

## 関節リウマチ診療の進歩と課題

医療法人かふう 新健幸クリニック 院長 小緑 雅人

### 【要旨】

関節リウマチ (RA) は関節滑膜炎による関節症状だけではなく、関節外症状を併発する全身性疾患である。関節破壊による生活予後だけではなく、臓器障害による生命予後も不良になる可能性があり、早期診断・早期治療が重要である。そのため、2010年に米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) により RA 分類基準が新たに策定され、早期診断が可能になった。RA は早い段階で関節破壊が進行することから、RA 診断後は速やかに治療を開始する。治療薬の進歩により RA 治療はパラダイムシフトが起きたとされているが、治療抵抗性症例や高齢者の治療にはまだ課題が残っている。

### 【はじめに】

RA は、関節滑膜炎により関節破壊、機能障害をきたすだけではなく、発熱、倦怠感、間質性肺炎、続発性アミロイドーシスなどの関節外症状を併発する全身性自己免疫疾患 (膠原病) である。本邦の患者数は約 80 万人と推定され、30～50 歳代の女性に好発するとされているが、最近では発症年齢の高齢化も指摘されている。

RA では発症後最初の 2 年間で関節破壊が最も早く進行し、非可逆的な機能障害を生じ、関節変形だけではなく臓器障害、薬剤副作用などのため生命予後は 10 年以上悪いとされ、発症早期からの適正な治療が必要である。

RA の治療は、免疫異常の是正による疾患制御を目的とした抗リウマチ薬であるメトトレキサート (MTX) を標準的治療薬として行う。しかし、MTX では疾患活動性や関節破壊の制御が不十分である場合、TNF (tumor necrosis factor) などを標的とした生物学的製剤が導入される。その結果、RA の治療目標が臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へ発展した。早期

診断、早期治療のため、2010 年には分類基準が新たに策定された。RA 診断後は速やかに治療を開始するが、多彩な疾患が鑑別診断として挙げられる。

### 【関節リウマチの分類基準】

RA の診断には ACR の分類基準 (1987 年) が使用されてきたが、ACR と EULAR は、2010 年に新たに RA 分類基準を策定した (図 1)。本基準は、将来的に関節破壊、遷延化する関節炎を分類し、早期に治療介入するという基本的概念に基づいて策定されている。

第 1 段階では 1 つ以上の関節腫脹を認める症例を分類します (但し、関節腫脹を来す疾患を十分に鑑別する必要がある)。次に、10 点満点評価の第 2 段階に進み、関節病変 (小または中・大関節の疼痛・腫脹)、血清学的検査 (RF、抗 CCP 抗体)、罹病期間 (6 週以上)、急性期反応 (赤沈、CRP) の 4 項目を加算して 6 点以上で分類し、医師が総合的に RA と診断する。

●以下のA～Dのスコアを加算する。  
●スコアの合計点が**6点以上**→関節リウマチと判定。

A. 罹患関節 (腫脹または疼痛のある関節数)		スコア
大関節* 1カ所		0
大関節 2～10カ所		1
小関節** 1～3カ所 (大関節の罹患の有無を問わない)		2
小関節 4～10カ所 (大関節の罹患の有無を問わない)		3
11カ所以上 (1カ所以上の小関節を含む)		5
B. 血清学的検査 (分類には1回以上の検査結果が必要)		スコア
RF 陰性かつACPA***陰性		0
RF 低値陽性またはACPA 低値陽性		2
RF 高値陽性またはACPA 高値陽性		3
C. 急性炎症反応 (分類には1回以上の検査結果が必要)		スコア
CRP 正常かつESR 正常		0
CRP 異常またはESR 異常		1
D. 症状の持続		スコア
6週未満		0
6週以上		1

\*大関節=肩、肘、股、膝、足関節  
\*\*小関節=MCP、PIP (IP)、MTP (第一趾を除く)、手関節  
\*\*\*ACPA =抗シトルリニン化ペプチド抗体 (抗CCP抗体)

