

RAの関節破壊は薬物療法で修復できるのか

首藤 敏秀 済生会八幡総合病院 整形外科
(2007年、第8回博多リウマチセミナー)

I. 関節破壊の抑制と修復の可能性

- 従来のDMARDs
- 生物製剤

II. 破壊関節の修復が本当に可能か

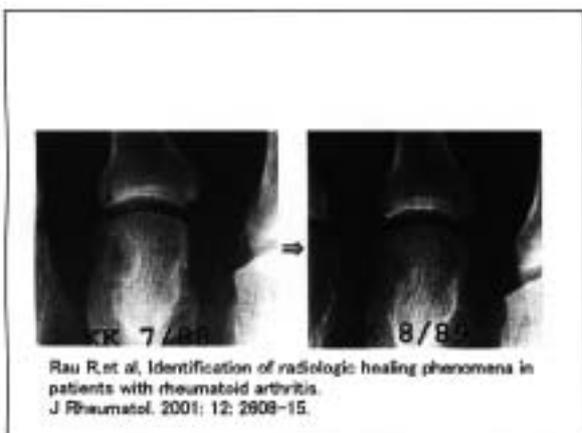
- OMERACT 小委員会で検討、手足に関して確認
- どのくらいの程度?
- 修復例の臨床的特徴は?
 - 従来のDMARDs
 - 生物製剤
- 大関節、荷重関節でも修復が可能か?

III. 関節破壊の修復に関する今後の展望、課題

目次



メトトレキサート単剤治療で足趾関節の骨びらん(骨の侵蝕)の著明な修復が見られた38歳女性のRA (1)。



関節破壊の修復例：基節骨の骨びらんが充填され、修復されている (2)。



関節破壊の修復例：①末節骨の骨びらんが充填され、修復されている。②骨びらんの周辺に骨硬化像が見られ骨びらんも充填されており、中足骨関節面の骨皮質プレートの幅も拡大している。③不鮮明であった関節面が鮮明化しており、骨びらんで破綻していた軟骨下骨の線が連続している (2)。

手の骨びらん (0~5点)
16部位(両手で最大160点)

手のJSN (0~4点)
12関節(両手で最大120点)

足の骨びらん (0~10点)
6部位(両足で最大120点)

足のJSN (0~4点)
足6関節(両足で最大48点)

関節破壊の定量的評価法 (Sharp-van der Heijde変法)

