

Impact of biological treatment on left ventricular dysfunction  
determined by global circumferential, longitudinal and radial  
strain values using cardiac magnetic resonance imaging in  
patients with rheumatoid arthritis

日本大学大学院医学研究科博士課程  
内科系膠原病リウマチ学専攻

横江 勇

2021 年

指導教員 武井 正美

## 【背景】

関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)は多発する関節炎と進行性関節破壊を主症状とし、関節外症状として心血管、肺、腎臓、皮下組織にも病巣が広がる全身性の自己免疫性炎症性疾患である。RAの心血管病変は健常人と比較して1.5-2倍のriskがあり、欧米では最大、日本でも死因の第3位を占める<sup>1,2</sup>。RAにおける高率な心血管病変発症は高血圧症や脂質異常症などの古典的risk因子のみでは説明できず、RAの炎症自体がrisk因子になると考えられている<sup>3</sup>。さらにRAの心血管病変は無症候性に進行し、発症後の予後は極めて不良である為、潜在性の段階での早期診断・治療が重要となる<sup>4,5</sup>。

心筋病変の確定診断は心筋生検だが、高い侵襲性の為、適応は限定的である。近年、心臓MRIでは局所心機能、心筋虚血やその重症度、冠動脈病変の同定が可能となり、非侵襲的に心筋病変を検出する事が可能となった。心筋線維化の検出には造影MRIでの遅延造影(late gadolinium enhancement; LGE)が有用であり、以前我々は臨床的にも心臓超音波検査でも異常のないRA患者において、39%にLGEを、45%に心筋異常所見を認め、RAにおける無症候性の心筋異常所見とそれらが疾患活動性と関連している事を報告した<sup>6</sup>。ただし、LGEは正常心筋が存在する事を前提としている点であくまで相対的な評価であり、びまん性の心筋線維化や軽度の心筋線維化の評価は困難である。また、現在駆出率(Ejection Fraction; EF)の保たれた心不全は、一旦代償不全に陥ると生命予後を改善する有効な治療法が見出されておらず、より早期に治療介入すべき症例を検出する診断指標が必要と考えられ、不可逆的变化である心筋線維化を生じる前の、可逆性の段階での診断が望まれる。そこで我々は、新たな解析方法として、局所心筋の壁運動を評価するstrain解析に注目した。strainとは物体の歪みを意味し、長さの変化率を表したものである。ある2点間の初期長をLoとし、変化後の長さをLとすると、 $strain=(L-Lo)/Lo \times 100(\%)$ となり、心筋の壁運動を定量化して表す事ができる。また、strainを時間微分したものをstrain rateといい、物体の歪みの速度を表す。心拍や前負荷など周囲の状況に依存しにくい指標として用いられている。特に拡張期strain rateは新たな弛緩能指標として用いられており、理論上左室の弛緩障害、及びそれに続く左室のstiffnessの増大に先行する拡張機能不全の指標として期待されている。

心筋ストレイン解析は、局所心筋の伸び縮みを円周方向(circumferential strain; CS)、長軸方向(longitudinal strain; LS)並びに短軸方向(radial strain; RS)の3方向に分けて数値化した指標であり、左室駆出率では評価できない壁運動異常をより詳細に定量的に評価できる指標として注目されている。全体の平均的なstrainがglobal strainで、特に長軸方向のglobal strainをglobal longitudinal strain(GLS)と言い、心室全体の収縮性の指標として近年報告が増加している。大規模な一般集団を対象とした研究では、GLSは心血管病変に伴う死亡の予測因子となる事が報告されている<sup>7</sup>。またglobal CS(GCS)は、Multi-Ethnic Study of Atherosclerosisの調査で、将来の心不全の予測因子となる事が示された<sup>8</sup>。

