

第6章

関節 リウマチ

1. 関節リウマチ 117
(Rheumatoid Arthritis; RA)
2. 内科的治療法 123
3. 機能再建法 155

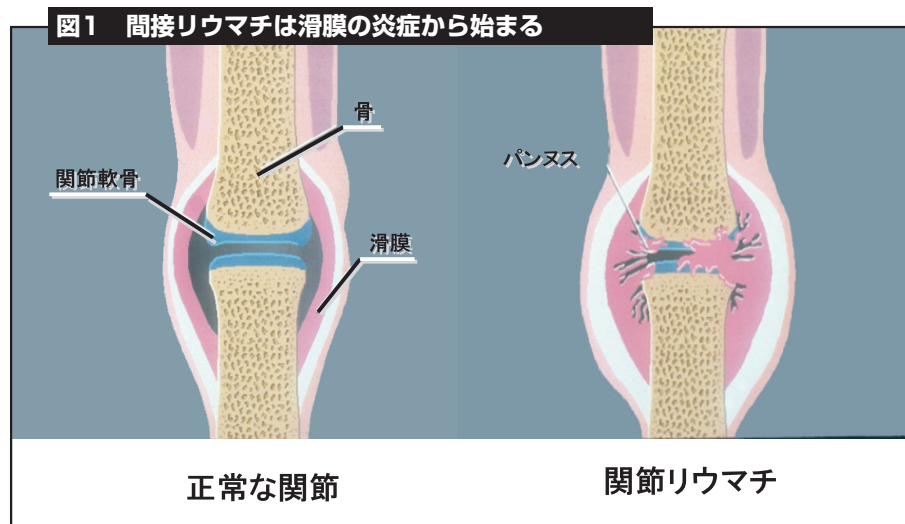
関節リウマチ

(Rheumatoid Arthritis; RA)

I. 疾患概念及び概論

1. 疾患概念

関節リウマチ（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（図1）。関節炎が進行すると、軟骨・骨の破壊を介して関節機能の低下、日常労作（activity of daily living；ADL）の障害ひいては生活の質（quality of life; QOL）の低下が起こる。関節破壊（骨びらん）は発症6ヶ月以内に出現することが多く、しかも最初の1年間の進行が最も顕著である。したがって、発症早期から適切な治療を行わなくては関節予後及び生命予後を改善することはできない。このためには、早期診断・早期治療が必要不可欠である。



2. 歴史

リウマチの語源であるRheuma（ロイマ）は、ラテン語で「流れる」という意味である。紀元前には「脳から液体が流れて関節に病気を起こす」と思われていたようである。しかし、当時の関節炎は、RAではなく痛風が主体であったらしい。アレキサンダー大王が痛風だったというのは有名な史実である。歴史上、関節リウマチ（RA）を初めて記載したのはランドレ・ボーベ（1772-1840）とされる。しかし、17世紀の有名な画家ルーベンス（1577-1640）の描いた絵画にはRAを思わせる手指の変化がすでに描かれており、17世紀あるいはそれ以前にすでに本疾患が存在していた可能性がある。