図 1. RA の分類基準 (ACR / EULAR, 2010)

血清反応陰性 RA については、分類基準を満たした場合、血清学的検査が陰性のため、関節病変や急性期反応が血清反応陽性 RA よりも診断時の疾患活動性が高くなる。血清反応陰性 RA の関節破壊の進行は、血清反応陽性 RA と同等という報告もあり<sup>1)</sup>、滑膜炎所見が確認された場合は DMARDs による治療が必要と考える。ただし、血清反応陰性 RA から脊椎関節炎に5年間で3.8%、15年間で8.8%が移行するという報告があり<sup>2)</sup>、診断・治療後も念頭に入れて診療に当たる必要がある。

この分類基準における RA 診断は、本邦では感度 73.5%、特異度 74.1%という報告があり<sup>3)</sup>、RA 以外の疾患でもスコアが6点以上になる偽陽性症例があることに注意し、適切に他疾患を除外することが必要である。また、6点以下の場合には、分類不能関節炎となるが、この中から RA に進展する症例も少なくないため慎重に経過を観察する。

**【検査】**

RA の診断の際には多彩な疾患が鑑別診断として挙げられる。問診や診察 (関節、腱・靭帯、皮膚など) による臨床症状で鑑別すべき疾患を絞り込むことが重要だが、検体検査および画像検査による評価も必要になる。

① RF/ 抗 CCP 抗体

RA 診断における RF 陽性の特異度は低く、特にγグロブリン産生が亢進する多くの病態で、RF がしばしば陽性となる。RA 以外で RF 陽性となる疾患病態として、Sjögren 症候群、血管炎症候群、甲状腺疾患、肝疾患、加齢などが挙げられる。一方で、RA 診断における抗 CCP 抗体の特異度は 95～98% と高いが、感度が 67% と低いため、陰性でも RA は否定できない。また、稀ではあるが結核や HIV などの感染症による偽陽性の可能性に注意を要する。

鑑別難易度高：頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い  
 鑑別難易度中：頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い  
 鑑別難易度低：頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度	
高	1. ウイルス感染に伴う関節炎（パルボウイルス、風疹ウイルスなど） 2. 全身性結合組織病（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・炎、強皮症） 3. リウマチ性多発筋痛症 4. 乾癬性関節炎
中	1. 変形性関節症 2. 関節周囲の疾患（腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など） 3. 結晶誘発性関節炎（痛風、偽痛風など） 4. 脊椎関節炎（強直性脊椎炎、反応性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎） 5. 掌蹠膿疱症性骨関節炎 6. 全身性結合組織病（ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑） 7. その他のリウマチ性疾患（回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど） 8. その他の疾患（更年期障害、線維筋痛症）
低	1. 感染に伴う関節炎（細菌性関節炎、結核性関節炎など） 2. 全身性結合組織病（リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など） 3. 悪性腫瘍（腫瘍随伴症候群） 4. その他の疾患（アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など）

図 2. RA 鑑別疾患難易度別リスト

関節症状を有する場合には両抗体ともに早期診断に有用だが、無症候者では RF 陽性の意義は乏しい。一方で、抗 CCP 抗体は無症候者であっても将来の RA 発症を示唆する所見である。

②関節エコー検査

関節腫脹や炎症を視覚的に捉える事ができる関節エコー検査、特にパワードプラ法を用いたエコー検査が施行される。関節エコー検査では罹患関節やその近傍を観察することにより、骨びらん、滑膜肥厚、炎症性の滑膜炎として血流シグナル（血管新生、異常血流）をリアルタイムに評価でき、診断や活動性評価だけではなく、後述する他疾患との鑑別にも有用である。

【関節リウマチと鑑別すべき疾患】

RA と鑑別が難しい疾患としては、ウイルス性関節炎（パルボウイルスなど）、Sjögren 症候群、全身性エリテマトーデスなどの膠原病、リウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎などが挙げられ、関節炎を有する症例に対しては鑑別診断難易度別リストを参考に鑑別診断を行う（図 2）。

