

定を行い、次に矢状断 MRI において膝蓋骨の内外側縁周辺スライスで軟骨領域が最大となるという知見と、軟骨輪郭線のベクトル成分は全スライスで近似しているという知見を生かし、最大軟骨領域輪郭線からテンプレートを作成した後、連続スライスで MPR 法により限定された範囲内の走査を行うというものである。走査の際に 1 スライス毎に適用するテンプレートを緩やかに縮小することにより演算処理を最小限かつ最小範囲にとどめ、軟骨領域自動抽出の高速化を図った。膝 MRI は、Philips Achieva 3.0T + 膝 コイル 使用して、DESS (double-echo steady-state) 法に準じたパルスシーケンス (TR/TE:16.3/4.7, flip angle:40, FOV:150, スライス厚:0.7mm, スライス数:160, matrix:512×512, NSA:1, Water Excitation(+), 撮像時間:11 分) で矢状断撮影と Gd 造影を加えた撮像法を採用した。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。

(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

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。MRI による膝軟骨・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。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±2.6 cm³: p=0.0002)。

D. 考察

開発した膝軟骨・滑膜の自動定量ソフトウェアの精度が良好であることを検証するとともに、臨床試験において同ソフトウェアを適用し、造影滑膜量と MMP3 が強い相関をもつこと、滑膜増生の強い症例をサブグループに分けて検討したところ、滑膜増生群で軟骨量の低下が大きくなっていることが明らかになった。今後症例を蓄積し詳細な解析を予定している。

E. 結論

膝軟骨・滑膜の自動定量ソフトウェアが完成して良好な精度が確認された。造影滑膜量と MMP3 が強い相関をもつこと、滑膜増生群で軟骨量の低下が大きくなっていることなど興味深い知見が得られており、同ソフトウェアの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. 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
2. 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. 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]
3. 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.
4. 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.
5. 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

2. 学会発表 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
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

研究分担者 安井哲郎 東京大学医学部附属病院整形外科

研究要旨

生物学的製剤の登場により疾患のタイトコントロールが可能となった現在、より正確な関節リウマチ (RA) の治療の評価が求められている。Disease Activity Score28-Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) 等が実施され、疾患活動性が評価されるが、臨床の現場において、各身体機能評価・ADL 評価間に乖離が生じている事がしばしば見受けられる。また 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。本研究においては、手指関節破壊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により、有用な評価尺度の探索を試みた。

当院整形外科外来を受診した 44 名 (男性 4 例、女性 40 例、平均年齢 (SD)、60.9(10.7) 歳) の関節リウマチ患者から手指関節破壊の指標 (構造学的指標) として Genant-modified total sharp score (TSS) 身体機能, スコアとして Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ) を採取し、統計学的検討を行った。

TSS の平均 (SD) は 42.3 (34.9) であった。HAQ-DI との Pearson 相関係数は、MHQ で 0.48 ($p=0.0019$) で中等度の相関を、DASH で 0.92 ($p<0.0001$) と強い相関を認めた。HAQ-DI <0.5 に相当する得点は MHQ で 48, DASH で 26 であった。area under curve (AUC:0.7 以上で有用性が高いと判定)、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 ($p=0.042$)。TSS の平均値 (SD) は MHAQ48 未満 vs. MHAQ48 以上で 29.7(21.2) vs. 66.6(43.4); $P=0.0004$ 、DASH 26 未満 vs. DASH26 以上で 26.5(18.1) vs. 63.0(40.9); $p=0.00003$ であった。一般化線形モデルを用いた多変量解析にて、TSS と関連する評価尺度はつまみ力であった ($p=0.0444$)。

A. 研究目的

生物学的製剤の登場により疾患のタイトコントロールが可能となった現在、より正確な関節リウマチ (RA) の治療の評価が求められている。Disease Activity Score28-Erythrocyte Sedimentation Rate (DAS28-ESR) 等が実施され、疾患活動性が評価されるが、臨床の現場において、各身体機能評価・ADL 評価間に乖離が生じている事がしばしば見受けられる。また 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。本研究においては、手指関節破壊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により、有用な評価尺度の探索を試みた。

B. 研究方法

当院整形外科外来を受診した 44 名 (男性 4 例、

女性 40 例、平均年齢 (SD)、60.9(10.7) 歳の関節リウマチ患者から手指関節破壊の指標 (構造学的指標) として Genant-modified total sharp score (TSS) を算出した。身体機能評価スコアとして Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) , Michigan Hand Outcomes Questionnaire (MHQ: 手に慢性症状を持つ患者の健康アウトカムを測る手専用のアウトカム測定ツール。(1) 全般的な手の機能、(2) 日常生活動作 (ADL)、(3) 疼痛、(4) 仕事、(5) 整容、(6) 手の機能に対する患者の満足度、の 6 項目、合計 72 問の質問より構成される)、Disability of Arm, Shoulder and Hand (DASH: 上肢全体 (肩~手) の作業能力を評価) 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 Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析にて算出した。この後に MHQ, DASH をカットオフ値で 2 群に分割し、2 群間で TSS の得点を t 検定を用いて比較した。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。

