

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

總括研究報告

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 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、本研究では患者障害評価による手術機能再建の評価法開発、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、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、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

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。

RA 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。

RA 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

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。

RA 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。

RA 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 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の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 頷椎病変に対する 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ケ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 裕司, 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 裕一郎. 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 裕一郎, 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 裕一郎, 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.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 裕一郎, 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 裕一郎, 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

分担研究報告

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)
 分担研究報告書

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にあれば、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)

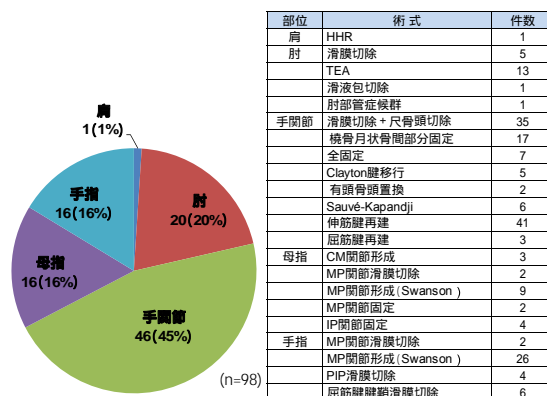
本研究のアンケート調査は、研究目的以外には回答内容を使用せず、匿名化したうえでデータ解析を行うことについて、患者の同意を得て行われた。研究遂行にあたり倫理的問題はなかった。

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)。

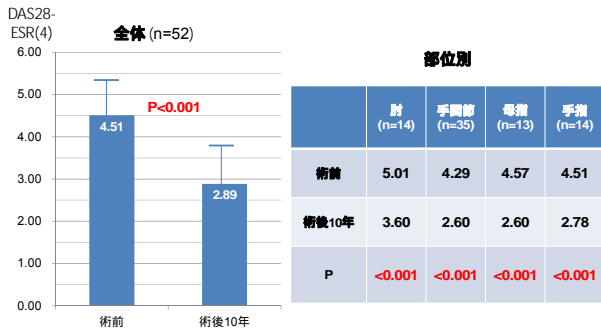


図 2 : DAS28-ESR(4) の変化

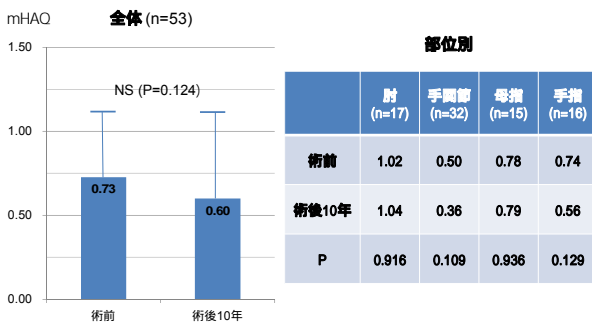


図 3 : mHAQ の変化

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はできますか？	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

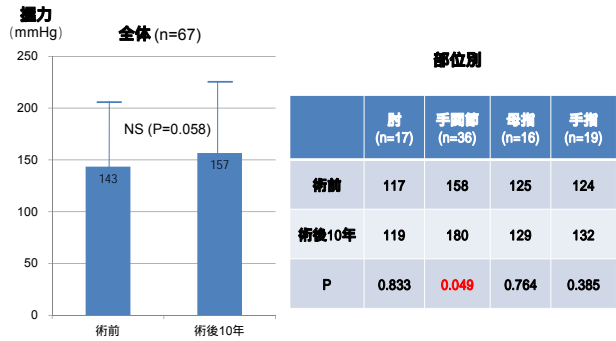


図 4 : 握力の変化

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っていた(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？

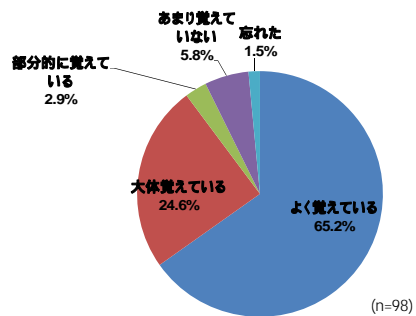


図 5 : アンケートの回答結果 Q1

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？

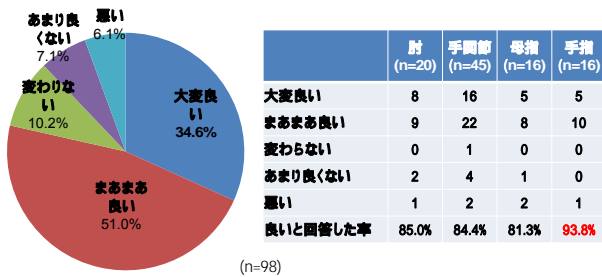


図6：アンケートの回答結果 Q2

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？

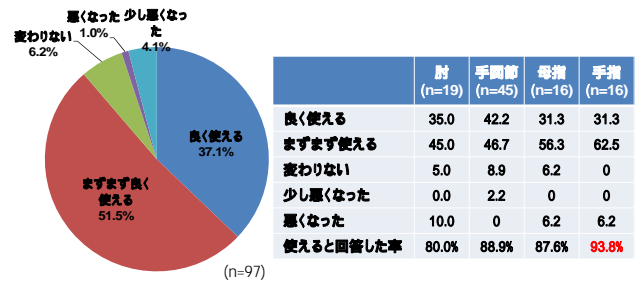


図9：アンケートの回答結果 Q5

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)

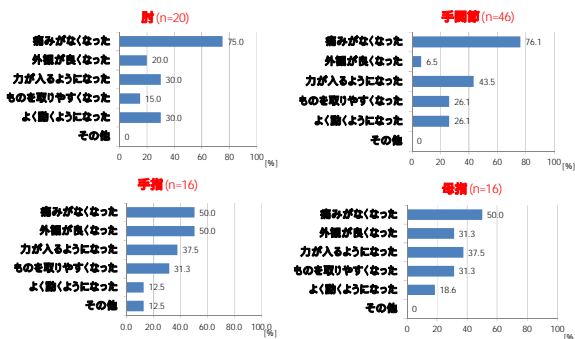


図7：アンケートの回答結果 Q3

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？

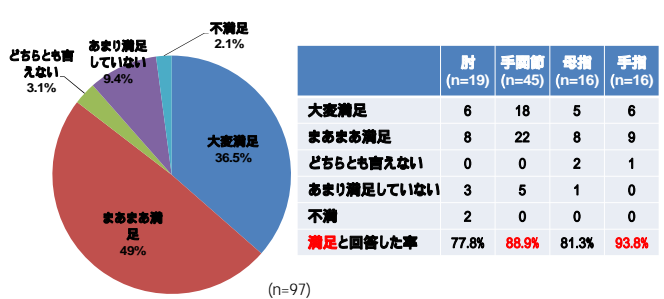


図10：アンケートの回答結果 Q6

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)

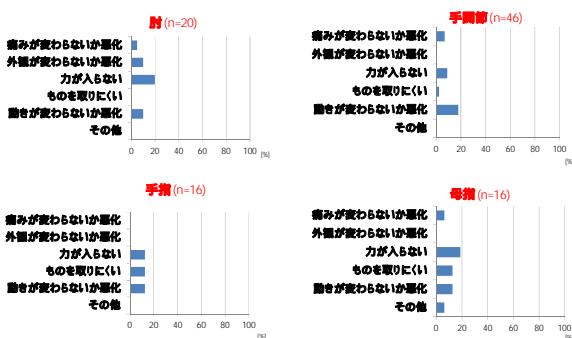


図8：アンケートの回答結果 Q4

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？

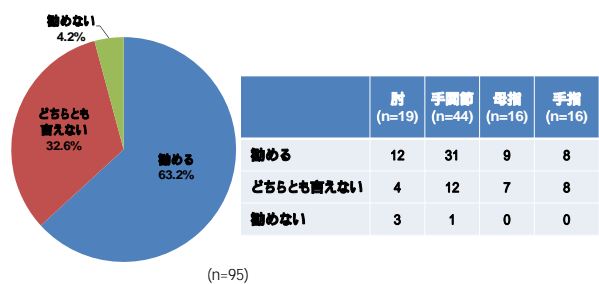


図11：アンケートの回答結果 Q7

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ヵ月)、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、鴨川盛秀、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

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

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・軟骨に限局するものではなく、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。

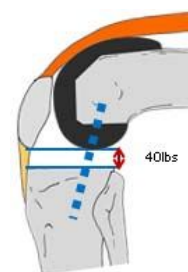
手術は measured resection 法で骨切りし、大腿骨の回旋は解剖学的上顆軸に平行とした。軟部組織バランスを整えた後に大腿骨コンポーネントを設置し、膝

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)。

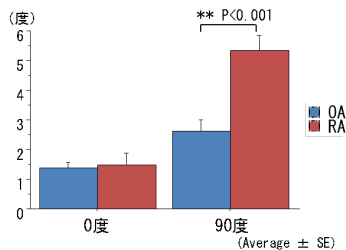


図 1. ギャップ長差

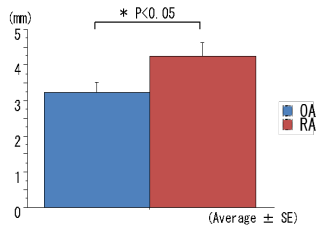


図 2. ギャップ傾斜角

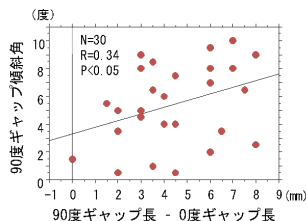


図 3. RA 症例でのギャップ長と傾斜角の関連

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.

- 4)下条竜一, 杉森一仁, 元村拓, 松下功, 伊藤芳章, 野上真紀子, 木村友厚. PS 型および CR 型 TKA 術後の内外側関節弛緩性の 3 次元的评价. JOSKAS 2013;38:226-227.

2. 学会発表

- 1)松下功, 元村拓, 木村友厚. 高齢発症および高齢者 RA の対応と問題点-高齢 RA 患者に対する治療戦略-タクロリムスの有効性と骨破壊抑制効果. 第 41 回日本関節病学会.名古屋,2013.11.2-3.
- 2)下条竜一, 元村拓, 野上真紀子, 杉森一仁, 木村友厚.人工膝関節置換術における中間屈曲域での関節ギャップ. 第 5 回 JOSKAS.札幌,2013.6.20-22.
- 3)松下功, 元村拓, 関英子, 木村友厚. RA に対する Bio 製剤使用中の整形外科手術-Bio 製剤による関節破壊阻止と限界. 第 57 回日本リウマチ学会総会学術集会.京都, 2013,4.18-20.
- 4)川口善治, 安田剛敏, 関庄二, 堀岳史, 元村拓, 松下功, 松野博明, 木村友厚.頸椎以外の RA 脊椎病変の頻度,病態,治療. 第 57 回日本リウマチ学会総会学術集会.京都, 2013,4.18-20.
- 5)下条竜一, 元村拓, 松下功, 杉森一仁, 野上真紀子, 木村友厚.関節リウマチ患者における人工膝関節置換術中の軟部組織バランスの特徴.第 86 回日本整形外科学会学術総会.広島.2013.5.23-26.
- 6)松下功, 元村拓, 関英子, 木村友厚.TNF 阻害療法下における RA 下肢荷重関節の X 線画像変化-7 年までの経過観察.第 86 回日本整形外科学会学術総会.広島.2013.5.23-26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

該当なし

実用新案登録

該当なし

その他

該当なし

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

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)

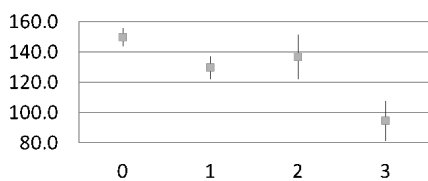
治療介入自体に関する研究ではなく、患者個人情報の管理を十分に行った。

C. 研究結果

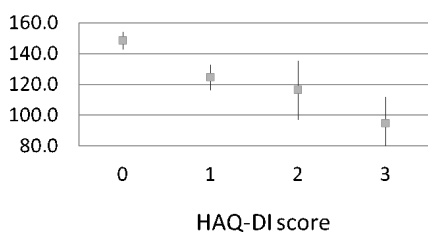
1. 全国 6 施設より 347 名の手術患者が登録された。平均年齢 65.2 歳 罹病期間 18 年 女性 88%、DAS28 中央値 3.0、CRP 中央値 0.33)。MTX は 61% 用量は 8mg 以上が半数、生物学的製剤は 23.8% に併用されていた。初回手術 38.4%、上肢手術 47.5% 下肢手術 51.5%、人工関節手術 46.6% であった。起き上がり、階段、ソファからの立ち上がり、屋外歩行でそれぞれ 52%、51%、44% 29% が上肢の補助動作を要していた。

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

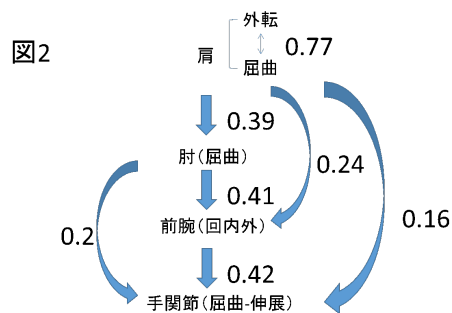


同様に下肢について HAQ4, HAQ11 から、足関節: 屈曲 - 伸展 55°、膝関節: 屈曲 - 伸展 120°、股関節: 屈曲 - 伸展 120° が障害のほぼないレベルの可動域と推察された。これ

