

関節リウマチにおける合併症に関する研究（COMORA 試験）

分科会長・研究分担者 針谷正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授

研究要旨 COMORA 試験（Evaluation of co-morbidities in patients suffering from rheumatoid arthritis: the COMORA study）は、関節リウマチ患者における各種合併症の頻度および合併症に対する診療に関して系統的な調査を行うことを目的とした国際共同研究である。本邦では東京医科歯科大学に本部を設置し、国内の共同研究施設を含め計 8 施設で実施した。日本人関節リウマチ患者 207 症例のデータを収集し、各種合併症の罹患率、合併症に関連する検査の実施頻度などを調査した。高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患の合併頻度は日本の一般人口と比較して有意な違いは見出せなかった。調査時から 12 か月以内に 85%以上の患者で血圧、血糖、コレステロールの測定が行われており、大分部の患者において合併症を考慮した診療が行われていると考えられる。また骨粗鬆症に関しても約 40%の患者に治療が行われている。来年度以降は国外データとの比較を行い、日本の関節リウマチ患者の合併症の特徴等の検討を行う。

A. 研究目的

関節リウマチ（以下 RA）の予後を規定する因子として、関節病変の他に、併存する各種合併疾患が知られている。欧米では RA 患者において心血管病変の発症リスクが 1.5～2 倍高値であり、その発症リスクは 2 型糖尿病と同程度であること、また RA 患者の死亡原因の約 50%が心血管病変であり、一般住民の 1.5 倍であることが報告されている。さらに、RA 患者において感染症、特定の癌、骨粗鬆症などの発症頻度が高くなる事も指摘されているが、これらの合併症に関する詳細な疫学データは得られていない。

厚労省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究班（課題番号：H23-免疫-指定-016）RA 臨床疫学データベース構築分科会では、RA 診療の国際標準に基づき、我が国における RA 診療の現状と問題点を臨床疫学的手法により明らかにし、RA 診療拠点病院を中心とする新診察ガイドラインに基づく標準的診療を普及させるための基礎的なデータを提供することを目標としている。

そこで本分科会では、上記の背景を踏まえて、RA 患者における各種合併症の頻度およびその状態に関

する系統的な調査を実施し、関連する臨床的要因、社会的要因などを明らかにすること、また実臨床の場においてそれら合併症に対する診療の現状の解析を目的として本研究を立案した。また、本研究は国際共同研究であり、このような系統的手法に基づく疫学研究は従来報告されておらず、今後の RA の治療戦略を見直す上で、非常に貴重なデータとなることが期待される。

B. 研究方法

本研究、COMORA 試験（Evaluation of co-morbidities in patients suffering from rheumatoid arthritis: the COMORA study）の国際的な実施責任者は、Maxime Dougados 博士（フランス）である。日本を含め世界 16 か国、各国 200 人以上の RA 患者を対象とし、全く同一の情報を収集し電子症例報告書に入力する。国内では、東京医科歯科大学に本部を置き、国内の共同研究施設を含め 8 施設で実施し、対象患者数は各施設 25 名、計 200 名と設定した。本部では、本試験の日本語版研究計画書および症例報告書の作成を行い、倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究はヘルシンキ宣言（2008

年改訂) および、「疫学研究(平成19年改正・平成20年一部改正)に関する倫理指針」を遵守して実施した。各施設の研究協力者は本研究計画の承認を倫理審査委員会等で受けた後に、研究を開始した。全ての研究参加患者に倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書による十分な説明を行い、自由意思による文書同意を得た。

本研究は、外来通院中の1987年ACR分類基準を満たすRA患者を対象として調査を行った。同意を取得後、患者へのインタビュー形式で以下の項目を調査した:人口統計学的項目(年齢、生年月日、性別、体重、身長、喫煙状態、飲酒、教育、婚姻)、合併症に関する項目(循環器疾患・脂質異常・感染症とワクチン接種・悪性腫瘍・骨粗鬆症・消化器疾患・精神神経疾患・慢性呼吸器疾患およびそれらに関する検査結果など)、RAに関する項目(罹患年数、罹患関節、活動性、関節外症状、手術歴、治療歴、現在の治療薬剤、患者によるRAの評価、労働状況、身体機能など)。国内全ての研究共同施設でのデータを本部で回収した後、データベースを作成、解析を行った。

### C. 研究結果

国内8施設より目標症例数の計207名のRA患者を登録し、患者情報を収集した。また、平成23年10月までに全症例の国際電子症例報告書への入力を終了した。その後、国内での結果を解析するため、データベースを作成し、計207例(男性39例:女性168例)の解析を行った。平均年齢は62.8 +/- 12.7歳(平均 +/- SD)、喫煙歴ありは39.6%、飲酒歴ありは56.5%。

調査時の疾患活動性評価に用いる各項目については、腫脹関節数(28関節中)1.9 +/- 2.7、圧痛関節数1.4 +/- 2.7、ESR 26.2 +/- 22.1 mm/hr、CRP 0.5 +/- 1.2 mg/dl、医師による疾患活動性の全般的評価VAS(1-10) 1.7 +/- 1.9、患者による疾患活動性の全般的評価VAS(1-10) 3.2 +/- 2.3であり、3種の基準を用いて評価したところそれぞれの平均はDAS28(CRP) 2.5 +/- 1.1、SDAI 8.8 +/- 8.3、CDAI

8.3 +/- 7.7、またそれぞれの寛解基準値を満たす割合はDAS28 <2.3 55.1%、SDAI ≤3.3 30.4%、CDAI ≤2.8 20.3%であった。また、調査時の治療内容として、副腎皮質ステロイド服用率は35.3%、生物学的製剤は44.4%に使用歴が認められた。RAの治療内容を表1に示した。

合併症として、高血圧32.4%、脂質異常症23.7%、糖尿病11.1%、虚血性心疾患4.8%、脳卒中1.4%が登録RA患者にみられた。高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患の合併率について、日本の一般人口における各疾患の罹患率(厚生労働省、厚生統計、平成12年第5次循環器疾患基礎調査)を基に標準化罹患比(SIR)を算出することにより比較したが、統計学的に優位な違いは認めなかった。また合併症に対する検査は、血圧(6か月以内79.2%、12か月以内91.8%)、血糖(65.2%、88.4%)、コレステロール(64.3%、86.0%)で行われていた。また何らかの骨粗鬆症に対する内服治療が39.6%の患者に施行されていた。肺炎球菌ワクチンは65歳以上の患者の33.0%に接種されていた。インフルエンザワクチンは84.5%の患者に投与されていた。B型肝炎、C型肝炎の検査は各々88.4%、87.0%の患者で行われていた。

