

## MRI 画像による生物学的製剤導入予測基準および中止基準の作成に関する研究

研究分担者 住田 孝之 (筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))

研究協力者 廣田智哉、鈴木 豪(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー))

### 研究要旨

「生物学的製剤(BIO)導入の MRI 予測基準」の作成を目的として、関節リウマチ(RA)患者を対象にメソトレキサート(MTX)開始時から52週間の前向き観察を行い、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)を解析したが、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)に有意な変化は認められず、MTX 開始前のMRI 所見と52週後のSimplified Disease Activity Index(SDAI)に有意な相関関係はなかった。また、「BIO 中止のMRI 基準」の作成を目的として、RA 患者を対象にBIO 開始時から52週間の前向き観察を行い、24週ごとのMRI 所見を解析したところ、52週後の寛解例は非寛解例より滑膜炎スコアが有意に低値で、滑膜炎スコア(BIO 開始時に6点未満、24週後に5点未満、52週後に4点未満)によって寛解例と非寛解例が層別化された。

以上より、「BIO 導入のMRI 予測基準」については、52週間の観察ではBIO 導入を予測する有意なMRI 所見は検出されず、さらなる症例の蓄積と、104週までの画像評価を継続する必要がある。「BIO 中止のMRI 基準」については、MRI の滑膜炎スコアがBIO 治療中の寛解予測因子になりうるようになった。

### A. 研究目的

関節リウマチ(RA)において、MRI 画像の骨髄浮腫や滑膜炎はMRI やX線の骨びらんの進行を予測しうるこれがこれまでに報告されており、画像的な予後予測に有用であることが知られている。同様にして、リウマチ治療の開始時点で将来的に生物学的製剤(BIO)導入を要することが見込まれるかどうか、BIO 中止前に中止後の寛解維持が見込めるかどうかといった臨床的な推移を、MRI 画像から予測できることが期待される。

本研究は「BIO 導入のMRI 予測基準」および「BIO 中止のMRI 基準」の作成を目的とする。

### B. 研究方法

「BIO 導入のMRI 予測基準」の作成においては、MTX 未使用のRA 患者5例を対象に、前向き観察でMTX 開始前、52週後にMRIを撮影し、MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)をcompact MRI スコアで定量比較した。合わせて、MRI 撮影時の疾患活動性をSimplified Disease

Activity Index (SDAI)で評価した。

「BIO 中止のMRI 基準」の作成においては、BIO 導入症例(Infliximab 13例、Tocilizumab 15例、Abatacept 15例)を対象に、前向き観察でBIO 開始前、24週後、52週後にMRI を撮影し、compact MRI スコアで定量比較した。MRI 撮影時の疾患活動性もSDAI で評価した。

(倫理面への配慮)

対象症例は、参加時に研究目的、研究方法、MRI 撮影の利益・不利益および安全性、個人情報の保護に関する説明を受けて、本研究に任意で参加した。また、観察期間内の同意撤回も可能であることを合わせて説明されている。

### C. 研究結果

1) BIO 導入のMRI 予測基準の検討:

(1) SDAI は0-52週で有意に改善した( $29.52 \pm 10.05$  to  $5.42 \pm 10.51$ ;  $P < 0.05$ )。

(2) MRI 所見に有意な変化は認められなかった(滑膜炎:

5.40 ± 1.60 to 1.60 ± 2.07; NS、骨髄浮腫: 2.25 ± 3.79 to 1.25 ± 2.80; NS、骨びらん: 15.60 ± 11.55 to 23.40 ± 21.78 ; NS) (図 1)。

(3) MTX 開始前の MRI 所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん)と52週後のSDAIに有意な相関関係は認められなかった。

(4) 52週後に1例でSDAIの増悪が認められた(11.11 to 24.19)。同症例は0-52週で滑膜炎の改善が認められず、骨髄浮腫と骨びらんが増悪し、18ヶ月後にBIO導入とされた。

2) BIO 中止の MRI 基準作成の検討:

(1) SDAI は 0-24 週で有意に改善した(20.52 ± 9.44 to 7.72 ± 6.12;  $P < 0.01$ )が、24-52 週では有意な変化を認めなかった(7.72 ± 6.12 to 7.46 ± 7.01; NS)。

