

関節リウマチと未病社会

東京大学大学院医学系研究科
内科学専攻アレルギーリウマチ学
山本一彦

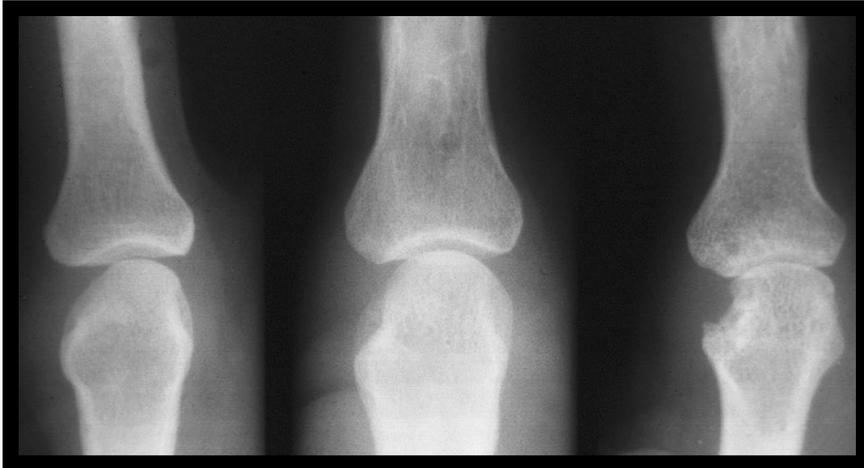
関節リウマチと未病社会

- 関節リウマチとは
- 早期関節リウマチの考え方
- 疾患感受性遺伝子と環境因子
- 発症を予防できるか？

関節リウマチと未病社会

- 関節リウマチとは
- 早期関節リウマチの考え方
- 疾患感受性遺伝子と環境因子
- 発症を予防できるか？

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA)とは



- 原因が不明の多発性関節炎を主体とする
進行性炎症性疾患
- 関節滑膜が主病変であり、滑膜の増殖から次第に周囲の軟骨、骨が侵され、関節の破壊と変形に至る。
- 皮下結節(リウマトイド結節)、血管炎、皮膚潰瘍、胸膜炎、肺線維症など、関節外の症状をきたすこともあり、全身性疾患である。

関節リウマチ(RA)の関節外病変



リウマトイド結節

皮膚血管炎:白血球破碎性血管炎

眼症状:上強膜炎、強膜炎

肺合併症:胸膜炎、間質性肺炎(UIP、BOOPなど)、
下気道病変、肺内リウマトイド結節

アミロイドーシス:消化管、腎、心

心病変:心外膜炎など

腎障害:薬剤性、IgA腎症など

神経症状:

- 1) 頸椎変形による脊髄障害、2) 腱滑膜炎による
圧迫性神経障害、3) 多発性単神経炎

関節リウマチに関する経済コスト

- 米国の試算では年間320億ドル

(1998年度)

直接コスト115億ドル

間接コスト205億ドル

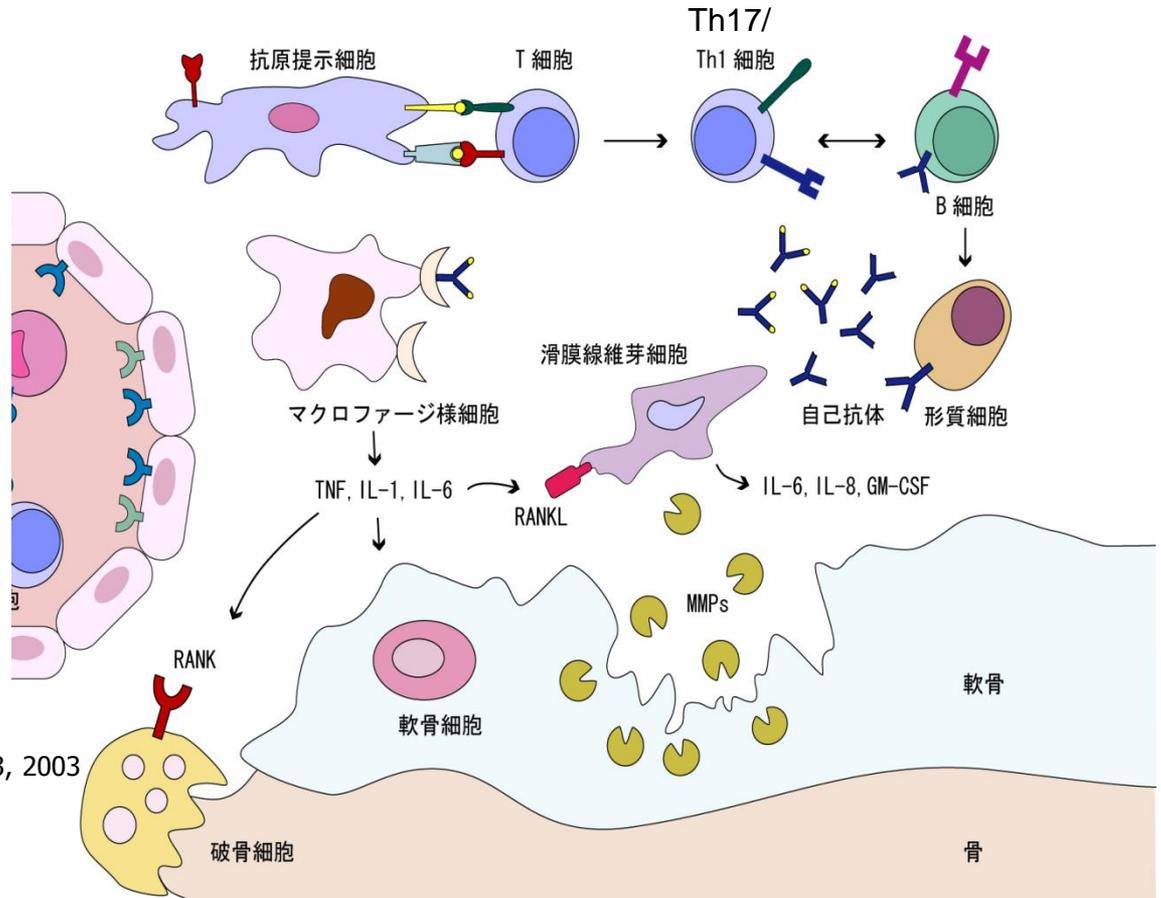
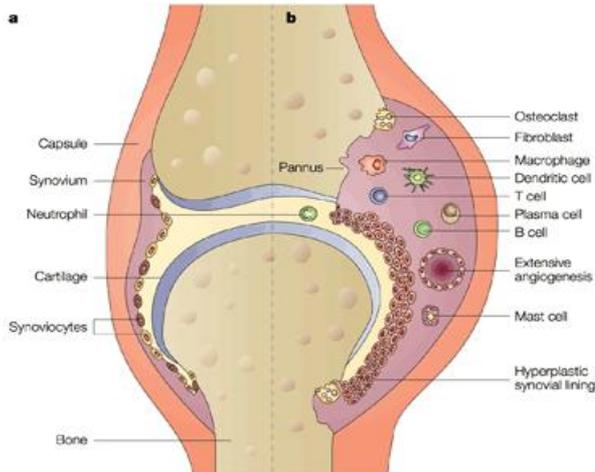
Pugner KM et al. Semin Arthritis Rheum 29:305, 2000

- 冠動脈疾患の82%、癌の50%に当たる。

Pincus T. Drugs 50:1, 1995

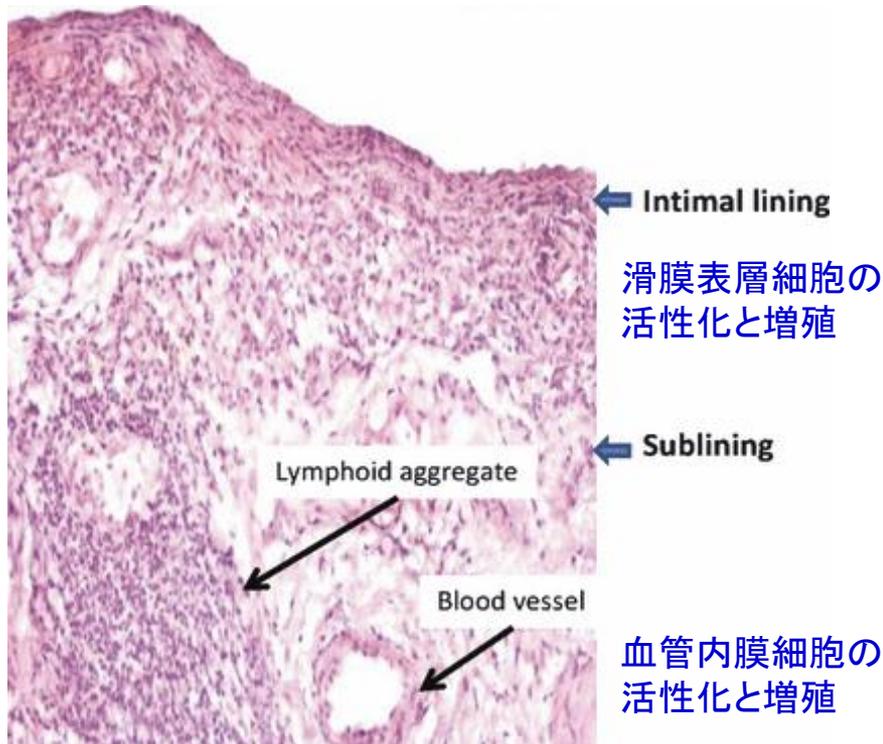
関節リウマチの病態

関節滑膜が主病変であり、滑膜の増殖から次第に周囲の軟骨、骨が侵され、関節の破壊と変形に至る。



Smolen JS & Steiner G Nature Rev Drug Discovery 2:473, 2003

関節リウマチ (RA) の病理の概略

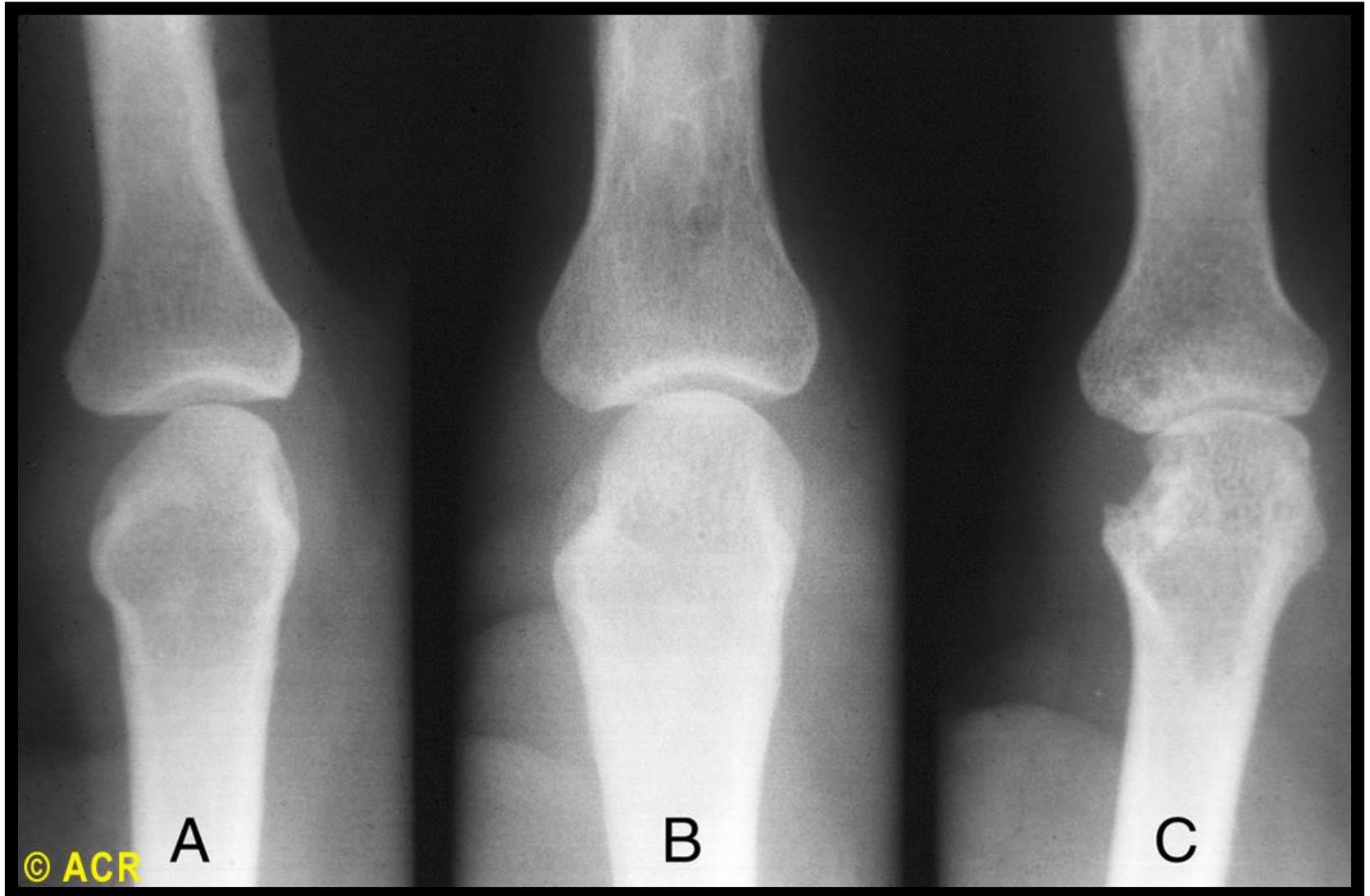


Bartok B et al. Immunol Rev 233:233,2010

- RAに起きる**最初のイベントは、おそらく抗原特異的なT細胞の活性化**であろう。
- これに続いて、多くの事象が起こり、**滑膜表層細胞と血管内膜細胞の活性化と増殖**に繋がる。
- さらに、骨髄その他からの**向炎症細胞の浸入と活性化**が起きる。
- **マクロファージと線維芽細胞様滑膜細胞からのサイトカインと蛋白分解酵素の産生**が起き、さらに自己抗体産生も続く。
- RAの滑膜組織は、**浸潤性の局所の悪性細胞の性格**を持つが、薬剤への反応性を失うことは無い。

RAのMCP関節の骨変化

A:軟部組織の腫脹のみ、B:骨皮質のひ薄化、C:関節裂隙の狭小化と骨びらん

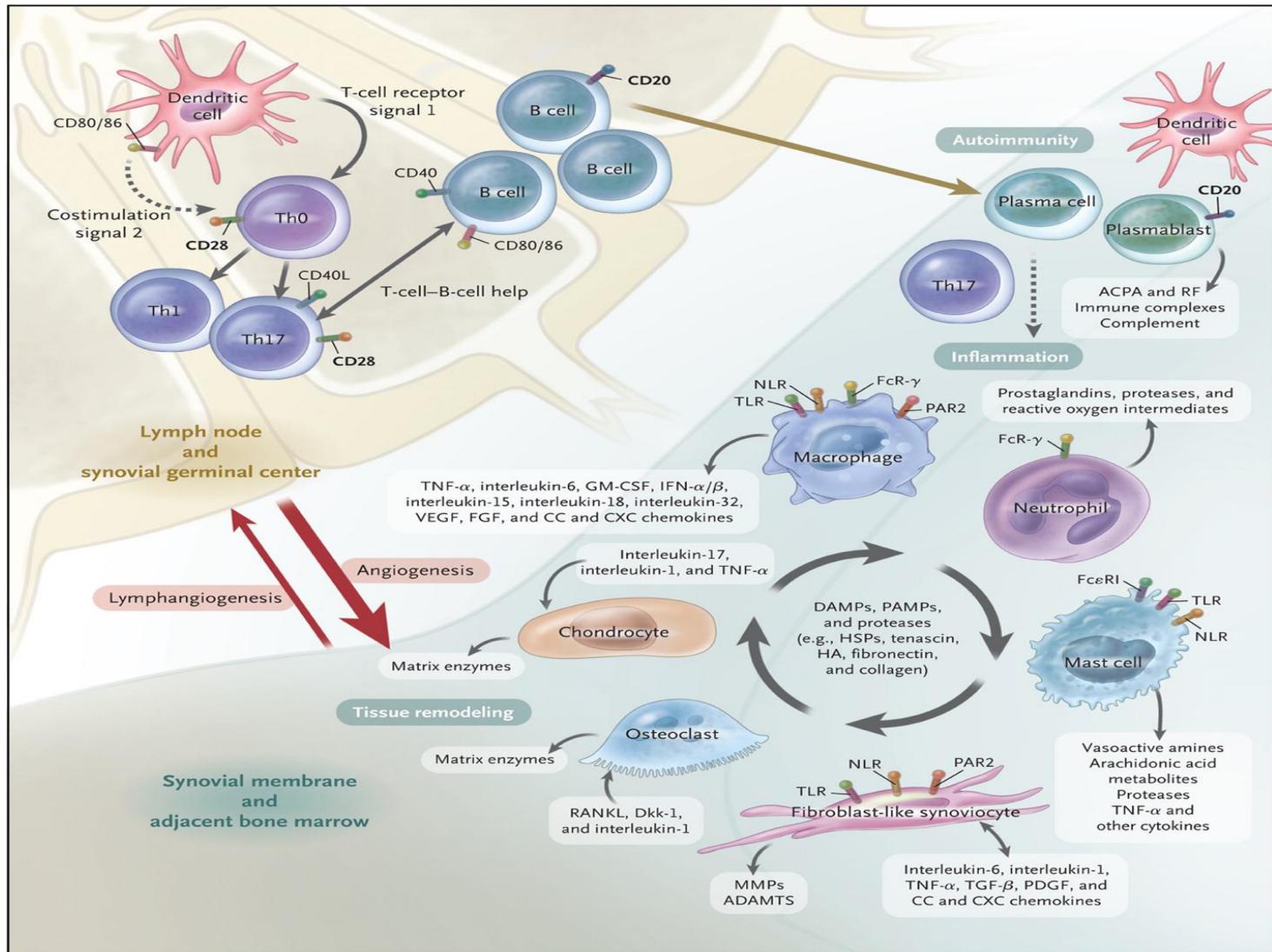


Rheumatoid arthritis: hands, advanced deformity



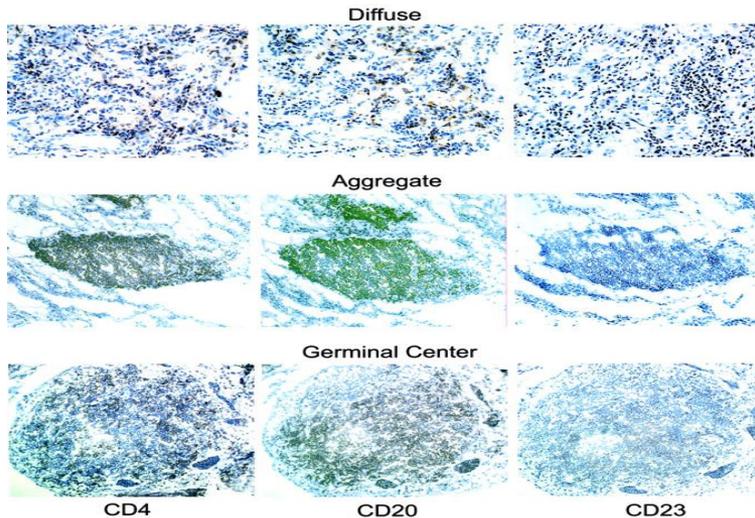
RA関節内の適応免疫と自然免疫

McInnes and Schett N Engl J Med 365:2205, 2011

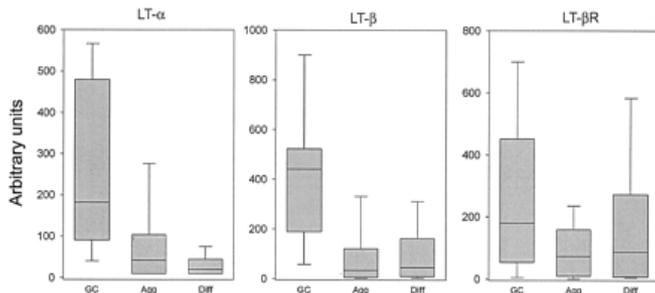


RAの滑膜組織

獲得免疫と自己免疫応答の永続化？



- RAの滑膜組織はリンパ組織としての微細構造を形成している。
- 50% • Lymphotoxin- α 1 β 2やB細胞ケモカインのCXC, CXCL13などの関与が考えられる。
- 20% • 約50%はT細胞、B細胞、マクロファージ、DCがびまん性に浸潤している。
- 25% • 約20%はT細胞、B細胞、DCが集族してリンパ濾胞を形成している。
- 約25%は胚中心様の構造をしている。
- 異所性のリンパ濾胞や胚中心形成にはTh17とIL-23が必要である。
- リウマトイド結節で見られる肉芽腫様の病変はまれである(<5%)
- しかし、RAの滑膜には未熟DCが多い。



Page G et al. J Immunol 168:5333, 2002

RAの分類基準

(アメリカリウマチ学会

American College of Rheumatology 1987)

- 朝のこわばり:改善をみるまでに1時間以上
 - 同時に3領域以上の関節炎(腫脹または液貯留)
PIP、MCP、MTPは左右別にそれぞれで1つとする
 - 手、PIP、MCPの少なくとも1領域
 - 対称性関節炎
 - リウマトイド結節(皮下結節)
 - 血清リウマトイド因子陽性
 - X線で手、指関節の骨びらん、近傍の骨萎縮
-
- 最初の4項目は6週間以上持続する必要あり
 - 7項目中、4項目を満たす疾患をRAと分類する

ACRのAR分類基準(1987)の問題点

Aletaha D. et al Arthritis Rheum 52:3333, 2005

- 完成されたRAでの感度91%、特異度89%?
- X線異常所見は早期RAではまれ。発症3ヶ月以内のRAでは骨びらんは13%に過ぎないが、2年後には50-70%になる。
- リウマトイド因子陽性は早期RAでは低頻度。
- リウマトイド結節はまれ。
- RAでも早期には単または少数関節炎のことが多い。
- **早期RAでの感度は40-60%であり、特異度は80-90%を超えない。** Saraux A et al. Arthritis Rheum 44:2485, 2001

RA患者の骨病変の進行は 発症後最初の2年間で最も速い

- Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis.

