

トピックス

I. 診断

3. 関節リウマチ早期診断とMRI

川上 純 玉井 慎美 上谷 雅孝 高尾正一郎
藤川 敬太 青柳 潔 江口 勝美

要 旨

単純骨X線は関節リウマチ(RA)の早期骨・関節傷害の検出には不向きだが、これら病変の描出には、MRIがきわめて有用である。MRIで描出される早期RAの骨・関節傷害には、滑膜炎、骨髄浮腫および単純骨X線ではわからない骨浸食があげられる。骨髄浮腫やMRIでの骨浸食は、単純骨X線での骨浸食の前駆病変と考えられており、早期RAの予後予測にも重要な所見である。私たちの前向き症例対照研究でも、骨髄浮腫は炎症反応や抗シトルリン化環状ペプチド抗体(抗CCP抗体)と正の相関を示し、MRIは、RAの早期骨・関節傷害の評価に有用な検査と考えられる。〔日内会誌 94:2052~2056, 2005〕

Key words : 早期関節リウマチ, MRI, 滑膜炎, 骨髄浮腫

はじめに

骨・関節傷害は関節リウマチ(RA)の特徴であり、RAの機能予後および生命予後に関わる重要な因子である。RAとRA以外のリウマチ性疾患(non-RA)との相違点としては、non-RAでは破壊性の関節傷害を来しにくい(もしくは来さない)点が従来よりあげられ、単純骨X線異常所見は、1987年のアメリカリウマチ学会(ACR)RA分類基準にも記載される重要な所見である。しかしながら、早期RAでは単純骨X線での異常所見の検出率は高くはない。近年、RAの早期関節病変を検出する手段として、関節MRI(magnetic

resonance imaging)と超音波検査(US)が目ざされ、滑膜炎や骨髄浮腫および単純骨X線では検出できない骨浸食を検出しようとする有用な画像検査であることがわかってきた。本稿ではRA、特に早期RAにおける関節MRIの意義について概説する。

1. MRIで検出されるRA骨・関節病変(表1)

単純骨X線では進行症例の骨浸食は検出できるが、早期症例の骨変化を検出することはできない(Steinbrocker分類のstage I)^{1,2)}。先述のACRのRA分類基準も、罹病期間が長く骨破壊が進行した典型的なRAとnon-RAを鑑別するためにつくられた基準であり、早期RAに着目した基準ではない。そこで、早期からRAを抽出する試みとして、抗シトルリン化環状ペプチド抗体(抗CCP抗体)の検出³⁾やMRIやUSなどの画像検査が検討されてきた^{1,2)}。USは簡便でベッドサイドでも評価できることが利点だが、検査技術に診断能が

かわかみ あつし, たまい まみ, ふじかわ けいた, えぐち かつみ: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座
うえたに まさたか, たかお せいいちろう: 同 放射線生命科学講座
あおやぎ きよし: 同 健康予防科学講座公衆衛生学分野

表 1. RA の MRI 所見

<ul style="list-style-type: none"> ・単純骨 X 線ではわからない滑膜炎（腱鞘炎や滑液包炎を含む）や骨髄浮腫、骨浸食を検出できる（Steinbrocker 分類の stage I 症例～単純骨 X 線では所見がない症例～でも異常所見が検出できる）。 ・滑膜炎 活動性が強いと造影効果も強く、滑膜容積の測定や dynamic study での E-rate で程度を評価できる。 ・骨髄浮腫 骨髄内の水分の増加を表し、主に周囲の炎症性滑膜組織からの刺激に対する反応と考えられ、また、骨浸食の前駆病変とも言われる。 ・骨浸食 単純骨 X 線ではわからない骨浸食も MRI では検出可能である。 ・簡便なポータブル MRI での評価も試みられている。
--

表 2. RAMRIS でのスコアリング

～手・指関節での、造影 MRI を用いた、滑膜炎と骨変化の評価～

<p><u>滑膜炎</u> radioulnar, radiocarpal, intercarpal-carpometacarpal, 第 2～5 MCP 関節で、各部位 0～3 までスコアリング。 滑膜組織の肥厚を、直接計測する方法もある。</p> <p><u>骨変化</u> 骨髄浮腫、骨浸食、骨欠損 滑膜炎と同様に、スコアリングする。 骨髄浮腫は各部位 0～3 で、骨浸食と骨欠損は各部位 0～10 で評価する。</p>

