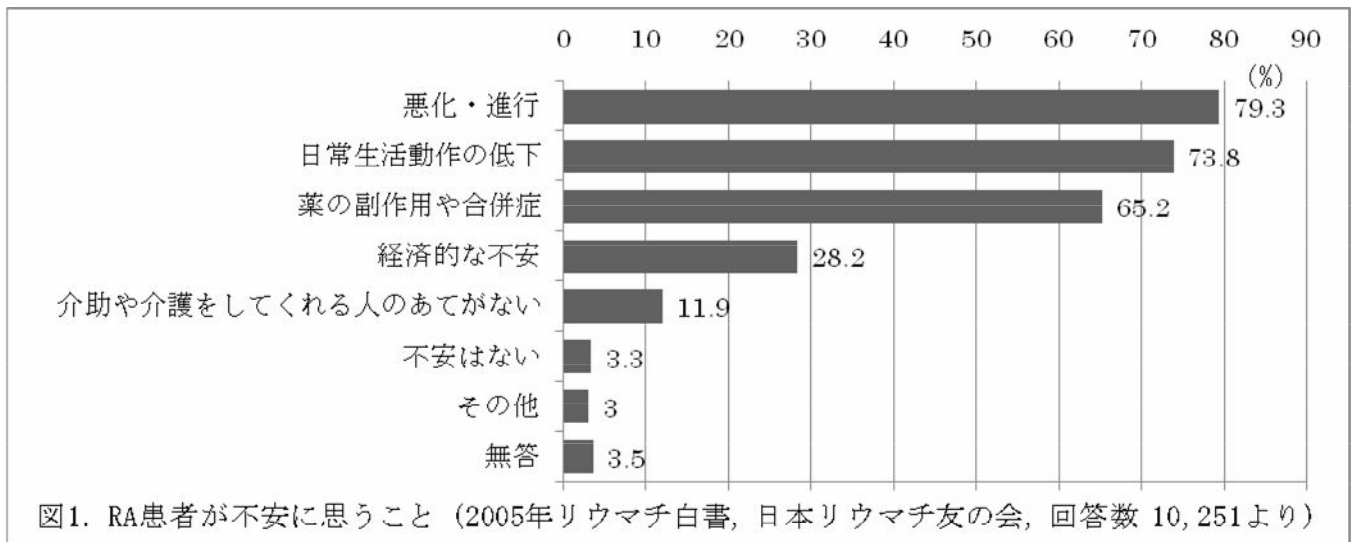


RA 外来診療の基本とコツ

宮原寿明 九州医療センター整形外科・リウマチ科
(2009年、第10回博多リウマチセミナー)

1. リウマチ患者への対応で注意すべきこと¹⁾

『2005年リウマチ白書』(日本リウマチ友の会)によれば、RA患者が不安なこととして、「悪化・進行」、「日常生活動作の低下」、「薬の副作用や合併症」が三大不安としてあげられている。次いで「経済的な不安」が増加してきており、医療費助成制度の後退や高薬価の新薬の影響によるものと思われる(図1)。RA患者がつかないこととしては、「何かにつけ人手を頼むとき」、「激しい痛みがあり、治らない」、「冠婚葬祭、近所付き合いができない」よりも少ないが、「変形が進んで、じろじろ見られる」、「周囲の人たちの無理解」、「家族の無理解」など、周囲へ受け入れてもらえない不満もかかえている。慢性、難治性のイメージが強いRA患者では総じて神経症的傾向やうつ傾向が多く、RA治療に関わる医師はこの点を十分に認識して、RAという疾患ではなく、RAに罹患したRA患者という人を治療するという心構えを忘れてはならない。



RA患者の持つ不安に対する対応策として、①医師(主治医)との信頼関係を築く、②患者にRAの正しい知識をもってもらい、③個々のRA患者にきめ細やかな対応をすることが重要である(表1)。

表1. RA患者の不安に対する対応策

医師(主治医)との信頼関係の構築	患者の話をよく聞き理解を示す
	RA予後に対する希望を失わせない
	不用意な言葉をつつしむ
	新薬治療への取り組み姿勢を示す
患者にRAの正しい知識をもってもらい	RA患者の一部のみが予後不良である
	RA治療は今や寛解が可能となった
	次々と強力な抗リウマチ薬が開発中
きめ細かい患者対応	よく診察してその患者の有利な点を見出し強調する
	日常生活指導をよく行って安心させる
	その患者のRAの悪い点についてはきちんと対応策を示す

