
シンポジウム

関節リウマチの治療の進歩

Recent Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

第 702 回新潟医学会

日 時 平成 26 年 10 月 18 日（土）午後 1 時 30 分から
会 場 新潟大学医学部 有王記念館

司 会 黒田 毅准教授（保健管理センター）
演 者 黒田 毅（保健管理センター）、中枝武司（腎・呼吸器・感染症内科学）
近藤直樹（整形外科・リハビリテーション学）、藤澤純一（医師キャリア支援センター）

1 関節リウマチの診断，治療戦略，薬物療法

黒田 毅
新潟大学保健管理センター
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野

Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Diagnosis, Treatment Strategies,
and Drug Therapy of Rheumatoid Arthritis

Takeshi KURODA

*Niigata University Health Administration Center
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

キーワード：関節リウマチ，診断，治療，薬物療法

Reprint requests to: Takeshi KURODA
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野

黒田 毅

生物学的製剤と関節リウマチ治療

関節リウマチ(RA)の治療の進歩は、生物学的製剤をはじめとする薬物療法が注目されているが、疫学を含めた地道な病態解明、研究活動がRA治療の進歩を支え、寛解が実現可能となるまでの治療戦略が展開できるようになった。

1. 関節リウマチの診断

RAは関節の滑膜の炎症に始まり、滑膜の肥厚・絨毛組織の増殖により骨・軟骨を破壊する慢

性多発性関節炎を特徴とする全身性炎症性疾患である。関節破壊は緩徐に進行すると考えられていたが病態の解明が進み、骨破壊は発症後最初の1～2年で急速に進行することが明らかになった¹⁾。また、この結果を踏まえ、治療を発症早期に行い疾患活動性を十分にコントロールすることがRA患者の予後を決定する有用な要因であることが示された。関節炎発症早期の薬剤感受性が高く、寛解導入率が高い期間をWindow of opportunity(治療機会の窓)と呼び、早期治療の重要性が強調されている。これまで広く用いられて来た、

表1 2010年ACR/EULARの関節リウマチ分類基準(文献2より改変引用)

適用対象集団: 1) 1か所以上の関節に明らかな臨床的滑膜炎(腫脹)を認める
2) 滑膜炎をより適切に説明する他の疾患がみられない

1.	罹患関節	
	大関節 1個	0点
	大関節 2～10個	1
	小関節 1～3個(大関節の罹患の有無は問わない)	2
	小関節 4～10個(大関節の罹患の有無は問わない)	3
	11個以上(1個以上の小関節を含む)	5
2.	血清学的検査(分類には1回以上の検査が必要)	
	RF陰性かつ抗CCP抗体陰性	0
	RFまたは抗CCP抗体が低力価陽性	2
	RFまたは抗CCP抗体が高力価陽性	3
3.	急性期反応物質(分類には1回以上の検査が必要)	
	CRP正常かつESR正常	0
	CRP異常またはESR異常	1
4.	症状の持続期間	
	6週間未満	0
	6週間以上	1

上記4項目の合計点が10点満点中6点以上でRAと分類する

大関節: 肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節

小関節: MCP関節、PIP関節、第2～5MTP関節、母指IP関節、手関節

低力価: 正常上限の3倍以内、高力価: 正常上限の3倍を超える

1987年の米国リウマチ学会（ACR）の改訂分類基準は典型的なRA患者を診断するには極めて有用なものであったが、平均罹病期間が約7.7年のRA患者のデータをもとに作成されていたため早期診断には不十分であった。このような状況を受けて、ACR/EULARの2010年関節リウマチ新分類基準が作成された²⁾（表1）。この診断基準は他の関節腫脹をきたす疾患と鑑別できる1つ以上の関節腫脹を認めることが必須であり、RAが疑われる場合は①罹患関節の分布と数、②血清学的因子（リウマトイド因子あるいは抗CCP抗体の有無）、③関節炎の持続期間、④炎症反応（CRPあるいはESRの有無）の中からスコアリングして10点満点中6点以上をRAと分類するものである。新たな分類基準で導入された、抗CCP抗体はRAを診断する上でもっとも特異性の高い血清学的マーカーである。また、リウマトイド因子は多疾患でも陽性になりうるが疾患活動性のマーカーとなるので疾患活動性の指標であるDAS28などと共に経過観察に重要である。

