



リウマチを
もっと知ろう

抗リウマチ剤の併用療法

DMARD（免疫調整剤）3剤の併用療法について

富山 松野リウマチ整形外科

松野 博明

はじめに

関節リウマチ（以下、リウマチ）は未だ原因が分かっていない難病のひとつで、これまで十分な治療法の確立されていない疾患のひとつとされてきました。しかし、近年の医学の進歩は著しく、生物学的製剤の登場により症例によっては寛解状態にまで導くことができるようになってきました。リウマチは何らかの原因で関節滑膜に免疫異常を基盤とする慢性的な炎症が起こり、関節の軟骨や骨が侵され、関節が変形して日常生活に支障をきたす疾患です¹⁾（図1）。生物学的製剤は、この

関節滑膜に存在する免疫異常を是正し、関節の変形や破壊さえも抑えこんでしまう優れた効果を有しています。しかし、生物学的製剤による治療も長期の使用経験を積むにつれ、いくつかの問題点が指摘されるようになってきています。ここではリウマチ治療の歴史的変遷に加えて、近年あらためて注目されたDMARD 3剤の併用療法（JaSTAR試験）を含めたリウマチ治療の海外とわが国の話題についてふれてみたいと思います。

抗リウマチ剤開発の歴史

リウマチ薬開発の歴史は大きく3つに分けられることができます（表1）。第1は1980年代までのNSAID（非ステロイド性消炎剤）、ステロイドを中心とする消炎鎮痛を目的とした治療、第2は1990年代のメトトレキサート（MTX）などのDMARDに代表されるリウマチの基盤となる免疫異常を修復しようとす

図1 関節リウマチの関節病変（越智隆弘先生患者説明パンフレットより抜粋）

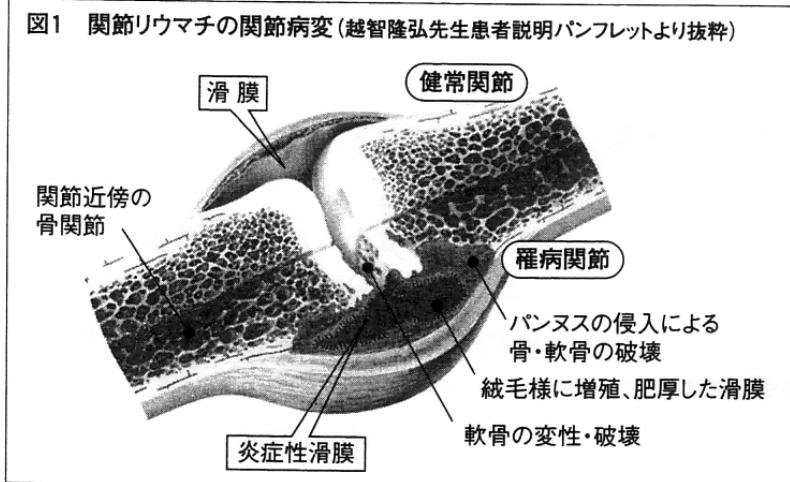


表1 抗リウマチ薬開発の歴史

	～1990年	1990～2000	2000年～
治療のゴール	消炎・鎮痛	免疫異常の修復	寛解
使用される薬剤	NSAID ステロイド	DMARD	
代表的な薬品名	(NSAID) ボルタレン ロキソニン アスピリン ほか (ステロイド) プレドニン	MTX アザルフィジン リマチル リドーラ	レミケード エンブレル アクテムラ ヒュミラ オレンシア アラバ プログラフ

る治療、第3は2000年代以降の生物学的製剤を中心とするリウマチの本質に近い部分を治療して関節の破壊や変形までも治療しようとするものです。

1949年、Henchらにより開発されたステロイドはリウマチに使用され著効を示し、特効薬としてもてはやされました。この業績によりHenchは1950年ノーベル医学生理学賞を受賞しましたが、後に、多くのステロイドの副作用が明らかになり1965年に自ら命を絶ってしまいました。

1935年に抗菌剤として合成開発された金製剤（シオゾール）は、1929年にはじめてリウマチに使われ効果が認められました。これ以後、リウマチ薬の切り札として広く世界的に使われましたが、頻回の使用により徐々に効果が減弱することや各臓器に金が蓄積するなどの副作用も明らかになり少しづつその使用は避けられ、新しい薬剤が求められるようになってきました。

