

関節リウマチの臨床

2013/4/1




大阪市立大学大学院医学研究科
整形外科学 乾健太郎

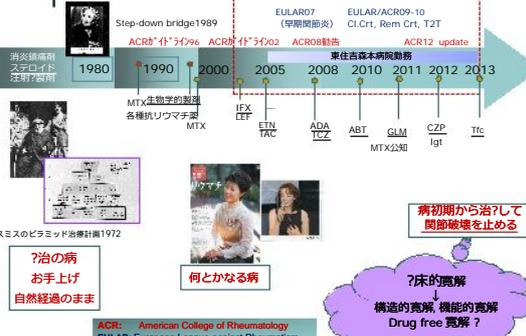
東住吉区 関節リウマチ病診連携

- 複数の医師による診察でリスクの早期発?
- 専門?域の違い
- 関節リウマチ患者の分散
- 救急対応
- 合併症対策
放射線科、呼吸器内科、
腎臓内科、血液内科、
膠原病内科




大阪市東住吉区医師会
大阪市立大学大学院医学研究科

関節リウマチ治療の変遷



滑膜炎から治?して
関節破壊を止める

?床的寛解
構造的寛解、機能的寛解
Drug free 寛解?

ACR: American College of Rheumatology
EULAR: European League against Rheumatism

関節リウマチ治療

Treat to Target

New Classification Criteria (2010) → EULAR 2010 ACR 2012 update → New Remission Criteria (2011 provisional)

- 早期治?介入には早期診断 (新分類基準)
- 患者ごとの病状評価後に、治?戦?を?てる。
どの薬物を使うのかではなく、治?戦?が重要 (T2T)
- 治?効果の評価は composite measure で
(DAS28, DAS44, SDAI, CDAI, ACR core set)
- 治?目標は寛解 (新寛解基準)

RA治療勧告の違い (ACR / EULAR)

- EULARではACR...
動性が考慮されていない
- EULARでは、LDA...
- EULAR...
DMARDを、MTX, LEF, SSZ, Gold injの4つに限定 (ACRでは、HCQ, MTX, LEF, MINO, SASP)
- ACRでは、~~1-BIO~~としてTGZが使えない
- EULARでは、GCの位置づけがハッキリ示されている

Poor Prognosis:
ACR
• RF / ACPA positive
• Bony erosion by radiography
• Functional limitation (HAQ etc.)
• Extra-articular disease

EULAR
• RF/ACPA
• early joint damage
• very High DA

JCR 各薬物使用ガイドライン

ACRの治?勧告 → EULARの治?勧告

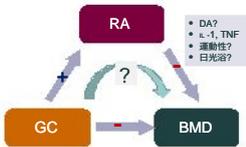
Tight control中早期RAへのPSLの影響

Van der Goes MC, et al. Osteoporos Int 24: 1429-36, 2013

- EULAR... PSL使用も明記されている。
- Early RA に対して、MTXを中心としたTight control... PSL10mgの使用のBMDへの影響

<Methods>

- CMAERA-II (...) [117人 (PSL+) 119人 (PSL-)]
- ?患1?未満の無治?RAにMTX10mg/W 以上で、無効時はADA追加
- Ca, VitD, BPIは全員服用
- DA, XP, DXAを0, 1, 2...



RA
GC → BMD

• DA?
• IL-1, TNF
• 運動性?
• 日光浴?

Tight controlの早期RAへのPSLの影響

Van der Goes MC, et al. *Osteoporos Int* 24: 1429–36, 2013

<Results & Discussion>

- 腰椎DXAでは両群間とも開始時点より優位に上昇したが、両群間に差は無かった。
- RFで補正しても同じ結果

骨粗鬆症薬の併用下では、PSL10mg...

What about Prednisone ?

Rheumatologist April: 19–31, 2013
An official publication of the ACR and the ARHP

- Prednisone Might be the Missing Ingredient in the ACR's Recommendations for Treating Patients with RA by John Kirwan
- Why Oral Corticosteroids Should Not be Used in Patients with Rheumatoid Arthritis by Anthony S. Russell

早期治療のためには、早期診断

ACR/EULAR new classification criteria 2010

早期リウマチの診断と治療の問題点

- 鑑別診断上の悩ましさ
 - 未鑑別関節炎 (undifferentiated arthritis: UA) はその後は持続? 自然消滅?
 - 6~12ヶ月の追跡では ほとんどの症? で自然消滅し、終? となるが、本物のRAも約25%含まれている
 - MTXのRA発症予防投与はコンセンサスが得られていない
- 治? 上の悩ましさ
 - 限りなくRAとしても、RAと墨? っても、DMARD(s)投与しますか?
 - DMARDs...

ACPAを中心としたRAの病態

Inflammatory Arthritis at 1st visit

Visser H, et al. *Arthritis Rheum* 46 (2002)

Arthritis			
Mono Arthritis	Oligo Arthritis	Symmetrical	Axial
ACUTE: Crystal (11%) Septic	Psoriatic A	Rheumatoid Arthritis (30%)	Ankylosing Spondylitis (5%)
Chronic: Septic OA	Reactive A	SLE, PM/DM, PSS	SnSpA (4%) 1. IBD 2. Psoriatic A 3. Reactive A 4. Behcet 5. JIA
		IBD, Sarcoidosis (5%) Malignancy, Thyroid disease	
Undifferentiated arthritis: UA (26%)			

UA その後

Quinn MA, et al. *Arthritis Rheum* 48 (2003)

- DMARDs 使用の risk/ benefit ... 合が多い。
- ?極める時期は?

- Early Arthritis Clinicに紹介された1877人を対象
 - ⇒手関節炎が56%
 - ⇒上記の内、UAが97人 (23...)

Table 1. Serological diagnosis of RA patients (2 months follow-up)

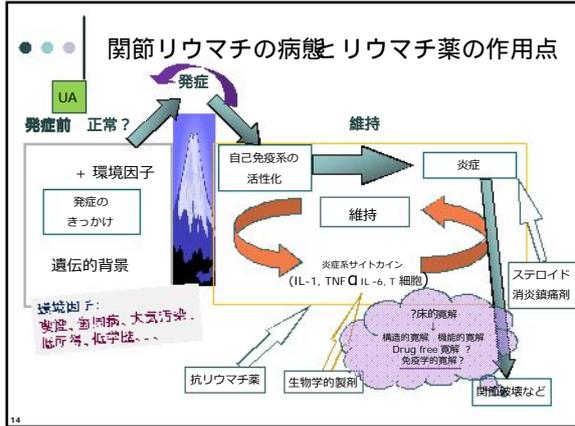
Diagnosis	No. (%) of patients
Definite RA	11 (24)
Probable RA	11 (24)
Definite OA	4 (9)
Probable OA	4 (9)
Definite OA	4 (9)
Probable OA	4 (9)
Definite OA	4 (9)
Probable OA	4 (9)
Definite OA	4 (9)
Probable OA	4 (9)

