

鬆症学会 東京、2014.10.23-25

43. 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
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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

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

研究分担者 大橋暁 国立病院機構相模原病院 整形外科

研究要旨

CT をベースとしたこのような三次元の評価法（CT/FEM）は、通常の aBMD の評価と比較すると、腰椎においては骨棘や血管石灰化による骨密度の過大評価を受けることがなく、大腿骨においては回旋等の肢位による影響を受けることがないために、再現性・正確性が良いことが特徴である。RA 患者にテリパラチド（TPTD）を投与し、その効果を骨代謝マーカー、骨密度、骨強度解析を用いて定量的に評価する。

RA で新規に TPTD 連日投与製剤を導入し 12 ヶ月が経過した 16 名（平均年齢 67.7 歳、女性 15 名、プレドニゾロン内服率 81%）を対象とし、骨代謝マーカー（PINP、TRACP-5b）の測定（開始時、投与後 1, 3, 6, 12 ヶ月）、DXA による腰椎・大腿骨頸部骨密度と臨床用 CT を用いた有限要素解析（CT/FEA）による椎体・大腿骨近位部の骨強度解析（開始時、投与後 6, 12 ヶ月）を実施し、経時的に平均値を評価した。開始時、投与後 1, 3, 6, 12 ヶ月の PINP（mg/dl）は、44.3, 133.1, 114.3, 120.2, 99.3、TRACP-5b（mU/dl）は 495.4, 578.7, 648.6, 660.3, 617.0 であり、それぞれ投与後 1, 3 ヶ月をピークに漸減した。腰椎骨密度（開始時、投与後 6, 12 ヶ月）は 0.85, 0.89, 0.90g/cm²（ $p=0.02, 0.01$ ）であり、開始時からの増加率は 5.4, 7.3%であった。大腿骨頸部骨密度は 0.585, 0.592, 0.595g/cm²（ $p=0.75, 0.41$ ）であり、増加率 1.4, 1.8%であった。一方、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。CT/FEA による骨強度評価は DXA による骨密度評価より鋭敏に TPTD の治療効果を捉えられる可能性がある。

A. 研究目的

RA により生じる骨粗鬆症は、滑膜炎を起因とする傍関節性骨粗鬆症と RA の炎症及びその他の要因によって生じる全身性骨粗鬆症に大別できる。骨組織においては、皮質骨では骨の菲薄化や骨髄側の海綿骨化が生じ、海綿骨では骨梁幅や骨梁数が減少する。ただし、その変化は一様に現れるのではなく、例えば大腿骨近位部では主圧縮骨梁群・主引張骨梁群が副圧縮骨梁群・副引張骨梁群に比較し骨粗鬆症が進行するまで残存し、椎体骨では横の骨梁構造が縦の骨梁構造に先んじて粗となる。このような骨粗鬆症の進行の異方性は、メカニカルストレスに呼応

して絶えず骨組織が変化していることに起因すると考えられるが、通常日常診療に用いられる DXA による aBMD による評価ではこの点についての評価は困難である。骨内部構造に加えて、骨表面形状、すなわちジオメトリーは骨折リスクに大きな影響を与えることが示唆されているが、これらの点から昨今、患者 CT を用いた有限要素法（finite element method: FEM）解析による骨強度評価が注目されている。FEM による骨折荷重値・ひずみ・骨折部位等の予測の正確性は力学試験によってすでに実証されているものもあり、近年臨床に盛んに導入されるに至っている。CT をベースとしたこのような三次元の評価法

(CT/FEM)は、通常の aBMD の評価と比較すると、腰椎においては骨棘や血管石灰化による骨密度の過大評価を受けることがなく、大腿骨においては回旋等の肢位による影響を受けることがないために、再現性・正確性が良いことが特徴である。RA 患者にテリパラチド (TPTD) を投与し、その効果を骨代謝マーカー、骨密度、骨強度解析を用いて定量的に評価する。