3. 疫学

RAの有病率は0.5～1.0%とされる。男女比は7：3前後、好発年齢は40～60歳で、本邦には70万人余の患者がいると推測されている。

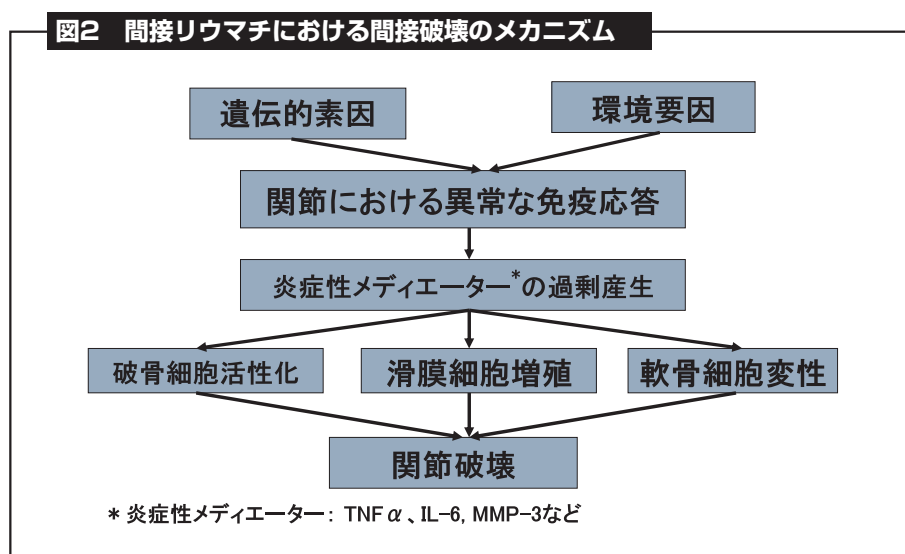
4. 病因

病因には、遺伝、免疫異常、未知の環境要因などが複雑に関与していることが推測されているが、

詳細は不明である。また、本症患者では約70%がHLA-DR4を有することが知られており、最近のゲノム研究を通して疾患感受性遺伝子の同定が行われている。環境要因として、喫煙はRAの発症のリスクを増大することが知られている。また、RAは出産を契機に発症したり、増悪することが知られている。また、妊娠中は逆に症状が改善することが多い。

5. 病理

病理組織学的には、関節滑膜にリンパ球浸潤、血管新生、滑膜増殖がみられる。増殖している滑膜組織からはTNF α 、IL-6などの炎症性サイトカイン、マトロプロテアーゼのような中性プロテアーゼ、活性酸素などのさまざまな炎症性メディエーターが産生され、破骨細胞の活性化や軟骨細胞の変性を介して関節破壊が起こる（図2）。



6. 分類

RAの発症のしかたにより、1) 緩徐発症型（約70%の症例がこの群に属する）、2) 急性発症型（約10%である。何らかの誘因（外傷、ストレス）などを契機にすることが多く、関節症状も激しい）、3) 中間型（約20%である。数週間後の間にRAの病像が形成される）の3つに大別される。

このほか、きわめて進行が早く骨破壊が顕著なタイプをムチランス型と呼ぶ。血管炎や間質性肺炎などを合併するRAは悪性関節リウマチ（MRA）と呼ばれる。16歳以下で発症した場合は若年性関節リウマチと称する。脾腫と白血球減少を伴うRAはフェルティ症候群、塵肺を伴うRAはカプラン症候群と呼ばれる。

7. 臨床症状

1) 全身症状

RAの活動期には、発熱、体重減少、貧血、リンパ節腫脹などの全身症状が出現する。朝のこわばりは本症に特徴的であり、持続時間は疾患活動性を反映する。

2) 関節症状

関節炎は多発性、対称性、移動性であり、手に好発する（図3）。なかでも、手関節、近位指節間（PIP）関節、中手指節間（MP）関節が侵されやすい。このほか、足趾、肘、膝、足関節などの中・小関節が侵される。当初は腫脹、疼痛などの炎症所見が主体であるが、遷延すると関節可動域の低下、拘縮などが起こる。急性期には関節液の貯留がみられることもあり、進行すると関節の破壊、筋の萎縮、腱の断裂などにより特有の関節変形が起こる（図4）。

図3 RAにみられる間接腫脹



図4 RAにみられる間接変形



3) その他

リウマトイド結節は肘、膝の前面などに出現する無痛性腫瘍であり、活動期にみられる。内臓病変としては、間質性肺炎、肺線維症があり、リウマトイド肺とも呼ばれる。このほか、悪性関節リウマチでは、胸膜炎、心筋梗塞、皮膚潰瘍などが出現することがある。また、活動期が遷延すると二次性アミロイドーシスが出現する。貧血、間質性肺炎などのRAの関節以外の病変は、関節外症状と呼ばれる。

8. 臨床検査

疾患活動性の指標としては、赤沈、CRPが有用である。このほか、リウマトイド因子、免疫グロブリンなども活動期に増加する。リウマトイド因子はIgGに対する自己抗体で、RA患者の約3/4にみられる。RAに特異的な自己抗体として注目を集めているのが抗シトルリン化ペプチド (cyclic citrullinated peptide; CCP) 抗体である。抗CCP抗体の感度は33～87%と報告によりばらつきがあるが、特異度が90～95%以上と極めて高く、健常者の陽性率は3%未満と低い。さらにリウマトイド因子陰性例でも30～50%が陽性となる。抗CCP抗体はRAの進行度、骨破壊度の予測因子としても有用である。

血液検査では、活動期に一致して貧血が出現するほか、白血球と血小板数が増加する。生化学検査では、活動期に血清総タンパク、アルブミン値は低下し、グロブリン値は上昇する。CRPは疾患活動性に一致して上昇する。血清メタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) は、RAに特異性が高いことに加えて滑膜炎の程度を反映するため、鑑別診断や疾患活動性の判定に有用である。

