

症状軽減から関節破壊制御へ転換した関節リウマチ治療

富山大学附属病院

松下 功

はじめに

関節リウマチ（以下 RA）は、関節滑膜を病変の主座とする原因不明の慢性炎症性疾患である。RA 患者では慢性滑膜炎により疼痛に悩まされるだけでなく、関節破壊や変形が徐々に生じ、やがて日常性活動（ADL）や生活の質（QOL）が著しく障害されることが大きな問題である。これまでの抗リウマチ薬（DMARD）を主体とした治療では、関節の炎症をある程度鎮静化することができても骨・関節破壊を抑制することは困難であった。しかし、抗 TNF 製剤をはじめとした生物学的製剤の出現により RA 治療体系は大きく変革することとなった。生物学的製剤は関節炎を強力に沈静化するのみでなく骨破壊も有意に抑制し、時に骨びらんを修復すること¹⁻³⁾が明らかにされたため、RA の治療ゴールとして関節炎症状を消失させる臨床的寛解はもちろんのこと、骨破壊まで阻止する画像的寛解が目指されるようになってきている。

抗 TNF 製剤の骨破壊進行抑制効果

これまでメトトレキサート（MTX）を含む従来の抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) では、疾患活動性をある程度 control できても骨破壊を十分に抑制することは困難であった。しかし抗 TNF 製剤の登場により骨破壊を抑制・阻止することは現実的な RA の治療ゴールとなってきている。

1. ATTRACT (Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy) 試験

ATTRACT 試験¹⁾は、平均罹病期間 8.4 年の典型的な RA を対象とした MTX と MTX+インフリキシマブ（抗 TNF キメラ抗体）の比較対象試験である。治験プロトコールはインフリキシマブの 3mg/kg、10mg/kg を 0, 2, 6 週で静脈投与し、以後 8 週間隔か 4 週間隔で MTX とともに投与する群と MTX 単独群との比較試験である。MTX 単独群とインフリキシマブ併用群での 54 週目の臨床的な有効率は ACR20（RA の症状と検査値が 20%改善）でそれぞれ 17%と 52%であり、ACR50, ACR70 と評価基準を高くするとさらにその差が大きくなった。さらに、関節破壊に対する効果を骨びらんと関節裂隙狭小化で判定する modified Sharp score⁴⁾でみると、その変化量は MTX 単独群 7.0 に対し、すべての併用群では 0.6 と著明に抑制され、インフリキシマブ投与群の半数近くの症例で、骨びらんのスコアの低下すなわち関節破壊の修復が認められたのである。さらに驚くべきことに、インフリキシマブの骨病変に対する効果は ACR20 非達成の non responder に対しても同様に認められていた。

2. TEMPO (Trial of etanercept and methotrexate with radiographic patients outcomes) 試験

TEMPO 試験³⁾は、罹病期間 20 年以内の RA を対象としたエタネルセプト（TNF p75 - Ig 融合蛋白）による治験である。ATTRACT study と違って MTX 未使用例を対象としており、MTX 単独、エタネルセプト 25mg × 2 回 / 週皮下注射単独、両者の併用の 3 群間で比較検討している。エタネルセプト単独群でも投与 52 週目で Sharp score の増加が 0.52（MTX 単独群は 2.8）と抑制されたが、MTX とエタネルセプトの併用群では骨修復が生じたと考えられる Sharp score の減少

(-0.54) が確認された。

下肢荷重関節に対する抗 TNF 製剤の効果

これまで報告された抗 TNF 製剤の骨・関節抑制効果の判定には、modified Sharp score が用いられてきているため、その対象は手指、足趾の小関節に限られており必ずしも全身の関節破壊の評価とは言いがたい。実際臨床の場においては、RA 患者の ADL に重要なのは大関節の機能であり、そのなかでも下肢荷重関節は特に重要である。下肢荷重関節がひとたび破壊されると起立・歩行障害が生じ、患者の ADL は著しく障害される。

中島ら⁵⁾は下肢荷重関節に対してインフリキシマブが MTX に比して有意に骨破壊を抑制すると報告しており、荷重関節においても手指、足趾などの小関節と同様の骨破壊抑制効果が期待される。一方われわれも抗 TNF 製剤が下肢荷重関節に及ぼす影響について報告してきている⁶⁾が、その後実施した 192 荷重関節（股関節 49 関節、膝関節 42 関節、足関節 57 関節、距骨下関節 44 関節）の解析では、抗 TNF 製剤投与前後（平均経過観察期間 17.3 ヶ月）で 7 関節（3.6%）に骨びらんの修復を認めたと、17 関節（8.9%）では関節破壊が進行していた。小関節では抗 TNF 製剤投与後に半数以上の症例で関節の修復が確認されたのに対し、荷重関節で修復が認められた関節はわずか 7 関節であり、その 2 倍以上の関節で破壊が進行していた。常に荷重という機械的ストレスにさらされている荷重関節では、手指や足趾の関節と比べ関節の修復現象が起こりにくいのではないかと考えられる。また、股関節と膝関節においては、投与開始前の Larsen grade⁷⁾が重要であった。すなわち投与前に grade が III 以上（中等度以上の破壊）の関節では 100%骨破壊が進行していたのに対し、II 以下（軽度の破壊）の関節はほとんど関節破壊が進行せず、grade III を境にそれ以上の障害をもった関節に対して抗 TNF 製剤の骨破壊抑制効果が認められなかった。これは、Larsen grade 以上の関節はすでにある程度の軟骨や骨の破壊があるため、生物学的製剤が有効であったとしても荷重や運動などの機械的ストレスにより破壊が進行するのではないかと推察される。次に臨床効果と骨破壊との関連であるが、小関節ではリウマトイド炎症に対する効果と関係なく骨破壊進行抑制効果が認められたが、荷重関節においては治療に反応しない no response の症例で関節破壊が進行しやすいように思われた。特に投与開始時の Larsen grade が II 以下の場合、関節破壊が進行した症例の多くが no response であり、good response で関節破壊が進行した症例は認めなかった。下肢荷重関節においては疾患活動性を抑制することは手指や足趾の関節においてより重要だと思われる。よって荷重関節の骨破壊を進行させないためには、小関節同様タイミングを逸することなく抗 TNF 製剤を投与することが重要であるが、早期例であっても good response を目指した tight な control が必要とされることが考えられる。

おわりに

骨びらん発生を抑制し、既存の骨びらんに修復させるポテンシャルをも有している生物学的製剤の出現により、RA の疼痛や関節炎を改善させることはもちろん、骨破壊進行の阻止まで視野に入れた治療戦略をたてることが可能となってきている。関節を温存するという観点からすると、RA 患者の病態を適切に評価し、生物学的製剤をタイミングよく使う必要があり、さらに下肢荷重関節に対してはより厳密な control も要求される。

生物学的製剤の出現により RA 治療に大きな変革が起こったとはいえ、関節破壊制御の時代は始まったばかりであり、臨床の現場では生物学的製剤に対する一次、二次無効のため骨破壊が急速に進行する難治症例にも遭遇する。われわれが RA の関節破壊を完全に control し、さらに RA を完

全寛解にまで導くためには、今後登場する新規の生物学的製剤を含めさらに多くの研究成果の蓄積が必要である。

文献

- 1) Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St. Claris EW, et al: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med 343: 1594, 2000.
- 2) St. Claris EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, et al: Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 50: 3432, 2004.
- 3) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 363: 675, 2004
- 4) van der Heijde D: Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. Baillieres Clin Rheumatol 10: 435, 1996.
- 5) 中島康晴, 岡崎 賢, 馬渡太郎, 他: インフリキシマブによる荷重関節破壊抑制効果の検討. 骨・関節・靭帯, 20:603-609,2007.
- 6) 松下 功、小坂英子、木村友厚: 下肢荷重関節破壊からみた生物学的製剤の効果と限界. 骨・関節・靭帯, 20:663-671,2007.
- 7) Larsen A, Dale K, Eek M: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn 18: 481, 1977

略 歴

松下 功

学歴

昭和 56 年 3 月	長野県立長野高等学校卒業
昭和 56 年 4 月	富山医科薬科大学医学部医学科入学
昭和 62 年 3 月	富山医科薬科大学医学部医学科卒業
平成元年 4 月	富山医科薬科大学医学部医学科大学院入学
平成 5 年 3 月	富山医科薬科大学医学部医学科大学院卒業

職歴

昭和 62 年 4 月	富山医科薬科大学医学部整形外科学研修医 富山医科薬科大学附属病院整形外科勤務
昭和 63 年 4 月	飯山赤十字病院整形外科勤務
平成 5 年 4 月	富山赤十字病院整形外科勤務
平成 9 年 4 月	富山県高志リハビリテーション病院整形外科勤務
平成 14 年 1 月	富山医科薬科大学整形外科学教室助手
平成 15 年 5 月	富山医科薬科大学附属病院リハビリテーション部副部長
平成 17 年 4 月 - 現在	富山大学整形外科・リハビリテーション部講師

学位・認定医資格

昭和 62 年 5 月	医籍登録（第 306478）
平成 5 年 3 月	医学博士（富山医科薬科大学）
平成 6 年 3 月	日本整形外科学会専門医
平成 8 年 3 月	日本リウマチ財団登録医
平成 14 年 3 月	日本リハビリテーション学会専門医
平成 16 年 3 月	日本リウマチ学会専門医
平成 17 年 4 月	日本整形外科リウマチ専門医
平成 19 年 3 月	日本リウマチ学会指導医、評議員

所属学会・団体

日本リウマチ学会、日本整形外科学会、日本リハビリテーション学会、日本リウマチ・関節学会、日本臨床リウマチ学会、日本股関節学会、日本人工関節学会、中部リウマチ学会、中部整形外科・災害外科学会

賞罰 なし