

た」、「12週で寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」をT2T実施とした場合、それぞれ21%、33%、24%、7%であり、計85%がT2Tのアルゴリズムに従っていた。T2Tに従わなかった理由として、「他に治療がない」1例、「経済的理由」3例、「患者の同意が得られない」5例、「その他の理由」15例であった。「その他の理由」のうち7例が有害事象に関連したものであった。24週から48週の期間では、「24週-48週までに寛解達成」、「寛解非達成だが治療を見直した」、「寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」がそれぞれ46%、11%、14%、7%、8%であり計86%がT2Tに従っていた。24週から48週の期間でT2Tに従わなかった理由は「他に治療がない」が4例、「経済的理由」が1例、「患者の同意が得られない」が5例、そのほかの理由が14例であり、さらにそのうちの7例が有害事象に関連したものであった。

24週時点でのvdH-mTSSを評価できた191例の検討では、31例(16%)でsmallest detectable change(SDC)である1.54以上の増加がみられた。同様に48週時点での183例の検討では、49例(27%)でSDCである2.28を超える増加がみられた(図4)。

D. 考察

平成25年6月末で登録を終了し、除外症例を除く308例が登録された。282例について登録時背景、202例について登録直後の治療内容、48週までの疾患活動性、身体機能、183例について48週までの構造的変化の情報が得られた。24週、48週でそれぞれ37%、48%と高いSDAI寛解率、57%、61%と高いHAQ寛解率が得られた。T2T実施率は登録時から24週で85%、24週から48週で86%と良好であった。48週時点では27%に有意なvdH-mTSSの進行が見られた。

発症1年以内の早期RAを対象にT2Tを評価したDREAM remission induction cohort studyでは構造的変化を評価できた186例において12ヶ月時点で26.9%がSDCを超える有意な関節破壊を認め、また同じコホートからの286例では1年後に半数以上がHAQ

0.5以下を達成していた。我々の研究では対象を中疾患活動性以上としていること、治療反応性の比較的良好な早期RAに限定していないことを考慮すると、今回得られた48週後の身体機能、構造的変化は良好と言える。

今後もデータを累積し、48週、72週の機能的予後と構造的予後の規定因子、またT2Tの実施率、実施とその阻害要因について解析を行う。

E. 結論

当分科会に所属する24施設において、多施設共同前向きコホート研究である、中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究を開始し、平成25年6月の登録終了までに除外症例を除く308例が登録された。282例について登録時背景が得られた。また202例について48週までの経過が得られた。中間解析として、平成24年8月末までに登録された213例を対象に48週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T実施状況などを解析する。また、平成26年11月末までに全例の追跡を完了し、平成27年4月までに72週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T実施状況などを解析する。本研究を通じて、T2Tという国際的な治療戦略の有効性に関する日本人RA患者のデータを示すことにより、標準的治療を確立するための重要なエビデンスを提供し、我が国全体のRA診療の質を向上させることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities

in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis. 2014;73(1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. Mod Rheumatol. 2013 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
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
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科
瀧美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座
酒井 良子	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
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
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科
長坂 憲治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
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
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科
林 太智	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)/筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科学

図 1. T2T の治療アルゴリズム

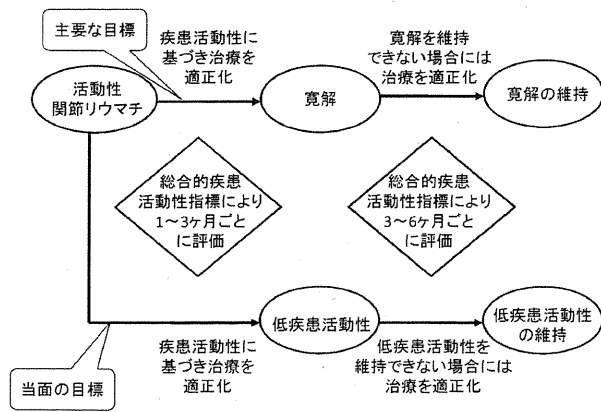


図 3. 48 週までの HAQ 経過 (202 例)

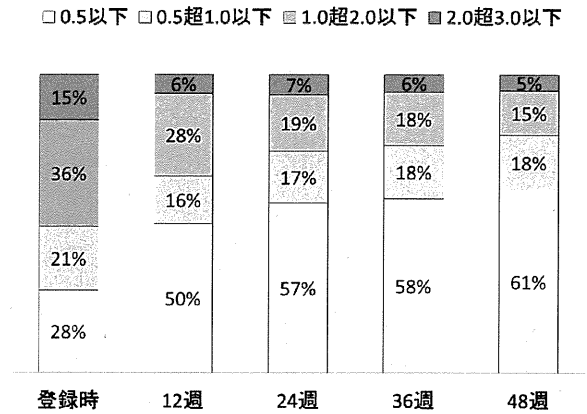


表 2. 登録時の治療変更内容 (202 例)

治療変更内容	例数 (%)
治療なし→Synthetic DMARD開始	99 (49%)
Synthetic DMARD→Synthetic DMARDへ変更・追加	30 (15%)
Synthetic DMARDにBioを追加	60 (30%)
Synthetic DMARDからBio単独へ変更	7 (3%)
治療なし→Bio開始	6 (3%)