Strain値の計測には、超音波検査のスペックルトラッキング法やMRI検査のタギング法が多く用いられているが、我々は心臓MRI(cardiac magnetic resonance imaging; CMR)のFeature tracking(FT)法に注目した。FT法は心臓超音波検査のスペックルトラッキング法と同様のアルゴリズムを用いてcine MRIから心筋strainを評価する新しい評価法である。タギング法と比較すると、Cine MRIから簡便に計測できる為、追加検査を必要せず短い検査時間での計測が可能で、さらに観察者間での再現性が高い<sup>9</sup>。利便性やコスト面では超音波検査の方が優れているが、術者の技量や被験者の体格に依存しない為、客観性や再現性に優れている利点がある。特にRA患者では関節変形や可動域制限の為、十分な姿勢をとる事が出来ない事もあり、描出が困難な事も少なくない。さらにタギング法やスペックルトラッキング法との相関性に関しても、global strain、特にGLSやGCSは高い相関性があり、再現性はFT-CMR法で高い傾向にあった<sup>10,11</sup>。

近年、心疾患に対するstrainの報告は増加しているが、一方でRAを含む炎症性関節炎の心筋病変の報告は非常に少なく、特にCMRに関しては本邦では我々が報告したpilot studyのみである<sup>12</sup>。そこで本研究ではFT-CMRを用いてRAにおける左室機能の評価を行い、さらにこれらの左室機能にRAの疾患活動性や生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬治療(biological disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs)が与える影響について検討した。

## 【方法】

本研究は観察・横断研究であり、2012年7月～2018年3月までの間に、日本大学附属板橋病院、並びに板橋中央総合病院に通院中のRA患者を対象とした。いずれも心血管病変のないRA患者80名と対照となる健常者20名に非造影CMRを実施した。加齢に伴う動脈硬化と心筋変化を可能な限り避ける為、全

ての被験者は20歳以上70歳未満とした。また、心臓の形態(左室心筋重量など)や Matrix metalloproteinase-3(MMP-3)値など、男女間で基準値が異なるものも多く、動脈硬化の違いなど単純に比較できない要因が多い事を考慮し、本研究では性別による交絡効果を避ける為、女性のみを対象とした。① 心筋梗塞や心不全などの心血管系イベントの既往または治療歴のある方、② 高血圧症や脂質異常症、糖尿病、喫煙などの心血管系 risk 因子や悪性腫瘍のある方、③ 心臓ペースメーカー使用などでMRIが撮像できない方は除外した。

臨床評価項目として、リウマチの活動性は一般臨床で用いられる Disease Activity Score(DAS28)と Simple Disease Activity Index(SDAI)を用いた。RA 患者は合成疾患修飾性抗リウマチ薬(conventional synthetic DMARDs; csDMARDs)、または bDMARDs で治療を行った。血清学的評価項目は、C-reactive protein(CRP)、Erythrocyte sedimentation rate(ESR)、MMP-3、Rheumatoid Factor(RF)や Anti-cyclic citrullinated peptide antibody(ACPA)等の RA の炎症・活動性を示す項目と、脂質(low・high-density lipoprotein, Triglycerides)、耐糖能異常(glycated hemoglobin:HbA1c)等の心血管病変の risk 因子となる項目を測定した。

3.0T MRI scanner (Achieva; Philips Healthcare, Best, Netherlands) を使用し、cine MRI を撮像した。左室機能評価として、駆出率 ejection fraction(EF)、収縮末期容積 end-systolic volume(ESV)、拡張末期容積 end-diastolic volume(EDV)、心拍出量 cardiac output(CO)を、左室肥大評価として、左室心筋重量 left ventricular(LV) mass、左室心筋重量比 LV mass index(LVMI) を測定した。Strain、並びに strain rate は MR-Wall Motion Tracking ソフトウェアを用いて、米国心臓協会の分類による16セグメントの平均値から算出した。算出した GCS/GCS rate、GLS/GLS rate 並びに global RS(GRS)/GRS rate は、一名の放射線科医が解析し、その結果を他の放射線科医が確認し明らかな異常の場合は再解析した。意見が異なった際には2名の discussion で評価した。その結果を用いて RA 群と対照群を比較、さらに RA 群で臨床的特徴や疾患活動性、治療との関連性について評価した。

