

東海大学大学院令和4年度博士論文

関節リウマチ患者において、疾患活動性が高い、また腎機能が低下しているほど、筋肉量が減少する
～7年間の長期観察研究より～

東海大学大学院医学研究科

野木 真一

- ・この 学位論文 は、 JCSM Clinical Reports に掲載された主要公刊 論文を基に作成された。
- ・ JCSM Clinical Reports に掲載された主要公刊論文の一部を 学位論文 に用いることに加えて、学位論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

1. 総括

< 背景 >

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) 患者において、筋肉や筋力は日常生活動作 (activities of daily living ; ADL) を考える上で重要な因子である。特に“サルコペニア”という疾患概念が提唱され、加齢に伴い生じる骨格筋量低下や筋力低下の状態であり、生命予後とも関連するとされる。しかしながら RA 患者における筋肉量変化を解析した報告は少なく、本研究において RA 患者の患者背景、疾患活動性と筋肉量との関連、また 7 年間に及ぶ期間の筋肉量変化の関係を解析することを目的とした。

< 方法 >

2010 年に RA の女性患者 101 例の筋肉量を測定した。
①単年度での RA 患者筋肉量を解析する研究として、健常人女性 82 例と RA 患者の体組成を比較、RA 患者背景と筋肉量の関連、RA 活動性と筋肉量の関連、身体

機能評価(modified health assessment questionnaire: mHAQ)と筋肉量の関連などを検討した。

また、②7年間の長期の研究として、7年後の2017年に再度筋肉量を測定できた79例を対象に、2010年の筋肉量や筋肉量変化(2010年と2017年の筋肉量の差、2017年/2010年筋肉量比)と、患者背景、RA疾患活動性、治療、腎機能などとの関連を解析した。

筋肉量は生体電気インピーダンス法にて評価した。

< 結果 >

①RA患者群(n=101)は、健常人群(n=82)と比較して有意に体脂肪率が高く、筋肉量が少なかった。2010年の筋肉量は、有意に年齢、RA罹患期間、患者疼痛 visual analogue scale (VAS)、患者総合評価 VAS、mHAQ、CRP 値、血沈値、RA 疾患活動性(disease activity score in 28 joints: DAS28)において、筋肉量と負の関係を示した。

②7年間のRA疾患活動性と、7年間の筋量変化(2017年筋肉量－2010年筋肉量)と2017/2010筋肉量比は、有意な逆相関を示した。これらの結果は2010年の時点での筋肉量、ステロイド使用有無、年齢、mHAQ、RAのStage分類、Class分類との関連は見られなかった。Estimated glomerular filtration rate (eGFR)と、7年間の筋量変化(2017年筋肉量－2010年筋肉量)と2017/2010筋肉量比は、正の相関を示した。また、多変量解析で7年間に5%を超えて筋量が減少することに有

意に関連する因子として、 $\text{DAS28(CRP)} > 2.6$ （オッズ比 3.49; 95% 信頼区間 : 1.2-11.1; $p=0.028$ ）、2010 年の $\text{eGFR} \leq 80$ （オッズ比 3.42; 95% 信頼区間 : 1.2-11.1; $p=0.030$ ）があげられた。年齢、ステロイド定期使用有無、身長、体重、Stage 分類、Class 分類の関連はみられなかった。

< 考察 >

本研究では RA の疾患活動性が高い程、7 年後の筋肉量が減少する傾向がみられた。RA 患者における筋肉量変化を 7 年に及ぶ長期に検討した研究は本研究が初めてである。RA の疾患活動性が高い患者は、疼痛、関節変形などで ADL が低下し筋肉量が減少する可能性がある。実際、2010 年の単年度で評価した 101 名の解析では、筋肉量は有意に年齢、RA 罹患期間、患者疼痛 VAS、患者総合評価 VAS、mHAQ、CRP 値、血沈値、 DAS28(ESR) 、 DAS28(CRP) において、いずれも有意な負の相関を認めた。一方、7 年間の平均 mHAQ は、7 年間の筋量変化(2017 年筋肉量－2010 年筋肉量)及び 2017/2010 筋肉量比との間に相関はみられず、7 年間の平均 DAS28(ESR) 及び DAS28(CRP) が、7 年間の筋量変化と 2017/2010 筋肉量比と有意な逆相関を示した。多変量解析においても 7 年間で 5%を超えた筋量減少は 7 年間の平均の $\text{DAS28(CRP)} > 2.6$ との関連が有意に見られた。長期におよぶ筋肉量の減少には ADL よりむしろ RA 疾患活動性の方がより強く影響する可

