

北摂リウマチ倶楽部

診断の難しいリウマチ疾患の
みかたについて

平成27年4月11日(土)

菱谷医院
菱谷 好高

▼関節リウマチ（RA）の分類基準

2010 Rheumatoid arthritis Classification Criteria

適応対象集団

- 1ヶ所以上の関節に明確な臨床的滑膜炎がみられる
 - 滑膜炎をより妥当に説明する他の疾患がみられない（SLE, 乾癬, 痛風などの除外）
- スコア(A～Dを合計)

A: 罹患関節		
大関節1ヶ所	0	* 肩、肘、股、膝、足
大関節2～10ヶ所	1	
小関節1～3ヶ所	2	* PIP,MCP,2-5MTP,Wrist
小関節4～10ヶ所	3	
11ヶ所以上(1ヶ所以上の小関節)	5	* 顎・胸鎖・肩鎖関節を含めてよい
B: 血清学的検査		
RF(-)、抗CCP抗体(-)	0	
いずれか低値陽性	2	
いずれか高値陽性	3	* 正常上限の3倍を超える
C: 急性期反応物質		
CRP正常、ESR正常	0	
いずれかが異常	1	
D: 症状の持続		
6週未満	0	
6週以上	1	

* スコア6点以上で、RAと分類する

* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Aletaha D, et al. Arthritis Rheum. Sep;62(9):2569-81, 2010 / Ann Rheum Dis. Sep;69(9):1580-8, 2010

新基準使用時のRA鑑別疾患難易度別リスト

関節症状を主訴に受診する患者集団における頻度、RAとの症状・徴候の類似性、新分類基準スコア偽陽性の頻度などを総合して、新分類基準を用いる際にRAと鑑別すべき代表的疾患を鑑別難易度高・中・低の3群に分類した。疾患名は日本リウマチ学会専門医研修カリキュラムに準拠した。

鑑別難易度高:頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い

鑑別難易度中:頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い

鑑別難易度低:頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度	
高	<ol style="list-style-type: none">1. ウイルス感染に伴う関節炎(パルボウイルス、風疹ウイルスなど)2. 全身性結合組織病(シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症)3. リウマチ性多発筋痛症4. 乾癬性関節炎
中	<ol style="list-style-type: none">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、偽痛風など)4. 血清反応陰性脊椎関節炎(反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎)5. 全身性結合組織病(ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑)6. その他のリウマチ性疾患(回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど)7. その他の疾患(更年期障害、線維筋痛症)
低	<ol style="list-style-type: none">1. 感染に伴う関節炎(細菌性関節炎、結核性関節炎など)2. 全身性結合組織病(リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など)3. 悪性腫瘍(腫瘍随伴症候群)4. その他の疾患(アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など)

症例① 背景

- 63歳女性

- 主訴: 足関節痛、下腿部紅斑

- 現病歴

H12年より足関節痛を時々きたしていた。

H19年 某整形外科で関節リウマチと診断され
(RF(-)、CRP:0.1以下、MMP3:79.0)、
アザルフィジン投与を受けたが軽快せず、そのまま放置していた。

H22年1月 足関節痛が続き、また下肢に皮疹がみられるようになったため
他の整形外科を受診し、MTX3mgを投与されたが軽快せず、
MMP3:294.3、CRP:0.4と上昇したため生物製剤投与を
すすめられ、某病院リウマチ科を紹介され投与予定となる。

H22年6月 セカンドオピニオンとして当院を受診した。

- 現在

両足関節に疼痛腫脹あり、両下腿前面～内側にかけて紅斑を認める。

Livedo reticularisも散在。一部硬結を触れる。

レーノー症状(-)、両側膝痛、足背動脈の触知良好。足指潰瘍(-)

症例① 検査所見

尿蛋白	(-)
尿潜血	(++)
白血球	9100
赤血球	405万
Hb	12.8
血小板	41.2万
AST(GOT)	20
ALT(GPT)	15
LDH	192
ALP	294
血清クレアチニン	0.58
CPK	92

血沈	61mm/1時間
CRP	1.37
CH50	62
C3	152
C4	33
MMP-3	213.3
RF	5
CCP抗体	(-)
抗核抗体	40未満
IgG	1905
IgA	311
IgM	69
抗PR3抗体	(-)
抗MPO抗体	(-)

