

■乾癬性関節炎の関節エコーによる病勢の評価

森田明理（名古屋市立大学大学院医学研究科 加齢・環境皮膚科学）

研究要旨

乾癬性関節炎の早期診断や病勢・予後予測のバイオマーカーとして確立したものはなく、末梢関節では超音波検査、体軸関節ではMRI検査が早期発見に役立つ可能性がある。乾癬性関節炎の画像診断は、単純X線写真、MRI、PET-CTなど種々行われているが、これらの検査にはそれぞれ有用性と課題を有する。今回、名古屋市立大学病院で経験した乾癬性関節炎の症例を提示し、乾癬性関節炎のエコー検査の有用性や課題について検討した。

A. 研究目的

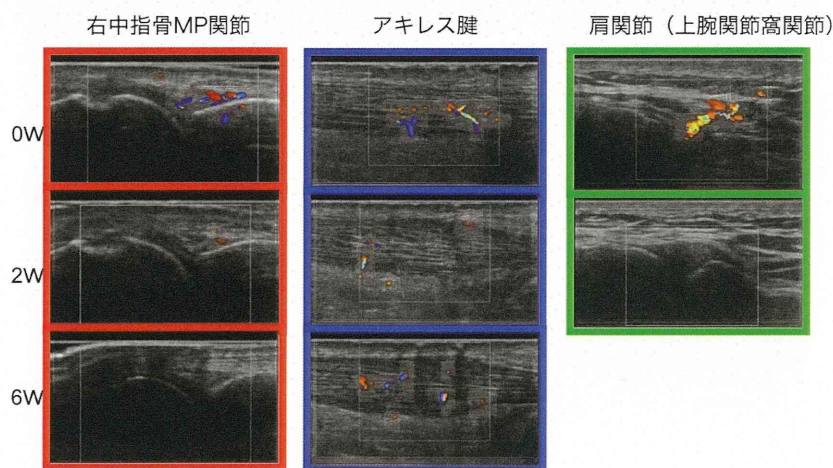
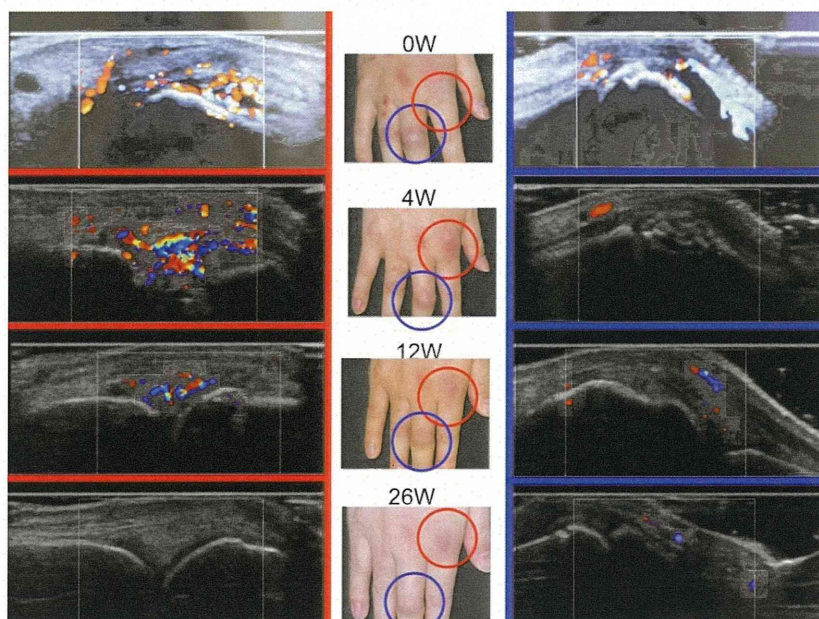
2010年1月に乾癬治療薬としてインフリキシマブ、アダリムマブが保険適応となった。また、乾癬は関節炎を併発することも少なくなく、約10%程度と言われ、乾癬皮疹があることが、関節炎を併発するリスクを伴う。そのため、関節炎を早期に発見すること、評価をすること、早期介入することが期待される。関節炎の評価では、臨床的にはCRP、ESRをなどの炎症反応や自他覚所見をもとにしたDAS28評価が主に用いられているが、DIP関節が含まれないこと、さらには、体軸関節も評価されない。また、画像的評価方法としては関節X線、関節MRI、骨シンチグラムが用いられる。関節エコーは骨シンチグラムの様に全身スクリーニングに毎回用いるのは煩雑となるが、腫脹・疼痛関節を中心とした局所の評価には優れている。関節エコーは、何よりベッドサイドで簡便に行えるため、同関節を経時的に評価することにより関節炎・付着部炎の早期発見、治療経過の評価に有効ではないかと考える。乾癬性関節炎での関節エコーの評価はまだ報告も少なく、生物学的製剤の治療効果が臨床と関節エコーと関連した乾癬性関節炎の症例を提示する。