リウマチ性多発筋痛症（polymyalgia rheumatica：PMR）や乾癬性関節炎（Psoriatic arthritis：PsA）は RA との共通点も多く、高齢発症 RA（EoRA）では RF、抗 CCP 抗体の陽性率が低いとされており、血清反応陰性 EoRA の場合は更に鑑別診断が困難になることがある。

1) PMR

PMR は 50 歳以上の中高年に発症し、70 歳台～80 歳台で最も発症頻度が高く、対称性の頸部、肩、腰部、股関節、大腿の疼痛・筋痛が比較的急性に出現して持続する。発熱、体重減少、全身倦怠感等を伴うことも多い。検査では赤沈、CRP 等の急性炎症所見の増加、MMP-3 の上昇等が認められるが、筋原性酵素の上昇は伴わない。RA と臨床像は似ているが、RF や抗 CCP 抗体、抗核抗体は通常陰性である。PMR では肩関節や股関節の滑膜炎や滑液包炎がほとんどの例に認められるが、軽度の末梢関節炎を伴うこともあるため、PMR と大関節から発症した血清反応陰性 EoRA は鑑別が難しい。通常、PMR では骨破壊を伴わないことから、鑑別診断に関節エコーや造影 MRI 等による骨びらん、滑膜炎の評価が有用である。



2) PsA

PsA は、乾癬という皮膚疾患に合併する関節や腱附着部、指に炎症をきたす病気です。日本人では乾癬患者の 10～15% に発症し、30～50 歳台に多く、男女比は同等です。PsA ではほとんどの例で乾癬の皮膚病変を認めます。乾癬は髪の毛の生え際や頭皮、肘、膝、体幹などに多く、赤く盛り上がった発疹、銀白色の鱗屑、爪の剥離、肥厚、陥凹を認めます。末梢関節炎を伴いますが、指趾の第一関節が侵されます。また、アキレス腱や膝蓋腱など、腱・靭帯が骨に付着する部分に炎症が生じることから（腱附着部炎）、関節エコーで滑膜炎との違いを確認することも有用である。

【治療】

RA の関節破壊は原則的に非可逆的であり、このような非可逆的変化が生じる前に RA の進行を抑える必要がある。発病早期の治療の成否がその後の経過を大きく左右するため、早期治療が重要である。

関節リウマチ治療の目標は、臨床的寛解、関節破壊の進行抑制（構造的寛解）、身体機能の保持・改善（機能的寛解）である。Treat to Target (T2T、目標達成に向けた治療) 戦略が提案されており、合併症などの評価を行い、臨床的寛解または低疾患活動性を達成できるように治療する。特に、28 関節のうち圧痛関節数 ≤ 1、腫脹関節数 ≤ 1、CRP ≤ 1mg/dl、PGA (Patient Global Assessment) ≤ 1 をいずれも満たす際に Boolean 寛解と定義され、これは厳しい基準であるが関節破壊の阻止を期待できる。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、ステロイド薬は、炎症を抑制できても関節破壊を止められないため、治療の中心は抗リウマチ薬 (DMARDs) である。

ステロイド薬は、全身症状を伴う激しい多関節炎で DMARDs の効果発現までの間に一時的な使用に留めるべきだが、一旦使用すると中止困難になることもあり、使用はなるべく控えるべきである。

DMARDs は MTX などの従来型 DMARDs (conventional synthetic DMARDs : csDMARDs) と、生物学的 DMARDs (biological DMARD : bDMARDs)、Janus kinase (JAK) 阻害薬に大きく分けられる。治療の開始にあたっては、MTX を第一選択薬に考慮する。MTX の効果が不十分な場合には、bDMARDs を追加する。bDMARDs の効果が不十分である場合は作用機序の異なる bDMARDs または JAK 阻害薬に変更し、治療目標を目指す。3 ヶ月以内に目標が達成できない場合には、治療方針の変更を積極的に検討する (図 3)。

