

## 関節リウマチの診断と治療（総説） JAMA, Oct.2, 2018

西伊豆早朝カンファランス H30.10.17

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院 仲田和正

### Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis (A Review)

著者

Daniel Aletaha, MD、 Josef S. Smoen, MD ;

ウィーン医科大学医学部リウマチ科、オーストリア

JAMA, Oct2, 2018 に「関節リウマチの診断と治療」の総説がありました。

関節リウマチの世界最新の総説です。

現在、リウマチ治療により患者の 70-80%で寛解か低活動度とすることができます。

しかし逆に言うと 20-25%は低活動度に至りません。

関節リウマチの罹患率は 1,000 人に 5 例、どの年齢でも女性が男性の 2-3 倍多く、ピークは 50 代です。

JAMA,Oct,2018 「関節リウマチの診断と治療」総説最重要点は下記 13 点です。

- ・ RA 初期治療に MTX+PSL 少量は、MTX+バイオ製剤と比べ遜色がない。
- ・ JAK 阻害剤（オリエンタ）+MTX は、ヒュミラ（TNF 阻害）+MTX より優れる。
- ・ DMARDs は細分化され、cs、ts、bo、bs DMARDs に。
- ・ バイオ製剤で結核再発しないのはリツキサン（国内 RA 未承認）と、おそらくオリエンタ。
- ・ 治療は MTX+PSL 低用量で開始、だめなら MTX+バイオまたは JAK 阻害剤。
  
- ・ MTX に他の cs DMARDs 併用の意味はない。
- ・ MTX+PSL 効なく自己抗体(+)・初期から関節破壊・高活動ではバイオか JAK を。
- ・ 全 csDMARDs 禁忌なら IL-6R 抗体（アケムラ、ケブザラ）か JAK 阻害剤「単独」を。
- ・ RA の診断クライテリアなんてない。あるのは分類クライテリア！
- ・ 抗 CCP のみ陽性時、発症に 5-10 年、抗 CCP,RF,CRP 増加時は数ヶ月で発症。
  
- ・ 治療は「treat to target」定め 3 ヶ月で活動度 50%、6 ヶ月で寛解・低活動目指す。
- ・ 外来で RA 疾患活動性は SDAI、CDAI で記載せよ。
- ・ 喫煙は肺内蛋白でアルギニンのシトルニン化起こしマクロファージ上 HLA-DR と結合、炎症起こす。

関節リウマチの進歩は日進月歩です。

この 2, 3 年で明らかになった特に重要なポイントが 2 つあります。

- ① 初期治療に MTX+PSL 少量は、MTX+バイオ製剤と比べ遜色がない。
- ② 経口剤 JAK inhibitor（オリエンタ）+MTX は、TNF 阻害剤+MTX より優れる。

1. RA 初期治療に MTX+PSL 少量は、MTX+バイオ製剤と比べ遜色がない。

「MTX (リウマトレックス) による初期治療に PSL (プレドニン) 少量併用は MTX+バイオと遜色がない」これはこの 2-3 年で明らかになってきたことです。  
今までは MTX で効果がなければすぐにバイオ製剤を開始していましたが  
3 ヶ月は MTX+PSL で行けと言うのです。これなら治療も劇的に安上がりです。

ACR (American College of Rheumatology) では最初の 3 ヶ月、MTX に PSL10 mg以下を併用、3 ヶ月で 0mg に減量します。

一方 EULAR(European League Against Rheumatology)では PSL 最大 30 mg/日を 3-4 ヶ月で 0 mgに減量します。

時折、PSL を長期間投与されている患者さんを外来で見かけ大変困ることがあります。PSL は副作用が大きいのので 3-4 ヶ月以内にゼロとするのです。

ところで American College of Rheumatology の「college」は大学のことではなく資格を持った人々の協会とか団体のことです。

以前から疑問に思っていたのですが、海外で医学部を faculty of medicine と言うことはまずありません。Faculty of medicine をグーグル検索すると日本全国の医学部しか出てきません (調べてみて下さい)。

