

『慢性関節リウマチの病因と病理』

— その新しい展開と治療法開発への一つの試み』

京 極 方 久

(大学院鍼灸基礎医学)

第一部：慢性関節リウマチの原因は？

慢性関節リウマチの原因は未だ明らかでない。しかしこの10年余りの急激な生命科学の進歩のお陰で、大体図1の様に考えられている^{1, 2)}。

§ 遺伝素因は？

即ち先ず第一に「遺伝素因」である。いわゆる遺伝病のように、その遺伝素因を持っていると必ず発症する優性遺伝子があるわけではない。多くの疾病がそうであるように慢性関節リウマチ (RA) も劣性多因子性であり、しかも環境要因の持つ意味が極めて大きいことが明らかな疾病である。しかしその中でもRAと組織適合性抗原のClass II 抗原のあるタイプとの間に関係のあることが次第に明らかになって来た。その例がClass IIの中DR 抗原群のβ-0405を持った人は持っていない人に比べて何%かRAに罹患し易いといわれている。更に最近はこのDR抗原分子と結合する抗原ペプチドの予想も可能ではないかと思われる程になって来た。このDR抗原に対応するリンパ球の抗原

レセプターのレパートリーについてもいくつか限定されるのではないかとされている。

極く最近このClass II抗原以外にも染色体1番、8番、X染色体上に関連遺伝子があるのではないかと報告が、family analysisから提案された(塩沢ら)³⁾。これらがRAの病因や病態との関係が云々されているTNFα-receptorやCD40Lの遺伝子の乗っている染色体であることも含めて興味深い。

§ では引き金は？

ではこの様な遺伝素因を持った人々に最初に impactを与えるものは何なのか？大部分は「感染」と考えられている。これまでもいろいろな細菌やウイルスの感染が疑われて来た。しかしはっきりとした「特定のもの」は未だ見つかっていない。はっきりした病原菌によって慢性関節炎が起る疾病がいくつか知られているが、それらの病理像はRAとは少し違う。例えばATLウイルスによる慢性関節炎は病像がかなり似ているが今の所

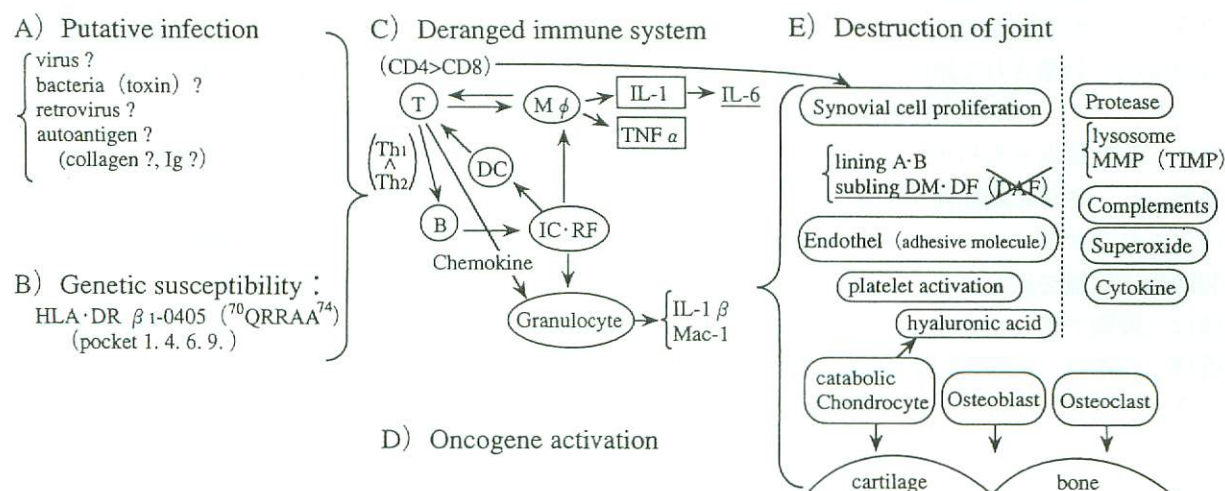


図1 慢性関節リウマチの成り立ちと進行 (京極 1993)

似て非なるものと考えられている。また疫学的に ATLの感染とRAの患者分布は全く相関しない。しかしその病像、病態の高い類似性はRAにも何らかのレトロウイルスが関与しているのではないかと疑わせるに十分なものである。

感染症がRAのきっかけになるかも知れないというのは、例えば bacteria と関節組織（例えば collagen）との間に antigen mimicryがあったり、bacteriaの成分例えば hsp (heat shock protein) がヒトの hsp と cross したり、或いは bacteriaの成分が hapten である自己成分の carrier として働いたり、或いは bacterial toxin が polyclonal T cell activator の superantigen として働いたりするからであろう。またウイルスならば自己組織成分の genom の中に入り込み、一応寛容状態に見えても、そのウイルスの再感染によって CD8 cytotoxic T が活性化される IDDM 型の反応も否定出来ない。またウイルスが retrovirus であれば、いろんな oncogene（例えば *fos-jun*）³⁾ を活性化せしめて、滑膜細胞の強い増殖を惹き起こし、時には周囲組織に「浸潤」してこれを破壊するという癌細胞にも似た像を呈するのも理解出来るといえよう。現在の所このきっかけの感染は特定のものは見つからず、「何でも良い」のではないかとさえ思われる⁴⁾。

§ 癌遺伝子の介在は？

現在の一般常識としては、RAはこの様に「遺伝素因」に「感染」などが引き金になって「異常な免疫反応」が惹起され、これからの産物によって滑膜細胞が刺激されて増殖し、種々の炎症性サイトカインやタンパクなどの分解酵素を放出し、これらは活性酸素とも相まって「関節の骨・軟骨を破壊」し、さらに炎症性サイトカインによって活性化されたマクロファージ系の細胞や破骨細胞も関節構成組織を破壊する。この様にRAの関節破壊は三段階で進むと考えられている。（図1）最近はこの中の二段階目の免疫系の異常は関節破壊には必須のものではないとの見解も出されている。確かに、滑膜細胞に oncogene（癌遺伝子）が強く発現しさえすれば、その滑膜細胞自身が大量のサイトカインやタンパク分解酵素を放出して関節を破壊する。しかしこの様なタイプのRAは決して多くはない。大部分のRAはリンパ球の浸

