



関節リウマチ - 症状・病態・診断 -

松本弘俊[†] 牛窪真理 秋谷久美子 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 3 (172-177) 2011

キーワード：関節炎，分類基準，関節リウマチ

要旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は、関節滑膜を炎症の主座とする慢性の炎症性疾患である。関節炎が進行すると骨・軟骨の破壊がおこり関節機能の低下、生活の質 (quality of life: QOL) の低下をもたらす。RA では、レントゲン上の骨びらん¹⁾は、発症6カ月以内に出現することが多く、発症後1年間の進行が最も顕著であることが明らかにされている¹⁾。よって発症早期から適切な治療・診断を行わなくてはRAにおける関節破壊を阻止することはできない。しかし、1987年アメリカリウマチ学会改訂分類基準では、早期RA患者を診断することが困難であった²⁾。この課題を克服するためにアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) とヨーロッパリウマチ学会 (European League Against Rheumatism: EULAR) では、2010年新診断 (分類) 基準を公表し、早期診断が可能となった^{3,4)}。RAの生命予後に関しては、健常人と比べると約10年悪いことが明らかとなっており⁵⁾、その死因として感染症、呼吸不全、心筋梗塞、脳梗塞などが多い。この原因としては、動脈硬化の促進、二次性アミロイドーシスの合併、ステロイド薬やメトトレキサート (リウマトレックス[®]: MTX) などの免疫抑制薬による日和見感染症の合併などがあげられる。

はじめに

RAは、原因不明の炎症性疾患であり、活動性滑膜炎により骨や軟骨などの破壊を引き起こし、不可逆的な関節破壊のため日常生活動作 (activities of daily living: ADL) が著しく障害される疾患である。近年、治療の窓 (therapeutic window of opportunity) という考え方が浸透し、早期診断および早期の適切な治療を行うことで、関節破壊を阻止し、寛解・治癒を目指す治療が重要と考えられるようになった。しかし、1987年ACR改訂分類基準では早期RA患者を診断することが困難であり、RA発症早期からの積極的な治療が行えないなどの課題があった。2010年にACR/EULARによって新診断 (分類) 基準が発表された。新診断 (分類) 基準は、きわめて完成度が高く、今後は世界中で検証され、汎用されると期待されている。本稿では、まず初めにRAの症状と診断について解説する。

原因

原因は不明である。遺伝による関与が約3割程度あると考えられている。RAの患者にはHLADR4の頻度が高い⁵⁾。遺伝的素因のある者に後天的因子としてウイルスなどの感染が引き金となって発症するものと考えられている。喫煙は発症要因の1つと

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 [†]医師
別刷請求先：大島久二 国立病院機構東京医療センター 膠原病内科
〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

(平成23年2月3日受付、平成23年3月11日受理)

Rheumatoid Arthritis

Hirotoishi Matsumoto, Mari Ushikubo, Kumiko Akiya and Hisaji Ohshima, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: arthritis, classification criteria, rheumatoid arthritis

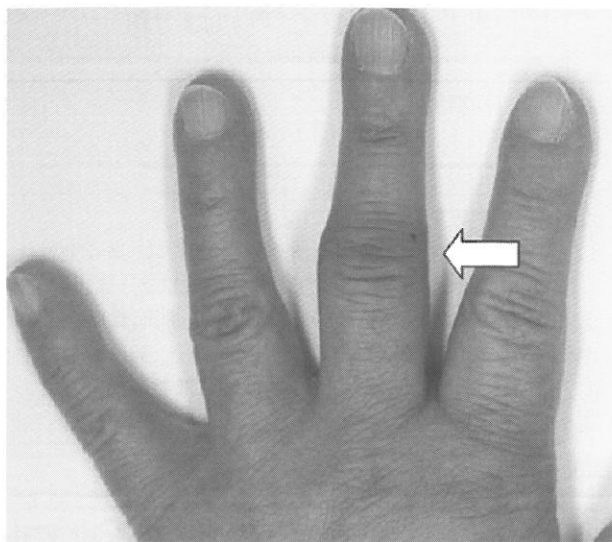
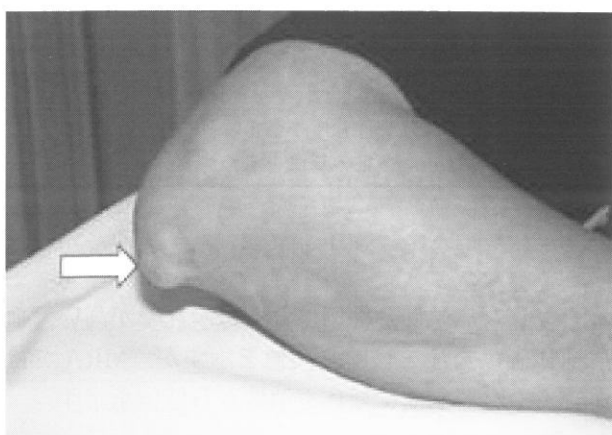


