日本整形外科学会 東京



・ T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro  
 Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX  
 eular2010 2010.6.16-19 Rome(Italy)

・ T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro, TBC  
 Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan- Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologics  
 eular2010 2010.6.16-19 Rome(Italy)

・ 小嶋俊久、金山康秀、林真利、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、金子敦史、高木英希、小口武、平野裕司、石川尚人、矢部裕一朗、山本一彦、石黒直樹  
 関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況—2つの多施設共同研究から—  
 第22回中部リウマチ学会 2010.9.4 新潟

・ 小嶋俊久、John S. Mort、 Anthony R. Poole、石黒直樹  
 II型コラーゲン分解におけるカテプシンKの役割—コラゲナーゼによるII型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較—  
 第25回日本整形外科学会基礎学術集会  
 2010.10.14-15 京都

・ Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole  
 The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with measurement of cathepsin K-generated specific site  
 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society  
 2011.1.13-16 Long Beach(USA)

・ 平野裕司、小嶋俊久、金山康秀、塩浦朋根、林真利、石黒直樹。呼吸器に問題をもつ関節リウマチ患者に対するタクロリムス投与の効果と安全性  
 第53回日本リウマチ学会 2009.4.23~4.26 (東京)

・ 石黒直樹、小嶋俊久、Poole Robin . 変形性関節症

の病態と治療：治療法の up to date. 第82回日本整形外科学会学術総会.

2009.5.14~5.17 (福岡)

・ Hiroshi Kitoh, Motoaki Kawasumi, Naoki Ishiguro.  
 Distraction osteogenesis of the lower limbs with transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma.

54 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society.2008.3.2~3.5,San Francisco (USA)

・ 石黒直樹、小嶋俊久、Robin Poole  
 The relationship between the cleavage of type II collagen by collagenase and cartilage destruction in osteoarthritis  
 第52回日本リウマチ学会

2008.4.20~4.23 (札幌)

・ 小嶋俊久、金山康秀、平野裕司、石川尚人、小嶋雅代、石黒直樹。手術治療を行った関節リウマチ患者における生活の質、抑うつ度の検討。

第81回日本整形外科学会学術総会

2008.5.22~5.25

・ 松山幸弘、酒井義人、片山良仁、今釜史郎、伊藤全哉、若尾典充、石黒直樹、佐藤公治、加藤文彦、湯川泰紹、神谷光広、見松健太郎

脊髄髄内腫瘍はいつ手術をおこなうべきか

第37回日本脊椎脊髄病学会

2008.4.24~4.26 (東京)

## H.知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

特許 1件

登録番号：特許第4535691号

発明の名称：生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体

特許出願 1件

特許出願：2008-241066

発明の名称：肺炎の治療および予防用医薬組成物

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

生物学的製剤による機能的寛解導入とそれに関連する要因に関する研究

|       |      |                                    |
|-------|------|------------------------------------|
| 研究分担者 | 竹内 勤 | 慶應義塾大学医学部 リウマチ内科 教授                |
| 研究協力者 | 天野宏一 | 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 准教授      |
|       | 長澤逸人 | 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師       |
|       | 田中良哉 | 産業医科大学第一内科 教授                      |
|       | 山中 寿 | 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科 教授 |

研究要旨

生物学的製剤による ADL 改善度を評価したところ、インフリキシマブでは 102 週後に 41.6%が、トシリズマブでは 52 週後に 26.4%の機能的寛解を達成した。多変量解析によって生物学的製剤投与前の要因として、インフリキシマブでは投与前の疾患活動性低値、0W-TSS 低値、HAQ 低値が、トシリズマブでは、投与前の HAQ 低値が、機能的寛解と有意に関連する患者要因であることが明らかになった。

A.研究目的

優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す生物学的製剤によって患者 ADL がどの程度改善されるかに関しては、十分な情報が得られていない。加えて、臨床的効果、関節破壊抑制効果が ADL 改善にどのように寄与しているかも不明である。そこで、インフリキシマブ、トシリズマブ投与を共同研究者の施設で投与された関節リウマチ症例について、臨床効果ならびに ADL を HAQ で評価し、各パラメーターについて多変量解析を行った。

B.研究方法

1) 対象：  
インフリキシマブ研究 埼玉医科大学総合医療センターで2003年9月から2006年3月までにインフリキシマブを開始された125例のうち102週まで継続投与された93例(年齢52.8±13.3歳)。  
トシリズマブ研究 埼玉医科大学総合医療センター、産業医科大学、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターの3施設でトシリズマブを開始された255例のうち治験からの移行例を除いた232例(年齢59.1±13.3歳)。  
2) 解析：  
インフリキシマブ研究 infliximab 3 mg/kgを0週目,2週目,6週目,以後原則として8週間隔で投与し,血清MMP-3 値やCRP, DAS, HAQを測定した。0Wと

54W,102Wの手・足のX-pは、vdH-Sharp法により2名で読影した。

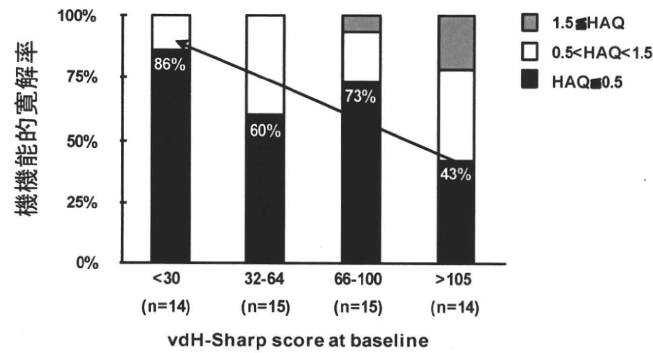
トシリズマブ研究 トシリズマブは 8 mg/kgを4週間隔で投与し,血清MMP-3 値やCRP, DAS, HAQを測定した。0Wと54Wの手・足のX-pは、van der Heijde-Sharp変法により2名で読影した。