B. 研究方法

RA で新規に TPTD 連日投与製剤を導入し 12 ヶ月が経過した 16 名 (平均年齢 67.7 歳、女性 15 名、プレドニゾロン内服率 81%) を対象とし、骨代謝マーカー (PINP、TRACP-5b) の測定 (開始時、投与後 1, 3, 6, 12 ヶ月)、DXA による腰椎・大腿骨頸部骨密度と臨床用 CT を用いた有限要素解析 (CT/FEA) による椎体・大腿骨近位部の骨強度解析 (開始時、投与後 6, 12 ヶ月) を実施し、経時的に平均値を評価した。

(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

開始時、投与後 1, 3, 6, 12 ヶ月の PINP (mg/dl) は、44.3, 133.1, 114.3, 120.2, 99.3、TRACP-5b (mU/dl) は 495.4, 578.7, 648.6, 660.3, 617.0 であり、それぞれ投与後 1, 3 ヶ月をピークに漸減した。腰椎骨密度 (開始時、投与後 6, 12 ヶ月) は 0.85, 0.89, 0.90g/cm² (p=0.02, 0.01) であり、開始時からの増加率は 5.4, 7.3% であった。大腿骨頸部骨密度は 0.585, 0.592, 0.595g/cm² (p=0.75, 0.41) であり、増加率 1.4, 1.8% であった。一方、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。

D. 考察

RA 患者に対する TPTD 投与後 6, 12 カ月において腰椎は骨密度、骨強度ともに開始時と比較して有意に増加した。骨密度増加率は腰椎・大腿骨頸部いずれも開始時より増加していたが、CT/FEA による予測骨折荷重増加率はそれらを上回る傾向にあった。CT/FEA による骨強度評価は DXA による骨密度評価より鋭敏に TPTD の治療効果を捉えられる可能性がある。

E. 結論

RA における骨粗鬆症薬による治療改善効果は、骨組織全体の骨密度の上昇によるものに加えて、生理的荷重に抗する海綿骨梁の骨密度上昇や径の増大などが大きく影響を与えている可能性があり、これらの評価が可能な CT/FEM の有用性は非常に高いと考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Anti-osteoporosis drugs based on the guidelines for the Prevention and Treatment of Osteoporosis (2011 edition) .Ono K, Ohashi S, Tanaka S. Clin Calcium. 2014, 24(3):401-6.
2. Development of femoral bone fracture model simulating muscular contraction force by pneumatic rubber actuator. Shin Sen, Ando T, Kobayashi E, Miyamoto H, Ohashi S, Tanaka S, Sanghyun Joung, Il-Hyung Park, Sakuma I. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2014 Aug;2014:6872-5

2. 学会発表

1. EULAR (The European League Against Rheumatism) 2014, Using the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan to investigate factors influencing medium-term physical function following total

