

令和元年6月19日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09530

研究課題名(和文)MRIで関節リウマチの軟骨傷害を評価し軟骨再生医療につなげる基盤研究

研究課題名(英文)Basic research for using MRI evaluating cartilage damage in rheumatoid arthritis

研究代表者

玉井 慎美 (TAMAI, Mami)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：60380862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：中等度疾患活動性の関節リウマチ17名(罹病期間9ヶ月、自己抗体陽性88.3%)を対象に、血液検査、疾患活動性DAS28、両手X線、症状の強い片手の関節MRIを1年間評価した。DAS28は初診時中等度から6ヶ月後、1年後には各々60%、100%と寛解を達成した。X線スコアは初診時>0が76.5%、1年後進行例は52.9%だった。うち5例で関節裂隙狭小化(joint space narrowing: JSN)が進行した。MRIのJSNスコアはX線JSNスコアと相関しなかったが、JSN進行例において滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん、JSNいずれのMRIスコアも高値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチ(RA)は関節・骨破壊をきたすことにより寝たきりの原因となりうる疾患である。近年、治療の進歩によりRAでは寛解症例が増え、特に早期RAでは日常生活に全く支障のない症例も増えた。またX線にて骨びらん修復がしばしば観察されるようになった。一方、RAで早期から認められる関節裂隙の狭小化は、骨びらんよりも日常生活に支障をきたす要因とされており、次に克服すべき課題である。本研究はMRIを用いて関節裂隙狭小化(=軟骨傷害)を評価することにより、その機序を解明し、あわよくば再生医療につなげようとする、時代のニーズに応えた研究である。

研究成果の概要(英文)：Early adequate treatment induced the better outcome in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the cases who achieved remission is increasing. In addition, recently, the repairment of bone erosion in X ray were frequently observed. However, joint space narrowing (JSN) which interferes with quality of life more than bone erosion, is still unsolved. This is the prospective study evaluating JSN using MRI in patients with RA and to clarify the mechanism of JSN. We evaluated JSN in 17 patients with rheumatoid arthritis using MRI. Disease activities were moderate at baseline, after 1 year all patients achieved remission. After 1 year, 9 patients (52.9%) showed radiographic progression, and out of 5 patients showed JSN progression. In the group with JSN progression, every MRI scores, such as synovitis, bone edema, bone erosion, JSN, were higher than another group. In addition, MRI JSN score did not correlated with radiographic JSN score.

研究分野：膠原病・アレルギー学

キーワード：関節リウマチ 軟骨傷害 MRI 関節裂隙狭小化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis、以下 RA) の骨破壊の進行抑制は治療の進歩により可能となったが、関節裂隙狭小化 (=関節軟骨傷害) の抑制は今後の重要な課題である。関節裂隙狭小化 (joint space narrowing、以下 JSN) は骨びらんよりも機能障害に寄与するとされるが、X 線以外で評価されることは稀である。X 線よりも高感度な MRI において JSN スコアは提唱されているが、MRI の JSN と X 線の JSN が一致するのか、MRI の JSN は X 線の JSN を予測しうるのか、また MRI の滑膜炎や骨髄浮腫、骨びらんなどの MRI 所見は JSN に関連するのか等、報告は決して多くない。

2. 研究の目的

軟骨傷害の評価と病態の解明は今後の極めて重要な research agenda である、と Annals of Rheumatic Diseases 誌 (2013 年 6 月号) の RA 画像に関するリコメンデーションにおいても示されている。Journal of Rheumatology 誌 (2014 年 2 月号) に掲載の MRI を用いた軟骨傷害の定量的評価法を用い、3 テスラ MRI で RA 患者の軟骨傷害と修復を定量化し、同時に軟骨傷害と修復に関連する血清・血漿バイオマーカーを探索する。

3. 研究の方法

対象を長崎大学病院リウマチ・膠原病内科にて新たにメトトレキサート、生物学的製剤を導入され、かつ導入時の手指関節 X 線で Steinbrocker stage IV 以外の RA 症例とした。なお、RA は 2010 年米州リウマチ学会/欧州リウマチ学会 RA 分類基準を満たすものと定義した。

