

学 位 論 文 題 名

Therapeutic effects of acupuncture in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study using ^{18}F -FDG-PET

(関節リウマチ患者における鍼治療の効果：

^{18}F -FDG-PET を用いた前向き研究)

学位論文内容の要旨

[背景と目的]: 東洋医学の伝統的鍼治療は数千年の間、長く人間に貢献している。

鍼治療は今や世界 80 カ国で使用され、鍼師の数はアジア、ヨーロッパ、アメリカ、で最低でもそれぞれ 50000 人、15000 人、12000 人である。鍼治療は手術後の痛み軽減、妊娠中のつわり、化学療法に伴う吐き気、及び歯痛に効果的であると科学的に証明されている。鍼治療は関節リウマチ(以下 RA) 患者の症状や身体機能障害に有効であると考えられている。PET と F-MRI を使用した近年の神経画像研究では RA に関連する関節痛に対する鍼治療の鎮痛効果が中枢神経系への刺激によりもたらされた事を報告している。しかしこの作用メカニズムでは関節の腫れ、こわばり、ROM 制限に対する鍼治療効果を簡単に説明出来ない。ESR と CRP レベルの低下をもたらすとする報告もあり我々は鍼治療による RA への直接的な抗炎症効果を仮定した。一方、FDG-PET は局所炎症を非侵襲的、及び量的に評価できるユニークな画像技術であり RA 患者の疾患活動性の測定が可能と報告されている。これらの観点から、RA に対する鍼治療前後の症状および全身炎症マーカーの改善と同時に鍼治療後に FDG-PET により RA 関節での局所炎症所見の改善が検出可能かどうかについて検証した。

[材料と方法]: RA と診断され、慢性期で膝関節に痛み、こわばり、および関節可動域制限がある 9 名の患者に対し鍼治療開始前、鍼治療終了後に採血を行い CBC、ESR、CRP の測定を行った。症状と身体機能の評価として鍼治療開始直前及び終了後に、痛み評価に 100 mm VAS を定量化した(1:無痛-20:激痛)。ゴニオメーターを使用し各膝関節の ROM(屈曲-伸展)を測定した。患者の気分を測定するため Face scale を使用した(1:大変幸せ-20:大変悲しい)。また MHAQ を日常生活における障害について尋ねるために記入してもらい 8 つの質問に関するスコア平均の計算を行なった(0:障害なし-3:不可能)。さらに鍼治療開始前と鍼治療終了後に頭蓋底から膝下までの F18-FDG-PET を施行し治療前後の画像を比較した。膝関節周囲の FDG 摂取は異常摂取の最大強度用に SUVmax を、異常摂取の特別量用には、Volume (SUV>1) という 2 つのインデックスを使って定量化された。その後 5 日以内に膝関節に対する鍼治療を開始した。全治療は以前の F-18-FDG-PET 研究の結果の知識がない経験豊富な鍼師が行なった。期間は 2 ヶ月、ほぼ一定間隔で、治療回数は 10 回施行した。RA の膝関節に伝統的に有効とされる 11 箇所の経穴に鍼を刺し 30 分間置鍼した。使用した経穴は WHO の Standard acupuncture nomenclature に名づけられている ST34、ST35、ST36、SP9、SP10、BL39、BL40、BL56、KI10、GB31、そして GB34 を使用した。使用した鍼はセイリン社製滅菌された使い捨て鍼、太さ 0.16mm、長さ 5cm を使用した。

[結果]: 9 名の参加者のうち、3 名が途中で参加を辞退した。残り女性のみ 6 名のデータを分析した。症状と身体機能について鍼治療後の触診で全患者において膝関節の腫れが若干引いていることがわかった。痛みが完全に消えた患者はいなかったが全患者で VAS が大幅に改善された。また全

患者で ROM が大幅に改善され、とりわけ 4 名の患者の 5 つの関節は ROM が正常範囲になっていた。Face scale 及び MHAQ も大幅に改善した。これらの結果から、鍼治療は RA 患者の症状を軽減し、身体機能を改善し、生活の質を向上させることがわかった。

