

## 患者立脚型評価(Patient-reported Outcome)における身体機能評価の意義に関する研究 —Patient-reported Outcome データ収集システムの構築—

研究分担者 小嶋俊久 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 講師

### 研究要旨

関節リウマチ治療において薬物治療も大きく進歩し患者立脚型評価として、身体機能評価は非常に重要である。今回、現在の治療状況の中で必要かつ効率的な身体機能評価について、そして、得られた情報を治療に携わる多職種間で共有することを合わせて検討することとした。電子カルテと携帯端末(iPad)を用いた情報共有システムを構築した。Pilot studyとして350名の外来患者の評価から、身体機能に応じ、質問項目を考えることと、そのために、患者一般評価にかかわる身体機能障害の抽出を検討することの意義が確認された。

### A. 研究目的

関節リウマチ患者の身体機能は多種多様である。効率的に患者の状態を把握し、かつ、リハビリテーション含む多職種間での情報共有は多関節障害患者の治療を進めるうえで重要なポイントである。我々は、名古屋大学病院において電子カルテ上に種々の質問紙による患者評価を展開するシステムを、院内で先駆けて構築した。今回は、まず、このシステムを用い、外来患者を中心に詳細に患者身体機能評価を行い、患者一般評価、医師一般評価、疾患活動性指標との関連を検討することとした。

### B. 研究方法

本班研究課題「多関節障害重症関節リウマチ患者に対する総合的関節機能再建治療法に関する研究」は名古屋大学倫理委員会にて承認された。Patient-reported Outcomeを得るため多くの質問紙(HAQ, BDI-II, DASH, EQ-5D, WPAI-RA)を用いる。これらをportable device(iPad)から入力し、電子カルテ内に転送するシステムを構築した。手術患者に加え、外来患者においても同じシステムでデータ収集を行った。

(倫理面への配慮)

治療に対する介入研究ではなく、観察研究であり、倫理的な問題はないと考えられる。また、個人情報も厳重に管理されている。

### C. 研究結果

本研究の開始により、手術患者については医師、理学療法部での術前評価のデータの共有が可能となった(可動域、下肢体幹機能については理学療法部でデータ収集)。

外来患者348名の患者で、代表的質問紙であるHAQとその簡略版mHAQでの差違から、身質問内容によりどれだけ身体機能評価が変化するかを検討した。患者の機能障害程度(Steinblooker Class分類)が悪くなるにしたがって、2つの機能評価の差違は有意に拡大していた(図1)、この差違は高度機能障害患者では、mHAQにおいて選択されている質問「車の乗り降り」および「コップを運ぶ」が可能であっても、「庭仕事などの家事、

と「紙パックを開ける」ができないことから主として生じていた。また、機能障害とPtVASは関連した( $r=0.49$ ,  $p<0.01$ )。

さらに、外来患者58名において、DASH, HAQ, Pt

DASの相互関係を検討した。HAQ=0の患者においてもDASHにて3項目以上の機能障害がある患者では、それ以下の患者に比して、VASは有意に高かった(DASH $\leq 2$ , VAS 5.6mm vs DASH $\geq 3$ , VAS 19.1mm,  $p<0.05$  図2)。また、HAQ=0とした患者の約30%で、上肢により、下肢体幹機能障害を対償し、困難なしとしていたことが確認された。

### D. 考察

身体機能評価法は、質問紙により行われている。質問項目すなわち「何を聞くか」、が重要である。より正確に個々の患者の身体機能を評価するため身体障害程度で聞くべき項目は変える必要があると考えられる。

寛解基準におけるPtVAS $<10$ mmはしばしば問題になるが、医師が把握していなかったわずかな機能障害が、患者満足度に係わる可能性が示唆された。多関節障害患者のQOL改善のために、患者抑うつ、全般評価に

impactを持つ機能障害を同定する必要がある。

図1: HAQとmHAQとの比較

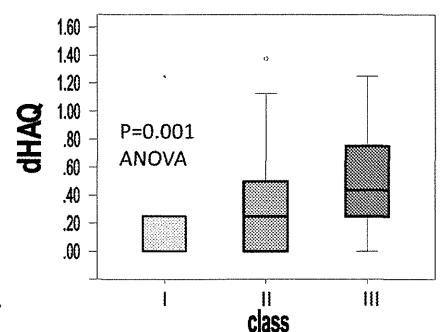
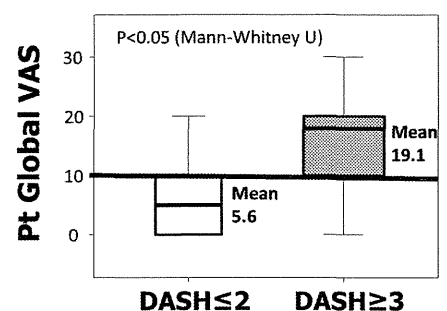


図2: HAQ=0の患者におけるDASHによる機能評価と患者一般評価の関係



抽出された身体機能における問題点を共有することより、術後入院期間において、医師、看護、理学療法部でのチームにより、手術部位だけでなく、この問題点の改善、もしくは問題が生じる前に予防するよう介入する効率的な生活指導、患者教育を考えたい。

## E. 結論

大きく変化したRA治療変化に適合した機能評価法、すなわち寛解、徹底した治療のための基準としての機能評価、多関節障害患者を評価する機能評価を分けること、それぞれに合わせた質問項目を検討することが必要である。

本システムはPatient-reported Outcomeを直接電子カルテに反映させる。これにより、理学療法、看護と治療に係わる職種間で患者情報の共有が可能となった。データの解析も容易となり、クリニカルパス策定へも極めて有用なツールと考えられる。

## F. 健康危険情報

観察研究でとくに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

1. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, Miyake H, Takagi H, Kato T, Terabe K, Wanatabe T, Tsuchiya H, Kida D, Shioura T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Takahashi N, Hattori Y, Asai N, Ishiguro N. Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Oct. in press
2. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Terabe K, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Fujibayashi T, Kojima M, Ishiguro N; TBC. Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) study. *Mod Rheumatol*. 22(3):339-45. 2012
3. Nakajima A, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H.; No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep. in press
4. Takahashi N, Kojima T, Terabe K, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Yoshioka Y, Ishiguro N.; Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]

5. Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, Hattori Y, Terabe K, Kojima T, Ishiguro N.; Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. *Mod Rheumatol*. 2012 Aug 16. [Epub ahead of print]
6. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T, Nakajima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, Miyasaka N, Harigai M.; Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb. 22(6):849-858
7. Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N.; A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol*. 23(2):245-53, 2013

### 2. 学会発表

1. 早期関節リウマチ診断における変形性関節症との鑑別 (第56回日本リウマチ学会、2012. 4. 26-28、小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、石黒直樹)
2. 高齢者における生物学的製剤治療の安全性—Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) 登録症例における肺関連有害事象の発生頻度から— (第56回日本リウマチ学会、2012. 4. 26-28、小嶋俊久、金子敦史、平野裕司、林真利、矢部裕一朗、小口武、三宅洋之、高木英希、藤林孝義、渡辺剛、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、服部陽介、石川尚人、寺部健哉、石黒直樹)
3. 関節リウマチのTNF $\alpha$ 阻害による効果不十分例におけるAbataceptの有効性 Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) 登録例から (第56回日本リウマチ学会、2012. 4. 26-28、小嶋俊久、高橋伸典、来田大平、金子敦史、平野裕司、林真利、矢部裕一朗、杉浦文昭、三宅洋之、土屋廣起、金山康秀、藤林孝義、渡辺剛、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、服部陽介、吉岡裕、石黒直樹)
4. 関節リウマチによる膝関節破壊に対する生物学的製剤の中期(5年)成績 (第85回日本整形外科学会、2012. 5. 17-20、小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、松原浩之、石黒直樹)
5. Importance of Monitoring of C-Reactive Protein during Treatment in RA Patients with Tocilizumab (eular2012、2012. 6. 6-9、T. Kojima, K. Funahashi, N. Takahashi, D. Kato, H. Matsubara, Y. Hattori, N. Ishiguro and TBCR study group)  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## 関節リウマチの寛解基準としての Patient Reported Outcome の信頼性と妥当性に関する研究

