日本リウマチ学会 理事長 宮坂 信之先生 侍史

平成21年10月にご下命下さいました、2010年ACR/EULAR新分類基準の検証に関しまして、報告申し上げます。

検証にあたり、新基準検証委員会を発足させ、昨年より活動を行って参りました。コホート作業部会、エキスパート作業部会による検討の結果を踏まえ、2010年第54回学術集会(神戸)におきましてはコホート作業部会からの報告、2011年第55回学術集会(神戸)ではエキスパート作業部会からの報告を行い、学会員からの活発な議論を頂戴致しました。

以下の資料にもお示ししますとおり、早期、進行期、治療コホートのいずれにおきましても、抗リウマチ薬投与前の時点において、新基準による診断の感度は、87 年基準の50%弱から、75%前後へと向上し、優れた診断感度である事が確認されました。一方、87年基準と比べ、特異度がやや低下する事から、他疾患の鑑別が重要であることが示されました。同時に、血清反応陰性、大関節罹患型の症例では、診断が困難になる例があることも指摘されております。このような課題は、エキスパート検証委員会によるケース検証からも指摘されました。解決する方策として、鑑別診断の難易度を示した疾患リスト、鑑別診断時の診察・検査チェック項目リスト(エキスパート検証作業部会報告:表4および図12)を参照しながら、この基準を用いることが提案され、両作業部会で合意を戴きました。

ACR/EULAR では、この新基準の適応をすでに開始しております。上記のような対応による鑑別診断を慎重に行った上で、2010 年 ACR/EULAR 新分類基準を我が国において用いる事は、グローバルの潮流である早期診断・早期治療介入に資するものと考えます。ここに新基準を我が国においても適応すべきとの結論に達しました。以上、報告申し上げます。

日本リウマチ学会新基準検証委員会 委員長 竹内 勤 日本リウマチ学会新基準検証委員会の構成

委 員 長:竹内 勤(慶應義塾大学リウマチ内科)

運営委員:三森経世(京都大学医学部免疫・膠原病内科)

田中良哉(産業医科大学第一内科)

石黒直樹(名古屋大学整形外科)

當間重人(独立行政法人国立病院機構 相模原病院リウマチ科)

松原 司(松原メイフラワー病院リウマチ科)

コホート解析作業部会(部会長:針谷正祥 東京医科歯科大学薬害監視学講座)

ACR/EULAR の声明に基づき下記3つのコホートで新基準をあてはめ、感度、特異度、正確度などを算出する。またエキスパート検討作業部会で使用するケースシナリオを作成する。

・早期関節炎群: 川上 純(長崎大学第一内科)

・長崎早期関節炎コホート 川上 純(長崎大学第一内科)

・慶應早期関節炎コホート 金子祐子(慶應義塾大学リウマチ内科)

・確定RA群: IORRAコホート 中島亜矢子

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

SACRA コホート 當間重人

(独立行政法人国立病院機構 相模原病院リウマチ科)

・治療RA群: Real コホート 針谷正祥 (東京医科歯科大学薬害監視学講座)

エキスパート検討作業部会(部会長:山中寿 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター) 日本におけるエビデンスを踏まえ、コホート解析作業部会からあがってきたケースシナリオから 問題点を抽出し新基準を検証する。

・大学などの学術機関

内科: 山中寿(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

高崎芳成 (順天堂大学膠原病・リウマチ内科)

整形外科:織田弘美 (埼玉医科大学整形外科)

木村友厚(富山大学整形外科)

• 一般基幹病院

内科: 岡田正人(聖路加国際病院アレルギー・膠原病科)

吉永泰彦(倉敷成人病センターリウマチ科)

整形外科:村澤 章(新潟県立リウマチセンター)

宮原寿明(独立行政法人九州医療センター整形外科・リウマチ科)

・開業医 / クリニック

内科: 織部元廣(織部リウマチ科内科クリニック)

整形外科: 内田詔爾(内田クリニック)

1)コホート解析作業部会報告書 3ページ

2)エキスパート作業部会報告書 36ページ

日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会報告書

1. コホート解析作業部会

部会長:針谷正祥 東京医科歯科大学薬害監視学講座

1) 早期関節炎群: 責任者 川上 純(長崎大学第一内科) 慶應早期関節炎コホート: 担当者 金子祐子(慶應義塾大学リウマチ内科) 長崎早期関節炎コホート: 担当者 川上 純

2) 確定RA群: 責任者 中島亜矢子(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

東京女子医科大学 RA 患者コホート (IORRA コホート): 担当者 中島亜矢子 国立相模原病院 RA 患者コホート (SACRA コホート): 担当者 當間重人 (独立行政法人国立病院機構 相模原病院リウマチ科)

3) 治療RA群:責任者 針谷正祥 (東京医科歯科大学薬害監視学講座) REALコホート:担当者 針谷正祥

2. コホート解析作業部会報告書作成手順

新基準の感度・特異度を含めた日本人関節炎患者における妥当性の検討を、各コホート担当者に依頼した。第54回および第55回日本リウマチ学会総会・学術集会、第25回日本臨床リウマチ学会で報告した内容を基本に、必要に応じて追加解析を加えて報告書を作成した。

3. 検討方法および結果の概要

(1) 慶應早期関節炎コホート

2009 年から 2010 年の 15 ヶ月間に慶應義塾大学附属病院リウマチ科を、関節症状を主訴に初診し、データが揃っている 313 名を対象とした。2010 年 3 月末までに主治医が DMARD 適応ありとした症例を RA と定義して、新分類基準の分類能を検討した。新分類基準は感度 73.5%、特異度 71.4%、陽性的中度 92.5%、陰性的中度 35.7%、陽性尤度比 2.6 であった。1987 年 ACR 基準と比較して感度は 26.4%高く、特異度は 21.5%低かった。主治医が DMARD 適応ありとした症例を新基準陽性群と陰性群に分けて比較したところ、陽性群では有意に血清反応陽性率が高く、腫脹関節数が多かった。非 RA に分類された症例には変形性関節症、膠原病など様々な疾患が含まれていた。

(2) 長崎早期関節炎コホート

2001年から2010年の間に長崎大学附属病院を、関節症状を主訴に初診し、1987ACR 基準やその他のリウマチ性疾患の分類基準・診断基準を満足しなかった早期関節炎患者200例を対象とした。これら200例はエントリー時の診察では関節症状がRA以外の疾患ではより良く説明できない早期関節炎である。フォローアップ1年以内にリウマチ専門医がDMARDsを導入した症例をRAと定義したところ、新分類基準は感

度 76.3%、特異度 70.7%、陽性的中度 86.0%、陰性的中度 55.8%、陽性尤度比 2.6 であった。解析対象とした 200 名の患者は全員が 1987 年 ACR 基準を満たしていなかった。

(3) 東京女子医科大学 RA 患者コホート (IORRA コホート)

検討1 2001年から2009年の間に東京女子医大IORRAコホートに発症1年未満で登録されたRAまたはRA疑いの患者で、検査所見が得られた425例を対象とした。主治医が1987年のACR分類基準を用いてRAと診断して登録した症例をRAと定義し、IORRA初回登録時のデータを用いて全例を新分類基準によりスコアリングした結果、感度62.8%、特異度45.7%であった。ただし、「滑膜炎の持続期間」は全例6週間以上とし、抗CCP抗体は保険適応前のデータのため、除外してスコアリングした。

検討 2 2007 年から 2009 年の間に東京女子医大 IORRA コホートに発症 1 年未満で登録された RA または RA 疑いの患者 88 例を対象とした。これらの患者の同院初診時のデータを用いて、初診時および 1-2 週後の結果説明時に主治医が RA と診断し抗リウマチ薬を開始した症例を RA と定義したところ、新分類基準の感度 80.8%、特異度 46.7%であった。 1987年 ACR 基準と比較して感度は 37.0%高く、特異度は 20.0%低かった。

(4) 国立相模原病院 RA 患者コホート (SACRA コホート)

検討1 1996 年から 2002 年の間に国立病院機構相模原病院を未治療で初診し、 手・手指、足趾 X-P 上、骨びらんを認めない患者で、外来の RA 専門医が初診時 または経過中に臨床的に RA と診断した患者を対象に解析したところ、新分類基準 の感度は 80%、1987 年 ACR 基準の感度は 62.5%であった。

検討2 RA以外の疾患が診断されている膠原病患者 100 例を対象に、新分類基準の特異性検討したところ、6 例が初診時に新分類基準を満たしていた。

(5) REAL コホート

2007 年から 2009 年の間に、発症 1 年未満に REAL に登録された RA 患者(全員が旧分類基準を満たす)のうち MTX 未使用患者を対象とした。初診時(2 回目外来受診を含む)のデータを用いて、新分類基準および旧分類基準の感度を算出した。DAMRD 既治療群と未治療群に患者を分類し、新分類基準の感度を比較した結果、DMARD 未使用患者では 78.5%、DMARD 既使用患者では 96.2%であった。1987年 ACR 基準と比較して感度は 12.9%高かった。

- (6) コホート解析結果のまとめ
 - ① 早期関節炎コホートでは、感度 73.5-76.3%、特異度 70.7-71.4%、陽性尤度比 2.6 と良好な分類能が確認された。
 - ② 既に治療を受けている RA 患者の初診時のデータを用いた解析では、感度 78.5-80.8%であった。
 - ③ いずれのコホートでも1987基準と比較して新基準の感度は優れていた。
 - ④ 血清反応陰性、罹患関節スコア低値の症例は RA に分類されにくいことが確認された。

⑤ RA 以外の疾患でもスコアが 6 点以上になる症例が認められ、新分類基準を適用する前に、適切に他疾患を除外することの重要性が確認された。

4. 鑑別診断リストの作成

コホート作業部会における解析結果から、新分類基準の感度は良好であるが、特異性を 高めるためには他の関節炎疾患を適切に除外することが非常に重要であると考えられ た。そこで、RAと鑑別すべき疾患を以下の手順で検討した。

1) 代表的な textbook における RA 鑑別診断

EULAR Compendiumより	Arthritis & Allied Conditionより
乾癬性関節炎	膠原病(SLE, SSc, PM/DM, MCTD,
脊椎関節症	PN)
末梢関節炎を伴うPMR	リウマチ熱
反応性関節炎	若年性特発性関節炎
Lofgren症候群	乾癬性関節炎
SLE	反応性関節炎
他の結合織疾患	淋菌性関節炎
	PMR
	結晶誘発関節炎
	その他

表には、EULAR compendium on Rheumatic Diseases(Editor JWJ Bijlsma, 2009 BMJ Publishing Group and EULAR)および Arthritis & Allied Condition, 13th edition (Editor WJ Koopman & LW Moreland, 2001 Williams and Wilkins)から引用・改変した主要な RA の鑑別疾患を示す。特に早期関節炎患者においては、これらの疾患を念頭において、病歴・身体所見・検査結果から鑑別を進める必要がある。

2) 国内各コホートのデータから見た RA 鑑別診断 次に、各コホートデータの中で挙げられた鑑別診断を検討した。各コホートの定義 (表中に記載)に基づく非 RA 患者の最終診断別の人数 (腫脹関節+,一別)を分母 に、その中の Score 6 点以上の人数を分子に示した。国立相模原病院の場合には、 腫脹関節+症例が少なかったため、腫脹関節+とーには分けずに表示した。

, ,			
コホート	非 RA 患者の最終診断	初診時Score ≥	6の頻度
慶應大学	関節症状にてリウマチ内科を初診した無治療患	腫脹関節+	腫脹関節-
	者 313 名を対象に解析。最終観察までに主治医	の場合	の場合
	がRAとしてDMARD適応と判断=RAと定義。	:	:
	変形性関節症	3/10	1/64
	膠原病(SLE, MCTD, PM/DM, SSc*)+SS	3/9	4/14
	脊椎関節症(PsA, AS, SAPHO)	1/5	2/2
	他のリウマチ性疾患(AOSD, 回帰リウマチ, RS3PE, PMR, FM*, ヘノッホーシェーンライ ン*, 筋膜炎, サルコイドーシス, アミロイド関 節症)	0/9	1/9
	偽痛風	0/2	0/0
	更年期障害	1/1	0/13