- knee and total hip arthroplasty
2. S. Ohashi, Y. Kadono, T. Yasui, K. Ono, H. Oka, J. Nishino, S. Tanaka, T. Mori, K. Masuda, M. Iwasawa, T. Matsui, S. Tohma.,開催日：2014/6/11-14, 開催地：パリ、フランス
 3. EULAR (The European League Against Rheumatism) 2014, The impacts of disease of, the joints on modified Health Assessment Questionnaire scores in rheumatoid arthritis patients: a retrospective study using the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan. K. Ono, S. Ohashi, H. Oka, Y. Kadono, T. Yasui, K. Isawa, N. Shoda, J. Nishino, S. Tanaka, S. Tohma. 開催日：2014/6/11-14 開催地：パリ、フランス
 4. The 2014 Cold Spring Harbor Asia Conference, Bone Strength Change of the Spine in Osteoporosis Patients Treated with Weekly Teriparatide Assessed by Finite Element Analysis of Clinical Computed Tomography Scans:Satoru Ohashi, Kumiko Ono, Hiroyuki Oka, Yuho Kadono, Tetsuro Yasui, Yasunori Omata, Naoko Shoda, Sakae Tanak, 開催日：2014/11/3-7, 開催地：蘇州、中国
 5. The 2014 Cold Spring Harbor Asia Conference, The effects of daily teriparatide on the spine and femoral strength assessed by a finite element analysis of clinical computed tomography scans in rheumatoid arthritis patients Kumiko Ono, Satoru Ohashi, Hiroyuki Oka, Yuho Kadono, Tetsuro Yasui, Yasunori Omata, Naoko Shoda, Sakae Tanaka, 開催日：2014/11/3-7, 開催地：蘇州、中国
 6. ACR 2014, The Effects of Daily Teriparatide on Spine and Femoral Strength Assessed by a Finite Element Analysis of Clinical Computed Tomography Scans in Rheumatoid Arthritis Patients Kumiko Ono, Satoru Ohashi, Yuho Kadono, Tetsuro Yasui, Yasunori, Naoko Shoda, Hiroyuki Oka, Sakae Tanaka, 開催日：2014/11/15-19, 開催地：ボストン、USA
 7. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 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, 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, 開催日：2014.4.24-4.26, 開催地：東京
 8. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 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, 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 開催日：2014.4.24-4.26, 開催地：東京
 9. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 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, 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, 開催日：2014.4.24-4.26, 開催地：東京
 10. 第 87 回日本整形外科学会学術集会, B-mode 超音波メカニカル3次元スキャンによる膝関節軟骨厚測定値の変形性膝関節症患者における年率変化と臨床スコアとの相関, 大橋暁, 武富修治, 乾洋, 中川匠, 大野久美子, 中村耕三, 田中栄, 開催日：2014.5.22-5.25, 開催地：神戸
 11. 第 32 回日本骨代謝学会学術集会, 若手シンポジウム, 有限要素法解析による椎体強度評価, 大橋暁, 大野久美子, 松本卓也, 岩澤三康, 森俊仁, 田中栄, 開催日：2014/7/24-26, 開催地：大阪
 12. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会, パネルディスカッション, 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, 大野久美子, 大橋暁, 門野夕峰, 安井哲郎, 小俣康徳, 正田奈緒子, 岡敬之, 田中栄, 開催日：2014/10/9-10, 開催地：鹿児島
 13. 第 16 回日本骨粗鬆症学会, 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, 大野久美子, 大橋暁, 門野夕峰, 安井哲郎, 小俣康徳, 正田奈緒子, 岡敬之, 田中栄, 開催日：2014/10/23-25, 開催地：東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

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

研究分担者 門野夕峰 東京大学医学部附属病院整形外科

研究要旨

請者は従来の研究で非常に長い処理時間を要した MRI 画像解析処理を、視覚分析を補完して情報処理機能を向上させるアルゴリズムを完成した。本研究では、DAS28>3.2 以上、MTX8mg を使用しても膝痛が制御できない 60 膝（RA 群）で撮影した膝 MRI と、一般住民健診の立位正面膝 XP で Kellgren-Lawrence2 度以上の変形性膝関節症（OA 群）と判定された 96 膝で撮影した MRI を開発したソフトウェアで解析し、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。RA 群 60 膝は全例女性で 57.6 ± 12.0 歳、OA 群は男性 35 膝、女性 61 膝 76.7 ± 4.7 歳の症状側の膝 MRI 撮像を行った。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 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。RA 群の内側脛骨面荷重部の軟骨の厚みは平均 2.2 ± 1.6 cm、周辺部で 2.0 ± 2.5 cm、外側脛骨面荷重部で 2.1 ± 1.7 cm、周辺部で 2.0 ± 2.6 cm であり、OA 群の内側脛骨面荷重部では平均 1.8 ± 1.3 cm、周辺部で 2.3 ± 1.6 cm、外側脛骨面荷重部で 2.2 ± 1.4 cm、周辺部で 2.3 ± 1.5 cm であった。RA 群では軟骨破壊が周辺部で進んでいる例（軟骨厚 1.0mm 以下）が 16 膝（26.7%）で認められ、周辺部での SD（ばらつき）が大きくなっていたが、中央部まで軟骨破壊が及んでいたのは 6 膝（10.0%）であった。一方 OA 群では内側脛骨面荷重部での軟骨の厚みが他の部位に比べて、薄くなっている傾向があった（ $P=0.07$ ）。RA 群に比して OA 群の平均年齢が 20 歳ほど高齢だったにも関わらず、各部位での軟骨の厚みは似たような値を示していた。

