

# 診断未確定関節炎(UA)の診断と治療について

福田 孝昭 久留米大学医療センター・リウマチ膠原病センター  
(2010年、第11回博多リウマチセミナー)

## はじめに

診断未確定関節炎(undifferentiated Arthritis : UA)は、一般的な臨床検査と身体診察では確定診断に至らない関節炎である。関節リウマチ(RA)は、このUAの段階を経てアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology : ACR)1987年改訂分類基準を満たすRAに進展すると考えられているが、UAの約40~50%は自然寛解するとされ、RAに進展するUAは約30~40%であることがわかつた<sup>1)</sup>。RAの治療は、抗リウマチ薬(DMARDs)使用の開始が早ければ早いほど、その有効性が高いことがわかつている。このUAからRAへの進展を類推することが可能であれば、早期に薬物療法の開始が可能である。いかに早く、UAがRAに進展するかを予測し、抗リウマチ薬を開始するか、などの薬剤を選択するか考えてみたい。

## UAからRAへの進展

UAからRAへの進展を予測スコアとして表す方法が2007年A&R<sup>2)</sup>に掲載され、2008年その検証の論文<sup>3)</sup>が同誌に発表された。前者は、Leiden大学のEarly arthritis clinicコホートからの報告で、対象は570人のUAである。多くの背景因子を1年後のRAへの進展を予測する因子として、年齢、性別、関節炎の分布など取り上げ、多変量解析で評価し、総計をスコアで表すこととした(表1)。UA各個人を各因子でスコア化し計算したのち、このスコアを、1年後RAに進展した群と1年後RAへの非進展群でのスコアを検討してみた(表2)。その度数分布から、8点以上はRAへ進展(positive predictive value: PPV)の可能性が84%、6点以下はRAに非進展(negative predictive value: NPV)の可能性が91%と良好な進展予測分別が可能であった。翌年、英国、ドイツ、オランダのUA患者を対象として、この予測法が正しいか否かの検証報告がなされ(表3)、その報告では、朝のこわばりの時間を前者のVASで表すのではなく、持続時間でスコア化したが、基本的には同様で、総計が前者は14点と後者は13点ではあるが、いずれも8点以上と6点以下で分けても、RA進展への可能性はほとんど同様であった。異なった国で、違ったコホートを対象として行われた検証がほとんど同じであったことから、UAからRAへの進展を予測する手段として、このスコア化することは、有用なツールであることが示された。

表1. RAに進展するUAの予測スコア:UA 570症例の多変量解析

エンタリー時の項目(変数)	予測スコア
1. 年齢(歳)	歳×0.02 実数値
2. 性別	女性 1
3. 関節炎の分布	手指関節炎 対称性関節炎 上肢関節炎 上下肢関節炎 個別に加算
4. 朝のこわばり(100-mm VAS)	26-90mm >90mm 1 1.5 いずれかを加算
5. 圧痛関節数	4-10関節 ≥11関節 0.5 1 いずれかを加算
6. 肿脹関節数	4-10関節 ≥11関節 0.5 1 いずれかを加算
7. CRP(mg/dl)	0.5-5.0mg/dl ≥5.1mg/dl 0.5 1.5 いずれかを加算
8. リウマトイド因子	陽性 1
9. 抗CCP抗体	陽性 2
総計	14 点

Van der Helm-van Mil AH, et al: Arthritis Rheum 56:433-440, 2007.

表2. UA 570症例の予測スコアの分布

予測スコア	RAに進展しなかった 387症例の分布人数(%)		RAに進展した 175症例の分布人数(%)
	0	1	
0	1 (100)	0 (0)	0 (0)
1	8 (100)	0 (0)	0 (0)
2	42 (100)	0 (0)	0 (0)
3	58 (100)	0 (0)	0 (0)
4	78 (93)	6 (7)	6 (7)
5	73 (85)	13 (15)	13 (15)
6	63 (74)	22 (26)	22 (26)
7	37 (49)	38 (51)	38 (51)
8	16 (33)	33 (67)	33 (67)
9	6 (14)	36 (86)	36 (86)
10	5 (23)	17 (77)	17 (77)
11	0 (0)	8 (100)	8 (100)
12	0 (0)	1 (100)	1 (100)
13	0 (0)	1 (100)	1 (100)
14	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Van der Helm-van Mil AH, et al: Arthritis Rheum 56:433-440, 2007.

