

関節リウマチ

rheumatoid arthritis/RA

膠原病の中で近年、治療薬が最も進歩したのはRAである。methotrexate (MTX) が、用量調整と客観評価により有効と見直され、1990年代から改善例が増した。炎症性サイトカインを遮断する薬である抗TNF α モノクローナル抗体 (MAb) が、RAを含む諸疾患に効くことが1998年から認識され、2002年に日本市場に出た。蛋白製剤なので生物学的製剤/biologicsと呼ばれる。日本リウマチ学会は、2002年にRAの和名から慢性を削除し、関節リウマチに改名した。MTXについて有効なleflunomideは、日本人に限り1%に肺障害を誘発した。迅速に症例検討会が開かれ(2004年)肺障害危険群を割り出したのは、自国データの分析と公表が重要なことを示す貴重な経験だった。2018年現在、抗TNF α -MAb、TNF α 受容体(R)融合蛋白、抗IL-6R-MAb(阪大で開発)、T細胞の抑制性補助刺激R(CTLA-4)が、本邦のRA標準薬となり、サイトカイン合成経路を標的とした小分子経口薬JAK阻害薬も普及した。抗TNF α -MAbはBehçet病、強直性脊椎炎、Crohn病、潰瘍性大腸炎、川崎病、乾癬にも有効で、抗IL-6R-MAbはStill病の特効薬である。RAは、基本的にステロイド薬を要さない病態(関節炎)と、ステロイドに代わる薬が見つからない病態(急~亜急性間質性肺炎、血管炎)を併せ持ち、関節炎についてもサイトカイン遮断のみでは十分ではない面がある。

●臨床の要点

1) ほどほどの効果を期待し、副作用回避とリハビリを重視して関節変形と妥協するRA治療は、前世紀のものになり、炎症を最小限に抑え込む方針が標準化した。診療現場で、軽快~改善例が顕著に増えているので、今後の身体障害が大幅に減るのは明らかである。

MTXの増量法と副作用監視、biologicsの開始判断と変更法、副作用対策(自国データの収集)が要点である。国内外の経済バランスを、医師が意識して配慮する必要もある(個別薬の2010年世界販売額、上位10品目中6つがbiologics、うち3つが抗RA薬)。

2) CD4標的薬の失敗など試行錯誤の末に選ばれた現行biologicsは、どれもが有効だが、妊婦への使用の可否は製剤によって異なる。感染症リスクに差があることもわかってきた。結核対策が依然として重要なこと、日本における*Pneumocystis*肺炎の散発が目される。

- 3) RA 診療は、肺障害対策と密接に結びつき、“リウマチ肺(間質性肺炎、慢性下気道炎症)”, “肺感染症”, “薬剤性肺炎”の鑑別と対応は、日常課題である。整形外科領域にも肺障害の定例勉強会が存在する時代になった。一方、自然歴の長いRAにおいてbiologicsの歴史はまだ20年に満たないから、内科医が関節破壊の進行例に対応し、整形外科と連携する状況に変わりはなく、頸椎保護、人工関節の適応、指伸筋腱の断裂リスクを知る必要がある。
- 4) 早期治療介入がRA予後を改善することは、様々な報告の集積によって証明された。破壊速度が発症2年以内に早いことは1990年前後から報告されているが、炎症消失が骨破壊を停止させることは、有効な抗リウマチ薬の普及によってわかったことである。
- 5) 早期RA診断法は、日本でも検討されてきたが、2010年に米国・ヨーロッパリウマチ学会ACR/EULAR診断基準が提案され、1987年ACR基準に代わったが、なお改良が必要と言われている。

一方、脊椎関節炎など他疾患の病像に関する知識、および画像診断が、近年普及したこと(関節エコー、MRI、PET/CT)は、RAと他疾患の鑑別に役立つ。リウマトイド因子よりもRA特異性の高い、抗CCP抗体が普及したので(日本で2007年より保険適応)、早期診断例が増したはずである。

