

3. この研究への御協力をお願いするにあたって

関節リウマチ、骨粗鬆症さらに対照疾患としての変形性関節症などの関節疾患で未だ不明の、なぜ病気が起きるのかの原因、なぜ高度な骨・関節破壊や骨粗鬆症が起きるのかの病態を解明して、その結果に基づいて根本的治療薬を開発するために、国内外の有力な研究者による研究班が作られました。

あなたは関節疾患に罹って手術を受けられますが、その時に切除した病的な部分を研究材料として使わせて頂きたいと共に、血液（5-10ml）と腸骨骨髓血（5-10ml）を採取してあなたに起きている病変を正確に把握させて頂きたいのです。

次に、あなたに研究への御協力をお願いするにあたって御理解頂きたい事項について順次御説明します。

1) 研究協力はあなたの任意ですし、撤回もできます

研究協力で同意されるかどうかは任意です。あなたの自由意志で決めて下さい。研究協力で同意されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供します。

一旦同意された場合でも不利益を受けることなく、いつでも一方的に文書により同意を撤回することが出来ます。その場合は提供いただいた組織、血液、腸骨骨髓液や研究結果は破棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし同意を撤回したとき既に研究結果が論文などで公表されていた場合や試料等が誰のものか完全に分からないようにする連結不可能匿名化されていた場合など、研究結果を破棄できない場合があります。

2) なぜ、あなたに御願しているか

この研究では、関節リウマチや変形性関節症などの関節疾患で手術を受けられる方に研究の協力をお願いしています。

3) 代諾者が選定されることもあり得ます

患者本人が不幸にして既に死亡している場合でも、御本人に生前頂いた医学研究に対するインフォームドコンセントおよび御自身の組織を提供する意思が明らかな場合に限り、代諾者に手術時試料を用いての研究に対する協力・同意をお願いしています。

4) 研究の方法、期間、試料等の種類

方法：手術時に切除した関節病変組織、血液、腸骨骨髓液から病理学所見、細胞、蛋白、遺伝子発現などを解析し、関節疾患の病因、骨・関節破壊機序、炎症持続や関節破壊の重症度、疾患の予後とどのような関係があるのかを検討し、その結果に基づいて根本的治療薬開発へと研究を進めます。

期間：平成14年7月25日（申請が許可された時点）から平成17年3月31日までを予定しています。

試料：手術切除された病的組織、腸骨骨髓血と血液を使用します。

5) 予想される研究結果

関節リウマチに伴う骨・関節破壊、高度な骨粗鬆症の原因が解明されて画期的治療薬開

発が期待されます。

6) 研究責任者の氏名、職名及び所属名：

病院名・役職名

氏名

4 試料等を提供した人にとって予想される結果と、危険、利益及び不利益について

提供いただいた病的組織は、治療の一環として行われる外科手術の時に摘出した組織をしますので、この研究によって提供者に負担が掛かることは一切ありません。血液は血管から、骨髄血は手術時に腸骨穿刺させて戴きますので痛みも危険もありません。

この研究では、多くの方々の協力を得て、関節リウマチなどの病的組織、血液、骨髄液などを総合的に調べるものです。この結果、なんらかの結果が見出されたとしても、その意義を明らかにし、実際に応用するには、更に多くの研究の積み重ねが必要です。したがって、あなたからの試料の解析結果だけからでは、あなたの治療などに有益な結果が出る可能性は極めて低いので、あなた御自身に利益はありません。

この研究では、研究者が誰の試料を解析しているか分からないように、6の項で述べる匿名化などを行なって、個人情報を厳重に管理します。万一、試料解析の結果によって将来の就職・結婚・保険への加入などに関して、思いがけない不利益が生じる可能性がないように厳密な注意を払う為です。

5 あなたが研究計画などを見ることができます

あなたが希望すれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障を来さない範囲内で、この研究計画の内容を見ることができます。

6 あなたの個人情報は保護されています

試料解析の結果は、他人に漏れないように取扱いを厳重にしています。解析の開始前に、あなたの検査結果や診療情報からは住所、名前等が削られ、代わりに新しい符号がつけられます。これを暗号化といいます。

新しい符号とあなたとを結びつける対応表は、当院の研究責任者が厳重に管理します。これを連結可能匿名化といいます。こうすることによって、あなたの試料解析を行なう者には符合しか分からず、誰の試料を解析しているのか分かりません。ただし、結果を本人に説明する場合には、研究責任者がこの符号を元に戻します。

また採取した組織を他施設で解析する場合には、一旦国立相模原病院臨床研究センターに集め、本研究班全体としての匿名登録した上で必要な研究機関に送り共同研究を進めることとなります。その過程でも一貫して、あなたの試料の解析を行なう者には符合しか分からず、誰の試料を解析しているのか分かりません。

7 あなたに試料の解析結果を御伝えする場合もあり得ます

この研究では、4、で申していますように、個人試料の解析結果だけからでは、各人の治療などに有益な結果が出る可能性は極めて低いので、試料提供者に解析結果を開示することはありません。ただし、偶然に重大な病気との関係が見つかり、あなたやあなたの家族又は血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、当院の生命倫理委員会等も同様に考えた場合に限り、担当医師からあなたやあなたの家族又は血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

