リウマチの歴史を振り返る

第１８１回城北リウマチ教室
2021.3.5

http://www.jouhoku-rheumatism.com
リウマチ教室の予定とこれまでの講義
内容が収録されています

城北病院リウマチ科
村山　隆司

「リウマチ」と「リューマチ」

- 「リウマチ」

  rhuematoid arthritis　：　リウマチ様関節炎

  リウマチ熱の関節炎に似た関節炎という意味

  日本では「慢性関節リウマチ」と命名

- その後、2002年に「関節リウマチ」と改名

「リューマチ」

ギリシャの医学者ガレウス（130-200）が初めて使用

ギリシャ語のrheuma（流れ）に由来：液体病理学説

リウマチ性疾患という意味

「リウマチ」と「リューマチ」

関節リウマチの英語名は，膠原病のひとつである「リウマチ熱」という病気に起こる関節炎に似た症状が生ずることから，「リウマチ様関節炎，Rheumatoid Arthritis」と呼ばれています．その頭文字をとって「RA」と略します．日本では1951年以来，「慢性関節リウマチ」と呼ばれていましたが，必ずしも慢性に経過する訳でなく，急性あるいは一過性のものも存在することから，2002年より「関節リウマチ」と改名されました．「リウマチ」と書けば一般的には「関節リウマチ」のことを示しています．一方，「リューマチ」の語源はギリシャの医学者ガレウスに始まります．当時の学説として，脳から悪い液体が各臓器に流れ込んで病気を起こすと考えられていました．悪い液体が関節に流れて（ロイマ→リュウマ）きて関節痛を起こすという意味で「リューマチ」と呼ばれています．これは，関節痛を起こす疾患群（リウマチ性疾患）を総称して 使用されています．

山上憶良 (660~733）

『貧窮問答歌』では、「髪は白くなり筋肉は疲れた。体は重石を背負ったかのよう。紐にすがって立とうにも翼の折れた鳥のようによろけ、杖に頼って歩いても足の不自由なロバのように足をひきずる」

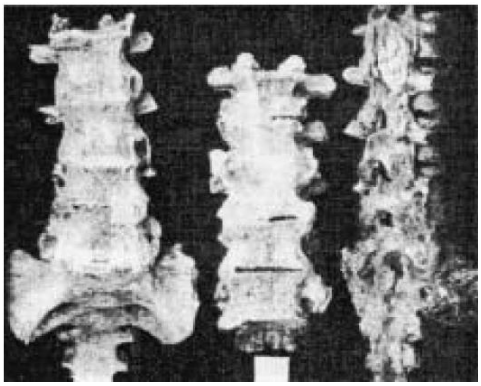
日本では、奈良時代初期の貴族・歌人である山上憶良の「貧弱問答歌」にリウマチに罹っていたような記載があります。

これが、関節リウマチであったのか加齢による四肢の機能障害、あるいは脳卒中のような疾患だったのかわかりませんが・・・

紀元前2900年頃の古代エジプト人の3体の発掘標本

人類における関節リウマチの発生はいつか

首藤 敏秀　九州大学整形外科
（2000 年、第 1 回博多リウマチセミナー）



脊椎の硬直がみられており強直性脊椎炎と考えられている

Ruffer MA and Rietti A：On osseous lesions in ancient Egyptioans. J Pathol Bateriol 16： 439-465, 1912

この脊椎の写真は、紀元前2900年頃の古代エジプト人の3体の発掘標本です。
脊椎が癒合し、竹のように硬直しています。リウマチ疾患の中の強直性脊椎炎に罹患したと考えらえています。

