トピックス

Ⅳ. 治療

1. 治療戦略

2) 目標達成に向けたリウマチ治療

田中 良哉

要 旨

2010 年，関節リウマチの関節破壊や機能障害の進行を生じないための分類基準，及び，寛解基準が発表された．さらに，寛解を明確な治療目標とし，目標達成のための治療として，Treat to target リコメンデーション，及び，米国リウマチ学会の治療リコメンデーションが発表された．実際には，診断されたらメトトレキサートで治療開始し，適宜増量しても 3 カ月以内に寛解に導入できなければ，早期からの生物学的製剤による強化療法の介入が推奨される．

〔日内会誌 101：2865～2872，2012〕

Key words 関節リウマチ，診断，治療，寛解

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は 30～50 歳代の女性に好発し，約 70 万人の患者数を数える．関節滑膜炎を主座とする全身性自己免疫疾患で，関節破壊は発症早期から進行して不可逆的な身体機能障害を生じる．したがって，発症早期からの適正な診断と治療が必要である．2010 年，米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) は，新分類基準と寛解基準を公表した．新分類基準は，破壊性で，遷延化する関節炎を分類するという基本的概念に基づ

いて策定された¹⁾．また，関節破壊や機能障害が生じない治療目標として寛解基準が採用された²⁾．こうして，関節破壊を生じさせない診療のスタートとして分類基準，治療目標 (ゴール) として寛解基準がグローバルに公表された．次に，スタートからゴールまでどの道程を辿るか，即ち，診断して目標達成までの治療指針として，“treat to target (T2T) リコメンデーション” が提言された³⁾．また，2012 年には ACR から，寛解や低疾患活動性等の目標達成のための治療のリコメンデーションが改訂された．本稿では，目標達成に向けた RA 治療について概説する．

産業医科大学第 1 内科学講座

Rheumatoid Arthritis : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : IV. Treatment ; 1. Treatment Strategies, 2) Treat to target in rheumatoid arthritis.

Yoshiya Tanaka : The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

トピックス

図 1. 2011 年関節リウマチ寛解基準

Boolean寛解基準は、28 関節のうち圧痛関節数 ≤ 1 、腫脹関節数 ≤ 1 、CRP ≤ 1 mg/dl、患者PGA ≤ 1 をいずれも満たす際に寛解と定義された。総合的客観的評価基準としてSDAI ≤ 3.3 とCDAI ≤ 2.8 が定量的寛解基準と定義された。

1. 関節リウマチの治療目標としての寛解基準

従来のRAの治療目標は関節痛や腫脹の緩和で、抗炎症薬を中心とした対症療法が中心であった。しかし、治療目標は20世紀後半にメトトレキサート(MTX)を中心とした抗リウマチ薬の出現により、疾患活動性の制御へ変遷し、さらに、21世紀に台頭した生物学的製剤により、寛解、関節破壊の抑止、機能障害の阻止へと進化した。実際、MTXとTNF阻害薬であるエタネルセプトを併用すると、10年間に亘って機能障害の進行が完全に抑制され、関節破壊と機能障害の進行の抑止を長期的アウトカムに設定できることが証明された⁴⁾。また、発症早期よりMTXとTNF阻害薬でタイトコントロールをすると、関節破

壊の発生を抑止できるとの報告も蓄積された⁴⁻⁷⁾。

2010年にACRとEULARは、新RA分類基準を策定した¹⁾。将来的に破壊性となる、遷延化する関節炎をRAと定義し、斯様な関節炎を分類し、関節破壊が生ずる前に治療介入するという基本的概念である。新分類基準ではRA診療の入口が示されたともいえる。次は、診療のゴールが問われる。2011年にACRとEULARは、関節破壊や機能障害が生じないような臨床の状態を寛解と定義し、寛解基準をRAの治療目標と位置付けた(図1)²⁾。斯様な臨床的基準として、Boolean寛解とSDAI(simplified disease activity index)寛解が選定された。Boolean寛解とは、多数症例の成績を用いて関節破壊や機能障害を生じない因子の真偽値から求めた基準で、28関節のうち圧痛関節数 ≤ 1 、腫脹関節数 ≤ 1 、CRP ≤ 1 mg/dl、患者全般的健康評価 ≤ 1 をいずれも満たす際と定