8 研究結果から特許権などが生じたとき

患者さんからの試料解析の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は、国または該当研究を行った研究者あるいは研究施設に属し、試料提供者には属しません。また、その特許権などにより経済的利益が生じる可能性があります。試料提供者にはこれについても権利がありません。

9 研究結果の公表

多くの方々のご協力によって得られた試料の解析結果は、誰のものであるか分からないようにした上で、学会や学術雑誌、データベース上などで公に発表されることがあります。

10 試料等の保存、使用及び廃棄の方法

ご提供いただいた試料は、当院または国立相模原病院臨床研究センターにおいて厳重に保管し、本研究のために使用されます。しかし、もし、あなたが同意していただければ、将来の研究のための貴重な資源として研究終了後も保管させていただきます。この場合も、6の項で説明した方法により、誰の試料か分からないようにしたまま、試料を使い切るまで保管します。試料を廃棄する場合は、匿名のまま密封容器に廃棄するか又は焼却処分します。将来、試料を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、当院の生命倫理委員会等の承認を受けます。

11 試料等の提供は無償・無報酬

試料の解析研究は研究費によって行なわれますので、あなたが費用を負担することはありません。また、この研究への協力に対して、あなたへの報酬は支払われません。

12 担当医師及び連絡先

施設研究者氏名：

連絡先：

個人試料解析研究 説明・同意書

病院長様

患者氏名 _____ 印

患者試料解析研究名：関節リウマチ・骨粗鬆症患者の病態解明と治療法開発に関する研究
説明内容：

- あなたの試料解析研究の目的と方法
- 予想される結果と危険性
- 試料提供に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 同意した後でも随時これを撤回できること
- 個人情報の保護のためにとられる措置
- 現状に応じた変更の可能性（医学上の立場）
- その他

提供を合意した試料：・手術時切除組織（ ）・骨髓液(5・10ml)()・血液(5・10ml)()

上記の患者試料解析研究について担当医師から説明を受け理解しましたので、その実施に同意します。

患者署名： _____

署名年月日： 平成 年 月 日

生年月日： 明・大・昭・平 年 月 日生（才）

現住所：

親族署名： _____ (続柄)

署名年月日： 平成 年 月 日

生年月日： 明・大・昭・平 年 月 日生（才）

現住所：

私は、今回の患者試料解析研究について上記項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医師署名： _____

署名年月日： 平成 年 月 日

個人試料解析研究 説明・同意書

病院長様

患者氏名 _____ 印

患者試料解析研究名：関節リウマチの薬物治療法再検に関する研究

説明内容：

- あなたの試料解析研究の目的と方法
- 予想される結果と危険性
- 試料提供に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 同意した後でも随時これを撤回できること
- 個人情報の保護のためにとられる措置
- 現状に応じた変更の可能性（医学上の立場）
- その他

解析研究を合意した試料：血液（5・10 ml）

上記の患者試料解析研究について担当医師から説明を受け理解しましたので、その実施に同意します。

患者署名： _____

署名年月日： 平成 年 月 日

生年月日： 明・大・昭・平 年 月 日生（才）

現住所：

親族署名： _____（続柄 _____）

署名年月日： 平成 年 月 日

生年月日： 明・大・昭・平 年 月 日生（才）

現住所：

私は、今回の患者試料解析研究について上記項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医師署名： _____

署名年月日： 平成 年 月 日

- 注1) A3版の両面印刷をし、書類を一体化すること。
- 注2) 本書は2部作成し、担当医師1部・患者さん1部を保有するものとする。
- 注3) 書類がA3版の両面以上にわたる場合は割印で一体化すること。
- 注4) 全項目について記載すること。

1, 課題名

関節リウマチ・骨粗鬆症患者の疫学、病態解明と治療法開発に関する研究

2, 代表者名

越智 隆弘 国立相模原病院臨床研究センター センター長

3, 共同研究者

国立相模原病院臨床研究センター関係者	臨床研究センター	センター長
中村耕三教授	東京大学整形外科学教室	教授
吉川秀樹教授	大阪大学整形外科学教室	教授
戸山芳昭教授	慶応大学整形外科	教授
高橋直之教授	松本歯科大学	教授
下村伊一郎教授	大阪大学生命機能研究科	教授
野島博教授	大阪大学微生物病研究所	教授
広畑竣成助教授	帝京大学内科	助教授
武井正美講師	日本大学内科	講師
米延策雄副院長	国立大阪南病院	副院長
島岡康則部長	市立池田病院	部長
行岡正雄院長	行岡病院	院長
中村宣夫医長	協和会病院	部長
鈴木隆二主席研究員	武田薬品工業株式会社	主席研究員

概要

(1) 目的

本研究では関節リウマチ・骨粗鬆症の臨床疫学の実態調査に始まり、腸骨骨髓細胞を用いての関節リウマチの病因、病態解明および変形性関節症など対照疾患との比較検討の上で遺伝要素解析を含む組織破壊機序解明と、その結果に基づく根本的治療法開発を急ぐことである。

