Aセッション

1 2 3 4 5 6 7 8 9

関節リウマチの診断と治療 ～Up-to-date～

鈴木 康夫

Key words 関節リウマチ, 新分類基準, 目標達成に向けた治療 (T2T), 寛解, 分子標的治療薬

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は慢性増殖性滑膜炎により関節の軟骨・骨破壊が起こり, その結果, 関節変形・強直が生じる原因不明の炎症性疾患である。関節機能や生活機能が障害された患者では生命予後までが悪くなることが示されている。したがって, RA治療の最大の目的は関節破壊を極力抑制し, 関節機能や生活動作を維持し, さらには生命予後を改善することである。ここ10数年で, RA治療のパラダイムは劇的に変わり, 単なる疼痛の緩和ではなく, 寛解という限りなく炎症が抑えられた状態を目指すようになった。このようなRA治療のパラダイムシフトは, 治療薬剤の進歩により成し得たものである。メトトレキサート (methotrexate : MTX) を中心とした強力な抗リウマチ薬 (disease modified anti-rheumatic-drug : DMARD) や, 炎症性サイトカインや免疫細胞機能分子を直接制御する生物学的製剤の使用により, 寛解導入が現実的な治療目標となったことから, Treat to Target (T2T) 「目標達成に向けた治療」戦略が提案され, 世界的に広く受け入れられるようになった。また, 早期RAを診断するための

新たなRA分類基準が発表され, 治療目標となる「臨床的寛解」の暫定基準が発表された。

本稿では, 最近, 大きく変貌したRAの治療戦略や新たな治療薬剤について概説する。

1. Treat-to Target (T2T) 戦略

関節破壊の進行は発症後2年以内, 特に1年以内が速いことから, 発病早期より積極的な治療を行い, 早期に低活動性～寛解状態に導入する必要がある。T2T戦略は, 良好なアウトカムを得るための数値目標を設定して, その目標に向かって一定期間ごと治療を調整し, 最短で目標を達成するという戦略である。糖尿病の場合では, 治療目標としてHbA1c<7.0%を掲げ, それを達成して維持することによって合併症の発症を抑えられる。RAでは治療目標を寛解に置くことによって, 関節破壊が抑制され, 関節機能や生活機能において良好な予後が期待できる。T2Tのリコメンデーションによれば, 活動性RAでは, 寛解を治療目標として第一選択薬で治療開始し, 1～3カ月ごとに総合性疾患活動性を評価し, 目標達成まで治療を調整・強化し, 寛解が達成できれば, 3～6カ月ごとに疾患活動性を

東海大学内科学系リウマチ内科学

Programs for Continuing Medical Education: A session; 8. Recent advance in diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Yasuo Suzuki : Division of Rheumatology, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine, Japan.

図1 勧告に基づく目標達成に向けた治療（Treat to Target）のアルゴリズム

(Treating RA to target : recommendations of an International Task Force. Ann Rheum Dis 69 : 631, 2010)

評価しながら寛解状態を逸脱していないか評価する（図1）¹⁾。罹病期間が長いRAでは、低活動性を代替的治療目標として設定できる。

2013年に改訂された欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism : EULAR）のRA管理に関する勧告²⁾は、T2T戦略が反映され、さらに長期寛解持続例では、ステロイド→生物学的製剤→DMARDの順次減量・中止を考慮できると述べている。

2. RA寛解基準

RAの治療目標に定められた寛解については総合的疾患活動性指数を用いる基準が使用されてきた。総合的疾患活動性評価法とは、医師や患者の評価や検査値を一定の計算式に入れて数値化し、RA疾患活動性を評価する方法である。代表的な指数にDAS (disease activity score) 28, SDAI (simplified disease activity index), CDAI (clinical disease activity index) がある。DAS28 (ESR) が最も良く使用されてきたが世界的な統一基準はなかった（表1）³⁾。そこで、関節破壊や生活機能において良好なアウトカムが得られ

る状態を臨床的寛解と考え、EULARと米国リウマチ学会（American College of Rheumatology : ACR）は合同基準の作成作業に入った。寛解基準の候補をBoolean法（基準を構成する項目を満たしているか否かで判断する）と総合的疾患活動性指数で決めて、収集した大規模臨床試験のデータで検証した。その結果、Boolean法では、圧痛関節数、腫脹関節数、CRP (C-reactive protein) 値、患者の全般的評価（visual analogue scale : VAS）が全て1以下、総合的活動性評価指数ではSDAI3.3以下のいずれかを臨床試験における寛解基準とした（表1）。また、日常診療における寛解基準は検査値（CRP）を含まない、より簡便な基準とした⁴⁾。

