

関節リウマチの骨破壊は制御できるか

首藤 敏秀 九州大学整形外科
(2005年、第6回博多リウマチセミナー)

表1 RAに伴う骨破壊様式の種類(文献1より)

1. パンヌスによる辺縁骨びらんの形成
2. 軟骨下骨の骨嚢腫の形成
3. 関節周囲の骨萎縮(骨粗鬆症性変化)
4. 骨壊死
5. 上記1~4の変化を背景にした脆弱性あるいは病的骨折

■ RA 骨破壊のメカニズム

1. パンヌスによる辺縁骨びらんの形成

上記の骨破壊様式のうち、骨びらんの形成には破骨細胞が主役を担っていると考えられている。その根拠は、①病理学的に骨びらんの最前線には破骨細胞が観察されること、②骨びらんを形成しているパンヌス中にも破骨細胞およびその前駆細胞が存在すること、③これらの細胞を骨組織の上で培養すると吸収窩が形成されること④破骨細胞の分化に必須の因子であるRANKLがパンヌス中に発現していること、⑤RANKLをノックアウトしたマウスに関節炎を起こしても骨びらんが形成されないことなどである。

2. 軟骨下骨の骨嚢腫の形成

軟骨下骨の骨嚢腫の辺縁にも破骨細胞が観察されることからその形成にも破骨細胞が関与している可能性は大きい。

3. 関節周囲の骨萎縮(骨粗鬆症性変化)

RA発症後早期より観察される関節周囲の骨萎縮(骨粗鬆症性変化)のメカニズムに関しては破骨細胞性骨吸収の亢進が考えられるが証拠はない。

4. 骨壊死

骨壊死は摘出された大腿骨頭や脊椎椎体の一部に病理学的に観察されることがある。ステロイド投与例ではステロイド性骨壊死の可能性もあるが、炎症性サイトカインであるTNF- α は骨芽細胞や骨細胞にアポトーシスを誘導することが報告されておりRAにおける骨壊死の原因のひとつである可能性がある。

5. 上記1~4の変化を背景にした脆弱性あるいは病的骨折

荷重大関節である膝や股関節においては急速な関節面の圧潰を伴うことが少なくなく、上記の1~4を背景にした脆弱性骨折あるいは病的骨折がかなりあると考えられる。

■ 抗リウマチ薬で骨破壊の進行は抑制されるか？

従来の抗リウマチ薬による骨破壊の進行抑制については小規模スタディーの報告は散見されていたが、近年、二重盲験や無作為対照比較試験などによる大規模な臨床試験が行われ、エビデンスレベルの高い報告がなされている。これらによると、以下に示す抗リウマチ薬については、骨破壊の進行速度を遅延させることが報告されている。

メトトレキサート(MTX)(文献2)

活動性のRAを対象とした無作為対照二重盲験比較試験(US301)においてプラセボ群(n=83)では1年間にSharpスコアが2.16増加したのに対し、MTX群(n=138)では0.88しか進行しておらず有為な進行が少なかった。(MTX投与量は7.5~15mg/dayで、60%の患者は15mg/day)。

レフルノミド (文献2,3)

活動性のRAを対象とした無作為対象二重盲験比較試験 (US301) においてプラセボ群 (n=83) では1年間に Sharp スコアが 2.16 増加したのに対し、レフルノミド群 (n=131) では 0.53 しか進行しておらず有為に進行が少なかった。

活動性のRAを対象とした無作為対象二重盲験比較試験 (MN302) において1年間の Sharp スコアの変化は MTX 群 (n=331) では 1.62 増加、レフルノミド群 (n=304) では 2.48 増加と両者間に有為差はなかった。

サラゾスルファピリジン (文献4)

DMARDs 治療歴のないRA患者を対象とした無作為二重盲験比較試験。48週後の総 Sharp スコアが、ハイドロキシクロロキン群 (n=28) では 33 であったのに対し、スルファサラジン群 (n=22) では 8 であり、スルファサラジン群が有意に進行が少なかった。

