

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

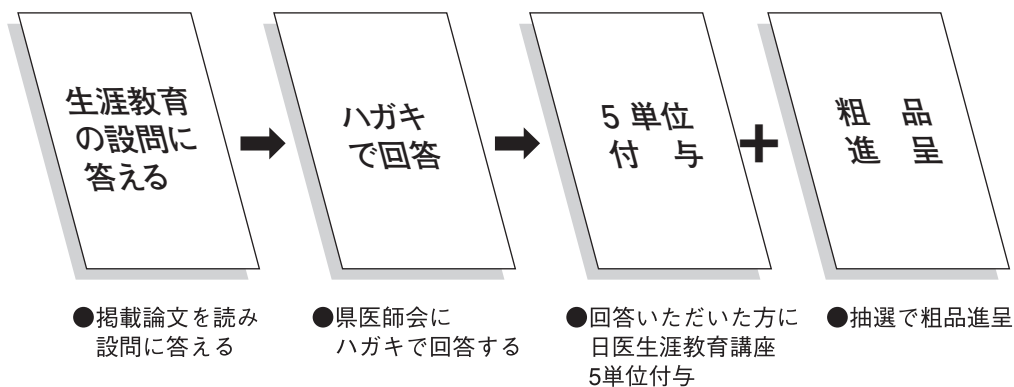
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



早期関節リウマチの診断・治療について

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 腎リウマチ科 真栄城 修二

【要旨】

関節リウマチ (RA) は主に手足指の関節炎と起床時の関節の硬直を主症状として、進行すると全身の関節が変形し、生存にも影響を及ぼす疾患である。変形は年余に亘って進行するとされていたが、発症後2年以内に炎症と共に変形が進行するといわれ、早期診断は非常に重要になっている。抗CCP抗体の出現や関節の造影MRIの有用性の確立で早期RAの診断法も進歩してきた。早期の治療は薬物治療が主でNSAIDsやステロイド、DMARDsが中心である。必要であればできるだけ早期のDMARDs投与も強調されている。また最近では生物学的製剤も加わり、治療が大きく変化してきた。これまで、DMARDsでは不可能だった関節変形の抑止をすることと、また早期なら変形の改善も可能になったことが意義深い。反面、この薬剤は高額で結核など重篤な日和見感染をおこす副作用の問題もある。近年ではRAを可及的早期に診断し、生物学的製剤で早い段階で治療を開始して、完全寛解に持っていくという考えも出現している。

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis : RA) は中高年女性に好発し、主に手足指の炎症を伴う関節痛と起床時の関節の硬直 (いわゆる“朝のこわばり”) を主な症状として、進行すると全身の関節が変形し、ADLを損ね、ひいてはQOLを阻害し生存率にも影響する疾患である。関節変形は従来年余に亘って進行するものと考えられていたが、実際は発症初期に進行することがわかってきた。特に発症して2年間に強い炎症と共に変形が進行するといわれている。よってRAの早期診断は非常に重要になっており、近年新しい検査で抗CCP抗体 (抗環状シトルリン化ペプチド抗体) の出現や罹患関節の造影MRIの有用性の確立で大きく発展している。また治療においては、生物学的製剤の出現で劇的に変化してきた。この薬剤によって関節変形の抑止や早期の変形なら改善も可能になり、これらの作用は従来の薬物DMARDs

(Disease modifying anti-rheumatic drugs : 疾患修飾性抗リウマチ薬、抗リウマチ薬とも言う) では不可能だった画期的なことである。しかし生物学的製剤は高額であることや結核など重篤な日和見感染をひきおこす等、副作用の問題もある。ごく最近ではRAをできるだけ早期に診断し、生物学的製剤で早い段階で治療を開始して、完全寛解に持っていくという動きがあり、今後の流れになるだろう。

本稿ではRAの早期診断にスポットを当て、また治療についてもその概略を述べてみる

RAの確定診断

現在、RAの診断は1987年にアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) が提唱した分類基準に基づいて行われている¹⁾。表1にその分類基準を示す。関節痛の患者がこの基準を満たす場合、RAと診断し、早期にDMARDsを導入し、可能ならリウマチ