研究分担者 小嶋 雅代 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 准教授

### 研究要旨

関節リウマチの寛解基準としての Patient Reported Outcome (PRO) の信頼性と妥当性を検証した。2003年3月～4月、2003年6月、2010年4月の計3回の疫学調査参加者ですべてのデータがそろった101名について、3回の調査時のCRP、患者評価の痛み (PRO)、全般的健康観 (自記式質問紙、SF-36) について、級内相関係数を調べた。またベースライン時の年齢と性を調整したステップワイズロジスティック分析を行い、2010年時に米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会の寛解基準である①圧痛関節数、②腫脹関節数③CRP いずれも1以下という臨床所見、検査値に加え、④患者自身の全般評価 1/10 以下という Patient Reported Outcome (PRO) による基準のすべての寛解基準を満たす場合と、④を除外した場合、それぞれを2003年3月に調査された変数から予測する最適モデルを求めた。3回の調査時の値について、CRPは全く相関が見られなかったが、患者評価の痛み、全般的健康観は有意な相関が見られた (0.21,  $p=0.04$ , 0.56,  $p=0.01$ )。2010年調査時に①～③を満たす人は44人 (全体の43.5%) あったが、①～④のすべての寛解基準を満たす人はそのうち10人 (全体の9.9%) であった。①～③のみを満たす場合の寛解予測変数は、ベースライン時の身体機能 (SF36)、日常役割機能 (SF-36)、疲労感であったが、PROを含むすべての条件を満たす場合の予測変数は、ベースライン時のCRP、病期、他疾患での受診歴の有無、全般的健康観であった。以上より、PROは臨床所見、検査値に比べて、個人内の値の変動が少なく、患者の病歴、心理社会的背景要因を反映していることが分かった。PROは長期的予後予測要因として優れた指標と考えられているが、治療効果の評価指標として妥当な測定方法については、大規模データを用いたさらなる検討が必要である。

### A. 研究目的

近年、メソトレキセート、生物学的製剤の登場により、単なる疼痛管理にとどまらず寛解を目指した治療が可能となった。2011年には米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) により、関節リウマチ (RA) 治療の目標とすべき寛解基準が定められたが、その評価には①圧痛関節数、②腫脹関節数③CRP いずれも1以下という臨床所見、検査値に加え、④患者自身の全般評価 1/10 以下という Patient Reported Outcome (PRO) による基準が含まれている。

PROとは、面接もしくは自己記入式質問票または生活・健康状態・治療についての日誌などの他のデータ収集ツールを介して患者または被験者から直接得られる情報を意味し、通常、感情または機能の主観的評価を指す (PRO Draft Guidance, Gordon Guyatt and Holger Schuneman-personal communication; Patrick, D. L., 2003. After Acquardo C., Berzon C., et al., 2001)。

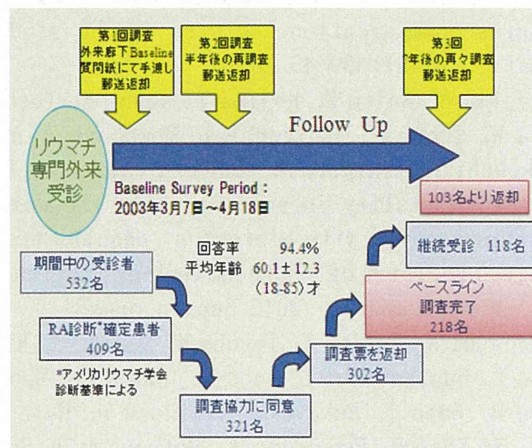
上記のACR/EULAR寛解基準の①～③を満たしても、④に該当しない例が多く、寛解基準にPROを含める妥当性が議論されている。

患者自身の全般評価とは何か。PROを基準に含めるか否かで、患者像にどのような違いがあるか。様々な指標との疫学特性の違いを比較し、PROの意義について再検討することを目的として本研究を行った。

### B. 研究方法

名古屋大学附属病院 RA 専門外来の受診患者を対象に、2003年3月～2010年4月にかけて実施した縦断調査データを利用し、2次解析を行った。基になった縦断調査の概要を図1に示す。

図1. 研究の対象と方法



2003年3月～4月の間に名古屋大学附属病院 RA 専門外来を受診した患者を対象に、説明文書を用いながら個別に口頭で調査内容を説明し、協力を依頼した。書

面による同意が得られた者には自記式質問紙を手渡し、郵送返却してもらった。同日の臨床検査データも収集した。同様の調査を2003年6月と2010年4月にも行った。

期間中のRA受診者409名中、調査協力に同意した者は321名、ベースライン調査を完了したものは218名、7年後も継続受診し、3回の調査を完了したものは103名だった。本研究はこの103名を対象に解析を行った。変数により、得られたデータ数にばらつきがある。

本調査では、ACR/EULARの寛解基準の中、「患者自身による全般評価」は第3回のみ測定しており、第1回、第2回調査では調査項目に入っていない。しかし、同じくPROである「患者自身による痛みの評価」は、10センチのVisual Analogue Scale (VAS)を用いて3回とも測定している。

そこで、まず第1回と第3回調査時点で、ACR/EULARの3つの寛解基準と、「患者自身による痛みの評価」が10分の一以下それぞれを満たす人の割合を比較し、本データでもPROによる寛解基準が最も厳しいものであるかどうかを確認した。

次に寛解基準の基になっている3つの臨床指標、すなわち炎症マーカーであるCRP、腫脹関節数、圧痛関節数と、患者自身が評価した痛み、さらに自記式質問紙による全般的健康観(SF-36)、抑うつ度(BDI-2)について、級内相関係数(ICC)を調べ、それぞれの指標の安定性を比較した。また、反復測定GLMを用いて、3回の測定値に継時的変化が見られるかどうかを調べた。

次に、2003年3月に観察された変数から、2010年時に①～④のすべての寛解基準を満たす場合と、④を除外した場合、それぞれを予測する最適モデルをステップワイズロジスティックモデルを用いて求めた。性、2003年時の年齢は調整変数として強制投入し、罹病期間、CRP、腫脹・圧痛関節数、RA以外の服薬、RA以外の受診歴、抑うつ度、SF-36の8つの下位尺度、痛み、疲労感を選択変数とした。

最後に、2010年時点の「医師による全般評価」と「患者自身による全般評価」と、他の調査項目とのSpearmanの相関係数を調べ、両者の違いを比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋市立大学医学部倫理委員会の承認(受付番号135)を受け実施された。

### C. 研究結果

表1に第1回目調査と第3回調査時にACR/EULARの4つの寛解基準を満たした人の割合をそれぞれ示す。

いずれの基準についても2003年よりも2010年調査時の方が達成率が高かった。また、両年共に、CRPによる基準の達成率が最も高く、2003年は48.5%、2010年には88.1%と2倍近くの患者が基準を満たしていた。

表1：測定年時による寛解基準達成率の比較

	2003年	2010年
①圧痛関節数≤1	42.6%	67.8%
②腫脹関節数≤1	39.6%	62.1%
③CRP ≤1	48.5%	88.1%
④患者全般評価 ≤1/10	NA	18.3%
患者評価の痛み ≤1/10	19.8%	24.0%

一方、最も達成率が低い指標は患者評価の痛みであり、最大の痛みを10とした場合の現在の痛みが1以下と回答した患者は2003年は19.8%、2010年でも24.0%にとどまった。「患者自身による全般評価」は2003年時には測定しておらず比較できないが、2010年時点の達成率は18.3%と低かった。

表2に寛解基準の基となる臨床データ(CRP、圧痛関節数、腫脹関節数)と「患者自身による痛みの評価」、「主観的健康観」と「抑うつ度」という3つのPROの3回の調査時のICCと95%信頼区間を示す。

表2：臨床データとPROデータの安定性の比較

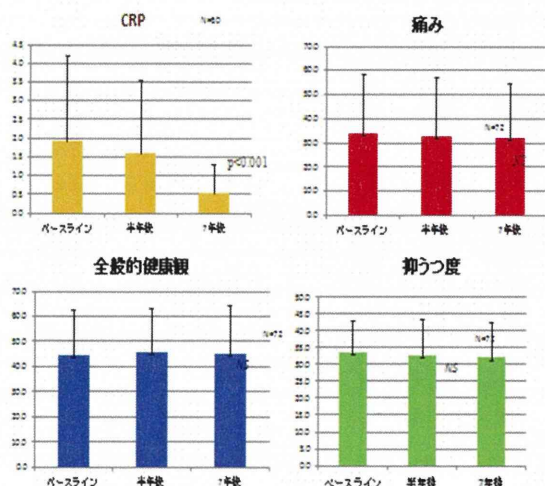
	人数	ICC	95%信頼区間
CRP	60	0.07	-0.07 - 0.24
腫脹関節数	59	0.19	0.03 - 0.36
圧痛関節数	59	0.20	0.04 - 0.37
痛み	72	0.40	0.26 - 0.55
全般的健康観	72	0.56	0.43 - 0.68
抑うつ度	72	0.74	0.64 - 0.82

