

---

---

## 総 説

---

---

# 膠原病の最近の診断と治療

吉田 俊治\*

## 1. 膠原病とは

膠原病は、1942年に病理学者のクレンペラーが提唱した<sup>1)</sup>。従来は、実質細胞を場とする疾患が研究され記述されてきたが、当時、実質細胞をつなぐ役割だけと考えられていた間質（結合織）に特殊な変化の見られる一群の疾患があることにクレンペラーが気づいた。当時、間質には膠原線維があることが分かっていたため、膠原病と名付けられた。

このように病理学的な共通性から提唱された疾患群ではあるが、臨床的にいくつかの共通点が見られた。まず原因不明の全身性の炎症性疾患であること、多臓器障害性を持つこと、多彩な免疫異常を持つこと、経過は慢性的で、寛解増悪を繰り返すことなどである。クレンペラーが膠原病に含めた疾患には、関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、多発性筋炎（PM）、強皮症（SSc）、結節性多発動脈炎（PN）、リウマチ熱がある。その後の研究により、さらにいくつかの疾患が同様の変化を示すことが判明した。

たとえばシェーグレン症候群、混合性結合組織病（MCTD）、種々の血管炎症候群（高安動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、悪性関節リウマチ）があり、これらは膠原病類縁疾患とか近縁疾患などと呼ばれる。なおこれらのうち多くの疾患は、厚生労働省が認定するいわゆる難病である特定疾患に認定されている。ただ特定疾患に認定されているものとされていないものとの間に

ある差異は、疾患の重篤性などではなく、罹患人数がある程度、少ないことが強く関連する。たとえばRAは60～70万人ほどいる為、これらをすべて特定疾患として医療給付を行うと保険財政が破綻してしまうと考えられている。

膠原病の病因<sup>2)</sup>は不明であるが、内部環境と外部環境に分けて種々検討されている。内部環境としては、遺伝や女性ホルモンなどがある。外部環境にはウイルス、紫外線、薬剤などがある。このようにはっきりとした病因は不明であるが、発症し易くしたり再燃し易くする因子、つまり危険因子は経験的に分かっている。これには、感染症、妊娠・出産・ピル、精神的ストレス、外傷・手術・抜歯、寒冷、薬物・予防接種、日光などがある。

膠原病には3つの側面がある。

まず病理学的には結合織疾患としてとらえられる。これは先に述べたごとく、結合織に病変の場のある疾患に属するということである。

2番目に臨床的にはリウマチ性疾患に属する。リウマチ性疾患とは、運動器（関節、骨、筋肉）に痛みを来す疾患のことである。ちなみに関節炎は米国では1990年に3800万人（人口の1/7）であったが、30年間で57%増加し、2020年には5900万人（人口の1/6以上）になると予測されている。わが国でも関節炎の患者は600万人以上（人口の1/20以上）といわれており、RAは約60万人と推定されている。

3番目に病因面からは自己免疫性疾患に属する。自己免疫疾患は自己免疫現象が原因あるいは

---

\* 藤田保健衛生大学 リウマチ感染症内科教授  
(よしだ しゅんじ)

関与する疾患である。膠原病では、特に自己免疫現象の中で、自己抗体の意義が重要である。これには診断・治療方針の決定・予後の推定・病因の4つの面がある。抗Sm抗体が検出されれば必ずSLE、抗トポイソメラーゼ1抗体が出れば必ずSScというように、診断に高い特異性を持つ自己抗体があり、特に非典型例や早期例の診断に有用である。またSLEで抗DNA抗体高値の場合には大量のステロイド薬が必要であるが、抗RNP抗体陽性の場合には少量ですむことが多いというように治療方針の決定に役立つ場合がある。強皮症で、抗トポイソメラーゼ1抗体陽性例は、全身の皮膚硬化や内臓病変を来し易く、予後は比較的に不良であるが、抗セントロメア抗体陽性では皮膚硬化の範囲も狭く予後は良好であることが多い。SLEの腎症はDNAと抗DNA抗体の結合した免疫複合体が沈着しておくとされており、症状を起こす要因の一翼を自己抗体が担っていることになっている。

