

関節リウマチ、どんな病気？

リウマチきょうな
金沢城北病院
リウマチ科

- はじめに
- プロフィール
- リウマチ教室
- 薬について
- ユニバーサルデザイン
- 診療案内

Q&A



最新情報

・リウマチ教室のご案内



リウマチ教室

2023年4月20日（金）

- ・関節リウマチとは何者か
- ・関節リウマチの症状
- ・関節リウマチの診断
- ・関節リウマチの治療

講師：金沢城北病院リウマチ科

薬について

- ・関節リウマチの薬物療法
- ・関節リウマチの薬物療法の副作用
- ・関節リウマチの薬物療法の注意点

第199回城北リウマチ教室
2024.10.3

<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

関節リウマチとはどんな病気でしょうか？

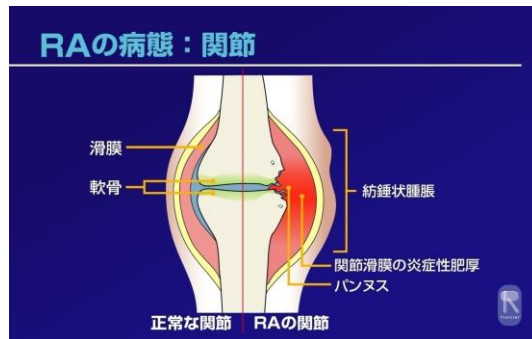
- 多発性関節炎
四肢のあらゆる関節に腫脹、疼痛が出現
- 進行性の関節破壊(機能障害・能力障害)
- 全身性の炎症性疾患
発熱、全身倦怠感、貧血、リウマチ肺、骨粗鬆症、
血管炎、心疾患、神経障害、眼疾患など
- 働き盛りの壮年女性に多く発症
最近では高齢発症の患者も増加
- 有病率は0.5~1.0%
- 予後
自然経過では、
 - ・ 10%が完全寛解
 - ・ 10%が重度障害
 - ・ RA患者は罹病10年で50%の患者が失職
 - ・ 仕事が出来ても効率性は1/3~2/3低下
 - ・ RA患者の年収は健康人の1/2~1/4
 - ・ RA患者の直接医療費は一般平均の3倍
 - ・ 平均寿命は一般より10年短縮



2

関節リウマチは関節の腫れ、痛みとともに、進行するにつれて関節変形、運動制限が起こってくる病気です。また、関節機能障害だけでなく、免疫異常に伴う血管炎により内臓障害を患い生命の危機に遭遇することもあります。40, 50代の働き盛りの女性に多く発症するといわれていましたが、最近では高齢で発症する患者さんも増えてきております。現在、全国で70, 80万人の患者さんがこの病気で苦しんでおられます。自然経過では、完全寛解率は10%, 重度障害に陥る率は10%, 残り80%の方にも程度の差がありますが、何らかの障害を有しています。疫学調査ではRA患者さんの年収は健康人の1/2~1/4, 発症10年で約半数が失職するといわれています。直接医療費も一般患者の約3倍かかるともいわれています。平均寿命も一般より10年短くなるといわれています。

