

Ⅶ) 新しい時代の治療体系 (治療の管理)

(1) 患者中心の医療時代に

近年になって、“患者の権利”という表現がよく使われるようになりました。このような表現は1973年に米国病院協会が「患者の権利宣言」を公表したのが始まりです。「身体的弱者である患者の利益を、社会的に保障されるべき基本的権利として擁護すべきだ。」という考え方で、最近では日本でも一般的になってきています。

従来、医師が「私に任せておきなさい。」と言い、患者は「先生にお任せします」と答えて医療が進められました。この場合には、患者にとって何が重要なのかを医師の考えで決定し、それを実行するといったもので、患者はあくまで弱く知識もない存在にすぎなかったと言えます。

しかし最近の考え方は、治療の場において必要な情報は医師が患者に十分に説明し了解をとった(インフォームトコンセント)うえで、最終的には患者自身がすべての決定権をもつというものです。医者と患者の双方が医療内容、その費用はどれほどか、それによってどの様な効果をあげ得るかなどを互いに了解をしあって治療を進めるといった一種の契約による進め方です。

これに徹した場合には、「医者はもっぱら検査データ等の“科学的事実(エビデンス)”を扱う科学者・技術者として行動する。医者は患者に事実を提供し、患者はそれに基づき自己判断で意思決定する。医者は社会的・倫理的問題はわきまえながらも、ただ技術者としてその治療を請負う。」といった冷たい医療関係が懸念されますが、心の通った医師—患者関係は変わりません。

(越智 隆弘)

(2) 医師とのコミュニケーション

(A) エビデンスに基づく医療の提供

医師と患者さんのコミュニケーションとして医師に求められるのは、「患者さんの視点を尊重した医療情報提供を推進してゆくこと」です。患者さんが「こんな治療法があると言われていますが、それを試みてください。」と言っても、医師が「そんなものはいい加減な治療法だ。」と取り合わなければ対話になりません。そこで厚生労働省は医師も納得する治療情報として「医師むけ治療ガイドライン」を先ず作り、その内容を患者さんに分かりやすい表現になおして、「患者向け治療ガイドライン」をつくることを企画しました。

関節リウマチに関する「医師向け治療ガイドライン」は平成12年から厚生労働省の研究班の形で進められました。先ず、医師夫々のもつ「私のやり方」といった考え方を捨てて、医師誰もが納得するような「治療ガイドライン」を作ることが基本姿勢でした。医師誰もが納得するために、海外にも発表されている論文的事実に基づいて治療方法を整理してガイドラインをつくる方法がとられました。それぞれの治療内容の推奨度（お勧めできる程度）がA,B,C,Dの4段階に分けて記載されました。それは日本リウマチ財団から販売されています。

厚生労働省は更に、これを患者さんにも分かるような出版物を作るように求め、最近になって出版されました。医療の場で、医師が「治療ガイドライン」に沿って分かり易く治療内容を説明して、患者さんは医師と同じ内容の治療ガイドラインをもって納得した上で治療方法を決める。そのようにして医療がすすめられることが“エビデンスに基づく医療の提供”と呼ばれ、今後の医療の基本姿勢になります。その為には患者さんも勉強しなければなりません。

(B) 診療情報提供の推進

上述のように、医師と患者さんとのコミュニケーションとして医師に求められるのは、「患者さんの視点を尊重した医療情報提供を推進してゆくこと」です。「治療ガイドライン」は一つの重要な手段です。しかしこれだけではなく、色々な方法で“患者さんが自覚と責任を持って医療に参加できるような”コミュニケーションが医師には求められています。内容的には、医薬品などに関する適切な情報提供や治療方針や治療方法の選択肢を説明し、患者さんの選択肢や意向を尊重することが求められています。

(越智 隆弘)

(3) かかりつけ医と支援施設

昔は名医という評判の医師の診療を受けるために、患者さんは遠路出かけ、長い時間待って診療を受けていたことがあります。

しかし、特に手足の障害のあるリウマチ患者さんにとって通院は大変な苦勞です。平成8年頃から“かかりつけ医と支援施設”という診療体制が進められてきました。

普段の関節リウマチ治療は、通いやすさ等を考えて、リウマチ科を標榜する近所の医師（かかりつけ医）に通院する。しかし病気の経過によっては、もっと設備が必要である、あるいは多くの医療スタッフが必要であるという状態もあります。例えば、関節が傷んで歩けないので手術が必要という場合などです。関節リウマチが重症化したり合併症が出た場合などでも同じです。この様なときには、その症状に合わせて適切な専門病院が紹介されます。この様な専門病院を支援施設と呼んでいます。診療支援施設に紹介され、治療を受けて症状が軽くなれば、また元のかかりつけ医に戻る事になります。このような病院と診療所の連携を病診連携とか病病連携などとも呼ぶことがあります。かかりつけ医も支援施設の医師も、どちらも同じ治療ガイドラインに沿って治療を進めますので、お互いにスムーズに連絡を取り合って治療が行われます。

(越智 隆弘)

(4) クリティカルパスとは

最近注目の話題として「クリティカルパス」という言葉を耳にしますが、それは、「治療内容を詳しく示したスケジュール表のようなもの」という意味を持っています。

自動車の運転で例えると、地図などで道順を理解して運転する場合と、そうでない場合には、心の余裕や不安感も違います。

クリティカルパスには、検査の予定、治療の内容・手順、リハビリテーションの計画、食事はどうなのか、お風呂は入れるのか、など入院生活に関する疑問を、分かりやすく具体的に示してあるので、一覧表を見ることで入院生活をイメージでき、最終的な治療のゴールも明確になります。

事前に全体の治療の流れを把握しておくことで、患者さんの不安はかなり軽減され、病に立ち向かう心構えも違ってくると思います。また医療費についても、クリティカルパスには診療の標準的な手順が示されているので、無駄な医療が避けられるといった利点や、おおよその費用を概算することも可能です。