まず、MRI を用いた手指 JSN の解析として、3 テスラ MRI で症状の強い片手をガドリニウム造影を用いて撮像し、OMERACT-RAMIRS で JSN、滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらんと各々スコアした。X 線は MRI 撮像部位の JSN と骨びらんと Genant-modified Sharp score で評価した。これら画像評価および疾患活動性、身体活動指数、血液検査を 3-6 ヶ月毎 1 年間評価した。画像検査により MRI の JSN は X 線 JSN よりも鋭敏であるか、MRI の JSN は MRI の炎症性変化 (滑膜炎や骨髄浮腫) また MRI 骨びらんや X 線骨びらんと相関するか、MRI の JSN スコアは治療標的薬により関連するかを解析し、MRI で JSN を評価する意義と

次に、血液バイオマーカーを用いた軟骨傷害と修復の解析として、血液検査は一般的な炎症マーカー (CRP、赤沈、MMP-3)、抗シトルリン化タンパク抗体 (Anti-citrullinated protein antibody: ACPA) やリウマチ因子 (Rheumatoid factor: RF) など自己抗体の他、軟骨代謝マーカーや骨破壊・形成マーカー、炎症性サイトカイン、免疫反応に関連する分子をマルチサスペンションアレイで評価した。

4. 研究成果

解析対象は 17 名で、女性 70.6%、年齢 59 歳、罹病期間 9 ヶ月、自己抗体陽性 88.3%、初診時 DAS28-CRP 3.98、DAS28-ESR 4.54、SDAI 22.42、HAQ 0.375、Genant-modified Sharp score (GSS) 2.04 (びらんスコア 1.02、JSN スコア 0.96)、RAMIRS 滑膜炎スコア 7、骨髄浮腫スコア 8、骨びらんスコア 6、JSN スコア 20 であった (いずれも中央値)。フォロー中の治療内容は MTX 全 17 例 (中央値 10mg/週)、生物学的製剤 9 名 (TNF 阻害剤 5 例、トシリズマブ 5 例、アバタセプト 3 例、重複 5 例) であった。DAS28-ESR の寛解達成率は 6 ヶ月後 60%、1 年後 100% であった。

X 線進行は 9 例 (52.9%)、びらん修復は 1 例 (5.9%) に認められた。びらん進行は 6 例、JSN 進行は 5 例、いずれも進行 2 例であった。初診時びらんがありびらんが進行したのは 10 例中 5 例、初診時 JSN があり JSN が進行したのは 9 例中 4 例であった。なお、初診時 GSS 0 の 4 例中 1 例のみで X 線びらんスコアが進行した。進行例は RAMIRS 滑膜炎 8、骨髄浮腫スコア 17、びらん 4、JSN13 と骨髄浮腫スコア高値 (5) であった。初診時 GSS > 0 は 13 例で、初診時びらんのある 10 例中 8 例で X 線進行を認めた (JSN のみ進行 3 例、びらんのみ進行 3 例、びらんおよび JSN 進行 2 例)。なお、初診時 JSN のみの 3 例は全例 X 線進行を認めなかった。JSN 進行した 5 例 (29.4%) は、RAMIRS 滑膜炎スコア 7、骨髄浮腫スコア 16、骨びらんスコア 16、JSN37 スコアで初診時 GSS 0 の症例では、

GSS JSN スコアと RAMIRS JSN スコアに相関を認めなかった (初診時、12 カ月後何も)、MMP-2、MMP-9 は経過中有意な変化を認めなかった。初診時 GSS 0 の 4 例中 1 例のみで X 線びらんスコアが進行し、進行例における RAMIRS 滑膜炎スコア 8、骨髄浮腫スコア 17、びらんスコア 4、JSN スコア 13 と骨髄浮腫スコア高値 (5) であった。なお、治療経過における ACPA、抗カルパミル化タンパク体 (CarP)、RF のサブクラスを測定した (ライデン大学との共同研究)。これらの結果を統合し、RA における JSN の機序の解釈の一助とし今後につなげる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Mami Tamai, Vincent Grundeken, Kazuhiko Arima, Robin ten Brinck, Annette H.M. van der Helm-van Mil, Nozomi Ohki, Masataka Uetani, Atsushi Kawakami. Symmetrical metacarpophalangeal joints tenosynovitis determined by magnetic resonance imaging is a predictor of rheumatoid arthritis development in patients with undifferentiated arthritis: prospective study from Nagasaki Early Arthritis Clinic. Arthritis Res Ther., submitted. (査読有・オープンアクセス有)

