

2013-2029A

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）

免疫疾患に対する有効な治療法の
確立に関する研究

平成 25 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 田中栄

平成 26 年 3 月

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）

免疫疾患に対する有効な治療法の
確立に関する研究

平成 25 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 田中栄

平成 26 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 免疫疾患に対する有効な治療法の確立に関する研究…………… 1
東京大学医学部附属病院整形外科
田中栄

II. 分担研究報告

- 関節リウマチ患者における構造学的評価用の
医用画像定量計測 ICT ツールの構築（X線画像）に関する研究…………… 9
東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座
岡敬之
- 関節リウマチ患者における構造学的評価用の
医用画像定量計測 ICT ツールの構築（MRI）に関する研究…………… 15
東京大学医学部附属病院整形外科
門野夕峰
- 関節リウマチ患者における種々の身体機能評価法におけるスコアの
統計学的検討に関する研究…………… 19
東京大学医学部附属病院整形外科
安井哲郎
- RA患者外科治療における機能改善評価のための工学的アプローチに関する研究… 23
東京大学医学部附属病院整形外科
大橋暁
- EDC（Electronic Data Capture）による即時性・信頼性を
向上させたデータサンプリングに関する研究…………… 27
東京大学医学部附属病院生物統計学
飯室聡
- 一般住民コホートをを用いたRA関連指標の疫学的検証に関する研究…………… 31
東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座
吉村典子

治療にもかかわらず関節破壊が進行する関節リウマチ患者の 危険因子に関する研究.....	37
--	----

産業医科大学医学部第一内科学講座

田中良哉

III. 研究成果の刊行に関する一覧.....	47
-------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷.....	67
----------------------	----

I . 総括研究報告

免疫疾患に対する有効な治療法の確立に関する研究

研究代表者 田中栄 東京大学医学部附属病院整形外科

研究要旨

免疫疾患の中でも、本邦での有病者数が 70 万人と推定される関節リウマチ (RA) 患者の有効な治療法の確立は喫緊の課題である。メトトレキサート (MTX) や生物学的製剤など分子標的薬の登場により多くの RA 患者は病勢がコントロールされつつあるが、一方で関節破壊が抑制できずに薬物でのコントロールに難渋する例も散見されており、全てのコースの RA 患者治療を的確かつ効率的に規定するアルゴリズムの確立が求められている。治療アルゴリズムを確立するためには、まず RA 診断の標準化が必要とされるが、RA の評価に使用される評価ツールは煩雑で臨床での使用が難しいものも多く、簡易かつ信頼性の高い評価ツールの普及が望まれる。また現在の RA 評価には改善の余地があり、これらを用いた治療効果判定は十分とは言えない。本研究では初年度である平成 25 年に 1) RA 患者における構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT (information and communication technology) ツールの構築 (X 線画像/MRI)、2) EDC (Electronic Data Capture) による即時性・信頼性を向上させたデータサンプリング、3) RA 患者における種々の身体機能評価法におけるスコアの統計学的検討、をサブテーマに、新たな評価法の確立に向けた Validation を行う。また整形外科を中心とした研究グループの特性を生かし、4) RA 患者外科治療における機能改善を評価のための工学的アプローチ、を考案しており Preliminary な検討を行う。更には、評価法の信頼性を確認するため、5) 一般住民コホートをを用いた RA 関連指標の疫学的検証、を行うとともに MTX と生物製剤の併用療法にも拘らず、約 1 割の症例で関節破壊が進行するという現状を顧みて TNF 阻害薬使用下に於いても骨軟骨破壊進行に寄与する危険因子を同定するため、6) 治療にもかかわらず関節破壊が進行する RA 患者の危険因子、を検討する研究を行う。

本年度は上述した 1)-6) のサブテーマをもとに、RA 患者の有効な治療法の確立を目指し、研究を遂行する。

A. 研究目的

免疫疾患の中でも、本邦での有病者数が 70 万人と推定される関節リウマチ (RA) 患者の有効な治療法の確立は喫緊の課題である。メトトレキサート (MTX) や生物学的製剤など分子標的薬の登場により多くの RA 患者は病勢がコントロールされつつあるが、一方で関節破壊が抑制できずに薬物でのコントロールに難渋する例も散見されており、全てのコースの RA 患者治療を的確かつ効率的に規定するアルゴリズムの確立が求められている。治療アルゴリズムを確

立するためには、まず RA 診断の標準化が必要とされるが、RA の評価に使用される評価ツールは煩雑で臨床での使用が難しいものも多く、簡易かつ信頼性の高い評価ツールの普及が望まれる。現在普及している RA 評価ツールは、関節破壊の評価 (構造学的評価)、疾患活動性評価、身体機能評価に大別されており、構造学的評価には、手足の X 線画像より、びらん (erosion) と関節裂隙狭小化 (Joint space narrowing; JSN) のカテゴリカルな得点の総和を求める modified Total Sharp Score (mTSS) が汎用される。しか

しながら同評価は Ceiling Effect、評価者内・評価者間のばらつきなどの問題点を持つ。疾患活動性評価に用いる DAS (Disease Activity Score) 28 は点数計算が煩雑であるとともに、患者評価 VAS を医師が聞き取ることも多く評価バイアスにつながる可能性があること、腫脹・疼痛関節評価に膝を含む大関節も手指の 1 関節と同等の扱いとなっており、その重みづけには疑問が残るなどの問題点がある。身体機能評価は様々な評価法が提唱されているものの、それぞれの評価法の関連や適用についての検討が十分とは言えない。すなわち現在の RA 評価には改善の余地があり、これらを用いた治療効果判定は十分とは言えない。