B. 研究方法

生物学的製剤投与前、投与後、定期的に関節エコーを行った。スコアには、パワードップラー(PD)のシグナル数で評価する関節リウマチで用いられるものを用いた(Guidelines for Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatology: EULAR2010)。

C. 研究結果

代表的な症例を示すが、生物学的製剤の投与ともに、CRP、MMP-3 の減少し、PDシグナルの減少がみられた。



D. 考察

関節エコーは、単純 X 線撮影よりも病勢を反映し、乾癬性関節炎の関節炎の活動性評価に有用である可能性が示唆された。MRI 検査など他の検査と比べて安価であり、骨シンチグラム、PET-CT 検査と異なり被曝の危険性もないが、

検者間の走査・評価でのばらつきや、検査の効率化と臨床的評価の標準化が必要である。

関節炎の早期に発見することに関しては、発症早期（24 か月未満、平均 10 か月）かつ DMARD-naïve の PsA 患者 49 例に対し、無症候性の滑膜炎を標準的な臨床所見と US を用いた評価とを比較検討した研究が、最近行われた (Freeston JE, et al., *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:432-439)。関節エコー測定では 47 例/49 例 (96%) に 1 か所以上の“無症候性の滑膜炎”が認められた。関節エコーにより認めれた“無症候性の滑膜炎”で多かったのは、手首 31%、膝 21%、中足指節関節 (MTP) 27-34%、中手指節関節 (MCP) 10-19%であった。臨床所見では、12 例/49 例 (24%) が少関節症 (≤ 4 関節) として分類されたが、この 12 例中の 8 例 (75%) では、関節エコーにより検出された“無症候性の滑膜炎”であった。そのため、多関節症 (≥ 5 関節) として再分類された。

E. 結論

今後、関節エコーを行うことが、活動性を評価するだけでなく、治療効果やその後の関節破壊の防止につながるか、また、早期発見につながるか、検討を行う必要がある。

V. 乾癬性関節炎診断基準等に
関しての班研究からの提案

■乾癬性関節炎診断基準等に関する班研究からの提案 乾癬性関節炎

1. 概要

慢性の炎症性疾患である乾癬の皮疹に加えて、関節が侵される疾患である。末梢性関節炎、体軸性関節炎、さらに付着部炎、指趾炎、腱膜炎などが生じ、急速に進行することがある。関節変形が進行すると不可逆的である。

2. 原因

HLA との相関から遺伝因子や、皮膚炎に加えて腱の付着部炎を起こすことから免疫学的機序が推測されているが、病因は不明である。また、関節リウマチとは罹患部位や血清学的な所見など病態が異なる。

3. 症状

皮疹（乾癬）が先行する場合と関節炎が先行する場合があり、関節炎が先行する場合には、診断は難しい。

乾癬性関節炎のパターンとして、遠位関節炎型（遠位指節間関節の腫脹や疼痛）、少関節炎型（あるいは非対称性関節炎型）、多数関節炎型（あるいは対称性多関節炎型）、強直性脊椎炎型、ムチランス型（関節変形が顕著な重症型）の5型に分けられている。必ずしも5型に入らない例やオーバーラップもあるが、強直性脊椎炎型やムチランス型では関節障害が高度なため日常生活での障害が極めて大きいことが知られている。

