

## 関節リウマチ治療の進歩

東京医科歯科大学薬害監視学講座教授

針谷 正 祥

(聞き手 池脇克則)

関節リウマチ治療の進歩についてご教示ください。

<埼玉県勤務医>

**池脇** 針谷先生、関節リウマチ(RA)といいますと、私の古い知識では、ステロイドを含めた抗炎症剤と金製剤で治療したにもかかわらず、徐々に骨破壊が進んで、最終的には極めてQOLが損なわれる病気と理解していたのですが、この20年で、特に治療に関しては著しく進歩したそうですね。

**針谷** はい、その通りです。最初に関節リウマチの病態を簡単に説明させてください。関節リウマチは、持続性の多関節炎によって関節構造が破壊されていく全身性炎症性疾患と定義されます。

罹患した関節の中を覗いてみると、正常では1層または2層の滑膜細胞が何層にも増殖して、パンヌスと呼ばれる組織を形成します。パンヌス中には多くのリンパ球が浸潤し、活発な免疫応答を行っております。パンヌスは破

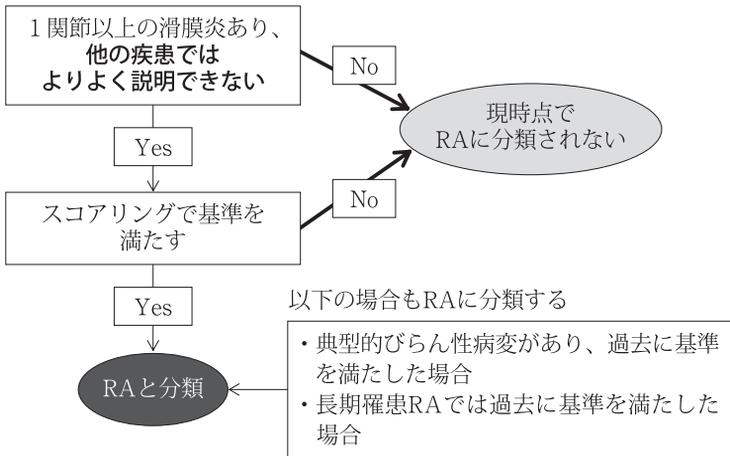
骨細胞分化を誘導するとともに、軟骨表面に到達して、マトロプロテインを分泌します。その結果、骨・軟骨が破壊されて関節機能障害が進展していきます。

**池脇** 治療法の話の前に、新しい検査法も含めた新しい診断法に関してはいかがでしょうか。

**針谷** 関節リウマチは、昔は緩徐に進行するといわれておりましたが、最近では発症後1～2年の間に急速に関節破壊が進行することがわかってきました。そこで、早期診断の必要性が高まり、2010年に新分類基準が作成されました。

新分類基準では、関節リウマチを「持続的な関節炎あるいは骨びらんを伴う関節炎に進展していく可能性が高い末梢性多関節炎」と定義しています。従来の分類基準では関節が壊れてしま

図1 2010年ACR/EULAR新分類基準



った段階で診断されることが多かったのですが、現在は、関節が破壊される前に関節リウマチと診断しようという考え方に変わってまいりました。

**池脇** 先生が今言われたのはわかるのですが、実際にはどのように診断するのかお話しいただけますか。

**針谷** 新分類基準を適用するには、他の関節疾患では説明できない1カ所以上の滑膜炎による関節腫脹があることがまず必要です(図1)。そして最初に、どの部位の関節が何個、関節炎に罹患しているかを調べます。2番目にリウマトイド因子、あるいは抗環状シトルリン化ペプチド抗体と呼ばれる自己抗体の有無と力価を調べます。3番目に、関節炎の持続期間を調べます。4番目に、赤沈(ESR)とCRPを測定

します。これらの4つの因子を総合して、10点満点のスコアをつけて、それが6点以上であれば関節リウマチに分類すると定められています(図2)。

**池脇** 先生が今言われた抗環状シトルリン化ペプチド抗体は、略して抗CCP抗体というものでしょうか。

**針谷** はい、そうです。

**池脇** それが陽性であれば、たとえその時点で関節症状がはっきりしていなくても、将来関節リウマチになる可能性が高いという意味で重要視されていると聞いています。新分類基準では、抗CCP抗体も含めて全体的に評価をしていくという仕組みなのでしょうか。