上記問題点を解決すべく、本研究では初年度である平成 25 年に 1) RA 患者における構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT (information and communication technology) ツールの構築 (X 線画像/MRI)、2) EDC (Electronic Data Capture) による即時性・信頼性を向上させたデータサンプリング、3) RA 患者における種々の身体機能評価法におけるスコアの統計学的検討、をサブテーマに、新たな評価法の確立に向けた Validation を行う。また整形外科を中心とした研究グループの特性を生かし、4) RA 患者外科治療における機能改善を評価のための工学的アプローチ、を考案しており Preliminary な検討を行う。更には、評価法の信頼性を確認するため、5) 一般住民コホートをを用いた RA 関連指標の疫学的検証、を行うとともに MTX と生物製剤の併用療法にも拘らず、約 1 割の症例で関節破壊が進行するという現状を顧みて TNF 阻害薬使用下に於いても骨軟骨破壊進行に寄与する危険因子を同定するため、6) 治療にもかかわらず関節破壊が進行する RA 患者の危険因子、を検討する研究を行う。本年度は上述した 1)–6) のサブテーマをもとに、RA 患者の有効な治療法の確立を目指し、研究を遂行する。

B. 研究方法

サブテーマ毎の研究方法を以下に記載する。

1) RA 患者における構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT ツールの構築 (X 線画像/MRI): RA の診断は、X 線画像・CT・MRI・エコーなどマルチモダリティの環境下に行われる。中でも X 線画像は広く普及しており、情報を有効に利用することが出来れば利用価値が高い。申請者ら膝・股関節・脊椎の X 線自動評価ソフトウェアを開発し、特許申請を行っている。特に膝 X 線自動評価用ソフトウェアに関しては全国約 50 病院に導入されるなど、臨床使用が進んでいるが、本年度は手の X 線画像を自動評価するソフトウェアのアルゴリズムを完成して精度検証を行う。MRI に関しては膝軟骨・滑膜の自動定量ソフトウェアが完成しており、膝痛を有する中等度疾患活動性をもつ RA 患者に、MTX 単独治療と生物製剤併用の治療を行い、膝 MRI の造影滑膜と軟骨量定量評価を治療前後で行う臨床試験データの解析が進行している。これらソフトウェア群の統合・普及を目指し、後述する EDC にて情報収集がスタートしている。

2) EDC による即時性・信頼性を向上させたデータサンプリング: 臨床研究等において、データを電子的に収集するシステム EDC は、保管スペースの削減、収集データの電子化が不要等のメリットから、情報収集の手段として着目されている。Electronic Patient Reported Outcomes (ePRO) システムは、被験者が電子端末を用いて自身の状況を入力する EDC の運用方法であり、被験者の実施遵守状況を把握できるとともに、他者の介在により影響を受ける可能性が高い被験者自身の報告データを高品質に入手できる有用な手段である。本研究においては患者の QOL 情報収集手段として ePRO を使用するとともに、単純 Xp を収集する EDC システムの構築を行い、現在進行中のランダム化比較試験 (RCT: Randomized Controlled Trial) において運用を開始している。初年度にはその運用に関して報告を行う。

3) RA 患者における種々の身体機能評価法におけるスコアの統計学的検討: RA 患者の手指の関節破壊が身体機能に大きく影響すると予想されるものの、ど

のような尺度で身体機能評価を行うべきかというエビデンスは確立されていないため、手指関節破壊 (Genant-modified total sharp score) と身体機能評価尺度、日常診療にて採取可能な検査値を統計学的に検討することで、有用な評価尺度の探索を試みた。

4) RA 患者外科治療における機能改善評価のための工学的アプローチ：モーションキャプチャシステムと床反力計により収集した歩行解析データから、逆動力学計算によって、下肢各筋の時系列に沿った筋力分布を算出することができる。RA 患者に人工膝関節全置換術(TKA)を行った場合の術前後の歩行時大腿四頭筋筋力をこの手法により算出し、特徴を明らかにすることを試みた。

5) 一般住民コホートをを用いた RA 関連指標の疫学的検証：従来の RA 関連指標は、対象となる集団の選択バイアスを内包しているため、本研究では住民代表制が確立した約 1700 例の般住民コホートをを用いた RA 関連指標の疫学的検証を行う。初年度には RA の有病率、および X 線学的検討を行った。

6) 治療にもかかわらず関節破壊が進行する RA 患者の危険因子：TNF 阻害薬の治療を 1 年以上継続し、関節 X 線読影データが記録されている RA 患者を対象に、1 年間の治療にも関わらず骨びらん (JE)、関節裂隙狭小化 (JSN) が基準値以上に進行した患者を mTSS-clinical relevant radiographic progressor (CRRP)、JE-CRRP、JSN-CRRP と定義した上で、進行した患者のベースライン、1 年後に於けるそれぞれの関連因子を同定した。

(論理面への配慮)

本調査は、東京大学研究倫理委員会の承認を得た研究計画に基づいて行われた。対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行い、研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

1) RA 患者における構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT ツールの構築 (X 線画像/MRI)：手の X 線

画像自動評価用ソフトウェアは完全な自動化には至らなかったが、誤検出の手動補正を加えたほぼ実用段階のソフトウェアが完成した。Genant-modified total sharp score の対象となる erosion と JSN 評価関節に関して、従来の DICOM ヴューワーによる計測と開発したソフトウェアによる計測を行い、再現性を検討 (級内相関係数：ICC：intraclass correlation coefficients) した結果、DICOM ヴューワーにおいて験者内 ICC は erosion=0.68、JSN=0.71、験者間 ICC は erosion=0.61、JSN=0.69、開発したソフトウェアにおいて験者内 ICC は erosion=0.81、JSN=0.85、験者間 ICC は erosion=0.80、JSN=0.89 であり、開発したソフトウェアの方が再現性に優れていた。MRI による軟膝軟骨・滑膜の自動定量ソフトウェアの精度(変動係数、CV:coefficient of variation) は、軟骨で 0.98、滑膜で 1.24 であり、骨密度測定 (DXA) の 1.0 という精度と比較して、ほぼ同程度の値であった。MTX 単独治療群 (9 例) と生物製剤併用群 (9 例) 間において、治療後と 1 年で軟骨量の低下に有意差は認められなかったが、滑膜増生の強いサブグループ (MTX 単独治療群 2 例、生物製剤併用群 2 例) で軟骨量の低下が大きい傾向にあった。

