

中之島リウマチセミナー要点 H25.12.21-22 @ 大阪国際会議場

H25.12 西伊豆病早朝カンファランス 仲田和正

年末に大阪で中之島リウマチセミナーがあり参加してきました。

1年間のリウマチ学の進歩をブリーフィングしてくれます。臨床各科でこういうセミナーがあると有難いのかなあと思います。

セミナーの後、12月23日は連休でしたので、堺市に行って歴史散歩してきました。

慶応4年（明治元年）3月8日起きた堺事件の現場を見ました。

フランス兵が堺港内の水深測量をしていた所、土佐藩兵士と争いになり土佐藩兵士が発砲、鳶職人らも鳶で叩きフランス兵11名が死亡しました。フランス側は土佐藩兵士20名の処刑を要求します。3月16日妙国寺で死刑が執行されます。この時の詳細は大岡昇平の「堺港攘夷始末（中公文庫）」に詳しく書かれています。

発砲を命じた隊長2名は、2人だけの切腹にして欲しいと懇願するのですが許されず、「遂に諸士までも割腹の上裁を受くるに至る、実に我々兩人の遺憾に堪へざる処なり。申し訳これなし」と部下達に繰り返し詫びるのですが部下達は「たとひ隊長の命に従ひし事なればとて、その行為に至りては将卒一体の運動に外ならず、何ぞ罪を隊長のみに帰し我々死を免るるの理あらんや」と述べ将卒皆で切腹に臨みます。

鉄砲はふつう侍は持たず足軽が持つものでした。切腹は武士のみに許された儀式でしたので、発砲した足軽たちは急遽、武士の身分に格上げされます。

妙国寺は建て直されましたが現在も残っています。妙国時客殿に到着した20人はここで御馳走を出され皆、談笑しつつ大飲満喫したとのこと。

フランス側は20名程の兵士が堺港から静粛な夥しい群集の中、1マイル以上離れた妙国寺まで行進します。切腹は午後4時からフランス側立会のもとで始まり客殿から一人ずつ寺の庭に呼び出されます。25歳の隊長箕浦猪之吉が「いずれもさらば」と皆に挨拶して最初に呼び出されます。

箕浦はフランス兵に向かい「我ここに死するは汝が為にあらず、これ皇国の為なり、我今死すとも七たび生をかえて汝らが肉を食わずして止まんや、日本男子の割腹を見よ」と十文字に腹を切り両手を腹の中に入れ腸をつかんで引きだしフランス人に投げつけようとします。介錯人があわてて首を落とそうとしますが仕損じて項の上部に当たり、再び斬ったところ今度は項より气管まで深く切り込み首は「かつ」と音がして前に倒れたけれどなお落ちず箕浦は大声で「まだ死なん、切るべし切るべし」と叫んだとのこと。

フランス側は見るに堪えず切腹が11名まで進んだところで死刑の中止を申し出ます。

この11名の遺体は妙国寺のすぐ隣の宝珠院に葬られ、今は幼稚園になっています。

400年前の鉄砲鍛冶の家もそのまま残っていました。世界最大の古墳、仁徳天皇陵や堺市博物館も見てきました。

堺は激動の歴史を知らなければ現在のごく普通の街です。

今回、リウマチセミナーで exciting なことがいくつかありました。

1. 慢性腰痛は感染症 (Propionibacterium acnes) ?

今回、一番驚いたトピックがこれです。腰痛患者に MRI を撮ると椎間板周囲の椎体の信号変化が見られることがあり、これを Modic changes と言います。

次の3型に分けます。この内、とくに Modic type 1 は骨の浮腫を意味しますが、何と椎間板の嫌気性菌 (Propionibacterium acnes) 感染によるのではないかというのです。

<http://www.ajnr.org/content/29/5/838.full>

(Modic change の MRI 像があります)

Modic changes

Type 1: T1 low, T2 high, 浮腫を意味する、腰痛多い

Type 2: T1 high, T2 low, 脂肪変性

Type 3: T1 low, T2 low, 骨硬化 (bony sclerosis)

