

図1. ADAMTS5低値群ではINF投与後のDAS28が低くなる

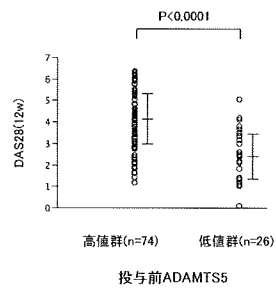


図2. ADAMTS4, ADAMTS5高値群ではADA投与後のDAS28が低くなる

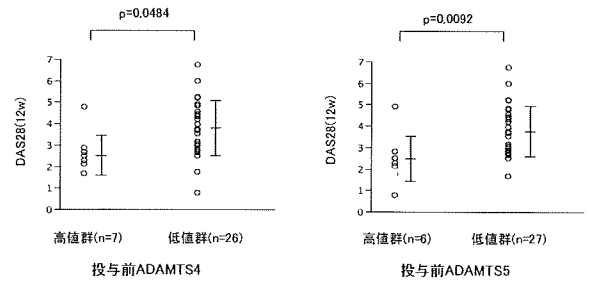
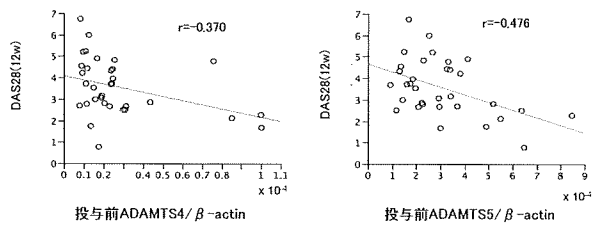


図3. ADAMTS4, ADAMTS5発現量はADA投与後のDAS28と相関する



関節リウマチ発症、臨床経過および薬剤応答性に関連する遺伝子の探索

研究分担者：土屋尚之

筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

日本人集団において、関節リウマチ(RA)の発症およびインフリキシマブ感受性に関連する遺伝子多型を探索した。発症と関連する遺伝子の探索は、I型インターフェロン(type I IFN)関連遺伝子を対象とするパスウェイ解析と、他の自己免疫疾患における関連遺伝子を対象とする候補遺伝子解析の両面から進め、*STAT4*、*FAM167A-BLK* 領域多型の関連を見いだした。本研究期間中に、われわれをはじめとする国内外のグループにより、いずれの遺伝子も、RA、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症の発症と関連することが確認され、*STAT4*、*BLK* は、集団を超えて複数の自己免疫性リウマチ性疾患に共通に関連する遺伝素因であることが明らかになった。さらに、いずれの遺伝子においても、集団におけるリスク遺伝子型頻度は、ヨーロッパ系集団と比較して、日本人集団において高く、これらの遺伝子の寄与度は日本人において高いことが示唆された。

インフリキシマブ感受性との関連解析は、RA 発症との関連が確立した 4 遺伝子を含めた 8 遺伝子を候補遺伝子として検討した。49 症例における成績では、*IRF5*、*STAT4*、*HLA-DRB1* において関連の傾向を示唆する知見が得られており、今後、より多くの症例で検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

疾患感受性遺伝子多型の検出は、疾患の本質的な原因を解明し、分子標的を明らかにする上で重要である。また、生物学的製剤の有効性を治療前に予測しうるバイオマーカーが見出されれば、個々の患者にいずれの生物学的製剤を使用すべきかの選択の根拠とすることができ、個別化医療の実現の上で、きわめて有用性が高い。本研究は、日本人集団において関節リウマチ(rheumatoid arthritis, RA)の発症、臨床経過や生物学的製剤に対する感受性に関連する遺伝子多型を検出することを目的に施行した。

B. 研究方法

1) RA 発症と関連する遺伝子の探索においては、近年、RA を含めた各種リウマ

チ性疾患の病態上の重要性が確立した I 型インターフェロン(type I IFN)に着目したパスウェイ解析と、RA 患者の家系にはほかの自己免疫疾患・リウマチ性疾患が見られることが多いことから、これらの疾患との関連が報告された遺伝子を対象とした遺伝子解析を施行した。

パスウェイ解析においては、type I IFN 関連 55 遺伝子から、HapMap データベースに基づき、日本人におけるアレル頻度と連鎖不平衡を勘案して 384 個の tag SNP を選定し、カスタムアレイ Golden Gate assay (Illumina) を作製し、RA96 例、健常対照群 102 例を用いたスクリーニングを施行した。

パスウェイ解析の結果、最も強い関連が検出された *STAT4* の SNP rs7574865 につき、検体数を増やし、RA311 例、健常

対照者 306 例をもちいて、関連研究を施行した。

また、SLE において関連が検出された *BLK* を候補遺伝子として、高密度 SNP タイピングを施行した。一次スクリーニングとして、*BLK* および隣接する *FAM167A* 領域から、HapMap phase II JPT データに基づき、 $r^2 \geq 0.8$ 、マイナーアレル頻度 ≥ 0.1 の基準で 17 個の tag SNP を選択し、TaqMan SNP genotyping assay により、RA 304 例、健常対照群 322 例の遺伝子型を決定し、関連研究を行った。最も顕著な関連が見出された rs6984212、rs13277113 については、さらに検体数を増やし、計 RA 605 例、健常対照群 488 例で関連を検討した。これら 2 個所の SNP によるハプロタイプの関連解析は、Haploview を用いた permutation test (1,000,000 permutations) により検討した。

遺伝子型と mRNA 発現との関連は、JPT, CHB HapMap 検体(n=83)の遺伝子型と、HapMap ドナー由来 B 細胞株における mRNA 発現データベース (GENEVAR, Sanger Institute) を用いた回帰分析により施行した。

2) 生物学的製剤感受性関連遺伝子探索では、筑波大学膠原病・リウマチ・アレルギー内科においてインフリキシマブ治療を受けた RA 患者について、54 週における ACR 改善度および EULAR 改善度各群とそれぞれの候補遺伝子の遺伝子型との関連を検討した。

解析した遺伝子は、*HLA-DRB1*, *STAT4* (rs7574865), *IRF5*(rs729302, rs3807306, rs2280714), *BLK* (rs13277113), TNF α promoter (-1031, -863, -857, -308, -238), *TNFRSF1B* (rs1061622), *IL10* promoter (-1082, -819, -592) および *IL10RB* (rs2834167) である。これらのうち、*HLA-DRB1*, *STAT4*, *IRF5*, *BLK* は、RA 発症との関連が、すでに確立、あるいは研究期間中に確立した遺伝子である。

