

原 著

## 慢性関節リウマチの寛解導入に関連する予測因子の検討

東京女子医科大学 附属膠原病リウマチ痛風センター (所長：鎌谷直之教授)

日野 生子

(受付 平成12年2月28日)

## Prognostic Factors Related with Remission in Rheumatoid Arthritis

Ikuko HINO

Institute of Rheumatology (Director: Prof. Naoyuki KAMATANI),  
Tokyo Women's Medical University

We conducted a retrospective controlled study to determine prognostic factors related with remission in patients with rheumatoid arthritis (RA). A total of 90 outpatients with RA who fulfilled the American Rheumatism Association preliminary criteria for clinical remission in RA were randomly selected and then compared to 90 RA patients with persistent synovitis. Patients were categorized into three groups: those whose disease duration at the initial visit was less than 0.5 years, 0.5 to 2 years, or more than 2 years were assigned to groups A, B, and C, respectively. Clinical characteristics were compared among groups. Since only a few variables differed significantly within groups A and B, it was difficult to predict remission in patients whose disease duration was less than 2 years. In group C, ESR  $\geq 50$  mm/h, IgG  $\geq 1800$  mg/dl, IgA  $\geq 350$  mg/dl, RAPA  $\geq 160$ , ANA  $\geq 40$ , and the number of erosive joints in hands  $\geq 4$  were established as factors predicting persistent arthritis. The presence of three or more of these variables in a patient whose disease duration was more than 2 years yielded 80% sensitivity and 77% specificity against patients with persistent arthritis. This finding suggested that clinical remission rarely occurs in patients who meet the criteria.

## 緒 言

慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) は、多発するびらん性関節炎を主徴とする原因不明の炎症性疾患である。慢性に経過するうちに不可逆性の骨・関節破壊が生じ、その結果多くの症例において何らかの身体機能障害が認められる。最近の臨床研究により関節炎を抑制することが骨破壊の軽減につながることを示されているので、RA薬物治療の目的は、できる限り疾患活動性を抑制し、不可逆性変化を極力防止することにより、関節機能を保持するところにある。このよう

な観点から、step-down bridge療法<sup>1)</sup>や sawtooth戦略<sup>2)</sup>のように発症早期から関節炎症を積極的に抑制することを主眼とした治療法が提唱され、いくつかの報告<sup>3)4)</sup>によりその有効性が確認されている。

しかし、RAには、年余にわたり活動性の低いまま経過する軽症例から、発病当初より進行性に増悪し高度の関節破壊をきたして身体障害に至る例までさまざまな症例が含まれており、病状の経過が患者によって大きく異なることが特徴である<sup>5)</sup>。実際、RA患者の約13%には重篤な機能障

害が生じるが、一方で約 10% には機能障害がほとんど起こらないといわれている<sup>6)</sup>。

このような経過の多様性を考慮すれば、時には重篤な副作用も認められる疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease modifying antirheumatic drugs: DMARD) を一律に使用することには問題がある。すなわち、進行が予測される症例を選択して積極的な治療を行うのが理想である。したがって、RA の予後予測因子は薬物療法の選択に際して重要な要素になると考えられる。今日までに報告された予後予測因子には腫脹関節数、HAQ スコア、X 線での骨破壊程度、リウマトイド因子陽性、HLA-DR4 陽性などがあるが、これらのほとんどは QOL の悪化や骨破壊の増加をエンドポイントとした研究で解析されたものである<sup>7)</sup>。RA 薬物療法の最終目標は寛解であるので、寛解に関連した予後予測因子の解析は、臨床実地上より有用性が高いものと考えられるが、このような検討は報告されていない。

本研究では、RA 寛解症例を対象にケースコントロール研究を行い、患者の背景因子や初診時臨床所見を検討し、寛解導入の有無に関連する予測因子について解析を行った。

## 対象および方法

### 1. 対象

1996 年 12 月の時点で東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中で、1958 年のアメリカリウマチ協会 RA 診断基準 definite あるいは classical を満たす RA 患者のうち、経過中に RA 臨床的寛解基準案<sup>8)</sup> (表 1) を満たした 90 例を選択し、寛解群とした。また、対照症例として、1990 年以降に受診した RA 患者で、経過中、朝のこわばり 30 分以上、腫脹関節数 3 個以上、赤沈値 1 時間 31mm 以上のうち 2 項目以上を満たした 90 症例を無作為に選択し、非寛解群とした。

