

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461484

研究課題名(和文) 関節リウマチにおける新規低侵襲検査法の開発に関する臨床研究

研究課題名(英文) Clinical studies on the development of new minimum invasive diagnostic test for rheumatoid arthritis

研究代表者

鈴木 勝也 (Suzuki, Katsuya)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70306695

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)治療は、生物学的製剤の登場により寛解が現実的な目標とされる時代となった。現在、適切な治療薬の選択、寛解率のさらなる向上、その先の治療中止を実現するための個別化医療の方向が模索されている。本研究では、新たに考案したエコーガイド下微量関節液および組織採取法を用いたパイロット臨床研究を行った。

研究成果の概要(英文)：Treatment of rheumatoid arthritis is recently progressing and clinical remission has become a real target of the treatment. We conducted a pilot study on new ultrasound echographs guided minimum invasive synovial fluids and tissues sampling.

研究分野：内科学

キーワード：関節リウマチ 滑膜組織 臨床研究

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(RA)治療は、生物学的製剤の登場により寛解が現実的な目標となる時代となった。現在、適切な治療薬の選択、寛解率のさらなる向上、その先の治療中止を実現するために、個別化医療の方向が模索されている。これまで取り組んできた RA 末梢血トランスクリプトーム解析を踏まえ、罹患関節の病変部位の解析、臨床応用をすることを着想した。そこで、新たに考案したエコーガイド下の関節液微量採取法および滑膜生検法を用いた臨床研究を立案した。

2. 研究の目的

エコーガイド下関節液微量採取法および滑膜針生検(マイクロバイオプシー)法の確立と安全性を評価する。

3. 研究の方法

本研究に同意の得られた関節炎患者7名を対象とし、診察にて腫脹を認めた関節のうち、皮膚表面に異常のない比較的大きな関節(手関節、膝関節)を関節エコーで評価し、関節炎所見(滑膜肥厚、血流シグナル)を評価。その後、対象関節を十分に消毒し、エコーガイド下で、関節液、および関節滑膜を複数回針で穿刺、生検を施行。用手圧迫止血を十分に行い、手技終了とした。

安全性、認容性の評価として全例で、生検手技前後、および1週間後の安全性、認容性について、アンケート記入法(主に Visual analog scale(VAS)の記載)を用いて評価した。採取検体については、臨床に必要な培養、病理学的検査を行い、残余検体について RNA、蛋白解析を行った。

4. 研究成果

関節液微量採取法については、採血での検討で十分量の検体が採取困難であったこと、極細針を関節腔に挿入し破損するリスクを考慮し、エコーガイド下滑膜針生検のみを行う方針とした。

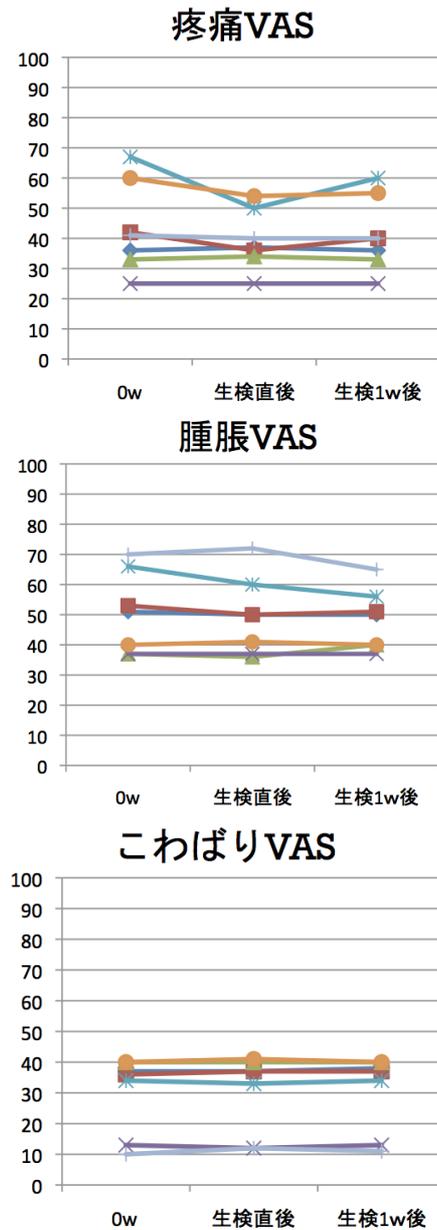
関節炎患者7例に対して、エコーガイド下マイクロバイオプシーを施行した。手関節4例、膝関節は3例で施行し、手技に伴うコントロール不良な出血、感染症、神経損傷、深部静脈血栓症、手技中の迷走神経反射などの身体合併症は発生しなかった。

安全性、認容性に関する検討結果を図1に示す。全例において、生検部位の関節疼痛、腫脹、こわばりの項目についてVAS上、生検前後、および1週間増悪することはなかった。また全例において、次回生検時もエコーガイド下生検を希望されると回答された。

生検後の追跡期間は5か月~2年以上経過している症例もいるが、生検の結果長期的な関節機能についても診療記録上、合併症はないと判断できた。以上の結果から、本マイクロバイオプシー法は、安全、かつ認容性があると結論した。

