

博士論文

論文題目 関節リウマチ患者における
骨強度評価および身体機能に関する研究

氏 名 大野 久美子

目次

第一章 緒言

1. 骨粗鬆症と骨構造・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5
2. 骨粗鬆症における骨評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
 - (1) 骨密度評価としての dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)・・・・7
 - (2) 骨代謝マーカー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
 - (3) 有限要素解析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
3. CT/有限要素解析を用いた骨強度評価のこれまでの報告・・・・・・・・12
4. 関節リウマチの骨粗鬆症と骨構造変化に関するこれまでの報告・・・・16
 - (1) 関節リウマチの傍関節性骨粗鬆症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・18
 - (2) 関節リウマチの全身性骨粗鬆症・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・19
 - (3) 関節リウマチの骨微細構造・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
 - (4) 関節リウマチの骨質・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20
5. 関節リウマチの骨折危険性に関するこれまでの報告・・・・・・・・・・22
6. 関節リウマチの身体機能と関節障害の影響・・・・・・・・・・・・・・・・24

第二章 関節リウマチ患者におけるテリパラチド投与下の CT/有限要素解析を用いた骨強度評価に関する研究

1. 背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27

(1) 関節リウマチの骨粗鬆症と骨折予防	27
(2) 骨粗鬆症治療薬・テリパラチドのこれまでの報告	28
2. 目的	34
3. 対象	34
4. 方法	35
5. 結果	44
(1) 患者背景	44
(2) 骨代謝マーカー	46
(3) 骨密度と予測骨折荷重	50
(4) 12 ヶ月時腰椎骨密度・予測骨折荷重を上昇させる因子	57
6. 考察	61

第三章 関節リウマチ患者大規模データベースを用いた各関節の罹患が身体機能に及ぼす影響に関する研究

1. 背景	67
2. 目的	68
3. 対象	68
4. 方法	68
5. 結果	68

6.	考察	78
7.	関節スコアリングシステムの検証	82
第四章	総括	84
第五章	謝辞	87
第六章	参考文献	89

第一章 緒言

1. 骨粗鬆症と骨構造

1991 年に行われた国際骨粗鬆症会議で骨粗鬆症は「低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し骨折の危険性が増加する」と定義された¹。その後、2000 年の NIH コンセンサス会議²では骨強度低下と骨折危険性増加が強調され、骨強度低下の原因として、骨密度と微細構造だけでなく骨質も関与することが言及された。また「骨強度」は「骨密度」と「骨質」の二つの要因からなり、後者の内容には構造、骨代謝回転、微細損傷の集積、骨組織のミネラル化などが考えられる。骨粗鬆症である骨強度低下には、骨密度の低下と骨質の劣化が影響する^{3,4}。骨密度低下は加齢や閉経に伴い、破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回ることで起こる⁵。一方、骨質の低下には様々な要因が含まれる。骨のサイズ・形の変化、骨内部構造の変化（海綿骨における骨量の微細構造、皮質骨内部の粗鬆化、微小損傷など）、骨を構成する有機（I 型コラーゲン）及び無機成分（ヒドロキシアパタイト結晶）特性の変化、骨代謝回転などが関係すると考えられている⁶。（図 1）

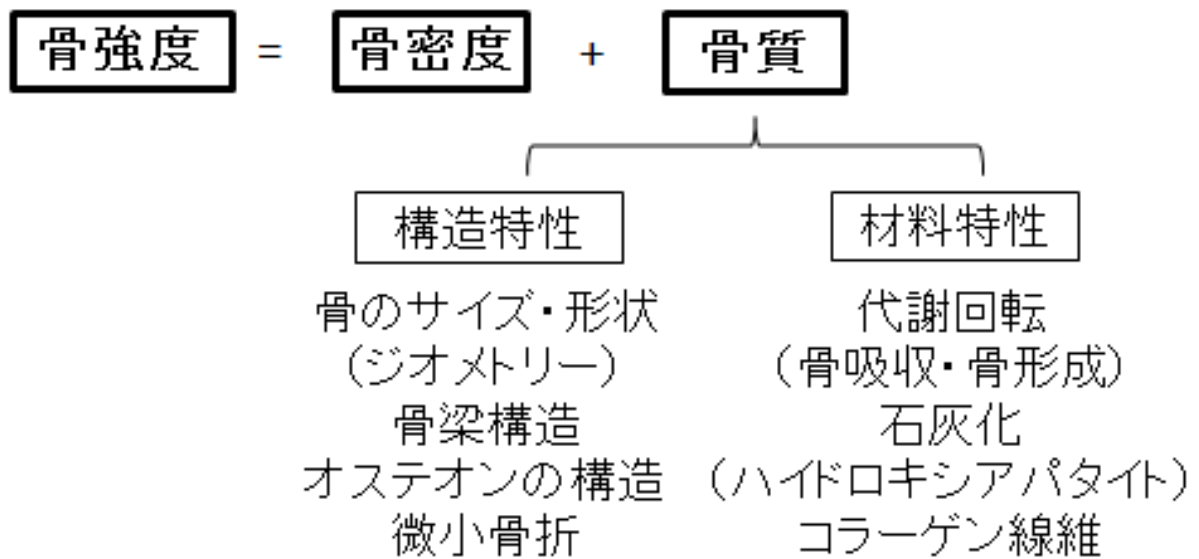


図1 骨強度の定義

骨強度は骨密度と骨質からなると定義された。(2000年のNIHコンセンサス会議²より) 骨質を規定するものは構造特性(骨のサイズ・性状、骨梁構造、オステオンや微小骨折)と材料特性(骨を構成するハイドロキシアパタイト結晶やコラーゲン)である。

2. 骨粗鬆症における骨評価

(1) 骨密度評価としての dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

二重エネルギーX線吸収測定法 (dual-energy X-ray absorptiometry: DXA) による骨密度測定は、現在、骨評価として広く用いられている^{7, 8}。骨折リスク評価や脆弱性骨折を有する症例の重症度判定、診断のために有効とされる⁹。DXAは測定部位の多彩さ(全身、前腕、腰椎、大腿骨近位部)、測定時間の短さ、測定精度(1-2%CV)^{10, 11}、低被曝であることから骨量測定の主流である。DXAの最も大きな短所は骨密度が面積当たりの骨量で表されることである。すなわち大きい骨ほど大きく算出されるため、体格の大きい個体ほど骨密度が高くなり、体格の小さい個体ではその逆となる。また、高齢者において脊柱変形・変性が強い場合は、実際の椎体の骨密度より高く表されることがある。椎体、大腿骨ともに、骨折危険性の評価を行う上で、骨密度の測定だけでは十分でなく、立体構造的な骨強度を評価する必要がある。Faulknerら¹²は大腿骨近位部骨折の発生率には骨密度だけでなく、大腿骨頸部長も影響していると報告した。

(2) 骨代謝マーカー

骨代謝マーカーは、骨代謝回転を評価することができ、骨粗鬆症の診断、病態の判別、治療方針決定の補助、薬物治療の効果判定に有用である。また骨代謝マーカーの上昇が骨折予測因子になり、骨密度とは独立した骨折の危険因子であることが確認

されている。「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」では、日本骨粗鬆症学会による「骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン（2004 年度版）」をもとにした骨代謝マーカーの基準値やカットオフ値が示されている¹³。

骨吸収マーカーには、破骨細胞に特異的な酸フォスファターゼ活性（酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b 分画、Tartrate-Resistant Acid Phosphatase-5b: TRACP-5b）の他、コラーゲン分解物である I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）や I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）があり、尿中骨吸収マーカーには NTX や CTX、デオキシピリジノリン（DPD）がある。骨形成マーカーには骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）、I 型コラーゲン-N-プロペプチド（procollagen type I N-terminal propeptide: PINP）、I 型コラーゲン-C-プロペプチド（procollagen type I C-terminal propeptide: PICP）、オステオカルシンがあり、骨芽細胞機能、骨形成能を示す指標とされる。また、骨マトリックス関連マーカーである低カルボキシル化オステオカルシン（ucOC）は骨代謝におけるビタミン K 不足の有無の判断に利用できる。骨代謝マーカーはこれまで日差変動や日内変動が多く、食生活の影響を受けるとされてきた。しかし、TRACP-5b、BAP、PINP は日内変動が少なく、腎機能の影響がないという特徴がある。骨代謝マーカーを測定することにより骨形成と骨吸収といった骨代謝回転を評価することができ、特に骨粗鬆症治療薬の効果判定に有用と考えられる。

（3）有限要素解析

有限要素解析 (Finite Element Analysis, FEA)は構造物の数値解析の一つである。複雑な形状・性質を持つ構造物を単純な有限個の小部分（要素）に仮想的に分割し一つ一つの要素の特性を数学的な方程式を用いて近似的に表現し、これらを組み合わせて最終的に全体の挙動を予測する。1950 年代に航空機の設計のために開発され¹⁴、その後、応力解析、振動解析、熱伝導解析、熱流体解析、電磁場解析など多岐に発展し、工学の基礎となり、建築、機械、土木工学、材料工学の分野で広く利用されている。有限要素解析は構造物の力学的特性を精度よく反映し、任意の方向や大きさの荷重に対する構造物の力学的反応を計算することができるため、構造物の強度計算に最も適している。

1970 年代に有限要素解析は複雑な構造をとる骨の強度予測へ応用された^{15, 16}。初期の有限要素解析は 2 次元で材質は単一のものに限定されていた。CT (Computed Tomography) が開発され、骨強度解析に導入されてから、三次元的有限要素解析モデルが可能となり、著しく進歩した。

骨組織においては、皮質骨では骨の菲薄化や骨髓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（図 2A）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¹⁷、椎体骨（図 2B）では横の骨梁構造が縦の骨梁構造に先んじて粗となる¹⁸。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 (areal BMD) 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¹²が、これらの点から、患者 CT を用いた有限要素解析による骨強度評価が有用と考えられる。有限要素解析による骨折荷重値・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^{19, 20}、近年臨床に盛んに導入されるに至っている^{21, 22}。CT をベースとしたこのような三次元の評価法 (CT/有限要素解析) 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。

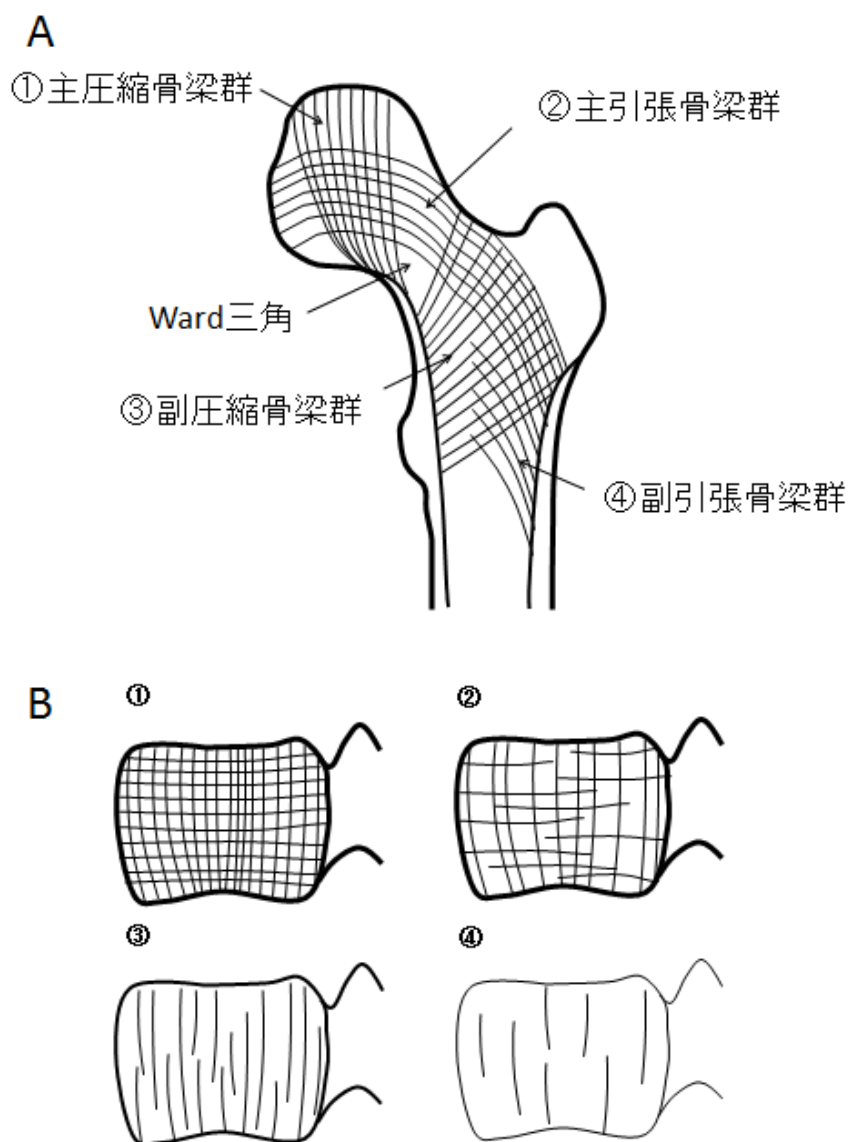


図2 骨梁構造

A 大腿骨近位部における骨梁群

大腿骨頸部内側の骨皮質から骨頭に走る①主圧縮骨梁群、外側骨皮質より弧状に骨頭に向かう②主引張骨梁群、小転子内側から大転子方向に向かう③副圧縮骨梁群、外側骨皮質から転子間に向かう④副引張骨梁群などがあり、③・④に比較して①・②は骨粗鬆症が進行するまで残存する。(大橋暁先生提供)

B 腰椎における骨梁の変化

骨粗鬆症においては横の骨梁の粗鬆化が先に進み、(①→②)、縦の骨梁の粗鬆化は遅れて進行する(②→③→④)(文献12より改変、大橋暁先生提供)

3. CT/有限要素解析を用いた骨強度評価のこれまでの報告

2000 年以降、骨粗鬆症患者の臨床データをもとに有限要素解析を用いた骨強度評価の報告がなされてきた。

2005 年に Lian ら²³は閉経後女性でステロイド性骨粗鬆症 19 例と閉経後骨粗鬆症 38 例（対照群）で大腿骨近位部の骨強度の比較を行い、ステロイド性骨粗鬆症群の骨強度値が対照群と比較し 15%低かったと報告した。さらに骨粗鬆症の薬剤効果について、有限要素解析を用いた報告がある。2007 年に Keaveny ら²⁴がテリパラチド 20 μ g/日の皮下注射 28 例とアレンドロネート製剤 10mg/日の経口 25 例の第 3 腰椎の骨強度値を用いて、ベースライン、6 ヶ月、18 ヶ月で薬剤効果を評価したところ、aBMD、vBMD と比べて、有限要素解析による骨強度の増加が大きいと報告した。また同グループの MeltonⅢら²⁵が腰椎の骨強度値を既存の椎体骨折の有無（骨折あり 40 例と骨折なし 40 例の比較）で fracture-of-risk を算出し、椎体骨折あり群が骨折なし群に比べて骨折リスクが 35-37%高いと報告した。また、Mawatari ら²⁶は閉経後の関節リウマチ患者のアレンドロネート投与の有無で第 3 腰椎の骨強度値と vBMD (volumetric BMD)の変化を比較し、非投与群に比べて投与群は vBMD より骨強度値の増加が大きいと報告した。

2009 年に、Bessho ら²⁷は対側的大腿骨近位部脆弱性骨折を有する女性 42 例に対し、CT/有限要素解析を用いて大腿骨近位部の荷重角度による骨折発生部位と実際の

骨折発生部位と比較検討し、片脚起立を模した荷重ではすべての症例の解析で頸部骨折となり、大腿骨近位部骨に対し、120 度の角度から荷重した転倒条件の荷重では対側頸部骨折症例の 80%で頸部骨折が再現され、対側転子部骨折症例の 82%で転子部骨折が再現される結果であった。Imai ら²⁸は閉経後女性 104 例に対し、第 2 腰椎の骨強度解析で椎体骨折のリスク解析を行い、女性の椎体骨強度値のカットオフ値は 1950N と報告した。Keyak ら²⁹は宇宙飛行士の宇宙滞在前後で大腿骨近位部の骨密度の減少が 0.4-1.8%/月であるのに対し、骨強度の減少が 0.6-5.0%/月と骨強度の変化が大きいことを報告した。Lewiecki ら³⁰はビスホスホネート製剤であるイバンドロネート 150 mg/月の経口 12 ヶ月の薬剤効果について内服 47 例、プラセボ 46 例の大腿骨近位部、腰椎の骨強度を比較し、イバンドロネート群で大腿骨近位部、腰椎ともに骨強度値が有意に増加していたと報告した。Orwoll ら³¹はアメリカ合衆国における大規模臨床研究 MrOS study の中で、初回の大腿骨近位部骨折 40 例と対照群 210 例を用いて、男性の大腿骨近位部の骨折リスク評価を、Femoral strength (Newton, 以下 N)、Load-to-strength ratio、Total hip aBMD で比較し、Femoral strength (N)、Load-to-strength ratio が男性の大腿骨近位部骨折を高度に予測できると報告した。Matsumoto ら³²は閉経後骨粗鬆症 41 例に対して、第 2 腰椎において、椎体骨軸に平行な短軸圧縮、前屈荷重、直立荷重の 3 つの骨強度を比較し、前屈荷重が最も低い骨強度値を示し、さらに 3 群間には有意な相関があったと報告した。

2010 年には大規模研究の報告があり、Keaveny ら³³は 21-93 歳の女性 362 例、男性 317 例に対し大腿骨近位部骨強度解析を行い、高齢群（80 歳以上）は最も若い群（21-39 歳）に比べて女性 55%、男性 39%低下し、さらに 3000 N 以下の低骨強度値の割合が高齢群の女性 89%に及ぶと報告した。

2013 年に Brixen ら³⁴は閉経後骨粗鬆症に対しオダナカチブ群 109 例はプラセボ群 105 例と比較し、投与 6 ヶ月以降、腰椎、大腿骨近位部骨強度が有意に高かったと報告した。同年、Cosman ら³⁵はテリパラチド、アレンドロネート、ラロキシフェンを用い、途中で薬剤を変更し、計 164 例で大腿骨近位部の骨強度を評価した。1 年目は骨密度の変化量で投与薬剤間に有意な差があったが、骨強度では有意差がなく、投与薬剤を変更した 2 年終了時点で、骨強度の荷重条件における骨強度で有意な差があり、骨の増加部位による差による影響の可能性を指摘した。

2015 年に Kaneko ら³⁶は、健康診断で CT を撮像した男性 552 名、女性 273 名に対して大腿骨近位部の CT/有限要素解析による横断的骨強度評価を行い、大腿骨近位部予測骨折荷重は男性に比べて女性が低値であり、さらに大腿骨立位条件、転倒条件ともに加齢によって有意に低下することを示した。Keaveny ら³⁷は閉経後骨粗鬆症患者に対し、CT/有限要素解析による骨強度評価を 1 年ごとに 3 年間行ったところ、デノスマブ投与群 51 例は投与 12 ヶ月以降、腰椎、大腿骨近位部ともに有意にベースラインより上昇し、プラセボ群 48 例は経過中ベースラインと有意差はなかったと報告し

た。

4. 関節リウマチの骨粗鬆症と骨構造変化に関するこれまでの報告

関節リウマチ（rheumatoid arthritis、以下 RA）は滑膜関節を中心とした原因不明の全身性慢性炎症疾患であり、中年女性に好発し、本邦の患者数は約 70 万人と推定される。RA の発症初期は朝のこわばりや手指などの小関節の腫脹・疼痛といった関節炎症状が出現し、慢性化すると骨・軟骨の不可逆的な破壊がおき、四肢関節が破壊され変形に至る。関節破壊により身体機能障害が生じ、患者の日常社会生活に大きな支障をきたす。RA の病因は増殖性滑膜炎であり、炎症性滑膜から産生される多量の炎症性サイトカインが関節破壊を誘導すると考えられている。炎症が慢性化すると、関節局所のみならず全身の骨粗鬆変化がおこる。イギリスのコホートにおいて、RA 患者の骨粗鬆症リスクは 1.55 倍、股関節周囲骨折リスクは 1.90 倍と高値を示すことが報告されており³⁸、RA と骨脆弱性とは密接な関係があることがわかる。

