

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Association of age with the non achievement of clinical and functional remission in rheumatoid arthritis
別タイトル	関節リウマチにおける臨床的及び機能的寛解基準の未達成と患者年齢との関連
作成者（著者）	青木, 正
公開者	東邦大学
発行日	2021.03.17
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：南木敏宏 / タイトル：Association of age with the non achievement of clinical and functional remission in rheumatoid arthritis / 著者：Tadashi Aoki, Hideki Ito, Takehisa Ogura, Ayako Hirata, Yuji Nishiwaki, Hideto Kameda / 掲載誌：Scientific Reports / 巻号・発行年等：10(1): 15277, 2020
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第989号
学位記番号	甲第677号
学位授与年月日	2021.03.17
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1038/s41598 020 72274 2
その他資源識別子	<a href="https://www.nature.com/articles/s41598 020 72274 2">https://www.nature.com/articles/s41598 020 72274 2</a>
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD90910433">https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD90910433</a>

# 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

青木 正より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第677号

学位申請者 : あお き ただし  
青 木 正

学位論文 : Association of age with the non-achievement of clinical and functional remission in rheumatoid arthritis

(関節リウマチにおける臨床的及び機能的寛解基準の未達成と患者年齢との関連)

著 者 : Tadashi Aoki, Hideki Ito, Takehisa Ogura, Ayako Hirata, Yuji Nishiwaki, Hideto Kameda

公表誌 : Scientific Reports 10(1): 15277, 2020

論文内容の要旨 :

東邦大学において2017年に発表した先行研究で、関節リウマチ(RA)患者自身が行う臨床評価(patient-reported outcome; PRO)において後期高齢者では過大評価となる懸念が示されている。そこで、非リウマチ性疾患患者においてもRAのPROと同様の臨床評価を行い、年齢が及ぼす影響を検討することを目的とした。

2017年9月~2018年12月に一般診療施設(青木医院)を受診した高血圧症、慢性胃炎、脂質異常症など全ての患者(n=302)を対象とした(Table 1)。文書同意を得た後に、リウマチ性疾患がないことを確認するため全身68関節の圧痛・腫脹の有無を診察し、関節(筋骨格系)症状の患者全般評価(0~10cmの視覚的アナログ尺度; VAS)および日常生活動作の評価であるhealth assessment questionnaire-disability index(HAQ-DI)を行った。活動性関節炎を認めた1例は解析対象から除外され、残りの301例が本研究に登録された。一方、比較対照群としては本学の2017年先行研究(2014年5月~2015年3月のRA患者304例)のデータから、「客観的臨床的寛解」の特徴、すなわち圧痛・腫脹関節がなく、血清CRP値が正常( $\leq 0.3$  mg/dl)を示すRA患者149例を抽出した。統計学的解析はJMP Pro(version 14.2.0)を用い、連続変数は中央値とinterquartile range(IQR)で表示しMann-Whitney U検定またはKruskal-Wallis検定を行った。カテゴリ変数はPearsonのカイ二乗検定を行い、必要に応じてFisherの直接確率検定を行なった。さらに臨床指標が患者アウトカムに及ぼす影響を多変量ロジスティック回帰分析で検討した。

非リウマチ性疾患患者 301 例の内訳は非高齢者（65 歳未満）97 例、前期高齢者（65～74 歳）は 80 例、後期高齢者（75 歳以上）は 124 例であった（Table 2）。患者全般評価の寛解基準（ $\leq 1/10$  cm VAS）を満たさなかった患者割合は非高齢者、前期高齢者、後期高齢者でそれぞれ 1.0%、0.0%、7.3%（ $p=0.0061$ ）、機能的寛解基準（HAQ-DI  $< 0.5$ ）を満たさなかった患者割合は非高齢者、前期高齢者、後期高齢者でそれぞれ 0.0%、0.0%、14.5%（ $p<0.0001$ ）と、後期高齢者の一部にほぼ限定的に認められた。一方、2017 年の先行研究から関節所見と CRP が正常な「客観的臨床的寛解」と考えられる RA 患者 149 例の内訳は非高齢者 48 例、前期高齢者 48 例、後期高齢者 53 例であった（Table 2）。そして患者全般評価の寛解基準（ $\leq 1/10$  cm VAS）を満たさなかったのは非高齢者、前期高齢者、後期高齢者でそれぞれ 22.9%、27.1%、34.0%（ $p=0.46$ ）と年齢依存性の統計学的に有意な増加は認めなかったが、機能的寛解基準（HAQ-DI  $< 0.5$ ）を満たさなかった患者割合は非高齢者、前期高齢者、後期高齢者でそれぞれ 10.4%、16.7%、35.8%（ $p=0.0049$ ）と年齢依存性の増加を示し、さらに非高齢者においてもしばしば認められていた。いずれの年齢群においても RA 患者は「客観的臨床的寛解」であっても非リウマチ性疾患患者に比較して、患者全般評価の寛解基準（ $\leq 1/10$  cm VAS）や機能的寛解基準（HAQ-DI  $< 0.5$ ）の未達成率が有意に高率であった（ $p<0.0001 \sim p=0.0034$ ）。尚、先行研究における RA 患者全体の中で、「客観的臨床的寛解」とした 149 例とそれ以外の 155 例の比較において、性・年齢に差はなかった（Supplementary Table 1）。