	ウイルス感染症	0/2	0/2
	その他の疾患(肩関節周囲炎*, 腱鞘炎*, 踵骨骨 折*, 上腕骨外上果炎*,過度の使用*,外傷後, 感 染性心内膜炎, ARDS)	0/3	0/18
	分類不能関節炎	1/3	1/1
	*の患者では関節腫脹なし		
長崎大学	初診時に1987基準を満たすRAおよび他疾患を 除外した、何らかの関節症状を有する分類不能 関節炎208例を対象に解析。1年以内にDMARD 治療開始=RAと定義。	腫脹関節+ の場合	腫脹関節- の場合
	変形性関節症	3/6,	0/4
	SS	1/5,	2/7
	SLE	0/3,	0/1
	SSc	2/2,	0/1
	分類不能関節炎	3/8,	0/4
相模原病院	何らかの関節症状のために初診し、最終診断が 古典的膠原病、SS、MCTD のいずれかであっ た 100 例を対象に解析		
	SLE(SSc 合併 2 例含む)	3/2	28
	PM/DM	1/	18
	原発性 SS	2/:	21
	MCTD SSc	•	12 21
	注:関節腫脹があった患者は100名中8名で、 そのうちの6名(75%)がスコア6点以上であっ た。		

ARDS = acute respiratory distress syndrome

3) 鑑別診断リストの作成

上記 1)および 2)の検討結果および関節症状を主訴に受診する患者集団における頻度、RA との症状・徴候の類似性などを総合して、新分類基準を用いる際に RA と鑑別すべき代表的疾患を鑑別難易度高・中・低の 3 群に分類した。疾患名は日本リウマチ学会専門医研修カリキュラムに準拠した。

鑑別難易度高:頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い

鑑別難易度中:頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い

鑑別難易度低:頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度

高 1. ウイルス感染に伴う関節炎 (パルボウイルス、風疹ウイルスなど)

2. 全身性結合組織病(シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症)

3. リウマチ性多発筋痛症

4. 乾癬性関節炎 中 1. 変形性関節症 2. 関節周囲の疾患 (腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など) 3. 結晶誘発性関節炎(痛風、偽痛風など) 4. 血清反応陰性脊椎関節炎(反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直 性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎、) 5. 全身性結合組織病(ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結 節性紅斑) 6. その他のリウマチ性疾患(回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PE な ど) 7. その他の疾患(更年期障害、線維筋痛症) 感染に伴う関節炎 (細菌性関節炎、結核性関節炎など) 低 2. 全身性結合組織病(リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など) 3. 悪性腫瘍 (腫瘍随伴症候群) 4. その他の疾患(アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症 候群など)

5. 結論

コホート解析作業部において国内の5つのRA患者コホートを対象に新分類基準の分類能を検討した結果、これまでの1987年ACR基準と比較して優れた感度を有することが確認された。「1関節以上の滑膜炎を認め、他の疾患ではより良く説明できないこと」が新分類基準を適用する前提条件であり、特異度を上げるためには、適切な鑑別診断が必要と考えられる。日常診療における鑑別診断を補助する目的で、コホート作業部会では文献およびコホート解析結果に基づき鑑別診断リストを作成した。新分類基準と共にこの鑑別診断リストを活用することにより、日常診療において早期RAをより正確に診断することが可能になると考えられる。

平成 23 年 8 月 3 日

日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会長 針谷正祥

慶應早期関節炎コホート報告書

SAKURA コホートを用いた 2010 年 ACR/EULAR RA 分類基準の検証 金子祐子

慶應大学リウマチ内科

【目的】慶應大学で実施中の早期関節炎を対象とした SAKURA コホートを利用し,2010年に発表されたアメリカリウマチ学会(ACR)/ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)関節リウマチ(RA)の新しい予備分類基準(新基準)を検証する.

【対象および方法】

(1) 対象

2009年1月から2010年3月の15ヶ月間に、当院リウマチ内科を関節症状(関節痛・こわばり・関節腫脹)で初診した無治療患者314名のうち、データが不十分な1例を除いた313例を対象とした. 「各主治医がRAとしてDMARDs適応とした症例」をRA診断のゴールドスタンダードと定義し、初診日から診断確定時または2010年7月末時までを観察期間とした. 上記DMARDsの種類はサラゾスルファピリジン、ブシラミン、メトトレキサート、タクロリムス、生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ)である.

(2) 方法

a) 診断効率の解析

対象 313 例中, 腫脹関節を少なくとも 1 つ以上認め他疾患と診断されなかった 82 例について, 初診時検査結果が確認された時点で新基準を適用し, 新基準の感度, 特異度, 陽性的中度, 陰性的中度, 陽性尤度比について, 従来用いられてきた 1987 年 ACR 分類基準および 1994 年 JCR 早期診断基準と比較した.

b) 新基準で非RAと分類されるRA症例の検討

新基準適用 82 例のうち各主治医が RA と診断した 68 例について,新基準の分類結果によって層別化し,血清反応,炎症反応,関節所見について比較し、新基準で非 RA と分類される RA 症例の特徴を検討した. さらに,初診時に腫脹関節がなく新基準適用外であるが最終的に各主治医が RA として DMARDs 適応とした症例についても検討した.

c) 新基準でRAと分類される非RA症例の検討

非RA症例のうち,新基準適用外または適用でRAと分類される症例について検討した.

d) スコアリングシステムの検討

新基準では関節腫脹の有無や鑑別診断が適切に評価されていることが適用の前提であるが、これらは医師の技量によってばらつく可能性があることから、対象患者 313 例すべてに分類基準を適用すると仮定し、検討した.

e) 鑑別診断の検討

非RA症例の診断について検討した.

f) 統計解析

統計解析は、データの種類に応じて χ 二乗検定、t 検定、Mann-Whitney U 検定を用いた.

【結果】

(1) 対象患者背景

対象患者は総数 313 例. 年齢中央値 54 歳,罹病期間中央値 18 週. 観察期間は中央値 2 週,範囲 0-40 週. 初診時に腫脹関節を 1 関節以上認めた症例が 124 例,腫脹関節を認めなかった症例が 189 例,他疾患と診断された例が 42 例で,新分類基準には 82 例が適用となった. 最終観察時点での主治医による診断は,RA 76 例,診断未確定関節炎(UA) 4 例,異常なし 68 例,その他 165 例であった. 初診時検査結果が確認された時点で新基準を適用した際の各症例数と主治医の診断を図 1 に示す.

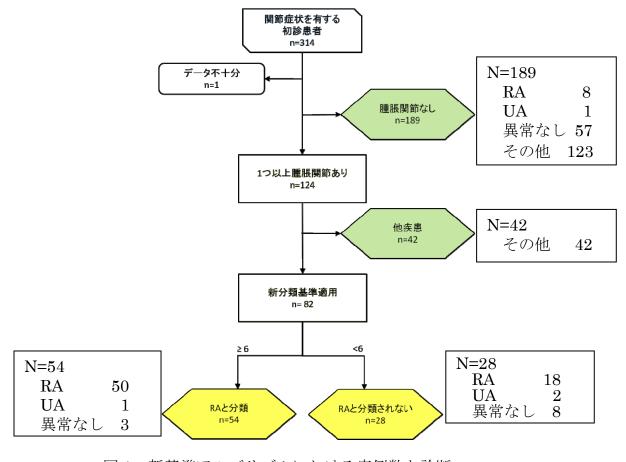


図 1 新基準アルゴリズムにおける症例数と診断

RAの診断時期は、初診日より3か月以内が71名(93%)、3か月から6か月以内が3名(4%)、6か月以上が2名(3%)であった。

(2) 診断効率の解析

新基準適用患者 82 例を新基準, 1987 年 ACR 分類基準, 1994 年日本リウマチ学会早期 診断基準をそれぞれ適用し, その感度, 特異度, 陽性尤度比を算出し比較した. 結果を表 1

に示す.

表 1 新基準と従来の基準との比較

	2010 年新基準	1987 年分類基準	1994 年早期基準
感度(%)	73.5	47.1	89.7
特異度(%)	71.4	92.9	64.3
陽性的中度(%)	92.5	97.0	93.8
陰性的中度(%)	35.7	26.5	58.8
陽性尤度比	2.6	6.6	2.5

診断感度は1994年 JCR 早期基準が 特異度は1987年 ACR 分類基準が最も高かったが, 両者のバランスは2010年新基準が優れていた.

(3) RA 症例のうち新基準では非 RA とされる症例の検討

a) RA 症例における,新基準結果による検査所見の比較

新基準適用患者 82 例中, RA 症例(各主治医が RA として DMARDs 適応とした症例) 68 例について,新基準を適用した際に RA と分類される症例を陽性群,分類されない群を陰性群として,血清反応,炎症反応,関節所見について比較した(表 2).新基準陽性群では陰性群に比して,有意に血清反応陽性率が高く,腫脹関節数が多かった.

表 2 RA 症例(N=74)における検査所見の比較

	陽性群(N=50)	陰性群(N=18)	P
RF 陽性例数 (例;%)	43(86)	1(6)	< 0.001
RF 低力価陽性例数 (例;%)	17	0	
RF 高力価陽性例数 (例;%) *1	26	1	
抗 CCP 抗体陽性例数 (例;%)	40(80)	0(0)	< 0.001
抗 CCP 抗体低力価陽性例数 (例;%)	3	0	
抗 CCP 抗体高力価陽性例数 (例;%)*1	37	0	
CRP 陽性例数 (例;%)	32(64)	14(78)	0.38
CRP 值 (mg/dl)	2.2	2.4	0.83
ESR 陽性例数 (例;%)	45(90)	15(83)	0.43
ESR 值 (mm/hr)	55	54	0.44
腫脹関節数(小関節;個) *2	5.1	2.5	0.01
腫脹関節数(大関節;個) *2	1.6	0.6	0.09
疼痛関節数(小関節;個)*2	3.7	1.9	0.006
疼痛関節(大関節;個)*2	1.6	0.8	0.76

^{*1} RF, CCP 抗体高力価の定義は,施設基準上限値の3倍より大.

*2 大・小関節の定義は新基準での定義と同一とした.

b) そこで,新基準適用患者 82 例を血清反応陰性例(RF, 抗 CCP 抗体共に陰性)と陽性例(少なくとも一方が陽性)で層別化して,新基準の感度・特異度を算出したところ(表 3),血清反応陽性例は感度が上昇し特異度が低下,血清反応陰性例では特異度が 100%となるも感度が著しく低下していた.

表3 血清反応による感度・特異度の比較

20 ===117/20/10			
	全例	血清反応陽性	血清反応陰性
	(N=82)	(N=54)	(N=28)
感度(%)	73.5	95.9	15.8
特異度(%)	71.4	20.0	100

c) 初診時に腫脹関節を認めないが、RAと診断された症例の検討 初診時に腫脹関節がなく分類基準適用とならないが、最終的に各主治医がRAとして DMARDs 適応とした8症例について検討した(表 4).

表 4 初診時腫脹関節を認めなかった RA 症例 *(N=8)

	初診時所見								彰	》断時			
性別	年齢	疼痛関節数	ESR	CRP	RF	抗 CCP 抗体	XP 骨 び ら ん	XP 裂隙狭小	XP そ の 他	スコア適用	診断で週数	診断 visit	腫脹関節数
女	50	1	14	0.11	250	100	+	+	OA	4	4	3	0
女	51	5	5	0.03	0	0	_	+	_	4	12	3	2
女	69	2	48	0.18	33	100	_	+	_	5	9	4	3
女	50	3	22	0.03	130	100	_	_	_	7	12	4	1
女	65	3	98	1.21	88	24.6	_	_	_	7	6	3	1
男	56	2	16	0.06	0	27.3	_	_	_	7	4	3	3
男	76	2	78	3.2	35	100	+	_	OA	7	6	3	1
女	41	3	15	0.3	234	0	_	_	_	6	33	6	4

^{*} 各主治医が RA として DMARDs 適応とした症例

多くの症例は初診時に血清反応が高力価陽性や炎症反応陽性などの所見があり RA を疑われ,経過中に腫脹関節が出現し,RAと診断された.診断時期は,1 例を除き初診時から4-12 週時, visit 3-4 であった.

(4) 新基準でスコアが 6点以上となる非 RA 症例の検討

非 RA 症例のうち, 鑑別診断が不十分な際にスコアが 6 点以上となり RA と分類されうる症例 11 例について検討した. 診断は, 乾癬性関節炎(PsA) 1 例, シェーグレン症候群(SjS) 1 例, 皮膚筋炎(DM) 1 例, 全身性エリテマトーデス(SLE) 1 例, 卵巣ホルモン欠乏症状(PMS) 1 例, 変形性関節症(OA) 2 例, UA 1 例, 異常なし 3 例であった. 11 症例の特徴を表 5 に示す.

