

# 関節痛

Arthralgia, Joint Pain

[要旨] 関節痛を主訴とする患者については、まず関節痛を呈する疾患を広く想定した上で、関節痛の性状や理学的所見とともにスクリーニング検査を行って候補の疾患を絞り込む(図1)。スクリーニングには基本的検査を中心に RF や FANA など感度が高い検査を用いる。マーカー抗体や組織生検などは特異度の高い検査であり診断の確定に有用であるが、高い陽性適中率(検査後確率)を得て診断確定するためには、高い検査前確率で検査をすることが重要である。理学的所見やスクリーニング検査で候補の疾患を絞り込むことが、検査前確率を高めることであり、診断への近道である。

[キーワード] 関節痛, 関節炎, 関節リウマチ, 膠原病, リウマトイド因子, 抗核抗体

-----

診断の進め方のフローチャート(図1)

## A. 関節痛の性状を知る

関節痛は関節リウマチ(RA)を始めほとんどのリウマチ性疾患の主症状であり、多くの疾患で初発症状となりうる。関節痛は表1に示すように、単発性か多発性か、炎症性か非炎症性か、に分類される。炎症性の場合、熱感、発赤、軟部組織の腫脹を伴うことが多く、自発痛があり、運動で増強する。非炎症性の場合には通常自発痛はなく、労作とともに痛み、典型的には starting pain(動き始めが痛い)で、安静で軽減する。関節腫脹(水腫)を伴うこともあるが、熱感や発赤は少ない。運動以外にも、天候(寒冷や湿度など)での増悪や、朝のこわばり(morning stiffness)の有無、発症の仕方などが、鑑別診断に重要である。

関節痛や関節炎の部位も原因疾患によって異なる。RA の場合は手指(特に近位指節間関節(PIP))や中手指節関節(MCP))や手などの比較的小さい関節から対称性に発症することが多いが、単関節あるいは少関節型のこともある。RAは中年の女性に多いとされるが、高齢発症のRAもあり、肩や首などの大きい関節の痛みやこわばりを訴える例が多い。乾癬性関節炎は少関節での発症が多く、遠位指節間関節(DIP)の障害と爪の変化(spoon

表1 関節痛の分類

	単発性	多発性
非炎症性	変形性関節症 骨壊死 骨腫瘍 外傷	変形性関節炎 代謝性疾患 内分泌性疾患 白血病, 血友病 アミロイドーシス
炎症性	痛風, 偽痛風 化膿性関節炎 ライム病 反応性関節炎 関節リウマチ	関節リウマチ 膠原病 リウマチ熱 感染性関節炎 反応性関節炎 血清反応陰性関節炎 痛風, 偽痛風

nailed)が特徴である。強直性脊椎炎や Reiter 症候群では、脊椎や仙腸関節あるいは股関節などの大関節が障害されることが多い。障害関節の数や部位、移動性、持続性、あるいは変形の有無など、疾患に比較的特徴的な関節痛の性状がある。

## B. 関節痛の原因や誘因を考える

急性に発症する炎症性関節炎としては溶血性連鎖球菌感染に伴うリウマチ熱が典型であるが、細菌などの感染による化膿性関節炎、ウイルス感染(パルボウイルス B19 や風疹など)に伴う関節炎などは、微生物感染が原因であり、診断上もその

