

高齢者の RA とリウマチ性多発筋痛症

IL-6 の重要性と細胞老化の関与

長嶺リウマチ・整形外科クリニック

長嶺 隆二

(2023 年 第 22 回博多リウマチセミナー)

はじめに

高齢発症関節リウマチ (EORA) とは一般的に 60 歳以上で発症する関節リウマチを指し、若年発症関節リウマチ (YORA) とは異なった臨床症状を呈する事が知られている。リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は 50 歳以上、特に 65 歳以上の高齢者に急性の経過で発熱や頸部、肩、腰、大腿など四肢近位部 (近位筋) の疼痛と朝のこわばりを主訴とする症状を発症する疾患である。PMR の診断に用いられている臨床症状を主とした Bird らの基準と、関節エコーを取り入れた 2012 年 EULAR/ACR による暫定分類基準を表 1, 2 に示す¹⁻³⁾。

PMR の原因は依然不明であり、PMR として治療開始後に RA が顕在化する場合もあり、EORA との鑑別に苦慮する事も少なくない。両疾患の相違を表 3 に示すが、PMR における急性発症の原因としてはウイルス感染が考えられている⁴⁾。また、特に PMR において IL-6 の上昇と共に Th17 細胞の増加が指摘されており、炎症性サイトカインの上昇が PMR の全身症状の原因と考えられている⁴⁾。一方、高齢者における炎症性サイトカインの上昇の原因としては、近年、細胞老化がクローズアップされている。本項では細胞老化による炎症性サイトカイン上昇のメカニズムを調査し、EORA や PMR への関与に関して検討を行った。また、IL-6 上昇により表 1-3 に示す PMR の病態の説明が可能かを検証した。

表 1 Bird らの基準²⁾

-
- 1, 両肩の疼痛 および/または こわばり
 - 2, 初発から症状完成まで 2 週間以内
 - 3, 未治療での血沈 40mm/h 以上
 - 4, 朝のこわばり (頸, 肩甲骨, 腰帯) 1 時間以上
 - 5, 年齢 65 歳以上
 - 6, うつ状態 および/または 体重減少
 - 7, 両側上腕の圧痛
-

判定

- I) 3 項目以上ある場合
- II) 1 項目以上で、臨床的または病理学的に側頭動脈の異常を認めた場合、疑いとする
プレドニゾロンが有効であれば、より診断が確実となる

表2 2012年 EULAR/ACRによるPMR暫定分類基準³⁾

必要条件：年齢50歳以上，両肩の痛み，CRP上昇または血沈亢進

項目	点数
1, 朝のこわばり 45分以上	2
2, 臀部痛または可動域の制限	1
3, リウマトイド因子, 抗CCP抗体陰性	2
4, 肩関節, 股関節以外の関節症状がない	1
エコー所見	
5, 三角筋下滑液包炎または上腕二頭筋腱鞘滑膜炎 または肩甲上腕関節滑膜炎を認め, <u>かつ</u> 1つ以上の 股関節に滑膜炎または転子部滑液包炎を認める	0/1 (エコー 無/有)
6, 両肩の三角筋下滑液包炎または上腕二頭筋腱鞘滑 膜炎または肩甲上腕関節滑膜炎を認める	0/1 (エコー 無/有)
関節エコーを用いない場合4点以上, 用いる場合5点以上でPMRと分類する	

表3 EORAとPMRとの相違 Part I

	EORA	PMR
RF, ACPA陽性率	50%~	通常, 陰性
発症	慢性と急性が混在	急性
部位	大小の関節	近位部 (肩関節・股関節)
手指関節炎	多い	通常, 無い
滑膜炎	関節内	腱鞘, 滑液包
側頭動脈炎合併	稀	20%程度
IL-6の関与	大きい	より大きい
ステロイドの反応性	良好と不完全が混在	良好

細胞老化 (cellular senescence)

各細胞においてDNAは部分的にヒストンに巻き付いて存在しているが, その巻き付きが緩んできた状態で細胞分裂が起こるとコピーが正常に行われず⁵⁾, 細胞は自ら分裂を停止させる. そして分裂しなくなった細胞は死なない老化細胞となる. 重要な点は, 細胞老化は全生存期間中に起こり得る現象であり, 加齢と細胞老化は同一の現象ではない事である. 損傷を受けた細胞が悪性形質転換し, 癌化するのを防ぐ機構である. そして老化細胞は, SASP (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる炎症促進性の表現型を獲得し, 様々な加齢に関わる病態 (組織変性, 炎症性疾患, 癌など) に関与する事となる⁶⁾.