医学部は普通、school of medicine とか department of medicine というようです。

Faculty に学部の意味はない訳ではありませんが普通、教授陣、講師陣 (faculty members) のことを言うようです。

2. JAK inhibitor (オルミエント) +MTX は、ヒュミラ (TNF 阻害) +MTX より優れる。

この数年で経口剤 JAK inhibitor (tofacitinib: ゼルヤンツ、baricitinib: オルミエント) が登場しました。

従来の元祖バイオ製剤 (biological originator DMARDs) は MTX と併用した場合、どのバイオ製剤 (エンブレル、レキケド、ヒュミラ、シボニー、シムジア、アケムラ、ケブザラ、オルシア、リツキサン) もその効果は似たようなものでした。

しかし JAK inhibitors (ゼルヤンツ、オルミエント) と MTX を併用したところ、特にオルミエントは adalimumab(ヒュミラ、TNF 阻害) +MTX よりも優れていたのです。また従来のバイオは注射剤でしたが JAK inhibitor は経口剤ですから注射の嫌いな患者さんにとっては誠に福音 (エバンゲリオン、good news) です。

なお同じ JAK inhibitor のゼルヤンツ (変な名前をやんす!) は MTX+adalimumab (ヒュミラ)との比較で非劣性 (劣ってはいない) でした。

即ち経口剤 JAK inhibitor は注射剤のバイオ製剤と同等かあるいは優れているというのです。

JAK inhibitor って何だろうと調べてみました。

JAK は、ATP からリン酸を細胞内蛋白に移動させる tyrosine kinase です。

最初、これは何と「JAK : just another kinase」と名付けられました。

産まれた子供に棄八（すてはち）とか捨松とかやけっぱちの名を付けるようなものです。

ところがこの酵素が重要な働きをすることが次第にわかり、Janus kinase と

大層な名前に変更になりました。Janus というのは二つの顔を持ったローマ神です。

以前イタリア、サレルノ南方の Paestum のギリシャ神殿群を見学しました。

サレルノは第二次大戦中、米国の日系人部隊が上陸したところです。

いくつもの神殿がこのギリシャ植民市 Paestum に大変良好に保存されているのです。

この入口にあったレストランでは各種のパスタ全てにギリシャ、ローマの神々の名前

（ゼウス、アテナ、ジュピター、ビーナス、マース・・・）がつけられていてうれしく

なりました。モッツァレラチーズで有名な場所です。

この tyrosine kinase 酵素には二つのリン酸が付くことから

just another kinase が二面神 Janus の名になったのです。

日本で言うと、棄八が十一面観音に出世したというところでしょうか。

3. DMARDs は細分化され、cs、ts、bo、bs DMARDs に。

DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) は RA の症状、徴候、

身体機能を改善し、関節破壊の進行を阻止します。

一方 NSAIDs はリウマチの症状は改善しますが関節破壊を阻止できませんので

補助的に用います。RA は 3 ヶ月で症状を 50%以下に改善、6 ヶ月で低活動あるいは

寛解に持ち込まなければなりません。「様子を見ましょう」と NSAIDs だけで

ダラダラ治療してはなりません。ならぬものはならぬのです！

向炎症性サイトカインの活動性が高いと関節破壊が進行し、活動性が低ければ

滑膜炎だけで終わります。ですから DMARDs の臨床的効果が不十分でも関節破壊が

止まることはあります。

この 2, 3 年で DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs) が細分化され

cs、ts、bo、bs など見慣れぬ文字が付くようになりました。

DMARDs はまず synthetic DMARDs (sDMARDs) と biological DMARDs (bDMARDs) の

二つに分けます。更に前者は csDMARDs と tsDMARDs に、後者は boDMARDs と

bsDMARDs、の計 4 種類に分けるのです。

これらの意味は下記の通りです。

### 【cs DMARDs : conventional synthetic DMARDs】

これは従来の合成 DMARDs のことです。

methotrexate(リウマトレックス)、sulfasalazine(アザルフィジン)、leflunomide(アラバ)などです。なおこの JAMA 総説には日本国内で使用されている金製剤 (シオゾール、オーラノフィン) やメタルカプターゼ、リマチル、オークル、iguratimod (ケアラム、コルベット)等は一言も書かれていません。これらは日本国内だけで使用されている薬剤のようです。

### 【ts DMARDs : targeted synthetic DMARDs】

これは新登場の経口 JAK (Janus kinase) 阻害剤です。

Just another kinase が二面神 Janus kinase に生まれ変わりました。tofacitinib(ゼルヤンツ、変な名前!)、baricitinib(オルエント)があります。

