

# 新しいRA診断基準と鑑別診断

宮原寿明 九州医療センター整形外科・リウマチ科  
(2011年、第12回博多リウマチセミナー)

## 1. ACR (ARA) 1987 RA 分類基準<sup>1)</sup>

表1. ACR (ARA) 1987 RA 分類基準

基準項目	定義
*1 朝のこわばり	少なくとも1時間以上持続すること
*2 3ヵ所以上の関節炎	医師による3関節領域以上の軟部組織の腫脹または関節液貯留(骨の過増殖のみでは不可)の確認。発症部位は両側 PIP 関節, MCP 関節, 手, 肘, 膝, 足, MTP 関節の14 関節領域であることが多い。
*3 手の関節炎	手関節, MCP 関節, PIP 関節の少なくとも1ヶ所の腫脹。
*4 対称性関節炎	左右同じ部位が同時に罹患していること。PIP 関節, MCP 関節, MTP 関節については完全に対称でなくても可。
5 リウマトイド結節	医師による骨突起部, 伸展筋表面, 傍関節部位の皮下結節の確認。
6 リウマトイド因子	血清リウマトイド因子陽性。正常人で5%以下の陽性率の測定法ならばどの方法でもよい。
7 X線所見の変化	手指, 手関節の正面撮影で, 罹患関節近傍の骨びらんや骨の脱石灰化像を含むX線所見変化。変形性関節症のみでは不可。

[判定] 上記7項目中4項目を満足すればRAと分類する。

[\*]項目1~4は6週間以上継続しなければならない。

2種類の臨床診断がなされた場合でも除外しないこと。

典型的, 確実, 疑いなどの表現は使わない。

ACRの1987年分類基準は, 罹病期間が平均7.7年のRA患者262名から抽出された所見をもとに作成されたため, 早期RAの診断が困難であることが指摘されていた。RAと診断されるまでの期間が長く(6ヵ月で50%, 2年で80%, 5年でようやくほぼ100%), その間に骨破壊が進行することが危惧されていた<sup>2)</sup>。

RAは進行性の疾患であり, 治療介入によって最終形態も変わってくる。1987年分類基準は, 早期未分類関節炎が最終的にRAに伸展するのか, 一過性に終息するのか, それともRA以外の炎症性関節炎に伸展するのか判断するには不十分だった。

また, 1987年分類基準ができて20年以上経過したが, その間にRA診断上抗シトルリン化蛋白抗体が有用であることが明らかになり, これを組み入れた新しい分類基準の必要性が明白となった。

この分類基準ができた後の20年間にRAの治療は大きく進歩した。関節破壊が進行する前の早期に治療開始することによって, このACR1987RA分類基準に合致するような進行した状態にならないようにすることが望まれている。その意味でも, 今回の2010年ACR/EULARのRA分類基準作成が必要であった。

## 2. 厚生省早期関節リウマチ診断基準(厚生労働省研究班 1993)<sup>3)</sup>

表2. 厚生省早期関節リウマチ診断基準

- 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萎縮, 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早期 RA と分類(診断)してよい

\* 14 の関節域すなわち左右それぞれの PIP, MCP, 手関節, 肘関節, 膝関節, 足関節, MTP のほか, 左右の DIP, 肩関節を含む 18 関節域のうち 3 つ以上

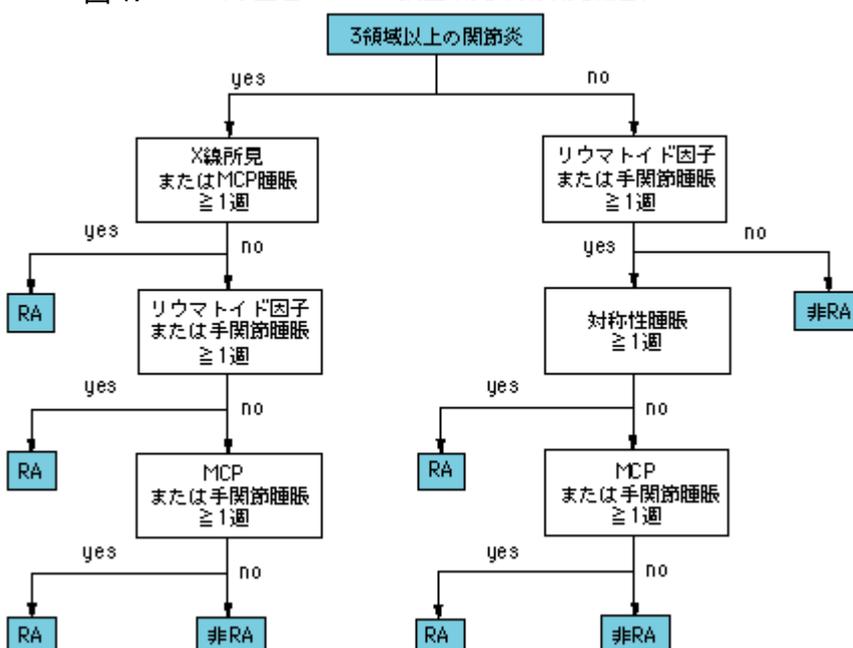
\*\* 関節炎による腫脹であり, 骨過形成による関節腫大ではないこと

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

発症1年以内の早期RAの診断を目的に作成された診断基準である。RAの早期診断が診断期間6週間以内で可能である。この診断基準は、ACR1987RA分類基準に挙げられる1～4の項目について、症状の持続を1週間と短縮している。(1)の朝のこわばりについては15分以上と短くした。また、(2)でみるべき関節の数も増しているのが特徴である。本診断基準は特異度を高めるために除外項目が設定されている。しかし、除外項目に入っている疾患を診断することが、必ずしも容易とは言えない。

厚生省早期関節リウマチ診断基準(CT:classification tree法):早期関節リウマチの診断(フローチャート形式)<sup>4)</sup>  
厚生省研究班による早期関節リウマチ診断基準をもとにして作成されたclassification treeである。

図 1. 早期 RA 診断 classification tree 法 (CT 法)  
(厚生省リウマチ調査研究事業研究報告)



### 3. 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(1994)<sup>5)</sup>

表3. 日本リウマチ学会による早期関節リウマチの診断基準

- 
- 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) 赤沈 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。

発症 1 年以内の早期 RA の診断を目的に作成された診断基準である。本診断基準は診断の感度を上げることにより特異度は低下したものの、実地医家が比較的容易に使えるよう考慮されている。また、従来の RA 診断基準にみられた左右対称性の関節症状と X 線診断の 2 つがこの診断基準には含まれないことが特徴である。

### 4. 2010ACR/EULAR による RA 分類基準<sup>6)</sup>

関節リウマチ分類基準 2010 年版: 米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の共同指針

2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis & Rheumatism, Volume 62, Issue 9 pp 2569-2581, 2010.