その後、1970年代に欧州ではサラゾスルファピリジン腸溶剤（SASP）がDMARDとして承認され、1940年には白血病治療薬として開発されたMTXが米国で1989年、日本で1999年にリウマチ治療に対して承認されました。

た。MTXやSASPは現在でもリウマチの中心的治療薬剤として広く使われています。国内では1987年にブシラミン（Buc／商品名：リマチル）が開発され、リウマトイド因子低下作用のあるDMARDとして幅広い支持を得るようになりました。

生物学的製剤の登場

1990年代になり、リウマチ治療の基本的薬剤として広く世界的に認知されてきたDMARDですが、リウマチの関節破壊や変形を止めるといった作用については不十分でした。そこで登場したのが1998年に米国で承認されたエンブレルです。その後、レミケード、アナキンラ（IL 1阻害薬、日本未承認）、リツキサン（CD20抗体、日本未承認）、ヒュミラ、オレンシア、アクテムラ、シンポニ（日本未承認）といった薬剤が続々と世界各国でリウマチ治療薬として認可されています（表2）。これらの薬剤は従来のDMARDが無効であった症例にも有効であるばかりでなく、リウマチの関節破壊をも押さえこむ働きがあることから、現在世界的に大きな注目を集めています。

表2 生物学的製剤の比較

	レミケード	エンプレル	ヒュミラ	アクテムラ	オレンシア	シムジア (国内未承認)	シンボニ (国内未承認)
構造	キメラ型抗体	ヒト型レセプター 融合タンパク	ヒト化モノクローナル抗体	ヒト化モノクローナル抗体	CTLA4-IgG 融合蛋白	抗TNF α 抗体	完全ヒト型 抗TNF α 抗体
国内販売	2003年7月	2005年3月	2008年6月	2008年6月	2010年9月	—	—
用法	点滴静注	皮下注射 (自己注射可能)	皮下注射	点滴静注	点滴静注	皮下注射	皮下注射
投与間隔	0・2・6週、以後 8週間隔	週1～2回	2週1回	4週ごと	0・2週、以後 4週間隔	4週ごと	4週ごと

生物学的製剤の光と影

しかし、生物学的製剤もリウマチに対して万能薬というわけではありません。わが国で最初の生物学的製剤であるレミケードが使われはじめてから今年で6年になりますが、長期使用経験の中でいくつかの問題点も明らかにされてきました。そのひとつが効果減弱です。使用期間が長期に及ぶと初期のころの薬剤の切れ味が減弱し、ときには効果がみられなくなる例も明らかになってきました。また、使用直後から問題としてきた感染症などの副作用の出現についても未だ解決されているとはいえません。さらに、わが国の問題として取りあげなければならないのが価格の問題です^{2,3)}。生物学的製剤が多く使われている諸外国の多くは医療保険制度の充実により病院窓口の自己負担額がほとんどないのに対し、先進国の中で数少ない3割自己負担が必要なわが国では生物学的製剤治療のために年間約40万から50万円が必要です。このためリウマチの症状が悪いにもかかわらず金銭面で都合がつかず生物学的製剤による治療を断念しなくてはならないリウマチ患者さんが現在でも数多く存在していると考えられます。

DMARD同士の併用療法

これらのことを見据えて比較的廉価で治療が可能なDMARD同士の併用療法がクローズアップされています。この考え方は特にがん治療においては以前から臨床に応用されガイドライン化されていますが、リウマチの領域では十分なエビデンスを未だ作っていませんでした。海外ではすでに約30年近く前からアメリカ・ウイスコンシン大のMcCartyらが「カクテル療法」、同じ米国カリフォルニア大Paulusらも「コンビネーション療法」としてDMARD同士の併用療法を提唱していました。しかし、その後の多くの研究ではDMARD 2剤の併用療法は効果に差がない、あるいは副作用のみ増えるとの意見が多くリウマチにおけるDMARD併用療法は否定的なものでした。

2004年、越智先生を中心にわが国におけるリウマチ治療のガイドラインがまとめられ『リウマチ診療マニュアル（改訂版）－診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン』として世界の論文を集約した本が発刊されました⁴⁾（著者も作成者として参加）。その本の内容からするとDMARDの2剤併用療法

図2 関節リウマチの罹病期間6～24か月で中等度～高度活動性を有する症例に対する治療；予後不良因子の有無により治療薬を選択し、治療効果不十分な場合は生物学的製剤の導入も考慮すべきとしている(ACR recommendationより)