関節リウマチの関節炎 と骨軟骨の破壊



「リウマチフロンティア」より引用

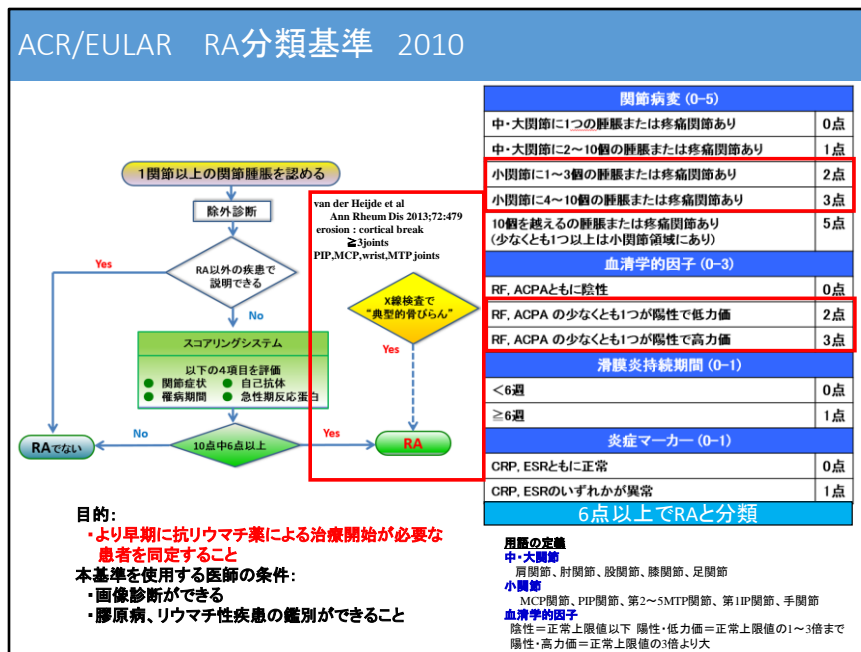
左半分が正常な関節で、右半分が関節リウマチ（RA）の状態です。

右半分に注目してください。

はれているところが関節炎を表しています。この状態由来の痛みは薬物や安静によって対処が可能です。

骨や軟骨が壊れている部分に由来する痛みは薬物や安静で対処するのは困難で、生活環境の整備や装具、自助具、手術などで対処することが中心になります。

例外はありますが、一旦壊れた軟骨や骨は元に戻ることはありません。



2009ACR/EULAR criteria

米国リウマチ学会（ACR）とヨーロッパリウマチ学会（EULAR）とが共同で、1987年に策定した関節リウマチ（RA）の鑑別基準を22年ぶりに改定した。2009年に米フィラデルフィアで開催されたACR2009の10月18日に行われた臨床シンポジウム「ACR/EULARの新たな統合診断基準：関節リウマチの理想的管理を目指して」と題したセッションで、新たな分類/診断基準が発表された。

新基準の最大の特徴は、早期診断を可能にしていること。改訂の背景には、関節リウマチに対する近年の薬物療法、とりわけ生物学的製剤の登場がある。1987ACR criteriaでは、ある程度進行したRAにみられるものであるため、発症から間もないRA患者に適用すると、感度は高いものの、特異度は5割に満たないものになる。

これまで画一的に項目の数だけで判定したのに対して、項目の中に点数制を導入し、疑わしい項目に対して比重の重さ軽さの考え方を取り入れた。

リウマトイド因子

リウマトイド因子とは：

リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)とは、IgG に対する抗体の総称であり、そのほとんどが Fc 部分に反応する IgM 型の抗体です。RF は関節リウマチの診断に用いられ、RF 陽性の関節リウマチでは骨破壊の進行が速いことも知られています。

リウマトイド因子の感度と特異度：

RF は比較的感度の高い検査ですが、特異度は決して高くありません。関節リウマチ以外の自己免疫疾患で陽性になるだけでなく、肝疾患や感染症などの様々な疾患で陽性となります。(表)

表. リウマトイド因子が陽性となる病態と陽性率 (文献 1 より引用・改変)

自己免疫疾患	関節リウマチ・	70%
	シェーグレン症候群	75～95%
	全身性エリテマトーデス	15～35%
	全身性強皮症	20～35%
	血管炎症候群	5～20%
感染症	感染性心内膜炎	40%
	梅毒	8～37%
	B 型肝炎	25%
	C 型肝炎	76%
	HIV	10～20%
	結核	15%
他疾患	肝硬変	25%
	クリオグロブリン血症	100%
	原発性単純性肝硬変	45～70%
健常人		5～25%

<https://www.ryumachi-jp.com/general/casebook/rheumatoidfactor/>

リウマトイド因子はヒトの抗体である IgG に対する抗体であり、自己の IgG に対する自己抗体と呼ばれています。

リウマトイド因子は関節リウマチに高頻度に出現する抗体ですが、関節リウマチ患者の約 30% は陰性で全員が陽性ではありません。また、関節リウマチ以外の自己免疫疾患や様々な慢性感染症でも陽性になることがあります。

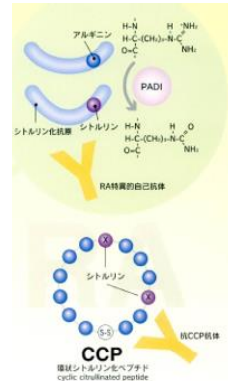
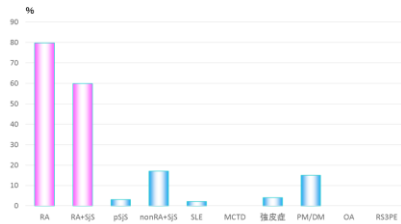
リウマチ因子高陽性の関節リウマチ患者さんは、疾患活動性が高く関節破壊も進行しやすい傾向にあります。

抗CCP抗体（抗環状シトルリン化ペプチド抗体, ACPA）

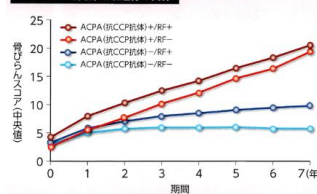
- RA滑膜ではシトルリン化された蛋白があり, RAにおける自己免疫応答の主要ターゲットとなっている。
- シトルリン化したペプチドを人工的に環状化させたものを抗原に用いている。
- RAに対する高い特異性と感度を有する
- 早期RAの検出や予後推定における有用性

