

201414015A

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))

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 26 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 田中栄

平成 27 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(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))

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 26 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 田中栄

平成 27 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 運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座
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 (CT) に関する研究…………… 17
国立病院機構相模原病院 整形外科
大橋暁
- 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…………… 21
東京大学医学部附属病院整形外科
門野夕峰
- 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…………… 25
東京女子医科大学先端生命医学研究所学
飯室聡
- RA 患者臨床評価における統計学的検討
(疼痛遷延化のスクリーニングツールの開発)…………… 29
東京大学医学部附属病院 運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座
松平浩
- 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…………… 33
東京大学医学部附属病院整形外科
安井哲郎

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…………… 37

東京大学医学部附属病院 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…………… 43

産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

田中良哉

産業医科大学病院 病理・臨床検査・輸血部 講師

平田信太郎

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…………… 53

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 教授

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。上記問題点を解決すべく、本研究では初年度の成果を踏まえて、2 年目である平成 26 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) ツールの臨床応用 (X 線/CT/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 患者臨床評価における統計学的検討 (疼痛遷延化のスクリーニングツールの開発)、をサブテーマに、新たな評価法の確立に向けた臨床応用を行う。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。また RA 患者の関節破壊による疼痛の遷延化に心理社会的要因も関連していることも示唆されているものの、本邦における有用なスクリーニングツールは開発されていなかった。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、本研究では初年度の成果を踏まえて、2 年目である平成 26 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) ツールの臨床応用 (X 線/CT/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 患者臨床評価における統計学的検討(疼痛遷延化のスクリーニングツールの開発)、をサブテーマに、新たな評価法の確立に向けた臨床応用を行う。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

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 ツールの臨床応用 (X 線/CT/MRI) : RA の診断は、X 線・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 RA の構造学的評価において労力を要する Erosion の読影に関して、手の X 線画像を自動評価するソフトウェアの有用性を検証した。

CT に関しては、12 ヶ月 TPTD 連日投与を行った RA 患者 16 名を対象に、CT を用いた有限要素解析 (CT/FEA) により椎体・大腿骨近位部の骨強度解析を実施し、経時的に評価を行った。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、変形性関節症 (OA) をコントロールとして RA 患者に特有の骨・軟骨破壊に関して検討を行った。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 : 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。本年度にはその運用実績に関して報告を行う。

3) RA 患者臨床評価における統計学的検討 (疼痛遷延化のスクリーニングツールの開発) : RA 患者の関節破壊による疼痛の遷延化は大きな問題となっている。Subgrouping for Targeted Treatment (STarT) Back

スクリーニングツールは、運動器疼痛の慢性・難治化リスクを簡便に評価するためのツールとして英国 Keele 大学で開発され、世界での使用実績が急激に増えつつあるが、わが国では言語的妥当性が確認された翻訳版が未確立であった。このため英語の原作版を日本語に翻訳し、その言語的妥当性を検討して、急務であった日本語版を開発した。

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により収集した歩行解析データから、RA 患者の歩行計測結果の Elevation angle を解析し、歩容の特徴を抽出する試みを行った。Elevation angle とは関節角度の算出手法の一つであり、健常者では平面法則が成り立つことが明らかにされている。

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 1600 例の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。本年度には RA のマーカーである抗 CCP 抗体、リウマチ因子に関する検討を行った。

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：RA に対する治療を導入して 1 年以上継続し、0 週と 54 週の関節 X 線読影データおよび保存血清が存在する RA 患者 249 例を対象とした。関節破壊は Sharp-van der Heijde score (SHS) の年間進行度で評価した。新規血清学的バイオマーカーとして MBDA score、細胞内シャペロン蛋白である 14-3-3η に注目して、各々 SHS との関係を検討した。

(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 ツールの臨床応用 (X 線/MRI)：手の X 線

画像自動評価用ソフトウェアが自動化には至り、1,535 例の両手 AP の X 線画像データベース(臨床情報を含む)を用いて、RA の専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行った。