**針谷** そうです。スクリーニングとしては、抗CCP抗体あるいはリウマトイド因子は非常に重要です。しかし、

図2 関節リウマチ新判定基準のスコア

罹患関節数		
= 1	大関節	0
2~10	大関節	1
1~3	小関節	2
4~10	小関節	3
>10	(小関節 1カ所 $\geq$ 1)	5

リウマトイド因子/抗CCP抗体 (ACPA)

両者陰性	0
低値 ( $\leq$ 正常値の3倍)	2
高値 ( $>$ 正常値の3倍)	3

関節炎の持続期間

< 6週間	0
$\geq$ 6週間	1

急性期反応物質 (ESRまたはCRP)

正常	0
異常	1

合計6点以上でdefinite RAと分類する

関節リウマチは関節疾患ですから、診断するためには1カ所以上の関節が腫れていることが前提条件として必要になります。そして、今申し上げたような因子を評価して点数をつけていきます。

**池脇** 関節が腫れているというのは、特にX線写真を撮る必要はなくて、理学的に腫れているということによろしいのですか。

**針谷** リウマチ専門医が触診して、その関節に滑膜炎による関節腫脹があると判断されれば、その関節が腫れて

いるということになります。

**池脇** それでは、関節リウマチと診断されて、そこから先のいわゆる治療戦略についてはどうでしょう。

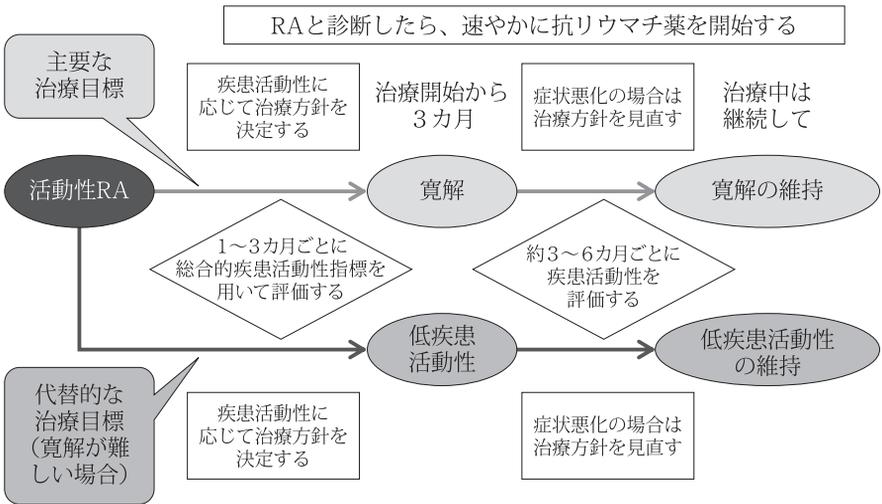
**針谷** 関節リウマチの治療戦略としては、目標達成に向けた治療、treat to targetが広く受け入れられています。目標達成に向けた治療では、まず臨床的な寛解、すなわち、関節リウマチの自・他覚症状がほとんど消失し、炎症反応も正常に近い状態、これを主要な治療目標とします。合併症などの事情で臨床的な寛解を目指せない方では、もう一段、目標を下げて低疾患活動性、すなわち、多少の自・他覚症状が残存し炎症反応も軽度陽性の状態を治療目標とします(図3)。これらの治療目標を治療開始から3カ月以内に達成し、その状態を継続的に維持していくことによって、患者さんの長期予後は非常に改善することが示されています。

**池脇** 確認ですけれども、治療開始から3カ月で治療目標を達成するというのは何か意味があるのでしょうか。

**針谷** はい、非常に重要な意味があります。関節リウマチは発症してから短い期間に関節がどんどん破壊されていきますので、3カ月以内に目標を達成することによって、関節破壊の進行を最小限に食い止めることができます。

**池脇** 確かにおっしゃるとおりですね。そして関節リウマチの治療は、新しい薬が次々と登場して、だいぶ変わ

図3 「目標達成に向けた治療 (Treat to Target, T2T)」のアルゴリズム



Smolen JS, et al. *Ann Rheum Dis*. 2010. 69 : 631~637

ってきたとお聞きしていますが、その点についてはいかがでしょうか。

**針谷** 関節リウマチの治療薬としては、抗リウマチ薬、生物学的製剤、そのほかに副腎皮質ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID) があります。関節リウマチ治療の中心となるのはメトトレキサートに代表される抗リウマチ薬です。そして、抗リウマチ薬を選ぶときには、関節の予後不良因子の有無を調べます。