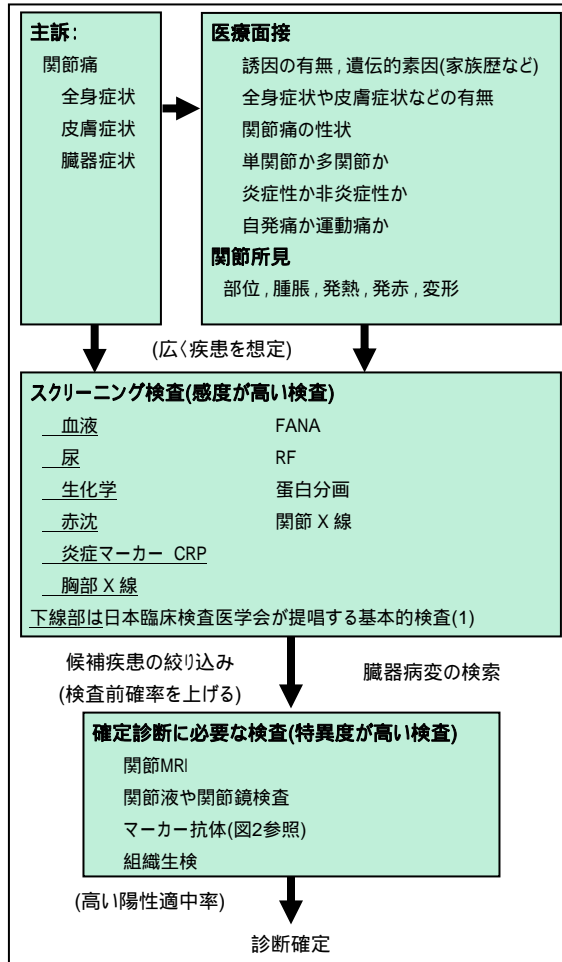


図1 関節痛の場合の検査のフローチャート

証明が重要である。Reiter 症候群などの反応性関節炎や、強直性脊椎炎や乾癬性関節炎などの血清反応陰性関節炎では、クラミジアやクレブシエラなどによる尿道炎や腸炎が先行し、亜急性に発症し慢性に経過することが多い。これらの疾患は特定の宿主(HLA-B27 保有者)に好発することが知られており、微生物感染とそれに対する宿主の応答性により発症すると考えられる。痛風や偽痛風などの結晶誘発性関節炎も急性に発症するが、関節液中に尿酸結晶やピロリン酸 Ca などの結晶を見る。診断には、これらの証明や血中尿酸の測定が有用である。

RA は亜急性あるいは慢性に発症する炎症性関

節炎の代表である。発症には、HA-DR4 などの遺伝的要因と感染やストレスなどの環境因子の関与が示唆されるが、真の原因は不明である。多くの膠原病の関節痛も亜急性に発症し慢性に経過する事が多く、やはり原因は不明であるが、全身性エリテマトーデス(SLE)では日光暴露、感染、寒冷、ストレスなどが発症の誘因となることがある。またリウマチ性疾患の多くは自己免疫機序の関与が示唆されており、アレルギーなどの既往歴や家系内発症を認めることも多い。このように遺伝的素因としての家族歴とともに、発症の仕方や誘因を知ることは、診断の上でも重要である。

### C. 臨床所見からの候補疾患を絞り込む

関節痛は多くのリウマチ性疾患や膠原病の主症状あるいは初発症状となる。痛風発作時の母趾基関節痛のようにかなり疾患特異的なものも存在するが、多く場合、関節症状だけでは診断には直結しない。RAを含む膠原病は全身性系統的疾患であり、発熱や全身倦怠感などの全身症状を伴うことが多く、熱型や体重減少の有無などが、診断の手がかりとなることもある。またSLEにおける蝶形紅斑や皮膚筋炎におけるヘリオトロープ疹のように診断に直接結びつくものや、レイノー現象のように膠原病の存在を示唆するものなど、皮膚症状の把握は疾患の絞り込みに役立つ。さらに肺や腎臓などの臓器障害とそれに伴う臓器症状も、多くの膠原病で伴うことがあり、その把握は鑑別診断に重要である。もちろん、多くの膠原病は女性に多発しSLEは若い女性に多く、変形性関節症は高齢者に多いなど、患者の性別や年齢も疾患を絞り込む上では、大切な情報であるとは言ってもない。

### D. 基本的検査で疾患を絞り込む

関節痛を訴える患者には、まず表2の基本的検査を行う。日本臨床検査医学会の基本的検査I(外来でどのような初診患者にも行うべき検査)に、抗核抗体(間接蛍光抗体法; FANA)とリウマトイド因子(RF)を加え、さらに関節のX線や蛋白分画などを加えると良い。そのポイントは、赤沈で炎症性疾患や膠原病の存在を疑い、CRPと白血球数で感染症や炎症性かどうかを判断し、検尿・一般検血・胸部X線で臓器障害を把握し、

RFやFANAでRAや膠原病の存在や大まかな鑑別を行う。 $\gamma$ グロブリンの増加は慢性炎症疾患や自己免疫疾患の存在を示唆する。罹患関節のX線も必ず撮り、特にRAの初期変化には注意をする。

これらの検査は膠原病の鑑別にも重要で、RAや血管炎、ベーチェット病などは、白血球やCRPが増加する。これらの疾患で増加する白血球分画は好中球が主体であるが、アレルギー性肉芽腫性血管炎などでは著明な好酸球増多を伴う。一方、SLEや原発性シェーグレン症候群などで

