

—臨床医のために—

関節リウマチの診断と治療

中島 敦夫

日本医科大学リウマチ科

Management of Rheumatoid Arthritis

Atsuo Nakajima

Department of Joint Disease and Rheumatism, Nippon Medical School

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterized by the infiltration of various leukocyte subpopulations into both the developing pannus and synovial space. The chronic nature of this disease results in multiple joint inflammation with subsequent destruction of cartilage and joint. The etiologic cause of RA has not been clearly understood, but pro-inflammatory cytokine such as tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-1, and IL-6 mediated autoimmune responses are considered to play a crucial role in the pathogenesis of RA.

The diagnosis of RA is primarily based on clinical grounds. However, not only clinical findings, but also serological and radiological examinations are required for the diagnosis, according to the classification criteria of RA established by American College of Rheumatology.

Several clinical trials revealed the existence of "windows of opportunity" since radiological progression of RA is most prominent within the first two years of disease. Therefore, present treatment strategies for RA is use of disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) singly or in combination as early as possible in the disease process, because suppression of disease activity correlates with reduction in radiological joint damage. However, many patients have persistent disease even when treated with DMARDs. There has been an increased understanding of the phenomenon of immune dysregulation in RA during the past several years and it is now possible to treat several autoimmune diseases based on this knowledge. An example is the successful treatment of clinical signs and symptoms and radiographic progression by blocking TNF, which is a key cytokine in the pathogenesis of RA. Therefore, the ultimate goals in managing RA are shifting from the prevention of joint damage, loss of function, and decrease pain to the complete remission clinically and radiologically.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 36-41)

Key words: rheumatoid arthritis, diagnosis, rheumatoid factor, treatment, biologics

Correspondence to Atsuo Nakajima, MD, Ph D, Department of Joint Disease and Rheumatism, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: nakaji-a@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は多発性の慢性関節炎とそれによる骨破壊を主徴とする疾患で、病変の主座は関節滑膜にある。RAの原因はいまだ不明であるが、環境因子や遺伝因子などが複雑に絡み合い、その結果、免疫寛容が破綻し、自己免疫性の関節炎が引き起こされると考えられている。全人口に対する発症頻度は0.5~1.0%で、平均0.8%である。

その治療であるが、40年前はステロイド剤と金製剤程度であり、多くの患者が関節痛ならびに関節の変形・破壊により臥床状態を余儀なくされていた。1980年代のメトトレキサート少量パルス療法の登場により、RAの予後が著しく改善されてはいるが、メトトレキサートを用いても多くの場合、関節破壊の進行抑制にとどまることが報告されている。RAでは特に最初の2年間で骨破壊の進行が最も早いことが明らかにされ、この2年間 (Windows of the therapeutic opportunity) をいかに治療するかが注目されている。そこに登場したのがTNFを阻害する生物学的製剤である。TNF阻害剤は、従来の薬剤より有効性が高く、注目すべきはTNF阻害剤はメトトレキサートと併用することにより骨破壊の進行が抑制され、さらに骨ピランの改善効果もあることが報告されている。

以上のことから、早期にRAと診断し、治療をはじめることによって、関節破壊の抑制と activity of daily living (ADL)の維持が期待できる。そこで本稿においては、RAの診断のポイントと最近の治療について概説する。

RAの診断：臨床症状より

RAを心配されてくる患者の症状の多くは、関節腫脹もしくは関節痛である。しかし、RAの診断に必要なのは“関節炎”の証明である。関節腫脹のある場合には、外見上、もしくはレントゲン上の軟部組織の腫脹があり、触診上も柔らかくふれるものは痛みの有無にかかわらず、関節炎と判断できる。圧痛の有無も関節炎の重要な所見であるが、触診の強さの違いにより、圧痛の程度も異なるため、関節炎の判断には熟練を要する。関節炎の診断が困難であるのが、関節痛のみの場合である。腫脹を認めず、また圧痛もないが、関節痛を認める際には診断に苦慮する。表1に関節痛/関節炎の鑑別診断をあげた。これらの疾患を念頭に、他の理学所見・検査所見を参考に診断する。必要に応じて経過を観察し、関節痛の持続期間を観察する。