RAの分類基準(ACR1987年版)

- 1 1時間以上続く朝のこわばり
 - 2 同時に3領域以上の関節炎
(両側PIP MCP 手、肘、膝、足、MTP)
 - 3 手 PIP MCPの少なくとも1領域の関節炎
 - 4 対象性の関節炎
 - 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
- ◎1から4は6週間以上持続、関節炎とは腫脹または液貯留があるものをいう
◎7項目中4項目以上満たす疾患をRAと分類する

表1

専門医に紹介することが望ましいだろう。しかし発症早期にはこの基準を満たさない場合も多く、RAと診断がつくまでに経過が長期になる場合も少なくない。全てがそろそろまでRAと診断せずに、不適切な治療を行い、関節変形を来たしてしまうことは避けるべきである。特に近年RAは従来考えられていたよりも、発症早期に強い炎症と共に不可逆性の関節変形をきたしてしまうことが明らかになっている。(図1)

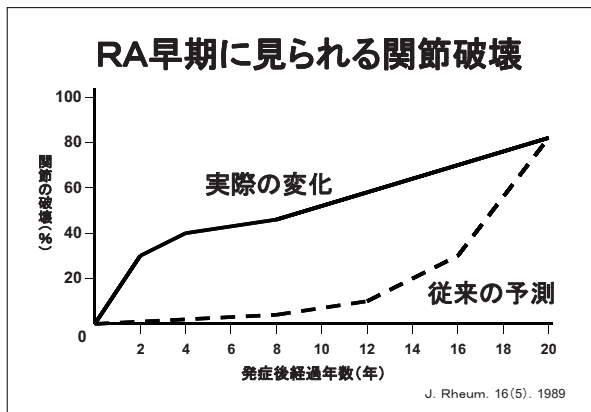


図1

そのため可能な限り早めに診断し、DMARDsなどの適切な治療にもっていくことは重要になっている。このACRのRA分類基準では「5リウマトイド結節」などの慢性期に見られ、早期ではあまり見られない所見も含まれる。また「7 X線上 手/指関節の骨びらん、近傍の骨萎縮」に至っては変形してしまったことを所見として考えるということになっている。つまり極端に言えば、変形するまでRAの診断がつかないという可能性があるのである。

早期関節リウマチの診断

以上のことから現在のACRの分類基準は関節変形を予防するための早期診断及び早期治療導入には向かないことがわかるだろう。RAの早期診断について、その重要性は以前から言われており、国際的にも様々な分類が試みられている。特に本邦ではすでに1988年に厚生省(現厚生労働省)から「早期慢性関節リウマチ診断基準」¹⁾(表2)そして1994年に日本リウマチ学会から「早期慢性関節リウマチの診断基準」¹⁾(表3)が提唱されている。いずれもRAの特徴をよく捉えたものであり、感度は高いが、特異度は低いという結果になり、現在ではあまり頻用されていないようである。

厚生省早期慢性関節リウマチ診断基準(88')

- 1 朝のこわばり15分以上(≥1週)
 - 2 三つ以上の関節域*の腫脹** (≥1週)
 - 3 手関節またはMCPまたはPIPまたは足関節またはMTPの腫脹* (≥1週)
 - 4 対称性腫脹** (≥1週)
 - 5 リウマトイド因子
 - 6 手または足のX線変化、軟部組織紡錘状腫脹と骨萎縮または骨びらん
- 以上6項目中4項目以上あてはまれば早期RAと分類(診断)してよい
* : 14の関節域すなわち左右それぞれのPIP、MCP、手、肘、膝、足、MTPのほか左右のDIP、肩関節を含む18関節のうち3つ以上
** : 関節炎による腫脹で、骨過形成による関節腫大ではないこと
除外項目 : 全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、Behcet病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎

表2

日本リウマチ学会による早期慢性関節リウマチの診断基準(94')

