



1. 概論

2. 診断

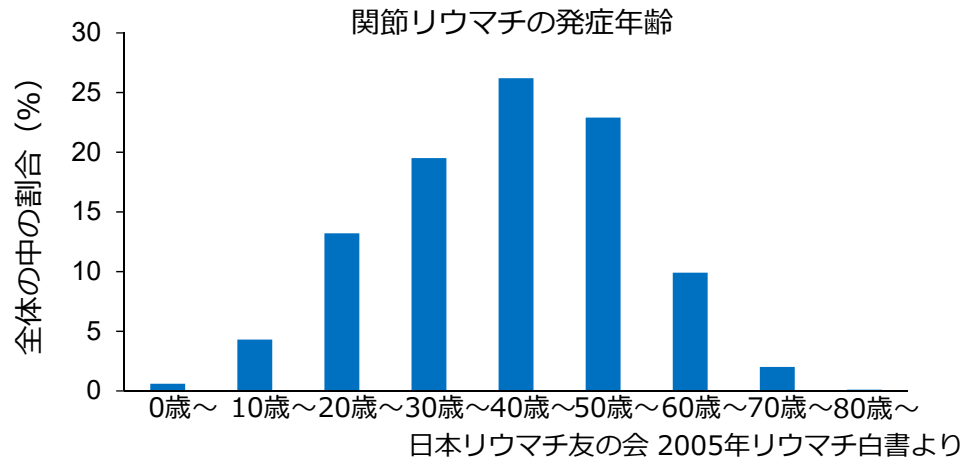
3. 問診・診察

4. 検査

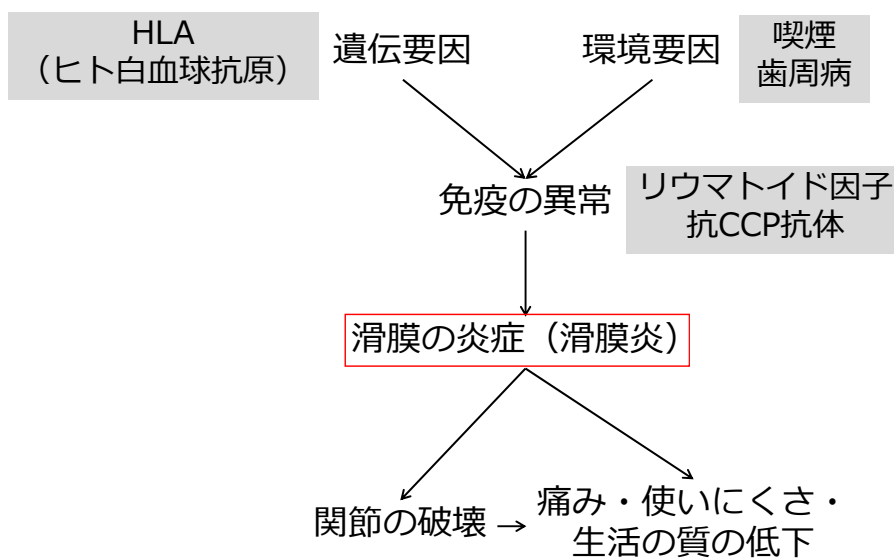
5. 治療

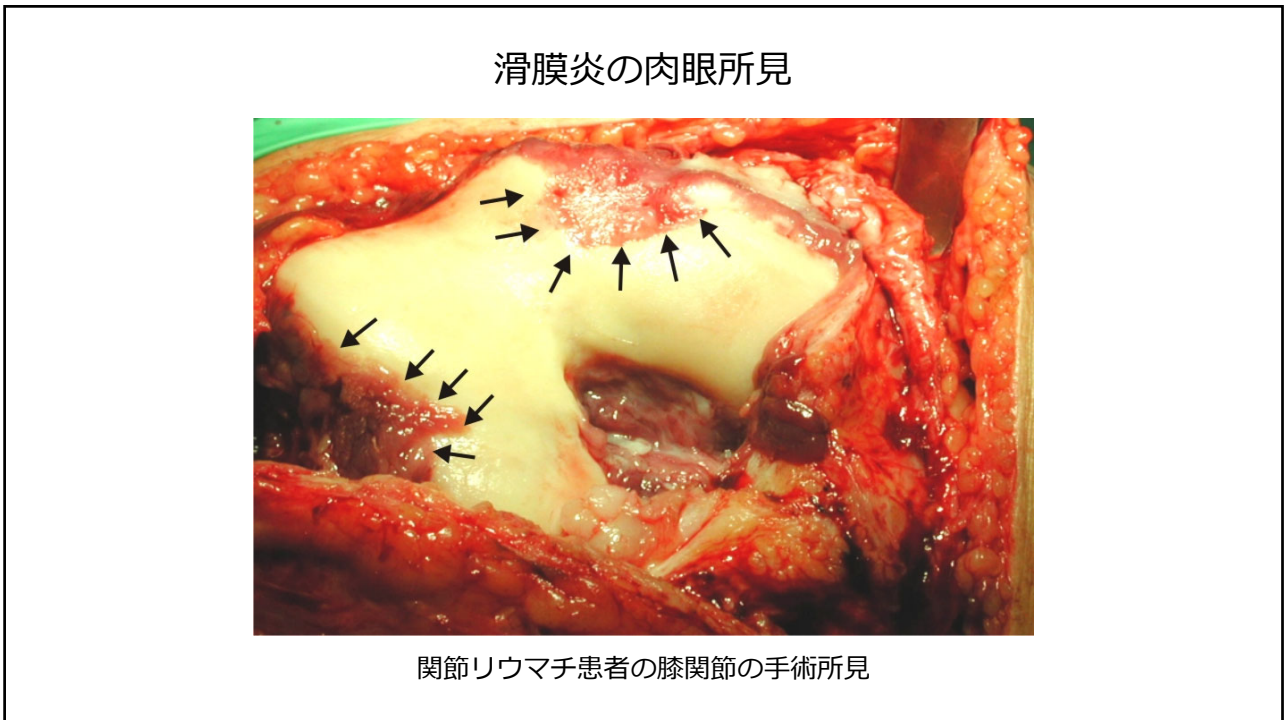
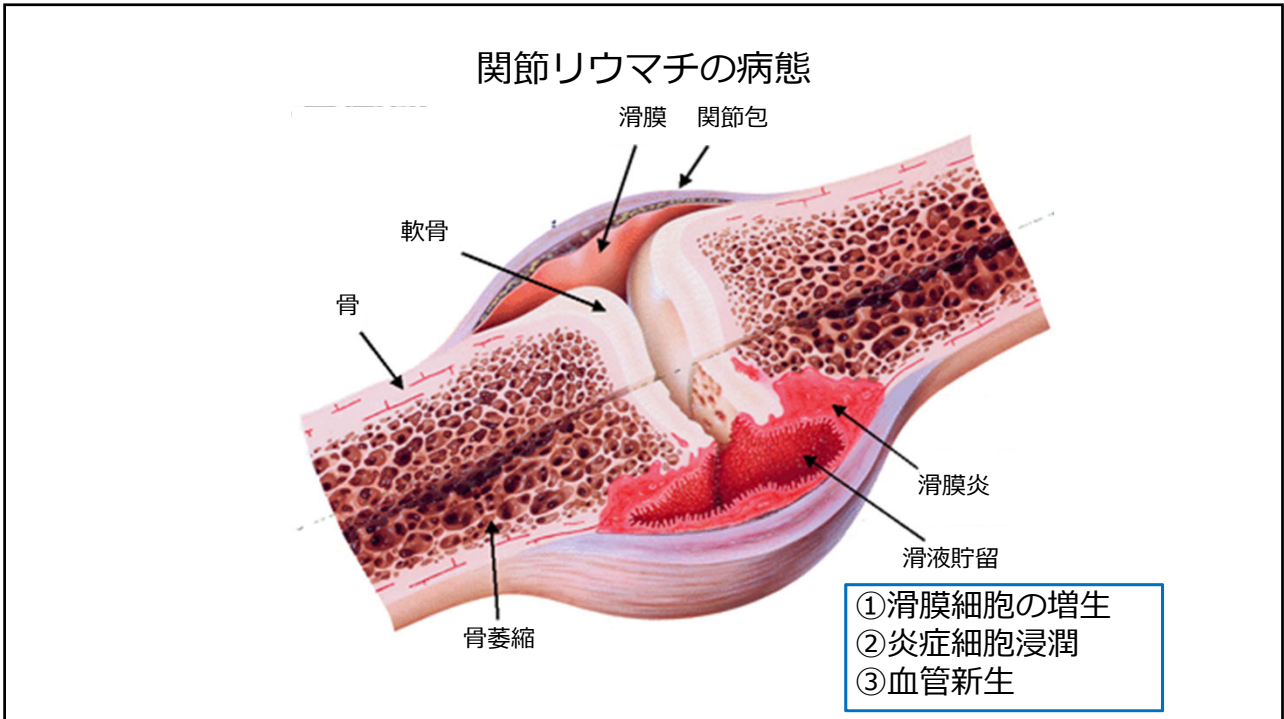
関節リウマチ患者の疫学