2. 初診時に必要な問診と検査²⁾

初対面の挨拶や医師の自己紹介が終わったら問診になるが、この場合、問診と同時に視診、触診もおこなうと効率的である。

問診内容：①主訴、②発症関節、③発症時期、④現症、⑤治療歴、⑥家族歴、⑦既往歴、合併症

問診と診察が終了したら、その時点での診

断、鑑別診断をして、必要な血液・尿検査、X線検査を行う（表2）。検査前に、これらの検査の必要性について説明が必要である。早期リウマチの場合は家族歴の有無が参考になるので、かならず問診する。既往歴・合併症は抗リウマチ剤、ステロイド剤やNSAIDsの選択に大いに関係するので、必ずチェックが必要である。特に肺疾患（結核、間質性肺炎、慢性気管支炎、喘息）、肝疾患（B型、C型肝炎）、腎疾患、上部消化管疾患（胃潰瘍、胃炎）が重要であり、他に高血圧、高脂血症、糖尿病、心疾患も必ず問診して合併しているかをカルテに記入しておく。したがって、初診時には胸部X線検査、KL-6、HBs抗原、HCV抗体、血糖、HbA1cなどの血液検査、血圧測定などが必要になる場合がある。

表2. 初診時に必要な検査

X線検査	手・足部に加えて症状のある関節部位 (胸部X線検査)
血液検査	リウマトイド因子（抗CCP抗体） 炎症マーカー 赤沈 CRP MMP-3 末梢血 白血球数と分類、赤血球数、Hb値、血小板数 腎機能 BUN、クレアチニン、尿酸 肝機能 AST、ALT、ALP、（HBs抗原、HCV抗体） その他 総タンパクとアルブミン、総コレステロール 血清鉄、CPK、Na、K、Cl、Ca （血糖、HbA1c） （KL-6）
尿検査	タンパク、潜血、糖、ウロビリノーゲン
（血圧測定）	

3. 初診時の検査結果説明、診断と治療²⁾

クリニックでは血液検査が外注になるので、当日は結果が出ず、X線検査のみの説明になる。病院でも抗CCP抗体など外注であったり、検査結果が出るのに時間がかかるため、やはりX線検査のみの説明になることがある。RAではLarsenのgrade分類やSteinbrockerのstage分類などの説明写真を用意しておく、患者の理解が容易である。診断には、腫脹・疼痛関節、米国リウマチ学会RA分類基準や日本リウマチ学会早期診断基準を患者と一緒にチェックしていくことが大事であり、患者にRAの診断を納得してもらいやすい。RA分類基準は早期RAを対象にしたものではなく、この基準は早期RA症例には感度が低い。早期RAを診断する手段として、最近抗CCP抗体やMRI、超音波などの画像診断が注目されている。しかし、画像診断はいつでも受けられるものではなく、再現性に乏しいとの指摘もある。RAの診断は患者の訴えと理学所見に基づいて行うことがあくまで

基本であり、患者の訴えに耳を傾けるとともに、理学所見の取り方の習熟を怠ってはならない。
検査結果が出揃ってから本格的な治療方針の決定や変更がなされるが、その前にも、①前医の薬物治療を継続、症状悪化があれば、ステロイド剤や抗リウマチ剤の増量をおこなう。

表3. RA患者の日常生活の注意点

①関節の保護（無理な動作を避ける、椅子やベッドの使用、窮屈な靴を避けるなど）
②体調の管理（過労、睡眠不足を避けるなど）
③精神的、肉体的ストレスの回避
④バランスのよい食事

②早期リウマチで未治療なら、NSAIDsでのみで様子を見るが、合併症の無い比較的若い患者や、前医の検査結果を持ってきた患者には初診時から抗リウマチ薬を投与することもある。

③リウマチ症状が強い患者や症状が悪化している患者では、初診時に今ある痛みを軽減してあげる処置が必要となる。方法として、強力な鎮痛剤であるジクロフェナック Na の坐剤投与、ステロイド剤の関節内注入、ステロイド剤の経口投与などがある。また、よく患者から質問を受ける日常生活の注意点も忘れず指導しておく(表 3)。