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

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

患者自身の全般評価の測定方法に関する研究

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
 小嶋 俊久 名古屋大学医学部附属病院 整形外科 講師
 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

臨床研究の場において、患者自身による症状評価 (Patient Reported Outcome, PRO) の採用が増えている。2011年に米国/欧州リウマチ学会が定めた関節リウマチ (RA) 寛解基準にも、臨床所見、検査値に加え、患者自身の全般評価 (PtGA) が含まれているが、妥当性について議論がある。また、欧州リウマチ学会の Treat to Target Recommendation においては医師と患者が治療目標を共有することの重要性が強調されているが、わが国における実践状況およびその意義について十分な検討はされていない。本研究では、RA 専門医とその患者を対象とした自記式質問紙による調査を行い、わが国の RA 診療現場における PtGA の評価方法の現状把握と妥当性の検証、および RA 医と患者の治療目標の共有状況と意義について調べた。

全国の RA 専門医 90 名とその患者 761 人の回答を分析した結果、ほとんどの RA 医が PtGA 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、長期罹患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た。治療目標について主治医と話し合ったことがある患者は単に説明を受けただけの患者に比べ、有意に医療への満足度が高く、RA 医が患者と治療目標について話し合うことの重要性が確認された。

A. 研究目的

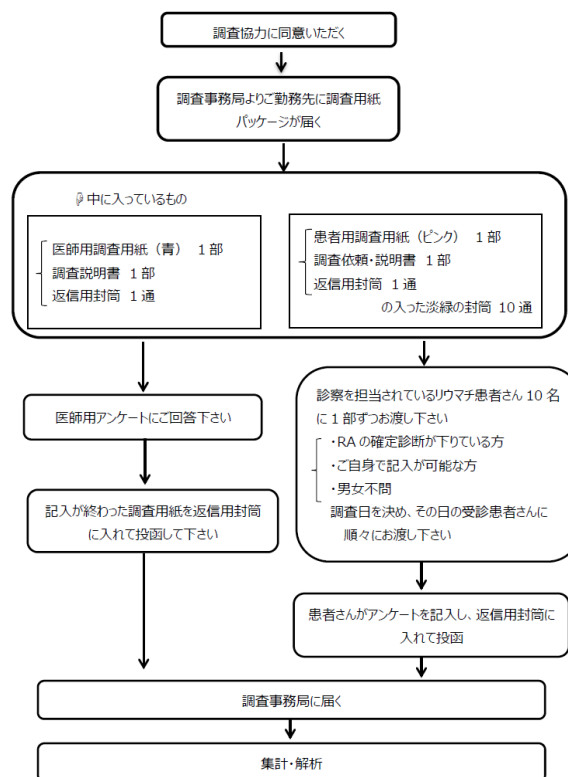
近年の関節リウマチ (RA) 治療においては、患者の視点が重要視されており、2011年に米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会が定めた寛解基準にも、臨床所見、検査値に加え、患者自身の全般評価 (PtGA) 1/10 以下という Patient Reported Outcome (PRO) による基準が含まれている。また、欧州リウマチ学会の Treat to Target Recommendation においては医師と患者が治療目標を共有することの重要性が強調されている。今の日本の RA 治療の現場において、PtGA はどのように評価され、どの程度治療上の意思決定に反映されているのか。また、医師と患者による治療目標の共有はどの程度実践されているのか。わが国に適した PRO の評価方法、および患者視点の RA 治療の在り方を探索することを目的として本研究を行った。

B. 研究方法

全国の RA 専門医の連携組織の協力の下、同組織の所属医師宛てに協力依頼文を送付し、続いて医師 1 人につき、医師用調査用紙と返信用封筒 1 組と、患者用調査用紙と説明書、返信用封筒 10 組を送付した。調査用紙は無記名で、自由意思で回答し、直接調査事務局へ返送するよう求めた。平成 25 年 3 月から 6 月末日までに計 110 名の医師に協力を依頼した。図 1 に調査の流れを示す。

8 月末日までに医師からは 101 通 (返送率 91.8%)、患者からは 798 通の返送があった (返送率 79.0%) あっ

図 1. 調査の流れ



た。患者データについては 80 歳以下の 777 人分を解析

対象とした。医師には PtGA の評価方法、日常診療にどの程度取り入れているか、治療目標を患者に説明するかを聞いた。患者には現在の PtGA と関節の痛みの程度をそれぞれ 100 点満点で尋ねた（いずれも高いほど不良）。また、主治医と治療目標について話し合ったことがあるかどうかについても尋ねた。

痛みを独立変数、PtGA を従属変数とした回帰分析の標準残差をかい離度とし、痛みと PtGA とのかい離を説明する要因を多重回帰分析を用いて探索した。

さらに、主治医と治療目標について話し合うことが医療への満足度に関連するかどうか、多変量ロジスティック分析を用いて独立した影響を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究は、名古屋大学大学院医学研究科生命倫理審査委員会および名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た後、実施した。

医師用調査用紙、患者用調査用紙はいずれも無記名で、対象者が自由意思により回答できるよう配慮した。

C. 研究結果

調査参加医師の平均年齢は 49.7 ± 8.9 (31 ~ 70) 歳、患者平均年齢は 59.4 ± 11.9 (24 ~ 80) 歳、平均罹患歴 11.7 ± 10.1 (0 ~ 55) 年であった。

< 医師を対象とした調査の結果 >

日常診療で PtGA を「定期的に評価」する医師が 68.8% あったのに対し、「しない」と回答した医師も 8.8% あった。PtGA を治療上の意思決定でどの程度考慮するかという質問に対する回答は、10% ~ 90% まで広く正規分布し、50% と回答した医師が最も多く、平均値は 51.6 ± 18.9 であった。PtGA に関する尋ね方については 6 割の医師が患者によって変えており (表 1)、6.3% の医師は、同じ患者でも日により尋ね方を変えることがあると回答した。

表 1. RA 医の PtGA の尋ね方

患者さんによって尋ね方を変えることがありますか？

	全体に対する%
よく変える	8.9
たまに変える	31.1
変えない	37.8
同じ人にはおなじように尋ねる	18.9

PtGA の尋ね方は？ 表 2.

今日の体調はいかがですか？	18.9%
今日のリュウマチの調子はいかがですか？	45.6%
関節炎のあらゆる症状を考慮した上で、今の関節炎の状態をどのように感じていますか？	16.7%
その他	10.0%

ここ 1 週間くらいのリュウマチの調子はいかがですか？
今日の体調はいかがですか？リュウマチの腫れや痛みはいかがですか？
VAS = 0 がうつろの状態、と聞く。
今日の痛みはどの程度ですか？
今日のリュウマチの活動性はどのくらいですか？
最もひどい時と比べて、今日リュウマチによる関節痛の程度はどの程度ですか？
今までの関節リュウマチの病歴の中で現在の状態は？
痛み・たるさ等を全部含めて今日の調子はどの辺り、とスケールを自分で動かしてもらい、日常生活をする上で今のリュウマチの症状がどれだけ支障となりますか？

RA 専門医 82 名の回答

バリエーションがある

表 2 に実際に PtGA をどのように尋ねるかという質問に対する回答の割合を示す。

治療目標を患者に説明するかという設問に対する回答は、「必ず」40.0%、「大抵」53.8% であったが、患者の理解力が低いと判断した場合には説明しないという医師が 41.1% あった (表 3)。

表 3. 治療目標を説明しない理由

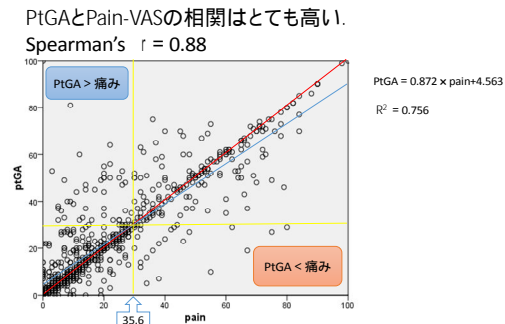
治療目標を説明しない場合はどのような理由が多いですか？

	全体に対する%
時間がない	13.3%
必要性がない	8.9%
患者さんの理解力が低い	41.1%

RA 専門医 90 名の回答

患者の PtGA は、年齢、罹病期間と有意な正の相関を示し、医療への満足度とは逆相関を示した。また、PtGA は痛みと高い相関を示したが ($r=0.88$, $p<0.001$) PtGA および Pain_VAS が低値の場合、PtGA の方が高値となる傾向が見られた。図 2 に PtGA と痛みの散布図を示す。

図 2. PtGA と痛みとの関連



PtGA と Pain_VAS のかい離を説明する要因としては、罹病期間、医療への満足度、一年前と比べた症状の変化が有意な関連を示した (表 4)。痛みは低値でも PtGA が高い患者は、高齢、罹病期間が長く、医療への満足度が低い傾向が見られた。

表 4. PtGA と痛みとの乖離を説明する要因

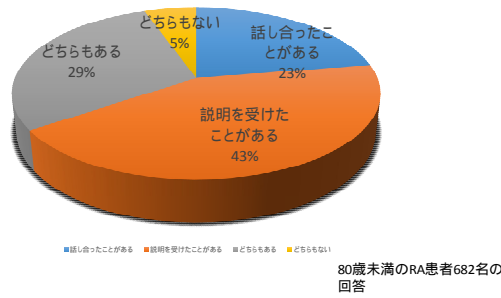
	標準化	p 値
年齢	.054	.145
罹病期間	.072	.054
医療への満足度	-.155	.000
寛解	-.040	.284
改善	-.025	.543
増悪	.089	.022

重回帰分析、N=764.

治療目標について医師から「説明を受けたことがある」患者は43%、「話し合ったことがある」23%、「両方ある」29%、「どちらもない」5%であった(図3)。

図 3.

現在の主治医の先生と治療目標について話し合ったことがありますか？



「説明を受けたことがある」と答えた患者に対して、「話し合ったことがある」と回答した患者は有意に現在の医療に対する満足度が高かった(表5)。

表 5.

ロジスティック回帰分析によるオッズ比。
現在受けている医療への満足度が81点以上である場合。

	OR	95% 信頼区間	p 値
説明を受けたことがある	1.00		
話し合ったことがある	2.17	1.41 - 3.35	<0.001
両方ある	1.74	1.17 - 2.58	<0.001
どちらもない	0.28	.09 - .82	.020
年齢	1.01	1.00 - 1.03	.143
性	1.10	.69 - 1.76	.688
罹病期間	1.00	.98 - 1.02	.809
PtGA	0.96	.96 - .97	<0.001

D. 考察

ほとんどのRA医がPtGA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、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た。

RA医が患者に治療目標を単に説明するだけでなく、治療目標について話し合うことは、患者の満足度を向上させる独立した要因であることが確認された。

E. 結論

目的に応じたPtGAの尋ね方を標準化し、妥当性を検証する必要がある。RA医は積極的に患者と治療目標について話し合い、合意の下にT2Tを実践することが求められる。

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. 論文発表

(1) 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. *Arthritis Care Res.* 2013, In press.

(2) 小嶋雅代, 小嶋俊久, 難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹. 関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか; フォーカスグループによる質的研究. *中部リウマチ* 2013; 43(1): 17-20.

(3) 小嶋雅代. 周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現. *リウマチ科* 2013; 46(4): 471-8.

2. 学会発表

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, 岡京子, 細野晃弘, 鈴木貞夫. 関節リウマチにおける患者自身の全般評価の測定方法に関する検証. 第24回日本疫学会学術総会(2014年1月24日, 仙台)。

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。

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

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

研究分担者	田中 栄	東京大学医学部整形外科	教授
研究協力者	門野 夕峰	東京大学医学部整形外科	講師
	筑田 博隆	東京大学医学部整形外科	講師
	安井 哲郎	東京大学医学部整形外科	助教

研究要旨

頸椎手術を要した関節リウマチ患者の全体像と疾患特性を明らかにするため、多施設観察型データベース NinJa から頸椎手術の頻度を算出した。頸椎手術を受ける患者の疾患特性を把握するため、2年連続登録された頸椎手術と年齢、性別、罹病期間を揃えた対照群とを比較した。生物学的製剤に普及にも関わらず、頸椎手術の頻度は0.1-0.2%程度と変わらなかった。頸椎手術を必要とする患者群は、相対的に疾患活動性が高く、MTX使用が少なく、ステロイド使用が多く、機能障害が強かった。疾患活動性が下がりきるまで薬物治療を行いきれないRA患者においては、画像評価、神経学的診察を含めて頸椎病変にも留意して診療を行うことが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者での頸椎罹患の頻度は80%に及ぶとも言われているが、多くは無症候性に経過し、手術を必要とする患者は少ないとされる。(Cha TD. et al. Nat Rev Rheumatol 9: 423-432, 2013) また、一旦RA頸椎病変による神経症状が出現すると、自然経過で改善することは少なく、手術が有効であることも知られている。(Wolfs JF. et al. Arthritis Rheum 61: 1743-1752, 2009)

本研究では多施設観察型データベース NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net jn Japan) を用いて、本邦における頸椎手術を要したRA患者の全体像と疾患特性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2006年度から2010年度にNinJaデータベースに登録されたRA患者のうち、各年における頸椎手術と、RA患者に多い人工膝関節置換術、人工股関節置換術を受けた患者の全患者に占める割合を算出した。また頸椎手術を受けるRA患者の疾患特性を把握するため、頸椎手術を受けた患者のうち、手術前後の疾患活動性、日常生活動作の状況ならびに投薬状況を含むデータの抽出が可能で2年連続登録された32名を検討対象とした。同データベースより年齢、性別、罹病期間を揃えて抽出して対照群として比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は患者同意取得の後に、通常の診療情報を連結匿名化した上で収集したデータを後ろ向きに解析している。本研究のために新たな治療介入は行っていない。

