

2010 リウマチ最新情報 (2010 中之島リウマチセミナー 最重要点)

2010.12.25/26 @大阪中之島

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

今年も大阪中之島で第 22 回リウマチセミナーが開催されました。

1 年間のリウマチ学の進歩を短時間(10 分から 15 分)で総勢 30 人の先生方が網羅、ブリーフィングしてくれるという我々にとっては誠にありがたいセミナーです。

TFC の中西先生、桜井先生、大西先生にもお会いしました。

こんなセミナーを循環器、呼吸器などでもやってくれとありがたいよねと話しました。

大阪国際会議場が会場だったので隣のリーガロイヤルホテルに泊まったのですが、12 月 24 日夜 10 時 30 分に到着したところ、フロント前に何と 50 人も列を作っており全員が若いカップルでした。クリスマスイブにおっさん一人で宿泊というのは小生一人だけでみじめでした。

今回、興奮したのはリウマチ病因の解明が、いよいよ本丸に迫ってきたなあということです。以前、The Lancet, Feb21, 2009 に関節リウマチの大興奮のセミナーがありました。

RA で抗 CCP 抗体陽性の場合、予後は確実に悪くなりますが、抗 CCP 抗体は RA 因子とは何の関係もない物質で数年前まで一体何なのかわかりませんでした。この抗 CCP 抗体陽性者が喫煙した場合、喫煙は強い RA 発症因子になります。一方、抗 CCP が陰性の場合、喫煙は RA 発症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 (Antigen presenting cell, マクロファージ) 上の HLA-DRB1 と結合し免疫複合体を作りこれが炎症を起こすというのです。

今回、中之島リウマチセミナーで教えていただいたのは、citrullination を起こす方法は、他にも大手、搦(から)め手いろいろあるらしく、例えば関節内では好中球が壊死すると好中球内の PADI4 (peptidyl arginine deiminase4: シトルリン化酵素の一つ) が放出されて蛋白がシトルリン化しこれがリウマチを起こすらしいというのです。

また、口腔内では連鎖球菌などによる歯肉炎、口腔内感染症により口腔内のアルギニンがシトルリンに変化しこれがリウマチの発症原因になっている可能性があるそうです。

たぶん、citrullination を起こす antigen X は複数ありシトルリン化も様々な経路があるのでしょうか。

そして一度、アルギニンがシトルリンに変化すると HLA-DRB1 とともにリウマチを発症するのです。

セミナーというといつも島原半島の有家にあったセミノリオ（神学校）、滋賀県安土城下にあったセミノリオを思い出します。

セミナーは神学校が語源です。いずれも家族旅行で行きました。

戦国時代、有家の神学校では朝 4 時半起床し、1 日 10 時間の授業がありました。課目はラテン語、ポルトガル語、音楽（ギター、オルガンなど）です。

戦国時代に侍がギターやオルガンを弾いていたのです！

天正少年使節はこの卒業生です。彼らはローマ、ベネチアも訪れています。

以前、ベネチアのムラノ島へ行ったとき、少年使節がこのガラス工場を見学していたのを知り深く感動しました。ムラノ島には今もガラス工場があります。ついガラス細工を買ってきてしまいました。

織田信長の安土城下にもセミノリオ跡がありました。

安土へ行った時、寄りましたが跡だけで何も残っていませんでした。

天守閣近くに森蘭丸居宅跡の立て札があり感動しました。

リウマチ治療としては 2010 年 10 月について国内で T 細胞阻止剤の abatacept（オレンシア）が発売されました。

The Lancet のセミナーによると、リウマチ治療で決定的に重要なのは一刻も早く DMARDs（リウマトレックス、アザルフィジン、アラバなど）を開始することです。プレドニン少量併用も可です。

NSAIDs で粘ってはなりません。NSAIDs では骨破壊を阻止できないのです。

今回、2010 の新しいリウマチ診断基準は、RA を確実に診断するというよりも、DMARDs の適応例を早期に拾い出すためのものだそうです。

6 点以上で RA 確定ですが注意すべきは、大関節の疼痛、腫脹はいくつ腫脹していても 1 点にしかならず小関節腫脹が重要視されている点です。また、リウマチ因子か抗 CCP 抗体の高値が 3 点と重み付けがされています。

