

関節リウマチ患者と健常者の関節構成要素の超音波画像による比較

西本貴思・山下賢裕

要旨

本研究は関節リウマチ(RA)による構造的変化を超音波検査によって客観的に数値的に検討するものである。対象はN大学病院リウマチ・膠原病内科外来通院中のアメリカリウマチ学会／ヨーロッパリウマチ学会による2010年の関節リウマチの分類基準を満たしたRA患者と関節症状のない患者、N大学学生ボランティア(健常者)である。これらの対象者の利き手の第2指の中手節間関節(MCP関節)と近位指節間関節(PIP関節)において超音波検査を行い、滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の角度を計測し、それぞれの値を統計学的に比較した。その結果、関節症状のない患者は健常者と比較して、腱の厚さ・軟骨の厚さが低値を示した。これは、加齢に伴い腱と軟骨が菲薄化したためと考えられる。また、RA患者は関節症状のない患者と比較して、滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さが高値を示し、軟骨の厚さは低値を示した。これは、RAにより、滑膜が肥厚し、腱鞘滑膜炎になるとともに、軟骨の破壊によってRA患者の値に変化が生じたものと考えられる。

はじめに

関節リウマチ(Rheumatoid arthritis: RA)とは多発性の関節炎、滑膜炎を主症状とする全身性の自己免疫疾患である。罹患関節では腫脹、疼痛といった炎症所見のみならず、滑膜細胞増殖や破骨細胞誘導に伴う骨・軟骨の破壊が認められ、進行した症例においては、関節の変形や機能障害によるADL制限が様々な程度で出現する。

RAの診療において画像検査の進歩は著しく、特に超音波検査は有用であり、繁用されるようになってきた^{1,2)}。しかしながら、関節超音波画像における軟骨・滑膜・腱の厚さや関節内の骨間の距離、角度、関節腔の高さなどの正常値は明らかにされていない。

そこで我々は、まず健常者に対して関節超音波検査を行い、上記の正常値を計測し、RA患者のそれらの数値と比較するとともに、RAに特徴的な所見を検討した。健常者とRA患者は年齢が異なるために加齢による影響が予想される。そのため、RA患者と年齢が近い関節症状のない患者を研究対象に加える。関節症状のない患者

は、手指の関節の腫脹・疼痛、変形を有する患者並びにリウマトイド因子陽性患者は除外した。

対象と方法

1. 対象者

健常者群はN大学医学部保健学科の学生14名(女性14名:年齢20歳代)である。

N大学病院リウマチ・膠原病内科外来に通院されている手指関節に症状のないRA(-)患者は5名(女性5名:年齢40歳代2名, 50歳代2名, 60歳代1名)、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの疾患を有する。手指の関節に腫脹・疼痛・変形はなく、リウマトイド因子陰性である(表1)。

N大学病院リウマチ・膠原病内科に通院されているRA(+)患者は5名(女性5名:年齢40歳代2名, 50歳代3名)で、スタインブロッカーのステージ分類はI期:5例, クラス分類はクラス1:5例であった。疾患活動性の指標であるdisease activity score 28-c-reactive protein (DAS28-CRP)は平均値2.15と疾患活動性が中等度未満であった(表2)。

表 1 RA(-)患者の背景

対象者	年齢	病名	治療薬
A	57	混合性結合組織病	プレドニゾン(PSL)5mg +タクロリムス3mg
B	58	全身性エリテマトーデス(SLE)	PSL5mg+ミノリピン150mg
C	42	SLE	PSL10mg+タクロリムス3mg +ロキソプロフェン60mg
D	41	SLE、シェーグレン症候群	PSL2mg+タクロリムス3mg
E	63	SLE、シェーグレン症候群	PSL5mg

表 2 RA(+)患者の背景

対象者	年齢	stage	class	疾患活動性(DAS28)	治療薬
F	44	I	1	1.28	メトトレキサート(MTX)4mg +セルトリズマブ
G	50	I	1	3.50	MTX2mg+PSL3mg
H	45	I	1	1.22	MTX4mg+エタネルセプト25mg
I	52	I	1	2.58	MTX4mg+タクロリムス1.5mg
J	60	I	1	2.18	MTX6mg+セレコキシブ100mg +アバタセプト125mg