### D. 考察

日本人RA患者207例から人口統計学的項目、合併症に関する項目、RAに関する項目および患者によるRAの評価等のデータを収集した。対象患者全体の55%の患者がDAS28(CRP) 2.3未満の寛解、約20-30%の患者がSDAI 3.3以下、CDAI 2.8以下の新基準での寛解であった。

RA患者の高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患の合併率は、日本の一般人口における各疾患の罹患率と明らかな違いは見出せなかった。解析した患者数が207人と少ないことが影響している可能性もある。今後、性差・年齢などを考慮してより詳細に比較検討を行う必要がある。また、調査時から過去12か月以内に85%以上の患者で血圧、血糖、コレステロールの測定が行われており、大分部の患者にお

いて合併症を考慮した診療が行われていると考えられる。骨粗鬆症に関しても、約 40%の患者で治療が行われている。

肺炎球菌ワクチンは本邦でも最近になって投与が広く行われるようになってきているが、それでも接種率は一般に 65 歳以上の 5%未満とされている。本解析結果では 65 歳以上の 33%の患者に接種しており、感染予防にも留意した診療が行われているものと考えられる。しかし米国では 65%以上の接種率とされており、さらなる改善の余地がある。

今後は年齢、喫煙、飲酒、その他の社会的要因と、合併症との関連を検討する。また、国外のデータが発表された時点で、本邦の RA 患者における合併症の特徴や、診断・予防・治療などについて国外データと比較検討する。

#### E. 結論

日本における RA 患者の人口統計学的項目、疾患活動性、治療に関する項目、合併症に関する項目等のデータを収集することができた。また RA 患者の合併症の頻度および合併症に関連する検査などの実施率を比較検討し、本邦における現状をデータとして得た。このような結果は、RA 患者の合併症を考慮した診察についての貴重なデータとなり、今後はさらに合併症を有する患者の詳細な特徴の解析、および実臨床における合併症を考慮した RA 診療の実現に本試験の結果を反映させてゆく。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S. Safety and Efficiency of Various Dosages of Ocrelizumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Study. J Rheumatol. (in press)

(2) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 21(4): 343-51, 2011.

(3) Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. Ann Rheum Dis. (in press.)

(4) Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, Miyasaka N, for the BRIGHT study investigators group. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. Mod Rheumatol. (in press.)

##### 2. 学会発表

(1) M. Harigai. Clinical characteristics of and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF antagonists. The European League Against Rheumatism (EULAR) 2011, 示説, London, 2011.06

(2) M. Tanaka, Y. Tanaka, M. Doi, et al. Life Prognosis of Patients with Rheumatic Diseases with Respiratory Involvements A Retrospective, Multi-center Study of 887 Cases. 2011 Symposium of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 示説, Taipei, 2011.04

(3) M. Harigai, T. Nanki, R. Koike, et al. Biological agents in rheumatoid arthritis and risk of malignancy—results from the

nation-wide cohort study in Japan, 示説,  
Chicago, 2011.11

H. 知的財産権の出願・登録

なし

本研究は、下記の研究協力者により、その所属施設において行われた。

- ・猪尾昌之：医療法人社団協志会 宇多津浜クリニック、院長
- ・太田修二：株式会社日立製作所多賀総合病院リウマチ膠原病センター・リウマチ科、センター長
- ・杉原毅彦：東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科、副部長
- ・長坂憲治：青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科、副部長
- ・南木敏宏：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座、准教授
- ・野々村美紀：国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科、部長
- ・萩山裕之：横浜市立みなと赤十字病院、部長
- ・日高利彦：善仁会市民の森病院膠原病・リウマチセンター、所長

表1 RA治療薬使用状況

ステロイド使用状況	
現在のステロイド服用の有無 (%)	73 (35.3)
ステロイド平均投与量 (mg)	2.9±1.7
生物学的製剤およびDMARD使用状況	
生物学的製剤使用歴が有 (%)	92 (44.4)
これまでに使用した生物学的製剤の平均数±SD	0.5±0.7
MTX使用歴が有 (%)	163 (78.7)
DMARD使用歴が有 (%)	206 (99.5)
これまでに使用したDMARD平均数±SD	1.9±1.1
RAの手術	
RAの手術歴が有 (%)	33 (15.9)

# RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会

## 関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

分科会長・研究分担者氏名：小池隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授

研究要旨：関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークを我が国に構築する事を目的に本研究分科会活動を行った。関節超音波検査の標準化のために、評価法の妥当性をドップラによる関節滑膜血流の測定を定量法と半定量とで比較検討した。さらに、関節超音波検査を用いた新たな関節リウマチの分類(診断)基準を提言した。講習会を通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すため、診療拠点病院の医師、検査技師を対象とした関節超音波講習会実施のための指針とモデルを作成することを目的に、既に講習会を実施した経験のある日本リウマチ学会各支部にアンケートを送付し現状と問題点の把握を行った。

### A. 研究目的：

関節リウマチ診療の地域格差、施設間格差を是正するために各地域に関節リウマチ拠点病院を設置することが不可欠である。高度な専門医療を提供することができる関節リウマチ拠点病院の形成のため、これまでに関節リウマチ診療に造詣が深く、リウマチ専門医を複数配置している施設を選定し、近年リウマチ診療においてその重要性が認識されている関節超音波検査の標準化・普及活動を行い、これを通じて「関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク」の構築を目指す。

### B. 研究方法：

#### 1. 関節超音波検査の評価法の標準化

- ① 関節超音波検査の定量・半定量法を検討し、その妥当性、再現性を評価する（谷村）。
- ② 関節の炎症所見に関する欧米での標準的な半定量法、本邦で確立された手法および個々の患者における疾患活動性評価のための手法を参考に本邦の実情に沿ったより精度の高い手法を確立する（谷村・池田）。
- ③ 標準的評価方法を用いた多施設での臨床観察研究を実施し、評価方法の有用性と治療成績向上への寄与を検討する（池田）。
- ④ 関節超音波検査を用いて、新たな関節リウマチ診断（分類）基準を作成する（川上）。

#### 2. 関節超音波検査の普及活動（瀬戸）

- ① 関節超音波講習会実施のための指針とモデ

ルを作成し、講習の研修効果を評価する。

- ② 関節超音波検査担当者を対象とした関節リウマチに関する教育活動ならびに検査方法の講習会を行う。本活動で作成した標準的評価方法を用いて、主に疾患活動性評価を目的とした検査手技を中心に研修を行い、より精度の高い治療効果判定を可能とすることを旨とする。

