






学位論文審査結果要旨

氏 名	中 村 武 博			
論文審査委員	主査 所属	生体情報系	生理情報部門	藤木 通弘
	副査 所属	環境・産業生態系	環境生態部門	明星 敏彦
		障害機構系	災害外科部門	佐伯 覚
		系	部門	
		系	部門	
論文題目				
Evaluation and simplification of the occupational slip, trip and fall risk-assessment test. (職業性転倒リスクアセスメントテストの評価と簡略化)				
学位論文審査結果要旨				
【背景】				
<p>我が国の労働災害は全体としては減少傾向にあるが、転倒を原因としたものは増加傾向にある。転倒の原因には床の滑りやすさなどの環境に起因するものと、バランス機能など個人の能力に起因するものがあり、前者に対しては環境のリスクアセスメントを通じた取り組みが行われている。後者については、中央労働災害防止協会（中災防）が作成した「転倒等災害リスク評価セルフチェック」（転倒リスク評価チェック）が用いられている。この転倒リスク評価チェックは、転倒を含む労働災害が 50 歳以上の高年齢労働者において他の年齢層に比べて高い割合で発生しているという事実を背景に、厚生労働省が中災防に委託した、加齢による身体機能等の変化による災害リスクをセルフチェックにて評価する手法を検討する事業において平成 22 年に作成されたものである。</p> <p>申請者らは、この中災防による転倒リスク評価チェックの値が低い場合に実際に転倒が起こりやすいかどうかについては未だ十分に明らかになっていないため、本チェックを行った企業で一年後に転倒の有無についての追跡調査を行い、スクリーニングテストとしての精度を評価することとした。また、本チェックは 25 項目の質問に加え、5 項目の身体機能計測（2 ステップテスト、座位ステップングテスト、ファンクショナルリーチ、閉眼片足立ち、開眼片足立ち）を要するので、効率化の点からテストとしての有効性を落とさずに、これらの検査項目を絞りこめないかどうかについての検討も行った。</p>				
【方法と結果】				
<p>某社（製造業）の 50 歳以上の高年齢労働者 540 人を対象に転倒リスク評価チェックを実施し、1 年間の仕事での転倒経験について 1 年後にアンケートを行った。転倒の有無が確認できた 468 人について、転倒の有無を目的変数とし、評価チェックの全項目（25 の質問と 5 の身体機能計測）を説明変数としてロジスティック回帰分析を行い、ROC 曲線を作成したところ、その曲線下面積（AUC）は 0.79 であった。次に Stepwise 法を用いて説明変数の変数選択を実施し、項目の絞り込みについて検討した。身体機能計測では 3 項目、質問票では 6 項目が選択され、ROC 曲線の AUC はそれぞれ 0.68 と 0.77 であった。後者に身体計測 5 項目を加えても ROC 曲線の AUC は 0.79 と同程度であった。これらの結果から、1) 中災防の転倒リスク評価チェックはスクリーニング検査として比較的良好であること、2) 転倒リスク評価チェックは質問票の 6 項目のみでも十分であることが明らかとなった。</p>				
【最終評価】				
<p>本論文は、中災防が作成した「転倒等災害リスク評価セルフチェック」が、将来の転倒リスクのスクリーニングテストとして有用であること、また 6 項目の質問のみでも十分有用であることを、比較的多数の対象者を用いた後ろ向きコホート研究で明らかにしたことにおいて新規性があり、高年齢労働者の転倒リスク評価方法として、職域での利用をより促すと考えられる。よって本学の学位論文として適格であると判断した。</p>				
平成 29 年 8 月 23 日				

