

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月12日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790937

研究課題名（和文） 関節リウマチの真の寛解とは？：疾患活動性、高感度画像、分子生物学から考察する

研究課題名（英文） What is the true remission in 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）：自己抗体と手指関節 MRI 骨髄浮腫陽性の早期関節炎を対象として、関節リウマチ（以下、RA）の真の寛解を解明する研究を行った。抗リウマチ治療により RA 進展が抑制された。治療による MRI 骨髄浮腫の著明な減少は、治療中止後 12 ヶ月間の寛解維持を可能とし、骨関節破壊抑制と強い相関を示した（ $rs=0.65$, $p<0.05$ ）。RA において末梢血制御性 T 細胞の割合は疾患活動性と逆相関を示し、寛解状態では活動期よりも高かった。

研究成果の概要（英文）：To investigate the true remission in rheumatoid arthritis (RA), we studied very early RA with poor prognosis factors. Treatment with synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs reduced RA progression from undifferentiated arthritis. Significant improvement in MRI-proven bone edema may be associated with protection against structural damage ($rs=0.65$, $p<0.05$) and persistent remission during 12 months in very early RA patients managed using the tight control approach. The frequency of peripheral blood regulatory T cells in patients with RA negatively correlated with disease activity score, CRP and ESR. The regulatory T cell frequency of patients with RA in remission was similar to that of healthy controls.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,900,000	570,000	2,470,000
23年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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）の早期診断に関して、私たちは自己抗体（IgM-RF もしくは抗 CCP 抗体）陽性かつ手指関節 MRI 骨髄浮腫陽性の診断未確定関節炎（undifferentiated arthritis、以下 UA）は 1 年以内に全例 RA へ進展するこ

と、早期 RA の中で MRI 骨髄浮腫陽性例は骨関節破壊が進行しやすいことを報告してきた。近年、治療の進歩により早期症例では短期間で高い寛解導入率を示す。しかしながら、臨床的基準を満たす寛解導入例の中には、抗リウマチ治療中止後短期間で再燃する症例が少なからず存在する。また、一定期間寛

解維持できた例にも高感度画像検査（MRIや超音波検査）において滑膜炎等の所見を認めることがある。RAは自己免疫疾患であり、治療前後での免疫状態の変化が観察される。すなわち、RAの真の寛解とは何かを明らかにするためには、高感度関節画像検査と免疫学的実験手法を組み合わせることが肝要で、RA病態解明にも大きく近づくと考えられる。

2. 研究の目的

早期関節炎を対象に早期治療介入を行い、真の寛解とは何かを明らかにする。従来の臨床的指標のみならず、高感度画像検査、免疫学的実験手法を組み合わせることで検討する。これが明らかとなれば、抗リウマチ治療中止のタイミングを確定し再燃を抑制でき、医療経済的に非常に有益となる。

3. 研究の方法

予後不良因子を兼ね備え、かつ治療反応性がより高いと予測される早期症例、すなわち自己抗体（IgM-RFもしくは抗CCP抗体）陽性かつ手指関節MRI骨髄浮腫陽性のUAあるいは6ヶ月以内の早期RAを対象とした。

症例をエントリーし、抗リウマチ治療薬としてMTXを開始しtight controlを行った。治療不十分の場合はIFXを併用する。治療開始後1年で薬を中止した。臨床的評価としてDAS28-ESR、DAS28-CRP、CDAI、SDAI、画像的評価としてMRI骨髄浮腫スコア、超音波パワー Doppler スコア、骨レントゲン、免疫学的評価として自己抗体、T細胞サブセット解析等を経時的に評価した。DAS28-ESRと画像の寛解導入率と治療中止後の再発なし率を算出し、統計学的解析を行った。

