

氏名（本籍）	荻島 博（静岡県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7037 号		
学位授与年月	平成 26 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Analysis of subclinical synovitis detected by ultra-sonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. (関節リウマチ患者における超音波検査と低磁場 MRI 検査によって検出された潜在性滑膜炎の解析)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	南 学
副査	筑波大学准教授	医学博士	安部井 誠人
副査	筑波大学講師	博士（医学）	金本 真也
副査	筑波大学助教	博士（医学）	友常 祐介

論文の内容の要旨

（目的）

関節リウマチ（RA）患者の症状の無い手指関節における画像検査上の滑膜炎の検出における、超音波検査（US）と低磁場核磁気共鳴画像法（cMRI）の有用性を解析する。

（対象と方法）

77 名の RA 患者、154 手、1540 関節を、医師による診察、US、cMRI、X 線写真で評価した。RA の診断は 1987 年の ACR 基準または 2010 年の ACR/EULAR 基準に基づいて行った。対象とした手の関節は、第 1-5 中手指節（MP）関節、第 2-5 近位指節間（PIP）関節、手関節とした。US は非盲検下の 5 名のリウマチ医が 7-14MHz のリニア型探触子を用いて行い、各関節において、滑膜肥厚を B モード法で grade 0-3 に、滑膜の血流を power Doppler 法 (US-PD) で grade 0-3 に半定量的に評価した。MRI は 0.3T の低磁場四肢専用 MRI を用い、非盲検下の 2 名のリウマチ医が検査した。cMRI での滑膜炎は short tau inversion recovery (STIR) 法で検出された高信号の滑膜とした。X 線撮影は診察、US、cMRI 検査から 2 ヶ月以内に正面像、斜位像を撮影し、経過観察後のフォローアップ X 線撮

審査様式 2 - 1

影と比較し、骨びらんと関節裂隙の狭小化の発生または進行があるかを非盲検下の1名のリウマチ医が判断した。圧痛または腫脹のある関節を clinical synovitis あり、圧痛や腫脹はないが US-PD における grade 1-3 または cMRI の STIR 撮像法で高信号が指摘された関節を subclinical synovitis あり、と定義した。それぞれの発生率の比較は Fisher の正確検定で行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

(結果)

77 患者の疾患活動性は DAS28-CRP における寛解 23 名、低疾患活動性 (LDA) 4 名、中等度疾患活動性 (MDA) 21 名、高疾患活動性 (HAD) 15 名で、14 名は算出不能であった。44 名 (57.1%) が治療に生物学的製剤を使用していた。294 関節 (19.1%) が圧痛または腫脹を呈していたが、1246 関節 (80.9%) は圧痛も腫脹も認めなかった。

US-PD で指摘された subclinical synovitis は 105 関節 (6.8%)、cMRI の STIR 撮像法で指摘されたものは 176 関節 (11.4%) で後者が有意に多く ($P < 0.01$)、US-PD または STIR 撮像法で指摘されたものは 218 関節 (14.1%) であった。cMRI と、US と cMRI の併用では PIP 関節より MP 関節の subclinical synovitis の頻度が高かった。US、cMRI、US と cMRI の併用の全てにおいて MP 関節より手関節の subclinical synovitis の頻度が高かった ($P < 0.01$)。

63 名、1260 関節における DAS28-CRP による疾患活動性ごとの滑膜炎の存在では、寛解群と比較して LDA 群、MDA 群、HDA 群において、clinical synovitis の存在は有意に高かったが ($P < 0.01$)、subclinical synovitis の存在は各群間で有意差は無かった。

30 名、600 関節においてフォローアップの X 線撮影では clinical synovitis の数は 120 であった。US-PD で指摘された subclinical synovitis の数は 30、cMRI では 54、US-PD または cMRI では 64 であった。Subclinical synovitis の 2 関節に骨びらんの発生を認めた。cMRI でのみ指摘された subclinical synovitis の骨びらん発生率 ($n=2$, 3.7%) は、診察と cMRI で滑膜炎を認めない関節 ($n=426$) の発生率 ($n=0$, 0.0%) と比較して有意に高かった ($P < 0.05$)。

(考察)

今回の研究により RA 患者において症状の無い関節でも、画像検査上の異常が存在することが確かめられた。また cMRI の STIR 撮像法で指摘された滑膜炎が骨びらんに繋がる可能性も示唆された。これまで MRI での滑膜炎、骨びらん、骨髄浮腫が、X 線写真上の骨びらんに先行することが報告されている。また US-PD 陽性でも同様のことが報告されている。このため症状のない subclinical synovitis が画像にて指摘された場合、より強力な RA の治療を行うべきであろう。本研究からは、US-PD 検査が cMRI 検査に劣るとは現時点では結論できない。ただし本研究には、骨びらんや JSN の発生率が非常に低かったり、治療が患者ごとで異なっていたりなど、いくつかの問題が残っていることを考慮する必要がある。

(結論)

US-PD と cMRI は RA 患者の subclinical synovitis の検出に有用であった。手指の subclinical synovitis は骨びらんに進行する可能性が示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

著者は、US、特に Power Doppler 法、と compact MRI を用い、臨床的または X 線学的に異常が認められる前の状態である subclinical synovitis の検出率を RA 患者の多数の手の関節を対象として検討し、両者の併用により 14.1% の頻度で検出されることを明らかにした。同時に経過観察においてその中から 2 関節の骨びらんが生じたことを示した。これらの結果は、RA に対する種々の有効な生物学的製剤が使用できる今日、それらをどのタイミングで用いるべきかに関し、貴重な情報を与えてくれる。また今後はより大規模な患者群を対象として、各製剤の薬効評価などにもつながっていくものと思われる。同時に、RA の subclinical synovitis の検出のための US および MRI 検査の普及にもつながっていく基礎データになると考えられる。

平成 26 年 1 月 6 日、学位論文審査専門委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。