義された。また、SDAI $\leq$ 3.3 が定量的寛解基準と定義された。SDAIは 28 関節の圧痛関節数と腫脹関節数、血清CRP値、10 cmのビジュアルアナログスケールによる患者の全般的健康評価、医師による全般的健康評価を加算して算出する。疾患活動性は、SDAI $\geq$ 26.0 で高度、11.1~25.9 で中等度、3.4~11.0 で軽度、 $\leq$ 3.3 で寛解と判定される。また、SDAIからCRP値を除いたCDAI (clinical DAI) も同様な加算方式で評価し、CDAI $\leq$ 2.8 で寛解と判定される。

2. T2Tリコメンデーションの背景と基本的な考え方

糖尿病や高血圧症等の慢性内科疾患では、従来から長期アウトカムに向けた治療がなされている。RAでも長期アウトカムへの到達は、設定した目標の達成に向けて適切な治療を施行する事によってなされるのであり、グローバルなレベルでの治療の標準化の必要性が求められてきた。そこで、RAと診断して目標達成までの治療指針、即ち、スタートからゴールまでどの道程を辿るかを示す“T2Tリコメンデーション”が提言された³⁾。

2008年にオーストリアのSmolen教授らは、患者を含む世界中の専門医 45 名を組織して、T2Tリコメンデーションのコンセンサス獲得のプロセスを開始した。膨大な文献検索systematic literature review (SLR) を経て暫定案を策定し、さらに、65 名の専門医のデルファイ変法を用いた投票によりリコメンデーション最終版が策定され、平成 22 年に論文発表された³⁾。即ち、T2Tは、SLRの手法によるエビデンスと専門家の経験に基づいて策定された大変ユニークなリコメンデーションである⁸⁾。日本でも、2009年に竹内勤教授を代表とするT2T Japanの運営委員会が組織され、日本語版を作成して公表し、普及・啓発活動を行っている (図 2, 3)。

T2Tリコメンデーションの策定は、明確な治療目標の設定とそこに至るタイトコンロトルを標準的リウマチ診療に組み入れることが主目的であるが、RAの治療側面として前置きしなければならない事として次の4項目が挙げられた³⁾。

A. 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである。

患者はベネフィットとリスクに基づいて治療の選択、特定の治療法が推奨されていることを知らされなければならず、また、患者はどの治療を受けるかの意思決定にも関わるべきである。

B. 関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的QOLを最大限まで改善することである。

このステートメントは、薬剤選択、治療戦略の適用、治療のフォローアップなど治療手順のあらゆる側面に関連する。

C. 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である。

RAの根底にある炎症反応はすべての臨床症候の原因であり、予後に影響を与える。

D. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療(treat to target, T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である。

専門家委員会では、重要な本質と真実に自信を持っていたことから、敢えてこの項目を取り上げ、約 92% の支持を得た。

3. T2Tリコメンデーション

T2Tリコメンデーションは、以下の 10 項目のステートメントから構成される。各項目に於いてエビデンスレベル、推奨度、同意レベル、最終投票時の投票率が公表された³⁾。

トピックス

1. 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである
2. 臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する
3. 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となり得る
4. 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3ヵ月ごとに見直すべきである
5. 疾患活動性の評価は、中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では3～6ヵ月ごとに、定期的な実施し記録しなければならない
6. 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある
7. 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである
8. 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである
9. 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する
10. 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療（T2T）」について適切に説明を受けるべきである

図2. 「目標達成に向けた治療（Treat to Target, T2T）」のステートメント

T2T-ジャパンsteering committee（竹内勤委員長）で翻訳。

図3. 目標達成に向けたRA治療のアルゴリズム

（文献3より作図）

1) 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである

「まず」の一言に重みがある。寛解は、発症早期には多くの患者で到達が可能で、様々な臨床試験のサブ解析では、最良のアウトカム、即ち、機能的、あるいは構造的予後は、低疾患活動性と比べても寛解到達によって得られることが示されている。ただし、これまでのRA治療戦略比

較試験は低疾患活動性を目指したもので、寛解を目標とした臨床試験は少ない。

2) 臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する

「疾患活動性」は、“significant inflammatory disease activity”を訳したもので、炎症に伴う関節腫脹やCRPが関節破壊進行に関連するという意味が込められており、また、“significant”と

