

関節リウマチの病態解明と新たな治療法の開発

東京慈恵会医科大学整形外科科学講座

藤 井 克 之

ELUCIDATION OF PATHOLOGICAL CHANGES IN RHEUMATOID ARTHRITIS, AND THE NEW THERAPIES FOR THE DISEASE

Katsuyuki FUJII

Department of Orthopedic Surgery, The Jikei University School of Medicine

Recently, we have focused on the following clinical facts that raise an important question: Is RA really a synovial disease? Firstly, although administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-rheumatic medicines and corticosteroids is recognised as a fundamental conservative treatment for RA, these cannot completely suppress the synovitis of affected joints. Even after surgical synovectomy, the removal of inflammatory synovial tissue, most cases develop varying degrees of recurrent synovitis with time, and the progression in joint deterioration and deformity cannot be prevented. Secondly, synovitis progression tends to gradually decrease when articular cartilage and bone are severely destroyed in the advanced stages. Thirdly, active synovitis remarkably diminish after excision of articular cartilage and subchondral bone during prosthetic joint replacement even if the hypertrophied and inflamed synovium remains unremoved.

We previously observed that anti-type II collagen IgG antibody appears in high incidence during the early phase of RA.

In addition, osteoclast, macrophage, and immunocyte were found to infiltrate into subchondral and articular cartilage areas during early phase of the disease. Therefore there is a good possibility that the initiation of the rheumatoid process is triggered by the autoimmune reaction involving type II collagen in the articular cartilage as a consequence of an unknown aetiological agent. Synovitis and other extra-articular features may be induced secondary to the immune complex formation in the subchondral area.

If the proposed sequence of events is proved, it will be ideal to direct our focus to medical treatment that suppress the invasion of osteoclastic cells and immunocytes in the subchondral bone rather than the inflammation of the synovial membrane.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 115-8)

Key words: rheumatoid arthritis, pathogenesis, type II collagen, autoimmune, treatment

I. 緒 言

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は、進行性に全身の関節が破壊される慢性炎症性疾患である。その原因はいまだ明らかではないが、その発症と進行には免疫学的な異常と関節構成体に組織障害性因子の過剰産生状態が生じると考えら

れている。

これまで、関節リウマチ (RA) に疾患した関節の破壊機構については、まず、何らかの原因によって関節滑膜に炎症が生じ、続いて肉芽組織 (パンヌス) を形成、その滑膜細胞から炎症に関わるサイトカインや種々の蛋白分解酵素が産生されて、骨、関節軟骨が破壊されると考えられ、本疾患は

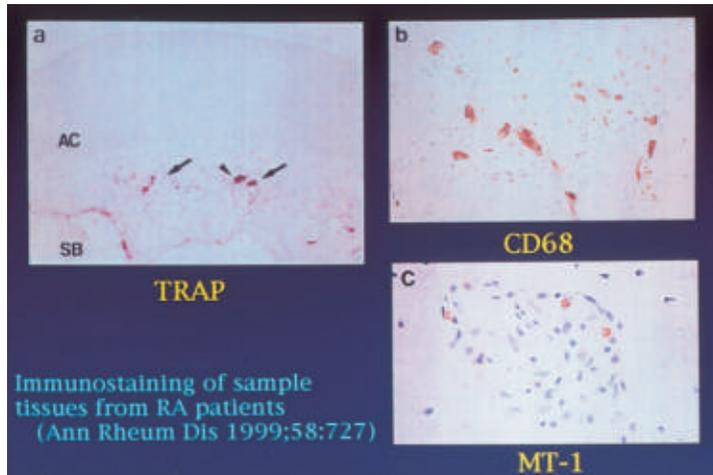


Fig. 1.