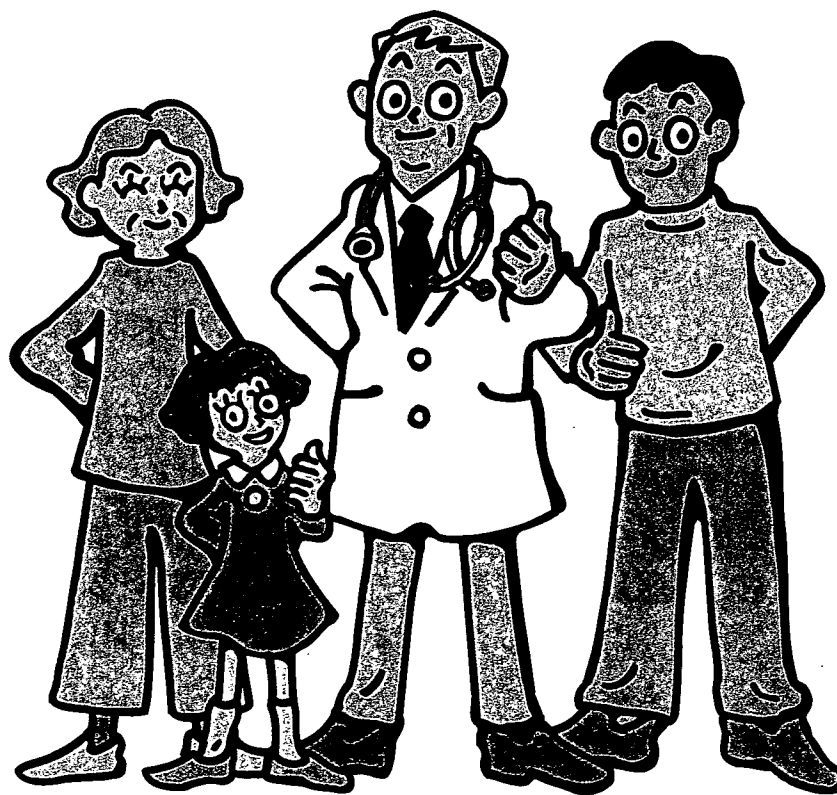
医療を行う側の立場から見ても、事前に計画を立てて医療行為を行うことにより、より効率よく、無駄なく、無理なくそして正確に診療をすすめることができます。また、医療スタッフのチームワークも取りやすくなり、万が一の医療事故防止などにも大いに役立ちます。医療がどんどん高度になると医療そのものが複雑になり、1人の患者さんに対して医療者側の人数も増えます。その時に、各自の統制がとれた医療を行わなければ効率よい、良質の医療は提供できないばかりか、医療事故の原因にもなります。それを防ぐために、現在どこの診療科でこういった治療が行われているかを知ることや、あるいは同じ診療科の中でも医師、看護師などのさまざまな職種があるため、各々の医療スタッフの連携を図るためにも、クリティカルパスの作成が重要となります。

リウマチの患者さんにはさまざまな状態がありますが、手術、特に人工膝関節置換術や人工股関節置換術を行う場合に、クリティカルパスは患者さんにとっても医療者側にとっても大変有用なものとなります。スケジュールとして手術の何日前に入院し、必要な術前検査を行い、実際の手術についての説明を行います。また麻酔医による麻酔方法の説明、術前の注意、また手術当日の手術室へ向かう時刻、手術時間、終了後の術後何日目よりのリハビリテーションの開始、退院までのスケジュールなどが精細に表示されているのが、クリティカルパスです。

立てられたクリティカルパスは、定期的にチェックされており、その時点での最新の医療を提供し、診療することも可能で、もし計画外の状態が発生した場合には、その状態に合わせて適切な対処がとられ、計画はいつでも変更可能ですので安心です。

また、すべての病気がクリティカルパスを作成して診療を行うことがよいわけではなく、患者さんによっても使った方がよい患者さんと、使わない方がよい患者さんがいます。できる限り多くの患者さんにクリティカルパスを作成することを目標としますが、クリティカルパスの作成の有無にかかわらず、患者さんに分かりやすい説明や、最善の診療を行うことを心がけております。

(龍 順之助)



(5) インフォームドコンセントとは

インフォームド・コンセントとは、「説明と同意」という意味をもち、アメリカで生まれた言葉です。いわば、医師による説明に対して、患者さんから同意を得ることを指します。

患者さんが医師の言うことを承諾するのは何の問題もなく、単純なことのよう聞こえますが、実は難しい問題です。医師は患者さんの決定を引き出すために必要な情報、例えばいくつかの検査・治療方法やその方法の利点、欠点などを伝えます。その際に大切なのは、過去の情報や憶測を伝えるのではなく、患者さんと同じ目線に立ち、患者さんお一人お一人にあった情報を、患者さんとよく話し合うことだと言われています。それにより、万が一の医療ミスや医療訴訟などといったトラブル防止にも役立つことができます。

インフォームド・コンセントをスムーズに受けるためのポイントをいくつか挙げてみます。①不安なときは、ご家族に同席してもらい、②具体的に分かるまで十分に説明してもらい、③聞きたいことを事前にメモしておく、④可能ならご自分でも病気についての情報を集めておく、などです。

医師からの多くの情報に対して治療方針を決めるのは、患者さんご自身です。昨今では、「お医者さんまかせではなく、自分の身体のごことは自分で決めよう」という意識が広まり、そのひとつとして、インフォームド・コンセントが注目されています。

医師や看護師、またご家族はいつでも手助けをしてくれますが、自分の健康は自分で守るつもりで積極的に治療に取り組む姿勢が大切です。

リウマチの患者さんはご自分が服用する薬や受ける手術、リハビリテーションなどの治療について医師や看護師、理学療法士などから十分に説明してもらい、必要があれば積極的に質問し、十分納得した上で同意し治療を受ける権利があります。

ご自分がどのようなリウマチ薬を服用しているのか、ご存知でない患者さんも少なくありません。信頼する医師にまかせきりというのも一つの考え方ですが、他の医療機関を受診する場合や、何か急な副作用などが発生した場合に、やはりご自分の服用している薬は知っておく必要があります。医師には薬を処方するにあたり説明する責任があり、また説明を聞いて患者さんは、その治療に同意することが必要です。何も迷うことなく、ご自分が受ける治療について十分な説明を聞き、それに対してご本人が同意する。これがインフォームド・コンセントです。

リウマチの患者さんには遠慮なさらず、ぜひ主治医にご自分の内服薬や注射の説明を受けることが必要です。また手術を受ける場合にも手術の方法、術後成績、合併症などの十分な説明を受け、納得して同意することが医療を受ける上でとても重要です。

(龍 順之助)



(6) セカンドオピニオンとは

リウマチ患者さんにとって新しい薬物療法を開始する際や、主治医に手術をすすめられた際に受け入れるかどうか迷ってしまうことがあると思います。そのような時に他の先生の意見を聞いて、治療を受けるかどうか判断したいと考えた場合に、「セカンドオピニオンを聞く」という方法があります。

セカンドオピニオンとは、「主治医の先生以外の医師の意見」という意味です。つまり、他の医師の意見を参考にして、最もよい治療方法を見つけることです。前項目にあるインフォームド・コンセントの流れに沿って、さまざまな治療方法、意見を取り入れ、最終的には患者さんが本当に納得できる治療を受けていただくための手段のひとつです。