3. RAの早期診断（新分類基準）

RA関節炎の特徴は慢性、持続性、対称性で好発部位は手指近位指節間（proximal interphalangeal : PIP）関節、中手指節間（metacarpophalangeal : MCP）関節、手関節、足関節、中足趾節間（metatarsophalangeal : MTP）であり、朝のこわばりを認める。RAの診断はこのような関節

表1 総合的疾患活動性指数とACR/EULAR暫定的RA寛解基準

	寛解	低活動性	中等度活動性	高活動性
DAS28 (ESR)* disease activity score	<2.6	<3.2	3.2~5.1	>5.1
SDAI** simplified disease activity index	<3.3	<11	11~26	>26
CDAI*** clinical disease activity index	<2.8	<10	10~22	>22
TJC=圧痛関節数, SJC=腫脹関節数, ESR=赤沈値, PtGA=患者の全般的評価, PhGA=医師の全般的評価 *DAS28 (ESR)= $0.56 \sqrt{TJC+0.28 \sqrt{SJC+0.70 \ln ESR (mm/h)+0.014 PtGA (VAS/mm)}}$ **SDAI=TJC+SJC+PtGA (VAS/cm)+PhGA (VAS/cm)+CRP (mg/dl) ***CDAI=TJC+SJC+PtGA (VAS/cm)+PhGA (VAS/cm)				
ACR/EULAR暫定的RA寛解基準 Arthritis Rheum 63 (3): 573-586, 2011, Ann Rheum Dis 70 (3): 404-413, 2011				
臨床試験における寛解基準	日常診療における寛解基準			
Boolean法 (以下の4つを満たす)	Boolean法 (以下の3つを満たす)			
圧痛関節数≤1 腫脹関節数≤1 CRP≤1 mg/dl 患者の全般的評価≤1 cm (0~10 cm VAS評価)	圧痛関節数≤1 腫脹関節数≤1 患者の全般的評価≤1 cm (0~10 cm VAS評価)			
総合的活動性指数	総合的活動性指数			
SDAI≤3.3	CDAI≤2.8			

炎の臨床的特徴に関節外症状であるリウマトイド結節, 検査所見としてリウマトイド因子 (rheumatoid factor: RF), 関節X線における骨びらん像を組み合わせたACRの1987年RA分類基準が長年使われてきた。この基準は, 臨床研究のために症例の均一化を図る目的で, 罹病期間が長い完成したRAを他のリウマチ性疾患から分類する基準であり, 発病早期のRAを診断する基準としては適切でなく, 特異度は96.7%と高いが, 感度は52.5%と低かった。

ACRとEULARは合同で, 早期炎症性滑膜炎を呈する症例のうち, 慢性の経過で骨びらんを来すリスクが高く, DMARD (MTX) 治療が必要な症例をRAと診断する新分類基準を2010年に発表した。早期関節炎のコホートを分析して, 1年以内にMTX治療が開始された症例の臨床的特徴を分析して, 最終的に関節所見, RFと抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (cyclic

citrullinated peptide antibody: anti-CCP, ACPA), 赤沈やCRPといった炎症反応, 関節症状の持続期間を組み合わせたscoring algorithm (図2) が作成された。新基準では, 1カ所以上の関節腫脹 (滑膜炎) があり, RA以外の可能性が高い他疾患が除外されれば, スコア6点以上でRAと診断し, MTXを中心としたDMARD治療を開始すべきとした⁵⁾。

日本リウマチ学会では複数の施設で新基準の検証を行ったが, 感度, 特異度ともに70%台であった。また, ウイルス感染に伴う関節炎, 全身性結合組織病 (mixed connective tissue disease: MCTD), リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica: PMR), 乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis: PsA) は頻度もスコア偽陽性になる可能性が比較的高い疾患として重要であることが示された。

