

図 2.すでに寛解を達成 (CDAI \leq 2.8) している患者における低 BMI 群と BMI 正常以上群の比較

図 2-a. ベースライン(Ninja 2011)での各種パラメータ

Ninja 2011	BMI<18.5	BMI \geq 18.5	p値
Age (yr)	54.2	60.1	p<0.01
Sex(female, %)	83.3	69.1	p=0.03
Disease duration (yr)	1.65	1.83	p=0.23
Stage	1.54	1.48	p=0.53
Class	1.39	1.36	p=0.80
SJC28	0.11	0.17	p=0.35
TJC28	0.13	0.15	p=0.78
PhGA (cm)	0.41	0.39	p=0.67
PtGA (cm)	0.51	0.51	p=0.97
CRP (mg/dl)	0.39	0.26	p=0.07
ESR (mm/h)	22.1	18.8	p=0.20
DAS28-ESR	2.03	2.00	p=0.77
DAS28-CRP	1.48	1.49	p=0.85
CDAI	1.16	1.22	p=0.70
SDAI	1.56	1.47	p=0.59
mHAQ	0.11	0.06	p=0.04
PSL使用量 (mg/day)	1.47	1.09	p=0.26
PSL使用率 (%)	31.5	27.8	p=0.57
MTX使用 (mg/week)	7.63	7.62	p=0.99
MTX使用率 (%)	59.3	59.6	p=0.96
Biologics使用率 (%)	7.4	20.4	p=0.02

図 2-b. 1年後(Ninja 2012)における各種パラメータ

Ninja 2012	BMI<18.5	BMI \geq 18.5	p値
Stage	1.57	1.54	p=0.72
Class	1.40	1.36	p=0.63
SJC28	0.24	0.42	p=0.20
TJC28	0.33	0.47	p=0.40
PhGA (cm)	0.74	0.65	p=0.55
PtGA (cm)	1.23	0.94	p=0.19
CRP (mg/dl)	0.33	0.35	p=0.88
ESR (mm/h)	20.5	19.9	p=0.83
DAS28-ESR	2.21	2.24	p=0.79
DAS28-CRP	1.67	1.73	p=0.52
CDAI	2.57	2.49	p=0.94
SDAI	2.92	2.85	p=0.90
mHAQ	0.20	0.08	p<0.01
PSL使用量 (mg/day)	0.56	0.82	p=0.38
PSL使用率 (%)	18.4	23.4	p=0.43
MTX使用量(mg/week)	7.48	7.86	p=0.49
MTX使用率 (%)	53.7	54.7	p=0.86
Biologics使用率 (%)	4.1	20.4	p<0.01

NinJa2011 を利用した DAS28-ESR と DAS28-CRP の差に影響を及ぼす因子の検討

研究分担者 松井利浩 独立行政法人 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医長

研究要旨： NinJa2011 年度のデータを利用し、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差(DAS28DIF)に影響を及ぼす因子を検討した。対象は NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例(男性 1158 例、女性 4829 例)。DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値[SD]はそれぞれ 3.23[1.28]、2.58[1.10]、DAS28DIF は 0.66 であり、DAS28-CRP は DAS28-ESR に比べ疾患活動性を有意に過小評価していた。DAS28DIF を従属変数として重回帰分析を行った結果、ESR、女性、年齢、mHAQ、BMI が抽出された。対象とする患者背景により DAS28-ESR と DAS28-CRP の関係は異なるため、DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP の寛解基準値の設定は困難と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)治療において、“寛解”や“低疾患活動性”といった明確な目標をもって治療強化を図るという T2T(Treat to Target)という概念が提唱されているが、どの疾患活動性指標を基準とした“寛解”、“低疾患活動性”を目指すべきかが示されておらず、現場では混乱をきたしている。その中でも、DAS28-ESR と DAS28-CRP は同等とする欧米の立場と異なり、我々は、本邦では DAS28-CRP は病勢を過小評価してしまうと問題提議してきた(Ann Rheum Dis. 2007;66:1221)。今回、NinJa(iR-net による RA データベース)の 2011 年度のデータを利用し、DAS28-ESR 値と DAS28-CRP 値の差(DAS28DIF = DAS28-ESR - DAS28-CRP)に影響を及ぼす因子を検討することを目的とする。

B. 研究方法

NinJa2011 に登録された RA 患者 10367 例中、DAS28-ESR および DAS28-CRP に加え、各種 VAS、BMI 等の情報収集が可能であった 5987 例(男性 1158 例、女性 4829 例)が対象。DAS28DIF に影響を及ぼす因子について、有意な単相関を示した項目を投入して DAS28DIF を従属変数とする重回帰分析(ステップワイズ法)を行った。患者背景は表 1 を参照。

C. 研究結果

C-1. DAS28-ESR および DAS28-CRP の分布。

DAS28-ESR および DAS28-CRP の平均値[SD]はそれぞれ 3.23[1.28]、2.58[1.10]であり、両者の差(DAS28DIF)は 0.66 で有意であった。

C-2. DAS28DIF を従属変数とする重回帰分析。 DAS28DIF と各検討項目との単相関は表 2 のような結果となり、最も大きな相関を示したのが ESR を筆頭に年齢、性別(女性)、mHAQ、各種 VAS、罹患年数などが続いた。BMI は有意な負相関を示したが、その係数は-0.080 と小さかった。次に、単相関で有意水準 5%未満の関連を示した変数のうち、臨床的に意味のある項目(ESR、性別、年齢、罹患年数、mHAQ、class、BMI)を投入して DAS28DIF を従属変数としたときの重回帰分析を行ったところ、項目(標準化係数): ESR(0.633)、女性(0.194)、年齢(0.119)、mHAQ(-0.087)、BMI(-0.037)が抽出され、これらの Adjusted R²は 0.472 であった。各カテゴリー別 DAS28DIF は図 1 の通りであった。

D. 考察および E. 結論

DAS28DIF には患者背景が大きく影響することが明らかとなった。男女間の差については、もともと ESR の基準値が男女間で異なることから明らかなように、男女間で ESR と CRP の関係が異なることが要因と考えられた。ESR 値の影響は非常に大きかったが、活動性の低い群では両 DAS28 はほぼ同等に比較できる可能性も示唆された。その他、罹患期間、年齢のみならず BMI も

影響していたが、欧米と日本人で DAS28DIF が異なる要因を考える場合、その一因として BMI が関係している可能性も示唆された。DAS28-ESR を基にした DAS28-CRP における寛解基準値も種々提唱されているが、上記の結果から、対象となる患者背景により基準値が変動する可能性があることを十分留意する必要があると考えられた。

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;8:455- 465.

- 2) Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Inter Med. 2012;51:1683-8.

【学会発表】

- 1) Being underweight is associated with high disease activity and increased risk for hospitalization in patients with rheumatoid arthritis. Matsui T, Nishino J, Kuga Y, Tsuno H, Hashimoto A, Tohma S. The European League Against Rheumatism.2012.6.6-9, Germany.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

表1. 患者背景

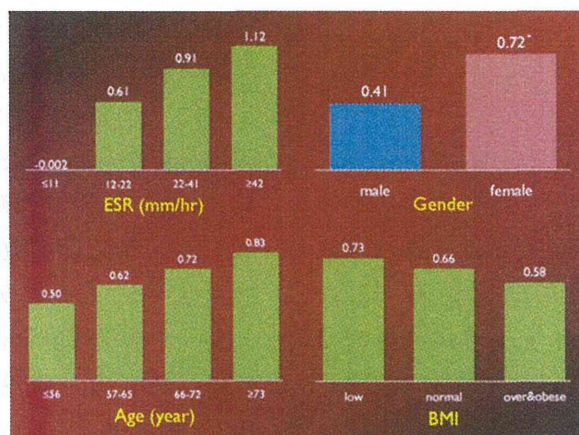
項目	平均	SD
年齢	63.1	12.9
罹患年数	12.1	10.8
DAS28-ESR	3.24	1.28
DAS28-CRP	2.58	1.10
DAS28-DIF	0.66	0.54
ESR(mm/hr)	30.0	25.1
CRP(mg/dl)	0.65	1.29
mHAQ	0.48	0.62
Pt Pain VAS	2.68	2.41
Pt Global VAS	2.72	2.40
Dr VAS	1.72	1.71
Height	155.8	8.32
Body Weight	53.3	10.5
BMI	21.9	3.51