2. 玉井慎美. 関節リウマチと MRI. *Clinical Calcium* 28(5): 642-8, 2018. (査読無・オープンアクセス無)
 3. Mami Tamai, Kazuhiko Arima, Yoshikazu Nakashima, Junko Kita, Masataka Umeda, Shoichi Fukui, Ayako Nishino, Takahisa Suzuki, Yoshiro Horai, Akitomo Okada, Tomohiro Koga, Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Kunihiro Ichinose, Satoshi Yamasaki, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Kiyoshi Aoyagi, Masataka Uetani, Katsumi Eguchi, Atsushi Kawakami. Baseline MRI bone erosion predicts the subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients who achieved sustained good clinical response. *Mod Rheumatol* 27(6): 961-966, 2017. Doi:10.1080/14397595.2017.1294280(査読有・オープンアクセス無)
 4. 高谷亜由子, 玉井慎美, 川上純. 特集 関節リウマチ診療の up to date 2017: 画像診断の進歩: MRI 画像を中心に. *Mebio* 34(4): 16 -23 2017. (査読無・オープンアクセス無)
 5. Yoshikazu Nakashima, Mami Tamai, Junko Kita, Michitsuji T, Shimizu T, Shoichi Fukui, Masataka Umeda, Ayako Nishino, Takahisa Suzuki, Yoshiro Horai, Akitomo Okada, Nishimura T, Tomohiro Koga, Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Kunihiro Ichinose, Hirai Y, Kazuhiko Arima, Satoshi Yamasaki, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Takao S, Masataka Uetani, Kiyoshi Aoyagi, Katsumi Eguchi, Atsushi Kawakami. Magnetic resonance imaging bone edema at enrollment predicts rapid radiographic progression in patients with early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort. *J Rheumatol* 43:1278-84, 2016. Doi: 10.3899/jrheum.150988 (査読有・オープンアクセス無)
 6. 玉井慎美, 川上純. 関節リウマチと診断する上での留意点: 鑑別診断を中心に. *リウマチ科* 54:485-491, 2015. (査読無・オープンアクセス無)
 7. 玉井慎美, 川上純. MRI からわかる RA の病態と治療反応性. *炎症と免疫* 23(4): 345-350, 2015. (査読無・オープンアクセス無)
- [学会発表] (計 10 件)
1. 玉井慎美, Vincent Grundeken, 有馬和彦, Robin ten Brinck, Annette H.M. van der Helm-van Mil, 大木 望, 上谷雅孝, 川上純. 早期関節炎の RA 進展予測における対称性 MRI 腱鞘滑膜炎の有用性. 第 33 回日本臨床リウマチ学会 2018 (一般口演)
 2. 高谷亜由子, 玉井慎美, 大木望, 中島好一, 石田翠, 藤田雄也, 遠藤友志郎, 辻 創介, 清水俊匡, 梅田雅孝, 福井翔一, 住吉玲美, 西野文子, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 井川 敬, 一瀬邦弘, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上純. 関節リウマチ患者における X 線進行の予測因子の検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会 2018 (ポスター)
 3. Ayuko Takatani, Mami Tamai, Nozomi Ohki, Yoshikazu Nakashima, Mizuna Eguchi, Momoko Okamoto, Yuushirou Endou, Sousuke Tsuji, Toshimasa Shimizu, Masataka Umeda, Shoichi Fukui, Remi Sumiyoshi, Ayako Nishino, Tomohiro Koga, Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Takashi Igawa, Kunihiro Ichinose, Kazuhiko Arima, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Masataka Uetani Atsushi Kawakami. Risk factors of radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis by using magnetic resonance imaging and ultrasound. *European League Against Rheumatism 2018 (Poster)*
 4. Ayuko Takatani, Mami Tamai, Nozomi Ohki, Yoshikazu Yoshikazu Nakashima, Yuushiro Endo, Sosuke Tsuji, Toshimasa Shimizu, Masataka Umeda, Shoichi Fukui, Remi Sumiyoshi, Ayako Nishino, Tomohiro Koga, Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Takashi Igawa, Kunihiro Kunihiro Ichinose, Kazuhiko Arima, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Shuntaro Sato, Masataka Uetani Atsushi Kawakami. Evaluation of diagnostic performance of magnetic resonance imaging and ultrasound toward early rheumatoid arthritis from Nagasaki Early Arthritis Cohort. *European League Against Rheumatism 2018 (Poster)*.
 5. 高谷亜由子, 玉井慎美, 大木望, 遠藤友志郎, 辻 創介, 井川 敬, 清水俊匡, 梅田雅孝, 福井翔一, 西野文子, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上純. 関節リウマチにおける MRI と超音波検査(US)を用いた X 線進行のリスク因子の検討. 第 32 回臨床リウマチ学会 2017 (一般口演)
 6. 玉井慎美, 上谷雅孝, 岩本直樹, 古賀智裕, 青柳 潔, 川上純. 関節リウマチの関節裂隙狭小化の MRI による評価. 第 44 回臨床免疫学会 2016 (ポスター)
 7. 玉井慎美, 中島好一, 上谷雅孝, 川上純. 早期関節リウマチにおける MRI スコアと X 線スコアの検討. 第 43 回臨床免疫学会 2015 (ポスター)
 8. Yoshikazu Nakashima, Mami Tamai, Junko Kita, Sousuke Tuji, Shouichi Fukui, Masataka Umeda, Ayako Nishino, Takahisa Suzuki, Yoshiro Horai, Takayuki Nishimura, Tomohiro Koga, Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Kunihiro Ichinose, Yoshiro Hirai, Kazuhiko Arima, Satoshi Yamasaki, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Masataka Uetani, Kiyoshi Aoyagi, Katsumi Eguchi, Atsushi Kawakami. MRI-proven bone marrow oedema at baseline is the strongest predictor toward the development of rapid radiographic progression at 1 year in patients with early-stage rheumatoid arthritis: results from Nagasaki University early arthritis cohort. *European League Against Rheumatism 2015 (Poster)*.
 9. Mami Tamai, Kazuhiko Arima, Yoshikazu Nakashima, Junko Kita, Masataka Umeda, Shouichi Fukui, Ayako Nishino, Takahisa Suzuki, Yoshiro Horai, Akitomo Okada, Tomohiro Koga,

Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Kunihiro Ichinose, Satoshi Yamasaki, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Kiyoshi Aoyagi, Masataka Uetani, Katsumi Eguchi, Atsushi Kawakami. MRI bone erosion at baseline predicts the subsequent radiographic progression in early-stage RA patients who achieved in sustained clinical good response: sub-analysis from Nagasaki University early arthritis cohort. European League Against Rheumatism 2015 (Poster).

10. Yoshikazu Nakashima, Mami Tamai, Toru Michitsuji, Toshimasa Shimizu, Shoichi Fukui, Masataka Umeda, Ayako Nishino, Tomohiro Koga, Shin-ya Kawashiri, Naoki Iwamoto, Kunihiro Ichinose, Yasuko Hirai, Hideki Nakamura, Tomoki Origuchi, Masataka Uetani, Kiyoshi Aoyagi, Katsumi Eguchi, Atsushi Kawakami. MRI bone oedema at enrollment predicts the development of rapid radiographic progression at 1 year toward patients with early-stage rheumatoid arthritis: results from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. American College of Rheumatology 2015 (Poster).

〔図書〕(計2件)

1. 玉井慎美, 川上 純. 別冊日本臨床:免疫症候群(第2版):回帰性リウマチ .34:652-656. 日本臨床社 2015.
2. 玉井慎美. LEVEL UP 関節リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド(川上純監修):超音波所見とMRI、X線との比較 . 85-93, 診断と治療社 2015.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 上谷 雅孝

ローマ字氏名: UETANI, Masataka

所属研究機関名: 長崎大学

部局名: 医歯薬学総合研究科(医学系)

職名: 教授

研究者番号(8桁): 40176582

研究分担者氏名: 青柳 潔

ローマ字氏名: AOYAGI, Kiyoshi

所属研究機関名: 長崎大学

部局名: 医歯薬学総合研究科(医学系)

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80295071

研究分担者氏名：岩本 直樹
ローマ字氏名：IWAMOTO, Naoki
所属研究機関名：長崎大学
部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）
職名：助教
研究者番号（8桁）：80437897
研究分担者氏名：川上 純
ローマ字氏名：KAWAKAMI, Atsushi
所属研究機関名：長崎大学
部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）
職名：教授
研究者番号（8桁）：90325639
研究分担者氏名：古賀 智裕
ローマ字氏名：KOGA, Tomohiro
所属研究機関名：長崎大学
部局名：医歯薬学総合研究科（医学系）
職名：助教
研究者番号（8桁）：90537284

(2)研究協力者：なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。