

関節リウマチ患者と変形性関節症患者の超音波画像による比較

越川翔太・友岡佑太

要旨

本研究は関節リウマチ(RA)と変形性関節症(OA)を比較し、RAのリハビリへの超音波画像の有用性を検証するものである。対象はA大学病院リウマチ・膠原病内科に通院中のRA患者2名、OA患者1名とA大学医学部保健学科学生30名である。これらの対象者の利き手示指のMCP関節とPIP関節、手関節の橈側部と尺側部に超音波画像検査を行った。その結果、RAやOAを滑膜炎による滑膜肥厚、血流シグナル、骨びらん、骨棘で鑑別できることがわかった。また、RAの炎症が強い関節においては血流シグナルを伴った滑膜肥厚が認められ、炎症のない関節やOA患者においては血流シグナルが認められなかった。関節エコーを用いることで全般的な疾患活動性では判断できない個々の関節の状態を把握することが可能であった。そして、炎症の強い関節は安静にし、それ以外の関節には運動療法を適応することができる。関節によって症状が異なるため、関節エコーを用いることは今後のリハビリに有用である。

はじめに

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis:RA)は膠原病の一つとして定義されているが、その中でも多くの割合を占めている。本邦には70万人にも及ぶ罹患者がいるとされている。RAは多発性の滑膜炎を主症状とし、それによりパンヌスが形成され、炎症性サイトカインが放出される。これが滑膜細胞を活性化し、蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)を分泌し、軟骨組織の破壊を引き起こす。また、炎症性サイトカインは滑膜細胞の増殖や破骨細胞の活性化を引き起こし、滑膜の肥厚と手関節の変形が生じる。

RAの診療において画像検査の進歩は著しく、特に超音波画像検査は有用であり、頻用されるようになってきた。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値は明らかにされていない。

そこで、類似した変化が見られる変形性関節症(osteo arthritis:OA)と比較した。OAは高齢者が増加している現代では、今後更に罹患者が増えていくことが予測される。両疾患とも進行すると関節の変形をきたすが、理学所見だけでは両者の鑑別に苦慮することがしばしば経験される。

まず我々は、健常者に対して超音波画像検査を行い、指標となる値を算出した。そしてRA患

者とOA患者それぞれに超音波画像検査を行い比較し、特徴的な所見を見出すことで、リハビリへの超音波画像の有用性を検討した。

対象と方法

1. 対象者

今回の研究の対象者は、この研究への参加について同意を得たA大学病院リウマチ・膠原病内科外来を受診しているRA患者2名とOA患者1名、また健常者群としてA大学医学部保健学科の学生30名である。関節超音波検査は変形の有無に関わらず利き手の示指のMCP、PIP関節および手関節の橈側、尺側で行った。またOA患者に対しては追加で示指のDIP関節も行った。

2. 方法

超音波機器(GEHealthcare社 Venue50)を用いて測定部の関節超音波検査を行った。計測内容はグレースケール、パワードプラによる滑膜肥厚、腱の厚さ、骨びらん・骨棘の有無を確認した。また対象者の年齢、性別、steinbrockerのstage分類、アメリカリウマチ学会のclass分類、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛VAS、CRP、DAS28-CRP、mHAQ、治療薬の情報を入手した。DAS28-CRPはRAの疾患活動性を表す指標である(表1)。

次に先ほど述べた超音波機器を用いた評価ツールの説明をする。グレイドスケールという検査モードを用いて、滑膜の肥厚の程度を評価する。この評価ではグレイドが0-3の4段階に分類される。滑膜肥厚がない場合はグレイド0、肥厚が隣り合う2つの骨表面で作る直線を越えない場合はグレイド1、骨表面で作る直線を越えるが、関節包を押し上げる突出がない場合はグレイド2、関節包を押し上げる突出がある場合はグレイド3となる(図1)。パワードプラという検査モードを用いて、滑膜の炎症の程度を評価する。赤～オレンジ色のシグナルが炎症を反映しており、0-3の4段階に分類される。シグナルがない場合はグレイド0、点状のシグナルが存在する場合はグレイド1、シグナルが癒合してその範囲が滑膜の半分以下であればグレイド2、半分以上であるとグレイド3となる(図1)。

