

氏 名	謝 花 幸 祐
(ふりがな)	(しゃばな こうすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	The findings of musculoskeletal ultrasonography on primary Sjögren's syndrome patients in childhood with articular manifestations and the impact of anti-cyclic citrullinated peptide antibody (関節症状を有する小児期シェーグレン症候群における関節超音波検査所見と抗シトルリン化ペプチド抗体の影響)
論文審査委員	(主) 教授 根 尾 昌 志 教授 荒 若 繁 樹 教授 瀧 谷 公 隆

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒 言》

シェーグレン症候群は原発性(pSS)と他の膠原病に伴う二次性のものに分けられ、pSS患者の約40%が腺外症状を認める。関節症状は一般的な腺外症状で骨破壊を伴わない。小児期発症シェーグレン症候群(pSS-C)は希少疾患であり、乾燥症状は低頻度で腺外症状を比較的高頻度に認める。

リウマトイド因子(RF)および抗シトルリン化ペプチド抗体(ACPA)は、成人の関節リウマチ(RA)において認められることが多い自己抗体である。RAと同様に、小児の若年性特発性関節炎(JIA)は病勢進行に伴い関節の骨破壊をきたす疾病であり、RF陰性多

関節炎、RF 陽性多関節炎など 7 病型に分類される。このうち RF 陽性多関節炎 (RF+ pJIA) の 48%においても ACPA が検出され、ACPA は RA と RF + pJIA の両方で関節破壊の早期進行の危険因子とされている。pSS においても RF は 36-74%、ACPA は 3-10%で検出され、RF 陽性の pSS は関節症状を含む腺外症状を認めやすいと報告されている。一方、pSS における滑膜炎の有症状率は ACPA とは相関しないと報告されている。これらは成人の報告であり、小児における報告はない。

パワードップラー法 (PD) を用いた関節超音波検査 (MSUS) は臨床的な関節の身体所見だけでは評価しきれない活動性関節炎を検出でき、関節炎の検索や評価に有用であるが、pSS における MSUS の報告は成人において少数のみで、小児においては存在しない。

《目 的》

関節症状を伴う pSS-C の MSUS 所見を調査し、MSUS の有用性およびこれらの自己抗体と関節所見との相関性を検討した。

《方 法》

2013 年 2 月～2014 年 2 月、当院で診療していた関節症状のある pSS-C に、定期受診時に MSUS を行い、自己抗体、関節症状、MSUS 所見を検討した。X 線上骨破壊を認めた症例は JIA 合併と考え除外した。RF 陰性多関節炎 JIA と RF+ pJIA を比較対照群とした。"関節症状"陽性の関節は腫脹または疼痛のある関節、"MSUS 関節炎"は MSUS で滑膜肥厚または病的 PD 陽性を認める関節、"無症候性関節炎"は関節症状陰性で MSUS 関節炎を認める関節と定義した。MSUS 検査は一人の検者が施行し、画像を保存した。MSUS 所見は検者及び画像読影者で読影し、所見一致率を検討した。本研究は、大阪医科大学倫理委員会の承認 (通知番号: 1154-01) を得て行った。

《結 果》

8 例 (女児 6 例、男児 2 例) の pSS-C を検討した。平均発症年齢は 11.0 歳、平均罹病

期間は 1.1 年で RF 陽性 5 例、ACPA 陽性 3 例であった。8 例で合計 352 関節の身体診察所見をとり、うち 58 関節に関節症状を認めた。MSUS は 8 例で合計 284 関節に施行した。MSUS 関節炎は 8 例中 6 例の 30 関節で認めた。病的 PD は 11 関節で認めたが、全て RF または ACPA 陽性者の関節であった。無症候性関節炎を 25 関節で認めた。MSUS 検者及び読影者間の所見一致性については κ 係数=0.80 で一致性は良好であった。

多変量解析では RF 陽性者では関節症状が多く認められたが、MSUS 関節炎の頻度は RF 陽性/陰性者の関節で有意差がなかった ($p<0.01$ 、 $p=0.08$)。一方、ACPA 陽性者の関節では、関節症状の頻度は陽性/陰性で有意差はないが、MSUS 関節炎は高頻度に認めるという多変量解析結果であった ($p=0.14$ 、 $p=0.01$)。また、無症候性関節炎も RF 陽性/陰性者の関節で有意差はなかったが、ACPA 陽性者の関節で高頻度に認めた ($p=0.44$ 、 $p<0.01$)。JIA 患者との比較では、pSS-C 患者より JIA 患者で多く関節症状及び MSUS 関節炎を認めた ($p=0.02$ 、 $p<0.01$)。

《考 察》

pSS-C における MSUS の報告は今まで存在しないが、今回我々は小児において、JIA における MSUS と同様に、pSS-C でも MSUS で関節炎を評価可能であると示した。また、ACPA 陽性の pSS-C が関節炎を発症しやすいことを MSUS で初めて実証した。

ACPA は pSS の関節炎とは無関係であるという今回の研究結果とは異なる知見が過去に報告されているが、その報告は MSUS を使用して関節を評価しておらず、我々は正確に関節炎が評価できる検査法である MSUS を用いて ACPA 陽性の pSS-C が関節炎を発症しやすいことを示した。

《結 語》

MSUS は pSS-C の関節炎診療で有用であることが示された。ACPA 陽性 pSS-C は、ACPA 陰性 pSS-C よりも無症候性関節炎を含む関節炎を多く認める。

論文審査結果の要旨

関節症状を伴う成人のシェーグレン症候群における関節超音波検査 (MSUS) の報告は存在するが、小児における報告は存在しない。また、リウマトイド因子 (RF) と抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) が成人のシェーグレン症候群の関節症状に与える影響の報告は存在するが、小児においては存在しない。本研究では関節症状を伴う小児期発症シェーグレン症候群 (pSS-C) における臨床的な関節症状と MSUS 所見との関係と MSUS の有用性を検討した。また、リウマトイド因子 (RF) と抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (ACPA) が関節症状及び MSUS 所見に与える影響を検討した。

具体的には大阪医科大学小児科で診察していた 8 例 (女児 6 例、平均発症年齢 11.1 ± 3.0 歳) の pSS-C 患者に MSUS を施行し、その所見と関節症状、RF 及び ACPA 定性所見について検討した。骨破壊を認めた症例は若年性特発性関節炎合併と考え除外した。

対象患者のうち、RF は 5 例、ACPA は 3 例で陽性であった。合計 352 関節の身体的関節所見と 284 関節の MSUS 所見を検討した。臨床的な関節症状を 58/352 関節で認め、30/284 関節で MSUS によって関節炎が描出された。多変量解析では、RF 陽性患者では臨床的な関節症状を有意に多く認めた (オッズ比 2.9、95%信頼区間 1.5-6.2)。一方、ACPA 陽性患者では MSUS によって検出された関節炎 (オッズ比 3.7、95%信頼区間 1.5~6.1.6) 及び無症候性関節炎 (オッズ比 4.9、95%信頼区間 1.6-18.0) を高頻度に認めた。

本研究により MSUS は pSS-C 診療で有用であることが示され、ACPA 陽性 pSS-C 患者は、ACPA 陰性患者よりも高頻度で関節炎および無症候性関節炎を有することが明らかになった。今後、小児リウマチ性疾患領域における MSUS の活用、知見の発展が期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Modern Rheumatology

doi: 10.1080/14397595.2018.1530849, in press <オンライン掲載>