3) 統計学的解析：各臨床パラメーター、検査値はLOCF法を用い、JMP version 8.0.2 statistical software.(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)によって統計解析を行った。

C.研究結果

○インフリキシマブ研究  
1) 患者背景：罹病期間は8-370ヵ月(平均7.9年：94.8±82.4ヶ月)、RF陽性は104例(83%)、ステロイド投与症例は73%で平均PSL換算5.9mg/d(1-15mg/d)、MTX投与量は平均8.6 mg/w(4-20mg/w)であった。  
2) infliximab投与102週後のHAQ寛解：HAQ0.5以下を機能的寛解と定義すると41.6%がこの基準を満足していた。  
3) infliximab投与102wの機能的寛解、非寛解例の臨床的特徴：102wに機能的寛解に至った52例と非寛解73例の臨床パラメーターを比較したところ、罹病期間、ベースラインDAS,ベースラインMMP-3,ベースラインHAQ、ベースラインTSS(総シャプスコア)、ベースラインMTX量、平均DAS、平均HAQが有意となっ

図1 インフリキシマブ研究 関節破壊進行度と機能的寛解率の関係（臨床的寛解達成者を対象）



機能的寛解を達成するためには、IFX投与前の関節破壊が重要！

た。この結果は、ベースラインの疾患活動性およびHAQがより低い事と、インフリキシマブによる両者の良いコントロールが重要である事を示唆している。加えて、TSSが低く、罹病期間が短い事が機能的寛解例に多い事は、インフリキシマブ開始時の関節破壊進行度も重要な要因である事が明らかとなった。

4) 臨床的寛解例における機能的寛解を規定するベースライン要因：臨床的寛解に至った58例を対象にして、インフリキシマブ投与前のTSSが機能的寛解に及ぼす影響を解析するため、ベースラインTSSを4分位に従って4群にグループ化し、その102w機能的寛解率を示したところ、ベースラインTSSが30未満の最小群では機能的寛解率85.7%とたかく、一方ベースラインTSSが105超の最大群では、42.9%と5割に達しない事が判明した(図1)。

#### ○トシリズマブ研究

1) 患者背景：罹病期間は4-18年(平均12.4年：12.4±11.1年)、DAS28-ESRは5.64±1.28と活動性が高く、vdH-Sarpスコアは140.5±101.2と関節破壊はすでに高度に進行していた。ステロイド投与症例は67%で服用者の平均はPSL換算5.2mg/d、MTX投与症例は56%で服用者の平均はMTX8.1mg/wであった。生物学的製剤による前治療歴は62.8%に及んだ。

2) トシリズマブ投与52週後の臨床的寛解、構造的寛解、HAQ寛解：DAS28-ESR<2.6を臨床的寛解と定義すると43.7%がこれを満足した。また、構造的寛解は62.8%に、HAQ0.5以下を機能的寛解と定義すると26.4%が機能的寛解を達成した。

3) トシリズマブ投与52wの各寛解の関係：臨床的寛解を達成した症例では、50%弱が機能的寛解を達成したが、臨床的寛解を達成しなかった者ではわずか10%に機能的寛解を認めたに過ぎなかった。一方、構

造的寛解の有無は、52wの機能的寛解と関連を認めなかった。一方、臨床的寛解例のみを対象として、vdH-Sharp法による関節破壊度と機能的寛解との関連を検討すると、両者は $r=0.371$ 、 $P=0.0008$ で優位な相関を示した。

4) 多変量解析：単変量ロジスティック回帰モデルで有意と判断された各項目について多重ロジスティック回帰モデルにあてはめて検討したところ、52wの臨床的寛解はベースラインDAS28、ベースラインHAQ、MTX用量、PSL用量が、52w構造的寛解は、ベースラインHAQが、52w機能的寛解は、ベースラインHAQが寄与している事が明らかとなった(表1)。

#### D.考察・結論

生物学的製剤の投与によって日常生活動作にほとんど不自由を感じないHAQ寛解に達する症例はインフリキシマブで102週に42%、トシリズマブで52週後に26%に上った。インフリキシマブ研究の平均罹病期間は8年、トシリズマブ研究では12年におよび、前者のベースラインTSSは116、後者で141と大きな差を認め、両製剤研究でその患者背景が大きく異なる事から機能的寛解率を直接比較することはあまり意味が無い。一方、多変量解析で明らかになった生物学的製剤投与前の要因として、インフリキシマブでは、投与前の疾患活動性低値、0W-TSS低値、HAQ低値が、トシリズマブでは、投与前のHAQ低値が、機能的寛解と有意に関連する患者要因であった。その条件として、両製剤とも、高い臨床的有効性を達成する必要がある点は忘れてはならないが、生物学的製剤投与前の関節破壊進行度、HAQは、機能的寛解導入を目指す上に重要な要因である事が明らかとなった。特に、HAQに関しては、可逆的な関節炎によるACT-HAQと、不