本章では、以上のことを文献と自施設データベース分析から考察する。

●疫学

RAの有病率には様々な集計があるが(日内会誌 1994, 83:1897)、明らかな国民差、地域差はなく(寒冷、温暖に関係ない、黒人にやや少ない)、日本では0.5–0.7%、患者数50万–80万人と概算されている(米国では1%)。この数は他の(川崎病を除いた)膠原病類縁疾患の合計の10倍であり、日常的疾患と言える。骨折を契機に発症または増悪する例は経験されるが、無関係な例がはるかに多い。関節への負荷は明らかに炎症を悪化させる。

発症年齢は、若年性特発性関節炎(JIA)多関節型を含めれば、小児から高齢者までに分布し、40歳代に発症ピークがある。60歳を超えた発症はelderly onset RA (EORA)と呼ばれ、一般のRAよりも男性の率が高く、急性発症する傾向がある(Drugs Aging 2005, 22:809)。

妊娠中は(75%が明確に)軽減し、出産後(1カ月以内に90%が)再燃する。胎盤からIL-10(およびIL-4, IL-5)が産生される(J Immunol 1993, 151:4562)。母子のHLA-DR不一致はRA改善と相関する(N Engl J Med 1993, 329:466)。

明らかに女性に多い(男性の3倍)が、性ホルモンの影響は不明確である。性染色体に同定された疾患リスク遺伝子には、X染色体のRA3遺伝子がある(塩沢グループ;日本人系解析)。

HLA領域には強力な疾患感受性遺伝子が存在するが、他の領域にも多数の候補遺伝子がある。多くが免疫機能に関係し、興味深い一例として、peptidyl arginine deiminase/PADI4(山本グループ, Nat Genet 2003, 34:395)の産物は、抗CCP抗体の標的構造を作り出す(arginineをcitrulline化する)酵素である。HLA-DR4(サブセットDw4, 14, 15)およびDR1、また

はDRアリーのDNA型DRB1*0405, DRB1*0101が疾患感受性と相関するが, これらの保有者のうちRAを発症するのはごく一部だから, 日常診療の参考にはされない(日本人一般で, 40%がDR4, 29%がDRB1*0405を持っている). 姉妹, 母娘ともに発症した例もみえるが, その頻度は低く, 遺伝疾患とはみなされない. 遺伝背景の関与はSLEと同程度(一卵性双生児の発症一致率1/4)である. ただし, 関節リウマチを含む膠原病で, 疾患横断的に家系内発症が散発し, 共通する疾患感受性遺伝子もあるので, 家族歴の記載は貴重な資料になり, 早期診断の参考になることもある(RA疑い患者の家系内にSLEがあれば, 判断がpossible RAからprobable RAに変わるなど).

1. 抗CCP抗体とリウマトイド因子 (rheumatoid factor, RF)

●抗CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体の臨床意義

合成シトルリン化環状ペプチドを抗原として測るキットが確立された. RA発症時の陽性率は50%程度とされるが, 関節痛の患者で陽性なら, RAの可能性が非常に高い. 既報のメタ解析で, RAにおける特異度は, 抗CCP抗体95% vs IgM-RF 85%, 感度は67% vs 69% (Ann Intern Med 2007, 146:797)との報告がある. RFは, RA以外でも陽性例が多いので, 検討集団によって特異度の測定値が変動するだろうが, 抗CCP抗体の特異度は実際に高いとみなせる.

[自験55歳女性: 両側PIP, MCP関節に変動性の痛みと知覚過敏あり, 腫脹なし, こわばり皆無, CRP 0, 赤沈<10mm/hr, ANA陰性, 抗SS-A抗体陰性, 抗CCP抗体73IU/mL (<4.5). NSAIDsのみの定期観察, 約2年後に関節腫脹を呈し, RA治療を開始した. 現在MTX + infliximabで軽快し, 変形もないが, 早く介入すればMTXのみで軽快したのかもしれない. 後述のRA分類基準でも, 1箇所に関節腫脹は前提条件なので, 初期段階の本例をRAと分類できないが, 疼痛と血清反応ではスコア7点だったことが注目される.]

