

総説

慢性関節リウマチの病態と治療

粕川 禮司・佐藤由紀夫・宮田 昌之

福島県立医科大学医学部第二内科

Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis

Reiji Kasukawa, Yukio Sato and Masayuki Miyata

Department of Internal Medicine II, Fukushima Medical University School of Medicine

Summary The pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) was discussed regarding the infiltrating cells and their adhesion molecules in synovia and bone marrow cells, proteolytic enzymes against cartilage, and cytokine and prostaglandines related to bone remodeling. Treatment of RA was discussed regarding non-steroid anti-inflammatory drugs, disease modifying anti-rheumatic drugs, immunosuppressants, biological agents and gene therapy.

Key words: adhesion molecules, proteolytic enzymes, cytokines, bone remodeling, apheresis

1. はじめに

慢性関節リウマチ (RA) は関節の非化膿性慢性多発性炎症である。指、手首、足首、膝などの主として小関節が侵される。罹患関節は腫脹して痛み、関節腔には滑液が貯留する。赤沈値の亢進、CRP 高値など炎症所見がみられ、血清中には IgM リウマトイド因子があり、滑液中には IgG リウマトイド因子がある。滑液中の細胞は 90% が好中球であり、リンパ球では CD4⁺T 細胞が多い。

RA では関節以外の症状も出現し、間質性肺炎、皮膚潰瘍、腸梗塞、腎症なども発症する。これらの関節外症状は血管病変によることが多く、このような病態は悪性関節リウマチと呼ばれる。

2. 滑膜の病変

RA の初期病変として滑膜の増殖と小血管の増生がみられる。増生した血管腔から、顆粒球やリンパ球が滑膜に移行する。滑膜中リンパ球では CD4⁺T 細胞が多く、IgG を産生する B リンパ球が認められる^{1,2)}。滑膜組織の増殖にはインターロイキン (IL)-1, IL-6, 腫瘍壊死因子 (TNF) α などの炎症性サイトカインやインターフェロン (IFN) γ および線維芽細胞成長因子 (FGF), 血小板由来成長因子 (PDGF), トランスフォーミング成長因子 (TGF) β , 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) などの増殖・成長因子が関与する。滑膜細胞を増殖させるサイ

トカインや成長因子を表 1 に示した。

また、リンパ球や好中球が血管外に移行するには、好中球・リンパ球上の接着分子である LFA-1 や VLA-4 と血管内皮細胞や滑膜細胞上にある対応接着分子である ICAM-1 や VCAM-1 が関与するとされている (図 1)。滑膜中の T 細胞では CD4⁺T 細胞が多く、その T 細胞の V β レセプターレパートアリーの CDR3 領域のアミノ酸組成に共通の残基 S・T・R が使われていることなどから、クローナルに増殖していると考えられている³⁾。滑膜組織は増殖して pannus を形成し軟骨や骨を破壊する。pannus による骨・軟骨の破壊にはシステインプロテアーゼのカテプシン B やカテプシン L が関与するといわれている。滑膜組織の中に破骨細胞の性質を持つ細胞が存在することが示されている。滑膜細胞で fas 抗原の発現低下が知られている。