文献的には, SASPにより IL-1, IL-6, IL-8, GRO α/β , GM-CSF, MMP-1, MMP-3, MMP-10, ICAM-1, PAI-1, IGFbps や TNF が分泌される⁷⁾. また, マウスの実験では細胞老化のマーカー発現は

メスよりオスに多く、オスにて老化細胞が早い時期に出現する事が確認されている⁸⁾。YORAと比較してEORAは男性に多い事が報告されている。仮にEORAの原因のひとつが細胞老化であれば、EORAで男性が多い事の説明になると考えられる。

T細胞の老化

老化したT細胞は、老化関連T細胞 (senescence-associate T cell : SA-T cell) と呼ばれる記憶T細胞となる⁹⁾¹⁰⁾。抑制性受容体PD (Programmed death)-1¹¹⁾およびTNFスーパーファミリーに属するCD30L (CD153)の発現により特徴づけられ、T細胞受容体への刺激に対して増殖やサイトカイン産生などの反応を示さない。RA発症に重要な獲得免疫応答はない。一方でオステオポンチン等の炎症性のタンパク質やケモカインを大量に分泌する。

T細胞の老化過程を図1に示す¹⁰⁾。若年時のPhase Iにおいて、胸腺は活発にT細胞を成熟させていく。獲得免疫応答によるRAの発症に関与する全ての種類のT細胞が揃っている時期である。Phase IIの時期になると胸腺の働きは低下し成熟したT細胞数は低下し、抗原提示を受けた記憶T細胞数が増加する。Phase IIIでは老化T細胞が出現し始め、成熟したT細胞および記憶T細胞と3種類のT細胞が混在した時期であり、獲得免疫反応によるRAの発症も可能であり、また、老化T細胞からの炎症性のサイトカイン・タンパク質・ケモカインによる関節炎発症も考えられる時期である。Phase IVでは記憶T細胞と老化T細胞のみしか存在しない。抗CCP抗体はRA発症10年以上前より陽性化する事が確認されており、シトルリン化タンパクの情報をもつ老化した記憶T細胞の活性化によるEORAの発症も考えられるが、老化T細胞からオステオポンチンなどが大量に分泌された場合¹⁰⁾、抗CCP抗体とは関連のない関節炎が発症する可能性もある¹²⁾。

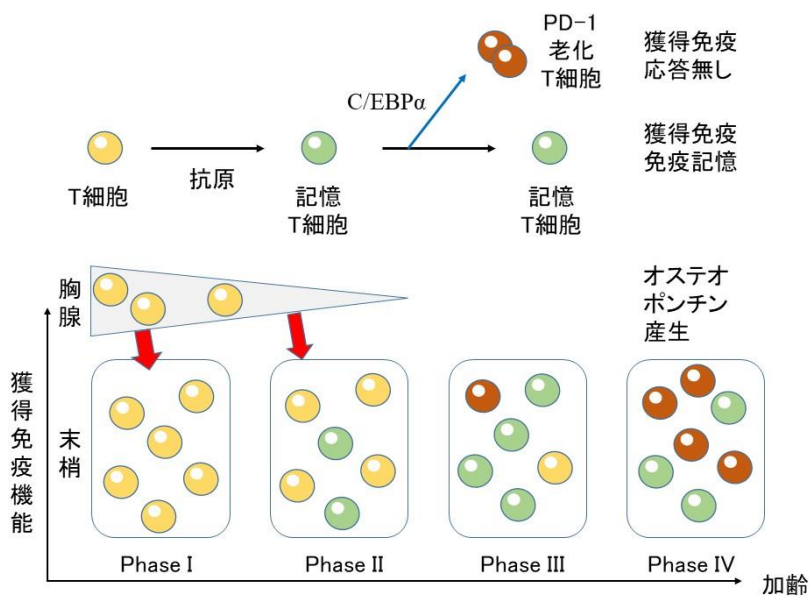


図1 T細胞の老化過程 (文献10を改変)

