

リウマチ関節炎の左右対称性

首藤 敏秀 九州大学整形外科

(2002 年、第 3 回博多リウマチセミナー)

関節炎の左右対称性は関節リウマチ (RA) の特徴のひとつであり、1987 年改訂のアメリカリウマチ学会 (ARA) による RA の診断 (分類) 基準¹⁾ (表 1) にも入れられている。その前の旧 ARA 診断基準 (1958 年)²⁾ にも入れられていた。また RA と他のリウマチ性疾患の関節痛の部位を分析した最近の報告でも、関節痛が左右対称性である場合は非対称性である場合に比べ 7.8 倍も RA である可能性が高くなるとされている³⁾。

表 1 1987 年改訂 RA 分類基準 (アメリカリウマチ学会)

1. 朝のこわばり、少なくとも 1 時間以上
2. 3 関節以上の腫脹
3. 手関節または MP 関節または PIP 関節の腫脹
4. 対称性腫脹
5. 手指、手関節の X 線所見
6. 皮下結節
7. リウマトイド因子

上記 7 項目中 4 項目以上で RA と診断

関節炎 (あるいは関節罹患) の左右対称性といってもいささか漠然としているが、先の 1987 年改訂の ARA による RA の診断 (分類) 基準中¹⁾ では、対称性関節炎について、PIP、MCP、手関節、肘、膝、足関節、MTP 関節の左右 14 関節のうち同関節が左右同時に罹患している場合 (ただし PIP、MCP、MTP 関節については完全な対称性でなくても可) としている。Helliwell らは、RA の関節罹患の左右対称性を数式モデルを用いて再検討する際、以下のような定義を示している⁴⁾。すなわち、手の PIP、MCP 関節、手関節、肘、肩、股、膝、足関節、足の PIP、MTP 関節の計 10 関節ペアのうち、両側とも罹患している関節ペア数を罹患関節総数で除した値が 0.5 以上の場合を左右対称性としている (図 1)。

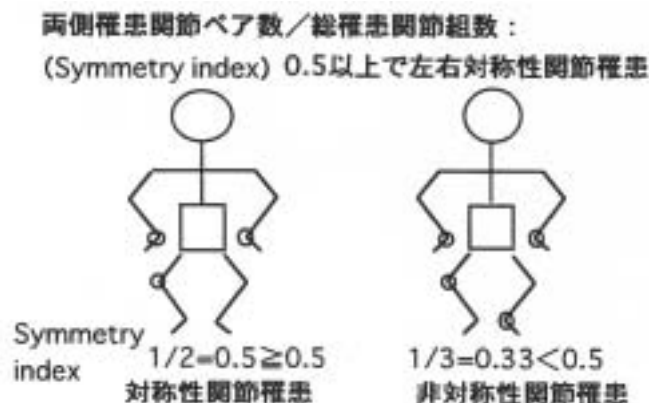


図 1

RAの関節炎がなぜ左右対称性であることが多いのかについて、文献的考察を加えてみた⁵⁾。臨床的なヒントとしていくつかのものがある。片麻痺やポリオ患者の麻痺側にはRAが発症した場合でも、麻痺側には滑膜炎は発症しない。また、もともとRAに罹患している患者に片麻痺が起きると麻痺側の滑膜炎は軽快する。また、RA患者に交感神経切断を行うと関節炎が軽快したり、関節炎モデルに末梢神経切断をすると関節炎が起こりにくいことも報告されている。これらから左右の関節には何らかの神経の連絡があり、そのために左右対称性に発症することが推測されるというのがひとつの説である。しかしこの説が本当であるとする、非対称性の罹患が特徴である感染性関節炎や外傷性関節炎が何故片側に留まり反対側に及ばないのかという疑問に答えることができない。また非対称性の罹患を特徴とする血清反応陰性脊椎関節症（たとえば反応性関節炎）はなぜ非対称性であることが多いのかという疑問に答えることができないと思われる。

そこで私見を述べさせていただく。RAの病因・病態を次のように大きく4つに分けることができる。①何らかの未知の抗原に曝露される時期、②引き続く免疫応答の時期、③血管新生を伴った増殖性滑膜炎の時期、④パンス形成と骨関節破壊の時期。このうち前半の①と②の段階がいずれの場で起こっているのかはまだ解明されていないと思われるが、たとえば扁桃であれ、腸管であれ、関節であっても、次の第3段階である増殖性滑膜炎の成立にはサイトカインをはじめとした炎症性の仲介役（メディエーター）が重要な働きをしていると考えられる。すなわちいずれかの臓器で抗原提示に引き続き、細胞性および液性の免疫応答によって循環血液中に放出された因子（炎症性サイトカインや炎症細胞が候補として考えられる）が滑膜炎発症の重要な鍵となるという考え方である。この時循環する因子の数（あるいは量）が十分に多ければ恐らく左右対称性に分布する可能性が大きいであろうが、少なけば左右不均等に分布せざるを得ない。

