
シンポジウム

慢性関節リウマチ：最近の話題

Rheumatoid Arthritis : Recent Topics

第 464 回新潟医学会

日 時 平成 2 年 12 月 8 日 (土)

会 場 新潟大学医学部研究棟 第 II 講義室

司 会 高橋栄明教授

発表者 羽生忠生 (整形外科), 村澤 章 (新潟県立瀬波病院リウマチセンター), 谷澤龍彦 (整形外科), 中野正明 (第二内科), 秋山修宏 (第三内科)

発言者 佐藤健比呂 (第二内科), 東条 猛 (中央病院), 中國 清 (瀬波病院), 菊池正俊 (第二内科)

司会 では、引き続いて、シンポジウムに移りたいと思います。今日のシンポジウムのタイトルは、「慢性関節リウマチ：最近の話題」です。前回、新潟医学会で、シンポジウムをやってから、数年経ちましたが、この間に、慢性関節リウマチについての早期診断、あるいは病因、いろいろな遺伝因子、それから、発病に関しての色々な virus の関与、或は免疫機構についての研究なども進んで参りましたし、また、治療についても、色々な治療体系の見直しが行われて、DMARD というような考えが、積極的に治療に取り入れられて参りました。それ

で今日は、5人の先生方から、お話頂く訳ですが、新潟では、瀬波リウマチセンターがございまして、それから、整形だけではなくて、他の色々な科の先生方と一つのチームになってやっている、非常によい雰囲気のところだと思っております。それで今日は、まず5人の先生方にお話頂きまして、それから、前にシンポジストの方に出て頂きまして、色々な、演者間、或はフロアとの間で、ディスカッションをしたいと思っております。では、第1席の羽生先生、宜しくお願いします。

1) 慢性関節リウマチの早期診断とその治療成績

新潟大学医学部整形外科

羽生 忠正

The classification method for early rheumatoid
arthritis and its clinical results

Tadamasa HANYU

*Department of Orthopaedic Surgery,
Niigata University School of Medicine*

We can use the 1987 traditional (4 of 7) format, the 1987 classification tree or the old ARA criteria for rheumatoid arthritis (RA). The performances of each of the classification methods were treated in the 112 RA and 98 non-RA patients whose disease duration was less than 1 year. It was the classification tree that number of patients misclassified were most less. It was 85.7% sensitivity and 88.8% specificity for RA when compared with non-RA. However, in the RA patient whose disease duration was less than 3 months, the sensitivity was 75%. In addition, we presented a revised classification tree that added radiographic changes in feet and swelling of the metatarsophalangeal joints.

These cases were treated with Gold as a first choice generally. The radiographic change of bilateral wrist was evaluated with Larsen's standard films. The proportion of grade II or more had been 24% in less than 1 year pretreatedly, but its proportion increased 60% after 2 years and 74% after 4 years posttreatedly. We compared the patients that treated with disease modified antirheumatic drugs (DMARDs) in disease duration less than 6 months with the patients in its more than 6 months. As a results, the former was more late the radiographic changes than the latter.

Key words: rheumatoid arthritis, criteria for the classification, radiographic evaluation
慢性関節リウマチ, 分類基準, X線評価

Reprint requests to: Tadamasa HANYU,
Department of Orthopaedic Surgery,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951 JAPAN.

別冊請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部整形外科学教室
羽生 忠正

はじめに

1987年 Arnett らによってアメリカリウマチ学会の慢性関節リウマチ (RA) の診断 (分類) 基準が30年ぶりに改訂された¹⁾. その特徴は, 特異性の落ちる疼痛の項目がなくなり, 多発性の関節炎 (関節の腫脹) をとらえるために新たに14の関節域の概念が明らかにされ, 手

の関節炎, 手のX線所見といった手の病変を重視している点にある. さて, この改訂基準には, 2つの方法すなわち, 7項目中4項目以上を満たすものを RA と分類するいわゆる traditional format 7 to 4 (TF) 法 (表 1) と, 主観的な項目である朝のこわばりと特異性は高いが感度の低い皮下結節を除く5項目をコンピュータ解析した classification tree (CT) 法 (図 1) とがある.

