トピックス

II. 診断と治療の実際

5. 関節リウマチ

亀田 秀人 竹内 勤

要 旨

関節リウマチの診断は新たな自己抗体や画像診断の進歩により向上した。治療はメトトレキサートが中心であるが、生物学的製剤による腫瘍壊死因子阻害の普及に伴い、治療目標を臨床的寛解に設定することが現実となった。関節や関節外臓器に非可逆的なダメージを集積させないことが予後の向上に不可欠であり、最初に患者が受診する実地医家の役割はますます重要となっている。

〔日内会誌 96：2189～2195, 2007〕

Key words：関節腫脹、抗CCP抗体、TNF

1. 疾患の概念と病態

関節リウマチ (rheumatoid arthritis；RA) は手関節、手指の付け根の関節 (metacarpophalangeal；MCP関節)、手指の第2関節 (proximal interphalangeal；PIP関節)をはじめとした可動関節の滑膜を主座とし、全身性の炎症が慢性的に持続する結果、骨・軟骨破壊による関節機能低下とともに諸臓器の機能障害を生じる自己免疫疾患である。

RAの有病率は0.5%～1%であり、本邦では約70万人の患者がいると推定されている。30～60歳が好発年齢で、女性は男性の約3倍罹患しやすい。家族内発症は珍しくなく、RA患者の一親等者のRA発症リスクは一般人口の約16倍とされる。さらに一卵性双生児の発症一致率は15～30%と高く、遺伝的素因の部分的関与は確実と考えられる。詳細な遺伝子解析からHLA-DRB1

遺伝子の67～74番目のアミノ酸配列に*0401、*0404などのshared epitopeを有する場合に、発症リスクが高くかつ重症となりやすいことが示された。非遺伝的な発症要因としては、(免疫学的)加齢、喫煙、感染などが挙げられている。

主な病態としては関節滑膜における抗原特異的免疫反応、すなわちCD4陽性T細胞を主体とした細胞浸潤が見られ、しばしばリンパ濾胞を形成する。また滑膜被覆下層における血管新生と滑膜細胞増殖が特徴的にみられる。RAの滑膜線維芽細胞はいくつかの腫瘍様の形質を有し、マクロファージや新生血管を伴ってパンヌスと呼ばれるに肉芽組織を形成し、軟骨や骨に浸潤してプロテアーゼや破骨細胞などを介して関節破壊を生じる。

2. 診断へのアプローチと診断基準

RAの関節診療ではまず関節の腫脹をしっかりと見極める事が重要である。最も罹患しやすい単一部位は手関節 (手首) であり、ここに対称性

かめだ ひでと、たけうち つとむ：埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科

腫脹があれば大多数の症例がRAである。なければMCP関節やPIP関節の腫脹を診察し、次いで膝関節、足関節(足首)、足趾の付け根の関節(metatarsopharangeal; MTP関節)を診察する。疼痛は約4kgの力、すなわち母指の爪が半分くらい白くなる強さで圧迫、あるいは他動時に疼痛が生じるかを確認する。念のため血清CRP、赤沈、およびリウマトイド因子(RF)を調べ、以上の診察・検査所見がすべて正常ならRAでないと考えてほぼ間違いない。

検査は血液検査と画像検査が主体となる。RAを疑った場合に上述のRF、CRPと赤沈は必須であり、免疫グロブリン(Ig) G・A・M、末梢血と白血球分画、クレアチンキナーゼを含めた生化学検査(未測定の場合には筋障害が肝障害と勘違いされやすい)、検尿も必要である。血清MMP-3(matrix metalloproteinase-3)は関節局所で産生されるセリンプロテアーゼで、関節破壊との相関も認められる。RFは基本的にIgMであるため、RF著明高値の場合はIgM値の上昇も顕著となる。RAの80%までにしか陽性にならず、特に発症早期では陽性率が50%前後であること、逆にRF陽性者の約40%しかRAと診断されず、他の膠原病・リウマチ性疾患をはじめ、肝や肺の疾患、感染症などの鑑別が必要であり、加齢の影響も見られる。この点で臨床的に診断が困難な場合やRFが陰性の場合には、90%以上の高いRA特異性を示す抗CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体の測定が有用であろう。これは蛋白翻訳後修飾の一種として、例えばfilaggrinのアルギニン残基がpeptidylarginine deiminaseによりシトルリン化され、抗原性を獲得したものである。全身性エリテマトーデス、強皮症、筋炎など他の膠原病との鑑別やその合併検索のために抗核抗体検査もしばしば必要である。