4. 研究成果

登録症例中13症例を解析した。12ヶ月間フォローアップ中、RAへの進展は7症例（54%）、疾患活動性の寛解到達はDAS28-ESRで7症例（54%）、DAS28-CRPで9症例（69%）、CDAIで8症例（61%）、SDAIで7症例（54%）であった。治療開始薬は基本的にMTXで、TNF製剤併用を要したのは2症例（15%）であった。経過中、疾患活動性は40-80%低下、炎症マーカーのCRP、ESR、MMP-3は40-70%減少、自己抗体では抗CCP抗体は上昇、IgM-RFは20%低下した。8症例（61%）では手指関節MRI骨髄浮腫スコアが初診時の1/3以下まで減少した。治療による著明なMRI骨髄浮腫スコアの減少は骨関節破壊を抑制（ $p=0.007$ ）、かつ強い相関を示した（ $r_s=0.65$, $p=0.031$ ）。5症例（38%）においてMRI骨髄浮腫スコアが初診時の1/3以下まで減少した。抗リウマチ治療を中止後12ヶ月フォローアップし、1例がドロップアウト、4例が寛解を維持し骨関節破壊も認めなかった。

また、関節パワー Doppler 超音波検査は疾患活動性（DAS28、SDAI、CDAI）や血清VEGF、MMP-3値と相関を示した。活動性RAの末梢血における制御性T細胞の割合は、寛解状態のRAや健常者よりも低く、CD4+CD25(high)CD127(low/-)制御性T細胞の頻度はDAS28やCRP、ESRと負の相関を示していた。

抗CCP抗体陽性の早期RA41名を2年間フォローし、初診時、1年後、2年後に血清マーカー、疾患活動性、関節MRI、骨X線を評価、2年後の骨関節破壊を予測する因子を抽出した。MRI骨髄浮腫は初診時39.5%、1年後51.2%、2年後51.2%、全経過中では62.8%に認められた。単変量解析では、X線進行の有無で初診時CRP陽性率（ $p=0.001$ ）、初診時MMP-3陽性率（ $p=0.0018$ ）、初診時IgM-RFが基準値の3倍以上（ $p=0.042$ ）、DAS28-CRPでの低疾患活動性は1年後（ $p=0.018$ ）、2年後（ $p=0.01$ ）、MRI骨髄浮腫は初診時（ $p=0.0018$ ）、全経過（ $p<0.0001$ ）、持続陽性（ $p<0.0005$ ）、持続陰性（ $p<0.0001$ ）、初診時Genant-modified Sharp score（ $p=0.0053$ ）において有意差を認めた。2年後の寛解率はDAS28-CRP、SDAI、CDAIいずれも有意差を認めた（ $p=0.001$, 0.023 , 0.023 ）。

多変量解析において、初診時所見では、MRI骨髄浮腫とMMP-3が2年後の骨関節破壊を予測する因子であった（共に $p=0.026$ ）。また、1年後、2年後のDAS28-CRPが共に低疾患活動性であると2年後の骨関節破壊をきたしにくかった（7% vs 40%, $p=0.02$ ）。1年後のMRI骨髄浮腫の出現が、2年後の骨関節破壊予測の独立した因子であった（ $p=0.02$ ）。

早期治療介入によりRA進展が抑制され、MRI骨髄浮腫の著明な減少を認めた。骨髄浮腫の著明な減少が寛解導入・維持に重要であった。低疾患活動性の維持も骨関節破壊抑制に重要であった。

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8件）

- ① 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 (Gd-DTPA)-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol* 査読有

- 2011 Dec 31 [Epub ahead of print]
- ② Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Uetani M, Eguchi K. Magnetic resonance imaging of wrist and finger joints distinguishes secondary Sjögren's syndrome with rheumatoid arthritis from primary Sjögren's syndrome with articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 査読有 2011 Nov 30. [Epub ahead of print]
 - ③ Kita J, Tamai M (筆頭共著者), 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. *Mod Rheumatol*. 査読有 2011 Sep 30. [Epub ahead of print]
 - ④ Kita J, Tamai M (筆頭共著者), 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. *Mod Rheumatol*. 査読有 2011 Sep 6. [Epub ahead of print]
 - ⑤ Kawashiri SY, Kawakami A, Okada A, Koga T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. CD4+CD25(high)CD127(low/-) Treg cell frequency from peripheral blood correlates with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 査読有 2011, 38(12): 2517-21.
 - ⑥ Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford) 査読有 2011, 50(5): 962-5.
 - ⑦ Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Tamai

M, Nakamura H, Kawashiri SY, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Contribution of an adenine single nucleotide polymorphism of the matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) -77 promoter region to the production of anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with HLA-DRB1*shared epitope-negative rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 査読有 2011, 21(3): 240-3.