C. 研究結果

2006年度から2010年度にかけて登録された患者数は合計で31,550人であった。罹病期間は中央値で10年前後と変化はなかったが、生物学的製剤の使用割合は9%から19%に増加し、逆にステロイドの使用割合は63%から53%に減少しており、薬物治療の内容が変化していることが示唆された。手術件数をみると人工膝関節置換術は2.52%から1.87%、人工股関節置換術は0.93%から0.59%に減少していたが、頸椎手術は0.12-0.21%程度とほぼ変わらなかった(表1)。

このうち2年連続登録症例は32件あり、頸椎手術の内容をみると、除圧目的の椎弓形成術3件や椎弓切除術2件に比べて、不安定性に対する脊椎固定術が25件と多かった(表2)。頸椎手術対象となるRA患者は、平均年齢63.5歳、平均罹病期間16年であった。年齢、性別、罹病期間を揃えた対照群として86名を抽出することができた。頸椎手術群では対照群と比べて、既存の人工関節数には有意差が見られなかったが、圧痛関節数や腫脹関節数は多く、CRPが高く、疾患活動性を表すDAS28-CRPが高値であった。薬物治療では生物学的製剤使用は有意差がなかったが、MTX使用は少なく、ステロイド使用が多かった。また機能障害をあらわすMHAQが高かった。

D. 考察

RA患者において画像上の変化を有する割合が数割にも及ぶが、本研究からは手術にいたるのは0.1-0.2%と、人工関節置換術にくらべて極めて低頻度であった。RA頸椎病変による神経症状が出現すると自然経過で改善することは少なく、手術が有効な治療手段となる。このことから、画像上の頸椎病変があつて

も神経症状が見られないことが多い可能性や、あるいは他部位の病変のために頸椎病変による機能障害の診断が困難となっている可能性が推測される。

2006年から2010年にかけて全体では生物学的製剤を用いた治療の普及に伴い、人工関節置換術の件数が減少傾向にあるのに対して、頸椎手の頻度があまり変わっていない。これは頸椎病変に対する生物学的製剤の効果が限定的であるか、頸椎病変は病期が進行して見られるために生物学的製剤の効果が現れるには短期間過ぎる可能性がある。

対照群に比べて頸椎手術群は疾患活動性が相対的に高いにも関わらず、MTX使用割合が低く、ステロイド使用割合が高かった。これは併存疾患の影響などで十分な薬物治療が行えていないことを示唆している可能性がある。また機能障害の程度が強かったことと合わせて考えると、薬物治療を行っても疾患活動性が下がりきらないRA患者においては頸椎の画像評価を行うだけでなく、関節変形も考慮に入れた上で神経学的所見に留意し、頸椎由来の機能障害の有無に注意することが望ましいと考えられた。

E. 結論

RA患者において頸椎手術を必要とする患者群は、相対的に疾患活動性が高く、MTX使用が少なく、ステロイド使用が多く、機能障害が強かった。疾患活動性が下がりきるまで薬物治療を行いきれないRA患者においては、画像評価、神経学的診察を含めて頸椎病変にも留意して診療を行うことが望ましいと考えられた。

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

論文投稿中

2. 学会発表

未

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特記事項なし

2. 実用新案登録

特記事項なし

3. その他

特記事項なし

表1 NinJa データベース登録患者の全体像

年度	2006	2007	2008	2009	2010
登録患者数	5152	5463	6502	7179	7254
年齢 (IQR)	63(56-71)	64(56-71)	64(56-71)	64(56-72)	65(57-72)
性別 (女性:男性)	4229:923	4448:1015	5346:1156	5895:1284	5921:1333
罹患期間 (年) (IQR)	10(5-19)	9(4-19)	10(5-19)	10(5-19)	10(5-19)
MTX 使用 (%)	53	47	51	64	58
ステロイド使用 (%)	63	61	58	53	53
生物学的製剤使用 (%)	9	12	14	20	19
頸椎手術件数 (%)	6 (0.12)	8 (0.15)	10 (0.15)	10 (0.14)	15 (0.21)
人工膝関節置換術件数 (%)	130 (2.52)	132 (2.42)	118 (1.81)	156 (2.17)	133 (1.87)
人工股関節置換術件数 (%)	48 (0.93)	45 (0.82)	51 (0.78)	46 (0.64)	43 (0.59)

データは中央値と IQR を示している

表2 連続登録症例における頸椎手術内容の内訳

	件数
椎弓形成術	3
椎弓切除術	2
脊椎固定術	25
その他	2

表3 頰椎手術例と対照群との比較

	頰椎手術群	対照群	p 値
年齢 (IQR)	63.5(59-73)	63(59-70)	0.7628
性別 (女性:男性)	32:4	90:8	0.7333
罹病期間(年) (IQR)	16(13-28)	16(13-21)	0.449
人工関節数 (IQR)	44%	31%	0.1539
圧痛関節数 (IQR)	3(1.25-6)	1(0-3)	0.0021
腫脹関節数 (IQR)	2(0-3.75)	1(0-2)	0.0434
MHAQ (IQR)	1.06(0.8-1.8)	0.5(0.1-1)	0.0002
CRP (mg/dl) (IQR)	1.03(0.19-2.8)	0.345(0.12-0.91)	0.013
ESR (mm/h) (IQR)	46(23-77)	30(17.25-52)	0.0874
DAS28-CRP (IQR)	3.57(2.59-4.28)	2.61(1.84-3.395)	0.0012
stage1 (%)	5.7	5.8	
stage2 (%)	2.9	16.2	
stage3 (%)	20	22.1	
stage4 (%)	71.4	55.9	0.1975
class1 (%)	8.6	19.6	
class2 (%)	48.6	60.9	
class3 (%)	37.1	17.2	
class4 (%)	5.7	2.3	0.0529
PtPainVAS (IQR)	3.4(1.8-5.5)	2.55(1.025-5)	0.2402
PtGVAS (IQR)	4.7(1.8-6.3)	2.8(1.125-4.975)	0.092
DrGVAS (IQR)	3.15(1.1-4)	1.3(0.9-2.7)	0.0221
MTX 使用 (%)	30	53	0.0207
ステロイド使用 (%)	89	63	0.0041
生物学的製剤使用 (%)	17	18	0.805

データは中央値と IQR を示している

VAS: visual analog scale, MHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate, DAS28: Disease Activity Score of 28 Joints, MTX: Methotrexate

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

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

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

研究要旨

上肢の多関節が同時に障害される RA においては、個々の関節の評価だけでなく上肢機能障害を総合的に評価する必要がある。QuickDASH 日本手外科学会版は上肢機能障害の評価法として一般に使用されており、上肢機能障害を有する RA 患者における信頼性を検討した。結果として DASH との相関は極めて高く、高齢者においては DASH と比較して高い回答率が得られた。QuickDASH は RA 患者における上肢機能評価における信頼性は高く、特に大規模な臨床評価には簡便で有用と考えられた。

A. 研究目的

The Disability of the Arm, Shoulder and Hand (以下 DASH) 日本手外科学会版は上肢の機能障害の評価として 30 項目から構成された質問表であるが、これを 11 項目に抽出した QuickDASH 日本手外科学会版も上肢機能障害の評価法として確立されている。関節リウマチ (RA) 患者においては手指、手関節、肘関節、肩関節が同時に障害される可能性があり、個々の関節の評価だけでなく上肢機能障害を総合的に評価できる DASH は機能評価として非常に有用であると考えられる。一方で DASH は 30 項目という項目数が煩雑であり、また性生活に関する質問項目など女性患者が大半を占める RA 患者においては回答率の低い項目が含まれている (図 1)。そこで今回われわれは簡略化した QuickDASH の信頼性および高齢者における適応を検討した。

B. 研究方法

信頼性は内的整合性と再テスト法による再現性を検証した。再現性の評価については症状のほぼ固定した上肢機能障害を有する RA 患者 17 名を対象とし、再テスト法の検証のため 7~29 (平均 9.9) 日間の間隔をあげ、2 回 DASH および QuickDASH を集計した。内的整合性はクロンバックの信頼係数、再現性は級内相関係数により検討した。

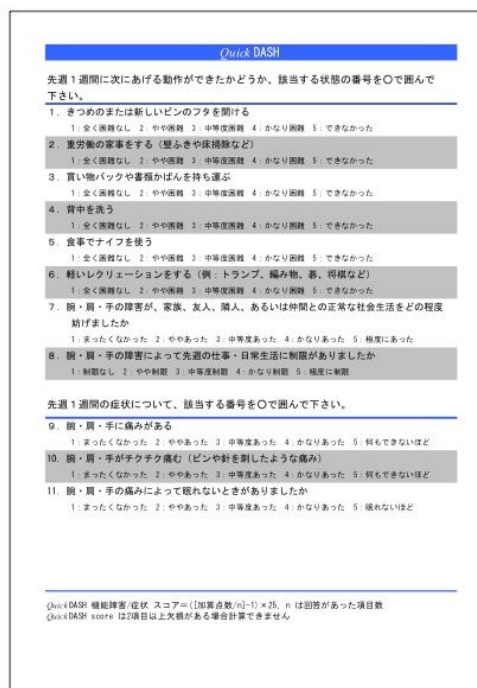


図 1. QuickDASH 質問票。11 項目に簡略化されており、比較的回答が容易である

さらに高齢者への適応の可否について、RA 上肢手術を施行した患者 94 名を対象として術前後に DASH および QuickDASH を集計し、65 歳以上の 27 名と 65 歳未満の 67 名に分けて DASH および QuickDASH の集計率と各項目の欠損値について検討した。

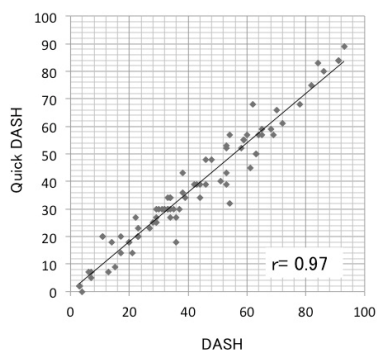
C. 研究結果

RA 上肢手術前の患者 94 名のうち DASH, QuickDASH とともに算出できたものは 77 名(81.9%)であった。QuickDASH が算出できなかったものは 9 名(9.5%)であったのに対し、DASH が算出できなかったものは 15 名(16%)と多く認められた。DASH score は 3~93 (平均 40.87), QuickDASH は 0~89(平均 36.25)であった。

内的整合性を示すクロンバックの係数は DASH で 0.98, QuickDASH は 0.91 であり、ともに十分な内的整合性が得られた。再テスト法による級内相関係数は DASH で 0.96, QuickDASH で 0.95 であり、再現性に関しても高いと考えられた。

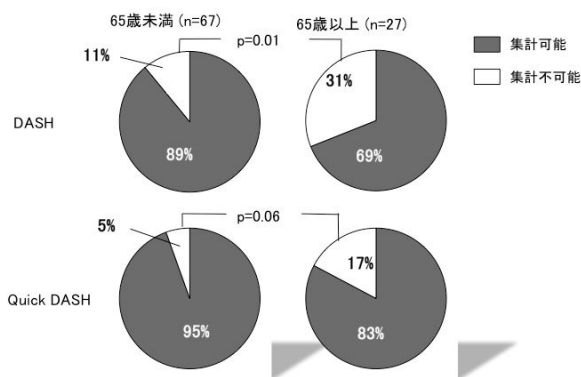
妥当性については、DASH と QuickDASH はピアソンの相関係数にて $r=0.97$ と極めて高い相関を示した(図 2)。

図2. DASH, Quick DASHの相関 (n=77)



高齢者への適応に関しては、65 歳以上では DASH, QuickDASH とともに未回答項目が多いため集計不可能率が高く、特に DASH においては 65 歳未満と比べて集計不可能率が 31%と高値であった($P=0.014$: 図 4)。また項目別では質問項目 6, 8, 12, 21, 27 において 65 歳未満と 65 歳以上の欠損率に有意差が認められた(図 3)。

図3. 年齢別 DASH, Quick DASHの集計率



D. 考察

過去の報告において日本手外科学会版の QuickDASH の信頼性、妥当性は証明されており、また RA 患者における DASH の信頼性、妥当性も報告されている。そこで今回我々は RA 患者における QuickDASH の信頼性、妥当性について検討した。その結果、RA 患者において QuickDASH は DASH との相関は極めて高く、同時的妥当性も極めて高いと考えられた。

また DASH の高齢者に対する適応に関しては、性生活や筋力を必要とするレクリエーション活動など高齢者の実生活にそぐわない項目の欠損が多く、適応に問題があるとの報告がある。そこで、高齢者の RA 患者に対する適応において検討を行ったところ、65 歳以上では DASH, QuickDASH とともに集計不可能率が高かったが、特に DASH では 31%と高値であったのに対し、QuickDASH は 17%と比較的低値であった。さらに項目別の欠損値の検討において、2 群間で有意差が見られた項目はすべて Quick DASH には含まれていない項目であり、これらのことは RA 患者においても高齢者では QuickDASH の方が有用と考えられた。

DASH は個人レベルの使用、QuickDASH は集団レベルでの使用が望ましいとの報告もあるが、今回の結果から RA 患者においても大規模な母集団における臨床評価には QuickDASH が簡便で回答率も高く有用であると考えられた。

E. 結論

高齢者でも未回答率の低い QuickDASH は DASH との高い相関を示し、RA 患者における上肢機能評価に有用であると考えられた。特に大規模な臨床評価には QuickDASH が簡便で有用と考えられた。

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

Iwamoto T, Matsumura N, Sato K, Momohara S, Toyama Y, Nakamura T. An obliquely placed headless compression screw for distal interphalangeal joint arthrodesis. J Hand Surg Am. 38, 2360-4, 2013

Sakuma Y, Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Yano K, Naito Y, Yoshida S, Ikari K, Momohara S. Number of Ruptured Tendons and Surgical Delay as Prognostic Factors for the Surgical Repair of Extensor Tendon Ruptures in the Rheumatoid Wrist. J Rheumatol. In press.

