

2013.22017A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)

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

(H24-難治等 (免) 一般-002)

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石黒直樹

平成26 (2014) 年4月

目 次

I. 総括研究報告	
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	
石黒直樹	1
II. 分担研究報告	
1. 関節リウマチ上肢手術の術後10年アンケート調査	
石川 肇	9
2. 下肢多関節手術を受けた関節リウマチ患者の治療成績に関する研究	
織田 弘美	13
3. 関節リウマチの荷重関節機能と軟部組織剛性に関する研究	
木村 友厚	16
4. 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のための前向きコホート研究-Baselineの解析-	
小嶋 俊久	19
5. 患者自身の全般評価の測定方法に関する研究	
小嶋 雅代	22
6. 頸椎手術対象となる関節リウマチ患者の特性に関する研究	
田中 栄	25
7. 関節リウマチ患者における Quick DASH の信頼性および、高齢者への適応の検討	
二木 康夫	29
8. 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	
西田 圭一郎	32
9. 多関節障害を呈する患者の動作解析の有用性に関する研究	
芳賀 信彦	35
10. 下肢機能障害（特に足、足指関節）	
橋本 淳	38
11. 関節リウマチに対する下肢多関節人工関節置換手術による機能障害改善効果の評価に関する研究	
宮原 寿明	40
12. 関節リウマチにおける手指関節破壊の危険因子と機能再建のタイミングに関する研究	
桃原 茂樹	43
13. 肩関節及び抑うつ状態と上肢の機能障害との関連性に関する研究	
行岡 正雄	46
14. デジタルビデオカメラを用いた簡易型上肢動作解析システムの有用性に関する研究	
里宇 明元	49
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	63

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
総括研究報告書

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

研究代表者

石黒 直樹 名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科 教授

研究分担者

石川 肇 新潟県立リウマチセンター 副院長
織田 弘美 埼玉医科大学 整形外科 教授
木村 友厚 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科 教授
小嶋 俊久 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 講師
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
田中 栄 東京大学医学部整形外科 教授
二木 康夫 慶應義塾大学 整形外科 講師
西田 圭一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授
芳賀 信彦 東京大学リハビリテーション科 教授
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
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
桃原 茂樹 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
行岡 正雄 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 院長
里宇 明元 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授

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
浅井 秀司 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 医員
岩本 卓士 慶應義塾大学 整形外科 助教
大倉 千幸 新潟県立リウマチセンター リウマチ科 医師
緒方 直史 東京大学リハビリテーション部 講師
門野 夕峰 東京大学医学部整形外科 講師
金 潤澤 埼玉医科大学 整形外科 教授
下条 竜一 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科 助教
高橋 伸典 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 助教
田中 伸哉 埼玉医科大学 整形外科 講師
筑田 博隆 東京大学医学部整形外科 講師
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
端野 加織 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 作業療法士
平尾 眞 国立病院機構 大阪南医療センター 整形外科 医員
舟橋 康治 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 助教
正富 隆 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 副院長
松下 功 富山大学附属病院リハビリテーション部 准教授
元村 拓 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科 助教
安井 哲郎 東京大学医学部整形外科 助教
山口 智史 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 特任助教
吉岡 浩之 埼玉医科大学 整形外科 講師
渡邊 牧代 医療法人行岡医学研究会 行岡病院 医員

研究要旨

RA 患者は多関節に障害を持つ一群と定義できる。例えば摂食動作には、肩、肘、手首、手指すべてが或る程度以上に機能することが必要で、一関節を治せば機能回復するものではない。単一関節の再建手術を行っても、術後経過では障害が多岐に亘るため他の疾患とは全く異なるアプローチを必要とする。各関節の人工関節手術に関する研究は、既に多くの研究者で遂行されてきた。しかし、多関節機能障害に対する治療を、総合的に生活機能として評価する研究は未だ不十分で、早急の解明研究が求められる。多関節障害 RA 患者治療指針を考えると、運動器全体として障害を評価し、その症例に最も必要な機能を回復・維持する手術療法を選択すること、既存の関節障害の進行、再発を予防し、術後の機能改善、維持を目指す作業療法的アプローチの検討、そしてこれら外科的再建手術と全身的運動器評価・訓練を包括したプログラムを開発することが重要である。このため、本研究では①患者障害評価による手術機能再建の評価法開発、②患者の心理的側面と QOL 改善も評価指標とした患者満足度、患者の視点からの治療効果判定、③手術による障害回復効果を最大化する運動・作業療法の開発、④それらを実行するための治療プログラム開発し、標準的治療指標を全国に配付することを目指す。これにより RA 関節再建手術の治療標準化を図る。後ろ向き研究から RA 患者の機能障害の実態、すなわち 1) 日常生活上の制限の多面性、2) 多関節が協働して ADL レベルを決定していること 3) 機能障害と患者評価との関連性を明らかにし、関節可動域、握力などについて ADL 自立のための必要条件を明らかとした。これらの数値は全く別なデータソースである前向きの観察臨床研究の基本患者情報を基に妥当性を検討して同様な結果を得た。RA 患者における ADL 自立のための各関節の必要条件を確認することが出来た。これを提言の形で纏めて中間報告とした。26 年度には術後成績との比較を行い、これら数値が必要かつ十分な条件であることを確認する。これを基に ADL 確保のための治療ガイドラインを策定する。

A. 研究目的

近年の目覚ましい薬物治療の進歩により、関節リウマチ (RA) における関節破壊の進行は顕著に抑制されるようになってきた。しかし、現実には患者の多くは生物学的製剤の導入時、既に発病後 5-10 年経過しており、また 10~30%の症例では完全には関節破壊を予防できず、手術治療を必要とする時には多関節障害を有している。単関節の関節再建術は既に治療法として確立しているが、多関節障害を持つ RA 患者における手術治療の総合的なコンセプトは明確ではない。多関節障害の評価方法を確立し、それを基に個々の患者に最適な、総合的な生活機能 (ADL, QOL) 回復のための手術と、術後の運動・作業療法指導が実施できれば、より早期により高いレベルまでの回復が可能となり、新たな関節障害の発症も予防できる。また、特に RA では疼痛、身体機能障害が患者に負の心理的影響を与え (Arthritis Rheum 2009)、治療満足度低下に繋がる事に注目し、患者自身の評価 (Patient Reported Outcome, PRO) を重視し、心理社会的要因に配慮した全人的な標準的治療プログラムが必要である。本研究は「多関節障害を持つ RA 患者」に対し、手術種類に応じた関節再建治療に関わる総合的な治療ガイドラインを開発することを目指し行うものである。

B. 研究方法

①全国多施設 RA 関節再建術データベースの構築

本研究の主調査として、各研究分担者の所属施設における RA 関節再建術予定の全患者を登録し、性、年齢、罹病期間、疾患活動性、薬物療法情報、各関節可動域、包括的 QOL 指標および抑うつを含めた患者の主観的評価、身体機能評価 (HAQ, DASH、起座動作の速度など) を収集し、術後経過の定期的な追跡を行っている。今年度は baseline データの収集解析を行い、身体機能評価

と患者主観的評価との関連、ADL 障害とそれに関わるそれぞれの上肢関節の重み付け、日常生活動作が自立できる目標としての可動域、再現性の検証を行った。

同様に、新潟県立リウマチセンターにおけるデータの後ろ向き研究についても、日常生活動作が自立できる各関節の可動域、握力を算出した。

②RA 上肢関節再建術に関するシステムティックレビュー

上肢関節形成術に関する既存のエビデンスに関するシステムティックレビューを行い、RA 上肢関節形成術の長期治療効果として関節可動域、握力を指標として有用性を検証した。