潤が一つの特徴であり、その消長が関節炎の寛解増悪と見事に synchronize しているので、殆どのRAには免疫系の関与が大きいものと考えられる。

§ 免疫系の異常が関与している？—リンパ球¹⁾⁻⁽³⁾

免疫系の異常としてRAに共通の所見は正常の滑膜組織にはないリンパ球の大集合であり、その一部は一次性乃至二次性のリンパ濾胞を形成し、一部は滑膜細胞を刺激して分裂増殖させ、その機能を活性化させると考えられている。集団を作ったリンパ球の主体はCD4T細胞であり、その中にB細胞を巻き込み、FDCと共に胚中心を形成して、大量のIgG rheumatoid factorを作製している。寛解時には二次濾胞は無くなり、小さい一次濾胞のみで、主としてT細胞それも時にCD8のみの集団も認められる形になる。最近T細胞についてはTH1とTH2の2種類のCD4細胞とcytotoxicなCD8細胞、さらにregulatorとしてのNKT細胞があるだけで、それぞれが主な仕事のために用いるサイトカインや表面レセプター（接着）タンパクと、副次的なサイトカインやそのレセプターを持っていたり、これらを使い分けしながら働いているといわれている。CD8細胞が suppressor T として働くのはその極く一部の副次的な役割に過ぎないとし、TH1 vs TH2, Class II 抗原のI-AとI-Eの使い分けなど、現場のリンパ球活性化と抑制のregulationは決して単純ではない⁴⁾。CD4細胞しかないからそこに suppressor T はないとはいえないようになって来た。また、T細胞にある抗原レセプターやclass I, IIなどのMHCは特異的な細胞同志を結合させるためには必須のものであるが、その結果細胞を活性化させるか、apoptosisで殺してしまうか、anergyにしてシビレさせてしまうかは、今一つcostimulator分子の働きにかかっていることもわかって来た。現場のT細胞マーカーのより詳細な解析が必要である。

§ マクロファージは？

リンパ球以外の炎症細胞で、次に重要視されているのはマクロファージである。この中には血中の単球が関節内に浸潤してなるものと、現場にある組織定着性の組織球と呼ばれたマクロファージ（これも胎生期に骨髄から供給されたものである。また滑膜liningのA細胞もこれに当たる）がある。

さらに貪食はしなくても抗原提示能のある樹状細胞 (IDCとFDC) もあり, B細胞も抗原提示をするし, 最近は強烈にClassII抗原 (DR, DQなど) を提示する線維芽細胞型の滑膜細胞 (B細胞を含む) にも抗原提示能があるのではないかとの説もある。一方ではClassIやClassIIの組織適合抗原の弱い表現は, anergyやtoleranceを誘導するのだという反論もある。いずれにせよこれらの細胞群は抗原提示の他に掃除屋あるいは主としてサイトカインリリーザーとして働いているらしい。

§ 好中球の役割

今一つの炎症細胞の主役は好中球である。病理学的な検索では, 好中球は滑液の中にだけ存在し, 滑膜の方には存在しない。しかし滑液中の好中球は, 同じく血管内から滲出して来た免疫複合体を貪食して, 種々の補体活性物, サイトカイン, ケモカイン, タンパク分解酵素などを放出して, 関節軟骨・骨・被膜等を破壊しているとされている。mutilans型のRAでは局所には好中球しか見られないという。実はそれ以外にも意外な働きのある

ことが後半で述べられる。

§ 関節破壊の主役は滑膜細胞である

しかし主として関節を破壊するのは増殖した滑膜細胞である。京極らの研究によると^{1) 2)} RAが増悪すると先ずliningのA細胞とB細胞が増殖するが, これには10層前後までという限界があり, それ以後はsubliningの新生した血管の中か, 周囲から増えて来た細胞がこれに代わる (D細胞群・京極)。この細胞群はマクロファージマーカーを持つ細胞系 (DM) と線維芽細胞マーカーを持つ細胞系 (DF) に分かれ, 前者はライソゾーム系酵素を, 後者はメタロプロテアーゼを放出して, 結合織性の骨・軟骨・関節組織を破壊するという。いずれの細胞からもTNF- α , IL-1 α, β , IL-1ra, IL-6, IL-8等が放出されて, 現場で炎症を続けさせ, 免疫系にも影響を及ぼし, 破骨細胞を活性化して骨破壊を行う。恐らく全身への影響も大きいであろう。

またsubliningより増えて上がって来る細胞群は補体の活性化を抑える分子を持たないため, 現

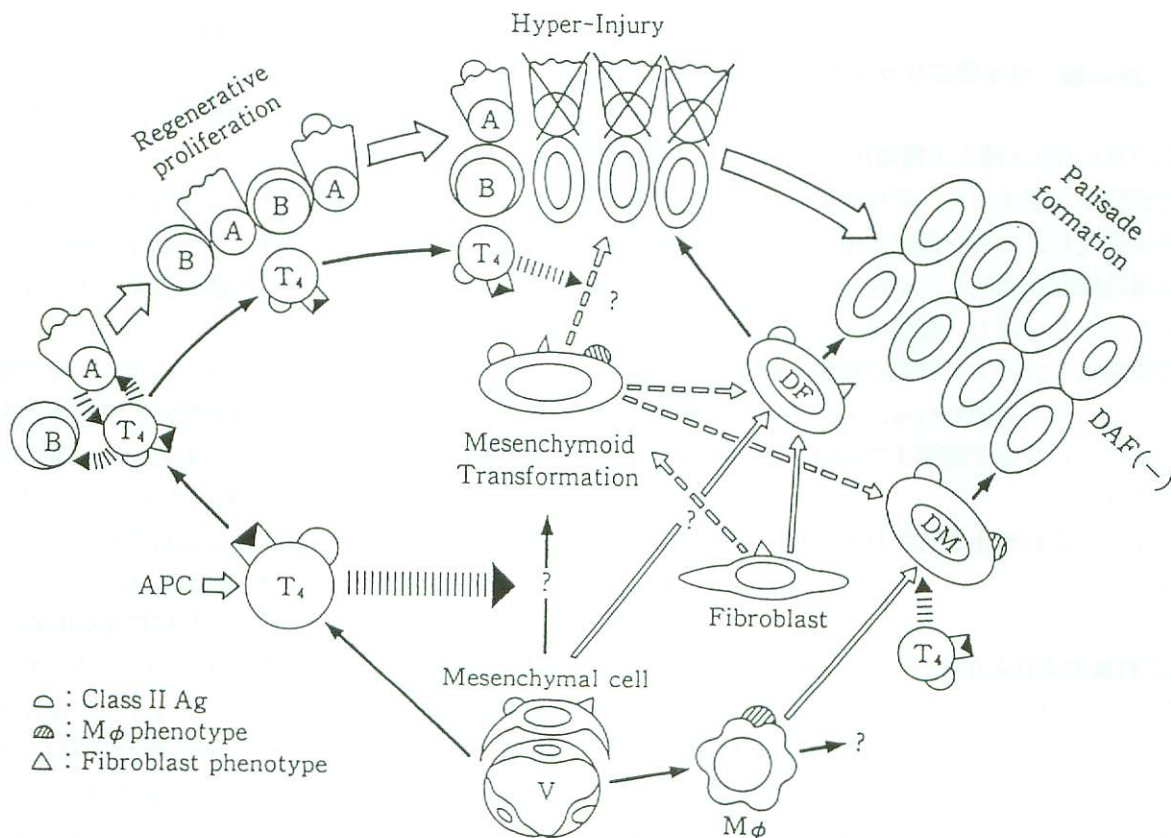


図2 RAにおける滑膜細胞 (A, B, DM, DF) の増殖と活性化機構 (京極1993)