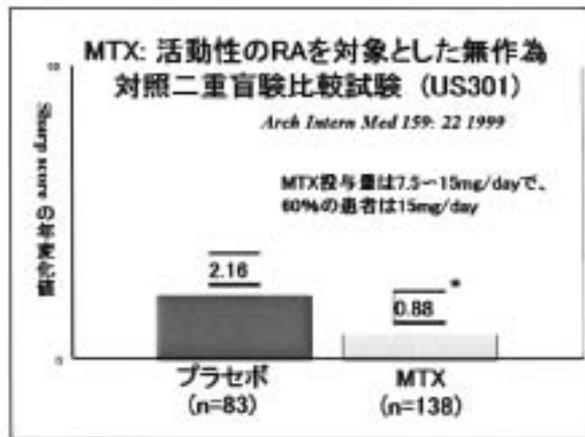
骨びらん Erosion

関節裂隙狭小化 JSN

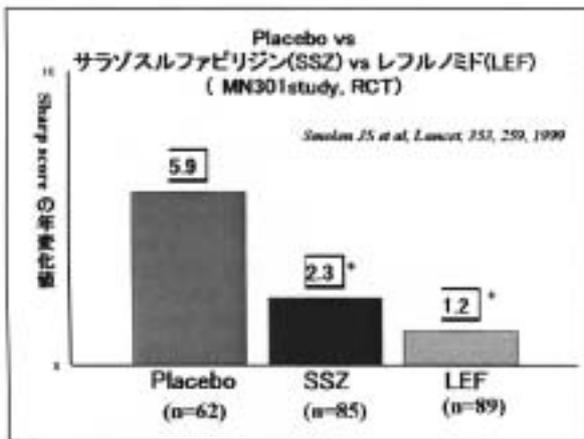
総Sharpスコア(van der Heijde変法)の最大値は448点

van der Heijde et al. Baillieres Clin Rheumatol 10: 435, 1996

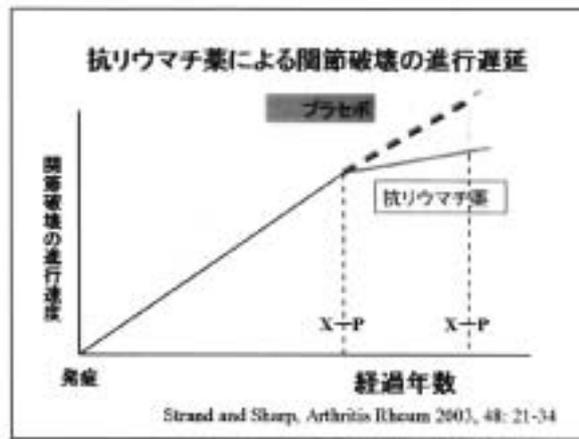
近年関節破壊の定量化によく用いられているSharp-van der Heijde 変法：両手と両足の正面X線像で評価し、骨びらん(0~5点(足は0~10点)、関節破壊は0~4点で、最高448点で評価する。手足の小関節破壊を定量化する代表的な方法 (3)。



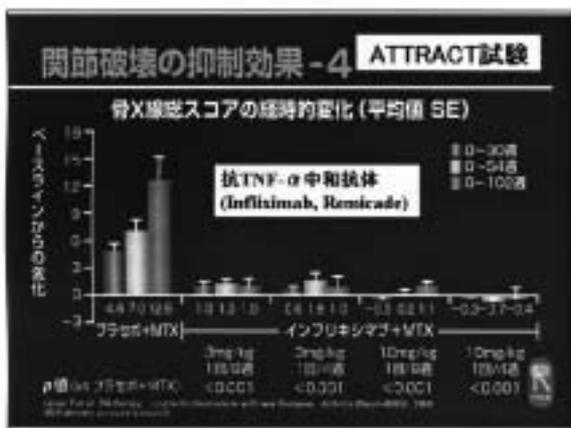
メトトレキサートの関節破壊遅延効果を示したスタディ。プラセボ群でSharpスコアが年平均2.16点増加したのに対し、MTX群では0.88点しか増加しておらず有意に進行が遅かったという結果 (4)



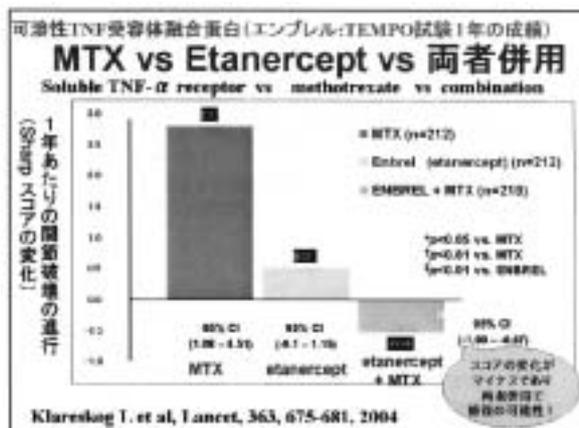
サラゾスルファピリジンとレフルノミドの関節破壊遅延効果を示したスタディ。プラセボ群で Sharp スコアが年平均 5.9 点増加したのに対し、サラゾスルファピリジン群では 2.3 点、レフルノミド群では 1.2 点しか増加しておらずともにプラセボに比し有意に進行が遅かったという結果 (5)。