表2. DAS28DIFとの単相関係数

項目	相関係数	p
ESR	0.803	<0.001
年齢	0.229	<0.001
性別(女性 vs 男性)	0.202	<0.001
mHAQ	0.166	<0.001
PtGV	0.152	<0.001
PtPain	0.147	<0.001
罹患年数	0.137	<0.001
DrGV	0.128	<0.001
Class	0.114	<0.001
Stage	0.106	<0.001
人工関節(有vs無)	0.105	<0.001
TJC28	0.084	<0.001
BMI	-0.080	<0.001
CRP	0.075	<0.001
SJC28	0.034	0.009

(Spearman's rank correlation coefficient)

図 1. カテゴリー別 DAS28DIF



関節リウマチ(RA)患者による疾患活動性の全般評価における季節要因の影響について —NinJaに基づく解析

研究協力者 沢田哲治 東京医科大学病院 リウマチ膠原病科 診療科長

研究分担者 當間重人 NHO 相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：[目的] RA 患者による疾患活動性の全般評価 (Patient's Global assessment, PtGA) に影響する主要因は疼痛である。一方、RA の疾患活動性は気候や季節の影響を受けることが知られている。本研究の目的は *NinJa* データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。[方法] 過去 3 年間の *NinJa* データベースを用いて解析を行った。RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした。季節の影響は、秋期 (9~11 月) と冬~夏期 (12 月~8 月) の 2 群に分けて検討した。多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。[結果] 各年度において、PtGA および患者疼痛 VAS、DAS28 の平均値は、冬~春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった。重回帰分析では、疼痛 VAS、mHAQ、腫脹関節数が重要な因子として同定された。季節に関しては、Stepwise 法を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p=0.41$) であり、多変量解析では季節が PtGA に与える有意な影響は示されなかった。[結論] 単変量解析では、秋期の患者全般評価は他の時期に比して統計学的に有意に低値であることが示された。季節が患者全般評価に与える影響は軽微であるが、RA 患者の愁訴をより良く理解するには重要な要因であると考えられる。

A. 研究目的

RA 患者による疾患活動性の全般評価 (Patient's Global assessment, PtGA) に影響する主要因は疼痛であることが報告されている。一方、RA の疾患活動性は気候や季節、気圧の影響を受けることが以前から指摘されている。本研究の目的は *NinJa* データベースを用いて、本邦 RA 患者の PtGA を規定する要因について季節要因を含め解析することである。

B. 研究方法

過去 3 年間 (2009 年~2011 年) の *NinJa* データベースを用いて、RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な RA 患者を解析対象とした (2009 年~2011 年でそれぞれ 6378 名、6262 名、8,733 名)。今回の解析では季節の影響を検討するために、評価月を説明変数として採用した。評価月は比較的気候が安定している秋期 (9~11 月) と冬~夏期 (12 月~8 月)

の 2 群に分けて検討した。多変量解析では PtGA を目的変数、年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、赤沈、CRP、ステージ、クラス、mHAQ、評価月を説明変数とした。

C. 研究結果

最初に t 検定による単変量解析を施行した。その結果、各年度において、PtGA および患者疼痛 VAS、DAS28 は、冬~春・夏に比して秋期で統計学的に有意に低値であった (表 1)。

次に、2011 年度の *NinJa* データを用いて、重回帰分析を行った。Stepwise (Forward) 法の結果、疼痛 VAS (標準偏回帰係数, 0.81)、mHAQ (0.12)、腫脹関節数 (0.03) が重要な因子として抽出された。そのモデル式の R² (寄与率) は 0.79 と高く、標準偏回帰係数を説明変数ごとにみると、疼痛 VAS が最も高値であった。従って、過去の報告で指摘されているように、*NinJa*2011 データにおいても PtGA を規定する最も大きな要因は患者

疼痛 VAS であることが示された。

評価月に関しては、Stepwise (Forward) を行う前の重回帰式モデルでの標準偏回帰係数は 0.005 ($p=0.41$) であり、季節変動が患者全般評価 (PtGA) に与える有意な影響は示されなかった。

D. 考察および E. 結論

東京女子医科大学の山中らは IORRA データベースを用いた解析により、RA 疾患活動性は秋に最も低いことを報告している。今回の *NinJa* データベースを用いた我々の解析においても、9~11月の秋期は、RA 患者による疾患活動性の全般評価 (PtGA)、疼痛 VAS、疾患活動性の複合指標である DAS28 は、他の季節に比して有意に低いことが示された。なお、いずれの指標も 2009 年~2011 年と年度が進むにつれて改善しているが、これは RA 治療方法の進展 (メトトレキサートを中

心とする抗リウマチ薬および生物学的製剤の普及) が寄与しているものと推察される。

一方、多変量解析では季節は統計学的に有意な要因として同定されなかった。これは患者全般評価を規定する主要因は疼痛と機能障害であり、季節変動の影響は比較的軽微であることに起因すると考えられる。しかし、影響の度合いは軽微であるが、季節変動は RA の活動性や疼痛に影響する要因のひとつであり、RA 患者の愁訴を良く理解するには季節への配慮も重要である。

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

表1. 季節がRA患者の疼痛 (Pain)、RA患者による疾患活動性全般評価 (PtGA) およびDAS28に与える影響

		秋期	春・夏・冬期	p 値
NinJa2009	PtGA	2.98 (2.25)	3.17 (2.37)	0.0378
	Pain	2.83 (2.20)	3.13 (2.40)	0.0007
	DAS28	3.21 (1.20)	3.57 (1.31)	<0.0001
NinJa2010	PtGA	2.87 (2.27)	3.08 (2.40)	0.0182
	Pain	2.67 (2.19)	3.01 (2.39)	<0.0001
	DAS28	3.14 (1.16)	3.43 (1.29)	<0.0001
NinJa2011	PtGA	2.44 (2.20)	2.85 (2.41)	<0.0001
	Pain	2.29 (2.15)	2.79 (2.43)	<0.0001
	DAS28	2.99 (1.15)	3.34 (1.31)	<0.0001

関節リウマチの疾患活動性の全般的評価において患者と医師の不一致をきたす要因
—2011年 *Ninja* データを用いた解析

研究協力者 沢田哲治 東京医科大学病院 リウマチ膠原病科 診療科長

研究分担者 當間重人 NHO 相模原病院 臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨: [目的] 関節リウマチ(RA)の全般評価に医師と患者で不一致を生じることがある。この要因を明らかにすることは、疾患認識を患者と共有し、患者中心の医療を実践するのに有用である。本研究の目的は 2011 年 *Ninja* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。[方法] RA 患者と医師の全般活動性評価および疼痛 VAS のデータが入手可能な 8,733 名の RA 患者を対象に解析を行った。年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、stage、class、mHAQ、NSAID・ステロイド・DMARD・生物学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴を評価項目とした。患者全般評価(PtGA)から医師全般評価(PhGA)を引いた ΔGA を計算し、差が 2.5 以上の positive discordance 群(1,612 名)と 2.5~2.5 の no discordance 群(7,018 名)に分けて解析を行った。[結果] Positive discordance ($\Delta GA > 2.5$)となる要因として、単変量解析の結果、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性(圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28 など)、人工関節、mHAQ 高値、ステージ・クラスの進行、ステロイド・NSAID 内服、入院歴、外科手術が同定された。さらに多重ロジスティック回帰分析では、疼痛 VAS および mHAQ が positive discordance の要因として同定された。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP のオッズ比では 1 未満となった。[結論] 疼痛 VAS および mHAQ の高値は PhGA に比して PtGA を悪化させる要因として重要であり、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛ならびに日常生活能力に注意を払う必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の全般評価に医師と RA 患者とで差異を生じることがある。RA の疾患活動性全般評価をめぐる患者と医師との大きな乖離は、RA 診療の障害となりうる。患者中心の医療が求められる今日、医師はこの乖離要因を見据え、患者と病状認識を共有して診療に当たる必要がある。

本研究の目的は 2011 年 *Ninja* データを用いて、RA 患者と医師の疾患活動性の全般評価が乖離する要因を明らかにすることである。

B. 研究方法

2011 年 *Ninja* コホートで、VAS 評価が可能な 8733 名の RA 患者を対象に解析を行った。解析を行った因子は年齢、性別、罹病期間、圧痛関節数、腫脹関節数、人工関節数、疼痛 VAS、ステージ、

クラス、mHAQ、DAS28、SDAI、CDAI、NSAID・ステロイド・DMARD・生物学的製剤(および治験薬)の有無、手術、入院、手術歴、BMI である。

患者全般評価 VAS (Pt-GA) から医師全般評価 VA (Ph-GA) を引いた ΔGA (Pt-Ph)を計算し、差が 2.5 以上の群 (Positive discordance 1612 名、Negative discordance 103 例) と差が 2.5 未満の群 (7018 名、No discordance) に分けて、背景因子について t 検定や χ^2 乗検定を行った。有意であった背景因子について、さらにロジスティック解析を行い、それぞれの因子の粗オッズ比および調整されたオッズ比を算出した。