場（関節腔内）に大量の補体分解物を作り炎症を促進することが知られている^{1-11, 12)}。(図2)

§ 毛細血管の新生が重要な役割を演じている

この様な好中球, リンパ球 (T, B), マクロファージ, sublining滑膜細胞の一部を現場に呼んで来るのが「新生毛細血管」である。表層に近いものからは好中球が, 深部にある丈高内皮からはリンパ球が主に遊走して来るが, これには内皮と白血球との接着分子の組合せとサイトカインの働きが重要である。

ではこの毛細血管を新生せしめるものは何であろうか。今の所不明であるが, われわれの観察によれば炎症性細胞の浸潤や滑膜細胞の増殖以前に毛細血管の新生が見られ, そこから血中の細胞が遊走して来て現場で増殖分化するように見える。故に血管を新生させるものは血液の中か現場にある滑膜構成細胞から出てくるものと考えられる。こうなると関節炎の現場と, 血液から供給される全身の異常の反映と, どちらが先なのか現在も議論は絶えない。

第二部：慢性関節リウマチの治療は？

この様にRAは遺伝と環境因子, 恐らくは何らかの感染から始まって, 関節現場で免疫反応が異常に活性化し, これに直接あるいは間接に刺激された滑膜細胞が増殖し, 活性化されて, 多くのサイトカインを分泌し, 接着分子を表出し, タンパク分解酵素を分泌して関節の被膜・軟骨・骨を破壊して行くものと思われる。そしてこの現象はブレーキのない状態で破滅まで破壊が進んで行くのであろう。

では何かこれを止める手だてはないものであろうか？

§ これまでのRA治療

この面倒な疾病, 慢性関節リウマチ (RA) を何とかして抑えこもうという努力は何世紀も続いた世界の悲願である。しかし未だに決定的なものはないのが現状である。本疾病が歴史に現れて来るのは13世紀とも16世紀ともいうが, どうも太古からあった疾病ではないようである。OA (骨関

節炎) とか痛風とか, リウマチ熱はギリシャ・ローマ時代には明らかに存在し, OAなどは紀元前バビロニアやエジプトまで遡るらしい。ではなぜこのRAが中世以後に現れたのか不明であるが, 当然環境の変化が考えられよう。この様な人類積年の悩みを打開する基本的な手段は薬物治療であることに古今東西変わりはない。

これまではその治療の主流はNSAID (非ステロイド消炎剤) であった。アスピリン, バッファリンに始まり, 数え切れない程の鎮痛消炎剤が地上に溢れている。代表的なものはインドメタシンであり, その殆どはプロスタグランディン産生抑制剤である。最近ではこれらの薬剤にはRAに対する消炎作用は殆どなく, 鎮痛作用のみが意味があるということになった。さらにこれらの薬では, 生体の生理作用に必須のCox.1も同時に抑制し, 重篤な胃潰瘍などを惹起することが明らかになり, 最近では炎症惹起性のCox.2だけを抑制する新薬が開発され始めた。痛みだけとはいえ, RAの痛みは患者にとっては耐え難い程のものなので, その意味でNSAIDは大変有用なものである。

現在の薬物の中心はDMARD (免疫調節剤) といわれている薬物で, gold-thio-malate, penicillamin, methotrexateなどがあるが, これらの共通点は高率に出る副作用で, 時には致命的なものまである。これに対してここ数年の風潮は, この所次々と明らかになっているサイトカインや接着分子の働きを抑制する「生物学的薬物」の開発である。RA炎症の引き金と考えられているTNF- α を始めIL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-6などとそれのレセプターに対する抗体による治療, ICAM-1, VCAM-1などの接着分子の抗体治療などが試みられているが, いずれも当初は劇的に効果があり, 1年位は効果が続くがその内に効かなくなる。それらは抗体に対する抗体が出来て効かなくなったり, ショックが現れたり, TNF- α 抗体の場合には逆に自己抗体の抗核抗体が出来たり, 遂にはSLEを誘発するものまで出てしまった。最近のJ.Exp. Med.誌⁵⁾によるとTNF- α は長期間継続して投与されるとT細胞の機能が抑制されるので, TNFを無理に抑え込むと逆にT細胞を活性化してしまうということなので, 抗TNF抗体がSLEを誘発してしまったのはこのためかも知れない。生体が自らの体内機能を調節するために時に

応じて放出する物質を外から無理矢理に補充すると、時によっては極めて有害な作用を惹き起こすことは、現在なおRA治療に於ける最後の頼みの綱とされているglucocorticoid (副腎皮質ホルモン) 剤の避けられない副作用からも明らかであろう。肥満、糖尿病、易感染性、骨粗鬆症、腎症、脂肪肝などなど、両刃の剣として恐れられて久しい。抗サイトカイン抗体も同じ運命をたどるのではあるまいか。

§ apheresis治療

この様な際、一つの新しい試みを紹介したい。慢性関節リウマチが免疫病であろうということになった時、その原因の一つとも考えられたリウマトイド因子、即ち抗免疫グロブリン抗体や、その元凶と目されるリンパ球を体内からとり去ってしまおうという、「apheresis療法」が考えられた。最初はリウマトイド因子などの血漿成分を取り除く「plasmapheresis」が中心で、各方面で大いに試みられたが、その効果は一時的で、かえってリバウンドが強いことが問題になり、現在はあまり使われていない。

次いでリンパ球を取ってしまおうという「lymphapheresis」が試みられたが、これも選択的除去が仲々うまく行かず、取り過ぎると感染などの副作用が出、不十分だとはっきりした効果が得られないためあまり一般化していない。