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。（図 3）

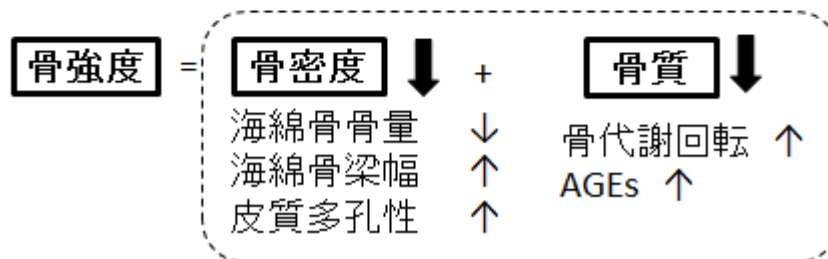
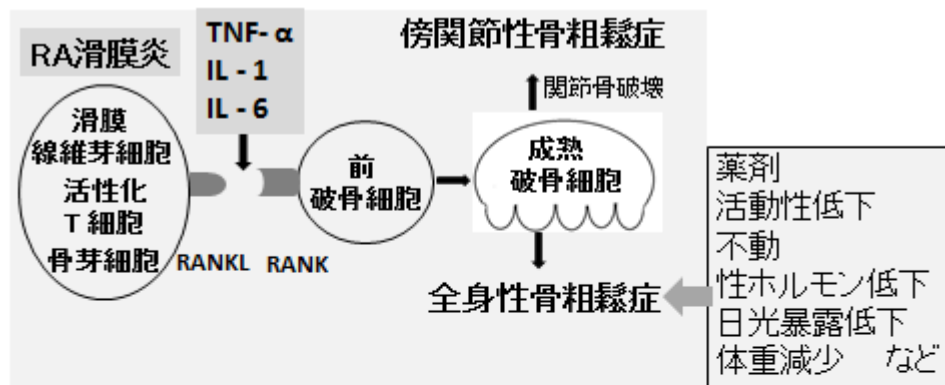


図3 RAにおける骨粗鬆症の原因

RA 滑膜炎では炎症性サイトカイン（TNF- α ，IL-1，6）が RANKL 発現を誘導し、RANK と結合するため、破骨細胞への分化が促進され、関節局所の傍関節性骨粗鬆症をきたす。また破骨細胞が活性化されることで、骨代謝回転が亢進し、薬剤や活動性低下・不動・性ホルモン低下や日光暴露低下、体重減少といった複数の要因が加わり、全身性骨粗鬆症をきたす。以上から RA は骨密度や骨質が低下する。

AGEs (advanced glycation end products)

(1) RA の傍関節性骨粗鬆症

RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) は TNF (tumor necrosis factor)- α superfamily に属する膜結合型サイトカインであり、主に骨芽細胞や骨髄間質細胞、T 細胞に発現する。一方、破骨細胞前駆細胞の細胞膜上には RANKL の受容体である RANK (receptor activator of NF- κ B) が発現しており、RANKL が RANK に結合することにより成熟破骨細胞へ分化し骨吸収が生じ、骨芽細胞による骨形成と均衡を保ちながら骨代謝回転を維持している。

RA の関節滑膜組織では、滑膜細胞が異常増殖して骨軟骨移行部より骨を侵食、破壊する。増殖した滑膜組織においては炎症細胞が TNF- α , IL (interleukin) -1, 6 などの炎症性サイトカインを産生し、T 細胞や B 細胞、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞を集積させ、血管新生を促進して炎症病態を形成・維持する。炎症性サイトカインは滑膜細胞において MMP (matrix metalloproteinase) -1, 3, 9, 13 を誘導し、2 型コラーゲンやアグリカンなどの軟骨構成組織を分解し軟骨を破壊する³⁹。さらに炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1, 6) は骨芽細胞のみならず、滑膜線維芽細胞や活性化 T 細胞にも作用して RANKL の発現を誘導する^{40, 41}。この作用により RA 患者の関節内では、骨芽細胞に依存せず破骨細胞の分化が誘導される⁴²。さらに RANKL は成熟破骨細胞にも直接作用して骨吸収能を促進し生存を維持する。こうした破骨細胞の分化・成熟は骨吸収促進をもたらし、傍関節性骨粗鬆症や関節骨破壊を引き起こ

す。関節周囲の骨粗鬆症は RA 患者の罹患関節に発症早期からみられる。骨梁粗造化は炎症関節周囲の骨端から骨幹端部で始まり、進行すると皮質骨を非薄化し、骨びらんを形成する。メトトレキサート (MTX: methotrexate) や $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6 を標的とした生物学的製剤を使用することで、滑膜炎を制御し、骨破壊を抑制し、骨びらんを修復する可能性が示されている⁴³。

(2) RA の全身性骨粗鬆症

RA に伴う全身性骨粗鬆症には多数の因子が関与している。病態メカニズムとしては $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1, 6 などの炎症性サイトカインにより破骨細胞が活性化し、高骨代謝回転になることが重要な役割を果たしていると考えられる。さらに、薬剤 (ステロイド、メトトレキサート、免疫抑制薬など)、活動性低下による不動や日光暴露機会の減少、体重減少、腸管での Ca 吸収低下、性ホルモン分泌減少が関与しているといわれる。RA 患者における骨粗鬆症の危険因子として、これまでの早期 RA 患者の追跡検討では、疾患活動性、罹病期間、身体活動性が独立に大腿骨頸部骨密度減少に関連する因子となることが示されている⁴⁴。またステロイド性骨粗鬆症においては、骨芽細胞のアポトーシス促進により骨芽細胞の寿命短縮や機能低下を生じ骨形成が低下し、破骨細胞のアポトーシス抑制により骨吸収が促進する⁴⁵。このように RA の治療薬として汎用されてきたステロイド内服は骨粗鬆症を誘発することが知られている。また加齢による性ホルモン分泌低下や、腸管での Ca 吸収低下・尿細管での Ca 再吸収低下

に起因する副甲状腺機能亢進症を生じることで骨吸収が促進し全身性骨粗鬆症をきたす。

（３）RA の骨微細構造

Zhu ら⁴⁶ は HR-pQCT（High-resolution peripheral quantitative computed tomography）を用いて RA 患者の橈骨遠位の海綿骨・皮質骨微細構造を検討した。閉経後健常女性と比較して RA 患者は、DXA による aBMD に差はなかったものの、HR-pQCT で、海綿骨内骨梁間隙が増加し、海綿骨骨量、海綿骨 vBMD が低下していた。皮質では皮質多孔性が増加し、皮質 vBMD は低下していた。さらに、長期の RA 滑膜炎による関節変形の進行した RA 患者では、早期 RA 患者と比較して、有意に海綿骨 vBMD が低下し、骨梁幅が広がり、骨梁構造の不均一化がみられた。橈骨遠位は RA における滑膜炎の好発部位であり、そのため、上記のような RA 特有の骨微細構造の変化が発生しているものと考えられる。

（４）RA の骨質

近年骨質を表すマーカーとして後期糖化・酸化生成物（advanced glycation end products: AGEs）が注目されている。AGEs は酸化ストレスや糖化ストレス、加齢等により上昇し、非生理的コラーゲン架橋の指標とされている。RA では炎症の持続により骨組織への酸化作用が亢進しており、AGEs が RA の血清や関節滑膜中に増加していることが報告されており⁴⁷、RA においては骨質が劣化傾向にあることが示唆される。ま

た、若年性 RA 患者では骨質マーカーである ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン）が健常児と比較して低いことも示されており⁴⁸、RA によって骨質の劣化が発生していると考えられる。

5. RA の骨折危険性に関するこれまでの報告

RA 患者は様々な要因が関与し、全身性骨粗鬆症を来すが、RA 自体が骨粗鬆症を誘導し、独立した骨折のリスクファクターであるという報告も存在する。Compston⁴⁹、Cooper ら⁵⁰はステロイド非投与 RA 患者を検討し、非投与群が投与群と比較して骨密度が低く、骨量減少率が高かったと報告した。また近年行われた BeST study の解析において、発症早期の抗リウマチ薬やステロイド非使用の RA 患者は、腰椎あるいは大腿骨近位部の骨密度で 11%が骨粗鬆症と診断され、25%は骨量が減少していた⁵¹。Driven ら⁵²は RA の疾患活動性が骨密度に与える影響を検証したところ、疾患活動性の低い RA は高疾患活動性の RA と比べて骨量減少が少ないことを報告した。

Kanis ら⁵³は、EVOS/EPOS（ヨーロッパ）、CaMos（カナダ）、Rochester（米国）、Rotterdam（オランダ）、DOES（オーストラリア）、Gothenburg I・II（スウェーデン）、広島（日本）の 9 つの代表的な大規模前向きコホート研究の疫学データ（計 4 万 6,000 名超）をメタアナリシスにて検討し骨折リスクについて評価した。その結果、年齢、性別、低 BMI、大腿骨頸部骨密度、大腿骨頸部骨折の家族歴、ステロイド使用、脆弱性骨折の既往、喫煙、2 単位以上のアルコール摂取、に加えて、関節リウマチが独立した骨折の危険因子となることが示された。また、Van Staa T ら⁴⁴は、イギリスのコホート（RA 30,262 名、対照 90,783 名）において、RA の椎体骨折リスクは 2.4 倍、股関節骨折リスクは 2.2 倍であることを示し、さらに、骨折危険性は 10 年以上の罹

病期間で 3.4 倍、ステロイド使用で 3.4 倍になると示した。また Omata ら⁵⁴は国内の RA コホートにおいて、RA の新規椎体骨折は 3 年間で 14%に発生すると報告した。また Ochi ら⁵⁵は国内の RA コホートにおいて、2001 年と 2010 年それぞれの非椎体骨折率は、2001 年は 1 年あたり 1000 人中 24.6 人であったのに対し、2010 年は 39.7 人であったと報告した。本報告は 10 年間で疾患活動性や身体機能は改善したにもかかわらず、骨折率は減少しなかったことを示し、その理由として、疾患活動性の改善に伴う活動性の向上や骨粗鬆症治療薬投与の不十分を挙げている。さらに本報告は骨折予防のために RA 疾患活動性のコントロールのみならず、骨粗鬆症治療併用が不可欠であることを示唆した。

6. RA の身体機能と関節障害の影響

RA は破骨細胞の活性化によって引き起こされた慢性免疫疾患であり、関節局所の骨破壊と全身性骨粗鬆症をおこす。さらに関節可動域の低下や関節拘縮をおこし日常生活動作が困難になる⁵⁶。近年、薬物治療の発達のため RA の疾患活動性を抑制し身体機能や活動性の低下を防ぐことが可能になりつつある。RA 治療の主な目標は身体機能障害を防ぐことである。Disease Activity Score (DAS) 28 は関節腫脹、圧痛、血沈 (ESR; erythrocyte sedimentation rate) と患者評価 (patient' s global assessment) による VAS (Visual analog scale) からなる関節炎症に注目した RA 患者の評価であり広く用いられている⁵⁷。DAS28 の関節評価は肩、肘、手、膝関節、手指の 28 関節であり、主に上肢関節に着目している点が特徴である。一方、HAQ (Health Assessment Questionnaire) は身体機能障害の評価であり⁵⁸、患者自身が行うアンケートである。HAQ は日常生活動作の様々な事例について 20 の質問からなり、それぞれについて「何の困難もない」から「全くできない」まで 4 段階で返答する。HAQ は QOL (Quality of life) を客観的に評価する指標の中でも、社会的、精神的、経済的要素の影響が少なく、身体的な機能障害を主に反映する。アンケート方式のため、患者自身が身体機能を自己評価する実用的な QOL 評価方法である。HAQ の質問項目を 8 つに絞ったものが MHAQ (modified HAQ)⁵⁹ であり、MAHQ は質問項目数が少なく、日常診療でも簡便に使用できることが特徴である。MAHQ の質問項目は (1) 衣服着脱、および身支度 (2) 起

立（３）食事（４）歩行（５）衛生（６）伸展（７）握力（８）活動の８項目からなる。それぞれ、「何の困難もない」０点、「できない」（３点）と４段階で回答し、各項目を合計した点を８でわった点数が MAHQ である。低い点数ほど生活機能が維持されていることを示す。RA 早期の機能障害は主に、疼痛、圧痛、炎症性滑膜に関連し、その後、罹病期間が長期になると主に関節破壊に関連する。Hakkinen ら⁶⁰の報告によると、下肢の腫脹、圧痛関節は主に「歩行」と「活動」といった荷重関節機能に影響する項目に弱い関連があり、上肢の腫脹、圧痛関節は「伸展」や「握力」といった動作に関連する項目に弱い関連があった。

過去の報告によると RA の身体機能（HAQ）は疾患活動性、関節破壊、罹病期間、年齢、筋力に関連するといわれ^{61, 62}、さらに RA 疾患活動性は RA の治療を通して HAQ の低下と重要な関連がある⁶²。Aletaha ら⁶³は RA の機能障害には可逆性と不可逆性の両方の要因があると報告した。可逆性の要因は主に炎症であり、薬物治療により改善する。不可逆性の要因は関節破壊・変形と関連しており、手術治療やリハビリテーションなどの適応がある。また、Drossaers-Bakker ら⁶⁴は、12 年間の縦断的研究において、RA の大関節における X 線関節破壊と疾患活動性は HAQ スコアの機能障害と関連があると報告した。また、Hakkinen ら⁶⁰は 66 関節の関節罹患と HAQ スコアの関連について検討し、特に手、肩、膝関節の関節可動域が HAQ スコアと関連があると報告した。関節障害による身体機能への影響は、上・下肢関節のみならず、それぞれの関

節の部位によって異なる。それぞれの関節を治療することは身体機能の悪化を予防する上で、全身の薬物治療と同様に重要である。

第二章 関節リウマチ患者におけるテリパラチド投与下の CT/有限要素解析を用いた骨強度評価に関する研究

1. 背景

(1) 関節リウマチ (RA) の骨粗鬆症と骨折予防

RA は炎症性サイトカインによって破骨細胞が活性化し、関節局所における傍関節性骨粗鬆症がおき、さらに薬剤（ステロイド、メトトレキサート、免疫抑制薬など）や活動性の低下、性ホルモンの低下や日光量曝露低下、体重減少などの複合的な要因により骨代謝回転が亢進するため全身性骨粗鬆症がおこり、骨折危険性が高い(第一章 緒言 5.)。

骨折がおこると、患者の身体機能が悪化し、各臓器疾患などの誘因となり、QOL が低下する。骨折を予防することは RA 患者の身体機能を維持する上で重要である。RA は疾患活動性が高いと関節破壊や骨粗鬆症が進行するため、骨折を予防するためには、RA の炎症・活動性を抑制することが治療の基本である。しかし、RA の薬剤である DMARDs (disease modified anti-rheumatic-drugs) と生物学的製剤は関節局所の炎症を抑制するものの、骨密度上昇や骨折危険性を低下させる報告は少ない。そのため RA の骨粗鬆症治療には炎症によって亢進した骨代謝回転を改善し、骨折危険性を低下させるために骨粗鬆症治療薬を併用することが重要である。骨折危険性が高い RA 患者の骨折を予防するためには患者の骨評価を行うことが重要である。DXA を用いた

骨密度評価は骨粗鬆症評価に重要なツールであるが、第一章で述べたように、測定範囲に存在する石灰化組織や撮像肢位によって影響を受けることが問題である。

Schousboe JT ら⁶⁵は、RA は大動脈の石灰化が非 RA より多いと報告し、また、Haugeberg G ら⁶⁶や Ostavik RE ら⁶⁷は、RA は椎体骨折や変形が大きいと報告しており、これらは腰椎の骨密度に影響を与え、実際の骨密度が高値になる可能性がある。また RA 患者は関節拘縮が多いため、股関節近位部骨密度に影響を与える可能性がある。Maricic M ら⁶⁸は RA 患者の骨評価は DXA による骨密度だけでなく、骨強度や骨質を総合的に行う必要があると指摘した。

（２）骨粗鬆症治療薬・テリパラチドのこれまでの報告

テリパラチドは 84 個のアミノ酸からなるヒト副甲状腺ホルモン（parathyroid hormone: hPTH）のうち生物活性を有する N 端側 34 個のアミノ酸を用いて製剤化されたものであり、間欠投与により骨芽細胞の分化が促進し、骨組織量が増加する骨形成促進作用を有する。現在、「骨折危険性の高い骨粗鬆症」に適応があり、連日および週 1 回皮下注射製剤が使用可能である。

（２）－１ 開発の経緯

副甲状腺は 1880 年代に骨疾患と血中カルシウムの調節に関わる内分泌腺として発見され、当初は骨吸収作用が注目されていた。しかし 1924 年、Albright らは副甲状腺抽出物をラットに注射すると骨量が増加することを報告し、その後の研究におい

て、PTH の少量投与は骨形成が促進されるものの、過剰投与は骨吸収作用が上回るため骨量が減少すると示された。1970 年代に入り、合成 hPTH が開発され、間欠投与により、骨リモデリングと骨形成が促進することがわかり、テリパラチドを用いた大規模臨床試験の結果、テリパラチド 20 μ g 連日皮下注射による骨密度の著明な上昇と新規椎体・非椎体骨折の予防効果が検証され、2001 年に米国で承認された。本邦では 2010 年に連日皮下注射製剤、2011 年に週 1 回皮下注射製剤が承認された。

(2) - 2 作用機序

PTH は骨吸収を亢進させ、骨からのカルシウム・リン放出を増加させる。PTH の薬理作用の分子メカニズムについてはいまだ解明されていない点も多いが、間欠投与による骨形成促進には Wnt が重要であることが注目されている。Wnt は分泌性糖タンパク質であり、PTH 間欠投与と Wnt の活性化により、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進する。骨吸収の中心的な役割を担う破骨細胞には PTH の受容体は存在しないため、PTH は破骨細胞に直接作用するのではなく、骨芽細胞前駆細胞や骨芽細胞に存在する PTH1 受容体を介して、間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進させ、オステオプロテグリン (OPG) を増加させ、前破骨細胞や破骨細胞上にある RANKL (receptor activator of NF- κ B ligament) を誘導させ間接的に破骨細胞への分化を調節する⁶⁹。

(図 4) PTH が作用すると骨形成・吸収ともに促進され骨代謝回転は亢進する。PTH を持続的に投与すると破骨細胞の遊走・活性化がおこり骨吸収優位な変化をとる (カ

タボリック作用)。健常成人に PTH を 7 日間持続投与した場合、骨吸収マーカ―は投与開始日から上昇するが、骨形成マーカ―PINP は徐々に低下し、投与中止すると上昇する⁷⁰ことから示されている。持続投与に対し、PTH を間欠的に投与すると骨吸収の亢進は軽度で、骨形成優位の変化となる（アナボリック作用）。テリパラチドを連日皮下投与すると、骨形成マーカ―である血清 PINP は投与早期から上昇し、その後骨吸収マーカ―の NTX（I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド）は上昇した⁷¹。

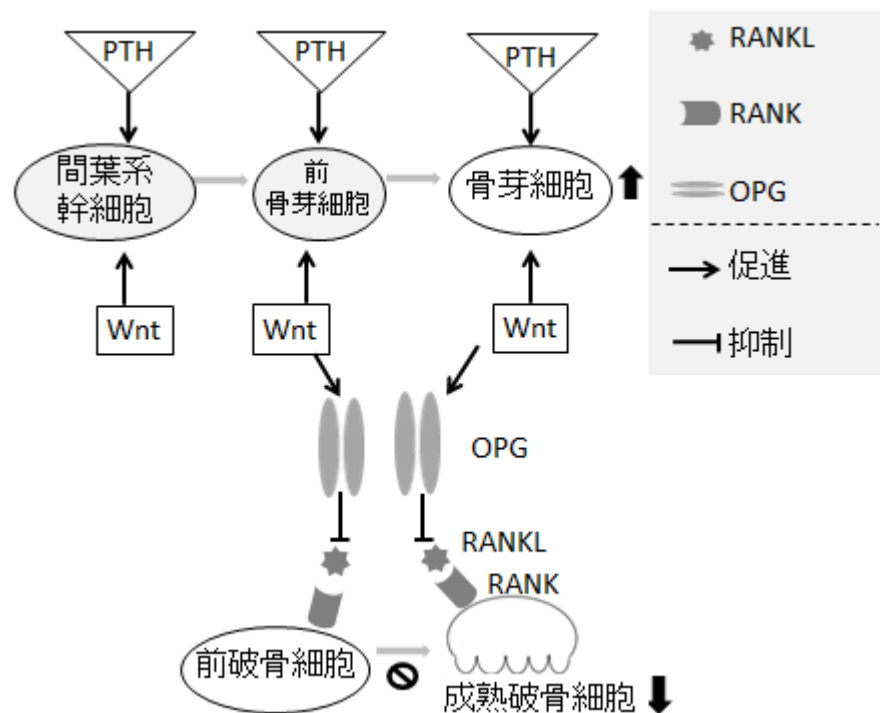


図4 PTH 間欠投与が骨芽細胞・破骨細胞に及ぼす影響

PTH と Wnt は間葉系幹細胞から骨芽細胞への分化を促進する。また Wnt と前骨芽細胞は OPG（オステオプロテゲリン）を増加させることで RANKL を抑制し、前破骨細胞から成熟破骨細胞への分化を抑制する。

