

F. 健康危険情報

○ 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. Mod Rheumatol. 2015 Aug 12:1-5. [Epub ahead of print]

・Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis. Mod Rheumatol. 2015 Sep;25(5):672-8.

2. 学会発表

・特になし

H. 知的財産権の出願・登録

○ 特になし

診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

研究要旨 診療ガイドラインとは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書 (Minds 2014)」である。このような診療ガイドラインの基本的な役割である患者と医療者の意思決定支援を起点として、医療者教育や臨床研究の発展に向けた新たな意味・役割の可能性について検討を行なった。

A. 研究目的

診療ガイドラインと医学教育・臨床研究との関連の考察を行ない、今後の診療ガイドラインの役割と可能性を提示する。

B. 研究方法

文献的検討。

C. 研究結果

診療ガイドラインを適切に活用する一步は、その基盤である根拠に基づく医療 (Evidence-based medicine: EBM) の概念の理解と言える。1991年に誕生した EBM は、質の高い医療を求める社会的な意識の高まり共に、さまざまな分野で普及した。EBM は「臨床家の勘や経験ではなく科学的根拠 (エビデンス) を重視して行う医療」と言われる場合があるが、本来は臨床研究によるエビデンス、医療者の熟練・専門性、患者の価値観、そして患者の臨床的状況・環境の 4 要素を統合し、よりよい患者ケアのための意思決定を行うものである。エビデンスを提供する研究として、人間集団を対象とする疫学研究 (臨床試験を含む) が重視される。第 4 の要因である「臨床的状況・環境」は、患者の個々の状態 (疾

病の重症度・合併症、複数疾患の併存状態など)、すなわち患者の多様性・個別性と、医療機関の特性や医療の行われる場を考慮することの重要性を意味する。

根拠に基づく診療ガイドラインは、個々の臨床場面での利用に留まらず、医療者の卒前・卒後教育にも活用できる。医学教育モデル・コア・カリキュラムでは、EBM に関する項目として「科学的根拠に基づいた医療の評価と検証の必要性を説明できる」「科学的根拠に基づいた治療法を述べるができる」、診療ガイドラインに関しては「診療ガイドラインの種類と使用上の注意を列挙できる」が挙げられている。医学部教育においては、臨床科目で各論的に診療ガイドラインの推奨事項が言及される場合はあっても、診療ガイドラインの歴史、利用上の留意点、幅広い可能性や意義などの重要な総論的事項が扱われることは一般的ではない。今後の医学教育、特に卒前における診療ガイドラインの位置づけについて、関係者の議論を深めていく必要がある。また現在、使用されている初期臨床研修プログラムにおいて、重点が置かれている疾患がどの程度、診療ガイドラインでカバーされており、それらの診療ガイドラインの質・課題がどのようなものである

かも、今後明らかにすべき課題と言える。

臨床的な意思決定支援を越えて、診療ガイドラインには臨床の unmet needs に応える研究への架橋としての役割も期待される。診療ガイドラインでは、推奨を示すべき重要なクリニカルクエスションの明確化が起点となるが、診療ガイドラインの策定過程であるエビデンスのシステマティックレビューによって、エビデンスが不足しているクエスションが明らかにされてくる。このような research gap を系統的に提示していくことも診療ガイドライン作成過程の大きな副産物と言える。

D. 考察 & E. 結論

診療ガイドラインとは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書」である。このような診療ガイドラインの基本的な役割である患者と医療者の意思決定支援を起点として、医療者教育や臨床研究の発展に向けた発展的な意味・役割の可能性について検討を行なった。今後、診療ガイドラインの作成においても、これらの視点を踏まえていくことが必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management

of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. **Mod Rheumatol.** 2015 Aug 12:1-5.
2: Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata, S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis. **Mod Rheumatol.** 2015 Sep;25(5):672-8.

