

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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基準の提言

研究分担者

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座リウマチ・膠原病内科学分野 教授
分科会長
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先進予防医学講座地域医療学分野 講師
藤川敬太 諫早総合病院リウマチ膠原病科
西野文子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科地域包括ケア教育センター 助教
玉井慎美 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科革新的予防医科学研究教育拠点予防医科学研究所 講師
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
前田隆浩 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座地域医療学分野 教授

研究要旨 我々は、超音波検査を用いた汎用性の高い早期 RA 分類基準の提言を試みた。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 例に増やした。以前報告した早期診断における“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、それを軸に自己抗体を組み合わせることで診断精度を向上できた。また、二つの異なる施設で同様の結果が示され、実地診療における適応性が確認できた。今回提言した基準は、簡易かつ客観的に早期に治療導入が必要な症例を分類することができた。

A. 研究目的

2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ (RA) 分類基準は早期に抗リウマチ薬による治療開始が必要な患者を同定することを意図したものあり、早期 RA の診断感度を向上することができる。しかし、血清反応陰性例や罹患関節点数が低い例は RA と分類されにくいなどの問題点がある。また、滑膜炎による関節腫脹の評価、X 線上の骨びらんが RA のよるものかの判定、適切な鑑別診断といった一定の診断技術が必要である。

超音波は RA に認める関節傷害(滑膜炎、骨びらん)の客観的評価に極めて有用なツールである。また、利便性が高く、本邦においてはリウマチ拠点病院にける普及が著しい。以前我々は“2010 RA 分類基準に超音波パワードブラ (PD) グレード 2 以上の滑膜炎を加えることで早期 RA の診断精度が向上する” [Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23(1):36-43] ことを報告した。しかし、超音波を活用した具体的な RA 早期診断アルゴリズムに関するエビデンスは未だ乏しい。本研究により超音

波検査を用いた早期 RA 分類基準の提言を試みた。

B. 研究方法

発症 6 か月以内の関節症状で受診した無治療患者で、診断時に超音波を施行した症例を対象にレトロスペクティブに解析した。診察医が“RA として抗リウマチ薬を開始したこと”を RA と定義した。超音波では両側手関節・MCP・PIP 関節の 22 関節で関節滑膜炎をグレースケール(GS)および PD 各々において半定量法(グレード 0~3)で評価した。また、同部位の骨びらん、手指屈筋腱・手根伸筋腱の腱鞘滑膜炎の有無を評価した。各項目の診断能を評価した。

第一に 2014 年 8 月~2016 年 5 月に長崎大学病院リウマチ膠原病内科を受診した 216 例を解析した。

第二に同期間に関連市中病院である諫早総合病院リウマチ膠原病科を受診した 223 例を解析した。

(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) 長崎大学病院における検討

70 例(32.4%)が RA と診断された。非 RA には診断未確定関節症(UA)、変形性関節症が多く含まれていた。2010 年 RA 分類基準、リウマトイド因子(RF)、抗 CCP 抗体(ACPA)の感度・特異度・正確度は 71.4・84.9・80.6、75.7・78.1・77.3、64.3・90.4・81.9%であった。超音波による関節滑膜炎は、重症なほど特異度が上昇したが、感度は低下した。そのうち以前の報告と同様に PD グレード 2 以上の滑膜炎が少なくとも一つ以上の関節に存在する場合、感度 84.3%、特異度 95.2%、正確度 91.7%と診断能は最も優れていた(表 1)。超音波滑膜炎スコア(総 PD スコア)の RA 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(表

2)。

(2) 諫早総合病院における検討

臨床診断で明らかに RA と判断できる症例は、超音波を施行していないため本研究にはエントリーされていない。セレクションバイアスがあるが、実地診療における症例群であった。59 例(26.5%)が RA と診断された。非 RA としては、UA と分類不能脊椎関節炎が多かった。診断能は長崎大学病院の検討より若干劣るもののほぼ同等であった(表 3)。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(表 4)。

D. 考察

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。

研究の限界として、日常診療における後方視的観察研究であり、二重盲検ではないため、超音波所見に診断が影響されている可能性がある。評価を単純化することで除外診断の問題が残るが、包括的な鑑別診断を十分補足しうる。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。

E. 結論

今回の検討により超音波を用いた早期 RA 分類基準案を提言できた。将来的にはリウマチ診療拠点病院における多施設検討を加え、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

・Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Suzuki T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, **Kawakami A**. Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Modern Rheumatology*. 2016 Sep 1:1-5.

・Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Nishimura T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Takao S, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, **Kawakami A**. Magnetic Resonance Imaging Bone Edema at Enrollment Predicts Rapid Radiographic Progression in Patients with Early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort. *J Rheumatol*. 2016 Jul;43(7):1278-84.

・Nishino A, Kawashiri SY, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Nagata Y, Maeda T, Aoyagi K, **Kawakami A**. Assessment of both articular synovitis and tenosynovitis by ultrasound is useful for evaluations of hand dysfunction in early rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatology*. 2016 Nov; 15:1-4.

