

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790692
 研究課題名（和文）
 早期関節炎の治療開始基準：臨床と分子生物学の両面で治療開始のタイミングをとらえる
 研究課題名（英文）
 When should we make a decision for early treatment of rheumatoid arthritis?
 研究代表者
 玉井 慎美（TAMAI MAMI）
 長崎大学・保健・医療推進センター・助教
 研究者番号：60380862

研究成果の概要（和文）：関節リウマチの早期診断の際に自己抗体と関節 MRI 所見の有用性を確認した。関節 MRI 検査は非造影、片手でも評価可能である。また、自己抗体と MRI 骨髄浮腫を伴う診断未確定関節炎および早期関節リウマチに対して治療介入試験を実施中である。

研究成果の概要（英文）：We have reported the utility of autoantibodies and articular MRI in early diagnosis of rheumatoid arthritis. It is enough for evaluation of MRI findings even if plain MRI of symptomatic hand is applied. We have been investigating the prospective clinical study, Nagasaki Early Intervention Trial to identify the utility of our score.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 膠原病・アレルギー内科学

キーワード：リウマチ学

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ（Rheumatoid arthritis: 以下 RA）治療は、今まさにパラダイムシフトを迎えている。積極的な治療は、関節炎、生活の質、関節破壊を改善する。発症早期ほど治療の有効性は高いため、早期診断の必然性が高まっている。私たちは関節所見、血清マーカー、関節 MRI を用いて診断未確定関節炎（Undifferentiated arthritis: 以下 UA）前向き対照研究を行い、早期診断基準案を作成

した。診断基準案は次の 3 項目：①抗 CCP 抗体あるいはリウマトイド因子（IgM-RF）、② MRI 上対称性滑膜炎、③MRI 上骨変化（骨髄浮腫あるいは骨侵食）から成り立つ。3 項目中 2 項目以上を満たせば RA と診断する。また、①かつ③を満たす UA は、初診から 1 年以内に全例 RA へ移行し、骨破壊が進展しやすく、遺伝学的にも特徴があることを明らかにした。すなわち、私たちの早期診断基準案の項目は、RA 臨床疾患活動性、骨破壊グレー

ド、分子生物学的背景を端的に表現していると考えられる。

2. 研究の目的

私たちは早期診断基準案を提唱した。その関節 MRI 検査は両手同時撮像かつ造影剤を用いたものである。しかしながら、全国的には片手施行が多く、また非造影検査が少ない。非造影の理由として造影剤が高額であること、腎機能障害やアレルギー反応などの副作用があることが挙げられ、私たちの基準案をより普及させるには多少支障がある。そこで、今回、非造影 MRI 検査を視野に入れた UA の早期治療開始基準の作成を試みる。また、UA の細胞生物学的、分子生物学的背景を最新の手法を取り入れて解析し、臨床的表現型との関連性を評価する。

3. 研究の方法

(1) RA 早期治療開始基準の策定：

①身体所見（圧痛関節、腫脹関節）、血清マーカー（抗 CCP 抗体、IgM-RF、CRP、MMP-3、赤沈）、両手足関節 X 線（modified Genant Sharp score）、両手同時撮像造影 MRI 検査（滑膜炎、骨髄浮腫、骨侵食）、遺伝子多型

（HLA-DRB1*シエアドエピトープ、*PADI4* 遺伝子多型など）を評価項目とする。フォローアップ 1 年後までに 1987 年アメリカリウマチ学会 RA 分類基準を満たすか否か確定する。RA 早期診断基準案作成の際と同様に統計学的解析を行い、早期治療開始に重要な項目を初診時のデータから抽出する。

②関節 MRI 検査について：造影 MRI 検査所見を基準として非造影 MRI 所見の感度、特異度などを評価する。更に、非造影 MRI 所見を用いた RA 早期診断基準案を検証する。なお、非造影 MRI は T1 と STIR で評価する。

