

RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

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 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、評価法の妥当性を検討した。さらに、関節超音波検査を用いた新たな早期関節リウマチの分類・診断基準(新Nagasaki criteria)を提言しその有効性を確認した。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を作成し、日本リウマチ学会各支部による講習会を実施した。同時に本邦における関節超音波検査普及状況に応え、よりレベルの高い講習会の開催指針を立案し提言した。

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「日本リウマチ学会超音波標準化委員会」と食おう同で行い，この活動を通じて「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：
活動性関節リウマチの手指単関節（MCP,PIP）に対して定量評価を行った。治療開始前-8週間の血流変化率を単関節毎に算出した。また治療開始前-20週間の骨破壊進行度を算出し比較した。その結果，治療開始前-8週間で滑膜血流は70%改善を達成すると20週後，有意差をもって予後が改善することが判明した。

第2指 MCP 関節において，滑液貯留および撓側面評価が，評価者間再現性および全体評価に対する相対的重要性両者の観点から有用性が低いことが明らかとなった。またそれらを除外後，関節リウマチで最も罹患率の高い関節の1つである第2指 MCP 関節の本邦のエキスパート間の評価の一致性が高い

ことが示された。また滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

③ 新たな関節リウマチ診断（分類）基準の作成：

関節超音波パワードプラ検査による関節滑膜炎は MRI 骨炎と強い相関を認め、2010 関節リウマチ分類基準との組み合わせで、効率よく関節リウマチを早期に分類・診断できると考えられた（新 Nagasaki criteria）。また、関節超音波パワードプラ陽性の無症候性滑膜炎は、かなりの頻度で認められるも血清マーカーでの判断は難しいと思われた。同部位には超音波骨びらんが有意に検出され、関節超音波パワードプラ陽性無症候性滑膜炎は骨破壊のリスク因子と考えられた。

2 関節超音波検査の普及活動

初心者講習会開催指針に則った講習会が本年度開催され、今後実施経験を蓄積しつつ、標準化された初心者向け講習会が各支部で順次開催予定である。さらに中上級者向け講習会開催指針案が提言に基づき作成された。それぞれ指針に則り標準化されたカリキュラムで普及活動を行うことにより、拠点病院における診療の質向上、標準化に寄与することが期待される。また中上級者向け講習会を全国規模で中央開催し、定期的に講習会の研修効果の評価ならびにカリキュラムの検証を JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会が中心になって定期的実施すること、講習会を通じて研修修了者がお互いに連携をとり、さらに各支部において指導的な役割を担うことにより、拠点病院間のネットワーク構築に寄与することが可能と思われる。

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。今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。さらに、関節超音波検査を加えた関節リウマチの早期分類・診断基

準を提言した（新 Nagasaki criteria）。今後は九州地区を中心に、この診断基準の妥当性／有効性を検討することにより、関節リウマチ診療拠点ネットワーク作り（九州版）を試験的に試みる予定である。さらに、このような形で「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

Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis.* 71(9):1583-5.2012

Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis;* 71(11):1820-6.2012

Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasawa K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious

infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*;64(8):1125-34.2012

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. *Rheumatol Int*. 32(6):1617-24.2012

Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 32(6):1511-9.2012

Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, 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*. 71(6):817-24,2012

Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. 22(4):498-508,2012

Kamishima T, Kato M, Atsumi T, Koike T, Onodera Y, Terae S. Contrast-enhanced whole body joint MR Imaging in rheumatoid patients on tumour necrosis factor-alpha agents: a pilot study to evaluate novel scoring system for MR synovitis *Clin Exp Rheumatol*. 31(1):154,2013

Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T.

Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint *Rheumatology(Oxford)*, 2012(in press)

Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harugau M.

A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol*.2012(in press)

Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.

Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol*. 2012(in press)

2. 学会発表

Koike,T. "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome;CAPS", Manila, Filipin, Asian Lupus Summit 2012,November 29,2012

Koike,T. "New Concepts in Antiphospholipid syndrome", Manila, Filipin, Asian Lupus Summit 2012,November 30,2012

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

滑膜病変評価における検者間再現性の検討ならびに主要評価項目の同定

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
分科会長・研究分担者 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

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る。本研究では滑膜病変のより正確な評価を可能とする手法を確立し標準化すること長期的目的とし、その基盤構築のため、第2指 MCP 関節評価における評価者間再現性を検討し、主要評価項目を同定することを短期的目的とした。

関節リウマチ患者 30 症例の、第2指 MCP 関節 30 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 240 画像を使用した。日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化小委員 12 名により、各関節毎および各画像毎の滑膜炎の重症度が評価された。評価は VAS (0-100) で評価された。評価者間再現性は級内相関係数 (ICC)、関節全体としての評価に対する各評価項目の相対的重要性は重回帰分析で評価した。

初期解析結果より滑液貯留および橈側面評価は除外された。除外後の全ての評価項目での評価者間再現性は良好であった (ICC 0.736)。各評価項目別ではグレースケール滑膜肥厚よりパワードブラ、腱鞘滑膜より関節滑膜、掌側面より背側面、活動性の低い関節よりも活動性の高い関節において評価者間再現性は良好であった。また各評価項目の相対的重要性は、グレースケール滑膜肥厚よりパワードブラ、腱鞘滑膜より関節滑膜で高かった。またグレースケール評価では背側-橈側/縦断、掌側-橈側/縦断、掌側/横断の撮像面、パワードブラ評価では背側-正中/縦断、掌側-橈側/縦断の撮像面での相対的重要性が低かったが、多くの撮像面における所見が独立した重要性を持つ因子として同定された。