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

特記すべき事項なし

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

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。

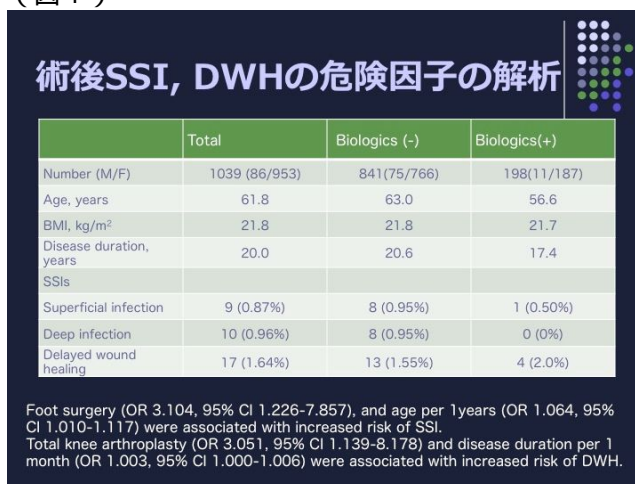
(倫理面への配慮)

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)

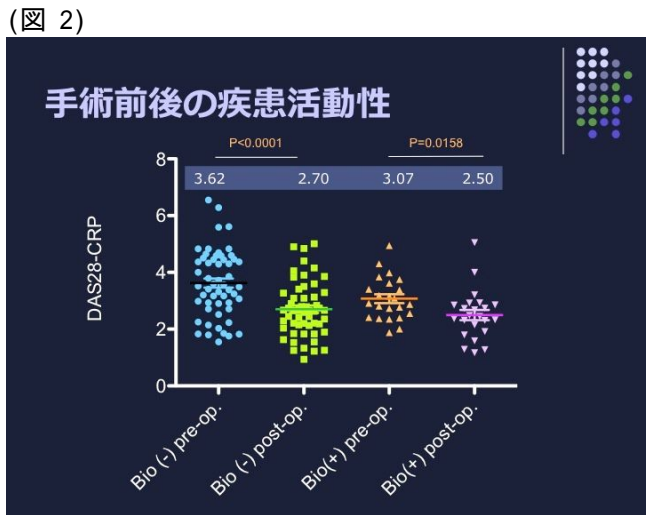


このうち、Bio(+)群ではそれぞれ1件(0.5%), 0件、4件(2.0%)であった。多変量解析の結果、手術部位感染に対しては、足の手術(OR 3.104, 95% CI

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)。

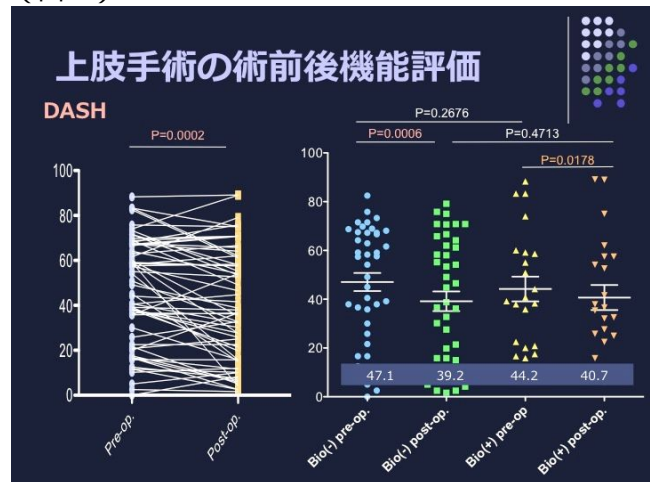
手術時年齢は Bio(+)群が有意に (p=0.0002) 低年齢(62.8 vs 55.1)であった。Bio (-)群では Upper Ex 群が有意に低年齢であった(p=0.0017)。罹病期間は Bio(+)群が Bio(-)群よりも有意に短かったが、部位別に有意差は認められなかった。DAS28-CRP でみた術前疾患活動性は Upper Ex 群では Bio(+)群が有意に低く(p=0.0003)、Bio(+)群では Upper Ex 群が有意に(p=0.0018)低かった。PtGA も同様に Upper Ex 群では Bio(+)群が有意に低く(p=0.0004)、Bio(+)群では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

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

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
研究協力者 緒方 直史 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治療効果判定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、両側人工股関節置換術を行った骨系統疾患および血清反応陰性関節炎による多関節障害を示す患者2名の解析を行った。症例1では手術とリハビリテーション介入により歩行と立ち上がり動作が、症例2ではリハビリテーション介入により歩行が改善したことを、三次元動作解析を用いて示すことができた。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。

A. 研究目的

多関節障害重症型関節リウマチに対する各種治療の効果評価法には、各関節の機能評価、ADL・QOL評価などがあるが、総合的に運動・移動機能を評価することは困難である。運動機能の客観的評価法の一つに三次元動作解析法がある。ACRの基準を満たした50名の関節リウマチ患者(杖なし歩行可能、下肢大関節の置換術や固定術の既往なし)の歩行を解析した報告では、下肢大関節の角度やモーメントは健常対照群と比較して減少しているが、HAQscoreとの相関が弱かったと報告されている(Weiss RJ, et al: Gait Posture 2008)。しかし本研究が罹病期間や重症度を均一化していないように、関節リウマチの動作解析研究では、まとまった症例数の研究、重症度を分けた研究が少ないことが問題であるとの指摘もある(Broström EW, et al: Best Pract Res Clin Rheumatol 2012)。本研究の目的は、多関節障害重症型関節リウマチの治療効果判定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ことである。本研究では、両側人工股関節置換術を受けた、骨系統疾患および血清反応陰性関節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)の遺伝子変異を有することが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、見かけ上の脚長差に対し左靴補高を受け、右口フストラッド杖歩行となっていた。術前の計測時には、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°)があった。まず右人工股関節全置換術、2カ月後に左人工股関節全置換術を受け、その3カ月後に術後の計測を行った。術後計測時の股関節可動域は、屈曲0-90°/0-90°、外転20°/20°であった。

被検者2は血清反応陰性関節炎に伴う両変形性股関節症の29歳男性である。術前には両股関節の疼痛と強直(屈曲20°/20°、外転0°/10°)を認め、独歩可能であるが座位動作に不自由があった。一期的両側人工股関節全置換術を受け、術後5週と術後6カ月時に計測を行った。術後5週時点での股関節屈曲は10-65°/10-75°、外転は20°/35°であったが、6カ月時点では屈曲0-80°/0-80°と改善していた。

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。マーカースセットはPlugInGait下肢モデルを用いた。直径14mmのマーカースを上前腸骨棘、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。通常歩行を複数回計測し、時間距離因子、床反力、関節角度、関節モーメント等の平均値を算出した。被験者1では、椅子座位からの立ち上がり動作も計測した。

(倫理面への配慮)

本研究における計測は、通常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、東京大学医学部倫理委員会の承認を受けた上で、被検者本人から書面による同意を得ている。

C. 研究結果

被検者1の術前の歩行では、歩行周期全体にわたって、重心の上下動が大きく、股関節屈曲角度が健常女性より大きく、また角度変化が少なかった(図1)。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。

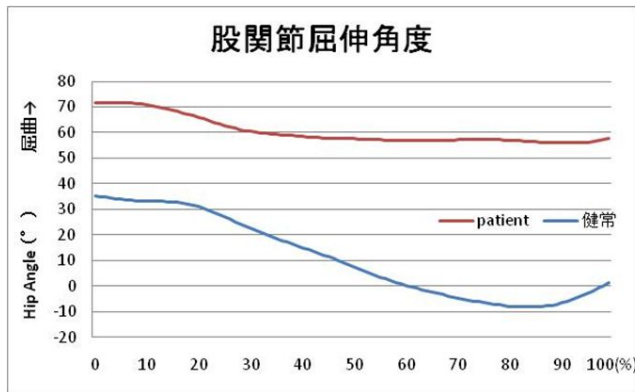


図1：被験者1の術前の歩行時股関節角度

被験者1の椅子座位からの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健常女性に比較して小さかった(図2)。



図2：被験者1の術前の立ち上がり動作における重心の前後方向移動

被験者1の術後の歩行は術前と比較し、重心の上下動が減少し立脚中期を中心に股関節伸展角度が改善していた(図3)。

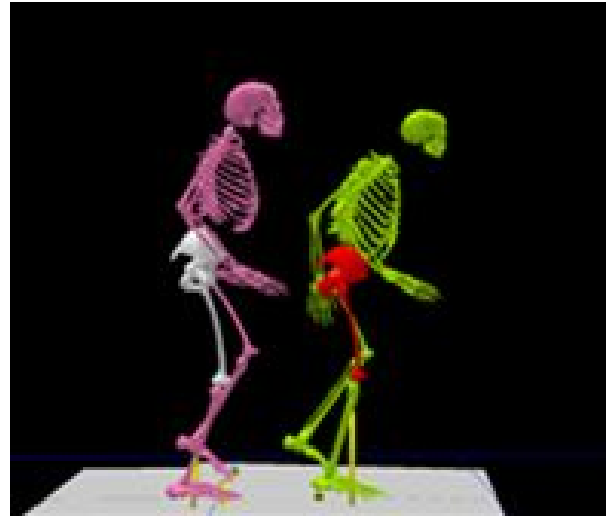


図3：被験者1の術前後の歩行変化 (黄緑：術前、ピンク：術後)

被験者1の術後の椅子座位からの立ち上がり動作では、術前に比較して深く腰掛けている状態から、股関節を伸展しながら立ち上がっていた(図4)。

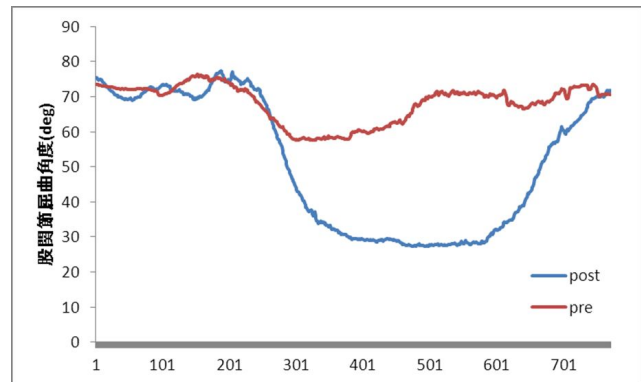


図4：被験者1の立ち上がり動作時の股関節屈曲角度

被験者2の歩行は、術後5週では、歩行周期中の立脚相の比率が多く(右74.2%、左79.6%)、単脚支持期の割合が少なく、歩行速度(39.7cm/sec)、ケイデンス(86.8/min)ストライド長(58.1cm)とも値が小さかった。これらは術後6カ月では改善した(立脚相比率：右64.8%、左63.8%、歩行速度100.6cm/sec、ケイデンス107.7/min、ストライド長113.7cm)。重心の左右方向の動きは術後5週では大きかったが、術後6カ月では小さくなっていた(図5)。

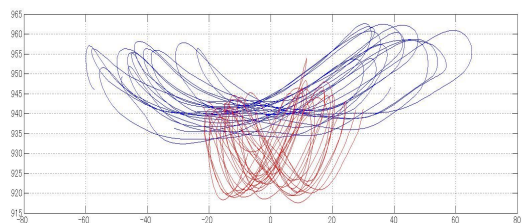


図5：被験者2の歩行時重心軌跡の変化
(青：術後5週、赤：術後6カ月)

被験者2の歩行時の床反力鉛直成分は術後5週では1峰性であったが、6カ月では2峰性となっていた(図6)。術後5週では、立脚終期の股関節伸展、遊脚相の膝関節屈曲、離地時の足関節底屈の各角度が少なかったが、術後6カ月では各関節角度は増大した。

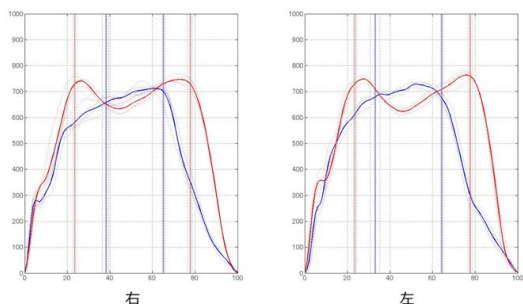


図6：被験者2の歩行時の床反力鉛直成分
(青：術後5週、赤：術後6カ月)

D. 考察

症例1では手術とリハビリテーション介入により歩行と立ち上がり動作が、症例2ではリハビリテーション介入により歩行が改善したことを、三次元動作解析を用いて示すことができた。多関節障害を呈する患者では、関節可動域低下、筋力低下、関節不安定性、疼痛といった障害が多関節に及んでおり、個々の関節の評価で障害の程度や治療介入の効果をあらわすことは困難である。三次元動作解析は各種歩行パラメーター、重心の動きで歩行全体を解析するのみならず、個々の関節の動きを評価することができる。近年三次元動作解析で得られる歩行に関するデータを gait deviation を表す Gait Deviation Index や GDI-Kinetic という1つのパラメーターで表す手法が開発され、関節置換術を受けていない独歩可能な関節リウマチ患者にも応用され始めている (Broström EW, et al: Scand J Rheumatol 2013)。今後はより重症で多関節障害を示す関節リウマチ患者にこのパラメーターが応用可能かの検討が必要である。