### 2. 方法

#### 1) RA 発症の背景因子

RA 発症時の背景因子を検討するために、家族歴の有無、発症時の季節、発症と閉経時期との関係、発症時の発熱の有無、初発関節部位についての患者アンケート調査を行った。なお、発熱は 37

表 1 慢性関節リウマチ<sup>†</sup>の臨床的寛解の基準案<sup>\*8)</sup>

以下の条件<sup>‡</sup>の 5 つ、またはそれ以上が、少なくとも 2 カ月間連続して満たされなければならない<sup>§</sup>。

1. 朝のこわばり持続時間が 15 分を超えないこと。
2. 疲労感がないこと。
3. 関節痛がないこと (病歴により)。
4. 関節の圧痛、または運動痛がないこと。
5. 関節、または腱鞘に軟部組織の腫脹がないこと。
6. 赤沈値 (Westergren 法) が、女性で 30 mm/hr、男性で 20 mm/hr 以下であること。

\*この基準は自然寛解、あるいは薬物により疾病が抑制された自然寛解に類似の状態を記述するために作成されたものである。

<sup>†</sup>患者は過去のいずれかの時期に、アメリカリウマチ協会の慢性関節リウマチ基準で、确实 (definite)、あるいは定型的 (classic) RA を満たしていなければならない。

<sup>‡</sup>特定の条件を満たさない時に、何らかの別の理由を求めてはならない。たとえば、変形性関節症によるかもしれない膝関節痛がある場合には、「関節痛がない」という条件にはあてはまらない。

<sup>§</sup>除外例：活動性のある血管炎、心外膜炎、胸膜炎あるいは筋炎、最近の体重減少あるいは発熱があり慢性関節リウマチ以外に原因が考えられない場合は臨床的寛解にはあてはまらない。

℃台を微熱、38℃ 以上を高熱と分類した。また、初発関節については手指、足趾の関節炎で発症した場合を小関節発症型、手・肘・肩・股・膝・足関節で発症した場合を大関節発症型として検討した。

#### 2) 臨床的検討

##### (1) 初診時理学所見・血液検査所見について

両群において、当科初診時点での理学所見、血液検査所見を比較検討した。朝のこわばり持続時間、握力、圧痛・腫脹関節数については「委員会が基準としている慢性関節リウマチに対する抗炎症・鎮痛剤の臨床試験実施基準方法」に記載されている方法<sup>9)</sup>で評価した。血液検査所見では、赤沈値 (ESR)、CRP、WBC、Hb、血小板数、AIP、 $\gamma$ グロブリン、IgG、IgA、IgM、CH<sub>50</sub>、RAPA、抗核抗体を検討した。骨破壊の評価には手指・手関節の正面像を用い、Larsen の方法<sup>10)</sup>による grade 0~5 までの 6 段階の評価を行った。このうち grade 2 以上の関節をびらん関節とし、両側手指・手関節のびらん関節の合計を手のびらん関節数とした。

また、HarrisによるRAの病期分類<sup>11)</sup>を参考にして両群を初診時罹病期間別に3群に分け(A群:0~6カ月未満, B群:6カ月~2年未満, C群:2年以上), 各群内で寛解症例と非寛解症例を比較検討した。

#### (2) 薬物療法について

当センター初診以前と調査期間中における両群の薬物療法をDMARDを中心に比較検討した。

#### 3) 寛解導入の有無を予測する基準の作成

初診時罹病期間別に行った臨床所見の検討で有意差を認めた項目を用いて、初診時に寛解導入の

表2 寛解群, 非寛解群の初診時プロフィール

	寛解群 (n = 90)	非寛解群 (n = 90)	P
性別(男:女)	22:68	17:73	0.37
平均発症年齢(歳)	47.6 ± 9.9	46.2 ± 12.5	0.39
平均初診時年齢(歳)	49.6 ± 9.5	50.3 ± 12.3	0.57
初診時平均罹病期間(年)	2.9 ± 4.2	3.4 ± 4.4	0.15

mean ± SD

有無を予測する基準の作成を試みた。

#### 4) 統計学的方法

統計解析にはMacintosh personal computerを用い、Stat View-J4.02(Abacus Concepts, USA)で解析を行った。平均値は標準偏差とともに記載し

表3 RA発症時の背景因子

	寛解群 (%)	非寛解群 (%)	P
RA 家族歴を有する症例	24	27	0.373
閉経前発症例	35	35	0.559
初発関節部位			
大関節	42	45	0.388
小関節	48	45	0.388
発症時季節			
3~5月	24	24	0.556
6~8月	15	22	0.137
9~11月	14	19	0.233
12~2月	47	35	0.057
発症時発熱			
微熱(37.0~37.9℃)	20	17	0.358
高熱(38℃以上)	7	15	0.056