図 4. 登録時から 48 週までの Δ vdH-mTSS

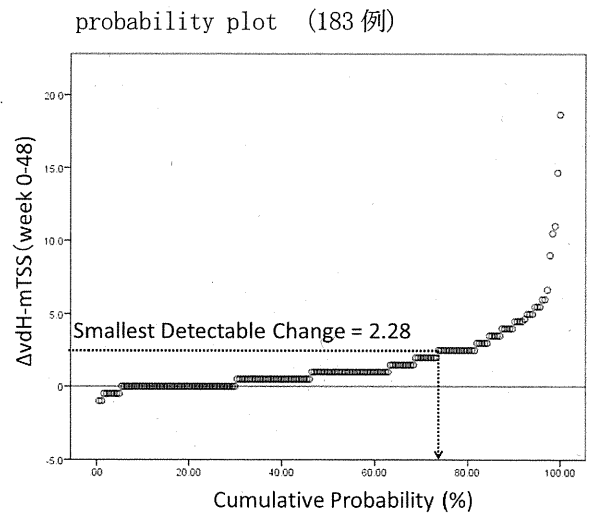
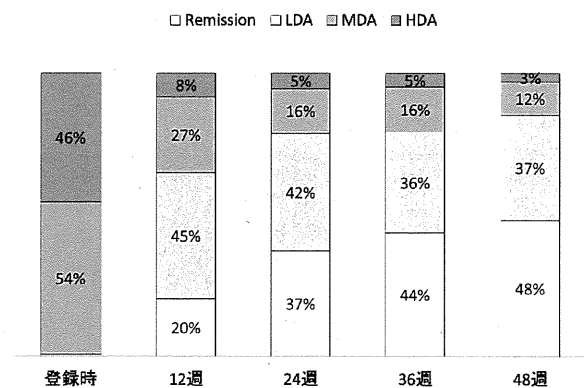


図 2. 登録時、12 週、24 週、36 週、48 週の SDAI 経過 (202 例)



関節リウマチにおける合併症に関する研究 (COMORA 試験)

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 関節リウマチ(RA)には心血管系疾患、感染症、骨粗鬆症などの罹患率・有病率が高いことが報告されており、臨床医はこれらの合併症に注意して RA 患者の診療に当たるべきである。しかし、実臨床の場における合併症の有病率および、合併症に対する検査および治療の実施状況に関する世界的なデータは報告されていない。COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) は、関節リウマチ (RA) 患者における各種合併症の有病率および合併症に対する診療に関して調査を行うことを目的とした国際共同研究であり、主任研究者は Paris Descartes 大学の Maxime Dougados 教授である。我が国からは計 207 例、17 か国から合計 4586 例の RA 患者が登録され、このうちの 3920 例が解析された。平均年齢 56+/-13 歳、平均罹病期間 9.6+/-8.7 年、女性 82%、登録時の平均 DAS28-ESR 3.7+/-1.6、平均 HAQ 1.0+/-1.7、現在または過去の MTX 使用率 88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率 38.9%であった。既往または合併症のうち有病率が高い疾患は、うつ病 (15.0%)、消化性潰瘍 (10.8%)、気管支喘息 (6.6%)、心血管障害 (6.0%)、基底細胞癌を除く固形癌 (4.5%)、慢性閉塞性肺疾患 (3.5%) であった。高血圧が 40.4%に、高コレステロール血症が 31.7%に認められた。毎年の心血管障害のリスク評価率は 59.4%、調査前年の歯科検診・受診率は 42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は 25.3%、過去 5 年間の肺炎球菌ワクチンの接種率は 17.2%であった。ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌 23.9%、大腸癌 26.7%、前立腺癌 38.2%、乳癌 51.5%、子宮癌 59.3%であった。骨密度の測定率は 58.2%であった。COMORA 研究によって、RA 患者は高い既往・合併症率を有し、心血管リスク因子を高率に保有することが示された。参加国間で既往・合併症有病率、および合併症に対するガイドラインの遵守率が大きく異なっており、各国特有の問題が存在することも示唆された。我が国においても、今後、RA 患者の合併症に対するマネジメントを改善する方策を立てていく必要がある。

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併存する各種合併疾患が知られており、特に欧米では 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、また RA 患者の死亡原因の約 50%が心血管病変であることが報告されている。RA 患者の予後を改善するためには、合併症を適切にマネジメントすることが必要であるが、我が国では RA 患者の合併症に関する疫学データは得られておらず、海外との比較も行われていない。

そこで本分科会では、RA 患者における各種合併症の有病率および実臨床の場における合併症に対する診療の

現状の解析を目的として国際共同研究である COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) に参加し、我が国の RA 患者データを世界各国の RA 患者データと比較した。

B. 研究方法

COMORA 試験は国際的な実施責任者を Maxime Dougados 博士 (フランス) とし、日本を含め世界 17 か国、各国 200 人以上の RA 患者を対象に、全例で同一の調査項目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 人、計 200 人と設定した。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。

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、データベースに入力した。

研究データの集計はフランスで実施され、2011 年から 2013 年の欧州リウマチ会議、米国リウマチ学会の際に検討会が開催され、集計結果に関する議論が行われた。

C. 研究結果

17 か国から 4586 例の RA 患者が登録され、我が国からは計 207 例の RA 患者を登録した。このうちの 3920 例（日本の登録患者全例を含む）が解析された。平均年齢 56+/-13 歳、平均罹病期間 9.6+/-8.7 年、女性 82%、登録時の平均 Disease Activity Score 28 (DAS28)-ESR 3.7+/-1.6、平均 Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1.0+/-1.7、現在または過去の Methotrexate (MTX) 使用率 88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率 38.9%、現在の副腎皮質ステロイド使用 54.3%であった。