予後不良因子には、進行した身体機能障害、単純X線写真での骨びらんの存在、リウマトイド結節などの関節外症状、リウマトイド因子や抗CCP抗体などの自己抗体陽性、高疾患活動性な

どが知られています。MRIでの骨髄浮腫の存在、超音波検査で滑膜の血流増加も関節破壊の進行と関連します。予後不良因子を有する症例にはメトトレキサートを積極的に使用します。

**池脇** 2003年に日本でメトトレキサートが承認されましたが、投与量の上限は8 mg/週で、欧米に比べて低用量でした。つい最近、投与量上限が引き上げられたと聞いていますが、実際にはどのようにしてメトトレキサートで治療していくのでしょうか。

**針谷** メトトレキサートの開始時は、1週間のうちの1日あるいは2日間で6~8 mgを内服します。そして2~4週間ごとに2 mg、または4週間ごとに

4 mgの幅で増量していきます。先ほど申し上げたように、3カ月以内にその方の有効量までメトトレキサートを増量していくと、腫脹関節数、圧痛関節数、炎症反応、身体機能が改善してきます。

**池脇** treat to target、目標達成に向けた治療を実践するためには、メトトレキサートの最高投与量が8 mgから16mgに引き上げられたというのは、先生方にとっては非常に良かったわけですね。

**針谷** そうですね。8 mgと16mgではメトトレキサートの使い勝手がかなり違います。16mgまで使えるようになったことで、関節破壊の進行を効率よく抑制できるようになりました。しかし、それでもメトトレキサートを使っている関節リウマチ患者の約半数で関節破壊が進行してしまうことが臨床試験の結果で示されています。

**池脇** メトトレキサートで効果不十分な場合の次の手段として生物学的製剤があるわけですね。現在、様々な生物学的製剤が使えるようになったと聞いておりますけれども、どうなのでしょう。

**針谷** 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6種類の生物学的製剤が承認・発売されました。現在では、メトトレキサートを中心とする十分量の抗リウマチ

薬を3カ月以上使用しても、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を使用しています。

それに加えて、最近の臨床試験の結果を踏まえて、発症6カ月以内で、疾患活動性が高く、先ほどお話しした予後不良因子のうちのリウマトイド因子、抗CCP抗体、骨びらのいずれか一つ以上を有しているリウマチ患者では、最初からメトトレキサートとTNF阻害薬を併用する選択肢も出てまいりました。

**池脇** より早期から生物学的製剤を使って積極的に治療することの有効性が臨床的にも確立されたということになるのですね。

**針谷** そのとおりです。生物学的製剤で治療しますと、関節リウマチが20%以上改善する患者が6～7割、臨床的寛解を達成する患者が3～4割といわれております。

**池脇** これまでの関節リウマチ治療とは全く違う世界になってきました。ここで一つ確認ですけれども、こういった抗リウマチ薬、あるいは生物学的製剤の安全性には問題がないのでしょうか。

**針谷** 薬剤による多少の違いはありますが、最も重要な副作用は感染症です。関節リウマチ患者は一般の方より

も感染症を発症するリスクが1.5～1.8倍程度高いことが報告されています。さらに、生物学的製剤を使いますと、メトトレキサートによる治療と比べて、約2倍、重症感染症のリスクが上昇します。したがって、日ごろから病院スタッフの教育、患者教育を徹底し、感染症の早期診断・早期治療を心がける必要があります。

**池脇** こういった新しい治療を先生は日本で中心的な役割を担って引っ張ってこられましたけれども、今後の展望、個人的にはまだあるのかな、という感じがするのですけれども、どうなのでしょう。

**針谷** 日本では、今後1～2年の間に発売予定の有望な抗リウマチ薬として、トファシチニブが挙げられます。

このお薬は細胞内のJAK（ヤヌスキナーゼ）を阻害することにより抗リウマチ作用を発揮します。先ほどお話しした生物学的製剤に匹敵する臨床的効果と関節破壊進行抑制効果が臨床試験で報告されております。

また、日本で開発されたイグラチモドも近々発売される予定です。この薬剤もメトトレキサートと併用、あるいは単独で使用するによって、関節リウマチの臨床症状を改善することが報告されています。

そのほか、世界的にはIL-6、IL-17、B細胞、ケモカインなどを阻害する様々な生物学的製剤が開発途上にあり、わが国でも臨床試験が進められています。

**池脇** どうもありがとうございます。