2) EDC による即時性・信頼性を向上させたデータサンプリング：データサンプリングは約 40 施設 600 症例を予定している。評価項目は患者の QOL (EQ5D) および膝関節 X 線所見の変化である。RCT に用いた EDC の集計により、H25/12/2 時点で臨床試験の本登録は 232 例であることが確認されている。研究プロトコルにては患者登録時にクラウド上に個人情報棄却した X 線画像をアップロードし膝 X 線自動評価用ソフトウェアにて計測を行っているが、被験者全体の膝関節裂隙最少距離は平均で 2.1 ± 2.2 mm であった。

3) RA 患者における種々の身体機能評価法におけるスコアの統計学的検討：身体機能評価スコアとして HAQ-DI, MHQ, DASH を採取し、各スコアの相関を Pearson の相関係数を用いて検討するとともに、機能的寛解の指標とされる HAQ-DI <0.5 に相当するカ

ットオフ値を ROC 解析にて算出した。最終的に TSS を目的変数、身体機能評価スコア、DAS28-ESR (DAS : 疾患活動性)、握力、つまみ力を説明変数として一般化線形モデルを用いた解析を行い、TSS と関連する評価尺度を探索した。HAQ-DI との Pearson 相関係数は、MHQ で 0.96、DASH で 0.92to

有意な相関を認めた。HAQ-DI <0.5 に相当する得点は MHQ で 48、DASH で 26 であり、AUC、感度、特異度は MHQ で 0.844、88%、71%、DASH で 0.980、92%、100% で、DASH の予測精度が高くなっていた。一般化線形モデルを用いた解析にて、TSS と関連する評価尺度はつまみ力であった。

4) RA 患者外科治療における機能改善評価のための工学的アプローチ : モーションキャプチャシステムと床反力計により収集した歩行解析データから、逆動力学計算によって健常者では、大腿直筋は 10%付近と 55%付近のタイムポイント、内側広筋と外側広筋は 5%付近のタイムポイントにピークを持つ筋力波形が見られた。術前患者では、大腿直筋に健常者と同様の波形が見られた一方で、内側広筋および外側広筋は歩行動作中常に筋力値が低く、筋力ピーク自体が存在しなかった。TKA 術後には、大腿直筋のみならず内側広筋および外側広筋にも健常者と同様の波形が見られるようになっていた。

5) 一般住民コホートをを用いた RA 関連指標の疫学的検証 : 和歌山県の山村および漁村に設定したコホート参加者 1,690 人のうち、臨床情報と X 線画像が得られた 1,318 人 (男性 444 人, 女性 874 人) に対して解析を行った結果、女性 9 例が RA であり、その有病率は 0.7%と従来の試算と一致していた。全集団の膝関節の関節裂隙狭小化は 1 年間で 0.1 mm 進行していた。

6) 治療にもかかわらず関節破壊が進行する RA 患者の危険因子 : mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は、療開始時では、いずれも CRP 高値が検出された。治療開始 1 年後では、mTSS-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は血清 MMP-3 値異常であったが、JE-CRRP

の関連因子は CRP 高値であった。

D. 考察

構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT ツールは膝・股関節・脊椎・手の X 線自動評価ソフトウェア精度検証も終了し、EDC による X 線画像収集も進むなど、一般臨床での実用段階にほぼ到達しており次年度以降で一般住民コホートをを用いた疫学的検証、関節破壊が進行する RA 患者の危険因子同定における X 線学的検討に向け、システムを調整中である。MRI 画像においては滑膜増生の強いサブグループで軟骨量の低下が大きい傾向にあるという興味深い知見を得ており、症例を蓄積し詳細な解析予定である。身体機能評価法におけるスコアの統計学的検討により、RA 患者の手指関節破壊を評価する身体機能評価尺度として DASH は有用であること、つまみ力が TSS の代用となりうる事が明らかになり、日常診療において導入可能な簡易な評価法の有用性が示唆された。工学アプローチでは、患者では内側広筋および外側広筋の発火に乏しく、術後に健常者と同様のピークを持った筋力の発火分布が見られるようになった。各々の筋の働きを定量評価することにより術前後のリハビリテーションに関して有用な知見が得られる可能性が高く、今後簡易な計測法の導入とシュミレーションモデルの構築を予定している。疫学的検証では RA の有病率が 0.7%と従来の試算と同程度であることが明らかになり、今後この一般住民コホートをを用いて血清学的マーカー、医用画像を詳細に検討予定である。RA 関連指標 CRP 高値は関節破壊進行の独立した予測因子であり、治療開始 1 年後の血清 MMP-3 値異常は mTSS および関節裂隙狭小化の進行、CRP 高値は Erosion 進行の指標であった。今後疾患活動性指標、血清学的マーカー、医用画像所見を比較評価するべく症例を蓄積中である。