は非常に小さな炎症活動をわずかでも超えた場合には、臨床的寛解とみなさないことを明確にしている。ただ、このステートメントは専門家の意見に基づき、エビデンス度は低い。

3) 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となり得る

関節破壊がみられ、既に前治療で効果がみられていないような長期罹患患者では、寛解は現実的ではなく、低疾患活動性が達成可能な最善の状態かもしれないとの理由で採択された。実際、治療戦略の臨床試験では低疾患活動性にフォーカスされていたため、エビデンス度は高い。ただし、低疾患活動性は許容できる寛解に変わる最低限の治療目標であり、中～高疾患活動性の状態にとどまるべきではない点である。また、寛解と同様に、低疾患活動性を治療目標とした場合、その維持が重要である。

4) 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3カ月ごとに見直すべきである

治療戦略の比較試験では、DMARD療法の1～3カ月ごとの変更の有用性が実証されており、治療開始3カ月以内に低疾患活動性が達成されない場合の治療の見直しのエビデンス度は高い。しかし、臨床試験では、最大の臨床的有用性は治療開始3カ月以内には得られないことも示されており、同意レベルや得票率は高くない。

5) 疾患活動性の評価は、中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解の患者では3～6カ月ごとに、定期的実施し記録しなければならない

T2Tの最初の目標である寛解を達成するまでは、疾患活動性を毎月評価すべきである。ステートメント4の寛解達成まで治療を3カ月ごとに見直すためにも、毎月の疾患活動性の評価が必要である。T2Tのもう一つの重要な目標は、寛解を「維持」することである。リウマチ専門医は3～6カ月ごとに疾患活動性を評価し、寛解や

低疾患活動性の維持を確認する必要がある。また、欧米では一般内科医が安全性を管理するが、医療事情が異なる本邦では、有効性と安全性の双方からもう少し密度の濃い「維持」診療がなされるべきであろう。

6) 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある

RAは病態が多様で、罹患関節も多岐に亘るため、関節痛などの訴えやCRP値などのバイオマーカーだけでは十分に評価はできない。治療方針の決定、治療効果の判定などには、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を使用すべきである。前述のように、2010年にACR/EULARの寛解基準が定義され、今後、総合的指標としてSDAIが汎用される可能性が高い。患者からも根拠の明確な評価や治療方針の決定が求められる時代である。なお、このステートメントの同意は最高レベルであり、リウマチ医療のメイントレンドともいえる。

7) 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである

関節リウマチの治療ゴールを考えると、総合的疾患活動性評価による寛解の達成と共に、関節画像所見による関節破壊などの構造的評価、および、身体機能評価を継続して行うことは当然である。即ち、構造的寛解、機能的寛解をも目標とした治療がなされるべきである。特に疾患活動性の高い症例では、構造的評価や身体機能評価の頻度を再考すべきである。なお、疾患活動性と関節破壊の間には時間差が生ずることがあり、早期からの強化療法が推奨されるのはこのためである。また、疾患活動性が制御されていても関節破壊が進行する際には、治療強化の必要性が示唆される。

トピックス

図 4. 2012年ACRのRA治療コンセンサス

罹病期間が6カ月未満、または、以上で、予後不良因子（関節外病変、骨びらん、機能障害、血清反応陽性）を有する症例。3カ月後に再評価し、寛解または低疾患活動性に到達していなければ、次のステップへ進む事が推奨された

（文献9より作図）

8) 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである

寛解状態でDMARDを中止した場合、再燃の確率は2倍高くなり、寛解への再導入は難しくなり、また、関節破壊のプロセスを再発させてしまうという報告に基づく。寛解状態の維持だけが関節破壊の停止に導くことが出来、DMARDの減量、投与間隔の延長さらに中止に関しては注意が必要であるとされる。ただし、同様の結果は生物学的製剤では得られていない。

9) 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する

慢性の感染症、腎機能または肝機能障害、慢性うっ血性心不全などの併発症を伴う患者、併用薬剤がある患者では治療目標の緩和が必要な場合もある。また、例えば線維筋痛症などを伴う場合、圧痛関節や疾患活動性の患者評価が過

大となる可能性もある。また、DAS28, SDAI, CDAIのような疾患活動性指標は複数の変数からなり、合併症やその他の患者要因に影響を受けることを考慮する必要がある。

10) 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療(T2T)」について適切に説明を受けるべきである