- ✓ 高い発症率（有病率 0.3-1.5%, 全国に70万人）
- ✓ 女性に多い（男性の2-3倍）
- ✓ 広い年齢層に発症

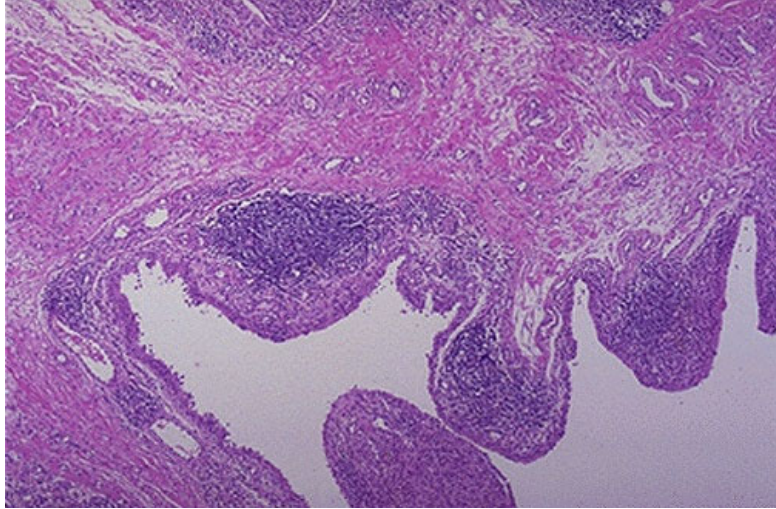


関節リウマチの病態



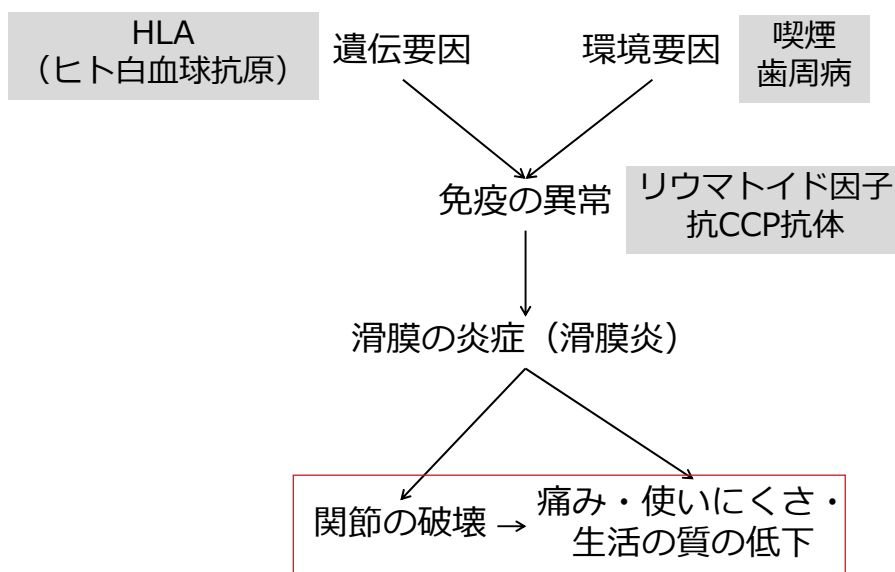


滑膜炎の組織所見



関節リウマチ患者の膝関節滑膜の病理組織

関節リウマチの病態

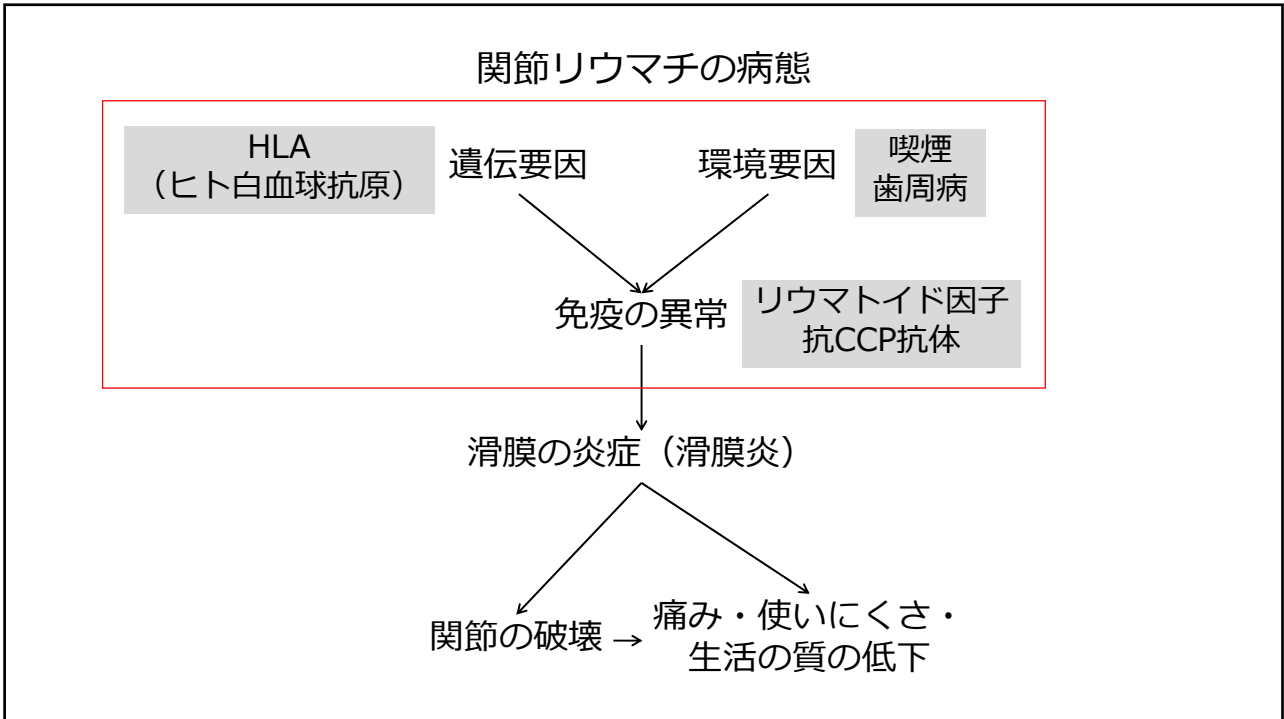


関節破壊の進行：手関節



関節リウマチの頸椎病変





遺伝要因1: HLA “shared epitope”

RA感受性遺伝子型

	67	70	71	73	74
DRB1*0101 (DR1-Dw1)	⁶⁶ Asp	Leu	Leu	Glu	Val ⁷⁵
DRB1*0404 (DR4-Dw14)	-	-	-	-	-
DRB1*0405 (DR4-Dw15)	-	-	-	-	-
DRB1*0401 (DR4-Dw4)	-	-	Lys	-	-
DRB1*1001 (DR10)	-	-	Arg	-	-

APC
CD40
CD40L
MHC
Ag
TCR
CD80
CD86
CD28
Th1

DRα 鎖
CDR2
CDR1
CDR3
ペプチド
DRβ 鎖
CDR1
CDR2
CDR3
TCR Vβが認識する領域
TCR Vαが認識する領域

HLA-DRα
13
74
71
11
HLA-DRβ

Arthritis Rheum 1987
Br J Rheumatol 1997

Raychaudhuri S, et al.
Nat Genet 2012;44:291

環境要因

Table 1

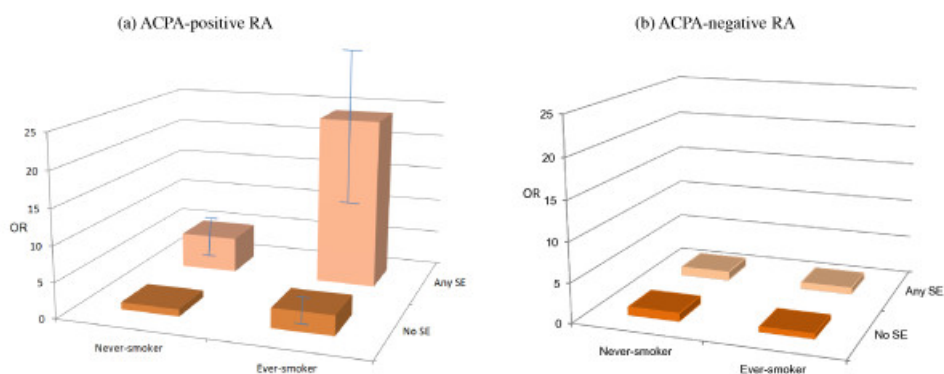
Environmental factors associated with the development of RA.

Predisposing factors	Protective factors
Smoking (ACPA +)	Menarche ≤ 12 years
Periodontal disease (<i>P. gingivalis</i>) (ACPA+)	Alcohol consumption (ACPA +)
Exposure to mineral oils (ACPA+)	Fish and omega 3 fatty acid consumption
Older age at menarche (>15)	Oral contraceptive use
Pregnancy	
Silica dust (ACPA+)	
Low vitamin D intake and level	
High sodium, red meat and iron consumption	

ACPA, anticyclic citrullinated peptide antibodies; RA, rheumatoid arthritis.

