

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

超音波を用いた「早期関節リウマチ分類(診断)基準」の確立および
「超音波を用いた関節リウマチ多施設共同研究」の推進

研究分担者	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 病院長
研究協力者	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
	西野文子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 医員
	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 我々は以前「超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である」[Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43.] ことを報告した。今回、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。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により、より多数の施設および症例で検証・評価し、ガイドラインなどに反映できるエビデンスを確立していきたい。

A. 研究目的

欧州リウマチ学会(EULAR)のタスクフォースからの関節リウマチ(RA)のマネージメントにおける関節画像診断の使用に関する EULAR リコメンデーション(2013年)にもあるように、RA に認める関節傷害の客観的評価に超音波はきわめて有用なツールである。しかしながら、超音波を活用しての具体的な RA 早期診断アルゴリズムの確立や超音波をアウトカムとした多施設共同研究に関しては、未だエビデンスに乏しい。これらの課題に関して、今年度は、RA 早期診断における超音波の意義の確立『超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準』と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。

B. 研究方法

1. 私たちは以前の宮坂班研究の成果として“超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である”[Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43.] ことを報告した。これをもとに、過去 1 年間に早期関節炎のため当科受診した症例を後ろ向きに評価し、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。対象は発症 6 ヶ月以内の未治療患者で、診断時に超音波を施行した 127 例である。診察医が RA と診断し、抗リウマチ薬による治療を開始した症例を RA と定義した。超

音波では両手 MCP・PIP 関節、手関節 22 関節および手指屈筋腱・伸筋腱、手根伸筋腱を評価した。

2. 超音波をキーワードにした多施設共同研究の推進に関しては、九州地区のリウマチ診療専門施設（26 施設）における分子標的治療薬を導入した RA 症例を対象とした多施設共同研究を導入した。平成 27 年 11 月末、分子標的治療薬を導入した RA 185 症例が登録され、3 ヶ月毎に、臨床評価・関節超音波（両手 22 関節）・血液バイオマーカーを前向きに観察している。6 ヶ月以上経過し、かつ、上記データセットが揃った 116 症例において有効性評価を行った。バイオマーカーはマルチサスペンションアレイ（45 分子）を用いて測定した。

（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. 41 症例（32.3%）が RA と分類された。非 RA としては変形性関節症（24 例）、診断未確定関節症（炎）（21 例）を多く認め、他に RS3PE 症候群（5 例）、リウマチ性多発筋痛症（5 例）、反応性関節炎（5 例）、シェーグレン症候群（5 例）などが含まれた。本研究における 2010 年 ACR/EULAR 分類基準の感度・特異度は各々 73.2%、83.7%であった。超音波による関節滑膜炎の診断精度は、グレースケール（GS）および PD とともにグレードが上がると特異度が向上するが、感度が低下した（図 1）。そのうち、PD グレード 2 以上では感度 85.4%、特異度 93%と良好な結果がえられた。PD 陽性腱鞘滑膜炎・腱周囲炎、骨びらんは感度は高くないが特異度は 90%以上であった。早期 RA の診断精度を向上させる組み合わせを検証したところ、PD グレード 2 以上または PD グレード 1 + RF/抗 CCP 抗体陽性、PD グレード 2 以上または PD 陽性腱鞘滑膜炎・腱周囲炎、PD

グレード 2 以上または抗 CCP 抗体 3 倍以上で良好な結果（いずれも正確度 90.6%）が得られた（図 2）。

2. 分子標的治療 6 ヶ月において超音波滑膜炎スコア（GS スコア、PD スコア）は有意な改善を認めた。治療 6 ヶ月の PD スコアが中央値 3 以下まで改善した症例を超音波レスポonderと定義し、ノンレスポonderとの比較を行った（図 3）。その結果をもとに多変量解析を行った結果、治療 6 ヶ月における超音波所見の治療反応性には、治療前の PD スコアに加え、生物学的製剤の使用歴が関連している可能性が示唆された（図 4）。バイオマーカーの変動には薬剤間の差を認めた。

