

第50回

(中) 日本リウマチ学会総会・学術集会

Luncheon Seminar Report

ヒアルロン酸製剤によって 関節リウマチの自然経過は変えられるか？

—エビデンスに基づく研究から—

第50回 (中) 日本リウマチ学会総会・学術集会(会長:長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座[第一内科]教授 江口勝美 先生)が、2006年4月23日～26日、長崎ブリックホールほか5施設(長崎市)を会場として開催された。「リウマチ学の半世紀を鑑み、リウマチの治療を目指す—蘭学発祥の地から世界へ—」をテーマに、国内外より多数の参加者が集い、連日活発な討論が繰り広げられた。

本紙では、4月25日に行われたランチョンセミナー「ヒアルロン酸製剤によって関節リウマチの自然経過は変えられるか?—エビデンスに基づく研究から—」(中外製薬 共催)をレポートする。

RA膝関節痛へのスペニール使用にあたっては、以下の基準を全て満たす場合に限る。

1. 抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
2. 全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
3. 膝関節の症状が軽症から中等症の場合
4. 膝関節のLarsen X線分類がGrade IからGrade IIIの場合



ヒアルロン酸製剤によって 関節リウマチの自然経過は変えられるか？ —エビデンスに基づく研究から—

演者：松野 博明 先生 松野リウマチ整形外科 院長

関節リウマチ(RA)治療におけるヒアルロン酸(HA)製剤、特に高分子ヒアルロン酸製剤(Mv 190万HA[Mw 270万HA])の役割、および本剤により今後目指すべき治療の方向性につき、主に臨床データをエビデンスとして示しつつ述べる。

今後のRA治療ゴールは自然経過改善・寛解

従来、RA治療はSmythのピラミッド方式が標準的で、最初は安静・リハビリテーション・患者教育、次に非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)、さらに抗リウマチ薬(DMARDs)を用い、無効なら経口ステロイド、先進的治療と、徐々に強い治療へステップアップするものであった。しかし2002年、米国リウマチ学会(ACR)が発表した「RA管理のためのガイドライン」では、治療は早期よりDMARDsを投与し、生物学的製剤も積極的に用いるという方向に大きく変わってきた。

この理由として、従来、RAは発症後10年以上で関節破壊が進行すると予測されたが、その後、多くの臨床データから、実際は発症後4年で概ね40%近い症例に関節破壊が起こることが明らかとなったことが上げられる(図1)。また、RAの治療反応性は、罹病期間が長くなるほど低下すること(図2左)、さらに同じDMARDs治療でも、早期治療開始群に比べ治療開始遅延群では、2年後には関節破壊が約3倍進むことが報告されている(図2右)。

すなわち、従来は消炎・鎮痛・機能改善であったRAの治療ゴールが、関節破壊抑制に変わってきたわけである。そして、今後の治療ゴールは自然経過改善・寛解を目指すことであり、そのために必要なのは関節破壊阻止、寛解導入を実現できるような治療上の工夫を行うことである。

ヒアルロン酸はOAで膨大なエビデンスを有する

現在、RAに関するHAのエビデンスはまだ十分とは言えない

いが、変形性膝関節症(OA)では膨大なエビデンスがあるため、RAに対するHAの有効性を検証するに当たっては、まずOAのデータを基に検証を行い、その結果をRAにフィードバック可能と思われる。

欧州リウマチ学会(EULAR)と米国リウマチ学会(ACR)のOA治療リコメンデーションには、HA関節内注射に関する明確なコメントが記載されている。EULARでは「HAはOAの臨床症状を改善し、関節破壊を抑制する可能性がある」と述べられ、推奨度はBとされている。また、ACRでは「HAのOAに対する除痛効果はステロイドに比べ遅効性ではあるものの、持続作用は長く、その疼痛改善効果に差はない」と述べられている。

