

## 関節リウマチの診断法について

山崎勤, 中西徹

就実大学 薬学部 分子臨床診断学研究室

### Diagnosis of rheumatoid arthritis

Tsutomu Yamasaki, Tohru Nakanishi

*Department of Clinical Diagnosis, School of Pharmacy, Shujitsu University*

(Received 31 October 2017; accepted 11 December 2017)

---

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic inflammatory disease leading to joint destruction, deformity, and disability, with heterogeneous manifestations. In late years, it was proved in a study that the joint destruction was suppressed by being treated with an anti-rheumatic drug from an onset early stage. Therefore, the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) announced the 2010 ACR/EULAR classification criteria for identifying patients with early stage RA. This report explains various examinations (magnetic resonance imaging, joint ultrasonography, rheumatoid factor test, anti-cyclic citrullinated peptide antibody test, and matrix metalloproteinase-3 assay) used in the classification criteria, and introduces the research of new RA diagnostic methods.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; diagnosis; classification criteria; clinical examination

---

#### 緒言

関節リウマチ (RA) は関節で起きる炎症と滑膜細胞の異常増殖, 炎症性サイトカインや基質分解酵素などによる骨・軟骨の破壊を主病態とする疾患である。初期症状としては手指の小関節で炎症が認められることが多く, 次第に多発対称性の持続関節炎へと移行し, 日常生活が著しく障害される。さらに, 自己抗体の産生も認められ, 間質性肺炎や血管炎を伴う全身性の自己免疫疾患としても知られている。

RA の病因は未だ不明の部分が多く, 遺伝的, 免疫学的, 環境的な要因が複合的に関与して病気が発症すると考えられており, 最近では, 遺伝的要因として, 蛋白のシトルリン化を担う酵素の一つである peptidyl arginine deiminase, type IV (PADI4) 遺伝子多型やヒト白血球型抗原 (HLA) クラス II の developmentally-regulated RNA-binding protein 1 (DRB1) 分子上の  $\beta$  鎖の shared epitope 多型が RA の発症リスクとなる事が知られている<sup>1)</sup>。また, リウマトイド因子 (RF), 抗環状シ

トルリン化ペプチド (CCP) 抗体の自己抗体や喫煙なども病因の一つと考えられており<sup>2)</sup>, 現在も病因についての研究が行われている。

RA の治療法として, 以前は RA が重症化した後の関節炎などに対する非ステロイド性抗炎症薬やステロイドによる対処療法が中心であったが, 近年メトトレキサート (MTX) や生物学的製剤などの登場により, これらを使用した早期治療を行う事で関節の破壊が減少することが報告され<sup>3)</sup>, MTX や生物学的製剤による早期治療が RA 治療の主流へと変化していった. 米国リウマチ学会 (ACR) レコメンデーション 2012<sup>4)</sup> や欧州リウマチ学会 (EULAR) レコメンデーション 2013<sup>5)</sup> を基にした日本の最新ガイドラインである 2014 年日本リウマチ学会 (JCR) 関節リウマチ診療ガイドライン<sup>6)</sup> では, RA 診断が下ればできるだけ早期に MTX 投与などの早期治療の開始が掲げられており, RA 診断の正確性や迅速化が RA の治療において大きな比重を占めるようになってきている。

RA 診断には, 1987 年に提唱された ACR 分類基準<sup>7)</sup> が用いられてきたが, 2010 年に ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準 2010 が作成された. 本稿ではこの分類基準による RA 診断法とその他に臨床現場で行われている検査法を解説すると共に, 現在研究されている新たな診断法について紹介し, ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準について考察する。

## 1. ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準 2010

1987 年に提唱された ACR 分類基準は, 早期 RA 患者の検出感度は 68%~84% と低く, 発症早期では 1/3 以上の症例はこの基準を満たさなかった. そのため, ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準 2010 (図 1) が作成された。

この RA 分類基準 2010 の特徴は, 疼痛だけでなく一か所以上の関節腫脹が認められる事, RA 以外の疾患を除外する必要がある事, その上でスコアリングを用い 6 点以上で RA と分類できる

事である. これらの特徴は発症早期に RA を分類するために提唱されたもので, 2014 年 JCR 関節リウマチ診療ガイドラインでも採用されている. この分類基準において, JCR による早期関節炎コホート研究を行ったところ RA 患者の検出感度は 73.6~76.3%, 特異度は 70.7~71.4% であり, 日本における症例でも有用であることが示された<sup>9)</sup>.