その様な時一つの新しい試みがなされた。それが「G-1療法」である。

§ G-1カラム治療とは？ その臨床効果

これも最初は apheresis の一つとして、血中から好中球を取り除くことから考えられたものである。これを作った研究所の長は、始め末期癌の患者の末梢血中の好中球の増加が、癌患者の予後決定に意義ありと考えて一好中球が増えて来ると死の危機が迫る一、これを取り除くためのカラムを考えた。免疫に大切なリンパ球は取り除かず好中球だけを取り除くために開発されたのがG-1カラムで、直径2mmの酢酸セルローズのビーズの表面を若干加工してカラムにつめたものの中を静脈血をゆっくり灌流するものである。しかし末期癌患者に用いた場合は効果の判定が難しいので、その頃注目された論文、「RA患者では関節局所

のみならず、末梢血中でも好中球の数が多く、且つ細胞破壊性も増している」⁶⁾との報告に基づきRA患者に応用してみた。すると望外に高い治療効果をあげたのである。即ち週1~2回60分の灌流治療を4週間施行した所、略60~70%の患者が関節の腫脹、疼痛が減り、しかも以後数週間にわたりそれが継続した。副作用は殆ど無かった。CRPや血沈といったいわゆる炎症マーカーは始めそんなに低下しなかったが、有効だった例では次第に下降して来てそれを維持した。さらに不思議なのはこの様な遅延型の効果の他に、患者はG-1の灌流治療の最中に鎮痛の効果を申し述べるがあることで、ここに何らかの速効的効果の存在が示唆される。全体として当初考えていたような悪玉好中球を除去するだけの効果では説明出来ないようないろいろな効果がRA患者で現実に見られたのである^{7) 8)}。

§ G-1カラムの作用メカニズム

では何故であろうか？われわれはそのメカニズムを明らかにするため、主として慢性関節炎の疾患モデル動物（主としてAdjuvant関節炎）を用いて証明しつつある。そのいくつかを紹介したい^{9) 10) 11)}。

先ずこのG-1ビーズに吸着するものは何であるか。京大生体医療工学研究センターの筏義人教授によると、血液が種々の天然あるいは合成繊維に触れた場合先ず低分子のタンパク（アルブミンなど）が吸着し、次いで高分子のタンパク（免疫グロブリン、フィブリノーゲン、補体C1q, C3, C5など）がこれにとって代わり、これらに対するレセプターを持った細胞群、即ち血小板、好中球、マクロファージ、Bリンパ球等が吸着するのではないかと云われている（図3）。事実G-1ビーズに吸着するのは補体レセプターCD11bを有する好中球、単球、そしてFcレセプターを有する血小板、単球、B細胞などである。またこれらの吸着に補体が必要なことは、コブラ毒素で血中から補体を除いた動物の血球はG-1ビーズに殆ど吸着されないことから明らかになった。

ラットにAjuvant関節炎を起こさせ、これにG-1治療を施した（図4）。何回も実験を繰り返した結果、Ajuvantを投与して7日目、10日目、13日目の3回G-1治療を行った場合に一番良く関節の

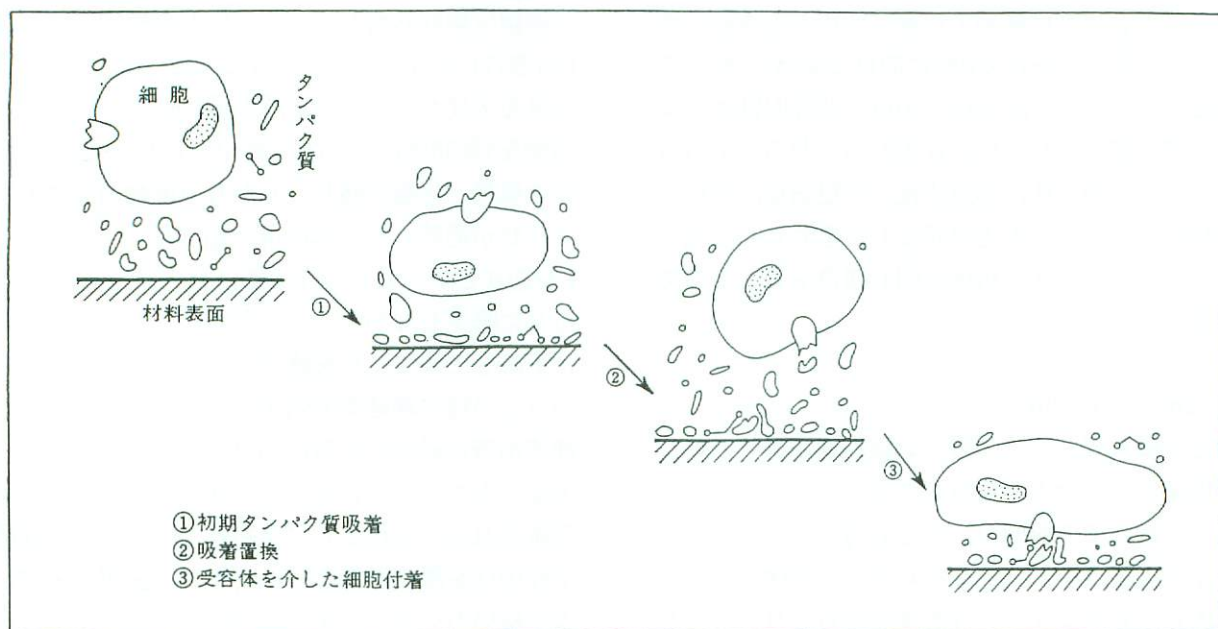


図3 材料表面と生体との初期反応の機構モデル (筏 義人)

