

リウマチ膠原病内科クリニックにおける関節エコーの活用 —関節リウマチの早期診断と治療、関節炎の鑑別診断—

Application of Joint Sonography at an Internal Medicine Clinic for Rheumatology
—Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis and Differential Diagnosis of Arthritis—

玉置 繁憲¹⁾ Shigenori Tamaki
田中 郁子¹⁾³⁾ Ikuko Tanaka

加藤 隆司²⁾ Takashi Kato

¹⁾名古屋膠原病リウマチ痛風クリニック

²⁾国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部

³⁾藤田保健衛生大学医学部臨床検査科

高い有効性を示す生物学的製剤の登場により、関節リウマチ診療は大きく変化した。より早期に適切な治療を行うことが重要であり、2010年には早期診断と早期治療を目的とした新しい関節リウマチの分類基準が公表され、臨床的寛解を目標とした治療戦略「Treat to Target (T2T)」が提唱された。関節リウマチ診療のスタートとゴールが定められたことになるが、このスタートとゴールをより確実にするためには関節エコーの活用が不可欠と考えられる。当クリニックでは日立メディコ製HI VISION Avius^{*1}など2台の装置を用いて関節エコーを行っており、関節リウマチの診断と治療に積極的に活用している。

The apparition of the biologic DMARDs which demonstrate a high effectiveness has changed drastically the treatment of rheumatoid arthritis. It is important to give appropriate treatment as early as possible, and therefore, new classification standards for rheumatoid arthritis were made public in 2010 aiming at early diagnosis and early treatment, and a treatment strategy “Treat to Target (T2T)” targeting clinical remission was proposed. It means that the start and goal of the treatment of rheumatoid arthritis were determined, and the application of joint sonography is considered to be indispensable in order to make surer these start and goal. Our clinic is conducting joint sonography by using 2 systems such as Hitachi Medical Corporation’s HI VISION Avius^{*1} which are actively utilized in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Key Words: Joint Sonography, Rheumatoid Arthritis, Collagen Disease, HI VISION Avius

1. はじめに

関節リウマチ(RA)は、関節滑膜の持続的炎症により関節の骨・軟骨破壊が進行し、疼痛や関節機能の低下によりADL障害やQOL低下をきたす慢性疾患である。したがって、滑膜炎を抑制し、関節破壊を阻止して関節機能を維持することがRA治療の目標となる。生物学的製剤の登場以来このような目標を達成する治療が可能となったが、日常診療における治療目標と治療戦略には大きなばらつきがある。2010年に出されたT2Tリコメンデーション¹⁾では、疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療

(Treat to Target; T2T)」は関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的であり、関節リウマチ治療の目標はまず臨床的寛解を達成することであると述べられている。さらに、臨床的寛解とは疾患活動性による臨床症状・兆候が消失した状態と定義している。このように、関節破壊および身体機能障害を回避することがRAの日常診療において求められている。従来RAの診断には米国リウマチ学会(ACR)の分類基準(1987年公表)が使用されてきた。しかしながら、この分類基準は治療や臨床研究を行うために確実にRAと診断するための基準

であり、この分類基準を用いてRAを発症早期に診断することは不可能であった。また、RAの関節破壊は発症早期に急速に進行すること、発症早期に抗リウマチ薬での治療を開始することでより効果的に寛解導入が可能であることなどから²⁾³⁾、早期にRAを診断することが必要となってきた。2007年にRA診断検査として抗CCP抗体が保険収載され、2010年にはアメリカリウマチ学会(ACR)と欧州リウマチ学会(EULAR)から合同で新分類基準が発表された⁴⁾。また、我が国でもようやく関節超音波検査が一部のリウマチ診療施設で行われ始めるなど、RAの早期診断に向けて大きな変化が出現している。一方、実際の診療現場においてはこれらの診断ツールに個々の医師の経験や知識を加味し関節破壊を予測して、1987年ACR診断基準を満たさない分類不能関節炎患者に抗リウマチ薬の投与が開始されているのが現状である。