ブシラミン

我が国で開発されたブシラミンに関しては、厚生労働省の「慢性関節リウマチ早期治療指針の確立に関する研究班」の班会議報告で、骨破壊の進行を MTX と同等に抑制したこと、また MTX との併用によりさらに強力に抑制することが報告された。

(注) しかしながら、注意すべきことは、これら従来の DMARDs による関節破壊抑制とは、あくまで骨破壊進行遅延のデータであった。プラセボ群あるいは対照薬剤群と比較すると骨破壊の進行が平均として有意に遅くなっていたということであり、骨破壊の進行が止まったという結果ではなかった。

■ 抗サイトカイン療法の関節破壊抑制に関する報告

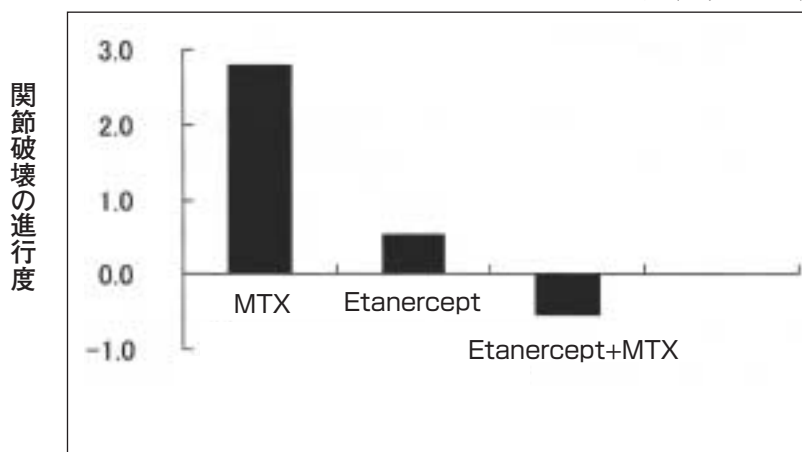
抗 TNF- α 中和抗体 (レミケード) (文献5,6)

報告によると MTX (12.5mg/週) に抵抗性のRAを対象に MTX+レミケードを投与した結果、骨びらん、関節裂隙狭小化とも、2年間でほとんど進行していなかった (総 Sharp スコアの変化値は 0.00 ~ 0.50)。これに対しコントロールである MTX プラスプラセボ群では、2年間で骨びらん、関節裂隙狭小化とも進行していた (総 Sharp スコアの変化値は 4.25)。

可溶性 TNF 受容体融合蛋白 (エタネルセプト) (文献7)

活動性のRAを対象とした TEMPO 試験 (1年間) の報告では、エタネルセプトは MTX に比し有意に骨破壊を抑制していた。特筆すべきは、総 Sharp スコアの変化値の平均値が、MTX 単独群 (n=212) が 2.8 であるのに対しエタネルセプトと MTX 併用群 (n=218) では、マイナス (-0.54) であり、これは骨破壊の進行抑制だけでなく、「修復」を示唆するものと考えられている。

TEMPO 試験 (文献7より)



■ 骨破壊の修復について (文献8)

これまでも、RAにおける骨びらの修復の単発的な報告は散見されていたが、大規模な試験でそれを示唆した報告はTEMPO 試験がはじめてである。しかしながらこのマイナス値が本当に骨破壊の修復を反映した結果か否かは明らかでなく今後の検討を要する。

動物モデルにおける骨びらの修復 (文献9)

抗TNF療法による骨びらの修復について、関節炎を自然発症し骨破壊を来すTNF- α トランスジェニックマウスを用いて検討された結果が報告されている。エタネルセプトに加え骨形成促進因子であるPTHを間歇投与した場合に骨びらの修復が観察されている。エタネルセプトに加えosteoprotegerin (破骨細胞形成因子RANKLのおとりレセプターでRANKLの働きを抑える)を併用した場合も骨びらの修復が見られている。

■ 骨破壊の制御の臨床的評価方法について (文献10-12)