表 5 非 RA 症例中, 新基準で 6 点以上となる 11 例

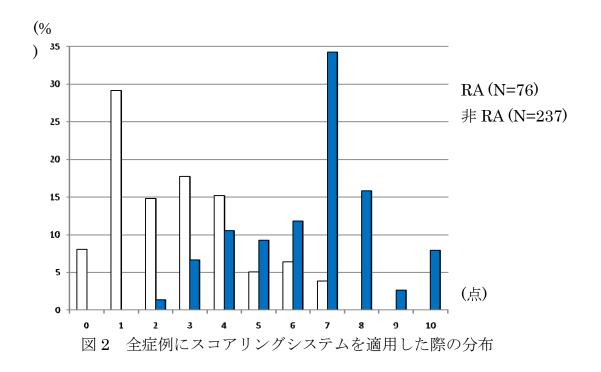
	初診時所見									診	:断時		
性別	年齢	疼痛関節数	腫脹関節数	ESR	CRP	RF	抗 CCP 抗体	骨びらん	裂隙狭小	XP 所 見	スコア適用	診断	治療
女	31	1	3	28	0.9	41	0	_	+	_	6	UA	_
女	34	1	1	8	0.01	76	0	_	_	_	6	WNL	_
女	59	0	2	10	0.03	72	0	_	_	_	6	WNL	_
女	41	1	1	16	0.11	0	31	_	_	_	7	WNL	_
男	46	3	2	58	10.22	153	100	_	_	_	7	PsA	MTX
男	43	10	11	26	0.06	0	0	_	+	_	7	DM	PSL
女	55	4	5	14	0.06	28	9.8	_	_	_	6	SLE	NSAIDs
女	5 3	2	1	18	0.02	64	0	_	_	_	6	PMS	_
女	62	1	1	18	0.1	79	0	+	+	_	7	OA	_
女	57	3	3	13	0.1	0	23	_	+	OA	6	OA	_
女	31	14	6	4	0.01	0	0	_	_	_	6	SjS	_

これらは、RA と類似の関節炎を示す疾患、もしくは RF 高力価かつ赤沈が軽度亢進の症例であった.

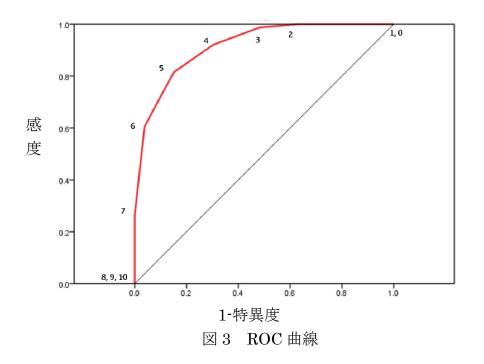
(5)スコアリングシステムの検討

対象患者 313 例中,実際に分類基準適用となったのは 82 例であったが,本基準で重要となる他の関節疾患の除外(鑑別診断),関節腫脹の有無は医師の技量によってばらつく可能性がある.全 313 例がスコアリングシステムを適用したと仮定して,スコアを計算した.

RA 症例と非 RA 症例におけるスコア数の分布をグラフとした(図 2). 中央値は RA で 7点、非 RA で 2点で、最頻値は RA で 7点、非 RA で 1点であった.



スコアのカットオフ値を0から10点で仮定し、それぞれの感度・特異度を算出してROC 曲線を図3に示す。感度、1一特異度共に100%の左上角から最も近距離のカットオフ値は5点であった。



(6)鑑別診断の検討

表 6 に非 RA と診断された症例(N=237)の診断を示す.

表 6 非RAの最終診断

	腫脹関節あり (N=56)	腫脹関節なし (N=181)
OA	10	64
PMR	1	3
RS3PE 症候群	1	-
PMS	1	13
回帰性リウマチ	2	1
SLE	2	3
SSc	-	2
MCTD	1	-
SjS	3	9
PM/DM	3	1
AOSD	2	1
上腕骨外上果炎	-	1
AS	1	1
PsA	3	1
SAPHO	1	-
偽痛風	2	-
アミロイド関節症	1	-
びまん性筋膜炎	1	-
外傷後	1	0
ステロイド離脱症状	1	1
ウイルス感染	2	2
ヘノッホシェーンライン	-	1
サルコイドーシス	1	-
感染性心内膜炎	1	-
ARDS	1	-
腱鞘炎	-	13
肩関節周囲炎	-	2
overuse	-	1
踵骨骨折	-	1
線維筋痛症	-	2
未診断関節炎	3	1
異常なし	11	57

【考察および結論】

1. 2010 年新基準は、1987 年 ACR 分類基準よりも特異度が、1994 年 JCR 早期基準と比

べて感度が低かったが、感度・特異度のバランスはとれていた。ただし、血清反応陰性例では感度が著しく低下するため、注意を要する。また当院が大学病院であることから、診断前有病率が高いことが予想され、本検討のバイアスとなっている可能性はある。

- 2. 腫脹関節の評価や鑑別診断が不十分であった際に、新基準で 6 点以上となる非 RA は、RA と類似の関節炎を示す疾患もしくは RF 高力価かつ赤沈が軽度亢進の症例であった.このうち、MTX が治療として使用される PsA などの RA 類似関節炎を除くと、非特異的 RF 上昇と赤沈軽度亢進例には過剰治療となる可能性があり、注意が必要である.
- 3. 腫脹関節の評価や鑑別診断が不十分のために全例がスコアリングシステムに進むと仮定した場合には、スコア 5 点以上がカットオフ値として妥当であった。新基準が、RA に対する早期介入を目的としたものであることを考慮すると、診断感度を上げ治療開始のタイミングを逃さないためには、4 点以上の場合には注意深い経過観察または専門医への紹介が望ましいと考えられる。

長崎早期関節炎コホート報告書

2010 RA 分類基準を用いた診断未確定関節炎 1 年後のアウトカム評価 川上 純¹、玉井慎美²、江口勝美³

- 1長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座(第一内科)
- 2長崎大学保健・医療推進センター
- 3 佐世保市立総合病院

目 的

今年の8月に新しいRAの分類基準(以下、2010 RA分類基準)が発表された。この基準はMTX を始めとするDMARDs 治療導入を前提とする診断基準と考えられている。今回、長崎大学病院第一内科を受診した早期関節炎症例を対象に2010 RA分類基準を評価した。

方 法

今回の対象は関節症状を主訴に来院するも初診時には 1987 ACR RA 分類基準やその他のリウマチ性疾患の分類基準および診断基準を満たさない症例と定義した。また、これら対象症例は登録時には関節症状を RA 以外の疾患ではより良く説明できない 200 症例である。これら症例を前向きに経過観察した。RA の臨床診断はリウマチ専門医が 1 年以内に DMARDs を導入した症例とした。すなわち初診時の 2010 RA 分類と 1 年後の RA 臨床診断を比較し、初診時の 2010 RA 分類基準はどれほどの確度で、1 年後の RA 臨床診断を予測できるかを検討した(図 1)。

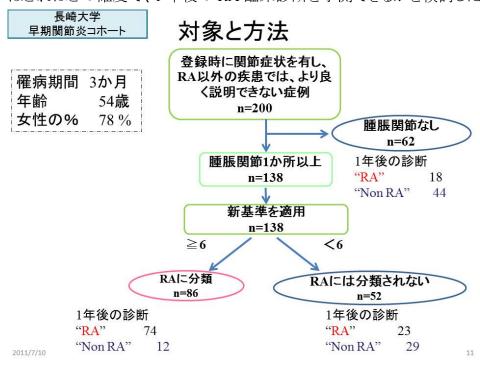


図1 対象と方法

結 果

図 1 の流れ図を説明する。200 症例では登録時に腫脹関節が 1 関節以上認めたものが 138 症例であった。すなわちこの 138 症例でスコアリングを行い、86 症例が 2010 RA 分類基準で RA と分類

されるも 52 症例は RA と分類されなかった。登録時には腫脹関節を認めなかった 62 症例であるが、この中でも 18 症例は RA と臨床診断された。138 症例のスコア分布図を図 2 に示す。

138 症例の登録時のデータを用いて 2010 RA 分類基準を適応し、1 年後の RA の臨床診断を検討すると、感度 76.3%、特異度 70.7%、陽性予測値(PPV)86.0%、陰性予測値(NPV)55.8%、陽性尤度比 2.6 であった(図 3)。この計算値は日本リウマチ学会の 1994 年早期基準よりも良好な数値を示した。

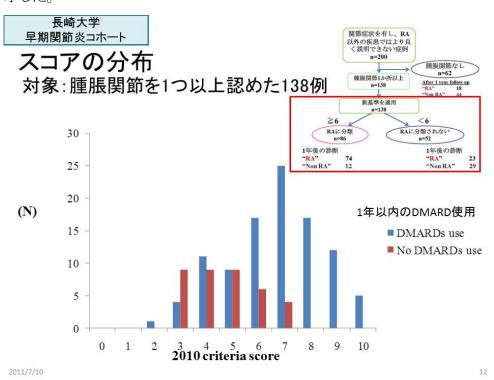


図2 新基準を適用した患者におけるスコアの分布

2.6

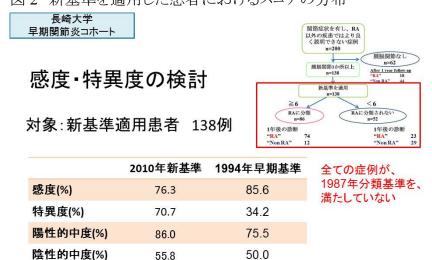


図3 新基準を適用した患者 138 名における、新基準、1994 早期 RA 診断基準の検討

1.3

まとめと考察

陽性尤度比

1987 年 RA 分類基準を満たさない早期関節炎を対象に 2010 RA 分類基準を評価した。これら対

象においても2010 RA 分類基準は RA の臨床診断に有用であり、1994 年早期基準よりも優れていることが示唆された。今後は2010 RA 分類基準とRA 臨床診断の詳細を検討し、この分類基準を適応する場合の留意点を抽出して行きたい。

東京女子医科大学 RA 患者コホート (IORRA コホート) 報告書

IORRA データベースからみた関節リウマチの ACR/EULAR 新分類基準の検証 中島亜矢子、井上永介、設楽久美、瀬戸洋平、桃原茂樹、谷口敦夫、山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

関節リウマチ(RA)の診断に関する新しい基準案が ACR/EULAR より提唱されているが、 その有用性については多方面からの検討が必要であるとされている。JCR に設立された新 基準検証委員会の活動の一環として、当センターで実施している IORRA 研究のデータベー スを用いて新基準の妥当性を検証することを試みたので報告する。

IORRA は 2000 年 10 月から当センターを受診したすべての RA 患者(RA 疑い例も含む)を対象とした前向きコホートである。これは主として RA と診断された患者の長期アウトカムの検討目的として設立し、継続しているコホートであり、1)RA 疑い例を含む早期 RA を対象として診断の有効性を検討することを主眼としていない、2)IORRA データベースには X線所見や抗 CCP 抗体のデータは体系的に蓄積されていない、3)患者初診時と IORRA 登録まで最大 5 カ月の開きがある、などの制限がある。したがって、早期 R A の診断を検証する今回の検討に用いることのできるデータは限られており、その条件下における検討であることを本報告の前提としてまず強調しておく。

検討 1. IORRA コホートに発症 1 年未満で登録された RA もしくは RA 疑い患者における検討

ACR/EULAR 新診分類基準では、まず 1 つ以上の関節に滑膜炎がある症例において、RA以外の疾患が考えられる症例は除外し、関節所見、血清反応、罹病期間、急性反応性物質の4 項目で点数化し、6 点以上を definite RA とするものである。今回、我々はこの点数化の部分につき検討をおこなった。

【対象と方法】

第3回(2001年10月)~第18回(2009年4月)までのIORRA調査にRAもしくはRA疑いで登録された患者の中で、(1)発症後1年以内、(2)発症時年齢16歳以上をいずれも満たす患者447例を抽出、うちリウマトイド因子、赤沈、CRPなどの検査所見の得られた425例を対象とした。RAの診断は、主治医が1987年のACR分類基準を用いてRAと診断して登録した症例をRAと定義した。IORRAでは罹病期間は年単位でデータを収集しているため、スコアリング項目である「滑膜炎の持続期間」は全例6週間以上とし、抗CCP抗体は除外してスコアリングした。このようにして算出したスコアに基づき、新分類基準の感度・特異度を検討した。

【結果】

1. 各項目の点数分布

IORRA 登録時、RA が 390 例、RA 疑い例が 35 例あった。これらの症例において IORRA 初回登録時すでに、31.1%にステロイド薬、68.0%に DMARDs、29.2%に methotrexate(MTX) が投与されていた。425 例の初回登録時の点数の分布は、関節所見 (0-5 点) は平均 2.2±1.4

点(最小0点、最大5点)、血清反応(0-3点)は平均2.0±1.2点(最小0点、最大3点)、 罹病期間(0-1点)は1点、急性反応性物質(0-1点)は平均0.7±0.4点で、総計(0-10点) は平均5.9±2.1点(最小1点、最大10点)であった。