- 97人中52はその内(27%)
- 97人中13
- 最初から?膜炎のあった51人(A)では、その後3ヶ月で37%が消失し、その後再燃しない。
- 最初?膜炎がない46人(B)ではその後3ヶ月で17%また、自然寛解しない。
- 3ヶ月以上の経過観察が必要

? 膜炎+

? 膜炎-

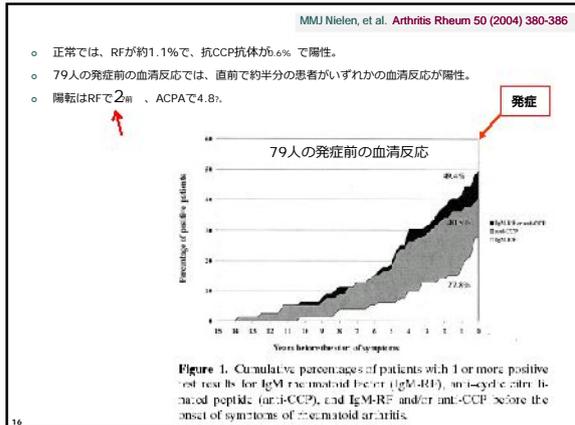
Figure 1. Effect of treatment on the percentage of patients with or without inflammation at 0, 3, 6, and 12 months follow-up. (A) Patients with inflammation at 0 months. (B) Patients without inflammation at 0 months.



発症前 RA 患者の血清反応

MMJ Nielsen, et al. Arthritis Rheum 50 (2004) 380-386

- 登録されたRA患者5000人で、献血歴がある153人を抽出。除外項目を満たす以外の患者79人をとりよせ、血清反応を調べた。
- 血清反応の感?等を調べるため、同時期の血液銀?の性・?齢のmatched pairを2組調べた。



MMJ Nielsen, et al. Arthritis Rheum 50 (2004) 380-386

Table 1. Diagnostic value of IgM-RF and anti-CCP for RA*

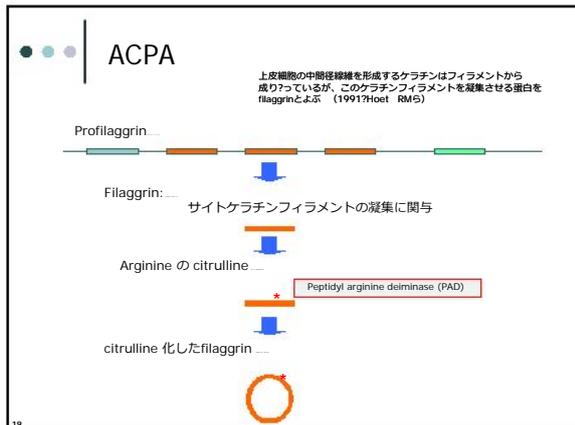
Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	RA in consecutive RA within 5 years (PPV, %)	
				General population	High risk population
26.5	98.5	86.2	71.1	1.2	37.7
78.2	92.5	56.5	73.5	5.1	52.9
26.5	98.1	87.5	75.1	1.5	43.6
27.0	97.0	86.4	75.4	1.0	43.0

* IgM-RF = IgM rheumatoid factor; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value.
 † The high risk population was defined as patients with rheumatoid arthritis (RA) (5-year incidence of RA among first cousins) or with a first-degree relative with rheumatoid arthritis (RA) (5-year incidence of RA among first cousins) or with a first-degree relative with RA (50% [10]).

- 発症前5?以内で、2つとも陽性なら、感?は悪いが、RAを100%発症する。

ここで改めて、**ACPA**

- ### Anti-Cyclic Citrullinated peptide Ab
- Serological markers for RA
- Rheumatoid factor 1938 **65-75%**
 - Neutrophil-specific auto-Ab* 1964
 - Anti-perinuclear factor* 痛経膜細胞核周膜(Nienhuis R, et al.) 1964 **52-87%**
 - Anti-keratin Ab* 食道上皮細胞角化層 (Young, et al.) 1979
 - Anti-filaggrin Ab* 1993
 - Anti-Sa* (citrullinated vimentin) 1995 **22-43%**
 - Anti-RA33 (hnRNP-A2 protein) Ab 1995 **36%**
 - Anti-calpastatin Ab 1995 **48-80%**
 - Anti-p68/BIP 1998
- * = anti-citrullinated P Ab



ACPA

	感?	特??
Vincent (2002)	58%	98.5%
Jansen (2002)	55%	97%
Suzuki (2003)	87.6%	88.9%

最近のキットは第二世代抗CCP抗体(CCP2)で、CCP1の抗原スクリーニングを通じて、感?を上げたもの。
様々なEpitopeがみつかる。

Anti-Cyclic Citrullinated peptide Ab

Serological markers for RA

Rheumatoid factor	1938	65-75%
Neutrophil-specific auto-Ab*	1964	
Anti-perinuclear factor* ^{滑膜細胞核周囲(Nienhuis R, et al.)}	1964	52-87%
Anti-keratin Ab* ^{食道上皮細胞角化層 (Young, et al.)}	1979	
Anti-filaggrin Ab*	1993	
Anti-Sa* (citrullinated vimentin)	1995	22-43%
Anti-RA33 (hnRNP-A2 protein) Ab	1995	36%
Anti-calpastatin Ab	1995	48-80%
Anti-p68/-BIP	1998	

* = anti-citrullinated P Ab

RA発症前にACPAのEpitopeが陽性化している

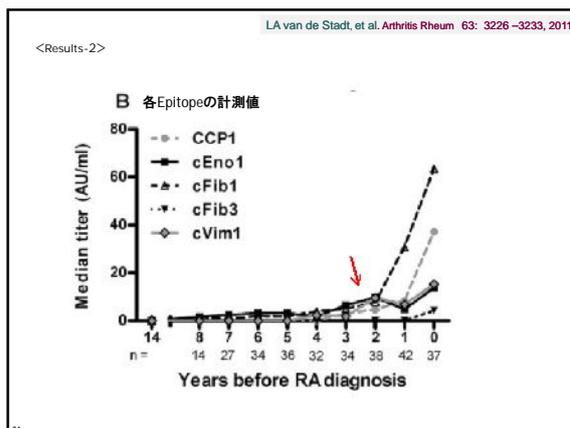
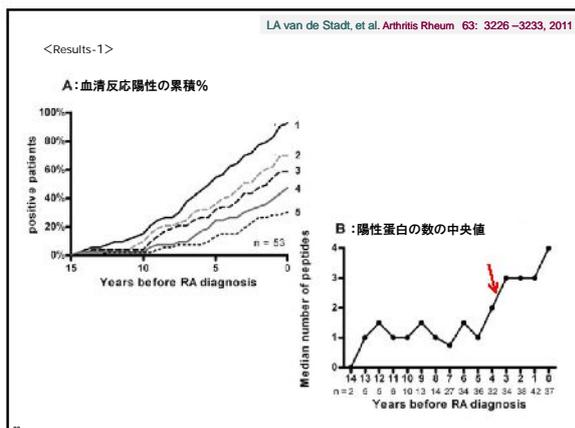
LA van de Stadt, et al. *Arthritis Rheum* 63: 3226-3233, 2011