このように膠原病は、結合織疾患、リウマチ性疾患、自己免疫性疾患としての側面を持っている。

## 2. 現在の治療薬

膠原病の発症機序は不明であるが、何らかの原因があって、サイトカインなどを介して免疫異常を来し、それによって炎症を来して臓器障害を認めると考えられている。このため治療としては、炎症に対しては、抗炎症薬（ステロイド薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID））、免疫異常に対しては免疫抑制薬・免疫調整薬（抗リウマチ薬）、サイトカインに対しては抗サイトカイン薬が使用される。

ここではNSAIDに関するいくつかのトピックスに触れる。消化性潰瘍におけるNSAIDとピロリ菌感染については、メタ分析によると、ピロリ菌陽性者ではNSAIDにより消化性潰瘍のリスクが3.5倍、NSAID服用者ではピロリ菌の存在によりリスクはやはり3.5倍となる。そして両者を持つ例では、両者とも持たない例に比し、実に6.1倍となる。このようにピロリ菌感染とNSAIDと

は独立して消化性潰瘍に関与するようである。また大腸癌など一部の悪性腫瘍の発生を抑制する<sup>3)</sup>ともいわれている。これは炎症を起こすプロスタグランジンが腫瘍成長を促進し、この産生をNSAIDが抑制する為とされている。さらにアルツハイマー病の発症や進展を抑制する<sup>4)</sup>ともいわれている。これもアルツハイマー病に炎症が関与する為と推測されている。これらについては、厳密な対照試験などは行われておらず、反対意見もあるが、少なくとも長期に服用しなければならない患者さんのcomplianceを保つ為には、有用な情報と思われる。

## 3. 新しい治療（薬）

肺高血圧症（PH）は、一般人口100万人中1～2名と非常に稀な疾患ではあるが、予後の不良な疾患である。膠原病ではその頻度が高く、全国の主要専門施設でprospectiveに心エコー検査で診断してみると、MCTDで16%、SSc11.4%、SLE9%など著しく高値である<sup>5)</sup>。しかもこれらの内の47.5%は無所見であった。厚生労働省の4つの研究班が共同して膠原病性PHに関する治療指針を作成している<sup>6)</sup>。それによると、プロスタグランジンI<sub>2</sub>（エボプロステノール）の持続静注療法などの新しい治療薬や膠原病性ではない原発性PHでは用いられないステロイド薬や免疫抑制薬も一部の症例で使用すべきとされている。

また血液疾患などに用いられてきた末梢血幹細胞移植が強皮症などに用いられ、比較的良好成績を出している。これらは今後の進展が望まれる。

## 4. RAはmedical emergency

RAの治療については、基本的に良性疾患であり、抗リウマチ薬などは少なからず副作用があるとの考えから、まずNSAIDを使用し、それで不十分の人だけにステロイド薬を使用、それでも不十分なときに抗リウマチ薬を使用するというスミスのピラミッド方式<sup>7)</sup>が従来提唱されてきた。しかしながら、RA患者の中で、多関節病変のある人や日常生活がかなり制限されている人は、5年

生存率が5割程度の場合もあるなど、それほど予後良好とはいえないことが判明してきた。さらに関節破壊はかなり早期から始まることも分かり、単純X線写真では発症1年以内に25%の骨びらんが見られるとかMRIでみると発症4カ月で既に45%に骨びらんが見られるとの報告もある<sup>8)</sup>。しかも早期から治療を行うと、明らかに骨病変の進行が抑制される。これらの点から、RAは生命予後に関連する疾患であり、関節破壊は早期から進行することから、早期に治療を開始するとよいことが窺われる。

