

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461850

研究課題名(和文) 関節リウマチでの心臓MRIによる無症候性心病変の検出と意義：生物学的製剤の効果

研究課題名(英文) Myocardial Abnormalities in Rheumatoid Arthritis Patients Without Cardiac Symptoms Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging: Effect of Biologics Treatment

研究代表者

小林 泰之 (Kobayashi, Yasuyuki)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：40285804

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：低侵襲的な心臓MRIを用いて、心症状を有さない関節リウマチ(RA)患者における心病変の頻度と程度を明らかにするとともに、さらにMRI所見とRAの活動性の指標や生物学製剤を含む関節リウマチの治療歴に関して多変量解析を用いて検討した。心臓MRIでは、心症状が明らかでないRA患者において、32%に遅延造影、12%に心筋浮腫を認めた。また、局所心機能障害及び心肥大が認められ、その程度はRAの活動性の改善の程度と相関していた。特に、心筋浮腫を示す群において、局所心機能障害及びLVMI増加が有意に高度に認められた。これらの異常所見は、生物学的製剤を使用することにより改善を認めた。

研究成果の概要(英文)：We sought to assess left ventricular (LV) function and morphology using CMR in RA patients without cardiac symptoms, and to determine the impact of nonbiological DMARDs (nbDMARDs) and biological DMARDs (bDMARDs) on LV function and morphology. LGE was present in 19 (32%) and T2WI in 7 (12%). After adjusting for relevant confounders, each log unit higher C-reactive protein (CRP) and each log unit higher N-terminal pro-brain natriuretic protein (NT-proBNP) were associated with a higher odds of LGE. NT-proBNP and LV-mass index (LVMI) were significantly higher among those with T2WI compared with those without T2WI or LGE. These data suggest that CMR findings indicating myocardial inflammation/fibrosis are correlated with RA disease activity and alterations in myocardial structure. The powerful anti-inflammatory effect of biologics drug might lead to a reduction in LV hypertrophy and dysfunction in patients with RA.

研究分野：放射線医学

キーワード：心臓MRI 関節リウマチ 無症候性心病変 生物学的製剤

## 1. 研究開始当初の背景

膠原病には臨床症状を呈する多臓器疾患であり、その種類にかかわらず多くの臨床的・病理的所見を共有している。特に炎症経過における血管炎は代表的なものであり、さらに多くの膠原病で心臓浸潤が認められる。心臓浸潤があっても臨床的に心症状を現しにくいとされ、これが生命予後を脅かすことが知られており、心臓病変は膠原病患者における死亡原因の主たる原因の一つとなりつつある。強皮症や多発性筋炎・皮膚筋炎では心臓病変が多いことが知られているが、患者数の最も多い関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)においても生命予後が健常人より約 10 年短く、その死因として心血管合併症と感染症が挙げられている。また、近年では、心臓 MRI の進歩はきわめて急速であり、薬剤負荷心筋パーフュージョン検査(心筋血流量の定量化含む)遅延造影による心筋性状の評価(心筋炎・線維化)、シネ MRI・タギング MRI による局所心機能(収縮能・拡張能)評価、冠動脈 MRA が臨床的に可能となり、非侵襲的に心臓病変を検出してその程度を定量化できるようになった。心臓 MRI は小さな心筋梗塞や 3 枝病変の心筋虚血など心臓病変の検出能が核医学検査よりも優れているとされる。さらに、MRI は核医学検査や CT とは異なり放射線被曝がないことから、比較的若年者が多い膠原病疾患において診断のみならず経過観察や治療効果判定に複数回の検査を行うことが可能である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、非侵襲的な心臓 MRI を用いて、心症状を有さない段階での RA 患者における心臓病変の頻度と程度を明らかにするとともに、さらに MRI 所見と炎症等を示す血液検査結果や生物学製剤を含む関節リウマチの治療歴等を用いて多変量解析を行う。本研究は心臓病変の予後の推定においても重要な役割を有すると考えられる。

