

リウマチ・膠原病診療の現状と課題

慶應義塾常任理事／慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科教授

竹内 勤

（聞き手 中村治雄）

中村 竹内先生、「リウマチ・膠原病の最新情報」という26回にわたるシリーズが始まります。その冒頭を飾るテーマとして、現状と課題について、竹内先生にお話を承りたいと思います。

私が学生のころ習ったときは、膠原病というのは一般的な名前だったという印象を持っておりますけれども、最近の欧米の教科書を見ると、膠原病という名前が消えているのですが、その辺をどのように考えていったらいいのか。先生はどのようにお考えでしょうか。

竹内 日本は大事にこの言葉をずっと使い続けていますが、最初に膠原病ということを使い始めたのはアメリカの病理学者のKlemperer先生で、そのときは英語でcollagen vascular diseaseとして、それは一つの疾患単位としてではなく、疾患群の呼び名として提唱したのです。6つの病気がその当時ありまして、日本では、collagen vascular diseaseを膠原病と訳して、今でもそれを使っている状況ですが、欧米では

collagen vascular diseaseという呼び名はあまり使われなくなって、例えばsystemic rheumatic diseaseとか、いわゆるrheumatic diseaseというような呼び名に少しずつ変わっていったという背景があります。今ではcollagen disease、あるいはcollagen vascular diseaseとは言わないですね。確かに先生のご指摘のとおりです。

中村 それはなぜなのでしょう。

竹内 一つは、いろいろな病気がcollagen vascular diseaseの6疾患に新しく追加されていって、例えばシェーグレン症候群もそうですし、これも日本では非常に広く知られていますが、MCTDもそうですし、血管炎症候群と呼ばれる一連の病気もそうですし、さらに世界的には様々なリウマチ症状を出す、ほかの血清因子陰性のリウマチ病、強直性脊椎炎とか、反応性関節炎とか、乾癬性関節炎、そういったものが広くリウマチ症状のある同じ範疇の病気ととらえられて、だんだん広がっていく中で、オリジナルの6疾患が薄

まっていた、そういう印象なのではないかと思えます。

中村 日本でも将来、欧米の名前に変わる可能性はあるのですか。

竹内 このところは、リウマチ・膠原病領域では、やはり膠原病ということで研究されていた内科系の先生方が多くて、ずっとそこでは膠原病という名前を大事にして、診療科の名前としても残っていますので、いきなりこれがなくなることはないのではないかと思います。

中村 私自身の経験で、大学にいたころ、脳卒中だといわれて入ってきた患者さんが、どうも調べていたらSLEだったということがありました。先生が今おっしゃられたvascularという言葉はやはり大事なのだなという印象を持ちますので、絶えずそういったことを頭に入れて患者さんを診ていかないといけない。

竹内 何か血管系の障害が起こったときには必ず非腫瘍性の、非感染性の炎症を起こしてくる病気として、このcollagen vascular diseaseというものは一つ鑑別に置いておかないといけないということだと思います。

中村 早く見つければ比較的早くよくなるようですね。最近ほとんどスワンネックのような変形した方を見ることは少なくなったのですが、これにはかなり治療が進歩してきたということでしょうか。

竹内 はい。治療が進歩した背景には、病気のことがよく理解されて、何が例えばスワンネック、機能障害になるのかということ、関節リウマチの例でいうと、変形が起こる原因は関節破壊である。関節破壊はなぜ起こるかということがよく理解された。

昔は、病気になって10年したら変形が起こるので、そのころ骨が壊れるのだろうと思っていたのが、よく見てみたら、病気になった当初から、あまりひどくない症状のときにすでに骨に傷がついているということがわかってきた。また、その評価法もわかって、半定量的に関節破壊が評価できるようになった。いつごろから、どのくらいの程度で関節が壊れていくのかがよくわかってきて、それは早くとめなければいけない。

しかも、治療したときに、どのぐらいとまっているのかということも評価できるようになって、結果として見てみたら、それが治療の進歩につながって、治療法が進歩したので関節破壊が起こらなくなって、結果として変形が少なくなったというような流れだと思います。