- 1: 3関節以上の疼痛または他動痛
 - 2: 2関節以上の腫脹
 - 3: 朝のこわばり
 - 4: リウマトイド結節
 - 5: 赤沈≥20mm/HrまたはCRP陽性
 - 6: リウマトイド因子陽性
- ◎上記のうち3項目満たすもの
◎この診断基準に該当する患者は詳細に経過を観察し、病態に応じて適切な治療を開始する必要がある

表3

近年様々な自己抗体や画像検査の進歩に伴い、早期RAについても新たな考えがあり、2005年厚生労働省江口班により早期関節リウマチの診断基準案が提唱されている²⁾。表4に示す。症状よりも検査所見を重視し、判定しやすい。現在のところ感受性も特異性も高いと報

早期関節リウマチ診断基準 (厚生労働省江口班 05年)

1. 抗CCP抗体やIgM-RF: (2点)
2. MRI画像による対称性手・指滑膜炎: (1点)
3. MRI画像による骨髓浮腫あるいは骨びらん: (2点)

3点以上で早期関節リウマチと診断

表4

自験例:62歳 女性



図2

告されているようであるが、真の評価は今後長期の観察を待たねばならない。

抗CCP抗体とはRA患者の炎症滑膜に存在するシトルリン化した抗原に対する自己抗体で、07年に保険適応になり、感受性も特異性も高く、特にリウマチ因子が陰性の段階でも検出されることがあり、現在早期RAの診断には欠かせなくなっている。またMRIも単純レントゲンで検出されない、早期の滑膜炎を捉えることが可能であり、早期RAの画像診断で頻用されるようになった。特に早期では関節周囲の軟部組織の腫脹のみが見られ、関節の軟骨に異常がない場合、単純レントゲンで捉えることはできないが、MRIによって滑膜増殖が滑膜炎の存在を表し、早期RAの診断に有用である。滑膜炎は造影後の脂肪抑制T1強調画像で所見として得られる。またそのほか早期RAに特徴的なMRI所見には脂肪抑制T2強調画像で捉えられる海綿骨の骨髓浮腫などがある。

○自験例

62歳の女性 1ヶ月続く右手首痛と両手指痛(両示指と両中指のMP関節、両方の示指から小指までのPIP関節)で来院。朝のこわばりは30分程度、リウマチ因子や抗CCP抗体は陰性、炎症所見も軽度だった。疼痛関節には腫脹が軽度あった。血清検査は陰性であったが、症状が強いのでMRI施行。図2の如く、造影後の脂肪抑制T1強調画像で右手の手根骨と右示指、右中指のMP関節に造影効果が認められた。早期RAと考え、DMARDsを投与した。現在、症状は改善傾向を示している。

表5は2008年欧州(独・英・蘭)の共同研究から発表されたものであり、未分化の関節炎が1年後にRAへの進行を点数化して予測する研究を示したものである。これによるとRAの陽性的中率(positive predictive value: PPV)は8点以上で97%、陰性的中率(negative predictive value: NPV)は6点以下で83%であった。一般の診察室でも十分に活用可能なので参考にされてもいいだろう³⁾。

未分化関節炎からRAへの進展予測

項目	点数
1. 年齢	年齢×0.02
2. 性別	女性: 1.0
3. 関節炎の部位	手足の小関節: 0.5
	対称性: 0.5
	上肢のみ: 1.0 上下肢: 1.5
4. 朝のこわばりの持続時間	30~59分: 0.5
	60分~: 1.0
5. 疼痛関節数	4~10個: 0.5
	11個以上: 1.0
6. 腫脹関節数	4~10個: 0.5
	11個以上: 1.0
7. CRP	0.5~5: 0.5
	5.1以上: 1.5
8. リウマトイド因子	陽性: 1.0
9. 抗CCP抗体	陽性: 2.0

表5

早期RAの治療

RA治療の目標はこわばりや関節痛などの症状をできるだけ緩和し、身体機能を維持させながら、変形を予防するということである。早期ではなく、確立されたRAの治療には薬物療法・手術療法・理学療法・患者教育が4本柱として言われている。手術は関節破壊が進行し、QOLの維持が困難な場合考慮され、また理学療法も、硬直しROMの低下した関節にADL改善のために行うものである。いずれも進行し