今回の検討により、第2指 MCP 関節において、滑液貯留および橈側面評価が、評価者間再現性および全体評価に対する相対的重要性両者の観点から有用性が低いことが明らかとなった。またそれらを除外後、関節リウマチで最も罹患率の高い関節の1つである第2指 MCP 関節の本邦のエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。また滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

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る。本研究では滑膜病変のより正確な評価を可能とする手法を確立し標準化すること長期的目的とし、その基盤構築のため、第2指 MCP 関節評価における評価者間再現性を検討し、主

要評価項目の同定することを短期的目的とした。

B. 研究方法

2011年3月から8月にかけて関節エコーを施行された関節リウマチ患者 30 症例の、第2指 MCP 関節 30 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 240 画像を使用した (図 1)。機器は日立メディコ

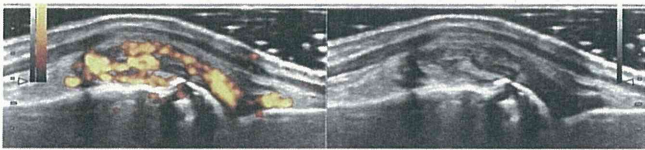
HI VISION Preirus/Avius、東芝メディカルシステムズ Aplio 300/XG、または GE ヘルスケア LOGIQ S6 が用いられた。

図 1. 第 2 指 MCP 関節の画像セット例

背側-尺側 (縦断像)



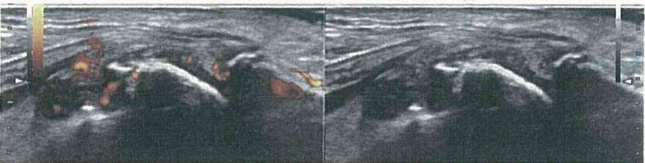
背側-正中 (縦断像)



背側-橈側 (縦断像)



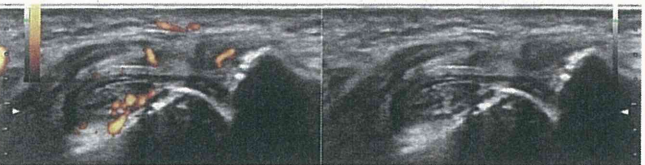
橈側 (縦断像)



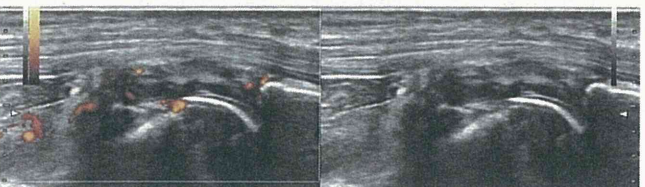
背側 (横断像)



掌側-橈側 (縦断像)



掌側-尺側 (縦断像)



掌側 (横断像)



日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化小委員で回答が得られた 12 名(表 1)により、各関節毎および各画像毎の滑膜炎の重症度が評価された。評価は VAS (0-100) で評価された。

表 1. 回答施設および代表委員

施設 (回答順)	代表委員
北海道内科リウマチ科病院	深江 淳
長崎大学	川上 純
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ通風センター	瀬戸洋平
京都府立医科大学	川人 豊
京都大学	伊藤 宣
富山大学	松下 功
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター	大野 滋
岡山大学	西田圭一郎
三井記念病院	鈴木 毅
名古屋医療センター	金子敦史
順天堂大学	小笠原倫大
千葉大学	池田 啓

評価者間再現性は級内相関係数 (ICC) (二元配置変量モデル、絶対一致、単一測定値)、関節全体としての評価に対する各評価項目の相対的重要性は重回帰分析で評価した。

倫理面へ配慮し、診療画像は完全に匿名化した上で取り扱った。

C. 研究結果

回収された 40 項目 x 30 関節 x 12 評価者 = 14,400 項目より、判定困難、不明、ならびに外れ値の 124 項目が除外され、14,276 項目で初期解析がなされた。初期解析の結果では、滑液貯留は評価者間再現性、ならびに相対的重要性が低く (ICC 0.356、重回帰分析における標準化係数β 0.087)、また橈側面からの評価も同様であったため (ICC 0.489、重回帰分析ではモデルから除外)、その後の解析から除外された。