### 【bo DMARDs : biologic originator DMARDs】

bo DMARDs とは従来から使われてきた「元祖バイオ製剤」のことです。

これに対し bs (biosimilar) DMARDs がゾロです。

京都でも最近、井筒八ツ橋本舗と聖護院八ツ橋本店の、元祖 (biologic originator) とゾロ (biosimilar) の争いがありました。しかし両店とも数百年前からある店ですから、今となってはどっちが bo (元祖) でどっちが bs (ゾロ) だかわかりません。

エビデンスを示せと言われても無理でしょう。

京都の観光客のなんと 40%が八ツ橋を購入するのだそうです。

巨大な利権が絡んでいるのです。

小生も京都へ行くと土産はいつも生八ツ橋か阿闍梨 (あじゃり) 餅です。

そう言えば「白い恋人」と「面白い恋人」の訴訟もありました。

元祖バイオ、boDMARDs (biologic originator DMARDs)は以下のようなものがあります。

なお下記のうち rituximab(リツキサン)は国内では RA 治療に承認されていません。

etanercept(エンブレル)、infliximab(レミケド)、adalimumab(ヒュミラ)、golimumab(シンポニ)、certolizumab(シムジア)、tocilizumab(アケテムラ)、sarilumab(ケブサラ)、rituximab(リツキサン)、abatacept(オレンシア)

### 【bs DMARDs : biosimilar DMARDs】

これはバイオ製剤のゾロで bo DMARDs より安価です。

ゾロもバイオシミラーなんて言われると随分高級な感じがします。

日の出荘を英語で言うとサンライズマンション、崖傍 (がけそば) の旅館もホテルクリフサイドなんて言うと高級そうで、つい泊まりたくなります。

奥山の寒村もハイランドビレッジなんて言うと別荘地です。

バイオシミラー（ゾロ）には海外では下記4つがありますが国内では現在、  
Infliximab BS(インフリキシマブ バイオシミラー)つまりレミケードのゾロと、  
本年 H30 年 1 月にあゆみ製薬から出た etanercept BS（エンブレルのゾロ）があります。  
まもなく adalimumab BS（ヒュミラのゾロ）も出るようです（たぶん、あゆみ製薬）。

Rituximab(リツキサシ)は結核を発症しないので便利と思うのですが国内では  
リウマチ薬として残念ながら承認されていません。

なおバイオの中で結核が再発しないのは rituximab (リツキサシ) とおそらく  
abatacept (オアバタ)だとのこと。

海外の bs DMARDs は下記 4 種類です。

- ・ Etanercept BS (エンブレル・ゾロ)
- ・ Infliximab BS (レミケード・ゾロ)
- ・ Adalimumab BS (ヒュミラ・ゾロ)
- ・ Rituximab BS (リツキサシ・ゾロ)

Infliximab(レミケード)と Infliximab BS (biosimilar) の各国の気になるお値段を  
調べてみました。

元祖レミケード (infliximab) は英国 (62,580 円/100 mg) より

日本(83,243 円/100 mg、H30 年)の方が高いようです。

米国ではなんと 131,100 円/100 mg で高すぎます。

ニューヨークでアッペの手術を受けると入院 1-3 日で、費用 135 万円から 409 万円と  
「やらずぼったくり」のほとんど暴力バーです。日本ではアッペ後 6-7 日入院で  
30 万円位です。

福井医大の林寛之先生のお話しですと米国で胸部・腹部造影 CT をまとめて撮ると  
なんと 200 万円以上とのことでした。つくづく米国は病んでいると思います。

一方 Infliximab BS(レミケードのゾロ)の値段は日本 (56,382 円/100 mg、H30 年) も  
英国 (56,322 円/100 mg) もあまりかわりませんでした。

4. 治療は MTX+PSL 低用量で開始、だめなら MTX+バイオまたは JAK。

RA 治療はまず csDMARDs (conventional synthetic DMARDs : リウマトレックス、  
アザルイジン、アラバ) から開始します。

DMARDs は RA の症状、徴候、身体機能を改善、関節破壊の進行を阻止します。

一方 NSAIDs は、症状は改善しますが関節破壊を阻止できないので補助的に用います。

ふつう MTX (リウマトレックス) から開始します。国内では 16 mg/週までですが、米国では 25 mg までです。MTX が副作用で使用できないのは 5% 未満とのことです。