表4 初診時評価項目

	寛解群 (n = 90)	非寛解群 (n = 90)	P
朝のこわばり持続時間(分)	165.9 ± 304.9	174.5 ± 335.0	0.849
握力(mmHg)	198.9 ± 65.1	171.4 ± 67.3	0.0065
圧痛関節数	8.2 ± 6.5	8.9 ± 7.0	0.368
腫脹関節数	5.3 ± 5.2	6.2 ± 4.6	0.027
皮下結節(n)	8	9	0.500
赤沈値(mm/hr)	46 ± 24	57 ± 23	0.0003
CRP(mg/dl)	2.3 ± 3.2	3.0 ± 3.6	0.024
WBC(/mm <sup>3</sup> )	7171 ± 2026	7303 ± 1946	0.680
Hb(g/dl)	12.5 ± 1.4	11.9 ± 1.3	0.0038
Platelet(10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	31.8 ± 9.3	35.2 ± 10.6	0.034
ALP(mU/ml)	249.1 ± 86.5	247.0 ± 88.1	0.646
γ-globulin(g/dl)	1.4 ± 0.3	1.7 ± 0.5	0.0008
IgG(mg/dl)	1765 ± 423	2047 ± 619	0.0009
IgA(mg/dl)	277 ± 104	352 ± 164	0.0036
IgM(mg/dl)	155 ± 62	157 ± 90	0.392
CH <sub>50</sub> (U/ml)	37.4 ± 7.5	37.4 ± 8.3	0.731
RAPA(40倍>)			
40	13	9	0.248
40, 80	14	6	0.047
160 ≤	63	75	0.026
抗核抗体40倍 ≤	28	45	0.011
手のびらん関節数	1.4 ± 3.8	3.4 ± 4.3	< 0.0001

mean ± SD

た。また、寛解群と非寛解群の間で各項目につき比較検討し、有意差検定には Mann-Whitney's U test, Fisher の直接確率法, 分散分析法を用い、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。項目によってはオッズ比を 95% 信頼区間とともに算出した。

## 結 果

### 1. 対象患者の年齢, 性, および罹病期間

寛解群, 非寛解群ともに 90 症例を対象とした。各群の平均発症年齢は各々  $47.6 \pm 9.9$ ,  $46.2 \pm 12.5$  歳, 平均初診時年齢は  $49.6 \pm 9.5$ ,  $50.3 \pm 12.3$  歳, 男女比は 22:68, 17:73 でいずれも有意差は認められなかった。初診時平均罹病期間は寛解群  $2.9 \pm 4.2$  年, 非寛解群  $3.4 \pm 4.4$  年と非寛解群の方がやや長かったが有意差は認められなかった (表 2)。

### 2. RA 発症時の背景因子

調査した 5 項目 (家族歴の有無, 閉経時期, 発症季節, 発症時の発熱, 初発関節部位) のなかでは, 冬期の発症が寛解群で, また発症時に  $38^\circ\text{C}$  以上の高熱を有した症例が非寛解群でやや多かったが, いずれも有意差は認められなかった (表 3)。

### 3. 初診時臨床所見の比較

寛解群, 非寛解群の初診時理学所見と血液検査所見を比較した。理学所見においては, 寛解群の握力と腫脹関節数が有意に低値であった。一方, 血液検査所見では, 寛解群で ESR, CRP, RAPA, 血小板数,  $\gamma$ -グロブリン, IgG, IgA, 抗核抗体, 手のびらん関節数が有意に少なく, Hb は有意に高かった (表 4)。このように寛解群の方が初診時

