

201414005B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野))

多関節障害重症RA患者に対する総合的関節機能再建治療法の
検討と治療ガイドライン確立に関する研究
(H24-難治等 (免) 一般-002)

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 石黒直樹

平成27 (2015) 年3月

目 次

I. 総合研究報告 多関節障害重症RA患者に対する総合的関節機能再建治療法の検討と治療ガイドライン確立 石黒直樹	-----1
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----29
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----51

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)))
総合研究報告書

多関節障害重症 RA 患者に対する総合的関節機能再建治療法の検討と治療ガイドライン確立

研究代表者 石黒 直樹 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科学 教授

研究要旨

RA 患者は多関節に障害を持つ一群と定義できる。例えば摂食動作には、肩、肘、手首、手指すべてが或る程度以上に機能することが必要で、一関節を治せば機能回復するものではない。単一関節の再建手術を行っても、術後経過では障害が多岐に亘るため他の疾患とは全く異なるアプローチを必要とする。各関節の人工関節手術に関する研究は、既に多くの研究者で遂行されてきた。しかし、多関節機能障害に対する治療を、総合的に生活機能として評価する研究は未だ不十分で、早急の解明研究が求められる。多関節障害 RA 患者治療指針を考えると、運動器全体として障害を評価し、その症例に最も必要な機能を回復・維持する手術療法を選択すること、既存の関節障害の進行、再発を予防し、術後の機能改善、維持を目指す作業療法的アプローチの検討、そしてこれら外科的再建手術と全身的運動器評価・訓練を包括したプログラムを開発することが重要である。このため、本研究では①患者障害評価による手術機能再建の評価法開発、②患者の心理的側面と QOL 改善も評価指標とした患者満足度、患者の視点からの治療効果判定、③手術による障害回復効果を最大化する運動・作業療法の開発、④それらを実行するための治療プログラム開発し、標準的治療指標を全国に配付することを目指す。これにより RA 関節再建手術の治療標準化を図る。後ろ向き研究から RA 患者の機能障害の実態、すなわち 1) 日常生活上の制限の多面性、2) 多関節が協働して ADL レベルを決定していること 3) 機能障害と患者評価との関連性を明らかにし、関節可動域、握力などについて ADL 自立のための必要条件を明らかにした。これらの数値は全く別なデータソースである前向きの観察臨床研究の基本患者情報を基に妥当性を検討して同様な結果を得た。RA 患者における ADL 自立のための各関節の必要条件を確認することが出来た。最終年度には、身体機能、患者主観的評価において手術療法は明らかな効果があり、術前評価から得られた ADL 自立のための必要条件(可動域、動作速度)は、術後の回復度にも関連することがわかり、これらの必要条件を、治療目標、およびまた治療介入時期の目安として設定することの妥当性が示された。これを提言の形でまとめ、合意形成を行った。今後、パブリックコメントなどを求め、治療ガイドラインを策定する予定である。

研究分担者		芳賀 信彦	東京大学医学部リハビリテーション科 教授
石川 肇	新潟県立リウマチセンター 副院長	橋本 淳	国立病院機構 大阪南医療センター 免疫疾患センター 部長
織田 弘美	埼玉医科大学医学部整形外科 教授	宮原 寿明	国立病院機構 九州医療センター 副院長
木村 友厚	富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 整形外科・運動器病学 教授	桃原 茂樹	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 教授
小嶋 俊久	名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師	行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会 行岡病院 院長
小嶋 雅代	名古屋市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 准教授	里宇 明元	慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室 教授
田中 栄	東京大学大学院医学系研究科 整形外科 教授		
二木 康夫	慶應義塾大学 整形外科 講師		
西田 圭一郎	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授		

研究協力者	
阿部 麻美	新潟県立リウマチセンター 診療部長
東 千夏	新潟県立リウマチセンター リウマチ科 医長
親川 知	新潟県立リウマチセンター リウマチ科 医長
針金 健吾	新潟県立リウマチセンター リウマチ科 医長
大倉 千幸	新潟県立リウマチセンター リウマチ科 医師
金 潤澤	埼玉医科大学医学部整形外科 教授
吉岡 浩之	埼玉医科大学医学部整形外科 講師
松下 功	富山大学附属病院 リハビリテーション部 准教授
元村 拓	富山大学附属病院整形外科 助教
下条 竜一	富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 整形外科・運動器病学 助教
緒方 徹	東京大学医学部リハビリテーション科 講師
門野 夕峰	東京大学医学部整形外科 講師
筑田 博隆	東京大学医学部整形外科 講師
安井 哲郎	東京大学医学部整形外科 講師
岩本 卓士	慶應義塾大学 整形外科 助教
原田 遼三	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科
町田 崇博	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 整形外科
辻 成佳	国立病院機構 大阪南医療センター 整形外科 医長
坪井 秀規	国立病院機構 大阪南医療センター リウマチ・膠原病・アレルギー科医長
秋田 鐘弼	国立病院機構 大阪南医療センター 整形外科 医長
平尾 眞	大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学(整形外科) 助教
越智 健介	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 講師
矢野 紘一郎	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター 助教
正富 隆	医療法人行岡医学研究会 行岡病院 副院長
端野 加織	医療法人行岡医学研究会 行岡病院 作業療法士
山口 智史	慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室特任助教
舟橋 康治	名古屋大学医学部附属病院 整形外科 病院助教
浅井 秀司	公益財団法人難病医学研究財団 リサーチレジデント

A. 研究目的

近年の目覚ましい薬物治療の進歩により、関節リウマチ(RA)における関節破壊の進行は顕著に抑制されるようになってきた。しかし、現実には患者の多くは生物学的製剤の導入時、既に発病後5-10年経過しており、また10-30%の症例では完全には関節破壊を予防できず、手術治療を必要とする時には多関節障害を有している。単関節の関節再建術は既に治療法として確立しているが、多関節障害を持つRA患者における手術治療の総合的なコンセプトは明確ではない。多関節障害の評価方法を確立し、それを基に個々の患者に最適な、総合的な生活機能(ADL, QOL)回復のための手術と、術後の運動・作業療法指導が実施できれば、より早期により高いレベルまでの回復が可能となり、新たな関節障害の発症も予防できる。また、特にRAでは疼痛、身体機能障害が患者に負の心理的影響を与え(Arthritis Rheum 2009)、治療満足度低下に繋がる事に注目し、患者自身の評価(Patient Reported Outcome, PRO)を重視し、心理社会的要因に配慮した全人的な標準的治療プログラムが必要である。本研究は「多関節障害を持つRA患者」に対し、手術種類に応じた関節再建治療に関わる総合的な治療ガイドラインを開発することを目指し行うものである。

B. 研究方法

①全国多施設 RA 関節再建術データベースの構築

本研究の主調査として、各研究分担者の所属施設におけるRA関節再建術予定の全患者を登録し、性、年齢、罹病期間、疾患活動性、薬物療法情報、各関節可動域、包括的QOL指標および抑うつを含めた患者の主観的評価、身体機能評価(HAQ, DASH、起座動作の速度な

ど)を収集し、術後半年、1年において、経過の定期的な追跡を行った。

〈H24 年度〉

各施設において、本研究のためのデータ収集システムをそれぞれ構築した。名古屋大学病院においては、Patient-reported Outcome を得るため多くの質問紙 (HAQ, BDI-II, DASH, EQ-5D, WPAI-RA) を用いる。名古屋大学医学部附属病院において、これらを portable device (iPad) から入力し、電子カルテ内に転送するシステムを構築した。

〈H25 年度〉

Baseline データの収集解析を行い、身体機能評価と患者主観的評価との関連、ADL 障害とそれに関わるそれぞれの上肢関節の重み付け、日常生活動作が自立できる目標としての可動域、再現性の検証を行った。

〈H26 年度〉

H25 年度に引き続き、baseline データ解析から下肢機能と患者主観評価の関連を検討した。

日常生活動作が自立できる目標としての動作速度 (Time up and Go test : TUG) の数値設定を行った。さらに、手術前、手術後、半年、1年後の経時的データから手術の効果を検討した。また、本研究より得られた可動域、TUG の数値目標により層別化し、術前後の改善を比較し、数値目標と術後成績との関連も検討した。