図1 関節の腫脹

図3 リウマトイド結節
(肘関節伸側部)

されている。女性に好発し、妊娠中に症状が軽快することが多いため性ホルモンの関与も考えられている。

臨床症状

1. 関節症状

朝のこわばりがある。滑膜炎の強い時期には熱感や腫脹をとまなう関節痛を認める。単関節炎の場合には、他の膠原病疾患や痛風などの可能性を十分検討する。手指はとくに障害されやすい部位であり、近位指節間 (PIP)、中手指節 (MCP) 関節が好発部位である (図1)。一方、変形性関節症 (Osteoarthritis: OA) や乾癬性関節炎では遠位指接間 (DIP) 関節が障害されやすい。中期から末期には関節破壊が進行し関節変形が生ずる (図2)。尺側偏位、スワンネック変形、ボタン穴変形を認める。障害がさらに進行すると関節が癒合し骨性強直に至る。

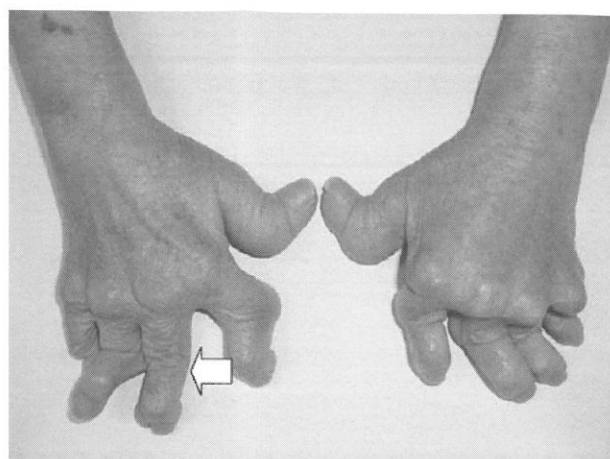


図2 手指の変形

(骨吸収・亜脱臼による手指短縮、尺側偏位、スワンネック変形⇒)

2. 関節外症状

a) 全身症状

発熱、全身倦怠感、体重減少などが認められる。

b) 皮膚症状

リウマトイド結節が約20%程度に認められる。疾患活動性が高い症例、リウマトイド因子 (RF) 高値例、血管炎をとまなう悪性関節リウマチに頻度が高い。好発部位として枕や机などの関節が接する部位 (肘関節伸側部、坐骨部、後頭部) に認める (図3)。

c) 血液異常

活動期には正球性正色素性貧血または小球性低色素性貧血、血小板増加、白血球増加を認める。

d) 肺病変

約20-30%の症例に認められる。胸膜炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎、器質化肺炎など多種多様である。抗リウマチ薬 (DMARD)、とくにメトトレキサート (MTX) による間質性肺炎や免疫抑制薬・生物製剤使用中の *Pneumocystis jirovecii* 肺炎 (ニューモシスティス肺炎) との鑑別が重要となる。

e) 腎症状

糸球体基底膜の菲薄化により血尿やメサングウム増殖性腎炎を合併することがまれにある。しかし DMARD による膜性腎症、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) による間質性腎炎にも注意が必要である。アミロイドーシスを合併すると蛋白尿が出現し、やがて腎機能障害を引き起こす。

f) 神経症状



図4 手の単純XP
(関節周囲の骨粗鬆症, びらん, 手根骨の骨癒合)