RAを疑った場合に手のX線は必須であるが、症状があれば足のX線も忘れずにチェックする。足のMTP関節に最初の骨びらんを認める例も少

なからず存在するからである。肘、膝、頸椎などは症状に応じてでも構わないが、頸椎の撮影時には必ず側面前屈を含め、環軸椎水平亜脱臼の有無を調べる。関節炎がある部位のX線で明らかな所見が得られない場合はガドリニウム造影magnetic resonance imaging(MRI)の撮影を考慮する。炎症に伴う骨髄浮腫、滑膜炎が高感度に検出でき、骨びらんの描出も単純X線より優れており、臨床症状や検査所見と併せてRAの早期診断に有用と考えられている。

以上のことをふまえて総合的にRAを診断していく。RAの診断に必要な十分な異常が何一つ見だされておらず、患者により症状や検査成績が一定しないことから、患者個人の診断にそのまま適用できる基準はない。臨床研究などにおいて患者集団の選定に適用する1987年改訂米国リウマチ学会(ACR)RA分類基準をあくまで参考として用いる¹⁾。この分類基準は早期診断にはさらに不適であり、抗CCP抗体などを取り入れた新たな基準作成の取り組みが行われている。膠原病以外で鑑別すべき疾患も、痛風(第1趾MTP関節炎と高尿酸血症)、偽痛風(高齢で、膝に好発、X線で軟骨に石灰化像)、反応性関節炎(尿道炎や下痢の先行、アキレス腱の圧痛)、変形性関節症(関節部における骨の突出)、乾癬性関節炎(頭皮などの乾癬の皮疹、爪の変化、dactylitisと呼ばれる特定の手指全体の腫脹)をはじめとして枚挙にいとまがない。リウマチ性多発筋痛症は高齢で肩や大腿部の筋痛と関節炎で、日増しに悪化する臨床経過が重要である。

3. 臓器病変や合併症

RAの関節外症状として代表的なのは皮下結節(リウマトイド結節)であり、擦過刺激を受けやすい肘頭近傍の前腕伸側が後発部位である。メトトレキサート(MTX)投与による増悪が時に経験される。病理組織像は血管炎を伴うこともある。皮膚潰瘍、多発性単神経炎、触知可能な

紫斑は血管炎の症状である。眼症状ではSjögren症候群の合併と考えられる乾燥性角結膜炎、上強膜炎がしばしば見られる。強膜炎は失明の危険がある重篤な症状であり、ステロイドの点眼に不応なら経口投与や免疫抑制薬（アザチオプリンなど）併用を行う。RAの腎障害は重篤ではないものの多彩と考えられており、長期間コントロール不良例のアミロイドーシスは蛋白尿が主体で時に腎不全にまで至る。薬剤性では非ステロイド抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drug；NSAID）による間質性腎炎、ブシラミンによる膜性腎症がよく知られる。

呼吸器領域では、まず上気道では輪状披裂関節炎による喉頭部痛や嚥声が重要で、時に窒息の危険性がある。肺リウマトイド結節は胸膜直下に生じやすい。RAの胸膜炎は活動性に伴って多くは片側性に出現し、胸水中では多形核白血球あるいはリンパ球優位の細胞増加を示し、糖低値となる。細気管支などの持続性炎症がRA自体あるいは2次性Sjögren症候群により少なからず見られ、呼吸機能検査の重要性は見直されるべきである。画像では特に高分解能CTで検出しやすい。重要なことは、かかる病変形成が細菌感染を生じやすい場を提供し、免疫抑制薬や生物学的製剤の投与を困難にしまうことである。間質性肺病変は軽微なものを含めれば少なくとも3分の1の患者に認められ、組織学的にはNSIP（non-specific interstitial pneumonia）とUIP（usual interstitial pneumonia）が多く、より低頻度でOP（organizing pneumonia）とDAD（diffuse alveolar damage）が見られる。MTXやレフルノミド投与に伴う薬剤性の急性肺障害が近年注目されており、後者は特に死亡率が高いことが問題である。