(2) 滑膜炎、骨髄浮腫は 0-24 週で有意に改善した(滑膜炎: 9.12 ± 6.61 to 5.42 ± 3.73;  $P < 0.01$ 、骨髄浮腫: 6.74 ± 8.16 to 3.28 ± 4.25; NS)。骨びらは 0-24 週では進行した(44.90 ± 37.79 to 49.01 ± 36.82;  $P < 0.05$ ) (図 2)。

(3) BIO 開始前の滑膜炎スコアと24週後のSDAI、24週後の滑膜炎スコアと52週後のSDAIに有意な相関関係が認められた(24 週後:  $R = 0.35$ ,  $P < 0.05$ 、52 週後:  $R = 0.37$ ,  $P < 0.05$ )。骨髄浮腫、骨びらんと SDAI には有意な相関関係は認めなかった(図 3)。

(4) 52 週後の SDAI 寛解例 (13 例; SDAI 1.44 ± 0.90) では、MRI 画像で滑膜炎 2.31 ± 1.75、骨髄浮腫 0.10 ± 0.35、骨びらん 39.81 ± 29.10 であった。一方、52 週後の非寛解例 (30 例; SDAI 10.07 ± 6.90) では、滑膜炎 6.20 ± 4.05、骨髄浮腫 2.92 ± 3.73、骨びらん 53.15 ± 40.39 であった。寛解例は非寛解例より滑膜炎スコアが有意に低値であった ( $P < 0.01$ ) (図 4)。

(5) SDAI 寛解例と非寛解例を層別化する滑膜炎スコアのカットオフ値を算出したところ、BIO 開始時の滑膜炎スコアが6点未満(感度 59%、特異度 88%)、24 週後の滑膜炎スコアが5点未満(感度 52%、特異度 95%)で52週後の寛解達成が予測された。また、52 週後の滑膜炎スコアが4点未満(感度 52%、特異度 95%)で寛解例と非寛解例を層別化することができた(図 5)。

## D. 考察

「BIO 導入の MRI 予測基準」については、症例を集積させて、画像評価を継続することにより、MTX 抵抗性で BIO 導入を要する症例を MRI 画像によって予測できると考えられる。

「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎所見によって BIO 導入後の寛解例と非寛解例を層別化でき、滑膜炎スコアが中止基準として有用である可能性が示唆される。今後、BIO 導入後の寛解例を対象に BIO 中止を試みることで、中止基準を設定できると考えられる。

## E. 結論

「BIO 導入の MRI 予測基準」については、52 週間の観察では BIO 導入を予測する有意な MRI 所見は検出されず、さらなる症例の蓄積と、104 週までの画像評価を継続する必要がある。

「BIO 中止の MRI 基準」については、MRI の滑膜炎スコア(BIO 開始時で6点未満、24 週後で5点未満、52 週後で4点未満)によって寛解例と非寛解例を層別化でき、滑膜炎スコアが BIO 治療中の寛解予測因子になりうるということが明らかになった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Suzuki T, Hirota T, Ogishima H, Umeda N, Kondo Y, Yokosawa M, Miki H, Tsuboi H, Matsumoto I, Sumida T.: Subclinical inflammation with tocilizumab treatment of rheumatoid arthritis: MRI evaluation for 2 years. *Int J Rheum Dis* 2014 Oct 7. doi:10.1111/1756-185X.12460. [Epub ahead of print]
2. Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, Hagiya C, Hagiwara S, Hirota T, Ebe H, Takahashi H, Asashima H, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Minami M, Bukawa H, Matsumoto I, Sumida T.: Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjögren's

syndrome associated with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2014 Oct 8:1-6. [Epub ahead of print]

3. Hirota T, Suzuki T, Hagiwara S, Ogishima H, Matsumoto I, Sumida T.: Analysis of the usefulness of magnetic resonance imaging evaluation for rheumatoid arthritis treated with biological agents in the early phase: retrospective observation of abatacept and infliximab. Clin Exp Rheumatol 32(6):991,2014
4. Ogishima H, Tsuboi H, Naoto Umeda, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.: Analysis of subclinical synovitis detected by ultrasonography and low-field magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 24(1):60-68,2014