症例① 経過

臨床症状、検査所見より関節リウマチは否定的で、むしろ血管炎、ヘノッホシェーンライン病などを疑った。

ロキソニン3T投与で経過観察し、市立豊中病院皮膚科へ紹介、生検を依頼したが確定診断はつかなかった。関節痛、皮疹が続くため、プレドニン3T投与したところ症状は軽快したが、プレドニンを減量すると症状悪化するためH23年4月阪大病院皮膚科を紹介した。

入院、検査、皮膚生検で最終的に結節性多発動脈炎と診断され、現在通院加療中である。

プレドニン 1.5錠、ネオオーラル 2cap服用中。

▼結節性多発動脈炎（Polyarteritis nodosa: PAN）の診断基準・分類基準
 PANの診断基準：厚生労働省2006年

主要症候	
1.	発熱(38℃以上、2週以上)と体重減少(6ヶ月以内に6kg以上)
2.	高血圧
3.	急速に進行する腎不全、腎梗塞
4.	脳出血、脳梗塞
5.	心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全
6.	胸膜炎
7.	消化管出血、腸梗塞
8.	多発性単神経炎
9.	皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽、紫斑
10.	多関節痛(炎)、筋痛(炎)、筋力低下
組織所見	
中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在	
血管造影所見	
腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞	

* 確実(definite)：主要症候2項目以上と組織所見

* 疑い(probable)：主要症候2項目以上と血管造影所見、または、主要症候のうち1.を含む6項目以上

* 参考となる検査所見：白血球増加（10,000/uL以上）、血小板増加（40万/uL以上）、赤沈亢進、CRP強陽性

* 鑑別：顕微鏡的多発血管炎、肉芽腫性多発血管炎（ウェゲナー肉芽腫症）、好酸球性肉芽腫性多発血管炎（アレルギー性肉芽腫性血管炎）、川崎病血管炎、膠原病（SLE、RAなど）、紫斑病血管炎

症例② 背景

- 74歳女性
- 主訴: 関節痛、脱毛
- 現病歴

H18年より全身の関節痛(肩、膝、頸椎、手)とこわばりがみられるようになり、近医(整形外科)受診。関節リウマチと診断されリマチルを投与される。当初関節痛は軽快していたが、再び増悪してきたためH20年12月当院紹介され受診した。

- 現在

初診時、全身の関節痛はみられたが、関節の腫脹・変形は認めなかった。

手関節XPほぼ正常。

肺野coarse crackles聴取。

肺XP、CT、喀痰検査より非結核性抗酸菌症と診断。

症例② 検査所見

白血球	4650
赤血球	389万
血小板	20.4
AST(GOT)	27
ALT(GPT)	14
LDH	143
T. Cho	168
TG	142
Creat	0.52
尿蛋白	(-)
CPK	128

CCP	100以上
CRP	0.47
RF	283
CH50	12以下
C3	63
C4	6
MMP-3	135.5
血沈	100mm/1時間
抗核抗体	2560倍
IgG RF	3.9
抗dsDNA抗体	13
抗RNP抗体	500以上
抗Sm抗体	(+)

症例② 診断、経過

関節リウマチ、SLEの合併例、MCTD疑い、悪性関節リウマチ疑いと診断。

SLEの臨床症状がみられないため、H20年12月よりRAの治療を開始した。

MTX 2capより3cap投与したところ、関節痛は軽快したが、H21年10月に赤血球291万、白血球1300、血小板10.8万と汎血球減少症をきたしたため、MTXを中止した。この頃より脱毛がみられるようになった。汎血球減少症はSLEによる可能性もあり。その後、H22年1月よりプレドニン3T投与したところ、関節痛は軽快し脱毛もみられなくなった。

経過順調であったが、H24年1月より関節痛がみられるようになり、CRP:2.33、MMP-3:146.9と上昇したため関節リウマチによる関節痛と考え、MTX 2Tとフォリアミン1T投与、さらにタクロリムス1Tから2T投与したが寛解しないためH25年5月よりエンブレル注射開始し、関節痛は軽快した。