X線検査では、軟部組織の腫脹と関節周囲の骨粗しょう症がまず出現する。次いで、関節包の付近より骨びらんが始まり、やがて関節裂隙の狭小化、骨融合などの所見が出現する。CTおよびMRIは、頸椎病変、大腿骨頭壊死などの診断に有用である。また、MRIはRAの早期病変の検出に有用であるが、最近ではより簡便かつ安価に使用できる関節超音波検査が用いられるようになりつつある。

9. 診断

RAの診断は、2010年に作成されたアメリカリウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会分類基準が用いられる。この基準では、他の疾患では説明のできない1ヶ所以上の関節炎があった症例に対して、スコアリングシステムで6点以上の場合をRAと診断する (図5)。また、疾患活動性指数としては、腫脹関節数、圧痛関節数、赤沈 (あるいはCRP) 及び患者の主観的判断 (visual analogue scale; VAS) より総合的に算出されるDAS (disease activity score) 28が用いられる。

図5A ACR/EULAR予備診断基準（2009）

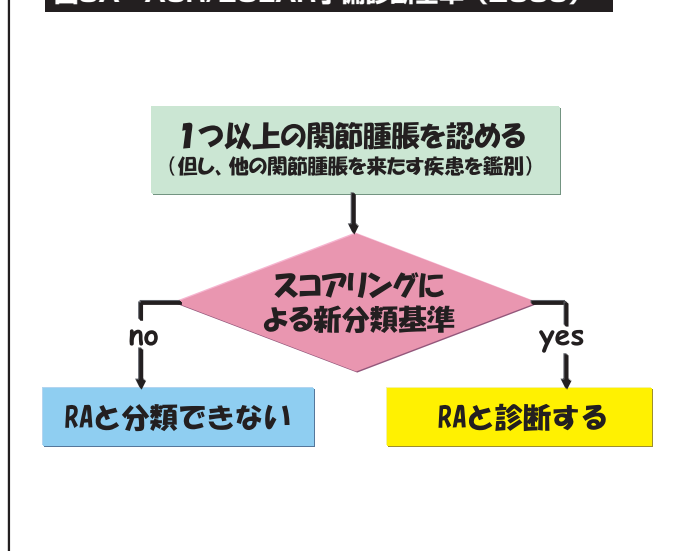


図5B スコアリングシステム

	スコア (0-10)
腫脹関節数	
=1	0
>1 大関節	1
1-3 小関節	2
4-10 小関節	3
>10 大小問わず	5
リウマトイド因子 or 抗CCP抗体	
陰 性	0
低 値	2
高 値	3
罹病期間	
<6 週間	0
>=6 週間	1
急性炎症蛋白 (CRP or ESR)	
正 常	0
異 常	1

各項目の加算が6以上の場合にRAと診断

10. 鑑別診断

鑑別すべき疾患としては、変形性関節症、痛風、感染性関節炎、乾癬性関節炎、RA以外の膠原病などがある。

11. 治療

症例に応じて薬物療法、理学療法、手術療法などを適宜、組み合わせる。

従来の治療目標は臨床症状の軽減とADLの改善であったが、治療薬としてメトトレキサート (MTX) と生物学的製剤が登場してから、寛解あるいは低疾患活動性の維持へと変わった。寛解とは、臨床症状及び徴候の消失した状態と定義される。また、治療は漫然と行うのではなく、治療目標を寛解あるいは低疾患活動性に設定し、3～6ヶ月毎にDAS28などを用いて治療の妥当性を検証しながら行う「タイトコントロール」 (tight control) と「目標達成に向けた治療 (treat-to-target) の重要性が指摘されている。

1) 薬物療法

2010年にヨーロッパリウマチ学会によって作成された治療ガイドラインに準じて行われる。すなわち、RAと診断されたら、疾患活動性と関節破壊の程度を評価した後に適当な抗リウマチ薬 (DMARDs) を投与し (欧米ではMTXが中心)、必要に応じて非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)、ステロイド薬などを投与する。治療開始3～6ヶ月後には必ず治療効果の再評価を行い、効果不十分でかつリウマトイド因子あるいは抗CCP抗体高値、高疾患活動性、既存の関節破壊の存在などの予後不良因子を有する場合には、生物学的製剤の投与も考慮する。このような積極的な治療法を行う理由としては、RAにおける関節破壊は最初の1年間がもっともスピードが早いこと、早期からの積極的な治療によって高い寛解導入率が得られること (window of opportunity)、などが挙げられる。

