

令和 3 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16620

研究課題名(和文) 健診システムを利用した疾患特異的cohort作成による手指変形性関節症の病態解明

研究課題名(英文) A hand OA-specific cohort from Okumikawa medical valley project

研究代表者

中川 泰伸 (Nakagawa, Yasunobu)

名古屋大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：30801633

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：手指変形性関節症(Hand OA)に特異的な患者立脚型評価票であるFunctional index for Hand Osteoarthritis(FIHOA)の日本語版を作成し、国内16施設よりhand OA患者のデータを用いて妥当性の検証を行った。また、新城市と提携して「奥三河メディカルバレープロジェクト」の運営を開始しており、その中でhand OAを重点的な対象疾患と据えている。令和2年度はコロナ禍により、症例登録が困難であったが、今後の臨床研究に備え、hand OAの研究デザインに関するシステマティック・レビューを行い、英語論文化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Hand OAはその有病率の高さと、手指機能・美容面に与える影響が大きい一方で、確たる治療法が無いことから forgotten diseaseとされている。我々の作成した日本語版FIHOAは、手指の機能障害を簡便に評価できる指標であり、広くhand OA患者に用いられることとなった。これにより、有症状の患者を一般人口のレベルでスクリーニングすることが可能となり、コホート作成の段階へと研究が進むこととなった。患者登録が困難な時期に実施したシステマティック・レビューは、今後期待される介入試験の研究デザイン構築に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：I made a Japanese version of the Functional Index for Hand Osteoarthritis (J-FIHOA), which is a leading assessment patient reported measurement questionnaire for hand OA-related functional impairment. We validated it among approximately 200 Japanese hand OA patients.

We have corroborated with Shinshiro city and run Okumikawa medical valley project. Hand OA is one of major target diseases of the projects and we started recruiting the patients using the FIHOA. We faced difficulty in the patient recruitment because of the Covid-19 pandemic, I performed systematic review and meta-analysis to assess how patient characteristics and study design influence the effectiveness of control interventions in hand OA trials. It was published in a high impact journal and will help conducting future trials.

研究分野：手指変形性関節症

キーワード：手指変形性関節症 コホート 奥三河メディカルバレープロジェクト システマティック・レビュー  
メタアナリシス 手指機能障害 FIHOA スクリーニング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

手指変形性関節症 (hand OA) の social burden について, Kellgren and Lawrence scale  $\geq 2$  の OA 変化 (関節裂隙の狭小化) は, 過去の疫学調査より一般人口の 55 歳以上で半数以上, 70 歳以上では約 90% に認められている. X 線所見をもつ hand OA (radiological hand OA) のうち, 約 20% が症状を有し, 疼痛, 握力低下, こわばりなどの手指の機能低下に悩まされている (symptomatic hand OA). 整形外科で扱う上肢疾患の中で最も頻度の高い手根管症候群の有病率が約 5% であることと比較しても, 手指機能障害の大きな原因となっていることが分かる.

高齢化が進む日本では日本整形外科学会が中心となり, ロコモティブシンドロームの概念が提唱され, 健康寿命の延長を目的とした様々な取り組みがなされている. 下肢機能の低下した高齢者は, 上肢により移動能力低下を代償することから (i.e. 杖, 車椅子), 上肢疾患とロコモティブシンドロームには一定の相関があると考えられる. また, 認知症の進行予防に上肢機能の維持が果たす役割は大きい. 当教室では上肢疾患が社会に与える影響の大きさ (social burden) を評価するための研究を進めている.

一方で, これまでの hand OA の病態解明に関する研究の現状として, 膝関節・股関節の OA と比較し, hand OA の研究データは不十分と言わざるを得ない状況にあった. Hand OA は無症候性 (asymptomatic OA) から関節リウマチに匹敵するほどの関節破壊が進行する群 (erosive OA) が存在し, 指関節毎の重症度も均一ではなく, 幅広い臨床像をもつ. また, 疼痛などの症状の強さは X 線の重症度と一致しない. 日常診療では, 指関節の疼痛・腫脹増悪の後に, 変形・可動域低下・X 線 OA 所見が進行してしまう症例に数多く遭遇する一方で, “symptomatic hand OA 患者を 6 ヶ月後に再調査すると約 30% の患者で症状が消失する” との報告もあり, 現時点では関節破壊が boost するタイミングを明確に示した evidence は存在しない. 従来の有病率など, epidemiological な知見は, 主に他疾患を扱う cohort に手部 X 線検査を追加することで得られており, hand OA の heterogeneous な病態を捉えるには限界があると考えられる.