表 5 初診時罹病期間別\*の検討

a) 寛解群, 非寛解群の症例数			
初診時罹病期間	寛解群 (n = 90)	非寛解群 (n = 90)	p
A 群	37	24	0.029
B 群	23	20	0.363
C 群	30	46	0.012
b) 初診から寛解導入までの期間			
初診時罹病期間	初診から寛解までの期間 (月)		p
A 群 (n = 37) †	$29.9 \pm 24.7$		—
B 群 (n = 23) †	$25.5 \pm 15.6$		0.40 §
C 群 (n = 30) †	$40.6 \pm 29.7$		0.11 ¶
c) 初診時評価項目‡			
	A 群	B 群	C 群
握力 $\geq 180$ mmHg	--	--	--
腫脹関節数 $\geq 4$	--	--	--
ESR $\geq 50$ mm/hr	--	--	*** 5.7(2.1 ~ 15.5)
CRP $\geq 1.0$ mg/dl	** 5.0(1.5 ~ 16.3)	--	--
Hb $\geq 10.0$ g/dl	--	--	--
ALP $\geq 280$ mU/ml	--	--	--
IgG $\geq 1,800$ mg/dl	--	--	*** 5.7(2.1 ~ 15.7)
IgA $\geq 350$ mg/dl	--	--	* 3.3(1.2 ~ 9.2)
CH <sub>50</sub> $\geq 40$ U/ml	** 4.1(1.2 ~ 13.6)	--	--
RAPA $\geq 160$ 倍	--	--	* 3.1(1.1 ~ 8.8)
抗核抗体 $\geq 40$ 倍	--	--	** 5.1(1.7 ~ 15.4)
手のびらん関節数 $\geq 4$	--	--	* 3.5(1.2 ~ 10.0)

\* A 群: 6 カ月未満, B 群: 6 カ月以上 2 年未満, C 群: 2 年以上。

† mean  $\pm$  SD, §: A 群 vs B 群, ¶: A 群 vs C 群。

‡ 有意差を認めた項目についてはオッズ比と 95% 信頼区間を示した。

--:  $p \geq 0.05$ , \*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$ 。

点から疾患活動性の低いことがうかがわれた。

しかし、今回の症例は平均罹病期間が約3年に及んでいるために、初診時罹病期間別にA, B, Cの3群に分け、寛解・非寛解症例を比較した。A, B, C各群における寛解・非寛解症例数を表5aに示す。A群では寛解症例が、C群では非寛解症例が各々有意に多く認められた。さらに、寛解群において初診から寛解導入までの期間を検討したところ、有意差は認められないものの、C群で最も長い傾向が認められた(表5b)。初診時評価項目では、A群では2項目(CRP 1.0mg/dl以上, CH<sub>50</sub> 40U/ml以上)で有意差を認めるにとどまり、B群では有意差は認められなかった。しかし、C群では寛解が導入されなかったことと関連してESR 50mm/hr以上, IgG 1800mg/dl以上, IgA 350mg/dl以上, RAPA 160倍以上, 抗核抗体40倍以上, 手のびらん関節数4個以上の6項目で有意差を認め(表5c), これらの項目を有する症例は寛解の導入が困難であると考えられた。

#### 4. 薬物療法について

両群の薬物療法について、DMARDを中心に検討した。

当センター初診前に他施設でDMARDを投与されていた患者は寛解群で28例(不明17例), 非寛解群で33例(不明24例)であった。これらを初診時罹病期間別に検討すると、初診時罹病期間が長くなるに伴い抗リウマチ薬が投与されている症例数が増加したが、A, B, C各群においては有意差を認めなかった(表6a)。

調査期間中における薬物療法については、金チオマレート, スルファサラジン, メトトレキサート, プレドニゾロン投与例が非寛解群で有意に頻度が高かったが、寛解群に有意に多く投与された薬物は認められなかった(表6b)。なお、今回の検討ではDMARDは原則として単剤で用いられており、調査期間中に一部の症例において併用療法が行われていたが、寛解群, 非寛解群で有意差は認めなかった(表6b)。

#### 5. 寛解導入の有無を予測する基準の作成

初診時罹病期間別に行った検討結果(表5c)を基に、初診時点で寛解導入の有無を予測する基準

表6 薬物療法の検討

a) 当センター初診前のDMARDの使用

初診前DMARD 使用の有無		寛解群 (n = 90)	非寛解群 (n = 90)	P*
A群	無	26	14	0.500
	有	4	3	
	不明	7	5	
B群	無	11	8	0.600
	有	9	7	
	不明	3	5	
C群	無	8	9	0.401
	有	15	23	
	不明	7	14	

\*不明例を除いて検討。

b) 調査期間中の薬物療法

薬物	寛解群 (n = 90)	非寛解群 (n = 90)	p
オーラノフィン	20	15	0.223
金チオマレート	6	15	0.031
D-ペニシラミン	40	42	0.441
ブシラミン	42	34	0.145
スルファサラジン	15	36	< 0.001
メトトレキサート	21	39	0.004
その他のDMARD	6	12	0.107
DMARD併用	5	1	0.105
プレドニゾロン	27	44	0.007

