

令和 4 年 6 月 30 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08390

研究課題名(和文) 関節リウマチの関節破壊機序の解明：高解像度CTによるアプローチ

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of joint destruction in rheumatoid arthritis: approach using high-resolution CT

研究代表者

玉井 慎美 (Tamai, Mami)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：60380862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自己抗体陽性、MRI骨髄浮腫、超音波で活動性滑膜炎を高率に有する活動性の関節リウマチを対象に、高解像度四肢骨定量CT(HR-pQCT)を用いて関節評価を行なった。1年後、寛解達成率80%、X線進行を認めなかった。一方、HR-pQCTでは変化が認められ、骨びらんは新規に5個出現したものの既存のびらんの半数は縮小し、容量の減少と骨密度の増加が認められた。また関節裂隙は容積と幅が増加した。これらの所見は薬剤間で違いを認め、メトトレキサート治療例の50%、生物学的製剤治療例の30%で容量、幅ともに減少を認めた。HR-pQCTはX線、MRI、USよりも早期に骨・関節の変化を検出可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高い解像度を有するHR-pQCTを用いて、関節リウマチ患者を対象に手指関節を治療経過と共に詳細に評価した。従来の高感度画像とされる超音波やMRIの研究では得られなかった知見を今回観察することができた。すなわち、関節裂隙、骨びらん、骨微細構造(骨粗鬆)の治療による経過が少ない症例ながら明らかになった。薬剤間で所見の違いが認められ、更なる研究の推進が望まれる。今後、日常診療に有用な知見を得られる可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：Joints were evaluated using high-resolution peripheral quantitative CT (HR-pQCT) in active rheumatoid arthritis with a high rate of autoantibody positivity, MRI bone marrow edema, and active synovitis on ultrasound. After 1 year, 80% remission was achieved and less radiographic progression was observed. On the other hand, HR-pQCT showed changes, with five new bone erosions, but half of the existing erosions were reduced in size, with a decrease in volume and an increase in bone density. Joint space increased in volume and width. These findings differed between drugs, with 50% of methotrexate-treated patients and 30% of biologic-treated patients showing a decrease in both volume and width. HR-pQCT was able to detect bone and joint changes earlier than radiographs, MRI, or US.

研究分野：リウマチ・膠原病内科学

キーワード：関節リウマチ 関節破壊 高解像度CT (HRpQCT)

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) は持続的な関節炎から骨・関節破壊、引いては身体機能低下、生活の質の低下をきたす予後不良の疾患である。近年、早期診断と治療の進歩により寛解達成が増加し、骨・関節破壊の抑制および予後の改善が実現されている。骨・関節破壊の抑制予測には特に以下の2つの所見、関節 MRI における骨髄浮腫、関節超音波検査 (Ultrasonography: US) におけるパワードップラー陽性滑膜炎が有用である。骨・関節破壊は関節 X 線のシャープスコア (modified total Sharp score: mTSS) による評価が多く、骨びらん (骨軟骨傷害) の2つの要素がある。骨びらは骨・関節破壊に寄与する主因と見なされてきたが、近年しばしば修復が観察されるようになってきた。2015年本学に本邦初の高解像度四肢骨定量 CT (High resolution peripheral quantitative CT: HR-pQCT) が導入された。骨びらんの描出は CT が最も優れるが、HR-pQCT は厚さ 0.06mm と通常 CT の 0.5mm よりも詳細に撮像可能である。骨粗鬆の評価のみならず、RA における骨びらん、関節裂隙をも微細な骨構造変化の3次元評価が可能である。なお RA 自体、骨粗鬆症のリスクである上、手関節の骨粗鬆症は骨破壊に関連していることが知られている。そこで新しい画像 HR-pQCT と従来の MRI、US を用いて骨・関節破壊および修復の機序を解明する研究を立案した。

