

早期 RA の診断法と治療成績のまとめ

犀川 勲 唐津赤十字病院整形外科
(2001 年、第 2 回博多リウマチセミナー)

1、RA 罹病期間と骨破壊の進行(なぜ早期 RA が重要か?)

発症後 2 年以内に骨破壊が急速に進行する^(1, 2, 3) (Fig1)

従来のピラミッド方式による治療では RA の自然歴を変えることはできない⁽⁴⁾

DMARDs 非使用症例は使用症例より骨破壊の進行度が 2.2 倍早い⁽⁵⁾

ピラミッド方式をやめて早期から DMARDs 治療を開始すべきと提唱⁽⁶⁾

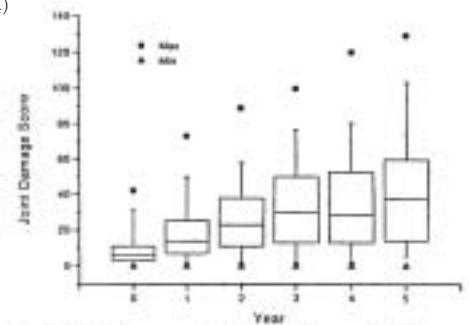


FIG. 1.—Joint damage score (JDS) from study start to 5-yr follow-up. Median, interquartile range, 95th and 5th percentiles, and min-max values. Wilcoxon's test for paired data was used, comparing each year's JDS with the preceding score. All the annual changes were significant at $P < 0.0001$.

2、早期 RA の診断法(診断基準)

発症時を決めるのは難しい

発症後いつまでを早期とするかの定義はない(1 年もしくは 2 年が大勢)

ARA の診断基準(1987 年)

感度 52.5%、特異性 96.7%

感度が低すぎ、早期 RA の診断には問題あり⁽⁷⁾

日本リウマチ学会早期リウマチ診断基準(1994 年)⁽⁸⁾

- 1、 3 関節以上の圧痛または他運動痛
 - 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 値陽性
 - 6、 リウマトイド因子陽性
- 以上 6 項目中 3 項目

厚生省研究班早期リウマチ診断基準(1993)

- 1、 朝のこわばり 15 分以上(1 週以上持続)
 - 2、 3 つ以上の関節域の腫脹(1 週以上持続)
 - 3、 手関節または MCP 関節または PIP 関節または MTP 関節の腫脹(1 週以上持続)
 - 4、 対称性腫脹(1 週以上持続)
 - 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 6 項目中 4 項目

特異的検査はない

IgG-RF、抗ガラクトース欠損 IgG 抗体、抗 CII 抗体は診断の一助になる?

造影 MRI による活動性滑膜炎の証明も有用

関節液検査、滑膜生検はある程度参考になる

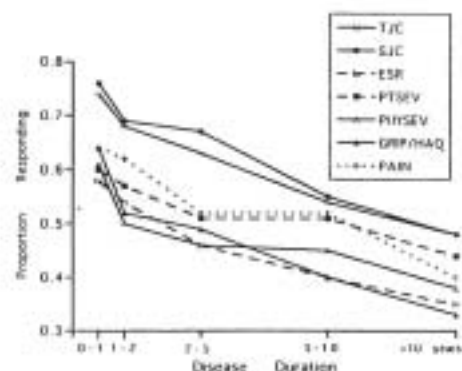


Figure 2. Proportion of patients in 14 trials improving by at least 20% in each of 7 American College of Rheumatology (ACR) core set items, within each disease duration category. ACR core set items are tender joint count (TJC), swollen joint count (SJC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), patient assessment of disease severity (PTSEV), physician assessment of disease severity (PHYSEV), grip strength (in 11 trials) or Health Assessment Questionnaire score (in 3 trials) (GRP/HAQ), and patient assessment of pain (PAIN). Disease duration categories are ≤ 1 year (0-1), > 1 and ≤ 2 years (1-2), > 2 and ≤ 5 years (2-5), > 5 and ≤ 10 years (5-10), and > 10 years.

