

関節リウマチ滑膜炎に対する画像検査による観察研究

研究分担者 渥美 達也 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 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(T2) の治療方針により臨牀的寛解を達成し維持することを目標とする。このような中で画像診断の進歩により、寛解症例においても局所に滑膜炎所見が認められることが明らかとなっている。同部位は、構造的破壊のリスクになることが報告されており注目されている。この画像的に診断される滑膜炎は、特に超音波検査分野で数多く報告され、ultrasound detected residual synovitisなどと称されている。この残存滑膜炎の原因、病理は現時点では不明であるが、病的意義として、この存在が治療不十分であることを判断する指標、また再燃に関連する指標となり得ることにある。

RA 治療において、有用な syntheticDMARDs, biologicDMARDs が進歩してきた。これに応じて実地臨床では寛解達成後、薬剤減量や中止にも関わらず、炎症が再燃しない症例も個別に経験するようになったが、何を指標にして治療減量、中止をするかは明らかなものはない。患者希望や医師の経験判断に応じて行われているのが現状である。この指標が明らかになると、RA の薬剤フリー寛解につながる条件が判明するかもしれない。

残存滑膜炎の病理を理解することにより RA 診療に有用な治療指針を加えることが可能と考える。残存滑膜炎については、臨牀的寛解にも関わらず何が規程因子となり局所に残存するか不明である。まず症例内において改善する滑膜炎と残存する滑膜炎の差異を観察することでこの因子を明らかにすることが必要である。この因子が明らかになることで、RA の治療開始時点で残存関節炎の予測が可能となる。これにより追加治療の必要性なども検討する方向性が考えられる。我々は、活動期に認められる滑膜炎と骨炎(骨髄浮腫、骨びらん)の関係に注目した。我々の結果では、治療前の RA において個々の滑膜炎では、骨内に異常が波及している関節と、そこまで至っていない関節が認められることが明らかとなった。この両者により改善する滑膜炎と残存する滑膜炎が分類されないか現在、観察中である。

A.研究目的

研究目的:関節リウマチ (RA) は、臨牀的寛解中も構造変化をきたす予後不良関節が存在し、残存滑膜炎と称される。このような関節では滑膜血流陽性が認められる。寛解達成過程において、滑膜血流は低下消失する関節と残存する関節が同時に認められるが、何がこの差異を規定しているかは不明である。画像検査(MRI、超音波検査)にて前向き経時的に関節観察することで滑膜炎難治化の病態を研究する。

臨牀的活動指標として DAS28-ESR を評価する。活動性 RA(DAS28-ESR>3.2)を、臨牀的寛解導入する。臨牀的寛解(DAS28-ESR<2.6)、低活動(DAS28-ESR 2.6-3.2)を達成する。関節画像検査(単純 X 線、MRI 検査、超音波検査)を MCP、手関節に施行する。評価は診療情報を秘匿とした専門技師、画像読影専門医師が行う。

DAS28-ESR, 超音波検査:0, 8, 16, 24, 52, 76, 104 週
単純 X 線, MRI:0, 24, 52, 104 週

(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

B.研究方法

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

2014/11/25 の時点で、18 症例がエントリーされた。現在もエントリー継続中である。18 症例のエントリー時における臨床的活動指標は DAS28-ESR (中央値 4.13, IQR 3.85-5.46)であった。エントリー時の MRI、超音波検査読影が終了した 10 症例において、MCP、PIP 関節(合計 200 関節)について、超音波検査による滑膜炎、MRI による骨髄異常の有無により次のように分類された。

滑膜炎(+)/骨髄異常(+): 10 関節

滑膜炎(+)/骨髄異常(-): 75 関節

滑膜炎(-)/骨髄異常(+): 1 関節

滑膜炎(+)/骨髄異常(-): 114 関節

D. 考察

本研究の結果から

活動性 RA が治療により臨床的寛解、低活動を達成する寛解導入過程で、単一症例内でも活動が改善する滑膜炎と、残存する滑膜炎が存在する。残存滑膜炎は構造破壊のリスクとなることが報告されている。滑膜血流の程度は滑膜炎を反映するとされるが、我々は、個々の手指滑膜炎は、寛解導入期の血流レベルよりも改善変化率が、予後に影響することを報告した。つまり滑膜血流レベルとは別に改善変化を規程する因子が存在し、これが残存滑膜炎に導く可能性が示唆された。MRI 研究により、骨炎は構造破壊リスクとなることが報告されている。我々は滑膜炎と骨炎の関係に注視した。滑膜炎の経時的変化は超音波検査にて詳細観察可能である。MRI は骨内の情報を得ることが可能である。臨床的寛解導入時期に、滑膜炎と骨炎の関係と変化を観察することで、残存滑膜炎の発生と構造的予後を今後経時的に追っていく。