(倫理面への配慮)

本研究は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示) に準拠し、筑波大学医の倫理委員会の審議・承認を得た研究計画に基づき、匿名化した試料を用いて施行した。

C. 研究結果

1-1) Type I IFN パスウェイ解析により検出された、RA 発症と *STAT4* との関連

Type I IFN 関連 55 遺伝子に位置する 384 tagSNP を搭載したカスタムアレイを用いた一次スクリーニングにおいて、最も強く関連する遺伝子として、*STAT4* が見出された。関連を示した SNP について、検体数を増やして検討したところ、rs7574865 において、T/T 遺伝子型の有意な増加が確認された (RA 59/312 (19.0%)、健常対照群 32/306 (10.5%)、 $P=0.003$ 、オッズ比 [OR] 2.00, 95%信頼区間 [CI] 1.26-3.16, χ^2 test)。

1-2) *BLK* 領域多型と RA 発症との関連

FAM167A-BLK 領域をカバーする 17 tagSNP を用いた一次スクリーニングにおいて、*FAM167A* intron 2 に位置する rs6984212 を中心とする領域、および、遺伝子間領域に位置し、SLE、強皮症とも関連する rs13277113 を中心とする領域の 2 領域に関連のピークが見出された。その 2SNP について、サンプルサイズをふやし、RA 605 例、健常対照群 488 例において関連を検討したところ、いずれにおいても、RA との有意な関連が認められた (それぞれアレル頻度の比較において $P=0.018$, OR 1.24 [95% CI 1.04-1.49] および $P=0.027$, OR 1.23 [95% CI 1.02-1.47])。両者には $r^2=0.17$ の連鎖不平衡が認められ、並べ替え検定の結果、両者の構成するハプロタイプがもつとも有意性の高い関連を示した。

また、GENEVAR データベースを用いた解析の結果、rs6984212, rs13277113 いずれにおいても、リスク遺伝子型は、BLK の発現低下、FAM167A の発現上昇と関連することが明らかになった。

1-3) *STAT4*, *BLK* の寄与度の集団差

STAT4 のリスク遺伝子型(rs7574865 T/T+G/T) の日本人一般集団中における頻度 56.5%で、欧米人集団における 41.2%と比較して、高値であった。さらに、BLK においては(rs13277113 A/A) 43.2%であり、欧米人集団の 5.1%と比較して、顕著に高いことが明らかになった。

2) インフリキシマブ感受性関連遺伝子

治療開始後 54 週時点での改善度と遺伝子型との関連を、49 症例で検討した。まず *HLA-DRB1* では、shared epitope を 2 個保有する群において、抵抗例が多い傾向が認められたものの、有意差には至らなかった。アレルごとの比較では、*HLA-DRB1*0101* が抵抗性と関連する傾向が認められた (傾向検定 $P=0.049$)。

また、*STAT4* rs7574865 において、54 週における ACR50 達成群と比較して、ACR20 以下の群に、RA 発症とも関連する T アレル保有者が有意に増加していた ($P=0.023$, OR 4.78)が、統計学的有意性はヘテロ接合体のみの増加に由来するものであるため、慎重な解釈が必要と考えられた。

さらに、*IRF5* において、日本人 RA 発症との関連の報告がある、上流領域の rs729302 において、EULAR 改善度との統計学的に有意な関連が認められた(Fisher, $P=0.027$)が、これも Moderate, No response 群におけるヘテロ接合体のみの増加によるものであり、今後、症例数を増やして確認する必要があると思われた。一方、統計学的有意差には到達しなかったものの、下流に位置する rs2280714 において、*IRF5* の発現上昇、SLE・全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc)の発症との関連が

報告されている A アレルが、治療抵抗例ほど増加する傾向が観察された。

TNF, *TNFRSF1B*, *IL10*, *IL10RB*, *BLK* に関しては、現時点で、有意な関連は検出されなかった。

D. 考 察

本研究進行中に、欧米集団において、RA および SLE と *STAT4* との関連が報告された(Remmers et al., N Engl J Med 2007)。日本人集団においても、われわれ(Kawasaki et al., Arthritis Res Ther 2008)および Kobayashi ら(Arthritis Rheum 2008)により、SLE、RA との関連が確認された。さらにわれわれは、*STAT4* と SSc との関連をも見出した(Tsuchiya et al., Ann Rheum Dis 2009)。欧米集団においても、SSc との関連が報告されている(Rueda et al., Hum Mol Genet 2009)。これらの疾患との関連の分子機序は明らかでないが、*STAT4* は IL-12 シグナルを伝達し、Th1 誘導に関与する分子であり、イントロン多型が関連を示すことから、発現制御を介するものと推測される。

FAM167A-BLK 領域は、欧米集団におけるゲノムワイド関連研究により、SLE との関連が報告された遺伝子であり(Hom et al., N Engl J Med 2008, Harley et al., Nat Genet 2008)、日本人集団においてもわれわれが関連を確認した(Ito et al, 2009)。本研究進行中に、欧米集団におけるゲノムワイド関連研究により、RA との関連も報告された(Gregersen et al., Nat Genet. 2009)。また、われわれおよび欧米のグループにより、SSc とも関連することが見いだされた(Ito et al., Arthritis Rheum in press, Gourh et al., J Autoimmun 2009)。すなわち、*STAT4* 同様、*FAM167A-BLK* 領域も、集団を超えた自己免疫疾患共通の遺伝因子であると考えられる。

関連が検出される多型は、BLK の発現低下、FAM167A の発現上昇と関連する。

BLK は B 細胞などに発現する Src family kinase であり、B 細胞受容体シグナル伝達への関与が想定される。FAM167A は、遍在的に発現する、機能未知の遺伝子である。

また、われわれは、集団間の比較により、*STAT4*、*BLK* のいずれにおいても、一般集団中におけるリスク遺伝子型頻度が、日本人集団において、欧米人集団におけるよりも、顕著に高いことを見出したことから、これらの遺伝子は、日本人におけるリウマチ性疾患に対する寄与度の高い遺伝子であり、日本人において重要性の高い分子標的となる可能性が示唆された。

インフリキシマブ感受性関連遺伝子については、いくつかの関連の傾向が見出されたが、まだ症例数が少なく、確立したと言っている知見ではない。欧米集団における大規模研究においても、まだ確実な TNF 阻害薬感受性関連遺伝子は見出されていない。日本人における個別化医療の実現のために、今後も日本人を対象として、症例数を増やして検討する必要があると考えられた。