③RA 関節再建術の術前・術後評価に関する検証

各研究分担者が多岐にわたる RA 多関節障害の術前・術後評価に関する検証を行った。

(倫理面への配慮)

データベースを用いた研究については、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年厚生労働省告示第 459 号)、および各施設の研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して行った。個人情報にはコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることはない。研究参加は参加を許諾した場合でも拒否した場合でも全く同質の治療が行われることを説明したうえで、患者の任意によりインフォームドコンセントを得て行われている。参加の承諾は書面により行っている。年齢、性別に制限はないが、十分な判断力のない患者は対象から除外している。参加者のプライバシーを尊重するため得られたデータは暗号化により連結可能な形で匿名化したうえで扱い、研究目的以外にデータが使用されないよう、またデータが外部に漏出

しないよう十分な注意を払い、必要な対策を講じている。

C. 研究結果

①全国多施設 RA 関節再建術データベースの解析

本研究参加施設より計 347 名の手術患者が登録された。平均年齢 65.2 歳 罹病期間 18 年、女性 88%、MTX 使用例は 61%、生物学的製剤は 23.8%に併用されていた。初回手術 38.4 %、上肢手術 47.5% 下肢手術 51.5%、人工関節手術 46.6%であった。

身体機能評価は患者の主観的評価と有意に相関した。主たる ADL 障害において、障害度が上がるにつれ各関節可動域の低下が確認された。肩関節の可動域は広範な日常生活動作に有意に関連した。具体的な関節可動域としては、手関節 屈曲-伸展 60° 回内外 150°、肘屈曲 130°、肩屈曲 140° がほぼ日常生活に支障がないレベルと推計された。同様に下肢については足関節：屈曲-伸展 55°、膝関節：屈曲-伸展 120°、股関節：屈曲-伸展 120° が日常生活に支障がないレベルの可動域と推計された。同様に、新潟県立リウマチセンターにおけるデータの後ろ向き研究から、ほぼ同様に、日常生活に障害の生じない可動域が算出された。握力について日常生活に支障がないレベルは、女性、135mmHg、男性、150mmHg と推計された。

②RA 上肢関節再建術に関するシステムティックレビュー

PUBMED により検索され、肢関節再建術の長期成績としての関節可動域の情報が得られた 17 文献より、人工肩関節置換術（平均外転 98°）を除き、手関節形成術（S-K 法；屈曲-伸展 58° 回内外 160°、部分固定術；屈曲-伸展 65° 回内外 150°）、人工肘関節 屈曲 130°（Kudo, Coonrad-Morrey）で上記可動域目標に達すると考えられた。

また、手関節形成術（S-K 法）部分固定術において握力平均 130mmHg が達成できると考えられた。

③RA 関節再建術の術前・術後評価に関する検証

a) 頸椎手術対象となる関節リウマチ患者の特性の検証(田中)：頸椎手術対象例は現在の薬物治療介入が無効な患者群と推定され、薬物療法の限界、手術患者の多様性が示唆された。

b) 手術部位と術前 QOL との関連(橋本)：足関節・足部手術を受けることになった RA 患者は、他部位に比べ、機能的・精神的負荷が高いことが確認された。

c) 荷重関節機能障害と機能再建の検討(木村)：人工膝関節置換術中の軟部組織バランスを解析するとともに、術後の各屈曲角度での安定性についても検討した結果、膝の可動性と安定性を両立する高いレベルの機能再建のためには、膝軟部組織剛性についての評価が必要であることが確認された。

d) 上肢関節可動域と ADL との関連(行岡、小嶋俊)：人工肘関節術後の患者において、手術部位でない肩、手

関節の可動域障害とも術後機能障害が関連することから、術前評価と複数関節への計画的な手術が重要であることが確認された。リハビリテーションによる可動域改善への介入の必要性が示唆された。

e) 動作解析の有用性に関する検証(芳賀、里宇)：多関節に機能障害を呈するリウマチ患者の総合的な運動・移動機能を評価するための 3D 動作解析の有用性が示された(芳賀、田中)。デジタルビデオカメラを使用した客観的な簡易型上肢動作解析システムを用いた動作解析の有用性が確認された(里宇)。

f) Quick DASH の妥当性、信頼性の検証(二木)：より効率的な上肢機能評価について DASH と quick DASH の同等性が確認された。

g) 患者主観的評価の妥当性の検証(小嶋雅)：患者全般 VAS と患者疼痛 VAS は相関が極めて高いが、低い値では患者全般 VAS の方が高い傾向があり、疼痛 VAS を寛解基準に用いる場合は患者全般 VAS よりも低く設定する必要性が示唆された。

e) 生物学的製剤使用と手術併用療法の効果(西田)：両者の併用により、より高い疾患活動性のコントロールが可能となることが確認された。

f) 下肢多関節人工関節置換手術による機能障害改善効果の検討(宮原)：術前の炎症疾患活動性の厳格なコントロールにより、術後の機能障害軽減、入院期間短縮が可能となった。

g) 上肢手術 10 年後の患者満足度調査(石川)：87 例の 80%以上が「大変もしくはまあまあ満足」と回答。ほぼ低疾患活動性が維持されており、手術の長期効果が実証された。

D. 考察

多関節障害患者である RA 手術患者においては上肢機能、可動域は広範な日常生活動作に影響を持っていた。手術部位のみでなく全身としての評価が重要である。よりよい機能再建術のために、術前可動域と術後結果として得られる可動域から手術による機能改善を想定し、患者との相互理解を深め、手術計画をたてていく必要がある。更に、機能障害は患者主観的評価と深い関連を持つことが示された。患者立脚型評価による治療満足度の指標化は機能回復手術評価に使用できる可能性を示唆した。一方で、RA 医は PtGA(患者評価指標の一つ、汎用されている)を日常診療に取り入れているが、その尋ね方は様々であった。RA 患者の PtGA は関節の痛みとほぼ一致するが、機能障害の著しい長期罹患者や症状に大きな変化があった場合にはかい離を生じる可能性が示唆される結果となった。機能障害患者には PtGA のみの評価では不十分と思われる。

過去 10 年間で生物学的製剤の導入をはじめとした RA 薬物療法の進歩に伴い、より高い ADL と QOL の獲得を目指して、身体機能障害に対して患者が望むレベルがアップしてきている。これからも、薬物療法と手術

のコンビネーションが重要と考える。一方、生物学的製剤使用中患者でも手術は上肢機能障害を改善することを示唆したことから、薬物治療と手術治療のコンビネーションによって、さらに機能回復が図れる患者が存在することを示唆するものであり、この点からもコンビネーション治療の重要性が明らかとなった。更の上肢手術治療の効果を術後10年経過した時点で満足とする回答が多く、その背景には、疾患活動性のコントロールだけでなく、RA以外の併存疾患がある例においても重症化せずにいたことが考えられる。手術前後における薬物治療の重要性が確認された。

個別の関節では肩関節可動域障害はRA重度多関節障害の特徴で、術前評価として肩関節可動域の把握は、術後の機能獲得の推定に重要であると考えられた。肩関節の機能再検手術成績が不安定な現状では、肩関節炎の診断の精度を上げ、肩関節炎の存在する場合の徹底した薬物療法を含め、肩関節への治療介入方法も今後、検討する必要がある。