この研究により、滑膜炎-骨炎の同時存在が残存滑膜炎発生の規程因子となるならば、治療開始の段階から治療反応不良関節の同定が可能となる。これにより追加治療な

どの可能性を見出すことで関節構造破壊を抑制することが可能となるかもしれない。

当研究は寛解導入時期から長期観察を計画しており、残存滑膜炎の長期予後、全身的再燃への予測に関わる解析も予定している。

E. 結論

活動性 RA 症例を研究にエントリー中である。寛解導入期において滑膜炎の超音波検査観察と骨炎の関係と変化を観察していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

なし

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

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. J Am Soc Nephrol 25: 990-7, 2014
2. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K, Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H.

- Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA* 111:3787-92, 2014
3. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. *Arthritis Care Res* 66:1048-56, 2014
 4. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. *Mod Rheumatol* 24: 448-52, 2014.
 5. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 586-91, 2014.
 6. Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Rheumatology International* 34: 1225-30, 2014
 7. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT,1 Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, MD, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology* 53: 1608-12, 2014
 8. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus* 23: 1124-32, 2014.
 9. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, de Groot P, Lakos G, Lambert M, Meroni P, Ortel TL, Petri M, Rahman A, Roubey R, Sciascia S, Snyder M, Tebo AE, Tincani , Willis R . 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* 13: 917-930, 2014
 10. Kameda H, Miyoshi H, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 155: 2492-9, 2014.
 11. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 12: 792-5, 2014.
 12. Matsui Y, Tomaru U, Miyoshi A, Ito T, Fukaya S, Miyoshi H, Tatsuya A, Ishizu A. Overexpression of TNF- α converting enzyme promotes adipose tissue inflammation and fibrosis induced by high fat diet. *Exp Mol Pathol* 97: 354-8, 2014
 13. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus* 23: 1269-72, 2014
 14. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* (in press)
 15. Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A. Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Mod Rheumatol* (in press)
 16. Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T,

Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+)regulatory T cells in systemic sclerosis. Mod Rheumatol (in press).

17. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. Lupus (in press)
18. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, Atsumi T. RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. Arthritis Rheum 67 : Arthritis Rheum 67 : 396-407,2015
19. Nakamura A, Yoneda M, Sumida Y, Miyoshi H, Nakajima A, Atsumi T, Terauchi Y. A caution in the use of the NAFIC scoring system as a diagnostic screening tool for nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroint Dig Syst (in press)
20. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. Lupus(in press)
21. Nagafuchi H, Atsumi T, Hatta K, Muso E, Takeno M, Yamada H, Ozaki S. Long-term safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese patients with ANCA-associated vasculitis. Mod Rheumatol (in press)
22. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T, Atsumi T. Coronary and mesenteric involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis Rheumatol (in press)

2.学会発表

1. Yasuda S, Kono M, Shimizu Y, Oku K, Bohgaki T, Horita T, Atsumi T. RasGRP4 is expressed in the

fibroblast-like synoviocytes of some patients with rheumatoid arthritis and is responsible for the joint destruction in a collagen-induced arthritis model. The Japanese Society for Immunology 43rd Annual Meeting,10-12 December, 2014,Kyoto Japan.

2. Kono M, Yasuda S, Fukui T, Shimamura S, Nakagawa I, Noguchi A, Haruki Shida, Watanabe T, Shimizu Y, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Sakamoto K, Tamotsu Kamishima, Atsumi T. Efficacy Of Tocilizumab In Patients With Rheumatoid Arthritis: Sequential Evaluation Using Whole-body Magnetic Resonance Imaging, 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, 14-19 November, 2014, Boston,USA.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

3. 特許取得

なし

4. 実用新案登録

なし

5. その他

なし