RA治療の新たな展開**

高崎 芳成*
YOSHINARI TAKASAKI

関節リウマチ(RA)は進行性の骨破壊を伴う多発性関節炎を主症状とし、肺、腎臓、皮膚などに病変を伴う全身性炎症性疾患である。原因は不明であるが、その炎症には種々の自己抗体の産生を伴う自己免疫が深く関与している。従って、その治療では、免疫異常を是正するとともに、それに引き続く炎症の制御を目的とする種々の薬物療法が中心となっている。この薬物療法の中心的役割は抗リウマチ薬(DMARDs)が担っているが、なかでもメトトレキサート(MTX)はその高い有効性と比較的少ない副作用から次第に第一選択薬としての地位を確立しつつある。さらにこれに加えて近年導入された生物学的製剤による抗サイトカイン療法は、その高い抗炎症作用と骨破壊抑制効果によりRAの治療に革命的な進歩をもたらした。

このような状況の中で、わが国でも次第に生物学的製剤による治療効果が市販後調査等によって明確にされ、これに基づき日本リウマチ学会のガイドラインでは生物学的製剤の適応範囲が広げられた。このような方向性は米国リウマチ学会が2008年に提唱した治療の推奨にも認められ、罹病期間が短くとも疾患の活動性が高く、抗CCP抗体やリウマトイド因子などの予後不良因子があると早期からの生物学的製剤の導入が勧められている。

このような治療指針の改訂に基づき、今後さらに生物学的製剤が積極的に用いられるようになり、より多くのRA患者に寛解を導入することが可能になると思われる。しかし、その一方、感染症の合併、高いコストなどの問題があり、これを解決するための病診連携の確立、さらに関節置換術の適応症例数の推移や、患者の就労状況など、その経済効果を評価することによる生物学的製剤の適応のあり方を今後検討する必要性が強く求められている。

キーワード：関節リウマチ、抗リウマチ薬、生物学的製剤、早期関節リウマチ、骨破壊

はじめに

関節リウマチ(RA)は進行性の骨破壊を伴う多発性関節炎を主症状とし、肺、腎臓、皮膚などに病変を伴う全身性炎症性疾患である。原因は不明であるが、その炎症には種々の自己抗体の産生を伴う自己免疫が深く関与している。従って、その治療では、免疫異常を是正するとともに、それに引き続く炎症の制御を目的とする種々の薬物療法が中心となっている。この薬物療法の中心的役割は抗リウマチ薬(DMARDs)が担っているが、なかでもメトトレキサート(MTX)はその高い有効性と比較的少ない副作用から次第に第一選択薬としての地位を確立しつつある。さらにこれに加えて近年導入された生物学的製剤による抗サイトカイン療法は、その高い抗炎症作用と骨破壊抑制効果によりRA

の治療に革命的な進歩をもたらした。

本稿では、ここに至るまでのRA治療の流れと現状、さらに今後の治療の展望について概説する。

これまでのRA治療

RAの治療の基本は、その病態の形成に関与する免疫異常を是正し、炎症を制御することによって疼痛の軽減や、骨・関節破壊の防止、さらに機能の維持を目指す。日常生活動作(activity of daily living; ADL)を維持することによってQOL(quality of life)を向上させることにある。この目的を達成するための最も中心的な役割を有しているのが薬物療法で、今日では新たに開発された薬剤の導入とそれを用いた早期治療により飛躍的な進歩をもたらされている。そして、数年前では考えられなかったような“寛解”の導入が治療のゴールとして設定されるようになってきた。

近年のRA治療の飛躍的な進歩をもたらした薬剤の

* 順天堂大学医学部内科学教室膠原病内科学講座

** 第23回都民公開講座〔Feb. 21, 2009 開催〕

〔May 1, 2009 原稿受領〕

代表はMTXで、欧米では早期から比較的高用量（20～25mg/week）を用いることによって高い効果がもたらされており、いわゆるアンカードラッグとしてRA治療の中心的役割を担っている¹⁾。さらに、12年以上前から導入された生物学的製剤による抗サイトカイン療法は強力な抗炎症作用と骨・関節破壊抑制効果を有し、RA治療における革新的な進歩をもたらした。現在、TNF- α に対するインフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、IL-6に対するトシリツマブなどが積極的に用いられ、MTXと抗TNF- α 製剤の早期RAに対する併用療法は著明な関節破壊の抑制をもたらすことが多くの治験で確認されている^{2) 3)}。

