

関節リウマチにおける手指関節破壊の危険因子と機能再建のタイミングに関する研究

研究分担者 桃原茂樹 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

最近の薬物治療の進歩により関節リウマチ (RA) は劇的にその治療成績が向上しているが、依然として関節破壊が進行する例も決して稀ではない。そこで本研究では、質的向上の上で特に重要な機能を司る手指に関してその関節破壊の危険因子を検討し、さらに関節破壊が進行した結果、手指伸筋腱断裂が生じた場合にはどのタイミングで外科的治療を行えば術後成績がより改善するかについて検討を行った。その結果、Sharp score を用いて関節破壊に關与する因子の多変量解析では、抗 CCP 抗体陽性、女性、50 歳以下の発症年齢、HLA-DR shared epitope、PADI4 risk allele が危険因子であることが判明した。さらにこれら危険因子が相加的に増えることにより、手指の関節破壊が有意に進行することも明らかになった。また関節破壊に伴う手指伸筋腱断裂に関しては、術前待機期間が長くと断裂本数が増加する傾向にあり、これが結果的に治療成績に反映することが明らかになった。即ち、伸筋腱断裂が生じた場合には速やかに再建術を行うことが治療成績を向上する結果であった。これら研究結果は、RA における手指に関しての質的向上を目指した治療の方向性を示す一助になると考えられた。

A. 研究目的

最近の薬物治療の進歩により関節リウマチ (RA) は劇的にその治療成績が向上している。しかし、依然として完全には病勢を沈静化しているとは言えず、長期での quality of life (QOL) については明らかにされていない。また RA に罹患しても関節破壊の個人差は大きく、関節破壊の進行が早い症例と比較的緩徐な症例と個々の例で関節破壊様式が異なる。そこで本研究では RA 症例における手指 Sharp score による発症 5 年の時点でのスコアリングを行い、関節破壊進行に関して検討し、手指関節破壊に關与する危険因子について解析を行った。

さらに手関節の関節破壊に伴う手指伸筋腱断裂に関しては、どのタイミングで外科的治療を行えばよいかこれまで報告が無かった。そこで、RA の質的向上を目指すために、今回はさらに手指伸筋腱断裂の術後治療成績に關係する因子の検討も行った。

B. 研究方法

当施設 IORRA コホート研究登録された症例を対象とした。発症時の手の単純 X 線と同意が得られた DNA のサンプルがある 830 例を対象として、発症 5 年後の Sharp score を用いて手指の関節破壊のスコアリングを行った。IORRA コホートからの臨床情報と、遺伝子から危険因子について解析を行った。

また手指伸筋腱断裂症例に対しては、手関節手術と伸筋腱再建術を施行した RA 患者 64 名 68 手 (女性 57 例, 男性 7 例) の検討を行った。術後治療成績を優、良、不可に分けてこれらに影響する因子について検討した。

(倫理面への配慮)

所属大学倫理委員会で認可された規定に基づき、対象者全員から同意を得て検討は行われ、これら結果が

らは個人のデータの開示や同定は一切出来ない。

C. 研究結果

Sharp score を用いて関節破壊に關与する因子の多変量解析では、抗 CCP 抗体陽性 (P=0.00056)、女性 (P=0.0059)、発症年齢 (P=0.024) であり、遺伝子では HLA-DR の shared epitope (P=0.0021) と PADI4 risk allele (P=0.037) の 2 遺伝子に有意差が認められた (表 1)。

表 1 . ステップワイズ重回帰分析による手指関節破壊進行に關与する危険因子の解析 (n = 830)

リスク因子	β (95% CI)	P
ACPA 陽性	0.12 (0.05 - 0.17)	0.00056
女性	0.09 (0.03 - 0.16)	0.0059
発症年齢	-0.07 (-0.14 - -0.01)	0.024
HLA-DRB1 SE	0.11 (0.04 - 0.17)	0.0021
PADI4 risk allele	0.07 (0.004 - 0.14)	0.037

95% CI, 95% confidence interval; ACPA, anti-citrullinated peptide antibody; SE, shared epitope; PADI4, peptidyl arginine deiminase type IV

さらに、これら5つの危険因子が増えるに従い相加的に関節破壊が進行することが明らかになった(図1)。

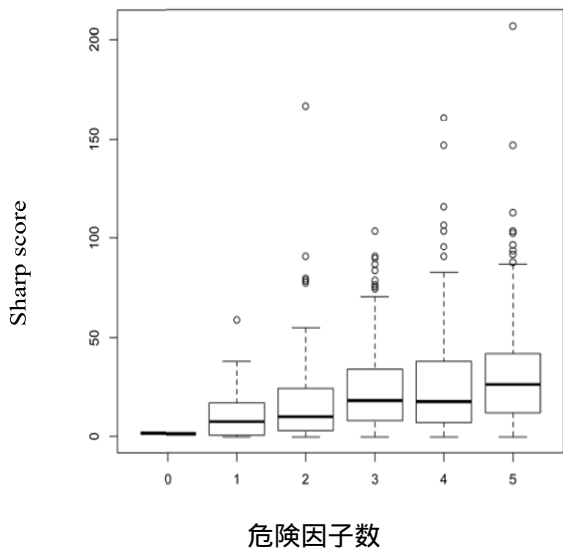


図1 . 発症5年時の手のSHS

次に、手指伸筋腱断裂に対し、手関節手術と伸筋腱再建術を施行したRA患者を対象として治療成績と各因子について重回帰分析を行った(表2)。

表2. 関節リウマチ患者における手指伸筋腱再建術の予後因子に関する検討

	回帰係数	p 値
手関節術式	0.21	0.43
手術-RH 開始期間	0.001	0.92
RH 頻度	0.17	0.51
腱再建法	-0.02	0.89
断裂腱本数	-0.28	0.0002
罹病期間	0.0007	0.95
年齢	-0.006	0.28