C. 研究結果

2011 年 *Ninja* コホートでは ΔGA (Pt-Ph)が positive (患者 VAS の方が医師 VAS よりも悪い) の患者群が negative の患者よりも圧倒的に多く

見られた (図1)。

VAS の不一致に関して明確なカットオフ値の基準は知られていないが、先行研究では 2.5 cm としている報告が多く、本研究でも VAS が 2.5 cm よりも大きく乖離した場合に不一致とみなした。

$\Delta GA(Pt-Ph) > 2.5$ となる要因について、単変量解析を施行したところ、高齢、女性、長い罹病期間、高疾患活動性 (圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS DAS28 など)、人工関節、高 HAQ、ステージ、クラス、ステロイド、NSAID 内服、入院歴、外科手術が、患者全般評価を医師全般評価よりも高くする要因として同定された (表 1 左)。さらに、ロジスティック解析の結果、疼痛 VAS および HAQ 障害が独立した特に重要な因子として同定された (表 1 右)。圧痛関節数、腫脹関節数、CRP 値は単変量ロジスティックの粗オッズ比では 1 を超えていたが、調整オッズ比は 1 未満であった。

図2は Pain VAS または mHAQ に基づき患者を層別化して横軸に配置し、縦軸には $\Delta GA(Pt-Ph)$ をプロットしたものである。このように、疼痛 VAS および HAQ が高いほど医師 VAS に比して患者 VAS が悪化することが示された。

なお、医師の全般評価および患者の全般評価を

規定する要因について、個々に重回帰分析を行ったところ、医師の全般評価形成には多くの要因 (検査値や診察所見、問診所見など) が寄与していたが、患者の全般評価は疼痛 VAS、腫脹関節数、mHAQ 値の3つでその約 80% を説明することが可能であった。この解析結果は、 $\Delta GA(Pt-Ph) > 2.5$ となる要因が疼痛 VAS と mHAQ であることを支持するものである。

D. 考察および E. 結論

医師に比して患者全般評価を悪化させる要因として、疼痛 VAS および HAQ 障害が重要な因子として同定された。従って、医師と RA 患者が疾患認識を共有するには、患者の疼痛並びに日常生活能力について、注意を払う必要があると考えられる。

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 なし

図1. 医師と患者の全般評価のBland-Altman plot (PtGAとPhGAの平均を横軸、 $\Delta GA(Pt-Ph)$ を縦軸に表示)

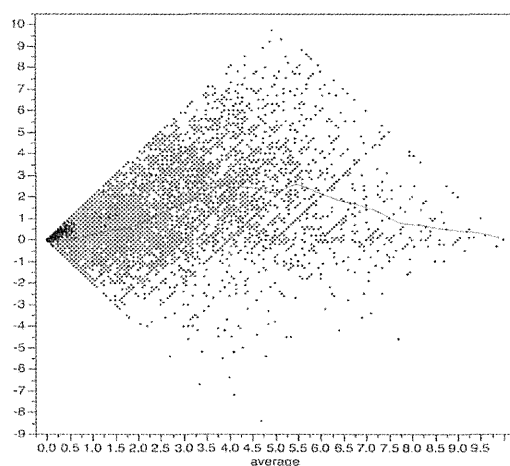


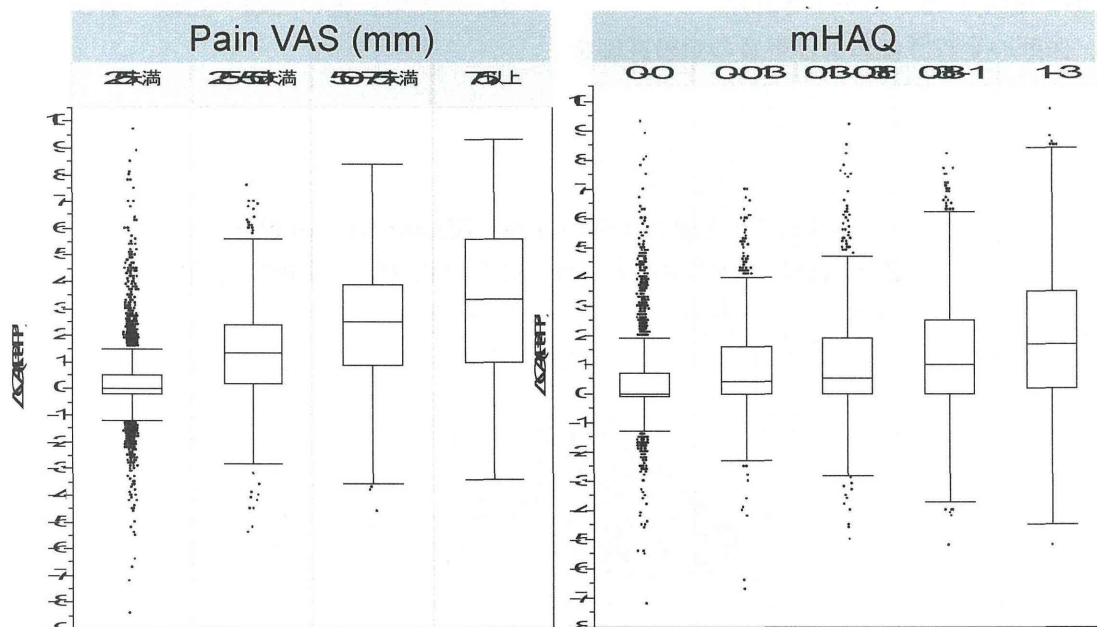
表 1. 医師に比して患者の全般評価を悪化させる (Positive discordance)

要因に関する単変量解析と多変量ロジスティック解析

	Monovariate analysis				Multivariate analysis (Stepwise, forward)			
	Odd ratio	Lower	upper	Wald test	Odd ratio	Lower	upper	Wald test
Age	1.02	1.02	1.03	<0.0001				
Women	1.39	1.20	1.62	<0.0001				
Duration of RA	1.03	1.02	1.03	<0.0001				
Tender joint	1.03	1.02	1.04	<0.0001	0.91	0.89	0.92	<0.0001
Swollen joint	1.03	1.01	1.04	0.0041	0.93	0.91	0.96	<0.0001
Artificial joint	1.25	1.17	1.33	<0.0001				
Pain	1.77	1.72	1.82	<0.0001	1.99	1.92	2.07	<0.0001
Stage IV	1.67	1.49	1.89	<0.0001				
Class 2-4	2.02	1.77	2.31	<0.0001				
mHAQ score	2.57	2.37	2.78	<0.0001	1.32	1.19	1.47	<0.0001
ESR	1.01	1.01	1.01	<0.0001				
CRP	1.06	1.02	1.11	0.002	0.83	0.78	0.88	<0.0001
NSAID	1.42	1.28	1.59	<0.0001				
Steroid	1.50	1.34	1.67	<0.0001				
Surgery	1.59	1.29	1.96	<0.0001				
Admission	1.44	1.25	1.66	<0.0001				
History of surgery	1.66	1.46	1.87	<0.0001				

*多変量ロジスティック解析式の寄与率 R²=0.30

図 2. ΔGA(Pt-Ph)と患者疼痛評価 VAS、mHAQ との関係



NinJa2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化 (Δ HAQ) に影響を与える関節領域の検討

研究協力者 西山 進

倉敷成人病センター リウマチ科 部長

研究分担者 吉永泰彦

倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長

研究要旨： *NinJa* データベースから 2010 と 2011 の連続登録例から整形外科手術をうけた症例は除外した 5641 例を対象とした。HAQ が疾患活動性に由来する actHAQ と不可逆的な関節破壊に伴う damHAQ の 2 成分に分離可能として、 Δ actHAQ, Δ damHAQ のモデル式を多変量解析で求め患者背景との関係を調べた。高活動性、stage・class 進行例、短い罹病期間、 Δ DAS28 低下は Δ actHAQ を有意に低下させる要因であり、一方高活動性、stage・class 進行例、長い罹病期間、 Δ DAS28 上昇は Δ damHAQ を有意に上昇させる要因であった。