2. RAの早期診断と関節エコーの活用

2010年ACR/EULAR新分類基準は、1つ以上の腫脹関節を有する患者を対象とし、RA以外の疾患で説明がつかない場合に罹患関節、罹病期間、炎症反応、RF・抗CCP抗体価を点数化して分類する。したがって、腫脹関節の確認という主観的評価が重要視されていること、関節炎をともなう疾患に精通していなければならないこと、点数化にてRAと分類される非RA疾患も少なからず存在することが、要注意点となる。RAにおける関節腫脹の本態は持続性滑膜炎であり、理学的所見が重要であることはもちろんであるが、MRIやエコーが広く普及している我が国ではこれらの画像診断装置を用いた関節滑膜炎の確認が望ましいと考えられる。特に関節エコーはクリニックでも施行が可能であること、MRIに比べると安価で造影の必要もなく患者負担が少ないというメリットがある。また、関節エコーにはBモード法によるグレースケール法(GS)とパワードプラー法(PD)があるが、滑膜肥厚の確認や腱鞘滑膜炎の診断にはGSの描出能が重要である。2010年ACR/EULAR新分類では、RA以外の疾患を鑑別することが必要であるが、どのような疾患を鑑別すべきかは述べられていない。したがって、この新分類基準の精度は個々の医師の能力に大きく左右されると考えられる。全身性エリテマトーデスなどの膠原病では関節症状がRAと類似し、特にSjogren症候群では関節炎を主訴として来院する患者も多く⁵⁾、RFの陽性率が高く赤沈も亢進していることから新分類基準で点数化するとRAと分類される可能性が高い。このような症例では、関節エコーでの滑膜所見の変化や滑膜内の血流の出現を参考にRA合併例として治療を開始するかを判断することが現実的と考えられる。RAと鑑別すべき疾患としては母趾基節関節以外の痛風関節炎や関節近傍の腱鞘滑膜炎なども重要である。関節エコーは患者が症状を有するときにリアルタイムで行えるので、このような症例では非常に有用である。早期のRAでは腱鞘滑膜炎が先行し、その後に関節滑膜炎が出現する例も多い。その場合にはRAと診断されるまで腱鞘滑膜炎は無治療で持続するが、定期的なGSによる観察を行い関節滑膜炎の出現を確認することで早期診断が可能である。ただし、このような症例ではPDによる血流シ

グナルの増加は認められないことが多い。

3. 当クリニックにおけるRA診療の実際

T2Tリコメンデーションでは、関節リウマチ治療の目標はまず臨床的寛解を達成することであり、臨床的寛解とは疾患活動性による臨床的症状・兆候が消失した状態と定義している。さらに、治療目標が達成されるまで薬物治療は少なくとも3ヶ月ごとに見直すべきであると述べられている。一方で、我が国においては2011年2月にメトトレキサート(MTX)が週16mg/週まで使用可能となり、また第一選択薬としての使用も可能となった。したがってT2Tリコメンデーションにのっとると、未治療の早期RAでは臨床的寛解を達成するまで最大用量16mg/週までMTXを増量し、しかも3ヶ月以内にその効果を判定することが必要となる。例えば、8mg/週からMTXを開始し、1ヶ月後に12mg/週、2ヶ月後に16mg/週に増量し3ヶ月後に臨床的寛解を達成していなければ生物学的製剤等の追加を考慮するという治療方針である。当クリニックでは忍容性と安全性の評価を考慮して、原則としてMTXの初期投与量を6mg/週とし2週ごとの来院で活動性の評価と院内での血算、肝機能検査を実施し、中疾患活動性以上であればMTXを2mg/週ずつ増量する治療方針をとっている。この増量スケジュールでは10週後に16mg/週に増量し12週後にMTX単独投与の治療効果を判定することとなり、少なくとも低疾患活動性を達成していなければ生物学的製剤かタクロリムスの追加を検討する(図1)。治療開始時の活動性と病態の評価として関節エコーを行う。滑膜肥厚の程度、腱鞘滑膜炎の有無、骨びらんの有無等を検討するため、GS描出能が優れる据え置き型の日立メディコ製HI VISION Avius*1を用いる。治療開始後の有効性の評価はPDによる血流シグナルの低下や消失が重要であり、また必要に応じて診察室で簡便に行えることが重要である。そのためPDによる血流シグナルの検出がAviusに近い東芝メディカルシステムズ製Viamo*2を診察室に常置しPDの評価に用いている。最終的なPDによる血流シグナルの消失、いわゆるPD寛解はAviusにより確認している。

