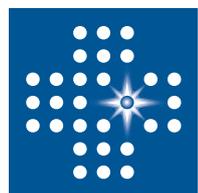


季刊

ベストドクターズ® インジャパン

Issue 19 2012



Best Doctors®



今月のベストドクター
慶應義塾大学医学部
リウマチ内科 教授
竹内 勤 先生

Treat to Target(目標に向けた治療実現) 進化する関節リウマチ治療の標準化を目指す

より早期に切れ味のよい抗リウマチ薬で治療し、関節破壊を防ぐ——関節リウマチに対する治療戦略は大きく様変わりしている。ここ数年の間に、国際的には、分類基準の見直し、治療目標の導入、寛解基準の改定が次々に行われ、診断から治療効果の判定までのプロセスを、より客観的、科学的に進めることが可能になった。しかし、国内のすべての患者がその恩恵を享受しているとは言い難い。世界水準の治療をいかに浸透させるか。今後の課題と動向を竹内勤先生に伺った。



慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

竹内 勤 たけうち・つとむ

1980年、慶應義塾大学医学部卒。同大学病院内科助手を経て、85年よりハーバード大学ダナ・ファーバー研究所留学。その後、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科教授、同大学副学長などを経て、2009年8月より現職。リウマチ性疾患の専門医として、早期診断早期治療による寛解導入を目指し、数多くの臨床研究を実施。目的は患者のQOLの維持・向上、国際的コンセンサスに基づく関節リウマチに対する有効な治療戦略の普及に注力する。

アメリカとヨーロッパのリウマチ学会が 合同で、23年ぶりに新基準を発表

「寛解が現実的な目標になるなんて、以前は夢のまた夢でしたね」。80年代、まだ大学院生の頃の関節リウマチに対する治療を思い返す。「外来は、痛い痛いという患者さんでいっぱいでした」。それまでの竹内先生の穏やかな表情が、つかの間、やりきれなさにかげられる。痛みや炎症を抑える効果的な薬はなく、最終的にステロイドに頼る治療では、患者の骨はもろくなり、いずれ関節破壊が進み、圧迫骨折を起こして寝たきり、という経過も少なくなかった。治療が病気をよくする

どころか、QOLを低下させてしまうパラドックス。膠原病の中でも関節リウマチは難敵であり、最も治りにくい病気だった。

しかし、20年余りの間に関節リウマチは、医師には何の手立てもない病気から、いまや医師の腕一つでコントロール可能な病気になった。

そこにはメトトレキサート (MTX)、そして、より標的を絞りこんで攻撃できる生物学的製剤といった薬物治療の進歩が大きく寄与している。リウマチ内科医である竹内先生が専門とする分野の研究が次々と臨床に反映された結果だ。

手をこまねいて、関節破壊を進行させるがままにす

るのではなく、可能な限り早期に診断し、同時にMTXなどの抗リウマチ薬を用いる。それによって、関節破壊が食い止められることが明らかになった。NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）から始め、徐々に強い薬に変えていくという従来の治療とは、考え方が一変した。関節の破壊が阻止されるということは、すなわち、患者のQOLの維持に直結する。

そして、治療薬の進歩は、より早期の診断を求めることになる。「多くの臨床研究により、発症早期、2年以内に関節破壊が進むことが分かってきました。そこで破壊の進行を食い止めることが患者さんの予後を大きく左右する。以前は有効な手立てがなかったために、診断がついたところで……という諦めに似た空気がありました。今は非常に効果の高い武器を手に入れたのです。より早く診断する必要性が出てきました」

1987年からつい最近まで広く用いられてきた関節リウマチの分類基準は、リウマチを発症して8~10年を経過した患者の解析をもとに定められたものだ。7つのチェック項目が挙げられており、4つ以上満たせば、関節リウマチと診断できる。簡便でありながら、特異度は高い。しかし、早期の患者でみると、約50%以下しか診断できず、感度は低いと言わざるを得ない。より効果的に治療が行えるのに、その時期の患者をつかまえることができない。その対策として、2010年、23年ぶりに、アメリカリウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会が合同で、新基準を発表した。関節所見、血清学的検査、滑膜炎の期間、急性期の炎症反応の4項目について、症状をスコア化するものだ。これによって、これまでの基準で50%以下だった感度が約75%に上がる。竹内先生は、これを日本でも採用すべきかどうかの検証作業の責任者を担当した。「約2年間、診断の精度、運用上の問題点な