2, 3 カ月の DMARDs で効果がなければ DMARDs を変えるか、併用、あるいは TNF α 阻害剤（レミケード、エンブレル、ヒュミラ）+ MTX

(リウマトレックス)とします。
これで骨破壊はほぼ完全に阻止されます。
効果がいまひとつなら TNF α 阻害剤の種類を変えてみます。

これでもだめなら the Lancet によると、B 細胞阻害剤 (リツキサソ) か T 細胞阻害剤 (オレンシア) を使用するのです。
オレンシアの有効性は TNF α 阻害剤と同等とのこと。
オレンシアは TNF α 阻害剤とは作用機序が全く異なりますので、
我々は新たな武器を手にしたことになります。

また TNF α 阻害剤 + MTX で TNF α 阻害剤を中止できる「バイオフィリー」
症例が出てきました。DAS28 が 3.2 以下で 24 週にわたり継続した症例で
、レミケード (infliximab) 休薬した患者の 55% が 1 年後も寛解を維持できたとのこと。
一方、エンブレル (etanercept) はバイオフィリーになりにくいとのこと。
これは、レミケードは抗 TNF α 阻害剤で沸騰した湯の火を根本から消しますが、
エンブレルは TNF α 受容体拮抗剤なので、沸騰した鍋に蓋をするような
ものだからかなとのこと。

なお、DAS28 で、腫脹関節の数をカウントしますが、以前から小生が
疑問に思っていたのは、炎症が治まって腫脹している関節をカウント
するのかどうかという点です。
志水リウマチ科の志水正敏先生のお答えでは、
「それはあなたがルールを決めればよい」とのこと。
カウントするならするで、ぶれなければ良いそうです。
カラードップラーで腫脹部の血流があるかを確認しても良いだろうとのことでした。

昔、結核は不治の病でしたが薬物治療が出現し、激減していきました。
丁度今の RA 治療がそのような変革期なんだろうなあと思います。
まさに我々は時代を目撃しているのです。

また今回、感動したことの一つは、炎症性斜頸の病態が解明されたことです。
数ヶ月前もナースの子供さんが炎症性斜頸で来られ、カロナールで
1 週間ほどで軽快しました。今まで、小児の炎症性斜頸の原因は
環軸椎回旋性亜脱臼とされてきました。

2009 年にロシアのドクターが炎症性斜頸 10 例の MRI を発表し、
全例に C2/3 または C3/4 椎間板の片側最外側 (Luschka 関節、uncovertebral joint)
に高輝度領域が見られたというのです。
出現側は常に痛みのある側に一致し、治癒後の MRI に異常はなかったそうです。。

筆者らは睡眠中の頸椎位置で Luschka 関節内の滑膜組織が絞扼されて炎症がおこると推測しています。結局、環軸椎回旋性亜脱臼は、疼痛で起こった二次的なものだったというわけです。

下に大阪大学運動器バイオマテリアル科の頸椎の動画があります。

http://www.ort-biomaterial.med.osaka-u.ac.jp/research2_movie1.html

(頸椎 3 次元 CT 動画)

http://www.ort-biomaterial.med.osaka-u.ac.jp/research2_movie2.html

(環軸椎 3 次元 CT 動画)

この驚異の頸椎回旋の 3 次元 CT 動画をご覧ください。

今まで誰もこんな動画は見たことがなかったのです。

環軸椎が回旋する時、上下方向にも動くんだというのはこれを見て知りました。炎症性斜頸では環軸椎が回旋した位置で固定しているのを環軸椎回旋性亜脱臼としていたわけです。

今後、炎症性斜頸を見たら MRI 冠状面で Luschka 関節の炎症を確認してみようと思いました。

また新しい疾患概念として Femoroacetabular impingement (FAI) が出てきました。これは股関節屈曲時に寛骨臼と大腿骨近位部が衝突 (impingement) することです。股関節を屈曲内転内旋で疼痛が誘発されず (impingement test) が二つのメカニズムがあります。詳しくは下記の本文をご覧ください。股関節屈曲で疼痛を訴えるとき、この Femoroacetabular impingement を念頭に置く必要があります。

以下に 2010 中之島リウマチセミナー最重要点をまとめます。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

1 . 2010 ACR/EULAR の関節リウマチ診断基準

今回のリウマチ診断基準は「リウマチ診断確定」というよりも DMARDs が
必要な病態を早期にとらえることが目的である。加算して6点以上でリウマチ確定である。
以前のリウマチ診断基準では「関節破壊」が入っていたが、破壊があったのでは
すでに治療は手遅れなのでこれは除外された。

まず診断の大前提として「少なくとも1関節以上に明らかな臨床的滑膜炎（腫脹）
があり、また他疾患でうまく説明できない滑膜炎である」ことが重要である。
膝や肩のような大関節はいくつ腫脹していても1点であり、とくに小関節が
重要視されている。ただし、DIP、第1CMC、第1MTP関節はカウントしない。
また血清学的検査（RA因子または抗CCP抗体）高値陽性は3点と重み付けがなされている。

.....

