

実地医家から見た新分類基準の問題点を議論

米国リウマチ学会(ACR)/欧州リウマチ学会(EULAR)が2010年に発表した関節リウマチ(RA)分類基準(以下、新基準)は、RAを早期に診断し治療を開始することにより関節破壊を阻止することを目的に作成されたものである。これは確かに早期診断には有用だが、特異度が低いため、RA以外の疾患をRAと誤診してしまう可能性もはらんでいる。したがって、何よりも鑑別診断が重要となる。横浜市で開かれた第26回日本臨床リウマチ学会(会長=鳥取大学整形外科・豊島良太教授)のシンポジウム「実地医家から見た2010RA分類基準の現状」(座長=東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター・山中寿教授、富山大学整形外科・松下功講師)では、新基準を使う際に注意すべき点などが議論された。

PMRやSNSAに注意して診断を

京都府立医科大学大学院免疫内科学の川人豊教授は「血清陰性RAの診断は難しいが、特にリウマチ性多発筋痛症(PMR)や血清反応陰性脊椎関節症(SNSA)を念頭に置いて診断していく必要がある」と指摘した。

皮膚粘膜症状から膠原病を除外

1987年のACR分類基準(以下、旧基準)は感度52.5%、特異度96.7%と、特異度の高いものだったが、新基準は感度こそ73.5~76.3%と上がったものの、特異度は逆に70.7~71.4%と落ちている。川人教授は「新基準で単純にスコアリングをすると、RAでない患者をRAと診断してしまうことになり、大きな問題だ」と述べた。

日本リウマチ学会(JCR)新基準検証委員会が作成したRA鑑別疾患難易度別リストは、鑑別の難易度によって高・中・低に分けられている。例えば、頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高いものとして、ウイルス感染に伴う関節炎や全身性結合組織病(シェーグレン症候群や全身性エリテマトーデス(SLE)など)、PMR、乾癬性関節炎が挙げられている。中等度には変形性関節症(OA)やSNSAなどが入ってくる。

同教授は、新基準のスコアリングに行くまでのフローチャートを独自に作成。関節痛を訴える患者にはまず病歴をきちんと取る。触診でOAもある程度は鑑別できる。関節超音波や造影MRIも活用。特に骨髄浮腫は骨びらんの前駆病変とされ、RAに比較的特徴的であるため、鑑別診断に有用という。膠原病の除外診断には皮膚粘膜症状が重要となる。口腔内にアフタがあればSLEがベーチェット病、舌の乾燥はシェーグレン症候群、爪の循環障害や皮膚の硬化があれば強皮症といった具合だ。

下肢初発の単関節型RAは診断遅れる可能性

新基準では、罹患関節が大関節1個だけの場合、スコアは0である。近畿大学整形外科の野中藤吾講師は「下肢大関節に初発する単関節型

ここで問題になるのが、血清陰性のRAをどのように診断するのかということ。リウマトイド因子(RF)や抗CCP抗体が陰性の場合、特に罹患関節が10個以下だと、6点という基準を満たすことが難しい。この点に関して、同教授は「血清陰性の場合、旧基準を参考にする方がよときもある」との考えを示した。

抗CCP抗体の方が有用性高い

血清陰性でRAと非常に鑑別しにくい疾患の1つがPMRだが、MRIで肩関節の画像を撮ればPMRか否かが評価しやすいという。SNSAは、関節炎が下肢で左右非対称が特徴だ。鑑別症状として、乾癬なら皮膚炎があるし、瘡瘻や掌蹼膿疱症が認められればSAPHO症候群と分かる。腸炎で下痢があれば、炎症性腸炎関連関節炎と診断できる。川人教授は「わが国ではあまり頻度は高くないが、こうしたSNSAも念頭に置いて診断していくことが必要」と述べた。

最後に同教授は、新基準でRFと抗CCP抗体が同等に扱われている点に関しても言及。策定段階でRFに比べ抗CCP抗体の方がRA発症予測能が高いことが示されていたが、抗CCP抗体測定が汎用されていない地域を考慮し、RFと抗CCP抗体が同じ点数にされたといわれている。昨年、van der Lindenらは①骨破壊や抗リウマチ薬(DMARD)フリー寛解の予測精度は、抗CCP抗体の有無が高力値のRFに勝る②診断においても、高力値のRFに比べ抗CCP抗体の有無は、感度は同程度だが特異度は高いことを報告した。同教授は「やはり抗CCP抗体の有用性が高いということ、今後、新基準がどのように改訂されていくか注目していきたい」と結んだ。