**目的:** ACRの1987年RA分類基準は早期RAに対する感度が低かったため、新しいRA分類基準を作成する。

**方法:** ACRおよび EULARは共同作業部会を立ち上げ、3つの検討段階(フェーズ)を踏みながら新しいRA分類法を策定した。現時点において「RA」の基本的概念は持続性/びらん性関節炎が妥当であると考えられるため、分類不能の炎症性滑膜炎の新規患者において持続性/びらん性関節炎のリスクが高い群と高くない群を識別する際に最も有用な因子を特定した。

**結果:** 新分類基準において「RA確定例」は、1ヵ所以上の関節に滑膜炎の存在が確認され、滑膜炎をより妥当に説明する他の診断がなく、4領域の各スコアの合計が6以上(最高スコア:10)である場合に分類される。4領域とは、罹患関節の数と部位(スコア範囲:0~5)、血清学的検査の異常(スコア範囲:0~3)、急性期反応(スコア範囲:0~1)、症状持続期間(2段階、範囲:0~1)である。

**結論:** 新しい分類システムは、疾患後期の特徴で定義付けするのではなく、持続性/びらん性関節炎に関連する早期の特徴に注目することで、現在のRAの基本的概念を再定義している。「RA」の基本的概念: 持続性/びらん性関節炎の発生を予防または最小限にとどめるために、早期の診断と有効な治療法の導入が必要である。

RAは関節の腫脹・圧痛および滑膜関節の破壊を特徴とする慢性炎症性疾患であり、重度の身体障害と早期死亡の原因となる。RA患者にはリウマトイド因子(RF)、抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)[抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体として検査]などの自己抗体が検出され、これらはRAの臨床症状が発現する何年も前に認められることから、RAは自己免疫疾患であると考えられている。自己免疫と、全身および関節の炎症による全体的負荷が、RAの関節破壊を進行させている。一方で従来の X線検査やその他の画像検査で視認できる構造的変化により、RAとその他の関節疾患とを非常に明確に識別できるものの、RAの非常に初期段階で関節破壊がみられるのはまれであり、むしろ時間経過とともに着実に進行していく。

この10年間で、DMARD、特に中心的DMARDであるMTXを最適に使用できるようになり、新規の生物学的製剤も利用可能となったことから、RAの管理は劇的に改善された。さらに、早期の治療介入により、関節損傷および身体障害の進行を抑制することができるようになった。関節破壊の進展がまだ阻止可能な段階で患者を治療するのが理想的であるが、現時点では、早期患者の臨床試験登録を可能とするような基準がなく、これがRA治療に関する臨床試験の妨げとなっている。早期RA患者についての統一分類基準がないため、

現在までのところ早期介入のRA進行予防効果を効率的に検討することはできていない。

RAの定義に広範かつ国際的に使用されている分類基準は、1987年のACR(旧称ARA)が策定した基準である。これは疾患定義の基準として広く受け入れられているものの、重大な限界は、確定診断されたRA患者とRA以外の確実なリウマチ性疾患の診断が複数ある患者との識別を目的に策定されていることである。したがって、効果的な「早期」介入の恩恵を受けるはずの患者を特定するにはこの基準は有用ではない。実際のところ、近年の治療法では、1987年のRA分類基準で例示されるような慢性びらん性関節炎への進行予防が目標となっている。

こうした状況を踏まえ、ACRとEULARは新しいRA分類法を策定するため、共同作業部会を立ち上げた。具体的任務は、早期RA患者の研究を促進するため、新しいRA分類基準を策定することであった。

- 目標は、分類不能滑膜炎の新規患者への適用を想定した一連の基準の作成であり、基準の要件は、
- ・慢性化およびびらん性関節損傷のリスクが高い患者群を特定できること、
  - ・DMARDの使用開始の根拠として使用できること、
  - ・疾患が進行した後にRAを検出できる患者を除外しないことであった。

作業部会はこの目標を達成するため、3つのフェーズからなるプログラムを考案した。

### フェーズ1:

フェーズ1では、分類不能の早期滑膜炎患者集団において、日常診療でDMARDを開始する判断と最も関連する予測因子としての臨床変数および臨床検査値の寄与を特定した。DMARDの開始は、RAとみなされる持続性/びらん性関節炎の発症リスクが高いという医師の判断を示す指標とみなした。9つの早期関節炎コホートから他の潜在的疾患のエビデンスがないと考えられた患者3,155例のデータを検討した。ベースライン時の臨床変数および臨床検査値と、その後12ヵ月以内のDMARD(MTX)投与開始との関連を分析した。フェーズ1で特定された有用な変数のリストとその重み(オッズ比)を表4に示す。

表4. フェーズ1の結果の概要\*

変数	比較	相対的な重み**
MCP 関節の腫脹	あり vs. なし	1.5
PIP 関節の腫脹	あり vs. なし	1.5
手関節の腫脹	あり vs. なし	1.6
手の圧痛	あり vs. なし	1.8
急性期反応	低度異常 vs. 正常	1.2
	高度異常 vs. 正常	1.7
血清学的検査 (RFまたは ACPA)	低値陽性 vs. 陰性	2.2
	高値陽性 vs. 陰性	3.9

\*MCP=中手指節、RF=リウマトイド因子、ACPA=抗シトルリン化蛋白抗体。

\*\*多変量回帰モデルから得たオッズ比に由来する。各特徴がみられない場合に対し、みられる場合の関節リウマチ(RA)罹患のオッズ比の増加を示す[例えば、近位指節間(PIP)関節の腫脹に関する重みは 1.5 であるが、これは、PIP 関節の腫脹のない患者に比べて RA である確率が 1.5 倍高いことを意味する]。

### フェーズ2<sup>7)</sup>

フェーズ2ではコンセンサス主導型のアプローチが用いられた。フェーズ2の目的は、「現在RAとみなされる持続性炎症性/びらん性関節炎」を発症する(以下「RAの発症」とする)確率に影響を与える臨床的因子および臨床検査値因子について、医師の判断を引き出すことにあった。