抗CCP抗体 (ACPA) の陽性率

矢野淳子 他 第48回日本リウマチ学会, 2005



ACPA/RFと関節破壊進行の関係



van Steenberghe HW, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74: e3

抗CCP抗体 (ACPA)

最近, リウマトイド因子に代わって抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗CCP抗体) が測定出来るようになりました. リウマトイド因子に比べて関節リウマチ (RA) に特異的に出現 (RA以外の疾患では出現しにくい) するといわれています. また, RAと診断が出来ないような早期にも陽性となり, 抗CCP抗体陽性では関節破壊が高率に現れるといわれています. RAかどうか診断がつかねる場合や早期から強力な治療の可否を判定する場合などに役に立ちます

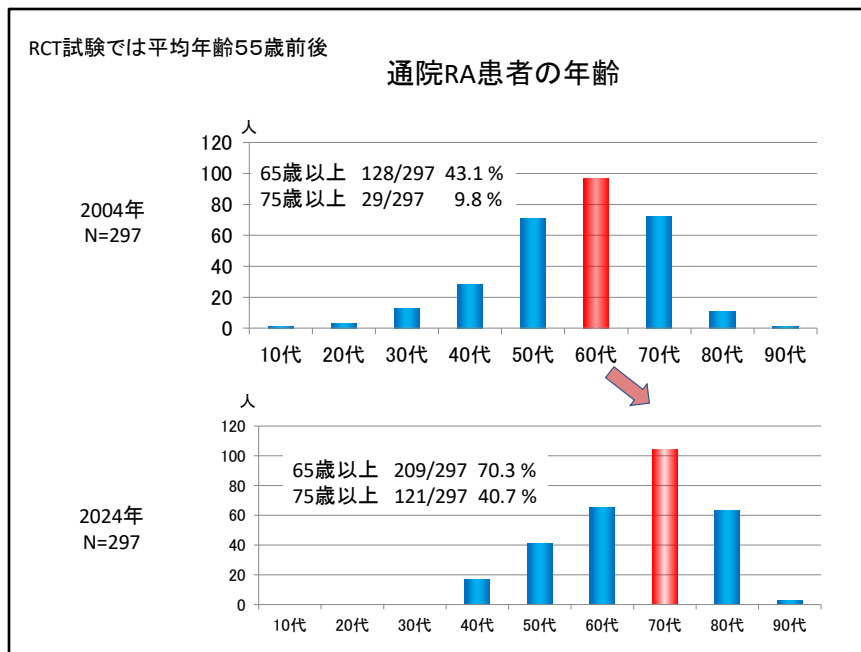
RA患者数

世界の推定有病率 0.46% (95% CI 0.39-0.54)
Almutairi K, et al. Rheumatol Int 2021;41:863-877
67件のメタ解析
742,246人のRA患者、211,592,925 人の健常人

日本の推定有病率 0.65%(女性76.3%)
日本のRA患者数 82.6万人
日本のRA患者男女比 1:3.21
Nakajima A, et al. Int J Rheum Dis 2020;23:1676-1684
2017年度全国レセプト、特定健康診査データベース

日本の推定有病率 0.6%
Yamanaka H, et al. Mod Rheumatol 2014 Jan;24(1):33-40
健康保険組合から提供された診療報酬データ(2005.1~2011.6)

関節リウマチの患者数（有病率）は0.5～1.0%とされています。
世界の推定有病率は0.46%、日本の推定有病率は0.6～0.65%とされています。
日本のRA患者の男女比は1：3とされていますが、最近は高齢者のRA患者が増加し、高齢発症のRA患者は男性が多いので、男女差は短くなってきているようです。

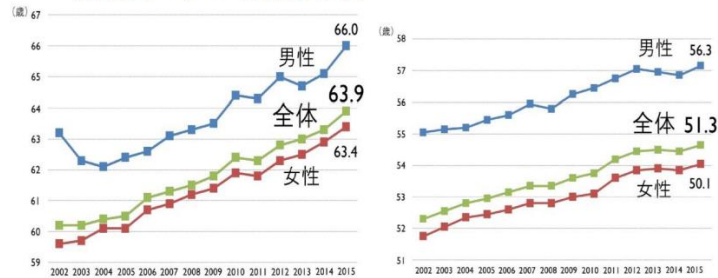


城北病院RA科の私の外来に通院されている関節リウマチ患者さんの年齢別分布です。生物学的製剤が初めて導入された翌年の2004年のピークは60歳代でしたが、20年後の今年は70歳代になっております。この傾向は、全国的にも同様の傾向にあります。