【難治性関節リウマチの診療】

RA 治療の進歩に伴い、早期診断・早期治療介入の必要性が重要視され、多くの RA 患者において関節変形が進む前に寛解を達成することが現実的な治療目標となった。しかし、実際に RA 患者の寛解率は半数程度に留まっており、低疾患活動性を達成できない患者も 20～30% の割合で存在する<sup>4)</sup>。その要因のひとつとして、早期 RA を主な対象とする T2T の治療戦略が、関節変形が目立つ確立した RA に対してはそれほど有効性を示さないことが挙げられる。

実際に、MTX をはじめとした csDMARDs や bDMARDs、JAK 阻害薬を複数用いても、あるいは副作用や合併症を含む他の要因によって有効な薬剤を十分に使用できないなどの理由で治療抵抗性となる状態を “difficult-to-Treat RA (D2T RA、治療困難 RA)” と呼ぶ。EULAR によれば、(1) csDMARD 治療後に作用機序の異なる 2 つ以上の bDMARDs/JAK 阻害薬を用いても治療不成功であり、(2) PSL 7.5 mg/日 以下に減量困難などの疾患活動性が存在しているような状態を D2T RA と定義し、D2T RA の頻度は 5～20% とされている。

また、京都大学がベースの KURAMA コホートによる多変量解析では、RF 高値 (156.4 IU/ml 以上)、DAS28-ESR による疾患活動性、肺合併症が D2T RA のリスク因子として抽出されている<sup>5)</sup>。

