関節炎の画像評価の進歩と課題

川上 純¹⁾ 川尻 真也¹⁾²⁾ 玉井 慎美¹⁾ 上谷 雅孝³⁾

要 旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の画像評価のゴールド・スタンダードはX線であるが, MRIと超音波検査の重要性は明らかとなってきた. これらはRAの関節障害を早期から正確に捉えることが可能で, RAの早期診断と治療評価に大きく貢献している. 欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) のタスクフォースはRA画像における初めてのリコメンデーションを発表し, この内容はRAの実地診療に大いに参考となる. Subclinical inflammation, 関節裂隙の狭小化と軟骨傷害の評価や画像を用いたトランレーショナル研究の進展が期待される.

[日内会誌 104 : 788~795, 2015]

Key words 関節リウマチ, MRI, 超音波

はじめに

関節炎の画像診断は関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) を中心に急速に進んでいる. 2010 RA分類基準は比較的早期のRA患者を診断可能としたが, これに関節MRIや超音波検査を組み合わせると, より罹病期間が短いRA患者を診断できることも明らかとなった. 一方, 抗リウマチ治療の進歩により, かなりの症例が構造的寛解の基準 [Δ トータルシャープスコア (mTSS) ≤ 0.5] を満たすようになったが, それでも rapid radiographic progression (RRP) (Δ mTSS > 5 もしくは > 3) といわれる関節予後不良群は存在する. RRPの進展阻止はtreat to target (T2T) の治療方針が重要であるが, この

治療効果判定においても, 関節MRIや超音波検査の有用性が示されている. これらを含めて, 欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) のタスクフォースからエビデンスに基づいたRAのマネージメントにおける関節画像診断の使用に関するEULARリコメンデーションが報告されたが, これはRA画像における初めてのリコメンデーションであり, その意義は大きい. 本稿ではこのリコメンデーションをもとに, 近年の関節炎の画像評価の進歩と課題に関して概説する.

1. EULARからのリコメンデーション

表1に昨年のAnn Rheum Dis誌6月号に発表さ

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 リウマチ・膠原病内科), ²⁾同 医歯薬学総合研究科社会医療科学講座公衆衛生学, ³⁾同 医歯薬学総合研究科展開医療科学講座放射線診断治療学
The Cutting-edge of Medicine ; Progress and the issue toward the imaging of arthritis.
Atsushi Kawakami¹⁾, Shin-ya Kawashiri¹⁾²⁾, Mami Tamai¹⁾ and Masataka Uetani³⁾ ; ¹⁾Department of Immunology and Rheumatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, ²⁾Department of Public Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan and ³⁾Department of Radiology and Radiation Research, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan.

表1 RA画像診断の使用に関するEULARリコメンデーション (文献1より改変)

	リコメンデーション	SOR, mean VAS 0-10 (95%CI)	エビデンス・レベル
1	診断に疑いがある場合, RA診断の正確性を向上させるために, 臨床的診断基準に加えてX線検査, 超音波検査やMRI検査を用いる [†] .	9.1 (8.6-9.6)	III
2	超音波検査またはMRI検査で検出される炎症の存在によって, 未分類炎症性関節炎が臨床的RAに進展する可能性を予測する.	7.9 (6.7-9.0)	III
3	超音波検査およびMRI検査は関節炎の検出に関して診察よりも優れており, より正確な炎症の評価のためにこれらの画像技術を考慮すべきである.	8.7 (7.8-9.7)	III
4	手足のX線検査は, 関節破壊を検出するために最初に施行すべき画像検査である. しかし, 従来のX線検査で関節破壊を描出できない場合には, 超音波検査やMRI検査を考慮すべきであり, それにより関節破壊を早期に検出できる可能性がある (特に早期RA).	9.0 (8.4-9.6)	IV
5	MRI検査で検出された骨髄浮腫は, 早期RAにおける関節破壊進行の強力な独立予測因子であり, 関節予後指標としての使用を考慮すべきである. MRI検査や超音波検査で検出された関節炎 (滑膜炎) も, X線やMRI検査, 超音波検査で検出された関節破壊と同様に, さらなる関節破壊進行の予測因子として考慮すべきである.	8.4 (7.7-9.2)	III
6	画像検査で検出される炎症は, 疾患活動性の臨床的症候よりも治療反応性の予測において有用であり, 画像検査を治療反応性の予測に用いることができるかもしれない.	7.8 (6.7-8.8)	III-IV
7	MRI検査や超音波検査は, 診察よりも炎症を高感度に検出できるため, 疾患活動性のモニタリングに有用かもしれない.	8.3 (7.4-9.1)	III
8	関節破壊の定期的な評価を, 通常は手足のX線検査により行うべきである. MRI検査 (あるいは超音波検査) は関節破壊の変化を鋭敏に検出するため, 疾患進行のモニタリングに使用できる.	7.8 (6.8-8.9)	III
9	頸椎病変が臨床的に疑われる患者では, 屈曲位および中立位のX線側面像による頸椎の機能的不安定性をモニタリングすべきである. X線で異常所見陽性あるいは特異的な神経症状と兆候がある場合は, MRI検査を施行すべきである.	9.4 (8.9-9.8)	III
10	MRI検査および超音波検査は, 臨床的寛解状態であっても関節破壊を予測する炎症を検出し得るため, 炎症が持続しているか評価するために使用し得る.	8.8 (8.0-9.6)	III

