

関節エコーによる朝のこわばり評価の臨床的意義の検討

研究分担者 池田 啓 千葉大学医学部附属病院 アレルギー・膠原病内科 助教

研究要旨 本研究では、関節リウマチ（RA）患者における朝のこわばり評価の意義を再検討することを目的とした。2010 年 ACR/EULAR RA 分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた 76 名の患者を対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばりの詳細な評価、ならびに関節超音波検査による関節滑膜炎および腱鞘滑膜炎の半定量的評価を実施した。症例の平均年齢は 58.4 歳、女性が 60 名、RA 罹病期間および SDAI の中央値はそれぞれ 24 ヶ月、12.8 であった。片手 11 関節において、腫脹関節数および圧痛関節数は、同部位の関節滑膜パワードプラ（PD）スコアと有意に相関したが、腱鞘滑膜 PD スコアとの相関は弱かった。朝のこわばりは、いずれの評価方法においても関節滑膜 PD スコアとの相関は弱かった。一方、朝のこわばりの持続時間と腱鞘滑膜 PD スコアとの相関は弱かったが、起床時のこわばりの強さおよびその後の改善度と腱鞘滑膜 PD スコアはより強く相関した。重回帰分析では、起床時のこわばりの強さあるいはその後の改善度のみが、腱鞘滑膜 PD スコアに独立して有意に関連する因子であった。以上の結果より、RA の朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎の活動性をより反映する症状であり、その評価には持続時間よりも、起床時の強さならびに改善度の聴取がより重要であることが示唆された。また本研究より、関節エコー評価をゴールドスタンダードとすることにより、RA の臨床評価方法を最適化できる可能性が示された。

A. 研究目的

朝のこわばりは、むかしより関節リウマチ（RA）の特徴的な症状の一つとして医師および患者に認識されてきた。それを反映し、朝のこわばりは 1981 年 ACR 寛解基準や、1987 年分類基準に含められ、また実診療で臨床判断に用いられてきた。

一方、朝のこわばりは 2010 年 ACR/EULAR 分類基準、DAS、ACR Core Set、SDAI、2011 年 ACR/EULAR 予備寛解基準などには含まれていない。これは、これらの基準の背景となった研究において、朝のこわばり評価の独立した意義が示されなかったからである。しかし、これらの研究では朝のこわばりの持続時間のみが検討され、またゴールドスタンダードとなる客観的な滑膜炎の指標がなかった。

そこで本研究では、朝のこわばりの強さと経過を図を用いて捉え、また滑膜炎/腱鞘滑膜炎の活動性を

関節エコーで捉えることにより、朝のこわばりと滑膜炎の活動性との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2010 年 ACR/EULAR RA 分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた 76 名の患者を対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばり持続時間を質問票で聴取した。また、朝のこわばりの強さと経時変化を、患者自身の作図により実施し、その図をもとに各種パラメータを計測した（図 1）。

また、こわばり評価と同じ手を関節超音波検査で走査し、母指指節間（IP）関節、近位指節間（PIP）関節、中手指節（MCP）関節、ならびに手関節の関節滑膜炎、手指屈筋腱および手関節伸筋腱第 II/IV/VI 腱区画の、腱鞘滑膜炎につきグレースケール/パワー

ドプラ (PD) シグナルの半定量的評価 (0-3) を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に従い、全ての患者より文書でインフォームドコンセントを取得した。

C. 研究結果

76 症例が組み入れとなった。症例の平均年齢は 58.4 歳、女性が 60 名、RA 罹病期間および SDAI の中央値はそれぞれ 24 ヶ月、12.8 であった。PD シグナル検出頻度の高い部位は、関節滑膜と腱鞘滑膜で一致する傾向にあったが (図 2)。

片手 11 関節において、腫脹関節数および圧痛関節数は、同部位の関節滑膜 PD スコアと有意に相関したが ($p=0.379-0.561$, $p=0.001$)、腱鞘滑膜 PD スコアとの相関は弱かった ($p=0.276-0.388$, $p=0.001-0.016$)。朝のこわばりは、いずれの評価方法においても関節滑膜 PD スコアとの相関は弱かった ($p=0.217-0.314$, $p=0.006-0.060$)。一方、朝のこわばりの持続時間と腱鞘滑膜 PD スコアとの相関は弱かったが ($p=0.280$, $p=0.014$)。起床時のこわばりの強さおよびその後の改善度と腱鞘滑膜 PD スコアはより強く相関した ($p=0.503-0.561$, $p<0.001$) (表 2)。重回帰分析では、起床時のこわばりの強さあるいはその後の改善度のみが、腱鞘滑膜 PD スコアに独立して有意に関連する因子であった (表 3)。

D. 考察

本研究の最大の強みは、関節滑膜炎と腱鞘滑膜炎の活動性を超音波による PD シグナルで決定したことである。その結果、朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎とより強く関連することが明らかとなった。近年、腱鞘滑膜炎は RA において関節滑膜炎と同等あるいはそれ以上に関節破壊と関連することが示されており、朝のこわばりは重要な問診項目であると考えられる。

本研究のもう一つの利点は、患者による作図によ

り、こわばりの経時変化を捉えたことである。それにより、腱鞘滑膜炎にはこわばりの「持続時間」よりも「強さ」や「経時的な改善」の方がより関連することが示された。

E. 結論

RA の朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎の活動性をより反映する症状であり、その評価には持続時間よりも、起床時の強さならびに改善度の聴取がより重要であることが示唆された。また本研究より、関節エコー評価をゴールドスタンダードとすることにより、RA の臨床評価方法を最適化できる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi Y, Ikeda K, Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H. Severity and Diurnal Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2016;11(11):e0166616.