2. 研究の目的

HR-pQCT を用いて骨びらん、骨粗鬆、関節裂隙狭小化 (骨軟骨傷害) を MRI や US よりも早期に描出し、バイオマーカーやイムノコンプレキシソーム解析、パスウェイ解析などにより RA における骨・関節破壊および修復の機序を解明する。更に HR-pQCT 所見と MRI および US 所見間の相関や相違、また作用機序の異なる治療薬により画像の経過などの違いを明らかにする。

3. 研究の方法

長崎大学病院リウマチ・膠原病内科を受診した、新規の治療を開始する前の RA で、長崎大学病院の倫理審査で承認された文書を用いて説明を受け、研究協力に同意を得られた患者が対象である。単純 X 線 (mTSS) の骨・関節破壊をアウトカムとした。診察所見および疾患活動性、血液検査 (炎症反応、自己抗体など) は3ヶ月毎、画像検査は HR-pQCT、US、MRI、手足関節 X 線を半年毎1年間実施した。疾患活動性は寛解を目標とし、HR-pQCT を用いて関節傷害と修復を評価した。新規治療を導入する活動性 RA に T2T 治療を実施し、症例のフォローを1年間行った。HR-pQCT は症状の強い方の手の手根関節、第2、第3中手指節間 (Metacarpophalangeal: MCP) 関節を撮像し、関節裂隙 (幅、容積)、骨微細構造 (容積骨密度、骨体積分率、骨梁幅、骨梁数)、骨びらん (部位、数、幅、深さ、容積) を測定した。MRI は3テスラで HR-pQCT と同一手を撮像し、腱鞘炎、滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん、関節裂隙狭小化を RA MRI スコア (RAMRIS) で評価した。US は手指関節の、腱鞘炎、滑膜炎 (グレースケール、パワードップラー) を半定量的に評価した。

なお、治療薬の選択はリウマチ専門医である主治医に一任され、疾患活動性を指標とした Treat-to-Target (T2T) 治療が遂行された。

4. 研究成果

(1) ベースライン所見 (HR-pQCT 以外)

エントリーは42症例、MRI 所見ありは27症例、解析可能症例数

男女比 8:27 (%女性=80.5%)、年齢の中央値 67.5 歳 (四分位: 59-73.75)、罹病期間 2.4 年 (0.8-14.5)、自己抗体の陽性率 96.1%、疾患活動性スコアの Disease activity score (DAS) 28-CRP は 3.82 (3.01-4.51) と中等度以上の疾患活動性を示しており、画像所見では片手関節 MRI で滑膜炎 89%、骨髄浮腫 75%、骨びらん 79%、また両手関節 US 所見ではパワードップラー (PD) 陽性滑膜炎 93%、グレード2以上の PD 陽性滑膜炎 84%を認め、シャープスコアは 0.96 (0-2.61)、関節裂隙スコア 0 (0-1.44)、びらんスコア 0 (0-1.02) であった。

(2) HR-pQCT のベースライン所見

①測定値の精度: 研究分担者の千葉らが2019年日本リウマチ学会総会において、健常者16名を対象に MCP 関節裂隙および骨微細構造解析の計測精度を検証している。モーションアーチファクトがある場合、ない場合と比較して、関節裂隙幅 (joint space width: JSW) の最小値、最小値と最大値の差、骨微細構造の骨梁間距離、構造モデル指数 (SMI)、連結性密度の再現性が低い傾向があったと報告したため、本研究では JSW に関しては本研究の主要目的の1つであるため除外しなかったが、骨梁間距離、SMI、連結性密度は評価から除外した。また、検査精度を向上させるため、同一症例を撮影毎に再 setting して3回撮影することが必要で、さらにグローブやパッドによる指の固定、被験者の注意を逸らせたり休憩をとって疲労を除去したりとモーションアーチファクトの除去のために工夫を凝らした。RA 患者では関節が変形したり疼痛があった