表2 関節痛を訴える患者に対する基本的検査と得るべき情報(下線は日本臨床検査医学会の基本的検査I)

一般検血, 検尿, 生化学検査, 検便
赤沈, CRP, 胸部X線
抗核抗体, RF, 蛋白分画, 関節X線

1. 赤沈亢進, グロブリン増加 病気が存在
2. CRPや白血球数増加 炎症性疾患か
3. 検尿, 生化学, 胸部X線 臓器障害の有無
4. 手などのX線 関節病変の程度と種類
5. 抗核抗体やRF 膠原病の鑑別

は、白血球数(とくにリンパ球数)はしばしば減少し、CRPの増加は活動期でも著明ではない。RFとFANAは膠原病のスクリーニングに最も重要な検査である。RFはRAでの陽性率は80%とまずまずであるが、病初期では50%程度と低い。診断には必須であるが、健常人とくに高齢者において陽性者が存在するため、診断基準では健常人での陽性率が5%以下の検査で陽性であるという条件が付記されている。SLEを含む多くの膠原病でもかなりの頻度で陽性となり、慢性肝炎や肝硬変などの肝疾患や、慢性の感染症でもしばしば陽性となる。FANAは活動期のSLE患者では95%で陽性となることから、その陰性はSLEの可能性を低下させる。混合性結合組織病(MCTD)、シェーグレン症候群、強皮症、皮膚筋炎・多発性筋炎での陽性率も高く、FANA陽性時には後で述べる特異的抗核抗体検査を行う<sup>6)7)</sup>。しかしながら、RAでも30~50%で陽性となり、健常人でもかなりの率(40倍をカットオフとすると女性では20%以上)で陽性となるが、これらではその抗体価は160倍以下と低いことが多く、160倍をカットオフ値とすべきである。

もちろんここで述べた基本的検査はあくまで標準的なものである。個々の症例では、臨床所見を参考に他の検査をうまく組み合わせ、効率良く候補の疾患を絞り込むことにより、検査前確率を格段に高めることが可能となる。その上で特異性の高い検査を行い診断確定することが重要である。

確定診断に要する検査

A. 疾患特異性の高い検査(マーカー抗体)

臨床所見や基本的検査から膠原病の存在が示唆されたら、臓器機能検査とともにより詳しい免疫学的検査を行う。免疫グロブリン定量や補体価(C3, C4, CH50)の測定、あるいは疾患特異的自己抗体の検出などを行う。自己抗体のうち図2に示す二次検査は疾患特異性が高く、マーカー抗体(標識抗体)と呼ばれる<sup>5)</sup>。感度と特異度がともに100%の検査が理想的なマーカー抗体であるが、

現時点ではそのような検査は存在しないので、各検査の感度と特異度を知っておくことが重要である(表3)。個々の抗体についてはアメリカリウマチ学会が感度や特異度と意義について、そのガイドラインを2002年からシリーズとして報告しているので参照されたい。感度が高い検査(例えばSLEに対するFANA)は陰性のとき疾患を否定しやすく、特異度が高い検査(例えばSLEに対する抗dsDNA抗体や抗Sm抗体)は陽性のときその診断を支持する。

	ANA-IF	a-dsDNA	a-Sm	a-U1RNP	a-SSA/SSB	a-Scl-70	a-Jo-1	a-ribonRNA	ANCA-IF	MPO-ANCA	PR3-ANCA	a-Cardiolipin	a-β2GPI	IgM RF	a-CCP
全身性エリテマトーデス															
シェーグレン症候群															
全身性硬化症(強皮症)															
混合性結合組織病															
多発性筋炎/皮膚筋炎															
抗リン脂質抗体症候群															
関節リウマチ															
原発性小血管炎															
膠原病疑い患者															

スクリーニング検査    二次検査    追加検査(選択)  
(Wiik et al; Arthritis Care Res, 51:291-298, 2004)

図2 自己抗体検査の使い方

IgG クラス RF(IgG-RF) は RA での陽性率は50%程度であるが、高値の場合は RA の可能性が高いと考えられ、活動性と相関することから、治療効果の指標としても用いられる。また抗ガラクトース欠損 IgG 抗体(RF)は、早期 RA での検出率が高いとされる。RA に対する特異度の点では、抗 CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体が注目されている。現時点では保険未収載であるが、特異度は95%以上と高く、多発性関節炎患者を対象とした RA の早期診断の有用性が示されている。

抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)は好中球の細胞質に対する自己抗体で、その染色パターンから細胞質全体を染め

る cANCA(抗 PR-3 抗体)と核の周囲のみを染める pANCA(抗 MPO 抗体)に分類される。各々精製抗原を用いた EIA が開発され定量も可能となり、疾患活動性や治療効果の判定にも使用される。Wegener 肉芽腫症では抗 PR-3 抗体が検出され、高値の場合感度・特異度とも高く、診断的価値が非常に高いマーカー抗体である。一方、抗 MPO 抗体は、壊死性半月体形成性腎炎や顕微鏡的多発血管炎などの腎血管炎で検出される。

抗リン脂質抗体は、動静脈血栓症・習慣性流産・血小板減少症を呈する SLE 患者で発見された自己抗体である。その主たる認識抗原がカルジオリピンなどのリン脂質であることが解明され、

表3 膠原病のマーカー抗体(標識抗体)

疾患名	自己抗体	感度 (真の陽性率)	特異度 (真の陰性率)
関節リウマチ	IgG-RF	50%	90%
	抗CCP抗体	85%	> 95%
SLE	抗dsDNA抗体	70%	> 95%
	抗Sm抗体	30%	> 95%
混合性結合組織病	抗snRNP抗体	100%	(低い)
強皮症(diffuse type)	抗Scl-70抗体	30-70%	(高い)
(limited type)	抗セントロメア抗体	50-70%	(低い)
皮膚筋炎/多発性筋炎	抗Jo-1抗体	10-50%	(高い)
シェーグレン症候群	抗SS-A抗体	50-70%	(低い)
	抗SS-B抗体	30-50%	(高い)
Wegener肉芽腫症	cANCA (抗PR-3抗体)	80%	(高い)
顕微鏡的多発動脈炎	pANCA (抗MPO抗体)	> 50%	(高い)
抗リン脂質抗体症候群	抗CL抗体	90%	
	ループス型抗凝固因子	30-50%	(高い)

特異度は対照疾患での陰性率であり、対照疾患により異なる。

感度と特異度については、アメリカリウマチ学会からのガイドラインとしてシリーズでまとめられている。

SLE 以外の患者も含めて「抗リン脂質抗体症候群」という概念が提唱されている。現在この抗体の多くはカルジオリピン(CL)の co-factor である $\beta_2$ グリコプロテイン I( $\beta_2$ GPI)と反応することから「抗CL- $\beta_2$ GPI抗体」と呼ばれるが、抗プロトロンビン抗体など認識抗原はヘテロと考えられる。1997年、1982年改訂 SLE 分類基準の10項目目の免疫異常が改変され、LE 細胞現象を削除し、抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体とともに、抗リン脂質抗体として梅毒血清反応偽陽性(BFP)とともに、抗 CL 抗体やループス型抗凝固因子が加えられた。

#### B. 診断の確定と診断基準

多くの膠原病では、それだけで診断できる(感度 100%, 特異度 100%)検査はなく、症状や臓器病変をもとに標識抗体などを参考にして、診断基準(分類基準)に照らして診断する。1982年改定アメリカリウマチ学会の SLE 分類予備基準(診断基準)は、11項目からなり4項目以上満たすと SLE と診断できるとしている(感度 95%, 特異度 96%)。SLE 以外の膠原病患者を対照とした日本人 SLE についての検討では、感度 97%・特異度 89%とされているので、対照疾患でも 11%は満たすことがわかる。また初診時診断では感度は

89%と低く、初診 SLE 患者の 11%は診断からまれる。もちろん合致する項目数が増えれば特異度は高くなり、7項目満たせば確率的には SLE と確定診断されることから、すべての項目をチェックする必要がある。また病初期の診断には、補体価低値を加えると感度・特異度が上昇することも報告されており、診断基準の項目外の検査も参考になる。

アメリカリウマチ学会の RA 分類基準は、感度 91.7%, 特異度 89.3%と優れたものであるが、発症初期の診断では感度が低いことも指摘されている。関節の破壊を防ぐためには早期から抗リウマチ薬の使用が重要であり、早期 RA の診断基準が作成されている。日本リウマチ学会の早期 RA の診断基準は、感度は 87%と優れているが、特異度は 80%とあまり高くない。この基準を満たした場合は、RA とともに他の膠原病などを念頭においた綿密なフォローを行うこととなる。