表 2. 各条件下における評価者間再現性

除外後の全ての評価項目、ならびに総合評価

条件		関節/腱鞘	滑膜肥厚/ドブラ	画像数	ICC	95% CI			
各画像/関節全体	撮像面	全て	全て	681	0.736	(0.690-0.775)			
			滑膜肥厚	319	0.639	(0.571-0.699)			
			ドブラ	334	0.814	(0.776-0.847)			
		全て	関節滑膜	滑膜肥厚	211	0.632	(0.555-0.700)		
			腱鞘滑膜	79	0.508	(0.403-0.614)			
		全て	関節滑膜	ドブラ	220	0.834	(0.792-0.868)		
			腱鞘滑膜	85	0.73	(0.660-0.795)			
		各画像毎	撮像面	全て	背側-尺側/縦断	28	0.69	(0.557-0.814)	
					背側-正中/縦断	29	0.671	(0.540-0.798)	
					背側-橈側/縦断	27	0.628	(0.480-0.773)	
					背側-横断	滑膜肥厚	26	0.634	(0.486-0.779)
					掌側-橈側/縦断	26	0.47	(0.319-0.648)	
					掌側-正中/縦断	53	0.524	(0.408-0.645)	
					掌側-横断	50	0.463	(0.327-0.604)	
					背側-尺側/縦断	28	0.886	(0.820-0.938)	
背側-正中/縦断	29				0.871	(0.797-0.928)			
背側-橈側/縦断	29				0.834	(0.738-0.907)			
背側-横断	ドブラ				27	0.764	(0.644-0.866)		
掌側-橈側/縦断	27				0.77	(0.661-0.867)			
掌側-正中/縦断	57				0.792	(0.724-0.855)			
掌側-横断	54				0.784	(0.706-0.853)			
関節全体	総合評価				関節滑膜	28	0.677	(0.538-0.806)	
		腱鞘滑膜	滑膜肥厚	23	0.644	(0.498-0.792)			
		総合評価	29	0.593	(0.442-0.743)				
		関節滑膜	26	0.717	(0.575-0.839)				
		腱鞘滑膜	ドブラ	28	0.658	(0.529-0.788)			
		総合評価	29	0.69	(0.542-0.818)				
		総合評価	28	0.664	(0.517-0.798)				

での評価者間再現性は良好であった (それぞれ ICC 0.736、ICC 0.664)。各評価項目別ではグレースケール滑膜肥厚よりパワードブラ、腱鞘滑膜より関節滑膜、掌側面より背側面、活動性の低い関節よりも活動性の高い関節において評価者間再現性は良好であった (表 2)。

また各評価項目の相対的重要性は、グレースケール滑膜肥厚よりパワードブラ、腱鞘滑膜より関節滑膜で高かった。またグレースケール評価では背側-橈側/縦断、掌側-橈側/縦断、掌側/横断の撮像面、パワードブラ評価では背側-正中/縦断、掌側-橈側/縦断の撮像面での相対的重要性が低かったが、多くの撮像面における所見が独立した重要性を持つ因子として同定された。

表 3. 各評価項目の相対的重要性

従属変数	独立変数	標準化係数	P 値
滑膜炎の活動性	滑膜肥厚の程度	0.272	<0.001
	滑膜ドブラシグナルの程度	0.695	<0.001
滑膜肥厚の程度	関節滑膜肥厚の程度	0.855	<0.001
	腱鞘滑膜肥厚の程度	0.199	<0.001
滑膜ドブラシグナルの程度	関節滑膜ドブラシグナルの程度	0.74	<0.001
	腱鞘滑膜ドブラシグナルの程度	0.288	<0.001
滑膜肥厚の程度	背側-尺側/縦断	0.254	<0.001
	背側-正中/縦断	0.298	<0.001
	背側-橈側/縦断	-0.029	0.552
	背側/横断	0.27	<0.001
	掌側-橈側/縦断	0.133	<0.001
	掌側-正中/縦断 (関節滑膜)	-0.041	0.305
	掌側-正中/縦断 (腱鞘滑膜)	0.233	<0.001
	掌側/横断 (関節滑膜)	0.055	0.156
	掌側/横断 (腱鞘滑膜)	0.022	0.555
	背側-尺側/縦断	0.157	0.001
滑膜ドブラシグナルの程度	背側-正中/縦断	0.032	0.486
	背側-橈側/縦断	0.408	<0.001
	背側/横断	0.145	<0.001
	掌側-橈側/縦断	0.071	0.025
	掌側-正中/縦断 (関節滑膜)	0.01	0.755
	掌側-正中/縦断 (腱鞘滑膜)	0.139	0.002
	掌側/横断 (関節滑膜)	0.122	0.001
掌側/横断 (腱鞘滑膜)	0.167	<0.001	

D. 考察

今回の検討により、第2指 MCP 関節において、滑液貯留および撓側面評価が、評価者間再現性および全体評価に対する相対的重要性両者の観点から有用性が低いことが明らかとなった。またそれらを除外後、関節リウマチで最も罹患率の高い関節の1つである第2指 MCP 関節の本邦のエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。また滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

E. 結論

網羅的関節エコー画像による解析により、第2指 MCP 関節において信頼性および重要度の高い評価項目が抽出され、各関節の評価方法の最適化に応用可能と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

1. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis to predict methotrexate requirement. *Arthritis Rheum*, in press.

2. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 799-803

和文

1. 池田啓, 中込大樹, 中島裕史. 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. *治療* 2012; 94; 214-20

2. 学会発表

国内学会

1. 池田啓(インストラクター). 日本リウマチ学会関東支部関節超音波講習会. 2011年12月2日, 東京.

2. 池田啓. シンポジウム1「RAの画像診断と治療」. 関節リウマチ診療における超音波検査の展望. 第23回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2012年12月1日, 東京.

3. 池田啓. ランチョンセミナー リウマチ診療における超音波検査の有用性. 第48回日本超音波医学会中国地方会学術集会. 2012年9月8日, 広島.

4. 池田啓(演者・デモンストレーター). ハンズオンセッション リウマチ診療における超音波検査. 第85回日本超音波医学会学術集会. 2012年5月27日, 東京.