Best Pract Res Clin Rheumatol 2019

環境要因1: 喫煙

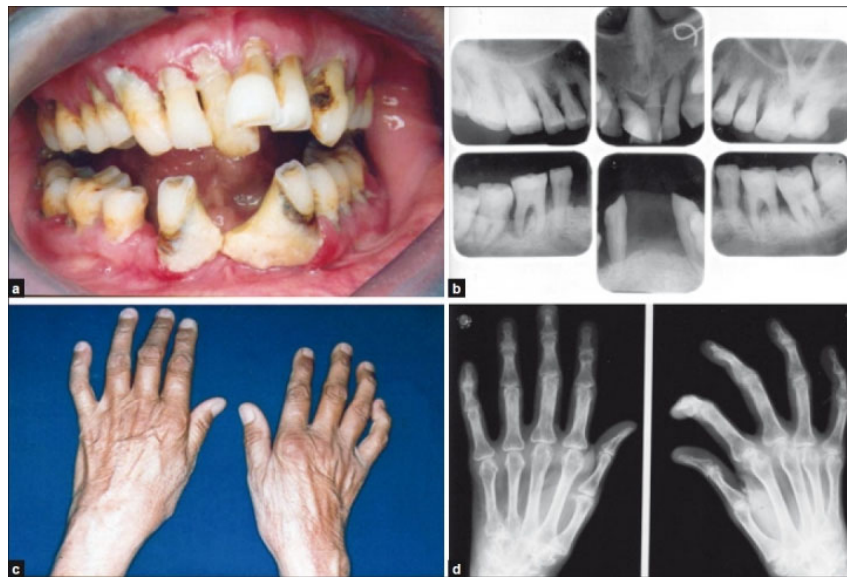


Arthritis Res Ther 2012

- ✓ RA患者はCOPDリスクが高い
- ✓ 生命予後：RA+COPD < RA単独

Arthritis Care Res (Hoboken) 2019
Respir Med 2018

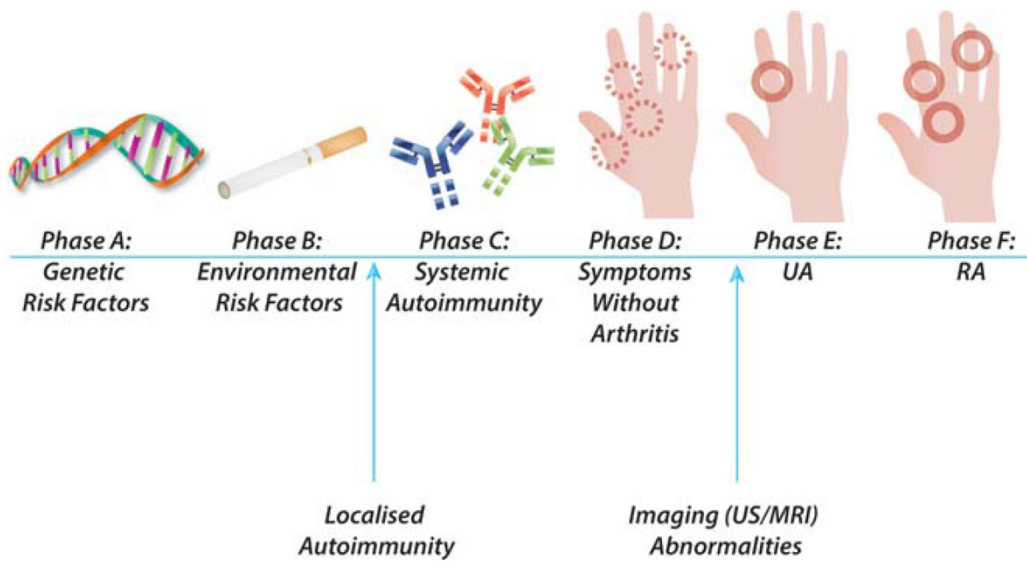
環境要因2: 歯周病



✓ *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*の関連

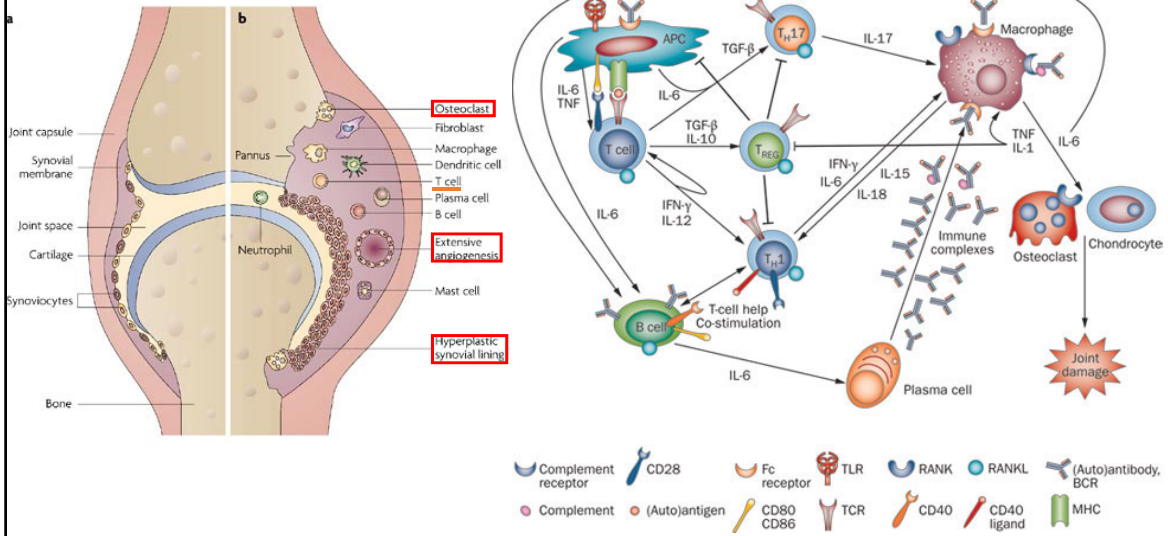
J Indian Soc Periodontol 2012

関節リウマチの自然史



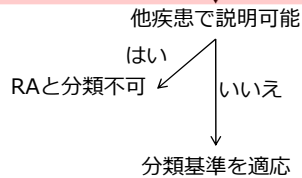
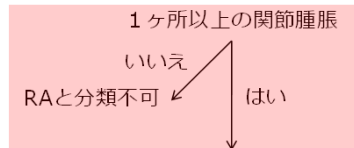
Arthritis Rheumatol 2016

細胞・サイトカインからみた関節リウマチの病態



1. 概論
2. 診断
3. 問診・診察
4. 検査
5. 治療

2010 ACR/EULAR 関節リウマチ (RA) 分類基準



X線で典型的な骨びらんあり

RAと分類

分類基準 (6点以上でRAと分類)

	項目	点数
罹患関節	大関節 2-10箇所	1点
	小関節 1-3箇所	2点
	小関節 4-10箇所	3点
	11箇所以上 (1箇所以上の小関節を含む)	5点
血清所見	RFまたは抗CCP抗体弱陽性 (\leq 正常上限の3倍)	2点
	RFまたは抗CCP抗体強陽性 ($>$ 正常上限の3倍)	3点
炎症反応	CRPまたはESRが陽性	1点
関節症状の持続期間	6週以上	1点

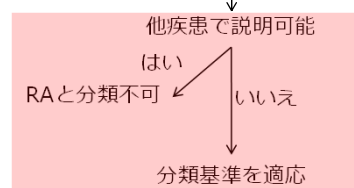
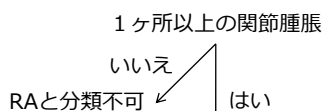
注釈1. 腫脹または圧痛のある関節を罹患関節とする
(MRIまたは超音波が確認に用いられてもよい)

注釈2. 肩関節/肘関節/股関節/膝関節/足関節を大関節とする

注釈3. IP1/PIP2-5/MCP1-5/手関節 (CMC1を除く) /MTP2-5を
小関節とする

Aletaha D, et al. Arthritis Rheum 2010;62:2569 / Ann Rheum Dis 2010;69:1580

2010 ACR/EULAR 関節リウマチ (RA) 分類基準



感度 97% 特異度 55%

X線で典型的な骨びらんあり

RAと分類

分類基準 (6点以上でRAと分類)

	項目	点数
罹患関節	大関節 2-10箇所	1点
	小関節 1-3箇所	2点
	小関節 4-10箇所	3点
	11箇所以上 (1箇所以上の小関節を含む)	5点
血清所見	RFまたは抗CCP抗体弱陽性 (\leq 正常上限の3倍)	2点
	RFまたは抗CCP抗体強陽性 ($>$ 正常上限の3倍)	3点
炎症反応	CRPまたはESRが陽性	1点
関節症状の持続期間	6週以上	1点

注釈1. 腫脹または圧痛のある関節を罹患関節とする
(MRIまたは超音波が確認に用いられてもよい)