頸椎病変や脊椎圧迫骨折による脊髄障害, 腱鞘炎・関節変形による圧迫性神経障害(手根管症候群など), 神経栄養血管の血管炎による多発性単神経炎がある。とくに頸椎椎病変(環軸関節亜脱臼)のある場合, 軽微な外力で脊髄障害をおこし, 時に突然死をきたすこともある。

3. 悪性関節リウマチ (MRA)

血管炎を認め, 関節外症状が強いRAである。60代が発症ピークで男女比は約1:2である。RA発症後10年以上経過してから発症してくることが多い。発熱, 体重減少, 皮下結節, 網状皮疹, 皮膚潰瘍, 上強膜炎, 多発単神経炎などの症状を示す。

4. アミロイドーシス

疾患活動性が抑制できない状態が持続するとアミロイドが全身臓器に沈着し, 腎機能障害, 吸収不良症候群などを引き起こす。

検査

1. 免疫血清学的検査

リウマチ因子(rheumatoid factor: RF)は約85%の症例で陽性となる。健常人や他疾患でも陽性になることがある。IgG型RFは感度が低い。MRAや活動性の高い症例に陽性となりやすい。抗環状シトルリン化ペプチド抗体は特異度がRFよりも高く, 発症早期や発症前から陽性になり診断に有用である⁷⁾。

抗核抗体(ANA)も約20-50%程度認められ, シ

表1 関節リウマチのstage分類
(Steinbrocker分類)⁹⁾

stage I (初期)

1. X線写真上に骨破壊像はない*
2. X線学的骨粗鬆症はあってもよい

stage II (中等期)

1. X線学的に軽度の軟骨下骨の破壊を伴う。あるいは伴わない骨粗鬆症がある:軽度の軟骨破壊はあってもよい*
2. 関節運動は制限されていてもよいが, 関節変形はない*
3. 関節周囲の筋萎縮がある。
4. 結節および腱鞘炎のような関節外軟部組織の病変はあってもよい。

stage III (高度進行期)

1. 骨粗鬆症に加えX線学的に軟骨および骨の破壊がある*
2. 亜脱臼, 尺側変位, あるいは過伸展のような関節変形がある。線維性または骨性強直を伴わない*
3. 強度の筋萎縮がある
4. 結節および腱鞘炎のような関節外軟部組織の病変はあってもよい

stage IV (末期)

1. 線維性あるいは骨性強直がある*
2. それ以外はstage IIIの基準を満たす

* とくにその病期あるいは進行度に患者を分類するためには, 必ずなければならない項目である。

エーグレン症候群合併例はとくに陽性率が高い。血清補体価は炎症を反映し高値を示すが, MRAでは血管炎や臓器病変に補体を消費され低値を示す。

2. 炎症反応

疾患活動性の判定にCRPと赤沈値が有用である。CRPは炎症発症後24時間以内にピークを迎えるが, 赤沈は数週間かけて変動していく。マトリックスメタロプロテアーゼ3(MMP-3)は主に関節滑膜で産生される蛋白分解酵素で, 滑膜炎を反映するので疾患活動性の判定に有用である⁸⁾。

3. 画像検査

単純X線検査が診断に汎用されている。初期には関節の変化はなく, 軟部組織の腫脹を呈する。その後, 関節近傍の骨粗鬆変化(傍関節骨粗鬆症)を認め, 発症後半年以上経過すると関節裂隙の狭小化, 骨びらんが出現する。さらに骨破壊が進行すると関節変形をきたし, 骨性強直に至る(図4)。RAのX線学的評価は局所の病態把握とともに, 早期RAの予後の指標, 薬効の判定等にも用いられる(表1)⁹⁾。表1に示したのは, Steinbrocker分類である。この分類は古典的に有名であり, 臨床所見