(2) - 3 テリパラチドの治療効果エビデンスについて

・閉経後骨粗鬆症

海外の骨折試験 (FPT : Fracture Prevention Trial) (投与期間中央値 19 ヶ月)⁷² ならびに国内第Ⅲ相試験 (投与 24 ヶ月)⁷³ において、テリパラチド 20 μ g 連日皮下注射による腰椎骨密度の開始時からの変化率はそれぞれ 9.7% (最終観察時) および 13.4% (投与 24 ヶ月時) と著明な上昇がみられた。同様に大腿骨頸部骨密度もそれぞれ 3.3%、2.2% と上昇していた。またアレンドロネート (ALN : alendronate) との比較試験⁷⁴ において、テリパラチド 20 μ g 連日皮下注射 18 ヶ月後の腰椎骨密度変化率はテリパラチド 20 μ g 群が 10.3%、ALN 群 5.5% とテリパラチドは有意に増加した。また骨折抑制効果について FPT 試験においてプラセボ群に対して新規椎体骨折リスクを 65%、非椎体骨折を 53% 低下させた⁷³。ガイドライン⁹ において、椎体・非椎体骨折の抑制効果があるとされる。大腿骨近位部骨折を抑制するという報告はない⁹。週 1 回注射製剤においても国内試験において腰椎骨密度上昇、腰椎骨折発生率を抑制した報告⁷⁵ がある。

・ステロイド性骨粗鬆症

ステロイド性骨粗鬆症を対象とした海外試験において、36 ヶ月投与による腰椎骨密度の変化率は ALN 群が 5.3%、テリパラチド 20 μ g 連日皮下注射群が 11.0% と有意に上昇した。新規椎体骨折発生率は ALN 群が 7.7% であったのに対し、テリパラチド

群は 1.7%とテリパラチドは有意に低下していた。骨代謝マーカーである PINP は投与 1 ヶ月後から開始時に比較して有意に上昇し、36 ヶ月時まで継続して有意に上昇していた⁷⁶。ステロイド性骨粗鬆症は骨吸収促進のみならず、骨形成低下を伴う病態⁴⁵であると言われており、テリパラチドはその病態に対応した薬剤であると考えられる。

・ 男性骨粗鬆症

男性骨粗鬆症を対象とした海外試験（投与期間中央値 11 ヶ月）において腰椎骨密度上昇は 5.9%、大腿骨頸部は 1.5%増加し、椎体骨折発生率はプラセボ群と比較して有意に低下した⁷⁷。これらの効果は閉経後女性を対象とした試験成績と同様であると考えられた。骨形成低下が要因とされる男性骨粗鬆症⁷⁷においてもテリパラチドは病態に対応した薬剤であると考えられる。

（２）－４ テリパラチドの併用療法、逐次療法

テリパラチドはビスホスホネート製剤や SERM (selective estrogen receptor modulator: 選択的エストロゲン受容体モジュレーター) といった骨吸収抑制薬との併用は推奨されていない⁹。しかし、2015 年にデノスマブ併用によって、テリパラチド単剤より有意に骨密度が上昇した報告がある⁷⁸。テリパラチドとデノスマブとの併用療法は、現在日本では保険適応はない。さらに、併用による骨折予防効果について今後の報告が待たれる。またテリパラチドは使用期間が限定されているため、テリパラチド終了後の治療選択も重要である。カルシウムと天然型ビタミン D 製剤のみの投

与は骨密度が低下するという報告⁷⁹があるため、終了後は適切な骨粗鬆症治療薬を使用し、テリパラチドにより上昇した骨密度の維持に努める必要がある。テリパラチド終了後の逐次療法として、Muschitz C ら⁷⁹はアレンドロネート製剤がラロキシフェンより骨密度上昇効果があったと報告した。また Leder BZ ら⁷⁸はテリパラチドからデノスマブに切り替えた場合、デノスマブからテリパラチドに切り替えるより、骨密度が上昇したことを報告した。併用療法や逐次療法の報告は閉経後骨粗鬆症患者が中心であり、続発性骨粗鬆症に関する報告はない。

テリパラチドは骨折危険性が高い骨粗鬆症に適応のある骨形成促進薬である。現在、多くの臨床報告があり、腰椎骨密度上昇効果や腰椎骨折抑制効果に対してエビデンスがある。一方、大腿骨近位部骨折を抑制するという報告はない⁹。これまでの臨床報告は閉経後骨粗鬆症患者が中心であり、関節リウマチ患者に対する効果の報告は少ない。現在は骨粗鬆症治療薬の急速な進歩により、様々な骨粗鬆症治療薬の選択肢が存在する。テリパラチドの予後予測因子を特定することにより、骨折危険性の高い RA 患者の骨粗鬆症の治療の選択肢が広がり、各患者の骨粗鬆症の病態に応じた効果的な治療ができると考えられる。

2. 目的

RA 患者にテリパラチド（連日製剤）投与し、投与後 12 ヶ月における骨密度、予測骨折荷重を上昇させる因子を見つけること。

3. 対象

対象は RA で新規にテリパラチド投与を開始する患者である。テリパラチドの投与開始基準は、骨折危険性の高い骨粗鬆症を有する患者である。本研究のテリパラチド導入について、腰椎もしくは大腿骨頸部骨密度の T スコアが -2.5 以下、または椎体、非椎体の脆弱性骨折がある場合、または主治医の判断とした。除外基準は同意が得られない者、高カルシウム血症、原発性・続発性甲状腺機能亢進症、骨パジェット病、小児、過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた例、過去に骨転移を伴う悪性腫瘍の既往がある患者、肝不全、腎不全の患者である。本研究は東京大学医学部研究倫理審査委員会にて「関節リウマチ患者の骨粗鬆症治療に関する研究」（審査番号：3902-（1））として承認後実施した。疫学研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号、平成 17 年一部改訂）、臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）が定めた倫理規定を遵守して遂行しており、全対象者に書面で研究参加に関する同意書を取得した。

4. 方法

骨粗鬆症治療として、テリパラチド ($20 \mu\text{g}/\text{日}$ 、皮下注射) を開始し、投与 0、1、3、6、12 ヶ月に骨代謝マーカーなどの血液検査を行った。血液検査項目は PINP、TRACP-5b、ucOC、オステオカルシン、BAP、NTX、総ホモシステイン、TNF- α 、IL-6、血算、CRP である。また、テリパラチド投与 0、12 ヶ月に疾患活動性評価である DAS28CRP (Disease Activity Score 28 C-reactive protein) を評価した。さらに、投与 0、6、12 ヶ月に DXA (腰椎、大腿骨頸部) と QCT (quantitative computed tomography) (腰椎、大腿骨近位部) を撮像した。QCT 撮影は Aquilion System (東芝メディカルシステムズ、東京) を用い、QCT 用骨量ファントム (B-MAS200 : 京都科学、京都) とともに撮影した。撮影条件は 2mm のスライス厚でマトリクス $512 \times 512 \text{pixel}$ 、幅 $0.351 \times 0.351 \text{mm}$ の 1mm 厚とした。骨密度撮影は X 線骨密度装置 Lunar iDEXA (米国ゼネラルエレクトロニクス社、USA) を用いた。骨代謝マーカーの測定は株式会社エスアールエル (東京) で行った。

統計解析は以下のように行った。各項目において、Shapiro-Wilk の W 検定を行い、p 値が 0.05 を超えない場合、非正規分布とした (表 1)。骨代謝マーカーは、0 ヶ月をベースラインとし、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月の測定時に 0 ヶ月と Wilcoxon 検定を行った。また、骨密度、予測骨折荷重は 0 ヶ月をベースラインとし、6 ヶ月、12 ヶ月の測定時に 2 群間の比較を行った。検定については、群間を比較する検定につい

て、両群が正規分布である場合、対応のある t 検定を用いた。また、どちらか一方の群が正規分布でない場合は、Wilcoxon 検定を用いた。その結果、腰椎骨密度は対応のある t 検定を用い、大腿骨頸部骨密度、腰椎予測骨折荷重、大腿骨立位条件予測骨折荷重、大腿骨転倒条件予測骨折荷重は Wilcoxon 検定を行った。

さらに 12 ヶ月の腰椎骨密度と予測骨折荷重の 0 ヶ月からの変化率 (%) で 0% 以上上昇した群を上昇群、0% より低下した群を低下群と 2 群にわけて、各項目において単ロジスティック回帰解析を行った。さらにこの中で $p < 0.05$ と有意であった項目について ROC (Receiver operating characteristic) 解析を行い、AUC (area under the ROC curve)、カットオフ値、感度、特異度を算出した。 $p < 0.05$ を有意とした。

統計解析は JMP 10.0.2 software program (SAS, Cary, NC, USA) を用いた。

年齢	0.14
罹病期間	0.23
CRP	<0.001
DAS28CRP	0.36
mHAQ	0.02
腰椎骨密度 0 ヶ月	0.07
腰椎骨密度 6 ヶ月	0.09
腰椎骨密度 12 ヶ月	0.08
大腿骨頸部骨密度 0 ヶ月	0.048
大腿骨頸部骨密度 6 ヶ月	0.042
大腿骨頸部骨密度 12 ヶ月	0.02
腰椎予測骨折荷重 0 ヶ月	<0.001
腰椎予測骨折荷重 6 ヶ月	<0.001
腰椎予測骨折荷重 12 ヶ月	0.01
大腿骨立位条件予測骨折荷重 0 ヶ月	0.001
大腿骨立位条件予測骨折荷重 6 ヶ月	<0.001
大腿骨立位条件予測骨折荷重 12 ヶ月	0.001
大腿骨転倒条件予測骨折荷重 0 ヶ月	0.01
大腿骨転倒条件予測骨折荷重 6 ヶ月	<0.001
大腿骨転倒条件予測骨折荷重 12 ヶ月	0.008
PINP 0 ヶ月	0.09
PINP 1 ヶ月	0.008
PINP 3 ヶ月	<0.001
PINP 6 ヶ月	<0.001
TRACP-5b 0 ヶ月	0.01
ucOC 0 ヶ月	0.001
オステオカルシン 0 ヶ月	0.88
オステオカルシン 1 ヶ月	<0.001
BAP 0 ヶ月	0.002
NTX 0 ヶ月	0.008
総ホモシステイン 0 ヶ月	0.014

表1 Shapiro-Wilk の W 検定における各項目の p 値
 $p < 0.05$ 正規分布ではない

(1) 有限要素法非線形解析

(1) - 1 有限要素モデルの作成

撮影した QCT データを DICOM 方式で取得し、解析ソフト (MECHANICAL FINDER、株式会社計算力学センター、東京) を用いて三次元有限要素モデルを作成した。

(1) - 2 関心領域の抽出

腰椎 Imai らの先行研究^{28, 80} に準じ、第 2 腰椎の椎骨から後方要素を取り除いた椎体とした。海面骨と皮質骨内層は 1 辺が 2mm の四面体要素を用い、皮質骨外層に 1 辺が 2mm、厚さ 0.4mm の三角形平板を貼り付けて皮質シェルを表現した。

第 2 腰椎が骨折している症例は第 1 腰椎、第 1、2 腰椎が骨折している症例は第 3 腰椎、第 1-3 腰椎が骨折している症例は第 4 腰椎、第 1-4 腰椎が骨折している症例は第 5 腰椎でモデルを作成した。第 1-5 腰椎が骨折している症例は除外した。

同一の椎体で経時変化を観察した。

大腿骨近位部 Bessho らの先行研究^{20, 27, 81} に準じ、右大腿骨近位部とした。海面骨と皮質骨内層は 1 辺が 3mm の四面体要素を用い、皮質骨外層に 1 辺が 3mm、厚さ 0.4mm の三角形平板を貼り付けて皮質シェルを表現した。右大腿骨に人工物が挿入されている症例は、左大腿骨近位部でモデルを作成した。両大腿骨に人工物が挿入されている症例は除外した。

骨の材料特性は不均質材料として、海面骨の材料特性は各要素に対応する Ash

Density から個々に算出した。要素の Ash Density はハイドロキシアパタイト相当骨密度と仮定し、骨量ファントムから得られた検量線を用いて要素の Hounsfield 値から決定した。算出された Ash Density から Keyak らの方法⁸²⁻⁸⁶により各要素のヤング率および降伏応力を設定した。皮質シェルの材料特性はヤング率を 10 GPa に設定した。ポアソン比は 0.4、応力緩和係数は 0.05 と設定した。

(1) - 3 荷重・拘束条件の設定

腰椎 Imai らの報告に準じ、単軸圧縮とした。椎体の骨軸を設定し、骨軸と平行に椎体上部に一律に荷重を行い、椎体下部を完全拘束した（図 5）。

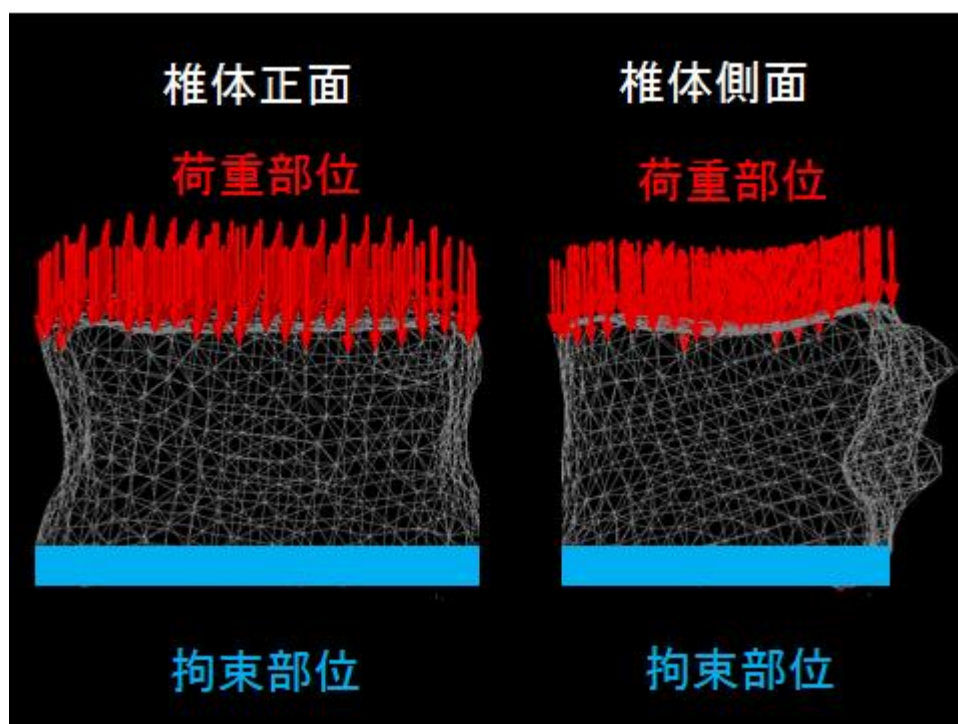


図 5 椎体の荷重・拘束条件

大腿骨近位部 Bessho らの報告に準じ、立位条件と転倒条件を設定した。

- 1、立位条件 片脚起立時の荷重を模し、大腿骨近位骨軸より 20 度内側に傾け、
骨頭中心から円錐角 90 度の円錐によって骨頭表面に作られる範囲を荷重面と
した。小転子から下、約 3cm の部位から骨幹部を完全拘束した（図 6）。

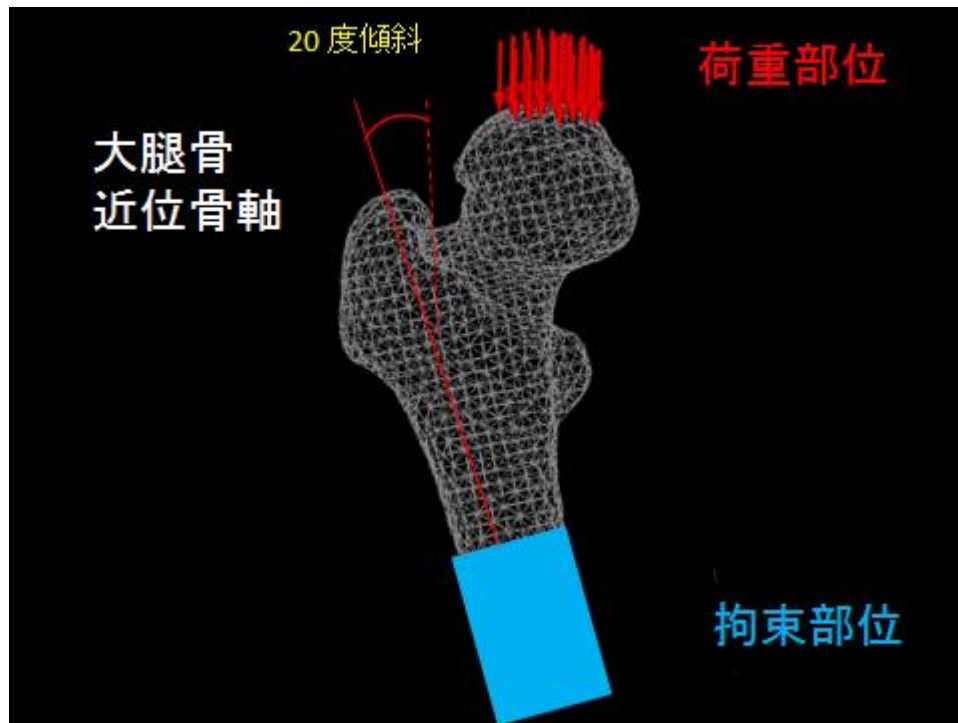


図 6 大腿骨立位条件 荷重・拘束条件

2、転倒条件 後側方転倒を模し、大腿骨近位骨軸より 120 度内側に傾け、大腿骨近位部軸と大腿骨頭中心を含む平面の法線を 15 度前方に傾けた方向をむけた円錐角 70 度の円錐によって骨頭表面に作られる範囲を荷重面とした。小転子下 3cm から遠位の骨幹部と荷重時に最下端となる大転子部を完全拘束した(図 7)。