4. 治療法の実際

従来、リウマチ治療の基本は、患者教育、安静、体操などの基礎療法をピラミッドの底辺と

し、その上に疼痛・炎症をコントロールするNSAIDの投与、その上に疾患修飾性抗リウマチ薬（disease-modifying antirheumatic drug；DMARD）、機能再建目的の外科手術、ピラミッドの頂点に新しい治療の試みが位置するというピラミッド式の治療体系が長く受け入れられてきた。しかし、1) 確かにNSAIDは、疼痛を軽減し、患者さんのQuality of Life（QOL）を高めるために有用であるが、しかしこれだけではリウマチの自然経過を変えることが出来ない、2) 従来考えられていたほど副作用が少なくない（NSAID潰瘍として有名な消化器系の副作用、腎機能障害など）、などの課題が指摘されていた。このような中で、3) RAは、機能予後、生命予後ともに不良で、進行性の経過を示す、4) 予後に直結するのは関節破壊であり、それは発症早期から、急速に進行する、ことが明らかとなつて、関節リウマチの自然歴を変えうるDMARDを早期から積極的に使う治療が主体となった。

新しい治療戦略には、1) 早期からの積極的かつ強力な治療（early & aggressive）、2) 治療効果に優れた新しい薬剤の導入（new treatment）、3) 高い治療目標の設定（treatment goal）と、それを目指したコントロール（tight control）が、あげられる。これによって、治療成績は向上し、従来では考えられなかった、関節破壊進行の抑止、日常生活動作（Activity of Daily Living：ADL）やQOLの維持が多くの症例で図られるようになった。2002年度のACRガイドライン²⁾（図1）によると、RAと診断したら直ちにDMARDを開始することが推奨されている。ステロイドやNSAIDは症例に応じて考慮する補助的な薬剤と位置づけられ、両者とも心血管合併症リスクを増加させる可能性が懸念されており、使用は可能な限り最小限とすべきであろう。DMARDに関しては厚労省研究班のエビデンスによる推奨度が参考となり、原則として推奨度A（使用が強く奨められる）の薬剤を選択すべきである。ここにはアザルフィジン、ブシラミン、MTX、

図1. ACR小委員会による2002年改訂RA治療管理ガイドライン(文献2)の概要

DMARDがRA治療の中心と位置づけられ、非ステロイド抗炎症薬(NSAID)やステロイドは症例により使用を考慮する薬剤となっている。DMARDではMTXが主体であり、何らかの事情で投与できない場合を除いては第1または第2DMARDとして使用することが推奨されているが、本邦では添付文書に従えば第1DMARDとしての使用は難しい。

レフルノミドが挙げられており、添付文書からMTXは他のDMARDが無効であった場合となっていること、レフルノミドは本邦における安全性を現在調査中であることから、非専門医における第一選択薬はアザルフィジンかブシラミンであろう(後述)。専門医の場合は症例に応じて最初からMTXの選択もある。2005年に認可されたタクロリムスもブシラミンと同程度の有効性が認められており、他のDMARDに不応あるいは副作用などにより使用しにくい場合に用いられる。

DMARDの効果判定は3カ月までに行い、効果不十分なら他剤への変更や追加併用を考慮する。薬効評価のgold standardとして用いられるACRコアセットは、図2に示すごとくDAS28(disease

activity score of 28 joints)の評価項目に患者の疼痛全般評価とQOL評価、医師の全般評価が加わり、さらに腫脹・圧痛の評価関節がそれぞれ66と68関節となったものである。これを用いて治療開始時との相対改善率で評価するのがACR-N(少なくとも臨床的にN%改善したという目安)であり(図2)、患者集団においてACR-Nが20・50・70以上であった患者の割合が、それぞれACR20・50・70反応率である。ACR20のみの満足はプラセボとかなり判別される程度である。これに対してACR50の満足は明らかな改善の実感を伴うもので、ACR70の満足はDAS28<2.6の寛解に匹敵するようである。効果判定の目安は確立していないが、可能なら寛解、少なくとも低活動性(治療を開始・変更せず経過観察する目安)とされる状態に到達することが必要であろう。すなわち、薬効判定では治療前との相対的改善度(図2のACR-Nが50以上など)が重視されるが、実際の臨床では活動性の非常に高かった患者も、中等度であった患者も、同じ臨床的寛解というゴールを目指す考え方が基本となる。具体的には最近よく使われるようになってきたDAS28で2.6以下、項目の重複を避けて関節の腫脹を重視し、暗算で算出可能なよう工夫されたHRAS38(handly rheumatoid activity score with 38 joints)³⁾なら15以下が目標である。