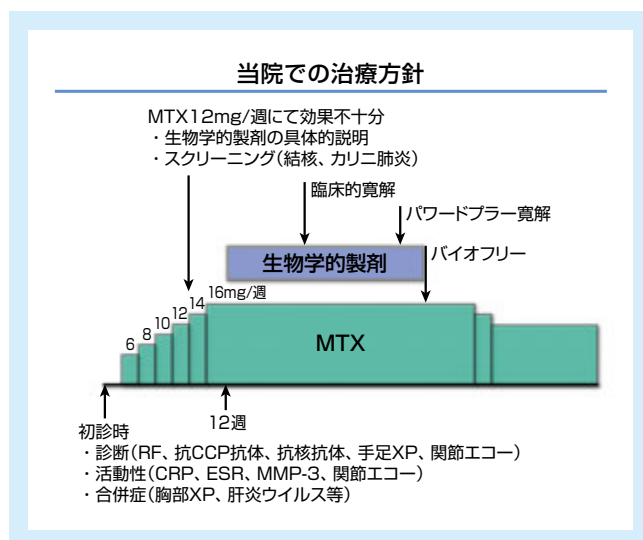


図1：治療方針

4. 臨床例

(1) 症例1

35歳女性。約1ヶ月前から手関節、膝関節、足関節の痛みが出現し来院した。RF151IU/mL、抗CCP抗体150IU/mL、CRP3.18mg/dL、MMP-3 220ng/mLといずれも上昇していた。手関節のエコーでは滑膜肥厚とともにグレード2のパワードプラシグナルを認めた(図2)。発症1ヶ月であるが活動性の高い早期のRAと診断し、MTXを開始し10週後には16mg/週まで増量した。途中関節痛抑制のためプレドニゾン10mg/日を追加した。12週の時点で低疾患活動性に至らなかったため生物学的製剤を追加した。

(2) 症例2

47歳女性。約2ヶ月前から手関節や中手指節間関節(MCP関節)、近位指節間関節(PIP関節)に2~3日で消失する単関節炎を繰り返していた。今回は4日前から右示指MCP関節に出現し普段よりも長く持続するため来院した。RF、抗CCP抗体、抗核抗体はすべて陰性、CRP1.18mg/dLであった。理学的所見では同関節にのみ圧痛腫脹を認めた。関節エコーで

は滑液貯留をともなったグレード3の滑膜肥厚とグレード2のPDシグナルを認めた(図3)。臨床的には回帰リウマチと考えられるが、小関節主体であること、PDシグナルを認めることから、いずれ持続性の滑膜炎に移行する可能性が高いと考えMTXの投与を開始した。

(3) 症例3

37歳女性。1週間くらい前から右示指MCP関節掌側の痛みと左手指全体の朝のこわばりが出現し増強するため来院した。RF陰性、抗CCP抗体陰性、CRP0.12mg/dL。関節の腫脹圧痛は認めなかったが、右示指MCP関節近くの手掌に圧痛を認めた。関節エコーでは右示指MCP関節にはグレード1の滑膜肥厚と滑液貯留を認めたがPDシグナルは認めなかった(図4)。手掌側では、右示指屈筋腱鞘滑膜炎を認め、強いPDシグナルも認められた(図5)。腱鞘滑膜炎が先行した早期のRAの可能性が高いと考え経過観察中である。