Genant-modified total sharp score の対象となる erosion に関して、データベース内で RA の治療歴を有している 9 例全てにおいて、いずれかの手指に RA 専門医の判定する Erosion を認めた。全画像での RA 専門医の読影結果は、左右 PIP 関節とも 1.0-3.0% (14-46 指) に Erosion を認め、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を認めなかった。これに対しソフトウェアでは、左右 PIP 関節とも 3.1-6.6% (49-101 指) に Erosion の判定で、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を検出しなかった。開始時、投与後 6, 12 ヶ月の CT/FEA による予測骨折荷重は腰椎 3601, 3903, 4103N (p=0.003, 0.01)、増加率は 9.2, 16.0% であった。大腿骨立位条件 3992, 4023, 3996N (p=0.81, 0.98)、増加率は 3.6, 3.9%、大腿骨転倒条件 1338, 1376, 1369N (p=0.37, 0.53)、増加率は 3.9, 3.4% であった。MRI による軟膝軟骨・滑膜の自動定量ソフトウェアを用いて、RA : 60 膝と OA : 98 膝の内外側脛骨の厚みを、中央部(荷重部)と周辺部に分けて検討したところ、RA では周辺部、OA では荷重部の軟骨の厚みが小さい傾向にあることが明らかになった。

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、H25/12/1 時点で臨床試験の本登録は 510 例であることが確認されている。研究プロトコルに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±1.9 mm であった。

3) RA 患者臨床評価における統計学的検討 (疼痛遷延化のスクリーニングツールの開発)：日本語暫定版の文章表現や質問内容の妥当性を検討するために、

日本語を母国語とする腰痛既往歴のある成人男女を対象にパイロットテストを行った。暫定版 StarT Back スクリーニングツールに関し、対象者はすべての質問内容を理解しており、回答にも問題を認めず、分かりやすく回答しやすい質問票であるとの意見であった。Generic Condition のツールにおいても参加者は全質問項目において理解しており、回答もできていた。以上より、日本語版 STarT Back スクリーニングツールと Generic(包括的状态)スクリーニングツールを確定した。

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により収集した歩行解析データから RA 患者の歩行時の Elevation angle の時系列データを、主成分分析を用いて解析した。近似平面の基底ベクトルである第 1 主成分と第 2 主成分を用いて健常者と患者で比較した結果、第 2 主成分が健常者と異なることが示された。

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 1,575 人(男性 513 人,女性 1062 人)に対して解析を行った結果、女性 9 例に RA 治療歴があり、その有病率は 0.6%と従来の試算と一致していた。抗 CCP 抗体陽性 32 例 (2.0%)、リウマチ因子陽性 117 例 (7.4%) であり RA 治療歴をもつものは両方が陽性であった。

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：ベースライン、24 週、52 週の 3 visits のうち、低 MBDA score が 2 visits 以上の症例では、 $\Delta\text{SHS} \leq 0.5$ を達成しやすく (OR=14.3, $p=0.002$)、同様に高 MBDA score (>44) が 2 visits 以上の症例では、 $\Delta\text{SHS} > 3$ となりやすかった (OR=15.3, $p=0.002$)。1 年後の 14-3-3 η が陰性であると DAS28-ESR 活動性カテゴリーがより良好で ($\chi^2=11.0$, $p=0.018$)、陽性であると関節破壊進行が顕著 ($\chi^2=3.7$, $p=0.05$)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 線画像収集も進み、X 線画像データベース(臨床情報を含む)を用いて、RA の専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行った結果、スクリーニングツールとしての有用性が確認できた。CT では有限要素法が RA 患者への PTH 製剤の効果判定に有用であること、MRI 画像においては RA と OA では軟骨量の低下する部位に違いが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。RA の疼痛遷延化のスクリーニングツールとして、言語的に妥当な翻訳がなされた日本語版 Start Back スクリーニングツール及び Generic スクリーニングツールが完成し、日常診療における簡易な評価法として導入が可能となった。工学アプローチでは、RA 患者の歩行時の Elevation angle の時系列データを、主成分分析を用いて解析し RA 患者では、第 2 主成分が健常者と異なることが示された。Elevation angle は簡易なセンサーシステムでも計測可能であり、今後簡易な計測法への導入を予定している。疫学的検証では抗 CCP 抗体陽性 2.0%、リウマチ因子陽性 7.4% という疫学指標が明らかになり、今後この一般住民コホートをを用いて、医用画像を詳細に検討予定である。RA 関連指標として MBDA スコアは、疾患活動性指標の代用マーカーとして有用であるのみならず、関節破壊の進行を従来の DAS28ESR 以上に良好に予測する因子であること、14-3-3 η は RA の疾患活動性、関節破壊とも関連する可能性があることが示唆された。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. 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* 19:489-96, 2014
2. 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* 14:2275-80, 2014
3. 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* 19 :218-22, 2014
4. 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* 211:153-63, 2014
5. 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* 53:41-6,2014.
6. 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* 58:1-10, 2014
7. Miyazaki T, Tokimura F, [Tanaka S](#): A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence* 8:463-471, 2014
8. 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*. 21:3564-71, 2014
9. Taketomi S, Inui H, Sanada T, Yamagami R, [Tanaka S](#), Nakagawa T: Eccentric Femoral Tunnel Widening in Anatomic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy* 30:701-709, 2014
10. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, [Tanaka S](#), Bluestone JA, Takayanagi H: Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med* 20:62-8, 2014
11. Oshima Y, Takeshita K, Inanami H, Takano Y, Koga H, Iwahori T, Baba S, [Tanaka S](#). Cervical Microendoscopic Interlaminar Decompression through a Midline Approach in Patients with Cervical Myelopathy: A Technical Note. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 75:474-8,2014
12. Kyomoto M, Moro T, Yamane S, Watanabe K, Hashimoto M, Takatori Y, [Tanaka S](#), Ishihara K. Poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) grafting and vitamin E blending for high wear resistance and oxidative stability of orthopedic bearings. *Biomaterials* 35:6677-86, 2014
13. 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*15:203, 2014
14. Tsuda Y, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Kawano H, [Tanaka S](#). Effects of fondaparinux on pulmonary embolism following hemiarthroplasty for femoral neck fracture: a retrospective observational study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *J Orthop Sci* 19:991-6, 2014
15. Hayakawa K, Okazaki R, Morioka K, Nakamura K, [Tanaka S](#), Ogata T. Lipopolysaccharide preconditioning facilitates M2 activation of resident microglia after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 92:1647-58, 2014
16. Takatori Y, Moro T, Ishihara K, Kamogawa M, Oda H, Umeyama T, Kim YT, Ito H, Kyomoto M, Tanaka T, Kawaguchi H, [Tanaka S](#). Clinical

