

臨床と検査

－病態へのアプローチ－ (VOL.37)

関節リウマチの治療効果の評価

RA 確定診断のための検査には、リウマチ因子 (RF)、抗ガラクトース欠損 IgG (CA-RF)、抗 CCP 抗体などがありますが、これらは局所の病態を反映するものではなく、全身的な免疫異常を示すものです。

一方で RA の活動性や治療効果の評価には局所の病態を反映する炎症マーカーが中心に使われます。従来は赤沈や CRP などが主に使われてきましたが、近年 MMP-3 (マトリックスメタロプロテナーゼ - 3) という滑膜細胞で産生される蛋白分解酵素が活動性の指標として有用とされています。

MMP-3 は滑膜の病態を反映することから、滑膜増殖を強く抑制するメトトレキサートや滑膜炎を抑制するインフリキシマブ、エタネルセプトなどの抗サイトカイン薬を使うと血清 MMP-3 値は下がり、関節破壊も抑えられると言われています。これらの薬剤による治療効果判定には血清 MMP-3 値を指標として 2 ~ 3 カ月ごとに測定することが勧められます。また、MMP-3 は現在の関節破壊を反映するだけでなく、そのレベルが 6 ~ 12 ヶ月後の関節破壊と強く相関することから予後予測のマーカーとしても有用で、初期 RA で MMP-3 高値持続症例には、より強い治療法を選択すべきとの報告もされています。

各種 RA 検査比較 (RA における感度・特異度・有用性)

	抗 CCP 抗体	CA-RF*	IgM-RF	MMP-3
感度 ¹⁾	89.1%	82.8%	81.3%	81.3%
特異度 ²⁾	91.5%	64.1%	67.6%	61.3%
特徴	RA 特異自己抗体	免疫異常を反映	免疫異常を反映	関節破壊を反映
有用性	早期 RA、従来法で陰性のセロネガティブ RA 患者の診断。予後予測。	早期 RA、従来法で陰性のセロネガティブ RA 患者の診断。	RA の診断、治療効果判定。 *IgG-RF は疾患活動性の評価、治療効果のモニタリングに有用。	早期 RA の診断。疾患活動性の指標。DMARDs、MTX、抗サイトカイン製剤の治療効果判定。関節破壊の予後予測。

*CA-RF : キットのカットオフ値は 6IU ですが、RA 以外の膠原病における陽性率が高かったため ROC 曲線を作成し、カットオフ値を 12IU としています。

「1)感度、2) 特異度 : 『臨床リウマチ別冊 2004.12 Vol.16/No.4』長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 (第一内科) 中村英樹、川上純、井田弘明、江口勝美、長崎大学医学部保健学科 折口智樹 より」

DMARDs は RA の治療に欠かせない薬剤ですが、他の薬に比べ副作用発現率が高く、比較的軽症な消化器症状や皮診から間質性肺炎などの肺障害、腎障害、肝障害、骨髄抑制などの生命に関わるような重篤な副作用までが報告されています。

そのため、投与期間中は血液・尿検査などによる定期的なモニタリングが必要です。

例えば、メトトレキサート (MTX) による肺障害は治療開始後 1 年以内に発現することが多く、発見・対処が遅れると重篤化し死亡例も報告されていることから、胸部 X 線検査、血液検査 (血清免疫グロブリン、末梢血リンパ球数など) を定期的 to 実施し、特に間質性肺炎に対しては KL-6、SP-D などのマーカーで検査することが必要です。

また、抗サイトカイン製剤投与時は、結核を初めとした感染症の検査も重要になります。

RA には RA 自体による肺障害や腎障害も起こるため、これらの症状が RA 自体によるものか薬剤性のものかを鑑別するためにも定期的な検査が役立ちます。(治療薬の副作用等の検査については各薬剤の添付文書の指示に従って実施してください。)

