

# 論文概要

論文題目 **Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography 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 検査で検出された潜在性滑膜炎の解析)

指導教員 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 住田孝之教授

(所属) 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻

(氏名) 萩島 博

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、超音波検査（US）と低磁場核磁気共鳴画像法（cMRI）がどれほど有用か解析する。

対象と方法：【対象患者】2010年2月から2012年4月まで当院に来院した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】USは非盲検下の5名のリウマチ医が担当した。検査は7-14MHzのリニア型探触子を用いて手背側から行い、第1指は橈側と尺側、第2指は橈側、第5指は尺側も評価した。それぞれの関節において、滑膜肥厚をBモード法（grayscale（GS））でgrade 0-3の半定量的に評価し、滑膜の血流をpower Doppler法（US-PD）でgrade 0-3の半定量的に評価した。【cMRI】当科で開発した0.3Tの低磁場四肢専用MRI（compactscan；cMRI）を用いた。cMRI評価は非盲検下の2名のリウマチ医が担当した。第1指節間関節は評価対象に含めなかった。cMRIでの滑膜炎はshort tau inversion recovery（STIR）撮像法で検出された高信号の滑膜とした。【X線写真】X線写真は診察、US、cMRI検査から2ヶ月以内に行なわれたX線写真を基本のX線写真とした。X線写真は正面像、斜位像で撮影された。初回検査後にフォローアップX線写真が撮影され、基本X線写真と比較し、骨びらんと関節裂隙狭小化（JSN）の発生または進行があるか評価した。読影は非盲検下の1名のリウマチ医が担当した。【滑膜炎の定義】圧痛または腫脹のある関節をclinical synovitisとした。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：【患者背景】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（HDA）15名であった（Table 1）。14名のDAS28-CRP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。診察、US、cMRIが同日に行われた患者は13名であった。294関節（19.1%）が圧痛または腫脹を呈し、1246関節（80.9%）は圧痛も腫脹も認めなかった（Table 2）。

【US-PDとcMRIによるsubclinical synovitisの診断】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%)、US-PD または STIR 撮像法で指摘されたものは 218 関節 (14.2%) であった (Fig. 1 ; Table 2)。cMRI の STIR 撮像法で指摘された subclinical synovitis (11.4%) は US (6.8%) より多く ( $P<0.01$ )、US-PD または STIR 撮像法のどちらかで指摘された subclinical synovitis (14.1%) は cMRI (11.4%) で指摘されたものより多かった ( $P<0.05$ )。Subclinical synovitis の部位別の頻度に関しては、US-PD では PIP 関節 (n=616) において 22 (3.6%)、MP 関節 (n=770) において 43 (5.6%)、手関節 (n=154) において 40 (26.0%) であった (Fig. 2a)。cMRI で指摘された subclinical synovitis は PIP 関節で 26 (4.2%)、MP 関節で 100 (13.0%)、手関節で 50 (32.5%) であった (Fig. 2b)。US-PD または cMRI で指摘された subclinical synovitis は PIP 関節で 40 (6.5%)、MP 関節で 118 (15.3%)、手関節で 60 (39.0%) であった (Fig. 2c)。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 ( $P<0.01$ )。Fig. 2d と Fig. 2e では US-PD で検出された subclinical synovitis でも、高 grade の US 異常が含まれることを明らかにした。

【疾患活動性ごとの subclinical synovitis の頻度】 63 名、1260 関節において DAS28-CRP による疾患活動性ごとに滑膜炎の存在に関して評価した。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 (Fig. 3)。

【X 線写真上の変化】 30 名、600 関節においてフォローアップの X 線写真が撮影された。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 (Table 3)。X 線写真の撮影間隔は  $282\pm 150$  日であった。Subclinical synovitis (n=64) の 2 関節に骨びらんの発生を認めた。US-PD でのみ指摘された subclinical synovitis (n=30) の骨びらん発生率 (n=1、3.3%) は、診察と US-PD で滑膜炎を認めない関節 (n=450) の発生率 (n=1、0.2%) と比較して有意差はなかった。cMRI でのみ指摘された subclinical synovitis (n=54) 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 ( $P<0.05$ )。Subclinical synovitis に 2 つの JSN の発生を認めたが、診察、US、cMRI のいずれにおいても異常を認めない関節と比較して JSN の発生率に有意差を認めなかった。

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つながる可能性が示唆された。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。これらから症状の無い関節における画像検査上の異常も関節破壊につながる可能性がある。このため subclinical synovitis が指摘された場合、より強力な RA の治療を行うべきであろう。本研究では US-PD で指摘された subclinical synovitis は関節破壊のリスクとは証明できなかったが、US-PD で異常が継続して検出された関節は破壊が起こるとする報告もあり、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。