

RA は今や治癒出来るのか？

首藤 敏秀 千代田病院リウマチ科・整形外科
(2010年、第11回博多リウマチセミナー)

1. 「治癒」と「寛解」

「治癒」とは

病気やけががなおること。(広辞苑、大辞林)

「寛解」とは、

・病気そのものは完全に治癒していないが、症状が一時的あるいは永続的に軽減または消滅すること。(広辞苑)

・病気の症状が、一時的あるいは継続的に軽減した状態。または見かけ上消滅した状態。癌(がん)や白血病など、再発の危険性のある難治の病気治療で使われる言葉。例えば、癌が縮小して症状が改善された状態を部分寛解、癌の症状がなくなり検査の数値も正常を示す状態を完全寛解という。(大辞林)

☆「治癒」と「寛解」は異なる。RAにおける「治癒」は未だ公式に定義されていない。

2. RA における寛解の分類・基準

RA の治療における寛解とは(1)

炎症の兆候が消失して、X線上の関節破壊の進行が阻止されて、日常生活機能が安定化すること(塩沢俊一先生、H21年、中之島リウマチセミナー)

寛解の分類

1. 臨床的寛解(後述)
2. 画像的寛解(MRI やUS で滑膜炎や骨髄浮腫がない、レントゲン検査で骨びらんや関節裂隙狭小化の進行がない)
3. 機能的寛解(HAQ<0.5、HAQ=0)

臨床的寛解基準

下記の様なものがある。条件の厳格さは様々で、条件を満たす期間の指定があるものとな
いものがある。

1. FDA の寛解基準 下記の ACR の寛解基準に、6 ヶ月間、すべてのリウマチ治療をオフしても、X線変化の進行がない状態が持続しているという期間の指定もあり最も厳しい基準(2)
2. ACR の寛解基準：疲労がない、朝のこわばり<15 分、関節痛なし、圧痛や運動時痛なし、軟部組織や腱鞘の腫脹なし、血沈<30(女), <20 (男) mm/h の 6 項目中 5 項目を 2 ヶ月間持続して満たす(3)
3. Modified ACR 寛解基準 上記より疲労の項目を除いた朝のこわばり<15 分、関節痛なし(VAS<10)、圧痛や運動時痛なし、軟部組織や腱鞘の腫脹なし、血沈<30(女), <20 (男) mm/h の 5 項目中 4 項目を 2 ヶ月間持続して満たす(4)
4. EULAR の寛解基準(5) ;
 - ◇ DAS44 スコア (DAS スコア) <1.6
44 圧痛関節数 (Ritchie articular index)、44 腫脹関節数、血沈、患者による全般的健康状態(VAS)より計算
 - ◇ DAS28 スコア<2.6
28 圧痛関節数、28 腫脹関節数、血沈、患者による全般的健康状態(VAS)より計算
 - ◇ DAS28-CRP<2.3
5. ACR70% : ACR コアセットの中のひとつの基準 (6)
圧痛および腫脹関節数が治療開始前よりともに 70%以上減少し、かつ患者疼痛評価 (VAS)、患者総合評価 (VAS) 、医師総合評価 (VAS) 、mHAQ、CRP (mg/dl)または血沈(mm/h)の 5 項目中 3 項目以上で 70%以上の改善が得られることが達成条件。寛解基準として定義されたものではないが、便宜上、寛解相当と解釈されるが、治療開始前の活動性が高いと達成しやすいという欠点がある。

参考：ACR の寛解基準（臨床的寛解）を満たしても RA187 例中 15%の RA が X 線学的に骨破壊が進行したと報告された(7)。また寛解基準を満たす患者で臨床的に正常な関節を MRI で評価すると、96%に滑膜炎が、46%に骨髄浮腫が検出された(8)。これらの臨

床的寛解基準は、あくまでひとつの目安である。これらの中では FDA の寛解基準が最も厳しい。

3. 各製剤における寛解率

DMARDs での寛解率 7～20%。早期 RA に対する併用療法で 30～40% (1)

- 早期RA (<2年) を対象にDMARDsの単剤(SSZ→MTX)と併用療法(SSZ, MTX, HCQ, PSL)を比較したFinRACoスタディでは2年目での寛解率(疲労と期間を除いたmACR基準)は単剤で18%、併用療法で35%であった(9)。これを2年目以降薬剤選択の制限をせず11年フォローした報告では、11年目にオリジナルのACR寛解基準(3)を満たしているのは、単剤開始群で19%、併用療法開始群で37%であった。EULAR寛解基準(DAS28<2.6)を単剤開始群の49%、併用療法開始群の57%が満たしていた(10)。

生物学的製剤：約 30%、早期 RA では 40-50% (1)