E. 結 論

日本人集団における RA 発症と *STAT4*、*FAM167A-BLK* 領域多型の関連が見出され、これらは、集団を超えた、複数の自己免疫性リウマチ性疾患に共通の感受性遺伝子であることが明らかになった。また、*HLA-DRB1*、*STAT4*、*IRF5* 多型がインフリキシマブ抵抗性と関連する可能性が示唆された。

研究協力者：伊東郁恵¹、川崎綾¹、大橋順¹、伊藤聡²、近藤裕也²、杉原誠人²、堀越正信²、林太智²、後藤大輔²、松本功²、堤明人^{2,3}、松下正毅⁴、岡孝紀⁴、松多邦雄⁵、住田孝之² (¹筑波大学大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻、²同・疾患制御医学専攻、³滝川市立

病院、⁴湧永製薬バイオ事業開発部、⁵松多内科医院)

F. 健康危機情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Tokunaga K, **Tsuchiya N**, Kamatani N, Kotake S. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. **Clin Exp Rheumatol** 25: 219-224, 2007.
- 2) **Tsuchiya N**, Kyogoku C, Miyashita R, Kuroki K. Diversity of human immune system multigene families and its implication in the genetic background of rheumatic diseases. **Curr Med Chem** 14: 421-439, 2007.
- 3) Kyogoku C, **Tsuchiya N**. A compass that points to lupus: Genetic studies on type I interferon pathway. **Genes Immun** 8: 445-455, 2007.
- 4) 土屋尚之. 関節リウマチ関連遺伝子解析に基づく新規治療法開発の可能性. **BIO Clinica** 22: 894-897, 2007.
- 5) Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, **Tsuchiya N**. Association of interferon regulatory factor 5 (IRF5) polymorphisms with systemic lupus erythematosus in Japanese: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. **Arthritis Rheum** 58: 826-834, 2008.
- 6) Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Ohashi J, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham

- RR, Hom G, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N**. Role of STAT4 polymorphisms in systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study of the STAT1-STAT4 region. **Arthritis Res Ther** 10: R113, 2008.
- 7) Furuya T, Matsumoto I, **Tsuchiya N**, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Sumida T, Kamatani N, Kotake S. Anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. **Clin Exp Rheumatol** 26: 918-921, 2008.
- 8) 土屋尚之. 関節リウマチと HLA. **MHC** 15: 235-248, 2008.
- 9) 土屋尚之. 関節リウマチ、全身性エリテマトーデスと STAT4 遺伝子. **Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology** 2: 146-149, 2008.
- 10) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N**. Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. **Arthritis Rheum** 60: 553-558, 2009.
- 11) Ichikawa N, Kotake S, Hakoda M, Higami K, Kawasaki A, Furuya T, Nanke Y, **Tsuchiya N**, Tokunaga K, Kamatani N. Combining effects of polymorphism of tumor necrosis factor α 5'-flanking region and HLA-DRB1 on radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol** 19: 134-139, 2009.
- 12) Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Hikami K, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N**. Association of a functional polymorphism in the IRF5 region with systemic sclerosis in a Japanese population. **Arthritis Rheum** 60: 1845-1850, 2009.
- 13) **Tsuchiya N**, Kawasaki A, Ito I. Role of IRF5, STAT4 and BLK polymorphisms for the genetic predisposition to systemic lupus erythematosus in Japanese. **Inflammation Regenerat** 29: 190-197, 2009.
- 14) **Tsuchiya N**, Kawasaki A, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Hara M, Sato S. Association of STAT4 polymorphism with systemic sclerosis in a Japanese population. **Ann Rheum Dis** 68: 1375-1376, 2009.
- 15) Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, **Tsuchiya N**. Replication of association between FAM167A (C8orf13) - BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. **Ann Rheum Dis** Published Online First: 9 September 2009. doi:10.1136/ard.2009.118760.
- 16) Ito I, Kawaguchi K, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N**. Association of FAM167A (C8orf13)-BLK region with systemic sclerosis. **Arthritis Rheum** (in press).
- 17) 土屋尚之. 関節リウマチの環境因子. 日本臨床 印刷中
2. 学会発表
- 1) 土屋尚之, 川崎 綾, 京極千恵子. 全身性エリテマトーデスにおける interferon regulatory factor 5 (IRF5)多

- 型の関連 (シンポジウム) . 2007 年日本リウマチ学会総会, 2007.4.26-29, 横浜 (抄録集 p190) .
- 2) 川崎 綾, 草生真規雄, 深沢 徹, 橋本博史, 高崎芳成, 徳永勝士, **土屋尚之**. 日本人集団における interferon regulatory factor 5(*IRF5*)遺伝子多型と全身性エリテマトーデスの関連. 2007 年日本リウマチ学会総会, 2007.4.26-29, 横浜 (抄録集 p467) .
 - 3) **土屋尚之**, 川崎 綾, 宮下リサ, 大橋 順, 徳永勝士, 草生真規雄, 高崎芳成, 橋本博史, Timothy W. Behrens, 京極千恵子. 日本人における全身性エリテマトーデスと interferon regulatory factor 5 (*IRF5*)との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007.9.12-15, 東京. (抄録集 p171) .
 - 4) 古谷武文, 箱田雅之, **土屋尚之**, 松本 功, 市川奈緒美, 南家由紀, 八子 徹, 小橋川剛, 住田孝之, 鎌谷直之, 小竹 茂. 早期 RA 患者における抗 CCP 抗体および抗 GPI 抗体と HLA-DRB1 遺伝子型との関連. 日本人類遺伝学会第 52 回大会, 2007.9.12-15, 東京. (抄録集 p161) .
 - 5) Kawasaki A, Kyogoku C, Miyashita R, Ohashi J, Tokunaga K, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, **Tsuchiya N**. A SNP in *IRF5* intron 1 defines a protective haplotype against SLE in Japanese. 2007 American College of Rheumatology Annual scientific Meeting, 2007.11.6-11, Boston.
 - 6) Furuya T, Matsumoto I, **Tsuchiya N**, Hakoda M, Ichikawa N, Yago T, Nanke Y, Sumida T, Kamatani N, Kotake S. Anti-glucose-6-phosphate isomerase, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and HLA-DRB1 genotypes in Japanese patients with early rheumatoid arthritis. 2007 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2007.11.6-11, Boston.
 - 7) **土屋尚之**, 伊藤 聡, 松下正毅, 川崎 綾, 伊東郁恵, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 松本 功, 堤 明人. 関節リウマチにおけるインフリキシマブ応答性関連遺伝子多型の探索. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2008.4.20-23, 札幌.
 - 8) 古谷武文, 松本 功, **土屋尚之**, 箱田雅之, 市川奈緒美, 八子 徹, 樋上謙士, 南家由紀, 住田孝之, 鎌谷直之, 小竹 茂. 早期 RA 患者における抗 GPI 抗体と抗 CCP 抗体および HLA-DRB1 遺伝子型との関連. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2008.4.20-23, 札幌.
 - 9) **土屋尚之**, 川崎 綾, 伊東郁恵, 氷上光輝, 伊藤 聡, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 住田孝之, 古賀農人, 有波忠雄, 堤 明人, 松多邦雄, 高崎芳成, 橋本博史, Robert R. Graham, Geoffrey Hom, Timothy W. Behrens. 日本人全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチにおける *STAT4* 多型の関連. 日本人類伝学会第 53 回大会, 2008.9.29, 横浜.
 - 10) 伊東郁恵, 川崎 綾, 伊藤 聡, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤明人, Geoffrey Hom, Robert R. Graham, 高崎芳成, 橋本博史, 大橋 順. Timothy W. Behrens, 住田孝之, **土屋尚之**. 日本人における全身性エリテマトーデス (SLE) と *C8orf13-BLK* 領域遺伝子多型の関連. 日本人類伝学会第 53 回大会, 2008.9.29, 横浜.
 - 11) Ito I, Kawasaki A, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Ohashi J, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T,