2. 学会発表

中山健夫. 医学教育・研究と診療ガイドライン. 公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds フォーラム 2016 「診療ガイドライン:最新の世界の潮流と日本の医療の未来」 (日本医師会館) 2016年1月16日(土)

H. 知的財産権の出願・登録

なし

臨床疫学データベース構築分科会

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 免疫アレルギー疾患政策研究分野))
分担研究報告書

大規模保険データベースを用いた我が国のRA患者における合併症リスクの検討

分科会長 針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授
研究分担者 酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教
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 教授
金子裕子 慶応義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師
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
松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 関節リウマチ患者では脳心血管疾患や骨折のリスクが高いことが報告されている。本年は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群(6,712名)と非 RA 群(33,560名)での脳心血管疾患と骨折の罹患率を比較し、RA とこれらの合併症との関連性を解析した。その結果、脳心血管疾患全体および骨折の罹患率比 (RA 群 vs. 非 RA 群) はそれぞれ 1.63 [1.33-1.99]、3.35 [2.80-4.02] であり、RA 群の方が非 RA 群と比較して有意に罹患率が高いことが示された。背景因子で調整した各合併症のオッズ比は、脳心血管疾患全体では 1.53[1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] と RA と有意な関連性が示された。本研究は、我が国における非 RA 群と比較した RA 群の合併症のリスクに関する初めての報告である。今後はさらに詳細な解析を実施し、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 (RA) の予後規定因子として各種合併疾患が知られており、脳心血管疾患、骨折などの罹患率が高いことが報告されている。これまで、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 患者および非 RA 患者の各種合併症(虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧、糖尿病、脂質異常症)の有病率を比較検討した結果、非 RA 患者と比較して RA 患者では合併症の有病率が高いことを我々は報告してきた。また、我が国の関節リウマチ診療ガイドラインにおいて、RA 患者における循環器疾患や冠動脈疾患に関する新たな検討と我が国からのエビデンスが必要であることが言及されている。そこで、実臨床における合併症の実態を明らかにするため、本年は、最新の JMDC Claims

Data を用いて RA 患者と非 RA 患者での脳心血管系疾患、骨折の罹患率に関する解析を行った。

B. 研究方法

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2005年1月から2014年12月に健康保険組合への在籍が最低6か月間確認できた被登録者のうち、2005年1月から2013年12月にRAの診断コード(M05, M060, M062, M063, M068, M069)を一回以上付与されかつ何らかの抗リウマチ薬が一回以上処方された18歳以上の患者をRA群とした。2005年1月から2014年12月に除外コード(M061, M064)が一度でも付与された患者はRA患者から除外した。非RA患者は、同期間に健康保険組合への在籍が最低6か月間確認できた被登録者のうち、RAの診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった18

歳以上の被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢（±5 才）、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 5 例とした。合併症の調査期間は最大 10 年間とし、RA 群の観察開始は健康保険組合に加入してから 6 か月間経過して初めて RA の診断名が付与されかつ抗リウマチ薬が処方された月とした。非 RA 群の観察開始月は健康保険組合の 6 か月間の在籍の翌月とした。調査終了月は、2014 年 12 月または健康保険離脱のどちらか早い月とした。観察期間内に一度でも各合併症（脳心血管系疾患、骨折）の診断名が付与され、かつ本研究で定義した当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合あるいは当該合併症に対する診療行為がなされた場合に当該合併症の罹患と定義した。各合併症の罹患率（IR）および非 RA 群に対する RA 群の罹患率比（IRR）を算出した。調整済みリスクの算出には条件付きロジスティック回帰分析を用いた。割合の比較には X 二乗検定を用いた。

C. 研究結果

JMDC Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 6,712 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、観察期間、観察開始年でマッチングした 33,560 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。年齢の中央値および女性の割合は両群共に 52 歳、75.6% だった。観察期間の中央値は両群共に 28 か月だった。ベースラインでの高血圧性疾患、脂質異常症、腎疾患、糖尿病、骨粗鬆症、心房細動を有する患者の割合は非 RA 患者と比較していずれも RA 患者の方が有意に高かった。脳血管疾患、心血管疾患、骨折の罹患率および罹患率比（RA 群 vs. 非 RA 群）を表 2 に示す。脳心血管疾患全体の IRR は 1.63 (1.33-1.99) と有意に高く、心血管疾患 (IRR 1.89 [1.49-2.41])、虚血性心疾患 (IRR 1.53 [1.13-2.07])、心不全 (2.91 [1.94-4.36]) も有意な上昇を認めた。脳血管疾患は有意な上昇を認めなかった (IRR 1.19 [0.82-1.72])。男女別における脳心血管疾患の IRR は男性で 1.77 [1.32-2.39]、女性で 1.52 [1.15-2.00] と有意に

