

関節リウマチ（セミナー） The Lancet, Sept.25, 2010

著者： Prof. David L Scott, 王立ロンドン医学校リウマチ科、英国
Prof. Frederick Wolfe, カンザス医科大学、国立リウマチ病データバンク、米国
Prof. Tom WJ Huizinga, ライデン大学リウマチ科、オランダ

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

The Lancet の 2010 年 9 月 25 日号にまた関節リウマチのセミナーがありました。
2009 年 2 月 21 号にも関節リウマチのセミナーがあったばかりなので、
この辺の進歩が著しい為かなあと思いました。
時代遅れにならぬようまとめてみました。
現在、世界最新の RA の総説です！

著者の一人はオランダ、ライデン大学のリウマチ科教授です。
ライデン大学と言えば、幕末に榎本武揚（オランダ海軍兵学校に留学）
と共にオランダ留学した西周（にしあまね）が 4 年間留学した大学です。
彼はライデン大学で自然法、国際公法、経済、統計を学び、数多くの
学術用語を造り出しました。
哲学、総合、分解、知覚、感覚、主観、客観、帰納、演繹などは
全て彼の造語です。総合医なんて言葉は西周がいなければなかったのです。

<http://www.ndl.go.jp/nichiran/data/L/031/031-0011.html>

（写真：前列右端が西周、後列真ん中が榎本武揚）

以前、札幌にお招き頂いた時、足を伸ばして函館五稜郭を訪ねました。
榎本武揚や新撰組の土方歳三はここにいたのかあと感動しました。
土方歳三のお墓もお参りしてきました。
京都壬生の新撰組屯所も見学していたので、土方歳三の移動距離の大きさ
にも驚きました。
榎本武揚は維新後、明治政府に取り立てられ逓信省初代長官になりました。
郵便マークの「〒」は彼が考案したものです（テイシン省の〒）。

札幌で北海道大学附属植物園を訪ねたのですが、園内に北方民族（アイヌ）
植物標本園のコーナーがありました。
様々な植物が植えられアイヌとの関わりの説明文が書いてあります。
その中で仰天したのは熊笹の説明です。
アイヌの子供は、熊笹で舟を作って川に浮かべて遊ぶと言うのです。
小生も、小さい頃、同じことをやったことがありました。

縄文時代人はアイヌ民族とされています。

この舟遊びって、縄文時代に遡る古い遊びだったのかと、深く感動しました。
なお、チャンバラのチャンって、アイヌ語の刀だそうです。

喫煙が RA の主要リスクであることはほぼ確立されたようです。

抗 CCP 抗体陽性かつ HLA-DRB1 陽性者が喫煙すると RA を発症します。

RA の抗原は citrullination (アルギニンがシトルリンに変化) により生じ、シトルリンと HLA の免疫複合体に対し抗体が産生されます。

RA の診断は ACR/EULAR 2010 Criteria を用います。

2010 クライテリアは関節炎の数、血清検査、CRP、ESR、期間で決定します。

詳細は以下の本文をご覧ください。

X 線上、骨 erosion は二つあれば RA

RA の他覚的評価は DAS28 (Disease Activity Score) で行い点数化します。

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/imed3/lab_2/page4/page4-4.html

(CRP を用いた DAS28 計算サイト)

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/imed3/lab_2/page4/page4-6.html

(ESR を用いた DAS28 計算サイト)

DAS28 の計算はレミケードやエンブレルを処方すると製薬会社が DAS28 計算機をくれます。

小生としては製薬会社との癒着に抵抗があるのですが楽ちんなので後ろめたさを感じつつ、この計算機を使っています。

RA の患者の自覚的評価は HAQ (Health Assessment Questionnaire) で行います。

<http://web.kanazawa-u.ac.jp/~med24/SSc/pamphret/pdf/HAQ.pdf>

(HAQ 表)

よく使われる DMARDs はリウマトレックス、アザルフィジン、アラバです。

一番人気は無論、リウマトレックスです。

生物学的製剤は、まず TNF 阻止剤であり、レミケード、エンブレル、ヒュミラがあります。

これでダメならリツキサン (B 細胞阻止剤)、オレンシア (T 細胞阻止剤: 2010 年 9 月発売)、アクテムラ (IL6 リセプター抗体、日本で開発) などを用います。