統計分析は、JMP14 software (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。グループ間の比較は、Wilcoxon rank-sum test, Fisher's exact test を使用し、Strain 値と各独立変数の関連性に対して単および重線形回帰分析を行った。多変量解析モデルでは、単変量解析で影響があると考えられた独立変数を用いて解析した。本研究では有意水準  $\alpha$  は 0.05 とし、 $p < 0.05$  の場合統計学的に有意であるとした。

当院の臨床研究倫理審査委員会(RK-170912-12:板橋中央総合病院症例の解析, RK-170912-03:日本大学附属板橋病院症例の解析)の承認を得て、1975年のヘルシンキ宣言(2013年改訂)に従ってインフォームドコンセントを得た。

## 【結果】

心血管病変のリスク因子については RA 群と対照群に統計学的有意差は認めなかった。また、心機能評価の指標である EF、ESV、EDV、CO や左室肥大の指標となる LV mass、LVMI においても両群間に有意差は認めなかった。

GCS は対照群と比較して RA 群で 21%低く ( $p < 0.001$ )、さらに csDMARDs 群では bDMARDs 群と比較し 14%低値であった ( $p = 0.002$ )。また、diastolic GCS rate も RA 群で有意に低値を示した ( $p < 0.001$ )。GLS は RA 群と対照群間に有意差は認めなかった。Diastolic GLS rate も同様に両群間で有意差はなかった。さらに治療群間においても有意差を認めなかった。GRS も同様に両群間に有意差は認めず、治療群間でも有意差はなかった。一方、diastolic GRS rate は対照群と比較して RA 群で低値を示した ( $p = 0.011$ )。

GCS はいくつかの疾患活動性の指標との関連を認めた。単変量解析では、SDAI、腫脹関節数、bDMARDs、ACPA、MMP-3(>100)が GCS と有意に関連していた ( $p = 0.038, 0.003, 0.025, 0.02, 0.013$ )。多変量解析の結果、bDMARDs が GCS との独立した関連因子として抽出された ( $p = 0.021$ )。一方で GLS と GRS においては RA の疾患活動性の指標との関連を認めなかった。

## 【考察】

本研究の重要な所見は、日本人 RA 患者における無症候性の心機能低下を、FT-CMR を用いて心筋層別に初めて明らかにした事、さらに csDMARDs と bDMARDs との比較において、bDMARDs が左室機能の改善と関連している可能性を示した事である。以前我々は Tocilizumab 治療を受けた RA 患者において、寛解後に GRS が改善した事を報告した<sup>12</sup>。しかし、当時解析ソフトも今のように十分なものではなく短軸像のみでの評価である事や、疾患活動性の高い少数グループのみを対象としており、また特定の薬剤を使用し他の治療群との比較もない為、決定的な結論を出すには不十分であった。

RA で生じる心機能障害は、左室駆出率が維持される事が多く、heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF)として表される<sup>13</sup>。臨床的に HFpEF の最も重要な病因は高血圧であり、高血圧症の心筋障害は心筋肥大と線維化である。高血圧による左室の線維化は心内膜層に始まり、中膜、外膜層へ病期の進行と共に進展する<sup>14</sup>。GCS や GRS はその間維持あるいは代償性に亢進するが、さらに病期が進行するとこれらも低下する。GLS の低下は心筋細胞が縦走する心筋内膜層の線維化の量及び質的異常、GCS 低下は心筋細胞が横走する心筋中層の線維化の量及び質的異常と関連していた<sup>15</sup>。