既往または合併症のうち最も有病率が高い疾患はうつ病（15.0%）であったが、参加国間で大きなばらつきがあった。消化性潰瘍（10.8%）、気管支喘息（6.6%）、心筋梗塞または脳卒中（6.0%）、基底細胞

癌を除く固形癌（4.5%）、慢性閉塞性肺疾患（3.5%）が比較的高い有病率を示した。RA 患者で注目されている心筋梗塞または脳卒中は、モロッコが 1%で最も有病率が低く、ハンガリーが 17%で最も高かった。B 型肝炎ウイルス感染の有病率は 2.8%で、イタリアおよび台湾でそれぞれ 9%、7%と高値であった。慢性閉塞性肺疾患の有病率は欧米（ハンガリー 8%、米国 7.5%）に比較してアジア諸国で低値（日本 1.4%、韓国 1.3%、台湾 0.3%）であった。

脳・心血管リスク因子である Framingham リスクスコアの上昇が 42.8%に、高血圧が 40.4%に、高コレステロール血症が 31.7%に認められた。コホート全体の現在の喫煙率は 13%で、モロッコは 3%、オーストリアは 48%と大きなばらつきを認めた。国別の脳・心血管リスク因子の頻度を表 1 に示す。

脳・心血管障害のマネジメントでは、毎年の脳・心血管障害のリスク評価率（血圧、LDL および HDL コレステロール値、血糖値、血清クレアチニン測定）は 59.4%、適切な抗血小板療法の実施率は 9.5%であった。感染症のマネジメントでは、調査前年の歯科検診・受診率は 42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は 25.3%、過去 5 年間の肺炎球菌ワクチンの接種率は 17.2%に過ぎなかった。両者を適切に接種されていた患者は全体の 10.3%であった。

悪性腫瘍のマネジメントでは、ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌 23.9%、大腸癌 26.7%、前立腺癌 38.2%、乳癌 51.5%、子宮癌 59.3%であった。骨粗鬆症のマネジメントでは、骨密度（過去に 1 回以上）の測定率は 58.2%、ビタミン D 摂取率は 44.4%であった。

COMORA 研究の詳細な結果は、文献(1)に示されている。

D. 考察

COMORA 研究は、5 大陸・17 か国からリウマチ医によって患者が登録された RA 患者の合併症とそのマネジメントに関する世界ではじめての横断的、観察研究である。本研究によって、各合併症の RA 患者における有病率が明らかになったばかりでなく、参加国間に大きなばらつきがあることが示された。

COMORA 研究では RA 患者における合併症の検出、マネジメント、予防の現状が、現在の標準的なリコメンデーションから乖離していた。合併症のリコメンデーションは各国・地域で多少の差があるものの、いずれのリコメンデーションを使っても大きく乖離していることは間違いのない事実である。

本研究では、いくつかのバイアスを考慮して結果を解釈する必要がある。RA で有病率が高い合併症はより診断されやすく、生命に危険をおよぼす合併症を持つ患者はコホートから脱落しやすい。また、対照群を持たない研究のため、合併症の有病率やマネジメントの適切性を比較することができない点は本研究の limitation である。

E. 結論

本研究によって、RA 患者の合併症有病率およびマネジメントの実態が明らかになった。RA 患者の合併症マネジメントは、我が国においても海外においても不十分であり、改善する方策を立てていく必要がある。RA の治療がますます高度化する中でこの目的を達成するためには、リウマチ医のみの力では不十分であり、各領域の専門医、家庭医、コメディカルとの協力体制の構築が必要不可欠と考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A,

Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. *Mod Rheumatol*. 2013 [Epub ahead of print]

1. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究 (PREVENT 研究) 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 参加国別の脳・心血管リスク因子保有率

	患者数	現在の喫煙率 (%)	脳・心血管障害の家族歴 (%)	高血圧合併 (%)	糖尿病合併 (%)	脂質異常合併 (%)	フラミンガムスコア>20% (%)
Argentina	200	20	16	41	6	36	40
Austria	204	48	13	52	12	45	59
Egypt	308	11	13	34	17	11	29
France	411	20	14	36	8	38	42
Germany	209	19	17	49	14	31	51
Hungary	201	29	14	57	15	46	49
Italy	228	22	23	54	15	39	59
Japan	207	17	11	37	12	34	48
Korea	400	11	7	40	21	23	35
Morocco	227	3	6	22	14	15	27
Netherlands	139	30	0	40	14	27	52
Spain	200	25	10	41	12	46	51
Taiwan	313	15	10	30	10	10	34
UK	43	23	23	35	7	16	51
Uruguay	30	30	24	57	13	63	57
USA	400	23	25	39	21	38	42
Venezuela	200	20	29	51	11	57	44
合計	3920	20	14	40	14	32	43

文献1より引用

COMORA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。(所属・職名は実施時)

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・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

