

私とリウマチ
～対症療法から寛解治療へ変遷する歴史の中で～

松野博明

臨床リウマチ（日本臨床リウマチ学会雑誌）別刷

平成26年6月発行

Vol. 26/No. 2

誌 説

私とリウマチ
～対症療法から寛解治療へ変遷する歴史の中で～

松野リウマチ整形外科
東京医科大学医学総合研究所
松野博明

はじめに

医学生が将来の進路を決める時、臨床実習(俗にいうポリクリ・近年ではクリニカル・クラークシップからクリクラやCCSと呼ぶことも多い)は多大な影響を及ぼす。私も学生時代ポリクリを経験してからに自身の将来を決めることにしていた。この年になっても、時の指導教官の先生方には深く感謝しているが、特に熱心に勧誘頂いた先生方は何故か皆さん内科の先生であった。たしかに最先端医療に携わる機会の多い内科は学問的に興味深かったが、メス一本で患者の苦痛を和らげる外科系のダイナミックさと手術室での何ともいえぬ緊張感は当時医学生の自分には憧憬となった。そこで将来の進路は外科系と決めたわけであるが、診療科によっては折角手術が成功しても術後に合併症や術中取りきれなかった転移巣のため不幸な転機となったり、半身麻痺が残ったりする症例を担当することもあった。その点、術後に腰痛や麻痺が消失したり、歩行が可能となったりすることで主治医に感謝して元気に退院していく患者の多い整形外科は当時の自分にとって医者冥利につきる診療科であり将来の進路と決めた。ただし当時対症療法しかなく、多関節の手術が必要となることもある不治の病であった関節リウマチ(RA)と骨腫瘍は整形外科対象疾患の中でも専門分野として干与したくない疾患であった¹⁾。

リウマチ学の進歩と専門領域の変更¹⁾²⁾

私が医学生だった1970年代から1980年代中旬までRAの治療は、関節の痛みや腫れを取るた

めのNSAID(非ステロイド性消炎鎮痛薬)とステロイドが薬物療法の主流であり、関節破壊が進行すれば滑膜切除術・関節形成術(骨切り術)・関節固定術・人工関節(当時は膝・股関節が主流で他の関節については研究段階で成績も不安定であった)等の手術が多数回にわたり行われ、不治の病と呼ぶに相応しい疾患であった。しかし、その後RAの関節局所で起こっている免疫異常が証明され海外ではHollanderやZvaiflerらが、国内では京極先生らの研究によりリンパ球サブセット(CD4, CD8, CD20等)の局在とこれによるRA進展機構の解明がなされた。臨床的には西岡先生・後藤先生らにより末梢血でも同様の免疫異常変化が立証された。

さらにRAの病態解明に拍車を駆けたのは1984年に同定されたIL-1(インターロイキン-1)や同年にクローニングされたTNF(腫瘍壊死因子)であり、1986年にはIL-6もクローニングされた。医学生時代に教わることもなかったこれらサイトカインやリンパ球サブセットの登場は、将来的なRAの根治療法の可能性を示したものであり、私のRA研究への好奇心を奮い立たせるに十分なものであった。幸いなことに当時在籍していた富山医科薬科大学(現富山大学)の辻陽雄教授は基礎医学に大変理解のある先生で、当時数千万円もした自動細胞分析装置FACScanを私の研究のために医局で購入して下さった。この寛大鷹揚な恩師の気持ちに応えるべく私なりに懸命にRAの病態解明や治療について免疫学を中心に奮励した。

RAの研究を始めた頃は、ヒトRA患者のサ

ンプルとマウス動物モデルであるコラーゲン関節炎の二本立てで実験を行った。その研究を行っている過程で今や DMARD (疾患修飾性抗リウマチ薬) の基本薬であるメトトレキサート (MTX) が1989年に海外で、1999年には国内で RA の治療薬として承認された。確かに MTX は既存の DMARD と比較して強力なものであり、関節破壊抑制効果も有していたが、それでも高活動性 RA を寛解させるには不十分なものであった。1900年代になってから炎症性サイトカインが RA の病態形成免疫異常として世界的に注目され、これらを抑制する抗体療法が研究された。しかし、開発初期に作られた抗体製剤はマウス由来のものであり、ヒトに投与した場合、マウスによるヒトとの相違タンパクのため副作用が生じたことから、いずれも臨床治験の段階で脱落してしまった。そこで、ヒトにも抗体製剤を利用出来る様にするを目的として世界的に抗体のヒト型化への研究がすすめられた。これにより開発されたヒト化した抗体は副作用の発現を抑制出来るものの今度はマウスと反応することがなくなるため、当時効果判定をする適切なスクリーニングモデルが存在しなかった。