Landis (1977)による信頼度係数の評価
0 ~0.20 slight
0.21~0.40 fair
0.41~0.60 moderate
0.61~0.80 substantial
0.81~1.00 almost perfect

一般に、ICCが0.6を上回れば内部相関が高く、同じ人のデータの値が比較的一致しているとみなされ、0.41~0.6では中等度、0.21~0.40では軽度、0.20以下ではわずかである。臨床データのICCはいずれも低く、CRP0.07、腫脹関節数0.19、圧痛関節数0.20であった。自記式質問紙で評価された全般的健康観、抑うつ度のICCは比較的高く、抑うつ度0.74、全般的健康観0.56であった。患者自身による痛みの評価はその中間で、0.40であった。

図2に、3回の調査時のCRP、患者評価の痛み、全般的健康観、抑うつ度の平均値を示す。反復測定GLMを用いて、3回の測定値の変化について調べたところ、CRPは有意な継時的変化が認められたが、患者評価の痛み、全般的健康観、抑うつ度についてはほぼ変化がなく、一定であった。

図 2: CRP と患者の評価による痛み、全般的健康観、抑うつ度



2003年3月に調査された変数から得られた、2010年時に①～④のすべての寛解基準を満たす場合と、④を除外した場合、それぞれを予測するロジスティック分析による最適モデルを表 3-1、2 に示す。

表 3-1 ①～③を予測する最適モデル

	OR	p
身体機能	1.05	.00
日常機能役割	.97	.02
疲労感	.98	.11

表 3-2 ①～④を予測する最適モデル

	OR	p
CRP	.65	.19
治療中の他疾患なし	4.61	.07
RA の病期	.22	.04
全般的健康観	1.06	.03

患者自身による評価を含まない場合の 2010 年における寛解基準 (①～③のみを満たす場合) の達成を予測するベースラインデータの組み合わせは、SF-36 による身体機能、身体的日常役割機能と自己評価 VAS による疲労感であった。ACR/EULAR の寛解基準 (①～④) を満たす上で影響の大きかったベースライン時の項目は、SF-36 による全般的健康観、RA の病期、他疾患の合併がないことであった。

表 4 に 2010 年調査時の「医師の全般評価」および「患者自身の全般評価」に対する各項目の Pearson 相関係数を示す。医師と患者の全般評価は中等度の相関を示し、圧痛・腫脹関節数、患者の痛み、身体機能はいずれも同じように関連していた。CRP は医師の評価のみ、有意な相関が見られた。統計学的有意差は認められないが、抑うつ度と心の健康については、医師

の全般評価との相関は 0.1 未満と低かったが、患者の全般評価とは 0.20 前後の相関があり、かい離が見られた。

表 4: 2010 年時点の「身体機能」を説明する 2003 年時の測定項目

2010年	医師の全般評価	患者の全般評価
医師の全般評価	-	.55 *
年齢	.03	.12
罹病期間	.18	.29 *
圧痛関節数	.44 *	.29 *
腫脹関節数	.59 *	.45 *
CRP	.25 *	.10
疼痛(VAS)	.29 *	.32 *
疲労感(VAS)	.18	.21
抑うつ度	.09	.18
身体機能	-.47 *	-.37 *
日常機能役割(身体)	-.28 *	-.21
体の痛み	-.47 *	-.36 *
社会生活機能	-.25 *	-.24
全般的健康観	-.29 *	-.39 *
活力	-.08	-.15
日常生活機能(精神)	-.17	-.25
心の健康	-.03	-.25

Pearson's 相関係数 \*p<0.05, n=60

## D. 考察

PRO は臨床所見、検査値に比べ、個人内の値の変動が少なく、患者の病歴、心理社会的背景要因を反映していることが分かった。

PRO は長期的予後予測要因として優れた指標と考えられているが、単純な一時点の評価のみで治療効果を反映することは難しく、変化量、交絡要因の補正など、治療効果指標として妥当な測定・評価方法について検討する必要がある。

本研究は 1 施設の限られたサンプル数によるものであり、今後、多施設による大規模な縦断データを集め、詳しい分析を進める予定である。

## E. 結論

PRO は臨床所見、検査値に比べ、個人内の値の変動が少ないため、治療効果指標として妥当な測定・評価方法について検証が必要である。

## F. 健康危険情報

本研究より得られた健康危険情報は特にない。

## G. 研究発表

### 学会発表

関節リウマチの寛解基準としての Patient Reported Outcome の信頼性と妥当性に関する検討. 小嶋雅代、小嶋俊久、石黒直樹、荒井健介、辻村尚子、藤田ひとみ、鈴木貞夫. 第 23 回日本疫学会学術総会、2013 年 1 月 26 日、大阪。

## 下肢手術に関する研究

研究分担者 田中栄 東京大学医学部医学科 整形外科 教授

### 研究要旨

関節リウマチ（RA）および変形性膝関節症（OA）は、いずれも重症化すると膝人工膝関節（TKA）にいたる疾患であるが、両疾患の X 線画像を定量的に計測評価し、形態学的特徴を比較する研究は計測ツールが発展途上であることから行われていなかった。

本研究では膝 X 線画像上の複数の重症度指標をコンピュータ上で自動計測し定量化する KOACAD システムを、TKA を施行した RA および膝 OA 患者の術前 X 線画像に適用し RA と OA の X 線学的特徴に関して検討を行った。

RA 患者 49 例（平均年齢  $76.0 \pm 7.4$  歳、男性 6 例、女性 43 例）と OA 患者 50 例（平均年齢  $76.0 \pm 7.4$  歳、男性 14 例、女性 36 例）である。立位膝 X 線画像に KOACAD を適用し、内・外側の関節裂隙最小距離（mJSW）および面積（JSA）、大腿骨・脛骨骨棘面積（OPA）、大腿脛骨角（FTA）を算出した。RA 群と OA 群において各計測項目を一元配置分散分析で検討した後に、群間差をもとめるために性・年齢・BMI と共変量を調整したロジスティック回帰分析を施行した結果、有意となったのは外側 mJSW のみであり、手術にいたる重症 RA 患者において外側関節裂隙の狭小化が、X 線画像における形態学的特徴であることが明らかになった。

### A. 研究目的

関節リウマチ（RA）および変形性膝関節症（OA）は、いずれも重症化すると膝人工膝関節（TKA）にいたる疾患であるが、両疾患の X 線画像を定量的に計測評価し、形態学的特徴を比較する研究は計測ツールが発展途上であることから行われていなかった。

本研究では膝 X 線画像上の複数の重症度指標をコンピュータ上で自動計測し定量化する KOACAD システムを、TKA を施行した RA および膝 OA 患者の術前 X 線画像に適用し RA と OA の X 線学的特徴に関して検討を行った。

### B. 研究方法

対象は東京大学医学部附属病院にて手術を施行した RA 患者 49 例（平均年齢  $76.0 \pm 7.4$  歳、男性 6 例、女性 43 例）と OA 患者 50 例（平均年齢  $76.0 \pm 7.4$  歳、男性 14 例、女性 36 例）である。立位膝 X 線画像に KOACAD を適用し、内・外側の関節裂隙最小距離（mJSW）および面積（JSA）、大腿骨・脛骨骨棘面積（OPA）、大腿脛骨角（FTA）を算出した。

RA 群と OA 群において各計測項目を一元配置分散分析で検討した後に、群間差をもとめるために性・年齢・BMI と共変量を調整したロジスティック回帰分析を施行した。

（倫理面への配慮）

本調査は、東京大学研究倫理委員会 1264 の承認を得た研究計画に基づいて行われた。対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行い、研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