MTXで効果不十分な場合、あるいは合併症でMTXが使用困難で、複数のDMARDを単剤あるいは併用で試みてもコントロールできない場合は生物学的製剤インフリキシマブ(MTX併用が必須)あるいはエタネルセプトを考慮する⁴⁾。いずれもTNFを分子標的とした中和抗体あるいは受容体融合蛋白である(図3)。感染症のリスクを事前に評価することを主眼としたRAに対するTNF阻害療法施行使用ガイドラインが、厚生労働省研究班より提唱され日本リウマチ学会で改訂承認されており、参考にされたい⁴⁾。両製剤とも臨床症状改善が1カ月以内と早くから認められ(図3)、無効例が20~30%と少ないことが画

1) ACR-N

ACRコアセットの項目で、下記a)～c)の改善率のうちの最低値で表す。

a) 腫脹関節数, b) 圧痛関節数, c) 他の5項目(医師による全般評価, 患者による全般評価, 患者による疼痛評価, HAQ, 赤沈またはCRP値)の改善率の中央値。

2) DAS28の算出法

$$=0.56\sqrt{TJC28}+0.28\sqrt{SJC28}+0.014GH+0.70\ln(ESR)$$

ESRの代わりにCRPを用いる場合の第4項 $[0.36\ln(CRP\text{ mg/L}+1)]+0.96$

3) HRAS38による評価

a) 患者全般評価(0～100 mmのVAS)

b) 腫脹関節スコア(0～114)

0: 腫脹なし

1: 視診で明らかでないが、触診で確認

2: 視診で明らかであるが、緊満なし

3: 視診で明らかであり、緊満あり

c) 血清CRP値(mg/L)

の単純総和

図2. ACR-N, DAS28 および HRAS38 による評価の方法

1) ACR20 などの ACR 反応率は臨床試験の薬効評価のために作成された集団の成績を解析するための基準である。そこで個々の患者の治療反応性を見るための連続変数として ACR-N が後から導入された。

2) DAS28 は圧痛関節数 (TJC) と腫脹関節数 (SJC) の平方根, 赤沈値 (ESR; mm/1 時間) の自然対数, 患者全般評価 (GH) より算出される。GH は mm 単位のため 0～100 の分布となること, 赤沈値の代わりに CRP 値を用いる場合は単位が mg/dL ではなく mg/L であり, さらに 0.96 を加算することなどに留意する。

3) ■は HRAS38 の評価関節部位を示す。血清 CRP はほとんどの RA 患者において 0～10 mg/dL (= 100 mg/L) に分布するため, 患者評価, 医師評価, 検査評価の 3 項目はほぼ等価となると考えられる。

期的であった。しかしそれ以上に驚くべき関節破壊抑制効果を示し、教室の成績でもインフリキシマブ投与により直前の MTX 投与時の関節破壊に比較して平均で 85% も低下し、1 年間で有意な関節破壊の進行を認めなかった症例は 3 分の 2 にも及んだ(図 4)³⁾。一部の症例・関節では骨びらんの修復や関節裂隙狭小化の改善も認められている。近々アダリムマブやトシリズマブが承認の見込みであり、さらにアバタセプト(cytotoxic T lymphocyte antigen-4: CTLA-4: CD154 と IgG-Fc の融合蛋白)とゴリムマブも臨床治験中である(図 3)⁵⁾。従って、近い将来には約 9 割の患者を寛解導入に導くことが可能ではないかと予想されるが、現実には高額なコスト

の問題が無視できない。無用な投与を続けないためにも DMARD 以上に早期の有効性の判定さらには有効性予測が必要である。教室例の検討で、インフリキシマブの有効性予測にはインターフェロン関連遺伝子の変化が重要であることが明らかとなった。

現在の RA 治療は T 細胞の活性化や炎症性サイトカインの阻害が主体であるが、これらの有効性がほとんど認められない症例や病期が存在し、その場合には例えば滑膜線維芽細胞の異常増殖や血管新生などの果たす役割がむしろ大きい可能性が考えられる。そこでこれまでに述べた治療薬と作用機序の異なる新規治療薬の必要性は疑いない。我々は慢性骨髄性白血病 (CML) や

	infliximab	etanercept	adalimumab	tocilizumab	abatacept	golimumab
構造
製剤	抗TNF α キメラ抗体	可溶型TNF α 受容体 (P75)とIgG1-Fc の融合蛋白	ヒト型 抗TNF α 抗体	抗IL-6受容体 キメラ抗体	CTLA-4と IgG1-Fcの 融合蛋白	完全ヒト化 抗TNF α 抗体
作用機序	TNF α の中和 や産生阻害	TNF α と β の 受容体結合阻害	TNF α の中和 や産生阻害	IL-6の受容体 結合阻害	CD28と CD80/86 の結合阻害	TNF α の中和 や産生阻害
投与方法	2カ月毎点滴静注	週2回皮下注	隔週皮下注	月1回点滴静注	月1回点滴静注	月1回皮下注
投与量	3 mg/kg	10~25 mg	20~80 mg	8 mg/kg	2~10 mg/kg	0.6~3 mg/kg
中和抗体出現	あり	なし	あり	あり	なし	不明
効果発現	1~2週	2~4週	2~4週	4~8週	4~8週	2~4週

