

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 免疫アレルギー研究分野）
分担研究報告書

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
有用性の検討

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 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、北海道大学名誉教授
協力者	川尻真也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 助教
	玉井慎美	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 助教
	藤川敬太	健康保険諫早総合病院
	上谷雅孝	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線診断治療学分野 教授
	青柳 潔	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 教授

研究要旨

私たちは両側手指22関節の超音波検査を施行し、パワードブラ(PD)グレード2以上がRAに最も特異的な所見であること、また、2010 RA 分類基準に PD グレード2 以上を加えることで、RA の診断精度が上がることを報告した [新 Nagasaki criteria:Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):36-43.]。今年度は新 Nagasaki criteria を当施設とは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)での検証を行った。対象は関節エコー施行時に未治療早期関節症の193症例で、2010 RA 分類基準などを含めて総合的に診断された。その結果、1.PD グレード2 以上はRA 診断に妥当であり、2010 RA 分類基準との組み合わせでRA 診断能が向上すること 2.これは発症6ヶ月未満の症例および自己抗体陰性の症例にも適応できること 3.しかしながら PD グレード2 以上を呈する non-RA 症例も散見されることが検証された。また、この PD シグナルは生物学的製剤の臨床的治療反応にも関連することも明らかとなった。以上の結果より、関節超音波検査は RA の分類・診断・治療反応の判定に極めて有用であり、今後はこれら知見を、本邦各地域の RA 診療拠点病院とのネットワークで、より多数の施設・症例で検証・評価し、そのエビデンスを確立する時期に来ていると考えられた。

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。私たちは両側手指22関節の超音波検査を施行し、パワードブラ(PD)グレード2以上がRAに最も特異的な所見であること、また、2010 RA 分類基準にPDグレード2以上を加えることで、RAの診断精度が上がることを報告した[新 Nagasaki criteria:Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):36-43. 新 Nagasaki criteria]。今年度は新 Nagasaki criteria の検証を中心に解析した。

B. 研究方法

1. 新 Nagasaki criteria は最初に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 以上を適応するものである(両側手指の22関節を撮像:図1)。今回の新 Nagasaki criteria の検証は、JCR リウマチ指導医/専門医と JCR 九州・沖縄支部関節超音波検査講習会トレーナー(リウマチ専門医)が在籍する総合病院における早期関節症193症例を対象に検証した。この193症例は2010 RA 分類基準などを含めて総合的に診

断された。

2. Preliminary な解析ではあるが、当施設で生物学的製剤が導入された 29 症例の PD シグナル(トータル PD 値)と DAS28 の関連を評価した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院および当該施設の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. 新 Nagasaki criteria の検証

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。図 2 に示すように、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(図 3)、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(図 4)、RA の診断は総合的に行うべきことも確認された。

2. 生物学的製剤の治療反応の評価

生物学的製剤導入 3 ヶ月後のトータル PD スコアの変化と 3 ヶ月後および 6 ヶ月後の DAS EULAR 改善との関連を評価した。図 5 に示すように、トータル PD スコアは Good/Moderate response 群では減少し、No response 群では上昇を認めた。

D. 考察

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。また、トータル PD スコアは生物学的製剤に対する臨床的治療反応とも相関し、PD シグナルは抗リウマチ治療評価に有用であることも示唆された。

E. 結論

今回の検討で新 Nagasaki criteria の有用性が検証された。また、分類・診断に加え、PD は抗リウマチ治療反応の評価にも重要であり、今後はこれら知見を、本邦各地域の RA 診療拠点病院とのネットワークで、より多数の施設・症例で検証・評価し、そのエビデンスを確立する時期に来ていると考えられた。図 6 にその評価すべき内容を示した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with magnetic resonance imaging-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. In Press.
- 2) Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec 5.
- 3) Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and

methotrexate. Mod Rheumatol. 2013 Jan

- 4) Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Suzuki T, Okada A, Nakamura H, Kawakami A. Usefulness of ultrasonography-proven tenosynovitis to monitor disease activity of a patient with very early rheumatoid arthritis treated by abatacept. Mod Rheumatol. 23 (3): 582-586, 2013.
- 5) 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, 2013.

2. 学会発表

- 1) 川尻真也, 鈴木貴久, 上谷雅孝, 青柳 潔, 川上 純. ACUSON S2000 ABVS (Automated Breast Volume Scanner) を用いた関節リウマチ患者における手指関節自動スキャンの検討. 第110回日本内科学会総会・講演会. 2013/4/12-4/14.
- 2) Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. THE SEVERITY OF SYNOVIAL INFLAMMATION ASSESSED BY MUSCULOSKELETAL ULTRASONOGRAPHY CORRELATES WITH THAT OF OSTEITIS ASSESSED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Annual European Congress of Rheumatology 2013. 2013/6/12-6/15.
- 3) 藤川敬太, 塚田敏昭, 峰 雅宣, 川尻真也, 中村

英樹, 川上 純. リウマチ性疾患の診断における関節超音波の有用性. 第34回九州リウマチ学会. 2013/9/7-9/8.