どを徹底的に調査しました」。そして浮かび上がったのが鑑別診断の重要性だ。新基準は感度は高まるが、特異度が若干低下する。「これまでは、アンダーダイアグノーシスが問題点だったのですが、今度はオーバーダイアグノーシス、過剰診断が問題点になったのです。類似疾患まで関節リウマチと診断してしまう可能性があるため、正確な鑑別が欠かせません。担当医師の診断能力、臨床能力が、より一層問われます」

痛風をはじめ、その他のリウマチ性疾患などとの鑑別が必要になるという。「変形性関節症などであれば、MTXの副作用が心配されますが、もっと深刻なのは、内臓病変が隠れた関節リウマチ以外の膠原病だった場合です」。そこで竹内先生は、診断が紛らわしい疾患に対して注意を喚起するために、鑑別がより難しい疾患から易しい疾患まで、鑑別疾患のリストを添付することを提案した。「世界的にはこうしたリストは示されていませんが、実際には専門医であっても鑑別は易しくはありません。適切な治療のためのツールが効果的に使われないのでは患者さんにとっての利益が損なわれてしまいます。今年（2012年）の4月に、そのリストとともに、詳細な報告を日本リウマチ学会のHPホームページに公表しています」。早期診断、早期治療の普及のための布石の一つだ。



疾患や診療の理解を深めるため、リウマチ内科では充実したカンファレンスを毎週行っている。

世界の約55カ国で 「Treat to Target」の考え方を採用

世界的に、分類基準の見直しの機運が高まった背景には、さらに「Treat to Target（目標に向けた治療実現）」という新しい考え方があるという。「関節リウマチが原因不明で捉えにくい疾患であるということもあってか、関節リウマチの治療は、洋の東西を問わず、実は各々が自己流で行っているところが少なくないのです」。リウマチ治療には、統一された治療の目標、その効果を判定する共通のものさしがなかった。診断あるいは効果判定には、患者の自己評価、満足度も加味される。新たに発症した患者と、発症して10年もたつ患者とでは、痛みに対する感受性も全く異なってくる。そこに、診察する側の観察力、洞察力なども関わることで、さらに標準化の難しさは増す。

「例えば、糖尿病ならHbA1cの値を6以下に保ちましょう、ということが医師の間の共通の目標です。今では、患者さんもそれを共有している。高血圧にしてもそうです。ところが、関節リウマチにはそうした共通の尺度がない。それを何とかしようと、遅ればせながらTreat to Targetが提唱され始めました」。掲げられた共通の目標は「臨床的寛解」であり、それを測る尺度が「疾患活動性」である。それぞれの定義が見直され、国際的にそれぞれの新しい基準が発表されている。「治療を開始するための診断の基準、治療の目標となる寛解の定義、目標が達成されたかどうかを判定する効果判定基準という3点セットが出そろい、がちりとした骨太の枠組みが整った。まさに、関節リウマチの治療は、患者さんごとに最適化される時代に入りました」。診断が下ったら、MTXで治療を開始、その後3カ月ごとに効果判定を行い、疾患活動性を評価し、効果が十分でなければ、治療薬の見直しを行う、という一定の手順が定まった。

では、こうしたTreat to Targetに則った治療が国内のどこでも行われているか、というと、そうとはいえない。「世界の約55カ国で、Treat to Targetの考え方を採用しています。その中でも、日本はよい取り組み



をしているとの評価を得ていますが、まだまだ普及は十分ではない」。それには、専門医、一般医の意識の改革もさることながら、患者自身、ひいては社会の理解が足りないのでは、とも指摘する。せっかく早期に診断できても、痛みだけやり過ぎればよいと考える患者も少なくない。若い人や、仕事に忙しい、子育て真っ最中といった患者に対しては、MTXといった副作用が強い薬の使用に踏み切ることができず、最もその治療薬が効果を発揮するタイミングをみすみす逃してしまうこともある。「できるだけ詳しく、丁寧な説明を心がけていますが、それでも抗リウマチ薬の使用には首を縦に振らない人はいます。家族にリウマチの方がいれば、進行したらどうなるかが身近に分かるし、説明もお願いできる。ところが、その人にとって初めてのリウマチだと、初期には、10年後15年後の自分の姿、生活を想像できないの shouldn't でしょうね」。さらに、生物学的製剤の価格の高さも、障害の一つだ。寛解導入後の治療薬の中止については、さまざまな研究が進められているが、どのタイミング、どんな条件なら中止でき