- Tsuchiya N.** Replication of the association between *C8orf13-BLK* region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 2008 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2008.10.26, San Francisco. (Arthritis Rheum 2008; 58(Suppl), S220.)
- 12) Kawasaki A, Ito I, Hikami K, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Tsutsumi A, Koga M, Arinami T, Graham RR, Hom G, Ohashi J, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Sumida T, **Tsuchiya N.** Association of *STAT4* polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 2008 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2008.10.26, San Francisco. (Arthritis Rheum 2008;58(Suppl), S221.)
- 13) **土屋尚之.** リウマチ性疾患の遺伝的背景-共通性と異質性. 第 53 回日本リウマチ学会総会シンポジウム, 2009.4.24, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p120)。
- 14) 伊東郁恵, 川崎綾, 伊藤 聡, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 林太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤 明人, 松多邦雄, 住田孝之, **土屋尚之.** *C8orf13-BLK* 領域遺伝子多型と関節リウマチとの関連. 第 53 回日本リウマチ学会総会ワークショップ, 2009.4.25, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p288)
- 15) 川崎 綾, 伊東郁恵, 林 太智, 川口鎮司, 長谷川稔, 後藤大輔, 松本功, 伊藤 聡, 堤 明人, 川本 学, 藤本 学, 竹原和彦, 佐藤伸一, 原まさ子, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, **土屋尚之.** *STAT4* 多型と全身性エリテマトーデスおよび全身性強皮症の関連. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p332)。
- 16) 渡邊秀子, 林 太智, 川崎 綾, 若松 英, 伊東郁恵, 後藤大輔, 松本功, 伊藤 聡, **土屋尚之,** 住田孝之. 全身性エリテマトーデス、および、関節リウマチにおけるインターロイキン-21 遺伝子多型の解析. 第 53 回日本リウマチ学会総会, 2009.4.23, 東京. (リウマチ学会 2009 プログラム抄録集 p333)
- 17) **土屋尚之.** 膠原病の疾患関連遺伝子解析 (特別講演) . 第 5 回生物学的製剤治療研究会, 2009.7.2, 横浜.
- 18) 伊東郁恵, 川口鎮司, 川崎 綾, 長谷川稔, 大橋 順, 川本 学, 藤本学, 竹原和彦, 原まさ子, 佐藤伸一, **土屋尚之.** *C8orf13-BLK* 領域遺伝子多型と全身性強皮症との関連. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.9.月 24-26, 東京.
- 19) 氷上光輝, 川崎 綾, 伊東郁恵, 古賀農人, 伊藤 聡, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤 明人, 高崎芳成, 橋本博史, 有波忠雄, 住田孝之, **土屋尚之.** *SPI1* 遺伝子 3'非翻訳領域多型と全身性エリテマトーデスとの関連. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009.9.24-26, 東京.
- 20) Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, **Tsuchiya N.** Association of *FAM167A (C8orf13) - BLK* region with systemic sclerosis. 2009 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2009.10.17-22, Philadelphia.
- 21) Shen N, Fu Q, Deng Y, Zhao J, Qian XX, Tang YJ, Kaufman K, Chen JY,

- Kawasaki A, **Tsuchiya N**, Kawaguchi Y, Yang WL, Yu CY, Howe HS, Mok MY, Harley J, Guthridge J, Grossman JM, Cantor RM, Song YW, Bae SC, Chen SL, Hahn B, Lau YL, Tsao B. Gender Specific Association of X-linked *TLR7* with Male SLE. 2009 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting, 2009.10.17-22, Philadelphia.
- 22) Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of *SPI1* 3'-untranslated region polymorphism with systemic lupus erythematosus. The American Society of Human Genetics 59th Annual Meeting, 2009.10.20-24, Honolulu.
- 23) **土屋尚之**. 日本人における全身性エリテマトーデス感受性遺伝子（シンポジウム指定演者）. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 24) 伊東郁恵, 川崎 綾, 大橋 順, 伊藤 聡, 近藤裕也, 杉原誠人, 堀越正信, 林 太智, 後藤大輔, 松本 功, 堤 明人, 川口鎮司, 川本 学, 長谷川稔, 竹原和彦, 松多邦雄, 原まさ子, 佐藤伸一, 住田孝之, **土屋尚之**. 関節リウマチ、全身性強皮症と *FAM167A(C8orf13)-BLK* 領域遺伝子多型の関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 25) 古賀農人, 川崎 綾, 大橋 順, 伊東郁恵, 古谷 匠, 京極千恵子, 松下正毅, 岡 孝紀, 伊藤 聡, 林太智, 後藤大輔, 松本 功, 高崎芳成, 橋本博史, 住田孝之, **土屋尚之**. 5 個の疾患感受性遺伝子におけるリスクアレル数と全身性エリテマトーデス発症リスクの関連. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 26) 渡辺秀子, 林 太智, 川崎 綾, 伊東郁恵, 後藤大輔, 松本 功, 伊藤 聡, **土屋尚之**, 住田孝之. 全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチにおけるインターロイキン-21 遺伝子多型の解析. 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 27) 南礼子, 松本功, 川崎綾, 伊東郁恵, 田中陽子, 井上明日香, 山本佳代, 梅田直人, 林太智, 後藤大輔, 伊藤 聡, **土屋尚之**, 住田孝之. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4) 遺伝子多型と関節リウマチの関連, 第 37 回日本臨床免疫学会, 2009.11.13-15, 東京.
- 28) Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, **Tsuchiya N**. Association of *TNFAIP3* polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus. 第 39 回日本免疫学会総会, 2009.12.2-4, 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- ・インフリキシマブの有効性判定方法。出願番号 2008-074288 出願人:国立大学法人筑波大学、湧永製薬株式会社、発明者:松下正毅、土屋尚之、住田孝之（平成 20 年 3 月 21 日出願、出願中）

