

関節リウマチの関節破壊の進展に寄与する因子の解析研究

分担研究者	川上 純 ¹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 リウマチ免疫病態制御学分野(第一内科) 教授
研究協力者	玉井慎美 ¹ 、中島好一 ¹ 、岡田覚丈 ² 、川尻真也 ^{1,3} 、岩本直樹 ¹ 、青柳 潔 ³ 、上谷雅孝 ⁴	² 長崎原爆病院、 ³ 長崎大学大学院公衆衛生学分野、 ⁴ 長崎大学大学院放射線診断治療学

研究要旨

関節リウマチ(RA)の関節破壊の進展に寄与する因子を患者コホートから解析した。1.合成 DMARDs 投与 1 年間の 392 症例を対象とした観察研究では、 $mTSS > 3.0$ を Rapid radiographic progression (RRP)と定義した。RRP は 42 症例(10.7%)に認め、多変量解析により、1 年間の DAS 積分値、ベースラインの炎症反応高値、女性が、RRP 進展に寄与する因子と抽出された。2.両側手指関節 MRI を撮像する長崎早期関節炎コホートで、RRP を Genant-modified Sharp score > 3 と定義した。エントリーから 1 年間の観察研究で 76 症例を解析したが、RRP は 12 症例(15.8%)に認め、多変量解析において、エントリー時の MRI 骨炎の程度、および、観察期間内における生物学的製剤の導入の 2 項目が、RRP 進展に寄与する因子と抽出された。3.関節エコーを用いた MTX 治療経過の 33 症例の観察研究のコホートでは、6 ヶ月間の臨床的治療反応(DAS28)、エコー所見、バイオマーカーの関連を評価した。DAS28 寛解群 13 症例と治療抵抗群 12 症例を比較検討し、その結果、DAS28 寛解群は治療抵抗群と比較して、明らかにグレースケールスコア(GS スコア)とパワードラスコア(PD スコア)が改善した。バイオマーカーでは IL-6 が、臨床的治療反応およびエコー所見をよく反映した。今回の解析で、RRP への進展を予防ための T2T 治療戦略の重要性が確認され、かつ、疾患活動性の評価における MRI 骨炎とエコー滑膜炎の重要性が明らかとなった。バイオマーカーとしての IL-6 の有用性も示唆され、今後は MRI 骨炎、エコー滑膜炎、バイオマーカーを組み合わせた、より精度が高い RA の関節破壊予測のアルゴリズムの構築を目指したい。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療目標は関節破壊の抑制であり、その達成には、適切な治療介入と関節破壊の予後予測が肝要である。前者に関しては T2T が、また、後者に関しては Rapid radiographic progression (RRP)もしくは Clinical relevance of rapid radiographic progression(CRRP)が関節予後不良の指標として注目され、MRI 骨炎やエコー関節滑膜炎と予後予測との関連も指摘されている。今回は RA 患者コホートを用いて、これらに関連する因子の抽出を試みた。

B. 研究方法

- 合成 DMARDs 治療経過における観察研究
これらで 1 年間治療された 392 症例(エントリー時に DAS28-ESR 中等度疾患活動性以上もしくは Xp 骨びらんあり)を対象に、(C)RRP($mTSS > 3.0$)を来す因子を多変量解析で抽出した。
- 長崎早期関節炎コホートにおける観察研究
コホートにおいて DMARDs を導入された 76 症例を対象とした。DMARDs 導入下での 1 年間の観察研究で

ある。このコホートは両側手指関節 MRI を撮像しているので、関節破壊は両側手指関節 Xp を用い、Genant-modified Sharp score > 3 を RRP と定義した。RRP 進展に寄与する因子を、多変量解析で抽出した。

3. MTX 治療エコーコホートにおける観察研究
MTX が導入され、エコーとバイオマーカーを経時的に評価した、6 ヶ月間の観察研究である。33 症例がエントリーされ、両側手指 22 関節のグレースケールスコア (GS スコア) とパワードプラスコア (PD スコア)、血清 IL-6、TNF- α 、VEGF を評価した。臨床的治療反応は DAS28-ESR を用いた。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

C. 研究結果

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

D. 考察

実地臨床において関節破壊の進展を防止するには、目標達成に向けた積極的な治療 (T2T) を行うことの重要性が確認された。骨レ線では所見が乏しい早期 RA では、MRI 骨炎が予後不良因子になると考えられ、今回の解析で同時に抽出された生物学的製剤の導入は、合成 DMARDs への治療抵抗性を反映していると思われた。エコー所見も RA 疾患活動性を反映し、バイオマーカーとしての IL-6 の有用性も示唆された。

E. 結論

リウマチ実地臨床下における観察研究から、RA の関節破壊の進展に寄与する因子の抽出を試みた。今回の解析で、RRP への進展を予防ための T2T 治療戦略の重要性が確認され、かつ、疾患活動性の評価における MRI 骨炎とエ

コー滑膜炎の重要性が明らかとなった。バイオマーカーとしての IL-6 の有用性も示唆され、今後は MRI 骨炎、エコー滑膜炎、バイオマーカーを組み合わせた、より精度が高い RA の関節破壊予測のアルゴリズムの構築を目指したい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate. *Mod Rheumatol*. 2013 Jan 12.
- 2) Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Suzuki T, Okada A, Nakamura H, Kawakami A. Usefulness of ultrasonography-proven tenosynovitis to monitor disease activity of a patient with very early rheumatoid arthritis treated by abatacept. *Mod Rheumatol*. 23 (3): 582-586, 2013.
- 3) 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. *Mod Rheumatol*. 23 (2): 254-259, 2013.
- 4) 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. 22 (3): 346-352, 2012.