中村 例えば、リウマチの場合には、DMARDのようなもので管理すればいいのですか。

竹内 DMARDだけでは不十分で、生物学的製剤が出てきたという影響が非常に大きいです。

中村 そうすると、ちょっと値段が高いかなという気がするのですけれども、いかがでしょうか。

竹内 ご指摘のとおりで、今までの薬のイメージとは全く違った製造方法でつくられて、その製造過程に巨額の投資が必要だということで、経口無機化合物をつくるのに比べると製造コストが高い。したがって、値段が高いということになってしまいました。

中村 開発費がかかっているから。

竹内 そうですね。その薬をつくるのにお金がかかるのです。化学的にいったんつくってしまえば、あとは合成プロセスで非常に簡単にできる今までの薬に対して、生物学的製剤は生物を常にいい条件で培養し、その生物からつくられる蛋白質を非常に高品質で管理しなければいけないというような、その製造プロセスにお金がかかるということも含めて、なかなか値段を下げられない状況にある。したがって高い。それが本当に困ったところです。

中村 将来その辺は、cost and effectivenessというのでしょうか、費用対効果、そういったものは改善されていく可能性はあるのですか。

竹内 日本の状況を申し上げると、広く生物学的製剤が患者さんに使われるようになったのと、製薬企業のほうもそういう努力をしていますので、状況としては少しずつ薬価が下がってきたということと、プラス、バイオシミ

ラーというものが出てきて、オリジナル品に非常に近い形のものを安く提供するような、そういう仕組みもできてきました。

中村 俗に言うジェネリックみたいなものはあるのですか。

竹内 ジェネリックは経口無機なので、全く同じものをジェネリック品でつくれますが、生物学的製剤は同じものができないのです。したがって、似たものなので、similarと言っているのです。

中村 それでsimilarですか。

竹内 全く同じではないのです。そこが一つ問題というか、ポイントになりますが、それでも競争原理が働くと、オリジナル品も値段が安くなってきますので、それはいいことなのだろうなと思います。

中村 あと、早く見つけるためには、私ども一般の臨床にたずさわっている者にとっては、バイオマーカーを見つけない。それぞれの膠原病の中に特異なバイオマーカーは決まっているのですか。

竹内 疾患に特異的な、主に自己抗体ですが、これは診断するのに非常に役立ちます。例えばリウマチで言うと、今までリウマトイド因子、リウマチ因子がありましたけれども、特異性が低いという問題がありました。これは最近では抗CCP抗体というものがある、リウマチに特異性が高い。これを調べ

ると、リウマチであるという診断に結びつく。次にリウマチの活動性というのは、今はほとんど炎症といわれているので、例えば炎症のマーカーであるCRPをマーカーにしたり、あるいは関節の腫れのマーカーであるMMP-3をバイオマーカーにして、そういうものを見ながらリウマチの病気の炎症の程度、関節の腫れの程度をある程度モニターしていくことが可能になってきました。

中村 MMP-3というのは破壊していくものですよ。

竹内 はい。Matrix metalloproteinase 3なので、本来は滑膜から産生されて、軟骨を溶かしていったり、蛋白分解酵素として働きますので、いろいろな破壊にかかわる。その数字が高いと、滑膜が増殖していることとある程度比例しているのではないかとということで、関節腫脹のマーカー。また、それが高く続くと、関節破壊に結びつく

マーカーとしてとらえられています。

中村 私、動脈硬化に興味を持っているのですが、血管の動脈硬化巣にMMP-3が出てくると、硬化巣が破れやすい。血栓が飛ぶということで、同じことなのですね。

竹内 そうですね。

中村 おもしろい、しかも重要なお話ですね。基本的には製剤が将来安くなり、使いやすくなるとすれば、基本的に私どもとしては早く見つけて、早く治療するということですね。

竹内 そう思います。この領域で一番進歩した病気の一つが関節リウマチの今の診断評価・治療なのです。これをモデルケースにして、ほかの膠原病疾患、例えば今先生からお話があった全身性エリテマトーデスはどうか、他の血管炎はどうかということに今広がりを見せていますので、いろいろな領域で進歩が見られると思います。

中村 ありがとうございます。