② 前向きデータの集積とともに、新潟県立リウマチセンターにおけるデータの後ろ向き研究を行った。

〈H25 年度〉

日常生活動作障害における上肢機能の関連について検証し、さらに、日常生活動作が自立できる各関節の可動域、握力を算出した。

③ RA 上肢関節再建術に関するシステムティ

ックレビュー

〈H25 年度〉

現在行われている上肢関節形成術に関する既存のエビデンスに関するシステムティックレビューを行った。RA 上肢関節形成術の長期治療効果として関節可動域、握力を指標として有用性を検証した。

④ RA 関節再建術の術前・術後評価に関する検証 (個別研究)

〈H24-26 年度〉

各研究分担者が多岐にわたる RA 多関節障害の術前・術後評価に関する検証を行った。

(倫理面への配慮)

データベースを用いた研究については、疫学研究に関する倫理指針 (平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年厚生労働省告示第 459 号)、および各施設の研究倫理審査委員会が定めた倫理規定を遵守して行った。個人情報にはコードナンバーとして暗号化され、患者が特定されることはない。研究参加は参加を許諾した場合でも拒否した場合でも全く同質の治療が行われることを説明したうえで、患者の任意によりインフォームドコンセントを得て行われている。参加の承諾は書面により行っている。年齢、性別に制限はないが、十分な判断力のない患者は対象から除外している。参加者のプライバシーを尊重するため得られたデータは暗号化により連結可能な形で匿名化したうえで扱い、研究目的以外にデータが使用されないよう、またデータが外部に漏出しないよう十分な注意を払い、必要な対策を講じている。

C. 研究結果

①全国多施設 RA 関節再建術データベースの構築

<H24 年度>

名古屋大学病院においては、手術および外来患者について、身体機能評価、患者主観的評価について、医師、看護師、理学療法部間でのデータの共有が可能となった（前向きデータ可動域、下肢体幹機能については理学療法部でデータ収集をすることとなった）。また、これら質問紙から得られたデータの解析も容易になった。名古屋大学病院通院中の外来患者 348 名の患者で本システムを用いて収集したデータから、身体機能評価における質問項目の内容の意義を検討すると、代表的質問紙である HAQ とその簡略版 mHAQ では、患者の機能障害（Steinblooker Class 分類）が大きいほど HAQ と mHAQ の差異は有意に拡大した。この変化は「車の乗り降り」と「庭仕事などの家事」、および「コップを運ぶ」と「紙パックを開ける」の相違から主として生じていた。また、機能障害と PtVAS は相関した ($r=0.49$, $p<0.01$)。

外来患者 58 名における DASH, HAQ, Pt DAS の検討から、HAQ=0 の患者においても DASH にて 3 項目以上の機能障害があると VAS は有意に高かった (DASH ≤ 2 , VAS 6.7mm vs DASH ≥ 3 , VAS18mm, $p<0.05$)。また、HAQ=0 患者群でも下肢体幹機能障害の上肢による対償動作が約 30%に確認された。

<H25 年度>

1) 本研究班の前向きに収集された baseline データの解析を行った。全国 6 施設より 347 名の手術患者が登録された。平均年齢 65.2 歳 罹病期間 18 年 女性 88%、DAS28 中央値 3.0、CRP 中央値 0.33)。MTX は 61% 用量は 8mg 以上が半数、生物学的製剤は 23.8% に併用されていた。初回手術 38.4%、上肢手

術 47.5% 下肢手術 51.5%、人工関節手術 46.6%であった。起き上がり、階段、ソファからの立ち上がり、屋外歩行でそれぞれ 52%、51%、44% 29%が上肢の補助動作を要していた。患者主観的評価は身体機能評価と有意な相関を示した (表 1)。

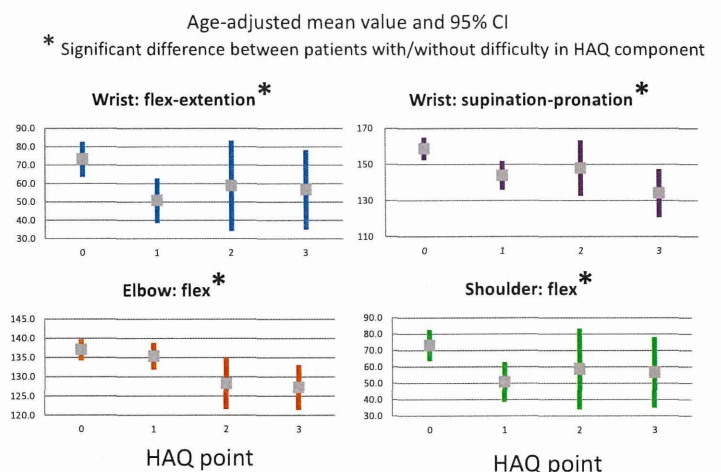
表 1: 身体機能とPatient-reported outcome の関連

		PAIN VAS	GENERAL VAS	EQ_5D	BDI_II
JSSF	r	-.188	-.145	.357	-.103
	p-value	.010	.043	.000	.190
HAQ	r	.260	.261	-.563	.389
	p-value	.000	.000	.000	.000
DASH	r	-.053	-.216	.035	-.189
	p-value	.464	.002	.590	.012

JSSF: 足部機能評価、HAQ: 日常生活動作障害評価、DASH: 上肢機能評価、EQ-5D: 包括的QOL指標、BDI-II: 抑うつ度指標

主たる ADL 障害 HAQ2: 洗髪、HAQ4: 起き上がり、HAQ11: 入浴動作、HAQ16: 広口のビンの開閉において障害度が上がるにつれ各関節可動域の低下が確認された (図 1)。

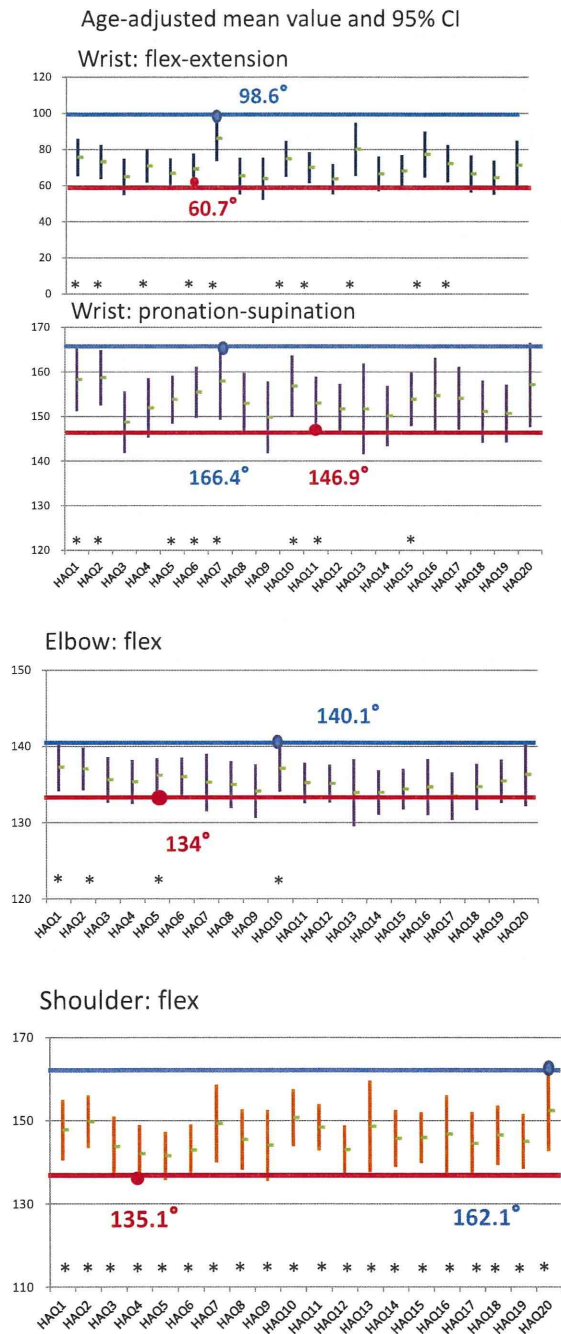
図 1: 可動域と日常動作障害の関連 HAQ2 (洗髪)