RAの診断と管理に幅広い経験をもつリウマチ専門家が欧州より12名、北米より12名専門家委員会に参加した。専門家委員会では、まず実際の症例シナリオとして、RA発症確率の低い症例から高度の症例まで30例の分類不能早期関節炎患者が提示された。この30例について各専門家によるinitial rankingをおこなったところ、大多数の症例で専門家間のコンセンサスが得られなかった。たとえば症例14では最高の発症確率であるとする委員もいれば、最低の発症確率であるとする委員もいた(図2)。

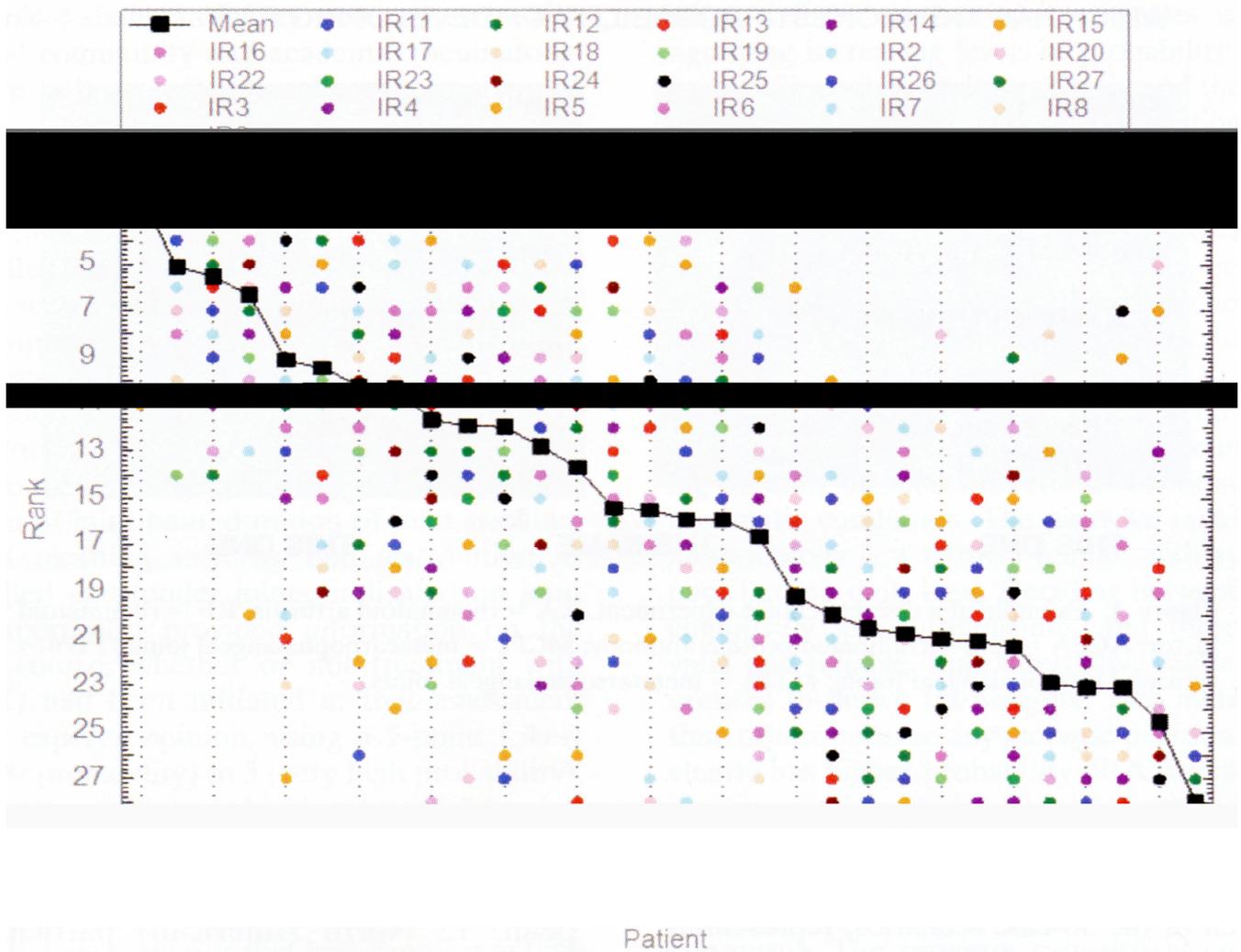


図 2. 専門家 24 名による initial ranking (IR). 各専門家を色のついた点で示す。

そこで、専門家どうしが討論をおこない、RAの発症確率を判断するうえで重要な領域(因子)と区分の特定作業をおこなった。この分析により、RA発症の可能性に関する個人スコアを0~100(スコアが高いほどRAを発症しやすい)で算出することが可能となった。この過程で求めた領域、区分、重みを表5に示す。

表 5. フェーズ 2 の結果とその後の改訂の概要

	厳密な尺度 (0~100)	尺度変更後 (0~10)	0.5 への四捨五入 (0~10)
<b>罹患関節*</b>			
大関節 1カ所	0	0	0
大関節 2~10カ所、 左右非対称	10.2	1.02	1
大関節 2~10カ所、 左右対称	16.1	1.61	1.5
小関節 1~3カ所	21.2	2.12	2
小関節 4~10カ所	28.8	2.88	3
11カ所以上、1カ所以上 上の小関節を含む	50.8	5.08	5

血清学的検査**			
RF 陰性かつ ACPA 陰性	0	0	0
RF 低値陽性または ACPA 低値陽性	22.0	2.20	2
RF 高値陽性または ACPA 高値陽性	33.9	3.39	3.5
急性期反応物質#			
CRP 正常かつ ESR 正常	0	0	0
CRP 異常または ESR 異常	5.9	0.59	0.5
症状の持続期間##			
6 週未満	0	0	0
6 週以上	9.3	0.93	1

\* 罹患関節とは、検査時に腫脹または圧痛が認められる関節を指す。遠位指節間関節、第1手根中手関節、第1中足趾節関節は評価対象から除外する。関節の分布に関する区分は罹患関節の部位と数により分類し、罹患関節パターンに基づき、とりうる最高位の区分に分類する。「大関節」とは、肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節を指す。「小関節」とは、中手指節間関節、近位指節間関節、第2～5中足趾節関節、母指指節間関節、手関節を指す。「左右対称」とは、1領域以上の関節で両側の罹患が認められる場合と定義される。関節「11ヵ所以上」の区分では、少なくとも1ヵ所以上の罹患関節が小関節である必要があるものの、他の関節には、大関節と小関節の組み合わせ、ならびに他に特記していないその他の関節(顎関節、肩鎖関節、胸鎖関節など)を含めることができる。