E. 結論

多関節障害を示し、両側人工股関節全置換術を受けた被験者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。症例1では手術とリハビリテーション介入により歩行と立ち上がり動作が、症例2ではリハビリテーション介入により歩行が改善したことを、三次元動作解析を用いて示すことができた。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

総括研究報告書参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

雲野康紀、戸島美智生、中原康雄、芳賀信彦：一期的両側人工股関節全置換術後の三次元動作解析による歩行分析 - 一症例における経時的変化. 第35回国立大学法人リハビリテーション療法士学術大会, 2013.9.14, 浜松

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。

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

下肢機能障害 (特に足・足指関節)

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	医員

研究要旨

多関節障害を有する RA 患者が様々な手術を受けるに至った手術前の機能障害や QOL 等が受けるに至った手術内容でどのように異なるかを観察することで、障害部位が患者の生活にどのような不利益をもたらしているかを検討した。患者の RA で手術 (手関節・手指 9 件、足関節・足部 11 件、手と足の同時 4 件、肘・肩関節 9 件、膝関節 4 件、腰椎 1 件) を行った 38 例 (年齢 64.9 ± 10.4 (平均 \pm SD) 歳、罹病期間 20.5 ± 11.3 年、DAS28 3.1 ± 0.9 、SDAI 13.4 ± 5.7 、JHAQ 0.95 ± 0.78) を対象とし、手術内容別の 6 群間でノンパラメトリック法による分散分析 (Kruskal-Wallis) を用いて DAS28, SDAI, JHAQ, JSSF, WPAI, SAFE-Q, Timed Up-&Go test について比較した。その結果、足の手術に至った例は人工膝関節手術に至った例よりも術前の運動機能の悪い例が多数存在すること、さらに足の主観的評価である SAFE-Q の項目の中で「不安、憂鬱、いらいら、人に迷惑をかけていると感じる、ハンディキャップを持っている」という項目であり、足の問題がもたらす精神的な負担という側面に対して今後十分な留意が必要であることが明らかとなった。

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。そこで今回、RA で手術を行った 38 例を対象として、多関節同時手術であるかどうかも含めた手術術式別の術直前の機能障害、QOL、年齢、罹病期間、病勢の比較を行い、手術を要する障害関節の部位がそれらとどのように関連しているかを明らかにすることを目的とした検討を行った。

B. 研究方法

2013 年 8 月以降、当院では、DAS28, HAQ, timed up & go test, DASH, WPAI, EQ-5D, SAFE-Q(足部足関節疾患評価質問票)が、手術入院患者で一つの流れとして評価が行われ電子カルテに入力される体制が開始となった。これにより術前の患者の正確な評価ができ、今後よりよい手術医療の提供に利用できると考えているが、今回この体制で得られたデータを利用して検討を行った。本年 8 月から 10 月に RA で手術を行った 38 例を対象とし、手術内容は、手関節・手指 9 件、足関節・足部 11 件、手と足の同時 4 件、肘・肩関節 9 件、膝関節 4 件、腰椎 1 件、年齢 64.9 ± 10.4 (平均 \pm SD) 歳、罹病期間 20.5 ± 11.3 年、DAS28 3.1 ± 0.9 、SDAI 13.4 ± 5.7 、JHAQ 0.95 ± 0.78 であった。手術内容別の 6 群間でノンパラメトリック法による分散分析 (Kruskal-Wallis) を用いて DAS28, SDAI, JHAQ, JSSF, WPAI, SAFE-Q, Timed Up-&Go test について比較検討した。

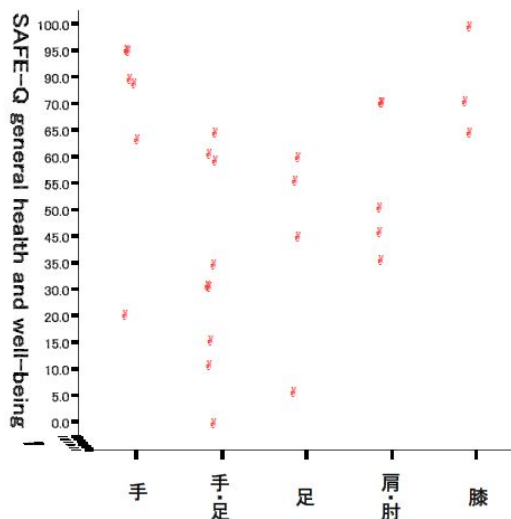
(倫理面への配慮)

当院での倫理審査委員会の承認を得た本研究に関する説明を行い本研究への参加は自由であり断っても不利益のないことを説明の上で同意を得た場合に様々な評価を本研究目的に用いている。

C. 研究結果

足の主観的評価である SAFE-Q の中の general health and well-being にのみ有意な差が見られ、足、あるいは足と手の同時手術群で低値 (悪いという結果) であった (図 1)。その他はいずれの評価項目にも有意な関連は見られなかった。ただし JHAQ に関して有意差はないが、足の手術例では 1.5 以上の機能障害 (図右) 特に歩行機能 (戸外の平坦な道の歩行、階段歩行; 図なし) が、膝関節手術例よりも悪い例が多いことが明らかとなった。

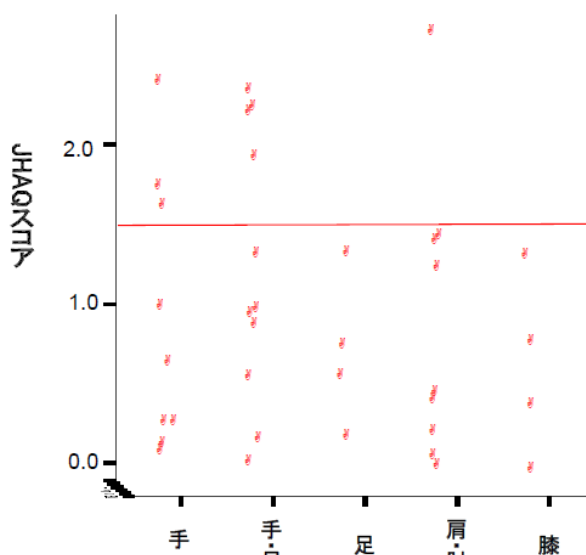
図 1



D. 考察

今回の検討はまだ少数例で探索的な検討ではあるが、足の手術に至った例は人工膝関節手術に至った例よりも術前の運動機能の悪い例が多数存在することが明らかとなった。これは足の障害に対する手術対応が遅れている可能性を示唆する。また、足の手術症例で、他の部位の手術症例との差が明らかとなったのは、SAFE-Qの項目の中で「不安、憂鬱、いらいら、人に迷惑をかけていると感じる、ハンディキャップを持っている」という項目であり、足の問題がもたらす精神的な負担という側面に対して今後十分な留意が必要であると考えられる。

図 2



今回の検討では、症例数が少なく統計学的パワーの問題のために関連をとらえられなかった点もあると考え、症例数を増やした時点での再検討が必要である。

E. 結論

足の手術を受けることになったRA患者では機能的にも精神的にも大きな負担を抱えていることが考えられ、患者のQOL維持のためには早い時期からの手術治療の情報提供も必要である。

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. Hirao M, Oka K, Ikemoto S, Nakao R, Tsuboi H, Nampei A, Akita A, Shi K, Ebina K, Murase T, Sugamoto K, Yoshikawa H, Hashimoto J. Use of a custom-made surgical guide in total ankle arthroplasty in rheumatoid arthritis cases. Tech Orthop 2013, in press.
2. 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 29. [Epub ahead of print]

3. Iwamoto K, Shi K, Tomita T, Hashimoto J, Yamazaki T, Yoshikawa H, Sugamoto K. In vivo kinematics of three-component mobile-bearing total ankle replacement in rheumatoid ankle with talocalcaneal arthrodesis and spontaneous talocalcaneal fusion. Mod Rheumatol. 2014 Feb 10. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 平尾眞、坪井秀規、秋田鐘弼、橋本淳 関節リウマチ(RA)の外反母趾矯正手術後早期のLisfranc関節の開大や後足部外反変形の進行が外反母趾再発に与える影響 第38回日本足の外科学会・学術集会 2013年10月31日～11月1日
2. 広白大介、平尾眞、坪井秀規、秋田鐘弼、橋本淳 関節リウマチ症例での人工足関節置換術後早期の脛骨-距骨コンポーネント間の前後の適合性とosteolysisの評価 第38回日本足の外科学会・学術集会 2013年10月31日～11月1日

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

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

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

2000～2011年の12年間に当科でおこなわれたRA手術2233件のうち、下肢3・4関節人工関節置換を受けた患者は42例146関節であった(3関節:22例66関節、4関節:20例80関節)。これらの症例について、藤林の移動動作クラス分類による下肢機能障害度の改善度や要した入院日数を調査するとともに、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。前期では4関節置換の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。3・4関節置換患者の総入院日数は平均116日(前期:133日、後期:105日)であった。また、術前class 4bの患者では平均総日数155日の入院を要した。

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的介入の必要性も高い。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、従来型の高度変形や多関節罹患に対する手術が減少し、単～少数関節に対するより高いレベルの機能改善を目的とする手術へと変化することが予想される。今回、当科における過去12年間の下肢多関節置換手術の調査を引き続き行い、術後の機能障害改善度やクリティカルパス作成の基礎資料として必要な入院日数の検討をおこなった。

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件の内訳は、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件であった。このうち、下肢3・4関節人工関節置換を受けた患者は42例146関節であった(3関節:22例66関節、4関節:20例80関節)。これらの症例について、藤林の移動動作クラス分類による下肢機能障害度の改善度や要した入院日数を調査するとともに、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、個人情報収集

していない。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

下肢3・4関節置換患者の下肢機能障害度は、術前はclass 2:0例、class 3:34例(3a:5例、3b:8例、3c:4例、3d:10例)、class 4:8例(4a:2例、4b:4例、4c:1例、4d:0例)であった。術後はclass 2:2例、class 3:38例(3a:10例、3b:16例、3c:8例、3d:4例)、class 4:2例(4a:2例、4b:0例、4c:0例、4d:0例)であった。前期では4関節置換の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。3・4関節置換患者の総入院日数は平均116日(前期:133日、後期:105日)であった。また、術前class 4bの患者では平均総日数155日の入院を要した。

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、多関節障害から単～少数関節障害への変容、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。今回の調査で、最近では下肢多関節障害に対して、機能障害が軽い時期に順次下肢人工関節置換術がおこなわれる傾向が明らかになった。また、機能障害の回復が早い

ことは、在院日数の短縮にも寄与するものと考えられる。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、より高い目標のADL・QOLを得るために、単関節障害を順次早期に治療するべきであり、多関節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

総括研究報告書参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

Shigeki Momohara, Jun Hashimoto, Hideki Tsuboi, Hisaaki Miyahara, Natsuko Nakagawa, Atsushi Kaneko, Naoki Kondo, Hiroaki Matsuno, Takahiko Wada, Tohgo Nonaka, Katsuaki Kanbe, Haruki Takagi, Akira Murasawa, Tsukasa Matsubara, Toru Suguro
Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period(TOPP)study
Mod Rheumatol
May 2013, 23(3):440-449

Norihiro Nishimoto, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi

Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab
(Actemra)Monotherapy(DREAM)study
Mod Rheumatol
Published online:03 May 2013 (Online First)

Norihiro Nishimoto, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara,

Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi

Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence(RESTORE)study
Mod Rheumatol
Published online:17 May 2013 (Online First)

2. 学会発表

濱井 敏、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、岩本 幸英

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43回日本人工関節学会
2013/2/22-23
京都

富永 冬樹、大石 正信、宮原 寿明、江崎 幸雄、岩本 幸英
人工膝関節全置換術後に非外傷性脆弱性骨折をきたした関節リウマチの3例
第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会 - ポスターセッション
2013/4/18-20
京都

嘉村 聡志、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、大石 正信
生物学的製剤使用下のRA患者における股関節・膝関節破壊の病態
第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会 - ポスターセッション
2013/4/18-20
京都

江崎 幸雄、足達 永、平田 剛、嘉村 聡志、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発生したリウマチ性疾患の2症例
第57回日本リウマチ学会 総会・学術集会 - ポスターセッション
2013/4/18-20
京都

