

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Disease activity and changes in the fibrosis-4 index in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate for a short period

(関節リウマチ患者におけるメトトレキサート投与後の短期間での疾患活動性と Fibrosis-4 index の変化)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 生体応答制御 系 系

アレルギー・リウマチ 学 (指導教授 東 直人)

氏 名 奈村 憲幸

背景と目的；関節リウマチ (RA) 患者において、メトトレキサート (MTX) は第一選択薬として広く使用される一方、肝線維化のリスクが懸念され、FIB-4 index (AST・ALT・血小板・年齢を用いた非侵襲的マーカー) が実臨床で注目されている。しかし、MTX 開始後短期間における FIB-4 の変化と RA 病態活性との関連を検討した報告は乏しい。本研究は、MTX 開始後短期間での RA 病態活性が FIB-4 index に与える影響を明らかにすることを目的とした。

方法；単一施設において、MTX を短期間使用した RA 患者を対象に、MTX 開始前の RA 病態活性スコア (DAS28-ESR) と FIB-4 index の変化の関連を検証。多変量解析と媒介分析を用いて、MTX 累積投与量が FIB-4 index の変化への媒介因子となるかを調査した。

結果；144 名の患者が対象となった。AST、ALT、FIB-4 のいずれもが、MTX 開始 6 ヶ月後、12 ヶ月後ともに、MTX 投与前と比べて有意に上昇を示した。重回帰分析の結果、MTX 累積投与量は FIB-4 index の変化には有意な影響を与えなかった。むしろ、RA の疾患活動性である DAS28-ESR が FIB-4 index の変化に独立して影響を及ぼす因子であることがわかった。が高いほど、MTX 投与後の FIB-4 index の変化が大きかった。加えて、媒介分析を行った結果、MTX 投与前の DAS28-ESR が FIB-4 index 変化への独立した予測因子であり、MTX 累積投与量は媒介していなかった。

考察；MTX 開始直後でも FIB-4 index が上昇するのは、RA の高病態活動性と FIB-4 index の関連性に起因すると考えられる。特に、IL-6 などの炎症性サイトカインが関与し、MTX による IL-6 抑制および肝保護作用の低下により、血小板数や肝酵素値の変動が起こり、結果として FIB-4 index の急激な上昇を招く可能性が示唆された。

結論；MTX 単剤導入後の短期間でも、AST、ALT、FIB-4 のいずれもが上昇を示す。MTX 累積投与量ではなく、DAS28-ESR という疾患活動性高値が FIB-4 index の上昇に影響する。したがって、特に DAS28-ESR が高い RA 患者において、MTX 投与投与初期からの肝線維化マーカー (FIB-4) 評価が実用的かつ予後改善につながる可能性がある。