注釈2. 肩関節/肘関節/股関節/膝関節/足関節を大関節とする

注釈3. IP1/PIP2-5/MCP1-5/手関節 (CMC1を除く) /MTP2-5を
小関節とする

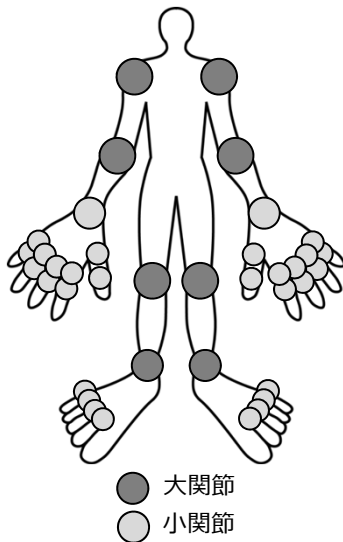
Aletaha D, et al. Arthritis Rheum 2010;62:2569 / Ann Rheum Dis 2010;69:1580

関節リウマチ鑑別疾患難易度別リスト改（私見含）

鑑別難易度	
高	1. ウイルス感染に伴う関節炎（ パルボウイルス 、HIV、B型肝炎ウイルス、風疹ウイルスなど） 2. 膠原病（ Sjögren症候群 、 SLE 、 混合性結合組織病 、 皮膚筋炎・多発筋炎 、 強皮症 ） 3. リウマチ性多発筋痛症 4. 乾癬性関節炎
中	1. 変形性関節症 2. 関節周囲の疾患（ 腱鞘炎 、 腱付着部炎 、 肩関節周囲炎 、 滑液包炎 など） 3. 結晶誘発性関節炎（ 痛風 、 CPPD関節症 、 BCP関節症 ） 4. 脊椎関節炎（ 強直性脊椎炎 、 反応性関節炎 、 炎症性腸疾患関連関節炎 ） 5. 掌蹠膿疱症性骨関節炎 6. 膠原病類縁疾患（ Behçet病 、 成人スチール病 ）・血管炎 7. その他リウマチ性疾患（ サルコイドーシス 、 RS3PE症候群 など） 8. その他疾患（ 更年期障害 、 線維筋痛症 、 甲状腺機能低下症 、 内分泌疾患 ）
低	1. 感染に伴う関節炎（ 化膿性関節炎 、 結核/非結核性抗酸菌症性関節炎 、 リウマチ熱 、 溶連菌感染後反応性関節炎 、 感染性心内膜炎 など） 2. 膠原病（ 再発性多発軟骨炎 ） 3. 悪性腫瘍 （ 腫瘍随伴症候群 ） 4. その他疾患（ アミロイドーシス 、 複合性局所疼痛症候群 など）

新基準使用時のRA鑑別疾患難易度別リスト（2016,11,14修正）を改変

2010 ACR/EULAR 関節リウマチ（RA）分類基準



分類基準（6点以上でRAと分類）

	項目	点数
罹患関節	大関節 2-10箇所	1点
	小関節 1-3箇所	2点
	小関節 4-10箇所	3点
	11箇所以上 (1箇所以上の小関節を含む)	5点
血清所見	RFまたは抗CCP抗体弱陽性 (\leq 正常上限の3倍)	2点
	RFまたは抗CCP抗体強陽性 ($>$ 正常上限の3倍)	3点
炎症反応	CRPまたはESRが陽性	1点
関節症状の持続期間	6週以上	1点

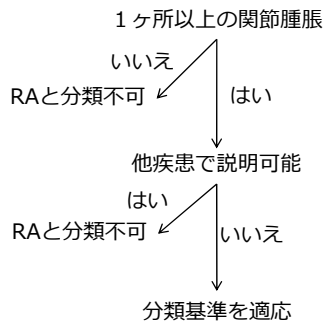
注釈1. 腫脹または圧痛のある関節を罹患関節とする
(MRIまたは超音波が確認に用いられてもよい)

注釈2. 肩関節/肘関節/股関節/膝関節/足関節を大関節とする

注釈3. IP1/PIP2-5/MCP1-5/手関節 (CMC1を除く)/MTP2-5を小関節とする

Aletaha D, et al. Arthritis Rheum 2010;62:2569 / Ann Rheum Dis 2010;69:1580

2010 ACR/EULAR 関節リウマチ (RA) 分類基準



X線で典型的な骨びらんあり

↓
RAと分類

分類基準 (6点以上でRAと分類)

	項目	点数
罹患関節	大関節 2-10箇所	1点
	小関節 1-3箇所	2点
	小関節 4-10箇所	3点
	11箇所以上 (1箇所以上の小関節を含む)	5点
血清所見	RFまたは抗CCP抗体弱陽性 (\leq 正常上限の3倍)	2点
	RFまたは抗CCP抗体強陽性 ($>$ 正常上限の3倍)	3点
炎症反応	CRPまたはESRが陽性	1点
関節症状の持続期間	6週以上	1点

注釈1. 腫脹または圧痛のある関節を罹患関節とする
(MRIまたは超音波が確認に用いられてもよい)

注釈2. 肩関節/肘関節/股関節/膝関節/足関節を大関節とする

注釈3. IP1/PIP2-5/MCP1-5/手関節 (CMC1を除く) /MTP2-5を
小関節とする

Aletaha D, et al. Arthritis Rheum 2010;62:2569 / Ann Rheum Dis 2010;69:1580

分類基準から見える "関節リウマチらしさ"

- ✓ 多関節が罹患
- ✓ 小関節が罹患
- ✓ 自己抗体を伴う
- ✓ 全身性炎症反応を伴う
- ✓ 一定期間以上持続する
- ✓ 骨びらんを来す

1. 概論
2. 診断
3. 問診・診察
4. 診察
5. 検査（+治療）

問診事項：炎症性か否か？

- ✓起床時やしばらく安静にした後（例：昼寝後）の動き始めのこわばり
- ✓最低30分，典型的には1時間以上続くこわばり
- ✓疼痛は動き始めに強いが，運動により改善する
- ✓持続期間

朝のこわばり

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Severity and Diurnal Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis

Yoshihisa Kobayashi^{1,2,3}, Kei Ikeda^{1*}, Takayuki Nakamura^{1,4}, Mieko Yamagata^{1,5}, Takuya Nakazawa^{1,6}, Shigeru Tanaka¹, Shunsuke Furuta¹, Takeshi Umibe², Hiroshi Nakajima¹

朝のこわばりは関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎に関連する



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Review

Circadian rhythms and rheumatoid arthritis

Maurizio Cutolo^{a,b,c,*}

^a Research Laboratories and Academic Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genova, 16132 Genova, Italy
^b Postgraduate School of Rheumatology, University of Genova, 16132 Genova, Italy
^c Department of Internal Medicine, IRCCS Polyclinic Hospital San Martino, 16132 Genova, Italy