米国で TNF 阻止剤の年間コストは一人当たり 122 万円 (14900 ドル) だそうです。
生物学的製剤は無論、費用対効果を考えねばなりません。
生物学的製剤を全く使用しないというのも間違いだし、患者全員に使うと
いうのもコスト面で無理です。

DMARDs と生物学的製剤は併用しますが、寛解に至れば生物学的製剤を中止
できる可能性があります。
また寛解に至ったら DMARDs はできるだけ単独にせよとのことです。
また寛解しても DMARD は継続すべきとのことです。

The Lancet セミナー「関節リウマチ」の最重要点は以下の 21 点です。
医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....
The Lancet セミナー「関節リウマチ」最重要点

- 1 . 喫煙は RA の主要なリスク因子である。
- 2 . RA は TNF の過剰産生、表出を起こす。
- 3 . 繊維芽細胞が軟骨を、破骨細胞が骨を破壊する。
- 4 . 抗 CCP 抗体は RA の感度、特異度高く予後不良因子である。
- 5 . RA の病因となる抗原は citrullination により形成される。

- 6 . Citrullination とはアルギニンがシトルリンに変化すること。
- 7 . シトルリンと HLA の免疫複合体に対し抗体が産生される。
- 8 . 抗 CCP 抗体陽性かつ HLA-DRB1 陽性者が喫煙すると RA を発症する。
- 9 . 2010RA クライテリアは関節炎の数、血清検査、CRP、ESR、期間で決定。
- 10 . 評価は他覚的には DAS28、自覚的には HAQ を用いる。

- 11 . X線で骨 erosion が 2 つあれば RA 診断には充分。
- 12 . よく使われる DMARDs はリウマトレックス (一番人気)、アザルフィジン、アラバ。
- 13 . 生物学的製剤は TNF 阻止剤、オレンシア、リツキサン、アクテムラ。
- 14 . TNF 阻止剤とはレミケード、エンブレル、ヒュミラ。
- 15 . ステロイドは短期使用とする。

- 16 . TNF 阻止剤の年間コストは 122 万円。
- 17 . 治療は DMARDs 単独、併用 (±ステロイド)、DMARD + 生物製剤など。
- 18 . 寛解したら DMARD は単独にすべき。
- 19 . 寛解で生物学的製剤中止できるかも。

20 . 生物学的製剤の費用効果問題は未解決。

21 . 過去、RA 患者の 5 から 15% は drug free の寛解に至っていた。

.....

関節リウマチ (セミナー) The Lancet, Sept.25, 2010

著者 : Prof. David L Scott, 王立ロンドン医学校リウマチ科、英国

Prof. Frederick Wolfe, カンザス医科大学、国立リウマチ病データバンク、米国

Prof. Tom WJ Huizinga, ライデン大学リウマチ科、オランダ

関節リウマチの特徴は、持続する滑膜炎、全身性炎症、自己抗体 (特に関節リウマチ因子と抗 CCP 抗体) である。関節リウマチ発症リスクの 50% は遺伝因子による。

喫煙は主要な環境因子である。

工業国では関節リウマチの罹患率は成人の 0.5 から 1.0% であり 1 年あたり 5 人から 50 人/10 万人の発症である。女性と老人に多い。

治療なしでは関節破壊、QOL 低下、心血管疾患などの合併症を起こす。

DMARDs は治療の鍵であり滑膜炎、全身性炎症などを減らし機能を改善する。

代表的 DMARD はメソトレキセートであり他の DMARDs と併用することもある。TNF 阻剤は最初に開発された生物学的製剤であり次いで abatacept、rituximab、tocilizumab が市場に出たが易感染性、高コストが足かせとなる。