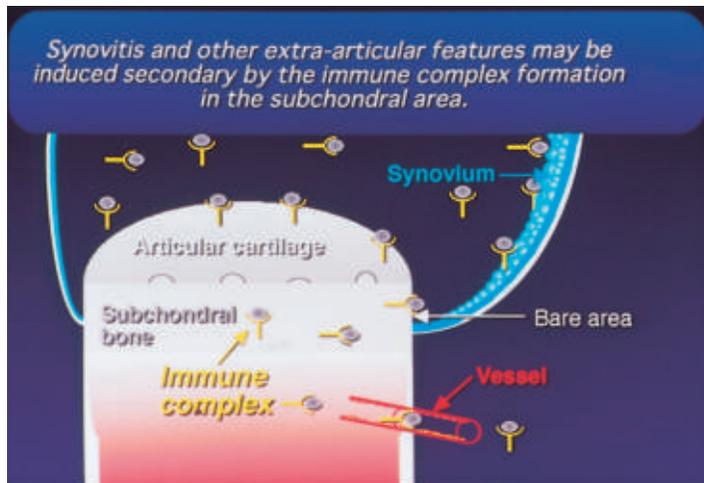


Fig. 2.

滑膜炎 (synovial disease) とされてきた。

しかし、(1) NSAIDs, DMARDs, 副腎皮質合成ステロイド剤などを投与しても、滑膜炎を完全に鎮静化させることはできない、(2) 滑膜切除術を施行しても、その後、かなりの頻度で滑膜炎は再燃するといった事実を考えると、著者は、“関節リウマチは本当に滑膜炎なのか?” という疑問を抱くに至った。この疑問を解くため、多方面からの検討を重ねてきた結果、以下のような貴重な知見を得ることができた。

II. RA の病態解明

1. RA 疾患には、関節 (硝子) 軟骨で合成され

る II 型コラーゲンに対する自己免疫応答が生じている。

ヒトの血清からコラーゲン分子に対する抗体 (抗コラーゲン抗体) を正しく、高感度に検出する ELISA 法を確立¹⁾、RA 患者 480 名について検討を加えた結果、以下のことが判明した²⁾。

1) RA 患者から検出される抗コラーゲン抗体は、関節 (硝子) 軟骨で合成される II 型コラーゲンに特異的な IgG クラスのものである。

2) RA 患者における抗 II 型コラーゲン抗体の出現率は 23% 程度であり、従来の報告 (60~78%) に比べて低値を示す。

3) 抗 II 型コラーゲン抗体は、リウマチ因子と



Fig. 3.

は異なった動態を示し、これに先行して出現することが多く、発症後間もない初期 RA 患者では高頻度（73% 程度）に検出される。

4) RA 患者における抗 II 型コラーゲン抗体は健常人、OA や痛風患者などの血清からは検出されない。

以上のことから、著者は、以下の結論を導いた。

① II 型コラーゲンに対する自己免疫応答が RA の発症と進展になんらかの重要な役割を演じている。

② 抗 II 型コラーゲン抗体の検出は、RA の有効な補助的診断に成り得る。

2. RA の関節軟骨では深層から破壊が始まり、この部分には軟骨下骨から伸びる破骨細胞、T リンパ球、マクロファージなどを含む島状の侵食病変が見られる。

免疫組織学的観察を行うと、関節リウマチと変形性関節症 (OA) とでは、まったく異なった関節軟骨の破壊機能が存在していることが明らかとなった³⁾。すなわち、OA の関節軟骨では表層から変性分解が始まるが、RA のそれでは、深層から破壊される。この深層部分には、軟骨下骨の骨髄から、破骨細胞、T リンパ球、マクロファージなどが侵入しており (Fig. 1)、同部で関節軟骨 II 型コラーゲンに対する自己免疫応答が生じていることが強く示唆される。その結果、軟骨下骨の骨髄では、II 型コラーゲンのペプチドとその抗体との免疫複合体が形成され、その一部は関節に流出して滑膜に二次的な炎症を惹き起こす。また、同免疫

