

関節リウマチの治療法の進歩 —生物学的製剤を中心に—

糸井 恵*

明治国際医療大学整形外科教室

要 旨 関節リウマチの治療は、生物学的製剤の導入により、寛解を目指す時代を迎え、パラダイムシフトとよばれている。現在では、関節疼痛や腫脹などの症状改善のみならず、X線学的に関節破壊の進行防止が治療目的になっている。早期に確定診断をおこない、抗リウマチ剤による早期治療が可能のように、このたび22年ぶりにRA診断基準が改訂された(2009ACR/EULAR基準)。治療法としてはメトトレキサート(MTX)が治療の基準薬として推奨され、3カ月以上使用しても効果がない場合は、生物学的製剤の使用が奨励されている。現在日本では生物学的製剤として、腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬3種(インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ)とインターロイキン(IL)-6阻害薬1種(トシリズマブ)が承認・販売されている。生物学的製剤と、MTX併用により寛解導入、関節破壊進行の抑制、さらに生命予後の改善が見込まれる。ただし、重篤な副作用として肺炎等の感染症や他の合併症に注意が必要である。今後の研究により、より有効で安全な治療法ならびにRAの原因解明が強く望まれる。

Key words 関節リウマチ(rheumatoid arthritis), RA診断基準2009(RA criteria 2009), 生物学的製剤(biologics), TNF阻害薬(anti-TNF drugs), 寛解(remission)

I. はじめに

近年、関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)の治療は、生物学的製剤(抗サイトカイン療法)が導入され、画期的に進歩した。治療は、関節の疼痛や腫脹など症状の改善のみならず、X線学的に関節破壊の進行を防止することを目標にしている。不治の病と考えられていた関節リウマチは、寛解を目指す時代になり、まさに変革の時を迎えている。ここでは、最近の関節リウマチの診断と治療法の進歩について解説する。

II. 概念

関節リウマチは、多発性関節炎を主徴とする原因不明の進行性炎症性疾患である。滑膜の炎症から始

まり(図1)、多彩な細胞から細胞間伝達物質であるサイトカインが産生され、炎症反応および関節破壊に関与するといわれている¹⁾。徐々にパンヌス²⁾

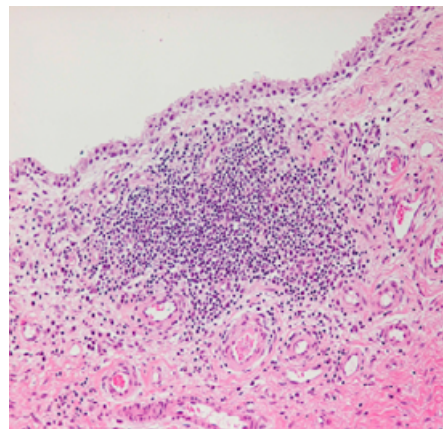


図1 RAの滑膜組織(HE染色)。表層の滑膜細胞が増殖し重層化している。多数の炎症細胞の浸潤を認める。

*連絡先: 〒629-0392 京都府南丹市日吉町
明治国際医療大学整形外科教室
TEL: 0771-72-1181 FAX: 0771-72-0326
E-mail: mitoi@meiji-u.ac.jp



図2 上：手指の単純X線像。左手第2, 3中手骨に骨びらん(虫食い像)および手根骨の骨軟骨破壊を認める。右：早期RAの手：左右対称性に両中指PIP関節腫脹を認める。



図3 RAに特徴的な手指変形を認める(末期RA)。左手尺側変位, 左小指スワンネック変形, 右小指ボタンホール変形。

を形成して軟骨, 骨を破壊し(図2), 関節の変形をきたす(図3)。日本で約70万人(有病率約0.5%)が罹患し, 男女比は1:4と女性に多い。発病は40~50代が多いが, 最近では高齢発症も増加している。

III. 診断

RAの診断基準として“アメリカリウマチ学会(ACR)の1987年改訂分類基準”が日本でも用いられてきた(表1)。この診断基準は, 感度91%, 特異度89%といずれも高く, 非常に優れている。しかし皮下結節やX線像変化は早期には認められず, 早期RAの診断には感度が40%台と低く, 早期診断には不適當であった³⁾。

このたび2009年10月にアメリカリウマチ学会(ACR)と欧州リウマチ学会(EULAR)が共同で新基準:“2009ACR/EULAR基準”を発表した(表2)⁴⁾。

以下の7項目中4項目以上満たすものを関節リウマチと診断

- ① 朝のこわばり(1時間以上)
- ② 3つ以上の関節の腫脹
- ③ 手関節またはMCP(指節中手間)またはPIP(近位指節間)関節の腫脹
- ④ 対称性関節腫脹
- ⑤ 皮下結節(リウマトイド結節)
- ⑥ リウマチ因子陽性
- ⑦ 手指あるいは手関節のX線像変化(1から4は6週間以上認められること)