(左) 動物実験ではなくヒトの細胞で実験を行ってきた。「私も昔、実験用に1週間に1回自己採血していたので、腕の採血跡が消えませんでした」と竹内先生は笑いながらスタッフに話した。

(上) 学生と企業の共同ラボの自己免疫疾患病態解析研究室にて。「新たに導入した、メッセンジャーRNAの発現レベルを見る機器です」と語る竹内先生。

(下) 自己免疫疾患創薬研究室で指導に当たる竹内先生。リウマチ内科では、成果を社会に還元できる臨床を重視した研究の展開を目指し、世界をリードする数々の業績を残してきた。

るのかは、まだ手探り状態だ。今の段階では、寛解に至っても、治療薬の投与は継続しなければならない。最も効果が期待されるMTXと生物学的製剤の併用を続けるには、大きな経済的負担が伴う。創立50年を迎えたリウマチ患者の会である「リウマチ友の会」では、長期高額疾病患者認定への働きかけを行うなど、負担軽減のため模索が進む。「受けられるメリットが大きいうちに、治療を始めるには、それを支える社会的なシステム、制度作りも必要です」

「温泉や痛み止めで治る」 一般に広がる大きな誤解

そもそも、痛み止めで治療できる、痛みさえ抑えればよいと思ってしまう患者の心理には、「リウマチ」という言葉が与える誤った印象があるのかもしれない。「私たちもつい、リウマチ、リウマチと安易に使ってしまうのですが、正式な病名は関節リウマチ。Rheumatoid Arthritis、略してRA、膠原病の一種です」一方、リウマチは、リウマチ性疾患（rheumatism、

rheumatic disease）を指す。骨や関節、筋肉など運動器官に炎症や痛みを伴う病気の総称だ。老化による関節の変形や痛みも含まれ、これが「温泉にでも浸かればよくなる」といった一般の発想につながっているともいえる。

関節リウマチは、自分の免疫が自分の組織を誤って攻撃してしまう自己免疫性疾患であり、関節の滑膜に炎症が生じ、徐々に関節が破壊されていく。しかし、当然、痛み止めや温泉で、病勢を抑えることはできない。放置すれば、確実にQOLの低下を招く疾患であることは、もっと一般に啓発されるべきだろう。

こうした言語上の混乱、錯綜の片鱗は、一般だけでなく、専門医を教育する現場や、治療を担う現場にもみられる。患者が最初に気付く自覚症状は、関節のこわばり、腫れ、痛みだ。多くが整形外科を受診する。しかし、主婦健診などの血液検査でリウマチ因子が発見された場合には、内科へと送られる。整形外科医と内科医、診断から治療への切れ目のない連携が問われるところだ。しかも、リウマチを担当する内科は、施



2012年8月6日新規オープン直前の免疫統括医療センターにて。免疫難病の治療に関して、「生物学的製剤」や「免疫修飾薬」による治療の実施と、治療方法や製剤の更なる研究や開発を目的として新たに設置された本邦初のセンターで、世界最大級の病床数を誇る。

設によって、アレルギー膠原病内科、免疫・アレルギー内科、リウマチ・膠原病内科、リウマチ内科など、さまざまな呼ばれ方をしている。「単に呼称の問題だけでなく、『リウマチ学』を扱う内科としての統一的教育システム、臨床体系が明確でないことを示しています。全国80の医学系大学でも、きちんとした体制が整備されているところはそれほど多くはありません。地域によっては、内科側の専門医が不在のところもあるのが現状です。これは、根本的な大課題です」と、竹内先生は憂える。竹内先生が一つの使命と自らに課す、「リウマチ専門医としての治療技術を身に付ける環境作り」「国際的な水準と日常診療のギャップをなくし、リウマチ治療を最大限、一番よい状態にすること」には、臨床教育の見直しも含まれるだろう。