(4) 症例4

39歳女性。約1年前にRAを発症しMTX10mg/週、エタネルセプト50mg/週の皮下注射を行っていた。当院受診時、RF陰性、CRP 0.05mg/dL、圧痛腫脹はなく臨床的寛解であった

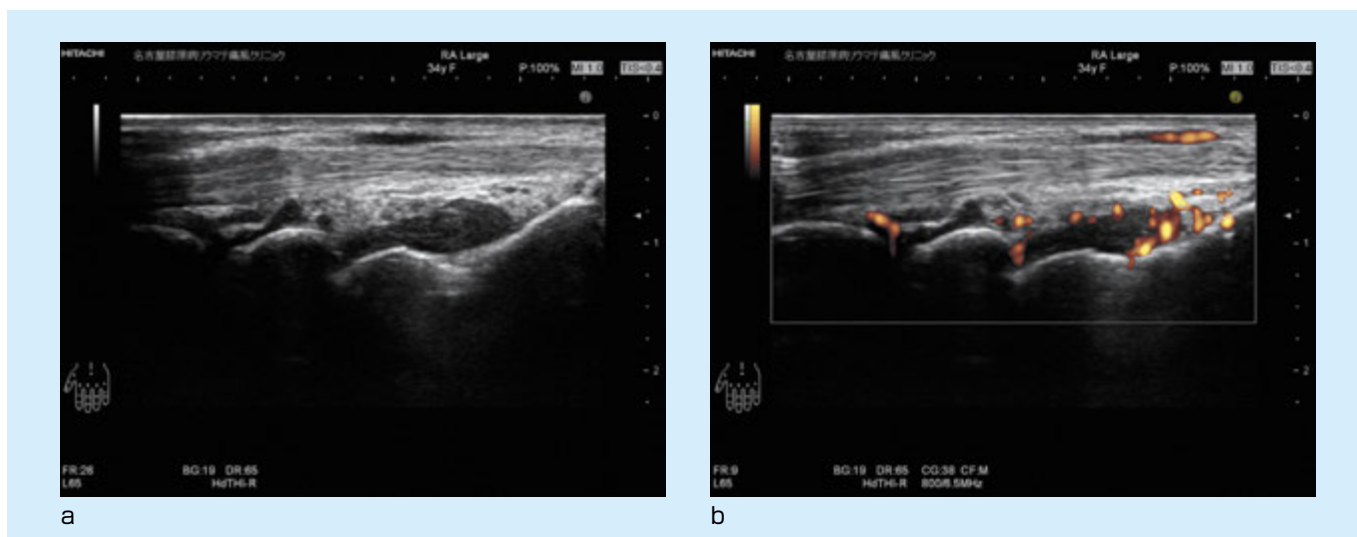


図2：症例1 35歳 女性

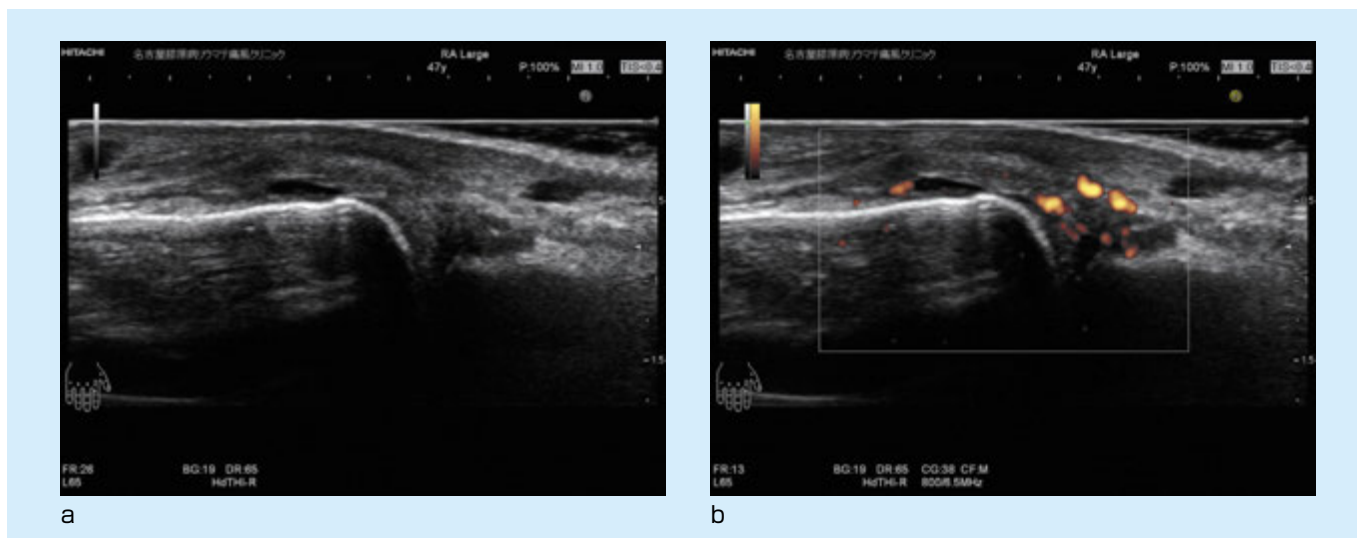


図3：症例2 47歳 女性

が、MMP-3は62.4ng/mLと基準値を超え時々右手関節が痛むとのことであった。単純X線では異常は認めなかったが関節エコーでは滑膜肥厚を認め、グレード3のPDシグナルを認

めた(図6)。MTXを12mg/週に増量し2ヶ月後にはCRP 0.15mg/dL、MMP-3は54.5ng/mLと基準値内だったが、右手関節の腫脹圧痛が出現した。そのためエコーを再検したと