Lindqvist E et al. Ann Rheum Dis. 62:611,2003

- 発症1年以内の早期患者181例を、はじめの5年間は毎年、さらに10年目に手と足のX線検査。1年目にはD-PC、HCQが多く用いられ、10年目にはMTXが最も使用されていた。46%の患者に少量のステロイド。
- エントリー時に49%の患者にすでに骨びらんがみとめられ、進行は発症後最初の2年間で最も速い。最初の2年間で90%の患者に骨病変。
- 早期びらん変化は手(27%)よりも足(37%)で多くで多く認められた。

関節リウマチに対する患者と医療側の誤解

- **関節リウマチは、いずれ関節が変形して、寝たきりになってしまう。**
RAは免疫・炎症性疾患であり、薬物治療により寛解を導入、維持することができることを理解する。
- **痛みのある時だけ、リウマチの薬を飲めば良い。**
抗リウマチ薬は鎮痛薬ではない。治療全体の方向性の理解が重要。
- **副作用のある薬は出来る限り使いたくない。**
日本人は副作用に敏感。「副作用はほとんどないが、有効性も低い薬」から「副作用に十分に注意を払いながら、有効性の高い薬」を積極的に使う必要性の理解。

RA治療の最近の考え方

1. RA治療の目標:最終的には寛解を導入することである。

当面の目標は、根底にある免疫異常の是正、炎症の抑制と鎮静化、疼痛とこわばりの軽減、関節機能の維持、変形、拘縮の予防など。

2. 従来のRAの治療はSmythらのピラミッド療法:

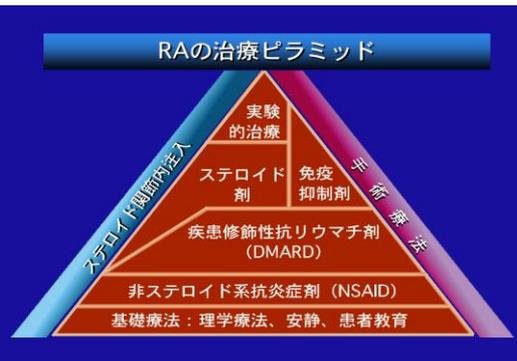
薬物としては非ステロイド抗炎症薬から始めて、これでコントロールできなければ抗リウマチ薬(DMARDs)、ステロイド薬など段階的に治療内容を強力なものに上げていくもの。

3. RAの発症2年以内に骨破壊は生じることが多いことが判明:

ピラミッド療法では抗リウマチ薬を含めた免疫療法を開始することが遅くなり、関節破壊を有効に防止できない可能性がある。

4. RAと診断がいたら

積極的に抗リウマチ薬を使用し、その効果を検証しつつ、より確実な治療法へと変更していくという考え方が重要である。



ピラミッド療法は
もはや古い!

治療目標とタイトコントロール

- 関節リウマチ(RA)治療は新時代を迎えている
 - 治療法の著しい進歩
 - バイオメトリの著しい進歩(検証された総合的指標)
 - 最適な治療戦略への理解向上
 - にもかかわらず、日常診療では、治療目標と治療戦略に大きなバラツキがある
- 明確な治療目標 と タイトコントロール を
標準的なRA診療に組み入れなければならない

他の疾患における

「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)」

目標を設定した糖尿病、高血圧に対する治療プログラム

- 導入が成功している
- 長期アウトカムへの影響が示されている

疾患	特徴	目標
糖尿病	<ul style="list-style-type: none">・ 慢性疾患・ コントロール不良の場合、重篤な合併症や身体障害に至る可能性がある・ 合併症はしばしば疾患の重篤化および早死の原因になる	HbA _{1c} 7% 未満
高血圧	<ul style="list-style-type: none">・ 慢性疾患・ コントロール不良の場合、重篤な合併症や身体障害に至る可能性がある・ 合併症はしばしば疾患の重篤化および早死の原因になる	血圧: 140/90 (糖尿病患者では135/80) LDL-コレステロール値: 心血管イベントの発生率を低下させるための目標値は70 mg/dL

関節リウマチにおける

「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)」とは？

- 多くの論文で長期アウトカム改善に関して下記のことが示唆されている
 - 発症早期からの治療
 - 効果的な治療
 - 目標駆動型(goal-driven)の治療

日常診療において広く受け入れられ、適用可能な治療目標を定義することが求められる

→ T2Tイニシアチブ

「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)」の基本的な考え方(Overarching Principles)

A. 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである

B. 関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的QOLを最大限まで改善することである

C. 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である

D. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療(Treat to Target; T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である

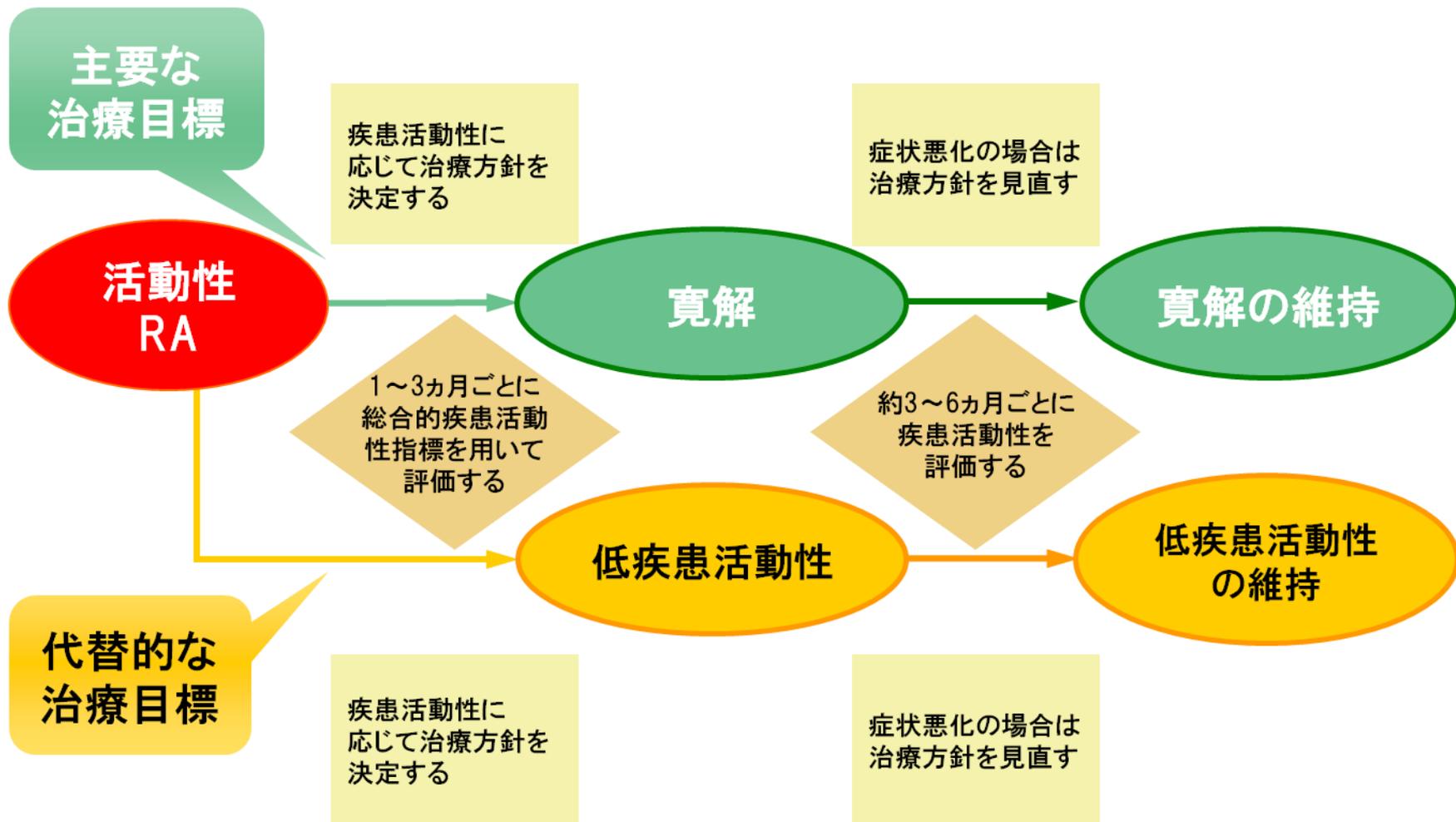
エビデンスと専門家の意見に基づく「目標達成に向けた治療 (Treat to Target, T2T)」のリコメンデーション最終版

1. 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである
2. 臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する
3. 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となり得る
4. 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3ヵ月ごとに見直すべきである
5. 疾患活動性の評価は、中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では3～6ヵ月ごとに、定期的に実施し記録しなければならない
6. 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある

エビデンスと専門家の意見に基づく「目標達成に向けた治療 (Treat to Target, T2T)」のリコメンデーション最終版

7. 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである
8. 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである
9. 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する
10. 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療(T2T)」について適切に説明を受けるべきである

「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)」のアルゴリズム



目標達成に向けた治療（Treat to Target, T2T）

疾患	特徴	治療目標
糖尿病	<ul style="list-style-type: none">慢性疾患コントロール不良の場合、重篤な合併症や身体障害に至る可能性がある合併症はしばしば疾患の重篤化および早死の原因になる	HbA _{1c} 7% 未満
高血圧	<ul style="list-style-type: none">慢性疾患コントロール不良の場合、重篤な合併症や身体障害に至る可能性がある合併症はしばしば疾患の重篤化および早死の原因になる	血圧: 140/90（糖尿病患者では135/80） LDL-コレステロール値: 心血管イベントの発生率を低下させるための目標値は70 mg/dL
関節リウマチ	<ul style="list-style-type: none">慢性疾患コントロール不良の場合、重篤な合併症や身体機能障害に至る可能性がある合併症はしばしば疾患の重篤化および早死の原因になる	寛解 – 低疾患活動性

「目標達成に向けた治療(Treat to Target, T2T)」 ステートメント6

6. 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある

*エビデンスのカテゴリー: IV, リコメンデーションの推奨度: D
同意レベル: 93.4%*

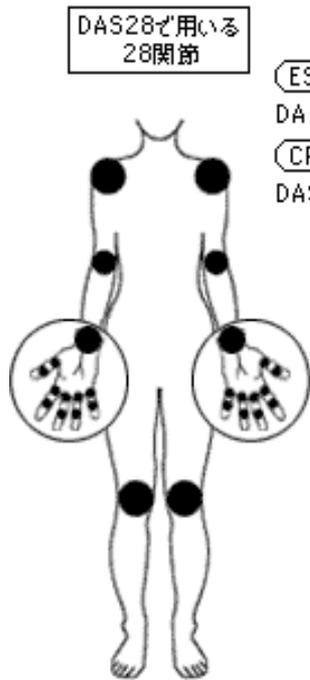
- 総合的スコアにより、患者間および個々の患者におけるRAの heterogeneityを捉える
- これらの指標には関節所見を含めるべきである
- DAS, DAS28, SDAI, CDAI およびその他の評価ツール(選択は医師の裁量による)

エビデンスのカテゴリー IVに対するコメント:

- 専門家の意見に基づく



DAS28(disease activity score)



DAS28で用いる
28関節

DAS28の計算

ESRを用いる場合

$$DAS28=0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{S28} + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times GH$$

CRPを用いる場合

$$DAS28=0.56 \times \sqrt{T28} + 0.28 \times \sqrt{S28} + 0.36 \times \ln(CRP+1) + 0.014 \times GH + 0.96$$

- ・ 圧痛関節数 (T28)
- ・ 腫脹関節痛 (S28)
- ・ 赤沈値 (ESR, mm/時) lnは自然対数
- ・ 全般的健康状態 (GH, 100mmのVAS)
(ACRコアセットの疾患活動性の全般的評価と同一とみなしてよい)

DAS28を用いたEULAR改善基準

現在の DAS28	DAS28改善*		
	改善>1.2	0.6<改善≤1.2	改善≤0.6
< 3.2 low disease activity	反応良好	中等度反応	反応なし
3.2 - 5.1 moderate disease activity			
> 5.1 high disease activity			

*治療前のDAS28-現在のDAS28

- ・ DAS (disease activity score)はEULAR (European League Against Rheumatism)が推奨する評価法で、疾患の活動性の絶対値が算出できる。

従来のDASは煩雑であるため、日常の診療で使いやすいように評価する関節を28関節に絞り込んだのがDAS28である。

DAS28は(1)圧痛関節指数、(2)腫脹関節、(3)患者による全般健康状態(VASによる)、(4)ESR(またはCRP)の4項目を測定し、公式により算出する。

EULARの改善基準は、このDASが基本となっている。治療前に対する治療後のDAS値の二つを組合わせて、治療効果をgood、moderate、no responseの3段階で評価している。

DAS28での寛解基準は2.6以下とされている。

関節リウマチの臨床的寛解の基準

アメリカリウマチ学会 Arthritis Rheum 24:1308, 1981

- 朝のこわばりが15分以上持続しないこと。
- 疲労感がないこと。
- 関節痛がないこと。
- 関節の圧痛、または運動痛がないこと。
- 関節または腱鞘に軟部組織の腫脹がないこと。
- 赤沈が女性で30mm/hr、男性で20mm/hr以下であること。

- 以上の条件のうち、5つ以上を少なくとも2ヶ月持続していること。

RAの寛解とは

- **臨床的寛解 (Clinical remission)** : 臨床的な滑膜炎の消失(腫脹、疼痛)、ACR/DASの寛解基準、CRPの正常化など
- **画像的寛解 (Imaging remission)** : 高感度の超音波、MRIを用いた検査による滑膜炎の消失
- **真の寛解 (True remission)** : 関節の構造的な破壊の無い状態

Validated Composite Disease Activity Indices

Index	Formula	Cutpoints
DAS	$0.54 \times \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.065 \times \text{SJC44} + 0.33 \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.0072 \times \text{GH}^{*1}$	1.6/2.4/3.7
DAS28	$0.56 \times \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \times \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.70 \times \log_{\text{nat}}(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}^{*2}$	2.6/3.2/5.1[#]
SDAI	$\text{SJC28} + \text{TJC28} + \text{PGA} + \text{EGA} + \text{CRP}^{*3}$	3.3/11/26^{4,5}
CDAI	$\text{SJC28} + \text{TJC28} + \text{PGA} + \text{EGA}^{*3,4}$	2.8/10/22⁴
	<i>*DAS, DAS28: GH in mm VAS; SDAI: CRP in mg/dl; SDAI, CDAI: PGA, EGA in cm VAS</i>	#2.4/3.6/5.5⁵

¹ van der Heijde D et al. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:916-920

² Prevoo MLL et al. *Arthritis Rheum.* 1995;38:44-48

³ Smolen JS et al. *Rheumatology.* 2003;42:244-257

⁴ Aletaha D et al. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R796-R806; Aletaha et al. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 m(Suppl 39):S100-8.

⁵ Aletaha D et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2625-2636

Review: Aletaha D, Smolen JS. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006; 32:9-44

ACR/EULAR definitions of remission in RA clinical trials

Felson DT et al, Arthritis Rheum 63:573, 2011

Boolean-based definition:

At any time point, patient must satisfy all of the following:

Tender joint count ≤ 1

Swollen joint count ≤ 1

C-reactive protein ≤ 1 mg/dl

Patient global assessment ≤ 1 (on a 0–10 scale)

Booleanとは、真(true)と偽(false)の2種類の値だけを扱う最も単純な構造の型。「AND」や「OR」などの演算子で組み合わせる。

Index-based definition:

At any time point, patient must have a

SDAI: Simplified Disease Activity Index score of ≤ 3.3

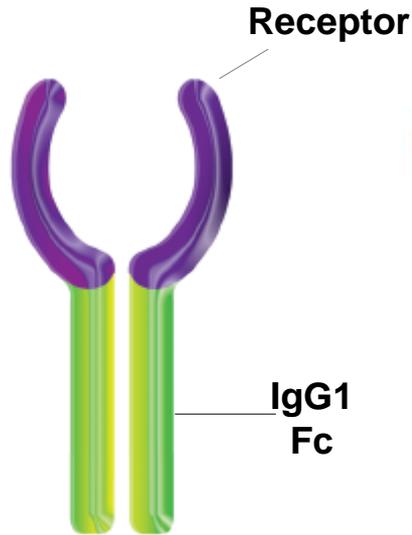
Defined as the simple sum of

TJC+ SJC+ PGA+ EGA+ CRP=

the tender joint count (using 28 joints), swollen joint count (using 28 joints), patient global assessment (0–10 scale), physician(=examiner) global assessment (0–10 scale), and C-reactive protein level (mg/dl).