全国的に平均寿命は延びただけでなく関節リウマチ患者さんの平均寿命も延びていることの現れだと思います。

日本におけるRA患者の年次別平均年齢と発症年齢

図3 リウマチ患者の平均年齢（左）および平均発症年齢（右）の推移
（NinJa データベース 2015 より）



厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会 「リウマチ等対策委員会報告書」平成30年11月

このデータは、日本で最大のデータベースのNinJaからですが、リウマチ患者の平均年齢と発症年齢が高齢化しているのが判ります。

RA発症患者の背景変化（10年毎に調査）

Is The Epidemiology Of Rheumatoid Arthritis Changing? Results
From a Population-based Incidence Study, 1985-2014

Patient characteristics by decade of rheumatoid arthritis (RA) incidence

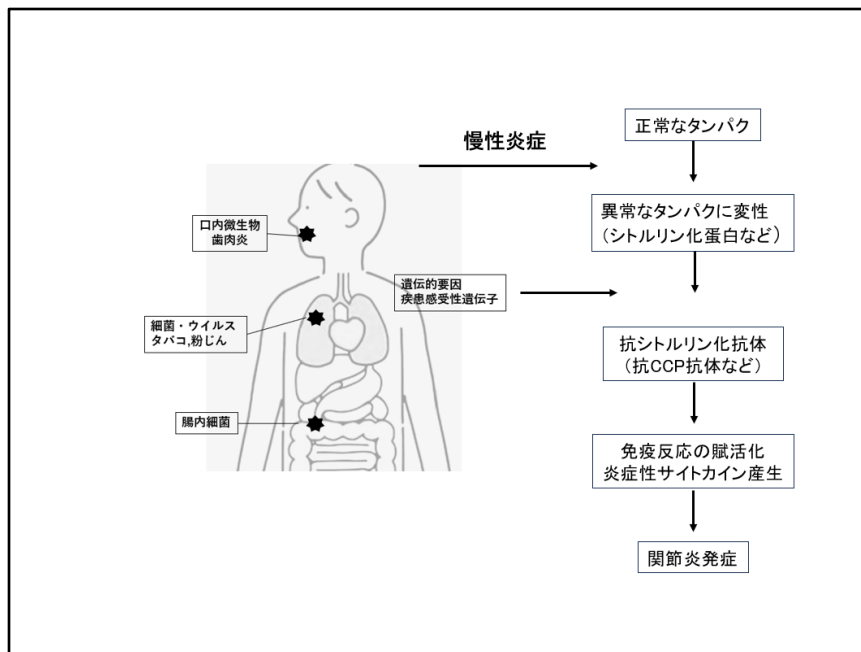
ミネソタ州オルムデッド郡の地域住民コ
ホート

Characteristic ^a	Decade of RA incidence			p value
	1985-1994 (N=248)	1995-2004 (N=344)	2005-2014 (N=427)	
Age at RA incidence, years	56.6 (16.6)	56.0 (15.5)	55.4 (15.4)	0.73
Female sex	160 (67%)	240 (70%)	291 (68%)	0.73
Race				0.08
- White	225 (94%)	321 (93%)	377 (88%)	
- American Indian/ Alaska Native	1 (0%)	2 (1%)	2 (0%)	
- Asian	8 (3%)	8 (2%)	16 (4%)	
- Black or African American	0 (0%)	3 (1%)	17 (4%)	
- Native Hawaiian/ Other pacific Islander	1 (0%)	1 (0%)	3 (1%)	
- More than one race	3 (1%)	5 (1%)	9 (2%)	
- Unknown	2 (1%)	4 (1%)	3 (1%)	
Smoking at RA incidence				0.002
- Never smoker	97 (40%)	161 (47%)	242 (57%)	
- Current smoker	51 (21%)	62 (18%)	64 (15%)	
- Former smoker	91 (38%)	121 (35%)	121 (28%)	
BMI at RA incidence, kg/m ²	27.0 (5.5)	28.1 (6.1)	29.6 (6.8)	<0.001
Obesity (BMI≥30 kg/m ²) at RA incidence	57 (24%)	114 (33%)	175 (41%)	<0.001
History of obesity at or before RA incidence	77 (32%)	147 (43%)	210 (49%)	<0.001
RF positive	166 (69%)	238 (69%)	216 (51%)	<0.001
Anti-CCP positive	33 (73%)	86 (49%)	197 (50%)	0.009
Not tested	195	170	30	
Erosion in the first year after RA incidence	33 (17%)	65 (21%)	96 (25%)	0.048
- RF positive	27 (19%)	50 (23%)	49 (25%)	0.47
- RF negative	6 (10%)	15 (16%)	47 (25%)	0.017
No radiograph	41	27	46	
Patients who underwent radiographic examination in the first year after RA incidence	199 (83%)	317 (92%)	381 (89%)	0.002
- RF positive	139 (84%)	221 (93%)	195 (90%)	0.012
- RF negative	60 (81%)	96 (91%)	186 (88%)	0.15