開発した膝軟骨自動定量ソフトウェア定量評価により、従来予想されていた OA の内側脛骨面荷重部の軟骨の厚みが幻想していることが明らかになった。RA に関しては OA に比して中央部の軟骨の厚みの減少は目立たず、荷重部と周辺部の軟骨の厚みに有意差はみとめられなかったものの、周辺部の軟骨破壊が進行している例が約 30%にみられた。今後症例を蓄積し詳細な解析を予定している。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

膝 MRI 評価用ソフトウェアは軟骨領域抽出を処理の起点とするが、軟骨と近い画素値をもつ周辺組織の判別を要するため、画素値の単純な振り分けのみで自動化を図ることは出来ない。申請者は、軟骨領域抽出を完全に自動化するアルゴリズムを考案して、ソフトウェアに搭載した。このアルゴリズムで

は、まず任意断面再構成 (MPR)法で全スライス上の軟骨と近い信号強度をもつ画素を投影して走査範囲の限定を行い、次に矢状断 MRI において膝蓋骨の内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。DAS28>3.2 以上、MTX8mg を使用しても膝痛が制御できない 60 膝 (RA 群) で撮影した膝 MRI と、一般住民健診の立位正面膝 XP で Kellgren-Lawrence2 度以上の変形性膝関節症 (OA 群) と判定された 96 膝で撮影した MRI を開発したソフトウェアで解析し、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。

(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

RA 群 60 膝は全例女性で 57.6±12.0 歳、OA 群は男性 35 膝、女性 61 膝 76.7±4.7 歳の症状側の膝 MRI 撮像を行った。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 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。RA 群の内側脛骨面荷重部の軟骨の厚みは平均 2.2±1.6cm、周辺部で 2.0±2.5cm、外側脛骨面荷重部で 2.1±1.7cm、周辺部で 2.0±2.6cm であり、OA 群の内側脛骨面荷重部では平均 1.8±1.3cm、周辺部で 2.3±1.6cm、外側脛骨面荷重部で 2.2±1.4cm、周辺部で 2.3±1.5cm であった。RA 群では軟骨破壊が周辺部で進んでいる例 (軟骨厚 1.0mm 以下) が 16 膝 (26.7%) で認められ、周辺部での SD (ばらつき) が大きくなっていて、中央部まで軟骨破壊が及んでいたのは 6 膝 (10.0 %) であった。一方 OA 群では内側脛骨面荷重部での軟骨の厚みが他の部位に比べて、薄くなっている傾向があった (P=0.07)。RA 群に比して OA 群の平均年齢が 20 歳ほど高齢だったにも関わらず、各部位での軟骨の厚みは似たような値を示していた。

D. 考察

開発した膝軟骨自動定量ソフトウェア定量評価により、従来予想されていた OA の内側脛骨荷重面の軟骨の厚みが幻想していることが明らかになった。RA に関しては OA に比して中央部の軟骨の厚みの減少は目立たず、荷重部と周辺部の軟骨の厚みに有意差はみとめられなかったものの、周辺部の軟骨破壊が進行している例が約 30%にみられた。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 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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. 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
 2. 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.
 3. 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
2. 学会発表
1. 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
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
- 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 東京女子医科大学先端生命医学研究所学

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を入力する 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と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と棄却した 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 $2.1 \pm 2.2 \text{mm}$ 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や棄却した 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 $2.1 \pm 2.2 \text{ mm}$ 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. 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.

2. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Akanuma Y, Ohashi Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: pooled analysis of the Japan diabetes complications study and the Japanese elderly diabetes intervention trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Dec;99(12):E2692-6.

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

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）

研究分担者 松平浩 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

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。疼痛遷延化の危険因子として最も重要視される心理社会的要因にも簡潔ながら十分配慮した層化システムとして世界標準になりつつあるものに、the subgrouping for targeted treatment (STarT) back scoring system がある。このシステムでは、STarT back スクリーニングツールという簡便な質問票を用いて層化を行う。全 9 設問のうち心理社会的要因に関する設問は、不安、抑うつ、恐怖回避思考（行動）、破局的思考、自覚的な煩わしさ、以上 5 項目で構成されている。以上の 5 設問中 4 問以上に該当した場合、心理社会的要因の関与が強い high risk 群の患者と判定し、初期の段階から認知行動的療法を加える介入プロトコルを行う方が医療経済学的評価も含め有益であることが 2011 年に Lancet 誌に公表された。腰痛以外の慢性疼痛でも使用可能な Generic(包括的状态)スクリーニングツールがあるのも魅力である。近年、世界で急速に普及しているが、本邦では言語的な妥当性が確認された翻訳版は未確立であった。以上の背景から、そこで STarT Back スクリーニングツールの英語原作版を翻訳し、その言語的妥当性を検討した。