表1 関節痛/関節炎の鑑別

急性関節炎	慢性関節炎
非炎症性	RA
外傷	若年性慢性関節炎
Osteonecrosis	その他の結合織疾患
Sickle-cell disease	血清反応陰性関節炎
など	慢性結晶誘発性関節炎
炎症性	甲状腺機能低下症
結晶誘発性関節炎	変形性関節症
感染症	代謝性疾患
RA	など
若年性慢性関節炎	
回帰性リウマチ	
リウマチ性多発筋痛症	
など	

関節痛を主訴に来院し、RA以外の診断となるもので多いのが、遠位指節間関節 (DIP 関節) の関節痛の場合である (図 1a)。外見上も関節の腫脹があり、RAを疑われ紹介受診となることが多いが、触診上は硬い関節腫脹であり、レントゲン上では骨の増殖性変化がみられる (図 1b)。このケースの場合、他の関節にも変形性関節症を認めるため、全身性骨関節症 (Generalized osteoarthritis; G-OA) と診断される。G-OAの場合、他の関節にも変形性関節症を認めることが多く、全身の関節のレントゲン検査が必要となる。家系内での集積や何らかの内分泌疾患を合併することも多く、病因を考える上で興味深い。不思議なことにRAでDIP関節が侵されることはほとんどない (図 1c)。RAの診断上重要であるのが、3関節以上の関節炎、手関節炎、対称性関節炎であることから、先に述べたことを参考に、関節炎が存在するかを丁寧に診察する。

RAの診断：レントゲン所見より

関節痛・関節腫脹で来院された患者の問診・診察が終了した際、次に必要な検査が関節のレントゲン検査である。RAのレントゲンで観察しなければならないのが、ABC-S (A: alignment, B: bone, C: cartilage, S: soft tissue) である。これらに注意して、以下のRAに特異的な所見を読みとる。

- 1) 軟部組織の変化：罹患関節の軟部組織の腫脹を認める。
- 2) 骨萎縮：関節を中心に生じ、次第に拡大する。
- 3) 関節裂隙狭小化：関節軟骨の破壊吸収により生