たRAに対しなされるもので、初期から考慮されるものではない。RAの早期において治療の第一歩はやはり薬物療法であろう。以下、本稿では薬物療法を中心にして述べる。

繰り返しにはなるが、RAは早期に見つけ、積極的な治療を開始することで寛解に持っていけるということがわかり、いわゆる「Window of opportunity」とも言われ、適切な時期を逃さず治療にもっていくべきと考えられるようになった。どういう薬物をどういうタイミングで投与するか、微妙なところもあり、治療開始時はやはり専門医にコンサルトするほうが現時点では良いように思える。

早期RAの薬物療法

薬物療法には非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)、副腎皮質ステロイド、抗リウマチ薬(DMARDs)、生物学的製剤などがある。

大まかな考え方として

①こわばりや関節痛などの症状の緩和⇒

NSAIDsやステロイド

②変形予防などのリウマチの根本的な治療⇒

DMARDs、生物学的製剤

という分類になる。

この①と②の組み合わせで治療を行うことが一般的である。発症時は症状も強く、DMARDsは効果発現に時間もかかるので、NSAIDsやステロイドは投与されることが多い。どちらがいいかは一概には言えない。症状緩和が困難で両者併用もまれではない。しかしこれらのみではRAのコントロールは不可能なので、DMARDsの投与も不可欠である。DMARDsの効果が発現してきたところでNSAIDsやステロイドを可能な限り減量していくという方法が一般的である。

以下各薬物の特徴を簡単に述べる。

○**NSAIDs**：鎮痛や消炎作用はあるが、RAによる変形を予防することはできないので、RAの治療としてこの薬剤のみの投与は通常ありえない。DMARDsと併用することが多い。早期RAを疑い、検査結果まちの間の症状緩和のため

にとりあえず、投薬しておく等の方法はあるだろう。

もともと鎮痛剤として古くからRAに限らず、様々な疾患で頻用されてきた薬剤で、他の関節痛(炎)と同様の投与方法でよいと思われる。RAに特異な投与方法はない。消化管潰瘍や出血傾向、肝腎障害などの副作用もよく知られている。そのため可能な限り減量が必要。副作用をチェックのため定期的な血液・尿検査も必要だろう。消化管潰瘍予防のため制酸剤と併用も一般的になっている。また近年ではシクロオキシゲナーゼ(COX)-2選択性のNSAIDsがあり、消化管障害を減少させることが言われているが、心血管イベントの合併症が従来のNSAIDsより多いとの報告もあり、早期RAにおいて明らかな有用性があるわけではない。

○**副腎皮質ステロイド**：NSAIDsと同様にRAの症状緩和のために頻用される薬剤である。早期においては少量投与で関節の変形を予防させたという報告も複数であり、DMARDsに近い薬剤という考え方もある。RAの場合、他の膠原病よりも、少量投与が推奨されている。(プレニゾロンで7.5mg程度まで)副作用も様々あり、NSAIDs同様DMARDsと併用し、その効果が発現した時にステロイドの方を減量するのが望ましいが、少量でも長期に使わざるを得ない症例も少なくない。

○**抗リウマチ薬**：RAをコントロールするために必要不可欠な薬剤である。以前はステロイドやNSAIDsの後、最終的に投与する薬剤であったが、近年ではRAを根本的にコントロールし、その自然歴を変化させる薬剤として、診断時から早期投与がほぼ一般的になっているだろう。作用発現までが長く、副作用強いことが共通の特徴である。現在投与可能な薬剤を表6にまとめておく。この中で頻用されているものはサラゾスルファピリジン、ブシラミン、メトトレキサートなどである。特にメトトレキサートはアンカードラッグ(要の薬剤)として最もエビデンスの明確な薬剤である⁵⁾。しかし骨髄抑制、間質性肺炎などの重篤な副作用があり注意も必要である。