5. 牧田荘平, 鈴木快枝, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 岩本太郎, 大久保綾子, 小林芳久, 中込大樹, 渡邊紀彦, 中島裕史. 全身性エリテマトーデスを合併した関節リウマチ3症例に対するアバタセプトの有効性の検討. 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012年4月28日, 東京.

6. 松村竜太郎, 鈴木智, 杉山隆夫, 北靖彦, 海辺剛志, 中川典明, 李泰鉉, 池田啓, 平栗雅樹, 縄田泰史. 生物学的製剤使用中の関節リウマチ患者は経済面から生物学的製剤の費用、効果をどう評価しているか? 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012年4月27日, 東京.

7. 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による 2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準の精度の向上. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012 年 4 月 27 日, 東京.

8. 池田啓. 関節エコーによる滑膜炎評価方法と関節リウマチ診療応用の国際的な流れ. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, イブニングセミナー「日本における関節エコーの可能性 -RA の早期診断・治療に向けて-」. 2012 年 4 月 27 日, 東京.

9. 池田啓. 関節エコーによる関節リウマチの滑膜炎評価 -日本リウマチ学会関節エコー撮像ガイドラインの活用-. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, ハンズオンセミナー. 2012 年 4 月 27 日, 東京.

10. 池田啓. リウマチ性疾患における関節エコーによる滑膜評価の実践. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Meet the Expert 2012 年 4 月 26 日, 東京.

国際学会

1. Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi K, Nakajima H. Time-integrated synovitis activity assessed by power Doppler ultrasound significantly correlates with radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate alone but not in those treated with TNF antagonists. 2012 American College of Rheumatology Annual Meeting. November 2012, Washington D.C., USA

1. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T,

Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. 2012 European League Against Rheumatism Congress. June 2012, Berlin, Germany

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

関節超音波検査の画像的寛解判断に関する滑膜血流シグナルの意義

研究協力者 谷村 一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長
分科会長・研究分担者 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: 関節超音波検査は個々の関節の詳細な構造と、関節炎を反映する異常血流を描出することが可能である。我々が開発した滑膜血流の評価が可能な定量法を用いて、半定量スコアの妥当性と、診断及び評価法への有用性を検討した。

活動性関節リウマチ(RA)の手指単関節(MCP,PIP)に対して半定量4段階評価と、定量評価を行い両者を比較した結果、半定量スコア Grade 0、1、2、3は定量測定においても明瞭に区分されることが判明した。次に診断未確定患者の各々の手指関節の定量数値の総和を算出し、最終診断でこれらの群よりRA群、non-RA群の二群に分類した後、両群の定量数値総和を比較した。この二群を分類する理想的カットオフ値を算出したところ、この数値は半定量スコア Grade 2の定量域下限とほぼ一致した。

活動性RAの手指単関節(MCP,PIP)に対して定量評価を行った。治療開始前-8週間の血流変化率を単関節毎に算出した。また治療開始前-20週間の骨破壊進行度を算出し比較した。その結果、治療開始前-8週間で滑膜血流は70%改善を達成すると20週後、有意差をもって予後が改善することが判明した。

A. 研究目的

関節超音波検査は、関節炎の詳細な情報を描出することが可能であり、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程度を評価するのに有効である。欧州では、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、詳細な関節所見の変化を解析することは困難である。我々は滑膜異常血流の定量法を考案し、その正確性を実証してきた。今回は本法を用いて、抗リウマチ治療後、低疾患活動性を得た患者でも、関節単位では滑膜血流が残存している関節に注目し、その血流変化と予後を検討した。

B. 研究方法

検討: ACR1987分類基準にて確定診断され、DAS28-ESR(>2.7)で活動期のRA患者32症例を対象とした。生物学的製剤による治療開始前、8週、20週、40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、50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。使用機器は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

結果: RA32例(平均年齢54, 女:男=30:2)の生物学的製剤治療群において、治療開始時、DAS28-ESRは8週間後有意差をもって低下しその後は維持された。

観察期間すべてにわたって、滑膜血流陰性の関節群はもともと骨破壊進行は低値であった。また全身所見の改善とともに血流が低下し、8週以後は陰転した関節群の骨破壊進行は、上記の血流陰性関節と同等に良好であった。

8週以後も血流が陽性であった関節群において、個々の関節ごとに滑膜血流の総和を求めた。この滑膜血流総和の中央値から低値群、高値群の二群に区分し、両者の骨破壊進行度を比較したが、有意差は認めなかった。

D. 考察

RA では、炎症暴露の積み重ねが骨破壊につながると考えられている。すなわち、滑膜血流の時間積分値と、骨破壊進行度は関連するはずである。Naredo らは全身の関節の滑膜血流陽性数の時間積分は、骨破壊進行度と関連すると報告した。

我々は、定量評価を用いて、局所の滑膜血流変化を解析した結果、治療後に滑膜血流が残存した関節では、その時間総和に関連せず骨破壊が進行することを今回初めて明らかにした。この結果の理由は現時点では明らかではないが、観察した対象は、生物学的製剤により全身所見の改善後も滑膜血流が残存した関節であり、特殊な炎症の可能性もある。このような所見は詳細な単関節の観察から明らかになったものであるが、更に多施設での確認が必要である。

生物学的製剤等による RA の治療で、全身所見の改善とともに滑膜血流が消失した関節は、予後が改善されると結論出来る。近年、Dougados らは multicentric, prospective な検討から、同様の結論を示している。