(2) 対象および方法

(1)疫学的実態調査研究：加療中の関節リウマチ患者の骨量減少の実態調査。(2)骨形成・吸収の分子生物学的研究：関節リウマチ患者に起きる骨粗鬆症の原因である骨形成・吸収の分子生物学的研究を行う。手術時採取の患者試料解析予定。(3)骨髓病態研究：関節リウマチ患者の骨髓病態研究を進める。関節リウマチなどの手術時切除の組織片、骨髓血、末梢血などを研究試料とする。(4)関節リウマチの病因解明の研究：関節リウマチ病因研究としてEBウイルスに的を絞った研究をする。手術時切除組織片、骨髓血、末梢血などの遺伝要素検索を含む解析研究を行う。(5)骨・関節破壊発生の力学的機序の研究：バイオメカニクス解析を進める。(6)治療法開発の研究：根治療法として破骨細胞あるいは間葉系細胞を抑える新薬開発を進める。また骨粗鬆症に対する人工骨開発・使用研究を進める。この目的には、手術時切除の組織片、骨髓血、末梢血などを研究試料とするとともに、本研究班で確保した検体、細胞、蛋白、遺伝要素を集約し供給する必要がある。

(3) 実施場所及び実施期間

実施場所：(1)疫学的実態調査研究：国立相模原病院、東京大学整形外科学教室、大阪大学整形外科学教室など。(2)骨形成・吸収の分子生物学的研究：国立相模原病院、東京大学整形外科、大阪大学整形外科、松本歯科大学など。(3)骨髄病態研究：国立相模原病院、大阪大学整形外科学教室、大阪大学生命機能研究科、米国国立研究所(NIH)、武田薬品工業株式会社研究所など。この目的の試料確保は国立相模原病院、大阪大学整形外科学教室、国立大阪南病院、市立池田病院、行岡病院、協和会病院などである。(4)関節リウマチの病因解明の研究：国立相模原病院、帝京大学内科、日本大学、大阪大学微生物研究所など。(5)骨・関節破壊発生の力学的機序の研究：慶応大学整形外科、大阪大学整形外科など。(6)治療法開発の研究：武田薬品工業株式会社研究所で新薬開発を進める。また大阪大学整形外科で人工骨開発・使用研究を進める。

実施期間：平成14年7月25日から平成17年3月31日

(4) 審査を希望する理由

疫学研究から出発するが、病因・病態・治療法開発研究の中で患者試料(手術時切除組織片、骨髓血、末梢血など)を研究対象にすること、また病因研究の中で遺伝要素を解析すること、そして共同研究施設間で患者試料(連結可能匿名化)を共有して解析研究するなどのため、研究内容の妥当性の承認を得ることが必要である。

5 倫理的配慮

(1) 人権の擁護

(A)十分なインフォームドコンセント：関節リウマチおよび骨粗鬆症、変形性関節症などの対照疾患であることが臨床的に診断され、機能再建目的などで手術を受ける患者のうち、手術時切除標本、骨髓液、血液などの試料を採取し研究目的で用いることに関して文書で説明し、同意書で承諾が得られた症例から試料を得る。

(B)症例の匿名登録：研究試料を得た時点で該当施設にて試料の名前を暗号化(連結可能匿名化)し個人情報流出を防ぐ。その後、本研究総括事務局である国立相模原病院に匿名登録、保存した後に、適切な共同研究施設へ必要分のみ送られる。本研究では試料と提供者との対応付けは出来ない。

(C)試料提供の自由：この研究への試料提供は自由で、提供に許諾しなくても不利益を受けないこと、試料提供に同意した場合でも随時これを撤回できること、その他のプライバシーや医療記録が守秘されることなどを明確に文書で示し了解を得ること。

(D)研究結果の発表：研究成績は共同研究者全員のものとし、本研究に参加した研究者の合意のもとに公表するが、全ての研究課題において患者さん個人を特定するような発表は行わない。

(2) 個人への利益・不利益

この研究では、多くの方々の御協力を得て関節リウマチなどの病的組織、骨髓液、血液などを総合的に調べるもので、患者さん個人試料の解析結果から有益な結果が得られる可能性は低く、患者さん自身には利益は無い。また、試料は手術時に摘出・採取されたものを用いるか、通常の処置時に採取される滑液・血液を使用するため、危険性および不利益は無い。

(3) 医学的貢献度

本研究は関節リウマチの病態、特に加齢により顕著な骨粗鬆症に陥った患者病態、病因を解明し根本的治療法開発に役立てるもので、医学上・医療上貢献度は大きい。

(4) 同意を求める方法

研究内容に関して、その概要、意義、必要性、利益および不利益を十分に説明した上で同意を得る。特に遺伝子関連研究においては、厳格に文書で説明を行い、署名でもって同意を求める。

6 その他の参考事項

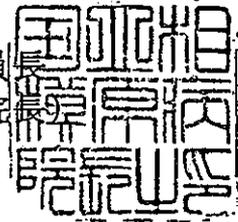
本研究は平成2年以來の厚生科学研究、平成8年以來の医薬品機構研究の結果に基づき、続けられる企画の研究である。

倫理委員会審査判定通知書

平成14年 7月 25日

所 属 国立相模原病院 臨床研究センター
官職・名 臨床研究センター長 越 智 隆弘 殿

倫理委員会委員長
(国立相模原病院)



受付番号：3

課題名：関節リウマチ・骨粗鬆症患者の疫学、病態解明と治療法開発に関する研究

代表者名：越智 隆弘 (国立相模原病院 臨床研究センター長)

