

# 筋骨格超音波による 関節リウマチ診断の精度の向上

Musculoskeletal Ultrasound Improves the Accuracy of Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

池田 啓 Kei Ikeda  
中島 裕史 Hiroshi Nakajima

中込 大樹 Daiki Nakagomi

千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科

2010年ACR/EULAR関節リウマチ(RA)分類基準では、従来の分類基準と比して早期のRA患者をより容易に分類可能となったが、その精度には改善余地がある。われわれは早期関節炎患者109症例において前向き研究を施行し、2010年ACR/EULAR RA分類基準の精度を向上させるための、筋骨格超音波検査(関節エコー)による滑膜炎の暫定的な定義を決定した。軽度以上のグレースケール滑膜炎による定義ではRA分類の感度が向上し、より厳密な滑膜パワードプラシグナルを組み合わせた定義では特異度が向上した。関節エコーはさらに骨びらんの早期検出、またRA以外の鑑別診断にも有用であり、RAの正確な早期診断に寄与する。

Although the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) is improved in classifying early RA patients, their accuracy needs further improvement. We conducted a prospective study with 109 early arthritis patients and determined preliminary definitions of musculoskeletal ultrasound-confirmed synovitis. The definition with more than mild gray-scale synovitis improved the sensitivity whereas the stricter one with a combination with synovial power Doppler signal provided a much improved specificity. Together with its utility in detecting early bone erosion and differential diagnosis, ultrasound contributes to the accurate diagnosis of RA.

**Key Words:** Ultrasound, Rheumatoid Arthritis, Diagnosis, Synovitis, Bone Erosion

## 1. はじめに

関節リウマチ(RA)の画像診断は、近年の治療戦略の進歩とともに大きく変化した。RAの主な病態である滑膜炎とその結果である骨病変が筋骨格超音波検査(関節エコー)により評価可能であることが明らかとなり、RA診療における関節エコーの活用が精力的に検討されている。特に治療の直接のターゲットである滑膜炎の活動性を画像で評価することは、単純X線を中心とした従来のRAの画像診断にはなかった概念であり、RA画像診断におけるパラダイムシフトと言える。本稿ではRAの初期診断における関節エコーの活用に関心を絞り、その有用性につき議論する。

## 2. RA診断における関節エコーの必要性

RAの主要病態は滑膜炎の炎症であり、早期に適切な治療が行われない場合の身体機能予後ならびに生命予後は不良である<sup>1)2)</sup>。近年、メトトレキサート(MTX)および生物学的製剤を中心とする抗リウマチ薬による治療介入が、特に関節破壊が進行する以前に行われた場合に診療アウトカムが大きく向上することが示された<sup>3)</sup>。そのため米国リウマチ学会(ACR)および欧州リウマチ学会(EULAR)は共同ワーキンググループを結成し、RA治療の中心であるMTXを必要とするRAを早期に分類できる新規分類基準を作成した<sup>4)~7)</sup>。完成された2010年ACR/EULAR RA分類基準は結果として「RAらし

さ)、すなわち小関節に好発する多関節炎、自己抗体陽性、炎症反応上昇、そして持続性病態を良く反映したものとなった(図1)<sup>4)5)</sup>。しかしながらその有用性の検証では、MTX必要性予測の精度が検証コホートにより必ずしも高くはないことが示され(ROC解析のAUC:0.66-0.82)、臨床評価によるRA分類精度の限界が示唆された。

2010年ACR/EULAR RA分類基準の精度のばらつきを主な原因としては、診察による関節腫脹および圧痛の再現性の低さが挙げられる<sup>8)~10)</sup>。RA患者全体としての腫脹関節数

ならびに圧痛関節数の有用性は良く検証されているが、より軽度の関節所見を示す早期RA患者においては、検者により腫脹あるいは圧痛の有無に差が出る可能性が高い。関節エコーでは明瞭に滑膜炎が描出される(図2)。診察よりも正確に滑膜炎を検出可能であり<sup>8)11)~13)</sup>、またその再現性は診察よりも高いため<sup>8)9)</sup>、RA分類の精度を向上することが期待される。実際、新分類基準では「滑膜炎有無の確認に画像診断が用いられてもよい」と述べられているが、具体的な方法の記載はない。