### C. 研究結果：

#### 1 関節超音波検査の評価法の標準化

##### ① - ③

関節超音波検査の定量・半定量法の標準化案の作成ならびに疾患活動性の評価：

パワードップラ法による関節リウマチ患者の関節滑膜血流定量法の検討を基に、半定量スコアの妥当性を検討した。その結果、関節リウマチ診断未確定患者において、半定量スコアで Grade 2 以上の異常が単関節でも認められる場合は、関節リウマチの可能性を考える必要があることが示唆された。また治療開始後、8週間以内に半定量スコア陽性関節では血流がほぼ消失することが短期予後を改善すると結論された。

幅広い重症度の滑膜病変の三次元的評価が可能な参照超音波画像資材を作成し、関節エコーを通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上の最初のステップとして代表的な関節リウマチの罹患関節である MCP 関節

の超音波画像を網羅的に収集し、画像セットを作製した。現在、国内のエキスパートパネルによる評価を行い一致性の検証および問題点の抽出を行っている。

③ 新たな関節リウマチ診断（分類）基準の作成：

手指関節超音波は関節リウマチの早期分類・診断には有用で、特にパワードップラグレード 2 以上の関節滑膜炎が最も関節リウマチに特異的な所見であることが明らかとなった。また、この所見は非造影MRI 骨炎よりも関節リウマチに特異的に分布した。2010 RA 分類基準では関節リウマチに分類されない症例においてもパワードップラグレード 2 以上の関節滑膜炎が陽性であれば RA と分類し、抗リウマチ治療が導入できると考えられた。

2 関節超音波検査の普及活動

講習会を通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すため、診療拠点病院の医師、検査技師を対象とした関節超音波講習会実施のための指針とモデルを作成することを目的に、既に講習会を実施した経験のある日本リウマチ学会各支部にアンケートを送付し現状と問題点の把握を行った。質問内容は、講習会の実施状況、募集人数、応募人数、受講者職種、指導者数、健常者または患者被検者数、使用した超音波装置数、講習会の所要時間、講習会運営にあたっての問題点、懸案事項、受講者からの感想、要望、今後の講習会内容の標準化に関する提言などであった。

これら結果を加味し日本リウマチ学会を中心とした、関節超音波検査の講習会実施の指針を作成中である。

D. 考察：

関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークを構築する試みを、日本リウマチ学会関節超音波標準化委員会との共同作業で開始した。初年度は関節超音波検査の評価法の標準化と関節超音波検査の普及活動を重点的な活動とした。今後は「超音波検査を関節リウマチの日常臨床に先進的かつ恒常的に使用していること」を条件に、各地域に関節リウマチ拠点病院を設置して行きたい。

E. 結論：

関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、各地域に高度の専門性を有する「関節リウマチ診療拠点病院を設置する事」を目的に本研究班の分科会活動を開始した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

Koike T.The new era of autoimmune disease research. Arthritis Research&Therapy. 13:113,2011

Kato M,Atsumi T,Kurita T,Odani T,Fujieda Y,Otomo K,Horita T,Yasuda S,Koike T. Hapatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases:Risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. J Rheumatol.38:10,2209-14,2011

Koike T. IFN $\gamma$  independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice. Arthritis Rheum. 2012 Jan 64(1):40-41

2. 学会発表

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

## 超音波による滑膜病変評価標準化のための参照画像資材作成に関する研究

分科会長・研究分担者 小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科 名誉教授  
研究協力者 池田 啓 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教

研究要旨 本研究は幅広い重症度の滑膜病変の三次元的評価が可能な参照超音波画像資材を作成し、関節エコーを通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すものである。本年度はその最初のステップとして代表的な関節リウマチの罹患関節である MCP 関節の超音波画像を網羅的に収集し、画像セットを作製した。国内外のエキスパートパネルによる評価を行い一貫性の検証および問題点の抽出を行う予定である。

### A. 研究目的

既存の超音波による滑膜病変評価方法は病変を単一撮像面で評価するものであり、三次元的広がりをもつ滑膜病変の正確な評価には限界があった。本プロジェクトでは幅広い重症度の滑膜病変の三次元的評価が可能な参照超音波画像資材を作成し、関節エコーを通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指す。

### B. 研究方法

1. 方法論の検証として、まず関節リウマチの代表的罹患関節である第2指中手基節（MCP）関節での検討を行う。関節リウマチ患者の正常範囲から重度の滑膜炎を含む MCP 関節 20 関節の、伸側、屈側ならびに橈側の、縦断像および横断像をふくむ 8 画像、計 160 画像、また代表的動画を準備する。国内外よりエキスパートパネル 20 名が選出され、各関節毎の滑膜炎重症度を準備された画像から推測し、半定量評価（正常/軽度/中等度/重度）、および全般評価 VAS（0-100）で評価する。一貫性の検証、問題点の抽出を行う。

2. 全身の 40 関節（DAS28 関節+足関節+中足

基節 [MTP] 関節）につき同様の検討を行い、各関節の広い重症度の滑膜炎の代表的画像集を作成し、エキスパートパネルの評価付きの参照画像資材を論文として報告する。

3. 完成した資材を参考としたオンライン画像データベースを作成し公開する。ユーザーが画像を登録し互いに品質評価を行うシステムとする。

（倫理面への配慮）

診療画像は完全に匿名化した上で取り扱う。

### C. 研究結果

関節リウマチ患者 20 名の正常範囲から重度の滑膜炎を含む MCP 関節 20 関節の網羅的画像計 160 画像、また代表的動画が準備された（図 1）。現在画像および評価フォームの適切性につきエキスパートパネルの予備評価を受けている段階である。



図1. 第2指 MCP 関節の画像セット例

背側-尺側 (縦断像)



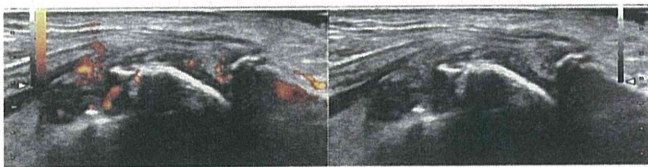
背側-正中 (縦断像)



背側-橈側 (縦断像)



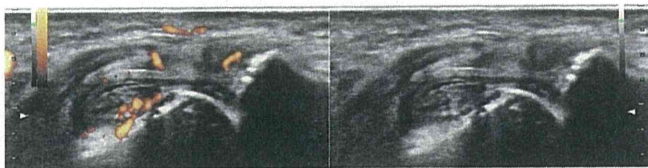
橈側 (縦断像)



