

2. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al (1999) A trial of etanercept, a recombinant human tumor necrosis factor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Eng J Med* 340:253–259
3. Choy EH, Panayi GS (2001) Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 344:907–916
4. Mooney DP, O'Reilly M, Gamelli RL (1990) Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg* 211:124–129
5. Salomon GD, Kasid A, Cromack DT, Director E, Talbot TL, Sank A et al (1991) The local effects of cachectin/tumor necrosis factor on wound healing. *Ann Surg* 214:175–180
6. Mori R, Kondo T, Ohshima T, Ishida Y, Mukaida N (2002) Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leukocyte infiltration. *FASEB J* 16:963–974
7. Takashima K, Tateda K, Matsumoto T, Iizawa Y, Nakao M, Yamaguchi K (1997) Role of tumor necrosis factor alpha in pathogenesis of pneumonia in mice. *Infect Immun* 65:257–260
8. Rothe J, Lesslauer W, Lotcher H, Lang Y, Koebel P, Kontgen F (1993) Mice lacking the tumor necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature* 364:798–802
9. Tite JP, Dougan G, Chatfield SN (1991) The involvement of tumor necrosis factor in immunity to *Salmonella* infection. *J Immunol* 147:3161–3164
10. Seo SH, Webster RG (2002) Tumor necrosis factor alpha exerts powerful anti-influenza virus effects in lung epithelial cells. *J Virol* 76:1071–1076
11. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO (2006) Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 36:159–167
12. den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, de Jong E, de Rooij DR, Wymenga A et al (2007) Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. *J Rheumatol* 34:689–695
13. Means RT Jr (2003) Recent development in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep* 2:116–121
14. Jongen-Lavrencic M, Peeters HR, Wognum A, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ (1997) Elevated levels of inflammatory cytokines in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis and anemia of chronic disease. *J Rheumatol* 24:1504–1509
15. Papadaki HA, Krikikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD (2002) Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improving following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 100:474–482
16. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al (2008) American college of rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 15: 762–784
17. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N (2007) Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17:451–458
18. Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ (2005) Tumor necrosis factor $\alpha$  antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 64:650–651
19. Bibbo C, Goldberg JW (2004) Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 25: 331–335
20. Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, Lohse A, Lehuede G, Garbuio P et al (2005) Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 64:1378–1379
21. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V et al (2006) Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 55:333–337

For reprint orders, please contact: [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com)

# Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success

*"Should rheumatologists be responsible for the management of depressive symptoms of their patients? The answer is definitely yes."*

According to the guidelines by the American College of Rheumatology, the goals of managing rheumatoid arthritis (RA) are to prevent joint damage and loss of function, and to decrease pain [1]. Should rheumatologists be responsible for the management of depressive symptoms of their patients? The answer is definitely yes.

Depression is a common comorbidity in patients with RA, with a prevalence of 13–20% [2,3]. Patients with RA are twice as likely to be depressed as people in the general population [4]. Depression is commonly associated with pain [5], which is a chief complaint of RA, along with poor prognosis [4]. The importance of assessing depression among RA patients has been repeatedly proposed [3,6]. However, according to a recent article by Sleath *et al.*, rheumatologists rarely discuss depression with their patients during medical visits [7].

*"Data indicated that both inflammation and depression severity were significantly associated with pain, even after adjustment for clinical covariates in regression analyses."*

We examined the association between pain and depression in 218 outpatients with RA [8,9]. The level of inflammation was measured by C-reactive protein (CRP), and depression was assessed using the Beck Depression Inventory (BDI-II), a validated self-report scale of depression [10]. Data indicated that both inflammation and depression severity were significantly associated with pain, even after adjustment for clinical covariates in regression analyses. In logistic analysis, the combined effects of inflammation and depression in the presence of severe pain were linearly increased by the CRP level and depression severity, independently.

Two different kinds of persistent pain are known to exist: nociceptive/inflammatory pain and neuropathic pain [11]. While nociceptive/

inflammatory pain is caused by injury or inflammation-stimulating nociceptive receptors at the periphery of the nervous system, neuropathic pain occurs as a result of lesion or dysfunction of the peripheral or central nervous system [12]. Our findings support the coexistence of the two kinds of pain in RA patients. Nociceptive pain is responsive to anti-inflammatory therapy, whereas neuropathic pain is complicated and difficult to treat. Antidepressant and antiepileptic drugs are commonly prescribed for neuropathic pain [13]. Also, nonpharmacological treatments, such as cognitive-behavioral therapy, are solely or additionally available. However, there is no sovereign remedy for neuropathic pain. Patients should be treated physically and mentally, based on the formulation of each patient's problems [5].

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease, the etiology of which is not fully understood. There has been no fundamentally curative therapy for RA for a long time. Currently, dramatic improvements in biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) enable us to achieve remission in most cases. When treatment is started at an early stage, an increasing number of RA patients can obtain disease control without joint damage. If DMARD therapy is started without delay, the prevalence of depression among RA patients might be decreased and the impact of depression on RA prognosis could be minimized. However, DMARDs have their side effects. Due to their toxicities, they cannot be prescribed for patients who have liver and/or kidney dysfunctions. Patients suffering from infectious diseases are also unable to take DMARDs. Some patients must discontinue DMARD therapy due to severe side effects or cost constraints.

We are at the next stage of considering ways to support those patients who cannot benefit from DMARDs. Support for the psychological



**Masayo Kojima**

Author for correspondence:  
Department of Public Health,  
Nagoya City University Graduate  
School of Medical Sciences, Mizuho,  
Nagoya, 467-8601, Japan  
Tel.: +81 52 853 8176  
Fax: +81 52 842 3830  
[masayok@med.nagoya-cu.ac.jp](mailto:masayok@med.nagoya-cu.ac.jp)



**Toshihisa Kojima**

Department of Orthopedic Surgery,  
Nagoya University, School of Medicine



**Naoki Ishiguro**

Department of Orthopedic Surgery,  
Nagoya University, School of Medicine



**Toshiaki A Furukawa**

Department of Psychiatry and  
Cognitive-Behavioral Medicine,  
Nagoya City University Graduate  
School of Medical Sciences

future  
medicine part of fsg

problems for such patients is essential. Moreover, since depression is known to be associated with poor adherence to drug treatment, patients who were experiencing depressive symptoms before the initiation of therapy, are more likely to have problems. Therefore, to achieve the best RA management, psychological assessment and support are equally necessary for all patients.

It is argued that rheumatologists do not have enough time to assess their patients' depressive symptoms in the clinic [6]. However, simple questionnaires such as the Primary Care Evaluation of Mental Health Disorders Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [14], Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [15] and BDI-II [10] exist, which are validated depression screening tools and take only 2–5 min to be completed in the primary care setting [16]. Additionally, two specific questions are commonly used to screen for depression [17]. First, for example, a patient can be asked, 'during the past month, have you often been bothered by feeling down, depressed, or hopeless?', or 'during the past month, have you often been bothered by little interest or pleasure in doing things?' If patients endorse any of the two questions, they may at least have mild depression and should be assessed further.

*“The association between systemic inflammation and depression has attracted attention because they share some physiological process and may have some common role in the development of cardiovascular disease.”*

According to the consensus statement of the UK experts in the management of depression in general practice [18], patients who have moderate-to-severe depression should take antidepressant medication. It is not conclusively known whether patients with mild depression should be treated with antidepressants. Counselling and psychosocial approaches are necessary for all patients who endorse depressive symptomatology.

Some small clinical trials have reported the benefits of tricyclic antidepressants in the management of depression and pain control among RA patients, and most selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin–noradrenaline reuptake inhibitors are suggested for the treatment of fibromyalgia syndrome [19]. Compared with traditional tricyclic antidepressants, SSRIs and serotonin–noradrenaline reuptake inhibitors are less

toxic and have fewer side effects; therefore, they are popular among elderly and physically ill patients. However, there is little evidence regarding treatment of RA patients using these medications. Further controlled studies are required to determine the optimal use of antidepressants for the management of depression and pain control among RA patients.

The association between systemic inflammation and depression has attracted attention because they share some physiological processes and may have some common role in the development of cardiovascular disease (CVD) [20]. Experimental studies support the bidirectional associations between depression and inflammation involving the neuroendocrine and autonomic nervous systems [21]. RA patients commonly experience both depression and inflammation. Moreover, CVD is a common comorbidity among RA patients and is the leading cause of premature death among RA patients. Although the mechanism of increased CVD risk among RA patients has not been fully disclosed, it is suggested that chronic systemic inflammation plays a major role [22]. Depression is an established risk factor for the development and prognosis of CVD. Even though depression and CVD are both common comorbidities in RA patients, depression has rarely been discussed in relation to the increased risk of CVD in RA. A recent empirical study suggests a possibility of SSRIs as anti-inflammatory drugs for RA patients [23]. RA patients may experience additional benefits from antidepressants in decreasing depressive symptoms that may prevent premature CVD mortality.

In conclusion, rheumatologists must pay attention to their patients' depressive symptoms and provide appropriate guidance, including referrals to specialists, if necessary. Future studies should help clarify the best way to manage depression associated with RA and the extent to which such treatment may benefit RA patients.

