

論文の内容の要旨

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

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、dual-energy X-ray absorptiometry (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教室は CT(computed tomography)/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。

第一の研究は、RA の骨強度評価に関する研究である。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。これまでテリパラチドは骨粗鬆症に対する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。これら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、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。本研究は 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、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。

第二の研究は、RA の身体機能に関する研究である。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。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上で重要である。これまで、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示した報告がある。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。本研究は 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、ロジスティック回帰分析における各関節の身体機能障害に対するオッズ比を整数化し、関節機能障害を予測する関節スコアリングシステムを開発した。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。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 の改善につながることが期待される。