

関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

研究分担者：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：関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、関節リウマチの診療拠点病院のネットワークを本邦に構築することを目的に、本分担研究を行った。第一に、関節超音波検査を用いた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すため、日本リウマチ学会各支部による関節超音波講習会を実施し、さらに全国の中上級者向けの講習会を開催した。第二に、日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会において、滑膜病変評価のためのガイドラインを作成した。第三に、滑膜血流の定量/半定量評価に与える因子の多施設参加検討を行った。第四に、滑膜病変評価において偽陽性となり得る所見につき、多施設でコンセンサス形成を行い、参照資料を作成した。これらの活動により、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークが拡大かつ強固となり、さらに関節リウマチ診療の標準化および最適化につき、有益な議論がなされた。

A. 研究目的

関節リウマチ診療の地域格差および施設間格差を是正するためには、各地域に関節リウマチ拠点病院を設置することが必要不可欠である。近年、リウマチ診療における関節超音波検査の有用性が広く認識されるようになったが、関節超音波検査は関節リウマチの特徴的な病態を明確に描出するため、リウマチ診療の教育においても極めて有用である。そこで本分担研究では、関節超音波検査を診療および教育のツールとして用い、日本リウマチ学会超音波標準化委員会とともにその普及と標準化活動を行うことにより、高度かつ標準化された関節リウマチ診療を提供可能な拠点病院を形成し、それらの病院のネットワーク構築を目指す。

B. 研究方法

1. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及/教育

標準化された指針とモデルを用い、日本リウ

マチ学会各支部において、関節リウマチ評価のための超音波検査講習会を実施し、関節リウマチ診療の標準化を図る。

より習熟度/理解度の高い検者を全国より募り、中上級者向けの講習会を実施する。

アンケートを用いた参加者および講師からのフィードバックにより、講習会の研修効果を評価する。

2. 滑膜病変評価のためのガイドライン作成

滑膜炎は関節リウマチの中心的病態であるが、日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会では2011年、滑膜病変評価のための関節エコー標準的撮像ガイドラインが作成された。今回は同委員会で、得られた画像を用いた標準的評価のためのガイドライン/画像アトラスを作成する。

3. 滑膜血流評価に影響を与える因子の検討

滑膜炎の活動性評価では滑膜血流評価が重要であるが、多彩な因子が影響を与える可能性が報告されている。本検討では、国内の主要な4施設により、機器やプローブが滑膜血流の定量/半定

量評価に与える影響につき検討する。

4. 滑膜病変評価における偽陽性ピットフォール

滑膜病変は、主に滑膜肥厚および滑膜血流シグナルにより評価されるが、多様な原因により偽陽性を来し、その特異性を低下させる。本検討では、系統的文献レビューにより偽陽性ピットフォールを同定し、さらに多施設でコンセンサス形成を行い、参照資料を作成する。

(倫理面への配慮)

被験者として患者協力を得る場合は、必ず書面によるインフォームド・コンセントを取得し、不利益や危険性がないよう配慮する。

C. 研究結果

1. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及/教育

日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会を中心とし、初心者講習会開催指針に則った講習会が各支部で順次開催され(表1)、今年度末までに合計224名が受講、15名がオブザーバーとして参加予定である。各支部において、参加者からは内容、配布資料、所要時間、参加費用について良好なアンケート結果が得られている。

また日本リウマチ学会の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医師/技師を対象に、2014年11月1日より3日間、東京において中上級者向けのアドバンスコースが開催された。全国より40名の医師/技師が参加し、講師との白熱した議論がなされ、参加者からは内容につき大変良好なアンケート結果が得られた。

2. 滑膜病変評価のためのガイドライン作成

日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会において、関節滑膜、腱鞘滑膜、滑液包の正常から高度の炎症を示す画像が集められた。標準化委員のコンセンサスにより、正常、軽度、中等度、高度の炎症を示す代表的、かつ品質の高い画像が選択された。系統的な画像アトラスとし

て編集され、解説が加えられガイドラインとして出版された(リウマチ診療のための関節エコー評価ガイドライン、2014、羊土社)。

3. 滑膜血流評価に影響を与える因子の検討

関節リウマチ患者2名の小関節(示指中手指節関節)および大関節(膝関節)の滑膜血流を、4施設(千葉大学、北海道内科リウマチ科病院、東京女子医科大学、横浜市立大学)の検者により、半定量スコア(0-3)ならびに定量スコア(ピクセル数)で評価した。

