

中島 好一 論文内容の要旨

主 論 文

MRI bone oedema at enrollment predicts rapid radiographic progression over 1 year in early rheumatoid arthritis patients: results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort

早期関節リウマチ患者において、初診時の MRI 骨髄浮腫が 1 年後の急速骨破壊進行を予測する：長崎大学早期関節炎コホートの解析

中島 好一、玉井 慎美、喜多 潤子、道辻 徹、清水 俊匡、福井 翔一
梅田 雅孝、西野 文子、鈴木 貴久、寶來 吉朗、岡田 覚丈、西村 貴孝
古賀 智裕、川尻 真也、岩本 直樹、一瀬 邦弘、平井 康子、有馬 和彦
山崎 聡士、中村 英樹、折口 智樹、高尾 正一郎、上谷 雅孝、青柳 潔
江口 勝美、川上 純

The Journal of Rheumatology, in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：川上 純教授)

緒 言

関節リウマチ（以下 RA）の骨破壊は、発症後 1 年間で最も進行するため、早期診断と関節破壊の予後不良因子の予測が重要な課題である。そこで私たちは X 線よりも関節傷害の描出に優れる magnetic resonance imaging (MRI) に着目し、長崎大学早期関節炎コホートを解析してきた。まず、手指関節 MRI と自己抗体を組み合わせた早期 RA 分類基準を提唱し (Tamai M, et al. Arthritis Rheum 2009)、MRI は身体診察よりも感度良好に関節の傷害を検出できることを示した (Tamai M, et al. Arthritis Care Res 2011)。また、抗リウマチ薬に対する治療反応性の判定には MRI 所見の特に骨髄浮腫が優れることを報告した (Kita J, et al. Mod Rheumatol 2013)。

近年 RA の治療は著しく進歩し、臨床的寛解の達成が可能となった。また治療目標は、臨床的寛解のみならず、X 線進行のない構造的寛解や日常生活の活動度を低下させない機能的寛解まで拡大している。しかしながら、適切な治療にも関わらず急速に骨破壊が進行する症例が存在し、その予測は寛解達成率を向上させる可能性がある。今回、長崎大学早期関節炎コホートを用いて急速骨破壊進行の予測因子の解析を行った。

対象と方法

2003 年～2011 年の間、長崎大学早期関節炎コホートにエントリーされた発症 1 年未満の早期 RA 患者を対象とした。全例、両手指関節造影 MRI を施行し、骨髄浮腫は RA の MRI

スコアリングシステム(RAMRIS)を用いてスコアリングした。また X 線は Genant-modified Sharp score(GSS)で評価し、1年後 Δ スコアが3点を超えるもの(Δ GSS>3/年)を急速骨破壊進行(rapid radiographic progression: RRP)と定義した。疾患活動性は DAS28-CRP (disease activity score)を用い、3ヶ月毎の治療反応性を欧州リウマチ学会(EULAR)の改善基準に基づいて評価した。RRP 群と非 RRP 群の2群において、エントリー時の年齢、罹病期間、自己抗体、炎症反応、MRI 所見、X 線所見についてフィッシャーの正確確率検定、マン・ホイットニーの U 検定を用いて単変量解析を行い、抽出された項目を用いて多変量解析を行った。更に ROC 曲線よりカットオフ値を設定し、cumulative probability plotより骨破壊進行度の相違を比較検討した。

結 果

解析の対象症例は76名、エントリー時の中央値は年齢54.5歳、罹病期間3ヶ月。抗 CCP 抗体陽性、CRP 陽性、MMP-3 陽性はそれぞれ全体の83%、75%、50%であった。また、DAS28-CRP の中央値は4.31と高疾患活動性で、MRIにて滑膜炎は全症例に認められ、RAMRIS 骨髄浮腫スコアと GSS の中央値はそれぞれ1.0であった。RRP は76名中12名(15.8%)であった。単変量解析の結果、エントリー時点におけるMMP-3値、RAMRIS 骨髄浮腫スコア、RAMRIS 骨びらんスコアはいずれも RRP 群の方が有意に高かった。多変量解析の結果、エントリー時の RAMRIS 骨髄浮腫スコア($p=0.0023$, オッズ比2.18, 95% confidence level [95% C.I.]:1.32-3.59)のみ、RRPに寄与していた。ROC 曲線より RAMRIS 骨髄浮腫スコアのカットオフ値は5 (area under the curve [AUC]:0.86、感度:83%、特異度:75%)で、RRP 移行は5点以上の場合26名中10名(38.5%)、5点未満の場合50名中2名(4.0%)と有意差を認めた($p=0.0002$)。すなわち初診時の RAMRIS 骨髄浮腫スコアが5点以上は RRP を予測し、cumulative probability plot の結果もそれを支持した。

考 察

RA 治療の主な目的は、患者の Quality of Life (QOL) の改善・維持である。QOL を阻害する主な原因として関節の障害(関節変形や関節裂隙狭小化)が挙げられ、画像的な異常所見は治療方針を決定する上で最も大切な指標となる。MRI は X 線よりも鋭敏に関節傷害を描出可能、すなわち X 線異常所見の出現よりも早期の変化を検出する。今回、早期 RA において初診時の MRI 骨髄浮腫が、1年後の RRP を予測する唯一の因子であり、特に RAMRIS 骨髄浮腫スコアが5点以上の場合には将来の RRP を強く示唆した。すなわち、初診時 MRI 骨髄浮腫は、治療強化の必要性を判断する上で最も重要なバイオマーカーと考えられる。