2. 方法

RA(+)患者 5名, RA(-)患者 5名, 健常者の学生 14名にインフォームド・コンセントを行う。承諾を得た 24名を対象とし, 年齢・性別・利き手など基本データを収集したうえで, 関節超音波検査を行い, 得られた所見に関して統計学的解析をし, 比較するとともに RA に特徴的な所見を検討した。

健常者に対する研究方法は, 研究申請者が医学部保健学科の 203 チューリアル室で研究内容を理学療法学専攻, 作業療法学専攻の 3 年生に対して文書により説明し, 同意を得た。また, 超音波検査は 203 チューリアル室で行った。検査実施時間は 1 人約 5 分とし, 座位にて行った。検査部位は利き手だけであるので, 利き手示指を 5 分間机の上に置いてもらい, 手にエコーのゼリーをつけて, プローブを当てて描出された画像から各部位の距離や角度を計測した。健常者から入手するデータは, 年齢, 性別, 利き手である。関節超音波検査から得られるデータは, MCP 及び PIP 関節の滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の幅を計測した。

RA(-)患者に対する研究方法は, 研究申請者が N 大学病院 3 階の外来診察室で研究内容を RA(-)患者に対して文書により説明し, 同意

が得られた患者に超音波検査を行った。検査実施時間は 1 人約 5 分とし, 座位にて行った。検査部位は利き手だけであるので, 利き手を 5 分間机の上に置いてもらい, 手にエコーのゼリーをつけて, プローブを当てて描出された画像から関節各部位の距離や角度を計測した。関節症状のない患者から入手するデータは, 年齢, 性別, 利き手である。関節超音波検査から得られるデータは, MCP 及び PIP 関節の滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の幅を計測した(図 1)。

RA(+)患者に対する研究方法は, N 大学病院 3 階の外来診察室で研究内容を RA 患者に対して文書により説明し, 同意を得, 超音波検査を行った。検査実施時間は 1 人約 5 分とし, 座位にて行った。検査部位は利き手だけであるので, 利き手を 5 分間机の上に置いてもらい, 手にエコーのゼリーをつけて, プローブを当てて描出された画像から関節各部位の距離や角度を計測した。電子カルテから入手するデータは, 年齢, 性別, 罹病期間, 治療薬, スタインブロッカーのステージ分類・クラス分類, 関節リウマチの活動性は腫脹関節数, 圧痛関節数, 朝のこわばり持続時間, 医師による全般評価, 被験者による全般負荷, 被験者による痛みの評価, HAQ, DAS28, CRP である。超音波検査から得られるデータは, MCP 及び PIP 関節の滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の幅。RA に特徴的な滑膜増殖, 血流シグナル, 骨びらん所見を計測した。

なお, 本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会にて承認を得て行った。

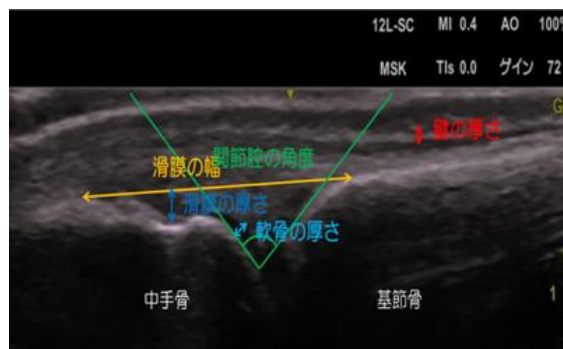


図 1 関節超音波検査の各パラメーターの測定方法

結果

1. 健常者とRA(-)患者のMCP関節のエコー所見比較

利き手の第2指MCP関節の滑膜の幅(mm)は、健常者が 1.96 ± 1.56 、RA(-)が 12.14 ± 1.09 。滑膜の厚さ(mm)は、健常者が 1.12 ± 0.16 、RA(-)が 1.20 ± 0.13 。腱の厚さ(mm)は、健常者が 0.69 ± 0.11 、RA(-)が 0.36 ± 0.07 。軟骨の厚さ(mm)は、健常者が 0.97 ± 0.12 、RA(-)が 0.60 ± 0.19 。関節腔の角度($^{\circ}$)は、健常者が 102.00 ± 6.24 、RA(-)が 98.52 ± 7.66 だった。

