

欧州リウマチ学会 (EULAR 2016)

公益財団法人日本リウマチ財団国際学会派遣医師報告書

於 2016 年 6 月 8 日～ 11 日 英国 ロンドン

多田 昌弘

大阪市立総合医療センター 整形外科 医長

私は「Bone mineral density of whole body can predict fractures in patients with rheumatoid arthritis: Findings from the TOMORROW study (全身骨密度は関節リウマチ患者の骨折を予測しうるか—TOMORROW 研究からの解析—)」という表題でポスター発表を行った。世界各国から参加した rheumatologist と議論し、有意義な時間を過ごすことができた。今回私が発表した研究の内容と学会でのトピックスをまとめる。

関節リウマチ (RA) 患者は、健常者に比べて転倒・骨折が多いと報告されている。しかし、生物学的製剤の登場で寛解の達成・維持が可能となった。また、RA 患者の生活の質は以前に比べ大きく改善してきた。このように治療法が大きく変わった現在、本当に RA 患者で転倒・骨折が多いのかを調べるため、我々のグループは、健常ボランティアを含めた 10 年間の前向きのコホート研究 (TOMORROW 研究) を 2010 年から開始した。本研究の目的は、RA 患者の骨粗鬆症と転倒・骨折の関係性を健常者と比較することで明らかにし、転倒・骨折の予防に役立てることである。

これまで、ステロイドの減量が骨代謝マーカーを改善すること (M. Tada, Osteoporosis Int: 27; 729-35, 2016), 骨密度に影響を与える因子の検討 (M. Tada, poster FRI0077, EULAR2014) を行い、報告してきた。今回の発表では、研究開始時の全身骨密度が 5 年間における骨折を予測しうるかを検討し、骨折のリスクを上昇させる全身骨密度の cut off 値を求めた。骨折を生じた患者 (骨折群) と生じなかった患者 (非骨折群) のベースラインの骨塩量、筋肉量、脂肪率を調査し、ROC 解析を行った。

5 年間の骨折率は RA 患者 14.9%, 健常者 10.4% と有意差を認めなかった ($P=0.231$)。RA 患者と健常者の合計 358 人 (骨折群 39 人, 非骨折群 319 人) を検討したところ、骨折群の骨塩量 ($0.914 \pm 0.123 \text{g/cm}^2$) は非骨折群 ($0.995 \pm 0.125 \text{g/cm}^2$) に比べて有意に低いことがわかり ($P=0.001$)、RA 患者のみの解析でも、同様の結果が得られた (骨折群: $0.873 \pm 0.090 \text{g/cm}^2$, 非骨折群: $0.977 \pm 0.134 \text{g/cm}^2$, $P=0.002$)。一方、筋肉量と脂肪率においては両群で有意差はなかった。RA 患者において、骨塩量の cut off 値を 0.869g/cm^2 と設定すると、AUC は 0.734 で感度 72.2%, 特異度 65.7% だった ($P=0.01$)。骨塩量が 0.869g/cm^2 未満の RA 患者では、 0.869g/cm^2 以上の患者と比較して、5 年以内に骨折するリスクはオッズ比で 5.3 倍であることが明らかになった。リウマチ白書 2015 によると RA 患者の約半数で骨粗鬆症を合併していると報告されている。また、人口の高齢化に伴い、高齢者の RA 患者が今後増加してくることが考えられる。以上のことから骨粗鬆症、転倒・骨折への取り組みは今後ますます重要となると考えられる。

学会でのトピックスとして、EULAR recommendations for management of RA が 3 年ぶりに改訂され、JAK 阻害薬が生物学的製剤と同列で扱われるようになった。また、生物学的製剤の減量・休薬、新しい bio marker の研究、precision medicine (最適化治療) への取り組み、開発中の JAK 阻害薬の成績などの報告があった。

明石 健吾

神戸大学医学部附属病院 膠原病リウマチ内科 特定助教

私は「Knockout of endothelin type B receptor signaling attenuates bleomycin-induced skin sclerosis in mice」という表題で口演発表した。

全身性硬化症 (SSc) は未だ原因不明の膠原病であり、その病態を解明すべくブレオマイシン (BLM) 誘導皮膚硬化マウスが動物実験モデルとして広く用いられている。エンドセリン-1 (ET-1) は SSc の病態と関わっていることが知られており、BLM 誘導皮膚硬化モデルにおいても ET-1 が重要な役割を果たしていることが報告されている。ET-1 には 2 種類の受容体、則ちエンドセリン A (ET_A) 受容体とエンドセリン B (ET_B) 受容体が存在し、 ET_A 受容体は線維化において重要な役割を果たしていることが知られているが、皮膚硬化における ET_B 受容体の役割は未だ十分評価されていなかった。完全な ET_B 受容体欠損マウスは腸管神経叢を欠損し巨大結腸を発症するため生存できないが、我々は腸管神経叢で ET_B 受容体発現がレスキューされた ET_B 受容体欠損マウス (以後 ET_B KO マウス) に対して BLM 誘導皮膚硬化モデルを適応することで、皮膚硬化における ET_B 受容体シグナルの役

割を評価した。

正常マウス (以下 WT マウス) に BLM 投与を行ったところ有意に皮膚硬化・皮下脂肪萎縮がみられたが、 ET_B KO マウスでは BLM 投与による皮膚硬化・皮下脂肪萎縮が見られなかった。また、線維化において重要な役割を果たしている α SMA 陽性の筋線維芽細胞数は、BLM 投与 WT マウスではその真皮内に有意に増加したが、 ET_B KO マウスでは BLM 投与に伴う筋線維芽細胞数増加を認めなかった。次に WT マウスならびに ET_B KO マウスの皮膚から筋線維芽細胞を抽出し、培養を行った。 ET_B KO マウス由来の皮膚培養筋線維芽細胞では、 ET_B receptor mRNA の発現はみられず、 ET_A receptor mRNA は WT マウス由来皮膚筋線維芽細胞と同等の発現レベルを示した。これらの皮膚由来培養筋線維芽細胞に対して BLM や ET-1 で刺激を行ったところ、 ET_B KO マウス由来筋線維芽細胞では、WT マウス由来筋線維芽細胞で見られるような α SMA や collagen 1a1 の mRNA 発現亢進は見られず、同様に可溶性コラーゲン産生の亢進も見られなかった。

本研究において、我々は ET_B KO マウスが BLM 誘導皮膚硬化に抵抗することを明らかにし、その機序として ET_B KO マウスでは BLM 投与に伴う筋線維芽細胞の誘導が抑制されることを証明した。皮膚由来筋線維芽細胞において、ET-1 - ET_B 受容体シグナルは、 ET_A 受容体のシグナルとは独立し、筋線維芽細胞の分化やコラーゲン産生に関連していることが示唆された。

私が発表した強皮症の病態・治療に関するセッションでは、どの演題も活発な議論がなされ、私も座長や参加者と有意義な議論を行うことができた。この経験を踏まえ、甚だ微力ではあるが、今後も強皮症ならびに多くの膠原病疾患の診療・研究に役立てたい。

(編集部によって一部改変)



グリニッジ天文台からロンドン市内を望む (撮影: 多田昌弘氏)