最後に非リウマチ性疾患患者 301 例と「客観的臨床的寛解」とした RA 患者 149 例を併合して、多変量ロジスティック解析により「客観的臨床的寛解」であっても RA という疾患が存在すること、および性・年齢の PRO 指標に及ぼす独立した影響を検討した。患者全般評価の寛解基準（ $\leq 1/10$  cm VAS）の未達成における明らかな性別の違いは見られなかった（Table 3）。しかし、年齢（高齢）と RA の存在は各々オッズ比 1.029（95% confidence interval [CI] 1.004-1.055）、11.913（95%CI 5.675-25.006）と有意に関連していた。機能的寛解基準（HAQ-DI  $< 0.5$ ）の未達成においては年齢（高齢）、性別（女性）、RA の存在が各々オッズ比 1.095（95%CI 1.058-1.134）、2.843（95%CI 1.289-6.271）、4.912（95%CI 2.499-9.655）といずれも有意に関連していた。

以上の結果より、後期高齢者では非リウマチ性疾患患者であっても RA 患者用の臨床評価で寛解基準を達成しにくいことが明らかとなった。さらに RA 患者の活動性評価に PRO が含まれていることは客観的な指標では捉えられない問題点を浮き彫りにしていることも明らかとなったが、この点においても年齢の影響が強く認められ、世界的な超高齢社会の進展に鑑みて従来の RA 臨床評価を今後見直していく必要があると考えられた。

# 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 677 号	氏 名	青 木 正
学位審査担当者	主 査	南 木 敏 宏
	副 査	池 上 博 泰
	副 査	高 橋 寛
	副 査	近 藤 元 就
	副 査	中 野 裕 康

## 学位論文の審査結果の要旨 :

関節リウマチ (RA) の活動性評価の一つに患者自身が行う臨床評価 (patient-reported outcome; PRO) が用いられるが、高齢者では過大評価となっていることが懸念されている。そこで、高血圧症、慢性胃炎、脂質異常症などの非リウマチ性疾患患者 (n=302) と、149 例の客観的臨床的寛解 (圧痛・腫脹関節がなく、血清 CRP 値が正常) の RA 患者において、関節 (筋骨格系) 症状の患者全般評価 (0~10cm の視覚的アナログ尺度; VAS) および日常生活動作の評価である health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI) を比較した。非高齢者 (65 歳未満)、前期高齢者 (65~74 歳)、後期高齢者 (75 歳以上) のうち、患者全般評価の寛解基準 ( $\leq 1/10\text{cm VAS}$ ) を満たさなかった割合は、非リウマチ性疾患患者ではそれぞれ 1.0%、0.0%、7.3%であり、機能的寛解基準 (HAQ-DI  $< 0.5$ ) を満たさなかった割合は 0.0%、0.0%、14.5%と、後期高齢者の一部には限定的に認められた。一方、客観的臨床的寛解の RA 患者では患者全般評価の寛解基準を満たさなかったのは 22.9%、27.1%、34.0%、機能的寛解基準を満たさなかった割合は 10.4%、16.7%、35.8%と、年齢依存性の増加を示した。いずれの年齢群においても、RA 患者では非リウマチ性疾患患者と比較して、患者全般評価の寛解基準、機能的寛解基準の未達成率が有意に高率であった。多変量解析にて、患者全般評価の寛解基準、機能的寛解基準に及ぼす因子を解析したところ、客観的臨床的寛解ではあるが RA であることと、高齢が統計学的に有意に抽出された。以上の結果より、後期高齢者では非リウマチ性疾患患者であっても RA 患者用の臨床評価で寛解基準を達成しにくいことが明らかとなった。また RA 患者の活動性評価に PRO が含まれているが、PRO は RA の客観的活動性評価とは異なる問題点があると考えられた。この点においても年齢の影響が強く認められ、従来の RA 臨床評価を今後見直していく必要があると結論づけた。

2020 年 12 月 21 日に、審査委員 (池上、近藤、中野、南木が参加、高橋書面審査) の下、学位審査会が開かれた。申請者による本研究のプレゼンテーションの後に、審査委員より、RA の診断はどのように行ったものか、RA であること、高齢は独立した因子なのか、長い罹病期間の RA であることや高齢が疼痛の閾値を下げるのか、非リウマチ性疾患の患者全般評価 (VAS) は何に基づくのか、等の質問がされたが、申請者はそれらの質問すべてに的確に回答した。

本研究は、RA の疾患活動性評価における PRO の問題点を見出した研究であり、審査委員全員一致して、学位授与に値すると判断した。