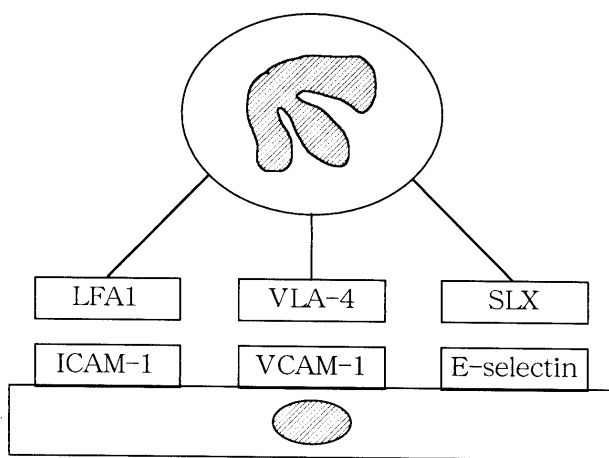
3. 軟骨の破壊

軟骨は線維成分のコラゲンと基質成分のプロテオグリカン为主成分として出来ている。コラゲンはコラゲナーゼにより分解され、プロテオグリカンはストロムライシンやプロスタグランディン (PG)E₂ によって分解される。蛋白分解酵素は作用する pH 域により中性と酸性に分けられる (表 2)。滑膜組織にはメタロプロテアーゼ組織インヒビター (TIMP) が存在し、プロテアーゼの活性を阻害する。それ故、軟骨の破壊はプロテアーゼと TIMP とのバランスによる。軟骨組

表1 滑膜増殖をもたらすサイトカイン・成長因子

		増殖作用	活性化作用
サイトカイン	IL-1	血管内皮細胞	破骨細胞・骨芽細胞・軟骨細胞
	IL-6	血管内皮細胞	破骨細胞
	TNF α	血管内皮細胞・線維芽細胞	破骨細胞
	IFN γ	破骨細胞	
	IL-8	好中球(走化性)	好中球
成長因子	FGF	線維芽細胞	
	EGF	上皮細胞	
	PDGF	線維芽細胞	
	TGF β		
	GM-CSF	顆粒球・マクロファージ	

顆粒球・リンパ球



血管内皮細胞・滑膜細胞

図1 顆粒球・リンパ球と血管内皮細胞・滑膜細胞の接着分子

織に腫瘍遺伝子である c-fos の発現が認められ、これによりマトリックス代謝の恒常性が破綻されるとされている。

4. 骨の吸収

骨には破骨細胞と骨芽細胞とがあり、両細胞により骨吸収と骨形成の代謝が行われている。この骨代謝の回転は骨再構築 (bone remodeling) と呼ばれている⁴⁾。骨代謝は全身的なホルモン調節と局所でのサイトカインやプロスタグランジンなどの影響を受けている。IL-1, IL-6, TNF α などの炎症性サイトカインは直接に骨吸収を促進するとともに破骨細胞から MMP-9 を放出させる。さらに IL-1, IL-6, TNF α は骨芽細胞から MMP 13, 2, 3 を放出させる。骨芽細胞は加圧により IL-8 を産生するといわれている。PGE₂ は骨形成を促進する。骨リモデリングに関与する物質を図2に示した。

5. 活性酸素と NO の作用

好中球やマクロファージなどの貪食細胞はその貪食殺菌過程でスーパーオキシドラジカル O₂⁻ やヒドロキシラジカル・OH などの活性酸素を放出する。これらの活性酸素は血管内皮細胞や滑膜細胞を強く障害する。一方、血管内皮細胞からは内皮細胞由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor EDRF) が放出される。この EDRF は nitrogen monoxide (NO) と同一物質であることが明らかになった。NO はシクロオキシゲナーゼ2の活性を増強して PGE₂ の産生を亢進させ骨・軟骨破壊を進めるとされている。

6. 滑液中の作用物質

滑液中には IgG 型リウマトイド因子 (RF) が陽性であり、IgG と IgG-RF から成る免疫複合体が認められる。滑液中には IL-1, IL-6, TNF α などのサイトカインの増加, FGF, G-CSF, PDGF などの成長因子の増加, MMP-1, 2, 3, 8, 9 など中性プロテアーゼの増加が知られている。さらに、最近可溶性 fas の増加, グリオスタチン (GLS) などの成長因子の増加も報告されている。RA 患者の滑液中顆粒球では末血顆粒球に比し接着分子の L-selectin や LFA-1 の発現密度が低下し、Mac-1 の発現密度が上昇している。

7. 骨 髄

RA 患者の中で特に関節破壊が強い型はムチランス型と呼ばれ、この型の RA 患者の骨髄では CD15⁺My4⁺(顆粒球, 単球系) 細胞の増加が知られている。また癌胎児性糖鎖抗原の1つである difucosyl type 2 chain を持った細胞の増加も知られている⁵⁾。