EULAR は新たに RA と診断されたら極力早く MTX+短期 PSL を treat-to- target approach (目標設定) で開始、最大 PSL30mg 経口で、3-4 ヶ月で 0mg に減量です。Treat-to -target とは 3 ヶ月で活動度を 50% 以下に、6 カ月で低活動度が寛解にするという目標で治療することです。

一方 ACR の推奨では MTX 単独か PSL 併用、PSL10 mg/日以下で最大 3 ヶ月使用です。リウマチ患者の 25-40% は MTX 単独で改善し、更に PSL との併用で半数は寛解が低活動に至りこれは MTX+バイオ製剤 (bo DMARDs) に匹敵するのです。

また MTX の副作用はよくわかっており嘔気、脱毛、口内炎、肝障害がありますが葉酸投与 (1 mg/日または 10 mg/週) で予防できます。

国内では MTX 投与後、24 から 48 時間後に葉酸 (フォリアミン 5 mg/錠) を週 1 回投与します。

また、ts DMARDs, bo DMARDs, ts DMARDs は単独使用より MTX 併用の方が効果があります。

#### 5. MTX に他の cs DMARDs 併用の意味はない。

EULAR によると MTX に他の cs DMARDs (アザルフィジン、アラバ) 併用の意義はなく副作用が出やすく薬剤中止に至るとのことです。

しかし ACR では MTX+cs DMARDs 併用を否定してはいません。

#### 6. MTX+PSL 効なく、自己抗体(+)・初期から関節破壊・高活動ではバイオか JAK を。

MTX+PSL でターゲットに達せず、prognostic markers(自己抗体の存在、初期からの関節破壊、高活動度)がある時は急速進行を起こしますので cs DMARDs

(アラバ、アザルフィジン) よりも bo DMARDs (元祖バイオ製剤) や ts DMARD (JAK inhibitor)を開始します。しかし bo DMARDs (元祖バイオ製剤) の方が長期の経験があるのでそれを優先せよとのことです。

bo DMARDs (元祖バイオ) や ts DMARDs (JAK 阻害剤) で治療ターゲットに達しない時は他の bo DMARDs に変更します。

例えば TNF 阻害剤がだめなら作用機序の異なる IL-6R 阻害剤 (アケムラ、ケバザラ) を使用します。

7. 全 csDMARDs 禁忌なら IL-6R 抗体（アケムラ、ケブザラ）か JAK 阻害剤単独を。

単独療法にせざるを得ない場合、抗 TNF よりも IL-6 受容体抗体（アケムラ、ケブザラ）や JAK inhibitors(オムセント)の方が効果があるのだそうです。

すべての cs DMARDs（MTX、アザリウジン、アバ）が禁忌であるなら IL-6R 抗体か JAK inhibitors 単独がよいとのこと。

8. RA の診断クライテリアなんてない。あるのは分類クライテリア！

RA の診断クライテリアなんて存在しません。あるのは分類クライテリアです。

こういうと皆様怪訝に思われるかもしれません。

関節リウマチの治療は、早期診断して即座に治療開始し 3 カ月から 6 カ月以内に寛解あるいは低活動度に持ち込むのが決定的に重要です。

これにより将来の関節破壊を最小限にできるのです。

だらだら数ヶ月 NSAIDs など「様子を見ましょう」は断じて行ってはなりません。DMARDs は炎症をターゲットとし構造的破壊を減らします。一方、NSAIDs は疼痛を減じ身体機能を改善するものの関節破壊を改善せず disease modifying でない（疾患のコースを変えない）のです。

しかしこの初期リウマチの確定が至難の業なのです。

RA の初期症状なんて実に曖昧で、主訴は最近発症の関節腫脹、圧痛、朝のこわばり、血沈上昇、CRP 高値などいずれも RA に特異的なものはありません。

初期段階では RA と確定できず「分類不能の関節炎（undifferentiated arthritis）」としか言いようがないのです。

この初期の関節炎患者の中に将来、本当に RA になる人や、そうでない人も混じっています。しかし RA の場合、「早期に治療着手して 3 ヶ月から 6 カ月以内に寛解、低活動度に持ち込まないと長期予後は圧倒的に悪くなる」のです。