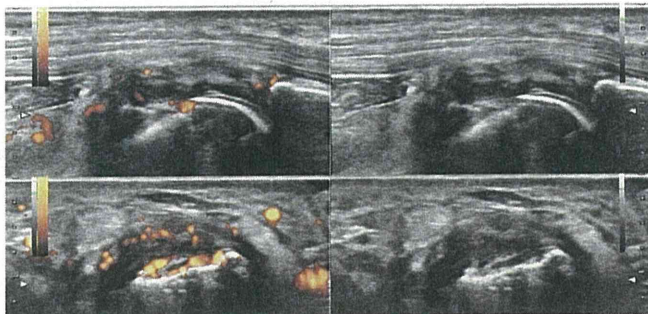
背側 (横断像)



掌側-橈側 (縦断像)



掌側-尺側 (縦断像)



#### D. 考察

本研究の目的は滑膜病変の網羅的、三次元的評価を可能とするための参照超音波画像資材を作成することであるが、その過程で様々な基礎データが得られる。つまり関節エコーのエキスパートによる各撮像面レベルならびに関節レベルでの評価のばらつきが明らかになり、関節レベルでの評価に強く影響を与えるコンポーネントが明らかとなる。更には日欧の評価の違いも明らかになり、今後本邦における関節エコー評価方法の標準化における貴重な基礎データを収集できる。

#### E. 結論

幅広い重症度の滑膜病変の三次元的評価が可能な参照超音波画像資材が作成準備中である。その完成により関節エコーの普及と評価精度の向上が期待され、その過程において評価方法が標準化されることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Horikoshi M, Suzuki T, Sugihara M, Kondo Y, Tsuboi H, Uehara T, Hama M, Takase K, Ohno S, Ishigatsubo Y, Yoshida Y, Sagawa A, Ikeda K, Ota T, Matsumoto I, Ito S, Sumida T. (2010) Comparison of low-field dedicated extremity magnetic resonance imaging with articular ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 20: 556-60.

池田 啓 (2011) 関節リウマチ超音波検査の意義と問題点 *リウマチ科* 45: 182-90.

池田 啓 (2011) 超音波検査法の標準化に向けて 炎症と免疫 19: 36-41.

日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会 (2011) リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン 羊土社.

## 2. 学会発表

池田 啓, 瀬戸洋平, 大野 滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江 淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫 (2011) 滑膜ドプラ血流測定に対する検者, 機器, ならびにプローブの劣化の与える影響の検討 (第 回日本リウマチ学会学術総会, 7月日, 神戸)

池田 啓, 瀬戸洋平, 大野 滋, 坂本文彦, 邊見美穂子, 深江 淳, 成田明宏, 中込大樹, 谷村一秀, 小池隆夫 (2011) 滑膜ドプラ血流測定に対するPRF (Pulse Repetition Frequency)の与える影響の検討 (第 回日本リウマチ学会学術総会, 7月日, 神戸)

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

関節超音波検査における滑膜肥厚、血流シグナル定量・半定量の標準化案

研究分担者 小池 隆夫 (NTT 東日本札幌病院 院長)  
研究協力者 谷村 一秀 (北海道内科リウマチ科病院 院長)

研究要旨

パワードップラ法による関節リウマチ(RA)患者の関節滑膜血流定量法の検討を基に、半定量スコアの妥当性を検討した。その結果、RAの診断未確定患者において、半定量スコアで Grade 2 以上の異常が単関節でも認められる場合は、RAの可能性を考える必要があることが示唆された。また治療開始後、8週間以内に半定量スコア陽性関節では血流がほぼ消失することが短期予後を改善すると結論された。

A. 研究目的

関節超音波検査は、関節の詳細な情報を描出することが可能である。すなわち B モード法による滑膜肥厚、腱鞘滑膜炎の描出、パワードップラ法による異常滑膜血流の描出は炎症の程度を評価するのに有効とされている。関節超音波検査の評価法は、特別なソフトウェアや機器を必要としない半定量 4 段階スコアが提唱されているが、これは臨床的有用性を解析し確立したものではない。今回、我々は滑膜異常血流を定量法にて詳細検討した後に半定量スコアとの関連を検討した。

B. 研究方法

予備的検討: RA 患者の手指 MCP、PIP 関節に対して関節超音波検査を施行し、定量法と半定量(4 段階スコア)を比較検討した。

検討1: 多関節痛が主訴の初診患者 159 例を対象とし、手指 MCP、PIP 関節に対して関節超音波検査を施行した。関節超音波検査情報を秘匿とし、リウマチ専門医がアメリカリウマチ学会(ACR)1987 分類基準により確定診断を行った。手指 MCP、PIP 関節の滑膜定量数値の総和を算出し、RA 群と、非 RA 群と比較した。

検討2: ACR1987 分類基準で確定診断され、DAS28-ESR (>2.7)で活動期と診断された RA 患者 19 症例を対象とした。DMARDs 治療開始前、8 週後の手指関節に対して関節血流値を測定した。治療開始前、20 週後に両手の単純 X 線写真を施行し、Genant-modified Sharp score により骨破壊進行度を評価した。

検討3: ACR1987 分類基準で確定診断され、

DAS28-ESR (>2.7)で活動期と判断された RA 患者 25 症例を対象とした。生物学的製剤(アダリムマブ 10 例、トシリズマブ 15 例)治療開始前、8 週後の手指関節に対して関節血流値を測定した。治療開始前、20 週後に両手の単純 X 線写真を施行し、Genant-modified Sharp score により骨破壊進行度を評価した。

画像検査: 関節超音波検査は同法に熟練した 3 名の検査技師が施行した。機器は 13MHz リニア型探触子(HITACHI EUP-L34P, HITACHI)、超音波断層装置(HITACHI EUB-6500, HITACHI)を使用した。本体に装備する Vascularity mode を使い、寸法を固定した方形 ROI 内の血流ピクセルを測定し、関節血流値とした。統計解析: 統計解析には、EXCEL プログラム(Microsoft)、MedCalc プログラム (MedCalc Software)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究プロトコールは病院倫理委員会で承認され、全症例が同意を取得後、本研究に参加している。患者には、検査、治療内容、研究成果の学会発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

C. 研究結果

予備的検討: 半定量法による 4 段階スコアの各々 Grade 1, 2, 3 の血流の中央値及び 95%CI は以下の通りであった  
Grade 1 (中央値 13.8, 95%CI 11.8-14.7)  
Grade 2 (中央値 43.9, 95%CI 35.5-52.5)  
Grade 3 (中央値 73.7, 95%CI 68.7-80.2)

結果1: RA89 例 (平均年齢 59.2, 女:男=56:13)、非 RA 70

例 (平均年齢 54.5, 女:男=60:10) と診断された。RA vs 非 RA を分ける 20 関節総和血流値の理想的カットオフは 36 (ROC-AUC 0.952 ± 0.024 vs 0.5, P<0.001, 感度 87%, 特異度 90.7%) であった。