実際、Kirwanは、OAの疼痛改善に関して、ステロイドは速効性であるが効果の持続は短く、一方、HAは遅効性ながら効果は持続することを報告している¹⁾。これは、HAの関節軟骨保護作用から誘導された結果と思われる。またLeopoldらは、OAの長期経過観察(6ヵ月)より、ステロイドとHAは除痛や関節機能修復に差がないという結論を示している²⁾。つまりHAは、OAの有益な治療法の1つと言える。

さらに日本では宗圓が、OAの3年にわたる長期治療結果を報告している³⁾。自然経過に対し、NSAIDs内服、ステロイド関節内注射、HA関節内注射はいずれも除痛効果を示したが、最も効果が大きかったのはHA関節内注射であった。また、興味深いのは、3年経過時におけるX線グレードの悪化率である。自然経過に比べ、NSAIDs内服、ステロイド関節内注射ともX線グレードは悪化した。しかしHA関節内注射は、自然経過よりも関節破壊を抑制していた。このようにHA関節内注射は、OAにおいて、疼痛改善とともに関節破壊を抑制することから、試みるべき治療法の1つである。

図1 RA早期にみられる関節破壊

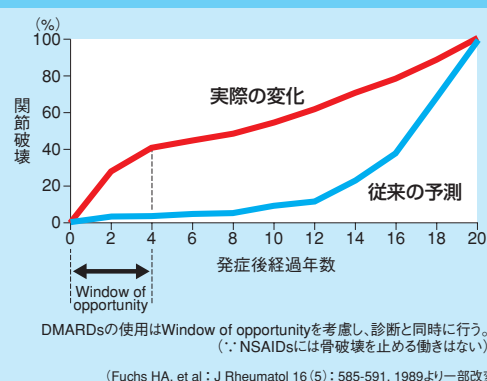
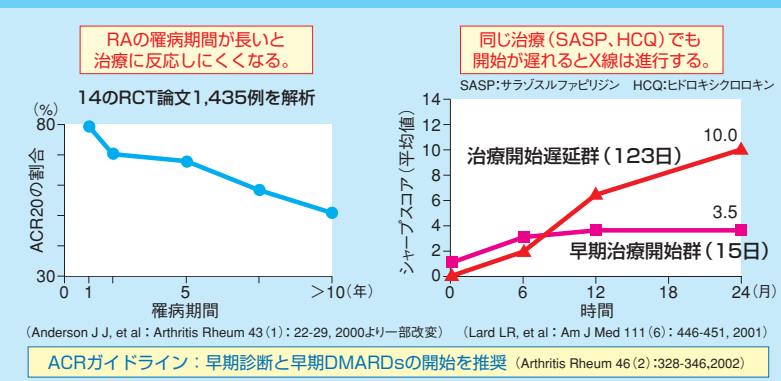


図2 罹病長期化による治療反応性の低下、および治療開始遅延による関節破壊の進行



RA治療薬として有益な高分子ヒアルロン酸

高分子HAは、多彩な作用機序でRAの関節炎を抑えることが報告されている(図3)。実際、我々は、ヒトRAの滑膜や軟骨を植え込んだSCIDマウスに高分子HAを投与すると、滑膜や軟骨の中に浸透していることを確認した(図4)。また、2004年に日本リウマチ財団が発行した『関節リウマチの診療マニュアル』中の「EBMに基づく治療ガイドライン」には、HA関節内注射(高分子HA)についても記載があり、ステロイドによるアボートシスが懸念される症例などに推奨され、推奨度はBである。

HAの臨床効果であるが、高分子HAをRA患者の膝関節に投与した場合の有効性(膝関節症状改善)をRCTで検討した我々のデータでは、約70%(13例中9例)の有効率が得られた(図5)。また、高分子HAの投与により、関節液中の蛋白質量、コンドロイチン4,6硫酸濃度は有意に低下した(図6)。蛋白質量の有意な低下は、高分子HAが炎症を抑えた結果と考察する。また、コンドロイチン4,6硫酸濃度の有意な低下は、軟骨から破壊・遊離してくるコンドロイチン4,6硫酸の低下と考える。このような働きを介して、高分子HAはRA関節に好影響を与えているものと考えられる。

以上より高分子HAは、OAと同様、基礎および臨床データから、RA治療薬として有益であることは明らかである。

ヒアルロン酸製剤は高分子・高濃度が望ましい

HAの分子量や濃度は正常関節液に比べ、OAやRAでは低下することが知られている。従って、正常関節に近づけるためには、より高分子、高濃度のHA投与が望ましいと思われる。

OAにおけるHAの分子量、濃度による有効性の違いにつき、山本らが多施設共同比較試験の結果を報告している。分子量190万HAと80万HAの効果を中等度以上改善率で見ると、最初の3回投与までは両者で有意差はないが、4回目、5回目と投与回数が増すにつれ、190万HAが有意に高い有効性を示した⁴⁾。また濃度に関しては、190万HAで濃度1%と0.6%の有効性を比較すると、中等度以上改善率は、1%HAが高かった⁵⁾。従って、OAでは高分子、高濃度のHA製剤の方が改善率は高いことになる。

一方、RAではHAの分子量による直接比較試験がないため、過去のRCT論文をまとめて比較したところ、OAと同様、80万HAに比べて190万HAで中等度以上改善率が高い結果であった⁶⁾。

また、RAに対するHA濃度の問題であるが、田中(清介)らによる多施設研究では、同じ分子量のHAでも、0.01%、0.6%、1%と濃度が高いほど有効率(症状改善度)が高い結果である(図7左)。これはOAと同様の結果である。また、RA膝関節水腫患者を関節液排水群と非排水群に分け、分子量190万HAを投与した田中(信行)らの検討では、関節炎の非再発率は排水群の方が高い結果であった(図7右)。この結果は、関節液を排水してHA濃度を保つことができれば、より高い有効性が得られることを証明している。すなわち、田中(清介)と田中(信行)のデータは、きわめて強くリンクしていると考えられる。

図3 高分子ヒアルロン酸(Mv 190万HA[Mw 270万HA])は様々な機序でRAの関節炎を抑える

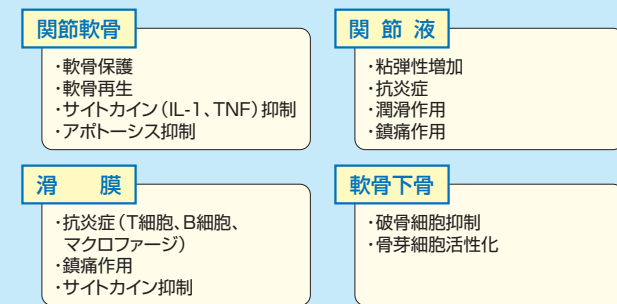
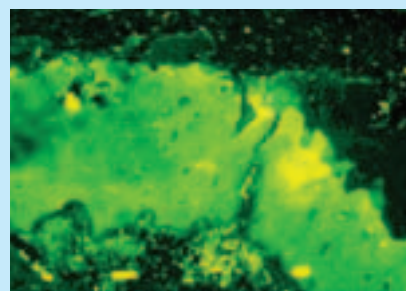


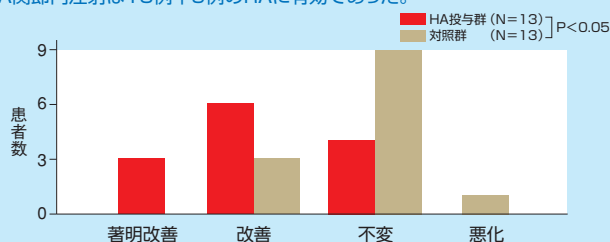
図4 SCID-HuRAgマウスに投与されたFITCラベル高分子ヒアルロン酸



(写真:松野博明先生の御提供による)

FITC:フルオレセインイソシアナート

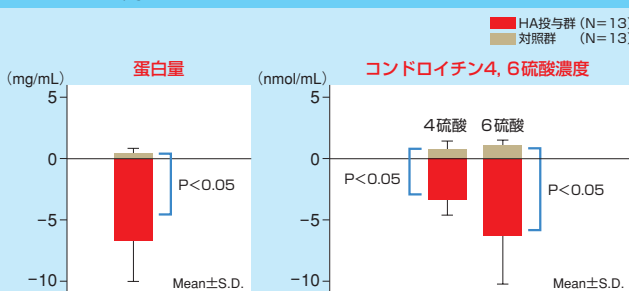
図5 高分子ヒアルロン酸のRA臨床症状(膝関節症状)に対する効果
HA関節内注射は13例中9例のRAに有効であった。



ランズバリー指数、膝X線検査、CRP、リウマチ因子を含む血液生化学的検査は、両群間で有意差はなかった。

(統計学的解析はMann-WhitneyのU検定による)
(Matsuno H, et al : Inflamm Res 48 : 154-159, 1999)

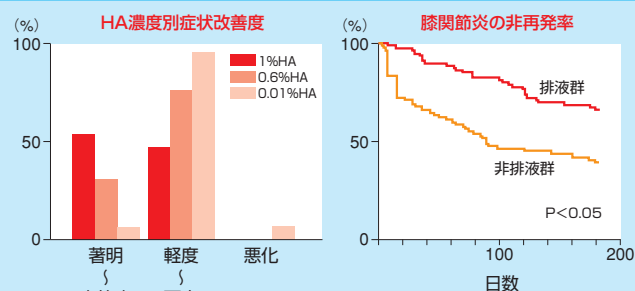
図6 高分子ヒアルロン酸による関節液中の蛋白質およびコンドロイチン4,6硫酸濃度の低下



数値はΔ値: [(HA治療後値) - (HA治療前値)] で表記

(Matsuno H, et al : Inflamm Res 48 : 154-159, 1999)

図7 RAでは高濃度のヒアルロン酸の改善率が高い



(田中清介, 他: 臨床リウマチ 12 : 179-204, 2000)

(Tanaka N, et al : Rheumatol Int 22 : 151-154, 2002)

高分子ヒアルロン酸は長期連用で一層の効果を発揮

小松原らは、RAでの高分子HAの長期投与効果を多施設研究で検討した⁷⁾。通常は週1回、計5回投与の高分子HAを、1年間(最高26回)投与し、経過観察を行った。その結果、5回投与で疼痛症状は大体落ち着くが、さらに投与を継続すると、ほぼ10回までは横這いだが、15回あるいは1年まで継続すると、さらに改善が認められた。しかも、投与終了時の継続希望者は51%と半数を上回っていた。この結果より高分子HAは、生物学的製剤のような二次無効の問題もなく、長期投与でより一層の有効性を発揮することが示された。

また、高分子HA投与前後でのX線重症度の変化は、不変92.2%、悪化6.1%、改善1.7%であった。RAは漸次進行性に関節破壊が進む疾患であるが、悪化例がほとんどないことから、高分子HAが関節軟骨破壊を抑制する可能性が示唆された。高分子HAはRA関節液中のコンドロイチン硫酸やMMP-3の濃度を低下させるが、本検討の結果は、そうした事実と符合するものである。また、副作用発現率は10.3%であるが、重篤なものはなく、その多く(5.6%)は投与部位の副作用(疼痛、関節滲出液など)であった。

ここまでのデータから、エビデンスに基づくHAのRAに対する効果をまとめると、臨床的改善効果がある、X線上の関節破壊進行を抑える可能性がある、HA製剤は高分子・高濃度が望ましい、疼痛改善効果の持続はステロイドよりも優れている、副作用が少なく長期連用可能ということになる。

さらにHAは、医療費面でも患者に優しい治療である。たとえば生物学的製剤やLCAP(白血球除去療法)などの薬剤、治療は、有効である反面、高価格という避けて通れない問題を有している。試みに各種RA治療に関して、医療費3割負担の場合の患者の年間自己負担額を算出してみると、昔からあって価格の安いいわゆる“標準DMARDs”とHAの比較でも、HAを26回(1年間)投与した場合、その額は金製剤やD-ペニシラミンに次いで安い(図8)。

現在、HA関節内注射のRAでの適応部位は膝のみであるが、宗圓は、膝以外の関節に対する高分子HAの臨床効果を検討している⁸⁾。その結果、全般的に他の関節でも、有効率は膝関節と同程度であり、しかも小関節である手指

関節では78%もの高い有効率を示し、効果発現までの平均投与回数も1.3回と非常に少なかった。このため、他関節は保険適応外(肩は肩関節周囲炎の適応あり)であるが、生物学的製剤投与後の残存関節炎に対する投与など、今後の新しい治療ツールになる可能性がある。

RA治療におけるヒアルロン酸の位置づけと効果的な使い方

高分子HAは関節軟骨の破壊抑制作用を有することから、ACRガイドラインで言えば、初期治療での活用はもとより、“DMARDs変更または追加”症例に対して局所療法として加えてよい治療法の1つと思われる。またCushは、RA治療ピラミッドが2008年には図9の赤枠内のような形になると予測しているが、実際にはステロイドや手術を必要とする場合もあり、またRAの進行抑制には従来のピラミッドの底辺部分(NSAIDs、患者教育、リハビリテーション)も必要である。そして、この底辺部分に高分子HAを含めることで、関節保護やより良いADLが獲得できるものと思われる。

エビデンスに基づく、RAにより効果的なHAの使い方としては、まず疼痛改善効果の持続性がステロイドより優れていることから、炎症変化の強い症例では最初の1回のみステロイドを混合し、その後はHA単剤で治療を続けるという方法がある。次に、HAは高濃度でより強い効果を示すため、HA投与は単剤(局麻剤などで薄めない)で行い、関節液は可能な限り前もって穿刺・排液する。また、HA製剤は高分子のものを使用する。そして、HAの投与は、症状があれば早期から開始するということである。

以上、関節は非常に重要であり、たとえRAの全身症状が改善できたとしても、関節が保護できなければ、患者のADLは大きく障害されることになる。したがって、局所療法ではあるものの、HA関節内注射も活用しつつより良いADLを確保することがRA患者にとって重要である。

■文献

- 1) Kirwan J: Knee 8: 93-101, 2001
- 2) Leopold SS, et al: J Bone Joint Surg 85-A (7): 1197-1203, 2003
- 3) 宗圓 聡: リウマチ科 27 (1): 84-89, 2002
- 4) 山本 真ほか: 薬理と治療 22 (9): 4059-4087, 1994
- 5) 山本 真ほか: 薬理と治療 21 (3): 891-907, 1993
- 6) 中園 清: リウマチ科 16 (2): 164-167, 1996
- 7) 小松原良雄ほか: 臨床リウマチ 16: 314-337, 2004
- 8) 宗圓 聡: 臨床リウマチ 16: 416-418, 2004

図8 ヒアルロン酸は長期連用しても他のRA治療に比べ廉価である—3割負担者年間自己負担額(ヒアルロン酸は26回投与)—

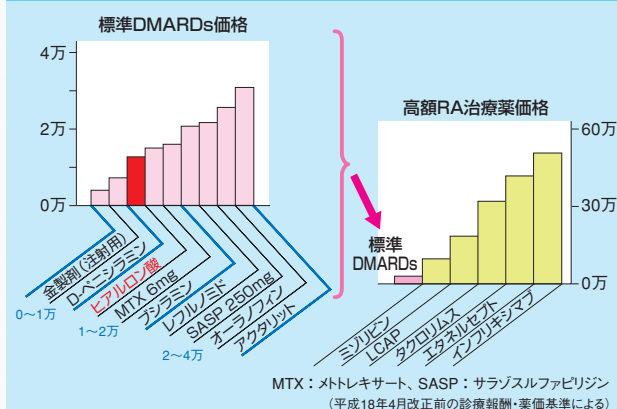


図9 RA治療の2008 ピラミッド