(2) 新たな登録症例による (1) の検証：(1) を満たす UA 症例を対象に早期治療のプロトコルを導入し、以下を評価する。抗リウマチ治療介入による①UA から RA への進展抑制、②寛解導入維持効果、③治療著効症例の治療中止基準の策定である。対象は、自己抗体

（IgM-RF もしくは抗 CCP 抗体）と MRI 上骨髄浮腫陽性の UA および発症 6 カ月以内の早期 RA とする。治療は、アメリカリウマチ学会の推奨によりメトトレキサート（MTX）を開始する。有効性は 1~3 か月毎に DAS28-ESR で評価する。MTX の有効性が認められない場合、インフリキシマブ（IFX）を併用する。IFX は 3mg/kg から開始、DAS28-ESR 中等度以上持続の場合、10mg/kg まで漸増する（Step-up）。また、治療が著効した場合、治療を漸減・中止する（Step-down）。Step-down の際は DAS28-ESR 寛解維持と手指関節 MRI 骨髄浮腫

スコア改善を条件とする。

(3) 早期 RA 症例での制御性 T 細胞、Th17 細胞の量的ならびに機能的変動と遺伝的解析、の検討を行った。RA 患者末梢血を治療前後で採取し、コントロールとして健常者末梢血を用いた。

4. 研究成果

診断未確定関節炎（UA）129 症例の検討で、フォローアップ 1 年後 75 例（58.1%）が関節リウマチ（RA）へ進展した。特に初診時抗 CCP 抗体と MRI 上骨髄浮腫を共に認めた 22 例（症例の 17.1%）は全例 RA へ進展し、抗 CCP 抗体の代わりにリウマトイド因子（IgM-RF）を組み合わせても同様の結果であった。早期 RA72 症例における骨関節破壊の検討でも初診時に自己抗体と骨変化（骨髄浮腫あるいは骨侵食）を共に認めた症例は 60% と高率に進行を認めている。すなわち、自己抗体かつ MRI 上骨変化を認める症例は、RA 発症および骨関節破壊進展の高リスク群であり、積極的な治療介入を要する。この結果から UA に対する治療介入臨床研究を始動した（後述）。

UA から RA 発症予測に際し、2007 年 Leiden 大学から提唱されたスコア（総点 14 点、8 点以上で 1 年後 91% が RA へ進展、6 点以下で 84% が RA へ進展せず。以下、Leiden スコア）と厚労省江口研究班 RA 早期診断基準案（自己抗体小生、MRI 上対称性滑膜炎、MRI 上骨変化の 3 項目中 2 項目以上陽性で RA と判定、以下 Nagasaki スコア）を比較した。Leiden 大学スコアが 8 点以上の 41/43 例（95.3%）、6 点以下の 23/67 例（34.3%）が RA へ進展した。逆に Nagasaki スコア 2 点以上の 64 例の Leiden スコアの中央値 8.16 点、2 点未満の 65 例の中央値 5.32 点であり、双方のスコアに相関を認めた（相関係数 0.64、 p -value < 0.0001）。

私たちの研究での手指関節 MRI 検査は、両手同時撮像かつ造影剤使用である。しかし、通常は片手のみ施行である。そこで、症状の強い片手で MRI 上骨変化を検討したところ、共に陽性が 22 例から 16 例、骨髄浮腫のみ陽性が 14 例から 10 例と症例数は少なくなるものの、RA 進展率は各々 100% と遜色なかった。また、以前報告した MRI 検査における非造影と造影での滑膜炎と骨変化の所見一致率では、非造影検査での滑膜炎の感度は 77.8%、特異度は 49.7% と疑陽性が多い一方、骨変化は各々 80.7%、99.4% と造影検査とほぼ遜色なかった。更に、非造影 MRI 所見を用い UA 129 症例における私たちの診断基準案の検討を行った。感度 76.0%、特異度 61.1%、陽性予測値 73.1%、陰性予測値 64.7%、診断精度 69.8% と造影 MRI 所見を用いた診断基準