2. 関節リウマチの治療戦略

現在のRA治療戦略における治療目標は寛解である。目標達成に向けた治療では、まず臨床的な寛解、すなわち、RAの自・他覚症状がほとんど消失し、炎症反応も正常に近い状態を治療目標とする。寛解状態を維持することにより関節破壊の進行を阻止し、身体機能障害を防止できる。このような厳格な疾患活動性の制御（Tight control）によりRA患者の長期予後が改善することが明らかになってきた。RAの治療戦略として寛解に向けた治療、treat to targetに至るアルゴリズムが提唱され広く用いられている（図1）³⁾。これは治療目標を治療開始から3ヵ月以内に達成し、その状態を継続的に維持していくことによって、RA患者の長期予後は非常に改善することが示されている。合併症などの事情で臨床的な寛解を目指せない場合も日常臨床でしばしば経験されるが、この場合は目標を下げて多少の自・他覚症状が残存し炎症反応も軽度陽性の状態である低疾患活動性を治療目標とする。こうしたTight controlを目指す

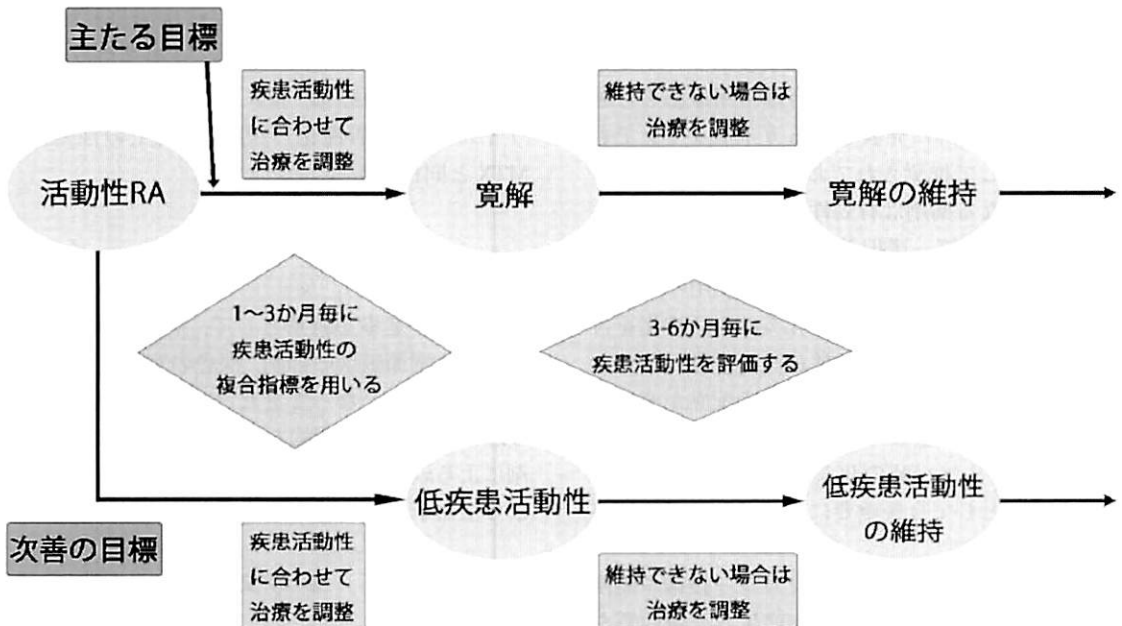


図1 目標達成に向けた関節リウマチ治療のアルゴリズム（文献3より改変引用）

考え方はメトトレキサート (MTX) を中心とした治療と最近進歩した生物学的製剤によって寛解が現実的に実現可能となったことが大きく影響している。また近年、RAの画像診断における疾患活動性の評価で関節エコーの有用性が示されている。非侵襲的で、患者負担が少なく、診断精度の向上や炎症所見や関節破壊の進行抑制の評価を経時的に行い治療経過、薬剤効果判定、薬剤中止時期の判断などに取り入れられてきている。

3. 関節リウマチ治療

生物学的製剤を含めた治療法の進歩は、従来困難であった症例のコントロールを可能にした。RAの治療目標は、以前には疼痛などの臨床症状の改善であったがMTXと生物学的製剤の登場により臨床的寛解、画像的寛解、機能的寛解が可能となり、薬剤中止寛解をめざせる時代となってきた。