短期集中治療による長期寛解がゴールである。

1 . Introduction

関節リウマチのルーツは 19 世紀であり 20 世紀へと続いた。

関節リウマチの名は 1850 年代に使われた。Classification criteria はつい 50 年前に作られたものである。

TNF 阻剤やその他の生物学的製剤はいわゆる治療革命の先駆けとなった。

1950 年代、結核が化学療法により治癒可能となった歴史に比せられよう。

2 . 病態生理

関節リウマチはいくつかの疾患サブセットを包含する臨床症状と言えよう。

いくつかの炎症カスケードにより最終的に滑膜炎の炎症と関節の骨、軟骨破壊を起こす。

キーとなる炎症カスケードは TNF の過剰産生と過剰表出であり滑膜炎の炎症と

関節破壊を起こす。TNF 過剰産生の原因は T および B リンパ球、滑膜様繊維芽細胞、マクロファージなどの間の相互反応である。

これにより Interleukin 6 などのサイトカインが放出され炎症、関節破壊を起こす。

その他、interleukin 1 などの proinflammatory cytokines は JIA(Juvenile idiopathic arthritis)や成人 Still 病で働く。

RA で侵されるのは滑膜細胞と軟骨細胞である。

滑膜細胞は繊維芽様滑膜細胞とマクロファージ様滑膜細胞に分けられ、

マクロファージ様滑膜細胞から proinflammatory cytokine が放出される。

実験では繊維芽様滑膜細胞と軟骨を一緒にすると繊維芽細胞が軟骨を破壊する。

骨の erosion のキーとなるのは破骨細胞である。

破骨細胞の活動を阻止すると関節破壊は減少するが炎症は続く。

繊維芽様滑膜細胞は他の関節にも広がり polyarthritis の病因を暗示する。

マウスの RA モデルで少数の特殊 T 細胞を注入すると関節炎が軽減し、T 細胞が保護的であることを示す。

リウマチ因子は RA の古典的自己抗体である。IgM と IgA リウマチ因子は IgG の Fc fragment に対する抗体である。

ACPA(抗 CCP 抗体)は citrullinated peptide に対する抗体である。

ACPA 陽性だと RF も陽性のことが多い。

ACPA は RA の感度、特異度が高く進行性関節破壊を起こす予後不良因子である。

ACPA 陽性の場合、滑膜にはよりリンパ球が多く、ACPA 陰性の場合、線維化が多く厚い。

ACPA 陽性だと関節破壊が強く寛解率が低い。

リウマチ発症の 50%は遺伝因子による。30 以上の遺伝領域がリウマチに関係するが、現在 PTPN22、HLA 遺伝子以外は主要な働きがわかっていない。

しかし DNA の 2m に及ぶ長さの中でこれら 30 の遺伝領域は 2mm 以内の範囲に存在する。

現在、リウマチの原因となる抗原は citrullination (arginine が citrulline に変化) により形成されると考えられている。

この citrullination により抗原は HLA 対立遺伝子内の抗原決定基に接着し最終的にこれらに対し抗体が形成される。

リウマチ発症の遺伝因子は特に ACPA 陽性あるいは陰性に関係している。

リウマチ発症に関連する環境因子で最も研究されているのは喫煙であり

ACPA 陽性で HLA - DRB1 陽性の時発症する。

3 . リウマチの診断と分類

1987 年の ACR (American College of Rheumatology) はリウマチ初期の場合、感度と特異度が不良で初期治療が遅れた。

患者が RA を発症するかどうかの予測因子がいくつかある。

全身の炎症を示す急性期反応物質 (CRP) や持続する朝のこわばり、ACPA (抗 CCP 抗体) やリウマチ因子などの自己抗体である。

2010 年に ACR と EULAR (European League Against Rheumatism) は初期の関節炎に対し新しい分類クライテリアを発表した。

このクライテリアは 3 つの phase を経て開発された。

Phase 1 では、データからのアプローチを行い、初期関節炎患者でメソトレキセートを開始する因子とその重みづけを行った。

Phase 2 では、consensus に至るアプローチである。

匿名患者の要約から診断分類を決定した。

Phase 3 では、すべてのデータを統合し予測モデルの作成、確率のカットオフ値の決定を行った。

4 . ACR/EULAR 2010 Criteria

RA のカットポイントは 6 点以上

. 関節炎の数 (0 点から 5 点)