### C. 研究結果

RA 群と OA 群で（RA 平均値  $\pm$  SD、OA 平均値  $\pm$  SD、p 値）外側 mJSW ( $1.8 \pm 2.0$  mm,  $4.5 \pm 2.4$  mm,  $<0.0001$ )、外側 JSA ( $51.5 \pm 50.2$  mm<sup>2</sup>,  $130.3 \pm 69.9$  mm<sup>2</sup>,  $<0.0001$ )、内側大腿骨 OPA ( $0.5 \pm 2.6$  mm<sup>2</sup>,  $3.1 \pm 6.4$  mm<sup>2</sup>, 0.0105)、内側脛骨 OPA ( $5.0 \pm 8.0$  mm<sup>2</sup>,  $12.8 \pm 16.8$  mm<sup>2</sup>, 0.0049)、FTA ( $176.6 \pm 11.7^\circ$ ,  $185.8 \pm 11.1^\circ$ , 0.0001) の 5 項目に有意差を認めた。

性・年齢・BMI と共変量を調整したロジスティック回帰分析において有意となったのは外側 mJSW のみであった（オッズ比 1.37、95%CI: 1.03-1.88）。

### D. 考察

世界的にみても、膝関節破壊の原因となる代表的な疾患である RA と OA の形態学的特徴を定量的に検討した研究は少ない。特にこれら疾患の X 線画像を同一の基準で評価して、比較検討した研究は皆無に等しいと言ってよい。このため本研究においては、

TKAにいたる重症RAとOAのX線学的特に関して検討を行った。性・年齢・BMIと共変量を調整したロジスティック回帰分析を施行した結果、有意となったのは外側mJSWのみであり、手術にいたる重症RA患者において外側関節裂隙の狭小化が、X線画像における形態学的特徴であることが明らかになった。本研究において計測に利用したKOACADシステムは特に複雑な操作を要さずとも膝X線画像の定量評価が可能であり、疾患予防に貢献できる可能性が高く、有用なツールであると考えている。

## E. 結論

手術にいたる重症RA患者において外側関節裂隙の狭小化が、X線画像における形態学的特徴であることが明らかになった。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, Katagiri H, Takayanagi H, Tanaka S: Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. **J Biol Chem.** (in press)
2. Shinohara M, Nakamura M, Masuda H, Hirose J, Kadono Y, Iwasawa M, Nagase Y, Ueki K, Kadowaki T, Sasaki T, Kato S, Nakamura H, Tanaka S, Takayanagi H: Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through Akt-mediated vesicle transport. **J Bone Miner Res.** 2012 doi: 10.1002/jbmr.1703.
3. Jujo Y, Yasui T, Nagase Y, Kadono Y, Oka H, Tanaka S. Patellar Fracture After Total Knee Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis. **J Arthroplasty.** (in press)
4. Soda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Ohe K, Kadono Y, Tanaka S: Risk factors affecting inhospital mortality after hip fracture: retrospective analysis using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database. **BMJ Open.** 2012 May 4;2(3). pii: e000416. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000416. Print 2012.
5. Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S.: Natural Course and

Prognostic Factors in Patients with Mild Cervical Spondylotic Myelopathy with Increased Signal Intensity on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging. **Spine** (in press)

6. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S: Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. **Mod Rheumatol** (in press)
7. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. **Mod Rheumatol** (in press)
8. Miyamoto H, Miura T, Morita E, Morizaki Y, Uehara K, Ohe T, Tanaka S: Fungal arthritis of the wrist caused by *Candida parapsilosis* during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol.** 22:903-906, 2012

## 2. 学会発表

1. 田中栄: 関節リウマチにおける骨脆弱性と骨破壊 (特別講演II). 中央区・港区整形外科医会学術講演会、東京、2012.4.13
2. 田中栄: Regulation of bone destruction in Rheumatoid Arthritis (ランチョンセミナー). 第20回日本台湾整形外科シンポジウム、横浜、2012.4.14
3. 田中栄: 関節リウマチにおける骨脆弱性とその治療法 (ランチョンセミナー6). 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2012.4.26-27
4. 田中栄: 新しい活性型ビタミン D<sub>3</sub>誘導体による骨粗鬆症治療 (ランチョンセミナー23). 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会、東京、2012.4.26-27
5. 田中栄: 関節リウマチの新しい治療戦略. 新横浜運動器セミナー2012、横浜、2012.5.9
6. 田中栄: 関節リウマチにおける骨脆弱性と関節破壊 (ランチョンセミナー33). 第85回日本整形外科学会学術総会、京都、2012.5.20

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

**重症RAに対する血清マーカーによる治療効果判定と予後予測に関する研究  
—血清軟骨マーカーおよびサイトカインプロファイルから見た検証—**

研究分担者 二木康夫 慶應義塾大学医学部整形外科 講師  
研究協力者 岩本卓士 慶應義塾大学医学部整形外科 助教

**研究要旨**

生物学的製剤の登場によって関節リウマチ(RA)の治療は格段に進歩したが、現在でも関節破壊が進行していく症例が少なからず存在する。われわれはTNF阻害薬を54週間投与し、その関節破壊抑制効果を血清軟骨マーカーを用いて評価した。血清ヒアルロン酸値は早期RA、進行期RAともにCRPの減少に伴って低下したが、II型コラーゲン代謝の指標であるC2C/CPIIは早期RAでのみ低下した。COMPおよびケラタン硫酸では進行期RAでそれぞれ増加、減少した。興味深いことにC2C/CPIIは早期RAではEULAR改善基準やCRPの変化に関係なく一貫して改善する傾向が見られたが、進行期RAでは一貫して悪化した。炎症と軟骨破壊とは必ずしも相関しないという過去の知見を考慮すると、臨床的評価基準の他に、炎症とは独立した関節破壊進行を評価できる軟骨マーカーの存在意義は大きいと考えられる。

**A. 研究目的**

関節リウマチ(RA)に対する治療はTNF阻害剤の登場により、症状の緩和のみならず、従来では到達困難とされてきた関節破壊の進行を抑制することが可能となった。TNF阻害薬+MTXの併用療法は、1年後のvdH-Sharp score (TSS)の進行を抑制し、構造的寛解を達成し得る治療である。しかし、骨破壊は抑制できても関節軟骨の破壊を抑制できるか否かについては不明である。本研究ではTNF阻害薬の関節破壊抑制効果を血清中の炎症マーカー、軟骨マーカー、サイトカインの経時的変化から検証した。

**B. 研究方法**

対象はメソトレキサート(MTX)抵抗性のRA66例(早期33例、進行期33例)を対象とした。infliximab(3mg/kg)+MTX(6-8mg/week)を投与した。背景は早期RA(平均)では年齢46.2歳、罹病期間5.5ヵ月、DAS28-CRP5.24であり進行期RAはそれぞれ55.6歳、285ヵ月、4.80であった。開始時と投与後14, 22, 54週時に血清を採取し、以下の血清濃度を測定した。炎症マーカーとしてCRP, MMP3、軟骨マーカーとしてヒアルロン酸(HA)、ケラタン硫酸(KS)、Cartilage oligometric matrix protein (COMP)、C2C/CPII、サイトカインとしてTNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p40,

IL-12p70, IL-15, IL-17A, IL-32, G-CSF, GM-CSF, VEGF, IFN- $\gamma$ を評価した。またII型コラーゲン代謝の指標としてC2C/CPIIを算出した。多数のマーカー同士の関連性を調べるために主成分分析を用いて検討した。

本研究は大学の倫理委員会の承諾を得て行われている。本研究参加者には通常のリウマチ診療におけるそれよりも5ml多く採取すること、冷凍保存し後日、サイトカイン、軟骨マーカーを測定することを説明し許可を得て実施した。

**C. 研究結果**

**早期および進行期RAの臨床評価**

早期RA3例と進行期RA6例は二次無効または投与時反応のため投与を中止し検討から除外した。両群ともに14週以降、CRPおよびDAS28-CRPは有意に改善し、シャープスコアの年間進行度の平均値(中央値)は、早期RAで3.7(0)、進行期RAで4.0(0)となった。また、年間進行度が0以下を示す確率は、早期群73%、進行期群70%であり、これまでの国内のコホート研究と同等の臨床成績が得られた。