E. 結論

新たな評価法の確立に向けた Validation を行い実用段階現在までの検討を行うとともに、住民コホートによる検証の準備と、治療難治例に関して危険因

子を同定することが出来た。本研究を推進することにより、RA 診断の標準化が図られ、診断から寛解導入に至るまでの時期や著しい増悪時、さらには急速進行の高リスク群、重症難治例には専門的な対応をリウマチ診療の専門機能を有する医療機関が行い、病状の安定している時期あるいは寛解導入後の治療にはかかりつけ医が診療するという治療アルゴリズムを構築することが可能となる。研究が完遂した後には、理想的な治療コースの意思決定が促進し、国民に対してより良質かつ適切な医療を提供することで医療経済にも貢献できるものと考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort. *Mod Rheumatol* 23(1):44-49, 2013 Jan
2. Jujo Y, Yasui T, Nagase Y, Kadono Y, Oka H, Tanaka S. Patellar fracture after total knee arthroplasty for rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty* 28(1):40-43, 2013 Jan
3. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: the ROAD Study. *Bone* 52(1):516-523, 2013 Jan
4. Fujii T, Matsudaira K, Yoshimura N, Hirai M, Tanaka S. Associations between neck and shoulder discomfort (Katakori) and job demand, job control, and worksite support. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan 22. [Epub ahead of print]
5. Tanaka S. Regulation of bone destruction in rheumatoid arthritis through RANKL-RANK pathways. *World J Orthop* 4(1):1-6, 2013 Jan 18
6. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, Horiguchi H, Kawaguchi H, Ohe K, Fushimi K, Tanaka S: Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database. *Emerg Med J*. 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]
7. Ono K, Ohashi S, Tanaka S: Rheumatoid arthritis and bone -periarticular and systemic bone loss-. *Clin Calcium* 23(2):249-255, 2013 Feb
8. Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Sanada T, Tanaka S, Nakagawa T. An additional reference axis improves femoral rotation alignment in image-free computer navigation assisted total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 28(5):766-771, 2013 May [Epub 2013 Mar 15]
9. Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol*. 2013 Mar 16. [Epub ahead of print]
10. Moro T, Kyomoto M, Ishihara K, Saiga K, Hashimoto M, Tanaka S, Ito H, Tanaka T, Oshima H, Kawaguchi H, Takatori Y. Grafting of poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) on polyethylene liner in artificial hip joints reduces production of wear particles. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2013 Apr 17.
11. 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*. 2013 May;28(5):1191-202.
12. Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Takei S, Takeda H, Tanaka S, Nakagawa T. Influence of navigation system updates on total knee arthroplasty. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2013 May 2;5(1):10.
13. 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*. 2013 May 28;14(1):173. [Epub ahead of print]
14. Sugita S, Chikuda H, Ohya J, Taniguchi Y, Takeshita K, Haga N, Ushiku T, Tanaka S. Cervical canal stenosis caused by progressive fusion and enlargement of cervical vertebrae with features of Proteus syndrome and Klippel-Feil syndrome. *Skeletal Radiol*. 2013 Jun 13. [Epub ahead of print]
15. Ono K, Ohashi S, Tanaka S, Matsumoto T. [Bone structure in rheumatoid arthritis]. *Clin Calcium*. 2013 Jul;23(7):983-91.
16. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N. The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study. *Mod Rheumatol*. 2013 Jul;23(4):722-8.
17. Taketomi S, Inui H, Hirota J, Nakamura K, Sanada T, Masuda H, Tanaka S, Nakagawa T. Iliotibial band irritation caused by the EndoButton

- after anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: report of two cases. *Knee*. 2013 Aug;20(4):291-4.
18. Ono K, Ohashi S, [Tanaka S](#). [Secondary Osteoporosis or Secondary Contributors to Bone Loss in Fracture. Therapeutic intervention of rheumatoid arthritis bone loss]. *Clin Calcium*. 2013 Sep; 23(9): 1345-52
 19. Taketomi S, Inui H, Nakamura K, Hirota J, Sanada T, Masuda H, Takeda H, [Tanaka S](#), Nakagawa T: Clinical outcome of anatomic double-bundle ACL reconstruction and 3D CT model-based validation of femoral socket aperture position. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013 Oct 2. [Epub ahead of print]
 20. Saito T, Yano F, Mori D, Ohba S, Hojo H, Otsu M, Eto K, Nakauchi H, [Tanaka S](#), Chung UI, Kawaguchi H: Generation of Col2a1-EGFP iPS Cells for Monitoring Chondrogenic Differentiation. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e74137. doi: 10.1371/journal.pone.0074137.
 21. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Ohe K, Shinoda Y, [Tanaka S](#), Kawano H: Impact of hospital volume on postoperative complications and in-hospital mortality after musculoskeletal tumor surgery: analysis of a national administrative database. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Sep 18;95(18):1684-91. doi: 10.2106/JBJS.L.00913.
 22. Akune T, Muraki S, Oka H, [Tanaka S](#), Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Geriatr Gerontol Int*. 2013 Sep 11. doi: 10.1111/ggi.12155. [Epub ahead of print]
 23. Taketomi S, Inui H, Nakamura K, Hirota J, Takei S, Takeda H, [Tanaka S](#), Nakagawa T: Three-dimensional fluoroscopic navigation guidance for femoral tunnel creation in revision anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc Tech*. 2012 Jun 15;1(1):e95-99. doi: 10.1016/j.eats.2012.04.003. Print 2012 Sep.
 24. Sugita S, Chikuda H, Ohya J, Taniguchi Y, Takeshita K, Haga N, Ushiku T, [Tanaka S](#): Cervical canal stenosis caused by progressive fusion and enlargement of cervical vertebrae with features of Proteus syndrome and Klippel-Feil syndrome. *Skeletal Radiol*. 2013 Jun 13. [Epub ahead of print]
 25. Taketomi S, Inui H, Hirota J, Nakamura K, Sanada T, Masuda H, [Tanaka S](#), Nakagawa T: Iliotibial band irritation caused by the EndoButton after anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: report of two cases. *Knee*. 2013 Aug;20(4):291-4. doi: 10.1016/j.knee.2013.03.013. Epub 2013 Apr 25.
 26. Kawata M, Inui H, Taketomi S, Nakamura K, Nakagawa T, [Tanaka S](#): Recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty caused by the impingement of a remnant lateral meniscus: A case report. *Knee*. 2013 Oct 31. pii: S0968-0160(13)00203-2. doi: 10.1016/j.knee.2013.10.012. [Epub ahead of print]
 27. Miyamoto H, Miura T, Morizaki Y, Uehara K, Ohe T, [Tanaka S](#): Comparative study on the stiffness of transverse carpal ligament between normal subjects and carpal tunnel syndrome patients. *Hand Surg*. 2013;18(2):209-14. doi: 10.1142/S0218810413500251.
 28. Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, Oshima Y, Tonosu J, Kato S, Ohya J, Oichi T, Okamoto N, [Tanaka S](#): Validity and reliability of the Japanese version of the painDETECT questionnaire: a multicenter observational study. *PLoS One*. 2013 Sep 30;8(9):e68013. doi: 10.1371/journal.pone.0068013. eCollection 2013.
 29. 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*. 2013 Dec 21. [Epub ahead of print]
 30. 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*. 2013 Nov 5. [Epub ahead of print]
 31. Uehara K, Chikuda H, Higurashi Y, Ohkusu K, Takeshita K, Seichi A, [Tanaka S](#): Pyogenic discitis due to *Abiotrophia adiacens*. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(12):1107-9. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.09.018. Epub 2013 Oct 2.
 32. Akune T, Muraki S, Oka H, [Tanaka S](#), Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. *J Orthop Sci*. 2014 Feb 8. [Epub ahead of print]
 33. Kobayashi H, Saito T, [Tanaka S](#): Biomineralization. Mineralization of cartilage in growth plate. *Clin Calcium*. 2014;24(2):177-84.
 34. 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*. 2014 Jan 22. pii: S1529-9430(14)00101-6. doi: 10.1016/j.spinee.2014.01.024. [Epub ahead of print]