RA 骨髄中の間質細胞 (ナース細胞) や顆粒球は活性化されると骨を直接破壊するといわれている。また、

表2 軟骨を破壊するプロテアーゼ

中性プロテアーゼ		
マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)	セリンプロテアーゼ	酸性プロテアーゼ
コラゲナーゼ (MMP-1)	カテプシン G	カテプシン B
ゼラチナーゼ (MMP-2)	エラスターゼ	カテプシン L
ストロムライシン (MMP-3)		カテプシン D



骨吸収		骨形成	
抑制因子	促進因子	促進因子	抑制因子
カルシトニン IL-4 IFN γ	PTH 1 α 25(OH) $_2$ D $_3$ IL-1 IL-6 TNF PGE $_2$ LIF/DIF	TGF β PGE $_2$ IGF BMP2, 3, 7	グルココルチコイド

図2 骨リモデリングに関与する物質

PTH：副甲状腺ホルモン，IGF：インスリン様成長因子，BMP：骨誘導蛋白。

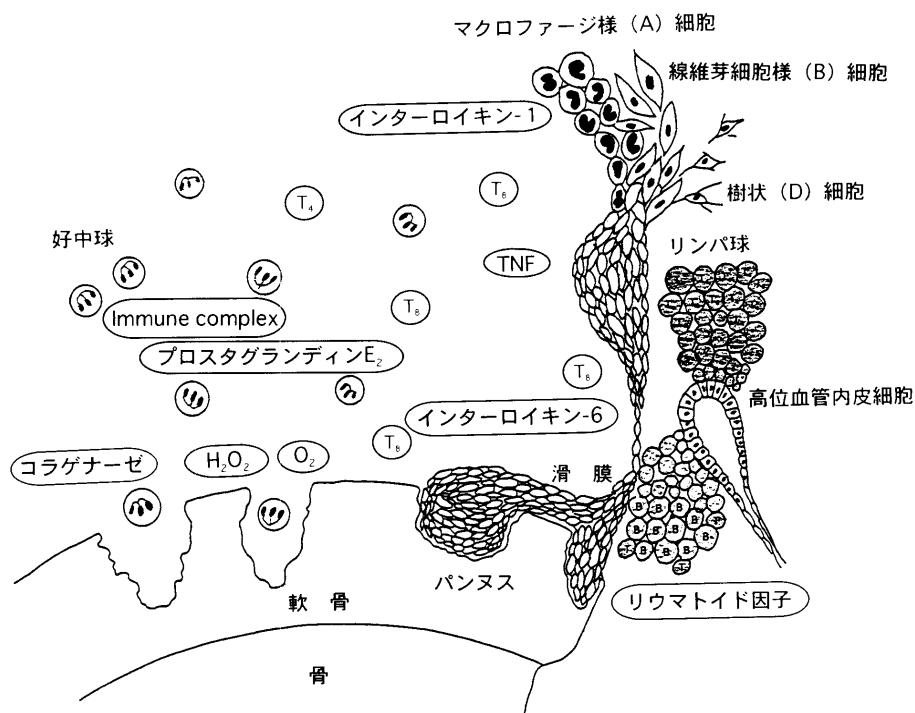


図3 慢性関節リウマチの病態

骨髓中細胞の中には B 細胞を活性化する因子 (BST-1) が知られている。また、骨髓中に NO の増加が認められ、NO は骨芽細胞や破骨細胞の代謝に関与する

とされている。

以上の結果をまとめて、RA の病態に関与する因子を模式的に図3に示した¹⁾。

8. 慢性関節リウマチの治療

RA は薬物療法やリハビリテーションによりほぼ70%はコントロール可能である。関節の破壊や変形が強くて痛みや日常生活の動作に支障が多い時には手術療法を行う。また、病気の活動性が強く、進行が止められない時にはアフレシス療法やモノクローナル抗体などの生物製剤療法を行う。

