

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791000

研究課題名(和文)非侵襲的な高感度画像から次世代のRA診療のスタンダードを構築する多角的研究

研究課題名(英文)Multilateral research to build a new standard management of RA using non-invasive and high-sensitive imaging

研究代表者

川尻 真也(Kawashiri, Shin-ya)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：20457576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：RA早期分類において重要な画像所見は、超音波パワードップラ(PD)中等度以上の滑膜炎およびMRI骨炎であった。各々の頻度および重症度は有意な相関を認めた。以上の所見を2010 RA分類基準と組み合わせることで、正確なRAの早期分類基準を確立できると示唆された。生物学的製剤導入患者において、治療3ヶ月の超音波滑膜炎スコアの改善が治療6ヶ月の臨床的治療反応性を反映することを見出した。また、バイオマーカーとして血管新生因子VEGFおよびAngiopoietin-2の関連が示唆された。乳腺専用ABVSをRAの手・手指関節超音波に応用し、自動スキャンシステムを構築した。

研究成果の概要(英文)：1. The important findings of image in the early classification of RA were ultrasound-proven synovitis (power Doppler grade 2 or 3) and MRI-proven osteitis. The frequency and severity of both findings were significantly correlated. 2. The improvement of ultrasound synovitis scores during 3 months reflected the clinical therapeutic response at 6 months in RA patients treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Angiogenic factors such as VEGF and angiopoietin-2 were suggested to correlate with therapeutic response. 3. The ABVS system performed in mammary glands was able to apply to ultrasound of wrist and finger joints and the automatic scanning system has been established toward patients with RA.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科系臨床医学

キーワード：関節リウマチ 超音波 MRI 骨膜炎 骨炎(骨髓浮腫) 早期分類基準 治療反応性予測 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

近年の関節リウマチ (RA) 臨床の発展はめざましく、RA の骨破壊を阻止する目的で 2010 RA 分類基準、EULAR レコメンデーションと Treat-to-Target (T2T)、新寛解基準が設定されたが、これらは臨床指標のみでの評価である。オーバートリートメント、アンダートリートメントおよび今後の RA におけるテーラーメイド医療を考えると、より詳細な解析が必要となる。RA 関節炎は滑膜炎から骨炎へと進展するが、前者には超音波が、また、後者には MRI を用いた解析が最も適していることが、私たちの研究成果から明らかとなってきた。すなわち、滑膜組織増殖と血流シグナルを超音波で、骨炎を MRI で同時に (半) 定量化し、RA 関節炎の活動性を画像データで総合的に数値化することは、画像研究の根本である。これをベースに従来の臨床指標を評価するが、今回はこれらに遺伝的背景、生活習慣 (環境要因)、多角的なバイオマーカー検索を組み合わせた“テーラーメイドな治療反応と予後予測の基準”確立を試みた。

2. 研究の目的

(1) 2010 RA 分類基準、超音波滑膜炎、MRI 骨炎を組み合わせることにより、正確な RA の早期分類 (診断) 基準の確立を目指した。
 (2) 超音波滑膜炎 + MRI 骨炎 + バイオマーカー + 遺伝的素因 + 環境要因で、DMARDs 治療反応と予後の予測基準の確立を目指した。
 これら (1) と (2) は、既存のコホートサンプルで素案を作成し、それにベースに新たに作成する前向き臨床研究コホートで確認の、2 段階の手法を用いて検証と確立を目指した。

また、超音波の検査における煩雑性を解消する目的で新たな画像診断システムを用いた自動スキャンシステムの構築を目指した。
 (3) 乳腺専用自動スキャンシステム ACUSON S2000 Automated Breast Volume Scanner (ABVS) を RA の手・手指関節超音波に応用した。

3. 研究の方法

(1) 初診時診断未確定関節症のうち罹病期間 1 年未満で治療歴のない患者 77 例を対象とした。初診時に診察、血液検査、手・手指の関節超音波、単純 MRI および 2010 年 RA 分類基準で評価した。3 ヶ月以上フォローアップし、リウマチ専門医が DMARDs 治療を開始したことを RA 分類とした。RA 分類における各評価項目の診断能を評価した。RA 患者において関節超音波による滑膜炎の評価は、MRI 検査による骨炎 (骨髄浮腫) と関連するか検証した。生物学的製剤を含む DMARDs およびグルココルチコイド未投与の RA 患者 30 例を対象とした。第 2~5 指 MCP 関節および手関節において超音波による滑膜炎半定量スコアリング、骨侵食の有無と MRI における OMERACT-RAMRIS 法による骨炎 (骨髄浮腫) ス

