

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

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

生物学的製剤(Bio)使用中の関節リウマチ(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。2004年1月から2012年12月までに当科で行ったRA関連手術1029件中、Bio使用中の手術は198件を対象とした。まず多変量解析の結果、手術部位感染、創傷治癒遅延に関してBio製剤使用は影響しておらず、Bio製剤使用中の整形外科手術の安全性が示された。また、2010年以降、術前DAS28-CRP, mHAQが得られた63例の上肢手術(Upper Ex群)の解析では、DAS28-CRP, 患者VASでみた疾患活動性は術前にBio(+)群でBio(-)群より低く、手術によってさらに改善される傾向があった。DASHでみた上肢機能は手術によって、Bio(-)群に比べてBio(+)群で有意に改善された。以上より、Bio使用中患者でも手術は上肢機能障害を改善することがわかった。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤(Bio製剤)の導入と普及は一部の患者において骨関節破壊が抑制され、変形が進行しない状況を維持し、ひいては身体機能障害を起ささないことを可能にしてきた。しかし、Bio製剤はすべての患者に有効な薬剤ではなく、副作用やそのリスク因子を持つ患者では使用できない場合があるし、経済的問題も大きい。導入できたとしても特定の関節の炎症が持続する場合、すでに関節破壊や不可逆性の機能障害を有している場合も多いことから、引き続き手術療法を含めた日本独自の治療戦略(J-T2T)が必要となってくる。一方で整形外科手術を必要としたBio製剤使用中患者の疾患活動性背景や身体機能に関する報告は少ない。本研究では、生物学的製剤(Bio)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2012年12月までに当科で行ったRA関連手術は1029件で、Bio使用中の手術は198件であった。手術部位感染、創傷治癒遅延をBio(-)群、Bio(+)群で調査し、性別、手術時年齢、罹病期間、リウマトイド因子、手術方法、使用薬剤、合併症(心疾患、肺疾患、高血圧、糖尿病、腎疾患)の因子が、与える影響について与える影響について単変量解析と多変量解析(ロジスティック回帰)を行った。

次にこれら患者群のうち、2010年以降、術前DAS28-CRP, mHAQが得られた147例を対象にBio使用中およびBio非使用の手術の術前状態を比較検討した。また、63例の上肢手術(Upper Ex群)について、術後のDAS28-CRP、患者自身による疾患活動性評価

(PtGA)、上肢機能評価としてDASHをBioの有無によって比較検討した。統計解析にはPrizmを用い、Paired t-test, Mann Whitney-U testを用いて解析し、P<0.01以下を有意差ありとした。

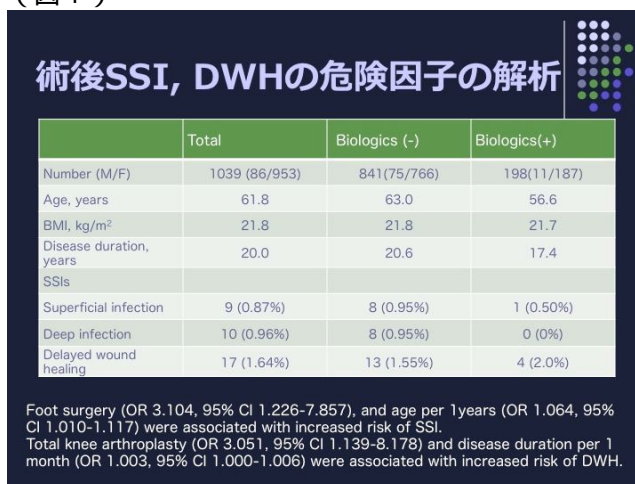
(倫理面への配慮)

本研究計画は主管校である名古屋大学、ならびに本学倫理委員会に申請、承認された。

C. 研究結果

術後表層感染(superficial surgical site infection)、深部感染(deep SSI)、創傷治癒遅延(delayed wound healing, DWH)はそれぞれ9件(0.87%), 10件(0.96%), 17件(1.64%)にみられた。

(図1)

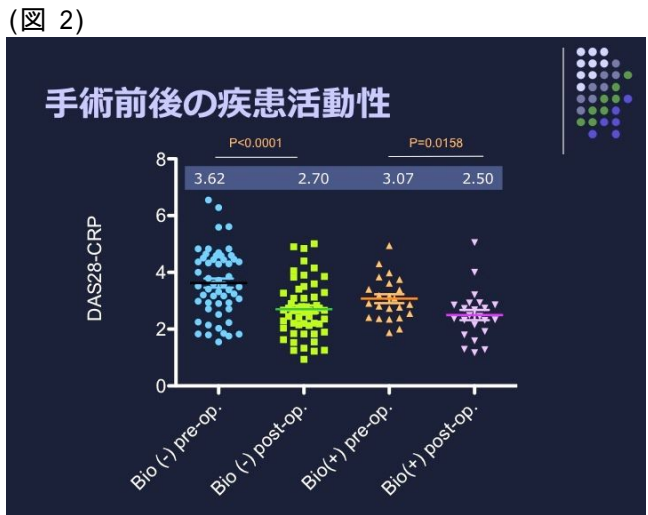


このうち、Bio(+)群ではそれぞれ1件(0.5%), 0件、4件(2.0%)であった。多変量解析の結果、手術部位感染に対しては、足の手術(OR 3.104, 95% CI