生物学的製剤	薬剤	晩期 RA	寛解基準	早期 RA	寛解基準
インフリキシマブ	INF (6mg)+MTX		ACR70	31%	DAS28
	INF (3mg)+MTX	10%		21%	
	MTX	1%		15%	
エタネルセプト	ETN+MTX	35%	DAS	50%	DAS28
	ETN	16%			
	MTX	13%		28%	
アダリムマブ	ADM+MTX	27%	ACR70	43%	DAS28
	ADM			23%	
	MTX	4.8%		21%	
トシリズマブ	TCZ+MTX	37%	ACR70	TCZ 44%	ACR70
	MTX	16%		DMARDs 6%	

- 早期例の方が、晩期例より寛解率が高い。
発症後早期のRAは、薬物治療に対する反応が良好なことが多くの臨床家によって経験され、治療機会の窓 (window of opportunity) と言われている (11)

4. 薬剤フリー寛解

- DMARDs を中止しても、寛解を維持できるか？
 - オランダのライデン早期関節炎クリニックおよびイギリスの British Early Rheumatoid Arthritis Study におけるコホート研究では、発症後 2 年未満の早期 RA において、DMARDs を中止後も 1 年以上寛解を維持できた割合はそれぞれ、15% (68/454 例)、9.4% (84/895 例) であった。罹病期間が短い例、リウマトイド因子陰性例、抗 CCP 抗体陰性例などが寛解維持しやすかった(12).

 - 1990年代のまれなDMARDsフリー寛解と中止による再燃の報告 (13-15)
- 生物学的製剤を中止しても、寛解を維持できるか
 - BeSt 試験：発症後 2 年未満の DMARDs 投与歴のない早期 RA を対象に 4 つの治療戦略を比較した試験：1 群：MTX 単剤開始／変更、2 群：MTX⇒併用群、3 群：MTX+SASP+PSL 開始群、4 群：インフリキシマブ+MTX 開始群。治療が無効 (DAS>2.4) であれば次の指定された治療へ移行した。5 年後の寛解率 (DAS28<2.6) はいずれの群も約 50%。6 ヶ月以上 DAS<1.6 が維持できて薬剤フリーに出来たのは各群 14%、16%、10%、19%であった。(16, EULAR 2008)

 - RRR 試験(本邦)：平均罹病期間 5.9 年の RA。インフリキシマブ+MTX で 24 週以上、低疾患活動性 (DAS28<3.2) を維持できていた RA 患者 102 例を同意を得てインフリキシマブを中止。このうち 56 例 (55%) が、DAS28<3.2 を維持、44 例 (43%) が DAS28<2.6 (生物学的製剤フリー寛解) を維持している (Tanaka et al, EULAR 2009)。

5. 活動性が高くない早期 RA に生物学的製剤を使えば有効性は高いか？

- 活動性の高くない早期 RA に対する生物学的製剤 (アダリムマブ Adalimumab) の効果 (STREAM 試験)：
発症後 2 年未満の 2-5 関節罹患の少数関節炎に対し、MTX で開始し 3 カ月毎の評価で

必要ならアダリムマブを追加する第1群と、DMARDs (hydroxychloroquine, sulfasalazine, MTX など) のみで治療する第2群を比較した1年後の結果。DAS の改善、寛解率、HAQ の改善、レントゲン上の進行のいずれも2群間で有意差なし。活動性の高くない少数関節炎に対するアダリムマブ投与はDMARDs 療法に比べ優位性を示せなかった(17)。

6. UA に対する DMARDs/生物学的製剤の有効性は？

UA (undifferentiated arthritis) とは ACR 1987 RA 分類基準を満たさない診断未確定 (分類不能、未分類とも訳す) 関節炎。UA の多くは症状発現後1年以内にRAを発症すると報告されている (報告によりばらつきがあるが6~55%) (18, 19)。

- DMARDs が UA→RA への進展を防止できるか？

1958年ACR基準のprobable RAのに属する発症後2年以内の関節炎を有するUAを対象とした研究。30ヶ月後、UA→RAに進展した患者はMTX群55例中22例 (40%)、プラセボ群55例中29例 (53%) であった。試験開始から12ヶ月以内にRAを発症したのはプラセボ群の全例に対しMTX群では半数であった。抗CCP抗体陽性のUAに関してはMTX投与群の方がRA発症が少なかった。UAに対するMTX投与は、RAへの進展を遅らせることはできても、防ぐことはできなかった。(20)。

- UA に対する生物学的製剤 (インフリキシマブ) の効果

17例のUA患者 (罹病期間12ヶ月未満、1回のステロイド関節内注射で再燃した例) のうち、10例にインフリキシマブ、7例にプラセボを投与した。52週までにインフリキシマブ群の100%、プラセボ群の71% (5/7例) がRAに進展した。(21)