このような世界的な状況の中で、わが国におけるRA治療はやや異なる様相を呈している。まず、第一はブシラミンなどに代表されるわが国独自のDMARDsが多用されていること、さらにヒドロキシクロロキンなど欧米で用いられているDMARDsが使用できない点が異なっている。現在、欧米のDMARDsと比較し、random control trial (RCT) による確たるエビデンスを示す報告は十分とはいえず、今後の研究が必用とされている。

次に、MTXの使用が欧米に比較して10年の遅れをもって認証され、その投与は保険適応上、他のDMARDsが無効の症例に限られ、第一選択薬としては使用できないことになっている。加えて、その用量にも制限があり、最高8mg/週とされている。このようないくつかの欧米とは異なる条件があるものの、数多くの症例でその有効性が確認され、ごく軽症の症例を除けば、ほぼDMARDsの第一選択薬としての地位を確定しつつある。

一方、マウス・ヒトキメラ型TNF- α モノクローナル抗体であるインフリキシマブは2003年よりわが国に導入され、2005年にはヒトTNF- α 受容体であるエタネルセプト、さらに完全ヒト型TNF- α モノクローナル抗体であるアダリムマブや抗IL-1レセプター抗体であるトシリツマブも2008年より認証された。現在、米国ではほぼ40%以上の患者がこれらのいずれかの薬剤によって治療され、その骨破壊抑制における有効性が確認されている^{1)~3)}。しかし、わが国では厚生省のガイドラインによりMTXの無効例で、ある基準となる活動性より高い症例に用いることが推奨され、さらに発売当初登録施設以外での使用が不可能であったこともあり、その投与は約5～7%内外の症例に限定されている。この両者の差は、実は保険制度の相違によるところも大きく、米国で生物学的製剤による治療を受けている患者の大半がその費用をフルカバーされているのに対し、わが国は多くの患者がその30%を負担している。米国では、RA治療における“window

図-1 RAにおける関節破壊の経時変化⁴⁾
関節の骨破壊は発症から2～3年、特に最初の1年に急速に進行する

of opportunity”（ある時期に治療を行ったことによりその後に進展する骨・関節破壊を有効に抑制できる期間）（図-1）を意識したMTXと生物学的製剤の投与が行われ、その骨・関節破壊抑制における有効性のエビデンスが集積され、早期のRAに対する治療が変容していく方向性が示されている^{2)~3)}。Quninnら³⁾の報告ではインフリキシマブとMTXの併用で寛解を導入した例では、インフリキシマブの投与を中止してもその寛解が維持されたことも示されており、早期からの投与はより高い経済効果がもたらされることも示唆されている。

これからのRA治療

このような状況の中で、わが国でも次第に生物学的製剤による治療効果が市販後調査等によって明確にされてきた。

エタネルセプトの約14,000例の市販後調査では、その治療効果に関わる因子が詳細に解析された。それによると年齢が若いほど、女性より男性、骨破壊のstageが低いほど、class（日常活動動作の障害度の指標）が低いほど、MTXの投与量が多いほど、さらに治療開始時の疾患活動性が低いほどより高い治療効果が得られることが明らかとなった（図-2）。このような結果を勘案し、日本リウマチ学会は生物学的製剤のガイドラインを改訂し、これまでの基準を満たさなくともRAの活動性の指標であるDAS28-ESRが3.2以上（中等度以上の活動性）であれば生物学的製剤の適応となるように改めた（図-3）。このような方向性は米国リウマチ学会が2008年に提唱した治療の推奨にも認められ、罹病期間が短くとも疾患の活動性が高く、抗CCP抗体やリウマトイド因子などの予後不良因子があると早期からの生物学的製剤の導入が勧められている。

図-2 寛解に対する患者背景要因

図-3 RAに対するTNF阻害療法施行ガイドラインの対象基準

生物学的製剤の問題点とその対応

上述のような治療指針の改訂に基づき、今後さらに生物学的製剤が積極的に用いられるようになり、より多くのRA患者に寛解を導入することが可能になると思われる。しかし、その一方、感染症の合併などの問題点も明らかになってきた。図-4は先のエタネルセプトの市販後調査で示された感染症および重症感染症を発症した患者の危険因子を多変量解析した結果である。一般臨床医家はこのような背景を有する患者への慎重投与とともに、問題が起こった際に適切な処置を行えるよう、病診連携を確保しておくことが必要と思われる。

