

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591451

研究課題名(和文) 近未来の関節リウマチ診断・治療・重症化予測をMRI骨炎から考察する多角的な研究

研究課題名(英文) The examination of utility of MRI bone edema in early 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)・講師

研究者番号：60380862

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：長崎大学早期関節炎コホートをを用い、関節リウマチ(RA)におけるMRI骨髄浮腫の意義を検討した。早期関節炎166名を対象とした、2010年RA分類基準へのMRI骨髄浮腫の付加は、感度、診断確度が各々62、70%から76、76%と改善した。次に早期RA76例を対象にX線進行予測因子を検討した。急速進行例を12例(16%)に認め、多変量解析で初診時骨髄浮腫スコアが抽出された(オッズ比2.18)。また同じ対象で治療反応良好にも関わらずX線進行の予測因子を抽出した。解析対象の24例中X線進行を5名に認め、多変量解析で初診時骨びらんスコアが抽出された(オッズ比3.00)。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to examine the utility of MRI findings, especially bone edema, in patients with early-stage RA from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. First, we found that MRI bone edema could improve the diagnostic performance of 2010 RA classification criteria (sensitivity 62 to 76% and accuracy 70 to 76%) in 166 early RA whose duration within 6 months (median 2 months). Second, we found that MRI bone edema at baseline could predict the development of rapid radiographic progression (RRP) (Odds ratio 2.18) in 76 early RA patients (median duration 3 months, RRP 15%, RF 79%, ACPA 82%). In addition, MRI bone erosion involved in poor radiographic outcome in early-stage RA patients even successfully treated by T2T strategy (Odds ratio 3.00) in the same 76 patients.

研究分野：膠原病・アレルギー内科学

キーワード：関節リウマチ MRI骨髄浮腫 診断 X線進行予測

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) の関節 MRI では滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらんを認める。私たちは MRI 骨髄浮腫が (1) 骨関節破壊の予測因子 (2) 早期診断に有用 (3) 陽性時抗 CCP 抗体価高値 (4) 抗リウマチ薬の治療効果を鋭敏に反映することを報告、RA 診療上重要であると認識している。近年 RA 診療は著しく進歩し、様々な基準が大きく改革されている、すなわち 2010 年 RA 分類基準、臨床治療指針 (ヨーロッパリウマチ学会勧告と目標達成に向けた治療 [Treat-to-Target:T2T])、新寛解基準が設定された。

2. 研究の目的

RA の臨床評価、および新寛解基準における MRI 骨髄浮腫の意義を臨床的、遺伝的、分子生物学的機序の多角的な解析を行い、診療のアルゴリズムを確立することを目的とする。

3. 研究の方法

長崎大学早期関節炎コホート (2003 年～2011 年) を用い、臨床評価および新寛解基準の観点から MRI 骨髄浮腫の意義を診断、治療反応性、X 線進行予測に関して検討した。

4. 研究成果

長崎大学早期関節炎コホートを用いて RA 診療における MRI 骨髄浮腫の意義を検討した。以下に主な成果を示す。

(1) 診断：罹病期間6ヶ月以内の早期関節炎 166名が対象。2010年分類基準に非該当症例に MRI 骨髄浮腫を認めれば RA と分類した。まず RA の定義を1年以内のDMARDs使用とすると、2010年基準と MRI 骨髄浮腫追加の感度、特異度、診断確度は各々 61.9% から 76.3%、82.6% から 75.4%、70.5% から 75.9% となった。次に RA の定義を 1987 年 ACR 分類基準とすると各々 61.1% から 75.6%、77.6% から 69.7%、68.7% から 72.9% となりいずれも感度、診断確度が改善した。