現在、症状は安定しており血液検査もCRP:0.16、MMP-3:36.4、抗dsDNA抗体(-)、C4:11、C3:70、血沈:36mm/1時間で経過順調である。

症例② 考察

本例は初診時CCP抗体・RF陽性であったが、関節の変形・腫脹なく、XP正常、CRP:0.47と低値であることより、関節痛はSLEによるものと考えられた。

経過中に関節リウマチが発症し、進行性のためエンブレルとMTX投与まで必要になった症例である。

▼全身性エリテマトーデス (SLE) の分類基準2012

The systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus (2012)

臨床11項目	
1.	急性皮膚ループス
2.	慢性皮膚ループス
3.	口腔潰瘍
4.	非瘢痕性脱毛
5.	滑膜炎
6.	漿膜炎
7.	腎症
8.	神経症状
9.	溶血性貧血
10.	白血球減少、リンパ球減少
11.	血小板減少

免疫6項目	
1.	ANA(抗核抗体)
2.	抗dsDNA抗体
3.	抗Sm抗体
4.	抗リン脂質抗体
5.	低補体
6.	溶血性貧血がなく直接クームス陽性

* 臨床11項目と免疫6項目からそれぞれ1項目以上、合計4項目でSLEと分類する

* 項目が同時に出現する必要はない

* 腎生検でSLEに合致した腎症があり抗核抗体か抗dsDNA抗体が陽性であればSLEと分類する

▼混合性結合組織病（MCTD）の診断基準
MCTDの診断基準：厚生労働省2004年

I：共通所見		
1.	レイノー現象	
2.	指ないし手背の腫脹	
3.	肺高血圧症	
II：免疫学的所見		
抗U1-RNP抗体		
III：混合所見		
A.	全身性エリテマトーデス様所見	多発関節炎、リンパ節腫脹、顔面紅斑、心膜炎または胸膜炎、白血球減少または血小板減少
B.	強皮症様所見	手指に限局した皮膚硬化、肺線維症・拘束性障害・拡散能低下、食道蠕動低下・拡張
C.	多発性筋炎様所見	筋力低下、筋原性酵素上昇、筋電図の筋原性異常所見

* I のいずれか1項目、II の所見、III のA,B,Cのうち2項目、のすべてを満たす場合、診断する

症例③ 背景

- 58歳女性
- 主訴: 全身の関節痛、筋肉痛
- 既往歴: パニック障害
- 現病歴

H24年5月に肺炎で入院。退院後、急に全身の関節痛、朝のこわばり、筋肉痛をきたしたため、近くの整形外科を受診した。関節リウマチ、膠原病が疑われ、当院へ紹介された。

- 診察所見

胸、腰部 異常なし。

右肩、手、左顎関節、左股関節、足関節、両肘、両手指 MCP、PIP、両足MTP において関節痛、圧痛を認める。

腫脹、熱感はなし。

後頭部から両肩、左腰背部の筋肉痛、圧痛を認める。

症例③ 検査所見

白血球	3900
赤血球	454万
Hb	14.0
血小板	25.5万
AST(GOT)	22
ALT(GPT)	19
ALD	168
LDH	182
CPK	148
T. Cho	283
TG	165
Creat	0.67