- and radiographic outcomes of total hip replacement with poly(2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)-grafted highly cross-linked polyethylene liners: Three-year results of a prospective consecutive series. *Mod Rheumatol* 25:286-91,2014
17. Sugita S, Chikuda H, Takeshita K, Seichi A, Tanaka S. Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament of the thoracic spine following posterior decompression and stabilization. *J Neurosurg Spine* 15:1-5, 2014
 18. Mori Y, Mori D, Chung UI, Tanaka S, Heierhorst J, Buchou T, Baudier J, Kawaguchi H, Saito T. S100A1 and S100B are dispensable for endochondral ossification during skeletal development. *Biomed Res* 35:243-50, 2014
 19. Mori Y, Chung UI, Tanaka S, Saito T. Determination of differential gene expression profiles in superficial and deeper zones of mature rat articular cartilage using RNA sequencing of laser microdissected tissue specimens. *Biomed Res* 35:263-70, 2014
 20. 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, 236-242, 2014
 21. 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* 24:966-973, 2014
 22. 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
 23. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified needed care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Geriatrics & Gerontology International* 14, 695-701, 2014
 24. 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* 25:1081-1088, 2014
 25. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M. The association of combination of disc degeneration, endplate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* pii: S1529-9430(14)01758-6. doi: 10.1016/j.spinee.2014.11.012, 2014
 26. Ito H, Takatori Y, Moro T, Oshima H, Oka H, Tanaka S. Total Hip Arthroplasty After Rotational Acetabular Osteotomy. *J Arthroplasty* 2014 Oct 8. pii: S0883-5403(14)00746-3. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.002, 2014
 27. Ogihara S, Yamazaki T, Maruyama T, Oka H, Miyoshi K, Azuma S, Yamada T, Murakami M, Kawamura N, Hara N, Terayama S, Morii J, Kato S, Tanaka S. Prospective multicenter surveillance and risk factor analysis of deep surgical site infection after posterior thoracic and/or lumbar spinal surgery in adults. *J Orthop Sci* 20:71-77, 2015
 28. Ohya J, Oshima Y, Takeshita K, Oka H, Chikuda H, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S. Patient satisfaction with double-door laminoplasty for cervical compression myelopathy. *J Orthop Sci* 20: 64-70, 2015
 29. Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Oka H, Yoshimura N. Joint space narrowing, body mass index, and knee pain: the ROAD study (OAC1839R1). *Osteoarthritis Cartilage* 2015 Jan 30. pii: S1063-4584(15)00024-2. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.011, 2015
 30. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. *Clin Rheumatol*, in press
 31. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study. *Osteoporos Int*, 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 the whole spine and its association with lumbar spondylosis and knee osteoarthritis: the ROAD study. *J Bone Miner Metab*, in press
2. 学会発表
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among diseases causing disability, such as musculoskeletal diseases, metabolic syndrome components, and mild cognitive impairment: A 3-year follow-up of the ROAD study. **European Credit Transfer and Accumulation System (ECTS) 2014**, Prague, 2014.5.17-20
 2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases, metabolic syndrome, and cognitive impairment: A 3-year follow-up of the ROAD study. **The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014**, Paris, France, 2014.6.11-14
 3. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Dose Osteophytosis at the Knee Predict Health-related Quality of Life Decline? A 3-Years follow-up of the ROAD Study. **The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014**, Paris, France, 2014.6.11-14
 4. Oka H, Ohashi S, Kadono Y, Yasui T, Ono K, Isawa K, Yoshimura N, Nishino J, Tanaka S: Assessment of joint destruction at the knee in rheumatoid arthritis using semi-automated software for Magnetic resonance image analysis. **The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014**, Paris, France, 2014.6.11-14
 5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among diseases causing disability, such as musculoskeletal diseases, metabolic syndrome components, and mild cognitive impairment: A 3-year follow-up of the population-based cohort ROAD. **IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting**, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
 6. Kodama R, Oka H, Muraki S, Tanaka S, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of Hand Osteoarthritis in the General Japanese Population: The ROAD Study. **IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting**, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
 7. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Effect of Osteophytosis at the Knee on Health-related Quality of Life. A 3-Year Follow-up of the ROAD Study. **IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting**, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
 8. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Muscle strength rather than muscle mass of the lower limb is associated with knee pain: The ROAD study. **World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO)2015**, Milan, Italy, 2015.3.26-29
 9. 大谷隼一、大島寧、竹下克志、岡敬之、筑田博隆、谷口優樹、相馬一仁、加藤壯、杉田守礼、田中栄：頸椎椎弓形成術の患者満足度と患者立脚型アウトカムの関係：第 43 回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
 10. 大橋暁、門野夕峰、安井哲郎、正田奈緒子、伊澤一也、大野久美子、岡敬之、西野仁樹、田中栄、當間重人：NinJa を用いた下肢人工関節全置換術(TKA・THA)患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討：第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014.4.24-26
 11. 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、安井哲郎、伊澤一也、正田奈緒子、西野仁樹、田中栄、當間重人：NinJa を用いた RA 患者における各関節罹患が mHAQ に及ぼす影響の検討：第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014.4.24-26
 12. 安井哲郎、岡敬之、門野夕峰、大橋暁、正田奈緒子、伊澤一也、大野久美子、田中栄：リウマチ性疾患の疫学 関節リウマチ患者の手指関節破壊を評価する身体機能尺度の探索：第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014.4.24-26
 13. 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：変形性膝関節症の疼痛および ADL 障害への影響 —ROAD 追跡調査より—：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 14. 阿久根徹、岡敬之、村木重之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：中高年一般住民集団の腰椎レントゲン計測指標における腰痛関連因子の解明—The ROAD Study—：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、