可逆的な関節破壊による DAM-HAQ を切り離して考えるとすれば、不可逆的な DAM-HAQ が 0.5 を超えない時点での生物学的製剤の導入が望まれる。

表1 トシリズマブ投与52週投与後の機能的寛解を予測するモデル  
- 多変量ロジスティック解析 -

|          | estimates | odds   | 95%CI       | p value<br>(Wald検定) |
|----------|-----------|--------|-------------|---------------------|
| 年齢       | -0.027    | 0.9734 | 0.930-1.017 | 0.2265              |
| 罹病期間     | -0.043    | 0.958  | 0.884-1.033 | 0.2782              |
| OW-DAS28 | -0.4797   | 0.619  | 0.331-1.104 | 0.1123              |
| OW-HAQ   | -2.8293   | 0.059  | 0.014-0.184 | <0.001*             |
| OW-TSS   | 0.000     | 1.000  | 0.993-1.208 | 0.9463              |
| MTX用量    | -0.004    | 0.897  | 0.808-1.007 | 0.9491              |

| モデル全体の検定 |          |         |
|----------|----------|---------|
| 自由度      | カイ2乗     | p値      |
| 6        | 73.27607 | <.0001* |

## E.健康危険情報

特になし

## F.研究発表

### 1. 論文発表

1. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 67:189-94, 2008.
2. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Inaba N, Abe T, Ito S, and Takeuchi T. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. *Rheumatology* 47:780-88, 2008.
3. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). *Mod Rheum* 18:146-52, 2008.
4. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, and Goto H. Clinical radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with Rheumatoid Arthritis, in comparison with Methotrexate pneumonitis and Pneumocystis pneumonia in aquired immunodeficiency syndrome: A multicenter study. *Intern Med* 47:915-23, 2008.
5. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa Y, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Saito E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, and Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheum* 18:447-454, 2008.
6. Inokuma S, Sato T, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, and Sawada T. Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum* 18 : 442-446, 2008.
7. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, Takeuchi T, and Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum* 61:305-12, 2009.
8. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, and Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin(IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 68: 1580-84, 2009.
9. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, and Kishimoto T. Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI) : significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheum* 19:12-19, 2009
10. Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, and Takeuchi T. Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology Int* 29:431-6, 2009.
11. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction. *Mod Rheum* 19: 166-172, 2009.
12. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, and Koike T. Impact of through serum level on Radiographic and Clinical Response to Infliximab plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: results from the RISING Study. *Mod Rheumatology* 19:478-87, 2009.
13. Hashimoto J, Garner P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T Yoshikawa H, and Nishimoto N. A combination of biochemical markers

- of cartilages and markers of cartilage and bone turnover, radiographic image and body mass index to predict progression of joint destruction in patients with rheumatoid Arthritis treated with Disease modifying Anti-Rheumatic Drugs. *Mod Rheum* 19: 273-282, 2009.
14. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, and Takeuchi T. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. *Biochem Biophys Research Comm* 387: 261-265, 2009.
  15. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, and Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and efficacy of etanercept in Japan. *J Rheum* 36:898-906, 2009.
  16. Sawada T, Inokuma S, Sato T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Matsuda T, Takemura T, and Sagawa A. Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:1069-72, 2009.
  17. Sato T, Inokuma S, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, and Sawada T. Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 48:1265-8, 2009.
  18. Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Suzuki K, and Takeuchi T. Notable difference between the development of vertebral fracture and osteonecrosis of femoral head in patients treated with high-dose glucocorticoids for systemic rheumatic diseases. *Internal Med* 48:1931-8, 2009.
  19. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, and Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by Remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* 69:1286-91, 2010.
  20. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum* 28:365-72, 2010.
  21. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, 20:337-42, 2010.
  22. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, and Japan Biological Agent Integrated Consortium (J-BASIC). The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study. *Mod Rheum*, 20:531-8, 2010.
  23. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, and Morishita T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 37:1454-60 2010.
  24. Takeuchi T and Kameda H. The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Rheum*, 6:544-562, 2010.
  25. Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 70:299-304, 2011.
  26. Yamanaka H, Tanaka Y, Hoshi D, Inoue E, Saito K, Amano K, Kameda H, and Takeuchi T. Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan –message from REACTION study, *Mod Rheum*, in press.
- ## 2.学会発表
1. Tsutomu Takeuchi. Japanese PMS for Etanercept. 8th Asia Pacific League Against Rheumatism, 2008.
  2. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, T. Mima, T. Suwabe, Y. Kawata, T. Kakehi. Relationship between serum IL-6 levels after to cilizumab treatment and clinical remission in active rheumatoid arthritis(RA) patients. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  3. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safety and effectiveness of etanercept in patients with moderate and high rheumatoid arthritis disease activity: results from a large Japanese post-marketing surveillance study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  4. H.Kameda, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, T. Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between etanercept(ETN) plus methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 24-week results from the JESMR study. 9th annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.
  5. T. Koike, M. Harigai, S. Inokuma, K. Inoue, N. Ishiguro, J. Ryu, T. Takeuchi, Y. Tanaka, H. Yamanaka, B. Freundlich, K. Fujii, M. Suzukawa. Safty and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese post marketing surveillance9th

annual meeting for European League Against Rheumatism, 2008.