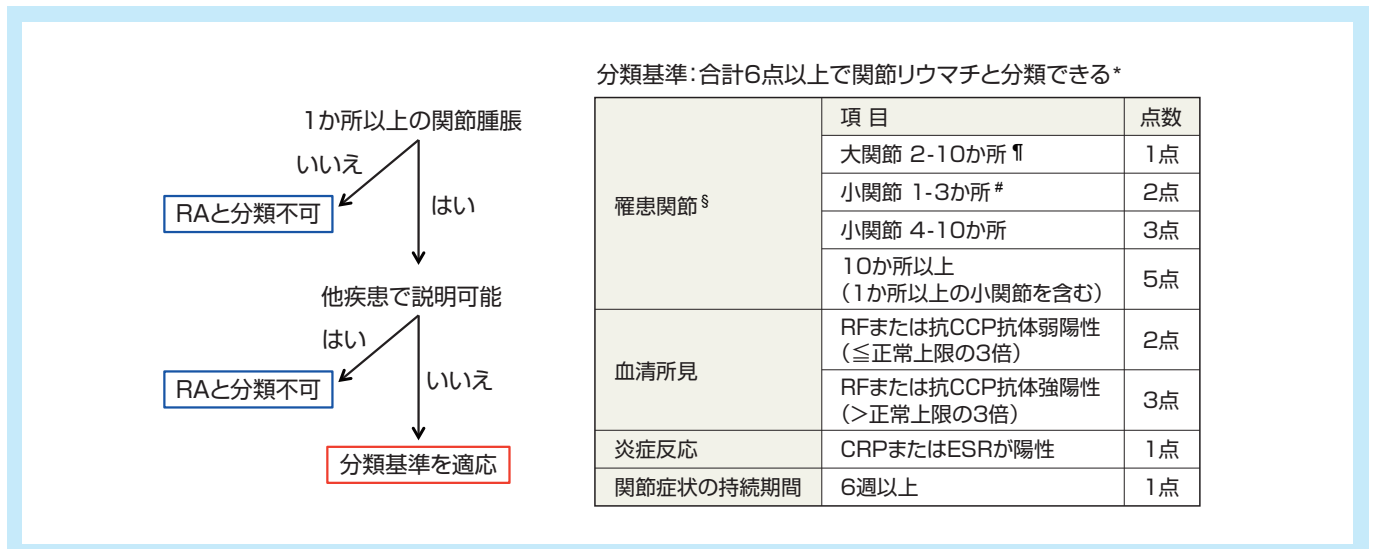


図1: 2010年ACR/EULAR RA分類基準(文献4、5より抜粋改変)

\* 合計6点以上でRAと分類できる。新規症例を対象として作成された基準ではあるが、以前に分類基準を満たす病歴がありRAに特徴的な骨びらんを来している症例、また長期罹病しており以前に分類基準を満たす病歴がある症例はRAと分類できる。また分類基準を満たさない症例も経時的な再評価でRAと分類される。