SCID-Hu RA_g マウスモデルの開発と薬剤評価³⁾

そこでこの頃、癌研究に応用されはじめた癌組織を重度複合免疫不全マウス (SCID マウス) に移植する実験系にヒントを得て、当時大学院生であった酒井先生とともにヒト RA 患者の組織をマウスに移植する SCID-Hu RA_g マウスを開発した (図 1)。これによりヒト型抗体投与後の組織学的治療効果判定することが可能となった。何故ならば効果判定に使われる移植組

織は全てヒト RA 患者由来のものであるからである。さいわい本職が整形外科であったためマウスに移植する RA 患者の組織は容易に入手することが出来た。また、岩手医科大学の澤井先生・宇月先生との協同研究により第三者機関による公正な治療後の組織評価判定も可能となった。このモデルの開発により、MTX 他既存 DMARD の治療後の組織変化をはじめ NSAID・ステロイドによる治療後の組織学的効果も知ることが出来た。その結果、MTX を除く既存抗 RA 薬は単独では RA の組織学的変化にほとんど影響を及ぼさないことがわかった。また MTX は滑膜のアポトーシス誘導により、強力な炎症滑膜の抗炎症効果を示したが、単剤では骨軟骨破壊が不十分であることも判明した。

さらにこの SCID-Hu RA_g マウスの開発により当時まだ開発薬剤名しかなく、後に市販されるレミケード (cA2) やアクテムラ (MRA) の抗体製剤や副作用の危険性のため残念ながら上市が中止されたアポトーシス誘導抗体 (HFE7-A) の組織変化に加えて、DMARD であるイグラチモド (T-614) の市販前の効果を評価する研究にも携わることが出来た。

これらの一連の研究から現在使用されている生物学的製剤は、組織学的にも間違いなく抗 RA 作用として、滑膜に対して既存 DMARD や他の抗 RA 薬よりも強い抗炎症効果を有するのみでなく、DMARD が持ちえない骨軟骨破壊抑制作用を有していることが明らかになった。現在、生物学的製剤 (バイオ) は海外では1996年から国内では2003年から RA の治療薬として承認され患者に多大な福音をもたらしている。また2013年には複数のサイトカインを同時に阻害出来る経口薬の JAK 阻害薬も RA 治療



図 1 SCID-Hu RA_g マウス

薬として承認され、同様の JAK をターゲットとした新薬の開発も続けられている。

生物学的製剤治療の普及を妨げる高額な医療費自己負担問題¹⁾²⁾

これら一連の RA 研究を評価いただいたお蔭と思うが、2000年(木村教授時代)英国ロンドン大学に文部省在外研究員・日本リウマチ財団交換留学生として留学する機会を頂いた。そこで知ったことは英国では患者の医療費窓口自己負担がなかったことである。英国での医療費患者自己負担金がないことには驚かされたが、後に調べてみると OECD 加盟先進国の大半(先進国の中で唯一公益医療保険制度のない米国は除く)でも同様に、医療費の患者窓口自己負担は無料~少額であった。しかし、先進国の中では例外的に日韓では基本 3 割の自己負担が必要で、そのためバイオ治療では年間約40~50万の窓口自己負担となっていた(これは既存 DMARD 治療の約20~25倍である)。米国ではときに製薬メーカーによる患者自己負担軽減制度も適応されるが、公的医療保険制度を基盤とする我が国では米国のような製薬メーカーによる患者自己負担軽減策も適応されない。近年、バイオシミラーも開発されているが、これを用いたとしても先発品の約 3 割の自己負担軽減となるにすぎない。