RA患者と骨粗鬆症

RA患者には骨粗鬆症が合併することが知られています。RAに続発する骨粗鬆症は骨代謝が亢進していることが多く骨折のリスクが高いため、NTXやDPD、BAPなどの骨代謝マーカーや骨塩量測定などの検査を定期的に行い、疼痛や骨折で患者さんのQOLが低下しないようにすることが大切です。

さらにステロイド剤を治療に使っているRA患者では、ステロイド性骨粗鬆症が高頻度に起こります。ステロイド性骨粗鬆症は、原発性骨粗鬆症に比べ高い骨密度でも骨折を起こしやすいため、リウマチのコントロールはうまくいったにもかかわらず骨折のため社会復帰できない、ということにならないよう注意しなければなりません。

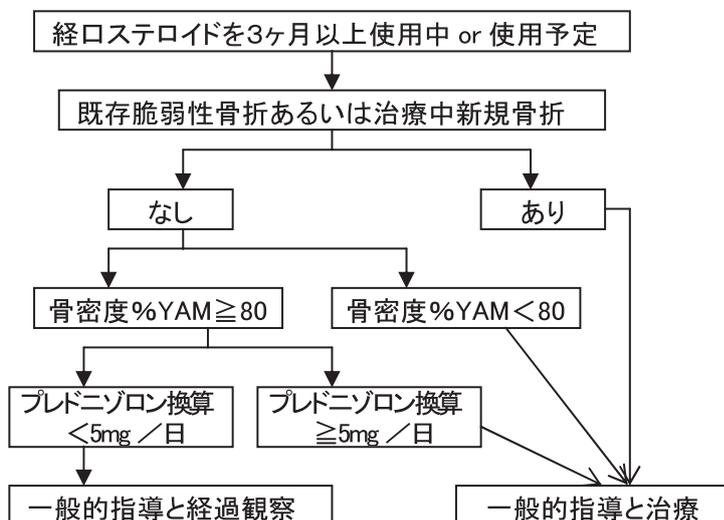
ステロイド性骨粗鬆症による骨折の特徴は、多発性の椎体骨折を引き起こすことで、そのリスクは使用後3～6ヶ月でピークになります。長期ステロイド使用者、高容量投与者に対しては以前から危険性が指摘されていましたが、必ずしもそれらの患者だけが問題でないことが明らかになっており、また投与を中止してもステロイド未使用群と同等までにはリスクが低下しないことも報告されています。

ステロイド性骨粗鬆症については、2004年8月にステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会より「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004年度版)」が発表され、原発性骨粗鬆症とは別に治療対象や治療開始のカットオフ値などが設定されました。

対象となるのは、経口ステロイドを3ヶ月以上投与中あるいは投与予定の18歳以上の患者さんで、第一に既存脆弱性骨折があり、第二に骨密度がYAM(若年成人平均)80%未満、また80%以上であってもステロイド剤(プレドニゾロン)の1日平均投与量が5mgを超えた場合は、骨吸収抑制剤などの投与対象となります。第一選択薬剤は「ビスフォスフォネート製剤」、第二選択薬剤は「活性型ビタミンD₃」、「ビタミンK₂」となっています。

ガイドラインでは、この他にステロイド投与量が10mg/日以上の方や、骨密度が高くて骨折の危険性があること(骨折閾値%YAM90)、さらに高齢者ではそれが高いことなどが記されています。これらのガイドラインなどを活用し、患者さんのQOL、ADLを大きく損なうことのないよう注意が必要です。

【ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004年度版)】



- 一般的指導
生活指導、栄養指導、運動療法は原発性骨粗鬆症のものに準ずる。
- 経過観察
骨密度測定と胸腰椎X線撮影を定期的(6ヶ月～1年ごと)に行う。
- 薬物治療
1. ビスフォスフォネート製剤を第1選択薬とする。
2. 活性型ビタミンD₃、ビタミンK₂ は第2選択薬とする。