健常者とRA(-)患者のMCP関節では、腱と軟骨の厚さに差が見られ、どちらもRA(-)患者の方が低値を示した(表3, 図2)。

表3 健常者とRA(-)患者のMCP関節エコー所見の比較

MCP関節			
	健常者	RA(-)	P値
滑膜の幅(mm)	11.96 ± 1.56	12.14 ± 1.09	0.2364
滑膜の厚さ(mm)	1.12 ± 0.16	1.20 ± 0.13	0.1768
腱の厚さ(mm)	0.69 ± 0.11	0.36 ± 0.07	0.0014
軟骨の厚さ(mm)	0.97 ± 0.12	0.60 ± 0.19	0.0019
関節内の角度($^{\circ}$)	102.00 ± 6.24	98.52 ± 7.66	0.3791

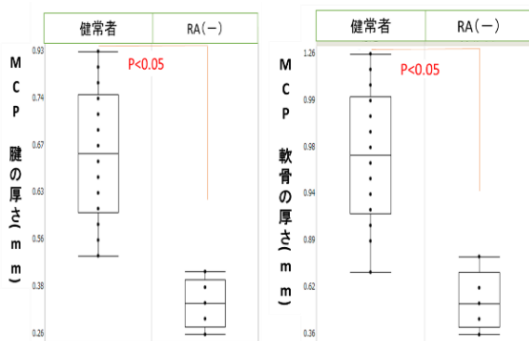


図2 健常者とRA(-)患者のMCP関節腱・軟骨の厚さの比較

2. 健常者とRA(-)患者のPIP関節のエコー所見比較

PIP関節の滑膜の幅(mm)は、健常者が 9.48 ± 0.54 、RA(-)患者が 10.56 ± 0.66 。滑膜の厚さ(mm)は、健常者が 0.53 ± 0.08 、RA(-)が 0.55 ± 0.16 。腱の厚さ(mm)は、健常者が 0.55 ± 0.16 、RA(-)患者が 0.39 ± 0.07 。軟骨の厚さ(mm)は、健常者が 0.62 ± 0.09 、RA(-)患者が 0.45 ± 0.07 。関節腔の角度($^{\circ}$)は、健常者が 107.2 ± 11.77 、RA(-)患者が 96.03 ± 15.66 だった。

腱の厚さにおいて、RA(-)患者が低値であった。また、軟骨の厚さにおいても、RA(-)患者が低い傾向であった(表4, 5, 図3)。

表4 健常者とRA(-)患者のPIP関節エコー所見の比較

PIP関節			
	健常者	RA(-)	P値
滑膜の幅(mm)	9.48 ± 0.54	10.56 ± 0.66	0.224
滑膜の厚さ(mm)	0.53 ± 0.08	0.55 ± 0.16	0.2007
腱の厚さ(mm)	0.53 ± 0.13	0.39 ± 0.07	0.0182
軟骨の厚さ(mm)	0.62 ± 0.09	0.45 ± 0.07	0.1957
関節内の角度($^{\circ}$)	107.2 ± 11.77	96.03 ± 15.66	0.2364

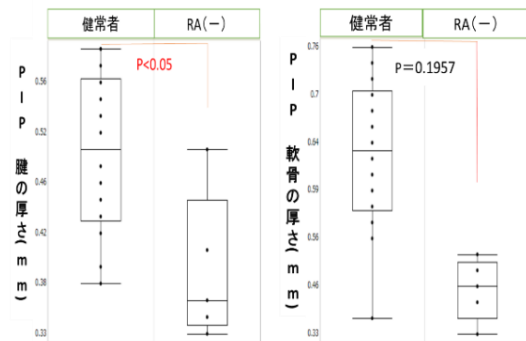


図3 健常者とRA(-)患者のPIP関節腱・軟骨の厚さの比較

表 5 健常者と RA(-)患者の MCP・PIP 関節エコー所見の比較

MCP・PIP関節	健常者	RA(-)
滑膜の幅	～	～
滑膜の厚さ	～	～
腱の厚さ	～	↓
軟骨の厚さ	～	↓
関節腔の角度	～	～

3. RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節のエコー所見比較

MCP 関節の滑膜の幅(mm)は, RA(-)患者が 12.14 ± 1.22 , RA(+)患者が 17.78 ± 1.31 . 滑膜の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 1.20 ± 0.14 , RA(+)患者が 1.55 ± 0.21 . 腱の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.36 ± 0.07 , RA(+)患者が 0.79 ± 0.04 . 軟骨の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.60 ± 0.19 , RA(+)患者は描出できなかった. 関節腔の角度($^{\circ}$)は, RA(-)患者が 98.52 ± 7.66 , RA(+)患者が 108.2 ± 9.86 だった.