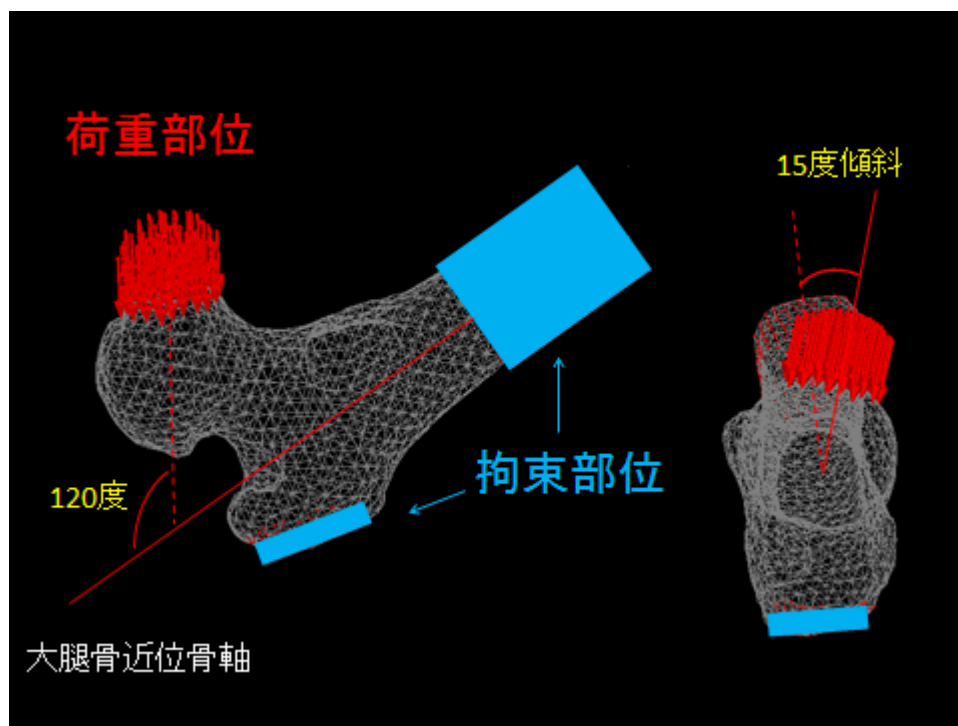


図 7 大腿骨近位部転倒条件 荷重・拘束条件

(1) - 4 有限要素法非線形解析

解析は非線形解析を行った。Newton-Raphson 法を用いた荷重増分法で解析し、1 要素が圧壊した荷重値を予測骨折荷重と定義した。骨は引張と圧縮とで異なる力学特性を示し、引張では準脆性を示し、降伏後にほとんど塑性変形せずクラックが生じ破壊する。一方で圧縮では弾塑性を示し、降伏後に塑性変形を起こす。よって本研究で使用した骨強度解析法は臨界応力／降伏応力比を 0.8 に設定し、要素破壊の条件として引張側は最大主応力 $>$ 臨界応力の時にクラックを生じて破壊、圧縮側は Drucker-Prager 相当応力 \geq 降伏応力で降伏し、降伏後は塑性を示して最小主ひずみ値 $\leq -10,000$ マイクロストレインで圧壊と定義した。降伏後は応力緩和係数を 0.05 として、Newton-Raphson 法を用いた荷重増分法で非線形解析を行った。骨折条件は、腰椎はソリッド（海面骨）、大腿骨はシェル（皮質骨外層）が、1 要素以上破壊とし、その時の荷重値を腰椎、または大腿骨近位部の予測骨強度値（predicted bone strength、PBS、以下骨強度値）とした。

(1) - 5 本有限要素解析の正確性について

上記有限要素解析方法は、今井・別所らが実証実験を行い、骨強度予測評価方法の正確性を検討した。新鮮死体標本を用いた基礎研究で椎体⁸⁰および大腿骨近位部²⁰における圧縮強度の実験値と本 CT/有限要素解析による解析値の相関係数がそれぞれ 0.956、0.979 と高値であった。さらに実験における骨折部位は解析で得

られた予測骨折部位と一致していると報告されており、本 CT/有限要素解析における骨強度予測法は骨折荷重・骨折部位ともに高精度で評価できることが示された。今井・別所らにより作成された椎体・大腿骨近位部の CT/有限要素解析は実証実験を精確に模擬することができた有用な解析方法である。

5. 結果

(1) 患者背景 (表 2)

本研究の同意が得られた患者は 39 名であった。うち 1 名は投与後 6 ヶ月で、本人が皮下注射を拒否したため、テリパラチド投与を中止することとなり、本研究から脱落した。投与 12 ヶ月が経過した患者は 38 名であった。平均年齢は 68.9 歳、RA 罹病期間 (中央値) は 21.5 年、CRP (中央値) は 0.19 mg/dL、DAS28CRP (中央値) は 2.91 と中疾患活動性が中心であった。MHAQ (Modified Health Assessment Questionnaire) (中央値) は 0.81 であった。PSL (Prednisolone) 使用率は 78.9% で、PSL 換算使用量は 4mg/日 (中央値) であった。MTX (Methotrexate) 使用率は 42.1% で、使用量は 4mg/週 (中央値) であった。生物学的製剤使用率は 39.4% であり、各生物学的製剤は etanercept 8 名、infliximab 1 名、tocilizumab 3 名、abatacept 2 名、adalimumab 1 名であった。既存骨折率は 76.3% であり、前ビスホスホネート投与率は 44.7% であった。

年齢 (mean \pm SD) (years)	68.9 \pm 8.1
性別, 女性 (%)	35/38, (92.1%)
RA 罹病期間 median (25 th , 75 th percentile), (years)	21.5 (15, 32.5)
CRP, median (25 th , 75 th percentile) (mg/dL)	0.19 (0.06, 0.55)
DAS28CRP, median (25 th , 75 th percentile)	2.91 (2.30, 3.71)
MHAQ, median (25 th , 75 th percentile)	0.81 (0.38, 1.25)
PSL 使用率 (%)	78.9%
PSL 換算使用量, median (25 th , 75 th percentile) (mg/日)	4 (2, 5)
MTX 使用率	42.1%
MTX 使用量 median (25 th , 75 th percentile) (mg/週)	4 (0, 8)
生物学的製剤使用率 (%) (各生物学的製剤の人数)	39.4% ETN(8)、IFX(1)、TCZ(3)、 ABA(2)、ADA(1)
既存骨折率 (%)	76.3%
前ビスホスホネート投与率 (%)	44.7%

表 2 患者背景

正規分布の場合 Mean \pm standard deviation (SD)

非正規分布の場合 median (25th, 75th percentile)

RA: Rheumatoid Arthritis

CRP: C-reactive protein

DAS: Disease Activity Score

MHAQ: Modified Health Assessment Questionnaire

PSL: prednisolone

MTX: methotrexate

ETN: etanercept

IFX: infliximab

TCZ: tocilizumab

ABA: abatacept

ADA: adalimumab

(2) 骨代謝マーカー(図 8)

骨形成マーカーである PINP は投与後 1 ヶ月以降、6 ヶ月まで上昇し、12 ヶ月まで高値を維持した (図 8-A)。骨吸収マーカーである TRACP-5b は開始時より基準値を上回っており、投与開始以降、漸増した (図 8B)。また ucOC は投与後 1 ヶ月より有意に上昇し、以降高値を維持した (図 8C)。また、骨形成マーカーであるオステオカルシン、BAP について投与後 1 ヶ月以降、0 ヶ月と比較し有意に上昇し、以降高値を維持した (図 8D, E)。骨吸収マーカーである NTX、総ホモシステインは投与後漸増した (図 8F, G)。

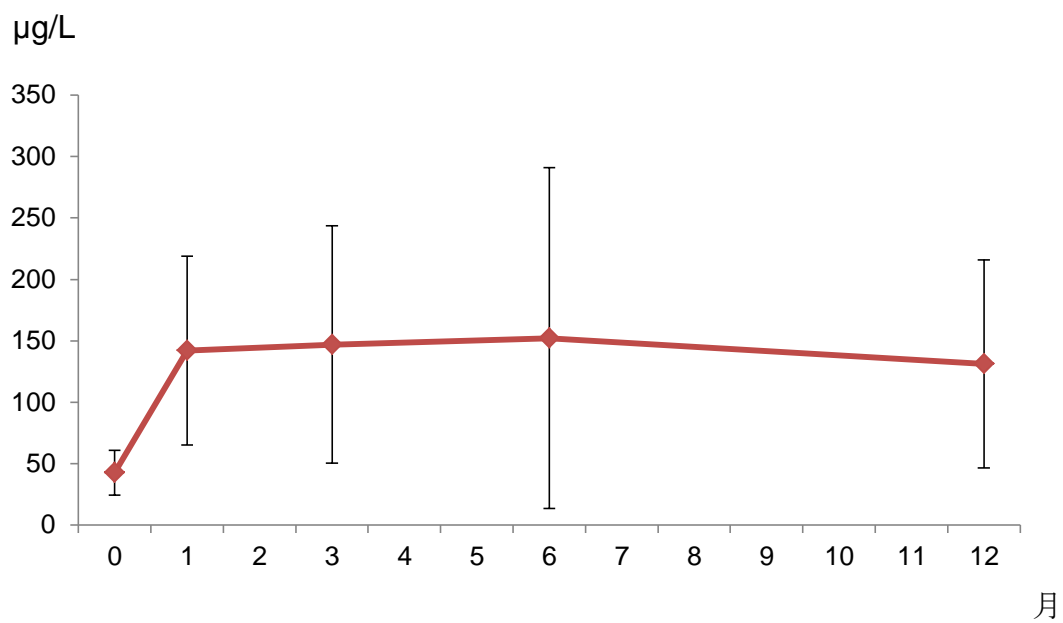


図 8A 骨代謝マーカーの推移 PINP

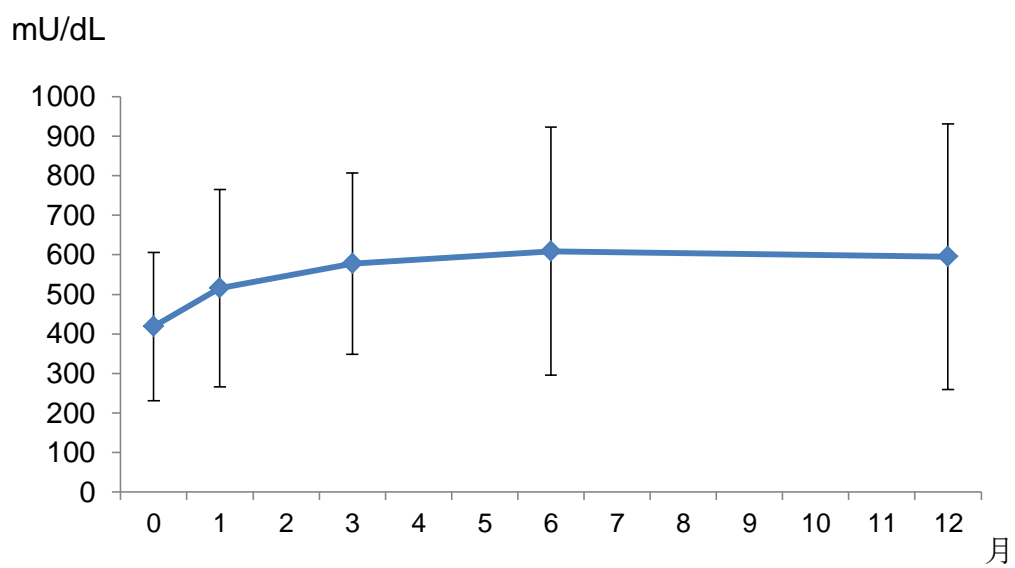


図 8B 骨代謝マーカーの推移 TRACP-5b

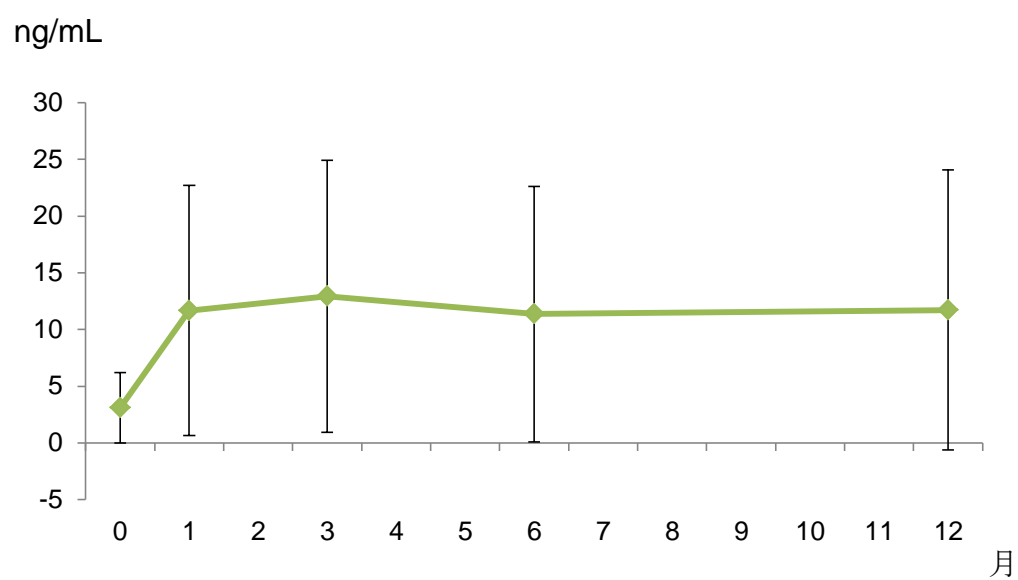


図 8C 骨代謝マーカーの推移 ucOC

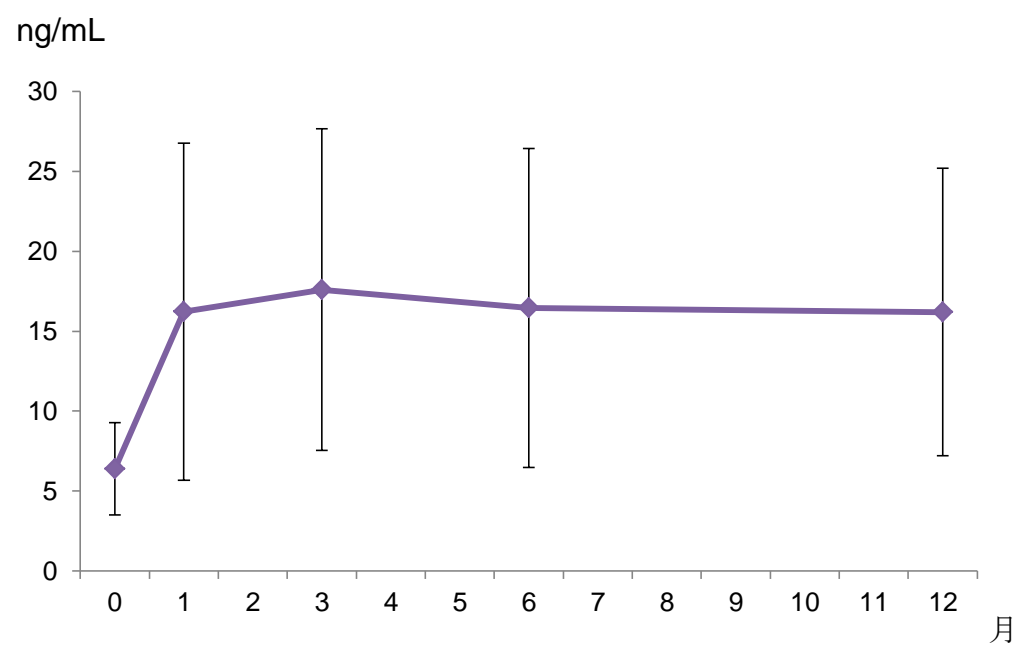


図 8D 骨代謝マーカーの推移 オステオカルシン

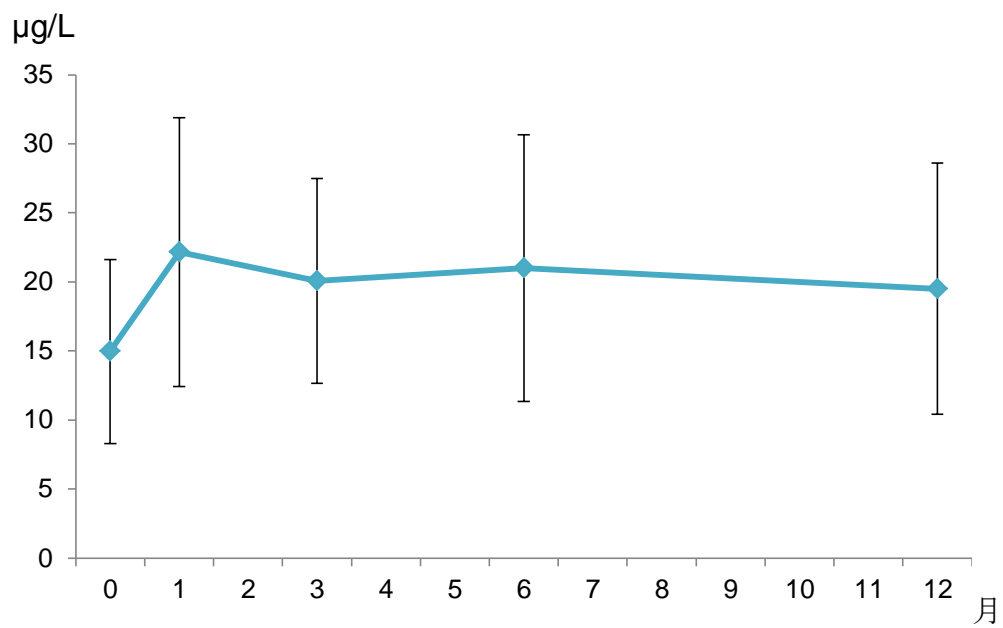


図 8E 骨代謝マーカーの推移 BAP

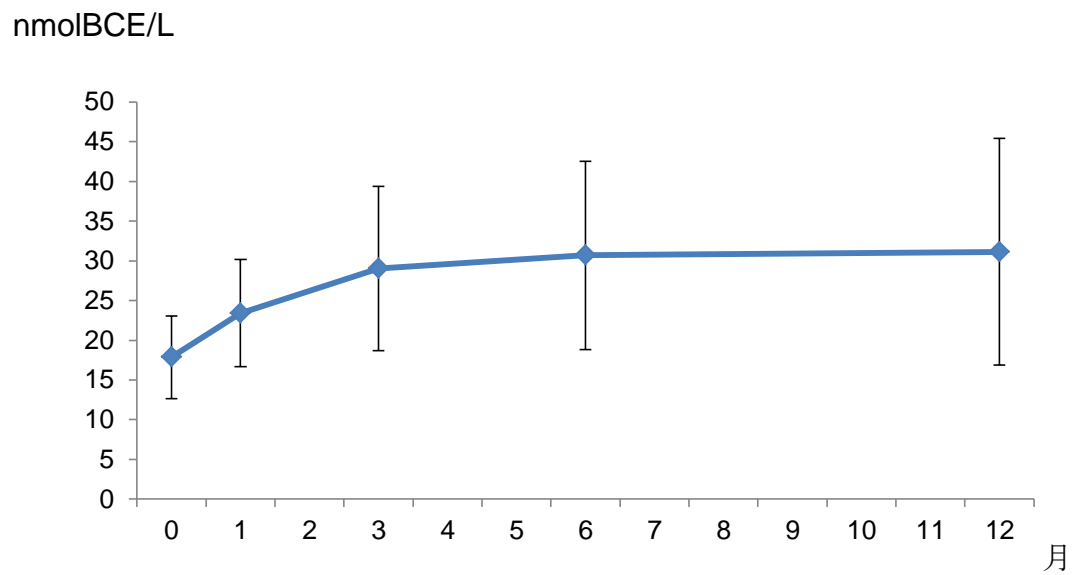


図 8F 骨代謝マーカーの推移 NTX

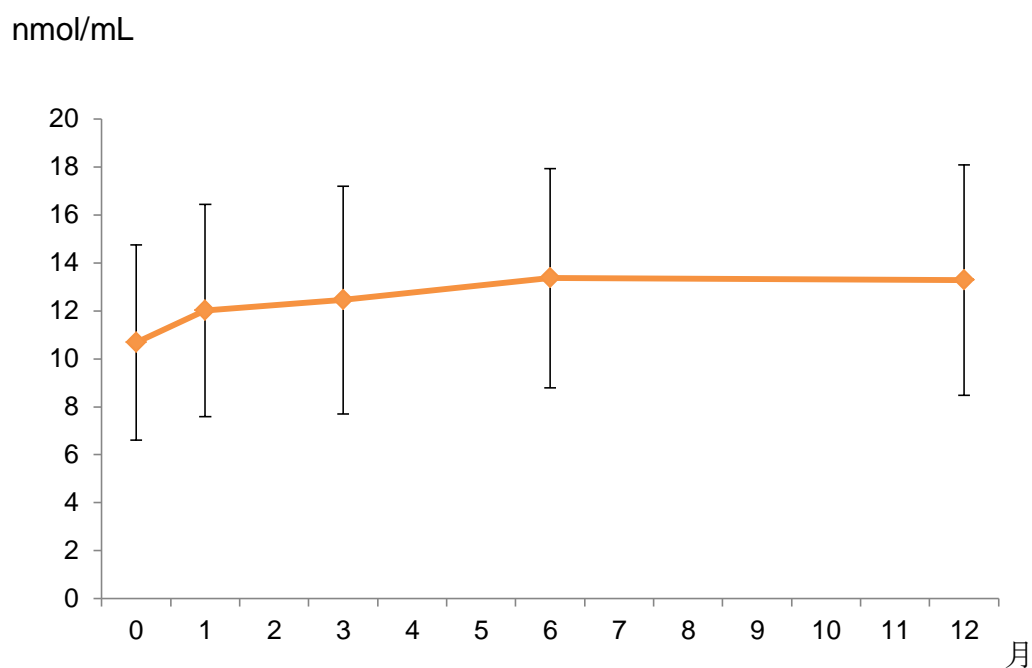


図 8G 骨代謝マーカーの推移 総ホモシステイン

(3) 骨密度と予測骨折荷重

腰椎と大腿骨近位部における骨密度と予測骨折荷重の平均(SD)を表 3 に示した。

腰椎は骨密度、予測骨折荷重ともに 6、12 ヶ月と上昇し、6、12 ヶ月ともに 0 ヶ月と比較して、有意に上昇した。(p<0.01、骨密度は対応のある t 検定、予測骨折荷重は Wilcoxon 検定)。大腿骨近位部は骨密度、予測骨折荷重ともに 6 ヶ月、12 ヶ月それぞれ、0 ヶ月と比較し有意差はなかった (Wilcoxon 検定)。各検定における p 値について表 4 に示した。また、0 ヶ月をベースラインとした 6、12 ヶ月の平均変化率を図 9 に示した。腰椎 6、12 ヶ月における骨密度変化率 (%) (平均±SD) はそれぞれ 5.0±9.2、6.8±10.9、予測骨折荷重変化率 (%) は 11.0±18.4、15.4±24.8 であった。また大腿骨近位部 6、12 ヶ月における股関節頸部骨密度変化率は (%) 0.3±6.8、1.5