<Introduction>

- ACPAはRA...
- 過去に一種類のACPAのみ調査しているが、今回は5種類のEpitopeで調査。

<Methods>

- 病院登録のRA患者5000人の内、79人(全員白人)でRA発症前の献血検体。
- 性、?齢、採血時期をマッチさせた79人分の献血検体を対照。
- cyclic derivative of filaggrin (CCP-1)、fibrinogenからの(cFib1とcFib3)、α-enolaseからの(cEno)、vimentinからの(cVim)の5種類とIgM-RF



LA van de Stadt, et al. *Arthritis Rheum* 63: 3226-3233, 2011

<Discussion>

- ACPAはまず少数のEpitopeで検出され、その後診断時までその種類と計測値が増す。

- まず特定の外別化蛋白に対して自己免疫が活性化されるが、その後数?間はそのまま。
- 次に、発症の2-4... が起こり、認?する蛋白の種類もTitreも増えると同時にRF, CARF... **これが、関節炎の慢性化につながるプロセスと考える。**
- この第二プロセスの前に治?開始すると、関節炎の発症を阻止できるかもしれない。

69歳 男性

- 現病歴：
 - RA家族歴があるので、以前から検診データに注意していた。
 - 2005年 Seropositiveとなるが、無症状
 - RF titre...
 - 2009?2月から右肩痛あり紹介受診
- 家族歴：
 - 母とその妹がRA**
- 既往歴：
 - np

発症前? RA

- 初診時所?：
 - 朝のこわばり： なし
 - SJC : 0 TJC : 0 (右肩挙上時の痛み)
 - その他関節腫脹のepisode なし。

発症前? RA

発症前? RA

・血液検査:

肝機能・腎機能・脂質代謝: WNL			
CBC: WNL			
CRP	ESR	ACPA	RF
0.0	12	>100	59.8
Ig-G	CH50	ANA	MMP-3
1392	48.0	x80	628.0

発症前? RA

- 関節腫脹のエピソード無し、炎症所?なし
- ACPA/RFともに陽性
- XP上骨ビラン無し

- RA...
- RA...
- RAに間違いないので、DMARDを開始する

3ヶ月後、手指の関節腫脹で再診



- ### 発症前? RA
- 関節腫脹のエピソード無し、炎症所?なし
 - ACPA/RFともに陽性
 - XP上骨ビラン無し
1. RA...
 2. RA...
 3. RAに間違いないので、DMARDを開始する
- 本症?は、経過観察中に実際に発症した

ACPA of IgG,A,M isotype とRF of IgM,Aが RAのFDRで上昇 (northern Sweden)

Lisbeth Arlestig, et al. Ann Rheum Dis 71: 825-829, 2012

<Methods>

- スウェーデン?部の住人から、61家系196人のRA患者と家族を対象 (1987? Criteria)
- 51家系157人の一親等以内 (FDR) で関節炎の無い対象が採血に同意

<Results-1>

- ?年齢: RA患者> 1親等親戚 (60±14と54±17: p<0.05)
- HLA-SE: RA患者> 1親等親戚> 健康対象 (71.4%と53.9% と35.8% : p<0.01)

Lisbeth Arlestig, et al. Ann Rheum Dis 71: 825-829, 2012

<Results-2>

- ACPA, RF isotypeは、RA患者とその一親等親戚で、有意に健康人比で高値

Table 1 Concentration of the different isotypes of CCP2 antibodies [AU/ml] and RFs [IU/ml] in healthy controls, patients with RA and first-degree relatives

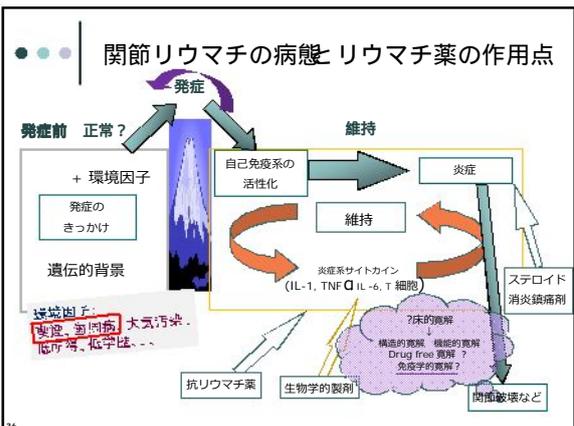
	IgG-CCP2	IgA-CCP2	IgM-CCP2	IgM-RF	IgA-RF
Controls (n=130)	1.5 (1.0-2.2)	0.6 (0.4-0.7)	18.5 (9.5-30.9)	0.5 (0.6-1.2)	3.4 (2.1-4.7)
First degree relatives (n=157)	2.2*** (1.4-3.1)	1.1*** (0.7-1.5)	22.8*** (13.7-33.3)	1.3*** (0.9-2.4)	4.7*** (3.1-8.3)
RA patients (n=162)	23.5*** (23.0-49.0)	2.9*** (1.3-7.0)	51.3*** (23.5-103.2)	28.5*** (18.8-33.3)	24.5*** (9.4-40.3)
p value†	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

双生児でのACPA一致率

767 - Analysis of Twin Concordance for ACPA (+) and ACPA fine specificities in a Large Swedish Twin Cohort (TwinGene) (Sweden. ACR 2011)

<方法と結果>

- 12594人 (喫煙者6252人) のスウェーデンの双生児登録から1958...れ以?を対象。RAでは無い健康人
- 双生児の少なくとも一方がACPA陽性である312組を調査
- 387人(3.1%)がACPA陽性
 - ・喫煙によるORは1.33 (95%CI: 1.08-1.63)
 - 10... OR上昇1.49 (95%CI: 1.18-1.88)
- 312組の内、7組でACPA陽性が一致
 - ・一致?は一?性で6.8... 6.2%



A New Model for an Etiology of RA

Smoking May Trigger HLA-DR (SE)-Restricted Immune Reactions to Autoantigens Modified by Citrullination

Klareskog L., et al. *Arthritis Rheum* 54: 38-, 2006

Amount of cigarette smoking	No. of anti-CCP+ RA patients (total no. of RA patients (%))	P
Never	14/22 (22)	
1-20 pack-years	50/94 (48)	<0.01
>20 pack-years	157/239 (65)	<0.01
Total	523/855 (61)	

SE test:
 No SE: 86/228 (38)
 Single SE: 292/428 (68)
 Double SE: 179/217 (82)
 Total: 557/873 (64)

* All comparisons were adjusted for age and sex. RA = rheumatoid arthritis; anti-CCP = anti-cyclic citrullinated peptide; SE = shared epitope.
 † Versus patients who never smoked.
 ‡ Versus patients who smoked for 1-20 pack-years.
 § Versus patients with no SE.