最近, RA滑膜炎の診断や他疾患との鑑別に,

1カ所以上の明らかな滑膜炎（関節の腫脹）	
滑膜炎がRAよりも可能性が高い他疾患で説明できない（他疾患の除外）	
6点以上で definite RAと診断	
本邦での検証	
慶應義塾大学	長崎大学
感度 (%)	73.5
特異度 (%)	71.4
	76.3
	70.7
A. 腫脹または圧痛のある関節数（診察）	
大関節の1カ所	0
大関節の2-10カ所	1
小関節の1-3カ所（大関節障害の有無にかかわらず）	2
小関節の4-10カ所（大関節障害の有無にかかわらず）	3
最低1つの小関節を含む11カ所以上	5
B. 血清反応	
RF, 抗CCP抗体の両者が陰性	0
RF, 抗CCP抗体のいずれかが低値陽性	2
RF, 抗CCP抗体のいずれかが高値陽性	3
C. 炎症反応	
CRP, ESRの両者が正常	0
CRPもしくはESRのいずれかが異常高値	1
D. 罹患期間（症状の持続期間）	
6週間未満	0
6週間以上	1

図2 2010年 アメリカリウマチ学会/欧州リウマチ学会 RA分類基準

(Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 1580, Arthritis Rheum 2010 62 ; 2569)

図3 関節リウマチ治療薬の歴史と最近の動向

FDA : Food and Drug Administration

関節超音波検査の有用性が示されている。RAの新分類基準には全ての施設で行えないことから採用されていないが、初期の増殖性滑膜炎の検

出と炎症活動性評価が可能である。また、RAと鑑別が難しいPMRに特徴的な上腕二頭筋長頭の腱鞘滑膜炎や三角筋下/肩峰下滑液包炎の描

表2 本邦で使用可能な生物学的製剤

生物学的製剤	商品名 (®)	製剤	標的	適応
インフリキシマブ	レミケード	キメラ型mAb (点滴)	TNF α	RA, 乾癬, 強直性脊椎炎, Crohn病, 潰瘍性大腸炎, Behçet病難治性眼病変
エタネルセプト	エンブレル	融合蛋白 (皮下注)	TNF α , β	RA, 若年性特発性関節炎
アダリムマブ	ヒュミラ	ヒト型mAb (皮下注)	TNF α	RA, 乾癬, 強直性脊椎炎, Crohn病, 潰瘍性大腸炎
ゴリムマブ	シンボニー	ヒト型mAb (皮下注)	TNF α	RA
セルトリズマブ・ペゴル	シムジア	PEG化ヒト化mAb Fabフラグメント (皮下注)	TNF α	RA
トシリズマブ	アクテムラ	ヒト化mAb (点滴, 皮下注)	IL-6	RA, 若年性特発性関節炎, Castleman病
アバタセプト	オレンシア	融合蛋白 (点滴, 皮下注)	T細胞活性化補助シグナル	RA

TNF : tumor necrosis factor
mAb : monoclonal antibody
PEG : polyethylene glycol
IL-6 : interleukin-6

出も容易である。

4. 治療薬剤の動向

RA治療薬の歴史は、注射金剤やステロイドの応用から始まり、白血病治療薬として開発されたMTXはRA治療の中心的な薬剤となった。また、ここ10年間で開発がめざましいのは免疫抑制薬や分子標的治療薬に属する薬剤であり、薬物療法の主体は免疫調整薬から免疫抑制薬に変遷した (図3)。

1) 第一選択薬としてのMTX

MTXは高い有効率、継続率と優れた骨破壊進行抑制効果、生活機能改善効果に加え、生命予後改善効果を兼ね備えたDMARDである。MTX単剤と生物学的製剤や他のDMARDとの併用療法の高い有用性が示されると、MTXはanchor drugに位置づけられるに至った。東海大学医学部付属病院でも、RA全体の約80%にMTXが使用されているが、そのうち約10%は他のDMARDと、また約20%は生物学的製剤と併用されている。

EULARのRA管理ガイドライン2013年版でも、MTXを第一選択薬として投与し、6カ月以内に治療目標に到達しなければ、第2段階としてMTXをanchorとして生物学的製剤を併用することが勧められている²⁾。

本邦では、1999年にMTXが承認されたが、第一選択薬としては使用できず、最大投与量は週8 mgであった。2011年2月に週16 mgまでの増量が可能となり、また、第一選択薬として使用が可能になった。日本リウマチ学会は、MTXの適正使用を目的に2011年3月にMTX診療ガイドライン2011年版を刊行している⁶⁾。また、高用量承認後の有効性と安全性を確認する特定使用成績調査が行われた。MTX週8 mgから週10 mg以上に増量することにより、24週目には寛解例が3倍増加し、高用量MTXの有用性が確認された。