つまり見切り発車で治療を開始しなければならないのです。

リウマチでは「拙速は巧遅に勝る」のです。

そこで「早期確定診断は無理」としても、何とかこの「分類不能の関節炎患者」から

RA らしい患者を抽出して即座の治療に着手しようというのが「2010 年 ACR, EULAR の関節リウマチ分類クライテリア、Classification Criteria」なわけです。

あくまでも Classification criteria (分類クライテリア) であって

Diagnostic criteria (診断クライテリア) ではないことに注意してください。

このクライテリアの感度は 82%、特異度 61%です。

初期 RA では「早期診断、治療により 90%の患者で進行を抑えられます」ので、できる限り早く RA と認識することが重要なのです。

「2010 年 ACR, EULAR の関節リウマチ 分類クライテリア」は、  
「1 関節以上で滑膜炎があり RA 以外で説明ができない」なら適応開始です。  
わずか1 関節からですよ！！ この分類クライテリアを下記に掲げます。  
この分類クライテリアを見ると特に「手指、足趾の小関節炎と血清検査の配点が大きい」ことに気付きます。大関節の配点が少ないのです。

### 【American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism Classification Criteria (分類クライテリア！)】

合計 6 点以上で RA ありと分類 (感度 82%、特異度 61%)

#### 関節分布 (0-5 点)

- ・ 1 大関節 0 点
- ・ 2-10 大関節 1 点
- ・ 1-3 小関節 (大関節除く) 2 点
- ・ 4-10 小関節 (大関節除く) 3 点
- ・ 10 関節以上 (小関節 1 以上) 5 点

#### 血清検査 (0-3 点)

- ・ RF 陰性かつ抗 CCP 抗体陰性 0 点
- ・ RF 低値または抗 CCP 抗体低値 2 点
- ・ RF 高値または抗 CCP 抗体高値 3 点

#### 症状持続期間 (0-1 点)

- ・ 6 週未満 0 点
- ・ 6 週以上 1 点

#### 急性相反応物質 (0-1 点)

- ・ CRP 正常かつ ESR 正常 0 点
- ・ CRP 異常または ESR 異常 1 点

9. 抗 CCP 抗体のみ陽性時、発症に 5-10 年、抗 CCP、RF、CRP 増加時は数ヶ月。

上記の分類クライテリアを見ると特に「手指、足趾の小関節炎と血清検査の配点が大きい」ことに気付きます。

RA では発症 1 年から 10 年前に自己抗体が出来ておりこの時期を「pre-RA」といいます。



へーと思ったのは、抗 CCP 抗体のみ陽性の場合発症までに 5-10 年かかりますが、抗 CCP 抗体と RF、CRP が増加している時は数ヶ月以内に発症するとのこと。3 つとも陽性だったらあわてなければなりません。

1 0. 治療は目標値 (treat to target) 定め 3 ヶ月で 50%、6 ヶ月で寛解・低活動目指す。

リウマチ治療は、外来でただ「調子はいかがですか？」と聞くのではなく、毎回、定量的評価 (SDAI、CDAI) を行い目標値 (target) を 3 ヶ月で 50%以下、6 ヶ月で寛解あるいは低活動度を目指します。これを「treat to target」と言います。電子カルテに SDAI を入れておけば簡単です。

小生の次男が小学校の頃、「テストどうだった？」と聞くと常に「うん、まあまあ (全くできなかったの婉曲的表現)」の返事でした。この次男は、日記は前日に仕上げてしまうわ、スケッチは前を見て後ろの景色を描く、自己評価は全て二重丸をつけるという具合で、なかなかの大物でした。このように主観的評価は当てになりません。

RA の治療目標は寛解 (remission)か、低活動度 (low disease activity)です。疾患活動性のフォローは日常的に関節数を含む複合的方法 (composite measure)で評価すべきだそうです。具体的には SDAI、CDAI を使います。関節数を含まぬ方法はいい加減なのでやめておけとのこと。

