

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	奈村 憲幸
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 北岡 志保
	副査 榎本 平之
学位論文名	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)
論文審査の結果の要旨	
<p>関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) 患者において、メトトレキサート (Methotrexate; MTX) は第一選択薬として広く使用されている一方で、肝線維化のリスクが懸念されている。このため、AST・ALT・血小板数・年齢を用いた非侵襲的肝線維化マーカーである FIB-4 index が注目されている。しかし、MTX 開始後の短期間における FIB-4 index の変化と RA 病態活動性との関連を検討した報告はほとんどない。本研究では、MTX 開始後早期における RA 病態活動性が FIB-4 index に与える影響の解明を目的とした。</p> <p>対象は、MTX を短期間使用した RA 患者であり、MTX 開始前の RA 病態活動性スコア (DAS28-ESR) と FIB-4 index の変化との関連を検討した。さらに、多変量解析および媒介分析を用いて、MTX 累積投与量が FIB-4 index 変化における媒介因子となるかを検証した。</p> <p>患者総数は 144 名で、AST、ALT、FIB-4 index はいずれも MTX 開始 6 か月後および 12 か月後において、投与前と比較して有意に上昇した。重回帰分析の結果、MTX 累積投与量は FIB-4 index の変化に有意な影響を与えなかった。一方で、RA の疾患活動性を示す DAS28-ESR は、FIB-4 index の変化に独立して影響を及ぼす因子であり、その値が高いほど MTX 投与後の FIB-4 index 変化が大きかった。さらに媒介分析の結果、MTX 投与前の DAS28-ESR は FIB-4 index 変化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いことが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、MTX 開始直後に FIB-4 index が上昇するのは、RA の高病態活動性に起因すると考えられた。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が変動し、その結果として FIB-4 index の急激な上昇を招く可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、DAS28-ESR が高い RA 患者において、MTX 投与初期からの FIB-4 index の評価が実用的かつ予後改善に寄与する可能性を示唆している。臨床的にきわめて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	