上記課題について、平成14年7月24日の倫理委員会において審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判 定	条件付承認
理 由	<p>① 提供者個人の人権擁護、権利の保持に特段の配慮をして、インフォームドコンセントに関する書類も説明文も渡して十分読んでいただき、その上で納得（文書による同意書）していただく等の確認を行うこと。</p> <p>② データの利用に関しては、目的方法を限定し、患者さんに不利益にならず、個人が特定されず、情報が漏れないように取扱すること。</p> <p>③ 文部科学省、厚生労働省告示第二号の疫学研究に関する倫理指針に基づき実施すること。</p>

Ⅱ 平成16年度 分担研究報告書

I) RA 患者の骨粗鬆症の臨床疫学的研究

関節リウマチにおける骨粗鬆症に関する研究

分担研究者 西沢良記 所属機関名・職名 大阪市立大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)による続発性骨粗鬆症は発症部位により全身性と局所性に大別されその中でも傍関節性骨粗鬆症が特徴的とされる。昨年度は早期 RA に特徴的な傍関節性骨粗鬆症について報告したが、今回は、進行期 RA 患者において CXD 法を用いて橈骨遠位端及び中手骨の骨密度を検討した。橈骨遠位端ではレ線ステージの進行が見られない時期から著明に骨密度の低下が見られたが、中手骨ではレ線ステージの進行度と骨密度は負の相関を示し、その低下速度は炎症マーカーと相関を示した。疾患活動性のコントロールが安定した(CRP<1.0 mg/dl) RA 患者においては日常生活動作レベルを反映する HAQ score は大腿骨頸部骨密度と有意な負の相関を示したが、腰椎とは相関は見られなかった。関節破壊の進行度 Larsen damage score と骨密度との相関は見られなかった。早期 RA での手関節近傍の橈骨遠位端の海綿骨量の低下では関節炎に伴う局所での骨吸収性サイトカインの増加がその主たる原因と考えられたが、機械的刺激を受ける中手骨、大腿骨頸部、踵骨の骨密度低下は疾患活動性と関節障害に伴う身体活動性の低下が主因と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は続発性骨粗鬆症の主たる原因疾患の一つである。発症部位により全身性と局所性に大別され後者の中で傍関節性骨粗鬆症が特徴的とされている。これらの発現時期、発症機序は異なると考えられる。従って RA 患者の病期、活動性および測定部位をかえることにより詳細な病態の検討が可能であると考えられる。昨年度は、早期 RA 患者において、すでに橈骨遠位端の海綿骨骨密度が他の部位に先んじて著明に減少しており炎症マーカーと負の相関をしめし、炎症性骨吸収因子の影響をうけていることを明らかにした。今回は、活動期の RA においてレ線像の進行度と骨密度の関係を CXD 法を用いて検討した。さらに、疾患活動性のコントロールが安定した症例において各部位での骨密度と身体活動性の関係を検討した。以上より、各部位での骨粗鬆症発症時期やその主たる発症機序の特徴について検討した。

B. 研究方法

(1) 外来通院中の疾患活動性の認めら

れる女性 RA 患者 62 例において帝人社製ボナライザー II を用い、両手第二中手骨骨密度(m-BMD)および橈骨遠位端骨密度(r-BMD)を測定し、握力、X 線ステージとの相関を検討した。さらに外来通院中の女性 RA 患者、50 例、平均年齢、56.6 ± 13 才(18 - 72)において、m-BMD を測定し、その年間減少率と ESR, CRP, 血清 AL-P 値, 尿中カルシウム・クレアチニン比(U-Ca/U-Cre)などの疾患活動性および骨代謝パラメータおよび ADL(日本リウマチ学会薬効判定委員会の評価表を使用)、握力などの上肢機能の指標との相関を検討した。

(2) 外来通院中の炎症コントロール良好(CRP<1.0mg/dl)な女性リウマチ患者41例(年齢57.2 ± 10.7歳)において腰椎(L-BMD)、橈骨遠位1/3(R1/3-BMD)及び大腿骨頸部(N-BMD)をQDR-4500にて測定し関節障害度の指標であるLarsen's damage scoreと身体活動性の指標であるHAQ scoreとの相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学附属病院の倫理委員会に諮問し承認を受けた。本研究についての目的、意義、方法、予測されうる有用

性または危険性について文書および口頭で十分な説明を行い、自由意志により参加に同意した者を被験者とした。同意は文書により得た。実施責任者および分担者は被験者情報を責任を持って管理し、ハッキングに対処しネットワークとは独立したコンピューターにて情報管理し、また、他機関や他人よりいかなる要請があっても、倫理委員会の許可なく被験者の個人情報を開示せず、その取り扱いには細心の注意を払った。患者に実施事項（本研究の意義、目的、方法、患者が被り得る不利益および危険性）についての説明文書を作成し、実施責任者あるいは分担者が文書と口頭にて十分に説明をした後、その内容を理解してもらった上で同意書への記載を依頼した。以上より、倫理面の問題は無いと判断した。