注意すべきは, “肺結核”患者の32%に抗CCP抗体陽性だった報告があり (Ann Rheum Dis 2006, 65:1110), 陽性者では結核の除外が必須である. この続報 (Arthritis Res Ther 2010, 12:R12) で, 結核患者の血清抗体の特異標的はCCPではなく, citrullineをarginineで置き換えた同抗原に反応する血清抗体が高率に陽性, かつ結核治療で低下することがわかった. 抗CCP抗体は, 経過中に陽性化する例があり, 陽性と関節破壊に相関があるから, 陰性例では再検する意義がある. 当科RA保存血清の時系列検討で, 抗CCP抗体価はCRP値の推移と相関していた (Clin Exp Rheumatol 2005, 23:475). 診療上は陽性例に反復測定する意義は乏しく, 抗CCP陽性でCRP陰性のRA例も珍しくない.

● リウマトイド因子/RF

RFはIgGのFc部分に結合する抗体で、IgM、IgG、IgA、IgEの各クラスがあるが、出現頻度が高く、RAテスト(ヒトIgG附着ラテックス粒子)として臨床診断に応用されるのは、IgM-RFである。IgG-RFの測定も臨床応用されており、自己凝集して巨大免疫複合体になる分子なので、炎症を増悪させる病原性を持つと考えられている。ウイルスが発現するIgG結合蛋白に対する抗体の、抗イディオタイプ抗体がRFであるとの説がある(Arthritis Rheum 1991, 34:846)。

ガラクトース欠損IgGに対する自己抗体(CA-RF)；これもすべての抗体クラスが存在する。RA、若年性特発性関節炎、Sjögren症候群におけるCA-RFの陽性率は、上記のIgM-RFより高く、疾患検出の感度がよいと考えられている(RA患者血清には、IgG重鎖に結合するガラクトースを欠損したIgGが増加している。ただし関節リウマチ患者のRFが、ふつうのIgGよりもこの欠損IgGのほうに親和性が強いとは証明されていない)。

● RFの臨床的意義

関節炎患者でのRF陽性は、RAの診断根拠になるが、特異性は抗CCP抗体に劣る。RAかどうか迷うときは、RFよりも抗CCP抗体を参考にするのがよい。

RA患者でのRF陽性率：多くの集計で70-80%である。発症6カ月以内の早期のRAでの陽性率は、30-50%とされる(100症例を発症から1年間追跡して、経時的に33%→88%になったデータもある)ので、関節痛が続くなら、初め陰性でも数カ月置いて再検する必要がある。この統計はまた、IgM-RFが発症因子ではないこと、あるいはRF陽性者の中からRAが発症するわけではないことを示唆する。ただし、ある集団調査で、新たにRAを発症した(RF陽性)21人中15人は、RF陽性が先行しており、6人は4年以上前の記録ではRF陰性だった(J Rheumatol 1991, 18:1282)。RA発症率の高いピマインディアンという特殊な集団の中で健常者を区分すると、RF価が高い群ほどRAを発症する率が高かった(Arthritis Rheum 1988, 31:1239)。

RF値は、RAの活動性のある程度反映し、炎症の低下とともに力価が下がる傾向はあるが、関節所見とCRPほどに鋭敏な指標ではないので、定期的に測る意義はない。

血管炎を伴うRAで、IgG-RF陽性は特徴的とされるが、診断条件ではない。

一般健常集団でのIgM-RF陽性率；測定法によってやや異なる複数の集計があり、2.4%(ラテックス凝集法、一地域の1万450人；谷本ら、1968)のデータがある(5%を越す場合は、測定法に問題があるとみなされる)。そこで、陽性者がRAである確率は、0.6%(有病率)×80%(患者陽性率)/2.4%=20%となる。人間ドックでスクリーニングする意義は乏しいが、陽性者が二次検診を指示されて来院する。関節症状、赤沈亢進がないなら、病的ではないと答えるのが現実的である。Sjögren症候群によるRF陽性も考え、乾燥症状の有無は問診する