#### **Financial & competing interests disclosure**

*The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.*

*No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.*

## Bibliography

Papers of special note have been highlighted as:

▪ of interest

▪▪ of considerable interest

- 1 American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum.* 46(2), 328–346 (2002).
- 2 Dickens C, McGowan L, Clark-Carter D, Creed F: Depression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosom. Med.* 64(1), 52–60 (2002).
- 3 Sheehy C, Murphy E, Barry M: Depression in rheumatoid arthritis – underscoring the problem. *Rheumatology (Oxford)* 45(11), 1325–1327 (2006).
- Excellent review presenting the importance of managing depression in rheumatoid arthritis (RA).
- 4 Ang DC, Choi H, Kroenke K, Wolfe F: Comorbid depression is an independent risk factor for mortality in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 32(6), 1013–1019 (2005).
- 5 Clark MR, Treisman GJ: Perspectives on pain and depression. In: *Pain and Depression*. Clark MR, Treisman GJ (Eds). Karger, Basel, Switzerland, 1–27 (2006).
- 6 Wolfe F: Psychological distress and rheumatic disease. *Scand. J. Rheumatol.* 28(3), 131–136 (1999).
- 7 Sleath B, Chewning B, de Vellis BM *et al.*: Communication about depression during rheumatoid arthritis patient visits. *Arthritis Rheum.* 59(2), 186–191 (2008).
- Study examining whether rheumatologists and RA patients with depressive symptoms communicate about depression.
- 8 Kojima M, Kojima T, Ishiguro N *et al.*: Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *J. Psychosom. Res.* 67(5), 425–431 (2009).
- 9 Kojima M, Kojima T, Suzuki S *et al.*: Depression, inflammation, and pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 61(8), 1018–1024 (2009).
- Results show that depression severity and inflammation may have independent effects on perceived pain.
- 10 Beck AT, Steer RA: *Manual for the Beck Depression Inventory-II*: Psychological Corporation, San Antonio, TX, USA (1996).
- 11 Pace MC, Mazzariello L, Passavanti MB, Sansone P, Barbarisi M, Aurilio C: Neurobiology of pain. *J. Cell Physiol.* 209(1), 8–12 (2006).
- 12 Merskey H, Lindblom U, Mumford JM: Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. *Pain Suppl.* 3, 215–221 (1986).
- 13 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 118(3), 289–305 (2005).
- 14 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB: The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* 16(9), 606–613 (2001).
- 15 Zigmond AS, Snaith RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67(6), 361–370 (1983).
- 16 Nease DE Jr, Maloin JM: Depression screening: a practical strategy. *J. Fam. Pract.* 52(2), 118–124 (2003).
- Review summarizing the characteristics of major depression screening tools.
- 17 Whooley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS: Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. *J. Gen. Intern. Med.* 12(7), 439–445 (1997).
- 18 Paykel ES, Priest RG: Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *Br. Med. J.* 305(6863), 1198–1202 (1992).
- Guidelines for the management of depression in general practice.
- 19 Uceyler N, Hauser W, Sommer C: A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 59(9), 1279–1298 (2008).
- 20 Carney RM, Freedland KE, Veith RC: Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom. Med.* 67 (Suppl. 1), S29–S33 (2005).
- 21 Raison CL, Capuron L, Miller AH: Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* 27(1), 24–31 (2006).
- 22 Grundtman C, Hollan I, Forre OT, Saatvedt K, Mikkelsen K, Lundberg IE: Cardiovascular disease in patients with inflammatory rheumatic disease is associated with up-regulation of markers of inflammation in cardiac microvessels and cardiomyocytes. *Arthritis Rheum.* 62(3), 667–673 (2010).
- 23 Sacre S, Medghalchi M, Gregory B, Brennan F, Williams R: Fluoxetine and citalopram exhibit potent antiinflammatory activity in human and murine models of rheumatoid arthritis and inhibit toll-like receptors. *Arthritis Rheum.* 62(3), 683–693 (2010).
- Study examining the antiarthritic potential of two selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine and citalopram, in murine and human RA tissue.

各論

# 8. 変形性膝関節症の治療：関節内注射(ヒアルロン酸, ステロイド)の有効性と使い方

石黒 直樹

KEY WORD

- Hyaluronic acid
- osteoarthritis
- intra-articular injection
- steroid

SUMMARY

変形性膝関節症(OA)の治療は、①関節症状に対する治療、すなわち、疼痛抑制治療(symptom modifying effect)と、②関節軟骨破壊抑制治療(structure modifying effect)から成立する。ヒアルロン酸(HA)は関節液中では関節液粘張性の保持に重要で、低分子化は潤滑機能の低下に直結する。HAの消失は摩耗や関節軟骨破壊の大きな原因となる。関節内に投与されたHAによる関節液の粘性改善は薬効を考える上で大きな要素である。一方、関節注入HAに生物学的な意義を評価し、関節軟骨の破壊が抑制されるとの議論もある。ステロイド関節注射は、短期的にはHA注射に比較して効果に勝るが、合併症が多く、かつ全身的な影響も無視できない。頻回投与を避け、必要最低限の回数に留めるべきである。OAHA注入療法はEBMの点からも推奨できる治療である。

### はじめに

高齢化社会では変形性膝関節症(以下OA)は有病率が高く、極めて重要な疾患である。臨床症状を伴い、日常生活で問題となるようなOAは一般的に膝関節に多くみられる。OAは、X線診断と臨床症状が時として乖離を示すことが知られている。OAは主に軟骨局所における機械的ストレス、代謝変化、加齢、遺伝的背景などの複合的な原因をもとに発生する変性疾患である。炎症に伴う関節液の貯留や滑膜におけるヒアルロン酸(以下HA)合成の低下により、軟骨面における潤滑が不良となり、これが機械的ストレスの増大につながり、軟骨変性が加速さ

せる。OAでは、軟骨の破壊と骨棘形成などの修復反応が同時に進行する複雑な病態を示す。

一般的に進行は長期にわたり、病初期には明確な症状を起こさないうちに過ぎ、進行して関節症状、特に炎症、水腫などを主訴に、医師を訪れて診断される例も多いと考えられる。このことは軟骨組織が神経終末を欠き、軟骨の損傷や破壊だけでは疼痛を感じないことと関連をもつと考えられる。OAの痛み症状は軟骨組織以外の滑膜、骨、関節包で見られる炎症が原因で起こっている。しかし、この炎症を起こした原因が軟骨の破壊であることは忘れてはならない。OAに対して局所療法としての関節内注射は、日常臨床ではしばしば用いられる治療手段であ

■いしくろ なおき 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医科学運動形態外科学整形外科

る。ここではその問題点と限界について述べる。

## 変形性膝関節症の治療

OA 膝治療は 2 つの要素から成立している。臨床では OA 膝患者の受診動機は痛みで、決して軟骨破壊ではない。軟骨消失を主訴に来院する患者はいない。したがって、臨床上の主眼は疼痛対策におかれる。しかし、OA には軟骨の破壊による症状出現という面があって、軟骨破壊を抑制することは症状悪化を防止し、予後に大きな影響をもつことは明らかである。OA 治療での真の目標は軟骨破壊の抑制にあるといっても過言ではない。OA 治療は、①関節(炎)症状に対する治療、すなわち、疼痛抑制治療 (symptom modifying effect) と、②関節軟骨破壊抑制治療 (structure modifying effect) とに分けられる。前者には経口薬ではアセトアミノフェン、非ステロイド性抗炎症薬などが使用される。後者にはいわゆる DMARD (Disease modifying anti-OA drug、または SMORD、Structure modifying anti-OA drug) といわれる薬剤の可能性が検討されている。しかし、現在軟骨破壊抑制効果を臨床的に十分に証明できた薬剤は存在しない。

## OA に対する関節注入治療

過去には多くの薬剤が関節内注入治療薬として用いられてきた。副腎皮質ステロイドは強力な抗炎症効果を有し、水腫や炎症を伴う OA 患者治療には有効であるが、頻回投与による軟骨のプロテオグリカンやコラーゲン合成抑制などによる軟骨変性の加速が懸念される。一方、HA は生体内で広く分布し、特に関節軟骨ではアグリカン分子が結合し軟骨組織の粘弾性に関与する。関節液では濃度と分子量が粘張度に関係し、関節の潤滑に貢献する。HA の産生低下と低分子化は関節の潤滑機能低下に直結し、摩擦や関節軟骨破壊の大きな原因となる。したがって OA 膝患者への HA の局所注入は、軟骨や関節液の粘張性を回復させる効果が期待できる。

また、もともと生体分子であるので副作用も少なく、注射手技での化膿性関節炎発症を除けば安全な治療法と考えられている。以上の理由からわが国では、高分子 HA の関節内注入は広く利用されている。ステロイドはその消炎・除痛効果については、有効性は広く知られている。しかし、一方で頻回投与による副作用の問題が指摘されている。特に中止すべき問題として、①関節症の増悪、②全身的な影響の 2 点を強調したい。用いられる薬剤によっても異なるが、特に後者の全身的影響は無視されがちであるが、極めて大きく副腎機能不全を起こし得ることを強調したい。

## HA 関節内注射の有効性

関節液中では、HA は関節液粘張性の保持に重要である。関節内に投与された HA の作用機序として、関節液の粘性改善は大きな要素と思われる。関節液の粘張度は関節表面での潤滑に関わり、潤滑能力の低下は関節表面の摩擦を引き起こす。従来での HA 関節注入薬の位置づけは Viscosupplement (lubricant) による治療、したがって医薬品よりむしろ device として考えられている。しかし、動物実験では薬理作用が認められ、アグリカンの分解抑制やプロテオグリカン・コラーゲン合成促進作用などの軟骨保護作用、軟骨細胞のアポトーシスの抑制、炎症性サイトカインの産生抑制、MMP などの破壊酵素の産生抑制など、多岐にわたることが示されている。また、活性酸素類や NO などに対するスカベンジャー作用など、新たな HA の作用もみつかっている。