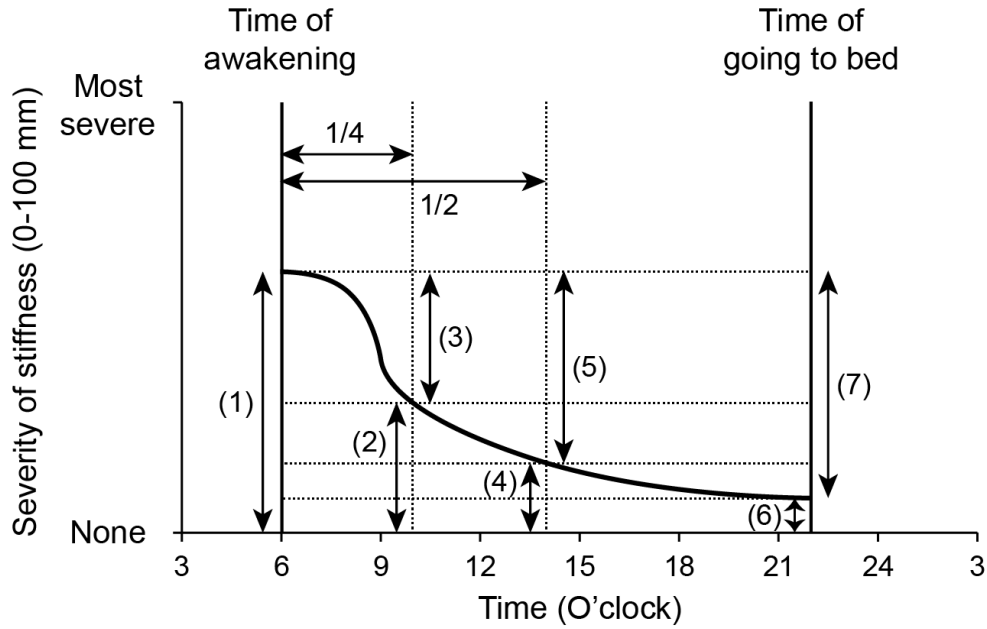
2. 学会発表

- 1) 小林芳久, 池田 啓, 中村隆之, 古田俊介, 山形美絵子, 田中 繁, 中澤卓也, 海辺剛志, 中島裕史. 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016 年 4 月, 横浜.
- 2) Kobayashi Y, Ikeda K, Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H. Severity and Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Annual Meeting. Nov 2016, Washington DC.

なし

H. 知的財産権の出願・登録

図 1. 朝のこわばりの強さと経時変化の作図例



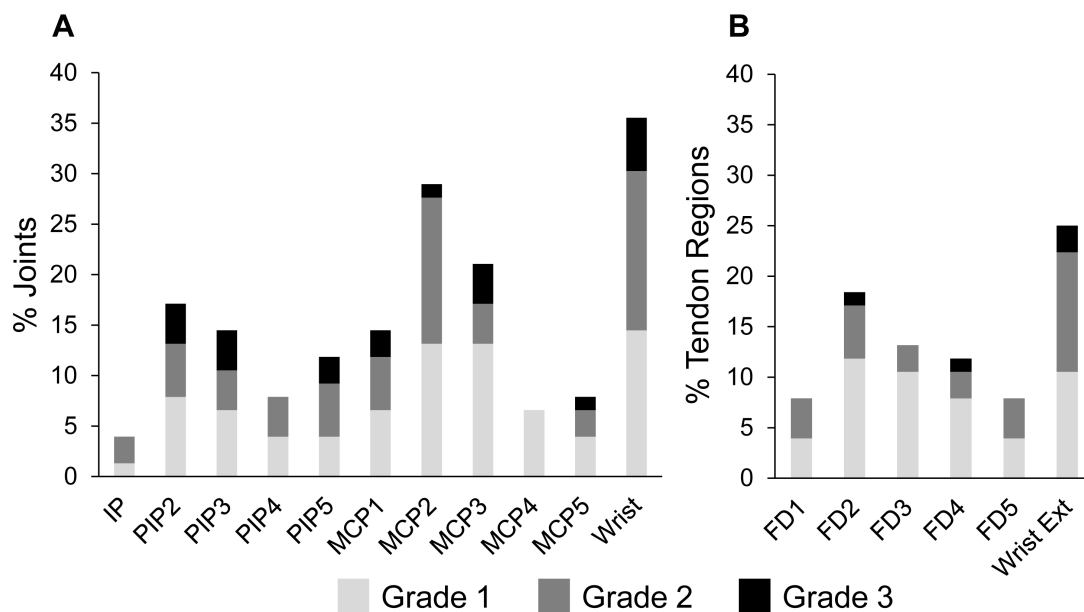
(1) Severity of stiffness on awakening, (2) Severity of stiffness at the first 1/4 of total awake time, (3) Improvement of stiffness at the first 1/4 of total awake time, (4) Severity of stiffness at the first 1/2 of total awake time, (5) Improvement of stiffness at the first 1/2 of total awake time, (6) Severity of stiffness at bed time, (7) Improvement of stiffness at bed time.