RA では、構造的寛解を達成するには、臨床寛解とともに局所では滑膜血流が消失することが必要である。すなわち、滑膜血流が残存していることは、その時点でまだ骨破壊が停止していないことを意味する。

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

RA の構造的寛解の達成のためには、局所の滑膜血流の消失をもって、RA の病的関節破壊の停止と判断する。滑膜血流変化を含めた、T2T アプローチが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T.
Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint
Rheumatology(Oxford), 2012(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

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
分担研究報告書

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

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
分科会長・研究分担者 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 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、初級者向け講習会の実施指針を作成、これをもとに日本リウマチ学会支部主催による講習会を実施した。同時に本邦における関節超音波検査普及状況に応え、よりレベルの高い講習会の開催指針を立案、提言した。

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、講習会を通じて関節リウマチ（RA）診療の標準化と質の向上、RAの専門診療拠点病院間のネットワーク構築に寄与する。

B. 研究方法

(1) 初級者向け講習会の指針作成と実施；平成23年度に実施した日本リウマチ学会（以下 JCR）各支部における関節超音波講習会の実態調査を基に、JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会と本分科会の連携により「JCR 関節超音波検査初心者向け講習会開催指針（案）」（以下初心者講習会開催指針）を立案した。JCR 理事会の承認を経て、これに則り平成24年9月 JCR 近畿支部、同年12月同関東支部において初心者向け講習会を実施し、問題点、改善点を抽出した。

(2) 中上級者向け講習会の指針立案と提言；本邦における関節超音波検査の普及に伴い、初心者レベルの講習を修了し、診療拠点となり得る専門施設において日常的に検査を実施している医師、検査技師

のニーズに応えた、よりレベルの高い講習会の開催指針を立案、提言した。

（倫理面への配慮）

本研究は関節超音波講習会の指針立案と実施よりなり、医療行為をはじめとする研究対象に対する介入を行っておらず、倫理的問題は存在しない。

C. 研究結果

(1) 平成24年9月 JCR 近畿支部において初心者講習会開催指針に則った最初の講習会が開催された（講習会所要時間5時間、講義および手・手指・膝関節および患者を被検者とした病的所見の実習）。開催対象として設定した通り、初心者が参加者の大半を占めた。当講習会終了時実施した参加者アンケートの結果、講習会全体および講義、各検査部位の実習の満足度は良好であった。所要時間は「ちょうどよい」から「少し短い」、参加費用は「ちょうどよい」から「少し高額」という意見が多く、配布資料の充実を望む意見がみられた。

(2) 本邦に先行して関節超音波検査が普及し、学会を主体として講習会開催概要が確立されている欧米の習熟度別講習会を参考とし、中上級者向け講習会

の指針立案を行い、以下の内容を骨子として JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会に提案した；初心者向け講習会で実施した基本的検査技術を習得し、一定の検査実施経験を有する医師、検査技師を対象、全国規模で中央開催、①主要な全解剖部位の網羅、②滑膜病変の定量的評価、③主要な骨、軟骨、腱病変の評価、④関節リウマチ診療に関連する他の病態・病的所見、⑤超音波検査機器ならびに検査実施の精度管理、⑥診療・臨床研究における使用、を履修内容とする。これを基に JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会において、平成 25 年度の開催を目標に中上級者向け講習会開催指針案を作成した。

D. 考察

初心者講習会開催指針に則った講習会が本年度開催され、今後実施経験を蓄積しつつ、標準化された初心者向け講習会が各支部で順次開催予定である。さらに中上級者向け講習会開催指針案が提言に基づき作成された。それぞれ指針に則り標準化されたカリキュラムで普及活動を行うことにより、拠点病院における診療の質向上、標準化に寄与することが期待される。

また中上級者向け講習会を全国規模で中央開催し、定期的に講習会の研修効果の評価ならびにカリキュラムの検証を JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会が中心になって定期的実施すること、講習会を通じて研修修了者がお互いに連携をとり、さらに各支部において指導的な役割を担うことにより、拠点病院間のネットワーク構築に寄与することが可能と思われる。

E. 結論

平成 25 年度の初心者向け講習会継続実施、中上級者向け講習会開催を予定しており、講習会の指針を作成、検証することを通じて今後の拠点病院ならびにネットワーク形成に寄与する方針である。

関節超音波検査を用いた早期関節リウマチの分類（診断）基準（新 Nagasaki criteria）の
提言とその妥当性の検討

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
分科会長・研究分担者 小池隆夫 NTT 東日本札幌病院 院長

研究要旨

今年度は、RA の早期分類（診断）における関節超音波の有用性を評価し、かつ、臨床的寛解と超音波画像的寛解の相違についても解析した。RA の早期分類（診断）における関節超音波の有用性に関しては、両側手指関節超音波検査と非造影 MRI 検査を施行した DMARDs ナイーブ早期関節炎患者 77 症例を対象とした。これらに昨年度に提唱した分類アルゴリズムを当てはめると、効率よく RA を早期に分類・診断できることが確認された。また、超音波関節滑膜炎の重症度と MRI 骨炎が強く相関することも明らかとなった。臨床的寛解と超音波画像的寛解の相違については、SDAI 寛解が 6 ヶ月以上持続する 29 症例で評価した。それでは 31.8% に 1 部位以上に PD グレード 2 以上の関節滑膜炎が検出され、この部位には有意に超音波骨びらんを認め、臨床的寛解が持続しても、必ずしも画像的寛解には至っていないことが明らかとなった。今後は今回得られた知見を、RA 診療拠点病院のネットワークで検証し、関節超音波検査の有用性を浸透されることが重要と考えられる。