表3. 改変予測スコア(13点)での6点(NPV:RAに進展しない), 8点(PPV:RAに進展)の検証

	検証コホート(288症例)				
	オリジナルコホート (570症例)	Birmingham (99症例)	Berlin (155症例)	Dutch PROMPT (34症例)	検証コホート総計 (288症例)
NPV:スコア <sup>26</sup> (%)	<b>89</b>	<b>83</b>	<b>83</b>	<b>86</b>	<b>83</b>
PPV:スコア <sup>28</sup> (%)	<b>82</b>	<b>100</b>	<b>93</b>	<b>100</b>	<b>97</b>
6<スコア<8 (%)	<b>24</b>	<b>27</b>	<b>22</b>	<b>24</b>	<b>24</b>
AUC(SEM)	<b>0.88</b> (0.015)	<b>0.83</b> (0.041)	<b>0.82</b> (0.037)	<b>0.95</b> (0.031)	<b>0.84</b> (0.024)

Van der Helm-van Mil AH, et al: Arthritis Rheum 58:2241-2247, 2008.

### 早期リウマチの診断

前記の方法で、RAへの進展を予想可能とはなったが、一方で早期にRAを診断する方法も重要である。多くの早期診断基準法があるが、日本のものをいくつか紹介する。山前らは、厚生省研究班早期RAの診断基準案を、1988年に発表し（表4）<sup>4)</sup>、全国多施設での検討で有用性が確認された。また、日本リウマチ学会でも山本らにより、早期慢性関節リウマチの診断基準が1994年作成された（表5）<sup>5)</sup>。両者はいずれも1986年ACRの分類基準を基本として作成されている。

表4 厚生省早期慢性関節リウマチ診断基準（山前）

1) 朝のこわばり 15分以上(≥1週)
2) 3つ以上の関節域*の腫脹**(≥1週)
3) 手関節またはMCPまたはPIPまたは足関節またはMTPの腫脹**(≥1週)
4) 対称性腫脹**(≥1週)
5) リウマトイド因子
6) 手または足のX線変化、軟部組織紡錘状腫脹と骨委縮、または骨びらん
以上の6項目中、4項目以上あてはまればRAと分類（診断）してよい

除外項目：全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、Behcet病、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎

山前邦臣ら:リウマチ:38:206-1998

表5 日本リウマチ学会による早期RAの診断基準

1. 3関節以上の圧痛または他動運動痛
2. 2関節以上の腫脹
3. 朝のこわばり
4. リウマトイド結節
5. 血沈20mm以上の高値またはCRP陽性
6. リウマトイド因子陽性

以上6項目中3項目以上を満たすもの

この診断基準に該当する患者は詳細に経過を観察し、病態に応じて適切な治療を開始する必要がある。

山本純己ら:リウマチ:34:1013-1018,1994

早期診断基準の感度・特異度に関する報告があるので紹介しておく（表6）<sup>6)</sup>。一方、江口らは、単純X線では異常を認めない早期でも、MRIや超音波は明瞭に関節病変を検出し得ることから、自己抗体と手指関節造影MRI所見を組み合わせて、UAからRAへの進展を推測し、早期診断基準を作成した<sup>7)</sup>。表7に示すが、特に、抗CCP抗体もしくはIgM-RFと骨髓浮腫が陽性の場合、1年後のRAへの進展は100%であるとしている。

表6 早期RAに対する診断基準の感度・特異度

	1987年ACR新基準	厚生省 早期RA基準(山前)	日本リウマチ学会 早期RA基準
感度	71.1%	88.9%	95.6%
特異度	100%	93.3%	77.8%

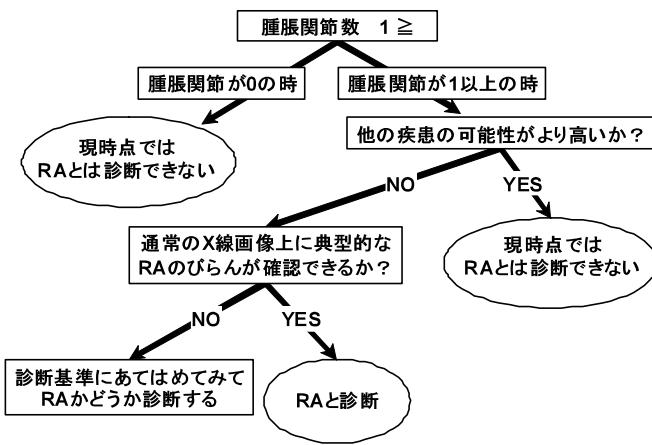
(鳥取大学 山本哲章ほか:第41回日本リウマチ学会総会、1997年、名古屋)

山前邦臣ら:リウマチ:38:2061998

Tamai M, et al: Arthritis Rheum 61:772-778, 2009.