臨床医学を極めてほしい

人のために役に立つことをしたい、と思った時、竹内先生にとって最も分かりやすい職業が医師だった。竹内先生が医学部で勉強していた80年代は、免疫学で次々と新しいことが発見され、それが臨床にもたら

す果実も充実していた。何かやれば、貢献できる。免疫学は、非常に魅力的な学問だった。「過剰でも、足りなくても問題。バランスが問われるところが面白さ」。そうした免疫学の成果が反映される疾患として膠原病を選んだ。免疫の中でも、細胞性免疫に関心があつた竹内先生は、当時、助教授であつた安倍達先生（埼玉医科大学名誉教授）のもとで研究を始める。大学院修了後は、「動物ではなくヒトの免疫細胞を扱いたい」とハーバード大学ダナ・ファーバー研究所に留学する。モノクローナル抗体華やかなりし頃だ。「考えてみれば、今の生物学的製剤もモノクローナル抗体。その草創期を身近で体験していたことは貴重だったと思います」。しかし、アメリカ勢の本当の実力をまざまざと見せ付けられたのは、帰国後のこと。「こちらは、同じモノクローナル抗体を使った研究でも、病気がどうして起こるのか、病態解明を必死に研究していた。彼らはそれはすでに織り込み済み、さらにその先、つまり、いかに治療に役立てるか、治療薬を見越して研究を行っていたんです」

92年に、TNFのモノクローナル抗体を治療薬として用いた治療成績が発表された時の衝撃は今も忘れら

れない。「自分たちとの差に愕然としました。今でいうトランスレーションリサーチ。基礎と臨床の橋渡しをするような研究の重要性を思い知らされました」。基礎研究だけでなく、臨床に応用できてこそ患者さんに成果を還元できる。臨床医の果たす役割の大きさに改めて気付いた竹内先生は、以後、安倍先生が移られた埼玉医科大学で、精力的に臨床研究を計画しては推し進め、ここ2~3年、ようやく追いついた実感があるという。「新しく自由な活動ができた埼玉医大には感謝しています」。大学院生の頃から一貫して師として背中を追い続けた安倍先生の存在には今も頭が下がる。「今でも、最新の研究報告を読み込んで質問を挑む安倍先生。馬力がある分、われわれの指導に対しても厳しかった。でも、いったん信頼してくれると徹底的なサポートをしてくれて、どんな献身も惜しまない。言葉にするわけでもなく、ただ、今振り返ってみると、それをひしひしと感じます」。だから竹内先生も、後進には同じように臨みたいという。「これからの若い人には、本当に根本のところを国際的な場所で、ディスカッションできる語学力を磨いてほしい」。そして、それ以前に、医師の本質として望むのは「臨床医学を究めること」。「臨床医学は非常に洗練された科学です。情報量も多く、基礎や関連分野の知識も欠かせません。それも、すべてon going。並大抵の努力では究めることはできません。でも、医師として目標があるからやっていける。それでいいと思ったら、進歩はありませんからね」

リウマチ内科のメンバーと一緒に。教育、基礎研究、臨床診療の3点がリウマチ内科の基本方針。「並大抵の努力では済まないことですが、後進には、科学としての臨床医学を極めていただきたいと思います」と竹内先生は語った。

DIVISION OF RHEUMATOLOGY



座右の銘は「巧言令色 鮮矣仁」

23年間という長い年月を過ごした埼玉医大から、3年前、慶應義塾大学へ籍を移した。伝統ある母校で、さらにこの領域の重要性、認識を高め、人材育成を継続的に推進する決意をもった異動だった。自己免疫疾患創薬研究室、自己免疫疾患病態解析研究室などを運営、マウスを用いた動物実験ではない、ヒトの細胞、血清にこだわって研究を進めている。「実験系としては、動物のほうがきれいな結果が出るんです。でも、ヒトに応用できるかどうかは分かりません。ここでは、患者さんの検体を用いて、T細胞やサイトカインの具体的な発現や反応を分析できる。こんな環境はまれだと思います」。つい最近（2012年8月6日）免疫統括医療センターが改装オープンしたばかりだ。50数床を備え、がんの化学療法とともに生物学的製剤の通院治療を行う。基礎と臨床の架け橋を行き来しながら、リウマチ治療、自己免疫疾患治療に励む竹内先生の実践を支える環境が整っている。

