

論文の内容の要旨

論文題目 一般住民コホートをを用いた手指の変形性関節症の関連因子と
バイオマーカーに関する多角的研究

氏名 児玉（松岡） 理恵

変形性関節症（Osteoarthritis, OA）は、関節軟骨の変性及び崩壊に加え、骨性増殖が加わり、進行性に関節機能が障害される関節疾患である。疼痛も強く、著しい日常生活動作（activities of daily living, ADL）や生活の質（quality of life, QOL）の低下につながる。平成 25 年厚生労働省国民生活基礎調査の概況をみると、高齢者が要介護になる原因の 5 位が関節疾患で 10.9%であり、この関節疾患の主体をなしているのが OA である。超高齢社会に突入したわが国においては、高齢者の QOL の維持増進や健康寿命の延伸、医療費の低減が最重要課題であり、OA の予防対策は急務であるといえる。

OA の中でも、手指の OA（hand OA, HOA）は、手指の遠位指節間（distal interphalangeal, DIP）関節、近位指節間（proximal interphalangeal, PIP）関節、中手指節（metacarpophalangeal, MCP）関節、母指の手根中手（carpometacarpal, CMC）関節を含む OA の総称である。多関節を含む疾患であり、HOA による手の機能低下や痛みは、ADL や QOL に大きな影響を及ぼすが、HOA の疫学は今までほとんど明らかにされてこなかった。また、HOA は、他関節の OA の有病や発生に関連するという報告もある。その有病率も含めた疫学的な詳細を明らかにすることは、HOA だけでなく、他関節の OA の予防にもつながる可能性がある。更に、HOA の中に、erosive HOA という疾患概念がある。単純 X 線画像で、関節の軟骨下骨の骨びらんを伴う一群で、通常の HOA と比較し、炎症や疼痛が強いことが特徴である。その有病率も含めた詳細に関しては、ほとんど知見がないのが現状である。

そこで、研究①として、本邦の一般住民における HOA の有病率、罹患関節、重症度の詳細を、erosive HOA を含めて明らかにし、関連因子を検討することとした。

一般住民コホート 1,535 名において、両手正面単純 X 線画像撮影を実施し、画像を読影解析した。少なくとも 1 つの関節において Kellgren-Lawrence grade (KL) ≥ 2 を有する HOA の有病率は全体の 91.5%で、KL ≥ 3 を有する severe HOA の有病率は 39.8%であった。性差は明らかではなかった。性年代別にみたところ、年齢と共に有病率は高くなり、70 歳以上では男女共にほぼ 100%に HOA がみられた。関節群別に OA の有病率をみたところ、DIP 関節に最も多く、続いて母指 IP、PIP、母指 CMC、MCP 関節の順であった。関節毎の傾向としては、女性で DIP、PIP 関節に OA の有病率が高く、男性では MP 関節に OA の有病率が高い傾向がみられた。利

き手では対側と比較し、母指～中指の MCP 関節で OA の有病率は有意に高く、また、非利き手では母指 CMC 関節及び小指 PIP 関節で OA の有病率が有意に高かった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、HOA では、高年齢、高 BMI と関連がみられたが、握力や手の痛みとの関連は明らかではなかった。Severe HOA では、高年齢と関連がみられただけでなく、低握力、手の痛みと有意な関連を示した。そこで、severe OA を有する関節群と手の痛みとの関連を検討したところ、DIP 関節と母指 CMC 関節における severe OA が有意に手の痛みと関連を示した。握力に関しても同様の検討を行ったところ、いずれの関節群における severe OA も低握力と有意な関連を示し、明らかな関節群間の差はみられなかった。

Erosive HOA は、全体の 4.2%であった。また、全例 KL \geq 3 の severe HOA に該当し、severe HOA の 10.6%が erosive HOA に該当した。ロジスティック回帰分析の結果、年齢とは有意な関連がみられず、一方で手の痛み、低握力とは有意な関連を示した。そこで、KL grade と骨びらんの有無で 4 群に分けて手の痛みの有症率をみたところ、手の痛みは、KL の重症度に従って有症率が増加し、特に骨びらんを有する KL \geq 3 の severe HOA、すなわち erosive HOA では 20%以上で手の痛みがみられた。これら 4 群で手の痛みとの関連を検討したところ、KL grade の上昇にしたがって、手の痛みのオッズ比は特に KL \geq 3 で強い関連を示したが、特に erosive HOA のオッズ比が 10.25 と高値であった。