その他、初発症状となるアキレス腱などの腱膜炎、指趾炎、付着部炎による疼痛、運動障害がある。関節破壊が進行すると不可逆的に変形が生じる。

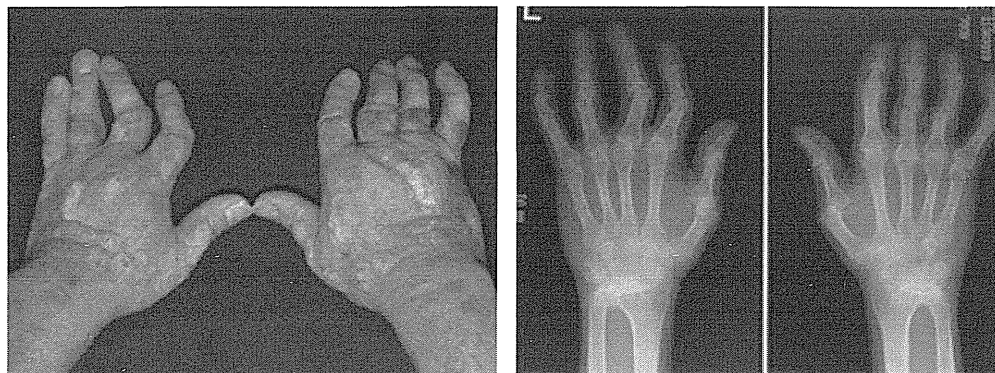
4. 治療法

乾癬性関節炎の関節炎に対する既存治療としては、非ステロイド系抗炎症薬、メトトレキサートなどの抗リウマチ薬、副腎皮質ステロイド内服等がある。しかし、関節炎の進行を十分抑えることができず、関節変形を阻止できないことが多い。特に体軸関節炎、指趾炎や付着部炎では、メトトレキサートの有効性は不十分とされている。

2010年1月にTNF α 阻害薬が乾癬の治療薬として承認された。腫脹関節数3以上、疼痛関節数3以上、CRP 1.5mg/dL以上、の3つを満たす患者や、ムチランス型の破壊性関節炎を有する場合や、それに匹敵する関節症状により高度のQOL低下が認められる進行例では、TNF α 阻害薬などの生物学的製剤

の使用が推奨されている。さらに最近では IL-23 あるいは IL-17 の機能を抑制する生物学的製剤が有効である報告がなされている。しかし、TNF α 阻害薬を用いても無効な例もある。また関節変形は非可逆的なため、変形を来たしてしまっただけでは効果が期待できない。

ムチランス型



5. 予後

乾癬の皮疹は長期にわたり慢性的に、新生と軽快を繰り返す。その一方、関節炎は関節を破壊し変形を引き起こす。進行は、緩徐な場合から急速な場合まで様々である。手指や足趾のような末梢関節から、脊柱のような体軸関節まで炎症が起ることがあり、進行すると回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。そのため治療の継続が必要である。

さらにメタボリック症候群や、高血圧、脂質代謝異常、慢性腎障害等の併存疾患を有することが多い。心血管系障害の増加が知られており、寿命が短縮する傾向があることも指摘されている。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数

診断基準を満たす乾癬性関節炎の患者は 3~4 万名いるといわれているが、重症度基準で重症に分類され、かつ、認定基準も満たす症例は数千人と推計される。(具体的にはムチランス型、強直性脊椎炎型、多数関節炎型で罹患関節が 10 以上に及び著しい QOL 低下が認められるもの)

2. 発病の機構

不明 (遺伝要因と環境要因の両者が指摘されているが、詳細は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立 (進行をとめる、緩徐にすることも可能となってきた)

4. 長期の療養

必要（進行性である）。治療による完全寛解は難しく、継続的な治療が必要である。

5. 診断基準

なし（研究班診断基準を用いる）

6. 重症度分類

国際基準である CPDAI を用いる。なお、CPDAI の中で特に重症の評価に重要と思われる点を抜粋した研究班重症認定基準を用いて、強直性脊椎炎型とムチランス型の乾癬性関節炎、10 個以上の多関節炎型で QOL が著しく障害されているものを重症として認定し、医療費助成の対象とする（3000～4000 人と推定される）。

[診断基準] (CASPAR の診断基準を一部改変)

関節、脊椎、または付着部に明らかな炎症があり、以下の5項目より3点以上を満たすものとする。通常の乾癬と関節疾患がたまたま合併したものではない。

A. 診断項目

- ① 乾癬の皮疹の証拠がある (a、b、c の何れか1つ)
 - a 現在、乾癬の皮疹がある (2点)
 - b 過去に乾癬の皮疹が出現した既往がある (1点)
 - c 乾癬の家族歴がある (1点)
- ② 爪病変がある (1点)
- ③ リウマトイド因子が陰性 (1点)
- ④ 現在、もしくはこれまでに指趾炎があった (1点)
- ⑤ 関節近傍部に骨新生の画像所見がある (1点)

