

リウマチの発症は予知可能か？

予知（発症する前に前もって知る）予見（前を見通して知ること：予知）

大塚 毅 宗像医師会病院

（2006 年、第 7 回博多リウマチセミナー）

I. 自覚症状がまったくないときに発症する（可能性が高い）ことがわかるか？

出生時（遺伝・家系）発症の危険因子（環境）

1) 疫学

北米・北欧	有病率	0.5－1%	発症率	0.02－0.04%
南欧		0.3－0.6%		0.01－0.02%
日本		0.3－0.5%		0.04－0.09%

1960 年以降発症が減少傾向にあるとの報告あり（文献 1）。

2) 家系

家族集積はよく経験することであるが、1984 年段階でそれほど強いとは言えないとの見解（文献 2）。①多発家系において遺伝的な因子が発見できるか？②リウマチクリニックで家族や地域での発症の予知が可能か？

自己免疫性疾患の一卵生双生児における発症一致率は 15%－30%。RF 陰性 RA ではより一致率が低いといわれている。RA 患者の第一世代での RA 発症率は 1.7%。一卵性双生児のインスリン依存性糖尿病の一致率 36%と比べて明らかに低いといわれている。遺伝因子は考えられるが、一致率の低さは環境因子の役割も大きいと考えさせる。しかし、二卵生双生児の発症一致率は 2－5%とさらに低下する。

現在、無症状の人に RA を発症する確率は上記の事実を説明するしかない。

3) 遺伝因子 遺伝学的検討は確率を出すことはできるが、確実性は表現できない。

多型プローブやサイトカインなど多数の因子の遺伝子多型との相関が検討されている（文献 3）。

発症頻度 HLA-DRB TNF α

重症度

HLA-DR のいくつかは防御因子であるという報告あり。

4) 年齢・性

女性：エストロゲンは免疫グロブリン産生を増やす（Th2 優位 IL-10 や IL-4 を介して）

アンドロゲンは炎症性サイトカイン抑制するが Th1 上昇

RA 発症は閉経前後に多く、妊娠中に軽快する人が多い

エストロゲンより加齢によるアンドロゲン低下（男女とも）が関与？

経口避妊薬が RA 発症率を低下させたという報告。

5) RA 発症の危険因子（環境因子）は？

RA の原因を明らかにする上で関節炎局所の解析だけでは究極的な結論が出ない。

疫学調査から得られる情報に対して反論も多いが、妊娠や経口避妊薬の予防的役割にもコンセンサスはない。

食事や嗜好品についても結論が明らかなのは喫煙のみが疫学的に明らかな危険因子である（文献 4）。

喫煙

喫煙による免疫学的ゆさぶりが RA 発症に関与しているとの臨床研究や疫学調査報告が多い（文献 5）。

RF と RA との相関は 1990 年代になってやっとわかってきた。喫煙－RF 擬陽性：（男女とも：フィンランド・アイスランド）

RF 値が高いほど喫煙との関連は高いが、喫煙量や期間には量的相関はない。

特に男性において（女性でも閉経後は）この傾向は顕著である。喫煙をやめてもRF増加は非可逆的に続く。

Prospective studyは今のところない。

喫煙はRF陽性RAの危険因子である。とくに、RA家系でない時の危険度が高い。喫煙歴のない人の2-4倍。有意差は5-10本/日・20-30年より。RAの重症度にも影響。IgGの損傷を誘発しやすくなる？原因因子と考える根拠はないが、RF陽性RAの原因因子との考察もある。RF陰性RAについてはあまり述べられていない。

II. 自覚症状（朝のこわばり、関節腫脹・疼痛）や臨床検査（RF・抗CCP抗体）で疑われたときに発症を予知できるか？

1) 朝のこわばり

JRA、PMS、AS、OA、内分泌疾患（橋本病など）、更年期障害、糖尿病など
ほとんどすべての膠原病活動期

2) 多発性関節痛

一般に、女性、多関節の対称性関節異常、炎症マーカー上昇、RF陽性が代表的予知因子として知られる。

3) 免疫学的因子

ガンマグロブリン

フィンランド人の関節炎の未経験者19,072人に対する調査（1973-77）

1989年までに124人がRAを発症、そのうち89人がRF陽性に。発症前の血清IgG値がRF陽性RA発症に関連したが、IgAやIgMは関連なし。他にも、性別・教育・喫煙・アルコール摂取・BMIなどとの関連なし。どのIgもRF陰性RAとは関連なし（文献6）。

RF

抗原そのものというより抗原抗体複合体に反応する

画像的進行性の予知においてRFはもっとも優れた予知因子（文献7）

アイスランドのコホート調査

（14,000人：1974-87）（文献8）

自覚症状のないRF陽性者は120人。このうち、1996年の時点でRA発症が7人（5.8%）一般集団（0.35%）エントリ後RF陰性になった36人はひとりもRA発症していない。