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、それには早期からの適切な診断とフォローアップが肝要となる。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あるが、これを用いても分類できない症例は認められ、また、この分類基準には画像所見は含まれていない。今回、RA の早期分類（診断）における関節超音波の有用性を評価し、かつ、臨床的寛解と超音波画像的寛解の相違について解析した。

B. 研究方法

RA の早期分類（診断）における関節超音波の有用性に関しては DMARDs ナイーブ早期関節炎患者 77 症例を対象とし、全例に両側手指関節超音波検査と非造影 MRI 検査を施行した。それに加え、30 症例を対象に、関節超音波所見と MRI 骨炎との相関を解析した。また、臨床的寛解と超音波画像的寛解の相違に関しては、SDAI 寛解が 6 ヶ月以上持続する 29 症例を対象に両側手指関節超音波所見と血清マーカーを評価した。

（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. 早期分類（診断）における有用性の検討

リウマチ専門医が 3 ヶ月以内に DMARDs を導入した

症例をゴールドスタンダード RA と判断すると、超音波では PD グレード 2 以上の関節滑膜炎 (1 部位以上)、MRI では骨炎 (1 部位以上) が最も RA に特異的な所見であり、p 値は PD グレード 2 以上の関節滑膜炎が優れていた (表 1)。また、昨年度に提唱した早期関節炎の分類アルゴリズムは効率よく早期 RA を分類・診断できることが検証された (図 1)。

2. 関節超音波所見と MRI 骨炎との相関の検討

30 症例の手指関節 660 部位を評価した。表 2 に示すように、超音波関節滑膜炎の重症度 (GS、PD のグレード) および 超音波骨びらん (有無) と MRI 骨炎 (有無) は強く相関した。

3. 臨床的寛解と超音波画像的寛解の相違の検討

表 3 に示すように、SDAI が 6 ヶ月以上持続する臨床的寛解 RA 患者において、1 患者あたりの陽性部位は少ないも、過半数では関節滑膜炎を認めた。特に 31.8% の患者では 1 部位以上に PD グレード 2 以上の関節滑膜炎が検出され、この部位には有意に超音波骨びらんを検出した。PD スコアと血清マーカーには相関を認めなかった (図 2)。

D. 考察

関節超音波 PD 関節滑膜炎は MRI 骨炎と強い相関を認め、2010 RA 分類基準との組み合わせで、効率

よくRAを早期に分類・診断できると考えられた(新Nagasaki criteria)。また、関節超音波PD陽性の無症候性滑膜炎はかなりの頻度で認められるも血清マーカーでの判断は難しいと思われた。同部位には超音波骨びらんが有意に検出され、関節超音波PD陽性無症候性滑膜炎は骨破壊のリスク因子と考えられた。

E. 結論

今回の検討でRAの分類(診断)とフォローアップにおける関節超音波検査の有用性が明らかとなった。今後は各地域のRA診療拠点病院とのネットワークで、今回得られた知見を、より多数の施設・症例で検証・評価することが必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 2012 Jun 6.
- 2) Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 23 (1): 36-43, 2012.
- 3) 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. 早期関節炎の鑑別診断. 第56回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2012年4月.
- 2) 川尻真也, 西野文子, 鈴木貴久, 中島好一, 寶來吉朗, 岡田覚丈, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 江口勝美, 川上 純. 臨床的寛解に到達した関節リウマチ患者における関節エコー所見の意義の検討. 第56回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2012年4月.
- 3) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. RAの画像診断と治療: MRIによる診断と評価. 第23回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2012年12月.

(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。

表1. 2010年RA分類基準, 関節超音波および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	68.2	75.8	78.9	64.1	71.4
血液検査					
CRP (Positive)	68.2	78.8	81.1	65.0	72.7
ESR (Positive)	79.5	66.7	76.1	71.0	74.0
RF (Positive)	65.9	54.5	65.9	54.5	61.0
ACPA (Positive)	63.6	90.9	90.3	65.2	75.3
関節超音波所見					
Gray Scale; grade 1	97.7	27.2	64.2	90.0	67.5
Gray Scale; grade 2	88.6	63.6	76.5	80.8	77.9
Gray Scale; grade 3	54.5	93.9	92.3	60.8	71.4
Power Doppler; grade 1	88.6	66.7	78.0	81.5	79.2
Power Doppler; grade 2	81.8	90.9	92.3	78.9	85.7
Power Doppler; grade 3	27.2	96.9	92.3	50.0	57.1
腫痛滑膜炎 (Positive)	56.8	75.8	75.8	56.8	64.9
骨びらん (Positive)	20.5	100	100	48.5	54.5
単純MRI所見					
対称性滑膜炎 (Positive)	90.9	21.2	60.6	63.6	61.0
骨炎 (Positive)	47.7	87.9	84.0	55.8	64.9
骨びらん (Positive)	25.0	90.9	78.6	47.6	53.4

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value

図1. 2010 RA分類基準と超音波/MRIを組み合わせたRA分類基準案 (新Nagasaki criteria)