## 2. 関節腫脹の診断

従来は患者の自覚症状による疼痛や外見的腫脹, X 線検査による骨びらんなどを基に関節腫脹を診断していたが, この方法では主観的な症状が含まれている事が指摘されていた. また, RA 分類基準 2010 では圧痛という痛みの判定が存在し, 圧痛箇所が多い場合, 高い点数が付く可能性は低くはない. よって, 関節腫脹の客観的診断が重要となっている. 現在, 臨床現場ではより客観的な評価を行うために, X 線検査に加えて MRI や関節超音波検査 (US) 検査が行われている。

X 線検査は, RA による関節腫脹が進行した状態で見られる骨びらんなどを検出するために簡便で迅速な方法ではあるが, 早期 RA では微細な骨びらんを見出すことが難しい点や骨びらんを起こさない RA 病態が報告されていることから, 診断においては MRI や US に移行している. しかしながら, 典型的な骨びらんを見出すことが関節リウマチの確定診断となる事や簡便で迅速に行える検査であることから未だ RA の診断に X 線検査は重要である。

MRI と関節超音波検査は, 関節腫脹において骨びらんや軟骨病変を高感度で検出できることが特徴である. MRI では病変の首座である炎症性滑膜を直接評価することができ, 骨髄浮腫を高感度で検出できる. そして, US では滑液・滑膜肥厚, 腱鞘滑膜病変, 決勝沈着など様々な病態を観察でき, ドプラーモードを用いることで血流の検出が可能となり, 滑膜の炎症を感度よく評価できる. X 線検査では RA の関節腫脹による「結