HA の有用性については、ワラセ対照 (重盲検比較試験をはじめとする多くの臨床試験から meta analysis が発表されている。Wang らは 12 のプラセボ対照盲検臨床試験の meta analysis 結果から、HA 関節注入治療はプラセボ治療に対して OA の疼痛と機能での症状改善効果が有意に優れると結果を得ている (図 1)。しかし、同時に臨床試験間での結果のばらつきや方法論での質的に低い単盲検試験や単施設試験で、

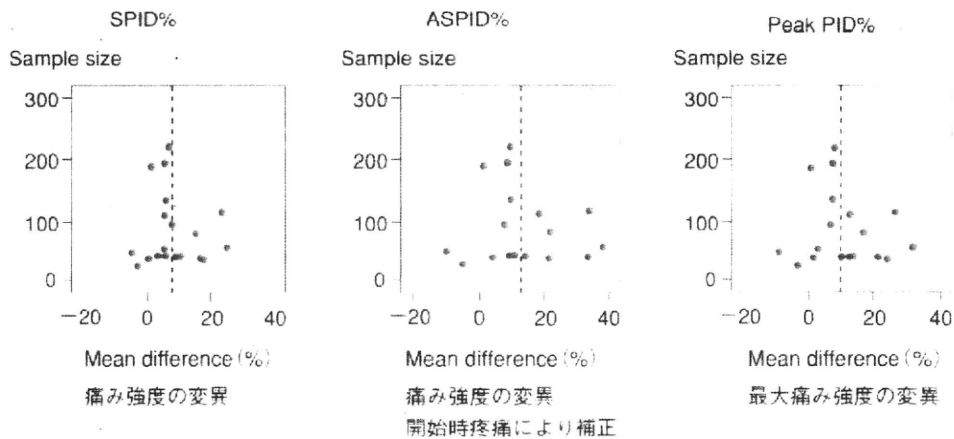


図1 HA関節注入治療の効果を efficacy scores として評価した Funnel plots (文献3より改変引用)  
 HA 治療群と placebo 群との平均的相違を横軸に示す。それぞれ dots は個別の trials を示す。波線は placebo 群と比較して効果の違いの平均値を示す。個別では placebo 群を超えないものもあるが、平均的には placebo 群より優れることが理解できる。  
 SPID%：痛み強度の変異の総和/最大の痛み強度×研究期間；臨床研究期間の全般改善度を示す。  
 ASPID%：痛み強度の変異の総和/baseline の痛み強度×研究期間；症例組込み時の痛みにより補正した値。  
 peak PID%：最大の痛み強度変異/最大の痛み強度；最大の痛みに対する効果。

HA 治療に良好な結果が得られている点を指摘している。この解析で興味深いのは、65 歳以上の患者と X 線での高度な関節裂隙狭窄小化を示す例では、効果が少ないと結論している点である。分子量の違い薬剤間での相違については解析に至っていない。Bellamy らは、やはり疼痛と機能、患者全体評価での改善効果が HA 関節注入治療にあると結論している。特に、注射終了後 5-13 週においてその効果が著しいとしている。Arrich らもほぼ同等な結論で、OA 治療での有用性を強調している。Lo らはいわゆる publication bias の関与が大きいと見て、HA 関節注入治療はプラセボ対照に対してわずかな有効性しか見出せないと結論した。およそ効果の 80% が関節注射手技によるプラセボ効果であると結論づけている。さらに、高分子 HA 薬は低分子薬より治療効果があると推定されるが、それも試験間のばらつきが大きく結論には至らないとしている。種々の議論があるが、X 線評価で関節裂隙狭窄小化が進んだ進行例や高齢者には、HA 関節注射のみでは疼痛、機能改善効果は限られると考えるのが妥当であろう。

### HA とステロイド薬関節注射との比較

ステロイド薬関節内単回もしくは複数回投与と HA 薬剤の週 1 回 3 週の複数回投与の臨床症状の改善効果を、中期的に比較した臨床試験結果が複数報告されている。いずれの結果もステロイド薬と比較して疼痛症状、機能改善の面で HA 薬剤複数回投与は勝るとも劣らない効果が 3 カ月、6 カ月後に得られたというものである。これらの研究では、治療開始後 3 カ月ないし 6 カ月後に評価するという点が大きく関与している可能性を指摘したい。短期的には劇的な症状改善が期待できなくとも、やや長い目でみればステロイド関節投与と同等な効果が期待できることになる。Bannuru らは meta-analysis において時間経過を中心に検討して、2 週までの短期的にはステロイドが高い有効性を示すが 4 週ではほぼ同等、それ以降は HA 薬剤の効果が勝ると結論している (図 2)。合併症では HA 薬剤と比較して多く、関節症の増悪はよく知られている。以上を考え合わせると、ステロイド関節注射の使用はできるだけ少なく、かつ間

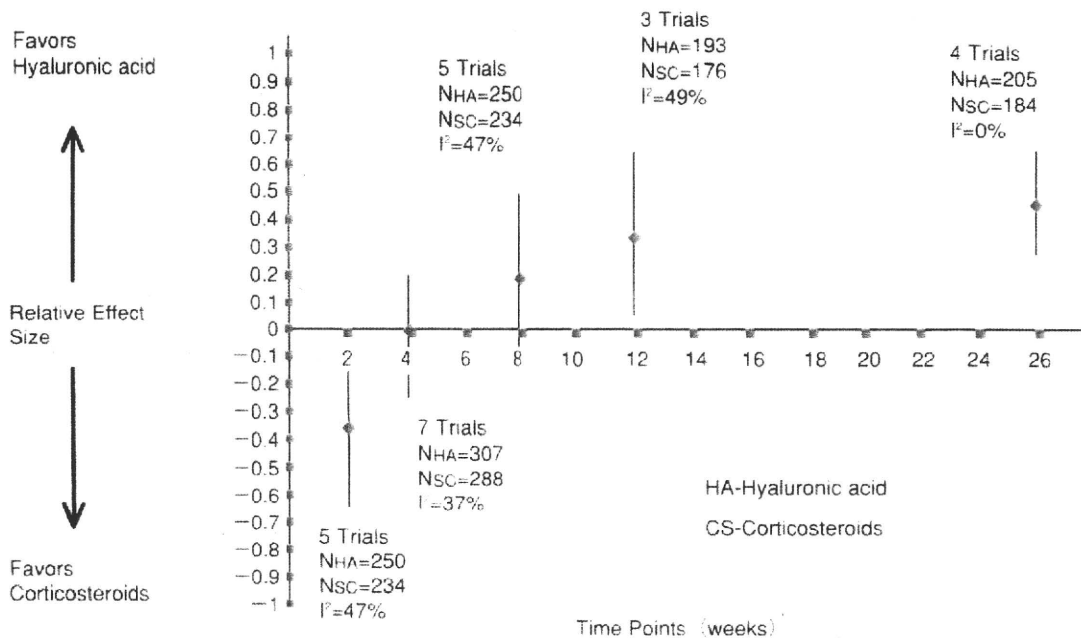


図2 HAとステロイド関節内注射の効果の時間経過(文献9より改変引用)

過去のRCTの結果を時間経過に関わる症状変化としてとらえてMeta analysisを行った結果、横軸を時間経過として両治療の優位性を示している。当初はステロイドが優位であるが(下方にあるのがステロイド優位)、4週以降になると同等もしくはHA関節内注射が効果の点で優れていることがわかる。最大6カ月後でもステロイドに比較して優位な効果がみられている。

筋を十分に空ける必要(最低でも6週以上)がある。HA関節注射はEBMの観点からみると、X線で関節隙の狭小化が比較的軽度であり、若年の患者(65歳以下が望ましい)の疼痛と機能の改善に効果がある治療として推奨できる。

### 筆者の勧める治療法

筆者は一般的には1-2週に1回の割合で、6回までの関節注射を行っている。リドカインとの併用により除痛効果の増強も考えられるが、HA自体にも除痛効果が期待できる。リドカインの使い回しは感染の原因となり得るから使用していない。関節炎が強く水腫、局所熱感を伴う症例には、ステロイドの合併症(感染、血糖上昇、結晶性関節炎)につき説明して、排液などの処置後に懸濁性のステロイドエステル結晶を製剤化した長時間作用型の懸濁性ステロイド薬をリドカインと併用して初回に限り使用し

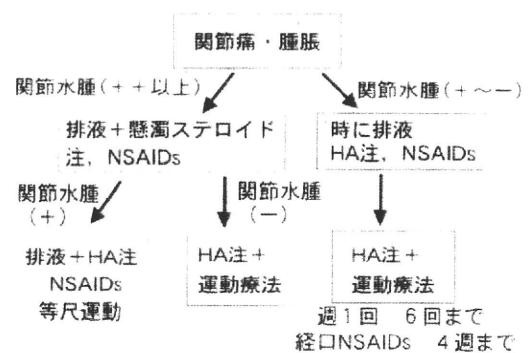


図3 HA, ステロイド関節内注射の使い分け  
炎症状態が強く、高度な水腫を伴う場合のみ初回にステロイドの関節内注射を行っている。

ている(図3)。この場合、リドカインは5mLハイアルを使用して残りは破棄する。それ以降では排液は必要時行うが、HA薬剤のみを関節注入薬として使用している。一般的に回数を重ねると、関節液貯留の減少と関節液成分の改