とよい。

RAという疾患は、関節炎があって初めて診断治療の対象になるので、無関係な疾患の治療中(外科手術予定者など)に偶然気づいたRF陽性が、RAを意味するか否か考える必要はない。検診で気づく陽性と似ている。仮にRAでも、予定ないし実行中の治療に干渉することはない。

RA以外の疾患でのRF陽性；RF陽性は、Sjögren症候群に高率、SLE、筋炎、強皮症、結節性多発動脈炎(PN)、Churg-Strauss症候群、慢性肝炎、結核にもみる。陽性率は、疾患によって異なるが、10–50%にわたる。むしろ症状と併せて、RF陽性が(RA以外の)上記諸疾患の診断を支持する、とみなせることもある。一方、特発性間質性肺炎(IIP)で集計されたRF陽性は、RA-IPだった可能性がある。抗CCP抗体、抗ARS抗体、ANCAの測定が普及した結果、従来IIPとされたものが膠原病肺と修正される例が増えている。“間質性肺炎+RF陽性+非特異的な関節痛”の症例では、IIP、ANCA関連血管炎、これから関節炎の出るRA、すべての可能性がある。

RF高値なら、RAであるかどうかによらず、おそらく病的意義がある。

[自験74歳男性；67歳で気づかれた軽度の慢性肺線維症のみ、関節炎なし。無治療で年余に経過観察中、RF 50–100IU/mL(<18)で推移、73歳よりRF上昇→200→330のとき、organizing pneumonia/OPを発症、抗CCP抗体177IU/mL(<4.5)、PSL 30mg/dayで軽快したが、現在までに関節炎は生じていない。]

● RF陰性のRA

RF陽性のRAに比べ、関節炎が軽い症例の率が相対的に高い(ただし、RF陰性のRA患者の一部は前述のCA-RFが陽性である)。seronegative RAとは、かつてRA陰性のRAを意味したが、今はRFと抗CCP抗体が陰性のRAを意味する。高齢発症(前述EORA)の集計で、RF陰性例は肩罹患が多く関節破壊が少ない。一方、RFの検出を妨害する蛋白を持つRA例もある(Ann Rheum Dis 1989, 48:488)、RAではない症候性のRA病態のうち、代表はパルボウイルス感染症：パルボウイルスB19は、小児伝染性紅斑の原因になり、成人では、他のウイルスに比べ関節炎惹起率が高い。多くは一過性だが、稀に慢性関節炎に移行し、RFが出現する例もある(Arthritis Rheum 1990, 33:1297)。

● 抗核抗体(ANA)とRA

リウマトイド因子がRA以外の膠原病にもよく出現する一方、蛍光法の抗核抗体陽性が、RAに少なからず(40%くらいの症例に、様々な力価で)みられる。RA+Sjögren症候群(SjS)合併の可能性もある。ただし初診時にANA陽性なら、RAに見えて実はSLE、という可能性も考えるのがよい。疾患特異的な抗体、抗SS-A抗体(SLE、SjS)、抗SS-B抗体

(SjS), 抗ds-DNA抗体(SLE), 抗Sm抗体(SLE), 抗CCP抗体(RA)を測るとよい。

2. 分類基準 (classification criteria) または診断基準

原因不明の諸疾患について、暫定的な臨床分類基準がつくられている。基本的には、疫学、治験などに際し疾患を統一するための分類だが(強皮症など)、疾患概念の定義に等しいもの(Behçet病)、診断するための基準に使えるもの(SLE, RA, MCTD)もある。RAの分類基準にもこれらの意義が混在し、非専門家にも判断できるように病像を項目化した意義もある。