±4.5 であった。大腿骨近位部予測骨折荷重変化率（％）は立位条件が 3.4 ± 10.7 、 1.0 ± 12.1 、転倒条件は 0.4 ± 12.6 、 0.1 ± 10.7 であった（表 5、図 9）。

代表症例を供覧する。図 10 症例は、椎体内部骨密度分布において、12 ヶ月時、椎体前方部分が骨梁構造に沿って骨密度が上昇した。予測骨折荷重変化率は骨密度変化率を上回った。図 11 症例は、大腿骨頸部表面骨密度分布において、12 ヶ月時、大腿骨頸部内側部が上昇した。予測骨折荷重変化率は骨密度変化率を上回った。一方、図 12 症例は、骨密度、予測骨折荷重ともに低下した。表面骨密度分布において、12 ヶ月時、大腿骨頸部内側部が低下した。予測骨折荷重変化率は骨密度変化率を下回った。

		0 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
骨密度	腰椎	0.88 (0.25)	0.92 *(0.25)	0.93 *(0.25)
(mg/cm ²)	大腿骨頸部	0.63 (0.14)	0.63 (0.14)	0.64 (0.14)
予測骨折荷重	腰椎	3433 (1276)	3782 **(1444)	3864 **(1270)
(N)	大腿骨近位部	4042 (1432)	4124 (1410)	4059 (1276)
	立位条件			
	大腿骨近位部	1479 (422)	14796)	14780)
	転倒条件			

表3 テリパラチド投与後の骨密度、予測骨折荷重 平均 (standard deviation:SD)

*p < 0.05 (対応のある t 検定 vs. 0 ヶ月)

** p < 0.05 (Wilcoxon 検定 vs. 0 ヶ月)

		6 ヶ月	12 ヶ月
骨密度	腰椎	0.02	0.01
	大腿骨頸部	0.64	0.11
予測骨折荷重	腰椎	0.0008	0.007
	大腿骨近位部	0.20	0.74
	立位条件		
	大腿骨近位部	0.88	0.66
	転倒条件		

表4 骨密度、予測骨折荷重の0 ヶ月と比較した6 ヶ月、12 ヶ月における p 値

腰椎骨密度は対応のある t 検定、他は Wilcoxon 検定

太字は p < 0.05

		0 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
骨密度	腰椎	0	5.0 (9.2)	6.8 (10.9)
	大腿骨頸部	0	0.3 (6.8)	1.5 (4.5)
予測骨折荷重	腰椎	0	11.0 (18.4)	15.4 (24.8)
	大腿骨近位部	0	3.4 (10.7)	1.0 (12.1)
	立位条件			
	大腿骨近位部	0	0.4 (12.6)	0.1 (10.7)
	転倒条件			

表5 テリパラチド投与下のベースラインからの平均変化率 (%) 平均 (SD)

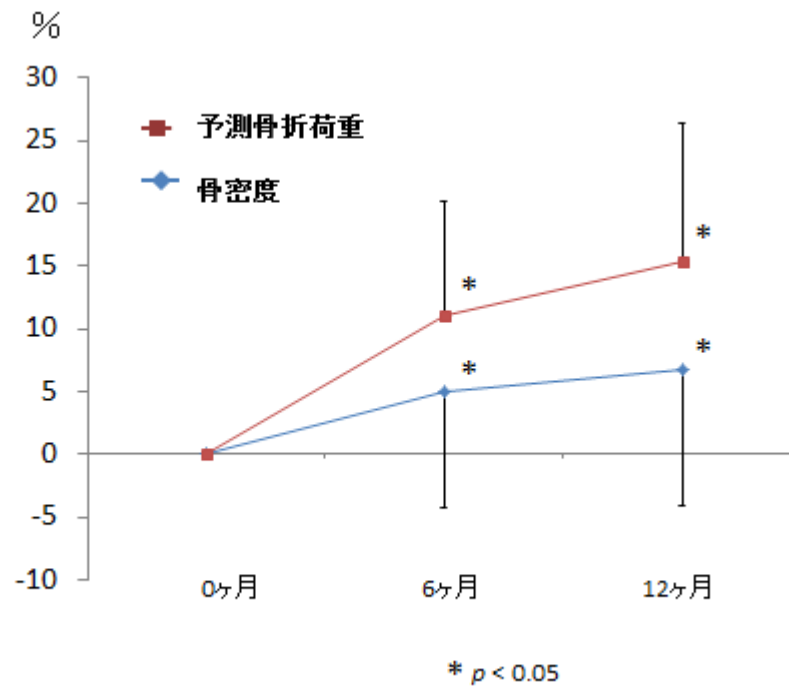


図 9A 腰椎骨密度と予測骨折荷重 ベースラインからの平均変化率 (%)

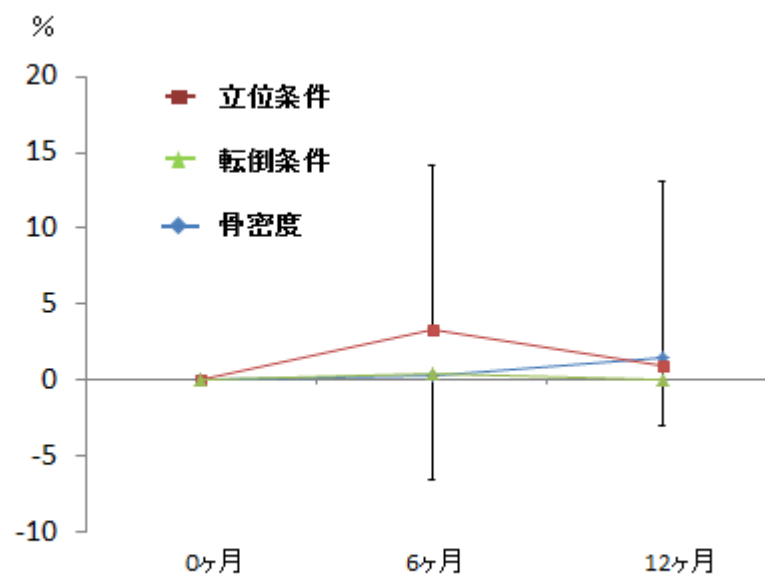


図 9B 大腿骨近位部骨密度と予測骨折荷重 ベースラインからの平均変化率 (%)

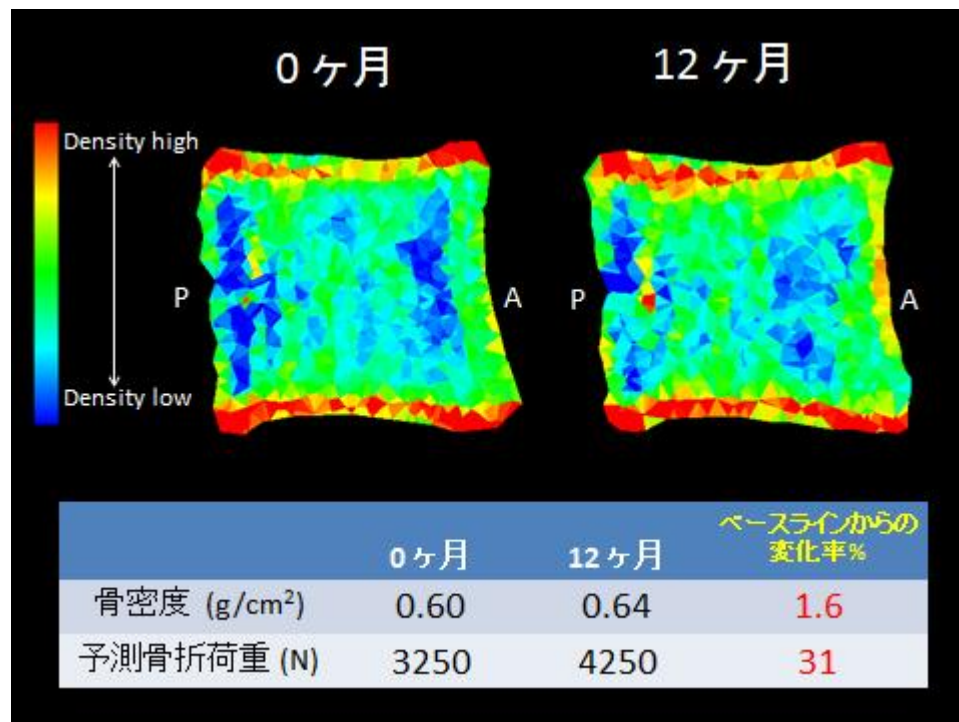


図 10 症例 63 歳女性 腰椎内部骨密度分布と骨密度・予測骨折荷重の推移
 腰椎骨密度、予測骨折荷重ともに上昇した症例
 椎体内部骨密度分布において、12 ヶ月時は特に椎体前方部分が骨梁構造に沿って
 骨密度が上昇した。予測骨折荷重の変化率は骨密度の変化率を上回った。

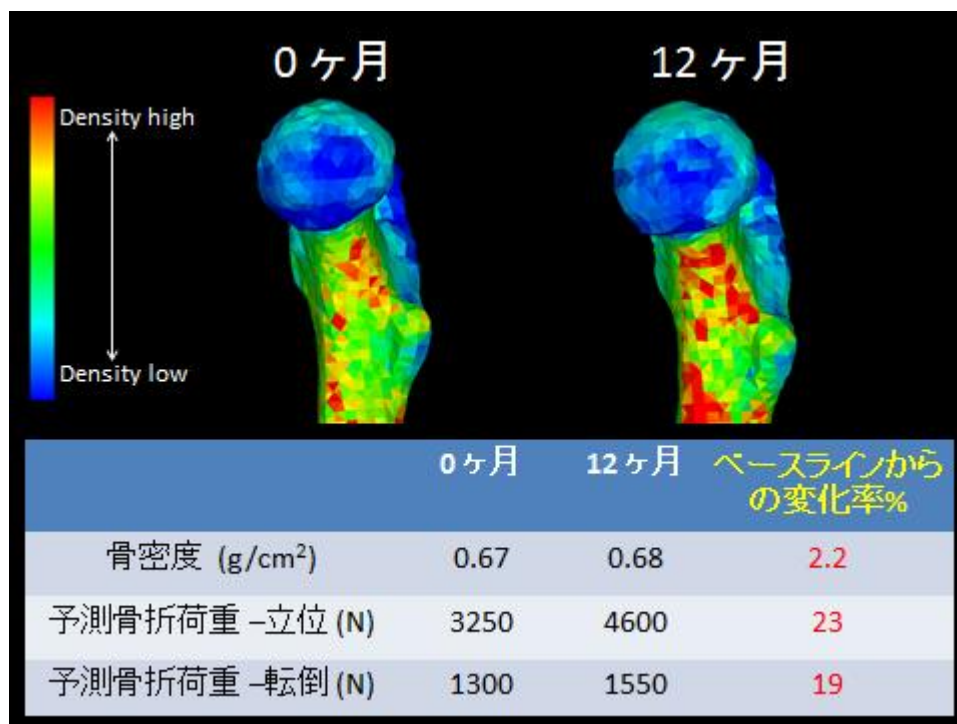


図 11 症例 73 歳女性 大腿骨頸部表面骨密度分布と骨密度・予測骨折荷重の推移
 大腿骨頸部骨密度、予測骨折ともに上昇した症例
 大腿骨頸部表面骨密度分布において、12 ヶ月時は特に大腿骨頸部の骨密度が上昇した。
 予測骨折荷重の変化率は骨密度の変化率を上回った。

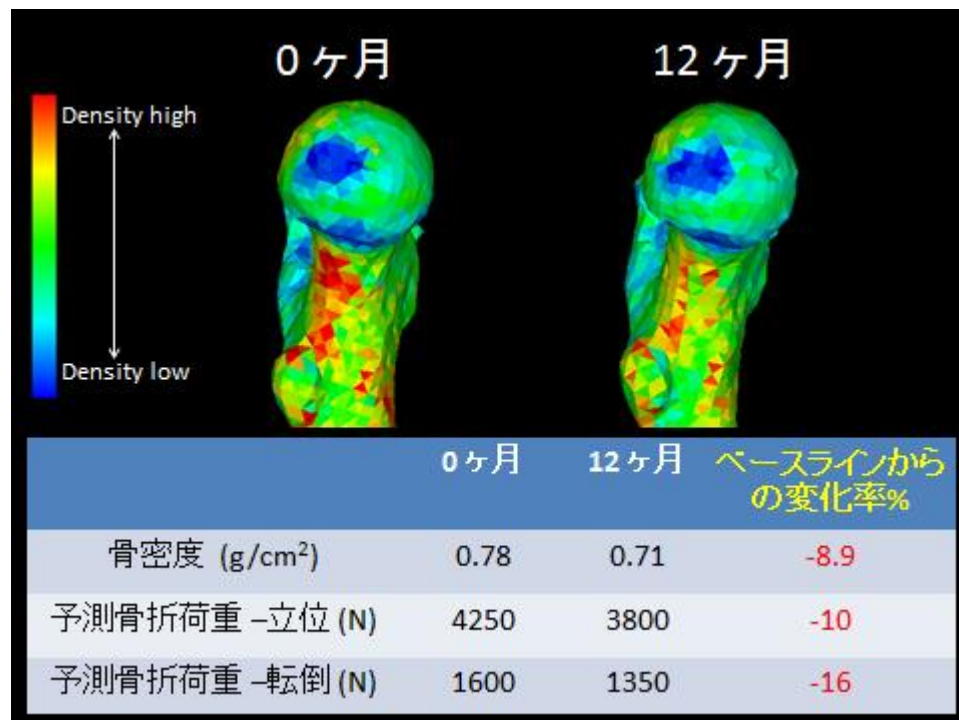


図 11 症例 73 歳女性 大腿骨頸部表面骨密度分布と骨密度・予測骨折荷重の推移
 大腿骨頸部骨密度、予測骨折ともに低下した症例
 大腿骨頸部表面骨密度分布において、12 ヶ月時は特に大腿骨頸部の骨密度が低下した。
 予測骨折荷重の変化率は骨密度の変化率を下回った。

(4) 12 ヶ月時腰椎骨密度・予測骨折荷重を上昇させる因子

12 ヶ月における大腿骨近位部骨密度・予測骨折荷重は有意差がなかったため、腰椎骨密度・予測骨折荷重のみ検討することとした。12 ヶ月において、腰椎骨密度が 0% 以上上昇した群を骨密度上昇群、0% より低下した群を骨密度低下群と 2 群にわけて従属変数とした。また、説明変数はテリパラチド投与を開始したベースライン時の年齢、罹病期間、MTX 量、PSL 量、DAS-28CRP、MHAQ、CRP、PINP、TRACP-5b、ucOC、BAP、NTX、オステオカルシンとし、単ロジスティック回帰分析を行ったところ、有意な因子はなかった。さらに、12 ヶ月において腰椎予測骨折荷重が 0% 以上上昇した群を予測骨折荷重上昇群、0% より低下した群を予測骨折荷重低下群と 2 群にわけて、従属変数とし、同様に単ロジスティック回帰分析を行ったところ、有意な因子はなかった。単ロジスティック回帰分析におけるベースラインの各項目の p 値を表 5 に示した。さらに、腰椎骨密度と予測骨折荷重について、DAS28-CRP のベースラインと 6 ヶ月時の差、骨代謝マーカーのベースラインと 1 ヶ月の差、3 ヶ月の差について単ロジスティック回帰分析を用いて検討したところ（表 6、7）、腰椎骨密度において有意な因子はなかったが、腰椎予測骨折荷重について、PINP のベースラインと 1 ヶ月の差と 3 ヶ月の差が有意であった。この結果より、PINP のベースラインと 1 ヶ月の差について ROC 解析を用いて検討したところ、AUC は 0.86 と強い相関⁸⁷を示し、最適カットオフ値は $74.8 \mu\text{g/L}$ であった。カットオフ値 $74.8 \mu\text{g/L}$ を用いた場合、感度は 82.0%、特異度

は 78.0%であった (図 13)。

	腰椎骨密度	腰椎予測骨折荷重
年齢	0.96	0.55
罹病期間	0.67	0.78
DAS28-CRP	0.21	0.85
MHAQ	0.43	0.48
CRP	0.41	0.24
MTX 量	0.12	0.64
PSL 量	0.20	0.74
PINP	0.57	0.73
TRACP-5b	0.50	0.29
ucOC	0.15	0.81
オステオカルシン	0.26	0.37
BAP	0.16	0.17
NTX	0.38	0.09

表 6 テリパラチド投与下の腰椎骨密度と予測骨折荷重に影響を与える因子（ベースライン）（単ロジスティック回帰分析による p 値）

	腰椎骨密度	腰椎予測骨折荷重
Δ DAS28CRP	0.48	0.95
Δ PINP 1 ヶ月	0.53	0.01
Δ PINP3 ヶ月	0.36	0.01
Δ TRACP-5b1 ヶ月	0.75	0.33
Δ TRACP-5b3 ヶ月	0.76	0.78
Δ ucOC1 ヶ月	0.42	0.27
Δ ucOC3 ヶ月	0.25	0.49
Δ オステオカルシン 1 ヶ月	0.54	0.07
Δ オステオカルシン 3 ヶ月	0.32	0.18
Δ BAP1 ヶ月	0.76	0.08
Δ BAP3 ヶ月	0.25	0.15
Δ NTX1 ヶ月	0.15	0.22
Δ NTX3 ヶ月	0.62	0.23

