

図1. 生物学的製剤の使用状況（※症例数：10,367）

～2011年

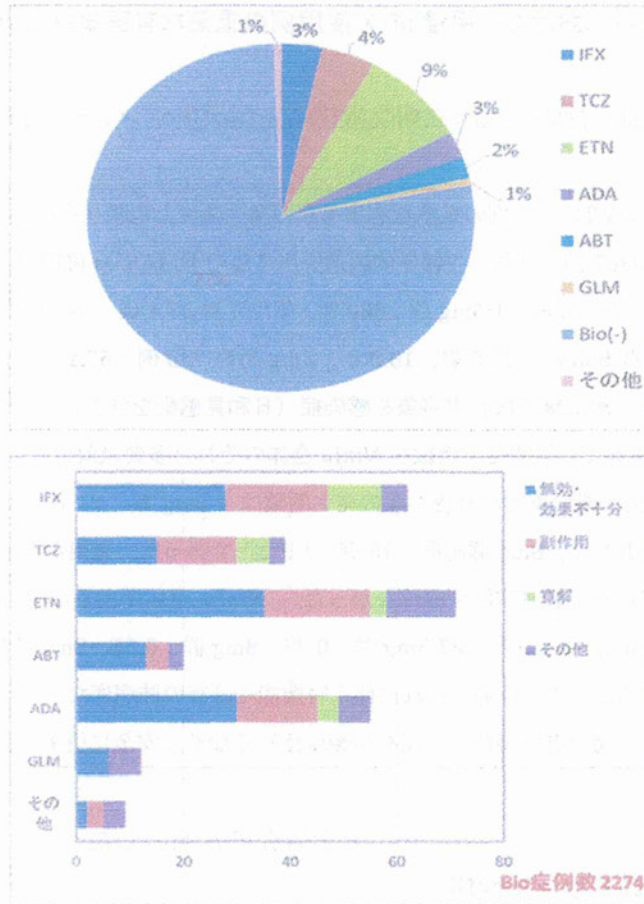


図2. 各生物学的製剤の中断理由のまとめ（※症例数：2,274）

Biologics (n)	Failure(%)	Adverse effects(%)	Remission(%)	Others(%)
IFX (n=352)	7.1	5.4	2.8*	1.4
ETN (n=940)	3.7	2.1	0.3	1.4
ADA (n=258)	11.6*	5.8	1.6	2.3
TCZ (n=459)	3.3	3.3	1.3	0.7
ABT (n=206)	6.3	1.9	0.0	1.5

\*p<0.05

## Ninja を利用した関節リウマチ患者における高用量 MTX 使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討

研究分担者 金子敦史 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 医長

研究要旨: MTX 増量承認後 1 年時の MTX 使用例の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討することを目的とした。Ninja2011 に登録された RA 症例 10367 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法を受けていた 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群: 560 例: 平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群: 961 例: 63.1 歳、12.1 年、8mg 群: 963 例: 62.3 歳、10.9 年、8mg 超群: 780 例: 57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、入院理由を調査した。次に重篤な有害事象を感染症（日和見感染を含む）、間質性肺病変の悪化、汎血球減少症、悪性リンパ腫と定義し、4 群での年間発生例数を Ninja 全体のそれと多変量解析による Odds ratio を用いて比較検討した。結果、MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数は 1-5mg 群: 21 例（全体の 3.8%）、6-7.5mg 群: 23 例（2.4%）、8mg 群 18 例（1.9%）、8mg 超群: 15 例（1.9%）であった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。Ninja 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 326 例 3.1% であり、各群との OR は 1-5mg 群: 1.06、6-7.5mg 群: 0.73、8mg 群: 0.55、8mg 超群: 0.55 であった。

本邦では各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われ、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。

### A. 研究目的

本研究班が構築した全国規模のリウマチ性疾患データベース、Ninja: National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) は平成 24 年 4 月現在、全国 33 施設が参加、全国規模の年次毎のデータベースの収集が効率よく行われ、2011 年度は登録症例数が 10000 例を突破した。そして Ninja の過去のデータも活用され、2011 年 2 月 23 日、本邦の関節リウマチに対するメトトレキサート (MTX) 成人用量増量が承認された。その結果、MTX は本邦では必要に応じて週 16mg まで増量可能となり、また、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として使用可能となった。しかし、過去に MTX は致死的な副作用 報告もあり、増量における重篤な有害事象の増加が懸念される。

今回は承認後 1 年経過した時点での調査、Ninja 2011 のデータを利用して、高用量 MTX 使用の重篤な有害事象の発生頻度と危険性を検討すること  
Ninja 全体の重篤な有害事象の発生頻度は 326

とを研究の目的とした。

### B. 研究方法

Ninja 2011 に登録された RA 症例 10367 例のうち、生物学的製剤併用や他の DMARDs 併用を除いた MTX 単独療法 3264 例を対象として、以下の 4 群、1-5mg 群: 560 例: 平均年齢 67.4 歳 平均罹病期間 14.2 年、6-7.5mg 群: 961 例: 63.1 歳、12.1 年、8mg 群: 963 例: 62.3 歳、10.9 年、8mg 超群: 780 例: 57.2 歳、9.8 年に分け、年間入院症例数、件数、入院理由を調査した。次に重篤な有害事象を感染症（日和見感染を含む）、間質性肺病変の悪化、汎血球減少症、悪性リンパ腫と定義し、4 群での年間発生例数を Ninja 全体のそれと多変量解析を用いて Odds ratio を用いて比較検討した。

### C. 研究結果

例 3.1% であり、その内訳は日和見感染症を含め

た感染症入院が約 8 割、間質性肺障害が 13%、MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫が 2.6%、汎血球減少症など骨髄抑制が 1.1%であった。表 1 には *Ninja* 全体の症例数に対する%を示す。

表 2 には MTX 単独症例各群の重篤な有害事象の発生例数、発生頻度を示す。1-5mg 群：21 例（全体の 3.8%）、6-7.5mg 群：23 例（2.4%）、8mg 群 18 例（1.9%）、8mg 群超群：15 例（1.9%）であった。特に増量によって有害事象の発生状況

が増加することなく、むしろ低下傾向になった。重篤な有害事象は感染症関連、間質性肺病変の悪化、悪性リンパ腫であり、汎血球減少症はなかった。

表 3 には、MTX 使用量別の Odds ratio を示した。各群の OR は 1-5mg 群：1.06、6-7.5mg 群：0.73、8mg 群：0.55、8mg 超群：0.55 であり、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなかった。

表 1：Ninja 全体の重篤な有害事象の発生頻度

入院理由	症例数	Ninja 全体に対する%
呼吸器（肺炎・気管支炎・膿胸など）	132	1.27
皮膚（帯状疱疹・蜂窩織炎など）	35	0.34
消化管（胃腸炎など）	23	0.22
整形外科（インプラント感染・足の感染など）	21	0.20
尿路感染（腎盂炎など）	21	0.20
原因不明の敗血症	13	0.13
耳鼻科	7	0.07
胆嚢炎	7	0.07
ニューモシスティス肺炎	7	0.07
真菌症	6	0.06
非結核性抗酸菌症	6	0.06
結核	3	0.03
その他の感染症	6	0.06
間質性肺炎(原因問わず)	48	0.46
MTX 関連リンパ増殖性疾患・悪性リンパ腫	9	0.09
汎血球減少症など骨髄抑制	4	0.04

表 2. MTX 使用量別の重篤な有害事象の発生頻度

使用量	全症例数	重篤な有害事象の発生例数 (%)	入院理由
1~5mg/週	560	21 例 3.8%	呼吸器感染 6 薬剤性肺炎 1 胃腸炎 2 胆管炎 2 腎盂炎 2 人工関節感染 2 足ベンチ感染 1 など
6~7.5mg/週	961	23 例 2.4%	非 Hodgkin リンパ腫 1 結核 1 NTM3 呼吸器感染 10 消化管感染 3 腎盂炎 3 間質性肺障害 1※

8mg/週	963	18例 1.9%	急性B型肝炎1 間質性肺障害3※ 帯状疱疹3 呼吸器感染7 消化器感染2 腎盂炎1※蜂窩織炎1
8mg超/週	780	15例 1.9%	頸椎術後感染1 人工関節感染1 間質性肺障害1 呼吸器感染6 帯状疱疹1 尿路感染1 真菌症1