表7 罹病期間2年以上の症例で、初診時点において寛解が導入されないことの予測

6項目中 満たす項目数	非寛解群 <sup>a</sup> (n = 46)	寛解群 <sup>b</sup> (n = 30)	感度 <sup>§</sup> (%)	特異度 <sup>¶</sup> (%)
1項目以上	45	24	98	20
2項目以上	42	18	91	40
3項目以上	37	7	80	77
4項目以上	28	4	61	87
5項目以上	18	2	39	93
6項目以上	6	0	13	100

<sup>§</sup>感度 = a/46 × 100%, <sup>¶</sup>特異度 = (30 - b)/30 × 100%.

の作成を試みた。A群ではCRP 1.0mg/dl以上, CH<sub>50</sub> 40U/ml以上で高いオッズ比を認めたが、これらの2項目のみでは特異度, 感度ともに十分な基準を作成することはできなかった。B群では有意差を認めた項目はなく、この期間での予測はできなかった。このように初診時罹病期間2年未満の症例では、初診時に寛解導入の有無を予測することはできなかった。これに対して、C群では寛解

が導入されなかったことと関連して抽出された ESR 50mm/hr 以上, IgG 1800mg/dl 以上, IgA 350mg/dl 以上, RAPA 160 倍以上, 抗核抗体 40 倍以上, 手のびらん関節数 4 個以上の 6 項目中 3 項目以上を満たす症例は, 寛解群 7 例, 非寛解群 37 例に認められ, 初診時において寛解が導入されないことの予測が感度 80%, 特異度 77% で可能であった (表 7).

### 考 察

今回の検討では, 寛解症例を対象としたケースコントロール研究により, 寛解導入と関連する因子の抽出を試みた。

まず, RA 発症の背景因子では閉経期, 初発関節, 発症季節, 発症時の発熱, 初発関節部位との関連について調査を行ったが, いずれにおいても有意な関連は見出せず, これらの背景因子は寛解に関連する因子としての役割はないものと考えられた。

これに対し, 初診時罹病期間は寛解導入に関連する因子であることが明らかになった。すなわち, 当センター初診までの罹病期間が短いほど寛解が導入されやすく, 寛解導入までの期間も短い傾向があった。当センターはリウマチ性疾患の専門施設であり, いわゆるリウマチ専門医は一般医に比べて DMARD の使用頻度が高く<sup>12)</sup>, このことがリウマチ専門医に治療を受けている患者の身体機能障害の進行が有意に遅い理由のひとつとしてあげられている<sup>13)</sup>。したがって, この結果は DMARD の早期使用が寛解導入率を高めることを示唆しているものと考えられた。

RA の身体機能障害は発症 1 年間で最も進行するといわれ<sup>6)</sup>, 2 年後には 30~50% の患者に何らかの身体機能障害が認められる<sup>14)</sup>。このため, 早期に関節炎症を抑制することの重要性が指摘されるようになった。実際, Matsuda ら<sup>15)</sup>は, 98 人の早期 RA 症例の検討において, 炎症の持続が骨破壊の原因となることを示し, 早期 RA では初診 6 カ月以内に DMARD を開始し RA の活動性を抑制することが骨破壊の進行抑制に重要であると報告している。したがって, 発症早期に寛解導入に関する予測ができれば, RA の薬物治療上非常に

有用であると考えられるが, 今回の検討では発症 2 年未満の症例において寛解導入の予測はできなかった。Mottonen ら<sup>16)</sup>は発症 7 カ月以内の早期 RA 患者 142 例を平均 6 年間にわたりプロスペクティブに調査し, 登録時の検査所見では寛解を予測できなかったと報告しており, 今回の結果もこの報告を支持するものであった。しかし, 早期における寛解予測の可能性が否定されたわけではないと思われる。

最近, いくつかの因子が早期 RA の予後予測に有用であることが示されている。IgA リウマトイド因子 (IgA RF) はこの中のひとつである。Teitsson ら<sup>17)</sup>は 35 名の早期 RA 患者を 2~4 年間観察し, 血清 IgA RF 上昇例では骨破壊が高度であり, より多くの DMARD を必要としたことを報告している。早期 RA 患者の発症時リウマトイド因子 (RF) と 6 年後の重症度を検討した報告では, RF アイソタイプの中でも IgA RF が最も骨破壊と相関していた<sup>18)</sup>。

