

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10898

研究課題名(和文) 関節リウマチにおける傍関節性骨髄変化の病態と関節破壊に及ぼす影響

研究課題名(英文) Influence of periarticular bone marrow lesion on joint destruction in rheumatoid arthritis

研究代表者

伊藤 宣 (Ito, Hiromu)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70397537

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：人工膝関節全置換術を行った連続的な42例について、手術前日に膝関節MRIを撮像し bone marrow lesion (BML) の評価を行った。

Total BML scoreは、膝伸展、膝屈曲角度および可動域と中程度の負の相関を示した。膝伸展筋力とは弱い正の相関を示した。また脛骨顆間部においては、疼痛のスコアと弱い正の相関を示した。

マイクロCTおよびHE染色で、BMLが0、1の群と、2、3の群では有意な差があり、反応性の骨硬化が疑われた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節破壊やその後の変化を予測するMRI所見として、関節近傍のbone marrow lesionはよく知られているが、その本態は不明のままである。今回の研究で、臨床症状や所見との関係が一定程度明らかになった。さらにマイクロCTや組織所見との関係がある程度明らかにできたことで、今後病理的意義、分子生物学的解明につながると考えられる。その病態が一層明らかになれば、治療法を探索・開発し、関節破壊進行を抑制できる可能性があり、今回の結果はそのような今後の大きな展開の一助となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：MRI was taken before total knee arthroplasty in a consecutive 42 patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. Bone marrow lesion (BML) was evaluated by a method of Peterfly (Osteoarthritis Cartilage 2004).

Total BML score was significantly and negatively associated with range of motion of knee flexion and extension. The score was also significantly and positively associated with the muscle strength of the knee extension. The score of tibial intercondylar lesion was significantly associated with the pain score.

The parameters in microCT and histology of the BML significantly differed between grades 0&1 and 2&3, indicating that the changes were reactive bone sclerosis.

研究分野：関節リウマチ、変形性関節症

キーワード：関節リウマチ 変形性関節症 人工関節置換術 bone marrow lesion

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) の治療は、生物学的製剤の登場で大きく変わり、その活動性はかなりコントロールされ、寛解が現実的な治療目標となった。しかしこれらの薬剤の精力的な使用によっても、疾患活動性をコントロールできない患者は一定の割合で存在し、また合併症で既存の薬剤使用が充分できない患者も多く、そのような患者では、長期的な関節破壊、機能障害の進行は避けられない。こうした点から、RA の関節破壊を防ぐ治療戦略において、これまでの抗サイトカイン治療、抗リンパ球治療とは異なる、新しい見地からの予後予測や治療介入方法の確立が求められている。

RA においては、滑膜、関節内の免疫細胞、関節軟骨、これを支える骨組織など、さまざまな組織、細胞の複雑な関連によって関節破壊が生じる。我々はこれまで、RA における滑膜細胞 (Murata K et al, Arthritis Res Ther 2011, Ishikawa M et al, Arthritis Rheum 2012)、免疫細胞 (Murata K et al, Arthritis Rheum 2014, Kobayashi et al, Arthritis Rheum 2014, Ito Y et al, Science 2014) の役割、関節軟骨の変性 (Nishitani et al, J Cell Biochem 2010)、および骨治癒反応のメカニズムを明らかにしてきた (Ito H et al, Nat Med 2005, Kitaori T et al, Arthritis Rheum 2009)。また RA では傍関節性骨粗鬆を来たしやすきことはよく知られているが、我々は RA コホートをを用いた研究において、前腕遠位部の傍関節性骨粗鬆は発症初期から存在していて、関節破壊と強く関連していることを明らかにした (Iwata et al, Osteopor Int 2015)。これらの知見から、RA における関節軟骨変性や関節破壊の進行には、関節内の細胞や因子だけでなく、関節を支える骨の脆弱性や変化が寄与していることが強く推論される。

変形性関節症 (OA) においては、傍関節性の骨変化として、MRI でみられる bone marrow lesion (BML) が、軟骨摩耗の予測因子であるとの報告がみられるが (Xu et al, Semin Arthritis Rheum 2012)、強い関節破壊を伴う RA においては、どの程度存在して、将来的な関節破壊にどのような影響があるのかわかっていない。また RA では、MRI 上の骨髄浮腫が関節破壊の強い予測因子であるとする報告が見られるが (McQueen, Arthritis Res Ther 2012 in review)、MRI で変化がみられる当該骨自体の関節破壊との関連を詳細に調査した報告はない。さらにこれら 2 つの類似した MRI 所見の違いについても、詳細は不明である。これら傍関節性骨変化と関節破壊の直接的な解明のためには、関節リウマチ患者において、1) 関節手術前の MRI の評価と手術時に得られるサンプルの解析結果の詳細な解析と、大規模な RA コホートにおいて、2) MRI による海綿骨/骨髄の変化と関節破壊の関連を解析し、さらに頻繁には撮像できない MRI に替わって、3) MRI 上の傍関節性変化の程度と進行を予測する血清マーカーを明らかにすることが重要である。4) またそれらの変化を、変形性膝関節症のそれと比較対象して違いを明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