§ 診察により腫脹または圧痛のある関節を罹患関節とするが、滑膜炎有無の確認に画像診断が用いられてもよい。

¶ 肩関節/肘関節/股関節/膝関節/足関節を大関節とする。

# IP1/PIP2-5/MCP1-5/手関節(CMC1を除く)/MTP2-5を小関節とする。

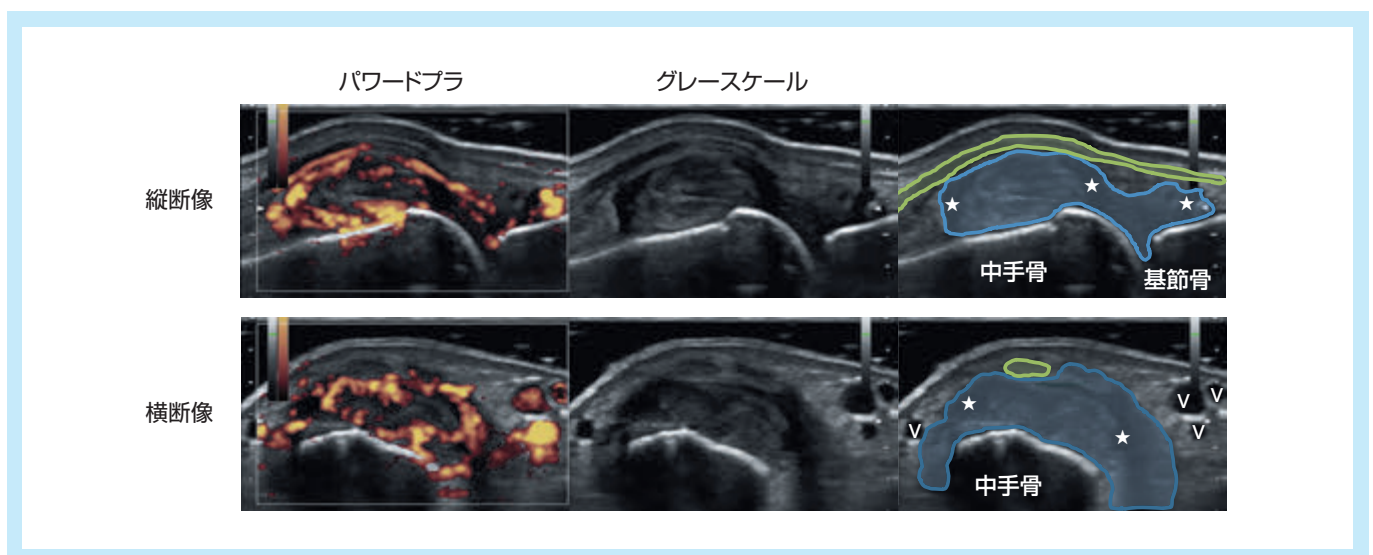


図2: 62歳女性、関節リウマチ、左第3指MCP関節(伸側)

グレースケール画像では、正常構造物として皮膚、伸筋腱(緑色に示された領域)、骨表が描出されている。中手骨遠位端の硝子軟骨はほぼ消失している。著明に肥厚した関節滑膜がやや低エコーに描出され(青色に示された領域)、内部に無エコーの滑液が散見される(★印)。

v: 正常血管。パワードブラ画像では、肥厚滑膜に一致し著明な血流ドプラシグナルを認める。

使用機器/プローブ: 超音波診断装置 Noblus<sup>®</sup>1/リニア型高周波プローブL64

MCP関節: 中手指節関節

### 3. RA診断における関節エコーによる滑膜炎評価の意義

われわれは2010年ACR/EULAR RA分類基準に関節エコーを取り入れるための至適な滑膜炎の定義を検討し、またその適用のRA分類精度に対する影響を明らかとするため、前向き研究を実施した<sup>14)</sup>。発症3年未満で他に明らかな鑑別疾患がなく、さらに単純X線撮影で明らかな骨びらんのない早期関節炎患者109症例(平均51.6歳、女性85例)を対象とし、38関節(DAS28関節+両側足関節+両側MTP関節)に関節エコーを施行、グレースケール滑膜炎(GS)ならびに滑膜パワーシグナル(PD)を半定量的(0-3)に評価した。滑膜炎の罹患率ならびに後述のMTX必要性に対する診断精度に

より、関節エコー滑膜炎の定義は「GSスコア1以上(GS $\geq$ 1滑膜炎)」、あるいはより厳密な「GSスコア2以上またはPDスコア1以上(GS $\geq$ 2/PD $\geq$ 1滑膜炎)」の2つを暫定的に定めた。

図3に示されるように、多くの関節においてGS $\geq$ 1滑膜炎の頻度が臨床的滑膜炎よりも高かったが、PIP関節においては臨床的滑膜炎の頻度がより高かった。また多くの関節において、GS $\geq$ 2/PD $\geq$ 1滑膜炎の頻度は臨床的滑膜炎よりも低く、診察と比しての関節エコー滑膜炎の検出感度は、関節部位および定義により異なることが示された。診察と関節エコーによる滑膜炎の乖離した関節例を図4、図5に示す。

次にわれわれは、これらの滑膜炎評価の違いがRA分類に与える影響につき検討した。分類基準適応の条件である1か

図3：各関節における臨床的滑膜炎および関節エコー滑膜炎の頻度(文献14より抜粋改変)

\* P<0.00625

\*\* P<0.00125

\*\*\* P<0.00013

McNemar検定(Bonferroni補正を適用)