大規模保険データベースを用いた関節リウマチの合併症研究

研究協力者 酒井良子 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 助教
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 関節リウマチ (RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、心血管系疾患、骨粗鬆症などの発症頻度が高いことが報告されている。本年は、我が国の保健データベース、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群(2762 名、平均年齢 50.4±11.3 才、女性 74.1%)と非 RA 群(27620 名、平均年齢 50.0±11.1、女性 74.1%)での合併症有病率に関して詳細な解析を行った。その結果、調査対象の各合併症の有病率(RA vs. 非 RA)は、狭心症(4.5% vs. 1.2%)、急性心筋梗塞(0.4% vs. 0.1%)、虚血性心疾患(5.0% vs. 1.4%)、高血圧(23.6% vs. 9.0%)、高脂血症(20.1% vs. 7.3%)、糖尿病(6.0% vs. 2.5%)、骨粗鬆症(19.9% vs. 1.2%)といずれの合併症においても RA 群の方が非 RA 群と比較して有意に高かった。また、背景因子で調整した非 RA 群に対する RA 群の合併症リスクを算出した結果、いずれの合併症においても有意な上昇を認め、RA と各合併症の間の有意な関連性が示された。本研究により、我が国における非 RA 群と比較した RA 群における各合併症の有病率が明らかになり、今後は本解析結果を実臨床における合併症を考慮した RA の治療マネージメントの改善に繋げていく必要がある。

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併存する各種合併疾患が知られており、心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率が高いことが報告されている。これらの合併症は患者の予後に極めて大きな影響を及ぼすことから、原疾患のみならず、合併症も考慮した RA 治療が必要である。

厚生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療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。

これまで、日本人 RA 患者における合併症に関する大規模な疫学研究は実施されていない。我が国の RA 患者にお

ける合併症を考慮した治療マネージメントを確立させるためには、実臨床での合併症の実態を明らかにする必要がある。昨年度は、我が国の保険データベース、Japan Medical Data Center Claims data (JMDC claims data) を用いて、RA 患者の各種合併症の有病率は全登録者と比較して高率であることを報告した。本年度は、最新の JMDC claims data を用いて、RA 患者の各種合併症の有病率を詳細に解析した。合併症を考慮した RA の治療戦略の構築に貴重なデータとなることが期待される。

B. 研究方法

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2011 年 6 月から 2012 年 5 月に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期中に RA の診断名 (ICD10 コード: M05, M060, M062, M063, M068, M069) が 2 回以上、2 ヶ月以上の間隔をおいて付与された 18 歳以上の被登録者を RA 患者とした。非 RA 対照者は、同期中に

継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名が一度も付与されなかった被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢 (± 5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした 10 例とした。合併症の調査期間は最大 12 ヶ月間とし、調査開始年月は、同期間中に初めて RA 診断名が付与された年月 (flag month) の 6 ヶ月前とし、調査終了年月は、flag month から 5 ヶ月後までとした。調査対象期間内に一度でも各合併症 (虚血性心疾患 [狭心症 [ICD10 コード : I20] または急性心筋梗塞 [ICD10 コード : I21] またはその他の慢性虚血性心疾患 [ICD10 コード : I25]]、脳梗塞 [ICD10 コード : I63]、高血圧性疾患 [ICD10 コード : I10-15]、高脂血症 [ICD10 コード : E78]、糖尿病 [ICD10 コード : E10-14]、骨粗鬆症 [ICD10 コード : M80-81]) の診断名が付与されかつ当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合に当該合併症を有すると定義した。各合併症の治療薬は研究開始時に定義した。群間の有病率の比較には χ^2 乗検定を、虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。

C. 研究結果

Japan Medical Data Center Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 2762 人 (男 716 人、女 2046 人) の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢 (± 5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした 27620 名をランダムに選択した。解析対象者の背景因子を表 1 に示す。平均年齢は RA 群で 50.4 ± 11.3 歳、非 RA 群で 50.0 ± 11.1 歳、60 歳以上の割合はそれぞれ 20.6%、23.2% だった。女性の割合は両群共に 74.1% だった。虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率と非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を表 2 に示す。解析したすべての合併症の有病率は、非 RA 群よりも RA 群で有意に高値であった。また、男女別で RA 群と非 RA 群で合併症の有病率を比較したところ、解析した全ての合併症の有病率は男女共に RA 群で有意に高かった。

次に、男女各々、60 歳未満、60 歳以上において、各合併症の有病率を χ^2 乗検定を用いて RA 群と非 RA 群で比較した。男性の 60 歳未満では、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。男性の 60 歳未満では、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比 (95%信頼区間) は、虚血性心疾患では 6.3 (4.2-9.6)、脳梗塞では 9.3 (4.8-17.7)、高血圧性疾患では 3.7 (2.9-4.5)、高脂血症では 3.1 (2.4-3.9)、糖尿病では 3.3 (2.4-4.6)、骨粗鬆症では 150.0 (54.2-415.1) だった。一方、男性 60 歳以上では、脳梗塞以外の合併症において非 RA 群と比較して RA 群で有意に有病率が高かった。男性 60 歳以上では、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比 (95%信頼区間) は、虚血性心疾患では 2.3 (1.3-4.2)、脳梗塞では 2.2 (1.0-5.0)、高血圧性疾患では 2.3 (1.6-3.2)、高脂血症では 2.8 (1.9-4.1)、糖尿病では 3.2 (2.0-5.0)、骨粗鬆症では 47.0 (18.5-119.4) だった。さらに、各合併症において非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を、60 歳以上と 60 歳未満で Breslow-test を用いて比較した。虚血性心疾患 ($p=0.005$)、脳梗塞 ($p=0.005$)、高血圧性疾患 ($p=0.024$) において 60 歳以上と比較して 60 歳未満で有意にオッズ比が高く、高脂血症 ($p=0.703$)、糖尿病 ($p=0.871$)、骨粗鬆症 ($p=0.080$) では 60 歳未満と 60 歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