## 3. 研究の方法

2006 年 1 月 1 日から 2017 年 1 月 31 日の期間に関節リウマチの診断で通院しており、心臓 MRI を行った患者を対象とする。

### (1) 選択基準

関節リウマチと確定診断された満 20 歳以上の患者

臨床的に心臓病変に罹患していない患者

### (2) 除外基準

既往並びに臨床的に高血圧症、肺高血圧症、冠動脈疾患、重症弁膜症、心房粗細動、糖尿病、心臓超音波異常、心電図異常、脂質異常

症、腎機能障害(eGFR が 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> 未満)

担当医師が不適当と判断したもの

造影剤が禁忌の症例

MRI の禁忌事項に相当する症例

研究参加しない旨を意思表示した患者

心臓 MRI 検査は、1.5T/3.0T MRI ( Philips, Netherland) を用いて撮像した、解析は Ziostation2(研究用 strain 解析アプリケーションを含む)及び Vitrea (WMT: wall motion tracking アプリケーション)を使用した。

心臓 MRI のシーケンスとして、

シネ MRI による左室全体の心機能評価

シネ MRI 及びタギング MRI による左室の

局所心機能 ( regional function) の評価

Black Blood T2-Weighted Image (BB

T2-WI) : 浮腫の有無

Late Gd Enhancement (LGE) 遅延造影 :

心筋炎・線維化・心筋梗塞の有無

を施行した。これらのシーケンスを相補的に行うことにより、心臓病変に関するほとんどの情報を網羅することが可能である。

## 4. 研究成果

(1) RA 患者における局所心機能障害に関して (参考文献 ):

心症状のない RA 患者 41 症例を対象として、シネ MRI を用いた feature tracking 法により局所心機能の指標の一つである Err(radial strain)を短軸上で計測した。

明らかな心臓疾患のない RA 患者において、潜在性の左室の局所心機能障害が心臓 MRI により認められた(p=0.028)。局所心機能障害は、RA の罹患機関と血清学的炎症所見の ESR と軽度の相関関係を示した。

局所心機能低下の程度に関して、RA の治療として methotrexate (MTX) 単独使用群と MTX+ 生物学的製剤 (infliximab (IFX), tocilizumab (TCZ)) 併用群を比較すると、後者では局所心機能障害が改善している傾向にあった。さらに、MTX 単独使用群と MTX+TCZ 併用群を比較すると、後者は有意に局所心機能の改善が認められた(p=0.036)。

以上の結果より、RA 患者においては心症状を認めない段階でも特に活動性の高い RA 患者において局所心機能障害が認められた。さらに、生物学的製剤を使用している群では局所心機能障害が改善している可能性が示唆された。心臓 MRI で潜在性の心臓病変を評価することが可能であり、積極的加療を行うべき患者の選別や、患者の予後の改善に寄与する可能性があり、心臓 MRI は有用である。

(2) 生物学的製剤による局所心機能障害の改善に関して (参考文献 ):

心症状のない RA 患者で生物学的製剤 TCZ の治療前後で心臓 MRI を施行した 13 症例を対象として、シネ MRI を用いた feature tracking 法により Err(radial strain)を短軸上で計測し、治療前後の局所心機能障害の改善の有無に関して検討した。治療により RA の活動性を反映する DAS28(Disease Activity Score of 28 joints) 及び SDAI(Simple Disease Activity Index)が有意に低下した。局所心機能障害は TCZ 治療により有意に改善した(p=0.028)。

RA の活動性を低下させる生物学的製剤による TCZ 治療前後で局所心機能は有意に改善しており、TCZ は IL-6 antagonists であるが、TCZ が心機能障害に対して保護的な効果がある可能性がある。

(3) 生物学的製剤による RA 患者における EF 低下及び心筋重量増加の改善に関して(参考文献 ):