能性が示された。

< 結論 >

RA 患者において、疾患活動性が高い患者、腎機能低下患者ほど 7 年後の筋肉量が減少している傾向であった。抗リウマチ薬による疾患活動性のしっかりとしたコントロール、腎機能の維持が長期的な筋肉量低下を防ぐ上で重要と考える。

2. 研究の背景

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) は自己免疫による慢性炎症性疾患であり、関節の滑膜炎を主体として進行性に関節変形や関節破壊をきたす疾患である。近年、生物学的製剤や janus kinase 阻害剤の登場により、RA 治療は飛躍的な進化を遂げた。メトトレキサートを中心とする抗リウマチ薬や上記薬剤を使用することで、RA 活動性をしっかりとコントロールすることが可能になってきた。しかしながら、未だに疾患活動性が高い患者の中には、これらの薬剤が副作用や合併症などで使用が困難であったり、また効果が不十分で疾患コントロールが悪い患者群も存在する。そういった患者では関節破壊や変形が進行してしまい、日常生活動作 (activities of daily living ; ADL) の低下をきたす可能性がある。ADL を考える上では身体上のいくつかの因子の関与が考えられるが、その中で特に

筋肉量や筋力は重要な因子である。

近年、世界的に高齢化が進み、とりわけ日本ではその程度が著しく、RAにおいても高齢者における機能障害や介護など社会的にも大きな問題となっている。そういった中で”サルコペニア”という疾患概念が注目されつつある。1989年に Irwin Rosenberg によって提唱された、ギリシャ語で筋肉を表す「sarx (sarco: サルコ)」と喪失を表す「penia(ペニア)」の造語である。サルコペニアは加齢に伴い生じる骨格筋量低下や筋力低下と定義され、ステマティックレビューやメタ解析で、高齢者におけるサルコペニアは総死亡率予測因子となりうるとする報告もみられる。特に RA 患者における筋肉量低下、筋力低下は一般の高齢者と比べて要因は複合的であり、加齢の要素に、関節変形による運動機能低下によるのみならず、低栄養や炎症自体も関連しているとする報告もみられる。高齢化する RA 患者においても、サルコペニアをいかに予防するかは重要なテーマである。

しかしながら、こういった RA 患者における筋肉・体組成分析の分析・報告はまだ少ないのが現状である。それらの報告でも、単年度（時系列的に一ポイント）での測定・解析がほとんどであり、年単位で長期的な筋肉量変化を解析した報告はほぼ見られない。サルコペニアを予防する分析を行うためには、やはり年単位の長期的な筋肉量変化の解析が必須であると考ええる。

そこで我々は、本研究において RA 患者の患者背景、疾患活動性と筋肉量との関連、また RA 患者の約 7 年間に及ぶ期間の筋肉量変化と、患者背景や RA 疾患活動性、治療薬や腎機能との関係の解析を行った。本研究より RA 患者におけるサルコペニア進行をいかに予防するか、関連する因子の解析により考察したので報告する。

5. 考察と展望

101名のRA患者における2010年の単年度での筋肉量解析では、RA患者群は、健常人群と比較して有意に体脂肪率が高く、筋肉量が少なかった。またステロイド使用あり群は、使用なし群と比較して、筋肉量に差はみられなかったが、有意に体脂肪率が高かった。RA患者の筋肉量は有意に年齢、RA罹患期間、患者疼痛VAS、患者総合評価VAS、身体機能評価(mHAQ)、CRP値、血沈値、DAS28(ESR)、DAS28(CRP)において、いずれも有意な負の相関を認めた。またRAのStage分類、Class分類の進行と共に、筋肉量、LMIは有意な減少傾向にあった。