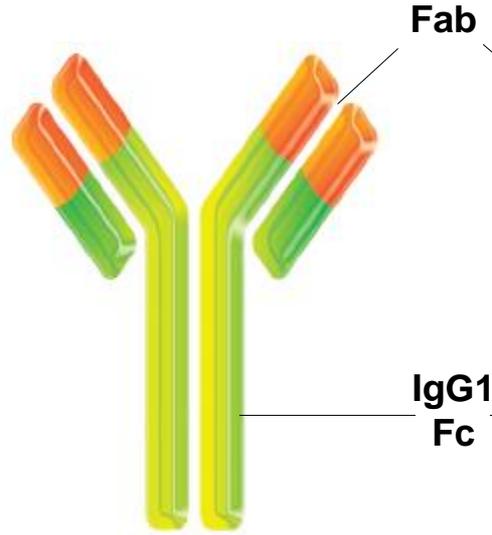
TNF阻害作用を持つ生物学的製剤

Etanercept
エンブレル

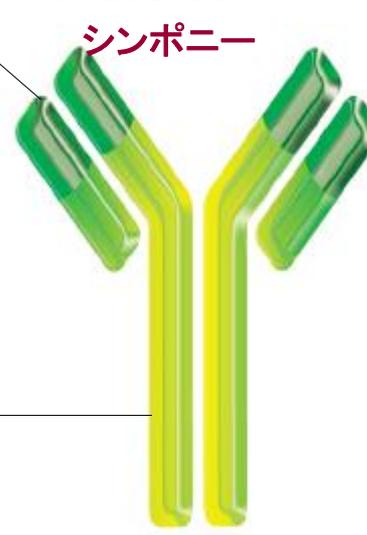


Human
recombinant
receptor/Fc
fusion protein

Infliximab
レミケード

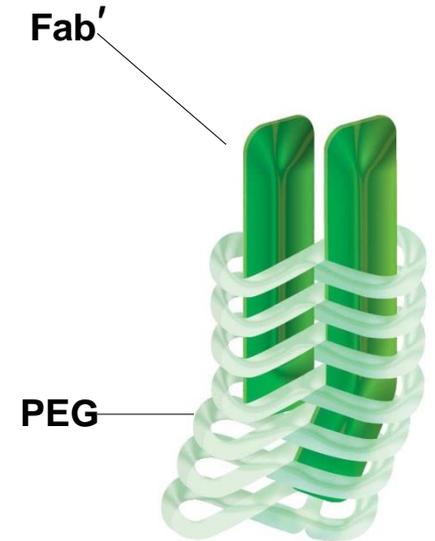


Adalimumab
ヒュミラ
Golimumab
シンポニー



Monoclonal
antibody

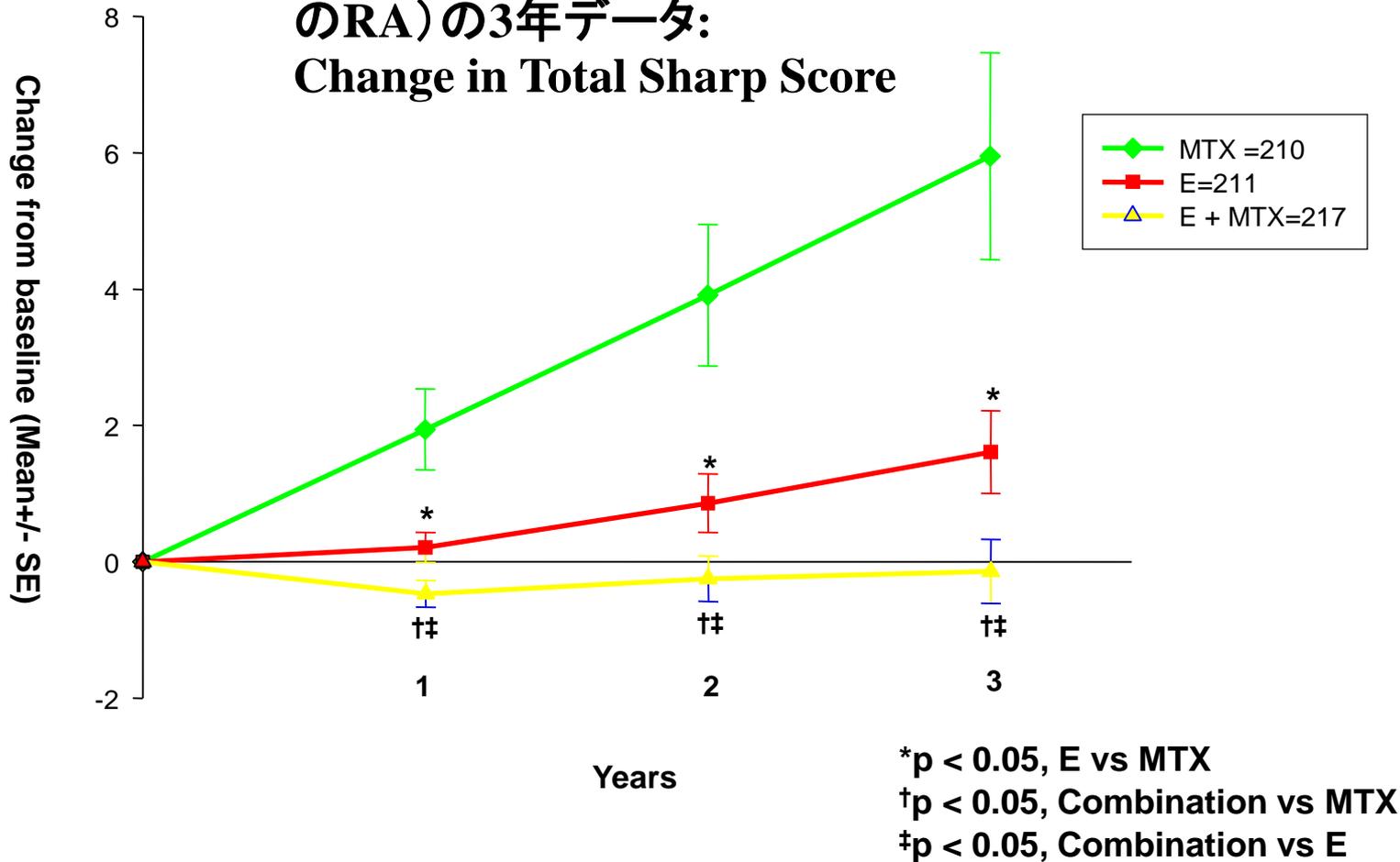
Certolizumab
pegol



PEGylated
humanized
Fab' fragment
2 × 20 kDa
PEG

生物学的製剤は寛解（関節破壊進展抑制）に最も有用な薬剤である

TEMPO Trial (罹病20年以内のRA)の3年データ:
Change in Total Sharp Score



生物学的製剤による X線所見の進行抑制に関する概念

Keystone E. Curr Opin Rheum 21:231, 2009

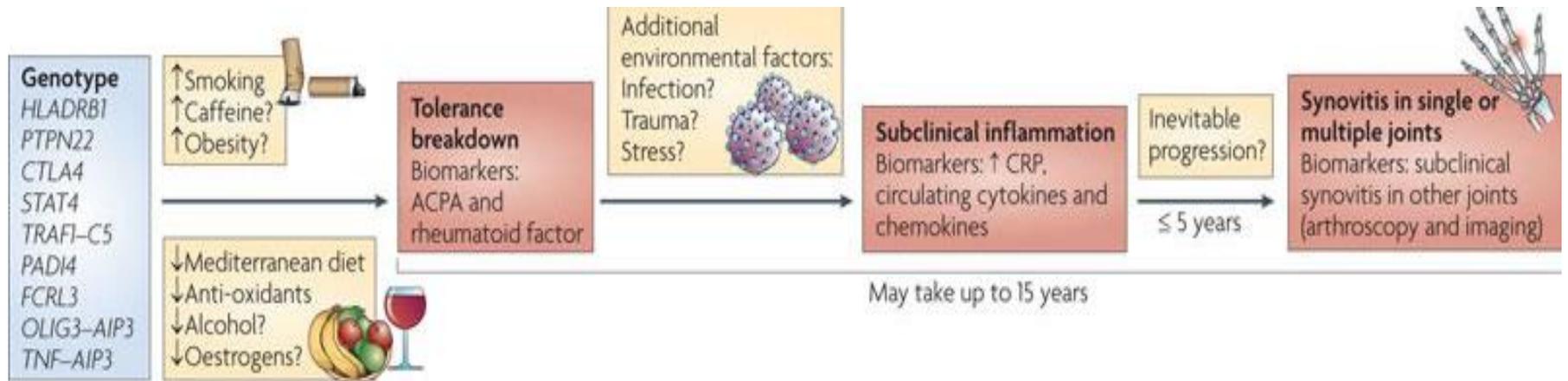
- 生物学的製剤の登場により、**RAの寛解は現実的な目標**として考えられるようになってきた。
- **炎症の臨床症状を示すプロセスと**
X線上の進行、すなわち構造的損失を引き起こすプロセスは異なるものの可能性がある。
- TNFは、炎症のプロセスよりも構造的損失に大きく関与していると考えられる。
- 構造的な損失をできる限り抑制するという意味では、
生物学的製剤を用いている場合は、疾患活動性の抑制は低レベルで良いが、
MTX療法ではより厳格に、すなわち臨床的活動性が検出されない状態の維持が必要であろう。

関節リウマチと未病社会

- 関節リウマチとは
- 早期関節リウマチの考え方
- 疾患感受性遺伝子と環境因子
- 発症を予防できるか？

早期RAとは？

いかに診断し寛解を目指すか？



Isaacs JD Nat Rev Immunol 10:605, 2010

RAはいつ始まるのか？

RAの免疫応答は臨床的発症よりかなり前から起こっている。

- リウマトイド因子は発症より前に見られる。
Aho K et al. J Rheumatol 18:1282, 1991
- 抗CCP抗体は発症の14年前から見られ、リウマトイド因子より平均2.8年前に検出される。
Nielen MJ et al. Arthritis Rheum 50:380, 2004
- 免疫応答の有無に関わらず、RA発症の2年前でも高感度CRPは陽性を示すことが多い。
Nielen MJ et al. Arthritis Rheum 50:2423, 2004
- 適当な遺伝背景を持つ個人に免疫応答が起こると発症することが多い。HLA-DRのSEを少なくとも一つもつヒトが抗CCP抗体陽性の場合、RAが発症する確立は67倍上昇する。
Berglin E et al. Arthritis Res Ther 6:R303, 2004

RAはいつ始まるのか？

滑膜炎は臨床的に正常な関節でも検出される

- 早期RAの患者では臨床的に正常な関節でも、超音波およびMRIで滑膜炎の存在を示すことができる。
- RA患者の臨床的に正常な関節での関節鏡および滑膜生検のデータは、滑膜炎の存在を示している。
Kraan MC et al. Arthritis Rheum 41:1481, 1998
- 臨床的に明らかな炎症性関節症状を呈する患者がリウマチ医の前に現れた時には、すでに免疫反応と炎症反応は確立されている。

初期のRA患者も関節破壊を呈する

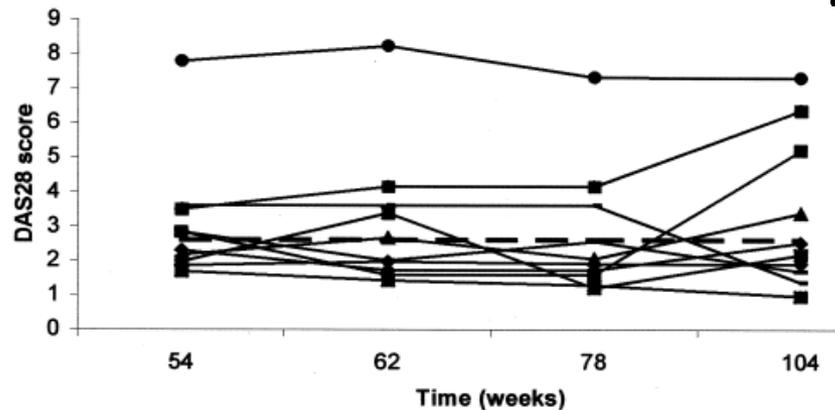
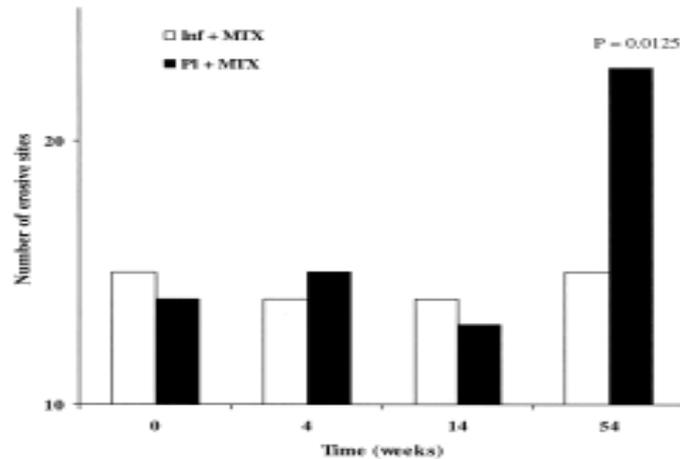
- 早期RA患者もX線的、機能的な関節破壊を示す。
Devlin J et al. J Rheumatol 24:9, 1997
- 症状出現6ヶ月以内の早期RA患者の40%が骨びらんを呈する。
Hannonen P. et al. Arthritis Rheum 36:1501, 1993
- 早期RA患者も骨密度の低下を示す。
Gough AK et al. Lancet 344:23, 1994
Deodhar A et al. Arthritis Rheum 38:1204, 1995
- 症状出現後4週目でもMRIでは骨びらんの前兆であるbone edemaが見られる。
McGonagle D et al. Arthritis Rheum 42:1706, 1999

早期に治療すべき理由

- 一旦RAが確立すると、疾患活動性や進展を抑制することは難しく、著明な改善が得られても活動性は残ることが多い。
- 発症3ヶ月以内のRA患者に対するDMARDs治療は、高率に寛解を導入し、主な骨破壊を防止する。
- 発症1年以内、特に発症3ヶ月に[a window of opportunity for highly successful treatment of RA](#) (治療すべき最適な時期)があるのではないか？

活動性の高い早期RAにTNF阻害+MTX療法を1年間行い、寛解後にTNF阻害療法を中止したが、寛解は継続した

Quinn MA, Emery P et al. Arthritis Rheum 52:27, 2005



- 発症1年以内のRA20名をMTX+INFかMTX+placeboのRCT
- 1年後のMRIではMTX+INFでは新たな骨びらんは生じなかった。
- 寛解後、INFを中止して1年間経過観察したが、7/10人で寛解は維持されていた。
- MTX+placebo群も反応しているので、2年後のDAS、X線スコアには差がなかったが、HQLなどは明らかにMTX+INF群の方が良かった。

ACRのAR分類基準(1987)の問題点

Aletaha D. et al Arthritis Rheum 52:3333, 2005

- 完成されたRAでの感度91%、特異度89%?
- X線異常所見は早期RAではまれ。発症3ヶ月以内のRAでは骨びらんは13%に過ぎないが、2年後には50-70%になる。
- リウマトイド因子陽性は早期RAでは低頻度。
- リウマトイド結節はまれ。
- RAでも早期には単または少数関節炎のことが多い。
- **早期RAでの感度は40-60%であり、特異度は80-90%を超えない。** Saraux A et al. Arthritis Rheum 44:2485, 2001

早期RAの診断は可能か？

Symmons DPM et al. J Rheumatol 30:902, 2003

- 早期の炎症性多関節炎は多くは”undifferentiated”である。乾癬やパルボウイルスなどの感染による関節炎と区別する特徴はない。早期RAは存在していても我々にはわからない？
- リウマチ専門医の意見を”gold standard”と考えるのは適切でない。
- 従って、早期RAの診断基準を作成するのは適当でないかも知れない。
- しかし、疾患の持続、関節の機能不全を予測する要素はある。例：RFの高値、関節炎のパターンなど??

関節炎とは



- **関節腫脹**が関節炎の特徴。
炎症性の関節炎では、滑膜の炎症から腫大してくる。
しばしば関節腔に滲出液が貯留。
関節炎の腫脹は「やわらか」で、
変形性関節症のような骨性増殖は「かたい」
- **関節痛**があっても炎症はないことがある：
圧痛、運動痛、自発痛
関節炎での圧痛は関節裂隙で最大となる。
- **関節表面の皮膚変化**
関節表面の皮膚に発赤を認めることがある。炎症性関節炎の皮膚温は高い。

いろいろな関節炎

- ・ 単関節炎か多関節炎か？

- ・ 炎症性単関節炎

一般に大きく2つの原因に分類され、
感染性関節炎20%、結晶性関節炎80%。

- ・ 炎症性多関節炎

1) 急性発症では感染症の除外が重要。

2) リウマチ性疾患：関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、混合性結合組織病(MCTD)、強皮症、シェーグレン症候群、血清反応陰性脊椎関節症

3) 悪性腫瘍：白血病、悪性リンパ腫

RAと鑑別すべき疾患

- **変形性関節症**

Bouchard結節がまぎらわしい。関節裂隙狭小化と骨棘形成が特徴。
通常赤沈、CRPは正常であるが、Generalized OAでは炎症所見が強い。

- **膠原病**

SLE, SSc, PM/DM, SjS, PNなど。

- **強直性脊椎炎などRF陰性の脊椎関節症**

反応性関節炎(ライター症候群など)、乾癬性関節炎、炎症性腸炎に伴う脊椎炎などがある。仙腸関節炎と靭帯付着部炎(enthesis)が特徴。

- **尋常性乾癬**

5-7%に多発性関節炎、DIPに好発。

- **SAPHO症候群**

synovitis, acne, pustulosis(膿疱症), hyperostosis, osteitis(骨炎)

- **リウマチ性多発筋痛症、RS3PE(remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema)**

- **血液系悪性腫瘍**

多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、Hodgkin病

ACR/EULARのRA分類基準(2010)

1関節以上の腫脹があり、関節リウマチ以外の疾患を除外出来た場合

スコアを算出し各項目の合計6点以上を
関節リウマチとする。

A. 関節病変(圧痛または腫脹関節数)

中・大関節	1つ以下	0
中・大関節	2から10	1
小関節	1から3	2
小関節	4から10	3
小関節を含む	10以上	5

B. 血清学的検査

RF、抗CCP抗体	両方陰性	0
	どちらかが低値陽性(正常の3倍以下)	2
	どちらかが高値陽性(正常の3倍以上)	3

C. 滑膜炎の期間

6週未満	0
6週以上	1

D. 急性炎症反応

CRPとESRがともに正常	0
CRPまたはESRが異常	1

* 大関節: 足、膝、股、手、肘、肩、股関節の計10関節
小関節: MTP、IP、MCP(Ⅱ～Ⅴ指)PIP、手関節の計30関節
(手関節は小関節、第1MCP関節は含まれない)

- RAを可能なかぎり早期に診断し、持続的関節炎や骨びらんにいたる可能性の高い症例に対しては、最も効果の期待できる抗リウマチ薬のMTXを用いて治療することにより関節破壊を阻止しようというもの。
- 問題点としては、早期RAの診断にはかなり有用であるが、膠原病などの偽陽性が含まれる可能性が高くなる。また、本基準を使用する医師は、膠原病の鑑別診断と骨X線の診断ができることが前提となる。