昨年、詳細は論文とはなっていないが、関節リウマチに対するACR/EULARの予備診断基準が発表された(図1.表8)。この診断基準作成の目的は、(1)できるだけ早期からRAを診断し、(2)メトトレキサートを開始することによって、(3)関節破壊の阻止を行うことを目的としている。関節リウマチの定義に関するコンセンサスとしては、(1)炎症性滑膜炎があり、持続性関節炎あるいは、骨びらんを来す確率がきわめて高く、治療的介入が必要な症例 (2)滑膜炎を来す他の病態を除外すること。すなわち、早期 ERA でかつ MTX 導入が必要な症例を同定することを目的としている。

図1. 診断未確定関節炎の診断



#### UA(早期 RA)に対する治療

前記、ACR/EULAR の診断基準は、MTX 投与を前提として考えられており、MTX 投与が基本とされていることは間違いない。確立された RA に対する治療は、2008 年 ACR より Recommendation が発表されているので参考にされたいが、診断未確定関節炎(Probable RA)110 例に対し、MTX とプラセボの効果を比較した PROMPT 試験では<sup>8)</sup>、MTX を投与した場合 1 年間では RA への進展症例は少なく、特に抗 CCP 抗体陽性例ではプラセボ群の 80% が RA に進展したの

表7. 自己抗体と手指関節造影MRIを用いるUAからRAへの進展予測

1. 抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF が陽性
2. 両側手指関節造影MRIで対称性滑膜炎陽性
3. 両側手指関節造影MRIで骨髓浮腫もしくは骨浸食が陽性
A これら3項目の中で、2項目以上が陽性の場合、1年後にはRAに進展すると予測する(Nagasaki score).
感度 特異度 PPV NPV 正確度
68.0% 75.9% 79.7% 63.0% 71.3%
B そのなかでも、特に、抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF と骨髓浮腫が陽性の場合、1年後の RAへの進展(PPV)は 100% であった。

表8. 2009年ACR/EULAR診断の新基準

合計6点以上 :RA確定例 (definiteRA)と診断	
※用語の定義	
中・大関節 : 手関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節。	
小関節 : MCP関節、PIP関節、第2～第5MTP関節、第1IP関節、手関節。	
血清学的因子 RF、ACPAともに陰性 RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で低力値 RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で高力値	
0点 1点 2点 3点	
少なくとも1つ以上の小関節領域に 10個を超える腫脹または疼痛関節あり	
5点	
血清学的因子	
RF、ACPAともに陰性 RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で低力値 RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で高力値	
0点 2点 3点	
滑膜炎持続期間 <6週 ≥6週	
0点 1点	
炎症マーカー CRP、ESRともに正常 CRP、ESRのいずれかが異常	
0点 1点	
滑膜炎持続期間 評価実施時に存在する滑膜炎に関して、患者自身の報告に基づく滑膜炎症状(疼痛、腫脹、圧痛)の持続期間。	
炎症マーカー 正常/異常の基準値は各施設で採用しているものに準ずる。	

表9. 超早期と早期関節リウマチへの抗リウマチ薬の使用

DMARD	At baseline=DMARD開始時				3年目			
	VERA1 (n=20)	量 (平均, mg)	LERA (n=20)	量 (平均, mg)	VERA1 (n=19)	量 (平均, mg)	LERA (n=18)	量 (平均, mg)
SASP	9	2000	8	2000	6	2000	4	2500
MTX	5	7.5	8	7.5	8	15	6	20
CQ	5	250	4	250	4	250	2	250
CQ+MTX	1	250+12.5			1	250+10	1	250+25
CyA+MTX							1	200+20
SASP+MTX							1	3000+15
Leflunomide							3	20

At 1month from DMARD start.

VERA: very early RA

LERA: late early RA

Rheumatology 43:906-914, 2004

に対して、MTX 投与群では、RA に進展したのは 20%であった。また、MTX 投与群では、関節破壊が進展しなかったと報告している。このことは、MTX 投与は RA 発症を阻止できる可能性をも期待させるものである。MTX しか有効ではないのかという点で、興味深い Nell らの報告もある<sup>9)</sup>。発症 3 ヶ月以内の超早期 RA (VERA) と発症 1 年以内の早期リウマチ (LERA) 各 20 例について DMARDs の効果をみた報告である（表 9、図 2, 3）。投与された DMARDs は、MTX と SASP であるが、VERA では容量こそ増加したが、ほとんど薬物変更がないのに対し、LERA では薬剤が変更されているのが目立つ。有効性に関しては、DAS28 ならびに ACR20, 50, 70 いずれをみても、VERA が有効性が高いことがうかがえる。また薬剤に関しては、SASP でも十分効果が発揮されていることより、日本における推奨度 A の DMARDs でも効果が発揮できる可能性があり、今後の症例集積が必要であろう。