表 1 慢性関節リウマチの分類基準 (ARA 1987年改訂)

| 基準項目 | 定義 |
|--------------|--|
| 1. 朝のこわばり | 1時間以上持続する |
| 2. 3領域以上の関節炎 | 両側の PIP, MCP, 手, 肘, 膝, 足, MTP の計14関節領域 |
| 3. 手の関節炎 | 手, PIP, MCP の1カ所の腫脹 |
| 4. 対称性関節炎 | 完全に対称でなくてもよい |
| 5. 皮下結節 | |
| 6. リウマトイド因子 | 健常人対照で5%以下 |
| 7. 手のX線所見 | 手関節から手指の正面撮影で, 骨びらん, 骨萎縮 |

7項目中4項目を満足するものを RA と分類する。
項目1～4は6週間以上持続しなければならない。

表 2 早期 RA 症例に対する各診断基準の感度と特異性

| 項目 | 感度 (%) | 特異性 (%) | 誤診例数 |
|-------------|--------|---------|------|
| 旧基準 | 88.4 | 82.7 | 30 |
| 改訂基準 (TF 法) | 74.1 | 89.8 | 39 |
| (CT 法) | 85.7 | 88.8 | 27 |

分類³⁾を用いた。

結果および考察

1) 早期診断基準について

早期 RA 症例に対する各診断基準の感度は旧基準が 88.4%と高く、特異性は改訂基準の TF 法が 89.8%と優れていた。CT 法は、感度 85.7%、特異性 88.8%で、RA 112 例中16例が1年以内では RA と分類できず、非 RA の98例中11例が RA の分類基準を満たしていたが、誤診率は最も低いことがわかった (表 2)。この成績は、Arnett ら¹⁾の発症から1年以内の症例の報告 (TF 法で感度 80.9%特異性 88.2%、CT 法で感度 85%特異性 90%) とほぼ一致していた。したがって、早期 RA の診断には CT 法が有用ということになる。しかし、発症から初診までの期間を別に感度をみると、3カ月以内という発症初期では TF 法の感度は 53.6%、単関節炎型も分類可能な CT 法でも75%とまだまだ低いことがわかった (表 3)。

発症初期の症例の感度をさらにあげることが出来ないのだろうか。この改訂基準では手の病変を重視しているが、足の特に MTP 関節の腫脹から発症してくる例があり、同部の X線写真でも早期から骨びらん像を認める例を経験している。そこで発症から6カ月以内の症例を

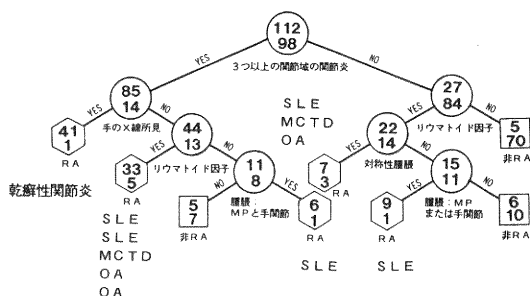


図 1 Classification tree による分類結果

そこで改訂基準による初期リウマチに対する有用性を検討する目的で、発症 (推定) から1年以内のいわゆる早期 RA 患者に旧基準と改訂基準をあてはめて、それぞれの感度と特異性の検討を行った。次に早期 RA 患者の臨床経過と X線変化を調べたので報告する。

対象および方法

1985年1月から1989年6月までに当科リウマチ外来を初診したいわゆる早期 RA 患者は112例で、これを調査対象とした。また同じ時期に受診した発症から1年以内の RA 以外の関節疾患患者98例を特異性検討のための対照群とした。つぎに臨床経過と手関節の X線学的検討には発症から2年以上経過観察できた早期 RA 患者97例を調査対象とした。

臨床経過は CRP, 赤沈値, 関節腫脹, 握力を経時的に観察し, Smyth²⁾ のいう単相型, 多相型, 進行型の3つに分類した。

手関節の X線評価は骨破壊のみられない grade 0 から Mutilans 型の grade V まで6段階にわたる Larsen

表3 発症からの期間別にみた診断率の比較

| 発症からの期間 | 症例数 | 旧基準 (%) | 改訂基準 | |
|---------|-----|---------|---------|---------|
| | | | TF法 (%) | CT法 (%) |
| 3カ月以内 | 28 | 67.9 | 53.6 | 75.0 |
| 6カ月以内 | 36 | 94.4 | 72.2 | 86.1 |
| 9カ月以内 | 31 | 93.5 | 87.1 | 87.1 |
| 12カ月以内 | 17 | 100 | 88.2 | 100 |

