

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

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-

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
研究分担者	石川 肇	新潟県立リウマチセンター 副院長
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
研究分担者	田中 栄	東京大学医学部整形外科 教授
研究分担者	二木康夫	慶應義塾大学 整形外科 講師
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
研究分担者	芳賀信彦	東京大学リハビリテーション科 教授
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
研究協力者	舟橋康治	名古屋大学医学部附属病院 整形外科 助教
研究協力者	浅井秀司	名古屋大学医学部附属病院 整形外科 医員
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

研究要旨

関節リウマチ(RA)治療において薬物治療は大きな進歩を遂げた。一方、現在の RA 患者は大多数は長期罹病者が占め、より多くの患者の身体機能を向上させるためには手術療法は不可欠である。炎症抑制が可能となり、手術成績をより控除させるために、薬物療法同様、手術療法においても明確な治療目標が必要である。そのために、手術患者を前向きに登録し、患者立脚型評価、身体機能、可動域についてデータ収集を行い、特に日常生活動作障害を最小限とするための手術治療の目標とすべき可動域を検証した。さらに、複数の観察集団(既存のデータの後ろ向き研究、また手術実施患者)について可動域と日常生活動作障害の関連を検討し、設定すべき可動域の再現性、妥当性を検証した。可動域を治療目標の一つとして手術治療戦略をたてていくべきである。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の薬物治療は高い治療目標が提唱されている。薬物療法による炎症コントロールをふまえた、よりよい手術による機能再建術を考えるために、まず、客観的な数値による多関節障害の把握と、治療目標の設定が必要である。今回、手術患者の機能障害を身体機能評価患者立脚型評価、全身の可動域などを基に多面的に解析することとした。今年度はとくに昨年度新潟県立リウマチセンターにおける入院患者データの後ろ向き研究から得られた主な ADL 動作についてほぼ自立可能となる上肢可動域について検証することを目的とした。

B. 研究方法

以下の3つの異なる集団を対象とし、横断的な検証を行った。

- 1) 当石黒班における多施設共同研究として前向きに登録された RA 手術患者
- 2) 新潟県立リウマチセンターにおいて、2011年7月～2012年8月に入院した RA 患者
- 3) 名古屋大学病院、岡山大学病院に2013年9-10月に外来受診した人工肘関節置換術(TEA)を実施され1年以上経過している患者それぞれの集団について以下の研究を行った。
 - 1) 名古屋大学および石黒班研究参加施設で倫理委員会での承認をへて、前向きにデータ収集を行った。術前を baseline として、年齢、性別、罹病期間、薬物療法、疾患活動性に加え、機能評価として HAQ, DASH(上肢機能), JSSF-RA(足機能)患者主観評価として EQ-5D(包括的 QOL 評価)BDI-II(抑うつ), 関節可動域が収集された。手術患者の患者背景とともに HAQ-DI をもとに、日常生活動作障害と各関節の可動域と

の関連を検証した。

- 2) 221 名の入院患者の各可動域、握力、患者全般評価について相関を求めた。
- 3) 42 例の TEA 実施患者について年齢、疾患活動性、上肢関節可動域、HAQ-DI を調査した。ADL 動作には HAQ-DI 20 項目を使用した。評価が「やや困難」までを自立とした。各項目での自立、非自立群での上肢可動域を比較検討した。それぞれの関節について目標可動域を cut-off とし可動域制限あり、なしと層別化し、ADL の自立についてカイ二乗検定を行い、cut-off 値の意義を検証することとした。

(倫理面への配慮)

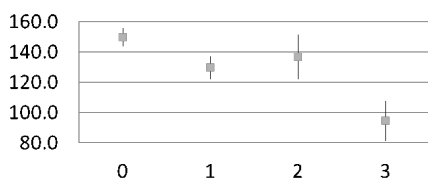
治療介入自体に関する研究ではなく、患者個人情報の管理を十分に行った。

C. 研究結果

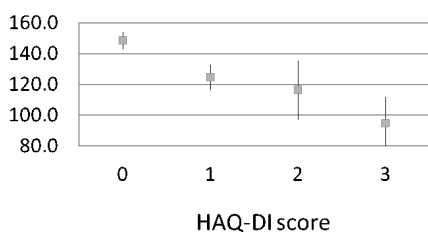
1. 全国 6 施設より 347 名の手術患者が登録された。平均年齢 65.2 歳 罹病期間 18 年 女性 88%、DAS28 中央値 3.0、CRP 中央値 0.33)。MTX は 61% 用量は 8mg 以上が半数、生物学的製剤は 23.8% に併用されていた。初回手術 38.4%、上肢手術 47.5% 下肢手術 51.5%、人工関節手術 46.6% であった。起き上がり、階段、ソファからの立ち上がり、屋外歩行でそれぞれ 52%、51%、44% 29% が上肢の補助動作を要していた。

主たる ADL 障害 HAQ2: 洗髪、HAQ4: 起き上がり、HAQ11: 入浴動作、HAQ16: 広口のピンの開閉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。上肢において手関節 屈曲 - 伸展 60° 回内外 150°、肘屈曲 130°、肩屈曲 140° が障害がほぼないレベルの可動域と推察された(図 1)。