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

関節リウマチの MRI による早期診断, 活動性および予後判定に関する研究

研究分担者：上谷雅孝

長崎大学大学院医歯薬学研究科展開医療科学講座 放射線診断治療学 教授

研究要旨

関節リウマチ (RA) および診断未確定関節炎 (UA) における非造影 MRI の診断能, さらに UA における早期診断 (RA への進展) と予後判定における非造影 MRI の有用性を検討した。非造影 MRI は骨変化 (骨髄浮腫および骨侵食) の描出において, 造影 MRI とほぼ同等の診断能を有する。MRI 上の骨髄浮腫は RA および UA における X 線所見の進行予測因子であるだけでなく, 治療方針決定や効果判定にも有用であることが示唆された。

A. 研究目的

これまでの研究で, MRI が関節リウマチ (RA) における滑膜炎および骨変化の描出に有用で, RA の活動性判定, 早期診断, 骨関節破壊の予後との関連を明らかにしてきた。今後の課題として, MRI 検査の標準化, 判定基準の標準化, ガイドラインの確立が挙げられる。RA 診断における MRI 評価は造影 MRI を用いたものがほとんどで, 医療コストや標準化の点で問題がある。一方, 非造影 MRI はコストが少なく, 低磁場装置でも検査が可能であるが, その診断能についてはほとんど検討が行われていない。本研究の目的は RA および診断未確定関節炎 (UA) における非造影 MRI の診断能, さらに UA における早期診断 (RA への進展) と予後判定における非造影 MRI の有用性を検討することである。

B. 研究方法

1. RA における非造影 MRI の診断能

RA 患者 51 例の手関節 MRI の計 1514 部位について, 滑膜炎の有無および骨変化 (骨侵食もしくは骨髄浮腫) の有無について, 非造影 MRI と造影 MRI の診断能を比較した。

2. UA の早期診断 (RA 進展) および予後判定における非造影 MRI の有用性

UA129 症例を対象に, 初診時の両手指の MRI を 1) 非造影 MRI (T1 強調像および STIR 像) 単独, 2) 非造影/造影 MRI 併用で各判定を行い, 滑膜炎および骨変化 (骨侵食もしくは骨髄浮腫) における診断能を比較した。さらに血清マーカーによる評価も加え, 早期診断および予後判定における有用性を評価した。

3. UA の早期治療例における予後推定および経過観察における MRI の有用性

RA に進展する確率の高い UA 症例 (自己抗体および MRI 上の骨変化陽性例) 14 例 (女 11 例) を対象に, DMARDs による治療経過を血液データ, DAS, 両手の単純 X 線撮影および両手同時撮像の MRI で評価した。X 線スコアは modified Sharp Genant score, MRI スコアは RAMRIS を採用し, いずれも両手のスコアを左右毎に算出した。

(倫理面への配慮)

対象者にはあらかじめ本研究の目的と MRI 検査の方法を十分に説明し, 同意を得た。造影剤, X 線フィルムなどの実費

は研究費で負担した。

C. 研究結果

1. RAにおける非造影MRIの診断能
造影MRIを基準とした場合、非造影MRIの滑膜炎の診断能は感度77.8%(613/788)、特異度49.7%(312/628)、骨変化の診断能は感度81.5%(93/114)、特異度99.4%(1379/1387)であった(表1, 2)。

2. UAの早期診断(RA進展)および予後判定における非造影MRIの有用性

非造影MRIの診断能は、滑膜炎に関して感度98.7%、特異度32.0%、骨髄浮腫に関して感度75.0%、特異度98.9%、骨侵食に関して感度66.7%、特異度93.1%であった。我々が提唱している早期鑑別診断基準(抗CCP抗体またはIgM-RF, MRIにおける対称性滑膜炎、骨髄浮腫または骨侵食2項目陽性)をあてはめると、非造影/非造影MRI併用で感度68.0%、特異度74.1%、非造影MRI単独で感度74.7%、特異度66.6%であった。X線スコアの進行予測(Δ Genant-Sharp score >0.5)に関しては骨髄浮腫の診断能が高く、造影/非造影MRI併用で感度77.8%、特異度62.5%、非造影MRIで感度83.3%、特異度80%であった。

3. UAの早期治療例における予後推定および経過観察におけるMRIの有用性

RAへの進展が3ヶ月後に14例中8例に認められた。RA進展例と非進展例における初診時データに有意差はなかった。治療開始時のDAS28ESRは中央値4.61(3.22-7.75)で、6ヶ月後、9ヶ月後はいずれの症例も減少を認めた(good response 10例, moderate response 4例)。4例にX線スコアの進行がみられ、2例は片手のみの進行であった。初診時のRAMRIS中央値は27(5-116)で、6ヶ月後(13例)は22(7-73)、1年後(14例)は20.5(6-97)と変化した。X線スコアの進行が認められたものは4例で、これ

らは全てRAへ進展した。X線スコアの進行例と非進行例の比較では、症例毎のデータ(表3)にはいずれも有意差がなかったが、関節毎(表4)ではRAMRISの総合スコアと骨髄浮腫スコアが進行例で有意に高かった($p<0.01$)。RAMRISの総合スコア ≥ 11 をカットオフ値とすると、進行予測の診断はsensitivity=100%、specificity=75%であった。また骨髄浮腫スコア ≥ 3 をカットオフ値とした場合は、sensitivity=83.3%、specificity=72.7%であった。初診時に骨髄浮腫スコアが低値でも、6ヶ月後に上昇するものはX線スコアが進行していた。逆に非進行例は6ヶ月後に骨髄浮腫スコアが低下していた。