B. 診断の重要項目

末梢関節、体軸関節、または付着部に明らかな炎症がある*。

5つの診断項目に関して、合計が3点以上であれば乾癬性関節炎と診断する。ただし、以下の疾患が鑑別できる**。

* 腫脹または画像診断による確認を行う。

** 診断が困難な場合、リウマチ専門医と連携をはかることが望ましい。

C. 鑑別診断

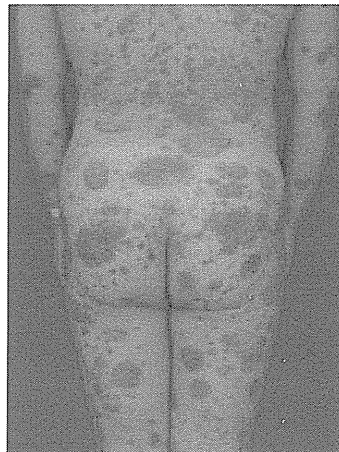
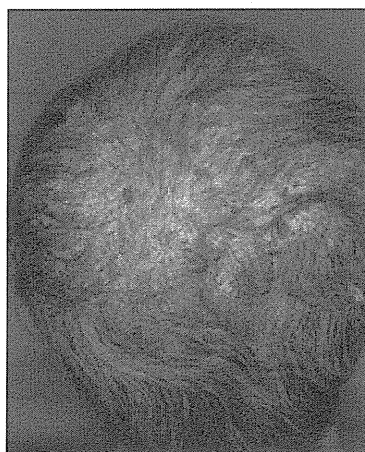
- ① 関節リウマチ
- ② その他の脊椎関節炎 (強直性脊椎炎、反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、炎性腸疾患関連関節炎、未分化型脊椎関節炎)
- ③ 変形性関節症
- ④ 結晶誘発性関節炎 (痛風、偽痛風など)
- ⑤ 感染に伴う関節炎 (細菌性関節炎、結核性関節炎など)
- ⑥ ウイルス感染に伴う関節炎
- ⑦ 関節周囲の疾患 (腱鞘炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など)

- ⑧ 悪性腫瘍（腫瘍随伴症候群）
- ⑨ 全身性結合組織病（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症、ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑、リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など）
- ⑩ リウマチ性多発筋痛症
- ⑪ その他のリウマチ性疾患（回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PE など）
- ⑫ その他の疾患（更年期障害、線維筋痛症、アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など）
- 鑑別の際、特に①から④については注意すべきである。

[解説]

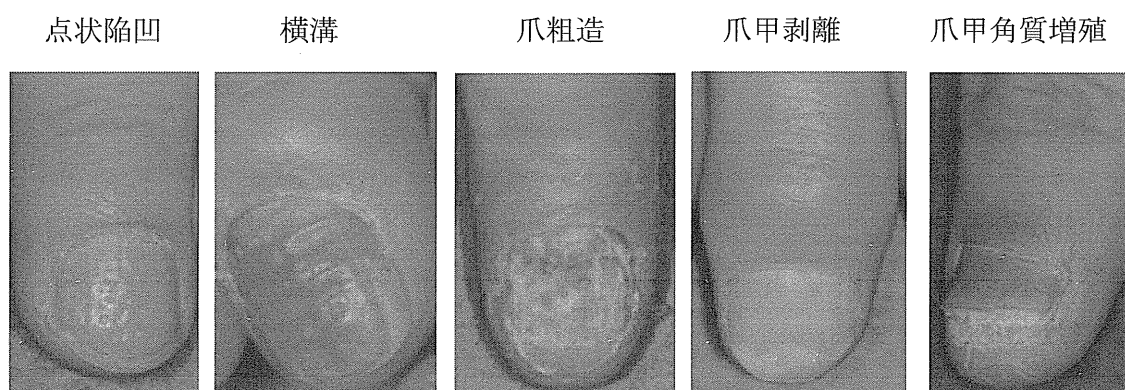
① 乾癬の皮疹

典型的な皮疹は厚い鱗屑を付着した隆起する紅斑で、頭皮、肘、膝などを中心に全身の様々な部位に出現する。現在ある皮疹に対して、皮膚科医あるいはリウマチ医が乾癬と診断した場合、2点と算定する。確定診断のために必要であれば、皮膚生検を実施する。かかりつけ医・皮膚科医・リウマチ医・他科の医師により乾癬の既往が確認されている場合、もしくは患者が過去に乾癬の皮疹があったことを申告した場合、1点と算定する。また、第一親等、第二親等の家族に乾癬の既往歴がある場合は、1点と算定する。