RA自体が変化
肥満群にRA発症が増加
RF、ACPA陰性RAが増加

M y asoedoba E,et al Ann Rheum Dis 2020;79:440-44

米国ミネソタ州オルムデッド郡の地域住民コホート研究で、RA患者の背景について10年毎に調査された結果、肥満群にRA発症が増加し、リウマトイド因子や抗CCP抗体（ACPA）陰性のRA患者が増加しておりました。RA自体が年々変化していることを現わしている結果だと思えます。



関節リウマチの発症の原因は、現在のところ不明ですが、何らかの外部刺激に対して

自分自身の正常な細胞や組織に対してまで過剰に反応し攻撃を加えてしまう自己免疫疾患のひとつと考えられています。

関節リウマチの発症には外的要因と内的要因があります。細菌やウイルス、喫煙、粉じん、歯周炎、腸内細菌などにより慢性的に炎症が起こると自分の体の中の正常な蛋白がシトルリン化蛋白などの異常なタンパクに変化します。関節リウマチに発症しやすい体質（疾患感受性遺伝子）をもったヒトではこの変性したタンパクに対する抗体（抗CCP抗体など）が産生され免疫を司る免疫担当細胞（リンパ球やマクロファージなど）が活性化され、炎症をひきおこすサイトカインが過剰に産生され関節炎が起こります。よく知られているリウマトイド因子も活性化された免疫担当細胞で産生され、抗CCP抗体と同様に関節リウマチの病態に深くかかわっています。また診断、予後判定にも利用されています。

関節リウマチ発症に関する双生児研究

	RA/RA	RA/非RA	一致率(%)
一卵性双生児	4	39	5.8
二卵性双生児	1	42	2.3

Chikashi Terao, et al Mod Rheumatol 2016;26(5):685-689

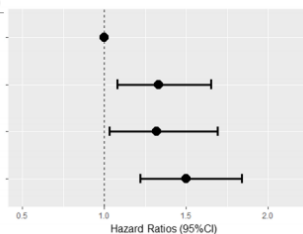
関節リウマチ（RA）の発症に遺伝的関与がどの程度関係しているかを調べるためには、双生児のRA発症の一致率を研究することが役立ちます。スライドの研究では、二卵性双生児（普通の兄弟と遺伝的には同じ）で2人ともRAに罹患する確率は2.3%程度、遺伝的には同一の遺伝子をもつ一卵性双生児で2人ともRAに罹患する確率は5.8%でした。

Passive smoking in childhood and adulthood and risk of rheumatoid arthritis in women: results from the French E3N cohort study

Yann Nguyen^{1,2}, Carine Salliot^{1,2}, Amandine Gelot¹, Xavier Mariette^{1,4,5}, Marie-Christine Boutron-Ruault^{1,2}, Raphaële Seror^{1,2}

喫煙状態	小児期、成人での受動喫煙	HR 95% CI	Absolute risks per 100,000 PY	Age at RA onset (years, mean±SD)
非喫煙者	No	Reference	35.78	66.5±9.3
非喫煙者	Yes	1.33 [1.08; 1.65]	47.59	63.7±9.0
喫煙歴	No	1.32 [1.03; 1.69]	47.23	63.4±9.0
喫煙歴	Yes	1.50 [1.22; 1.84]	53.67	62.3±8.0

Figure 2 Risk of incident RA and age at RA onset according to smoking status and exposure to passive smoking (PS) during childhood and/or during adulthood among women in the E3N cohort. Results are expressed as HRs with bars representing 95% CIs. This model was adjusted on age (as the timescale), body mass index and educational level, and used to calculate absolute risks of RA associated with smoking status and exposure to PS in childhood and/or in adulthood. This model was used to calculate absolute risks of RA associated with combinations of active smoking status and PS in childhood and/or adulthood. E3N, Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle générale de l'Education Nationale; PY: person-years; RA, rheumatoid arthritis.