表1 RA診断基準(ACR1987)

1987年ACR基準から22年ぶりの全面改定で, RAの“早期診断”を可能にしていることが最大の特徴である。1つ以上の腫脹関節プラス骨びらんを認め他の疾患が否定される場合にRAと診断できる。もしくは新基準を満たす場合にRAと診断できる。新基準は①腫脹・疼痛関節痛, ②血清学的検査異常の有無, ③滑膜炎持続期間, ④急性炎症蛋白増加の有無の4群12項目の一覧表から該当する項目のスコアを合計し, 6点以上なら“RA確定例(definite RA)”と診断する簡潔なものである。

- ①関節病変(関節炎)の程度をみるため, 腫脹・疼痛関節痛を, 大・中関節, 小関節にわけて点数化している。
- ②血清学的検査にはリウマチ因子(RF)と, 抗CCP抗体(抗シトルリン化ペプチド抗体: ACPA)を用いている。RFは, ヒトIgGのFc部分と反応する抗体で, 抗原との結合により一部の構造に変化をきたしたIgGに対して生じた自己抗体と考えられる。リウマチ患者の約8割で陽性となる。抗CCP抗体は, RAにおける感度は80~90%でRFと同じ程度であるが, 特異度は92~98%と非常に高く, 早期RA患者でも2/3に陽性で, 早期診断に重要である³⁾。
- ③炎症マーカーとして, 赤沈(ESR)とC反応性蛋白(CRP)を用いている。臨床の現場では, 血清メタロプロテアーゼ(MMP-3)や血清アミロイドA蛋白(SAA)もRAの活動性の指標として用いられる。

RAの関節破壊は発症して2年以内に70%に起こるといわれている。早期に関節リウマチと診断し, 積極的な治療を開始すれば, 骨破壊などの不可逆的な進行を抑え, 寛解(remission)の維持も可能になった。この時代の流れを反映して, 軽度関節炎が認め

関節病変		滑膜炎持続期間	
中・大関節に1つ以下の腫脹または疼痛関節あり	0点	< 6週	0点
中・大関節に2～10個の腫脹または疼痛関節あり	1点	≥ 6週	1点
小関節に1～3個の腫脹または疼痛関節あり	2点	炎症マーカー	
小関節に4～10個の腫脹または疼痛関節あり	3点	CRP、ESRともに正常	0点
少なくとも1つ以上の小関節領域に10個を越える腫脹または疼痛関節あり	5点	CRP、ESRのいずれかが異常	1点
血清学的因子			
RF、ACPAともに陰性	0点		
RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で低力価	2点		
RF、ACPAの少なくとも1つが陽性で高力価	3点		

スコアの合計6点以上=RA確定例

中・大関節：肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節
 小関節：MCP関節、PIP関節、第2～第5 MTP関節、第1IP関節、手関節
 血清学的因子：陰性＝正常上限値以下、陽性・低力価＝正常上限値の1～3倍まで、
 陽性・高力価＝正常上限値の3倍より大
 滑膜炎持続時間：評価実施時に存在する滑膜炎に関して、患者自身の報告に基づく滑膜炎
 症状(疼痛、腫脹、圧痛)の持続時間
 炎症マーカー：正常/異常の基準値は各施設で採用しているものに準ずる

表2 ACR/EULAR RA 分類/診断基準 2009

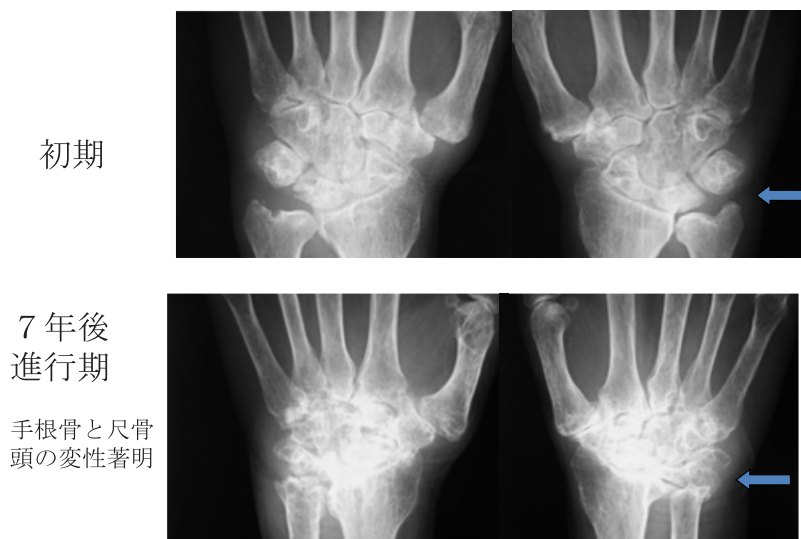


図4 手関節単純X線像

られた早期患者の中から、関節リウマチに移行する患者を識別する診断基準として設計された。この診断基準は早期RAの診断には、きわめて有用であるが、偽陽性が多く出る可能性があり、リウマチ専門医の使用を前提として、今後、日本での検証が大切と考えられる。