35. 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*. 2014 Jan 6. [Epub ahead of print]
36. Tokuyama N, Tanaka S: New Development in Osteoporosis Treatment. Updates of denosumab, anti-RANKL antibody for osteoporosis. *J Clin Calcium*. 2014;24(1):85-91. doi: CliCa14018591. Japanese.
37. 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*. 2014 Jan 13;211(1):153-63.
38. 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*. 2014 Jan-Feb;53(1):41-6. doi: 10.1053/j.jfas.2013.09.014. Epub 2013 Nov 14.
39. 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(Jan):1-10, 2014
40. Ono K, Ohashi S, Tanaka S. Anti-osteoporosis drugs based on the guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis (2011 edition). *Clin Calcium* 24(3):401-6, 2014
41. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD study. *Mod Rheumatol*. 2014 Mar 4. [Epub ahead of print]
42. Muraki S, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: the ROAD study. *Mod Rheumatol* 24(2):236-42, 2014 Mar
43. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab*. 2014 Mar 13. [Epub ahead of print]
44. Miyazaki T, Tokimura F, Tanaka S: A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 8:463-471, 2014 Apr
45. Ogura K, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Tanaka S, Kawano H: Nomogram Predicting Severe Adverse Events After Musculoskeletal Tumor Surgery: Analysis of a National Administrative Database. *Ann Surg Oncol*. 2014 May 7. [Epub ahead of print]
2. 学会発表
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Tanaka S, Kawaguchi H, Akune T: Higher levels of serum 25(OH)D prevents the occurrence of osteoporosis, but deteriorates knee osteoarthritis: The ROAD study. European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis. Rome Cavalieri, Rome, Italy, 2013. 4.17-20
2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Tanaka S, Kawaguchi H, Akune T: Higher levels of serum 25(OH)D prevents the occurrence of osteoporosis, but deteriorates knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR), Kobe, Japan, 2013.5.28-6.1
3. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Risk Factors for Multiple Falls in Japanese Men and Women: The ROAD Study. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR), Kobe, Japan, 2013.5.28-6.1
4. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Prevalence of sarcopenia and its association with exercise habits in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD Study. IOF Regionals 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Hong Kong, 2013.12.12-15
5. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性腰椎症の発生率およびその危険因子 - The ROAD study -。第 42 回日本脊椎脊髄病学会学術集会。2013. 4. 25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄)。
6. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高すぎる骨密度はメタボ構成要因を合併し変形性腰椎症のリスクとなる。第 42 回日本脊椎脊髄病学会学術集会。2013. 4. 25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄)。
7. 吉村典子、長田圭司、延与良夫、吉田宗人、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：頸椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定とその特徴 - The ROAD study -。第 42 回日本脊椎脊髄病学会学術集会。2013.

4. 25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄).
8. 岡敬之、川口浩、阿久根徹、村木重之、田中栄、吉村典子：定量評価ソフトウェアにて求めた X 線画像、MRI 計測値と体格との関連：The ROAD study . 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26 (広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島、NTT クレドホール、メルパルク広島、広島).
9. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性腰椎症および腰痛の発生率およびその危険因子：The ROAD study -. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5. 23-26 (広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島、NTT クレドホール、メルパルク広島、広島).
10. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、田中栄、川口浩、阿久根徹：血清 25 (OH)D は骨粗鬆症の発生リスクを低下させる一方、変形性関節症では増加させる：ROAD スタディ 3 年後の追跡. 第 31 回日本骨代謝学会学術集会. 2013. 5. 30 (神戸国際会議場、兵庫).
11. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：サルコペニアの有病率の解明および運動機能・中年期運動習慣との関連：The ROAD study -. 第 15 回日本骨粗鬆症学会. 2013. 10. 11-13 (大阪国際会議場、大阪).
12. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである：The ROAD study -. 第 15 回日本骨粗鬆症学会. 2013. 10. 11-13 (大阪国際会議場、大阪).
13. 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛および ADL 障害への影響：The ROAD study -. 第 15 回日本骨粗鬆症学会. 2013. 10. 11-13 (大阪国際会議場、大阪).
14. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：骨粗鬆症の疫学：地域住民コホート ROAD の追跡. 第 28 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2013. 10. 17-18 (幕張メッセ国際会議場、千葉).
15. 大嶋浩文、伊藤英也、田中滋之、田中健之、岡敬之、茂呂徹、高取吉雄、田中栄：寛骨臼回転骨切り術後の変形性股関節症に対する人工股関節全置換術 —RAO がその後の THA に及ぼす影響—. 第 86 回日本整形外科学会学術総会. 広島, 2013. 5. 23-26
16. 伊藤英也、田中健之、大嶋浩文、茂呂徹、高取吉雄、田中栄：患者固有人工股関節設置ガイドの臨床試験. 第 40 回日本股関節学会学術集会. 広島, 2013. 11. 9-10.
17. 茂呂徹、高取吉雄、鴨川盛秀、織田弘美、森本修平、梅山剛成、田中栄、苅田達郎、伊藤英也、田中健之、川口浩、中村耕三；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. 2. 21-22.