② 爪病変

爪甲剥離、点状陥凹、油滴状爪、爪甲下角質増殖などの爪病変が認められる。

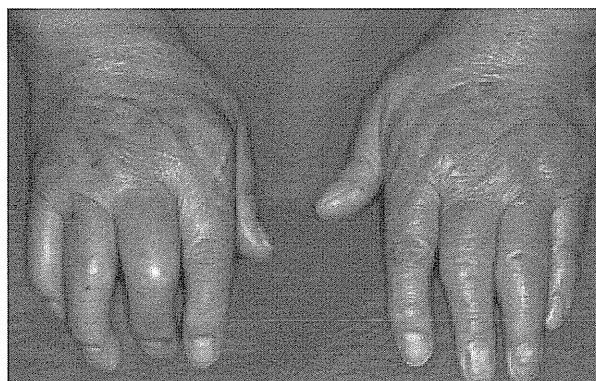


④ リウマトイド因子

リウマトイド因子は陰性（基準値以下）である。測定はラテックス法以外のELISA法または比濁分析法が好ましい。現在、免疫比濁法で測定されることが多く、問題はない。

④ 指趾炎

手指や足趾が、全体に腫脹する。指趾炎が現在ある、もしくは過去の診察で指趾炎が認められている場合1点と算定する。



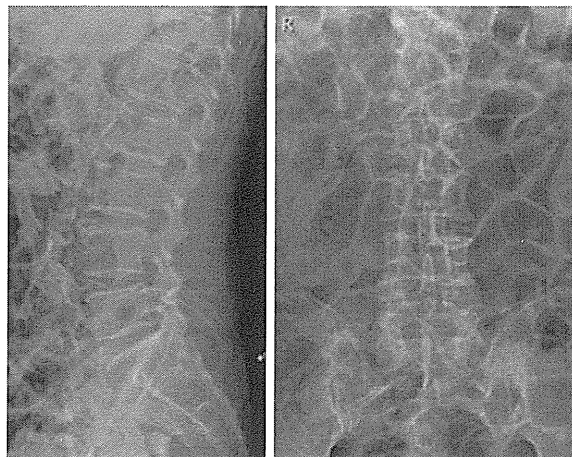
⑤ 画像所見

手足の単純X線画像所見で、関節辺縁近くに境界不明瞭な骨形成が認められる。ただし、骨棘の形成は除く。

骨びらんと骨増殖像



脊椎の骨化と仙腸関節炎



参考文献

CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis): Taylor W et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 2665-73.

[重症度分類] (国際基準である CPDAI の疾患活動性分類 (文献) を使用)
末梢関節炎、皮膚病変、付着部炎、指趾炎、脊椎病変の5つに関して、点数の算定を行う。

末梢性関節炎

なし (0点)	なし
軽度 (1点)	4箇所以下 機能は正常 (HAQ \leq 0.5)
中等度 (2点)	4箇所以下であるが、機能障害ある。 または、5箇所以上で機能は正常
重度 (3点)	5箇所以上で、かつ機能障害がある

皮膚病変

なし (0点)	なし
軽度 (1点)	PASI \leq 10 および DLQI \leq 10
中等度 (2点)	PASI \leq 10 であるが、DLQI $>$ 10 または、PASI $>$ 10 であるが、DLQI \leq 10
重度 (3点)	PASI $>$ 10 かつ DLQI $>$ 10

付着部炎

なし (0点)	なし
軽度 (1点)	3箇所以下で、機能は正常 (HAQ \leq 0.5)
中等度 (2点)	3箇所以下であるが機能障害がある または、4箇所以上であるが、機能は正常
重度 (3点)	4箇所以上で、かつ機能障害がある

指趾炎

なし (0点)	なし
軽度 (1点)	指趾の3本以下に指趾炎があるが、機能は正常 (HAQ \leq 0.5)
中等度 (2点)	指趾の3本以下に指趾炎があり、機能障害がある または、指趾の4本以上に指趾炎があるが、機能は正常
重度 (3点)	指趾の4本以上に指趾炎があり、かつ機能障害がある

脊椎病変

なし (0点)	なし
軽度 (1点)	BASDAI \leq 4 であり、機能は正常 (ASQo1 \leq 6)