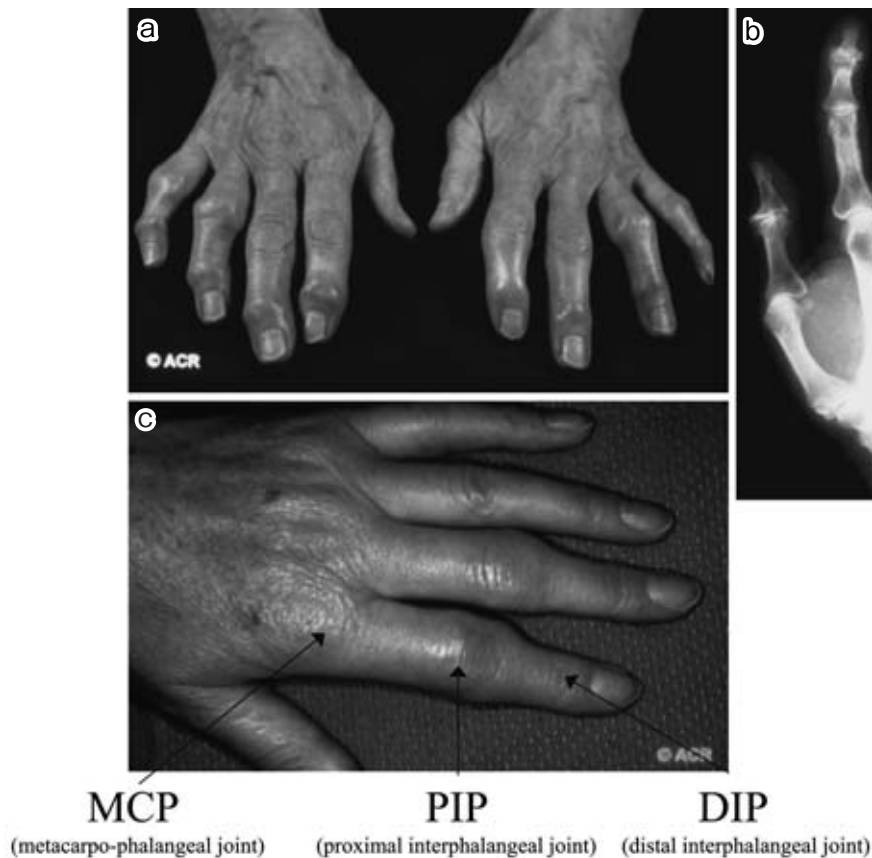


図1 変形性骨関節症とRAの手

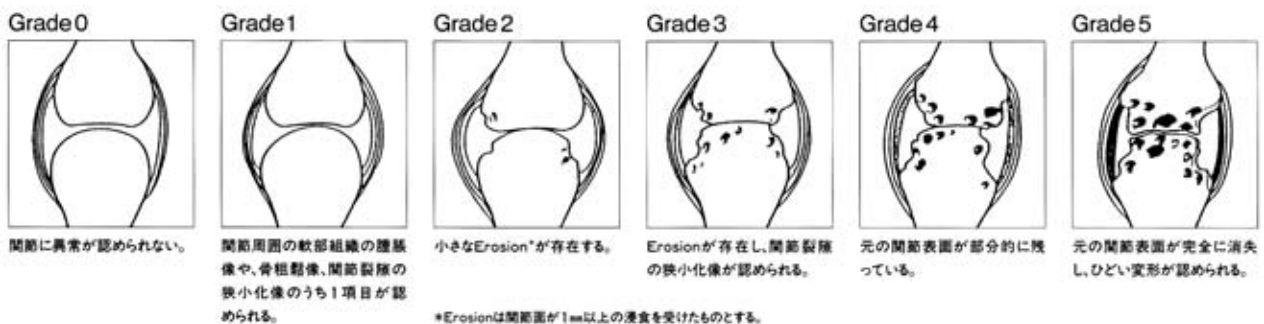


図2 Larsen 分類

ずる。

4) 骨破壊：炎症に伴い骨軟骨は不規則な侵食像を示す。

5) 関節変形：関節支持組織の破壊、骨関節の破壊により、関節の脱臼、亜脱臼を呈し、特徴的な変形を示す。

6) 関節強直：骨軟骨の破壊により関節は線維性ないし骨性に癒合する。

レントゲン上の病期分類では古くはSteinbrockerの分類が用いられていたが、現在ではLarsen分類が広く用いられている(図2)¹⁾。また当科では関節炎を

認める部位のみならず、頸椎C1中心4方向と胸部2方向も必ず撮影する。その理由として、環軸椎水平亜脱臼は症状を認めなくとも初期より認めることも多く、また胸部では、治療上問題となるRAの肺病変である間質性肺炎を見逃さないためである。

RAの診断：リウマトイド因子

リウマトイド因子(rheumatoid factor; RF)は変性したIgGに対するIgMで、一種の自己抗体である。RFはRA患者の約8割で検出されることから、臨床

表2 リウマトイド因子が陽性となる疾患

1. 関節リウマチ	4. 慢性感染症 結核, 梅毒, 感染性心内膜炎
2. 膠原病/膠原病類縁疾患 全身性エリテマトーデス 混合性結合組織病 全身性硬化症 皮膚筋炎・多発性筋炎 シェーグレン症候群	5. 蛋白異常症 マクログロブリン血症 クリオグロブリン血症
3. 慢性肝疾患 慢性肝炎 肝硬変	6. サルコイドーシス
	7. その他 予防接種後 高齢者