以下の疾患を鑑別することでより診断の正確さが増す

- 1、多発性偽痛風性関節炎(CPPD 結晶誘発性関節炎):高齢者、異所性石灰化
- 2、変形性関節症(Heberden or Bouchard):骨棘形成
- 3、結核性関節炎: monoarthritis が多い、X線所見は RA に酷似、PCR
- 4、化膿性関節炎: 関節液白血球数著明増多、菌培養
- 5、リウマチ性多発性筋痛症: 60 才以上、筋肉痛が主体、RF 陰性
- 6、その他の膠原病に伴う関節炎: 乾癬、ベーチェット、UC、Crohn 病、AS、SLE 等

なお残る問題点

単周期型 RA (自然寛解型 RA) の鑑別は不可能

(5 - 12% の患者はプラシーボでも寛解する^(9, 10))

3、早期 RA の治療成績のまとめ

文献	罹病期間	治療法	治療成績
11	2年以内	AUR, 無効であればDPA	2年目で臨床症状とX線所見でプラセボ群より有意に有効
12	1年以内	HCQ, GST, MIX のいずれか1つ	1年目で運動機能・痛み・関節指数・赤沈値で NSAID 群より有効、しかし関節破壊では有意差なし
13	2年以内、2-5年、5年以上で比較	GST	5年の経過観察で罹病期間2年以内の患者群で運動機能評価 (HAQ) が有意に改善し、GSTの継続投与率も有意に高かった
14	平均6.6ヶ月 (2-60ヶ月)	MIX	1年後、臨床所見や炎症所見は改善したが骨破壊の進行が約半数にみられた
15	3年以内	BCL	73%が症状改善、23%が寛解
16	平均20週 (12-32週)	ステロイドの関節注または筋注	罹病期間12週以内の患者では12週以上より有意に有効率が高い
17	平均11ヶ月	MTXまたはGST	1年目の有効率はGSTの方がやや高いが継続投与率はMIXの方が高い、腎破壊は両者とも同程度に進行 (プラセボよりは骨破壊抑制)
18	2年以内	9種類のDMARDsのいずれか1つ (sawtooth method)	4分の3の患者で6年間有効、4分の1で無効
19	平均5.1ヶ月	8種類のDMARDsのいずれか1つ (sawtooth method)	15年間の経過観察で最初の3剤までは寛解維持例が多かったが、より長期の維持は困難
20	平均4ヶ月	MTX+SSZ+PSL併用群とSSZ単独投与群	併用群で臨床効果 (56週まで) と骨破壊 (80週まで) で有効率高い
21	1年以内	MTX+CSA+PSL併用群とSSZ単独治療群	1年後の有効率に2群間で有意差なし (step down療法の必要はない)
22	1年以内、1-2年、2-5年、5-10年、10年以上で比較	7種類のDMARDs単独または併用一部PSLと併用	有効率は罹病期間1年以内53%、1-2年43%、2-5年44%、5-10年38%、10年以上38% (Fig 2)

略語; AUR: オーラノフィン、DPA: D- ペニシラミン、HCQ: ヒドロキシクロロキン、GST: 注射金剤、MTX: メソトレキセート、BCL: ブシラミン、SSZ: サラザスルファピリジン、CSA: サイクロスポリン A、PSL: プレドニゾロン

自験例: 発症 6ヶ月以内の患者で DMARDs 使用し 1 年間の有効率は 94%

- まとめ：1、罹病期間の短い症例ほど DMARDs の有効率は高い。ただし無効時はスイッチングが必要。
 2、寛解が維持できるのは最初の 5 年くらい、10 年以上の長期でも有効率に差がでるかは疑問。
 3、使用 DMARDs の種類は一定の見解なし。
 4、早期から DMARD の多剤併用療法 (Step down bridge 療法) をする必要はない。
 (少量の PSL の併用はよい)