表 7 テリパラチド投与下の腰椎骨密度と予測骨折荷重に影響を与える因子（疾患活動性と骨代謝マーカーの変化）（単ロジスティック回帰分析による p 値）

Δ 0 ヶ月（ベースライン）との差

太字は $p < 0.05$

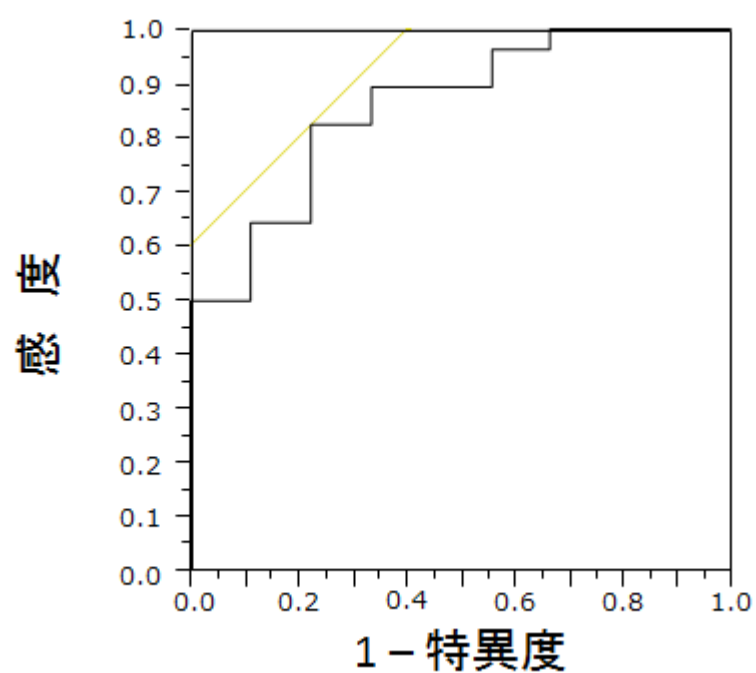


図 13A 腰椎予測骨折荷重に対する PINP1 ヶ月と 0 ヶ月の差の ROC 曲線
 AUC (Area under ROC curve) 0.86、カットオフ値 $74.8 \mu\text{g/L}$ であった。カットオフ
 値 $74.8 \mu\text{g/L}$ を用いた場合、感度 82.0%、特異度 78.0%であった。

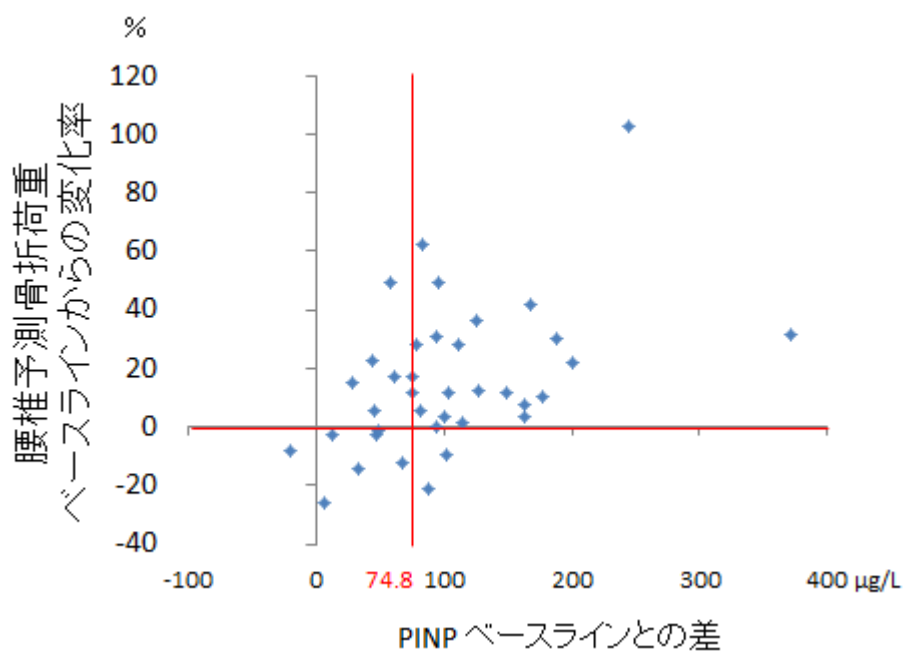


図 13B 腰椎予測骨折荷重ベースラインからの平均変化率と PINP1 ヶ月と 0 ヶ月の差
 の分布図

6. 考察

本研究は、RA 患者にテリパラチドを新規に投与し、投与効果を骨代謝マーカー、DXA による骨密度、CT/有限要素解析による予測骨折荷重を用いて 12 ヶ月間経時的・定量的に評価した。さらに腰椎骨密度、予測骨折荷重を上昇する因子を検討したところ、骨密度では有意な因子はなかったが、予測骨折荷重において、PINP の 0 ヶ月と 1 ヶ月の差が有意であり、そのカットオフ値は $74.8 \mu\text{g/L}$ であった。

テリパラチド投与の骨代謝マーカーの推移について、骨形成マーカーである PINP、BAP、オステオカルシンは投与 1 ヶ月以降、ベースラインと比較し有意に上昇し、以降高値で推移した。さらに、骨吸収マーカーである TRACP-5b、NTX は投与後漸増した。これはテリパラチドが早期から骨形成が上昇し、その後骨吸収も上昇し、骨代謝回転亢進作用を持つことを示しており、閉経後骨粗鬆症患者を対象とした Miyauchi らの報告⁷³やステロイド骨粗鬆症を対象とした Saag らの報告⁷⁶と同様の傾向であった。骨質マーカーとされる ucOC は投与後 1 ヶ月以降有意に上昇し、以降高値を示した。Mokuda ら⁸⁸はテリパラチドを投与した RA 患者は ucOC が上昇したことから、ビタミン K 不足が示唆されたと報告した。さらに、テリパラチド投与 RA 患者のビタミン K の補充の有無によって骨密度を検討したところ、補充群は非補充群比べて骨密度が上昇した。本研究においても ucOC は上昇しており、ビタミン K 不足が示唆されるが、ビタミン K の補充による骨密度上昇効果については機序が不明な点もあり、テリパラチド

投与患者で ucOC が上昇した患者に対して、ビタミン K を投与する必要があるかについては今後のさらなる報告が待たれる。

骨密度について、腰椎骨密度は投与後 6 ヶ月以降、0 ヶ月と比較し有意に上昇した。これはテリパラチドの海面骨の骨密度増強効果を示しており、過去の報告と同様の結果であった。また、大腿骨頸部骨密度は投与後 12 ヶ月で有意差はなかった。Obermayer ら⁸⁹は閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド投与後 6 ヶ月において大腿骨頸部骨密度は有意に低下し、12 ヶ月において 0 ヶ月より有意に上昇したと報告した。これは投与早期に皮質骨多孔性が亢進するために、皮質骨骨密度が低下することが原因であると示唆されている⁸⁹。また Ebina ら⁹⁰は RA 患者と閉経後骨粗鬆症患者においてテリパラチドを投与し、大腿骨頸部の骨密度は投与後 12 ヶ月において RA 群、閉経後骨粗鬆症群において有意差はなかったが、18 ヶ月においては RA 群のみ有意に上昇したと報告した。この理由として、テリパラチドは Wnt シグナルを介して、グルココルチコイドや TNF- α による影響で抑制されている RA に特徴的な骨抑制状態を改善させる可能性を指摘している⁹¹。

予測骨折荷重について、腰椎は投与後 6 ヶ月以降、0 ヶ月と比較し有意に上昇した。CT/有限要素解析の手法を用いて、椎体内部の骨密度分布をみると、椎体の骨梁構造によって骨強度に影響するとされる椎体前方部分の縦方向の骨密度が上昇しており、効果的に予測骨折荷重が上昇した原因と考えられる。さらに予測骨折荷重のべ

ースラインからの平均変化率は骨密度変化率を上回った。これは Imai ら²⁸の閉経後骨粗鬆症患者に対するアレンドロネート製剤投与の結果、CT/有限要素解析による予測骨折荷重変化率が骨密度変化率を上回った報告と同様の結果であった。CT/有限要素解析による予測骨折荷重は薬剤効果を効果的に反映すると考えられた。

大腿骨近位部予測骨折荷重について、本研究において投与後 12 ヶ月で有意差はなかった。閉経後骨粗鬆症患者を対象とした Keaveny らの報告^{91, 92}によると投与後 12 ヶ月において、大腿骨皮質骨骨密度は有意に低下したものの、大腿骨近位部骨強度に有意差はなかった。本研究とは対象疾患が異なるが、骨強度は有意差がなかった結果は本研究と同様であった。

大腿骨近位部の骨強度に影響を与える部位について、Keyak⁹³や Kaneko⁹⁴らは有限要素解析により大腿骨頸部の骨欠損モデルを作成し、大腿骨頸部内側下方の骨欠損モデルが最も骨強度が低下したと報告し、大腿骨頸部内側下方は大腿骨近位の他部位より骨強度に影響していると考えられる。本研究では、CT/有限要素解析を用いた大腿骨表面骨密度分布において、大腿骨頸部の骨密度分布が上昇した症例は骨強度が増加していたが(図 11)、大腿骨頸部の骨密度分布が低下した症例は骨強度が低下していた(図 12)。大腿骨近位部の予測骨折荷重においては骨密度が上昇した部位が重要であると考えられる。しかし、患者によって大腿骨頸部骨密度分布が異なる機序は不明である。

テリパラチドの予後予測について、Tsujiimoto ら⁹⁵は閉経後骨粗鬆症 120 例にテリパラチドを投与し、投与後 12 ヶ月における腰椎骨密度 3%上昇の因子として、PINP の 1 ヶ月と 0 ヶ月の差が有意であり、カットオフ値は $10 \mu\text{g/L}$ と報告した。また、Niimi ら⁹⁶は原発性骨粗鬆症患者 306 例にテリパラチドを投与し、投与後 12 ヶ月の腰椎骨密度が $9.8 \pm 8.2\%$ 上昇、腰椎骨密度を上昇させる因子はベースラインの PINP が高値であることを報告した。また、Ebina ら⁹⁰は RA 患者 70 例にテリパラチドを投与し、投与後 18 ヶ月の腰椎骨密度の上昇因子は、ucOC の 3 ヶ月時の変化率、大腿骨頸部骨密度の上昇因子は、ベースライン ucOC であったと報告した。本研究は、骨密度上昇に有意な因子はなかったが、腰椎予測骨折荷重上昇の有意な因子は PINP の 1 ヶ月と 0 ヶ月の差であり、カットオフ値は $74.8 \mu\text{g/L}$ であった。PINP は閉経後骨粗鬆症患者のみならず、RA においてもテリパラチドの投与効果を予測する因子と考えられた。また、PINP は骨吸収抑制薬投与時低下する¹⁸ため、骨形成促進薬であるテリパラチドの投与効果を特異的に反映するといえる。また、DXA による骨密度は X 線を用いた二次元的評価であるが、CT/有限要素解析による予測骨折荷重は CT を用いた三次元構造評価であり、DXA より効果的に薬剤効果を反映すると考えられる。

また、Ebina ら⁹⁰は RA 疾患活動性や CRP はテリパラチド投与における大腿骨頸部骨密度の変化に影響しないと報告した。本研究において、DAS28CRP や CRP は骨密度、予測骨折荷重に影響しなかった。また RA の治療がテリパラチドの投与に影響するか

について、これまで報告はなく、本研究において、DAS28CRP の 12 ヶ月の変化 (Δ DAS28CRP) は骨密度・予測骨折荷重に影響しなかった。RA 患者は使用薬剤が多岐にわたり、患者背景のばらつきが大きいため、症例数を増やし、検討することが必要と考えられる。

本研究の limitaiton は、観察研究であること、比較対照群がないこと、38 例と症例数が少ないこと、観察期間が 12 ヶ月間と短期であることが挙げられる。さらに患者背景のばらつきが大きいたことが挙げられる。その理由のひとつに RA 患者の使用薬剤が多岐にわたることが挙げられる。特に骨に対する影響が大きい PSL 内服に関して、本研究において PSL を内服していない患者が約 20% 存在した。PSL 内服は骨粗鬆症の危険因子⁹であり、層別解析などにより調整する項目であるが、本研究は 38 症例と少なく、PSL を調整項として使用しなかった。同様に、糖尿病は、骨組織中に AGEs の一種であるペントシジン架橋の増加が惹起され骨質を劣化させる可能性が指摘されている⁹⁷。本研究において、4 名が糖尿病投薬治療中であつたが、患者数が少なく、層別解析は行わなかった。また、今回 CT データで骨強度値の計算に使われている値は、CT 値をハイドロキシアパタイト相当に置き換えたものである。弾性率(ヤング率)は一定の値を用いており、コラーゲン架橋の変化による弾性の変化は加味されていない。コラーゲン架橋の変化によるヤング率の変化を検討しなければならない課題である。さらに、本研究ではテリパラチドの軟骨への影響は評価していない。軟骨評価は

MRI を用いることがスタンダードである⁹⁸が、本研究は MRI を用いていないため、テリパラチドの軟骨への影響は不明である。

RA 患者のテリパラチド投与において、投与後 12 ヶ月の腰椎予測骨折荷重上昇因子は PINP の 1 ヶ月と 0 ヶ月の差であり、そのカットオフ値は $74.8 \mu\text{g/L}$ であった。骨折危険性の高い RA 患者にとって、骨粗鬆症治療薬は骨折を予防する上で重要である。本研究の結果は、テリパラチド投与後 1 ヶ月の PINP 値により投与効果予測の一助になり、骨粗鬆症治療の選択に有用であると考ええる。

第三章 関節リウマチ患者大規模データベースを用いた各関節の罹患が身体機能に及ぼす影響に関する研究

1. 背景

RA の身体機能障害の評価である HAQ (Health Assessment Questionnaire) は疾患活動性や、腫脹・疼痛関節、血液検査所見と関連があるとされてきた^{61, 62}。罹患している関節数や関節部位は RA 患者の身体機能の評価する上で重要である。Bandeira ら⁹⁹は、若年性関節リウマチ患者に対して、関節の罹患部位によって機能障害の重みが異なることを報告した。しかし、RA 患者を対象とし、関節の罹患部位によって機能障害に与える影響が異なるのか検討した報告はない。さらに、関節が両側罹患するか片側罹患するかによって身体機能に与える影響を検討した報告はない。

2. 目的

NinJa (National database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) を用いて以下 2 項目を検討する。

1. 各関節（肩、肘、手、手指、股、膝、足、足趾）が身体機能 MHAQ に与える影響
2. 各関節の両側および片側罹患による影響

3. 対象

2011 年度、NinJa に登録された 10,367 名の内、欠損データがない 9212 名（男性 1766 名、女性 7466 名）である。NinJa は 2002 年に国立病院機構と関連病院 33 施設を中心として組織され、国立病院機構倫理委員会で承認されている RA 患者を対象とした国内多施設コホートである¹⁰⁰。2002 年以降、対象施設・患者は増加し、2014 年度に登録された患者数は 15,053 名であり、国内の RA 患者の約 1.5% を反映しているとされる。患者のデータは 1 年ごとに収集され、1 年間の患者情報 [死亡、入院、手術、大関節（股、膝、肩、肘）の手術歴、悪性腫瘍、結核の発生] と診療情報 [圧痛・腫脹関節の部位と数、MHAQ、Steinbrocker 分類、Steinbrocker 期、患者 VAS (global and pain visual analog scales)、医師 VAS、ESR、CRP、DAS28-CRP、DAS28-ESR、ステロイド・メトトレキサート・NSAIDs 使用量] である¹⁰¹。

4. 方法

(1) 評価項目

1. MHAQ

2. 肩、肘、手、手指、股、膝、足、足趾関節の罹患の有無

罹患の定義は、各関節に腫脹もしくは疼痛がある場合とし、手指、足趾罹患は、MP、PIP 関節いずれかに腫脹もしくは疼痛がある場合とする。また手術関節は罹患なしとみなす。

(2) 統計解析

患者背景の連続値は平均と標準偏差 (SD) で表した。また MHAQ と DAS28-ESR (Disease Activity Score 28 erythrocyte sedimentation rate) の相関について Spearman 相関分析を用いて検討した。本集団の MHAQ の中央値は 0.25 であった。これより MHAQ 0.25 以上を身体機能障害群とし、多重ロジスティック回帰分析を用いて MHAQ を従属変数、それ以外の各関節の罹患を独立変数としオッズ比を計算した。さらに Receiver operating characteristic (ROC) 解析を用いて機能障害における関節罹患のスコアリングシステムを作成した。これらの統計解析は、JMP 10.0.2 software program (SAS, Cary, NC)を用いて行った。 $p < 0.05$ を有意水準とした。

5. 結果

RA 患者 9212 名の患者背景を表 8 に示した。患者の年齢と RA 罹病期間はそれぞれ 63.2 ± 12.9 歳、 12.2 ± 10.7 年（平均 \pm SD）であった。DAS28-ESR は 3.3 ± 1.3 （平均 \pm SD）であり、中疾患活動性が中心であった。MHAQ は 0.48 ± 0.64 （平均 \pm SD）であった。

罹患している主な関節は手指（42.2%）、手関節（36.6%）、膝関節（21.2%）、足関節（20.9%）、足趾関節（18.7%）、肘関節（17.8%）、肩（11.5%）の順であった。反対に股関節は少なかった（2.0%）（図 14）。

Spearman 相関分析によると、MHAQ と DAS28 は中等度の相関がみられた（ $r = 0.52$, $p < 0.01$ ）。股関節と足趾関節をのぞくすべての関節において両側、片側ともに MHAQ と有意な関連がみられた。各関節の両側 / 片側における多重ロジスティック回帰分析においてオッズ比 [95% 信頼区間] は肩関節 4.0 [2.9-5.6] / 1.8 [1.5-2.1]、肘関節 2.6 [2.1-3.4] / 1.8 [1.5-2.1]、手関節 1.9 [1.7-2.2] / 1.5 [1.3-1.7]、股関節 1.7 [0.7-4.7] / 3.0 [2.0-4.7]、膝関節 2.6 [2.2-3.2] / 1.9 [1.7-2.2]、足関節 2.3 [1.9-3.0] / 2.0 [1.8-2.4]、手指関節 1.4 [1.2-1.5] / 1.2 [1.0-1.3]、足趾関節 1.0 [0.8-1.3] / 1.1 [0.9-1.3] であった（図 15）。

これらの結果からそれぞれのオッズ比を整数化¹⁰²し、関節毎の重み付けのスコアリングシステムを開発した。オッズ比からそれぞれ両側、片側の罹患の整数値を算出

しスコアとした。すなわちそれぞれの患者について罹患関節ごとのスコアを累計し各患者の合計点数とした。それぞれの関節の点数は、両側 / 片側の順に、肩関節 4 / 2 点、肘関節 3 / 2 点、手関節 2 / 2 点、股関節 0 / 3 点、膝関節 3 / 2 点、足関節 2 / 2 点、手指関節 1 / 1 点であった（表 9）。それぞれの患者の合計点数は 0 から 18 点であり、平均±SD は 2.5 ± 2.8 であった。ROC 解析の結果は、AUC (Area under ROC curve) は 0.709 であり、整数値における最適カットオフ値は 3 点であった。カットオフ値 3 点を用いた場合、感度 58.6%、特異度 72.8% であった（図 16）。さらにこの関節スコアリングシステムのカットオフ値 3 点で 2 群に分けた各群の平均 MHAQ を表 10 に示した。

Age, years	63.2 ± 12.9
Female, %	80.1
RA disease duration, years	12.2 ± 10.7
C-reactive protein, mg/100 mL	0.7 ± 1.3
Erythrocyte sedimentation rate, mm/hour	30.3 ± 25.7
Patient' s pain VAS, mm	27.1 ± 23.9
Patient' s general VAS, mm	27.9 ± 23.9
Physician' s general VAS, mm	17.9 ± 16.6
DAS28-ESR score	3.3 ± 1.3
DAS28-CRP score	2.6 ± 1.1
MTX use, %	61.6
MTX dosage, mg/week	5.2 ± 4.7
Corticosteroid use, %	46.7
Corticosteroid dosage, mg/day	4.2 ± 2.7
MHAQ score	0.48 ± 0.64
MHAQ score, median	0.25