それぞれの関節について HAQ-DI のうち障害度と可動域が有意に相関する項目で、困難なく日常生活動作ができる患者の可動域の 95% 信頼区間の下限値を必要最低可動域とすると手関節 屈曲-伸展 60.7° 回内外 146.9°、

肘屈曲 134°、肩屈曲 135.1°であった。同様に下肢については足関節：屈曲-伸展 55°、膝関節：屈曲-伸展 120°、股関節：屈曲-伸展 120°が日常生活に支障がないレベルの可動域と推計された(図2)。

図2: HAQ項目ごとの困難なしの患者の上肢関節可動域



* Significant difference between patients with/without difficulty in HAQ component

<平成 26 年度>

Time Up and Go test (TUG)は関節可動域だけでなく、疼痛、筋力も含めた総合指標ととらえることができ、TUGによる身体機能障害としての目安は 9-10 秒と算出された。

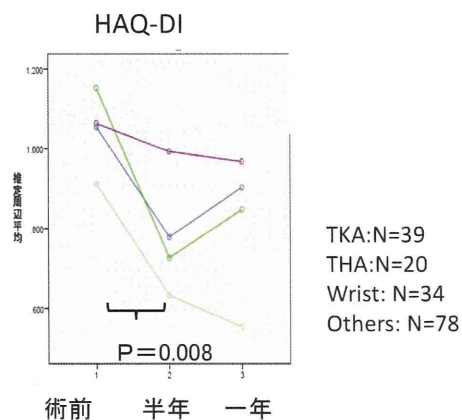
H26 現在 本研究参加施設より計 710 名の手術患者が登録された。このうち 569 名のデータを基に、手術前後の縦断的研究を行った(表2)。

表2:手術登録症例(2012.9~2014.10)

術式	部位									合計
	膝	股関節	足関節	足趾	肩	肘	手関節	手指	その他	
人工関節	126	48	3	0	10	63	0	49	0	299
関節形成術	0	0	0	0	0	0	54	9	0	63
関節固定	0	0	18	0	0	0	31	12	0	61
短縮関節形成術	0	0	0	57	0	0	0	0	0	57
滑膜切除	5	0	1	0	1	8	16	10	0	41
切除関節形成術	0	0	0	35	0	0	0	0	0	35
その他	0	0	0	2	0	0	1	0	10	13
合計	131	48	22	94	11	71	102	80	10	569

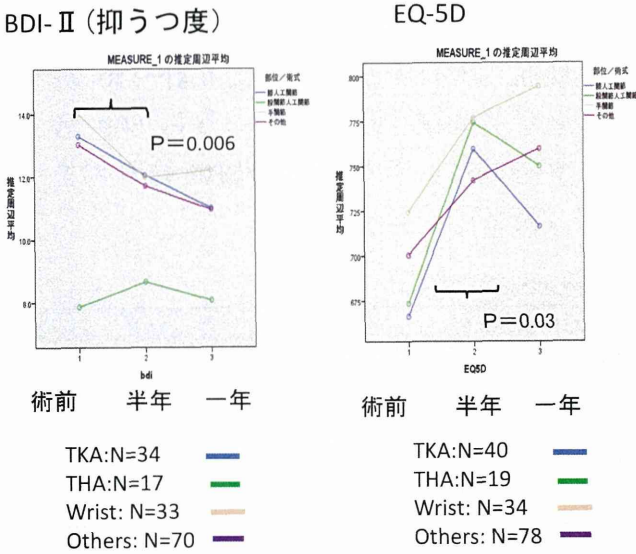
手術半年で身体機能 (HAQ-DI) では TKA(0.28), THA(0.43), 手関節形成術(0.28)と、すでに報告されている HAQ-DI の minimally clinically important difference 0.22 を超える改善が得られている(図3)。

図3. 手術による身体機能指標の改善



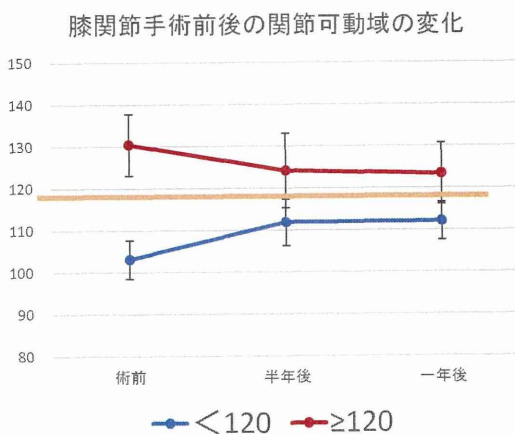
抑うつ(BDI-II)、QOL(EQ-5D)は有意に改善した(図4)。

図4:手術による患者主観的指標の改善



TKA, および手関節手術において昨年度の研究において障害のほぼ生じないレベルの可動域と推察された可動域(手関節 回内外 150°、膝関節: 屈曲-伸展 120°)をcut-offとして術前可動域良好群、制限有り群とすると、両群で、身体機能、PROともに改善していた。術前可動域良好群では術後可動域の悪化はなく、制限有り群では有意な改善が得られた。一方、制限有り群ではcut-offを平均では上回る改善は得られなかった(図5)。

図5. 膝関節可動域が120°(機能障害のcut-off)を超えるか否かで群分けした場合



術前と半年後で群間に交互作用あり
p=0.01

TUGについても、TKA 術前可動域良好群はTUG11sから7.5sと機能障害の目安9sを超えて改善していたが、制限有り群では改善はあるものの、この数値を超える改善は得られなかった。

②新潟県立リウマチセンターにおけるデータの後ろ向き研究

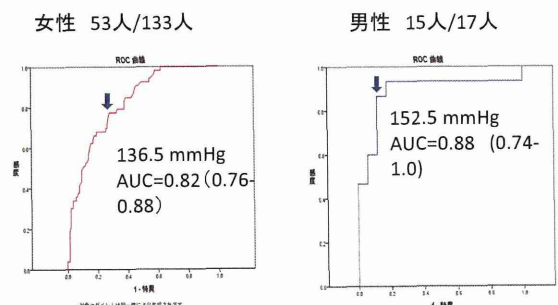
<平成25年度>

新潟県立リウマチセンターに入院し、身体機能評価された患者221名を対象とした。介護を要した主たる日常生活動作としてペットボトル、ビンの開閉、入浴、洗髪動作など14項目が挙げられた。これらの日常生活障害項目は因子分析によって3つのグループに分けられた。第一群: 洗髪、洗体、爪切りなどの整容動作、第二群: ペットボトル、ビンの開閉、タオル絞りなど手指の機能にかかわる動作、第三群: 入浴、立ち上がり動作など下肢機能に係る動作であった。第三群の機能障害にかかわる因子として、下肢機能とともに、肘、手関節の問題が独立した因子として影響することが確認され、上肢関節機能が、広範な日常生活動作と関連することが示された。当班研究のprospective dataとほぼ同様に、日常生活に障害の生じない可動域が算出された。

握力について日常生活に支障がないレベルは、女性、135mmHg、男性、150mmHgと推計された(図6)。

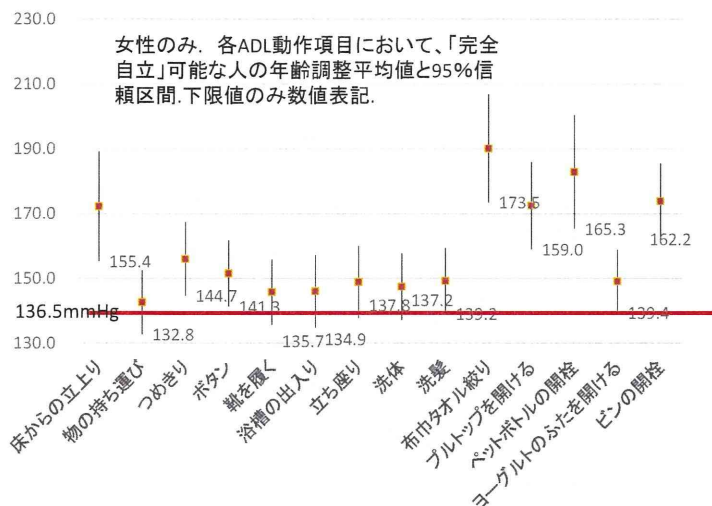
図6: 「主たるADL障害項目(14項目)すべてにおいて自立した人」をスクリーニングするための握力の目安

