

論文内容の要旨

論文提出者氏名 笠原 亜希子

論文題目

Risk of adrenal insufficiency in patients with polymyalgia rheumatica versus patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study.

論文内容の要旨

全身性グルココルチコイド療法は、現在もリウマチ性多発筋痛 (PMR) やその他のリウマチ性疾患の治療の柱の一つとなっている。グルココルチコイドの長期使用は、様々な臓器に障害を引き起こす可能性があるため、疾患活動が安定したらグルココルチコイドを漸減または中止することが望ましいとされている。さらに、グルココルチコイドの長期使用は、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸を抑制し、その後の副腎萎縮やグルココルチコイド誘発性副腎不全を引き起こし、リウマチ性疾患の患者のグルココルチコイド離脱障害の原因にもなっており、臨床上の大きなジレンマとなっている。

PMR は再発の多い疾患で、再発率は 20~55% に及ぶ。そのため、グルココルチコイドの使用期間は 2 年以上に及ぶことが多くなっている。PMR の再燃の症状である筋肉痛や倦怠感、副腎不全の症状と似ているため、見分けがつきにくいことがある。また、PMR 患者では、発症初期に炎症状態における HPA 軸の反応が低下していることが報告されており、副腎不全が PMR の発症そのものに関係していることが示唆されている。我々は、これらの報告に基づき、PMR 患者は特にグルココルチコイドによる副腎機能不全の影響を受けやすく、グルココルチコイドの投与量を減らすことが困難で、かつ再発しやすいのではないかと仮説を立てた。

既報では、グルココルチコイド治療を受けている PMR 患者の副腎皮質機能不全の頻度は 15%~49% と報告されている。リウマチ性疾患における、グルココルチコイドによる副腎機能不全の有病率は、疾患やグルココルチコイドの投与方法によって影響を受けるが、PMR 患者が他のリウマチ性疾患の患者に比べてグルココルチコイド誘発性副腎機能不全になりやすいかどうかは、現時点ではまだ不明である。本研究では、PMR 患者が関節リウマチ (RA) 患者よりもグルココルチコイド誘発性副腎機能不全のリスクが高いかどうかを評価することを目的とした。

2018 年 8 月から 2021 年 3 月にかけて当院を含む 4 施設にて、横断研究を行い、副腎機能の評価のために副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 検査を受けた PMR および RA 患者を対象とした。適格基準は、プレドニゾロン (PSL) を 5 mg/日以上使用したことがある、ACTH 検査前に PSL を 6 カ月連続で使用したことがある、現在 PSL を 5 mg/日以下で使用している、とした。電子カルテから、患者背景や原疾患の活動性、PSL の投与量や期間、併用薬剤などのデータを抽出した。副腎の反応が不十分とするカットオフ値は、ACTH 検

査時において、コルチコトロピン注射の 30 分後の血清コルチゾールレベルが 420nmol/L 未満と定義した

疾患タイプ (PMR と RA) と副腎機能低下の関連性は、オッズ比 (ORs) を用いて評価し、ロジスティック回帰モデルを用いて 95% 信頼区間 (95% CI) を推定した。既報に基づき、共変量としての年齢と性別に加えて、PSL 投与量のいくつかの指標を組み合わせた 6 つの調整モデルを構築した。

PMR 患者 34 名中 26 名 (76.5%)、RA 患者 37 名中 13 名 (35.1%) に副腎機能低下が認められた。ACTH 検査における、ベースラインのコルチゾールレベル ($p = 0.013$)、30 分後のコルチゾールレベル ($p < 0.001$)、60 分後のコルチゾールレベル ($p < 0.001$) はいずれも PMR 群のほうが RA 群より有意に低かった。PMR 患者、RA 患者ともに、ベースラインのコルチゾールレベルと 30 分後のコルチゾールレベルはよく相関していた (スピアマンの順位相関係数; $r = 0.68$, $r = 0.56$)。年齢の中央値は、PMR が 72.5 歳、RA が 73 歳であった。PMR 患者と RA 患者の PSL の累積使用期間は、それぞれ 2.69 年と 3.26 年であった。ACTH 検査時の PSL 投与量は、PMR 患者では 2.50mg、RA 患者では 3.00mg であった。PMR 群、RA 群ともに、副腎皮質の反応が不十分な患者は、初期の PSL 投与量、ACTH 検査までの PSL の総投与量、ACTH 検査時の PSL 投与量が、副腎皮質の反応が十分な患者に比べて多かった。

また、PMR 患者は RA 患者と比較して、多変量解析の 6 つの調整モデルいずれにおいても、副腎皮質機能低下のリスクが高かった (model1; 調整 ORs、6.75、95% 信頼区間、1.78-25.60、 $p = 0.005$)。感度解析として、発症年齢が 60 歳以上の患者 (調整 ORs、11.40、95% CI、2.26-57.50、 $p = 0.003$) および PSL の初期投与量が 10mg 以上の患者 (調整 ORs、7.65、95% CI、1.43-41.00、 $p = 0.02$) にて解析を行ったがいずれにおいても PMR の方が、RA よりも副腎機能低下のオッズ比が高い結果となった。

総括すると、PMR 患者の 76.5%、RA 患者の 35.1% が ACTH 検査に対する副腎の反応が不十分であり、年齢、性別、PSL 投与量を調整しても、RA 患者より、PMR 患者の方が副腎機能低下のリスクが高かった。他疾患と比較して、PMR の副腎不全のリスクを評価した既報はなく、これが初めての報告である。

PMR においては、発症時から炎症に対するコルチゾールの分泌が不十分であることが報告されており、病態に HPA 軸の機能障害が関与している可能性があると考えられている。これらの知見と、今回の研究結果を合わせて考えると、PMR 患者は HPA 軸の異常によりグルココルチコイドによる副腎機能不全に陥りやすい集団であることが推測される。

これらの結果から、我々は、PMR 患者を治療する際には副腎不全の存在を考慮し、グルココルチコイドを漸減または中止する際には副腎機能の評価することを推奨する。副腎機能に応じてグルココルチコイドの漸減を個別化して行うことで、PMR に対するよりの確な治療戦略が可能になると考えている。