\*\* 陰性とは、該当する臨床検査及びアッセイについてIU値が正常上限値(ULN)以下である場合。低値陽性とは、該当する臨床検査及びアッセイについてIU値がULNを超えるが、ULNの3倍以下である場合。高値陽性とは、該当する臨床検査及びアッセイについてIU値がULNの3倍を超える場合。リウマトイド因子(RF)について陽性または陰性の情報のみが得られている場合、陽性結果はRFについて低値陽性とみなしてスコア化する。ACPA=抗シトルリン化蛋白抗体。

# 正常/異常は、各施設の臨床検査基準により判断する。CRP=C反応性蛋白、ESR=赤血球沈降速度。

## 症状の持続期間とは、評価時点で臨床的に罹患が確認される関節について、患者が自己申告する滑膜炎の徴候または症状(疼痛、腫脹、圧痛)の持続期間を指す(治療の有無は問わない)。

### フェーズ3

フェーズ3では、フェーズ1および2の知見を統合し、スコアリングシステムをさらに改良するとともに、「RA確定例」を定義する至適カットポイントを決定した。この最終フェーズの目標は、フェーズ1と2の結果を用い、分類不能炎症性関節炎の新規患者に適用できるスコアリングシステムを開発し、持続性/びらん性RAを発症する可能性が高い患者の特定を可能にすることであった。このスコアリングシステムは新規患者への適用を意図したものであるが、初診時にはRA確定例に分類できなかった患者でも、その後の診察時にRA確定例に分類できるよう配慮した。また、今回の取り組みはすでに確定診断されたRA患者の分類を目的としていなかったが、進行期あるいは既に他施設で治療を受けているRA患者が初めて受診する場合があります、すべての患者に適用できる単一分類基準の作成が検討された。

**RA確定例の至適カットポイントの決定:**患者をRA確定例に分類する至適カットポイントは、フェーズ1と2で用いた方法を反映し、データ主導型アプローチとコンセンサス主導型アプローチで決定した。コンセンサス主導型アプローチでは、専門家委員会が新規スコアリングシステムに基づいて症例シナリオをランク付けし、症例がRAの「可能性例」から「確定例」へと変化するポイントを提示した。検討した50例では、RA確定例を決定する平均カットポイントは、総スコア100に対し65.7(中央値:66.1,範囲:60.0~70.3)であった。

このカットポイントはフェーズ1で用いた既存コホートのうちの3つのコホート(ナルウェー、フランス、ロッテルダムのデータセット)検証された。3つのROC曲線(スコア範囲について1-特異度に対して感度をプロット)の

AUCにより、1年以内にMTX(または他のDMARD/生物学的製剤)投与を受けた患者と受けなかった患者とを明確に識別できた(AUCはノルウェー、フランス、ロッテルダムのコホートについてそれぞれ0.82, 0.66, 0.69, すべて $P < 0.0001$ )。同様に発症確率スコアにより、12カ月後に1987年のACR分類基準を満たした患者と満たさなかった患者を識別できた(ROC曲線のAUCはノルウェー、フランス、ロッテルダムのコホートについてそれぞれ0.88, 0.67, 0.72)。MTX投与開始を転帰としたROC曲線に関連する診断検査パラメータを検討したところ、陽性および陰性尤度比に関する最大勾配はスコア60/100から70/100の間であり(ノルウェー、フランス、ロッテルダムのコホートについてそれぞれ67, 66, 66)、その後変化が少なくなることが明らかになった。したがって、これらのデータから、専門家間のコンセンサスに基づくカットポイント60~70が裏付けられた。コンセンサス主導型アプローチとの一貫性と本基準の感度を最大限に高めることを考え、カットポイント60を最も妥当な値と判断した。

**最終的な分類基準の構成と重みに関する理論的根拠:**最終的な分類基準の作成では、フェーズ2の包括的プロセスから得られた区分と重みに基づき、分類基準を簡略化し、使い勝手のよいものとするを目標とした。簡略化ステップの概要を表5に示す。簡略化のステップにおいて、スコアリングシステムの尺度を0-10に変更した。さらに、それぞれの区分の重みを0.5の倍数に四捨五入した。尺度を変更した場合、RA確定例のカットポイントは6/10以上になると考えられる。

重みに若干の差はあるものの、大関節における非対称性および対称性の少関節炎は1つの区分に統合した。フェーズ1のデータ分析において、関節炎の対称性は有意に重要であるとは認められなかった。また、大関節の区分の統合による影響は最小限度であった。スコアリングシステムを簡略化し使いやすくするためには、すべての構成要素について整数の尺度が求められた。血清学的検査の高値陽性の区分は3.5(元の値は3.39)から整数3へと四捨五入したが、整数化により分類に変更は生じないと考えられた。急性期反応の異常に関する重みは0.5(元の値は0.59)から1に四捨五入したが、これはフェーズ1において急性期反応(特に高レベルの急性期反応)の重みが比較的大きかったことを根拠としている。

**最終的な分類基準の妥当性検証:**簡略化したスコアリングシステムによる最終的な分類基準について妥当性を検証した。フェーズ2の症例シナリオで検討したところ、発症確率スコア(0~100)の平均値と持続性/びらん性関節損傷リスクを懸念してMTX投与を開始すると判断した専門家委員会メンバーの割合との間には強い相関が認められた。また、新規生物学的製剤の臨床試験に患者を紹介すると判断した専門家の割合とスコアとの間にも同様の強い相関が認められた。さらに妥当性の検証を進めるため、フェーズ1で因子の特定に用いなかった3つのコホート[ライデン(オランダ)、リーズ(イギリス)、トロント(カナダ)]を検討した。これらのコホートで発症から1年以内にMTX投与を受けた患者のうち、スコアが6/10以上であった割合は96.8%(ライデン)、90.5%(リーズ)、87.2%(トロント)であった。