RA で高く、心血管疾患においても男女共に有意な上昇を認めた。脳血管疾患は男性のみ IRR の有意な上昇を認めた。男性において 60 歳未満および 60 歳以上の脳心血管疾患の IRR はそれぞれ 1.68 [1.14-2.48]、1.99 [1.26-3.16] と有意に高く、女性においては 60 歳未満のみ有意な上昇を認めた (1.73 [1.18-2.54])。骨折全体の IRR は 3.35 [2.80-4.02] と有意な上昇を認め、男女共に IRR は有意に高かった (男性 IRR 4.96 [2.78-8.84]、女性 IRR 3.21 [1.80-5.73])。また、60 歳未満および 60 歳以上における骨折の IRR は男女共に有意な上昇を認めた。

RA と各合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非 RA 群に対する RA 群の調整済みオッズ比を条件付きロジスティック回帰分析を用いて算出した (表 6)。表中に示したベースラインデータによる調整後のオッズ比は、脳心血管疾患全体では 1.53 [1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] といずれも RA と有意な関連性を認めた。脳血管疾患の調整済みオッズ比は 1.22 [0.82-1.81] と統計学的有意ではなかった。

D. 考察

JMDC claims data を用いて、脳心血管疾患および骨折の罹患率は非 RA 群と比較して RA 群で高く、背景因子で調整後も RA との有意な関連性があることを示した。これまで、RA 患者におけるこれらの合併症のリスクについては主に欧米の保険データベースや患者登録システムを用いた報告がなされており、RA 患者における脳心血管疾患の罹患率は一般人口の約 2 倍であること、そのリスクは糖尿病患者とほぼ同等であることが示されている (Peters MJ et al. *Arthritis Rheum* 2009;61:1571-79)。本研究においても脳心血管疾患全体および心血管疾患の罹患率比はそれぞれ 1.63、1.89 と有意な上昇を認め、RA と有意な関連性を示したことからこれまでの報告と一致する。RA 患者における脳心血管疾患のリスクは、既知のリスク因子に加えて、全身性の慢性炎症によ

る動脈硬化の進展や非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイドと関連がある可能性も示されている (Choy E et al. *Rheumatology* 2014;53:2143-54)。脳心血管疾患の罹患は人種差や生活様式の違いなどに影響を受ける可能性があるため、今後、日本人 RA 患者において、脳心血管疾患のリスク因子を明らかにすることは重要な臨床的課題である。

骨折は生活の質に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つである。一般人口と比較して、RA 患者における骨折のリスクは、女性では 1.5 倍、男性では 1.8 倍高いことが欧州から報告されており、そのリスク因子として、高齢、低体重、副腎皮質ステロイドの使用、身体機能低下が抽出されている (Haugeberg G et al. *Arthritis Rheum* 2000;43:522-30)。本研究においても非 RA 群と比較して RA 群における骨折の罹患率は 3-5 倍、男女共に有意に高く、日本人 RA 患者においても約 2 倍リスクが高まることが明らかになった。今後は、本研究結果を骨折予防につなげるよう、骨折の予測因子の検討などの詳細な解析が必要である。

本研究は、我が国の大規模保健データベースを用いて長期観察期間における RA 患者の合併症の罹患率を明らかにした国内で初めての報告であり、日本人 RA 患者においても合併症リスクを考慮した RA 治療マネジメントの重要性が示唆された。

E. 結論

我が国における非 RA 患者と比較した RA 患者における各合併症の罹患率および RA と合併症の関連性が明らかになった。今後は時間依存性因子を考慮した詳細な解析を行い、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の改善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

Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. High Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *Mod Rheumatol*. 2015 Epub ahead of print

2. 学会発表

- (1) 平野史生、横山和佳、山崎隼人、小池竜司、天野宏一、金子祐子、川上純、松井利浩、宮坂信之、針谷正祥 T2T 実施コホートにおける良好な機能的・構造的予後の予測因子 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術総会 2015. 名古屋
- (2) F. Hirano, W. Yokoyama, H. Yamazaki et al. SDAI REMISSION AT WEEK 24 IS A PREDICTOR OF GOOD FUNCTIONAL AND STRUCTURAL OUTCOMES AT WEEK 72 IN A T2T IMPLEMENTING COHORT. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2015. Rome, Italy