さらにその後、我々は7年に及ぶ筋肉量の変化を評価することができた。その結果、RAの疾患活動性が高い程、7年後により筋肉量が減少する傾向がみられた。これまでの研究報告において、RA患者における筋肉量変化を長期にわたり検討した研究は確認できず、本研究は7年に渡る変化を評価し得た初めての研究報告である。

RAの疾患活動性が高い患者では、ADLが低いこと、疼痛があること、関節変形がみられることなどの理由により身体活動度の低下から筋肉量が減少してしまっている可能性がある。実際、2010年の単年度で評価した101名からの解析では、筋肉量は有意に年齢、RA罹

患期間、患者疼痛 VAS、患者総合評価 VAS、身体機能評価 (mHAQ)、CRP 値、血沈値、DAS28(ESR)、DAS28(CRP)において、いずれも有意な負の相関を認めた。また、RA の Stage 分類、Class 分類の進行と共に、筋肉量が有意に減少しており、これらの結果は患者の疼痛や RA の活動度、身体機能低下などが筋肉量低下に影響していることを裏付けるデータであるものと考えている。またステロイド自体が副作用としてステロイド筋症などの筋力低下や筋萎縮を起こす可能性もありうるため、ステロイド使用有無で解析したが筋量に差はみられず、また一日投与量や総量と筋肉量にも相関は認めずその影響は限定的と思われた。ただし脂肪率はステロイド使用群で有意に高値であり、ステロイドの脂肪など代謝への影響はあり得るかもしれない。

一方、上記単年度での解析とは対照的に、7 年間の身体活動度を評価した平均 mHAQ で見ると、7 年間の筋量変化(2017 年筋肉量－2010 年筋肉量)及び 2017／2010 筋肉量比との間に相関はみられなかった。しかしながら、7 年間の平均 DAS28(ESR)及び DAS28(CRP)は、7 年間の筋量変化と 2017／2010 筋肉量比と、有意な逆相関を示した。さらに、MTX、生物学的製剤、ステロイド定期使用の有無においては、7 年間の筋肉量変化に統計学的に有意差は見られなかった。多変量解析から、この 7 年間で「5%を超えた筋量減少」は 7 年

間の平均の DAS28(CRP) > 2.6 との関連が有意に見られた。これは RA 疾患活動性が高い程、筋肉量減少がみられることが多変量解析においても示唆された。一方、年齢、ステロイド定期使用の有無、身長、体重、Steinbrocker の Stage 分類、Class 分類の関連はみられなかった。7 年という長期におよぶ筋肉量の減少には、ステロイドの影響は限定的と思われ、また身体活動度などの ADL の要素よりむしろ、RA の疾患活動性の方がより強く影響する可能性が示され、この点は非常に興味深い。

これらの結果を基礎的にサポートしうるいくつかの研究もみられる。Hida らは、40 歳以上のある地域住民 335 名を対象に解析したところ、サルコペニアや身体機能が炎症や動脈硬化との関連を示唆し、その中で血清 CRP 値はサルコペニアの独立した危険因子であり、身体機能との関連を指摘している。また、サルコペニアや筋肉量低下は、身体機能の低下のみならず、炎症性サイトカイン(例えば interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-1 β など)、酸化ストレスなどでも招きうるとされる。近年、“カテキシア”という疾患概念が高齢者における消耗性の病態として広く理解されている。ギリシャ語の“悪い”を意味する“cac”と、“状態”を意味する“hexis”の造語である。カテキシアは、炎症、インスリン抵抗性、食思不振症、筋肉における蛋白質異化亢進などとの関連が示さ

れている。サルコペニアはカテキシアの要素の一つと考えられている。RAにおけるカテキシアは、RA疾患活動性、CRPやIL-6などの炎症や身体機能低下とも関係しているとされる。またRAでの慢性炎症は、代謝亢進や異化亢進状態によるエネルギー消費反応とされ、結果として筋肉量の低下をまねくと考えられている。