**新分類基準による検討対象としての適格性:**この新分類基準は次の2つの必須要件を満たせば、あらゆる患者または健常者に適用できる。第1の要件は、専門医による判定で、1ヵ所以上の関節に活動性の臨床的な滑膜炎(すなわち、腫脹)のエビデンスが存在することである(表6)。この要件については、変形性関節症の典型的な罹患関節である遠位指節間(DIP)関節、第1中足趾節(MTP)関節、第1手根中手(CMC)関節を除き、全関節数に含まれるすべての関節を評価できる。現時点では、この適格性の判断において滑膜炎の有無を評価するには、臨床的な診察所見以外に方法がないものの、将来的には妥当性が検証された画像検査が広く利用可能になることで状況は変化すると考えられる。第2の要件として、滑膜炎をより妥当に説明する他疾患の診断がない患者にのみ、この分類基準を適用できる(表6)。鑑別すべき他疾患の例として、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、痛風などがある。

**RAの分類基準:**「RA確定例」を特定するため、上述の適用患者にはさらに4つの基準を適用できる(表6)。これらの分類基準を適用すると0-10のスコアが得られ、スコアが6以上であればRA確定例となる。スコア6未満の患者はRA確定例に分類されないが、その後の時点で分類基準が満たされる可能性がある。図3に示したツリー型アルゴリズムは、各領域の重みと、RA確定例に分類されるカットポイント6を取り入れたものである。RA確定例と非確定例を識別するには、滑膜炎の持続期間、十分な関節の評価、1項目以上の血清学的検査(RFまたはACPA)および1項目の急性期反応測定値[赤血球沈降速度(ESR)またはC反応性蛋白(CRP)]に関する情報が必要である。ただし、すべての検査が実施されていなくても、個々の患者がRA基準を満たす場合があると考えられる。例えば、十分な数の関節に滑膜炎が認められ、症状が長期間続いている患者では、血清学的検査や急性期反応の検査結果にかかわらず、スコアは6に到達する。臨床研究や臨床試験登録を目的とする場合は、表現型の分類に関する各領域の記録が必要になると考えられる。

**その他の臨床像 - びらんと後期RA:**新分類基準の目的は疾患早期におけるRAの診断と治療開始を可能とすることである。したがって、びらんのスコアリングシステムへの組み入れは検討しなかった。しかし作業部会には既に後期段階にあるRA患者が初めて受診する可能性を認識していた。さらに、すべての患者に適用できる単一の分類基準が望ましいと考えた。したがって、新規患者に加え、次に示す3つの患者群も考慮する

必要があった。 RAに典型的なびらんのある患者。こうした患者ではRAの一応のエビデンスがあるとみなしてRAに分類する。 活動性か非活動性かにかかわらず、疾患が長期間持続している患者。こうした患者については、分類基準を過去に満たしたと判断できる場合、RA確定例に分類する。 早期RAで治療中の患者。初診時に新分類基準を満たしていなくても、その後の病態の進行により基準を満たす可能性がある。

表 6. 米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会による 2010 年の関節リウマチ分類基準

	スコア
適用対象集団 (誰を検討対象とすべきか?): 患者の要件	
1) 1 ヶ所以上の関節に明確な臨床的滑膜炎(腫脹)がみられる*	
2) 滑膜炎をより妥当に説明する他の疾患がみられない†	
RA の分類基準	
(スコアに基づくアルゴリズム。A ~ D のスコアを加算する。RA 確定例への分類にはスコア 6/10 以上が必要。)#	
<b>A. 罹患関節§</b>	
大関節 1 ヶ所 †	0
大関節 2 ~ 10 ヶ所	1
小関節 1 ~ 3 ヶ所 (大関節の罹患の有無を問わない) ##	2
小関節 4 ~ 10 ヶ所 (大関節の罹患の有無を問わない)	3
11 ヶ所以上 (1 ヶ所以上の小関節を含む) **	5
<b>B. 血清学的検査 (分類には 1 回以上の検査結果が必要) † †</b>	
RF 陰性かつ ACPA 陰性	0
RF 低値陽性または ACPA 低値陽性	2
RF 高値陽性または ACPA 高値陽性	3
<b>C. 急性期反応物質 (分類には 1 回以上の検査結果が必要) † †</b>	
CRP 正常かつ ESR 正常	0
CRP 異常または ESR 異常	1
<b>D. 症状の持続期間§ §</b>	
6 週未満	0
6 週以上	1

\* 本基準は新規患者の分類を目的としている。また、関節リウマチ(RA)に典型的なびらん性病変がみられ、2010 年の分類基準を過去に満たしたと考えられる既往歴のある患者は、RA 症例に分類する。非活動性の場合も含め(治療の有無にかかわらず)疾患が長期間持続しており、後向きデータに基づき 2010 年の分類基準を過去に満たしていた患者は、RA 症例に分類する。

† 鑑別診断は患者の臨床像により異なるが、全身性エリテマトーデス、乾癬性関節炎、痛風などの疾患が含まれる。検討すべき関連の鑑別診断が不明な場合には、リウマチ専門医の助言を求める必要がある。

# スコア 6/10 未満の患者は RA 症例に分類されないが、その後、これらの患者を再評価し、時間経過とともに基準が累積的に満たされる可能性がある。

# スコア 6/10 未満の患者は RA 症例に分類されないが、その後、これらの患者を再評価し、時間経過とともに基準が累積的に満たされる可能性がある。

§ 罹患関節とは、評価時に腫脹または圧痛がみられる関節を指す。罹患関節は、画像検査による滑膜炎のエビデンスにより確認される場合がある。遠位指節間関節、第 1 手根中手関節、第 1 中足趾節関節は評価対象から除外する。関節の分布に関する区分は罹患関節の部位と数により分類し、罹患関節パターンに基づき、とりうる最高位の区分に分類する。

† 「大関節」とは、肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節を指す。

## 「小関節」とは、中手指節間関節、近位指節間関節、第 2 ~ 5 中足趾節関節、親指指節間関節、手関節を指す。

\*\* この区分では、1 ヶ所以上の罹患関節が小関節である必要があるものの、他の関節には、大関節と小関節の組み合わせ、ならびに他に特記していないその他の関節(顎関節、肩鎖関節、胸鎖関節など)を含めることができる。

