

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461829

研究課題名(和文) 関節リウマチにおける3テスラ高解像度MRIによる手関節の骨・軟骨病変解析の研究

研究課題名(英文) Bone and cartilage lesions of the wrist in rheumatoid arthritis: Evaluation by 3-Tesla high-resolution MR imaging

研究代表者

上谷 雅孝 (UETANI, Masataka)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授

研究者番号：40176582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は関節リウマチ(RA)に特化した手関節の3テスラ高分解MRI画像の意義を明らかにすることである。高解像度MRIにおける骨びらんは、90%以上でCTと一致し、骨髓浮腫がある部位はない部位よりも有意に骨びらんに移行しやすいことが明らかになった。この結果は骨髓浮腫が骨破壊進行の予後因子であるという従来の報告と一致するものである。骨髓浮腫の部位が実際に骨びらの進行部位と対応しているという報告はいままでになく、骨髓浮腫が骨びらんとその進行の前段階であることを裏付ける新たな知見である。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify the utility of 3 Tesla high-resolution MR imaging of the wrist for demonstration of bone erosions and bone marrow edema (BME) in cases of rheumatoid arthritis (RA). High-resolution MR images precisely showed erosions in over 90% of joints, which were confirmed by high-resolution CT images. In follow-up MR studies, joints with BME showed progression to bone erosions more frequently than those without BME. The results provide an additional evidence that BME is a forerunner of bone erosion and progression in RA.

研究分野：放射線医学

キーワード：関節リウマチ MRI CT 手関節

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) における骨軟骨破壊は関節の機能に影響する重要な因子であり、早期の適切な治療によりその進行を防ぐことができる。つまり関節リウマチの治療戦略としては滑膜炎の制御だけでなく、骨軟骨病変の進行を抑えることが重要である。

単純 X 線写真は RA の診断における標準的検査であるが、早期の変化を評価することは難しい。これに対して、MRI は早期 RA における滑膜炎および骨病変 (骨びらんおよび骨髄浮腫) を早期に捉えることが可能で、早期診断、治療効果判定、骨関節破壊予測における有用性が報告されている。

我々は多数の RA 症例の前向き研究を行い、MRI および超音波検査による RA 早期診断、予後や活動性評価における有用性を報告してきた (1-5)。これまでは両手関節の MRI を行ってきたが、撮像視野が大きいために解像度が十分でないこと、両手の固定が難しく動きによるアーチファクトが生じやすいという欠点があった。このため、小さな骨病変あるいは関節軟骨の評価には限界があり、MRI 装置の進歩による高分解能画像を十分生かすきれないというジレンマがあった。軟骨下骨の炎症と関節軟骨の変化との関連が推測されているが、これを明らかにするには高分解能の画像を得ることが必須である。

RA の手関節の病変は大部分が手首から中手-基節関節 (MP) 関節にみられ、症状が強い片手だけでも経過観察には十分な情報が得られる。したがって、片手の手首~MP 関節に撮像範囲を限定すれば、手関節専用コイルを用いることができ、撮像視野を従来の 24 cm から 12 cm にすることが可能である。さらに 3D データ収集を行えば、骨・軟骨の微細な変化の描出が期待される。

2. 研究の目的

RA 診断に特化した手関節の高分解 MRI 画像の意義を明らかにし、RA 診断における MRI の臨床応用の可能性を高めることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 健常ボランティア 3 名の撮像で手関節の骨軟骨変化を評価するための 3 テスラ MRI による高分解度画像の撮像条件を決定した。全体の撮像時間としてはなるべく 30 分以内で終了できるように設定し、3D データ収集による高分解度画像を得た。

(2) 当院リウマチ外来を受診した RA18 症例 (平均年齢 59 歳、女性 13 例、エントリー時の罹病期間 2~480 ヶ月、抗 CCP 抗体陽性 16 例、リウマチ因子陽性 16 例、CRP 陽性 8 例) に対して 6 ヶ月毎の MRI・CT・単純 X 線撮影における前向き経過観察を行い、これらの画

像間の比較検討を行った。エントリー後の治療として、methotrexate 単独または生物学的製剤併用 17 例、生物学的製剤単独投与が 2 例に行われた。

(3) 骨びらんおよび骨髄浮腫の定義、スコアは International Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) で提唱されている MRI scoring system (RAMRIS) を用いた。手関節を 23 部位に分け (計 408 部位) CT を基準とした骨びらん (骨侵食像) について、MRI の描出能を評価した。さらにこれらの部位における骨びらん/骨髄浮腫の大きさ (最大径)・スコアの 6 ヶ月毎の経過を CT・MRI で評価した。関節軟骨は MRI のみで評価し、関節軟骨の欠損および菲薄化の程度スコア化、関節軟骨の厚さと容積測定を行うことで、骨病変との関連を評価するためのデータとした。

4. 研究成果

(1) MRI における骨びらんは 124 部位 (31%) で、そのうち CT と一致したもの (最大径の差が 2 mm 未満) は 115 部位 (93%) であった。CT との不一致の原因として、血管孔、骨びらんと区別が難しい骨髄浮腫の存在が考えられた。MRI における骨髄浮腫は 92 部位 (24%) に認められ、CT では 3 部位に骨硬化像を認めた以外は異常を指摘できなかった。

(2) 骨髄浮腫 92 部位のうち骨びらんの進行をきたしたものは 18 部位 (19.6%) であった。これに対して骨髄浮腫の無い 299 部位のうち骨びらんの進行は 7 部位 (2.3%) であり、両者に統計的有意差を認めた ($p < 0.001$)。