表 3.MTX 使用量別の Odds ratio

MTX 使用量	重篤な有害事象の発生例数 (%)	Odds ratio	95%CI	Odds ratio の有用性	
				精密 p 値	有意性
1~5mg/週	21例 3.8%	1.0634	0.672 ≤ OR ≤ 1.683	0.8868298	NS
6~7.5mg/週	23例 2.4%	0.7338	0.4826 ≤ OR ≤ 1.116	0.1741306	NS
8mg/週	18例 1.9%	0.5469	0.3389 ≤ OR ≤ 0.882	0.0157562	P<0.05
8mg超/週	15例 1.9%	0.5521	0.3276 ≤ OR ≤ 0.93	0.0308254	P<0.05

#### D. 考察、E. 結論

今回、増量承認後 1 年間の *Ninja* の調査で、MTX が用量依存的に重篤な有害事象を起こしていることはなく、また、8mg/週および 8mg 超/週の患者群では RA 全体の発生頻度よりも有意差をもって有害事象が少ないことが明らかになった。本コホートでは各担当医は MTX 使用にあたって、年齢、それに伴う腎機能や既存の肺病変などに留意して用量設定を行っていると思われる、高用量においても重篤な有害事象の年間発生頻度は高くなく、安全に使用されていた。ただし、今回の研究の Limitation として、観察・後ろ向き研究であること、さらに MTX に関連ありとされる全ての有害事象（肝機能障害・高 MCV 血症・軽度の WBC 減少・重篤な有害事象の項目を併発したが入院に至らなかった例の存在、たとえば帯状疱疹などは含まれていないこと）はご留意いただきたい

い。今後は同様な調査を年次で継続的な検討していく予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

【学会発表】

- 1) 金子敦史ほか：*Ninja* を利用した関節リウマチ患者の 2010 年度死因分析. 第 56 回日本リウマチ学会総会. 東京,2012.4.26-28.

#### 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

**Ninja** を利用した関節リウマチ(RA)関連整形外科手術に関する研究-2011 年度-

研究分担者 税所幸一郎 独立行政法人 国立病院機構都城病院 副院長

研究要旨：**Ninja** の 2011 年度のデータベースを利用し、手術を中心に薬剤との関係を検討した。2011 年度に登録された患者数は 10367 人で、RA 手術は 329 人に 390 件 3.76%(手術件数/総患者数) 行われていた。初 TJA が 2.04%、滑膜切除が 0.22%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.79%、関節固定が 0.22%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.76%へと全ての手術術式で減少しており、特に初回 TJA と滑膜切除は大幅に減少していた。薬剤の使用をみると、2011 年度には患者の 90.80%に投与されており、2003 年の 81.76%より増えていた。うち総 MTX 群は 36.18%が 60.55%に、総 I.S.群は 4.57%が 10.97%に、新規に開発された総 Bio 群は 0.52%が 22.61%に増えていた。その一方、総従来 DMARD 群は 53.93%が 34.14%へと減少していた。Bio などの開発導入に伴い薬剤の使用が増加しており、それに反比例して手術は減少していた。手術の変化には新規薬剤の導入が一因として関与していると考えられた。

A. 研究目的

現在 MTX、免疫抑制剤、生物学的製剤などの導入により RA の早期寛解がはかられており、今後手術内容について変化が出るのではないかと考えられる。

国立病院機構免疫異常ネットワーク・リウマチ部門(iR-net)による関節リウマチデータベース(**Ninja**)を利用し、経年的に RA 関連整形外科手術(内訳：初回人工関節置換術(初 TJA)、関節形成術(関節形成)、関節固定術(関節固定)、滑膜切除術(滑膜切除)、断裂腱再建術(腱再建)など)の変化を分析する。

B. 研究方法

登録施設が増え、患者数が 4000 人を超えた 2003 年度から 2011 年度に **Ninja** に登録された手術について、投与されていた薬剤と手術の種類・頻度との関連について検討した。手術については、一人に多種類・多数回行われている場合は全てカウントしている。それ故、手術数と、患者数には一部乖離がある。RA 関連整形外科手術(RA 手術)としては初 TJA、関節形成、関節固定、滑膜切除、腱再建をとりあげ、手術件数は手術件数/総患者数(%)であらわした。使用薬剤については DMARD

無群、MTX 群、(MTX を除く)免疫抑制剤群(I.S.群)、生物学的製剤群(Bio 群)、従来 DMARD 群に分類した。「主薬剤」使用群は主となる 1 薬剤群(Bio 群>MTX 群>I.S.群>DMARD 群のみ)でまとめてあり、「総薬剤」群使用者は各薬剤群が投与されている総患者数を挙げている。薬剤頻度は使用人数/総患者数(%)であらわした。手術件数と使用薬剤の割合について検討するとともに、経年的な推移についても検討した。

C. 研究結果(表 1. 2.、図 1. 2.)

2011 年度に登録された患者数は 10367 人で、RA 手術は 329 人に 390 件 3.76%(手術件数/総患者数)が行われていた。手術種類別にみると、2011 年度には TJA が 2.04%、滑膜切除が 0.22%、腱再建が 0.13%、関節形成が 0.79%、関節固定が 0.22%であった。2003 年度と比べると、手術総数で 8.11%から 3.76%へと減少していた。また TJA をはじめ全ての手術術式で減っており、特に初回 TJA と滑膜切除は大幅に減少していた。TJA の中では膝関節の手術が減少していた。

薬剤の使用をみると、2011 年度には 90.80%に投与されており、2003 年の 81.76%より増えていた。各「総薬剤」群を患者数でみると、総 MTX



群は 36.18%が 60.55%に、総 I.S.群は 4.57%が 10.97%に、新規に開発された総 Bio 群は 0.52%が 22.61%に増えていた。その一方、従来の総 DMARD 群は 53.93%が 34.14%へと減少していた。一方、各「主薬剤」群について患者数でみると、主 MTX 群は 35.89%が 46.15%に、主 I.S.群は 4.19%が 5.74%に、新規に開発された主 Bio 群は 0.52%が 22.61%に増えており、これは「総薬剤」群と同様であったが、従来の主 DMARD 群は 41.18%が 2009 年度には 20.14%、2011 年度には 16.30%へと従来 DMARD だけの使用は減少していた。

#### D. 考察および E. 結論

2003 年度から 2011 年度へと経年的に抗リウマチ剤の使用が増加しており、それに反比例して手術総数の頻度は減少していた。手術の減少は主に滑膜切除と TJA でみられた。Bio 導入初期には、手術の減少は DMARD 群、薬剤無群、MTX 群、I.S.群でみられたが、Bio 群では逆に増加しており、使用薬剤のシフトによるものと考えられた。MTX は現在 RA 治療の anchor drug といわれている。NinJa においても登録開始時より（総）MTX は 36.2%の患者に使用されており（早期比率 34.5%）、かなり以前より使用されていたものと推測された。また 2011 年には 60.6%と使用が著明に増加しており、さらに早期での使用も増加していた（早期比率 50.8%）。これらの長期使用、早期からの使用が RA の進行を抑制し、滑膜切除術や TJA などの手術を減少させたものと考えられた。近年 MTX と同等かそれより強力な作用を持つ新規の I.S.や Bio の使用が増加している。うち I.S.では手術頻度が減少していた。これは新規の I.S.は経口剤であり、今までの MTX の使用経験からも、比較的早期から使用しやすいためと考えられた。一方、Bio では前述したように導入期には増加していた手術頻度が、Bio 使用頻度が 10%を超えた 2007 年度からは Bio 群内での手術頻度は減少に転じ、2008 年度から 2010 年度の間では 7%前後で経度減少傾向であったものが、2011 年度では 4.7%と再び手術頻度が減少していた。これは MTX の例から推測されるように、Bio 群でも導入期には晩期で

の投与が多かった(2007 年度：早期比率 30.4%)のが、Bio の投与に慣れるとともに早期でも使用されるようになったためと考えられた(2011 年度：早期比率 39.4%)。特に Bio などでは早期投与により関節破壊の抑制を、さらには破壊された関節の改善を生じるとの報告があり、window of opportunity に投与されるようになれば、今まで以上の変化が出現するのではないかと予想される。さらにはそれに伴う QOL に対する欲求の変化が手術内容にも現れるのではないかと考えられ、今後とも follow が必要と考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 【論文発表】

- 1) Current treatments of rheumatoid arthritis: from the "NinJa" registry. Saeki Y, Matsui T, Saisho K, Tohma S. Expert Rev Clin Immunol. 2012;3:455-465.