図3. RAに本邦で用いられている（臨床試験中も含む）生物学的製剤

黒塗り部分は異種蛋白を示す。トシリズマブは大阪大学で開発された、現時点で不応例の最も少ない製剤である。アバタセプトはT細胞の抗原特異的刺激に不可欠な co-stimulatory シグナルを阻害する製剤である。

消化管間葉系腫瘍（GIST）に適応のあるメシル酸イマチニブがRAの滑膜線維芽細胞の増殖を2次元および3次元の培養を問わず抑制することを見いだした。関節炎モデルやCML合併症例における有効性が報告されており、RA治療がさらに多角的に発展することが強く期待される。

昨今の治療薬の進歩に伴い生じてきた問題点を1つ指摘しておきたい。従来、ステロイドに関しては副腎皮質機能不全やリバウンドなどの問題から急激な中止を避けていたが、他の薬剤は副作用に伴う必然的な中止以外にも、感染症に伴う休薬、効果不十分であるための中止などの際に、休薬や中止のリスクはそれほど大きく捉えられてはいなかった。しかし、MTXやタクロリムスなどの免疫抑制薬や生物学的製剤の場合には、従来の症状再燃のみならず、これまでに認められていなかった原疾患の症状が新たに発現し、特に新規薬が開始されていた場合にはそ

の副作用と誤認されていると懸念される症例報告が散見される。効果の明確な最近の薬剤ほど、中止の影響を常に考慮し、鑑別に挙げることが不可欠である。

5. 実地医家ができることと専門病院へ送るタイミング

現在はRAの治療薬が飛躍的に進歩しており、特に初期治療の成否が大きく患者の予後を左右すると言える。実際、臨床的寛解を維持することが関節の機能障害の防止、心筋梗塞などの心血管合併症リスクの低下、そして生命予後の向上につながる事が明らかとなっている。従って、先述の手順に従った診察や検査からRAと診断される、あるいはRAが強く疑われる場合、治療開始前に一度診断や治療方針の確認のために専門医に紹介することが奨められる。最も簡便

図4. インフリキシマブ開始前 (MTX 治療時) と併用開始後の1年間での関節破壊進行の比較 (文献3より一部改変)

手足のX線を2名の熟練読影者がvan der Heijde改変Sharpスコア (vdH-Sharp) を用いて読影した。インフリキシマブ開始1年前のX線が手のみ撮影されていた患者が一部含まれるため、手足なら448点満点、手のみなら280点に占める%スコアを表示した。平均では1年で5.3% (vdH-Sharpスコアの24点に相当) の進行から0.8%に抑制された。

な専門医紹介のポイントとしては、Breedveldらの持続性 (びらん性) 関節炎における予測モデルの検討などから、1) 3関節以上の関節腫脹、2) MCP関節あるいはMTP関節の関節炎 (握手の要領で手や足をsqueezeすることで疼痛を生じ

やすい)、3) 赤沈あるいはCRPが陽性で、RA関連自己抗体 (RFあるいは抗CCP抗体) も陽性のいずれかが見られることである。

しかし、専門医が遠方であるなどの理由で患者が紹介をあまり希望しない場合には、推奨度Aで、かつ添付文書の上で最初から使用可能なDMARDであるアザルフィジン 1g/日、分2かブシラミン 200mg/日、分2を開始する。3カ月間で低活動性とならなかった場合はMTXを中心とした治療を第一に、合併症や活動性によっては臨床治験段階の製剤も含めた生物学的製剤による治療も検討しなければならないため、専門医受診を再度強く薦めるべきである。

文 献

- 1) Arnett FC, et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 315-324, 1988.
- 2) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 update. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002.
- 3) Kameda H, et al: Development and validation of handy rheumatoid arthritis activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab. *Mod Rheumatol* 16: 381-388, 2006.
- 4) Takeuchi T, et al: Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. *Inflammation and Regeneration* 26: 148-159, 2006.
- 5) 亀田秀人: 関節リウマチ治療における生物学的製剤の役割. *日内会誌* 94: 2084-2091, 2005.