2014.5.22-25

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：膝関節、運動機能関連項目における要介護移行リスクおよび高リスク者ピックアップツールの検討—The ROAD Study：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
16. 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：サルコペニアは膝痛・腰痛と関連し、中年期運動習慣は老年期サルコペニア有病率の低値と関連する—The ROAD Study—：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
17. 岡敬之、川口浩、村木重之、阿久根徹、田中栄、吉村典子：ヒアルロン酸関節内注射の除痛効果および形態学的検討：The ROAD Study：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
18. 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、安井哲郎、小俣康徳、正田奈緒子、田中栄：免疫最前線研究と整形外科疾患 関節リウマチ患者におけるテリパラチド投与下の骨密度・骨強度評価：第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 鹿児島、2014,10,9-10
19. 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：サルコペニアの有病率とその関連因子：The ROAD study：第 1 回日本サルコペニア・フレイル研究会 東京、2014.10.19
20. 村木重之、阿久根徹、田中栄、川口浩、中村耕三、岡敬之、吉村典子：変形性膝関節症の ADL への影響は、筋力によって大きく異なる：The ROAD study：第 1 回日本サルコペニア・フレイル研究会 東京、2014.10.19
21. 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：要介護三大原因の因果関係の検討：ロコモとメタボと認知症—ROAD スタディ 3 年後の追跡—：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25
22. 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：変形性膝関節症における骨棘形成の臨床的意義 —ROAD スタディ 3 年追跡調査—：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25
23. 児玉理恵、岡敬之、村木重之、田中栄、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：手指の変形性関節症の有病率と関連因子の検討 - The ROAD study -：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25
24. 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、安井哲郎、小俣康徳、正田奈緒子、田中栄：関