RAにおけるMRI

- 撮影法はT1強調画像、T2強調画像,STIR法、造影後T1強調画像が一般的。
- 滑膜炎は早期関節炎での非RAの半数にも見られ、特異性は低い。ただし、対称性であればRAらしくなる。
- 骨髄浮腫、骨びらん は早期関節炎での非RAに見られるのは10%程度であり、特異性は高い。
- 骨髄浮腫は滑膜炎のある関節のみにみられ、骨びらんに至る前段階と考えられている。
- RAの診断的意義より、関節破壊を予測し、強力な治療を行う為の指標と考えられる。

超音波とパワードップラー

- 良くトレーニングされた術者による超音波は、MRIと比較しても再現性と正確度は良好。特に滑膜炎の検出に有利。

- MRIと比べた骨びらんの検出感度は、関節による。MTPでは超音波の方がMRIより高感度だが、MCPはMRIの方が高感度などいろいろのデータあり、まだ定見はない。

Hoving JL et al. J Rheumatol 31:663, 2004

- パワードップラーは軟部組織の血流の評価に有用で、例えば、MCP関節のdynamic MRIによる早期滑膜の描出と相関するなどの報告あり。

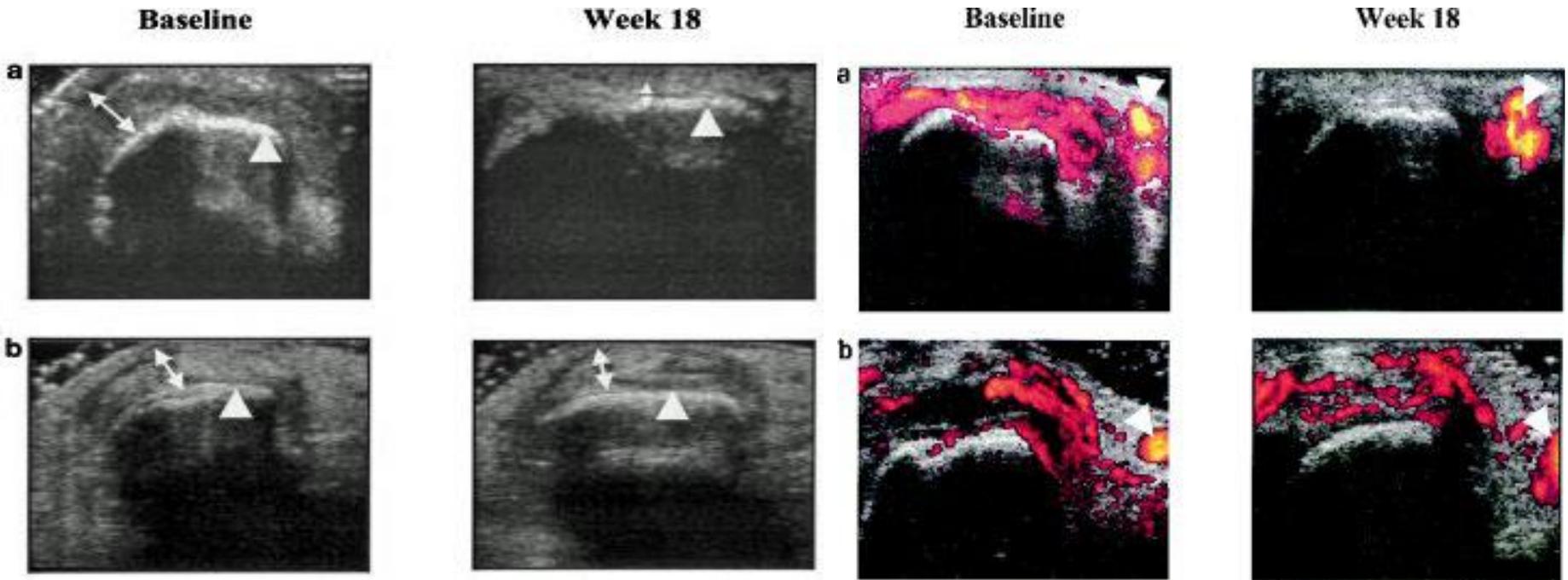
Szkudlarek M et al. Arthritis Rheum 44:2018, 2001

- 関節破壊の予後予測にも使えるとのデータあり、強力な治療開始の指標になる可能性あり。

Taylor PC et al. Arthritis Rheum 50:1107, 2004

関節の超音波検査例

滑膜肥厚とカラードップラーによる血流評価



上段: 反応良好例 下段: 反応不良例

Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis

P. C. Taylor Arthritis Rheum 50: 1107, 2004

関節破壊予後予測因子

- **リウマトイド因子**: 長期的X線変化を予測する独立した指標である。特に高力価だと、陰性群に比較してLarsenスコアの進行が早い。

Drossaers-Bakker KW et al. Arthritis Rheum 47:383, 2002

Bukhari M et al. Arthritis Rheum 46:906, 2002

- **治療開始時のX線変化**: 罹患早期より骨・軟骨破壊の進行が早いと、その後の関節破壊も早く進行する。

Combe B. et al. Arthritis Rheum 44:1736, 2001

- **腫脹、圧痛関節数**: 罹患早期より多数の関節に疼痛、腫脹が見られると関節破壊進行が早い。

Landewe RB et al. Arthritis Rheum 46:347, 2002

血清MMP-3(Matrix Metallo-proteinase-3)

- 血清のMMP-3は(早期の)RAの疾患活動性と相関し、関節破壊のマーカーとなる。
- しかし、MMP-3は活動性のRAだけでなく、乾癬性関節炎、PMR、(特に女性の)結晶誘発性関節炎などでも上昇する。すなわち、滑膜炎を反映するのであろう。SLE、強皮症、血管炎などでは、ステロイド治療前では正常のことが多いが、ステロイド治療により有意に上昇する。

Ribbens C et al. Ann Rheum Dis. 61:161, 2002

抗シトルリン化蛋白抗体の臨床上の重要性

現在測定出来るのは抗CCP抗体

- 抗シトルリン化蛋白抗体は非常にRA特異的である。
例として感度80%, 特異度 98%
Pinheiro GC et al. Ann Intern Med 139:234,2003
- 抗シトルリン化蛋白抗体はRAの早期より出現する。抗シトルリン化蛋白抗体は25%の患者でRAの症状が出現する1.5-9年前より検出されている。
Rantapaa-Dahlqvist S et al.
Arthritis Rheum 48;2741, 2003
- 抗シトルリン化蛋白抗体はRAの骨びらんと相関する。抗シトルリン化蛋白抗体はX線上の骨破壊の良い予測因子である。
Meyer O et al. Ann Rheum Dis 62:120,2003

抗シトルリン化蛋白抗体の臨床上の重要性

- 初期関節炎クリニックでの318名のundifferentiated arthritis (UA)を3年間経過観察。抗CCP抗体陰性患者は25%がRAに、抗CCP抗体陽性群は93%がRAとなった。オッズ比38。

Van Gaalen FA et al. Arthritis Rheum 50:709, 2004

- 抗CCP抗体はRAとRA類似の疾病の鑑別に役立つ。HCV感染患者は対称性炎症性関節炎を呈することが多く、RFの陽性例も多い。しかし、抗CCP抗体は陰性である。

Olivieri I et al. Rheum Dis Clin North Am 29:111, 2003

- RA以外の疾患での抗CCP抗体の陽性率は2.5-5%

Vasishta A. Am Clin Lab 21:34, 2002

Psoriatic arthritis 7.8%

Vander Cruyssen B et al. Ann Rheum Dis. In press 2005

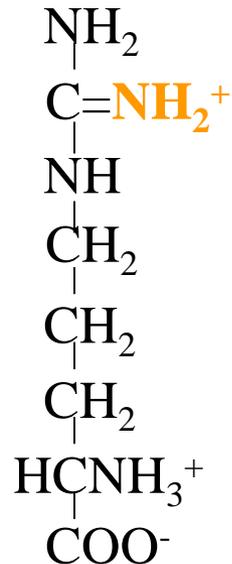
JIA (juvenile idiopathic arthritis) 2.4%

Kasapcopur O et al. Ann Rheum Dis 63:1687, 2004

シトルリン化とは：翻訳後修飾

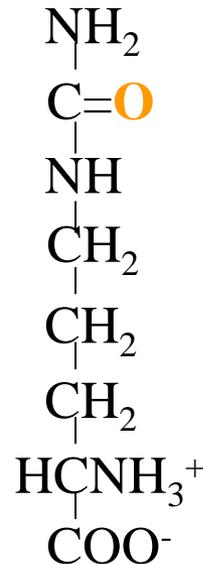
- シトルリン：
 - 20種類のタンパクCodingアミノ酸以外の天然アミノ酸(ヒト生体内にも広く存在)
 - 遊離のシトルリンの生理的代謝は不可欠だが、タンパク分子中のシトルリンの生理的意義はまだ不明。その反応を担うPADI酵素の生理的意義も不明

アルギニン



PADI

シトルリン



関節リウマチと未病社会

- 関節リウマチとは
- 早期関節リウマチの考え方
- 疾患感受性遺伝子と環境因子
- 発症を予防できるか？

関節リウマチの疫学

- ・ RAは世界中に分布し、すべての民族にわたっている。
- ・ **有病率**は診断基準の適用をどの程度にするかで変わるが、約0.7%程度とされている(0.2-1.1%)。
- ・ 我が国の1998年の疫学調査では約0.5%で全国で60万人と推定。
- ・ **一卵性双生児の発症一致率は12-15%、二卵性双生児の一致率は3-4%。**
- ・ **男女比はおおよそ1:3-5**とされている。発症年齢は女性では10才台から20-30才台と増加し、40-50歳代にピークとなる。

関節リウマチの遺伝要因

- RAに対する遺伝的寄与は約60%と計算する報告あり。

MacGregor AJ et al. Arthritis Rheum 43:30, 2000

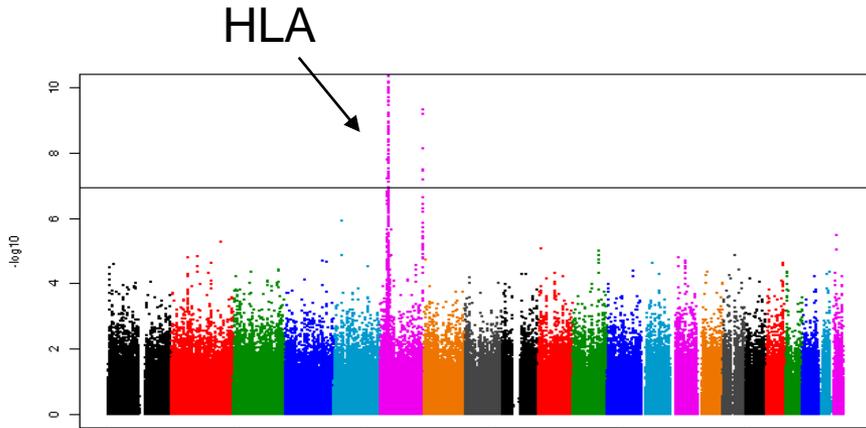
- *HLA* は全遺伝子要因の11-30%を説明可能であろう。特に*HLA-DR4*などのアミノ酸配列モチーフ (shared epitope) が重要。

Seldin MF et al. Arthritis Rheum 42:1071, 1999

van der Woude D et al. Arthritis Rheum 60:916, 2009

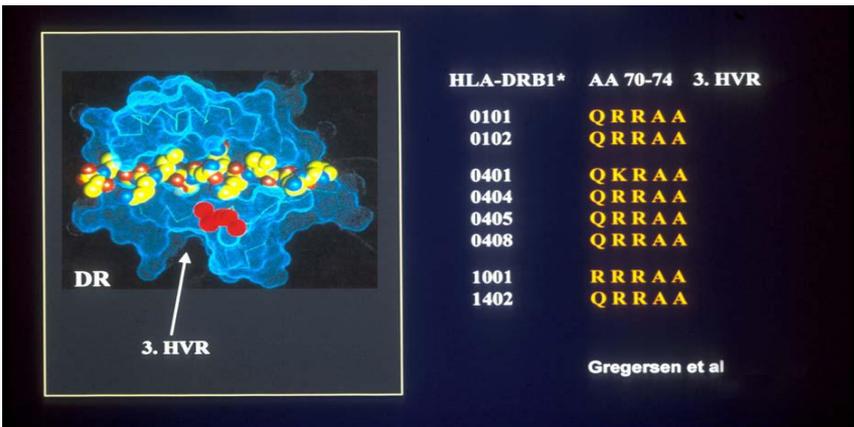
- それ以外の *non-HLA* 遺伝子が *HLA* より弱い寄与をされると考えられる。RAの病因、病態を考えると、*non-HLA* のRA関連遺伝子の検索は重要。

Rheumatoid Arthritis and HLA-DR4 shared epitope (SE)



Kochi Y, Okada Y et al Nature Genetics 42:515, 2010

- HLA-DR4は関節リウマチの最も大きな遺伝的要因の一つである。
- HLA-DR4 のβ-chain はその67-74アミノ酸残基が共通の配列を持っている(これを shared epitope、SEという)。これらのSEをもつHLA-DR4分子が提示する抗原ペプチドがRAの病因と関係していると考えられている。

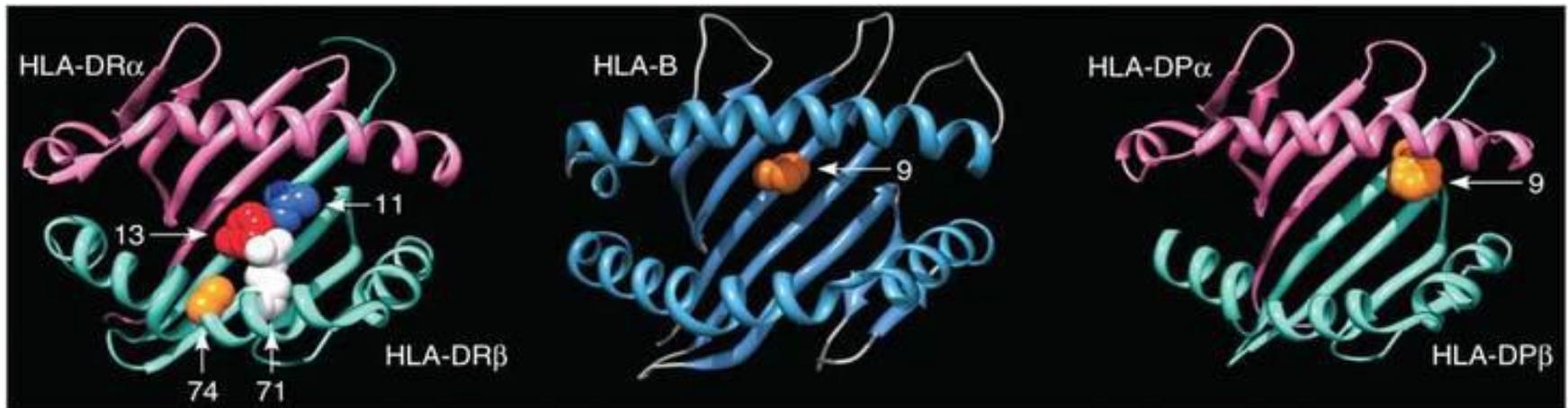


Shared epitope

- | | 70 | 74 |
|---------------|--|---------|
| HLA-DRB1*0401 | Asp Leu Leu Glu Gln Lys Arg Ala Ala Val | |
| | | (QKRAA) |
| 0404 | Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val | |
| | | (QRRAA) |
| 0405 | Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val | |
| | | (QRRAA) |
| 0101 | Asp Leu Leu Glu Gln Arg Arg Ala Ala Val | |
| | | (QRRAA) |

3HLA分子における5アミノ酸が 抗CCP陽性RAとの関連の大部分を説明

Raychaudhuri S et al. Nat Genet 44: 291, 2012



- MHCとRAのリスクとの遺伝学的関連は、一般的に *HLA-DRB1* の対立遺伝子に起因すると考えられている
- 抗CCP抗体陽性RAの患者5,018人およびコントロール14,974人の既存のゲノムワイドSNPデータを用い、条件付きの解析およびハプロタイプ解析から、*HLA-DRβ1*の3つの位置のアミノ酸 (position 11、71、74) と、*HLA-B* (position 9) および *HLA-DPβ1* (position 9) のSNPが同定された
- これらはすべてペプチド結合溝に位置しており、RAのリスクへのMHCの関連をほぼ完全に説明している

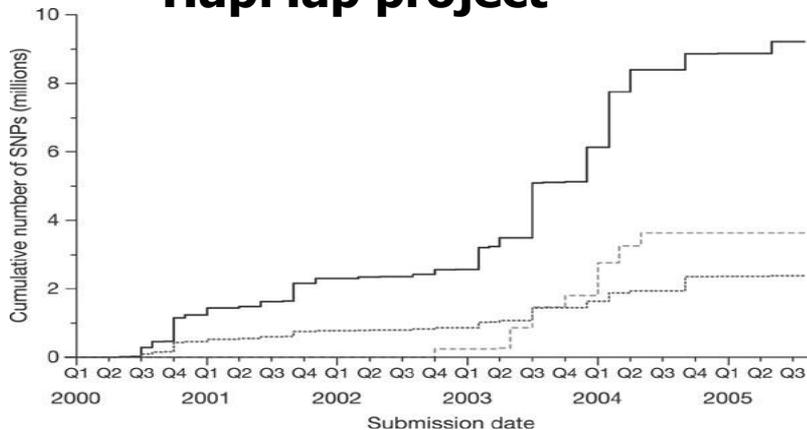
多因子疾患 (multifactorial disease) と common disease

- 多因子疾患とは、複数あるいは多数の遺伝子と環境因子の相互作用で発症する。Common diseaseはその代表的疾患である。ある特定の遺伝子をもっていれば必ず発症し、もっていなければ発症しないという明確な関係ではない。
- Common disease-common variant 仮説: ありふれた疾患でそれが遺伝と関係している場合は、その原因突然変異は家系が異なっても共通のものが多いであろう、との考え。これが正しければ、関連解析や連鎖不平衡解析により原因座位を同定可能である。
- Common disease-rare variant 仮説: 患者集団中に拡散している変異はまれであり、あるcommon disease は一つのように見えるが、実は多くの異なる変異によって形成されている、との考え。異なる集団での再現性のないデータの一部はこの理由による？

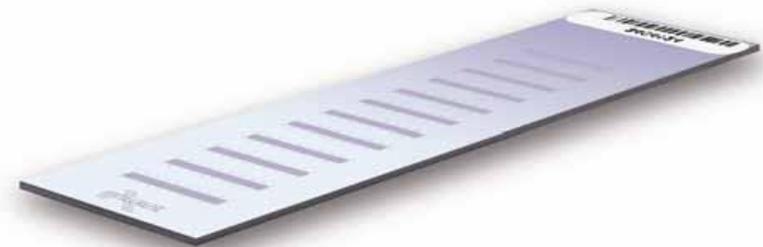
ゲノムワイド関連解析

genome-wide association study (GWAS)