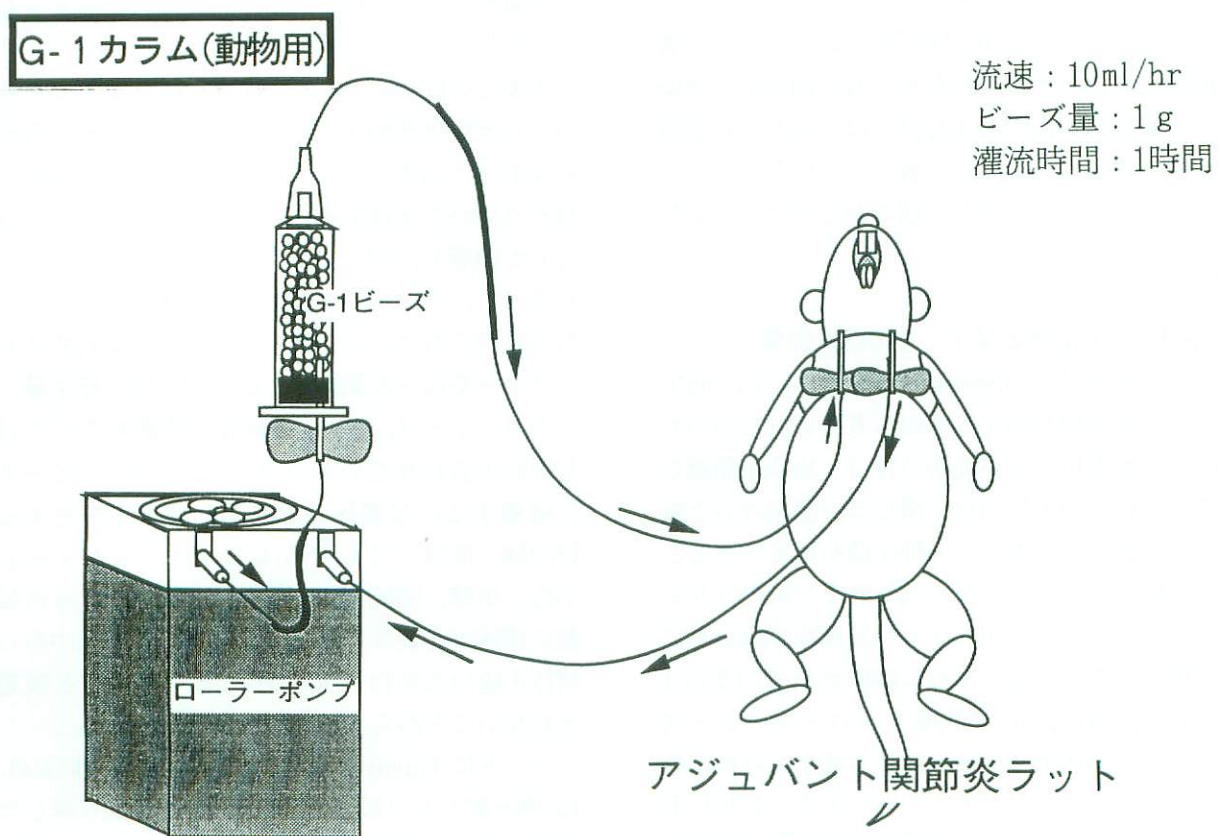


図4 動物用G-1カラム施行の模式図 (951027 京極)

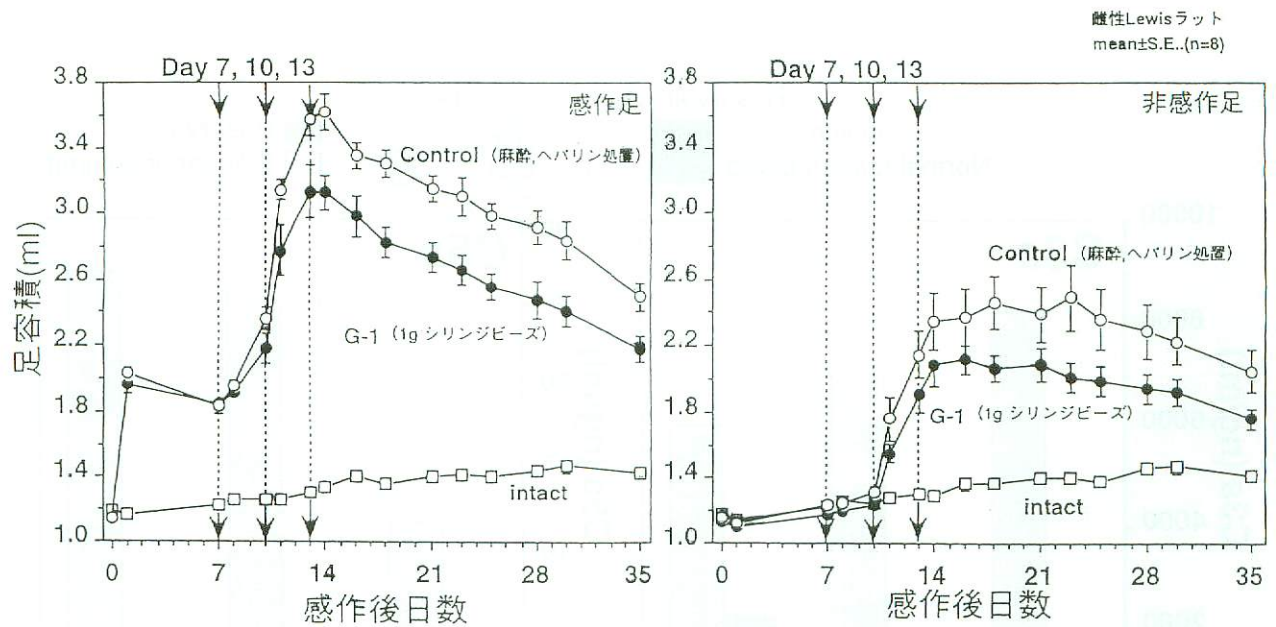


図5 アジュバンド関節炎のG-1による効果(60分)

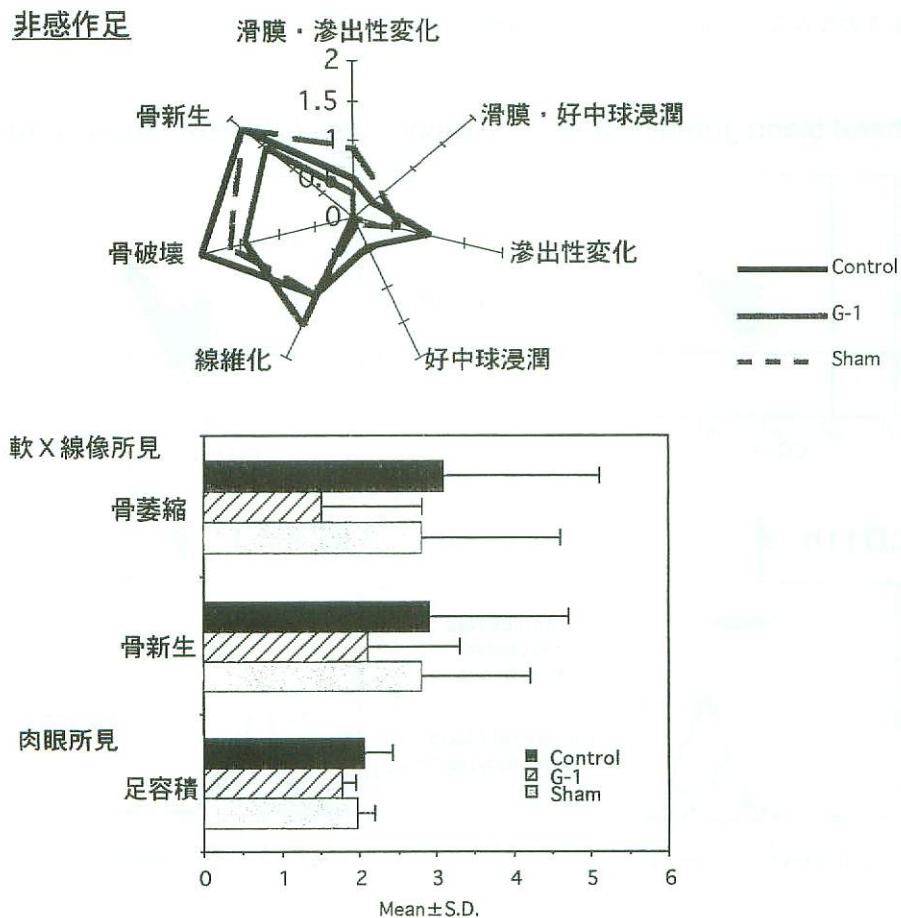
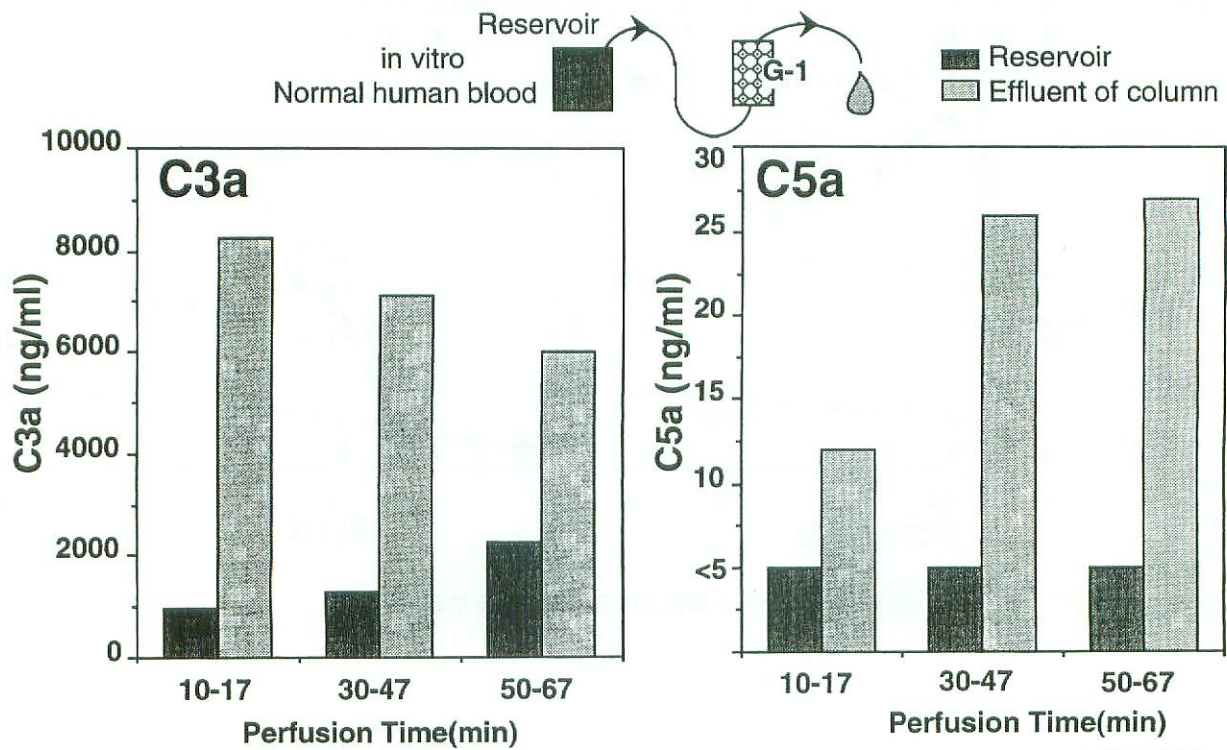
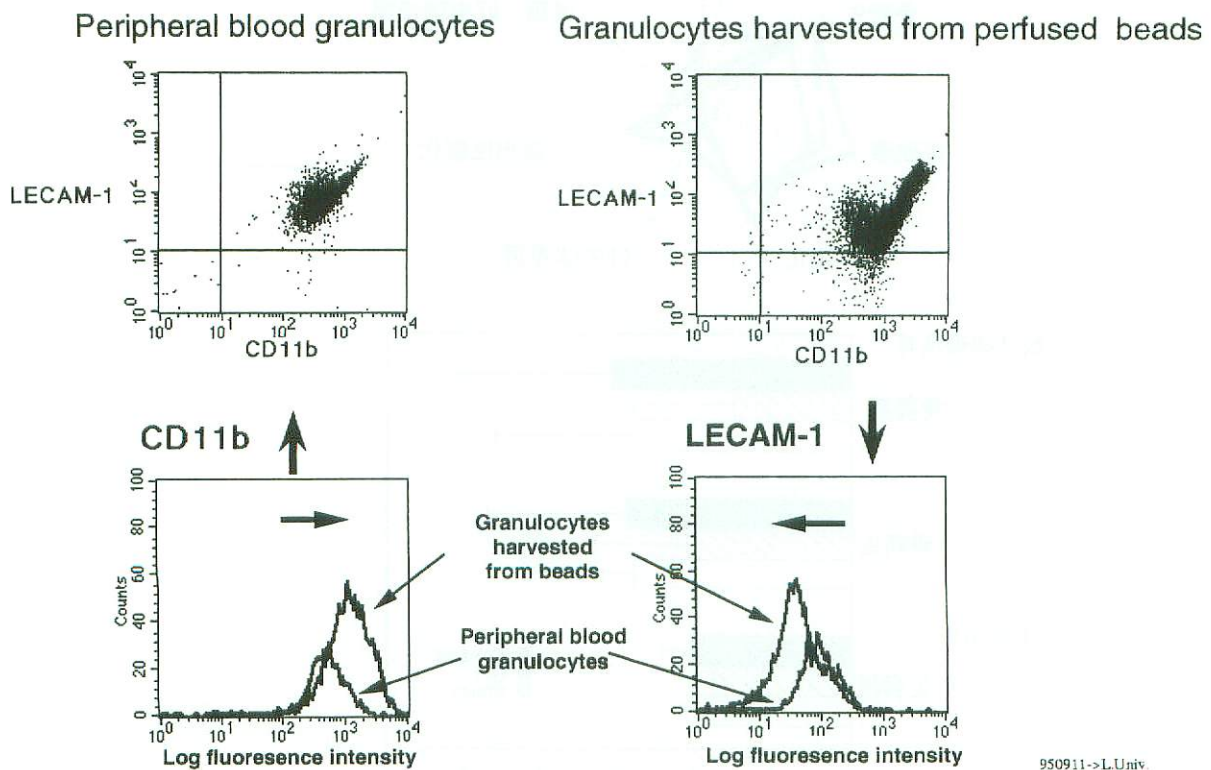


図6 アジュバンド関節炎に対するG-1の効果(感作後35日)



950911->L.Univ.

図7 G-1 カラムの中では補体が活性化（分解）されて若干のアナフィラトキシンが放出される。



950911->L.Univ.

図8 G-1 カラムを通過すると顆粒球表面のCD11bは増えLECAM-1 (L-selectin) は減少する。

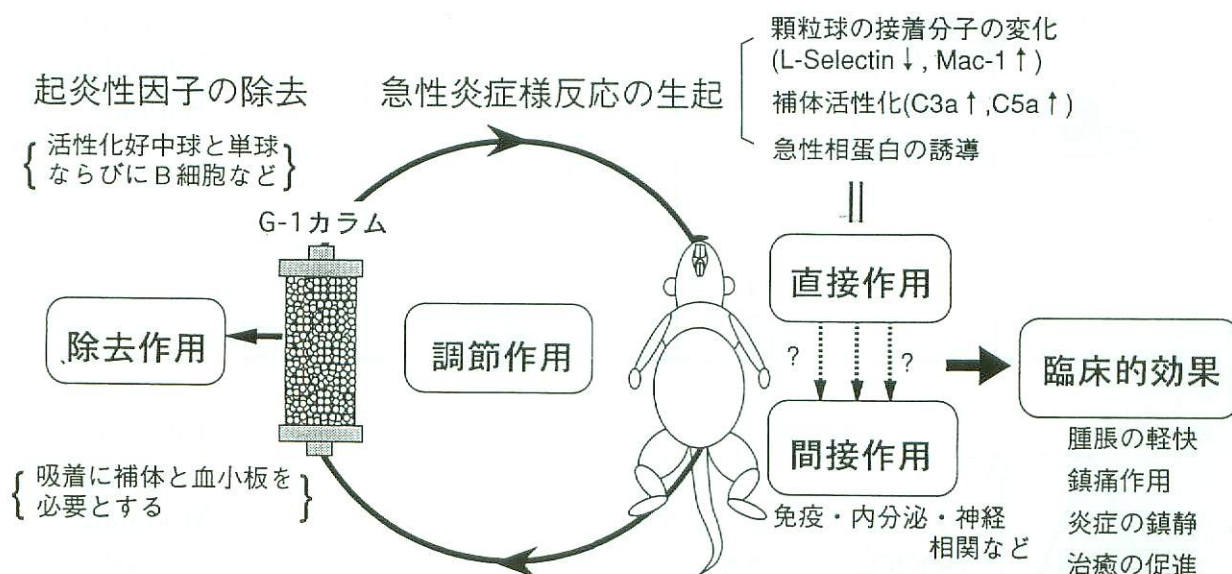


図9 G-1 カラムの作用メカニズムと問題点 (1996, 4.)

腫脹と痛みの引いていることが明らかになった (図5)。さらにこの様に有効だった症例では関節炎の病理組織像から治癒が促進されていることが明らかとなった (図6)。

G-1カラムの血球の吸着率に関しては60分の灌流では全血中の略1/2の血液が灌流されるに過ぎず、更にその中の1/2足らずの細胞が吸着されるので、実際には流血中の略1/4の血球がG-1カラムに吸着され、1/4の血球が身体に帰って行くことになる。

上記の治療効果を上げたAjuvant関節炎ラットから吸着した白血球を集めて、同種のネズミの皮下に移植すると強い肉芽腫性炎を惹起した。正常ラットの吸着細胞ではこの様なことは起こらないのでG-1カラムは流血中の悪い細胞や血漿成分を吸着していることは間違いない。しかしたった1/4をとっただけでなぜあれだけの効果が現れるのか一寸合点が行かない。

そこで我々はG-1から身体へ帰って行く1/4の血液に注目した。これまでの検索から灌流中G-1カラムの中では活性酸素の放出やIL-1, IL-6, TNFなどのサイトカインの放出があるらしく、また補体の分解物C3aやC5aが身体に帰って行く (図7)。そして血中の急性相タンパクが増えていく。また好中球、単球の表面分子、CD11bが増加し、L-selectinが減少して帰って行くことがわかった (図8)。この様な細胞は炎症巣に浸潤し

難いことも明らかにされた。いわばG-1カラムの中では『急性炎症の現象が起こっており、体内にはそれに対する全身反応起因性の物質のみが帰って行く』というよいであろう。

さらに最近の研究ではG-1施行後は血中のglucocorticoidが一度上昇して後下がること、 β -endorphinが上がることなどが明らかとなり、神経内分泌系の働きが鎮痛消炎の方に向かっていくことを示している。またG-1カラムに殆ど吸着されないT細胞も、ビーズに直接触れたためか、あるいは表面活性が変わり大量のサイトカインを放出する他の細胞の影響を受けて、何らかの変化を来しているらしいし、G-1施行後は骨髓の増血機能も変化するらしく、その結果、赤血球の増加 (貧血の解消)、好中球産生の低下 (白血球増加の解消)、リンパ球数の正常化などを来し、この様な二次的な影響がRA関節炎の治癒促進に総合的に働いているものと思われ、今後一層の研究が期待される。

現在までに明らかになったG-1カラムの作用機序をまとめると図9の如くなる。

第三部：おわりに代えて

一 鍼灸は慢性関節リウマチに有効か？

G-1カラムによる治療はmildである。劇的に効くといった治療法ではない。いわば何らかのき

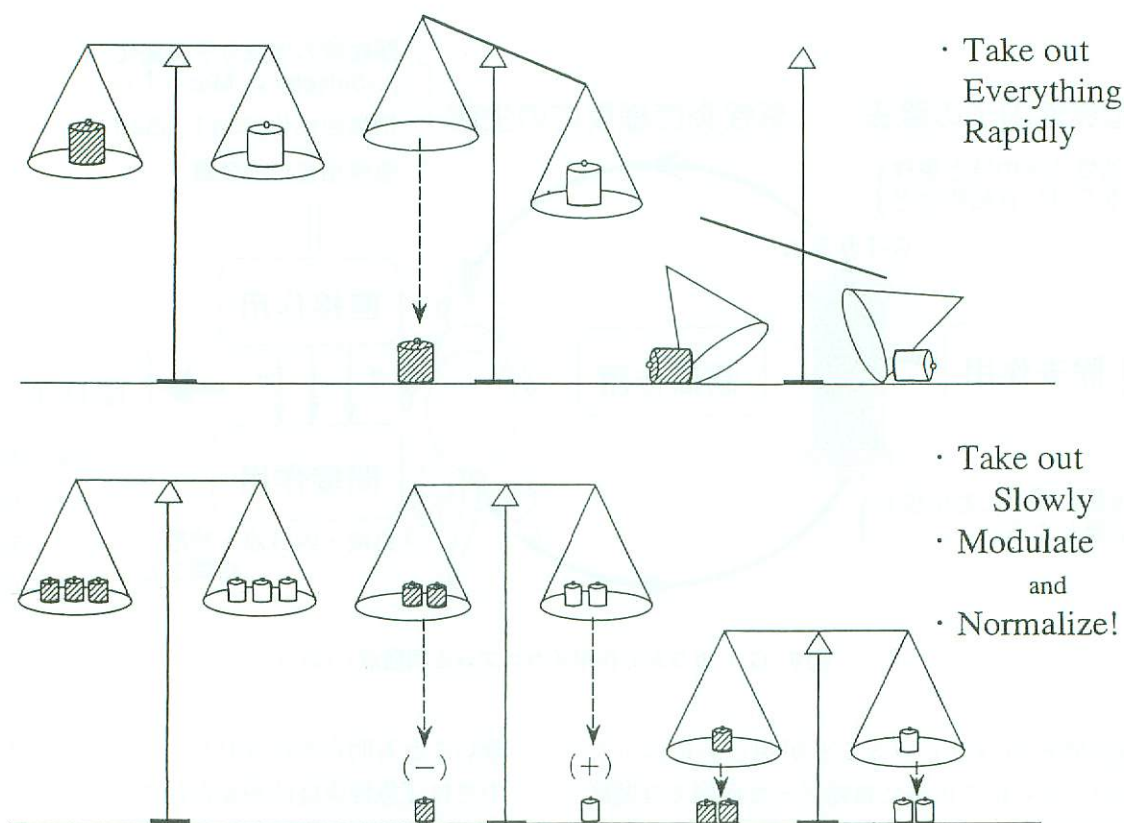


図10 G-1や鍼灸治療は、生体のバランスを崩すことなく、ゆっくりと生体自らに治す力を与えてやる治療法であろう。(下段) (1996 京極)

かけで身体のバランスが狂って病気になってしまったのを、一気ではなく少しずつ原因を取り除いてバランスを自ら修正するきっかけを與えてやる治療法であろうと考えている。(図10) homeostasisを正常方向に向け直してやる治療である。これは正に東洋医学的医療思想に沿うものに違いない。

鍼灸効果は身体のhomeostasisを司る神経系+内分泌系+免疫系の異常を調整して身体の変調即ち疾病を治すところにある。しからば鍼灸治療は慢性関節リウマチに効くであろうか。

そのメカニズムに未だ不明の所が多いとはいえ、上記のG-1治療に似た効果が充分期待出来る。特に鎮痛作用は鍼の最大の利点であり、現実にRAの激痛を抑えるために鍼治療を希望する患者がいる。しかし鍼灸の治療効果はdoseによって逆転することのあるのも事実であり、炎症が激しい場合には禁忌にもなり得るので、この点に注意をしなければならぬ。詳細は東洋医学の領域であり私の立ち入ることの出来ない分野ではあるが、その試みと効果の科学的な解析を期待するものである。

文 献

- 1.(1)京極方久：慢性関節リウマチ（1）滑膜細胞とは何ぞや？，免疫・Immunology Frontier, 3 : (4), 291, 1993.
- 1.(2)京極方久：慢性関節リウマチ（2）再び，滑膜細胞とは何ぞや？，免疫・Immunology Frontier, 3 : (5), 385, 1993.
- 1.(3)京極方久：慢性関節リウマチ（3）リンパ球の役割，免疫・Immunology Frontier, 3 : (6), 451, 1993.
- 2.京極方久：関節炎の病理 -関節疾患-, 最新内科学大系, 74, 19-28, 1995.
- 3.塩沢俊一：慢性関節リウマチの発症機構の研究：第41回日本リウマチ学会シンポジウム〔6〕RA病態解明のための新しいアプローチより，名古屋, 1997.5.
- 4.Janeway-Travers Immuno-Biology-The immune system in health and disease, 2nd Ed., Current Biology Ltd/Garland Publ. Inc., London, 1996.
- 5.Andrew P. Cope, et al. Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling. J. Exp. Med. 185 : (9): 1573-1584, 1997.
- 6.大原守弘, 粕川禮司：関節炎における顆粒球，臨床免疫, 17 : (9) : 822, 1985.
- 7.粕川禮司 他：慢性関節リウマチ患者に対する顆粒

- 球体外吸着療法 (G-1), 炎症, 14 : (3): 239-254, 1994.
8. 柏川禮司 他: 顆粒球除去器 (G-1) の慢性関節リウマチ患者に対する臨床的検討 — 多施設共同による臨床試験, 炎症, 17 : (1): 57-80, 1997.
- 9.(1) 京極方久: 免疫病における好中球の見直し(1), 免疫・Immunology Frontier, 3 : (1), 49, 1996.
- 9.(2) 京極方久: 免疫病における好中球の見直し(2), 免疫・Immunology Frontier, 3 : (2), 115, 1996.
10. Yanagihara Y., Takai M., et al. Basic studies of extracorporeal perfusion device G-1. Abstracts from The Congress of Asia Pacific League Associations for Rheumatology, Melbourne, Australia, 1996.
11. Yanagihara Y., et al. Characteristics of a new anti-rheumatic therapy : Granulocytapheresis with G-1 column in human and rats. Jpn.J. Apheresis 16 : (1):181-188, 1997.

New Concepts on the Etio-pathology of Rheumatoid Arthritis (RA)
— and a novel therapeutic device G-1 for RA —

KYOGOKU Masahisa MD, PHD,

Meiji University of Oriental Medicine.