**血清サイトカイン濃度の経時的変化**

両群ともインフリキシマブと結合していないフリ



一TNFは14週、22週と順調に低下しているが、54週で軽度上昇に転じている。これに連動するように早期RAではMMP-3、進行期RAではIL-12が若干反転上昇に転じている。一方、IL-17、CRPは両群ともインフリキシマブ投与後、一貫して低下する傾向にあった。今回のコホートはインフリキシマブのトラフ値が低下した二次無効例を少なからず含んでいることから、フリーTNFの平均値は54週で若干高くなっている可能性が考えられる。血清IL-6はTNFに遅れて低下する傾向がみられたが、IL-6と連関性の高いCRPは早期から著明に低下していた。サイトカインの主成分分析の結果では、CRP、HA、DAS28の炎症マーカーと連動性が高く経時的に減少したのはMMP-3、TNF、IL-6、IL-17、VEGFであり、反対にIL-4、IL-8、IL-15、IFN-g、IL-12p70、IL-32、GM-CSFは連動性が低かった。

#### 血清軟骨マーカーの経時的変化

早期RAにおいては血清HAとC2C/CPIIはCRPと連動して低下したが、COMPとKSには有意な変化はみられなかった。一方、進行期RAではCOMPとKSのベースライン値が早期RAよりも高く、COMPは漸減傾向、KSは漸増傾向を示した。またHAは早期RAと同様にCRPとともに経時的に低下したが、C2C/CPIIの低下はみられなかった。これらの結果から、C2C/CPII即ちII型コラーゲン代謝は、早期RAでのみ合成系にシフトし、進行期RAでは改善しないことが明らかとなった。一方、COMPに関してはベースライン値が高かった進行期RAでは低下したが、ベースライン値の低い早期RAでは変化しなかった。また、KSは以前から軟骨破壊マーカーとして考えられてきたが、われわれの結果ではアグリカン合成を反映しており、進行期RAでは炎症がコントロールされた結果、増加したと考えられた。過去のOAに関する研究でも軟骨変性が軽い患者ほどKS値が高いと報告されており、KSの増加は軟骨合成を示唆していると考えられる。

#### EULAR改善基準とII型コラーゲン代謝

EULAR改善基準にしたがってインフリキシマブの治療効果を3段階に分類し、II型コラーゲン分解/合成比C2C/CPIIの改善度を比較した。コホート全体で検討すると、good、moderate、no responseの順に改善度は小さくなり、C2C/CPIIの改善度はリウマチの疾患活動性改善度と相関していた。興味深

いことに早期RAと進行期RAに分けて検討すると、早期RAではno responseであってもC2C/CPIIは一貫して改善傾向を示し、反対に進行期RAではgood responseであっても一貫して悪化傾向を示すことが明らかとなった。

#### D. 考察

早期RAではC2C/CPIIは例外なインフリキシマブ投与によって改善しており、今回調査した軟骨マーカーの中では関節破壊を示す最も有効なマーカーであることが示唆された。Delta C2C/CPIIは炎症値(CRP、MMP3)との連動性は低く、関節破壊と関節炎症のuncouplingは過去の知見どおりであった。レミケード投与中は、ブロックし得なかった血清TNF濃度はCRPよりもMMP3とIL-6に相関が強く、後者2つは二次無効を察知するための最も鋭敏なマーカーであると考えられた。

#### E. 結論

早期RAではC2C/CPIIは軟骨破壊を反映するマーカーとして有効である。一方、TNF阻害剤の二次無効を早期に示すマーカーとして血清MMP3やIL-6はCRPよりも鋭敏であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・ Niki Y, Takeuchi T, Nakayama M, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, Toyama Y, Miyamoto T. Clinical significance of cartilage biomarkers for monitoring structural joint damage in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF therapy. PLoS One 2012, 7(5):e37447.

・ 二木康夫、竹内勤。関節リウマチに対する生物学的製剤治療における血清軟骨バイオマーカーの重要性 Rheumatology Clinical Research 1(1) 53-57 (2012)

・ 二木康夫、竹内勤。生物学的製剤時代における血清軟骨マーカーの臨床的意義について Clinical Calcium 22(2) 205-212(2012)

##### 2. 学会発表

二木康夫：早期関節リウマチ（RA）患者における

治療目標の考え方 第56回日本リウマチ学会総  
会・学術集会 2012.4.26-28 グランドプリンス新  
高輪 東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## 生物学的製剤使用中 RA 患者の上肢機能再建に関する研究

研究分担者 西田圭一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授

### 研究要旨

関節リウマチ(RA)に対する Treat to Target 戦略では長期罹病患者の治療ゴールは低疾患活動性とされている。しかし、最近の治療ゴールは、より総括的な Comprehensive disease control (CDC) を目標としており、身体機能障害の進行抑制・維持・改善にも目が向けられるようになった。本研究では生物学的 (Bio) 製剤使用中の RA 患者における上肢の整形外科手術が、疾患活動性、身体機能障害に与える影響を検討した。その結果、Bio 製剤使用中の患者においても、疾患活動性改善、身体機能改善効果における上肢の整形外科手術の有効性が明らかになった。

### A. 研究目的

生物学的製剤 (Bio) の登場によって、関節リウマチ (RA) の関節破壊の自然経過は変化しつつある。薬物が奏功している患者では関節のリモデリングも頻繁に認められるようになったため、手足の小関節、手関節や足関節においては強い疼痛や薬物に反応しない滑膜炎、日常生活に影響をあたえる脱臼・変形や腱断裂がなければ薬物治療の効果を注意深く見極めるべきである。一方で、Bio 導入時にすでに関節破壊が進んでいる場合、Bio 使用にもかかわらず関節破壊が進行する場合には手術による関節再建が必要となる例も年々増加している。本研究では生物学的製剤使用中の RA 患者における上肢の整形外科手術が、疾患活動性、身体機能障害に与える影響を検討した。

### B. 研究方法

2004 年 1 月から 2011 年 12 月までに当科で行った RA 関連手術は 1043 件で、Bio 使用中の手術は 175 件であった。このうち、2010 年以降、術前 DAS28-CRP、mHAQ が得られた 130 例を対象に Bio 使用中および Bio 非使用の上肢手術の術前状態を比較検討した。また、40 例の上肢手術（男性 7 例、女性 33 例、平均年齢 60.0 歳、平均罹病期間 17.9 年）について、術前後の DAS28-CRP、上肢機能評価として Hand20 および DASH を Bio の有無によって比較検討した。本調査は岡山大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

Bio 使用中の上肢手術例は Bio 非使用の上肢手術例と比べて 1) 年齢が低い、2) 罹病期間が短い、3) 疾患活動性は低い、4) 患者 VAS は低い、5) mHAQ

でみた身体機能障害は同等などの特徴が認められた。手術後、DAS28-CRP でみた疾患活動性は改善した。疾患活動性は Bio 群ではもともと低かったが術後寛解にまで改善する例もあった。術前患者 VAS (PGA) は Bio 使用群では有意に低かった ( $p=0.0004$ )。Bio 使用群では術後 DASH, Hand 20 は Bio 非使用群より低値であり、DASH, Hand20 は手術によって Bio 使用群で有意に改善した ( $p<0.05$ )。

### D. 考察

疾患活動性は Bio 使用群では術前から有意に低かったが手術によって改善し、中には寛解にまで改善する例もあった。また、PGA が低い人が手術を希望していたことは、手術に対する患者のニーズが Bio 使用によって変化しつつあることを示している。さらに、身体機能改善効果も Bio 使用中の整形外科手術が有効であり、手術によってさらに改善することが示された。

### E. 結論

本研究では、Bio 製剤使用中の患者においても、疾患活動性改善、身体機能改善効果における上肢の整形外科手術の有効性が明らかになった。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

西田圭一郎、中原龍一、橋詰謙三、斎藤太一、金澤智子、小澤正嗣、那須義久、尾崎敏文. 生物学的製剤の登場による手術療法の動向と適

応の変化について. 日整会誌, 86: 394-400,  
2012.