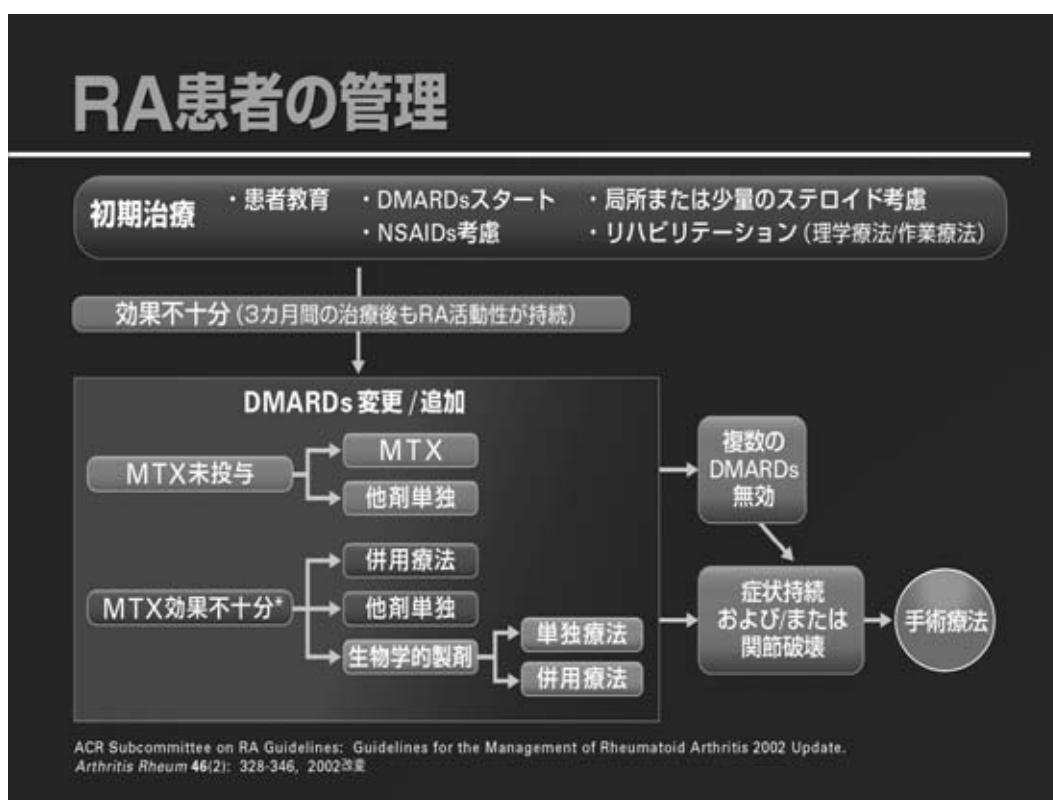


図3 RA治療のガイドライン (文献2より, 一部改変)

RA: rheumatoid arthritis
NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs
DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs
MTX: methotrexate

症状は少なくともRF陽性を理由にリウマチ専門施設に紹介されることも多い。しかし、RFは表2に示すように、種々の疾患で認められ、RF陽性疾患の40%がRAにすぎない。また健康人でも約5~10%に検出される。それ故RF陽性の場合、それだけでRAと診断することはまずない。RAの診断上、RFは重要な一項目であるが、そのみならず、先に述べた関節炎の存在と、関節のレントゲン所見より総合的に判断しなければならない。最近ではRAに対する特異度が9

割以上といわれる抗CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体が注目されており、健康保険適応が待たれている (本誌「話題」を参照)³。

RAの治療：疾患修飾性抗リウマチ剤

RAの治療は、患者教育、リハビリテーション、そして非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) を用い、それが効果不十分の場合、DMARDsといわれる疾患修

飾性抗リウマチ剤 (Disease modifying anti-rheumatic drugs) を使用するという治療体系が中心であった。しかし、その治療体系では RA の自然史を変えることができないことが明らかにされた。2002年にアメリカリウマチ学会の RA 治療ガイドラインが発表され²⁾、本邦においてもそれに準じた治療体系が中心となっている (図 3)。すなわち、診断早期より DMARDs を積極的に開始するように勧告されている。DMARDs は金製剤、D-ペニシラミン、サラゾスルファピリジン、ブシラミン (欧米では使用されていない) が中心であったが、1980年代よりメソトレキセート (MTX) の少量パルス療法が試みられ、現在 DMARDs の中では最も有効性が高く、また耐性も少ないことが明らかにされ、今では MTX は RA 治療の中心となっている。実際、MTX の少量パルス療法が中心となってから、RA の活動性は改善していることが統計学的検討から明らかにされた。現在でも MTX は RA 治療の中心にあるが、間質性肺炎や骨髄抑制など時として致死的な副作用を生ずるため、その使用に際しては、使用経験豊富なリウマチ専門医に相談する必要がある。