++ 陰性とは、該当する臨床検査およびアッセイについて IU 値が正常上限値(ULN)以下である場合。低値陽性とは、該当する臨床検査およびアッセイについて IU 値が ULN を超えるが、ULN の 3 倍以下である場合。高値陽性とは、該当する臨床検査およびアッセイについて IU 値が ULN の 3 倍を超える場合。リウマトイド因子(RF)について陽性または陰性の情報のみが得られている場合、陽性結果は RF について低値陽性とみなしてスコア化する。ACPA = 抗シトルリン化蛋白抗体  
 †† 正常/異常は、各施設の臨床検査基準により判断する。CRP = C 反応蛋白、ESR = 赤血球沈降速度  
 §§ 症状の持続期間とは、評価時点で罹患が臨床的に確認される関節について、患者が自己申告する滑膜炎の徴候または症状(疼痛、腫脹、圧痛)の持続期間を指す(治療の有無は問わない)。

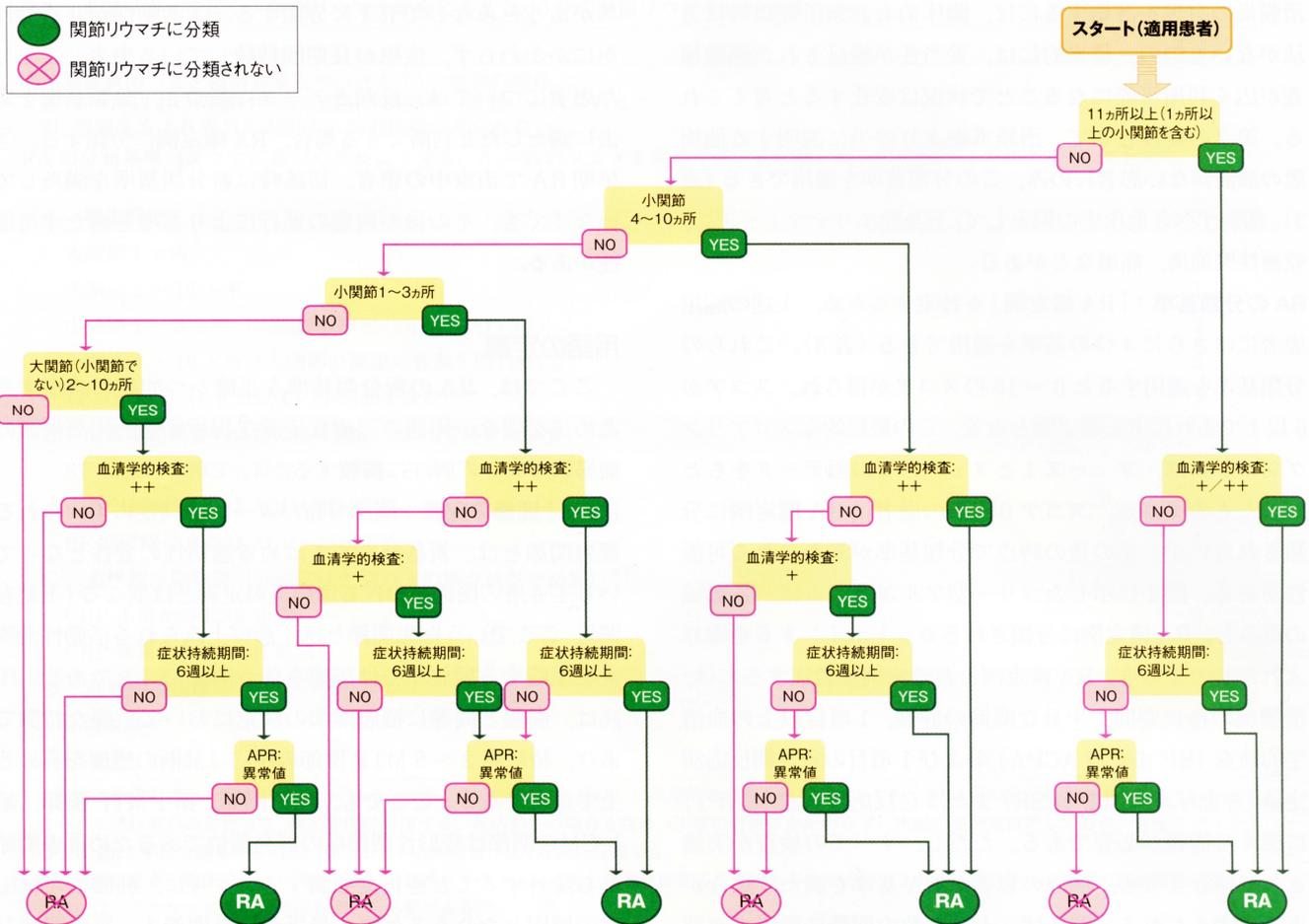


図 3. 新分類基準の評価対象例を RA の確定例(緑の円)と現時点での除外例(赤い円)に分類するツリー型アルゴリズム  
 APR=急性期反応。血清学的検査: +=リウマトイド因子(RF)または抗シトルリン化蛋白抗体(ACPA)について低値陽性, +=RF または ACPA について高値陽性, +/+=血清学的検査の結果が低値陽性または高値陽性。区分の詳細な説明については表 6 の脚注参照。

### 用語の定義

**「罹患」関節の定義:** 関節分布パターンの判定に用いられる罹患関節とは、新基準をあてはめる適格性の要件となっている1ヵ所の関節における滑膜炎の定義とは異なる(上記参照)。ここでいう罹患関節とは、診察上みられる活動性滑膜炎を示唆する腫脹または圧痛を伴う関節のことである。圧痛は、腫脹と同等に罹患関節の決定において重要な特徴であり、特に第2 - 5MTP関節の圧痛は診断の感度を高める上で重要である。ここでも、DIP関節、第1MTP関節、第1CMC関節は変形性関節症の好発部位であるため罹患関節から除外することを再度強調する。さらに、腫脹または圧痛の原因となりうる外傷を最近受けた関節も、罹患関節とすべきではない。他の画像検査(磁気共鳴画像法や超音波検査など)から得られる疾患活動性の追加的エビデンスは、臨床所見の確認に活用できると考えられる。