善が観察される。関節液曳糸性は粘張性回復のよい指標である。排液した関節液を注射器から膿盆に極少量垂らせば観察できるので、ぜひ実施していただきたい。合併症としての、①感染性関節炎、②関節血腫、③投与時反応などが挙げられるが、③は稀である。化膿性関節炎は短期間で関節機能を廃絶に至らしめる。したがって注射後関節局所の熱感、腫脹、疼痛が生じればただちに来院するように指導することが必要である。

- 消毒薬にはヨウ素系などの殺菌効果が強く、持続性のあるものを選択する。
  - 注射部位周辺の十分に広い範囲に消毒を行う。
  - 皮膚に外傷や湿疹のある患者には避ける。
  - 器具は消毒液（ザプル）を使い捨て（使い捨て）を用い、再利用しない。
  - 注射後は入浴を避け、穿刺部位の清潔を保つよう指導する。
- などの原則を守るようにしている。

## おわりに

HAの関節内注入療法は副作用が少なく、関節疼痛、機能改善を目的とする有効な治療法である。患者全体評価からも有用性は高いと判断される。ステロイド関節注射は頻度と回数に制限を設ける必要がある。合併症の点から繰り返して行われる治療手段ではない。変形性関節症に対するHA注入療法は、EBMの点からも推奨できる治療の一つである。

## 文 献

1) Altman RD et al ; Group for Respect of Excei-

- lence and Ethics in Science (GREES) : Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* **13**(1) : 13-19, 2005.
- 2) Habib GS : Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol* **28**(7) : 749-756, 2009.
- 3) Wang CT et al : Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* **86-A**(3) : 538-545, 2004.
- 4) Bellamy N et al : Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* **18**(2) : CD005321, 2005.
- 5) Arrieh J et al : Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee : systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **172**(8) : 1039-1043, 2005.
- 6) Lo GH et al : Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis : a meta-analysis. *JAMA* **290**(23) : 3115-3121, 2003.
- 7) Caborn D et al : A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* **31** : 333-343, 2001.
- 8) Leopold SS et al : Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee : a prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* **85** : 1197-1203, 2003.
- 9) Bannuru RR et al : Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* **61**(12) : 1704-1711, 2009.
- 10) Tehranzadeh J et al : Cartilage metabolism in osteoarthritis and the influence of viscosupplementation and steroid : a review. *Acta Radiol* **46**(3) : 288-296, 2005.

(原筆者連絡先) 石黒直樹 〒166-8550 愛知県名古屋市昭和区御舞町65 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学運動形態外科学整形外科

## 4. 最新の薬物治療で手術は減ったのか？

石黒 直樹\*  
いしぐろ なおき

### 薬物治療の進歩により

- 関節リウマチ外科治療は全体として減少した。
- 関節機能の回復を目的とした関節形成術特に人工関節置換術は明らかに減少したといえない。
- 症状改善を目的とした滑膜切除は適応が縮小し減少している。
- 人工関節置換術の減少には治療介入時期の早期化が必要であろう。
- 生物学的製剤の早期使用は関節形成術を減少させる可能性がある。

**Key Words** 関節形成術, 人工関節置換術, 滑膜切除術, ACR (2008) recommendation

### □ 外科的治療としての手術

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は全身性の消耗性疾患であるとともに、関節炎を主体とする運動器疾患の特徴を併せ持つ。運動器の破壊は身体障害に結びつくこととなる。RA に対する外科手術は全体的に減少しているとの報告がある<sup>1)</sup>。それとともに外科手術の内容が変化していることに注目したい。外科的な治療手段の目的として、①障害関節の機能回復、②関節障害の発生・進行予防、③関節疼痛の緩和などがある。

①障害が起こった関節の機能回復には主に関節形成術が適応される。そのなかでも近年は人工関節が好んで選択される。これは人工関節が耐久性と無痛性、運動性に優れる結果である。特に人工膝関節、人工股関節は長期に渉り十分なデータが蓄積され、ほぼ確立された治療手段である。その他人工肘関節、人工足関節なども飛躍的な成績向上がみられ、RA 外科治療においては標準的な選択肢となりつつある。

一方、関節を固定するデメリットが強く認識されるようになり、関節固定術は適応範囲が狭くなりつつある。これは後に述べる RA 患者のニーズ変化が関係している可能性がある。②関節障害の発生・進行予防については滑膜切除術が期待されて行われた。しかし、その後関節障害を抑制する効果は乏しいとの報告が相次ぎ、現在は治療

手段として限られた適応となっている。滑膜切除術は③関節疼痛の緩和においても薬物治療の成否によっては、一度抑えられた滑膜炎が再燃し当初の目的を達成できない例も多い。したがって、関節障害予防、疼痛の緩和といった手術目的には慎重な対応となっているのが一般的な認識であろう。

### □ 手術は減ったのか？

滑膜切除術を始めとする関節破壊進行抑制・疼痛の緩和といった目的の手術は薬物治療の進歩により当然のごとく適応範囲が限定される。手術という侵襲を伴う治療の前提条件は、十分な薬物治療が実施されていることとなる。DMARDs 特に MTX の使用は明らかに滑膜切除の頻度を減少させた。今後生物学的製剤の一般的使用により滑膜切除術の必要性は限定的なものになると考えられる。今や薬物治療に関節破壊抑制効果が期待できる以上、敢えて滑膜切除を優先させる必要性は乏しい。活動性関節炎部位での活動性滑膜病変を外科的に切除することによって、薬物効果の増強を期待する考え方がある。しかし、抗 TNF 治療薬が複数存在し、さらに一部とはいえ増量という選択が可能となった今、薬物治療を尽くしたうえでの選択となるであろう。以上より、滑膜切除術の適応は確実に減っている。これはわが国における

\*名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学運動・形態外科学整形外科

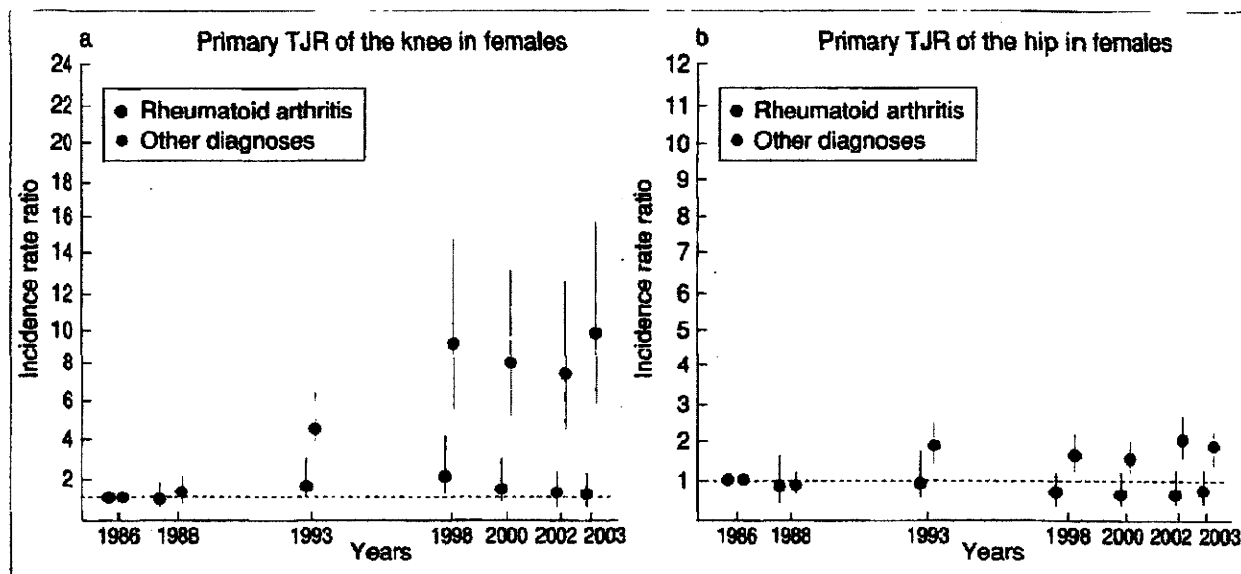


図1 Finlandにおける人工関節置換術数の推移

人工膝関節手術数はRA以外では大きく増加しているが、RA患者では一定数に留まっている。人工股関節でも非RA症例は増加しているが、RA症例では大きな変化がない。人工関節手術の一般化に伴い適応拡大があるとすれば、症例数に変化がないことは薬物治療による関節破壊軽症化があるかもしれない。もし適応がほぼ同一ならば関節破壊は防止できていないことになる。

(Tuulikki S. et al. Ann Rheum Dis 66 : 341-344, 2007<sup>3)</sup>より抜粋)