心症状のない RA 患者で生物学的製剤 TCZ の治療前後で心臓 MRI を施行した 20 症例を対象として、シネ MRI を用いた左室全体の心機能評価に関して検討した。治療前では、ejection fraction (EF) の有意な低下と LV mass index (LVMI) の有意な増加が認められた。LV geometry を検討すると、治療前の RA 群では eccentric hypertrophy が認められた。

治療により RA の活動性を反映する DAS28(Disease Activity Score of 28 joints) 及び SDAI(Simple Disease Activity Index)が有意に低下した。TCZ 治療により、EF は有意に増加(+8.2%)、LVMI の有意な低下(-24.4%)が認められた。LVMI の改善率は、SDAI の改善率と強い相関を示した。RA 群における eccentric hypertrophy は、TCZ 治療により改善した。

TCZ は RA の活動性が関連する局所心機能障害の改善のみならず、RA の活動性が関連する EF 低下や LVMI 増加を改善することが示された。

(4) RA 患者における EF 低下及び心筋重量増加における生物学的製剤の影響に関して(参考文献 ):

心症状のない RA 患者 84 症例を対象として、シネ MRI を用いて左室全体の心機能に関して、EF, ESV, EDV, LVMI を計測して LV geometry を検討した。特に、disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)に関して、生物学的製剤を使用しない nonbiological DMARDs (nbDMARDs)と使用する biological DMARDs (bDMARDs)に 2 群に分類して検討した。

DAS28 は nbDMARDs 群において bDMARDs 群と比較して有意に高値であった。nbDMARDs 群において、LVMI は有意に高く、EF は低値であった。nbDMARDs 群では 30% が eccentric

hypertrophy を示し、4% が concentric remodelling を示した。bDMARDs 群では、すべての症例で LV geometry に異常を認めなかった。nbDMARDs 群と比較して、bDMARDs 群では、LVMI は有意に高値で EF は低値であった。LVMI や EF は DAS28 と有意に相関した。

bDMARDs 群と生物学的製剤を使用した nbDMARDs 群間では明らかに心形態と心機能に相違を認めた。生物学的製剤を投与されていた患者では心形態の異常は認められない。以上より、RA の活動性を減じることにより、心形態と心機能を正常化することを報告した。

(5) RA 患者における MRI 上に診断された心筋の浮腫・線維化と血清学的炎症及び N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)との関係(参考文献 ):

心症状のない RA 患者 84 症例を対象として、心臓 MRI における T2-WI での高信号及び LGE と、心不全発症の predictor とされる NT-proBNP 及び血清学的炎症所見との関係を検討した。

LGE は 32%に、T2-WI での高信号は 12%に認められた。多変量解析により、LGE に関して swollen joint (OR=1.87; p=0.008), log unit higher C-reactive protein (CRP) (OR=3.36; p=0.047), log unit higher NT-proBNP (OR=20.61; p=0.009)が関連した。T2-WI での高信号や LGE を認めない群と比較して、NT-proBNP は T2-WI で高信号を認めた群において有意に高値であった。LVMI と LV mass-to-end-diastolic volume ratio は、T2-WI で高信号を示す群において、T2-WI での高信号や LGE を認めない群及び LGE のみ認める群と比較して有意に高値であった。

これらの結果が示している通り、心臓 MRI における炎症や線維化所見は、RA の活動性や心不全の predictor として知られている NT-proBNP や LG Geometry と関連している。RA 患者の予後不良因子である心不全の予防のため、心臓 MRI を行うことにより、心不全発症のリスクを有する RA 患者の層別化に役立つ可能性がある。

(6) 生物学的製剤に関する考察(参考文献 ):