C. 研究結果

(1) RA 患者の BMD は健常者に比し著明に減少していた。測定間の CV 値は 3% 以内であった。m-BMD はレ線ステージと有意な負の相関を示し ($R=-0.35$, $P<0.01$)、機能障害程度に比例した荷重の減少が皮質骨の減少に反映していると考えられた。一方 r-BMD はレ線ステージの進行が見られない時期から既に著明に低下していた。握力と正の相関を示した ($R=0.22$, $P<0.05$)。海綿骨優位の橈骨は炎症などの骨代謝に影響する因子をよく反映することより、ここでの握力の低下は強い炎症による疼痛などを反映している可能性が考えられた。また左右差の著しい群では特にレ線ステージに左右差があるものが多かった。RA 患者の mBMD は測定時点の ESR, CRP とは有意な相関を示さなかったが、mBMD 年間減少率は追跡期間の平均 ESR ($R=0.69$, $P<0.0001$)、平均 CRP ($R=0.57$, $P<0.0001$) と有意な相関を示した。一方、骨代謝の指標と考えられる平均 AL-P, 平均 U-Ca/U-Cre とは相関はみられなかった。さらに、mBMD 年間減少率は ADL ($R=0.36$, $P=0.028$) および握力の低下率 ($R=0.51$, $P=0.001$) とも有意な相関を示し、骨代謝の変化よりも疾患活動性にもなう機能障害による荷重の減少などの局所的な因子を反映していると考えられた。

(2) 日常生活動作レベルを反映する

HAQ score は N-BMD と有意な負の相関 ($R=0.95$, $P<0.05$) を示したが、R-EMD, L-BMD とは相関は見られなかった。関節破壊の進行度(疾患の重症度)を示す Larsen's damage score と骨密度との相関は見られなかった。

D. 考察

早期 RA における pQCT による検討と同様、進行期の CXD 法による検討においても海綿骨優位である橈骨遠位端骨密度はレ線ステージが進行し関節障害が見られる以前より強く進行していることが明らかになった。関節炎部の炎症細胞より産生される骨吸収促進作用のある炎症性サイトカイン濃度が局所的に増加し骨代謝の影響を受けやすい海綿骨の多い橈骨遠位端により大きく作用していることが示唆された。一方、中手骨の骨密度は、皮質骨有意な部位であり機械的刺激の影響をより強く反映するため、レ線ステージの進行とそれに伴う手指機能の低下に伴い徐々に低下すると考えられた。RA では大腿骨頸部、踵骨の骨密度低下において身体活動性の低下が関与したが、腰椎においては身体活動性を反映しなかった。健常者では身体活動性と腰椎骨密度が有意に相関するが、RA 患者ではこれとは異なり、単なる重力による荷重ではなく筋力を使った荷重運動がより重要な役割を果たしていることが示唆された。また、RA では心血管病変による死亡率が健常人に比して高いことが知られているが、RA 罹患が頸動脈の内膜中膜肥厚度に対して独立した危険因子であること、さらに RA における動脈硬化の進行度が傍関節部骨密度と負の相関を示すことを見出し、このことから、RA において傍関節性骨粗鬆症の進行を抑制することは心血管障害の抑制につながる可能性があると考えられる。

E. 結論

RA 患者では炎症関節の傍関節部の骨粗鬆症が強いことが特徴であるが、早期 RA においては、全身性の骨粗鬆症に先んじて既に有意な骨傍関節部の骨密度の低下が認められること、炎症が強く関与することが明らかになった。一方、四肢、手足部の骨密度は、躯幹部の骨密度と異なり身体活動性の影響を強くうけることが明らかになった。さらに傍関節部骨粗鬆症は動脈硬化の

危険因子であることも示唆され、早期からの積極的な RA の疾患コントロールと続発性骨粗鬆症に対する対策が RA 患者の予後改善に重要であると考えられる。

(健康危険情報)

特記事項無し

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada, S., Inaba, M., Goto, H., Nagata, M., Ueda, M., Nakatuka, K., Tahara, H., Yokoyama, H., Emoto, M., Shoji, T., Nishizawa, Y. Significance of intima-media thickness in femoral artery in the determination of calcaneus osteo-sono index but not of lumbar spine bone mass in healthy Japanese people. *Osteoporos Int* 16:64-70 2004

2. 学会発表

踵骨音響的骨評価値(OSI)はリウマチ患者において ADL の低下に伴い早期より減少する

第6回日本骨粗鬆症学会

2004年11月19日 さいたま市

コントロールの安定した関節リウマチ (RA) 患者における骨密度とそれに影響を及ぼす因子の検討

第6回日本骨粗鬆症学会

2004年11月19日 さいたま市

関節リウマチ患者の骨量の低下と動脈硬化の関連性

第6回日本骨粗鬆症学会

2004年11月19日 さいたま市

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当無し

2. 実用新案登録

該当無し

3. その他

特記事項無し

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

関節リウマチ・骨粗鬆症患者の疫学、病態解明と治療法開発に関する研究

分担研究者 吉川 秀樹

所属機関名・職名 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（整形外科）・教授

研究要旨

－検討1－

関節リウマチ(RA)患者の末梢骨、中枢骨の骨密度変化に関する縦断的研究
栄養学的な背景が均一化されているビタミンD投与中であつ罹病期間が7年以上のRA患者を対象として、RA患者の末梢骨と中枢骨の骨密度変化に関与する因子を縦断的研究で検討した。その結果、腰椎骨密度はステロイド服用により減少するが、手関節近傍の末梢骨の骨密度はむしろステロイド服用により維持されるように影響していることが示唆された。