- 中、大関節 1 ヶ所 (0)
- 中、大関節 2 か所から 10 か所 (1)
- 小関節 1 ヶ所から 3 か所 (大関節は数えない) (2)
- 小関節 4 か所から 10 か所 (大関節は数えない) (3)
- 10 か所以上の関節 (最低 1 ヶ所の小関節) (5)

. 血清学的検査 (0 点から 3 点)

- RF 陰性、ACPA (抗 CCP 抗体) 陰性 (0)
- RF 低値、ACPA 低値 (2)
- RF 高値、ACPA 高値 (3)

. 急性相反応物質 (0 点から 3 点)

- CRP 正常、ESR 正常 (0)
- CRP 異常、ESR 異常 (1)

・ 症状持続期間

- 6 週未満 (0)
- 6 週以上 (1)

5 . 疫学

先進国での RA 罹患率は成人の 0.5 から 1.0%である。女性は男性の 3 倍多い。年齢とともに増加し 65 歳以上で最多でありホルモンが病因に関与していることを疑わせる。

北ヨーロッパ、北アメリカで多く西アフリカで少ない。これは遺伝因子、環境因子の関与を示唆する。

喫煙は環境因子の主たるものであり RA 発症を倍増するが ACPA (抗 CCP 抗体) 陽性患者に限られる。

その他の環境因子として、アルコール摂取、コーヒー摂取、ビタミン D の状態、経口避妊薬、貧困などがあるがこれらのエビデンスは弱い。

6 . 臨床アセスメント

RA の評価には主に関節の観察を行う。

標準的評価法は、足を除く 28 関節の圧痛、腫脹をカウントする。

ESR、CRP を測定する。

HAQ(Health Assessment Questionnaire)で患者自身に ADL を評価させる。

DAS28 (Disease Activity Score28) は、28 関節 (手、腕、膝) の腫脹、28 関節の圧痛、患者の全体的評価、ESR を加味して計算する。

DAS28 の計算には複雑な数式を用いるが単純化された変数も考案された。

これは 28 の圧痛関節数、腫脹関節数、医師と患者の全体的評価、CRP からなる。

ACR improvement criteria は、トライアルでの患者の変化を計測するものである。

関節カウント数の減少やいくつかの指標 (患者、医師の全体的評価、ESR、疼痛、HAQ) などである。20% (ACR20)、50% (ACR50)、70% (ACR70) と記載する。

X 線では典型的な骨 erosion が二つあれば診断には充分である。

最近、とくにエコーと MRI による画像診断に興味もたれている。

しかし読影者により解釈に違いが生じる。

しかしエコーで陰性であればその negative predictive value は高い。

RA の臨床的評価の最善の間隔は分かっていない。
初期 RA では数カ月毎、安定した RA なら一年ごとに行われている。

RA の治療ゴールのキーは、関節炎症がなく機能障害のない寛解である。

7 . 治療

治療に当たっては特に妊婦の場合、副作用が多いので注意が必要である。

a. 鎮痛剤、NSAIDs

鎮痛剤は疼痛を軽減し、NSAIDs は疼痛とこわばりを軽減する。
鎮痛剤のエビデンスはそこそこ (modest) だが議論の余地はない
(uncontroversial)NSAIDs の方がよく使われる。
NSAIDs は効果が限られ、長期的な効果もなく、消化管の副作用、
心臓毒性などから歴史的な第 1 選択治療薬としての座を失った。
胃保護のため PPI (proton-pump inhibitor) と共に投与すべきである。

b. DMARDs

DMARDs (Disease-modifying antirheumatic drugs) はリウマチ治療の主流である。
その多様な作用メカニズムはよくわかっていない。
DMARDs は関節腫脹、疼痛を改善し急性期反応相物質を減少させ関節破壊を
防ぎ機能を改善する。

Methotrexate が最も主要な DMARD であり、Sulfasalazine(アザルフィジン)、
leflunomide(アラバ)も広く使われている。

Hydroxychloroquine や Chroloquine も DMARDs 効果がある。
Gold と ciclosporin も DMARDs だが副作用のため使用は限られる。
DMARDs の併用も行われる。

