

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、川尻真也^{1,2}、岩本直樹¹、青柳 潔²、上谷雅孝³

²長崎大学大学院公衆衛生学分野、³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、2つの患者コホートから解析した。一つは両側手指関節MRIを撮像する長崎早期関節炎コホートで、rapid radiographic progression (RRP)は 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。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。次に、関節エコーを用いたMTX治療経過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。33症例がエントリーされ、DAS28寛解群13症例と治療抵抗群12症例を比較検討した。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)とパワードプラスコア(PDスコア)が改善した。バイオマーカーでは血清IL-6、TNF- α 、VEGFを評価したが、その中ではIL-6が、臨床的治療反応およびエコー所見を反映した。今年度の解析で、MRI骨炎とエコー滑膜炎の情報は、RAの関節破壊の予測に重要であることが明らかとなった。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、関節破壊の予後予測が肝要である。関節破壊については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、画像所見ではMRI骨炎やエコー関節滑膜炎と予後予測との関連が指摘されている。今年度は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

1. 長崎早期関節炎コホートを用いて解析した。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。

2. MTX治療エコーコホートを用いて解析した。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

1. 長崎早期関節炎コホートをを用いた解析

エントリーまでの罹病期間中央値 3 ヶ月、RAMRIS 骨炎スコア中央値 1 の 76 症例の検討である。RRP は 12 症例 (15.8%) に認め、17 症例 (22.4%) は観察期間内に生物学的製剤が導入された。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、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 (表 1)。

2. MTX 治療エコーコホートをを用いた解析

33 症例の検討である。6 ヶ月後の DAS 寛解は 13 症例に認めた。6 ヶ月後の DAS が moderate or high、もしくは生物学的製剤が導入された症例を治療抵抗群と考え、これを 12 症例に認めた。図 1 と図 2 に示すが、DAS 寛解群でのみ、GS スコア、PD スコア、IL-6、VEGF の低下を認めた。バイオマーカーでは、IL-6 でその傾向が顕著であった。

D. 考察

関節破壊の進展を防止するには、特に骨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た。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。それに加え、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 2 つの観察研究の結果から、RA の関節破壊の進展に寄与する因子の抽出を試みた。

早期 RA においては、MRI 骨炎が RRP 進展に寄与すること、および、MTX 治療経過をエコー所見とバイオマーカーが反映することを明らかとした。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) Satomura K, Torigoshi T, Koga T, Maeda Y, Izumi Y, Jiuchi Y, Miyashita T, Yamasaki S, Kawakami A, Aiba

Y, Nakamura M, Komori A, Sato J, Ishibashi H, Motokawa S, Migita K. Serum amyloid A (SAA) induces pentraxin 3 (PTX3) production in rheumatoid synoviocytes. Mod Rheumatol. 23 (1): 28-35, 2013.

5) 玉井慎美, 川上 純. MRI 画像の特徴と早期診断・治療評価. Mebio. 30 (2): 16-20, 2013.

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) 西野文子, 川尻真也, 高谷亜由子, 鈴木貴久, 中島好一, 竇來吉朗, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 関節リウマチ患者においてアダリムマブ治療反応性を予測する関節エコー所見の検討. 第 28 回日本臨床リウマチ学会. 2013/11/30-12/1.

5) 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.

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 進展を予測する多変量解析

	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