手術時、椎間板の培養を行なったところ高率に嫌気性菌の Propionibacterium acnes が検出されたというのです。

椎間板は血管のない組織ですから、それで嫌気性菌が増殖するのでしょうか。

そして、オーグメンチン 500 mg を 1 日 3 回、100 日間投与する RCT が行われ高率に腰痛が治癒したというのです。

この治療のことを MAST (Modic antibiotic spine therapy) と言います。

果たして消化性潰瘍と同様に慢性腰痛も感染症なのか、ただただ驚くばかりです。現在、激しい論争が沸き起こっており結果がどうなるのかまだわかりません。

なんと MAST academy という利益団体まで作られてしまい、何だかなあと思います。

占有的に医師に抗菌剤投与する認証を与えてひと儲けしようとしているのかもしれない。

<http://www.mastmedical.com/>

(MAST アカデミー)

2. 関節リウマチの病因が解明された！

関節リウマチは HLA の遺伝素因がありますが、HLA の 5 か所のアミノ酸変異で説明できることが 2012 年について解明されました (Raychaudhuri S et al. Nat Genet 44:291, 2012)。

即ち、HLA-DR β 1 の 11/13 位、71 位、74 位、HLA-B の 9 位、HLA-DP 位の 5 か所であることが決定されたのです。更に、67 位ロイシンと 74 位アラニンがシトルリン化ペプチドに対する高い応答を行う遺伝素因であることがわかりました。

これらの遺伝子陽性者 (抗 CCP 陽性) が喫煙した場合、喫煙は強い RA 発症因子となります。一方、抗 CCP 陰性者では喫煙はリスクになりません。

喫煙が一体何を起こすのかというと、肺内蛋白で citrullination (アルギニンがシトルリンになる) を起こし、この蛋白は抗原提示細胞 (マクロファージ) 上の HLA-DR と結合します。

抗 CCP はシトルリン化した蛋白と免疫複合体を作りこれが炎症を起こしリウマチが発症するというわけです。

また口腔内常在菌の *Porphyromonas gingivalis* も口腔内で蛋白の citrullination を起こしリウマチの発症原因となるようです。口腔衛生が重要というわけです。

抗 CCP 抗体は、リウマチの原因そのものをみているのです。一方リウマチ因子はリウマチの病態を見ていると言えるそうです。

関節リウマチは自己免疫疾患ではなく、感染症とそれに対する炎症性サイトカインによる防御応答ということになってきました。大きなパラダイムシフトです。

3. DMARDs 併用療法は生物学的製剤に匹敵する！

2000 年代に関節リウマチにバイオ製剤 (TNF α 阻害剤など) が導入されて以来、熱狂的にバイオが使用されてきました。

しかし、DMARDs 併用とバイオ製剤と比較した RCT (Swefort study) が行われ治療開始 1 年後はバイオの成績が優れているけど 2 年後はあまり差がないということになってきました。一方副作用はバイオの方が多かったというのです。

DMARDs 併用とは MTX+SASP (サラゾピリン) +HCQ (ハイドロクロロキン) です。

ハイドロクロロキンは国内にはありません。

国内では JaSTAR という RCT で、MTX (リウマトレックス) +SASP (サラゾピリン) +bucillamine (リマチル) の併用と、抗 TNF α との比較が行われ余り差がなかったそうです。

今年 (H25) の米国リウマチ学会でも DMARDs 併用療法が話題で、バイオの旗色が悪くなってきたようです。

費用対効果を考えたら当然、DMARDs 併用が安上がりですから、まず、DMARDs 併用を試みた後にバイオで良さそうです。

4. 特発性大腿骨頭壊死の up to date

このテーマについては京都府立医大整形外科教授の久保俊一先生がレクチャーして下さいました。厚生労働省の大腿骨頭壊死研究班班長だった先生です。この分野は日本が世界の研究をリードしているのだそうです。