調べてみた。3つ以上の関節域に腫脹が認められるが手のX線所見がなく、リウマトイド因子 (RF) が陰性で、手関節と MP 関節の両方に腫脹が認められないために非 RA と分類した5例のうち3例には手の関節以外に足の関節の腫脹が認められた。この3例のうち2例は3カ月以内、1例は6カ月以内の症例であった。RA の定型的X線所見が手よりも足の方に先に出現した症例は5例に認められた。これらはいずれも4カ月以上経過した RF 陽性の症例だった。

そこで CT 法の手のX線所見のカテゴリーを手または足のX線所見に変更し、手関節と MP 関節の腫脹のカテゴリーを手または足の関節のうち2カ所以上の腫脹に代えるか、あくまでも手の関節を重視して少なくとも1カ所は手関節または MP 関節の腫脹、つぎにもう1カ所は手または足の腫脹のあるものとする CT 法改訂案を考えてみた (図2)。特異性を変えずにさらに3例を RA と分類できることが分かった。その結果、表3の3カ月以内の感度は75から82.1%に、6カ月以内の感度は88.9%に上昇した。

一方、特異性に関しては、SLE、乾癬性関節炎や変形性関節症 (炎) などがこの分類基準を満たしていた。そこで1987年改訂基準を使用するにあたっては項目以外にそれぞれの定義を順守する必要がある (表1)。特に RF は定量反応でかつ健常人の5%以下が陽性となるような精度の管理が大切である。また、除外診断項目はなくなったが、初診時に SLE の分類基準、特に血液所見と抗核抗体のスクリーニングは忘れずに履行することが誤診を少なくする意味で大切な点である。

2) 治療成績について

出来るだけ早く疾患修飾抗リウマチ剤 (DMARDs) による治療を行うようにしてきたが、当科での使用の順序は以下の原則にしたがっている。活動性が比較的軽い場合はロベンザリット (CCA) または経口金剤 (AF) から、活動性が高い場合には注射金剤 (GST) から開始し、D-ペニシラミン (D-Pc)、ブシラミン (BCL) の

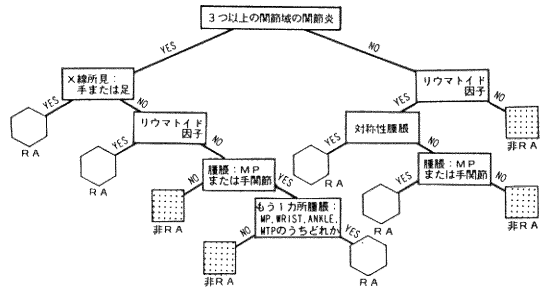


図2 われわれの CT 法改訂案

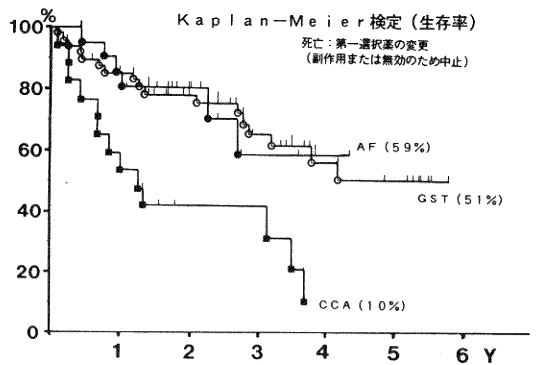


図3 薬剤の変更または中止率とその時期 (Kaplan-Meire 検定)

順で切り替えた。

第一選択薬の内訳は CCA 18.1%, AF 24.5%, GST 51.1%, SH 剤 (D-Pc または BCL) 6.4%であった。副作用や効果がないために切り替えまたは併用した症例は35例で、その第二選択薬の内訳は CCA 8.6%, AF 17.1%, GST 51.4%, SH 剤 25.8%であった。このうち併用群は15例で、はじめに使用した CCA や AF の効果が不十分なために GST を追加した症例である。またステロイド剤の追加は12例 (12.4%) で、その併用の理由は主に橋渡し治療であった。

第一選択薬の継続率を知るために、薬剤を何らかの理由で変更した時点死亡として Kaplan-Meire の生存率を調べてみた。CCA の場合は1年以内に50%が変更されたのに対して、AF と GST は1年の時点で80%が継続中で、4年後でも50%が継続使用されていた (図3)。一方、副作用で中止した時点死亡として生存率をみるといずれの薬剤でも副作用発生率には有意な差を認めなかった (図4)。見方を変えて発症から1年後、2年後、4年後の使用薬剤の推移を見ると、図5のよう