小児期および/または成人期に受動喫煙にさらされると、能動喫煙と同じ確率でRAのリスクが増加する。

Nguyen Y, et al. *RMD Open* 2022;8:e001980. doi:10.1136/rmdopen-2021-001980

喫煙歴、受動喫煙がある方はどちらもない方と比較して関節リウマチにかかるリスクは高くなっています。

歯周病菌と生物学的製剤治療反応性

The serum immunoglobulin G titres against *Porphyromonas gingivalis* as a predictor of clinical response to 1-year treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study

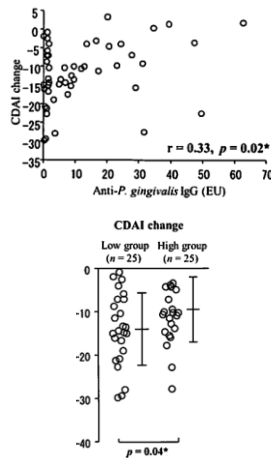


Table 2. Significance of the association of the baseline serological characteristics with the CDAL changes after 1-year treatment with bDMARDs in 50 patients with RA.

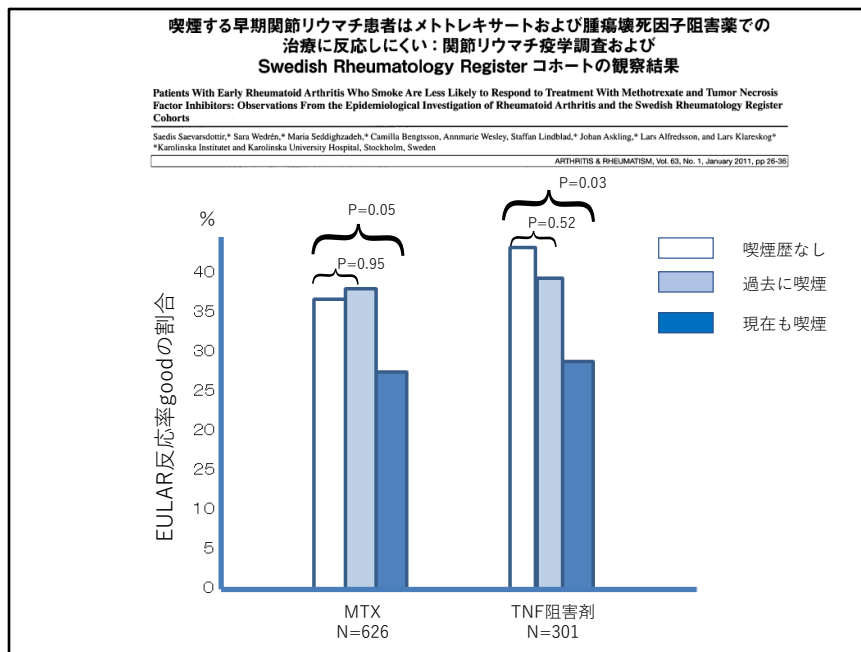
Baseline characteristics	Beta	(95% CI)	p-value
CRP, mg/dl	-0.05	(-1.09 to 0.78)	.74
RF, IU/ml	0.59	(-0.002 to 0.03)	.08
Anti-CCP IgG, U/ml	-0.20	(-0.03 to 0.004)	.15
Anti-agalactosyl IgG, AU/ml	-0.60	(-0.03 to 0.003)	.10
NETs, EU	-0.09	(-4.47 to 2.25)	.51
PAD-4, ng/ml	-0.16	(-2.90 to 0.67)	.21
Anti-PPAD IgG, EU	0.02	(-3.08 to 3.50)	.90
Anti- <i>P. gingivalis</i> IgG, EU	0.45	(0.10 to 0.39)	.002 ^a
Anti- <i>A. actinomycetemcomitans</i> IgG, EU	-0.02	(-5.37 to 4.55)	.87

P.Gingivalis抗体高値群は低値群に比べて生物学的製剤反応性が悪い

P.Gingivalisの抗体価が生物学的製剤の反応性予測因子

Kobayashi T, et al. Modern Rheumatology. 33,2023,91

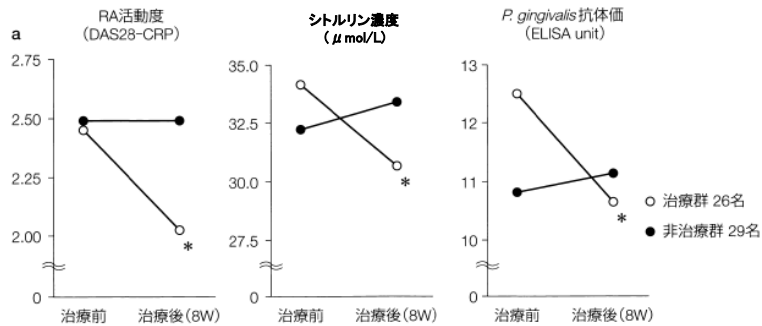
歯周病の病原菌である *Porphyromonas gingivalis* 感染がある関節リウマチ患者では生物学的製剤治療の反応性が悪いというデータです。