HapMap project



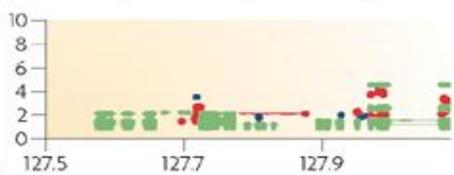
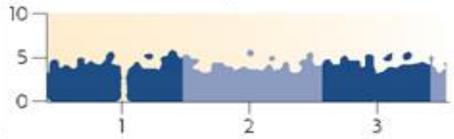
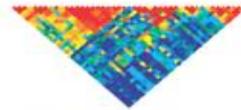
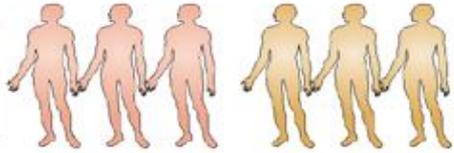
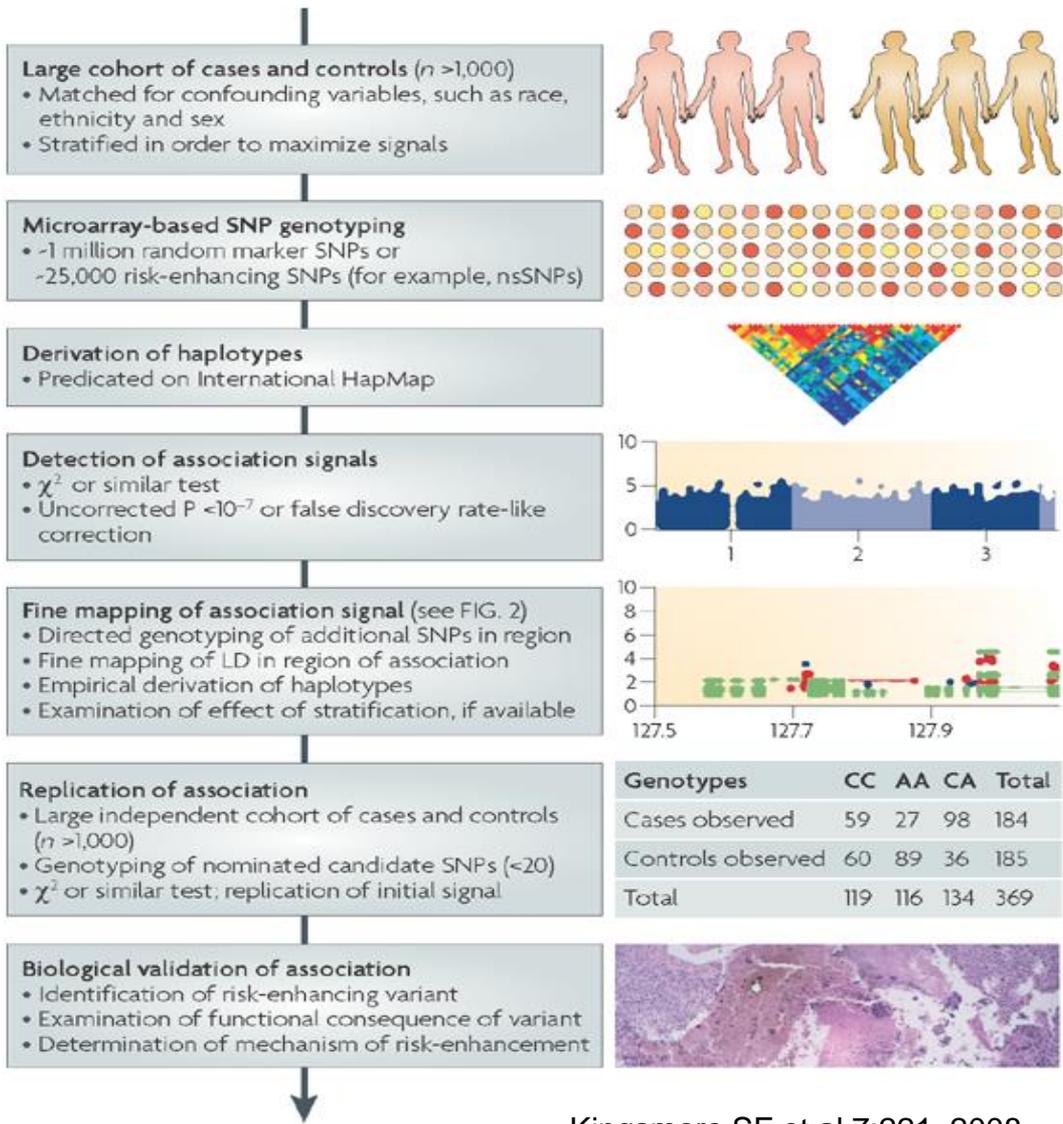
全ゲノムをほぼカバーするSNPのリストが作成された
Nature 437:1299, 2005



500,000以上の異なるSNP遺伝子座を
単一のマイクロアレイで解析することが
可能な新規のシステム: イルミナ社の例

- 全く新しい疾患関連遺伝子を同定するためには、仮説なしで全ゲノムをスクリーニングすることが1つの有力な方法である。関連解析の方が、連鎖解析よりも、寄与度の低い遺伝子やヘテロな疾患群の解析に有効。SNPはこのマーカーとしては最適である。
Nature Review Genetics 6:95, 2005
- ただし、この方法で検出できるのは頻度の高い変異(common variant)である。

GWASの概略



Genotypes	CC	AA	CA	Total
Cases observed	59	27	98	184
Controls observed	60	89	36	185
Total	119	116	134	369

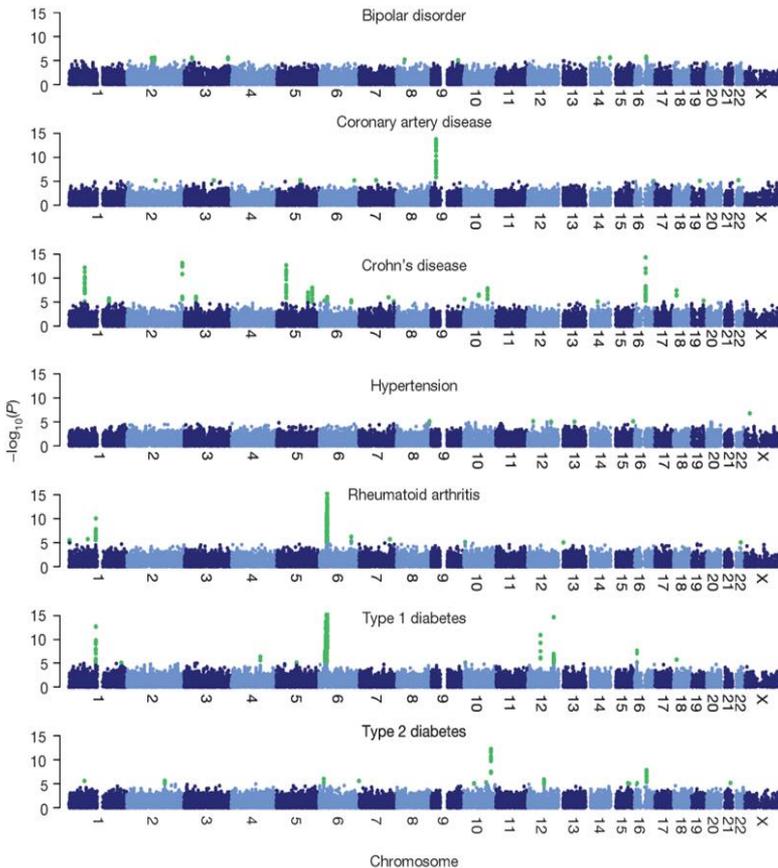


- 症例とコントロールのDNAを集める
- マイクロアレイでSNPのタイピング
- 症例と関連するシグナルの検出
- 関連シグナルの詳細なマッピング
- 追認解析
- 関連の生物学的解析

Kingsmore SF et al 7:221, 2008

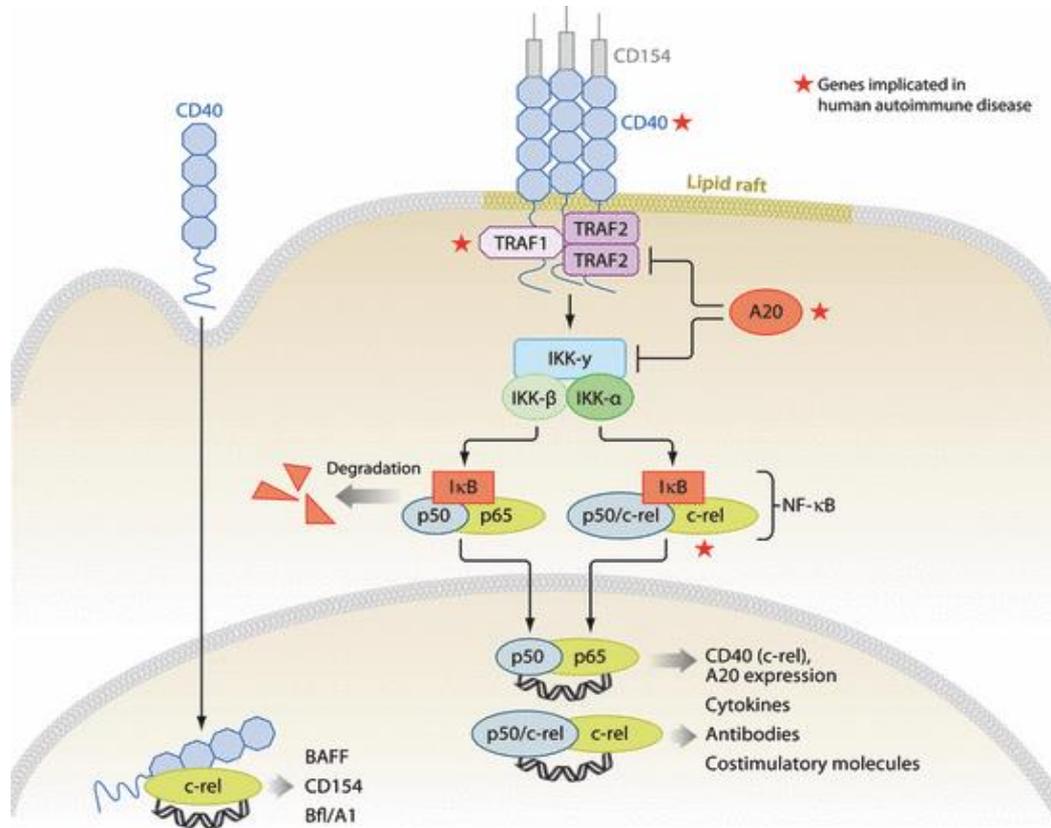
Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls

The Wellcome Trust Case Control Consortium *Nature* 447:661, 2007



- 7つの主要疾患それぞれ2000名、コントロールは共通で3000名
- 疾患は関節リウマチ、高血圧、クローン病、冠動脈疾患、双極型躁鬱病、1型、2型糖尿病
- 同じ民族の健常人と患者の遺伝的変異の頻度を比較する関連解析を行った。
- RAとのStrong association ($p < 10^{-7}$)
1p13, 6, 7q32, 10p15.
- RAとのModerate association ($p \approx 10^{-6}$)
1q36, 1q31, 4q15, 6q23, 13q12, 21q22, 22q13

Genes associated with RA regulate the CD40/NF- κ B signaling pathway



- **CD40**: a TNF receptor family member
Raychaudhuri S et al
Nat Genet 40:1216, 2008
- **TRAF1**: TNF receptor-associated factor 1
Plenge RM et al
N Engl J Med 357:1199, 2007
- **A20**: encoded by **TNFAIP3**: TNF alpha-induced protein 3
WTCCC
Nature 447:661, 2007
- **c-Rel**: encoded by **REL**
Gregersen PK et al.
Nat Genet 41:820, 2009

疾患関連遺伝子の解析で、1つのシグナル経路に関係する複数の遺伝子多型の関連が検出された例。RAの発症、病態形成にNF- κ Bのシグナル経路が必須であることを示す。

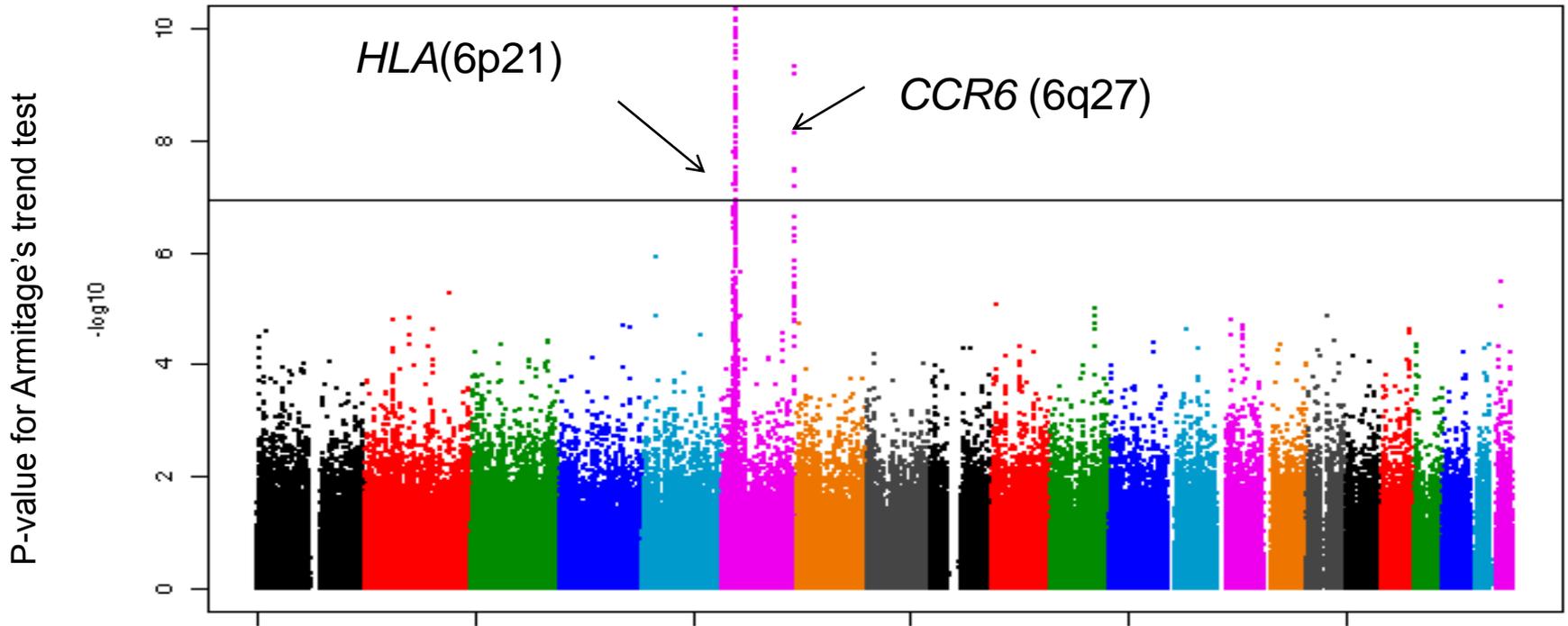
CCR6の発現調節に関わる遺伝子変異が

RAの疾患感受性に関連する

Kochi Y , Okada Y et al Nature Genetics 42:515, 2010

Results of GWAS in RA

Japanese RA; 2,303 (79% anti-CCP +)
Control; 3,380



$\lambda_{GC}=1.097$

CCR6 in Th17 cells

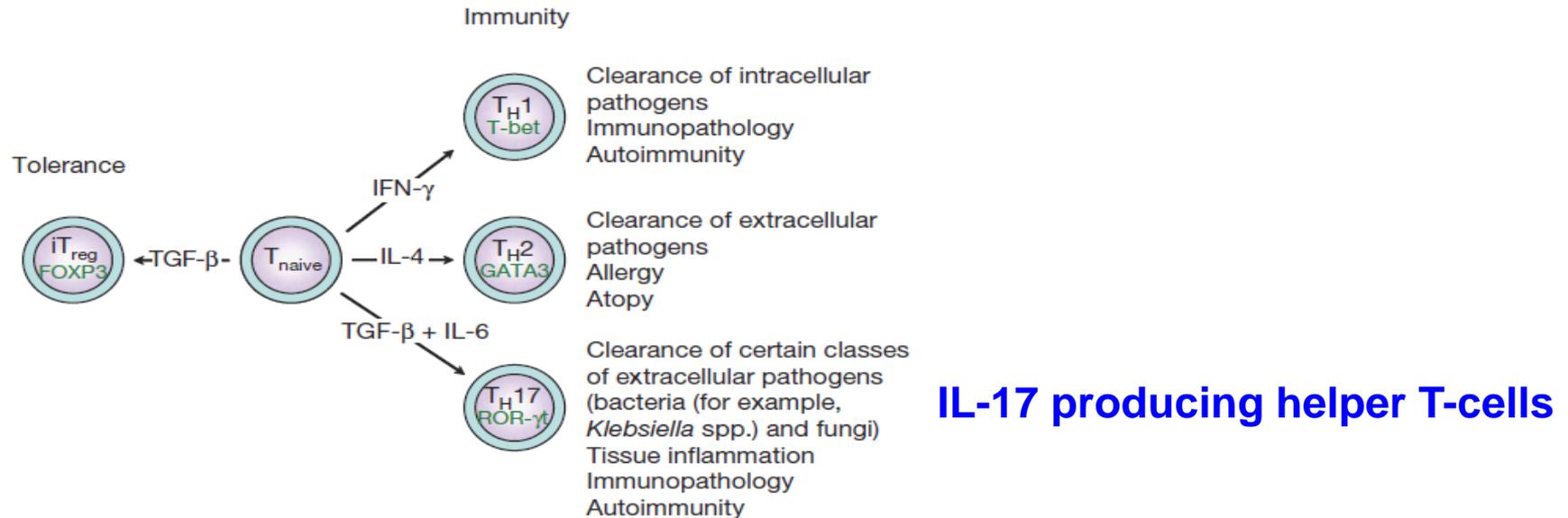


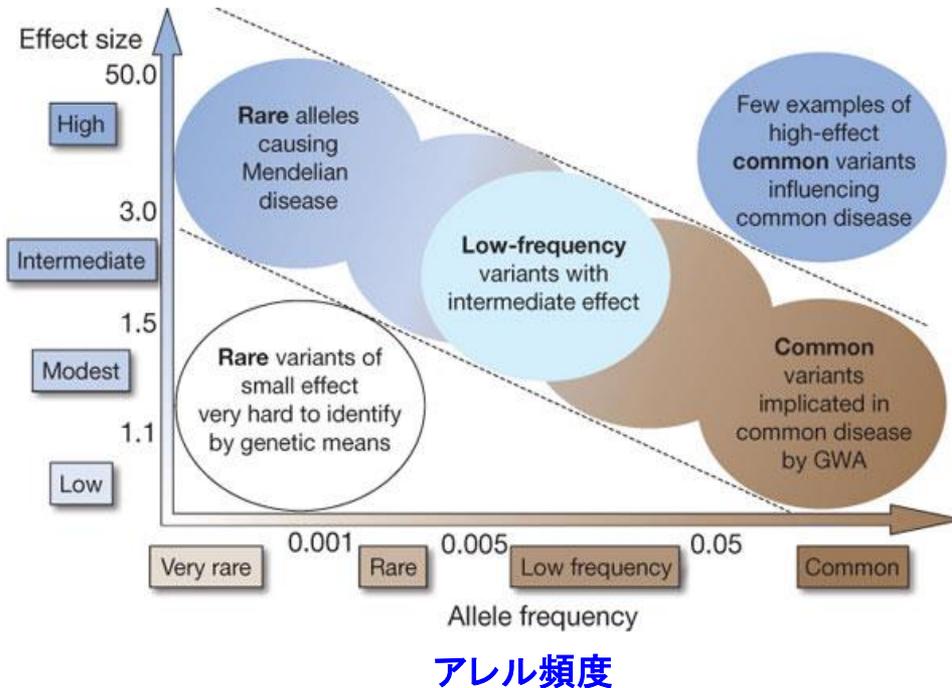
Figure 1 | Subsets of T helper cells.

