

|            |  |
|------------|--|
| 氏 名 ・ (本籍) | 杉村 祐介 (岩手県)  |
| 専攻分野の名称    | 博士 (医学)  |
| 学位記番号      | 医博甲第 913 号   |
| 学位授与の日付    | 平成 28 年 3 月 22 日   |
| 学位授与の要件    | 学位規則第 4 条第 1 項該当   |
| 研究科・専攻     | 医学系研究科医学専攻   |
| 学位論文題名     | Prevalence of and factors associated with lumbar spondylolisthesis<br>in patients with rheumatoid arthritis<br>(関節リウマチ患者における腰椎すべりの頻度と関連因子) |
| 論文審査委員     | (主査) 教授 橋本 学<br>(副査) 教授 西川 俊昭      教授 河谷 正仁  |

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

Prevalence of and factors associated with lumbar spondylolisthesis in patients with rheumatoid arthritis

関節リウマチ患者における腰椎すべりの頻度と関連因子

申請者氏名 杉村祐介

## 研 究 目 的

関節リウマチ（RA）は、四肢の関節や脊椎の関節滑膜の慢性炎症を主体とする疾患である。RA 患者における環軸椎亜脱臼や頸椎すべりなどの頸椎病変の頻度は、17-86%と報告され、その危険因子として、若年の発症、長期の罹病期間、高用量の副腎皮質ステロイド投与、抗リウマチ薬の投与数、RA の病期分類である Steinbrocker's stage、機能分類である Steinbrocker's class の進行が関連すると報告されている。一方で、頸椎病変に比べ腰椎病変に関する検討は少ない。これまで RA の腰椎病変としては、骨棘形成を伴わない椎間板腔の狭小化、腰椎すべり、椎間関節のびらん、腰椎側弯が報告されており、その頻度は 45-57%とされている。また、RA 患者の腰椎側弯については、有病率は 32%で、年齢がそのリスク因子であるという報告がある。一方、RA 患者において手術治療の対象となることがある腰椎すべりに関しては、頻度やその危険因子に関する報告はない。本研究の目的は、RA 患者の腰椎すべりの頻度を調査し、その関連因子を検討することである。

## 研 究 方 法

2013 年に、秋田整形外科リウマチグループで診療を行っていた RA 患者 1843 名の中で、頸部痛や腰痛の有無に関わらず単純 X 線で頸椎と腰椎を評価し得た 128 名を対象とし、横断的研究を行った。腰椎すべりは、側臥位の間位で撮影した腰椎側面の単純 X 線像を用い、第 1 腰椎から第 5 腰椎において椎体すべり率が 5%以上の椎体を有する症例を腰椎すべりありとし、頻度とすべりの部位を評価した。椎体すべりの程度は、Meyerding Grading Scale により判定した。また、X 線評価の時点で、年齢、性別、関節リウマチの罹病期間、Steinbrocker's stage, Steinbrocker's class, 血中 C 反応性蛋白（CRP）、血中マトリックスメタプロテイナーゼ 3 (MMP-3)、疾患活動性 (DAS28-CRP)、RA による関節手術の既往、頸椎不安定性の有無、RA の治療薬剤（メトトレキサートの有無・量、抗リウマチ薬の有無、副腎皮質ステロイドの有無・量、生物学的製剤の有無）を調査し、単変量及び多変量解析を用いて、RA 患者における腰椎すべりの発現に関連する因子を検討した。

## 研 究 成 績

47 名 (36.7%)に腰椎すべりを認めた。腰椎すべりの部位は、第 4 腰椎が 48%, 第 3 腰椎が 29%, 第 2 腰椎が 13%, 第 5 腰椎が 10%であった。47 名中、15 名 (31.9%)で複数椎体にすべりを認めた。Meyerding Grading Scale では、Grade I が 89%, Grade II が 11%であった。また、RA 患者の腰椎すべりに関与する因子として、単変量解析にて有意となった評価項目（罹病期間、stage, CRP、頸椎不安定性、関節手術の既往）のうち、多変量解析の結果、血中 CRP 高値（オッズ比 1.50 ; 95%信頼区間 1.00-2.25 ; p=0.048）、関節手術の既往（オッズ比 2.87 ; 95%信頼区間 1.22-6.72 ; p=0.015）が、それぞれ腰椎すべりの発現に有意に関連していた。

## 結 論

本研究においては、RA 患者の 36.7%に腰椎すべりが存在し、血中 CRP 高値と関節手術の既往が腰椎すべりの有意な関連因子であった。このことから、RA の疾患による炎症の程度が、腰椎すべりに影響を及ぼした可能性が示唆される。

## 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：橋本 学

申請者：杉村 祐介

論文題名：Prevalence of and factors associated with lumbar  
spondylolisthesis in patients with rheumatoid arthritis  
(関節リウマチ患者における腰椎すべりの頻度と関連因子)

### 要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、関節リウマチ（RA）における腰椎すべりの頻度とその関連する因子を明らかにする後ろ向きの臨床研究である。対象は秋田整形外科リウマチグループが県内の多施設で診療をおこなっているRA患者1843名のなかから単純XPで頸椎と腰椎を撮像した128名とした。腰椎すべりはXP上の椎体すべり率を5%以上と定義した。また、関連因子として年齢・性別、RA罹病期間、RAの病期・機能分類、血中C反応性蛋白（CRP）などの疾患の活動性の生化学データ、RAによる関節手術の既往、頸椎病変の有無、各種RA治療薬剤の有無などを検討項目とした。検討の結果、RAにおける腰椎すべりの頻度は36.7%と高頻度であり、血中CRP高値と関節手術の既往といったRAによる炎症の活動性が、腰椎すべりに影響する危険因子であることをはじめて明らかにした。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

#### 1) 斬新さ

RAは四肢の関節や脊椎の滑膜の慢性炎症をきたす疾患である。脊椎病変では頸椎病変が主な病変部位であり腰椎病変、とりわけ腰椎すべりに関する詳細な検討はおこなわれていない。本研究はRAにおいて腰椎すべりが高頻度に合併し、炎症の程度がその発現に重要な危険因子となることを、臨床症例の解析に

より初めて明らかにした。

## 2) 重要性

腰椎すべりは進行すると脊柱管狭窄症状をきたし、患者様の生活の質の低下に直結する重要な疾患である。今回の研究からRAの活動性の高い症例では腰椎病変が高頻度に発生することが判明した。このことは、今後RA患者で腰椎病変の有無を積極的に検索すべき症例の選択と早期の診断・治療につながるものと考えられる。医療費の削減と早期の治療による患者様の生活の質の維持が可能となると考えられ、臨床的に重要な研究といえる。

## 3) 研究方法の正確性

対象症例は秋田整形外科リウマチグループが県内の多施設で標準化された診療をおこなっているRA症例である。また、腰椎すべりに関しては、すべりの部位は椎体すべり率と呼ばれる指標を用いて正確に評価され、すべりの程度はMeyerdig分類を用いて正確に評価されている。このように、RAや腰椎すべりの診断基準および症例データの正確性・客観性は担保されている。また、危険因子の解析も、臨床的に十分な症例数で単変量解析ののち多変量解析を加えており、客観的な評価法であり、正確性があると考えられる。

## 4) 表現の明瞭さ

本研究では、X線画像を用いた腰椎すべりの計測方法や、患者背景、疾患活動性、投与薬剤などの評価項目、用いた統計学的手法について明瞭に記載されている。また腰椎すべりの頻度、部位、程度や、研究で示された危険因子の結果については表を用いて簡潔かつ明瞭に記載されている。

。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。