E. 結論

2年間の研究成果を基に「より良いRA上肢機能再建のための提言2013(案)」を以下のようにまとめた。

<基本的な考え方>

A: RA上肢機能再建術は再現性、長期成績に優れ、推奨される。

B: RA上肢機能再建術は局所疼痛の軽減と共に身体機能改善を目的として行う。

C: RA上肢機能再建術においては、単関節のみでなく上肢全体の評価を行い、改善を目指す。

<具体的な提言>

1) RA手術治療の実施にあたっては、術前に薬物療法により全身的疾患活動性を十分コントロールすることを基本原則とする。

2) 多関節障害を念頭に、術前評価には手術部位のみならず、全身の関節について、疼痛、可動域、握力を評価し、特に入浴、起座動作は上肢補助動作も把握する。肩関節の可動域制限は多くの日常生活動作に関連するので必ず評価する必要がある。

3) 手術予定患者には、手術により得られる可動域、握力の向上により期待できる身体機能の改善度と手術部位以外の可動域から想定される機能改善の限界を提示する。

4) 術前評価に基づき、複数関節への手術介入を含めた治療計画を考慮する。

以上の提言は、生物学的製剤を含む新しい薬物治療の背景を持つ最新の患者データを基にした具体的なものとなっており、RA治療に携わる臨床家にとって有用なものとする。

今後、同様に下肢再建術についても提言案をまとめ、現在収集中のデータベース解析結果を用いて妥当性を検証し、患者パネルによる評価、パブリックコメント

などの手順を経て公開していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Hara M; Igruratimod-Clinical Study Group. Concomitant igruratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2013 May;23(3):430-9.
2. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N. Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. doi: 10.1002/acr.22203. [Epub ahead of print]
3. Takahashi N, Kojima T, 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, Kanayama Y, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Terabe K, Yoshioka Y, Ishiguro N. Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):39-47.
4. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yaguramaki H, Yamanaka H. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol*. 2014 Jan;41(1):15-23.
5. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Hirose T, Yoshinaga T, Suzukawa M. Safety and effectiveness of 6 months' etanercept monotherapy and combination therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: effect of concomitant disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2013 Oct;40(10):1658-68.
6. 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*. 2013 Sep;23(5):977-85.
7. Matsushita M, Kitoh H, Kaneko H, Mishima K, Kadono I, Ishiguro N, Nishimura G. A novel SOX9 H169Q mutation in a family with overlapping phenotype of mild campomelic dysplasia and small patella syndrome. *Am J Med Genet A*. 161(10):2528-34. 2013
 8. Hayashi M, Kuraishi H, Masubuchi T, Furihata K, Aida Y, Kobayakawa T, Deguchi M, Kojima T, Ishiguro N, Kanamono T. A Fatal Case of Relapsing Pneumonia Caused by Legionella pneumophila in a Patient with Rheumatoid Arthritis After Two Injections of Adalimumab. *Clin Med Insights Case Rep*. 6:101-6. 2013
 9. Kaneko H, Kitoh H, Mishima K, Matsushita M, Ishiguro N. Long-term outcome of gradual reduction using overhead traction for developmental dysplasia of the hip over 6 months of age. *J Pediatr Orthop*. 33(6):628-34. 2013
 10. Matsushita M, Kitoh H, Itomi K, Kitakoji T, Iwata K, Mishima K, Ishiguro N, Hattori T. Orthopaedic manifestations and diagnostic clues in children with Guillain-Barré syndrome. *J Child Orthop*. 7(3):177-82. 2013
 4. 石黒直樹, 川合 眞一, 棚橋 紀夫, 代田 浩之, 茶珍 元彦, 杉岡 俊彦, 平山 篤志. 一般演題【リウマチ 1】RA/OA 患者におけるセレコキシブの非選択的 NSAID を対照とした心血管系リスクに関する 3 年間前向き観察研究—サブ解析—. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 5. 金山 康秀, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 平野 裕司, 大石 幸由. RA 頰椎病変に対する **Infliximab** の進行抑制効果について-多施設研究登録症例(TBCR)より 3 年投与例の検討-. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 6. 林 真利, 出口 正男, 加藤 光朗, 関 一二三, 松崎 圭, 小早川 知範, 小清水 宏行, 金物 壽久, 小嶋 俊久, 石黒 直樹. 高齢関節リウマチ患者に投与された **etanercept** の検討-TBC のデータから-. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 7. 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 石黒 直樹, 金子 敦史, 来田 大平, 平野 裕司, 藤林 孝義, 林 真利, 小口 武, 坪井 声示, 矢部 裕一郎. 日本人関節リウマチ患者における, アバタセプトの長期成績-TBCR 多施設共同研究より-. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 8. 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 石黒 直樹, 金子 敦史, 来田 大平, 平野 裕司, 藤林 孝義, 三宅 洋之, 深谷 直樹, 矢部 裕一郎, 金山 康秀. 生物学的製剤治療歴のある関節リウマチ患者における, アバタセプトとメトトレキサートおよびタクロリムスの併用効果. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 9. 吉岡 裕, 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 石黒 直樹, 金子 敦史, 来田 大平, 平野 裕司, 矢部 裕一郎, 小口 武, 藤林 孝義, 林 真利. 関節リウマチに対する **Abatacept** の有効性-Early RA と long-standing RA との比較-多施設共同生物学的製剤研究(TBCR)データより-. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 10. 服部 陽介, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 加藤 大三, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 金子 敦史, 平野 祐司, 藤林 孝義, 林 真利. 関節リウマチにおける生物学的製剤導入時の MTX 投与に関する調査-多施設生物学的製剤治療研究グループ(TBCR)登録症例から-. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 11. 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹. 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

2. 学会発表

1. 石黒直樹. 【シンポジウム 生物学的製剤 10 年を検証する [生物学的製剤の Safety management]】 将来への展望. 第 25 回中部リウマチ学会. 2013. 9. 6-7. 金沢
2. 加藤 大三, 八木 哲也, 加藤 大三, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 花林 雅裕, 浅井 秀司, 平原 慎也, 石黒 直樹. 非定型抗酸菌症を合併した関節リウマチ患者の検討. 第 25 回中部リウマチ学会. 2013. 9. 6-7. 金沢
3. 平原 慎也, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 花林 雅裕, 浅井 秀司, 石黒 直樹, 金子 敦史, 来田 大平, 平野 裕司, 林 真利. アバタセプトへのスイッチング症例の検討-TNF 阻害薬 vs 抗 IL-6R 抗体-. 第 25 回中部リウマチ学会. 2013. 9. 6-7. 金沢

