



The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 基裕 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1098">http://hdl.handle.net/10271/1098</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 245号	学位授与年月日	平成10年 3月26日
氏名	鈴木基裕		
論文題目	The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis (女性慢性関節リウマチ患者の骨代謝マーカーに閉経状態および疾患活動性を与える影響)		

博士(医学) 鈴木基裕

## 論文題目

The effects of menopausal status and disease activity on biochemical markers of bone metabolism in female patients with rheumatoid arthritis

(女性慢性関節リウマチ患者の骨代謝マーカーに閉経状態および疾患活動性が与える影響)

## 論文内容の要旨

〔はじめに〕

骨代謝動態の評価方法の進歩とともに健常人では性差および女性における閉経の有無が骨代謝に影響することが明かとなった。慢性関節リウマチ (RA) では関節近傍および全身性の骨粗鬆化が報告されているが、骨代謝動態の評価は研究者により異なった結果が報告されている。過去の報告では性、閉経の有無、疾患活動性によるRAの骨代謝動態を詳細に検討したものは少ないため、我々は女性RA患者を対象にして閉経およびRA疾患活動性が骨代謝動態に与える影響を骨代謝マーカーを用いて検討した。

〔患者ならびに方法〕

1987年アメリカリウマチ学会診断基準を満たす女性RA患者78例(閉経前39例、閉経後39例)を対象とし、年齢を一致させた健常女性54例(閉経前28例、閉経後26例)を対照とした。骨代謝マーカーは、骨形成マーカーとして血清オステオカルシンをイムノラジオメトリックアッセイ法で、骨型アルカリフォスファターゼをエンザイムイムノアッセイ法で測定し、骨吸収マーカーとして尿中総ピリジノリン(ピリジノリン)ならびに尿中総デオキシピリジノリン(デオキシピリジノリン)を高速液体クロマトグラフィー法で、尿中遊離型デオキシピリジノリン(フリーデオキシピリジノリン)をエンザイムイムノアッセイ法で測定した。RA疾患活動性は、C-reactive protein (CRP) とランスバリー活動性評価法を用いて評価し、CRP  $\geq 1.0$ mg/dlかつランスバリー指数 $\geq 40\%$ を高疾患活動性群、CRP  $< 1.0$ mg/dlあるいはランスバリー指数 $< 40\%$ を低疾患活動性群と定義して検討した。統計解析は、Mann-Whitney's U test, Spearman順位相関を用いた。

〔結果〕

健常群とRA群を閉経前後で比較すると、閉経前群の骨形成マーカーは、両群間で有意差を示さず、骨吸収マーカーは、いずれもRA群が有意に高値を示した。閉経後群では、骨形成マーカーはRA群が有意に低値を示し、骨吸収マーカーは、RA群が有意に高値を示した。骨代謝マーカーの閉経前の平均値に対する閉経後の平均値の変化率を% mean differenceで表わすと、骨形成マーカー増加率はRA群では健常群よりも少なく、反対に骨吸収マーカー増加率はRA群が健常群よりも高値を示した。

RA疾患活動性の指標と骨代謝マーカーの相関は、骨形成マーカーはオステオカルシンのみCRP、ランスバリー指数と有意な相関を示し、骨吸収マーカーは、ピリジノリン、フリーデオキシピリジノリンがCRP、ランスバリー指数と有意な相関を示した。

RA疾患活動性により低疾患活動性群と高疾患活動性群間で比較すると、閉経前後とも各骨代謝マーカーは高疾患活動性群において低疾患活動性群よりも高値を示し、特に統計学的にはフリーデオキシピリジノリンが有意に高値を示した。

### 〔考察〕

骨代謝マーカーはRA群、健常群とも閉経後群が閉経前群よりも高値を示したためRA患者の骨代謝マーカーを測定する際、性および閉経状態について考慮する必要がある。RA群の骨形成は、閉経前ではエストロゲンにより健常群と同程度に保たれているのに対して閉経後ではエストロゲンの欠乏がRAにともなう骨形成低下傾向を強調すると考えられた。骨吸収はRA群が健常群よりも閉経前後とも亢進を示し、疾患活動性が影響することが明らかとなった。これは、RAの炎症にともなう骨吸収性サイトカインの産生や関節痛による不動、廃用性の骨萎縮の影響と考えられる。したがってRAは、閉経前では骨吸収亢進が、閉経後では骨形成、骨吸収のアンカップリングの増加が骨粗鬆化をもたらし、さらに疾患活動性として炎症の程度がアンカップリングを増加させて骨粗鬆化が増悪すると考えられた。

