

## 8 関節リウマチに関する諸課題

### 関節リウマチによる生活機能低下の予防

国立相模原病院 院長 越智 隆弘

関節リウマチ(RA)といえば、誰もが免疫機能亢進による慢性進行性炎症性疾患で、病因、病態不明のまま全身性の関節破壊に陥ってゆく不治の病と考えてきた。平成2年の厚生省リウマチ調査研究事業以来、我が国のリウマチ研究は厚生科学研究に支えられ大きく進展した。免疫亢進だけでは関節破壊に陥らない。もう一つ、骨・関節破壊を進行させる病態がある。骨髄内の線維芽細胞様細胞がナース細胞機能を保有して異常亢進した血球系細胞の分化、増殖、機能亢進を支持する。この血球系細胞が単球であれば破骨細胞機能亢進となり、骨髄球系細胞であれば多形核白血球の機能亢進となり骨関節破壊が高度になる。加齢によるとは比較にならない高度な骨粗鬆症に陥って多発骨折が起き、重篤な運動機能低下に陥る。しかし、このような病態を引き起こす細胞系が樹立され、遺伝子解析まで進んだ。病因解明、治療薬開発が可能な段階まで進んできた。これらの細胞を標的にした骨・関節破壊抑制治療薬開発が可能になった現在、生活機能低下予防の流れに合わせて、従来、RA患者の40%を占めた骨・関節破壊患者を新たに生み出すことが阻止できる目途がついた。

## 1 RA・骨粗鬆症の疫学的調査と発症予防

### (1) RA・骨粗鬆症の疫学的調査

関節リウマチの病態といえは免疫機能亢進ですべての臨床症状の説明が試みられてきた。しかし一方、平成14年度からの厚生科学研究「関節リウマチ・骨粗鬆症の疫学と、病因・病態解明研究により、関節リウマチ患者のなかでも重症病型患者[RA-I-2-(4)]には、非RA高齢者に比べて顕著な骨粗鬆症が発症して、高頻度の多発骨折が発生すること[RA-III-4-(2)]、そして生活機能低下の原因になることが明示された。この実態に対して諸対策による生活機能低下予防を試みながら、平行してRA・骨粗鬆症の疫学実態調査[RA-III-4-(2)]を継続する必要がある。

### (2) 関節リウマチ誘発の病因解明研究

最も理想的な根治療法は関節リウマチの病因解明により、関節リウマチを撲滅することである。関節リウマチの病因に関しては、平成2年から何度か厚生科学研究班が作られて解明研究が行なわれてきた。主としてウイルスを対象にした研究で、病因候補ウイルスは数種挙げられたが、病因であることの根拠に欠けたため、依然として不詳となっている。その後、関節リウマチの病態研究[RA-II-3-(2)]の中から、病巣は骨髄であること、最大の異常細胞は、異常活性化した血球細胞の分化・増殖を支持するナース機能を保有した線維芽細胞様細胞であることが解明された。現在、患者の骨髄血からナース機能を保有した線維芽細胞様細胞を樹立して分子生物学的解明が出来る状態になった[RA-III-4-(3)]。この実験系を用い

ての病因解明[RA-Ⅲ-5-(1)]が期待され、欧米からも細胞を請求しての共同研究が求められている緊急課題であり、厚生科学研究で支持されれば、2010年までには解明できると考えている。

この解明研究が完成すれば、関節リウマチ根治可能となり、RA・骨粗鬆症は根本的に解決される。

## 2 関節リウマチの生活機能に関する早期診断・早期治療

### (1) RAの早期診断法確立の研究

関節リウマチ発症後の進行は他疾患に比べて徐々に、約1年を要して診断可能になってゆく。従って、従来法による確定診断以前の早期診断が、発症予防とも言い得る治療効果を挙げる。

どの疾患でも早期診断・早期治療は最善の予後を得る方法である。関節リウマチの早期診断[RA-Ⅱ-2-(1)]は、熟練した医師は可能と考えて、今までに厚生科学研究班が組まれたことがあったが、海外に通じるようなエビデンスには至っていない。その後、諸検査法も増したこともあり、早期診断法策定研究[RA-Ⅲ-2-(1)]は急がれる。早期診断・早期治療により関節リウマチ患者の新たな発症は20%は抑えられる、そしてRA・骨粗鬆症は防止できる有効な治療手段となる。

### (2) RA・骨粗鬆症の早期診断法確立の研究

RA・骨粗鬆症の疫学的実態[RA-Ⅲ-4-(2)]が解明されてきたので、RA・骨粗鬆症の早期診断は可能になってきた。診断基準あるいは評価基準を策定して広く疫学調査[RA-Ⅲ-4-(2)]を行い、現在約70

万人といわれる関節リウマチ患者が重症骨粗鬆症あるいは多発骨折に陥る危険性回避を図ることは緊急課題である。

### **(3) 生活機能検診**

関節リウマチ患者の生活機能検診は必須のものであるが、既述、生活機能低下予防検診事業(I-2)に含まれるので詳細は略する。

### **(4) 早期治療結果の解明研究**

生活機能低下予防検診によって、早期診断がなされ、早期治療が行なわれることになるが、臨床的成果は注目に値する。広く臨床疫学的研究班が組まれて実態解明が期待される[RA-III-2-(1)]。

## **3 RA・骨粗鬆症要因の根治療法開発研究**

### **(1) 免疫機能亢進抑制治療薬開発研究**

関節リウマチの基本的病態である免疫機能亢進状態は、生活機能を更に低下させる。従って、免疫機能亢進抑制治療薬は生活機能低下に対しての予防効果がある。現在、生物学的製剤など次々と効力の強い薬が開発されてきているが、比較的安価、有害事象の少ない合成薬剤の開発が期待されている[RA-III-3-(1)]。

### **(2) 骨・関節破壊抑制治療薬開発研究**

関節リウマチに伴う顕著な骨・関節破壊は、従来の免疫機能亢進抑制薬剤では抑え得ていない。そこで、骨破壊抑制効果を期待しての薬物開発が必要になってくる。従来、関節リウマチの骨破壊を抑え得る機序が不明であったが、平成14年からの厚生科学研究の成果から、RA・骨粗鬆症の病態機序が解明されて、ナース細胞樹立、

そして特異な破骨細胞が遺伝子レベルまで解明に至った[RA-Ⅲ-4-(3)]。そして、それらは治療標的として欧米でも注目されて治療薬開発は緊急課題になっている。

RA・骨粗鬆症病因・病態解明研究[RA-Ⅲ-3-(2)]を進めて、確実に生活機能低下を阻止する治療法開発研究[RA-Ⅲ-4-(3)]が急がれる。

#### 4 骨粗鬆症骨の強化治療、骨折患者の早期回復治療機器開発研究

諸対策を講じて RA・骨粗鬆症発症を抑えても、骨粗鬆症、骨折を完全に回避することはできない。そこで、RA 以外の高齢者と同様に手術治療[RA-I-5-(4)]が必要になる症例は少なくない。生活機能低下予防のために、安全、確実な手術治療を可能にする機器開発が必要になる。骨を強くする目的での移植骨あるいは人工骨開発研究、確実な固定を得るインプラント開発研究、インプラントなどに用いる生体材料開発研究、低侵襲・安全・確実な手術支援ロボットシステム等々、手術法開発研究は今後、日本から海外に発信できる多くの開発研究課題[RA-Ⅲ-2-(3)]を持っている。

## 9 リハビリテーションに関する諸課題

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室教授 里宇明元

### 1. 予防的リハビリテーションの重要性

リハビリテーションとは、障害を持った人々が、持てる能力を最大限に発揮し、人権が尊重され、生き甲斐を持った生活を送れるように、障害者やその家族を中心に共通の目標に向かってチームで援助する活動である。リハビリテーション＝後遺症の訓練というとならえかたがあるが、最も大切な役割は、「障害の予防」である。すなわち、急性疾患の場合には、できるだけ早期から安全な範囲の動きを促し、安静の取り過ぎによる「廃用症候群」を予防し、障害を最小限にするように努める。障害が固定した段階でも、不活発な生活や風邪などによる臥床に伴って生じる運動障害→活動性の低下→廃用症候群の発生→運動障害の増悪という「動きの障害の悪循環」を予防することが新たな要介護状態の発生や増悪を予防する上で重要である。

### 2. 運動器リハビリテーションの対象

運動器全般を包括的に扱うリハビリテーション医学においては、その対象となる疾患は、骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチ、四肢の外傷、スポーツ障害、切断、脳卒中、脊髄損傷、脳性麻痺、

その他の神経筋疾患などきわめて多岐にわたる。「運動器疾患」は日常生活動作 (activities of daily living: ADL) を大きく阻害し、寝たきりに直結する重要な問題をもたらす。わが国の施策においては、これまでの一連のゴールドプランなどにより寝たきり予防におけるリハビリテーションの必要性、重要性は広く認識されるに至った。また平成12年の介護保険導入に伴い、通所リハビリテーションや訪問リハビリテーションが制度化され、その裾野は広がりつつある。新ゴールドプランの後を受けて作成されたゴールドプラン21の中でも介護サービスの一環として寝かせきり防止のためのリハビリテーションや、元気高齢者づくり対策の推進として地域リハビリテーション体制の整備が取り組むべき具体的施策としてあげられ、さまざまな事業が行われてきた。

一方では、一見、運動器とは直接関係がないように考えられる呼吸器疾患、循環器疾患、悪性腫瘍などにおいても患者の生活機能の障害が実は運動器の問題によって引き起こされていることがしばしば見受けられる。その改善のためには、それぞれの疾患に対する対応とともに「運動器」のリハビリテーションの観点からのアプローチが不可欠となるが、この方面の研究はまだ緒にすぎただけである。障害をもたらす原因疾患としてこれらのいわゆる「内部障害」は増加傾向にあり、「生活機能低下予防」、「介護予防」の観点からも忘れてはならない問題である。

さらに運動器疾患そのものにおいても、不活発な生活によってもたらされる廃用症候群・生活機能の低下に加えて、インスリン抵抗

性に代表される「生活習慣病」の新たな発生・増悪が注目されている。これは、本来の運動器疾患に伴う障害に新たな疾病・障害が加重され、要介護状態のさらなる増悪がもたらされる可能性があることを意味しており、国民の健康・福祉の向上の観点からも、また、医療経済学的な観点からもその予防および治療は重要な課題である。

そこで「運動器の10年」プロジェクトに関するリハビリテーション分野からの本報告書においては、まず、急性期、回復期、維持期の各期における運動器リハビリテーションシステムの現状と課題を概観したあと、予防的リハビリテーションの取り組みとして、介護予防、転倒予防、廃用症候群の予防、高齢者における筋力トレーニングの問題を取り上げた。続いて、代表的な運動器疾患におけるリハビリテーション、非運動器疾患における運動器の問題、運動障害者におけるフィットネスの問題に関する現状と課題を分析したあと、近年進歩が著しいロボティクスおよび計算論的神経科学の成果の運動器リハビリテーションへの応用の可能性について論じた。

詳細は、各論で展開されるが、本報告書で取り上げた主な問題点に関して、「生活機能低下予防」のための戦略として、1) 危険因子に対する予防体制、2) 発症予防、3) 早期／短期治療、4) 社会復帰への援助、5) 啓蒙活動、6) 政策的対応、および、7) 達成目標の要点を一覧表にまとめたので参考にさせていただければ幸いである。