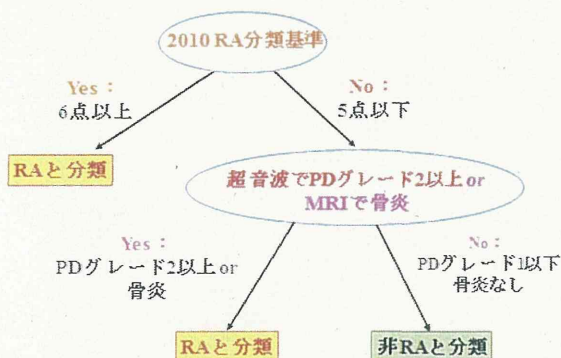


表2. 関節超音波所見とMRI骨炎の相関解析

		Total joints (660 joints)		Wrist joints (60 joints)		MCP joints (300 joints)		PIP joints (300 joints)	
		(-): MRI-proven osteitis							
		n	(-)	n	(-)	n	(-)	n	(-)
MSKUS-proven synovitis*	GS Grade 0	434	0 (0)	21	0 (0)	198	0 (0)	215	0 (0)
	Grade 1	81	1 (1.2)	10	1 (10)	34	0 (0)	37	0 (0)
	Grade 2	83	25 (30.1)	20	18 (90)	36	4 (11.1)	27	3 (11.1)
	Grade 3	62	38 (61.3)	9	9 (100)	32	21 (65.6)	21	8 (38.1)
			$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$
US所見のSeverityとMRI骨炎は相関する	PD Grade 0	519	0 (0)	22	0 (0)	230	0 (0)	267	0 (0)
	Grade 1	37	6 (16.2)	11	4 (36.4)	17	1 (5.9)	9	1 (11.1)
	Grade 2	59	31 (52.5)	16	13 (81.3)	28	13 (46.4)	15	5 (33.3)
	Grade 3	45	27 (60.0)	11	11 (100)	25	11 (44.0)	9	5 (55.6)
			$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$
MSKUS-proven bone erosion*	Absence	620	30 (4.8)	45	14 (31.1)	279	9 (3.2)	296	7 (2.4)
	Presence	40	34 (85)	15	14 (93.3)	21	16 (76.2)	4	4 (100)
		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$	

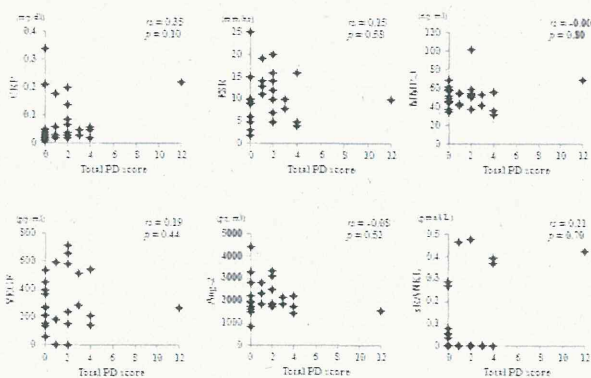
* Cochran-Armitage test = χ^2 test

表3. PDシグナル残存の有無による患者背景の比較

	PD陽性 (n=12)	PD陰性 (n=17)	P	PD grade 0/1 (n=20)	PD grade 2/3 (n=9)	P
年齢; 歳	50.5 (30-72)	57.0 (35-80)	NS	58.5 (30-80)	56 (35-74)	NS
性別; F/M	8/4	13/4	NS	15/5	7/2	NS
発病期間; months*	21 (11-30.0)	20 (13-57)	NS	20 (11-57)	21 (11-30.0)	NS
寛解持続期間; months*	11 (6-24)	10 (6-26)	NS	8.5 (6-26)	12 (6-21)	NS
RF陽性; n (%)	10 (83.3)	15 (88.1)	NS	15 (80.0)	8 (88.9)	NS
ACPA陽性; n (%)	10 (83.3)	15 (88.2)	NS	15 (80.0)	9 (100)	NS
DMARDs治療; n (%)	10 (83.3)	17 (100)	NS	15 (80.0)	9 (100)	NS
ステロイド併用; n (%)	0 (0)	0 (0)	NS	0 (0)	0 (0)	NS
生物学的製剤治療; n (%)	7 (58.3)	5 (29.4)	0.12	11 (55.0)	1 (11.1)	0.032
圧痛関節数; n/68	0	0	NS	0	0	NS
腫脹関節数; n/66	0	0	NS	0	0	NS
超音波全腕VAS; mm*	3 (0-10)	3 (0-10)	NS	3 (0-10)	0 (0-10)	NS
医師全腕VAS; mm*	3 (0-5)	3 (0-10)	NS	3 (0-10)	1 (0-10)	NS
CRP; mg/dl	0.03 (0.01-0.24)	0.05 (0.02-0.22)	NS	0.03 (0.01-0.24)	0.05 (0.02-0.22)	NS
ESR; mm/hr*	9 (2-25)	11 (4-20)	NS	10.5 (2-25)	8 (4-14)	NS
DAS28*	1.60 (0.52-2.20)	1.74 (0.97-2.17)	NS	1.73 (0.52-2.30)	1.60 (0.87-1.80)	NS
CDAI*	0.65 (0-1.50)	0.60 (0-2.00)	NS	0.60 (0-1.50)	0.10 (0-2.00)	NS
SDAI*	0.77 (0.01-2.01)	0.62 (0.02-2.03)	NS	0.75 (0.01-2.01)	0.24 (0.02-2.03)	NS
Boolean解析; n (%)	12 (100)	17 (100)	NS	20 (100)	9 (100)	NS
関節エコー所見			NS			NS
対称性滑膜炎*	0 (0-2)	4 (1-15)	<0.0001	1 (0-11)	4 (2-15)	0.0010
骨炎*	0	2 (1-12)	<0.0001	0 (0-4)	3 (2-12)	0.0001
腫痛滑膜炎; n (%)	2 (16.7)	4 (23.5)	NS	3 (15.0)	3 (33.3)	NS
骨びらん; n (%)	1 (8.3)	8 (47.1)	0.032	2 (10.0)	7 (77.8)	0.0007

