

# 関節リウマチの治療戦略

—漢方医学からみた最近の話題—

社会保険群馬中央総合病院 和漢診療科 部長 小暮 敏明

キーワード

- 関節リウマチ
- 漢方薬
- 漢方薬レスポンス
- 証の客観化

生物学的製剤の登場により、関節リウマチの治療戦略は早期発見、早期からの強力な治療へ変化した。その中での漢方薬の臨床的意義、及び漢方薬の抗炎症効果を関節リウマチの治療に生かしていく上での方法論を中心として解説する。

## はじめに

関節リウマチ(以下RA)は、古くから漢方薬の臨床応用がなされてきた疾病の一つである。防己黄耆湯、桂枝加朮附湯、薏苡仁湯など様々な漢方方剤がRAに対して投与され、RA治療戦略の中である一定の役割を果たしてきたと考えられる。

一方、RA治療戦略は大きく変化した。1960年代にRAに対して臨床応用されたMethotrexate(以下MTX)は、1980年代にRAに対する有効性が大規模臨床比較試験で確認された。さらに1990年代末(わが国では2003年のインフリキシマブ承認)からは、生物学的製剤(以下、バイオ製剤)が臨床応用された。現在は早期からのバイオ製剤によるタイトコントロールが推奨されており、これを達成するためのACR/EULAR(米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会)分類基準が2009年に策定されている<sup>1)</sup>。バイオ製剤を用いた場合の臨床的寛解への導入率は、40~50%程度で、なお臨床的寛解への導入は難題であるが、従来のDMARDs(疾患修飾性抗リウマチ薬)の成績と比べると、その効果は強力である。

本稿では、このような現状の中で漢方薬のRA治療における役割はどのような位置付けにあるのかについて議論してみたい。

## 漢方薬レスポンスの存在

1990年代までに、様々な漢方薬のRAへの効果を提示した症例報告がある。主な報告を列挙するだけで、桂枝加朮附湯・防己黄耆湯・越婢加朮湯(以上の合方)・薏苡仁湯・十全大補湯・大防風湯などがあり、麻杏薏甘湯、大青竜湯あるいは補中益気湯

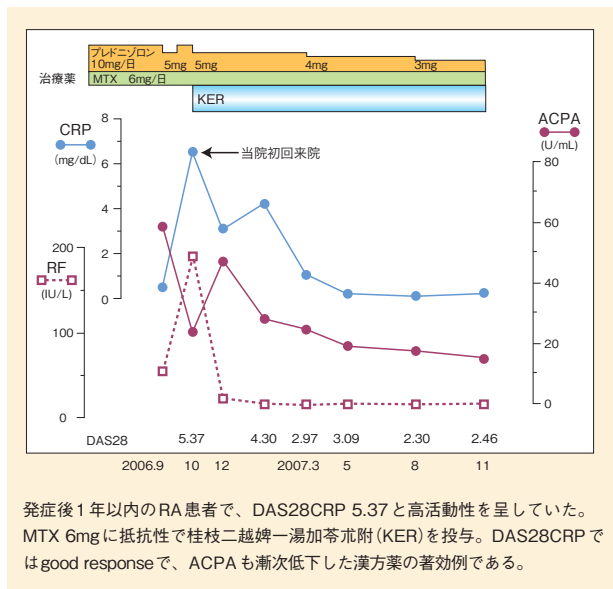
の効果も報告されている。しかしながら、RAへの有効性を示した症例報告を見ると、自覚症状やESR(血沈)、CRP(C反応性蛋白)あるいはリウマチ因子の低下を評価した報告が目立ち、また総合評価についてもランスバリー活動性指数で行っている報告が多い。ただ、これが西洋医学的に問題であると言うことではなく、1990年代まではJCR(日本リウマチ学会)でもこれらの指標で評価していた訳である。2000年以降、強力な治療薬の登場によって、RAの診断ならびに評価がよりタイトに、そして客観的になってきた。過去の漢方薬に関する報告がそれを満たすかどうかについては、推測の域を出ない。ただ、筆者は過去の報告の中の一部には、2010年現在の評価法においても著効と判定できるような症例が存在していたと考えている。

われわれは、RAに対して生薬製剤(煎じ薬)を約80~90%の患者に投与しているが、そのような患者は桂枝二越婢一湯加朮附湯防己黄耆の適応病態(いわゆる証)を呈していることが多い。また1980年代後半から本方剤の有効性を報告してきたが、最近の評価法を用いてもgood responseで臨床的寛解に導入しえた症例を数例経験している<sup>2)</sup>(図1)。