本研究により、本邦における HOA の有病率が 91.5%、severe HOA の有病率が 39.8%であること、年齢と有意に関連することがわかった。Severe HOA は、手の痛み、低握力と有意に関連した。また、erosive HOA の有病率は 4.2%で、更に手の痛みに強く関連していることが明らかになった。

また、OA と並んで重要な関節疾患として、関節リウマチ（rheumatoid arthritis, RA）が挙げられる。RA は自己免疫を原因とした全身性の滑膜炎により、多発性に関節破壊が進行し、病期が進行すると患者に重度の ADL や QOL の低下を伴う、慢性炎症性関節疾患である。現在では有効な治療薬が開発され、RA の病勢コントロールは改善しているが、予後改善において重要な点は、早期診断、早期治療である。RA の早期診断や病勢モニタリングにおいて、有用性が示されているバイオマーカーとして、抗シトルリン化ペプチド（cyclic citrullinated protein, CCP）抗体、リウマトイド因子（rheumatoid factor, RF）、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3（matrix metalloproteinase-3, MMP-3）が挙げられる。RA を有さない一般住民における、これらのバイオマーカーを網羅して調べた報告はない。非 RA の一般住民におけるこれらバイオマーカーの分布、陽性率及び関連因子を明らかにすることは、RA のみならず、他の自己免疫疾患や炎症性疾患の診断、評価の際に有用と考えられる。

また、RA と比較し、OA は一般的に非炎症性の関節疾患であると言われてきた。しかし、近年、OA の発生に様々な炎症性サイトカインが関与することが明らかになってきている。しかし、現時点では HOA に関する臨床的に有用な血清学的バイオマーカーは知られていない。も

し、バイオマーカーで評価することが可能であれば、RA 同様、早期発見、早期治療介入による機能予後改善につながる可能性がある。また、特に erosive HOA は、先に述べたように、通常の HOA と比較し炎症所見が強いことが特徴である。骨びらんを呈する疾患として、診断の際に RA との鑑別が問題となることもあり、RA に関連する CRP や MMP-3 などのバイオマーカーとの関連を調べることは有用であると考えられる。

そこで、研究②として、RA 関連バイオマーカーの一般住民における性年齢別分布、陽性率などの詳細を明らかにし、HOA との関連を検討することとした。

研究①と同コホートを用いて、1,546 名の血液を採取し、RA 関連バイオマーカーとして、抗 CCP 抗体、RF、MMP-3、C 反応性タンパク（C-reactive protein, CRP）、高感度 CRP（high-sensitivity CRP, hsCRP）、を解析した。MMP-3 は有意に男性で高値で、年齢と有意な正の相関を示した。陽性率は、高い順に、MMP-3 15.0%、RF 7.1%、CRP 6.7%、hsCRP 6.3%、抗 CCP 抗体 1.8%であった。更に、RF 陽性かつ抗 CCP 抗体陽性は 0.7%であった。RF 陽性かつ抗 CCP 抗体陽性を示したものは、男女共に有意に高い CRP 値を示した。また、hsCRP と MMP-3 も同様に高い傾向を示した。MMP-3 は陽性率においても年齢と有意な関連を示し、80 歳以上では男性の 23.4%、女性の 37.7%が陽性となった。女性では RF 陽性が年齢と有意な関連を示した。多変量解析の結果も、MMP-3 陽性は年齢と有意に関連した。飲酒、喫煙は、いずれのバイオマーカー陽性とも有意な関連がみられなかった。

RA 関連バイオマーカー陽性と severe HOA との関連を検討した。MMP-3 陽性は、単変量解析では男女共に severe HOA と有意な関連を示したが、多変量ロジスティック回帰分析の結果、関連は明らかではなかった。また、上述した erosive HOA も同様に、MMP-3 陽性は単変量解析で有意な関連を示したが、多変量解析では有意な関連はみられなかった。

本研究から、一般住民における RA 関連バイオマーカーの分布と陽性率が明らかになった。MMP-3 は年齢と有意に関連し、男性で高値であった。また、いずれのバイオマーカーも HOA との関連は明らかではなかった。