<意見を受け入れる患者さん側からの疑問点>

1) 「主治医の先生に対する失礼」について

心配無用です。セカンドオピニオンとは、主治医や医療機関を変えることを前提としていませんし、ご自分の身体に関して少しでも多くの情報を得たいという気持ちは誰もが持っています。患者さんのことを第一に考えてくれる医師であれば、必ず理解を示してくれるはずです。また、医師にとっても別のよりよい治療方法や万が一の誤診などを発見できるという利点もあります。

2) 「どうすれば受けられるか」について

まずは主治医に「セカンドオピニオンをとりたい」との意志を伝えます。主治医の協力があれば、情報の共有や医療連携をスムーズに進めることができます。

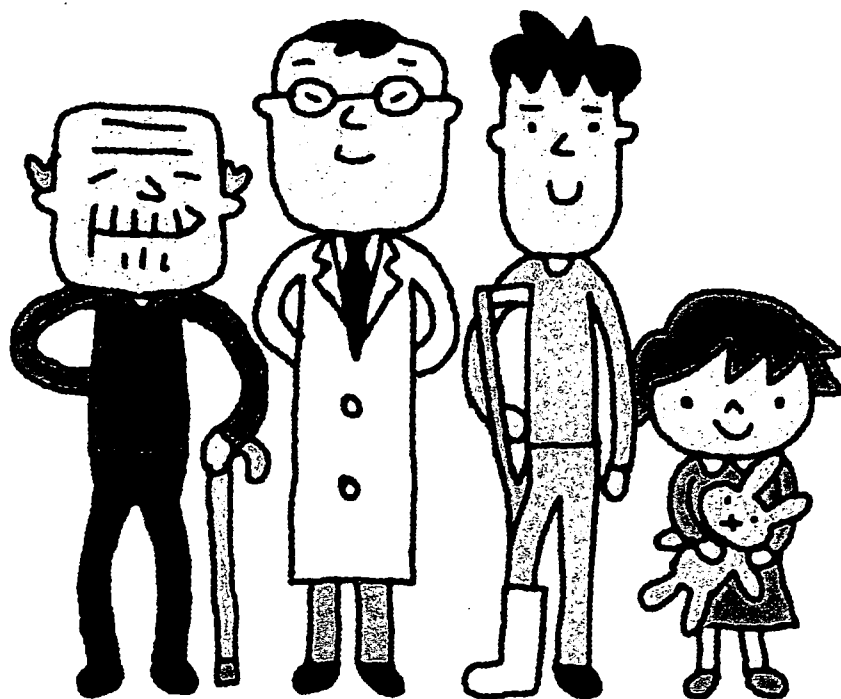
3) その他の注意・準備事項について

- ①勝手な判断で行うのではなく、患者さんの病状を最もよく理解しているのは主治医ですので、先に主治医に相談してから進めてください。
- ②主治医に紹介状と診療情報をお願いします。それがなければ、他の医療施設でもう一度検査をしなければなりません。
- ③受け入れ先に確認しましょう。受診前に連絡して、その医療機関のセカンドオピニオン受け入れ体制、予約の必要の有無、持参するもの、費用などを事前に確認しましょう。
- ④病気の経過と聞きたいことをまとめておきましょう。なるべくセカンドオピニオン医の負担を減らすためにも、経過や質問事項を簡潔にまとめておくとよいでしょう。

セカンドオピニオンを選択することは、その病気をよく知り新しい選択

肢を見つけられることをはじめ、患者さんご自身やご家族も含め、その病気に打ち勝つ最善の努力ができる一つの選択肢ですので、大いに活用していただきたいと思います。

(龍 順之助)



(7) リウマチ医に関する情報の収集

各地域にリウマチ医がおられます。

以下のアクセスにより、それぞれの患者さんの状態に求められるリウマチ医を御検討下さい。

編集・執筆者 (50音順、敬称略)

- 越智 隆弘 ; 国立病院機構相模原病院長
高崎 芳成 ; 順天堂大学膠原病内科教授
長谷川 三枝子 ; 日本リウマチ友の会理事長
村澤 章 ; 新潟県瀬波病院長
村島 温子 ; 国立成育医療センター母性内科医長
山崎 喜比古 ; 東京大学大学院医学系研究科・医学部
健康社会学教室主任 助教授
山本 一彦 ; 東京大学大学院医学系研究科・医学部
生体防御腫瘍内科学教授
龍 順之助 ; 日本大学医学部整形外科学教授
-

研究班事務局

〒228-8522

神奈川県相模原市桜台18-1

国立病院機構相模原病院 ; 内田 智子

☎ 042-742-8311 (内線4230)

FAX 042-747-2165

E-mail hisho@sagamihara-hosp.gr.jp

関節リウマチにおける骨粗鬆症に関する研究

主任研究者 越智 隆弘 大阪大学医学系研究科 招聘教授

研究要旨

関節リウマチ(RA)では、原発性骨粗鬆症の診断基準をそのまま適用すると、一般人口に比べ、どの年代でも骨粗鬆症の有病率が高く、全体では半数以上(53.3%)に合併し、さらに易骨折性でおよそ2割に椎体骨折がみられ、2椎体以上の多発性骨折の割合が多い。この傾向は若年からすでに認められどの年代にもみられ発症早期から骨粗鬆症が進行する。大腿骨頸部や踵骨などの骨密度低下がRAの進行に関連して進行し、グルココルチコイド投与例では骨密度非依存性に骨折率の上昇が認められた。また、原発性骨粗鬆症ではまれな椎体、大腿骨頸部以外の非外傷性脆弱性骨折が高頻度に認められる。以上よりRA患者の骨粗鬆症は重篤と考えられ、RA患者特有の治療開始基準、および治療法策定に関する検討を行った。

外来通院中のRA患者において骨密度をDXA法およびpQCT法、超音波法により測定した。さらに、新規骨折は一年毎の胸腰椎単純レ線撮影について、日本骨粗鬆症学会の基準を用いて骨折の新規発生率を求めた。これらについて、RAのコントロールおよび骨粗鬆症治療薬の影響に関する検討を行った。