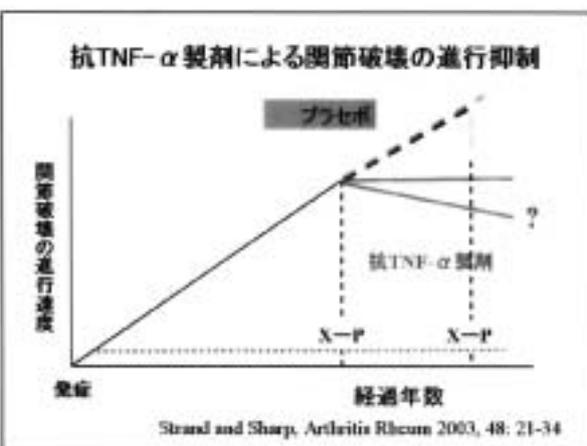
これまでのランダム化臨床試験で、従来の抗リウマチ薬には、関節破壊遅延効果は証明されているが、Sharps スコアの年変化値の平均としては、ゼロあるいはマイナスになることはなかった (6)。



しかし、ATTRACT 試験では、Infliximab (レミケード) + MTX 群は、Sharps スコアの年変化値の平均が、ゼロあるいはマイナスを示していた (7)。



また TEMPO 試験では、Etanercept (エンブレル) + HTX 群は、Sharps スコアの年変化値の平均が、マイナスを示し、その値が信頼区間内であることから、これが関節破壊の修復を意味していると期待された (8)。



つまりグラフ化すると、関節破壊の進行が横ばいになるのみならず、減少して行っており、修復しているのではないかと (6)。

関節破壊の修復

- 破壊された部位の皮質骨が鮮明に再度出現 recortification
- 骨びらんや骨嚢腫の一部あるいは完全な充填 filling-in
- 軟骨下骨の硬化 sclerosis
- 骨棘形成 osteophyte

その他:
 ・軟骨下骨の骨粗鬆症の消失 disappearance of osteoporosis
 ・骨構造の正常化 resotoration

Rau K et al. Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 12: 2009-15

以前より、従来の抗リウマチ薬でも治療例の中でも活動性コントロール良好例に散発的に関節破壊の修復症例が報告されていたが、2001年、Rauらは、関節破壊の修復例のまとまった報告を行い、その特徴を示した (2)。

RAの日常診療に役立つ知識

関節破壊の修復

- 臨床的に数ヶ月以上活動性のない状態が持続した関節でのみ見られる

①

- びらん形成していた関節表面が、次第に平滑になり、機能的にも改善する
- 骨新造と同時に、修復変化の見られる関節のほとんどは、レントゲン上の見かけは正常とは言えない。
- しかし、"healing" (修復) という用語は少なくとも "scar" (癒痕) による "defect healing" (欠損部位の修復) という意味で適当と思われる (下記文献より引用)。

Rau R et al. Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001; 12: 2806-10.

その中で、関節破壊の修復変化の見られた関節のほとんどは、レントゲン上の見かけは正常とは言えないものの、healing (修復) という用語は少なくとも "scar" (癒痕) による "defect healing" (欠損部位の修復) という意味で適当と思われると記載し、これは国際的な委員会で検討、確認されるべきであるとの課題を挙げた (2)。

—OMERACT Subcommittee on Healing of Erosions— RAにおける骨びらんの修復が起こるのか委員会で検討

- RAの骨びらんの"修復"が起こることが、多くのエキスパートにより確認された。
- "修復"の形態学的特徴についてコンセンサスを得た。
 - Sclerosis 軟骨下骨の骨硬化
 - Cortification 皮質骨の再出現
 - Filling-in 骨びらんの充填
 - Remodeling リモデリング
 - Restoration 骨構造の回復

Sharp JT et al. Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT Subcommittee on Healing of Erosions. *J Rheumatol*. 2003;30(3):1182-7

関節破壊の修復に関し、OMERACT小委員会で検討され、手足に関しては、たしかに破壊関節の修復が起きていることを確認。その特徴として、皮質骨の再出現、骨びらんの充填、軟骨下骨の骨硬化、リモデリング、骨構造の回復などであると報告された (9)。

通常の日常診療において見る長期罹患しているRAで骨びらんの修復がどの程度観察されるか？

- 2001.1-2004.3, 横浜市立大, リウマチ科
- 従来のDMARDsで最近治療されたRA, 122例 (男性19例, 女性103例, 年齢22-85歳, 平均60-64歳, 罹病期間: 1-45年, 平均12-14年)
- 13例 (10.7%) の44ヶ所に修復が認められ, 45.9% は中等度であった。修復例の特徴は
 - ベースライン時の機能障害が少ない
 - フォローアップ時のRA活動性が低い
 - X線学的スコア (腫, 骨びらん) の変化が少ない

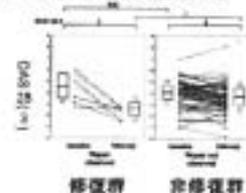
Ideguchi et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(3):R76. Epub 2006 Apr 26.