氏 名	中村 武博
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
Evaluation and simplification of the occupational slip, trip and fall risk-assessment test (職業性転倒リスクアセスメントテストの評価と簡略化)	
論文要旨	
【背景】 労働災害防止は企業にとって重要な課題であり様々な対策が講じられている。本邦においては4日以上の死傷病労災のうち、転倒による労災が2割を占め挟まれ巻き込まれや転落による労災よりも多く、事故別原因の1位となっている。転倒労災予防対策の一つとして、転倒リスクの高い者を拾いあげる転倒リスクアセスメント検査が行われており、日本では中央労働災害防止協会(中災防)が作成した転倒リスク評価テストが利用されている。しかしながら、本テストは主に高齢者を対象とした転倒リスク評価の研究結果を基に作られており、各検査項目と“労働者における将来の仕事での転倒”との関連は十分に評価されていない。そこで今回、我々は中災防のテストを実施した企業で1年後に追跡調査を行い、テストのスクリーニング精度を評価した。また、中災防のテストでは質問紙調査(25項目)と体力測定(5項目)が実施されるが、効率化の観点からテストの有効性を落とさず検査項目を絞り込むことができないか検討を行った。	
【方法】 研究デザインは後ろ向きコホート研究である。某工場の50歳以上の従業員540人を対象に中災防が作成した転倒リスク評価テストを実施した。このテストは体力測定(5項目:2ステップテスト、座位ステップアップ、ファンクショナルリーチ、閉眼片足立ち、開眼片足立ち)と自記式質問票(25項目)で構成されている。1年間の仕事における転倒をアウトカム、質問票回答結果や体力測定結果を変数として多変量解析を行った。変数選択(stepwise)を実施し、得られたモデルのスクリーニング効率をROC曲線によって評価した。	
【結果】 転倒リスク評価テストを実施した540人中、1年後に「過去1年間の仕事における転倒の有無」が確認できたのは468人であった。全項目(体力測定5項目+質問票25項目)の多変量解析でROC曲線を作成した結果、ROC曲線下面積は0.79と比較的良好なスクリーニング検査であることが確認された。体力測定の多変量解析結果によるROC曲線下面積は0.68、質問票では0.78であり、全ての項目(体力測定+質問票)と質問票のみでのスクリーニング精度は同程度であった。質問票による変数をStepwise法で変数選択した結果、6項目が選択され、この6項目によるROC曲線下面積は0.77であった。これらに体力測定項目を加えてもROC曲線下面積はほとんど変化がなかった(ROC曲線下面積0.79)。	
【考察】 中災防のテストは非侵襲的であることなどを考慮すれば、1年間の仕事での転倒リスクを予測する検査として十分有効であることが確認された。さらに、Stepwise法を用いて質問項目を6項目に絞り込んでもスクリーニング効率はあまり落ちず(ROC曲線下面積0.79 vs 0.77)、体力測定5項目を加えてもスクリーニング効率の向上は見られなかった。この理由としては、労働者では高齢者に比べて体力面の差が出にくいことや質問票には自身の体力を問う項目もあることなどが考えられた。	
【結論】 中災防の転倒リスク評価テストの有効性が確認できた。さらに、①労働者の転倒リスク評価を行う際には質問票のみでもスクリーニングテストとしては十分であること、②高齢者の転倒リスク評価に関する研究結果を労働者で用いる場合には注意が必要であることが示唆された。	

学位論文審査結果要旨

氏 名	名和田 雅夫			
論文審査委員	主査 所属	障害機構系	災害外科部門	酒井 昭典 
	副査 所属	生体適応系	生体構造部門	森本 景之 
	副査 所属	生体情報系	生理情報部門	興梠 征典 
		系	部門	
		系	部門	

論文題目

Clinically relevant radiographic progression in joint destruction in RA patients with abnormal MMP-3 or high levels of CRP despite 1-year treatment with infliximab.

(インフリキシマブで1年間治療したにも関わらず MMP-3 と CRP が高値の関節リウマチ患者における放射線画像上の臨床的関節破壊の進行)

学位論文審査結果要旨

【目的】本研究の目的は、関節リウマチによる単純 X 線像上の関節破壊をインフリキシマブ (TNF 阻害薬) 投与により防止するための有意な指標を明らかにすることである。

【対象と方法】1987 年のアメリカリウマチ学会 (ACR) の診断基準または 2010 年の ACR および欧州リウマチ学会による関節リウマチ分類基準を満たし、メトトレキサートを 6 mg/week 以上を併用した上で効果不十分な活動性の関節リウマチ患者で、インフリキシマブ治療を 1 年以上継続し、治療開始時と 1 年後の単純 X 線検査がなされている 244 例を対象とした。圧痛関節数、腫脹関節数などの臨床症候、CRP、ESR、RF、MMP-3 などの検査値、DAS (Disease Activity Score) 28 を用いて疾患活動性を評価し、関節破壊は mTSS (modified Total Sharp Score)、JE (Joint Erosion ; 骨びらん) スコア、JSN (Joint Space Narrow ; 関節裂隙狭小化) スコアで評価した。1 年間のインフリキシマブ治療にも関わらず基準値以上進行した患者を mTSS-CRRP (Clinically Relevant Radiographic Progression)、JE-CRRP、JSN-CRRP と定義した。

【結果】1) 1 年間のインフリキシマブ治療により、疾患活動性 DAS の中央値は 5.8 から 2.6 へ、CRP 値の中央値は 1.2 から 0.1 へ改善した。2) 多変量解析した結果、治療開始時では、mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は、いずれも CRP 高値であった。ROC により算出した CRP のカットオフ値は 2.6 mg/dL であった。3) 多変量解析した結果、54 週では、mTSS-CRRP、JSN-CRRP の関連因子は MMP-3 異常値であった。JE-CRRP の関連因子は CRP 高値であった。CRP のカットオフ値は 0.09 mg/dL であった。