RA患者における非外傷性新規椎体骨折発症率は腰椎または大腿骨の骨密度がYAM値に対してグルココルチコイドがプレドニゾン換算で7.5mg/日以上を12ヶ月投与されている患者では約85%以下に低下している症例に、それ以外では約80%以下に低下している症例にビスホスホン酸を投与したとき非投与群に対して腰椎骨密度は増加し新規椎体骨折は有意に抑制された。エチドロネート投与群では非投与群の骨折率に比して44%、アレンドロネート投与群では11%、リセドロネート投与群では12%にまでに減少した。また、RA特有の傍関節性骨粗鬆症である橈骨遠位端の海綿骨部分での骨密度はアレンドロネート内服により骨密度は増加することより炎症関節破壊防止にも有用なことが示唆された。生物学的製剤であるインフリキシマブ治療では橈骨骨密度は低下し続けた($p=0.028$)。一方、ビスホスホン酸投与では、骨吸収の十分な抑制で骨密度の上昇が認められた。ビスホスホン酸は骨吸収が局所的に亢進した部位に選択的に取り込まれることから傍関節性の骨量喪失を強力に回復したと考えられる。RA患者において高頻度に認められる非外傷性骨折(脆弱性骨折)のうち、椎体についてはビスホスホン酸による治療が有効であることが確認されたが、その他の部位の骨折についても有効性が示唆された。

以上から、RA患者では骨密度が比較的維持された骨減少症の時期からビスホスホン酸による早期の治療導入が椎体骨折の抑止につながることを示された。非椎体の非外傷性骨折についてはその骨折率が極端に少ないことから、今後、早期治療やビスホスホン酸の有用性を検討するうえで症例を増やした検討が望まれる。

骨折抑制の有用性のデータより、RA患者骨粗鬆症の薬物治療をYAM値80%以下で始めるという治療開始基準を設けた。この早期の時点でRAでの骨粗鬆症の診断、ビスホスホン酸をはじめとする骨粗鬆症治療薬の投与を開始可能とらしめるこの治療開始基準の今後の検証が望まれる。

分担研究者 西沢良記
所属機関名及び所属機関における職名
大阪市立大学大学院医学研究科・教授

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) では、原発性骨粗鬆症の診断基準をそのまま適用すると、一般人口に比べ、どの年代でも骨粗鬆症の有病率が高く、全体では半数以上 (53.3%) に合併する。骨粗鬆症が進行すると動脈硬化症などの合併症が進行し RA の生命予後にも悪影響を与える。炎症による関節周囲の骨吸収、廃用による荷重部位での骨喪失、グルココルチコイドなどの治療薬など様々な原因が関与し骨折リスクが高まり、通常の骨粗鬆症に比べ易骨折性でおよそ 2 割に椎体骨折がみられ、2 椎体以上の多発性骨折の割合が多い。この傾向は若年からすでに認められどの年代にもみられる共通した傾向であり、発症早期から骨粗鬆症が進行することが示唆されている。また、原発性骨粗鬆症にはまれな椎体、大腿骨頸部以外の非外傷性脆弱性骨折が高頻度に認められる。従って RA 患者においては新たな骨粗鬆症の診断および治療開始基準が必要であり、また、治療戦略についても検討していく必要がある。

B. 研究方法

骨密度の測定方法

外来通院中の RA 患者において全身性骨粗鬆症の指標として腰椎 (L-BMD)、橈骨遠位 1/3 (R-BMD) 及び大腿骨頸部 (N-BMD) を DXA 法にて測定した。さらに、踵骨 osteo-sono index (OSI) を測定した。傍関節性骨粗鬆症の指標として、橈骨遠位端 4 % 部を Stratec peripheral quantitative computed tomography (pQCT) を皮質骨部と海綿骨部とに分けて定量した。

新規骨折の判定

一年毎の胸腰椎単純レ線撮影について、日本骨粗鬆症学会の基準に基づいて、新規に認めた骨折から骨折発生率を求めた。新規椎体骨折発生率について 100 人・年あたりの発生数を検討した。

(研究 1) ビスホスホン酸製剤や HRT による治療歴のない RA 患者においてグル

ココルチコイド (GC) 治療歴のある例では T 値 -1.0 未満、GC 治療歴のない例では T 値 -1.5 未満、もしくは脆弱性骨折の既往のある例、400 例を対象として A 群アレンドロネート 5mg/日 + 活性型ビタミン D3 (アルファカルシドール) 0.5 μ g + カルシウム 800mg (77 例)、R 群 リセドロネート 2.5mg/日 + アルファカルシドール 0.5 μ g + カルシウム 800mg (80 例)、E4 群エチドロネート 400mg/日 \times 2 週 (10~12 週間投与) + アルファカルシドール 0.5 μ g + カルシウム 800mg (77 例)、E2 群エチドロネート 200mg/日 \times 2 週 (10~12 週間投与) + アルファカルシドール 0.5 μ g + カルシウム 800mg (72 例) D 群アルファカルシドール 0.5 μ g + カルシウム 800mg (94 例) 5 群に無作為に割り付けて骨粗鬆症治療薬介入の効果を 36 ヶ月間にわたり前向きに観察・比較検討した。薬剤開始時、6 ヶ月後と以降 12 ヶ月ごとに前述の如く腰椎・大腿骨骨密度測定、椎体骨折判定を行った。さらに薬剤開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後、12 ヶ月後、以降 12 ヶ月ごとに骨代謝マーカー (血清 BAP, 尿中 NTx) を測定した。

(研究 2) 外来通院中の女性 RA 患者において前述のごとく骨密度を測定し、さらに動脈硬化度の指標として pulse wave velocity (PWV) を Colin 社製 BP-203 RPE により定量した。それらの年間変化率に影響する因子、抗リウマチ治療およびビスホスホン酸による治療の影響について検討した。

(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公開せず、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

（研究1）5群間の患者背景因子（年齢、性、閉経、BMI、Stage、Class、疾患活動性、開始時のBAP・NTx、胸椎・大腿骨骨密度、既存骨折の有無、GC投与量）に有意差はなかった。薬剤によるすなわちRA患者における非外傷性新規椎体骨折発症率は腰椎または大腿骨の骨密度がYAM値に対してグルココルチコイドがプレドニゾン換算で7.5mg/日以上をすでに12ヶ月投与されている患者では約85%以下（T値-1.0未満）に低下している症例に、それ以外では約80%以下（T値-1.5未満）に低下している症例にビスホスホン酸を投与したとき非投与群に対してL-BMDは増加し骨吸収マーカーBone alkaline phosphatase (BAP) (IU/L)、尿中NTX/Cre比 (NTx) (nmol BCE/mmol Cr)は著明に低下した。新規椎体骨折の抑制は6ヶ月以降顕著に認められ、新規骨折の発症率（人/100人・年）はコントロールのD群では16.8であったが、アレンドロネート投与群(A群)は1.8で11%に減少、リセドロネート投与群(R群)は1.9で12%まで減少、E4群7.3、E2群8.7で両者を合わせて44%に減少した。