システムティックな手順を踏んで、慢性疼痛を層化するスクリーニングツールとして、現在、最も世界的に注目されている STarT Back スクリーニングツールが本邦でも使用できるようにするために日本語翻訳版を作成した。StarT Back スクリーニングの結果に則り層化したケアは、治療成績に加え、医療経済的損失も抑制された実績が世界的に認められていることから、わが国でもこのツールの使用を定着させることにより、特に、プライマリケアにおける効果的な治療戦略構築への寄与が期待できる。今後は、計量心理学的側面からの信頼性・妥当性について検討を加え、さらには本ツールによる層化に応じた介入の日本人における治療成績についても検討していく予定である。

A.研究目的

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。疼痛遷延化の危険因子として最も重要視される心理社会的要因にも簡潔ながら十分配慮した層化システムとして世界標準になりつつあるものに、the subgrouping for targeted treatment (STarT) back scoring system がある。このシステムでは、STarT back スクリーニングツールという簡便な

質問票を用いて層化を行う。全 9 設問のうち心理社会的要因に関する設問は、不安、抑うつ、恐怖回避思考（行動）、破局的思考、自覚的な煩わしさ、以上 5 項目で構成されている。以上の 5 設問中 4 問以上に該当した場合、心理社会的要因の関与が強い high risk 群の患者と判定し、初期の段階から認知行動的療法を加える介入プロトコルを行う方が医療経済学的評価も含め有益であることが 2011 年に

Lancet 誌に公表された。腰痛以外の慢性疼痛でも使用可能な Generic(包括的状态)スクリーニングツールがあるのも魅力である。近年、世界で急速に普及しているが、本邦では言語的な妥当性が確認された翻訳版は未確立であった。以上の背景から、そこで STarT Back スクリーニングツールの英語原作版を翻訳し、その言語的妥当性を検討した。

B. 研究方法

日本語版質問票の開発に先立ち、まずは原作者からの許可を得た。その後、言語的に妥当な翻訳版を作成する際に標準的に用いられている手順に従って開発を進めた。具体的には日本語を母国語とする 2 名の翻訳者がまとめた日本語翻訳案を専門医が監修(順翻訳)、これを、英語を母国語とする翻訳者が英語に翻訳し(逆翻訳)、その内容について、専門医および英語のネイティブスピーカーを交えた検討を加えて日本語暫定版を作成した。この後に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、個別面談方式によるパイロットテストを実施した。(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

日本語暫定版の作成に関し、方法に示した手順で型どおり行った。逆翻訳の結果に関し、原作者からも特に問題ないとの回答を得た。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 5 名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、5 名中 4 名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なかった。1 名が、腰以外の痛みに関する質問において限定的な解釈をしていたが、回答自体はできており、問題ないと判断した。全体としては、文章

表現に問題はなく、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。以上の結果から、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。

D. 考察

慢性疼痛を層化するスクリーニングツールとして、現在、最も世界的に注目されている STarT Back スクリーニングツールが本邦でも使用できるようにするために日本語翻訳版を作成した。StarT Back スクリーニングの結果に則り層化したケアは、治療成績に加え、医療経済的損失も抑制された実績が世界的に認められていることから、わが国でもこのツールの使用を定着させることにより、特に、プライマリケアにおける効果的な治療戦略構築への寄与が期待できる。今後は、計量心理学的側面からの信頼性・妥当性について検討を加え、さらには本ツールによる層化に応じた介入の日本人における治療成績についても検討していく予定である。

E. 結論

一連の検討過程を経て、原作版と同じ概念を有し、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た。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsudaira K, Hiroe M, Kikkawa M, Suzuki M, Isomura T, Oka H, Hiroe K, Hiroe K. Can standing back extension exercise improve or prevent low back pain in Japanese care workers? J Man Manip Ther, 2015(DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/2042618614Y.000000100>)
2. Hasegawa T, Katsuhira J, Matsudaira K,