D. 考察

RAおよびUAにおいて、非造影MRIの滑膜炎の診断能は不十分であるが、骨変化の評価に関しては造影MRIに匹敵することが明らかになった。非造影MRIは早期診断よりも、骨変化(特に骨髄浮腫)にもとづくX線上の骨関節破壊の予後予測および治療方針決定への有用性が高いと考えられた。DMARDs早期治療例における検討は症例数が少なく今後の検討が必要であるが、初診時のRAMRI総合スコアまたは骨髄浮腫スコアの高い症例は予後不良で、DMARDsによる治療だけでは不十分であることが推測される。

E. 結論

非造影MRIはRAおよびUAにおける骨変化(骨髄浮腫および骨侵食)の描出において、造影MRIとほぼ同等の診断能を有する。MRI上の骨髄浮腫はRAおよびUAにおけるX線所見の進行予測因子であるだけでなく、治療方針決定や効果判定にも有用であることが示唆された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上谷雅孝. 【関節リウマチの骨・軟骨破壊】 画像診断による関節破壊評価 単純X線写真とMRI. **Clinical Calcium** 17 (4): 453-462, 2007.
- 2) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【整形外科医のための care と cure I RA の window of opportunity を逃さないために】 整形外科医のためのRA診断 早期関節リウマチのMRI. **骨・関節・靭帯** 20 (10): 983-991, 2007.
- 3) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. **J Rheumatol** 34 (11): 2154-2157, 2007.
- 4) 江口勝美, 上谷雅孝. 【整形外科疾患に対する最新画像診断】 MRI MRI を用いた関節リウマチの早期診断予測. **関節外科** 27 10 月増刊: 82-95, 2008.
- 5) 山下康行, 富樫かおり, 中本裕士, 川光秀昭, 加藤 勤, 門澤秀一, 松井美詠子, 北垣 一, 内田幸司, 興梶征典, 福田国彦, 中島康雄, 佐久間肇, 鳴海善文, 堀之内隆, 上谷雅孝, 土橋俊男, 土井 司, 林田佳子, 小味昌憲, 肥合康弘. 日本磁気共鳴医学会研究プロジェクト「ルーチン MRI 撮像法の標準化検討」成果報告(第1報)脊椎・脊髄、乳腺. **日本磁気共鳴医学会雑誌** 28: 196-209, 2008.
- 6) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【骨関節画像診断の最前線 MSK を識る】 骨関節組織の MR imaging 関節炎の MRI 関節リウマチを中心に. **臨床画像** 24: 1336-1345, 2008.
- 7) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M 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.

- 8) Tamai M, Kawakami A, Uetani 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.
 - 9) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【早期リウマチ】 早期関節リウマチの MRI 診断. **整形・災害外科** 52: 1169-1177, 2009.
 - 10) 上谷雅孝. 目でみるシリーズ MRI による関節リウマチの評価. **Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology** 3: 120-125, 2009.
- ### 2. 学会発表
- 1) 上谷雅孝. 関節リウマチの画像診断, 第 19 回中部リウマチ学会特別講演, 2007.
 - 2) Uetani M, Yamaguchi T, Tamai M, Kawakami A, Eguchi K. Bone Changes on MR Imaging has a Prognostic Value in Early Rheumatoid Arthritis: Results of Prospective Study with MR imaging and Plain Radiography, RANZCR 58th Annual Scientific Meeting, 2007, Melbourne, Australia.
 - 3) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Imaging (MRI)-Detection of Early Joint Damages and Serologic Variables: Results from the Prospective Clinical Study, 2007, Boston, USA.
 - 4) 上谷雅孝. MRI を用いたリウマチ性疾患の診断と病態把握, 長崎地区リウマチ教育研修会, 2007, 長崎.
 - 5) 上谷雅孝. 関節リウマチの MRI, 第 2

- 回リウマチ画像診断研究会, 2007, 東京.
- 6) 上谷雅孝. 早期関節リウマチの MRI, RA 画像診断セミナー, 2008.2.2, 名古屋.
- 7) 上谷雅孝. 早期リウマチ 早期 RA の MRI 診断. 日本関節病学会誌 27: 267, 2008.
- 8) 高尾正一郎, 山口哲治, 上谷雅孝, 米倉暁彦, 弦本敏行, 進藤裕幸. MR microscopy による膝蓋骨関節軟骨の評価. Rad Med 26 Suppl I: 82, 2008.
- 9) 玉井慎美, 上谷雅孝, 川上純, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳潔, 江口勝美. 早期関節リウマチでの両手撮像 MRI. 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, 2008.
- 10) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチの予後改善のために 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 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プログラム, 2008.
- 11) 江口勝美, 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美. リウマチ診療における画像診断学 MRI 画像による関節リウマチの早期診断予測と関節破壊進行予測. 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, 2008.
- 12) Tamai M, Uetani M, et al: 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, Paris, France, 2008.
- 13) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Early Therapeutic Intervention Toward Patients in Undifferentiated Arthritis with MEI-Proven Bone Changes and Autoantibodies by Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs): Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial, EULAR 2009, Copenhagen, Denmark, 2009.
- 14) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis Using MRI of Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies, EULAR 2009, Copenhagen, Denmark, 2009.
- 15) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, Philadelphia, USA, 2009.
- 16) 上谷雅孝. 教育講演 関節リウマチの MRI. 日本医学放射線学会学術集会 2009.
- 17) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 他. シンポジウム 画像診断 2 早期関節リウマチにおける非造影手関節 MRI の有用性の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.
- 18) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 他. 診断未確定関節炎の評価. 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表 1: 滑膜炎の診断における造影 MRI, 非造影 MRI の比較 (51 例、1416 部位)

		造影 MRI		
		滑膜炎 +	滑膜炎 -	計
非造影 MRI	滑膜炎 +	613	316	929
	滑膜炎 -	175	312	487
	計	788	628	1416

表 2 : 骨変化の診断における造影 MRI, 非造影 MRI の比較 (51 例、1501 部位)

		造影 MRI		
		骨変化 +	骨変化 -	計
非造影 MRI	骨変化 +	93	8	101
	骨変化 -	21	1379	1400
	計	114	1387	1501

表 3 : UA における初診時データと X 線スコア進行との関連 (症例別 n=14)

	進行(n=4)	非進行(n=10)	p
ESR	51.5 (2-36)	36 (34-727)	0.6354
CRP	1.04 (0.23-2.33)	0.74 (0.04-2.69)	0.7333
RF	170 (150-174)	84.5 (9.4-611)	0.3037
anti-CCP Ab	254.5 (1.3-1437.6)	149.6 (38.7-446.8)	0.6354
MMP-3	133.0 (41-285.2)	141.6 (74-177.6)	0.7333
RAMRIS	42 (24-116)	24.5 (5-68)	0.0759
synovitis	15 (7-20)	11.5 (4-19)	0.3569
bone edema	24 (5-64)	7.5 (0-31)	0.0759
erosion	8.5 (1-32)	1.5 (0-28)	0.1178