RAの場合、骨びらんは認められないことが多いため、こうしたRAに対して新基準を用いると診断が遅れる可能性がある」と問題提起した。

RA以外と診断の9割近くはOA

野中講師は、過去1年間にRAかRAの疑いで同科を受診した患者について検討した。内訳は初診患者55例、他院からRAの疑いありと紹介されてきた62例、RAと既に診断され治療を受けているがコントロール不良の32例。これら患者を新基準のスコア、X線、MRIなどで診断し、それぞれをスコア(6点以上/未満)およびRAか否かで4群に分けた。

初診患者の16.4%がスコア6点以上でRAと診断された。6点未満でRAと診断された者も7.3%いた。スコア6点以上でRA以外と診断が14.5%、スコア6点未満でRA以外と診断が61.8%。RA以外と診断された症例のうち88%がOAだった。

RA疑い患者は8割がRAと診断されたが、2割はRA以外と診断。内訳はOA 4例、SNSA 3例、SLE 2例、皮膚筋炎1例などだった。

他院でRAと診断され治療を受けている患者のうち、75%はスコア6点以上でRAと診断された。6点未満でRAと診断は6.3%。問題となるのは、6点以上でRA以外と診断された4例(12.5%)と6点未満でRA以外と診断された2例(6.3%)である。内訳は乾癬性関節炎2例、プッシュール結節2例、RS3PE症候群1例、手根管症候群1例だった。

同講師は「RA疑いの紹介患者でも、他院で既にRA治療を受けている患者でも、2割はRA以外だった」と述べ、一定割合でRAでない患者が含まれている可能性を指摘した。

関節症状先行の乾癬性関節炎も

ここで、野中講師は症例を提示。両手指PIP関節の腫脹と疼痛が出現

RA以外の疾患が考えにくい場合に限り利用を

松野リウマチ整形外科(富山県)の松野博明院長は、新旧の基準それぞれで評価した症例を供覧しながら、問題点について解説。新基準ではRA以外の疾患もRAに分類されてしまう可能性があるため、同基準の利用はRA以外の疾患が考えにくい場合に限定すべきとの考えを示した。

血清学的所見での加大大きい

2011年1~10月にRAを疑い同院を初診した372例を対象に、新基準の妥当性を評価した。主訴(重複あり)として最も多かったのは手指の変形(76%)、次いで手指の痛み(63%)、朝のこわばり(44%)など。

初診時にRAと診断されたのが179例で、そのうちRF陽性は154例(86%)、C反応性蛋白(CRP)陽性は149



し、他院でRAと診断されメトトレキサート(MTX)を投与されていた67歳女性は、新基準ではスコア7点となったが、X線で見たところ、多発したプッシュール結節およびヘバーデン結節であることが分かった。

他院でRAと診断、サラゾスルファピリジンで改善せず紹介されてきた49歳男性は、スコア7点で、骨びらんも認められた。額の生え際に皮膚炎があったため、皮膚科医にも確認してもらった結果、関節症状が先行した乾癬性関節炎と判明。MTXとアダリムマブにより軽快した。

下肢発症の単関節型RAも評価が難しい。右膝の水腫を繰り返していた49歳女性は、関節鏡視膜切除術を施行したところ、多数のリンパ濾胞が認められた。しかし、旧基準ではRAとならず、新基準を当てはめても5点で、骨びらんも認められない。発症から3年経過してようやく新基準を満たすに至った。同講師は「下肢の関節に初発する場合、骨びらんも認めにくく、こうした症例には新基準を用いてもRAを早期に診断することは不可能」と述べた。

以上をまとめ、新基準は早期RAの診断には極めて有用だが、偽陽性も出やすいとし、①プッシュール結節や乾癬性関節炎、他の膠原病をRAと誤診する②誤診によりMTX、各種DMARD、ステロイドなどの誤投与が起る③下肢大関節に初発する単関節型のRAに対しては診断が遅れる一可能性があることを促した。

例(83%)。最終診断時、新基準を178例(99%)が、旧基準は163例(91%)が満たしていた。一方、RA以外と診断されたのは193例で、OAが4分の3を占めた。非RAとされた193例中12例は新基準でRAに該当し、この数は旧基準でのRA該当(3例)に比べてかなり多いことも分かった。

ここで、松野院長は症例を供覧。手指の関節炎を有するOA患者(初診時にRAを否定)は、旧基準を当てはめると7項目中2項目なので非RAと判定できるが、新基準では5点となり、もし何かであと1点入れればRAに分類されるところだった。検診でRF陽性を指摘された患者(初診時にRAを否定)も、旧基準なら7項目中1項目だが、RFが高力値だったため新

第26回日本臨床リウマチ学会

前ページから続く

基準では3点、炎症反応でも1点で、計4点となった。

同院長は「新基準の特徴は、手指の関節炎に対しての重み付けが強く、血清学的な得点が高いこと。旧基準では完全にRAでないものが、新基準では少しRAが疑われるものに変わってくることになる」と説明した。