これより、術後成績は断裂腱本数に統計学的に関連していることが判明した。そこでさらに、断裂本数と待機期間を検討したところ、待機期間が長くなるに従って断裂した腱の本数が増えることが明らかになった(図2)。

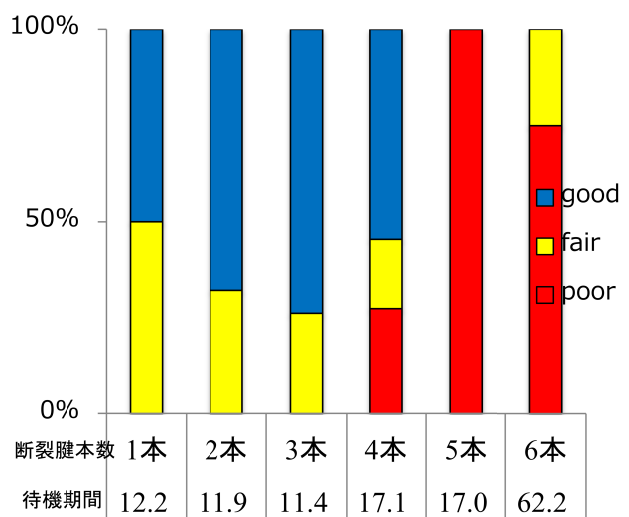


図2 . 断裂腱本数と待機期間

そこで、目的変数を断裂腱本数、説明変数を待機期間として回帰分析を施行したところ、回帰係数 0.01 (P=0.03) で断裂腱本数は待機期間と有意に関連していることが判明した。即ち、伸筋腱断裂が判明した時点で速やかに外科的治療を行えば治療成績が良いことが明らかになった。

D. 考察

RAは全身の関節障害を来す疾患であるが、手指に障害が生じるとQOLに大きく左右する。最近、我々も含めた国際共同研究によるRAにおけるGWASによりRA関連遺伝子101が報告された¹。しかし、これら遺伝子は疾患感受性遺伝子に位置付けられており、重症化に関連しているかは定かではない。そこで今回の検討を行ったところ、抗CCP抗体陽性、女性、発症年齢、そして遺伝子情報ではHLA-DRB1 shared epitopeとPADI4 risk alleleが手指関節破壊の危険因子であることが判明した²。臨床情報である抗CCP抗体陽性や女性に関してはこれまでも多くの報告があるが、若年発症が危険因子である報告はない。また、遺伝子に関しては、HLA-DRのshared epitopeを保有する患者は、保有しない患者に比べて、RAに特異的は自己抗体である抗CCP抗体陽性の割合が高いことが報告されている。さらに今回は有意差がみられなかった喫煙との組み合わせが発症に大きく関与しているという報告もある。また、PADI4についてはタンパクのシトルリン化を担う酵素で、抗CCP抗体などRA患者の血清中にはシトルリン化されたタンパクに対する抗体が高率に存在することが明らかになっている。PADI4遺伝子には大きく2つのハプロタイプがあり、疾患感受性のハプロタイ

プから転写される mRNA は、非感受性型からのそれに比べて安定性が高く、結果として遺伝子発現量が高い。そして、さらに興味深いことにさらに、これらの危険因子が増えるに従い相加的に関節破壊が進行することも明らかになった。これらの結果は、今後発症時での強力な薬物治療を行うべきかどうかの指標になる可能性が期待された。

さらに、実際に薬物治療に抵抗して手関節の関節破壊が進行し、結果的に伸筋腱断裂が生じた場合には、どのタイミングで外科的治療を行えば治療成績が良いかは明らかにされていなかった。そこで今回の結果からは、断裂が生じた時点で速やかに外科的再建術を行うと治療結果が良い事が判明した。このことは、リウマチ内科医に対しても伸筋腱断裂が生じた場合には、直ぐに専門医にコンサルトすることが望ましいという重要なメッセージになると思われた。

E. 結論

RA の手指における関節破壊に関与する危険因子の検討を行った。これら危険因子を多く有する場合には手指関節破壊が進行する可能性が高く、慎重な経過観察と強力な薬物療法、さらに外科的治療の対象となることを認識する必要がある。さらに伸筋腱断裂が生じた場合には速やかに外科的治療を行うことが望ましく、これらを踏まえて治療を行うことがRA という疾患での質的向上を目指す結果に繋がると考えられた。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照のこと。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. the RACI consortium. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature. 2013 Dec 25. doi: 10.1038/nature12873.

2 . Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. PLoS One. 2013;8(4):e61045. doi: 10.1371/journal.pone.0061045.

3. Sakuma Y, Ochi K, Iwamoto T, Saito A, Yano K, Naito Y, Yoshida S, Ikari K, Momohara S. Number of ruptured tendons and surgical delay as prognostic factors for the surgical repair of extensor tendon ruptures in the rheumatoid wrist. J Rheumatol. 2014 Feb;41(2):265-9. doi: 10.3899/jrheum.130861.