2. 学会発表

・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, 濱田浩朗, 日高利彦, 藤川敬太, 永野修司, 都留智巳, 有信洋二郎. 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 51 回九州リウマチ学会. 2016/3/5-6.

・Nishino A, Kawashiri S, **Kawakami A**, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada T, Fujikawa K, 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. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016/4/21-23.

・藤川敬太, 遠藤友志郎, 溝上明成, 峰 雅宣, **川上 純**. 関節超音波による末梢性付着部炎の検出は脊椎関節炎の診断に有用であるのか? 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016/4/21-23.

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1. 2010年分類基準, 血液マーカー, 関節超音波による診断能(長崎大学病院)

	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	71.4	84.9	69.4	86.1	80.6
血液検査					
RF陽性	75.7	78.1	62.4	87.0	77.3
ACPA陽性	64.3	90.4	76.3	84.1	81.9
RF/ACPA陽性	78.1	74.4	59.3	87.7	75.6
関節超音波*					
関節滑膜炎					
GS grade ≥ 1	98.6	31.5	40.8	97.8	53.2
grade ≥ 2	85.7	85.6	74.1	92.6	85.6
grade 3	44.3	97.9	91.2	78.6	80.6
PD grade ≥ 1	91.4	86.3	76.2	95.5	88.0
grade ≥ 2	84.3	95.2	89.4	92.7	91.7
grade 3	17.1	99.3	92.3	71.4	72.7
手根伸筋腱鞘滑膜炎PD+	32.9	95.2	76.7	74.7	75.0
手指屈筋腱鞘滑膜炎PD+	28.6	98.6	90.9	74.2	75.9
手指伸筋腱周囲炎PD+	34.3	96.6	82.8	75.4	76.3
骨びらん	15.7	99.3	91.7	71.1	72.2

* 少なくとも一つ以上の関節・腱で陽性

表2 早期RAの診断精度を向上させる組み合わせ(長崎大学病院)

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
PD ≥ 1	91.4	86.3	76.2	95.5	88.0
GS ≥ 2 +PD ≥ 1	84.3	91.1	81.9	92.4	88.9
PD ≥ 2	84.3	95.2	89.4	92.7	91.7
PD ≥ 1 +RF/ACPA陽性	70.0	97.3	92.5	87.1	88.4
PD ≥ 2 +RF/ACPA陽性	62.9	100	100	84.9	88.0
①PD ≥ 2 or ②GS ≥ 2 +PD ≥ 1	88.6	91.1	82.7	94.3	90.3
①PD ≥ 2 or ②PD+腱鞘滑膜炎/腱周囲炎	91.4	91.8	84.2	95.7	91.7
①PD ≥ 2 or ②PD ≥ 1 +RF/ACPA陽性	91.4	92.5	85.3	95.7	92.1

表3. 2010年分類基準, 血液マーカー, 関節超音波による診断能(諫早総合病院)

	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	57.6	93.3	75.6	86.0	83.9
血液検査					
RF陽性	74.6	73.1	50.0	88.9	73.5
ACPA陽性	67.8	92.1	75.5	88.8	85.7
RF/ACPA陽性	78.0	70.7	48.9	89.9	72.6
関節超音波*					
関節滑膜炎					
GS grade \geq 1	89.8	63.4	46.9	94.5	70.4
grade \geq 2	79.7	79.9	58.8	91.6	79.8
grade 3	5.1	98.8	60.0	74.3	74.0
PD grade \geq 1	86.4	78.0	58.6	94.1	80.2
grade \geq 2	67.8	94.5	81.6	89.1	87.4
grade 3	3.4	99.4	66.7	74.1	74.0
手根伸筋腱鞘滑膜炎PD+	33.9	92.1	60.6	79.5	76.7
手指屈筋腱鞘滑膜炎PD+	45.8	83.5	50.0	81.1	73.5
骨びらん	6.8	100	100	74.9	75.3

* 少なくとも一つ以上の関節・腱で陽性

表4 早期RAの診断精度を向上させる組み合わせ(諫早総合病院)

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
PD \geq 1	86.4	78.0	58.6	94.1	80.2
GS \geq 2+PD \geq 1	79.6	86.6	68.1	92.2	84.8
PD \geq 2	67.8	94.5	81.6	89.1	87.4
PD \geq 1+RF/ACPA陽性	64.4	97.0	88.4	88.3	88.3
PD \geq 2+RF/ACPA陽性	50.8	99.4	96.8	84.9	86.5
①PD \geq 2 or ②GS \geq 2+PD \geq 1	80.0	86.6	68.1	92.2	84.8
①PD \geq 2 or ②PD+腱鞘滑膜炎/腱周囲炎	81.4	78.7	57.8	92.1	79.4
①PD \geq 2 or ②PD \geq 1+RF/ACPA陽性	81.4	92.1	78.7	93.2	89.2