● ACPA...
 ● ACPA... SEで関連あり

A New Model for an Etiology of RA

Klareskog L., et al. *Arthritis Rheum* 54: 38-, 2006

Anti-CCP titer (units/ml)	SE	SE	SE	SE		
Smoking status	No. of exposed cases (no. of subjects)	RR	95% CI	No. of exposed cases (no. of subjects)	RR	95% CI
None	14/22	Reference		14/22	Reference	
1-20 pack-years	50/94	3.3	1.3-8.9	50/94	3.3	1.3-8.9
>20 pack-years	157/239	4.0	1.4-11.0	157/239	4.0	1.4-11.0
Total	221/355	3.2	1.3-8.0	221/355	3.2	1.3-8.0

● aACPAが陽転したら、Double SEの喫煙者はNo SEの非喫煙者に比して21倍の発症リスク
 ● 上記は男性に限っては59.2倍

A New Model for an Etiology of RA

Klareskog L., et al. *Arthritis Rheum* 54: 38-, 2006

Smoking status	% of circulating cells
Smokers with pulmonary inflammation	23%
2	2.2
4	6.4
8	25.5
Mean	13.7
Anti-CPA markers	14%
2	1.9
4	14%
8	31%
Mean	14.4

* Bronchoalveolar macrophages were analyzed for immunohistochemical staining with a rabbit anti-human citrullinated protein antibody. A minimum of 100 cells were evaluated in a blinded manner.

健康人でも喫煙者は肺洗浄液に ACPA陽性細胞が増えている。

発症前 RA 患者の血清反応

MJ Nielen, et al. *Arthritis Rheum* 50 (2004) 380-386

Figure 1. Cumulative percentage of patients with a positive test result for IgM rheumatoid factor (IgM-RF), anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP), and IgM RF and/or anti-CCP before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis.

RAのFDRでは、血清CPA陰性でも喀痰中ACPA陽性

Willis VC., et al. *ACR* 2012 #423

「喀痰中のACPAがRA発症の高リスク者でも高値」 (Colofredo)

<Introduction>

- RA...
 ...る。ACPA...

<Patients & Methods>

- 健康人17人、RA患者の1割等 (FDR) で関節炎のない29人、Sero+の早期RA12人の血清と喀痰のACPA, RFを検討。

<Results & Conclusion>

- 早期RAの100%、FDRの28% (8/29) で血清ACPA陽性。
- FDRの内Sero-の21人中8人で喀痰ACPA...

RAのHigh risk群ともわれるFDRでは、血清中のACPAが陽転する前から喀痰中のACPA...で陽転していた。喀痰中のACPAは発症リスクの予測検査になる可能性がある。

RA, RAのFDRの呼吸器病変とACPA

Demoruelle MK., et al. *Arthritis Reum* 64: 1756-61, 2012

<Introduction>

- 早期RAに肺疾患の合併が認められることがあり、その発症との関連が示唆されている、RAは関節外から始まるという説がある。
- 関節症状が無いSeropositive... Seronegative... Seropositiveの早期RA患者と比較した。

<Patients & Methods>

- SERA (Studies of the Etiology of RA) Project としてのコホートを用いた。これは、RAとその1親等親族でRAではない対象を調査するもの。RA関連の血液検査と、今回は肺のHRCT...、呼吸器専門の放射線科医が読影し、1) 気道病変 (気管壁肥厚、気管支拡張症、小?中心性の透過性低下、air trapping) 2) 肺実質性病変 (シガ?状陰影、肺動脈増粗、結節、間質性病変) を調査した。

<Results>

Demouelle MK, et al. *Anthritis Reum* 64: 1756-61, 2012

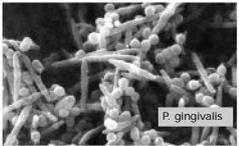
- 関節所? : SERAの対象には認めず。
- 呼吸器所? (表2) : 気道病変はRAでないSero+でSero-よりも多く、実質病変はRAでSero+よりも多い→関節症状の無い時期に、関節外(気道など)でACPA陽性化

Table 2. Results of the primary evaluation*

Variable	Autoantibody-positive cases (n = 42)	Autoantibody-negative controls (n = 15)	OR	Each 2A subjects (n = 2)	P
Demouelle	4 (10)	3 (20)	0.21	1 (50)	0.028
HLA-DRB1-SE	13 (31)	2 (13)	0.187	0 (0)	0.207
Anti-CCP	33 (79)	3 (20)	0.055	1 (50)	0.47
Anti-RA33	9 (21)	1 (7)	0.176	0 (0)	0.011
Anti-RA33	4 (10)	1 (7)	0.202	1 (50)	0.055
Anti-RA33	1 (2)	1 (7)	0.246	0 (0)	0.116
Anti-RA33	29 (69)	1 (7)	0.020	0 (0)	0.424
Anti-RA33	10 (24)	0 (0)	0.25	0 (0)	0.025
Anti-RA33	23 (55)	0 (0)	0.047	0 (0)	0.07
Anti-RA33	27 (64)	0 (0)	0.016	0 (0)	0.011
Anti-RA33	26 (62)	0 (0)	0.020	0 (0)	0.011
Anti-RA33	11 (26)	1 (7)	0.101	0 (0)	0.011
Anti-RA33	4 (10)	0 (0)	0.246	0 (0)	0.011
Anti-RA33	5 (12)	1 (7)	0.252	0 (0)	0.011
Anti-RA33	5 (12)	0 (0)	0.206	0 (0)	0.022
Anti-RA33	4 (10)	0 (0)	0.21	0 (0)	0.011
Anti-RA33	12 (29)	0 (0)	0.11	0 (0)	0.011

歯周病

- 歯肉部分における初期の炎症を歯肉炎、歯槽骨まで及ぶものを歯周炎とよぶ。
- Porphyromonas gingivalis (Pg)はMajor... 性桿菌でキノロン系に感受性がある。ヒトRAの自己抗体となる、内因性やヒトの蛋白をシトルリン化に重要なpeptidyl-arginine deiminase (PAD)を発現する口腔内細菌。
- Porphyromonas intermedia (Pi): 口腔内細菌として同じ属だが、シトルリン化に重要なPADを発現しない。



歯周病

766- RA, RAのFDRのPg抗体価とACPA (USA多施設共同, ACR 2011)

<緒言と方法>

- RAでは抗Pg... ACPAと相関する。
- RA患者 (97人)、RA患者の一親等の親戚 (185人)、健康人 (88人) を対象とし、抗Pg抗体、抗P抗体およびRA関連抗体との関連を調査した。
- 性、年齢、人種、教育レベル、糖?病の有無、喫煙、HLA-DRB1-SEの有無で補正後ロジスティック回帰分析

歯周病

766- RA, RAのFDRのPg抗体価とACPA (USA多施設共同, ACR 2011)

<結果>

- 高リスク群(p=0.0043)とRA群(p=0.0054)で、対照に比して抗Pg抗体価が有意に高かったが、抗P抗体は差を認めなかった。

Bacterial IgG Ab (lg/ml)	Case vs. Cont OR (95% CI)		High Risk vs. Cont OR	
	Uni-Variate	Multi-V	Uni-V	Multi-V
Anti -Pg	1.50 (1.12-2.00) p=0.006	1.46 (1.08-1.98) p=0.014	1.86 (1.20-2.89) p=0.005	1.99 (1.25-3.17) p=0.004
Anti -Pi	1.06 (0.71-1.58) p=0.480	1.11 (0.72-1.71) p=0.631	1.25 (0.68-2.30) p=0.480	1.49 (0.74-2.99) p=0.260

RA患者は、非喫煙者に限っても、歯周病 有病率が高い

—Results from a case-control study—

Potikuri D., et al. *Ann Rheum Dis* 71: 1541-1544, 2012

<Introduction>

- RA
- Porphyromonas gingivalis (Pg) Major... を外初化する peptidyl arginine deiminase (PAD) ...
- 歯周ポケット内に外初化した蛋白が多く?られる。
- 喫煙自体も歯周病の強いVRISK要因であるので、交絡因子となりうる。
- 対象をDMARDS... RA... RAの関連について調査した。

<Patients & Methods>

- 91人 (18歳以上、非喫煙者、DMARDS未使用、1987ACR分類) のRA... 93人の健康人とのCase control study。
- 科医による。

Potikuri D., et al. *Ann Rheum Dis* 71: 1541-1544, 2012

<Results-1>

Table 1 Demographic variables and PD in RA patients and healthy controls

Variable	OR	CI	patients	Controls	p Value
Number	4.28	2.35-7.80	93	93	NA
Age distribution (years)			43.32±11.38	41.75±11.04	0.19
Sex (M:F)			15:76	24:69	0.18
PD	59 (64.0%)		26 (20%)		<0.001
Tooth loss (due to PD)	10		0		0.001
Mean pocket depth (mm)	3.61±1.22		2.46±0.74		<0.001

NA, not applicable; PD, periodontal disease; RA, rheumatoid arthritis.

- 非喫煙でDMARDS... RA... 喫煙とは無関係にRAと関連する。

Potikuri D., et al. *Ann Rheum Dis* 71: 1541-1544, 2012

<Results-2>

Table 3 Demographics, disease activity and autoantibody titres in rheumatoid arthritis patients with PD versus without PD. PD was present if the mean packer diameter is >3 mm, tender and swollen joints were based on 28 joint counts. The data were expressed in mean ± SD, median (IQR) and percentages

Data	PD present (n=55)	PD absent (n=53)	p Value
Age (years)	45.36 ± 10.33	41.33 ± 13.15	0.19
Sex (M/F)	40/15	32/21	0.87
Duration (months)	17.14 ± 26.28 (5 [2-120])	12.07 ± 10.62 (1 [2-72])	0.2
ESR (mm/h)	91.51 ± 21.55	92.24 ± 21.89	0.94
CRP	29.14 ± 5.81	31.81 ± 6.88	0.38
SJC	11.95 ± 5.52	9.17 ± 6.00	0.12
TLA	88.79 ± 19.18	87.44 ± 21.94	0.97
ESR	40.36 ± 21.88	42.01 ± 17.01	0.22
CAS 28 ESR	7.36 ± 0.77	6.51 ± 0.82	0.12
IgA-Ab positivity (N/N)	68.1% (38/55)	55.3% (28/50)	0.15
ACPA positivity (N/N)	55% (32/58)	12% (4/33)	< 0.001
IgG-Ab titres (IU/ml)	113.46 ± 38.35 (76.17-206)	98.14 ± 48.91 (51.47-222)	0.17
ACPA titres (IU/ml)	753.36 ± 1000.27 (111-3701)	45.15 ± 612.16 (1-3260)	0.001

ACPA, anti-citrullinated protein antibody; CAS 28, 28-joint disease activity score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; IgA, immunoglobulin M; PD, periodontal disease; PSA, psoriatic nail assessment; RF, rheumatoid factor; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count.

- RA... RAよりも、ACPA、RFともにtitreが高値。

Citrullination within atherosclerotic plaque: A new potential target for ACPA

「動脈硬化アテラク内でのシトルニン化」 (Stanford大) Sokolove J., et al. *ACR* 2012 #1690

<Introduction>

- RA... CVDリスクが高いが、このリスク上昇はRF陽性者に有意。
- アテラク内の蛋白シトルニン化が血清中のACPAのtargetになっているかを検証。

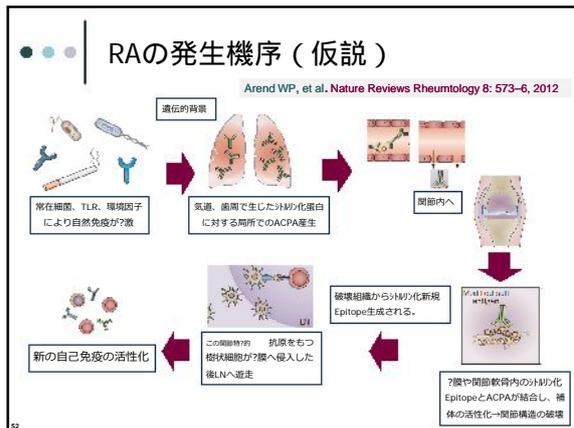
<Patients & Methods>

- 剖検?から採取したプラークのLysateをWestern blottingして蛋白解析。免疫染色で組織学的検討も加えた。
- 上記とは別に、プラークをCTで確認できたRA患者の血清を解析

Reginster J-Y., et al. *ACR* 2012 #1598

<Results & Conclusion>

- Western blotting... PAD4も認められた。
- RA... ACPA値とが相関した。
- RA... ACPAのtargetになっているから?



- RAの関節炎発症前に、関節外の何処かで、蛋白がシトルニン化される。
- それは、気道病変と歯周病ポケット ←喫煙
- 動脈硬化病変内プラークでもシトルニン化蛋白が?出される。

発症前から治?すると、RA発症予防効果はあるか?

51歳 女性

- 現病歴:
 - 2011?12月頃左肩痛あり。近医で50肩として経過され自然軽快。
 - 2012/2月頃に両手指の腫脹疼痛あり。近医で検査上もRAの診断に至らず。
 - 2012/5月 改善しないため紹介受診
- 家族歴:
 - おば (父親の妹) がRA
- 既往歴:
 - np

● ● ● 発症前？RA？

○ 初診時所？：

- 朝のこわばり：なし
- SJC：0 TJC：0

CRP	ESR	MMP-3	ACPA	RF
0.1	3	37.7	520.5	28.1

55

● ● ● 発症前？RA？

56

● ● ● 発症後RA

○ 経過：

- MTX 6mg/W開始
- 朝のこわばり：なし
- SJC：0 TJC：0 (少し前に両前足部痛)

	DAS28-CRP	CRP	ESR	MMP-3
初診時	2.11(CR)	0.1	5	37.7
7ヶ月	1.27(CR)	0.0	5	30.6

● 骨の中に入ってる！
● 炎症が治ったかな？

57

● ● ● MTX投与したJA患者 - 1

van Dongen H., et al. *Arthritis Rheum* 56: 1424, 2007

○ 方法：

- 二重盲検プラセボ対照多施設研究
- 110人のUA患者
- 2群にランダム化 (MTX15mg 群と偽薬群)
- MTXはDAS = <2.4を目標として30mg までDose up可

58

● ● ● MTX投与したJA患者 - 2

van Dongen H., et al. *Arthritis Rheum* 56: 1424, 2007

○ 結果

59

● ● ● MTX投与したJA患者 - 3

van Dongen H., et al. *Arthritis Rheum* 56: 1424, 2007

○ 結?：

- MTX... UA患者の一部はRAの発症が抑えられている可能性
- MTX... UA患者の一部はXPダメージが抑えられるが、MTX中止するとその効果が失われ、XP...

60

ADJUST trial

Emery P., et al. *ARD* 69: 510, 2009

- UA (ACR'87を満たさないが、1-2個の関節腫脹があるACPA陽性) またはVery early RAを対象にした二重盲検偽薬対照研究
- 7ヶ月後、ABT -10mg/kgを真薬として6ヶ月間投与 (各28人)
- 12ヶ月後、X線、MRI、ACPA、RF、DAS28で評価。

	ACPA + (%)		RF + (%)	
	abatacept	placebo	abatacept	placebo
baseline	22/22 (100%)	19/19 (100%)	85.7%	71.4%
6 month/ Tx stop	20/22 (90.9%)	19/19 (100%)	13/22 (59.1%)	14/20 (70.0%)
12 month	13/16 (86.7%)	10/10 (100%)	11/15 (73.3%)	8/10 (80.0%)

ADJUST trial

Emery P., et al. *ARD* 69: 510, 2009

Table 2 Mean changes in serum anti-cyclic citrullinated peptide (ACPA) and rheumatoid factor (RF) levels

	Abatacept	Placebo
ACPA (IU/ml)		
Baseline (month 0 analysis)*	227.8 (209.0)	145.5 (90.2)
Month 6†	133.1 (192.2)	161.2 (155.2)
Mean change from baseline to month 6 (95% CI)†	-94.5 (-108 to -33.3)	15.5 (-28.8 to 67.5)
Baseline (year 1 analysis)†	230.0 (205.4)	212.5 (131.3)
Year 1†	263.5 (130.0)	362.4 (134.2)
Mean change from baseline to year 1 (95% CI)†	-66.5 (-110 to -23.1)	149.9 (13.0 to 285.1)
RF (IU/ml)		
Baseline (month 0 analysis)†	162.5 (249.8)	83.5 (59.3)
Month 6†	62.4 (16.3)	61.2 (52.9)
Mean change from baseline to month 6 (95% CI)†	-122.1 (-215 to -32.1)	-22.3 (-124.4 to 61.5)
Baseline (year 1 analysis)†	157.0 (212.1)	54.5 (51.5)
Year 1†	56.3 (105.7)	57.1 (53.9)
Mean change from baseline to year 1 (95% CI)†	-46.7 (-135.0 to 41.3)	-2.8 (-35.7 to 19.6)

*n = 23 and 19; †n = 14 and 13; ‡n = 22 and 20; §n = 15 and 10; for abatacept and placebo, respectively.

- ABTにより、ACPA titreの低下、RA...
る可能性について示唆された。

生物学的製剤の整理

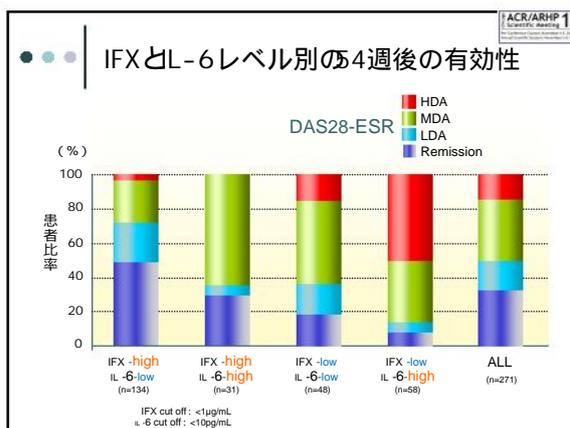
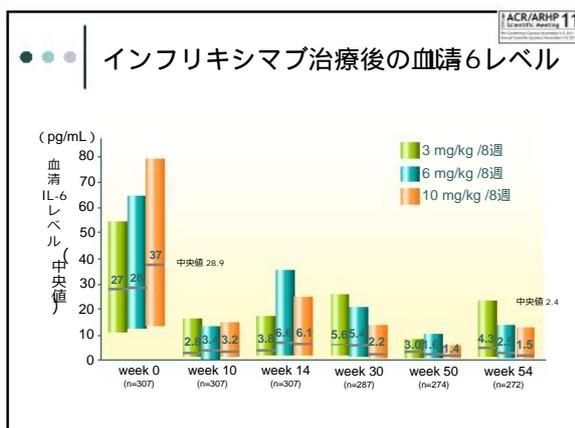
Biologics	Target	蛋白種	半減期(日)	投与方法	MTX併用	中和抗体		RA以外の適応症
						MTX+	MTX-	
IFX	TNFC	Ab/hum	8.1	div/2w/8W (3-10mg/kg)	必須	10%	40	Crohn/潰瘍性大腸炎/AS/JIA
ETN	TNFC	Rec./hum	4.3	sc/3.5日 (25-50mg/W)	併用成績あり	3% (非中和)	<5	JIA
ADA	TNFC	Ab/hum	14	sc/2w (40-80mg)	実質変	15%	44%	JIA, AS, 乾癬, Crohn
GLM	TNFC	Ab/hum	14	sc/4W (50-100mg)	併用成績あり	0%	-	• 肺結核の合併率 (非中和) • 感染(CRP、体温)、腸穿孔 • 骨破壊抑制効果 • 副作用?
CZP	TNFC	Ab/hum	14	sc/2W (200mg)	実質変	1.2%	-	
TCZ	IL-6 r	Ab/hum	6.3	div/1h/4W (8mg/kg), sc/2w	併用有効	-	-	3% 関節性骨痛/AS/JIA (非中和) • 安全性 • 費用 • 投与経路、頻隔
ABT	CTLA4	Rec./hum	10	div/0.5h/4W (500-750mg)	併用有効	<2% (非中和)	-	

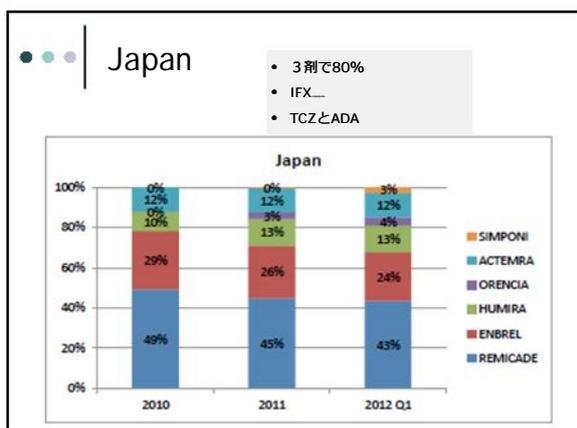
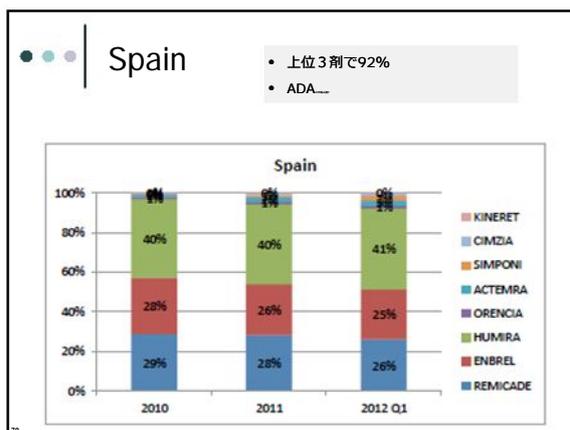
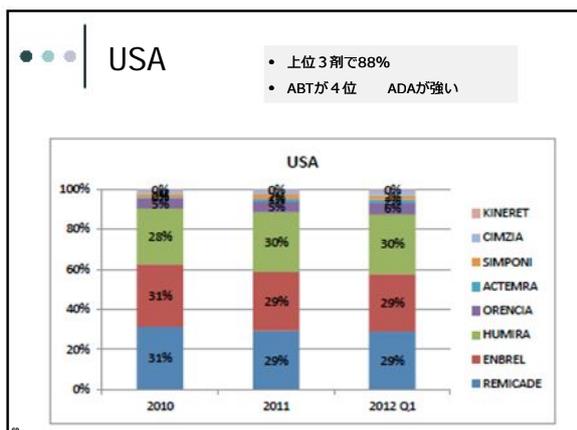
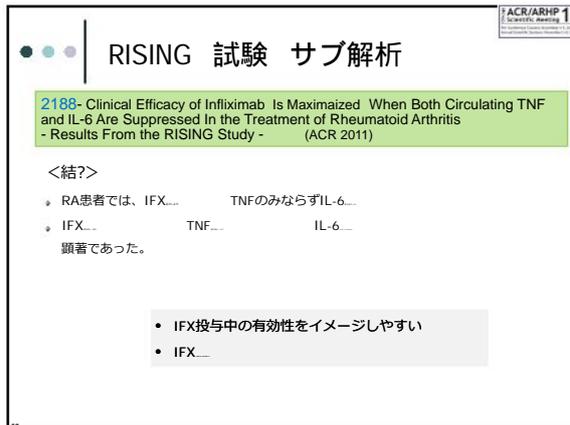
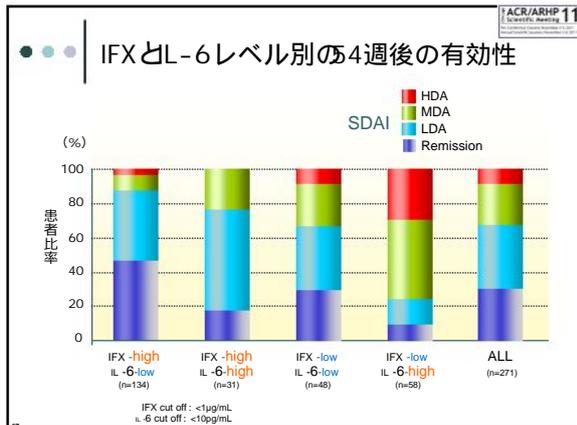
RISING 試験 サブ解析

2189- Clinical Efficacy of Infliximab Is Maximized When Both Circulating TNF and IL-6 Are Suppressed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis - Results From the RISING Study - (ACR 2011)

＜目的と方法＞

- IFX... IFX...
- 今回はIFX... IL-6血中レベルに注目して、RISING studyのサブ解析した。
- MTX+IFX 3mg/kg... 307... RCTへ。
- DAS28, SDAI, 血中IFX, IL-6, TNFを経時的に測定





Rheumatologist

Two-Thirds of Rheumatologists in US Satisfied with Profession

A fair wage and choice of practice setting are areas of concern.
(公正な賃?と診?科の選択が懸念である)

The Rheumatologist (11) 2011

Rheumatologist 中央値 \$173,000 (\$150,000-\$250,000)
(2011 Physicians Compensation Report by Medscape)

順位	専門科	取中央値
1	Orthopedic surgeons and Radiologists	\$ 350,000
2	Anesthesiologists and cardiologists	325,000
6	Psychiatrists	175,000
5	HIV/infectious disease specialists	174,750
4	Rheumatologists	173,000
3	Endocrinologists	165,150
2	Primary care	159,000
1	Pediatricians	148,000

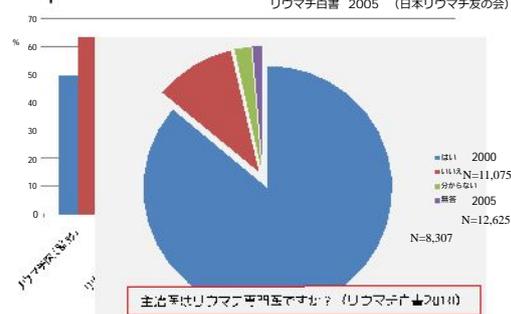
関節リウマチは何科?



- リウマチ科
- 整形外科
- 膠原病内科
- 免疫アレルギー科

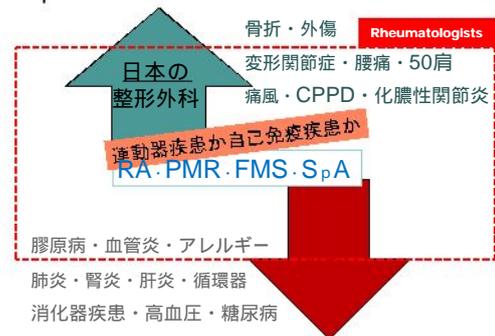
リウマチ患者の主治医

リウマチ白書 2005 (日本リウマチ友の会)



主治医はリウマチ専門医ですか? (リウマチ白書2005)

疾患のとらえ方が違う



日本の整形外科

Rheumatologists

骨折・外傷

変形関節症・腰痛・50肩

痛風・CPPD・化膿性関節炎

運動器疾患か自己免疫疾患か

RA・PMR・FMS・S.p.A

膠原病・血管炎・アレルギー

肺炎・腎炎・肝炎・循環器

消化器疾患・高血圧・糖尿病

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY Referral Guidelines (2010 ACR)

- Rheumatologists provide care for patients with rheumatic disease in a cost-efficient and evidence-based approach that is tailored to a patient.
- Rheumatologists provide a key role in the non-surgical treatment of osteoarthritis, soft tissue rheumatism, back pain, and other aspects of musculoskeletal health.
- Many rheumatologists provide expertise in osteoporosis diagnosis and management.
- Rheumatologists who treat adults are physicians who have undergone training and initial American Board of Internal Medicine certification in internal medicine, followed by additional fellowship training in rheumatology.

What Diseases Do Rheumatologists Treat?

Analysis of a Large Community Based Practice (ACR 07 #1487)

- 2005-06, 11 Rheumatologists
- 17,802 pts (23% male, 44% >65 years)
- 66,697 visits

1. 変形性関節症	28.3%	8. 痛風	3.8%
2. 骨粗鬆症	26	9. 頸部痛	3.5
3. 関節リウマチ	15.8	10. 乾癬性関節炎	2.8
4. 腰痛	13.9	11. SLE	2.1
5. ?液包炎・腱炎	13.5		
6. 線維筋痛症	11.6		
7. 他の関節炎	10		

(重複あり)

ACR 2012 @ Washington, D.C.

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
SLE	309	252	264	327		352	255	293	247	202
RA	293	310	373	400		615	505	685	405	378
骨粗鬆症	61	65	56	66		48	47	39	44	51
OA	161	130	171	155		155	133	131	163	185
整形関連	0	0	3	5		7	30	4	3	13
最終番号	1839	1890	1980	2131	2170	2129	2074	2284	2644	2700

このイ...

Strontium Ranelate in Knee OA Trial (SEKIOA): A Structural and Symptomatic Efficacy.

Reginster J-Y, et al. ACR 2012 #1596

「膝OAに対するストロンチウムラネレート投与で、症状と構造的な改善」 (欧米? 共同)

<Introduction>

- ラネレートストロンチウム (Strontium ranelate) は骨粗鬆症治療薬であり、骨形成の促進・骨吸収の阻害の双方の作用を持つ薬剤としては、現在ほぼ唯一。仏セルヴィエ社によりプロテロス (Protelos)、プロトス (Protos) 等の名称で販売されている。
- 脊椎OAではXP... 制しうる事が示されている。今回はSEKIOA phase III studyで膝OAに対する効果を検討した。

<Patients & Methods>

- SEKIOA phase III study... 1683人の膝OA患者を実薬、偽薬の2群に分けた。
- 主要endpointがXP... 際の?次変化で、コルチコステロイドを用いて評価した。副次EndpointはXP変化と症状変化 (WOMAC)、有害事象を評価した。

Reginster J-Y, et al. ACR 2012 #1596

<Results>

- 最終的に1371... 63歳、BMIは平均30... 3.5mm、61%がKellgren and Lawrence (KL) gradeが2、69...
- ストロンチウムラネレート投与で関節?隙の減少は抑制され、1g/Dの投与は-0.23±0.56mm、2g/Dでは-0.27±0.63mmで、偽薬の-0.37±0.59mm よりも差が有意 (p<0.001、=0.018) であった。
- ストロンチウムラネレート2g/D投与では、WOMAC (p=0.045) 疼痛 (p=0.028)、身体機能評価 (p=0.099)、膝関節痛 (p=0.065) のすべてで改善した。

Secondary criteria	n (%)	F (95% CI)	p value	n (%)	F (95% CI)	p value	Placebo value (n=472)
Radiological progression	99 (22%)	-10.80 (2.9)	<0.001	116 (26%)	-7.50 (3.0)	0.012	156 (33%)
Radioclinical progression	37 (8%)	-3.94 (1.53)	0.049	78 (17%)	-5.17 (1.6)	0.008	51 (11%)

*Unstratified difference versus placebo

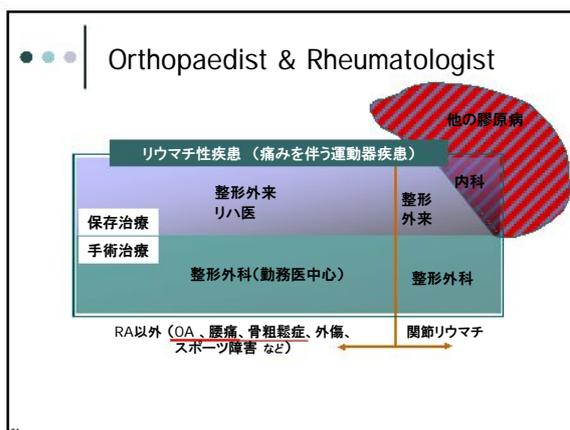
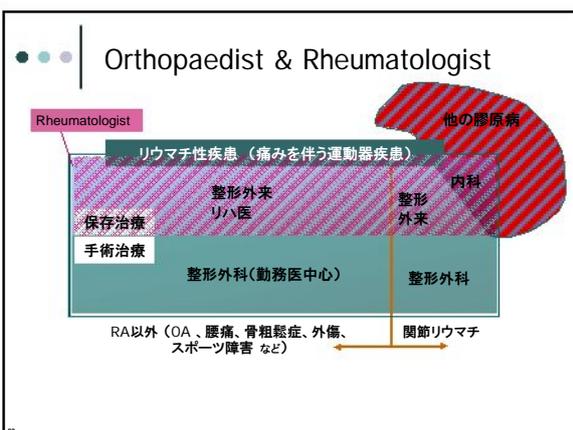
<Conclusion>

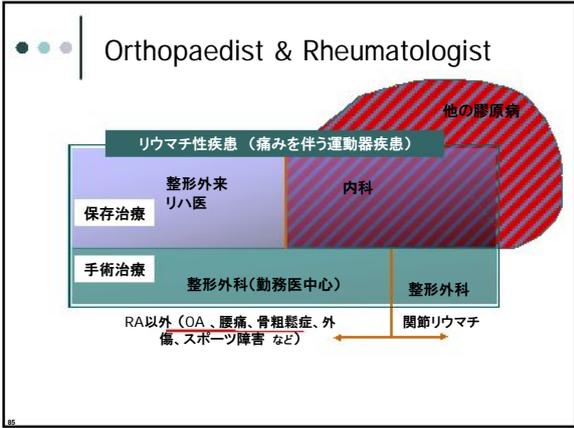
膝OAへのストロンチウムラネレート投与は症状のみならず、構造的な効果も証明できた。

H 1 4 年次厚労省 疾病別年次推移報告

(外来/入院 治療歴のある患者総数)

整形外科	リウマチ科	膠原病科
関節症 86.4万人	関節リウマチ 32.1万人	SLE 4.2万人
骨粗鬆症 44.7万人	痛風 12.6万人	SSC 0.1万人
腰痛症 63.3万人		SjS 0.8万人
肩の障害 17.2万人		Behcet 0.1万人
骨折 40.6万人	その他	
	虚血性心疾患 91.1万人	
	高血圧 約130万人	
	脳卒中 137.4万人	





● ● ●

痛みを伴う運動器疾患の保存?法の担い手は?
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛、五十肩、...

やはり、
整形外科医でしょう