Aセッション

1 2 3 4 5 6 7 8 9

関節リウマチ治療の進歩と目標

渥美 達也

Key words 寛解, 分子標的治療, 疾患修飾性抗リウマチ薬

はじめに

関節リウマチはかつて難治性の疾患の代表であった。20世紀初め、医学教育の父と呼ばれるWilliam Oslerは「関節リウマチの患者が前のドアから入ってきたら、医師は後ろのドアから逃げ出す」と表現した。非悪性疾患であるものの、疼痛のコントロールが困難なばかりか、身体障害が次第に進行していくことを食い止められなかったことを端的に表す言葉としてよく知られている。

20世紀から21世紀へ移行する頃から登場した関節リウマチに対する分子標的療法は、関節リウマチの「後ろのドア」のイメージを一掃した。すなわち、抗TNF (tumor necrosis factor) 療法を含む生物学的製剤による劇的な薬物治療の進歩に加え、早期からの積極的治療とタイトコントロールにより予後が著しく改善することがわかってきた。

関節リウマチの早期治療介入のための分類基準として、2010年に欧州リウマチ学会 (Euro-

pean League Against Rheumatism : EULAR) と米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) は関節リウマチの新分類基準を共同で公表し、さらに寛解基準が示された。治療のスタートである「診断」と、治療のゴールである「寛解」が明確に示されたことで、その両者を結ぶための治療指針として「Treat to Target (T2T)」の概念が提言された¹⁾。

1. T2Tリコメンデーション策定の背景

T2Tとは、治療ゴールを明確に設定したうえで治療アプローチを展開する概念である。糖尿病や高血圧の管理では、HbA1c (hemoglobin A1c) や血圧値などの具体的な治療目標がエビデンスに基づいて設定されており、治療目標値に向けたタイトコントロールにより、心血管イベントをはじめとした長期アウトカムを改善することが示されている。

従来、関節リウマチにはこのような治療目標値は存在しなかったが、Disease Activity Score

北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 8. Recent strategy to treat patients with rheumatoid arthritis.

Tatsuya Atsumi : Department of Rheumatology, Endocrinology and Nephrology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan.

図1 T2Tリコメンデーションの実践

(DAS), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI) といった疾患活動性指標により、関節リウマチにおいても具体的な指標を目指して治療強化することが可能となった。また、いくつかの大規模臨床研究において、関節リウマチ発症早期からの積極的な治療介入とタイトコントロールの有用性が示された。関節リウマチの主要なアウトカムは、関節破壊とそれによって起こる身体機能障害であるが、その改善のためには、治療目標の明確化、目標達成に向けてタイトコントロールしていく治療戦略を日常診療においても組み入れるべきと考えられるようになった。

2. T2Tリコメンデーションの内容

T2Tリコメンデーションの目的は、明確な治療目標の設定と、それに至るタイトコントロールの治療戦略を関節リウマチの日常診療に組み入れることである(図1)。T2Tリコメンデーションは4項目のoverarching principles(基本的な考え方)と、エビデンスと専門家の意見に基づく

10項目のステートメントからなるリコメンデーションから構成される(表1)。「基本的な考え方」は関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)の治療において最も重要な基本方針として示され、「10のステートメント」でexpert committeeによる診断、治療、フォローアップなどに関するリコメンデーションが示された。

T2Tリコメンデーションの基本的な考え方では、はじめに、患者はベネフィット・リスクに基づいた治療の選択、特定の治療が推奨されている理由について十分な説明を受けるだけでなく、どの治療を受けるか意思決定にも参加するべきであるとされた(表1A)。そして、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(quality of life)を最大限まで改善することであると述べられた(表1B)。この考え方は、薬剤の選択、フォローアップ戦略の組み立てなどRA治療における全ての場面において関与してくるものである。

次に、炎症を取り除くことが、治療ゴールを

表1 T2Tリコメンデーション（文献4より改変）

基本的な考え方	
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。
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。
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。
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。
ステートメント	
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うる。
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、定期的の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。

達成するために最も重要であるとされた（表1C）。関節リウマチは炎症そのものが臨床症状の原因であり、関節破壊をはじめとした構造的変化、身体機能の低下、長期的QOLなどのアウトカムと相関しているという事実に基づいたものである。最後に、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