##### 【学会発表】

18. NinJa を利用した関節リウマチ関連手術の分析 - 2010 年度について - 税所幸一郎 當間重人他 第 56 回日本リウマチ学会 2012.4.26 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 各「主薬剤」群に対する手術頻度

「主薬剤」群	DMARD		IS		MTX		Bio		計	
	2003年度	2011年度	2003年度	2011年度	2003年度	2011年度	2003年度	2011年度	2003年度	2011年度
	19.91%	32.0%	42.67%	16.30%	4.35%	3.74%	37.24%	49.13%	0.54%	22.61%
群患者構成									N=3886	N=10368
群RA平均手術率	7.07%	3.49%	7.69%	2.7%	9.54%	2.86%	11.24%	3.82%	9.52%	4.74%
初人工関節	0.00%	0.20%	1.57%	0.21%	0.23%	0.12%	2.24%	0.96%	0.09%	0.59%
関節切除術	0.08%	0.02%	0.44%	0.05%	0.08%	0.00%	0.23%	0.00%	0.00%	0.07%
関節固定術	0.05%	0.01%	0.08%	0.01%	0.05%	0.01%	0.15%	0.13%	0.00%	0.07%
関節形成術	0.05%	0.04%	0.49%	0.14%	0.00%	0.03%	0.82%	0.37%	0.00%	0.22%
関節置換術	0.06%	0.01%	0.21%	0.01%	0.03%	0.00%	0.15%	0.06%	0.00%	0.05%
その他	0.18%	0.00%	0.13%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.38%
関節除去術	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
再人工関節	0.00%	0.04%	0.08%	0.02%	0.10%	0.01%	0.10%	0.14%	0.00%	0.20%
RA手術合計	1.34%	0.32%	2.99%	0.44%	0.49%	0.16%	3.55%	1.77%	0.08%	1.07%

図 1. 手術・「総薬剤」群の経年的推移

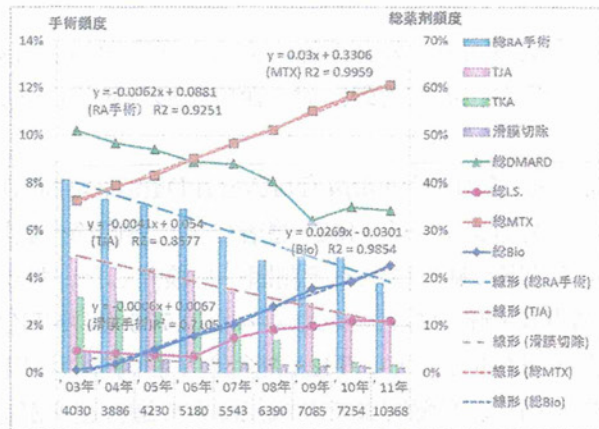
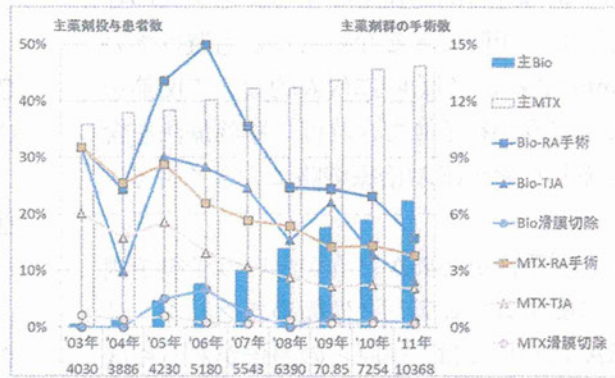


表 2. 手術・総薬剤群の経年的推移

	'03年	'04年	'05年	'06年	'07年	'08年	'09年	'10年	'11年
RA手術	8.11%	7.28%	7.04%	6.89%	5.74%	4.73%	4.50%	4.85%	3.76%
初TJA	4.81%	4.43%	4.35%	4.29%	3.39%	2.80%	2.94%	2.45%	2.04%
うちTKA	3.18%	3.01%	2.55%	2.59%	2.20%	1.36%	1.85%	1.45%	1.24%
うちTHA	0.82%	0.87%	1.11%	0.85%	0.78%	0.68%	0.59%	0.44%	0.34%
再TJA	0.27%	0.41%	0.47%	0.50%	0.27%	0.19%	0.11%	0.28%	0.30%
滑膜切除	0.79%	0.41%	0.54%	0.42%	0.34%	0.25%	0.28%	0.30%	0.22%
関節固定	0.32%	0.31%	0.26%	0.19%	0.31%	0.23%	0.35%	0.36%	0.22%
関節形成	1.12%	1.08%	0.87%	0.85%	0.83%	1.00%	0.86%	1.09%	0.79%
関節置換	0.42%	0.20%	0.19%	0.19%	0.36%	0.22%	0.16%	0.11%	0.13%
薬剤あり	81.78%	81.55%	83.59%	84.38%	86.09%	88.85%	87.20%	89.87%	90.80%
DMARD使用群	50.94%	48.33%	46.90%	44.36%	43.94%	40.25%	32.10%	34.85%	34.14%
IS使用群	4.57%	4.14%	3.64%	3.38%	7.26%	9.05%	9.85%	10.96%	10.97%
MTX使用群	36.18%	39.40%	41.37%	45.06%	48.20%	51.14%	55.19%	58.31%	60.50%
Bio使用群	0.52%	1.75%	4.70%	7.70%	10.00%	13.62%	17.67%	19.01%	22.61%
総薬剤数	95.19%	97.71%	99.91%	104.40%	109.53%	114.40%	114.81%	123.13%	128.27%
患者数	4030	3886	4230	5180	5543	6390	7085	7254	10368
総患者総増%	81.58%	59.12%	59.14%	58.31%	58.47%	62.31%	56.42%	53.93%	48.70%
初TJA総増%	90.10%	90.71%	94.12%	85.38%	87.50%	85.85%	79.23%	80.89%	79.27%

図 2. 総患者、主MTX群、主Bio群における薬剤群内での手術数



## 関節リウマチ患者が人工膝関節置換術に至る予測因子についての *Ninja* を用いた検討

研究協力者 安井哲郎 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教  
研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

研究要旨：研究目的は *Ninja* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) のデータを解析し、関節リウマチ (RA) 患者で人工膝関節全置換術(TKA)を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討した。対象および方法：2010 年度までに TKA を施行された 287 名(TKA 群)と施行されなかった 2,709 名(非 TKA 群)に分け、背景因子の違いを検討した。Cox 比例ハザード分析を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。結果：TKA 群は罹病期間が長く、疾患活動性が高く、登録時までの機能障害の進行速度が速い。登録時に膝関節痛がある頻度が高く、経過中に薬物治療強化を要した例が多い。TKA 予測因子として mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

### C. 研究目的

関節手術は外科的再建を要する関節破壊の存在を意味し、予防できるならもっとも避けたい Outcome である。初診時に代表的な人工関節を要するかどうかを予測できれば、薬物療法を含んだ関節リウマチ(RA)治療戦略に大きく寄与する。

しかし、“手術が必要かどうかという予後予測因子”に関するエビデンスは極めて乏しく、日本人 RA については、桃原らの報告がある程度である。(Momohara S et al : Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007 17:476-480)

本研究の目的は、全国規模のリウマチ性疾患データベース *Ninja* のデータを解析し、RA 患者で人工膝関節全置換術(TKA)を受ける例と受けない例での背景因子の差および TKA 施行に至る予測因子を検討することにある。

### B. 研究方法

解析対象は 2003 年度から *Ninja* に登録され、登録後複数年度フォローアップがなされた 2,996 名の RA 患者を対象とした。対象患者を 2010 年度までに TKA を施行された 287 名(TKA 群)と施行されなかった 2,709 名(非 TKA 群)に分け、背景因子の違いを検討した。TKA 施行を従属因子として Cox 比例ハザード分析