6. Hideto Kameda, Yukitaka Ueki, Kazuyoshi Saito, Shouhei Nagaoka, Toshihiko Hidaka, Tatsuya Atsumi, Michishi Tsukano, Tsuyoshi Kasama, Shunichi Shinozawa, Yoshiya Tanaka, Tsutomu Takeuchi. The comparison of efficacy and safety between Etanercept(ETN) plus Methotrexate(MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. 72th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008.
7. Suzuki K, Amano K, Kameda H, Sekiguchi N, Abe H, Nagasawa H, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, Takeuchi T.:Risk factors and therapeutic outcome of aspergillosis in patients with collagen vascular diseases. The EULAR annual congress of rheumatology. June. 2008, Paris, France, Abstract presentation.
8. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in a better outcome in joint damage and physical function than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 52-week results from the JESMR study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2008). 2009年6月、コペンハーゲン.
9. Tsutomu Takeuchi : Industry Sponsored Symposium 3. HUMIRA: for a long term and comprehensive RA Disease management-clinical Data, Radiographic Data, Functionally Data, Work Productivity Data- The 9th World Congress on Inflammation. 2009年7月、東京.
10. Nishimura K, Kameda H, Kurasawa T, Kondo T, Okuyama A, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Nagasawa H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Influence of tocilizumab to interstitial pneumonia (IP) complicating rheumatoid arthritis patients. The 9th World Congress on Inflammation. 2009年7月、東京.
11. Tsutomu Takeuchi :New biologics for rheumatoid arthritis in Japan: A multi-center, randomized, double-blind, controlled, dose-response study of Abatacept(BMS-188667) in Japanese active rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to Methotrexate. The 53<sup>rd</sup> Annual General Assembly and Scientific meeting of Japan College of Rheumatology, The 18<sup>th</sup> International Rheumatology symposium. Tokyo. April.2009.
12. H. Yamanaka, Y. Tanaka, E. Inoue, D. Hoshi, S. Momohara, K. Hanami, N. Yunoue, K. Saito, K. Amano, H. Kameda, T. Takeuchi. Efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice in Japan: Results from a retrospective study (REACTION STUDY). Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010). June,2010, Rome,Italy
13. Boulos Haraoui, Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Ferdinand C Breedveld, Maarten de Wit, Maxime Dougados, Paul Emery, Allan Gibofsky, Desiree M Van Der Heijde, Gerd R Burmester, Mario Cardiel-Rios, Catalin Codreanu, Patrick Durez, Joao Eurico Fonseca, Winfried B Graninger, Verdat Hamuryudan, Maria Jose Jannaut-Pena, Jochen Kalden, Tore K Kvien, Ieda Laurindo, Carlomaurizio Montecucco, Jose A Pereira Da Silva, Guyla Poor, Pedro Ivan Santos Moreno, Ewa Stanislawska-Biarnat, Tsutomu Takeuchi, and the Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Multinational Recommendations Assessment Questionnaire. 75th Annual Scientific meeting of ACR, October 2010, Atlanta, USA.
14. Tsutomu Takeuchi: Evidences of infliximab treatment for A in JAPAN-RECONFIRM and RISING study- The 4<sup>th</sup> Asian congress on Autoimmunity. 12<sup>th</sup> September,2009 Singapore

#### G.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

## 生物学的製剤時代における関節外科手術に関する研究

研究分担者 桃原茂樹 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 整形外科 教授

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)重症化の予後予測を検討するために、RAに関連する整形外科手術の中で、最も頻度の高い人工膝関節置換術および手関節手術をアウトカムとして検討を行ったところ、従来の生命予後や、身体機能或いは画像評価をアウトカムとした報告の通り、発症年齢、罹病期間、機能障害、リウマトイド因子であることが判明した。さらに、pain-VAS や physician-VAS といった因子も重症化の指標であると考えられ、これらを評価して日頃からの薬物治療を行う必要が関節破壊抑制に繋がる事が明らかになった。また、人工関節による臨床効果の短期の有効性は周知されているが、長期での病勢や quality of life (QOL) については明らかにされていない。そこで、本研究により人工膝関節置換術 (TKA) と人工股関節置換術 (THA) 術前術後の病勢や QOL について検討を行ったところ、大関節である膝や股関節の炎症を沈静化することにより二次的に全身の炎症性変化を抑制すると考えられた。しかし、その一方で下肢機能は改善しているものの、上肢機能については逆に低下する危険性も示唆された。これより TKA や THA 施行する症例では十分なタイトコントロールが必要である事が明らかになった。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に対する薬物治療は、メトトレキサート(MTX)などの非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬(Disease Modifying-Antirheumatic Drgs: DMARDs)に加え、生物学的DMARDs(生物学的製剤)が認可され新たな時代に突入した。そしてそれに伴いこれまでコントロールが困難であった炎症性滑膜炎が沈静化され、その結果滑膜切除術の適応が限られてきている。しかしながらこれら薬剤でも完全には関節破壊を抑制するまでには至っていない。一方で、全体の病勢が落ち着く事で個々の症例で quality of life (QOL) 向上のニーズが高まってきている。今後はより高いレベルでの機能回復や整容的改善が求められる外科的治療が必要になってくることが予想される。本研究では生物学的製剤時代でのRAに対する外科療法の意義について検討を行った。

初年度は、RAの予後予測について整形外科手術をアウトカム指標として検討を行った。アウトカムは、生命予後を始めとして、身体機能評価(HAQ, AIMS, MHAQ等)、単純X線(Sharp/van der Heijde score, Larsen score等)やMagnetic Resonance Imagingによる画像評価、就業率など様々なものがこれまでに検討されている。いずれも長期的には生命予後を予測する因子に関与すると思われるが、これら以外に整形外科手術をアウトカム指標とした報告も散見される。そこでRAに関連する整形外科手術の中で、最も頻度の高い人工膝関節置換術(TKA)および手関節手術をアウトカムとして、RAの重症化としての予後予測因子の検討を行った。

続いてRAの薬物療法併用下での外科的治療の方向性を見出すことも重要であると考えられた。そこで2年目、

3年目ではさらにRAに関連する関節外科手術の役割の研究を行った。3年目の最終年度では症例数と観察期間を延長してTKAと人工股関節置換術(THA)の全身に及ぼす影響について検討を行った。

### B. 研究方法

最初に手術の変遷として外科的手術件数がどのように推移しているかを検討した。これは東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに加えて、東京大学整形外科、日本医科大学リウマチ科、東邦大学整形外科、岡山大学整形外科、都立大塚病院と共同して各施設での手術件数の検討を行った。