表2 関節リウマチの寛解基準

	臨床研究での寛解基準	実臨床での寛解基準
Boolean基準	TJC, SJC, PtGA, CRP (mg/dl) のすべてが1以下	TJC, SJC, PtGAのすべてが1以下
疾患活動性指標	SDAI ≤ 3.3	CDAI ≤ 2.8

TJC：圧痛関節数

SJC：腫脹関節数

PtGA：患者全般評価

SDAI：TJC+SJC+患者VAS（visual analog scale）+医師VAS

CDAI：TJC+SJC+患者VAS+医師VAS+CRP

CRP：C-reactive protein

治療（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とされた（表1D）。

表1のステートメントでは、臨床的寛解を導入し、それを維持することの重要性が強調されている。寛解は2011年に新基準が提唱され（表2）、臨床試験のみならず、日常診療においても、この基準を意識した診療が行われるようになってきた²⁾。

3. 寛解を達成し維持するための治療

上記のゴールを達成するための最適な治療が、抗リウマチ薬による薬物治療である。抗リウマチ薬は、csDMARDs（conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs、古典的合成疾患修飾性抗リウマチ薬）、bDMARDs（biological DMARDs、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬）、tsDMARDs（targeted synthetic DMARDs、分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬）に分類される。

1) メトトレキサート

csDMARDsは抗リウマチ薬の基本であり、とりわけメトトレキサート（methotrexate：MTX）はリウマチ治療のアンカーと呼ばれる。アンカーとは船の碇（いかり）という意味で、MTXがなければ関節リウマチの治療が漂流してしま

表3 メトトレキサートの禁忌と代表的な副作用

禁忌	代表的な副作用
妊婦	間質性肺炎
胸水および腹水貯留患者	肝機能障害
重大な感染症	口内炎
血球減少	嘔気
肝硬変および肝障害	骨髄障害（血球減少）
腎障害（GFR<30 ml/分）	リンパ増殖性疾患
重大な肺障害	

GFR：glomerular filtration rate

うという比喻である。現在では、禁忌事項がない場合は、活動性関節リウマチと診断したら最初から用いられることが多くなっている。また、bDMARDsを使用する場合にも基本的に併用される。重要な位置づけの薬剤であるが、もともと抗がん薬であり、少量であっても副作用に十分注意する必要がある。

MTXの禁忌事項および重要な副作用を表3にまとめる。

2) 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

日本では2003年のインフリキシマブの承認後、新たな製剤が次々に承認され、現在5種類のTNF阻害薬とIL（interleukin）-6阻害薬であるトシリズマブ、T細胞活性化阻害薬であるアバタセプトがある。インフリキシマブはキメラ型抗TNF- α 抗体であり、その抜群の効果は予想外であり、世界のリウマトロジストを驚かせた。米国では1999年に、日本では2003年に承認された。エタネルセプトはTNF受容体制剤として開発され、米国では1998年に、日本では2005年に承認された。完全ヒト型抗TNF- α 抗体であるアダリムマブは現在、世界で最も使用されているbDMARDであり、米国では2002年、日本では2008年に承認された。トシリズマブはヒト化抗IL-6受容体抗体製剤で、大阪大学を中心に開発された生物学的製剤であり、世界に先駆けて2008年に日本でRAの治療薬として承認され

た。アバタセプトは、T細胞上のCD28を介したT細胞選択的共刺激調節薬である。細胞傷害性Tリンパ球抗原4（cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4：CTLA-4）の細胞外ドメインにヒト免疫グロブリン定常領域部分を結合させた融合蛋白であり、新しい作用機序をもつ生物製剤である。日本では2010年に承認された。アダリムマブと同様に完全ヒト型抗TNF- α モノクローナル抗体製剤であるゴリムマブは、米国では2009年、日本では2011年に承認された。月1回のみの投与が可能である利便性から処方が増えている。セルトリズマブ・ペゴルはヒト化抗TNF- α 抗体のFab'部分にポリエチレングリコール（polyethylene glycol：PEG）を結合させた製剤であり、米国で2009年、日本では2012年に承認された。血中濃度が高く維持され、皮下注製剤としては即効性に優れる。

各製剤を用いる試験が数多く行われ、高い寛解の導入率および関節破壊抑制効果を競い合っている。疾患活動性のコントロールに関しては、どの生物製剤も同等の効果があり、関節破壊の抑制効果もおおむね同等の効果がある。インフリキシマブはキメラ型であり、抗製剤抗体の産生を抑制するため、MTXの併用が必須である。エタネルセプト、アダリムマブはMTXを併用した方がより高い効果を得ることができる。トシリズマブやアバタセプトはMTXを併用または単剤でも使用され、いずれも高い臨床効果が得られると報告される。