1 1. 外来で RA 疾患活動性は SDAI、CDAI で記載せよ。

ACR (American College of Rheumatology)、EULAR (European League against Rheumatism)ではリウマチのフォローには特に SDAI、CDAI を勧めています。これは炎症の消退とよく関連します。他の評価法 (DAS-28 など) では寛解と出ても実は低活動度のことがあるそうです。SDAI、CDAI は以下の通りです。電子カルテに入れておきましょう。この二つの違いは SDAI は CRP が入りますが、CDAI には入らないだけです。

**【SDAI : Simplified Disease Activity Index : 下記 5 項目の合計】**

(寛解 3.3 以下、低活動度 3.3-11 以下、中等度 11 から 26 以下、高度 >26)

- ・ 圧痛関節数 (計 28)
- ・ 腫脹関節数 (計 28)
- ・ 患者が見た健康度 (10 cmのうち何cm)
- ・ 医師が見た健康度 (10 cmのうち何cm)
- ・ CRP (mg/dl)

【CDAI : Clinical Disease Activity Index : 下記 4 項目の合計。CRP が入らない】  
(寛解 2.8 以下、低活動度 2.8-10 以下、中等度 10 から 22 以下、高度 >22)

- ・ 圧痛関節数 (計 28)
- ・ 腫脹関節数 (計 28)
- ・ 患者が見た健康度 (VAS : 10 cmのうち何cm)
- ・ 医師が見た健康度 (VAS : 10 cmのうち何cm)

ただ医師が見た健康度を VAS (visual analog scale) で言うってのは、難しいなあといつも思います。小生は医師が見た健康度は、患者さんが言った健康度と同じ点数にしております。なお VAS は最高に良いが 0、最悪が 10 です。

計測と言えば先月、小生夏休みを取り家内とロンドンに行きました。  
ロンドン郊外のグリニッジ天文台 (Greenwich Royal Observatory) を見学しました。  
敷地内に子午線つまり経度 0 度 0 分 0 秒のライン (prime meridian、本初子午線) が引いてあります。小生もこの線を跨いで写真を撮ってきました。  
皆、この線上でジャンプしたりして SNS に上げています。  
また 00°00' 00" prime meridian of the world (世界の本初子午線) と書いた T シャツも買ってきました (ちょっと嬉しい)。

この天文台は 1675 年に建てられましたが、ただ興味本位で惑星や恒星を観測していたのではなく航海の際、船の位置を知る方法を確認するための施設でした。  
世界中と交易していた大英帝国にとって航海中、船の正確な位置を知ることは死活問題でした。

緯度(latitude)は北極星 (Polaris) の高度を観測すれば簡単にわかります。  
ところが経度(longitude)を知る方法がわからなかったのです。  
経度問題を解決するため、この天文台が建てられ、またこの解決には高額の高懸賞金が懸けられました。

小生の父は満州で教員をしていたのですが終戦後ソビエトに抑留されました。  
行く先は全く知らされず 1 カ月近く汽車に乗って着いたのは湖岸の銅山でした。  
たまたま岩波文庫のアジア史の本を持っていて巻末にソビエト、ヨーロッパの地図がありました。北極星の角度を測ってみたところ 45 度 +  $\alpha$  でした。  
これからおそらくこの湖がバルハシ湖と見当がついたとのことでした。  
経度は無論わかりません。その後、持参した本は全て没収されました。

小生が小さかった頃、父はよくハイキングに連れて行ってくれましたが、時計から方位を求める方法を教えてくれました。  
今でも海外で街中を歩いて方角がわからなくなった時、役立っています。

時計の短針を太陽に向けると短針と 12 時の中間が南北方向になります。地球は 24 時間で 1 周しますが時計の短針は 2 周するからです。12 時に太陽が南中すると考えます。

地球は 24 時間で 360 度回転しますから、経度 15 度が 1 時間の差になります。経度 (longitude) を知るには正確な時計と天文観測データが必要でした。このグリニッジ天文台で、夜な夜な南中する星とそのロンドンでの時刻を正確に確定したのです。世界の海で南中する星の時刻を確定すればロンドンとの時間差から経度が計算できます。

当時、正確な振り子時計はありました。しかし揺れる船上では振り子は不規則な揺れとなり時刻が測定できないのです。やがて正確な Chronometer (時計)が開発され、初めて経度問題が解決されたのです。

以前、千葉県佐原の伊能忠敬記念館を見学しました。伊能忠敬は幕府の命を受け日本全国を測量して歩き海岸線地図を 1821 年に完成させました。大日本沿海輿地 (よち、大地のこと) 全図と言います。