ADL14項目すべてにおいて、「正常」または「自助具使用」vs「部分介助」または「全介助」を比較



主たる ADL 動作が可能な患者の握力の 95% 信頼区間とこの cut-off 値の関連も検討し (図 7)、この握力も治療目標の数値と設定できるものと考えた。

図7:各動作項目において完全自立が可能な握力レベル



各関節の可動域は有意な相関があるが、隣接関節と相関がより強いことがわかった。握力は肩屈曲、手関節屈曲—伸展との相関が強かった。患者評価も肩関節可動域との相関が強かった。

③ RA 上肢関節再建術に関するシステムティックレビュー

<平成 25 年度>

PUBMEDにより検索され、肢関節再建術の長期成績としての関節可動域の情報が得られた17文献より、人工肩関節置換術(平均外転98°)を除き、手関節形成術(S-K法; 屈曲—伸展58° 回内外 160°、部分固定術; 屈曲—伸展65° 回内外 150°)、人工肘関節 屈曲130° (Kudo, Coonrad-Morrey) で上記可動域目標に達すると考えられた。また、手関節形成術(S-K法)部分固定術において握力平均130mm Hgが達成できると考えられた。

④ RA 関節再建術の術前・術後評価に関する検証(個別研究)

<H24-26 年度>

a) 手術の手術部位以外の関節機能への影響の検証、頸椎病変を持つ患者の特徴(田中) TKA・THA術後評価としてHAQを8つのカテゴリー別にみると、半年後で更衣・起立・食事・衛生・リーチ、1年後で起立・歩行・衛生・リーチ・握力・活動が有意に改善しており、下肢機能だけではなく上肢機能についての改善もみられた。頸椎手術対象となる関節リウマチ患者の特性の検証(田中): 頸椎手術対象例は現在の薬物治療介入が無効な患者群と推定され、薬物療法の限界、手術患者の多様性が示唆された。

b) 手術部位と術前 QOL との関連(橋本): 足関節・足部手術を受けることになった RA 患者は、他部位に比べ、機能的・精神的負荷が高いことが確認された。足部に特化していない質問票である J-HAQ、W-PAI では中足部、後足部障害、の評価は行えても前足部の評価は困難であることを示していると考ええる。

c) 荷重関節機能障害と機能再建の検討(木村): 人工膝関節置換術中の軟部組織バランスを解析するとともに、術後の各屈曲角度での安定性についても検討した結果、膝の可動性と安定性を両立する高いレベルの機能再建のためには、膝軟部組織剛性についての評価が必要であることが確認された。

d) 上肢関節可動域と ADL との関連(行岡、小嶋俊): 人工肘関節術後の患者において、手術部位でない肩、手関節の可動域障害とも術後機能障害が関連することから、術前評価と複数関節への計画的な手術が重

- 要であることが確認された。リハビリテーションによる可動域改善への介入の必要性が示唆された。また上肢機能は抑うつと有意に関連することが確認された(行岡)
- e) 動作解析の有用性に関する検証(芳賀、里宇):多関節に機能障害を呈するリウマチ患者の総合的な運動・移動機能を評価するための3D動作解析の有用性が示された(芳賀、田中)。デジタルビデオカメラを使用した客観的な簡易型上肢動作解析システムを用いた動作解析の有用性が確認された(里宇)。
- f) Quick DASHの妥当性、信頼性、および軟骨代謝マーカーと身体機能との関連の検証(二木):より効率的な上肢機能評価についてDASHとquick DASHの同等性が確認された。治療前後の患者から血清を採取し、炎症マーカー、軟骨代謝マーカーを含めて検証し、軟骨代謝マーカーと身体機能評価と関連することが示された。手指伸筋腱断裂の再建術においても適切なタイミングでの手術が必要であることが確認された。
- g) 患者主観的評価の妥当性の検証(小嶋雅):患者全般VASと患者疼痛VASは相関が極めて高いが、低い値では患者全般VASの方が高い傾向があり、疼痛VASを寛解基準に用いる場合は患者全般VASよりも低く設定する必要性が示唆された。RA患者のPROは患者個人の心理社会的要因の影響が強く、結果の解釈には注意が必要である。医師-患者間の良好なコミュニケーションがRA患者の治療への満足度を向上させると考えられ、治療目標について話しあうことがRA治療の標準となることが望まれ
- h) 生物学的製剤使用と手術併用療法の効果(西田):両者の併用により、より高い疾患活動性のコントロールが可能となることが確認された。また自施設内の検討では、周術期有害事象発生について生物学的製剤は、有意な関連を持たなかったことが示された。上肢の手術部位別の手術治療効果を検討し、患者の主観的機能評価の項目別検討から、肘関節群では筋力、手関節群では疼痛、手指群では容姿という部位特異的な改善項目が明らかとなった。
- i) 下肢多関節人工関節置換手術による機能障害改善効果の検討(宮原):術前の炎症疾患活動性の厳格なコントロールにより、多関節置換が減少、術後の機能障害軽減、入院期間短縮が可能となった。RA下肢障害では高いADL、QOL獲得のためには、機能評価を厳密に行い、適切な時期に手術を行う必要があることが考えられた。
- j) 上肢機能評価の客観指標と患者満足度の検証(石川):握力は外来や自宅で簡便に計測することができ、客観的なADL指標の一つとして有用であると考えられる。全身状態がコントロール下であれば、上肢手術10年後の患者満足度調査(石川):87例の80%以上が「大変もしくはまあまあ満足」と回答。手術の長期効果が実証された。Darrach法に伴う尺骨断端の不安定性に対して、FCU腱を用いた安定化手術がもっとも勧められる術式と考えられた。
- k) RA患者の上肢、足部破壊の臨床的、遺伝的危険因子(桃原):当施設IORRAコホート研究登録された症例を対象とした。発症5年後のSharp scoreを用いて手指の関節破壊のスコアリングを行い、手足の関節破壊の危険因子を解析した。若年発

症、抗 CCP 抗体陽性に加え、HLA-DR の shared epitope と PADI4 risk allele の 2 遺伝子が抽出された。また機能評価として HAQ のみならず、上肢 Quick DASH、下肢 SAFE-Q の指標が有用であることを確認した。手術のタイミングの検討では、伸筋腱断裂においても早期の再建術が重要であることが確認された。

- 1) 下肢多関節障害のため手術を受けた RA 患者の背景、治療内容、治療成績の検討(織田)：術後評価で改善が著明にみられ RA 下肢多関節置換術は患者の日生活動作の改善、疼痛の緩和に有用であること、合併症の頻度がやや多いことが確認された。下肢全体としての機能評価法が必要と考えられた。

D. 考察

多関節障害患者である RA 手術患者においては上肢機能、可動域は広範な日常生活動作に影響を持っていた。手術部位のみでなく全身としての評価が重要である。よりよい機能再建術のために、術前可動域と術後結果として得られる可動域から手術による機能改善を想定し、患者との相互理解を深め、手術計画をたてていく必要がある。更に、機能障害は患者主観的評価と深い関連を持つことが示された。患者立脚型評価による治療満足度の指標化は機能回復手術評価に使用できる可能性を示唆した。

一方で、RA 医は PtGA(患者評価指標の一つ、汎用されている)を日常診療に取り入れているが、その尋ね方は様々であった。RA 患者の PtGA は関節の痛みとほぼ一致するが、機能障害の著しい長期罹患者や症状に大きな変化があった場合にはかい離を生じる可能性が示唆される結果となった。

機能障害患者には PtGA のみの評価では不十分と思われる。上肢手術治療の効果を術後 10 年経過した時点で満足とする回答が多く、その背景には、疾患活動性のコントロールだけでなく、RA 以外の併存疾患がある例においても重症化せずにいたことが考えられる。手術前後における薬物治療の重要性が確認された。