## 2. 学会発表

1. 西田圭一郎. 上肢手術の動向と適応の変化. 中部整災雑誌, Vol. 55 春季学会号, S200, 2012
2. 西田圭一郎、橋詰謙三、中原龍一、金澤智子、齋藤太一、小澤正嗣、尾崎敏文. Bio 製剤効果不十分例に対する整形外科手術の有効性. 日本関節病学会誌, Vol 31, No. 3; p, 2012

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特記すべきことなし

## 多関節障害を呈する骨系統疾患と強直性脊椎炎患者の動作解析に関する研究

研究分担者 芳賀 信彦  
研究協力者 緒方 直史

東京大学リハビリテーション科 教授  
東京大学リハビリテーション部 講師

### 研究要旨

多関節障害重症型関節リウマチの評価として三次元動作解析法が有用であるか否かを検討するため、骨系統疾患および強直性脊椎炎による多関節障害を示す患者2名の解析を行った。前者の歩行では重心の上下動が大きく、立ち上がり動作では、重心の前後移動距離が正常より小さかった。後者の歩行では重心の上下動は前者に比較して少ないが、歩行速度が遅かった。立ち上がり動作では、重心の前後移動距離が正常より小さかった。多関節障害重症型関節リウマチでは動作時の重心変化を主たる指標とした各関節の動作解析が有用である可能性がある。

### A. 研究目的

多関節障害重症型関節リウマチに対する総合的関節機能再建治療法には、薬物治療、手術的治療、リハビリテーションなどがある。その効果評価法としては、各関節の機能評価、ADL・QOL 評価、などがあるが、総合的に運動機能・移動機能を評価することは困難である。一方運動機能の客観的な評価法の一つとして三次元動作解析法があり、成人運動器疾患（人工関節置換術施行例を含む）、成人神経疾患（パーキンソン病など）、小児疾患（脳性麻痺、二分脊椎など）で広く行われ、動作解析研究に大きく寄与してきた。しかし、関節リウマチなど多関節障害を示す疾患では広く用いられておらず、その有用性は検証されていない。本研究では、多関節障害重症型関節リウマチの評価として三次元動作解析法が有用であるか否かを検討するため、骨系統疾患および強直性脊椎炎による多関節障害を示す患者2名の解析を行った。

### B. 研究方法

対象は以下の2名の研究参加者（以下、被検者）である。

被検者1は、耳・脊椎・巨大骨端異形成症（oto-spondylo-megaepiphyseal dysplasia: OSMED）の28歳女性である。本患者は2型コラーゲン遺伝子（COL2A1）の遺伝子変異をもち、すでに報告されている（Miyamoto Y, et al: Hum Genet 2005）。膝関節痛のため関節鏡手術の既往がある。また、経年的に脊椎可動性低下と大関節の拘縮が進行し、計測時には脊椎可動性低下と腰椎前側弯、両股関節の疼痛と可動域制限（屈曲 50-90° /50-90°、両側とも内外転中間位・外旋 10° で強直）、両膝関節屈曲拘縮（30° /25°）、足関節底屈制限（15° /15°）があり、右ロフトランド杖歩行であった。

被検者2は強直性脊椎炎の29歳男性である。計測時には脊椎可動性低下、両股関節の疼痛と可動域制限（屈曲 20-30° /20-30°、右は内外転・内外旋中間位

で強直、左は外転 20°・外旋 10° で強直）、両膝関節の軽度屈曲拘縮があり、両松葉杖歩行であった。

三次元動作解析には三次元動作解析装置（VICONMX+, カメラ7台: VICON Motion Systems 社）と床反力計4面（KISTLER 社, AMTI 社）を用いた。マーカセットは PlugInGait 下肢モデルを用いた。直径 14mm のマーカを上前腸骨棘、上後腸骨棘、大腿外側、膝関節外側、下腿外側、足関節外果、踵部、第二中足骨頭の左右に添付した。通常歩行と椅子からの立ち上がり動作をそれぞれ複数回計測した。（倫理面への配慮）

本研究は、一般の診療の中で行われた。診療上得られたデータを研究に活用することに関しては、被検者本人から所見による同意を得ており、また東京大学医学部倫理委員会の承認を受けている。

### C. 研究結果

被検者1の歩行では、歩行周期全体にわたって、重心の上下動が大きく、股関節屈曲角度が正常より大きく、また角度変化が少なかった。内外転の動きはほとんどなかった。股関節の伸展・外転モーメントはほとんど発揮されていなかった。立脚相での膝関節屈曲角度は大きい、伸展モーメントは小さかった。立ち上がり動作では、着座時に殿部を椅子の前方に置き、股関節屈曲角度が小さい状態からスタートし、立ち上がり完了までの重心の前後移動距離が正常に比較して小さかった。

被検者2の歩行では、重心の上下動は被検者1に比較して少ないが、歩行速度が遅かった。股関節屈曲角度が正常より大きく、角度変化が少なかった。内外転の動きや骨盤の回旋はほとんどなかった。立脚相での膝関節屈曲角度も大きかった。立ち上がり動作では、骨盤が後傾している状態から徐々に重心を前方に移動し、立ち上がりに際しての重心の前後移動距離は小さかった。

#### **D. 考察**

三次元動作解析は様々な病態を対象として行われているが、多関節障害では適切な指標の設定が困難である。今回の2被検者では、歩行時、立ち上がり時の重心変化に特徴があり、これを主たる指標として各関節の動作を解析するのが有用である可能性がある。また、重心の移動は動作時のエネルギー消費と関連があり、運動耐容能が低いと考えられる多関節障害重症関節リウマチ患者の運動器に対する治療介入効果の判定にも有用である可能性が高い。

#### **E. 結論**

多関節障害を示す被検者2名に対し、歩行、立ち上がり動作の三次元動作解析を行った。いずれの被検者も、歩行時の重心上下移動、立ち上がり動作時の重心の前後移動に特徴的な変化を示した。多関節障害を示す患者の動作解析に、三次元動作解析法は有用である。

#### **F. 健康危険情報**

該当なし。

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

該当なし。

##### **2. 学会発表**

該当なし。

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

##### **1. 特許取得**

該当なし。

##### **2. 実用新案登録**

該当なし。

##### **3. その他**

該当なし。

## 多関節障害重症RA患者に対する総合的関節機能再建治療法の検討と 治療ガイドライン確立に関する研究

研究分担者 橋本 淳 国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長  
研究協力者 秋田鐘弼 国立病院機構 大阪南医療センター 整形外科 医長  
研究協力者 坪井秀規 国立病院機構 大阪南医療センター リウマチ科 医長  
研究協力者 平尾 眞 国立病院機構 大阪南医療センター 整形外科 医師

### 研究要旨

この1年半以内の手術例で、術前後の機能変化を一般的な評価方法で二つ観察検討した。その一つは人工肘関節置換術 (TEA) 実施 17 例の術前後での部位特異的な機能評価での術前後での変化を評価した。もう一つは、生物学的製剤で病勢がコントロールされている中での種々の手術を実施した 14 例での、全身的な運動機能の変化を mHAQ で評価した。その結果より、手術部位特異的な評価での機能評価が、特定部位の手術の効果をとらえるためには有用であるが、全身的な機能評価では必ずしもその効果を把握できていないことが考えられ、今後の検討はこの点に留意した方法をとることが必要である。

### A. 研究目的

多関節障害を有する RA 患者に対する機能回復を目的とした一部位ないしは二部位の手術治療が患者の機能回復にどのように寄与したかの評価は、多関節の障害があるがために容易ではない。一部分の機能障害の治療経過が非常に良好で機能改善が得られた場合、その部分の愁訴が消失し、代わって愁訴は次に障害となっている別の部位に急速に移動することが多い。また、治療介入した部分の機能回復により、全身的に四肢の使用頻度が増えた結果、既にあった別の部位の機能障害が顕著となることも多い。逆に手術部位に愁訴が残存し大きな機能回復がない場合は新たな部位の愁訴に移行することはなく、手術介入部位は部分的に改善したことを納得、満足している場合も多い。このように RA 患者での経時的な機能評価には単関節の障害に対する手術介入では存在しない特殊なバイアスがあることへの理解が必要である。そこで、手術介入により機能改善や患者に利益がもたらされたかどうかを把握するために、どのような評価が適切であるのかを知る目的の小検討を行った。

### B. 研究方法

この1年半以内の手術例で、術前後の機能変化を一般的な評価方法で二つ観察検討した。その一つは人工肘関節置換術 (TEA) 実施 17 例の術前後での部位特異的な機能評価での術前後での変化を評価した。もう一つは、生物学的製剤で病勢がコントロールされている中での種々の手術を実施した 14 例での、全身的な運動機能の変化を mHAQ で評価した。

(倫理面への配慮)