関節リウマチおよび変形性膝関節症において、MRI 上でみられる傍関節性骨変化が、臨床症状および関節破壊に与える影響を、臨床症状との比較、および骨形態学・免疫組織学的評価から明らかにすることが研究の目的である。特に、関節手術前の MRI でみられた BML および骨髄浮腫が、実際に組織学的および免疫組織学的にどのような状態なのか、またそれらが、関節手術時にえられた骨組織をマイクロ CT によって解析した結果および組織学的に検査した関節軟骨の状態とどのように関連しているのかを、関節リウマチ例と変形性膝関節症例を比較して骨形態学的および組織学的に明らかにする。

この研究の遂行により、BML および骨髄浮腫がどのような病態であって、どのように類似ないし相違し、どの程度関節破壊に影響を与えているのかが明らかになることが期待される。また同様にこれらの所見の局所関節に与える影響が明らかになることが予測される。これらの研究結果により、将来的に、1) 血液バイオマーカーによって傍関節性骨変化を予測することが可能になる、2) 傍関節性骨変化の進行を抑制する確かな薬剤選択が可能になる、3) 傍関節性骨変化に深く関与するターゲット因子を明らかにし、新規薬剤開発に有益な情報を提供できる、と考えられる。これらにより、関節破壊がもたらす患者の機能的損失、勤労や出産を含む社会的損失を効果的に予防し、治療薬を的確に選択、使用できるようになると考えられ、個人および社会に対する医療経済学的メリットは大きいと考えられる。

RA における MRI 上の骨変化と関節破壊については、これまで多くの報告がある。しかし、大関節における BML および骨髄浮腫について、組織学的な評価を含めた詳細な報告はない。RA においてはどのような部分にこれらの変化がおり、また関節破壊とどのように関連するのかを、OA と比較して、組織学的に詳細に検討しようとする点で、本研究は独創的と言える。また骨髄浮腫と将来的な関節破壊が強く関連しているとのコンセンサスが得られているが、実際に BML および骨髄浮腫が見られた骨の近傍関節で、将来的に具体的にどのような関節破壊がおこるか詳細に解析した報告はほとんどない。また BML と骨髄浮腫との類似点および相違点を明らかにしようとする研究は皆無である。特に、大規模な RA コホートをを用い、実際の臨床上で、全身

性因子や薬物治療の影響を含めた縦断的な多変量解析でその影響を明らかにし、さらに MRI の変化を血液バイオマーカーで予測しようとする点で、本研究は特徴的であると言える。

3. 研究の方法

傍関節性骨変化の病態の調査および軟骨変性および骨破壊との関連の解析を行うために、以下の方法を用いた。

- (1) 関節リウマチおよび変形性膝関節症で、人工膝関節置換術を行う患者において、術前に書面で研究参加の同意を得た。
- (2) 手術前日に、手術側の膝関節の MRI を、Osteoarthritis Initiative の方法 (Peterfly et al, Osteoarthritis Cartilage 2008) に準じて撮像した。撮像には東芝社製 3 テスラの機種を使用した。SAG FatSAT で高信号、COR IW TSE で低信号の領域を確認した (図 1)
- (3) 同時に術前に、人工膝関節評価スコア (Knee Society Score)、膝関節の可動域、膝関節周囲筋の筋力、歩行スピードなどを調査した。また膝関節の X 線および患側下肢全長の CT を撮像した。
- (4) 手術においては、手術で切除された脛骨近位部 tibial plateau の骨を回収した。これをまずマイクロ CT で計測し、次に BML がみられた部位を取り出して脱灰、固定し、HE 染色を行った。
- (5) MRI 画像については、Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) の方法に準じて行った (Peterfly CG, et al. Osteoarthritis Cartilage 2004)。大腿骨内側および外側でそれぞれ 3 か所、脛骨の内側および外側でそれぞれ 3 か所、さらに脛骨顆間部、膝蓋骨内側、外側の計 15 か所について評価を行い、それぞれを 0~3 の 4 ポイントでグレーディングを行った (図 2)。グレーディングは臨床症状に対して blind である評価者 2 名が独立して行い、一致率を調査した。
- (6) マイクロ CT においては、骨形態計測を行った (図 3)。骨梁幅などをスタンダードな方法に則って測定し、
- (7) HE 染色による組織像については、骨形態を観察し、また 1 視野あたりの細胞数をカウントした。
- (8) 各部位の BML のスコアおよび total score と臨床評価の関連を、統計学的に解析した。