- Iwakiri K, Maruyama H. Biomechanical Analysis of Low Back Load when Sneezing. *Gait Posture* 40: 670-675, 2014
3. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers. *PLoS One* 9(4): e93924, 2014
 4. Matsudaira K, Kikuchi N, Murakami A, Isomura T. Psychometric properties of the Japanese version of the Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ). *J Orthop Sci* 19: 26-32, 2014
 5. 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. 学会発表

1. Matsudaira K, Suzuki M, Sawada T, Sato E, Isomura T. Usefulness of “One Stretch”, a simple, daily, standing back extension exercise, for the prevention of onset or aggravation of low back pain in care workers. **ISSLS Annual Meeting in Seoul**, Korea, 2014.06.3-7
2. Matsudaira K, Sawada T, Kikuchi N, Sato E, Suzuki M. Workaholism as a risk factor for depression and disabling back pain among Japanese workers. **ISSLS Annual Meeting in Seoul**, Korea, 2014.06.3-7

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

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 安井哲郎 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。しかしながら膝関節の評価に用いられるのは単純 X 線画像を中心とした静止した医用画像（静的情報）であり動的な情報は加味されていない。発症・悪化に機械的ストレスも関与が示唆される本疾患は、静的情報だけでの評価は不十分であり、機械的ストレスの影響を推定できる動的情報を用いた診断手法が必要である。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。

ヒトの下肢 3 体節と鉛直方向とのなす角を Elevation angle ($_thigh_shank_foot$) と定義する。RA 患者 10 名と比較対象としてボランティア 10 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) を用いた。カメラは 9 台使用し、サンプリングレートは 100 Hz とした。各々歩行 1 周期を 10 試行計測した。マーカーセットは Plug in Gait を、下肢 3 体節の特徴点 (RASI・LASI・RKNE・LKNE・RANK・LANK・RTOE・LTOE) の 8 か所のマーカーを使用した。マーカーの情報は、3 次元スプライン補間を用いて一歩行周期を 100%に正規化するとともに、鉛直方向と水平方向は絶対座標系の座標軸を使用した。鉛直方向の単位ベクトルを鉛直方向ベクトルとした。各被験者の Elevation angle は各各体節と鉛直方向ベクトルとの内積から算出した。健常者と患者で Elevation angle の近似平面にどのような特徴の違いがあるかを調べるために、健常者と患者の第 1 主成分 (FMC) と第 2 主成分 (SMC) に該当するベクトルのなす角を求めた結果第 1 主成分における角度差は健常者と患者で大きな違いが見られなかった。健常者と患者の違いはどの患者においても健常者間のばらつきの平均よりも小さい値となっており、第 1 Ivanenko らの研究において、第 1 主成分と第 2 主成分はそれぞれ回転数と軸長の変化に対応していることが示されている。回転数は歩行周期の長さを示しており、軸長は歩行中の股関節回転中心と足部の地面接触点までの距離を示している。患者は健常者と比較して患側の立脚期に膝関節を屈曲せずに歩行する傾向があり、本研究で軸長の変化を示す第 2 主成分に差がみられた原因であると考えられる。個体差は見られるものの、第 2 主成分を比較することで健常者との違いを把握できる可能性が示唆された。成分ごとにどの程度影響があるかを調べるために第 1 主成分と第 2 主成分の寄与率を算出した。また、得られた Elevation angle がどの程度近似平面で説明できるか調べるために第 1 主成分と第 2 主成分の累積寄与率を調べた。第 1 主成分の寄与率と第 2 主成分の寄与率を健常者 (0.09) と患者[0.14] で比較すると、患者の方がやや第 2 主成分の寄与率が高くなる傾向にあった。累積寄与率に関しては健常者群、患者群の患側と反対側で大きな差はなく、全ての被験者において 0.98 を超えているため、疾患を持っている場合でも平面法則が成り立つことを示唆している。