2. 感度と特異度

初回登録時に主治医が上述の定義による診断で RA と登録した症例を RA、RA 疑いであった症例を non-RA として、カットオフ値を 1 から 10 まで変化させた場合の感度・特異度を算出した(図 1)。新基準では 6 点以上を definite RA としており、RA の診断に対する初回登録時の新分類基準のスコア 6 点をカットオフとして算出したところ、感度は 62.8%、特異度は 45.7%であった。

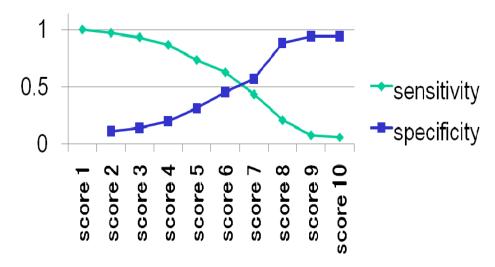


図1 ACR/EULAR 新分類基準スコア別の RA 診断に関する感度および特異度

IORRA 調査に RA もしくは RA 疑いで発症後 1 年以内に初回登録された患者の中で、スコアリングに必要な検査が得られた 425 例について、本文に記載した方法で ACR/EULAR 新分類基準のスコアを算出し、各カットオフ値における新分類基準の感度・特異度を算出した。

検討 2. 第 15 回(2007 年 10 月)から第 19 回(2009 年 10 月)に IORRA コホートに発症 1 年 未満で登録された RA もしくは RA 疑い患者における検討

次に、検討 1 で検討できなかった点を克服するため、抗 CCP 抗体が保険適応となった以降の IORRA 調査(2007 年 10 月-2009 年 10 月)に発症 1 年未満で IORRA 調査に登録された RA もしくは RA 疑いの患者を抽出し、初診時診療録に戻り罹病期間、X線所見も含めて、レトロスペクティブに検討した。

【対象と方法】

第15回(2007年10月)~第19回(2009年10月)までにIORRAに登録された患者の中で、(1)発症1年以内、(2)発症時年齢16歳以上をいずれも満たす患者88例を抽出した。IORRA登録時ではなく、初診時診療録に遡って、X線所見やスコアリング要素を検討した。RAの診断は初診時および1-2週後の結果説明再診時(初診(+2週)時)に主治医が

RA と診断し抗リウマチ薬を開始した症例を RA と定義し、新分類基準の感度・特異度を算出した。新分類基準を満たした RA と満たさなかった RA の特徴を検討した。また、スコアリングのカットオフ値を 0-10 まで変化させたときの ROC 曲線により、至適カットオフ値を求めた。また 1987 年の分類基準の感度・特異度も検討した。

【結果】

- 1. 対象は88 例(男: 女=17: 71)、平均年齢は 55.1 ± 13.5 歳、初診時既に、ステロイドが 12.5 %(平均投与量 5.0mg/日)、 抗リウマチ薬(bucillamine, salazosulfapyridine, methotrexate [MTX])が 16.0 %、MTX が 6.8 % (平均投与量 5.7 mg/週)の患者に使用されていた。
- 2. 初診(+2 週)時 RA と診断され抗リウマチ薬を開始されたのは 73 例、RA 疑い (未確 定例) は 15 例であった。
- 3. レトロスペクティブな検討のため、1987年分類基準の確認できた項目での検討となるが、上述の RA の定義を満たした症例を RA、それ以外の RA 疑い(未確定)の症例を non-RA としたところ、1987年の分類基準の感度は43.8%、特異度は66.7%であった。
- 4. 新分類基準で判定した結果を示す。
 - 88 例中、スコア 6 点以上は 67 例、うち 59 例が RA と診断されており 8 例は RA 疑い (未確定) であった。スコア 6 点未満は 21 例で、うち 14 例が RA、7 例が RA 疑い (未確定) であった。上述の RA の定義を満たした症例を RA、それ以外の症例を non-RA とし、カットオフ値を 6 とした新分類基準の感度は 80.8%、特異度は 46.7%であった。
- 5. ACR/EULAR 基準を満たした群と満たさなかった群の比較

表 1. 初診(+2 週)時までに主治医が RA と診断した 73 例における、新分類基準を満たした例、満たさなかった例の比較

初診時	スコア 6 未満	スコア6以上	p 値
	14 例	59 例	
女性(%)	85. 7	81. 4	N. S.
年齢(歳)	53.3 ± 14.8	56.2 ± 13.5	N. S.
RF 陽性 (%)	50.0	78. 0	0.002
RF 抗体価(IU/m1)	60.2 ± 100.9	192.6 ± 607.2	0.039
抗 CCP 抗体陽性	10 例中 3 例(30.0%)	51 例中 45 例(88.2%)	0.001
赤沈(mm/h)	36.6 ± 38.4	39.6 ± 29.1	N. S.
CRP (mg/dl)	1.03 ± 2.19	1.05 ± 2.20	N. S.
ステロイド(%, mg/日)	21. 4, 5. 8	11.8, 4.7	N. S.
DMARD 治療(%)	21.4	22. 0	N. S.
MTX 治療(%,mg/週)	7.1, 4.0	10. 2, 6. 0	N. S.

6. **ROC** 曲線

62 例を対象として、カットオフ値のスコアを 1-10 としたときの ROC 曲線を作成した (図 2)。ROC 曲線下面積は 0.828 と広く、この診断基準の予測能は高いと考えられた。

ROC 曲線から、カットオフ値は6もしくは7が妥当と考えられた。

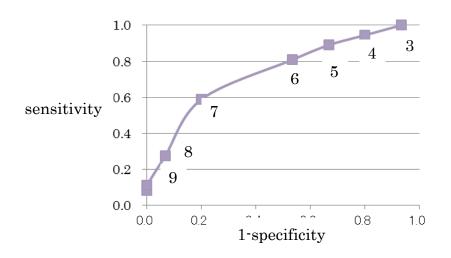


図 2 ACR/EULAR 新分類基準の RA 診断に関する ROC 曲線

RA または RA 疑いの診断で第 15-19 回の IORRA コホートに発症 1 年未満で登録された 発症時年齢 16 歳以上の 88 例の患者について、初診時所見にさかのぼり検討した。初診(+2 週)時に主治医が RA と診断し抗リウマチ薬を開始した症例を RA,それ以外を非 RA とした。初診(+2 週)時の病歴・身体所見・検査所見を新分類基準に当てはめスコアを算出し ROC 曲線を描いた。

【考察】

IORRA コホートは RA 患者のアウトカム研究を主眼としたものであるため、RA 新分類基準の評価には限界があるが、その限界内で検討した。まず、全例の罹病期間を 6 週以上、抗 CCP 抗体は除外して検討したところ、RA の新分類基準は発症 1 年未満に IORRA に登録した患者では感度は 62.8 %、特異度は 45.7 %であった。IORRA コホートでは、初回調査時、既に多くの患者が治療介入をされており、治療が点数を下げる影響を及ぼした可能性が高いと考えられた。また、対照は RA 疑い例であるため、特異度が低くなる可能性もある。

次に、抗 CCP 抗体が保険収載されたのちの IORRA 調査に発症 1 年未満で IORRA に登録された症例に限って初診時の臨床所見・検査所見・診断にさかのぼり、1987 年の分類基準、今回の 2009 年の ACR/EULAR 新分類基準を X 線所見、抗 CCP 抗体も含めて検討したところ、1987 年の分類基準では感度 43.8%、2009 年の基準では感度 80.8%であり、旧基準より感度に優れると考えられた。

今回の基準は、診断基準と言うよりは早期治療を要する発病初期のRA患者を抽出することを目的としていると言われている。このように使用目的を明確に規定する限りにおいて、本分類基準は妥当なものと考えられた。今後はこの分類基準により行った治療介入がどのようなアウトカムをもたらしたかも勘案し、本基準の妥当性を検証していく必要があると考える。

国立相模原病院 RA 患者コホート (SACRA コホート) 報告書

当院リウマチ性疾患データベース(SACRA)を用いた RA 予備分類基準の検証 松井利浩 1 、當間重人 2

- 1. 国立病院機構相模原病院リウマチ科
- 2. 同院臨床研究センター・リウマチ性疾患研究部

[背景] 新 RA 予備分類基準(2009 ACR/EULAR Classification Criteria、以下「新基準」)は、判断の基準を「関節病変」「血清学的因子」「滑膜炎持続時間」「炎症マーカー」の 4 項目に分類した上で「関節病変」および「血清学的因子」に重みづけを行っており、スコアリング上、両者の比重が高くなっている。「関節病変」の評価は、従来の RA 分類基準(1987 ACR Classification Criteria、以下「旧基準」)では「3 領域以上」、「対称性」、「手・PIP・MCP 関節」という項目がそれぞれ平等に評価されていたのに対し、新基準では中・大関節より小関節罹患を重視し、罹患関節数によっても配点に差を設けている。また、「血清学的因子」の陽性基準が「リウマトイド因子(RF)もしくは抗 CCP 抗体のいずれかが陽性」に変更され、さらにその titer によって配点に差を設けている。上記の変更により、RA 診断感度の上昇が予想されるが、その一方で、小関節・多関節罹患の非 RA 疾患における偽陽性増加などが懸念されている。我々はこれまでに、抗 CCP 抗体と RF とを組み合わせることで RA 診断の感度は上昇するが、抗 CCP 抗体の RA における特異度は海外で報告されているほど高くないこと(論文①:J Rheumatol. 2006;33:2390-7)、抗 CCP 抗体陽性である RA 以外の膠原病患者において関節症状を有する頻度が高いこと(論文②:Clin Rheumatol. 2006;25:610-1)を報告してきた。

[目的] 前述の 2 論文で検討した症例を対象に、新基準の①感度(Study-1)および②特異度(Study-2)をレトロスペクティブに検証する。

Study-1: 旧基準と予備分類基準の診断感度の比較

【対象患者】1996~2002年に当院リウマチ科を初めて受診し、初診時まで抗リウマチ薬、ステロイド薬の投与歴がなく、手・手指、足趾 X-P 上、骨びらんを認めない患者で、当院リウマチ外来を担当している医師(大部分はリウマチ専門医資格を有しているが、一部有していない医師を含む)が、身体所見および検査所見などをもって臨床的に RA と診断した患者(必ずしも旧基準および新基準を満たしているとは限らない)。大部分の患者は初診時に RAと診断されたが、一部の患者は経過観察中に RAと診断された。保存血清などを用い、初診時の抗 CCP 抗体価を測定し得た患者。男性 8 例(45-75 才)、女性 32 例(31-82 才)。初診時までの罹病期間:0-17.4ヶ月、観察期間:3-159ヶ月。これらの患者を用いて、新基準および旧基準の感度を検討した。

[結果] 旧基準では 4 項目以上を満たす症例、新基準ではスコアリングで 6 点以上の症例を各基準陽性とした診断感度は、初診時では旧基準が 25 例(62.5%)、新基準が 32 例(80.0%)、抗リウマチ薬(DMARDs)投与決定時ではそれぞれ 32 例(80.0%)、35 例(87.5%)であった

(DAMRDs 投与決定時の評価においては一部の症例で骨びらんも評価した)。初診時に旧基準を満たさなかった 15 例において、手・手指関節炎は 7 例に認められたが、3 領域以上の関節炎は 2 例、対称性関節炎は 1 例のみに認められた。また、同じく旧基準を満たさなかった 15 例中、9 例が新基準を満たしていたが、9 例全例で血清学的因子が 3 点であり、RF 陰性で抗 CCP 抗体陽性は 1 例、RF 陽性で抗 CCP 抗体陰性は 2 例認められた。初診時に旧基準を満たしていたにもかかわらず新基準を満たさないものが 2 例認められた。また、新基準における炎症マーカーに注目すると、全 40 症例中 ESR、CRP 共に陽性が 17 例(42.5%)であったが、ESR のみ陽性で CRP 陰性であった症例が 16 例(40.0%)認められた(CRP のみ陽性で ESR 陰性の症例はいなかった)。

全 40 症例中、27 例は診断時に DMARDs の投与が開始されたが、13 例で DMARDs 投与決定の遅れが見られた(各症例において、3 回目の受診までに DMARDs 投与が開始されなかった場合を「遅れ」と定義した。全症例において、3 回目の受診までの中央値は 2 カ月)。「遅れ」の原因は、挙児希望症例(1 例)を除くと、"旧基準を満たしていない"(11 例)、 "炎症反応(特に CRP)が低値"(7 例)、"関節痛あるも明らかな腫脹なし"(4 例)などであった(原因の例数は重複あり)。この 13 症例に関して、初診時における診断感度を比較すると、旧基準を満たした症例は 2 例(15.4%)、新基準を満たした症例は 8 例(61.5%)であった。また、DMARDs の第一選択薬をみると、methotrexate (MTX) 7 例(17.5%)、bucillamine (BUC) 10 例(25.0%)、salazosulfapyridine (SASP) 8 例(20.0%)、sodium aurothiomalate (GST) 6 例(15.0%)、auranofin (AF) 6 例(15.0%)、actarit (ACT) 1 例(2.5%)、その他 2 例(17.5%)、SASP 5 例(12.5%)、GST 5 例(12.5%)、AF 1 例(15.0%)、etanercept (ETN) 1 例(15.0%)、infliximab (IFX) 1 例(15.0%)、その他 15.0%0、となっていた。