本邦で投与可能なDMARDs

薬剤	市販名	抗リウマチ作用	注意すべき副作用
金製剤 金ナオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	中	皮疹、蛋白尿
オーラノフィン	リドーラ	弱	下痢、軟便
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	中	皮疹、蛋白尿、肝障害、血小板減少 自己免疫疾患の誘発
サラソスルファピリジン	アザルフィジンEN	中	皮疹
ブシラミン	リマチル	中	皮疹、蛋白尿
アクタリット	オークル、モーバー	弱	皮疹
メトトレキサート	リウマトレックス	強	間質性肺炎、骨髄障害、肝障害
レフルノミド	アラバ	強	肝障害、骨髄障害、下痢、間質性肺炎
タクロリムス	プログラフ	中	腎障害、高血圧、耐糖能異常

文献4より一部抜粋 改編

表6

2008年ACRからDMARDs使用ガイドラインが報告されている。罹病期間、疾患活動性、予後不良因子の有無の3つで分類し、推奨薬を提唱、表7に示す⁶⁾。この報告では本邦で使用頻度の高いブシラミンやタクロリムスなどの記載は見られず、逆に本邦で使用不可の薬剤(HCQ:hydroxychloroquine)がある。

ACR 2008 DMARDs投与ガイドライン

6ヶ月未満		6~24ヶ月				24ヶ月以上			
疾患活動性		疾患活動性		疾患活動性		疾患活動性		疾患活動性	
低	中or高	低	中or高	低	中or高	低	中or高	低	中or高
予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子	予後不良因子
あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし
MTX	MTX	MTX	MTX	MTX	MTX	MTX	MTX	MTX	MTX
LEF	LEF	LEF	LEF	LEF	LEF	LEF	LEF	LEF	LEF
SSZ	SSZ	MTX	SSZ	SSZ	SSZ	SSZ	MTX	MTX	SSZ
HCQ	+SSZ	MTX	MTX	HCQ	MTX	+SSZ	+SSZ	MTX	+HCQ
MIN		+HCQ	+HCQ		+HCQ	MTX	MTX	+HCQ	MTX
			+SSZ		+SSZ	+LEF	+LEF		+SSZ
									MTX
									+SSZ

MTX:methotrexate, LEF:leflunomide, SSZ:salazosulfapyridine, HCQ:hydroxychloroquine, MIN:minocycline
 予後不良因子: 身体機能の制限(ex HAQ)、関節外疾患(血管炎、シェーグレン症候群、RA肺疾患)、リウマトイド因子陽性、抗CCP抗体陽性、X線の骨びらん
 文献6より一部抜粋 改編

表7

○生物学的製剤：関節リウマチの治療をパラダイムシフトさせた薬剤として現在も最も注目されている。RAの炎症や関節破壊に強く関連しているサイトカイン(TNF-αやIL-6)を抑制する薬剤で強い臨床効果と関節破壊抑制効果を示す。これは従来のDMARDsでは見られなかったもので特筆すべきは早期の関節破壊なら修復もさせる点である。反面、結核を始めとする重篤な日和見感染などの副作用の予防や管理が重要になる。現在本邦で投与可能な薬剤は4種類で抗TNF製剤3種類、抗IL-6製剤1種類で

ある。先発の抗TNF製剤2種類(インフリキシマブ、エタネルセプト)は本邦において大規模な市販後全例調査がなされ、それに基づき厳格な使用ガイドラインが日本リウマチ学会から発行されている⁷⁾。(一部を表8)後発2種類の生物学的製剤(アダリマブ、トシリズマブ)も現在市販後調査が遂行中である。(表中のDAS28とはヨーロッパリウマチ学会により提唱されたRAの活動性を評価するもので圧痛関節数と腫脹関節数、痛みのVASスケール及びESR値(あるいはCRP値でも可)から点数化して評価する。)