8.1 薬物療法

RA に使用される治療薬としては非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)、抗リウマチ薬、免疫抑制薬、ステロイド薬がある。これらの中で主なものを表3に示した^{6,7)}。

8.1.1 非ステロイド抗炎症薬

鎮痛と解熱作用がある薬物である。シクロオキシゲナーゼを阻害して PGE₁, PGE₂ などの炎症物質の産生を抑制する。最近シクロオキシゲナーゼ (COX) に1と2のアイソザイムがあることが知られるようになり、炎症には主として COX-2 が関与することから、COX-2 阻害の選択性が高い NSAIDs の開発がすすめられている。エトドラク (ハイペン) は他の NSAIDs より COX-2 選択性が高いといわれている。NSAIDs の多くは胃腸障害を起こすので、吸収してから作用を示すプロドラッグが開発されている。スリンダック (クリノリル)、フェンブフェン (ナパノール)、ロキソプロフェン (ロキソニン) がプロドラ

ッグである。また、作用時間が長い薬物も開発されピロキシカム (フェルデン) がある。胃腸障害を回避する目的で、NSAIDs 坐薬、NSAIDs 含有軟膏や貼付用のパップ剤が作られている。

8.1.2 抗リウマチ薬 (DMARDs)

RA に対して特異的に使われる薬物が抗リウマチ薬と呼ばれる。注射金薬であるシオゾールや経口金薬であるリドーラがある。そのほか、キレート作用をもち Wilson 病に使われる D-ペニシラミンのメタルカプターゼ、あるいはサリチル酸とサルファ剤の合剤であり、潰瘍性大腸炎に使われるサラゾスルファピリジンのアザルフィジン EN 錠などがある。

8.1.3 免疫抑制薬

RA にみられる滑膜中 T 細胞の浸潤やリウマトイド因子出現などの免疫異常を是正する目的で種々の免疫抑制薬が使われる。なかでもメソトレキセートは、現在、関節リウマチに対する最も信頼性の高い薬として世界で広く使用されている⁸⁾。わが国では抗癌薬としての認可は降りているが、抗リウマチ薬としての使用認可は降りていない。また、外国では2番目に使用頻度の高い薬としてハイドロクロキンを使われているが、わが国では網膜障害などの副作用から発売が中止されている。唯一の抗リウマチ性免疫抑制薬として、わが国で認可されているのはブレディニンである。

8.1.4 ステロイド薬

ステロイド薬は従来 RA での使用を控えることと

表3 慢性関節リウマチに対する治療薬

分類	商品名
非ステロイド抗炎症薬	サリチル酸
	バップファリンなど
	アリール酢酸
	インダシンなど
	プロピオン酸
	ロキソニンなど
抗リウマチ薬	フェナム酸
	ボンタールなど
	オキシカム
	フェルデンなど
	エトドラク
	ハイペン
免疫抑制薬	注射金薬
	シオゾール (金チオリンゴ酸ナトリウム)
	経口金薬
	リドーラ (オーラノフィン)
	D-ペニシラミン
	メタルカプターゼ
ステロイド薬	ブシラミン
	リマチル
	サラゾスルファピリジン
	アザルフィジン EN
	ロベンザリット
	カルフェニル
免疫抑制薬	アクタリット
	モーバーなど
	メソトレキセート
	メソトレキセート
	アザチオプリン
	イムラン
ステロイド薬	ミゾリビン
	ブレディニン
	シクロスポリン A
	サンディミュン
	経口ステロイド薬
	プレドニンなど
免疫抑制薬	関節注入ステロイド薬
	デボメドロールなど
	静注リポヒステロイド薬
ステロイド薬	リメタゾン