(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

TSS の平均 (SD) は 42.3 (34.9) であった。HAQ-DI との Pearson 相関係数は、MHQ で 0.48 ($p=0.0019$) で中等度の相関を、DASH で 0.92 ($p < 0.0001$) と強い相関を認めた。HAQ-DI < 0.5 に相当する得点は MHQ で 48, DASH で 26 であった。area under curve (AUC: 0.7 以上で有用性が高いと判定)、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

($p=0.042$)。TSS の平均値 (SD) は MHAQ48 未満 vs. MHAQ48 以上で 29.7 (21.2) vs. 66.6 (43.4); $P=0.0004$ 、DASH 26 未満 vs. DASH26 以上で 26.5 (18.1) vs. 63.0 (40.9); $p=0.00003$ であった。一般化線形モデルを用いた多変量解析にて、TSS と関連する評価尺度はつまみ力であった ($p=0.0444$)。

D. 考察

手指関節破壊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 の有用性が示された。また一般化線形モデルを用いた多変量解析にて、つまみ力が TSS の代用となりうることが示唆された。本研究における構造学的評価、疾患活動性評価、身体機能評価の関連の検討により、日常診療において導入可能な簡易な評価法が、高次の構造学的指標と関連している可能性が示されており、今後症例数を増やすとともに、より詳細な解析を行う予定である。

E. 結論

手指関節破壊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 の有用性が示された。また一般化線形モデルを用いた多変量解析にて、つまみ力が TSS の代用となりうることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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. 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]
3. 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.
 4. 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.
 5. 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
2. 学会発表
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
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

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) 平成 25 年度分担研究報告書
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

研究分担者 大橋暁 東京大学医学部附属病院整形外科

研究要旨

関節リウマチ(RA)においては、膝関節が破壊され歩行障害を来す症例が散見される。有効なリハビリテーションの検討のため筋力評価を行おうとしても、疼痛が強く評価不能である例に遭遇することも多い。この際に通常の歩行データにて筋力分布を類推することが出来れば、治療計画の一助になるものと考えられる。本研究の目的は、モーションキャプチャシステムと床反力計を用いて収集した歩行解析データの逆動力学計算を行う工学的アプローチにより、下肢各筋の時系列に沿った筋力分布の推定することで運動の特徴に関して検討を行うことである。

右膝内反変形を呈した RA 患者 1 名の人工膝関節全置換術 (TKA) 術前および術後 2 か月の歩行と健常者 4 名の歩行を計測した。計測には光学モーションキャプチャシステム (VICON) と床反力計 (Kistler, AMTI) を用い、各 3 試行を行い、SIMM (MusculoGraphics) にて、下肢筋骨格モデルを用いたシュミレーションモデルを構築した後に、逆動力学計算を行った。シュミレーションモデルでは、歩容から靭帯への影響を正確に与えるため、関節運動を屈曲角度ごとに指定した。具体的には、歩行時の X 線連続写真を用いて膝関節内の運動を計測した先行研究の文献値をモデルに反映し、前後方向・内外側方向・上下方向・内外転・内外反の並進運動と回転運動を、屈曲角度にしたがって行うように設定した。歩行は左脚爪先離地から右脚踵接地までを 100% に正規化し、出力として右内側広筋、大腿直筋、外側広筋の筋力を算出した。

歩行周期と筋力波形を検討したところ、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。

工学的アプローチにより、RA 患者では内側広筋および外側広筋の発火に乏しいことが示唆された。これは疼痛回避を行うために、膝関節にかかる内外反方向のモーメントを減らすように動作しているものと推測される。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のは、疼痛が軽快して健常者に近いダイナミックな歩行を行えるようになったためと考えられる。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いと考えているが、光学式モーションキャプチャシステムは計測に大規模な設備が必要であるため、ジャイロセンサーと加速度計を用いた小型で簡易なモバイル形式の計測法の導入と、簡易なシュミレーションモデルの構築を予定している。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)においては、膝関節が破壊され歩行障害を来す症例が散見される。有効なリハビリテーションの検討のため筋力評価を行おうとしても、疼痛が強く評価不能である例に遭遇することも多い。この際に通常の歩行データにて筋力分布を類推することが出来れば、治療計画の一助になるものと考えられる。本研究の目的は、モーションキャプチャシステムと床反力計を用いて収集した歩行解析データの逆動力学計算を行う工学的アプローチにより、下肢各筋の時系列に沿った筋力分布の推定することで運動の特徴に関して検討を行うことである。

B. 研究方法

右膝内反変形を呈した RA 患者 1 名の人工膝関節全置換術 (TKA) 術前および術後 2 か月の歩行と健常者 4 名の歩行を計測した。計測には光学モーションキャプチャシステム (VICON) と床反力計 (Kistler, AMTI) を用い、各 3 試行を行った。膝関節軟骨破壊と関連すると考えられるメカニカルストレスを加味して膝関節内の力学的現象を再現するには、工学的アプローチの中でもシミュレーションモデルが適していると考えられる。このため、SIMM (MusculoGraphics) にて、下肢筋骨格モデルを用いたシミュレーションモデルを構築した後に、逆動力学計算を行った。シミュレーションモデルでは、歩容から靭帯への影響を正確に与えるため、関節運動を屈曲角度ごとに指定した。具体的には、歩行時の X 線連続写真を用いて膝関節内の運動を計測した先行研究の文献値をモデルに反映し、前後方向・内外側方向・上下方向・内外転・内外反の並進運動と回転運動を、屈曲角度にしたがって行うように設定した。これにより逆動力学シミュレーションにおいて、光学モーションキャプチャのマーカデータ群からモデルにフィットする際に膝関節運動を正確に表現することが可能となった。歩行は左脚爪先離地から右脚踵接地までを 100% に正規化し、出力として右内側広筋、大腿直筋、外側広筋の筋力を算出した。