Bettelli E, *Nature* 2008

1. In human, the majority of circulating Th17 cells express CCR6 and its ligand, CCL20 is also detected in inflamed synovial tissues.
2. CCR6 DNP is associated with RA susceptibility.
3. The susceptible genotypes are associated with enhanced expression of CCR6 and elevated status of IL-17 in the serum of RA cases.
4. These findings imply that **Th17 underlies the pathogenesis of RA.**

多因子疾患の missing heritabilityを見出す

オッズ比など



Manolio TA. *et al. Nature* **461**, 747.2009

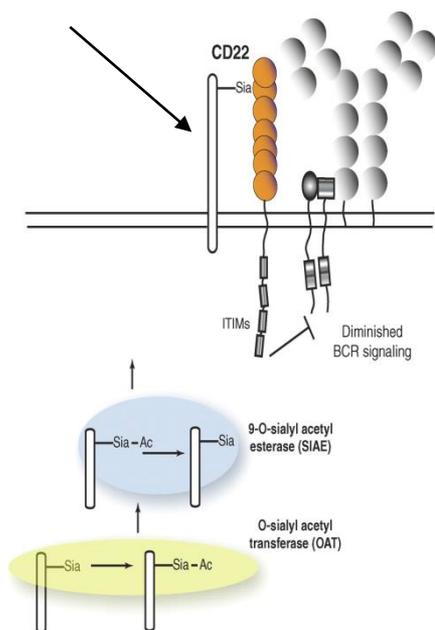
- Common disease-common variants仮説に基づく、頻度の高いSNPsを用いたGWASで多くの疾患関連遺伝子が見出されたが、それでも遺伝素因全体のたかだか20%程度を説明出来る程度。
- より大きいeffect size(オッズ比など)のgenomic variationはアレル頻度が低く、GWASでは検出出来ない可能性がある。

シアル酸アセチルエステラーゼ (sialic acid acetylerase) の機能変異と自己免疫

Surolia I et al. nature 466:243, 2010

- シアル酸アセチルエステラーゼ (SIAE) は、シアル酸からアセチル基を除く酵素で、**Bリンパ球の抗原受容体シグナル伝達を負に調節し、酵素欠損マウスではクロマチンに対する自己抗体が出現、腎炎を惹起する。免疫寛容の維持に必要な酵素。**
- SIAE のエクソンのリシーケンシングで、ヘテロ接合型の機能喪失型変異および異常を示すホモ接合型の多型性変異が、欧州人の比較的よくみられる自己免疫疾患患者の24/923人に、コントロールでは2/648人に確認された。**
- 解析したヘテロ接合の機能喪失型 SIAE 変異のすべてが、**優性ネガティブとして機能する能力をもっていた。**
- オッズ比は、すべての自己免疫疾患の患者で8.6、関節リウマチ患者で8.3、そしてI型糖尿病患者では7.9だった。**
- 機能的に異常な SIAE の希少変異および多型性変異は、比較的よくみられるヒトの自己免疫疾患の感受性と遺伝的に強く関連している。**

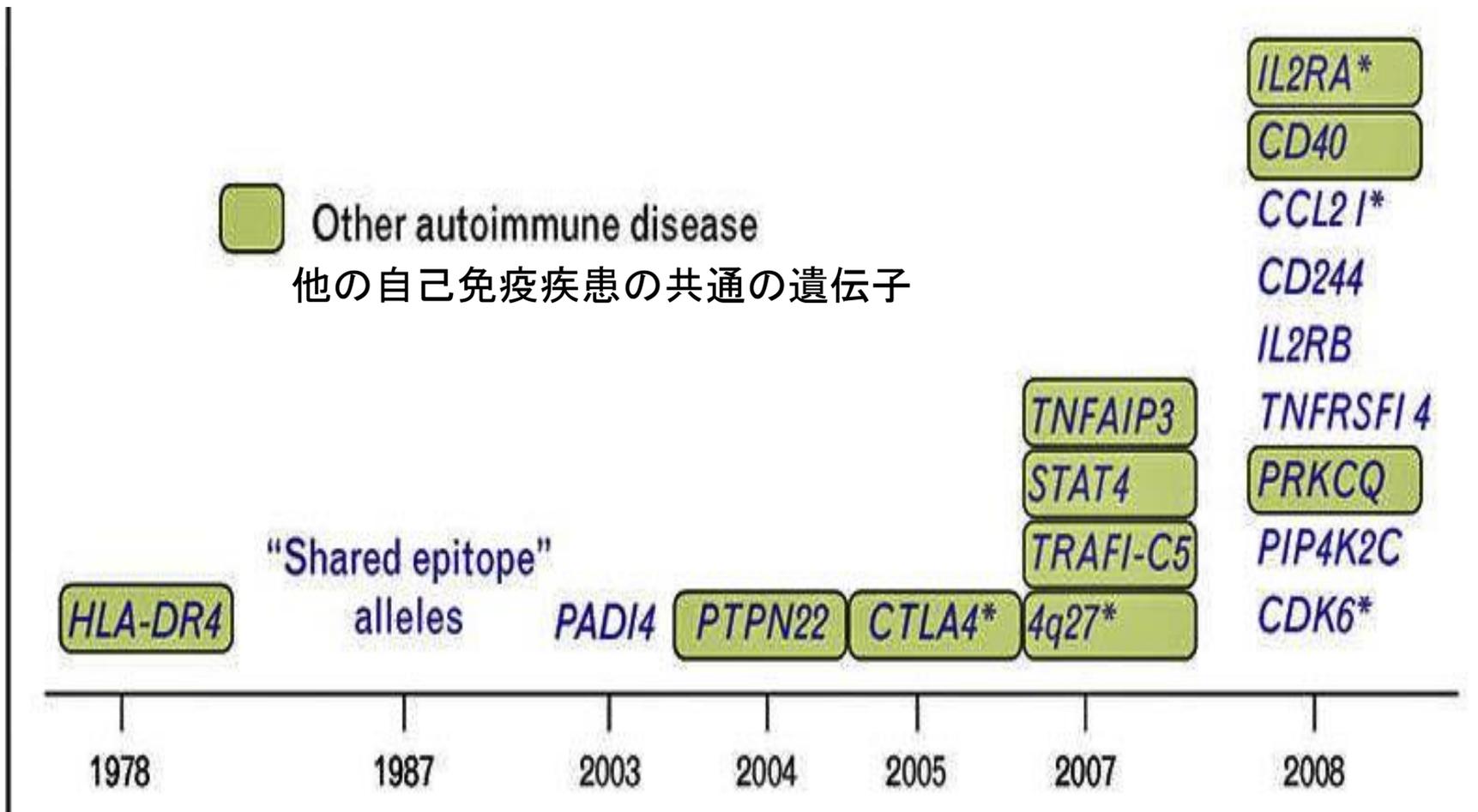
糖鎖リガンド
タンパク質



Cariappa A et al.
J Exp Med 206:125, 2009

Validated and highly suggestive RA risk loci

Plenge RM. Curr Opin Rheumatol 21:262, 2009

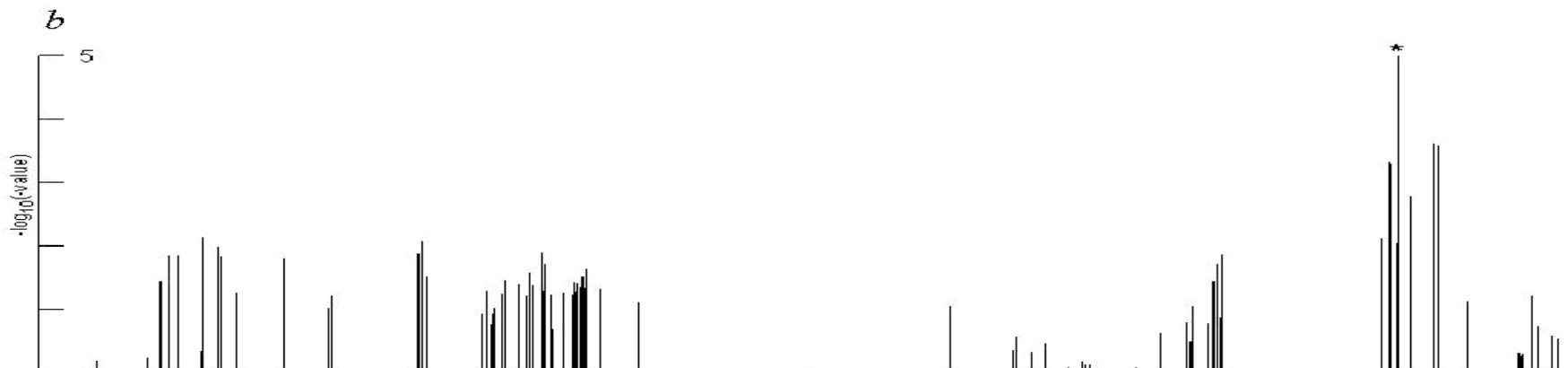


蛋白のシトルリン化酵素であるペプチジルアルギニンデイミナーゼ4
(*PADI4*) 遺伝子の機能的ハプロタイプが関節リウマチと関連する
Suzuki A, Yamada R et al. Nature Genetics 34:395-402, 2003

PADI Cluster (1p36) の関連解析

119 SNPs in 445,670bp RA 830 例とコントロール 736 例
 $P=0.000008$, odds ratio=1.97

PADI4



PADI4のハプロタイプ

Haplotype_id	Haplotype frequency		SNP ID as padi4_x																
	Case	Control	89	90	91	92	93	94	104	95	96	97	98	99	100	101	102	103	105
haplotype_1	0.52	0.60	A	C	C	C	C	C	C	G	T	T	C	A	T	T	C	A	C
haplotype_2	0.32	0.25	G	T	T	G	A	T	T	C	C	A	T	G	C	C	C	C	C
haplotype_3	0.06	0.04	G	T	T	G	A	T	T	C	C	A	T	G	C	C	T	C	C
haplotype_4	0.06	0.04	G	T	T	G	C	T	C	G	T	T	C	G	C	C	C	A	C

2つの主なハプロタイプが存在

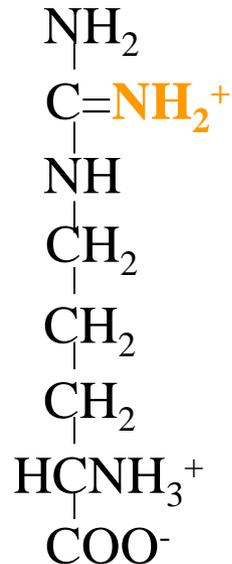
エクソンには4つのSNPが存在し、アミノ酸変異は3カ所

PADI(PAD)によるタンパクのシトルリン化とは

- シトルリン:

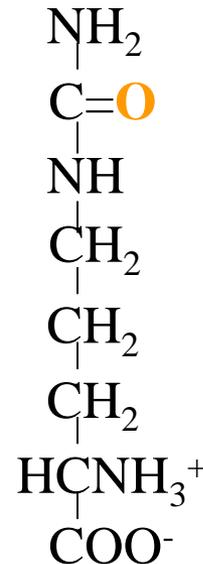
- 20種類のタンパクCodingアミノ酸以外の天然アミノ酸(ヒト生体内にも広く存在)
- 遊離のシトルリンの生理的代謝は不可欠(アンモニアを無毒化する尿酸回路の中間代謝物)だが、タンパク分子中のシトルリンの生理的意義はまだ不明。その反応を担うPADI(またはPAD)酵素の生理的意義も不明

アルギニン



PADI

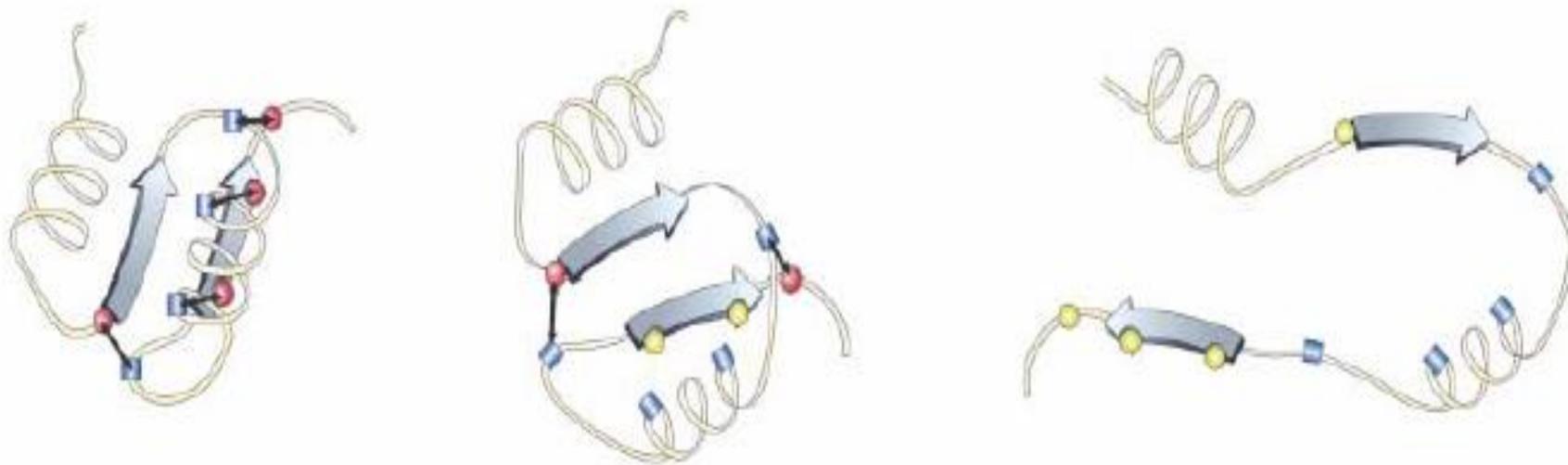
シトルリン



シトルリン化は蛋白の三次構造を変える

=機能の変化、抗原性の変化

翻訳後修飾は免疫寛容を破壊させ、自己抗体を生じる可能性ある



Acidic
Residue



Arginine

Citrulline

抗シトルリン化蛋白抗体の臨床上の重要性

(現在は抗CCP抗体として測定されている)

- 抗シトルリン化蛋白抗体は非常にRA特異的である。

例として感度80%, 特異度 98%

Pinheiro GC et al. Ann Intern Med 139:234,2003

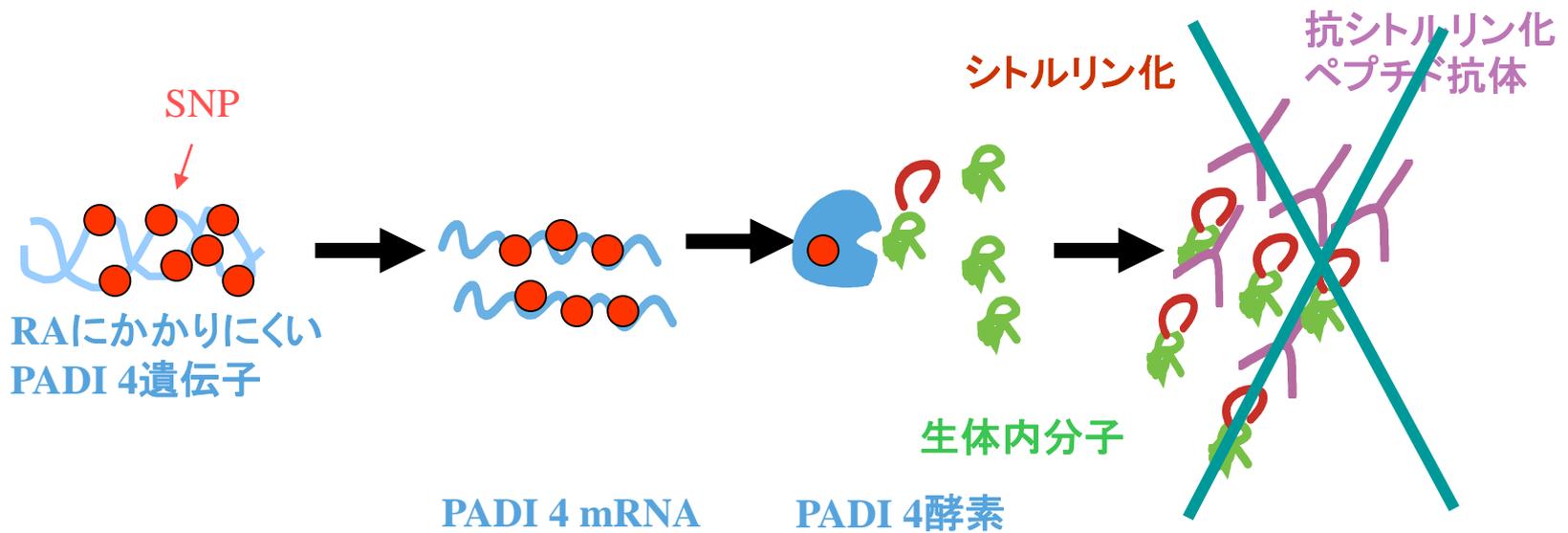
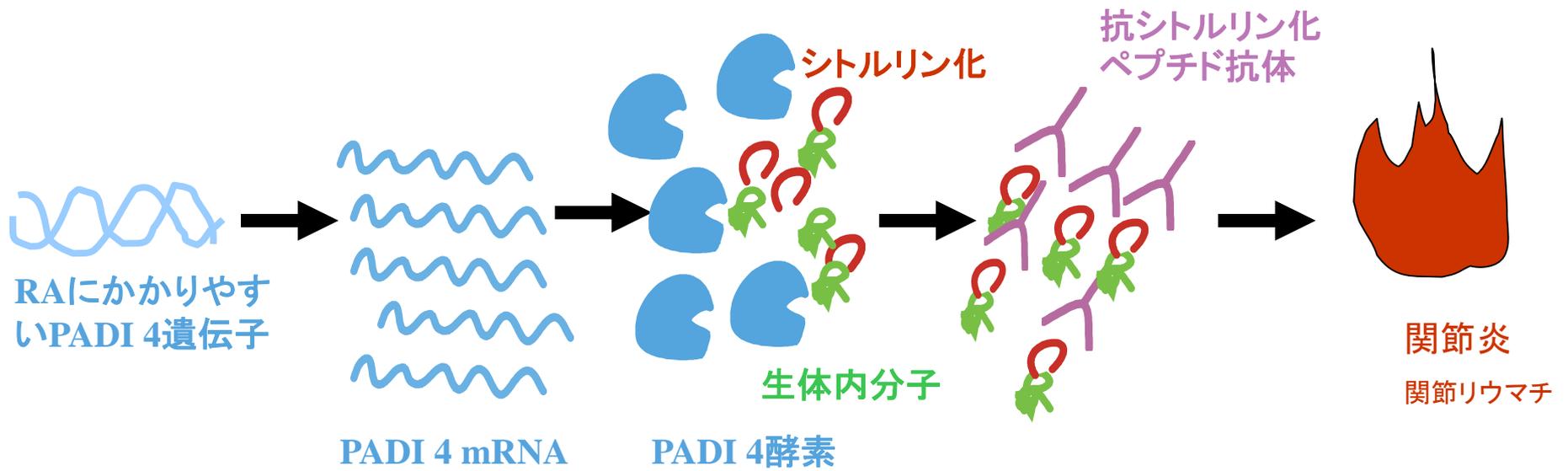
- 抗シトルリン化蛋白抗体はRAの早期より出現する。抗シトルリン化蛋白抗体は25%の患者でRAの症状が出現する1.5-9年前より検出されている。

Rantapaa-Dahlqvist S et al.

