

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19199

研究課題名(和文) 関節リウマチにおける滑膜内血流分布と関節破壊の関連性の解明

研究課題名(英文) The relationship between the location of synovial power Doppler signal and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis

研究代表者

岡野 匡志 (OKANO, TADASHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師

研究者番号：50754826

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、関節リウマチ患者において、関節エコーでの血流シグナルの分布や骨・軟骨表面との位置関係もしくは骨びらんがすでに存在するところに活動性の滑膜炎が存在しているかなどの、血流シグナルの分布パターンと関節破壊の関連について解明することを目的とした観察研究を行った。現在中間解析中であるが、現時点では血流シグナルの分布パターンとCTで詳細に観察した骨びらの進行には関連がみられた。しかし、まだ中間解析の結果であるため、今後も最終データまでの観察及び解析を継続していく予定である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed a observational study to clarify the relationship between the location of synovial power Doppler signal and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Although intermediate analysis data, correlation between the synovial power Doppler pattern and the bone erosion assessed by CT scan was found. However, it is still the result of intermediate analysis data, we will continue to observe and analyze up to the final data.

研究分野：関節リウマチ

キーワード：関節リウマチ 滑膜炎 関節エコー パワードプラ 関節破壊 骨びらん 予後予測 観察研究

### 1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは 30 ~ 50 歳代の女性に好発し、本邦では約 70 万人の患者数を数える、関節滑膜の増殖を病変の主座とする全身性炎症性疾患である。関節内で増殖した滑膜は、関節軟骨や骨の溶解を引き起こし、関節破壊がもたらされる。

従来、関節リウマチにおける関節破壊の評価は単純 X 線により行われてきたが、単純 X 線での関節裂隙狭小化や骨びらんの出現は、関節破壊が起こった結果をみているといえる。

近年、関節超音波検査や核磁気共鳴映像法 (magnetic resonance imaging : MRI) といった高解像度の画像診断技術の向上によって、RA 患者に関節破壊をもたらす原因である、関節滑膜の状態が詳細に観察できるようになってきた。なかでも、関節超音波検査は安価で簡便で侵襲がなく、リアルタイムに全身の複数の関節を評価出来るといった利点から、リウマチ性疾患における臨床研究および日常診療における有用性が認識されてきている。

関節リウマチにおける関節超音波検査では一般的にグレイスケールおよびパワードプラの 2 種類のモードで観察、評価することが推奨されている。グレイスケールでは滑膜の増殖や関節液の貯留などが評価でき、パワードプラでは増殖した滑膜の血流を評価することによって滑膜の活動性をみることが出来る。パワードプラを用いた関節滑膜の活動性の評価には、血流シグナルの量を定量的に計測して数値化する定量法、あるいはシグナルの量を視覚的に評価しスコアリングを行う半定量法といった方法が一般的である。しかしながら、定量法や半定量法などの評価はいずれもパワードプラシグナルの量の合計を数値化したものであり、重症度の評価としては有用ではあるが、関節破壊と直結しているかと言う観点からすれば少し疑問が残る。

過去の報告で、パワードプラシグナルの詳細な観察により、関節軟骨や骨表面に接触しているシグナルが骨破壊により直結している可能性があることに言及しているものがある。実際に関節リウマチの関節破壊の特徴である骨びらんのある部位には、滑膜が絨毛状に増殖したパンヌスの侵入が確認されており、関節超音波検査でもその病態が詳細に観察できる (図 1)。

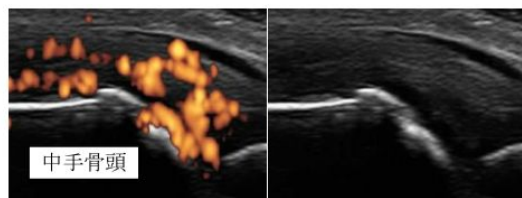


図 1. 増殖した炎症性滑膜が中手骨頭の軟骨や骨を破壊している。

我々は Imaging in rheumatoid arthritis: options, uses and optimization. Expert Rev Clin Immunol. 2015 Oct;11(10):1131-46.の中で、滑膜炎の評価は、パワードプラシグナルの関節内での分布パターンから評価されるべきであると提唱している。

関節内の滑膜の増殖およびパワードプラシグナルの分布を詳細に検討することで関節破壊のリスクをより正確に評価できる可能性がある。この仮説についての他の報告はなく、前向きに関節破壊との関連について検討した研究もない。

### 2. 研究の目的

そこで今回、我々はパワードプラシグナルの関節内での分布パターンから関節破壊の進展を予測する前向き臨床研究を行うこととした。また、それらのパターンとの治療抵抗性との関連性についても検討し、超音波画像パターンから関節リウマチ治療戦略の構築につなげたいと考えた。