※：予後不良因子の有無にかかわらず中等度疾患活動性の症例、および予後不良因子がない高疾患活動性の症例にのみ適用
 ※※：疾患活動性が高く、予後不良因子がある症例にのみ適用

→：MTX単独治療の6か月以上で高度活動性で予後不良因子がない場合、中等度活動性で予後不良因子がある場合は抗TNF製剤を考慮

→：MTX+DMARD治療の6か月以上で予後不良因子があれば抗TNF製剤、オレンシア、リツキサン(日本未発売)を考慮

は単剤投与と比較して効果面においてまったく差がないか、または、副作用のみが増えるなどの少なくとも治療として推奨できるものではないとの結論が出ています。

海外でのDMARD 3剤の併用療法

しかし、2008年に公表されたリウマチの治療のあり方を示すアメリカリウマチ学会(ACR)の推奨(recommendation)によればリウマチの活動性が高く予後不良因子があるような症例においては治療法のひとつとしてMTX、SASP、ハイドロキシクロロキン(HCQ)3剤の併用療法を推奨しています⁵⁾(図2)。

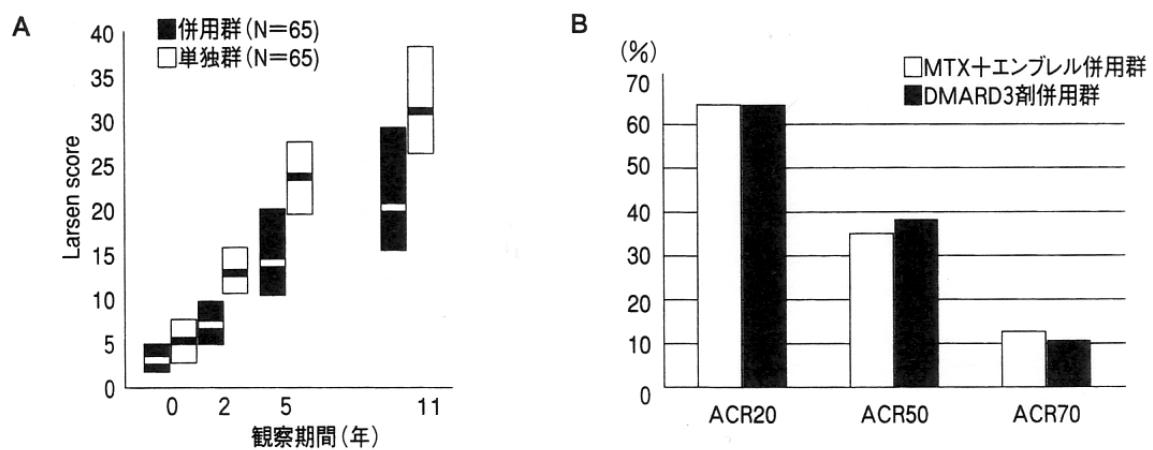
また、フィンランドで行なわれたMTX、SASP、HCQ 3剤の11年経過例の成績が2010年Tantalaikoらにより報告されました(FIN-RACo試験)、それによるとこの3剤の長期成績は単剤治療に比べ関節破壊が減少し

ていたことを示しています⁶⁾(図3A)。さらに、2009年のACRにおいてUCLA、アラバマ大、ピッツバーグ大などアメリカ国内の多施設共同試験においてもMTX、SASP、HCQ 3剤併用療法は生物学的製剤と同等の成績を残しています⁷⁾(TEAR試験：図3B)。

日本でのDMARD 3剤の併用療法

一方、わが国ではBucとMTXの2剤併用療法の成績が市川先生らにより厚労省の研究事業として行なわれました⁸⁾。その結果、BucとMTX併用療法は各薬剤単独療法と比較して治療効果に優れ(図4)、副作用頻度に差がないことが示されています。また、安倍先生らもDMARD 3剤の併用療法は各薬剤単独と比較して優れた治療効果があることを動物実験で示されています⁹⁾。海外においてはMTX、SASP、HCQがDMARD 3剤の併用療法の主流であると考えられますか¹⁰⁾、わが国において