各国リウマチ学会の治療ガイドライン(日本/JCR2014年, 米国/ACR2015年, 欧州/EULAR2016年)では、ACR/EULAR2010年の分類基準を満たした“早期の”時点で治療を始めるよう推奨し、早期を過ぎたRA (established RA) への対応も論じている。established RAとは、発症から6カ月以上経った、またはACR1987年基準(下記)を満たしたRAとされている。すなわち下記の基準は、RAの典型所見を表現しているから、今も参照する意義がある。

■ RAの旧分類基準, ACR 1987年 (Arthritis Rheum 1988, 31:315/American Rheumatism Association, ARA:その後American College of Rheumatology, ACRと改名)

- 1 朝のこわばり;最大の改善をみるまでに, 1時間以上かかる
- 2 同時に, 3領域以上(下記14関節のうち)の関節炎
PIP(近位指節間関節), MCP(中手指節間関節), 手(wrist),
肘, 膝, 足(ankle), MTP(中足趾節間関節)の左右で計14
- 3 手, PIP, MCPの少なくとも1領域の関節炎
- 4 対称性の関節炎;2で定義した領域において
- 5 リウマトイド結節
- 6 血清リウマトイド因子陽性
- 7 X線上, 手/指関節の骨びらん, 近傍の骨萎縮

診断:7項目中4項目以上満たす疾患をRAと分類する

1から4は6週間以上持続し, 関節炎とは腫脹または液貯留があるものを言う

リウマトイド結節は, 進行した活動性の高い症例に生じる。

6週以上続く腫脹が, 例えば左のPIP(指の本数は問わない), 右のPIP(罹患指は左右で違ってよい), およびMCPにあれば項目2, 3, 4を満たす。

1日中こわばっても, 朝のこわばりは24時間としない。緩和するまでの時間で計り, ふつう午前中に緩和する。安静時の液貯留→動かすと散逸, を意味する。

上記の基準の策定過程：262例のRA，262例の他疾患（変形性関節症，SLE，乾癬性関節炎，その他）で検討し，この基準でRAと分類した症例が，専門家からみて実際にRAだった率（感度）は，91-94%，RAではない疾患がこの基準を満たさなかった率（特異度）は89%と評価された（Arthritis Rheum 1988，31：315）．感度は，どの時点で診断できたかを特定せずに算出された．

ACR1987年基準に満たないとき，抗リウマチ薬を始めるとフライングする可能性がある（一過性の症状または他疾患だったなど）．一方で，基準を満たしたときはRAとして進行しすぎているとも言われる．すると，この基準で“RAの初期像”はとらえにくいことになる．

日本で，早期診断基準が模索されたが，“治療開始基準”は作られなかった．リウマチ調査研究事業の検討によると，ACR1987年基準の診断感度は早期リウマチで，約50%と不満足なものだった．また，RAと分類できたのは発症後2カ月で14例中3例，6カ月以後で9例中7例という集計がある（日本医事新報 1988，3360：43）．

ACR1987年基準では，除外診断を含めず，陽性所見だけでRAを診断しようとしたが，むろん関節症状が明らかに別疾患で説明されるなら，RAとみなさない（悪性リンパ腫やミエローマの関節浸潤など）．RA + 他の膠原病の重複，という診断名はつけてよいとされた．

1958年のARA基準では，関節の痛みが陽性項目に入っていた．また，他の膠原病が存在すれば，RAとはみなさない取り決めがあったので，古い文献で，SLE + RA，多発性筋炎 + RAなどの重複病態の情報を得ることは困難である．

後述のACR/EULAR 2010年基準が，“RA以外の除外”を条件とし，関節の“圧痛”も含めたことは，昔（ARA1958年）の基準に一部回帰したようでもある．所見が似る他疾患の“知識”は，やはりRA診断に重要と考えざるをえない．「腫脹のない痛み」を陽性項目にすると，感度は上がるが，特異度が落ちるジレンマも，「他疾患の除外」によって解決するほかないであろう．

