

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こと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。講習会を通じて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、本分科会で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

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。

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。

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。

2. 新たな関節リウマチ診断（分類）基準の作成。

3. 関節超音波検査の普及活動

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。

（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った。新たな関節リウマチ診断（分類）基準を作成及びその評価に当たっては，長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認及び文書での研究の同意を得た。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，倫理的な問題は存在しない。

C. 研究結果

1. 関節超音波検査の評価法の標準化

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。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。

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。

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。

2. 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。

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。

3. 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され、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るようになった。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。

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勧奨することとした。

D. 考察

本分科会では、3 年間に渡り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、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行って来た。

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3年間行って一定の成果を上げた。

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) 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.)
- 3) Koike T. IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. *Arthritis Res Ther.* Jan 25; 15(1):103, 2013.
- 4) 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* 52, 523-528, 2013.
- 5) Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* Sep 13, 2013 (epub ahead of print)
- 6) Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? *Arthritis Rheum*, in press.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Koike T. IFN γ independent suppression of Th-17 differentiation by T-bet expression in autoimmune arthritis mice. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan 64(1):40-41
- 18) Koike T. The new era of autoimmune disease research. *Arthritis Research&Therapy*. 13:113,2011
- 19) 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

和文

- 1) 坊垣幸,小池隆夫:「抗リン脂質抗体症候群」田中良哉編、(株)羊土社、東京:『免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド』P141-145,2013.

2. 学会発表

1. Koike T: "Antiphospholipid syndrome:pathogenesis", *Anti-Phspolipid Antibodies in Medicine, Pilsen(Czech Republic)*, 2011/6/24.
2. Koike T: "Antiphospholipid Syndrome,2011", 5th Breton Workshop on Autoimmunity, Brest(France), 2011/10/14.
3. Koike,T: "Catastrophic Antiphospholipid Syndrome;CAPS", *Asian Lupus Summit 2012, Manila,Filipin*, 2012/11/29.
4. Koike T: "New concepts in antiphospholipid syndrome", *Asian Lupus Summit 2012, Manila,Filipin*, 2012/11/30.
5. Koike T: "My contribution, my dream: 1983-2013", 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies & 4th Latin American Congress on Autoimmunity, Rio de Janeiro, Brazil, 2013/9/17-23.
6. Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia, Hong Kong, 2013/11/19-23 .
7. 深江 淳、成田明宏、邊見美穂子、坂本文彦、北野明美、青木悠子、磯部将人、清水昌人、松橋めぐみ、伊藤武哉、光崎明生、神島 保、谷村一秀:生物学的製剤による手指関節腔内異常血流の反応
近赤外線カメラによる関節腔内異常血流の描出
第55回日本リウマチ学会総会 2011/7/17-20、神戸
8. 深江 淳、成田明宏、邊見美穂子、坂本文彦、北野明美、青木悠子、高松尚徳、磯部将人、清水昌人、松橋めぐみ、伊藤武哉、光崎明生、谷村一秀:関節滑膜血流累積値と関節破壊の関係
近赤外線カメラによる関節滑膜血流測定

第56回日本リウマチ学会総会 2012/4/26-29、東京

9. 深江 淳、成田明宏、遠見美穂子、坂本文彦、北野明美、青木悠子、高松尚徳、磯部将人、清水昌人、松橋めぐみ、伊藤武哉、光崎明生、谷村一秀:関節リウマチにおける滑膜肥厚の定量測定
インドシアニングリーン蛍光血流画像は手指異常滑膜血流をとらえ評価することが可能である低疾患活動性を得た関節リウマチ患者の手指関節炎の変化。
第57回日本リウマチ学会総会 2013/4/18-20、京都

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