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 解析対象者のベースラインデータ

	RA群 (n=6,712)	非RA群 (n=33,560)	P値
年齢*	52 [43, 59]	52 [42, 60]	N/A
60歳以上、%	24.7	25.5	N/A
女性、%	75.6	75.6	N/A
高血圧性疾患、%	18.0	13.6	<0.001
脂質異常症、%	12.6	10.6	<0.001
腎疾患、%	4.0	1.4	<0.001
糖尿病、%	4.7	3.9	0.004
心房細動、%	0.5	0.3	0.025
骨粗鬆症、%	16.5	1.8	0.001
CS、%	35.0	1.1	<0.001
CS mg/日*	5.0 [3.0, 6.0]	9.4 [5.0, 15.0]	<0.001

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

*中央値[四分位範囲]

表2 合併症の罹患率と罹患率比

合併症	RA群	非RA群	罹患率比 (95%CI)
	罹患率 (/1000PY)		
脳心血管疾患	6.79	4.17	1.63 (1.33-1.99)
脳血管疾患	1.85	1.56	1.19 (0.82-1.72)
脳梗塞	1.14	1.13	1.01 (0.63-1.61)
脳出血	0.71	0.43	1.65 (0.88-3.09)
心血管疾患	4.94	2.61	1.89 (1.49-2.41)
虚血性心疾患	2.93	1.92	1.53 (1.13-2.07)
心不全	2.01	0.69	2.91 (1.94-4.36)
骨折	10.6	3.16	3.35 (2.80-4.02)

RA=関節リウマチ、PY=人年、95%CI=95%信頼区間

表3 男女別 合併症罹患率比

合併症	男性	女性
脳心血管疾患	1.77 [1.32-2.39]	1.52 [1.15-2.00]
脳血管疾患	1.80 [1.02-3.19]	0.91 [0.55-1.50]
心血管疾患	1.76 [1.24-2.49]	2.03 [1.45-2.84]
骨折	4.96 [2.78-8.84]	3.21 [1.80-5.73]

表4 男性における年齢別 合併症罹患率比

合併症	18-59歳	60歳以上
脳心血管疾患	1.68 [1.14-2.48]	1.99 [1.26-3.16]
脳血管疾患	1.45 [0.66-3.18]	2.48 [1.07-5.74]
心血管疾患	1.76 [1.13-2.76]	1.83 [1.05-3.17]
骨折	4.88 [2.19-10.9]	5.27 [2.28-12.1]

表5 女性における年齢別 合併症罹患率比

合併症	18-59歳	60歳以上
脳心血管疾患	1.73 [1.18-2.54]	1.39 [0.94-2.08]
脳血管疾患	0.85 [0.40-1.80]	1.00 [0.51-1.98]
心血管疾患	2.49 [1.57-3.96]	1.72 [1.05-2.81]
骨折	4.43 [3.26-6.02]	2.74 [2.14-3.53]

表6 関節リウマチと合併症の関連性

合併症	調整済みオッズ比	調整因子
脳心血管疾患	1.53 [1.20-1.94]	高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病、心房細動
脳血管疾患	1.22 [0.82-1.81]	
脳梗塞	1.07 [0.67-1.72]	
脳出血	1.51 [0.78-2.92]	
心血管疾患	1.67 [1.24-2.25]	高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病
虚血性心疾患	1.40 [0.98-2.01]	
心不全	2.27 [1.40-3.68]	
骨折	1.85 [1.42-2.42]	糖尿病、腎疾患、骨粗鬆症、CS

CS=経口副腎皮質ステロイド

診療拠点病院ネットワーク構築分科会

超音波検査をツールにした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 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、リウマチ診療に極めて有用である。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。このことにより、「本邦の関節リウマチ診療の均てん化」が可能となる。

A. 研究目的；

本研究は関節リウマチ診療の地域間格差、施設間格差を是正するために「超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築」を目的とする。そのために、1) 関節超音波検査の普及と教育活動を行い、2) 関節超音波検査のピットフォールを同定し、エキスパートによりコンセンサスの形成を行い、3) 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立を行う。

B. 研究方法；

1) 関節超音波検査の普及と教育活動

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、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。より習熟度の高い検者を全国より募り、中級者向けの講習会を行い、アンケート調査等から講習会の研修効果を評価する。また「日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度」をより充実させるための方策を提言する。