節リウマチ患者におけるテリパラチド投与下の骨密度・骨強度評価：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25

25. 児玉理恵、岡敬之、村木重之、田中栄、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：手指の変形性関節症の有病率の検討— The ROAD study —：第 42 回日本関節病学会 東京、2014.11.6-7

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 運動器疼痛メディカルリサーチ&マネジメント講座

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。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、労力を要する Erosion の読影に関して、RA の専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行った。

1,535 例の両手 X 線画像とリンクした臨床情報より、データベース内で RA の治療歴を有していたのは 9 例であった。この全てにおいて、いずれかの手指に RA 専門医の判定する Erosion を認めた。1,535 例全画像での RA 専門医の読影結果は、左右 PIP 関節とも 1.0-3.0%（14-46 指）に Erosion を認め、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を認めなかった。これに対しソフトウェアでは、左右 PIP 関節とも 3.1-6.6%（49-101 指）に Erosion の判定で、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を検出しなかった。RA 専門医の判定する Erosion はソフトウェアで全て検出しており、3%程度が偽陽性と判定された。

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、労力を要する Erosion の読影に関して、RA の専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行った。

B. 研究方法

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、ソフトウェアに搭載した。Erosion の読影に関して具体的には、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）。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した。本研究では、1,535 例の両手 AP の X 線画像データベース（臨床情報を含む）を用いて、RA の専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行った。（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

1,535 例の両手 X 線画像とリンクした臨床情報より、データベース内で RA の治療歴を有していたのは 9 例であった。この全てにおいて、いずれかの手指に RA 専門医の判定する Erosion を認めた。1,535 例全画像での RA 専門医の読影結果は、左右 PIP 関節とも 1.0-3.0% (14-46 指) に Erosion を認め、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を認めなかった。これに対しソフトウェアでは、左右 PIP 関節とも 3.1-6.6% (49-101 指) に Erosion の判定で、MCP 関節やその他の関節には明らかな Erosion を検出しなかった。RA 専門医の判定する Erosion はソフトウェアで全て検出しており、3%程度が偽陽性と判定された。

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た。1,535 例の両手 X 線画像データベースを用いて RA の専門医による読影とソフトウェアによる検出を比較して検討を行いソフトウェアの良好な精度を確認した。既存の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、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. 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 low health-related quality of life in a large Japanese population: a pain-associated cross-sectional epidemiological survey. *Mod Rheumatol* 24: 343-348, 2014
2. 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, 236-242, 2014
3. 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* 24:966-973, 2014
4. Hashizume H, Yoshimura N, Nagata K,