を行い、TKA 施行の予測因子の検出を試みた。有意基準は  $p < 0.05$ 、SPSS versin. 18 を使用。

### C. 研究結果

#### C-1. 対象症例 2996 例の 2003 年度背景因子

罹病期間 11 年 [ median ], 年齢 62 歳であり、進行期 RA が中心の患者群である。疼痛関節 3 か所、腫脹関節 2 か所、患者疼痛 VAS 33mm、mHAQ 0.5 と病像は比較的軽く、Class2 が 55% を占め、機能障害も軽い。しかし DAS、CDAI、SDAI とともに中程度活動性であった。StageIV が 39.7% をしめ、関節破壊は進行している。下肢大関節の疼痛が 20% 前後にみられる。2003 年度であるため、MTX 45.0% にとどまり、ステロイド内服は 57.6% であった。

#### C-2. TKA 群と非 TKA 群の背景因子群間比較

TKA 群は非 TKA 群より有意に罹病期間が長く、2003 年度時点の mHAQ、DAS28、patient VAS、CDAI、SDAI が有意に高かった。年齢、疼痛関節数、腫脹関節数、2003 年度 - 2004 年度間の DAS28、painVAS、mHAQ の変化量には有意差がなかった。登録時までの機能障害の進行速度を示す Estimated yearly progression of HAQ (EYP of HAQ : mHAQ/罹病年数) には有意差があり TKA 群が大きかった。性別、既往人工関節有無に有意差はなかった。Steinbrocker's stage 重症, Steinbrocker's



class 重症、登録時の膝関節痛有り、経過中に MTX や生物学的製剤(Bio)の使用を開始した患者が TKA 群に有意に多かった。

### C-3. Cox' s Hazard model による検討

Cox 比例ハザード分析 (stepwise 変数減少法) により TKA を受けるに至る予測因子を抽出したところ、mHAQ、DAS28、経過中の Bio 使用が抽出された。Hazard 比はそれぞれ 1.3, 1.1, 2.0 であった。

### D. 考察および E. 結論

身体機能障害が高度で、疾患活動性が高く、

経過中に治療の強化を必要とした患者がその後 TKA を受けるに至る傾向にあった。年次変化としては疼痛の悪化や疾患活動性の悪化よりも身体機能障害の進行が TKA につながると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表1. TKA群と非TKA群の背景因子の比較 (連続変数)

	TKRなし			TKRあり			p
	中央値	IQR		中央値	IQR		
年齢	62.00	55.00	69.00	62.00	55.00	69.00	0.882
罹患年数	11.00	5.00	19.00	12.00	6.00	20.50	0.028
TJC	3	1	6	3	1	7	0.130
SJC	2	0	5	2	0	6	0.105
患者疼痛VAS	3.20	1.60	5.30	4.30	2.30	6.20	0.000
mHAQ	0.45	0.00	1.00	0.63	0.25	1.12	0.000
CRP	0.70	0.20	1.89	1.11	0.22	2.55	0.002
ESR	36	20	58	42	21	66	0.006
DAS28ESR	4.10	3.18	5.10	4.45	3.51	5.37	0.000
CDAI	11.3	6.3	18.4	13.2	7.7	21.1	0.000
SDAI	12.7	6.9	20.5	15.2	9.1	23.3	0.000
EYP of HAQ	0.04	0.00	0.10	0.05	0.02	0.11	0.005
0304ΔDAS	0.00	-0.55	0.49	0.00	-0.52	0.60	0.733
0304ΔHAQ	0.00	-0.20	0.20	0.00	-0.25	0.20	0.758
0304painVAS	-0.10	-1.60	1.20	0.00	-1.60	1.30	0.639

図 1. TKA 群は非 TKA 群の背景因子の比較 (カテゴリ変数)

		TKRの有無		P
		なし	あり	
性別	女	2261	243	0.600
	男	448	44	
既往人工関節の有無	なし	2653	283	0.439
	あり	56	4	
DAS category	High	603(24.8%)	81(30.5%)	0.012
	Moderate	1201(49.5%)	138(51.9%)	
	Low	312(12.9%)	26(9.8%)	
	Remission	312(12.9%)	21(7.9%)	
Stage	I	399(15.0%)	23(8.1%)	0.002
	II	679(25.5%)	63(22.1%)	
	III	554(20.8%)	61(21.4%)	
	IV	1034(38.8%)	138(48.4%)	
Class	1	689(25.8%)	42(14.7%)	0.000
	2	1484(55.6%)	148(51.7%)	
	3	422(15.8%)	88(30.8%)	
	4	74(2.8%)	8(2.8%)	
Eular response	Good	96	11	0.061
	Moderate	403	37	
	Non	1763	207	
膝関節痛	なし	2078	203	0.024
	あり	631	84	
足関節痛	なし	1866	192	0.491
	あり	843	95	
股関節痛	なし	2232	233	0.611
	あり	477	54	
2003年度MTX	なし	1275	132	0.875
	あり	1040	110	
2003年度Steroid	使用なし	732	60	0.575
	定期使用	985	89	
経過中MTX	なし	846	78	0.026
	あり	1474	186	
経過中BIO	なし	2246	204	0.000
	あり	324	81	

## Ninja からみた生物学的製剤使用中の手術の動向とその意義

研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科

**研究要旨：**Ninja2003-2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512RA 関連手術を対象とし疫学的検討を加えた。手術頻度は 2003 年 8.11%から 2011 年 3.8%へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6%だった。BIO 例と Non-BIO 例を比較すると、BIO 例では疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性があり手術適応が変化・軽症化した可能性がある。手術で疾患活動性が改善し術後寛解例も存在した。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性発症の頻度が高く例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

### D. 研究目的

生物学的製剤（以下 BIO）増加に伴い、疾患活動性が改善し関節破壊が防止され、手術頻度の減少、人工関節手術の減少及び関節温存手術の増加、整容 QOL 向上目的の上肢手術の増加などが期待されている。一方術後創傷遅延および感染、手術部位遅発性感染の増大が危惧されが、実態の報告は少ない。BIO 普及が RA 関連整形外科手術に与える影響を検討する。

### B. 研究方法

Ninja2003-2011 年度に登録された累計 55,003 人年中の 2512RA 関連手術を対象とした。手術頻度、術式構成、術前状態の経年的変化を検討した。さらに BIO 使用の有無で群分けし同様の検討を行った。術後感染の検討も行った。

### C. 研究結果

#### C-1. RA 関連手術頻度の変遷

手術頻度は 2003 年 8.11%から 2011 年 3.8%へ半減した。滑膜切除術の減少が著明であった。（グラフ 1）術式構成は TKR > THR > Toe arthroplasty > Wrist > TER に変化はないが、TKR が減少、THR が不変、TER が微増した。BIO 例は DMARDs 例に比べ人工関節比率が高く ( $p=0.002$ )、大関節手術が多い傾向がある。

#### C-2. BIO 症例と Non-BIO 症例の比較

BIO 例の手術頻度は DMARDs 例より高いが、経年的に接近 2011 年は前者が 4.6%、後者が 3.6%だった。（グラフ 2）

#### C-3. BIO 症例手術における手術適応の変化の可能性

単関節手術例が増加し、2003 年 25.3%が 2011 年 56.8%に増加した。しかも手術例中の BIO 使用頻度が 26.9%と急増している。手術前年度の状態の経年的な変化をみると、経年的に疼痛 VAS32% 減少、DAS28 17%、mHAQ 12%減少しており、次第に疼痛が軽い軽症例が手術対象とされている。さらに BIO 例は DMARDs 例と比較すると、手術前年度の機能障害に差はないが、BIO 症例の疼痛、疾患活動性、炎症マーカーが有意に軽い。（グラフ 3）BIO 例においては疼痛がより軽い状態にもかかわらず手術が選択されている可能性がある。

#### C-4. 術後疾患活動性

薬物治療強化がなされていない 2008 年-2011 年の手術例 341 例中、翌年度 EULAR Response Criteria で Moderate 以上の改善が 23.7%、術後 DASESR 寛解が 9.1%存在した。（グラフ 4）術後寛解例では中小関節手術が多く、中小関節の疼痛が、手術で改善し寛解になった可能性がある。整形外科的手段が寛解導入に有用な症例が存在する。