一方, RA 患者血清中の IgG はガラクトースが欠損していることが知られており, この異常が RA 発症や, RF 産生に関与している可能性が指摘されている。最近, 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体の測定が可能になり, 早期 RA 診断の補助的手段としての役割が期待されている<sup>19)</sup>。抗原であるガラクトース欠損 IgG については骨破壊や医師の全般的評価と相関することがすでに報告されており<sup>7)</sup>, 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体の測定が早期 RA 予後予測にも有用である可能性がある。

さらに, 堀内<sup>20)</sup>は関節軟骨基質破壊に働く蛋白分解酵素のひとつであるマトリックスメタロプロテアーゼの中で, マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (matrix metalloproteinase-3: MMP-3) に着目し, その血清レベルが早期 RA の鋭敏な関節炎症マーカーであることを見出した。Yamanaka ら<sup>21)</sup>も 19 例の早期 RA 患者において, 血清 MMP-3 は採血時から 6~12 カ月後の Larsen スコアと相関することを示し, 血清 MMP-3 が早期 RA の骨破壊を予測しうる因子であることを報告している。

また, HLA と RA との関連については多くの検

討があり、本邦のRA患者はHLA-DRB1\*0405および\*0410と相関することが知られている<sup>22)</sup>。DRB1対立遺伝子と進行度との関連については賛否両論<sup>23)24)</sup>あるが、早期RA患者のプロスペクティブな調査では少なくとも罹病期間とともに徐々に明らかになっていくようであり<sup>22)25)</sup>、HLA DRB1の遺伝子タイピングを早期RA治療の参考にすることも提唱されている<sup>26)</sup>。

このように、これらはRA早期での寛解を予測する因子である可能性があり、これらを含めて検討することで、より早期の時点で寛解導入の予測が可能になることが期待される。

一方、発症2年以上の症例ではESR, IgG, IgA, RAPA, 抗核抗体, 手のびらん関節数が寛解導入に関連する因子として抽出された。

これらの項目のうち、ESRは検査時点での関節炎症の程度を示す指標のひとつであり、骨X線所見はそれまでの関節炎症の程度を表すものと考えられる。したがって、ESRが高値でびらん関節数の多い症例はRA発症以降、疾患活動性が持続して高かったことを示していると判断される。

血清免疫グロブリン値については、Paimelaら<sup>27)</sup>の早期RA患者を対象とした検討によると、登録時の値ではその後のRAの進行度を予測することはできなかったとしており、予後予測因子としての役割に否定的な見解が示されている。しかし、RF陽性のRAでは血清IgG, IgA値は罹病年数に伴って増加するため<sup>28)</sup>、罹病期間が長くなるにつれて予測因子としての役割が生じた可能性が考えられる。さらに、血清IgA値はRA患者の20~30%で増加しており、IgAを含む免疫複合体が上昇している症例でびらん関節数が多い<sup>29)</sup>ことや、RA患者の末梢血単核球を無刺激下で培養した場合の上清IgA量が身体機能障害と有意に相関することが報告されている<sup>30)</sup>。

RFについては予後との関連を示唆する報告が多い。van Zebenら<sup>18)</sup>は、初診時平均罹病期間が1.6年の132人のRA患者で、初診時のRF陽性は6年後の骨破壊を予測する最も重要な因子であるとしている。Mottonenら<sup>16)</sup>の報告では、6年後の重症度（機能障害、DMARD無効症例数）に対し

て、登録時のRF陽性よりも、登録1年後のRF陽性の方が強い予測因子であった。今回の検討でも寛解の有無についてRF陽性は発症2年未満では関連がなかったのに対し、2年を経過すると関連が認められており、この報告と類似する結果であった。

抗核抗体とRAの関連については、抗核抗体が陰性でかつRF陰性の症例では抗核抗体陽性例に比べ、皮下結節と骨破壊が有意に少ないことが示されている<sup>31)</sup>。また、Zebenら<sup>7)</sup>も、抗核抗体陽性はX線上の骨破壊と有意な関連があると報告している。

このように、これら6因子はRAの骨破壊や身体機能障害の進行を予測する因子であるが、本研究で罹病期間2年以上の症例においては寛解導入に関連する因子であることが明らかになった。

なお、薬物療法が寛解導入に与える影響を検討したところ、当センター初診前にDMARDを投与されていた症例数については初診時罹病期間別に分けた場合でも寛解群、非寛解群で差を認めなかった。また、調査期間中に寛解群に有意に多く投与された薬物もみられなかった。このように、初診前あるいは調査期間中のDMARDの使用が寛解導入に与える影響は見出せなかった。しかし、今回の検討はケースコントロール研究であるために治療法は個々の症例によって異なっている。寛解導入に与える薬物療法の影響については今後、コホート研究やランダム化比較試験によりさらに検討されるべきであると考えられた。

