

更年期リウマチは存在するか

長嶺 隆二 九州大学整形外科
(2000年、第1回博多リウマチセミナー)

今回、述べる更年期リウマチの意味は、更年期に発症する関節リウマチは(RA)ではなく、更年期に見られるRA様症状に
関してである。更年期において、RAと診断され、治療されているが、関節症状は持続し、抗リウマチ薬は症状に対しては無効、
レントゲン所見は関節破壊がほとんどない、という症例が、存在する。このような症状を更年期リウマチと仮称することとし、更
年期において、実際にはRAではないが、RA様の症状、所見が実際に起こりうるか調査検討を行った。

まず、このような症状を呈する患者数を把握するため、当科に通院中でRAと2年以上前に診断された353名の患者を検
討した。このうち、17名の患者でX線上、関節破壊が認められなかった。(関節近傍の骨萎縮像は認められる。)17名中、6
名は関節症状が更年期に始まっており、リウマトイド因子は6名全員で陽性であった。RAHAは1名が2560titer、1名が1280titer、
他の4名は40titerであった。CRPは観察期間中、1名で最高2.6mg/dlまで上昇していたが、他の5名は最高でも
0.5mg/dlであり、最終追跡時は全員CRPは陰性である。関節の滑膜炎や水腫の所見は6名全員に認めず、関節腫脹も軽
度である。関節痛は持続し、各種DMARDsを投与しても関節症状の改善をあまり認めていない。

これらの症例を単周期型のRAに含めることは可能だが、単周期型のRAとの異なる点は、明らかな滑膜炎、関節水腫がな
い、DMARDsに関節痛などの症状が反応しない。リウマトイド因子やCRPなどがあまり、高値を示さない、レントゲン所見にて
関節破壊がない、などがあげられる。

次に、RAを診断する項目として、関節痛(関節圧痛)、関節腫脹、朝のこわばり、レントゲン所見、CRP・血沈上昇、皮下
結節、リウマトイド因子陽性があるが、これらの症状が更年期に起こりうるか検討を加えた。

まず、関節痛に関しては、更年期においては非常によく認められる症状であり、婦人科では、更年期における自律神経失調
症の症状のひとつとしてとらえられている。その頻度は、報告によると自律神経失調症1010例のうち103例10.2%に認められ
ている。¹⁾ 疼痛の特徴はその部位が日により移動性があり、特定の部位を示さないことが多いことである。関節腫脹は重要
なRAの所見であり、正確に診断されるべきものであるが、更年期においては身体化障害の症状のなかで、皮膚のしみや変色、
不快なしびれやひりひりする皮膚感覚があり、浮腫も出現する。手指の浮腫を関節腫脹と訴える症例も存在する。朝のこわば
りに関して、エストロゲン減少による症状の可能性がある。エストロゲンは保湿作用(遠位極尿管における陽イオン交換の増
加により、ナトリウムおよび水分を体内に貯留する)があり、更年期では腔を始めとして全身の乾燥感が出現するが、同時にこ
わばり感を訴える症例もある。婦人科の先生の話だと、肩のこわばりを訴え、整形外科では五十肩(肩関節周囲炎)と診断さ
れた更年期の症例にエストロゲンを投与するとその症状が緩和されることがあるとの事である。手指に関しても同様にこわばり感
が出現する可能性がある。レントゲン所見およびリウマトイド因子でもエストロゲン減少が関与する可能性がある。レントゲン所見に
てRAの初期変化として関節近傍骨萎縮像が重要であるが、骨粗鬆症における1型(閉経後骨粗鬆症)でも同様の所見が
出現する。すなわち、エストロゲンは骨髄からのサイトカインの産生を調節するため、更年期でエストロゲンが減少するとIL-1、
TNF産生が抑制されない。両者とも骨吸収の強力な促進因子であり、また、骨形成の阻害因子でもある。従って、海面骨の
骨破壊がおこってくる。²⁾ また、IL-1 receptor antagonist-deficient miceにおいては、免疫グロブリン、II型コラーゲン、二本
鎖DNAに対する抗体の上昇が認められている。³⁾ すなわち、IL-1の増加によりリウマトイド因子が陽性化する可能性も否
定できない。CRPや血沈の亢進も前述した如く、炎症性サイトカインと関係があり、サイトカイン産生を抑制するエストロゲンの減
少にてCRPが上昇する。炎症性サイトカインは当然、ある程度の関節炎を引き起こすと考える。以上より、RAの診断基準の
うち、皮下結節以外の項目は、更年期に、出現する可能性があり、さらに、実際に関節炎そのものがエストロゲン減少により引
き起こされる可能性も否定できない。今後、裏付けの実験が必要となるが、このような更年期に起こりうるRA様症状またはRA
様の関節炎を更年期リウマチと提唱し、検討を行っていきたい。

実際に更年期による症状か否かの判断は、更年期に認められるその他の症状、すなわち、不定愁訴・自律神経失調症の症状があるか診断し、疑わしい場合は婦人科にコンサルトすべきであると考え。また、関節の腫脹、滑膜炎、水腫を的確に判定することが重要と考えられる。

治療に関しては、女性におけるRAの治療も含めて、エストロゲンの効能が重要となる。Janssonらはエストロゲンがコラーゲン関節炎を抑制すると報告している。⁴⁾ エストロゲンは閉経後骨粗鬆症においても重要な薬剤であり、更年期や閉経後の女性においては、今後使用を検討すべき薬剤と考える。

今回の調査では、これまでRAの単周期型に含まれていたと考えられるタイプで、関節破壊の起きない症例を検討してきた。逆に大多数の女性は、エストロゲンが減少しても、関節症状を引き起こす程、IL-1などの炎症性サイトカインが上昇することはないと考えられ、本研究で、更年期リウマチの概念の土台となった炎症性サイトカインが、どのような症例で上昇するか、などは検討する必要がある。すなわち、更年期で、エストロゲン減少が要因となってRAが発症する可能性もあり、詳細な臨床研究や動物実験が今後必要である。

【文献】

- 1) 福島 峰子: 女性と自律神経失調症 産婦人科治療7 特集 女性の不定愁訴とその対策 77 : 1998 ; 27-31.
- 2) Pacifici R. : Estrogen, Eytokines, and Pathogenesis of Postmenopausal Osteoporosis. J Bone Miner Res 11 : 1996 ; 1043-1051.
- 3) Horai R. et al.: Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleikin 1 receptor antagonist-deficient mice. J Exp Med 2000 ; 191 : 313-320.
- 4) Jansson L. et al.: Estrogen induces a potent suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis and collagen-induced arthritis in mice. J Neuroimmunol 1994; 53 : 203-207.