2) 関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成

滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールを同定し、多施設でコンセンサスの形成を行い、参照資料を作成する。

3) 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入およびタイトコントロールの有効性の検討

C. 研究結果

1) 関節超音波検査の普及と教育活動

(1) 平成 23 年に「関節超音波撮像法ガイドライン」、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」がそれぞれ発表された。(2) EULAR の関節超音波講習会開催に関する推奨に準拠する形で指針を作成した。講師一人当たりの受講者数を制限すること、全体の半分以上の時間を実習にあてること、RA 患者を対象に実習する時間を設けることなどが記載された。平成 24 年に日本リウマチ学会近畿支部、関東支部において初心者向け講習会が開催された。平成 25 年からは全ての支部で初心者向け講習会が毎年開催されてい

る。さらにアドバンスコースは平成 25 年から毎年開催されている。参加者アンケートの結果は毎回ほぼ同様であり、講習会全体および講義、各実習の満足度は良好であった(平均 6.2~8.5 [10 段階評価])。講義スライド・配布資料の充実、より多くの患者を対象とした実習を望む意見があった。(3) 平成 26 年に日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成した。平成 26 年は 237 名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

2) 関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成

滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供することを目的とした。系統的文献レビューでは、11 件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された。それに基づき 21 の偽陽性の要因の候補が挙げられ、その中で 11 の要因でコンセンサスが得られた。それらは I. グレースケール評価に関するものと II. ドプラー評価に関するものに分類され、前者はさらに A. 非特異的な滑膜所見、および B. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらに A. 関節包内の正常血管、ならびに B. 多重反射に分類された。これらの項目を示す、49 点の静止画と 23 点の動画を含む、24 の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた。本研究では、関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が初めて系統的に検討され、有用な参照資料が作成された。

3) 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入およびタイトコントロールの有効性の検討

発症 6 ヶ月以内の未治療診断未確定関節炎 127 例を対象に後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断 (分類) 基準』の確立を目指した。早期診断において超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の重要性を再確認するとともに、それを軸に血清学

的所見などを組み合わせることで診断精度を向上できた。また、九州地区における超音波をキーワードにした多施設共同研究 (前向き観察研究) の推進を試みた。分子標的治療における超音波評価の有用性を確認するとともに、超音波を用いたリウマチ診療の広がりが確認できた。

D. 考察

1) 関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により関節リウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

2) 関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が、初めて系統的に検討された。関節超音波検査における偽陽性の要因は偽陰性のものと比して認識されにくく、今回の結果と参照画像は、関節超音波による滑膜病変評価の特異性を向上させる貴重な資料となる。また本研究結果は、今後個々の関節における特異的なピットフォールを検討する上で、有用な枠組みを提供することが期待される。

3) 超音波を用いた早期 RA 診断 (分類) 基準案の提示が可能と思われ、また、超音波を用いたリウマチ診療の有用性と広がりが確認された。超音波をツールにした RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会で行った研究成果により、ガイドラインなどに反映できるエビデンスの構築を目指したい。

E. 結論

関節超音波をツールにして、検査の普及/教育活動を通じて、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ている。

関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソ

ノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつあり、それによりリウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

関節超音波検査の標準化のために、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供する準備が整った。さらに、超音波を用いた早期 RA 診断（分類）基準案の提示が可能と思われた。また、超音波を用いたリウマチ診療の有用性と広がり確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheum Dis.* 18(2):233-41, 2015.
2. Yamanaka H, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Suzuki H, Shinmura Y, Koike T. Trend of patient characteristics and its impact on the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: post hoc time-course analysis of an all-case PMS in Japan. *Mod Rheumatol.* 25(4): 495-502, 2015.
3. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheumatol.* 25(1): 43-49, 2015.
4. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N and Koike T. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies. *Mod Rheumatol.* 25(1): 11-20, 2015.
5. Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3+ CD25+CD4+ regulatory T cells in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 25(1): 90-5, 2015.
6. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. *J Rheumatol.* 42(4):599-607, 2015.
7. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T. Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheumatol.* 67(2):396-407, 2015.
8. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 75(1):75-83, 2016.
9. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 26(1):80-86, 2016.

10. Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niuro H, Morimoto S, Yamamoto J, Lledo-Garcia R, Shao J, Tatematsu S, Togo O, Koike T. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of epratuzumab in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Results from a phase 1/2 randomized study. *Mod Rheumatol.* 26(1):87-93, 2016.
11. Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol.* 26(1):9-14, 2016.
12. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol.* Oct 16:1-8, 2015.
13. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* Dec 14:1-8, 2015.
14. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol.* Dec 23:1-10, 2015.
15. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* Jan 8: 1-8, 2016.
17. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Takasaki Y, Mimori T, Hisamatsu K, Komatsu S, Tanaka Y. Effect of methotrexate plus adalimumab on the achievement of rheumatoid arthritis therapeutic goals: Post Hoc analysis of Japanese patients (MELODY study). *Rheumatol Ther.* :on line, 2015.

著書

Bohgaki M, Koike T. Antiphospholipid Syndrome : clinical manifestations
G Tsokos ed. In "Systemic Lupus Erythematosus"
basic, applied and clinical aspects; Academic press
P 503-508, 2016

超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及と教育活動に関する研究

研究分担者 大野 滋 横浜市立大学付属市民総合医療センター リウマチ膠原病センター 准教授

研究要旨 関節超音波ガイドラインの作成、JCR 関節超音波講習会の開催、JCR 登録ソノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により関節リウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

A. 研究目的

関節超音波検査の臨床応用により、我が国における関節リウマチ診療の標準化に寄与すること。標準的な関節超音波検査を全国のリウマチ専門医に普及させるため広く教育活動を行う。

B. 研究方法

(1) 関節超音波ガイドラインの作成；個々の関節超音波検査実施者が標準的な観察および評価を行うことができるよう、日本リウマチ学会（以下 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「関節超音波撮像法ガイドライン」、「関節超音波評価ガイドライン」を作成する。(2) 関節超音波講習会の指針作成と実施；関節超音波検査の普及のための JCR 講習会を標準化するために「JCR 関節超音波検査初心者向け講習会開催指針」「同アドバンスコース開催指針」を立案し、これに則り前述の両ガイドラインを用いながら JCR 各支部主催の初心者向け講習会、JCR 主催の超音波講習会アドバンスコースをそれぞれ実施する。(3) JCR 登録ソノグラファー制度の制定；標準的な超音波検査が行える JCR 認定ソノグラファー制度の制定の前段階として JCR 登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成し、希望者を JCR に登録する。

(倫理面への配慮)

該当せず。

C. 研究結果

(1) 平成 23 年に「関節超音波撮像法ガイドライン」、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」がそれぞれ発表された。(2) EULAR の関節超音波講習会開催に関する推奨に準拠する形で指針を作成した。講師一人当たりの受講者数を制限すること、全体の半分以上の時間を実習にあてること、RA 患者を対象に実習する時間を設けることなどが記載された。平成 24 年に JCR 近畿支部、関東支部において初心者向け講習会が開催された。平成 25 年からは全ての支部で初心者向け講習会が毎年開催されている。さらにアドバンスコースは平成 25 年から毎年開催されている。参加者アンケートの結果は毎回ほぼ同様であり、講習会全体および講義、各実習の満足度は良好であった(平均 6.2~8.5 [10 段階評価])。講義スライド・配布資料の充実、より多くの患者を対象とした実習を望む意見があった。(3) 平成 26 年に JCR 登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成した。平成 26 年は 237 名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

D. 考察

ガイドラインの作成、全国各支部での初心者向け

超音波講習会の開催により関節超音波検査が普及しつつあるものと思われる。これまでの JCR 初心者向け講習会参加者は計 1000 名以上にのぼる。初心者向け講習会で超音波検査の裾野を広げるとともに、アドバンスコースでより上級者のレベルアップに対応できているものと思われる。一方、我が国固有の特徴として超音波技師の存在がある。解剖や疾患、病態の理解の助けになるような技師向けの独自の教育システムが必要と思われ、ウェブやメールマガジンなどを利用した教育システムを構築したい。将来的には一定レベルの技術と経験を積んだ JCR 認定ソノグラファー制度の導入を予定している。その際には超音波関連の他学会との連携も重要であろう。より中期的な目標として、我が国の医療状況に即した JCR レコメンデーションを作成予定である。保険請求に関する条件や検査報告書の標準化も同時に行いたい。