(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

歩行周期と筋力波形を検討したところ、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。

D. 考察

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を行う工学的アプローチにより、RA 患者では内側広筋および外側広筋の発火に乏しいことが示唆された。これは疼痛回避を行うために、膝関節にかかる内外反方向のモーメントを減らすように動作しているものと推測される。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のは、疼痛が軽快して健常者に近いダイナミックな歩行を行えるようになったためと考えられる。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いと考えているが、光学式モーションキャプチャシステムは計測に大規模な設備が必要であるため、ジャイロセンサーと加速度計を用いた小型で簡易なモバイル形式の計測法の導入と、簡易なシミュレーションモデルの構築を予定している。

E. 結論

逆動力学計算により歩行中の内側広筋、外側広筋、

大腿直筋の筋力を求めた。内反膝変形を呈する RA 患者では内側・外側広筋の発火が乏しかったが、TKA 後には健常人と同様の筋力パターンを示すようになった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ono K, Ohashi S, Tanaka S. [Anti-osteoporosis drugs based on the guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis (2011 edition)]. Clin Calcium. 2014 Mar;24(3):401-6. doi: CliCa1403401406. Japanese. PubMed PMID: 24576937.
2. 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. doi: CliCa130913451352. Review. Japanese. PubMed PMID: 23999372.
3. Ono K, Ohashi S, Tanaka S, Matsumoto T. [Bone structure in rheumatoidarthritis]. Clin

Calcium. 2013 Jul;23(7):983-91. doi: CliCa1307983991. Review. Japanese. PubMed PMID: 23811586.

4. Ono K, Ohashi S, Tanaka S. [Rheumatoid arthritis and bone -periarticular and systemic bone loss-]. Clin Calcium. 2013 Feb;23(2):249-55. doi: CliCa1302249255. Review. Japanese. PubMed PMID: 23354093.
5. Ohashi S, Tanaka S. [Etiology of osteoporosis -decrease of bone mineral density and deterioration of bone quality-]. Clin Calcium. 2012 Jun;22(6):805-11. doi: CliCa1206805811. Review. Japanese. PubMed PMID: 22653017.

2. 学会発表 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

研究分担者 飯室聡 東京大学医学部附属病院生物統計学

研究要旨

臨床研究において、データを従来の紙様式の症例報告書にて収集するのではなく、電子的に収集するシステム EDC (Electronic Data Capture) 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入力する EDC の一運用方法であり、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。RCT にての運用であるため途中実データを提示することはできないが、EDC 運用の実際について報告する。

当科と東京大学医学部附属病院整形外科が共同で進行している医主導臨床試験において、QOL データ収集に ePRO と単純 Xp を収集する EDC システムを用いたので、その実際を報告する。本試験の EDC 本体は ASP (アプリケーションサービスプロバイダー) 型 (ネットワーク回線を通じてソフトウェアを共同利用する方式) であり、ePRO はそれに付随する機能である。データ入力時には通信環境が必要になるが、アンドロイドでも iPad でも使用可能である。今回は機器を iPad に統一して、情報収集用のアプリケーションを実装した。試験の本登録および 5 回の visit でデータ収集を実施する。外来での待ち時間に iPad に実装された ePRO にて患者本人に入力してもらおう。必要があれば CRC が入力を補助する。単純 Xp 画像は試験担当医師が、専用のアプリケーションを用いて個人情報を棄却したうえで画像のアップロードを行う方式としている。最終的な読影は「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」にて開発したソフトウェアをクラウド化することにより、自動解析を予定している。

関節注製剤 3 剤および NSAIDs 外用剤の無作為割付比較試験であり、約 40 施設 600 症例を予定している。評価項目は患者 QOL 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を棄却した 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うことになっているが、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。

A. 研究目的

臨床研究において、データを従来の紙様式の症例報告書にて収集するのではなく、電子的に収集するシステム EDC (Electronic Data Capture) 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入力する EDC の一運用方法であり、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。RCT にての運用であるため途中実データを提示することはできないが、EDC 運用の実際について報告する。