女性の 60 歳未満において、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。女性の 60 歳未満において、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比 (95%信頼区間) は、虚血性心疾患では 5.4 (3.7-7.8)、脳梗塞では 6.2 (3.6-10.6)、高血圧性疾患では 4.0 (3.5-4.7)、高脂血症では 5.0 (4.3-5.9)、糖尿病では 3.1 (2.2-4.2)、骨粗鬆症では 46.1 (35.8-59.3) だった。女性 60 歳以上においても、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。女性 60 歳以上において、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比 (95%信頼区間) は、虚血性心疾患では 3.2 (2.3-4.6)、脳梗塞では 3.1 (1.9-5.0)、高血圧性疾患では 3.5 (2.8-4.2)、高脂血症では 2.6 (2.1-3.2)、糖尿病では 1.8 (1.2-2.5)、骨粗鬆症では 12.1 (9.53-15.2) だった。さらに、各合併症において非 RA 群に対する RA

群の未調整オッズ比を、60歳以上と60歳未満でBleslow-testを用いて比較した。高脂血症 ($p < 0.001$)、糖尿病 ($p = 0.025$)、骨粗鬆症 ($p < 0.001$) において60歳以上よりも60歳未満で有意にオッズ比が高く、虚血性心疾患 ($p = 0.055$)、脳梗塞 ($p = 0.057$)、高血圧性疾患 ($p = 0.229$) では60歳未満と60歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

RAと合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非RA症例に対するRA症例の調整済みオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて算出した(表3)。背景因子による調整後のオッズ比はいずれの合併症においても有意に高く、RAと各合併症の有意な関連性が示された。

RA群において、flag monthで経口副腎皮質ステロイドを投与された群($n=874$)と投与されなかった群($n=1888$)で各合併症の有病率を比較したところ、骨粗鬆症の有病率は経口ステロイド薬有り群の方がなし群と比較して有意に高く、その他の合併症の有病率には有意差は認められなかった(表4)。

D. 考察

Japan Medical Data Center Claims dataを用いた解析により、今回検討したすべての合併症(虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症)の有病率が男女共にRA症例で高かった。

これまで、心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率とそのリスク因子については、主に欧米のRA患者登録システムや保険データベースを用いた解析結果が報告されている。一方、アジア諸国ではRA患者のこれらの合併症に関する大規模な疫学研究は行われておらず、本研究は、RA患者の心血管系疾患などの合併症の有病率を非RA対照者と比較検討したアジアで初めての報告である。心血管系疾患の発現には人種や生活習慣など多様な因子が関与するため、我が国におけるこれらの合併症の有病率を明らかにすることは合併症を考慮したRA治療マネジメント確立にとって極めて有用である。また、RAの疾患活動性と心血管系疾患などの合併症との関連性について、RA患者における全身性の炎症が動脈硬化を進行させる可能性や、RAの高疾患活動性により身体機能が低下し、高血圧や肥満、糖尿病といった既知のリスク因子を増加させる可能

性が示唆されている。今後、日本人RA患者において、疾患活動性と合併症との関連性も明らかにすることが重要である。

さらに本研究において、60歳未満と60歳以上で検討すると、男性では虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患が、女性では、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症において60歳未満の未調整オッズ比(RA群 vs. 非RA群)が60歳以上と比較して有意に高かった。RA患者においては、60歳以下の若年者であってもこれらの合併症を有する可能性が高いことより、若年時より合併症に留意した診療が必要と考えられる。

E. 結論

我が国における非RA対照者と比較したRA患者における各合併症の頻度と年齢の影響が明らかになった。RAと虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症には有意な関連性が認められた。今後は本解析結果を、診療ガイドラインに反映させ、実臨床における合併症を考慮したRAの治療マネジメント確立に繋げていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the

REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. Mod Rheumatol. 2013 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録なし

表1 RA患者および非RA患者の背景因子

	RA群 (n=2762)	非RA群 (n=27620)
年齢	50.4±11.3	50.0±11.1
60歳以上、%	20.6%	23.2%
女性、%	74.1%	74.1%
合併症の調査期間(月)	11.8±0.8	11.8±0.8
経口ステロイド薬、%	31.6%	0.4%
経口ステロイド薬mg/日 (中央値[25%-75%])	5.0 [3.0-10.0]	10.0 [5.0-20.0]
コキシブ系薬剤、%	9.6%	0.3%

表2 合併症の頻度 (%) と未調整オッズ比

合併症	RA群	非RA群	未調整オッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	5.0	1.4	3.8 (3.2-4.7)
脳梗塞	2.5	0.6	4.0 (3.0-5.3)
高血圧性疾患	23.6	9.0	3.1 (2.8-3.4)
高脂血症	20.1	7.3	3.2 (2.9-3.6)
糖尿病	6.0	2.5	2.5 (2.1-3.0)
骨粗鬆症	19.9	1.2	21.1 (18.2-24.3)