（研究2）pQCTでとらえた橈骨遠位端の海綿骨部分での骨密度はインフリキシマブ治療により十分な炎症コントロールを行い、日常生活動作(HAQスコア)が改善しても低下し続けた ($p=0.028$)。一方、L-BMD、N-BMDでは減少は抑制された。生物学的製剤以外の抗リウマチ治療によりコントロールが安定しているRA症例ではアレンドロネート内服によりL-BMD、N-BMDとともに橈骨遠位端の骨密度も増加した。

RA患者でのfemoral-ankle (fa) PWVとbrachial-ankle(ba) PWVは健常者に比し、有意な上昇が認められた。RA患者群と対照群において血圧、年齢、喫煙の有無で補正した多変量解析ではRA罹患は独立

した動脈壁効果(stiffening)の危険因子であった。RA患者群において橈骨遠位端の海綿骨部の骨密度はfaPWV、baPWVと有意な負の相関を認めた。橈骨遠位端の海綿骨の骨密度はRA患者で健常者に比べて有意な低下を認め、多変量解析で橈骨海綿骨骨密度の低下がRA患者の動脈壁硬化進展の独立した危険因子であった。RA患者での腰椎BMDとbaPWVとの相関を検討すると、両者間で有意な負の相関($r=-0.299$, $P=0.046$)を認め、この関係は踵骨OSIとbaPWVとの間にも認められた($r=-0.309$, $P=0.044$)。さらにRA患者にアレンドロネート1日量5mgを1年間投与すると、アレンドロネート非投与群では、尿中NTxは 64.2 ± 23.6 から 90.9 ± 24.9 に上昇したのに対し、投与群では、 60.2 ± 17.2 から 35.4 ± 22.8 まで有意に低下した($p < 0.003$)。BAPについても、非投与群で 22.8 ± 8.3 から 32.3 ± 9.4 と上昇したのに対して、投与群では変化は認められなかった。非投与群では骨密度に変化は認めなかったが、投与群で、腰椎BMD、大腿骨頸部BMDは上昇を認めた。この治療期間中のbaPWVの変化は、非投与群では増加したのに対し投与群で低下を認めた。

D. 考察

RA患者におけるビスホスホン酸の骨折抑制効果は活性型ビタミンD、カルシウムのみ投与に比較して顕著に見られた。特にアレンドロネート投与群、リセドロネート投与群においては新規骨折発症率がそれぞれ89%、88%に抑制された。エチドロネート投与群では56%の抑制にとどまった。これらは骨密度増加、骨代謝マーカー改善においても同様の結果であった。これらのことから、骨密度の低下の顕著なRA患者においては第二、第三世代のビスホスホン酸製剤を用いた積極的な骨粗鬆症の治療が患者の機能予後、さらに生命予後の改善につながると考えられた。

また、骨代謝回転の亢進が見られる症例ではより早期の治療開始の必要性が示唆されたため、今後、治療開始のタイミングの検討が必要であることが示唆された。

生物学的製剤による十分な炎症コント

ロールをもってしても骨代謝の改善は見られるが減少した骨密度を増加させることは困難である。しかし、ビスホスホン酸を投与すると、骨吸収マーカーが十分に低下し骨代謝回転が抑制され、それに伴い骨密度の上昇が認められ、これは傍関節性骨粗鬆症についても同様に増加することが確認された。RA 患者において高頻度に認められる非外傷性骨折（脆弱性骨折）のうち、椎体についてはビスホスホンによる治療が有効であることが確認されたが、その他の部位の骨折についても有効性が示唆された。

RA での動脈硬化病変の進行による心血管死亡率が健常人に比して高いことが知られているが、動脈壁硬化度の検討でも確認された。この動脈壁硬化度の進行がビスホスホン酸により改善すること、およびその改善効果がビスホスホン酸による骨密度上昇効果と有意に関連していることが示された。

RA での動脈硬化病変の進行について動脈壁硬化度(stiffening)においてもRA 罹患が危険因子であり疾患特異的な橈骨遠位端海綿骨の傍関節性骨粗鬆症の進展が関与することが明らかとなった。関節破壊につながる傍関節性骨粗鬆症の進行抑制に注目した治療が RA 患者の生命予後の改善に寄与する可能性が示唆された。

E. 評価 達成度について

RA に伴う脆弱性骨折について、RA 患者における荷重骨での骨量測定による診断の有用性、ビスホスホン酸を骨減少症より早期に導入することが腰椎の骨折抑制に有用であることが証明された。したがって、RA 骨粗鬆症の治療開始基準を作成し、そのための基礎データ作成の目標が達せられたと考えられる。RA 骨粗鬆症の診断基準として、YAM 値 80%以下を RA での骨粗鬆症として診断し、ビスホスホン酸による治療開始を可能にさせる治療開始基準が策定できた。

研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

この研究は RA による二次性骨粗鬆症の治療について始めて大規模に行われた研

究であり学術的・国際的意義は大きく、原発性骨粗鬆症から続発性骨粗鬆症に治療目標がシフトして来ていることから、その臨床的意義はきわめて大きいと考えられる。

今後の展望について

今回の結果より RA 患者における荷重骨での骨量測定による診断、YAM 値 80%以下を RA での骨粗鬆症として診断し、ビスホスホン酸による治療開始を可能にさせる治療開始基準の有用性が示唆された。今後、この RA 患者での骨粗鬆症の治療開始診断の臨床的有用性確認のために、多施設前向き研究の推進が強く望まれる。

研究内容の効率性について

通常、長期間を要するエンドポイントを骨折においた研究が計画通り行われたことはきわめて効率的であったと考えられる。

結論

RA 患者においては、原発性骨粗鬆症の診断基準をそのまま適用せず骨密度が比較的維持された時期から早期にビスホスホン酸による治療を開始することにより椎体骨折に関して十分な効果が得られる。RA 骨粗鬆症の診断基準として、YAM 値 80%以下を RA での骨粗鬆症として診断し、ビスホスホン酸による治療開始を可能にさせる治療開始基準が策定できた。今後は多施設前向き研究によるこの基準の検証が必要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

山田真介, 稲葉雅章, 後藤仁志, 田中一匡, 酒井真礼, 白川久美, 今西康雄, 西沢良記. アレンドロネート投与後の骨量改善に伴う動脈硬化進展に及ぼす影響について. *Osteoporosis Japan* 14, 39-41, 2006

田中一匡, 稲葉雅章, 櫻井真由美, 山田真介, 酒井真礼, 後藤仁志, 西沢良記. 関節リウマチ患者では傍関節性骨粗鬆症の進展が末梢の動脈硬化進展に関与する. *Osteoporosis Japan*, 14, 291-293, 2006

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, 2005.