B. 研究方法

当科と東京大学医学部附属病院整形外科が共同で進行している医主導臨床試験において、QOL データ収集に ePRO と単純 Xp を収集する EDC システムを用いたので、その実際を報告する。本試験の EDC 本体は ASP (アプリケーションサービスプロバイダー) 型 (ネットワーク回線を通じてソフトウェアを共同利用する方式) であり、ePRO はそれに付随する機能である。データ入力時には通信環境が必要になるが、アンドロイドでも iPad でも使用可能である。今回は機器を iPad に統一して、情報収集用のアプリケーションを実装した。試験の本登録および 5 回の visit でデータ収集を実施する。外来での待ち時間に iPad に実装された ePRO にて患者本人に入力してもらう。必要があれば CRC が入力を補助する。単純 Xp 画像は試験担当医師が、専用のアプリケーションを用いて個人情報を棄却したうえで画像のアップロードを行う方式としている。最終的な読影は「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」にて開発したソフトウェアをクラウド化することにより、自動解析を予定している。

(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

関節注製剤 3 剤および NSAIDs 外用剤の無作為割付比較試験であり、約 40 施設 600 症例を予定している。評価項目は患者 QOL 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を棄却した 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うことになっているが、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。

D. 考察

今回のシステムは以下に挙げる長所を持つ。1) ePRO での患者 QOL 収集用のサーバーと EDC に使用するサーバ (X 線画像蓄積用) が同じデータベースを使用するため、データ固定のタイミングを判断しやすいこと、2) ネットワーク回線を通じてソフトウェアを共同利用するため機種に依存せずに使用することが可能で、セットアップの自由度が高いこと、3) 通信端末として利用する iPad はレンタルでの使用が可能であるため運用に柔軟性があり、症例の集まりが悪い施設よりの組み入れを中止し、新たな施設追加の検討が容易であること、4) 医師の主観が入らない QOL のデータが収集可能であること。また電子化されたデータであるが故、試験終了と同時に解析に着手できること、一度構築したシステムの他の臨床試験への移行が容易であることも EDC の長所である。もし入力時に CRC の支援が必要だった場合、本

当に患者立脚型のデータが入手できるかという懸念もあるが、実運用にて情報も蓄積してきており、より信頼性の高い運用方法に関して今後も検討を重ねていく予定である。

E. 結論

医主導臨床試験において、QOL データ収集に ePRO と単純 Xp を収集する EDC システムを用いたデータサンプリングに関して途中報告を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Makino H, Ohashi Y, Hishida A. Hyperbaric area index calculated from ABPM elucidates the condition of CKD patients: the CKD-JAC study. Clin Exp Nephrol. 2014 Mar 30. [Epub ahead of print]
2. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y, Makino H, Matsuo S, Yamamoto T, Ohno I, Shibagaki Y, Iimuro S, Imai N, Kuwabara M, Hayakawa H. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. Trials. 2014 Jan 16;15:26. doi: 10.1186/1745-6215-15-26.

3. Fujita R, Iimuro S, Shinozaki T, Sakamaki K, Uemura Y, Takeuchi A, Matsuyama Y, Ohashi Y. Decreased duration of acute upper respiratory tract infections with daily intake of fermented milk: a multicenter, double-blinded, randomized comparative study in users of day care facilities for the elderly population. Am J Infect Control. 2013 Dec;41(12):1231-5. doi: 10.1016/j.ajic.2013.04.005. Epub 2013 Jul 23.
4. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Complications Study Group Cohort Profile: The Japan Diabetes Complications Study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes. Int J Epidemiol. 2013 May 18. [Epub ahead of print]
5. Iimuro S, Imai E, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, Matsuo S, Makino H, Ohashi Y, Hishida A; Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study Group. Clinical correlates of ambulatory BP monitoring among patients with CKD Clin J Am Soc Nephrol. 2013 May;8(5):721-30. doi: 10.2215/CJN.06470612. Epub 2013

2. 学会発表 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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

研究分担者 吉村典子 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

従来の関節リウマチ (RA) 関連指標の検討において、対象となる集団は選択バイアスを内包している。本研究では住民票よりランダムに抽出した住民検診を母体として、RA をターゲットにしたコホート調査へと拡大させることで、対象集団の選択バイアスを排除した RA 関連指標の疫学的検証を行う。膝 X 線画像上の指標をコンピュータ上で自動計測する定量評価システムを対象集団に適用し、計測値の縦断変化に関する検討を行った。

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、ベースライン調査と第 1 回追跡調査 (3 年後) とともに臨床情報と膝 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。膝 X 線画像上の指標をコンピュータ上で自動計測する定量評価システムを対象集団に適用し、計測値の縦断変化に関する検討を行った。