(2) X 線進行：①急速進行例 (rapid radiographic progression: RRP) の予測：平均罹病期間3ヶ月の早期 RA 76例が対象。12例 (15.8%) に RRP を認め、単変量解析の結果、初診時 RAMRIS 骨髄浮腫スコア、RAMRIS 骨びらんスコア、MMP-3 が RRP 群で有意に高かった (各々 p 値 < 0.0001 、 < 0.001 、 0.006)。多変量解析の結果、初診時 RAMRIS 骨髄浮腫スコアが予測因子として抽出された (オッズ比 2.18、95% 信頼区間 1.32-3.59、 p 値 = 0.0023)。ROC 曲線よりカットオフ値は 5 (感度 83%、特異度 75%) であった。② T2T により治療反応良好にも関わらず X 線進行する症例の予測：① と同一の 76 名が対象。治療反応良好の定義は、治療開始後 3ヶ月時点で EULAR good response、6ヶ月以降 12ヶ月まで寛解維持とする。解析対象は 24例、うち X 線進行を認めたのは 5名であった

。全例治療開始時中等度以上の活動性を有し、進行例と非進行例の単変量解析では、初診時 RAMRIS 骨髄浮腫スコア、RAMRIS 骨びらんスコアが前者で有意に高く (各々 p 値 < 0.01 、 < 0.005)、MTX による初期治療が低く (p 値 < 0.005)、初診時 Genant-modified Sharp score が高い傾向 (p 値 = 0.057) を認めた。多変量解析の結果、初診時 RAMRIS 骨びらんスコアが予測因子として抽出された (オッズ比 3.00、95% 信頼区間 1.098-8.202、 p 値 = 0.032)。ROC 曲線からカットオフ値は 0.5 (感度 100%、特異度 73.7%) 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 13 件)

- ① Tamai M, Kita J, Nakashima Y, 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, Kawakami A. Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability early rheumatoid arthritis. (letter) Ann Rheum Dis (査読有) 73巻 2014年 2219-20. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205074
- ② Tamai M, Kawakami A. Response to: 'Does adding the presence of MRI detected bone marrow oedema improve the accuracy of the 2010 EULAR/ACR criteria for rheumatoid arthritis?' by Nieuwenhuis et al. Ann Rheum Dis (査読有) 73巻 2015年 e30. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206936
- ③ Ohyama K, Baba M, Tamai M, Aibara N, Ichinose K, Kishikawa N, Kawakami A, Kuroda N. Proteomic profiling of antigens in circulating immune complexes associated with each of seven autoimmune diseases. Clin Biochem (査読有) 48巻 2015年 181-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2014.11.008.
- ④ Iwanaga N, Arima K, Terada K, Ueki Y, Horai Y, Suzuki T, Nakashima Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Aoyagi K, Kawakami A, Origuchi T. Risk factors of adverse events during treatment in elderly patients with rheumatoid arthritis: an observational study. Int J Rheum Dis ((査読有) 2014. doi: 10.1111/1756-185X.12348. [Epub ahead of print]
- ⑤ 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)* (査読有) 53巻 2014年 1452-6. doi: 10.1093/rheumatology/keu034.
- ⑥ 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)* (査読有) 53巻 2014年 562-9. doi: 10.1093/rheumatology/ket405.
- ⑦ 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* (査読有) 2013年 Nov 13. [Epub ahead of print]
- ⑧ Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, 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* (査読有) 23巻 2013年 254-9. doi: 10.1007/s10165-012-0646-5.
- ⑨ Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N. Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (査読有) 71巻 2012年 1916-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201305.
- ⑩ Kawashiri SY, 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. *Mod Rheumatol* (査読有) 23巻 2013年 36-43. doi: 10.1007/s10165-012-0628-7.
- ⑪ 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. *Mod Rheumatol* (査読有) 22巻 2012年 654-8. doi: 10.1007/s10165-011-0575-8.
- ⑫ 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. *Mod Rheumatol* (査読有) 22巻 2012年 346-52. doi: 10.1007/s10165-011-0522-8.
- ⑬ 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. *Mod Rheumatol* (査読有) 22巻 2012年 195-201. doi: 10.1007/s10165-011-0511-y.
- [学会発表] (計 14 件)
- ① Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Umeda M, Fukui S, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S, 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. American College of Rheumatology 2014年11月16日 Boston (USA)
- ② Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Tsuji S, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S, 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 progres