(3) 上記 MRI 所見と関節軟骨変化との相関をみるのが本研究の大きな目的であったが、経過観察期間において明らかな関節裂隙狭小化・軟骨菲薄化をきたしたものは 2 関節のみであった。このため、関節軟骨菲薄化を予測しうる有意な MRI 所見を見いだすことはできなかった。

以上の結果から、高分解度 MRI における骨びらんの 90% 以上で CT と一致すること、骨髄浮腫がある部位はない部位よりも有意に骨びらんに移行しやすいことが明らかになった。この結果は骨髄浮腫が骨破壊進行の予後因子であるという従来の報告と一致するものであるが、骨髄浮腫の部位が実際に骨びらんの進行部位と対応しているという報告はいままでになく、骨髄浮腫が骨びらんの前段階であることを裏付ける新たな知見である。我々は骨髄浮腫の部位において、骨梁構造の変化が CT で捉えられることという推測に基づき本研究を行ったが、骨髄浮腫の部位における骨梁構造の変化を CT で指摘することは困難であった。今回の研究における骨評価は視覚的判定の基づいたものであり、客観的指標による骨

梁解析が行われていない。また、CT の画像解像度は骨梁解析に十分でなかった。これらは本研究の限界としてあげられる。我々は本研究の成果をもとに、四肢専用の高解像度 CT による骨梁解析と MRI との比較についての研究を試みている。

<引用文献>

Tamai M, et al: Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34:2154-2157, 2007

Tamai M, et al: A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61: 772-778, 2009

Fujikawa K, et al: High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3 and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 36: 1126-1129, 2009

Tamai M, et al. 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 Res (Hoboken)*. 63:436-439, 2011.

Kita J, et al. 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. *Mod Rheumatol*. 23:254-259, 2013.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Kita J, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A: Baseline MRI bone erosion predicts the subsequent radiographic progression in early rheumatoid arthritis patients who achieved sustained good clinical response. *Mod Rheumatol*. 2017 Mar 8:1-6, 2017, doi: 10.1080/14397595.2017, 査読あり

Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Nishimura T,

Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Takao S, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: 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* 43:1278-1284, 2016, doi: 10.3899/jrheum.150988, 査読あり

Kawashiri SY, Suzuki T, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Isomoto I, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Automated Breast Volume Scanner, a new automated ultrasonic device, is useful to examine joint injuries in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 25:837-841, 2015, doi: 10.3109/14397595.2015.1040226, 査読あり

Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, 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. *Mod Rheumatol* 25:948-953, 2015, doi: 10.3109/14397595.2013.844394, 査読あり

Kawashiri SY, 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, doi: 10.1093/rheumatology/ket405, 査読あり

Kawashiri SY, 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 (Oxford)*53:1452-1456, 2014, doi: 10.1093/rheumatology/keu034, 査読あり

Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima

A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum 73:2219-2220, 2014, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205074, 査読あり

〔学会発表〕(計 16 件)

上谷 雅孝: 脊椎関節炎の診断における仙腸関節と脊椎の MRI(特別講演). 日本脊椎関節炎学会第 26 回学術集会, 京王プラザホテル(東京都, 新宿区) 2016 年 9 月 24 日

Tamai M, Nakashima Y, Arima K, Kita J, Umeda M, Fukui S, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A: 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. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting, San Francisco (USA), 2015 年 9 月 29 日

Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Kita J, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A: 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. EULAR 2015, Rome (Italy), 2015 年 6 月 11 日

Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Nishimura T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: 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. EULAR 2015, Rome (Italy), 2015 年 6 月 11 日

Farhana S, Uetani M, Mursalin R, Yamaguchi T: Search under the Cartilage: A Gamut of Subchondral Lesions. Radiological Society of North America 2014, Chicago

(USA), 2014 年 11 月 29 日~12 月 5 日

Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Nakashima K, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: Ultrasound disease activity at 3 months predicts the clinical response at 6 months of patients with rheumatoid arthritis treated by biologic disease modifying anti-rheumatic drugs. EULAR 2014, Paris (France), 2014 年 11 月 16 日

Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tsuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A: MRI osteitis at baseline predicts the development of rapid radiographic progression at 1 year toward patients with Early-Stage Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, Boston (USA), 2014 年 11 月 16 日

Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Umeda M, Fukui S, Nishino Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A: Investigation of MRI bone changes in early-stage RA patients achieved in sustained clinical good response: Sub-Analysis from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. 2014 ACR/ARHP Annual Meeting, Boston (USA), 2014 年 11 月 16 日

上谷雅孝: 画像診断の進歩: MRI を用いた関節リウマチの画像評価(シンポジウム招待講演). 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム, グランドプリンスホテル新高輪(東京都, 新宿区), 2014 年 4 月 25 日

上谷雅孝: リウマチ性疾患の MRI の画像評価(教育研修講演). 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウム, グランドプリンスホテル新高輪(東京都, 新宿区) 2014 年 4 月 25 日

〔図書〕(計 1 件)

上谷雅孝: 関節疾患における単純写真の読影. 骨軟部画像診断スタンダード, メディカルサイエンスインターナショナル, 294-298, 2014

〔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・医歯薬学総合研究科 (医学系)・
教授
研究者番号 : 40176582

(2)研究分担者

川尻 真也 (KAWASHIRI, Shin-ya)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・
講師
研究者番号 : 20457576

川上 純 (KAWAKAMI, Atsushi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科 (医学系)・
教授
研究者番号 : 90325639