表1 DAS28-CRPによる疾患活動性の分類

DAS28-CRP	疾患活動性
4.1<	高値
2.7~4.1	中等度
<2.7	低値
<2.3	寛解

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た。



図1 グレイスケール、パワードプラによる滑膜肥厚および炎症の程度のカテゴリ

結果

1. 症例提示

関節超音波画像を取得した健常者群 30 名の各値の平均値と RA 患者 2 名, OA 患者 1 名の各値を以下に提示する。

1) 健常者群

健常者群のプロフィールを表2に示す。

表2 健常者群の診療情報

年齢	20~22 歳
性別	男女問わず
人数	30 名

健常者群において関節超音波画像から取得した滑膜の厚さ, 腱の厚さ, 軟骨の厚さを MCP, PIP, DIP 関節においてそれぞれ平均値を算出した(表3)。

表3 健常者群の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	DIP
滑膜の厚さ	0.51±0.16mm	0.47±0.15mm	0.43±0.17mm
腱の厚さ	0.66±0.13mm	0.62±0.13mm	0.52±0.12mm
軟骨の厚さ	1.15±0.31mm	0.88±0.18mm	0.73±0.21mm

2) 症例1: RA (低疾患活動性)

症例1の診療情報を表4に示す。

表4 症例1の診療情報

年齢	60 代後半
性別	男性
罹病期間	10 年
stage	1
class	1
圧痛関節数	3
腫脹関節数	3
疼痛 VAS	8mm
CRP	0.05mg/dl
DAS28-CRP	2.67
mHAQ	0.25 点 (なんの困難もない)
服薬	プレドニゾロン 6mg/日

表5に関節超音波画像から取得したMCP, PIP 関節, 手関節の橈側部と尺側部におけるそれぞれの評価結果の値を示す。

軽度の滑膜肥厚があり, グレースケールは橈側, 尺側において 1, また軽度の血流増加があり橈側のみパワードブラが 1 であった。軟骨は MCP 以外では検出不可で, 骨びらん, 骨棘は見られなかった。

表5 症例1の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	手(橈側)	手(尺側)
グレースケール	0	0	1	1
パワードブラ	0	0	1	0
滑膜の厚さ	0.48mm	0.48mm	1.67mm	1.43mm
腱の厚さ	0.67mm	0.50mm	1.19mm	1.19mm
軟骨の厚さ	0.24mm	検出不可	検出不可	検出不可
骨びらん	なし	なし	なし	なし
骨棘	なし	なし	なし	なし

3) 症例 2:RA(高疾患活動性)

症例 2 の診療情報を表 6 に示す。

表6 症例 2 の診療情報

年齢	80 代後半
性別	女性
罹病期間	7 年
Stage	4
Class	3
圧痛関節数	23
腫脹関節数	19
疼痛 VAS	54mm
CRP	0.13mg/dl
DAS28-CRP	4.88
mHAQ	2 点(かなり困難)
服薬	プレドニゾロン 7.5mg/日, ロキソプロフェン 2 錠, サラゾスルフアピリジン 1g, タクロリムス 2.5mg, デノスマブ 60mg

表 7 に関節超音波画像から取得した評価結果を示す。

滑膜肥厚については, グレースケールはそれぞれ低疾患に比べて高く, パワードブラもグレードは 1 であるが低疾患活動性症例より強く認められた。腱は尺側においてのみ確認できず, 軟骨はすべて検出不可であった。骨びらんは橈側と尺側において認められた。

表7 症例 2 の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	手(橈側)	手(尺側)
グレースケール	1	2	2	2
パワードブラ	0	0	1	0
滑膜の厚さ	1.33mm	0.83mm	7.78mm	3.33mm
腱の厚さ	0.83mm	0.83mm	0.67mm	検出不可
軟骨の厚さ	検出不可	検出不可	検出不可	検出不可
骨びらん	なし	なし	あり	あり
骨棘	なし	なし	なし	なし

4) 症例 3:OA(変形性手関節症)

症例 3 の診療情報を表 8 に示す。

表8 症例 3 の診療情報

年齢	60 代前半
性別	女性
原疾患	混合性結合組織病
罹病期間	9 年
CRP	0.13mg/dl
圧痛関節数	4
腫脹関節数	8
CRP	0.40mg/dl
服薬	プレドニゾロン 10mg/日 アルファカルシドール 1 錠 ロキソプロフェン 3 錠

表 8 に関節超音波画像から取得した MCP, PIP, DIP 関節と手関節の橈側部と尺側部におけるそれぞれの評価の値を示す。

滑膜の肥厚はなく, DIP では関節が小さいこともあり確認できなかった。腱は健常者の値より軽微に肥厚が認められた。軟骨はすべて検出不可であった。骨びらんは見られなかったが, 骨棘が PIP, DIP 関節で確認された。

