

リウマチ・膠原病診療の将来展望

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

竹内 勤

(聞き手 中村治雄)

中村 竹内先生、先生におつくりいただいたシリーズ全26回の最後のテーマです。将来展望ということで、専門の立場からお話を承りたいと思っています。

第1回のとときに、バイオマーカーが大事で、早く見つけて早く治療することが患者さんをよくする一つのポイントだとうかがいました。私ども、日常の診療でバイオマーカーを消すことはできるのか。バイオマーカーは残っているけれども、症状あるいは所見がとれていれば、もうそれでよしとするのか。その辺はいかがでしょうか。

竹内 たいへん重要なご指摘で、これは病気によって多少違います。例えば、関節リウマチですと、リウマトイド因子、抗CCP抗体といういわゆる自己抗体があります。これはどちらかという関節リウマチのいわゆる体質と関係しているバイオマーカーなので、治療をして下がっても陰性になることはなかなかないのです。一方で、病気の炎症と関係するバイオマーカー、

CRPは病気がよくなれば陰性になります。MMP3、関節の腫れのマーカーですが、これも病気がよくなると正常化します。ですので、バイオマーカーにも、リウマチの場合、あまり数値が変わらないといいますが、陰性化しない自己抗体のようなバイオマーカーと、炎症や関節の腫れと関係して陰性になるバイオマーカーがあります。

そういう2つの種類がありますが、例えばSLE、全身性エリテマトーデスでは抗DNA抗体というものがあります。これは病気の特異的なマーカーでもあり、病気の勢い、活動性のバイオマーカーでもあるので、治療をすると正常になります。こちらは病気と関係し、かつ病気の勢いと関係しますので、正常化を目指して治療をしていくことになります。

中村 リウマチの場合、抗CCP抗体は下がらない。ただ、炎症のマーカーは下がってきたといったときに、薬を含めた治療はどうしていくのですか。

竹内 今は、CRPが正常になって炎

図 関節リウマチの病態と評価・治療目標



竹内勤. 日本内科学会雑誌101: 2815-2817、2012

症がなくなる。当然、臨床的にも関節の腫れがなくなるようなときには、寛解といいます。寛解までいきますと、3割ぐらいの方はその治療を緩めていくことが可能だといわれています。冒頭でも話が出た生物学的製剤がとてよく効いた例では、寛解になって、炎症もない、腫れもない状態になると、これをやめても3割ぐらいの方はやめ続けられるといわれています。

中村 この人はやめようかとかいうのは、どうやって決めるのですか。

竹内 残念ながらどの状態ならやめられるかの定義はないのですが、寛解

になって1年すると、やめることを考えてもいいというのが一般的なコンセンサスです。

中村 生物学的製剤はドーズレスポンスがわかりませんよね。

竹内 これが難しいのです。

中村 やめるか、あるいは減らすか。減らすということもできるのですか。

竹内 これも非常に大切なところで、実はいきなりやめるよりは、今は量を減らすか、投与間隔を延ばしていくのが現実的だといわれていて、寛解になった量の半量か、投与間隔を倍ぐらいに延長するというところを目指してい