喫煙がリウマチ治療に影響する

喫煙歴のある人は、ない人に比べて、ヨーロッパリウマチ学会の薬剤反応性基準で良好に反応した患者の割合は低い、つまり、メトトレキサート（MTX）や生物学的製剤（TNF阻害剤）などの治療の反応性が低いという結果が出ています。

歯周病治療とRA活動性



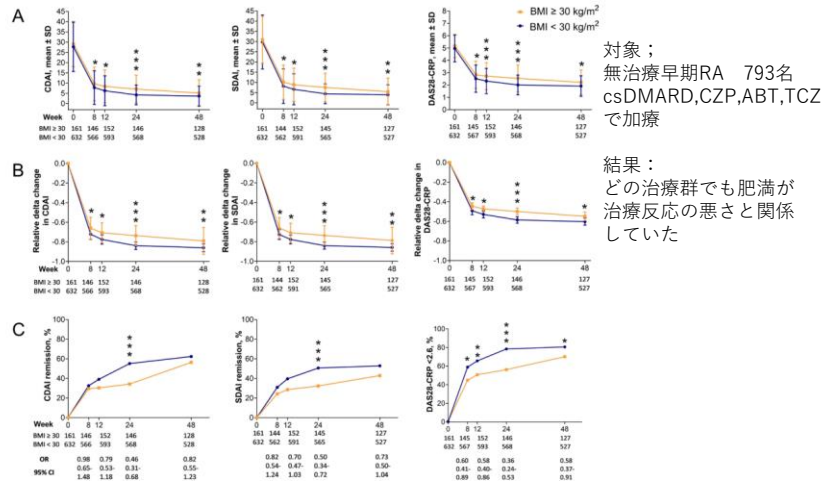
歯周病治療前後での RA患者の DAS28 CRP と citrulline 血清濃度および *P. gingivalis* に対する血清抗体価の変化 (平均値)

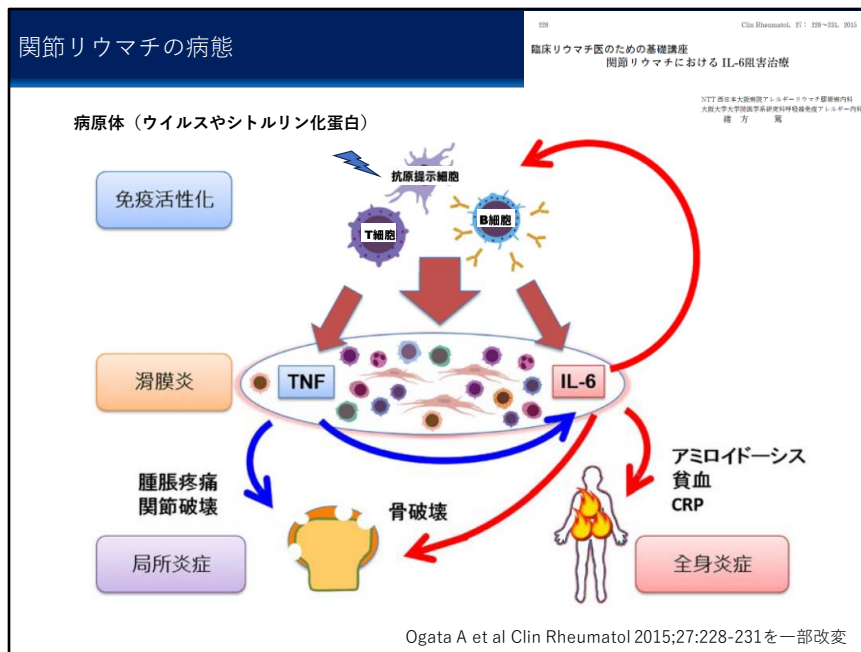
小林哲夫 他 炎症と免疫; 26(1): 8-13, 2018

歯周病を起こす病原菌 (*P. gingivalis*) による蛋白のアルギニンがシトルリンに変化することにより、シトルリンに対する抗体 (抗CCP抗体) が産生されます。

抗CCP抗体は関節リウマチ (RA) の発症と病状の進行に深く関係しています。歯周病の治療を行った結果、歯周病菌 (*P. gingivalis*) の抗体価が低下し、それに伴ってシトルリン化蛋白濃度の低下、RA活動度の改善がみられています。

Obesity is a risk factor for poor response to treatment in early rheumatoid arthritis: a NORD-STAR study