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 回日本関節病学会 - 学術集会奨励賞

2013/11/2-3

名古屋

なし

3. その他

なし

藤村 謙次郎、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、

大石 正信、濱井 敏、近藤 正一

生物学的製剤使用下 RA 手術の検討

第 41 回日本関節病学会 - シンポジウム

2013/11/2-3

名古屋

牛尾 哲郎、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、藤

村 謙次郎、木村 敦

ADL 改善のために人工関節置換術を選択した 2 例

第 28 回日本臨床リウマチ学会

2013/11/30-12/1

千葉

口石 倫太郎、江崎 幸雄、足達 永、濱井 敏、平

田 剛、嘉村 聡志、岡 和一朗、宮原 寿明

アレンドロ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 4 5 回九州リウマチ学会

2013/3/9-10

沖縄

真島 瑛美、宮原 寿明、江崎 幸雄、平田 剛、嘉

村 聡志、藤村 謙次郎、牛尾 哲郎、岡 和一朗、

木村 敦、近藤 正一

関節リウマチ骨性伸展強直膝に対する人工膝置換術の
経験

第 46 回九州リウマチ学会

2013/9/7-8

佐賀

木村 敦、江崎 幸雄、藤村 謙次郎、寺田 和正、

小原 伸夫、宮崎 清、平田 剛、福德 款章、牛尾

哲郎、畑 和宏、宮原 寿明

人工股関節置換術後長期経過でステム折損を生じた 1
例

第 126 回西日本整形・災害外科学会学術集会

2013/11/9-10

山口

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

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

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が、依然として関節破壊が進行する例も決して稀ではない。そこで本研究では、質的向上の上で特に重要な機能を司る手指に関してその関節破壊の危険因子を検討し、さらに関節破壊が進行した結果、手指伸筋腱断裂が生じた場合にはどのタイミングで外科的治療を行えば術後成績がより改善するかについて検討を行った。その結果、Sharp score を用いて関節破壊に關与する因子の多変量解析では、抗 CCP 抗体陽性、女性、50 歳以下の発症年齢、HLA-DR shared epitope、PADI4 risk allele が危険因子であることが判明した。さらにこれら危険因子が相加的に増えることにより、手指の関節破壊が有意に進行することも明らかになった。また関節破壊に伴う手指伸筋腱断裂に関しては、術前待機期間が長くと断裂本数が増加する傾向にあり、これが結果的に治療成績に反映することが明らかになった。即ち、伸筋腱断裂が生じた場合には速やかに再建術を行うことが治療成績を向上する結果であった。これら研究結果は、RA における手指に関しての質的向上を目指した治療の方向性を示す一助になると考えられた。

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、依然として完全には病勢を沈静化しているとは言えず、長期での quality of life (QOL) については明らかにされていない。また RA に罹患しても関節破壊の個人差は大きく、関節破壊の進行が早い症例と比較的緩徐な症例と個々の例で関節破壊様式が異なる。そこで本研究では RA 症例における手指 Sharp score による発症 5 年の時点でのスコアリングを行い、関節破壊進行に関して検討し、手指関節破壊に關与する危険因子について解析を行った。

さらに手関節の関節破壊に伴う手指伸筋腱断裂に関しては、どのタイミングで外科的治療を行えばよいかこれまで報告が無かった。そこで、RA の質的向上を目指すために、今回はさらに手指伸筋腱断裂の術後治療成績に關係する因子の検討も行った。

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。発症時の手の単純 X 線と同意が得られた DNA のサンプルがある 830 例を対象として、発症 5 年後の Sharp score を用いて手指の関節破壊のスコアリングを行った。IORRA コホートからの臨床情報と、遺伝子から危険因子について解析を行った。

また手指伸筋腱断裂症例に対しては、手関節手術と伸筋腱再建術を施行した RA 患者 64 名 68 手 (女性 57 例, 男性 7 例) の検討を行った。術後治療成績を優、良、不可に分けてこれらに影響する因子について検討した。

(倫理面への配慮)

所属大学倫理委員会で認可された規定に基づき、対象者全員から同意を得て検討は行われ、これら結果が

らは個人のデータの開示や同定は一切出来ない。

C. 研究結果

Sharp score を用いて関節破壊に關与する因子の多変量解析では、抗 CCP 抗体陽性 (P=0.00056)、女性 (P=0.0059)、発症年齢 (P=0.024) であり、遺伝子では HLA-DR の shared epitope (P=0.0021) と PADI4 risk allele (P=0.037) の 2 遺伝子に有意差が認められた (表 1)。

表 1 . ステップワイズ重回帰分析による手指関節破壊進行に關与する危険因子の解析 (n = 830)

リスク因子	β (95% CI)	P
ACPA 陽性	0.12 (0.05 - 0.17)	0.00056
女性	0.09 (0.03 - 0.16)	0.0059
発症年齢	-0.07 (-0.14 - -0.01)	0.024
HLA-DRB1 SE	0.11 (0.04 - 0.17)	0.0021
PADI4 risk allele	0.07 (0.004 - 0.14)	0.037

95% CI, 95% confidence interval; ACPA, anti-citrullinated peptide antibody; SE, shared epitope; PADI4, peptidyl arginine deiminase type IV

さらに、これら5つの危険因子が増えるに従い相加的に関節破壊が進行することが明らかになった(図1)。

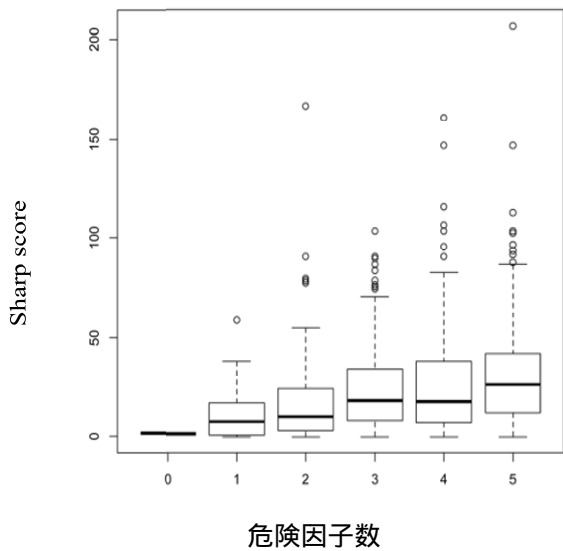


図1 . 発症5年時の手のSHS

次に、手指伸筋腱断裂に対し、手関節手術と伸筋腱再建術を施行したRA患者を対象として治療成績と各因子について重回帰分析を行った(表2)。

表2. 関節リウマチ患者における手指伸筋腱再建術の予後因子に関する検討

	回帰係数	p 値
手関節術式	0.21	0.43
手術-RH 開始期間	0.001	0.92
RH 頻度	0.17	0.51
腱再建法	-0.02	0.89
断裂腱本数	-0.28	0.0002
罹病期間	0.0007	0.95
年齢	-0.006	0.28

これより、術後成績は断裂腱本数に統計学的に関連していることが判明した。そこでさらに、断裂本数と待機期間を検討したところ、待機期間が長くなるに従って断裂した腱の本数が増えることが明らかになった(図2)。

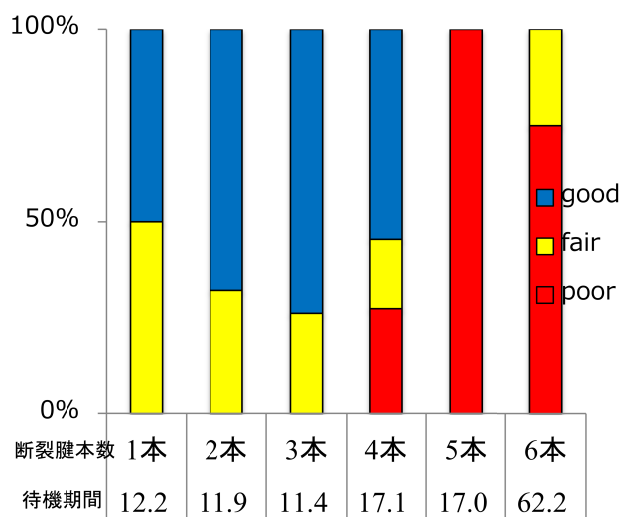


図2 . 断裂腱本数と待機期間

そこで、目的変数を断裂腱本数、説明変数を待機期間として回帰分析を施行したところ、回帰係数 0.01 (P=0.03) で断裂腱本数は待機期間と有意に関連していることが判明した。即ち、伸筋腱断裂が判明した時点で速やかに外科的治療を行えば治療成績が良いことが明らかになった。

D. 考察

RAは全身の関節障害を来す疾患であるが、手指に障害が生じるとQOLに大きく左右する。最近、我々も含めた国際共同研究によるRAにおけるGWASによりRA関連遺伝子101が報告された¹。しかし、これら遺伝子は疾患感受性遺伝子に位置付けられており、重症化に関連しているかは定かではない。そこで今回の検討を行ったところ、抗CCP抗体陽性、女性、発症年齢、そして遺伝子情報ではHLA-DRB1 shared epitopeとPADI4 risk alleleが手指関節破壊の危険因子であることが判明した²。臨床情報である抗CCP抗体陽性や女性に関してはこれまでも多くの報告があるが、若年発症が危険因子である報告はない。また、遺伝子に関しては、HLA-DRのshared epitopeを保有する患者は、保有しない患者に比べて、RAに特異的は自己抗体である抗CCP抗体陽性の割合が高いことが報告されている。さらに今回は有意差がみられなかった喫煙との組み合わせが発症に大きく関与しているという報告もある。また、PADI4についてはタンパクのシトルリン化を担う酵素で、抗CCP抗体などRA患者の血清中にはシトルリン化されたタンパクに対する抗体が高率に存在することが明らかになっている。PADI4遺伝子には大きく2つのハプロタイプがあり、疾患感受性のハプロタイ

プから転写される mRNA は、非感受性型からのそれに比べて安定性が高く、結果として遺伝子発現量が高い。そして、さらに興味深いことにさらに、これらの危険因子が増えるに従い相加的に関節破壊が進行することも明らかになった。これらの結果は、今後発症時での強力な薬物治療を行うべきかどうかの指標になる可能性が期待された。

さらに、実際に薬物治療に抵抗して手関節の関節破壊が進行し、結果的に伸筋腱断裂が生じた場合には、どのタイミングで外科的治療を行えば治療成績が良いかは明らかにされていなかった。そこで今回の結果からは、断裂が生じた時点で速やかに外科的再建術を行うと治療結果が良い事が判明した。このことは、リウマチ内科医に対しても伸筋腱断裂が生じた場合には、直ぐに専門医にコンサルトすることが望ましいという重要なメッセージになると思われた。

E. 結論

RA の手指における関節破壊に関与する危険因子の検討を行った。これら危険因子を多く有する場合には手指関節破壊が進行する可能性が高く、慎重な経過観察と強力な薬物療法、さらに外科的治療の対象となることを認識する必要がある。さらに伸筋腱断裂が生じた場合には速やかに外科的治療を行うことが望ましく、これらを踏まえて治療を行うことがRA という疾患での質的向上を目指す結果に繋がると考えられた。

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. the RACI consortium. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. 2013 Dec 25. doi: 10.1038/nature12873.

2 . Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. PLoS One. 2013;8(4):e61045. doi: 10.1371/journal.pone.0061045.

3. Sakuma Y, Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Yano K, Naito Y, Yoshida S, Ikari K, Momohara S. Number of ruptured tendons and surgical delay as prognostic factors for the surgical repair of extensor tendon ruptures in the rheumatoid wrist. J Rheumatol. 2014 Feb;41(2):265-9. doi: 10.3899/jrheum.130861.

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

研究分担者	行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	院長
研究協力者	正富 隆	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	副院長
研究協力者	渡邊 牧代	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	医員
研究協力者	端野 加織	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	作業療法士

研究要旨

当院初診関節リウマチ(RA)患者 112 例について CES-D(The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) と MHAQ(Modified Stanford Health Assessment Questionnaire)を用いて抑うつ状態と機能障害との関連性を調査した。CES-D16 点を抑うつ状態ありとした場合、112 例中 37 例(約 33%) に抑うつ状態が認められた。抑うつ状態がある症例はない症例と比較して有意に疼痛が強(VAS:有 6.71 ± 1.7 vs 無 4.35 ± 2.2 , $p=0.000001$)又機能障害が強かった(MHAQ:有 4.52 ± 3.9 vs 無 2.94 ± 3.5 , $p=0.0146$)。MHAQ を上肢と下肢に分類すると上肢で有意に機能障害が強かったが(有 2.72 ± 2.4 vs 無 1.69 ± 1.8 , $p=0.0269$)下肢では有意差を認めず抑うつ状態はより上肢機能に影響を与えることが示唆された。次に DASH、Hand20 の上肢が関連すると考えられる ADL 項目でそれぞれ 11 項目および 13 項目につき上肢の手術症例 25 例(36 肘)について調査し、Total Flexion Angle(TFA:肩・肘・手関節の総和)が 285° 以上の症例はいずれの項目でも「困難」なものではなくこれらは全て肩関節屈曲可動域が 165° 以上を呈しており RA の中でも罹患関節の少ない軽症型と考えられた。肩関節屈曲が悪い症例(110° 以下:17 肘)の ADL 評価はばらつきが多く、手指手関節機能も影響するため一定の傾向を認めなかった。肩関節の屈曲角度の悪いものは同時に手指手関節等の罹患を含めた RA の罹患関節の多い重症型の可能性が示唆され、肘の再建時にはより上肢の注意深い評価が必要である。

A. 研究目的

(研究)現在当研究班の研究テーマの一つとして手術による機能改善と抑うつ状態との関連性を調査している。その予備研究として今回われわれは RA 患者の抑うつ状態と機能障害との関連性を調査した。(研究)又平成 24 年度の調査で RA 患者の肘人工関節(TEA)による機能再建時に同時に前腕の回旋角度の改善をはかることがより良好な治療成績を獲得することを報告したが今回 RA 患者の肩関節障害が、RA 患者の上肢機能にどのような影響を与えているかもあわせて調査した。

B. 研究方法

(方法)平成 20 年 2 月～平成 25 年 11 月 1 日までに調査可能であった当院初診 RA112 例(男 17 例、女 95 例)、調査時平均年齢 56 歳について、簡易うつ病判定テストの CES-D を用いて抑うつ状態を判定し、抑うつ状態の有無での VAS、MHAQ、STAI を用いて疼痛、機能障害、状態不安、特性不安等を調査した。統計学的処理はマン・ホイットニーの U 検定を用いた。(方法)平成 24・25 年の上肢手術例のうち、最終手術から少なくとも半年以上経過した症例の肩・肘・手関節の屈曲可動域より TFA を算出し、DASH 評価および Hand 20 評価の上肢が関与すると思われる ADL 項目(それぞれ 11 項目および 13 項目)につき、その関係を検討した。DASH については 4 または 5 を、Hand 20 については 7～10 を