表2 関節リウマチとの鑑別疾患

I. 炎症性

1. 末梢型（小関節型）

①少関節炎型：痛風，PsA，Behcet 病，ReA，リウマチ熱，回帰性リウマチ

②多関節炎型：RA，SLE，SSc

2. 中枢型（大関節型）

①脊椎炎非併発型：化膿性関節炎，結核性関節炎

②脊椎炎併発型：AS，JIA，PsA，ReA，EnA

II. 変性性（OA）

1. 一次性

①末梢型（小関節型）：Heberden's nodule，Bouchard's nodule

②中枢型（大関節型）：膝，股のOA，無菌性骨壊死

③全身型：一次性全身型OA

2. 二次性

外傷性OA，結晶誘発性関節炎，Gaucher 病，血友病性関節症，代謝性疾患（ヘモクロマトーシス，組織褐変症，末端肥大症），Charcot 関節

PsA：psoriatic arthritis（乾癬性関節炎），ReA：reactive arthritis（反応性関節炎），EnA：enteropathic arthritis（腸炎関連関節炎），RA：rheumatoid arthritis（関節リウマチ），SLE：systemic lupus erythematosus（全身性エリテマトーデス），SSc：systemic sclerosis（全身性硬化症），AS：ankylosing spondylitis（強直性脊椎炎），JIA：juvenile idiopathic arthritis（若年性特発性関節炎）

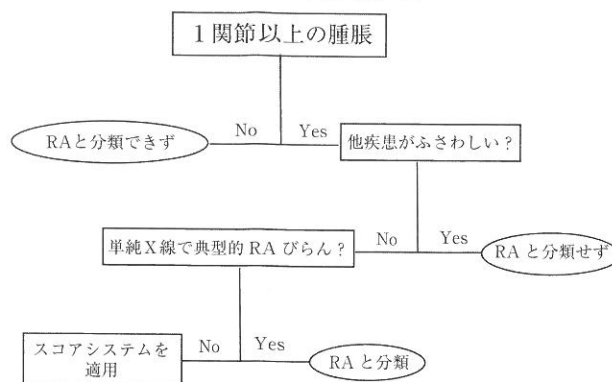
（文献10より一部改変）

とX線所見からRAの病期を分類するものである。最も進行した関節のstageを全体のstageとして分類する。一方，早期の滑膜炎の評価には，造影MRI，関節エコーなどが有用である。

鑑別疾患

RAを診断する上で，関節炎をきたす他の疾患を鑑別することが重要である。表2に罹患関節部位，罹患関節数によるリウマチ性疾患の分類を示す¹⁰⁾。

RA，全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus；SLE)，全身性硬化症(systemic sclerosis；SSc)，RS3PE症候群(remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)などの自己免疫性リウマチ性疾患の多くは，末梢型の多関節炎を呈する。これらの自己免疫性リウマチ性疾患はステロイド薬などの免疫抑制療法が主体となるため，早期治療を開始する上で，感染症にともなう関節炎，とくに化膿性関節炎の除外が重要である。化膿性関節炎は，通常脊椎炎をともなわない中枢型の関節炎を呈し，単関節炎である。これらの関

表3 RA新分類基準¹²⁾

2010 RA分類基準スコアシステム

A：関節異常所見 ¹⁾ （0～5）		
1	大関節 ²⁾	0
2～10	大関節	1
1～3	小関節 ³⁾	2
4～10	小関節	3
>10	関節（小関節1つ以上を含む ⁴⁾ ）	4
B：血清学的検査 ⁵⁾ （0～3）		
RF・ACPA 正常		0
RF または ACPA の少なくとも1つが陽性		2
RF または ACPA の少なくとも1つが高値陽性		3
C：急性期反応物質 ⁵⁾		
CRP・ESR ともに正常		0
CRP または ESR が高値		1
D：関節炎の持続 ⁷⁾ （0～1）		
<6 週		0
≥6 週		1

スコア合計6以上を確定的RAと分類する。

1) 関節所見は腫脹または圧痛をとる。腫脹は理学所見であり画像所見で確認可能である。遠位指間関節（DIP），第1手根中手骨関節（CMC），第一中足指節関節（1st MTP）は除外する（変形性関節症での病変が多い）。最高のスコアを当てはめる。