りするため、同一姿勢の保持が健常者よりも更に困難でモーションアーチファクトが強く、画像の精度に留意が必要であった。

②関節裂隙の評価：31 症例、62 関節を評価した。JSW は中央値 1.43 (範囲:1.02-2.01)、平均値 1.45 ± 0.17 、関節裂隙容積 (joint space volume: JSV) は中央値 66.49 (範囲:41.91-111.16)、平均値 67.53 ± 12.64 であった。第 2MCP においては各々、JSW が 1.48 (1.07-2.11)、 1.51 ± 0.19 、JSV が 66.52 (41.91-111.16)、 68.34 ± 13.42 、第 3MCP においては各々、JSW が 1.37 (0.98-1.88)、 1.38 ± 0.15 、JSV が 64.19 (44.03-94.93)、 66.72 ± 11.97 であった。

③骨微細構造の評価：31 症例、62 関節を評価した。各々の中央値は容量骨密度 (bone mineral density: BMD) 129.15mg/cm^3 (範囲:58.2-231.2)、骨梁体積密度 24.4% (11.8-9.0)、骨梁幅 $200.29 \mu\text{m}$ (159.67-279.63)、骨梁数 0.79/mm (0.54-1.08) であった。

④骨びらんの評価：22 症例の 28 関節に 31 個 (第 2MCP 14 個、第 3MCP 17 個) を認めた。中央値は各々、幅 1.76 (範囲:0.728-5.949)、深さ (その 1) 1.366 (0.546-3.096)、深さ (その 2) 1.275 (0.607-2.003)、容積 2.413 (0.651-45.5)、BMD 290.35 (159.3-691.81) であった。

(3) フォロー中の経過 (HR-pQCT 以外)

T2T 治療を遂行し、疾患活動性スコア DAS28-CRP の中央値は 1.32 (四分位:1.11-2.43) で寛解達成率 81% であった。1 年後のシャープスコアの中央値は 0.96 (四分位 0-4.27) で、関節裂隙スコア 0.48、びらんスコア 0、共に進行が 5/44、JSN のみ 5、びらんのみ関節裂隙スコアがより進行した。なお、治療の内訳は、メトトレキサート (MTX) 5 名、生物学的製剤 34 名 (TNF 阻害薬 13 名 [インフリキシマブ 1、エタネルセプト 4、アダリムマブ 4、ゴリムマブ 1、セルトリズマブペゴル 3]、IL-6 阻害薬 (トシリズマブ) 8 名、T 細胞選択的共刺激調整薬 (アバタセプト) 13 名)、分子標的治療薬名、その他抗リウマチ治療薬名 (ブシラミン 1 名) であった (なお、IL-6 阻害薬と T 細胞選択的共刺激調整薬の間で変更あり)。

(4) HR-pQCT 所見：

①関節裂隙 (幅、容積) の評価：6 ヶ月後の評価は 44 関節で、各々の変化は Δ JSW が中央値 0.03 (範囲:0-0.03)、増加 61.4% (27 関節)、 Δ JSV が中央値 1.35 (-11.5-26.13)、増加 59.1% (26 関節)、また 12 ヶ月後の評価は 42 関節で、各々の変化は Δ JSW が中央値 0.06 (0.04-0.06)、増加 66.7% (28 関節)、 Δ JSV が中央値 1.58 (-13.41-14.63)、増加 64.3% (27 関節) だった。 Δ JSW 増加と Δ JSV 増加の一致率は 6 ヶ月が 93.2%、12 ヶ月が 92.8% だった。

②骨微細構造 (容積骨密度、骨梁体積密度、骨梁幅、骨梁数) の評価：23 症例、46 関節を経時に評価した。6 ヶ月後は 44 関節を評価し、各々の変化は Δ 容量 BMD -0.2mg/cm^3 (範囲: -27.4-11.8)、低下 52.3% (23 関節) Δ 骨梁体積密度 0.02% (-4.3-1.8)、 Δ 骨梁幅 $-2.64 \mu\text{m}$ (範囲: -8.24-4.68)、 Δ 骨梁数 0.02/mm (-0.33-0.20) であり、容量 BMD 低下がなかったのは 47.7% (21 関節)、全項目で悪化しなかったのは 15.9% (7 関節) であった。12 ヶ月後は 44 関節を評価し、各々の変化は Δ 容量 BMD 2.15mg/cm^3 (範囲: -13.1-18.3)、 Δ 骨梁体積密度 0.3% (-2.3-3.2)、 Δ 骨梁幅 $-1.45 \mu\text{m}$ (-13.66-15.91)、 Δ 骨梁数 0.01/mm (-0.10-0.18) であり、容量 BMD 低下がなかったのは 65.9% (29 関節)、全項目で悪化しなかったのは 6.8% (3 関節) であった。