案の結果（各々68.0%、75.9%、79.7%、63.1%、71.3%）とほぼ同様の結果を得た。以上よりMRI検査における片手・非造影検査の信頼性を確認した。

以上の結果を踏まえ、UAを対象とした治療介入研究をデザインし、長崎大学倫理委員会の承認を得たのちUMINに登録した。登録まで多少日数を要したため、この間エントリー対象となる症例が13例存在した。これらの早期治療介入症例において、骨髄浮腫の経過と骨破壊進行の検討を行った。症例が少ないためpreliminaryなデータではあるが、骨破壊進展群と非進展群において初診時骨髄浮腫スコアの中央値に有意差を認め（ p -value <0.05 ）、治療介入により骨髄浮腫スコア減少率が初診時の1/3以下群とそれ以外の群において1年後の骨破壊進展率に有意差を認めた（ p -value <0.01 ）。骨髄浮腫は初診時にも治療経過の評価に有用であることが示唆された。画像的寛解の評価の際に有用である可能性がある。なお、UMINへの症例登録は当初のUAのみでは数が予想よりも少なすぎたことから発症6カ月以内のRAにも対象を拡大し、現在進行中である。

RA患者における制御性T細胞に関する検討では、活動性の高いRA患者では健常人と比較してその割合が減少し、治療により寛解導入されると割合が回復していた。

関節MRI検査と身体所見との関連について発症2年以内のRA 51症例を対象に検討した。関節所見は圧痛と腫脹、手指関節造影MRI検査は滑膜炎と骨変化（骨髄浮腫、骨侵食）を評価した。MRI上滑膜炎や骨変化の所見が存在する割合は、圧痛かつ腫脹を認めた場合105/147（71.4%）、圧痛あるいは腫脹を認めた場合91/158（57.6%）、関節所見を認めない場合325/805（40.4%）であり、そのうち骨変化が存在する割合は、各々24/147（16.3%）、8/158（5.1%）、29/805（3.6%）であった。圧痛・腫脹がない関節では60%にMRIにも所見を認めなかった（スピアマン順位相関係数検定： $rs=0.47$ 、 p -value <0.0001 ）。当初、MRIの方が身体所見より滑膜炎の検出能が優れていると予測していたが、必ずしもそうではなかった。

将来RAへ進展する疾患に回帰性リウマチ（Palindromic rheumatism:PR）がある。PR 28例を対象としてRA発症危険因子と遺伝的背景を検討した。健常者と比較してPADI4遺伝子多型保有が高い（2.6% versus 21.4%、 p -value 0.02）ものの、RA発症には寄与していなかった。HLA-DRB1*シエアドエピトープ保有やPTPN22遺伝子多型保有は有意差を認めなかった。多変量解析の結果、PRにおけるRA発症危険因子は抗CCP抗体とPIP関節罹患であった（各々ハザード比27.3、27.2、 p -value <0.05 ）。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計2件）

1. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Aoyagi K, Eguchi K, 他10名. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis and Rheumatism (Arthritis Care & Research)* (査読有) 61:772-8, 2009.

2. Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Arima K, Aoyagi K, Eguchi K. Contribution of anti-CCP antibodies, proximal interphalangeal joint involvement, HLA-DRB1 shared epitope and PADI4 as risk factors for the development of rheumatoid arthritis in palindromic rheumatism (in press). *Scandinavian Journal of Rheumatology* (査読有) 2010.

〔学会発表〕（計11件）

1. 玉井慎美、他14名「早期関節リウマチの経過における抗CCP抗体と骨破壊予測」（ワークショップ）第24回日本臨床リウマチ学会総会（2009年11月20日）岩手県民情報交流センター・アイーナ（盛岡市）

2. Tamai M, 他17名. “A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis by MRI of wrist and finger joints and serologic autoantibodies: Second report regarding to utility of plain MRI”（ポスター）. 72nd American College of Rheumatology (ACR) Scientific Meeting (2009年10月18日), Pennsylvania Convention Center (Philadelphia, USA).