ESR については患者 1 名は正常で患者 5 名は上昇していたが、治療後は全患者で、若干下がっていた。従って、統計的有意な変化は、発見されなかった。CRP について患者 3 名は治療前後共正常であり、残りの 3 名に関しては正常化されず、2 名の患者ではその3分の2が下がった。従って、CRP においても有意な変化は発見されなかった。白血球及び赤血球を含む CBC も変化しなかった。全患者の FDG-PET 画像は、良好な画像品質で取得された。鍼治療前には 12 の膝関節中、9 つで異常な FDG 摂取が視覚的に確認された。治療後、1 つの FDG-negative 膝関節が FDG-positive グループへ移動した。SUVmax と Volume (SUV>1) はどちらも統計的に有意な変化は示さなかった。さらに SUVmax と Volume (SUV>1) における変化は、症状、身体機能、及び血液分析のインデックスのいずれとも統計的に相関していなかった。

[考察]: 鍼治療の治療適応への関心は高い。しかし、鍼治療実践は、未だに主に伝統と個人的体験に基づいている。鍼師は鍼治療の合理的使用のため現代の科学知識の観点から鍼治療の作用メカニズムの説明を望んでいる。核医学研究者や医師にとって、炎症性障害への FDG-PET の新しい適応や新規で利用可能な治療的アプローチの評価を求める事は大変興味深い。我々の知る限りでは、これは RA 患者において FDG-PET を使った鍼治療の局所抗炎症作用評価の試みに関する最初の報告である。本研究に参加した患者は全員比較的 RA の症状は軽かった。患者は安静時痛ではなく主に歩行時痛があったため NSAIDs が定期的に必要な患者はいなかった。6 名の患者中、2 名がステロイドを使用していたが痛みが悪化した場合 NSAIDs を使用してもよいという条件下で主治医の判断で鍼治療 1 ヶ月前にステロイドを中止した。鍼治療開始後もいずれの患者も沈痛剤を必要としなかった。鍼治療期間中、合併症は発見されなかった。アメリカでの 1990 年から 1996 年にかけての医療ミスに関するデータ分析では鍼医療に対するクレームは一般的に医師に対するクレームより低くそれほど重症でもない。RA に対する鍼治療の効果については、中枢神経系の刺激を介する除痛効果を除き炎症反応の抑制、筋緊張の緩和、血流の改善を介するなどという説が存在するものの、いずれも全く憶測の域を超えていない。今回の鍼治療で認められた症状・機能面での変化と全身・局所の炎症性の変化の間の乖離について科学的裏づけは十分ではない。鍼治療作用機序の臨床的エビデンス不足は多様な流儀間の違いがあるためと考えられている。鍼治療に関する臨床試験を推進する WHO も、効果の解明より鍼治療の印象的有用性を証明する事に重きを置くべきであろうとガイドラインに記している。本研究は鍼治療機序解明の1ステップとして意義を持つと我々は信じている。

[結論]: 鍼治療は RA 患者の症状を軽減し、身体機能を改善し、生活の質を向上させる。しかし、身体的抗炎症作用は全くない、またはあったとしても大変限局される可能性がある。鍼治療の局所的効果は、局所炎症の減少により引き起こされる可能性は低い。本研究のこれらの結果は、核医学医師にとって鍼治療というものが治療された関節への FDG 蓄積へ影響を与えない事を理解し、臨床 FDG-PET 画像のご診断を避けるために大変有益である。この臨床研究は、鍼治療の合理的使用及びさらなる発展にとって重要である治療メカニズムを解明するための最初のステップであると信じている。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則

副 査 教 授 白 土 博 樹

副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

Therapeutic effects of acupuncture in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study using ^{18}F -FDG-PET

(関節リウマチ患者における鍼治療の効果：

^{18}F -FDG-PET を用いた前向き研究)