図3 海外におけるDMARD3剤(MTX、SASP、HCQ)併用療法の成績

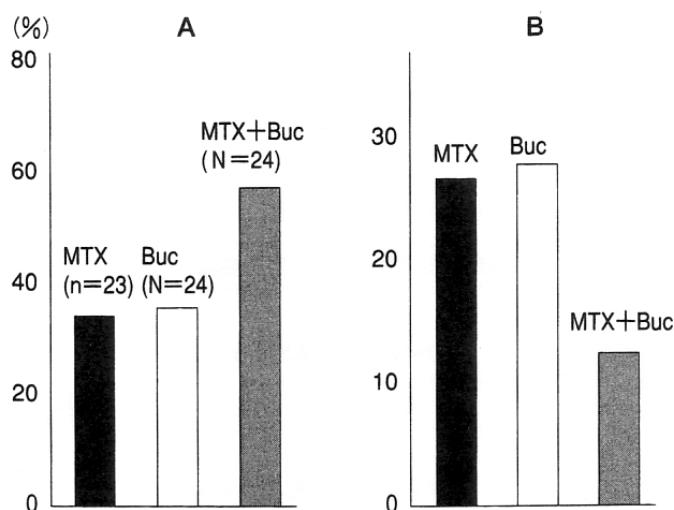


FIN-RACo試験では治療開始11年目において3剤併用療法で関節破壊の程度(Larsen score)が抑えられていることが示された(A)、米国の臨床試験(TEAR試験)において3剤併用療法は6か月と短期ではあるがエンブレルと同等の効果を示した(B)。

てHCQは、いったん発症すると治療することができないクロロキン網膜症の原因となることがあるため、リウマチ治療薬として保険承認されていません。そのため、日本においては実施可能な併用療法としてMTX、SASP、BucがDMARD 3剤の治療が適切と考えられ、この効果を全国でリウマチ患者さんを数多く

治療しておられる実地医の先生を中心に多施設共同研究として行なうこととしました。この3剤を選択した理由は3剤がいずれもその治療面から越智先生が示されたわが国のリウマチ治療ガイドラインの中で「行なうよう強く推薦される」推奨度“A”に指定されている薬剤であるからです(表3)。

図4 DMARD単独療法と併用療法の比較



MTXとBucの併用療法は臨床症状の改善(ACR50)においても(A)、レントゲンの骨破壊進行度抑制(Sharp score)においても(B)単剤治療より優れていた(市川先生の論文を一部改変)。

JaSTAR試験

日本のリウマチ専門医は早期リウマチ患者であれば強力なDMARDでも生物学的製剤でもリウマチ症状の改善において同等の有効性を有していることや、骨破壊に関しても生物学的製剤に比較して効果は劣るもの十分に炎症を抑えれば進行を抑制することを知っています。これらのこと前提にしてMTX、SASP、BucがDMARD 3剤併用治療による有効性と安全性に関する試験

表3 DMARDの推奨度

薬剤	市販名	抗リウマチ作用	推奨度
メトレキサート	リウマトレックス／メトレート	強	A
サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN	中	A
ブシラミン	リマチル	中	A
タクロリムス	プログラフ	高	A (作成時市販されておらず著者の判断)
金チオマレート	シオゾール	中	B
オーラノフィン	リドーラ	弱	B
ロメンザリット	カルフェニール	弱	B
アクタリット	オークル／モーバ	弱	B
ミゾリビン	ブレディニン	弱	B

(厚労省リウマチ研究班；診断と診療ガイドラインを一部改変)