続いて外科的手技の検討については、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで行われているコホート研究 IORRA を用いて解析を行った。TKAに関しては、2000年10月施行されたデータをベースラインとし、その後5年以内でTKAが施行されたか否かで危険因子を検討した。因子は、年齢、性別、罹病期間、発症年齢、疼痛関節数、腫脹関節数、pain visual analog scale (pain-VAS)、general health VAS (GH-VAS)、医師によるVAS (physician-VAS)、Japanese version の Health Assessment Questionnaire (J-HAQ)、C-reactive protein (CRP)、赤沈、rheumatoid factor (RF)、そしてヘモグロビン値とした。また、手関節手術は2000年開始からその後6年間エントリーし得た症例にさらに拡大して検討を行った。解析はKaplan-Meier法、Nelson-Aalen法、そして各因子の単変量解析に加えて多変量解析(time-dependent Cox proportional hazards model ; piecewise-linear Cox regression model)を行った。

さらにRAの病勢に対する外科的治療効果について、



IORRA に登録された RA 患者のうち、5 年経過を追えた TKA、THA を対象とした。症例は 2003 年 10 月から 2008 年 11 月までに調査を行えた TKA が施行された 333 例と THA 77 例とした。術直前と術後直近 1 回目から半年毎に 5 年間のデータを用いて TKA 及び THA が Disease Activity Score 28 (DAS28) と J-HAQ に与える影響について検討した。データは last observations carried forward (LOCF) 法を用いた。

(倫理面への配慮)

これらデータベースの個人情報には匿名化されて厳重に保管されており、個人の同定は不可能となっている。また、これら一連の研究結果は、総合的な内容として IORRA ニュースを通じて、患者様自身へフィードバックが行われている。

### C. 研究結果

手術件数の推移については図1の如く RA 関連手術件数は、総数、上肢、下肢、脊椎を含むその他いずれもこの 10 年間では多少の変動はあるものの大きな変化はなく、必ずしも手術件数が減少している傾向は見られなかった。

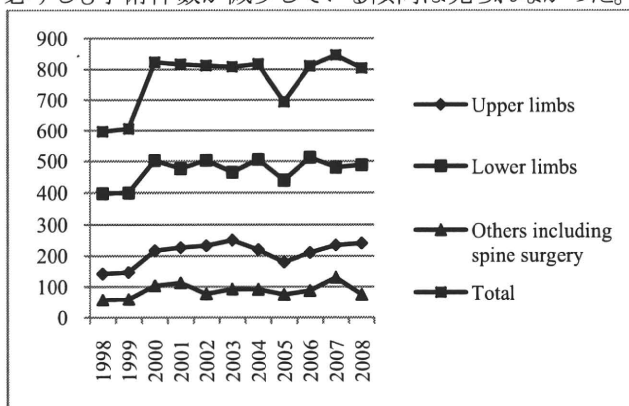


図1. Numbers of surgeries for Japanese rheumatoid arthritis patients in a multicenter study. Data on the number of operations were collected in each institute from 1998 to 2008.

続いて手術をアウトカムとした検討では、TKA に関しては第1回目(2000年10月施行)のベースラインで3,945例が登録されており、このうち955(24.2%)例に膝関節に症状を有していた。さらにこの中で114(11.9%)例でTKAが5年間で施行されていた。予後予測因子は、年齢、J-HAQ、pain-VAS、physician-VAS、RF で有意差が認められた。多変量解析では、表1の如く、発症年齢、機能障害、疼痛VAS、リウマトイド因子がリスクを上げる因子として残った。また、piecewise-linear Cox regression modelを用いた解析では、年齢が60歳以上になると危険率は逆に下がった。

表1.

|          | Coefficient | HR    | 95%CI       | p-value  |
|----------|-------------|-------|-------------|----------|
| 年齢       | -0.0231     | 0.977 | 0.961-0.993 | 0.0054   |
| 機能障害     | 0.462       | 1.59  | 1.20-2.10   | 0.0013   |
| pain-VAS | 0.211       | 1.23  | 1.13-1.34   | 0.000001 |
| RF       | 0.784       | 2.19  | 1.14-4.21   | 0.019    |

一方、手関節手術に関しては、症例数 5,497 例のうち、122 例 (2.22%) が各症例登録後 6 年以内に手術を受けていた。これは、1,000 例当たり、5.94 (男性 3.29; 女性 6.52) 施行されていたことになり、単変量解析では女性、J-HAQ、pain-VAS、physician-VAS、GH-VAS、CRP、赤沈で有意差が認められた。さらに多変量 Cox regression 解析では、年齢、J-HAQ、pain-VAS、長期罹病期間が危険因子と考えられた(表2)。

表2.

|          | Coefficient | HR    | 95%CI       | p-value |
|----------|-------------|-------|-------------|---------|
| 年齢       | -0.016      | 0.985 | 0.970-0.999 | 0.039   |
| 罹病期間     | -0.037      | 0.964 | 0.938-0.990 | 0.0071  |
| pain-VAS | 0.118       | 1.126 | 1.040-1.218 | 0.0032  |
| 機能障害     | 0.415       | 1.515 | 1.142-2.010 | 0.004   |

さらに RA の病勢における TKA と THA の効果について検討した。最初に DAS28 の検討を行ったところ、図2の如く、術前に比べて術後は順次経時的に改善していく傾向であることが判明した。