A. 研究目的

身体機能評価 (HAQ) は疾患活動性が関与する可逆性成分の activity HAQ (actHAQ) と関節破壊が関する非可逆成分の damage-related HAQ (damHAQ) の 2 つの構成成分に分離可能である (Somlen JS, et al. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1058-64)。身体機能の障害は小関節よりも大関節の破壊の影響が大きい (Drossaers-Bakker KW, et al. *Rheumatology* 2000;39:998-1003) ことは知られているが、actHAQ および damHAQ に対して、小関節と大関節がどの程度関与するかは分かっていない。今回 actHAQ と damHAQ 別に身体機能の年次変化 (Δ HAQ) に影響を与える関節領域の検討を行った。

B. 研究方法

対象は *NinJa* データベースから前年度 (2010) と今年度 (2011) の連続登録例から整形外科手術をうけた症例は除外した 5641 例。関節指数は既報のとおり求めた (Nishiyama S, et al. *Rheumatol Int* 2012;32:2569-71)。簡単に述べると、関節を上肢大、上肢小、下肢大、下肢小の 4 つの領域に分け、各々の領域内の疼痛および腫脹関節数を領域内評価可能関節で割ったものをそれぞれ疼痛関節指数、腫脹関節指数とよび、2 つの和をその領域における関節指数とした。stage I, 罹病期間 ≤ 1 年、 Δ HAQ < 0 を満たす 79 例 (Δ HAQ は Δ actHAQ とみなすことができる) を抽出して

Δ HAQ と各々の領域の関節指数の相関関係を多変量解析で調べ、推定 Δ actHAQ を求めるモデル式を得た。次に Δ damHAQ = Δ HAQ - Δ actHAQ を従属変数とし、罹病期間、関節指数、stage、class を独立変数として 4161 例を使って多変量解析を行った。2 群間の比較は *t* 検定を、多群間の比較は Holm *t* 検定を行った。

C. 研究結果

C-1. Δ actHAQ のモデル式. 多変量解析の結果、 Δ actHAQ = $-0.18 + 0.33 \times \Delta$ 上肢大関節指数 + $0.48 \times \Delta$ 下肢大関節指数 - $0.89 \times \Delta$ 上肢小関節指数 - $1.3 \times$ 前年度上肢小関節指数のモデル式を得た。damHAQ がほぼ 0 とみなせる今年度 SDAI 寛解 1322 例を用いて、モデル式で求めた Δ actHAQ と Δ SDAI の相関を調べたところ $R^2 = 0.69$ と強い正の相関を認め、 Δ actHAQ が疾患活動性の変化を反映することが確認され、モデル式の妥当性が示された。

C-2. Δ damHAQ のモデル式. 多変量解析の結果、 Δ damHAQ = $0.16 + 0.04 \times$ 前年度 class + $0.18 \times \Delta$ class + $0.27 \times$ 今年度上肢大関節指数 + $0.20 \times$ 今年度下肢大関節指数 - $0.35 \times \Delta$ 下肢大関節指数のモデル式を得た。

C-3. 患者背景別にみた Δ actHAQ と Δ damHAQ. Stage III+IV (n = 2339) は stage I+II (n = 2301) に比べて Δ actHAQ は有意に低値で (-0.31 ± 0.24 vs -0.28 ± 0.21 , $p < 0.001$)、 Δ damHAQ は有意に

高値であった (0.33 ± 0.42 vs 0.26 ± 0.34 , $p < 0.001$)。同様に class 2+3+4 ($n = 3250$)は、class 1 ($n = 1470$)に比べて Δ actHAQ は有意に低値で (-0.34 ± 0.43 vs -0.26 ± 0.28 , $p < 0.001$)、 Δ damHAQ は有意に高値であった (0.33 ± 0.51 vs 0.28 ± 0.32 , $p < 0.001$)。図 1 に示すとおり Δ actHAQ は罹病期間が短いほど、疾患活動性が高いほど、また Δ DAS28 が低下するほど有意に低下した。 Δ damHAQ は罹病期間が長いほど、疾患活動性が高いほど、また Δ DAS28 が上昇するものほど有意に上昇した。年齢は Δ actHAQ, Δ damHAQ の両者に影響を与えなかった。

D. 考察および E. 結論

身体機能の年次変化 (Δ HAQ) を Δ actHAQ と Δ damHAQ の 2 つに分離してモデル式を求めた。 Δ actHAQ のモデル式は SDAI 寛解者における Δ SDAI と強い相関を認めたことで妥当性が確認された。stage/class 進行例および疾患活動性が高い群で Δ actHAQ は有意に低値、damHAQ は有意に高値であったが、これは stage/class 進行例では疾患活動性が高く、また活動性が高いものほど damHAQ が進行する一方で actHAQ 低下する余地が大きいことが考えられる。罹病期間が短く、DAS28 が低下するものほど Δ actHAQ が有意に低値で、罹病期間が長く、DAS28 が上昇するものほど Δ damHAQ が有意に高値であったことから、早期に疾患活動性を抑制すれば damHAQ の進行をおさえ、actHAQ も低下させることにつながり、両者の総和である HAQ の低下につながると考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

1) 領域別にみた抗リウマチ薬の効果・Ninja デ

ータベースに基づく国内研究. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、吉永泰彦、岸本裕樹、戸田巖雄、吉原由樹、三好信也、萬木 章、宮脇昌二、當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.4.26~28.東京

- 2) 本邦関節リウマチ患者における罹患関節領域と身体機能との関係・Ninja データベース 2010 に基づく国内研究. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、吉永泰彦、岸本裕樹、戸田巖雄、吉原由樹、三好信也、萬木 章、宮脇昌二、當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.4.26~28.東京
- 3) RA 寛解基準に影響を与える関節領域の検討・Ninja データベースに基づく国内研究. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、吉永泰彦、岸本裕樹、戸田巖雄、吉原由樹、三好信也、萬木 章、宮脇昌二、當間重人. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012.4.26~28.東京
- 4) Upper/small joints are emphasized in new ACR/EULAR remission criteria, while physicians have respect for large joints: a nationwide study based on the NinJa (National database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) 2010. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, Yoshinaga Y, Miyawaki S, Tohma S. EULAR 2012 2012.6.6 ~ 9 Berlin
- 5) Clinical features of RA patients with or without Remission states of ACR/EULAR and modified health assessment questionnaire (mHAQ). Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, Yoshinaga Y, Miyawaki S, Tohma S. EULAR 2012 2012.6.6 ~ 9 Berlin