こういった基礎的な報告や、我々の研究結果からも、RAの長期的な高疾患活動性が継続することで、慢性炎症の持続状態をもたらし、7年の歳月の中で筋肉量の低下をまねいた可能性を考えている。ADLは筋肉量低下と直接関連する重要な因子であるが、我々の研究から、長期的な筋肉量低下を防止するためには、RAの抗リウマチ薬による十分なコントロールこそが最も重要な要素であると考えている。

そういった観点からもRAの基礎的な炎症病態をよく理解する必要がある。RAにおいて、IL-6やTNF α などは重要な役割を果たしている炎症性サイトカインである。これらのサイトカインをブロックする薬剤がRA疾患活動性低下させる治療で非常に高い有効性を示しており、筋肉量低下を防いでいる可能性もある。我々の研究においては、これら薬剤の影響を検証するには症例数が不十分なため困難であったが、Tournadreらは21例のRA患者を対象にIL-6阻害剤であるトシリズマブでRA治療を行った結果、21例のコントロール

群（年齢・性別・BMI・代謝疾患など背景を一致させた群）と比べて、1年後の四肢の徐脂肪体重（一般に筋肉量と相関）の有意な増加がみられたと報告していることは非常に興味深い。

さらに本研究において、7年間の筋量低下と、2010年の eGFR と正の相関を示した。これらは腎機能が低下している程、筋肉量が低下していく可能性が示唆された。慢性腎臓病(CKD)患者において尿毒素(インドキシル硫酸など)が筋萎縮、筋量低下を引き起こすとの報告がみられる。インドキシル硫酸は代謝を変化させ(解糖系亢進など)、クエン酸回路(TCA サイクル)を低下させると考えられている。結果として筋肉のミトコンドリア機能低下や ATP 欠乏をもたらすと解釈している。さらに CKD では筋肉再生障害に加えて、慢性炎症、インスリン抵抗性、ホルモン異常、栄養不良、ビタミン D 欠乏、酸化ストレス、ユビキチン修飾などの様々な因子が蛋白質の異化亢進に関係しているとされる。また CKD 患者ではレニン・アンギオテンシン系亢進が筋肉再生を障害し、ユビキチン-プロテオソームのタンパク異化を亢進するとされている。RA 患者においても、腎機能低下患者においてはこのような上記基礎的な機序により筋肉量低下を来した可能性を考えるが、RA 病態ではさらに炎症やサイトカインなども複雑に関与してくる可能性もあり、RA における CKD の基礎的な研究がさらに必要と考える。

本研究ではいくつかの limitation が存在する。

- ・ 本研究は後ろ向き研究であること。
- ・ 女性に限定した研究であること。
- ・ 症例数が十分とは言えないこと。
- ・ NinJa データベースにおける DAS28(ESR)や DAS28(CRP)の値は年一回の測定ポイントであり、RA の疾患活動性と筋肉量低下を評価する上での的確に示せているかどうかという問題が存在する可能性があること。
- ・ 腎機能は血清クレアチニン値、年齢、体重から算出した eGFR で評価しており、筋肉量の少ない患者は腎機能が過大評価されている可能性がある。血清シスタチン C で評価することも必要と思われるが、本研究では同採血データが少なく評価できていないこと。

などが挙げられる。

今後、さらに症例数を蓄積していき、男女の性差の違いや付随するホルモンなどの関与など、検査データや臨床データの多方面からの詳細な解析、さらなる長期にわたる RA 患者の筋肉量への影響、そして生物学的製剤や JAK 阻害剤など含めた薬剤ごとの筋肉量予防に関する解析など研究を進めていく必要があるものと考えている。

6. 結論

RA 患者は健常人と比べて、有意に筋肉量が少なく、脂肪が多かった。ステロイド使用あり群は、使用なし群と比較して筋肉量に差はみられなかったが、有意に体脂肪率が高かった

また RA 患者における、7 年間の長期の筋肉量を評価した研究では、疾患活動性が高い患者、腎機能低下患者ほど 7 年後の筋肉量が減少している傾向がみられた。

RA 患者におけるサルコペニアを予防するためには、抗リウマチ薬による疾患活動性のしっかりとしたコントロール、腎機能の維持が長期的な筋肉量低下に重要と考える。