## 5. RA 診断の新しい指標

前期のように早期からRAを適切に治療することが、関節破壊を進行させない為に重要な点であるが、早期に診断する点については、未だに適切な指標が確立されていない。早期RA診断基準も作成されているが、感度を上げると特異性が下がってしまう。保険収載されている4種類のリウマトイド因子も早期診断にはあまり役立たない。

最近保険収載されたMMP3(matrix metalloproteinase 3)は主要な産生部位が滑膜であり、滑膜切除で低下することからも有用な指標であることが期待されるが、RA以外にも乾癬性関節炎、SLEなどでも高値となりうる。ただ6カ月後や12カ月後の関節破壊の程度を予測する指標としては非常に優れている<sup>9)</sup>ものと考えられている。このためMMP3が高値の場合には、関節破壊の進行が予測される為、早期から強力な治療を選択するとよいと考えられる。

また未だ保険収載はされていないが、抗CCP抗体は早期診断に非常に有用性が考えられる指標である。本抗体は、早期RAでも通常のRAでも陽性率は約80%で、通常のリウマトイド因子とそれほど変わりはない。しかしながらその疾患特異性は97%と著しく高く、本抗体が陽性であれば、ほぼ間違いなくRAと診断してよいことになる。早期の保険収載が望まれる。

## 6. RAの新しい治療薬

RAに関する最新の治療ガイドラインは2002年にアメリカリウマチ学会が出したもの<sup>10)</sup>であろう。それによれば、診断確定すれば抗リウマチ薬を開始する。すぐには効果がでない為、NSAIDを使用し、場合によっては少量のステロイド薬も併用する。3カ月後、効果不十分であれば、はじめメトトレキサート(MTX)未投与であれば、MTX、他の抗リウマチ薬の単独あるいは併用を行い、はじめ、MTX投与例で効果不十分であれば、抗リウマチ薬の併用あるいは単独、または生物学的製剤を使用するとしている。

MTXは米国ではRA治療の標準薬であり、3~6週間と比較的早期から効果が発現する。日本における用量は4~8mg/週と欧米に比し著しく低い点は残念である。MTXはメタ分析により、唯一生命予後を有意に改善することが証明されている抗リウマチ薬である。

レフルノミドもMTXと類似の作用機序と有効性を持つ薬剤として、欧米では広く使用されている。主な副作用は肝障害であり、大部分の従来の抗リウマチ薬の副作用が肺病変であったことから、肺病変を持つ患者にとって非常な朗報であった。しかしながら、日本人にはなぜか間質性肺炎の副作用が多発し、しかも重篤で死亡する例が散発し、現時点では慎重に適応を選択する必要がある薬剤となっている。副作用の出やすい患者を層別化する努力が続けられており、それが判明すれば、有用性の高い薬物となると思われる。

## 7. RAの最新の治療薬

RAについては、欧米においては1950年代には待合室に車いすの患者さんが多くいたが、1980年代には効果的な治療が普及し、1990年には進行期の治療から早期治療への移行が進んでいった。そして1998年にエンブレル、1999年にはレミケードが発売されるにいたり、これらのいわゆる生物製剤によって2000年には寛解が現実的なゴールとなり、2003年には関節破壊抑制から関節破壊の修復への期待が実際になされるようになってきた。

これらのサイトカイン製剤は、RAの炎症が炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランスの崩れから生じていることから考えられてきた。現在、炎症性サイトカインとして腫瘍壊死因子(TNF)に抗するものとしてインフリキシマブ(商品名レミケード)とエタネルセプト(商品名エンブレル)がわが国でも使用可能となっており、アダリムマブも治験中である。そのほかインターロイキン1の受容体拮抗薬のアナキンラは米国で使用されており、インターロイキン6の受容体抗体であるアトリズムマブも治験中である。