コアを評価した。

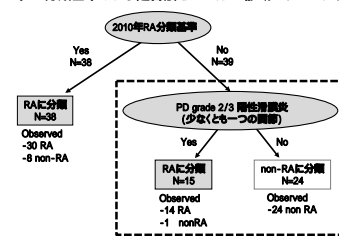
(2) 新たに抗リウマチ薬 (cDMARDs 13 例、生物学的製剤 14 例) を導入した RA 患者において、臨床的な composite measure とともに 6-j PDUS スコア (両側手関節および第 2・3 指 MCP 関節の 6 関節をパワードプラ半定量法で評価するスコアリングシステム) および血管新生因子血清濃度の治療 3 ヶ月における変化を評価した。Bio-Plex Pro™ Human Angiogenesis Assay Panel (Bio-Rad) により 9 種類の血管新生因子 (VEGF, Angiopoietin-2, Follistatin, G-CSF, PDGF-BB, HGF, IL-8, Leptin, PECAM-1) の血清濃度を測定した。また、同サンプルで ELISA 法 (Quantikine, R&D system) にて血清 VEGF および Angiopoietin-2 濃度を測定した。2010 年 1 月~2013 年 7 月に当科で生物学的製剤を導入した RA 患者 36 例を対象に、治療 6 ヶ月の臨床経過と治療 3 ヶ月の超音波所見の関連を検討した。また、評価項目の治療反応性を SRM (standardized response mean) を用いて評価した。

(3) RA 患者 14 例を対象に、手から手指 (背側) を通常の関節超音波と ABVS を用いた自動スキャンを行った。その際、水中エコー法を用いた。ABVS で撮影した画像は専用ワークステーションを用いて評価した。MCP 関節 (計 140 関節)・手関節 (計 28 関節) において滑膜炎の半定量評価 (grade 0-3) および骨侵食の有無を評価した。ABVS による画像と通常関節超音波による画像の整合性を、係数を用いて評価した。

4. 研究成果

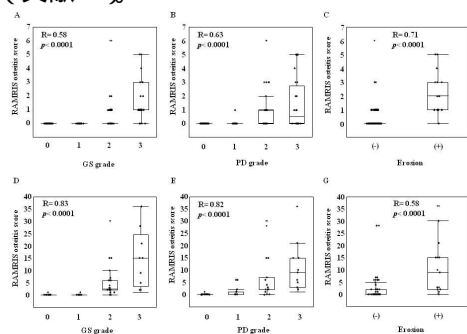
(1) 44 例 (57.1%) が RA と分類された。平均罹病期間は約 4 ヶ月であった。RA 患者では非 RA 患者と比較して炎症反応 (CRP、ESR) および血清反応 (RF、抗 CCP 抗体) が有意に高値であった。超音波所見では、滑膜炎グレードスケール (GS)、パワードプラ (PD) の程度、腱鞘滑膜炎と骨侵食の頻度は RA 患者で非 RA 患者と比較して有意に高かった。単純 MRI 所見は RA 患者で非 RA 患者と比較して骨炎 (骨髄浮腫) の頻度が有意に高かった。2010 年 RA 分類基準の感度は 68.2%、特異度は 75.8% であったのに対し、超音波による PD grade 2/3 の滑膜炎が少なくとも一つ以上の関節に認める場合の感度は 81.8%、特異度は 90.0% と特に高い結果であった。以上の結果をふまえ、下記の RA 診断フローチャートを作成した。

2010年RA分類基準および超音波を用いたRA診断のフローチャート

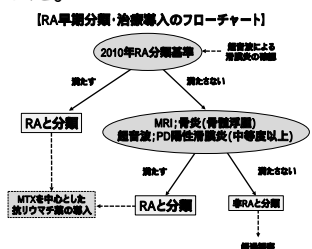


2010年RA分類基準を用いたRA診断のフローチャート
 感度:100%, 特異度:90%
 Kimuchi S, et al. Modern Rheumatology 2015;25:45 (Review)

MRI 骨炎は MCP 関節の 8.3%、手関節の 48.3% に認められたが、特に超音波による GS あるいは PD grade 2/3 の滑膜炎を有する関節で陽性頻度が高かった。また、超音波骨侵食陽性関節で MRI 骨炎の頻度が高かった。さらに、下図のように超音波滑膜炎の GS あるいは PD grade と MRI 骨炎スコアには有意な正の相関を認め、超音波滑膜炎の重症度と MRI 骨炎の重症度が相関することが分かった(文献)。



