

200832004A

厚生科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等  
予防・治療研究事業）

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期  
診断法と早期重症化診断法に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

2009年3月

村澤 章

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期診断法と早期重症化診断法に関する研究

研究代表者 村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長

研究要旨: 患者の医療の経済性負担軽減と安全性を確保し、医療経済性を配慮した医療が求められ中で、RA の重症化を防止するためには、正確な早期診断による適切な早期治療が重要である。そのためには従来の早期診断基準を改訂し、さらに感度と特異度が高く、かつ一般臨床医でも広く使用できるような臨床的早期診断法がもためられている。また骨破壊の急速進行型や時に致死的な内科合併症などの重症化因子を早期に捉え、予後予測に基づいた最善の治療法選択の指針となる早期重症化診断法を新たに確立する。

1. RA の早期診断は感度を上げるためには CT 法で、かつ足の X 線所見と手関節または中手指節(MCP)関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、この CT 法に抗 CCP 抗体値を組み込みこんだ新CT法で陽性ならびに陰性的中率が上がることが確認された。MRI や高額検査器械がなくとも、早期に感度・特異度とも高い診断法が確立され、RA 疑いの患者が無駄な医療を受けることなく、一方真の RA 患者が治療開始の時期を遅延されることなく薬物療法の恩恵を受けることが可能となった。

2. 全身の骨破壊の重症化パターンはいわゆる window of opportunity が導かれた小関節に見られるような単純なものでなく、非荷重関節、荷重関節、MTX 使用下、生物学的使用下などで異なっていることが判明した。手指、手関節、肘関節、膝関節の破壊様式から、関節破壊防止のために平均 DAS28-CRP(3)が発症 2 年で 3.0 以下に維持されていること、生物学的製剤の導入によって関節破壊改善例は EULAR 診断基準で good responder であり、かつ骨破壊程度が Larsen Grade 2 以下であることから、これらの条件を満たすよう強力な薬物療法の早期選択の導入が推奨される。

3. 内科合併症の中で呼吸器合併症は死亡率が高く、特に呼吸器感染症の関与が重大であった。早期に低免疫能や感染が評価できる血清マーカーの使用は今後重要である。

4. 従来の薬物療法によって炎症は 70~80%コントロール可能であり、残り 20~30%の患者は進行性で重症化するが、診断が確定されたすべての患者に対し早期から強力な免疫抑制剤や生物学的製剤を推奨する考えは、有害事象やコストの面ばかりでなく倫理面でも問題が残る。そのため重症化指標を早期に用いて重症化が予測される患者に対しては、早期から選択的強力薬物療法を導入することが入院期間・経費などの医療経済性や不安・有害事象など患者の精神・身体障害面からも有用と考えられる。

研究分担者:

羽生忠正・長岡赤十字病院 リウマチ科整形外科 部長  
井上和彦・東京女子医科大学東医療センター 院長  
衛藤義人・国立病院機構名古屋医療センター整形外科 部長  
宮原寿明・国立病院機構九州医療センター 整形外科 医長  
中野正明・新潟大学医学部保健学科 教授  
松田剛正・鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター院長  
高木理彰・山形大学医学部整形外科 准教授

医療経済性を配慮した医療が求められ中で、RA の重症化を防止するためには、正確な早期診断による適切な早期治療が重要である。そのためには従来の早期診断基準を改訂し、さらに感度と特異度が高く、かつ一般臨床医でも広く使用できるような臨床的早期診断法がもためられている。また骨破壊の急速進行型や時に致死的な内科合併症などの重症化因子を早期に捉え、予後予測に基づいた最善の治療法選択の指針となる早期重症化診断法を新たに確立する。

A. 研究目的

患者の医療の経済性負担軽減と安全性を確保し、



## B. 研究方法

### 1) 臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法に関する研究(第3報)—MTP 関節所見を加えた抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法の検証—(羽生)

平成 17 年 4 月から平成 19 年 10 月までに関節痛・関節腫脹を主訴にリウマチ科を受診した発症(推定)から 1 年以内の診断未確定関節炎(UA)患者 128 例を登録した。昨年度はリウマトイド因子(IgM-RF)より疾患特異性に優れた抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法を作成し、発症から 1 年以内のいわゆる早期関節炎に対する前向き試験の途中経過を報告した。さらに登録患者を増やし、抗 CCP 抗体単独法、手を重視した Arnett FC らの CT 法、MTP 関節を加えた改良 CT 法、新 CT 法について、それぞれの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、および偽陰性率を明らかにした。

### 2) 関節鏡を用いた早期診断と生物学的製剤不応例の滑膜組織学的変化(井上、神戸)

発症 2 年以内で膝、肩、肘、足関節の単関節炎をきたした患者 18 例を対象とした。日本リウマチ学会による早期関節リウマチ診断基準の各項目と関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による血管新生の有無について多変量解析を行う。さらに関節リウマチに対してインフリキシマブで治療中効果減弱を示した 7 例、合計 10 関節に対して関節鏡視下滑膜切除術を施行した。手術適応は CRP3.0 以上で関節の腫脹、疼痛がとれず日常生活困難な症例とした。術後 30 週において、CRP、ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 を比較した。さらにインフリキシマブにて効果不応例 22 例の関節鏡視下滑膜切除術を行い術後成績と術中滑膜所見を検討した。さらにトシリズマブ効果不応例 3 例の滑膜組織変化を検討した。

### 3) 関節リウマチの早期重症化(関節破壊)指標 —10 年間の破壊様式—(村澤、阿部)

経年的に進行する関節リウマチ(RA)患者の関節破壊を早期に予測するために、発症 1 年以内に当院を受診し、以後 10 年以上にわたって追跡できた患者を対象として、手指、手関節、肘関節、膝関節、足趾について、疾患活動性と X 線上の関節破壊変化を比較検討した。治療薬として生物学的製剤は含まれていない。

### 4) TNF 阻害薬の関節リウマチの Large joint に対する骨関節破壊抑制効果 (衛藤、金子)

先行 TNF 阻害薬 2 剤を 2 年以上使用し経過観察可能であった RA 患者 15 例の計 180 関節(肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節、距骨下関節、それぞれ 12 関節)の Large Joint について、単純 X 線における骨関節破壊の変化を観察した。

### 5) 生物学的製剤による関節リウマチ下肢荷重関節破壊抑制効果の検討 —股・膝関節手術例の X 線学的・肉眼的ならびに組織学的検討— (宮原)

2005~2008 年に当科でおこなわれた生物学的製

剤使用下の手術 49 例中、股・膝関節破壊に対する初回人工関節置換術がおこなわれたのは 31 例であった。内訳は、人工股関節置換術(THA)14 例、人工膝関節置換術(TKA)17 例である。使用されていた生物学的製剤は、エタネルセプト 12 例、インフリキシマブ 3 例、トシリズマブ 14 例、アバタセプト 2 例であった。これらの症例の術前 RA 活動性、関節破壊進行度(Larsen grade 分類)、術中の関節内肉眼的所見、病理組織学的所見について検討した。

### 6) 関節リウマチ(RA)の腎障害の早期診断法に関する研究—筋肉量を加味した検討—(中野)

筋肉量の簡便な指標である Cr 身長係数(Creatinine Height Index: CHI)を用いて、RA の腎機能評価における Cr の欠点、シスタチン C(CyC)の利点を明確にする目的で検討した。対象は新潟大学医学部第二内科に入院した RA126 例である。

### 7) 関節リウマチ(RA)の早期重症化(呼吸器合併症における)指標 (松田、大坪)

関節リウマチ(RA)症例の生命予後に関係する呼吸器疾患の増悪を早期に予測する為に、死亡に関与している要因を検討した。また、免疫抑制患者の免疫機能測定法として FDA に認可された Cylex ImmuKnow assay を用いて RA 症例の免疫機能を評価し、感染症との相関を検討した。

### 8) 関節リウマチにおける重症感染症マーカーとしての血清プロカルシトニンの検討(村澤、佐藤)

一般的には感染症のマーカーとして CRP 値が利用されるが、RA では疾患活動性自体で上昇してしまうため、その判断が難しい。そこで、RA における重症感染症の血清マーカーとしてのプロカルシトニン(PCT)の意義について検討した。

### 9) ヒト培養滑膜細胞における MMP-1, MMP-3 産生に対するリセドロネートの影響 (高木、高窪)

関節軟骨・軟骨下骨の破壊に深く関与するとされる蛋白分解酵素 MMP-1 と MMP-3 産生能について骨粗鬆症治療薬であるリセドロネートの影響を検討した。

### (倫理面への配慮)

すべての臨床試験はヘルシンキ宣言を遵守し、患者よりの検体採取、新たな治療法の臨床応用に際しては研究分担者の各施設における倫理委員会の承認をうるとともに、インフォームドコンセントを取得して行うことを前提とする。

## C. 研究結果

1) Arnett らの CT 法、MTP 関節所見を加えた改良 CT 法、新 CT 法、それぞれの集計結果と感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を比較すると、感度は新 CT 法が 90.6%と最も高く、特異度は従来の CT 法が 90.6%で最も高かった。陽性的中率と陰性的中率はいずれも新 CT 法が高く、それぞれ 89.2%と 90.5%



だった。

2) 単関節炎のある早期RAにおいては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上囊、半月板周囲、前十字靭帯附着部に増生していた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。各早期RA診断基準と関節鏡視下滑膜所見の関連性については検討中である。さらにインブリキシマブで治療中効果減弱例では平均CRPは術前 $3.34 \pm 0.4$  mg/dlから術後30週にて $1.22 \pm 0.4$  mg/dlに改善した。ACR20は71%、ACR50は42%、ACR70は29%であった。DAS28は $5.58 \pm 0.23$ から $2.576 \pm 1.49$ に改善した。

インブリキシマブにて効果不応例の滑膜所見は血管新生に富む乳頭状滑膜増生が多かったが、軟骨破壊が進んだ関節では赤白色の線維性組織を含む滑膜増生が見られた。トシリズマブの効果不応例滑膜組織はMTX単独使用例に比べてTNF- $\alpha$ 発現増加、IL-6発現抑制、CD68発現同様、CD20発現抑制が見られた。

3) ①手関節の関節破壊は発症後6年まではlinearに進行するが、その後plateauになる。②手指関節の破壊は発症1-2年で急速に進行するが、その後直線的、緩徐に進行する。③肘関節は発症後linearに進行するが、手関節に比べ破壊度は遅い。④膝関節もlinearに進行していく。⑤足趾は発症後2-3年linearに進行し、その後ゆっくりと進行する。⑥初診時のDAS28-CRP(3)と10年後のLarsen Gradeは関係しないが、2年後、10年後の平均DAS28-CRP(3)は手関節、肘関節、膝関節では関節破壊が高度なほど高値であった。

4) TNF阻害療法下では肩関節、股関節、膝関節の関節破壊が修復している例はなかった。肘関節では予想以上に進行例があった。距骨下関節、肘関節は、びらんが修復する例が認められた。全体として、Larsen2以上の関節破壊が改善するのは5%程度、悪化は10-20%、約8割のLarge jointは変化なしであった。

5) 生物学的製剤による下肢荷重大関節破壊抑制効果をTHA・TKA手術例で検討した。全例で生物学的製剤開始時にLarsen grade II以上の関節破壊を認めており、1/3の例でX線学的進行を認めたことから、下肢荷重大関節破壊抑制のためには、Larsen grade 0-1の早期に生物学的製剤を投与することが望ましいと考えられた。生物学的製剤効果十分例では、関節内の滑膜炎は肉眼的・組織学的に完全に沈静化しており、関節破壊進行遅延効果が期待された。

6) RAで筋肉量の低下例が多いことが確認され、筋肉量の少ない症例においてCrは高率に腎機能低下を検出できなかった。CyCはCrとCcrとで結果の乖離した症例群においても高頻度に異常高値を示し、筋肉量に影響されない感度の高い腎機能指標であると実証された。RAでは特に低体重例を中心に、腎障害の早期診断の上ではCrではなくCyCによる腎機能評価が望ましいと考えられた。

7) 入院を伴う呼吸器疾患では約半数が肺炎でその

他、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌感染、抗酸菌感染等の呼吸器感染症が殆どを占めていた。死亡に関与する因子として高齢、サイトメガロウイルス感染症、抗リウマチ剤不使用例では予後不良な可能性があり、注意を要する。ImmuKnowはRA治療症例の免疫能を評価し、易感染状態の発見に有用な可能性がある。

8) 疾患活動性の高いRA患者および感染症合併RA、感染症以外の合併症RA患者はいずれもCRP値は高く、CRP値だけからの感染症の鑑別は難しかった。プロカルシトニン(PCT)は疾患活動性の高いRA患者ではいずれも陰性で、感染症以外の合併症RA患者で2例上昇が認められたがいずれもごく軽度の上昇であった。このことからRA活動性および感染症以外の合併症ではPCTは上がりにくいことが示された。一方感染症合併RAでは37.2%でPCTが上昇し、特に重症感染症では45.7%で上昇が認められた。重症感染症についてはPCTの特異度が特に高く、PCTが上昇している場合は細菌感染の傍証となると考えられた。

9) 高濃度のリセドロネートはL-1beta刺激で亢進したMMP-1とMMP-3のmRNA発現を抑制した。臨床で、リセドロネートは体内に取り込まれると、特に骨吸収亢進部位に作用し骨吸収抑制効果をあらわすことがわかっている。RAにおける骨吸収部位には滑膜組織が隣接しているため、リセドロネートは炎症性滑膜病変における滑膜細胞に作用し関節破壊や炎症を抑制する可能性があると思われる。

#### D. 考察

近年RAの血清中に特異的に検出される自己抗体として抗CCP抗体が注目され、Schellekens GAはRA患者血清の76%に存在し、特異度は96%と報告した。Galen FAらは分類不能の関節炎を3年経過観察し、初診時抗CCP抗体陽性率は93%でACRの基準を満たしたが、抗CCP抗体偽陰性率が25%あったと報告している。今回の検討でも、初診時の抗CCP抗体のみを用いた予測では特異性は高いが感度が低かった。また抗CCP抗体陽性例で早期に骨びらんを認めるわけでもなかった。一方、臨床的所見を重視した新CT法は感度が高く、特異性もさほど低下しなかった。ヨーロッパリウマチ学会から示された早期RAの診療指針の中で、身体所見が関節における炎症を検出する第一の手段であり、判定の難しい症例では、超音波検査、MRIにより滑膜炎の存在を確認できることがある。RAの診断時には、その後の予後因子として、腫脹関節数、圧痛関節数、ESRまたはCRP、IgM-RF、抗CCP抗体、単純写真による骨びらんの評価を行う点などが述べられている。本研究と同じく臨床的所見を重視しており、これらを体系化している新CT法を用いることで早期診断・早期治療が十分可能である。さらに早期RA診断困難症例には関節鏡視下所見が重要であり組織学的確定診断が可能



であることも示唆された。

RAの重症化の定義は必ずしも明確でないが、重症化は身障(関節破壊)、重度(内科合併症)、難治性(高度炎症)にわけられ、各々の重症化予測因子を探ることによって、早期重症化防止を図ることが可能である。

近年、骨破壊(手指、足趾の小関節)は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に進行すると考えられたが、全身の骨破壊の進行パターンは小関節だけで代表されるものでなく、大、中関節の関節破壊パターンも考慮する必要がある。発症1年以内に受診し、以後10年以上にわたって追跡できた生物学的製剤使用前患者を対象とした手指、手関節、肘関節、膝関節、足趾の骨関節破壊パターンは全体的には時間と程度に差があるものの直線的に進行していくことが判った。高度関節破壊進行群は初診時では差がないが、2、10年後では疾患活動性評価の平均DAS28-CRP(3)が有意に高値であることも判明した。また骨破壊進行度・程度は薬物介入によって変化し、従来のMTXを中心とした治療では、発症半年以内に開始した群も、半年以後に開始した群でも骨破壊に差がなかったが、生物学的製剤の導入によって関節破壊抑制が認められ、改善例はEULAR診断基準でgood responderであることが判った。とくにLarsen Grade 2以上での薬物導入では関節破壊進行の抑制は得られず、これらは重症化指標ととらえられた。骨破壊の進行を抑制するためには早期の炎症の鎮静化をめざした選択的強力薬物投与が推奨された。

腎機能障害の早期診断のために、とくにRAで筋肉量の少ない症例においてもシタチンC(CyC)の有用性が認められた。内科的合併症のうち、呼吸器合併症例が圧倒的に多く、更にそのうち呼吸器感染症は66%を占め、RAにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症への対応が改めて認識された。

今後抗サイトカイン療法などの普及により、CRP値で表現される炎症がコントロールされると、骨関節破壊は抑制される反面、免疫抑制によって発生する感染症のコントロールが重要な課題となる。ImmuKnow<sup>®</sup>はRA治療症例の免疫能を評価し易感染状態の発見に有用な可能性がある。また感染症、とくに細菌感染の早期診断法にはプロカルシトニン(PCT)が有用であることも判明したため、生物学的製剤使用中の低免疫能や感染症の早期発見が可能となった。

## E. 結論

1) RAの早期診断は感度を上げるためにはCT法で、かつ足のX線所見と手関節または中手指節(MCP)関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、このCT法に抗CCP抗体値を組み込みこんだ新CT法で陽性ならびに陰性的中率が上がることが確認された。MRIや高額検査

器機がなくとも、早期に感度・特異度とも高い診断法が確立され、RA疑いの患者が無駄な医療を受けることなく、一方真のRA患者が治療開始の時期を遅延されることなく薬物療法の恩恵を受けることが可能となった。

2) 全身の骨破壊の重症化パターンはいわゆるwindow of opportunityが導かれた小関節に見られるような単純なものではなく、非荷重関節、荷重関節、MTX使用下、生物学的使用下などで異なっていることが判明した。手指、手関節、肘関節、膝関節の破壊様式から、関節破壊防止のために平均DAS28-CRP(3)が発症2年で3.0以下に維持されていること、生物学的製剤の導入によって関節破壊改善例はEULAR診断基準でgood responderであり、かつ骨破壊程度がLarsen Grade 2以下であることから、これらの条件を満たすよう強力な薬物療法の早期選択的導入が推奨される。

3) 内科合併症の中で呼吸器合併症は死亡率が高く、特に呼吸器感染症の関与が重大であった。早期に低免疫能や感染が評価できる血清マーカーの使用は今後重要である。

4) 従来の薬物療法によって炎症は70~80%コントロール可能であり、残り20~30%の患者は進行性で重症化するが、診断が確定されたすべての患者に対し早期から強力な免疫抑制剤や生物学的製剤を推奨する考えは、有害事象やコストの面ばかりでなく倫理面でも問題が残る。そのため重症化指標を早期に用いて重症化が予測される患者に対しては、早期から選択的強力薬物療法を導入することが入院期間・経費などの医療経済性や不安・有害事象など患者の精神・身体障害面からも有用と考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

分担研究報告書に個々に記載

## H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書に個々に記載



臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法に関する研究（第3報）

MTP 関節所見を加え抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法の検証

研究分担者：羽生 忠正 長岡赤十字病院リウマチ科整形外科 部長

**研究要旨：**早期診断・早期治療のために、関節リウマチ（RA）の診断法の1つとして足の中足趾節（MTP）関節を加えた改良 classification tree（CT）法を作成し、特異性を変えずに感度を上げることが出来ることを明らかにした。昨年度はリウマトイド因子（IgM-RF）より疾患特異性に優れた抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）を組み込んだ新 CT 法を作成し、発症（推定）から1年以内の診断未確定関節炎（UA）患者に対する前向き試験の途中経過を報告した。今年度は登録患者を128例に増やし、新 CT 法の検証を行った。調査時、UA から RA（X 線上骨びらん出現）へ進展したものは68例で、UA から UA / 非 RA は60例（6例は UA のまま）だった。初診時抗 CCP 抗体陽性は49例（38.3%）、IgM-RF 陽性は69例（53.9%）で、初診時の抗 CCP 抗体を用いた早期診断予測の感度は63.2%、特異度90.0%、陽性的中率87.8%、陰性的中率68.4%で、IgM-RF を用いた場合（66.2, 60.0, 65.2, 61.0%）に比べて感度以外は優れていた。抗 CCP 抗体・IgM-RF とともに陰性の RA は18例で、偽陰性率は26.5%となった。Arnett らの CT 法、MTP 関節を加えた改良 CT 法、さらに抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法で RA と非 RA の分類を行い、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を算定した。特異度は93.3%と3群間に差はなかったが、感度は新 CT 法が89.7%と最も高かった。陽性的中率と陰性的中率も新 CT 法が高く、それぞれ93.8%と88.9%だった。診断の感度を上げるためには CT 法で、かつ足の X 線所見と手関節または中手指節（MCP）関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。この改良 CT 法に抗 CCP 抗体測定を組み込むことで陽性ならびに陰性的中率が高くなることが明らかとなった。

A. 研究目的

筆者は初年度、関節リウマチ（RA）の診断法の1つとして足の中足趾節（MTP）関節を加えた改良 classification tree（CT）法を作成し、その感度と特異性について検討した。すなわち、Arnett FC らの CT 法の“手の X 線所見”を“手または足の X 線所見”とし、“腫脹：中手指節（MCP）関節と手関節”を“腫脹：MCP または手関節”に変え、その次に“腫脹：手または足”を持ってきた。以上の変更の結果、特異性を変えずに感度を上げることが出来ることを明らかにした。

昨年度は改良 CT 法にリウマトイド因子（IgM-RF）より疾患特異性に優れた抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）を組み込んだ新 CT 法（図1）を作成し、発症から1年以内のいわゆる早期関節炎に対する前向き試験の途中経過を報告した。

今年度は、さらに登録患者を増やし、抗 CCP 抗体単独法、手を重視した Arnett FC らの CT 法、改良 CT 法、新 CT 法について、それぞれの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、および偽陰性率を明らかにすることにある。



## B. 研究方法

平成17年4月から平成19年10月までに関節痛・関節腫脹を主訴にリウマチ科を受診した発症(推定)から1年以内の診断未確定関節炎(UA)患者128例を登録した。その内訳は男30例、女98例、平均年齢56歳(27~79歳)、発症から3ヵ月以内77例、6ヵ月以内35例、9ヵ月以内7例、1年以内9例である。初診時に関節所見、臨床検査値(抗CCP抗体、IgM-RF、MMP-3、CRP、ESR、抗核抗体)、手および足のX線写真を評価した。ただし同一関節での腫脹が6週以上持続した場合を腫脹ありとした。X線検査で骨萎縮を伴った骨びらんを認めた場合、UAからRAへ進展と判定した。確定診断にいたらない例はUAとしてさらに経過観察を続けた。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会の承認のもとに実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

## C. 研究結果

今回の調査時(平成21年3月)、UAからRA(X線上骨びらん出現)へ進展したものは68例で、UAからUA/非RAは60例(6例はUAのまま)だった。骨びらんの出現確認時期を発症から6ヵ月ごとにまとめた結果、および初診時抗CCP抗体陽性例の骨びらん出現の有無と時間経過を表1に示した。抗CCP抗体陽性で、骨びらん出現していない例は6例でこのうち4例は診断が確定していない。初診時抗CCP抗体陽性は49例(38.3%)、IgM-RF陽性は69例(53.9%)で、初診時の抗CCP抗体を用いた早期診断予測の感度は63.2%、特異度90.0%、陽性的中率87.8%、陰性的中率68.4%で、IgM-RFを用いた場合(66.2, 60.0, 65.2, 61.0%)に比べて感度以外は優れていた(表2)。抗CCP抗体・IgM-RFともに陰性のRAは18例で、偽陰性率は26.5%となった(表3)。

ArnettらのCT法、MTP関節を加えた改良CT法、さらに抗CCP抗体を組み込んだ新CT法(図2)でRAと非RAの分類を行った結果を示した。上記3法の集計結果と感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を表4に示した。特異度は93.3%と3群間に差はなかったが、感度は新CT法が89.7%と最も高かった。陽性的中率と陰性的中率も新CT法が高く、それぞれ93.8%と88.9%だった。

## D. 考察

近年RAの血清中に特異的に検出される自己抗体として抗CCP抗体が注目され、Schellekens GAはRA患者血清の76%に存在し、特異度は96%と報告した。Galen FAらは分類不能の関節炎を3年経過観察し、初診時抗CCP抗体陽性例は93%でACRの基準を満たしたが、抗CCP抗体偽陰性率が25%あったと報告している。今回の検討でも、初診時の抗CCP抗体のみを用いた予測では特異性は高いが感度が低かった。ヨーロッパリウマチ学会から示された早期RAの診療指針の中で、身体所見が関節における炎症を検出する第一の手段である。判定の難しい症例では、超音波検査、MRIにより滑膜炎の存在を確認できることがある。RAの診断時には、その後の予後因子として、腫脹関節数、圧痛関節数、ESRまたはCRP、IgM-RF、抗CCP抗体、単純写真による骨びらんの評価を行う点などが述べられている。演者らと同じく臨床的所見を重視している。

筆者らは、以前よりこれらを体系化したいと考えていた。すなわち、早期診断のためにMRIなどの高価な設備がなくても臨床的所見を重視した診断法で、特異性を変えずに感度を上げることができるアルゴリズムはないかと思案した。

CT法では関節腫脹の持続時間の定義を短くすると、SLEなどの膠原病による関節症状をひろって特異度が下がることが報告されている。そこで、特異性を保つためには、問診による腫



脹の期間も含め6週間という時間のファクターは必須とした。今回の検討症例のうち5例は、6週以上持続していないため非RAに分類された。このうち2例は抗CCP抗体陽性(ただし10以下の低抗体価)、1例はIgM-RFが陽性だった。経過観察期間が3年に達しない例もあるが、いまのところ再燃を認めていない。

Sero-negative RAは以前から報告されている。今回の調査でも表3にまとめたように骨びらんを伴った従来のsero-negative RAに当たる症例が23例(33.9%)に認められ、抗CCP抗体陰性のRAは25例で、うちIgM-RFも陰性のRAが18例(26.5%)に認められている。血清学的に陰性の集団を今後どのように定義したらよいかについてはコンセンサスを得ていない。そこでCT法に抗CCP抗体を組み込み際に“IgM-RF陽性”を“抗CCP抗体陽性”に取り替えるのではなく、“IgM-RFまたは抗CCP抗体陽性”という形で加えることにした。なお、“IgM-RF陽性”を“抗CCP抗体陽性”に置き換えたCT法を作成してみたが、新CT法よりも特異性は高くなるが、感度が落ちてしまうことを確認している。

1ないし2箇所の腫脹しかない症例で血清学的にも陰性だと、図2のようにカテゴリーNC1すなわち非RAに分類されてしまう。このうち3例は6週以上手関節の腫脹が続き、骨びらんの出現をみている。単関節炎型RAの鑑別診断には、関節液の検査とMRIや超音波などの画像検査さらに滑膜生検を考慮しない限り早期診断は難しい。次にカテゴリーNC2で非RAと言えない6例は、いずれも抗CCP抗体陽性でかつ手関節あるいはMP関節以外の関節腫脹が持続している症例だった。このうち3例は多関節型への移行も含め骨びらんが確認され、RAと確定した。したがって早期治療の観点からは、関節症状があっても抗CCP抗体の抗体価が高い症例の場合には、この新CT法でRAと分類されなくとも抗リウマチ薬を開始しながら経過をみて

いるのが実情である。

今回の一連の検討で、診断の感度を上げるためにはCT法で、かつ足のX線所見と手関節またはMCP関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、この改良CT法に抗CCP抗体を“IgM-RFまたは抗CCP抗体陽性”という形で組み込むことで陽性ならびに陰性的中率を上げることを確認した。

## E. 結論

RAにおける抗CCP抗体検査は有用であるが、これのみで早期診断することは無理である。リウマチ専門医は、手と足の単純X線写真の読影を学び、手だけでなく靴下をとって足趾まで丁寧に診察して関節腫脹を捉えてほしい。さらに、新CT法にあてはめて早期診断し、早期治療につなげてほしい。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kondo N, Arai K, Murai T, et al: Early diagnosis of rheumatoid arthritis combining the Japan College of Rheumatology diagnostic criteria for detecting rheumatoid arthritis and serum-level anticyclic citrullinated peptide antibodies. *Acta Medica et Biologica* 55: 73-79, 2007.

### 2. 学会発表

1) 近藤直樹, 荒井勝光, 村井丈寛, 藤澤純一, 羽生忠正: リウマチ外来における抗CCP抗体の有用性. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 長崎, 2006年4月23~26日  
2) 荒井勝光, 近藤直樹, 村井丈寛, ほか: 抗CCP抗体検査を用いた関節リウマチの早期診断に関する検討. 第189回新潟整形外科研究会,



新潟, 2007年3月10日

3) 羽生忠正, 村澤 章, 佐伯敬子, 伊藤朋之:  
抗CCP抗体と足の腫脹・X線所見を加えた新しい  
早期リウマチ診断法: 新 classification tree (CT)  
法に対する前向き試験成績 (第1報). 第52回  
日本リウマチ学会総会・学術集会, 札幌, 2008  
年4月20~23日

4) 伊藤朋之, 佐伯敬子, 羽生忠正: 原発性およ  
び二次性シェーグレン症候群の関節症状と抗  
CCP抗体, IgM-RFの検討. 第52回日本リウマ  
チ学会総会・学術集会, 札幌, 2008年4月20  
~23日

5) 羽生忠正, 村澤 章, 佐伯敬子, 伊藤朋之:  
抗CCP抗体と足の腫脹・X線所見を加えた新しい  
早期リウマチ診断法: 新 classification tree (CT)  
法に対する前向き試験成績 (第2報). 第53回  
日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009  
年4月23~26日

### 3. その他 MBLパンフレット

抗CCP抗体アプリケーションN0.4

臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1. 骨びらんの出現時期の検討

	6ヵ月以内	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	24<
骨びらん出現 68例	13	31	9	10	5
初診時抗CCP抗体陽性 49例					
骨びらん出現(43例)	8	18	8	7	2
なし UA(4例)			1	3	
なし非RA(2例)		1	1		

(2009年3月現在)

表2. 診断未確定関節炎(UA)から関節リウマチ(RA)への進展  
初診時検査値による予測と  
感度, 特異度, 陽性および陰性的中率の比較

初診時検査値	UA→RA		感度	特異度	陽性 的中率	陰性 的中率
	UA→	UA/非RA				
IgM-RA						
陽性	69例	45	24	66.2%	60.0%	65.2%
陰性	59	23	36			61.0%
抗CCP抗体						
陽性	49例	43	6	63.2%	90.0%	87.8%
陰性	79	25	54			68.4%

(2009年3月現在)

表3. 診断未確定関節炎(UA)から関節リウマチ(RA)への進展  
初診時検査値による予測

初診時検査値	IgM-RF	抗CCP抗体	UA → RA		UA → UA / 非RA	
			68例	60例(UA6)		
+	+		42 (32.8%)	→ 38 (55.9%)	4 (2)	
-	+		7 (5.5%)	→ 5 (7.4%)	2 (1)	
+	-		27 (21.1%)	→ 7 (10.5%)	20 (2)	
-	-		52 (40.6%)	→ 18 (26.5%)	34 (1)	

(2009年3月現在)

表4. 各種Classification tree (CT)法を用いた早期RAの分類結果  
各々の感度, 特異度, 陽性および陰性的中率の比較

	UA→RA		感度	特異度	陽性 的中率	陰性 的中率
	UA→	UA/非RA				
Arnettらの従来CT法						
RAへ分類	50	4	73.5%	93.3%	92.6%	75.7%
非RAへ	18	56				
MTPを加えた改良CT法						
RAへ分類	59	4	86.8%	93.3%	93.7%	86.2%
非RAへ	9	56				
抗CCP抗体の新CT法						
RAへ分類	61	4	89.7%	93.3%	93.8%	88.9%
非RAへ	7	56				

(2009年3月現在)



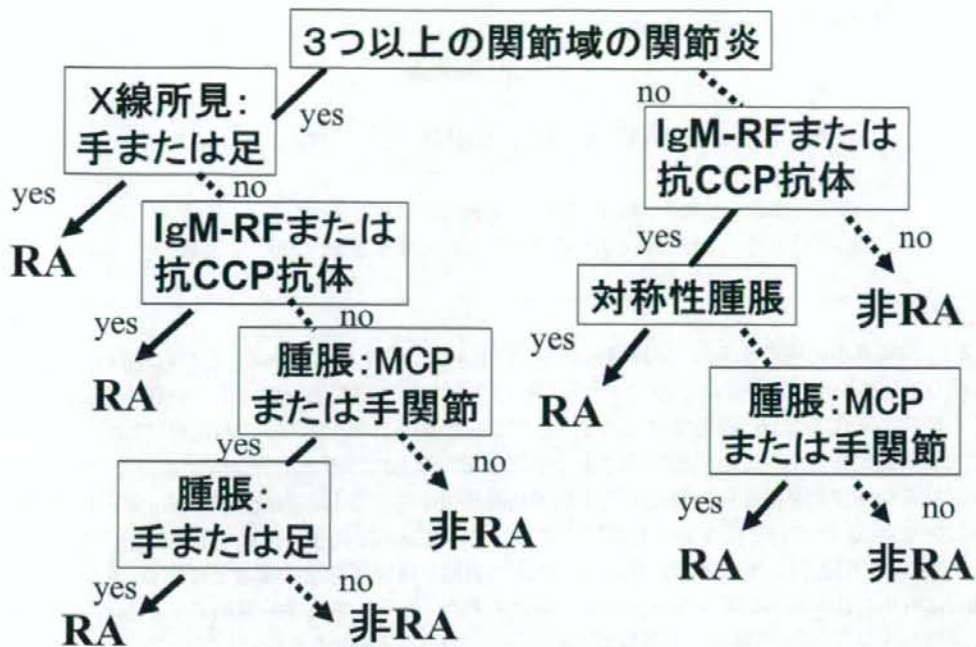


図1. 抗CCP抗体を加えた新CT法

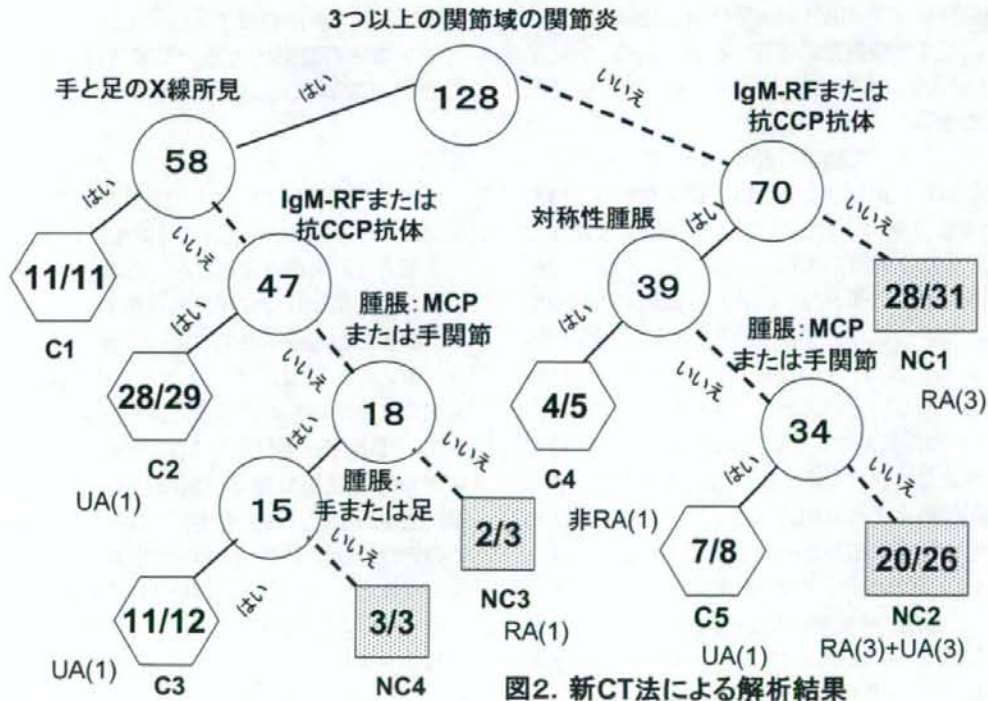


図2. 新CT法による解析結果



## 関節鏡を用いた早期診断と生物学的製剤不応例の滑膜組織学的変化

研究分担者：井上 和彦 東京女子医科大学東医療センター 院長

研究協力者：神戸 克明 東京女子医科大学東医療センター 准教授

### 研究要旨

早期 RA 診断基準の感度 87%、特異度 80%、敵中率 77%とされている。これらを向上させるため、近年抗 CCP 抗体や血清 MMP-3 などのマーカーが使用されているが関節リウマチの病態の根源は滑膜にありこの性状の変化を十分に解析できる方法として関節鏡視下診断がある。これは単に診断だけでなく生物学的製剤使用時においても滑膜切除により症状改善がみられ診断と治療が同時にできる利点がある。インフリキシマブ効果不応例の関節鏡視下滑膜切除術は 2 年で 95% 継続しており、軟骨破壊が進行していない早期 RA においては生物学的製剤を使用していない関節鏡視下滑膜切除術の術後成績よりも優れていた。このことはいままで考えられていた関節鏡視下滑膜切除術の意義とは違う、生物学的製剤の効果をより引き出すための有効な手段として考えられた。さらに生物学的製剤効果不応例の滑膜組織ではインフリキシマブは TNF- $\alpha$  を抑制しており、トシリズマブは IL-6 を抑制していた。このことは TNF- $\alpha$  発現優位の滑膜組織はインフリキシマブ有効、IL-6 優位の滑膜組織はトシリズマブが有効である可能性がある。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の病態解明には関節破壊を引き起こす滑膜組織の解析が必要である。特に早期 RA の滑膜の特徴をいかに捕らえられるかが RA の病期進行を食い止める治療へとつながる。これに対して近年、生物学的製剤の治療により早期から関節破壊を抑制させ、治療目標を寛解へと導くいわゆる寛解導入療法について我々は報告してきた。生物学的製剤の利点として関節破壊を抑制効果を積極的に導き RA の進行を抑制する治療である。しかしながら早期 RA をいかに正確かつ迅速に診断できるかは現在のところ臨床的に判断するのが難しいといえる。アメリカリウマチ学会 (ACR) の診断基準においては 6 週間の症状持続を条件としており早期診断には限界がある。さらに単関節炎による早期診断には MRI などの補助的診断も可能であるが、確定診断には乏しい。低侵襲性の診断方法として関節鏡視下に滑膜の性状を調べ、組織学的診断が可能であれば早期 RA を確定診断することが可能である。また、生物学的製剤による効果減弱例に対しても早期の対策として薬剤の促進効果として診断のみならず関節

鏡視下滑膜切除術がある。本研究は早期 RA の診断方法として関節鏡視下診断が可能であるか、さらに生物学的製剤による効果減弱例の早期診断に滑膜組織診断も有効であるか検討した。

### B. 方法

対症は発症 2 年以内に当院を受診し膝、肩、肘、足関節の単関節炎を主訴に日常生活に支障をきたす患者 18 例を対象とした。日本リウマチ学会による早期関節リウマチ診断基準 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 20 mm 以上の高値または CRP 陽性、6. リウマトイド因子陽性の各項目と関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による血管新生の有無について多変量解析を行う。さらに関節リウマチに対してインフリキシマブで治療中効果減弱を示した 7 例、男性 1 例、女性 6 例、平均 62 歳、合計 10 関節に対して関節鏡視下滑膜切除術を施行した。手術適応は CRP 3.0 以上で関節の



腫脹、疼痛がとれず日常生活困難な症例とした。MTXは全例6mg/week以上使用しており他のDMARDは使用していなかった。3例はPredonine 5mg/dl使用していた。術後30週において、CRP、ACR20、ACR50、ACR70、DAS28を比較した。さらにインフリキシマブにて効果不応例22例、男性3例、女性19例、平均年齢58(35-71)歳、平均罹患期間11.6(0.58-36)年、19膝関節、6肩関節、5肘関節、3手関節、1足関節の関節鏡視下滑膜切除術を行い術後成績と術中滑膜所見を検討した。さらにトシリズマブ効果不応例3例の滑膜組織変化を検討した。

#### (倫理面への配慮)

過去の入院症例の検討であり、本研究が治療に与える影響は考えられず、統計的な処理のなされた後のデータのみの報告であり、本研究に伴う各症例に与える不利益は殆ど無く、倫理面に関する問題は配慮されている。

### C. 結果

単関節炎のある早期RAにおいては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上嚢、半月板周囲、前十字韧带付着部に増生していた。肩関節においては腱板疎部のほか肩峰下滑液包において滑膜増生を認めた。足関節では脛腓関節部および距骨前方に滑膜増生を認めた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。各早期RA診断基準と関節鏡視下滑膜所見の関連性については検討中である。さらにインフリキシマブで治療中効果減弱例は平均CRPは術前 $3.34 \pm 0.4$  mg/dlから術後30週にて $1.22 \pm 0.4$  mg/dlに改善した。ACR20は71%、ACR50は42%、ACR70は29%であった。DAS28は $5.58 \pm 0.23$ から $2.576 \pm 1.49$ に改善した。

インフリキシマブにて効果不応例の滑膜所見は血管新生に富む乳頭状滑膜増生が多かったが、軟骨破壊が進んだ関節では赤白色の線維性組織を含む滑膜増生が見られた。術前平均CRPは4.3 mg/dlから術後3ヶ月、2.0 mg/dl、術後6ヶ月、1.6 mg/dl、術後1年、0.19 mg/dl、術後2年、1.18 mg/dlであった。人工関節に至った症例はstage IIIの軟骨破壊が進行した症例でインフリ

キシマブ使用22例中1例で95%は増悪なしであった。トシリズマブの効果不応例滑膜組織はMTX単独使用例に比べてTNF- $\alpha$ 発現増加、IL-6発現抑制、CD68発現同様、CD20発現抑制が見られた。

### D. 考察

早期RA診断基準の感度87%、特異度80%、敵中率77%とされている。これらを向上させるため、近年抗CCP抗体や血清MMP-3などのマーカーが使用されているが関節リウマチの病態の根源は滑膜にありこの性状の変化を十分に解析できる方法として関節鏡視下診断がある。これは単に診断だけでなく上述したように生物学的製剤使用時においても滑膜切除により症状改善がみられ診断と治療が同時にできる利点がある。欠点としては麻酔による問題、小関節における技術的問題があり今後検討を要する。インフリキシマブ効果不応例の関節鏡視下滑膜切除術は2年で95%継続しており、軟骨破壊が進行していない早期RAにおいては生物学的製剤を使用していない関節鏡視下滑膜切除術の術後成績よりも優れていた。このことはいままで考えられていた関節鏡視下滑膜切除術の意義とは違う、生物学的製剤の効果をもより引き出すための有効な手段として考えられた。さらに生物学的製剤効果不応例の滑膜組織ではインフリキシマブはTNF- $\alpha$ を抑制しており、トシリズマブはIL-6を抑制していた。このことはTNF- $\alpha$ 発現優位の滑膜組織はインフリキシマブ有効、IL-6優位の滑膜組織はトシリズマブが有効である可能性がある。

### E. 結論

早期RA診断には関節鏡視下所見が重要であり組織学的確定診断が可能であることも示唆された。早期RAの強い炎症症状および生物学的製剤効果減弱例と血管新生に富む乳頭状滑膜増生は関連性があると考えられた。生物学的治療であるインフリキシマブやトシリズマブの効果減弱例において、滑膜組織診断としてTNF- $\alpha$ とIL-6の発現パターンは重要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kanbe K., Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Rheum 27: 777-781, 2008.

2) Kanbe K., Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 27: 497-501, 2008.

3) Inoue K, Inoue Y, Kanbe K. Histological analysis of synovium by treatment of etanercept for rheumatoid arthritis. International J Rheumatic Disease, 2008 in press.

4) Sekine C, Inoue K, Chiba J, Inoue Y, Kanbe K. Changing of bone resorption marker by treatment with infliximab for rheumatoid arthritis. Tokyo Wom Med Univ 78:260-265, 2008.

5) Zhang Y, Wang ZK, Luo JM, Kanbe K. Chen Q. Multiple functions of the von Willebrand Factor A domain in matrilins: secretion, assembly, and proteolysis. J Orthop Surg. 2008 Jun 2;3:21.

6) Inoue Y, Inoue K, Kanbe K. Efficacy of holmium: yttrium-aluminium-garnet (Ho: YAG) laser therapy for arthroscopic synovectomy of rheumatoid arthritis. Tokyo Wom Med Univ 78:111-118, 2008.

### 2. 学会発表

1) Rheumatoid factor is associated with sustaining remission after discontinuation of infliximab for rheumatoid arthritis. Katsuaki

Kanbe, Kazuhiko Inoue, Yasuo Inoue, Yutaka Suzuki

EULAR Congress, Paris France, 11-14 June, 2008

2) Mechanical stress for activation of p44/42 MAP kinase and NF- $\kappa$ B in frozen shoulder. Katsuaki Kanbe, Kazuhiko Inoue, Qian Chen. ORS meeting, Sanfrancisco, USA, 2-5 March, 2008

3) 神戸克明: 関節リウマチの生物学的製剤による寛解導入療法, ランチタイムセミナー5, 第36回日本関節病学会, H20. 11. 7-8. 神戸

4) 神戸克明, 井上和彦, 千葉純司, 鈴木祐孝, 井上靖雄. 早期 RA に対するインフリキシマブ治療, 第36回日本関節病学会, H20. 11. 7-8. 神戸

5) 神戸克明, 井上和彦, 千葉純司, 鈴木祐孝, 井上靖雄: 関節リウマチにおける関節鏡視下画像診断

第52回日本リウマチ学会総会 H20. 4. 20-23. 札幌

6) 神戸克明, 井上和彦, 千葉純司, 井上靖雄, 早田浩一郎, 関節リウマチに対するインフリキシマブによる寛解持続因子, 第52回日本リウマチ学会総会 H20. 4. 20-23. 札幌

7) 神戸克明, 井上和彦, 千葉純司, 井上靖雄, 早田浩一郎, 関節リウマチに対するタクロリムスによる治療成績, 第52回日本リウマチ学会総会 H20. 4. 20-23. 札幌

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



### 関節リウマチ疾患活動性と手指の関節破壊

研究代表者： 村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長  
研究協力者： 阿部麻美 新潟県立リウマチセンター 部長

研究要旨：近年、骨破壊（手指、足趾小関節）は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に完成することがわかってきたため、発症1年前後の早期に強力な薬物療法が導入されることが求められるようになった。全身の骨破壊の進行パターンは小関節で代表されるものでなく、手、肘、膝関節など荷重、非荷重に関わらず発症後1-2年後にいわゆる window of opportunity はなく10年にわたり linear に進行することがわかった。関節破壊が高度に進行する群は初診時では差がないが、10年後では疾患活動性評価の DAS28-CRP (3) が高値であることがわかった。

#### A 研究目的

関節リウマチ (RA) 患者の関節破壊の早期予測のため、疾患活動性と手指のX線写真の変化を比較し検討した。

#### B 研究方法

発症から10年以上追跡できた68名、136手、平均年齢65歳、平均罹病期間13年、男女比1:3、初診時リウマチ因子陽性率は約72%であった。疾患活動性 DAS28-CRP (3) を3-4ヶ月ごとに算出し10年以上集計した。X線写真を定期的に撮影し Larsen grade (LG)、Larsen damage score (LDS: MP、PIP (母指 IP) の LG の総和)、modified Sharp 法 (関節裂隙の狭小化、erosion) にて追跡した。

#### (倫理面への配慮)

過去の入院症例の検討であり、本研究が治療に与える影響は考えられず、統計的な処理のなされた後のデータのみの報告であり、本研究に伴う各症例に与える不利益は殆ど無く、倫理面に関する問題は配慮されている。

#### C 研究結果

LGは0-2年で急速に悪化、10年にわたり直線的に進行した。LDS、modified Sharp 法の関節裂隙の狭小化、erosion も同様に進行した。最終観察時 LG-III 以上のグループは平均 DAS (0-2年)、(0-10年) が有意に高値になった。10年時に LG-III 以上になる平均 DAS (0-10年) のカットオフ値は

3.07であった。リウマトイド因子陽性者の方が関節破壊の程度が大きかった。

#### D 考察

近年、骨破壊（手指、足趾小関節）は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に完成することがわかってきたため、発症1年前後の早期に強力な薬物療法が導入されることが求められるようになった。全身の骨破壊の進行パターンは小関節で代表されるものでなく、手、肘、膝関節など荷重、非荷重に関わらず発症後1-2年後にいわゆる window of opportunity はなく10年にわたり linear に進行することがわかった。関節破壊が高度に進行する群は初診時では差がないが、10年後では疾患活動性評価の DAS28-CRP (3) が高値であることがわかった。

#### E 結論

関節リウマチ患者の手指関節の破壊は発症1-2年で急速に進行するが、その後直線的、緩徐に進行する。関節裂隙の狭小化、Erosion とともに直線的進行パターンをとる。前年に報告した膝関節、足趾の関節破壊に比べ急速に進行することがわかった。初診時の DAS28-CRP (3) と10年後の関節破壊度とは関係しないが、2年平均値、10年平均値の DAS28-CRP (3) は手関節、肘関節、膝関節で関節破壊が高度なほど高値となった。関節破壊を防ぐための DAS28-CRP (3) のカットオフ値は手関節で3.28、肘関節で3.15、膝関節で3.41であった。

RA の早期診断後早期薬物療法の導入の必要性は否定されないが、すべての症例が骨破壊をきたし、進行するものではないため、いかに骨破壊指標を見いだすかが必要となる。関節破壊の進行を抑えるために DAS28-CRP (3) を 3.07 以下に維持し関節リウマチをコントロールして行くことが大切である。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Asami Abe, Hajime Ishikawa, Akira Murasawa, et al. Disease activity and the course of elbow joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. (2008 27:867-872)

2) 阿部麻美, 村澤 章, 中園 清ほか, 関節リウマチ疾患活動性と手指の関節破壊の検討, 第 53 回日本リウマチ学会, 2009

阿部麻美, 村澤 章, 中園 清ほか, 関節リウマチ疾患活動性と手指の関節破壊の検討, 第 52 回日本手の外科学会, 2009

阿部麻美, 村澤 章, 中園 清ほか, 関節リウマチ疾患活動性と手指の関節破壊の検討, 第 36 回日本関節病学会, 2008

3) Asami Abe, Hajime Ishikawa, Akira Murasawa, et al. Disease activity and pattern of joint deterioration over 10 years 15<sup>th</sup> meeting of the European Rheumatoid Arthritis Surgical Society. 2008

### 2. 学会発表

1) 阿部麻美, 村澤 章, 中園 清ほか, 関節リウマチの早期重症化 (関節破壊) 指標 -10 年間の手, 肘, 膝関節, 足趾破壊様式, 第 52 回日本リウマチ学会, 2008 (Modern Rheumatology 投稿予定)

2) 阿部麻美, 村澤 章, 石川 肇ほか, 三次元 CT 画像を用いたリウマチ手関節の伸筋腱断裂の検討, 第 51 回日本手の外科学会, 2008

阿部麻美, 村澤 章, 中園 清ほか, 関節リウマチ疾患活動性と膝関節破壊の検討, 第 35 回日

本リウマチ関節外科学会, 2007 (Modern Rheumatology 投稿予定)

3) 阿部麻美, 石川 肇, 村澤 章ほか, Disease activity and deterioration of the elbow joint in the rheumatoid arthritis. 第 51 回日本リウマチ学会, 2007

4) 阿部麻美, 石川 肇, 村澤 章ほか, WFR (wrist fusion rod) for rheumatoid wrist arthrodesis. 第 16 回日本リウマチ学会 北海道・東北支部学会, 2006

5) 阿部麻美, 石川 肇, 村澤 章ほか, Disease activity and deterioration of the elbow joint in the rheumatoid arthritis. 第 34 回日本リウマチ関節外科学会, 2006

6) Asami Abe, Hajime Ishikawa, Akira Murasawa, et al. Disease activity and deterioration of the elbow joint in the rheumatoid arthritis. 9<sup>th</sup>, the joint meeting of ARO and German society for rheumatology. 2006

7) Asami Abe, Hajime Ishikawa, Akira Murasawa, et al. WFR (wrist fusion rod) for rheumatoid wrist arthrodesis. 14<sup>th</sup> meeting of the European Rheumatoid Arthritis Surgical Society. 2006

8) Asami Abe Akihiro Ishizu, Kazunori Fugo, et al. Articular tissues expressing the env-pX transgene are required for generation of arthritogenic T cells in human T cell leukemia virus type I transgenic rats. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006;24: 313-316

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



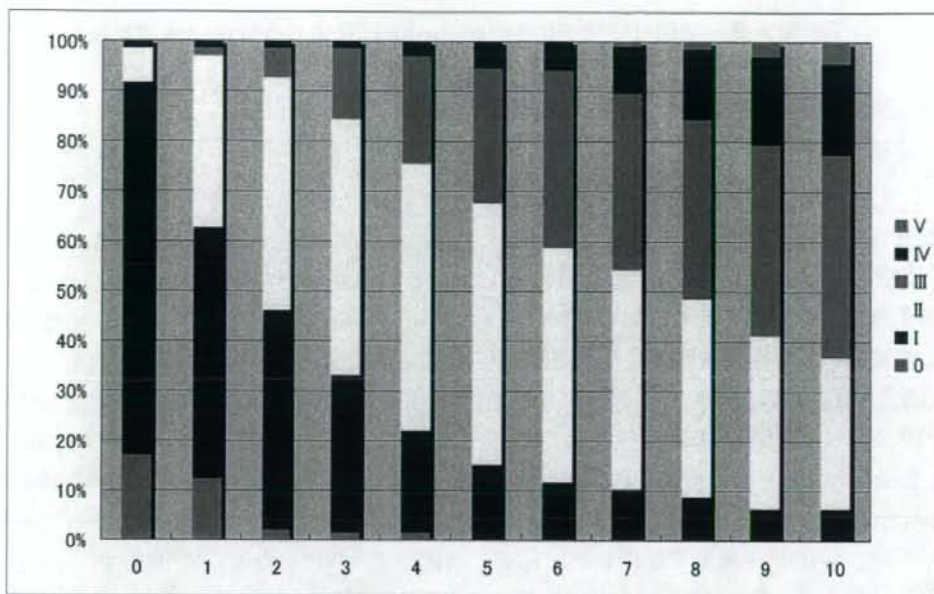


図1、手指の関節破壊(Larsen Grade)の推移

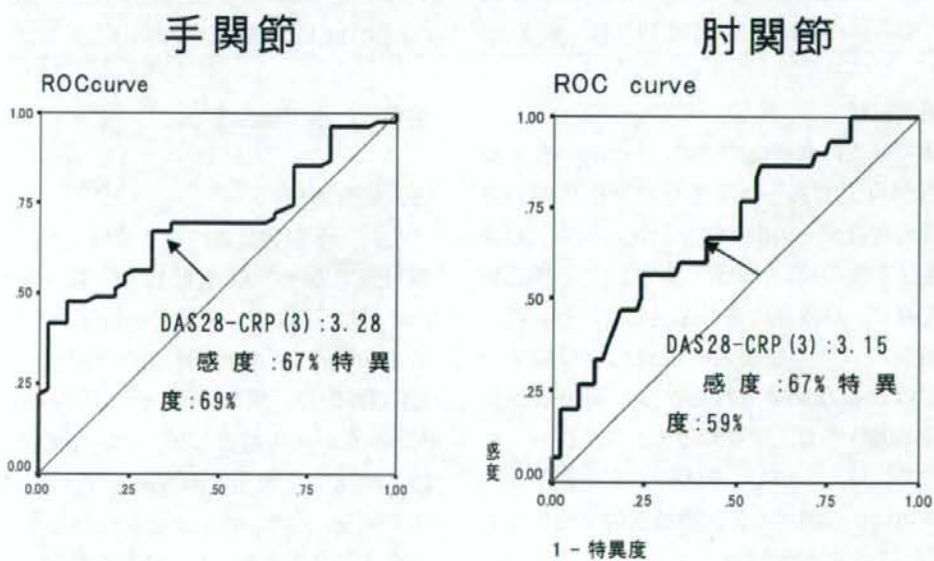


図2、10年時にLarsen grade III以上に至るDAS28-CRP(3),2年平均値

TNF 阻害薬の関節リウマチの Large joint に対する骨関節破壊抑制効果

研究協力者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター整形外科  
研究分担者 衛藤義人 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 部長

**研究要旨：** TNF 阻害療法の手足の Small Joint における骨関節破壊抑制効果は海外でのエビデンスにより数多く証明されているが Large Joint における効果は未だ存在しない。今回我々は先行 TNF 阻害薬 2 剤を 2 年間以上使用した RA 患者の Large Joint（肩、肘、股、膝、距腿、距骨下関節）の単純 X 線における骨関節破壊の変化を観察したので報告する。先行 TNF 阻害薬 2 剤を 2 年以上使用し経過観察可能であった RA 患者 15 例（投与開始時の平均年齢は 54.2 歳、平均罹病期間は 9.28 年）の計 180 関節（肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節、距骨下関節、それぞれ 12 関節）の Large Joint を調査対象とした。単純 X 線像における Larsen grade を TNF 阻害療法開始前、開始後 2 年で調査し Larsen grade 0 ないし 1 の範囲内の変化は「不変」とし、それ以外でのスコアの変化を、改善、不変、悪化の 3 段階で評価した。結果、全体の 87.2%にあたる 157 関節では Larsen grade に変化ない「不変」であった。全体の 10.6%にあたる 19 関節では「悪化」、2.2%にあたる 4 関節では「修復、改善」が認められた。関節別（図 1）では肘、距骨下関節で 2 関節ずつ改善が認められた。また、膝関節、距骨下関節に骨破壊の進行が 2 割前後に認められた。今回の対象では肩関節、股関節、膝関節の関節破壊が修復している例はなかった。肘関節が予想以上に進行例があった。距骨下関節、肘関節は、びらんが修復する例が認められた。全体として、Larsen 2 以上の関節破壊が改善するのは 5%程度、悪化は 10~20%、約 8 割の Large joint は変化なしであった。

#### A. 研究目的

本研究班では共同臨床研究の一つに 10 年経過観察が可能であった関節リウマチ症例の発症当時の状況やその後の治療状況の調査、長期の疾患活動性の検討（DAS28 を中心に）、関節破壊予後調査、合併症の調査を挙げている。特に関節破壊については従来の古典的抗リウマチ薬ではほとんど認められなかった関節破壊抑制効果が海外の RCT ではエビデンスを持って証明されている。しかし、そのほとんどが手足の Small Joint における骨関節破壊抑制効果であり、ADL に直結する Large Joint における効果は未だ証明されていない。今回我々は先行 TNF 阻害薬 2 剤を 2 年間以上使用した RA 患者の Large Joint（肩、肘、股、膝、距腿、距骨下関節）の単純 X 線における骨関節破壊の変化を

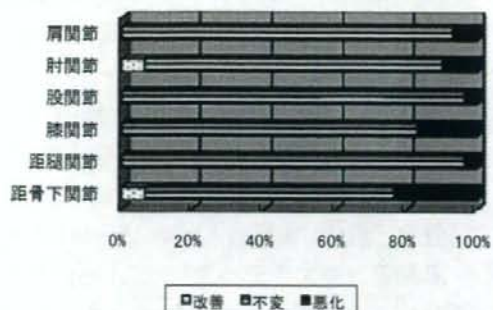
観察したので報告する。

#### B. 研究方法

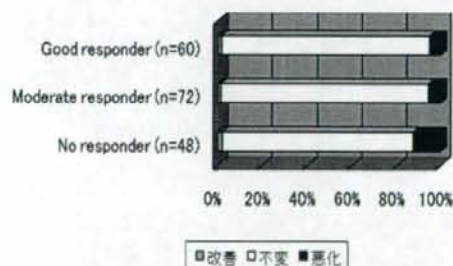
先行 TNF 阻害薬 2 剤を 2 年以上使用し経過観察可能であった RA 患者 15 例（投与開始時の平均年齢は 54.2 歳、平均罹病期間は 9.28 年）の計 180 関節（肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節、距骨下関節、それぞれ 12 関節）の Large Joint を調査対象とした。単純 X 線像における Larsen grade を TNF 阻害療法開始前、開始後 2 年で調査し Larsen grade 0 ないし 1 の範囲内の変化は「不変」とし、それ以外でのスコアの変化を、改善、不変、悪化の 3 段階で評価した。また、EULAR 改善基準による臨床評価を併せて行い、Larsen grade の結果と比較した。



### C. 研究結果



全体の 87.2%にあたる 157 関節では Larsen grade に変化ない「不変」であった。全体の 10.6%にあたる 19 関節では「悪化」、2.2%にあたる 4 関節では「修復、改善」が認められた。関節別（図 1）では肘、距骨下関節で 2 関節ずつ改善が認められた。また、膝関節、距骨下関節に骨破壊の進行が 2 割前後に認められた。概ね 9 割の関節では骨関節破壊は進行していなかった。



薬剤の反応性 (DAS28ESR4 EULAR 改善基準) により No responder とされた症例ほど Large joint においても骨関節破壊 (Larsen grade) の進行が認められた。これは本研究班の新潟県立リウマチセンターの村澤・阿部による研究結果と同様で、Tight control が Large joint においても、骨関節破壊を抑制するという見解と一致していた。

### D. 考察、E. 結論

概ね TNF 阻害薬 2 年の投与で Large joint は関節破壊が改善するのは 5%程度、悪化は 10~20%、

80%の Large joint は変化なしであった。一部の肘関節、足関節、膝関節では、関節近傍の骨萎縮の消失とともに軟骨下骨の骨硬化像、骨びらの消失が観察され、いわゆる関節の remodeling が起きていることが示唆された。しかし、肩関節や股関節のような Ball and socket joint では、同様な修復像は確認されなかった。一方で Good responder や Moderate responder の方が Non responder に比べ、関節破壊の進行が少なかったことから、Large joint においても Tight control が必要であると思われる。

しかし、一部の関節では関節裂隙の狭小化とともに Larsen grade の進行が認められた。これは TNF 阻害薬をもってしても軟骨組織の修復は不可能で、一旦始まった軟骨破壊は阻止できないことを意味している。結果、人工関節置換術の頻度は減じても将来必要なくなる程の有効性はない。

それでは真の TNF 阻害薬の Large joint に対する真の有効性と限界は何か？今回の検討は、コントロール無し・単施設・後ろ向き研究にて結論を述べるには不十分であり、現在、コントロール症例を設定した多施設共同前向き試験 (ARASHI prospective study を 2008 年 7 月から開始している。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 金子敦史、衛藤義人ほか；生物学的製剤：リウマチ治療の新時代を切り開く。臨床検査 52 (5). 551-555. 2008

#### 2. 学会発表

1) 金子敦史、衛藤義人：Infliximab による骨関節破壊抑制効果の検討：Van der Heijde modified Sharp score と Carpal height ratio

による検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007. 4. 26-29.

2) 金子敦史, 衛藤義人: NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院 (結核を除く) の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007. 4. 26-29.

3) 金子敦史, 衛藤義人: MTX の使用量の制限はいつまで続くのか NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した本邦の MTX の使用量制限の問題についての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007. 4. 26-29.

4) 金子敦史, 衛藤義人: NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者の人工関節合併症の年間発生率の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会, 横浜, 2007. 4. 26-29.

5) 金子敦史, 衛藤義人ほか: 関節リウマチに対するエタネルセプト療法の 1 年臨床成績. 第 35 回日本リウマチ・関節外科学会, 東京, 2007. 11.

6) 金子敦史, 衛藤義人ほか: 関節リウマチに対するインフリキ療法の 3 年臨床成績. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 鹿児島, 2007. 11.

7) 金子敦史, 衛藤義人ほか: NinJa (iR-net による関節リウマチデータベース) を利用した関節リウマチ患者の人工関節データベース構築の試み. 第 38 回日本人工関節学会, 東京, 2008. 2.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他



生物学的製剤による関節リウマチ下肢荷重関節破壊抑制効果の検討  
-股・膝関節手術例のX線学的・肉眼的ならびに組織学的検討-

研究分担者：宮原寿明 国立病院機構九州医療センター整形外科・リウマチ科 医長

研究要旨

抗TNF製剤や抗IL-6製剤などの生物学的製剤による関節リウマチ(RA)患者の下肢荷重関節(股・膝関節)における関節破壊抑制効果について検討した。2005～2008年に当科でおこなわれた生物学的製剤投与患者における股・膝関節の初回人工関節置換術は31例、人工股関節置換術(THA)14例、人工膝関節置換術(TKA)17例、使用生物学的製剤は、エタネルセプト12例、インフリキシマブ3例、トシリズマブ14例、アバタセプト2例であった。これらの症例の術前RA活動性、関節破壊進行度(Larsen grade分類)、術中の関節内肉眼的所見、病理組織学的所見について検討した。

関節破壊進行度：全例生物学的製剤開始時にLarsen grade II以上の関節破壊を認めていた。THA14例では、平均経過観察期間16.1ヶ月において、6/14(43%)にgradeの進行を認めた。TKA17例では、平均経過観察期間17.4ヶ月において、5/17(29%)にgradeの進行を認めた。Larsen grade II以上の股・膝関節破壊に対する生物学的製剤投与により、進行遅延効果は期待できるが、完全な進行防止や関節修復は困難であることが示唆された。下肢荷重大関節破壊抑制のためには、Larsen grade 0～Iの早期に生物学的製剤を投与することが望ましいと考えられた。

術中所見：31例中7例(23%)に絨毛状滑膜炎の残存を認めた。滑膜炎消失例では、滑膜は白色～黄白色調を呈し、表面は絨毛構造を認めず平坦化していた。一部では関節面の硬化、骨棘形成など変形性関節症様変化を認めた。

組織学的検討：肉眼的滑膜炎残存7例中4例、滑膜炎消失24例中5例で組織学的検討をおこなった。滑膜炎残存例では、絨毛状増殖、滑膜表層細胞の重層化、炎症細胞浸潤を認めた。滑膜炎消失例では滑膜表層の平坦化、表層細胞の重層化消失、炎症細胞浸潤減少、基質の線維化が起こっており、一部にbare areaの骨新生を認めた。

術前RA活動性：滑膜炎残存例ではESR、CRP、MMP-3のいずれも滑膜炎消失例に比べて有意に高値を示した。滑膜炎残存例は術前RA活動性が高く、生物学的製剤の効果が不十分であると考えられた。生物学的製剤によりRA活動性を十分抑制することにより、滑膜炎も完全に消失例し、関節破壊進行抑制効果も期待される。

A. 研究目的

抗TNF製剤や抗IL-6製剤などの生物学的製剤は関節リウマチ(RA)による骨関節破壊を抑制することが示されている。しかしながら、その評価は手および足の小関節による評価であり、患者のQOLを大きく左右する下肢の大関節(荷重関節)での評価はなされていない。今回、荷重関節(股・膝関節)における骨・関節破壊抑制効果について、生物学的製剤使用下手術症例を用いたX線学的検討、術中肉眼的・組織学的検討をおこなった。

B. 方法

2005～2008年に当科でおこなわれた生物学的製剤使用下の手術49例中、股・膝関節破壊に対する初回人工関節置換術がおこなわれたのは31例であった。内訳は、人工股関節置換術(THA)14例、人工膝関節置換術(TKA)17例であった。男性：4例、女性：27例、手術時平均年齢：51.1歳、手術時平均RA罹病期間：10.1年、stage II：1例 stage III：21例 stage IV：9例、class 2：19例 class 3：12例であった。使用されていた生物学的製剤は、エタネルセプト12例、インフリキシマブ3例、トシリズマブ14例、アバタセプト2例であった。これらの症例の術前RA活動性、関