

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

平田絢子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2725 号

学位申請者 : 平 田 絢 子

学位審査論文 : Concordance of patient-reported joint symptoms, physician-examined arthritic signs, and ultrasound-detected synovitis in rheumatoid arthritis

(関節リウマチ患者における関節自覚症状、診察所見と、超音波所見との一致についての検討)

著 者 : Ayako Hirata, Takehisa Ogura, Norihide Hayashi, Sayaka Takenaka, Hideki Ito, Kennosuke Mizushina, Yuki Fujisawa, Naoko Yamashita, Sumie Nakahashi, Munetsugu Imamura, Rie Kujime, Hideto Kameda

公 表 誌 : Arthritis care and research 69 (6) : 801-806, 2017

論文内容の要旨 :

関節リウマチ (RA) の臨床評価は患者評価、医師評価、臨床検査、画像検査によって行われる。いずれの検査にも一長一短があるために、疾患活動性の臨床評価には診察による圧痛関節数や腫脹関節数、患者や医師による活動性全般評価、血液検査における赤沈やC反応性蛋白 (CRP) という炎症反応などを組み合わせた総合的疾患活動性指標である 28 関節評価版 Disease Activity Score (DAS28)、Simplified Disease Activity Index (SDAI) 等が用いられる。しかしながら、これらの指標の一定期間における平均値と、その期間中に実際に生じた関節破壊の X 線スコア変化との相関は不十分であり、さらなる臨床評価の改善が望まれている。近年 RA における客観的な関節炎検出法としての関節超音波が普及しつつあり、関節破壊との優れた関連性が報告されている。さらに関節超音波所見と関節診察所見との関連性も検討されている。しかし、最初に関節の異変に気づくのは患者本人であり、RA の発症時や増悪時の個々の関節に生じる疼痛やこわばりなどの自覚症状の意義を明確にして、それを適切に臨床評価に組み入れることが必要であると考えた。そこで本研究では自覚症状、診察所見と超音波所見の関連性・一致率を明らかにすることを目的とした。2012 年 10 月から 2015 年 1 月に東邦大学医療センター大橋病院を外来受診し、診察時に 1987 米国リウマチ学会による RA 分類基準もしくは 2010 米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会の合同 RA 分類基準を満たした RA 患者 50 名 (84

%が女性、中央値；年齢69歳、罹病期間2.6年、DAS28は3.8)を対象とし、指節間関節(IP)/近位指節間関節(PIP)、中手指節関節(MCP)、手、肘、肩、足、膝の30関節を評価した。各関節部位の疼痛や強いこわばりなどの自覚症状の有無を患者記入式アンケートで調査し、日本リウマチ学会認定専門医により、診察所見(圧痛、腫脹)の有無を確認し、関節超音波検査で、構造評価であるグレースケール(GS)、血流評価であるパワードブラ(PD)を実施しGS・PDともに0~3の4段階半定量法を用いて評価し、GS $\geq$ 2 または PD $\geq$ 1 で関節炎ありと分類した。自覚症状と超音波所見、診察所見と超音波所見の $\kappa$ 値を求め、一致率を検討した。また、診察所見も腫脹と圧痛に分け、 $\kappa$ 値を求め、一致率を検討した。総評価関節数は1492関節で、自覚症状(疼痛、こわばり)、圧痛、腫脹は、288(19.3%)、182(12.2%)、220(14.7%)の評価関節でそれぞれ認め、一方、超音波検査では317(21.2%)の評価関節に滑膜炎所見を認めた。超音波検査との全体的な一致率は、圧痛がもっとも低く( $\kappa=0.30$ )、続いて自覚症状( $\kappa=0.39$ )、腫脹( $\kappa=0.43$ )の順で、肘以外のいずれの関節でもこの傾向は変わらなかった。さらに、自覚症状のみ、圧痛のみ、腫脹のみで検出した超音波関節炎は、各々18.6%、2.2%、8.5%であり、圧痛評価の必要性が最も低いと考えられた。そして、超音波関節炎関節数は圧痛関節数( $r^2=0.28$ ,  $p<0.0001$ )と比べて腫脹関節数( $r^2=0.52$ ,  $p<0.0001$ )や自覚症状関節数( $r^2=0.53$ ,  $p<0.0001$ )とより高い相関を示した。さらに総合的疾患活動性指数であるDAS28スコアにおける腫脹関節数を自覚症状関節数や超音波関節炎の関節数に置き換えても変化が見られなかったが(それぞれ $r^2=0.96$ ,  $p<0.0001$ および $r^2=0.97$ ,  $p<0.0001$ )、圧痛関節数を自覚症状関節数または超音波関節炎の関節数に置き換えると、ある程度の相関を保ちながらも変化が認められた(それぞれ $r^2=0.80$ ,  $p<0.0001$ および $r^2=0.82$ ,  $p<0.0001$ )。上記結果より、関節リウマチ患者において、超音波関節炎をゴールドスタンダードとした場合、圧痛よりもむしろ自覚症状の存在の方が関節炎のより良い臨床的な指標になる可能性が示唆された。核磁気共鳴(MRI)で検出した滑膜炎をゴールドスタンダードとして総合的疾患活動性指標(DAS28、SDAI)との相関をみた先行研究でも、現在のDAS28やSDAIから圧痛関節数と患者全般評価を除いた指標の方が良好に相関することが示されていること、数十カ所の正確な圧痛評価には多くの診療時間を要することを考慮すると、圧痛評価は患者の自己評価で代用した方が良いと考えられた。