- 長期成績-コンピューターX線計測支援ソフトによる軟骨破壊評価-.第86回日本整形外科学会学術総会.2013.5.23-26.広島
12. 林 真利, 出口 正男, 加藤 光朗, 関 一二三, 松崎 圭, 小早川 知範, 小清水 宏行, 金物 壽久, 山崎 秀, 小嶋 俊久, 石黒 直樹 .Golimumab は MTX 併用で関節破壊を抑制する .第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 13. 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 舟橋 康治, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹 .血友病性関節症に対する人工関節置換術の治療成績 .第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 14. 加藤 大三, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹 .関節リウマチに対する生物学的製剤使用下での細菌性肺炎の実態-多施設共同研究登録症例からの検討-.第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 15. 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 寺部 健哉, 舟橋 康治, 石黒 直樹, 金子 敦史, 平野 裕司, 小口 武, 藤林 孝義, 坪井 声示, 林 真利.生物学的製剤使用中の関節リウマチ患者における悪性リンパ腫発生に影響する因子の検討-多施設共同研究(TBCR)より-.第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 16. 平野 裕司, 大石 幸由, 竹本 元大, 小嶋 俊久, 石黒 直樹 .関節リウマチの骨粗鬆症に対するテリパラチド(フォルテオ)の効果 .第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 17. 石川 尚人, 神田 裕康, 来田 大平, 金子 敦史, 佐藤 智太郎, 林 真利, 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 石黒 直樹 .アバタセプト投与中の関節リウマチ患者に対するインフルエンザワクチン接種の影響 .第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 18. 服部 陽介, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 加藤 大三, 花林 雅裕, 寺部 健哉, 石黒 直樹, 金子 敦史, 平野 祐司, 藤林 孝義 .関節リウマチの寛解予測としての血清 MMP-3 の有用性-アダリムマブ治療 4 週時の血清 MMP-3 改善率-.第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 19. 小嶋 俊久, 舟橋 康治, 高橋 伸典, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 金子 敦史, 平野 裕司, 林 真利, 矢部 裕一朗 .生物学的製剤治療の安全性の経年的変化-整形外科リウマチ医のリスク管理の向上-.第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26. 広島
 20. 石黒直樹. 【シンポジウム 関節破壊の今】 関節軟骨破壊とプロテアーゼ. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 21. 藤林 孝義, 大倉 俊昭, 川崎 雅史, 矢部 裕一朗, 金子 敦史, 三宅 洋之, 深谷 直樹, 小嶋 俊久, 石黒 直樹 .結核発症リスクをもつ関節リウマチ症例に対するトシリズマブによる治療経過 .第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 22. 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 加藤 大三, 舟橋 康治, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 高木 英希, 金子 敦史, 林 真利, 小口 武, 坪井 声示, 平野 裕司, 三宅 洋之, 深谷 直樹, 藤林 孝義 .Infliximab の長期薬剤継続率において,MTX 併用量の影響を認めなかった-多施設共同研究データベース TBCR より-.第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 23. 竹本 東希, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 林 真利, 石川 尚人, 来田 大平, 金子 敦史, 平野 裕司 .関節リウマチにおける golimumab の naive と switch 症例に対する有用性の比較 .第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 24. 浅井 秀司, 小嶋 俊久, 寺部 健哉, 浅井 信之, 石黒 直樹, 矢部 裕一朗, 金子 敦史, 高木 英希, 平野 裕司, 林 真利, 小早川 知範.手術治療を要する関節リウマチ患者に対するトシリズマブの有用性 .第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 25. 舟橋 康治, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 金子 敦史, 来田 大平, 平野 裕司, 坪井 声示, 塩浦 朋根, 加藤 武史, 藤林 孝義, 斉藤 究 .Adalimumab の継続性の年次的変遷-TBCR 登録症例より-.第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 26. 舟橋 康治, 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 石黒 直樹, 舟橋 康治. リウマチ因子が治療介入により改善した症例の患者背景因子についての検討 .第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
 27. 小嶋 俊久, 高橋 伸典, 舟橋 康治, 加藤 大三, 服部 陽介, 花林 雅裕, 吉岡 裕, 石黒 直樹, 来田 大平, 金子 敦史, 平野 裕司, 林 真利 .関節リウマチの TNFa 阻害薬による効果不十分例における Abatacept の治療反応性-Tsurumati Biologics Communication Registry(TBCR)登録例から .第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会.

会. 2013. 4. 18-20 京都

28. 浅井 信之, 小嶋 俊久, 石黒 直樹, 金子 敦史, 矢部 裕一朗, 塩浦 朋根, 斉藤 究, 小早川 知範 .RA 患者に対するトシリズマブの治癒効果に与える生物学的製剤治療歴の影響-Tsurumai Biologics Communication Registry からの検討-. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
29. 平野 裕司, 大石 幸由, 林 真利, 金子 敦史, 来田 大平, 石川 尚人, 舟橋 康治, 竹本 東希, 小嶋 俊久, 石黒 直樹 .関節リウマチにおけるゴリムマブの 50mg/4 週から 100mg/4 週への増量の効果の検討-多施設登録研究 TBCR より-. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都
30. 吉岡 裕, 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 石黒 直樹, 金子 敦史, 来田 大平, 小口 武, 平野 裕司, 矢部 裕一朗, 藤林 孝義, 林 真利 .関節リウマチ患者(RA)における Abatacept の有用性-罹病期間に着目した他剤との比較-.第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013. 4. 18-20 京都

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

・特許の名称：骨形成促進剤及びその用途

発明者名：

大野 欽司、石黒直樹、鬼頭浩史、三島健一

国内出願番号：特願 2011-185306 号、

国際出願番号：PCT/JP2012/071264

国内出願年月日：2011 年 8 月 26 日、

国際出願年月日：2012 年 8 月 23 日

・特許の名称：炎症性関節疾患治療薬

発明者名：西田 佳弘、吉岡 裕、石黒 直樹

出願番号：特願 2012-112588 号

国内出願年月日：2012 年 5 月 16 日

公開番号：2013-237649

公開日：2013 年 11 月 28 日

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

II. 分担研究報告

関節リウマチ上肢手術の術後 10 年アンケート調査

研究分担者 石川 肇 新潟県立リウマチセンター 副院長
 研究協力者 大倉千幸 新潟県立リウマチセンター リウマチ科 医師

研究要旨

関節リウマチ (RA) の上肢手術後、再建された関節機能が長期にわたり維持されているか？について、術後 10 年経過した患者を対象にアンケートによる満足度調査を行った。2002 年 1 月から 2003 年 12 月までの間、当センターで上肢手術を受け、回答が得られた 68 人 98 部位について検討した。約 9 割の例で、術後 10 年の時点で施術側の手は良く使えており、手術に“大変満足”あるいは“まあまあ満足”と答えた患者は 85.5%であった。いずれの部位でも良くなった理由として、“除痛”がもっとも多かった。また、母指と手指の手術では“外観の改善”が、手関節では“力が入るようになった。”が他の部位に比べて多かった。悪くなった理由としては、肘関節、母指では“力が思うように入らない”、手関節では“屈伸可動域の減少”があげられた。全身状態がコントロール下であれば、上肢手術の効果が長期にわたりおおむね良好に維持されていることがわかった。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の上肢手術後、再建された関節機能が長期にわたり維持されているか？について、施術後 10 年の患者を対象にアンケートによる満足度調査を行い検討した。

B. 研究方法

2002 年 1 月から 2003 年 12 月までの間、当センターで上肢手術[肩・肘・手関節・母指・手指(示指～小指)]を受けた RA 患者 114 人 148 部位を対象とした。そのうち死亡例、回答不能(施設入所、高度な認知症など)と判断された患者 25 人を除いた 89 人にアンケート用紙が送付された。アンケートの内容は、手術を受けて 10 年経過した現在の手術部位の状態、術前と比べた改善点、悪化点、現在の使いやすさ、満足度、その手術を他人に勧めるかなどの質問項目からなり、その各々の項目に選択肢で回答してもらう様式とした。その結果をもとに患者背景や部位、手術内容などとの関連性について検討した。

(倫理面への配慮)

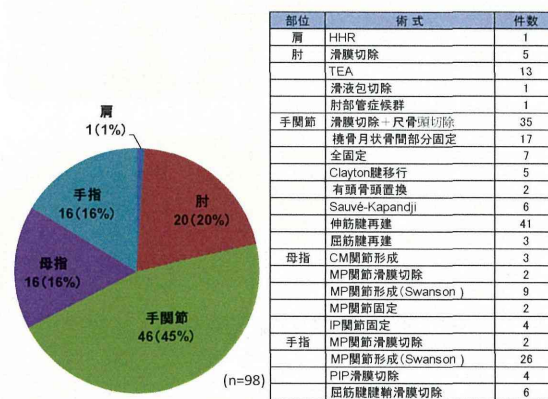
本研究のアンケート調査は、研究目的以外には回答内容を使用せず、匿名化したうえでデータ解析を行うことについて、患者の同意を得て行われた。研究遂行にあたり倫理的問題はなかった。