### 〔結論〕

閉経は健常者と同様にRA患者の骨代謝動態に影響するためRAの骨代謝動態を検討する場合、性および閉経状態を考慮しなければならない。女性RAでは、閉経前は骨吸収の亢進により骨粗鬆化が生じるのに対して閉経後では、骨形成と骨吸収のアンカップリングの増大により骨粗鬆化が生じ、その程度にはRA疾患活動性すなわち炎症の程度が影響する。

## 論文審査の結果の要旨

骨代謝動態の評価方法が進歩するとともに、健常人では性差および女性における閉経の有無が骨代謝に影響することが明らかとなった。慢性関節リウマチ(RA)の患者では、関節近傍および全身性の骨粗鬆化が報告されているが、骨代謝動態の評価は対象とした患者群の違いにより異なった結果が報告されている。申請者は、女性RA患者を対象にして閉経およびRA疾患活動性を明確に分類し、骨代謝動態を骨代謝マーカーを用いて検討した。

対象とした症例は、1987年アメリカリウマチ学会診断基準を満たす女性RA患者、および年齢をマッチさせた健常対照患者である。すなわち、RA患者78例(閉経前39例、閉経後39例)と、健常女性54例(閉経前28例、閉経後26例)である。骨代謝マーカーは、骨形成マーカーとして血清オステオカルシン、骨型アルカリフォスファターゼを、骨吸収マーカーとして尿中総ピリジノリン(Pyr)、尿中総デオキシピリジノリン(Dpyr)および尿中遊離型デオキシピリジノリン(f-Dpyr)を用いた。RA疾患活動性は、C-reactive protein(CRP)とランスバリー活動性評価法を用いて評価し、CRP $\geq$ 1.0mg/dlかつランスバリー指数 $\geq$ 40%を高疾患活動性群、CRP $<$ 1.0mg/dlあるいはランスバリー指数 $<$ 40%を低疾患活動性群と定義して検討した。統計解析は、Mann-Whitney's U test, Spearman順位相関を用いた。

結果は、健常群とRA群を閉経前後で比較すると、閉経前群の骨形成マーカーは、両群間で有意差を示さず、骨吸収マーカーは、いずれもRA群が有意に高値を示した。閉経後群では、骨形成マーカーはRA群が有意に低値を示し、骨吸収マーカーは、RA群が有意に高値を示した。RA疾患活動性の指標と骨代謝マーカーの相関は、骨形成はオステオカルシンのみCRP、ランスバリー指数と有意な相関を示し、骨吸収マーカーは、Pyr、f-DpyrがCRP、ランスバリー指数と有意な相関を示した。RA疾患活動性により低疾患活動性群と高疾患活動性群間で比較すると、閉経前後とも各骨代謝マーカーは高疾患活動性群において低疾患活動性群よりも高値を示し、特に統計学的にはf-Dpyrが有意に高値を示した。

これらの結果は、RAは閉経前では骨吸収亢進が、閉経後では骨形成、骨吸収のアンカップリングの増加が骨粗鬆化をもたらし、さらに疾患活動性として炎症の程度がアンカップリングを増加させて骨粗

鬆化が増悪すると考えられた。

この報告に対し、審査委員会は以下のような質疑を行った。

- 1) ランスバリー指数はRAの病態の活動期を十分に反映しているか
- 2) f-Dpyrを特に測定した理由は
- 3) RAによる局所の運動制限が、全身の運動量の低下をもたらし、骨吸収を亢進させると考えてよいのか
- 4) ステロイド投与で骨吸収が増加する理由は
- 5) 関節近傍の骨粗鬆症による骨代謝マーカースの変動は観察できるのか
- 6) 骨のリモデリングについて
- 7) 同一個人での病勢の変動と骨代謝マーカースの関連はどのように考えられるか

申請者の解答は、これらの質疑に対して適切であり明確であった。以上の審議の結果、本委員会は本論文が博士（医学）の学位を授与するのに適切な内容を備えているものと全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 菅野 剛史

副査 教授 堀内 健太郎 副査 講師 大橋 弘幸