人類における関節リウマチの発生はいつか

首藤 敏秀　九州大学整形外科
（2000年、第1回博多リウマチセミナー）

古代インディアンのRA病変

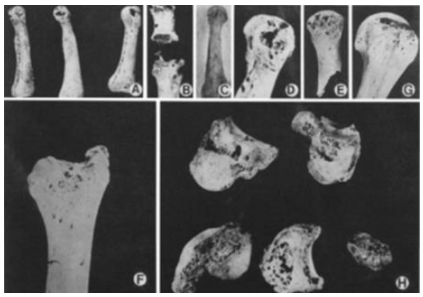


図5　3000－5000年前の古代インディアンの遺骨中に発見された、RAと一致する骨病変（文献3より）

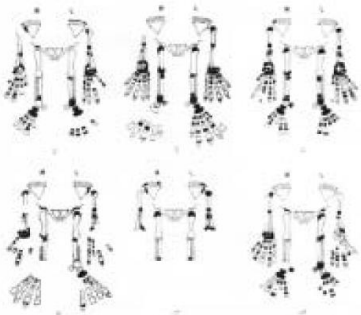


図6　3000－5000年前の古代インディアンの遺骨中に発見されたRA様骨病変の分布（文献3より）

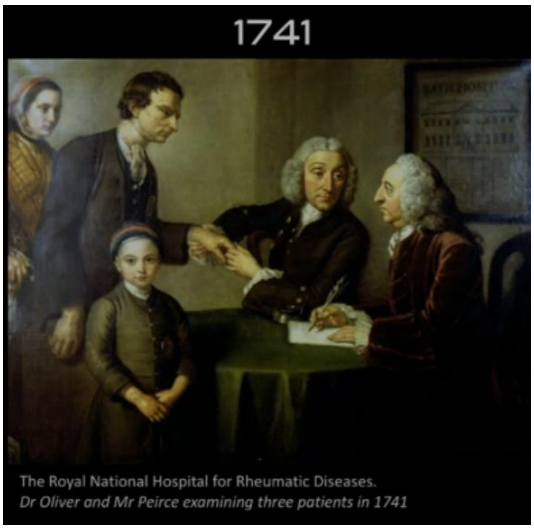
Rothschild BM et al, Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. Science 16：1498-1501, 1988

この写真は、古代インディアンの骨標本で関節リウマチと一致する骨破壊がみられています。
また、関節リウマチ様の骨病変の分布領域も四肢の諸関節に集中しており、関節リウマチの罹患部位と一致しています。

聖アンナと聖家族

Pieter Paul Rubens（ルーベンス,1577-1640）

この絵画はPieter Paul Rubens（ルーベンス,1577-1640）が描いた「聖アンナと聖家族」です。
矢印のRAを思わせる手指の変形した人物像を描画しています。彼自身もRAに罹患していた可能性があります



この絵画は、英国バースにある The Royal National Hospital for Rheumatic Diseases に掲げられています。
1741年に3人のリウマチ患者を診察している風景だそうです。

桟敷席 1874年

浴女たち1918

19世紀の有名な画家ルノワールも晩年、関節リウマチに罹患していたようです。晩年の椅子に座ったルノワールの手が変形しているのがわかります。
また、不自由な手指に筆を結び付けて書いていたといわれており、そのせいか筆のタッチも柔らかのものに変化しています。

夏目漱石（1867～1916）

夏目漱石、リウマチを患い、ひとり湯河原へ湯治に行く。【日めくり漱石／1月28日】

夏目漱石、リウマチ治療で湯河原からの帰途、鎌倉に病の禅僧を見舞う【日めくり漱石／2月16日】

暮れ以来、左の肩と腕に鈍い痛みがあり、マッサージしたり入浴して温めたりしてみても治らない。痛みから眠れない夜もあり ・・・・・

夏目漱石もリウマチで患っていたようです。

関節リウマチの歴史

首藤俊秀
2000年、第1回博多リウマチセミナー講演記録より

古代エジプト人（紀元前2900年頃）の３体の発掘標本に強直性脊椎炎
　変形性関節炎や痛風も存在していたと言われている
ヒポクラテス（紀元前460-377 年）
　“rheuma=流れ”がリウマチの起源
Guilaume　Baillou（バイヨー,1558-1616）
　リウマチ＝関節疾患（RA)
Thomas Sydenham（シデナム,1624-1689）
　RA、痛風、リウマチ熱を区別
Pieter Paul Rubens（ルーベンス,1577-1640）
　RAを思わせる手指の変形した人物像を描画
　彼自身もRAに罹患していた可能性あり
Rothschild BM,et al（Science 16:1498-1501,1988）
　3000-5000年前の古代インデアン84体の遺骨中6体がRAの骨病変と矛盾しない
その他、Cristoforo Colombo（コロンブス）、Pierre-Auguste Renoir（ルノワール）もRA
に罹患していたと言われている。