C. 研究結果

1. アンケートの回収率と患者背景

アンケートによる死亡確認 3 人、返信なしの 18 人を除く 68 人 (回収率 76.4%)、98 部位について回答が得られた。手術時平均年齢 57.5(21～78)歳、男性 14 人、女性 54 人、平均罹病期間 22.5(11～50)年、経口ステロイド使用率手術時、術後 10 年ともに 54.4%、メトトレキサート (MTX) 使用率、手術時 23.5%、術後 10 年

52%、MTX 以外の寛解導入抗リウマチ薬 (DMARDs) 使用率 89.7%、70.6%、生物学的製剤使用率 0%、19.1%であった。手術部位は、手関節 46 部位 (45%) が最も多く、次いで肘、手指、母指、手指、肩の順に多かった。術式では、肘では人工肘関節全置換術 (TEA)、手関節では尺骨頭切除を伴う滑膜切除、橈骨月状骨間部分固定、伸筋腱再建、手指では中手指節間 (MP) 関節形成 (Swanson) が多く行われていた (図 1)。



(HHR: humeral head replacement, TEA: total elbow arthroplasty, CM: carpometacarpal, MP: metacarpophalangeal, IP: interphalangeal, PIP: proximal interphalangeal)

図 1: 手術部位と術式

2. 手術時と術後 10 年の Disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate (4) [DAS28-ESR (4)], modified health assessment questionnaire (mHAQ) と握力の変化
 DAS28-ESR (4) で示される疾患活動性は、手術時は中疾患活動性であったが、術後 10 年では低疾患活動性となっていた (図 2)。生活の質 (QOL) の指標のひとつとされる mHAQ は、術後 10 年で手術時と比べて改善傾向が

みられたが有意ではなかった。mHAQ の項目別では、“いっぱいに水が入っているコップやグラスを口元まで運べますか？”の項目で有意に改善していた(p=0.016) (図3, 表1)。水銀握力計で測定された施術側の手の握力は、全体では増加傾向がみられたが有意ではなかった。手関節手術のみでは、有意に増加していた(p=0.049) (図4)。

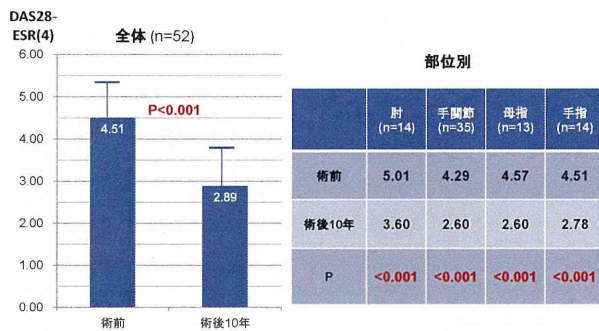


図2：DAS28-ESR(4)の変化

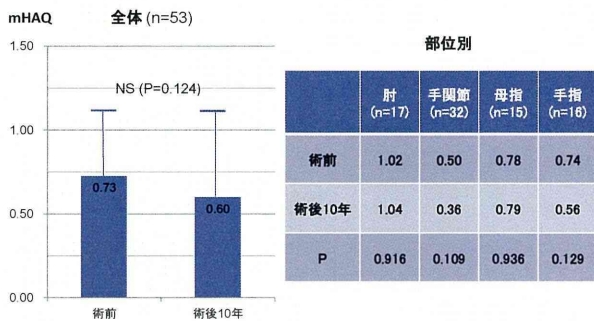


図3：mHAQの変化

表1：mHAQ各項目の変化

mHAQ質問項目	回答数	術前 Mean(SD)	術後10年 Mean(SD)	P値
1. 靴ひもを結んだり、ボタンをかけた後、身支度を自分でできますか？	53	0.887 (0.679)	0.717 (0.841)	0.260
2. 起床、就寝などの動作を自分でできますか？	53	0.566 (0.083)	0.415 (0.672)	0.234
3. いっぱいに水が入っているコップやグラスを口元まで運べますか？	53	0.868 (0.708)	0.538 (0.723)	0.016
4. 屋外の平坦な地面を歩けますか？	53	0.471 (0.575)	0.585 (0.692)	0.362
5. 全身を洗ったり、タオルで拭いたりできますか？	53	0.774 (0.697)	0.623 (0.904)	0.338
6. 床にある衣類を腰を曲げて拾うことができますか？	53	0.660 (0.783)	0.660 (0.919)	1
7. 蛇口をひねることができますか？	53	0.925 (0.756)	0.698 (0.799)	0.137
8. 車、電車、飛行機などの乗り降りができますか？	53	0.698 (0.868)	0.434 (0.694)	0.086

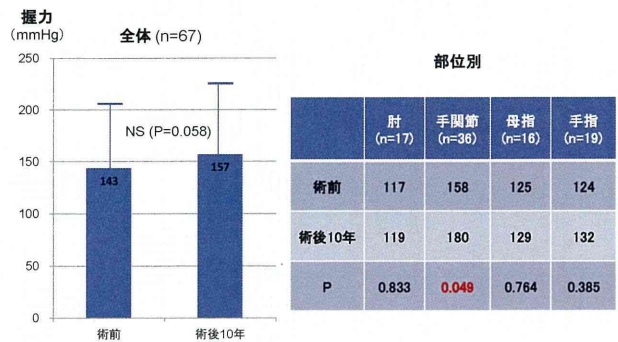


図4：握力の変化

3. アンケートの回答結果

10年前に受けた手術内容について、約9割の患者は大体あるいはよく覚えていた(図5)。手術部位について、術前に比べて良い状態が維持されていると答えた患者は全体の85.6%であった(図6)。いずれの部位でも良くなった理由として、“除痛”がもっとも多かった。また、母指と手指の手術では“外観の改善”が、手関節では“力が入るようになった。”が他の部位に比べて多かった(図7)。悪くなった理由としては、肘関節、母指では“力が思うように入らない”、手関節では“屈伸可動域の減少”があげられた(図8)。約9割の例で、術後10年経過しても施術側の手は良く使えていた(図9)。術後10年の状態に“大変満足”あるいは“まあまあ満足”と答えた患者は85.5%であった。術後の満足度が最も高かった部位は手関節と手指(88.9%、93.8%)で、次いで高かった部位は肘関節と母指(77.8%、81.3%)であった(図10)。また、約6割の患者で他人に同じ手術を勧めるとしていった(図11)。