では金銭的ゆとりのない高活動性 RA 患者の治療はどうしたらいいのであろうか。公的医療扶助により窓口自己負担が無料~少額の生活保護者・特別身体障害者・母子家庭などの患者や、高額療養費の限度額が健康保険組合独自の付加給付制度により抑えられている場合は比較的支払は楽であるが、一般の高額療養費制度そのものの限度額が高額(月額約80,100円を超える自己負担分を補填)であるために我が国では治療費の支払が困難な患者も決して少なくない。

各国の RA 治療指針と DMARD 併用療法¹⁾²⁾⁴⁾

世界的な RA 薬物療法の指針を示したもの

としてアメリカリウマチ学会や欧州リウマチ学会の recommendation, 英国 NICE の guidance がある。これらに共通していることは、高活動性 RA 治療のバイオ治療移行前に MTX による治療を試みることも、もし MTX の効果が不十分な場合は DMARD の併用療法も考慮することが記載されている。併用療法の中では特に MTX とサラゾスルファピリジン (SASP)・ハイドロキシクロロキン (HCQ) の 3 剤療法が推奨されている。この MTX・SASP・HCQ の 3 剤併用療法については海外で TNF 阻害薬との比較試験も行われ、早期 RA であればバイオ治療と大差ない効果が得られることが示されている。3 剤併用療法がバイオと大差ない効果を示すのであれば医療費軽減に大いに寄与することが出来る。しかし、HCQ は国内で RA 薬として承認を得ていないことから、海外で行われている 3 剤併用療法を国内で実施することは難しい。そこで国内の実地医を中心に早期高活動性 RA に対して HCQ をブシラミン (BUC) に置き換えた MTX・SASP・BUC の 3 剤併用療法と TNF 阻害薬の比較試験を医師主導型臨床研究として行った (JaSTAR study)⁴⁾。BUC を HCQ の代替薬として用いた理由は、MTX と BUC 併用療法の効果が既に証明されていたこと⁵⁾、BUC が国内で頻用されている DMARD であったからである。その結果、海外における DMARD の 3 剤併用療法同様 HCQ を BUC に置き換えても TNF 阻害薬と同等の効果が得られることが確認された(図 2)。これにより金銭的余裕のない高活動性 RA 患者においても治

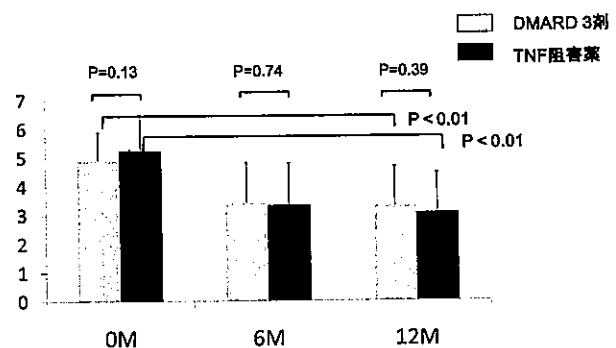


図 2 治療開始時および 6, 12ヶ月目・の DAS28 ESR (文献 4)より一部改変)

療のオプションを与えることが出来た。

バイオ治療は金銭的問題以外にも副作用や投与方法など、今後解決しなければならない問題も残されているものの、少なくとも私がRA診療を開始した1/4世紀前と比べてRA治療を格段に改善したもので疑う余地はない。今後は寛解のみならず根治を目指した治療薬が近未来において開発されることを期待してやまない。

文 献

- 1) 松野博明：これでわかる関節リウマチ。悠飛社，2011。
- 2) 松野博明：あきらめないで関節リウマチ。日本医学出版，2012。
- 3) Matsuno H: Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents. Innovative rheumatology (Intech, Croatia), Matsuno H. eds., 95-107, 2013.
- 4) Matsuno H: Small molecule DMARD therapy and its position in RA treatment. Innovative rheumatology (Intech, Croatia), Matsuno H. eds., 165-187, 2013.
- 5) Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, et al: Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. Mod Rheumatol, 15: 323-328, 2005.