E. 結論

ガイドラインや講習会の開催を通じて我が国でも超音波検査が普及しつつある。超音波検査の普及により関節リウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 著書

- ・リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン 羊土社 (2011/3/28)
- ・リウマチ診療のための 関節エコー評価ガイドライン～滑膜病変アトラス 羊土社 (2014/4/22)

2. 学会発表

- ・大野 滋：平成 27 年 日本リウマチ学会総会シンポジウム 10 次世代のイメージング
JCR の試み - 関節超音波講習会アドバンスコー

ス - 現状と将来展望

- ・大野 滋：平成 26 年 日本リウマチ学会総会シンポジウム 11 画像診断の進歩
「関節超音波の普及と今後への課題」

H. 知的財産権の出願・登録

該当せず。

超音波検査を用いた滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールの同定と コンセンサスの形成

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 本研究では、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供することを目的とした。系統的文献レビューでは、11 件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された。それに基づき 21 の偽陽性の要因の候補が挙げられ、その中で 11 の要因でコンセンサスが得られた。それらは I. グレースケール評価に関するものと II. ドプラ評価に関するものに分類され、前者はさらに A. 非特異的な滑膜所見、および B. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらに A. 関節包内の正常血管、ならびに B. 多重反射に分類された。これらの項目を示す、49 点の静止画と 23 点の動画を含む、24 の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた。本研究では、関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が初めて系統的に検討され、有用な参照資料が作成された。

A. 研究目的

関節超音波検査では、診察よりも高感度に滑膜病変が検出される。しかし近年、関節超音波検査で検出される軽度の滑膜病変の評価者間のばらつき、ならびに炎症性病態に対する特異性の低さが報告されている。本研究では、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、1) 系統的文献レビューを行い、2) それに基づき広く偽陽性に関わる要因の候補を収集、3) 2013 年開催の日本リウマチ学会関節エコーアドバンスコース講師のコンセンサスにより重要な要因を抽出、さらに 4) その参照画像の収集とコンセンサスによる抽出を行った。コンセンサスは Delphi 法により決定し、80%以上の同意をコンセンサスと予め定義した。

C. 結果

系統的文献レビューでは、11 件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された (表 1)。それに基づき 21 の要因の候補が挙げられ、その中で 11 の要因でコンセンサスが得られた。それらは I. グレースケール評価に関するものと II. ドプラ評価に関するものに分類され、前者はさらに A. 非特異的な滑膜所見、および B. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらに A. 関節包内の正常血管、ならびに B. 多重反射に分類された (表 2)。これらの項目を示す、49 点の静止画と 23 点の動画を含む、24 の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた (図 1, 2)。

D. 考察

本研究では、関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が、初めて系統的に検討された。関節超音波検査における偽陽性の要因は偽陰性のものとは異なり、認識されにくく、今回の結果と参照画像は、関節超音波による滑膜病変評価の特異性を向上させる

貴重な資料となる。また本研究結果は、今後個々の関節における特異的なピットフォールを検討する上で、有用な枠組みを提供することが期待される。

E. 結論

関節超音波による滑膜病変評価の偽陽性につき、有用な参照資料が作成され、関節超音波検査標準化の基盤の一部が形成された。

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, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):9-14.
- 2) Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):386-92.
- 3) Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley GS, Manzoni SM, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L, D'Agostino MA. The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2172-6.

和文

- 1) 池田 啓 (2015) 骨関節疾患の診療における関節エコーの有用性 *Rheumatology Clinical Research* 4:159-64.

- 2) 池田 啓, 中島裕史 (2015) 関節リウマチの画像診断の進歩 *日本医事新報* 4783:49.
- 3) 池田 啓, 中島裕史 (2015) 乾癬性関節炎の本態：付着部炎 *日本医事新報* 4777:51.
- 4) 池田 啓 (2015) 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性 *Current Therapy* 33:827.
- 5) 池田 啓 (2015) リウマチ性疾患の診療における関節エコーの有用性 *臨床病理* 63:580-9.
- 6) 池田 啓, 中島裕史 (2015) 関節エコーとバイオマーカーによる薬効評価と薬効予測 炎症と免疫 23:323-8.
- 7) 池田 啓 (2015) 関節エコーによる滑膜病変評価の最適化：示指中手指節関節における予備検討 *リウマチ科* 53:187-94.
- 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.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 系統的文献検索により同定された超音波検査による滑膜炎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; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MRI, magnetic resonance image; PsA, psoriatic arthritis; IP, interphalangeal; PIP, proximal interphalangeal; MCP, metacarpophalangeal; CMC, carpometacarpal; DIP, distal interphalangeal; MTP, metatarsophalangeal.

