

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

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. ドブ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。

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