座右の銘は「巧言令色 鮮矣仁」。終始、質実、謹厳な態度でリウマチ治療の進歩を喜び、課題に心を痛め、患者のQOLに心を配る竹内先生に、まさにふさわしい言葉だ。■

株式会社法研からのご挨拶 ベストドクターズ社の日本総代理店になりました

平素より、ベストドクターズ・サービスの運営につきまして、多大なるご理解とご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

このたび、株式会社法研（以下、弊社 本社：東京都中央区 代表取締役社長・東島俊一）は、Best Doctors, Inc.（以下、米国ベストドクターズ社 本社：米国マサチューセッツ州ボストン）にサービス開始以来の実績を高くご評価いただき、同社から2012年4月1日付で「日本における総代理店」に任命されたことをご案内申し上げます。

米国ベストドクターズ社ならびに弊社は、これまでに以上に日本にベストドクターズ・サービスを広めるべく協働してまいり所存です。

2003年のサービス開始当初を振り返れば、いわゆる「名医本」や「病院ランキング本」が出版され始め、優秀な医師や病院による「正しい診断」「適切な治療法」を求める患者さんの声が次第に高まりつつある時代でした。そのような中で「関連専門分野の医師同士によるピアレビュー」という他とは一線を画す方法で名医

を選出するベストドクターズの仕組みは、ユニークではあってもなかなか先生方、患者さんに理解されず、PR活動に大変苦心したことが思い出されます。

しかしながら、米国ベストドクターズ社ならびに弊社が10年近く地道なPR活動を実施した結果、先生方やご利用された患者さんからも、年を追うごとに評価が高くなってまいりました。現在では全国で本誌をご覧いただいている約4,300名の先生方が「名医」と認定されており、月間400件近い患者さんからのご相談をお受けしております。

これもひとえに本誌をご覧いただいている先生方のご協力の賜物と深く感謝申し上げます。

先生方におかれましては、今後とも本サービスの運営に一層のご支援並びにご指導、ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます、日本総代理店としてのご挨拶とさせていただきます。■

株式会社法研 営業開発部
ベストドクターズ事業推進課

システム障害について —お詫びとお願い—

Best Doctors in Japan™の先生方におかれましては平素は格別のご愛顧を賜り、厚く御礼申し上げます。6月28日～7月9日にかけて、インターネット版ピアレビュー調査サイト※に、一部のサーバーからアクセスできない事象が発生いたしました。現在、障害は復旧しており、当該サイトは通常通りアクセス可能です。甚大なご迷惑をおかけいたしましたことを深くお詫び申し上げます。また、本件の影響を受けられた先生におかれましては、是非あらためて、当該サイトより調査にご協力賜れると幸いです。引き続き倍旧のご厚情を賜りたく、切にお願い申し上げます。■

※調査サイトのアドレスは、調査をご依頼させていただき先生方のお手元に、ログイン情報を添えお送りしてございます。

ベストドクターズ米国本社



Best Doctors, Inc. (ベストドクターズ米国本社)
100 Federal Street, 21st Floor, Boston, MA 02110 USA
Tel: +1(617)426-3666

ベストドクターズ社 (Best Doctors, Inc) は、1989年にハーバード大学所属の2名の臨床医によって設立されました。今日では、世界30カ国、1000万人以上の方々に、おもに生命保険会社、損害保険会社、企業等を通じてご加入いただいております。

Best Doctors、star-in-cross ロゴ、ベストドクターズ、Best Doctors in Japan は米国およびその他の国における Best Doctors, Inc. の商標です。

本誌は著作権法上の保護を受けています。本誌の一部あるいは全部について、株式会社法研および Best Doctors, Inc. から文書による許諾を得ずに、いかなる方法においても無断で複製、複製、転載することは禁じられています。

ベストドクターズ社日本総代理店 株式会社 法研
〒104-8104 東京都中央区銀座1-10-1 Tel.03(3562)8404