Q1. 10年前に受けた手術の内容について、現在覚えていますか？

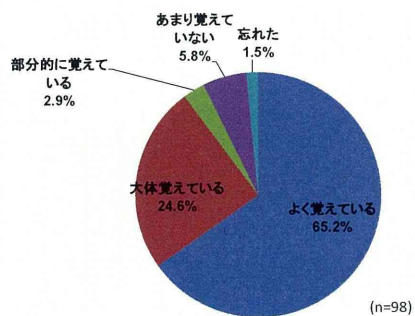


図5：アンケートの回答結果 Q1

Q2. 手術を受けた部位について、術前の状態に比べて今の状態はいかがですか？

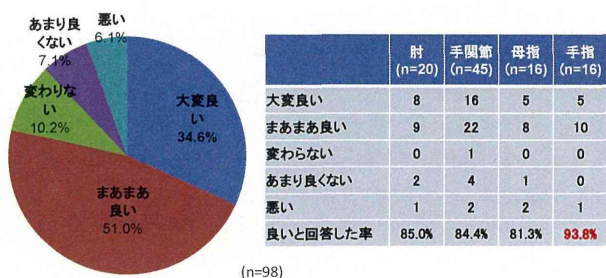


図 6：アンケートの回答結果 Q2

Q5. 10年前に手術を受けた手は、術前と比べて使い勝手はいかがですか？

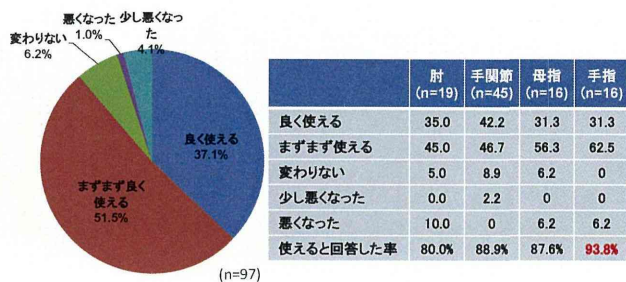


図 9：アンケートの回答結果 Q5

Q3. “良い”と答えた人について、術前に比べて何が良くなりましたか？（複数回答可）

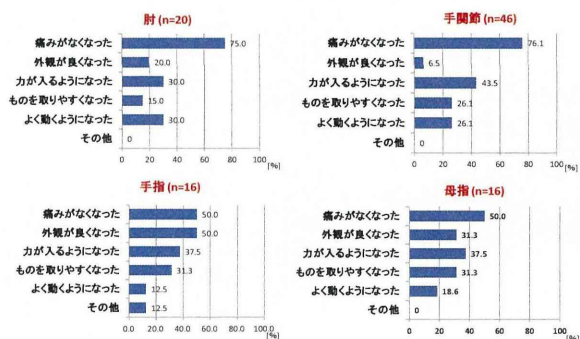


図 7：アンケートの回答結果 Q3

Q6. 10年前に手術を受けた部位について、満足していますか？

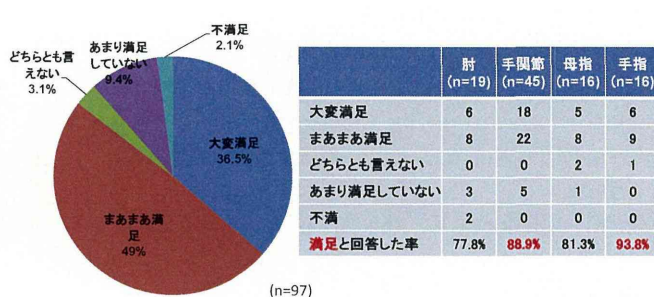


図 10：アンケートの回答結果 Q6

Q4. “悪い”と答えた人について、術前に比べて何が悪くなりましたか？（複数回答可）

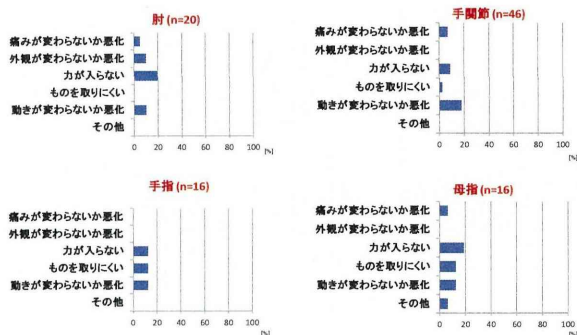


図 8：アンケートの回答結果 Q4

Q7. もし自分と同じ状況の患者さんがいた場合、同じ手術をおすすめしますか？

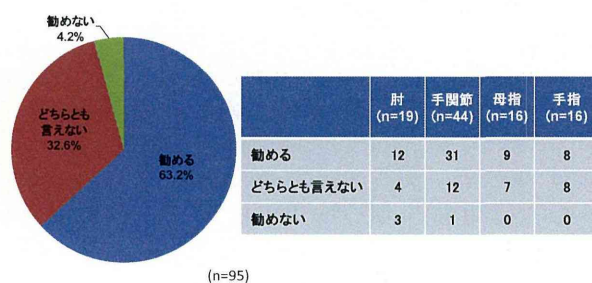


図 11：アンケートの回答結果 Q7

D. 考察

上肢手術の効果を術後10年経過した時点で満足とする回答が多かった。その背景には、疾患活動性が良くコントロールされるようになっただけでなく、RA以外の

併存疾患がある例においても重症化せずにいたことが考えられる。この10年間での生物学的製剤の導入をはじめとしたRA薬物療法の進歩に伴い、より高いレベルの日常生活動作(ADL)とQOLの獲得を目指して患者が望むレベルがアップしてきている。これからも機能的寛解に到達するために、薬物療法と手術のコンビネーションは重要と考える。

E. 結論

全身状態がコントロール下であれば、上肢手術の効果は長期にわたりおおむね良好に維持されていることがわかった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川肇:機能再建術. 日本臨牀 2013;71:1276-1280.
- 2) 石川肇:リウマチ医が知るべき「手」の知識. Keynote R・A 2014;1:37-45.
- 3) Seki E, Ishikawa H, Murasawa A, et al.: Dislocation of the extensor carpi ulnaris tendon in rheumatoid wrists using three-dimensional computed tomographic imaging. Clin Rheumatol 2013; 32: 1627-1632.
- 4) Oh K, Ishikawa H, Abe A, et al.: Effects of surgical intervention on disease activity of rheumatoid arthritis: Cases of surgery for rheumatoid arthritis of the lower limbs treated with biologics. Mod Rheumatol 2014 in press.
- 5) 石川肇:リウマチ母指変形の治療. 関節外科 2013; 32: 77-88.
- 6) 石川肇:生物学的製剤時代のリウマチ手の障害への対応. 中部リウマチ 2012; 42: 1-7.
- 7) 石川肇:関節リウマチによる屈筋腱障害・断裂に対する手術. 整・災外 2012; 55: 165-174.

2. 学会発表

- 1) Ishikawa H: Partial wrist fusion, where are the limits? Precourse 11: International symposium: Rheumatological diseases and medical challenges for the hand surgeon, 68th annual meeting of American Society for Surgery of the Hand (ASSH), San Francisco, USA, 2013. 10. 3-5.
- 2) Ishikawa H, Abe A, Murasawa A, et al.: Assessment of malalignment at the metacarpophalangeal joint of the rheumatoid hand using three-dimensional computed tomogram. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013, Madrid, Spain, 2013. 6. 12-15
- 3) 石川肇, 小嶋雅代, 東千夏ほか: 関節リウマチ患者

の握力と日常生活動作の検討. 第41回日本関節病学会. 名古屋, 2013. 11. 2-3.

- 4) 石川肇, 中園清, 村澤章ほか: Jaccoud 関節炎に対する手指機能再建術の1例. 第42回リウマチの外科研究会, 名古屋, 2013. 8. 31.
- 5) 石川肇:スタンダードな手術とハプニングへの対応 MCP 関節の人工関節 (Swanson). 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2013. 4. 18-20.
- 6) 石川肇, 村澤章, 中園清ほか: リウマチ手関節に対する部分固定術と手根中央関節形成術のコンビネーション. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会, 京都, 2013. 4. 18-20.
- 7) Kobayashi N, Gotou K, Ishikawa H, et al.: Hand therapy for rheumatoid arthritis patients with silicone metacarpophalangeal joint arthroplasty (Swanson). International symposium of rheumatoid hand surgery in Tokyo, 2013, Tokyo, 2013. 3. 10.
- 8) Ishikawa H: Partial & total wrist fusion. International symposium of rheumatoid hand surgery in Tokyo, 2013, Tokyo, 2013. 3. 10.