老化関連 T 細胞で発現する PD-1 の重要性

PD-1 は、T 細胞上に発現する免疫チェックポイント受容体である¹³⁾。腫瘍細胞は PD のリガンドである PD-L1, PD-L2 を過剰に発現し、T 細胞を疲弊させ、抗腫瘍免疫応答を低下させる。PD-1 および PD-L1 に対する阻害抗体は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI: immune checkpoint inhibitor) として免疫細胞を活性化して悪性腫瘍の治療薬となる。逆に免疫反応が過剰になった場合に免疫関連有害事象 (irAE: immune-related Adverse Events) が発現する場合があります。RA や PMR 様の関節炎や筋肉痛を発症する事が報告されている (図 2)¹³⁾¹⁴⁾。PD-1 を発現した老化関連 T 細胞は活性化し、EORA や PMR 様の症状を引き起こす可能性があると考えられる。

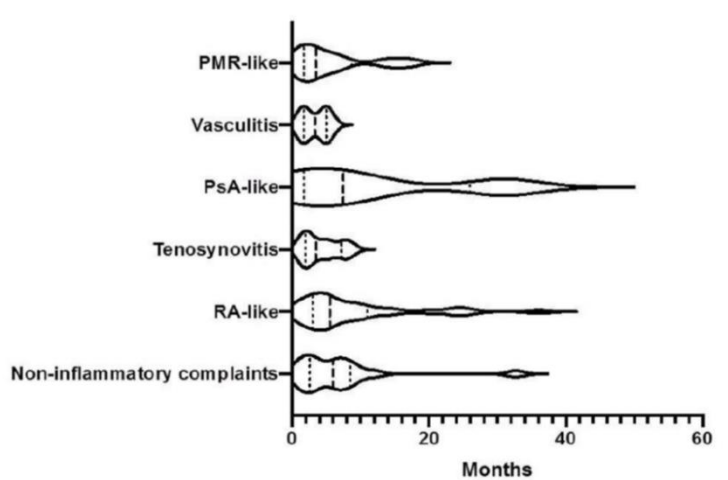


図 2 免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 後の免疫関連有害事象の発現時期¹⁴⁾

B 細胞の老化

老化した B 細胞は、age associated B cell (ABC) と呼ばれる記憶 B 細胞となる¹⁵⁾。記憶 B 細胞はウイルス感染後に持続して再感染に備える重要な働きを持つ。ABC はインフルエンザ感染後にも、また、インフルエンザのワクチン接種後にも増加する事が報告されている¹⁵⁾。一方で ABC はウイルス抗体、各種サイトカインを分泌し T bet を発現しており T 細胞を活性化する¹⁵⁾。サイトカインでは、 $IFN\gamma$ 、TNF、IL-6 などが分泌される。マウスでの実験結果では、若年マウスの濾胞性 B 細胞と ABC および 高齢マウスの濾胞性 B 細胞と ABC の 4 つの細胞群からの TNF、IL-6 分泌量を比較した場合、まず、高齢マウスは若いマウスと比較して ABC の割合が多く、さらに、高齢マウスの ABC、若いマウスの ABC、高齢マウスの濾胞性 B 細胞、若いマウスの濾胞性 B 細胞の順に分泌量が多かった¹⁶⁾。ABC はプロ炎症性マーカーや自己抗体のマーカーの発現に関与し、高齢のマウスからの全 B 細胞と ABC は自己免疫の特異的な IgG 抗体を若いマウスより多く分泌していた。したがって細胞老化が進むほど、炎症性サイトカインが分泌されることとなり、YORA における獲得免疫反応による機序とは異なった IgG 抗体が産生され続けられる可能性がある。

