

## 総 説

## 早期関節炎の捉え方と病態解析の方向性

川上 純, 玉井 慎美, 江口 勝美

## Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity

Atsushi KAWAKAMI, Mami TAMAI and Katsumi EGUCHI

First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

(Received January 21, 2007)

## summary

Recent clinical studies of rheumatoid arthritis reveal that therapeutic intervention early in rheumatoid arthritis leads to less joint damage, indicating the importance of early diagnosis of RA for improvement of prognosis. According to the data of our "Early Arthritis Prospective Cohort", we have found that early arthritis patients, described as undifferentiated arthritis, progress to rheumatoid arthritis at high frequency if the patients positive with anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP antibody) and bone marrow edema at the entry. In addition, we are going to classify the pathologic status (disease severity) of early arthritis patients by serologic variables, radiographic findings and genetic analysis.

**Key words**—rheumatoid arthritis; anti-CCP antibody; MRI; bone marrow edema; genetic analysis

## 抄 録

近年の臨床研究で関節リウマチの予後は早期からの治療介入により改善し、かつ、生物学的製剤の早期治療では約半数の症例で臨床的寛解が得られることが明らかとなった。すなわち関節リウマチの早期診断および早期からの適切な治療法の選択は極めて重要である。私たちは早期関節炎の前向き症例対照研究により、初診時に抗 CCP 抗体および MRI での骨髄浮腫が陽性の早期関節炎は、高率に関節リウマチに進展することを明らかにした。これら臨床的評価に加え遺伝学的解析も含めた早期関節炎の層別化を試みており、これらのデータをもとに早期関節炎の捉え方と病態解析の方向性について述べる。

## はじめに

生物学的製剤を含む新規製剤の登場で関節リウマチ (以下 RA) の治療は飛躍的に進歩し、かつ、RA の予後は早期から治療介入することで改善することも明らかとなった。それに伴い RA の早期診断や早期からの関節破壊進展の予測に関する研究も発展し、種々の血清マーカー、MRI やエコーで検出される早期関節病変、種々の遺伝的背景などが早期診断や関節破壊の予測に有用であることがわかってきた。本稿では RA の早期診断と早期からの治療介入の重要性と、それに関連する病態解析の新しい知見を中心に紹介する。

## RA の早期治療介入の重要性

RA は発症 2 年以内に単純 X 線でわかる関節傷害を生じることが多いので、一般的には発症 2 年以内の RA を早期 RA と呼称する。しかし現在は発症 3 ヶ月以内を very early RA, 3 ヶ月以上 1 年以内を late early RA とする考えもある。欧米を中心に、より早期の RA を治療対象にしつつあり、関節破壊がおこる前の発症後間もない治療の好機を "Window of opportunity" と呼称する。早期治療による良好な経過の報告は抗リウマチ薬と生物学的製剤のどちらにも認められ<sup>1,2)</sup>、1987 年 ACR 改訂分類基準では RA と診断できない診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis: 以下 UA) にも積極的に methotrexate (MTX) 治療を行い、RA への進展を抑制しえた報告もある。早期 RA に生物学的製剤である infliximab 治療をおこなうと寛解が高率に導入

関節炎症状出現 してからの期間	症例数	IFX 中止後 6 ヶ月
2 年以上	8 人	効果持続 1 症例 (12%) 再燃 7 症例 (88%)
2 年未満	4 人	効果持続 4 症例 (100%)

関節炎が発症して 2 年未満に Infliximab を投与すると寛解導入率が高くなる。

図 1 ACR70% を 6 ヶ月以上継続して達成し、Infliximab (IFX) を中止した症例 (長崎大学関連施設における 86 症例での検討)

可能で、かつ、infliximab 治療を中断しても寛解が維持可能と言われているが<sup>3)</sup>、当科の検討でも同様の傾向が得られている (図 1)。

### 早期関節炎から関節リウマチの抽出

1987 年 ACR 改訂分類基準 (表 1) はある程度進行した RA と他疾患の鑑別を主目的に作成されており、早期 RA の診断には適していない。すなわち早期 RA では身体所見での関節炎が非対称性であったり、X 線での骨浸食など異常所見が検出されがたい。近年、早期関節炎の経過に関して Visser 等が self-limiting (自然寛解型)、persistent non-erosive (持続性関節炎型)、persistent erosive (びらん性関節炎型) に分類することを提唱している<sup>4)</sup>。Visser 等は 524 名の早期関節炎を 2 年間フォローし、初診時の表 2 に示す身体所見、検査値、X 線所見と 2 年後の outcome [self-limiting (313 名) or persistent non-erosive (84 名) or persistent erosive (127 名)] の相関を検討し、自然寛解型 (self-limiting) と持続型 (persistent non-erosive と persistent erosive) の鑑別には症状持続期間と抗 CCP 抗体陽性が、また、びらん性関節炎 (persistent erosive) とそれ以外の関節炎 (self-limiting と persistent non-erosive) の鑑別には X 線での骨浸食、両側 MTP 関節の圧痛および抗 CCP 抗体陽性が特によい指標であると示した。これら早期関節炎の 2 年後の outcome で persistent non-erosive arthritis の 40.5%、また、persistent erosive arthritis の 83.5% が 1987 年 ACR 改訂分類基準で RA と診断されており、関節炎にもとづく身体所見に加え、自己抗体と画像所見が早期関節炎の鑑別に重要と考えられる。