従来のDMARDs治療における修復例の頻度に関しては、明らかではないが、122例中13例 (10.7%) に修復像が少なくとも1関節以上観察されたとの報告がある (10)。

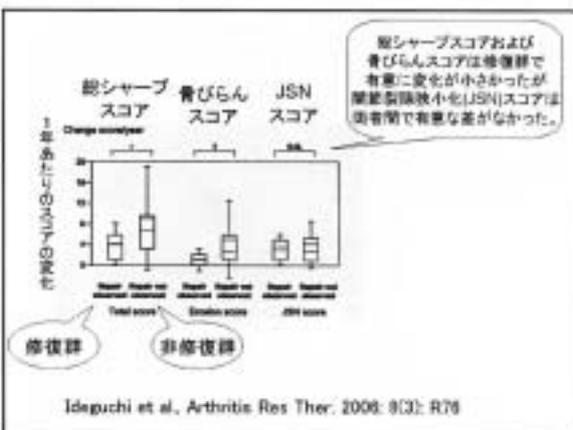
通常の日常診療において見る長期罹患しているRAで骨びらんの修復がどの程度観察されるか？

- 修復が見られた13例中12例 (92.3%) はフォローアップ時DASスコアが低下しており, 10例は寛解または低活動性 (DAS28 < 3.2), 2例は中等度, 1例は高活動性 (DAS28 > 5.1) であった。
- エントリー時より寛解を維持している例が8例あったが, それらの中には骨びらんの修復は1例も観察されず

Ideguchi et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(3): R76



その中で、修復例の特徴としては、活動性のコントロール低下例に有意に多いと報告されたが、寛解維持例に有意に修復が多いとの結果は得られなかった (10)。



また、修復群における総 Sharp スコアおよび骨びらんスコアの増加は、非修復群に比し有意に変化が小さかったが、関節裂隙狭小化 (JSN) スコアは有意な差がなかった (10)。

Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs



Ideguchi et al. *Arthritis Res Ther*. 2005; 8(3): R76より

その論文で示された代表的な修復例 (10)。

寛解例における関節破壊

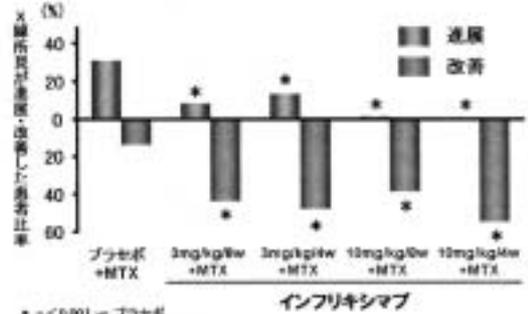
- 寛解を維持しているRA187例について検討
- 2年後、52%が寛解を継続し、活動性が悪化した例に比べ、関節破壊は有意に少ない。
- しかし、寛解持続例の中にも15%は非罹患部位に新たな骨びらんの出現を認めた。
- 臨床的活動性とは独立して骨びらんは生じうる。

ACRの修正寛解基準: Arthritis Rheum 1981; 24: 1328
 朝のこわばり<15分、関節痛なし、圧痛や運動時痛なし、夜間痛なし、ESRの5項目中4項目を満たす時

Mitsuaru ET al. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum. 2004; Jan; 53(1):38