生物学的製剤使用上のもう一つの大きな問題はその費用にある。薬剤によって差異はあるものの、3割負担で年額にして30～40万円の出費が必要となる。このことから生物学的製剤による治療をあきらめる多くの症例が存在するのが実情である。この点については、生物学的製剤の短期的な臨床効果に加え、長期的な予後改善効果を適切に評価し、関節置換術の適応症例数の推移や、患者の就労状況など、その経済効果を評価することによる生物学的製剤の適応のあり方を今後検討する必要があると求められている。RAは難病の指定を受けている疾患ではないが、生物学的製剤の治療を必要とする患者に対する経済的なサポートは、その改善によってもたらされる経済活動により還元される可

図-4 多変量解析による感染症のリスク因子

能性も高い。このような実態を明らかにするために、医師と患者が力を合わせて仕事を進めていくことが今求められている。

おわりに

今後、新しい治療薬が開発され、RAの治療はさらに進歩すると思われる。現在、生物学的製剤は薬価が高く、それを用いることが出来る患者の数も限定されている。しかし、現在集積されつつある有効性を勘案すれば、その適応の拡大により薬価を上回る経済効果をもたらされる可能性もある。この点を明らかにするための前向きな研究や長期的な患者の日常生活の実態調査などが必要と思われる。

文 献

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*, 2002; **46**: 328～346.
- 2) Goekoop-Ruiterman, Y. P. M., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., et al: Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the Best Study). A randomized, controlled trial. *Arthritis & Rheum*, 2005; **52**: 3381.
- 3) Quinn, M. A., Conaghan, P. G., O'Connor, P. J., et al: Very early treatment with Infliximab in addition to Methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after Infliximab withdrawal. Results from a twelve month randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis & Rheum*,

2005；52：27.

4) van der Heijde D. M., van Leeuwen M. A., van Riel P. L., *et al* : 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, 1995；22：1792～1796.

5) 関節リウマチの診療マニュアル(改訂版), 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン. 越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助編, 1～166, 日本リウマチ財団, 東京, 2004.

「慢性腎臓病 (CKD) 患者の降圧治療におけるRAS抑制薬の役割」

慢性に経過する腎疾患の治療目標は、腎機能低下阻止による末期腎不全 (ESRD) の回避である。近年、慢性腎臓病CKD：chronic kidney diseaseという疾患概念が提唱され、その重要性が広く認識されるようになってきている。

この背景として、ESRD患者が世界中で急増しているため、その予備軍としてのCKDが注目されている点がある。これに加え、CKDが脳卒中を含む心血管疾患 (CVD) の独立した強力なリスク因子となっていることが重要である。腎機能が悪ければ悪いほど (CKDのステージが進むほど)、CVDの発症リスクは高まる。これ以外にも、原因のいかんを問わない総死亡や総入院の相対リスクも、腎機能の低下の程度により高くなることが大規模臨床調査によって明らかになっており、CKDは国民の健康・生命予後を脅かす重要な症候群といえる。

このように心臓疾患と腎臓疾患は密接に関連していることから、「心腎連関」としてその機序が注目されている。様々な共通の進展因子を介して悪循環をきたしている可能性があるが、まだ解明には至っていない。しかし、高血圧はその中でも最も重要な共通した増悪因子であり、積極的治療介入が必要である。様々なガイドラインで

CKD合併高血圧の第一選択薬は、RAS抑制薬が推奨されている。日本高血圧学会のガイドラインでは、CKD合併高血圧は130/80mmHg未満を降圧目標としている。特に尿蛋白が1g/日以上の場合には、さらに低い125/75mmHg未満を目標として、CKD進行抑制およびCVD発症リスクや死亡リスクの軽減を図ることとしている。RAS抑制薬が用いられる理由は、降圧作用に加え糸球体内圧の改善、尿蛋白減少などの副次的な腎保護作用が期待されるからである。

さらに最近では、RAS抑制薬による尿細管間質における炎症の改善が非常に重要であることがわかってきた。動物を用いた基礎研究などから、尿細管間質に浸潤した白血球はアンギオテンシンⅡ (AngⅡ) の供給源になり、AngⅡ自体が白血球の走化活性を持つことなどから局所のAngⅡが炎症を増幅し、その過程で高血圧の発症に深く関わることをわかってきた。この腎尿細管間質局所に増加したAngⅡは、Na再吸収を増強させ体液過剰性の高血圧、夜間高血圧や早朝高血圧の病態に深く関わっている可能性が考えられる。

このように、RAS抑制薬は多面的にCKD合併高血圧の病態を改善していることが示唆される。

腎臓内科 鈴木祐介