#### C-5. 手術関連感染症入院

手術部位感染は、遅発性感染が 2008 年の 1



例→4例→5例→9例と増加した。頻度も2008年度1.8%から2011年度3.8%に増加した。2011年は3例/9例がBIO使用下での感染発症であった。術後早期SSIが従来より問題とされるが、手術既往のある進行期RAに広くBIOが使用される現状では、手術部位の遅発感染症にも注意を払う必要があろう。

#### D. 考察および E. 結論

手術頻度は2003年度～2011年度に半減しているが、術式構成にはいまだ有意な変化がなかった。BIO症例手術頻度の減少の背景には、BIO投与対象が高疾患活動性症例から中等度疾患活動性症例に拡大された影響がある。

手術症例中のBIO使用頻度が急上昇し、単関節手術が増加し、手術例の術前年度の状態が軽症化している。Body Image, Disease Imageの

変化に伴いRA患者のゴールが変化し手術適応が変化・軽症化した可能性がある。

手術関連感染症入院の頻度は少ないが、遅発性感染症の頻度が高く、例数、頻度とも上昇傾向にあり注意を要す。

#### F. 健康危険情報 なし

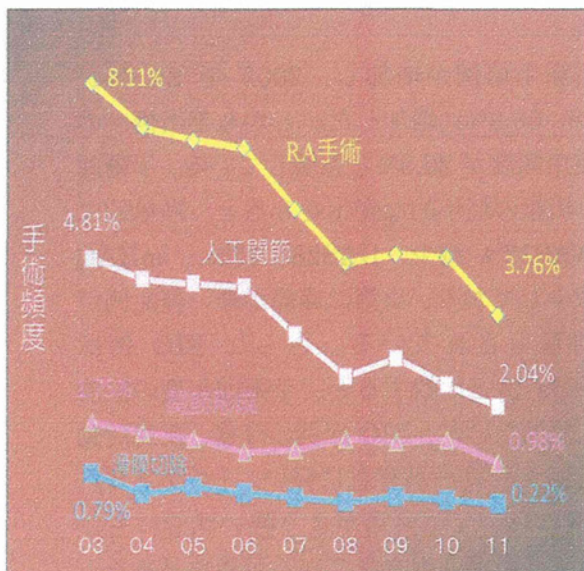
#### G. 研究発表

【学会発表】

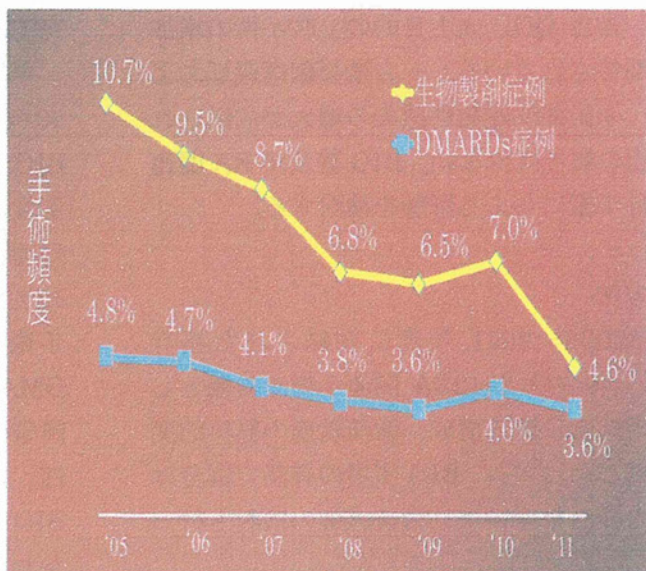
19. *Ninja* における関節リウマチ患者におけるMTX使用の変遷と現状 松井利浩、西野仁樹、當間重人 第45回九州リウマチ学会2013.3.10 那覇

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

グラフ1 手術頻度の経年的変化

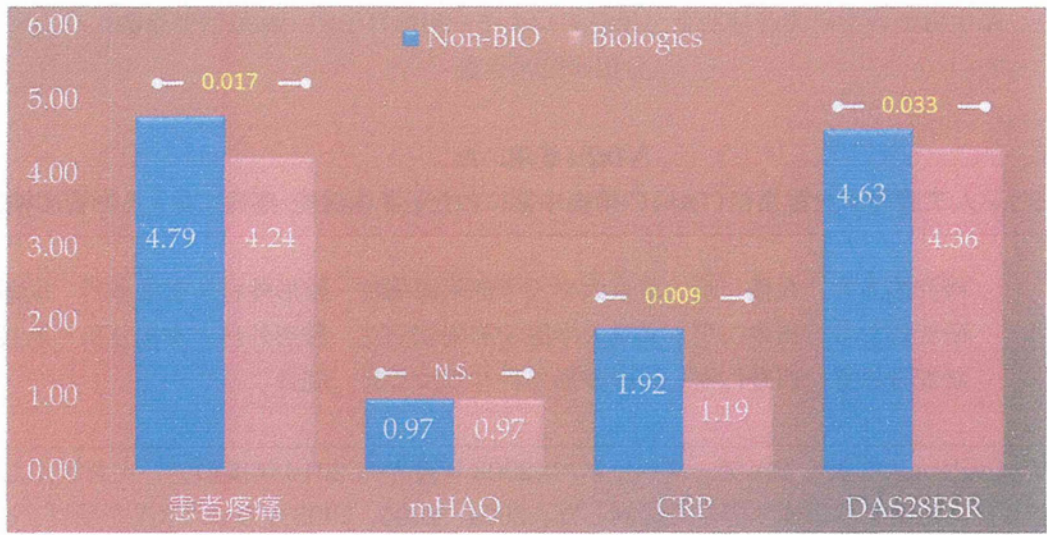


グラフ2 BIO症例とDMARDs症例の手術頻度



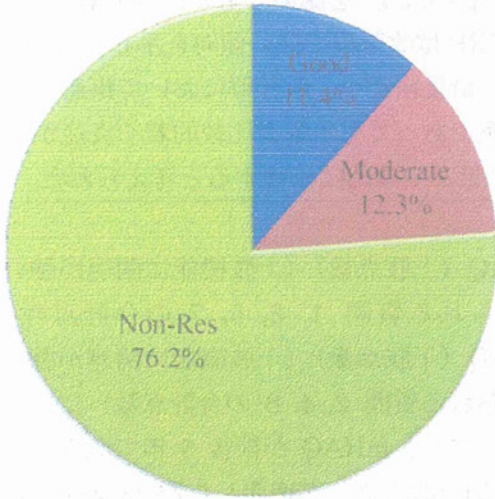
グラフ3 術前年度の状態の比較



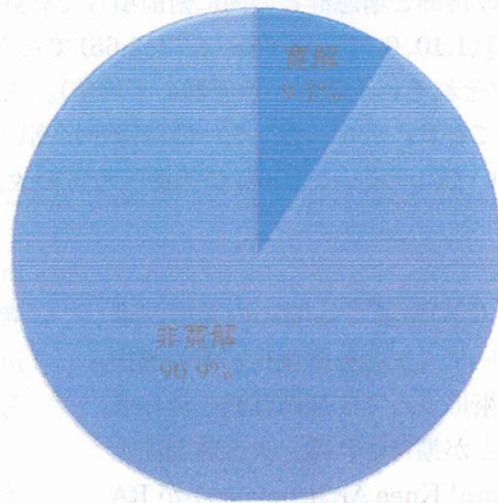


グラフ 4 術後疾患活動性の変化

EULAR Response



DAS28ESR



## NinJa を用いた

### RA における人工膝関節全置換術(TKA)の術後中期にわたる身体機能・疼痛に与える影響の検討

研究協力者 大橋 暁 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 助教  
研究協力者 田中 栄 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 教授  
研究分担者 西野仁樹 西野整形外科リウマチ科 院長