2010 ACR/EULAR の関節リウマチ診断基準

大前提

- . 1関節以上に明らかな臨床的滑膜炎（腫脹）がある患者。
- . 他疾患でより良い説明が出来ない滑膜炎（除外診断を要する）である。

点数付けする項目

A. 関節病変（診察時の腫脹または圧痛）

大関節 1ヶ所	0
大関節 2 から 10 か所	1
小関節 1 から 3 か所（大関節の有無を問わない）	2
小関節 4 から 10 か所（大関節の有無を問わない）	3
11 関節以上（少なくとも1関節は小関節）	5

B. 血清学的検査

RA因子、抗CCP抗体ともに陰性	0
どちらかが陽性だが低値	2
少なくとも1方が高値陽性	3

C. 急性期反応

CRP、血沈ともに正常値	0
少なくとも一方が異常値	1

D. 症状持続期間

6 週間未満	0
6 週間以上	1

2 . リウマチの病因、抗シトルリン蛋白抗体（抗 CCP）

膠原組織は消化管や泌尿器と異なり排泄経路がなく、代謝物の排泄には血管、マクロファージ、リンパ管が必要である。組織壊死を排除しようとするとき自己免疫疾患を起こしやすくなる。

抗 CCP 抗体（ACPA：アクパ、Anti-citrullinated peptide antibody）はアルギニンがシトルリンに変化した自己蛋白に対する自己抗体で RF より疾患特異性に優れ RA での感度は RF と同等の 80%、特異度は 98% である。ACPA 陽性で 80 から 90% で 1 年以内に RA を発症する。

連鎖球菌などによる歯肉炎、口腔内感染症により口腔内のアルギニンがシトルリンに変化しこれがリウマチの発症原因になっている可能性がある。

関節内では好中球が壊死すると好中球内の

PADI4 (peptidyl arginine deiminase4: シトルリン化酵素の一つ) が放出されて蛋白がシトルリン化しこれがリウマチを起こす可能性がある。

3 . 炎症性斜頸

炎症性斜頸は小児で良く見られる突発性の斜頸である。小鳥のように頸を疼痛側へ傾け顔を反対側へ向け (cock robin position)、従来、環軸椎回旋性亜脱臼 (atlantoaxial rotator subluxation) とされてきた。

2009 年、Saint Petersburg の State Pediatric Medical Academy

小児脊椎外科講座の Gubin らは、この疾患で入院した 10 人の小児 (5 歳から 14 歳) の頸椎 MRI 検査を発症後 12 時間以内に行った。

その結果、全例に C2/3 または C3/4 椎間板の片側最外側 (Luschka 関節、uncovertebral joint) に高輝度領域を発見した。

出現側は常に痛みのある側に一致し、寛解後の MRI に異常はなかった。

筆者らは睡眠中の頸椎位置で Luschka 関節内の滑膜組織が絞扼されて

炎症がおこる推測している。環軸椎回旋性亜脱臼は疼痛で起こった二次的なものとしている。

4 . 人工膝関節

人工膝関節の動態解析では、大腿骨コンポーネントが J 型のカーブのものは円形カーブのもの (single radius) に比し前後方向の動きが大きく loosening が多い。

5 . RA と B 型肝炎

HBs 抗原陰性で HBs 抗体陽性または HBc 抗体陽性の患者は B 型肝炎の既感染とされてきた。しかしこのような患者で免疫抑制剤 (MTX、TNF 阻害剤など) を使用するとウイルスが再活性化され de novo B 型肝炎を発症し劇症化しやすく死亡率は 100% 近い。

従って免疫抑制剤使用時は必ず事前に HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の測定が必要であり場合によっては血中 HBV DNA 定量も行うべきである。

一方、HCV 抗体陽性は問題ないが、MTX 投与そのものが HCV 肝炎ウイルス陽性者では禁忌に近い扱いとなっている。

6 . Femoroacetabular impingement (FAI)

股関節屈曲時に寛骨臼と大腿骨近位部が衝突 (impingement) すること。股関節を屈曲内転内旋で疼痛が誘発される (impingement test) が二つのメカニズムがある。

大腿骨頸部が前方に突出している Cam type (大腿骨頸部のピストルグリップ変形または bump の存在) では、突出した部分が寛骨臼の関節唇に衝突する。CT でこの突出がわかる。治療は突出部を削る。