4. 研究成果

- (1) 調査した患者数は 42 例であった。平均年齢は 71.7 歳、女性は 66.7%、平均 bony

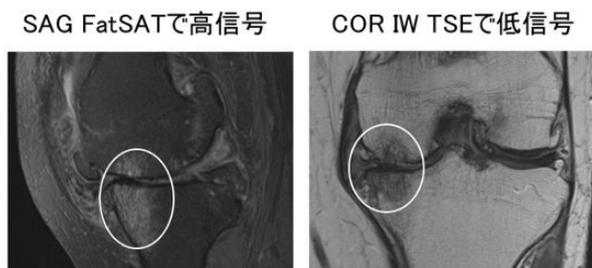


図1 MRI上のbone marrow lesion

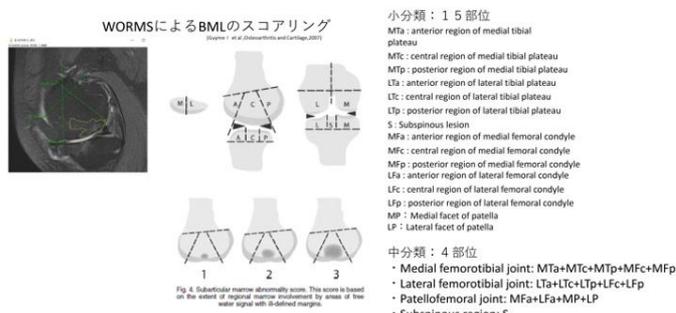


図2 WORMSによるBMLのスコアリング法

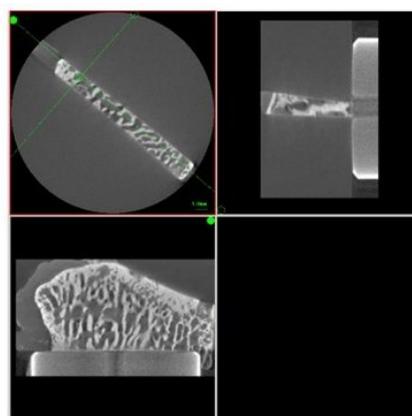


図3 脛骨近位部のマイクロCT

Characteristics of study subjects	
Age (years)	71.7 (7.40)
Gender (%female)	66.7
Height (cm)	155.2 (8.9)
weight (kg)	65.4 (12.7)
Body mass index (kg/m ²)	23.0 (3.9)
Femorotibial angle (degree)	184.0 (7.7)
Hip knee ankle angle (degree)	-10.8(8.0)
Kellegren and Lawrence grade (%)	
grade2	5.1
grade3	25.6
grade4	69.2
Knee extension angle (degree)	-8.1 (7.6)
Knee flexion angle (degree)	122.3 (17.2)
Knee range of motion (degree)	114.2 (21.6)
Knee extensor strength (Nm/kg)	1.05 (0.42)
Knee flexion strength (Nm/kg)	0.49 (0.29)
10 MWT (seconds)	8.8 (3.3)
TUG (seconds)	9.7 (2.8)
ACL tear (%)	56.4

mass index は 23.0、平均の femorotibial angle は 184.0 度、hip knee ankle angle は -10.8 度であった。Kellgren and Lawrence grade は、grade 2 が 5.1%、grade 3 が 25.6%、grade 4 が 69.2%と、grade 4 が大多数を占めた。本研究は Kellgren and Lawrence grade が高い集団の結果と解釈すべきと考えられた。術前の膝関節伸展は -8.1 度、屈曲は 122.3 度であり、range of motion (可動域) は 14.2 度であった。膝伸展筋力は 1.05 Nm/kg、膝屈曲筋力は平均で 0.49Nm/kg と伸展筋力が強い傾向を認めた。10 MWT は 8.8 秒、Timed up and go test (TUG) は、平均で 9.7 秒であった。術前 56.4%の膝で前十字靭帯損傷を認めた(表参照)。

- (2) Knee society score の結果を表に示す。

Knee society scores	
	preoperative score
Knee score, 0-100	46.5 (18.5)
Function score, 0-100	58.3 (28.6)
Symptoms, 0-25	8.6 (5.8)
Patient satisfaction, 0-40	14.1 (4.8)
Patient expectation, 0-15	13.6 (1.8)
Functional activities (total), 0-100	43.5 (15.2)
Walking and standing, 0-30	15.8 (7.9)
Standard activities, 0-30	14.9 (4.6)
Advanced activities, 0-25	6.3 (3.7)
Discretionary activities, 0-15	6.5 (3.2)

Knee score (旧スコア) は平均で 46.5 点、function score は平均で 58.3 点

であった。また Knee Society Score 2011 (新スコア) においては、symptoms が 8.6 点、functional activities の合計が 43.5 点であった。過去に報告された術前のスコアと比較して、同様の結果であり、一般的な術前の状態である集団と考えられた。