* Median (range) * Within-group comparisons were assessed with Mann-Whitney's U test and χ^2 test

図2. 残存するPDスコアと血清マーカーとの相関



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24年度）

研究代表者氏名： 宮 坂 信 之

雑誌

1/2

	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	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
2	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.	22(6)	814-822	2012
3	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.	22(6)	849-858	2012
4	Suzuki F, Kubota T, Miyazaki Y, Ishikawa K, Ebisawa M, Hirohata S, Ogura T, Mizusawa H, Imai T, <u>Miyasaka N</u> , Nanki T.	Serum level of soluble CX3CL1/fractalkine is elevated in patients with polymyositis and dermatomyositis, which is correlated with disease activity.	Arthritis Res. Ther.	2012 Mar 6;14(2):R48 [Epub ahead of print]		
5	Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tanura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M: for the REAL Study Group.	Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of TNF antagonists during three years in rheumatoid arthritis patients.	Arthritis. Care Res.	64(8)	1125-1134	2012
6	Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tanura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M: for the REAL Study Group.	Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules.	Ann. Rheum. Dis.	71(11)	1820-1826	2012
7	Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u> , Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T.	Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study.	Ann. Rheum. Dis.	71(9)	1583-1585	2012
8	Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology.	Mod. Rheumatol.	2012 May 10 [Epub ahead of print]		
9	Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, <u>Miyasaka N</u> .	Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs.	Mod. Rheumatol.	2012 May 17 [Epub ahead of print]		
10	Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, <u>Miyasaka N</u> : The Japan Abatacept Study Group.	Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate.	Mod. Rheumatol.	2012 Jun 9 [Epub ahead of print]		
11	Matsubara T, Yamana S, Tohma S, Takeuchi T, Kondo H, Kohsaka H, Ozaki S, Hashimoto H, <u>Miyasaka N</u> , Yamamoto A, Hiraoka M, Abe T.	Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study.	Mod. Rheumatol.	2012 Jul 26. [Epub ahead of print]		
12	Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u> , Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B.	A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	2012 Sep 26. [Epub ahead of print]		

研究成果の刊行に関する一覧表（平成24年度）

研究代表者氏名： 宮坂 信之

雑誌

2/2

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
13	Murakami Y, Mizoguchi F, Saito T, <u>Miyasaka N</u> , Kohsaka H.	p16INK4a exerts an anti-inflammatory effect through accelerated IRAK1 degradation in macrophages.	J. Immunol.	189 (10)	5066-5072	2012
14	Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Miura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients.	Mod. Rheumatol.	2012 Dec 5. [Epub ahead of print]		
15	Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, <u>Miyasaka N</u> .	A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy.	Mod. Rheumatol.	2012 Dec 12. [Epub ahead of print]		
16	Tanaka Y, Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, <u>Miyasaka N</u> .	Prevention of joint destruction by tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study.	Mod. Rheumatol.	2012 Dec 16. [Epub ahead of print]		
17	Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H, Ito E, Eishi Y, <u>Miyasaka N</u> .	Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	2013 Jan 15. [Epub ahead of print]		
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成24年度）

研究分担者氏名： 遠藤平仁

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 A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S.	Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis	Intern Med	51	1683-1688	2012
2	遠藤平仁、山本竜大、川合眞一、瓜田純久	13C-呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の定量的評価	日本安定同位体・生体ガス医学応用学会誌	1	4-9	2012
3	Shikanai H, Iwamitsu Y., Endo H, Hirohata S	Factors associated with depression in patients with rheumatoid arthritis	Clin Rheumatol	24	20-28	2012
4	Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, Tanaka S, Takehara, K, Sato S	Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicenter prospective observational study	Rheumatology	51	129-133	2012
5	遠藤平仁	強皮症に伴う腎障害の診断と治療	リウマチ科	47	496-501	2012
6	遠藤平仁	強皮症と悪性腫瘍、強皮症一病態・診断・治療の進歩	リウマチ科	48	379-384	2012
7	遠藤平仁	強皮症、強皮症腎、強皮症腎クリーゼ、腎臓症候群	別冊日本臨床	2	514-517	2012
8	遠藤平仁	免疫抑制薬をどう使うか、リウマチ診療のパラダイムシフト	治療	94	262-266	2012
9	遠藤平仁	日本発のエビデンスから学ぶことは:CHANGEvs. SATORI	分子リウマチ治療	5	21-24	2012
10	遠藤平仁	関節リウマチにおけるインスリン抵抗性とアデポカインの役割	リウマチ科	47	77-81	2012
11	遠藤平仁	ANCA関連血管炎におけるIL-25 (IL-17RB) とその受容体の役割	日本臨床増刊号	715	530-533	2013
12						