

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591776

研究課題名(和文) 関節リウマチにおける両手MRI撮像法の改良および非造影MRIの臨床的有用性の研究

研究課題名(英文) Study of non-contrast MR imaging in evaluation of rheumatoid arthritis

研究代表者

上谷 雅孝 (UETANI, Masataka)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：40176582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：関節リウマチ(RA)における非造影MRIは滑膜炎に伴う骨変化(骨髄浮腫と骨浸食)の診断において造影MRIと同等の診断能を有する。ACR/EULAR(米国および欧州リウマチ学会)から提唱されている2010年分類基準に手関節非造影MRIにおける骨髄浮腫を加えることで、早期診断の感度向上が得られた。また、初回MRIで骨髄浮腫を認めたRA症例における治療1年後の骨髄浮腫の有無が骨関節破壊のコントロールに重要であることが示された。非造影MRIは低磁場の装置でも評価可能で、医療コストの削減の面からも有用である。本研究で示された非造影MRIの特徴を生かすことで、効率的な臨床応用が広がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Noncontrast MRI is effective in identifying bone lesions(bone marrow edema and erosion) in the wrist and finger joints associated with synovitis in early-stage RA as well as contrast MRI. The combination of MRI-proven bone marrow edema with the 2010 ACR/EULAR RA classification criteria improves the diagnostic probability of RA at an early stage. In addition, MRI-proven bone marrow edema was proved to be an indicator of control of bone and joint damage at 1-year after the treatment. Noncontrast MRI is cost-effective, as it can be efficiently conducted with lower magnetic field MR units and does not require additional cost of contrast media. The knowledge obtained by this study is expected to enhance the clinical application of noncontrast MRI in the evaluation of early-stage RA.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：関節リウマチ MRI 手関節

1. 研究開始当初の背景

MRI は関節リウマチ (RA) における早期滑膜炎, X線写真で認識できない骨変化を描出することが可能で, 早期診断, 活動性および予後推測, 治療効果判定における有用性が研究されている。我々はこれまでの研究で, 両手関節の造影 MRI の早期診断基準への応用, 活動性評価における有用性を報告してきた。しかし, その臨床応用は期待されるほど普及していない。その原因として, 撮像法の違いによる画質のばらつき, 造影剤使用によるコストが挙げられる。

非造影 MRI は低磁場の装置でも評価が十分可能で, 医療コストの削減の面からも有用である。しかし, RA の診断や経過観察における非造影 MRI の診断能についてはこれまでほとんど検討が行われていない。

2. 研究の目的

RA 診断における手関節非造影 MRI の診断能と臨床的有用性, 特に早期のいわゆる診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis, UA) の診断と治療における MRI の位置付けを明確にする。

3. 研究の方法

(1) 51例の早期RA症例(発症から5ヶ月以内)の両手MRI(左右各15部位)について, 造影MRIを基準とした時の非造影MRIの診断能を2名の放射線科医が比較した。また滑膜炎の滑動性の指標である滑膜の造影効果の速度 (e-rate) と診断能の比較を行った。

(2) 動脈血スピラベル法 (Arterial spin labeling, ASL) は動脈血に磁気的なラベルをつけることで造影MRIと同様の血流情報を得る方法であり, この撮像法が手関節に応用できないかどうかを検討した。ボランティアによる撮像を行い, ASL撮像条件の設定を行った。手根部からMP関節をカバーする範囲 (撮像視野18cm) で4mm厚の横断像を撮像した (撮像時間約5分)。

(3) 発症からの期間が6ヶ月以内の診断未確定関節炎症例164例の関節炎疑いの患者 (表1) について早期RAの診断基準として提唱された2010年ACR/EULAR分類基準を適用した場合のRA診断能, これに非造影MRI所見を追加した時のRA診断能とを比較した。RAの最終診断はリウマチ専門医の判断により発症後1年以内にDMARDsを使用した症例をRAとした。

(4) 治療効果達成における骨髄浮腫の意義: 初回MRIで骨髄浮腫を認めたRA22症例のうち, 治療1年後に骨髄浮腫スコアが67%以上減少した症例15例とそうでなかった7例に分け, その後 (少なくとも2年) の手関節のX線写真におけるスコア (modified Sharp-Genant score) の変化を検討した。