RA：関節リウマチ

GS：グレースケール滑膜炎スコア

PD：滑膜パワーシグナルスコア

IP：指節関節

PIP：近位指節関節

MCP：中手指節関節

MTP：中足趾節関節

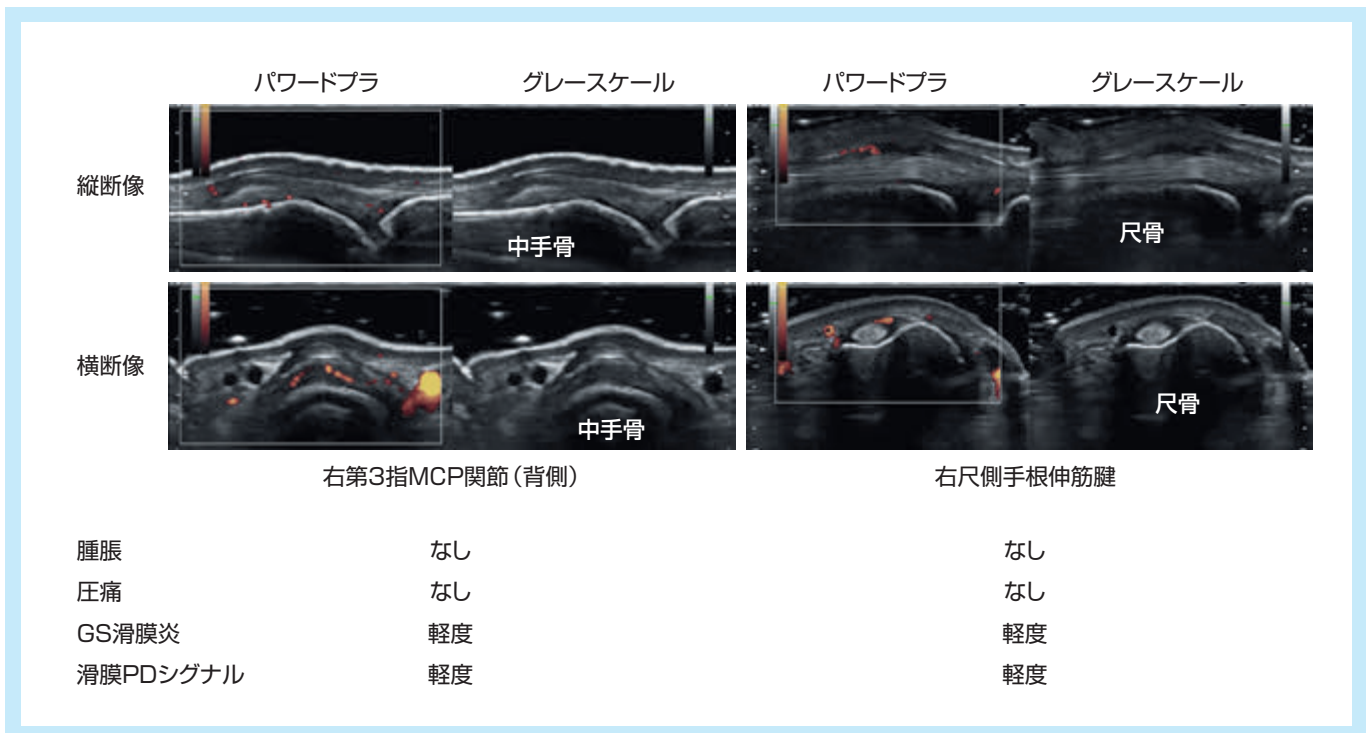
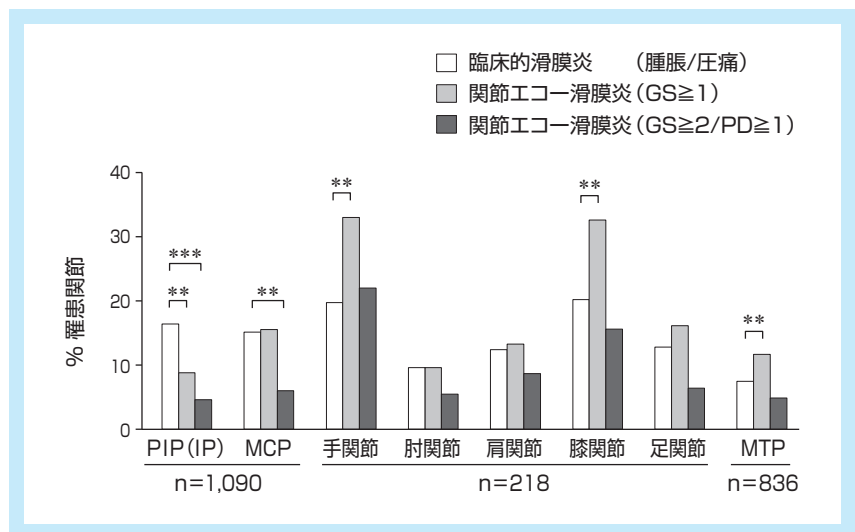