X線や CT, MRI, シンチグラムなどの画像検査が膠原病診断の手がかりとなることも多い。関節の MRI 検査が RA の早期診断に有用であり、筋の MRI 検査が皮膚筋炎/多発性筋炎の診断や筋生検の部位決定に役立つ。膠原病の診断確定のた

めには、肺や腎臓などを含めた臓器機能検査を行い臓器障害の有無と程度を明らかにすることが重要である。臓器障害が明らかになれば、皮膚・筋・神経・血管・腎・肺・小唾液腺(口唇)などを生検し、診断を確定することも多い。また関節液検査や関節鏡による滑膜生検も行われ、RA などでは診断の決め手となることもある。これらの検査は、それだけで診断を確定できるほど特異度が高いものであるが、その診断率を向上させるためには、臨床所見や臓器機能検査、あるいは画像検査などで障害部位を推定し、適切な部位を生検することが重要である。

#### 入院治療か外来治療かの判断

急性化膿性や外傷性の関節炎など一部を除いて、関節痛のみで入院治療となることは少ない。SLE などの膠原病が関節痛で発症することも多く、入院治療が必要となることもある。

#### 専門医にコンサルテーションするポイント

多発性の関節炎が長期に持続するときには、RA などの可能性が高いので、確定診断と治療方針の決定をかねて、専門医にコンサルトすることが望ましい。単発性であっても関節液の貯留や炎症が持続するときには、リウマチ専門医や整形外科医の診断を仰ぐべきである。膠原病についてはその活動性有無や、腎や肺などの臓器病変の有無と程度により、治療方針を決定する。尿所見異常があり腎生検による病態把握が必要なときには、もちろん専門医に依頼する。

#### 保険診療上の注意

抗 CCP 抗体は、現時点では保険未収載であるが、有用性は高い。

#### 関節痛患者の検査診断法のまとめ

RA をはじめ多くの膠原病患者では、早期発見早期治療することが、変形などの機能障害を予防あるいは軽減し、高い QOL を保つ上で最も重要なことである。そのためには早期に確実な診断を下す必要がある。マーカー抗体や組織生検などは

特異度の高い検査であり診断の確定に有用であるが、高い陽性適中率(検査後確率)を得て診断確定するためには、高い検査前確率で検査をすることが重要である。目の前の患者の検査前確率をどのようにして高くするかが、検査診断では最も重要なことである。

関節痛を主訴とする患者については、まず関節痛を呈する疾患を広く想定する。関節痛の発症の仕方や関節の所見を詳細に把握すること、また全身症状や臓器症状など関節以外の症状の有無を知る。その上で、RF や FANA など感度が高い検査を用いてスクリーニングを行うことにより、候補の疾患の絞り込みを行う。この候補の疾患の絞り込みの作業を適切に行うことが、検査の陽性期待値を上げるとともに、検査前確率を高め診断確定へと結びつくこととなる。

理学的所見やスクリーニング検査で候補の疾患を絞り込んだ上で、次に特異性の高い検査を行い診断を確定するということは、無駄な検査を避け患者の負担を減らす意味からも重要なことである。しかしながら、もちろん、蝶形紅斑や下腿浮腫を伴う関節痛患者など SLE の可能性が高い患者であれば、初診時から抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体など特異度の高い検査を行うなど、スクリーニング検査の内容や初診時に行うべき検査の種類は、その患者について適切に判断するべきものである。

#### 参考文献

- 1) Wiik, AS, Gordon, TP, Kavanaugh, AF, et al : Cutting edge diagnosis in rheumatology: The role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Rheum*(*Arthritis Care Res*) 51 : 291 ~ 298, 2004
- 2) Solomon, DH, Kavanaugh, AF, Schur, PH, et al : Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum*(*Arthritis Care Res*) 47 : 434 ~ 444, 2002
- 3) 熊谷俊一 : EBMと膠原病診断. *日本醫事新報* 3997 : 1 ~ 7, 2000

- 4) American college of rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines: Guide lines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: An introduction. Arthritis Rheum (Arthritis Care Res) 47 : 429 ~ 433, 2002
- 5) Van Boekel MAM, Vossenaar ER, van den Hoogen FHJ, et al : Autoantibody systems in rheumatoid arthritis; specificity, sensitivity and diagnostic value. Arthritis Res 4 : 87 ~ 93, 2002
- 6) Hochberg, MC : Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40 : 1725, 1997
- 7) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. Arthritis Rheum 46 : 328 ~ 46, 2002