Study-2:旧基準と新基準の診断特異度の比較

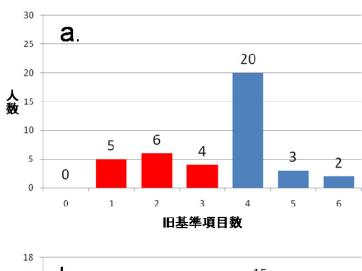
[対象患者]論文①および②において、RA の対象疾患として検討された膠原病患者のうち、当院初診時の状態を検証しえた 100 症例(女性 94 例、男性 6 例)。各疾患の内訳は、SLE 26 例、SSc 21 例、SLE+SSc 2 例、DM 12 例、PM 6 例、MCTD 12 例、原発性 SS 21 例。当院初診時の血清学的因子の解析は、RF は全例、抗 CCP 抗体は 32 例のみで行った。

[結果] 当院初診時に新基準を満たした患者(=偽陽性)が 6 例(6.0%、SLE3 例、原発性 SS2 例、DM1 例)認められたが、この中で旧基準を満たしたのは 2 例(いずれも SLE)であった。初診時に新基準および旧基準を満たしたこれらの患者は、初診時に 1 カ所以上の関節腫脹を認めた 8 例の中にすべて含まれていた。偽陽性患者 6 例のうち 1 例(原発性 SS)は中・大関節のみの病変(新基準で 1 点)にもかかわらず、新基準で 6 点を満たした。偽陽性患者の中に前医で RA と診断された患者が 1 例含まれていた(旧基準は満たしていなかった)。各症例の最終追跡日までに主治医の判断により RA の合併を認めた患者が 4 例いたが、いずれも初発時には関節病変を認めず、旧基準も新基準も満たしてはいなかった。後にジャクー変形をきたした患者が 2 例(SLE1 例、SSc1 例)いたが、いずれも当院初診時に旧基準、新基準ともに満たしていなかった。

[考察] 今回の検証で、まず RA の診断感度の面で新基準が旧基準よりも優れていることが示された。Study-1 は当院リウマチ外来を担当している医師(一部リウマチ専門医資格を有していない医師も含む)が RA であると診断した未治療症例を対象にレトロスペクティブな検討を行った。治療による修飾を受けていない時点で関節病変を評価しているため、関節病変点数を過小評価していないと考えられる。初診時に旧基準を満たさず新基準を満たした症例では、寡関節炎、非対称性関節炎のために旧基準を満たさず、血清学的因子が高値であるために新基準を満たしていると考えられた。診断感度上昇の要因としては、新基準での血清学的因子重視、小関節重視、罹患関節数による傾斜配点(寡関節炎にも加点)などが挙げられた。また、新基準では炎症マーカーとして ESR および CRP の両者が採用され、どちらかが正常上限を超えていれば加点されるが、今回の検討では CRP 陰性で ESR のみ亢進例が非常に多かった。専門施設以外では ESR 測定が省略されるケースも少なくないが、新基準を採用するに当たり、ESR 測定が必須であることを認識させられる結果となった。

一方、新基準による RA 診断の特異度低下も懸念されたが、今回の検討では偽陽性は 100 例中 6 例(6%)に留まった。6 例の偽陽性例中、1 例(原発性 SS 症例)は中・大関節罹患しか ないものの(1点)、血清学的因子高値(3点)、炎症マーカー陽性(1点)、持続時間6週間以上 (1点)で新基準を満たし、2例(DM、原発性 SS 各 1例)では関節病変が3点でも、血清学的 因子が高値のため新基準を満たし、その他の3例(全例SLE)では関節病変が5点であったた め、血清学的因子陰性例でも新基準を満たした。これらは、診断感度上昇の要因となった血 清学的因子重視、罹患関節数による傾斜配点が、偽陽性の要因にもなっていると考えられた。 今回の検討で、診断感度の上昇に比べ、偽陽性が予想に比して少なかった要因としては、 Study-2 では事前に他のリウマチ性疾患と診断された症例のみを解析したためと考えられ たが、本来であれば新基準を適応する以前に除外されているケースであるため、真の特異度 の検討とは言い難いものがある。逆を言えば、関節炎を有する患者を診察する際、RA以外 の疾患と診断して除外できれば、新基準を適応させた場合の感度は高いと言える可能性を示 唆した。新基準の適応に際し、最も重要なのは RA 以外のリウマチ性疾患との鑑別ができる かどうかだと考えられるが、リウマチ専門医にとってはRAの診断感度上昇が期待できる半 面、一般医家にとっては偽陽性の増加、特異度の低下をきたしうる可能性が懸念されると考 えられた。

[結語] 旧基準に比べ、新基準は RA の診断感度上昇が期待できるが、一方で、RA 以外の疾患の鑑別が十分でない場合には特異度低下が懸念されると考えられた。



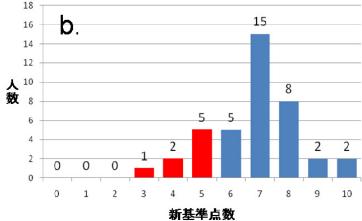


図 1-A. Study-1 の初診時における旧基準充足項目数(a)および新基準点数(b)

- a.初診時において旧基準で満足した項目数別人数の分布、
- b.初診時において新基準でスコアリングした点数別人数の分布を示している。

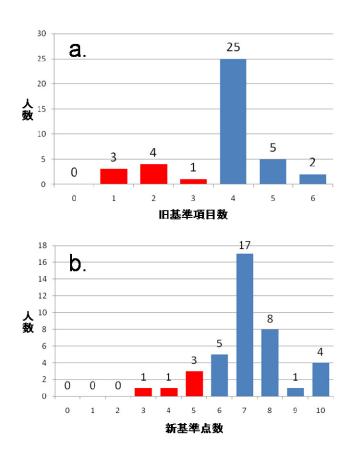


図 1-B. Study-1 の DMARDs 投与開始時における旧基準充足項目数および新基準点数

- a. DMARDs 投与開始時において旧基準で満足した項目数別人数の分布、
- b. DMARDs 投与開始時において新基準でスコアリングした点数別人数の分布を示している。

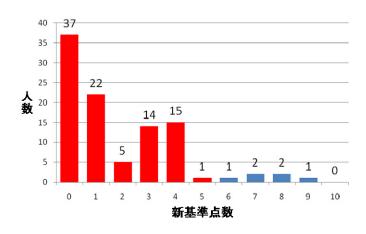


図 2. Study-2 の初診時における新基準点数

膠原病患者の初診時において、新基準でスコアリングした点数別人数の分布を示している。

REAL コホート報告書

REAL データベースからみた ACR/EULAR 新分類基準の検証 野々村美紀 ^{1,2}、酒井良子 ^{1,2}、田中みち ^{1,2}、南木敏宏 ^{1,2}、小池竜司 ^{1,2}、宮坂信之 ²、針谷正祥 ^{1,2}

- 1. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学
- 2. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 膠原病・リウマチ内科学

【はじめに】

2010年、ACR/EULAR RA 新分類基準(ACR/EULAR 新分類基準)が Arthritis & Rheumatism および Annals of the Rheumatic Diseases に掲載された(1-3)。ACR/EULAR 新分類基準の主な目的は、診断未確定の新規発症炎症性関節炎患者から慢性の経過で骨びらんを来す患者(すなわち RA)を発症早期に同定し、メトトレキサート(MTX)を中心とする抗リウマチ薬を可及的早期に開始し関節破壊を予防することにある。

しかし、ACR/EULAR 新分類基準は欧米のコホートデータを利用して作成されており、本邦における妥当性については検証されていない。そこで、本研究においては「日本における生物学的製剤使用患者の疫学研究(Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety: REAL)」RA 患者登録システムを用いて、本邦におけるACR/EULAR 新分類基準および1987 年 ACR RA 分類基準(1987ACR 基準)の感度を後ろ向きに比較した。

【対象患者および方法】

対象は以下のように抽出した。まず、REAL に登録され、登録時の罹病期間が1年未満の 患者を同定した。それらの患者の中から、REAL 参加施設初診時に MTX 未使用の患者を抽出 し、本研究の解析対象とした。全ての患者は REAL 登録時に 1987ACR 基準を充足した患者で ある。 REAL 参加施設のうち、該当患者の多い7施設を選択し、後ろ向きに診療録からデー タを収集・解析した。

まず、DMARD 未使用患者を対象に、施設初診時の ACR/EULAR 新分類基準の充足度(感度)とスコア、1987ACR 基準および 1994 日本リウマチ学会早期 RA 分類基準(1994JCR 基準)の充足度(感度)と項目数を比較した。次に、初診時に definite RA に分類された患者 (スコア 6 点以上)とされなかった患者 (スコア 6 点未満)を比較し、分類に影響のある因子を検討した。最後に、初診時に既に疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)治療を受けていた患者 (DMARD 既使用患者)における ACR/EULAR 新分類基準の有用性を検討した。統計解析には SPSS Statistics ver. 17 (SPSS Japan, Tokyo, Japan)を用いた。

【結果】

1. 患者背景

初診時の患者背景は、全 119 例、女性が 76%で平均年齢 58 歳、関節炎の平均持続期間は 18 週、骨びらんは 37%に認めた。DMARD 未使用患者 93 例でも、ほぼ同様な 患者背景を有

していた(表1)。

解析対象例 (N)	全患者(119)	DMARD 未使用(93)
女性 (%)	90 (76%)	70 (75%)
平均年齢 (年)	58 ± 14	58 ± 14
平均持続期間 (週)	18 ± 12	15 ± 11
MTX 以外の DMARD 投与歴あり (%)	26 (22%)	0 (0%)
1個以上の腫脹関節あり(%)	119 (100%)	70 (100%)
初診時のX線上で骨びらんあり(%)	44 (37%)	36 (39%)
最終診察時の 1987ACR 充足度 (%)	119 (100%)	93 (100%)

表 1. 初診時の患者背景

本研究における全患者および DMARD 未使用患者の患者背景(初診時)を示す。

各施設で開始された1剤目のDMARDの内訳をみると、MTX 47.9%、SASP またはBUC 41.2%、 それ以外のDMARD 8.4%、生物学的製剤単独2.5%であった(DMARD+生物学的製剤の場合は、 DMARD 開始例として計算し、全体で100%とした)。

2. DMARD 未使用患者における検討

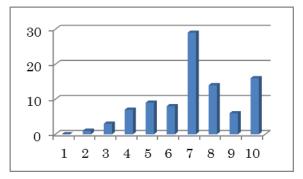
ACR/EULAR 新分類基準が、新規発症関節炎患者の中から慢性の経過で骨びらんを来す患者を発症早期に同定することを主な目的として作成されたことを踏まえ、まず初めに DMARD 未使用患者における ACR/EULAR 新分類基準の感度を検討した。初診時の ACR/EULAR 新分類基準の感度は 78.5%と 1987ACR 基準の感度 65.6%よりも高く、発症 1 年未満の DMARD 未使用 RA 患者においても十分使用可能であることが示された(表 2)。 興味深いことに、1994JCR 基準の感度は 92.5%とこの患者集団では最も高かった。

	平均スコア/項目数	感度
新基準	7. 1 ± 2.0	78. 5%
1987ACR	3.8 ± 1.4	65. 6%
1994JCR	3.6 ± 0.9	92.5%

表2. DMARD 未使用患者における各基準の点数/項目数と感度

DMARD 未使用患者 93 例の初診時データを用いて、各 RA 分類基準の充足度(感度)を検討した。ACR/EULAR 新基準ではスコアの平均値を、1987ACR 基準および 1994 JCR 基準では充足項目数の平均値を示した。

スコアの分布をヒストグラムで見ると、7点の患者数が最も多く、次が 10点の患者数であった(図1)。



DMARD 未使用患者における ACR/EULAR 新分類基準のスコア分布

DMARD 未使用患者 93 例の初診時データを用いて、ACR/EULAR 新基準のスコアを算出し、スコア別の患者数を表すヒストグラムを作成した。スコア 7 点の患者数が最も多かった。

DMARD 未使用患者のうち、ACR/EULAR 新分類基準にて definite RA (スコア 6 点以上) と 分類された例とされなかった例を比較すると、罹患関節数および血清学的検査結果の分布が 有意に異なっていた。 definite RA と分類された例では小関節の罹患関節数が多く、血清学 的陽性頻度あるいは力価が高かった(表 3)。