- sion at 1 year toward patients with early-stage rheumatoid arthritis: Results from Nagasaki University Early Arthritis Cohort. American College of Rheumatology 2014年11月17日 Boston (USA)
- ③ 玉井慎美、中島好一、喜多潤子、有馬和彦、川尻真也、岩本直樹、中村英樹、折口智樹、上谷雅孝、青柳潔、江口勝美、川上純 長崎大学早期関節炎コホートからのメッセージ 第29回日本臨床リウマチ学会 2014年11月29日 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)
- ④ 玉井慎美、上谷雅孝、中島好一、梅田雅孝、福井翔一、西野文子、川尻真也、古賀智裕、岩本直樹、一瀬邦弘、有馬和彦、中村英樹、折口智樹、青柳潔、川上純 関節リウマチ治療経過におけるMRI骨炎減少率とX線進行 第42回日本臨床免疫学会総会 2014年09月25日 京王プラザホテル (東京都・新宿区)
- ⑤ 玉井慎美、喜多潤子、中島好一、鈴木貴久、寶来吉朗、岡田覚丈、古賀智裕、川尻真也、岩本直樹、一瀬邦弘、有馬和彦、中村英樹、折口智樹、上谷雅孝、青柳潔、江口勝美、川上純 関節MRI骨炎は2010年分類基準を用いた早期RA診断能を向上させる: 長崎早期関節炎コホートを用いた解析 第58回日本リウマチ学会総会 2014年04月26日 プリンスホテル新高輪 (東京都・品川区)
- ⑥ 玉井慎美、中島好一、喜多潤子、有馬和彦、川尻真也、中村英樹、上谷雅孝、青柳潔、江口勝美、川上純 強化治療による早期関節リウマチの臨床的疾患活動性とX線予後の改善 第111回日本内科学会総会 2014年04月11日 東京国際フォーラム (東京都・千代田区)
- ⑦ Tamai M, Kita J, Nakashima Y, 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 MRI-proven osteitis with 2010 RA classification criteria improves the diagnostic probability of early RA whose disease duration less than 6 months. American College of Rheumatology 2013年10月29日 San Diego (USA)
- ⑧ Tamai M, Nakashima Y, Kita J, Takatani A, Suzuki T, Horai Y, 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 clinical, radiographic and MRI outcome in early stage RA patients from Japanese population: Longitudinal study from Nagasaki Early Arthritis Cohort. American College of Rheumatology 2013年10月28日 San Diego (USA)
- ⑨ Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Kita J, Horai Y, 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. EULAR2013 2013年6月14日 Madrid (スペイン)
- ⑩ Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Kita J, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. MRI-proven osteitis at baseline predicts the early RA patients who will develop rapid radiographic progression: MRI is beneficial to find the window of opportunity in early RA. 第57回日本リウマチ学会 2013年4月19日 京都国際会館 (京都府・京都市)
- ⑪ Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Kita J, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Magnetic resonance imaging-proven osteitis at baseline predicts the development of rapid radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology 2012年11月13日 Washington D. C.(USA)
- ⑫ 玉井慎美 MRI骨炎は早期RAのrapid radiographic progressionへの進展を予測する 第27回日本臨床リウマチ学会 2012年11月24日 神戸ポートピアホテル (兵庫県・神戸市)
- ⑬ Tamai M, Arima K, Okada A, Kita J, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Presence of osteitis on magnetic resonance imaging during 2 years follow-up is an independent predictor for radiographic progression in early rheumatoid arthritis. EULAR2012 2012年06月08日 Berlin (Germany)
- ⑭ 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 第109回日本内科学会総会 2012年04月15日 みよこめっせ (京都府・京都市)

〔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：なし

6. 研究組織

(1) 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）・

講師

研究者番号：60380862

(2) 研究分担者

有馬 和彦 (ARIMA, Kazuhiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・

講師

研究者番号：30423635

上谷 雅孝 (UETANI, Masataka)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・

研究者番号：40176582

大山 要 (OHYAMA, Kaname)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・

准教授

研究者番号：50437860

青柳 潔 (AOYAGI, Kiyoshi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・

教授

研究者番号：80295071

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