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

II. 分担研究報告

関節リウマチ患者における構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT ツールの構築 (X 線画像) に関する研究

研究分担者 岡敬之 東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 関節疾患総合研究講座

研究要旨

関節リウマチ (RA) の構造学的評価には、手および足の関節の X 線画像にて、びらん (erosion) と関節裂隙狭小化 (Joint space narrowing; JSN) のカテゴリカルな得点の総和を求める modified Total Sharp Score (mTSS) が利用されるが、同評価法は Ceiling Effect、評価者内・評価者間のばらつきから点数が一定とならない、などの問題点を持つと共に、煩雑で日常診療で利用することが難しかった。本研究においては、erosion と JSN の評価を自動化することで、日常診療に利用可能な簡易な RA 患者の構造学的評価システムを開発する。

手の X 線画像自動評価用ソフトウェアは完全な自動化には至らなかったが、誤検出の手動補正を加えたほぼ実用段階のソフトウェアが完成した。DICOM ヴューワーにおいて験者内 ICC は erosion=0.68、JSN=0.71、験者間 ICC は erosion=0.61、JSN=0.69、開発したソフトウェアにおいて験者内 ICC は erosion=0.81、JSN=0.85、験者間 ICC は erosion=0.80、JSN=0.89、であり開発したソフトウェアの方が再現性に優れていた。

臨床使用に耐えうる手 X 線画像評価用ソフトウェアが完成し、従来 DICOM ヴューワーにおける計測よりも良好な精度が確認できた。同ソフトウェアのクラウド化も進行しており、今後の臨床利用に向けてシステム調整中である。本システムで利用する X 線画像は容量が 10MB であるが、3MB まで可逆に圧縮できることを確認しているため、通常の通信環境で問題なく運用することが出来る。次年度以降で、本班研究の分担研究である一般住民コホートをを用いた疫学的検証、関節破壊が進行する RA 患者の危険因子同定における X 線学的検討での使用を検討中である。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の構造学的評価には、手および足の関節の X 線画像にて、びらん (erosion) と関節裂隙狭小化 (Joint space narrowing; JSN) のカテゴリカルな得点の総和を求める modified Total Sharp Score (mTSS) が利用されるが、同評価法は Ceiling Effect、評価者内・評価者間のばらつきから点数が一定とならない、などの問題点を持つと共に、煩雑で日常診療で利用することが難しかった。本研究においては、erosion と JSN の評価を自動化することで、日常診療に利用可能な簡易な RA 患者の構造学的評価システムを開発する。

B. 研究方法

一般に X 線画像は撮影管電圧や線量、被験者の体格によって画像のコントラストが一定とならず、計測に際して基準線を決定する際に自動化を図ることが難しかった。申請者らは複数のデジタルフィルタ (Median フィルタによる画像内のノイズ軽減・ロバートフィルタによる画像境界の明確化など) を用いて、画像コントラストを改善するとともに、情報を補完し、骨の境界に輪郭線を表示するアルゴリズムを考案している。具体的には、手指・足趾部分の軟部組織の境界を検出し、5 本の指 (趾) の先端から近位に向かって走査を行う。これにより手 (足) の領域が確定するが、さらに軟部と骨の境界を求める目的で、求めた領域内で画像輝度による画素のクラ

スタリングを行い、骨の輝度値を予想する。このアルゴリズムにより、異なるコントラストの X 線画像においても軟部と骨の分離を行うことが出来る（外側の骨輪郭線）。外側の骨輪郭線が抽出された後に、統計学的に測定基準線を決定する。骨の輪郭線は解剖学的な位置情報に基づいて、分割を行い、1 指（趾）IP、1-5 指（趾）の DIP、1-5 指（趾）PIP、1-5 指（趾）MP 関節、手（足）根骨の関節に相応する輪郭線にタグ情報を付加する。この位置情報から各関節で JSN を求める。mTTS における JSN のスコアリングは 0=正常、1=局所、2=50%以上が残存、3=50%以下が残存、亜脱臼、4=関節裂隙消失、完全脱臼となっており、関節裂隙の情報とともに亜脱臼、脱臼に関するアライメントの情報も必要となるため、抽出した末節骨・中節骨・基節骨・中手骨の輪郭線をもとに回帰直線を算出し、骨の中央軸としてアライメントに関する評価を行う。以上により JSN に関しては関節裂隙の最小距離と面積、骨軸のなす角度の定量評価が可能となる。次に、骨の中央軸に直行する形で内外側に輝度の最高変化領域を求め、内側の骨輪郭線とする。内外側の骨輪郭線で囲まれた部分が皮質骨に相応する領域となる。Erosion は高輝度の皮質骨内に点在する低輝度の領域であるが、単純な輝度値の判別のみでは微細な領域も検出し偽陽性が増加してしまうため、皮質骨内の画素の輝度値をもとに至適なクラスタリングを行う x-means 法にて erosion の threshold を決定するアルゴリズムとする。本研究では、20 例の RA 患者において、Genant-modified total sharp score の対象となる erosion と JSN 評価関節に関して、従来の DICOM ヴューワーによる計測と開発したソフトウェアによる計測を行い、再現性（級内相関係数: ICC: intraclass correlation coefficients）を求め精度検証を行った。