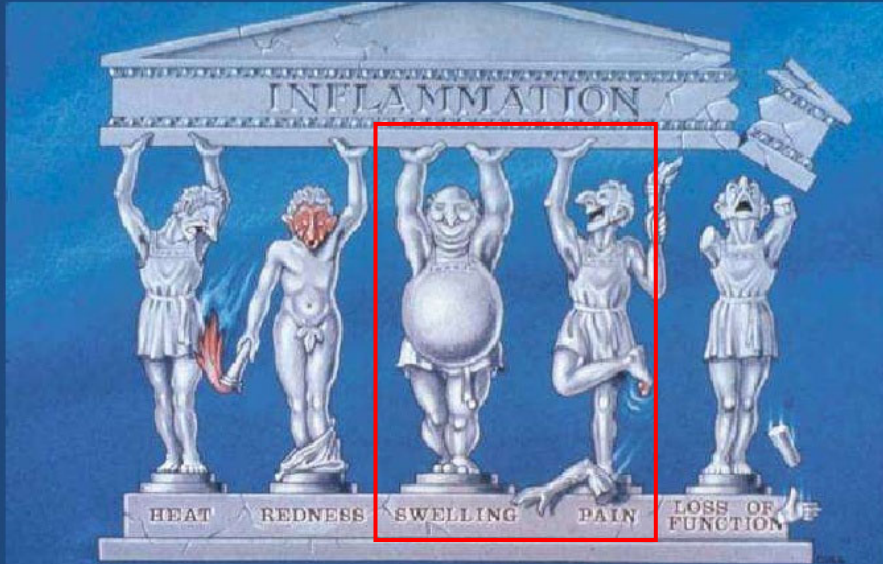


夜間はメラトニンが炎症細胞を活性化しサイトカイン↑

問診事項：RA発症リスクは？

- ✓ 出産の有無（出産後は自己免疫疾患の好発時期）
- ✓ RA含む自己免疫疾患の家族歴
- ✓ 歯周病の有無
- ✓ 喫煙の有無

The Cardinal Signs of Inflammation



視診：関節リウマチの関節腫脹および変形



視診：関節リウマチの関節腫脹および変形



視診：Daylight sign



Shaun_Gilbard_-_Podiatrist_in_the_Rheumatology_team_finalpptx.pdfより引用

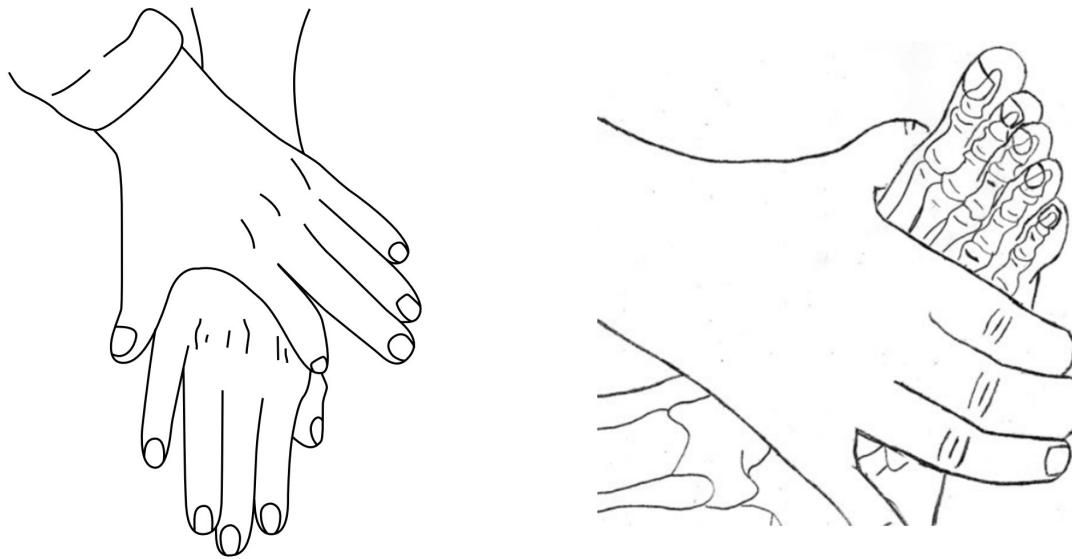
視診 : Daylight sign



第3-4足趾間の滑液包炎 (自験例)

Shaun_Gilbard_-_Podiatrist_in_the_Rheumatology_team_finalpptx.pdfより引用

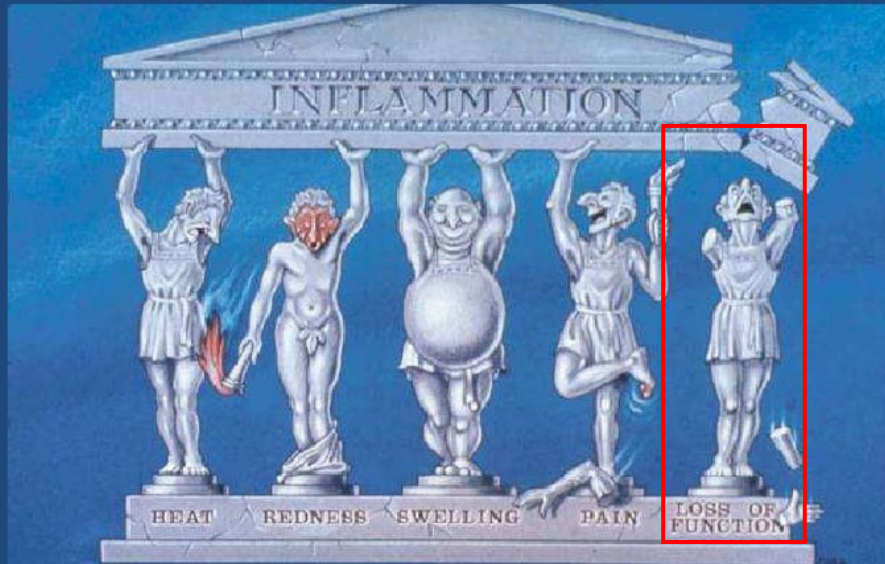
触診 : Squeeze test



Emery P. Ann Rheum Dis2002;61;290-297

de Jong PH. Arthritis Rheum 2012;64;3095-3101

The Cardinal Signs of Inflammation



Fist sign

Fist closure



握りこぶしが困難な症例は屈筋腱腱鞘炎を反映し、
関節リウマチである可能性が上がる

Ann Rheum Dis 2019

1. 概論
2. 診断
3. 問診・診察
4. 検査
5. 治療

初診時検査の一例

血算・白血球分画

AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, CPK, 尿酸
BUN, Cre, eGFR, Na, K, Cl, Ca, P, 血糖, 脂質
CRP, 血沈, IgG, IgA, IgM, C3, C4, TSH (\pm KL-6)
RF, 抗CCP抗体, 抗核抗体, 抗SS-A抗体 (\pm 想定する疾患の特異的抗体)
HBsAg, HBsAb, HCVAb

尿定性・尿沈渣

胸部Xr, 手・足Xr 2方向 (\pm 症状のある関節のXr)
(\pm 典型症例でなければ関節超音波検査)

※その後RAの治療を行っていくのであれば, HBcAbやT-SPOTも確認

血液検査①リウマチ因子・抗CCP抗体

	文献 3	文献 4
	抗 CCP 抗体陽性率 (多くの論文の平均値, %)	RF 陽性率 (%)
RA	72	70~90
乾癬性関節炎	8.6	<15
SLE	7.8	15~35
Sjögren 症候群	5.7	75~95
脊椎関節炎	2.3	
強皮症	6.8	20~30
変形性関節症	2.2	
血管炎	4.7	5~20
多発性筋炎・皮膚筋炎	0	20
混合性結合組織病		50~60
JIA	7.7	5
C型肝炎・クリオグロブリン血症	3.5	40~76/100
亜急性細菌性心内膜炎		40
梅毒		8~37
結核	34.3	15
原発性胆汁性肝硬変		45~70
高齢者 70 歳		10~25

(文献 3, 4)をもとに作成)

✓ RA患者の約20%はRFおよびACPAが陰性であり，血清反応陰性RA (seronegative RA) と呼ばれる。

✓ RAの自己抗体は関節症状の発症前より陽性となることが知られているが¹⁾，特にRFはRAに特異的ではない（健常者においても5~15%で陽性）。

1) Nielen MM. Arthritis Rheum 50(2):380-6, 2002

3) Aggarwal R. Arthritis Rheum 61:1472-1483, 2009

4) Ingegnoli F. Dis Markers 35:727-734, 2013

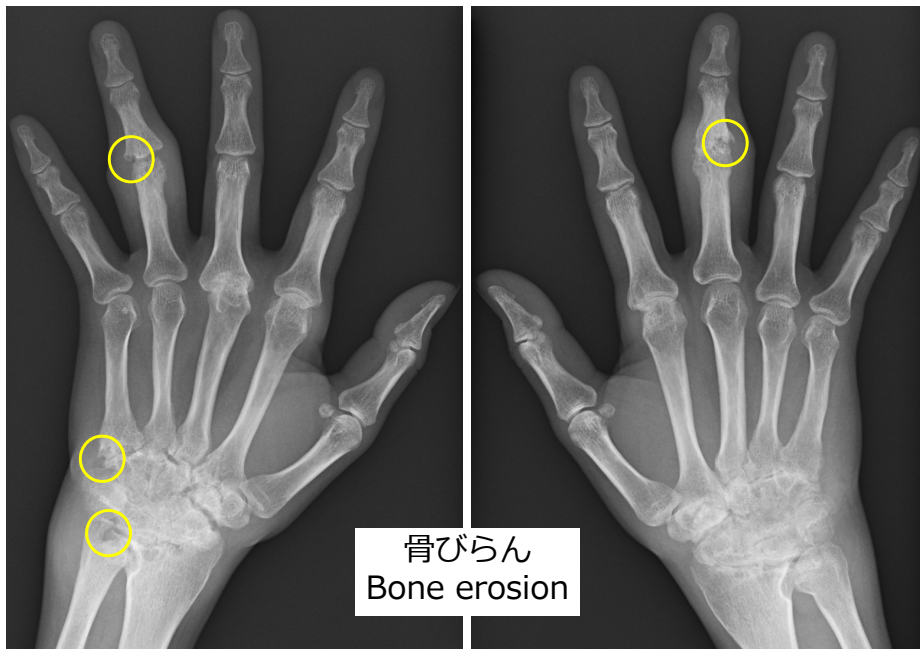
血液検査②MMP-3

- マトリックスメタロプロテイナーゼ3は関節破壊や滑膜病変をある程度反映するが，小関節の炎症は反映しないことが多く，個人差が大きい
- ステロイド投与や腎機能障害により上昇することもあり，RA診断における有用性は限定的
- 初診時や経過のフォローで測定する専門医もいる