**研究要旨:** NinJa(iR-net による RA データベース)の 2003 年度から 2010 年度のデータを利用し、TKA 術後身体機能評価に影響をおよぼす因子を検討した。2004、2005、2006 年度に TKA を受け、5 年後にフォローが行われている RA 症例 77 例を抽出し身体機能の推移を評価した。さらに、mHAQ が術後 5 年で改善した群 34 症例 (改善群) と増悪した群 32 症例 (増悪群) との間で、比較検討を行った。術後下肢機能が改善する一方で、上肢機能が増悪し、身体機能全体としては術後 5 年目では術前と同レベルとなっていた。改善群と増悪群との間に術前項目で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めたものは、年齢 (61.2 歳、65.6 歳)、mHAQ (1.10、0.77)、DrVAS (4.79、3.65) であり、CRP は改善群で低い傾向を示した ( $p = 0.067$ ) (1.70、2.83) (それぞれ改善群、増悪群の平均値)。また、術後経過中、改善群において疾患活動性が増悪群と比較して有意に低かった。身体機能障害が高い状態であっても年齢が比較的若く炎症がおさえられた状態においては TKA による身体的機能障害の改善効果が中期的に持続すると考えられた。

#### E. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者では関節の変形が進行した場合において人工関節置換術が治療選択肢となるが、手術によって疼痛が軽減し身体機能を改善することが期待される。人工膝関節全置換術 (TKA: Total Knee Arthroplasty) が RA においては、単関節の手術治療である TKA がどの程度身体機能・疼痛に影響を及ぼし維持されるのか、また、TKA による身体機能の改善効果はどのような患者群で得ることが期待されるのか、不明な点が多い。本研究の目的は、TKA 術後身体機能の推移、TKA 術後身体機能に影響をおよぼす術前因子、TKA 術後の RA 疾患活動性の推移と身体機能の関係、を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

NinJa (iR-net による RA データベース) の 2003~2010 年度のデータを利用し、2004、2005、2006 年度に TKA を受け、手術前年度に NinJa データがあり、かつ、5 年後にフォローが行われており、その間他の手術を受けていない 77 例 (男性 10 例、女性 67 例) を抽出した。手術前・手術後の身体機能の推移を mHAQ、

mHAQ (上肢点数) (上肢機能に関連が強いと考えられる質問 1, 3, 5, 7 の合計点数)、mHAQ (下肢点数) (下肢機能に関連が強いと考えられる質問 2, 4, 8 の合計点数) にて評価した。また、mHAQ が術後 5 年で改善した群 34 症例 (改善群) と増悪した群 32 症例 (増悪群) との間で、性別、年齢、罹患年数、stage、class、mHAQ、CRP、ESR、PtPainVAS、PtGVAS、DrVAS、圧痛関節数、腫脹関節数、DAS28、DAS28CRP、CDAI、SDAI、人工関節数、薬剤変更の有無、MTX、生物学的製剤について群間比較を行った。さらに、改善群と増悪群との間で術前を 100%とした術後疾患活動性 (DAS28、DAS28CRP) の比較検討を行った。

#### C. 研究結果

**C-1. TKA 術後身体機能の推移 (図 1)** . 抽出症例全体 ( $n = 77$ ) の mHAQ は、術後やや改善傾向を示すものの、術後 3 年目以降には術前と同程度となってしまう傾向にあった。mHAQ (上肢) は、術後 3 年目から増悪し、mHAQ 下肢は術後改善傾向があり、術後 3 年目から、その効果が維持されている傾向がみられた。

**C-2. TKA 術後身体機能に影響をおよぼす術前**



因子. 改善群と増悪群との間に術前項目で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認められたものは、年齢 (61.2 歳、65.6 歳)、mHAQ (1.10、0.77)、DrVAS (4.79、3.65) であり、CRP は改善群で低い傾向を示した ( $p = 0.067$ ) (1.70、2.83) (それぞれ改善群、増悪群の平均値)。

C-3. TKA 術後の RA 疾患活動性の推移と身体機能の関係(図 2). 術前の値を 100%とした場合に DAS28 では術後 1, 3, 4 年目に、DAS28CRP では術後 1, 3, 5 年目に、増悪群と比較して改善群が有意に低値となっていた。

D. 考察および E. 結論

mHAQ を用いた身体機能評価では、NinJa より抽出した症例群では TKA 術前と比較して

術後中期的な改善がみられなかった。今回の結果より術後下肢機能は比較的改善傾向が持続するものの、上肢機能が悪化する傾向があることが明らかとなった。その要因としては、術前項目の比較より、年齢、mHAQ、DrVAS、CRP などが挙げられ、さらに、術後の疾患活動性が mHAQ 改善群で抑えられていたことから、身体機能障害が高い状態であっても年齢が比較的若く炎症がおさえられた状態においては TKA による身体的機能障害の改善効果が中期的に持続すると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 抽出症例 (n=77) のmHAQ・mHAQ (上肢点数)・mHAQ (下肢点数) の術前・術後推移

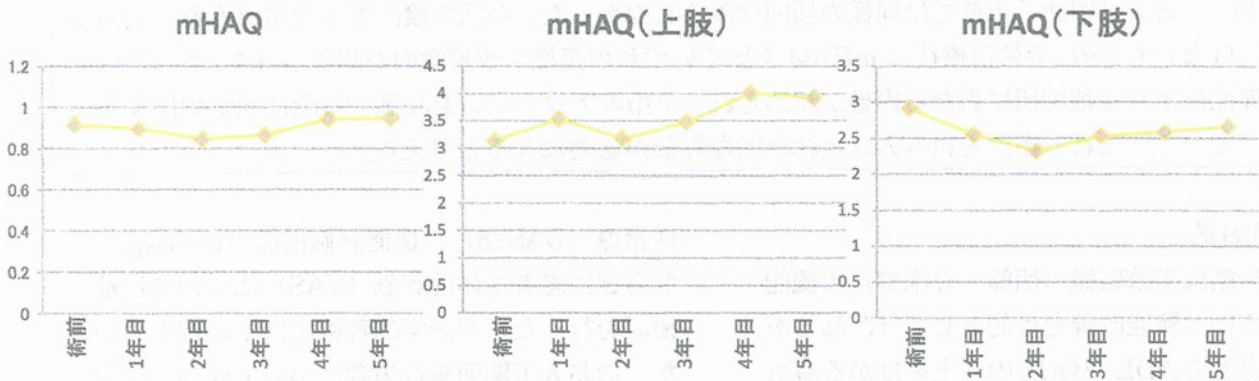
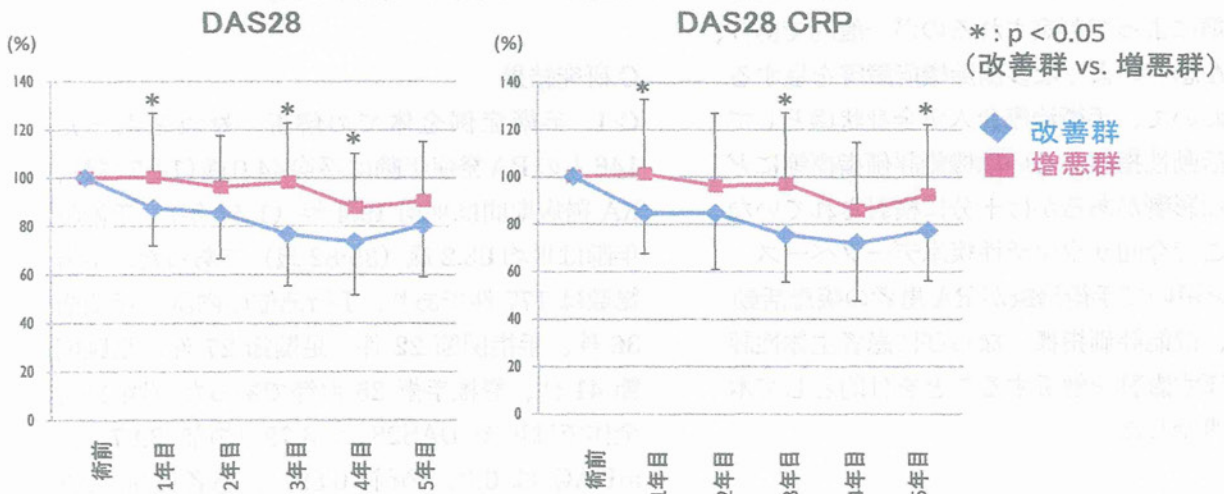


図 2. BMI 別男女別 SDAI および寛解率の比較



手術治療が関節リウマチ患者の疾患活動性指標、機能評価指標、  
ならびに患者主体性評価に及ぼす影響の解析  
-Ninjaを用いた非人工関節手術症例の解析-

研究協力者 増田公男 独立行政法人国立病院機構相模原病院 整形外科 医長  
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

