

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・分科会長 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間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。そのために本年度は、1) 超音波検査を用いた汎用性の高い早期 RA 分類基準の提言 2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討 3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討を行った。

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、本年は、1) 超音波検査を用いた汎用性の高い早期 RA 分類基準の提言 2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義を再検討 3) 関節超音波検査の普及と教育活動につき検討を行う。

B. 研究方法

1) 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

昨年度は、長崎大学病院を受診した発症 6 ヶ月以内の無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た。本年度は解析対象例を、長崎大学病院の 216 例と関連市中病院である諫早総合病院の 223 例に増やして検討

を行った。

2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討

2010 年 ACR/EULAR RA 分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた 76 名の患者を対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばりの詳細な評価、ならびに関節超音波検査による関節滑膜炎および腱鞘滑膜炎の半定量的評価を実施した。

3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討

(1) 関節超音波検査の普及 (2) 関節超音波検査の教育 (3) 登録ソノグラファー制度に関する現状と問題点についてこれまでの活動をもとに検討した。

C. 研究結果

1) 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

長崎大学での検討

超音波滑膜炎スコア(総パワードップラ(PD)スコア)の関節リウマチ診断におけるカットオフ値(AUC)は2点(0.91)であった。また、項目の組み合わせではPDグレード2以上の滑膜炎あるいはPDグレード1以上の滑膜炎かつRF/ACPA陽性で最も診断精度が高く、感度91.4%、特異度92.5%、正確度92.1%であった。

諫早総合病院での検討

PDグレード2以上の滑膜炎あるいはPDグレード1以上の滑膜炎かつRF/ACPA陽性の組み合わせの診断能は、感度81.4%、特異度92.1%、正確度89.2%であった。

2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討

片手11関節において、腫脹関節数および圧痛関節数は、同部位の関節滑膜PDスコアと有意に相関したが、腱鞘滑膜PDスコアとの相関は弱かった。朝のこわばりの持続時間と腱鞘滑膜PDスコアとの相関は弱かったが、起床時のこわばりの強さおよびその後の改善度と腱鞘滑膜PDスコアはより強く相関した。

3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討

(1)関節超音波検査の普及：日本リウマチ学会関節エコー初級講習会を毎年開催しており、受講者はこれまでに全国で計761人にのぼっている。現状では定員に対して応募者が概ね上回っており、少なくとも今後数年は毎年200人ずつ増加していくことが予想される。

(2)関節超音波検査の教育：関節超音波検査の更なるスキルアップのために日本リウマチ学会関節エコーアドバンスコースを開催してきた。本年度までの4年間で160人が受講した。

(3)登録ソノグラファー制度：平成26年に登録ソノ

グラファー制度を制定以来、昨年まで2年間で349人が登録した。

D. 考察

1)超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準の提示が可能となった。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。簡易で客観的な指標である超音波と自己抗体を組み合わせることで、早期に治療導入が必要な症例を分類することができた。異なる施設においても同様の分類基準で高い診断能が保たれていた。また、簡易な指標であるため熟達者・ハイエンド機器でなくても少ないバラツキで評価できる可能性がある。本研究では手・手指関節に病変を認めない症例が見逃されるが、同様の評価を他関節で代替可能と思われる。

2)朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎とより強く関連することが明らかとなった。近年、腱鞘滑膜炎は関節リウマチにおいて関節滑膜炎と同等あるいはそれ以上に関節破壊と関連することが示されており、朝のこわばりは重要な問診項目であると考えられる。

3)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。関節リウマチ診療の更なる標準化のために、わが国の実情に合わせた独自の関節エコー診療ガイドラインの整備が急務である。本研究で挙げられた問題点について今後の日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化小委員会の活動の課題として提言したい。

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

てきた。

超音波を用いた早期関節リウマチ診断（分類）基準を提示出来た。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。

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。

関節エコー評価をゴールドスタンダードとすることにより、関節リウマチの臨床評価方法を最適化できる可能性が示された。

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.
 P 503-508, 2016
 In” Systemic Lupus Erythematosus” basic, Applied and clinical aspects; Academic press.