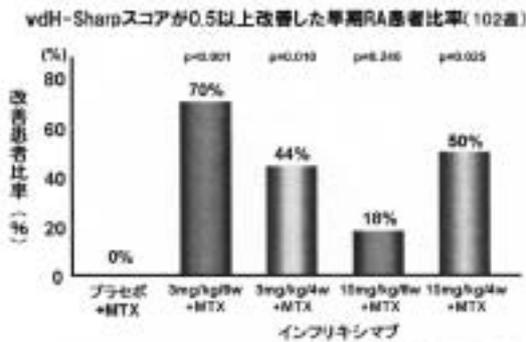
寛解例に修復がことが期待されるが、ACRの(修正)寛解基準の5項目中4項目を満たす寛解例でも、15%の症例では2年後に新たな骨びらんを生じていたと報告されている(11)。

ATTRACT試験: 関節破壊が進行・改善した患者比率(54週)



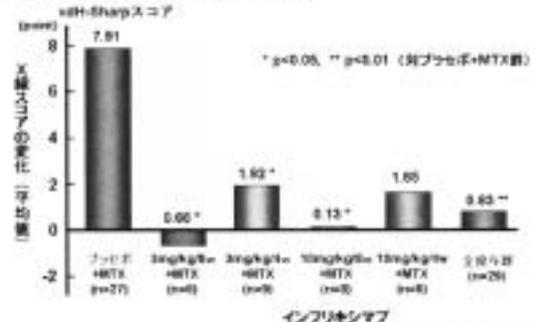
先に示したように、ATTRACT試験で、Infliximab(レメケード)+MTX群は、Sharpsスコアの年変化値の平均がゼロ~マイナスを示していたが、Sharpスコアの数値が0.5以上改善した例の割合は、0.5以上悪化した例より有意に多かったと報告された(12)。

ATTRACTサブ解析: 早期RAにおける関節破壊抑制



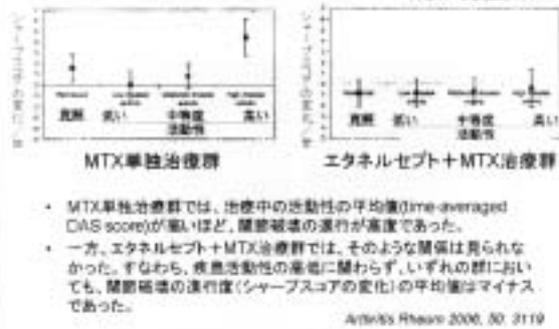
特に発症後3年未満の早期RAについてはInfliximab(レメケード)+MTX群では18~70%の症例でSharpスコアが0.5以上改善したと報告された(13)。

ATTRACTサブ解析: ACR20を一度も達成しなかった患者における関節破壊の進行(54週)



従来、関節破壊の進行は関節炎症が持続する結果、起こるものと考えられてきたが、ATTRACT試験のサブ解析では、ACR20%改善基準すらクリアしていない炎症のコントロールがなされない例でも関節破壊の進行が少ないことが報告され、炎症と関節破壊の進行とは常に平行関係ではないことが示された(14)。

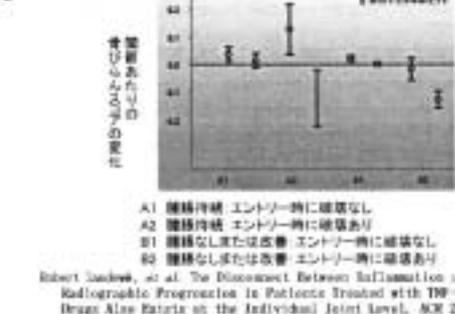
エタネルセプト+MTX治療では炎症と関節破壊の間には解離がある (TEMPO試験より)



- MTX単独治療群では、治療中の活動性の平均値(time-averaged DAS score)が高いほど、関節破壊の進行が高度であった。
- 一方、エタネルセプト+MTX治療群では、そのような関係は見られなかった。すなわち、疾患活動性の高低に関わらず、いずれの群においても、関節破壊の進行度(Sharpスコアの変化)の平均値はマイナスであった。

また、TEMPO試験のサブ解析でも、MTX単独治療群では治療中の活動性が高いほど関節破壊の進行が高度であったが、エタネルセプト+MTX群ではそのような関係は見られなかった。すなわち、疾患活動性の高低に関わらず、関節破壊の進行度(Sharpスコアの変化)の平均値はマイナスであった(15)。