図4：48歳女性、早期関節炎、右第3指MCP関節(伸側)/右尺側手根伸筋腱

腫脹、圧痛のない関節に、軽度の関節滑膜炎(第3指MCP関節)、軽度の腱鞘滑膜炎(尺側手根伸筋腱)、それらに一致する軽度の滑膜パワーシグナルを認めた。

使用機器/プローブ：超音波診断装置Noblus/リニア型高周波プローブL64

MCP関節：中手指節関節、GS：グレースケール、PD：パワーシグナル



所以上の関節腫脹の有無、および罹患関節数を関節エコーを用いて決定した際の分類の相違を表1に示す。いずれの関節エコー滑膜炎定義を用いた場合も2割以上の患者で分類が変更となり、特にGS $\geq$ 2/PD $\geq$ 1定義を用いた場合はRAと分類される患者数はむしろ減少することが示された。

さらにわれわれは、関節エコーを用いた分類基準の1年以

内のMTX必要性に対する診断精度が診察によるものより優れているか否かを検討した。治療決定は関節エコー所見につきブラインド下で行われた。表2に示されるように、MTX必要性に対する診断精度は従来の分類基準によるもの(感度59%、特異度79%)と比して、GS $\geq$ 1定義を用いると特異度はそのままに感度が向上し(78%)、GS $\geq$ 2/PD $\geq$ 1定義を用

図5：66歳女性、変形性関節症、右第4指PIP関節

診察上、骨性腫脹、圧痛を認めた。関節エコー上ほぼ全周性に骨棘形成(矢印)および軽度の反応性滑液貯留(★印)を認めたが、明らかな滑膜肥厚、滑膜ドブラシグナルは認めなかった。  
使用機器/プローブ：超音波診断装置HI VISION Ascendus\*2/リニア型高周波プローブEUP-L75  
PIP関節：近位指節関節  
GS：グレースケール  
PD：パワードブラ