上記の報告のほとんどがSharp-van der Heijde 変法、あるいはLarsen 変法で骨破壊を評価している。これらはいずれも手および足のX線フィルムより骨関節破壊の進行を評価するものである。すなわち末梢小関節の評価法であり、大関節、特に、膝や股関節などの骨破壊は評価項目に入っていないことは、注意しておくべきである。よって末梢小関節の関節破壊抑制効果が明らかとなった抗サイトカイン療法においても、大関節の破壊抑制効果があるか否かは今のところ明らかではない。

Sharp-van der Heijde 変法 (文献10)

オリジナル Sharp 法は手X線前後像を用いて評価する方法であったが、近年の抗サイトカイン療法の論文等でよく用いられているSharp-van der Heijde 変法は、手と足のX線前後像を用いて関節破壊の進行度を、erosion scoreとjoint space narrowing (JSN) score に分けて評価し、erosion scoreおよびJSN scoreとして加算し点数化する方法である。Total Sharp scoreはerosion scoreとJSN scoreを加算したものである。

Larsen 変法 (文献11)

Larsen は手足のX線前後像を用いて、評価対象関節の破壊の進行度をGradeを0～Vで評価し、これを加算し点数化する関節破壊の定量的評価法も発表しており、Larsen 変法として用いられている。

■ おわりに

上述のように、末梢小関節の骨びらの形成および関節裂隙の狭小化に関しては、抗TNF α 療法が投与され有効な症例においては、これで制御できる可能性が高い。しかしながら、現時点ではこれらのサイトカイン療法の恩恵を被る症例は経済的問題、副作用等々の問題から限られており、有効なDMARDsを早期からしっかり投与することが重要と考えられる(文献13)。また、抗TNF- α 療法にしても、膝、股関節といった大関節破壊抑制のエビデンスはまだなく、これらの骨破壊も制御できるか今のところ不明である。また、これら大関節の破壊様式が、末梢小関節における骨びらん形成と同様か否かも不明である。人工関節に至った股関節、膝関節では、表1の骨破壊様式の分類で5番目に挙げている骨脆弱性等を背景にした脆弱性骨折と思われる症例が散見される。抗TNF α 療法による骨密度増加作用はビスフォスフォネートのそれに比し弱い(文献14)ことを考えると、関節周囲の骨強度を上げるためにはむしろビスフォスフォネートの方が有用であるかも知れない(文献15)。

【文献】

- 1) 首藤 敏秀、岩本 幸英 RA における骨軟骨破壊のメカニズム 九州リウマチ. トピックス 22、6-10、2003.
- 2) Strand V et al, Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Arch Intern Med 159 : 22 1999.
- 3) Sharp JT et al Treatment with leflunomide slows radiographic progression of rheumatoid arthritis : results from three randomized controlled trials of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arthritis Rheum. 43 : 495, 2000.
- 4) van der Heijde DM et al, Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. Lancet 1 : 1036, 1989.
- 5) Lipsky PE et al, Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med. 30 : 1594, 2000.
- 6) Maini RN et al Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum. 50 : 1051, 2004.
- 7) Klareskog L et al, 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. Feb 28, 363 : 675, 2004.
- 8) Rau R et al, Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 28 : 2608, 2001.
- 9) Redlich K et al, Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. Am J Pathol. 164 : 543, 2004.
- 10) van der Heijde DM, Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification) . J Rheumatol. 22 : 1792, 1995.
- 11) Larsen A, How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. J Rheumatol. 22 : 1974, 1995.
- 12) Strand V, Sharp JT. Radiographic data from recent randomized controlled trials in rheumatoid arthritis : what have we learned? Arthritis Rheum. 48 : 21, 2003.
- 13) Lard LR et al, Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis : comparison of two cohorts who received different treatment strategies. Am J Med. 111 : 446, 2001.
- 14) Vis M et al, Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Arthritis Rheum. 48 : 2996, 2003.
- 15) Matsuo A, Shuto T, Hirata G, et al Antiinflammatory and chondroprotective effects of the aminobisphosphonate incadronate (YM175) in adjuvant induced arthritis. J Rheumatol. 30 : 1280, 2003.