	スコア>=6	スコア<6			
ドメイン			χ二乗検定 p 値		
	N=73	N=20			
罹患関節数					
大関節 1関節	0	0			
大関節 2-10関節	1	2	D < 0, 001		
小関節 1-3関節	15	7	P<0.001		
小関節 4-10関節	21	11			
10関節以上	36*	0			
血清学的検査					
RF および ACPA 陰性	12*	19	P<0.001		
RF または ACPA 低力価	8	0	r < 0.001		
RF または ACPA 高力価	53*	1			
急性炎症蛋白					
ESRおよびCRP正常範囲	6	3	NS		
内	O	3	INO		
ESR または CRP 上昇	67	17			
症状の持続期間					
6 週未満	12	5	NS		
6週以上	61	15			

表3. DMARD 未使用患者における、ACR/EULAR 新分類基準を用いた definite RA 分類例 (スコア>=6) と非分類例 (スコア<6) との比較

DMARD 未使用患者 93 例の初診時データを用いて、ACR/EULAR 新分類基準 definite RA 分類例と非分類例の各ドメインのスコアの分布を比較した。

3. DMRAD 既使用患者における ACR/EULAR 新分類基準の有用性

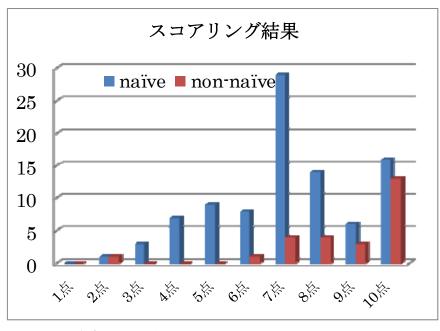
RA 患者は必ずしも未治療で医療機関を受診するわけではなく、第一の医療機関で DMARD 治療を受けたのちに、第二の医療機関を受診する場合もある。そこで、DMRAD 未使用患者と 既使用患者における ACR/EULAR 新分類基準の有用性を比較検討した。

DMARD 既使用患者では、感度 96.2%と、未使用患者よりも高く(p=0.042)、スコアの中央値も有意に高かった(p<0.001)(表 4)。スコアの分布においても、DMARD 既使用患者では高スコアを有する症例が多く認められ(図 2)、発症 1 年未満で MTX 未使用かつ他の DMARD 既使用患者においても ACR/EULAR 新分類基準は有用であると考えられた。

	DMARD 未使用患者	DMARD 既使用患者	P値
スコア平均値 (SD)	7.1 (2.0)	8.7 (1.9)	NS
スコア中央値	7.0	9.5	
			< 0.001
(25, 75 パーセンタイル)	(6.0, 8.0)	(8.0,10)	
感度, % (スコア>=6)	78.5	96.2	0.042

表 4 DMRAD 未使用患者と DMARD 既使用患者の ACR/EULAR 新分類基準スコアおよび感度の比較

全患者 (N=119) を DMARD 未使用患者 (N=93) と DMARD 既使用患者 (N=26) に分類し、ACR/EULAR 新分類基準スコアの平均値、中央値、感度を比較した。

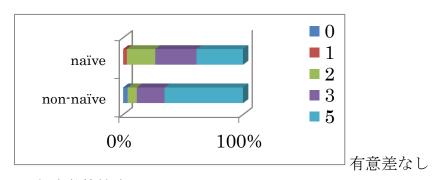


いスコア分布が認められた。

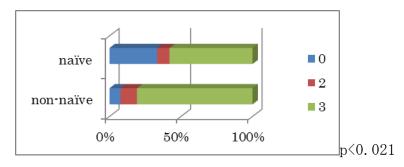
図 2 DMRAD 未使用患者 (naive) と DMARD 既使用患者(non-naive) の ACR/EULAR 新分類基準のスコア分布 全患者(N=119) を DMARD 未 使用患者(N=93) と DMARD 既 使用患者(N=26) に分類し、 ACR/EULAR 新分類基準スコア を求めて、スコア別の患者数 を表すヒストグラムを作成 した。DMARD 既使用患者で高

次に、個々のドメイン別に DMRAD 未使用患者 (naive) と DMARD 既使用患者 (non-naive) のスコアを比較した。血清学的スコアにおいてのみ、スコア分布に有意な差が認められ、既使用例のスコアが高かった (図3)。

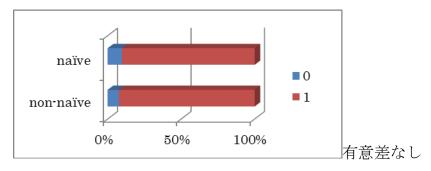
A 罹患関節数



B 血清学的検査



C 急性炎症蛋白



D 症状の持続期間

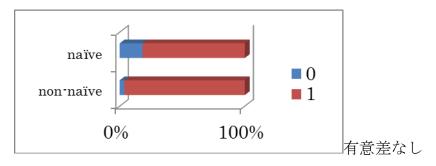


図3 DMRAD 未使用患者 (naive) と DMARD 既使用患者 (non-naive) の ACR/EULAR 新分類基準の各ドメインにおけるスコア分布

全患者 (N=119) を DMARD 未使用患者 (N=93) と DMARD 既使用患者 (N=26) に分類し、ACR/EULAR 新分類基準の各ドメインにおけるスコア分布を比較した。

【考察】

REAL 登録患者の中から、登録時の罹病期間1年以内かつ、参加施設初診時に MTX 未使用の患者を抽出して ACR/EULAR 新分類基準の検証を行った。ACR/EULAR 新分類基準の感度は DMARD 未使用患者では78.5%、DMARD 既使用患者では96.2%と、いずれの数値も従来の1987ACR

基準の感度よりも高かった。

今回の検討においては、DMARD 未使用患者における definite RA 分類例は非分類例と比較して、罹患関節数および血清学的検査の各ドメインにおいてスコアの分布が有意に異なり、高いスコアを示した。その原因として、ACR/EULAR 新分類基準においては、1) 小関節の重みづけが大きい、2) 血清学的所見(リウマトイド因子と抗 CCP 抗体)の重みづけが大きいことが挙げられる。

DMARD 未使用患者と既使用患者の比較では、治療の影響により感度が下がる可能も考えら得たが、予想とは逆に DMRAD 既使用例でのスコアが高く、感度も 96.2%と有意に高かった。このことは、今回の検討において、罹病期間 1 年未満の MTX 未使用患者を対象としたことと関連があると考えられる。これらの患者は、ブシラミンあるいはサラゾスルファピリジンなどの本邦における第一選択 DMARD によっても十分な効果が得られずに、各医療機関を初診した可能性が高い。その結果、活動性を有し、罹患関節数が比較的多く、血清学的所見も有する患者が、この患者集団に集積されたと推測される。

Arthritis & Rheumatism および Annals of the Rheumatic Diseases に掲載された ACR/EULAR 新分類基準の論文には、関節炎発症から1年以内にMTX を開始した症例を用いた際の ACR/EULAR 新分類基準の感度が Toronto、Leeds、Leiden の3つのコホートから報告されている。いずれも80-90%台の感度であった。今回のコホートで、DMARD 未使用患者の中で関節炎発症から1年以内にDMARDを開始し、1剤目がMTXであった患者38名で検討を行ったところ、81.6%の感度が得られ、ほぼ同様な結果であった。

以上より、ACR/EULAR 新分類基準は本邦の RA 患者においても十分な感度を有することが示された。また、罹病期間 1 年未満の MTX 未使用 RA 患者においては DMARD 使用歴の有無にかかわらず良好な感度を有することも、明らかとなった。

【謝辞】

本解析に症例を提供頂いた施設一覧である。本研究はこれらの各施設との共同研究である。ここに深謝いたします。

北海道大学 第二内科、埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科、横浜市立大学 リウマチ・血液・感染症内科、産業医科大学 第一内科、青梅市立総合病院 リウマチ膠原病科、東京都健康長寿医療センター 膠原病リウマチ科、東京医科歯科大学 膠原病・リウマチ内科

文献

- 1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. Sep;62(9):2569-81.
- 2. Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. Ann Rheum Dis. Sep;69(9):1589-95.
- 3. Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, Naden RL, Felson DT, Aggarwal R, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Phase 2 methodological report. Arthritis Rheum. Sep;62(9):2582-91.

エキスパート作業部会報告書

Ver 1. 2 2011. 7. 30

日本リウマチ学会新基準検証委員会エキスパート検証作業部会報告書

部会長 山中 寿 東京女子医科大学・膠原病リウマチ痛風センター

委員 高崎芳成 順天堂大学・膠原病・リウマチ内科

織田弘美 埼玉医科大学・整形外科

木村友厚 富山大学・整形外科

岡田正人 聖路加国際病院・アレルギー・膠原病科

吉永泰彦 倉敷成人病センター・リウマチ科

村澤 章 新潟県立リウマチセンター

宮原寿明 独立行政法人九州医療センター・整形外科・リウマチ科

織部元廣 織部リウマチ科内科クリニック

内田詔爾 内田クリニック

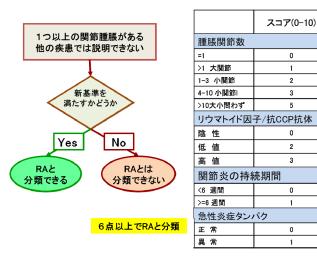
1. 日本リウマチ学会新基準検証委員会エキスパート作業部会のミッション

新分類基準【図1】の日常診療における妥当性を検討すること。

コホート解析作業部会からあがってきた報告書を運営委員会で精査し代表的な例、ケースシナリオを抽出してエキスパート検討作業部会に報告する。同作業部会はそのケースシナリオに新基準を適応し、浮かび上がってきた問題点などをまとめること。



関節リウマチ新分類基準(ACR/EULAR2010)



2. エキスパート検討作業部会の作業

1) コホート検討委員会が作成したケースシナリオと委員の意見のとりまとめ

第1回新基準検証委員会(2010年1月10日(日))において、コホート検証委員会は早期関節炎症例のケースシナリオを計60例を提出し、それを材料としてエキスパート委員会が検証することになった。ケースシナリオは、同一のテンプレートを用いて、Visit-1(初診時)から最終診断がつくまで、またはVisit-3までのどちらか早いほうまでを記載することになった。そして、9施設から合計57例が2010年5月までに提出された。ケースシナリオの例を【図2、3】に例示する。





図3

```
症例番号 No.( 2 )
                                                                               2) 生化学 TP( )g/dl, Alb( 4.4 )g/dl, AST( 16 )IU/l,
                         記載者
施設名(コホート名)
                                                                                    ALT( 14 )IU/I, LDH( )IU/I, ALP( )IU/I, yGTP( 20 )IU/I
                                                                                    CK( 47 )IU/l, Cr( 0.76 )mg/dl, BUN( 9 )mg/dl, UA( 5.4 )mg/dl,
                                                                               CRI 47 NU.N. Cri 0.76 )mg/dl. BUN 9 |mg/dl. VAI 54 }mg/dl.
Na( ) mEq.l. E( ) mEq.l. Cri ) mEq.l. TC( ) mg/dl.
TG( 158 )mg/dl. FEG( 177 )mg/dl. Ferritinic ) mg/ml.
*CRP( <0.05 )mg/dl. 医粉核 <0.05), *ESR( 2 )mm/dr (医粉核 5-15)
3) 核尿 核( - ) 、蛋白( - ) 、核血( - ) 、CAST( - )
4) 免疫血液 1gG( 819 )mg/dl. IgM( 102 )mg/dl. IgA( 120 )mg/dl.
症状出現時 2009年 2月 中旬頃
初齢日 2009年 5月 25日
主訴 手のこわばり
現病歴 2009年2月中旬頃より両手の朝のこわばりを自覚、近医を受診するも異常を指摘
                                                                                  C3( )mg/dl, C4( )mg/dl, CH50( )U/ml
*RF( 5 )IU/ml 後降板 <20 ), *anti-CCP( )U/mL(後降板 ),
されなかった。4月頃より手指の腫瘍或が出環し改善しないため 2009 年5月25日当料を
初診した。
                                                                                   MMP-3( 24 )ng/ml, IC-C1q(
                                                                                                               ) \mu g/ml
既往歴 特記すべきことなし
                                                                                                    )U/ml - Index)
                                                                                   ANA( <40 )俯(
合併症 特記すべきことなし
家族歴 特記すべきことなし
増好 飲酒(なし あり) ビール 1 缶/日 )), 喫煙聚(なし・あり( 本/日×
初點時身体所見
                                                                                   *開節 X-P ( 2009 年 5 月 25 日):
  身長 ( 170 )cm, 体重 ( 73 )kg, 体温 ( 未検, 発熱なし )°C
                                                                                  - 無確定が( 2009年9月25日) (
・ 情報等者組動化(2)・あり)、青ぴらん(2)・あり)、開節契除資小化(2)・あり)、

- 無限巨(2)・あり、強減(2)・あり、04 所見(2)・あり)

- 思い(2)・あり、強減(2)・あり、04 所見(2)・あり)

- 思い(2)・あり、強減(2)・あり、04 所見(2)・あり)
  學能所 0.
                                                                                   関節腫脹持続期間 ( 1 (月)・週
                                             be
 関節痛持続期間 (0)月・週
朝のこわばり (1)中間・分
                                                                                             部位
                                                                                                             , 所見
                                                                                   開節報音波(年月日):紀位 所見
                                                                                  関節 MRI (年月日): 部位
                                                                                                                      ,所見
  朝のこわばり持続期間 (3 周・週
リウマチ結節 (2)・あり)
                                                                                  その他の画像
                                                                                本症例の RA らしさを 10 段階で評価(最も RA らしい 10 点-最も RA らしくない 1 点)
檢查結果 ( 2009 年 5 月 25 H)
                                                                               点数 ( )点
 1) 血算 WBC( 4,800 )/μl, Hgb( 14.5 )g/dl, PLT( 24.7 )別/μl
```