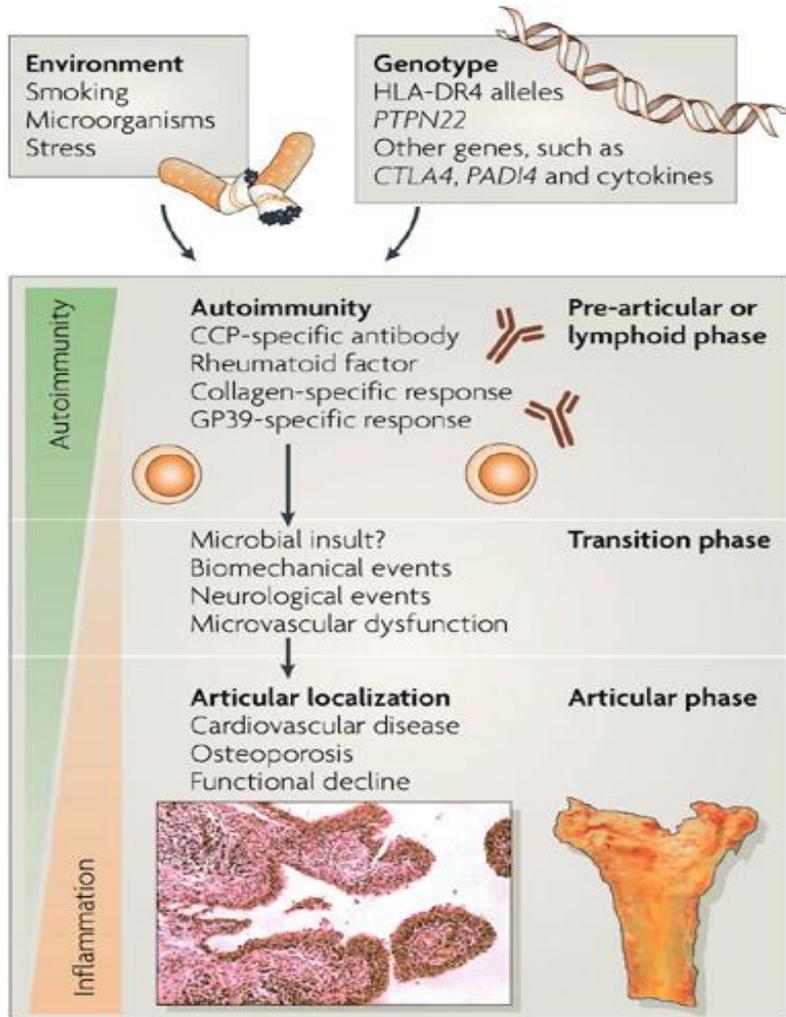
Arthritis Rheum 48;2741, 2003

- 抗シトルリン化蛋白抗体はRAの骨びらんと相関する。抗シトルリン化蛋白抗体はX線上の骨破壊の良い予測因子である。

Meyer O et al. Ann Rheum Dis 62:120,2003



関節リウマチ(RA)の病態形成の概念



Nature Reviews | Immunology

- **Pre-articular phase (前関節炎相)**
リウマトイド因子、抗シトルリン化蛋白抗体などの自己免疫は関節炎発症の数年前から見られる。どうしてT細胞、B細胞のトレランスが破られるか？
遺伝要因＋環境要因？
- **Transition phase (移行相)**
何らかのトリガーで関節の炎症が惹起。
遺伝要因？環境要因？
- **Articular phase (関節炎相)**
炎症が関節破壊やその他の随伴症状を引き起こす。
- しかし、関節破壊が再び新しい「自己抗原」を生み、自己免疫反応を促進することもあるであろう。

関節リウマチと環境因子：喫煙

- 喫煙は特にSEを有する個人での強力なRA発症因子である

Liao KP et al. Curr Opin Rheumatol 21:279, 2009

- 喫煙は重症度とも関連。すなわち、リウマトイド因子陽性、リウマトイド結節陽性、レントゲン所見とも関連

Saag KG et al. Ann RheumDis 56:463, 1997

- デンマークにおける全国調査：HLAのSEをホモに持つヒトは、ACPA陽性のRAのリスクはORが17.8と上昇、しかし、ACPA陰性のRAのリスクは上昇しない。SEをホモに持ち、重度の喫煙者はORが53

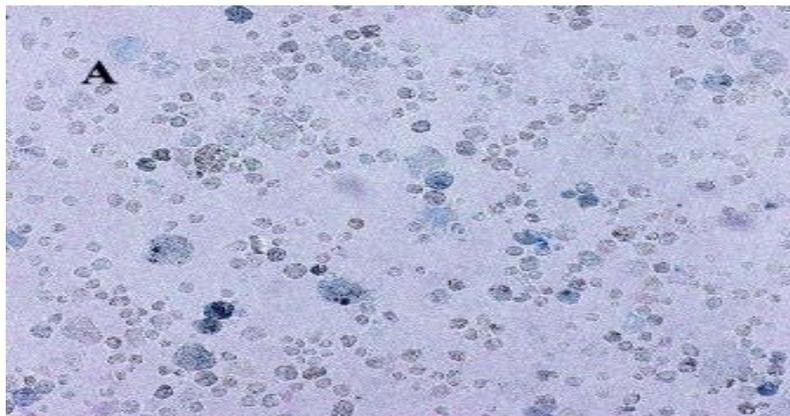
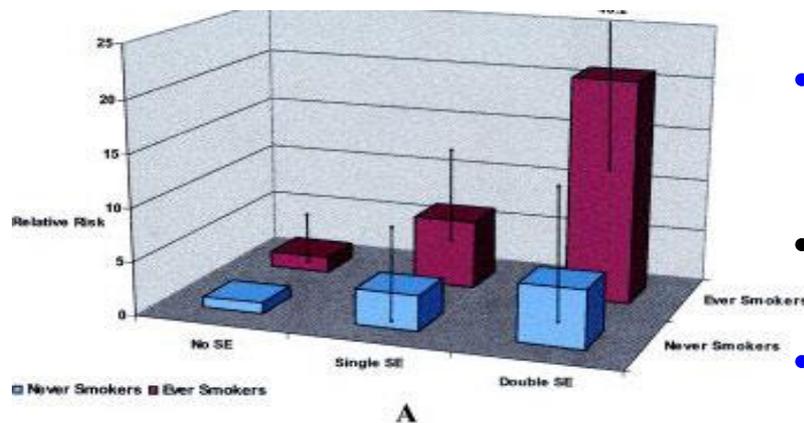
Pedersen M et al. Arthritis Rheum 56: 1446, 2007

- 遺伝子、環境の相互作用：スエーデンの調査：現在の喫煙は、SEを一つもつヒトでは相対リスクは2.3、SEを二つ持つヒトでは5.6

Padyukov L et al. Arthritis Rheum 50:3085, 2004

喫煙は *HLA-DR* (SE)拘束性に、シトルリン化された自己抗原に対する免疫応答を誘導するか？

Klareskog L et al Arthritis Rheum 54:38, 2006



- 喫煙はRA患者での抗シトルリン化蛋白抗体と相関する。
- 喫煙と*HLA-DR* SEとの相関は、抗シトルリン化抗体陽性例に見られ、陰性例では見られない。
- *HLA-DR* SEを2つ持つヒトが喫煙するとRAの発症リスクは21倍上昇する。
- 喫煙者の肺胞洗浄液からはシトルリン化蛋白陽性の細胞が検出されたが、非喫煙者からは検出されなかった。
- おそらく喫煙によりPAD4(またはPAD2)を活性化して蛋白がシトルリン化し、これに対する免疫応答が惹起。感染その他で非特異的な関節炎が引き起こされた場合、すでに抗シトルリン化蛋白に対する免疫応答がある個体では、滑膜炎が持続しRAとなるのではないか？

PADI4 , smoking, and ACPA in Japanese

Kochi Y et al. *Ann Rheum Dis* 70:512, 2011

rs11203367	No. Subjects		Allele frequency		Recessive model comparison	
	ACPA+	ACPA-	ACPA+	ACPA-	OR	P
Total	1784	468	0.42	0.40	1.22 (0.93 - 1.62)	0.14
Male	335	92	0.45	0.44	1.16 (0.65 - 2.07)	0.60
Female	1449	376	0.41	0.39	1.25 (0.91 - 1.72)	0.16
Ever-smoker	596	143	0.45	0.41	2.04 (1.17 - 3.56)	0.011
Never-smoker	1188	325	0.41	0.40	0.99 (0.71 - 1.37)	0.98
Male-ever-smoker	284	67	0.47	0.43	1.60 (0.79 - 3.23)	0.18
Male-never-smoker	51	25	0.35	0.48	0.34 (0.10 - 1.16)	0.077
Female-ever-smoker	312	76	0.42	0.39	2.97 (1.14 - 7.70)	0.020
Female-never-smoker	1137	300	0.41	0.40	1.08 (0.76 - 1.52)	0.66

関節リウマチと環境因子：感染

- 感染はRAの誘因因子として考えられている。
- **細菌**ではProteus mirabilis、Mycoplasma species、Porphyromonas gingivalisなど。
- **ウイルス**では、human parvovirus B19、Epstein Barr virus、HTLV-1など。
- **歯周病とRAとの関連**は多くの報告がある。

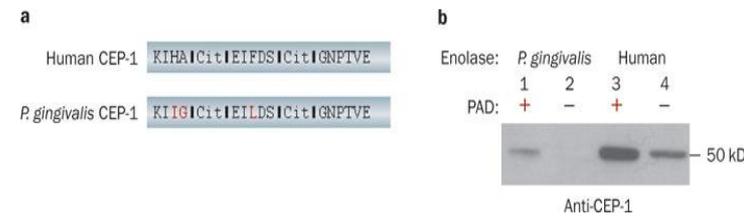
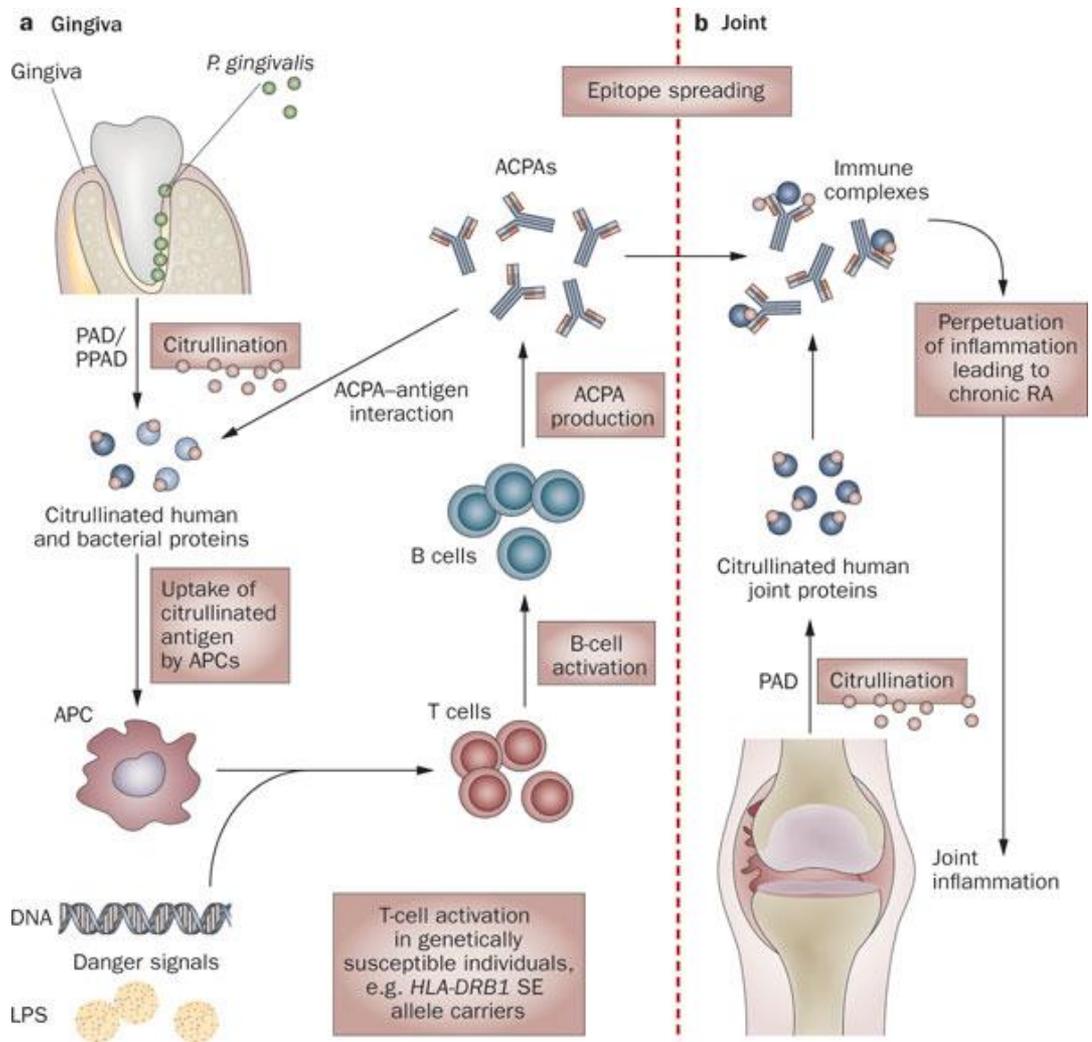
Marotte H et al. Ann Rheum Dis 65:905, 2006,

Hitchon CA et al. J Rheumatol 37:1105, 2010

この中で**最も病態と関係するのが**

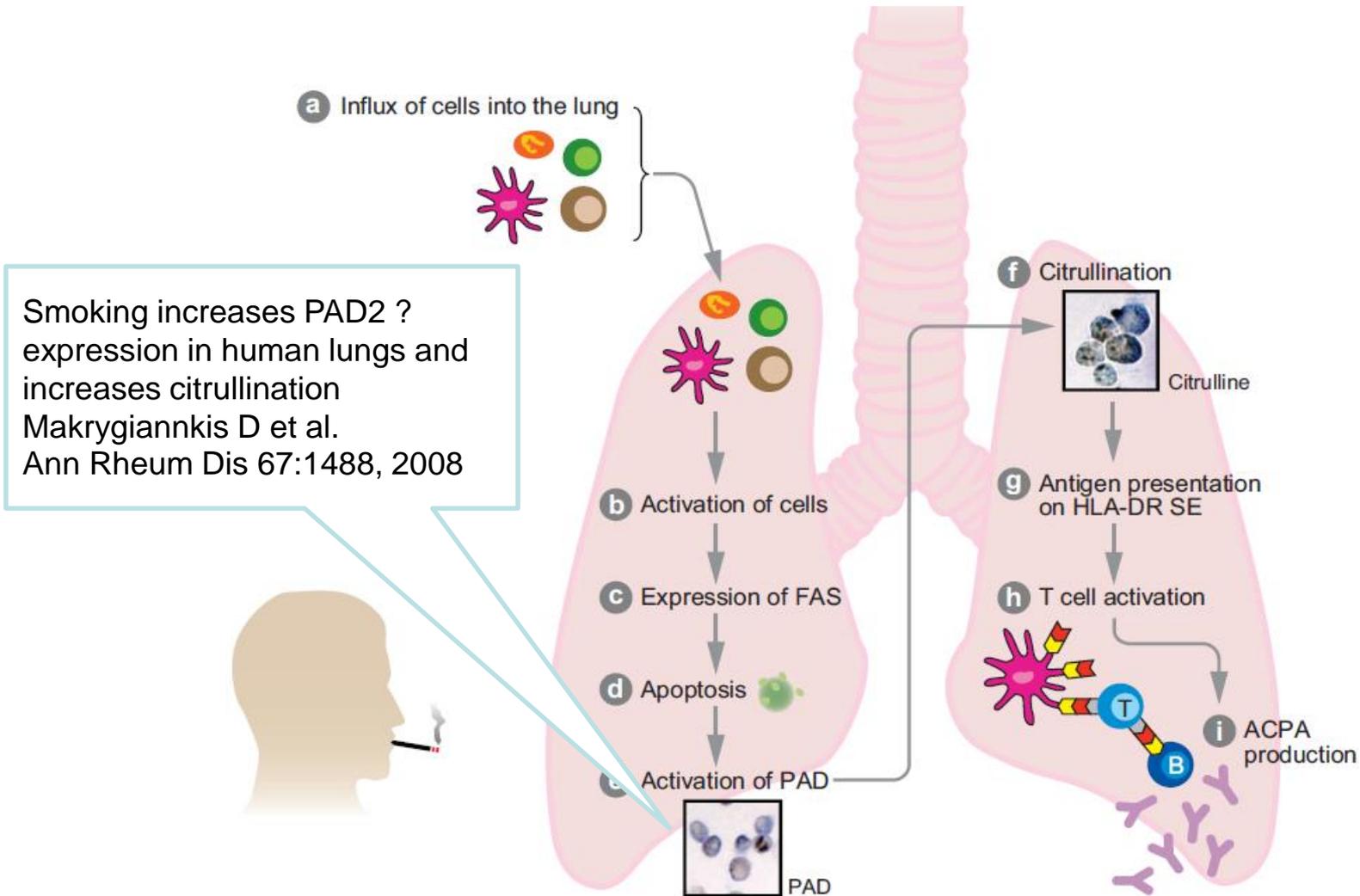
Porphyromonas gingivalis。

Periodontitis (歯周炎)とRA



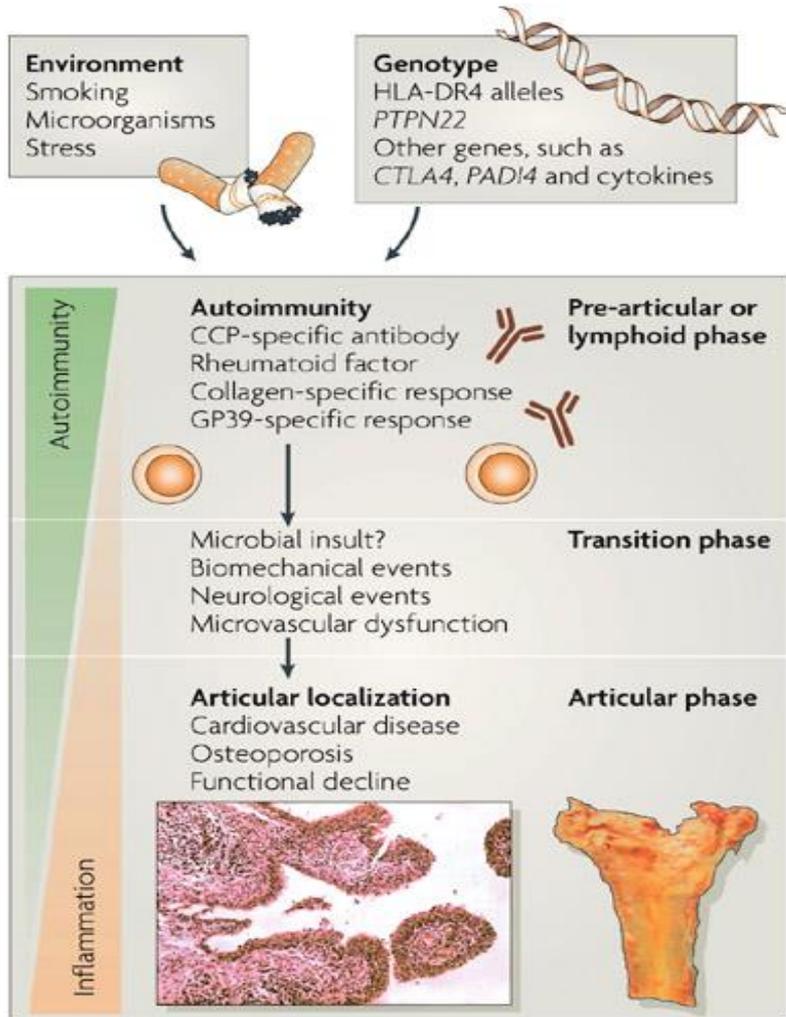
- HLA-DRのSE、喫煙は歯周病とも関連する。
- P.gingivalis*の感染は、歯肉における細菌かヒトの蛋白のシトルリン化を誘導、LPS, DNAなどのdanger signalの存在下に特異的T細胞、B細胞を活性化。
- 別のイベントで関節で炎症が起こると、関節内で蛋白のシトルリン化が起こり、炎症が永続化する。
- P.gingivalis*のα-エノラーズのa.a.5-21のシトルリン化部分は、ヒトと81%の相同性があり、ヒトの抗シトルリン化エノラーズ抗体はこれと交差反応する。