95%CI: 95%信頼区間

表3 RA と合併症の関連性

合併症	調整済みオッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	1.8 (1.5-2.3)*
脳梗塞	2.0 (1.5-2.7)*
糖尿病	2.7 (2.2-3.2)**
骨粗鬆症	9.4 (7.8-11.3)**

95%CI: 95%信頼区間

*年齢と性別以外の調整因子; 高血圧性疾患有無、高脂血症有無、糖尿病有無、コキシブ系薬剤有無

**年齢と性別以外の調整因子; 経口副腎皮質ステロイド (5mg/日以上) 有無

表4 RA群における合併症の頻度 (%) と未調整オッズ比 (経口副腎皮質ステロイド有vs. 無)

合併症	CSあり (n=874)	CSなし (n=1888)	未調整 オッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	5.3	4.9	1.1 (0.8-1.5)
脳梗塞	3.2	2.2	1.5 (0.9-2.4)
高血圧性疾患	22.7	24.0	0.9 (0.8-1.1)
高脂血症	19.7	20.3	1.0 (0.8-1.1)
糖尿病	5.1	6.5	0.8 (0.6-1.1)
骨粗鬆症	40.7	10.3	4.0 (3.4-4.6)

CS: 経口副腎皮質ステロイド、95%CI: 95%信頼区間

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 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別のリウマチ専門施設(関節エコーの経験が豊富なリウマチ専門医が勤務する総合病院)で検証した。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、前年度提言した開催指針に則り、新たに中上級者向け講習会を開催した。

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 標準的評価方法を用いた多施設での滑膜病変のより正確な評価方法を確立するため、第2指MCP関節評価における評価者間再現性を検討し、主要な評価項目を同定する(池田)。
- ③ 関節超音波検査を用いて、新たな関節リウマチ診断(分類)基準の作成とその有用性を評価する(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。

C. 研究結果：

1 関節超音波検査の評価法の標準化

①関節超音波検査による疾患活動性の評価：

観察期間中に一度でも血流陽性であった関節の比率は17.7%であった。MCP関節、PIP関節各々において、滑膜血流陽性関節は、陰性関節と比較して有意差をもって骨破壊が進行した。それぞれの関節において滑膜血流定量値の累積総和を算出し、骨破壊進行度と比較したところ関連は認めなかった。

②多施設での検討：

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画像につき、エキスパートパネルの評価を解析した。その結果、全体としてはエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、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、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い

関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、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)基準の作成とその有用性:

リウマチ指導医/専門医が DMARDs を導入した症例をゴールドスタンダード RA と判断した。PD グレード 2 以上は RA と non-RA の鑑別に有用と考えられた。今回の検討でも、PD グレード 2 以上を組み合わせることで、RA 診断の感度は 80.7% から 98.2% に上昇した。また、これは発症 6 ヶ月未満の 109 症例に限っても有用で、自己抗体(RF もしくは ACPA)陰性の 77 症例に対する評価も同様であった。一方、トータル GS スコアとトータル PD スコアは RA より有意に低値ではあるが、PD グレード 2 以上を呈する non-RA 症例も散見され、RA の診断は総合的に行うべきことも確認された。

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された。

前年度の本分科会による提言を基にアドバンスコース開催を立案、参加対象者は JCR 初心者向け講習会または同等の講習会を受講し、1 年以上あるいは 100 件程度の関節超音波検査実施経験ならびにリウマチ性疾患に関する知識と臨床経験を有することとした。参加者からは講義、実習ともに内容、資料、所要時間について良好なアンケート結果が得られ、年 1 回の開催を継続のうえ、知見を蓄積し今後改訂を重ねることを本分科会では推奨することとした。

D. 考察:

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。この活動を通して、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。

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 関節では、本邦におけるエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、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、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、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。

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)。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)を試験的に試みた。2010 RA 分類基準と関節超音波 PD グレード 2 以上の組み合わせで RA を分類・診断する新 Nagasaki criteria は、発症早期および自己抗体陰性症例においても、効率よく RA を分類・診断できると考えられた。

標準化された初心者向け講習会の定期開催が行われ、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た。またアドバンスコースを開催したことにより、参加者は各支部での指導的な役割を担うことが可能となり、各地域での教育、診療の充実が図られることが予想される。また講習会を通じて研修修了者がお互いに連携をとることにより拠点病院間のネットワーク構築にも寄与することが可能と思われる。

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

- 1) 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.