表9. 超早期と早期関節リウマチへの抗リウマチ薬の使用

DMARD	At baseline=DMARD開始時				3年目			
	VERA1 (n=20)	量 (平均, mg)	LERA (n=20)	量 (平均, mg)	VERA1 (n=19)	量 (平均, mg)	LERA (n=18)	量 (平均, mg)
SASP	9	2000	8	2000	6	2000	4	2500
MTX	5	7.5	8	7.5	8	15	6	20
CQ	5	250	4	250	4	250	2	250
CQ+MTX	1	250+12.5			1	250+10	1	250+25
CyA+MTX							1	200+20
SASP+MTX							1	3000+15
Leflunomide							3	20

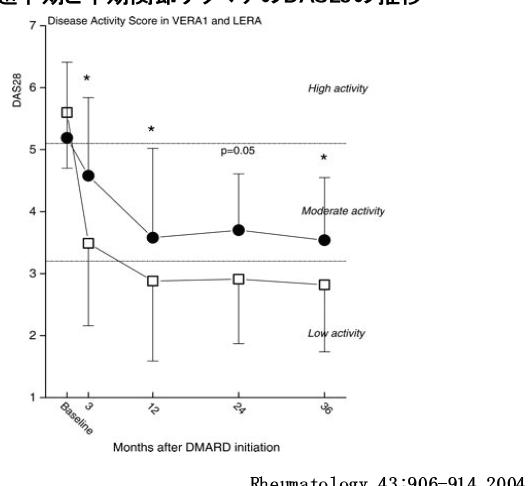
At 1month from DMARD start.

VERA: very early RA

LERA: late early RA

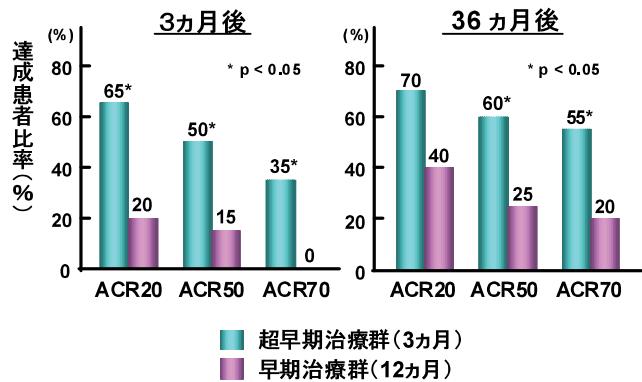
Rheumatology 43:906-914, 2004

図2. 超早期と早期関節リウマチのDAS28の推移



Rheumatology 43:906-914, 2004

図3. 超早期と早期関節リウマチのACR反応率



Rheumatology 43:906-914, 2004

## まとめ

UA の段階で、より RA への進展を予測し、より早く有効な DMARDs を開始することが、リウマチ医に課せられた使命であると考える。

## 参考文献

- 1)Van der Helm-van Mil AH, et al: Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis:remission versus minimal disease activity. *Arthritis Res Ther* 8 : 216, 2006
- 2)Van der Helm-van Mil AH, et al : A prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis : how to guid individual treatment decisions. *Arthritis Rheum* 56 : 433-440, 2007.
- 3)Van der Helm-van Mil AH, et al : Validation of prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis:moving toward individualized treatment decision-making. *Arthritis Rheum* 58 : 2241-2247, 2008.
- 4)山前邦臣：慢性関節リウマチの早期診断基準試案. 日本医事新報 3360 : 43-47, 1998
- 5)山本純己, 柏崎禎夫, 延永正：日本リウマチ学会による早期慢性関節リウマチの診断基準：2. 診断基準の作成. リウマチ 34 : 1013-1018, 1994
- 6)山前邦臣：早期 RA の診断基準の診察上の有用性. b 厚生省研究基準, リウマチ 38 : 206, 1998
- 7)Tamai M, et al : A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61 : 772-778, 2009
- 8)Van Dongen H, et al: Efficacy of Methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis:a double blind randomized,placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 56 : 1424-1432, 2007
- 9)V. P. K. Nell, et al : Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early theumatoid arthritis. Doi:10.1093/rheumatology/keh199, *Rheumatology* 43 : 906-914,2004