－検討2－

関節リウマチ患者骨粗鬆症に伴う骨折発生頻度と発生に関わる因子解析を目的とした前向き検討

3ヶ月以内毎に定期的通院しているRA患者209名を対象として、脊椎・大腿骨頸部以外の骨折と、X線像上診断困難な脆弱性骨折も含めた骨折の発生頻度とその発生に関与する因子を前向き調査で検討した。その結果、骨折発生率は0.198骨折/人・年という極めて高頻度であることが明らかとなった。さらに、骨折は下肢骨、骨盤を含めて全身さまざまな部位にみられ、71%は日常生活動作で発生した脆弱性骨折であった。骨折発生には身体機能とステロイド服用量が有意の影響因子であった。RA患者の身体機能維持のためには関節破壊防止に加え、これまでの認識以上に骨折防止のための早期対応が重要であることが明らかとなった。

－検討1－

関節リウマチ(RA)患者の末梢骨、中枢骨の骨密度変化に関する縦断的研究

A. 研究目的

RAに見られる二次性骨粗鬆症は、全身性骨粗鬆症と傍関節性骨粗鬆症が重なりながら、全身いたる部位の骨折のリスクが増加する。しかしRA患者の骨密度減少に関与する因子は年齢、罹病期間、体格指数(BMI: body mass index)、全身の関節破壊の評価に基づくRAの病型評価、運動機能分類(class)、ステロイド投与の有無、ステロイド服用量、骨粗鬆症治療薬、閉経の有無、炎症マーカー(CRP)など極めて多岐にわたり、RA患者での骨密度減少に影響する因子の体系的な理解がされるに至っていない。この研究では末梢骨と

中枢骨の両方の骨密度の変化を縦断的に調査し、それぞれの骨密度減少に関与する因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

検討1、2とも臨床的な経過を詳細に評価する検討方法を取り、患者に特別に負担を強いる研究ではなかったが、そのデータ取り扱いにあたりプライバシーの保護に細心の注意を払い、基本データベースの保存はパスワード設定ファイルとし、データ解析は匿名化を行なったデータで行なった。罹病期間が7年以上の閉経後女性RA患者51名(平均年齢62.5±9.1歳、罹病期間7.0-42.3年・平均18.6年、ステロイド使用中31名)を対象とした。また骨粗鬆症治療薬としてbisphosphonate投与中の患者は

除外し、活性型ビタミンD製剤服用中の患者のみを対象とした。ビタミンDの非投与患者に対しては新たにビタミンD投与開始を行い観察した。骨密度はDXA (Lunar社製DPX-L)にて腰椎、大腿骨を、pQCT (ScancoMedical社製Densiscan-1000)で橈骨、脛骨の遠位及び骨幹部を、平均追跡期間7.7±2.5ヶ月で2回測定した。

C. 研究結果

・末梢骨と中枢骨の比較

腰椎、大腿骨では7.7ヶ月間に有意な骨密度減少はみられなかった。一方、pQCTで測定した末梢骨骨密度では橈骨遠位 $-2.1\pm 4.8\%$ 、橈骨骨幹部 $-2.4\pm 4.8\%$ 、脛骨骨幹部 $-1.2\pm 3.3\%$ の有意な減少が見られた。橈骨と脛骨の末梢骨間には減少率に有意な正相関が見られたが、大腿骨と末梢骨、腰椎と末梢骨間には骨密度減少率の相関は見られず、末梢骨の骨密度の変化と、中枢骨の骨密度の変化は独立していた。

・中枢骨骨密度変化に影響する因子
年齢、BMI、RA罹病期間、RA重症度、運動機能分類(class)、観察期間中のステロイド服用の有無、ステロイドの1日服用量、ビタミンD投与状況(新規投与開始例か継続投与例か)、CRPを説明変数として、腰椎、大腿骨の骨密度変化率に対する影響を検討した。多重回帰分析により有意な影響力が示された因子は、ステロイドの1日服用量とビタミンDの投与状況の二因子のみであった。つまりステロイドの1日服用量が多いほど腰椎の骨密度の減少は大きかった。またビタミンDの継続投与例では観察期間中骨密度が減少したのに対して、ビタミンD新規投与

例では腰椎骨密度の増加が見られた。

・末梢骨骨密度変化に影響する因子

多重回帰分析により橈骨骨密度の変化率に対する有意の影響力が示された因子は、ステロイドの使用の有無のみであった。ステロイド使用例では橈骨の骨密度減少率が有意に小さかった。

D. 考察

罹病期間7年以上の閉経後の女性RA患者では、傍関節性の末梢骨の方が中枢骨より減少速度が速く、また末梢骨と中枢骨の骨密度の変化率は独立していることが明らかとなった。この骨密度の減少率に対していずれの部位もステロイドの服用が大きな影響力を持っていたが、その影響は腰椎と橈骨では逆の方向性であることが明らかとなった。橈骨の傍関節性骨粗鬆症はRAの炎症性変化に伴う骨粗鬆症が主体であり、腰椎の骨密度減少は炎症性とは異なる骨密度減少であることが考えられた。

ビタミンDの新規投与患者では腰椎骨密度の維持効果がみられた。一方継続投与例ではこの維持効果は見られなかった。ビタミンD投与初期には基本的な栄養補充効果としての効果が得られると考えられた。

E. 結論

罹病期間が7年以上の閉経後女性RA患者では、末梢骨と中枢骨の骨密度は独立して変化していること、腰椎骨密度の減少はステロイド服用により悪化するが、手関節近傍の末梢骨の骨密度はむしろステロイド服用により維持されるように影響していることが示された。また限定的ではあるがビタミンD服用の骨密度維持への有用性が確認できた。