個別の関節では肩関節可動域障害は RA 重度多関節障害の特徴で、術前評価として肩関節可動域の把握は、術後の機能獲得の推定に重要であると考えられた。肩関節の機能再検手術成績が不安定な現状では、肩関節炎の診断の精度を上げ、肩関節炎の存在する場合の徹底した薬物療法を含め、肩関節への治療介入方法も今後、検討する必要がある。

Baseline の横断的研究から得られた客観的な数値指標により、身体機能の把握が可能であることが示された。これらにより多職種間の障害の情報の共有も容易になると考えられる。

過去 10 年間で生物学的製剤の導入をはじめとした RA 薬物療法の進歩に伴い、より高い ADL と QOL の獲得を目指して、身体機能障害に対して患者が望むレベルがアップしてきている。本研究の登録患者の約半数で疾患活動性(炎症)自体はほぼ良好にコントロールされており、現在の治療の中で、本研究からえられた可動域、Time Up and Go などの数値は、目標設定、機能障害把握に有用である。さらに、その数値は、術後回復度と強く関連し、手術を行うタイミングの目安になることが示唆された。

RA 治療において、薬物、手術、リハビリテーションを含む Total management は必須であり、現在の薬物療法をふまえた手

術療法の実態が多施設で検証された極めて重要な研究と考える。現在の薬物療法下における手術治療の具体的数値目標は、治療実践において、内科、整形外科、リハビリ、看護のチーム医療をする上での共通の認識を形成するうえで、極めて重要と考える。

E. 結論

よりよい機能再建術のためには、疼痛軽減のみならず、機能障害の改善のための数値目標は不可欠であり。可動域、TUG は数値目標としうる。患者、医師間のみならず、看護、リハビリテーションなどチーム医療を行う際、日常のトータルマネジメントの際に共有すべき情報と考えられる。

3年間の研究成果を基に「より良いRA機能再建のための提言 2014 (案)」を以下のようにまとめた。

<基本的な考え方>

A: RA 機能再建術は再現性、長期成績に優れ、推奨される。

B: RA 機能再建術は局所疼痛の軽減と共に身体機能改善を目的として行う。

C: RA 上肢機能再建術においては、単関節のみでなく上肢全体の評価を行い、改善を目指す。

<具体的な提言>

- 1) RA 手術治療の実施にあたっては、術前に薬物療法により全身的疾患活動性を十分コントロールすることを基本原則とする。
- 2) 多関節障害を念頭に、術前評価には手術部位のみならず、全身の関節について、疼痛、可動域、握力を評価し、特に入浴、起座動作は上肢補助動作も把握する。肩関節の可動域制限は多くの日常生

活動作に関連するので必ず評価する必要がある。

- 3) 手術予定患者には、手術により得られる可動域、握力の向上により期待できる身体機能の改善度と手術部位以外の可動域から想定される機能改善の限界を提示する。
- 4) 術前評価に基づき、複数関節への手術介入を含めた治療計画を考慮する。
- 5) 術前の可動域、動作速度は、強く術後の改善に影響を及ぼす。患者への情報提供、手術介入のタイミングも重要である。
- 6) 術後も含め、リハビリテーションにおいても数値目標を目指して行うべきである。

以上の提言は、生物学的製剤を含む新しい薬物治療の背景を持つ最新の患者データを基にした具体的なものである。RA 治療に携わる臨床家にとって有用なものと考えられる。

本研究班のなかでは、デルファイ法を用いて、合意形成がされた。患者パネルによる評価、パブリックコメントなどの手順を経て公開していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 石黒直樹 【関節リウマチの診断・治療: up to date】 トシリズマブはfirst choiceか? Mebio. 30(2) 64-72, 2013
2. 石黒直樹. 【関節リウマチ-トピックス: 低分子化合物によるRA治療-】 新たな治療戦略 早期RA患者における治療戦略 HOPEFUL1を中心に. クリニシアン60(2) 225-231, 2013
3. 石黒直樹. 【運動器の10年-ロコモティブシンドローム】 変形性膝関節症 変形性膝関節症ガイドラインから. クリニシアン 60(7) 640-645, 2013
4. 石黒直樹. 【リウマチ診療の歴史と今後の展望】 テラーメイドのリウマチ診療において整形外科医の今後なすべきこと. Keynote

- R・A 1(1) 16-20, 2013.
5. 石黒直樹. 関節リウマチ治療に用いる生物学的製剤の速効性について 抗IL-6受容体製剤と抗TNF製剤の比較. リウマチ科 52(1) 110-118, 2014
 6. Ishiguro N, Yamamoto K, Katayama K, Kondo M, Sumida T, Mimori T, Soen S, Nagai K, Yamaguchi T, Hara M; Iguratimod-Clinical Study Group. Concomitant iguratimod therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2013 May;23(3):430-9.
 7. 石川肇: 生物学的製剤時代のリウマチ手の障害への対応. 中部リウマチ 2012; 42: 1-7
 8. 石川肇: 関節リウマチによる屈筋腱障害・断裂に対する手術. 整・災外 2012;55:165-174.
 9. 石川肇: 手指・足趾の関節痛の原因・診断・治療. 日本医師会雑誌 2012; 141: 1727-1732.
 10. 石川肇: 生物学的製剤時代のリウマチ手の障害への対応. 中部リウマチ 2012; 42: 1-7.
 11. 石川肇: 機能再建術. 日本臨牀 2013; 71: 1276-1280.
 12. 石川肇: 特集 関節リウマチ IV. 外科治療とその留意点 機能再建術. 日本臨牀. 2013;71:1276-1280.
 13. 石川肇: リウマチ母指変形の治療. 関節外科 2013; 32: 77-88.
 14. 石川肇: 手指の変形に対する人工指MP関節. リウマチ科 2014; 51: 624-633.
 15. 石川肇: 関節リウマチ手関節に対する再建術. *MB Orthop* 2014; 27: 49-58.
 16. 石川肇: 特集 生物学的製剤時代のリウマチ関節手術をいかにこなうか Part2 手術内容の変化: 手. 分子リウマチ治療 5. 2014;7:19-28.
 17. 石川肇: リウマチ医が知るべき「手」の知識. Keynote R・A. 2014;1:37-45.
 18. 石川肇: 難治性手関節病変の治療 関節リウマチ手関節に対する再建術. *MB Orthop*. 2014. 27(4):49-58.
 19. 石川肇: 関節リウマチの手関節のみかた②手関節変形のみかた. 週刊日本医事新報. 2014;4723:42-45.
 20. 石川肇: 関節リウマチの手関節のみかた③変形の計測法と矯正手術. 週刊日本医事新報. 2014;4724:36-39.
 21. 石川肇: 関節リウマチの手関節のみかた④指伸筋腱断裂. 週刊日本医事新報. 2014;4725:40-44.
 22. Sato H, Tanabe N, Ishikawa H, et al.: Procalcitonin is a specific marker for detecting bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39: 1517-1523.
 23. Seki E, Ishikawa H, Murasawa A, et al.: Dislocation of the extensor carpi ulnaris tendon in rheumatoid wrists using three-dimensional computed tomographic imaging. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1627-1632.
 24. Takatori Y, Moro T, Kamogawa M, Oda H, et al.: Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liner in primary total hip replacement: one-year results of a prospective cohort study. *J Artific Org* 16: 170-175, 2013
 25. Oh K, Ishikawa H, Abe A, et al.: Effects of surgical intervention on disease activity of rheumatoid arthritis: Cases of surgery for rheumatoid arthritis of the lower limbs treated with biologics. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 606-611.
 26. Kichikawa T, Ito S, Ishikawa H, et al.: Can the understanding of disease activity score by patients lead to better satisfactions of the rheumatoid arthritis treatment? *Ann Rheum Dis* 2014; 73(Suppl 2): 1218.
 27. Ishikawa H, Abe A, Murasawa A, et al.: Grip power and activities in daily living in the patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(Suppl 2): 910.
 28. 宮島剛、田中伸哉、金潤澤、織田弘美ほか: Phase contrast radiography の骨強度評価への応用 *Osteoporosis Japan* 21:375-379, 2013
 29. 吉岡浩之、織田弘美、金潤澤ほか: 整形外科手術における術後感染予防抗菌薬ならびに手術部位感染の危険因子についての検討 *臨床雑誌 整形外科* 65, No3 215-218, 2014
 30. Higano M, Tachibana Y, Sakaguchi K, Goto T, Oda H: Effects of tunnel dilation and interference screw position on the biomechanical properties of tendon graft fixation for anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 29: 1804-1810, 2013
 31. 下条竜一, 元村拓, 松下功, 杉森一仁, 野上真紀子, 木村友厚. 関節リウマチにおける人工膝関節置換術中の軟部組織バランス. *日本人工関節学会誌* 2013;4:305-306.
 32. 下条竜一, 杉森一仁, 元村拓, 松下功, 伊藤芳章, 野上真紀子, 木村友厚. PS 型およびCR 型TKA 術後の内外側関節弛緩性の3次元的評価. *JOSKAS* 2013;38:226-227.
 33. 松下功, 元村拓, 今西理恵子, 木村友厚. RA