- Miyazaki N, Ishimoto Y, Nishiyama R, Oka H, Yamada H, Yoshida M: Development and evaluation of a video exercise program for locomotive syndrome in the elderly. *Mod Rheumatol* 24, 250-257, 2014
5. 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
 6. Akune T, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Tokimura F, Yoshida H, Suzuki T, Nakamura K, Yoshimura N: Incidence of certified needed care in the long-term care insurance system and its risk factors in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Geriatrics & Gerontology International* 14, 695-701, 2014
 7. 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* 19:489-496, 2014
 8. 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* 25:1081-1088, 2014
 9. 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 low health-related quality of life in a large Japanese population: a pain-associated cross-sectional epidemiological survey. *Mod Rheumatol* 24, 343-348, 2014
 10. 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
 11. Teraguchi M, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Yamada H, Oka H, Minamide A, Nakagawa H, Ishimoto Y, Nagata K, Kagotani R, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: The association of combination of disc degeneration, endplate signal change, and Schmorl node with low back pain in a large population study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* pii: S1529-9430(14)01758-6. doi: 10.1016/j.spinee.2014.11.012, 2014
 12. Nagata K, Yoshimura N, Hashizume H, Muraki S, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Minamide A, 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 magnetic resonance imaging study: the Wakayama Spine Study. *Spine J* 14:2811-2817, 2014
 13. Yoshimura N, Akune T, Fujiwara S, Shimizu Y, Yoshida H, Omori G, Sudo A, Nishiwaki Y, Yoshida M, Shimokata H, Suzuki T, Muraki S, Oka H, Nakamura K: Prevalence of knee pain, lumbar pain and its coexistence in Japanese men and women: The Longitudinal Cohorts of Motor System Organ (LOCOMO) study. *J Bone Miner Metab* 32:524-532, 2014
 14. Ohya J, Miyoshi K, Oka H, Matsudaira K, Fukushima M, Nagata K: Optimal measurement for "posterolateral protrusion" of the vertebral artery at the craniovertebral junction using computed tomography angiography. *J Craniovertebr Junction Spine* 5:151-156, 2014
 15. Ito H, Takatori Y, Moro T, Oshima H, Oka H, Tanaka S: Total Hip Arthroplasty After Rotational Acetabular Osteotomy. *J Arthroplasty* 2014 Oct 8. pii: S0883-5403(14)00746-3. doi: 10.1016/j.arth.2014.10.002, 2014
 16. Ogihara S, Yamazaki T, Maruyama T, Oka H, Miyoshi K, Azuma S, Yamada T, Murakami M, Kawamura N, Hara N, Terayama S, Morii J, Kato S, Tanaka S: Prospective multicenter surveillance and risk factor analysis of deep surgical site infection after posterior thoracic and/or lumbar spinal surgery in adults. *J Orthop Sci* 20:71-77, 2015
 17. Ohya J, Oshima Y, Takeshita K, Oka H, Chikuda H, Taniguchi Y, Matsubayashi Y, Tanaka S: Patient satisfaction with double-door laminoplasty for cervical compression myelopathy. *J Orthop Sci* 20: 64-70, 2015
 18. Muraki S, Akune T, En-Yo Y, Yoshida M, Suzuki T, Yoshida H, Ishibashi H, Tokimura F, Yamamoto S, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Oka H, Yoshimura N: Joint

space narrowing, body mass index, and knee pain: the ROAD study (OAC1839R1).

Osteoarthritis Cartilage 2015 Jan 30. pii: S1063-4584(15)00024-2. doi: 10.1016/j.joca.2015.01.011, 2015

19. 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
 20. Muraki S, Akune T, Nagata K, Ishimoto Y, Yoshida M, Tokimura F, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N. Does osteophytosis at the knee predict health-related quality of life decline? A 3-year follow-up of the ROAD study. *Clin Rheumatol*, in press
 21. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Nakamura K, Kawaguchi H, Tanaka S, Akune T. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study. *Osteoporos Int*, in press
 22. 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*, in press
 23. Nakamura M, Hashizume H, Oka H, Okada M, Takakura R, Hisari A, Yoshida M, Utsunomiya H. Physical Performance Measures Associated With Locomotive Syndrome in Middle-Aged and Older Japanese Women. *J Geriatr Phys Ther*, in press
 24. Yamada H, Terada M, Iwasaki H, Endo T, Okada M, Nakao S, Hashizume H, Minamide A, Nakagawa Y, Nishi H, Tsutsui S, Oka H, Yoshida M. Improved accuracy of diagnosis of lumbar intra and/or extra-foraminal stenosis by use of three-dimensional MR imaging: comparison with conventional MR imaging. *J Orthop Sci*, in press
2. 学会発表
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases, metabolic syndrome components, and mild cognitive impairment: A 3-year follow-up of the ROAD study. **European Credit Transfer and Accumulation System (ECTS) 2014**, Prague, 2014.5.17-20
 2. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among musculoskeletal diseases, metabolic syndrome, and cognitive impairment: A 3-year follow-up of the ROAD study. **The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014**, Paris, France, 2014.6.11-14
 3. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Dose Osteophytosis at the Knee Predict Health-related Quality of Life Decline? A 3-Years follow-up of the ROAD Study. **The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014**, Paris, France, 2014.6.11-14
 4. Oka H, Ohashi S, Kadono Y, Yasui T, Ono K, Isawa K, Yoshimura N, Nishino J, Tanaka S: Assessment of joint destruction at the knee in rheumatoid arthritis using semi-automated software for Magnetic resonance image analysis. **The European League Against Rheumatism (EULAR) 2014**, Paris, France, 2014.6.11-14
 5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Mutual associations among diseases causing disability, such as musculoskeletal diseases, metabolic syndrome components, and mild cognitive impairment: A 3-year follow-up of the population-based cohort ROAD. **IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting**, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
 6. Kodama R, Oka H, Muraki S, Tanaka S, Nakamura K, Akune T, Yoshimura N: Prevalence of Hand Osteoarthritis in the General Japanese Population: The ROAD Study. **IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting**, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
 7. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Effect of Osteophytosis at the Knee on Health-related Quality of Life. A 3-Year Follow-up of the ROAD Study. **IOF Regionals 5th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting**, Taipei, Chinese Taipei, 2014.11.14-16
 8. Muraki S, Akune T, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Muscle strength rather than muscle mass of the lower limb is associated with knee pain: The