CRP	0.05以下
血沈	20mm
RF	(-)
CCP抗体	1.4
抗核抗体	40未満
MMP-3	44.0
手XP	異常なし

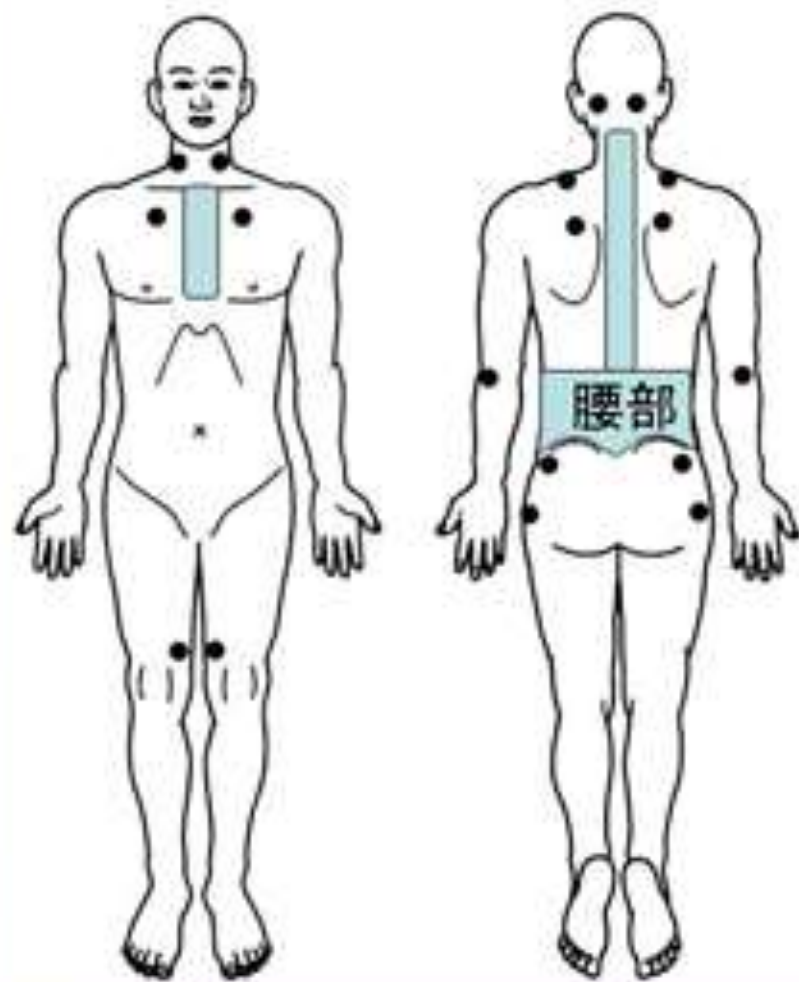
症例③ 診断、経過

関節リウマチも否定できなかったが、検査所見で異常がないため線維筋痛症と診断した。

リリカを投与したところ筋肉痛に効果がみられたが、ふらつき、眠気が強く、服用継続できなかった。

現在ノイトロピン6T、トラムセット3T、サインバルタ2cap投与で筋肉痛は軽快してきている。しかしながら関節痛が続くため、MTX 2cap続いてタクロリムス1T投与したところ、関節痛も軽快した。

これらの経過より、本例は関節リウマチと線維筋痛症の合併例と診断した。



3か月以上続く広範な疼痛 (Chronic widespread pain)

- ・右半身・左半身
- ・腰を含まない上半身
- ・腰を含む下半身
- ・体幹部(頸椎、前胸部、胸椎、腰部)

18か所中11か所以上の圧痛点

- ・母指IP関節伸展位で約4kgで押す
- ・医師が何も尋ねなくても患者が「痛い」と言う。

他の疾患が存在しても、いかなる検査の異常が存在しても、上記の診断基準を満たせば自動的に線維筋痛症と診断される。

体幹部の範囲は、Macfarlane GJ: Fibromyalgia and chronic widespread pain. Von Koeff M Ed, Epidemiology of pain. IASP Press, Seattle, 1999, 113-142 による。

2010年の予備的診断基準

患者は以下の3つの条件を満たす必要がある。

- 1) Widespread pain index (WPI)が7以上でsymptom severity(SS)点数が5以上、又はWPIが3-6でSS点数が9以上。
- 2) 症状が少なくとも3カ月同程度である。
- 3) 痛みを説明するに足る他の疾患が存在しない。

①WPI(0-19):患者が過去1週間以上痛みを感じた部位の数:左肩甲帯、右肩甲帯、左上腕、右上腕、左前腕、右前腕、左股(臀部、大転子)、右股(臀部、大転子)、左大腿、右大腿、左下腿、右下腿、左頸、右頸、胸部、腹部、上背部、腰部、頸部

②SS点数(0-12)