表 2. 超音波検査による滑膜炎評価における偽陽性に関連する要因の系統的分類

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

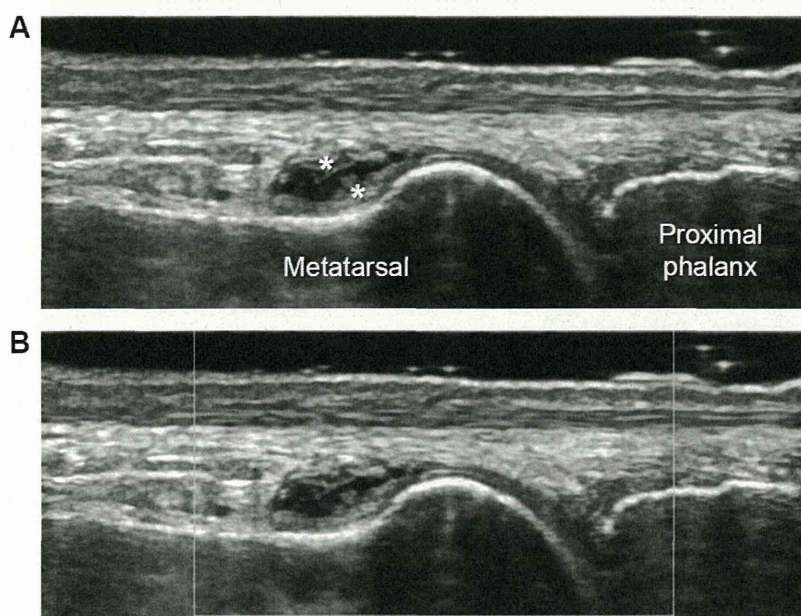
- 1) Intra-capsular connective tissues
- 2) Fibrocartilage
- 3) Ligament
- 4) Pulley
- 5) Retinaculum
- 6) Tendon
- 7) Muscle

II. Doppler assessment

A. Intra-articular normal vessels

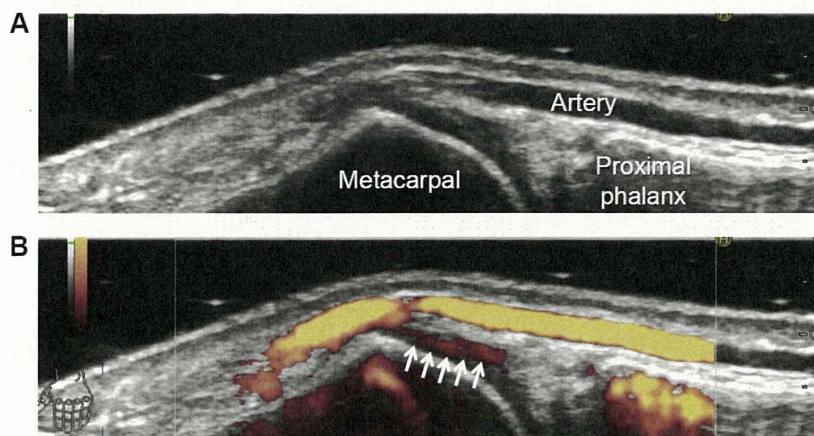
B. Reverberation

図 1. 非特異的な滑膜の肥厚の代表的画像



Dorsal aspect of metatarsophalangeal joint in the right 1st toe, longitudinal view. **A.** gray-scale image; **B.** power Doppler image. Asterisks indicate non-specific thickening of synovial membrane.

図2. 多重反射の代表的画像



Dorsal aspect of the left 1st metacarpophalangeal joint, longitudinal view. **A.** gray-scale image; **B.** power Doppler image. Arrows indicate reverberation on the hyaline cartilage due to superficial artery.