4、予後予測因子 (罹病期間以外) に関する報告

治療 1 年後の RF 陽性例で骨破壊進行が著明⁽²³⁾

治療 6ヶ月後の腫脹関節数、赤沈値、CRP 値が高い症例、RF 陽性例ほど 12ヶ月後の骨破壊が著明⁽²⁴⁾

RF 陽性例および HLA-DRB1*04 or *01 陽性例では無効例が多い⁽¹⁶⁾

【文 献】

- 1) Fex E. et al.: Development of radiographic damage during the first 5-6 yr of rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of swedish cohort. Br. J. Rheumatol. 35; 1106-15: 1996.
- 2) Hochberg M. C. et al.: Early aggressive DMARD therapy: The key to slowing disease progression in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. 289 (Suppl 112); 3-7: 1999.
- 3) Wolfe F. et al.: Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis. A 19-year study of radiographic progression. Arthritis Rheum. 41; 1571-82: 1998.
- 4) Scott D. L. et al.: Long term outcome of treating rheumatoid arthritis; Results after 20 years. Lancet 1: 1108-10, 1987.
- 5) Abu-Shakura M. et al.: Clinical and radiographic outcome of rheumatoid arthritis not treated with disease-modifying drugs.: Arthritis Rheum. 41; 1190-5: 1998.
- 6) Wilske, K. R. et al.: Remodeling the pyramid - a concept whose time has come. J. Rheumatol. 16; 565-67: 1989.
- 7) 山本純己他: 日本リウマチ学会早期慢性関節リウマチの診断基準. 1.ARA診断基準による検討. リウマチ.33(4): 354-62: 1993.
- 8) 山本純己他: 日本リウマチ学会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(6): 1013-18: 1994.
- 9) O'Dell J. R. et al.: Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo. Results of a randomised double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 40; 842-8: 1997.
- 10) Eberhardt K.B. et al.: Early rheumatoid arthritis: onset, course, and outcome over 2 years. Rheumatol. Int. 10; 135-42: 1990.
- 11) Borg G. et al.: Auranofin improves outcome in early rheumatoid arthritis. Results frame a 2-year, double blind, placebo controlled study. J. Rheumatol. 22; 208-13: 1988.
- 12) Agnes v. d. H. et al.: Effectiveness of early treatment with Second-Line antirheumatic drugs. Ann. Intern. Med. 124; 699-707: 1996.
- 13) Munro R. et al.: Improved functional outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated with intramuscular gold: results of a five year prospective study. Ann. Rheum. Dis. 57; 88-93: 1998.
- 14) Milka M. et al.: Radiologic progression in early rheumatoid arthritis treated with methotrexate. J. Rheumatol. 26; 262-7: 1999.
- 15) Goto M. et al.: The long-term effects of bucillamine in the treatment of early-stage rheumatoid arthritis. Int.J. Immunotherapy. 8; 147-51: 1992.
- 16) Green M. et al.: Persistence of mild, early inflammatory arthritis. The importance of disease duration, rheumatoid factor, and the shared epitope. Arthritis Rheum. 42; 2184-788: 1999.
- 17) Rau R. et al: Progression in early rheumatoid arthritis: 12 month results from a randomised controlled trial comparing methotrexate and gold sodium thiomalate. Br. J. Rheumatol. 37; 1220-26: 1998.
- 18) Mottonen T. et al.: Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the sawtooth strategy. Arthritis Rheum. 39; 996-1005: 1996.
- 19) Sokka T. et al.: Utility of disease modifying antirheumatic drugs in sawtooth strategy. A prospective study of early rheumatoid arthritis patients up to 15 years. Ann. Rheum. Dis. 58; 618-22: 1999.
- 20) Maarten B. et al.: Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. Lancet 350; 309-17: 1997.
- 21) Proudman S. M. et al.: Treatment of poor-prognosis early rheumatoid arthritis. A randomised study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulphasalazine alone. Arthritis Rheum. 43; 1809-19: 2000.
- 22) Anderson J. J. et al.: Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis. The importance of disease duration. Arthritis Rheum. 43; 22-29: 2000.
- 23) Mottonen T et al.: Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with sawtooth strategy. Ann. Rheum. Dis. 57; 533-9: 1998.
- 24) Matsuda Y. et al.: Time lag between active joint inflammation and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 25; 427-32: 1998.