GLS は高血圧性心疾患や脳卒中、心筋梗塞などの動脈硬化性変化との関連が示されている<sup>16,17,18</sup>。これらの疾患は心筋肥大や筋線維化だけでなく微小血管及び大血管の機能不全をもたらす可能性があり、左心室内の心内膜はこれらの弊害に対してより鋭敏である為、GLS の低下を来しやすいと思われる。GRS は全層を反映しているが、壁厚増加率は一律ではなく心内膜側でより増加する為、心筋内膜側の壁運動をより反映していると考えられる<sup>19</sup>。したがって、GRS は GLS 低下の影響を強く受ける為、本研究では共に有意な低下を認めなかったと考えられる。ただし、GRS rate の低下については、最終的な壁厚は補っても運動速度を補えていない事を示しており、機能障害をより鋭敏に反映しているものと考えられる。

拡張期 strain rate は弛緩能指標として用いられており、RA の心機能障害は一般的に拡張不全が収縮不全に先行して生じる為、理論上左室の弛緩障害に先行する拡張機能不全の指標として期待される。この心筋速度の変化、それに伴う弛緩障害は、心筋線維化や心筋細胞変性、心筋浮腫などを反映している可能性があり、Shan らは心筋内膜生検によって、線維化の割合と拡張期及び収縮期の速度が反比例の関係にある事を報告している<sup>20</sup>。本研究でも拡張期 GCS rate 及び GRS rate は有意に低下を認めており、弛緩障害がすでに生じている事が示唆される。

GCS の低下は、過去の報告で無症候性 RA 患者の多くが心筋中層に LGE を認めた事を反映している可能性がある<sup>6</sup>。LGE は RA の疾患活動性と関連しており、本研究でも GCS は同様に SDAI、腫脹関節数、ACPA、MMP-3 などの疾患活動性を示す指標との関連が認められた。これらは、RA の炎症そのものが心筋病変へ寄与している可能性を示す。

これらの相違点より、RA における心機能障害は、動脈硬化性疾患による HFpEF とは病態が異なると考えられる。RA の心機能障害に関する報告はわずかであり、Ntusi らはタギング MRI で GCS 及び GCS rate の低下を<sup>21</sup>、Fine らはスペクトルトラッキング心臓超音波検査で GLS の低下を<sup>22</sup>、同じく Ikonomidis らはスペクトルトラッキング心臓超音波検査で全方向の strain の低下を報告している<sup>23</sup>。各々の背景、モダリティの違いが、これらの結果の違いに影響を与えた可能性があり、今後の検証が必要である。

また、bDMARDs 群は csDMARDs 群と比較し GCS が保たれていた。IL-6 や TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインと拡張機能障害との関連性が報告されており、これらは RA と心不全両者の病因において重要なサイトカインである<sup>24,25</sup>。以前我々は IL-6 阻害薬治療により寛解した RA 患者の EF が改善した事を報告した<sup>26</sup>。また TNF- $\alpha$  阻害薬治療でも同様の報告があり<sup>27</sup>、bDMARDs による強力な炎症性サイトカインの抑制が、左室機能障害の改善につながる可能性があると考えられる。

本研究にはいくつかの制限がある。横断研究の為、因果関係については評価困難であり、検証には介入研究が必要である事。頸動脈超音波検査などの潜在的なアテローム性動脈硬化を完全に除外は出来ない事。性別による交絡効果を避ける為に女性のみを対象としており、この結果が男性にも適応出来るかは今後の検証が必要である事。LGE や T1 mapping などの心筋の組織性状の評価は行っていない事である。今後 strain で心機能を、T1 mapping で心筋の組織性状をより簡便に計測できるようになれば、造影剤を使用せずより短時間で詳細な心筋評価が可能になる事を期待している。

#### 【結論】

本研究における新規性は、日本人 RA 患者における無症候性の心機能低下を、非侵襲的な FT-CMR を用いて心筋層の違いをもって初めて明らかにした事、そして生物学的製剤治療が左室機能の改善と関連している可能性を示した事である。現在 RA の心血管病変は生命予後に大きく寄与しているが、しかしながらこの心血管病変に対する治療は確立していない。bDMARDs が左室機能の改善をもたらすならば、早期からの積極的な治療が予後改善に繋がる可能性があり、今後の検証が必要である。