2) 新規抗リウマチ薬

イグラチモドは本邦で開発された薬剤で、NF κ B (nuclear factor κ B) の活性化を抑制し、マクロファージや滑膜細胞による炎症性サイト

カインの産生やB細胞による抗体産生を抑制する。リンパ球の増殖は抑制せず、免疫調整薬に分類される。単剤でもサラゾスルファピリジンと同等の有効性を示すが、MTXとの併用効果が臨床試験で証明されている唯一のDMARDである。

3) ヤヌスキナーゼ (janus kinase : JAK) 阻害薬

トファシチニブはJAK-STAT経路を介したサイトカインシグナルを抑制する経口の分子標的治療薬である。効果の発現は比較的早く、単剤またはMTX併用において生物学的製剤と同等の有効性を示す。免疫抑制薬であり、使用時には生物学的製剤との同じ注意が必要であり、薬価も生物学的製剤と同等である。

4) 生物学的製剤

RAの病態において中心的役割を果たしている炎症性サイトカインや免疫機能分子を標的とする薬剤が生物学的製剤であり、現在、7剤が承認を受けている。製剤としてモノクローナル抗体製剤と融合蛋白製剤に分けられる (表2)。

生物学的製剤は有効率、寛解率が高く、関節破壊抑制効果が優れている。ほとんどの生物学的製剤ではMTXとの併用により、より高い効果が示されている。MTX併用例では、寛解が持続

例する場合、生物学的製剤の減量・中止できる症例が増加している。

5. 薬物療法の進歩と安全性における問題点

最近の増加しているRA治療関連副作用は、免疫抑制に伴う感染症、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 活性化とリンパ増殖性疾患である⁷⁾。感染症では肺炎や敗血症に加えて、ニューモシスチス肺炎、真菌症、非結核性抗酸菌症、結核などの日和見感染症の報告が増加している。HBVキャリアや既感染者において、免疫抑制療法下で発症する劇症肝炎や*de novo*肝炎に対しては、厚生労働省研究班による対策ガイドラインに準じて診療が行われている。

MTX治療中に発生するリンパ腫は医原性免疫不全関連リンパ増殖性疾患に分類される。MTX中止により自然退縮する症例が多く、特にEB (Epstein-Barr) 陽性例ではその傾向が強い。

新たな治療薬の開発と積極的な治療戦略は、RA関節破壊の抑制や機能障害の阻止において飛躍的な進歩をもたらしたが、免疫抑制下で増加している副作用に対して、治療開始時のスクリーニングと治療中のモニタリングが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：鈴木康夫；講演料 (武田薬品工業、ファイザー製薬)、原稿料 (ファイザー製薬)、研究費・助成金 (大塚製薬)、寄付金 (アステラス製薬、アッヴィ、エーザイ、大正富山医薬品、田辺三菱製薬)

文献

- 1) Smolen JS, et al : Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 69 : 631–637, 2010.
- 2) Smolen JS, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2013 update. *Ann Rheum Dis* 73 : 492–509. 2014.
- 3) Anderson JK, et al : Measures of rheumatoid arthritis disease activity : patient (PtGA) and provider (PrGA) global assessment of disease activity, disease activity score (DAS) and disease activity score with 28-joint counts (DAS28), simplified disease activity index (SDAI), clinical disease activity index (CDAI), patient activity score (PAS) and patient activity score-II (PASII), routine assessment of patient index data (RAPID), rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI) and rheumatoid arthritis disease activity index-5 (RADAI-5), chronic arthritis systemic index (CASI), patient-based disease activity score with ESR (PDAS1) and patient-based disease activity score without ESR (PDAS2), and mean overall index for rheumatoid arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res* 63 Suppl 11 : S14–36, 2011.
- 4) Felson DT, et al : American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 63 : 573–586, 2011.
- 5) Aletaha D, et al : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62 : 2569–2581/*Ann Rheum Dis* 69 : 1580–1588, 2010.
- 6) 日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定小委員会編：関節リウマチ治療における（MTX）診療ガイドライン．羊土社，2011．
- 7) 鈴木康夫：メトトレキサートの有害事象．*医学のあゆみ* 250 : 999–1004, 2014.