MCP 関節の腱の厚さ, 滑膜の幅, 滑膜の厚さにおいて RA(+)患者の方が高値であった. なお, RA(+)患者では軟骨の厚さは描出できなかった(表 6, 図 4, 5).

表 6 RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節エコー所見の比較

MCP関節			
	RA(-)	RA(+)	P値
滑膜の幅(mm)	12.14 ± 1.22	17.78 ± 1.31	0.0122
滑膜の厚さ(mm)	1.20 ± 0.14	1.55 ± 0.21	0.0367
腱の厚さ(mm)	0.36 ± 0.07	0.79 ± 0.04	0.0122
軟骨の厚さ(mm)	0.60 ± 0.19	描出不可	
関節内の角度($^{\circ}$)	98.52 ± 7.66	108.2 ± 9.86	0.1437

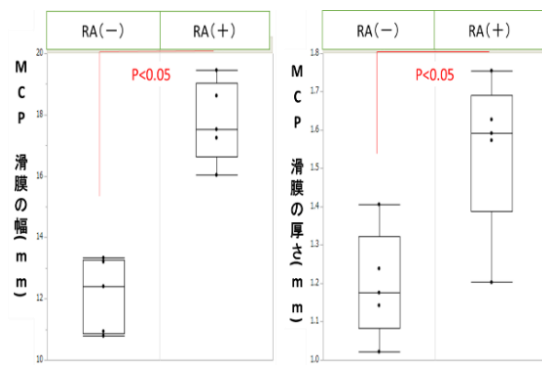


図 4 RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節滑膜の幅・厚さの比較

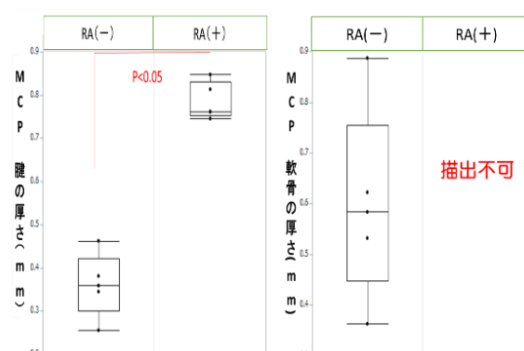


図 5 RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節腱・軟骨の厚さの比較

4. RA(-)患者と RA(+)患者の PIP 関節のエコー所見比較

PIP 関節の滑膜の幅(mm)は, RA(-)患者が 10.56 ± 0.74 , RA(+)患者が 14.19 ± 1.48 . 滑膜の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.55 ± 0.18 , RA(+)患者が 1.19 ± 0.28 . 腱の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.39 ± 0.07 , RA(+)患者が 0.8 ± 0.26 . 軟骨の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.45 ± 0.07 , RA(+)患者は描出できなかった. 関節腔の角度($^{\circ}$)は, RA(-)患者が 96.02 ± 15.66 , RA(+)が 103.59 ± 13.52 だった.

PIP 関節の腱の厚さ, 滑膜の幅, 滑膜の高さにおいて RA(+)患者の方が高値であった. なお, RA(+)患者では軟骨の厚さは描出できなかった(表 7, 8, 図 6, 7).

表7 RA(-)患者とRA(+)患者の
PIP 関節エコー所見の比較

PIP関節			
	RA(-)	RA(+)	P値
滑膜の幅(mm)	10.56±0.74	14.19±1.48	0.0122
滑膜の厚さ(mm)	0.55±0.18	1.19±0.28	0.0122
腱の厚さ(mm)	0.39±0.07	0.8±0.26	0.0122
軟骨の厚さ(mm)	0.45±0.07	描出不可	
関節内の角度(°)	96.02±15.66	103.59±13.52	0.4034

