

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	機能再建・再生科学領域 運動機能病態修復学教育研究分野 氏名 石橋 恭太
(論文題目) Detection of synovitis in early knee osteoarthritis by MRI and serum biomarkers in Japanese general population. (一般地域住民女性を対象とした早期変形性膝関節症における炎症性マーカーと MRI 上の滑膜炎所見の比較)	
(内容の要旨) 【目的】 変形性膝関節症 (Osteoarthritis: OA) は、膝関節の痛みや可動域制限を生じることにより、高齢者を中心に Ability of Daily Life(ADL)や Quality of Life(QOL)の著しい低下をもたらす疾患である。近年はその発症予防の観点から、単純 X 線上で OA 変化を生じる前段階の『早期 OA』という概念が注目されている。OA の進行には膝関節内の滑膜炎の存在が指摘されているが、早期 OA における滑膜炎の関与に関する報告は少ない。本研究の目的は、地域一般住民女性を対象に早期 OA における炎症性マーカーと MRI 上の滑膜炎所見の関連を検討することである。 【方法】 2017 年度地域住民健診に参加した 30~79 歳の女性 577 名 (55.6±13.3 歳) を対象とし、単純 X 線上 OA 変化を認めない者を抽出し、膝 MRI を施行した。Luyten FP らによる診断基準 (Kellgren-Lawrence 分類 0/1、関節裂隙圧痛、KOOS 2 項目陽性) に従い早期 OA を判定し、正常膝と早期 OA の 2 群で比較した。 調査・測定項目は以下であった。 ① 単純 X 線：両膝立位正面像を Kellgren-Lawrence (KL) 分類で評価した。本解析では KL 2 以上の画像上明らかな OA 変化 (骨棘・関節裂隙の狭小化) を有する症例は除外した。 ② 単純 MRI：脂肪抑制 T2 強調像にて滑膜炎を Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) に基づき、0=normal; 1=<33% of maximum potential distention; 2=33%–66% of maximum potential distention; 3=>66% of maximum potential distention の 4 段階で評価した。また定量的評価として、膝蓋上嚢の水腫体積(cm ³)を OsiriX (Newton Graphic)を用いて測定した。 ③ 炎症性マーカー：早朝空腹時採血を用いて、炎症性マーカーとして MMP-3 (matrix metalloproteinases-3)、高感度 CRP (highly-sensitivity C-reactive protein)、IL-6 (interleukin-6)、アディポネクチンを測定した。 ④ 膝症状：自己記入式アンケートである Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) で評価した。無症状が 100 点で、最悪の症状が 0 点である。Symptom、Pain、ADL、QOL の各下位尺度は 85 点以下を陽性とした。 統計解析として、2 群間の比較は、正規性に基づいて t 検定および Mann-Whitney U 検定を用いた。また、従属変数を水腫体積とし、年齢、BMI、炎症性マーカーとの関連を、重回帰分析を用いて評価した。水腫体積による、早期 OA の診断予測を ROC (receiver operator characteristic)解析で評価した。	

【結果】

255 名が本解析に含まれた。平均年齢は 54.5 ± 9.3 歳、BMI は $22.1 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ であった。早期 OA と診断されたのは 54 名 (21%) であった。

1, 早期 OA の有無による 2 群間の比較

年齢、BMI、KL 分類は 2 群間で有意差を認めなかった。炎症性マーカーは血清 MMP-3 濃度のみ早期 OA 群で、正常膝より高値であった (各々 $39.0 \pm 38.3 \text{ ng/ml}$, $32.5 \pm 10.2 \text{ ng/ml}$, $p=0.025$)。

WORMS の滑膜炎スコアは正常群で 0.2 ± 0.4 点、早期 OA 群で 0.6 ± 0.9 点、水腫体積は正常群で $2.0 \pm 1.3 \text{ cm}^3$ 、早期 OA 群で $3.5 \pm 4.6 \text{ cm}^3$ と早期 OA 群で有意に滑膜炎の所見を認めた (各々 $p = 0.003$ 、 $p = 0.001$)

2, 炎症性マーカーと水腫体積の関連

重回帰分析より、水腫体積は BMI ($\beta = 0.263$; $p=0.020$) と血清 MMP-3 濃度 ($\beta = 0.604$; $p < 0.001$) に有意な関連を認めたが、他の炎症性マーカーと関連は認めなかった。

3, 水腫体積による早期 OA の診断予測

早期 OA の診断予測における、水腫体積の cut off 値は 2.42 cm^3 であった (AUC = 0.578; odds ratio: 2.40; $p = 0.013$)。71 名 (28%) が 2.42 cm^3 より多い水腫体積を認め、感度は 46% で、特異度は 77% であった。

【考察】

一般地域住民健診から女性の早期 OA 患者を対象に、滑膜炎と炎症性マーカーの関連を調査した。OA の進行に膝関節内の炎症が関与することは報告されていたが、本調査では X 線で異常を認めない段階でも膝関節内に滑膜炎が存在することを明らかにした。水腫体積と各 KOOS は負の相関を認め、滑膜炎と膝症状が関連を認めるという、従来の結果を支持していた。MRI 評価より、早期 OA 群では滑膜炎スコアが正常膝に比べ高値であったが、比較的 mild な炎症であった。血清 MMP-3 濃度は関節リウマチの診断に有用との報告があるが、本結果から早期の滑膜炎病変においても有用である可能性が示唆された。

早期 OA の背景に滑膜炎が存在することが示唆され、MMP-3 は早期介入の方針を検討する上で重要なバイオマーカーとなることが考えられる。