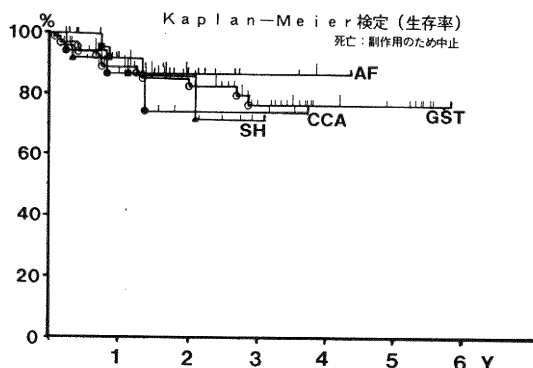


図4 副作用による中止率とその時期 (Kaplan-Meier 検定)

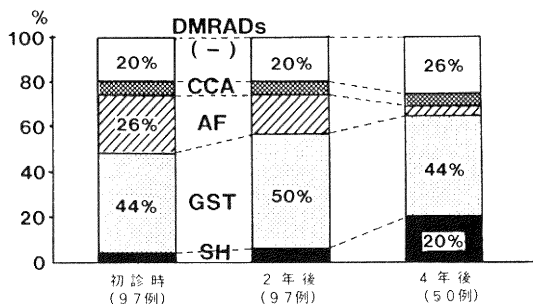


図5 DMARDsの使用比率とその推移

に GSTは常に 40~50%使用され、AF は経年的に減少し、SH 剤が逆に増加していた。また、DMARDs なしも約20%を占めていることがわかる。

このような薬剤使用状況で治療されたこの97例の臨床経過は、単相型31%、多相型61%、進行型8%であった。1972年 Smyth²⁾ は、単相型35%、多相型50%、進行型15%と報告しているの、DMARDs を積極的に早期から使用することで、進行型の割合が減少したと見てよいのかも知れない。

つぎに、この97例の発症から1年以内の初診時のX線所見は grade II 以上の変化を24%に認めた。DMARDs を使用しても、2年後には grade II 以上の変化が60%、4年後には74%と経年的に grade は進行していた。

一方、2年以内に臨床的に寛解に達したと考えられる単相型を調べても、grade II が39%、grade III が2%を占めており、骨破壊の防止は難しいことがうかがえた。

全体には進行して行くが、DMARDs を開始する時期によって成績に差があるかどうか検討するために、発症から6カ月以内に DMARDs を開始した群49例と6カ

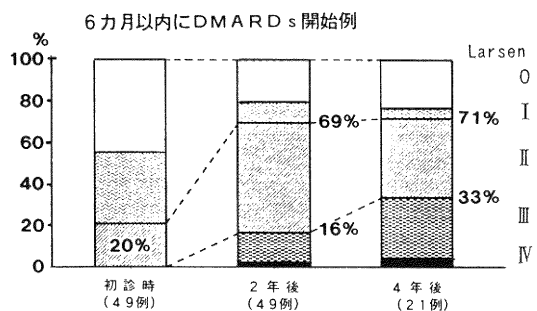
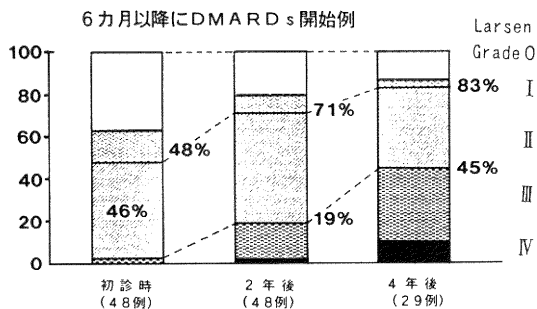


図6 DMARDsの開始時期による比較

月以降に開始した群48例とを比較した(図6)。6カ月以内では grade II 以上の変化は20%に認めるのみであったが、2年後には69%、4年後は71%、grade III の変化は2年後16%、4年後33%となったのに対し、6カ月以降群では、grade II 以上の変化はすでに46%に認められ、2年後には71%、4年後83%、grade III の変化は2年後19%、4年後45%となっていた。したがって、早期に DMARDs を使用した方が骨病変を遅らせる効果を認めるが、その効果は期待したほどのものではないことが分かった。

1986年東ら⁴⁾ は日本リウマチ学会薬効検定施設のうち71施設から登録された200例の早期 RA 患者に対し3群に分けて治療した成績をまとめている。NSAID (N)、GST (G)、D-Pc (P) 群ともに1年以内の関節変化の進行は抑えられなかった。しかし、G、P 群はN群よりも骨びらの発生が少ない傾向にあり、骨変化の進行を遅らせるとしている。