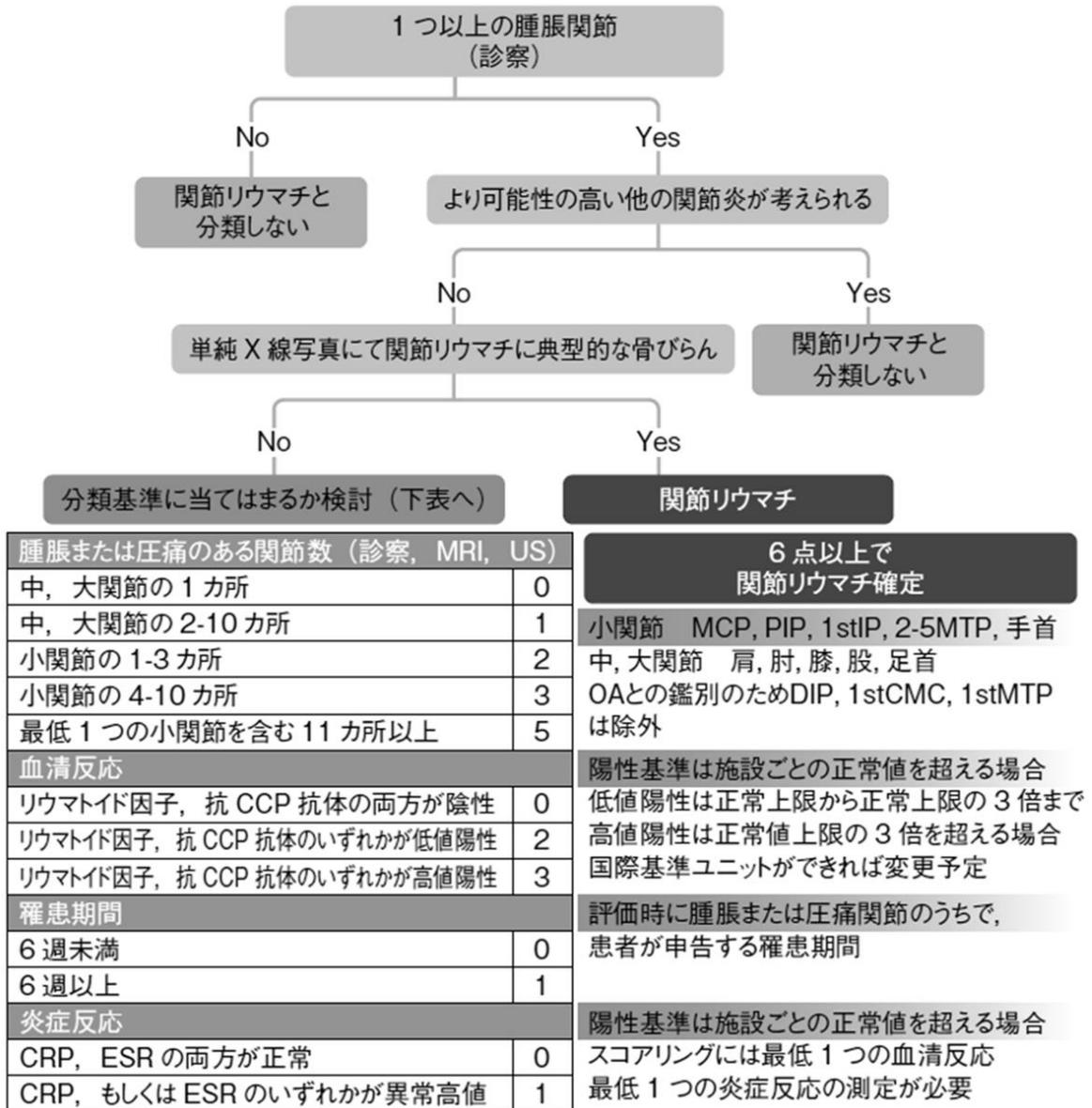


図 1 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準 2010 (文献 8 より引用)

果」を見ているのに対し, MRI や US では病変の「現状」を評価する事ができ, 微細な病変や潜在的病変なども検出できる事から, 早期 RA 診断においての重要な検査項目となっている<sup>10)</sup>.

### 3.RF 検査

RF は IgG の Fc 領域に対する自己抗体であり, RA 患者では血清中および関節液中で検出され, 患者血清では RA 患者の約 80% で RF 陽性となるが, 健常者でも 5% 以上で陽性となる. また, 関節液中でも高率に陽性となり, RF と変形性関節

症 (OA) の鑑別診断では関節液中の RF 検査が必要となる事がある. RF はシェーンゲレン症候群などの RA 以外の膠原病でも高頻度で検出される. それゆえに擬陽性, 偽陰性が存在するため, 確定診断ではなく, RA 分類基準 2010 のスコアリング項目の一つとして挙げられている.

RF の検査法としてはラテックス凝集法による RA テストや間接赤血球凝集法である RAPA, 免疫比濁法である TIF-RF などの凝集法によるものや ELISA による RF 定量法がある.

RF は IgM 型や IgG 型などのいくつかのサブク

ラスが存在する。通常の凝集法による RF 検査法では主に IgM 型の RF (IgM-RF) を検出している。IgG 型の RF (IgG-RF) は、RA 患者中では 20%～50%陽性を示し、RA 診断検査としては感度が落ちることが知られている。また、RA 患者由来の IgG 糖鎖は、健常者の IgG に比べてガラクトースが顕著に欠損した IgG (CA・RF) が存在しており、抗 CA・RF 抗体を用いた RF 定量法は、早期 RF 患者診断の補助として臨床の現場で用いられている。

#### 4.抗 CCP 抗体検査

RA 患者では、角質層を形成するマトリクス蛋白質であるフィラグリン上のアルギニン残基が、peptidylarginine deiminase (PADI) によってシトルリン残基に変換したものを RA 特異的自己抗体が認識することが報告され<sup>11)</sup>、人工的に環状化したシトルリン化ペプチドを抗原に用いた抗 CCP 抗体検査が RA 診断の補助として行われている。この抗 CCP 抗体は RA 患者では RF とほぼ同等の陽性率であるが、特異度が非常に高い事、発症早期や発症前から検出される事から診断マーカーおよび予後予測因子としての有用性が実証されている<sup>12)</sup>。