－検討2－

関節リウマチ患者骨粗鬆症に伴う骨折発生頻度と発生に関わる因子解析を目的とした前向き検討

A. 研究目的

RAで椎体・大腿骨頸部以外の四肢を含めたさまざまな部位に骨折がみられることは過去に後ろ向きの病歴調査により明ら

かにされている。しかしこのような全身さまざまな部位の骨折を含めた骨折発生率を明らかにした報告はない。また、著しい二次性骨粗鬆症が生ずることの多いRAでは日常生活動作中に生ずる脆弱性骨折がしばしば起こることが認識されてきているが、このような脆弱性骨折の診断は簡単ではなくこれを含めて発生率を検討した報告は全

くない。この研究は、RA患者で脊椎、大腿骨頸部以外の骨折や脆弱性骨折も含めた骨折の発生頻度とその発生に関与する因子を前向き調査で明らかことを目的とした。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会の診断基準を満たすRA患者で長くとも3ヶ月毎に定期的通院している患者209名(平均年齢60.4±11.5才、男31女178、平均罹病期間14.5±10.2年)を対象とし9ヶ月間調査した。骨折の診断は、臨床症状、単純X線像を用い、単純X線上診断不可能な場合はMRI、骨シンチ、CTあるいは単純X線上の経時的変化で画像上確認した。骨折発生に関与する因子として、年齢、性、機能分類(class)、ステロイド使用量、投与期間、骨粗鬆症薬使用の有無・投与期間、下肢手術の有無・回数、CRP、骨代謝マーカー(BAP、DPD)との関与を検討した。解析はSPSS11.5Jを用いてロジスティック回帰分析を行なった。

C. 研究結果

調査期間の9ヶ月間に22名31骨折が発生し、骨折発生率は0.198骨折/人・年であった。骨折は椎体、骨盤、肩、大腿骨遠位など全身さまざまな部位にみられた。22名のうち32%が複数骨折例、31骨折のうち71%は日常生活動作で発生した脆弱性骨折であった。36%は疼痛発症時に単純X線像上確認不可能であった。骨折発生に関与する因子として単変量回帰では年齢、機能分類、ステロイドの服用量・投与期間が関与していたが、多重回帰では身体機能とステロイド服用量が有意の影響因子であった。

D. 考察

平均年齢60歳のRA患者で0.198骨折/人・年と非常に高頻度に骨折を合併することが明らかとなった。また脆弱性骨折と単純X線像上確認できない骨折が多いことが明らかとなった。骨折はMichellらの過去の報告と同様に全身さまざまな部位にみられたが、我々の検討では骨盤骨折の頻度が多く、これはMRIや骨シンチによりX線像上診断困難な脆弱性骨折を診断しえたことによると考えられた。

骨折発生に関与する因子はステロイドの使用量と身体機能であった。

E. 結論

RA患者に見られる骨折は極めて高頻度に生じており、外傷もなく生ずる脆弱性骨折が多いことが明らかとなった。RA患者の身体機能維持のためには関節破壊防止に加え、これまでの認識以上に骨折防止のための早期対応が重要であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mukai, Y., Hosono, N., Sakaura, H., Ishii, T., Fuchiya, T., Fujiwara, K., Fuji, T., Yoshikawa, H.: Laminoplasty for cervical myelopathy caused by subaxial lesions in rheumatoid arthritis. *Journal of Neurosurgery*, 100:S7-12, 2004.

Nishikawa, M., Tomita, T., Fujii, M., Watanabe, T., Hashimoto, J., Sugamoto, K., Ochi, T., Yoshikawa, H.: Total ankle replacement in rheumatoid arthritis. *International Orthopaedics*, 28:123-126, 2004.

Nampei, A., Hashimoto, J., Hayashida, K., Tsuboi, H., Shi, K., Tsuji, I., Miyashita, H., Yamada, T., Matsukawa, N., Matsumoto, M., Morimoto, S., Ogihara, T., Ochi, T., Yoshikawa, H.: Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 22:176-184, 2004.

Horiki, M., Imamura, T., Okamoto, M., Hayashi, M., Murai, J., Myoui, A., Ochi, T., Miyazono, K., Yoshikawa, H., Tsumaki, N.: Smad6/Smurf1 overexpression in cartilage delays chondrocyte hypertrophy and causes dwarfism with osteopenia. *Journal of Cell Biology*, 65:433-45, 2004.

Horiki, M., Nakase, T., Myoui, A., Sugano, N., Nishii, T., Tomita, T., Miyaji, T., Yoshikawa, H.: Localization of RANKL in

osteolytic tissue around a loosened joint prosthesis. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 22:346-351, 2004.

Akita, S., Tamai, N., Myoui, A., Nishikawa, M., Kaito, T., Takaoka, K., Yoshikawa, H.: Capillary vessel network integration by inserting a vascular pedicle enhances bone formation in tissue-engineered bone using interconnected porous hydroxyapatite ceramics. *Tissue Engineering*, 10:789-795, 2004.