コホート研究からみても明らかとされている<sup>2)</sup>。

#### □ 人工関節置換手術を取り巻く環境

人工関節手術のなかで特に人工膝・股関節手術は頻度も高く、広く行われている。ここではこれを中心に話を進める。関節の基本的な要件として①無痛性、②可動性、③支持性があげられる。この3つの要件のバランスが下肢と上肢ではやや異なる。以前は下肢では無痛性と支持性が重視され、可動性がとすれば軽視されていた。関節固定術はまさにその極端な例である。この3つの要件を高いレベルで並立させる目的で人工関節は開発された。改良を重ねられ、人工関節置換術は整形外科医のみならずリウマチ専門医 (Rheumatologist) からも関節症治療法の選択肢として高い評価を得ている。薬物治療で疼痛症状がコントロール不能となり、関節障害がADLに大きな影響を持ったときには必ずや選択肢にあがるほぼ確立された治療法である。None RA患者における人工関節置換術はすでに2003年までで2倍から10倍に増加したとのFinlandの報告例もある(図1)<sup>3)</sup>。同報告では興味深いことに人工関節の一般化にもかかわらず、RA患者の関節置換は増

えていないとしている。さらに2003年という時期からみても明らかなように、生物学的製剤が広く行き渡る以前のデータであることに注目したい。一般化には技術の改善による治療成績向上があること、それによる医療的者側の患者に対する推薦という事実がある。当然RA患者においても多少なりとも増加がみられても不思議ではない。

これを説明するには薬物治療の進歩以外に、RAの軽症化という議論がある<sup>4)</sup>。過去20年といった長期の観察では以前と比較して最近のRAは軽症化がみられるという議論である。リウマチ結節、XPでの骨びらん像、リウマチ因子等の指標によるRA軽症化の報告例がある<sup>5)</sup>。これに従えば、RA患者に対する人工関節置換術は減少している可能性がある。これには常に最新薬物治療の提供体制が改善させているという反論があることを指摘したい<sup>4)</sup>。

患者ニーズの変化という点も大きい。人工関節の一般化には当然のことながら患者の意識の変化が必要である。優れた治療成績であろうが、これを受け入れる患者のニーズに一致しなければ普及しない。わが国を始めとする多くの国で見られる人工関節手術の普及は、それを必要とする(受け

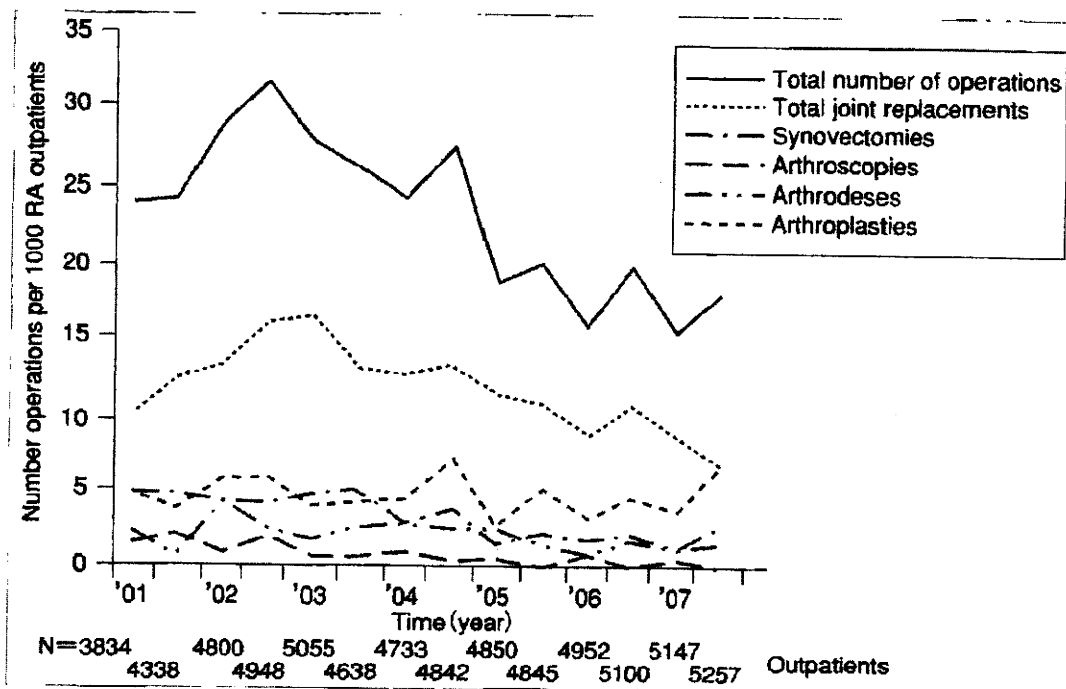


図2 わが国での単一施設からの手術件数の推移

単一施設の場合、治療計画の統一が図られて内容変化の画一性が期待できる。これによる手術数の減少であるとすれば、治療内容の変化が関節手術を減少させたこととなる。Arthroplasty (手関節, MP 関節, 肘関節, MTP 関節の手術を含む) の増加に注意が必要。QOL 向上を目指した小手術の増加がある。

(Momohara S. et al. Ann Rheum Dis 69 : 312-313, 2010<sup>7)</sup>より抜粋)

入れる) ヒトが増えているという面があることを忘れてはならない。RA 患者のみならず、多くの関節症患者はより積極的 (快適かつ活動的) な生活を望む状況になっている。これは RA 薬物治療の選択にも当てはまるのではないかと考えている。

#### □ 外科的治療手段としての手術は

##### 減ったのか？

以上述べたように、人工関節置換術の場合は滑膜切除術に比較して手術を決定する要因が複雑である。現在の病態を改善すれば、手術が減るという簡単な議論ではない。さらに、関節症 (関節障害) に対する治療法とすれば人工関節置換術は一般化している (増加傾向) という事実がある。すなわち、RA に対する手術は薬物療法の進歩により比較的短期間に減らせても、RA に起因して起こった関節症 (関節障害) に対する手術としての人工関節置換術は長期に涉れば、減らないかもしれないということになる。そもそも生物学的製剤

の一般化に期待される面は構造的破壊の減少による関節機能障害発生の抑制である。しかし、これは抑制であって、回復ではないことが重要で、一度起こった障害は最終的には悪化し、手術に至る可能性が高い。このことはすでにわが国の疫学研究でもその可能性が指摘されており、生物学的製剤を使用しても手術が減らないという点から、治療開始時期が遅れている点を問題としている<sup>6)</sup>。逆に人工関節が減っているとの単一施設からの報告もある (図2)<sup>7)</sup>。単一施設の場合、治療に対する画一性も比較的高く、専門性を生かした治療が可能であるから、より理想に近い治療体系の構築が可能と想像する。この環境では人工関節置換術は減少するかもしれないが、多施設疫学研究では減少がみられないことは興味深い。やはり治療は開始する時期がもっとも大切であることを示す好例である。

さらには上肢手術に目を向けると、上肢の手術では RA 関連の手術は全体数では減少しているにもかかわらず、人工関節置換術では人工肘関節

表 COX 回帰分析の結果示された RA 患者を長期間観察した場合に人工関節置換術が必要となる要因

Predictive factors	B Value	HR (95% CI)
Age at onset	0.506	1.009 (0.982 to 1.037)
Gender	0.614	1.193 (0.601 to 2.367)
HAQ at inclusion*	0.037	1.741 (1.035 to 2.929)
Larsen score at year 1**	<0.001	1.469 (1.222 to 1.767)
CRP at at inclusion**	<0.001	1.338 (1.228 to 1.458)
ESR at at inclusion**	<0.001	1.245 (1.134 to 1.368)

十分に検証されたデータではないが、非常に興味深い。対象患者が当該施設初診時まで DMARDs 治療を受けていない症例である。分析結果からは治療に当たる医師としては初診時の CRP、ESR については改善の余地はない。悪化する前に専門医にという理解が広まるのを期待するしか術がない。逆に一年以内に関節破壊を抑制することが最終的に人工関節を減らすことができることを示している。当に確実な治療を早期（必要な）にという治療原則が示されている。

(M C Kapetanovic et al. Ann Rheum Dis 67 : 1412-1416, 2008<sup>10)</sup>より抜粋)

手術が減っているものの手関節、肩関節の人工関節手術が増えている。結果として総数に大きな変化がないとの報告もある<sup>9)</sup>。この結果には滑膜切除が減ったことと、関節症（関節障害）に対する人工関節の認知度の高まりが大きく影響している可能性がある。RA 人工関節置換手術の必要性を規定している因子は多く、もっとも大きいものが治療介入の時期である<sup>6)</sup>。

#### □ 人工関節置換術は減らせるのか？

RA 治療において人工関節置換術は関節障害の印である。疾患活動性が高い症例に人工関節が必要となりやすい<sup>9)</sup>ことはよく知られている。

ACR (2008) recommendation では「人工関節置換術の必要性を増幅される病態がある」と判断される状態は予後不良因子として生物学的製剤の使用が推奨されている。生物学的製剤を始めとする強力な治療が荷重関節を含めて関節機能予後を変えうるとの判断であるが、根拠となるデータは示されていない。今後の疫学調査に待つところが大きいと思われる。Kapetanovic らは大関節の関節置換術の予測因子としては治療開始時の CRP、ESR、一年後の Sharp Score をあげてい

る(表)<sup>10)</sup>。検証が必要であるが、このなかで医師として改善が可能なのは Sharp Score のみで、他の2つについては早期に専門医に受診していただく以外にない。早期かつ確実な治療介入のみが大関節の関節置換術を減らすことができるのかもしれない。患者の全身管理や状態の改善により手術にかかわる入院期間の短縮が認められている<sup>11)</sup>。この点からも安定化した治療手段との評価が下されよう。