表 4 : UA における初診時データと X 線スコア進行との関連 (関節別 n=28)

	進行(n=6)	非進行(n=22)	p
RAMRIS	42 (24-116)	24.5 (5-68)	0.0056
synovitis	9 (5-10)	5 (0-11)	0.0376
bone edema	23 (1-32)	1 (0-29)	0.0098
erosion	8 (0-16)	0.5 (0-26)	0.0348

関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究

研究分担者：青柳 潔

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 公衆衛生学分野 教授

研究要旨

医療統計学の観点から関節リウマチ (RA) の早期治療介入基準作成とそれを用いた臨床研究プロトコール作成を目標に研究を行った。診断未確定関節炎 (UA) 129 症例から構成されるコホート集団の 1 年後の RA もしくは非 RA の診断をもとに、RA の早期診断基準を Nagasaki score として提唱した。Nagasaki score 各項目の RA 進展予測オッズ比では抗 CCP 抗体陽性が最も高く、次に高いのは MRI 骨髄浮腫であった。このオッズ比が高い 2 項目を必要条件とすると 1 年後の RA 進展予測陽性予測値 (PPV) は 100% であった。IgM-RF のオッズ比は低いが抗 CCP 抗体のみを抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF に拡大しても PPV は 100% で感度はやや上昇し、手指関節 MRI 骨髄浮腫陽性かつ自己抗体抗 (CCP 抗体もしくは IgM-RF) 陽性を Nagasaki score-II とする抗リウマチ治療早期介入基準として設定した。造影/非造影併用 MRI と非造影 MRI での比較では骨髄浮腫に関する診断能は両撮像条件で差異を認めず Nagasaki score-II は非造影 MRI でも十分に評価可能であった。Nagasaki score-II に関しては症状が強い symptomatic hand のみでも 72.7% の症例は診断でき、実臨床では有用な情報と思われた。PPV が 100% の Nagasaki score-II を抗リウマチ治療早期介入基準と捉え、これをベースに治療介入臨床試験のプロトコール確立を試みた。H20 年 12 月に Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial) を UMIN に登録したがプレトリアル 15 症例と最近の抗リウマチ治療のエビデンスから問題点が明らかとなり、プロトコールを改変し、H21 年 12 月に改訂版の Nagasaki-Early Trial を UMIN にアップした。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) から進展する。その進展過程は UA 発症後 1 年で経過がわかることが多い。これは UA 初期での RA 進展予測基準 (早期 RA 診断基準) と特に RA 進展リスクが高い場合は超早期からの積極的な治療介入の必要性を示唆する。後者は抗リウマチ治療早期介入基準と考えられる。私たちは血清マーカーと手指関節 MRI を検査項目とする早期関節炎コホート研究を遂行中である。今回は UA を対象に RA に進展する UA の特徴を解析し、その診断基準と抗リウマ

チ治療早期介入基準の確立を目指し、医療統計学的に考察した。

B. 研究方法

1. RA 早期診断基準と抗リウマチ治療早期介入基準の検討および作成は UA 129 症例を用いて評価した。Ann Rheum Dis 2006; 65; 133-5 に発表された基準を検証する形式で評価した。
2. 1. で作成された基準をもとに治療介入臨床試験のプロトコール確立を試みた。この検証については最近の国際学会が提唱する診療ガイドラインを参考にした。

(倫理面への配慮)

研究プロトコールは倫理委員会に提出し、承認を得ている。研究へのエントリーは患者の自由意思にもとづいている。

C. 研究結果

Ann Rheum Dis 2006; 65; 133-5.に発表された基準は陽性予測値 (PPV) 79.7%で1年後のRA進展を予測した (Nagasaki score-I)。Nagasaki score 各項目はRA進展群に有意に高率に分布した (表1)。単変量解析のオッズ比では抗CCP抗体、MRI骨髄浮腫の順でRA進展への寄与が強いことがわかった (表2)。抗CCP抗体、MRI骨髄浮腫を必要条件とする進展予測はPPV 100%に到達した。これにより129症例で22症例はPPV 100%でRAへの進展を予測し得た。IgM-RFの単一のオッズ比は低い (2.57 vs 16.8 : 抗CCP抗体、表2)。しかしながら抗CCP抗体もしくはIgM-RFとMRI骨髄浮腫を必要条件とした場合はPPV 100%で24症例をRA進展と予測し、診断感度はやや上昇した。MRI画像と身体診察での関節所見を比較してもMRIはより高率に関節病変を描出し、また、MRIで所見を認めない場合は身体診察での関節所見を認めない場合が80%以上であった (表3)。以上より、Nagasaki scoreの有用性・重要性が実証された。抗CCP抗体もしくはIgM-RFとMRI骨髄浮腫が陽性をNagasaki score-IIと設定したが、この場合は症状が強い symptomatic handのみでも72.7%の症例は診断可能であった。

Nagasaki score-IIをもとに治療介入臨床試験のプロトコール確立を試みた。本邦における代表的な合成抗リウマチ薬はメトトレキサート (MTX) とサラゾスルファピリジン (SASP) であり、これら2種類の薬効評価の為、動的割り付けを条件とする Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial) を UMIN に

H20年12月に登録した(登録条件、表4-6)。しかしながら Nagasaki-Early Trial の導入基準は自己抗体と手指関節MRI骨髄浮腫がともに陽性であり、これら予後不良因子陽性症例にSASPを導入する点が問題となった。プレトリアル15症例の短期成績においても12症例はMTXが選択されていた (MTX選択率80%)。プレトリアルは全般的には良好な治療反応性が得られたが、合成抗リウマチ薬6M継続ではlow disease activityが達成できない3症例にはTNF阻害剤が併用され良好な併用効果を認め、トシリズマブ併用症例はなかった。上記の問題点とプレトリアル短期成績、およびUAのみでは導入症例に限られることより、H21年度はプロトコールを改訂した。

1. 対象をUAと発症6M以内の早期RAに拡大し、2. 導入合成抗リウマチ薬をMTXに一本化し、3. MTX継続3MでDAS28-ESR moderate disease activity 以上の場合にはインフリキシマブ (IFX) 併用とした。3 mg/kg で開始し、moderate disease activity 以上の場合にはIFX増量とした。また、IFX減量および中止、MTX中止基準を規定した。改訂プロトコールはH21年12月、UMINに登録した (図1)。H22年1月現在、候補症例は3症例で (すべて早期RA)、手指関節MRIの条件を満たせば登録の予定である。