図３　ルーベンスが描いた手指の関節が変形した人物像で、RAを思わせる。右図は左手の拡大像

Pierre-Auguste Renoir
(1841-1919)

古代人の人骨やミイラを材料に研究された資料では古代エジプト人の人骨に、リウマチ性疾患である強直性脊椎炎、変形性関節症、痛風に罹患したものが見つかっています。
ギリシャのヒポクラテスは、脳から“Phlegma”と称する液体が身体の各所に“流れ”て、種々の病気を起こすとされ、ギリシャ語の“rheuma＝流れ”が関節リウマチ（RA)の語源とされています。
リウマチという用語を、関節関連の疾患として初めて用いたのはバイヨーで、シデナムがRA、痛風、リウマチ熱を初めて区別しました。
ルーベンスはRAを思わせる手指の変形した人物像を描いていますし、ルーベンス自身もRAに罹患していたとされています。また、コロンブスやルノワールもRAに罹患していたとされています。
1988年のサイエンスに3000－5000年前の古代インディアンの人骨にRAに矛盾しない骨病変が見つかったと報告されています。
新大陸発見以前や18世紀以前にヨーロッパやアジアでRAが発症したという明確な人骨が発見されていないことから、1492年にコロンブスが新大陸発見後、あるいは産業革命後にRAの記載が多数、報告されていることから新大陸からの感染説や産業革命後の環境変化がRAを生み出した可能性があるのかもしれません。

1950年のノーベル生理学・医学賞の受賞研究は「諸種の副腎ホルモンの発見およびその構造と生物学的作用の発見」でした。
エドワード・カルビン・ケンダル（1886.3.8~1972.5.4,アメリカ人）はコルチゾンの発見者として、
フィリップ・ショウォルター・ヘンチ（1896.2.28~19653.30、アメリカ人）はコルチゾンを関節リウマチの治療に用いて、
タデウシュ・ライヒスタイン（1897.7.20~1996.8.1,ポーランド人）は副腎皮質からコルチゾンを抽出したことにより、受賞しました。
1948年、Henchがリウマチで寝たきりとなっている患者にコーチゾンを投与したところ、翌朝には起き上がって歩き出したという画像が残っています。その後、「奇跡の薬」として多数の患者さんに投与されましたが、糖尿病、肺炎などの感染症、骨粗鬆症、精神的症状などステロイドの副作用が出現し。「死を早める薬」として酷評されました。ステロイドは現在でも膠原病治療の中心的薬剤であり適用量の服用と適切な副作用対策を行うことにより救命を達成する薬剤として位置づけられています。

Annals of the Rheumatic Diseases 1997;56:497–499

金の指輪が関節破壊を抑制する

Do gold rings protect against articular erosion in rheumatoid arthritis?

Diarmuid M Mulherin, George R Struthers, R Deva Situnayake

Methods

They were classified as ring wearers if they had **worn a gold ring on the left ring finger** throughout most of the time since disease onset, or as non-ring wearers if they had never worn a gold ring.

Table 1 Larsen scores in individual hand joints in rheumatoid ring wearers and non-ring wearers. Values are median (25th–75th centile)

	Ring wearers (n=30)		*Non-ring wearers (n=25)*	
	Left hand	*Right hand*	*Left hand*	*Right hand*
Thumb				
MCP	2 (1–4)	2 (1–5)	3 (2–5)	3 (2–5)
IP	1 (1–2)	1(1–3)	1 (1–2)	2 (1–3.5)
Index finger				
MCP	2.5 (1–5)	3 (2–5)	5 (2–5)	5 (2–5)
PIP	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–4)	2 (1–4.25)
Middle finger				
MCP	2 (1–2)	2 (1–5)	4 (2–5)	4 (1–5)
PIP	2 (1–3)	2 (1–4)	2 (2–5)	2 (1–4)
Ring finger				
MCP	1 (1–2)	1 (1–5)	4 (1–5)	2 (1–5)
PIP	2 (1–3)	2 (1–4)	2 (2–4.25)	2 (2–4.25)
Little finger				
MCP	1.5 (1–4)	1 (1–5)	2 (1–5)	3 (1–5)
PIP	2 (1–3)	2 (1–4)	2 (1–5)	3 (1–5)

MCP, metacarpophalangeal joint; IP, interphalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint.