- に対するshort taper wedge型ステムを用いたセメントレス人工股関節置換術の成績. 日本人工関節学会誌 2014;44:593-594.
34. 松下功, 元村拓, 関英子, 木村友厚. ARASHI スコアリングシステムを用いた関節リウマチ患者の大関節評価. 臨床リウマチ 2014;26:88-93.
 35. Ito Y, Matsushita I, Watanabe H, Kimura T. Anatomic mapping of short external rotators shows the limit of their preservation during total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 470:1690-1695, 2012.
 36. Watanabe H, Gejo R, Tokunaga A, Hirano N, Kimura T. Intraoperative measurements of femoral anterior tangent (FAT) line for determining the rotational alignment of femoral component of total knee arthroplasty. J Arthroplasty 2013; 28:1757-1759.
 37. Motomura H, Matsushita I, Seki E, Mine H, Kimura T. Inhibitory effect of tacrolimus on progression of joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2014 Sep;17(7):749-54.
 38. Matsushita I, Morita Y, Ito Y, Motomura H, Kimura T. Long-term clinical and radiographic results of cementless total hip arthroplasty for patients with rheumatoid arthritis: minimal 10-year follow-up. Modern Rheum 2014;24:281-284.
 39. 小嶋俊久、石黒直樹「(特集) 関節リウマチ治療における生物学的製剤治療-薬剤中止寛解の可能性を中心に-【バイオフィリー寛解がいいのか、長期継続がいいのか-現在の治療成績から考える-】」リウマチ科 Dec. 2012;48(6):664-668
 40. 小嶋俊久「(特集) RAの新分類基準の時代におけるリウマチ性疾患の鑑別【変形性関節症と高齢発症 RAの鑑別】」リウマチ科 Apr. 2012;47(4):324-327
 41. 小嶋俊久、石黒直樹「総論15 生物学的製剤使用中における手術の注意点とは?」正しい生物学的製剤の使い方【関節リウマチ】医薬ジャーナル社 93-97 2012. 5
 42. 小嶋俊久、石黒直樹「特集:最新の疾患バイオマーカー研究 II. 疾患バイオマーカーの基礎研究 その他の疾患バイオマーカーの基礎研究 骨関節疾患」日本臨床 2012. 5;70(5):796-801
 43. 小嶋俊久「(整形トピックス) 関節疾患におけるII型コラーゲン分解産物による軟骨破壊モニターの意義」整形外科 2013. 11 ; 64 (12) : 1284
 44. 小嶋俊久「特集【TNF α 阻害薬の10年】関節手術を減らすことができたか」分子リウマチ治療 Jul. 2013;6(3):19-21 先端医学社
 45. 小嶋俊久「(最新基礎科学)【知っておきたい】 JAK 阻害剤トファシチニブ (tofacitinib)」臨床整形外科 Jun. 2013;48(6):564-569
 46. 小嶋俊久、石黒直樹「VII ケースから学ぶ上手な薬物療法 3. etanercept が効果的であったケース [ケース1/ケース2/ケース3]」関節リウマチ治療実践バイブル 2013. 5;220-224 南江堂
 47. 小嶋俊久、石黒直樹「I 押さえておくべき基本知識 6. 関節の構造と機能」関節リウマチ治療実践バイブル 2013. 5;16-18 南江堂
 48. 小嶋俊久「特集 関節リウマチ:関節リウマチに対する手術治療の変化と展望-薬物治療の進歩の中で-」Pharma Medica 2014. 12;32(12):49-52
 49. 小嶋俊久「第4章ガイドライン作成に用いた資料一覧①エビデンスのまとめ」関節リウマチ診療ガイドライン 2014 Oct. 2014;163, 166, 168, 170, 176, 178, 180, 182
 50. 小嶋俊久「(特集) 人工関節の有用性と問題点【生物学的製剤使用下の人工関節の課題】」リウマチ科 June. 2014;51(6):664-667
 51. 小嶋俊久「特集 関節リウマチ-診断と治療の進歩 整形外科的治療 滑膜切除術、関節形成術」(ア) CURRENT THERAPY 2014. 5;32(5):60-64
 52. 小嶋俊久「関節リウマチ治療全体での手術の位置づけ-今後の手術療法とは-」分子リウマチ治療 2014. 5;7(2):1-4
 53. 小嶋俊久「VI 関節リウマチの検査・診断 5. 鑑別診断が必要な疾患 (9) 変形性関節症」日本臨床 増刊号 最新関節リウマチ学 2014. 4 ; 72 (増刊号3) : 335-338 日本臨床社
 54. 小嶋俊久「特集関節破壊のバイオマーカー 関節疾患におけるII型コラーゲン分解産物(C2C)の軟骨破壊マーカーとしての意義」Keynote R・A2014. 4 ; 2 (2) : 19-21 先端医学社
 55. 小嶋俊久「(特集) 手指の変形性関節症【軟骨代謝マーカー:コラーゲンおよびアグリカンを中心に】」リウマチ科 Feb. 2014;51(2):162-168
 56. 小嶋俊久「日常診療へのプラス イグラチモドの使い方」リウマチクリニック 2014. 2 ; 19 : 12-13
 57. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T,

- Nakajima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, Miyasaka N, Harigai M.; Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb. 22(6):849-858
58. Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N.; A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Mod Rheumatol.* 2012 Apr 22. 23(2):245-53
59. Toshihisa Kojima, Yuichiro Yabe, Atsushi Kaneko, Yuji Hirano, Hisato Ishikawa, Masatoshi Hayashi, Hiroyuki Miyake, Hideki Takagi, Takefumi Kato, Kenya Terabe, Tsuyoshi Wanatabe, Hiroki Tsuchiya, Daihei Kida, Tomone Shioura, Koji Funahashi, Daizo Kato, Hiroyuki Matsubara, Nobunori Takahashi, Yosuke Hattori, Nobuyuki Asai, and Naoki Ishiguro; Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* .2013.9. 23(5):977-85
60. Nakajima A, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H.; No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol.* .2013 Sep. 23(5):945-52
61. Takahashi N, Kojima T, Terabe K, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Yoshioka Y, Ishiguro N.; Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2013 Sep;23(5):904-12.
62. Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, Hattori Y, Terabe K, Kojima T, Ishiguro N.; Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice. *Mod Rheumatol.* 2013.5.;23(3):466-77
63. Hayashi M, Kuraishi H, Masubuchi T, Furihata K, Aida Y, Kobayakawa T, Deguchi M, Kojima T, Ishiguro N, Kanamoto T.; A Fatal Case of Relapsing Pneumonia Caused by Legionella pneumophila in a Patient with Rheumatoid Arthritis After Two Injections of Adalimumab. *Clin Med Insights Case Rep.* 2013 Jun 12;6:101-6.
64. Takahashi N, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Hayashi M, Tsuboi S, Kanayama Y, Funahashi K, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Yoshioka Y, Ishiguro N.; Use of a 12-week observational period for predicting low disease activity at 52 weeks in RA patients treated with abatacept: a retrospective observational study based on data from a Japanese multicentre registry study. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Oct. Epub ahead of print
65. Kobayakawa T, Kojima T, Takahashi N, Hayashi M, Yabe Y, Kaneko A, Shioura T, Saito K, Hirano Y, Kanayama Y, Miyake H, Asai N, Funahashi K, Hirabara S, Hanabayashi M, Asai S, Ishiguro N.; Drug retention rates of second biologic agents after switching from tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis in Japanese patients on low-dose methotrexate or without methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2014 Sep 11:1-6. Epub ahead of print
66. Matsubara H, Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hattori Y, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Fujibayashi T, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Terabe K, Ishiguro N.; Longterm retention rate and risk factor for discontinuation due to insufficient efficacy and adverse events in Japanese patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. *J Rheumatol.* 2014 Aug;41(8):1583-9.
67. Hirabara S, Takahashi N, Fukaya N, Miyake H, Yabe Y, Kaneko A, Ito T, Oguchi T, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Sugiura F, Hayashi M, Funahashi K, Hanabayashi M, Asai S, Ishiguro N, Kojima T.; Clinical efficacy of abatacept, tocilizumab, and etanercept in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF monoclonal