複合体は骨髄から流出し、全身に廻って種々の結合組織に沈着し、炎症を主体とする病変（関節外症状）を生み出すと考えられる (Fig. 2)。事実、Riches ら⁴⁾は、IgG クラスの抗体が形成する免疫複合体は、*in vivo* においてマクロファージに働いて、炎症を惹起することが確認されている。

また、RA 患者の膝や股関節に対して人工関節置換術を行う際に切除した組織を観察すると、増殖した滑膜（パンヌス）に覆われておらず、関節軟骨の破壊されていない部分の軟骨下骨に cystic な骨破壊病変が見られ (Fig. 3)、同部の肉芽組織には、破骨細胞、T リンパ球、マクロファージが存在している。こうした骨病変は、病理組織像で観察された小さな島状の病変が集合して形成されるものと考えられる。

III. 今後の新たな治療法

1. 薬物療法

以上のごとく、著者らの研究から、RA は従来考えられてきたような滑膜疾患ではなく、関節軟骨の II 型コラーゲンペプチドに対する自己免疫応答が関節破壊の initiation になっているものと考えられる。

このような著者の RA の病態に関する理論（仮説）は、2つの興味ある臨床事実によって支持されるものである。すなわち、(1) 関節の破壊が進行し、その機能が失われるようになると、滑膜の炎症像は著しく軽減してくる。(2) 人工関節置換術や関節固定術の際に、炎症滑膜を残しておいても、

関節軟骨や軟骨下骨を切除すると、術後数カ月のうちに滑膜炎は鎮静化してくる。

以上のことから、いつまでも滑膜炎のみに注目することなく、関節破壊の真の key event を明確にし、これによって二次的に発生してくる種々の病変に適切に対応していくことが急がれる。すなわち、今後の薬物療法は、滑膜炎の対応よりはむしろ、軟骨下骨での破骨細胞、免疫担当細胞やマクロファージなどの分化、誘導を抑える方向に転じるべきと考える。現在、その作用を有するものとしてビスフォスファネート、OCIF、活性化ビタミン D₃ などがあげられるが、それらの投与量の決定、効果判定には慎重な検討を要する。

2. 手術療法

1) 滑膜切除術

これまで行ってきた炎症によって増殖した滑膜を外科的に手術する滑膜切除術は本当に根治的な治療と成り得るのか？ 著者らが指摘するように、滑膜の炎症が軟骨下骨での II 型コラーゲンの自己免疫応答の結果として生じるとすれば、滑膜の切除は根治的なものではなく、その目的を関節の機能障害や疼痛の改善にとどめるべきと考える。

2) 人工関節置換術

人工関節を挿入する際には、関節破壊に関与する II 型コラーゲンを含む関節軟骨を完全に切除すべきである。また、人工関節コンポーネントを設

置する操作においては、骨セメントを用いて、脆弱化した骨を補強することが肝要と考える。

ま と め

関節リウマチの原因そのものを明らかにし、疾患を治癒せしめるには至らないものの、近い将来、関節の破壊を抑制し、関節外症状をも軽減せしめることは可能であろうと、ひそかな期待を寄せている。

文 献

- 1) Fujii K, Tsuji M, Murata K, Terato K, Shimozuru Y, Nagai Y. An improved enzyme-linked immunosorbent assay of anti-collagen antibodies in human serum. *J Immunol Methods* 1989; 124: 63-70.
- 2) Fujii K, Tsuji M, Kitamura A, Murata K. The diagnostic significance of anti-type II collagen antibody assay in rheumatoid arthritis. *Int Orthop* 1992; 16: 272-6.
- 3) Fujii K, Tsuji M, Tajima M. Rheumatoid arthritis: a synorlial disease? *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 727-30.
- 4) Riches DW, Stanworth DR. Evidence for a mechanism for the initiation of acid hydrolase secretion by macrophages that is functionally independent of alternative pathway complement activation. *Biochem J* 1982; 202: 639-45.