例えば循環する因子が十分に多い時、恐らくこのような時は炎症の程度が強いので炎症性サイトカインが十分に多いときは各関節の滑膜に到達するサイトカインの量は左右同程度と考えられるので、サイトカインの情報を受け取るレセプターが左右均等に発現されていれば、同じように炎症反応が起こるのではないかと考えられる。

反対に循環する因子が少ない時、たとえば24コしかないと仮定する。RAに罹患しやすい関節が一枝につき13関節あるとして、全身の四肢に52関節あるとする。恐らくこのような因子は正規分布に従うような散布のされ方をすると考えられるので、多くの関節（例えば6関節）には2コ、ある関節（例えば3関節）には3コ、残りの関節（この場合3関節）には1コという分布をしたとする。循環する因子として炎症性サイトカインを考えると、その炎症のシグナルを細胞内に入れる、すなわち局所で炎症を惹起するためには、サイトカインがある一定の閾値を超えた濃度で局所に存在することが必要である。そこで関節の局所で炎症を起こすのに必要な閾値が例えば2.5であるとすると上記の例では、3コが分布した3関節にのみ炎症が起こることになるので、関節炎の分布は非対称性となる（図2）。

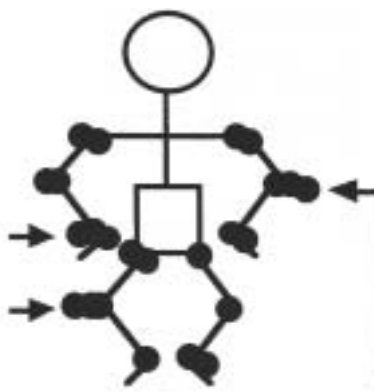


図2

以上より循環血液中に存在する関節炎を惹起する因子が多い例では左右対称性となりやすく、少ない例では非対称になりやすいのではないかと考えられる。早期 RA では関節炎が左右対称性でない例を多く経験するが、これは炎症の程度が軽く循環血液中に存在する関節炎を惹起する因子が少ないために非対称になっているのではないかと考えられる。ここで挙げている循環血液中に存在する関節炎を惹起する因子の例としてはたとえば炎症性のサイトカインである TNF- α や IL-1、IL-6 などが考えられる。TNF- α を過剰発現させたマウスは多関節炎を発症することや、IL-1 の拮抗物質である IL-1 receptor antagonist をノックアウトしたマウスでは多関節炎を起こし、しかもリウマトイド因子や抗核抗体も陽性になるなど、これらの炎症性サイトカインのみでも RA 様の多関節炎を起こしうることが報告されている⁶⁾。

では、前述した麻痺側には関節炎が起りにくいという臨床的事実を如何に説明するか。これについては、関節の運動が滑膜に機械的ストレスを起こす(図3)わけであるが、これが滑膜炎の増悪に(もしかすると滑膜炎の成立にも)関与しているのではないかと考えている。局所の安静が関節炎を軽減させることはよく経験するし、環軸椎亜脱臼に対し手術で環軸椎間を固定すると術後にパンヌスが縮小する。これらの知見は、RA の関節の炎症や骨破壊に関節の運動負荷が強く影響していることを示唆する。断っておくが、関節の運動が関節炎の諸悪の根源といっているのではない。関節の不動化が関節軟骨の変性を招くことは周知の事実である。過度の運動が、滑膜炎の悪化に関与しているのではないかと考えられる。労働者の RA 患者では、多く使用する側の関節炎が強い傾向があると報告されている。



図3

【文献】

- 1) Arnett FC et al, The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. 31 (3) : 315-324, 1988
- 2) Ropes MW et al, 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 9 : 175-176, 1958
- 3) La Montagna G et al, Clinical pattern of pain in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 15 (5) , : 481-485, 1997
- 4) Helliwell PS et al, Joint symmetry in early and late rheumatoid and psoriatic arthritis. Comparison with Mathematical model. Arthritis Rheum 43 (4) : 865-871, 2000
- 5) 後藤眞、慢性関節リウマチの成因 一生理解剖学的側面一. リウマチ39 (1) : 39-46, 1999
- 6) Horai R et al, Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin-1 receptor antagonist-deicient mice. J Exp Med 191 : 313-320, 2000