老化関連 T 細胞 B 細胞から考えられる EORA と YORA の相違

T 細胞と B 細胞の老化から考えると 2 つの論点が明確となる。まず、YORA と EORA の相違は、細胞老化による SASP の関与の有無の相違とも考えられる。Phase IV でも YORA と同様の関節炎も発症する可能性はあり、細胞老化がどの程度影響しているかは不明であるが、これまでの情報をまとめると、あくまでも個人の見解であるが、図 3 に示すような発症機序の概念も考えられる。また、細胞老化と加齢とは必ずしも一致しないため、60 歳以上を高年齢発症としている現在の定義では不十分であり、EORA の血清反応陰性の症例では免疫（細胞）老化型関節リウマチとの呼称が適している疾患も含まれているとも考えられる。

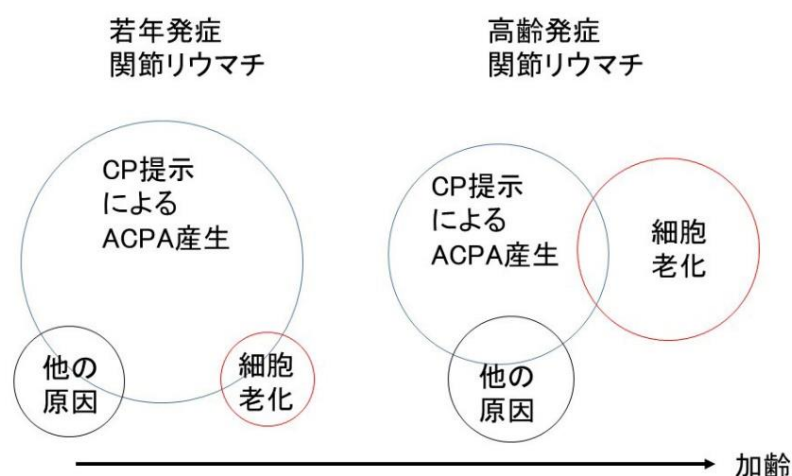


図 3 細胞老化から見た関節リウマチの発症原因の可能性

細胞老化から考えられる EORA の特徴

EORA は YORA と比較して、男性に多く、慢性と急性が混在し、大関節からの発症が多く、RF 陽性率、抗 CCP 抗体陽性率が低い事が特徴となる。上述した如く細胞老化、SASP（特に IL-6 分泌が多い、他の炎症性サイトカイン、炎症性ケモカイン、オステオポンチンも分泌される）を考えるとこれらの特徴の説明も可能であると考えられる。

細胞老化から考えられる PMR の特徴

SASP にて様々なサイトカインや他の炎症性物質が分泌されるが PMR の病態には TNF より IL-6 がより深く関与し¹⁷⁾、血清中 IL-6 値は最も鋭敏な PMR の活動性マーカーと認識されている¹⁸⁾。IL-6 による滑膜や関節周囲の炎症は肩の痛みやこわばりを引き起こす⁴⁾。IL-6 は脂肪、筋肉、肝臓、小腸に作用し、体重減少を引き起こす¹⁹⁾。細胞老化とうつ²⁰⁾、IL-6 とうつの関連も報告されている²¹⁾。また、IL-6 により Th17 も増加するが、Th17 は脊椎関節炎で主要なサイトカインである²²⁾。Kobayashi らの報告では PMR の罹患部位は、肩関節の上腕二頭筋長頭腱・棘上筋腱・肩甲下筋腱・膝関節の内側側副靭帯・外側側副靭帯・膝窩筋腱であり、関節内滑膜ではなく関節外の腱や靭帯が主な病変部位となる²³⁾。関節内の