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。しかしながら膝関節の評価に用いられるのは単純 X 線画像を中心とした静止した医用画像（静的情報）であり動的な情報は加味されていない。発症・悪化に機械的ストレスも関与が示唆される本疾患は、静的情報だけでの評価は不十分であり、機械的ストレスの影響を推定できる動的情報を用いた診断手法が必要である。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。

B. 研究方法

ヒトの下肢 3 体節と鉛直方向とのなす角を Elevation angle (`_thigh,_shank,_foot`) と定義する。RA 患者 10 名と比較対象としてボランティア 10 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)を用いた。カメラは 9 台使用し、サンプリングレートは 100 Hz とした。各々歩行 1 周期を 10 試行計測した。マーカーセットは Plug in Gait を、下肢 3 体節の特徴点 (RASI・LASI・RKNE・LKNE・RANK・LANK・RTOE・LTOE) の 8 か所のマーカーを使用した。マーカーの情報は、3 次元スプライン補間を用いて一歩行周期を 100%に正規化するとともに、鉛直方向と水平方向は絶対座標系の座標軸を使用した。鉛直方向の単位ベクトルを鉛直方向ベクトルとした。各被験者の Elevation angle は各各体節と鉛直方向ベクトルとの内積から算出した。(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

健常者と患者で Elevation angle の近似平面にどの

ような特徴の違いがあるかを調べるために、健常者と患者の第 1 主成分 (FMC) と第 2 主成分 (SMC) に該当するベクトルのなす角を求めた結果第 1 主成分における角度差は健常者と患者で大きな違いは見られなかった。健常者と患者の違いはどの患者においても健常者間のばらつきの平均よりも小さい値となっており、第 1 Ivanenko らの研究において、第 1 主成分と第 2 主成分はそれぞれ回転数と軸長の変化に対応していることが示されている。回転数は歩行周期の長さを示しており、軸長は歩行中の股関節回転中心と足部の地面接触点までの距離を示している。患者は健常者と比較して患側の立脚期に膝関節を屈曲せずに歩行する傾向があり、本研究で軸長の変化を示す第 2 主成分に差がみられた原因であると考えられる。個体差は見られるものの、第 2 主成分を比較することで健常者との違いを把握できる可能性が示唆された。成分ごとにどの程度影響があるかを調べるために第 1 主成分と第 2 主成分の寄与率を算出した。また、得られた Elevation angle がどの程度近似平面で説明できるか調べるために第 1 主成分と第 2 主成分の累積寄与率を調べた。第 1 主成分の寄与率と第 2 主成分の寄与率を健常者(0.09)と患者(0.14)と比較すると、患者の方がやや第 2 主成分の寄与率が高くなる傾向にあった。累積寄与率に関しては健常者群、患者群の患側と反対側で大きな差はなく、全ての被験者において 0.98 を超えているため、疾患を持っている場合でも平面法則が成り立つことを示唆している。

D. 考察

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。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

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機械的ストレスの影響を推定できる動的情報を用いた診断手法を開発した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. 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
2. 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.
3. 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

2. 学会発表

1. 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

2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

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 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。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。

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、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。検診時に採取した血液サンプルをもとに抗 CCP 抗体は 4.0 以上、リウマチ因子は 16 以上をカットオフとして陽性判定を行った。

全 1,575 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 8 例が RA であり、その有病率は 0.5%と従来の試算と一致していた。

抗 CCP 抗体陽性 (5.4-656 : 中央値 18.3) 率は全体で 2.0% (32 例)、男性で 60 歳以下は 0%、60-69 歳で 3.0%、70-79 歳で 1.4%、80 歳以上で 2.1%であった。女性では 39 歳以下で 2.8%、40-49 歳で 2.4%、50-59 歳で 3.1%、60-69 歳で 2.3%、70-79 歳で 2.7%、80 歳以上で 0%であった。すなわち女性では全年齢層で 2-3%の抗 CCP 抗体の陽性率であった。

リウマチ因子陽性 (16-1955 : 中央値 34) 率は 7.4% (117 例)、男性 39 歳以下で 4.4%、40-49 歳で 2.6%、50-59 歳で 12.2%、60-69 歳で 5.9%、70-79 歳で 9.4%、80 歳以上で 8.5%であった。女性では 39 歳以下で 0%、40-49 歳で 3.5%、50-59 歳で 5.2%、60-69 歳で 9.7%、70-79 歳で 7.3%、80 歳以上で 8.3%であり、男女とも陽性率に差はみとめられなかった。