一方、寛骨臼が深い場合を Pincer type といい、深すぎるために寛骨臼辺縁が大腿骨頸部に接触して疼痛を起こす。またこの場合、股関節単純 X 線で臼蓋後縁が前縁より下に見える cross-over sign が見られる。

Pincer type の治療は臼蓋辺縁を削り関節唇を再縫着する。

7 . RA での生物学的製剤からの離脱

レミケード (infliximab) 使用により DAS28 が 3.2 以下が 24 週にわたり継続した症例で、レミケードを休薬 (バイオフリー) とする RRR 試験が 28 施設参加により行われた。その結果、RA 罹病期間平均 4.8 年でレミケード休薬した患者の 55% が 1 年後も寛解を維持できた。DAS28 が 2.225 より低ければ 71% の患者が寛解を維持できた (ROC 解析) 。エンブレルはバイオフリーになりにくい。

8 . クローン病

クローン病ではアザチオプリンや 6 MP が使用されてきたが、レミケード (infliximab) も有効であり 2002 年より利用可能となり約 30% の患者で使用されている。。2010 年よりヒュミラ (adalimumab) も使用可能となった。

7 . 仙腸関節病変

仙腸関節病変でも SLR 陽性になる。この場合の鑑別として Bragard test (下肢挙上したまま足関節背屈) で疼痛が増強すれば坐骨神経痛、疼痛増強がなければ仙腸関節病変と判断。また仙腸関節病変では患者に痛むところを一本指で指させるとよい。後上腸骨棘付近を指さず (one finger test) 。

8 . 橈頭骨遠位端骨折

罹病率は鳥取で 10 万人対 140.3 件、佐渡で 10 万人対 108.6 件であった。

全骨折の 6 分の 1 である。

1895 年にレントゲンが発見されるまでは脱臼と思われていた。

ヒポクラテスは「手関節は内側または外側のいずれかの方向に脱臼するが多くの場合は内側である (橈側偏位) 」と述べている。

フランス語では Pouteau-Colles fracture と呼ばれる。

スミス骨折は Goyrand-Smith fracture という。

橈骨遠位端はもともと掌側に傾いているが平均 11 度 (1 度から 20 度) である。整復位置は掌屈尺屈回内であるが、整復後ギプス固定は背屈位に固定する方法もある (遠位骨片を molding して掌側へ押し込むが手関節自体は背屈位固定) 。手術は掌側にロッキングプレートを当てる方法が主流。背側だと伸筋腱が断裂する。

9 . 骨粗鬆症のビスフォスフォネートはいつまで続けるか。

ビス剤投与で破骨細胞が抑制され骨の microfracture (ひび割れ) が生じ、悪玉コラーゲン架橋である AGE (advanced glycation endproduct) の蓄積が起こり骨の脆弱化が起こる。ビス剤投与 7 年から 10 年で骨脆弱性が起こる。ビス剤を中止して PTH (フォルテオ) に替えるのも良いかも。

10 . T 細胞を標的とする abatacept(オレンシア)

T 細胞を標的とするオレンシア (abatacept) が 2010 年 9 月に発売され RA 治療の選択肢が広がった。MTX (リウマトレックス) と TNF α 阻害剤 (レミケード、エンブレル、ヒュミラ) で RA の 3 割は臨床的寛解に至る。Abatacept (オレンシア) により RA 中等度活動性患者の 6 割、高度活動性患者の 25% が低活動性になった。TNF α を 3 カ月使用して反応が見られないとき abatacept (オレンシア) 使用を考える。

オレンシアとレミケードとの head to head (ガチンコ) トライアルではファーストチョイスとしてオレンシアを使用してもレミケードと同程度の効果があった。オレンシアは抗体ではなく融合蛋白 (fusion protein) なので抗体ができにくいかも。感染症は 2.48% でみられリンパ腫などの悪性腫瘍増加は 5 年間ではみられなかった。

RA 発症 2 年未満のリウマトレックス (MTX) 未使用群患者で MTX とオレンシアをファーストチョイスとして使用した場合、プラセボ + MTX 群で 26.9% 寛解、オレンシア + MTX で 46.1% が寛解した。また早期オレンシア使用で抗 CCP 陰性となる患者がいた。

T 細胞活性化には抗原提示細胞 (APC) 上の主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) と T 細胞受容体 (TCR) の結合による第 1 シグナルが必要だが、これだけでは不十分で、抗原提示細胞上の CD80/CD86 と T 細胞上の CD28 の結合による共刺激 (第 2 シグナル) が必要である。

Abatacept は抗原提示細胞の CD80/CD86 に結合して T 細胞との結合を妨げる。