D. 考察

RA 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が再確認された。また、それを軸にし、血清学的所見など組み合わせることで診断精度が向上し、本邦のリウマチ実地診療に適應すると考えられた。今回の結果をもとに多施設データを合わせて検証を広げ、最終的な早期診断（分類）基準案を提示したい。また、九州地区における超音波をキーワードにした前向きの多施設共同研究も順調に推移し、超音波を用いたリウマチ診療の広がりが確認できた。

E. 結論

今年度の検討で、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（今回は分子標的治療導入症例）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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwamoto N, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Nonaka F, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Terada K, Nakashima M, Mizokami A, Origuchi T, Eguchi K, Ueki Y, Kawakami A. Evaluation of Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol*. in press.
2. Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- β 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol*. 42 (6): 943-947, 2015.
3. Kawashiri SY, Suzuki T, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Isomoto I, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Automated Breast Volume Scanner, a new automated ultrasonic device, is useful to examine joint injuries in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 25 (6): 837-841, 2015.
4. 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, Kawakami A. Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 25 (6): 948-953, 2015.
5. 川上 純,川尻真也,玉井慎美,上谷雅孝. 医

学と医療の最前線 関節炎の画像評価の
進歩と課題. *日本内科学会雑誌*. 104 (4):
788-795, 2015.

2. 学会発表

1. 西野文子,川尻真也,川上 純,吉玉珠美,榮樂信隆,松岡直樹,岡田覚丈,濱田浩朗,日高利彦,藤川敬太,植木幸孝,金崎克也,大坪秀雄,泉原智磨,右田清志. 関節超音波を用いた分子標的治療薬の治療反応性の評価:九州地区多施設共同 RA 超音波前方視的コホート研究. 第 49 回九州リウマチ学会. 2015/3/21-22.
2. 川尻真也,川上 純,青柳 潔. 次世代のイメージング:関節超音波での血流評価の現状と将来展望. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2015/4/23-25.
3. 西野文子,川尻真也,川上 純,吉玉珠美,榮樂信隆,松岡直樹,岡田覚丈,濱田浩朗,日高利彦,藤川敬太,都留智巳,永野修司,植木幸孝,有信洋二郎,田中良哉,井田弘明,福田孝昭,金崎克也,大坪秀雄,桑原智磨,右田清志. 関節超音波を用いた分子標的治療薬の治療反応性の評価:九州地区多施設共同 RA 超音波前方視的コホート研究. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2015/4/23-25.
4. 西野文子,川尻真也,川上 純,吉玉珠美,榮樂信隆,松岡直樹,植木幸孝,岡田覚丈,都留智巳,日高利彦,濱田浩朗,藤川敬太,永野修司,有信洋二郎,田中良哉,井田弘明. 関節超音波を用いた生物学的製剤の治療反応の評価:生物学的製剤のスイッチングの観点から. 第 50 回九州リウマチ学会. 2015/9/5-6.
5. 川尻真也,西野文子,道辻 徹,清水俊匡,梅田雅孝,福井翔一,中島好一,古賀智裕,岩本直樹,一瀬邦弘,玉井慎美,中村英樹,折口智樹,青柳 潔,川上 純. 関節リウマチ患者におけるインドシアニンググリーン増強蛍光光学画像診断の有用性:超音波との比較およびバイオマーカーとの関連. 第 43 回日本臨床免疫学会. 2015/10/22-24.

6. Kawashiri S, Nishino A, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, and Kawakami A. Indocyanine Green (ICG) - Enhanced Fluorescence Optical Imaging (FOI) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis; A Comparative Study with Ultrasound and Association with Biomarkers. ACR 2015 - 米国リウマチ学会議. 2015/11/6-11.
7. Nishino A, Kawashiri S, Kawakami A, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada H, Hidaka T, Nagano S, Tsuru T, Fujikawa K, and Arinobu Y. Ultrasound Evaluation of Efficacy of Biologic and Targeted Synthetic Dmards Toward Rheumatoid Arthritis Patients: Kyushu Multicenter Rheumatoid Arthritis Ultrasound Prospective Observational Cohort in Japan. ACR 2015 - 米国リウマチ学会議. 2015/11/6-11.