RA では、常に炎症性の高サイトカイン血症にあり、これらサイトカインが直接心筋間質にマクロファージを誘導して心筋に炎症をおこし、心筋の肥大、拡張、線維化を生じ、結果として、心機能低下状態となるとされる。また、炎症性サイトカインは、冠動脈壁に障害をおこし、その結果、血栓形成や血管炎を発症し、その結果、心機能低下がおこる可能性も示唆されている。このことから、抗サイトカイン療法により心筋や冠動脈壁への影響を取り除くことができれば、RA における心

不全の発症を防ぐことができる可能性があると考えられる。

これまでの我々の結果を考慮すると、IL-6 阻害薬である TCZ は RA の活動性を制御することにより左室機能、左室のリモデリングの改善も含め、心臓による生命リスクを低減させる可能性が示唆される。しかし、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。今後は、心不全発症予防によるリスク改善のために、疾患活動性をどの程度コントロールする必要があるのか等の管理指標を明確化する必要がある。また、心機能障害に対する TCZ を含めた DMARDS の機序の解明も必要である。

#### 参考文献：

Kobayashi Y, Kobayashi H, Hirano M, Giles JT. Left ventricular regional dysfunction using cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients without cardiac symptoms: comparison between methotrexate and biologics treatment groups. *J Rheumatol.* 2014 Jul;41(7):1560-2.

Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2014;41(10):1916-21.

Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT, Hirano M, Nakajima Y, Takei M. Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1169-1174.

Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles J, Yokoe I, Nishiwaki A, Takei M. Impact of biological treatment on left ventricular function and morphology in rheumatoid arthritis patients without cardiac symptoms, assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol.* 2017;20:1-2.

Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations of Disease Characteristics and N-terminal pro Brain

Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 [Epub ahead of print]

小林ひとみ . 関節リウマチの左心室機能に対するトシリズマブの効果 -心臓 MRI を用いた評価- *リウマチ科* 54:545-550;2015

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)

Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles J, Yokoe I, Nishiwaki A, Takei M. Impact of biological treatment on left ventricular function and morphology in rheumatoid arthritis patients without cardiac symptoms, assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol.* 2017;20:1-2. , 査読有

Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Akashi Y, Takei M, Giles JT. Magnetic Resonance-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations of Disease Characteristics and N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 [Epub ahead of print], 査読有

Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT, Hirano M, Nakajima Y, Takei M. Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(11):1169-1174. , 査読有

小林ひとみ、小林泰之 . 関節リウマチ患者における心臓 MRI の意義 *リウマチ科* 54:585-589;2015、 査読無

Kobayashi Y, Kobayashi H, Hirano M, Giles JT. Left ventricular regional dysfunction using cardiac magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis patients without cardiac symptoms: comparison between methotrexate and biologics treatment groups. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1560-2. , 査読有

Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. , 査読有  
Tocilizumab treatment increases left

ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging.  
J Rheumatol. 2014;41(10):1916-21., 査読有

[学会発表] (計 2 件)

Kobayashi Y, Kobayashi H, Nishiwaki A, Sugiyama K, Nagasawa Y, Nozaki T, Kitamura N, Takei M. Tocilizumab Therapy Reduces Corrected QT Interval in Patients with Rheumatoid Arthritis without Cardiac Symptoms. American College of Rheumatology Annual Meeting, Washington DC, USA, 2016

Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, Ikumi N, Inomata H, Nishiwaki A, Kitamura N, Sugiyama K, nozaki M, Nagasawa Y, Takei M. Association of Myocardial Abnormalities with N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis without Cardiac Symptoms, Assessed By Cardiac Magnetic Resonance Imaging. American College of Rheumatology Annual Meeting, Atlanta, USA, 2015

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

小林 泰之 (Kobayashi, Yasuyuki)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
研究者番号：40285804

### (2)連携研究者

中島 康雄 (Nakajima, Yasuo)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00155730  
米山 喜平 (Kihei, Yoneyama)  
聖マリアンナ医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70386944

### (3)研究協力者

小林 ひとみ (Hitomi, Kobayashi)