滑膜が主体の EORA とは全く異なる病態を持ち、Th17 細胞の関与が大きいため、PMR は RA より脊椎関節炎に近い病態を示すとも考えられる。

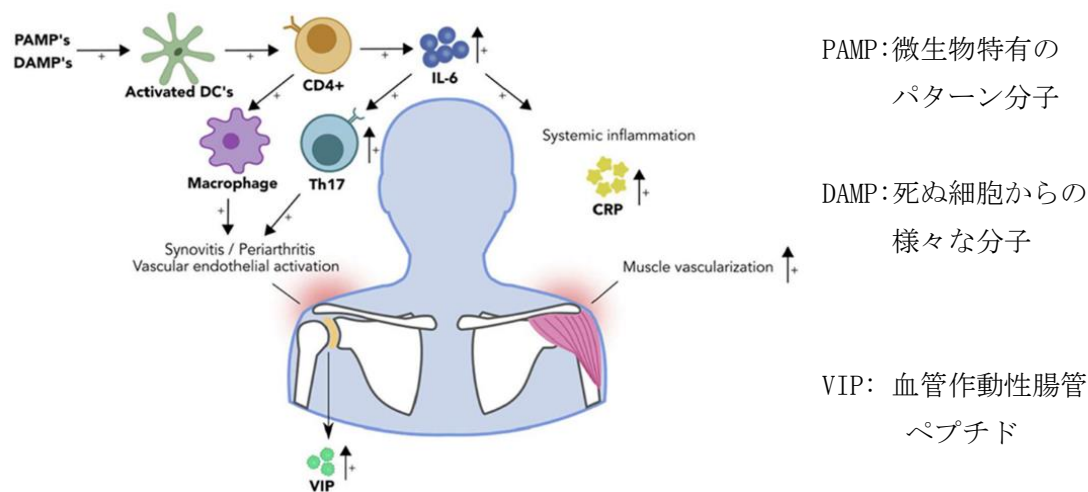


図4 PMRの病態⁴⁾

PMRの発症機序

新型コロナウイルス感染細胞は周囲の非感染細胞に細胞老化を誘導することで炎症反応を持続させ、後遺症を引き起こす事が報告されている²⁴⁾。本情報や上述した情報より PMR の発症機序をまとめると以下の如くとなる (図4)。まず、ウイルスに感染された細胞が自然免疫、獲得免疫にて破壊されると DAMP が放出され樹状細胞が活性化される。樹状細胞により CD4 陽性 T 細胞が活性化、IL-6 が大量に分泌され、Th17 細胞も誘導され、急性に症状が発現する⁴⁾。VIP 等により上腕の痛みやこわばり等が出現する⁴⁾。また、破壊された細胞から放出されたサイトカイン等にて細胞老化が誘導され、PD-1 を発現した T 細胞などの活性化が持続する事により IL-6 等のサイトカイン等の分泌が持続し PMR の症状が持続する¹⁶⁾。

HLAの相違

病態の相違に関与する要素として考えられるのが、疾患感受性遺伝子と MHC(HLA)の相違である。抗 CCP 抗体陽性症例を対象した HLA 領域の詳細な研究では、DR 分子以外にも、HLA-B と HLA-DPB1 が関連していることが判明している²⁵⁾。一方、Kushimoto ら報告において、未分類高齢発症大型血管炎症例では PMR 合併と非合併の症例の B52 と DR4 の陽性率がそれぞれ 85.7%、28.6%と 30.0%と 37.5%であったと報告されており、B52 の PMR へのより強い関連が示唆されている²⁶⁾。

PMRと巨細胞性動脈炎

PMR では 20%程度に巨細胞性動脈炎を合併する。骨髄抑制に対する治療薬 G-CSF 製剤の

副作用として巨細胞性動脈炎を含む大型血管炎が発生する事が報告されている²⁷⁾。整形外科領域では、手指の腱滑膜巨細胞腫で CSF-1 遺伝子の発現上昇が認められている²⁸⁾。これらの現象は CSF が巨細胞を含む炎症性変化を引き起こす可能性を示唆しているが、細胞老化による SASP で CSF も分泌される⁷⁾。これまでの結果を総合して、細胞老化からの観点で EORA と PMR 相違をまとめた場合、表 3 に追加する項目は以下の如くとなる。

表 4 EORA と PMR の相違 Part II

	EORA	PMR
HLA-B の関与	小さい	大きい
SASP の関与	有り	より高い
PD1 の関与	有り	有り
Th17 の関与	YORA と同等?	より強い

まとめ

ウイルス感染、細胞老化、IL-6 上昇、Th17 細胞増加により、表 1-3 に示す PMR の症状や EORA との相違はほぼ説明可能であると考えられる。老年医学において細胞老化は一般的な知識であり、EORA や PMR においても細胞老化は考慮すべき概念であるとする。

文献

- 1) 末松栄一. リウマチ性多発筋痛症と関節リウマチ. 2020;第 21 回博多リウマチセミナー抄録 [21-9.pdf \(hakatara.net\)](#)
- 2) Bird HA, et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. *Ann Rheum Dis* 1979;38:434.
- 3) Dasgupta B, et al. 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2012;64:943.
- 4) Lundberg IE, et al. An update on polymyalgia rheumatica. *J Intern Med*. 2022;292(5):717-732.
- 5) <https://www.macrophilife.com/special/1595/>
- 6) 山越貴水. 細胞老化と慢性炎症. *日老医誌* 2016;53:88-94.
- 7) Cuollo L, et al. The Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Challenging Future of Cancer Therapy and Age-Related Diseases. *Biology*. 2020;9:485.
- 8) Yousefzadeh MJ, et al. Tissue specificity of senescent cell accumulation during physiologic and accelerated aging of mice. *Aging Cell*. 2020;19(3):e13094.
- 9) <http://leading.lifesciencedb.jp/7-e005.html>
- 10) https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/archive/prev/news_data/h/h1/news6/2009/090908_1
- 11) <https://www.immunooncology.jp/medical/immune-pathways/pd1>
- 12) 湯本健司 他. 関節リウマチとオステオポンチン. *Inflammation and Regeneration* 2003;23:237-239.

- 13) Ceeraz1 S, et al. Immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):469.
- 14) Gómez-Puerta JA, et al. Clinical Patterns and Follow-Up of Inflammatory Arthritis and Other Immune-Related Adverse Events Induced by Checkpoint Inhibitors. A Multicenter Study. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:888377.
- 15) Mouat IC, et al. Age-associated B cells in viral infection. *PLoS Pathog.* 2022;18(3):e1010297.
- 16) Frasca D, et al. Hyper-metabolic B cells in the spleens of old mice make antibodies with autoimmune specificities.
- 17) <https://kompas.hosp.keio.ac.jp/contents/000609.html>
- 18) 田中敏郎. PMR の新たな治療戦略～生物学的製剤の可能性. *Clin Rheumatol,* 2014;26:224-233.
- 19) Narsale AA, et al. Role of IL-6 In Cachexia – Therapeutic Implications. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8:321–327.
- 20) Breno S, et al. Association of Molecular Senescence Markers in Late-Life Depression With Clinical Characteristics and Treatment Outcome. *JAMA.*2022;5(6):e2219678
- 21) Ng A, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep.* 2018;13:8(1):12050.
- 22) Rik J Lories, et al. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1018-9.
- 23) Kobayashi K, et al. Ultrasound of shoulder and knee improves the accuracy of the 2012 EULAR/ACR provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(3):1185-1194.
- 24) <https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20220208.html>
- 25) Raychaudhuri S, et al. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis.
- 26) Kushimoto K, et al. HLA-B52 allele in giant cell arteritis may indicate diffuse large-vessel vasculitis formation: a retrospective study. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):238. *Nat Genet.* 2012;44(3):291-6.
- 27) <https://www.takanohara-ch.or.jp/wordpress/wp-content/uploads/2020/02/di202001.pdf>
- 28) <http://www.pieronline.jp/content/article/0287-1645/40800/2>