表 8 症例 3 の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	DIP	手(橈側)	手(尺側)
グレースケール	0				
パワードブラ	0				
滑膜の厚さ	0.48mm	0.24mm	検出不可	0.24mm	0.24mm
腱の厚さ	0.67mm	0.67mm	0.71mm	1.19mm	検出不可
軟骨の厚さ	検出不可	検出不可	検出不可	検出不可	検出不可
骨びらん	無し	無し	無し	無し	無し
骨棘	無し	有り	有り	無し	無し

2. 関節構成体値の比較

1) 滑膜の厚さの比較

関節超音波画像による PIP, DIP 関節の滑膜の厚さを比較した(図 2).

MCP, PIP 関節共に RA 高疾患活動性の患者で明らかに肥厚が確認された。

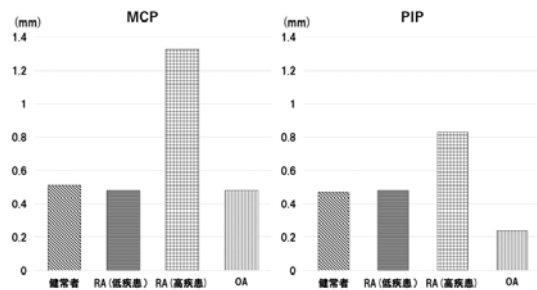


図 2 滑膜の厚さの比較

2) 腱の厚さの比較

関節超音波画像による PIP, DIP 関節の腱の厚さを比較した(図 3).

健常者と比較すると、ほとんどの関節において肥厚していたが、高疾患活動性の RA 患者で著明に肥厚が確認された。

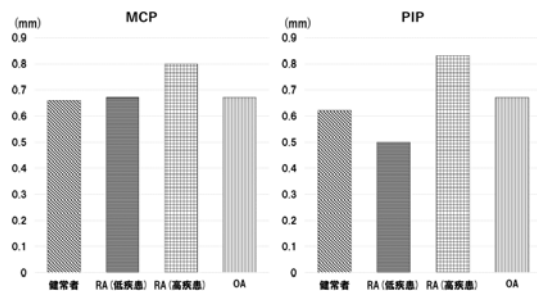


図 3 腱の厚さの比較

3) 軟骨の厚さの比較

関節超音波画像による PIP, DIP 関節の軟骨の厚さを比較した(図 4).

低疾患活動性の RA 患者の MCP 関節で確認できたものの、かなり菲薄化しており、他の関節では検出不可という結果になった。

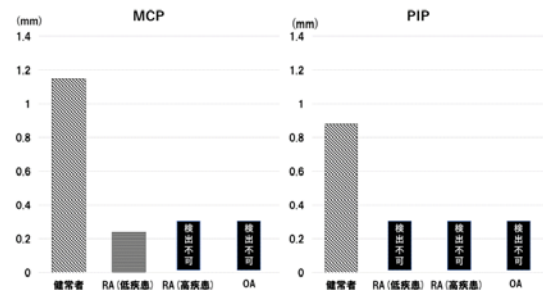


図 4 軟骨の厚さの比較

3. 結果のまとめ

滑膜は RA 患者で肥厚が認められ、高疾患活動性の患者で顕著であった。高疾患活動性の RA 患者ではグレースケール 2, 低疾患活動性の RA 患者ではグレースケール 1 が確認された。また、RA 患者の罹患関節では炎症の程度を示すパワードブラが確認された。

腱は高疾患活動性の RA 患者の関節で肥厚が確認された。

軟骨の厚さは RA, OA 患者共に菲薄化しており、検出が困難であった。

また骨の変化として RA 患者では罹患関節に骨びらんが確認され、OA 患者では罹患関節に骨棘の形成が確認された。

考察

1. 滑膜の厚さについて

RA 患者の罹患関節にて滑膜の肥厚が確認された。特に高疾患活動性の RA 患者の罹患関節で顕著な肥厚が見られた(図 5).