### 3. 研究の方法

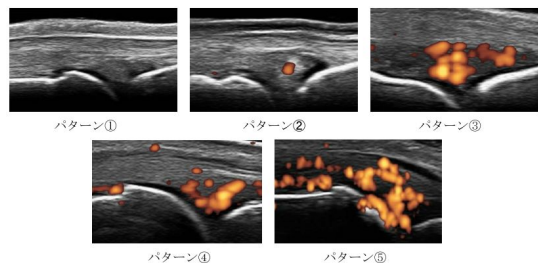
#### <対象患者>

新規発症無治療もしくは発症 1 年以内の早期関節リウマチ患者を対象としてエントリーを行った。

#### <関節超音波検査>

両手の中手指節間関節 (MCP 関節) に関節超音波検査を行い、滑膜の増殖およびパワードプラのパターンを下記の 5 つのパターンに分類し、ベースラインの評価とする。超音波で骨びらんの有無ならびに中手骨頭の軟骨の厚みについても評価を行った。

- パターン① 滑膜増殖およびパワードプラシグナルがない
- パターン② 滑膜増殖はなく、fat pad 内にパワードプラシグナルがみられる
- パターン③ 滑膜増殖はあるが、パワードプラシグナルが骨・軟骨表面に接していない
- パターン④ 滑膜増殖があり、パワードプラシグナルが骨・軟骨表面に接しているが、骨びらんのないもの
- パターン⑤ 滑膜増殖があり、パワードプラシグナルが骨・軟骨表面に接しており、骨びらんのあるもの



また、超音波で MCP 関節を全周性に観察し、骨びらんの有無を評価した。さらに、MCP 関節を屈曲させ、その状態で中手骨頭の軟骨の厚みを計測し、その性状についても評価した。

< 関節破壊評価 >

関節破壊の評価はベースライン、半年後および 1 年後に単純 X 線撮影ならびに CT 検査を行い、それらを比較して、関節裂隙の狭小化や骨びらんの進行の有無についての評価を行った。通常、関節リウマチ診療では骨びらんの確認には単純 X 線検査で行われることが一般的であるが、早期の骨変化に対する単純 X 線の感度は低く、また単純 X 線では骨に対して接線方向に出現した骨びらんしか確認できないため、CT による微細な骨病変の評価を行った。

< 登録症例数 >

50 症例 400MCP 関節を目標にエントリーを行った。

< 主要評価項目 >

ベースラインの滑膜炎のパターンと単純 X 線ならびに CT で評価した関節破壊についての関連を 1 年間の前向き研究で調査した。

検査内容、検査スケジュール

	ベースライン	半年後	1 年後
患者基本情報 (身長・体重・リウマチ罹病期間など)	○		
治療薬調査	○	○	○
血液検査	○	○	○
疾患活動性評価 (DAS28)	○	○	○
超音波検査	○	○	○
X 線検査	○	○	○
CT 検査	○	○	○

4 . 研究成果

現在までに 45 例がエントリーしているが、現時点で目標の 50 例には達しておらず、登録を継続している状況である。

45 例の患者背景としては、男性 17 例・女性 28 例で、平均年齢は 64.9(19-84)歳であった。

ベースラインの超音波画像で解析可能であった 430 関節のパターンはパターン 290 関節・パターン 17 関節・パターン 52 関節・パターン 58 関節・パターン 13 関節であった。

X 線および CT 画像の解析が半年時点で可能であった 230 関節において、X 線での関節裂隙狭小化や骨びらんが進行した関節にはパターン が多く含まれていたが、CT で骨びらんの進行がみられた関節のエコーパターンはいずれも 以上であり、半数がパターンであった。

関節リウマチ新規発症および発症後 1 年以内の患者を対象としており、診断がついた時点から治療ガイドラインに基づいた積極的な薬物治療が全例で行われているため、全体的には著名な関節破壊を認める症例および関節はごくわずかであった。

それでも、CT で詳細に骨びらんを検討した結果、滑膜炎の血流分布と骨びらんの進行には関連がある傾向があった。しかし、現在まだ中間解析の結果であり、今後も継続した調査を行っていく必要がある。

本研究の結果が予測通りになれば、滑膜炎

の血流分布という性状に着目することによって、関節リウマチ患者の関節破壊に関する予後を早期に予測できる可能性がある。関節破壊のリスクを予測することで、そのリスクに応じた強度のオーダーメイド薬物治療を積極的に行うことが可能となり、関節破壊を従来よりもしっかりと予防できる可能性があるため、患者にとっては大きな利益がもたらされる可能性がある。

5 . 主な発表文等

(研究代表者、究分担者及び連携研究者には下線)

〔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)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者  
岡野 匡志 (OKANO, Tadashi)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・病院講師  
研究者番号：50754826

(2)研究分担者 ( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：

(4)研究協力者 ( )