D. 考 察

UAを対象にNagasaki scoreの有用性は実証された。オッズ比からもNagasaki score各項目の重要性は明らかである。MRIは身体診察での関節所見より明らかに高感度に関節病変を描出することも明らかとなった。一方、Nagasaki-Early Trialのプロトコールは改訂が必要となった。改訂版はMTX one armの治療介入プロトコールで、Nagasaki-Early Trialは、高感度画像および自己抗体で規定される予後不

良因子陽性の早期関節炎に対する、積極的治療ストラテジーの検証となる。

E. 結 論

早期関節炎コホート症例の特徴を医療統計学的に解析し *Ann Rheum Dis* 2006; 65; 133-5. のスコアおよび Nagasaki score-II の適格性を明らかとした。今後は図2に示す Nagasaki-Early Trial から期待される成果の実証が重要である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Takamura N, **Aoyagi K**, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, Kamihira S, Maeda T. Multimers and adiponectin gene 276G > T polymorphism in the Japanese population residing in rural areas. *Clin Chem Lab Med* 45 (11): 1457-1463, 2007.
- 2) Takai K, Honda S, Ye Z, Abe Y, Takamura N, Osaki M, Kusano Y, Takemoto T, **Aoyagi K**. Fear of Falling among Community-dwelling Elderly Women Receiving Visiting Nursing Services in Japan. *Acta Med. Nagasaki* 52: 7-11, 2007.
- 3) Tamari K, Briffa K, Tinley P, **Aoyagi K**. Variations in Torsion of the lower Limb in Japanese and Caucasians with and without Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 34 (1): 145-150, 2007.
- 4) Yagura C, Takamura N, Kadota K, Nagazumi T, Morishita Y, Nakazato M, Maeda, T, Kusano Y, Abe Y, **Aoyagi K**. Evaluation of cardiovascular risk factors and related clinical markers in healthy young Japanese adults. *Clin Chem Lab Med* 45 (2): 220-225, 2007.
- 5) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, **Aoyagi K**, Eguchi K. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34 (11): 2154-2157, 2007.
- 6) 青柳 潔. 地域在住中高年女性における新規椎体骨折と QOL. *Osteoporosis Japan* 15 (3): 181-184, 2007.
- 7) Akilzhanova A, Takamura N, Kusano Y, Karazhanova A, Yamashita S, Saito H, **Aoyagi K**. Association Between C677T/MTHFR genotype and homocysteine concentration in a Kazakh population. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 (2): 325-329, 2008.
- 8) Tahara Y, Moji K, Honda S, Nakao R, Tsunawake N, Fukuda R, **Aoyagi K**, Nicholas M-Taylor. Fat-free Mass and Excess Post-exercise Oxygen Consumption in the 40 Minutes after Short-duration Exhaustive Exercise in Young Male Japanese Athletes. *J Physiol Anthropol* 27 (3): 139-143, 2008.
- 9) Kadota K, Takamura N, **Aoyagi K**, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Wada M, Nakashima K, Abe K, Takeshima F, Ozono Y. Availability of Cardio-Ankle Vascular Index(CAVI) as a Screening Tool for Atherosclerosis. *Circulation Journal* 72 (2): 304-308, 2008.
- 10) Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S,

- Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyma M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. **Mod Rheumatol**, *in press*.
- 11) Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. **Mod Rheumatol** 19 (5): 488-492, 2009.
- 12) Ichinose S, Nakamura M, Maeda M, Ikeda R, Wada M, Nakazato M, Ohba Y, Takamura N, Maeda T, **Aoyagi K**, Nakashima K. A validated HPLC-fluorescence method with a semi-micro column for routine determination of homocysteine, cysteine and cysteamine, and the relation between the thiol derivatives in normal human plasma. **Biomed Chromatogr** 23 (9): 935-939, 2009.
- 13) Date Y, Abe Y, **Aoyagi K**, Ye Z, Takamura N, Tomita M, Osaki M, Honda S. Depressive symptoms in chinese factory workers in Nagasaki, Japan. **Ind Health** 47 (4): 376-382, 2009.
- 14) Sakai A, Toba N, Takeda M, Suzuki M, Abe Y, **Aoyagi K**, Nakamura T. Association of unipedal standing time and bone mineral density in community-dwelling Japanese women. **Osteoporosis International** 20: 731-736, 2009.
- 15) Nishiguchi M, Takamura N, Kono M, **Aoyagi K**. Estimation of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty with and without Tourniquet. **Acta Med Nagasaki** 53: 105-109, 2009.
- 16) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Aoyagi K**, Eguchi K. 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.
- 17) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. **Arthritis Rheum** 61 (6): 772-778, 2009.
2. 学会発表
- 1) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, **Aoyagi K**, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis. 8th European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology

- (EULAR 2007), 2007.6.13-6.16, Barcelona.
- 2) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka H, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Aoyagi K**, Eguchi K. Prognostic evaluation of undifferentiated arthritis (UA) at baseline through magnetic resonance imaging (MRI)-detection of early joint damages and serologic variables: Results from the prospective clinical study. American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
 - 3) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, **青柳 潔**, 江口勝美. 診断未確定関節炎から関節リウマチ発症をいかに予測するかーその発症危険因子とコツ破壊進展因子ー. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 - 4) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, **青柳 潔**, 江口勝美. 関節リウマチに進展する早期関節炎の特徴と治療. 第22回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
 - 5) 玉井慎美, 川上 純, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, **青柳 潔**, 江口勝美. 関節リウマチにおける手・指の検討: 造影の有無での比較. 第22回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
 - 6) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 福島文, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, **青柳 潔**, 江口勝美. 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. 第105回日本内科学会講演会, 2008.4.11-4.13, 東京.
 - 7) 玉井慎美, 上谷雅孝, 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, **青柳 潔**, 江口勝美. 早期関節リウマチでの両手撮像MRI. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第17回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 - 8) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, **青柳 潔**, 江口勝美. 抗CCP抗体と関節リウマチの診断・病態. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第17回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 - 9) 川上 純, 玉井慎美, 上谷雅孝, **青柳 潔**, 江口勝美. MRIと自己抗体を用いた早期関節炎の予後予測. 第23回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.
 - 10) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
 - 11) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川