（論理面への配慮）

本調査は、東京大学研究倫理委員会の承認を得た研究計画に基づいて行われた。対象者に検査項目について同意を得て行った。得られたデータの解析においては、匿名化を行い、研究遂行にあた

り倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

手の X 線画像自動評価用ソフトウェアは完全な自動化には至らなかったが、誤検出の手動補正を加えたほぼ実用段階のソフトウェアが完成した。DICOM ヴューワーにおいて験者内 ICC は erosion=0.68、JSN=0.71、験者間 ICC は erosion=0.61、JSN=0.69、開発したソフトウェアにおいて験者内 ICC は erosion=0.81、JSN=0.85、験者間 ICC は erosion=0.80、JSN=0.89、であり開発したソフトウェアの方が再現性に優れていた。

D. 考察

臨床使用に耐えうる手 X 線画像評価用ソフトウェアが完成し、従来 DICOM ヴューワーにおける計測よりも良好な精度が確認できた。同ソフトウェアのクラウド化も進行しており、今後の臨床利用に向けてシステム調整中である。本システムで利用する X 線画像は容量が 10MB であるが、3MB まで可逆に圧縮できることを確認しているため、通常の通信環境で問題なく運用することが出来る。次年度以降で、本班研究の分担研究である一般住民コホートを用いた疫学的検証、関節破壊が進行する RA 患者の危険因子同定における X 線学的検討での使用を検討中である。

E. 結論

手 X 線画像評価用ソフトウェアが完成し、臨床利用に向けての調整が進行している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muraki S, Oka H, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A

- longitudinal cohort study. *Osteoporos Int* 24: 459-466, 2013
2. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52: 516-523, 2013
 3. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: A nested case-control study. *Mod Rheumatol* 23: 722-728, 2013
 4. Jujo Y, Yasui T, Nagase Y, Kadono Y, Oka H, Tanaka S. Patellar fracture after total knee arthroplasty for rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty*. 28:40-3, 2013
 5. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: The Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 21: 783-788, 2013
 6. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: the ROAD study. *Osteoporos Int* 24: 2775-2787, 2013
 7. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Minamide A, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Takiguchi N, Akune T, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshida M: Prevalence and distribution of intervertebral disc degeneration over the entire spine in a population-based cohort: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 104-110, 2014
 8. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. *Mod Rheumatol*, in press
 9. Yoshimura N, Nagata K, Muraki S, Oka H, Yoshida M, Enyo Y, Kagotani R, Hashizume H, Yamada H, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Kawaguchi H, Toyama Y, Nakamura K, Akune T: Prevalence and progression of the radiographic ossification of posterior longitudinal ligament and its associated factors in the Japanese populations: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoporos Int*, in press
 10. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified need of care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD study. *Geriatr Gerontol Int*, in press
 11. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Nishiwaki Y, Shimizu Y, Yoshida H, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its co-existence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab*, in press
 12. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Exercise habits during middle age are associated with lower prevalence of sarcopenia: the ROAD study. *Osteoporos Int*, in press
 13. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Association of knee osteoarthritis with onset and resolution of pain and physical functional disability: The ROAD Study. *Mod Rheumatol*, in press
 14. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Association of physical activities of daily living with the incidence of certified need of care in the long-term care insurance system of Japan: the ROAD study. *J Orthop Sci*, in press
 15. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Nishiwaki Y, Sudo A, Omori G, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Incidence of disability and its associated factors in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab*, in press
 16. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: The ROAD Study. *J Bone Miner Metab*, in press
 17. Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The prevalence of cervical myelopathy among subjects with narrow cervical spinal canal in a population-based MRI study: The Wakayama Spine Study. *Spine Journal*, in

- press
18. Yamada K, Matsudaira K, Takeshita K, Oka H, Hara N, Takagi Y. Prevalence of low back pain as the primary pain site and factors associated with lowhealth-related quality of life in a large Japanese population: a pain-associated cross-sectional epidemiological survey, *Mod Rheumatol*, in press
2. 学会発表
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Tanaka S, Kawaguchi H, Akune T: Higher levels of serum 25(OH)D prevents the occurrence of osteoporosis, but deteriorates knee osteoarthritis: The ROAD study. European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis. Rome Cavalieri, Rome, Italy, 2013. 4.17-20
 3. Kagotani R, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Yamada H, Nagata K, Ishimoto Y, Takiguchi N, Teraguchi M, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Association of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and bone mineral density and marker of bone metabolism: The ROAD study. European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis. Rome Cavalieri, Rome, Italy, 2013. 4.17-20
 4. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Tanaka S, Kawaguchi H, Akune T: Higher levels of serum 25(OH)D prevents the occurrence of osteoporosis, but deteriorates knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR), Kobe, Japan, 2013.5.28-6.1
 5. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Risk Factors for Multiple Falls in Japanese Men and Women: The ROAD Study. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society (IBMS) and the Japanese Society for Bone and Mineral Research (JSBMR), Kobe, Japan, 2013.5.28-6.1
 6. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Prevalence of sarcopenia and its association with exercise habits in the elderly of Japanese population-based cohorts: The ROAD Study. IOF Regionals 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Hong Kong, 2013.12.12-15
7. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性腰椎症の発生率およびその危険因子 – The ROAD study -. 第42回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2013. 4.25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄).
 8. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高すぎる骨密度はメタボ構成要因を合併し変形性腰椎症のリスクとなる. 第42回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2013. 4.25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄).
 9. 吉村典子、長田圭司、延与良夫、吉田宗人、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：頸椎後縦靭帯骨化症の有病率の推定とその特徴 – The ROAD study -. 第42回日本脊椎脊髄病学会学術集会. 2013. 4.25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄).
 10. 岡敬之、川口浩、阿久根徹、村木重之、田中栄、吉村典子：定量評価ソフトウェアにて求めたX線画像、MRI計測値と体格との関連：The ROAD study. 第86回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5.23-26 (広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島、NTTクレドホール、メルパルク広島、広島).
 11. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性腰椎症および腰痛の発生率およびその危険因子：The ROAD study -. 第86回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5.23-26 (広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島、NTTクレドホール、メルパルク広島、広島).
 12. 村木重之、岡敬之、阿久根徹、延與良夫、吉田宗人、鈴木隆雄、吉田英世、石橋英明、時村文秋、山本精三、中村耕三、川口浩、吉村典子：膝における関節裂隙狭小化および骨棘形成がQOLに与える影響. 第86回日本整形外科学会学術総会. 2013. 5.23-26 (広島グリーンアリーナ、リーガロイヤルホテル広島、NTTクレドホール、メルパルク広島、広島).
 13. 吉村典子、村木重之、岡敬之、中村耕三、田中栄、川口浩、阿久根徹：血清25(OH)Dは骨粗鬆症の発生リスクを低下させる一方、変形性関節症では増加させる：ROADスタディ3年後の追跡. 第31回日本骨代謝学会学術集会. 2013. 5.30 (神戸国際会議場、兵庫).
 14. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：サルコペニアの有病率の解明および運動機能・中年期運動習慣との関連：The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013. 10.11-13 (大阪国際会議場、