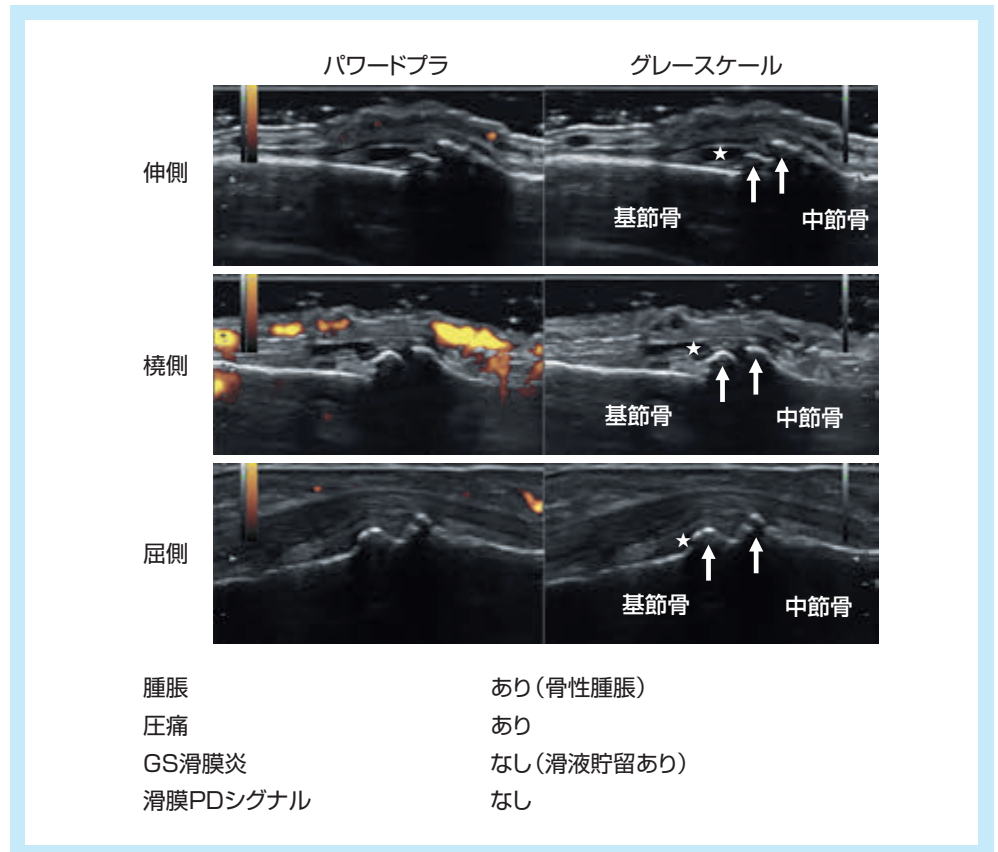


表1：診察評価あるいは関節エコーによる2010年ACR/EULAR RA分類基準を満たす患者数と割合(文献14より抜粋改変)

		診察評価		合計
		RA(-)	RA(+)	
関節エコー (GS $\geq$ 1)	RA(-)	52 (48%)	7 (6%)	59 (54%)
	RA(+)	17 (16%)	33 (30%)	50 (46%)
合計		69 (64%)	40 (36%)	109 (100%)
関節エコー (GS $\geq$ 2/PD $\geq$ 1)	RA(-)	62 (57%)	17 (16%)	79 (73%)
	RA(+)	7 (6%)	23 (21%)	30 (27%)
合計		69 (63%)	40 (37%)	109 (100%)

RA：関節リウマチ  
GS：グレースケール滑膜炎スコア  
PD：滑膜パワードブラシグナルスコア

表2：診察評価あるいは関節エコーによる分類基準の、1年以内にMTXを必要とする症例の同定における診断能(文献14より抜粋改変)

滑膜炎の定義	カットオフ値 $\geq$ 6の場合		ROC曲線のAUC	95% CI	ROC解析によるカットオフ値
	感度(%)	特異度(%)			
腫脹/圧痛	59	79	0.816	0.736-0.896	$\geq$ 6
GS $\geq$ 1	78	79	0.868	0.799-0.936	$\geq$ 5
GS $\geq$ 2	51	94	0.893	0.833-0.953	$\geq$ 4
PD $\geq$ 1	51	94	0.882	0.818-0.947	$\geq$ 5
PD $\geq$ 2	32	97	0.893	0.832-0.953	$\geq$ 4
GS $\geq$ 1/PD $\geq$ 1*	78	79	0.868	0.799-0.936	$\geq$ 5
GS $\geq$ 1/PD $\geq$ 2*	78	79	0.868	0.799-0.936	$\geq$ 5
GS $\geq$ 2/PD $\geq$ 1	56	94	0.893	0.832-0.954	$\geq$ 5
GS $\geq$ 2/PD $\geq$ 2	49	94	0.894	0.834-0.954	$\geq$ 4

\*全てのPD陽性関節はGS陽性であったため、これらの定義による分類基準の診断能はGS $\geq$ 1定義と同一であった。

MTX：メトトレキサート  
ROC：レシーバーオペレーター特性  
AUC：曲線下面積  
CI：信頼区間  
GS：グレースケール滑膜炎スコア  
PD：滑膜パワードブラシグナルスコア

いと感度はやや低下するものの(56%)、特異度が著しく向上することが示された(94%)。従来のRA分類のカットオフ値(≧6点)では、これら2つの滑膜炎定義が最も優れた感度/特異度の組み合わせを示した。レシーバーオペレーター特性(ROC)解析からは、PD≧2を組み合わせた定義を用い、分類基準のカットオフ値を下げる(≧4点)ことで、さらに分類基準の精度が上がることを示唆された(表2)。しかしながら実診療において38関節に網羅的に関節エコーを施行することは必ずしも現実的ではない。オリジナルの2010年ACR/EULAR RA分類基準では、滑膜炎有無の確認の必要な関節にのみ画像診断を施行すること示唆されている。つまり、診察では罹患関節が小関節1/大関節0(罹患関節2点)だが、こわばりのあるMCP関節および手関節に関節エコーを施行することにより、罹患関節が小関節4/大関節0(罹患関節3点)となった、あるいは診察では罹患関節が小関節0/大関節2(罹患関節1点)だが、両膝関節に関節エコーを施行することにより、罹患関節が小関節0/大関節0(罹患関節0点)となった、などの使い方が考えられる。このように関節エコーを柔軟に組み合わせ、RA分類の精度を向上させるためには、共通のカットオフ値(≧6点)に基づいた、診察による罹患関節と同列に扱えるエコー滑膜炎基準が必要である。今回のわれわれの解析より、その判断基準としては、感度の高いRA分類のためにはGS≧1を、特異度の高いRA分類のためにはGS≧2/PD≧1を滑膜炎ありとするのが妥当と考えられた。

