

厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
研究分担報告書

インドシアニングリーン蛍光血管描出法による手指関節滑膜血流の評価

研究分担者 小池 隆夫 (NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授)

研究協力者 深江 淳 (北海道内科リウマチ科病院 医長)

研究要旨

関節リウマチ (RA) は、Treat to target の治療概念の啓蒙に伴って、従来より早期における RA 診断法、また、関節炎の正確な評価法の重要性に注目が集まっている。このなかで RA では全身的な治療反応後においても局所には炎症が残存し予後不良であることが判明してきている。このような関節炎は臨床症状に乏しく、従来の方法では評価することが困難である。最近になり、このような sub-clinical synovitis の発見と評価には画像検査が有用であると報告されている。関節 MRI 検査は、骨髄浮腫などの特徴的所見を捉えることが可能である。しかしながら、高い医療コスト、一度に施行可能部位の制限、医療施設の限定などの問題から、頻回施行には向かない。関節超音波検査は自由度が高い検査であり、滑膜炎の状態を鋭敏に評価することが可能である。しかしながら画像描出は煩雑であり習熟が必要である。更には自由度の高さから評価法は決定されたものではなく検証段階にある。低コスト、簡便に滑膜炎を評価できる画像検査は、診断と評価の面で有用と考えられる。

インドシアニンググリーンは肝機能検査に用いられてきた緑色色素である。同薬は人体投与後、血中アルブミンと結合し近赤外線領域の 800nm の励起光を吸収し、845nm の蛍光を発する。これを利用して眼科領域では蛍光眼底造影検査が施行されている。800-845nm 近赤外線は人体深部約 2cm を貫通するが組織障害はない。蛍光はデジタルビデオカメラで描出することが可能である。近年、この原理を利用して外科手術後の再開血流の評価や、リンパ管造影も行われている。我々は手指関節において、滑膜炎に伴う異常血流出現を同法(インドシアニンググリーン蛍光血管描出法)を利用して描出可能かを検討した。初年の報告で、活動性 RA 患者の、臨床的に腫脹を認めた右手に対して、インドシアニンググリーン蛍光血管描出法と関節超音波検査を施行し比較した。その結果、関節超音波検査にて滑膜異常血流陽性と判別された部位に、インドシアニンググリーン蛍光血管描出法にて異常蛍光スポットを描出した。更に我々は両手用撮像機器を開発した。今回、同機器を使用して両手の同時撮影を行い、炎症部位の定量法を検討した。

インドシアニンググリーン蛍光血管描出法は低コスト、低侵襲であり、機器に特別な施設を必要としない。関節超音波検査と同様に滑膜異常血流を描出することが可能であり、特に習熟したテクニックは必要としない。インドシアニンググリーン蛍光血管描出法は RA において有用な検査となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の関節画像評価法を確立し、診断、治療評価基準を確立する。RA は、早期診断方法、関節炎の正確な評価法が必要となっている。病理学、画像検査(MRI、超音波検査)による検討から関節滑膜内には炎症と関連し

異常血流が生じることが明らかとなっている。この異常血流を簡便に捉え、評価可能な検査は関節炎評価に有用と考えられる。インドシアニンググリーン (ICG) は静脈内投与後に蛍光発光する。デジタルビデオカメラによって簡便に微小血管を画像化できる。関節滑膜異常血流は関節部位に

集積する蛍光として捉えることができる。異常集積の定量法について検討した。

B. 研究方法

医療機器である近赤外線描出カメラ(浜松ホトニクス)を使用した両手用撮像装置を作成した。

活動性 RA 患者4症例の両手に対して、関節超音波検査と近赤外線カメラ検査を施行した(ICG: 0.25mg/body)。定量パワードップラ関節超音波検査にて滑膜血流値を得た後、両者結果を比較した。本検討は病院倫理委員会を経て討議された後、了承された。患者には紙面同意を得た上で施行された。Intensity curve を MCP2-3, PIP2-3 関節から得た。このグラフより Fluorescent intensity max (Imax) を算出した。

(倫理面への配慮)

本検討は病院倫理委員会を経て討議された後、了承された。患者には紙面同意を得た上で施行された。

患者には、検査、治療内容、研究成果の発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

C. 研究結果

MCP, PIP 関節に対して、Imax は、異常滑膜血流陽性関節では、陰性関節と比較して有意に高値であった。更に MCP 関節において、定量異常滑膜血流値と、Imax は有意に相関した。PIP 関節においては、有意差は認めなかった。

D. 考察

本研究の結果から ICG はアルブミン蛋白と結合し、800nm 波長の励起光により 845nm 波長の近赤外線蛍光を発する。同蛍光は深部 2cm の軟部組織を貫通しデジタルビデオカメラで画質化

することが可能である。励起光、蛍光ともに暴露に際しての組織障害はない。ICG は、従来、肝臓機能評価や、眼底網膜造影に投与される。投与量においては、肝機能評価 (0.5mg/kg, 25mg/50kg body)に比較して、本検討は 0.25mg/body と低用量で画像が得られた。近赤外線カメラの構成ハードウェアとして、デジタルビデオカメラ、励起光 LED、画像解析用パソコンであるが、既存技術の集合であり、開発は比較的低コストである。

得られた動画から、関節部位に region of interest (ROI)を置くことで同部位の蛍光 intensity curve が得られた。観察者が異常部位を判断し評価することに加えて、intensity curve から、正常・異常の判別、また異常を定量する方法を確立することで、RA 診断、治療評価へ有用な可能性がある。今回の結果から、Imax は、炎症指標として有用な可能性が示された。PIP 関節において、異常滑膜血流陽性関節 vs 陰性関節の間には有意差が認められた。両者には有意な相関は認めなかったが、傾向が示された。これについては更に多数の症例検討が必要である。Intensity curve より、Imax 以外のパラメータも算出可能であり、今後検討が必要である。

E. 結論

近赤外線カメラを使ったインドシアニングリーン蛍光血管描出法は、低浸襲、低コストであり、両手の手指関節滑膜異常血流を一機的に評価することが可能であり、有用性が期待される。ICG 蛍光による滑膜血流は定量評価可能である。今後、同検査にて正常部位、異常部位の判定方法についても考えていく。実臨床での多施設検討も必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda K, Seto Y, Narita A, kawakami A, Kawahito Y,

Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, Sumida T, Kamishima T, Koike T. Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint.

Arthritis Rheum, Nov 18, 2013, in press.

2. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. Mod Rheumatol. 23(2): 297-303, 2013.

3. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. Mod Rheumatol. 23(2): 284-96, 2013.

4. Koike T.

IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. Arthritis Res Ther. 15(1):103, 2013.

5. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushita M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by

synovial vascularity in each finger joint

Rheumatology 52, 523-528, 2013.

6. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T.

Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology Sep 18, 2013 (epub ahead of print)

2.学会発表

1. Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia. 2013/11/19-23. Hong Kong.
2. Koike T: "My contribution, my dream: 1983-2013", 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies & 4th Latin American Congress on Autoimmunity. 2013/9/17-23. Rio de Janeiro. Brazil.
3. 深江 淳、成田明宏、邊見美穂子、坂本文彦、北野明美、青木悠子、高松尚徳、磯部将人、清水昌人、松橋めぐみ、伊藤武哉、光崎明生、谷村一秀: 関節リウマチにおける滑膜肥厚の定量測定
インドシアニングリーン蛍光血流画像は手指異常滑膜血流をとらえ評価することが可能である低疾患活動性を得た関節リウマチ患者の手指関節炎の変化。
第57回日本リウマチ学会総会 2013/4/18-20、京都

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし