

あなたも名医!

ジェイメド  
jmed

01

萩野 昇

帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座(リウマチ)講師 [編]

“D2TRA”レシピ・ノウハウ・ヒント

# ピンチを乗り越切る 関節リウマチ診療

OVERCOMING CHALLENGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS MANAGEMENT

# 1. 関節リウマチの診断

## 1 関節リウマチの診断とは？

### (1) 臨床の醍醐味がたっぷりなRA診断

- ▶ 亜急性～慢性の経過で多関節に滑膜炎が生じ、放っておくと関節が破壊されてしまう自己免疫性・炎症性の疾患で、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 以外の疾患では説明できないものをRAと診断します。
- ▶ 悪性腫瘍における病理検査や細菌感染における培養のようなゴールドスタンダードがRAにはありません。
- ▶ 「スタンプラリー診断」とはいきません。よく見聞きする基準は分類基準です。分類基準は臨床試験を行うための組み入れを目的としたクライテリアで、診断基準ではないのです(表1)<sup>1)</sup>。

表1 分類基準と診断基準

分類基準 (classification criteria)	診断基準 (diagnostic criteria)
臨床試験において、なるべく均一化した患者集団を選択するために標準化する定義	個々の患者の診療をガイドするため、日常臨床で使用するために作成された症状、検査所見によるセット
研究間、地域間での比較ができるように、なるべく均一の集団を定義する必要がある	広く、様々な異なる特徴や疾患の重症度を反映する必要がある(不均一)
非常に高い特異度を要する(感度は多少低くてもよい)	特異度、感度とも非常に高い必要がある
ひとつの基準が、異なる地域、人種、民族間で使用可能	疾患の有病率などが異なるため、ひとつの基準を異なる地域や人種では使用できない
ゴールドスタンダード(たとえば痛風での尿酸結晶)があってもなくても作成できる	ゴールドスタンダードがある疾患で作成可能。この場合、分類基準に近くなる。ゴールドスタンダードがない場合は作成が困難

(文献1より改変)

- ▶ RAの診断プロセスはRAらしさと除外診断のためのRAらしくなさの情報を集めて、より核心にせまる作業です。問診や身体診察、想像力がKEYとなります。

### (2) タイムリミットは3～4カ月

- ▶ 治療開始までのタイムリミットは3～4カ月です。さらに、基準点は初診時からではなく関節に違和感を感じてからです。
- ▶ 早期診断による早期治療介入は寛解導入率や関節破壊の進行抑制に優れていることから、治療の“window of opportunity”と呼ばれています<sup>2)</sup>。
- ▶ 初期症状から12～14カ月以内に治療が開始できると、将来的には減量・中止を達成しやすくもなります。その関係は直線的ではなく指数関数的という報告もあります<sup>3)</sup>。

表1 超音波所見の定義

病態	所見	
骨びらん	2つの垂直面で確認可能な関節内骨表面の不連続性	
滑膜炎	滑膜肥厚	関節内の異常な低エコー領域。移動・圧排は不可能で、ドップラーシグナルを示すことがある(図1)
	滑液貯留	関節内の異常な低～無エコー領域。移動・圧排が可能なことが特徴で、ドップラーシグナルは示さない
腱鞘滑膜炎	腱鞘内の低～無エコーの肥厚組織、液体貯留はある場合・ない場合の両方ある。2つの垂直面でドップラーシグナルを示す場合がある(ただし正常栄養血管との区別が必要)(図2)	
付着部炎	骨に近い(骨皮質から2mm以内の)腱における、低エコー域および/または肥厚した付着部。活動性病変の場合ドップラーシグナルがあり、構造的損傷の徴候として骨びらん・靭帯付着部増殖体(enthesophytes)/石灰化を示すことがある(図3)	
骨棘形成	正常な骨表面の端にみられる骨性の隆起。少なくとも2つの垂直面で観察される。音響陰影の有無は問わない	
dactylitis (指趾炎)	異なる組織区画(腱、靭帯、関節、軟部組織)に影響を及ぼす、指趾の不均一で様々な変化	
石灰沈着	様々な大きさや組織位置に存在する高エコー領域。ドップラーシグナルを示さないが、パワードップラー陽性域に隣接する場合もある(表2)	

(文献4~6から作成)

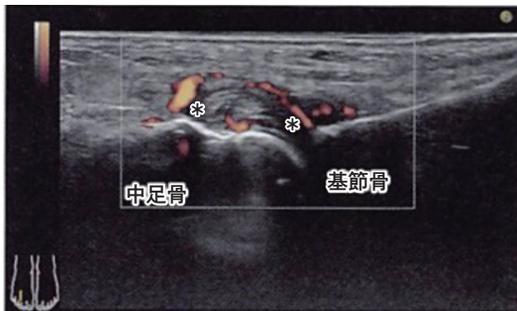


図1 右第3MTP関節滑膜炎(長軸像)  
中足骨上の血流シグナルを伴う低エコー域(\*)が滑膜肥厚  
MTP:metatarsophalangeal, 中足趾節

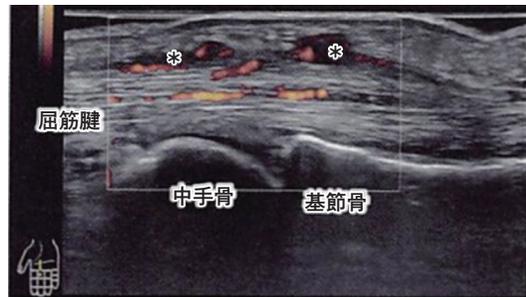


図2 手指屈筋腱鞘炎(長軸像)  
線状の高エコー域(屈筋腱)周囲の血流シグナルを伴う低エコー域(\*)が腱鞘滑膜炎



図3 左アキレス腱付着部炎(長軸像)  
アキレス腱付着部の骨びらん・enthesophytes (\*) (外傷などで非特異的にみられる例もあるため注意)

ではエコー所見の残存は許容することが多いです。

- ▶ただフォロー中に疼痛が再燃した際、本当にRA再燃なのかどうかを確認する補助としての超音波検査は役立ちます。

## 2 関節以外の評価/治療

- ▶整形外科的疾患の診断・治療にも超音波検査は有用です。リウマチ診療でよく出会う疾患について簡潔に述べます。

### (1) 凍結肩（癒着性肩関節包炎）

- ▶四十肩/五十肩と呼ばれ、非常にコモンな肩の症状です。肩関節包の線維性結合組織の線維化・滑膜増生の結果、肩の運動制限(特に外転・外旋制限)や疼痛が起こります<sup>18)</sup>。炎症性肩関節炎に合併することも多く、鑑別が重要となります。
- ▶超音波検査は補助的ですが、烏口上腕靭帯の肥厚・上腕二頭筋長頭腱浮腫などがみられることも多いです<sup>19)</sup>。
- ▶治療としては理学療法が中心となりますが、炎症性疾患と鑑別が難しい場合、肩甲上腕関節へのhydrodilatation(関節内拡張注射)が有用です。関節内に大量の生理食塩水を注射して関節包を拡張させる治療で、少量ステロイド併用も有効です。筆者はトリアムシノロン少量またはキシロカイン®少量+生理食塩水9mL(10ccシリンジ・23~25ゲージ針)で行っています。具体的な方法としては、肩峰から1cm内側・1横指尾側にプローブを当てて肩甲上腕関節を描出し、肩甲上腕関節外側(上腕骨直上)にエコーガイド下注射を実施します(図5)。

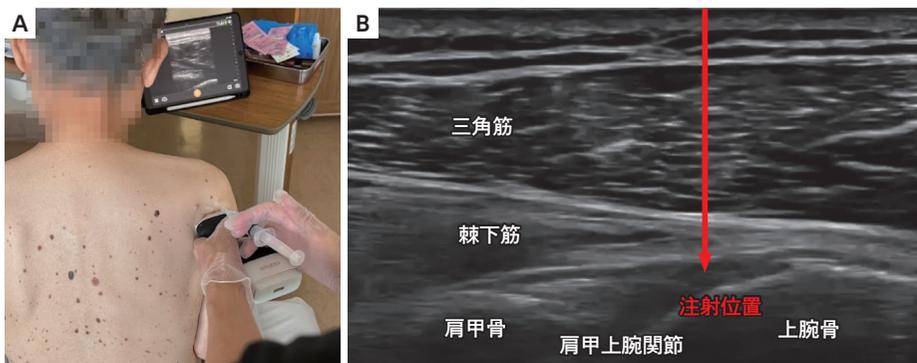


図5 肩甲上腕関節へのエコーガイド下注射

A:実施の様子。術者・針先・エコー画面が一直線になるように設定し、肩甲上腕関節を超音波で描出する

B:肩甲上腕関節の横断面。関節唇を避けて、関節外側に注射する

### (2) 手根管症候群

- ▶手根管症候群は、手掌側に走る正中神経への圧迫で発生する末梢神経障害です。原因の最多は特発性ですが、RA患者では屈筋腱鞘炎・変形に伴う正中神経圧迫によって手

表1 複合の評価指標

複合的 評価指標	評価 関節	総合評価 (VAS)		検査 値	寛解 基準	疾患活動性			算出式
		患者	医師			低	中	高	
DAS28- ESR	28	○	-	ESR	<2.6	≦3.2	≦5.1	>5.1	$0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$ [mm]
DAS28- CRP	28	○	-	CRP	<2.6 (<2.3)	≦3.2 (≦2.7)	≦5.1 (≦4.1)	>5.1 (>4.1)	$0.56 \times \sqrt{TJC28} + 0.28 \times \sqrt{SJC28} + 0.36 \times \ln(CRP)$ [mg/L] + $0.014 \times GH$ [mm] + 0.96
SDAI	28	○	○	CRP	≦3.3	≦11	≦26	>26	TJC28 + SJC28 + PtGA [cm] + PhGA [cm] + CRP [mg/dL]
CDAI	28	○	○	-	≦2.8	≦10	≦22	>22	TJC28 + SJC28 + PtGA [cm] + PhGA [cm]
Boolean	28	○	-	CRP	→	-	-	-	TJC28 ≦1, SJC28 ≦1, CRP[mg/dL] ≦1, PtGA ≦1 [cm]
Boolean 2.0	28	○	-	CRP	→	-	-	-	TJC28 ≦1, SJC28 ≦1, CRP[mg/dL] ≦1, PtGA ≦2 [cm]

TJC28:28関節評価による圧痛関節数, SJC28:28関節評価による腫脹関節数, ESR: 赤沈(血沈) [mm/時], CRP: C-reactive protein [mg/L or mg/dL], GH: 患者による全般的健康状態 [mm] (100mmスケール評価), PtGA: 患者による全般評価 [cm] (10cmスケール評価), PhGA: 医師による全般評価 [cm] (10cmスケール評価)

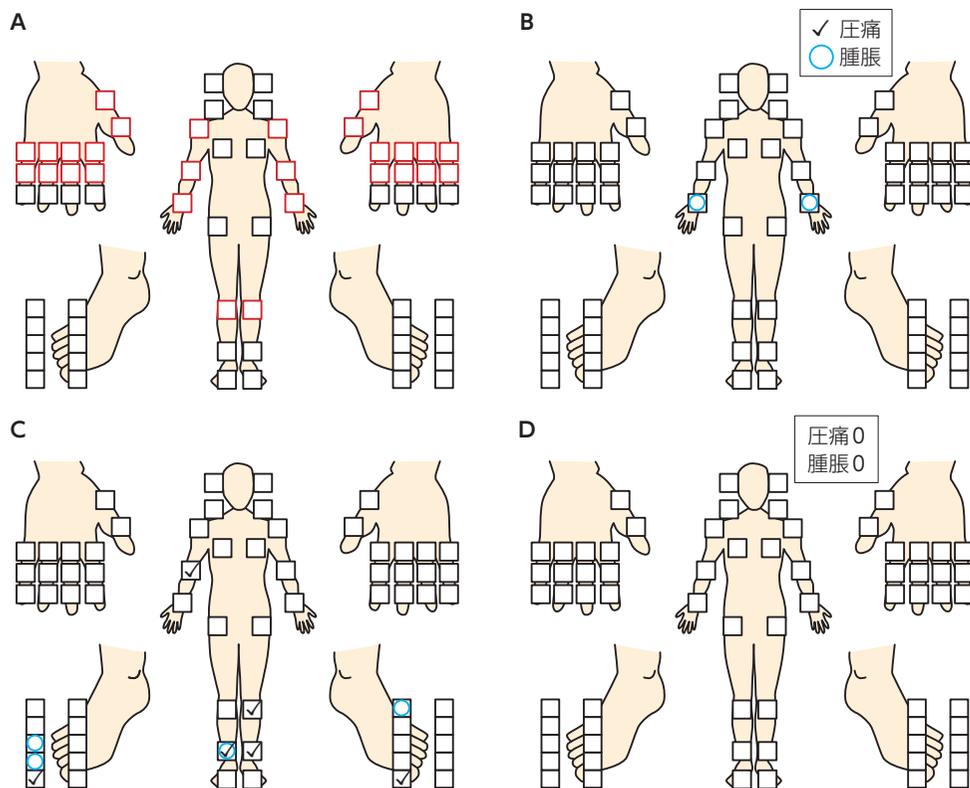


図1 罹患関節図

A: 評価対象となる28関節(赤枠で図示), B~D: 症例1~3の関節所見

# 1. メトトレキサートが 使用できない・継続できない

## 1 何が問題か？

- ▶ メトトレキサート (methotrexate ; MTX) は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) 治療のキードラッグとして位置づけられる薬剤です。日本リウマチ学会 (Japan College of Rheumatology ; JCR) の「関節リウマチ診療ガイドライン2020」<sup>1)</sup>のアルゴリズムでは、RAと診断された場合はまずMTXの使用を考慮することが推奨されており、まさにMTXが使えるか、使えないかは治療の大きなわかれ目となります。
- ▶ 一方で、実臨床では多くの副作用により、MTXを使用できないRA症例も経験します。MTXが使用できない理由は、①使用前のスクリーニングで禁忌もしくは慎重投与に該当する、②使用後に副作用によって使用が困難となる、の2つのパターンが存在します。この場合、基本的には①であればMTXなしでのRAの治療計画を、②であれば副作用の改善策を講じて使用を継続し、困難であれば①同様MTXなしでの治療計画に戻る必要があります。
- ▶ JCRの「関節リウマチにおけるメトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き 2023年版」<sup>2)</sup> (以下、「手引き」) では、MTX使用の禁忌項目として表1の項目が挙げられています。また、同ガイドラインでは、MTX慎重投与例も同様に紹介されており、それに対する一般的な対応法も併せて記載されています (表2)。

表1 RAにおけるMTX使用禁忌

- 妊娠中もしくは妊娠の可能性がある
- 骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、赤芽球癆、5年以内のリンパ増殖性疾患の既往がある
- 白血球 $3000/\text{mm}^3$ 以下、もしくは血小板 $5万/\text{mm}^3$ 以下
- 急性/慢性のB型肝炎、C型肝炎がある
- 肝硬変と診断されている
- 透析中、もしくはGFR  $30\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以下
- 室内気で $\text{PaO}_2$  70 Torr以下の低酸素血症がある、もしくは高度な間質性肺炎がある
- 穿刺および排液が必要な胸水・腹水がある
- 重症感染症がある

(文献2より作成)

- ▶ 本稿では、MTXなしでのRA治療計画およびMTXの副作用軽減について考察し、MTX使用困難例での難治性関節リウマチ (difficult-to-treat RA ; D2TRA) 治療戦略を取り上げます。

## 2. 生物学的製剤・JAK阻害薬が無効

### 1 何が問題か？

- ▶ 関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) の治療は、ガイドライン通りに実施すれば、① RA と診断し次第メトトレキサート (methotrexate ; MTX) 等の従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬 (conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs ; csDMARDs) を開始し、② それでも治療目標を達成できないなら生物学的製剤 (biological DMARDs ; bDMARDs), JAK (Janus kinase) 阻害薬, 分子標的型合成DMARDs (targeted synthetic DMARDs ; tsDMARDs) を併用し、③ それでも治療目標達成できないなら他の b/tsDMARDs に変更するということになっています。ただ、ガイドライン通りに③まで治療を行っても治療目標を達成できない患者が一定多数います。
- ▶ その患者群が難治性関節リウマチ (difficult-to-treat RA ; D2TRA) と定義されます<sup>1)</sup> が、そのうち治療アドヒアランス不良といった一群を除くと、複数の b/tsDMARDs を使っても無効な患者群が残ります。本章では、この患者群を狭義の D2TRA (refractory RA, 以下、難治性 RA) と呼びます<sup>2)</sup>。
- ▶ 難治性 RA はさらに二分され、炎症所見が継続している持続的炎症性難治性 RA と客観的炎症所見がほぼない非炎症性難治性 RA にわかれます (図 1)<sup>2)</sup>。

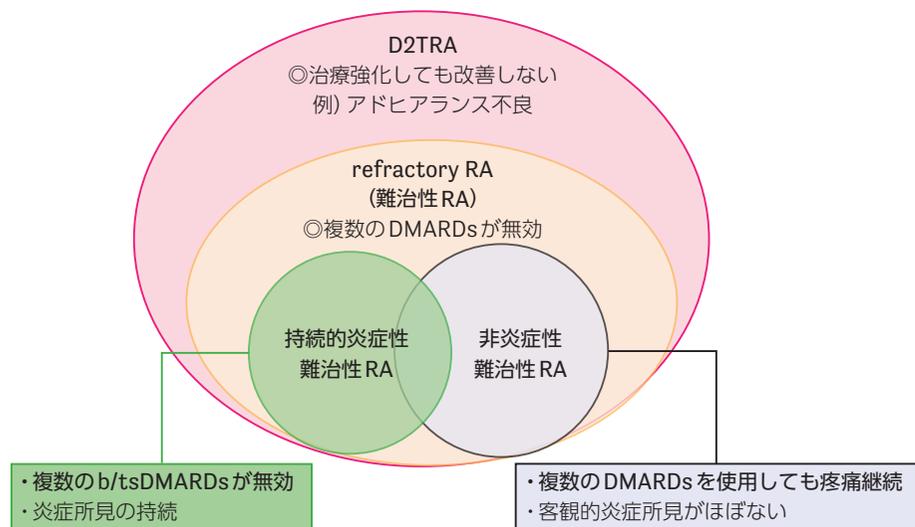


図 1 D2TRA 概念図

(文献 2 を参考に作成)

- ▶ 難治性 RA に挑む際のアプローチは① 診断・併存疾患の確認、② 本当に治療できているのかの確認、③ 炎症性と非炎症性の鑑別、④ 炎症性要素・非炎症性要素へのアプローチ

という4段階で行うとよいです(図2)<sup>3)</sup>。

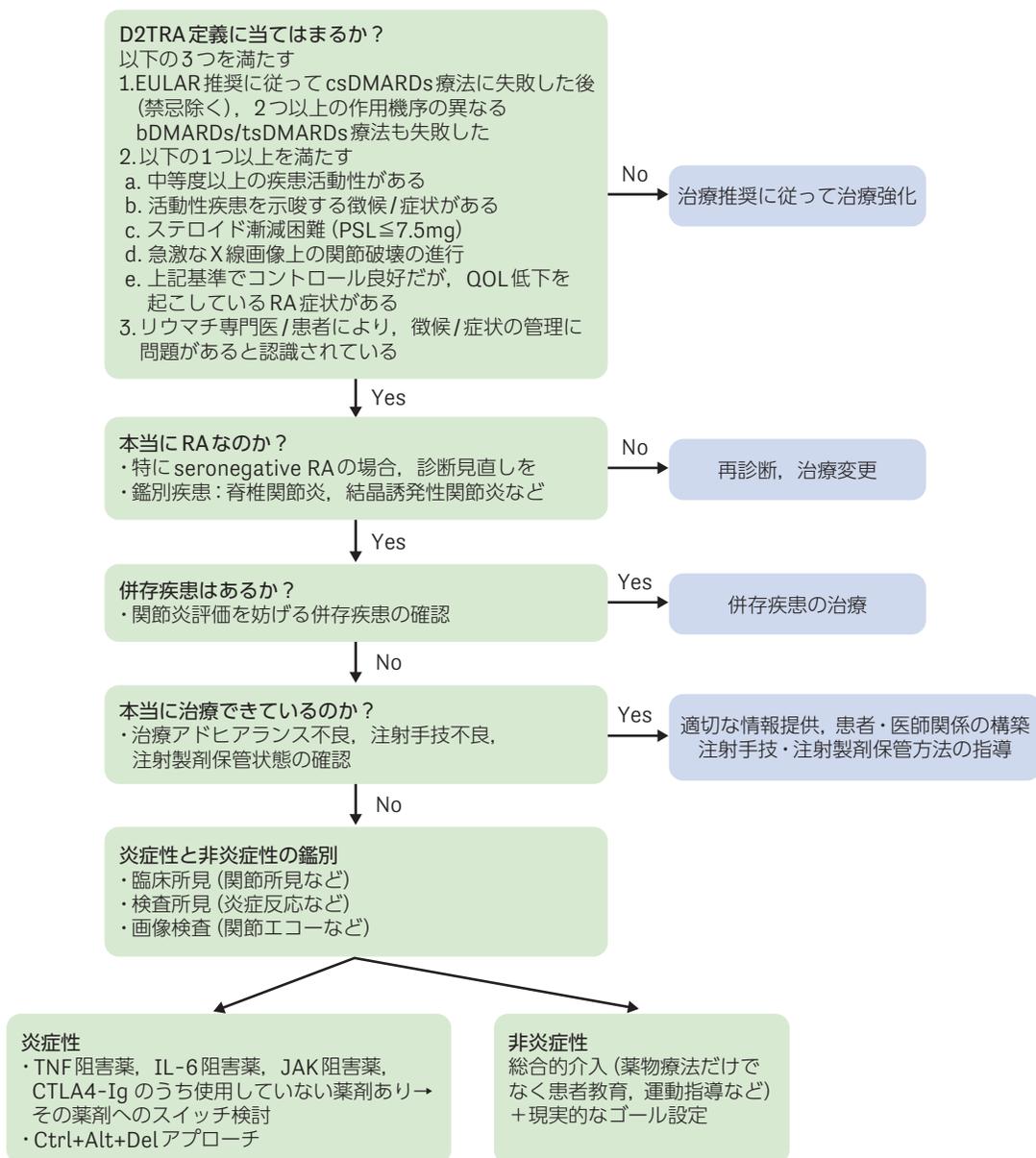


図2 D2TRAアプローチのフローチャート

(文献を参考に作成)

## 2 解決策は?

### (1) ステップ1: 診断・併存疾患の確認

▶ D2TRAの頻度は, RA全体の5~20%とされ<sup>1)</sup>, そのうち難治性RAはさらに稀とされま  
す。このため難治性RAを疑った際に行うべきことは, ①誤診・併存疾患有無の確認

**表1 高額療養費制度：69歳以下の場合**

適用区分		ひと月の上限額(世帯ごと)		多数回該当の場合
ア	年収約1160万円～ 健保:標報83万円以上 国保:旧ただし書き所得901万円超	25万2600円+ (医療費-84万2000)×1%		14万100円
イ	年収約770～約1160万円 健保:標報53万～79万円 国保:旧ただし書き所得600万～901万円	16万7400円+ (医療費-55万8000)×1%		9万3000円
ウ	年収約370～約770万円 健保:標報28万～50万円 国保:旧ただし書き所得210万～600万円	8万100円+ (医療費-26万7000)×1%		4万4400円
エ	～年収約370万円 健保:標報26万円以下 国保:旧ただし書き所得210万円以下	5万7600円		4万4400円
オ	住民税非課税者	3万5400円		2万4600円

1つの医療機関等での自己負担(院外処方代を含む)では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担(69歳以下の場合には2万1千円以上であることが必要)を合算することができる。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となる

**表2 高額療養費制度：70歳以上の場合**

適用区分		ひと月の上限額(世帯ごと)		多数回該当の場合
		外来(個人ごと)		
現役並み	年収約1160万円～ 標報83万円以上/課税所得690万円以上	25万2600円+ (医療費-84万2000)×1%		14万100円
	年収約770万円～約1160万円 標報53万円以上/課税所得380万円以上	16万7400円+ (医療費-55万8000)×1%		9万3000円
	年収約370万円～約770万円 標報28万円以上/課税所得145万円以上	8万100円+ (医療費-26万7000)×1%		4万4400円
一般	年収156万～約370万円 標報26万円以下 課税所得145万円未満等	18000円 (年間上限14万4千円)	5万7600円	4万4400円
住民税非課税等	Ⅱ 住民税非課税世帯	8000円	2万4600円	
	Ⅰ 住民税非課税世帯 (年金収入80万円以下など)		1万5000円	

1つの医療機関等での自己負担(院外処方代を含む)では上限額を超えないときでも、同じ月の別の医療機関等での自己負担を合算することができる。この合算額が上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となる

**② 付加給付制度 [問い合わせ先：健康保険組合の窓口]**

- ▶ 健康保険組合によっては独自の付加給付を受けることができます。
- ▶ 一部の健康保険組合や共済組合による独自の制度です。

**③ 医療費控除 [問い合わせ先：税務署]**

- ▶ 1年間の医療費を確定申告することで所得税の控除を受けることができます