過去の報告より, MRI や ultrasound などの画像検査の縦断的調査から, hand OA の inflammatory reaction 進行は OA 増悪の重要な要素であると考えられている. また, hand OA 患者 / 非患者間での血清 HA 値 (Hyaluronic Acid), 血清 COMP 値 (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) の違いが報告されており, 軟骨代謝系 biomarker の診断的価値の可能性に注目が集まっている. 我々は hand OA を単一疾患と捉えず, 患者ごとに OA 進行リスクの階層分けを行い, 効果的な介入の時期を知ることが, 将来的な治療介入研究を計画するための key になると考えられている.

## 2. 研究の目的

本研究は, (1) hand OA に特異的な cohort の作成, (2) 研究参加者の縦断的な調査によるデータ蓄積により, hand OA の病態を解明し, OA 進行が boost するタイミングと, erosive OA を含む重症例への進行を予測する因子の同定を目的とした.

(1) 当教室では愛知県健康福祉部, 新城保健所, 新城市民病院と連携し, 一つの市を対象とした Okumikawa medical valley project を立ち上げた. 本 project では内科的データ・画像に加え, 認知症やうつ病のスクリーニング, ロコモチェックによる歩行能力, 筋肉量測定, 上肢機能関連評価項目のデータ蓄積を行い, 上肢機能低下が社会に与える影響を探求し, 寝たきりに至る前の at risk な高齢者群への介護予防のための介入を行うことを目標としている. 本研究においては, hand OA の評価と研究のために本 project の資源を用い, 疾患特異的 cohort を作成する.

(2) Hand OA は症状の増悪・自然緩解を繰り返すが low grade inflammation の発生が OA 悪化の重要イベントと考えられている. 本研究では inflammatory reaction に伴う疼痛や主観的な手指機能の悪化を plot する事で, リアルタイムに変化を捉えることを目標とした. いわゆる患者立脚型評価票 (Patient Reported Outcome Measures: PROMs) を利用し, 手指の状態変化を把握することで, イベントの発生時を狙った追加データ収集が可能となると考えた. 研究開始時に, 日本人 hand OA 患者への validation が完了した PROMs が存在していなかったため, 第一歩として Functional Index for Hand Osteoarthritis (FIHOA) を日本に導入することを目標とした.

この質問票はあなたの手の状態を確認するものです。それぞれの質問に対し、0～3の点数をつけてください。

0 = 断然できない  
1 = 少し難しいができる  
2 = かなり難しいができる  
3 = 全くできない

例 タオルをかたく絞ることができますか? 0 1 2 3  
日分が最も当てはまると思われる点数に丸をつけてください。

以下の質問にお答えください。

1	錠剤にさした錠を回すことができますか?	0	1	2	3
2	ナイフでステーキを切ることができますか?	0	1	2	3
3	布や紙をはさみで切ることができますか?	0	1	2	3
4	酒杯の底を片手で持ち上げることができますか?	0	1	2	3
5	こぶしを握りしめることができますか?	0	1	2	3
6	ひもを結ぶことができますか?	0	1	2	3
7	針で縫物をするすることができますか?	0	1	2	3
8	ドライバー(ねじ回し)を回すことができますか?	0	1	2	3
9	ボタンをはめることができますか?	0	1	2	3
10	文章を長い時間(10分)書くことができますか?	0	1	2	3
10	ためらわずに握手に反応しますか?	0	1	2	3

記入日 \_\_\_\_\_ 氏名 \_\_\_\_\_ ID \_\_\_\_\_  
年齢 \_\_\_\_\_ 性別 \_\_\_\_\_ 身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg

### 3. 研究の方法

日本語版 FIHOA (J-FIHOA): 平成 30 年度内に J-FIHOA の妥当性を確認するため、北海道大学、信州大学、産業医科大学、昭和大学の整形外科教室上肢班の若手医師と共に、国内計 14 施設で 200 名の hand OA 患者を対象に妥当性の検証を行った。病院受診のタイミングでのベースラインの調査に加え、症状の変化の無い症例に対しては 1-2 週間の期間をおいた test-retest 法による reliability の確認、症状の変化のあった症例への薬剤投与前後における、responsiveness の確認など、古典的テスト理論に基づく妥当性検証を実施した。また、J-FIHOA の妥当性を別の角度から検証すべく、患者ベースラインデータを用い、項目応答理論の手法の一つであるラッシュ分析による解析を実施した。

Okumikawa medical valley project では、新都市の一般人口を対象として、市の健(検)診受診時をベースラインとして、上下肢機能を含めた多岐に渡る項目を調査を行っている。本研究では、これに add-on をする形で、asymptomatic ~ erosive hand OA 患者に渡る幅広い患者層からなる疾患特異的コホートの構築を目標とした。

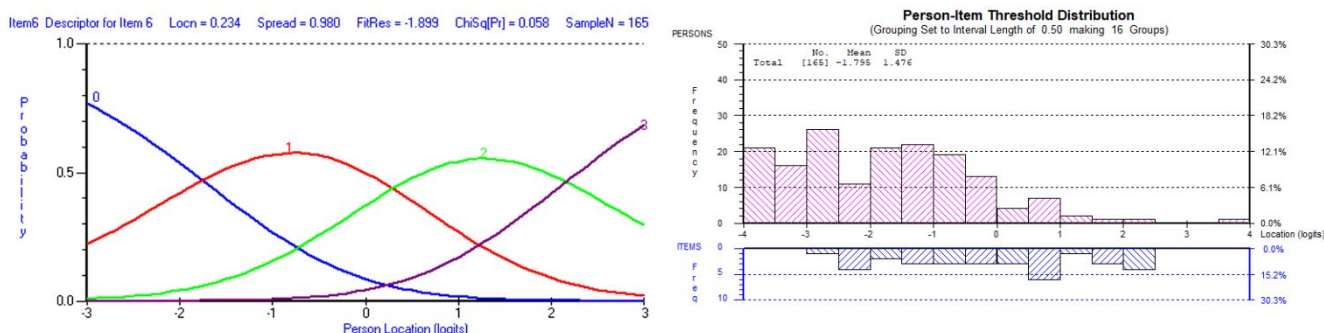
### 4. 研究成果

日本語版 hand OA については、共同研究機関の協力のもと、日本人 hand OA 患者での古典的テスト理論に基づく validation を期間前半に終えた。我々の作成した日本語版 FIHOA は、手指の機能障害を簡便に評価できる指標であり、日本手外科学会の公式な手指機能評価票としても採用されることとなった。( <http://www.jssh.or.jp/doctor/jp/publication/kinouhyouka.html> )。今後、研究・医療の現場において、有症状患者のスクリーニング、治療効果判定、国内外の多施設研究における評価項目への採用等、広く hand OA 診療・研究に用いられることが期待される。

日本語版 FIHOA のラッシュ分析については、ラッシュモデルへの適合性の評価のため、category probability curves より、回答カテゴリーに disordered threshold が無いことを確認し；fit statistics を確認し；各質問項目間の残差の相関から local dependency の無いことを証明した。日本語版 FIHOA はラッシュモデルによく適合し、Person-Separation-Index (PSI) は 0.84 と高い信頼性が示された。年齢、性別でそれぞれ subgroup 分けを行い、各質問項目の differential item functioning (DIF) を評価した。Q4「満杯の瓶を片手で持ち上げることができますか？」に対する回答について、性差が明かとなった。

なお、これらの成果については研究期間内に publication を終えている。

図:(左) Category probability curves。(右) Person-item threshold distribution



当初の計画からの変更点として、研究期間後半に訪れた covid-19 による研究実施環境の変化によるものが挙げられる。Okumikawa medical valley project の健診参加者(一般人口)を対象とした大規模コホートについて、当初計画をしていた対面での上肢機能測定、歩行機能評価、認知機能解析等が困難となった。本研究支援終了後も、同 project での recruit を継続したいが、実現可能性を鑑み、対象を病院受診が必要な hand OA 患者に絞るなどの変更を検討している。