Methotrexate+sulfasalazine+hydroxychloroquine の併用は triple therapy
と呼ばれる。

DMARDs の併用法は国によって異なり、ほとんど使用されない地域もある。

c. 生物学的製剤

TNF 阻止剤は最初に認可された生物学的製剤 (biological agents) であり、
次いで abatacept (オレンシア)、rituximab (リツキサン)、tocilizumab

(アクテムラ)が使われた。

これらは極めて効果的である。生物学的製剤はプラセボの効果が余りない RA 晩期で最も著明であり疾患初期では効果はあまりはっきりしない。

生物学的製剤は普通 methotrexate と併用される。当初、これは抗体産生を抑制するためであったが効果を増強するのかもしれない。

Leflunomide(アラバ)は methotrexate 生物学的製剤によっては週 2 回から月 1 回自己注射できる。その他の生物学的製剤は静注投与である。

生物学的製剤の副作用は局所の反応、感染があるが TNF 阻止剤による結核発生が重要である。

結核に対する胸部 X 線、ツ反、血液検査が必要である。B 型肝炎、C 型肝炎のスクリーニングも必要である。細菌感染、真菌感染、ウイルス感染のリスクがある。

脱髄、癌、リンパ腫のリスクもある。重症 RA ではリンパ腫のリスクが高まる。これら薬剤で RA 自体によるリンパ腫発生リスクが高まる確実な根拠はない。

d. Glucocorticoids

60 年以上前、RA 治療にステロイドが華々しく登場したがその後、その価値についてははっきりしなかった。

ステロイド短期使用で滑膜炎を減少させる。長期使用で関節破壊を減少させるが感染や骨粗鬆症を起こし、全体としての利益・不利益率は思わしくない。

ステロイド使用は特に二つの場合に有用である。

まず flare-ups に対しステロイド短期使用で急速に軽快させ、続いて作用オンセットの遅い DMARDs 治療を行う。ステロイドをこのように使えばリスクは少ない。

ステロイド関節内注入は個々の関節炎の鎮静化にも大変有用である。

8 . 治療パスウェイ (care pathway)

治療は、効果的かつ価格がお手頃 (effective and affordable) でなければならない。DMARDs は安価だが生物学的製剤は高価である。

しかし生物学的製剤を初期に使用すれば長期的コストを減少させるポテンシャルが大きい。

RA の重症化による身体障害は社会的コストを押し上げるが、生物学的製剤は

進行を止めることにより長期的にはコストを削減できる可能性がある。

TNF 阻止剤の年間コスト 14900 ドル (122 円) は費用効果が良いとする意見と逆の意見もある。生物学的製剤を全く投与しないのも支持できないし、かといって全員に投与することもコスト的に不可能である。

いわゆる「tight control」は寛解とするか疾患活動度を低く抑えることである。これは DMARD 単独、DMARDs 併用 (±ステロイド)、DMARD と生物学的製剤併用などで達成できる。モニターには DAS28 がよく使われる。

RA 治療の最初の DMARD は普通 methotrexate が使われる。RA と診断したら開始する。使用用量は最近増加している。副作用予防のため葉酸を投与する。Methotrexate が禁忌の場合は sulfasalazine や leflunomide(アラバ)が代替となる。多くの患者は methotrexate が有効であり結果も良好である。

活動性の高い RA には集中的な治療(intensive treatment)を要する。DMARDs のステップアップ法、併用法は最も保守的な治療 (conservative strategy) である。最初から methotrexate と生物学的製剤との併用は最も金がかかる。

同時に複数 DMARDs を併用するのはその中間的な治療であろう。DMARDs で十分に反応しない患者に早期から生物学的製剤を併用すると極めて効果的ではあるが費用効果 (cost-effectiveness) ははっきりしない。

寛解したら DMARD は単独にすべきである。初期リウマチで寛解すれば生物学的製剤は漸減するか中止されているが、中止が可能かどうかさらなる研究が必要である。DMARDs をすべて中止することはリウマチの再燃の可能性があり勧められない。中には再燃することなく methotrexate を中止できる患者もいる。どんな治療をしてもリウマチの活動度の高い患者は最終的には生物学的製剤が必要である。