結果2: RA19 例 (平均年齢 54, 女:男=17:2) の MCP 関節は有意差をもって 0-8 週間の血流値変化率と 0-20 週間の骨破壊進行度の間には負の相関が存在した (Spearman's rho=-0.340, P=0.00386)。血流陽性関節に注目し、20 週後に骨破壊進行を抑制できた関節と進行関節を分類する 0-8 週間の血流変化率の理想的カットオフ値は 72.2% 改善であった (ROC-AUC 0.697 ± 0.07 vs 0.5, P=0.0053, 特異度 82.86%, 感度 61.54%)。

結果3: RA25 例 (平均年齢 55, 女:男=24:1) の生物学的製剤治療群において、MCP 関節、PIP 関節の両方で、0-8 週間の血流変化率 70% 改善を達成した関節群と、非改善群と骨破壊進行度を比較した結果、有意差をもって改善群が予後良好であった。

アダリムマブ治療群: MCP 関節 P=0.0199, PIP 関節 P=0.0169

トシリズマブ治療群: MCP 関節 P=0.0104, PIP 関節 P=0.0136

#### D. 考察

これまでの関節超音波検査法では、滑膜の異常血流の有無のみでは、RA か否かの区分が明らかではなかったが、検討 1 の結果から手指の総和滑膜血流値が一定のレベルを超えると最終的に RA と確定診断される可能性が示された。半定量 4 段階スコアと定量法の関係を検討した結果から、手指関節において半定量スコアで Grade2 以上の血流を一個以上認めた場合には、多関節炎 (滑膜炎) の存在が示唆され、RA の可能性を考慮すべきと考えられた。

検討 2 から、手指関節の滑膜血流が、DMARDs 治療開始後 8 週間で、血流が 70% 改善を達成することにより 20 週後の骨破壊進行が抑制されることを明らかにした。生物学的製剤治療群においても、同様に治療開始後 8 週間で、血流が 70% 改善を達成することで予後が改善される結果が得られた。

滑膜血流の評価法として、我々が確立した定量法は現時点では煩雑性などの問題から実臨床では応用が困難である。また、欧州で提唱されている半定量 4 段階スコアは、簡便であり適切な教育下において信頼性のある評価が得られるとされているが、臨床的意義が充分には確立されていない。今後、本研究も含めた多層的な検討が必要である。

#### E. 結論

RA の早期診断と、炎症の評価には、ドップラー超音波による半定量スコアが有用と考えられるが、多施設からのデ

ータの集約が必要である。B モード法による滑膜肥厚では基礎的データに乏しく、更なる検討が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res.* 62(5):657-663, 2010

Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, Koike T, Terae S, Shirato H. Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years: Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands. *Am J Roentgenol.* 195: 287-92, 2010

Fujieda Y, Kataoka H, Odani T, Otomo K, Kato M, Fukaya S, Oku K, Horita T, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Clinical features of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol (in press)*

##### 2. 学会発表

#### 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

我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究

関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク構築分科会

分科会長・研究分担者 小池隆夫 NTT 東日本札幌病院 院長  
研究協力者 瀬戸洋平 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教

研究要旨 講習会を通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すため、診療拠点病院の医師、検査技師を対象とした関節超音波講習会実施のための指針とモデルを作成することを目的に、既に講習会を実施した経験のある日本リウマチ学会各支部にアンケートを送付し現状と問題点の把握を行った。今後これら結果を加味し学会、その他の枠組みでの講習会実施の指針を作成する。

A. 研究目的

診療拠点病院の医師、検査技師を対象とした関節超音波講習会実施のための指針とモデルを作成し、講習会を通じた関節リウマチ（RA）診療の標準化と質の向上、RAの専門診療拠点病院会でのネットワーク構築に寄与する。

B. 研究方法

講習会実施指針とモデルの作成にあたり、既に関節超音波講習会を実施した経験のある日本リウマチ学会各支部の事務局、講習会指導者にアンケートを送付し現状と問題点の把握を行った。

質問内容は、講習会の実施状況、募集人数、応募人数、受講者職種、指導者数、健常者または患者被検者数、使用した超音波装置数、講習会の所要時間、講習会運営にあたっての問題点、懸案事項、受講者からの感想、要望、今後の講習会内容の標準化に関する提言など。

C. 研究結果

日本リウマチ学会全6支部、講習会指導者7名より回答を得た。

(1)講習会の実施状況：2011年度までに各支部において年1回ないし2回開催されており、一支部において初級者と中級者それぞれを対象としたカリキュラムが実施されていた。

(2)募集人数、応募人数、受講者職種：各支部での1回開催あたりの募集人員は24～36名で、指導者数および会場の規模による設定であった。これに対し応募者数については各支部とも募集人数に達した時点で締め切っていたため正確な需要は不明だが、一支部では少なくとも250名超の応募があった。

(3)指導者数、被検者数、使用した超音波装置数：指導者数は4～6名で、ほぼ同数の装置が使用された。一支部では患者被検者を対象とした実習のみ行われ、その他の支部では指導者数と同数以上の健常者および患者を被検者とした実習が行われた。

(4)講習会の所要時間：講習会の総所要時間は2～4時間で、このうち座学の講義は0～40分で大半が実際に装置を用いる実習であった。受講者1名あたりの実習時間は健常被検者、患者被検者合わせて16～60分で、実習を行った観察関節は手指、膝関節が最多であった。

(5)講習会運営にあたっての問題点、懸案事項：各支

部事務局の運営に関わる労力、予算確保がすべての支部で負担となっており、その他指導者の技術と指導方法統一の必要性、指導者確保の日程調整、実習に適した患者被検者ボランティアの募集と安全確保、受講者の経験の差による指導内容決定の難しさなどが挙げられた。

(6)受講者からの感想、要望：実習時間の改善、開催回数の増加、より広範囲の実技の学習などの要望があった。

(7)今後の講習会内容の標準化に関する提言：将来的には受講者の経験に応じた複数のコースの設定、全国規模での講習会による指導者の技術確認と指導方法の標準化などの提言が得られた。

#### D. 考察

現時点では学会各支部の講習会実施状況は受講希望者の需要を満たしておらず、一方継続的な開催にあたっては運営事務局の労力を軽減する必要性が認められた。将来的には受講者のレベルに配慮した講習会の実施が望ましく、指導内容および指導方法の統一、標準化、研修効果の評価方法を検討する必要がある。また引き続き患者被検者ボランティアの安全に配慮したカリキュラムの作成と運営を要する。