関節破壊の進展は、MTX群においては持続した腫脹を伴った破壊のある関節にみられたが、MTX+エタネルセプト群では持続した腫脹を伴った破壊のある関節においても、関節破壊の修復がみられた



昨年のACRでは、MTX+エタネルセプト群では腫脹がないあるいは改善した関節(B2群)ばかりでなく、持続した腫脹を伴った破壊のある関節(A2群)においても、関節あたりのSharpスコアの変化の平均値はマイナス0.1程度であることが報告された(16)。

関節破壊の修復に関する今後の展望、課題

- 骨びらんの修復像の特徴は、皮質骨の再出現、骨びらんの充填、軟骨下骨の骨硬化、リモデリング、骨構造の回復などであると OMERACT 小委員会でコンセンサスが得られており、確かに起こりうると認識されている。しかし、生物製剤によってもこれらの厳密な意味で修復の頻度は明らかでない。TNF- α トランスジェニックマウスの関節炎では骨びらんの修復には抗 TNF- α 製剤単独では不十分で、オステオプロテジェリンあるいは PTH を併用することによって再現性良く骨びらんの修復が認められているので、ヒトにおいても骨吸収抑制剤や骨形成促進剤などの併用によって修復が促進されることが期待される。
- RA において関節軟骨の修復が起きているとの明確な証拠は今のところない。レントゲン上の関節裂隙は屈曲拘縮があれば狭小化して見えるし、関節炎が軽減し完全伸展が可能になれば裂隙が拡大して見えるので、解釈に慎重を要する。Sharp スコアの数値の改善と関節破壊の修復は必ずしも同じものを意味していないことを銘記すべきである。
- しかし、破壊された関節軟骨がたとえ元来と違う組織で置換されるとしても、痛みがなく機能的な関節にモデリングされていけば患者にとっては十分に福音となる。関節破壊の修復像と関節機能との関係やどの程度まで破壊されても修復可能であるかなども今後明らかにされていくべき課題である。

【文献】

- 1) Ikari K, Momohara S. N Engl J Med 2005, 353 : 15, e13.
- 2) Rau R, et al, Identification of radiologic healing phenomena in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2001 ; 12 : 2608-15.
- 3) van der Heijde et al. Baillieres Clin Rheumatol 10 : 435, 1996.
- 4) Arch Intern Med 159 : 22 1999.
- 5) Smolen JS et al, Lancet, 353, 259, 1999 Strand and Sharp, Arthritis Rheum 2003, 48 : 21-34.
- 6) Strand and Sharp, Arthritis Rheum 2003, 48 : 21-34.
- 7) Lipsky PE, et al. N Engl J Med. 2000 ; 343 : 1594.
- 8) Klareskog L et al, Lancet, 363, 675-681, 2004.
- 9) Sharp JT et al, Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT Subcommittee on Healing of Erosions. J Rheumatol. 2003 ; 30 (5) : 1102-7.
- 10) Ideguchi et al, Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Res Ther. 2006 ; 8 (3) : R76. Epub 2006 Apr 28.
- 11) Molenaar ET et al, Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. Arthritis Rheum. 2004 Jan ; 50 (1) : 36.
- 12) Lipsky PE, et al. N Engl J Med. 2000 ; 343 : 1594.
- 13) Breedveld FC, et al. Ann Rheum Dis 2004 ; 63 : 149.
- 14) Smolen JS, et al. Arthritis Rheum 2005 ; 52 : 1020.
- 15) Robert Landewé, et al. Arthritis Rheum 2006, 54 : 3119.
- 16) Robert Landewé, et al. The Disconnect Between Inflammation and Radiographic Progression in Patients Treated with TNF-Blocking Drugs Also Exists at the Individual Joint Level, ACR 2006, 486.
- 17) Desiree van der Heijde, et al, Repair Occurs Almost Exclusively in Damaged Joints Without Swelling. ACR 2006, 512.
- 18) 牧野 晋哉、山田 久方、首藤 敏秀 ほか, 第50回日本リウマチ学会, 2005. 4, 長崎.
- 19) 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. 2004 ; 164 : 543.