- 2) Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi 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. 52: 523-528, 2013.
 - 3) Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? Arthritis Rheum, in press.
 - 4) Ikeda K, Seto Y, Narita A, kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, Sumida T, Kamishima T, Koike T.
Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint.
Arthritis Rheum. (in press.)
 - 5) Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Narita A, Nakagomi D, Nakajima H, Tanimura K, Koike T. Analysis of the factors which influence the measurement of synovial power Doppler signals with semi-quantitative and quantitative measures - a pilot multicenter exercise in Japan. Mod Rheumatol, in press.
 - 6) Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, 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.23(2): 297-303, 2013.
 - 7) 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. 23(2): 284-96, 2013.
 - 8) Koike T.
IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. Arthritis Res Ther. Jan 25; 15(1):103, 2013.
 - 9) Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T.
Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis.
Rheumatology Sep 13, 2013 (epub ahead of print)
2. 学会発表
- 1) Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia. 2013/11/19-23. Hong Kong.
 - 2) Koike T: "My contribution, my dream: 1983-2013", 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies & 4th Latin American Congress on Autoimmunity. 2013/9/17-23. Rio de Janeiro. Brazil.
- 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

関節エコーによる滑膜病変評価の標準化に関する基礎的検討

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 本研究では滑膜病変のより正確な評価方法を確立する基盤構築のため、第2指 MCP 関節評価における評価者間再現性を検討し、主要な評価項目を同定することを目的とした。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 画像につき、エキスパートパネルの評価を解析した。その結果、全体としてはエキスパート間での評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、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、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、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を正確に評価できているか否かは不明である。本研究では滑膜病変のより正確な評価方法を確立することを長期的目的とし、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、主要な評価項目を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（図1）、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、関節毎ならびに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。

(倫理面への配慮)

画像およびその他の臨床情報はすべて匿名化された。

C. 結果

欠損値を除く計 14,276 の VAS 値が評価された。全ての評価項目での評価者間再現性は良好であった (ICC 0.65)。各評価項目別では、滑液貯留の評価者間再現性が低かった (ICC 0.20-0.42)。またグレースケール滑膜肥厚よりパワードプラ、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 (図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プラ、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、パワードプラ評価では背側-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、多くの撮像面が、独立した重要性を持つ因子として同定された。

D. 考察

今回の検討により、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 関節では、本邦におけるエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、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、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、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

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文：

- 1) Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? *Arthritis Rheum*, in press.
- 2) Ikeda K, Seto Y, Narita A, Kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, Sumida T, Kamishima T, Koike T. Ultrasound assessment of synovial pathologies in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum*, in press.
- 3) Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Narita A, Nakagomi D, Nakajima H, Tanimura K, Koike T. Analysis of the factors which influence the measurement of synovial power Doppler signals with

semi-quantitative and quantitative measures - a pilot multicenter exercise in Japan. *Mod Rheumatol*, in press.

- 4) Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, Sanayama Y, Nakagomi D, Takahashi K, Hirose K, Sugiyama T, Sueishi M, Nakajima H. Ultrasonographic assessment predicts relapse after discontinuation of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res*, in press.
- 5) Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi T, Nakajima H. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol* 2013;40:1967-76.
- 6) Ikeda K, Kambe N, Satoh T, Matsue H, Nakajima H. Preferentially inflamed tendon sheaths in the swollen but not tender joints in a 5-year-old boy with Blau syndrome. *J Pediatr* 2013;163:1525.e1.
- 7) Bakewell C, Olivieri I, Aydin S, Dejaco C, Ikeda K, Gutierrez M, Terslev L, Thiele R, D'Agostino M, Kaeley G. Ultrasound and MRI in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *J Rheumatol*;40:1951-7.
- 8) Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, Yamagata M, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2013;65:890-8.

和文

- 1) 池田 啓, 岩本太郎 (2013) 関節リウマチ診療における超音波検査の役割 *Progress in Medicine* 33(9): 1893-9
- 2) 池田 啓, 山形美絵子 (2013) 2012 EULAR/ACR リウマチ性多発筋痛症予備分類基準：その意義と問題点 *リウマチ科* 50(3): 382-90.

- 3) 池田 啓, 眞山快枝, 中込大樹, 中島裕史 (2013) 関節リウマチにおける単純X線による関節破壊の評価と関節エコーによる滑膜炎の評価 日本臨床 71(7): 1185-92.
 - 4) 池田 啓, 眞山快枝 (2013) 関節リウマチの診断と治療における超音波検査の活用 Medical Practice 30(4): 625-33.
 - 5) 池田 啓, 中込大樹, 中島裕史 (2013) 筋骨格超音波による関節リウマチ診断の精度の向上 MEDIX 58: 28-33.
 - 6) 池田 啓 (2012) 関節エコーによる関節リウマチの疾患活動性モニタリング リウマチ科 48(5): 509-13.
 - 7) 池田 啓 (2012) 関節リウマチ診療において構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? 臨床リウマチ 24(4): 314-9.
 - 8) 池田 啓, 山形美絵子 (2012) 関節リウマチの超音波画像診断 映像情報メディカル 44(11): 934-7.
 - 9) 池田 啓 (2012) リウマチ診療における超音波検査の有用性 新医療 39(5): 102-7.
 - 10) 池田 啓, 中込大樹, 中島裕史 (2012) 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性 治療 94(2): 214-20.
 - 11) 池田 啓 (2012) 生物学的製剤使用下での画像診断の有用性 最新医学 67(2):58-63.
 - 12) 池田 啓 (2011) 高感度画像的寛解の必要性 Monthly Book Orthopaedics. 23(6): 35-39.
 - 13) 池田 啓 (2011) リウマチ診療における関節エコーの活用—関節エコーの目的— 日本リウマチ学会 NEWS LETTER 29 : 22.
 - 14) 池田 啓 (2011) 超音波検査法の標準化に向けて 炎症と免疫 19(3):36-41.
 - 15) 池田 啓 (2011) 関節エコーの有用性と課題 分子リウマチ治療 4(3): 1-5
 - 16) 池田 啓 (2011) リウマチ診療における関節エコーの活用—良い画像の残し方— 日本リウマチ学会 NEWS LETTER 28 : 22.
 - 17) 池田 啓, 中島裕史 (2011) 関節エコー画像の特徴 Mebio 28(2):70-79.
 - 18) 池田 啓 (2011) 関節リウマチ (RA) 診療における画像診断の進歩 Rheumatoid Arthritis Trends. 2(1): 6-7.
 - 19) 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(2): 182-90.
2. 学会発表
- 国際学会 :
- 1) Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Okubo A, Iwamoto T, Takahashi K, Nakajima H. The optimization of the management of rheumatoid arthritis using musculoskeletal ultrasound. Japan College of Rheumatology The 22nd International Rheumatology Symposium. Apr 2013, Kyoto, Japan.
 - 2) 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. Nov 2012, Washington DC, USA.
 - 3) 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. Jun 2012, Berlin, Germany.
- 国内学会 :
- 1) 中込大樹, 池田 啓, 眞山快枝, 小林芳久, 神