- 大阪).
15. 阿久根徹、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：変形性膝関節症および筋力・運動機能低下は要介護のリスクである：The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013. 10.11-13 (大阪国際会議場、大阪).
 16. 村木重之、阿久根徹、田中栄、岡敬之、川口浩、中村耕三、吉村典子：縦断的コホート調査による変形性膝関節症の疼痛およびADL障害への影響：The ROAD study -. 第15回日本骨粗鬆症学会. 2013. 10.11-13 (大阪国際会議場、大阪).
 17. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：骨粗鬆症の疫学：

地域住民コホートROADの追跡. 第28回日本整形外科学会基礎学術集会. 2013. 10.17-18 (幕張メッセ国際会議場、千葉)

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

関節リウマチ患者における構造学的評価用の医用画像定量計測 ICT ツールの構築 (MRI) に関する研究

研究分担者 門野夕峰 東京大学医学部附属病院整形外科

研究要旨

請者は従来の研究で非常に長い処理時間を要した MRI 画像解析処理を、視覚分析を補完して情報処理機能を向上させるアルゴリズムを完成した。本研究では、ボトルネックとなっていた軟骨・滑膜領域抽出に自動化機能を追加して定量ソフトウェアのさらなる処理速度の改善を図った。同ソフトウェアを臨床試験で撮影した MRI に適用し、軟骨量の低下に関する検討を行った。

現在進行している臨床試験 (生物製剤を使用する関節リウマチ患者を対象とした MRI 画像解析による膝軟骨定量評価: UMIN000005773) の対象者 18 名 (DAS28>3.2 以上、MTX8mg を使用しても膝痛が制御できない例) で撮影した膝 MRI を開発したソフトウェアで解析し、軟骨量、造影滑膜量、CRP、ESR、MMP3 との関連について検討を行った。

全例女性 57.6±12.0 歳の症状側の膝 MRI 撮像を、治療前と治療後 1 か月、3 か月、6 か月、1 年で行った。ベースライン時の軟骨量は平均 8.5±2.4cm³、造影滑膜量は平均 18.1±21.4cm³ であった。Pearson の相関係数を検討した結果、MMP3 と CRP (相関係数 0.478、95%信頼区間 (CI): 0.045-0.760)、MMP3 と ESR (相関係数 0.525、95%CI: 0.092-0.790)、造影滑膜と ESR (相関係数 0.670、95%CI: 0.296-0.866) に中等度の相関、ESR と CRP (相関係数 0.796、95%CI: 0.536-0.918)、造影滑膜量と MMP3 (相関係数 0.791、95%CI: 0.526-0.916) に強い相関 (p<0.0001) を認めた。1 年後の軟骨量減少は 2.3±1.9 cm³ であり、MTX 単独治療群 (9 例) では 2.3±2.3 cm³、生物製剤併用群 (9 例) では 2.4±1.6 cm³ と治療後 1 年で軟骨量の低下に有意差は認められなかった。ベースライン時に滑膜増生の強い症例をサブグループに分けて (滑膜量 30 cm³ 以上: MTX 単独治療群 2 例、生物製剤併用群 1 例) 群間で比較したところ、滑膜増生群で軟骨量の低下が大きくなっていた (非滑膜増生群 1.5±0.7 cm³、滑膜増生群 5.0±2.6cm³: p=0.0002)。

A. 研究目的

申請者は従来の研究で非常に長い処理時間を要した MRI 画像解析処理を、視覚分析を補完して情報処理機能を向上させるアルゴリズムを完成した。本研究では、ボトルネックとなっていた軟骨・滑膜領域抽出に自動化機能を追加して定量ソフトウェアのさらなる処理速度の改善を図った。同ソフトウェアを臨床試験で撮影した MRI に適用し、軟骨量の低下に関する検討を行った。

B. 研究方法

膝 MRI 評価用ソフトウェアは軟骨領域抽出を処理の起点とするが、軟骨と近い画素値をもつ周辺組織の判別を要するため、画素値の単純な振り分けのみで自動化を図ることは出来ない。申請者は、軟骨領域抽出を完全に自動化するアルゴリズムを考案して、ソフトウェアに搭載した。このアルゴリズムでは、まず任意断面再構成 (MPR) 法で全スライス上の軟骨と近い信号強度をもつ画素を投影して走査範囲の限