#### 4. 関節エコーによる骨びらん検出の意義

単純X線で描出される骨びらはRAにおいて特徴的な構造変化であり、従来の1987年RA分類基準に含まれる所見である<sup>15)</sup>。2010年ACR/EULAR RA分類基準は、骨破壊の出現を防ぐ早期介入を行うことを目的として作成されたため、骨びらは分類基準の点数には含まれず、以前に分類基準を満たす病歴がある症例でのみ分類材料となる<sup>45)</sup>。しかしながらわれわれの検討では、発症3年以内の早期関節炎患者117症例中8例に単純X線で描出される骨びらんを認め、それら

の症例は全例1年以内にMTX治療を受けた。つまり既報のとおり骨びらは発症早期から認められ<sup>16)</sup>、その早期の検出はRA診断の特異度、特に骨破壊ハイリスク症例の診断に寄与することが考えられる。

関節エコーによる骨びらは、OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trial)の超音波タスクフォースにより、関節内で縦断および横断の2平面で観察される関節内の骨表の不連続点と定義されている。関節エコーでは微細な骨表変化も検出され、また不適切なプローブの角度により骨表の連続性が失われることもあるため、2平面以上でその再現性、および3次元的形態を確認することが重要である。

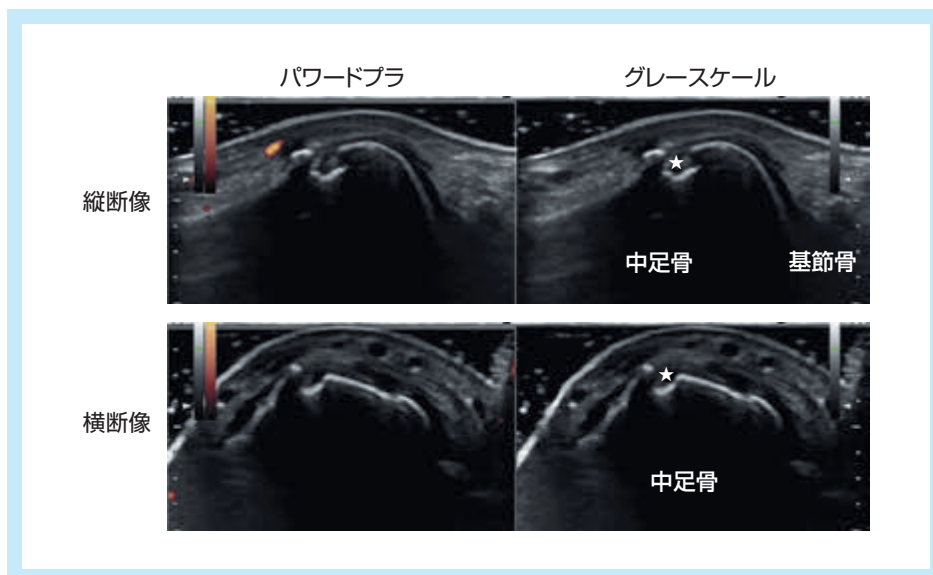
関節エコーでは単純X線写真で検出できない初期の骨びらんを検出できることが示されている<sup>17)18)</sup>。関節エコーで検出される骨びらは高解像度CTにより診断される骨びらんとよく一致し<sup>19)20)</sup>、さらに関節エコーによってのみ検出された骨びらんの一部は、7年間の経過で単純X線で検出される骨びらんとなることが報告されている<sup>19)</sup>。すなわち関節エコーによる骨びらんの評価は単純X線による評価よりも感度が高く、RA診断に役立つ可能性がある。しかしながら骨びらは部位および形状によりRA診断に対する特異性が大きく異なり、OMERACT定義の骨びらんを関節エコーで健常者に認めることがあるため注意が必要である(図6)。いわゆる「RAに典型的な骨びらん」の定義が待たれる。