ROAD study. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (WCO-IOF-ESCEO)2015, Milan, Italy, 2015.3.26-29

9. 橋爪洋、吉村典子、石元優々、長田圭司、阿久根徹、山田宏、村木重之、岡敬之、南出晃人、中川幸洋、吉田宗人：実地臨床に役立つ疫学知識 地域住民における頸髄圧迫、腰部脊柱管狭窄の有病率と身体所見との関係 The Wakayama Spine Study：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
10. 石元優々、吉田宗人、山田宏、長田圭司、橋爪洋、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：腰椎すべりの有病率とその腰痛・腰部脊柱管狭窄症の関係について The Wakayama Spine Study：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
11. 寺口真年、吉村典子、橋爪洋、村木重之、山田宏、岡敬之、南出晃人、石元 優々、長田圭司、阿久根徹、吉田宗人：腰椎椎間板周囲の変化と腰痛の関係 The Wakayama Spine Study：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
12. 橋爪洋、山田宏、岡敬之、南出晃人、中川幸洋、西秀人、岩崎博、筒井俊二、吉田宗人：JOA スコア腰痛得点のVASに対する基準関連妥当性の検証 腰部脊柱管狭窄症患者データをを用いて：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
13. 岡田紗枝、吉田宗人、山田宏、岡敬之、岩崎博、橋爪洋、南出晃人、中川幸洋、西秀人、筒井俊二：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
14. 岩崎博、吉田宗人、山田宏、岡敬之、橋爪洋、南出晃人、中川幸洋、西秀人、筒井俊二：腰椎椎間孔部狭窄症に対する電気生理学的機能診断法の有用性 第5腰神経障害に対する選択的除圧のために：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
15. 山田宏、吉田宗人、岡敬之、橋爪洋、南出晃人、中川幸洋、西秀人、岩崎博、筒井俊二、岡田基宏、木岡雅彦、岡田紗枝、籠谷良平、寺口真年、岩橋弘樹、曾根勝真弓：腰椎椎間孔狭窄に対する脊椎内視鏡を用いた除圧単独・非固定手術の成績不良例の発生リスク：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
16. 岩橋弘樹、吉田宗人、山田宏、岡敬之、橋爪洋、南出晃人、中川幸洋、西秀人、岩崎博、筒井俊二：VISTA 法と PROSET 法を用いた腰椎椎間孔部狭窄症の3次元MRI 読影所見と総合的な臨床診断の一致に関する比較検討：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
17. 大谷隼一、大島寧、竹下克志、岡敬之、筑田博隆、谷口優樹、相馬一仁、加藤壮、杉田守礼、田中栄：頸椎椎弓形成術の患者満足度と患者立脚型アウトカムの関係：第43回日本脊椎脊髄病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
18. 大橋暁、門野夕峰、安井哲郎、正田奈緒子、伊澤一也、大野久美子、岡敬之、西野仁樹、田中栄、當間重人：NinJa を用いた下肢人工関節全置換術(TKA・THA)患者の術後中期身体機能に影響を与える因子の検討：第58回日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014.4.24-26
19. 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、安井哲郎、伊澤一也、正田奈緒子、西野仁樹、田中栄、當間重人：NinJa を用いたRA 患者における各関節罹患が mHAQ に及ぼす影響の検討：第58回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014.4.24-26
20. 安井哲郎、岡敬之、門野夕峰、大橋暁、正田奈緒子、伊澤一也、大野久美子、田中栄：リウマチ性疾患の疫学 関節リウマチ患者の手指関節破壊を評価する身体機能尺度の探索：第58回 日本リウマチ学会総会・学術集会 東京 2014.4.24-26
21. 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：変形性膝関節症の疼痛およびADL 障害への影響 —ROAD 追跡調査より—：第87回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
22. 阿久根徹、岡敬之、村木重之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：中高年一般住民集団の腰椎レントゲン計測指標における腰痛関連因子の解明—The ROAD Study—：第87回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
23. 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：膝関節、運動機能関連項目における要介護移行リスクおよび高リスク者ピックアップツールの検討—The ROAD Study：第87回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
24. 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：サルコペニアは膝痛・腰痛と関連し、中年期運動習慣は老年期サルコペニア有病率の低値と関連する—The ROAD Study—：第87回日本整形外科学会学