全 1,318 人の解析対象のうち、RA の既往に関する聞き取り調査を行ったところ、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。ベースライン調査と第 1 回追跡調査の膝 X 線画像の縦断変化量 (3 年) を求めたところ、内側関節裂隙最小距離 (mJSW) は 49 歳以下、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上の年齢層全てで減少しており男性で 0.18 ± 0.24 、 0.33 ± 0.34 、 0.33 ± 0.26 、 0.35 ± 0.23 、 0.41 ± 0.28 (平均 \pm 標準偏差 mm、ANOVA: $p=0.0018$)、女性で 0.15 ± 0.17 、 0.24 ± 0.19 、 0.35 ± 0.27 、 0.30 ± 0.27 、 0.34 ± 0.32 (平均 \pm 標準偏差 mm、ANOVA: $p<0.0001$) であり、全年代を平均して年間約 0.1mm 狭小化が進行することが明らかになった。骨棘面積 (OPA) は年齢層全てで増大しており、男性で 0.43 ± 1.02 、 0.48 ± 1.50 、 0.83 ± 2.57 、 1.53 ± 3.51 、 2.02 ± 3.42 (平均 \pm 標準偏差 mm²、ANOVA: $p=0.0032$)、女性で 1.02 ± 1.02 、 1.32 ± 3.58 、 2.04 ± 4.70 、 2.45 ± 4.57 、 3.14 ± 7.10 (平均 \pm 標準偏差 mm²、ANOVA: $p=0.0026$) であった。Erosion に関しては全ての X 線画像で確認することは出来なかった。内側 mJSW の縦断変化を従属変数に、身長、BMI、ベースライン時の内側 mJSW、ベースライン時の OPA、OPA の縦断変化を独立変数として一般化線形モデルを用いた解析を行った結果 (性・年齢調整)、身長とベースライン時の OPA は内側 mJSW の縦断変化と関連がなく、BMI ($p<0.0001$)、ベースライン時の mJSW ($p<0.0001$)、OPA の縦断変化 ($p=0.0006$) に有意な関連を認めた。本研究の住民コホートでの RA の有病率は 0.7% と従来の試算と一致していた。膝 X 線画像定量評価システムを用いて内側関節裂隙最小距離および骨棘面積の縦断変化量の検討を行い、全年代を平均して年間約 0.1mm 狭小化が進行することを明らかにした。

A. 研究目的

従来 of 関節リウマチ (RA) 関連指標の検討において、対象となる集団は選択バイアスを内包している。本研究では住民票よりランダムに抽出した住民検診を母体として、RA をターゲットにしたコホート調査へと拡大させることで、対象集団の選択バイアスを排除した RA 関連指標の疫学的検証を行う。膝 X 線画像上の指標をコンピュータ上で自動計測する定量評価システムを対象集団に適用し、計測値の縦断変化に関する検討を行った。

B. 研究方法

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、ベースライン調査と第 1 回追跡調査 (3 年後) とともに臨床情報と膝 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。膝 X 線画像上の指標をコンピュータ上で自動計測する定量評価システムを対象集団に適用し、計測値の縦断変化に関する検討を行った。

(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

全 1,318 人の解析対象のうち、RA の既往に関する聞き取り調査を行ったところ、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。ベースライン調査と第 1 回追跡調査の膝 X 線画像の縦断変化量 (3 年) を求めたところ、内側関節裂隙最小距離 (mJSW) は 49 歳以下、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上の年齢層全てで減少しており男性で 0.18 ± 0.24 、 0.33 ± 0.34 、 0.33 ± 0.26 、 0.35 ± 0.23 、 0.41 ± 0.28 (平均 \pm 標準偏差 mm、ANOVA: $p=0.0018$)、女性で 0.15 ± 0.17 、 0.24 ± 0.19 、 0.35 ± 0.27 、 0.30 ± 0.27 、 0.34 ± 0.32 (平均 \pm 標準偏差 mm、ANOVA: $p<0.0001$) であり、全年代を平均し

て年間約 0.1mm 狭小化が進行することが明らかになった。骨棘面積 (OPA) は年齢層全てで増大しており、男性で 0.43 ± 1.02 、 0.48 ± 1.50 、 0.83 ± 2.57 、 1.53 ± 3.51 、 2.02 ± 3.42 (平均 \pm 標準偏差 mm^2 、ANOVA: $p=0.0032$)、女性で 1.02 ± 1.02 、 1.32 ± 3.58 、 2.04 ± 4.70 、 2.45 ± 4.57 、 3.14 ± 7.10 (平均 \pm 標準偏差 mm^2 、ANOVA: $p=0.0026$) であった。Erosion に関しては全ての X 線画像で確認することは出来なかった。内側 mJSW の縦断変化を従属変数に、身長、BMI、ベースライン時の内側 mJSW、ベースライン時の OPA、OPA の縦断変化を独立変数として一般化線形モデルを用いた解析を行った結果 (性・年齢調整)、身長とベースライン時の OPA は内側 mJSW の縦断変化と関連がなく、BMI ($p<0.0001$)、ベースライン時の mJSW ($p<0.0001$)、OPA の縦断変化 ($p=0.0006$) に有意な関連を認めた。

D. 考察

本研究の住民コホートでの RA の有病率は 0.7% と従来の試算と一致していた。膝 X 線画像定量評価システムを用いて内側関節裂隙最小距離および骨棘面積の 3 年間の縦断変化量を提示するとともに、全年代を平均して年間約 0.1mm 狭小化が進行することを明らかにした。内側関節裂隙最小距離の縦断変化と関連するのは BMI、ベースライン時の内側関節裂隙最小距離、骨棘の縦断変化であった。高齢化が進む RA 患者において、変形性関節症様の画像変化が現れることが多くの研究で報告されており、今回提示した結果が、高齢者におけるコントロール集団としても利用できるものと考えている。今後この一般住民コホート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。