確かなX線読影能力必要

さらに、初診でRAが否定されても、新基準ではRAに分類されてしまう症例もある。70歳のOA患者は、旧基準では7項目中3項目だが、新基準では6点となった。松野院長は「新基準では、多発性OAに、高齢や合併症により陽性となったRFが加算されると、RAに分類される可能性がある」と指摘した。ちなみに、血清学的検査や急性期反応が陰性でもRAに分類されてしまうのが、全身性変形性関節症(GOA)。こうしたケースにも注意を払う必要がある。

その一方で、旧基準ではRAに該

当するが、新基準では非RAとなる症例もある。患者は抗甲状腺薬チアマゾール服用後に手足の疼痛やこわばりが出現。同薬の副作用にSLE様症状があるため、同薬を減量したところ、約2週間で症状は消失した。同症例は、旧基準では7項目中4項目を満たすためRAに分類されるが、新基準では計4点で非RAとなる。

同院長は「新基準は、血液検査や急性期反応の加点が大きいため、RA以外のRF陽性疾患や炎症性疾患をあらかじめ鑑別し、除外しておくかなければならない」と述べ、診察時に疑問があれば、手のX線撮影や抗核抗体のチェックは必須とした。また、「整形外科クリニックでは多関節発症OAと鑑別しなければならぬ場合が多く、診断には確かなX線読影能力が必要である」と強調。新基準ではRA以外の疾患もRAに分類されてしまう可能性があるため、合計点数による分類を利用するのなら、あくまでRA以外の疾患を考慮にくい場合に限るべきとした。

ではないが骨びらんが認められた症例を示した。ある痛風患者では打ち抜き像が見られ、別のOA患者では完全な骨びらんが認められている。

RAが疑われRA以外と鑑別される疾患の中で最も多いのがOAだが、OAには、単なるOAもあれば、炎症を伴うものやびらん性のものもある。また、RF陽性のOAや、RAとOAの合併というケースもある。同院長は「骨萎縮を背景とした限局的骨表面の骨欠損をRA」、「骨増殖を背景とした限局的骨表面の骨欠損をOA」としてはどうかと提案した。

RAの中には、骨びらんが目立つ例もあれば、骨びらんがなく関節裂隙狭小化のみ認められる例、骨萎縮が目立つ割に骨びらんほとんど見られない例もある。実際、RAと診断され生物学的製剤を投与されている151例の両手骨X線正面写真を評価したところ、28例(19%)で骨びらんが認められなかった。同院長は「RAの中にも骨びらんが認められない症例があることを十分認識しておくかなければならない」と指摘した。

さらに、新基準では「OAとの鑑別のため、DIP、1stCMC、1stMTPは除外」と記されているが、同院長は、1stCMCや1stMTPでも1年で骨嚢胞面積が拡大していき、やはりRAと考えられた自験例を示して、「1stCMCや1stMTPがRAにならないわけではない」と注意を促した。

関節の腫脹に関しては、「冷たく

て硬い腫れならOA、軟らかく熱感のある腫れならRAと、感覚的には分かる」としつつも、RAの関節腫脹に熱感はあるべきか、硬くてもよいのか、疼痛はあるのかなど、より明確な定義付けが求められたとした。

同院長は、強皮症でも認められた例を示し、「強皮症に伴う関節炎なら強皮症の治療だけでよいが、RAを合併しているのならRA治療を加えなければならない。したがって、強皮症と診断が付いた後も、RAか否かの鑑別は必要」と説明した。

OAでも骨髄浮腫や滑膜炎あり

ところで、OAでもMRIで骨髄浮腫や滑膜炎が認められる症例がある。織部院長もそうした症例を経験しており、「骨髄浮腫があればRAとしてしまうのは問題」と指摘した。

さらに新旧の基準について、同院長は「旧基準では多発性に関節炎を生ずるのがRAと定義されていたが、新基準では滑膜炎があり、多発性に関節に腫脹と圧痛が認められる場合にRAと定義しており、かなりニュアンスが違うと感じている」と述べた。

最後に、同院長の理解するRAとは、①RFと抗CCP抗体いずれも陽性である②炎症反応がある③自発痛を伴う炎症性関節が1つ以上ある④いずれも手根骨に関節裂隙狭小化が起こる—のものとし、「RAとOAが常に高い頻度で混在することが、臨床現場の悩みを深めている」と結んだ。

典型的な骨びらんがないRAも念頭に

RAは骨びらんが特徴とされるが、織部リウマチ科内科クリニック(大分県)の織部元院長は、RAと診断され治療を受けている患者の2割に骨びらんが認められなかったことを示し、こうした症例もあることを念頭に診療に当たる必要性を説いた。