研究要旨：Ninja(iR-netによるRAデータベース)のデータを利用し、手術治療特に非人工関節手術に注目しその影響を解析した。対象はNinja2011に登録されたRA患者のうち、人工関節置換術を除くRA関連手術を施行された146例とし、これらの患者の2011および2010年度データから疾患活動性指標(DAS28)、機能評価指標(mHAQ)、ならびに患者主体性評価(VAS)について比較検討を行った。手術総数は177件であり、手術部位の内訳は手関節36件、手指関節22件、足関節27件、足趾関節41件、脊椎手術25件等であった。全体ではmHAQを除くDAS28、患者疼痛VAS、患者総合VASはいずれも術後改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった。足部の手術に注目してmHAQの各項目を個別に解析した結果、足趾手術群で項目2と7で術後有意な改善が得られていた( $p < 0.05$ )一方、足関節手術群では同様の傾向はみられなかった。今回の検討では全体でみると明らかな有意差はないものの、手術治療後にmHAQを除くいずれの指標も改善傾向が認められた。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、手術のアウトカムを評価する際に個別の関節機能評価だけでなく、これら指標を組み入れた総合的な評価が必要になると考える。

## F. 研究目的

手術治療は当該組織（関節、脊椎等）の機能再建あるいは機能改善を目的として行われるが、同時に患者のADLやQOLの向上をはかる事も大きな目的の1つである。しかしながら個々の手術治療の成績は当該関節あるいは脊椎の機能評価基準によって判定されるのが一般的であり、特にRA患者のような多関節機能障害を呈する疾患において、手術治療介入が全身状態としての疾患活動性指標あるいは機能評価指標等にとどのような影響があるかは十分に検討されていない。そこで今回リウマチ性疾患データベースNinjaを用いて手術治療がRA患者の疾患活動性指標、機能評価指標、ならびに患者主体性評価に及ぼす影響を解析することを目的として本研究を開始した。

## B. 研究方法

Ninjaから2011年度にRA関連手術を受けた患者146人を抽出し、これらRA患者の2011年度ならびに術前である2010年度の疾患活動

性指標(DAS28)、機能評価指標(mHAQ)、ならびに患者主体性評価(VAS)について比較検討を行った。統計学的解析にはt検定を用いた。なお人工関節施行患者について同様の先行解析が行われているため、今回の解析では人工関節手術は対象から除外した。

## C. 研究結果

C-1. 手術症例全体での解析。対象となった146人のRA発症年齢は平均44.0歳(14-70歳)、RA罹病期間は平均19.4年(1-51年)、手術時年齢は平均63.2歳(35-82歳)であった。手術総数は177件であり、手術部位の内訳は手関節36件、手指関節22件、足関節27件、足趾関節41件、脊椎手術25件等であった(図1)。全体では術後DAS28は3.79(術前3.87)、mHAQは0.92(術前0.89)、患者疼痛VASは3.73(術前3.90)、患者総合VASは3.89(術前4.26)とmHAQを除き概ね改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった(図1)。



C-2. 手術術式個別の解析. 個々の手術術式の中でも足部の手術に注目して上述の各指標ならびに mHAQ の各項目を個別に解析した。足趾手術群では術後 DAS28 は 3.10 (術前 3.68)、mHAQ は 0.74 (術前 1.25)、患者疼痛 VAS は 2.59 (術前 3.66)、患者総合 VAS は 2.81 (術前 3.79) といずれの指標も改善傾向を示したが統計学的に有意な差は見られなかった(図 2)。mHAQ の項目別検討では、項目 2 (就寝、起床動作) と 7 (把持動作) で術後有意な改善が得られていた ( $p < 0.05$ ) (図 2)。一方足関節手術群では術後 DAS28 は 4.04 (術前 3.66)、mHAQ は 1.15 (術前 1.10)、患者疼痛 VAS は 3.61 (術前 4.51)、患者総合 VAS は 3.85 (術前 4.66) と DAS、mHAQ は悪化、患者 VAS は改善傾向を示したが統計学的に有意な差はいずれも見られなかった(図 3)。また mHAQ の項目別検討では有意な傾向を認めなかった(図 3)。

#### D. 考察

今回の検討では全体で見ると明らかな有意差はないものの、手術治療後に mHAQ を除くいずれの指標も改善傾向が認められた。これは平均罹病期間が 19.4 年と既に長期間 RA として加

療を受けている患者群においても、手術治療介入が一定の有効性を示すことを示していると考えられる。さらに個々の手術部位により各種指標に異なる影響が認められ、またその改善の程度にも差を認めた。今回は特に足部の手術治療に着目して解析を行ったが、今後上肢を含めた各関節、脊椎に対する手術治療について同様の解析を行いまた経年的な影響を追跡することで、RA のトータルマネジメントにおける各手術治療の位置づけをより明確に示すことが出来ると考える。

#### E. 結論

RA の治療の中で手術治療のアウトカムを評価する際には、個別の関節機能評価だけでなく、疾患活動性指標あるいは機能評価指標を組み入れた総合的な評価があわせて必要になると考える。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表 なし

#### H. 知的財産権の出題・登録 なし

図 1. 手術症例全体の内訳および各指標の比較検討

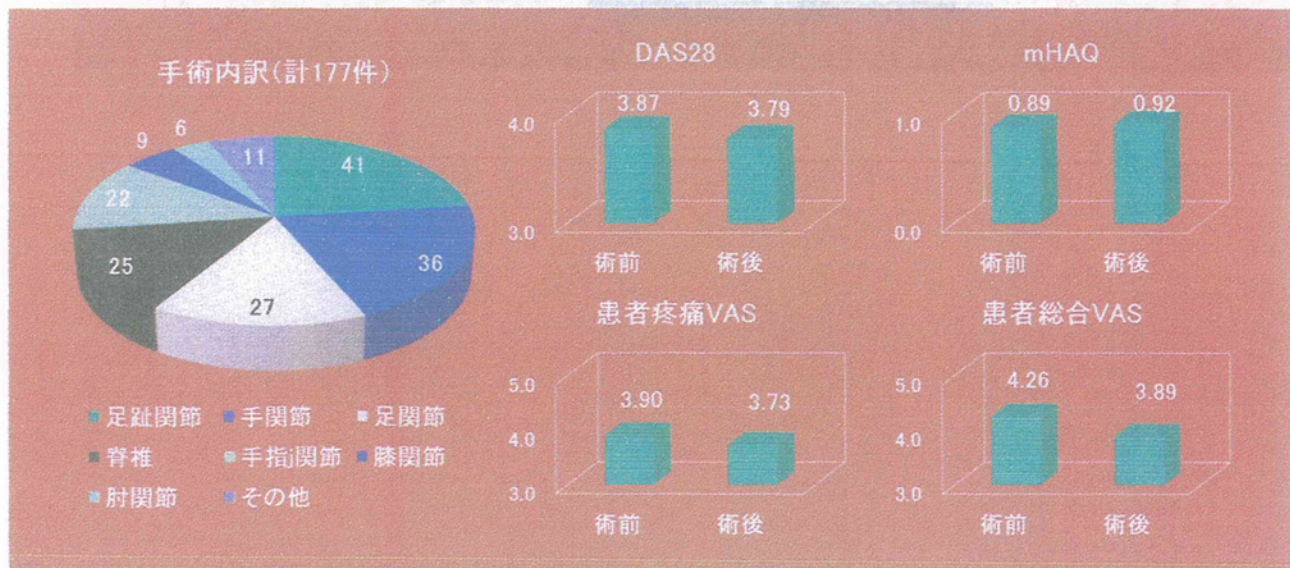
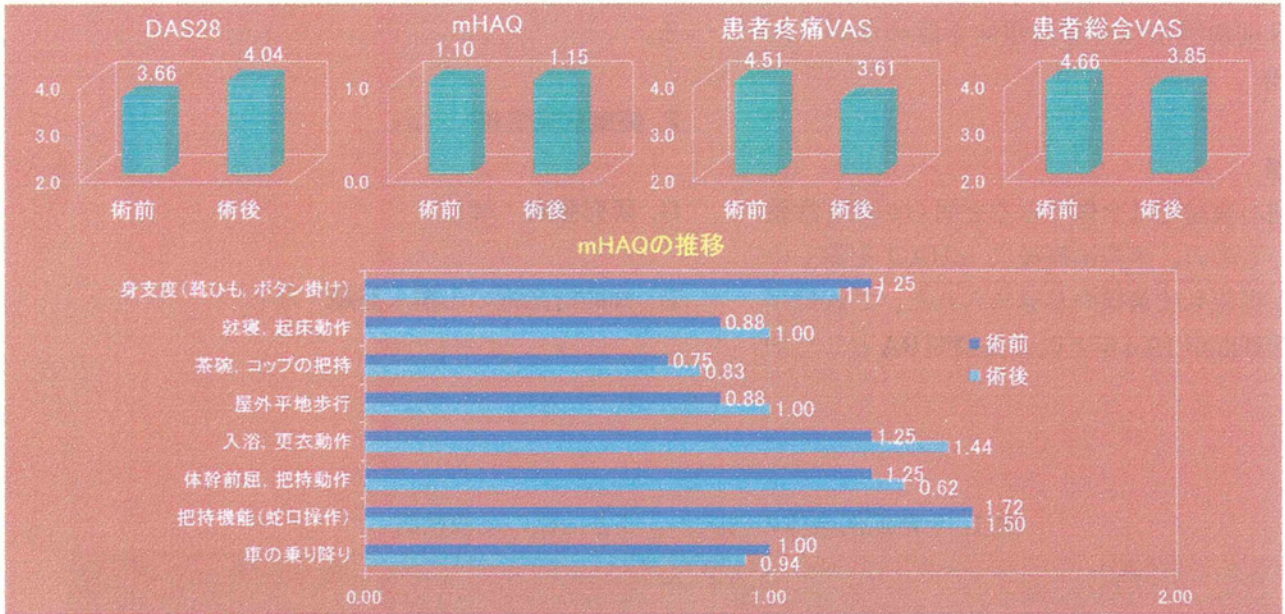