H. 知的財産権の出題・登録 なし

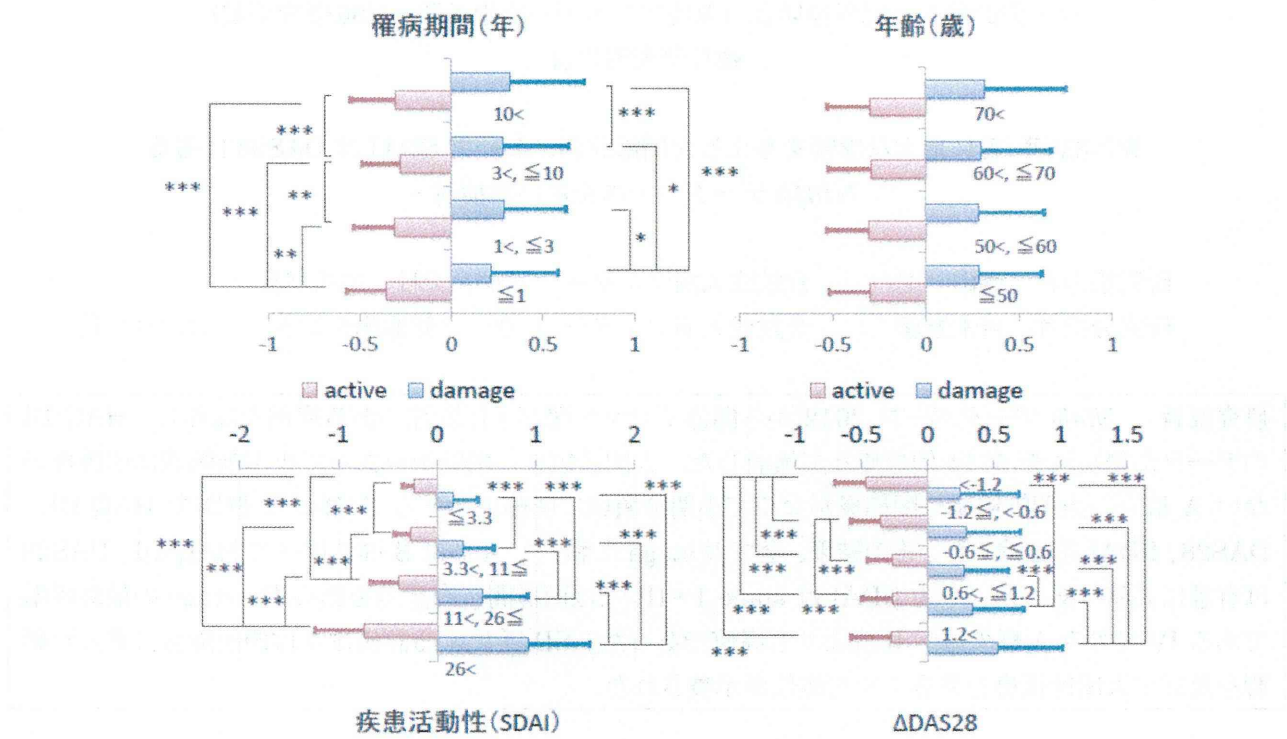


図1 患者背景別の Δ actHAQ (active)と Δ damHAQ (damage)の比

身体機能障害に重大な影響を与える大関節評価において SDAI は DAS28 に劣る

- *Ninja* データベースを用いた検討 -

研究協力者 西山 進

倉敷成人病センター リウマチ科 主任部長

研究分担者 吉永泰彦

倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター センター長

研究要旨： *Ninja* データベース 2012 から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外し、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。大関節領域に関節炎があって小関節領域に関節炎がない A 群と、大関節領域に関節炎がなくて小関節領域に関節炎がある B 群の 2 群間で HAQ-DI、DAS28、SDAI を比較した。その結果、全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ-DI、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I~III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV でのみ A 群の方が B 群よりも高値であった。SDAI による評価は身体機能障害に重大な影響を及ぼす大関節罹患を見逃す可能性が示唆された。

A. 研究目的

身体機能の障害は小関節よりも大関節の破壊の影響が大きいことは既報 (Drossaers-Bakker KW, et al. *Rheumatology* 2000 ;39 : 998-1003) のとおりであり、われわれも大関節が身体機能障害の主要因子であることを報告してきた (本邦関節リウマチ患者における罹患関節領域と身体機能との関係-*Ninja* データベース 2010 に基づく国内研究、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会)。

関節リウマチ患者において身体機能を保つことが治療の目標となるが、身体機能に重大な影響を与える大関節の評価において、関節リウマチの活動性指標である DAS28 と SDAI のいずれが優れているかを検討した。

B. 研究方法

Ninja データベース 2012 に登録された 11941 例から関節リウマチ関連手術既往のある症例を除外した 10340 例を対象とし、HAQ-DI のデータが得られた 5714 例を使って検討した。

関節指数は既報のとおり求めた (Nishiyama S, et al. *Rheumatol Int* 2012;32:2569-71)。大関節領域 (肩、胸鎖、肘、手、股、膝、足、足根) の関節指数が >0 (関節炎あり) で小関節領域 (PIP、MCP、MTP) の関節指数が 0 (関節炎なし) の A

群と、大関節領域の関節指数が 0 で小関節領域の関節指数が >0 の B 群の 2 群間で、stage 別に HAQ、DAS28、SDAI を比較した。

C. 研究結果 (図)

全ての stage において A 群は B 群に比べて HAQ、DAS28 は有意に高値であった。一方 SDAI は stage I~III では両群間に有意差を認めず、stage の最終段階である IV でのみ A 群の方が B 群よりも高値であった。

D. 考察および E. 結論

関節リウマチ患者において大関節の罹患が小関節の罹患に比べて身体機能を強く障害することが指摘されており、生活の質を保つためには早期から大関節の罹患に注目した治療を行う必要がある。

現在、関節リウマチの活動性指標として DAS28 や SDAI が頻用されているが、われわれは、SDAI が DAS28 に比べて大関節よりも小関節を重視する指標であることを報告した (RA 寛解基準に影響を与える関節領域の検討-*Ninja* データベースに基づく国内研究、第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会)。

今回大関節にのみ関節炎が存在する A 群と小関節のみに関節が存在する B 群の 2 群間で stage 別

に HAQ-DI, DAS28 および SDAI を比較したところ、HAQ-DI と DAS28 はすべてのステージにおいて A 群が B 群よりも高値であった。すなわち、関節リウマチの早期から大関節のみ罹患群は小関節のみ罹患群によりも身体機能が悪く、DAS28 はこの状況を適切に反映した。一方 SDAI は最終ステージである stage IV になるまで A 群と B 群間で有意差を認めなかったことから、SDAI による評価は早期関節リウマチ患者の身体機能に障害を及ぼす大関節罹患を見過ごす可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【論文発表】

- 1) 新しい抗 2 本鎖 DNA 抗体測定試薬「ステイシア MEBLux テスト dsDNA」の基礎性能と臨床的有用性の検討. 西山 進、浅沼浩子、塩川美穂、他. 医学と薬学 2013;69:689-98.
- 2) Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). Seror R, Theander Elke, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, Boostma H, Tzioufas A, Solans-Laqué R, Mandl T, Gottenberg J-E, Hachulla E, Sivils K, Ng W-F, Fauchais A-L, Bombardieri S, Valesini G, Bartoloni E, Saraux A, Tomsic M, Sumida T, Nishiyama S, et al. Ann Rheum Dis online first doi:10.1136/annrheumdis-2013-204615.
- 3) The effect of methotrexate on improving serological abnormalities of patients with systemic lupus erythematosus. Miyawaki S, Nishiyama S, Aita T, Yoshinaga Y. Mod Rheumatol. 2013;23:659-66.

【学会発表】

- 1) 関節リウマチ (RA) 患者におけるリウマトイド因子 (RF) と罹患関節領域に関する検討. 西山 進、浅沼浩子、大橋敬司、他. 第 44 回岡山リウマチ研究会 2013.3.30 岡山
- 2) *Ninja* データベース 2011 を用いた多変量解析による身体機能の年次変化 (Δ HAQ) に影響を与える関節領域の検討. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、他. 第 57 回日本リウマチ学会

総会・学術集会 2013.4.18~20 京都

- 3) 唾液腺機能からみた ACR シェーグレン症候群 (SS) 分類基準 (2012) の妥当性の検討. 西山 進、大橋敬司、相田哲史、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都 *Ninja* からみた関節リウマチ (RA) 患者の結核発症に及ぼす生物学的製剤の影響に関する検討. 吉永 泰彦、大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 4) 全身性エリテマトーデス (SLE) に併発した筋炎の評価. 大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 5) 当センターにおける免疫抑制剤・生物学的製剤投与中の関節リウマチ (RA) 患者における B 型肝炎ウイルス (HBV) 既感染の実態. 相田 哲史、大橋 敬司、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 6) *Ninja* からみた関節リウマチ (RA) 患者の結核発症に及ぼすメトトレキサート (MTX) の影響に関する検討. 吉永 泰彦、大橋 敬司、相田 哲史、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 7) 大規模データベースを用いた HAQ の検討 - *Ninja*2011 より-. 高樋 康一郎、井本 一彦、西山 進、他. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013.4.18~20 京都
- 8) To develop a regression model for predicting damage-related HAQ: A nationwide study based on the *Ninja* (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) 2011. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. EULAR 2013. 2013.6.12~15 Madrid
- 9) Relationship between change in rheumatoid factor and affected joints in patients with rheumatoid arthritis from the viewpoint of regional assessment. Nishiyama S, Asanuma H, Ohashi K, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali
- 10) The effect of autoantibodies on salivary gland function in patients with Sjögren's

syndrome (SS). Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali

- 11) Serum cystatin C levels may be a useful marker for disease activity of systemic lupus erythematosus. Ohashi K, Nishiyama S, Asanuma H, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali
- 12) Septic arthritis of the left shoulder and both knees treated by local anesthetic in a rheumatoid arthritis patient with intermittent pneumonia. Miyoshi S, Toda M, Kishimoto H, Yoshihara Y, Yoshinaga Y, Nishiyama S, et al. APLAR Symposium 2013. 2013.8.29~9.1 Bali
- 13) シェーグレン症候群(SS)の活動性指標(ESSPRI, ESSDAI)日本語版の検討. 西山 進, 吉永泰彦, 住田孝之. 第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2013.9.13~14 大阪
- 14) 抗セントロマー抗体(ACA)陽性原発性シェーグレン症候群において認識されるACAエピトプおよび抗Heterochromatin protein 1抗体と臨床症状との比較検討. 田中伯予, 川野充弘, 鈴木康倫, 高田邦夫, 鈴木王洋, 西山 進, 他. 第22回日本シェーグレン症候群学会学術