検者間の再現性は非常に良好であった。機器間の評価の相違は限定的であったが、劣化したプローブでは滑膜血流の検出感度が著しく低下した(図1)。3種類のPulse repetitive frequency (PRF) (1300/800/500 Hz) による比較では、半定量スコア、定量法のいずれにおいても有意差は認めなかったが、大関節においては低PRF設定での血流ドプラ測定感度が高PRF設定と比して高い傾向にあった(図2)(Ikeda et al. Mod Rheumatol 2014;24:419)。

4. 滑膜病変評価における偽陽性ピットフォール

系統的文献レビューの結果、偽陽性ピットフォールの報告は限られ(表2)、更なる検証を要する一方、現時点でのエキスパートのコンセンサスによる資料作成が有用と考えられた。

偽陽性ピットフォールの候補21項目につき、15名より成るエキスパートパネルが質問票で回答し、80%以上の同意が得られた11項目をコンセンサスが得られた項目とした(表)。さらにそれらの項目の代表的画像を用意し、やはり80%のエキスパートパネルが同意した51画像セット(26動画を含む)を参照画像とした(図3)(論文投稿準備中)。

D. 考察

日本リウマチ学会各支部で開催された初心者向け講習会は、共通の開催指針に基づき施行され、拠点病院におけるリウマチ診療の向上、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の開催により、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、研究の充実が図られることが予想される。また講習会を通して講師および参加者の交流が密となり、拠点病院間のネットワーク構築にも寄与したと思われる。さらに、アドバンスコース開催期間中、講師による標準化の検討も行われ、研究面でも貴重な機会が提供された。

今回出版された、リウマチ診療のための関節エコー評価ガイドラインは、リウマチ診療で重要な関節を網羅し、系統的に正常から高度の滑膜炎を示す、世界でも類のない画像アトラスとなった。これにより、本邦の超音波を用いた滑膜炎評価およびその治療の標準化は、大きく進歩したと考えられる。

滑膜血流評価に影響を与える因子の検討は、パイロット研究ながら国内の主要な施設が参加し、興味深い結果が得られた。また、今回の検討手法は、今後の標準化検討において参考となると思われる。

滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールについての検討では、検討過程において標準化委員およびアドバンスコースの講師により、様々な議論がなされた。エキスパートの各領域(内科、整形外科、検査技師)の立場から意見が得られ、その中には関節エコーの枠を超え、関節リウマチの病態および診療に直接関わるものもあった。作成された項目および画像は、正常と異常、あるいは寛解と非寛解をより正確に鑑別する際に、前述の関節エコー評価ガイドラインを補足する実用的な資料として役立つことが期待される。

E. 結論

関節リウマチの診療拠点病院のネットワークを本邦に構築することを目的に、関節超音波検査の標準化・普及活動が行われた。各支部および全国での講習会、滑膜病変評価のためのガイドライン作成、詳細な標準化の検討を介し、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークが拡大かつ強固となり、さらに関節リウマチ診療の標準化および

最適化につき、有益な議論がなされた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文：

- Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley G, Magni-Manzoni S, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L and D'Agostino MA, on behalf of the OMERACT Ultrasound Task Force. Ten years OMERACT ultrasound working group: a summary of the OMERACT 12 conference. *J Rheumatol*, in press.
- Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of lowechoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol* [epub ahead of print].
- Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, Nonaka F, Ikeda K, Eguchi K. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. *Mod Rheumatol* [epub ahead of print].
- Ikeda K, Yamagata M, Tanaka S, Yokota M, Furuta S, Nakajima H. Synovitis and osteitis in the left sternoclavicular joint in a 60-year-old woman. *J Med Ultrason* 2015;42:133.
- 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. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1576-81.
- Ikeda K, Koike T, Wakefield R, et al. Is the glass half full or half empty? Comment on the article by Gartner et al. *Arthritis Rheum* 2014;66:1055-6.
- Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *Arthritis Res Ther*

2014;16:R89.

- 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 second metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum* 2014;66:523-32.
- 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* 2014;24:419-25.