表4 抗リウマチ生物製剤

天然生物製剤	γ -グロブリン大量療法 インターフェロン γ 注射 IL-1 レセプターアンタゴニスト 可溶性 IL-1 レセプター 可溶性 TNF α レセプター
生物成分の抑制薬	抗 TNF α 抗体 抗 IL-6 抗体 抗 IL-6 レセプター抗体 TNF レセプター・IgG・Fc 融合蛋白
抗リンパ球抗体	抗 CD 4 抗体 抗 CD 52 抗体
抗接着分子抗体	抗 ICAM-1 抗体 抗 E-selectin 抗体 抗 L-selectin 抗体
経口トレランス	経口コラーゲン摂取
抗原ペプチド部分アゴニスト	RA の抗原ペプチドの一部を変更したペプチド
MHC クラス II レセプター	RA 感受性遺伝子 DRB 1*0405 に結合して
アンタゴニスト	T 細胞を刺激しないペプチド

なっていたが、最近では発症初期 7.5 mg/日 2 年間の使用で、骨破壊の進行が抑えられるという成績⁹⁾などから、活動性のある患者には初期からステロイドを少量使うという方法もとられるようになった。

全身投与の副作用を軽減する目的から、関節内注入が行われる。痛みと腫脹が数関節に限られている場合には、デポ化したステロイド薬の関節内注入を行う。また、炎症局所に集積性をもつとされるリポ化ステロイド薬の静注も経口投与に代わる方法として利用される。

8.2 リハビリテーション

関節痛は気温、気圧、関節周囲の血流、関節周囲の筋力などの影響を受けるので温熱療法や運動療法などのリハビリテーションが有効である。

8.3 手術療法

薬物療法で関節障害が抑制されない時に手術療法を考える。RA の活動性が強く、関節の腫れや痛みが抑えられない時には滑膜切除術が、関節の破壊や変形が強いため、痛みが強く、関節機能が著しく障害される時には人工関節置換術が考えられる。関節機能を失っても痛みを取る目的では関節固定術が行われる。

8.4 アフェレシス、体外循環療法

RA 患者の血清中にはリウマトイド因子、免疫複合体、IL-1、IL-6、TNF α などの炎症性サイトカインがあり、これらの物質が関節炎症の増悪に関係すると考えられる。そのため、血漿除去、寒冷による免疫複合体の除去、IgG 吸着カラムによるリウマトイド因子の除去など病因物質を取り除く治療法がある。

さらに、RA 患者では病態の項で述べたように全身

的および関節局所的に免疫異常が存在することから、免疫担当細胞であるリンパ球を取り除く治療法も行われる。また、滑液中には顆粒球が多く、その細胞表面の接着分子では L-selectin の低下と Mac-1 の上昇がみられる。それ故、滑膜・血管内皮には L-selectin 高値で Mac-1 低値の顆粒球が付着した可能性が考えられる。このように異常な顆粒球の除去あるいは顆粒球表面接着分子の修正を企図して顆粒球除去療法が行われる¹⁰⁾。顆粒球の除去療法では同時に単球も除かれることが多い。単球は多くの炎症性サイトカインを放出し、リンパ球反応を調節する細胞であり、その除去は RA の病態形成の阻止に有益と考えられる。

個々の治療法の詳細については、本特集で他筆者により記述される。

8.5 生物製剤

天然の生物製剤である γ グロブリンを大量 (20 g/日 5 日間) に注射する方法や、可溶性 IL-1 レセプター注入による IL-1 の中和、TNF α の炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体の注射、抗体産生や細胞性免疫を担う CD 4⁺T 細胞に対するモノクローナル抗体の注入、接着分子に対する抗 ICAM-1 モノクローナル抗体などの注入による治療も試みられている¹¹⁾。また、ニワトリ軟骨コラーゲンを経口摂取することにより、コラーゲンに対する免疫反応のトレランスを誘導しようとする治療も行われている。

RA の原因抗原は不明であるが、推量される抗原ペプチドのアミノ酸組成を一部変更することにより、RA 感受性 T 細胞レセプターには結合するが T 細胞を活性化しないペプチドを注入して治療する試みや、

RAの感受性遺伝子とされるMHCクラスII DRB1*0405に結合するがT細胞を刺激しないペプチドを注入することによりT細胞の反応を抑制する方法なども試みられている。生物製剤を表4に示した。