集会. 2013.9.13~14 大阪

- 15) The relationship between autoantibodies and quantitative measures of salivary scintigraphy. Nishiyama S, Ohashi K, Aita T, et al. 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2013.10.9~12 京都
- 16) The Japanese version of ESSPRI and ESSDAI. Nishiyama S, Yoshinaga Y, Takei M, Sumida T. 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. 2013.10.9~12 京都
- 17) 関節リウマチ患者の身体機能に影響を与える因子の検討. 西山 進, 相田哲史, 吉永泰彦. 第28回日本臨床リウマチ学会 2013.11.30~12.1 千葉
- 18) Features of quantitative salivary gland scintigraphy in patients with IgG4-related sialadenitis, so-called Mikulicz disease. Nishiyama S, Yoshinaga Y, Miyawaki S. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. 2014.2.16~19 Waikiki

H. 知的財産権の出題・登録 なし

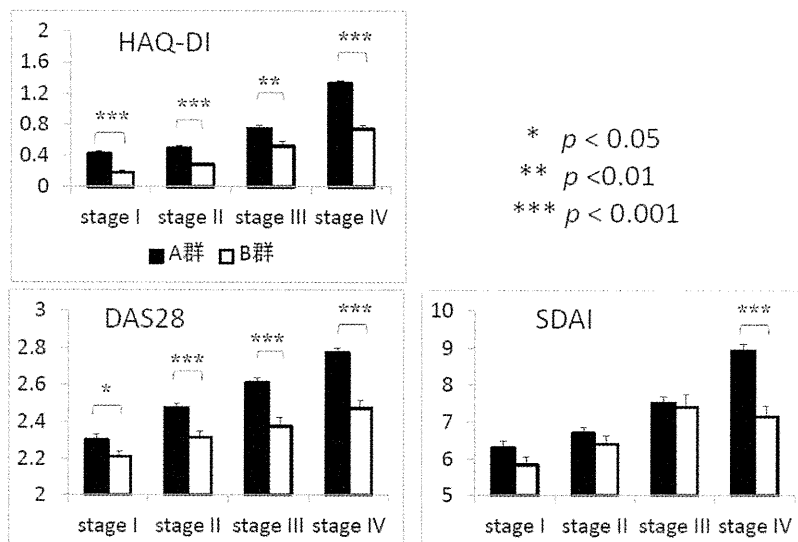


図 大関節のみ罹患群 (A) と小関節のみ罹患群 (B) における HAQ-DI, DAS28, SDAI の比較

NinJa2011 を用いた mHAQ の検討

研究協力者 高樋 康一郎 独立行政法人 国立病院機構刀根山病院 整形外科 医師

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：関節リウマチ(RA)患者の身体機能障害の特徴を把握するため、NinJa(iR-netによるRAデータベース)の2011年度のデータを利用し mHAQ スコアならびにその構成 8 項目について検討した。mHAQ スコアは疾患活動性・罹病期間に伴い悪化した。悪化の程度は小項目間で異なり、罹病当初は更衣、起居、入浴、蛇口開閉の動作が突出して悪化するものの、罹病期間が長くなるにつれて全般的機能低下に至ることが判明した。また罹病期間にかかわらず、mHAQ は患者全般評価と非常に高い相関を示し、患者は身体機能障害を重要視していることが示唆された。10年以上の長期罹患例において mHAQ スコア ≤ 0.5 を満たすか否かで2群にわけ検討したところ、低値群は小項目中特に食事、伸展動作が維持されている症例が多いことが判明し、前述の動作は機能的寛解維持の指標になることが示された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者治療において、臨床的寛解(炎症コントロール)、構造的寛解(関節変性コントロール)とともに、機能的寛解(機能障害のコントロール)が重要な目標であることは論を待たない。HAQ(Health Assessment Questionnaire)は身体機能障害についての代表的の評価法であるが、NinJaではその簡易型評価法 modified HAQ(mHAQ)を用いている。

HAQ・mHAQについては一般にその総合点で評価され、構成小項目については検討されることは皆無である。本研究ではRA身体機能障害の特徴をより詳細に調べるために小項目変化の傾向を解析し、また機能的寛解維持症例の特徴を明らかにすべく検討した。

B. 研究方法

対象はNinJa2011に登録されたRA症例中、mHAQ小項目について解析可能であった9268例を対象とした。各種疾患活動性指標および各評価項目について検討を行った。

C. 研究結果

C-1. 疾患活動性・罹病期間の影響

疾患活動性をDAS28 CRPを用いて寛解・低疾患

活動性・中等度疾患活動性・高疾患活動性の4つにわけると mHAQ スコアは疾患活動性の悪化とともに上昇することが示された(図1)。罹病期間については発症2年以下(836例)・2-5年(1701例)・5-10年(2256例)・10年以上(4475例)の4群にわけ比較すると発症後2-5年で若干改善傾向にあるも、その後罹病期間とともに大きく悪化した(mHAQ=0.30, 0.27, 0.31, 0.67)。mHAQ小項目の比率を見ると、発症早期は#1身支度、#2起居、#5入浴、#7蛇口開閉動作の悪化が著しく、罹病期間が長くなるとともに、小項目間の差が小さくなった(標準偏差2.85→1.94)(図2)。

C-2. mHAQと各種評価項目との関連

DAS SDAIをはじめとする疾患活動性評価においても計算項目にくみこまれていることからわかるように、患者全般評価(Patient's Global Assessment: PGA)は患者立脚型評価として非常に重要である。各罹病期間において、mHAQスコアはPGAとの相関係数が非常に高いことが示された($r=0.515\sim 0.563$)。言い換えるならば、身体機能障害はPGAに大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。

C-3. 長期罹患症例における機能的寛解維持

罹病期間10年を越える4448症例を対象に、mHAQスコア ≤ 0.5 を満たす(機能的寛解群)か否

かの2群にわけて比較検討を行った。mHAQ 小項目平均値を百分率表示すると、機能的寛解群では#蛇口開閉動作などは1/4の症例ですでに障害されているものの、#3 食事 #6 伸展動作は維持されていることがわかった。#3,6 がともにいくらか困難以上であった場合、機能的寛解が維持できている症例は17例0.7%であった(図3)。これらから、機能的寛解維持の指標として mHAQ の食事、伸展動作は重要であることが示唆された。

D. 考察および E. 結論

疾患活動性の悪化・罹病期間の延長が mHAQ スコアを悪化させることが示されたが、小項目に注目すると一律に変化するのではないことが判明した。近年 activity-related HAQ および damage-related HAQ の概念が提唱され、疾患活動性による機能障害ならびに関節変性による機

能障害が注目されているが、本研究もそれらを裏付ける結果となった。一方今回の結果については年齢の関与や小項目ごとの感度の影響も否定できず、多変量解析もしくは同年齢の集団におけるサブ解析を行って検証する必要がある。

しかしながら、身体機能障害が患者の自己評価に大きな影響を与える可能性が示され、長期罹患症例において機能的寛解維持のための特徴が確認できたことは、日常診療に多用される mHAQ のより有意義な活用につながることとなる。