57 例の一覧は【表 1】に示す。

表1

		RA らしさ								
	Visit1	Visit2	Visit3	最終診断	症状出現日	初診日	診断確定日(visit)	† ‡	年齢	介入
VS-1	6	7	7	RA RA	2009.3	2005/3/24	2009.5.20(v3)	F	80	MTX
NS-2	2	,	,	SiS	2004/5/19	2004/6/3	2008.6.27(v2)	F	30	NSAIDs
NS-3	2	2		SIS LIA					42	MSAIDS 無治療
		3	U		2009.3	2005/4/23	2009.7.15(v3)	M		
IS-4	10	10		RA+SjS	2009.3	2005/5/19	2009.6.8(v2)	F	56	MTX
IS-5	5	6		RA	2009.4	2005/6/2	2009.6.24(v2)	M	39	MITX
IS-6	7	7		RA	2005/11/9	2006/1/5	2010.1.20(v2)	F	35	MITX
Œ-1	5	5		RA	2008.1	2005/3/1	2009.3.23(v2)	F	58	SASP
E-2	2	2		PsA	2009.2	2005/3/5	2009.3.14(v2)	M	46	MITX
E-3	10	10		RA	2008.12	2005/3/17	2009.3.25(v2)	F	69	BUC
Œ-4	6	3	2	RA	2004	2005/4/10	2009.11.28(v4)	F	49	MITX
E-5	0	0		RS3PE	2005/4/30	2005/5/17	2009.6.9(v2)	F	56	NSAIDs
E-6	5	5		Sarcoidosis	2009.5	2005/5/29	2009.6.24(v2)	M	31	NSAIDs
E-7	2	6		RA	2008.12	2005/8/21	2009.11.28(v3)	F	51	MITX
E-8	2	0	0	SiS疑い	2009.3	2005/9/6	2009.11.16(v3)	F	61	無治療
E-9		0	0	RA	2009.1	2005/5/0	2010.2.4(√2)	Ė	32	SASP→ETN
E-10	,	9		PM/DM+IP				F		PSL6 0 mg/d
	_				2009.12	2006/1/21	2010.2.10(v2)		59	
-11	7	3		UA	2010.1	2006/1/31	2010.5.17(v3)	M	32	無治療
-12	9	9		RA	2009.12	2006/3/7	2010.4.10(v2)	M	90	MTX
)-1		7		RA	2010.3	2006/5/20	2010.6.3(v2)	F	44	BUC
)-2		2	10	RA	2008.1	2005/1/20	2010.5.28(v4)	F	43	MTX
0-3		7		RA	2010.2	2006/4/4	2010.4.26(v2)	F	51	MTX+PSL
0-4		7		RA	2010.1	2006/6/3	2010.6.11(v2)	F	51	MTX
)-5	8	5		SLF	2010.2	2006/2/23	2010.3.17(v3)	F	20	PSL50mg/d+CPA
)-6		2		0A	2008.12	2006/5/26	2010.6.3(v2)		61	MTX中止し、無治療
S-1	6	0		PsA	2008.5	2006/5/26	2010.6.10(v2)	M	43	MTX
S-1	8	3		RS3PE	2009.3	2005/4/29	2010.6.10(v2) 2009.5.1(v2)	F	62	PSL
	8	8	_							
S-3	4	4	7	RA	2008.11	2005/6/2	2009.8.26(v4)	M	36	刈りまり カム
5-4	10	10		RA	2008.3	2005/3/16	2009.3.24(v2)	M	69	MTX
S-5	2	2	10	MRA	2006	2004/8/17	2009.2.2(v3)	M	63	SASP
S-6	9	9		RA	2009.11	2006/1/29	2010.2.5(v2)	F	29	SASP+PSL
S-1	10	10		RA	2010.2	2006/5/18	2010.5.26(v2)	F	42	MTX
3-2	8	8		RA	2003	2004/7/15	2008.8.6(v2)	F	64	MTX
3-3	6	6		RA	2007.3	2005/2/12	2009.3.13(v2)	F	45	BUC
5-4	5	6		RA	2009.2	2005/5/24	2009.6.22(v3)	M	66	BUC
S-5	3	3		Gout	2008.12	2005/1/14	2009.1.21(v2)	M	77	NSAIDs
-6	1	1		SLE	2010.3	2006/5/27	2010.5.31(√2)	F	46	PSL60mg/d
λ-1	10	10		RA	2008.1	2005/2/4	2010.5.51(v2) 2009.2.5(v2)	F	51	MTX
4-1	9	10		RA RA						
	6	10	10	RA RA	2009.1	2006/4/25	2010.5.11(v2)	M	65 41	MTX MTY MTY JEY
4-3		10	10		2003	2005/5/17	2009.7.(v3)2			MTX→MTX+IFX
\-4	4	4		RA	2009.5	2006/1/6	2010.3.29(v2)	F	62	MTX
4-5	3	2	2	SjS→SjS+RA	2004	2005/3/25	2009.6.4(v4)	F	41	MTX
4-6	1	1		SLE	2009	2003/4/22	2007.4.23(v2)	F	21	PSL5mg/d
/-1	3			回帰性リウマチ	2004	2002/2/14	2010.4.19(v?)		38	PSL15mg/d
1-2	8	8		RA	2009.12	2006/3/7	2010.3.19(v2)		63	BUC
Y-3	6	6		RA	2008.12	2005/4/27	2009.5.11(v2)		26	BUC
Y-4	4	4		RA	2002	2003/11/6	2007.11.21(v2)		69	SASP
r-5	2	4	4	RA	1999/2/11	1999/5/21	2004.3.4(V?)	F	55	BUC
r-6	7	3	7	SLE	2009.6	2005/8/2	2009.8.17(√2)		48	PSL25mg/d
G-1	á	2		LIA	2010.3	2006/6/29	2010.7.14(v2)	M	88	PSL5mg/d
	3	3								
G-2	1	1	1	normal	2008.?	2004/8/7	2010.1.27(v?)	F	55	なし
Y-1	2	٥	0	UA	2009.9	2005/12/21	2006/5/10	F	35	NSAIDs
Y-2	1	1		UA	2010.2	2006/2/14	2006/5/9	F	72	NSAIDs
Y-3	5	5		UA	2010.1	2006/1/4	2010.5	F	44	無治療
Y-4	8	8		RA	2010.1	2006/3/28	2006/3/28	F	44	SASP→MTX
Y-5	10	10		RA	2009.1	2006/2/24	2006/2/24	F	64	BUC→MTX
1Y-6	8	0		RA	2010.2	2006/2/21	2006/3/14	F	61	SASP

- 1)各委員が独立にケースシナリオを読み、各症例の各 visit における RA らしさを 1 (最も RA らしくない) \sim 10 (最も RA らしい) で添付の Excel 作業シート 1 に点数をつける。さらに各 visit にて委員が担当医であった場合に MTX を処方するであろう場合はOを付記する。
 - ・判定に際しては、各症例の各 visit における委員の判断を優先し、ACR 旧基準や今回の EULAR/ACR 新基準にとらわれることなく、各委員のエキスパートとしてのご判断を集計した。
 - ・情報が不足して判定が困難な例でも全員が同じ条件で判断するため、問い合わせには応じない方針 で実施した。
- 2)上記の結果と新診断基準の一致、不一致を検証するとともに、不一致の原因を解析し、新基準を臨床で使う場合の問題点として指摘することにした。

2) <u>ケースシナリオの評価から得られた新基準の評価</u>

【結果】

1) コホート解析作業部会が作成したケースシナリオ全 57 例を 8 名の委員が RA らしさ、MTX を使うかどうかを点数付けした。その結果一覧を【表 2】に示す。

1:最もRAらしくない 10:最もRAらしい O:MTXを処方する

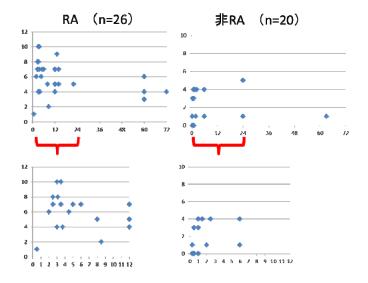
	評価者△		価者4 評価者8				評価者C評価者D					評価者に 評価者に						評価者G				=F/IE.#Lu		
	Visit 1		Visit 3	Viele 4		Visit 3	Vsit 1	評価者で Visit 2	Visit 3	Visit 1		Visit 3	Visit 1	評価者: Visit 2	Visit 3	Visit 1		Visit 3	Make 4		Visit 3	Visit 1	評価者H	Visit 3
征例	B	VISIL Z	AINE 3	7C	VISIT 2	Visit. 5	9	Visit. Z	Valt 3	20	VISIT 2	AIRT 2	9	VI31 2	AIRL D	7	VISIL 2	VISIT 3	10	Visit 2	risit 5	3	VISI. 2	Valt 5
1 2	7	7		3	4		7	8		5	7		6	8	8	4	7		4	5		6	2	
3	В	8		6	80		3	7		8	100		4	80	10 O	5	90		6	80		80	100	
	5	3	3	4	2		2	1		4	3		2	2	1	3	2	3	2	2		2	2	
4	2			4			3			4			2	1		2			3	2		3		
2	5	5	90	6	4	80	5	3	10 C	4	3	6	3	5	10 O	3	3	9O	4	6	100	2	1	80
7	10		-	8C			10 O		_	100			10 O		_	100		_	100		_	80		
	10			8			10 O			100			10 O			10			100			10		
9	4			3			3			3			2			1			2			2		
10	3	2	2	4	3	2	2	1	1	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	1	1
11	5			5			3			7			6	8		6			4			5		
12	4	6	10	4	4	6	4	1	10 ()	ė .	0	90	5	>	10	4	4	CR	4	4	100	4	4	1
13	ă.	ă		4	4		/	6		1	1		6	ă .		ă	ВŌ		9	90		ă	ă	
14	5	8		4	4		ŏ	-6		90	90		1	8		1	90		4	4		ŏ	2	
15	5	7	7	4	6		4	6		7			4	8	10	3	5	7	2	4		5	5	4
16	5			4			7			3			3	7		3			5			1		
17	5			6						90			8	10		5			90			8		
18	4	3		4	4		4	2		G	2		2	1		3	3		4	4		4	3	
19	100	100		≅C	80		10 ()			80	8		10	10 O		100	100		100	10		9	9	
20	3	5		4	5		3	4		6	10		6	6	10	2	6		2	6		5	6	
21	7	8		7C			10 〇			100			4	10 O		٥	100		90			100	100	
22	3	7		5	5		1	1		6	6		5	5					- 4	- 4		2	2	
25	2	3		4	- 4		1	1		- 4	1		3	2		2	2		2	2		7	7	
24	10			6			6			80			8	10 O		6			7			8		
25	10			RC			R			80			R	10 Q		Q			6			6		
26	1	1		4			7			Δ			7	1		,	1		7			7		
27	4	4	9	3	2	7	2	1	8	4	4	10	1	1	8	2	2	10	3	3	10	2	2	8
28	В	9		4	4		90	-		5			8	10		7			6			5		
29	4	3		4	5		1	1		7	8		3	2	1	3	3		4	4		6	2	
30	2			3			2			8			2			3			3			4		
31	7	7	7	5	4	4	5	2		8	8	8	8	8 ()	10 O	4	4	4	6	6	6	2	2	2
32	1	1		4	3		3	1		6	3		3	2		3	2		2	2		5	3	
33	4			5			2			90			4	4		3			5			5		
34	10			6			8			100			8	10 O		9			80			100		
35	5_	8		5	5		8	8		90	90		10 ()	10 O		3	8		6	6		4	4	
36	100			6			90			100			8 C	10 O		90			100			90		
37	10	10		6	6		90			100			6	10		8	9		90	9		7		
38	9			8			90			8	_		6	9		8			80			7		
39	5	8		5	5		4	2		3	8		4	6	10 O	3	4		4	6		2	3	
40	5	50		4C	20		3	2		60	20		8	8 0		2	1		6	10		4		
41	9 B			7			8 O			100			7	8.0		3 7			90			5		
42		9			80		10 ()	10		100	100		7	8 O 9 O		,	9O		9O 9O	10		4	,	
43	2	,		8C 1			2	10		100			3	, ,		2	3O		1	10		4		
44	4	4	3	2	2	1	3	1	1	1	1	1	3	-		2	2		1	1	1	3	3	0
45	3	3	2	5	6	4	3	4	2	8	8	8	2	2	2	4	5	2	4	6	4	6	4	3
46 47	1	-	-	1	3	•	2	-	-	1	3	۰	2	1		1	,	-	1	,	-	2	1	
47	2			2			4			7			4	2		2			1			-		
	4			5			,			,			4	1		4						/		
49	5	2		2	1		4	2		1	1		5	2	1	,	1		5	1		,	1	
50				,	70		3	-			-			10 O	-				4	-		5	3	
51 52	4	3	4	,	,	,	7	4	5	7	7	7		7	10 0	4	3	5	4	2	2		8	
52	7	8		6	70		7		,	90			3			3			6	-	-	100	100	
55	10			7			90			100			0	10 0		0			80			7		
55				-			7			8			6	10 0	8				80			я.		
56				2			4			1			3	1		2			1			2		
57				5	5		8	٥					5	2		,	7		6	6			90	