2) 大関節：肩，肘，股，膝，足首関節を指す。

3) 小関節：近位指節間関節（PIP），指節間関節（IP），中手指節関節（MCP），2～5中足指節関節（MTP），手指関節を指す。

4) 10関節以上：少なくとも1つ小関節を含めば上記以外の関節でも含める。

5) 陰性は基準値以内。陽性は基準値上限の3倍以下の陽性。高値陽性は基準値上限の3倍を超えた陽性

6) 施設内基準値を用いる。

7) 症状の持続は患者の申告で良い。診察時異常のあった関節について聞く。

節炎は，自己免疫性リウマチ性疾患に比べて発赤，熱感が強いのが特徴である。一方，脊椎炎をともなう中枢型の関節炎には，自己免疫性リウマチ性疾患によるものがみられる。強直性脊椎炎（ankylosing spondylitis；AS），乾癬性関節炎（psoriatic arthritis；PsA），反応性関節炎（reactive arthritis；ReA），腸炎関連関節炎（enteropathic arthritis；EnA）などの血清反応陰性脊椎関節炎（seronegative spondyloarthropathies；SpA）がこれに当たる。手指関節の腫脹のうち，DIPの腫脹はOAによるものがほとんどで，ヘバーデン結節を認めれば鑑別は容易

表4 関節リウマチの機能分類⁹⁾

class I	日常生活動作を完全にこなせる (日常の自分の身の回りの世話、職場での機能性、趣味・スポーツなどの活動性)
class II	日常の自分の身の回りの世話および職場での機能性は果たせるが、趣味・スポーツなどの活動性は限定される。
class III	日常の身の回りの世話はできるが、職場での機能性および趣味・スポーツなどの活動性は限定される。
class IV	日常の身の回りの世話、職場での機能性、趣味・スポーツなどの活動性が限定される。

だが、PsA はしばしば DIP の滑膜炎所見を呈するので注意が必要である。また、ベーチェット病も末梢型の少関節炎を呈する。その他、成人スティル病 (adult onset Still's disease ; AOSD)、リウマチ性多発筋痛 (polymyalgia rheumatica ; PMR)、多発性筋炎／皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis ; PM/DM)、シェーグレン症候群などの自己免疫性リウマチ疾患も、非特異的な関節炎をとまう