<p>中等度（2点） BASDAI >4 であるが、機能は正常 または、BASDAI ≤4 であるが、機能障害がある</p> <p>重 度（3点） BASDAI >4 であり、かつ機能障害がある</p>
--

海外では、4点以下を軽症、5～6点を中等症、7点以上を重症と評価する場合があります。

重症度分類の評価例

末梢性関節炎 3点：19関節に圧痛、6関節に腫脹。HAQ-DIは4.59

皮膚病変 2点：PASIは15.0、DLQIは0。

付着部炎 3点：左肘、左膝、両側アキレス腱の4箇所炎症があり、関節の可動域に制限がある。

指趾炎 0点：指趾の腫脹はない

脊椎病変 3点：BASDAIは4.59、ASQo1は11

合計11点

CPDAIは、末梢関節炎、皮膚病変、付着部炎、指趾炎、脊椎病変を総合的に評価し、疾患活動性を反映する世界的に認められている基準である。軽症から中等症に分類される症例であれば、早期の治療の効果が期待できる。しかし、重症になると進行が早く治療に対する反応性が悪い症例が少なくない。末梢関節炎と脊椎病変が重症の症例では、骨吸収と骨増殖が複雑に関与し、障害が不可逆性になりやすい。これらの点を考慮し、強直性脊椎炎型やムチランス型を呈する乾癬性関節炎を重症乾癬性関節炎と考え、認定基準を考案した。この際、CRPを検討項目に加えることで、炎症の程度を評価することとした。

重症認定基準

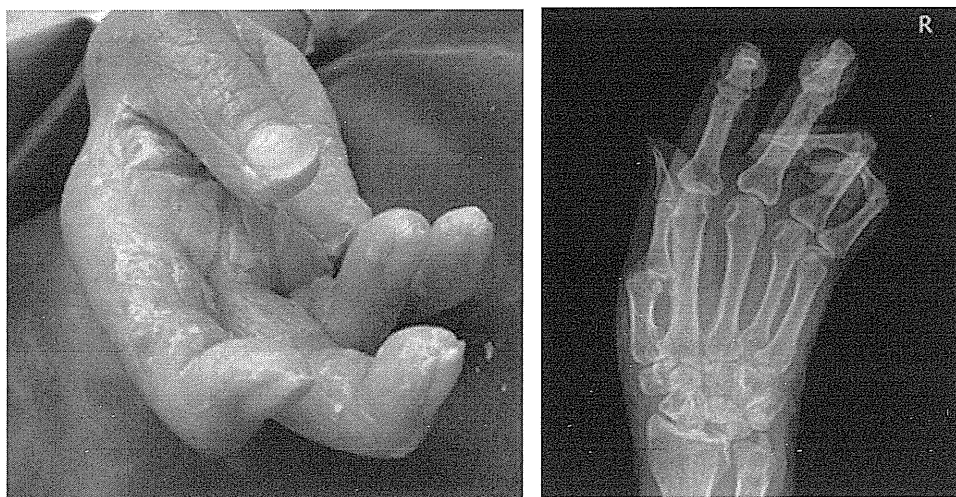
重症度分類の中で、特に重症の評価に重要である以下の4つに関して評価を行う。

- | |
|--|
| <p>① <u>末梢性関節炎</u>：5関節以上に圧痛もしくは腫脹がある</p> <p>② <u>脊椎病変</u>：BASDAI >4 である</p> <p>③ 炎症：CRP ≥ 1.5 である</p> <p>④ <u>機能障害</u>：HAQ-DI ≥ 1.5 であり、明らかな機能障害がある</p> |
|--|

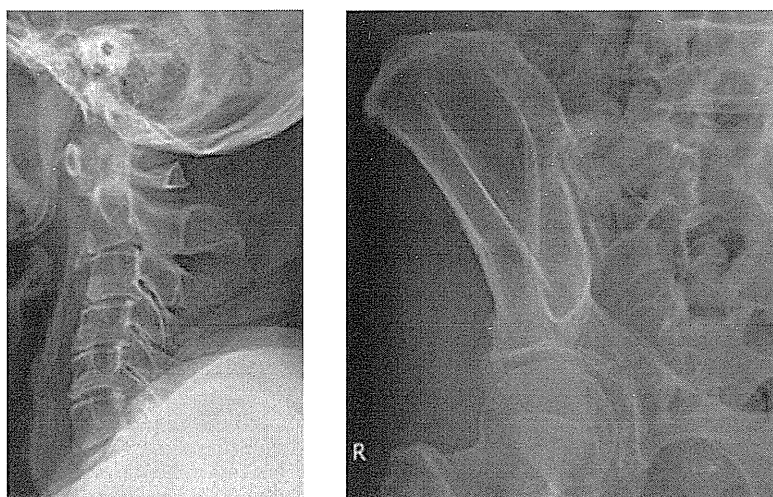
①と②と③と④を全て満たす症例を重症乾癬性関節炎と認定する。重症を医療費助成の対象とする。