Yamada, S., Inaba, M., Goto, H., Nagata, M., Kumeda Y., Imanishi Y., Emoto, M., Ishimura E., Nishizawa, Y. Associations between physical activity, peripheral atherosclerosis and one status in healthy Japanese women. *Atherosclerosis*, 188, pp196-202, 2006.

Tanaka, K. Inaba, M. Goto, H. Nagata-Sakurai, M. Sakai, S. Yamada, S. Ueda, M. Ishimura, E. Nishizawa, Y. Paraarticular trabecular bone loss at the ultradistal radius and increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 33, 652-8, 2006

Inaba, M., Tanaka, K., Goto, H., Sakai, S., Yamada, S., Naka, H., Imanishi, Y., Nishizawa, Y. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 34, pp290-5, 2007

2. 学会発表

関節リウマチ患者の動脈硬化と骨粗鬆症
第7回日本骨粗鬆症学会
2005年10月14日 大阪市

アレンドロネート投与後の骨量改善に伴う動脈硬化進展に及ぼす影響について
第23回日本骨代謝学会
2005年7月24日 大阪市

骨粗鬆症・骨代謝 関節リウマチ患者における骨粗鬆症治療薬投与後の骨量改善に伴う動脈硬化の進展に及ぼす影響について
第50回日本リウマチ学会総会・学術集会

2006年4月23-26日 長崎市

関節リウマチの臨床 関節リウマチ患者の動脈硬化進展における内臓脂肪増加の関与に関する検討
第50回日本リウマチ学会総会・学術集会
2006年4月23-26日 長崎市

関節リウマチ(RA)患者の動脈硬化進展における内臓脂肪増加の関与に関する検討
第79回日本内分泌学会学術総会
2006年5月19-21日 神戸市

G. 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

関節リウマチにおける骨粗鬆化の病態解明と重症化防止治療法の開発

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

ヒトRA滑膜組織にはCD68陽性細胞、Nurse細胞や、MMP-12 陽性細胞が含まれていることが示された。RA-Nurse細胞とB細胞との共培養により、IL-6が高値を示すこと、RA滑膜ではOsteopontinの発現が高く、中和抗体による抑制が示されたことから、RA病態重症化予防のターゲット分子候補であることが示された。RA患者の関節近傍骨病変に対して、関節破壊の防止を目的とした搔爬・人工骨移植術は臨床的に有用であり、関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止の新規治療法として有効であった。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）では、関節滑膜や骨髄中に存在する間質系細胞（Nurse細胞）や、MMP-12 陽性の多核巨細胞が骨破壊病態に関与していることが示唆されている。本研究では、ヒト滑膜組織やヒト骨髄組織における、Nurse細胞、MMP-12 陽性細胞の起源や病巣における所在を明らかにし、その病態生物学的解明を行う。また、Nurse細胞による抱き込み現象(pseudoemperipolesis)により誘導される液性因子に着目し、RA重症化機序を検討する。さらに関節リウマチにおける骨粗鬆症の重症化防止の新規治療法として、連通多孔体人工骨による脆弱化した骨の再生と骨粗鬆症の重症化防止を試みる。さらに、関節リウマチの重症化を予測し、正確な予後診断を可能とするため、血中C1q値の新規定量システムの開発を試みる。

B. 研究方法

1) Nurse細胞の起源の可能性として、組織球を候補と考え、そのマーカーであるCD68 (KP1) 抗体などの関連モノクロー抗体を用いて、ヒト関節滑膜、骨髄に対し免疫組織化学染色を行った。ヒト関節リウマチ

組織のMMP-12 免疫染色、TRAP染色を行った。

2) RA-Nurse細胞が、B細胞と共培養条件

下に発現する遺伝子群につき、骨・軟骨・関節組織での発現パターンがわかっている既知遺伝子を含む96遺伝子群（細胞外マトリックス、マトリックス分解酵素、マトリックス分解酵素阻害、成長因子、転写因子、細胞膜上レセプターなど）を搭載したカスタマイズドリアルタイムPCRアレイを用いた解析を行った。

3) OPN中和抗体による抱き込み現象の抑制を検討した。RA滑膜細胞に対し、抗Osteopontin抗体を添加2時間後、MC/Carを添加し2時間培養し、抱き込まれたMC/Car細胞数を定量した。CM非投与の滑膜細胞におけるOsteopontin発現をWestern Blotおよび免疫染色にて検討した。

4) 連通多孔体人工骨(NEOBONE)をウサギ膝関節近傍に移植し、骨の再生を検討した。さらに、人工骨内に骨形成蛋白(BMP)を導入し、骨再生の促進を試みた。人工骨による治療関節近傍嚢胞性骨病変を有するリウマチ患者20例に対し、病巣搔爬および人工骨充填を行い、充填した人工骨周囲の病変の広がりや人工骨自身の吸収を手術直後のX線と最終経過観察時のX線を比較することによって評価した。さらに術後の骨折の有無を評価した。

造影MRIを含めた骨再生の画像評価を行った。

5) 血中C1q値の高感度測定系の開発のため、新規モノクロー抗体の作成を行っている。マウス4匹を用いた融合実験より最終的に12

クローンを選択した。

(倫理面への配慮)

患者本人への組織学的検討の意義と有用性について十分なインフォームドコンセントを得ている。人工骨移植による骨移植は、厚生労働省の認可を受けており、保険診療として行っており、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

1) RA患者組織では滑膜表層細胞のみならず、深層の細胞に於いて高頻度に、やや好塩基性の胞体を有する細胞がCD68陽性であった。また、滑膜新生血管周囲の紡錘形細胞群の一部にCD68陽性細胞の存在を認めた。対照のOA組織では滑膜表層細胞に限定されていた。RA患者の関節近傍の骨吸収部では、TRAP陽性・MMP-12陽性の多核巨細胞、TRAP陽性・MMP-12陰性の多核巨細胞、TRAP陰性、MMP-12陽性の3種の多核巨細胞が存在し、それぞれ骨吸収に関与することを明らかにした。

2) RA-Nurse細胞の単層培養で発現が検出されなかった遺伝子群のうち、IL-1b、MMPs、CD44、SMAD4などがRA上清添加により遺伝子発現がみられた。対照群の上清添加にては、この遺伝子群の発現は誘導されなかった。