関節リウマチの原因は未だ明らかになっておりませんが、喫煙やウイルス感染などの外部刺激により蛋白変性（シトルリン化蛋白）が産生されると、この変性蛋白に対する抗体産生を起こすような遺伝的要因を有する人では、このシトルリン化蛋白に対する抗体（抗CCP抗体など）が産生されます。

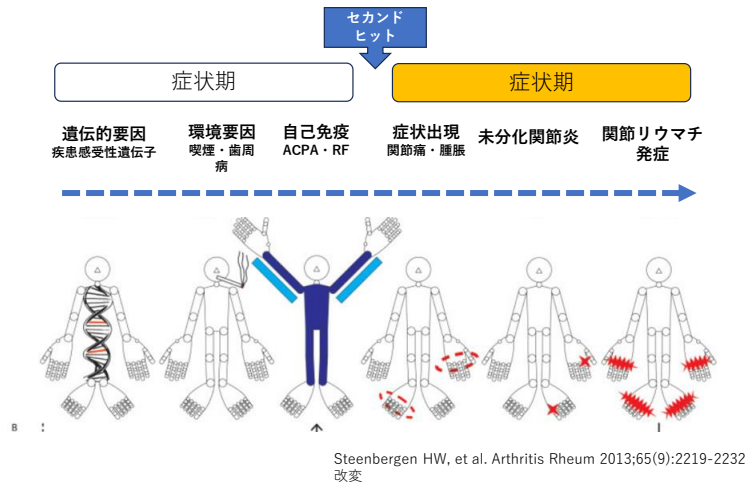
このような異物蛋白が刺激となって体内の免疫機能が活発になりT細胞やB細胞から炎症性サイトカイン（TNF α やIL-6など）やリウマチ因子などの自己抗体が産生され関節炎や関節破壊が起こります。

生物学的製剤はTNF α やIL-6などの炎症性サイトカインに対する抗体製剤や抗原提示細胞からT細胞への情報伝達を阻害する薬剤です。

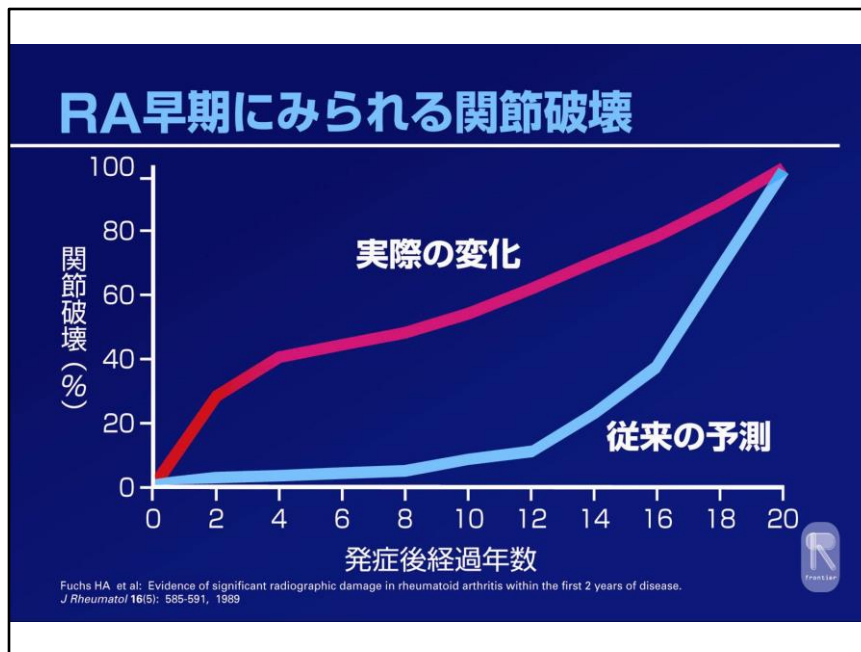
JAK阻害薬はTNF α やIL-6からの情報を細胞内でブロックし炎症性サイトカインの増幅を阻害します

RA発症の進展形式

The Preclinical Phase of Rheumatoid Arthritis What Is Acknowledged and What Needs to Be Assessed?



関節リウマチにかかりやすい体質を持った方が、ウイルス感染や喫煙、歯周病などに曝されることにより、リウマトイド因子（RF）や抗CCP抗体（ACPA）などの自己抗体を産生するようになります。こういった自己抗体を持っておられても発病しない方もおられます。しかし、何らかの刺激（セカンド・ヒット）が加わることにより関節炎を発症し、徐々に関節リウマチに特徴的な多発性関節炎を発症することになります。



RAにおける関節破壊は、従来、発症から長期経過の後に起こると考えられていました。しかし実際は、発症から2年以内に急速に進行することが分かってきています。したがって、関節破壊を抑制するためには、発症初期から積極的に治療を開始することが重要です。