表8 RA(-)患者とRA(+)患者の
MCP・PIP 関節のエコー所見の比較

MCP・PIP関節	RA(-)	RA(+)
滑膜の幅	～	↑
滑膜の厚さ	～	↑
腱の厚さ	↓	↑
軟骨の厚さ	↓	↓↓
関節腔の角度	～	～

考察

1. 健常者とRA(-)患者の腱の厚さ

健常者とRA(-)患者との比較においてMCP・PIP 関節の腱の厚さは、MCP・PIP 関節のどちらにおいても、RA(-)患者の方が低値を示した。

先行研究^{3,4)}によると、“腱のコラーゲン細線維を構成する主要なコラーゲンの型はI型コラーゲンである。III型コラーゲンはどの時期の腱でも少量は存在するが、炎症の修復時や加齢に伴って増加する。III型コラーゲンの割合の高いコラーゲン細線維の直径は細く、III型コラーゲンの割合が30%以上になると腱は脆弱になり、III型コラーゲンの割合の増加とコラーゲン細線維の直径の減少には相関性が認められ、老齡腱では張力に対する抵抗力は弱いことが明らかになった”と報告されている(図8)。

このことから、加齢により、腱を構成するコラーゲン細線維の変化から、I型コラーゲンが減少し、III型コラーゲンが増加したために、直径が細くなり、RA(-)患者の関節内の腱の厚さが低値を示したことが考えられる。

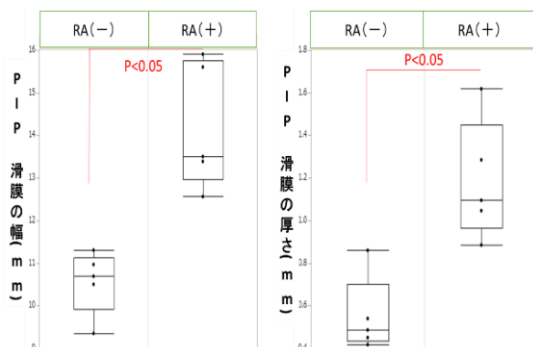


図6 RA(-)患者とRA(+)患者の
PIP 関節滑膜の幅・厚さの比較

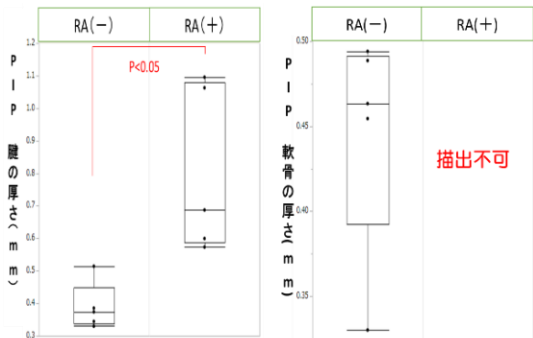


図7 RA(-)患者とRA(+)患者の
PIP 関節腱・軟骨の厚さの比較

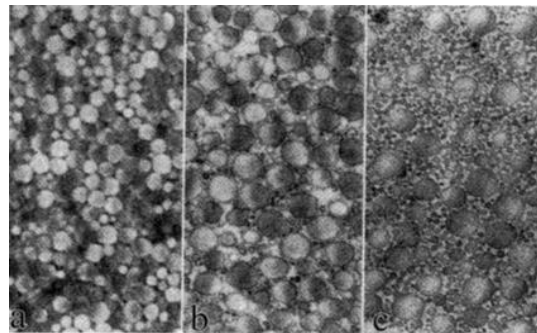


図8 コラーゲン細線維の直径の変化

2. 健常者とRA(-)患者の軟骨の厚さ

健常者とRA(-)患者との比較においてMCP・PIP関節の腱の厚さは、MCP・PIP関節のどちらにおいても、RA(-)患者の方が低値を示した。

西村ら⁵⁾によると、“軟骨細胞は加齢とともにテロメアが短縮し、その結果、細胞活動は低下する。また合成されるプロテオグリカンもより小さく不規則なものになる。軟骨細胞の数も加齢とともにある程度減少する。また加齢に伴い軟骨中の活性酸素(reactive oxygen species: ROS)濃度が上昇する。ROS濃度の上昇は細胞外基質産生のシグナル伝達系に作用して軟骨細胞の基質合成は抑制される。一方、軟骨細胞の基質生成能はIGF-1(insulinlike growth factor), OP-1(osteogenic protein-1), BMP-7(bone morphogenetic protein-7), TGF- β (transforming growth factor- β 1)といった分化や合成を促すサイトカインによっても調節されているが、加齢に伴いこのようなサイトカイン系に対する反応も低下する。また、軟骨細胞は炎症性サイトカイン合成を促進し、コラーゲン産生を低下させ、コラーゲンを分解するMMP(matrix metalloproteinase)13の合成およびアグリカンのコア蛋白を分解するADAMTS(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)合成を促進させる。また、年齢とともに切断され短くなったアグリカンが増え、結果、水分の含有量が減少し、軟骨は弾性を失う。”と報告されている。

