

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	森田 修
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大博 (医) 第 1814 号
学位授与の日付	令和2年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博士論文名	Changes in the incidence of cervical lesions owing to the development of rheumatoid arthritis treatment and the impact of cervical lesions on patients' quality of life (関節リウマチ治療の発展に伴う頸椎病変の発生率の変化と患者の生活の質 に対する頸椎病変の影響)
論文審査委員	主査 教授 佐藤 昇 副査 教授 松田 健 副査 准教授 曾束 洋平

博士論文の要旨

背景と目的

関節リウマチ (RA) は様々な関節に炎症を来す疾患である。その中の一つに頸椎病変があり、環軸椎亜脱臼 (AAS) や軸椎垂直性脱臼 (VS)、軸椎下不安定症 (SAS) などを来す。以前は高率に合併していたが治療の進歩により頸椎病変の発生頻度も変化している可能性がある。本邦では 1999 年にメトトレキサート (MTX)、2003 年に生物学的製剤 (bDMARDs) が導入され、頸椎病変の発生が抑制されている可能性があるがまだその実態は明らかにされていない。また、頸椎病変が患者の生活の質 (QOL) に及ぼす影響も不明である。本学では 1999 年に頸椎病変発生率を調査しており、本研究と比較することで頸椎病変の現状と QOL との関連について明らかにすることができると考えた。

方法

新潟大学医歯学総合病院と長岡赤十字病院に通院する 1354 名を対象とした。男性 273 名、女性 1081 名で、そのうち頸椎手術の既往のある 21 名は除外した。平均年齢は 65.1 歳、平均罹病期間は 13.6 年であった。1999 年に本学で調査した症例は 296 例で男性 45 名、女性 251 名で平均年齢は 57.1 歳、平均罹病期間は 12.8 年であった。MTX と bDMARDs の使用率、リウマチ因子 (RF)、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)、CRP、疾患活動性評価として disease activity score in 28 joints (DAS28)-CRP を調査した。また、頸椎 X 線で環椎歯突起間距離が 3mm 以上を AAS、Ranawat 値が 13mm 以下を VS、2mm 以上の椎体の前後すべりを SAS と定義した。頸椎病変は病変なし、SAS のみ、AAS あり、AAS+VS、3 病変に進行期分類をした。QOL 評価は 3 種類の自己評価型調査で行った。頸椎病変と QOL を評価する JOACMEQ、包括的 QOL 評価である SF-8、RA における QOL 評価である HAQ-DI を使用した。

結果

本研究群では 1999 年調査群と比較し平均年齢は高いが罹病期間に有意差はなかった。男性の比率がやや

高かった。MTX と bDMARDs の使用率はそれぞれ 70%と 30%、CRP、MMP-3 の平均値は低く、DAS28-CRP も 2.6 以下であり疾患活動性は低く抑えられていた。

頸椎病変発生率は 1999 年と比較し AAS は 50%、VS は 75%低下と顕著に低下していたが、SAS の低下は 20%にとどまっていた。しかし年齢・性別・罹病期間をマッチングさせた各 281 例で比較すると SAS もおよそ 40%の低下を示していた。

頸椎病変進行度は MTX や bDMARDs の使用率、CRP、RF、MMP-3 との明らかな相関は認めなかったが、年齢・罹病期間とは一定の相関がみられた。

JOACMEQ は頸椎病変進行度のオッズ比が最も高く頸椎病変の進行につれて QOL が低下する傾向が認められた。SF-8 では身体的健康度ではどの項目もほとんど影響は見られず、精神的健康度ではむしろ頸椎病変が進行すると健康度が高くなる結果となった。HAQ-DI では頸椎病変の進行により QOL が有意に低下する結果が得られたが、年齢や罹病期間のほうがより高いオッズ比を示していた。

考察と結論

1999 年調査群と比較し頸椎病変発生率は AAS で 50%、VS で 75%、SAS で 20%とそれぞれ有意に減少していた。SAS がそれほど減少しなかった要因としては SAS 単独発症の症例が全 SAS 発症例の 61%を占めており最も発症が早いとされる AAS の群より罹病期間が短く年齢が高かった。これは変形症性変化による症例が混在していた可能性が考えられた。年齢をマッチングさせた調査では SAS 発生率はさらに有意に低下しておりこの考察を裏付けるものである。

MTX や bDMARDs の使用率は頸椎病変別に有意差はなかった。bDMARDs 導入により頸椎病変の発生は抑制できるが進行を抑制する効果はないとの報告もあるが、本研究では VS の発生率は 75%低下、AAS は 50%低下している。特に VS は頸椎病変の進行期であり、これがより顕著に抑制されていることを考えると現代の治療体系において頸椎病変の進行も抑制されている可能性は十分に考えられる。

頸椎病変の QOL への影響については、頸椎病変に特異的な JOACMEQ では頸椎病変の進行とともに有意に QOL が低下する結果が得られた。包括的 QOL 評価である SF-8 では頸椎病変と QOL との間に有意な相関はなく、むしろ精神的健康度は頸椎病変進行とともに高くなった。RA は慢性疾患のため病勢が進行していてもその状態が落ち着いていけば正常と捉えるのかもしれない。さらに本研究群は疾患活動性が抑えられている症例群であり、RA 以外の社会的要因や経済的要因などさまざまな要素が関与したのかもしれない。RA に特異的な HAQ-DI では頸椎病変の進行とともに QOL が低下したが年齢や罹病期間の要素がより大きく関与していた。これは長期罹病により多関節破壊が起きていることによるのかもしれない。これらの結果から頸椎病変のみでの QOL への影響は限定的で脊髄障害を合併すると QOL 低下に関連する可能性が考えられた。

本研究の限界は 1999 年調査群と症例が異なること、本研究から頸椎手術症例は除外していることである。手術症例には脊髄障害例が含まれている可能性があり、QOL に関連する結果に影響する可能性が考えられた。

今日の治療体系において頸椎病変の発生は減少している可能性が示唆された。頸椎病変の発生のみでは QOL に影響する可能性は限定的で脊髄障害を引き起こした際に QOL 低下を起こす可能性が考えられた。

審査結果の要旨

関節リウマチ (RA) では本邦では 1999 年にメトトレキサート、2003 年に生物学的製剤が導入され、頸椎病変の発生が抑制されている可能性があり、頸椎病変の現状と QOL との関連について検討を行った論文である。頸椎病変発生率は 1999 年と比較し環軸椎亜脱臼は 50%、軸椎垂直性脱臼は 75%低下と顕著に低下していた。軸椎下不安定症についても年齢・性別・罹病期間をマッチングさせて比較するとおよそ 40%の低下

を示していた。頸椎病変と QOL を評価する JOACMEQ は頸椎病変進行度のオッズ比が最も高く頸椎病変の進行につれて QOL が低下する傾向が認められた。包括的 QOL 評価である SF-8 では身体的健康度ではどの項目もほとんど影響は認められなかった。RA における QOL 評価である HAQ-DI では頸椎病変の進行により QOL が有意に低下した。これらのばらつきは頸椎病変のみでの QOL への影響は限定的で脊髄障害を合併すると QOL 低下に関連する可能性を示唆している。

以上、現在の治療により RA における頸椎病変の発生が減少している可能性を示すと共に、QOL への頸椎病変の影響が多様な可能性を含むことを示した点に学位論文としての価値を認める。