

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)
分担研究報告書

関節超音波検査の画像的寛解判断に関する滑膜血流シグナルの意義

研究協力者 谷村 一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長
分科会長・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

研究要旨

関節リウマチ (RA) は、Treat to target(T2T) 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。関節炎を客観的に評価するには画像診断法が有用であるが、中でも特に関節超音波検査は、既に RA 実地診療では応用され、日本にも広まりつつある。炎症を起こした関節では、関節空内に異常な血流が生じる。この血流を評価することにより、炎症程度を評価することが可能である。関節超音波検査は個々の関節の詳細な構造と、関節炎を反映する異常血流を描出することが可能である。この異常血流の数値的評価法には、肉眼的に半定量 4 段階スコアで評価する方法がある。この方法では、適切な教育下では判断結果は安定し、信頼性のある評価が得られるとされている。この方法は特に特殊なソフトウェア、機器は必要ないことから普及しやすい特徴をもつ。しかしながら、肉眼的判別という問題から、評価は 4 段階が限界であり、これが実臨床において有用かどうかについてはまだ検証段階にある。我々は、詳細な滑膜血流の評価が可能で定量法を確立している。同方法を使用して半定量スコアの妥当性と、更には診断、評価法への有用性を検討した。

診断に対する検討として、予備検討では活動性 RA の手指単関節 (MCP,PIP) に対して半定量 4 段階評価と、定量評価を行い両者を比較した結果、半定量スコア Grade 0, 1, 2, 3 は定量測定において明瞭に区分されることが判明した。次に診断未確定患者の各々の手指関節の定量数値総和を算出し、最終診断でこれらの群より RA 群、non-RA 群の二群に分類した後、両群の定量数値総和を比較した。この二群を分類する理想的カットオフ値を算出したところ、この数値は半定量スコア Grade 2 の定量域下限とほぼ一致することが判明した。

評価に対する検討として、活動性 RA の手指単関節 (MCP,PIP) に対して定量評価を行った。治療開始前-8 週間の血流変化率を単関節毎に算出した。また治療開始前-20 週間の骨破壊進行度を算出し比較した。この結果、治療開始前-8 週間で滑膜血流は 70%改善を達成すると 20 週後、有意差をもって予後が改善することが判明した。更に、残存した滑膜血流陽性関節では予後不良であることが示唆された。今回は、治療開始時点ではなく、臨床的寛解・低活動が一年は維持されている症例に注目した。これらの症例では関節痛や腫脹などの症状は低下しているが、中に滑膜血流陽性関節が認められる。これらの血流レベルと骨破壊進行度を比較したところ、血流陽性関節は予後不良であり、血流レベルに関わらず骨破壊が進行することが判明した。我々の一連の研究から、RA では治療により、臨床的寛解、低活動を達成した症例でも滑膜血流陽性関節は予後不良であり、これは維持されている可能性が考えられた。

A. 研究目的

関節超音波検査における評価法の統一化と普及を目指す。関節リウマチ(RA)では、関節超音波検査は関節の詳細構造と、関節炎を反映する異常血流を描出することが可能である。滑膜異常血流の評価法には半定量 4 段階スコアが普及してきているが、この臨床的有用性は未知である。我々は、滑膜異常血流定量法を考案し、同方法を使用して半定量スコアの妥当性をまず報告した。更に治療で臨床的改善と同時に、滑膜血流陽性関節が低下・消失した関節は予後良好であり、一方残存した関節は予後不良であることを見出した。臨床的低活動で滑膜血流陽性関節では腫脹や疼痛などの症状は低下、もしくは消失しており、sub-clinical synovitis と呼ばれる。臨床的低活動を維持している期間で、関節における滑膜血流の経過と骨破壊進

行度を詳細に検討した。

B. 研究方法

検討:臨床的寛解、低活動を維持している RA 患者 15 症例を対象とした。治療開始前、8、20、52 週に手指関節 (MCP, PIP) に対して関節血流値を測定した。治療開始前、52 週後に両手の単純 X 線写真を施行し、Genant-modified Sharp Score により骨破壊進行度を評価した。

画像検査:関節超音波検査は同法に熟練した 3 名の検査技師が施行した。使用機器は 13MHz リニア型探触子 (HITACHI EUP-L34P, HITACHI)、超音波断層装置 (HITACHI EUB-6500, HITACHI) を使用した。本体に装

備する Vascularity mode を使い、寸法を固定した方形 ROI 内の血流ピクセルを測定し、関節血流値とした。統計解析:統計解析には、EXCEL プログラム(Microsoft)、MedCalc プログラム (MedCalc Software)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究プロトコールは病院倫理委員会で承認され、全症例が同意を取得後、本研究に参加している。

患者には、検査、治療内容、研究成果の学会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

結果:観察期間内で臨床的低活動が維持された。観察期間中に一度でも血流陽性であった関節の比率は 17.7%であった。MCP 関節、PIP 関節各々において、滑膜血流陽性関節は、陰性関節と比較して有意差をもって骨破壊が進行した。それぞれの関節において滑膜血流定量値の累積総和を算出し、骨破壊進行度と比較したところ関連は認めなかった。

D. 考察

本研究の結果から

Treat to Target (T2T) 治療概念より、RA は臨床的寛解、低活動を達成後に、維持する必要がある。今回、臨床的寛解、低活動の維持期に、関節超音波検査を定期的に施行したコホートを検討した。この結果、観察期間中に滑膜血流陽性であった関節は、陰性関節と比較して骨破壊が進行した。滑膜血流の累積値と、骨破壊進行度には関連が認められなかった。この結果は、滑膜血流は低レベルであっても骨破壊リスクがある危険性を示している。前報告では、活動期から臨床的寛解・低活動を達成した期間内の症例群を報告し、今回は、臨床的寛解、低活動維持期の症例群について報告した。両レポートで報告した滑膜血流陽性関節は、共通して臨床症状が低下しており、その血流レベルに関わらず骨破壊が進行するという特徴が認められた。両者は関連が疑われる。つまり治療により活動期から臨床的寛解、低活動達成後、更には維持期に残存した滑膜血流陽性関節は持続する可能性が考えられた。治療により反応しなかった関節は、そのまま残存し、臨床的基準を維持しても消失しない危険性を示唆する。この結果は、多施設長期研究により確認される必要があるが、AfterT2T のあり方や、臨床的寛解基準、治療方法自体にも影響を与えるかもしれない。

E. 結論

関節超音波検査による滑膜血流の観察は、臨床的寛解の次の段階である局所の炎症コントロールの必要性について重要な情報を与えられた。

局所の滑膜血流の消失をもって、関節リウマチの病的関

節破壊の停止と判断することが重要になる可能性がある。滑膜血流変化を含めた、T2T アプローチが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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. (in press.)

Koike T.

IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. Arthritis Res Ther. Jan 25; 15(1):103, 2013.

Fukae J, Isoke 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

Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike.

Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis Rheumatology Sep 13, 2013 (epub ahead of print)

坊垣幸,小池隆夫:「抗リン脂質抗体症候群」田中良哉編、(株)羊土社、東京:『免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド』P141-145,2013.

2. 学会発表

Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia. 2013/11/19-23. Hong Kong.

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.

第 57 回日本リウマチ学会総会
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。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