

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

伊東秀樹より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2736 号

学位申請者 : 伊 東 秀 樹

学位審査論文 : Global assessments of disease activity are age-dependent determinant factors of clinical remission in rheumatoid arthritis

(関節リウマチにおいて疾患活動性の全般評価は臨床的寛解の年齢依存性決定要因である)

著 者 : Hideki Ito, Takehisa Ogura, Ayako Hirata, Sayaka Takenaka, Kennosuke Mizushina, Yuki Fujisawa, Takaharu Katagiri, Norihide Hayashi, Hideto Kameda

公 表 誌 : Seminars in Arthritis and Rheumatism 47 (3) : 310-314, 2017

論文内容の要旨 :

近年、関節リウマチ (RA) 患者の主な治療目標は臨床的寛解であり、American College of Rheumatology (ACR) /European League Against Rheumatism (EULAR) が提唱した疾患活動性スコア SDAI、CDAI の臨床的寛解は 25~50% である。50% を超える臨床的寛解を達成するために、その障壁を知ることが重要である。先行研究において RA の日常診療で寛解に関連する因子として、関節破壊、患者の治療受容、RA 以外による筋骨格系の疼痛、合併症、難治性、年齢、性別、圧痛関節数が報告されている。これらの研究では患者自身による関節の評価を含んでいないため、近年指摘されている患者視点での関節評価と医師視点での関節評価の乖離が検討に含まれていない。そこで、当科の 300 例を超える RA 患者において患者自身による関節評価を含めた臨床情報から寛解・非寛解に関連する要因を同定した。

方法 : 2014 年 5 月から 2015 年 3 月の間に東邦大学医療センター大橋病院膠原病リウマチ科を外来受診し、1987 ACR RA 分類基準もしくは 2010 ACR/EULAR RA 分類基準を満たす罹病期間 3 カ月以上の RA 患者 304 名を対象とし、後ろ向き横断研究を行った。性別、年齢、罹病期間、ビジュアルアナログスケール (VAS) を用いて患者全般評価 (patient' s global assessment : PtGA)、疼痛 VAS (patient' s pain visual analog scale : Pain VAS)、医師全般評価 (physician' s global assessment : MDGA)、身体

機能評価としてHealth Assessment Questionnaire disability index (HAQ-DI)、腫脹関節数、圧痛関節数、患者の自己評価として痛み、こわばりのある関節数、採血検査としてリウマトイド因子、抗 CCP (環状シトルリン化ペプチド) 抗体、CRP、赤沈値、治療内容などを診療録から抽出し、寛解、非寛解の群に分けて寛解に関連する因子を検討した。

結果：全体の77.6%が女性で、中央値はそれぞれ年齢が71歳、罹病期間が5.8年、圧痛関節数、腫脹関節数が0、疼痛のある関節数が1、こわばりのある関節数が0、PtGAが11 mm、疼痛VASが11 mm、MDGAが10 mm、HAQ-DIが0.19、ESRが20 mm/1h、CRPが0.09 mg/dlだった。PtGA、MDGA、圧痛関節数、腫脹関節数、CRPを用いる関節リウマチの活動性指標であるSDAI (simplified disease activity index)は、高疾患活動性が3.3%、中等度の疾患活動性が12.5%、低疾患活動性が34.5%、寛解患者が49.7%だった。寛解患者は非寛解患者に比べ年齢(中央値70歳 versus 73歳;  $p=0.0023$ )、単純X線検査での関節破壊進行例( $p=0.0011$ ; % stage III/IV, 24.5% versus 45.8%,  $p=0.0002$ )、リウマトイド因子陽性率(60.1% versus 74.5%;  $p=0.014$ )、生物学的製剤使用率(23.8% versus 35.3%;  $p=0.033$ )が低かった。予想通り、圧痛関節数や医師、PtGA、CRPなどの活動性に関連する因子は非寛解患者で有意に高値であった。

SDAI非寛解に関連する因子として、性別、年齢、X線のステージ、リウマトイド因子力価、メトトレキセート投与量、生物学的製剤の使用、プレドニゾン投与量で多変量解析を行った。SDAI非寛解に関連する要因として、年齢、X線のステージ、生物学的製剤の使用が同定された。