影響されることや、骨の重なりがある部分は評価が困難という欠点もあり、MRI との比較検討ではやはり骨浸食などの検出率は MRI よりは劣るようである⁴⁾。MRI で検出される骨・関節病変として、滑膜炎、滑膜炎に付随する腱鞘炎や滑液包炎および早期骨変化（骨髄浮腫や単純 X 線では検出できない骨浸食）、骨欠損があげられる^{1,2)}。

1) 滑膜炎、腱鞘炎および滑液包炎

滑膜炎は RA の主要な病態だが、単純骨 X 線では検出できない。しかしながら、MRI は滑膜炎の描出にすぐれている。肥厚した滑膜組織は T1 強調像で低信号、T2 強調像で低～高信号に描出されるが、T2 強調像での信号の違いは活動性炎症や線維化の程度に左右される。一般的に、線維化が少ない場合は比較的高信号に（早期症例など）、また、線維化が強い場合は（慢性期症例など）比較的低信号に描出される¹⁾。後者では通常の T1・T2 強調像で関節液と区別がつかないこ

とがあるが、造影 MRI を用いると、造影効果がある滑膜組織と造影効果がない関節液を明瞭に区別することができる。MRI での滑膜炎の程度を評価する方法としては、滑膜容積の測定と dynamic study による造影効果の計時的測定があげられる。MRI を用いた関節病変の評価は、滑膜炎や骨変化を含め、現在ではほぼすべての関節部位で可能だが、標準的なスコアリングとしては、後述の骨変化の評価も含め、OMERACT 5 Rheumatoid Arthritis MRI Score (RAMRIS) による手・指関節の評価が代表的である（表 2）^{5,6)}。RAMRIS での滑膜炎スコアリングは、手関節で 3 部位と各々の MCP 関節（第 2 から第 5 MCP 関節）において、造影 MRI での滑膜容積を点数化し、これら部位の滑膜炎の程度を評価するシステムである。この評価方法はやや煩雑で、また、容積のみの評価で造影効果の程度を反映できないという問題があるが、この点に関しては、造

表 3. 早期 RA における手・MRI 所見：自経例での評価

早期 RA では非 RA と比較して、
対称性手・指滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸食が強く検出される。滑膜炎の程度も、滑膜炎数や E-rate で評価すると、非 RA より、強く認められる。
早期 RA を、骨髄浮腫が認められる群と認められない群に分けると、骨髄浮腫が認められる群は、
滑膜炎数と E-rate で評価する滑膜炎の程度が強い。
骨浸食の程度が強い。
血液データでは、CRP 値や MMP-3 値が高い。

造影剤の急速静注後の滑膜組織造影効果の計時的変化をとらえる方法が検討されている。造影剤の急速静注時には、S字型のdynamic curveが得られるが、このcurveの立ち上がりの速さ(E-rate)は滑膜組織の血流(小血管増生)と相関し、滑膜炎の活動性を反映すると報告されている^{1,2)}。E-rateによる評価は、先述のRAMRISと比較し標準化はされていないが、このdynamic studyでの造影効果の推移は、治療効果を反映するとも報告されており⁷⁾、RAMRISより簡便な点で普及することが期待される。滑膜炎に加え、腱鞘炎や滑液包炎もRAではよく認められる所見だが、実際、私たちの早期RA症例での検討でも高率にこれらMRI所見は検出されている¹⁾。

2) 骨変化

MRIで検出されるRA早期骨病変として、骨髄浮腫があげられる。骨髄浮腫は単純骨X線ではわからない骨変化であり、MRIではT1強調像で低信号、T2強調像で等～高信号、STIR法で高信号を示す骨内部の境界不明瞭な所見で、造影効果を認める^{1,2)}。これは骨髄内の水分増加を示す所見で、RAでは主に炎症性滑膜組織からの刺激に対する反応性変化と考えられている²⁾。私たちは後述のように早期RA症例で両手・指関節のMRI所見を検討しているが、私たちの検討でも、骨髄浮腫は滑膜炎がある関節を中心に認められている。骨髄浮腫の臨床的重要性は、骨髄浮腫が骨浸食(骨X線およびMRIで検出される骨浸食)の先行病変ととらえられ、またその有無や程度が、その後の単純骨X線で検出される骨破壊と正の相関がある点である^{1,2)}。私たちの早期RA症例