表1 抗リウマチ薬の分類

| DMARDs (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs) | | | |
|--|--|--|---|
| 合成抗リウマチ薬 (synthetic DMARDs) | | 生物学的抗リウマチ薬 (biological DMARDs) | |
| 従来型合成 抗リウマチ薬 (csDMARDs) | 標的合成 抗リウマチ薬 (tsDMARDs) | バイオオリジナル 抗リウマチ薬 (boDMARDs) | バイオシミラー 抗リウマチ薬 (bsDMARDs) |
| -メトトレキサート -スルファサラジン -レフルノミド -ヒドロキシクロロキン -注射金製剤 - <u>ブシラミン</u> - <u>タクロリムス</u> - <u>イグラチモド</u> | -トファシチニブ (JAK1, 3) -バリシチニブ (JAK1, 2) - <u>ペフィシチニブ (JAK1, 3)</u> - <u>Upadacitinib (JAK1)</u> - <u>フィルゴチニブ (JAK1)</u> | -アバタセプト (T細胞) -アダリムマブ (TNF) -セルトリズマブペゴル (TNF) -エタネルセプト (TNF) -ゴリムマブ (TNF) -インフリキシマブ (TNF) -トシリズマブ (IL-6受容体) - <u>リツキシマブ (B細胞)</u> - <u>アナキンラ (IL-1)</u> -サリルマブ (IL-6受容体) - <u>シルクマブ (IL-6)</u> -デノスマブ (RANKL) | -インフリキシマブBS - <u>エタネルセプトBS</u> - <u>アダリムマブBS</u> - <u>リツキシマブBS</u> |

~~~~: 日本承認、——: 日本で未承認、……: グローバル第3相開発中/終了

Smolen JS, et al. ARD73 : 3-5, 2014 (改変).

ったほうがいいといわれています。英語でSpacingという言葉で、間隔を延ばしていくことをまずはするという事です。

**中村** Spacingか、Taperingか。

**竹内** そうですね。Spacing、Taperingといわれています。

**中村** 最終的に消えることはないというからちょっと難しいのですが、それでも炎症がずっと抑えられているのであれば、ゼロになる将来もある。

**竹内** 炎症を完全にストップした時には、当然薬の量を全体的に減らしていった、最終的にはゼロでも病気が出てこなければ一番いいということです。それを治癒というように捉えています。

**中村** 抗CCP抗体があってもですか。

**竹内** 抗CCP抗体があってもです。というのは、抗CCP抗体はほとんど、例えば疾患感受性遺伝子で出るか出ないかが決まっているとすると、その方が持っている遺伝子というか、体質は

表2 リウマチ・膠原病領域の血液バイオマーカー：現状と展望

- 急性期反応蛋白：ESR、CRP、フェリチン、アミロイドA、プロカルシトニン
- 免疫関連：IgG、IgA、IgM、CH50、C3、C4、免疫複合体、etc
- 自己抗体：抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗リン脂質抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、RF、IgG-RF、抗CCP抗体、etc
- 骨代謝（骨粗鬆症）関連：NTX、CTX、TRACP-5b、骨型ALP（BAP）、P1NP、etc
- 病態関連：MMP-3、KL-6、sICAM-1\*、細胞サブセット\*、サイトカイン\*、etc
- 薬剤濃度：MTX、MTX-PG\*、cyclosporin A、tacrolimus、etc
- 生物学的製剤：
  - 製剤血中濃度：インフリキシマブ、etc
  - 抗製剤抗体：
    - リガンド血中濃度：IL-6\*、TNF $\alpha$ \*、sIL-6R\*、etc
- 副作用関連：b-d-glucan、TPMT\*、NUDT15\*、etc

\* 保険未収載

変わらないのです。ということは、当然抗CCP抗体は出ていても、それは炎症がない、関節炎がなければいいというかたちになっています。さらに将来的にはそれも正常化できるかどうかは今、たいへんチャレンジングな期待です。

**中村** 期待したいですね。次に抗ミトコンドリア抗体というのはなかなか下がっていかないようですが。

**竹内** 下がっていかないですね。

**中村** それがあっても、例えばシェーグレンとかPBCみたいな、膠原病ではないかもしれませんが。

**竹内** 自己免疫現象と自己免疫病の違いですね。

**中村** ああいった場合も下がりませんね。

**竹内** なかなか下がらないです。SLEでも、DNA抗体は陰性化しても、抗核抗体は残ることが多いので、そこまでの体質を完全に变えることになる、体の中のかなりの免疫的な仕組みを変えなければいけないので、それを目指した研究も行われています。一方で、自己免疫に何らかの刺激が加わって病気が発症すると考えれば、病気が起こらないメカニズムを解明することも重要ですね。

**中村** あと、第1回のときに生物学的製剤が高価だというお話やバイオシミラーのお話までしていただきました。これについて、例えばもっと分子量の小さい、普通のみ薬のようなかたちに変えることは将来、可能性があるでしょうか。

**竹内** 今、現実新しい薬でサイトカイン受容体のシグナルをブロックする経口無機化合物ができてきていて、特にサイトカインシグナルの伝達にかかわるジャックというキナーゼがあります。このジャックを阻害する。

**中村** JAK。

**竹内** JAK (Janus Kinase : ヤヌスキナーゼ) ですね。これを抑える経口化合物ができていて、世界的にも複数が開発、発売、承認され、日本では2017年の7月に2剤目のJAK阻害薬が承認されたので、今、2剤が使える状況です。ただし、生物学的製剤とほぼ同じ値段なのです。これは製造プロセスはそんなに複雑ではないので、将来的には、値段が下がるといいと思っています。

**中村** 合成もできる可能性があるのですね。

**竹内** そう思います。

**中村** ということは、いわゆる膠原病類縁疾患も含めて難病が多いのですが、特定疾患、難病が将来、消えていく可能性はありますか。

**竹内** あるのではないかと思います。診断が確立し、評価法も確立し、そして優れた治療薬が出てきて、場合によって寛解後に治療薬も減らせる、やめられるということまで見えてきています。治らないという病気によって日常生活が制限されることがなくなってくれば、難病という呼び方は適切でなく

なってくると思います。

**中村** 将来、かなり明るい希望の持てる時代になるのですね。

**竹内** そう思います。

**中村** あと、将来の夢がありましたら、お話をいただけるとありがたいのですが。

**竹内** 今、現実的に病気の発症のプロセスみたいなものがわかってきました。例えば自己抗体が陽性だった場合、そこから治療するかどうかの問題が一つあります。リウマチというならば、先ほどの抗CCP抗体が陽性で症状がない方は健康診断をすればわかります。その段階で治療をするかどうかです。今は、例えば抗CCP抗体が陽性でも、5年後にリウマチになる確率は5~6%といわれているのです。一方で、何もなの方から出てくるリウマチの確率は0.5%ぐらいです。それでも10倍、リスクは高いのですが、その段階で治療をしてしまうと、残りの90~95%ぐらいの方は無駄な治療を受けることになるので、これはあり得ない。

ではどの段階なのかということが、真剣に議論されていて、今の基準で診断する少し前、臨床的に腫れに気づく前から、例えば画像検査でより高感度に初期の炎症を見分けるとか、その段階で治療をしたら、リウマチにならないで治るのではないかとということも真剣に議論されています。

**中村** 関節の腫れというのは一般に

リウマチで特徴のある関節病変ですね。

**竹内** そうですね。今は臨床的に診察して、これは腫れている、血液検査でCRPが高い、といったことで診断していますが、もうちょっと高感度にリウマチらしい腫れをとらえられるようなイメージングですね。MRIを使うとか、それからCRPも、もうちょっと別の、例えばサイトカインが高くなるということに置き換えたかどうか、というようなことが真剣に議論されています。これからもっと早い段階で、本格的な痛みを伴う腫れになる前に、積極

的に治療をしたらどうかという話になっていくと思います。

**中村** 抗CCP抗体を測っておいて、陽性だと、その人たちをさらにフォローしていくのですね。

**竹内** そうですね。

**中村** 関節の腫れを見ながら、治療するかどうかを決める。

**竹内** 見る前に、これは治療したほうがいいのではないかという段階を見極めることだと思います。

**中村** どうもありがとうございました。