次に、非高齢者(65歳未満)、早期高齢者(65歳~75歳未満)、後期高齢者(75歳以上)の3群に分けて解析を行った。MTXの使用頻度と投与量は、後期高齢者群(50.9%)、前期高齢者群(69.8%)および非高齢者群(72.1%)で、安全性の懸念から後期高齢者で低かった。高齢者群では疼痛VAS、PtGA、MDGA、HAQ-DI、CRPおよびESRが高く、非高齢者群では低かったが、主観的、客観的罹患関節数は3群間で同等であった。

SDAIスコアは、後期高齢者群で中央値5.7、早期高齢者群で中央値3.1、非高齢者群で中央値2.5であり、SDAI寛解の割合は、後期高齢者群39.5%、早期高齢者52.3%、および非高齢者58.7%だった。このSDAI寛解率の年齢による差は、全患者のCRPの値が非常に低いことを考慮すると、PtGAやMDGAなどの全般評価スコアの差に起因していると考えられた。注目すべきことに、年齢群に関わらず、SDAI寛解率はMTX内服の有無で有意な差はなく(後期高齢者群43.1%対35.7%,  $p=0.45$ ; 早期高齢者群46.7%対65.4%,  $p=0.16$ ; 全高齢者群44.9%対45.1%,  $p>0.99$ ; 非高齢者群54.7%対69.0%,  $p=0.27$ )、高齢患者の寛解率が低いことは、MTX使用の有無に起因するものではなかった。

結論：我々の臨床診療では、RA患者の50%においてSDAI寛解が達成されており、高齢であることが寛解達成の主要な障壁であることが明らかになった。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2736 号	氏 名	伊 東 秀 樹
学位審査担当者	主 査	南 木 敏 宏
	副 査	西 脇 祐 司
	副 査	池 上 博 泰
	副 査	赤 坂 喜 清
	副 査	高 橋 寛

### 学位審査論文の審査結果の要旨 :

関節リウマチ (RA) 患者の疾患活動性の評価法の一つとして、SDAI (simplified disease activity index) がよく用いられる。伊東秀樹氏は、SDAI において非寛解に関連する因子を見出すことを目的に本研究を行った。東邦大学医療センター大橋病院を受診中の 304 人の RA 患者を横断的に情報収集して解析した。SDAI で寛解 151 名、非寛解 153 名を比較したところ、寛解患者は非寛解患者に比べ若年、単純 X 線検査で関節破壊が軽度、リウマトイド因子陽性率が低値、生物学的製剤使用率が低値であった。SDAI の評価に用いる因子である腫脹、圧痛関節数、医師全般評価 (VAS: visual analogue scale)、患者全般評価、CRP も寛解患者ですべて低値であった。多変量解析により、SDAI 非寛解に関連する因子として、高齢、関節破壊の進行、生物学的製剤の使用が同定された。若年者 (65 歳未満)、早期高齢者 (65 歳~75 歳未満)、後期高齢者 (75 歳以上) の 3 群に分けて解析したところ、腫脹、圧痛関節数には有意差を認めなかったが、高齢者では医師全般評価、患者全般評価、CRP が高値であった。SDAI 寛解の割合は、後期高齢者 39.5%、早期高齢者 52.3%、若年者 58.7%であり、高齢者で低値であった。CRP 値は概ね低値であったことより、医師全般評価、患者全般評価の差が高齢患者の SDAI 寛解率の低値に起因していると考えられた。本研究結果より、高齢であることが SDAI 寛解達成の主要な障壁となっている事が示された。

本研究は、Seminars in Arthritis and Rheumatism に、「関節リウマチにおいて疾患活動性の全般評価は臨床的寛解の年齢依存性決定要因である」として論文報告されている。

2018 年 3 月 26 日に、審査委員全員出席 (主査 南木敏宏、副査 西脇祐司、池上博泰、赤坂喜清、高橋寛) による学位審査会が開かれた。伊東秀樹氏は、本研究の背景、目的、方法、結果、考察に関して丁寧にプレゼンテーションを行った。その後、各審査委員より、高齢 RA 患者の評価法の妥当性、罹患関節の違い、論文中の systemic inflammation が何を指すのか、合併症の違い、患者情報収集のタイミング、結果の解釈等について質問があり、伊東秀樹氏はすべてに対して適切に回答した。

以上より、RA の臨床的寛解における高齢者の評価に関する解析は臨床的意義も高く、審査委員全員の一致により、本論文は学位授与に値するとの結論に至り、学位審査会を終えた。