を骨髄浮腫の有無で2群間に分けると、骨髄浮腫がある症例群では、骨髄浮腫がない症例群と比較して、E-rateが高く、また、滑膜炎陽性の関節数が多い特徴が認められた。血清マーカーでは、骨髄浮腫がある症例群では、CRP(C-reactive protein)が高く、マトリックスメタロプロテアーゼ3(MMP-3)が検出される頻度が高かった(表3)。このデータからも、骨髄浮腫が陽性の早期症例は炎症反応が強く、骨破壊が進展しやすいことが示唆される。骨髄浮腫も、その容積に応じて、RAMRISではスコアリングされている。

MRIで検出されるその他の骨病変として、骨浸食と骨欠損があり、特に前者は、単純骨X線では検出できないレベルでも検出できる。単純骨X線での評価では、RA骨破壊は比較的初期から(発症2～3年以内)進行すると言われるが⁸⁾、RAが発症して6カ月以内の早期症例での感受性は低い^{1,2)}。MRIではこのような早期RA症例でも高率に骨浸食を描出可能であり(単純骨X線は正常でも、MRIでは骨浸食が陽性)、このMRI変化が将来の単純骨X線で検出される骨浸食につながると報告されている²⁾。MRIでの骨浸食は、骨皮質欠損およびその近傍の骨髄における限局性の異常信号で(境界は明瞭で、T1強調像で低信号、T2強調像で等～高信号、STIR法で高信号)、造影効果を示す^{1,2)}。これら骨浸食と骨欠損も、RAMRISではスコアリングされている。

以上述べたように、MRIは滑膜炎に加え、単純骨X線では検出が困難な早期RA変化を描出し、このMRIでの病態解析が臨床的にも有用であることが明らかとなった。標準的なスコアリング

表 4. 抗 CCP 抗体を用いた早期 RA の層別化

項目	抗 CCP 抗体陽性 (n = 54)	抗 CCP 抗体陰性 (n = 26)	p value
CRP (mg/ml)	1.34 ± 2.03	2.19 ± 3.33	P = 0.39
MMP-3 (%)	50.0%	38.5%	P = 0.33
滑膜炎数	12.2 ± 6.4	10.3 ± 6.4	P = 0.30
平均 E-rate	7.65 ± 2.97	7.37 ± 2.89	P = 0.67
骨髄浮腫 (%)	64.8%	38.5%	P = 0.03 **
(個数)	2.81 ± 3.53	1.11 ± 2.34	P = 0.01 *

はRAMRISによる手・指関節ではあるが、それ以外の関節部位でのスコアリングの試みや（強直性脊椎炎の脊椎病変スコアリングのある⁹⁾、各々のparameterを用いた研究報告も多い（局所的なE-rateや骨髄浮腫の程度の推移など）。また、従来型のMRIに加え、最近では小型でシールドが不要なポータブルMRIも導入され、その有用性が評価されている¹⁰⁾。

2. MRIを用いたRA早期骨関節病変の評価—当教室での検討—（表3と表4）

関節炎の診断におけるMRIの意義は、RAの鑑別診断および関節傷害の機能予後の推測にあるが、私たちは、関節痛を主訴に当科を受診した症例の前向き症例対照研究で、RAの早期鑑別診断法の確立および関節炎症例の経過を検討している。MRIの撮像部位は、RAでは手・指関節が高率に傷害され、また、先述のようにRAのMRI画像所見の検討も同部位が多いので、私たちは、両手・指関節同時撮像の造影MRIで評価している。これら症例の単純骨X線所見はほぼ正常だが、今までの報告と同じく、MRIでは高率に異常所見が検出されている。今までの検討で、エントリー後12カ月フォローアップして、12カ月後の診断でRAと非RAに分けられた2群間で比較検討すると、RAでは非RAと比較してMRIでの、