原因はステロイドとアルコールが多いですが、ステロイド歴ありが 51%、アルコール歴 31%、両方ありが 3%、両方なしが 15%だったそうです。ステロイド使用者では特に SLE 患者が多いそうです。

アルコールはエタノール換算週 300ml 10 年で発症の OR3.86 (95 %CI 1.00-14.9)です。

ステロイドは PSL で平均 16.6 mg/日、2 週以内で既に壊死が始まるとのことです。ただ圧壊には何年もかかりますので数年経つまで症状はでません。壊死の発生と発症は違います。

ウサギ実験で MRI で骨頭血流を計測すると何とステロイド投与 5 日目から骨頭血流低下が始まるとのことです。

ステロイド投与で骨内に酸化ストレスが生じ、ビタミンEや還元型グルタチオンなどで酸化ストレスを減らすと発症頻度が減る (OR0.29) そうです。

5. 骨粗鬆症の新薬

2012 年に denosumab (ランマーク) という骨粗鬆症の新薬が出ました。

これは抗 RANKL モノクローナル抗体です。

RANKL って何かというと、従来、破骨細胞の分化に骨芽細胞が密接に関与することがわかっていました。1998 年にこの骨芽細胞が出す因子が明らかとなりこれが RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand)です。リガンドというのは受容体に結合する化学物質です。

ランマークはこの RANKL に対する抗体で破骨細胞の分化を抑え込むというわけです。

FREEDOM 試験で椎体骨折 68%、大腿骨頸部骨折 40%抑制したとのことです。

ただビス剤と同様、顎骨壊死、大腿骨非定型骨折を起こすことがあります。

副甲状腺ホルモンのテリパラチド (テリボン、フォルテオ) も 2011 年に発売されましたが注意すべきは、推奨グレードが椎体骨骨折にはグレード A ですが、大腿骨頸部骨折にはグレード C であることです。

2014年に発売される新薬として odanakatib(カテプシンK阻害剤)があります。

小田中さんが見つけたのかなと思いましたが調べたけどなぜこういう名なのかよくわかりませんでした。

破骨細胞が骨に接着してカテプシンを放出し骨コラーゲンを切断するのですが、このカテプシンを阻害するものです。ビス剤と違い、破骨細胞そのものに働くわけではないので、骨吸収と骨形成のカップリングを阻害しない点が有利かもしれないとのこと。

2014年夏に発売だそうです。

カテプシンKの先天性欠損が濃縮性骨異形成症 (Pycnodysostosis) です。

6. 腫瘍性骨軟化症 (TIO: tumor induced osteomalacia)

小生、全く知らなかったのですが腫瘍が液性因子 fibroblast growth factor 23(FGF23)というのを産生してこれが、近位尿細管のリン再吸収を抑制、一方、25(OH)D から 1,25(OH)2D への活性化を阻害し骨軟化症を起こすことがあるのだそうです。

骨軟化症は、血中リン低値、カルシウム正常または低値、Alp 高値から疑います。

この FGF23 は東大内分泌科か大阪市立大学で計測可能だそうです。

骨軟化症を見たとき、腫瘍の可能性もあることを知り大変驚きました。

以下、聖路加病院リウマチ科の岸本暢将先生から頂いた情報です。

1点、RAの発症リスクはPacne 菌ではなく Porphyromonas gingivalis
ではなかったでしょうか？ RA領域ではTopicなので。

ご存じのようにアルギニン残基のシトルリン化はいろいろなところでおこりさまざまな疾患の原因としていわれておりますが(DMや妊娠中毒症なども歯周病なんていっている先生もいるそうです!!)、なんでも P gingivalis の出す PAD4 enzyme は特にRAでは特異的で、通常他のEnzymeではシトルリン化はアミノ酸のならんでいる真ん中へんで起きるのですがPAD4酵素ではシトルリン化はタンパクのはじっこでおきるそうです。これがなぜ重要かというと negative charge されたところが Shared epitope・HLADRのところに抗原として乗っかることができるようになるとのこと。今年のACRで勉強してきました。