[†] 他の疾患で説明できない臨床的滑膜炎が1つの関節以上に認められる患者の場合
SOR: strength of recommendation

れたRAのマネジメントにおける関節画像診断の使用に関するEULARリコメンデーションを示す¹⁾. このリコメンデーションは画像モダリティとして, X線, 超音波, MRI, CT, DEXA (dual-emission x-ray absorptiometry), DXR (digital x-ray radiogrammetry), シンチグラフィ, PETを評価し, MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRALを使用し, 各質問についてエビデンスが系統的に検証された. 6,888の参考文献が検証され, 199の研究がシステマティック・レビューの対象となり, 表1にあるように10個の

リコメンデーションがまとめられた. 診断に関しては1と2, 炎症と関節破壊の検出に関しては3と4, 予後予測 (アウトカムと治療反応性) に関しては5と6, 疾患進行のモニタリングに関しては7~9, 臨床的寛解における画像評価に関しては10に述べられている. RA画像評価のゴールド・スタンダードはX線であるが, このリコメンデーションではMRIと超音波検査の有用性が大きく取り上げられている. 本邦は欧米と比較してMRIと超音波検査の普及はめざましく, リウマチ実地臨床においてもこれらは浸透して

図1 早期RA患者：関節造影MRI

きた。そこで、以下ではRAの診断と治療におけるMRIと超音波検査に進展と課題について述べる。

2. RAの診断、炎症、関節破壊におけるMRIと超音波検査

図1に典型的な早期RA患者の両手造影MRI所見を示す。この患者のX線には明らかな骨びらんや関節裂隙狭小化は認められないが、MRIでは滑膜炎、骨髄浮腫（骨炎）、骨びらんがすでに検出される。典型的な早期RA患者の超音波所見を図2に示す。超音波検査では骨内部の炎症は検出できないが（MRIでの骨髄浮腫・骨炎）、滑膜炎や骨びらんの検出感度は高い。グレースケール（gray scale：GS）で肥厚した滑膜がわかり、パワードプラ（power Doppler：PD）では肥厚した滑膜組織内の血流（新生血管）が評価できる。これに加え、MRIと超音波検査ではRAに伴う腱傷害（腱鞘滑膜炎など）も高感度に検

出可能で^{2,3)}、RAの診断（特に早期診断）に有用であることが理解できる。

未分類炎症性関節炎（undifferentiated inflammatory arthritis：UIA）の定義は単一ではないが、UIAからRAへの進展予測に関する研究のシステマティック・レビューでは、MRIによる骨髄浮腫（陽性尤度比4.5）あるいは滑膜炎と骨びらんの両方（陽性尤度比4.8）が存在する場合はRAに進展する可能性が高く、MRIによる滑膜炎を認めない場合はその可能性が低い（陰性尤度比0.2）。同様に、PD評価を含めた超音波検査による滑膜炎の存在はUIAのRA進展を予測する。

図3に、私たちが提唱した、MRIと超音波検査を考慮したRAの早期分類（診断）基準案を示す^{4,5)}。

身体診察での滑膜炎（関節炎）と画像との比較も報告された。超音波検査およびMRIは診察所見よりも高頻度に関節の炎症を検出することができる。手・手指関節においては、診察と比べて超音波検査では2.18倍、MRI検査で2.20倍高頻度に滑膜炎が検出される。しかしながら、

図2 早期RA患者：関節超音波

図3 2010 RA分類基準と超音波検査/MRIを組み合わせたRA分類基準案 (文献4, 5より改変)

これら高感度画像においては偽陽性があることも念頭に置くべきである。表2に私たちの検出結果を示す⁶⁾。

3. RAの予後予測(アウトカムと治療反応性)と疾患進行のモニタリングにおけるMRIと超音波検査

疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modified anti-rheumatic-drugs: DMARDs) による積極的治療を行ったランダム化二重盲検プラセボコン