1. 学位審査の要旨および担当者

|               |     |         |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2725 号 | 氏 名 | 平 田 絢 子 |
| 学位審査担当者       | 主 査 | 池 上 博 泰 |
|               | 副 査 | 中 川 晃 一 |
|               | 副 査 | 南 木 敏 宏 |
|               | 副 査 | 近 藤 元 就 |
|               | 副 査 | 高 橋 寛   |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

関節リウマチ (RA) の臨床評価は患者評価、医師評価、臨床検査、画像検査によって行われている。近年 RA における客観的な関節炎検出法としての関節超音波が普及しつつあり、関節破壊との優れた関連性が報告されている。

本研究の目的は、自覚症状、診察所見と超音波所見の関連性・一致率を明らかにすることである。分類基準を満たした RA 患者 50 名を対象とし、30 関節を評価した。自覚症状の有無を患者記入式アンケートで調査し、日本リウマチ学会認定専門医により、診察所見 (圧痛、腫脹) の有無を確認し、関節超音波検査で、構造評価であるグレースケール (GS)、血流評価であるパワードプラ (PD) で実施して評価 GS・PD ともに 0~3 の 4 段階半定量法を用いて評価し、 $GS \geq 2$  または  $PD \geq 1$  で関節炎ありと分類した。自覚症状と超音波所見、診察所見と超音波所見の  $\kappa$  値を求め、一致率を検討した。超音波検査との全体的な一致率は、圧痛がもっとも低く ( $\kappa=0.30$ )、続いて自覚症状 ( $\kappa=0.39$ )、腫脹 ( $\kappa=0.43$ ) の順で、肘以外のいずれの関節でもこの傾向は変わらなかった。さらに、自覚症状のみ、圧痛のみ、腫脹のみで検出しえた超音波関節炎は、各々 18.6%、2.2%、8.5% であり、圧痛評価の必要性が最も低いと考えられた。そして、超音波関節炎関節数は圧痛関節数 ( $r^2=0.28$ ,  $p < 0.0001$ ) と比べて腫脹関節数 ( $r^2=0.52$ ,  $p < 0.0001$ ) や自覚症状関節数 ( $r^2=0.53$ ,  $p < 0.0001$ ) とより高い相関を示した。関節リウマチ患者において、超音波関節炎をゴールドスタンダードとした場合、圧痛よりもむしろ自覚症状の存在の方が関節炎のより良い臨床的な指標になる可能性が示唆され、圧痛評価は患者の自己評価で代用した方が良いと申請者らは結論づけた。

平成 29 年 9 月 25 日 (月) に開催された学位審査会では、5 名の出席者 (事前審査 1 名) で審査が行われた。研究要旨の発表後に、内容について活発な質疑応答がなされた。超音波所見と MRI 所見の違いの有無および今回の結果と MRI 所見との関係、超音波所見のグレースケール (構造評価) とパワードプラ (血流評価) との解離の意味、医師の診察所見のばらつきの可能性、超音波所見と関節自覚症状との時間的な解離、非荷重関節の変形性関節症の有無、圧痛所見の関節による違い、対象患者の罹病期間と病期の違いによる差などについて、様々な質問がなされた。申請者はすべての質問に対して、本研究の背景、意義、制限、今後の課題などを含めて適切かつ丁寧に回答した。申請者の退室後に行われた参加学位審査委員の合議の結果、本研究は学位授与に値すると学位審査委員全員一致で判断して学位審査会を終了した。