#### 最後に

生物学的製剤の導入は RA 治療を根本から変えた。まず明らかなのは、治療効果が予測できるようになり、患者に対して将来の希望を持たせることができるようになったことである。しかし、一方で外科的治療、特に人工関節置換術は RA の病態改善ではなく関節障害回復のために行われる機会がむしろ増えている。これが RA 手術件数は減っているにもかかわらず、人工関節置換術が減らない理由である。人工関節置換術が関節機能の回復として確立された評価を受け、QOL 向上を希望する患者ニーズに一致することも見逃せない点である。

#### 文 献

- 1) Ward MM : Decreases in rates of hospitalizations for manifestations of severe rheumatoid arthritis, 1983-2001. Arthritis Rheum 50 : 1122-1131, 2004
- 2) Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, et al : Declining use of synovectomy surgery for patients with rheumatoid arthritis in Japan. Ann Rheum Dis 68 : 291-292, 2009
- 3) Sokka T, Kautiainen H, Hannonen P : Stable occurrence of knee and hip total joint replacement in Central Finland between 1986 and 2003 : an indication of improved long-term outcomes of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 66 : 341-344, 2007
- 4) Uhlig T, Heiberg T, Mowinckel P, et al : Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium : health status in patients with rheumatoid arthritis 1994-2004. Ann Rheum Dis 67 : 1710-1715, 2008
- 5) Jacobsson LT, Hanson RL, Knowler WC, et al : Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in pima indians over a twenty-five-year period. Arthritis Rheum 37 : 1158-1165, 1994
- 6) Yasui T, Nishino J, Kadono Y, et al : Impact of biologics on the prevalence of orthopedic surgery in the National Database of Rheumatic Disease in Japan. Modern

Rheumatology Published online 8 January, 2010

- 7) Momohara S, Inoue E, Ikari K, et al : Decrease in orthopaedic operations, including total joint replacements, in patients with rheumatoid arthritis between 2001 and 2007 : data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IOR-RA). Ann Rheum Dis 69 : 312-313, 2010
- 8) R. J. Weiss, A. Ehlin, S. M. Montgomery, et al : Decrease of RA-related orthopaedic surgery of the upper limbs between 1998 and 2004 : data from 54 579 Swedish RA inpatients. Rheumatology 47 : 491-494, 2008
- 9) Wolfe F, Zwillich SH : The long-term outcomes of rheumatoid arthritis : a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1600 patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41 : 1072-1082, 1998
- 10) M C Kapetanovic, E Lindqvist, T Saxne, et al : Orthopaedic surgery in patients with rheumatoid arthritis over 20 years : prevalence and predictive factors of large joint replacement. Ann Rheum Dis 67 : 1412-1416, 2008
- 11) Weiss RJ, Stark A, Wick MC, et al : Orthopaedic surgery of the lower limbs in 49802 rheumatoid arthritis patients : results from the Swedish National Inpatient Registry during 1987 to 2001. Ann Rheum Dis 65 : 335-341, 2006

# 心療内科ケーススタディ

## プライマリケアにおける心身医療

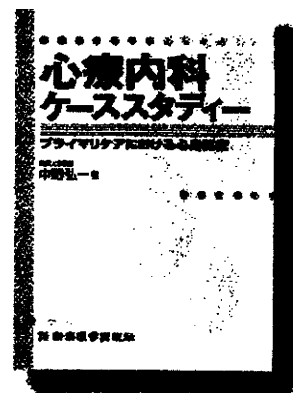
中野 弘一(東邦大学教授) : 著

著者の心療内科30年の経験をまとめたケーススタディ。心身医学的な知識と心身症における各機能的疾患や周辺疾患の診断と治療をQ&A方式でわかりやすく解説。通読すれば内科的領域、各科領域の身体疾患を心身両面からの診療技術が一段と向上します。

本書は各内科医はもちろん研修医、学生、開業医やプライマリ・ケア医にとっても日常診療の指標となる一冊である。

### 主要目次

心身症とは…持続する頭痛…なかなか止まらないめまい感…なかなか寝付けない…かゆみによる不眠…脳血管障害後のうつ…摂食障害としての拒食…不定愁訴ということ…中年期クライシスをむかえて…ひきこもり、ほか



A5判 210頁  
定価3,675円  
(本体3,500円+税5%)  
ISBN978-4-88002-803-3



株式会社 新興医学出版社

〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895

<http://www.shinkoh-igaku.jp>

e-mail: [shinkoh@viola.ocn.ne.jp](mailto:shinkoh@viola.ocn.ne.jp)

# 単純X線所見を用いた関節リウマチ関節破壊の評価方法

The radiographic evaluation of rheumatoid arthritis— Interpretation of radiographic findings in plain X ray films



石黒直樹

Naoki ISHIGURO

名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学運動形態外科学整形外科

◎経過観察、治療評価には、共通尺度での評価が必要である。関節リウマチ(RA)患者に対するX線を利用した画像診断法としては単純X線写真、断層写真、造影X線写真、X線CTなどがあげられる。RAにおいて画像診断の基礎となるのは単純X線写真である。骨関節を対象とするX線診断法の原理は、カルシウム沈着集積度の違いによるX線吸収度の違いによる画像化である。骨変化の描出に優れ、非カルシウム沈着組織の評価には向かない。逆に軟骨下骨、骨の形状把握では、単純X線写真による評価に勝るものはない。多数の関節を簡便に評価するときにはSteinbrocker分類が広く用いられている。RA関節病変では骨破壊と軟骨破壊が同時進行するので、関節列隙狭小化と骨破壊像(骨びらん像、骨萎縮像)の組合せによって進行程度が評価可能となる。Larsen分類、Steinbrocker分類ともにこの組合せによる評価方法と考えることができる。Sharp score(正確にはmodified Sharp score)では病態の把握という点で優れる。手関節～手と足部の正面X線写真を用いる。従来の評価法に比較して初期病変を細かく評価できる点から薬効検定に用いられることが多い。

**Key word** : modified Sharp score, X線評価, HAQ(health assessment questionnaire), Larsen分類, Steinbrocker分類

関節リウマチ(RA)の画像診断では、①病態を正確に反映した画像データを得ること、②その内容を共通の尺度で評価し比較可能な形にすること、が要点となる。経過観察、治療評価にはこの共通尺度での評価が必要である。このために数値化、グレード分類といった試みが行われている。一方、画像データの取得は、ハードウェアの発達をもたらした画像化技術である。MRIがそのよい例である。X線画像診断は成熟した技術で、ハードウェアの今後の進歩は限られている。位置づけとしては標準検査法で、普遍性が高く、かつ安価、容易という点が特徴となる。なによりも簡便さがX線単純画像診断の最大の利点である。

RA患者に対するX線を利用した画像診断法としては単純X線写真、断層写真、造影X線写真、X線CTなどがあげられる。基本は単純X線写真であり、注意深い読影により多くの情報が得られる。詳細な病態・鑑別診断には種々の画像診断法の長所と欠点を考慮して、これらを組み合わせること

が必要である。X線画像はRAの疾患評価では重要であるが、万能ではない。限界を知ったうえで使用することが必要である。

Modified Sharp score(mSharp score)のような評価方法がもたらす利用面での標準化は、臨床研究を進めるうえで大きな柱となる。一方で、詳細な評価には時間がかかり、日常臨床としては有用性が限られる。しかし、多くの新規薬がこれら構造的破壊を評価できる画像診断法を採用する現在、知識としてもつことは重要である。

## 単純X線像による画像診断

RAにおいても画像診断の基礎となるのは単純X線写真である。骨変化の描出に優れるが、軟部組織の変化、関節液の貯留、滑膜炎、関節周囲の浮腫などの評価には困難が伴う。また、X線の方向により描出能力に差が出る点が問題となる。検査としての感度はかならずしも高くないものの、軟骨下骨、骨の形状把握では単純X線写真による

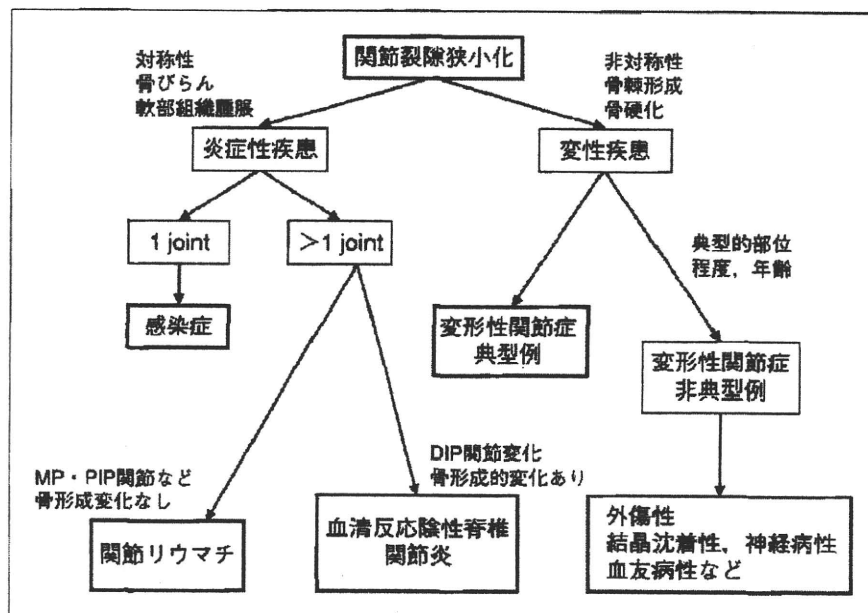


図1 関節炎の手単純X線診断フローチャート<sup>1)</sup>

単純 X 線画像において関節裂隙の狭小化を認めた場合、変性と炎症性の 2 つの原因に大別し、それぞれについて特徴的变化を考慮して診断に至る過程を示した図。骨棘、軟骨下骨の硬化に代表される変性性関節症の特徴的所見と、骨びらん、骨破壊に代表される炎症性関節炎との区別をすることが診断の第一歩となる。