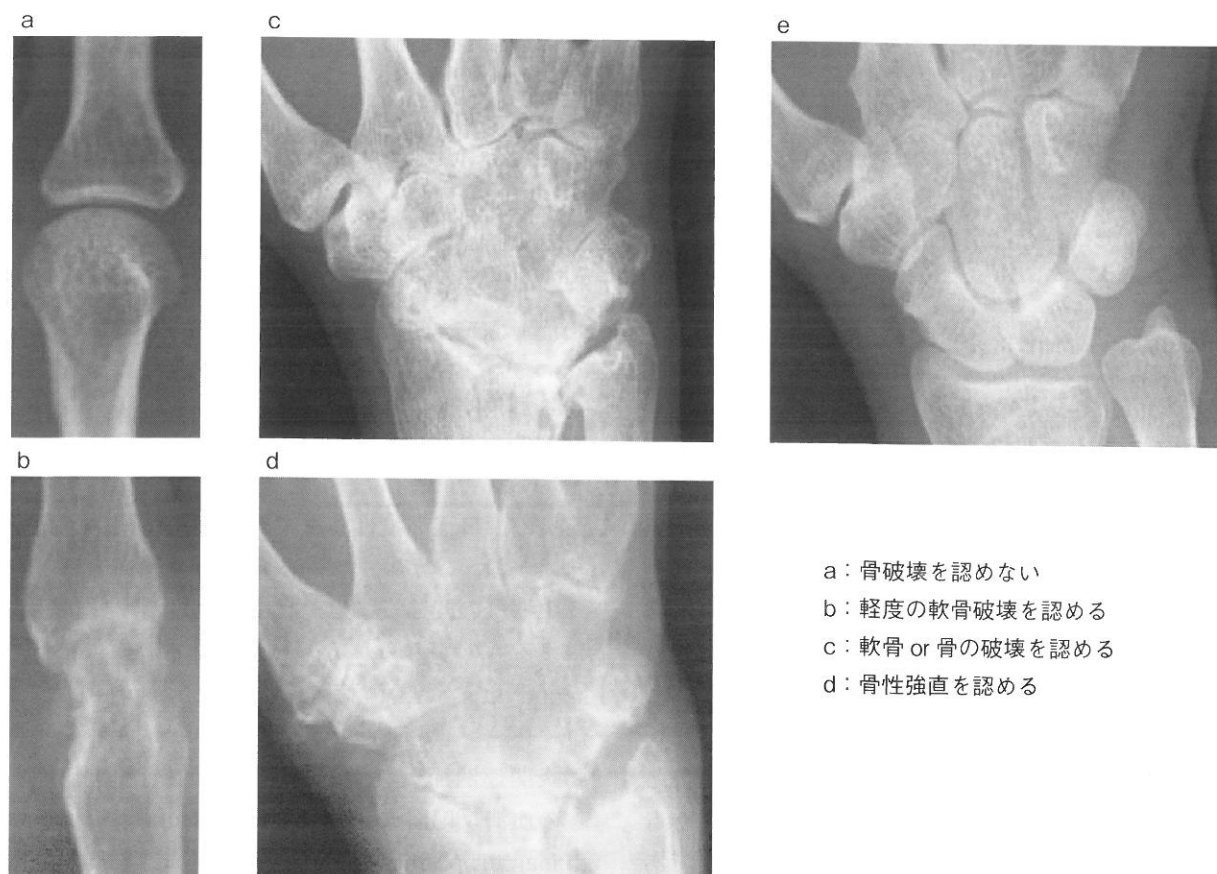
ことがある。

診断

ACR/EULAR が新たに発表した診断分類基準を用いる。この基準はできるだけ早期に診断して治療を開始し、関節破壊を阻止することを目的としている。疼痛・腫脹関節数、血清学的因子 (RF、抗 CCP 抗体)、滑膜炎の期間、急性期反応物質 (CRP、ESR) を4群12項目の一覧表から該当する項目のスコアを合計し、6点以上を RA と診断する非常に簡便なものとなった。本基準の特徴としては、新たに RA という病態を定義したこと、朝のこわばり・左右対称性などの項目が削除されたこと、他の疾患を鑑別する能力が必要であることが挙げられる (表3)。

機能分類

RA の機能障害分類として Steinbrocker Class 分類 (表4) という方法がある。この分類方法は、RA の患者の症状の状態によって class I から class IV



- a : 骨破壊を認めない
- b : 軽度の軟骨破壊を認める
- c : 軟骨 or 骨の破壊を認める
- d : 骨性強直を認める

図5 Stage 分類に合致する単純 XP 写真

(a : Stage I b : Stage II c : Stage III d : Stage IV (手根骨) e : 正常手根骨)

に分けられる。class Iは症状が軽い状態で、class II, class III, class IVと数字を重ねるに従って、その症状が重くなる。Steinbrocker Class分類と似たものとしてHAQ (Health Assessment Questionnaire) が使用されることもある。RAの治療としては、これらの分類を進行させないために積極的な治療を施行することが重要である。

まとめ

RAは、早期診断・早期治療がきわめて重要な疾患である。2010年に新たに新分類基準が発表されたことにより早期診断が可能となった。RAの新たな診断基準を使いこなすためには、まずは関節リウマチの疫学、理学所見、血液検査、X線検査に関する基本的知識が必要である。また、膠原病を含め関節炎をきたす病態を鑑別できる能力を持つことが求められる。

【文献】

- 1) van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL et al. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 1792-6.
- 2) Saraux A, Berthelot JM, Chales G et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2485-91.
- 3) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2569-81.
- 4) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 1580-8.
- 5) Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 841-5.
- 6) Weyand CM, Hicok KC, Conn DL. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1992 ; 117 : 801-6.
- 7) Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis : a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 380-6.
- 8) Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M et al. Serum matrix metalloproteinase 3 as predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 852-8.
- 9) 桃原 茂樹. 関節リウマチ：画像検査. In：鎌谷直之, 膠原病・リウマチ診療. 東京：メディカルビュー社；2007：p74-90.
- 10) 内田詔爾. リウマチ性疾患の主要症候の診かたと考え方 リウマチ性疾患の関節症状：リウマチ科 2002 ; 27 (Suppl 1) : p136-44.
- 11) 宮坂信之. 診断と治療の組み立て方 関節リウマチの新しい診断基準. *Mod Physician* 2010 ; 30 : 1005-8.
- 12) 松本弘俊, 牛窪真理, 秋谷久美子ほか. 関節リウマチへのアプローチ これからの実地診療に必要な関節リウマチの基本概念 関節リウマチ (RA) の新しい分類基準 (2010RA分類基準) と実地診療への応用. *Med Pract* 2010 ; 27 : 1992-7.