- antibodies. *Clin Rheumatol.* 2014 Sep;33(9):1247-54.
68. Hayashi M, Kuraishi H, Masubuchi T, Furihata K, Aida Y, Kobayakawa T, Deguchi M, Kojima T, Ishiguro N, Kanamono T.; A Fatal Case of Relapsing Pneumonia Caused by *Legionella pneumophila* in a Patient with Rheumatoid Arthritis After Two Injections of Adalimumab. *Clin Clin Med Insights Case Rep.* 2013 Jun 12;6:101-6.
69. Takahashi N, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kanayama Y, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Terabe K, Yoshioka Y, Ishiguro N.; Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity. *Clin Rheumatol.* 2014 Jan;33(1):39-47.
70. Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Asai S, Hirabara S, Asai N, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Kojima M, Ishiguro N. Importance of methotrexate therapy concomitant with tocilizumab treatment in achieving better clinical outcomes for rheumatoid arthritis patients with high disease activity: an observational cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015 Jan;54(1):113-20.
71. 小嶋雅代, 小嶋俊久, 難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹. 関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか; フォーカスグループによる質的研究. *中部リウマチ* 2013;43(1):17-20.
72. 小嶋雅代. 周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現. *リウマチ科* 2013; 46(4): 471-8.
73. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N. Alexithymia, depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014 May;66(5):679-86.
74. Sugita S, Chikuda H, Kadono Y, Ohtsu H, Takeshita K, Nishino J, Tohma S, Tanaka S. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients undergoing cervical spine surgery: an analysis of National Database of Rheumatic Diseases in Japan. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Jun 13;15:203.
75. 二木康夫, 竹内勤. 関節リウマチに対する生物学的製剤治療における血清軟骨バイオマーカーの重要性 *Rheumatology Clinical Research* 1(1) 53-57 (2012)
76. 二木康夫, 竹内勤. 生物学的製剤時代における血清軟骨マーカーの臨床的意義について *Clinical Calcium* 22(2) 205-212 (2012)
77. Niki Y, Takeuchi T, Nakayama M, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, Toyama Y, Miyamoto T. Clinical significance of cartilage biomarkers for monitoring structural joint damage in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF therapy. *PLoS One* 7:e37447, 2012.
78. 西田圭一郎, 中原龍一, 橋詰謙三, 斎藤太一, 金澤智子, 小澤正嗣, 那須義久, 尾崎敏文. 生物学的製剤の登場による手術療法の動向と適応の変化について. *日整会誌*, 86: 394-400, 2012.
79. 橋詰謙三, 西田圭一郎. TEA とスポーツ活動の関係, *関節外科* 31:98-103, 2012.
80. 那須 義久, 西田 圭一郎. 【上肢のリウマチ診断と治療】 治療 生物学的製剤が与えたリウマチ関節外科手術の変化, *関節外科* 32: 382-388, 2013.
81. 西田圭一郎: 関節リウマチとWaddingtonの後成的遺伝風景. *臨床リウマチ* 26(1):5-8, 2014
82. 橋詰謙三, 西田圭一郎. 関節リウマチの診療身体機能障害を来さないためのアプローチ RA 高度身体機能障害への対処. *Modern Physician* 34(8): 967-71. 2014
83. 原田遼三, 西田圭一郎, 橋詰謙三ほか: 関節リウマチ(RA)に対するSwansonとAVANTAによるMP人工指関節置換術の治療成績. *日本関節病学会誌* 33(2) :175-182, 2014
84. 金澤智子, 橋詰謙三, 西田圭一郎, ほか. 当科における人工肩関節置換術の治療成績の検討. *日本関節病学会誌*, 33:497-485, 2014
85. Nishida K, Hashizume K, Nasu Y, Kishimoto M, Ozaki T, Inoue H. A 5-22 year follow-up study of stemmed aluminaceramic total elbow arthroplasties with cement fixation in patients with rheumatoid arthritis. *J Orthop Sci* 19(1):55-63, 2014
86. Nishida K, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, Machida T, Nasu Y, Ozaki T, Inoue H. Short-term results of PROSNAP linked elbow prosthesis with a snap-in structure and modular flange for the reconstruction of severely damaged rheumatoid elbows. *J Shoulder Elbow Surg* 2014;23(6):837-42.

87. Nishida K, Nasu Y, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):544-5.
88. Nakahara R, Nishida K, Hashizume K, Harada R, Machida T, Horita M, Ohtsuka A, Ozaki T. MRI of Rheumatoid Arthritis: Comparing the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) Scoring and Volume of Synovitis for the Assessment of Biologic Therapy, *Acta Med Okayama* (in press)
89. 橋本淳 リウマチ性足部変形 第5回日本足の外科学会教育研修会テキスト 135-149, 2012
90. 平尾眞、橋本淳 各種治療手技と実際の注意点 下腿・足の痛み 1:109-115, 2012
91. 平尾眞、橋本淳 外反偏平足を伴ったリウマチ足に対する人工足関節置換術 *Bone Joint Nerve* 2(4): 673-680, 2012
92. 橋本淳 新しい時代の骨粗鬆症治療戦略 大阪府内科医会誌 21(2), 186-192, 2012
93. Hirao M, Tsuboi H, Akita S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y, Hashimoto J. Hind-mid-forefoot Deformity in Hallux Valgus Deformity in Rheumatoid Arthritis: Radiographic Evaluation Grouped by Existence of Dorsal Dislocation of Second Metatarsophalangeal Joint. *Rheumatology Current Research* S17:002, doi: 10, 4172/2161-1149, S17-002, 2013
94. Ebina K, Shi K, Hirao M, Hashimoto J, Kawato Y, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, Yoshikawa H. Oxygen and air nanobubble water solution promote the growth of plants, fishes, and mice. *Plos One*. 2013 Jun 5;8(6):e65339.
95. Kaneshiro S, Ebina K, Shi K, Higuchi C, Hirao M, Okamoto M, Koizumi K, Morimoto T, Yoshikawa H, Hashimoto J. IL-6 negatively regulates osteoblast differentiation through the SHP2/MEK2 and SHP2/Akt2 pathways in vitro. *J Bone Miner* October 32(4):378-392, 2014
96. Hirao M, Tsuboi H, Akita S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y, Hashimoto J. Effect of correction of hindfoot valgus deformity on ankle joint pain relief in rheumatoid arthritis cases: A report of two cases. *SAGE Open Medical Case Reports* 2:2050313X14553694 (DOI: 10, 1177/2050313X14553694), 2014;
97. Hirao M, Oka K, Ikemoto S, Nakao R, Tsuboi H, Nampei A, Akita S, Shi K, Ebina K, Murase T, Sugamoto K, Yoshikawa H, Hashimoto J. Use of a Custom-made Surgical Guide in Total Ankle Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis Cases. *Techniques in Orthopaedics* 29(2):103-112, 2014
98. Hirao M, Ikemoto S, Tsuboi H, Akita S, Ohshima S, Saeki Y, Yoshikawa H, Sugamoto K, Murase T, Hashimoto J. Computer assisted planning and custom-made surgical guide for malunited pronation deformity after first metatarsophalangeal joint arthrodesis in rheumatoid arthritis: A case report. *Computer Aided Surgery* 19(1-3):13-19, 2014
99. Yamada S, Hirao M, Tsuboi H, Akita S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y, Hashimoto J. Involvement of valgus hindfoot deformity in hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 24(5):851-854, 2014
100. 宮原 寿明: 関節リウマチ-生物学的製剤で変化したこと: 局所感染・創傷治癒の変化. *臨床整形外科* 2015, 50(2): 113-118.
101. 宮原 寿明: リウマチ医が知るべき「運動器」の知識. *Keynote R・A* 2014, 2(2): 42-48.
102. Yasuharu Nakashima, Masakazu Kondo, Hisaaki Miyahara, Yukihide Iwamoto: Drug delivery options to increase patient adherence and satisfaction in the management of rheumatoid arthritis-focus on subcutaneous tocilizumab. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014, 8:913-919.
103. Masanobu Ohishi, Hisaaki Miyahara, Masakazu Kondo, Yasuharu Nakashima, Kazumasa Terada, Yukio Esaki, Nobuo Kobara, Katsumi Harimaya, Yoshihiro Matsumoto, Yukihide Iwamoto: Characteristics of lumbar scoliosis in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2014 Apr 26, 9:30. Online.
104. Koji Sakuraba, Kenjiro Fujimura, Yasuharu Nakashima, Ken Okazaki, Jun-ichi Fukushi, Masanobu Ohishi, Akiko Oyamada, Yukio Esaki, Hisaaki Miyahara, Yukihide Iwamoto, Yasunobu Yoshikai, and Hisakata Yamada: Successful *in vitro* culture of synovial explants from rheumatoid arthritis at the air-liquid interface. *Arthritis Rheum*. 2014. in press.
105. Kiyoshi Migita, Seiji Bito, Mashio