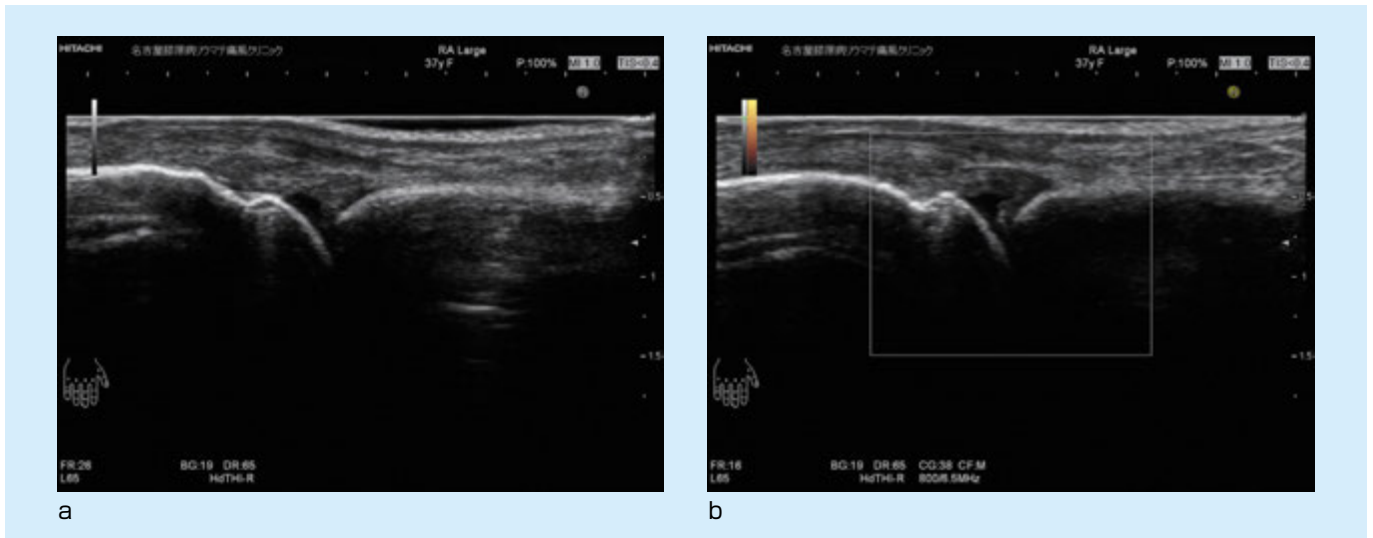


図4：症例3(手甲側) 37歳 女性

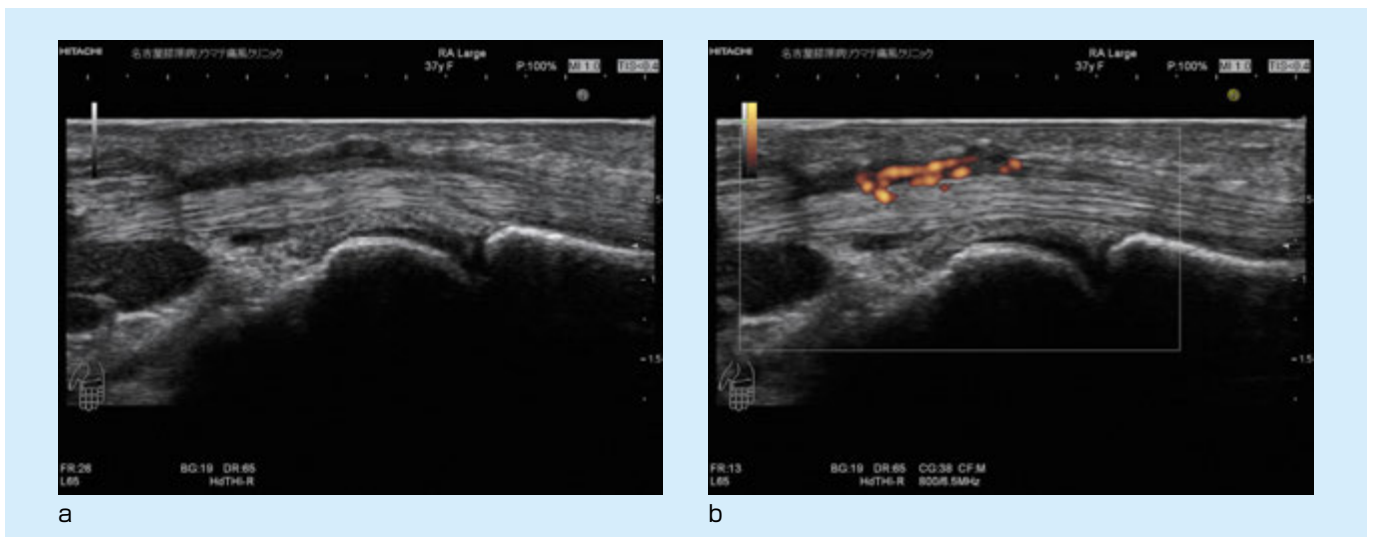


図5：症例3(手掌側)