1.226-7.857) および手術時年齢 (OR 1.064, 95% CI 1.010-1.117)が有意なリスク因子であった。創傷治療遅延に対しては、人工膝関節置換術(OR 3.051, 95% CI 1.139-8.178)および罹病期間(OR 1.003, 95% CI 1.000-1.006)が有意なリスク因子であった。Bio 製剤の使用はいずれにおいてもリスク因子と認められなかった(図1)。

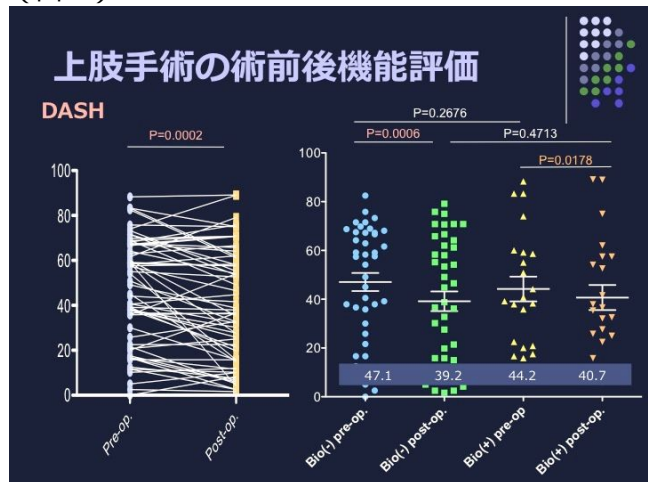
手術時年齢は Bio(+)群が有意に (p=0.0002) 低年齢(62.8 vs 55.1)であった。Bio (-)群では Upper Ex 群が有意に低年齢であった(p=0.0017)。罹病期間は Bio(+)群が Bio(-)群よりも有意に短かったが、部位別に有意差は認められなかった。DAS28-CRP でみた術前疾患活動性は Upper Ex 群では Bio(+)群が有意に低く(p=0.0003)、Bio(+)群では Upper Ex 群が有意に(p=0.0018)低かった。PtGA も同様に Upper Ex 群では Bio(+)群が有意に低く(p=0.0004)、Bio(+)群では Upper Ex 群が有意に低かった(p=0.0007)。

次に Upper Ex 群 63 件について手術が及ぼす影響を検討した。Bio(-)群では DAS28-CRP は術前 3.62 から 2.70 に有意に改善(p<0.0001)した。一方、Bio(+)群では術前 3.07 とより低値であり、手術により 2.5 にまで有意に改善(p=0.0158)した(図2)。



PtGA は術前 43.3 から 21.1 に有意に改善(p=0.0120)した。一方、Bio(+)群では術前 31.8 とより低値であり、手術により 27.4 にまで改善(p=0.3046)したが有意な差ではなかった。DASH でみた上肢の機能評価では Bio(-)群では術前 47.1 から 39.2 に有意に改善(p<0.0006)した。一方、Bio(+)群でも術前 44.2 と低値であり、手術により 40.7 にまで有意に改善(p=0.0178)改善した(図3)。

(図3)



D. 考察

患者の術前の状態は疾患活動性、機能障害、患者による評価の面で改善しているものの、手術を希望する例も増加してきている。本研究では、上肢の手術においては、DAS28-CRP、患者 VAS でみた疾患活動性は術前に Bio(+)群で Bio(-)群より低く、手術によってさらに改善される傾向があった。DASH でみた上肢機能は手術によって、Bio(-)群に比べて Bio(+)群で有意に改善できることが示された。このことは Bio 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。

本研究成果は、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、コンビネーション治療の重要性が明らかとなった。

E. 結論

これまでの研究で、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、Bio 使用中患者では Body image の変化に伴い、より高い機能・美容的外観を求める傾向があることが示唆された。治療ゴールであるより総合的な Comprehensive disease control (CDC) を目標として治療を推進する上で、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となった。

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) Nishida K, Hashizume K, Nasu Y, Kishimoto M, Ozaki T, Inoue H. A 5-22 year follow-up study of stemmed

alumina ceramic total elbow arthroplasties with cement fixation in patients with rheumatoid arthritis. J Orthop Sci 19(1), 2014

2) Nishida K, Nasu Y, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T: Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. Mod Rheumatol, 2013

3) Nishida K, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, Machida T, Nasu Y, Ozaki T, Inoue H. Short-term results of PROSNAP linked elbow prosthesis with a snap-in structure and modular flange for the reconstruction of severely damaged rheumatoid elbows. J Shoulder Elbow Surg (in press)

2. 学会発表

- 1) Nishida K, Kanazawa T, Nakahara R, Hashizume K, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. The role of surgical intervention for the treatment of rheumatoid arthritis in biologic era. Modern Rheum, 23 Suppl S13-14, 2013
- 2) Hashizume K, Nishida K, Nasu Y, Nakahara R, Saito T, Kanazawa T, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. Indication of surgical intervention for rheumatoid joints. Modern Rheum, 23 Suppl S31, 2013
- 3) Nishida K. Does orthopaedic surgery provide better joint function for rheumatoid arthritis in the biologic era? Modern Rheum, 23 Suppl S403-404, 2013
- 4) 西田圭一郎、金澤智子、中原龍一、橋詰謙三、齋藤太一、小澤正嗣、原田遼三、尾崎敏文. Bio 使用中関節リウマチ患者に対する肘関節手術の有用性. 日整会誌, 87(3), S251, 2013
- 5) 西田圭一郎. 関節リウマチの上肢の再建術. 日本関節病学会誌, 32(3):325, 2013

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