測量で距離測定は 18m の鉄の鎖を使用して計測しました。驚いたのは、坂を上る時はその坂の角度を測り、実際の距離はそのコサイン (余弦) を計算して平面地図にしているのです。地面経緯表と言って三角関数、コサインの早見一覧表を持っていたのです。また岬などの各地点から富士山や天城山等の方位角度を正確に測りその交点から現在地の正確な位置を割り出しています。伊能忠敬の原図を見るとあちこちの岬から天城山や富士山に無数の赤い細線が引かれています。

緯度は北極星の高度で簡単にわかりますが経度の確定には忠敬も随分悩んだようです。経度を調べるのに、月食の開始時刻を下田と江戸で同時に測定することを考えつきました。しかし月食は年に何度もありませんし曇ったり雨の日もあります。晴天で月食という千載一遇のわずかな機会をとらえて計測したのです。

1 日 24 時間を 10000 分 (ぶ) とした時、下田と江戸とで 35 分 (ぶ) 81 の時間差があったことから、 $X/35 \text{ 分 } 81 = 360/10000 \text{ 分}$  の式より、江戸と下田の経度差は 1 度 1892 即ち 1 度 17 分と計算しました。望遠鏡で月を見ながら月食開始時刻を測定したのでしょう。

しかしそれでも時計がそれほど正確でなかったため伊能忠敬の地図に、現在の人工衛星からの地図を重ねると緯度は正確ですが、経度はわずかにずれています。伊能忠敬の地図は大正時代まで帝国陸軍測量部地図として利用されていました。またこの地図は江戸時代、シーボルトが海外に持ち出そうとしてシーボルトは日本から追放されました。

先日、「ペリー提督日本遠征記」を読んでいたら、江戸湾航行中、ペリーがこのシーボルトの地図の写しを参考にしているのには大変驚きました。実際にこの地図が海外に漏れていたとは知りませんでした。シーボルト事件は未遂に終わったとばかり小生思っていました。確かに日本の国防上、大きな問題だったわけです。

ペリーは下田、横浜、函館を訪れてこんなことを言っています。

「実際のおよび機械的技術において日本人は非常に器用であることがわかる。・・彼らの完璧な手工技術は驚くべきものである。・・ひとたび文明世界の過去および現代の知識を習得したならば、日本人は将来の機械技術上の成功をめざす競争において強力な相手になるだろう」  
下田では日本人は特に米国の医学書、科学書を欲しがったとのことでした。

また下田では夜、吉田松陰と金子重之助が死罪覚悟で、小舟で密かにペリーのポーハタン号を訪ねます。

世界を旅して見聞したいと言うのです。二人が教養ある日本人であることは一目でわかります。しかしペリーは日本との関係が悪化することを恐れて申し出を断り2人は失意のうちに海岸に戻り逮捕され結局、死罪となります。

ペリーは「日本人は間違いなく探求心のある国民であり・・あの不運な2人の行動は同国人の特質であると思うし国民の激しい好奇心をこれほどよく表しているものはない。この日本人の性向を見れば、この興味深い国の前途はなんと可能性を秘めていることか。そして付言すれば、なんと有望であることか」と記しています。

幕末、ヘボン（Hepburn、ヘボン式ローマ字創始者）が幕府に頼まれて10人程の日本人に英語を教えました。生徒の中には大阪の適塾（適々斎塾）の卒業生も2人いました。彼らに英語のついでに足し算、引き算を教えようとしたところ、彼らは加減乗除どころか二次方程式まで完全に理解しており球面三角の研究までしていたのに仰天しています。

適塾はオランダ語塾ですがテキストは医学書、理工学書を使っていました。

蒸気機関、ファラデーの電気も理解していましたし豚の頭を解剖してそのあと皆で鍋料理にしたりしていました。

淀川に小舟を浮かべて七輪で馬の蹄からアンモニア発生実験などを行っていたのです。この悪臭には近所から苦情があったとのことでした。

福沢諭吉は適塾の塾頭でしたが欧米を視察した際、蒸気機関車等を見てもその構造は知っていたので少しも驚かなかったそうです。

適塾には手塚治虫の曾祖父、手塚良仙も在籍していて福翁自伝を読むと実名で出てきます。手塚は身持ちが悪く北新地の女郎屋に通っていたので、塾生が遊女の偽手紙を作り、手塚を誘い出して皆でとっちめ食事を奢らせたということです。これは手塚治虫の「陽だまりの樹」という漫画になっています。