RAに対するTNF阻害療法施行ガイドライン

対象患者

- 既存の抗リウマチ薬(DMARDs)通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者。コントロール不良の目安として、以下の3項目を満たすもの
 - ・圧痛関節数 6関節以上
 - ・腫脹関節数 6関節以上
 - ・CRP2.0mg/dl以上あるいはESR28mm/Hr以上
 これらの基準を満足しない患者においても
 - ・画像検査における進行性の骨びらんを認める
 - ・DAS28-ESRが3.2(moderate activity)以上
 のいずれかを認める場合も使用を考慮する
- さらに日和見感染の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい
 - ・末梢白血球数 4,000/mm³以上
 - ・末梢血リンパ球数 1,000/mm³以上
 - ・血中β-D-グルカン陰性

表8

これらの薬剤投与はやはり現時点ではリウマチ専門医によって行われたほうが無難であろう。その意味で投与患者が限られている部分もある。また高額であることも投与を限定してしまう一因かもしれない。

生物学的製剤の早期投与について本邦においてはまだ一般的とは言えない。しかし今後は世界的にもRAは早期診断・早期治療の流れになるのは必至と思われ、生物学的製剤も早期投与の流れになると思われる。現行の「他の薬が効かないから生物学的製剤」ではなく「早く治したいから生物学的製剤」という時代になるだろう。

おわりに

何度も繰り返すが、「RAは発症後2年以内に強い変形を来しやすい」ということがほぼ定説になったため、「できるだけ早期の診断が望ましい」となり、それに基づき、「早期から十



分な治療が必要」ということが強調されるようになった。具体的には必要あれば診断については抗CCP抗体やMRIでの早期診断を、治療については適応あれば早い時期のDMARDs及び生物学的製剤の投与をとということが現時点においては言えるだろう。

文献

- 1) 尾崎承一：臨床症状・検査所見・診断、リウマチ基本テキスト 財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会編 東京 2002:592
- 2) 江口勝美、折口智樹：関節リウマチの早期診断：定義、診断基準、課題、リウマチ科 34:237～243、2005
- 3) Annette.H.M, et al:Validation of a Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis , ARTHRITIS & RHEUMATISM 58:2241-2247 2008
- 4) 三森経世：抗リウマチ薬 関節リウマチの診療マニュアル 財団法人日本リウマチ財団 東京 2004:85
- 5) B Combe, et al : EULAR recommendations for the management of early arthritis : report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT), Ann Rheum Dis 66:34-45 2007
- 6) Kenneth G. SAAG, et al : American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis, Arthritis & Rheumatism 59:762-784 2008
- 7) 日本リウマチ学会 関節リウマチ (RA) に対するTNF阻害療法施行ガイドライン 2008

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ (本巻末綴じ) でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：早期関節リウマチの診断について誤った記載はどれか

1. 早期診断のために抗CCP抗体を検査することも必要である
2. リウマチは発症後5年くらいでゆっくり変形が進行するのでその間にゆっくり診断すればよい
3. 単純レントゲンで関節の変形を来たさない時点で造影MRIでは滑膜炎の所見が得られることがある
4. リウマチ結節は早期では見られないことも多い

著者紹介



沖縄県立南部医療センター・
こども医療センター
腎リウマチ科
真栄城 修二

生年月日：
昭和37年10月18日
出身地：
沖縄県 那覇市
出身大学：
琉球大学医学部
平成2年卒

略歴

平成2年5月 沖縄県立中部病院にて
卒後臨床研修をうける
以後 沖縄県立北部病院
沖縄県立中部病院
沖縄県立那覇病院
沖縄県立南部医療センター・
こども医療センターに勤務

専攻・専門領域

腎臓病・透析・リウマチ膠原病



3月号 (Vol.45)
の正解

機能性ディスペプシア診療の現状と課題

問題：機能性ディスペプシア (FD) について正しいものを一つ選んでください。

- a. わが国ではディスペプシア症状を訴える人は、減少傾向にある。
- b. FDの症状は、下腹部の疼痛も含まれる。
- c. ディスペプシア症状と慢性胃炎は同じ症状である。
- d. FDに対してはプラセボ効果は少ない。
- e. FD治療には酸分泌抑制剤が第一選択薬である。

正解 e