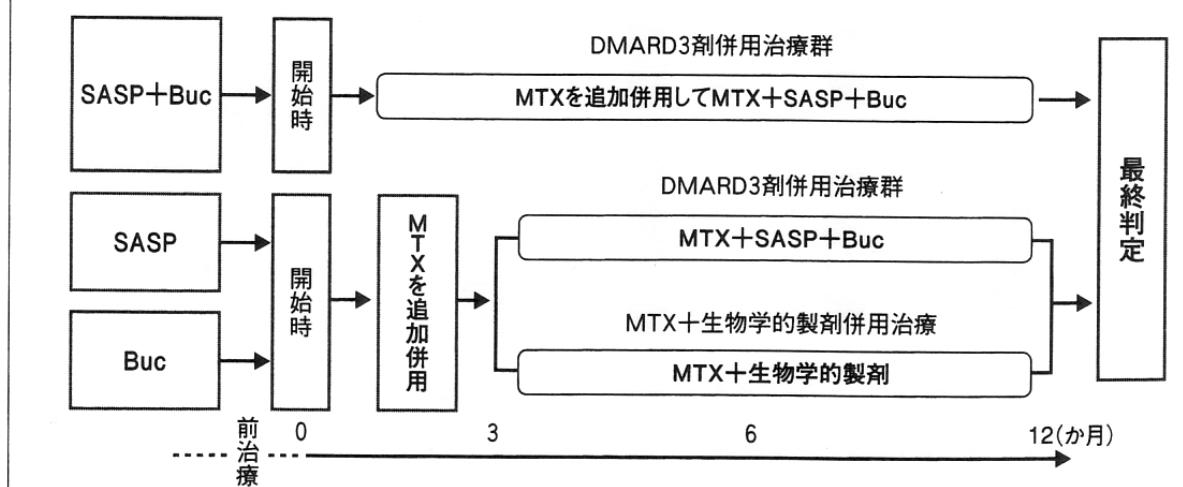
(JaSTAR試験) をすることにしました。

方法は図に示しますように追加併用方式で、SASPかBucのどちらかの薬剤を単独投与している場合か、SASPとBucを併用している罹病期間3年未満のリウマチ患者さんを対象として行なうことにしています。そして、患者さんには今の治療にMTXを追加併用していただき3か月間治療しても疾患活動性の指標であるDAS28がまだ3.2以上

あるような場合には、治療の不利益とならないようその後の治療は「3剤併用の継続」か「TNF阻害療法の開始」かいずれかを選択していただくことにしました(図5)。

本臨床研究は松原メイフラワー病院の倫理委員会でヘルシンキ宣言に則り、実験計画書および倫理性について一括審議した後、2010年の7月から開始しています。本試験に参加しているリウマチ専門の施設は現在

図5 JaSTAR試験のプロトコール



27施設です。

施設名はインターネットで「JaSTAR試験」を検索して、「臨床試験登録」ページの「試験実施施設」欄で見ることができます。

まとめ

リウマチの薬物療法は現在大きく変わっています。MTXやわが国独自のブシラミンやタクロリムスなど強力なDMARDを有しています。生物学的製剤は関節破壊抑制を含めて症状の寛解に対して信頼が高いのですが、価格が高いことや副作用を勘案するとすべてのリウマチ患者に投与することができません。それに代わるものとして併用療法の有効性を証明することにより多くのリウマチ患者さんの治療の選択肢を増やし、経済的にも価値のある治療方法が確立されるのではないかと考えています。

(まつの ひろあき)

◎参考論文

- 1) 松野博明ほか『リウマチガイド』大阪・参天製薬、2009年。
- 2) 松野博明「生物学的製剤治療における診療報酬」「臨床リウマチ」21号、2009年、416-23頁。
- 3) Matsuno H. Etanercept response in patients with rheumatoid arthritis affect secondary loss of efficacy of infliximab. Mod Rheumatol 16, 2010 (Epub ahead of print)

4) 厚生労働省研究班編『関節リウマチの診療マニュアル（改訂版） 診断のマニュアルと診療ガイドライン』東京、日本リウマチ財団、2004年。

5) Saag KG et al. American College of Rheumatology 2008: Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59:pp.762-84.

6) Rantalaaho V et al. Early combination disease-modifying antirheumatic drug therapy and tight disease control improve long-term radiologic outcome in patients with early rheumatoid arthritis: the 11-year results of the Finnish Rheumatoid Arthritis Combination Therapy trial. Arthritis Res Ther 2010;12:R122

7) Larry W et al. TEAR:Treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing triple DMARD vs MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. Arthritis Rheum 2009;60:1895(Sup10)

8) Ichikawa Y et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and Bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. Mod Rheumatol 2005;15: pp.323-8

9) Abe C et al. Combination therapy on murine arthritis-salazosulfapyridine, Bucillamine, and methotrexate. Int J Immunotherapy 1995;11:pp.129-32

10) O'Dell JR et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or combination of three medications. Result of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002;46:pp.1164-70

難病・慢性疾患フォーラム ーすべての患者・障害者・高齢者が安心して暮らせる社会をー

開催日：2010年11月28日（日）11：00～16：00
会 場：国立オリンピック記念青少年総合センター・
国際会議室（東京・代々木）
主 催：「難病・慢性疾患フォーラム」実行委員会
・記念公演「新たな難病対策への展望」金澤一郎
(日本学術会議会長、厚生科学審議会疾病
対策部会難病対策委員会委員長)

・患者・家族の訴え
(小児難病、希少難病、難治性、長期慢性、地域から)
・シンポジウム
(各党の難病対策と社会保障政策を聞く)
参加費 1,000円 昼食券 540円（当日590円）
*申し込みが必要です。電話：03-5940-0182で
申込用紙を請求してください。