4. 再来診療体制²⁾

RA 患者は必ず定期的な通院が必要であるので、なるべく患者の負担にならない再来診療体制が求められる。患者が求める診療体制は①待ち時間が短いこと、②病状の悪化・急変にすぐ対応してもらえること、③十分な病状説明や、薬の効果・副作用説明を受けられること、④主治医がリウマチ専門医で、かつ同一の医師に診てもらえること、⑤整形外科医と内科医との連携が十分行われること、⑥必要な時に入院加療ができることなどである。再来は診療時間を予約制にして診療時間を確保する以外に、予約外や急変患者を受け付けられる工夫も必要である。診療所からの病診連携がスムーズにいくためには、日頃から地域のリウマチ専門病院と医師同士のつながりを持っておくことも重要である。

5. 病状管理²⁾

1) 疾患活動性評価と再来周期

再来毎のリウマチ病状を正確に把握して、治療方針の継続または変更を決めることが、リウマチ治療の基本となる。疾患活動性の評価には、血沈、CRP、疼痛・腫脹関節数の増減、患者の自己評価などが用いられるが、最も病状を反映して実用的なのは患者の改善度評価である。ACR コアセットは一般臨床では煩雑すぎるし、DAS28 が比較的簡便であるが、すべての患者に用いるのは大変な作業である。これらの評価法は学術的データの欲しい新規抗リウマチ薬や生物学的製剤に限り、日常診療では、CRP、患者評価、関節所見から総合的に評価すれば十分である。再来の周期は症状安定期では 4 週から 12 週で、MTX とレフルノミドは副作用の管理から可及的に 4 週間隔とする。しかし、不安が強い例や症状不安定期、抗リウマチ薬投与開始直後 3 ヶ月以内などでは、2 週毎や 4 週毎になる。

2) 長期的な病状管理

長期通院患者では、長期間の病状管理が必要となる。使用した抗リウマチ薬の期間や副作用などの薬物使用歴の他、手術歴、X 線検査歴、骨塩量検査歴、入院歴、骨折などの合併症歴などを記録し、すぐ解るように整理しておくといよい。紙ベースでは整理が大変であるが、近藤リウマチ・整形外科クリニックで用いている「リウマチ診療用コンピュータシステム」では、炎症マーカーと治療薬との関係が一覧でき、短期、中長期の病状変化が容易に把握できる。また、X 線検査歴、手術歴、ACR コアセット、DAS が入力できるよう、人体図、MHAQ、VAS なども入力可能となっている。今後、医療機関で普及が見込まれる電子カルテにリウマチ診療システムを組み込むことも必要であろう。

6. RA 活動性の評価法

1) Disease Activity Score (DAS), DAS44 (表 4)

RA 患者の疾患活動性を考える場合、1 つの変数で表現することは困難であり、臨床検査値、理学所見、患者自身の評価などを総合的に評価する必要がある。Disease activity score (DAS) は、関節所見、ESR、患者による全般的健康状態 (VAS) を複合的に用いて算出する疾患活動性指標として、オランダの Nijmegen 大学病院で開発され、1990 年に発表された³⁾。

・DAS 設定の背景と方法

疾患活動性を評価するための候補因子 18 項目について多変量解析がおこなわれ、最終的に選ばれた因子は、

①Ritchie Articular Index、②腫脹関節数、③患者による全般的健康状態(VAS)、④ESRであった。さらに重回帰分析がおこなわれ、疾患活動性を最もうまく説明する係数が設定された。

Ritchie Articular Index：各関節の圧痛を0から3までの4段階に評価する⁴⁾。

0：not tender、+1：tender、+2：tender and winced、+3：tender, winced and withdrew

Winced：たじろぐ、痛みで顔をしかめたり、表情をくもらせる。Withdrew：手をひっこめる。

・対象関節

顎関節、頸椎、胸鎖関節、肩鎖関節、肩関節、肘関節、手関節、MCP関節、PIP関節、股関節、膝関節、足関節、距踵関節、中足根(midtarsal)関節、MTP関節

頸椎、股関節、距踵関節、中足根関節は他動運動痛をみる。

・疾患活動性の定義

High disease activity

① DMARDs 治療を開始、もしくは②ある DMARDs が無効なためにその薬剤を中止する状態

Low disease activity

① 寛解のために DMARDs を中止、②ある DMARDs 治療を1年以上継続、もしくは③DMARDs 治療をこの1年以上開始しない状態

Low disease activity の患者群の75%タイルに相当する DAS 値：2.4

High disease activity の患者群の75%タイルに相当する DAS 値：3.7

これらをもとに疾患活動性を定義

Low activity：DAS \leq 2.4 moderate activity：2.4<DAS \leq 3.7 high activity：DAS>3.7とした。また、その後の検討で、DAS<1.6をACRの寛解と同等であると定義した(表6)。