RFのサブタイプ（IgG, IgM, IgA）の陽性が複数になるほど発症率が高い。

		Larsen スコアの変化	
		すべての変化	初回フィルム の erosion
性別	女性	1 (referent)	1 (referent)
	男性	1.1	0.9
発症年齢		1.2	1.0
腫脹関節数		1 (referent)	1 (referent)
		1.0	1.2
		1.1	1.1
腫脹・疼痛関節数		1 (referent)	1 (referent)
		0.9	1.0
		1.0	1.0
リウマチ結節	なし	1 (referent)	1 (referent)
	あり	1.5	1.1
CRP 値	低値	1 (referent)	1 (referent)
	中等度	1.5	1.0
	高値	1.1	1.1
リウマトイド因子	<1:40	1 (referent)	1 (referent)
	1:40-1:160	1.5	1.1
	>1:160	2.3	1.5
HLA-DRB1 shared epitope	-/-	1 (referent)	1 (referent)
	-/+	1.4	1.2
	+/+	1.5	1.0

1974-1987年に上昇していたRF	1996年における上昇RFのサブタイプ (RA患者の数)		
	なし	1	2あるいは3
1つのRFタイプのみ	26 (38%)	21 (31%)	21 (31%)
2あるいは3つのRFタイプ	10 (15%)	10 (16%)	47 (70%)
総計	36 (27%)	31 (23%)	68 (50%)

抗CCP抗体

関節炎が発症してエントリー後2週間たっても分類不能であった関節炎患者 (unclassified arthritis: UA) の40%にRAの確定診断。抗CCP抗体が陽性者の93%に対して陰性者は25%であった (表1)。抗CCP抗体以外には、多関節炎であること・対称性であること・骨びらんが存在することなどがRAの予測因子として有意であった (文献9)。

RF陰性のRA患者の34%に抗CCP抗体が陽性に出たことで、RFよりも特異度が高いとした報告があり、RFと抗CCP抗体の測定を併用によって、診断確率がさらに向上すると考えられる (文献10)。

症状発現以前の血清サンプルが保存されていたRA患者にでは、患者の49%には発症4.5年前にはすでにIgM-RFあるいは抗CCP抗体いずれかが陽性であった。コントロール群ではIgM-RF陽性が1.1%に抗CCP抗体陽性が0.6%に認められている (12)。RA症状発現より1.5年前から抗CCP抗体陽性となっている率は多変量解析にて16.1%であり、RFの中でもっとも早期発現率が高かったIgA-RFの5.1%を有意に上回った (文献11)。

	ACR分類基準によるRA患者数		
	1年後	2年後	3年後
抗CCP抗体陽性例 (69人)	57 (83%)	62 (90%)	64 (93%)
抗CCP抗体陰性例 (249人)	46 (18%)	60 (24%)	63 (25%)
総計 (318人)	103 (32%)	122 (38%)	127 (40%)

a. 自己抗体の初期診断と予後診断における意義 (文献12)

関節炎発症後3ヶ月以内の患者200人について (RA:102人, 他の関節炎疾患:98人)

RFが50U/ml以上のとき抗CCP抗体や抗RA33抗体には付加的な診断的意義はない。

抗CCP抗体の感受性も高く、かなりオーバーラップ。

RFが50U/ml以上と抗CCP抗体陽性が骨びらん性変化の予知因子。

抗RA33抗体は特異性低く、RFと抗CCP抗体との関連ない。軽症例が多い。

b. 早期関節リウマチが寛解するための予後予測因子となるものは (文献13)

ベースラインの

DASスコア CRP Ritchieスコア HAQ 朝のこわばり時間 など
X線所見やRF陰性も少し関連している。

予後予測にならないものとしては

性別 発症年齢 関節外症状の有無 赤沈 抗CCP抗体
抗ケラチン抗体 抗HSP-90抗体 抗カルパスタチン抗体 抗核抗体
HLA-DRB1の遺伝子多型

c. RAを早期診断するためには?持続性びらん性関節炎の予知モデル (文献 14)

初診時に関節炎の将来像を予知するモデル作成した。

3タイプ (一過性・持続性非破壊性・持続性破壊性)

病歴・現症・血液検査・X線写真→2年間の経過観察

初診時までの症状の継続期間

朝のこわばり時間 (1時間以上)

3関節以上の関節炎

MP 関節の対称性圧痛

RF 値

抗 CCP 抗体値

骨びらんの有無

初診時の上記 7 点が3タイプの関節炎の予知に有用

	持続性:一過性		破壊性:非破壊性	
	Odds	スコア	Odds	スコア
症状持続期間				
6週間以上6ヶ月未満	2.49	2	0.96	0
6ヶ月以上	5.49	3	1.44	0
朝のこわばり時間(>1hr)	1.96	1	1.96	1
3関節以上の関節炎	1.73	1	1.73	1
MTP 関節の対称性圧痛	1.65	1	1.65	2
IgM・RF >5 IU	2.99	2	2.99	2
抗 CCP 抗体 >92 IU	4.58	3	4.58	3
X線上のびらん病変	2.75	2		

d. RA 早期診断における臨床検査の有用性 (文献 15)

2年後の RA 診断を最も予知しうる臨床検査はなにか?