3) RA滑膜由来共培養CMでIL-6が有意に上昇した。その他のサイトカインはRA/非RAで有意差を認めなかった。MMP1及びOPNの遺伝子発現レベルはRA滑膜細胞で上昇した。MMP1発現レベルは、RA/非RA由来のいずれのCM刺激により上昇した。一方、Osteopontin発現レベルは、RA/非RA由来いずれのCM刺激も、RA滑膜細胞で特異的に上昇し、非RA滑膜細胞では低下した。RA滑膜細胞にはOsteopontin陽性細胞が多く存在し、Osteopontinタンパク量も増加していた。非RA滑膜細胞での発現は少なかった。Osteopontin中和抗体により、抱き込み現象が有意に抑制された。

4) ウサギ大腿骨移植後4週で、人工骨中央部まで、良好な骨形成を認め、BMP含有人工骨では、さらに旺盛な骨再生を認めた。骨髄幹細胞含有人工骨では、筋肉内に移植後4週で、マイクロCT評価により、全ての気孔内に豊富な骨形成を観察することができた。RA患者20例中19例で、術後6-12ヶ月で良好な骨再生を認め人工骨の有用性が示

された。造影MRIにおいても、人工骨内部への骨再生が観察された。

5) 血中C1q値測定系開発の1次選択として71クローンを選択した。2次選択として12クローンを確立できた。

D. 考察

滑膜内の新生血管周辺にはCD68陽性細胞が存在し、骨髄由来細胞である可能性が示唆された。骨吸収部では、TRAP陰性、MMP-12陽性の多核巨細胞が存在し、関節リウマチの病態への関与が示唆された。特異的な遺伝子群の発現はRA-Nurse細胞のみで誘導され、RA-Nurse細胞とB細胞との共培養によりRA特異的な液性因子が培養上清中に存在することを示唆する。さらに、これらRA特異的な液性因子に対して、RA-Nurse細胞のみが反応しうるしくみを持っていることが示唆された。

RA滑膜細胞とB細胞の共培養上清はIL-6が高く、さらにRA滑膜細胞のOsteopontin発現を刺激し、非RA滑膜細胞ではOsteopontin発現を抑制した。RA滑膜細胞ではOsteopontin発現陽性細胞が増加し、抱き込み現象はOsteopontin中和抗体にて抑制されたことから、Osteopontin分子のRA重症化への関与が示唆された。人工骨移植は、関節リウマチ・重症化の予防に有用な骨再生治療となる可能性が示された。血中C1q値測定系の開発により、リウマチ重症化の予後予測に貢献できるものと考えられた。

E. 結論

ヒトRA滑膜組織にはCD68陽性細胞が存在すること、関節リウマチの病態に重要な役割を果たすNurse細胞や、MMP-12陽性細胞が含まれていることが示された。RA-Nurse細胞とB細胞との共培養により、IL-6が高値を示し、RA病態特異的な液性因子が産生分泌され、RA-Nurseのみがこの因子に対して応答できるしくみを備えて関節炎の発症、重症化に関与することが示された。RA滑膜ではOsteopontinの発現が高く、中和抗体による抑制が示されたことから、RA病態重症化予防のターゲット分子候補であることが示された。RA患者の関節近傍嚢胞性骨病変に対して、関節破壊の防止を目的とした掻爬・人工骨移植術は臨床的に有用であり、関節リウマチ・骨粗鬆症の重症化防止の新規治療法として期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 西川昌孝、名井陽、大串始、池内正子、玉井宣行、吉川秀樹：連通多孔体ハイドロキシアパタイトと骨髄間葉系細胞を用いた骨再生、別冊整形外科, 47:7-11, 2005.
2. 富田哲也、橋本英雄、梶座康夫、吉川秀樹：NFκB 阻害による関節破壊制御、分子リウマチ, 2: 95-102, 2005.
3. 中村憲正、吉川秀樹：骨・軟骨の再生医療、臨床と研究, 82:983-986,2005.
4. 西川昌孝、名井陽、富田哲也、高樋康一郎、南平昭豪、吉川秀樹：MAPK 阻害薬による関節炎の治療, 分子リウマチ, 2:182-187, 2005.
5. 吉川秀樹：人工骨・人工関節の開発と問題点、人体にやさしい医療材料, クバプロ, p. 143-152,2005.
6. 海渡貴司、名井陽、吉川秀樹：骨を生まれ変わらせる—人工骨による骨組織再生、Biophilia, 1:28-34,2005.
- 7.吉川秀樹、名井陽：人工骨による骨の組織工学と再生医療、人工臓器・再生医療の最先端、先端医療技術研究所, p. 230-234
- 8.吉川秀樹：運動器の再生医療の現状と展望、理学療法学、32:441-444
9. Kaito, T., Myoui, A., Takaoka, K., Saito, N., Nishikawa, M., Tamai, N., Ohgushi, H., Yoshikawa, H.: Potentiation of the activity of bone morphogenetic protein-2 in bone regeneration by a PLA-PEG/hydroxyapatite composite. *Biomaterials*, 26:73-79, 2005.
10. Kishida, Y., Hirao, M., Tamai, N., Nampei, A., Fujimoto, T., Nakase, T., Shimizu, N., Yoshikawa, H., Myoui, A.: Leptin regulates chondrocyte differentiation and matrix maturation during endochondral ossification. *Bone*, 307:607-621,2005.
11. Nakaya, H., Shimizu, T., Isobe, K.I., Tensho, K., Okabe, T., Nakamura, Y., Nawata, M., Yoshikawa, H., Takaoka, K., Wakitani, S.: Microbubble-enhanced ultrasound exposure promotes uptake of methotrexate into synovial cells and enhanced antiinflammatory effects in the knees of rabbits with antigen-induced arthritis. *Arth Rheum*, 52:2559-2566,2005.
12. Oshima, K., Nampei, A., Matsuda, M., Iwaki, M., Fukuhara, A., Hashimoto, J., Yoshikawa, H., Shimomura I.: Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochem Biophys Res Commun*, 331:520-526,2005.
13. Tamai, N., Myoui, A., Hirao, M., Kaito, T., Ochi, T., Tanaka, J., Takaoka, K., Yoshikawa, H.: A new biotechnology for articular cartilage repair: subchondral implantation of a composite of interconnected porous hydroxyapatite, synthetic polymer (PLA-PEG), and bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2). *Osteoarthr Cartilage*, 13: 405-417, 2005.
14. Tsuboi, H., Udagawa, N., Hashimoto, J., Yoshikawa, H., Takahashi, N., Ochi, T.: Nurse-like cells from patients with rheumatoid arthritis support the survival of osteoclast precursors via macrophage colony-stimulating factor production. *Arth Rheum*, 52:3819-3828, 2005.
15. Yoshikawa, H., Myoui, A.: Bone tissue engineering with porous hydroxyapatite ceramics. *J Art Org*, 8:131-136, 2005.
- 16.妻木範行、村井純子、岩井貴男、岡本美奈、吉川秀樹：BMPシグナルと骨形成・骨吸収、*The Bone*, 20: 343-348,2006
17. 名井陽、玉井宣行、荒木信人、藤井昌一、富田哲也、古野雅彦、吉川秀樹：連通気孔構造を有するハイドロキシアパタイト人工骨の臨床応用、物理学的特性・臨床的特徴・問題点、日整会誌, 80:262-269, 2006.
- 18.坪井秀規、吉川秀樹：関節リウマチにみられる骨粗鬆症の臨床病態、*Rheumatology*, 13: 22-25, 2006.
- 19.向井克容、細野昇、坂浦博伸、藤原桂樹、富士武史、吉川秀樹：関節リウマチ中下位頰椎病変に対する椎弓形成術、別冊整形外科, 50:108-112,2006.
20. Ando, W., Hashimoto, J., Nampei, A., Tsuboi, H., Tateishi, K., Ono, T., Nakamura, N., Ochi, T., Yoshikawa, H.: Imatinib mesylate inhibits osteoclastogenesis and joint destruction in rats with collagen-induced arthritis (CIA). *Journal of Bone Mineral Metabolism*, 24:274-282,2006.
21. Hirao, M., Tamai, N., Tsumaki, N., Yoshikawa, H., Myoui, A.: Oxygen tension regulates chondrocyte differentiation and function during endochondral ossification. *Journal of Biological Chemistry*, 281:3179-3192,2006.
- 22.Hirohata, S., Miura, Y., Tomita, T., Yoshikawa, H., Ochi, T., Chiorazzi, N.: Enhanced expression of mRNA for nuclear factor κB1(p50) in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 8:R54, 2006.
- 23.Kaito, T., Mukai, Y., Nishikawa, M., Ando, W., Yoshikawa, H., Myoui, A.: Dual hydroxyapatite composite with porous and solid parts: Experimental study using canine lumbar interbody fusion model. *J Biomed Mater Res B Appl*