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

下肢多関節手術を受けた関節リウマチ患者の治療成績に関する研究

研究分担者	織田 弘美	埼玉医科大学整形外科 教授
研究協力者	金 潤澤	埼玉医科大学 整形外科 教授
研究協力者	田中 伸哉	埼玉医科大学 整形外科 講師
研究協力者	吉岡 浩之	埼玉医科大学 整形外科 講師

研究要旨

多関節障害重症 RA 患者に対する総合的関節治療再建治療法の治療ガイドライン確立の一助とするために、当科において下肢多関節障害のために手術を受けた RA 患者の背景、治療内容、治療成績を検討した。その結果、下肢多関節手術はやや合併症が多いが、生命の予後に与える影響は少なく、治療成績は良好であった。評価は、股関節と膝関節の治療成績判定基準の一部を用いて行ったが、下肢機能全体を適切に評価できる下肢多関節手術治療成績判定基準の制定が必要であると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は進行性に多関節がおかされる疾患であるため、発症初期に薬物療法が疾患の進行を抑制するほどの効果を発揮しなかった場合、比較的短期間のうちに多関節障害をきたすことが少なくない。このような患者では、機能障害のために多関節の手術が必要となる。2003年に認可されたインフリキシマブを初めとする種々の生物学的製剤の使用により、RA薬物療法の効果は著しく改善されたとは言え、いまだに多関節の手術を受ける患者数は少なくない。本研究の目的は、当科において下肢多関節障害のために手術を受けた RA 患者の背景、治療内容、治療成績を検討し、多関節障害重症 RA 患者に対する総合的関節治療再建治療法の治療ガイドライン確立の一助とすることである。

B. 方法

2001年4月から2011年3月までの10年間に、RAによる下肢関節障害に対して手術を行った患者のうち、人工股関節全置換術 (THA)、人工膝関節全置換術 (TKA)、足関節固定術 (AD)、および足趾形成術 (TP) を行った症例のうち、複数個所の手術を行い最終手術から1年以上経過した症例について検討した。

調査項目は、施行した手術、合併症、生命予後、人工関節のゆるみの有無、再置換術の有無、治療成績の6項目である。

治療成績評価は、日本整形外科学会の RA 膝治療成績判定基準のうち、疼痛 40 点 (全くなし 40、動作中時々痛み 30、動作中常に痛み 20、疼痛のため動作制限 10、常に強い疼痛 0)、平地歩行能力 20 点 (不自由なし 20、やや困難 10、困難 0) に、股関節機能判定基準の ADL 項目 20 点 (腰かけ、立ち仕事、しゃがみ込み・

立ち上がり、階段昇降、電車・バスの乗り降りの5項目について、容易4、困難2点、不能0)を2倍して40点満点とし、計100点満点のRA下肢多関節機能治療判定基準として評価した。

(倫理面への配慮)

背景因子、治療内容、治療成績の検討であるため、日常診療の範囲内で実施可能であり、特に倫理面に配慮する必要はなかった。

C. 結果

2関節以上の手術を行った患者は87例で、年齢は40歳から72歳、平均58.6歳、初回手術からの経過観察期間は1.5年から30.8年、平均16.4年であった。

手術総数はTKA87例、THA81例、TP5例、AD1例であった。部位別では、6部位2例、5部位2例、4部位63例、3部位6例、2部位14例であった。手術の組み合わせは、TKAとTHAが81例、TKAとTPが4例、THAとAD、TKAとADが各1例であった。

合併症は、深部静脈血栓症36例(20.7%)、骨折5例(2.9%)、感染5例(2.9%)、人工関節のゆるみ4例(2.3%)であった。

死亡は肺炎2例(術後1年8ヶ月、4年6ヶ月)、死因不明1例(同5年)の3例であった。

人工関節のゆるみはTHA2関節(2.5%)、TKA3関節(3.4%)の4例5関節で、すべて4関節に再置換術、1関節に再々置換術が行われていた。

RA下肢多関節治療判定基準による治療成績は、術前平均34.4点が最終観察時62.6点に改善していたが、内訳は疼痛12.3点が30.5点、平地歩行能力8.0点が14.5点、日常生活動作4.1点が17.6点に改善していた。

D. 考察

RA下肢多関節手術例においては、単関節手術例と比較して、手術に伴う骨折、感染、ゆるみの合併症がやや多い傾向にあった。死亡例は3例(3.4%)で、多関節手術が生命予後を悪くしているとは考えられなかった。下肢多関節手術に関する評価法が存在しないため、日本整形外科学会のRA膝治療成績基準の疼痛(40点)、平地歩行能力(20点)の項目と、股関節機能判定基準の日常生活動作(40点)の項目を組み合わせたものRA下肢多関節治療判定基準として使用した。いずれの項目も改善していたが、特に疼痛と日常生活動作の改善が著明であった。

E. 結論

RA下肢多関節手術は、やや合併症が多いが、生命の予後に与える影響は少なく、治療成績は良好であった。臨床評価を適切に行うことができる下肢多関節手術治療成績判定基準の制定が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, et al.: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement : one-year results of a prospective cohort study
J Artific Org 16 : 170-175, 2013
- 2) Higano M, Tachibana Y, Sakaguchi K, Goto T, Oda H: Effects of tunnel dilation and

interference screw position on the biomechanical properties of tendon graft fixation for anterior cruciate ligament reconstruction. Arthroscopy 29 : 1804-1810, 2013

3) 宮島剛、田中伸哉、金潤澤、織田弘美ほか：Phase contrast radiography の骨強度評価への応用 Osteoporosis Japan 21:375-379, 2013

2. 学会発表

1) 田中伸哉、吉岡浩之、金潤澤、織田弘美ほか：関節リウマチ患者に対する生物学的製剤の使用による整形外科術後感染率と人工関節置換術後感染の治療. 第28回日本臨床リウマチ学会、千葉、2013.

2) 丸山 崇、吉岡浩之、金潤澤、織田弘美ほか：Talbot-Lau 干渉計装置の関節リウマチにおける臨床的検討. 第28回日本臨床リウマチ学会、千葉、2013.

3) 茂呂 徹、高取吉雄、嶋川盛秀、織田弘美ほか：MPC 処理ポリエチレンライナーを用いた人工股関節の臨床成績. 第44回日本人工関節学会、沖縄、2014.