表 8 RA 9212 名の 患者背景

Values are mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

CRP = C-reactive protein

DAS = Disease Activity Score

ESR = erythrocyte sedimentation rate

MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire

MTX = methotrexate

RA = rheumatoid arthritis

VAS = visual analog scale

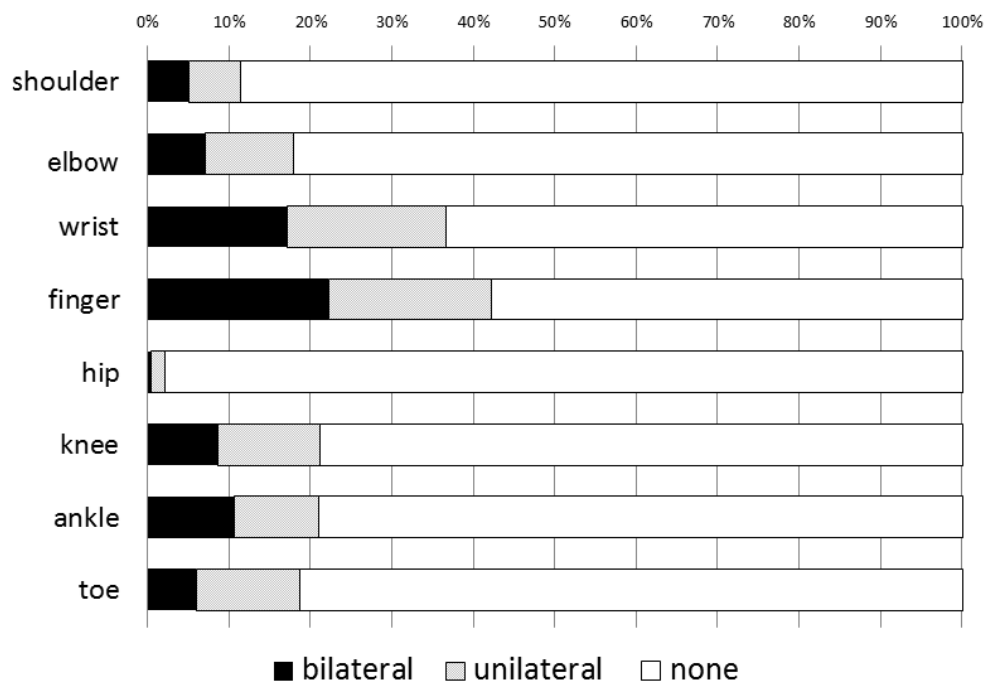


図 14 各関節における罹患率

黒は両側罹患、灰は片側罹患、白は罹患なしを示す。

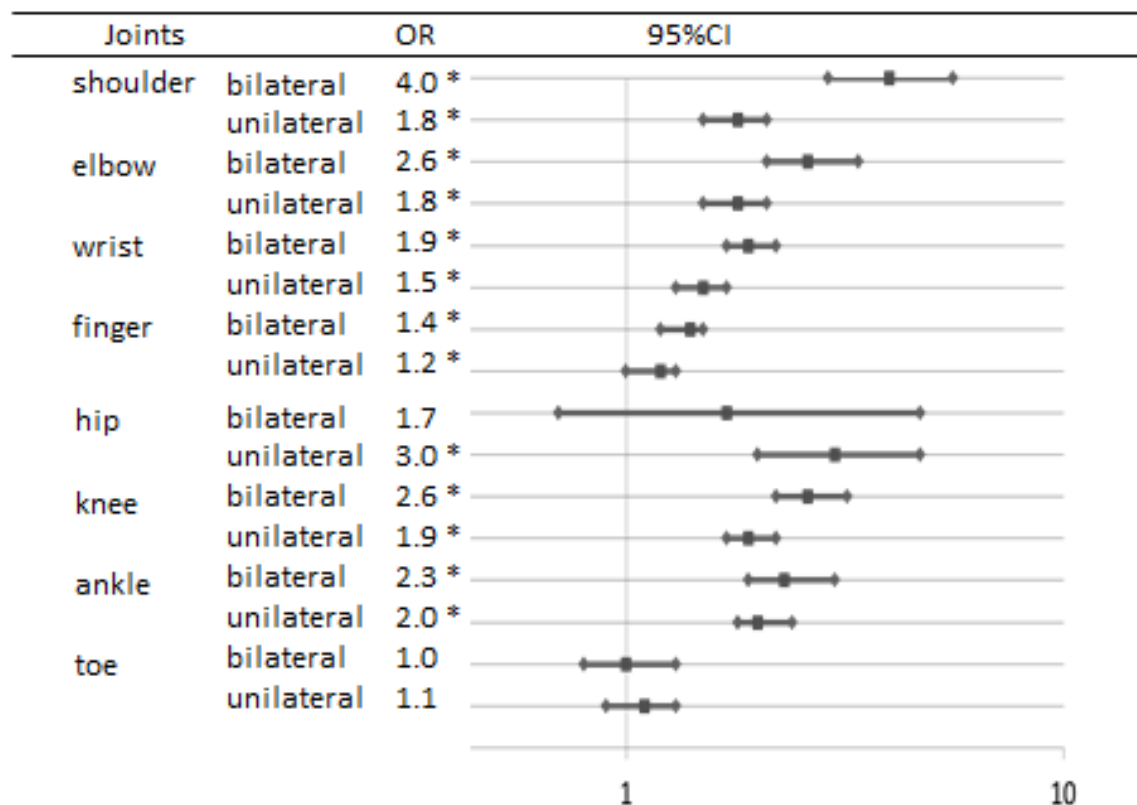


図 15 各関節の罹患が MHAQ に与える影響をオッズ比と 95%信頼区間

OR = odds ratio

CI = confidence interval

肩、肘、手関節、手指、膝、足関節が有意に MHAQ に影響を与えていた。各関節は両側罹患が片側罹患よりオッズ比が高かった。股関節の両側罹患は罹患数が少ないので、影響が少ない可能性がある。

Characteristic	Odds Ratio	95% CI	Score*
Shoulder bilateral	4.0	2.9-5.6	4
Shoulder unilateral	1.8	1.5-2.1	2
Elbow bilateral	2.6	2.1-3.4	3
Elbow unilateral	1.8	1.5-2.1	2
Wrist bilateral	1.9	1.7-2.2	2
Wrist unilateral	1.5	1.3-1.7	2
Hip unilateral	3.0	2.0-4.7	3
Knee bilateral	2.6	2.2-3.2	3
Knee unilateral	1.9	1.7-2.2	2
Ankle bilateral	2.3	1.9-3.0	2
Ankle unilateral	2.0	1.8-2.4	2
Finger bilateral	1.4	1.2-1.5	1
Finger unilateral	1.2	1.0-1.3	1

表9 関節スコアリングシステムにおける各因子とスコア

*オッズ比を整数化

CI = confidence interval

MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire

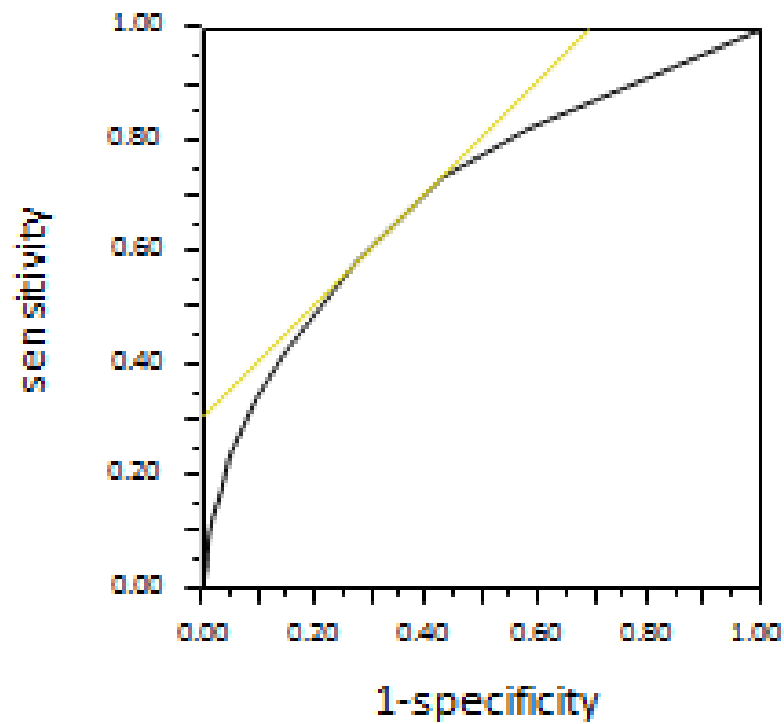


図 16 MHAQ 身体機能障害群に対する関節スコアリングシステムの ROC 曲線
(MHAQ 0.25 以上を身体機能障害群とした)

Area under the ROC curve は 0.709 であり、整数値における最適カットオフ値は 3 点であった。カットオフ値 3 点を用いた場合、感度 58.6%、特異度 72.8%であった。

	Score of the weighted scoring system	
	0-2	3-18
Number of patients	5247	3965
%	56.0	43.0
MHAQ score, mean \pm SD	0.32 \pm 0.53	0.70 \pm 0.70
MHAQ score, 95% CI	0.30-0.33	0.68-0.73

表10 関節スコアリングシステムのカットオフ値3点で2群にわけた各群の患者の分布

MHAQ = Modified Health Assessment Questionnaire

SD = standard deviation

CI = confidence interval

6. 考察

本研究は身体機能に関するそれぞれの関節罹患の効果を調べ、肩、肘、膝、足関節の罹患が身体機能に有意な影響を及ぼすこと、また関節が両側罹患すると片側罹患より身体機能が悪化することを示した。さらに、これらの結果をもとに関節部位や両側、片側を考慮した臨床に有用な関節スコアリングシステムを確立した。

これまで RA 疾患活動性と身体機能は関連すると報告されてきた¹⁰³⁻¹⁰⁵。さらに、関節の疼痛と腫脹は罹病期間によらず、特に身体機能の悪化の誘因となるという報告^{61, 105, 106}がある。RA 患者の関節の身体機能はこれまで 68¹⁰⁷ もしくは 28 関節^{57, 108}を評価することが多く、これらの関節はすべて同様の扱いであった。しかし、各関節の罹患率は異なる。本研究における各関節の罹患割合が多い関節は、以前の報告と同様に、罹患の高い関節から順に手指、手関節、膝関節であった。このように各関節における罹患率は異なるため、身体機能に影響する関節も異なる可能性がある。横断研究による Tanaka ら¹⁰⁹の報告では、HAQ に影響する関節は肩、膝、肘、手関節、足関節の順であった。さらに Shidara ら¹¹⁰は同一のコホートによる縦断研究において、3 年間に HAQ が悪化した群は肩、手関節、膝、足関節の罹患が有意に関連していると報告した。また Hakkinen ら⁶⁰は、HAQ は X 線評価の関節破壊の影響は受けないが、膝、肩、手関節の疼痛や関節可動域は関連していると報告した。本研究は MHAQ が大関節（股関節以外の肩、肘、膝、足関節）と同様に手関節も有意に影響を受けていることがわかり、

これらは過去の報告^{109, 110}と一致した。さらに足関節も MHAQ に影響していたため、足関節は DAS28-ESR の評価には含まれていないものの、日常診療において評価すべきである。一方、両側の股関節罹患が MHAQ に有意に影響していない理由のひとつに両側罹患率が低かったことが挙げられる。

本研究において、すべての関節は両側罹患が片側罹患より身体機能が悪化することがわかった。これまで身体機能に影響する関節が両側か片側かによって異なるかを検討した報告はない。また、各関節における両側罹患と片側罹患のオッズ比は上肢関節と下肢関節で異なる傾向があった。上肢関節は両側と片側のオッズ比の差が大きく、上肢関節は片側罹患の場合、対側で機能を代償している可能性が示唆された。

本研究の関節スコアリングシステムは、RA 患者に特徴的な複数の関節の罹患をふまえた上、罹患関節部位と数から MHAQ を予測することができる。さらにカットオフ値 3 点以上であった場合、身体機能障害が予測される。特に、カットオフ値が 3 点を超える肩、肘、膝関節が両側罹患時は単関節のみの罹患であっても、積極的な治療が望ましい。このカットオフ値 3 点で 2 群にわけたところ、各群の MHAQ の平均の差は 0.3 であった。

身体機能と疾患活動性は相関するため、適切な薬物治療によって疾患活動性を抑制することは身体機能を維持する上で最も重要である。さらにこの関節スコアリングシステムを用いて身体機能に深く影響する関節を明らかにし、罹患関節の治療の優先

順位を決定できると考えられる。罹患関節の有無を把握し、薬物治療によって疾患活動性をコントロールし、さらに罹患関節に対する自助具やリハビリテーション、そして関節固定や人工関節置換術などの手術治療を勧めることができ、これらの治療介入によって関節の負担を軽減させ、機能障害の悪化を予防できると考えられる。

本研究はいくつかの limitation がある。第一にコホートデータベースを用いた横断研究であること、第二に関節の評価として疼痛と腫脹を区別していないことである。本研究は、関節の罹患を二値化し、多重回帰分析を行うために、両者を区別しなかった。第三に手指と足趾に関して、関節部位と数を考慮していないことである。手指、足趾それぞれとさらに PIP、MP 関節を区別すると従属変数が多くなり多重回帰分析の結果が不安定になると考え、手指と足趾はそれぞれまとめることとした。第四に本スコアリングシステムは単一の集団での適応であることであり、今後 validation 目的に異なる集団で検証する必要があると考え、6. で述べる。一方、本研究の利点もある。まず MHAQ と DAS28-ESR が中等度の相関を示しており、本集団は妥当性が確認されたことである。さらに本スコアリングシステムはカットオフ値（3 点）があることである。例えば、本スコアリングシステムを用いると、肩関節が両側罹患している患者（4 点）は、膝関節が片側罹患している患者（2 点）より MHAQ が悪いことが予想できる。これらより、本スコアリングシステムによりリウマチ診療医が各関節の罹患の有無を診察するのみの簡便な方法で機能障害を予測できる。さらに異なる集団で検証

する必要がある。

6. 関節スコアリングシステムの検証

(1) 背景

関節スコアリングシステム（表 9）は単年度のデータを基にしており、汎用性を高めるために、他年度の検証が必要であると考えられる。目的は、各関節が部位、両側もしくは片側罹患によって身体機能に与える影響を考慮し作成した関節スコアリングシステムの検証を行うことである。

(2) 方法

2014 年度に NinJa に登録された 15,023 名の内、欠損データがない 13,459 名（男性 2,586 名、女性 10,873 名）を対象とし、各関節罹患（腫脹もしくは疼痛がある場合を罹患とした）の有無と、罹患が両側か片側かを調べ、前章の関節スコアリングシステムを用いて各患者のスコアを合計し、MHAQ との関連を ROC 解析を用いて検討した。尚、NinJa データは 1 年ごとに新規に収集されるため、2011 年度と 2014 年度のデータは異なるデータベースである。

(3) 結果

患者背景(平均±SD)は、年齢 64.1±12.8 歳、罹病期間 13.0±11.0 年、DAS28CRP2.4±1.1 で低疾患活動性が中心であった。MHAQ 0.42±0.63、各患者の本システムのスコアの range は 0 から 18 点であった。ROC 解析における AUC は 0.68、整数値における最適カットオフ値は 3 点であり、2011 年度のカットオフ値と同値であった。カットオ

フ値 3 点を用いた場合、感度は 53.4%、特異度は 75%であった。

(4) 考察

前章で開発した関節スコアリングシステムは他年度である 2014 年度のデータで検証したところ、カットオフ値が 3 点であり、2011 年度開発した本スコアリングシステムのカットオフ値と同値であり、本スコアリングシステムの有用性が検証された。このシステムにより、忙しい外来診療での診察においても関節毎の罹患を触診、問診するだけで身体機能の悪化を予測することができ、疾患活動性のより簡便な評価として有用であると考ええる。しかし、AUC は 0.68 と low accuracy を示した点については、2014 年度のデータベースは、2011 年度と比較し約 5000 名増加し、これらの患者疾患活動性が比較的低く、MHAQ が低値であった可能性がある。本研究の limitation は各患者の縦断的評価ではないこと、年度は異なるものの同一の NinJa データベースの検証であることである。今後、各患者の経時的な各関節罹患の変化が身体機能に影響したかを検討することが必要であり、経年的な関節の罹患変化と薬剤の治療効果による関節罹患の変化が身体機能にどのような影響を与えるか検討し、別のコホート集団におけるさらなる検証が必要であると考ええる。

第四章 総括

関節リウマチ（rheumatoid arthritis、以下 RA）は炎症性滑膜から産生される多量の炎症性サイトカインが関節破壊を誘導すると考えられ、炎症が慢性化すると、関節局所のみならず全身の骨粗鬆変化がおこる。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 の炎症及び薬剤（ステロイド、メトトレキサート、免疫抑制薬など）、ADL 低下による不動や日光曝露機会の減少、体重減少、腸管での Ca 吸収低下、性ホルモン分泌減少など様々な要因が重なる全身性骨粗鬆症に大別される。これらの原因により、RA は骨折危険性が高く、多くのコホートで高い骨折危険性が報告されている。骨折がおこると、患者の身体機能の悪化や臓器疾患の誘因となり、QOL（quality of life）が低下する。骨折を予防することは RA 患者の身体機能を維持する上で重要であり、そのために RA 患者の骨評価を行うことが重要である。骨評価のツールとして、DXA による骨密度評価が広く用いられている。しかし、DXA は RA に特徴的な大動脈の石灰化や腰椎椎体変形・骨折、関節拘縮などの影響を受けることがある。RA は骨密度のみならず、骨質や骨強度を考慮した評価が重要であると考えられる。骨強度評価として東京大学整形外科学教室は CT/有限要素解析を用いており、本骨強度評価が、閉経後骨粗鬆症患者に対するアレンドロネート製剤の投与効果を、DXA による骨密度評価より効果的に反映したと報告した。本骨強度評価を RA 患者に応用することにより詳細な骨評価ツールとなる可能性がある。

第二章は、RA の骨強度評価に関する研究である。RA 患者 38 例に骨形成促進薬であるテリパラチドを投与し、投与後 12 ヶ月時、骨密度と CT/有限要素解析による予測骨折荷重を上昇させる因子を検討した。腰椎において、投与後 6 ヶ月以降、骨密度、予測骨折荷重ともに 0 ヶ月と比較して有意に上昇した。さらに、投与後 12 ヶ月時腰椎骨密度を上昇させる有意な因子はなかったものの、腰椎予測骨折荷重を上昇させる因子として、骨代謝マーカー PINP の 0 ヶ月と 1 ヶ月の差が有意であり、そのカットオフ値は $74.8 \mu\text{g/L}$ であると示した。現在、多くの骨粗鬆症治療薬の選択肢がある中で、投与早期に 12 ヶ月後の投与効果を予測することは、薬剤選択や変更の一助になり、臨床上有用と考えられる。今後、投与期間を延長し、効果を判定すること、さらにテリパラチドは使用期間が 24 ヶ月と限定されているため、投与終了後の他薬剤への切り替えの影響を継続的に観察していく予定である。

第三章は、RA の身体機能に関する研究である。RA 大規模データベースを用い、各関節（肩、肘、手、手指、股、膝、足、足趾）が身体機能 MHAQ (Modified Health Questionnaire) に与える影響と、各関節の両側及び片側罹患による影響を検討した。この結果、肩、肘、膝、足関節の罹患が身体機能に有意な影響を及ぼすこと、さらに関節が両側罹患すると片側罹患より身体機能が悪化することを示した。また、これらの結果から関節スコアリングシステムを開発した。さらに、本スコアリングシステムを用い他年度データベースにおいて検証を行ったところ、妥当であることが確認され

た。この関節スコアリングシステムは、各関節の罹患の有無により身体機能を予測することができ、RA の日常診療で活用できると考えられる。

以上、RA 患者における骨強度評価、関節スコアリングシステムは一般臨床で使用可能な評価法である。これらを用い、RA および骨粗鬆症に対する早期治療介入、治療効果評価を行うことにより、RA 患者の身体機能の維持、QOL の改善につながる事が期待される。

第五章 謝辞

本稿を終えるにあたり、親身にご指導をいただきました

東京大学医学部整形外科 教授 田中 栄 先生

に深く感謝の意を表します。

本研究の立ち上げから学位論文執筆に至るまで、国立病院機構相模原病院整形外科にご栄転された後も、終始に渡りきめ細やかなご指導をいただき、また御校閲をいただきました

国立病院機構相模原病院整形外科 大橋 暁 先生

に心からの感謝の意を表します。

データの解析と論文執筆に至るまできめ細やかなご指導をいただきました

東京大学医学部整形外科 准教授 門野 夕峰 先生

東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 岡 敬之 先生

に深く感謝の意を表します。

臨床データの収集にご協力いただきました

東京大学医学部整形外科 安井 哲郎 先生

東京大学医学部整形外科 松本 卓巳 先生

東京大学医学部整形外科 小俣 康德 先生

東京大学医学部整形外科 伊沢 直広 先生

大橋谷整形外科 大橋 俊郎 先生

大橋谷整形外科 谷 知久 先生

に深く感謝の意を表します。

本研究についてご指導いただきました

東京都立多摩総合医療センター整形外科 松本 卓也 先生

に深く感謝の意を表します。

有限要素解析方法についてご指導いただきました

株式会社計算力学研究センター 原 直樹 様

株式会社計算力学研究センター 三又 秀行 様

株式会社計算力学研究センター 鈴木 悠太 様

に厚く御礼申し上げます。

最後に東京大学医学部整形外科学教室の諸氏に心から感謝の意を表します。

第六章 参考文献

1. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis.
Am J Med 90 (1): 107-10, 1991.
2. Nih Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, Therapy:
Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 285 (6): 785-95, 2001.
3. Raisz LG: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects.
J Clin Invest 115 (12): 3318-25, 2005.
4. Seeman E: Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 359 (9320):
1841-1850, 2002.
5. Zaidi M, Turner CH, Canalis E, Pacifici R, Sun L, Iqbal J, Guo XE, Silverman
S, Epstein S, Rosen CJ: Bone loss or lost bone: rationale and recommendations
for the diagnosis and treatment of early postmenopausal bone loss. Curr
Osteoporos Rep 7 (4): 118-26, 2009.
6. Seeman E, Delmas PD: Bone quality--the material and structural basis of bone
strength and fragility. N Engl J Med 354 (21): 2250-61, 2006.
7. Borders J, Kerr E, Sartoris DJ, Stein JA, Ramos E, Moscona AA, Resnick D:
Quantitative dual-energy radiographic absorptiometry of the lumbar spine: in
vivo comparison with dual-photon absorptiometry. Radiology 170 (1 Pt 1): 129-31,

1989.