- Biomater, 78:378-84,2006.
24. Kawane, K., Ohtani, M., Miwa, K., Kizawa, T., Kanbara, Y., Yoshioka, Y., Yoshikawa, H., Nagata, S.: Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. *Nature*, 443:998-1002, 2006.
25. Kunugiza, Y., Tomita, T., Tomita, N., Morishita, R., Yoshikawa, H.: Inhibitory effect of ribbon-type NFkB decoy oligodeoxynucleotides on osteoclast induction and activity in vitro and in vivo. *Arthritis Research & Therapy*, 8:R103, 2006.
26. Matsubara, T., Myoui, A., Ikeda, F., Yoshikawa, H., Yoneda, T.: Critical role of cortactin in actin ring formation and osteoclastic bone resorption. *Journal of Bone Miner Metabolism*, 24:368-372, 2006.
27. Nakase, T., Yoshikawa, H.: Potential roles of bone morphogenetic proteins (BMPs) in skeletal repair and regeneration. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 24: 425-433, 2006.
28. Okamoto, M., Murai, J., Yoshikawa, H., Tsumaki, N.: Bone morphogenetic proteins in bone stimulate osteoclasts and osteoblasts during bone development. *Journal of Bone Mineral Research*, 21:1022-1033, 2006.
29. Sakaura, H., Hosono, N., Mukai, Y., Fujii, R., Yoshikawa, H.: Paraparesis due to exacerbation of preexisting spinal pseudoarthrosis following infliximab therapy for advanced ankylosing spondylitis. *Spine Journal*, 6:325-329, 2006.
30. Shi, K., Hayashida, K., Hashimoto, J., Sugamoto, K., Kawai, H., Yoshikawa, H.: Hydroxyapatite augmentation for bone atrophy in total ankle replacement in rheumatoid arthritis. *Journal of Foot and Ankle Surgery*, 45:316-321, 2006.
31. Tomita, T., Kunugiza, Y., Tomita, N., Takano, H., Morishita, R., Kaneda, Y., Yoshikawa, H.: E2F decoy oligodeoxynucleotide ameliorates cartilage invasion by infiltrating synovium derived from rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Medicine*, 18:257-265, 2006.
32. 柏井将文、橋本淳、吉川秀樹：関節リウマチ。 *The Bone*, 21: 123-128, 2007.
33. 富田哲也、吉川秀樹：NFkB をターゲットとした変形性関節症に対する治療法の開発、整形・災害外科, 50: 950-951, 2007.
34. 吉川秀樹：医工連携による次世代人工骨・人工関節の開発、生産と技術 59:86-88, 2007.
35. Ochi, T., Yoshikawa, H., Tososaki-maeda, T., Lipsky, P.E.: Mesenchymal stromal cells. Nurse-like cells reside in the synovial tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, 9:201, 2007.
36. Tsuboi, H., Nampei, A., Matsui, Y., Hashimoto, J., Kawai, S., Ochi, T., Yoshikawa, H.: Celecoxib prevents juxta-articular osteopenia and growth plate destruction adjacent to inflamed joints in rats with collagen-induced arthritis. *Modern Rheumatology*, 17: 115-122, 2007.
37. Tanaka, H., Sugamoto, K., Sahara, W., Ono, T., Tomita, T., Hashimoto, J., Yoshikawa, H.: The mode of destruction in shoulders with rheumatoid arthritis based on radiographic findings. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 16:539-543, 2007.
38. Liu, H., Sugamoto, K., Itoharu, T., Tomita, T., Hashimoto, J., Yoshikawa, H.: In vivo tree-dimensional skeletal alignment analysis of the hindfoot valgus deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 25:330-339, 2007.
39. Kitamura T, Hashimoto J, Murase T, Tomita T, Hattori T, Yoshikawa, H., Sugamoto K.: Radiographic study of joint destruction patterns in the rheumatoid elbow. *Clinical Rheumatology*, 26:515-519, 2007.
40. Arimitsu, S., Murase, T., Hashimoto, J., Oka, K., Sugamoto, K., Yoshikawa, H., Moritomo, H.: A three-dimensional quantitative analysis of carpal deformity in rheumatoid wrists. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 89B:490-494, 2007.

2. 学会発表

- 第 15 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会（特別講演）：関節リウマチに対する新しい治療戦略-人工骨による骨軟骨再生、平成 17 年 9 月（大阪）
- 第 5 回福岡骨代謝研究会：人工骨による骨再生骨粗鬆症の局所治療への応用、平成 17 年 10 月（福岡）
- 第 50 回日本口腔外科学会総会（教育講