- 4) Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Nishino A, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination Of Magnetic Resonance Imaging-Proven Osteitis With 2010 RA Classification Criteria Improves The Diagnostic Probability Of Early Rheumatoid Arthritis Whose Disease Duration Less Than 6 Months. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting 13. 2013/10/25-10/30.
- 5) 西野文子, 川尻真也, 高谷亜由子, 鈴木貴久, 中島好一, 寶來吉朗, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 関節リウマチ患者においてアダリムマブ治療反応性を予測する関節エコー所見の検討. 第28回日本臨床リウマチ学会. 2013/11/30-12/1.

H. 知的財産権の出願・登録

- 1) 特許取得
なし。
- 2) 実用新案登録
なし。
- 3) その他
なし。

図1. 撮像した22関節

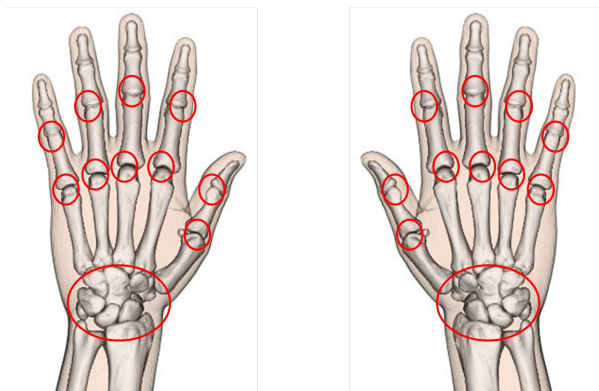


図4. PD ≥ grade2のnon-RA

	UA	PMR	IBD	SLE	RS3PE	PsA	痛風	ReA	計	RA
n	7	2	2	1	1	1	1	1	16	64
RF	1	0	0	0	0	1	0	0	13%	45%
ACPA	0	0	0	0	0	0	0	0	0%	41%
CRP	3	2	2	1	1	1	1	1	75%	55%
ESR	0	NT	0	1	1	1	1	1	31%	48%
2010分類基準	0	0	0	0	1	1	0	1	19%	81%
GS最大	2.1	2	2.5	2	2	2	3	2	2.2	2.5
総GS	5.6	5.5	7	2	24	8	3	4	6.6	10.4
総PD	3.3	4	3.5	2	20	4	2	3	4.3	6.7

□ P<0.05

図2. 全症例のPD最大値

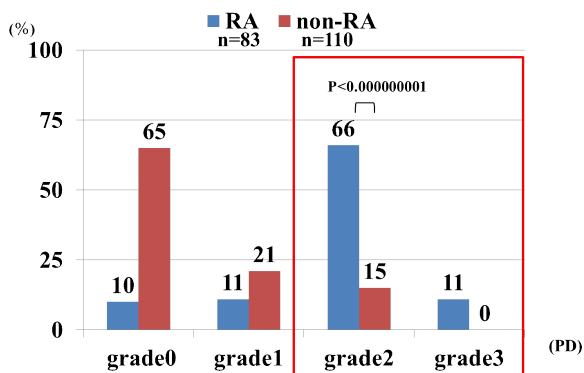
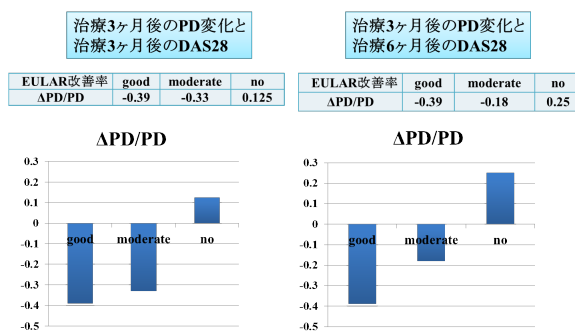


図5. 関節超音波滑膜炎スコアと臨床経過の関連性の検討



関節超音波のPDスコアの改善率はEULAR改善率とよく関連していた。

図3. New Nagasaki Criteria-Ultrasound

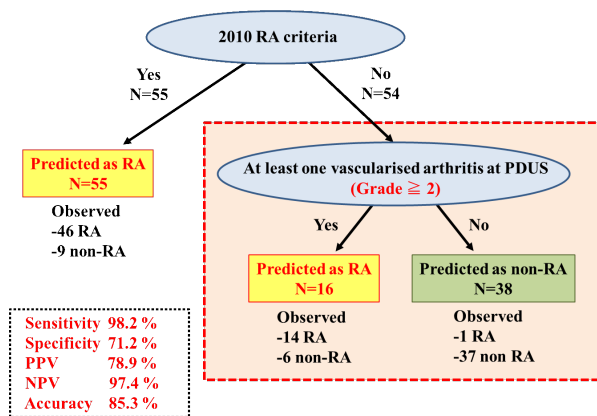


図6. 関節超音波を用いたRAの診断・治療・薬効評価