Smoking and ACPA



Klareskog et al
Ann Rev Immunol 26:651, 2008

関節リウマチ(RA)の病態形成の概念

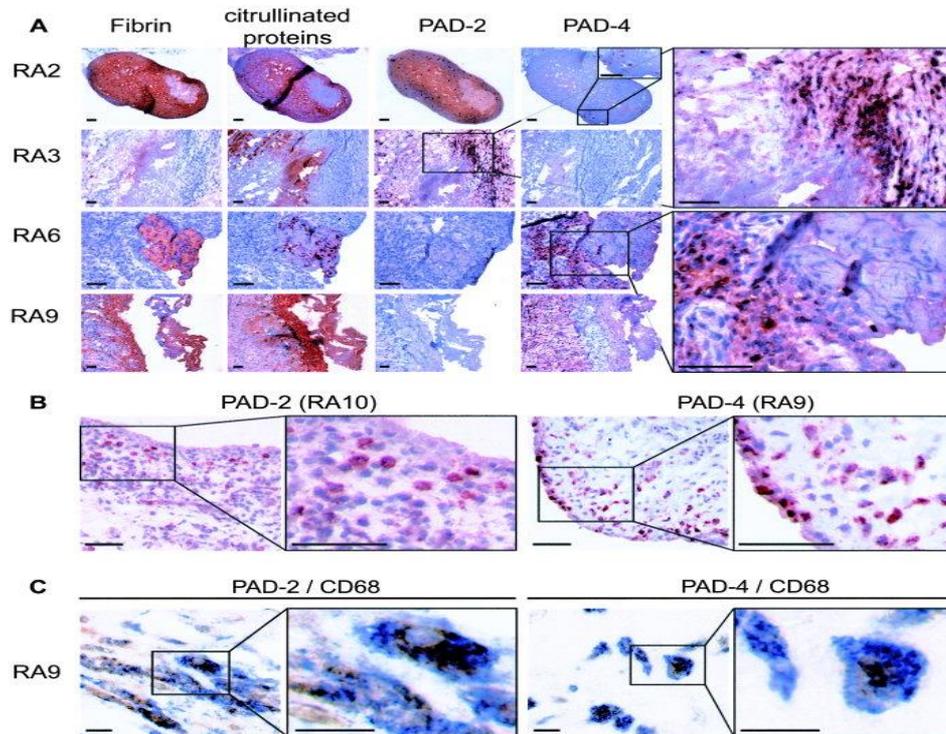
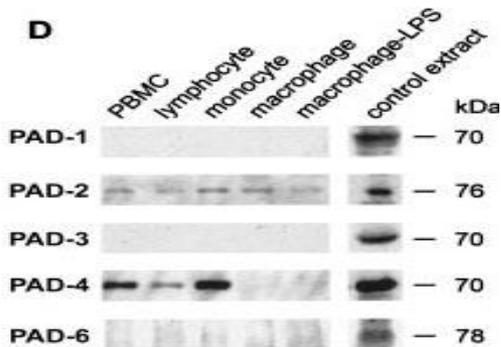


Nature Reviews | Immunology

- **Pre-articular phase (前関節炎相)**
リウマトイド因子、抗シトルリン化蛋白抗体などの自己免疫は関節炎発症の数年前から見られる。どうしてT細胞、B細胞のトレランスが破られるか？
遺伝要因＋環境要因？
- **Transition phase (移行相)**
何らかのトリガーで関節の炎症が惹起。
遺伝要因？環境要因？
- **Articular phase (関節炎相)**
炎症が関節破壊やその他の随伴症状を引き起こす。
- しかし、関節破壊が再び新しい「自己抗原」を生み、自己免疫反応を促進することもあるであろう。

組織の炎症に関連してRAの滑膜では PAD-2 とPAD-4 が発現する

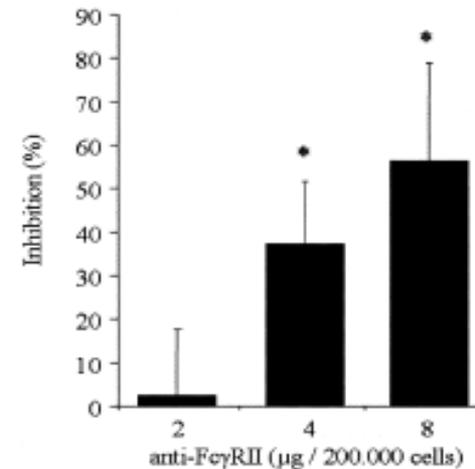
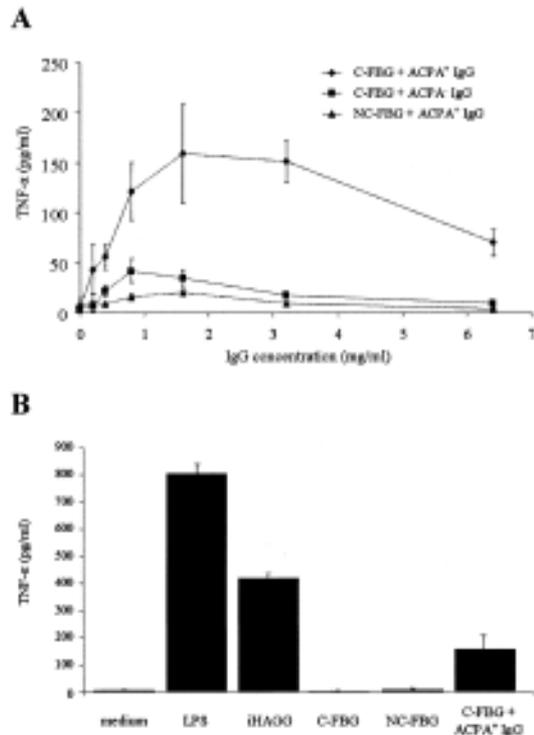
Foulquier C et al. Arthritis Rheum 56: 3541, 2007



- PAD-2 and PAD-4 are the only PAD isotypes expressed in the ST of patients with RA and those with other arthritides.
- Inflammatory cells are a major source, but PAD-4 also comes from hyperplastic synoviocytes.
- Both isotypes are probably involved in the citrullination of fibrin

抗シトルリン化蛋白抗体と免疫複合体を作るフィブリノーゲンは FcRIIaを介してマクロファージからTNFを産生させ、炎症を導く

Clavel C et al. Arthritis Rheum 58:678, 2008

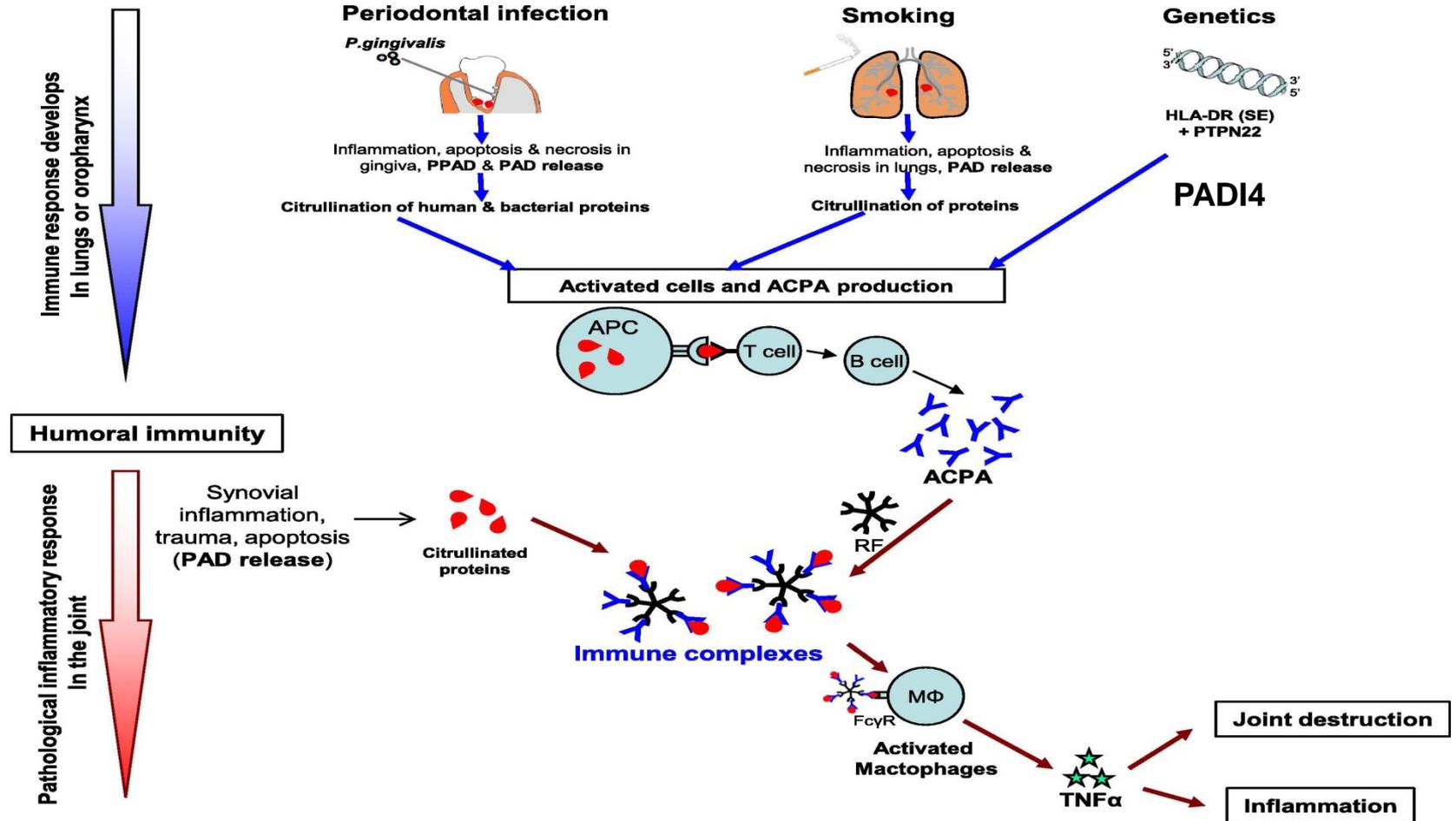


Dependency of IC-induced TNF secretion on IgG–FcRII interactions

Induction of TNF secretion from macrophages by ACPA-containing ICs

抗シトルリン化蛋白抗体陽性RAの発症に関する仮説

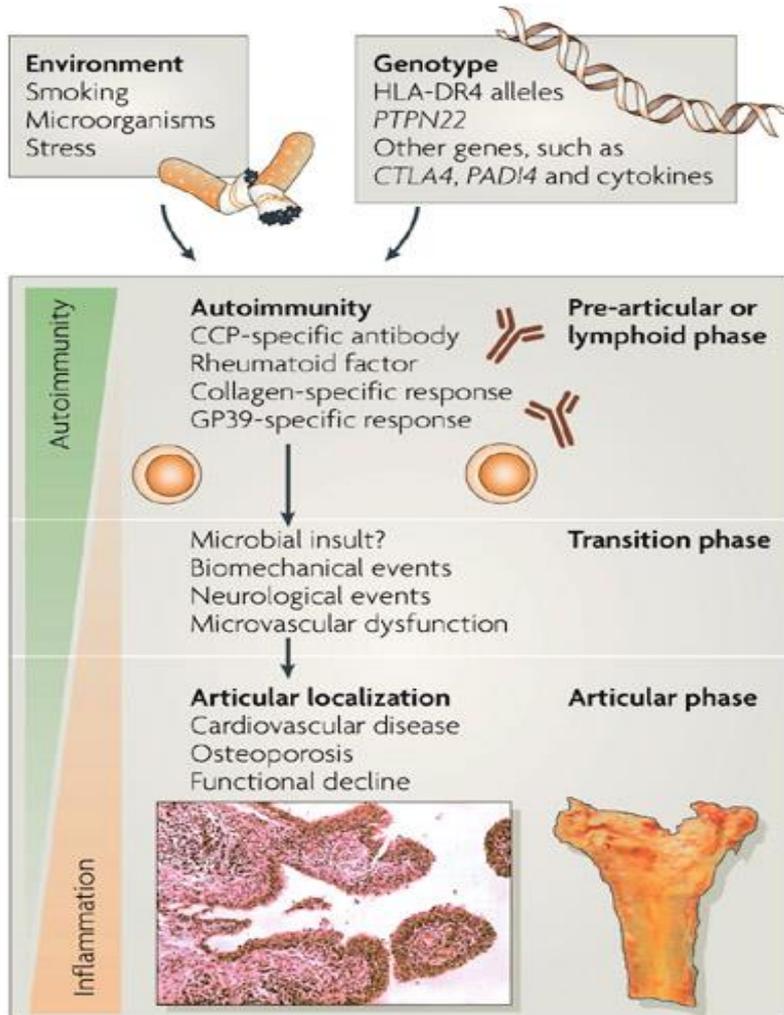
Quirke AM et al. FEBS Lett 2011



関節リウマチと未病社会

- 関節リウマチとは
- 早期関節リウマチの考え方
- 疾患感受性遺伝子と環境因子
- 発症を予防できるか？

関節リウマチ(RA)の病態形成の概念

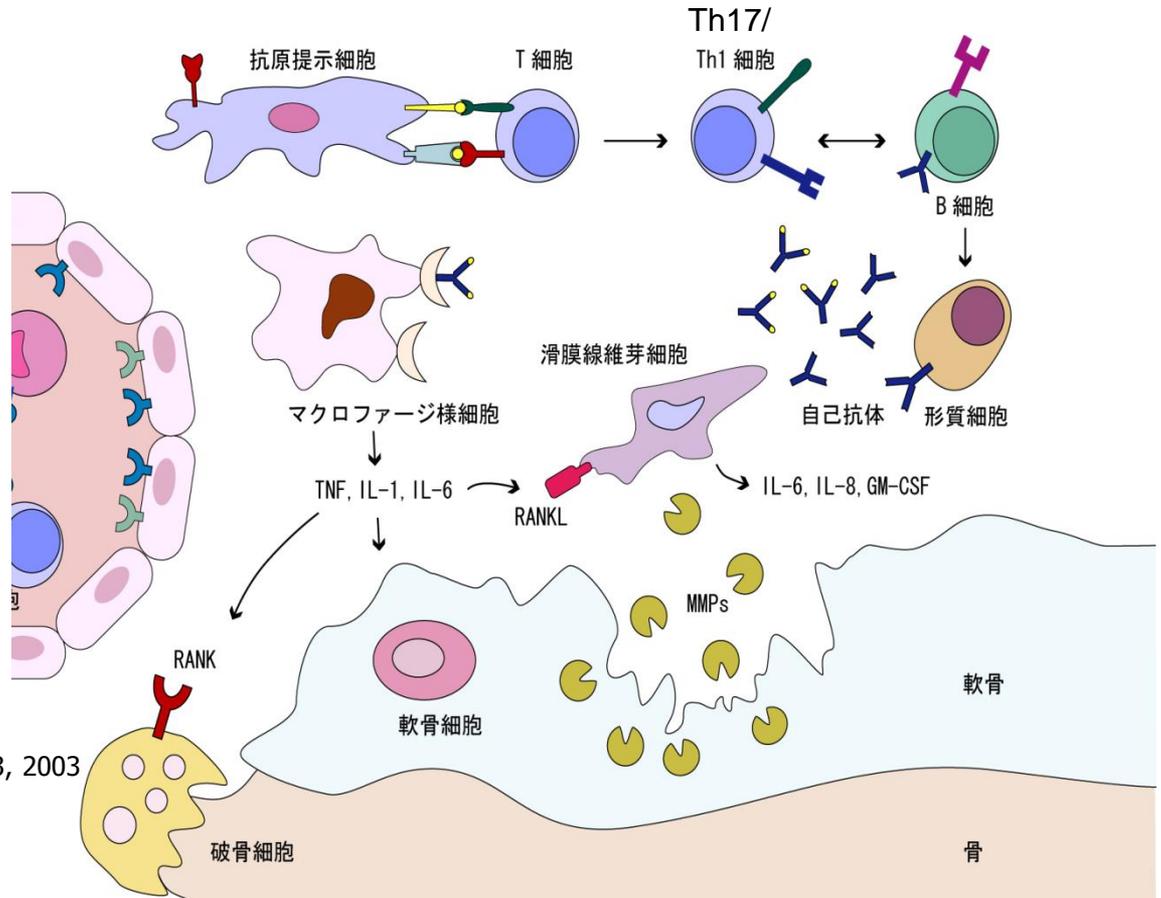
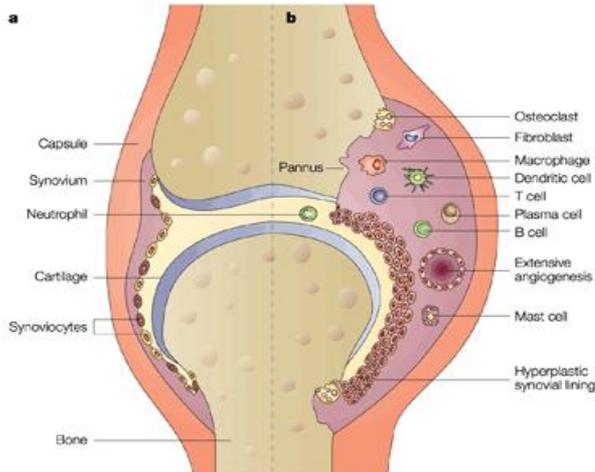


Nature Reviews | Immunology

- **Pre-articular phase (前関節炎相)**
リウマトイド因子、抗シトルリン化蛋白抗体などの自己免疫は関節炎発症の数年前から見られる。どうしてT細胞、B細胞のトレランスが破られるか？
遺伝要因＋環境要因？
- **Transition phase (移行相)**
何らかのトリガーで関節の炎症が惹起。
遺伝要因？環境要因？
- **Articular phase (関節炎相)**
炎症が関節破壊やその他の随伴症状を引き起こす。
- しかし、関節破壊が再び新しい「自己抗原」を生み、自己免疫反応を促進することもあるであろう。

関節リウマチの病態

関節滑膜が主病変であり、滑膜の増殖から次第に周囲の軟骨、骨が侵され、関節の破壊と変形に至る。



Smolen JS & Steiner G Nature Rev Drug Discovery 2:473, 2003

抗シトルリン化蛋白抗体陽性RAの発症に関する仮説

Quirke AM et al. FEBS Lett 2011