#### 5.炎症反応

RA分類基準2010では、炎症マーカー検査としては CRP 検査と赤血球沈降速度検査があげられている。

C 反応性蛋白 (CRP) は炎症反応が起こる際に血中に見られる蛋白質で、通常はラテックス凝集法などによって検査される。

赤血球沈降速度検査は血漿中の炎症が起こることにより、蛋白質 (各種グロブリン、フィブリノーゲンなど) が増加し、赤血球凝集が増加し、沈降が亢進すると考えられている。

これらは RA 患者に限らず、炎症を伴う疾患で高値を示すが、他の検査項目と合わせてスコアリングすることで、OA などの鑑別に有用である。

#### 6. マトリクスメタロプロテアーゼ 3 (MMP-3) 検査

RA 分類基準 2010 の検査項目には含まれていないが、臨床現場において RA 診断の一つとして行われている検査に MMP-3 検査がある。

MMP-3 は蛋白分解酵素で、軟骨を構成するコラーゲン等を分解するなど関節組織破壊に関わる重要な酵素であり、RA 患者の滑膜細胞によって大量に産生されることから、関節リウマチに特異的な関節破壊因子として注目されている蛋白質である。持続的な滑膜での炎症を指標として、その時点の疾患活動性や6か月後の関節破壊や RA の予後を予測する優れた指標であるとの報告<sup>13)</sup>もある。しかしながら、MMP-3 の値は種々の炎症性疾患、腎機能障害時にも上昇するので、複数の検査の結果とともに RA 診断の補助として扱う必要がある。

#### 7.マイクロ RNA

臨床現場において、RA 分類基準に基づいた各種検査が行われているが、RA の病因がより詳しく研究される過程で新たな診断マーカーとなりうる検査法が見つかっている。特に血液中のマイクロ RNA (miRNA) 濃度を測定する方法は RA 早期診断に有用であるという事が報告されている<sup>13)</sup>。

miRNA は小型の内因性ノンコーディング RNA であり、細胞内の代謝やアポトーシスなど遺伝子制御に関わっており<sup>14, 15)</sup>、白血病や大腸癌などの病態の進行にも重要な役割を担っている事が分かっている<sup>16, 17)</sup>。前立腺癌患者の血中に miRNA が安定して循環していることが発見された事<sup>18)</sup>から、村田らは RA 患者の血清中および関節液から安定した miRNA を探し出し、複数の miRNA が関節炎特異的に上昇していることを突き止めた<sup>19)</sup>。

また、RA 患者と健常人の血漿を解析すると、上昇値が高い miRNA の miR-24, miR-26a, miR-125a-5p の感度はそれぞれ 63.7%, 53%,

64.7%, 特異性は 89.5%, 94.3%, 89.5%と高値を示した(図 2A)。また, 多変量ロジスティック回帰分析により上記 2 つの miRNA に加え miR-30a-5 を加えた miRNA 陽性患者 (ePRAM) の結果では 78.4%の感度と 92.3%の特異度という高い数値見られた(図 2B)。さらに, 血漿中マイクロ RNA は, 抗 CCP 抗体が陰性の患者に対しても陽性を示すことから, より RA 特異的な診断に有用であると考えられる<sup>20)</sup>。

A

	Cutoff value (pM)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
miR-24	1.46	63.7	89.5
miR-26a	3.09	53.9	94.3
miR-125a-5p	$8.17 \times 10^{-2}$	64.7	89.5

B

	Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ePRAM	0.50	78.4	92.3

図 2 RA 患者血中における各種 miRNA の解析結果  
(文献 20 より引用)

今後, miRNA 検査は早期 RA 患者を特異的に検出する診断マーカーになる事が期待される。

### 8.CD81 検査

miRNA 以外にも新たな RA 診断法は研究されており, その一つとして CD81 に注目した診断法がある。

CD81 は細胞膜に存在する 4 回膜貫通型タンパクであるテトラスパニンの一種(図 3)で細胞間情報のやり取りや制御に関与しているとされ, CD81 は広く造血系や神経外胚葉系, 間葉系に発現しており, 病的には C 型肝炎ウイルスの細