図1 エコーガイド下マイクロバイオプシーの安全性、認容性に関する検討

- (1) 疼痛 VAS
- (2) 腫脹 VAS
- (3) こわばり VAS



副次的に有効性の評価も行った。7症例中、6症例で十分に臨床病理組織学的評価が可能な検体を採取できた。(図2)検体不良であった1例は膝からの生検で、脂肪組織のみの採取であった。6例中4例は、生検により感染(細菌もしくは抗酸菌)や他の疾患が除外され、RAと診断し治療が開始された。1例はその他の関節炎、1例は生検組織検体の細菌培養検査から黄色ブドウ球菌が検出され、化膿性関節炎の診断で治療が開始された。よって、臨床的に本手法が、RAの他、感染に伴う関節炎を除外、もしくは診断できたことから、有

効性はあると考えられた。膝からの生検については整形外科医師との協議の結果、適切な部位から生検できてないことが問題であると考えられたため、細かな手技の調整を行った。十分な滑膜検体が得られた2例は残余検体について、RNA 解析、蛋白解析に用いることができるように検体を保存しており、詳細な解析を施行中である。

図2 エコーガイド下マイクロバイオプシーで得られた組織の評価

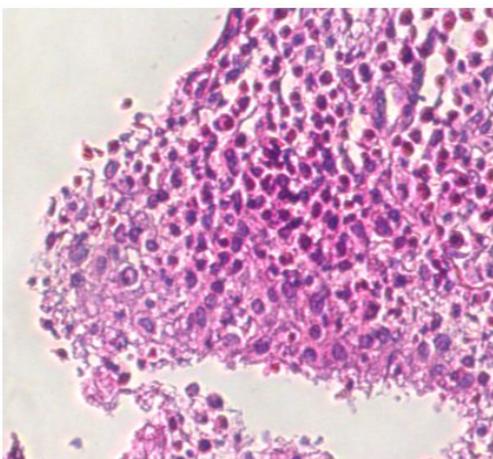
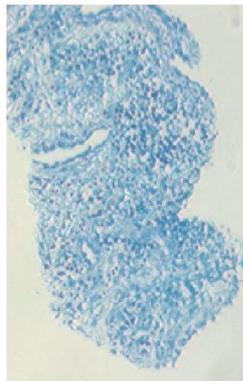
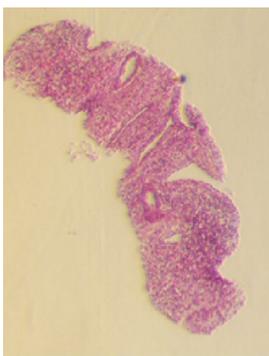
評価項目

病理所見：H-E 染色(形質細胞、リンパ球、好中球など慢性炎症細胞浸潤、フィブリンの析出)、抗酸菌染色

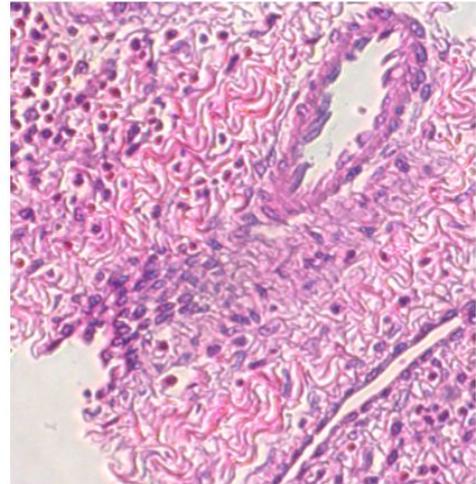
培養所見：MAC -PCR 陰性、抗酸菌培養

- (1) 組織プレパラート作成
- (2) H-E 染色
- (3) 抗酸菌染色
- (4) 表層間質系細胞増加 (M 様細胞)
- (5) 一部は線維化
- (6) 形質細胞、リンパ球浸潤

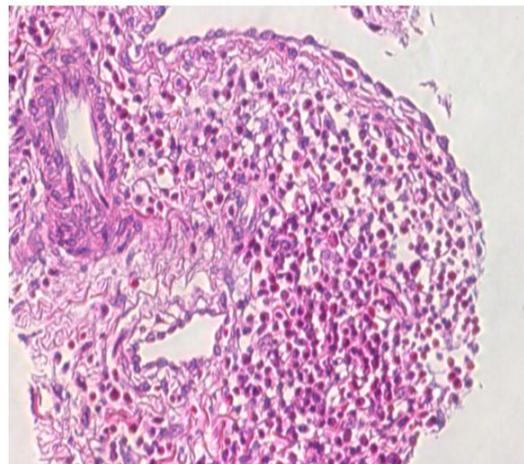
(1)-(4)



(5)



(6)



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)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 勝也 (Katsuya SUZUKI)

慶應義塾大学・医学部・専任講師

研究者番号：70306695

(2)研究分担者

竹内 勤 (Tsutomu TAKEUCHI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：50179610