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

関節リウマチの荷重関節機能と軟部組織剛性に関する研究

研究分担者 木村友厚 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科 教授
 研究協力者 松下 功 富山大学附属病院リハビリテーション部 准教授
 研究協力者 下条竜一 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科 助教
 研究協力者 元村 拓 富山大学大学院医学薬学研究部整形外科 助教

研究要旨

関節リウマチ (RA) に対する有効な薬物治療の導入後も、10~30%の症例においては徐々に関節破壊が進行し、ことに荷重関節破壊の進行は身体機能に大きな影響を与える。これらの関節に対して必要となる再建手術を、より高いレベルの関節機能の再獲得を目指すものとするために、関節の安定性に関わる軟部組織の機能評価を行った。股関節に引き続いて膝関節について、術中の軟部組織の剛性・バランスについて各屈曲角度で測定した。その結果、RA では OA よりも膝屈曲位でのコンポーネントギャップが有意に大きく、膝関節の伸展・屈曲での軟部組織のインバランスが生じていることが示された。一方、膝関節の内側と外側バランスについては、生理的にも屈曲位では外側軟部組織剛性が低いため、通常でも外側屈曲ギャップが大きくなる傾向がある。しかし今回の検討では、RA での外側屈曲ギャップの開大が OA 膝に対してより顕著であった。これらの結果は、RA 患者膝における後外側軟部組織の弛緩性、そして膝伸展機構剛性の低下の可能性を示唆している。従ってより高いレベルの膝関節機能の再建のためには、人工膝関節置換術時の十分な軟部組織バランスの獲得に加えて、中間位や屈曲位でより高い安定性を有する人工関節の開発、あるいは膝伸展機構剛性の改善を目指す療法の検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) に対する薬物治療の進歩により、関節破壊の進行は顕著に抑制されるようになってきた。しかし破壊の進行が slow down しても、依然として 10~30%の症例では徐々に関節破壊が進行していると推定される。このような関節破壊は単に骨・軟骨に限局するのではなく、軟部組織を含めた関節構成体全体にわたっている。

破壊関節に対して、より高いレベルの機能回復を目指した関節再建を達成するために、これら軟部組織の剛性を含めた対応、すなわち可動性と安定性の再獲得が欠かせない。本研究では、より良い関節機能再建を目標に、下肢の人工関節置換術中の軟部組織バランスを解析するとともに、術後の各可動域での安定性について検討した。

B. 研究方法

昨年度の股関節に引き続いて、本年度の研究では主に膝関節を解析し、NexGen LPS flex (Zimmer, Warsaw, IN) を用いて TKA を施行した 90 膝 (RA:30 膝、対照として変形性関節症 OA:60 膝) を対象とした。大腿脛骨角 (FTA) が 170 度未満の外反膝は除外した。

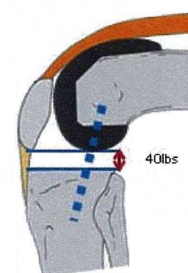
手術は measured resection 法で骨切りし、大腿骨の回旋は解剖学的上顆軸に平行とした。軟部組織バランスを整えた後に大腿骨コンポーネントを設置し、膝

表 1. 対象症例

	OA (60 膝)	RA (30 膝)
性別 (M/F)	10 膝/50 膝	6 膝/24 膝
年齢 (y)	77.1 (64~88)	70.7 (53~80)
術前 (麻酔下)		
膝伸展	-11.0 (-30~0) 度	-9.0 (-40~0) 度
膝屈曲	120.3 (70~145) 度	124.4 (95~145) 度
術前 FTA	183.6 (173~193) 度	177.8 (170~188) 度

蓋骨整復位でシーソータイプのテンサーを用い、40 ポンドの張力下に脛骨と大腿骨コンポーネント間のギャップ (コンポーネントギャップ) を評価した。

伸展 0 度・屈曲 90 度において 1) ギャップ長 (センターギャップ) 2) ギャップ傾斜角 (外側開大をプラス) について測定し RA と OA との間で比較検討した。さらに 3) 術前の膝伸展・屈曲角度および FTA と、ギャップ長・ギャップ傾斜角との相関を検討した。



一部の症例では術後の各屈曲角度での安定性につ

いて、透視下で内外反ストレスでの撮像後、コンポーネントの3Dマッチングを行い検討した。

(倫理面への配慮)

通常手術の術中バランス測定に準じる測定計画を作成し、施設の倫理審査委員会での承認を得た後、文書による同意が得られた症例を対象とした。

C. 研究結果

ギャップ長：伸展0度のギャップ長平均はRAが10.3mm、OAが11.1mmであり、屈曲90度ギャップ長はRAが14.6mm、OAが14.3mmであり、両群間に有意差はなかった。一方、0度と90度におけるギャップ長差はOAが3.2mmに対してRAが4.3mmであり、RAで有意に屈曲に伴う開大が大きかった(図1)。

ギャップ傾斜角：0度での平均はOA、RAでそれぞれ1.4度、1.5度で差を認めなかったが、90度での平均はOAが2.6度、RAが5.3度であり、RAで有意に大きかった(図2)。

ギャップ長 vs. 傾斜角：RAでは、90度におけるギャップ傾斜角は0度と90度のギャップ長差と相関していた。一方、術前の膝伸展・屈曲角度およびFTAとギャップ長・傾斜角との間には、RAおよびOAのいずれにおいても相関は認めなかった(図3)。

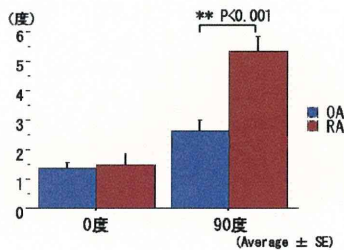


図1. ギャップ長さ

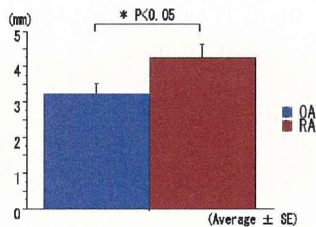


図2. ギャップ傾斜角

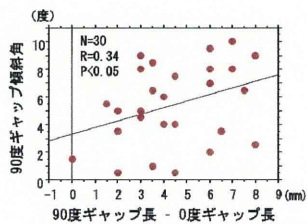


図3. RA症例でのギャップ長と傾斜角の関連

術後の膝関節安定性は、RA膝において中間屈曲位から90度屈曲にかけて、外側不安定性を呈しやすい傾向が認められた。

D. 考察

膝関節ギャップについて、TKA手術時に膝蓋骨整復位で測定した本研究の結果から、RAではOAよりも屈曲位でのコンポーネントギャップが有意に大きく、伸展・屈曲での軟部組織のインバランスを有する(生じやすい)ことが示された。一方、内側と外側バランスについては、屈曲位では生理的に外側軟部組織剛性が低いため、通常のmeasured resection techniqueでは外側屈曲ギャップが大きくなる傾向にあるが、今回の計測ではRAでの外側屈曲ギャップの開大が、OA膝に対して顕著であった。これらの結果は、RA患者膝において膝伸展機構ならびに後外側の軟部組織の弛緩性の存在の可能性を示唆している。

このようなRA膝の有する軟部組織剛性インバランスのため、もし屈曲ギャップを参考に骨切りを行うgap techniqueを用いた場合には、大腿骨コンポーネントが過外旋位設置になる可能性も考えられ、手術には細心の注意が必要となる。

E. 結論

RA膝の可動性と安定性を両立する高いレベルの機能再建のために、膝軟部組織剛性についての評価が重要である。また中間位や屈曲位でより高い安定性を有する人工関節の開発や、膝伸展機構剛性の改善を目指す療法の検討が必要である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Watanabe H, Gejo R, Tokunaga A, Hirano N, Kimura T. Intraoperative measurements of femoral anterior tangent (FAT) line for determining the rotational alignment of femoral component of total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2013; 28:1757-1759.
- 2)Motomura H, Matsushita I, Seki E, Mine H, Kimura T. Inhibitory effect of tacrolimus on progression of joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2013(Nov); DOI: 10.1111/1756-185X.12227
- 3)下条竜一, 元村拓, 松下功, 杉森一仁, 野上真紀子, 木村友厚. 関節リウマチにおける人工膝関節置換術中の軟部組織バランス. 日本人工関節学会誌 2013;4:305-306.