表 1. 患者背景、治療、ならびに疾患活動性

Patients' characteristics		
	Age, mean $\pm$ SD years	58.4 $\pm$ 14.6
	Female, n (%)	60 (78.9)
	Disease duration, median (IQR) months	24 (8–63.75)
	RF positive, n (%)	64 (84.2)
	ACPA positive, n (%)	59 (77.6)
	Concomitant autoimmune disease, n (%)	11 (14.5)
Current treatment		
	Treatment naïve, n (%)	17 (22.4)
	Methotrexate, n (%)	39 (51.3)
	Dose, median (IQR) mg/week	10 (8–12)
	Salazosulfapyridine (Sulfasalazine), n (%)	19 (25.0)
	Bucillamine, n (%)	4 (5.3)
	Tacrolimus, n (%)	3 (3.9)
	Auranofin, n (%)	1 (1.3)
	TNF antagonist, n (%)	8 (10.5)
	Tocilizumab, n (%)	4 (5.3)
	Abatacept, n (%)	3 (3.9)
	Corticosteroid, n (%)	22 (28.9)
	Dose, median (IQR) mg/day (prednisolone equivalent)	4.5 (2.375–5)
	NSAID, n (%)	42 (55.3)
Disease activity		
	Swollen joint count/ 28, median (IQR)	2.5 (1–4)
	Tender joint count/ 28, median (IQR)	2 (0–4.75)
	Patient's global assessment VAS, mean $\pm$ SD mm	39.4 $\pm$ 23.1
	Physician's global assessment VAS, mean $\pm$ SD mm	36.3 $\pm$ 22.8
	Serum C-reactive protein (CRP) level, median (IQR) mg/dL	0.3 (0.0–1.1)
	DAS28-CRP, median (IQR)	3.1 (2.1–4.2)
	SDAI, median (IQR)	12.8 (7–20.675)

SD, standard deviation; IQR, interquartile range; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; TNF, tumor necrosis factor; VAS, visual analogue scale; DAS28, Disease Activity Score 28; SDAI, Simplified Disease Activity Index

図2. 各部位における関節滑膜および腱鞘滑膜のパワードプラーシグナルの頻度



Prevalence of each power Doppler (PD) grade > 0 in each joint (A) and each tendon region (B). IP, interphalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint; MCP, metacarpo-phalangeal joint; FD, flexor digitorum; Wrist Ext, wrist extensor tendons.

表2. 臨床所見とパワードプラスコアの相関

	Joint count		Morning stiffness				
	Swollen joint	Tender joint	Duration	Severity VAS on awakening	Improvement of VAS at 1/4	Improvement of VAS at 1/2	Improvement of VAS at bedtime
Intra-articular synovial power Doppler score							
ρ^*	0.561	0.379	0.265	0.314	0.217	0.266	0.306
p value *	< 0.001	0.001	0.021	0.006	0.060	0.020	0.007
Tenosynovial power Doppler score							
ρ^*	0.388	0.276	0.280	0.503	0.505	0.561	0.538
p value *	0.001	0.016	0.014	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

* Spearman's correlation coefficient
VAS, visual analogue scale

表3. パワードプラスコアの独立関連因子を同定するロジスティック回帰分析

	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4			Model 5		
	MS: duration			MS: severity VAS on awakening			MS: VAS improvement at first 1/4 of awake time			MS: VAS improvement at first 1/2 of awake time			MS: VAS improvement at bedtime		
	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS
Intra-articular synovial power Doppler score															
β	0.506	0.243	-0.039	0.469	0.240	0.069	0.465	0.250	0.083	0.453	0.247	0.119	0.446	0.244	0.126
p value	< 0.001	0.025	0.659	< 0.001	0.027	0.499	< 0.001	0.021	0.388	< 0.001	0.022	0.213	< 0.001	0.023	0.197
Tenosynovial power Doppler score															
β	0.218	0.210	-0.067	0.018	0.200	0.384	0.057	0.243	0.332	0.028	0.228	0.429	0.013	0.216	0.436
p value	0.105	0.119	0.541	0.896	0.112	0.002	0.680	0.059	0.005	0.832	0.063	< 0.001	0.919	0.078	< 0.001

MS, morning stiffness; VAS, visual analogue scale; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; β , standardized coefficient