評価が一般的である。その簡便性から、関節破壊の進行程度評価をはじめとして診断、手術時期決定、病態把握にもっとも広く用いられている。とくに初期では触診上腫れている関節を中心に丁寧な読影が要求される。関節裂隙狭小化を伴う他の関節疾患との鑑別が求められるが、炎症性疾患である点を基本にして診断すれば、比較的容易である(図1)<sup>1)</sup>。RAは炎症性関節疾患であるから、X線画像読影のポイントは炎症性破壊所見を確実にみつけだすことである。

## ● 読影のポイント

炎症に伴う関節破壊であることを念頭において特徴的所見を見逃さないことが大切である。とくに早期症例では X 線画像のみで診断が困難な症例も存在するので、MRI などの他の画像診断を選択することが必要である。

### 1. 骨萎縮(osteopenia)

骨萎縮は RA でもっとも早期から出現する X 線所見である。関節近傍の骨での X 線透過性が亢進して観察される。正常・同年齢との比較が必要である。長期の罹病患者では全身性の骨萎縮(骨粗

鬆症, osteoporosis)が観察される。定量化困難である。

### 2. 関節裂隙狭小化

軟骨下骨と軟骨下骨に挟まれた関節裂隙は軟骨組織の厚みを近似することになる。したがって、関節裂隙の狭小化は軟骨組織の破壊を示す。関節裂隙の狭小化をきたす疾患としては変形性関節症などがある。RA では関節裂隙の狭小化が均等に起こること、骨破壊を伴う点などが特徴的である。下肢関節では正確な評価には荷重位での撮影が必要で、荷重位での X 線撮影は残存軟骨組織量を知るのに有用である。関節症状の著しい場合には、手術必要性の判定に加重位 X 線撮影は有用である。

### 3. 骨破壊

骨破壊は RA にきわめて特徴的な所見である。RA では増殖性滑膜炎の結果、増殖した滑膜組織の一部がパンヌス(pannus)組織となり、いわゆる関節の bare area から浸潤することにより骨軟骨破壊を起こす(辺縁びらん像, marginal erosion)。単独に丸く骨を打ち抜いたようにみえる変化を、打ち抜き像(punched out)とよんでいる。進行例では関節面(軟骨下骨)の不整像が観察される。関節びら



表 1 Steinbrockerによるstage分類(Steinbrocker ら, 1949)

病期 stage	X線所見	筋萎縮	皮下結節 腱鞘炎	関節変形	強直
I. 初期	軽い骨多孔症があってもよい 骨破壊なし	なし	なし	なし	なし
II. 中等度進行	骨多孔症あり 軽度の軟骨, あるいは軟骨下 骨破壊しばしばあり	関節周囲のみ	たぶんあり	なし	なし
III. 高度進行	骨多孔症, 軟骨, 骨破壊あり	広範	たぶんあり	亜脱臼 尺側偏位 過伸展	なし
IV. 末期	IIIに骨性強直が加わる	広範	たぶんあり	同上	線維性または骨性強直あり

表 2 Larsenによるgrade分類(Larsen ら, 1977)

Grade 0	正常, 変化はあっても関節炎とは関係ないもの
Grade I	軽度の異常, 関節周囲の軟部腫脹, 関節周囲の osteoporosis, 軽度の関節裂隙狭小化のうち, 1つ以上が存在する
Grade II	初期変化, Erosion との関節裂隙狭小化(standard film 参照), Erosion は非荷重関節では必須
Grade III	中等度の破壊, Erosion との関節裂隙狭小化(standard film 参照), Erosion は荷重関節では必須
Grade IV	高度の破壊, Erosion との関節裂隙狭小化(standard film 参照)
Grade V	ムチランス変形

注: standard film は関節ごとに添付されている。ここでは手関節のみ表示する。基本的には, Grade III では関節裂隙は消失, 骨変化は早期よりみられ, 打ち抜き像, 辺縁びらん像にとどまる。Grade IV では軟骨下骨の不整がめだつ。

ん(joint erosion)とよび, この状態では一般にその上面に軟骨組織の残存は期待できない。ときに骨内に嚢包状の陰影(円形の骨吸収像)をみることがある。これを geodes とよんでいる。これは骨内に侵入した pannus 組織(リウマチ性肉芽組織)などが巨大化したものと考えられる。

#### 4. 関節変形・動揺性

骨・軟骨破壊と炎症による関節包, 靭帯の弛緩を伴う RA では, 特有の変形を生じる。もつとも高度な骨破壊と関節の弛緩を伴う変形をムチランス変形とよんでいる。一般に関節の高度な弛緩は動揺性関節障害を起こし, 機能障害が大きい。MCP 関節の脱臼に伴う尺側偏位は有名である。また, 頸椎での関節動揺性は麻痺の原因となり, 早期からの変形予防が必要とされる。とくに環軸椎での動揺性は早期から起こることもあるので, 症状があれば機能撮影での評価を必要とする。

#### 5. 軟部組織腫脹

増殖性滑膜炎・関節水腫による関節軟部組織の腫脹を小関節などではとらえることができる。触

診可能な手関節・手指関節などでは, 肉眼で認める腫脹と差異はない。そもそも X 線画像診断には向いていない項目である。

#### ● 単純X線像による評価法と種類

関節症の進行に合わせて X 線写真での分類が従来から広く行われ, 日常臨床のうえでも利用されている。RA 関節病変では骨破壊と軟骨破壊が同時進行するので, 関節裂隙狭小化と骨破壊像(骨びらん像, 骨萎縮像)の組合せによって進行程度が評価できる。

現在汎用されている 2 種類の Larsen 分類, Steinbrocker 分類ともに, この組合せによる評価方法と考えることができる。Larsen 分類は Steinbrocker 分類と比べ, ①詳細である点, ②基準となる写真がある点, ③病状の進行に沿っている点などが評価されている。Larsen 分類の grade III と grade IV の区別では, 関節裂隙の有無と軟骨下骨びらんが大きな参考となる。一方, 多数の関節を簡便に評価するときには, 簡便性などから Steinbrocker 分類

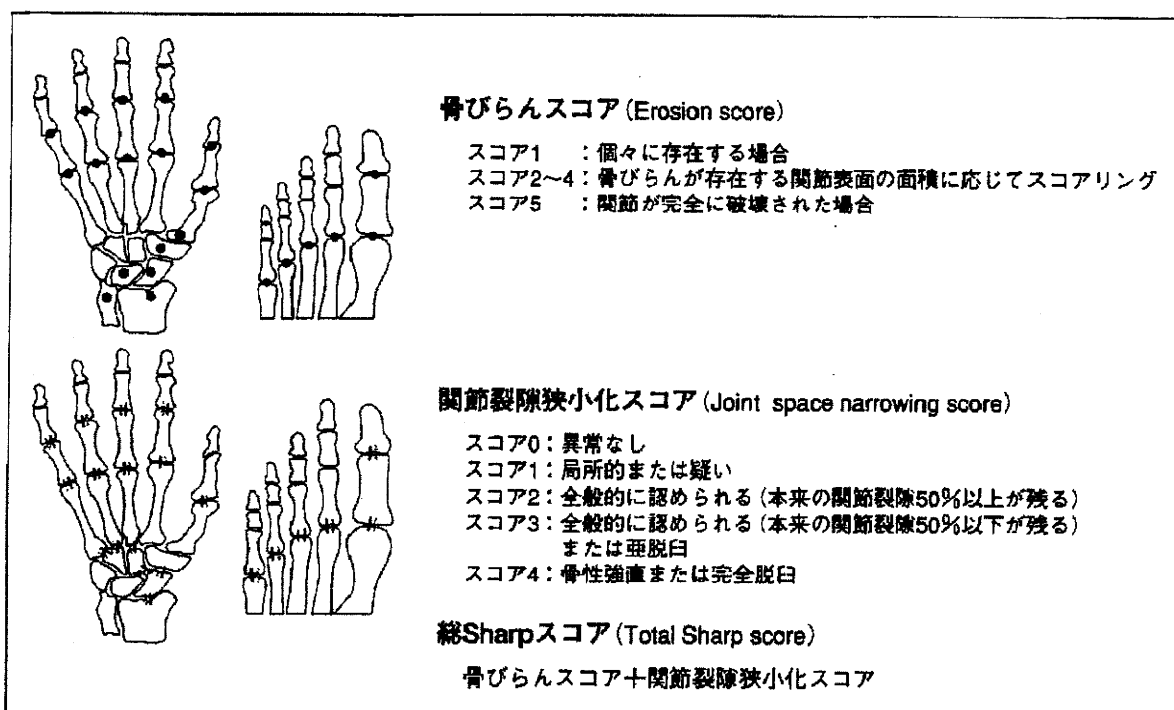


図 2 Sharp法による画像評価<sup>2)</sup>

1971年にSharpらにより提唱されたSharp法は、両手正面X線画像での骨びらんと関節裂隙狭小化のスコアから関節を評価する方法である。

現在、足正面X線画像を評価対象として加えたvan der HeijdeによるmSharp scoreが汎用されている。現在、薬剤の開発治験などでは骨関節破壊防止効果判定基準として汎用されている。