Figure 1 Radiological sparing of the left ring finger metacarpophalangeal joint despite an otherwise mutilating arthropathy in a 62 year old patient with longstanding RA who had worn gold rings on her left ring finger throughout most of the time since disease onset.

Conclusions

These data support the hypothesis that gold could pass from a gold ring through skin and local lymphatics 'downstream' to nearby MCP joint in sufficient quantities to delay articular erosion.

最後に・・・・

RA治療として古くからおこなわれていた注射金剤の有効性に関してはその機序は現在でも明らかにはなっていません。

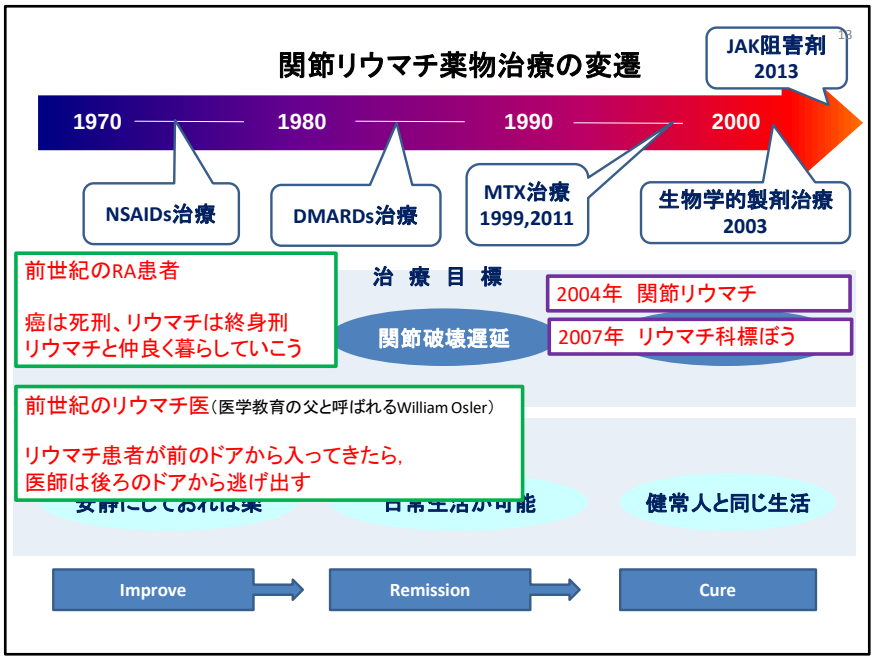
この論文は、金の指輪をはめている薬指の中手指節関節（MCP関節：指の付け根の関節）がリウマチに侵されていないのを紹介しています。