#### E. 結論

今回の調査をもとに標準化された関節超音波講習会の立案を行う。平成24年度より初心者向けカリキュラム案に則り順次各支部主催講習会を開催する。

## 関節超音波検査を用いた関節リウマチの診断（分類）基準の作成

RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会

分科会長：小池隆夫

NTT 東日本札幌病院 院長

研究協力者：川上 純

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

### 研究要旨

2010 RA 分類基準に手指関節の関節超音波所見を加えることで RA をより早期から分類できるか否かを検討した。対象は、エントリー時には関節症状を説明するには RA が最も適した診断と考えられた、発症 1 年以内の早期関節炎 69 名である。すべての症例には血液検査に加え、両手指関節 22 部位を超音波で関節滑膜炎、腱鞘滑膜炎、骨侵食で評価した。69 名のなかで 54 名は超音波検査の一週以内に両手指関節の非造影 MRI も施行し、対称性滑膜炎、骨炎、骨侵食を評価した。RA の臨床診断は 3 ヶ月以内に DMARDs 導入がなされた症例とし、エントリー時のデータから 2010 RA 分類基準、超音波所見、MRI 所見を用いた RA 分類を試みた。37 名が臨床診断 RA、32 名が非 RA であり、最も RA に特異的な所見はパワードプラ (PD) グレード 2 以上の関節滑膜炎であった。これは非造影 MRI 骨炎よりも特異的に RA に分布した。2010 RA 分類基準は感度 59.5%、特異度 87.5%であった。関節滑膜炎 PD グレード 2 以上は感度 81.1%、特異度 93.8%であった。これらの組み合わせで最初に 2010 RA 分類基準を適応、これを満たさない場合に関節滑膜炎 PD グレード 2 以上を適応した場合は感度 97.3%、特異度 87.5%であった。以上の結果より、手指関節超音波は RA の診断に有用であり、特に PD グレード 2 以上の関節滑膜炎が最も RA に特異的であることが明らかとなった。RA の分類（診断）においては 2010 RA 分類基準→関節超音波 (PD グレード 2 以上の関節滑膜炎) の順に用いると高い感度と特異度で RA を分類（診断）できると考えられた。

### 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、そのためには早期からの適切な診断が必要である。早期診断においての 2010 RA 分類基準の臨床的な有用性は本邦においても明らかではあるが、この基準を用いても RA とは分類できない早期症例は存在する。今回は 2010 RA 分類基準に関節超音波所見を加えることで、RA の早期分類・診断がより効率的に行えるか否かを検討した。

### B. 研究方法

対象は、エントリー時には関節症状を説明するには RA が最も適した診断と考えられた、発症 1 年以内の早期関節炎 69 名である。この 69 名は 2010 年 5 月から 2011 年 6 月までの連続的な症例である。エントリー時にすべての症例には血液検査に加え、両手指関節 22 部位を超音波で関節滑膜炎、腱鞘滑膜炎、骨侵食で評価した。69 名のなかで 54 名は超音波検査の一週以内に両手指関節の非造影 MRI も施行し、対称性滑膜炎、骨炎、骨侵食を評価した。RA の臨床診断は 3 ヶ月以内に DMARDs 導入がなされた症例とし、エントリー時のデータから 2010 RA 分類基準、超音波所見、MRI 所見を用いた RA 分類を試みた (図 1 と図 2)。

(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. 臨床診断は 37 名が RA、32 名が非 RA であった。RA 37

名でメトトレキサートは 35 名に適応された (図 3)。

2. RA に最も特異的な血液検査は抗 CCP 抗体であった (表 1)。

3. RA には関節滑膜炎、腱鞘滑膜炎、骨侵食が有意に高頻度に分布したが、最も RA に特異的な所見はパワードプラ (PD) グレード 2 以上の関節滑膜炎であった。これは非造影 MRI 骨髄浮腫よりも特異的に RA に分布した (表 2)。

4. 2010 RA 分類基準は感度 59.5%、特異度 87.5%であった。関節滑膜炎 PD グレード 2 以上は感度 81.1%、特異度 93.8%であった (表 3)。これらの組み合わせで最初に 2010 RA 分類基準を適応、これを満たさない場合に関節滑膜炎 PD グレード 2 以上を適応した場合は感度 97.3%、特異度 87.5%であった (図 4)。

### D. 考察

手指関節超音波は RA の早期分類・診断には有用で、特に PD グレード 2 以上の関節滑膜炎が最も RA に特異的な所見であることが明らかとなった。また、この所見は非造影 MRI 骨炎よりも RA に特異的に分布した。2010 RA 分類基準では RA に分類されない症例においても PD グレード 2 以上の関節滑膜炎が陽性であれば RA と分類し、抗リウマチ治療が導入できると考えられた。

### E. 結論

RA の分類（診断）においては 2010 RA 分類基準→関節超音波 (PD グレード 2 以上の関節滑膜炎に着目) の順に用いると高い感度と特異度で RA を分類（診断）できることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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 2011 Dec 28 Epub ahead of print.

2. 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 2011 Sep 30 Epub ahead of print.

3. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. Mod Rheumatol 2011 Sep 6 Epub ahead of print.

4. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 50 (5): 962-965; 2011.

5. 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 山崎聡士, 中村英樹, 江口勝美. 【リウマチ診療における画像革命】MRI 画像の有用性と課題. 分子リウマチ治療 4(3): 120-126; 2011.

6. 川上 純, 川尻真也, 中村英樹, 玉井慎美, 寺田 馨, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチの診断. 2010RA 分類基準と画像診断. 九州リウマチ 31(2): 93-97; 2011.

### 2. 学会発表

1. Kawashiri SY, Nishino A, Suzuki T, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of 2010 rheumatoid arthritis criteria for rheumatoid arthritis 4th East Asian Group of

Rheumatology (EAGOR2011) 2011.10.15 Tokyo, Japan

2. 川尻真也, 鈴木貴久, 岡田覚丈, 古賀智裕, 喜多潤子, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純 関節リウマチ早期診断における関節超音波検査の有用性の検討 第 108 回日本内科学会総会・講演会 2011.04.15-04.17 東京

3. 川尻真也, 鈴木貴久, 中島好一, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純 リウマチ性疾患の画像 関節リウマチ早期診断における関節超音波検査の有用性の検討 第 55 回日本リウマチ学会総会・学術集会第 20 回 国際リウマチシンポジウム 2011.07.17-07.20 神戸市

4. 川尻真也, 有馬和彦, 鈴木貴久, 西野文子, 寶來吉朗, 中島好一, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純 関節リウマチ治療評価における関節エコーの有用性の検討 第 39 回日本臨床免疫学会総会 2011.09.15-09.17 東京