- ・疲労、覚醒時にすっきりしない、認知症状が過去1週間どの程度であったか。0=問題なし。1=わずか又は軽度の問題がある、通常は軽度か間欠的。2=中等度、かなり問題がある、しばしば存在するか中等度のレベル。3=重度、蔓延する、持続的、生活を脅かす問題
- ・身体症状(筋肉痛、過敏性腸症候群、疲労、思考の問題や記憶の問題、筋力低下、頭痛、腹痛や腹部の痙攣、しびれやヒリヒリ感、めまい、不眠症、抑うつ、便秘、上腹部痛、吐き気、緊張感、胸部痛、かすみ目、発熱、下痢、口の渇き、痒み、喘鳴、レイノー現象、蕁麻疹やみみず腫れ、耳鳴り、嘔吐、胸焼け、口腔潰瘍、味覚の消失や変化、けいれん発作、ドライアイ、息切れ、食欲不振、皮疹、日光過敏症、難聴、あざがでやすい、脱毛、頻尿、排尿痛、膀胱の痙攣)が一般的にどれであったか。0=症状がない。1=ほとんど症状がない。2=中等度の数の症状。3=かなりの数の症状

慢性腰痛症、肩こりからCRP、CWPを經由し線維筋痛症へ進展



中枢性過敏症候群

Chronic regional pain

慢性腰痛症

Chronic widespread pain

線維筋痛症

肩こり

皮膚掻痒症

慢性疲労症候群

外陰部痛

緊張型頭痛

間質性膀胱炎

口腔顔面痛

機能性胃腸症

舌痛症

過敏性腸症候群

顎関節症

化学物質過敏症

不安障害

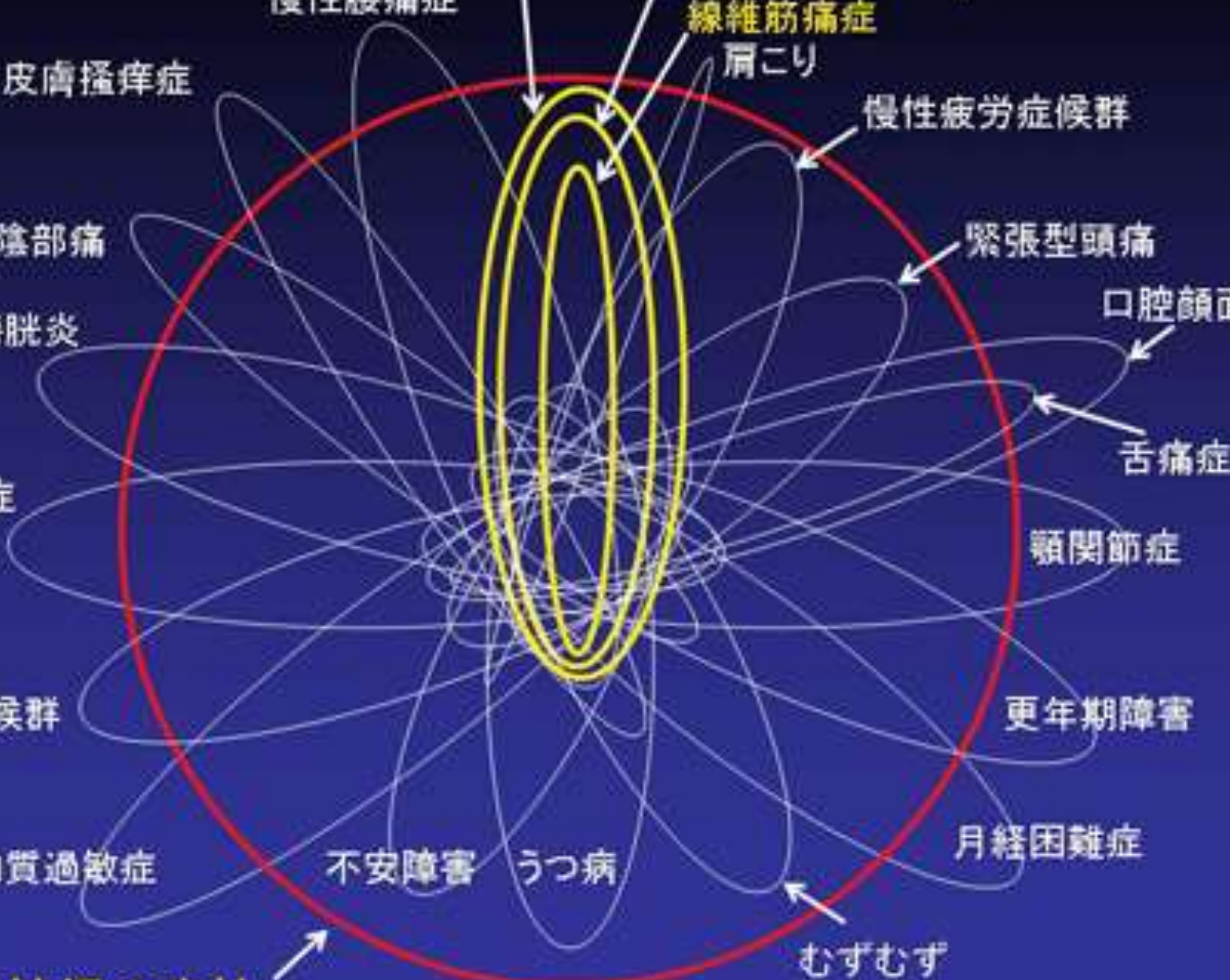
うつ病

更年期障害

月経困難症

むずむず脚症候群

中枢神経の変性



症例④ 背景

- 72歳女性
- 主訴：後頭部・腰部の筋肉痛、全身の関節痛
- 既往歴：糖尿病、高血圧
- 現病歴
H23年夏頃より両大腿部、腰部、後頭部より肩にかけての筋肉痛、両肩、手、足、肘関節、手指PIPの関節痛を認め、軽快しないためH23年10月に通院中の内科医院より当院紹介され来院。
- 診察所見
上記の筋肉痛、圧痛が強い。関節の圧痛は強い。
関節の腫脹、熱感はなし。
胸部、腹部 異常なし。リンパ節 触知せず。

症例④ 検査所見

白血球	9900
赤血球	427万
Hb	13. 1g/dL
血小板	30. 5万
AST(GOT)	26
ALT(GPT)	22
LDH	280
CPK	52