**小関節の定義:** 小関節には、中手指節関節、近位指節間(PIP)関節、第2 - 5MTP関節、母指指節間(IP)関節、手関節が含まれる。変形性関節症がよくみられる第1CMC関節、第1MTP関節、DIP関節は小関節に含めない。

**大関節の定義:** 「大関節」とは、肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節である。

**罹患関節の区分の決定:** 罹患関節の数と部位により患者を分類し、スコアが最高となる区分に割りあてる。

例えば、大関節2カ所と小関節2カ所に病変がある患者は、よりスコアの高い「小関節1～3カ所」の区分に分類する。上記のすべての末梢関節を評価したことを前提に、患者の罹患関節のスコアを決定する必要がある。スコアが最も高い罹患関節の区分、すなわち罹患関節が10カ所を超える区分（1カ所以上の小関節を含む）では、顎関節、胸鎖関節、肩鎖関節、およびRAでの罹患が合理的に予測される他の関節も、関節数に含めることができる。

**血清学的検査の区分の定義:** ACPAおよびIgM-RF値は通常、IUを単位として報告される。各臨床検査およびアッセイの結果は正常上限値(ULN)に基づき、次のように定義する。**陰性** = 該当する臨床検査およびアッセイについてULN以下。**低値陽性** = 該当する臨床検査およびアッセイについてULNを超えるが、ULNの3倍以下。**高値陽性** = 該当する臨床検査およびアッセイについてULNの3倍を超える。RF値について定性的な情報あるいはレベルのみが明らかな場合、すなわち陽性か陰性かのみが判明している場合、陽性レベルの患者はRFについて「低値陽性」としてスコア化する。血清学的検査値が入手できない、あるいは報告された検査値について正常範囲が不明である場合、その検査の結果は「陰性/正常」とみなす。1回以上の血清学的検査結果が得られている場合に限り、患者のスコアを評価する。

**急性期反応の異常に関する定義:** 急性期反応の測定値であるCRPやESRは、各施設の臨床検査基準に基づき、正常と異常を判断する。これらの2つの検査のうち、少なくとも一方の結果が異常である場合、その患者には異常な急性期反応があると判断すべきである。急性期反応物質に関する測定値が入手できない、あるいは報告された検査値の正常範囲が不明である場合、その検査の結果は「陰性/正常」とみなす。ESRに関しては、年齢および性別の違いを考慮した標準検査法が有用であろう。1回以上の急性期反応検査結果が得られている場合に限り、患者のスコアを評価する。

**症状の持続期間の定義:** 「症状の持続期間」とは、評価時点(すなわち分類基準の適用日)で罹患が臨床的に確認されるいずれかの関節について、患者が自己申告する滑膜炎の徴候または症状(疼痛、腫脹、圧痛)の最長持続期間のことである。したがって、以前に症状があったと申告された関節であっても、評価時点で罹患が確認されない関節は、それが治療によるものであるか否かにかかわらず、症状の持続期間の算定対象とすべきではない。

#### 考察のまとめ

この分類基準は、RA以外の疾患では説明のつかない末梢関節の炎症性関節炎を呈し、DMARD投与の検討が妥当と考えられる症状持続または構造的損傷のリスクのある患者サブセットを特定するため、その標準手法を提供する目的で設計されている。

この分類基準は1カ所以上の関節に明らかな臨床的滑膜炎が存在するな患者に限って適用されるべきである。単なる関節痛の患者には適用すべきではない。

病変の対称性については、今回いずれのフェーズでも独立した重みが認められなかったことから採用していない。ただし、罹患関節数が多いほど罹患関節が両側にみられやすくなる。

以前の分類基準は、自己抗体の産生と多くのびらんを伴う主に左右対称性の小関節の多発関節炎という臨床概念を重視していた。今回の新分類基準はRAを再定義することによって、将来的にRAが関節のびらんと持続性の症状を特徴とする疾患ではなくなっほしいという希望が込められている。

RAの再定義により、有病率に関する既存の疫学データの妥当性が低下するが、重大な問題とはならない。RAの発症に関する疫学データの収集と解釈は元来難しく、推定有病率には治療効果が影響するため、もともと不安定な値である。RAの有病率は、検討時点で新分類基準を満たした集団の割合として報告できる。

重要なのは、現在の臨床試験への補充と、今後実施される臨床試験のデザインの問題である。作業部会は、今後実施する臨床試験に新しい分類基準を適用するよう推奨する。新分類基準への移行にあたり、研究者が1987年のRA分類基準を満たす被験者と新分類基準を満たす被験者の割合を記録し、比較可能にしておくことが有用である。

基礎研究への影響も考えられる。例えば遺伝的関連解析は1987年のACR基準に基づいてきた。RAは不均質な疾患とみなされ、おそらく新分類基準によってこの不均質性が高まるだろう。したがって、基礎研究者はこの点を認識し、被験者の登録に制限を加える、あるいは、臨床的に重要な表現型に基づいて結果を層別化することが必要となる。

RAは静的な病態の疾患ではない。新分類基準は、症状および徴候の進行過程において、複数の時点で適用できるように件成されている。初診時にRA確定例の基準を満たさない患者でも、その後RA確定例に分類される可能性がある。

すでに「確定診断された」RA患者の記録が得られる場合には、後向きに新分類基準を適用し、RA確定例に分類することを推奨する。新分類基準で定義されるRA確定例に一致する既往歴があるものの、その記録がない患者については、線画像における著しいびらん性病変の所見(関節が破壊されるRAに典型的な所見)をRAの一応のエビデンスとすることができる。著しいびらん性病変に関する定義付け(大きさ・部位・数)は、

作業部会の検討対象外であった。今後、RAの「典型的」所見としてのびらん性病変の定義が必要である。

新分類基準の適用対象は、他の疾患により説明(確定診断)のつかない滑膜炎のある患者集団に限定する。作業部会は、他の疾患を除外するために実施すべき診断および検査リストをあえて提供していない。これは他の疾患の除外が分類基準の目的ではないためである。鑑別診断は医師の責任であるとともに、患者の年齢、性別、診療タイプ、鑑別すべき疾患の発生率に関する背景集団のばらつき等で左右される。例えばライム関節炎は流行地域では滑膜炎の原因になる頻度が高いが、他の地域ではライム関節炎の病原体ボレリアの検査実施は適当ではない。鑑別診断は、本来治療が不要な患者や自然軽快する関節炎の患者をRAと誤って分類することは避けるために必要である。

プライマリ・ケア医向けの専門医紹介に関する判断ツールの作成はなされていない。一方、プライマリ・ケア医および他科の専門医はリウマチ専門医に紹介すべき患者の特定に役立つツールを必要としている。ACR/EULARその他でツール作成の共同作業が既に始まっている。