Nishikawa, M., Myoui, A., Ohgushi, H., Ikeuchi, M., Tamai, N., Yoshikawa, H.: Bone tissue engineering using novel interconnected porous hydroxyapatite ceramics combined with marrow mesenchymal cells: Quantitative and three-dimensional image analysis. *Cell Transplantation*, 13:367-376, 2004.

Kawakami, H., Sugano, N., Yonenobu, K., Yoshikawa, H., Ochi, T., Hattori, A., Suzuki, N.: Effects of rotation on measurement of lower limb alignment for knee osteotomy. *Journal of Orthopaedic Research*, 22:1248-1253, 2004.

Tsumaki, N., Kakiuchi, M., Sasaki, J., Ochi, T., Yoshikawa, H.: Low-intensity pulsed ultrasound accelerates maturation of callus in patients treated with opening-wedge high tibial osteotomy by hemicallotaxis. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 86A:2399-2405, 2004.

Hirohata, S., Yanagida, T., Nampei, A., Kunugiza, Y., Hashimoto, H., Tomita, T., Yoshikawa, H., Ochi, T.: Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: Possible role in synovial neovascularization. *Arthritis and Rheumatism*, 50:3888-3896, 2004.

玉井宣行、名井陽、荒木信人、秋田鐘弼、中瀬尚長、海渡貴司、村瀬剛、上田孝文、越智隆弘、吉川秀樹: 新規全気孔連通型 HA 多孔体 NEOBONE を用いた骨欠損に対する治療, *関節外科*, 23:100-107, 2004.

樋口周久、吉川秀樹: 骨形成因子 (BMP)、骨粗鬆学-基礎・臨床研究の新しいパラダイム-, *日本臨床*, 62:52-56, 2004.

玉井宣行、名井陽、橋本英雄、西川昌孝、藤井昌一、中瀬尚長、橋本淳、上田孝文、越智隆弘、吉川秀樹: 人工骨材料と骨・関節修復、新規全気孔連通型 HA 多孔体 NEOBONE を用いた骨・関節修復, *分子リウマチ*, 1:107-112, 2004.

橋本英雄、富田哲也、梶座康夫、吉川秀樹、森下竜一: NFκB デコイを用いた変形性関節症の治療, *整形・災害外科*, 47:1028-1029, 2004.

西川昌孝、名井陽、富田哲也、高樋康一郎、南平昭豪、吉川秀樹: 関節炎における骨・関節破壊進行と p38MAPK, *整形・災害外科*, 47:1422-1423, 2004.

名井陽、吉川秀樹: 連通多孔体型ハイドロキシアパタイトの開発と再生医療への展開, *骨・関節・靭帯*, 17:1205-1215, 2004.

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
なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：関節リウマチ患者の骨粗鬆症評価における大腿骨骨密度測定の
重要性に関する研究

研究協力者 中山久徳 国立病院機構相模原病院 リウマチ科 医師

研究要旨：関節リウマチ (RA) 患者において ADL や QOL を著しく低下させる原因となる骨粗鬆症および椎体骨折の実態を明らかにする臨床研究を行っている。RA 患者では腰椎に比して大腿骨骨密度の低下が著しく、特徴的である。RA による関節障害のため年齢に比して身体活動性が低下することが原因と考えられる。そのため RA 患者の骨粗鬆症診断にあたっては腰椎だけでなく大腿骨近位部も含めた骨密度評価が重要である。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者は続発性骨粗鬆症を惹き起こす代表的疾患であり、脆弱性骨折をきたし患者の ADL を一層低下させる。これまでの本班研究にて、当科 675 人の RA 患者の横断研究にて、53.3% が骨粗鬆症と診断され、19.3% に椎体骨折を、9.9% には多重骨折を認め、これが既報の日本人一般人口の有病率に比して高率であることを明らかにしてきた。原発性骨粗鬆症では腰椎骨密度を測定することにより骨粗鬆症の診断をすることが一般的である。しかし、RA では身体活動性の低下による骨密度低下の要素も強く、これを反映する大腿骨の骨密度測定も重要と考えられた。そこで RA 患者の骨粗鬆症評価における大腿骨骨密度測定の意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、ビスフォスフォネート未投与の女性 RA 患者 609 例 (平均 60.6±10.1 歳)。DXA 法 (QDR-4500A, Hologic) にて腰椎(LS)、大腿骨頸部(FN)及び大腿骨

近位部全体(TH)の骨密度を測定した。椎体骨折は胸腰椎 X 線写真にて判定した。比較対象として、RA 以外の膠原病 (nonRA/CTD) の女性患者 144 例 (平均 58.1±13.6 歳) も検討に加えた。

本研究での検討項目は全て通常の診療行為の範囲内で調べられており、結果についても患者のプライバシーに十分配慮し倫理的に問題はないが、他の関連研究も含めて院内の倫理委員会の承諾済みである。

C. 研究結果

①RA 患者の骨粗鬆症および椎体骨折の有病率の年代別検討：加齢に伴い骨粗鬆症、椎体骨折有病率とも上昇した。65 歳以上の高齢者では 50% 以上が骨粗鬆症を合併し、75 歳以上では約 70% に達した。椎体骨折を有する患者は 65 歳以上で 30%、75 歳以上で 50% に及んだ。原発性骨粗鬆症の診断基準でもある LS 骨密度が成人女性平均(YAM)70%未滿の割合は 75 歳以上では 40% を占めたがこれは椎体骨折有病率の 50% を下回ってい