トロール試験であるCIMESTRA trialなど複数の研究により、ベースラインのMRI骨髓浮腫は関節破壊進行の強力な独立予測因子であることが示され、MRIと超音波検査で検出された滑膜炎も同様に関節破壊進行を予測するという報告もあるが、アダリムマブとメトトレキサート (methotrexate: MTX) で治療し、CTによる骨侵食の進行をみた解析では、MRI骨髓浮腫の方が超音波滑膜炎およびMRI滑膜炎よりも関節破壊進行の予測に有用と報告された⁷⁾。MRIや超音波検査での骨びらんの存在も、その後の関節破壊進行の予後不良因子である。

TNF阻害薬治療における臨床評価、MRIおよび超音波検査の治療反応では、超音波 [SRM (standardised response mean) $-0.37 \sim -0.54$] よりMRI [(滑膜炎SRM $-0.79 \sim -0.92$, 腱鞘滑膜炎SRM $-0.70 \sim -1.02$, 骨髓浮腫SRM $-1.05 \sim -1.24$)] の方が優れていた⁸⁾。NaredoらはTNF阻害薬治療のモニタリングにDAS (disease activity score) 28と同様の28関節においてPD活動性を含めて超音波評価を行い、超音波スコアはDAS28とパラレルに変動することを示したが⁹⁾、これらは機種の性能、造影やPDの有無、

表2 身体診察とMRIでの手指関節炎の評価 (文献6より改変)

MRI		身体診察 Joint injury by physical examination		
		Both swollen and tender joints	Either swollen or tender joints	Normal finding
MRI-proven joint injury	Both bone lesions and synovitis	24	8	29
	Synovitis	81	83	296
	Normal finding	42	67	480

The rate MRI-proven joint injury were detected at 46.9% of sites (521 out of 1,110 sites) which was significantly higher than the joint injury determined by physical examination (27.4%, 305 out of 1,110 sites). $p=1.1 \times 10^{-12}$ by Chi-square test. In addition, a clear positive correlation was noted between the severity of MRI-proven joint injury and that of joint injury by physical examination. $p=1.6 \times 10^{-15}$ and $r_s=0.469$ by Spearman's nonparametric correlation coefficients.

評価法，評価関節などにより結果が異なることにも注意したい。

4. 臨床的寛解におけるMRIと超音波検査

DAS28, ACR (American College of Rheumatology), SDAI (simplified disease activity index) などの臨床的寛解状態において，超音波検査によるPD活動性を15～62%，MRIによる滑膜炎を95～97%，MRIによる骨髄浮腫を25～52%の症例に認め，臨床的寛解状態における超音波PD活動性の残存は，関節破壊進行や再燃のリスクになり，Brownらの報告では，従来DMARDs治療による臨床的寛解症例において1年後の関節破壊と最も関連していたのは超音波検査によるPD活動性であった¹⁰⁾。

5. 今後への課題

RAのマネージメントにおける関節画像診断の使用に関するEULARリコメンデーションにおいても，5つのfuture research agendaとして今後への課題が述べられている。それには適切な診断，予後およびアウトカム予測を行うためには画像評価を行う部位，時期およびスコアリングシステムの検討が必要であること，費用対効果のこと，画像のみに炎症を認めるsubclinical

inflammationのさらなる解析のこと，関節裂隙狭小化や軟骨の評価のこと，撮像の標準化やトレーニングのことが挙げられている。

その中でもsubclinical inflammationは注目を集めている。Subclinical inflammationには滑膜炎，骨髄浮腫，腱鞘滑膜炎などがあるが，検査の簡便性と今までのエビデンスから，超音波におけるPD subclinical synovitisの報告が多い。活動期のRA滑膜組織には滑膜マクロファージ，滑膜線維芽細胞，リンパ球が集簇し，豊富な新生血管を認める。これら活動期RAの組織学的な特徴を超音波ではPDがよく捉えていることを考えると，subclinical synovitisであっても，何らかのバイオマーカーの変動は想定される。非常に深い臨床的寛解を達成したRA患者を対象に3つのバイオマーカーのみで評価した私たちの報告では差異を見出すことはできなかったが¹¹⁾，最近，臨床的寛解患者において超音波検査による活動性滑膜炎とバイオマーカーに関して，興味深い結果が報告された¹²⁾。この報告では両手（PIP関節，MCP関節，手関節）および両膝関節をスキャンし，GS grade 2以上かつPD grade 1以上を超音波による活動性滑膜炎と定義し，バイオマーカーの血清濃度をQuantibody® Human Arrayを用いて測定した。表3にその結果を示すが，活動性滑膜炎を有する症例でangiopoietin-2, VEGF (vascular endothelial growth factor)-