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. 疾患活動性・罹病期間のmHAQへの影響

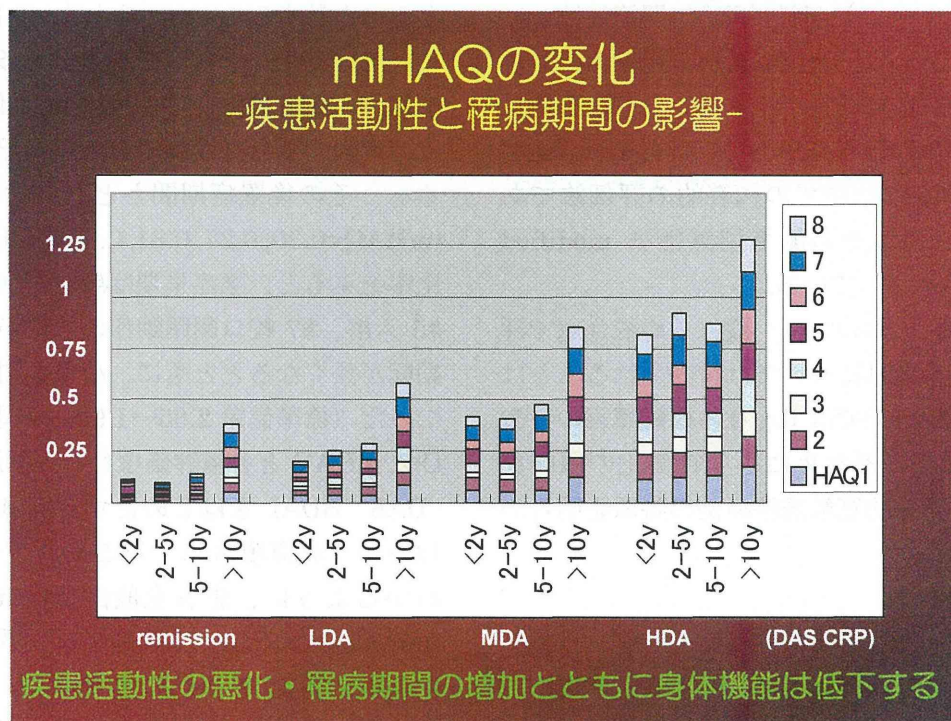


図2 罹病期間とmHAQ小項目の推移

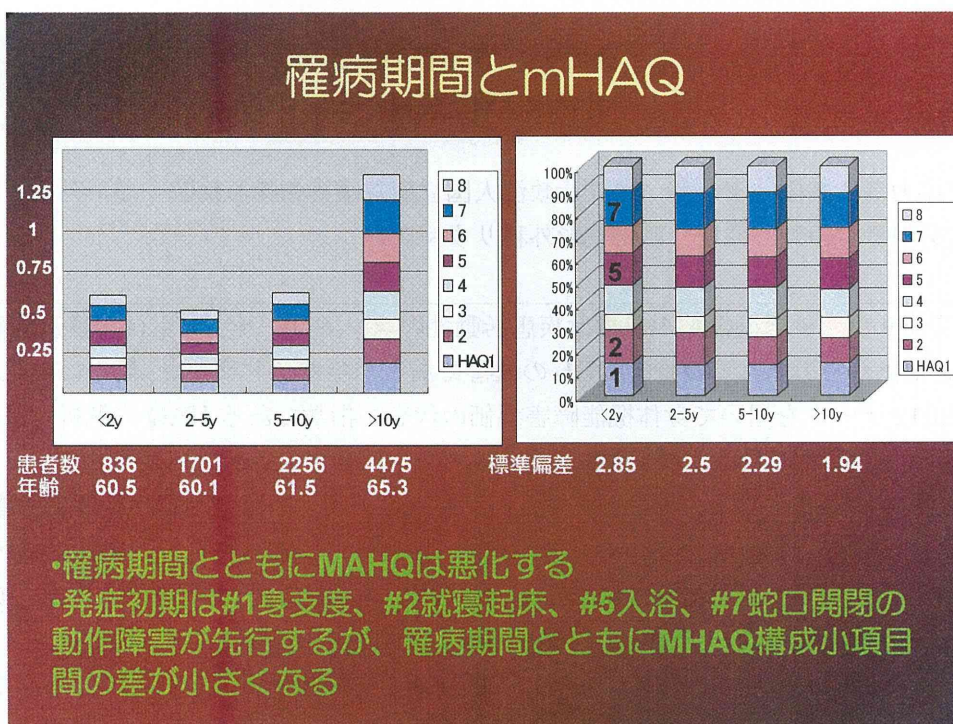
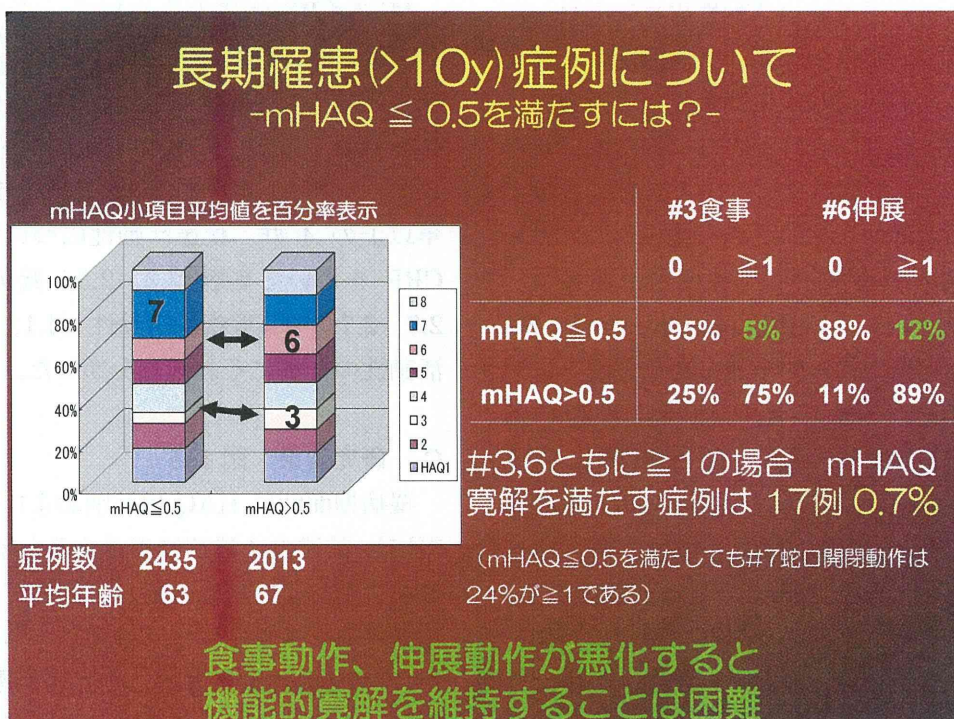


図3 長期罹患症例における機能的寛解維持



関節リウマチ治療の現状

-身体機能障害の面から-

研究協力者 高樋 康一郎 独立行政法人国立病院機構相模原病院 整形外科 医員

研究分担者 西野 仁樹 西野整形外科リウマチ科

研究要旨：関節リウマチ診療(RA)の目標は疾患活動性のコントロールとともに、構造的変化の抑制、身体機能の正常化から導かれる長期的 QOL の改善であると各ガイドライン、勧告に明記されている。今回 *Ninja* 2012 データを用いて身体機能障害評価の代表的指数である HAQ の解析を試みた。

RA 疾患活動性や罹病期間により HAQ 総合点も構成 20 動作それぞれも変化するが、特に罹病 11 年以上となると著明に悪化した。項目別では入浴、身支度、歩行の動作が罹病期間に影響を受けやすくこれらの大関節動作は Damage-related HAQ との関連性が示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病 2 年未満の症例では疾患活動性に影響を受けやすい動作として食事動作、トイレ動作の上肢小関節および大関節機能関連動作が明らかとなり Activity HAQ との関連性が示唆された。本研究により、長期に身体活動性を維持するためには特に大関節機能を維持することが重要であることが明らかとなった。また疾患活動性や罹病期間により身体機能障害の内容が異なることが判明し、今後手術、リハビリテーションや介護などの介入をより適切に行えることが期待される。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ(RA)治療は著しい進歩を遂げており、その目標は疾患活動性のコントロールとともに、構造的変化の抑制、身体機能の正常化から導かれる長期的 QOL の改善であると各ガイドライン・勧告に明記されるようになった。このように QOL を維持することは RA 診療の究極の目標であるにも関わらず、その実態については特に長期罹患患者を中心として不明な点が多い。HAQ (Health Assessment Questionnaire)は RA 身体機能障害評価の代表的指数であり、さらに近年 Smolen らが RA 疾患活動性に依存する Activity HAQ (ACT-HAQ)と関節破壊に伴う Damage-related HAQ (DAM-HAQ)の概念を提唱している。しかしながら HAQ 構成 20 種の動作それぞれについて検討されることは皆無である。HAQ を通じて RA 患者の身体機能障害の特徴を詳細に検討することは、投薬や手術介入の面だけでなく、リハビリテーションや介護の面からも非常に重要である。そこで、*Ninja*(iR-net による RA データベース)の 2012 年度のデータを利用し、その特徴を解析するとともに罹病年数、疾患活動性等のパラメータとの関連性を検討した。

B. 研究方法

Ninja(iR-net による RA データベース)の 2012 年度に登録された RA 患者のうち、HAQ およびその構成 20 項目が解析可能であった 6,829 例を解析対象とした。罹患年数別については罹患 2 年未満、2 年以上 5 年以下、6 年以上 10 年以下、11 年以上の 4 群、疾患活動性については DAS28-CRP を用いて寛解<2.3、2.3≤ 低疾患活動性 < 2.7、2.7≤ 中等度疾患活動性 ≤4.1、4.1< 高疾患活動性の 4 群にそれぞれ分類した。