- ⑧ 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 MRI of wrist and finger joints and physical examination. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 査読有 2010, 63: 436-9.

[学会発表] (計 8 件)

- ① 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 (ポスター) アメリカリウマチ学会(Chicago, USA), 2011
- ② 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 (口演) ヨーロッパリウマチ学会 (London, UK), 2011
- ③ 玉井慎美, 喜多潤子, 上谷雅孝, 有馬和彦, 中島好一, 鈴木貴久, 岡田覚丈, 川尻真也, 一瀬邦弘, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美, 川上 純. 長崎大学早期関節炎コホートによる 2010 年 ACR/EULAR RA 分類基準の検証 (口演). 第 26 回日本臨床リウマチ学会 (横浜市), 2011 年
- ④ 玉井慎美, 有馬和彦, 上谷雅孝, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 一瀬邦弘, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 江口勝美, 川上 純. 抗 CCP 抗体価と MRI 骨髄浮腫: RA における関節破壊 (ワークショップ). 第 39 回日本臨床免疫学会(東京都), 2011 年

- ⑤ 玉井慎美、川尻真也、岩本直樹、有馬和彦、喜多潤子、岡田寛丈、古賀智裕、中島好一、鈴木貴久、山崎聡士、中村英樹、折口智樹、青柳 潔、上谷雅孝、江口勝美、川上 純。2010 R A分類基準とNagasaki score を用いた早期関節炎の評価(ワークショップ)。第55回日本リウマチ学会総会・学術集会(神戸市)、2011年
- ⑥ 玉井慎美、川上 純、上谷雅孝、有馬和彦、岩本直樹、藤川敬太、中村英樹、井田弘明、折口智樹、青柳 潔、江口勝美。早期関節リウマチの経過における手指関節MRI骨髄浮腫と抗CCP抗体価変動の検討。第25回日本臨床リウマチ学会(東京都)、2010年
- ⑦ 玉井慎美、川上 純、上谷雅孝、有馬和彦、岩本直樹、藤川敬太、中村英樹、井田弘明、折口智樹、青柳 潔、江口勝美。自己抗体と手指関節非造影MRIを用いるNagasaki scoreの評価(ポスター)。第54回日本リウマチ学会総会・学術集会(東京都)、2010年
- ⑧ 玉井慎美、川上 純、岩本直樹、藤川敬太、有馬和彦、中村英樹、折口智樹、井田弘明、青柳 潔、上谷雅孝、江口勝美。RA診断・新診断基準 診断未確定関節炎コホートをを用いたACR2009新基準の評価(ポスター)。第54回日本リウマチ学会総会・学術集会(東京都)、2010年
- ⑨ 玉井慎美、川上 純、喜多潤子、岩本直樹、川尻真也、有馬和彦、藤川敬太、上谷雅孝、青柳 潔、江口勝美。関節リウマチの早期診断 ACR2009 新基準、Nagasaki score、Leiden score の比較(ポスター)。第107回日本内科学会(東京都)、2010年

[図書] (計0件)

[産業財産権]

無

○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

無

(3) 連携研究者

川上 純 (KAWAKAMI ATSUSHI)

長崎大学・大学院・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90325639

上谷雅孝 (UETANI MASATAKA)

長崎大学・大学院・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：40176582

青柳 潔 (AOYAGI KIYOSHI)

長崎大学・大学院・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：80295071

有馬和彦 (ARIMA KAZUHIKO)

長崎大学・大学院・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30423635

山崎聡士 (YAMASAKI SATOSHI)

広島大学病院・リウマチ・膠原病科・助教

研究者番号：30367388

川尻真也 (KAWASHIRI SHIN-YA)

長崎大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：20457576