

京都大学	博士 (医学)	氏 名	仁頃 一也
論文題目	Obesity with radiological changes or depression was associated with worse knee outcome in general population: a cluster analysis in the Nagahama study (膝痛の関連因子を用いた変形性膝関節症のクラスター解析：ながはまスタディ)		
(論文内容の要旨)			
<p>変形性膝関節症 (膝 Osteoarthritis : OA) は高齢者における運動器疾患の中で代表的な疾患の一つである。膝 OA は痛みが主たる症状であるが、痛みに関連する因子は X 線学的変化以外にも複数あると考えられており、それぞれがどのような影響を及ぼし合って関係しているか明らかとなっていない。また、膝 OA はヘテロな疾患であり、病態や痛みに関与する因子に関してフェノタイプが存在するという考えのもと、膝 OA をいくつかのサブグループに分類する試みが報告されている。本研究は複合的な因子の解析により、1) いかなる因子がどの程度痛みに関係するのか、2) 明らかになった因子を用いて、サブグループに分類することができるのか、3) それぞれのサブグループは、痛みについてどのような特徴があるのか、を一般人大規模コホートをを用いて明らかにすることとした。</p> <p>本研究では滋賀県長浜市における一般人コホート「ながはまコホート」のデータを横断的に解析した。解析対象者は、膝単純 X 線を受けた 60 歳以上の対象者のうち、膝 OA の患者立脚型評価尺度である日本版変形性膝関節症機能評価尺度 (Japanese Knee Osteoarthritis Measure : JKOM) スコアをすべて回答した被験者とした。各変数と JKOM の痛みスコアとの関連を検討するため、連続変数にはピアソンの相関を、二値変数には Student's t test を用い解析した。ついで、重回帰分析を用いて選択した変数と JKOM 痛みスコア間の関連を調べた。フルモデル解析にはすべての変数を含め、モデル 1 では JKOM 痛みスコアと統計学的に有意な相関を示す変数を選択した。モデル 2 ではステップワイズ法を用いて変数を選択した。モデル 3 では、年齢をモデル 2 から除外した。モデル 3 で使用した変数をクラスター解析の変数に用い、サブグループを探索的に検討した。そしてサブグループ間の痛みやスコアの差異を統計学的に解析した。</p> <p>解析対象集団 2542 名に対し、各変数と JKOM 痛みスコアとの相関を解析した結果、年齢、body mass index (BMI), Kellgren/Lawrence (K/L) グレード、bone mineral density (BMD), high-sensitivity C-reactive protein (hs - CRP) , hemoglobin A1c (Hb - A1c), high density lipoprotein (HDL) コレステロールおよびうつ症状は統計学的に有意な結果を示した。次に重回帰分析による多変量解析を行った結果、年齢、BMI, K/L グレード及びうつ症状は 3 つのモデルのいずれにおいても統計的に有意な結果を示した。モデル 3 にて解析を行った結果、BMI, K/L グレード、うつ症状に加え、BMD および hs-CRP の 5 つのすべての変数が統計的に有意な結果を示し、これらの変数を用いてクラスター解析を実施した。</p> <p>クラスター解析の結果、6 つのサブグループを特定した。それぞれのサブグループを 1 : 膝構造正常グループ、2 : 男性かつ高骨密度グループ、3 : 高 CRP グループ、4 : 重度膝 OA グループ、5 : うつ症状グループ、6 : 中等度膝 OA かつ高 BMI グループとした。</p>			

<p>サブグループの JKOM をそれぞれ比較したところ、大きく 2 つのグループに分けられた；膝症状がより軽症のグループ (サブグループ 1-3)、膝症状がより悪いグループ (サブグループ 4-6)。サブグループ間をそれぞれ比較検討した結果、サブグループ 6 が JKOM の痛み、日常生活の状態、合計点において最も悪い症状を呈し、サブグループ 5 がふだんの活動、健康状態において最も悪い症状を呈した。</p> <p>以上、本研究では膝痛に影響を与える因子を検討した結果、BMI, K/L グレード、うつ症状、BMD および hs-CRP が特定され、これらの変数を用いてクラスター解析を実施した結果、6 つのサブグループに分類された。特定されたサブグループのうち、肥満を伴う膝 OA のサブグループおよびうつ症状を有するサブグループがより高い JKOM 値を示した。</p> <p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>変形性膝関節症 (膝 Osteoarthritis : OA) は痛みが主たる症状であるが、痛みに関連する因子は X 線学的変化以外にも複数あると考えられており、それぞれがどのような影響を及ぼし合って関係しているか明らかとなっていない。また、膝 OA はヘテロな疾患であり、膝 OA をいくつかのサブグループに分類する試みがこれまで報告されている。</p> <p>本研究では膝痛を含む臨床症状の患者立脚型評価尺度を用いて、膝症状に関係している因子を同定し、同定した因子を用いてサブグループに分類した場合に各グループにどのような特徴があるのかを一般人大規模コホートをを用いて検討した。</p> <p>ながはまコホートデータを横断的に解析した結果、Body mass index、Kellgren/Lawrence グレード、うつ症状、骨密度および high-sensitivity C-reactive protein が膝痛に関連する因子として特定された。それらの因子を用いてクラスター解析を実施した結果、6 つのサブグループを特定し、それぞれ異なる臨床症状を呈した。特定されたサブグループのうち、肥満を伴う膝 OA のサブグループおよびうつ症状を有するサブグループがより強い臨床症状を示した。</p> <p>以上の研究は膝症状に関連する因子、および膝 OA のサブグループの解明に貢献し、膝 OA 患者を対象とした個別化医療の開発に有用な基礎的情報の解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 3 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日： 年 月 日以降