このことから、健常者と比較して、RA(-)患者は、加齢により軟骨の菲薄化が起き、軟骨の厚さが低値を示したと考えられる。そして、RA(-)患者はステロイドホルモン薬を服用していたので、その影響も考えられた。

3. RA(-)患者とRA(+)患者の滑膜の幅及び滑膜の厚さについて

MCP・PIP関節の滑膜の幅及び滑膜の厚さは、RA(+)患者の方が高値を示した。

越智ら⁶⁾によると、“RAは、内的・外的要因による免疫学的異常を伴って引き起こされる慢性の炎症性疾患で、関節を中心とした慢性炎症と組織破壊が特徴である。病変の主座は滑膜にあり、滑膜炎の遷延化とともにリンパ球を主とする慢

性炎症細胞浸潤や滑膜表層細胞の増殖が起こり、これらの細胞はサイトカインや接着分子を介して相互に影響を受け活性化されていく。滑膜炎の最盛期には①滑膜表層細胞の多層化②滑膜の絨毛状増殖③血管新生像④リンパ濾胞様構造を作るリンパ球浸潤、などの特徴的な組織像を呈するようになる。炎症が進行すると滑膜表層細胞は増殖を示し、ときに10層以上に達するところもみられる。

この滑膜細胞の増殖はIL-1(interleukin-1)やTNF- α (tumor necrosis factor- α)などの種々のサイトカインにより制御されている。活性化されたマクロファージなどにより放出されるIL-1は滑膜細胞や線維芽細胞の増殖を促進し、逆に滑膜細胞自身もIL-1を産生しオートクリンに働いている可能性もある。炎症の慢性化とともに滑膜は絨毛様に増殖し、やがて炎症性肉芽組織(パンス)を形成し、軟骨や骨を侵食し破壊する。“との報告があることから、以上の機序により滑膜組織が増殖したため、RA(+)患者の滑膜の幅、及び滑膜の厚さが高値を示したものと考えられる。

4. RA(-)患者とRA(+)患者の腱の厚さについて

MCP・PIP関節の腱の厚さは、RA(+)患者の方が高値を示した。

川尻ら⁷⁾によると、“RA患者における滑膜腱鞘炎において、腱周囲に低エコーを呈する不整な腱鞘滑膜の肥厚を認め、同部に著明な血流シグナルを認める”(図9)との報告があることから、RAによる腱鞘滑膜炎の炎症に伴い、腱も肥厚したものと示唆される。

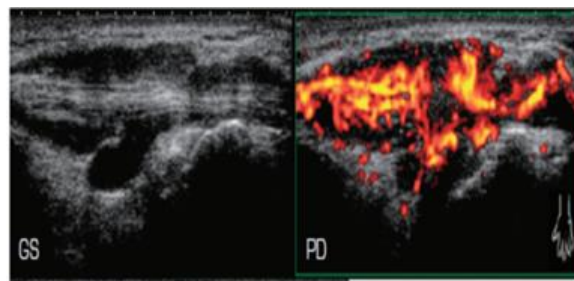


図9 腱鞘滑膜炎を認めたRA(+)患者の関節超音波画像

5. RA(-)患者とRA(+患者)における軟骨の厚さについて

本研究においては、RA(+患者) (stage I, class1)の軟骨の測定ができなかった。これは、1)軟骨の減少、2)肥厚した滑膜の軟骨への進展などが考えられる。

Mandlら⁸⁾によると、超音波エコー画像によるRA(+患者) (平均 63.1 歳)の第2指 MCP 関節の軟骨の厚さは、 $0.46 \pm 0.21\text{mm}$ と報告されており、また、本研究におけるRA(-患者)のMCP 関節の軟骨の厚さは、 $0.60 \pm 0.19\text{mm}$ であったと報告されている。