- (3) それぞれの sublesion における marrow abnormality score を解析した。Tibial plateau において、MTa が 1.41、MTc が 1.26 と高く、続いて S が 1.03、MTP が 0.67 であり、それ以外は低値であった。Femoral condyle においては、MFa が 0.31、Mfc が 1.05、MFp が 0.54 であり、脛骨とやや異なる傾向であった。その他の部位は低値であった。Patella においては MP が 0.05、LP が 0.13 と低かった。合計スコアである MFTJ は 4.92 であり、LFTJ の 0.56 と比較して内側に高かった。S にも 1.03 と BML を認めたことが特記すべき結果であると考えられた。すべての評価の平均値と SD を表に示す。

Marrow abnormality scores of each sublesions

Marrow abnormality score	
Tibial plateau	
MTa	1.41 (1.35)
MTc	1.26 (1.21)
MTP	0.67 (1.18)
LTa	0.15 (0.59)
LTc	0.15 (0.49)
LTP	0.03 (0.16)
S	1.03 (0.96)
Femoral condyle	
MFa	0.31 (0.77)
Mfc	1.05 (1.07)
MFp	0.54 (0.85)
LFa	0.03 (0.16)
LFc	0.18 (0.56)
LFp	0.05 (0.22)
Patella	
MP	0.05 (0.22)
LP	0.13 (0.41)
MFTJ	4.92 (4.30)
LFTJ	0.56 (1.48)
PFJ	0.51 (0.91)
S	1.03 (0.96)
Total	7.00 (5.57)

- (4) Total BML score は 7.0 であった。これと臨床上的のパラメーターとの相関を調査したところ、膝伸展、膝屈曲角度および可動域と中程度の負の相関を示した。膝伸展筋力とは弱い正の相関を示した。また脛骨顆間部においては、疼痛のスコアと弱い正の相関を示した。すなわち前十字靭帯損傷があるほど、BML スコアは高値であった。MFTJ においては、BML スコアと前十字靭帯損傷の有無、膝伸展角度、可動域、膝屈曲筋力とは統計学的に有意な相関を示したが、LFTJ においては、いずれも有意な相関は認められなかった。

- (5) このうち 22 例においては、マイクロ CT 標本と組織標本を採取し、BML との関連を解析した。

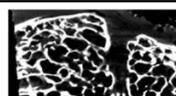
- (6) 骨マイクロ CT の結果と、BML の解析結果の相関を統計学的に評価した。BML

が 0、1 の群と、2、3 の群では BV/TV および Tb.Th. は BML0、1 群が有意に低く (いずれも p 値が 0.01 未満)、逆に Tb.N および Tb.Sp. においては、BML が 0、1 群のほうが統計学的に高い結果が得られ (それぞれ p 値が 0.05 未満、0.01 未満) 反応性の骨硬化が疑われる結果であった。

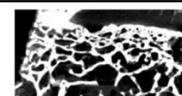
- (7) 組織標本については、HE 染色を行った。その結果、HE 染色でも

S (顆間部) の骨微細構造のパラメーター解析結果
Trabecular metrics in S lesion with and without BML

	BML 0 or 1 (n=10)		BML 2 or 3 (n=7)		p value
	Mean	STD	Mean	STD	
BV/TV	0.46	0.09	0.61	0.03	<0.01
Tb.Th.	282.09	66.02	427.41	99.33	<0.01
Tb.N	1.63	0.08	1.46	0.15	<0.05
Tb.Sp.	333.22	48.40	263.23	43.83	<0.01



BML score = 0



BML score = 3

不均一な骨梁構造を認めた。BML score が高い部位では、線維性組織の過形成、骨梁の肥厚や不均一なセメント線の走行、シスト形成を認め、反応性の骨硬化を示唆する所見とともに、炎症後の反応を示唆する所見も得られた。

- (8) これらの研究結果から、少なくとも人工膝関節全置換術の術前の変形性膝関節症の患者においては、BML が一定の程度認められ、それは内側に多く、可動域や膝筋力、前十字靭帯損傷と関係していることが明らかとなった。また BML は骨マイクロ CT との相関も認め、同部位には反応性の骨硬化が認められるとともに、線維性組織の過形成や骨梁の肥厚や不均一なセメント線の走行、シスト形成など、炎症後反応を示唆する所見も同時に認められることが明らかとなった。一方今回の研究では、関節リウマチの患者は十分な症例数は得られず、当初目的とした関節リウマチ患者における BML の解析は十分できず、今後の課題と考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：布留 守敏

ローマ字氏名：FURU, Moritoshi

研究協力者氏名：森田 侑吾

ローマ字氏名：MORITA, Yugo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。