5. 川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 中島好一, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純 関節リウマチ早期診断における関節エコーの有用性の検討～2010 年関節リウマチ分類基準を加味して～ 第 26 回日本臨床リウマチ学会 2011.12.03-12.04 神奈川(横浜)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

なし。

図 1 【解析する対象】

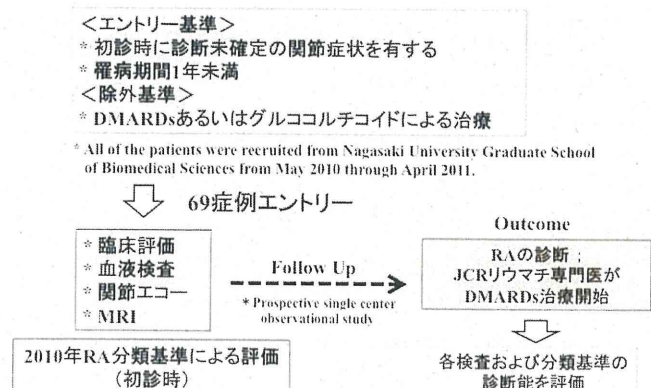




図2 【方法】

- \*血液検査: CRP, ESR, IgM-RF, anti-CCP antibody (ACPA), MMP-3
- \*関節エコー: 両手指
  - ・Scanner: TOSHIBA AplioXG, Transducer: 12 MHz
  - ・By a rheumatologist (S.K.) who was blinded to the clinical and laboratory findings
  - ・手・手指22関節
    - 両手関節(背側)
    - 1<sup>st</sup> - 5<sup>th</sup> MCP関節, 1<sup>st</sup> IP関節, 2<sup>nd</sup> - 5<sup>th</sup> PIP関節(背側)
    - 手部伸筋腱群, 手指屈筋腱
  - ・関節滑膜炎
    - Gray Scale (GS), Power Doppler (PD); 半定量法 grade 0 - 3 (S:kuillard M, et al. Arthritis Rheum 2003;48:955-962)
    - 腱鞘滑膜炎, 骨侵食の有無
  - ・Total GS and PD score; the sum of GS and PD scores obtained from each joint range: 0 - 66)
- \*非造影MRI: 両手指
  - ・Interpretation by 2 radiologists
  - ・対称性滑膜炎, 骨炎, 骨侵食の有無

図3 【臨床診断】

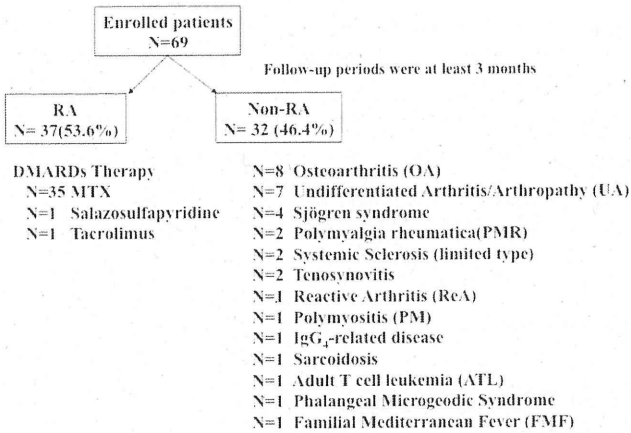


表1 エントリー時の患者背景

	RA N = 37	non-RA N = 32	p
年齢 (years <sup>a</sup> )	53.6 ± 17.2	54.5 ± 12.5	NS
女性/男性 (n)	28 / 9	26 / 6	NS
有症状期間 (months <sup>a</sup> )	4.0 ± 3.0	3.7 ± 2.9	NS
≥ 1.5 months / < 1.5 months	31 / 6	24 / 8	NS
圧痛関節数 (n <sup>a</sup> )	7.9 ± 7.6	5.6 ± 6.9	NS
腫脹関節数 (n <sup>a</sup> )	5.6 ± 6.9	3.4 ± 6.3	0.0104
CRP			
Positive / Negative	24 / 13	8 / 24	0.0009
Value (mg/dl <sup>a</sup> )	1.29 ± 2.94	0.40 ± 1.09	0.0003
ESR			
Positive / Negative	27 / 10	11 / 21	0.0013
Value (mm/hr <sup>a</sup> )	32.2 ± 24.5	18.0 ± 20.6	0.0009
CRP and/or ESR			
Positive / Negative	31 / 6	13 / 19	0.0002
IgM-RF			
Positive / Negative	26 / 11	8 / 24	0.0002
Titers: >×3 / ≤×3	17 / 20	3 / 29	0.0083
ACPA			
Positive / Negative	23 / 14	2 / 30	1.4×10 <sup>-6</sup>
Titers: >×3 / ≤×3	23 / 14	1 / 31	2.8×10 <sup>-7</sup>
IgM-RF and/or ACPA			
Positive / Negative	27 / 10	9 / 23	0.0002
Titers: >×3 / ≤×3	23 / 14	4 / 28	2.5×10 <sup>-5</sup>
MMP-3			
Positive / Negative	18 / 19	8 / 24	0.0432

<sup>a</sup>Mean ± SD  
Within group comparisons were assessed with Mann-Whitney's U test and χ<sup>2</sup> test (Fisher's exact probability test when appropriate)

表2 エントリー時の関節エコーおよびMRI所見

	RA N = 37	non-RA N = 32	P
関節エコー所見			
Gray Scale			
Grade ≥ 1 Presence / Absence	37 / 0	23 / 9	0.0005
Grade ≥ 2 Presence / Absence	33 / 4	12 / 20	6.9 × 10 <sup>-6</sup>
Grade = 3 Presence / Absence	21 / 16	1 / 31	1.9 × 10 <sup>-6</sup>
Total GS score (0-66) <sup>a</sup>	9.4 ± 7.6	3.7 ± 4.0	0.0001
Power Doppler			
Grade ≥ 1 Presence / Absence	34 / 3	10 / 22	1.7 × 10 <sup>-7</sup>
Grade ≥ 2 Presence / Absence	30 / 7	2 / 30	5.1 × 10 <sup>-10</sup>
Grade = 3 Presence / Absence	4 / 33	0 / 32	0.0764
Total PD score (0-66) <sup>a</sup>	4.2 ± 3.7	0.6 ± 1.1	9.7 × 10 <sup>-9</sup>
腱鞘滑膜炎			
Presence / Absence	21 / 16	6 / 26	0.0013
骨侵食			
Presence / Absence	7 / 30	0 / 32	0.0094
非造影MRI所見	N = 32	N = 22	
対称性滑膜炎			
Presence / Absence	28 / 4	16 / 6	NS
骨炎			
Presence / Absence	15 / 17	4 / 18	0.0300
骨侵食			
Presence / Absence	9 / 23	2 / 20	0.0838