MTXは抗リウマチ薬のなかでは即効性があり、有効率、継続率も高く、日本では1999年より使用可能となり2011年2月から公知申請により第一選択薬として最大用量16mg/週まで使用が可能となった。MTXの使用によりRAの治療目標が関節破壊の抑制へと変化してきた。2002年のACR診療ガイドラインより早期診断の後3ヵ月以内に抗リウマチ薬による治療を開始するように示されており、単剤で効果のない場合は併用療法も考慮される。それ以降に発表されるガイドラインでも第一選択として推奨されており現在、抗リウマチ薬の中心となる薬剤は有効性や副作用への認容性からもMTXが第一選択薬であることは世界共通の認識となっている。しかし、その使用に際しては結核を始めとする感染症、肝炎の再活性化を含めた肝障害、骨髄抑制、急性びまん性肺障害、リンパ増殖性疾患などの有害事象への配慮が必要であり、定期的な慎重なモニタリングが重要である。MTXによるリンパ腫の化学療法後のRA治療も新たな問題として今後重要になってくる可能性がある⁴⁾。

生物学的製剤はバイオテクノロジー技術を駆使して開発された薬剤で、生物が産生した蛋白質を利用して作られている。RA治療においては

TNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインを抑えることにより、その効果を発揮する⁵⁾。日本では2003年に抗TNFモノクローナル抗体であるインフリキシマブが承認されて以来、この10年間で合計7種類の生物学的製剤が承認・発売された。現在では、MTXを中心とする充分量の抗リウマチ薬を3ヵ月以上使用しても、適切な疾患コントロールが得られない場合、画像検査で進行性の関節破壊を認める場合、あるいは中等度以上の疾患活動性を認める場合に対して生物学的製剤が使用されることが多くなっている。また発症6ヵ月以内で、疾患活動性が高く、予後不良因子であるリウマトイド因子、抗CCP抗体、骨びらんのうち一つ以上を有している場合は最初から生物学的製剤をする選択肢も出てきた。現在上梓されている生物学的製剤は、TNF- α を阻害するインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリムマブペゴル、IL-6受容体抗体でIL-6を阻害するトシリズマブ、T細胞活性化経路を標的としたCTLA4-Igであるアバタセプトの7剤であり、ライフスタイル、感染症リスク等を勘案しリスクベネフィットバランスを考慮され選択されている。使用上の注意は静注製剤では吐気、呼吸困難、蕁麻疹様発疹等の投与時反応、皮下注製剤は注射部位が腫れる注射部位反応が認められる。細菌感染、特に結核の再燃、B型肝炎ウイルスの再活性化⁶⁾等、使用上の注意点はMTXと同様である。

ま と め

治療法の進歩を背景として、早期診断、早期治療により関節破壊の抑制、疾患の寛解が現実的な治療のゴールとなってきた。一方診断や治療を行う際には高度で専門的な知識も必要となった。薬剤による副作用を抑え疾患活動性を抑えることにより生命予後の改善が期待できる可能性もある。

参 考 文 献

- 1) van der Heijde DM, van Leeuwen, van Riel PL

- and van de Putte LB: 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 - 1796, 1995.
- 2) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski - Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F and Hawker G: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69: 1580 - 1588, 2010.
- 3) Smolen JS¹, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez - Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin - Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69: 631 - 637, 2010.
- 4) Kuroda T, Sato H, Nakatsue T, Wada Y, Murakami S, Nakano M and Narita I: Effects of a biologic agent in a patient with rheumatoid arthritis after treatment for methotrexate - associated B - cell lymphoma: a case report. *BMC Research Notes* 7: 229 - 233, 2014.
- 5) Scott DL and Kingsley GH: Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 355: 704 - 712, 2006.
- 6) Kuroda T, Kobayashi D, Sato H, Wada Y, Murakami S, Nakano M and Narita I: Effect of etanercept and entecavir in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: A review of the literature. *Rheumatol Int* 32: 1059 - 1063, 2011.

2 生物学的製剤 (TNF 阻害薬)

黒田 毅

新潟大学保健管理センター
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野

Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Biologics, TNF Inhibitor

Takeshi KURODA

*Niigata University Health Administration Center
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University*

Reprint requests to: Takeshi KURODA
Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科学分野

黒田 毅