図 2. 足趾手術症例における各種指標および mHAQ 項目別の比較検討





図 3. 足関節手術症例における各種指標および mHAQ 項目別の比較検討



## 手術療法は長期罹患している関節リウマチ患者の疾患活動性のコントロールに役立つか？

### “Surgical Window of Opportunity”の提唱（*Ninja* を利用した検証）

研究協力者 横川直人 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医師  
研究分担者 杉井章二 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 医長

研究要旨：関節リウマチの罹患歴5年以上で2010年度に脊椎を除く手術療法（滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術）が施行された *Ninja* (iR-netによるRAデータベース)登録症例に関して、手術前後の疾患活動性の変化を調べ、疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を解析した。解析可能な93例において、手術後に33例(35.5%)がRAPID3で中程度以上の改善、28例(30.1%)がDAS28で中程度以上の改善、9例(10.8%)がBoolean型の寛解基準を満たした。内科治療の強化なくRAPID3の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は19例で、患年数でROC解析を行ったところ、AUCは0.987で罹患年数が11年以下の場合に感度95%特異度95%であった。同様に内科治療の強化なくDAS28の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は16例で、罹患年数でROC解析を行ったところ、AUCは0.759で罹患年数が15年以下の場合に感度75%特異度68%であった。手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患10-15年までが“Surgical Window of Opportunity”と考えられる。

## G. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者は関節リウマチの治療ではDAS28などの総合的疾患活動性指標を算出しその値で寛解を目指すように治療を強化することが長期的なアウトカムを改善するが、特に、長期罹患している関節リウマチ患者では、すでに関節が破壊されていたり過去の治療効果が不十分であったりなどの理由より、積極的な薬物療法が難しいことも多く手術療法が選択されることも多い。一方、手術療法が関節リウマチの疾患活動性にどのような影響を与えるかは十分にわかっていない。手術前後の疾患活動性の変化を調べ、さらに疾患活動性のコントロールの観点から手術に最も適切な時期を検討するのが目的である。

## B. 研究方法

対象は2010年度の全国関節リウマチ患者データベース *Ninja* の登録症例で罹患歴5年以上の関節リウマチがあり2010年度に脊椎を除く手術療法（滑膜切除術、関節形成術、関節固定術、人工関節置換術）が施行された症例で、2009年から2011年のデータベースを用いて手術の前後で疾患活動性指標のDAS28およびRAPID3の両者が算出可能である症例をより抽出した。なおRAPID3の算出に必要な日常生活動作の評価指標であるMDHAQは、質問9および質問10が足りないため、mHAQのデータからMDHAQを算出しRAPID3を計算した。

$MDHAQ = [1.108(MHAQ)^{1/2} + 0.002Age - 0.026Male - 0.01Q1 - 0.019Q2 + 0.041Q3 + 0.079Q4 + 0.047Q5 + 0.042Q6 + 0.014Q7 + 0.016Q8 - 0.132]$

/0.949

## C. 研究結果

解析可能症例は93例で、平均年齢64.3±11.3才、平均罹患年数は20.9±11.8年、Steinbrockerの病期分類(欠損値5例)でStage IV 64例(72.7%)、Stage III 16例(18.2%) Stage II 6例(6.8%) Stage I 2例(2.2%)であった。手術内訳では、人工関節置換術が最も多く57例(61.3%)で、関節形成術21例、関節固定術9例、滑膜切除術6例で、上下肢別では、下肢が73例(78.5%)であった。

DAS28とRAPID3の改善基準に関する重みつきκ係数は0.386( $p=0.0001$ )であった。

DAS28は術前3.96±1.28、術後3.72±1.30と低下し( $p=0.0393$ )、中程度以上の改善を28例(30.1%)が満たした。(表2)

一方RAPID3では術前12.2±6.20、術後10.9±6.46と低下し( $p=0.0347$ )、中程度以上の改善を33例(35.5%)が満たした。(表3)

また9例(10.8%)術後にBoolean型の寛解基準を満たした。

内科治療の強化をすることなくRAPID3の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は19例(20.4%)で、罹患年数でROC解析を行ったところ、AUCは0.987で罹患年数が11年以下の場合に感度95%特異度95%であった。同様に、内科治療の強化をすることなくDAS28の改善基準で中程度以上の改善を満たした患者は16例(17.2%)で、罹患年数でROC解析を行ったところ、AUCは0.759で罹患年数が15年以下の場合に感度75%、特異度68%であった。

RAPID3およびDAS28の改善基準に対して、

単変量解析で用いた項目を用いて多変量解析を行った結果では、罹患年数 10 年以下と内科治療の強化が有意であった。(表 4)

#### D. 考察および E. 結論

手術療法を内科的療法に組み合わせることにより長期罹患関節リウマチ患者でも疾患活動性が改善する可能性があり、特に罹患 10-15 年までが “Surgical Window of Opportunity” と考えら

れる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出題・登録

表 1 術後 RAPID3/DAS28 の改善基準の一致率

		DAS28			
		Good response	Moderate response	Poor response	全体
RAPID3	Good response	2	3	2	7
	Moderate response	7	6	8	21
	Poor response	4	11	50	65
	全体	13	20	60	93

重みつき  $\kappa$  係数 0.386 (p=0.0001)

表 2 手術前後の DAS28 の変化

	DAS28					
	手術前	手術後	p <sup>*1</sup>	Good/Moderate response	Poor response	p <sup>*2</sup>
人工関節置換術 (n=57)	4.10±1.17	3.90±1.30	NS	15	42	NS
その他の手術 (n=36)	3.74±1.43	3.43±1.26	NS	13	23	
下肢の手術 (n=73)	4.00±1.34	3.76±1.33	0.0495	23	50	NS
上肢の手術 (n=20)	3.83±1.06	3.55±1.19	NS	5	15	
内科治療強化あり (n=28)	4.30±1.37	3.71±1.42	0.0453	12	16	NS
内科治療強化なし (n=65)	3.82±1.22	3.72±1.25	NS	16	49	
罹患年数 10 年以下 (n=18)	4.03±1.65	3.30±1.42	0.002	8	10	NS
罹患年数 10 年以上 (n=75)	3.95±1.19	3.82±1.26	NS	20	55	
全体	3.96±1.28	3.72±1.30	0.0393	28	65	

\*1: Wilcoxon ranked test, \*2: Fisher's exact test