## References

1. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 722–732.
2. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39: 360-7.
3. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67: 64-9
4. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis and Rheumatism.* 2005; 52: 402–411.
5. Turiel M, Sitia S, Atzeni F, Tomasoni L, Gianturco L, Giuffrida M et al. The heart in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010; 9: 414-8
6. Kobayashi Y, Giles JT, Hirano M, Yokoe I, Nakajima Y, Bathon JM et al. Assessment of myocardial abnormalities in rheumatoid arthritis using a comprehensive cardiac magnetic resonance approach: a pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R171.
7. Biering-Sørensen T, Biering-Sørensen SR, Olsen FJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Mogelvang R et al. Global longitudinal strain by echocardiography predicts long-term risk of cardiovascular morbidity and mortality in a low-risk general population: the Copenhagen City Heart study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017; 10: e005521.
8. Choi EY, Rosen BD, Fernandes VR, Yan RT, Yoneyama K, Donekal S et al. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2013; 34: 2354–2361.
9. Schuster A, Morton G, Hussain ST, Jogiya R, Kutty S, Asrress KN et al. The intra-observer reproducibility of cardiovascular magnetic resonance myocardial feature tracking strain assessment is independent of field strength. *Eur J Radiol.* 2013; 82: 296-301.
10. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, Wash E, Cnota J, Fleck R et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010; 3: 144-51.
11. Kempny A, Fernández-Jiménez R, Orwat S, Schuler P, Bunck AC, Maintz D et al. Quantification of biventricular myocardial function using cardiac magnetic resonance feature tracking, endocardial border delineation and echocardiographic speckle tracking in patients with repaired tetralogy of Fallot and healthy controls. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012; 14: 32.
12. Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT, Hirano M, Nakajima Y, Takei M. Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19: 1169-74.
13. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL e al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1665-70.
14. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Caretj S, Gentile F et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23: 351-69.
15. Koshizuka R, Ishizu T, Kameda Y, Kawamura R, Seo Y, Aonuma K. Longitudinal strain impairment as a marker of the progression of heart failure with preserved ejection fraction in a rat model. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26: 316-23.
16. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2365-73.
17. Sera F, Jin Z, Russo C, Lee ES, Schwartz JE, Rundek T et al. Relationship of Office and Ambulatory Blood Pressure With Left Ventricular Global Longitudinal Strain. *Am J Hypertens.* 2016; 29: 1261-67.

18. Russo C, Jin Z, Homma S, Elkind MS, Rundek T, Yoshita M et al. Subclinical left ventricular dysfunction and silent cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Circulation*. 2013; 128: 1105-11.
19. Cheng A, Langer F, Rodriguez F, Criscione JC, Daughters GT, Miller DC et al. Transmural cardiac strains in the lateral wall of the ovine left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H1546-56
20. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Shimoni S, Letsou GV, Reardon MJ et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 200; 36: 891-6.
21. Ntusi NAB, Francis JM, Gumedze F, Karvounis H, Matthews PM, Wordsworth PB et al. Cardiovascular magnetic resonance characterization of myocardial and vascular function in rheumatoid arthritis patients. *Hellenic J Cardiol*. 2019; 60: 28-35.
22. Fine NM, Crowson CS, Lin G, Oh JK, Villarraga HR, Gabriel SE. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 1833-9.
23. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevaidis I, Andreadou I, Nikolaou M et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart*. 2009; 95: 1502-7.
24. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, Davis JM, Roger VL, Karon BL et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 69: 1665-70.
25. Wu CK, Lee JK, Chiang FT, Yang CH, Huang SW, Hwang JJ et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase. *Crit Care Med*. 2011; 39: 984-92.
26. Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, Yoneyama K, Nakajima Y, Takei M. Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol*. 2014; 41: 1916-21.
27. Kotyla PJ, Owczarek A, Rakoczy J, Lewicki M, Kucharz EJ, Emery P. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol*. 2012; 39: 701-6.