既に確立した RA の治療目標は疾患活動性を最小限にすることである。これは DMARDs 単独あるいは生物学的製剤 (biological agents) との併用により達成される。再燃や活動性が続く場合は DMARDs の併用、ステロイド追加、生物学的製剤への変更、或いは併用を行う。代表的生物学的製剤は TNF 阻止剤であるが、

無効になるまであるいは副作用出現まで継続する。
この点は初期リウマチ治療とは異なる点である。

TNF 阻止剤が失敗した場合は、その他の生物学的製剤を用いる。
他の TNF 阻止剤或いは、他のクラス、即ち rituximab (リツキサン)、
abatacept (オレンシア)、tocilizumab (アクテムラ)である。

専門家によっては TNF 阻止剤で副作用が出た場合は他の TNF 阻止剤に替える。
無効だった場合は他の TNF 阻止剤は使用しない。

生物学的製剤は、漸減 (taper) 或いは中止できるのであろうか。
DMARDs と比して費用効果はどうかなどは未解決の問題である。

9 . 合併症

RA 患者の死亡は専ら心血管疾患、感染による。
RA 患者では心筋梗塞や脳卒中のリスクは増加する。
この増加は炎症による血管障害によるのかもしれない。
Methotrexate で心血管障害が減少するという報告もある。
RA でリンパ腫やリンパ増殖性悪性疾患、肺がん、黒色腫、その他皮膚がんの
リスクが多少増加する。

RA 患者の 30%位までは関節外症状、すなわち皮下結節、二次性シェーグレン、
間質性肺炎、pericarditis、胸膜炎、Felty s syndrome、アミロイドーシス、
血管炎などを起こす。
血管炎の頻度は低下している。

治療に付随する合併症としてはステロイドによる骨粗鬆症、白内障、ステロイド
や生物学的製剤による感染やメラノーマがある。

10 . 予防、今後の展望

喫煙を減らすことは RA 発症リスクを減少させる。
過去のコホート研究では RA 患者の 5 から 15%はドラッグフリーの寛解に至る。
今後必要とされるのは、初期リウマチ患者で集中的治療を必要とする患者の
拾い出しである。
また長期的治療より短期集中的治療による寛解導入も必要である。

.....

The Lancet セミナー「関節リウマチ」最重要点

- 1 . 喫煙は RA の主要なリスク因子である。
- 2 . RA は TNF の過剰産生、表出を起こす。
- 3 . 繊維芽細胞が軟骨を、破骨細胞が骨を破壊する。
- 4 . 抗 CCP 抗体は RA の感度、特異度高く予後不良因子である。
- 5 . RA の病因となる抗原は citrullination により形成される。

- 6 . Citrullination とはアルギニンがシトルリンに変化すること。
- 7 . シトルリンと HLA の免疫複合体に対し抗体が産生される。
- 8 . 抗 CCP 抗体陽性かつ HLA-DRB1 陽性者が喫煙すると RA を発症する。
- 9 . 2010RA クライテリアは関節炎の数、血清検査、CRP、ESR、期間で決定。
- 10 . 評価は他覚的には DAS28、自覚的には HAQ を用いる。

- 11 . X線で骨 erosion が 2 つあれば RA 診断には充分。
- 12 . よく使われる DMARDs はリウマトレックス (一番人気)、アザルフィジン、アラバ。
- 13 . 生物学的製剤は TNF 阻止剤、オレンシア、リツキサソ、アクテムラ。
- 14 . TNF 阻止剤とはレミケード、エンブレル、ヒュミラ。
- 15 . ステロイドは短期使用とする。

- 16 . TNF 阻止剤の年間コストは 122 万円。
- 17 . 治療は DMARDs 単独、併用 (±ステロイド)、DMARD + 生物製剤など。
- 18 . 寛解したら DMARD は単独にすべき。
- 19 . 寛解で生物学的製剤中止できるかも。
- 20 . 生物学的製剤の費用効果問題は未解決。
- 21 . 過去、RA 患者の 5 から 15% は drug free の寛解に至っていた。