疾患活動性の改善基準に関しては、DASの測定誤差0.6の2倍であるDAS1.2以上の改善を統計学的に有意な改善としている。そして、治療後の疾患活動性との組み合わせでgood、moderate、no responseが定義されている(表5)。

2)DAS28

OriginalのDASにおける評価関節は44関節と多く、関節の圧痛評価もRitchie articular indexを用いており煩雑であったが、その後評価関節を28関節に絞り、圧痛はその有無だけを評価するDAS28が提唱された⁵⁾。足、足趾関節の評価を省略している点が最大の特徴であるが、これに関しては異論も多い。

DAS28の疾患活動性基準はDASの場合と同様に設定されたと考えられ、

Low activity：DAS \leq 3.2 moderate activity：3.2<DAS \leq 5.1 high activity：DAS>5.1とした。また、DAS<2.6をACRの寛解と同等であると定義した(表6)。あわせてEULAR改善基準も設定された(表5)。

表4. 各DASの計算法

DAS(4)	0.54X $\sqrt{}$ (RAI)	+0.065X(SJC44)	+0.33Xln(ESR)	+0.0072XGH
DAS(3)	0.54X $\sqrt{}$ (RAI)	+0.065X(SJC44)	+0.33Xln(ESR)	+0.22
DAS-CRP(4)	0.54X $\sqrt{}$ (RAI)	+0.065X(SJC44)	+0.17Xln(CRP+1)	+0.0072XGH+0.45
DAS-CRP(3)	0.54X $\sqrt{}$ (RAI)	+0.065X(SJC44)	+0.17Xln(CRP+1)	+0.65
DAS28(4)	[0.56X $\sqrt{}$ (TJC28)	+0.28X $\sqrt{}$ (SJC28)	+0.70Xln(ESR)]	+0.014XGH
DAS28(3)	[0.56X $\sqrt{}$ (TJC28)	+0.28X $\sqrt{}$ (SJC28)	+0.70Xln(ESR)]	X1.08+0.16
DAS28-CRP(4)	0.56X $\sqrt{}$ (TJC28)	+0.28X $\sqrt{}$ (SJC28)	+0.36Xln(CRP+1)	+0.014XGH+0.96
DAS28-CRP(3)	[0.56X $\sqrt{}$ (TJC28)	+0.28X $\sqrt{}$ (SJC28)	+0.36Xln(CRP+1)]	X1.10+1.1

RAI:Ritchie Articular Index による圧痛の点数、SJC44:44 関節による腫脹関節数、SJC28:28 関節による腫脹関節数、TJC28:28 関節による圧痛関節数、ESR : 赤血球沈降速度(mm/hr)、CRP : C-反応性蛋白(mg/l) (mg/dl ではない!)、ln : 自然対数、GH : 患者による全般的健康状態。ACR コアセットの患者による疾患活動性の全般的評価と同一とみなしてよい。

表 5. DAS、DAS28 による EULAR 改善基準

現在の DAS	現在の DAS28	ベースラインからの DAS/DAS28 の改善度		
		$\Delta > 1.2$	$0.6 < \Delta \leq 1.2$	$\Delta \leq 0.6$
DAS ≤ 2.4	DAS28 ≤ 3.2	good response	moderate response	no response
$2.4 < \text{DAS} \leq 3.7$	$3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1$	moderate response	moderate response	no response
DAS > 3.7	DAS28 > 5.1	moderate response	no response	no response

表 6. DAS、DAS28 による寛解基準

DAS	DAS28
< 1.6	< 2.6

3) CRP を用いた DAS28 (DAS28-CRP)

その後、ESR の代わりに CRP を用いて算出する DAS28-CRP が DAS ホームページ上に発表され、評価に際しては DAS28-ESR と同じ評価基準（疾患活動性、EULAR 改善基準）を用いることとされている。しかし、DAS28-CRP を DAS28-ESR と同じ基準で評価すると、DAS28-CRP は疾患活動性を過少評価するとともに、活動性改善度を過大評価する可能性が示唆されている（表 7, 8）⁶⁾⁷⁾。

表 7. DAS28-ESR と DAS28-CRP の平均値の比較

	DAS28-ESR	DAS28-CRP	
Fransen, EULAR 2003	4.38 \pm 1.47	4.41 \pm 1.27	334 例, 相関係数 0.94
Matsui, Ann Rheum Dis 2007	4.25 \pm 1.31	3.52 \pm 1.24	3073 例, p < 0.0001
Bathon, Ann Rheum Dis 2005	6.29 \pm 1.16	5.97 \pm 1.05	Early RA, 547 例
Soubrier, J Rheumatol 2006	2.89 \pm 1.00	2.67 \pm 0.84	Stable RA, 110 例
Soubrier, J Rheumatol 2006	4.73 \pm 1.18	4.44 \pm 1.08	Active RA, 94 例