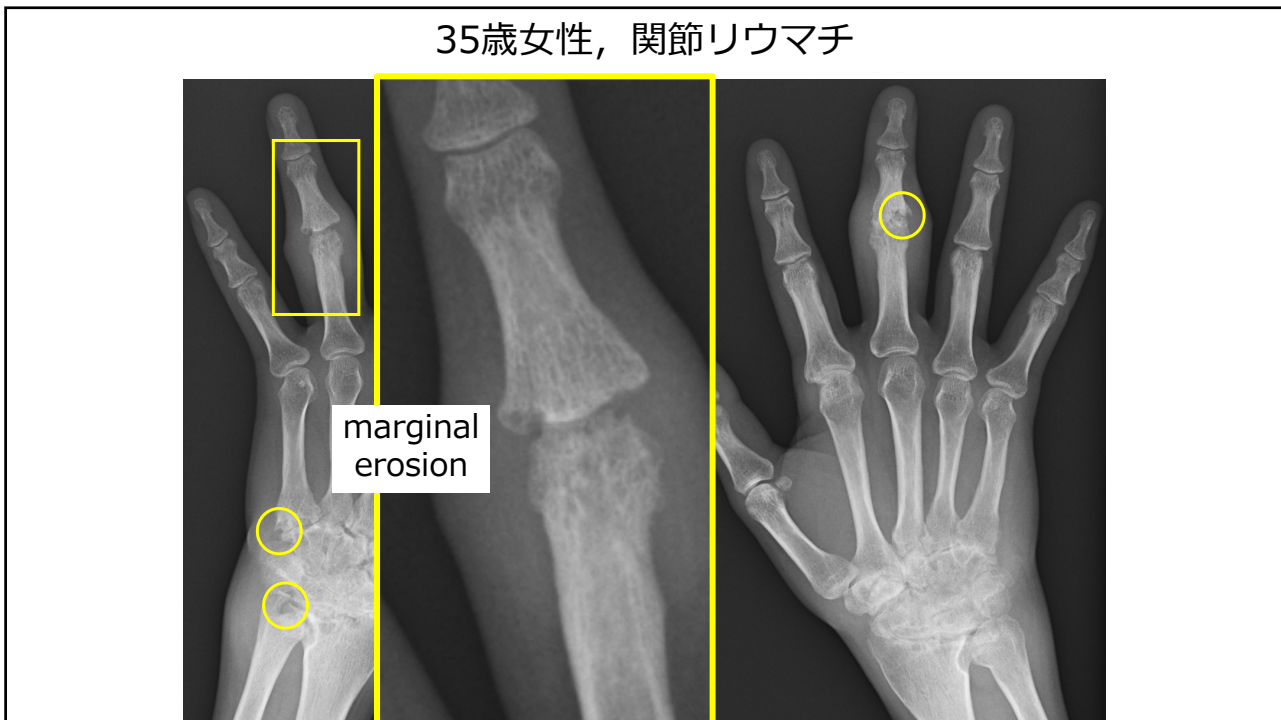
単純X線

- 慢性関節炎の鑑別のために行う
ex. 軟骨石灰化, pencil-in-cup, 骨棘,
overhanging edge, hooked osteophytes etc.
- 構造的変化のモニタリング目的で年1回は手足+
罹患関節の単純X線を撮影する
- 長期罹患例では頸椎病変評価目的に頸椎も撮影

35歳女性, 関節リウマチ



35歳女性，関節リウマチ



関節超音波（+MRI）

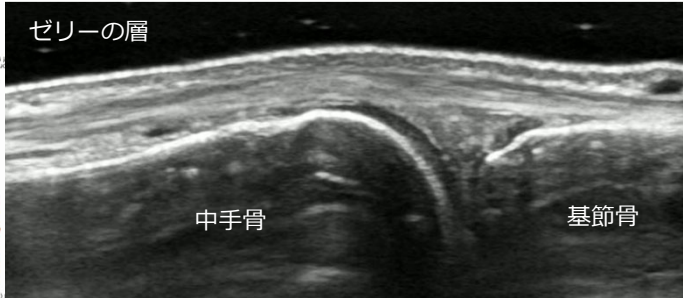
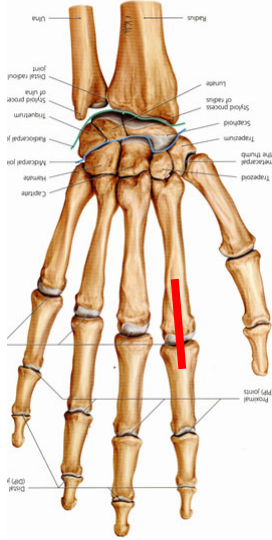
- 関節エコーやMRIでは単純X線では検出できない軟部組織の炎症や微細な骨の変化を捉えられる
- 患者に説明しながら行えば疾患への理解が深まり，適切な治療へとつなげられることが多い
- 解剖への理解が増し、触診へフィードバック可能¹⁾
- 関節注射を行うことへのハードルが下がり²⁾，手技の熟練だけでなく，患者満足度上昇につながり，適切に用いれば疾患活動性コントロールにもつながる³⁾

1) Saku A. Clin Rheumatol 39(4):1091-1099, 2020

2) Nordberg LB. Arthritis Rheumatol 70:1192-1199, 2018

3) Kanbe K. Clin Med Arthritis Musculoskelet Disord 9:45-9, 2016

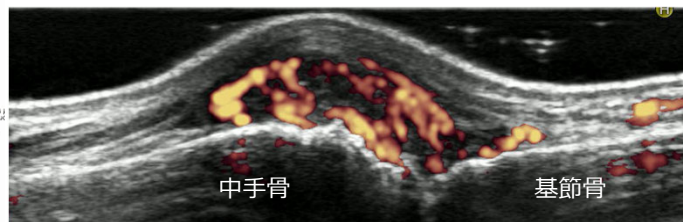
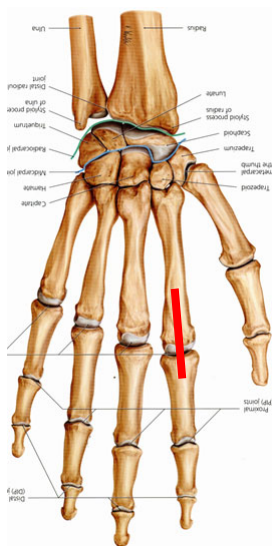
筋骨格超音波 Musculoskeletal ultrasound
 関節超音波/関節エコー



示指中手指節 (MCP) 関節

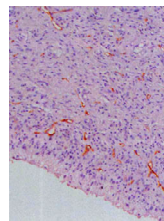


関節滑膜炎 Intra-articular synovitis



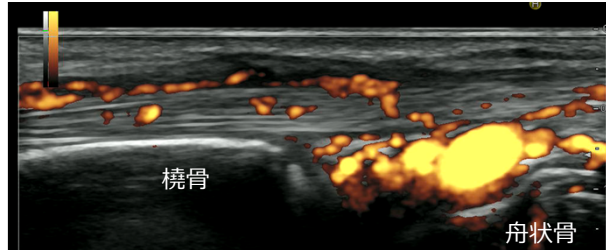
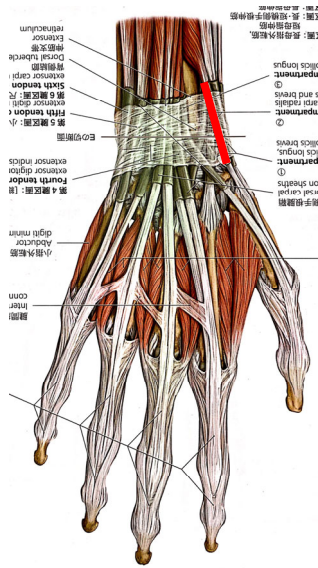
29歳女性, 関節リウマチ Rheumatoid arthritis

赤色: CD31
 (血管内皮細胞)