- 術総会 神戸市、2014.5.22-25
25. 岡敬之、川口浩、村木重之、阿久根徹、田中栄、吉村典子：ヒアルロン酸関節内注射の除痛効果および形態学的検討：The ROAD Study：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 26. 橋爪洋、岡敬之、宮崎展行、石元優々、長田圭司、籠谷良平、寺口真年、浅井宣樹、山田宏、吉村典子、吉田宗人：ビデオ体操プログラムによるロコモ予防の取り組み：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 27. 岡敬之、松平浩、藤井朋子、岡崎裕司、加藤龍一：交通外傷後頸椎捻挫の実態調査および難治症例に関する検討：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 28. 大谷隼一、三好光太、岡敬之、福島成欣、永田向生：造影 CT による椎骨動脈走行異常 (posterolateral protrusion) の定量的評価法：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 29. 岩崎博、吉田宗人、山田宏、岡敬之、橋爪洋、南出晃人、中川幸洋、西秀人、筒井俊二：腰椎椎間孔外狭窄症診断における脊髄神経刺激末梢筋誘発電位の遠位潜時を用いた機能診断法の有用性：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 30. 福田直子、田代俊之、岡敬之、三浦俊樹：人工膝関節手術に至った外側型変形性膝関節症の特徴 内側型変形性膝関節症を対照とした比較研究：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 31. 荻原哲、山崎隆志、岡敬之、三好光太、東成一、山田高嗣、村上元昭、河村直洋、原慶宏、森井次郎、丸山徹：多施設前向き脊椎周術期感染 (SSI) サーベイランスの手法を用いた成人胸腰椎後方手術における深部 SSI リスクファクターの検討：第 87 回日本整形外科学会学術総会 神戸市、2014.5.22-25
 32. 橋爪洋、吉村典子、石元優々、長田圭司、阿久根徹、山田宏、村木重之、岡敬之、南出晃人、中川幸洋、吉田宗人：実地臨床に役立つ疫学知識 地域住民における頸髄圧迫、腰部脊柱管狭窄の有病率と身体所見との関係 The Wakayama Spine Study：第 82 回和歌山医学会総会 和歌山市、2014.7.6
 33. 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：ロコモとメタボの因果関係：The ROAD study 3 年間の追跡 Mutual and causal relationship among musculoskeletal diseases and metabolic syndrome components: A 3-year follow-up of the ROAD study：第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪市、2014.7.24-26
 34. 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：膝痛や ADL 障害の発生および消失に対する変形性膝関節症の影響：The ROAD study：第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪市、2014.7.24-26
 35. 籠谷良平、吉田宗人、村木重之、岡敬之、橋爪洋、山田宏、長田圭司、石元優々、寺口真年、阿久根徹、吉村典子：びまん性特発性骨増殖症と変形性腰椎症および変形性膝関節症との関連：第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 鹿児島、2014.10.9-10
 36. 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、安井哲郎、小俣康徳、正田奈緒子、田中栄：免疫最前線研究と整形外科疾患 関節リウマチ患者におけるテリパラチド投与下の骨密度・骨強度評価：第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 鹿児島、2014.10.9-10
 37. 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：サルコペニアの有病率とその関連因子：The ROAD study：第 1 回日本サルコペニア・フレイル研究会 東京、2014.10.19
 38. 村木重之、阿久根徹、田中栄、川口浩、中村耕三、岡敬之、吉村典子：変形性膝関節症の ADL への影響は、筋力によって大きく異なる：The ROAD study：第 1 回日本サルコペニア・フレイル研究会 東京、2014.10.19
 39. 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：要介護三大原因の因果関係の検討：ロコモとメタボと認知症—ROAD スタディ 3 年後の追跡—：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25
 40. 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：変形性膝関節症における骨棘形成の臨床的意義 —ROAD スタディ 3 年追跡調査—：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25
 41. 児玉理恵、岡敬之、村木重之、田中栄、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：手指の変形性関節症の有病率と関連因子の検討 - The ROAD study -：第 16 回日本骨粗鬆症学会 東京、2014.10.23-25
 42. 大野久美子、大橋暁、岡敬之、門野夕峰、安井哲郎、小俣康徳、正田奈緒子、田中栄：関節リウマチ患者におけるテリパラチド投与下の骨密度・骨強度評価：第 16 回日本骨粗