図1 HAQ2 洗髪



HAQ11 浴槽の出入り

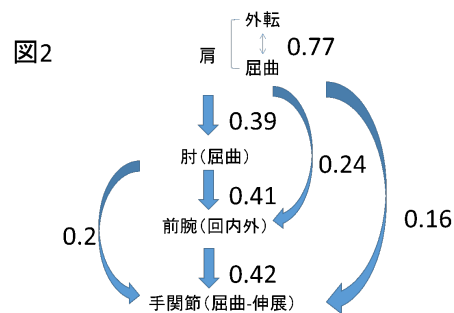


同様に下肢について HAQ4, HAQ11 から、足関節: 屈曲 - 伸展 55°、膝関節: 屈曲 - 伸展 120°、股関節: 屈曲 - 伸展 120° が障害のほぼないレベルの可動域と推察された。これ

は昨年度後ろ向き研究から得られた可動域とほぼ一致する結果であった。

2. 各関節の可動域は有意な相関があるが、隣接関節と相関がより強いことがわかった(図 2)。

図2 上肢各関節の可動域の相関(相関係数)



握力は肩屈曲、手関節屈曲 伸展との相関が強かった。患者評価も肩関節可動域との相関が強かった。3. TEA 患者において、ADL 障害項目のうち代表的な動作の HAQ DI における相当項目の障害の有無で可動域を比較すると、「Q11 入浴動作」肩屈曲 (168° vs 106°)、外転(165 vs 70)、肘屈曲(138 vs 126)、手関節; 屈曲 + 伸展 (67 vs 16)、回内外 (164 vs 138) がそれぞれ有意によく、cut-off 値に相当する結果であった。

肘可動域制限(屈曲 130° 以下)は、「Q11 入浴動作」(p=0.03)「Q16 ピンの開閉」(p=0.033)において有意な関連を持っていた。手関節の回内外制限(回内 + 回外 150° 以下)については、「Q6 コップの使用」(p=0.06)「Q14 衣服を拾う」(p=0.04)に関連を認めた。

肩関節可動域制限(屈曲および外転 130° 以下)は 20 項目中 15 項目と有意な関連を示していた(起立 Q3、握力 Q15, 16、家事 Q20 とは関連なし)。これは、肘関節可動域制限がなくとも同様であった。

D. 考察

機能障害は患者主観的評価と深い関連を持つことが明らかになった。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。昨年度の新潟リウマチセンターのデータによる後ろ向き検討の結果は、本研究班による前向きデータによっても検証された。

肩関節可動域障害は RA 重度多関節障害の特徴と考えられた。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。

肩関節可動域障害は RA の多関節障害の中で影響が大きい。今後肩関節に炎症が生じている場合は積極的に薬物治療介入する必要がある。また、日常診療上、肩関節炎の把握が比較的困難で有り、今後の

課題であると考えられた。

人工関節置換術後の残存する可動域障害は、ADL障害と関連し、各関節可動域は身体機能改善のための数値目標として設定しうると考えられる。

E. 結論

よりよい機能再建術のために、疼痛軽減のみならず、可動域を手術療法の数値目標とすべきである。手術部位のみでなく全身としての評価をもとに、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。

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

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. 2013; 6:101-6.

小嶋俊久「(最新基礎科学)【知っておきたい】JAK 阻害剤トファシチニブ(tofacitinib)」臨床整形外科 2013; 48(6):564-569

小嶋俊久「特集【TNF 阻害薬の10年】関節手術を減らすことができたか」分子リウマチ治療 2013; 6(3):19-21 先端医学社

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. 2013 [Epub ahead of print] Masayo Kojima MD, PhD, Toshihisa Kojima MD, PhD, Sadao Suzuki MD, PhD, Nobunori Takahashi MD, PhD, Koji Funahashi MD, PhD, Daizo Kato MD, Masahiro Hanabayashi MD, Shinya Hirabara MD, PhD, Shuji Asai MD, PhD, and Naoki Ishiguro MD, PhD; Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid

Arthritis. Arthritis Care & Research. 2013; in press

2. 学会発表

生物学的製剤使用下の人工関節の課題 - 今後の手術患

者とは - (第57回日本リウマチ学会、2013.4.18-20、小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、服部陽介、花林雅裕、浅井秀司、石黒直樹)

Tocilizumabによる関節リウマチ治療におけるMTX併用の重要性 - Tsurumi Biologics Communication Registry登録症例による治療予後予測因子の検討 -

(第57回日本リウマチ学会、2013.4.18-20、小嶋俊久、高橋伸典、舟橋康治、加藤大三、服部陽介、花林雅裕、浅井秀司、石黒直樹)

関節リウマチのTNFα阻害薬による効果不十分例におけるAbataceptの治療反応性 Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR)登録例から(第57回日本リウマチ学会、2013.4.18-20、小嶋俊久、高橋伸典、来田大平、舟橋康治、加藤大三、服部陽介、花林雅裕、吉岡裕、金子敦史、平野裕司、林真利、石黒直樹)

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、2013.5.23-26、小嶋俊久、舟橋康治、高橋伸典、加藤大三、服部陽介、花林雅裕、金子敦史、平野裕司、林真利、矢部裕一朗、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、2013.5.23-26、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)

Importance of concomitant MTX use during treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (eular2013、2013.6.12-15、T. Kojima, N. Takahashi, K. Funahashi, D. Kato, H. Y. Hattori, M. Hanabatashi, N. Asai, N. Ishiguro and TBCR study group)

Relationship Between physicians' Decision To Use Concomitant Glucocorticoid and Remission During Treatment With Tocilizumab In Patients With Background Of Limited Dose Of MTX (ACR2013、2013.10.26-30、T. Kojima, N. Takahashi, K. Funahashi, S. Asai, M. Hanabatashi, S. Hirabara, N. Asai, N. Ishiguro and TBCR study group)

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