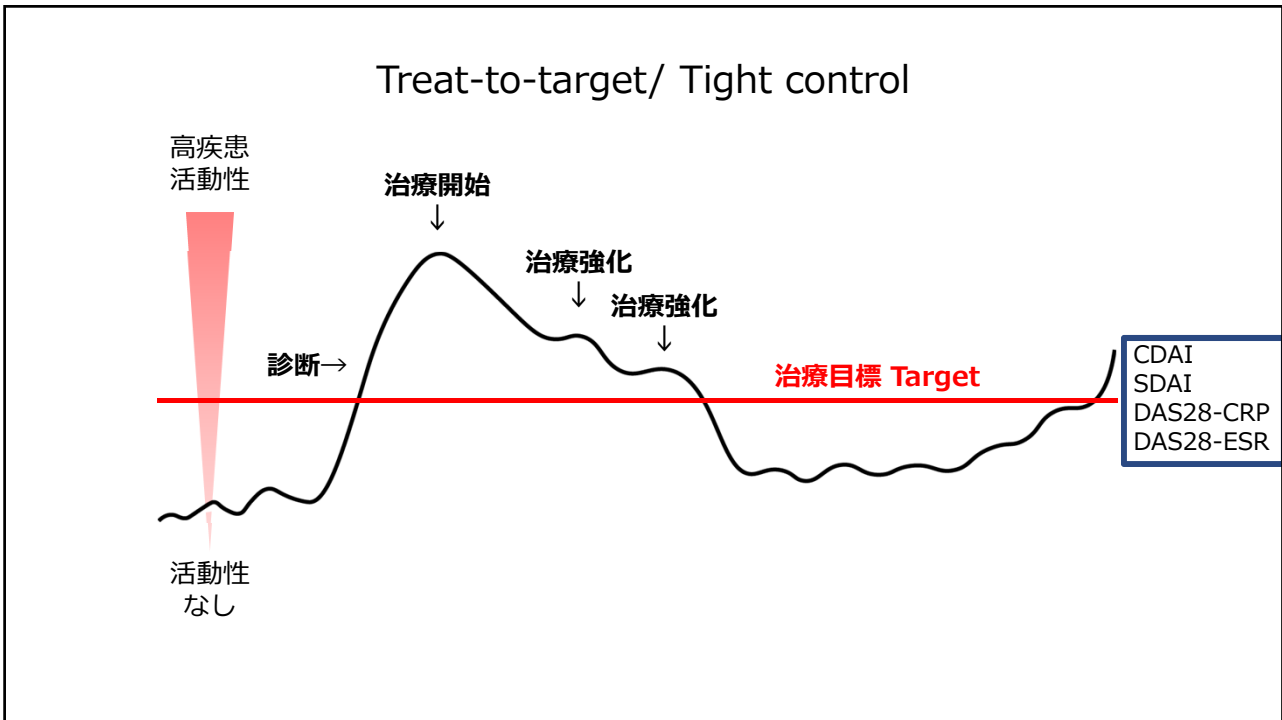
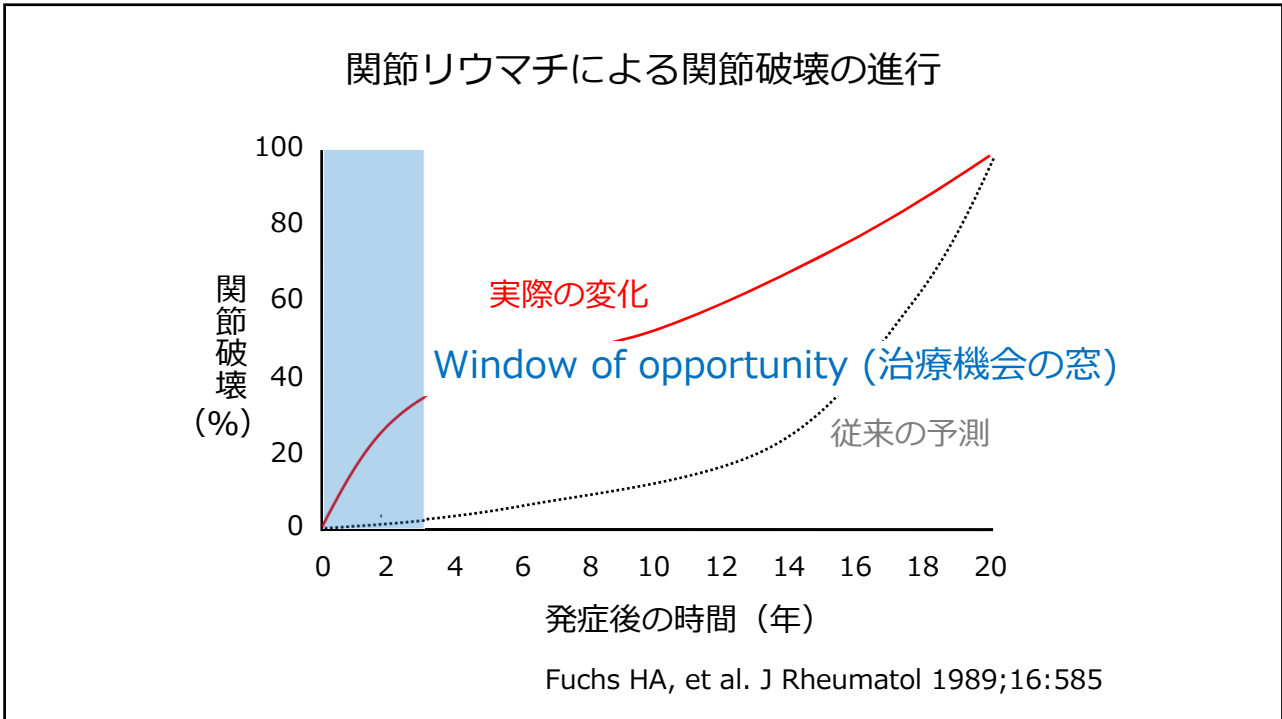
Kelly's Textbook of Rheumatology, 8th Edition

腱鞘滑膜炎 tenosynovitis

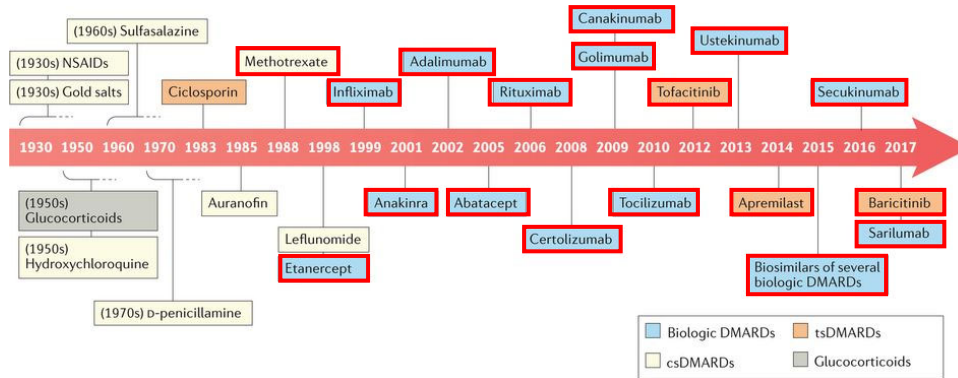


62歳女性, 関節リウマチ Rheumatoid arthritis

1. 概論
2. 診断
3. 問診・診察
4. 検査
5. 治療



関節リウマチの薬物治療の進歩



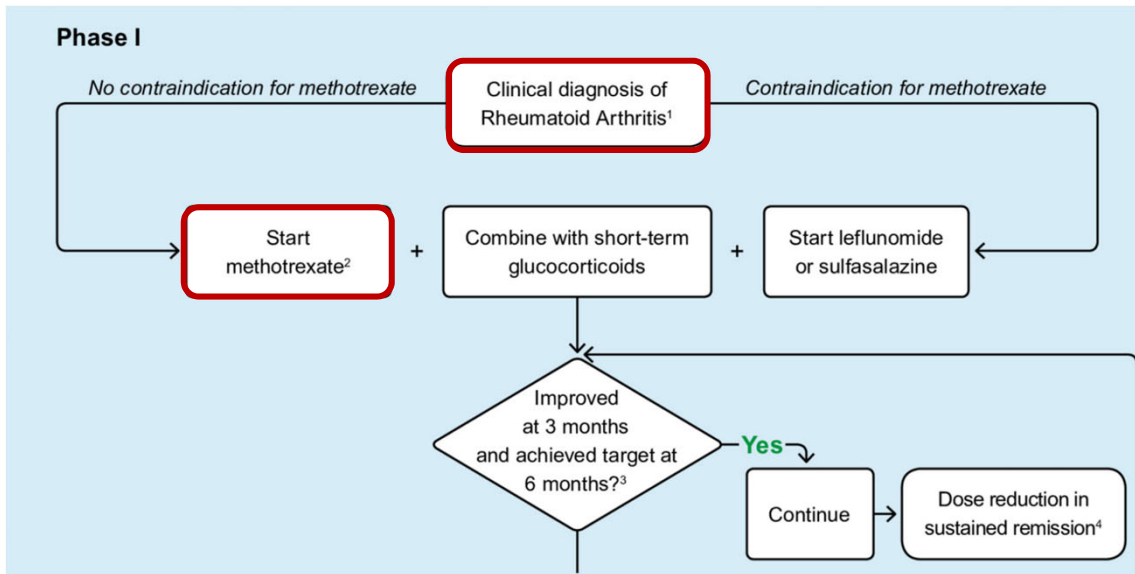
Burmester G, et al. Nat Rev Rheumatol 2017;13:443

※Anakinraは本邦未承認、Cyclosporin、Rituximab、Canakinumab、Ustekinumab、Secukinumab、Hydroxychloroquine、Apremilastは本邦では効能又は効果外

DMARDs : 抗リウマチ薬

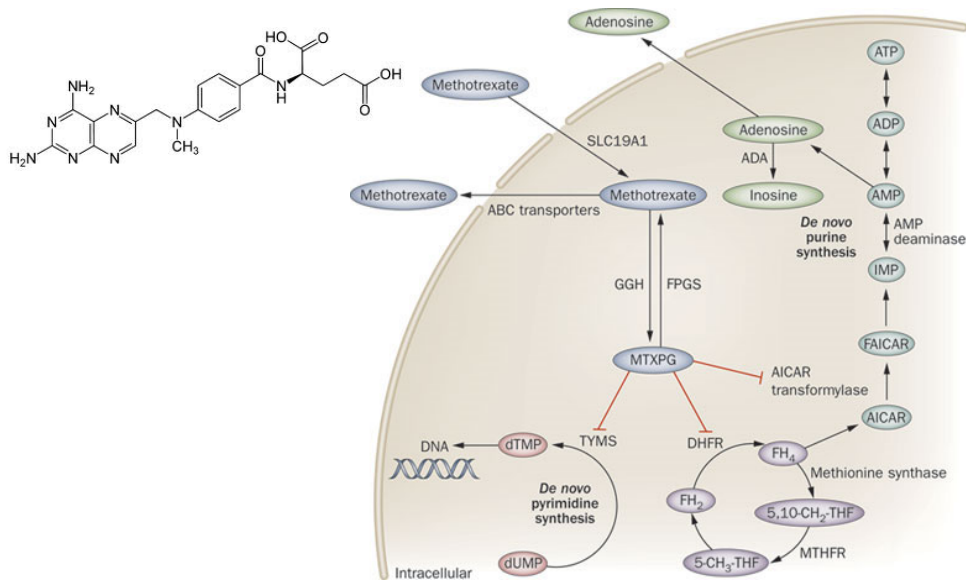
- ✓ csDMARDs : 従来型合成抗リウマチ薬 (安価な経口薬)
→MTX, SASP, BUC, IGU, Tac, LEFなど
- ✓ bDMARDs : 生物学的抗リウマチ薬 (生物学的製剤)
→TNFα阻害薬, 抗IL-6受容体抗体, CTLA4-Igなど
- ✓ tsDMARDs : 分子標的合成抗リウマチ薬 (JAK阻害薬)