1. 対称性手・指滑膜炎
2. 骨髄浮腫
3. 骨浸食

が有意に、かつ、高率に検出された。しかしながら、対称性手・指滑膜炎は非RAでも30%以上の症例で検出されることや、骨髄浮腫と骨浸

食は陽性率が70%以下であったので、私たちは、MRI所見に血清マーカーを組み合わせて、関節炎の早期鑑別診断を試みた。血清マーカーでは、抗CCP抗体、IgM-RFおよびマトリックスメタロプロテアーゼ3（MMP-3）がRAと非RAの鑑別に有意なマーカーであったが、多変量解析を用いると、MRIでの対称性手・指滑膜炎、MRIでの骨髄浮腫もしくは骨浸食、血清マーカーでの抗CCP抗体もしくはIgM-RFの3項目が、RAと非RAの鑑別に有用な項目であることが示された。現在、これら項目をスコアリングし、データの妥当性を検討中である。

私たちは、早期鑑別診断に加え、血清マーカーとMRI所見との相関性についても検討した。早期RAにおける抗CCP抗体の意義として、抗CCP抗体陽性症例は、同抗体陰性症例と比べて、その後の骨破壊が進展しやすいと報告されている¹¹⁾。私たちの現在までの検討でも、抗CCP抗体が陽性の早期RA症例は同抗体陰性症例と比較して、骨髄浮腫の頻度と個数が有意に高かったが、E-rateと滑膜炎数で評価した滑膜炎の程度は、抗CCP抗体の有無では差異はなかった¹²⁾。私たちの検討は、RAMRISでの標準化されたスコアリングではなく、簡便な指標を用いたものではあるが、RAの骨破壊が滑膜炎とは別の機序で誘導される可能性を示す興味深い結果と考えられる。今までの研究でも、RAの病変の主座は滑膜組織に加え、骨髄での自己免疫反応が重要との考察もあり¹³⁾、私たちの今回の結果を支持するものと考えられる。

おわりに

早期RAの関節MRI所見について概説した。MRIは、RA早期関節病変を検出でき、また、RA関節病変の進展を予測できる可能性もある。また、血清マーカーを組み合わせることで、より正確に、関節炎を早期から鑑別診断できる可能性もある。RAの予後の大部分は骨関節傷害に依存しているが、最近の臨床研究では、RAの治療成績は発症早期の症例ほどよいことも判明してきた¹⁴⁾。これらの事実は、RAにおける早期診断・早期治療の重要性を強く示唆し、MRIはRAの骨関節傷害の評価に重要な位置をしめるものと考えられる。

文 献

- 1) 上谷雅孝, 他: 関節リウマチのMRI: 滑膜炎と骨変化の評価. 関節外科 23: 1014-1021, 2004.
- 2) McQueen FM: Magnetic resonance imaging in early inflammatory arthritis: what is its role? Rheumatology 39: 700-706, 2000.
- 3) van Gaalen FA, et al: Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: A prospective cohort study. Arthritis Rheum 50: 709-715, 2004.
- 4) Hoving JL, et al: A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hands in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 31: 663-675, 2004.
- 5) Lassere M, et al: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 3: An international multicenter reliability study using the RA-MRI score. J Rheumatol 30: 1366-1375, 2003.
- 6) Conaghan P, et al: OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging studies. Exercise 4: An international multicenter longitudinal study using the RA-MRI score. J Rheumatol 30: 1376-1379, 2003.
- 7) Reece RJ, et al: Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging. Arthritis Rheum 46: 366-372, 2002.
- 8) 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.
- 9) Braun J, et al: Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab. Evaluation of a new scoring system. Arthritis Rheum 48: 1126-1136, 2004.
- 10) Crues JV, et al: Identification of wrist and metacarpophalangeal joint erosions using a portable magnetic resonance imaging system compared to conventional radiographs. J Rheumatol 31: 676-685, 2004.
- 11) Visser H, et al: How to diagnose rheumatoid arthritis early: A prediction model for persistent (erosive) arthritis. Arthritis Rheum 46: 357-365, 2002.
- 12) Tamai M, et al: The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with MRI detection of bone marrow oedema in early-stage rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, in press.
- 13) Tomita T, et al: Establishment of nurse-like stromal cells from bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: indication of characteristic bone marrow microenvironment in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 38: 854-863, 1999.
- 14) Korpela M, et al: Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study. Arthritis Rheum 50: 2072-2081, 2004.