

最近のリウマチ病因論の進歩

大塚 毅 宗像医師会病院

(2007年、第8回博多リウマチセミナー)

目的：関節リウマチを原因不明の特殊な難病と理解させるのではなく、体が本来もつ生体防御・免疫システムの変調として如何にわかりやすく説明するか？

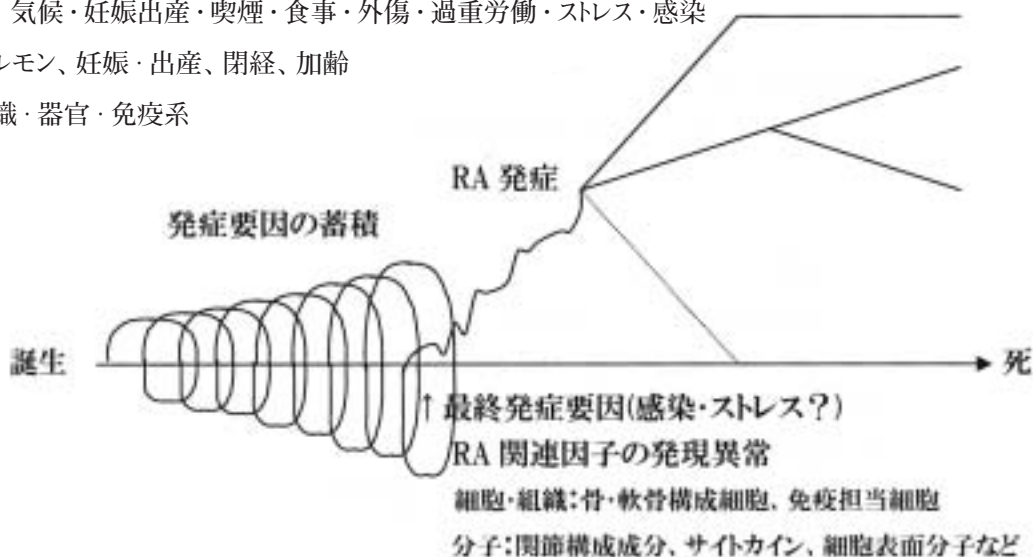
内因：遺伝的要因（病因遺伝子・人種・性差・年齢）

外因：獲得要因・発症要因

気候・妊娠出産・喫煙・食事・外傷・過重労働・ストレス・感染

身体要因 ホルモン、妊娠・出産、閉経、加齢

獲得要因 組織・器官・免疫系



第1期 滑膜に到達した抗原による免疫応答の開始

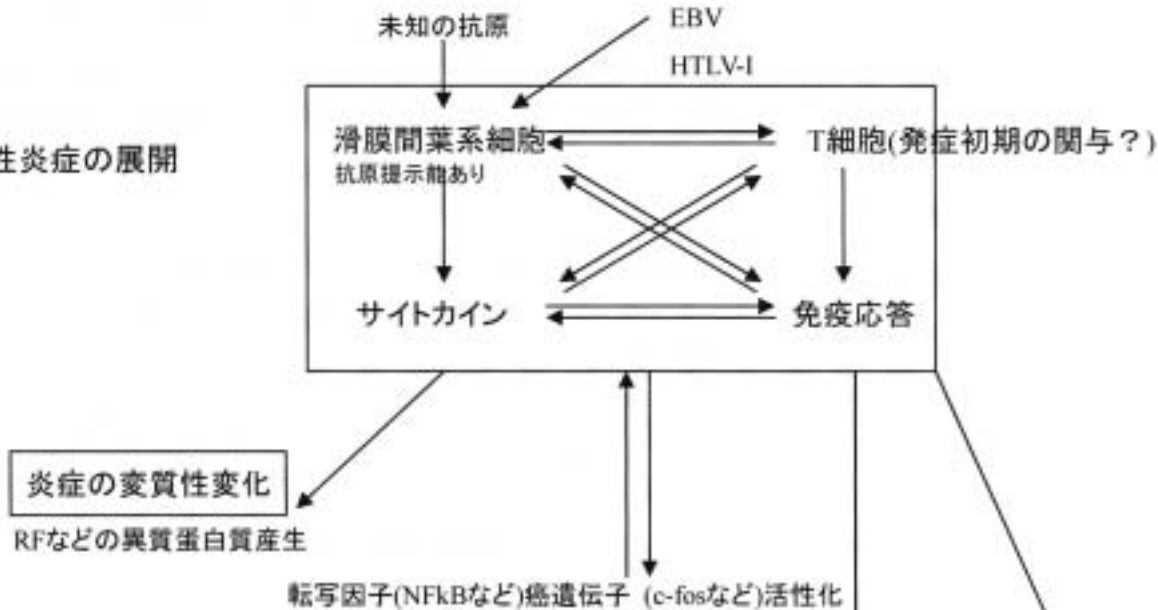
バルボウイルス

HSP

EBV

HTLV-I

第2期 慢性炎症の展開



第3期 関節破壊

滑膜間葉系細胞の
活性化

破骨細胞の活性化
骨芽細胞の抑制

白血球
マクロファージの
動員・活性化

軟骨細胞の
活性化

内因

1) 人種

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) 性：女性 > 男性

女性ホルモン

経口避妊薬の普及で罹患率低下 (2)

閉経期に好発する → ホルモン分泌レベルの変化が関連? (3) (4)

男性ホルモン

RA 患者ではアンドロゲン濃度が低い (3)

妊娠 (アンドロゲン上昇) で症状軽快、出産後増悪

エストロゲンは免疫グロブリン産生を増やす (Th2 優位)

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?