③骨びらん (部位、数、幅、深さ、容積) の評価：新たに 5 関節にびらんが出現した。6 ヶ月後は 27 関節の評価で、変化の中央値は各々、 Δ 幅 0.03 (範囲: -0.972-3.46)、 Δ 深さ (その 1) -0.030 (-0.486-2.914)、 Δ 深さ (その 2) -0.061 (-0.607-2.489)、 Δ 容積 -0.114 (-9.987-15.252)、 Δ BMD 15.185 (-57.390-337.13) であった。また 12 ヶ月後は 30 関節の評価で、変化の中央値は各々、 Δ 幅 0.060 (範囲: -1.214-3.399)、 Δ 深さ (その 1) -0.060 (-0.850-2.185)、 Δ 深さ (その 2) 0 (-0.303-2.003)、 Δ 容積 -0.030 (-11.089-9.669)、 Δ BMD 7.72 (-691.81-457.14) であった。骨びらんの改善を Δ 容積 < 0 かつ Δ BMD > 0 と定義すると、6 ヶ月後は 12 関節、12 ヶ月後は 8 関節が該当した。

(5) 結果のまとめ

中等度以上の疾患活動性を示す RA において、自己抗体が 90%以上陽性で、MRI 骨髄浮腫、US グレード 2 以上の PD 陽性滑膜炎が 80%以上と予後不良因子を認めていた。1 年後の寛解達成率は 80%と高く、X 線進行を認めない一方、HR-pQCT では所見を認めた。関節裂隙容積と関節裂隙幅は増加したが、MTX 治療例の 50%、生物学的製剤治療例の 30%で減少を認め、治療薬による所見の違いが認められた。HR-pQCT 上骨びらんの新規に 5 個出現したものの 52%が縮小し、容量の減少と骨密度の増加が認められた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 玉井慎美	4. 巻 64
2. 論文標題 関節リウマチの発症リスク因子	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 リウマチ科	6. 最初と最後の頁 387-395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 辻 良香、玉井慎美、川尻真也、川上 純	4. 巻 79
2. 論文標題 関節リウマチの診断：画像診断の最新知見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 1302-1308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Mami Tamai, Masataka Uetani, Kiyoshi Aoyagi, Katsumi Eguchi, Atsushi Kawakami
2. 発表標題 MRI in Rheumatoid Arthritis
3. 学会等名 22nd Aisa-Pacific League of Associations for Rheumatology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 玉井慎美、高谷亜由子、大木 望、上谷雅孝 岩本直樹、古賀智裕、有馬和彦、青柳 潔、川上 純
2. 発表標題 MRIによる関節リウマチの関節裂隙狭小化の評価
3. 学会等名 第47回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 玉井慎美, Vincent Grundeken, 有馬和彦, Robin ten Brinck, Annette H.M. van der Helm-van Mil, 大木 望, 上谷雅孝, 川上 純
2. 発表標題 早期RAにおけるMRI腱鞘炎の有用性の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	千葉 恒 (Chiba Ko) (00457574)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	川尻 真也 (Kawashiri Shin-Ya) (20457576)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師 (17301)	
研究分担者	有馬 和彦 (Arima Kazuhiko) (30423635)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	上谷 雅孝 (Uetani Masataka) (40176582)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	
研究分担者	大山 要 (Kaname Ohyama) (50437860)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・教授 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩本 直樹 (Naoki Iwamoto) (80437897)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教 (17301)	
研究分担者	川上 純 (Kawakami Atsushi) (90325639)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関