一方、調査方法自体の問題点として、アンケート調査におけるrecall biasの存在、マッチングした項目についての解析が不可能であること、未知の交絡因子の存在の可能性などがあげられる<sup>32)</sup>。また、この研究は東京近辺に在住し、大学病院に通院するRA患者を対象としている。農業・田園地区住民のRA患者の平均死亡年齢は都会、あるいは全RA患者と比較して高齢であることが報告されており<sup>33)34)</sup>、患者のおかれている環境によりRAの病態が異なる可能性が指摘されている。大学病院に通院するRA患者の病像が大学病院以外に通院する患者の病像と異なる可能性もある。し

たがって、今回の研究結果の妥当性はコホート研究や多施設共同研究でさらに検証していく必要がある。

RAの予後予測因子については、エンドポイントの設定、解析方法、対象症例の違いにより異なった結果が報告されている。しかし、いずれにせよ単独の因子で予後を予測することは困難である。van Zebenら<sup>7)</sup>はIgM RF、骨びらん、疾患活動性、身体機能障害、HLA-DR4などを組み合わせれば、X線上の骨破壊を70~80%の確率で予測できると報告しており、本研究での罹病期間2年以上の症例における寛解導入予測もほぼ同様の結果であった(感度80%、特異度77%)。その妥当性については今回とは異なる症例群を用いてさらに評価すべきである。しかし、この基準では各項目に具体的な数値が設定されているので、臨床での応用は容易であり、初診時からDMARD併用療法などの強力な薬物療法を行うべき症例を選択する際に有用であると思われる。

今後はRAの病態に、より直接的に関与している因子の検討や、各因子の重みづけを行うことで、さらに正確な予測が可能になるのではないかと期待される。

### 結 論

RA寛解症例のケースコントロール研究から以下の結論が得られた。

1. 発症早期に専門施設を受診することが、寛解導入率を高めることと関連する。
2. 発症2年未満の症例では初診時に寛解導入の有無を予測することはできなかった。
3. 発症2年以上の症例においては、初診時においてESR 50mm/hr以上、IgG 1800mg/dl以上、IgA 350mg/dl以上、RAPA 160倍以上、抗核抗体40倍以上、手のびらん関節数4個以上の6項目のうち3項目以上を有する場合には寛解導入が困難であると考えられた。この基準は、抗リウマチ薬の併用療法などの積極的な治療法を初診時から開始する場合のひとつの指標になりうるものと考えられる。

本研究を始めるにあたり最初に御指導をいただき

ました故柏崎禎夫教授に感謝の意を表するとともに、心から御冥福をお祈り申し上げます。稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました谷口敦夫講師、鎌谷直之教授に深謝いたします。

### 文 献

- 1) **Wriske KR, Healey LA:** Remodeling the pyramid—a concept whose time has come. *J Rheumatol* **16:** 565-567, 1989
- 2) **Fries JF:** Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the “sawtooth” strategy. *J Rheumatol* **17:** 12-15, 1990
- 3) **Mottonen T, Paimela L, Ahonen J et al:** Outcome in patients with early rheumatoid arthritis treated according to the “sawtooth” strategy. *Arthritis Rheum* **39:** 996-1005, 1996
- 4) **Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM et al:** Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet* **350:** 309-318, 1997
- 5) **川合眞一, 浅沼ゆう:** 慢性関節リウマチの診断と薬物療法—最近の知見. *日医新報* **3885:** 1-6, 1998
- 6) **Sherrer YS, Bloch DA, Mitchell DM et al:** The development of disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **29:** 494-500, 1986
- 7) **van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AH et al:** Factors predicting outcome of rheumatoid arthritis: Results of a followup study. *J Rheumatol* **20:** 1288-1296, 1993
- 8) **Pinals RS, Masi AT, Larsen RA et al:** Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **24:** 1308-1315, 1981
- 9) **七川勲次, 菅原幸子, 東 威ほか:** 委員会が基準としている慢性関節リウマチに対する抗炎症・鎮痛剤の臨床試験実施基準法. *リウマチ* **23:** 254-267, 1983
- 10) **Larsen A, Dale K, Eek M:** Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn* **18:** 481-491, 1977
- 11) **Harris Jr ED:** Treatment of rheumatoid arthritis. *In Textbook of Rheumatology* (Kelly WN et al eds) pp933-950, Saunders, Philadelphia (1997)
- 12) **Crisswell LA, Such CL, Yelin EH:** Differences in the use of second-line agents and prednisone for treatment of rheumatoid arthritis by rheumatologists and non-rheumatologists. *J Rheumatol* **24:** 2283-2290, 1997
- 13) **Ward MM, Leigh JP, Fries JF:** Progression of functional disability in patients with rheumatoid