- 戸直智, 松江弘之, 中島裕史. 超音波により滑膜病変の病勢評価を行った多中心性細網組織球症 (Multicentric reticulohistiocytosis) の 1 例. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 2) 池田 啓, 中込大樹, 眞山快枝, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 川島広稔, 高橋健太郎, 中島裕史. 滑膜パワー Doppler シグナルの時間累積値はメソトレキサート単独治療下では X 線スコアの進行と有意に相関するが TNF 阻害薬治療下では相関しない. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 3) 池田啓, 中込大樹, 眞山快枝, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 川島広稔, 高橋健太郎, 中島裕史. シンポジウム S10 「RA の寛解基準」臨床的寛解基準を補完する関節エコーの活用. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 4) 池田啓. 教育研修講演 関節リウマチの診断と疾患活動性モニタリングにおける関節エコーの活用. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 5) 池田啓. ランチョンセミナー 関節リウマチの診断における関節エコーの活用. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 6) 池田啓. Meet the Expert 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 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 7) 池田啓. モーニングセミナー 関節エコーを用いた関節リウマチ診療の最適化. 第 45 回九州リウマチ学会. 2013 年 3 月, 沖縄.
- 8) 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, 広島.
- 9) 池田啓. 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, 東京.
- 10) 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, 東京.
- 11) 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, 東京.
- 12) 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, 東京.
- 13) 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.

H. 知的財産権の出願・登録
なし

図1. 網羅的撮像面

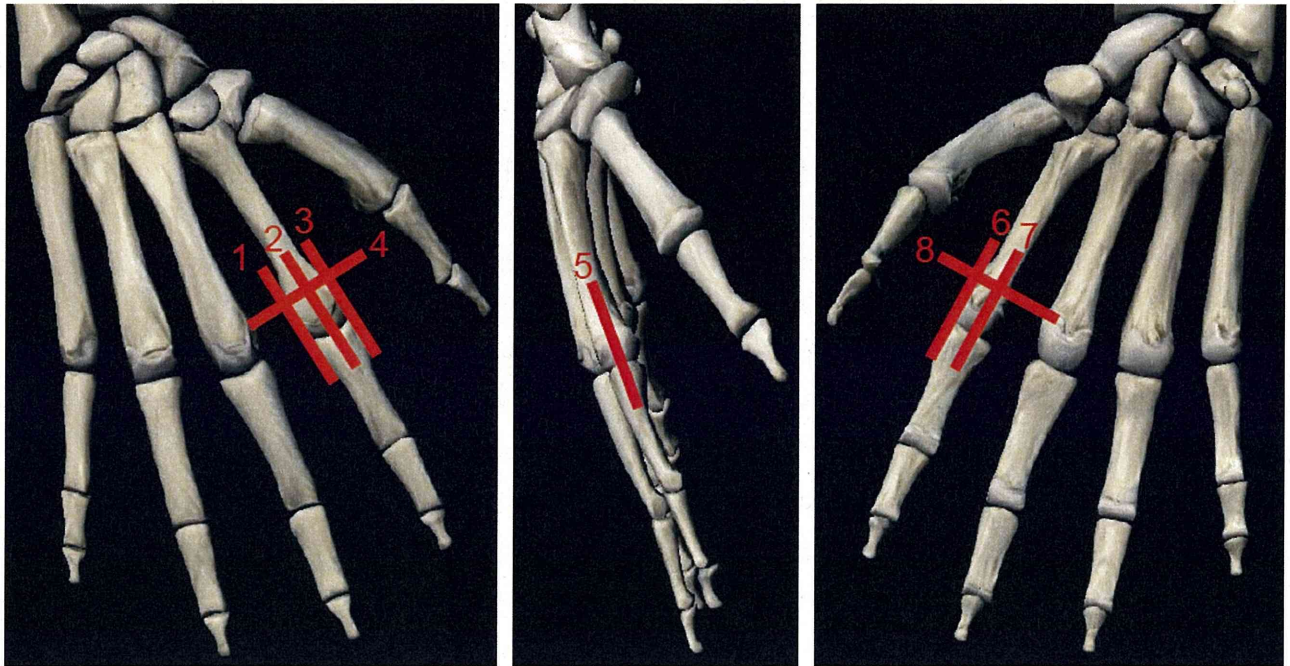


図2. 画像重症度と検者間一致性の関連