270 人 (7 病院) の早期関節炎患者を6ヶ月毎に経過観察

(RA 診断には 2 人のリウマチ医の共同診察)

(2年後の RA 確定診断は 98 人 <38%>)

IgMRF (ELISA)、抗ケラチン抗体、Latex テストが強い相関。

初診時の諸検査の感度と特異性

RA diagnosis if	感度 (%)	特異性 (%)
IgM RF & latex	52	94
IgM RF or latex	67	87
IgG AKA or IgM RF	73	83
IgG AKA & latex	34	99
IgG AKA, latex & IgM RF		
At least 1 of 3	75	82
At least 2 of 3	56	94
All 3	33	99

MRI の有用性 (文献 16)

Group	
1	MRI erosion(-)
2	MRI erosion(+), baseline-1年後 X-P: 同部位の悪化所見 (-) 1年後
3	MRI erosion(+), baseline-1年後 X-P: 同部位の悪化 30%以上 1年後
4	MRI erosion(+), baseline-1年後 X-P: 同部位の悪化 30%以上 1年後

年齢	
性別	
滑膜炎関節数	
RA 診断	98
RA alone	94
RA+spondylarthropathy	1
Fibromyalgia	1
Algodystrophy	1
Hemochromatosis	1
Osteoarthritis	3
Gout	4
Chondrocalcinosis	7
Hydroxyapatitis	4
Erythema nodosum-sarcoidosis	5
Septic (Lyme, Neisseria, viral)	5
Spondylarthropathy	56
Still' s disease	2
Sjogren' s syndrome	6
Scleroderma	2
Polymyositis	4
Systemic lupus erythematosus	5
RS3PE	1
Giant cell arteritis/PMR	3
PMR or RA	1
Vasculitis	2
Lymphoma	1
undifferentiated	61

【文献】

- 1) Alamanos Y, Drosos AA Epidemiology of adult rheumatoid arthritis *Autoimmun Rev.* 2005 4 (3) : 130-6.
- 2) Deighton CM, Walker DJ. The familial nature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991 Jan ; 50 (1) : 62-5. Review.
- 3) Annette HM, van der Helm-van Mil AH, Wesoly JZ, Huizinga TW. Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 May ; 17 (3) : 299-304. Review.
- 4) Aho K, Heliovaara M. Risk factors for rheumatoid arthritis. *Ann Med.* 2004 ; 36 (4) : 242-51. Review.
- 5) Hutchinson D, Shepstone L, Moots R, Lear JT, Lynch MP Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA) , particularly in patients without a family history of RA. *Ann. Theum Dis.* 2001 ; 60 : 223-227.
- 6) Aho K, Heliovaara M, Knekt P, Reunanen A, Aromaa A, Leino A, Kurki P, Keikkila R, Palosuo T. Serum immunoglobulins and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56 : 351-356.
- 7) Bukhari M, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis : results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr ; 46 (4) : 906-12.
- 8) Hallsorsdottir HD, Jonsson T, Torseninnsson J, Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor. *Ann Rheum Dis.* 2000 ; 59 : 149-151.
- 9) van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, Toes RE, Huizinga TW Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis : a prospective cohort study. *Arthritis Rheum.* 50 (3) , 709-715, 2004.
- 10) Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 62 (9) , 870-874, 2003.
- 11) Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, Sundin U, van Venrooij WJ. Rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48 (10) , 2741-2749, 2003.
- 12) Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, Smolen JS, Steiner G. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64 (12) : 1731-6. Epub 2005 May 5.
- 13) Gossec L, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Sibilia J, Meyer O, Sany J, Daures J-P, Combe. Prognostic factors for remission in early rheumatoid arthritis : a multiparameter prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004 ; 63 : 675-680.
- 14) Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early. *Arthritis Rheum.* 2002;46 : 357-365.
- 15) Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Mary JY, Thorel JB, Hoang S, Dueymes M, Allain J, Devauchelle V, Baron D, Le Goff P, Youinou P. Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr 15 ; 47 (2) : 155-65.
- 16) McQueen FM, Benton N, Crabbe J, Robinson E, Yeoman S, McLean L, Stewart N. What is the fate of erosion in early rheumatoid arthritis? Tracking individual lesions using x-rays and magnetic resonance imaging over the first two years of disease. *Ann Rheum Dis.* 2001 ; 60 : 859-868.