E. 結論

本研究の住民コホートでの RA の有病率は 0.7% と従来の試算と一致していた。膝 X 線画像定量評価システムを用いて内側関節裂隙最小距離および骨棘面積の縦断変化量の検討を行い、全年代を平均して年間約 0.1mm 狭小化が進行することを明らかにした。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, Inaba M, Ichimura S, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, Fujiwara S, Fukunaga M, Miki T, Yoshimura N, for the Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society Committee organization: Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 Edition), *J Bone Miner Metab* 31: 1-15, 2013
2. 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
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: 516-523, 2013
4. Ishimoto Y, Yoshida M, Nagata K, Yamada H, Hashizume H, Yoshimura N: Consuming breakfast and exercising longer during high school increases bone mineral density in young Japanese men. *J Bone Miner Metab* 31: 329-336, 2013
5. Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Serra C, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Masood Kadir M, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR, Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Sarquis LM, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Salazar Vega EJ, Harris EC, Vargas-Prada S, Martinez JM, Delclos G, Benavides FG, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Sirk T, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Wickremasinghe AR, Yoshimura N, Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett S, McBride D, Herbison P, Gray A: Disabling musculoskeletal pain in working populations: Is it the job, the person or the culture? *Pain* 154: 856-863, 2013 doi: 10.1016/j.pain.2013.02.008.
6. Mithal A, Boonen S, Bonjour J-P, Burckhardt P, Degens H, Hajj Fuleihan G El, Josse R, Lips P, Morales Torres J, Rizzoli R, Yoshimura N, Wahl DA, Cooper C, Dawson-Hughes B for the IOF CSA Nutrition Working Group: Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int* 24: 1555-1566, 2013
7. Tsutsui S, Yoshimura N, Watanuki A, Yamada H, Nagata K, Ishimoto Y, Enyo Y, Yoshida M: Risk factors and natural history of de novo degenerative lumbar scoliosis in a community-based cohort: The Miyama Study. *Spine deformity* 1: 287-292, 2013
8. 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* 23: 1198-1204, 2013
9. 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
10. 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
11. 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
12. Coggon D, Ntani G, Vargas-Prada S, Martinez JM, Serra C, Benavides FG, Palmer KT and other members of the CUPID Collaborators (Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Kadir MM, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR, Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Sarquis LM, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Vega EJ, Harris EC, Delclos G, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Sirk T, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Wickremasinghe AR, Yoshimura N, Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett S, McBride D, Herbison P, Gray A): International variation in absence from work attributed to musculoskeletal illness: findings from the

- CUPID study. *Occup Environ Med* 70: 575-584, 2013
13. Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Vargas-Prada S, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Masood Kadir M, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR, Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Sarquis LM, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Salazar Vega EJ, Clare Harris E, Serra C, Miguel Martinez J, Delclos G, Benavides FG, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Sirk T, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Rajitha Wickremasinghe A, [Yoshimura N](#), Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett S, McBride D, Herbison P, Gray A: Patterns of multi-site pain and associations with risk factors. *Pain* 154: 1769-1777, 2013
 14. 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
 15. Yoshida T, Kato J, Inoue I, [Yoshimura N](#), Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M: Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer. *Int J Cancer* 134, 1445-1457, 2014
 16. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, Cummings SR, Diez-Perez A, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer CC, Goltzman D, Hans D, Khaw KT, Krieg MA, Kröger H, Lacroix AZ, Lau E, Leslie WD, Mellström D, Melton LJ 3rd, O'Neill TW, Pasco JA, Prior JC, Reid DM, Rivadeneira F, van Staa T, [Yoshimura N](#), Zillikens MC: A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 29, 223-233, 2014
 17. Inoue I, Kato J, Tamai H, Iguchi M, Maekita T, [Yoshimura N](#), Ichinose M: Helicobacter pylori-related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. *World J Gastroenterol* 20(6): 1485-1492, 2014
 18. Kanis JA, Johansson H, Oden A, Cooper C, McCloskey EV; Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF (Kanis JA, Cooper C, Adachi J, Borgström F, Clark P, Cummings S, Diaz-Curiel M, Dimai HP, Harvey N, Hiligsmann M, Lau E, Lewiecki M, Lips P, Lorenc R, McCloskey E, Ortolani S, Papiouannou A, Silverman S, Sosa M, Szulc P, [Yoshimura N](#).) Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos* 2014 Dec;9(1):166. doi: 10.1007/s11657-013-0166-8.
 19. [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* 25, 1089-1098, 2014
 20. 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
 21. Muraki S, [Yoshimura N](#), Akune T, Takahashi I, Fujiwara S: Prevalence, incidence, and progression of lumbar spondylosis by gender and age strata. *Mod Rheumatol*, in press
 22. Hashizume H, [Yoshimura N](#), Nagata K, Miyazaki N, Ishimoto Y, Nishiyama R, Yamada H, Yoshida M: Development and evaluation of a video exercise program for locomotive syndrome in the elderly. *Mod Rheumatol*, in press
 23. Nagata K, Yoshida M, Ishimoto Y, Hashizume H, Yamada H, [Yoshimura N](#): Skipping breakfast and less exercise are risk factors for bone loss of Japanese young adults: a 3-year follow-up for medical students. *J Bone Miner Metab*, in press
 24. 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
 25. [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
 26. Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, [Yoshimura N](#), Shiraki M: Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal

- women. *J Bone Miner Metab*, in press
27. 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
 28. 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
 29. 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
 30. 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
 31. Inoue I, Kato J, Yoshimura N, Maeda Y, Moribata K, Shingaki N, Deguchi H, Enomoto S, Maekita T, Ueda K, Iguchi M, Tamai H, Fujishiro M, Uamamichi N, Takeshita T, Ichinose M: Elevated risk of recurrent colorectal neoplasia with *Helicobacter pylori*-associated chronic atrophic gastritis: A follow-up study of patients with endoscopically resected colorectal neoplasia. *Molecular and Clinical Oncology*, in press
 32. 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
 33. 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
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. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中榮、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回日本脊椎脊髓病学会学術集会. 2013. 4.25-27 (沖縄コンベンションセンター、沖縄).
 7. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中榮、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回日本脊椎脊髓病学会学

- 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、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).
 9. 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).
 10. 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).
 11. 村木重之、岡敬之、阿久根徹、延与良夫、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).
 12. 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).
 13. 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).
 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：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).
 15. 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).
 16. 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

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

研究分担者	田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座
研究協力者	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座
	平田信太郎	産業医科大学医学部第一内科学講座
	名和田雅夫	産業医科大学医学部第一内科学講座

研究要旨

関節リウマチ(RA)は、進行性関節破壊を必発し、身体機能低下に伴う社会的損失を生じてきた。TNF 阻害薬は関節破壊制御を可能としたが、メトトレキサート (MTX) と TNF 阻害薬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される。本研究では、TNF 阻害薬の使用 1 年間の関節破壊を X 線で評価し、治療下に於いても骨、軟骨破壊進行に寄与する危険因子を同定することを第 1 目的とする。さらに、疾患活動性指標、血清学的マーカー、医用画像所見を比較し、最も的確に構造評価をできる手法を選択し、真の構造的寛解を齎す有効な治療法を確立することを最終目的とする。

当科にてインフリキシマブ治療を 1 年以上継続し、0 週と 54 週の関節 X 線読影データが記録されている RA 患者 244 症例を対象とした。対象症例のうち、1 年間のインフリキシマブ治療にも関わらず総シャープスコア (mTSS)、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、ベースライン、1 年後に於けるそれぞれの関連因子を多重ロジスティック回帰にて同定した。

224 例の平均年齢 54 歳、罹病期間は 24 月、mTSS は 9.0 であった。1 年間の MTX+インフリキシマブ治療により、DAS28-ESR は 5.8 から 2.6 に、CRP は 1.2 から 0.1 mg/dL に、mTSS 年間進行度は 4.6 から 0.0 にそれぞれ改善した (いずれも中央値)。治療にもかかわらず mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP を呈した症例は、夫々 20、20、23 例であった。mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は、インフリキシマブ治療開始時では、いずれも CRP 高値が検出された。インフリキシマブ治療開始 1 年後では、mTSS-CRRP (RR=4.69、 $p<0.0018$)、JSN-CRRP (RR=3.99、 $p=0.0039$) の関連因子は血清 MMP-3 値異常であったが、JE-CRRP (RR=1.85、 $p=0.002$) の関連因子は CRP 高値であった。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は、進行性関節破壊を必発し、身体機能低下に伴う社会的損失を生じてきた。TNF 阻害薬は関節破壊制御を可能としたが、メトトレキサート (MTX) と TNF 阻害薬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される。本研究では、TNF 阻害薬の使用 1 年間の関節破壊を X 線で評価し、治療下に於いても骨、軟骨破壊進行に寄与する危険因子を同定することを第 1 目的とする。さらに、疾患活動性指標、血清学的マーカー、医用画像所見を比較し、最も的確に構造評価をできる手法を選択し、真の構造的寛解を齎す有効な治療法を確立することを最終目的とする。

B. 研究方法

当科にてインフリキシマブ治療を 1 年以上継続し、0 週と 54 週の関節 X 線読影データが記録されている RA 患者 244 症例を対象とした。対象症例のうち、1 年間のインフリキシマブ治療にも関わらず総シャープスコア (mTSS)、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、ベースライン、1 年後に於けるそれぞれの関連因子を多重ロジスティック回帰にて同定した。

(論理面への配慮)

本調査は、産業医科大学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

224 例の平均年齢 54 歳、罹病期間は 24 月、mTSS は 9.0 であった。1 年間の MTX+インフリキシマブ治療により、DAS28-ESR は 5.8 から 2.6 に、CRP は 1.2 から 0.1 mg/dL に、mTSS 年間進行度は 4.6 から 0.0 にそれぞれ改善した (いずれも中央値)。治療にもかかわらず mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP を呈した症

例は、夫々 20、20、23 例であった。mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は、インフリキシマブ治療開始時では、いずれも CRP 高値が検出された。インフリキシマブ治療開始 1 年後では、mTSS-CRRP (RR=4.69、 $p<0.0018$)、JSN-CRRP (RR=3.99、 $p=0.0039$) の関連因子は血清 MMP-3 値異常であったが、JE-CRRP (RR=1.85、 $p=0.002$) の関連因子は CRP 高値であった。