RA の治療：生物学的製剤

2004年、非常に興味深い臨床試験の結果が報告された⁴⁾。MTX とステロイド関節内投与を中心とした積極的な治療法と従来の治療法を比較検討した試験であるが、この治療による1年後の RA の臨床症状改善率は、あとに述べる生物学的製剤による改善率よりもはるかに高い結果が得られた。しかしながら、優れた改善率にもかかわらず骨変化は従来の治療とはあまりかわらず、DMARDs を中心とした治療では、骨破壊は抑制できないことが残念ながら証明された。

RA において、サイトカインである TNF α が関節炎に深く関与していることが明らかにされ、1990年代後半より欧米では TNF を阻害する生物学的製剤である infliximab (キメラ型抗 TNF- α 抗体) と etanercept (TNF 受容体・免疫グロブリン融合蛋白) が使用可能となった。その効果発現の速さと、すぐれた臨床効果より一躍注目された。初期の検討では進行した RA 患者が対象であったが、MTX との併用により従来の治療にない効果が観察された。infliximab を用いた ATTRACT STUDY の解析では、2年間の経過で、骨破壊の進行をほぼ抑制でき、驚くべきことに一部の症例では、骨のピランが改善するものも観察された。ASPIRE STUDY (infliximab を用いた発症早期の RA を対照とした試験)、また TEMPO STUDY

(MTX ナイーブな症例を対照に etanercept を用いた試験) は、どちらも MTX を併用するプロトコルであるが、それらの結果は TNF 阻害剤の有効性をさらに再確認するものとなった⁵⁾。RA の改善率は、MTX や TNF 阻害剤単剤の効果より MTX + TNF 阻害剤が優れ、かつ併用投与により骨破壊の抑制がもたらされた。RA の骨破壊は最初の2年が最も進行が早く、この期間を Windows of opportunity と先に述べたが⁶⁾、まさにこの期間に投与すべき薬剤が登場した。

しかしながら、生物学的製剤の光の部分ばかりが強調されがちであるが、影の部分も知る必要がある。まずは、非常に高価な薬剤であることである。また、残念ながら完全寛解を誘導する薬剤ではないこと。そして TNF 阻害剤では結核、特に肺外結核の発症を約10倍増加させることが報告されている⁷⁾。それ以外にも、感染症の増加や、うっ血性心不全の増悪など、様々な副作用がみられ、使用にあたっては、その薬剤を熟知した医師によることが望ましい。それゆえ、日本リウマチ学会では、RA に対する生物学的製剤の使用は、リウマチ専門医や、リウマチ財団登録医によって行われるべきと勧告している。

おわりに

生物学的製剤の登場により、21世紀はまさに RA 治療の新しい時代の幕開けと言っても過言ではないだろう。本邦においては、2003年より infliximab が、2005年より etanercept が登場し、従来疾患のコントロールが困難であった患者にも福音をもたらした。今後、adalimumab (ヒト型抗 TNF- α 抗体)、tocilizumab (抗 IL-6 受容体抗体)、abatacept (CTLA-4Ig)、既に悪性リンパ腫で用いられている rituximab (抗 CD20 抗体) が使用可能となり、治療の選択肢が増える予定である。これからの関節リウマチ治療は、疾患のコントロールと症状の緩和のみならず、完全寛解を目指す時代が来たといえる。

文献

1. Larsen A: A radiological method for grading the severity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4: 225-233.
2. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
3. 立原章年, 中島敦夫: 関節リウマチの早期診断: 抗 CCP 抗体の有用性. *日医大医学会誌* 2006; 2: 50-51.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, McMahon AD, Lock P, Vallance R, Kincaid W, Porter D: Effect of a

- treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263-269.
5. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E: Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis. Fact or fiction? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2975-2983.
 6. O'Dell JR: Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 283-285.
 7. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF: Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2968-2974.
- (受付 : 2005年 11 月 29 日)
(受理 : 2005年 12 月 15 日)
-