EULAR recommendation 2019 update



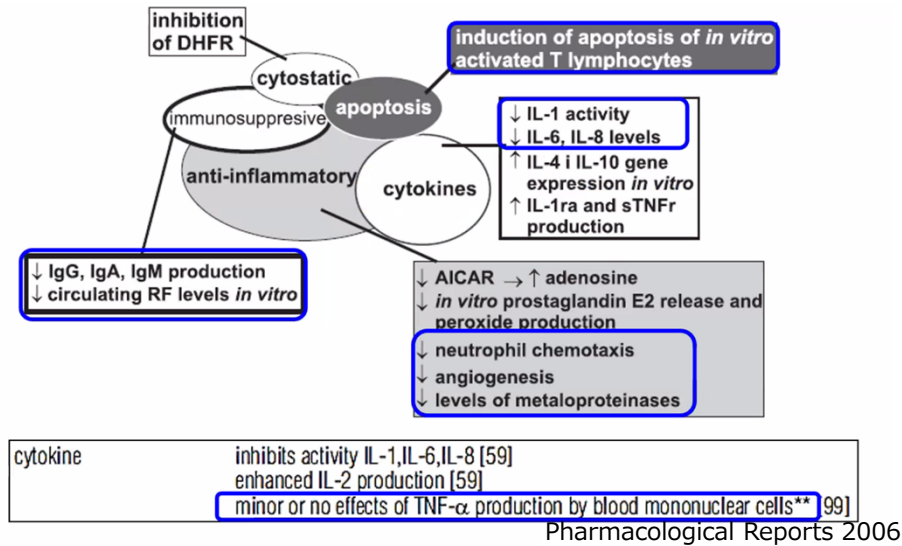
Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2019;16:585

メトトレキサート methotrexate (MTX)



Nature Rev Rheumatol 2011

MTXの薬理作用



MTXの注意点

- 開始前に必ず結核やB・C型肝炎のスクリーニング
- 症例の状態（年齢etc.）をみて4～8mg/週で開始（決まった曜日に週1回，分1もしくはは分2内服）
- 用量依存性の有害事象抑制のため，MTX内服の翌々日にフォリアミン 5mg/週も内服
- 2-4週間間隔で2mgずつ，0.2～0.3mg/kgを目安に増量していく（最大16mg/週）
- Sick Dayは内服をskipすることを指導

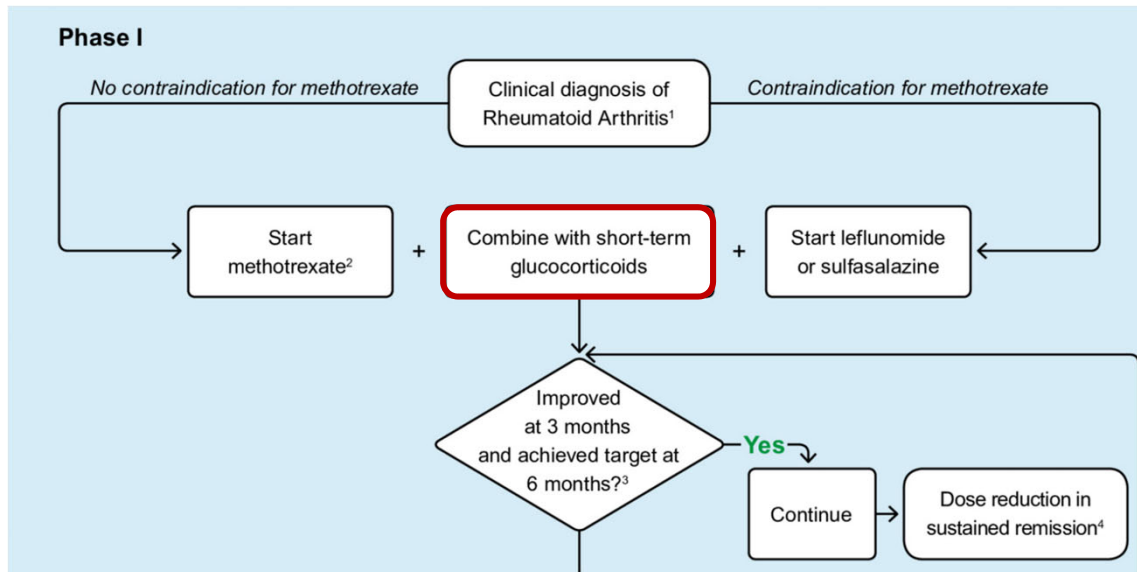
禁忌事項

- ① 妊婦・授乳婦
- ② 腎機能障害（eGFR<30）
- ③ 肝障害（正常上限2倍以上）
- ④ 活動性結核感染症
- ⑤ 胸水・腹水貯留
- ⑥ 本剤の成分に対し過敏症既往
- ⑦ 骨髄抑制のある患者

副作用

- ① 口内炎
- ② 嘔気
- ③ 間質性肺炎（過敏性肺臓炎）
- ④ 血球減少
- ⑤ 肝・腎機能障害
- ⑥ MTX関連リンパ増殖性疾患
- ⑦ 骨髄抑制のある患者

EULAR recommendation 2019 update



Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2019;16:585

関節リウマチへのステロイド

- 抗炎症作用に期待し治療導入時にDMARDsと併用するが、関節破壊抑制効果はなく、基本的には長期には用いない (short-term=3カ月)
- 内服で開始すると中止できなくなるケースが多く、当科では治療導入時のみのトリアムシノロンアセトニド 40mgの筋注や、関節注射に止めている
- 今後のACRのrecommendationではPhase 1でのステロイド併用の記載はなくなりそう

RA治療と肺炎死亡率

Table 4 Results of all-cause mortality following hospitalisation for pneumonia: a subanalysis of patients with rheumatoid arthritis (RA) and their preadmission treatments for RA with patients receiving methotrexate as a reference

RA therapy	Mortality at 30 days n (%)		HRs 30-day mortality		Mortality at 90 days n (%)		HRs 90-day mortality	
	N		Crude	Adjusted*			Crude	Adjusted*
All	1220	165 (13.5)			243 (19.9)			
Methotrexate monotherapy	143	16 (11.2)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	23 (16.1)	1.0 (ref)	1.0 (ref)	
Any prednisolone†	526	71 (13.5)	1.23 (0.72 to 2.12)	1.16 (0.68 to 2.01)	121 (23.0)	1.48 (0.95 to 2.31)	1.43 (0.91 to 2.22)	
Any biologics	46	1 (2.2)	0.19 (0.02 to 1.42)	0.35 (0.05 to 2.66)	1 (2.2)	0.13 (0.02 to 0.94)	0.21 (0.03 to 1.56)	
Other csDMARDs as monotherapy	63	8 (12.7)	1.17 (0.50 to 2.73)	1.24 (0.53 to 2.92)	10 (15.9)	1.01 (0.48 to 2.12)	1.09 (0.52 to 2.29)	
Combination therapy (csDMARDs)	48	1 (2.0)	0.18 (0.02 to 1.34)	0.27 (0.36 to 2.06)	3 (6.2)	0.37 (0.11 to 1.22)	0.56 (0.17 to 1.87)	
No RA medication	394	68 (17.3)	1.60 (0.93 to 2.76)	1.49 (0.86 to 2.57)	85 (21.6)	1.40 (0.89 to 2.23)	1.35 (0.85 to 2.14)	

Patients categorised according to therapy registered within 1 year prior to pneumonia admission.

Each patient was assigned to one group using the hierarchy described in the text and shown in online supplementary figure 1.

*Adjusted for sex, age, level of comorbidity, alcoholism, and antibiotic use before admission.

†Prescriptions for prednisolone 0–3 months prior to admission.

csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs.

RMD Open 2020

Take Home Message

- RAは遺伝・環境要因により発症し、その治療転帰は早期診断と適切な治療介入により大きく変わる
- 2010年ACR/EULAR分類基準には早期RAらしさがよく反映されているが、他疾患の鑑別が重要である
- 血液検査にて炎症反応、RF、抗CCP抗体が陰性であること、単純X線にてRAに特徴的な画像所見がないことを根拠にRAを否定してはいけない
- 治療は禁忌でなければまずMTX！ステロイドの使用は必要最低限にとどめる