実地での研究、症例登録が困難となる中で、今後の hand OA 研究に向けた論文整理と、将来の研究デザイン構築のため、システマティック・レビューを実施した。ここ 10 年間で hand OA に関わる RCT が数多く報告されるようになり、EULAR を含めた複数の治療ガイドラインも示されているが、決定的な治療法は無い。現在推奨される治療法は、対症療法がメインであり、複数の治療方法が組み合わされている。我々は対象群に注目したシステマティック・レビューを実施し、特に「痛み」については他の関節 OA に比べて、より強いプラセボ効果が確認できること、患者教育・運動プログラムなども、moderate な効果を得ることができること、患者登録時の痛みに関する選択基準の設定には注意が必要なことを明らかとした。今後の hand OA 介入研究の研究デザインにおいて大きな意味をなす成果が得られたものとする。

なお、本成果についても publication を終えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakagawa Yasunobu, Tatebe Masahiro, Yamamoto Michiro, Kurimoto Shigeru, Iwatsuki Katsuyuki, Hirata Hitoshi	4. 巻 51
2. 論文標題 Choice of control group treatments in hand osteoarthritis trials: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Seminars in Arthritis and Rheumatism	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.semarthrit.2021.04.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 中川 泰伸, 岩月 克之, 栗本 秀, 山本 美知郎, 建部 将広, 平田 仁	4. 巻 37
2. 論文標題 手指変形性関節症患者に用いる日本語版Functional Index for Hand Osteoarthritis (J-FIHOA) に対するラッシュ分析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本手外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Yasunobu, Kurimoto Shigeru, Maheu Emmanuel, Matsui Yuichiro, Kanno Yuri, Menuki Kunitaka, Hayashi Masanori, Nemoto Tetsuya, Nishizuka Takanobu, Tatebe Masahiro, Yamamoto Michiro, Iwatsuki Katsuyuki, Dreiser Ren?e Liliane, Hirata Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Cross-cultural translation, adaptation and validation of a Japanese version of the functional index for hand osteoarthritis (J-FIHOA)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Musculoskeletal Disorders	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12891-020-03193-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 中川 泰伸, 平田 仁, 建部 将広, 山本 美知郎, 栗本 秀, 新海 宏明	4. 巻 61
2. 論文標題 特集 これで完璧！手の変形性関節症-最新のエビデンスから紐解く- 3.診断 手の変形性関節症に対する診断・評価ツール	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 517 ~ 522
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18888/se.0000000442	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 中川 泰伸、平田 仁、建部 将広、山本 美知郎、新海 宏明	4. 巻 61
2. 論文標題 特集 これで完璧! 手の変形性関節症-最新のエビデンスから紐解く- 6.治療 手の変形性関節症に対する薬物療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 577 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/se.0000000451	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 中川泰伸
2. 発表標題 手指変形性関節症患者に用いる日本語版Functional Index for Hand Osteoarthritis (J-FIHOA) に対するラッシュ分析
3. 学会等名 第63回日本手外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中川泰伸
2. 発表標題 手指変形性関節症に用いる患者立脚型評価票Functional Index for Hand Osteoarthritisの日本語版作成及び妥当性の検証
3. 学会等名 第61回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川泰伸
2. 発表標題 手指変形性関節症に用いる患者立脚型評価票Functional Index for Hand Osteoarthritisの日本語版作成及び妥当性の検証 (続報)
3. 学会等名 第62回日本手外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中川泰伸
2. 発表標題 手指の変形性関節症に対する保存療法
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasunobu Nakagawa
2. 発表標題 Cross-cultural Translation, Adaptation and Validation of a Japanese Version of the Functional Index for Hand OsteoArthritis (J-FIHOA)
3. 学会等名 OARSI 2019 (Osteoarthritis Research Society International)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasunobu Nakagawa
2. 発表標題 Cross-cultural Translation, Adaptation and Validation of a Japanese Version of the Functional Index for Hand OsteoArthritis (J-FIHOA)
3. 学会等名 EULAR 2019 (Annual European Congress of Rheumatology)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 大川 淳、平田 仁	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 240
3. 書名 整形外科診療のためのガイドライン活用術	

1. 著者名 大鳥精司、高相晶士、出家正隆、吉矢晋一	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 484
3. 書名 TEXT整形外科学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

奥三河メディカルバレープロジェクトホームページ <a href="http://omv.aichi.jp/index.php">http://omv.aichi.jp/index.php</a>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------