1 2. 喫煙は肺内でアルギニンのシトルリン化起こしマクロファージ上 HLA-DR と結合、炎症起こす。

The Lancet、2009年2月21日号に関節リウマチの総説がありました。著者はスウェーデン、カロリンスカ研究所（ノーベル賞受賞者を決定するところ）の医師達です。抗 CCP (cyclic citrullinated peptide) 抗体陽性だとリウマチの予後は確実に悪くなります。

抗 CCP 陽性の RA に関する主な遺伝子は HLA DRB1 と PTPN22 (2005年発見) です。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 発症因子になると言うのです。一方、抗 CCP 抗体陰性者では喫煙はリスクになりません。

喫煙がいったい何を起こすのかというと、肺内蛋白でアルギニンがシトルリンに変化する citrullination を起こします。そして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 抗体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ていくというのです。

喫煙とリウマチとの関連を証明した有名な双子研究があります。この研究では双子のうち1人だけが RA である双子を何と 13組 26人集めたのです。13人のリウマチ患者のうち、12人が喫煙者だったというのです。喫煙は抗 CCP 抗体陽性者で確実なリウマチ発症リスク因子です。

RA に関与する環境リスク因子には喫煙の他に歯周炎 (periodontitis) があります。歯周炎で嫌気性菌、Porphyromonas gingivalis がアルギニンをシトルリン化してリウマチ発症を起こすと言うのです。ですからリウマチ予防に口腔衛生も重要なようです。また Lysine の carbamylation も同じようなことを起こすようです。

また初期 RA で胃腸の Prevotella species も RA との関与が疑われています。また EB virus で transcription factor EB nuclear antigen(EBNA2)は RA の遺伝子座に好んで結合し Epstein-Barr virus 感染との関連も示唆されるそうです。

HLA クラス II 抗原、例えば HLA-DRB1\*01、HLA-DRB1\*04 にはリウマチ発症に関わる共有エピトープ (shared epitope、共通アミノ酸配列) があります。T リンパ球への抗原提示に関わる領域の 5つのアミノ酸、QR(K)RAA です。

また遺伝子を介さぬ DNA methylation (メチル基 CH<sub>3</sub>-付加) や histone acetylation (アセチル基 CH<sub>3</sub>CO-付加)により炎症反応が促進されます。

このように遺伝子を介さぬ変化を epigenetic modification と言います。

Epigenetic とは遺伝子を越えたという意味です。

それでは JAMA 関節リウマチの診断と治療の最重要点 13 の怒涛の反復です。

- RA 初期治療に MTX+PSL 少量は、MTX+バイオ製剤と比べ遜色がない。
- JAK 阻害剤 (オリエン) +MTX は、ヒュミラ (TNF 阻害) +MTX より優れる。
- DMARDs は細分化され、cs、ts、bo、bs DMARDs に。
- バイオ製剤で結核再発しないのはリツキソ (国内 RA 未承認) と、おそらくオリエン。
- 治療は MTX+PSL 低用量で開始、だめなら MTX+バイオまたは JAK 阻害剤。
  
- MTX に他の cs DMARDs 併用の意味はない。
- MTX+PSL 効なく自己抗体(+)  
・ 初期から関節破壊  
・ 高活動ではバイオか JAK を。
- 全 csDMARDs 禁忌なら IL-6R 抗体 (アケムラ、ケブザラ) か JAK 阻害剤「単独」を。
- RA の診断クライテリアなんてない。あるのは分類クライテリア！
- 抗 CCP のみ陽性時、発症に 5-10 年、抗 CCP,RF,CRP 増加時は数ヶ月で発症。
  
- 治療は「treat to target」定め 3 ヶ月で活動度 50%、6 ヶ月で寛解・低活動目指す。
- 外来で RA 疾患活動性は SDAI、CDAI で記載せよ。
- 喫煙は肺内蛋白でアルギニンのシトルリン化起こしマクロファージ上 HLA-DR と結合、炎症起こす。