A. 非ステロイド系抗炎症薬

非ステロイド系抗炎症薬は、プロスタグランジン合成阻害を介して鎮痛作用を発揮する。しかし、寛解導入作用はなく、その一方で消化器障害、腎障害などの副作用も起こしうる。

B. 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは活動性の高い症例に抗リウマチ薬とともに補助的に用いられ、日常労作 (ADL) の改善に有用である。しかし、関節破壊は阻止できないこと、長期連用で副作用が出ること、ステロイド単独では寛解導入は不可能であること、などから、プレドニゾロン換算で5～10mg/day以上を投与することはない。抗リウマチ薬の効果が発現したら、できるだけ漸減・中止することが肝要である。

C. 抗リウマチ薬

抗リウマチ薬には、金剤、ブシラミン、サラゾスルファピリジン、ペニシラミン、レフルノミド、メトトレキサート（MTX）などがある。一般に遅効性であり、直接の抗炎症作用はない。しかし、早期から用いることで骨びらの進行を遅延させることができる。なかでも、MTXは他の抗リウマチ薬と比較しても高い有効性を示し、しかも骨びらの進行を遅延させることから、RA治療の中心となる。しかし抗リウマチ薬にはさまざまな副作用があるため、その使用には注意を要する。特にMTXでは、高齢者などにおいて骨髄抑制、肝障害、間質性肺炎などの重篤な副作用が起こりうるので、定期的な検査と観察が必要である。

D. 生物学的製剤

生物学的製剤は、リウマチの臨床症状を改善するのみならず、関節破壊の進行を抑制し、関節機能を改善・正常化できる有効性の高い薬剤である。いずれも遺伝子工学的手法を用いて作成される。抗ヒトTNF α モノクローナル抗体であるインフリキシマブ、アダリムマブ、可溶性TNF α レセプターであるエタネルセプト、抗IL-6レセプター抗体であるアクテムラの4剤がある。また、2010年11月からはT細胞を標的とするアバタセプトも承認される予定である。いずれも、既存の抗リウマチ薬抵抗性の症例に対して高い有効性を示すばかりか、関節組織破壊の進行を阻止することができる。

一方、本剤の副作用として臨床的にもっとも問題となるのは感染症である。特に我が国では生物学的製剤の使用によって肺炎、結核、カリニ肺炎などの呼吸器感染症の発症頻度が増加することから、生物学的製剤の適応を十分に考慮することと、使用中の感染症のモニタリング、インフルエンザワクチン（必要に応じて肺炎球菌ワクチン）接種が重要となる。また、陈旧性肺結核を有する症例に本剤を用いる際には、あらかじめ抗結核薬（isoniazid）の予防投与が必要となる。

2) 手術療法

A. 滑膜切除術

炎症が強い関節滑膜を内視鏡下で除去するものであるが、薬物療法の進歩により行われなくなりつつある。

B. 人工関節置換術

膝、股関節などの関節破壊が著明なときに行われる。手術法の進歩、材質の改善などにより、20年以上関節機能を維持することも可能となっている。

C. その他

手指の腱断裂によって指が動かなくなった場合などに腱再建術が行われる。

12. 予後

これまでは、RAの患者の日常活動（activity of daily life; ADL）では、発症10年では5%が臥床患者、80%が何らかの障害を有し、15%が健常人同様の生活を営んでいるとされてきた。しかし、早期診断・早期治療の開始と有効な薬物療法の出現により、臨床的寛解のみならず、X線上の関節破壊を阻止できる構造的寛解、さらには関節機能の正常化する機能的寛解が可能となりつつあり、患者のADLは著しく改善しつつある。

これまではRAの関節予後のみが注目されてきたが、RAの生命予後は健常人と比較すると約10年悪い。死因としては、欧米では心血管系合併症が注目をされているが、わが国では肺炎などの感染症、二次性アミロイドーシスなども生命予後の増悪に深く関わっている。

13. 患者への説明のポイント

RAが慢性の経過をたどる炎症性疾患であることをよく説明し、早期発見・早期治療で病状は著しく改善すること、また長期罹患例でも根気よく治療する必要があることを理解させる。また、患者の多くは若年ないし中年の女性であるため、家族にも本症をよく理解してもらい、家事などのサポ

ートを積極的に行うよう指導する。また、RAは肉体的及び精神的ストレスで増悪することを教え、過度のストレスに曝されないように指導する。

服用する薬物の作用、副作用についても十分に説明し、万が一、薬剤の副作用が発現したときには早期発見できるように努める。理学療法としては、リウマチ体操の重要性を教育し、関節の可動性と筋力維持・向上の目的でリウマチ体操を積極的に行うように指導する。