「困難」として、TFA と各関節の屈曲可動域に回内外を加味して散布図を作成し、各 ADL と可動域との関係を検討した。また平成 25 年の手術例については、術前評価もこれらの検討に加えた。症例は 25 例(男 2 例、女 23 例)36 上肢(右 14 肢、左 22 肢)で、評価時平均年齢 64.9 歳(51～80 歳)であった。手術の内訳は、TEA のみ 20 肢、TEA+手関節手術が 8 肢、手関節形成術(伸筋腱手術含む)4 肢、その他 4 肢であった。

C. 研究結果

(結果)1) CES-D16 点を抑うつ状態ありとした場合、112 例中 37 例(約 33%) に抑うつ状態が認められた。2) 抑うつ状態の有無と VAS、MHAQ、状態不安、特性不安、face scale、睡眠満足度、血沈、CRP、RF、MMP3 の関連性。抑うつ状態がある症例は、抑うつ状態がない症例と比較して、有意に VAS(有 6.71 ± 1.7 vs 無 4.35 ± 2.2 , $p=0.000001$)、MHAQ(有 4.52 ± 3.9 vs 無 2.94 ± 3.5 , $p=0.0146$) MHAQ 上肢(有 2.72 ± 2.4 vs 無 1.69 ± 1.8 , $p=0.0269$)、状態不安(有 49.18 ± 5.8 vs 無 44.78 ± 8.3 , $p=0.0117$)、特性不安(有 50.48 ± 6.8 vs 無 40.36 ± 7.6 , $p<0.00001$)、face scale(有 11.24 ± 4.4 vs 無 6.89 ± 3.2 , $p<0.00001$)が高かった。睡眠満足度(VAS)は逆に(有 6.11 ± 1.9 vs 無 7.52 ± 1.9 , $p=0.0005$)と抑うつ状態がある症例で睡眠満足度が低かった。MHAQ は、上肢では有意差を認めたが、下肢では(有 1.79 ± 2.1 vs

無 1.24 ± 1 , $p=0.1347$)と有意差を認めず、class(有 1.95 ± 0.5 vs 無 1.78 ± 0.4)、血沈(有 42.89 ± 27.8 vs 無 38.09 ± 30.2 , $p=0.2485$)、CRP(有 1.56 ± 2.4 vs 無 1.30 ± 2.1 , $p=0.5590$)、RF(有 233.87 ± 262.6 vs 無 148.37 ± 199.5 , $p=0.0808$)、MMP3(有 187.31 ± 202.6 vs 無 162.89 ± 244.9 , $p=0.3636$)、抗CCP抗体(有 184.03 ± 279.9 vs 無 209.68 ± 379.7 , $p=0.5198$)、血中セロトニン(有 118.39 ± 36.8 vs 無 105.65 ± 36.7 , $p=0.1423$)は有意差を認めなかった。(結果)肩関節屈曲は平均 123.9° ($80 \sim 165^\circ$)、肘関節屈曲は平均 130.4° ($85 \sim 150^\circ$)、手関節屈曲は平均 18.0° ($-35 \sim 65^\circ$)、回内平均 63.6° ($30 \sim 90^\circ$)、回外平均 69.4° ($-55 \sim 90^\circ$)であった。TFAは平均 264.7° ($190 \sim 360^\circ$)であり、頭部・顔面へのリーチとして必要十分なTFA 260° 以上を持つものは22肢であったが、それに満たないものも全例食事動作に必要な 185° をクリアしていた。TFA 285° 以上の症例(12肢)はいずれの項目でも「困難」なものは無く、これらは全て肩可動域が 165° 以上を持ち、RAの中でも罹患関節の少ない軽症例と考えられた。肩屈曲が悪い症例(110° 以下:17肢)のADL評価はばらつきが大きく、手指機能も影響するためか一定の傾向を認めなかったが、頭部・顔面へのリーチを要する洗髪・洗顔においては肘屈曲 130° 以上を必要とし、さらに回内可動域が 70° 以上あればより機能的である傾向を認めた。手関節の掌屈可動域については明らかな傾向を見いだせなかった。

D. 考察

抑うつ状態と機能障害との関連性はわれわれの以前の報告や他の論文でも既に報告されているが、今回初診RA患者を用いた研究で上肢の機能障害が下肢機能に比較して有意に抑うつ状態と関連していることが判明した。その理由として初診患者のため下肢に疼痛、機能障害があっても自立歩行が可能な症例を対象としていることがその原因かもしれない。また、歩行不能RA患者では上肢機能に障害が少なければ車椅子等を用いて移動は可能である。次にその上肢機能に関連する因子として今回の調査では肩関節の屈曲角度が大きな影響を与えていることが判明した。その理由として肩関節の悪い症例はRAの重症型であることが多く、肘、手関節以外に手指関節の関節破壊を伴っている症例が多く含まれていることが示唆されるが、今後肩関節と上肢の他の関節機能との関連性を調査していく必要があるものと思われる。

E. 結論

1)抑うつ状態は機能障害と関連しており、特に上肢の機能障害と関連性が深い。2)肩関節の屈曲制限(110° 以下)の強い症例は上肢機能障害が強く、肘、手関節の再建のみでは良好なADL機能を獲得出来ないものがあり、より注意深い術前の評価が必要である。

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)Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Mod Rheumatol.2012.1
- 2)Yukinori Okada, Chikashi Tarao, Masao Yukioka, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. nature genetics.2012.5
- 3)三木健司.行岡正雄:「線維筋痛症の現状」。ペインクリニック.Vol.33No.9 1279-1291 2013
- 4)三木健司.行岡正雄:「線維筋痛症」。肩こりの臨床.101-108 2013
- 5)行岡正雄.三木健司:「関節リウマチとうつ病」。臨床整形外科.1209-1212 2013
- 6)行岡正雄.三木健司:「線維筋痛症、関節リウマチの睡眠障害(整形外科領域の睡眠障害)」。最新臨床睡眠学 - 睡眠障害の基礎と臨床 - .Vol.71 619-624 2013
- 7)行岡正雄.三木健司:「線維筋痛症の最新薬物療法」。関節外科-基礎と臨床-.Vol.32No.12 47-51 2013
- 8)三木健司.行岡正雄:「機能性疼痛症候群と線維筋痛症」。運動器慢性痛診療の手引き.135-142 2013
- 9)行岡正雄:「リウマチ病とうつ」。リウマチ病セミナー-XXIV.Vol.24 56-56 2013

2. 学会発表

- 1)行岡正雄:整形外科領域の線維筋痛症.中部日本整形外科学会.(教育講演).2012.4(大阪)
- 2)行岡正雄他:歩行困難線維筋痛症に対する multiple 刺絡の効果.日本リハビリテーション学会.2012.5(福岡)
- 3)Yukioka K, Nakahara E, Yukioka M, Yukioka C, Murata N, Kuroiwa T, Inoue M, Nakanishi T, et al. Correlation of Depression with Patient Global Assessment Sleep Disturbance and Health Status in Patients with Rheumatoid Arthritis. The European League Against Rheumatism.2013.6(spain)
- 4)行岡正雄他:リウマチ疾患における心のケア.福岡リウマチのケア研究会.(教育講演)2012.8(福岡)
- 5)行岡正雄:線維筋痛症の整形外科・リウマチ科的診断とリハビリテーションを主体とする治療について.線維筋痛症学会.2012.9(長崎)
- 6)行岡正雄他:歩行困難FMに対する徒手及び刺絡治療.

線維筋痛症学会.2012.9(長崎)

7)行岡正雄他：DHEA(S)低下のRAはBIO投与時にステロイドが必要か？日本臨床リウマチ学会

2012.11.23(神戸)

8)行岡正雄他：歩行困難リウマチ(RA)に対する徒手療法.日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)

9)行岡正雄他：歩行困難線維筋痛症(FM)に対するmultiple刺絡の効果.日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)

会.2012.11.23(神戸)

10)行岡正雄：リウマチ病とうつ.中之島リウマチセミナー.2012.12.22(大阪)

11)行岡正雄他：リウマチと鬱.JMAT-RA-Net.2013.2(大阪)

12)行岡正雄：関節リウマチと疼痛の治療.北区RAセミナー.2013.3(大阪)

13)行岡正雄他：DHEA(S)の低下のRAはbioの継続率が悪い.日本リウマチ学会.2013.4(東京)

14)行岡正雄：疼痛診療の実際.行岡会定時総会.2013.7(大阪)

15)行岡正雄：整形外科リウマチ疾患と線維筋痛症.城北線維筋痛症研究会.2013.7(東京)

16)行岡正雄：線維筋痛症と睡眠障害.日本線維筋痛症学会.2013.10(横浜)

17)行岡正雄：関節リウマチの夜間睡眠時の自律神経.日本臨床リウマチ学会.2013.11(千葉)

18)行岡正雄：線維筋痛症の夜間睡眠時の自律神経.日本臨床リウマチ学会.2013.11(千葉)

H.知的財産権の出願・登録状況

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

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

研究分担者 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 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

研究要旨

多関節に機能障害を呈するリウマチ患者において、日常生活で役割が大きい上肢動作を対象とした動作分析の報告は非常に少ない。本研究では、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提案することを目的として、その妥当性と信頼性を検討した。その結果、本動作解析システムは角度計との比較による高い妥当性と解析における検者内・間信頼性および三次元動作解析装置との高い基準関連妥当性を認めた。今回提案した簡易型上肢動作解析システムを用いて、リウマチ患者の病態と日常生活に影響する上肢動作の問題点を客観的に把握することにより、日常生活に則した最適なりハビリテーションプログラムの作成や関節障害の経時変化の理解および運動療法等の介入効果の判定に役立つと考えられる。

A. 研究目的

昨年度の報告では、多関節に機能障害を呈するリウマチ患者の病態と日常生活での問題点を把握するために、多関節の機能が複合的に関わる日常生活動作(ADL)に着目した動作分析を行うことが必要であることを明らかにした。特にADLにおける上肢の役割は大きい、リウマチ患者における上肢動作を対象とした動作分析の報告は非常に少なく、客観的な動作解析システムによる評価が必要である。

そこで本年度は、一般的に普及している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提案することを目的として、以下の2つの実験を実施した。実験1では、角度計との比較による妥当性と解析手法の検者内・検者間信頼性を検討した。実験2では、日常臨床における有用性と動作分析研究で広く用いられる三次元動作解析装置との比較により、簡易上肢動作解析システムの基準関連妥当性を検討した。

B. 研究方法

実験1：簡易上肢動作解析システムにおける角度計との比較による妥当性と解析手法の信頼性の検討

対象は健常者6名(男性3名、女性3名、平均22.1±1.6歳)で、この6名を以下に記すマーカー指定作業を行う検者とした。

方法は、2台のカメラ(CASIO社製)を用いて、角度計(OG技研株式会社製)を動画撮影した。角度計をもつ者(以下、被写体)が座る椅子から3mの距離に、三脚に固定した2つのカメラを直角に配置した。角度計には、中心および両端に半径2cmの赤色マーカーを貼付し、角度計の全体が撮影画面内に映るように、被写体が8の字状に動かした。

角度計の角度は0°、30°、40°、60°、135°、150°

の6パターンに固定した。なお、赤色マーカーの端から中心の距離は15cmとした。撮影時のズーム設定はすべて最大広角とし、フレームレイトは210Hzに規定した。

画像処理では、撮影した動画を画像変換ソフトにより静止画像へ変換した後、画像処理ソフトを用いて歪曲補正を行った。補正した画像は、3次元動作解析ソフトToyboxWG101を用いて解析を行った。ToyboxWG101は、2方向から撮られたそれぞれの静止画像にマーカー指定作業を行い、direct linear transformation法にてマーカーの空間座標を計算するソフトである。空間座標を算出した後、エクセルにて自作の計算式に代入し、角度を計算した。

マーカー指定作業では、6名の検者に、ToyboxWG101上で同じ静止画像に対してマーカー指定作業を反復して3回行わせた。解析する静止画像への、歪曲収差の影響を検討するため、あらかじめ撮影画面を9分割した。そのうえで、2台のカメラから得られる9×9の計81通りの画像の組み合わせから、(上端、上端)(中央、右端)(中央、中央)(右上端、右上端)(右上端、上端)(右端、右端)の6つの画面の組み合わせを無作為に選択し、マーカー指定作業を行った。マーカー指定作業の順序は、循環法を用いて決定した。また、角度計の設定角度は事前に知らせなかった。

統計解析では、妥当性の検討として、6つの角度条件と6つの画面条件において、測定角度の平均値と標準偏差を算出した。また、角度条件ごとに、6つの画面条件における差異をTukey's HSD(honestly significant difference)の多重比較法を用いて検定した。

信頼性の検討では、検者内および検者間でマーカー指定作業の信頼性を、級内相関係数(intraclass correlation coefficient; ICC)によって求めた。

実験 2：簡易上肢動作解析システムと三次元動作解析装置との基準関連妥当性の検討

対象は健常者 7 名（平均 24.5 ± 2.5 歳）とした。課題は、座位での右上肢リーチ動作とし、背部を背もたれに接した状態の前方リーチからの最大リーチまでを 3 秒かけて行うように指示した。前述した簡易上肢動作解析システムを用いて動画を撮影した。同時に、6 台の赤外線カメラを有する三次元動作解析装置(ANIMA 社製)による計測を行った。マーカーは橈骨茎状突起、肘頭、肩峰、大腿骨大転子、膝関節外側裂隙に貼付した。