一方、女子医大リウマチ痛風センターの西岡ら⁵⁾ は約5000名の外来患者のうちは5年以上経過観察でした早期 RA 100例を検討し、Larsen 分類 grade II に相当する Steinbrocker の stage II 以上の変化は1年以内では28%、5年以上では83%に認められたと報告して

いる。発症初期から積極的に DMARDs を使用することで、症状を抑えることが出来ても X線変化を防止する事は難しい点でほぼ同じ成績であった。

Lightfoot ら⁶⁾の RA 治療のピラミッド計画にあるように、DMARD の種類が増え、その使用順位も Smyth²⁾の時代に比べてずいぶん変わってきている。しかし、発症早期から NSAIDs に加え 1 種類の DMARD を使用しても十分な効果が見られない例が多いのも事実である。McCarty ら⁷⁾⁸⁾は従来難治例に対して使用してきたシクロフォスファミド (CY)、アザチオプリン (AZ)、マラリア剤による併用化学療法を CY の代わりに少量のメトトレキサート (MTX) を併用することで、その適応を早期例にまで広げようとしているし、Wilske ら⁹⁾は現在使用可能で薬理作用の異なるすべての抗リウマチ剤を併用し徐々に減らしていくという step-down bridge 療法なる考えも登場するに至っている。しかし、GST を初回治療に使用すれば 70% くらいの症例で効果があるのは確かであり、また RA 経過には自然寛解例も認められる。発症初期に多剤併用を行えばどれかの薬剤に反応して寛解率が上がる可能性はあるが、この間の副作用の危険も無視できない。そこで、むやみに多剤投与するのではなく、効果の期待できる薬剤、すなわち種々の DMARDs に対する反応性を *in vitro* で前もって検査し、very response の薬剤を見つけ、これらをうまく組み合わせて使用する方向へ研究をすすめるべきであろう。

われわれは、RA の早期診断基準として手だけを重視したフロチャートの中に足関節と MTP の関節炎と足の X線所見を追加することで特異性を変えずに感度をあげることが出来る CT 法の改訂案を提案した。しかし、この改訂案も関節炎の発症をもって早期 RA と分類しているわけで、早期治療といっても関節炎が発症してから DMARDs を使用していることになる。早期 RA の前に免疫異常のみの subclinical RA の時期があるわけで、関節炎発症前に治療する方向に進まなければ X線変化を防止することは無理なのかもしれない。今後さらに超早期診断とでもいうべき基準へ向けて研究を続けなければならない。

参 考 文 献

- 1) Arnett, F.C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A., et al.: The American rheumatoid association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, **31**: 315~324, 1988.
- 2) Smyth, C.J.: Therapy of rheumatoid arthritis. A pyramidal plan. *J. Appl. Med.*, **51**: 31~39, 1972.
- 3) Larsen, A.: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radio. Diag.*, **18**: 481~491, 1977.
- 4) 東 威, 菅原幸子, 前田 晃, 他: 早期慢性関節リウマチに対する金, D-P および非ス剤の長期比較臨床試験—1年間の評価. *リウマチ*, **26**: 200~209, 1986.
- 5) 西岡久寿樹: 初期 RA の病態について. (廣畑編) 第2回 RA 早期診断研究会. 38~43, ライフサイエンス・メディカ, 東京, 1990.
- 6) Lightfoot, Jr. R.W.: Treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions* (McCarty, D.C. ed.), 11st. edition, 772~782, Lea and Febiger, Philadelphia, 1989.
- 7) McCarty, D.J. and Carrera, G.F.: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathiopryine, and hydroxychloroquine. *JAMA*, **248**: 1718~1723, 1982.
- 8) Csuka, M.E., Carrera, G.F. and McCarty, D.J.: Treatment of intractable rheumatoid arthritis with combined cyclophosphamide, azathiopryine, and hydroxychloroquine. A follow-up study. *JAMA*, **255**: 2315~2319, 1986.
- 9) Wilske, K.R. and Healey, L.A.: Remodeling the pyramid. A concept whose time has come. *J. Rheumatol.* **16**: 565~567, 1989.

司会 羽生先生, どうもありがとうございました。では、今回は、一番最後にディスカッションまとめる事に致しまして、では次に、第2席、村澤先生、お願い致します。