抗 CCP 抗体、リウマチ因子ともに陽性だったのは 13 例で、RA の治療歴がある 8 例は全て含まれていた。リウマチ因子が陰性で抗 CCP 抗体が陽性であった例は 19 例であった。抗 CCP 抗体陽性とリウマチ因子陽性には有意な関連がみとめられた ($p < 0.0001$)。リウマチ因子陽性群 117 例において、抗 CCP 抗体 (x 軸) とリウマチ因子 (y 軸) の定量値で線形の Fitting を行うと、x、y 軸とほぼ一致する 2 本の直線状になっており、抗 CCP 抗体とリウマチ因子は、それぞれことなる Etiology が示唆された。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。一般住民 1,575 例で検討を行った結果、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。男性では明らかな傾向はなかったが、女性では全年齢層で 2-3%の抗 CCP 抗体の陽性率であった。分布を抗 CCP 抗体とリウマチ因子は、それぞれことなる Etiology が示唆された。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。

A. 研究目的

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。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。

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、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。検診時に採取した血液サンプルをもとに抗 CCP 抗体は 4.0 以上、リウマチ因子は 16 以上をカットオフとして陽性判定を行った。

(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 1,575 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 8 例が RA であり、その有病率は 0.5% と従来の試算と一致していた。抗 CCP 抗体陽性 (5.4-656 : 中央値 18.3) 率は全体で 2.0% (32 例)、男性で 60 歳以下は 0%、60-69 歳で 3.0%、70-79 歳で 1.4%、80 歳以上で 2.1% であった。

女性では 39 歳以下で 2.8%、40-49 歳で 2.4%、50-59 歳で 3.1%、60-69 歳で 2.3%、70-79 歳で 2.7%、80 歳以上で 0% であった。すなわち女性では全年齢層で 2-3% の抗 CCP 抗体の陽性率であった。

リウマチ因子陽性 (16-1955 : 中央値 34) 率は 7.4% (117 例)、男性 39 歳以下で 4.4%、40-49 歳で 2.6%、

50-59 歳で 12.2%、60-69 歳で 5.9%、70-79 歳で 9.4%、80 歳以上で 8.5% であった。女性では 39 歳以下で 0%、40-49 歳で 3.5%、50-59 歳で 5.2%、60-69 歳で 9.7%、70-79 歳で 7.3%、80 歳以上で 8.3% であり、男女とも陽性率に差はみとめられなかった。

抗 CCP 抗体、リウマチ因子ともに陽性だったのは 13 例で、RA の治療歴がある 8 例は全て含まれていた。リウマチ因子が陰性で抗 CCP 抗体が陽性であった例は 19 例であった。抗 CCP 抗体陽性とリウマチ因子陽性には有意な関連がみとめられた ($p < 0.0001$)。リウマチ因子陽性群 117 例において、抗 CCP 抗体 (x 軸) とリウマチ因子 (y 軸) の定量値で線形の Fitting を行うと、x、y 軸とはほぼ一致する 2 本の直線状になっており、抗 CCP 抗体とリウマチ因子は、それぞれことなる Etiology が示唆された。

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。一般住民 1,575 例で検討を行った結果、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。男性では明らかな傾向はなかったが、女性では全年齢層で 2-3% の抗 CCP 抗体の陽性率であった。分布を抗 CCP 抗体とリウマチ因子は、それぞれことなる Etiology が示唆された。今後この一般住民コホートを用いて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。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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
 16. Kagotani R, Yoshida M, Muraki S, Oka H, Hashizume H, Yamada H, Enyo Y, Nagata K, Ishimoto Y, Teraguchi M, Tanaka S, Nakamura K, Kawaguchi H, Akune T, Yoshimura N. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) of 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. 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回日本脊椎脊髓病学会学術集会 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回日本脊椎脊髓病学会学術集会 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回日本脊椎脊髓病学会学術集会 京都市、2014.4.17-19
 12. 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
 13. 阿久根徹、岡敬之、村木重之、田中栄、川口