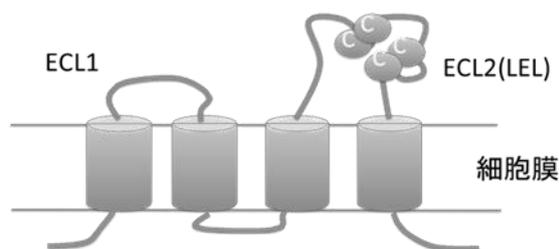


図 3 CD81 (テトラスパニン) 胞内侵入への関与や, 血中のエクソソームマーカー

ーとして発現していることが知られている<sup>21,22)</sup>。

中西らは, RA 患者ではユビキチンリガーゼの一種であるシノビオリンが滑膜細胞の異常増殖を誘導していると考えられている。その際に RA 滑膜細胞で高発現している CD81 がシノビオリン遺伝子の発現調節に関与していると共に RA 発症の原因因子のひとつである事を突き止めた<sup>23-26)</sup>。この事から RA 患者の滑膜細胞で高発現している CD81 はエクソソームの形で関節液や血液中にも存在することが予想される。

CD81 と RA の関連性については, 不明な点が多いが, もし RA 患者の関節液中や血液中から高値の CD81 を検出することでできれば, RA 診断の新しいマーカーとして期待される。

### 考察

RA の治療においては, 近年, 生物学的製剤が開発されたことにより急激な進歩を遂げている。2014 年日本リウマチ学会 (JCR) 関節リウマチ診療ガイドラインではこれらの生物学的製剤の RA 治療薬を用いた早期治療が推奨されている。

これに伴い, RA 早期治療を行うための早期診断が臨床現場で求められている。ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準 2010 は早期診断に重点を置いた分類基準であり, MRI や US などの技術の進歩により, 関節腫脹などでも客観的な診断が行えるようになった。

一方で, ACR/EULAR リウマチ分類基準 2010 では, 他疾患の鑑別を正確に行う事も重要とされ, より新しい RA 特異的な検査法の開発が待たれている。

今回, 取り上げた miRNA や CD81 を利用した診断薬の開発は, 未だ途中であるが, 今後の RA 早期診断や特異的な診断を行う一助になる事が期待される。

### 参考文献

1) Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Yoshida S, Graham

- RR, Manoharan A, Ortmann W, Bhangale T, Denny JC, Carroll RJ, Eyster AE, Greenberg JD, Kremer JM, Pappas DA, Jiang L, Yin J, Ye L, Su DF, Yang J, Xie G, Keystone E, Westra HJ, Esko T2, Metspalu A, Zhou X, Gupta N, Mirel D, Stahl EA, Diogo D, Cui J, Liao K, Guo MH, Myouzen K, Kawaguchi T, Coenen MJ, van Riel PL, van de Laar MA, Guchelaar HJ, Huizinga TW, Dieudé P, Mariette X, Bridges SL Jr, Zhernakova A, Toes RE, Tak PP, Miceli-Richard C, Bang SY, Lee HS, Martin J, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Rodriguez L, Rantapää-Dahlqvist S, Arlestig L, Choi HK, Kamatani Y, Galan P, Lathrop M; RACI consortium; GARNET consortium, Eyre S, Bowes J47, Barton A, de Vries N, Moreland LW, Criswell LA, Karlson EW, Taniguchi A, Yamada R, Kubo M, Liu JS, Bae SC, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Raychaudhuri S, Stranger BE, De Jager PL, Franke L, Visscher PM, Brown MA, Yamanaka H, Mimori T, Takahashi A, Xu H, Behrens TW, Siminovitch KA, Momohara , Matsuda F, Yamamoto K, Plenge RM.: Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 506(7488) 376-81 (2014).
- 2) Chang K, Yang SM, Kim SH, Han KH, Park SJ and Shin JI.: Smoking and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci*.15(12) 22279-95 (2014).
- 3) Lee DM, Weinblatt ME.: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 358 903–911 (2001).
- 4) Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL Jr, Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG.: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 64 625-639 (2012).
- 5) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, Wit M, Heijde D.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and bio-logical disease-modifying antirheumatid drugs : 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73 492-509 (2014).
- 6) 日本リウマチ学会編, 2014年JCR 関節リウマチ診療ガイドライン, メディカルレビュー社 (2014)
- 7) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller HG, Sharp JT, Wilder RL and Hunder GG.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 31(3) 315-24 (1988).
- 8) 日本リウマチ財団編: 日本リウマチ財団ニュース No. 101, 財団法人 日本リウマチ財団, (2010).
- 9) 日本リウマチ学会: 新基準検証委員会コホート解析作業部会報告, 日本リウマチ学会, (2014). 最終確認日: 2017年12月4日 <<http://www.ryumachi-jp.com/info/news120115.html>>