一方、粟粒結核をはじめとする副作用がbDMARDsの問題として挙げられた。安全性確保のため、後発の抗TNF抗体であるゴリムマブとセルトリズマブ・ペゴルを除いては、日本で全例市販後調査が行われた。最も多い有害事象は感染症であり、そのリスク因子の解析なども行われている。どの薬剤も、高齢者、進行した関節リウマチ、既存合併症のある患者では肺炎などの重篤な感染症が多く、注意が必要である。当初懸念された結核は、使用前のスクリーニン

図2 関節リウマチの活動性の画像評価

A：全身MRI

B：関節超音波：カラードップラー

グの徹底と抗結核予防投与が広く行われたことによって、発生は少なかった。

3) 抗リウマチ薬の選択

MTXとbDMARDsをどう使うか、特にbDMARDsの位置づけが議論されてきた。副作用以外の問題として、bDMARDsにかかる費用は高額であり、患者にとっても国にとっても経済的負担が大きいことを考慮しなければならない。

現在考えられるbDMARDsの位置づけは2つある。1つはMTXなどcsDMARDs治療では治療ゴールを達成できない患者の治療選択肢である。bDMARDs薬剤の選択に関して、使い方および使用時にはどの薬剤もほぼ同等のエビデンスをもっているため、製剤の特徴（点滴、皮下注、注射の頻度など）にあわせて主治医と患者が相談のうえ、選択できる。

もう1つは、早期関節リウマチ患者に最初からbDMARDsを使用し、関節の構造的寛解のみな

らず、社会的寛解（職業・社会生活に関節リウマチが全く悪影響を与えない状態）を目指す際の治療選択肢である。アダリムマブ、セルトリズマブ・ペゴルでは日本で臨床試験が行われ、本治療法の適応をもつ。とりわけ、セルトリズマブ・ペゴルでは最大限のMTX使用（16 mg/日）の併用下でも有意な関節の構造的破壊抑制効果が実証されており、期待される³⁾。発症直後から疾患活動性の高い患者、早期のびらんが見られる患者などが対象である。

4. 関節リウマチの新しい活動性評価法

関節リウマチは滑膜組織と骨内に炎症を起こし、骨、軟骨ならびに腱などが破壊される病態であり、MR（magnetic resonance）画像は、これらの全ての病態を反映することが可能である。MR画像は関節リウマチの早期段階で客観的な滑膜炎の診断に有用と考えられている。ま

た，活動評価として手指関節，手関節に対して滑膜炎，骨びらん，骨髄浮腫（骨炎）を評価する指標にrheumatoid arthritis magnetic resonance imaging score（RAMRIS）がある．滑膜炎の所見はもちろんだが，骨髄浮腫は骨炎を反映していると考えられ，骨破壊の予後不良サインとされているため，その動向は活動性の評価に役立つ可能性がある．我々は全身MRIを試行し，活動性評価を試みた（図2）．

また，最近は超音波検査が関節リウマチ診療に応用されている．本来，低浸襲である手軽さと，検者がリアルタイムに患部を検証できる点から始められた検査であったが，普及が進むにつれて，滑膜炎の構造異常や，内部の異常血流，微細な骨びらんなどが描出できることが明らか

になった．滑膜血流によるドップラーシグナルを利用して関節炎の活動性評価が可能となりつつある（図2）⁴⁾．

これらの新たな方法を組み合わせて，寛解の評価や予後予測が可能な総合的評価の指標が確立されることが待たれる．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：渥美達也；講演料（アクテリオン・ファーマ，アステラス製薬，第一三共，武田薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬，日本イーライリリー，プリストル・マイヤーズ，ユーシービージャパン），研究費・助成金（エーザイ，日本イーライリリー，プリストル・マイヤーズ，ヤンセンファーマ），寄附金（アクテリオン・ファーマ，アステラス製薬，アッヴィ，エーザイ，大塚製薬，協和発酵キリン，第一三共，武田薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬，帝人ファーマ，バイエル薬品，ファイザー）

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) 嶋村抄苗，渥美達也：T2T治療戦略．Pharma Medica 32 : 23-26, 2014.
- 3) Atsumi T, et al : The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. Ann Rheum Dis 75 : 75-83, 2016.
- 4) Fukae J, et al : Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology 53 : 586-591, 2014.