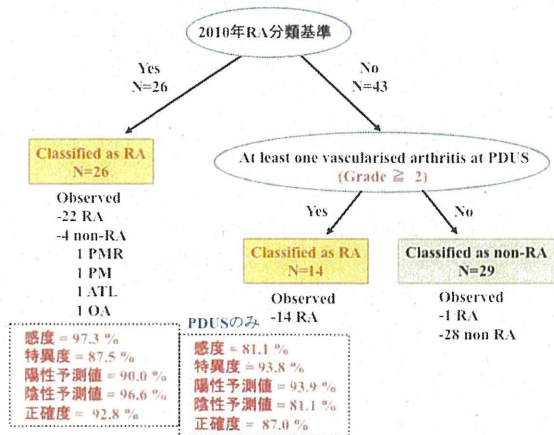
<sup>a</sup>Mean ± SD. (\*<sup>a</sup>)  
Within group comparisons were assessed with Mann-Whitney's U test and χ<sup>2</sup> test (Fisher's exact probability test when appropriate)

表3 2010年RA分類基準, 関節エコーおよびMRIによるRAの診断

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
2010年RA分類基準	59.5	87.5	84.6	65.1	72.5
血液検査					
CRP (Positive)	64.9	75.0	75.0	64.9	69.6
ESR (Positive)	73.0	65.6	71.1	67.7	69.6
IgM-RF (Positive)	70.3	75.0	76.5	68.6	72.5
ACPA (Positive)	62.2	93.8	92.0	68.2	76.8
MMP-3 (Positive)	48.6	75.0	69.2	55.8	60.9
関節エコー所見					
Gray Scale: grade ≥ 1	100	28.1	61.7	100	66.7
Gray Scale: grade ≥ 2	89.2	62.5	73.3	83.3	76.8
Gray Scale: grade = 3	56.8	96.9	95.5	66.0	75.4
Power Doppler: grade ≥ 1	91.9	68.8	77.3	88.0	81.2
Power Doppler: grade ≥ 2	81.1	93.8	93.8	81.1	87.0
Power Doppler: grade = 3	10.8	100	100	49.2	52.2
腱鞘滑膜炎 (Positive)	56.8	81.3	77.8	61.9	68.1
骨侵食 (Positive)	18.9	100	100	51.6	56.5
非造影MRI所見					
対称性滑膜炎 (Positive)	87.5	27.3	63.6	60.0	63.0
骨炎 (Positive)	46.9	81.8	78.9	51.4	61.1
骨侵食 (Positive)	28.1	90.9	81.8	46.5	53.7

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

図4 2010年RA分類基準および関節エコーを用いたRA診断のフローチャート



## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

(研究分担者 名簿順)

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成23年度）

研究代表者氏名： 宮坂 信之

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, <u>Miyasaka N</u> , Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N.	Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study.	Mod. Rheumatol.	21(1)	10-15	2011
2	Nakashioya H, Nakano K, Watanabe N, <u>Miyasaka N</u> , Matsushita S, Kohsaka H.	Therapeutic effect of D1-like dopamine receptor antagonist on collagen-induced arthritis of mice.	Mod. Rheumatol.	21(3)	260-266	2011
3	Koike R, Tanaka M, Komano Y, Sakai F, Sugiyama H, Nanki T, Ide H, Jodo S, Katayama K, Matsushima H, Miwa Y, Morita K, Nakashima H, Nakamura H, Natsumeda M, Sato Y, Semba S, Tateishi M, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	Tacrolimus-induced pulmonary injury in rheumatoid arthritis patients.	Pulm. Pharmacol. Ther.	24(4)	401-406	2011
4	Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nakajima A, Atsumi T, Yasuda S, Tanaka Y, Saito K, Tohma S, Fujii T, Ihata A, Tamura N, Kawakami S, Sugihara T, Ito S, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	The REAL database reveals no significant risk of serious infection during treatment with a methotrexate dose of more than 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	21(4)	444-448	2011
5	Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Tanaka Y, <u>Miyasaka N</u> .	Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs—a multicenter, double-blind, parallel-group trial.	Mod. Rheumatol.	21(5)	458-468	2011
6	Toyomoto M, Ishido S, <u>Miyasaka N</u> , Sugimoto H, Kohsaka H.	Anti-arthritis effect of E3 ubiquitin ligase, c-MIR, expression in the joints.	Int. Immunol.	23(3)	177-183	2011
7	Yamazaki H, Nanki T, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole for Pneumocystis pneumonia prophylaxis.	J. Rheumatol.	38(4)	777	2011
8	Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u> , Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T.	Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis.	Ann. Rheum. Dis.	70(7)	1208-1215	2011
9	Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsubo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M; REAL Study Group.	Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety.	J. Rheumatol.	38(7)	1258-1264	2011
10	Kaneko K, Miyabe Y, Takayasu A, Fukuda S, Miyabe C, Ebisawa M, Yokoyama W, Watanabe K, Imai T, Muramoto K, Terashima Y, Sugihara T, Matsushima K, <u>Miyasaka N</u> , Nanki T.	Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Res. Ther.	13(5)	R158	2011
11	Komano Y, Yagi N, Onoue I, Kaneko K, <u>Miyasaka N</u> , Nanki T.	Arthritic joint-targeting small interfering RNA-encapsulated liposome: implication for treatment strategy for rheumatoid arthritis.	J. Pharmacol. Exp. Ther.	340(1)	109-113	2012
12	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, <u>Miyasaka N</u> , Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group.	Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study.	Ann. Rheum. Dis.		2011 Nov 25. [Epub ahead of print]	
13	Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, <u>Miyasaka N</u> .	Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity.	Mod. Rheumatol.		2012 Jan 20. [Epub ahead of print]	
14	Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T, Nakajima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors.	Mod. Rheumatol.		2012 Feb 22. [Epub ahead of print]	

# 研究成果の刊行に関する一覧表（平成23年度）

研究分担者氏名： 天 野 宏 一

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yamanaka H, Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, <u>Amano K</u> , Kameda H, Takeuchi T	Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study)	Mod Rheumatol	21	122-133	2011
2	Takeuchi T, Tanaka Y, <u>Amano K</u> , Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Sato E, Saito K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H, Yamanaka H	Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study	Rheumatology	50	1908-1915	2011
3	Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Saito K, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, <u>Amano K</u> , Yamanaka H	Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study)	Mod Rheumatol	in press		
4	Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, <u>Amano K</u> , Takeuchi T	Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept	Mod Rheumatol	in press		
5	天野宏一	TNF阻害薬	日内会誌	100	2966-2971	2011
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						