今回の検討は、通常臨床のなかで薬物療法、手術療法

の経過中に定期的に評価している機能評価を後ろ向きに観察したものであり、倫理面の問題がない。

### C. 研究結果

TEA 前および術後 1 年以内の早期の上肢機能を上肢特異的な機能を DASH score と JOA score を 17 例での評価では、術前から術後に DASH score、JOA score は、それぞれ 17.0 ポイント、11.5 ポイントのいずれも有意の改善をとらえることができた。一方、生物学的製剤により炎症所見が軽減している患者 14 例で行われた種々の手術 (TKA 6 例、前足部 3 例、足関節 3 例、脊椎 1 例、TEA 1 例) で mHAQ の術前、術後 6 ヶ月の早期の比較を行ったところ、手術後 mHAQ が改善している患者 3 名、変化なし 6 名、悪化・やや悪化が 5 名であった。

### D. 考察

今回の検討は、局所評価と全身の評価の両者を同時に検討したものではない上に、少数例、短期の評価であり、断定的な結論を述べることはできないが、注意深い考察から次の検討で行う方向性を考察することには有用である。この小検討から、手術部位特異的な評価での機能評価が、特定部位の手術の効果をとらえるためには有用であるが、全身的な機能評価では必ずしもその効果を把握できていないことが考察できる。なぜ全身的な評価では局所の機能改善が反映されにくいかに関しては、前述した RA 患者の多関節障害に伴う多くのバイアスがあるからと考えられる。それゆえ手術がもたらす RA 患者への効果の判断は、局所機能、

全身的な機能を同時に行うことに加えて、そのギャップを説明できる因子をとらえられる可能性のある評価として、他の関節の状態、患者の治療や治療ゴールに対する意識変化など多面的な評価を試みる必要があると考察する。

## E. 結論

本班研究の中で私の分担である「足の手術」に関しての検討を、局所評価は統計学的な評価検証がなされたうえで日本足の外科学会により作成された最も信頼性のある新しい評価として客観的評価基準(JSSF, 2005年)と主観的評価基準(SAFE-Q, 2012年)をもちい、全身的な評価として、HAQ, mHAQを用いる。それに加えて、足以外の自覚症状と愁訴の分布、全身的な関節破壊の分布と程度、股関節、膝関節、上肢機能障害、患者の治療ゴール設定の変化を評価して検討を開始する。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamada S, Hirao M, Tsuboi H, Akita S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y, Hashimoto J. Involvement of valgus hindfoot deformity in hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2013 Jan [Epub ahead of print]

Ebina K, Shi K, Hirao M, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, Yoshikawa H, Hashimoto J. Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2012 Nov. [Epub ahead of print]

### 2. 学会発表

秋田鐘弼、坪井秀規、平尾眞、橋本淳、米延策雄 関節リウマチによる拘縮肘に対する Unlinked Type 人工肘関節置換術の中期成績 第41回リウマチの外科研究会 2012. 8. 東京

坪井秀規、秋田鐘弼、平尾眞、橋本淳 関節リウマチ外反母趾に対する Scarf 変法を用いた治療経験 第37回日本足の外科学会 2012. 10. 箱根

平尾眞、坪井秀規、秋田鐘弼、橋本淳 関節リウマチ症例で足部複合変形を伴う足関節内反変形に対する人工足関節置換術における内果 sliding osteotomy の有用性 2012. 10. 箱根

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

特になし

### 2. 実用新案登録

特になし

### 3. その他

特になし



## 12年間の推移からみた関節リウマチ下肢多関節手術の動向と方向性に関する研究

研究分担者 宮原寿明 国立病院機構九州医療センターリウマチ・膠原病センター 部長

### 研究要旨

過去12年間の関節リウマチ(RA)手術について、分類別手術件数の推移、下肢機能障害度と改善度の推移を前期：2000年～2005年と後期：2006年～2011年の各6年間に分けて比較検討した。手術総数は前期/後期で、ほとんど変化がなかった。上肢、脊椎手術は増加したが、下肢手術は前期/後期：841/754と、後期で減少していた。特に人工股関節置換術(THA)は後期に著明に減少していた。1例あたりの下肢人工関節置換数は、後期では2関節以上の多関節置換が大幅に減少し、1関節置換が増加していた。下肢4関節置換患者の下肢機能障害度は、前期では2/3の症例が術前屋外歩行不能であり、術後も半数が庭程度までの歩行能力に留まっており、ベースラインの移動能力も術後の改善度も低かった。後期では4関節置換が減少するとともに、全例術前歩行可能であり、術後は1km以上の歩行が可能であった。人工関節以外の手術では、前足部関節形成手術が倍増していた。RAがタイトコントロールされることによって、関節破壊の軽症化、変形性関節症化、多関節障害から少数～単関節障害への変容、RA下肢多関節手術減少、単・少数関節手術での十分な機能回復が期待される。今後は変形性関節症(OA)化した関節に対する手術の増加が見込まれるとともに、より高いレベルのADL・QOLの追求がなされると考えられた。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療の目標は臨床的・構造的寛解とともに身体機能の維持によるQOLの向上を得る機能的寛解である。最近の生物学的製剤やメトトレキサート(MTX)などによる疾患活動性のタイトコントロールによって関節破壊の進行はかなり抑制されるようになったが、一旦生じた骨・軟骨破壊は非可逆的であり、機能的改善・寛解を得るためには手術療法も必要である。薬物療法による骨関節破壊の進行抑制はRA手術療法に影響を及ぼし、従来型の高度変形・多関節手術が減少し、より高い目標の機能的改善を目指す手術が主流になることが予想される。最近のRA下肢手術の動向と今後の方向性を知るために、当科における過去12年間の下肢多関節手術の調査を行った。

### B. 研究方法

2000～2011年の12年間に当科でおこなわれたRA手術2233件、下肢手術1595件、人工股関節(THA)324件、人工膝関節(TKA)704件、関節固定57件、前足部関節形成159件について、手術件数の推移、1例あたりの下肢関節置換数の推移、藤林の移動動作クラス分類による下肢機能障害度を前期：2000年～2005年と後期：2006年～2011年の各6年間に分けて比較検討した。

(倫理面への配慮)

一次調査は集計値のみの収集であり、個人情報集

めていない。前向き調査にあたっては、患者からの研究情報聴取に当たっては、本研究計画が、九州医療センター倫理審査委員会において審査・了承されていることを説明し、本研究の目的や意義を説明、同意を得た上で行った。

### C. 研究結果

RA手術総数は前期/後期：1128件/1105件であり、ほとんど変化がなかった。上肢、脊椎手術は増加したが、下肢手術件数は前期/後期：841/754と減少していた。前期/後期のTHA・TKA件数はTHA：186/139、TKA：371/329で、THAは後期に著明に減少していた。1例あたりの下肢人工関節置換数は、1関節置換：170/251、2関節置換：145/84、3関節置換：16/4、4関節置換：22/3と、後期では2関節以上の置換が大幅に減少していた。逆に1関節置換は、THA：62/83、TKA：108/168と後期に増加していた。下肢4関節置換患者の下肢機能障害度は、前期では2/3の症例が術前屋外歩行不能であり、術後も半数が庭程度までの歩行能力に留まっており、ベースラインの移動能力も術後の改善度も低かった。後期では4関節置換が減少するとともに、全例術前歩行可能であり、術後は1km以上の歩行が可能であった。THA、TKA以外の手術では、前足部関節形成手術が倍増していた(56/103)。

### D. 考察

RAがタイトコントロールされることによって、関

節破壊の軽症化、変形性関節症化、多関節障害から少数～単関節障害への変容、RA 下肢多関節手術減少、単・少数関節手術での十分な機能回復が期待される。今後は変形性関節症(OA)化した関節に対する手術の増加が見込まれるとともに、より高いレベルのADL・QOLの追求がなされ、健常者と同じ日常生活・仕事・趣味・スポーツが可能となることが期待される。このため、これまで積極的に行われなかった分野(手・足・脊椎外科)の手術の増加も期待される。身体活動性を低下させる不可逆的関節破壊・変形が生じたら、ADL改善・ハイレベルのQOL獲得のために、上肢、足部、脊椎を含めた全身の機能障害の厳密な評価と的確なタイミングの手術が必要である。