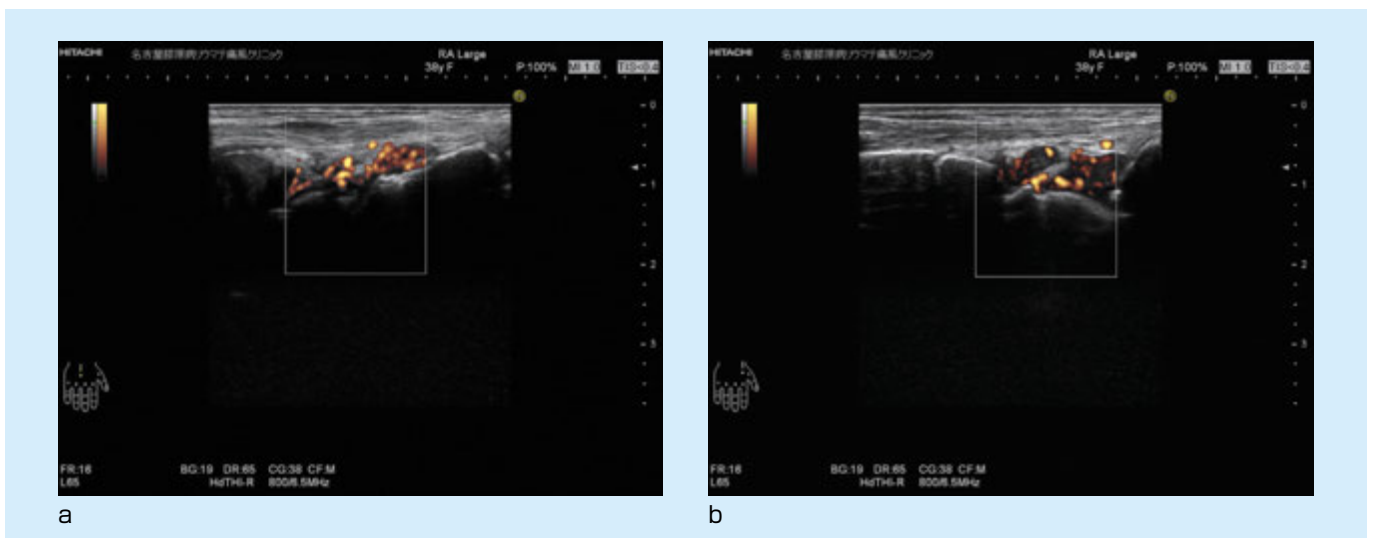


図6：症例4 39歳 女性

ころPDシグナルの増強を認めた(図7)。MTXをさらに14mg/週に増量し腫脹圧痛は消失した。さらに2ヶ月後に診察室のViarnoにてエコーを再検したところ、滑膜肥厚は変化なくPDシグナルは一部にグレード1程度を認めるのみであった(図8)。

5. まとめ

関節リウマチ診療では、より早期の診断と治療によって関節の破壊と機能低下のない寛解状態を導入することが専門医に求められている。関節エコーは、理学的所見と臨床検査値による従来の診断や活動性の評価に比べ、より早期に活動性の滑膜炎を検出し、またより確実に寛解状態を判断することが可能と考えられる。さらに今後は関節炎の鑑別診断での関節エコーの重要性が増すものと考えられる。

※1 HI VISION AviusおよびAviusは株式会社日立メディコの登録商標です。

※2 Viarnoは東芝メディカルシステムズ株式会社の登録商標です。

参考文献

- 1) Smolen JS, et al. : Ann Rheum Dis. 69 : 631-637, 2010.
- 2) Goekoop-Ruiterman YP, et al. : Ann Intern Med 146 : 406-415, 2007.
- 3) van der Kooij SM, et al : Ann Rheum Dis.66 : 1356-1362, 2008.
- 4) Aletaha D, et al. : Ann Rheum Dis.69 : 1580-1388, 2010.
- 5) 玉置繁憲,ほか: 診療と新薬, 45 : 851-855, 20 08.