表3 超音波活動性滑膜炎の有無とバイオマーカー濃度の比較 (文献12より改変)

	全体 (n=55)	超音波活動性滑膜炎		P value ^a
		あり (n=25)	なし (n=30)	
Activin A	6,556 (3,012-10,887)	9,186 (4,846-12,297)	4,175 (2,450-10,255)	0.086
ANG	7,670 (6,206-10,496)	8,009 (6,729-10,816)	6867 (5,861-9,421)	0.119
ANG-1	32,622 (28,287-36,705)	34,343 (28,615-39,515)	31,066 (27,977-35,834)	0.210
ANG-2	726.4 (595.8-1014.8)	881 (670-1,072)	702 (536-869)	0.038
Angiostatin	37,409 (30,333-48,183)	34,326 (28,123-46,416)	39,648 (34,243-49,152)	0.111
ANGPTL4	15,120 (6,450-6,464)	1,374 (606-6,030)	2,294 (7,450-7,713)	0.630
bFGF	314 (268-492)	384 (288-675)	295 (265-318)	0.007
CXCL16	849 (739-1,311)	907 (774-1,214)	848 (682-1,454)	0.967
ENA-78	1,186 (813-1,746)	1,146 (871-1,664)	1,241 (780-1,886)	0.927
GRO	9,570 (7,592-12,000)	10,724 (8,644-12,000)	9,284 (7,050-12,000)	0.350
IL-17	10 (0-27)	13 (5-32)	7 (0-25)	0.141
IL-17 F	288 (57-4,888)	344 (59-3,351)	204 (58-4,980)	0.872
IL-18	589 (395-1,066)	741 (463-1,224)	514 (341-890)	0.066
IL-20	259 (92-836)	422 (145-924)	234 (68-727)	0.098
IL-23	249 (176-431)	257 (219-699)	240 (166-323)	0.098
IL-33	14 (4-73)	17 (4-69)	11 (4-83)	0.866
IL-6	149 (93-290)	177 (106-317)	136 (91-226)	0.136
IL-8	30 (21-62)	42 (21-64)	26 (22-46)	0.366
MMP-2	2,738 (1,941-4,050)	3,762 (2,294-5,574)	2,404 (1,915-3,263)	0.027
MMP-9	28,180 (21,104-34,808)	27,370 (23,526-34,009)	29,008 (17,682-35,779)	0.940
PIGF	288 (148-979)	453 (192-1,357)	237 (117-721)	0.043
SDF-1	280 (117-1,554)	750 (164-3,305)	165 (84-1,006)	0.035
TGF- β 1	1,453 (809-2,252)	1,741 (1,065-2,424)	1,196 (649-2,053)	0.089
Tie-1	5,099 (1,647-19,737)	6,841 (1,896-31,161)	4,039 (1,556-12,210)	0.112
Tie-2	14,735 (6,215-32,401)	20,559 (7,426-47,483)	11,436 (4,101-26,744)	0.317
TNF α	6,755 (4,460-12,112)	6,755 (4,539-12,869)	6,362 (4,379-10,507)	0.465
VEGF	1,193 (815-1,990)	1,193 (871-2,178)	1,193 (810-1,911)	0.609
VEGFR-1	485 (308-881)	634 (366-1,001)	471 (278-723)	0.204
VEGFR-2	1,014 (713-1,918)	1,096 (869-1,807)	1,005 (679-1,937)	0.149
VEGF-D	32,097 (17,815-227,618)	63,480 (26,776-600,000)	27,545 (12,517-76,119)	0.018

Data expressed as median (interquartile range). ANG : angiopoietin, ANGPTL4 : angiopoietin-like protein-4, bFGF : basic fibroblast growth factor, CXCL : CC-chemokine ligand, ENA-78 : epithelial cell-derived neutrophil-activating peptide-78, GRO : growth-related oncogene, IL : interleukin, MMP : matrix metalloproteinase, PIGF : placental growth factor, SDF-1 : stromal-cell derived factor-1, TGF- β 1 : transforming growth factor beta-1, Tie : tyrosine-kinase with immunoglobulin-like and endothelial growth factor-like domains, TNF α : tumor necrosis factor alpha, VEGF : vascular endothelial growth factor, VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor. ^aMann-Whitney test.