Creat	0. 96
T. Cho	224
TG	172
グルコース	123
HbA1c	6. 8

CRP	0. 44
RF	5
CCP抗体	(-)
抗ガラクトース 欠損IgG	(-)
MMP-3	202. 8
血沈	37mm
手関節XP	異常なし

症例④ 診断、経過

関節リウマチと線維筋痛症(FM)の合併例、リウマチ性多発筋痛症(PMR)を疑ったが、疾患の特定は困難であった。

治療的診断としてRAに対しブシラミン、MTX投与するも有効でなかった。PMRに対しプレドニン2T投与したが効果なく、急性腎盂炎から敗血症を併発したため中止した。次にFMに対しリリカ、サインバルタ、ノイトロピンを投与すると少し有効であったが、疼痛は持続した。

H26年10月、再度診断を検討した結果、PMRと診断し、プレドニン4Tさらにタクロリムス2T投与したところ筋肉痛、関節痛は軽快した。現在、リリカ、サインバルタ、ノイトロピンは中止しており、プレドニン2Tで加療中である。血沈、MMP-3、CRPも低下してきている。

結論)

本例は、プレドニンが有効であったことから、リウマチ性多発筋痛症(PMR)と診断できた。

PMRの診断基準：
本邦PMR研究会1985年

項目	
1.	赤沈の亢進(40mm以上)
2.	両側大腿部筋痛
3.	食欲減退、体重減少
4.	発熱(37°C以上)
5.	全身倦怠感
6.	朝のこわばり
7.	両側上腕部筋痛

* 60歳以上、3項目以上でdefiniteとする

PMRの診断基準：
Birdらの基準(1979年)

項目	
1.	両肩の疼痛、および/またはこわばり
2.	2週間以内の急性発症
3.	赤沈の亢進(40mm/時以上)
4.	1時以上持続する朝のこわばり
5.	65歳以上
6.	抑うつ症状および/または体重減少
7.	両側上腕部筋の圧痛

* 3項目以上で診断する

* An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. H.A. Bird, W.Esselinckx, A.St.J.Dixon, A.G.Mowat, P.H.N.Wood. Annals of the Rheumatic Diseases. 38:434-439,1979