その著しい効果を最も顕著に見ることができるのは、TEMPO試験<sup>1)</sup>である。これはMTX以外の1剤以上の抗リウマチ薬が無効なRA患者686例を無作為に3群に分け、MTX単独群、エンブレル単独群、MTX+エンブレル併用群に分けた。これを2年間にわたって経過観察したところ、RA患者が十分満足するレベルといわれるACR50という指標を、2年後に併用群では71%が満たし、MTX単独群の42%、エンブレル単独群の47%よりも有意に高かった。また臨床的に寛解状態と考えられるDAS28という指標も併用群では42%とMTX単独群、エンブレル単独群に比し有意に高かった。

さらに驚くべきことに、1年後の関節破壊の進行度がtotal Sharp scoreでベースラインからの変化を見てみると、MTX単独群で+2.8%、エンブレル単独群で+0.5%であったのに対し、併用群では-0.5%と有意に負の値となった。これは関節破壊の退縮を意味するものであり、大規模試験では初めての出来事であった。治療中の有害事象については、3群間に特に著変なく、非常に興味深い成績である。今後、長期的な作用や副作用なども経過観察して、その位置づけと評価を知りたいものである。

## 8. RA治療の留意点

抗リウマチ薬は、従来の薬では3割負担として1年間に2~3万円のものが多かった。しかしながら生物製剤は著しく高価であり、年に100万円

以上と試算されている。医療経済上も、適切な適応を考えるとともに、中止の時期やタイミングの検討も重要と思われる。

抗リウマチ薬を始め、すべての薬剤では添付文書に書かれていることをよく理解して診療にあたる必要がある。さもないと、容易に法律違反を犯してしまうことになる。従来の抗リウマチ薬では、かなり高頻度の検査を指示していたり、中止基準を設定しているものもある。従来のものも新しい抗リウマチ薬も一度、添付文書に目を通すことが重要と思われる。

RA治療の基本原則は、「従来型抗リウマチ薬→反応が得られない場合に、抗リウマチ薬の追加、あるいは生物学的製剤の追加」となっているが、今後、「初期から高用量の抗リウマチ薬か生物学的製剤を使用し、反応が得られない場合には、併用療法や抗リウマチ薬の減量/中止などを行う」ことが中心的ガイドラインとなる可能性が考えられる。

## 〔文献〕

- 1) Klemperer, P., Pollack, A.D., Baehr, G.: Diffuse collagen disease. Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma. JAM119: 331-332, 1942.
- 2) Fox, D.A.: Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In Arthritis and Allied Conditions, 15th edition. Koopman, W.J. and Moreland, L.W. eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp1089-1115, 2005.
- 3) Subbaramaiah, K., Dannenberg, A.J.: Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. Trends Pharmacol. Sci., 24: 96-102, 2003.
- 4) Aisen, P.S.: Evaluation of selective COX-2 inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. J. Pain Symptom Manage., 23 (suppl): 35-40, 2002.
- 5) 吉田俊治、深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析。厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究平成15年度総括・分担研究報告書: 40-43, 2004.
- 6) 近藤啓文、岡田 純、吉田俊治: 膠原病併肺高血圧症治療ガイドライン(案)、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業) 混合性結合組織病に関する研究平成16年度総括・分担研究報告書: 74-77, 2005.
- 7) Blackburn, W.D.Jr.: Management of osteoarthritis and

- rheumatoid arthritis: prospects and possibilities. *Am. J. Med.* ,100 (suppl. 2A) : 24S-30S, 1996.
- 8) McQueen, F.M., Stewart, N., Crabbe, J., Robinson, E., et al: Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann. Rheum. Dis.* , 58 : 156-163, 1999.
- 9) Yamanaka, H., Matsuda, Y., Tanaka, M., Sendo, W., Nakajima, H., Taniguchi, A., Kamatani, N.: Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 43 : 852-858, 2000.
- 10) ACR Subcommittee on RA Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum.* , 46 : 328-346, 2002.
- 11) Klareskog, L., van der Heijde, D., de Jager, J.P., et al.: TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. 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.* 363 : 675-681, 2004.