鍼治療は世界 80 カ国で行われており、関節リウマチ（以下 RA）患者にも有効であると考えられているが、その詳細や作用メカニズムは不明である。申請者は膝関節への鍼治療が、RA 患者における局所および全身の症状に与える効果を定量的に評価し、そのメカニズムを検討した。RA と診断され、膝関節に痛み、こわばり、および関節可動域制限がある慢性期の 9 名の患者に対し、経験豊富な一人の鍼師が同一の鍼治療を行った。鍼治療の内容は以下の通りである。鍼師は 1 回の治療において、RA に効果があるとされている、WHO の Standard acupuncture nomenclature に記載された膝関節付近の 11 の経穴に 30 分間の置鍼を行い、これを 2 ヶ月間に合計 10 回繰り返した。9 名中、3 名が途中で参加を辞退したため、残りの 6 名（全員女性、年齢 61 ± 12 才）を解析対象症例とした。評価には視覚的疼痛アナログ尺度（以下 VAS）、膝関節可動域（以下 ROM）、気分に関する Face scale、及び日常生活における障害に関する改善版健康状態質問票（以下 MHAQ）を用い、鍼治療の前後で評価を行なった。さらに治療開始前および治療終了 2 週間後に ^{18}F -FDG-PET 検査を行い、画像上で異常摂取の最大強度 SUVmax と異常摂取の特別量 Volume (SUV>1) の測定を行なった。また炎症マーカーである CBC、ESR、CRP を計測した。

その結果、VAS は全患者で大きく改善した。また ROM も全患者で大きく改善し、特に 4 名の患者の 5 つの関節では ROM が正常範囲になった。Face scale 及び MHAQ も大きく改善した。これらの結果は、鍼治療が RA 患者の症状を軽減し、身体機能を改善し、生活の質を向上させたことを示した。しかし ^{18}F -FDG-PET 画像における SUVmax および Volume (SUV>1)、および炎症マーカーである CBC、ESR、および CRP に関しては、有意の変化はなかった。本研究は鍼治療が RA 患者の局所臨床症状を改善し、生活の質を向上させ得ることを示し、またその効果の機序が局所的または全身的な炎症の抑制によるものではないことを示した。

現在、鍼治療は主として伝統と個人的体験に基づいて行なわれている。鍼治療の適応に関しては大きな関心が集まっているが、必ずしも明瞭ではない。鍼治療の合理的使用のためには、科学の観点から鍼治療の作用メカニズムを解明する必要がある。また核医学研究者や核医学専門医にとって、炎症性疾患における ^{18}F -FDG-PET の新しい適応や治療の評価への応用は重要な課題である。本研究は ^{18}F -FDG-PET を使って、RA 患者における鍼治療の抗炎症効果を評価しようとする最初の報告である。鍼治療は RA 患者の症状を軽減し、身体機能を改善し、生活の質を向上させた。しかし、身体的抗炎症作用は全くないか、またはあつ

たとしても大変小さいものであった。したがって鍼治療の局所的効果が、局所ないし全身的炎症の減少により引き起こされた可能性は低いと考えられた。この臨床研究は、第一に、今後鍼治療の効果を科学的に解明する研究を進めるための重要な情報を提供した。また第二に、鍼治療は治療対象関節への ^{18}F -FDG 蓄積へ影響を与えない事を示すことにより、核医学専門医が鍼治療を受けた関節の ^{18}F -FDG-PET 画像を読影する際の重要な情報を提供し、核医学の臨床に貢献した。

口頭発表の後に、白土教授から3名の患者が脱落した理由、SUVvolumeでSUV=1を基準にした理由、基準を他に設定した時の結果、などについて質問があった。安田教授からは患者の選択基準、膝への鍼治療が他関節へ効果を与える機序について、神経系を介する効果の機序、技術の差が与える影響、などについて質問があった。また玉木教授から他関節の症状への効果の内容、RA患者におけるPET検査の有用性、などについて質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は文献を引用し、また自験例や臨床経験に基づいて概ね適切に回答した。

この研究はRA患者に対する鍼治療の効果の機序解明に ^{18}F -FDG-PET を用いた初めての研究であり、今後鍼治療の効果を科学的に解明する研究を進めるための重要な情報を提供した。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。

なお、出席者は30名であった。