■ RAを早期診断しようとするときの問題点

RAの早期とは，ACR2015年ガイドラインでは発症から6カ月未満である．2008年版（Arthritis Rheum 2008，59：762）では，早期<6カ月（ごく早期<3カ月），中期6-24カ月，長期>24カ月にわけて対応を論じた．一般には発症1-2年以内，またはX線変化がない時期を早期とも呼んできた．ACR1987年基準の字句からは，最短6週間が早期になりそうだが，実際はいきなり持続性の腫脹が多発するのではなく，腫脹のない痛み・重み，移動性・変動性の痛み，少数関節の腫脹，という時期を経る．あとで振り返って発症時期がわかるであろう．

・456頁に例示した55歳女性のように，指関節痛のみ（腫脹なし）が年単位で先行することもある（画像または高度の診察技術があれば，456頁の例も“痛みが先行した”のではなく，その時点でRAと言えたかもしれないが）．ACR1987年基準で，痛みをRA所見に入れな

かったことが、早期診断を妨げた可能性はあるが、下記のような問題もある。

- ・間質性肺炎を契機に受診した時点で、本人に自覚がなかった手根骨の骨びらんをMRIで認め、その後にRA関節炎が明瞭化した例もある。すなわち、疼痛が早期徴候とも言えない。間質性肺炎がRAに先行する例もある。
- ・両手の腱鞘炎のみが月単位で先行し(整形外科でも腱鞘炎と診断され)、遅れて多関節炎を示すRA患者群もある。誘因のない手・指の腱鞘炎(とくに両側性)では、RAの可能性を考える。

ACR1987年基準は、“RA群”の中から、RAの特徴を抽出したものだだったが、“新規発症の関節炎群”の中から、その後RAになった群の特徴を抽出する、という方法論で早期診断法が得られる可能性がある。以下の諸研究がある。

■ 診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis, UA)

新規発症の関節炎で、自然軽快せずに診断未定となっているものをUAと呼ぶ。初期診断の段階で“RA”を除き、“RA以外の特定疾患”(後述3. 項の諸疾患)も除いたものが、UAと言えるが、その多くは、(1-2年の観察では)RAに至らないようである。

UA群を1年追跡した長崎大の研究では、“RF, 抗CCP抗体, MRI骨髄浮腫像”の組み合わせが、約80%の陽性的中率でRAを予測した(Arthritis Rheum 2009, 61:772)。

ライデン大学のUA群の観察で、その後にRAのACR1987年基準を満たした率は1/3、自然寛解例が40-50%だった。UAからRAに至った群の特徴項目(性別、罹患関節数、CRP、RF、抗CCP抗体)を選び、他の調査集団で追試するとよく一致した(Arthritis Rheum 2008, 58:2241)。これと類似の方法で、ACRとEULAR(European League Against Rheumatism)の委員会がまとめた報告を、以下に示す。

■ ACR/EULAR2010年, RA分類基準 (Arthritis Rheum 2010, 62:2569)

1箇所以上の関節“腫脹”があり、他疾患で説明できないとき、次頁表のスコアを適用する。

6点以上ならRAと診断し, RA治療を開始する。

本基準では、新規発症者の診断に際し、画像を条件としない臨床項目を選んだ。したがって(罹患歴が様々な患者の)診療一般では、次の但し書きを要する：既に骨びらんあり, または過去に下記スコア ≥ 6 だったであろう, と推定される病歴があれば、それもRAと診断する。

“朝のこわばり”は、早期RAの診断を意図したACR/EULAR 2010年基準に採用されなかった。早期所見とは限らないということだが、進行したRAも含めた診療ではやはり重要であり、RAの特徴であることに変わらない。一方、ACR1987年基準に含まれなかった炎症反応が採用された。