## E. 結論

RA 下肢手術では多関節置換が減少し、単・少数関節置換により十分な機能回復を目指す傾向にある。より高い目標のADL・QOLを得るために、単関節障害を早期に治療するべきであり、多関節障害では、上肢、足部、脊椎を含めた全身の機能障害の厳密な評価とコントロールが必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamamoto T, Horiuchi T, Miyahara H, Yoshizawa S, Maehara J, Shono E, Takamura K, Machida H, Tsujioka K, Kaneko T, Uemura N, Suzawa K, Inagaki N, Umegaki N, Kasamatsu Y, Hara A, Arinobu Y, Inoue Y, Niuro H, Kashiwagai Y, Harashima SI, Tahira T, Tsukamoto H, Akashi K  
Hereditary Angioedema in Japan: Genetic Analysis of 13 Unrelated Cases.  
Am J Med Sci  
343(3): 210-214, 2012/3

Noriko Umegaki, Masahiro Kira, Takahiko Horiuchi, Saori Itoi, Mamori Tani, Akinori Yokomi, Atsushi Tanemura, Hisaaki Miyahara, Michiyo Hatanaka, Hajime Kitamura, Etsuko Kitano, Ichiro Katayama  
Etanercept is safely used for treating psoriatic arthritis in a patient complicated with type I hereditary angioedema  
Mod Rheumatol  
Published online、2012/2

### 2. 学会発表

泉 政寛、右田 清志、宮田 茂樹、中村 真潮、

税所 幸一郎、宮原 寿明、古市 格、前田 和成、  
鳥越 雄史、本川 哲  
関節リウマチ患者の人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の発症と出血リスク  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-Workshop  
2012/4/26-28、東京

濱井 敏、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、足達 永、千住 隆博  
関節リウマチによる高度変形膝に対する人工膝関節置換術の臨床成績  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポスターセッション  
2012/4/26-28、東京

濱井 敏、宮原 寿明、糸川 高史、江崎 幸雄、平田 剛、足達 永、千住 隆博  
関節リウマチにおける人工膝関節置換術後大腿骨コンポーネント周囲骨折に対する逆行性髄内釘とロッキングプレートの治療成績  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポスターセッション  
2012/4/26-28、東京

江崎 幸雄、平田 剛、足達 永、濱井 敏、千住 隆博、宮原 寿明  
血液透析中のRA患者に対する人工関節置換術の治療成績  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポスターセッション  
2012/4/26-28、東京

江崎 幸雄、濱井 敏、貝原 信孝、平田 剛、足達 永、千住 隆博、宮原 寿明  
高濃度抗菌剤注入療法による感染人工関節の治療経験  
第56回日本リウマチ学会総会・学術集会-ポスターセッション  
2012/4/26-28、東京

宮原 寿明、近藤 正一、江崎 幸雄、平田 剛、嘉村 聡志、大石 正信、濱井 敏  
生物学的製剤時代におけるRA下肢多関節手術の方向性：12年間の推移からみた検討  
第40回日本関節病学会-シンポジウム  
2012/11/8-9、鹿児島

宮原 寿明、江崎 幸雄、宮崎 清  
生物学的製剤時代におけるRA股に対するTHA

の方向性：過去12年間の推移からみた検討  
第39回日本股関節学会学術集会-シンポジウム  
2012/12/7-8、新潟

宮原 寿明、生野 英祐、末松 栄一、島内 卓、  
中島 康晴、前川 正幸、和田 研、近藤 正一  
福岡RA生物学的製剤治療研究会におけるRAに  
対するアダリムマブの3年間の長期使用成績の検  
討

第44回九州リウマチ学会  
2012/9/15-16、北九州

濱井 敏、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、岩  
本 幸英

関節リウマチによる高度変形膝に対する人工膝関  
節置換術の臨床成績

第41回リウマチの外科研究会  
2012/8/25、東京

江崎 幸雄、口石 倫太郎、濱井 敏、足達 永、  
平田 剛、嘉村 聡志、岡 和一朗、宮原 寿明  
ビスホスホネート内服中に非定型大腿骨骨折を生  
じたリウマチ性疾患の2例

第41回リウマチの外科研究会  
2012/8/25、東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 関節リウマチにおける手指足趾障害に対する質的生活機能改善に関する研究

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 教授

### 研究要旨

最近の薬物治療の劇的な進歩により関節リウマチ（RA）の治療成績が格段に向上している。しかし、完全に病勢をコントロールするまでには至らず、依然として病勢を制圧できない症例も散見される。近年、手足など小関節に対しての手術が施行される傾向にある。すなわち全体の病勢が抑制されることで、より高い機能を求めるように変化してきたと考えられる。そこで本研究ではRA症例における手足の検討を行い、手指足趾の関節破壊の危険因子、手指伸筋腱断裂に対する外科的治療の術後成績に関与する因子、そして周術期での合併症の背景を検討した。その結果、Sharp scoreを用いて関節破壊に関与する因子の多変量解析では、若年発症、抗CCP抗体陽性、女性、HLA-DRB1 SE、*PADI4* risk alleleが独立した危険因子であり、この因子を多く持つほど手指の関節破壊が進行する危険性があることが明らかになった。また、手指伸筋腱断裂に対しては、断裂腱本数、術前待機期間に有意差が認められた。最後に、手指足趾に対する外科的手術を対象として合併症の危険因子を検討したところ、ステロイド使用、メトトレキサート（MTX）使用に有意差が認められた。

今後、より日常生活機能の質的向上に向けてRA治療を行う際に、それぞれの場面でこれら危険因子に注意しながら治療を行っていく必要がある。

### A.研究目的

最近の薬物治療の進歩により関節リウマチ（RA）は劇的にその治療成績が向上している。しかし、完全に病勢をコントロールするまでには至らず、反応不応例や副作用出現例もあり、依然として完全には病勢を制圧しているとは言えない。また、長期でのquality of life（QOL）についても明らかにされていない。近年、外科的治療が膝や股関節など大関節のみならず、手足など小関節に対しての手術件数が増加している報告が散見される。すなわち全体の病勢が抑制されることで、より高い機能を求められている傾向に変化してきたと考えられる。そこで本研究ではRA症例における手指関節破壊の危険因子、手指伸筋腱断裂に対する外科的治療の術後成績に関与する因子、そして手指足趾手術における周術期での合併症の背景を検討する。

### B.研究方法

当施設IORRAコホート研究登録された症例を対象とした。発症5年後のSharp scoreを用いて手足の関節破壊の危険因子を解析し、続いて手足の手術の中で手指伸筋腱断裂に対する伸筋腱再建術に注目して術後成績に関与する因子について検討した。そして最後に手足に関する手術での薬物治療も含めた合併症発生に関する因子について解析を行った。

（倫理面への配慮）

IORRAコホート研究に登録された症例は全て同意が得られており、データベースと連結可能であるが匿名化されており、個人情報抽出不能となっている。

### C.研究結果

Sharp scoreを用いて関節破壊に関与する因子の多変量解析では、手指（628例）では若年発症（ $P=0.00012$ ）、抗CCP抗体陽性（ $P=0.025$ ）、女性（ $P=0.0014$ ）であり、足趾（453例）は、若年発症（ $P=0.0070$ ）、抗CCP抗体陽性（ $P=0.011$ ）の因子で有意差が認められた。これに加えて、さらに遺伝子での解析を行ったところ、疾患感受性として報告されているHLA-DRB1 SEおよび*PADI4* risk alleleが危険因子であることが判明した。

次に手指伸筋腱断裂に対して手関節手術と伸筋腱再建術を施行した64名68手（女性57例、男性7例）を対象とし、手術成績に対して年齢、断裂腱本数、伸筋腱再建法、手関節の術式、後療法開始までの期間、後療法の頻度で重回帰分析を行った。結果は術後成績には断裂腱本数のみが有意に関連していた（ $P=0.0002$ ）。さらに目的変数（断裂腱本数）、説明変数（待機期間）として重回帰分析を施行した結果、術前待機期間に有意差が認められた（ $P=0.030$ ）。最後に、手指足趾に対する外科的手術を対象として合併症の危険因子を検討した。319例（手166例・足153例）を対象として目的変数を感染にしてステップワイズ法を行ったところ、ステロイド使用（ $P=0.026$ ）、メトトレキサート（MTX）使用（ $P=0.020$ ）で有意差が認められた。

### D.考察

RAは全身の関節障害を来す疾患であるが、手指足趾に障害が生じるとQOLに大きく左右する。今回の検討では、若年発症、抗CCP抗体陽性が手足