関節の腫脹に明確な定義付けを

新基準では、単純X線写真で典型的な骨びらんがあればRAと判定するとなっているが、織部院長は「RAに典型的な骨びらんとはいったいどのようなものか」と疑問を呈し、RA

生物学的製剤は就労・労働状況をも改善

潤和会記念病院(宮崎県)整形外科・リウマチ科の西田顕二郎氏は、関節リウマチ(RA)に対して生物学的製剤(以下、Bio)は、病勢の沈静化だけでなく、就労・労働状況の改善効果ももたらすと考えられるデータを同学会で報告した。

休んだ時間の割合が4分の1に

Bioは近年、早期RA患者の就労・労働状況を向上させるとの報告が見られ、注目されている。西田氏は、Bioを半年以上継続投与したRA患者80例(男性9例、女性71例、平均年齢61.5歳、平均罹病期間11.2年)を対象に、Bio投与前後の就労・労働状況などを調べた。StageはI:15例、II:17例、III:23例、IV:25例。Classは1:12例、2:59例、3:9例。Bioは5種類で63例が単剤。平均投与期間は30.4カ月。

投与前に就労していた28例のうち、投与後(現在)非就労となったのは5例(うち2例は定年退職)、現在も就労している患者は23例。投与前非就労は52例で、うち現在も非就労は47例、現在は就労している患者が5例。現在は就労している5例では、Bio導入までの期間が他群より短か

った。

全80例の疾患活動性(DAS28-ESR 5.3→2.8)、身体障害度(mHAQ 1.1→0.56)、生活に関する患者の評価(VAS 6.7→2.4)はいずれも有意に改善。投与前後も就労している23例では、仕事に関する患者の評価

抗TNFα抗体製剤中止例の半数が再燃

永田整形外科病院(福岡県)の金崎克也院長は、抗腫瘍壊死因子(TNF)α抗体製剤投与により寛解後、中止したRA患者15例中7例で、約1年以内に再燃が認められ、再投与により7例とも再び寛解に至ったことを報告した。

再開3カ月以内に寛解へ

RAの寛解状態は本来、薬物治療を継続しながら維持されるべきとされる。しかし、抗TNFα抗体製剤などの生物学的製剤は薬価が高いため、中止を望む患者は少ない。その際、中止後に寛解状態を維持できなくなる可能性もある。これまでの報告では、中止後1年以内に75%が再燃、投与再開により大半が2カ月以内に再び寛解状態に至ったこ

(VAS 5.1→1.6)が有意に改善するとともに、RA症状のために仕事を休んだ時間の割合が13.5%から3.2%、仕事への影響度を示すWorking Instability Scale(WIS)が12.5から3.5へと、ともに有意に低下した。

以上から、同氏は「Bio治療はRAの症状を抑えるだけでなく、就労状況や労働状況を改善すると考えられた」と指摘した。

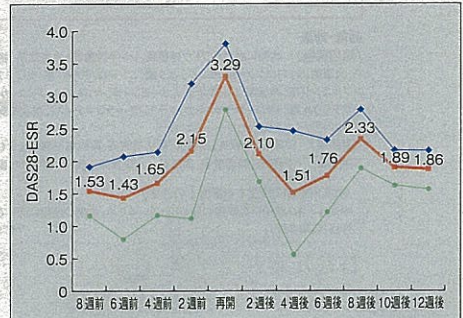
と、インフリキシマブ(IFX)で低活動性を獲得した症例の55%で関節破壊の進行なく1年以上の休業が可能であったことなどが明らかにされている。

金崎院長は、抗TNFα抗体製剤で寛解状態(DAS28-ESR 2.6以下を半年以上継続、プレドニゾン不要、DMARDsはメトトレキサート(MTX)のみ)が維持され、その後投与中止となった15例(ADA 6例、IFX 9例)の経過を観察した。すると、半数近い7例

(ADA 2例、IFX 5例)で中止から平均1.07年後に再燃したが、同一薬剤の再開により、7例とも3カ月以内に寛解状態を取り戻した(図)。ただし、得られた寛解状態は中止時ほど深くなく、MTX増量を要した症例が多かった。中止継続できた8例の背景を投与再開した7例と比べると、ADA使用例ではStageが低く罹病期間が短い傾向、IFX使用例では平均用量が多い傾向が認められた。

同院長は「患者の経済的負担も考慮すれば、生物学的製剤の導入・休業および再開には細心の注意が必要。今後、より患者貢献ができる処方条件を検討していく必要がある」と述べた。

(図) ADA中止後に再燃し、投与を再開したRA患者2例のDAS28-ESRの推移



(DAS28-ESRはLast Observation Carried Forward(LOCF)法により評価) (金崎克也氏提供)