RA において最初の炎症は関節滑膜を中心に始まると考えられており、正常の滑膜は滑膜表層細胞 synovial lining cell (SLC) と呼ばれる 1~3 層の細胞からなる滑膜の内層に相当するものと、その下層に血管, リンパ系, 神経を含む内層下層からなる。SLC の構成細胞の主体は滑膜 A 細

胞と呼ばれるマクロファージ様の細胞と滑膜 B 細胞といわれる線維芽細胞様の細胞である。初期の RA の病理変化としては、SLC の増殖、T 細胞を主体としたリンパ球浸潤、血管内腔の閉塞、内皮細胞間隙の出現など微小血管系の損傷が起きる。完成された RA では 6~10 層からなる SLC の増殖と、CD4 陽性 CD45RO 陽性の T 細胞を主体とし、さらに CD8 陽性 T 細胞、B 細胞などを含むリンパ球浸潤が特徴的な病理変化である。おそらく種々の接着分子の発現、活性化された樹状細胞などがこれらの病態形成に重要な役割を果たしていると考えられている。そしてリンパ球、マクロファージ、線維芽細胞、多形核白血球、血管内皮細胞などの細胞から炎症に関する種々のサイトカイン、ケモカイン、プロスタグランジン、活性酸素などが放出され、これらの炎症に反応し、滑膜細胞が増殖・肥厚すると考えられている²⁾。したがって疾患活動性の高いほど滑膜の肥厚が見られると考える。

2. 滑膜の炎症について

RA 患者の肥厚した滑膜上に、パワードプラ画像にて血流シグナルが確認された(図 6)。

RA では活動性のあると滑膜細胞が増殖・肥厚し、パンヌスと呼ばれる組織が形成される。これを栄養とする新生血管が出現し、肥厚した滑膜に一致してパワードプラシグナルとして認められる²⁾。



図 5 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の手関節におけるパワードプラ画像

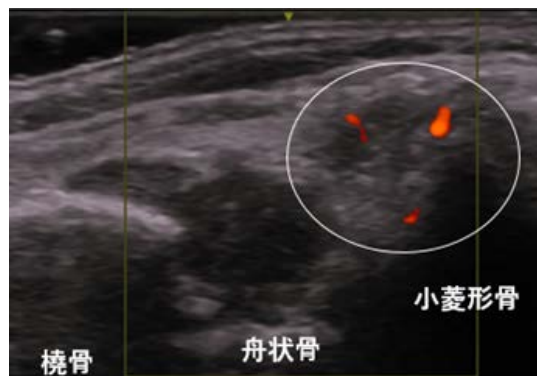


図 6 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の手関節におけるパワードプラ画像

3. 腱の厚さについて

高疾患活動性の RA 患者において腱の肥厚が確認された(図 7)。

川尻らによると³⁾、RA 患者における滑膜腱鞘炎において、腱周囲に不整な腱鞘滑膜の肥厚と著明な血流シグナルを認めると言われており、今回パワードプラによる血流シグナルは確認されなかったが、RA の炎症により腱の肥厚が確認されたと考える。

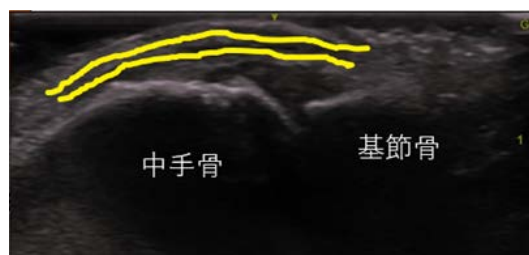


図 7 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の MCP 関節におけるグレースケール画像

4. 軟骨の厚さについて

健常者と比較すると RA、OA 患者において軟骨が菲薄しており検出が困難であった。

西村の報告では⁴⁾、軟骨細胞は加齢とともにテロメアが短縮し、細胞活動は低下する。また合成されるプロテオグリカンよりも小さく不規則なものになる。軟骨細胞の数は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(ROS:Reactive oxygen species)濃度が上昇し、軟骨細胞中のミトコンドリア自身の DNA を損傷しアポトーシスを誘導する。さらに 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を阻害する。軟骨細胞の基質生成能は IGF (insulinlike growth factor) , OP-1 (Osteogenic protein-1) , BMP-7, TGF- β 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と報告している。また細胞外基質において AGE (Advanced Glycation End-products) 化した II 型コラーゲン分子が増えることでコラーゲン分子同士の異常な架橋形成がおき, その結果基質弾性が低下し, 力学的負荷に対して適切な対応が困難になる。また軟骨細胞は AGE 化に対する受容体 (RAGE: Receptor for AGEs) を有し, 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。アグリカン分子の加齢変化は AGE 化よりも分子の切断・短縮といった修飾が主となる。H 型コラーゲンが 3 本鎖構造をとるのに対して, アグリカンのコア蛋白は長い直鎖状であるために蛋白分解酵素の影響を受けやすい。そのため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も報告しており, 加齢の影響により軟骨が菲薄化していると推測される。