新分類基準は現時点の知識に基づいている。今後、遺伝的、プロテオミクスの、血清学的、画像的バイオマーカーが明らかになる可能性がある。こうしたバイオマーカーが出現すれば、必然的に2010年の分類基準は変更または修正されるだろう。同様に、将来、リスクが高い滑膜炎患者サブグループをより確実に識別できるバイオマーカー(画像診断法を含む)が開発され、妥当性が確認されるかもしれない。

RA診断のゴールドスタンダードはないため、スコア6以上というカットオフ値は現行のアプローチによる最善の推定値である。新しい分類法は「持続性/びらん性RAの発症リスク」を連続値として提示することから(すなわち、RA発症のリスクまたは確率を0~100%の連続スコアで示す)、研究者は様々な目的に応じて別~複数のカットポイントを使用する余地がある。例えば新薬の臨床試験ではより慎重にカットポイントを高く設定するのが妥当であり、家族集積性に関する集団研究では低いカットポイントを使用できる。

本作業部会は、これらの基準を「診断基準」ではなく、あえて「分類基準」とした。本基準の目的は、分類不能滑膜炎の新規患者集団の中から、持続性/びらん性RAの可能性が最も高いサブグループを識別するため、標準化された方法を提供することである。この基準は、特に、まれな臨床像がみられる場合、個々の医師が本分類基準から得られたのとは異なる診断上の見解を求めようとする責務を取り除くものではない。

今回作成した新分類基準は臨床現場において検証する必要がある。特に新規患者でRAの分類基準を満たさないもののDMARDを授与する説得力のある理由がある患者や、追跡調査中に分類に変更がなかったものの持続性/びらん性関節炎を発症した患者などに遭遇した場合は報告する必要がある。作業部会が入手した3つのコホートにおける妥当性の検証では、医師がMTX治療の開始を選択した患者の87~97%が本基準を満たしていた。

ACR/EULARが作成したこのRA分類基準は、症状持続期間が比較的短い患者のうち、DMARDの早期開始あるいは有望な新薬(現在のところ1987年のACR基準を満たすRAの発症を抑える可能性があるもの)に関する臨床試験への参加で利益を得る可能性のある患者を特定することを主眼としている。

## 5. 2010ACR/EULARによるRA分類基準に必要な鑑別診断

### 新基準の問題点(日本リウマチ学会)<sup>8)</sup>

- 腫脹関節が1つで、かつ骨びらんがあれば、それだけでRAと診断することが可能
- 早期RAの診断にはきわめて有用であるが、偽陽性が多く出る可能性あり
- 本基準を使用する医師は、膠原病の鑑別診断と画像診断ができ、さらにメトトレキサート(MTX)の使用ができることが前提
  - ex 1;全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、ベーチェット病などでみられる多発性あるいは乏関節炎をRAと誤診する可能性あり
  - ex 2;Bouchard結節の多発したOAをRAと誤診する可能性あり
- 誤診によりMTXの誤投与が起こる可能性あり 医療過誤の可能性

\*早期診断及びMTXを用いた治療が可能なりウマチ専門医の使用が前提となっている。

欧州コホートを中心に作成された新基準が、日本を含むアジアの人種においても有効かどうか、今後十分検討する必要がある。現在、日本リウマチ学会は診断基準検証委員会を設置し作業を進めており、2011年JCRで見解が明らかにされる予定である。

表7. 関節炎をきたす主要疾患<sup>9)</sup>

	単関節炎(1関節)	少関節炎(2~4関節)	多関節炎(5関節以上)
リウマチ・ 膠原病性疾患	関節リウマチ(早期) 若年性特発性関節炎(早期) 回帰性リウマチ	関節リウマチ(早期) 若年性特発性関節炎 回帰性リウマチ SLE シェーグレン症候群 強皮症 混合性結合組織病 ベーチェット病 多発性筋炎/皮膚筋炎 多発性動脈炎 リウマチ熱 リウマチ性多発筋痛症 RS3PE 症候群 成人発症スチル病 薬剤誘発性ループス 血清反応陰性脊椎関節症 強直性脊椎炎 乾癬性関節炎 反応性関節炎 腸炎に伴う関節炎	関節リウマチ 若年性特発性関節炎 回帰性リウマチ SLE シェーグレン症候群 強皮症 混合性結合組織病 ベーチェット病 多発性筋炎/皮膚筋炎 多発性動脈炎 リウマチ熱 リウマチ性多発筋痛症 RS3PE 症候群 成人発症スチル病 血清反応陰性脊椎関節症 強直性脊椎炎 乾癬性関節炎
	掌蹠膿疱症性関節炎	掌蹠膿疱症性関節炎	
結晶性関節炎	痛風 偽痛風 アパタイト結晶性関節炎	痛風 偽痛風 アパタイト結晶性関節炎	
感染性関節炎	細菌性関節炎 結核性関節炎 淋菌性関節炎 真菌性関節炎 細菌性心内膜炎 Lyme 病  HTLV-1	細菌性関節炎 結核性関節炎 淋菌性関節炎 真菌性関節炎 細菌性心内膜炎 Lyme 病  HTLV-1	ウイルス性関節炎 パルボウイルス B19, 風疹 HBV, HCV, HIV
その他 (非炎症性関節 炎も含む)	血友病性関節症 外傷性関節炎  OA	アミロイドーシス 血友病性関節症 外傷性関節炎  OA	アミロイドーシス  肥厚(大)性骨関節症 全身型 OA

## 文献

- 1) Arnett FC et al.  
The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
- 2) Wiles N et al.  
Estimating the incidence of rheumatoid arthritis. Trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 1339-1346.
- 3) 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* 1988; 43: 3360.
- 4) 松原司ほか.  
早期リウマチ診断基準の感度と特異性、厚生省リウマチ調査研究事業研究報告書. 1992; p12.
- 5) 山本純己ほか.  
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* 1994; 34: 1013-1018.
- 6) Aletaha D et al.  
2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2569-2581.
- 7) Neogi T et al.  
The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Phase 2 Methodological Report. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2582-2591.
- 8) 宮坂信之.  
アメリカリウマチ学会 (ACR) とヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) との合同による関節リウマチ (RA) の新予備基準について. *NEWS LETTER リウマチ* 24: 21, 2009
- 9) 宮原寿明.  
関節炎へのアプローチ. *日本リウマチ学会/日本リウマチ財団編集 リウマチ病学テキスト 診断と治療社* 2010; 35-47.