以上の結果より超音波の中等度以上の滑膜炎および MRI 骨炎(骨髄浮腫)を 2010 年 RA 分類基準に組み合わせた下記にフローチャートを提案した。

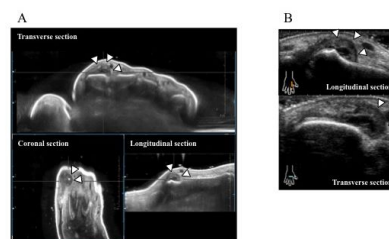


(2) 生物学的製剤治療群は cDMARDs 治療群と比べ罹病期間が長く、疾患活動性が高度であった。ベースラインで 6-j PDUS スコアは composite measure と有意な正の相関を認め、生物学的製剤治療群で高値であった。composite measure および 6-j PDUS スコアは両群とも治療後に有意な改善を認めた。血管新生因子のうち血清 VEGF および Angiopoietin-2 濃度が、RA 患者で健常人より高値であり、生物学的製剤治療群において治療後に有意に低下した。PD スコアと血清 VEGF および Angiopoietin-2 濃度は、抗リウマチ治療、特に生物学的製剤治療、開始後早期に有意な改善を認めた。これは治療による抗炎症作用により血管新生が抑制されたことを示唆する。超音波滑膜炎スコア(GS スコアおよび PD スコア)は 3 ヶ月後有意に改善していた。3 ヶ月の超音波滑膜炎スコア改善率は 6 ヶ月の EULAR 改善率と良く関連していた。GS および PD スコアいずれも good response + moderate response 群では、no response 群に比し有意に滑膜炎スコアが改善していた。治療開始 3 ヶ月の超音波滑膜炎スコアの改善が乏しければ、6 ヶ月の治療反応性が不良である可能性が示唆された。超音波滑膜炎スコアは、臨床的活動性評価より遅

れて改善していた。治療により臨床的活動性は早期に改善するが、実際に滑膜炎が改善するには時間を要する可能性がある。さらに、超音波滑膜炎スコアの治療反応性は罹病期間や関節部位により異なった。

以上の結果をもとに、分子標的治療薬導入患者を対象とした九州地区を中心とした超音波前向きコホート研究を立ち上げ、患者エントリーが進んでいる。バイオマーカー、遺伝的素因、環境要因を加えてより大規模で詳細な治療反応性予測に関わる因子の解析が可能である。

(3) 水中エコー法を用いるため吸音板を敷いた専用の水槽を作成した。それにより下記図 A のような鮮明な画像を得ることが出来た。図 A は ABVS 画像、図 B は通常関節超音波が像による MCP 関節の滑膜肥厚所見である。ABVS を用いることで通常 15 分以上要するスキャン時間を 2 分間に短縮出来た。滑膜肥厚の係数は MCP 関節および手関節において各々 0.60、0.79 であった。滑膜肥厚を中等度～高度 (grade 2 あるいは 3) のものとした場合、係数は MCP 関節および手関節において各々 0.92、1.00 と上昇した。また、骨侵食の係数は MCP 関節および手関節において各々 0.74、0.93 であった。ABVS を用いた手・手指関節の自動スキャンシステムを構築した。RA の関節傷害を検出する新たな検査ツールとなりうる。現在、論文投稿中である。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6 件)

- Shin-ya Kawashiri, Takahisa Suzuki, Yoshikazu Nakashima, 他 13 名, Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford)、査読有、2014 in press
- Shin-ya Kawashiri, Takahisa Suzuki, Yoshikazu Nakashima, 他 12 名, Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. Rheumatology (Oxford)、査読有、53、2014、562-569

DOI: 10.1093/rheumatology/ket405.
— Shin-ya Kawashiri, Takahisa Suzuki,
Akitomo Okada, 他 9 名、Musculoskeletal
ultrasonography assists the
diagnostic performance of the 2010
classification criteria for
rheumatoid arthritis. Modern
Rheumatology、査読有、23、2013、36-43
DOI: 10.1007/s10165-012-0628-7.

研究者番号：20457576

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

〔学会発表〕(計 16 件)

川尻 真也、Ultrasound disease
activity at 3 months predicts the
clinical response at 6 months of
patients with rheumatoid arthritis
treated by biologic disease modifying
anti-rheumatic drugs、EULAR2014、2014
年 6 月 11-14 日、フランスパリ

川尻 真也、The severity of synovial
inflammation assessed by
musculoskeletal ultrasonography
correlates with that of osteitis
assessed by magnetic resonance imaging
in patients with rheumatoid arthritis、
EULAR2013、2013 年 6 月 12-15 日、ス
ペインマドリッド

川尻 真也、Automated Breast Volume
Scanner (ABVS), a new automated
ultrasonic device, is useful to
examine joint injury in patients with
rheumatoid arthritis、EULAR2013、2013
年 6 月 12-15 日、スペインマドリッド

川尻 真也、Power Doppler assessment
of synovial vascularity predicts the
presence of magnetic resonance
imaging-proven osteitis in patients
with rheumatoid arthritis、EULAR2012、
2012 年 6 月 6-9 日、ドイツベルリン

川尻 真也、Automated Breast Volume
Scanner (ABVS), a new automated
ultrasonic device, is useful to
examine joint injury in patients with
rheumatoid arthritis、ACR2012、2012
年 11 月 10-14 日、アメリカワシントン
D.C.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

川尻 真也 (KAWASHIRI, SHIN-YA)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教