### 血清マーカーと MRI を用いた早期関節炎の鑑別

Visser 等の報告をふまえ、私たちは自己抗体、関節 MRI、遺伝的解析を取り入れた早期関節炎の前

表 1 ACR 1987 年分類基準

1. 朝のこわばり	1~4 は 6 週間以上持続		
2. 3 カ所以上の関節炎			
3. 手関節炎			
4. 対称性関節炎			
5. リウマトイド結節		進行例	早期例
6. リウマトイド因子		感度: 94%	66%
7. X 線異常所見		特異度: 89%	82%

\* 7 項目中 4 項目陽性で RA と診断

分類基準は、罹病期間が長い RA (established RA) の鑑別診断には有効だが、RA の早期診断には不向きである。

表 2 早期関節炎の経過予知

診断項目	持続性 関節炎	びらん性 関節炎
	Odds 比	Odds 比
1. 罹病期間: 6 週間以上	2.49	0.96
6 ヶ月以上	5.49	1.44
2. 朝のこわばり (>1 時間)	1.96	1.96
3. 3 カ所以上の関節炎	1.73	1.73
4. 両側 MTP 関節の圧痛	1.65	3.78
5. IgM-RF 陽性	2.99	2.99
6. 抗 CCP 抗体陽性	4.58	4.58
7. 手足 X 線での骨浸食	2.75	無限大

Visser 等 (4) 2002 年 Arthritis Rheum より改変

向き症例対照研究を行っている。初診時に X 線の骨浸食があれば RA の可能性が極めて高いもそれが検出される頻度は低く、私たちは関節 MRI 所見を重視している。Visser 等は MTP 関節痛 (炎) の重要性を指摘しているが 1987 年 ACR 改訂分類基準では手関節炎が重視され、かつ、四肢 MRI の解析も足より手が進んでおり、私たちは両手・指関節の同時撮像造影 MRI で関節所見を評価している。

早期関節炎の取り扱いが専門医の 2 週間の診療で確定診断に至らない症例を上述の UA とすることが多く<sup>5)</sup>、Visser 等の報告症例のほとんどもそれと考えられる。表 3 に私たちの早期関節炎の鑑別に関する第一報の結果を示す<sup>6,7)</sup>。これは対象すべてが UA ではなく専門医の 2 週間の診療で RA など確定診断がついた症例も含まれているが、初診時の抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF、MRI での対称性手・指滑膜炎、MRI での骨髄浮腫もしくは骨浸食は RA の早期鑑別に有用な所見であることが示された。この結果の検証を UA 症例を対象を絞り再検討中であり、UA を 1 年間フォローアップし初診時所見と 1 年後の outcome との相関をみると、第一

表3 MRIと血清マーカーを用いた関節リウマチの早期診断

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF</li> <li>● MRI 画像による対称性手・指滑膜炎</li> <li>● MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸食</li> </ul>
<p>3 項目中 2 項目以上が陽性を RA 前期と診断すると感度 (83%), 特異度 (85%), 陽性予測値 (93%), 陰性予測値 (67%), 診断確度 (83%) であった.</p> <p>Tamai 等 (6, 7) 2006 年 Ann Rheum Dis より改変</p>

報で抽出された所見が UA から RA への早期抽出に有用と検出されてくるが、そのなかで最も RA への進展と相関性が強いのは抗 CCP 抗体であった (論文投稿中)。また、初診時に抗 CCP 抗体と骨髄浮腫がともに陽性の UA は 1 年後には全例 RA に進展しており、UA から RA への進展予知には血清マーカー (特に抗 CCP 抗体) と MRI を用いた早期関節病変の検出 (特に骨髄浮腫) が有用であることが検証された (論文投稿中)。

#### 遺伝子解析を取り入れた早期関節炎 病態層別化の試み

RA の遺伝子解析で研究が最も進んでいるのは HLA であり、RA における最大の単一遺伝要因と言われている。RA に関連を示す代表的なものは HLA-DR4 で、さらに DR $\beta$  鎖の  $\alpha$  ヘリックスの縁に Q/KRRRAA のアミノ酸配列があるものを shared epitope と呼称し、この配列を持つ HLA 多型と RA が特に関連すると言われている (shared epitope 仮説)。このアミノ酸配列を持つ HLA-DRB1 多型を HLA-DRB1 shared epitope (HLA-DRB1SE) と総称し、代表的なアリルとしてコーカサス人の \*0401 アリルやアジア人の \*0405 アリルがあげられる。健康人と比較し RA では HLA-DRB1SE 陽性率が高く、コーカサス人での検討では HLA-DRB1SE と抗 CCP 抗体陽性とは正の相関を示し、かつ、HLA-DRB1SE と抗 CCP 抗体がともに陽性の早期 RA は X 線での関節破壊の進行が速いと言われている<sup>8)</sup>。すなわち HLA-DRB1SE は RA 疾患感受性と RA 疾患重症度の両方に関与する遺伝子群と考えられる。一方、抗 CCP 抗体が陰性の RA (早期 RA) と相関する HLA は DR3 とコーカサス人では報告され (このレポートでは抗 CCP 抗体陽性の早期 RA では HLA-DR3 との関連はないと報告されている)<sup>9)</sup>、RA に最も特異的自己抗体である抗 CCP 抗体を軸に、RA の遺伝的背景の層別化が進む可能性がある。