また RA では増殖した滑膜, 炎症細胞, 血管などからパンヌスと呼ばれる組織が形成される。多くの炎症細胞から蛋白分解酵素のマトリックス分解酵素 matrix metalloproteinase (MMP) が放出され軟骨を破壊する²⁾。そのため RA 患者の軟骨の検出が困難になったと考える。

5. 骨の変化について

RA 患者において罹患関節に骨びらんが確認された(図 8)。



図 8 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の手関節におけるパワードプラ画像

一般的に RA では増殖した滑膜, 炎症細胞, 血管などからパンヌスという組織を形成され, パンヌスと骨に接した破骨細胞により骨が破壊されていくと言われており²⁾, RA 罹患関節において確認されたと考える。

また OA 患者においては骨棘が確認された(図 9)。

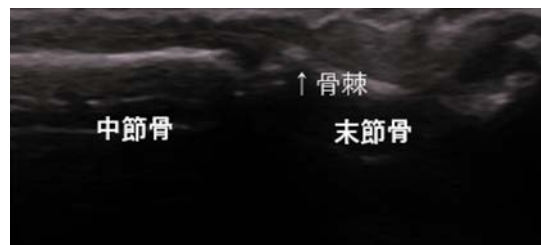


図 9 症例 3 OA 患者(変形性手関節症)の DIP 関節におけるパワードプラ画像

加齢による軟骨の変化により摩耗することで, 骨の過形成が生じ骨棘を形成するために見られたと考える。

研究の限界

今回研究の対象患者数が少なく, 統計学的な評価を行うことができなかった。今後他の病院と提携し, より大規模な研究を行うことで有意差を出し検討することが必要である。

また軟骨に関しては軟骨が破壊されており, 検出することが困難な症例が多くデータとしては使用することができなかった。今後は客観的なデータを蓄積することで医療, リハビリに貢献できると考える。

結論

今回 OA, RA 患者に対し関節超音波検査を行ったところ, 滑膜炎による滑膜の肥厚血流, シグナル, 骨びらん, 骨棘において鑑別することができるということが分かった. 炎症の強い RA 罹患関節において血流シグナルの伴った滑膜肥厚が認められ, 炎症症状のない関節や OA 罹患関節においては血流シグナルを認めない. したがって, 関節エコーを用いることで 1 つ 1 つの関節を観察することができる. 全体の炎症症状ではなく個別の関節ごとの炎症による活動性を確認することができ, 関節の炎症症状の程度に合わせた運動療法を設定することができる考える.

一般的に RA による炎症が強い場合には局所安静, 全身安静が推奨されており, 安静にするこ

とで CRP や血沈を含めた活動性の低下が期待されている⁹⁾. しかし長期の安静は身体活動性の低下をきたす. そこで関節エコーを用いて RA 患者の各関節の炎症の程度を確認することによって, 炎症が強い関節においては安静に, 見られない関節においては積極的な運動療法を行うなど個別のプログラムを作成してリハビリを行うことができる.

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) 谷村一秀: 関節エコー画像診断の進歩. 臨床リウマチ. 2016;28:7-15.
- 2) 山本一彦: 関節リウマチ. 新臨床内科学(第9版). 医学書院, 東京, 2009, pp. 1426-1427.
- 3) 川尻真也, 川上純, 他: 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. 臨床リウマチ, 2010; 22:331-36.
- 4) 西村慶太: 軟骨の加齢およびその対策. Bone Joint Nerve. 2014;4(3):415-419.
- 5) 戸松泰介, 原まさ子, 他: 膠原病・リウマチ診療(改訂第2版). メジカルビュー社, 東京, 2007, pp. 55-57, 305.
- 6) 矢野義雄: 内科学(第10版). 朝倉書店, 東京, 2013, pp. 1252-1253.
- 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. 2012;101(10):2899-2905.
- 8) 川尻真也, 玉井慎美, 他: 関節リウマチの早期診断における画像検査について. リウマチ科. 2018; 60(3):223-228.
- 9) Nakagomi D, Ikeda K, et al. : Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology / European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. Arthritis Rheum, 2013, 65(4):890-898.

(指導教員: 折口智樹)