和文：

- 池田 啓 (2015) 関節エコーによる滑膜病変評価の最適化 *リウマチ科* 53:1-8.
- 池田 啓 (2014) 関節リウマチ診療における高感度画像診断の意義 *Pharma Medica* 32:33-6.
- 池田 啓 (2014) 関節リウマチの鑑別診断に有用な症状・身体所見 *日本内科学会雑誌* 103:2407-12.
- 池田 啓 (2014) 関節リウマチの早期診断における高感度画像診断の意義 *Keynote RA* 2:21-5.
- 池田 啓 (2014) RA 診療における画像診断 *Modern Physician* 34:878-83.
- 池田 啓 (2014) リウマチ性多発筋痛症の診断における EULAR/ACR 予備分類基準ならびに関節エコーの有用性 *臨床リウマチ* 26:207-15.
- 池田 啓, 古田俊介 (2014) RACAT (Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies) 試験 *リウマチ科* 52:37-44.
- 池田 啓 (2014) 関節エコーは疾患活動性の指標としてどこまで役立つか *分子リウマチ治療* 7:22-6.
- 池田 啓 (2014) 超音波で診る関節リウマチ *Arthritis* 11:164-9.
- 池田 啓 (2014) 運動器疾患の超音波診断 *関節リウマチ JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION* 23:582-7.
- 池田 啓 (2014) リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン *日本臨床* 72:710-3.
- 松村竜太郎, 星野東明, 杉山隆夫, 縄田泰史, 海辺

剛志, 池田 啓, 北 靖彦, 李 泰鉉, 中澤卓也, 梅宮恵子 (2014) 生物学的製剤使用中の関節リウマチ患者さん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? *臨床リウマチ* 26:28-34.

- 中込大樹, 池田啓, 中島裕史 (2014). 関節超音波検査は ACR/EULAR 分類基準の正確度を向上させる *リウマチ科* 51:112-7.

2. 学会発表

海外

- Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *American College of Rheumatology Annual Meeting, Nov 2014, Boston, USA.*

国内

- 池田 啓 .関節エコーでの滑膜炎評価による関節リウマチの診療アウトカムの上昇 .第58回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム「画像診断の進歩」, 2014年4月, 東京 .
- 大野 滋, 鈴木 毅, 小笠原倫大, 瀬戸洋平, 池田 啓, 小池隆夫 . JCR 関節超音波講習会アドバンスコース参加者の超音波画像重症度評価の検討 . 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会 , 2014 年 4 月 , 東京 .

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 日本リウマチ学会各支部における関節超音波講習会の開催（予定を含む）

	九州・沖縄	近畿	中国・四国	関東	北海道・東北	中部
開催日	2014年6月28/29日	2014年9月7日	2014年9月20/21日	2014年12月13日	2015年3月8日 (予定)	2015年3月15日 (予定)
講師・スタッフ(名)	8	28	10	6	8	8
受講者(名)	30	34	32	28(2名欠席)	30	30
オブザーバー(名)	4	2	4	0	4	1

図 1. 超音波機器、探触子の劣化、および PRF 設定が、滑膜血流の半定量スコアに与える影響

Machine	Transducer	PRF (Hz)	2 nd MCP joint								Knee joint							
			Case 1				Case 2				Case 1				Case 2			
			Scanner				Scanner				Scanner				Scanner			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	A	B	C	D		
Avis	Intact	500	2	3	2	3	3	3	2	3	2	2	3	3	2	3		
		800	2	3	2	2	2	3	2	3	2	2	3	2	2	3		
Pro-sound	Deteriorated	1,300	2	2	2	2	2	3	3	3	1	1	2	2	2	3		
		1,300	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0		