3. Tamai M, 他15名. “A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrist and finger joints and serologic autoantibodies”（ポスター）. EULAR (The European League Against Rheumatism) Annual European Congress of Rheumatology 2009 (2009年6月12日), Bella Center (Copenhagen, Denmark).

4. 玉井慎美、他15名「早期関節リウマチにおける抗CCP抗体価の検討」（ポスター）第53回日本リウマチ学会総会（2009年4月25日）高輪プリンスホテル（東京都）

5. 玉井慎美、他15名「診断未確定関節炎における手関節非造影MRIの有用性の検討」（ワークショップ）第53回日本リウマチ学会総会（2009年4月24日）高輪プリンスホテル

(東京都)

6. 玉井慎美、他 15 名「診断未確定関節炎の評価」(ポスター) 第 53 回日本リウマチ学会総会 (2009 年 4 月 24 日) 高輪プリンスホテル (東京都)

7. 玉井慎美、他 9 名「両手MRIと自己抗体を用いた診断未確定関節炎の関節リウマチ進展予測: Leiden scoreとNagasaki scoreの比較」(ポスター) 第 106 回日本内科学会総会 (2009 年 4 月 10 日) 東京国際フォーラム (東京都)

8. Tamai M, 他 14 名. “Bone changes detected by plain MRI of both wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis accurately reflect the bone changes in Gd-enhanced MRI” (ポスター). EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2008 (2008 年 6 月 13 日) Le Palais de Congres de Paris (Paris, France)

9. Tamai M, 他 12 名. “Similarity of immunologic risk profile in patients with palindromic rheumatism to rheumatoid arthritis” (ポスター). EULAR Annual European Congress of Rheumatology 2008 (2008年6月12日) Le Palais de Congres de Paris (Paris, France)

10. 玉井慎美、他 15 名「早期関節リウマチでの両手撮像MRI」(ワークショップ) 第 52 回日本リウマチ学会総会 (2008 年 4 月 21 日) 札幌市教育文化会館 (北海道)

11. 玉井慎美、他 9 名「単純MRIの有用性: 診断未確定関節炎の早期治療開始に向けて」(ポスター) 第 105 回日本内科学会総会 (2008 年 4 月 11 日) 東京国際フォーラム (東京都)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉井 慎美 (TAMAI MAMI)

長崎大学・保健医療推進センター・助教

研究者番号: 60380862

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究協力者

川上 純 (KAWAKAMI ATSUSHI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・准教授

研究者番号:

江口 勝美 (EGUCHI KATSUMI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・教授

研究者番号:

阿比留 教生 (ABIRU NORIO)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・助教

研究者番号:

上谷 雅孝 (UETANI MASATAKA)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・放射線診断治療学講座・教授

研究者番号:

青柳 潔 (AOYAGI KIYOSHI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・医療科学専攻社会医療科学講座 (公衆衛生学分野)・教授

研究者番号:

土屋 尚之 (TSUCHIYA NAUYUKI)

筑波大学大学院人間総合科学研究科・社会環境医学専攻・教授

研究者番号:

喜多 潤子 (KITA JUNKO)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・大学院生

研究者番号:

岡田 覚丈 (OKADA AKITOMO)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・大学院生

研究者番号:

古賀 智裕 (KOGA TOMOHIRO)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・大学院生

研究者番号:

川尻 真也 (KAWASHIRI SHIN-YA)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・大学院生

研究者番号

岩本 直樹 (IWAMOTO NAOKI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・大学院生

研究者番号:

山崎 聡士 (YAMASAKI SATOSHI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座・助教

研究者番号:

中村 英樹 (NAKAMURA HIDEKI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開
医療科学講座・大学院生

研究者番号：

井田 弘明 (IDA HIROAKI)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開
医療科学講座・講師

研究者番号：

折口 智樹 (ORIGUCHI TOMOKI)

長崎大学医学部保健学科・理学療法学専攻
基礎理学療法学講座・教授

研究者番号：