▼リウマチ性多発筋痛症 (Polymyalgia rheumatica: PMR) の分類基準
2012 Provisional Classification Criteria for Polymyalgia Rheumatica
(ACR/EULAR)

前提条件

50歳以上、両側の肩の痛み、CRPまたは血沈上昇

スコアリング

項目	加点(USなし)	加点(USあり)
朝のこわばり(45分をこえる)	2	2
殿部痛または動きの制限	1	1
RF陰性、ACPA陰性	2	2
肩と腰以外の関節症状がない	1	1
関節エコー(US)で、肩および股関節の滑液包炎		1
関節エコー(US)で、両側の肩の滑液包炎		1

* スコア4点以上(USなし)、5点以上(USあり)で分類する

* USでは、三角筋下滑液包炎、二頭筋の腱鞘滑膜炎、肩甲上腕筋の滑膜炎、股関節滑膜炎、転子部の滑液包炎を確認する

* 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. Dasgupta B, et al. Arthritis Rheum. Apr;64(4):943-54,2012 / Ann Rheum Dis. Apr;71(4):484-92,2012

▼巨細胞性動脈炎（Giant Cell Arteritis: GCA）、側頭動脈炎（Temporal Arteritis）の診断基準

巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）の診断基準：ACR1990年

項目	
1.	50歳以上の発症
2.	新たな頭痛: 初めて経験する、あるいは経験したことのない局所性頭痛
3.	側頭動脈異常: 頸動脈の動脈硬化と関係のない側頭動脈に沿った圧痛 あるいは脈拍減弱
4.	赤沈値 50mm/hr以上
5.	動脈生検の異常: 単核細胞浸潤あるいは肉芽腫性炎症が著明、通常巨細胞を伴う血管炎所見

* 3項目以上で診断する

* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis.
Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. Arthritis Rheum

症例⑤ 背景

- 49歳男性
- 主訴: 全身の関節痛、発熱
- 家族歴、既往歴: 特記すべきことなし
- 現病歴

H25年9月23日ゴルフより帰宅後、夜中に股関節、膝関節から手、肘、足関節痛をきたし、9月24日から38° 台の発熱がみられ、同時に両下腿部に発疹がみられた。発熱、関節痛が続くため、10月4日に当院紹介され受診した。

- 初診時診察所見

胸腹部 異常なし。リンパ節触知せず。

両下腿に丘疹状紅斑を認める。

関節の圧痛(+)、熱感(+)、腫脹(-)。

発熱のパターンはspike fever。

症例⑤ 検査所見

白血球	7300
赤血球	491万
Hb	14.3g/dL
血小板	27.6万
白血球像 好中球	69%
リンパ球	14%
T-Bil	0.8
AST(GOT)	19
ALT(GPT)	24
LDH	269
ALP	144
Creat	0.9
UA	5.8
T. Cho	165

血清鉄	133
CRP	14.4
血沈	18
抗核抗体	40未満
CH50	34
C3	108
C4	42
IgG	1045
IgA	182
IgM	175
フェリチン	332.7 (17-292)

症例⑤ 診断、経過

- 鑑別診断

感染症、悪性リンパ腫などの血液系の悪性疾患、膠原病、特に血管炎、ヘノッホ・シェーンライン病

- 診断経過

発熱 (spike fever)、下腿部の皮疹 (丘疹状紅斑)、CRP、フェリチンの著増より、成人型Still病と診断した。

プレトニン6T投与したところ、症状は激的に軽快した。

プレトニンは漸減し、約3ヶ月で中止できた。

▼成人Still病 (Adult Onset Still Disease: AOSD) の分類基準
AOSDの分類基準：Yamaguchiらの基準（1992年）

大項目
発熱(39°C以上、1週間以上)
関節痛(2週間以上)
典型的皮疹
白血球増加(10000/ μ l以上)および好中球増加(80%以上)
小項目
咽頭痛
リンパ節腫脹あるいは脾腫
肝機能異常
リウマトイド因子陰性および抗核抗体陰性

* 計5項目以上（大項目2項目以上）で診断する

* 除外項目：感染症、悪性腫瘍、膠原病

* Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. Yamaguchi M, et al. J. Rheumatol. 19:424-430,1992