- 10) 大野滋：関節リウマチ診療に画像検査をどう活かすか, *Medical Practice*, 33(10) 1553-1556 (2016).
- 11) M Sebbag, M Simon, C Vincent, C Masson-Bessière, E Girbal, J J Durieux, and G Serre.: The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 95:2672-2679 (1995).
- 12) Toshihiro M.: Antibodies to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Jpn. J. Clin. Immunol.* 29 (2)49-56 (2006).
- 13) Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, Kamatani N.: Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43(4) 852-8 (2000).
- 14) Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R, Subramaniam A, Propp S, Lollo BA, Freier S, Bennett CF, Bhanot S, Monia BP.: miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.* 3 87-98 (2006).
- 15) He L, He X, Lowe SW, Hannon GJ.: microRNAs join the p53 network another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer.* 7 819-822 (2007).
- 16) Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, Iorio MV, Visone R, Sever NI, Fabbri M, Iuliano R, Palumbo T, Pichiorri F, Roldo C, Garzon R, Sevignani C, Rassenti L, Alder H, Volinia S, Liu CG, Kipps TJ, Negrini M, Croce CM.: A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 353 1793-1801 (2005).
- 17) Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, Yuen ST, Chan TL, Kwong DL, Au GK, Liu CG, Calin GA, Croce CM, Harris C.: MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. *JAMA.* 299 425-436 (2008).
- 18) Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Briant KC, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M.: Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 105 10513-10518 (2008).
- 19) Murata K, Yoshitomi H, Tanida S, Ishikawa M, Nishitani K, Ito H, Nakamura T.: Plasma and synovial fluid microRNAs as potential biomarkers of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 12(3) R86 (2010).
- 20) Murata K, Furu M, Yoshitomi H, Ishikawa M, Shibuya H, Hashimoto M, Imura Y, Fujii T, Ito H, Mimori T, Matsuda S.: Comprehensive microRNA analysis identifies miR-24 and miR-125a-5p as plasma biomarkers for rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 8(7) e69118 (2013).
- 21) Hanada T, Fujimoto E, Mori H, Ohashi T, Ninomiya Y, Nakanishi T.: Small interfering RNA targeting CD81 decreased the expression of tumor necrosis factor-alpha and synoviolin in SW982 cells. *J Hard Tissue Biol* 22: 195-200, (2013).
- 22) Amano T, Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Shin H, Kawahara K, Aratani S, Fujita H, Zhang L, Ikeda R, Fujii R, Miura N, Komiya S, Nishioka K, Maruyama I, Fukamizu A, Nakajima T.: Synoviolin/Hrd1, an E3 ubiquitinligase, as a novel pathogenic factor for arthropathy. *Genes Dev* 17:2436-2449 (2003).
- 23) 厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会: 平成 23 年 8 月リウマチ・アレルギー対策委員会報告書, (2013).

- 24) Mori H and Nakanishi T.: Signal transduction of inflammatory synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Yakugaku Zasshi* 128:263-268 (2008).
- 25) Nakagawa S, Arai Y, Mori H, Matsushita Y, Kubo T, Nakanishi T.: Small interfering RNA targeting CD81 ameliorated arthritis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 388: 467-472 (2009).
- 26) Nakanishi T, Arai Y, Mori H, Nakajima T, Kubo T.: Application of tetraspanin CD81 RNAi for diagnosis and therapy of rheumatoid arthritis (RA). *Arthr Res Therap* 14:52 (2011).