C. 研究結果 図 1~5

罹病期間別に HAQ 項目別および総合点を示す(図 1)。前述の 4 群別に表示すると罹病 10 年までは項目別および総合点もほぼ同様であるが、11 年を過ぎると大きく変化(悪化)することが示された。疾患活動性別に評価したものが図 2 となるが、図 1 と同様に疾患活動性が異なっても罹病 10 年までは HAQ は項目別でも総合点でもほぼ同様であり、11 年を過ぎると変化が大きくなることが示された。これらの結果より罹病期間が HAQ の変化に大きな影響を与えることが明らかとなった。

が、RA の治療の目標として罹病期間が長期にわたっても身体機能を維持することが重要である。そのため図 3 に示すように長期罹患(≥11 年)症例を対象として、HAQ<0.5 のいわゆる HAQ 寛解群(n=1,546)と HAQ≥1.5 の HAQ 高値群(n=544)にわけて検討を試みた。日常診療で確認される疾患活動性評価の各項目は寛解群に比して高値群では有意に悪化することは示されたが、それら評価項目と HAQ 総合点との相関係数を求めると罹病期間を含めて低値であった。この結果からは HAQ 悪化を来す因子は罹病期間だけではないと考えられた。この結果を踏まえ長期罹病患者において HAQ 寛解を満たすために重要なことを見出すため、罹病 2 年未満の罹病早期群と 11 年以上の罹病長期群とにわけて検討した(図 4)。 HAQ<1.5 までは罹病早期群・長期群で項目別にも総合点も有意差がないが、HAQ≥1.5 になると項目別にも総合点も差異がみられる。その差が大きい項目は #11 浴槽につかる #1 身支度 #8 戸外での歩行の順となり、これらの動作は罹病期間による差が大きいことが判明した。RA 長期罹患においても身体機能を維持するためには、これらの動作が維持されることが重要であることが示唆されたが、共通して大関節動作であることから、大関節機能維持が長期罹患患者の身体活動性維持に重要であることが示唆された。一方関節ダメージの少ない罹病早期に疾患活動性の影響を受けやすい動作検討するため罹病 2 年未満の症例(n=689)を対象に DAS28-CRP による疾患活動性別に評価を試みた(図 5)。DAS 寛解から高疾患活動性の 4 群でほぼ疾患活動性に準じて HAQ 構成項目別でも総合点も悪化することが示されたが、寛解群の値との比で示すと疾患活動性による悪化の程度は一律ではないことが判明した。高疾患活動性の症例群を対象に寛解群からの変化率が大きい動作を選ぶと #3 皿の肉を切る #4 水のいっぱい入ったコップを口元まで運ぶ #12 トイレ動作 となった。これらは関節破壊が少ないと判断される罹病早期に、疾患活動性の影響を受けやすい ACT-HAQ の関連動作であることが推測された。

D. 考察および E. 結論

本研究により HAQ 総合点のみならず構成小項目が罹病期間や疾患活動性によりどのように変

化(悪化)するのかが明らかになった。NinJa 班員である倉敷成人病センターの西山らは DAM-HAQ の年次変化は上下肢大関節症状(joint index)と関連し、ACT-HAQ は上記に加えて上肢小関節症状と関連すると日本リウマチ学会 2013 や Rheumatol Int 2012 で報告している。その報告と一致し、本研究では関節ダメージが累積していると判断される長期罹患症例において入浴動作、身支度や歩行の大関節が重要となる動作の障害が特徴的であることが判明しこれらの動作は DAM-HAQ の関連動作であることが推測された。一方関節ダメージの少ない罹病早期の症例群では疾患活動性が悪化すると食事やトイレ動作の障害が特徴的であった。これらの動作は上肢小関節機能が必要とされる動作であり ACT-HAQ との関連性が示唆された。以上の結果より、大関節機能の維持が特に重要であり、罹病早期から大関節罹患に注意すべきと判断された。また疾患活動性や罹病期間により障害される身体活動が異なることが明らかにされたことにより、個々の患者背景により、手術、リハビリテーションや介護などの介入をより適切に行うことの重要性が明らかとなった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

【学会発表】

1. *NinJa* 2012 を用いた HAQ の検討. 高樋康一郎, 中谷宏幸, 井本一彦, 西山 進, 西野仁樹, 當間重人. 第 55 回日本リウマチ学会総会学術集会. 2013.4.24-6 東京.

H. 知的財産権の出題・登録 なし

図1. 罹病期間別HAQ

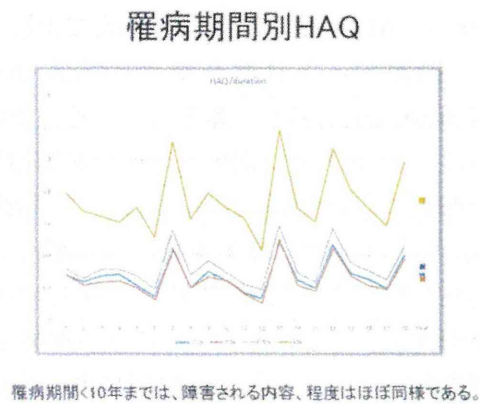


図2. 疾患活動性別HAQ

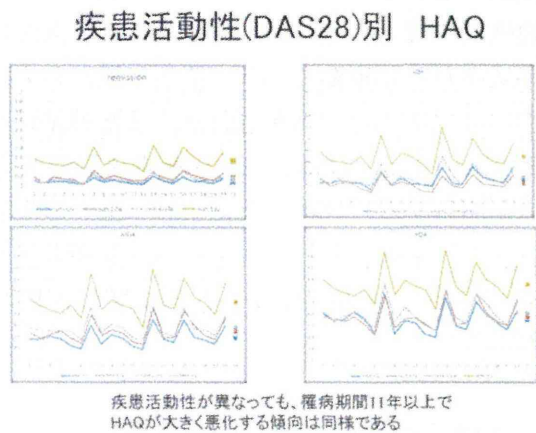


図3. 罹病長期群におけるHAQ低値群と高値群の比較

長期罹患でもHAQ寛解を満たすには duration 11y< における HAQ<0.5 vs≥ 1.5症例群との比較

各パラメータの平均値		HAQ totalとの相関係数	
HAQ	≤ 0.5	≥ 1.5	
number	1546	548	
Age (years)	63.6	71.0*	
Duration (years)	19.3	25.0*	
TJC (44)	1.76	4.91*	
SJC	1.88	1.91	
Pain VAS	2.00	4.71*	
PHS VAS	2.92	3.88*	
DRS VAS	1.31	2.88*	
CRP	0.52	1.23*	
ESR	28.1	47.8*	
DRS28-CRP	2.31	3.37*	
DAS28-ESR	2.89	4.24*	
Stage (hand)	2.94	3.76*	

* $P < 0.0001$ vs ≥ 0.5

HAQ ≤ 0.5	r	HAQ ≥ 1.5	p
HAQ total	0.071	0.054	0.169
TJC	0.168	-0.020	0.168
SJC	0.207	-0.007	0.021
Pain VAS	0.187	-0.001	-0.125
PHS VAS	0.329	<math>< 0.0001</math>	0.184
DRS VAS	0.318	<math>< 0.0001</math>	0.221
CRP	0.245	<math>< 0.0001</math>	0.085
ESR	0.087	0.006	0.574
DRS28-CRP	0.116	<math>< 0.0001</math>	0.096
DAS28-ESR	0.134	<math>< 0.0001</math>	0.067
Stage (hand)	0.314	<math>< 0.0001</math>	0.062
	0.23	<math>< 0.0001</math>	0.118

HAQ≤ 0.5 vs $$\ge 1.5$では各パラメータで有意差がある$

しかしながら罹病期間を含め相関は弱い

図4. 罹病早期群と長期群との比較

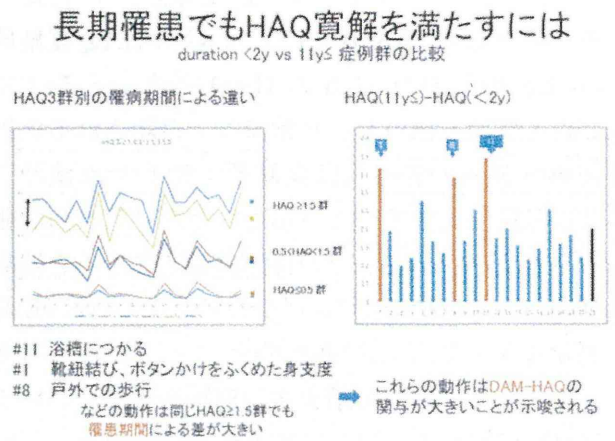


図5. 罹病早期群における疾患活動性別HAQ