重症例：末梢関節炎と脊椎病変の他、機能障害や重度の皮膚病変がみられる

末梢関節の関節炎と変形



脊椎関節病変



参考文献

CPDAI (Composite psoriatic disease activity index): Mumtaz A, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 272-7/ Helliwell PS, et al. J Rheumatol 2014; 41; 1212-7.

- ※ BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
5つの症状（質問項目としては6つ）について、10cmのVASを用いて患者が自己評価を行い、その結果を計算式にあてはめてスコア化する。

$$\text{BASDAI} = 0.2 \times [①+②+③+④+0.5 \times (⑤+⑥)]$$

- ① 疲労感の程度
- ② 頸部、背部から腰部または殿部の疼痛
- ③ ②以外の関節の疼痛、腫脹
- ④ 圧痛の程度
- ⑤ 朝のこわばりの程度
- ⑥ 朝のこわばりの持続時間（0cmを0分、10cmを2時間以上とする）

※ HAQ (Health Assessment Questionnaire)

以下の8項目に関して回答して点数をつけ、平均値を計算する

- ① 衣類着脱、及び身支度
 - A. 靴ひもを結び、ボタンかけも含め自分で身支度ができますか
 - B. 自分で洗髪できますか
- ② 起床
 - C. 肘無し、背もたれの垂直な椅子から立ち上がれますか
 - D. 就寝、起床の動作ができますか
- ③ 食事
 - E. 皿の肉を切ることができますか
 - F. いっぱいに水が入っている茶碗やコップを口元まで運べますか
 - G. 新しい牛乳のパックの口を開けられますか
- ④ 歩行
 - H. 戸外で平坦な地面を歩けますか
 - I. 階段を5段登れますか
- ⑤ 衛生
 - J. 体全体を洗い、タオルで拭くことができますか
 - K. 浴槽につかることができますか
 - L. トイレに座ったり立ったりできますか
- ⑥ 伸展
 - M. 頭上にある5ポンドのもの（約2.3kgの砂糖袋など）に手を伸ばしてつかみ、下に降ろせますか

N. 腰を曲げて床にある衣類を拾い上げられますか

⑦ 握力

O. 自動車のドアを開けられますか

P. 広口のビンの蓋を開けられますか (既に口が切っているもの)

Q. 蛇口の開閉ができますか

⑧ 活動

R. 用事や、買い物で出かけることができますか

S. 車の乗り降りができますか?

T. 掃除機をかけたり、庭掃除などの家事ができますか

0点: 何の困難もない

1点: いくらか困難である

2点: かなり困難である

3点: できない

※ PASI (Psoriasis Area and Severity Index)

	紅斑	+	浸潤	+	落屑)	×	病巣の範囲	×	=		
頭部	(★	+	★	+	★)	×	★	×	0.1	= ▲
											+	
上肢	(★	+	★	+	★)	×	★	×	0.2	= ▲
											+	
体幹	(★	+	★	+	★)	×	★	×	0.3	= ▲
											+	
下肢	(★	+	★	+	★)	×	★	×	0.4	= ▲
											↓	
PASI スコア												

紅斑、浸潤、落屑

0: なし

1: 軽度

2: 中等度

3: 高度

4: 極めて

高度

病巣の範囲

0: 0%

1: 0~9%

2: 10~29%

3: 30~49%

4: 50~69%

5: 70~89%

6: 90~100%

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
疫学調査による新しい疾患概念に基づく乾癬性関節炎の
診断基準と重症度分類の確立に関する研究

平成 26・27 年度 総合研究報告書

発行 平成 28 年 3 月

発行所 東京慈恵会医科大学皮膚科学講座

〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

TEL:03-3433-1111(内線 3341) FAX:03-5401-0125