- arthritis. Association with rheumatology subspecialty care. *Arch Intern Med* **153**: 2229-2237, 1993
- 14) **Loft XLE, Vittecoq O, Dragon A**: Combinations of second-line drugs for rheumatoid arthritis: Is remission a reasonable goal? *Rev Rhum Engl Ed* **65**: 161-164, 1998
  - 15) **Matsuda Y, Yamanaka H, Higami K et al**: Time lag between active joint inflammation and radiological progress in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **25**: 427-432, 1998
  - 16) **Mottonen T, Paimela L, Leirisalo-Repo M et al**: Only high disease activity and positive rheumatoid factor indicate poor prognosis in patients with early rheumatoid arthritis treated with "Sawtooth" Strategy. *Ann Rheum Dis* **57**: 533-539, 1998
  - 17) **Teitsson I, Withrington RH, Seifert MH et al**: Prospective study of early rheumatoid arthritis. I. Prognostic value of IgA rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis* **43**: 673-678, 1984
  - 18) **van Zeben D, Hazes JMW, Zwinderman AK et al**: Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis; results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* **51**: 1029-1035, 1992
  - 19) **田窪伸夫, 山本純己, 仲田雄二ほか**: 早期 RA 患者における抗ガラクトース欠損 IgG 抗体測定の意義. *リウマチ科* **17**: 228-234, 1997
  - 20) **堀内富雄**: 慢性関節リウマチにおける血清 MMP-3 濃度測定とその臨床的意義に関する検討. *東女医大誌* **69**: 604-615, 1999
  - 21) **Yamanaka Y, Matsuda Y, Tanaka M et al**: Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of joint destruction in the subsequent six months of disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **43**: 852-858, 2000
  - 22) **箱田雅之**: 慢性関節リウマチの遺伝子型. *リウマチ* **39**: 789-798, 1999
  - 23) **Weyand CM, Hicok KC, Conn DL et al**: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* **117**: 801-806, 1992
  - 24) **Teller K, Budhai L, Zhang M et al**: HLA-DRB1 and DQB typing of Hispanic American patients with rheumatoid arthritis: the "shared epitope" hypothesis may not apply. *J Rheumatol* **23**: 1363-1368, 1996
  - 25) **Higami K, Hakoda M, Matsuda Y et al**: Effects of HLA DRB1 genotypes on radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **41**: S270, 1998 [Abstract]
  - 26) **Emery P, Salmon M**: Early rheumatoid arthritis: time to aim for remission? *Ann Rheum Dis* **54**: 944-947, 1995
  - 27) **Paimela L, Palosuo T, Leirisalo-Repo M et al**: The clinical value of serum immunoglobulin levels in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **15**: 450-451, 1997
  - 28) **Yeys EM, Claessens HE**: Serum levels of IgG, IgM, and IgA in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **27**: 431-440, 1968
  - 29) **Westedt M-L, Daha MR, Baldwin III WM et al**: Serum immune complex IgA appear to predict erosive arthritis in a longitudinal study in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **45**: 809-815, 1986
  - 30) **Moore S, Ruska K, Peters L et al**: Associations of IgA and IgA-rheumatoid factor with disease features in patients with rheumatoid arthritis. *Immunol Invest* **23**: 355-365, 1994
  - 31) **Linn JE, Hardin JG, Halla JT**: A controlled study of ANA+ RF- arthritis. *Arthritis Rheum* **21**: 645-650, 1978
  - 32) **名郷直樹**: EBM 実践ワークブックーよりよい治療をめざしてー. 南江堂, 東京 (1998)
  - 33) **辻林啓吉, 膳 棟造, 津山研一郎ほか**: 在宅ねたきり RA 患者の死亡調査ー和歌山県南紀地区ー. *臨リウマチ* **4**: 145-149, 1991
  - 34) **七川歡次**: 慢性関節リウマチの予防. 「リウマチ病セミナー」(七川歡次監修), pp196-204, 永井書店, 大阪 (1996)