H. 知的財産権の出願・登録
なし

図2 【早期RAの診断精度を向上させる組み合わせ】

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
2010年RA分類基準	73.2	83.7	68.2	86.7	80.3
GS ≥2+PD ≥1	80.5	86.0	73.3	90.4	84.3
PD ≥2	85.4	93.0	85.4	93.0	90.6
1. GS ≥2+PD ≥1 or 2. PD ≥2	90.2	86.1	75.6	94.9	87.4
1. PD ≥2 or 2. PD+ 腱鞘滑膜炎/腱周囲炎	90.2	90.7	82.2	95.1	90.6
1. PD ≥2 or 2. ACPA × 3	95.1	88.4	79.6	97.4	90.6
1. PD ≥2 or 2. PD ≥1+RF/ACPA陽性	92.7	89.5	80.9	96.3	90.6

図3 【超音波レスポンドーとノンレスポンドーのベースライン比較】

* 超音波レスポンドー；治療6ヶ月のPDスコアが中央値3以下まで改善

	Responder (N=66)	Non-responder (N=50)	p
Age (years)	64	66	0.061
Gender (female/male)	58/8	42/8	0.55
Duration of disease (months)	49	72	0.063
Steinbrocker's classification Stage Class	Stage III/IV: 22 (33%) Class 3/4: 7 (11%)	Stage III/IV: 31 (62%) Class 3/4: 12 (24%)	0.002 0.054
Concomitant MTX (%)	61	32	0.71
Concomitant GCs (%)	45	32	0.048
bDMARDs-naïve patients (%)	70	50	0.032
TNF inhibitors (%)	45	32	0.14
ESR (mm/hr)	34	52	0.030
CRP (mg/dl)	0.65	1.43	0.025
DAS28-ESR	4.8	5.5	0.021
SDAI	19.8	27.8	<0.001
CDAI	18.9	25.4	0.001
PD score	4.5	10	<0.001

Median, χ^2 test/ Mann-Whitney's U test

図1 【2010年RA分類基準, 血液マーカー, 関節超音波による診断能】

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
2010年RA分類基準	73.2	83.7	68.2	86.7	80.3
血液検査					
IgM-RF陽性	75.6	75.6	59.6	86.7	75.6
ACPA陽性	63.4	93.0	81.3	84.2	83.3
関節超音波					
関節滑膜炎*					
GS grade ≥1	100	29.1	40.2	100	52.8
grade ≥2	80.5	81.4	67.3	89.7	81.1
grade 3	43.9	97.7	90.0	78.5	80.3
PD grade ≥1	92.7	80.2	69.1	95.8	84.3
grade ≥2	85.4	93.0	85.4	93.0	90.6
grade 3	26.8	97.7	84.6	73.7	74.8
手根伸筋腱鞘滑膜炎PD+	39.0	94.2	76.2	76.4	76.4
手指屈筋腱鞘滑膜炎PD+	36.6	97.7	88.2	76.4	78.0
手指伸筋腱周囲炎PD+	39.0	95.3	80.0	76.6	77.2
骨びらん	17.1	98.8	87.5	71.4	72.4

図4 【超音波レスポンドーの予測因子(多変量解析)】

	Odds ratio	95%CI	p
duration	0.99	0.99-1.00	0.20
Concomitant GCs	0.46	0.18-1.16	0.10
bDMARDs-naïve	3.05	1.19-8.14	0.019
ESR	0.99	0.97-1.00	0.35
SDAI	1.01	0.96-1.06	0.48
PD score at baseline	0.84	0.76-0.92	<0.001