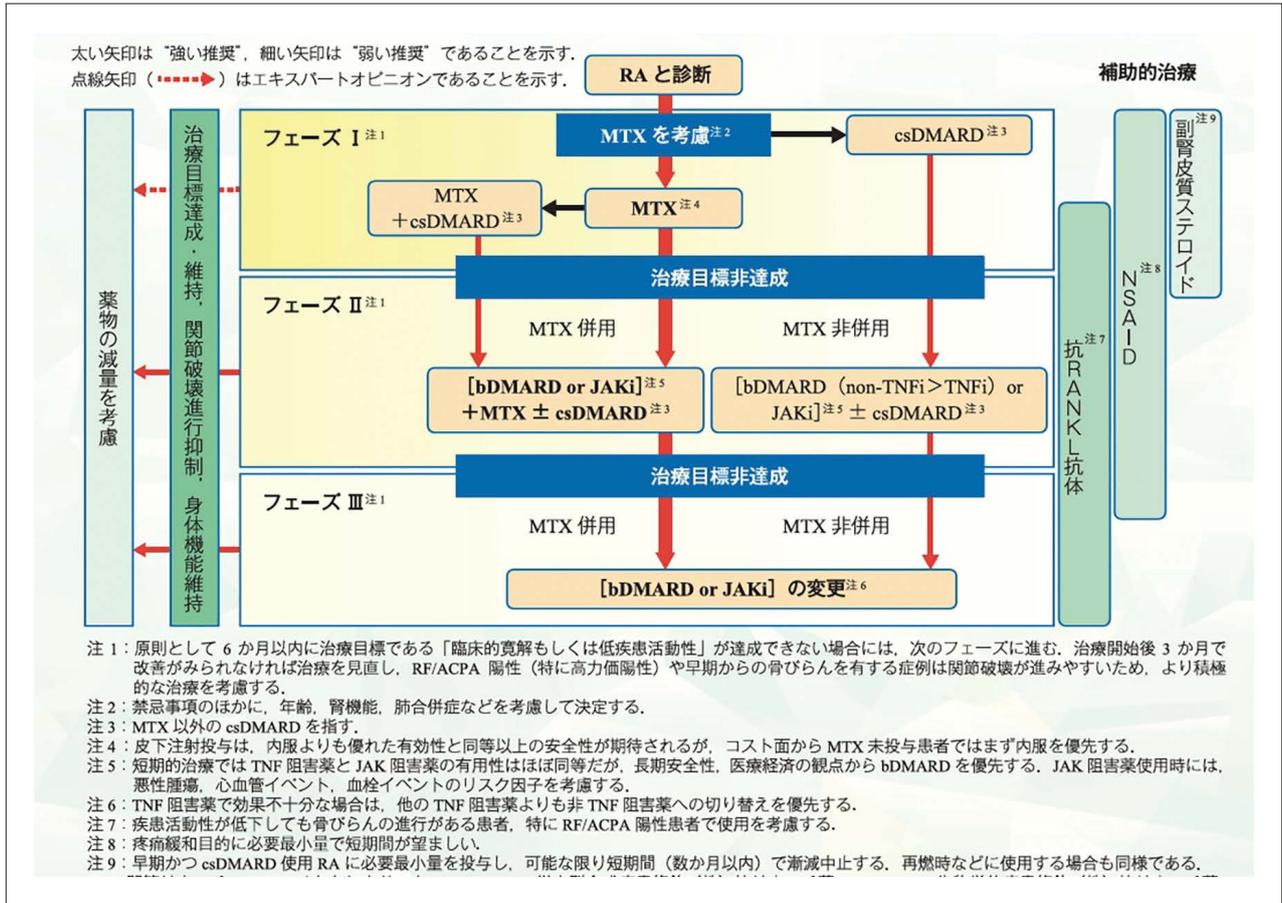


図3. RA診療ガイドライン2024改訂 治療アルゴリズム

D2T RA に対する最適な薬物治療については今後の課題であり、bDMARDs と比較して JAK 阻害薬の有効性が報告されているが、1 剤目、2 剤目では約 60%、3 剤目では 25% となり、効果は低下していく<sup>6)</sup>。

になった。しかし、治療困難 RA や高齢発症の事例があり、20～30% は治療目標が達成できておらず、まだリウマチ診療には課題が残っている。

【おわりに】

メトトレキサートの登場以降、生物学的製剤、JAK 阻害薬が導入されたことで画期的な進歩を遂げ、関節リウマチの診療にパラダイムシフトが起きた。その結果、早期治療介入により関節破壊の進行を抑制し、寛解を達成できるよう

【参考文献】

- 1) Nordberg LB, et al. RMD Open 2018;4:e000752
- 2) K Paalanen, et al. Rheumatology (Oxford) 2021; 60:2391
- 3) Kaneko Y, et al. Rheumatology (Oxford) 2011 Feb 3.
- 4) 東京女子医大, IORRA cohort 2020
- 5) Watanabe R, et al. Immunol Med 2022;35
- 6) Ochi S, et al. Arthritis Res Ther 2022;24:61





**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 関節リウマチは関節症状が主であり、生命予後は良好である。
- 問 2. 血清反応陰性関節リウマチは、発症しても予後良好である。
- 問 3. ステロイド薬はリウマチ治療の主体である。
- 問 4. 治療薬の進歩により、寛解達成率は 5 割を超える。
- 問 5. 治療困難 RA (D2T RA) では JAK 阻害薬の治療効果が高い。



12月号(Vol.61)  
の正解

**十二指腸乳頭部癌の診断と治療**

**問題**

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

- 問 1. 罹患率は人口 10 万人当たり男女ともに 10 人より多い。
- 問 2. Oddi 括約筋は平滑筋である。
- 問 3. 腺腫に対して内視鏡的乳頭切除は行っても良い。
- 問 4. Oddi 括約筋を超える癌浸潤 (T1b) の症例でもリンパ節転移は稀である。
- 問 5. ロボット支援による膵頭十二指腸切除術は保険診療が受けられる。

正解 1.× 2.○ 3.○ 4.× 5.○