4. 研究成果

(1) 非造影MRIの診断能: 造影MRIを基準とした時の非造影MRIの診断能は, 滑膜炎に関しては感度77.8%, 特異度49.7%, 正診率65.3%, 骨変化に関しては感度80.7%, 特異度99.4%, 正診率97.9%であった。非造影MRIにおける滑膜炎の偽陽性の原因として, 軽度の滑膜炎と関節液・関節軟骨との区別が困難な点が挙げられる。また偽陰性の関節はe-rateが有意に低く, 滑膜炎の活動性が低いことが偽陰性の要因と考えられた。骨変化の評価は非造影MRIでも十分可能であることが示された。MRI上の骨変化は滑膜炎に伴う骨髄の炎症性変化 (骨炎) を反映し, 滑膜炎の活動性および予後推定において重要な因子であることが知られている。すなわち, 非造影MRIでも骨変化に注目することにより, RAの活動性評価と予後判定が可能であることが示された。

(2) ASLによる滑膜炎評価: ASLは非造影MRIを用いて血流評価を行う方法で, 脳血流評価以外の適応はほとんど報告されていない。ボランティアによる撮像では, 動脈ラベル負荷後の遅延時間 (1, 2, 3秒) を変化させることで, 手の筋肉の信号が変化することがわかり, 筋血流を反映した信号が得られることを確認した。しかし, 解像度が不足するために滑膜炎と周囲の軟部組織の血流分離が難しく, 臨床例において安定した結果を得ることができなかった。

(3) 2010年ACR/EULAR分類基準に非造影MRI所見を加えた時の診断能: ACR/EULAR分類基準による診断能は感度62.4%, 特異度83.1%, 陽性的中率82.9%, 陰性的中率62.8%, 特異度76.1%, 正確度71.3%であった (図1)。これに非造影MRIにおける骨髄浮腫の所見を加えた場合, すなわち前者が陰性であっても, 骨髄浮腫が陽性であればRAと診断した場合は感度79.6%, 陽性的中率81.3%, 陰性的中率74.0%特異度76.1%, 正確度78.0%となった (図2)。MRIにおける骨髄浮腫を追加することにより, ACR/EULAR分類基準でRAと診断できなかった35例のうち16例をRAと診断することができた。

(4) 治療効果達成における骨髄浮腫の意義: 初回MRIで骨髄浮腫を認めたRA22症例のうち, 治療1年後に骨髄浮腫スコアが減少した症例15例と減少しなかった7例を比較したところ, 初回のX線スコアは両者に有意差がなかったが, X線スコアの進行があったものが, 前者で13.3%, 後者で85.7%と有意差を認めた。すなわち治療1年後の骨髄浮腫の有無が骨関節破壊のコントロールに重要であることが示唆された。

表 1 : 患者背景

	n=164
年齢 (中央値, 範囲)	54, 16 – 80
男: 女	39 : 125, 76.2 %
発症からの期間 (月), 中央値, 範囲	2, 0.25 – 6
リウマチ因子陽性率	40.2 % (n=66)
抗CCP抗体陽性率	34.1 % (n=56)
CRP 陽性率	51.0 %
MRI 所見	
対称性滑膜炎	68.9 %
骨髄浮腫	33.5 %
骨浸食像	22.6 %

図1 診断未確定関節炎の1年後のRA診断
: 2010年RA分類基準を適応した場合

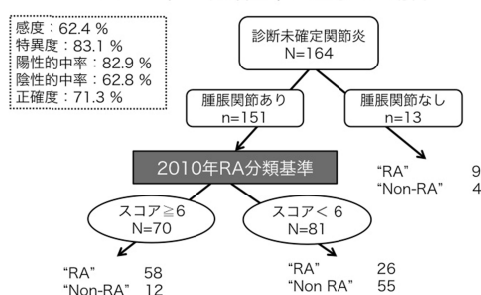
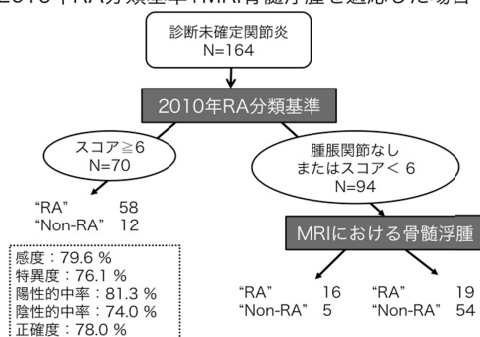


図2: 診断未確定関節炎の1年後のRA診断
2010年RA分類基準+MRI骨髄浮腫を適応した場合



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 13 件)

(1) Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K., Tamai M., Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)* 53:562-569, 2014, 査読あり
DOI: 10.1093/rheumatology/ket405.

(2) Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N., Ichinose K., Arima K., Tamai M., Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi

K, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 22:22, 2014, 査読あり

<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/early/2014/03/22/rheumatology.k eu034.long>

(3) Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri S, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y, Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A.

Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach. *Modern Rheumatology* 23, 254-259, 2013, 査読あり

DOI:10.1007/s10165-012-0646-5

(4) Kawashiri S, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Musculoskeletal

ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology* 23: 36-43, 2013, 査読あり
DOI: 10.1007/s10165-012-0628-7

(5) Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A :

Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatology (Equib Ahead of Print)*, 2013, 査読あり
<http://informahealthcare.com/doi/full/10.3109/14397595.2013.844394>

(6) Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic

disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Modern Rheumatology* 25: 195-201, 2012, 査読あり
DOI: 10.1007/s10165-011-0511-y

(7) Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in

patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Modern Rheumatology* 22: 346-352, 2012, 査読あり

DOI:10.1007/s10165-011-0522-8

(8) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Modern Rheumatology* 22: 654-658, 2012, 査読あり

DOI: 10.1007/s10165-011-0575-8

(9) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichise K, Inoda H, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjogren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjogren's syndrome with articular manifestations. *Clinical and Experimental Rheumatology* 29: 1062-1063, 2011, 査読あり

DOI: 10.1007/s10165-010-0375-6

(10) Tamai M, Kawakami A, Iwamoto N, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Kita J, Okada A, Koga T, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Takao S, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K. Comparative study of the detection of joint injury in early-stage rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints and physical examination. *Arthritis Care & Research* 63: 436-439, 2011, 査読あり

DOI: 10.1007/s10165-010-0375-6

〔学会発表〕(計 24 件)

(1) 上谷雅孝, 玉井慎美, 川上純: 教育研修講演 リウマチ性疾患のMRI, 2014年4月25日, 第58回日本リウマチ学会, 東京

(2) 上谷雅孝, 玉井慎美, 川上純: シンポジウム 画像診断の進歩 MRIを用いた関節リウマチの画像評価, 2014年4月25日, 第58回日本リウマチ学会, 東京

(3) Tamai M, Kita K, Nakashima Y, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Combination of magnetic

imaging (MRI)- proven osteitis with 2010 RA classification criteria improves the diagnostic probability of rheumatoid arthritis (RA), ACR/AHRP meeting 2012, 2013年10月25~30日, San Diego, USA

(4) Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Stringent therapies improve both radiographic and clinical outcome in early-stage RA patients from Japanese population: longitudinal study from Nagasaki early arthritis cohort. ACR/AHRP meeting 2013, 2013年10月25~30日, San Diego, USA

(5) Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: The severity of synovial inflammation assessed by musculoskeletal ultrasonography correlates with that of osteitis assessed by magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2013, 2013年7月12~15日, Madrid, Spain

(6) Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Kita J, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Combination of magnetic imaging (MRI)- proven osteitis with 2010 RA classification criteria improves the diagnostic probability of rheumatoid arthritis (RA). EULAR 2013, 2013年7月12~15日, Madrid, Spain

(7) Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada K, Kita J, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Combination of magnetic imaging (MRI)- proven osteitis with 2010 RA classification criteria improves the diagnostic probability of rheumatoid arthritis (RA), ACR/AHRP meeting 2012, 2012年11月10~14日, Washington, USA

(8) Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Okada K, Kita J, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: The presence of magnetic resonance imaging-proven osteitis at entry predicts the development of rapid radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. EULAR2012, 2012年6月6~9日, Berlin, Germany

(9) 上谷雅孝: シンポジウム 初期関節リウマチの診断と治療 放射線科から: MRIによる早期関節リウマチの診断と病態把握。

第31回 日本画像医学会 2012年2月17日，
東京

(10) Tamai M, Arima K, Uetani M, Iwamoto N, Kita J, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Evaluation of the patients with early arthritis by 2010 RA criteria in conjunction with MRI of wrists and finger joints. ACR/ARHP Meeting 2011, 2011年11月5～9日, Chicago, USA

(11) 上谷雅孝, 城戸康男: 放射線科医からみたリウマチ疾患の画像診断・若手医師への提言 炎症性滑膜炎 関節リウマチとその類縁疾患. 第55回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2011年7月19日, 神戸

(12) Tamai M, Arima K, Iwamoto N, Okada A, Kita J, Koga T, Kawashiri SY, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Evaluation of the patients with early arthritis by 2010 ACR/EULAR criteria in conjunction with MRI of wrists and finger joints, EULAR 2011, 2011年5月26～29日, London, UK

〔図書〕(計1件)

福田国彦, 杉本英治, 上谷雅孝, 江原茂 編集 関節のMRI (第2版), メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2013

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上谷 雅孝 (UETANI, Masataka)
長崎大学・医歯薬学研究科・教授
研究者番号: 40176582

(2) 研究分担者

山口 哲治 (YAMAGUCHI, Tetsuji)
長崎大学・大学病院・講師
研究者番号: 30380893

(3) 連携研究者

川上 純 (KAWAKAMI, Atsushi)
長崎大学・医歯薬学研究科・教授
研究者番号: 90325639