【結論】インフリキシマブ治療中の関節リウマチ患者において、関節破壊進行防止のための指標として、治療開始時には CRP、治療中には CRP と MMP-3 の両方に注目する必要がある。治療開始時には CRP < 2.6 mg/dL、治療中には CRP < 0.09 mg/dL および MMP-3 正常範囲内がその目安になる。

【審査結果】本研究は、関節リウマチの治療薬であるインフリキシマブ投与が関節破壊防止効果を発揮する上での重要なモニタリング指標を明らかにした点において新規性があり、今後、臨床現場で治療する上においても重要な薬剤選択上の指標になると考えられ、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 29 年 8 月 25 日

氏 名	名和田 雅夫
<p>論文題目(欧文の場合、和訳を付すこと)</p> <p>Clinically relevant radiographic progression in joint destruction in RA patients with abnormal MMP-3 or high levels of CRP despite 1-year treatment with infliximab (インフリキシマブで1年間治療したにも関わらず MMP-3 と CRP が高値の関節リウマチ患者における放射線画像上の臨床的関節破壊の進行)</p> <p>論文要旨</p> <p>研究目的:関節リウマチ(RA)の関節破壊は発症早期から必発し、関節破壊・変形は日常生活制限、就業制限を来し、社会問題となっている。その治療はメトトレキサート(MTX)を中心とした抗リウマチ薬が使用されるが、MTX だけでは関節破壊進行を十分に制御できない。本邦では、2003 年より TNF や IL-6 を標的とした生物学的製剤が導入され、RA の治療目標は関節破壊進行の停止と、それによる患者 QOL の改善へと移行した。TNF 阻害薬であるインフリキシマブは、既に複数の臨床研究において、RA の疾患活動性を抑制し、関節破壊の進行を防止することが示されている。しかしながら、インフリキシマブが骨びらんと関節裂隙狭小化の進行に対して、それぞれどのような機序で抑制作用を発現するか、十分には検討されていない。そこで本研究では、IFX 治療中の RA 患者における、modified total Sharp score、骨びらんスコア、関節裂隙狭小化スコア進行の関連因子をそれぞれ同定することで、関節破壊の進行を回避するために注目すべき指標を明らかにすることを目的とした。</p> <p>対象:当科において、アメリカリウマチ学会(ACR)の診断基準または2010年のACRおよび欧州リウマチ学会(EULAR)によるRA分類基準を満たし、MTX 6mg/週以上併用した上で効果不十分である活動性のRA患者にインフリキシマブによる治療を開始した患者(619例)のうち、インフリキシマブを1年以上継続し、治療開始時と治療開始1年後の関節X線読影データが記録されている244例を本研究の対象症例とした。</p> <p>方法:圧痛関節数・腫脹関節数などの臨床症候、CRP、ESR、RF、MMP-3などの検査値、DAS(Disease Activity Score)28を用いて疾患活動性を評価し、関節破壊の評価はSteinbrockerの分類とvan der Heijdeのシャープスコアに基づき評価した。1年間のIFX治療にも関わらずmTSS、JE、JSNが基準値以上進行した患者をmTSS-CRRP(n=20)、JE-CRRP(n=20)、JSN-CRRP(n=23)と定義し、それぞれの関連因子at baseline and week 54を多重ロジスティック回帰にて同定した。</p> <p>結果:1年間のIFX治療により、疾患活動性DASの中央値は5.8から2.6に、CRP値の中央値は1.2から0.1 mg/dLに、年間関節破壊進行度の中央値は4.4から0.0 point/yearにそれぞれ改善した。mTSS-CRRP、JE-CRRP、JSN-CRRPの関連因子は、ベースラインではいずれもhigh CRP levelsであった。54週では、mTSS-CRRP、JSN-CRRPの関連因子はMMP-3異常値であったが、JE-CRRPの関連因子はCRP上昇であった。</p> <p>考察・結語:TNF 阻害療法の最大の利点は、関節破壊抑制効果であるが、関節リウマチでは発症約1年で急速に関節の破壊が進行していくことが報告されている。関節破壊を抑制するためには、発症早期から積極的に治療を開始することが重要であり、本研究の結果もこのことを支持した。さらに本研究の結果からは、インフリキシマブ治療中の関節破壊進行を回避するには、1) インフリキシマブ導入前にCRPが2.6 mg/dL未満になるように、MTX等によるタイトコントロールを実施するべきである、2) インフリキシマブ導入後は、MMP-3とCRPの両方を注視するべきであり、MMP-3は正常値、CRPは0.09 mg/dL未満を治療目標の1つとするべきである、と考えられる。</p>	