- 5) 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. 22 (5): 654-658, 2012.

2. 学会発表

- 1) 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRIからみた寛解基準の意義. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.
- 2) 岡田覚丈, 川上 純, 福田孝昭, 日高利彦, 石井智徳, 植木幸孝, 小寺隆雄, 中島宗敏, 高橋裕一, 本多靖洋, 竇來吉朗, 古賀智裕, 渡部 龍, 奥野洋史, 江口勝美. 前向き多施設コホート研究によるRA関節破壊の評価. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 第 22 回国際リウマチシンポジウム. 2013/4/18-4/20.
- 3) Tamai M, Takatani A, 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 Clinical, Radiographic and Magnetic Resonance Imaging Outcome In Early-Stage From Nagasaki Early Arthritis Cohort.

2013 ACR/ARHP Annual Meeting 13.

2013/10/25-10/30.

- 4) 鈴木貴久, 川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 中島好一, 竇來吉朗, 岡田覚丈, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチ(RA)患者におけるメトトレキサート(MTX)投与による関節超音波画像の検討. 第 28 回日本臨床リウマチ学会. 2013/11/30-12/1.

- 5) Tamai M, Nakashima Y, Suzuki T, Okada A, Kita J, Horai Y, Kawasiri S.-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. Annual European Congress of Rheumatology. 2012/6/6-6/9.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

表1. RRP群とnon-RRP群の比較

Baseline variables	RRP (+) N = 42	RRP (-) N = 250	p value
Gender (female %)	92.9%	66.8 %	0.0066
Age (y.o., median [Q1-Q3])	40 [39 - 48]	62 [54 - 69]	0.30
Disease duration (year, median [Q1-Q3])	3.4 [1.4 - 7.7]	4.1 [1.5 - 8.3]	0.55
DAS28-CRP at baseline	3.58 [2.75 - 4.32]	3.085 [2.19 - 3.69]	0.0042
Time integrated DAS28-CRP	26.635 [28.63 - 47.63]	28.215 [23.13 - 37.00]	0.0005
DAS28-ESR at baseline	4.49 [3.59 - 4.98]	3.605 [2.87 - 4.38]	0.0051
Time integrated DAS28-ESR	41.835 [36.48 - 53.39]	36.57 [29.66 - 45.12]	0.0005
CRP at baseline (mg/dL)	0.72 [0.28 - 2.40]	0.299 [0.10 - 0.79]	0.0001
ESR at baseline (mm/hr)	30 [18 - 50]	20 [13 - 36]	0.0013
Autoantibody (RF or ACPA positive %)	88.1 %	69.4 %	0.14
Methotrexate use (positive %)	66.3 %	64.3 %	0.28
Probiolone use (positive %)	45.2 %	33.4 %	0.40
HAQ	0.375 [0.125 - 0.875]	0.125 [0.0 - 0.625]	0.001
mTSS	36.0 [10.5 - 61.5]	11.50 [4.00 - 33.00]	0.0004

Fisher's exact probability test and Wilcoxon signed-rank test were used to assess statistical difference. Variables except age and probiolone use were tested toward logistic regression analysis.

表2. RRP進展を予測する多変量解析: 392症例の解析

Baseline variables	Unit	Odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	Male	0.24	0.07 - 0.82	0.023
CRP (mg/dL)	1.65 mg/dL increase	1.32	1.00 - 1.73	0.049
Time-integrated DAS28-ESR	11.85 increase	1.54	1.11 - 2.13	0.0094

AIC=251.1

Baseline variables	Unit	Odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	Male	0.24	0.07 - 0.82	0.022
ESR (mm/hr)	22 mm/hr increase	1.44	1.07 - 1.94	0.017
Time-integrated DAS28-CRP	10.91 increase	1.53	1.11 - 2.12	0.0099

AIC=247.5

Starting with a full model including all variables, the most appropriate model was selected on the basis of Akaike's information criteria (AIC). We have found that the early disease, high time-integrated DAS28-ESR/CRP and high CRP/ESR at baseline are the independent predictors toward development of RRP. High DAS28-ESR/CRP at baseline was not selected during the process. Male tended to inhibit the development of RRP.

図2. 寛解群と治療抵抗群の比較: バイオマーカー

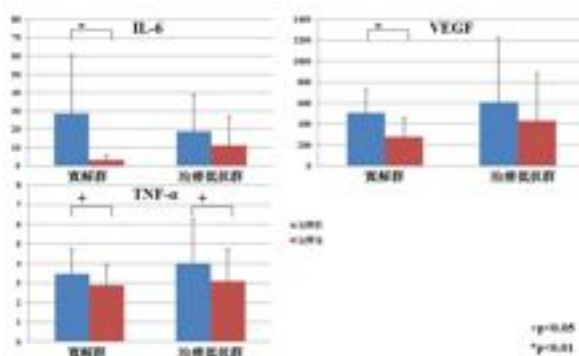


表3. RRP進展を予測する多変量解析: 早期関節炎コホート

	Odds ratio	95% C.I.	p-value
エントリー時のRAMRIS骨炎スコア	1.10	1.04 - 1.16	0.0009
生物学的製剤の導入	5.46	1.05 - 28.57	0.044

図1. 寛解群と治療抵抗群の比較: DASとエコー