## 2. 学会発表

1. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、荻島博、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用0.3TMRIを用いた生物学的製剤の治療評価、第111回日本内科学会講演会、2014年
2. 廣田智哉、鈴木豪、荻島博、萩原晋也、江辺広志、高橋広行、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者における手専用0.3TMRIを用いた生物学的製剤の治療評価、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014年
3. 鈴木豪、廣田智哉、荻島博、近藤裕也、坪井洋人、松本功、住田孝之: 関節リウマチ患者におけるMRIを用いた治療効果判定、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014
4. 荻島博、坪井洋人、横澤将宏、梅田直人、近藤裕也、廣田智哉、鈴木豪、江辺広志、高橋広行、萩原晋也、松本功、住田孝之: 関節超音波検査による関節リウマチ患者の疾患活動性の評価、第58回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014

## 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

特記事項なし

図1 MRI所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん); MTX導入後

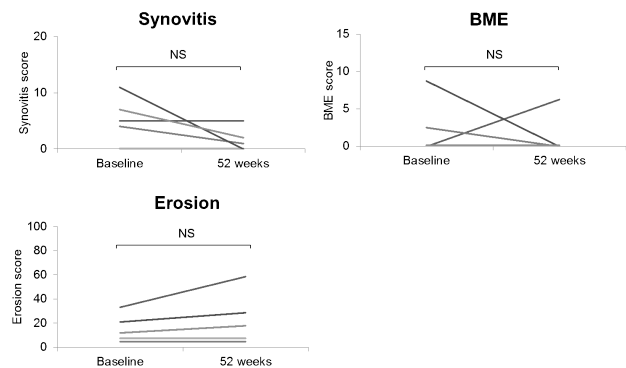


図2 MRI所見(滑膜炎、骨髄浮腫、骨びらん); BIO導入後

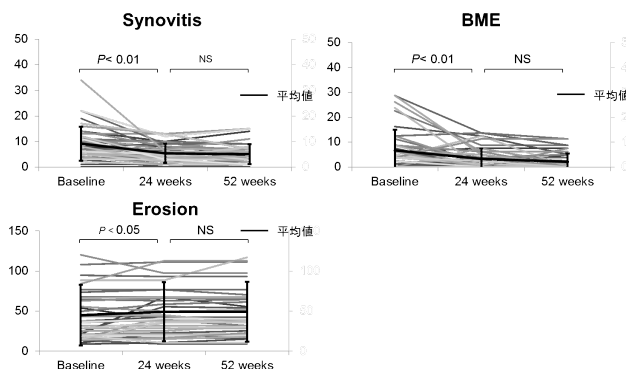


図3 滑膜炎スコアとSDAIの相関関係; BIO導入後

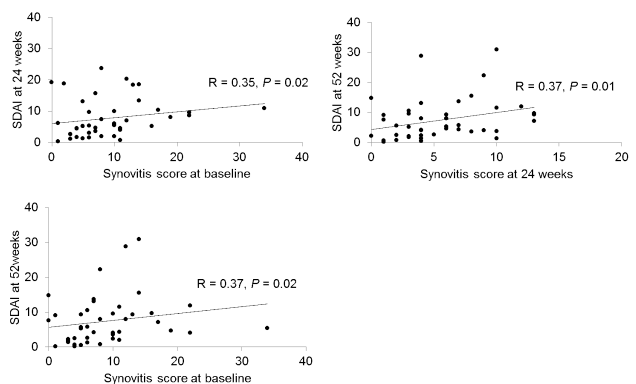


図4 寛解達成群・非寛解達成群のMRI所見；BIO導入後

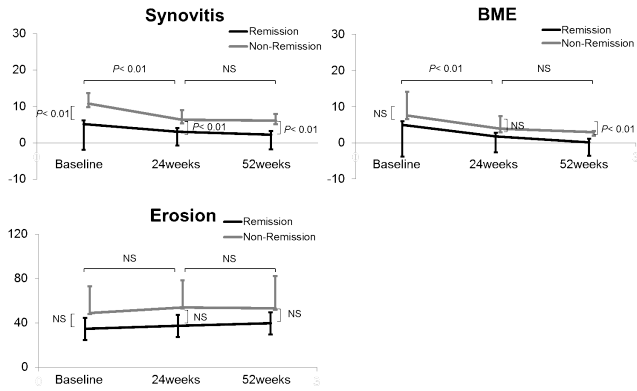


図5 滑膜炎スコアによる寛解達成予測；BIO導入後