進行した関節リウマチでは左右対称に関節破壊が現れるのにこの関節のみが正常なのは金の指輪のせいで、

「金が金のリングから皮膚を通り、局所リンパ球が「下流」から近くのMCP関節に、関節浸食を遅らせるのに十分な量で通過する可能性があるという仮説を裏付けている。」

とのことです。

この論文は1997年という、近年に、しかも、Ann Rheumatic Diseasesという世界的に最も著名な医学雑誌の一つに掲載されたことは驚きです。

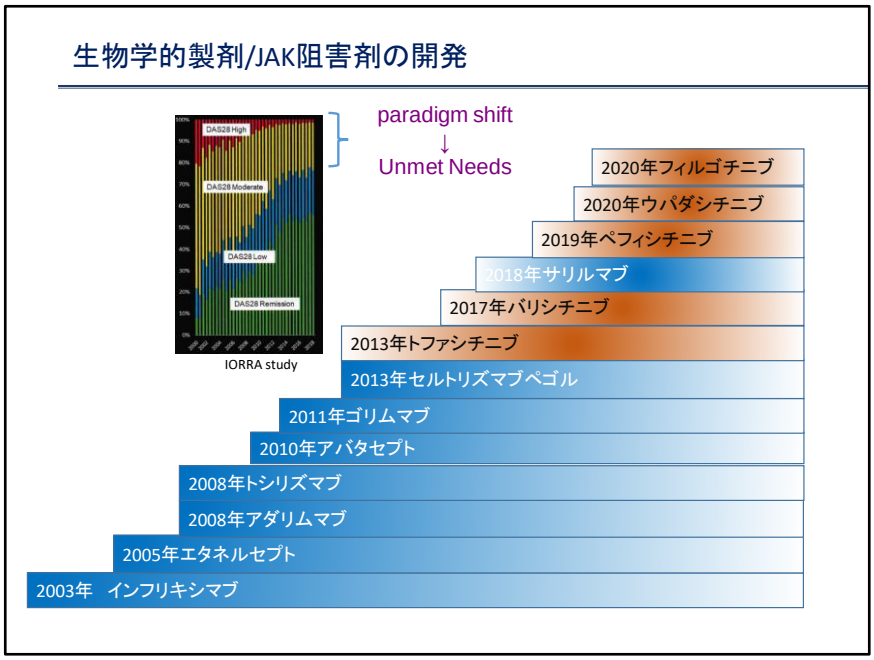


1970年代は関節リウマチによる関節痛を軽減させるだけの本当に、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs)だけの治療でした。1980年代は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）と呼ばれる薬剤が使用できるようになり、関節リウマチの進行を少しでも遅らせることが可能となってきました。治療目標は日常生活を何とか自立できるように維持することでした。日本でも金剤、ブシラミン、サラゾスルファピリジンなど多数の薬剤が使用できました。1999年に現在も関節リウマチ治療のアンカードラッグとして使用されているメトトレキサート（MTX)が使用可能となり、2003年には生物学的製剤が開始され健康人と同じ生活を送ることが可能となりました。また近年ではJAK阻害剤と呼ばれる新しい作用機序をもった経口剤も登場しています。

抗リウマチ薬の分類

抗リウマチ薬 Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs(DMARDs)			
合成抗リウマチ薬 (synthetic DMARDs)		生物学的抗リウマチ薬 (biological DMARDs)	
従来型合成 抗リウマチ薬 conventional synthetic DMARDs (csDMARDs)	標的合成 抗リウマチ薬 targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs)	ﾊﾞｲｵｵﾘｼﾞﾅﾙ 抗リウマチ薬 bio-original DMARDs (boDMARDs)	ﾊﾞｲｵｼﾐﾗｰ 抗リウマチ薬 bio-similar DMARDs (bsDMARDs)
・メトトレキサート ・スルファサラジン ・レフルノミド ・注射金剤 ・ブシラミン ・ミゾリビン ・タクロリムス ・イグラチモド	・トファシチニブ ・バリシチニブ ・ペフェシチニブ ・ウパダシチニブ ・フィルゴチニブ	・インフリキシマブ ・エタネルセプト ・アダリムマブ ・ゴリムマブ ・ｾﾙﾄﾘｽﾞﾏｽﾞﾍﾟｺﾞﾙ ・アバタセプト ・トシリズマブ ・サリルマブ	・インフリキシマブBS ・エタネルセプトBS

現在使用可能なリウマチ治療薬です。
リウマチの進行を遅らせたり、低疾患活動性や寛解を導入できる治療薬を「抗リウマチ薬」と総称します。
抗リウマチ薬には「合成抗リウマチ薬」と「生物学的抗リウマチ薬」があります。
合成抗リウマチ薬には新たな作用機序をもった「標的抗リウマチ薬」が注目されており、「生物学的製剤の時代」から「標的合成抗リウマチ薬の時代」に移ってきております。
リウマチ治療にパラダイムシフトを起こした生物学的製剤にもより安価なバイオシミラーが注目を浴びるようになっています。



2003年に初めて生物学的製剤（青色）が登場して関節リウマチ治療にパラダイムシフトが起こりました。
東京女子医のIORRA studyでは生物学的製剤が登場して以来、関節リウマチ患者の約80%が低疾患活動性あるいは寛解を達成しました。
しかしこの数年はその有効率が頭打ちになっており約20%の患者にまだ関節リウマチ治療のアンメットニーズが残っているといわれています。
最近は生物学的製剤よりもJAK阻害剤（橙色）の開発が進んでいます。JAK阻害剤がこのアンメットニーズを解消する手段として期待されています。

パラダイムシフト（英: paradigm shift ）とは、その時代や分野において当然のことと考えられていた認識や思想、社会全体の価値観などが革命的にもしくは劇的に変化することをいう。
“アンメットメディカルニーズ” とは、いまだ有効な治療方法がない “満たされていない医療ニーズ” のことです。