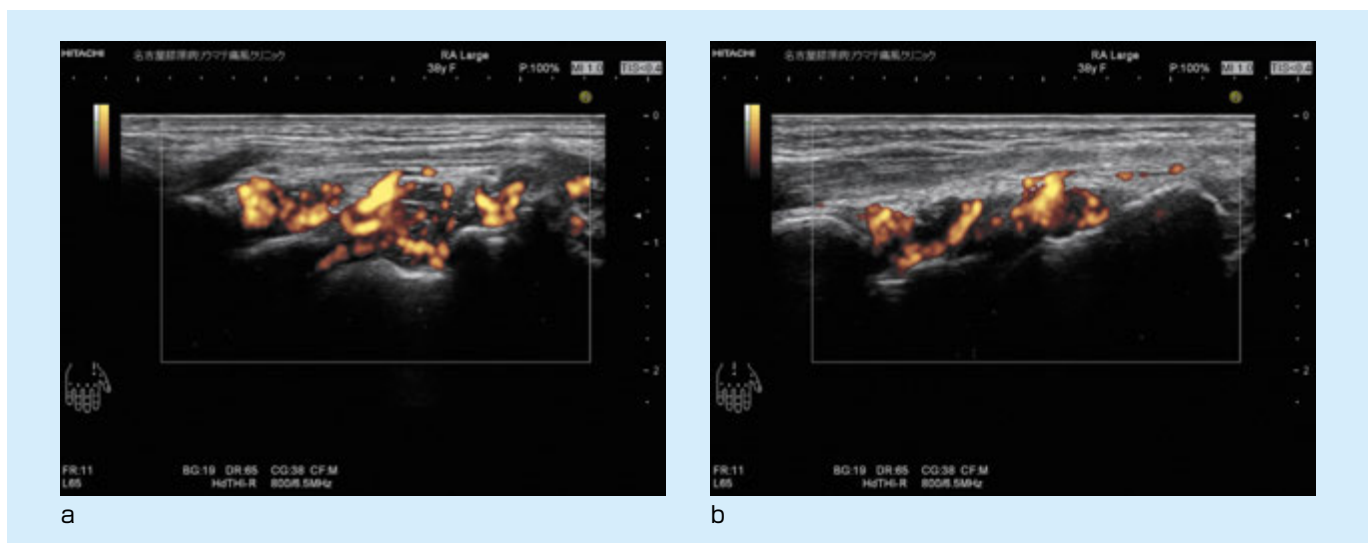


図7：症例4(2ヶ月後)

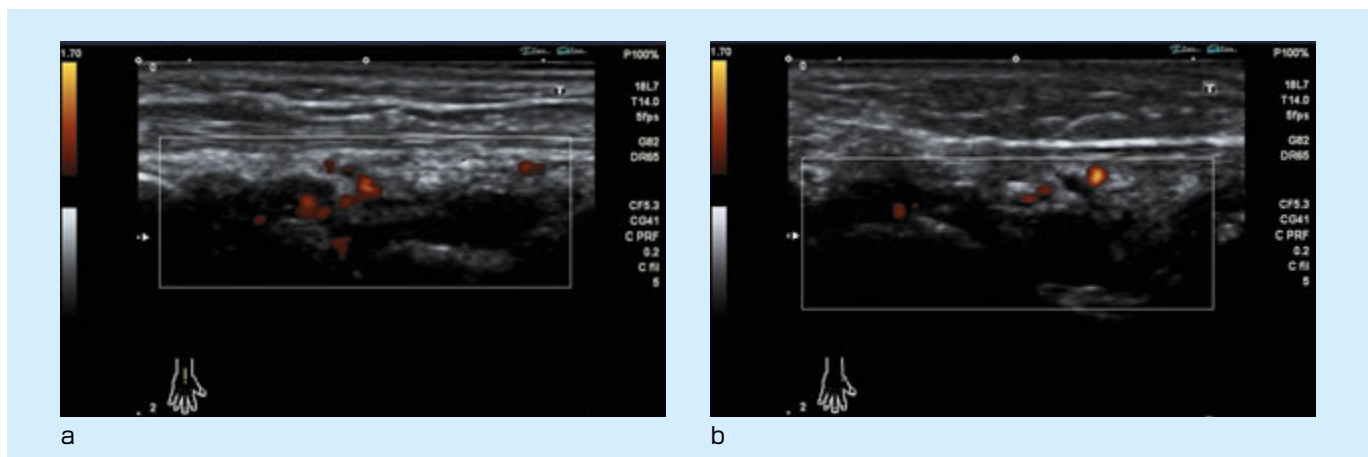


図8：症例4(さらに2ヶ月後)