D, PIGF (placenta growth factor), SDF-1 (stromal cell-derived factor-1), MMP-2 (matrix metalloproteinase-2), bFGF (basic fibroblast growth factor) といった血管新生バイオマーカーが有意に

高値であったが、IL-6など炎症性サイトカイン濃度は差を認めなかった。この結果はPD陽性の subclinical synovitisの細胞生物学的意義を裏づけるものと思われる。

図4 PD滑膜炎と関節破壊：薬剤による差異（文献13より改変）

一方、PD陽性滑膜炎の臨床的意義が、抗リウマチ薬により異なる可能性も示されている。池田らは6カ月間の観察研究で、MTXではX線シャープスコア進行とPDスコアは相関するが、その相関は生物学的製剤（TNF阻害薬とトシリズマブ：特にTNF阻害薬）では認めないと報告した¹³⁾（図4）。生物学的製剤、特にTNF阻害薬では臨床的疾患活動性とX線骨破壊には乖離が生じることが臨床的にいわれている¹⁴⁾、この研究はそれを超音波検査で解析したと考えられ、非常に興味深い。

関節裂隙の狭小化、すなわち軟骨傷害の重要性は、RAに対する生物学的製剤臨床試験のメタ解析において、health assessment questionnaire (HAQ)には骨びらんよりも強く相関することが示されており¹⁵⁾、その臨床的意義は大きい。今後はMRIを用いた評価が大いに期待される¹⁶⁾。

おわりに

RAのマネジメントにおける関節画像診断の使用に関するEULARリコメンデーションを中心に、関節炎の画像評価の進歩と課題に関して概説した。「5. 今後への課題」の項に述べたように、リコメンデーションが発表された後も、次々に新しい知見が報告されている。RAの関節病変を正確に捉えることができるMRIと超音波検査を用いてのトランスレーショナル研究の進展が大いに期待される。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：川上 純；講演料（アッヴィ、MSD、小野薬品工業、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー）、研究費・助成金（プリストル・マイヤーズ）、寄付金（アステラス製薬、小野薬品工業、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー、プリストル・マイヤーズ）

文献

- 1) Colebatch AN, et al : EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 72 : 804–814, 2013.
- 2) Bruyn GA, et al : Ultrasound definition of tendon damage in patients with rheumatoid arthritis. Results of a OMERACT consensus-based ultrasound score focussing on the diagnostic reliability. *Ann Rheum Dis* 73 : 1929–1934, 2014.
- 3) Naredo E, et al : Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 72 : 1328–1334, 2013.
- 4) Tamai M, et al : Combination of MRI-detected bone marrow oedema with 2010 rheumatoid arthritis classification criteria improves the diagnostic probability of early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 73 : 2219–2220, 2014.
- 5) Kawashiri SY, et al : Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 23 : 36–43, 2013.
- 6) Tamai M, et al : Comparative study of the detection of joint injury in early-stage rheumatoid arthritis by magnetic resonance imaging of the wrist and finger joints and physical examination. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 : 436–439, 2011.
- 7) Døhn UM, et al : No overall progression and occasional repair of erosions despite persistent inflammation in adalimumab-treated rheumatoid arthritis patients : results from a longitudinal comparative MRI, ultrasonography, CT and radiography study. *Ann Rheum Dis* 70 : 252–258, 2011.
- 8) Haavardsholm EA, et al : Monitoring anti-TNFalpha treatment in rheumatoid arthritis : responsiveness of magnetic resonance imaging and ultrasonography of the dominant wrist joint compared with conventional measures of disease activity and structural damage. *Ann Rheum Dis* 68 : 1572–1579, 2009.
- 9) Naredo E, et al : Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58 : 2248–2256, 2008.
- 10) 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.
- 11) Kawashiri SY, et al : Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis : power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)* 53 : 562–569, 2014.
- 12) Ramirez J, et al : Patients with rheumatoid arthritis in clinical remission and ultrasound-defined active synovitis exhibit higher disease activity and increased serum levels of angiogenic biomarkers. *Arthritis Res Ther* 16 : R5, 2014.
- 13) Ikeda K, et al : Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis : difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol* 40 : 1967–1976, 2013.
- 14) Smolen JS, et al : Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate : the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 68 : 823–827, 2009.
- 15) Aletaha D, et al : Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis* 70 : 733–739, 2011.
- 16) Døhn UM, et al : The OMERACT-RAMRIS rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging joint space narrowing score : intrareader and interreader reliability and agreement with computed tomography and conventional radiography. *J Rheumatol* 41 : 392–397, 2014.