3) 遺伝

家族集積あるが、それほど強くない (56)。3 親等内に RA 患者がいれば罹患率は 3 倍 → 単一遺伝子疾患ではなく、多因子疾患

自己免疫性疾患の一卵性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。二卵性双生児の発症一致率は 2 - 5% とさらに低下する。

4) 遺伝因子 多因子疾患

多数の因子の遺伝子多型との相関：遺伝子プローブによる多型解析 (7)：

第1染色体 D1S214 第8染色体 D8S556 X染色体 DXS1047-DXS1227

HLA-DRB1 の遺伝子多型 (89)

70 ~ 74 番目のアミノ酸配列の共通性で発症率上昇 (shared epitope) (HLA-DR は防御因子としても働く。)

サイトカインや細胞膜表面抗原などの遺伝子多型

IL-1、IL-2、IFN- γ 、TNF α 、TNF α RI、TNF α RII、CD80、CD86、CD40L など

外因：獲得要因 免疫学的要因・組織・構造的要因 (気道合併症)

発症要因 妊娠出産・喫煙・食事・外傷・過重労働・ストレス・感染

感染

リウマチ熱と微生物感染、反応性関節炎と細菌感染

SLE と EB ウイルス、サイトメガロウイルス、パルボ B19 ウイルスなど

シェーグレン症候群と EB ウイルス、C 型肝炎ウイルス

RA では

EBV：RA 患者末梢血中にEBNA-1 に対する抗体あり (11, 12)

RA 滑膜の免疫染色によりEBV 蛋白の検出率が高い

RA 患者末梢血リンパ球はEBV で不死化しやすい

HTLV-1：HAAP (HTLV-1 associated arthropathy) 聖マリアンナ大西岡

HTLV-1 導入マウスは関節炎発症しやすい

パルボ B19：ウイルス感染後の RA 発症例あり (13, 14)

RA 滑膜にパルボ B19 ウイルスの存在

パルボ B19 ウイルスの一部導入でマウスに関節炎

免疫学的要因

ガンマグロブリン (15)

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 などとの相関なし。どの Ig も RF 陰性 RA と相関なし。

自己抗体 (16)

RF：自覚症状のない RF 陽性者 120 人。1996 年の RA 発症が 7 人 (5.8%) 一般集団 (0.35%)
エントリー後 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。

抗 CCP 抗体：抗 CCP 抗体陽性者の 93% に対して陰性者は 25% であった。

RF 陰性の RA 患者の 34% に抗 CCP 抗体陽性 → RF よりも特異度が高い。

RF と抗 CCP 抗体の併用で診断確率が向上 (17, 18)。

RA 患者の 49% は発症 4.5 年前に IgM-RF あるいは抗 CCP 抗体いずれかが陽性であった。

RA 症状発現 1.5 年前から抗 CCP 抗体陽性である率は多変量解析にて 16.1% (19)。

季節・気候 人種差や国別で発症頻度は基本的に変わらない

妊娠・出産 疫学調査への反論多いが、妊娠・経口避妊薬の予防的役割もコンセンサスはない。

食事・嗜好 喫煙のみが疫学的に明らかな危険因子である (20)

喫煙により罹患率は一卵性双生児で 12 倍、二卵性双生児では 2.5 倍

喫煙による免疫系のゆさぶり → 臨床研究や疫学調査。

喫煙→喫煙をやめても RF 増加は非可逆的に続く。

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。

喫煙は RF 陽性 RA の危険因子。RA 家系でない時の危険度が高い (2 - 4 倍)。

RA の重症度にも影響。IgG の損傷を誘発？

アルコール摂取が発症に関連すると結論した報告はない

外傷・過重労働・ストレス

呼吸器疾患と RA

IP と RA の同時発症、RA における慢性気道感染症、病巣感染説

免疫学的変化・組織・構造的変化 (気道合併症)

病理・病態・増悪因子

【文献】

- 1) Alamanos Y, Drosos AA Epidemiology of adult rheumatoid arthritis *Autoimmun Rev.* 2005 4 (3) : 130-6.
- 2) Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF et al. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis & Rheumatism* 34 : 1502-07, 1991.
- 3) Goemaere S, Ackermann C, Goethals K et al. Onset of Symptom of Rheumatoid arthritis to age, sex and menopausal transition. *J Rheumatol.* 17: 1620-1622, 1990.
- 4) Castagnetta L, Cutolo M, Grnata OM et al. Endocrine end-points in rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 876, 180-191, 1999.
- 5) Deighton CM, Walker DJ. The familial nature of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1991 Jan ; 50 (1) : 62-5. Review.
- 6) 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.
- 7) shiozawa
- 8) Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ et al. The shared peptide hypothesis : an approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30, 1205-13, 1987.
- 9) Weyand CM, Hicok KC, Conn D et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 117, 801-06, 1992.
- 10) 塩沢 俊一ら 慢性関節リウマチと疾患遺伝子 リウマチ41 : 763-72, 2001.
- 11) Aspaugh MA et al. Lymphocyte transformed by Epstein-Barr virus : induction of nuclear antigen reactive with antibody in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 147, 1018-27, 1978.
- 12) Takei M et al. Detection of Epstein Barr virus-encoded small RNA 1 and latent membrane protein 1 in synovial lining cells from rheumatoid arthritis patients. *Int Immunol.* 9, 739-43, 1997.
- 13) Kerr JR. Pathogenesis of human parvovirus B19 in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 59, 672-83, 2000.
- 14) Takahashi Y et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 95, 8227-32, 1998.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Hallsorsdottir HD, Jonsson T, Torsteinsson 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.