得られた空間座標から肘関節、肩関節、股関節における屈曲、伸展の関節角度および最大リーチ移動距離を算出した。関節角度は、リーチ開始肢位、開始 1 秒後、最大リーチにおいて解析した。統計解析は、三次元動作解析装置との基準関連妥当性を、Pearson の積率相関係数を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

全対象者に対して、事前に研究内容を十分に説明し、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

実験 1

妥当性の検討では、画像解析から得られた角度と実際の角度の最大誤差は角度条件 50° 、画面条件(上端、上端)の時に生じ、95%信頼区間を考慮すると約 3.4° であった。撮影画面条件の間には、有意差は認められなかった ($p = 0.47$)。

信頼性の検討では、角度設定の 6 条件それぞれでは、いずれも ICC (1, 1) 1.00、ICC (2, 1) 1.00 であった。しかし、設定した角度が $0^\circ \sim 150^\circ$ と広範囲であり、数値のばらつきが大きいと ICC が高くなるという性質(範囲制約性)の問題を考慮し、角度差が最も少ない 30° と 40° のみを抽出し、再び算出を行った。その結果、ICC (1, 1) 0.93~0.97、ICC (2, 1) 0.95~0.97 であった。

これから求められる は、 0.99 であり、0.95 となる最低条件は、検者 1 名以上で 2 回以上測定、あるいは検者 2 名以上で 1 回以上測定する時であった。検者 1 名で 1 回測定する場合は、 0.93 であった。

実験 2

簡易上肢動作解析システムと三次元動作解析装置との相関係数は、肘関節 0.996、肩関節 0.992、股関節 0.997、リーチ距離 0.991 であり、有意な正の相関を認められた(すべて $p < 0.01$)。最大誤差は、関節角度では肩関節で約 3.2° 、リーチ距離では約 2.4 cm であった。

D. 考察

2 台のデジタルビデオカメラを用いた簡易上肢動作解析システムの妥当性および検者内・検者間信頼性を検討し、高い妥当性と信頼性が確認された。

実際の角度計と簡易上肢動作解析システムによる角度の最大誤差は約 3.4° であり、十分な妥当性を有する評価法と言える。また、1 名で 1 回の測定でも > 0.93 という予測結果であった。

さらに、簡易型上肢動作解析システムによる計測は、三次元動作解析装置による関節角度の計測との間に高い相関を認め、高い精度があることが示唆された。また最大誤差は、関節角度で約 3.2° 、距離で約 2.4 cm であり、十分な妥当性を有する評価法と言える。

一方で、3 次元動作解析ソフト ToyboxWG101 は、マーカー追跡機能は備わっていないため、長時間の連続した動作の解析は、マーカーの同定に多大な手間がかかり現実的ではないという欠点を有する。しかし、実際の臨床では、ある部分の動作の各ポイントの状態を客観的に評価できることの意義は高く、今回提案し妥当性と信頼性の確かめられた簡易上肢動作解析システムの応用範囲は広いと考えられる。

またマーカーが最低 2 台のカメラに映る必要があることが本システムの限界であるが、カメラの設置位置の調整や台数の増加により対応可能であり、臨床場面での評価の応用範囲は広いと考えられる。

E. 結論

今回、提案した簡便かつ安価な上肢動作解析システムを用いることにより、多関節に機能障害を呈するリウマチ患者の病態と日常生活に影響する上肢動作の問題点を、客観的に把握することが可能になると考えられる。簡易型上肢動作解析システムは、日常生活に則した最適なりハプログラムの作成や関節障害の経時変化の把握、運動療法等の介入効果の評価に役立つと考えられる。

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

記載事項なし。

2. 学会発表

記載事項なし。

**H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得

記載事項なし。

2. 実用新案登録

記載事項なし。

3. その他

記載事項なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
石黒直樹	10. リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患 . リウマチ性疾患 8) 関節リウマチの手術治療	矢崎義雄(総編集)	朝倉書店	2013
		内科学 第10版	東京	1247-1249
三島健一、 鬼頭浩史、 石黒直樹	トピックス 2. 骨形成促進治療の展望-Runx2 を活性化する薬剤の検討-	編集主幹: 平澤泰介、三浪明男、戸山芳昭	先端医療技術研究所	2013
		先端医療シリーズ 44 臨床医のための最新整形外科	東京	4-7
石川肇	C リウマチ性炎症	斎藤英彦、吉津孝衛、牧裕、金谷文則 編	南江堂	2014
		手外科診療ハンドブック 改訂第2版	東京	265-274
石川肇	E 結晶沈着性および蓄積性炎症	斎藤英彦、吉津孝衛、牧裕、金谷文則 編	南江堂	2014
		手外科診療ハンドブック 改訂第2版	東京	278-280
石川肇	RA の MP 関節高度掌側脱臼例に対する人工指関節置換術	岩本幸英 編	メジカルビュー社	2013
		OS NOW No.25 Instruction 人工関節置換術の合併症対策テクニック	東京	162-173
石川肇	第2章 関節リウマチの診かた 3. 関節の見かた a) 上肢	村澤章, 元木絵美 編	羊土社	2013
		納得実践シリーズ リウマチ看護パーフェクトマニュアル	東京	39-47
石川肇	手首の痛みに、リストサポーター!	村澤章, 元木絵美 編	羊土社	2013
		納得実践シリーズ リウマチ看護パーフェクトマニュアル	東京	180-181
石川肇	リウマチ手	永井良三ら 編	エルゼビア・ジャパン	2013
		今日の臨床サポート	東京	データベース(ウェブ上のコンテンツ)
石川肇	MCP 関節の人工関節 (Swanson)	リウマチ手の外科研究会	中外製薬	2013
		第15回リウマチの外科研究会記録集	東京	1-28
宮原 寿明	全身性疾患 第2章 関節疾患 D. 関節リウマチと類似疾患	九州大学教授 岩本幸英編	南山堂	2013.6
		神中整形外科学 上巻	東京	488-556
行岡正雄	リウマチ病とうつ	前田晃、福田眞輔、吉川秀樹 他 編	永井書店	2013
		リウマチ病セミナーXXIV	大阪	56-56

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Hara M; Igaratimod-Clinical Study Group.	Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Mod Rheumatol.	23(3)	430-9	2013
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.	40(10)	1658-68	2013
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.	41(1)	15-23	2014
Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T.	Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		
Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		

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	in press		
石川肇	機能再建術	日本臨牀	71	1276-1280	2013
石川肇	関節リウマチの手の手術（人工中手指節[MP]関節置換術）	整形外科看護	81	60-63	2013
石川肇	リウマチ母指変形の治療	関節外科-基礎と臨床-	32	77-88	2013
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	32	1627-1632	2013
石川肇	リウマチは治るか？	SSK 流 越佐	111	12-17	2013
石川肇	リウマチ医が知るべき「手」の知識	Keynote R・A	1	37-45	2014
Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H	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
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
宮島剛、田中伸哉、金潤澤、織田弘美	Phase contrast radiographyの骨強度評価への応用	Osteoporosis Japan	21	375-379	2013
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	28	1757-1759	2013
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	in press		

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	4	305-306	2013
下条竜一, 杉森一仁, 元村拓, 松下功, 伊藤芳章, 野上真紀子, 木村友厚.	PS 型および CR 型 TKA 術後の内外側関節弛緩性の3次元的评价.	JOSKAS	38	226-227	2013
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.	Epub ahead of print		
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	6(3)	19-21	2013
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	48(6)	564-569	2013
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.	12	101-6	2013
小嶋 雅代, 小嶋 俊久, 難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹	関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか フォーカスグループによる質的研究	中部リウマチ	43	17-20	2013
小嶋 雅代	周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現	リウマチ科	49	471-478	2013

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.	Arthritis Care Res	in press		
Chikuda H, Ohya J, Horiguchi H, Takeshita K, Fushimi K, Tanaka S, Yasunaga H.	Ischemic Stroke after Cervical Spine Injury: Analysis of 11,005 Patients Using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database.	Spine J	in press		
Nakamoto H, Oshima Y, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Taniguchi Y, Tanaka S.	Usefulness of QuickDASH in patients with cervical laminoplasty.	J Orthop Sci	in press		
Hirose J, Masuda H, Tokuyama N, Omata Y, Matsumoto T, Yasui T, Kadono Y, Hennighausen L, Tanaka S.	Bone resorption is regulated by cell-autonomous negative feedback loop of Stat5-Dusp axis in the osteoclast.	J Exp Med	211	153-163	2014
Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-Hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H.	Pathogenic conversion of Foxp3(+) T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis.	Nat Med	20	62-68	2014
Omata Y, Hagiwara F, Nishino J, Matsudaira K, Kadono Y, Juji T, Mori T, Nakayama H, Nagase Y, Hirose J, Yasui T, Matsumoto T, Matsui T, Tohma S, Tanaka S.	Vertebral fractures affect functional status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients.	J Bone Miner Metab	in press		
Muraki S, Yoshimura N, Akune T, Tanaka S, Takahashi I, Fujiwara S.	Prevalence, incidence and progression of lumbar spondylosis by gender and age strata.	Mod Rheumatol	in press		

Matsumoto T, Kadono Y, Nishino J, Nakamura K, Tanaka S, Yasui T.	Midterm results of resection arthroplasty for forefoot deformities in patients with rheumatoid arthritis and the risk factors associated with patient dissatisfaction.	J Foot Ankle Surg	53	41-46	2014
Masuda H, Hirose J, Omata Y, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Miyazaki T, Tanaka S.	Anti-apoptotic Bcl-2 family member Mcl-1 regulates cell viability and bone-resorbing activity of osteoclasts.	Bone	58	1-10	2014
Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Takeshita K, Sugita S, Taketomi S, Fushimi K, Tanaka S.	Impact of age and comorbidity burden on mortality and major complications in older adults undergoing orthopaedic surgery: an analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database.	BMC Musculoskelet Disord	14	173	2013
Matsumoto T, Nagase Y, Hirose J, Tokuyama N, Yasui T, Kadono Y, Ueki K, Kadowaki T, Nakamura K, Tanaka S.	Regulation of bone resorption and sealing zone formation in osteoclasts occurs through protein kinase B-mediated microtubule stabilization.	J Bone Miner Res	28	1191-1202	2013
Iwamoto T, Matsumura N, Sato K, Momohara S, Toyama Y, Nakamura T	An obliquely placed headless compression screw for distal interphalangeal joint arthrodesis.	J Hand Surg Am.	38	2360-4	2013
Sakuma Y, Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Yano K, Naito Y, Yoshida S, Ikari K, Momohara S.	Number of Ruptured Tendons and Surgical Delay as Prognostic Factors for the Surgical Repair of Extensor Tendon Ruptures in the Rheumatoid Wrist.	J Rheumatol.	in press		
Niki Y, Katsuyama E, Takeda Y, Enomoto H, Toyama Y, Suda Y.	Comparison of postoperative morbidity between simultaneous bilateral and staged bilateral total knee arthroplasties: serological perspective and clinical consequences	J Arthroplasty	29(3)	504-9	2014

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)	55-63	2014
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	Epub ahead of print		2013
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		
Hirao M, Oka K, Ikemoto S, Nakao R, Tsuboi H, Nampei A, Akita A, Shi K, Ebina K, Murase T, Sugamoto K, Yoshikawa H, Hashimoto J.	Use of a custom-made surgical guide in total ankle arthroplasty in rheumatoid arthritis cases.	Tech Orthop 2013	in press		
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.	Epub ahead of print		2013 Jan 29.
Iwamoto K, Shi K, Tomita T, Hashimoto J, Yamazaki T, Yoshikawa H, Sugamoto K.	In vivo kinematics of three-component mobile-bearing total ankle replacement in rheumatoid ankle with talocalcaneal arthrodesis and spontaneous talocalcaneal fusion.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		2014 Feb 10.

Shigeki Momohara, Jun Hashimoto, Hideki Tsuboi, Hisaaki Miyahara, Natsuko Nakagawa, Atsushi Kaneko, Naoki Kondo, Hiroaki Matsuno, Takahiko Wada, Tohgo Nonaka, Katsuaki Kanbe, Haruki Takagi, Akira Murasawa, Tsukasa Matsubara, Toru Suguro	Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre Tocilizumab in Perioperative Period(TOPP)study	Mod Rheumatol	23 (3)	440-449	2013
Norihiro Nishimoto, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi	Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra)Monotherapy(DREAM)study	Mod Rheumatol	Published online (Online First)		2013
Norihiro Nishimoto, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence(RESTORE)study	Mod Rheumatol	Published online (Online First)		2013
宮原 寿明	関節リウマチ	関節外科 基礎と臨床	32(増刊)	160-167	2013
Sakuma Y, Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Yano K, Naito Y, Yoshida S, Ikari K, Momohara S.	Number of ruptured tendons and surgical delay as prognostic factors for the surgical repair of extensor tendon ruptures in the rheumatoid wrist.	J Rheumatol.	41(2)	265-9	2014

Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S.	PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study.	PLoS One.	8(4)	e61045	2013
the RACI consortium.	Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery.	Nature.	506 (7488)	376-381	2014
行岡正雄	関節リウマチとうつ病	臨床整形外科	Vol.48 No.12	1209-1212	2013
行岡正雄	線維筋痛症、関節リウマチの睡眠障害（整形外科領域の睡眠障害）	最新臨床睡眠学 - 睡眠障害の基礎と臨床 -	Vol.71	619-624	2013