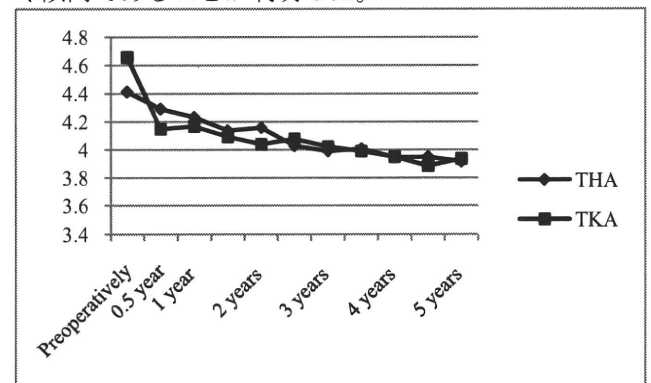


図2. Changes in the DAS28 scores immediately preoperatively, and every 6 months until 5 years postoperatively



しかしながら、術後の HAQ は術前に比較して TKA、THA ともに不変であった(図3)。この要因として下肢機能は術後改善しているのに対して上肢機能は逆に悪化している傾向があった。

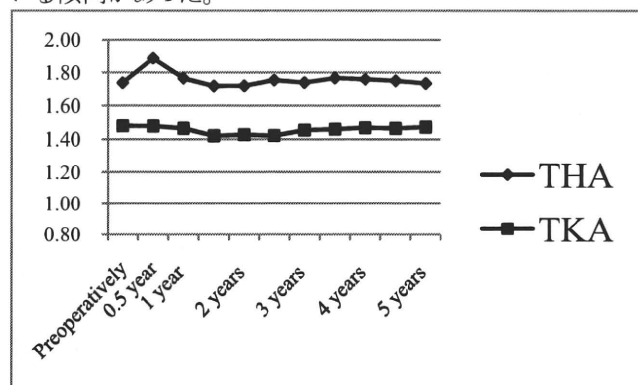


図3. Changes in the J-HAQ scores immediately preoperatively, and every six months until 5 years postoperatively

#### D. 考察

da Silva Eらは米国 Rochester の住民コホート研究をレトロスペクティブに行った。対象は生物学的製剤が登場する以前の1955年から1995年までのRA症例で、10年間毎に分けて関節外科を中心にどれくらい外科的治療が行われたかその累積を調査した。その結果、女性、発症年齢が若い、リウマトイド因子が陽性、リウマトイド結節を有するなどの因子が手術に至る危険因子と報告した。そしてRA治療が発展してきた1985年以降関節外科手術件数は有意に減少してきており、これは薬物療法が功を奏していると2003年に報告した。またレジストリ制をとっているスウェーデンからは1987-2001年の調査では下肢の手術件数が減少し、さらに1998-2004年の調査でも上肢の手術件数も減少していることが報告された。

ノルウェーでは1994-2004年間の調査でTHAやTKAなどの手術件数が減少し、デンマークでもTHAが減少していることが報告されている。さらにフィンランド中部地区では1986-2003年の調査ではRA以外のTHAやTKAの手術は男女とも2倍から10倍に増加しているが、RAが原因となる人工関節の症例数は変化していないことがSokkaらにより報告された。SokkaらはRAによる病態で関節破壊されて適応となる症例の減少があるものの変形性関節症性変化に移行して総数として手術件数の変化がないと考察している。

米国カリフォルニア州では1983-2001年までのRAに関連した入院のデータベースを解析し、RA症例10万人に対するTKAの手術件数の割合が1990年代半ばをピークに1998-2001年間に増加傾向から一転して減少に転じたことが報告された。その後のTKAの手術件数の割合は2007年度までの追跡調査の結果では再度上昇していた。

しかし総じて関節外科手術は1990年をピークに減少傾向にあり、特に40代、50代での膝関節外科手術は1983-1987年に比べ2003-2007年は19%も減少しており、股関節に至っては60歳以下の若い症例を中心に40%も減少していた。そしてこれらの現象はRAに対する薬物療法による長期的治療効果と結論している。

これら欧米からの報告ではRA症例でTKAやTHAなどの手術件数が増加していないか、或いは減少しており、この結果は薬物治療による関節破壊抑制効果と考察されている。

本邦では欧米とはRA治療形態が異なり整形外科医が直接薬物療法を行い、また手術の適応を決定する施設が多い。また生物学的製剤の導入時期や、使用できる非生物学的DMARDsも異なったものもあり我が国独自の解析が必要である。

今回の調査では必ずしもまだ手術件数の減少という現象は生じていない事が判明した。このように我が国では生物学的製剤使用症例の手術適応が減少するのか、また術式が新たに変遷するのか、まだ暫くその推移を見守る必要がある。ただし今まではRAの外科的治療は滑膜切除術やTKA、THAが中心であったが、薬物治療に抵抗する炎症性滑膜炎や白底突出などの症例は減り、今後は手指や足趾に対する治療が増えてくる可能性がある予想されている。生物学的製剤等により病勢が安定化することでより高いレベルでのQOLが求められ新しい外科的治療体系が期待される。例えば病勢の安定化は関節のビランを始めとするremodelingに繋がる事が期待されている。そこで足趾の変形に対してルリエーブル法に代表される中足骨々頭切除術がこれまで主であったが、最近では中足趾節関節を温存する中足骨骨切り術が徐々に普及してきている。また、整容的な意味も大きい手指や手関節など上肢の手術の需要が増えると予想されている。