8.6 遺伝子治療

RAでみられる滑膜増殖やT細胞機能異常、さらに炎症性サイトカインの産生異常を、遺伝子のレベルで調節し治療しようとする方法が種々試みられている。アデノウイルスベクターにIL-1Rアンタゴニスト(a) cDNAを挿入してウサギ関節に注入すると滑膜でのIL-1Raの発現がみられている¹²⁾。また, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) に対する antisense オリゴヌクレオチドを注入して滑膜の増殖を抑制する試みも行われている¹³⁾。Fas分子にエストロゲンレセプターを結合しサイトカインの発現を調節できるベクターにapoptosisを誘導する方法や、実験的関節炎において熱ショック蛋白(HSP) cDNAをくみ込んだプラスミドを注射することによりラットのadjuvant関節炎が抑制される報告¹⁴⁾、あるいはIL-10のcDNAをくみ込んだプラスミドをマウスのコラゲン誘発関節炎に注射して関節炎を抑制する報告¹⁵⁾などがみられている。

文 献

- 1) 粕川禮司, 鈴木智浩: 関節炎の病態生理 2. 関節炎の発症機序. 日内会誌 **83**: 1887-1891, 1994
- 2) 粕川禮司, 宮田昌之, 大久保光夫, 西間木友衛: 慢性関節リウマチ成因についての一考察. リウマチ **36**: 580-591, 1996
- 3) 粕川禮司: 自己免疫疾患研究の動向と問題点. 最新医学 **53**: 513-524, 1998
- 4) 高岡邦夫, 吉川秀樹: 骨リモデリング, 最新内科学大系 73,

骨疾患, 坂根剛, 森井浩世編, 中山書店, 東京, 1995, 21-27

- 5) Ochi T, Hakomori S, Adachi M, et al: The presence of myeloid cell population showing strong reactivity with monoclonal antibody derived to difucosyl type 2 chain in epiphyseal bone marrow adjacent to joint affected rheumatoid arthritis (RA) and its absence in the corresponding normal and non-RA bone marrow. J Rheumatol **13**: 1609, 1988
- 6) 粕川禮司: 最新治療マニュアル. 慢性関節リウマチ. 内科 **73**: 1279-1283, 1994
- 7) 粕川禮司: 関節リウマチ治療の現状と将来. 治療 **78**: 3542-3543, 1996
- 8) Ward MM, Fries JF: Trends in antirheumatic medication use among patients with rheumatoid arthritis, 1981-1996. J Rheumatol **25**: 408-416, 1998
- 9) Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. N Engl J Med **333**: 142-146, 1997
- 10) 粕川禮司: 慢性関節リウマチに対する顆粒球吸着療法. 組織培養工学 **23**: 468-472, 1997
- 11) Moreland LW, Heek LW, Koopman WJ: Biologic agents for treating rheumatoid arthritis—concepts and progress—. Arthritis Rheum **40**: 397-409, 1997
- 12) Roessler FJ, Allen ED, Wilson JM, et al: Adenoviral-mediated gene transference to rabbit synovium *in vivo*. J Clin Invest **92**: 1085-1092, 1993
- 13) Morita Y, Kashiwara N, Yamamura M, et al: Inhibition of rheumatoid synovial fibroblast proliferation by antisense oligonucleotides targeting proliferating cell nuclear antigen messenger RNA. Arthritis Rheum **40**: 1292-1297, 1997
- 14) Sato H, Sato Y, Saito A, et al: Suppression of adjuvant arthritis by immunization of plasmid DNA encoding for mycobacterium heat shock protein 65 (HSP 65). Arthritis Rheum **40**: Suppl S 56, 1997
- 15) Miyata M, Sato Y, Sato H, et al: Suppression of murine collagen-induced arthritis (CIA) by inoculation of plasmid DNA encoding for interleukin (IL)-10. Arthritis Rheum **40**: Suppl S 54, 1997