

関節リウマチの最近の話題
診断と治療



医療法人友愛会
豊見城中央病院内科
リウマチ・膠原病内科腎臓内科
潮平 芳樹

はじめに

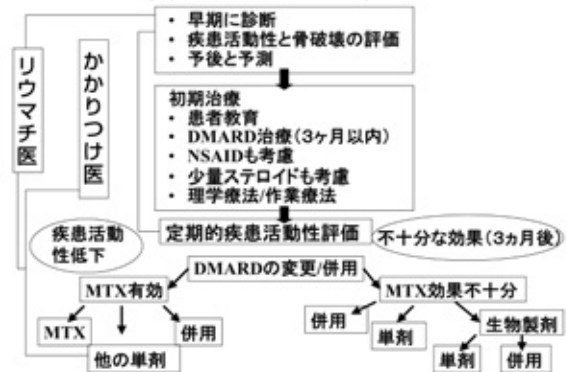
関節リウマチRAは炎症と免疫の異常からなる複雑な病態であり、その結果RAの患者は一般の方よりも平均寿命が約10年短く¹⁾、また2005年のリウマチ白書によればQOLは著しく低下し、失職率が84%と高率である²⁾。RAの治療の目標は関節痛を緩和し、関節の破壊の進行を抑制し、QOLを保つことである。これまで種々の抗リウマチ薬が使われてきたが1998年より生物学的製剤エタネルセプト(エンブレル)、1999年インフリキシマブ(レミケード)が相次いで米国で使用されるようになり、治療抵抗性リウマチ患者の症状の改善と関節破壊の進行を遅らせる事が報告された。一方、RAは発症後数年以内が進行しやすく、とくに発症した1年以内の治療が重要であり、これを“window of opportunity”と呼んでいる。この時期を逃さず強力に治療することにより40~50%の寛解率が期待されるという報告もある。本邦でも欧米に遅れて2003年にインフリキシマブ、2005年にエタネルセプトが登場し、RAの治療も新時代にはいった感がある。これまで以上にRAの早期診断と早期の十分な治療が重要にな

ってきている。最近のRA医療の進歩について述べる。

ACRのガイドライン

図1にアメリカリウマチ学会ACRのガイドラインを示す³⁾。RAの確定診断がつき次第、遅くとも3ヶ月以内にDMARDを開始することが勧められている。欧米で認められているのはメトトレキサートMTX、アザルフィジンENとアラバ(レフルノミド)の3種類だけであり、MTXが標準薬として認知されている。効果がない場合はDMARDの変更か併用し、半年以上治療を続けても無効であれば速やかに生物学的製剤の使用を考慮する。

図1. ACRのアルゴリズム





RAの早期診断

1. 血清診断

生物学的製剤の登場でこれまで以上に早期診断が重要であることは先に述べたとおりである。1987年に提唱されたアメリカリウマチ学会(ACR)の診断基準では診断に時間がかかりすぎ、治療開始が遅くなることから、本邦では1995年以降早期診断基準が設けられ、今日に至っている。診断上一番問題になるのはRA因子陰性の患者さんの場合であり、1、2年診断が遅れることもしばしばである。いわゆるRA因子陰性の場合には抗ガラクトースIgG欠損抗体やMMP-3(matrix metalloproteinase-3)、抗CCP抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody)などの登場により診断率が著しく向上した。とくに後者は感度のみならず、特異度も

図2. 関節リウマチの治療 --- 日米比較

	
MTX アザルフィジンEN アラバ	リマチル (A) アザルフィジン (A) リウマトレックス (MTX) (A) アラバ (A) モーバー (オークル) メタルカプターゼ リドーラ、シオゾール イムラン プレディニン、プログラフ
↓	↓
レミケード、エンブレル	レミケード、エンブレル

90%前後と優れている。

2. 画像診断

発症早期のRAは関節X線で変化を捉えられないことが多い。MRI検査では骨びらんや骨嚢胞、骨髄浮腫、滑膜炎の所見が見られ、早期RAの診断に有用と報告されている。また、高解像の超音波も早期RAの診断に有用と報告され、全国のいくつかの施設で行われている。

RAの治療について

RAは炎症と免疫の異常からなり、これらを十分に、かつすみやかに治療することが重要である。炎症に対しては非ステロイド系鎮痛薬 (NSAIDs) やステロイド薬、免疫異常に対しては疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) や免疫抑制薬が使われる。治療抵抗性の患者さんや、完全寛解をめざして生物学的製剤が使われるようになってきた。

国際的にEBM (evidence-based medicine) の観点からMTX、アザルフィジンEN、アラバが使われており、本邦ではこれらに加えリマチル (プシラミン) が推奨度Aと評価されている。リウマチ専門医は最近では他のDMARDsはほとんど使わない傾向にある。DMARD、あるいはこれらの併用療法が無効であれば、レミケードやエンブレルを検討することになる。

生物学的製剤

RAの患者の滑膜では活生化したマクロファージからTNF- α が産生され、その結果T細胞が刺激され、次にBリンパ球、破骨細胞、骨髄巨核球、肝細胞などの細胞が活生化され、多彩な臨床症状、CRPの上昇、血小板増多症など見られ進行していくことが知られている⁴⁾。レミケードやエンブレルはTNF- α 阻害薬であり、このカスケードの上流で病態を治療しようとするもので、従来からあるどのDMARDよりも優れた効果があることが1990年代後半に多数の臨床研究が報告された。

ASPIRE試験ではACR20(腫脹、圧痛関節が20%と改善)、ACR50、ACR70などの改善率はそれぞれ66%、50%、37%と良好な結果⁵⁾で、またエンブレルを対象にしたTEMPO試験でもそれぞれ85%、69%、43%で、さらにエンブレルとMTXの併用群はplacebo群に比べ、sharp scoreが改善している事が報告された⁶⁾。

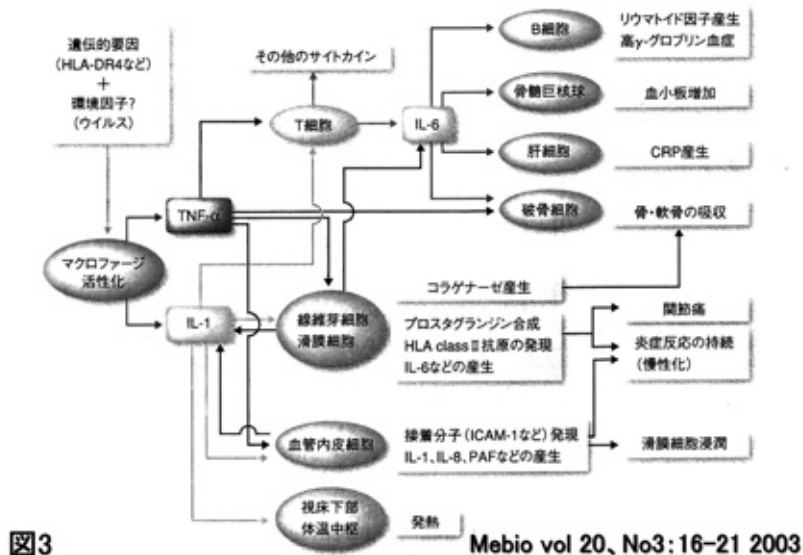


図3

Mebio vol 20, No3:16-21 2003

すなわち、骨びらんの部分が修復したことが明らかになり、注目されている (図3)。

他の薬剤

アラバは新しく開発されたDMARDの一種でMTXと同様に代謝拮抗薬に属する薬剤で、作用も副作用も似ている。この薬剤はMTXが使えない症例やMTXに不応の症例などがいい適応と思われる。発売初期に間質性肺炎の合併が問題になったが、その後間質性肺炎がある症例は使用禁忌としたところ、ほとんど新規発生は見られなくなった。

プログラフ (タクロリムス)

1995年に臓器移植に使われて生着率の向上に多大な貢献をしたが、今年4月からRAにも適応が拡大された。DMARDで寛解に至らない症例に補完的に使ったり、あるいは間質性肺炎の合併した症例には効果が期待されている。

RAの寛解基準

RAを診る臨床医にお願いしたいことはRA治療における寛解基準を目標に治療を進めてほしいことである。さもなければ患者の関節痛は良くなり、CRP、血沈は高いまま、関節破壊が進行していくことになるのである。日本リウマチ学会ではこれまで関節の腫脹1カ所、圧痛2カ所以下でCRP0.5mg/dl、血沈20mm/1hrを寛解基準としていたが、それでも十分ではないと言われてきている。最近ではX線所見で悪化していない“imaging remission”が望まれ、まったく無症状で血液検査やX線検査の進行がない“true remission”本当の寛解と言うようになってきた。かかりつけ医の先生方にはRAの寛解基準を明確に理解し、本当の寛解をめざし日常診療で治療をすすめるよう期待したい。

今後の展開

Paul Emeryらによると超早期リウマチ患者にレミケードを1年投与し、その後中止した患者さんでも寛解を維持した⁷⁾と報告し、win-

dow of opportunityの時期に強力に治療を推進することを提唱している。今後RAの治療が根本的に変わること (パラダイムシフト) が予測される“画期的な報告”であるが、多施設での多数例の検討が待たれる。

ここ数年登場した生物学的製剤や免疫抑制薬は効果もさることながら、高い治療費が問題となる。今後も新しい治療薬が登場する予定になっているが、治療効果と治療費を総合的な観点から再検討するのも今後の課題である。

おわりに

来年以降も新しい生物学製剤が登場する予定である。RAの分野の治療は今後も発展が期待され、さらに寛解率が向上していくと思われる。RAのwindow of opportunityを逃さず、早期診断、早期治療することが益々重要となり、これまで以上にリウマチ専門医と病病連携や病診連携が重要になるとと思われる。

文献

1. Wolfe, F; Mitchell, D M; Sibley, J T et al
The mortality of rheumatoid arthritis.
Arthritis Rheum Vol.37 No.4 Page.481-94 (1994 Apr)
2. リウマチ白書 2005年
3. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update.
Arthritis Rheum Vol.46 No.2 Page.328-46 (2002 Feb)
4. 天野 宏一、竹内 勤：リウマチの新しい戦略 Mebio 2003年vol.20 No3 : 16-21
5. Smolen JS et al: EULAR abstract , 2003年
6. Klareskog, Lars; van der Heijde, Desiree; de Jager, Julien P 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 Vol.363 No.9410 Page.675-81 (2004 Feb 28)
7. Quinn MA, Conaghan PG et al: Very Early Treatment With Infliximab in Addition to Methotrexate in Early , Poor-Prognosis Rheumatoid Arthritis Reduces Magnetic Resonance Imaging Evidence of Synovitis and Damage, With Sustained Benefit After Infliximab Withdrawal Arthritis Rheum vol 52,. No1: 2005,page27-35