表 8. iR-net, NinJa データベースによる RA 患者 3073 例における DAS28-ESR と DAS28-CRP の比較

	DAS28-ESR	DAS28-CRP
平均値 \pm SD	4.25 \pm 1.31	3.52 \pm 1.24
Remission (< 2.6)	9.7%	22.9%
High activity	27.4%	11.6%

CRP は急性期反応蛋白として迅速に変化し、鋭敏に炎症を反映する。ESR は赤血球数、 γ グロブリンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白量をはじめ、さまざまな要因に影響され、変化の迅速性に乏しいが、広く RA 全般の変化を捉えているとも考えられる。DAS28-ESR と DAS28-CRP は表現しているものが別物として扱うべきである。評価に際しては、ESR か CRP のどちらか一方を使用し、同一シリーズ、同一患者で混在しないようにすればよい。また、ESR、CRP の両者を計測しておくのもよい⁷⁾。

7. RA の診断・予後予測に必要な検査 - リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、MMP-3 について

1) リウマトイド因子 (Rheumatoid factor; RF) は、RA 患者の血清の約 80%に検出され、健常人では 5%以下であるので、RA の診断に有用である。しかし、RA であっても RF 陰性の患者が 20%おり、健常人でも高齢者には RF 陽性者の頻度が高い。さらに、慢性感染症、ウイルス感染、慢性肝炎、肝硬変、サルコイドーシス、RA 以外の膠原病など免疫グロブリンの上昇する疾患では陽性になりやすいので注意が必要である。しかし、RF が予後予測因子として大きな意義を持っていることは周知の事実である。RF は疾患活動性とも関係し、完全に活動性が消失すると RF も低下したり消失する傾向がある。初診はもちろんであるが、経過中にも測定する価値はある。

2) 抗 CCP 抗体は 2007 年 4 月に保険収載された。特に RA の早期診断の指標として有用であると考えられる。日本人の早期 RA を対象として実施された検討では、抗 CCP 抗体の感度は 87.6%、特異度は 88.9%であった。van Gaalen らは、診断基準を満たさない早期関節炎を 3 年間追跡したところ、抗 CCP 抗体陽性例は 93%が診断基準を満たす RA に進行したが、陰性例は 25%しか RA に進行しなかったことを報告している。すなわち、抗 CCP 抗体は、早期で診断基準を満たさない関節炎の診断に有用であるといえる。また抗 CCP 抗体陽性例は関節破壊の進行が早いといわれており、早期に治療を開始する必要がある。RF の力価は治療により変動するが、抗 CCP 抗体価は変動しないという。このため、陽性が確認されれば、その後は反復して測定する必要はないとされている。

3) MMP-3 は増殖した滑膜細胞から産生され、軟骨破壊に大きな役割を演じている。血清 MMP-3 濃度は増殖滑膜の量を反映しており、早期例では、MMP-3 濃度が高いほど関節破壊の進行が早いと考えられる。ただし、MMP-3 は乾癬性関節炎やリウマチ性多発筋痛症などでも高値を示すことがあるので、RA 診断の特異度は低い。治療に反応するので、臨床効果の判定に有用である。またステロイドにより上昇するので注意が必要である。保険上可能なら月 1 回、通常は 2~3 ヶ月に 1 回、測定するとよいと思われる。

文献

- 1) 近藤正一. 病名を聞いて落ち込んでいる患者に前向きになってもらうには. リウマチのすべて. 患者と家族への説明のポイント. 日本リウマチ実地医学会編. プリメド社 2007; 100-104.
- 2) 近藤正一. リウマチ診療のコツ. 日本リウマチ財団ニュース. 2006; 76-78.
- 3) Van der Heijde DMFM, Van't HOF MA, Van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-920.
- 4) Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968; 147: 393-399.
- 5) Prevoo ML, Van't HOF MA, Kuper HH et al. Modified disease activity score that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44-48.
- 6) Matsui T, Kuga Y, Kaneko A et al. Disease Activity Score 28(DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1221-1226.
- 7) 松井利浩. DAS 評価の注意点. *Frontiers in Rheumatology \$ Clinical Immunology* 2008 ; 2 : 20-26.