表4 早期関節炎の病態層別化の試み

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 骨髄浮腫は他の血清マーカー (CRP, MMP-3, 抗 CCP 抗体等) と相関し、関節の炎症および骨破壊のよい指標と考えられた。</li> <li>● HLA タイピングの結果より、早期 RA で最も高頻度に検出される SE は *0405 アリルであった。</li> <li>● 骨髄浮腫が陽性の早期 RA は *0405 アリル頻度が高かった。</li> <li>● 早期 RA で PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは抗 CCP 抗体陽性症例に高く検出された。</li> </ul>
---

抗 CCP 抗体に関連する非 HLA 遺伝子として PADI4 があげられる<sup>10)</sup>。PADI4 はアジア人の RA 疾患感受性遺伝子と同定されたがタンパク質のア르기ニン残基をシトルリン化する酵素である<sup>10)</sup>。抗 CCP 抗体が認識するシトルリン化自己抗原は不明な点が多いも自己蛋白の過剰なシトルリン化が抗 CCP 抗体産生の key step と考えられており、シトルリン化自己抗原としてピメンチン<sup>11)</sup>、フィブリノーゲン<sup>12)</sup>、I 型コラーゲン<sup>13)</sup>等の可能性が報告されている。遺伝子多型検索で PADI4 は高発現遺伝子多型ハプロタイプが同定されているがこのハプロタイプと抗 CCP 抗体陽性率は established RA の検討で正の相関を示し、PADI4 の機能的裏付けと評価されている<sup>10)</sup>。私たちの前向き症例対照研究では遺伝子解析を含めた早期関節炎の病態層別化を試みている (表 4, 論文投稿中)。Preliminary ではあるが、1. 早期 RA でも最も陽性率が高い SE は \*0405 アリルである。2. 骨髄浮腫陽性症例は \*0405 アリル陽性率が高い。3. PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは抗 CCP 抗体陽性早期 RA 症例に検出されやすい。などの結果が得られている。

#### 今後の展望

RA の病態解析は進展している。しかしながら、1. 現状の抗 CCP 抗体は複数の対応抗原を認識し、現アッセイ系のみでは RA の詳細な層別化は困難である。2. 抗 CCP 抗体陽性の早期 RA は関節破壊を来しやすいが、治療反応性の観点からは抗 CCP 抗体陰性の症例が治療反応性は乏しいという報告がある。3. 初診時に抗 CCP 抗体と骨髄浮腫が認められなくても RA に進展する (論文投稿中)。4. 臨床的疾患活動性と関節破壊が乖離する症例 (Disconnection between Disease Activity and Joint Destruction) がある。などの現時点ではこれらを一元的に説明できない疑問点が多々あり、その一要因として RA 疾

患感受性を規定する因子, RA 疾患重症度 (臨床病型) を規定する因子, RA 治療反応性を規定する因子の解析が未だ不十分なことが考えられる。これらの研究課題を踏まえ, 今後も早期関節炎の前向き症例対照研究データベースをもとに臨床的観点, 細胞生物学的観点ならびに遺伝学的観点からさらなる解析を試み, RA 個別化医療の推進につなげたい。

### 文 献

- 1) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, et al. : Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis : the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* **43**(1) : 22-29, 2000.
- 2) St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, et al. : Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* **50**(11) : 3432-3443, 2004.
- 3) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. : Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeST study) : a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* **52**(11) : 3381-3390, 2005.
- 4) Visser H, le Cessie S, Vos K, et al. : How to diagnose rheumatoid arthritis early : A prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* **46**(2) : 357-365, 2002.
- 5) van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. : 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.
- 6) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. : The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **65**(1) : 133-134, 2006.
- 7) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. : Early prediction of rheumatoid arthritis by serologic variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints : results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* **65**(1) : 134-135, 2006.
- 8) van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. : Association of between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **50**(7) : 2113-2121, 2004.
- 9) Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **52**(10) : 3058-3062, 2005.
- 10) Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. : Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* **34**(4) : 395-402, 2003.
- 11) Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, et al. : Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibody target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* **6**(2) : R142-150, 2004.
- 12) Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, et al. : Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis* **65**(8) : 1013-1020, 2006.
- 13) Suzuki A, Yamada R, Ohtake-Yamanaka M, et al. : Anti-citrullinated collagen type I antibody is a target of autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun* **333**(2) : 418-426, 2005.