7. 2009年EULARのRA/Recommendation から

予後不良因子 (RF/抗CCP抗体陽性、早期からの骨びらん、進行が速い、高疾患活動性など) を有しDMARDs投与歴がない患者についてMTXと生物学的製剤の併用を考慮して良いと勧告している (エビデンスレベル2b、推奨C)。しかしながら、超早期のRAに対する生物学的製剤の優位性はまだ結論が出ていない。欧州では、発症後12週以内の超早期の患者を対象に、1. MTX単剤で3ヶ月、2. MTX+インフリキシマブで3ヶ月、3. MTX+インフリキシマブで12ヶ月の3群に分けて治療を行い、各群の薬剤フリー率を比較する研究が現在進行中とのことである。

8. なぜ早期治療は成績が良いのか？ (Dr Sharp の speculation)

早期 RA として治療対象になっている症例の中には、次の3つがあると考えられる (Sharp の仮説) . 1. 2 が治療対象になるため成績がよいのかも知れない (22)。

1. UA (本当の意味でのRA診断は未確定な段階の関節炎。UAの40%～50%は自然寛解すると報告されている) (17)
2. nascent RA (JT Sharp が論文中で what I will call “nascent RA” と記載している。1987ACR 分類基準は満たすものの、今まさに RA を発症しようとしている、未だ確立されていない段階の関節炎と考えられる)
3. established (確立された) RA

9. 最後に

RA の治癒を証明したまとまった報告は見当たらなかった。現在、臨床に用いられている薬剤においては、最も厳しい「寛解」基準である FDA の寛解基準をクリアできるかが現時点での課題である。

しかしながら、Sharp が述べている様なまだ RA の病態がまだ確立されていない nascent RA とでも言うべき段階の関節炎があり、それに対して、適切な治療を行うことにより、RA を早期に寛解に導き、薬剤をフリーにした後も再発せず、「治癒」しているといえる症例も存在しているのかもしれない。しかしその証明は今後の課題である。

文献

1. Sesin CA et al., Semin Arthritis Rheum. 2005 Dec;35(3):185-96. Remission in rheumatoid arthritis: wishful thinking or clinical reality?
2. <http://www.fda.gov/cber/gdlns/rheumcln>
3. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Arthritis Rheum. 1981 ;24(10):1308-15. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis
4. Prevoo ML et al., Remission in a prospective study of patients with rheumatoid arthritis. American Rheumatism Association preliminary remission criteria in relation to the disease activity score. Br J Rheumatol. 1996 Nov;35(11):1101-5
5. van Gestel et al., Arthritis Rheum. 1996 Jan;39(1):34-40. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria.

6. Felson DT et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):727-35
7. Molenaar ET et al, *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):36-42. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission.
8. Brown AK, *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3761-73. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: evidence from an imaging study may explain structural progression.
9. Möttönen T, et al., Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN-RACo trial group. *Lancet.* 1999 May 8;353(9164):1568-73
10. Rantalaiho Vet al. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: the eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial. *Arthritis Rheum.* 2009 May;60(5):1222-31
11. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl.* 2007 Nov;80:1-7.)
12. Diane van der Woude., Prevalence of and Predictive Factors for Sustained Disease-Modifying Antirheumatic Drug-Free Remission in Rheumatoid Arthritis. Results From Two Large Early Arthritis Cohorts. *Arthritis Rheum* Vol. 60, No. 8, 2009, pp 2262–2271
- 13: Suarez-Almazor ME, Soskolne CL, Saunders LD, Russell AS. Use of second line drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in Edmonton, Alberta. Patterns of prescription and longterm effectiveness. *J Rheumatol.* 1995 May;22(5):836-43.
- 14: Wijnands MJ, van't Hof MA, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Long-term second-line treatment: a prospective drug survival study. *Br J Rheumatol.* 1992 Apr;31(4):253-8.
- 15: Kremer JM, Rynes RI, Bartholomew LE. Severe flare of rheumatoid arthritis after discontinuation of long-term methotrexate therapy. Double-blind study. *Am J Med.* 1987 Apr;82(4):781-6.
16. van der Kooij SM et al, Drug-free remission,functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jun;68(6):914-21.
17. Van Eijk et al, Similar results of aggressive and conventional therapy in the first year of the STRategies in Early Arthritis Management(STRAM) study. *Arthritis Rheum* 2008, 58, S773
18. Thabet MM, Huizinga TW, van der Heijde DM, van der Helm-van Mil AH. The prognostic value of baseline erosions in undifferentiated arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R155

19. Gonzalez-Lopez L, et al., Decreased progression to rheumatoid arthritis or other connective tissue diseases in patients with palindromic rheumatism treated with antimalarials. *J Rheumatol.* 2000, 27:41-6
20. van Dongen H et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2007, 56:1424
21. Saleem B, Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1178-80
22. Sharp JT. Speculations on why early treatment of rheumatoid arthritis is uniquely effective. *J Rheumatol.* 2008 Nov;35(11):2090-3
23. 竹内勤（著）、膠原病・リウマチは治る、文春新書（東京）、2005
24. 川合眞一（編）、関節リウマチは治せる時代に、jmed, 日本医事新報社（東京）. 2009