越智ら⁹⁾によると、“軟骨の破壊には、関節液やパンプスによる外因的破壊と軟骨細胞自体による内因的破壊に力学的要因が関与している。RAの関節液中には多数の好中球が認められ、好中球は免疫グロブリンや免疫複合体の付着した軟骨表面に付着し、直接軟骨マトリックスを破壊している。パンプスは関節軟骨表面に進展し軟骨を侵食する。滑膜中の滑膜表層細胞やマクロファージからはMMP-1やMMP-3などのマトリックス分解酵素が産生され、軟骨マトリックスを直接破壊していく。また、これらの分解酵素はIL-1やTNF- α などの炎症性サイトカインによりその産生が促進され、軟骨破壊がさらに進行していく。

軟骨破壊はパンプスより離れた部分の軟骨にも生じており、この機序として軟骨細胞自体の関与が重要視されている。軟骨細胞はIL-1やTNF- α などのサイトカインにより軟骨細胞自身が活性化され、MMP-1やMMP-3などのマトリックス分解酵素を産生し、細胞周囲の軟骨マトリックスを破壊していく機序が考えられているとの報告がある。

以上の理由により、RA患者は軟骨破壊を引き起こしたと考えられる(図10)。また、描出が出来なかったことは超音波エコー機器の性能の限界による影響も考えられる。

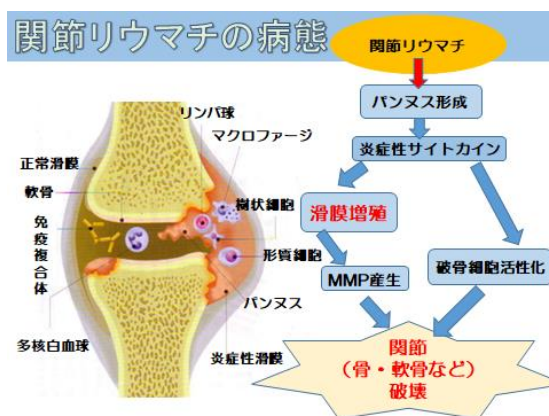


図10 RAにおける関節破壊のメカニズム

結論

健常者の利き手の第2指のMCP関節とPIP関節の超音波画像上の滑膜の幅・厚さ、腱の厚さ、軟骨の厚さ、関節の角度を明らかにした。そして、健常者とRA(-患者)、RA(+患者)のエコー上の計測値からRAにおけるMCP関節・PIP関節の滑膜と腱の肥厚及び軟骨の菲薄化を明らかにした。また、軟骨の菲薄化は加齢による影響も考えられた(表9)。

表9 健常者、RA(-患者)、RA(+患者)のMCP・PIP関節のエコー所見の比較

MCP・PIP関節	健常者	RA(-)	RA(+)
滑膜の幅	～	～	↑
滑膜の厚さ	～	～	↑
腱の厚さ	～	↓	↑
軟骨の厚さ	～	↓	↓↓
関節腔の角度	～	～	～

謝辞

最後に、本研究を進めるにあたり、検査にご協力頂いた健常者ボランティア様、患者様、また、ご指導を賜りました折口智樹教授に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 浜真麻: 関節エコーvsMRI 画像. 分子リウマチ治療. 2011;4:3.
- 2) 谷村一秀: 関節エコー画像診断の進歩. 北海道内科リウマチ科病院. 2016;28:7-15.
- 3) 山本悦子, 保坂善真, 他: ウマ浅指屈筋腱の加齢性変化に関する研究. 日本獣医師会雑誌. 2003;56:78-82.
- 4) 村上祐子: 加齢にともなうⅢ型コラーゲン/Ⅰ型コラーゲンの比率の減少メカニズムーⅢ型コラーゲンプロペプチド切断酵素 meprin の加齢変化ー. 日本化粧品技術者. 2013;47:278-284.
- 5) 西村慶太: 軟骨の加齢およびその対策. Bone Joint Nerve. 2014;4:415-419.
- 6) 越智隆弘, 菊池臣一, 他: NEW MOOK 整形外科 1 慢性関節リウマチ(第1版). 金原出版株式会社, 東京, 1997, pp. 97-103.
- 7) 川尻真也, 玉井慎美, 他: 超音波, MRI による評価. 日本内科学会雑誌. 2010;101:2899-2906.
- 8) Mandl P, Supp G, et al.: Relationship between radiographic joint space narrowing, sonographic cartilage thickness and anatomy in rheumatoid arthritis and control joints. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 2022-2027.

(指導教員: 折口智樹)