#### 5. 関節エコーによる鑑別診断

2010年ACR/EULAR RA分類基準の別の問題点として、鑑別診断が各自に委ねられていることが挙げられる。関節エコーはRA以外の関節疾患(変形性関節症、乾癬性関節炎、痛風性関節炎、偽痛風など)の鑑別診断に有用である。特に変形性関節症に代表される変性性/退行性/加齢性変化はRA診療において重要な鑑別病態であるが、関節エコーでは骨表の形態、滑膜肥厚の有無および分布、滑膜血流シグナルの有無により、炎症性/非炎症性病態の区別を診察よりも正確に行

図6：30歳男性、健常者、右第1趾MTP関節(伸側-内側)

無症候性の健常者の右第1趾MTP関節に、関節エコー上2方向で描出される径2mm大の骨びらんを認めた(★印)。滑膜炎病変は認めず、炎症性関節炎の症状、病歴、家族歴を認めなかった。使用機器/プローブ：超音波診断装置Noblus/リニア型高周波プローブL64 MTP関節：中足趾節関節



うことが可能である(図5)。つまり関節エコーは他疾患、他病態の鑑別により、2010年ACR/EULAR RA分類基準の特異性を高めることが期待される。

## 6. おわりに

関節エコーが滑膜炎および骨びらの正確な評価、また鑑別診断の補助によりRA診断の精度を向上させ得ることを述べた。しかしながら関節エコーで得られる画像情報はデータとして得られる診断精度の向上だけではなく、診察技術や単純X線の読影技術の向上、RAの病態のより詳細な理解に寄与すると考えられ、本画像診断の今後の普及が期待される。

※1 Noblusは日立アロカメディカル株式会社の登録商標です。

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

## 参考文献

- 1) Pincus T, et al. : Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum*, 27 : 864-872, 1984.
- 2) Scott DL, et al. : Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis : results after 20 years. *Lancet*, 1 : 1108-1111, 1987.
- 3) Finckh A, et al. : Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis : A meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 55 : 864-872, 2006.
- 4) Aletaha D, et al. : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 62 : 2569-2581, 2010.
- 5) Aletaha D, et al. : 2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 69 : 1580-1588, 2010.
- 6) Funovits J, et al. : The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis : methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*, 69 : 1589-1595, 2010.
- 7) Neogi T, et al. : The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis : Phase 2 methodological report. *Arthritis Rheum*, 62 : 2582-2591, 2010.
- 8) Naredo E, et al. : Assessment of inflammatory activity in rheumatoid arthritis: a comparative study of clinical evaluation with grey scale and power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis*, 64 : 375-381, 2005.
- 9) Salaffi F, et al. : Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis : a comparison with grey scale ultrasonography--a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)*, 47 : 54-58, 2008.
- 10) Marhadour T, et al. : Reproducibility of joint swelling assessments in long-lasting rheumatoid arthritis : influence on Disease Activity Score-28 values (SEA-Repro study part I). *J Rheumatol*, 37 : 932-937, 2010.
- 11) Wakefield RJ, et al. : Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*, 63 : 382-385, 2004.
- 12) Brown AK, et al. : Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission : evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*, 54 : 3761-3773, 2006.
- 13) Brown AK, et al. : An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 58 : 2958-2967, 2008.
- 14) Nakagomi D, et al. : Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis to predict methotrexate requirement. *Arthritis Rheum*, 2012, in press.
- 15) Arnett FC, et al. : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 31 : 315-324, 1988.
- 16) Fuchs HA, et al. : Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*, 16 : 585-591, 1989.
- 17) Hermann KG, et al. : Rheumatoid arthritis of the shoulder joint : comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 48 : 3338-3349, 2003.
- 18) Dohn UM, et al. : Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther*, 8 : R110, 2006.
- 19) Scheel AK, et al. : Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*, 65 : 595-600, 2006.
- 20) Dohn UM, et al. : Detection, scoring and volume assessment of bone erosions by ultrasonography in rheumatoid arthritis : comparison with CT. *Ann Rheum Dis*, 2012.