8. Sartoris DJ, Sommer FG, Marcus R, Madsen P: Bone mineral density in the femoral neck: quantitative assessment using dual-energy projection radiography. *AJR Am J Roentgenol* 144(3): 605-11, 1985.

9. 骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドライン 2015 年版. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会、折茂肇, 2015

10. Hind K, Oldroyd B, Truscott JG: In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total-body, lumbar spine, and femoral bone mineral density in adults. *J Clin densitom* 13(4): 413-7, 2010.

11. Tahvanainen PS, Lammintausta E, Pulkkinen P, Tervonen O, Jämsä T, Nieminen MT: Dual-energy digital radiography for the assessment of bone mineral density. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden: 1987) 51(5):543-8, 2010.

12. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK: Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporosis fractures. *J Bone Miner Res* 8(10): 1211-7, 1993.

13. 骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004 年度版) . 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会. *Osteoporosis Japan* 12(2): 191-207, 2004.

14. Turner MJ, Clough RW, Martin HC, Topp LJ: Stiffness and Deflection Analysis of Complex Structures. *J Aeronaut Sci* 23(9): 805- , 1956
15. Brekelmans WA, Poort HW, Slooff TJ: A new method to analyse the mechanical behavior of skeletal parts. *Acta orthopaedics Scandinavica* 43(5): 301.17, 1972.
16. Hakim NS, King AI: A three dimensional finite element dynamic response analysis of a vertebra with experimental verification. *J Biomech* 12(4): 277-92, 1979.
17. Singh M, Nagrath AR, Maini PS: Changes in trabecular pattern of the upper end of the femur as an index of osteoporosis. *J Bone Joint Surg Am* 52 (3): 457-67, 1970.
18. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Glüer CC, Genant HK: Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 8 (10): 1211-7, 1993.
19. Bevill G, Keaveny TM: Trabecular bone strength predictions using finite element analysis of micro-scale images at limited spatial resolution. *Bone* 44 (4): 579-84, 2009.
20. Bessho M, Ohnishi I, Matsuyama J, Matsumoto T, Imai K, Nakamura K: Prediction of strength and strain of the proximal femur by a CT-based finite element method.

J Biomech 40 (8): 1745-53, 2007.

21. Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir MChristensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group, Keaveny TM: Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. J Bone Miner Res 27(4):808-16, 2012.

22. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, Ensrud K, Lane N, Hoffmann PR, Kopperdahl DL, Keaveny TM: Osteoporotic Fractures in Men Study Group: Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. J Bone Miner Res 24 (3): 475-83, 2009.

23. Lian KC, Lang TF, Keyak JH, Modin GW, Rehhman Q, Do L, Lane NE: Difference in hip quantitative computed tomography (QCT) measurements of bone mineral density and bone strength between glucocorticoid-treated and glucocorticoid-naïve postmenopausal women. Osteoporos Int 16(6): 642-50, 2005.

24. Keavney TM, Donley DW, Hoffmann PF, Mitlak BH, Glass EV, San Martin JA: Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. J Bone Miner Res 22(2): 1885-92, 2007.

25. Melton LJ, 3rd, Riggs BM, Keavney TM, Achenbach SJ, Hoffmann PF, Camp JJ, Rouleau PA, Bouxsein ML, Amin S, Atkinson EJ, Robb RA, Khosla S: Structural determinants of vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 22(12): 1885-92, 2007.
26. Mawatari T, Miura H, Hamai S, Shuto T, Nakashima Y, Okazaki K, Kinukawa N, Sakai S, Hoffmann PF, Iwamoto Y, Keaveny TM: Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients of clinical computed tomography scans: a prospective randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 58(11): 3340-9, 2008.
27. Bessho M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Matsuyama J, Tobita K, Kaneko M, Nakamura K: Prediction of proximal femur strength using a CT-based nonlinear finite element method: differences in predicted fracture load and site with changing load and boundary conditions. *Bone* 45(2): 226-31, 2009.
28. Imai K, Ohnishi I, Matsumoto T, Yamamoto S, Nakamura K: Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int* 20(5): 801-10, 2009.
29. Keyak JH, Koyama AK, LeBlanc A, Lu Y, Lang TF: Reduction in proximal femoral strength due to long-duration spaceflight. *Bone* 44(3): 449-53, 2009.
30. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl DL, Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Kivitz

- A, Davies RY, Fitzpatrick LA: Once-monthly oral ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94(1): 171-80, 2009.
31. Orwoll ES, Marshall LM, Nielson CM, Cummings SR, Lapidus J, Cauley JA, Ensrud K, Lane N, Hoffmann PR, Kopperdahl DL, Keaveny TM: Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Finite element analysis of the proximal femur and hip fracture risk in older men. *J Bone Miner Res* 24(3): 475-83, 2009.
32. Matsumoto T, Ohnishi I, Bessho M, Imai K, Ohashi S, Nakamura K: Prediction of vertebral strength under loading conditions occurring in activities of daily living using a computed tomography-based nonlinear finite element method. *Spine (Phila Pa 1976)* 34(14): 1464-9, 2009.
33. Keaveny TM, Kopperdahl DL, Melton LJ 3rd, Hoffmann PF, Amin S, Riggs BL, Khosla S: Age-dependence of femoral strength in white women and men. *J Bone Miner Res* 25(5): 994-1001, 2010.
34. Brixen K, Chapurlat R, Cheung AM, Keaveny TM, Fuerst T, Engelke K, Recker R, Dardzinski B, Verbruggen N, Ather S, Rosenberg E, de Papp AE: Bone density, turnover, and estimated strength in postmenopausal women treated with oadanacatib: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 98(2): 571-80, 2013.

35. Cosman F, Keaveny TM, Kopperdahl D, Wermers RA, Wan X, Krohn KD, Krege JH: Hip and spine strength effects of adding versus switching to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis treated with prior alendronate or raloxifene. *J Bone Miner Res* 28(6): 1328–36, 2013.
36. Kaneko M, Ohnishi I, Matsumoto T, Ohashi S, Bessho M, Hayashi N, Tanaka S: Prediction of proximal femur strength by a quantitative computed tomography-based finite element method—Creation of predicted strength data of the proximal femur according to age range in a normal population. *Mod Rheumatol* 26(1): 151–5, 2016.
37. Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, Brown JP, Goemaere S, Recknor C, Brandi ML, Eastell R, Kopperdahl DL, Engelke K, Fuerst T, Radcliffe HS, Libanati C: Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res* 29(1): 158–65, 2014.
38. Hippisley-Cox J, Coupland C: Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 344: e3427, 2012.
39. Rengel Y, Ospelt C, Gay S: Proteinases in the joint: clinical relevance of

proteinases in joint destruction. *Arthritis Res Ther* 9 (5): 221, 2007.

40. Tanaka S: Signaling axis in osteoclast biology and therapeutic targeting in the RANKL/RANK/OPG system. *Am J Nephrol* 27 (5): 466-78, 2007.

41. Takayanagi H, Iizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, Koshihara Y, Oda H, Nakamura K, Tanaka S: Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43 (2): 259-69, 2000.

42. Schett G, Sieper J: Inflammation and repair mechanisms. *Clin Exp Rheumatol* 27 (4 Suppl 55): S33-5, 2009.

43. Dirven L, Guler-Yuksel M, de Beus WM, Roodman HK, Speyer I, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF, Lems WF: Changes in hand bone mineral density and the association with the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: bone mineral density measurements in a multicenter randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 (12): 1691-9, 2011.

44. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C: Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54(10): 3104-12, 2006.

45. Boling EP: Secondary osteoporosis: underlying disease and the risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Clin Ther* 26(1): 1-14, 2004.
46. Zhu TY, Griffith JF, Qin L, Hung VW, Fong TN, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS: Structure and strength of the distal radius in female patients with rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Bone Miner Res* 28 (4): 794-806, 2013.
47. Saito M, Marumo K: Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 21(2): 195-214, 2010.
48. van Summeren MJ, Vermeer C, Engelbert RH, Schurgers LJ, Takken T, Fischer K, Kuis W: Extremes in vitamin K status of bone are related to bone ultrasound properties in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 26(3): 484-91, 2008.
49. Compston JE, Crawley EO, Evans C, O'Sullivan MM: Spinal trabecular bone mineral content in patients with non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 47(8): 660-4, 1988.
50. Cooper AM, O'Sullivan MM, Clements D, Compston JE, Evans WD, Evans C: Long term follow up of spinal trabecular bone mineral density in women with

non-steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 53(2): 149, 1994.

51. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Roday HK, Peeters AJ, de Jonge-Bok JM, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF, Lems WF: Bone mineral density in patients with recently diagnosed, active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66(11): 1508-12, 2007.

52. Dirven L, Guler-Yuksel M, de Beus WM, Roday HK, Speyer I, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF, Lems WF: Changes in hand bone mineral density and the association with the level of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: bone mineral density measurements in a multicenter randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63(12): 1691-9, 2011.

53. Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N: The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18(8): 1033-46, 2007.

54. Omata Y, Hagiwara F, Nishino J, Matsudaira K, Kadono Y, Juji T, Mori T,

- Nakayama H, Nagase Y, Hirose J, Yasui T, Matsumoto T, Matsui T, Tohma S, Tanaka S: Vertebral fractures affect functional status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab* 32(6): 725-31, 2014.
55. Ochi K, Inoue E, Furuya T, Ikari K, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S: Ten-year incidences of self-reported non-vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture. *Osteoporos Int* 26(3): 961-8, 2015.
56. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376: 1094-108, 2010.
57. Prevoo ML, van' t Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 44-8, 1995.
58. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 23: 137-45, 1980.
59. Pincus T, Summey JA, Soraci SA Jr, Wallston KA, Hummon NP: Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford

Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum 26: 1346-53, 1983.

60. Hakkinen A, Kautianinen H, Hannonen P, Ylinen J, Arkela-Kautiainen M, Sokka T: Pain and joint mobility explain individual subdimensions of the health assessment questionnaire (HAQ) disability index in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 64: 59-63, 2005.

61. Sokka T, Kankainen A, Hannonen P: Scores for functional disability in patients with rheumatoid arthritis are correlated at higher levels with pain scores than with radiographic scores. Arthritis Rheum 43: 386-9, 2000.

62. Welsing PM, van Gestel AM, Swinkels HL, Kiemeny LALM, van Riel PL: The relationship between disease activity, joint destruction, and functional capacity over the course of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 44: 2009-17, 2001.

63. Aletaha D, Smolen J, Ward MM.: Measuring function in rheumatoid arthritis: Identifying reversible and irreversible components. Arthritis Rheum. 54(9):2784-92, 2006.

64. Drossaers-Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM: Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. Rheumatology (Oxford) 39(9): 998-1003, 2000.

65. Schousboe JT, Taylor BC, Kiel DP, Ensrud KE, Wilson KE, McCloskey EV: Abdominal aortic calcification detected on lateral spine images from a bone densitometer predicts incident myocardial infarction or stroke in older women. *J Bone Miner Res* 23(3): 409–16, 2008.
66. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK: Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 43(12): 2776–84, 2000.
67. Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Høiseth A, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, McCloskey E, Kvien TK: Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 164(4): 420–5, 2004.
68. Maricic M: Use of DXA-based technology for detection and assessment of risk of vertebral fracture in rheumatology practice. *Curr Rheumatol Rep* 16(8): 436, 2014.
69. Baron R, Hesse E: Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: Rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 97(2): 311–325, 2012.

70. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Prebehala L, Gundberg CM, Hollis BW, Bisello A, Garcia-Ocaña A, Carneiro RM, Stewart AF: A 7-day continuous infusion of PTH or PTHrP suppresses bone formation and uncouples bone turnover. *J Bone Miner Res* 26 : 2287-97, 2011.
71. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF: Recombinant human parathyroid hormone(1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 18: 1932-1941, 2003.
72. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N England J Med* 344:1434-1441, 2001
73. Miyauchi A, Matsumoto t, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T: Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 47: 493-502, 2010.
74. McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF: Opposite bone remodeling effects of teripratide and

alendronate in increasing bone mass. Arch Intern Med 165: 1762-1768, 2005.

75. Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Kuroda T, Nakamura T: Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risk: subgroup analysis of the teriparatide once-weekly efficacy research (TOWER) trial. J Bone Miner Metab 32(4): 441-446, 2014.

76. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR: Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum 60 (11): 3346-55, 2009.

77. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis: J Bone Miner Res 18: 9-17, 2003.

78. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA: Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet 386(9999): 1147-55, 2015.

79. Muschitz C, Kocjan R, Fahrleitner-Pammer A, Pavo I, Haschka J, Schima W, Kapiotis S, Resch H: Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: effects on areal and volumetric bone mineral density - the CONFORS study; *J Bone Miner Res* 29(8): 1777-1785, 2014.
80. Imai K, Ohnishi I, Bessho M, Nakamura K: Nonlinear finite element model predicts vertebral bone strength and fracture site. *Spine (Phila Pa 1976)* 31(16): 1789-94, 2006.
81. Bessho M, Ohnishi I, Okazaki H, Sato W, Kominami H, Matsunaga S, Nakamura K: Prediction of the strength and fracture location of the femoral neck by CT-based finite-element method: a preliminary study on patients with hip fracture. *J Orthop Sci* 9(6): 545-50, 2004.
82. Keyak JH, Meagher JM, Skinner HB, Mote CD Jr: Automated three-dimensional finite element modelling of bone: a new method. *J Biomed Eng* 12(5): 389-97, 1990.
83. Keyak JH1, Skinner HB: Three-dimensional finite element modelling of bone: effects of element size. *J Biomed Eng* 14(6): 483-9, 1992.
84. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB: Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. *J Biomech* 31(2): 125-33, 1998.
85. Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Les CM, Skinner HB: Prediction of fracture

location in the proximal femur using finite element models. *Med Eng Phys* 23(9): 657-64, 2001.

86. Keyak JH, Skinner HB, Fleming JA: Effect of force direction on femoral fracture load for two types of loading conditions. *J Orthop Res* 19(4): 539-44, 2001.

87. Hosmer DW, Lemeshow S: Assessing the fit of the model. In: Hosmer DW, Lemeshow S, editors. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York: Wiley; p.143-202, 2000.

88. Mokuda S, Sawada N, Matoba K, Yamada A, Onishi M, Okuda Y, Jouyama K, Murata Y, Takasugi K: Serum undercarboxylated osteocalcin level increases with 48 weeks of teriparatide treatment in pre-treated elderly rheumatoid arthritis patients who use anti-resorptive drugs. *J Endocrinol Invest* 35(9): 796-9, 2012.

89. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, Audran M, Barker C, Anastasilakis AD, Fraser WD, Nickelsen T; EUROFORS Investigators: Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 23(10): 1591-600, 2008.

90. Ebina K, Hashimoto J, Shi K, Kashii M, Hirao M, Yoshikawa H: Comparison of

the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients. *Osteoporos Int* 25(12): 2755-65, 2014.

91. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF, Mitlak BH, Glass EV, San Martin JA: Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 22(1): 149-57, 2007.

92. Keaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BH, Krohn K: Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 50(1): 165-70, 2012.

93. Keyak JH, Kaneko TS, Skinner HB, Hoang BH: The effect of simulated metastatic lytic lesions on proximal femoral strength. *Clin Orthop Relat Res* 459:139-45, 2007.

94. Kaneko TS, Skinner HB, Keyak JH: Lytic lesions in the femoral neck: Importance of location and evaluation of a novel minimally invasive repair technique. *J Orthop Res* 26(8): 1127-32, 2008.

95. Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, Sowa H, Krege JH: PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 48(4): 798-803, 2011.

96. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Matsumine A, Kono T, Sudo A: Determinants associated with bone mineral density increase in response to daily teriparatide treatment in patients with osteoporosis. *Bone* 66:26-30, 2014.
97. Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K: Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int.* 17(10): 1514-23, 2006.
98. Østergaard M, Bird P, Gandjbakhch F, Eshed I, Haugen IK, Haavardsholm EA, Lillegraven S, Foltz V, Glinatsi D, Peterfy C, Ejbjerg B, Bøyesen P, Mease PJ, Hermann KG, Emery P, Genant HK, Conaghan PG: The OMERACT MRI in Arthritis Working Group – Update on Status and Future Research Priorities. *J Rheumatol* 42(12): 2470-2, 2015.
99. Bandeira M, Falcone A, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Buoncompagni A, Sala E, Loy A, Martini A, Ravelli A: Weighting improves the information provided by joint counts on the severity of arthritis and its impact on patients' well-being in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 45: 343-7, 2006.
100. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S: Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein

underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 66(9): 1221-6, 2007.

101. Yamanaka H, Tohma S: Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. *Mod Rheumatol* 16: 75-6, 2006.

102. Yamada H, Oka H, Iwasaki H, Endo T, Kioka M, Ishimoto Y, Nagata K, Takiguchi N, Hashizume H, Minamide A, Nakagawa Y, Kawai M, Tsutsui S, Yoshida M: Development of a support tool for the clinical diagnosis of symptomatic lumbar intra- and/or extra-foraminal stenosis. *J Orthop Sci* 20(5): 811-7, 2015.

103. Hernández-Hernández V, Ferraz-Amaro I, Díaz-González F: Influence of disease activity on the physical activity of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 53: 722-31, 2014.

104. Jansen LM, van Schaardenburg D, van Der Horst-Bruinsma IE, Bezemer PD, Dijkmans BA: Predictors of functional status in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 59: 223-6, 2000.

105. Boyd TA, Bonner A, Thorne C, Boire G, Hitchon C, Haraoui BP, Keystone EC,

Bykerk VP, Pope JE: The relationship between function and disease activity as measured by the HAQ and DAS28 varies over time and by rheumatoid factor status in early inflammatory arthritis (EIA). Results from the CATCH cohort. *Open Rheumatol J* 7: 58-63, 2013.

106. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA: Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol* 29: 267-70, 2002.

107. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, Katz LM, Lightfoot R Jr, Paulus H, Strand V. American College of Rheumatology: Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 727-35, 1995.

108. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G, Jones I, Leeming M, Wylie GL, Kirkpatrick J: Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum* 38: 38-43, 1995.

109. Tanaka E, Saito A, Kamitsuji S, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N: Impact of shoulder, elbow, and knee joint involvement on assessment of rheumatoid arthritis using the American College of Rheumatology Core Data Set. *Arthritis Rheum* 53: 864-71, 2005.

110. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Tanaka E, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H: The influence of individual joint impairment on functional disability in rheumatoid arthritis using a large observational database of Japanese patients. *J Rheumatol* 39: 476-80, 2012.