- Nakamura, Shigeki Miyata, Masanobu Saito, Hiroshi Kakizaki, Yuichiro Nakayama, Tomohiro Matsushita, Itaru Furuichi, Yoshihiro Sasazaki, Takaaki Tanaka, Mamoru Yoshida, Hironori Kaneko, Isao Abe, Takatomo Mine, Kazuhiko Ihara, Shigeyuki Kuratsu, Koichiro Saisho, Hisaaki Miyahara, Tateki Segata, Yasuaki Nakagawa, Masataka Kamei, Takafumi Torigoshi and Satoru Motokawa: Venous thromboembolism after total joint arthroplasty: results from a Japanese multicenter cohort study. *Arthritis Research & Therapy* 2014 Jul 21, 16 (4) :R154. On line.
106. Shigeki Momohara, Jun Hashimoto, Hideki Tsuboi, Hisaaki Miyahara, Natsuko Nakagawa, Atsushi Kaneko, Naoki Kondo, Hiroaki Matsuno, Takahiko Wada, Tohgo Nonaka, Katsuaki Kanbe, Haruki Takagi, Akira Murasawa, Tsukasa Matsubara, Toru Suguro: Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol.* May 2013, 23(3):440-449.
107. Norihiro Nishimoto, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi: Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheumatol.* 2014; 24(1): 17-25.
108. Norihiro Nishimoto, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiko Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, Tsutomu Takeuchi, Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi: Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheumatol.* 2014; 24(1): 26-32.
109. Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. *PLoS One.* 2013;8(4):e61045. doi: 10.1371/journal.pone.0061045. PMID: 23577190
110. Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyler AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Louis Bridges Jr S, Zernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; the RACI consortium; the GARNET consortium, Eyre S, Bowes J, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara S, Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature.* 2014 Feb 20;506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873. PMID: 24390342.
111. Sakuma Y, Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Yano K, Naito Y, Yoshida S, Ikari K, Momohara S. Number of ruptured tendons and surgical delay as prognostic factors for the surgical repair of extensor tendon

- ruptures in the rheumatoid wrist. *J Rheumatol.* 2014 Feb;41(2):265-9. doi: 10.3899/jrheum.130861.
112. Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Construct validity, reliability, response rate, and association with disease activity of the quick disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire in the assessment of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014 Jul 28:1-5. [Epub ahead of print] PMID: 25065918.
113. Yano K, Ikari K, Ochi K, Ishida O, Sakuma Y, Yoshida S, Koyama T, Koenuma N, Momohara S. Validity and responsiveness of a self-administered foot evaluation questionnaire in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2014 Oct 8:1-4. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25295920.
114. 三木健司、行岡正雄. 特殊病態の診断と治療線維筋痛症. 整形外科. 2012
115. 三木健司、行岡正雄. 整形外科、リウマチ医が行う線維筋痛症、慢性痛症の診断・治療ー膠原病、精神疾患の合併に注意ー. 日本診療内科学会誌. 2012
116. 行岡正雄、三木健司. 線維筋痛症の現況. ペインクリニックVol. 34No. 3 .2013
117. 三木健司、行岡正雄. 線維筋痛症. 肩こりの臨床. 2013
118. 行岡正雄、三木健司. 線維筋痛症、関節リウマチの睡眠障害(整形外科領域の睡眠障害). 最新臨床睡眠学ー睡眠障害の基礎と臨床ー. 2013
119. 行岡正雄、三木健司. 線維筋痛症の最新薬物療法. 関節外科Vol. 32. 2013
120. 行岡正雄、三木健司. 機能性疼痛症候群と線維筋痛症. 運動器慢性痛診療の手引き. 2013
121. 行岡正雄. リウマチとうつ病. リウマチ病セミナーXXIV. 2013
122. 三木健司、史賢林、行岡正雄. 骨粗鬆症における疼痛管理. 骨粗鬆症治療 12(3):193-198. 2014
123. 行岡正雄、三木健司. 線維筋痛症のリハビリ. PAIN RESEARCH 29(2):81. 2014
124. 三木健司、史賢林、行岡正雄. 診療ガイドラインとNSAIDs以外の鎮痛剤. 脳21 17(2):198-206. 2014
125. 行岡正雄、三木健司. 線維筋痛症. Jmedmook33. 2014
126. Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, *Mod Rheumatol*, オンライン参考URL <http://link.springer.com/article/> ,2012 .
127. Yukinori Okada, Chikashi Terao, Katsunori Ikari, Masao Yukioka, Fumihiko Matsuda, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population, *nature genetics*, 44巻5号511-516 ,2012.
128. Miki K, Hashimoto R, Shi K, Yukioka M. Opioid therapy for knee osteoarthritis and postoperative persistent pain after knee arthroplasty. *Rheumatology (Oxford)* Oct;53(10):1723-4. 2014.
129. Nagano J, Morita T, Taneichi K, Nagaoka S, Katsube S, Asai T, Yukioka M, Takasugi K, Kondo M, Nishibayashi Y. Rational/antiemotional behaviors in interpersonal relationships and the functional prognosis of patients with rheumatoid arthritis: a Japanese multicenter, longitudinal study. *Biopsychosoc Med.* 24;8(1):8. 2014

2. 学会発表

- 石黒直樹. 【OA治療学の疫学から治療まで】鎮痛をターゲットとしたOA治療ー可能性と課題ー. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012. 4. 26-28, 東京
- 石黒直樹. 【リウマチ頸椎病変は今】生物製剤のRA頸椎病変に対する進行予防効果. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012. 4. 26-28, 東京
- 石黒直樹. 【低分子化合物ー新しい経口抗リウマチ薬ー】 イグランチモド. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2013. 4. 18-20, 京都
- 石黒直樹. 【関節破壊の今】関節軟骨破壊とプロテアーゼ. 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2013. 4. 18-20, 京都
- 石黒直樹. 【生物学的製剤10年を検証する [生物学的製剤のSafety management]】将来への展望. 第25回中部リウマチ学会, 2013. 9. 6-7, 金沢
- 石黒直樹, 川合 眞一, 棚橋 紀夫, 代田 浩之, 茶珍 元彦, 杉岡 俊彦, 平山 篤志. 【リウマチ1】RA/OA患者におけるセレコキシブの非選択的NSAIDを対照とした心血管系リスクに関する3年間前向き観察研究ーサブ解析ー. 第86回日本整形外科学会学術総会, 2013. 5. 23-26 広島
- 石黒直樹. 【関節破壊ー破壊制御から再生ー】軟骨変性と新規治療の可能性 第58回日