整形外科手術が行われることは、RAの病勢が薬剤に抵抗して関節破壊が進行していることを意味し、その結果日常の機能障害に大きく関与し、最終的には生命予後にも大きく関わってくるものと考えられる。今回の検討では、TKAに関しては、下肢で最も重要な膝関節の機能を損なう事は行動の制限が生じて、全身の健康にも多大な影響を及ぼすものと思われる。そして、発症年齢が若く、J-HAQで指標される日常生活の機能障害があり、pain-VAS、リウマトイド因子陽性が危険因子であることが判明した。また、手関節に関しては、手関節はRAで障害される最も頻度の高い関節であり、一度障害されると巧緻障害など日常生活に重大な悪影響を及ぼす。この危険因子としては、やはり発症年齢が若く、罹病期間が短くて機能障害が強く、またpain-VASが危険因子であることが明らかになった。つまりこれらアウトカムをTKAや手関節手術にしても、従来の報告通り、RAの重症化危険因子は、年齢、罹病期間、機能障害、リウマトイド因子等であることが判明し、さらにpain-VASやphysician-VASといった因子

も重症化の指標であると考えられ、これらを評価して日頃からの薬物治療を行う必要があると考えられた。

続いて外科的治療による抗炎症作用の検討であるが、時にTKAなどを施行した症例が、術後炎症が沈静化する症例を経験する。これは滑膜切除に加えて人工関節置換術という手術療法により、膝関節という大きな炎症の場が改善されたことで全体の病勢が减弱し、再度同じ用量で薬効がみられた推察された。

そこで、術後3年まで経過を終えたTKA130例のDAS28の経過をみたところ、術後3年でも有意差をもってRAの炎症が術前に比べて鎮静化していた。さらに症例数を増やし、経過観察期間を5年としても同様な結果が得られた。

この理由として、MTX や生物学的製剤を中心とした薬物治療により RA の病勢がコントロールされつつあるため、TKA や THA が術後の RA 疾患活動性を有意に低下させると考えられた。つまり、TKA および THA は関節破壊が生じた膝関節および股関節に対して、大関節の炎症を抑制することにより、全身の病勢をも改善する可能性が高いと思われた。この現象は術前に中等度か高度病勢が強い症例で特に顕著であった。ただし、その効果は病勢を完全に抑える程には至ってはならず、その結果日常生活機能をみたところ下肢機能は改善しているものの、上肢機能は却って悪化している傾向にあった。

今後薬物療法と相俟って TKA、THA のような外科的治療を行う症例には手術部位だけでなく全身の状態を把握することが必要であり、特に上肢の状態にも注意深い観察が必要と思われた。

これからは薬物療法と外科的治療による併用療法もRA治療のオプションの一つとして考える必要があるかもしれない。関節機能を温存するべく手遅れにならないようにsurgical window of opportunityという概念を持つ必要があると思われる。

## E. 結論

RA において外科的治療はまだ必要な治療法であり、薬物療法と組み合わせることによって、より高い生活機能を目指すことが可能になると考えられた。TKA および THA は関節破壊が生じた膝関節および股関節に対して著しく機能の改善を臨床的にもたらすと同時に全身の病勢をも改善することが判明した。しかしながら、下肢機能は改善しているものの、上肢機能は却って悪化する傾向もあり、TKA や THA を施行する症例では上肢の状態にも注意深い観察が必要と思われた。

## F. 健康危険情報

今回の結果から、各症例の患者本人が自分自身への評価である疼痛 VAS が非常に重要な指標であることが分かり、医師は患者からの訴えに慎重に耳を傾ける必要があることが改めて明らかになった。さ

らに、外科的治療は薬物療法でコントロールされてより高い QOL が得られることが明らかになった。ただし、全身の状態は注意深い観察が必要である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Seto Y, Tanaka E, Inoue E, Nakajima A, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Studies of the efficacy and safety of methotrexate at dosages over 8 mg/week using the IORRA cohort database. *Mod Rheumatol*. 2011 Mar 20. [Online first].
2. **Momohara S**, Inoue E, Ikari K, Yano K, Tokita A, Suzuki T, Sakuma Y, Hiroshima R, Kawakami K, Masuda I, Iwamoto T, Taniguchi A, Yamanaka H. Efficacy of total joint arthroplasty in patients with established rheumatoid arthritis: improved longitudinal effects on disease activity but not on health-related quality of life. *Mod Rheumatol*. 2011 Mar 4. [Online first].
3. **Momohara S**, Tanaka S, Nakamura H, Mibe J, Iwamoto T, Ikari K, Nishino J, Kadono Y, Yasui T, Takahashi K, Takenouchi K, Hashizume K, Nakahara R, Kubota A, Nakamura T, Nishida K, Suguro T. Recent trends in orthopedic surgery performed in Japan for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2011 Feb 24. [Online first].
4. **Momohara S**, Tanaka E, Iwamoto T, Ikari K, Yamanaka H. Reparative radiological changes of a large joint after adalimumab for rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Feb 12. [Online first].
5. **Momohara S**, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, Imamura H, Masuda I, Tokita A, Ikari K. Prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in rheumatoid arthritis patients treated with non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol*. 2011 Feb 12. [Online first].
6. Iwamoto T, Seto Y, Ikari K, Yamanaka H, **Momohara S**. Solitary extranodal malignant lymphoma of the forearm in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):304. 2010 Sep 8.
7. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Iikuni N, Taniguchi A, **Momohara S**, Singh G, Yamanaka H. Effects of long-term corticosteroid usage on functional disability in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of controlled disease activity. *Rheumatol Int*. 2010 Dec 16. [Online first].

8. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, **Momohara S**, Taniguchi A, Yamanaka H. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. Rheumatol Int. 2010 Nov 27. [Online first].
9. Nishimoto K, Ikari K, Kaneko H, Tsukahara S, Kochi Y, Yamamoto K, Nakamura Y, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, **Momohara S**. Association of EMCN with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese populations. J Rheumatol. 2011 Feb;38(2):221-8.
10. Sugiura T, Kawaguchi Y, Ikari K, Ichida H, Kawamoto M, **Momohara S**, Hara M, Yamanaka H. Interleukin-18 promoter polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis: protective effect of the T allele and T/T genotype at rs360722. Mod Rheumatol. 2011 Jan 12. [Online first].
11. Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, **Momohara S**, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). Mod Rheumatol. 2010 Oct 16. [Online first].
12. Yamagiwa K, Iijima S, Furuya T, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Incidence of falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):51-6.
13. Hiroshima R, Kawakami K, Iwamoto T, Tokita A, Yano K, Sakuma Y, Ikari K, **Momohara S**. Analysis of C-reactive protein levels and febrile tendency after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with 4 weeks peri-operative interruption of tocilizumab. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):109-11.
14. Yano K, Ikari K, Inoue E, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, Yamanaka H, **Momohara S**. Efficacy of total knee arthroplasty on disease activity in patients with established rheumatoid arthritis: 3-year follow-up results of combined medical therapy and surgical intervention. Mod Rheumatol. 2010 Oct;20(5):452-7.
15. Mikashima Y, Kawamura K, Miyawaki M, Murakoshi K, Usami N, **Momohara S**. Neglected spontaneous rupture of the Achilles tendon in elderly patients with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2010 Aug;16(5):221-4.
16. Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2010 Oct;20(5):478-85.
17. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T, Matsuda F, Iwamoto T, **Momohara S**, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in *CCR6* is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Nat Genet. 2010 Jun;42(6):515-9.
18. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, **Momohara S**, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. Scand J Rheumatol. 2010;39(5):360-7.
19. Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Kawamoto M, Katsumata Y, Gono T, Masuda I, Ikari K, **Momohara S**, Yamanaka H. Single nucleotide polymorphisms of CD244 gene predispose to renal and neuropsychiatric manifestations with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2010 Oct;20(5):427-31.
20. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2010 May 16. [Online first].
21. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, **Momohara S**, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. Arthritis Rheum. 2010 Jan 7;62(2):574-579.
22. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, **Momohara S**, Kamatani N, Yamanaka H. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. Mod Rheumatol. 2010 Jun;20(3):280-6.
23. Sakuma Y, Ikari K, Iwamoto T, Tokita A, **Momohara S**. Reparative radiological changes of the hip joint in rheumatoid arthritis: do these findings indicate the true repair of the joint? Joint Bone Spine 2010 May;77(3):278-9.
24. **Momohara S**, Kawakami K, Kawamura K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Tokita A, Ikari K. Comment on:

- Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor- $\alpha$  blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor- $\alpha$  blockers decreases complications?: reply Rheumatology (Oxford). 2010; 49: 1210.
25. Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, **Momohara S**, Taniguchi A, Yamanaka H. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2010 Jan 5. [Online first].
  26. **Momohara S**, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Hara M, Taniguchi A, Yamanaka H. Decrease in orthopaedic surgeries including total joint replacements in rheumatoid arthritis patients between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA) Ann Rheum Dis. 2010 Jan;69(1):312-3.
  27. Niki Y, Matsumoto H, Hakozaki A, Mochizuki T, **Momohara S**. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. J Orthop Sci. 2010 Jan;15(1):57-63.
  28. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Tokita A, **Momohara S**. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor alpha blockers: Perioperative interruption of tumor necrosis factor alpha blockers decreases complications? Rheumatology (Oxford). 2010 Feb;49(2):341-7.
  29. Iwamoto T, Toki H, Ikari K, Yamanaka H, **Momohara S**. Multiple extensor tendon ruptures caused by tophaceous gout. Mod Rheumatol. 2010 Apr;20(2):210-2.
  30. Kawamura K, **Momohara S**. Multiple Bursitis in Rheumatoid Arthritis Patients. J Clin Rheumatol. 2009 Dec;15(8):430.
  31. Kawakami K, Ikari K, Yano K, **Momohara S**. Adductor muscle strain in the elderly patient suspected the femoral neck fracture Arthritis Rheum. 2009 Oct 29;60 (11):3446.
  32. Mikashima Y, Tomatsu T, Horikoshi M, Nakatani T, Saito S, **Momohara S**, Banks SA. In vivo deep-flexion kinematics in patients with posterior-cruciate retaining and anterior-cruciate substituting total knee arthroplasty. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2010 Jan;25(1):83-7.
  33. Kobayashi S, Taniguchi A, Okamoto H, **Momohara S**, Tomatsu T. A case of isolated gouty tophus in a patient without a previous history of gouty arthritis. J Clin Rheumatol. 2009;15(7):373.
  34. Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, **Momohara S**, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. Mod Rheumatol. 2010 Feb;20(1):46-53.
  35. Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Associated factors for falls and fear of falls in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2009 Nov;28(11):1325-30.
  36. Saito S, **Momohara S**, Taniguchi A, Yamanaka H. The intra-articular efficacy of hyaluronate injections in the treatment of rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2009;19(6):643-51.
  37. Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, **Momohara S**, Kamatani N, Yamanaka H. T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis. Bone. Oct;45(4):627-39.
  38. Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, **Momohara S**. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. Ann Rheum Dis. 2010 Feb;69(2):368-73.
  39. Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, **Momohara S**, Kamatani N, Yamanaka H. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients. J Bone Miner Metab. 2009;27(5):574-83.
  40. **Momohara S**, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Declining use of synovectomy surgery for rheumatoid arthritis patients in Japan. Ann Rheum Dis. 2009 Feb;68(2):291-2.
  41. Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, **Momohara S**, Kamatani N. A polymorphism in Fc gamma IIIA receptor coding gene is a possible genetic marker to predict primary response to infliximab in Japanese rheumatoid arthritis patients.