## レスポンスの臨床的特徴

前項で述べたごとく、RA患者の一部に漢方薬レスポンスが存在することはほぼ確かと考えている。ただRAの治療戦略からみると、1990年代のように数ヶ月から数年にわたり漢方方剤をその効果を見ながら投与していくことは困難であると思われる。ACR(2008)は、“window of opportunity(治療の機会)”は6ヶ月と考え、さらに発症3ヶ月未満でDAS

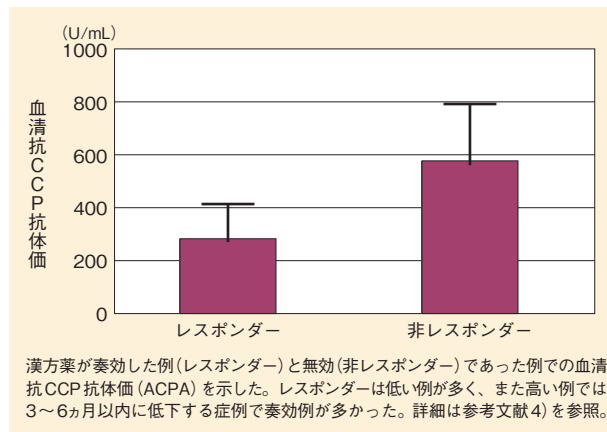
図1 臨床経過 57歳女性



(疾患活動性スコア)が高く医療費支払いに問題がない場合もTNF(腫瘍壊死因子)阻害薬+MTXを考慮するように推奨している<sup>3)</sup>。これに則ってJCRにおいても、骨びらの進行もしくはDAS28-ESR>3.2が認められれば、発症後3ヵ月であってもバイオ製剤を考慮するとしている。この趨勢の中で漢方薬の効果を臨床に還元するためには、DAS28でhigh activityの症例を除外し、mildもしくはmoderate activityの患者のみに漢方薬を臨床応用する、すなわちSASP(サラゾスルファピリジン)やBUC(ブシラミン)などのDMARDsと同様の位置付けで投与する方法が、まず考えられる。しかしながら、極めて疾患活動性の高いRA患者の中にも漢方薬レスポナーが存在するのも、また事実である。したがって各漢方薬が奏効するRAのサブタイプを明らかにすること、言い換えると、“証の客観化”とよばれていた方法論をRAという疾患群の中に展開することが、困難ではあるものの有力な方法の一つと考えられる。

この方法論の一つの成果として、筆者らは、RAの予後予測因子の一つと考えられているACPA(血清抗CCP抗体価)の基礎値ならびに治療後の推移から、漢方薬レスポナーの特徴の一つを提示している(図2)。要約すると、i) ACPAが陽性であっても高値ではないこと、ii) 高値であっても治療3ヵ月後に低下すること、この2点が漢方薬レスポナーを

図2 漢方治療前の血清抗CCP抗体価



示唆する所見である<sup>4)</sup>。現在、さらに詳細なパターンを明らかにする目的で、網羅的に自己抗体発現パターンの解析を行っている。

## おわりに

現在のRA分類基準ならびに治療戦略の中での漢方治療の可能性について解説した。漢方薬は“個の医療”で、著効例はあるもののどの患者に投与すればよいかは伝統医学的診断によって投与してみないと効果が分からないことが問題だと思う。しかしながら、リウマチ学のバイオ製剤や低分子抗リウマチ薬も、その効果を投与前に予測する有効な臨床的マーカーは存在していない。RAはheterogeneousな疾患である。今後も、様々な観点から、漢方薬によるRA治療の臨床的意義は高く評価されていくのではないかと感じている。

## 【参考文献】

- 1) van der Linden MP, et al : Classification of rheumatoid arthritis - comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR criteria. Arthritis Rheum. 2010 Oct 21. [Epub ahead of print]
- 2) Kogure T, et al. : The Influence of Traditional Herbal Medicine (Kampo) on Anti-cyclic Citrullinated Peptide Antibody Levels. Clinical Medicine: Arthritis and Musculoskeletal Disorders 2 : p23-28, 2009.
- 3) Karonitsch T, et al : Methods of deriving EULAR/ACR recommendations on reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 67(10) : p1365-73, 2008.
- 4) Kogure T, et al. : Serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are associated with a beneficial response to traditional herbal medicine (Kampo) in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 29(12) : p1441-7, 2009.