図 2. 探触子の劣化および PRF 設定が、滑膜血流の定量評価に与える影響

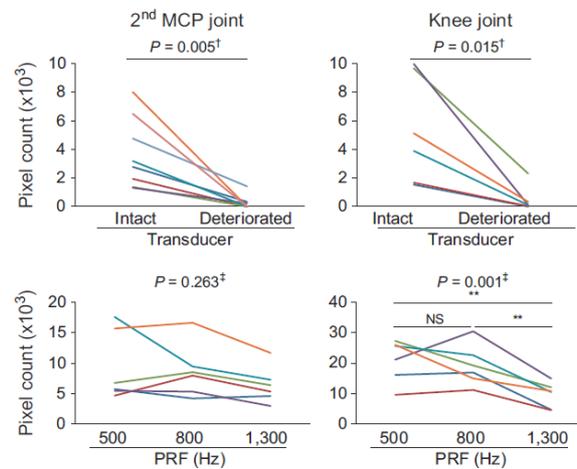


表 2. 滑膜超音波評価における偽陽性の報告

Year	Author	Study subjects	Joints assessed	Comparator	Cause of false-positive
1989	Egund	Children with painful hips	Hip	CT	Obliquity of the scanning plane
2003	Soini	RA patients and healthy volunteers	Hip	MRI	Thickening of capsule
2003	Fiocco	RA and PsA patients	Knee	Arthroscopy	Blooming artefact after contrast-enhancement
2004	Karim	RA patients	Knee	Arthroscopy	Small amount of synovial fluid
2004	Terslev	Healthy volunteers (n = 27)	IP, PIP, MCP, and 1 st CMC joints	None	Normal blood vessels
2007	Ellegaard	Healthy volunteers (n = 24)	DIP, IP, PIP, MCP joints	None	Thickening of synovium or collateral ligaments
2007	Robertson	Healthy volunteers (n = 50) and a cadaveric specimen (n = 1)	Extensor tendon sheaths of wrist	None	Anisotropy of retinaculum
2009	Luukkainen	Healthy volunteers (n = 50)	MTP and talocrural joints	None	Small amount of synovial fluid
2011	Millot	RA patients (n = 127) and age/sex-matched healthy volunteers (n = 127)	2 nd -5 th MCP and MTP joints	None	Low grade synovial thickening
2013	Magni-Manzoni	JIA patients (n = 39) and healthy children (n = 39)	IP, PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle, MTP, and foot IP joints	None	Low grade joint effusion and low grade synovial hyperplasia, particularly in knee and MTP joints
2013	Sant'Ana Petterle	RA patients (n = 50) and healthy volunteers (n = 50)	Ankle and MTP joints	None	Low grade synovial thickening, particularly in 1 st MTP and talonavicular joints

CT, computed tomography; RA, rheumatoid arthritis; MRI, magnetic resonance image; PsA, psoriatic arthritis; IP, interphalangeal; PIP, proximal interphalangeal; MCP, metacarpophalangeal; CMC, carpometacarpal; DIP, distal interphalangeal; MTP, metatarsophalangeal.

表 3. コンセンサスにより抽出された偽陽性ピットフォール

I. Gray-scale assessment

A. Non-specific synovial findings

1) Non-specific thickening of synovial membrane

2) Non-specific fluid collection

B. Normal anatomical structures which can mimic synovial lesions due to either their low echogenicity or anisotropy

1) Intra-capsular connective tissues

2) Fibrocartilage

3) Ligament

4) Pulley

5) Retinaculum

6) Tendon

7) Muscle

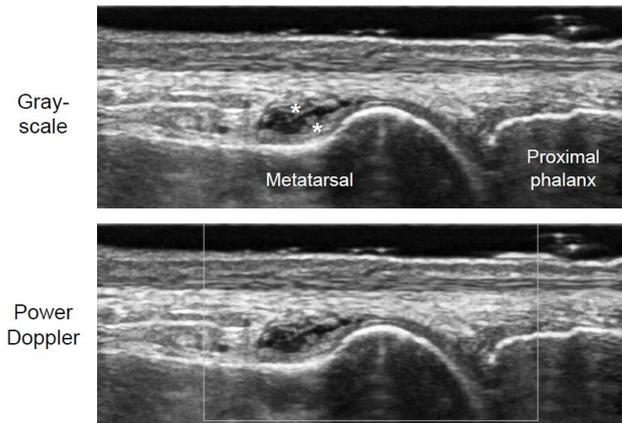
II. Doppler assessment

A. Intra-articular normal vessels

B. Reverberation/ mirror image

図3. 偽陽性ピットフォールの代表的超音波画像例

I-A-1) Non-specific thickening of synovial membrane



Dorsal aspect of metatarsophalangeal joint in right 1st toe, longitudinal view
Asterisks indicate non-specific thickening of synovial membrane