この項目は「設定した目標を目指す理由、使用できる治療オプション、目標達成のための治療方針」を患者と共有することの重要性を、患者を取り巻く全ての医療従事者に再確認したものである。特に、リウマチ医は患者と目標を決定し、選んだ治療方針を基に指導し、時間をかけて患者をみていくことが重要である。また、具体的に組まれた患者教育プログラムや、患者の課題に医療従事者が接する助けとなるようなプログラムの重要性を示唆する。

4. ACRの目標達成に向けた治療

2012年にACRも、RAの治療リコメンデーションを改訂した。改訂版では、治療目標を寛解、場合によっては低疾患活動性と定め、目標達成のための治療、及び、再評価により目標達成に向けた治療の変更を明確に規定した。まず、発症後6カ月未満を早期RAとし、関節外病変、骨びらん、機能障害、血清反応陽性の1つでもあれば予後不良因子ありとして、低疾患活動性ならば抗リウマチ薬単剤、中等度なら抗リウマチ薬の併用にて治療開始とした。しかし、発症早期では、疾患活動性が高度であれば関節破壊の進行が明確であることから、高疾患活動性ならばMTXとTNF阻害薬併用か抗リウマチ薬併用で治療を開始することが推奨された⁹⁾。

罹病期間が6カ月以上で、上記のいずれかの予後不良因子があれば、まず、MTXまたはMTXと他の抗リウマチ薬の併用で治療を開始し、3カ月後に再評価して、寛解または低疾患活動性に到達していなければ、他の抗リウマチ薬を追加、TNF阻害薬を追加、非TNF生物学的製剤を追加のいずれかを選択することが推奨された(図4)。その後も、3~6カ月毎に再評価し、治療目標である寛解または低疾患活動性を達成するまで、治療を変更、強化していく事が示された。今後の治療アルゴリズムの標準となる可能性が高い。

おわりに

RAでは、寛解という目標達成に向けた治療が明確に推奨され、他の内科疾患と同様にQOLや生命予後が最終目標となりつつある。また、平成23年には、国内外でT2Tリコメンデーション患者版が公表され、日本でも日本リウマチ友の会等を通じて普及が始まった¹⁰⁾。糖尿病患者が

来院毎にHbA1c値の結果を尋ねるのと同様に、RA患者がSDAI等を把握し、寛解を目指したタイトコントロールを医師に要求する時代であり、RAは内科医が診断、薬剤治療すべき内科的疾患であることを再認識する必要がある。学会や行政などを通じて、啓発と共に、診療や教育のシステムの見直しが急務であると思われる。

謝辞 本研究は当講座の諸氏のご協力によるものであり、謝意を表する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田中良哉：講演料(アクテリオンファーマシューティカルズジャパン、アステラス製薬、アストラゼネカ、アボットジャパン、エーザイ、大塚製薬、グラクソ・スミスクライン、参天製薬、第一三共、田辺三菱製薬、中外製薬、日本イーライリリー、ファイザー、ヤンセンファーマ)、研究費・助成金(アストラゼネカ、大塚製薬、小野薬品工業、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン、グラクソ・スミスクライン、田辺三菱製薬、日本化薬、ノバルティスファーマ、ファイザー、ユーシービー・ジャパン)、寄付金(アステラス製薬、アボットジャパン、エーザイ、MSD、田辺三菱製薬、中外製薬、プリストル・マイヤーズ、ヤンセンファーマ)

文 献

- 1) Aletaha D, et al: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum* 62: 2569-2581, 2010.
- 2) Felson DT, et al: American college of rheumatology/european league against rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 70: 404-413, 2011.
- 3) Smolen JS, et al: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69: 631-637, 2010.
- 4) Weinblatt ME, et al: Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 63: 373-382, 2011.
- 5) Scott D, et al: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 376: 1094-1108, 2010.
- 6) McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 365: 2205-2219, 2011.
- 7) Tanaka Y: Intensive treatment and treatment holiday of TNF-inhibitors in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 24: 319-326, 2012.
- 8) Schoels M, et al: Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search.

トピックス

Ann Rheum Dis 69 : 638–643, 2010.

- 9) Singh JA, et al : 2012 update of the 2008 american college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis

Care Res 64 : 625–639, 2012.

- 10) de Wit MP, et al : Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. Ann Rheum Dis 70 : 891–895, 2011.