D. 考察

MTX+インフリキシマブ治療開始時の CRP 高値は、インフリキシマブ治療中の関節破壊進行の独立した予測因子であった。また、インフリキシマブ治療開始 1 年後の血清 MMP-3 値異常は mTSS および JSN 進行、CRP 高値は JE 進行の指標であると考えられた。軟骨破壊は骨破壊以上に、日常生活の機能障害、及び、労働生産性に寄与すると報告され、CRP の基礎値、TNF 阻害薬にても MMP-3 が正常化しない症例では JSN の改善が見られず、軟骨破壊に伴い生活活動性、労働生産性への悪影響が示唆された。現在、疾患活動性指標、血清学的マーカー、関節 X 線、関節超音波、MRI 所見を比較評価するべく (MUX 研究) 症例を蓄積中であり、真の構造的寛解を示す評価法、及び、治療法を確立していく予定である。

E. 結論

MTX+インフリキシマブで 1 年間治療しても、CRP 高値、血清 MMP-3 値異常を示す RA 症例では、夫々骨破壊、軟骨破壊が制御できずに CRRP を呈することが明らかになった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [Tanaka Y.](#) Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? *Ann Rheum Dis* (2013) 72, ii124-ii127

2. Smolen JS, Schoels MM, Nishimoto N, Breedveld FC, Burmester G, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Gabay C, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Jones G, Kvien TK, Murakami M, Betteridge N, Bingham III C, Bykerk V, Choy E, Combe B, Cutolo M, Graninger W, Lanas A, Martin-Mola E, Montecucco C, Ostergaard M, Pavelka K, Rubbert-Roth A, Sattar N, Scholte-Voshaar M, [Tanaka Y](#), Trauner M, Valentini G, Winthrop K, de Wit M, van der Heijde D. Consensus statement on blocking the effects of interleukin-6 and in particular by interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis and other inflammatory conditions. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 482-492
3. [Tanaka Y](#), Yamaoka K. A Jak inhibitor tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis from basic to clinic. *Mod Rheumatol* (2013) 23, 415-424
4. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, [Tanaka Y](#), Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases *Ann Rheum Dis* (2013) 72, ii111-ii115
5. [Tanaka Y](#), Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* (2013) 31 (Suppl. 78): S22-S27
6. [Tanaka Y](#), Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? *Clinical Therapeutics* (2013) 35, 2028-2035
7. Mori H, Okada Y, Kishikawa H, Inokuchi N, Sugimoto H, [Tanaka Y](#). Effects of raloxifene on lipid and bone metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metabolism* (2013) 31, 89-95
8. Kameda H, Kanbe K, Satō e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, [Tanaka Y](#), Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. *Ann Rheum Dis* (2013) 72, 310-312
9. Aoki T, Yamashita Y, Saito K, [Tanaka Y](#), Korogi Y. Diagnosis of early-stage rheumatoid arthritis: usefulness of unenhanced and gadolinium-enhanced MR images at 3 T. *Clin Imaging* (2013) 37, 348-353
10. van der Heijde D, [Tanaka Y](#), Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. *Arthritis Rheum* (2013) 65: 559-570
11. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama S, Takeuchi T, [Tanaka Y](#), Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T. Validation of diagnostic criteria for Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol* (2013) 23, 219-225
12. Toyota T, Akamatsu N, Tanaka A, Shouzaki T, Tsuji S, Saito K, [Tanaka Y](#). Mesial temporal lobe epilepsy as a neuropsychiatric syndrome of systemic lupus erythematosus. *Epilepsia* (2013) 54, e33-e36
13. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, [Tanaka Y](#). Persistent memory B cell down-regulation after 6-year remission induced by rituximab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2013) 22, 538-540
14. Arai T, Okada Y, Mori H, Nishida K, [Tanaka Y](#). Antihypertensive and metabolic effects of high-dose olmesartan and telmisartan in type 2 diabetes patients with hypertension. *Endocrine J* (2013) 60, 563-570
15. Aoki T, Yamashita Y, Oki H, Takahashi H, Hayashida Y, Saito K, [Tanaka Y](#), Korogi Y. Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) of the wrist and finger at 3T: Comparison with chemical shift selective fat suppression images. *J Magn Reson Imaging* (2013) 37, 733-738
16. Li X, Yamagata K, Nishita M, Endo M, Arfian N, Rikitake Y, Emoto N, Hirata K, [Tanaka Y](#), Minami Y. Activation of Wnt5a-Ror2 signaling associated with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of tubular epithelial cells during renal fibrosis. *Genes Cells* (2013) 18, 608-619
17. Kurozumi A, Okada Y, Mori H, Arai T, [Tanaka Y](#). Efficacy of α -glucosidase inhibitors combined with dipeptidyl-peptidase-4 inhibitor (Alogliptin) for glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus by continuous glucose monitoring. *J Diabetes Invest* (2013) 4, 393-398
18. Mori H, Okada Y, [Tanaka Y](#). Effects of pravastatin, atorvastatin, and rosuvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Diabetology International* (2013) 4, 117-125
19. Takeuchi T, Harigai M, [Tanaka Y](#), Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO