

# 第21回 日本臨床整形外科学会学術集会 教育研修講演・ランチョンセミナー 1

座長 那須整形外科医院 院長

演者 松野リウマチ整形外科 院長

那須 耀夫 先生

松野 博明 先生

## 関節リウマチに対する 最新外来治療の実践と問題点

フェニックス・プラザ(福井市) 2008年7月20日(日)

第21回日本臨床整形外科学会学術集会(会長:吉村整形・形成外科医院 院長 吉村光生先生)が2008年7月20日~21日、福井市のフェニックス・プラザにて開催された。本誌では20日に行われたランチョンセミナー1「関節リウマチに対する最新外来治療の実践と問題点」(中外製薬共催)をレポートする。本セミナーでは最新の関節リウマチの治療法とそれらを使用する際の問題点と対策などが紹介された。



- PA 健康指標へのスクリーニングを導入にあたっては、以下の基準を全て満たす場合に採用。  
1. 梗りリウマチ薬等による全身の筋肉・シントロールができるうが關節弛緩のある場合  
2. 全身の炎症がCRP値として10mg/dl以下の場合は  
3. 骶関節の症状が軽度から中等度の場合  
4. 骶関節のLarsen X線分類がGrade IからGrade IIIの場合

当パンフレットに記載されている薬剤の使用にあたっては、各製品の添付文書をご確認ください。



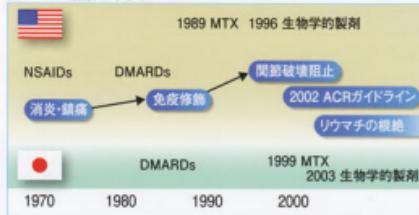
# 関節リウマチに対する最新外来治療の実践と問題点

松野 博明 先生 松野リウマチ整形外科 院長

## DMARDsによる早期治療

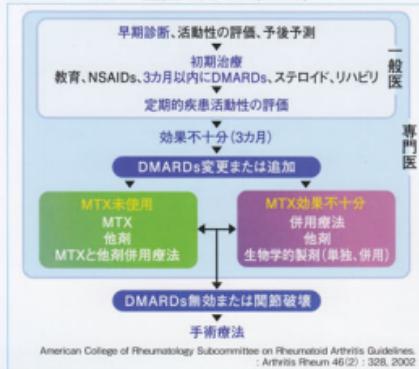
関節リウマチ(RA)の治療はほぼ10年おきに進歩してきたと言つてよい(図1)。1970年代はNSAIDsによる消炎・鎮痛治療が中心であったが、80年代にはDisease Modifying Antirheumatic Drugs(DMARDs)により免疫異常の修飾が可能になり、2000年に入ると免疫細胞をターゲットにして関節破壊を阻止する生物学的製剤が注目されるようになった。

図1 RA治療のながれ



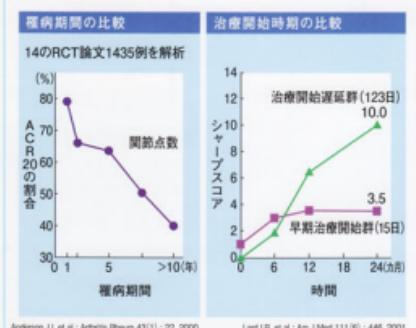
現在、RA治療において重視されているDMARDsはどのタイミングで使用を開始すべきか。2002年のアメリカリウマチ学会(ACR)によるガイドラインでは、早期に診断し、3ヶ月以内に使用を開始することが推奨されている(図2)<sup>1)</sup>。そして3ヶ月間続けても効果が不十分な場合には、メトトレキサート(MTX)が未使用であればこれに変更し、それでも効果不十分の場合は併用療法や他剤への変更、生物学的製剤の使用を行う。さらに無効の場合は手術の実施となる。

図2 ACRによるRA治療ガイドライン(2002)



RAと診断されてから、DMARDsまたは抗TNF製剤の使用を開始するまでの期間をアメリカで調査したところ、DMARDsは診断と同時に、抗TNF製剤は平均6ヶ月から使用が開始されていることがわかった<sup>2)</sup>。DMARDsについては14の無作為試験の論文を解析したところ、RAの罹病期間が長いほど治療に反応しにくいことが示され(図3左)<sup>3)</sup>、さらに同じ治療でも開始が遅れるとX線所見が進行することも報告されており(図3右)<sup>4)</sup>、早期開始の重要性が指摘されている。

図3 DMARDs使用開始時期と治療効果の相関



DMARDsの早期治療を開始するためには、RAの診断を早期かつ適切に行わなければならない。表1に示す検査を実施することになるが、最近保険適応となったCCP抗体は、RA陽性率が70%~85%で、他疾患の陽性率が8%以下と他の検査に比べて著しく低いため、他疾患との鑑別に非常に有効である。さらに早期から70%の陽性率であり、未診断の陽性者の93%が3年後にRAに進行していることから、早期診断や予後判定にも適している。

## MTXとタクロリムスの効果

DMARDsの中でもMTXは効果が高いとされている。カリフォルニアにおけるRAのTKA(人工関節置換術)症例数を調査したWardの報告では、97年以降TKA症例数が減少しており、これはMTXの普及によると推察している(図4)<sup>5)</sup>。

MTXの作用機序は、DNA合成に必要な葉酸代謝を抑えることによるリンパ球増殖・タンパク合成の抑制、および滑膜細胞のアポトーシスの誘導である。関節破壊の抑制作用があり、効果も高く、耐容に優れているが、副作用の葉酸欠乏症には注意

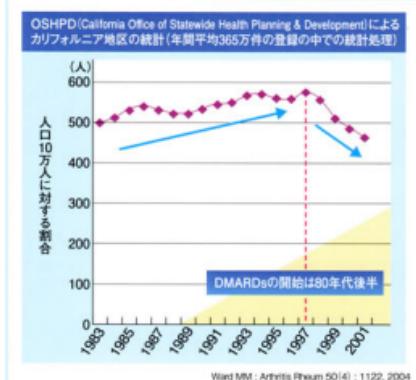
表1 RA診断の検査

- IgG-RF (20~25) : 血管炎や予後と相関。
- CARF (85~90) : 賽性率高く診断例に適する。早期でも陽性 (70)。活動性とは一部相関するが関節破壊との相関は薄い。
- MMP-3 (75~85) : 活動性や関節破壊と相関。治療効果判定に適する。CRP値との差離は感染症との鑑別に有用。早期診断にも適する (75)。全身性エリテマトーデス・乾癐性関節炎・リウマチ性多発筋痛症・RS3PEで陽性となるがOA・線維筋痛症・強直性脊椎症・風湿では陰性。
- CCP抗体 (70~85) : RA以外の陽性率が著しく低く (<), 診断例に適する。早期でも陽性 (70)。陽性者UAの93%が3年後RAに進行。強陽性者の関節破壊進行は速い。鑑別・予後判定・早期診断に適する。

CCP抗体はRFで確診が得られない疑診例で原則1回算定可能。ただし陰性例では3ヵ月後にコメント入れて算定可。MMP-3以外はRA関連因子となり同時に算定不可。

( )内はRA陽性率 (%)

図4 カリフォルニアにおけるRAのTKA症例数の推移



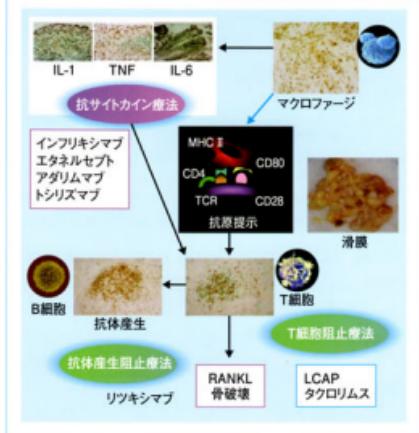
が必要である。これはMTXの葉酸代謝抑制作用により発現することから、MTXの減量以外に、拮抗薬である葉酸やホリナートカルシウムの投与で軽減させることができる。葉酸を摂取してもMTXの有効性には影響しないという報告もあり<sup>6,7)</sup>、ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)のガイドラインではMTXと葉酸の併用が推奨されている。このほかMTXを使用する上では、脱水などによる血液濃縮で副作用が発現することのないように飲水指導をすること、感染などを意識した観察を行うことも重要である。

MTX無効例については、タクロリムスが有効である場合がある。作用機序はT細胞の分化阻止およびサイトカインの産生抑制であり、MTXで見られる間質性肺炎などの副作用は少ない。ただし、高血糖や高血圧の副作用があり、またグレープフルーツやCa拮抗降圧薬などとの相互作用には注意を要する。

## 抗サイトカイン療法におけるMTX併用と注意点

RAの病態にはマクロファージから放出されるTNFやIL-1、IL-6などのサイトカインが関与しており、これらをターゲットにした、生物学的製剤による抗サイトカイン療法が今後のRA治療の主体になってくると考えられる(図5)。インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トリシリズマブといった生物学的製剤はサイトカインとレセプターの結合を阻害してシグナル伝達を抑制する作用がある。

図5 各RA治療法の作用機序



抗サイトカイン療法にはキメラ型・ヒト型・完全ヒト型・ヒト融合タンパク製剤などがあるため、製剤によってはMTXを併用して、マウス抗体に対する拒絶反応を抑える必要がある。抗サイトカイン療法に関してはこれまで多くのスタディが実施されており、MTXの併用については拒絶反応を抑制するだけでなく、炎症抑制はもとより骨破壊の抑制も期待できると示唆されている<sup>8-11)</sup>。

生物学的製剤の使用においては、結核など感染症の重篤な副作用に注意すべきである。RA患者は、原疾患やRA治療が原因で検査値が変動している可能性があるので、感染との鑑別が重要となる。鑑別方法として有効な検査項目の一つにMMP-3が挙げられる。CRPが肝臓で産生されるに対し、MMP-3は炎症滑膜で産生されるため、CRPが高値にもかかわらずMMP-3が変わらない場合は感染の可能性が高いと言える。

## ヒアルロン酸関節内投与のRAに対する効果

近年、サプリメントの市場規模が拡大している中で話題になっているのが経口ヒアルロン酸である。ヒアルロン酸の効果については経口投与と関節内投与では大きく異なっている<sup>12,13)</sup>。

図6 経口ヒアルロン酸投与後の関節内濃度変化(ウサギ)

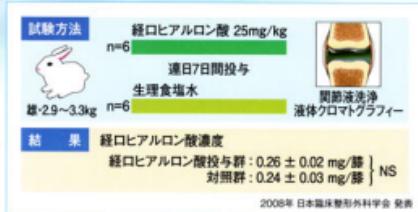
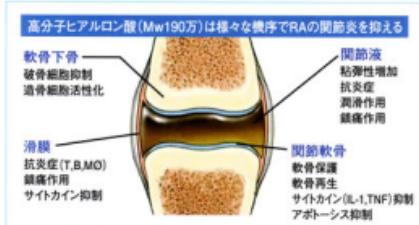


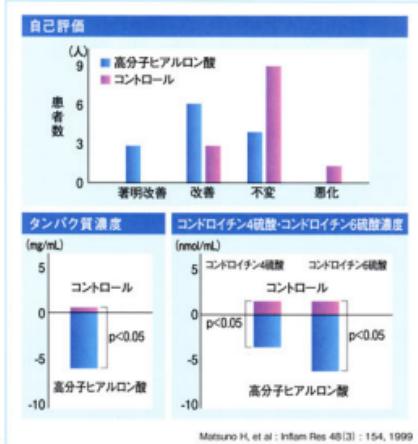
図7 高分子ヒアルロン酸関節内投与の作用



ウサギにヒアルロン酸を7日間経口投与したところ、対照群と比較して関節液のヒアルロン酸濃度に変化は認められなかつた。従って、経口ヒアルロン酸については効果はあまり期待できないと思われる(図6)。また、経口ヒアルロン酸の効果に疑問が残ることは臨床試験でも示されている<sup>14)</sup>。

一方、高分子ヒアルロン酸の関節内投与は、図7に示すように軟骨下骨の生成作用や滑膜の炎症抑制、関節液の粘弾性・炎症抑制、関節軟骨の保護作用など多くの作用によってRAの関節炎に効果を示すと言われている。

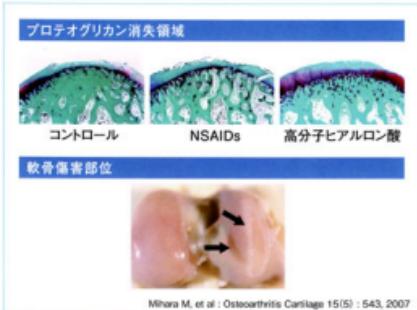
図8 高分子ヒアルロン酸関節内投与のRAに対する効果



平均分子量約190万ヒアルロン酸(スペニール)の関節内投与の効果を生化学的に調べた臨床試験を紹介する<sup>12)</sup>。RA患者13例に平均分子量約190万ヒアルロン酸を週1回5週間関節内投与した結果、コントロール群と比較してRAの自己評価を改善し、さらに炎症や軟骨破壊により上昇するタンパク質・コントロイチン硫酸濃度を低下させた(図8)。

また、ヒアルロン酸の効果を肉眼的・病理組織学的に評価した試験では、ウサギ変形性膝関節症(膝OA)モデルにヒアルロン酸を3日に1回関節内投与(0.1mL/kg)またはロキソプロフェンを1日1回経口投与(4mg/kg)したところ、疼痛は両群で抑制されたが、肉眼的な軟骨損傷およびプロテオグリカンの消失(関節軟骨の傷害)はヒアルロン酸群のみで抑制された(図9)<sup>13)</sup>。

図9 高分子ヒアルロン酸関節内投与の膝OAに対する効果(膝OAウサギ)



生物学的製剤の効果について多くの報告がされている中、荷重関節である膝に関しては無効例が少くない。このような症例に対して、RAに対する有効性が認められている高分子ヒアルロン酸の関節内投与を併用しながら治療に臨むことは有用な方法であると考えられる。

以上のように、RA治療は新しい薬剤の開発が進み、多くのスタイルも報告され、より有効に行うことができるようになってきた。今後はRAの根絶に向かって進んでいくと期待される。

#### 参考文献

- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. : Arthritis Rheum 46(2) : 328, 2002
- Cush JJ : Arthritis Rheum SUPPLEMENT : 2004
- Anderson JJ, et al : Arthritis Rheum 43(1) : 22, 2000
- Lard LR, et al : Am J Med 111(6) : 446, 2001
- Ward MM : Arthritis Rheum 50(4) : 1122, 2004
- Khanna D : Arthritis Rheum 52(10) : 3030, 2005
- van Ede AE : Arthritis Rheum 44(7) : 1515, 2001
- Breedveld FC, et al : Arthritis Rheum 54(1) : 26, 2006
- Van der Heijde D, et al : Arthritis Rheum 54(4) : 1063, 2006
- Kremer JM, et al : Arthritis Rheum SUPPLEMENT : 2008
- Matsuno H, et al : J Rheumatol 34(12) : 2326, 2007
- Matsuno H, et al : Inflamm Res 48(3) : 154, 1999
- Mihara M, et al : Osteoarthritis Cartilage 15(5) : 543, 2007
- Calman DS, et al : Nutr J 21 : 7, 2008