が使用されている。これらの分類はグレード分類であるから診断書作成など現状把握には役立つが、短期間の観察による治療効果判定に用いるには感受性に問題がある。

そこで経過観察・薬効評価には、好んでSharp score(正確にはmSharp score)が使用される。Sharp scoreは当初、手関節正面単純写真による評価法であった<sup>1)</sup>が、これをvan der Heijdeらに変更し、足正面単純写真を評価に加えることとして今の形になった<sup>2)</sup>。mSharp scoreでは、病態の把握という点で手関節～手と足部の正面X線写真を用いる。手～手関節、前足部の多数の関節に起こる変化をスコア化し、その総点数を求めて経過による変化をみる方法である。初期変化に向くとされている。変化が微細であるので、十分に個々の関節・周辺の骨について関節列隙と骨のびらん像に注目し、評価を行うことが要求される(図2)。手・足以外の関節は評価されないので、かならずしも全身の関節症変化の評価とはいいがたいが、逆に代表的関節を可能なかぎり厳密に評価することで判断材料とする方法は、RAのような非常に多くの

関節障害を伴う疾患ではやむをえない選択ともいえる。また、この評価法は大関節破壊とも相関を示すことが報告されている(図3)<sup>3)</sup>。この評価法の画期的な点は、骨びらんに代表される骨破壊と、関節裂隙狭小化に代表される軟骨破壊の2つの要素に分解して関節破壊を定義づけたことにある。定量的測定法とはいいがたい面もあるが、汎用されつつある。

これら3種の画像評価法の比較では、画像診断の有用性は変わらないが、細部の描出という点でmSharp scoreが優れる。しかし、正確にmSharp scoreを毎回評価することは時間と労力を要する作業である。臨床的にはLarsen分類で十分とする意見もある<sup>4)</sup>。

### ● X線画像評価の問題点

関節機能は大きく関節軟骨や骨組織に依存しているため、X線学的に破壊が認められる状態となれば、当然機能は障害されている。関節機能はX線写真で観察される関節破壊進行につれて低下することになる。X線評価以外に関節機能を定量化

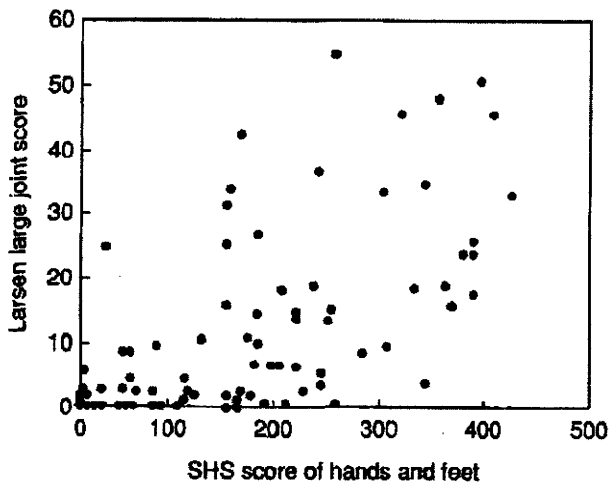


図3 Sharp scoreとLarsen large joint scoreによって示される大関節の変化を示す分散図(scatter plot)105例のRA患者を前向きに12年間フォローアップした研究データからの検討結果<sup>3)</sup>

Sharp scoreで示される小関節にびらんを認めない患者には、大関節障害がみられないことが理解できる。

するデータを見出すことは困難である。そこで、構造的な破壊をX線学的に評価してRA患者での進行程度を評価し、これを治療計画に役立てる目的に使用するのが一般的である。このX線学的に関節破壊の進行を評価した検討は多く、感度を問題とする意見もあるが、コストと汎用性の点でこれに勝るものはないため、多くの患者を扱う研究では標準的手法となっている。

さきにも述べたように、X線学的な破壊を評価するには種々の評価項目が考えられる。関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の破壊、軟部組織の腫脹などの項目が使用されるが、研究ごとに評価の配分、重みづけが異なっている<sup>5)</sup>。すなわち、関節破壊の進行といっても従来は進行を図る尺度が研究ごとに違うのである。したがって、関節破壊評価研究それぞれを比較することはできないし、当然結果の解釈においてばらつきが生じる。過去のある研究ではRA関節破壊は直線的に進行すると結論し<sup>6)</sup>、あるものではS字カーブを描くということになる<sup>7)</sup>。さらに、これに研究のデザイン(横断研究か、縦断か、コホート研究か)、患者の背景などが加味されて結論を導くこととなる。今後、mSharp scoreが汎用されるようになれば、以上のような問題は多少解決に向かうかもしれない。しかし、mSharp scoreの特徴として破壊の初期段階

では比較的感度が高いとされるが、進行例では感度の低下が起こることが知られている。

近年では早期の関節破壊に焦点が当てられ、これが生物学的製剤を早期から使用する必要性のひとつの根拠となっている。もし関節破壊の進行が複数の研究結果にあるように直線的進行を示す<sup>8)</sup>とすれば、生物学的製剤などの開始時期について進行度合いを予想してから治療法を決めることができる。しかし、その根拠は曖昧さが残るものである。関節破壊は一度起これば回復は困難であるから、高度な骨関節破壊を抑制するためにも定期的なモニタリングを行いつつ、治療法を選択する必要があるのは、ひとつには上記の理由もある。

### mSharp scoreと機能障害の評価

RAの究極的な問題点である機能障害とX線学的な評価とを結びつけようとする考えが生まれた。RA機能障害の評価法としてHAQ(health assessment questionnaire)はよく知られている。このHAQを究極的に単純化した場合、その構成要素として2つの要素が考えうる。すなわち、疾患活動性関連(disease activity related component)HAQ(ACT-HAQ)と、関節障害関連(damaged related component)HAQ(DAM-HAQ)の2つの要素からHAQが成立するとの考え方である<sup>9)</sup>。このうちACT-HAQは疾患活動性に由来する部分なので、治療により腫脹・疼痛が改善すれば回復が可能であるともいえる。残りのDAM-HAQはSharp scoreに代表される関節障害に関連した機能障害である。これは回復が不可能な部分と定義される。経験的には関節破壊による機能障害は関節症状沈静後も続くわけであるから、この考えに共感する部分もある。

この試みはX線画像評価にあらたな考え方を提供するものである。たとえば、ある薬剤を使用すればそれなりのリスクはあるが、完全に臨床的寛解が導入できるとして“どの程度関節破壊進行すると機能障害に重度な影響をもちうるのか”、この答えが、生物学的製剤をはじめとする新規治療を絶対的にはじめるべき時期をわれわれに知らせてくれることになる。mSharp scoreをはじめとする画像評価がこのような使用目的にふさわしいの

か、今後の検証が必要であるが、あらたな可能性が検討される時代となっている。

## ● おわりに

X線画像はその安価と利便性の高さから日常診療での基本検査として受け入れられている。X線画像による病態評価法では Larsen 分類, Steinbrocker 分類, mSharp score などは基本的知識として必要事項である。とくに臨床研究の分野では多くの施設で実施が可能で比較データを取りやすい点から, mSharp score に代表される X線画像のスコアリングによる画像評価が選択される。mSharp score に弱点があるにもかかわらず薬効評価に汎用されるのはこの点が大きい。一方, 日常臨床に用いる画像評価法として, 利便性・経済性から Larsen grade をお勧めする。近年, mSharp score を画像診断にとどまらず, 機能障害を推計するひとつの変数としてとらえる試みが始まっている。

## 文献

1) Jacobson, J. A. et al. : Radiographic evaluation of arthritis : inflammatory conditions. *Radiology*, 248 :

378-389, 2008.

- 2) van der Heijde, D. M. : Plain X-rays in rheumatoid arthritis : overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 10 : 435-453, 1996.
- 3) Drossaers-Bakker, K. W. et al. : Radiographic damage of large joints in longterm rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology*, 39 : 998-1003, 2000.
- 4) Pincus, T. et al. : Comparison of 3 quantitative measures of hand radiographs in patients with rheumatoid arthritis : Steinbrocker stage, Kaye modified Sharp score, and Larsen score. *J. Rheumatol.*, 24 : 2106-2112, 1997.
- 5) Van der Heijde, D. M. et al. : Methodological issues in radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 26 : 726-730, 1999.
- 6) Fuchs, H. A. et al. : Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first two years of disease. *J. Rheumatol.*, 16 : 585-591, 1989.
- 7) Sharp, J. T. : Radiographic evaluation of the course of articular disease. *Clin. Rheum. Dis.*, 9 : 541-557, 1983.
- 8) Van der Heijde, D. M. : Radiographic imaging : the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39 : 9-16, 2000.
- 9) Smolen, J. S. et al. : Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 69 : 1058-1064, 2010.

\* \* \*