この 57 例のうち 11 例はケースシナリオに記載された情報が不十分であったために新基準・旧基準の点数が計算できず、その後の解析には用いなかった。その結果、新基準・旧基準の点数がともに計算できた 45 例について以後の解析を行った。

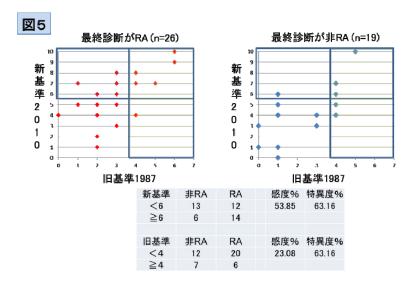
- 1) 45 例の内訳は最終診断がRA 26 例、非RA 19 例(SLE 4 例、UA 4 例、PsA 2 例、RS3PE 2 例、SjS 2 例、その他Gout, 0A, PM, Sarcoidosis, PR 各 1 例)、女性 28 例、男性 10 例、年齢 51.1 ± 15.4 歳 (21-80 歳)、症状出現から受診まで 12.4 ± 19.4 か月(0.1-63 か月)であった。
- 2) 新基準の点数と症状出現から受診までの期間(罹病期間)の関係を検討した【図 4】。RA 26 例、 非 RA 19 例ともに新基準の点数と罹病期間との間に明らかな関係を認めなかった。つまり、新基準 の点数は全体としてみれば罹病期間と関係がなかった。

図4

新基準の点数と罹病期間



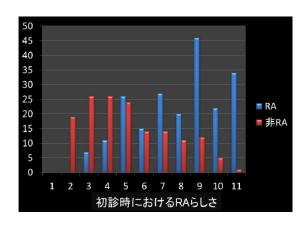
3) 最終診断が RA であることを基準とした場合の初診時における新基準の感度、特異度は 53.8%、 63.1%で、1987 年基準では各々23.1%、63.1%であった。最終診断が RA の 26 例中、新基準・旧基準共に満たす例は 5 例 (19.2%)、最終診断が RA の 20 例中、新基準・旧基準共に満たさない例は 8 例 (40.0%) であった【図 5 】。



なお、新基準を満たしたが最終診断が非 RA であった、すなわち新基準による偽陽性の 6 例の最終診断は SLE2 例、SjS、RS3PE、PsA、PR 各 1 例であった。

4) 各委員が判断する RA らしさ (以下、RA らしさ) の分布を最終診断が RA、非 RA 別に示す 【図 6 】。 最終診断が RA では RA らしさは高く、非 RA では RA らしさが低い傾向を認めた。 図6

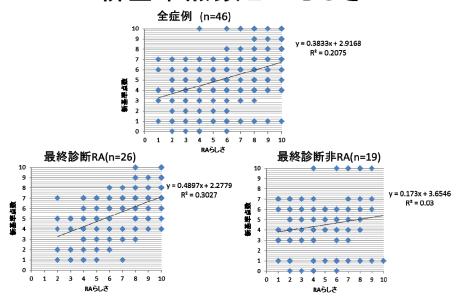
最終診断と初診時のRAらしさ



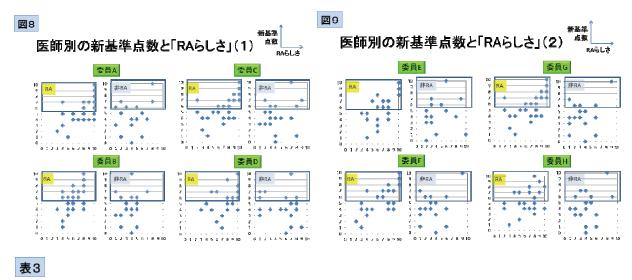
次に RA らしさと新基準の点数の関係を検討した【図7】。相関係数は、全症例で R2=0.021 であったが、最終診断が RA の場合は R2=0.3027 と比較的高く、非 RA の場合は R2=0.03 と比較的低かった。

図7

新基準点数とRAらしさ



5) RAらしさと新基準の点数の関係を各委員別に検討した【図8、9】。図8、9は縦軸が新基準の点数、横軸はRAらしさを示す。両者の関係は委員 A~委員 H の 8 名でかなりのばらつきがあったが、診療科や所属する医療施設の形態による差は明らかではなかった。各委員の両者の関連を【表 2】に示す。



医師別の新基準点数と「RAらしさ」(3)

委員	専門	傾き	相関	感度%	特異度%
Α	内科	Y=0.569+1.1897	R2=0.3812	53.85	84.21
В	内科	Y=0.690+1.5656	R2=0.2595	30.77	94.74
С	整形外科	Y=0.4903+2.2597	R2=0.3628	57.69	73.68
D	内科	Y=0.4537+2.0242	R2=0.2023	46.15	57.89
E	整形外科	Y=0.6805+1.1262	R2=0.3956	34.62	84.21
F	整形外科	Y=0.569+1.1897	R2=0.3812	46.15	94.74
G	整形外科	Y=0.5706+1.9228	R2=0.4873	53.85	94.74
Н	整形外科	Y=0.3054+3.6568	R2=0.1108	46.15	89.47

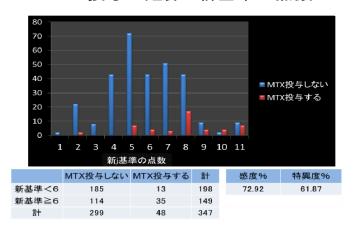
感度・特異度は、RAらしさ≥7をRAと仮定した場合の数値として計算

新基準点数≥6を RA とし、各委員の判断する RA らしさ≥7の感度・特異度も検討した。委員による差はあるものの、一般に感度は低く、特異度が高いことが示された。つまり、新基準を満たす例でも委員が RA らしくないと考える例が多いこと、新基準を満たさない例は委員も RA らしくないと考える例が多いことが示された。

6)委員がMTXを投与すると判断した例は各 visit 毎にまとめて合計 48 機会 (13.8%) であったが、新基準点数≥6では感度 72.9%、特異度 61.8%であった。つまり、新基準を満たす例で委員がMTXを投与すると考える例が 73%、新基準を満たさない例で委員がMTXを投与すると考えない例が 62%であることが示された【図 10】。つまり、新基準の妥当性は委員がRAらしいと考えるよりも、MTXを投与すると考える場合のほうが高いと考えられた。

図10

MTX投与の是非と新基準の点数

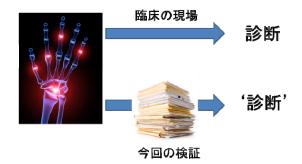


【考察】

今回のケースシナリオを用いて RA らしさを判定する検討は、あくまで文書上の判断であり、実際の患者を診察して判断する日常診療とは異なる【図 11】。したがって、この検討の結果が日常診療をどれだけ反映しているかは考慮に入れねばならないので、解釈は慎重であるべきである。しかし、今回の検討結果から見る限り、新基準点数は日常診療で考える RA らしさと大きく異ならないこと、MTX を投与するかどうかの基準としても有用であると考えられることなどが示された。また委員からはケースシナリオを用いた検討では、診断に必要な他疾患の鑑別ができないことが問題点として指摘された。

図11

エキスパート検討作業部会の作業



【結論】新基準は我が国の RA 診療の現場で使いうるものであるが、診断を保証するものではないことに 注意する必要がある。

3) 新基準を臨床の場で使いやすいものにするために

上記の結果について分科会委員にお集まりいただき、ご意見をいただいた。

日本リウマチ学会新基準検証委員会 エキスパート検討作業部会(2011年1月22日(土))

この分科会で協議した結果、以下のような意見が寄せられた。

・RAらしさ、RAらしくないなどは、まず鑑別診断に左右される。

- ・ケースシナリオは欠落データが多くて点数付けに苦労した。
- ・シェーグレンなどの重複症候をどうするかが定かではなかった。
- ・エキスパートで差があるのであれば、日常診療ではもっと差が出るのではないであろうか?
- ・初診時にRAを疑った場合に調べる項目を網羅したシートを作成してJCRで配布すればどうか。

討議の結果、鑑別診断の効率を上げることを目的として、初診時にRAを疑った場合に調べる項目を網羅したシートを作成することになり、岡田委員が原案を作成し、部会内で意見を出し合って修正することとした。

その結果、初診時に必要なチェックリスト【図 12】と、コホート検証部会(部会長:針谷正祥)が作成した鑑別診断表【表 4】ものを診断の補助として、JCR 会員に使っていただけるようにすることを提案したい。

図12

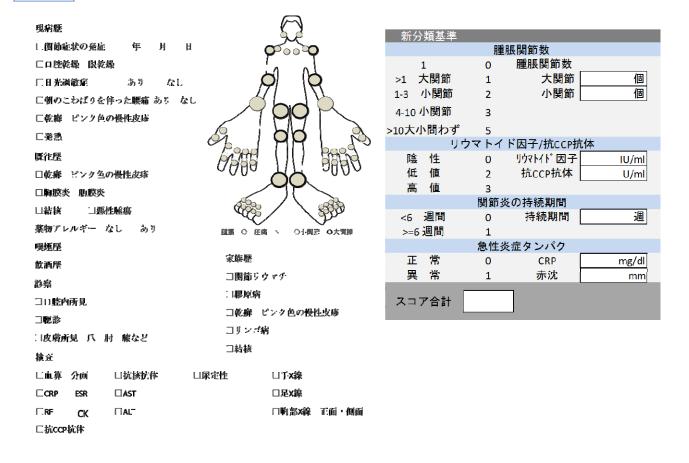


表4

新基準使用時のRA鑑別疾患難易度別リスト(案) 関節症状を主訴に受診する患者集団における頻度、RAとの症状・徴候の類似性、新分類基準スコア偽陽性の頻度などを総合して、新分類基準を用いる際にRAと鑑別すべき代表的疾患を鑑別難易度高・中・低の3群に分類した。疾患名は日本リウマチ学会 専門医研修カリキュラムに準拠した。

機別難易度高: 頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い 鑑別難易度中: 頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い 鑑別難易度低: 頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度		
高	1.	ウイルス感染に伴う関節炎(パルボウイルス、風疹ウイルスなど)
	2.	全身性結合組織病(シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮
		膚筋炎・多発性筋炎、強皮症)
	3.	リウマチ性多発筋痛症
	4.	乾癬性関節炎
中	1.	変形性関節症
	2.	関節周囲の疾患(腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など)
	3.	結晶誘発性関節炎(痛風、偽痛風など)
	4.	血清反応陰性脊椎関節炎(反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症
		性腸疾患関連関節炎、)
	5.	全身性結合組織病(ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑)
	6.	その他のリウマチ性疾患(回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど)
	7.	その他の疾患(更年期障害、線維筋痛症)
低	1.	感染に伴う関節炎(細菌性関節炎、結核性関節炎など)
	2.	全身性結合組織病(リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など)
	3.	悪性腫瘍(腫瘍随伴症候群)
	4.	その他の疾患(アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など)

以上