画像診断

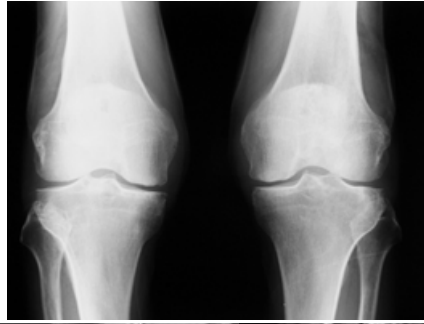
X線検査では、はじめは骨萎縮のみで、炎症が続

くと骨びらん(虫食い状に欠損)がおこり、さらに進行すると関節の隙間が狭くなり(関節軟骨の消失)(図4)、骨同士が融合する(骨強直)などの所見が見られる。またMRIでは、X線に変化が現れる以前から関節の滑膜炎、骨の変化あるいは骨びらんが確認できる(図5)。

また定期的な胸部X線像および単純CTは、肺炎や結核などの感染症の有無、および間質性肺炎や薬の副作用をみるためにも大切である。

単純X線像

軽度関節裂隙狭小化のみ認める



左膝MRI

滑膜の増殖、胫骨外顆に骨変化 (geode) を認める

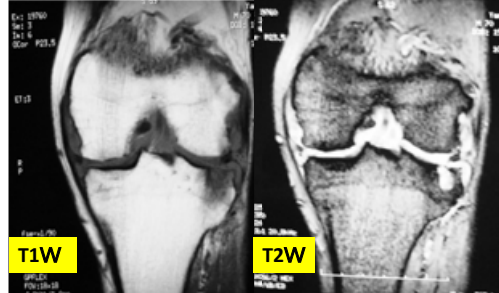


図5 膝関節

IV. 治療

リウマチ治療の4本柱として、基礎療法、薬物療法、手術療法、リハビリテーションが重要といわれてきたが、最近最も注目されているのが、薬物療法である。RAの原因はまだ解明されていないが、現在では有効な薬物治療によってRAの進行速度を抑えることが可能になってきた。以前はピラミッド療法とよばれ、抗炎症剤を第一選択に、次に弱い抗リウマチ剤から徐々に強い抗リウマチ剤を投与したが、現在では効果的な抗リウマチ剤の、診断後3カ月以内導入を推奨している。

1. 薬物療法

治療薬は大きく次の4つに分けられる。

①抗炎症剤

炎症を抑え、痛みを和らげる作用を持つ薬。

非ステロイド性抗炎症剤 (non-steroidal anti-inflammatory drug : NSAID) にはたくさんの種類がある。以前は、RA治療の第一選択薬であったが、現在は関節の痛みの程度により用いる。選択的COX II阻害薬が胃に負担が少ない。

②副腎皮質ステロイド剤

特に炎症が強いとき少量のステロイド剤の内服を追加する。強力な抗炎症効果が期待できるが、副作用(感染、ステロイド骨粗鬆症など)があり、慎重に使用する必要がある^{5,6)}。

関節炎が著しい場合、微量のステロイドを、ヒアルロン酸や局所麻酔薬と関節内注射する。ステロイドは滑膜の炎症を鎮静化し、ヒアルロン酸は軟骨の

1929年	金療法(注射)
1958年	本邦における金療法の有効性
1960年代	免疫抑制剤の使用
1980年代	メトトレキサート (MTX) が米国で注目 (1988年認可)
	ブシラミン (リマチル)
1990年代	ザラゾサルファピリジン(アザルフィジン) 日本でもMTXが1999年認可
2002年	米国RA学会でMTXは基準薬
2003年	レフルノミド (アラバ)
2005年	タクロリムス (プログラフ)

表3 主な抗リウマチ剤の歴史

変性を防止する効果がある。

④抗リウマチ剤 (disease modifying anti-rheumatic drug : DMARD)

RAの免疫異常を是正して活動性をコントロールするリウマチ治療に欠かせない薬で、早期から使用を開始することが推奨されている。特に近年では多くの抗リウマチ剤が開発され、病気の進行を遅らせることが期待できる(表3:抗リウマチ剤の歴史)。なかでもメトトレキサート (MTX) は、DMARDの基準薬 (golden standard) として推奨されている。少量の内服 (日本では最大8mg/週) で、強い抗リウマチ作用があり、効果発現が早く、持続率が高い。また、生物学的製剤との併用で、関節破壊の進行が抑制されることが知られている。副作用として、急性間質性肺炎、骨髄障害やそれに付随する感染症に注意を要する^{7,8)}。

⑤生物学的製剤 (biologics)

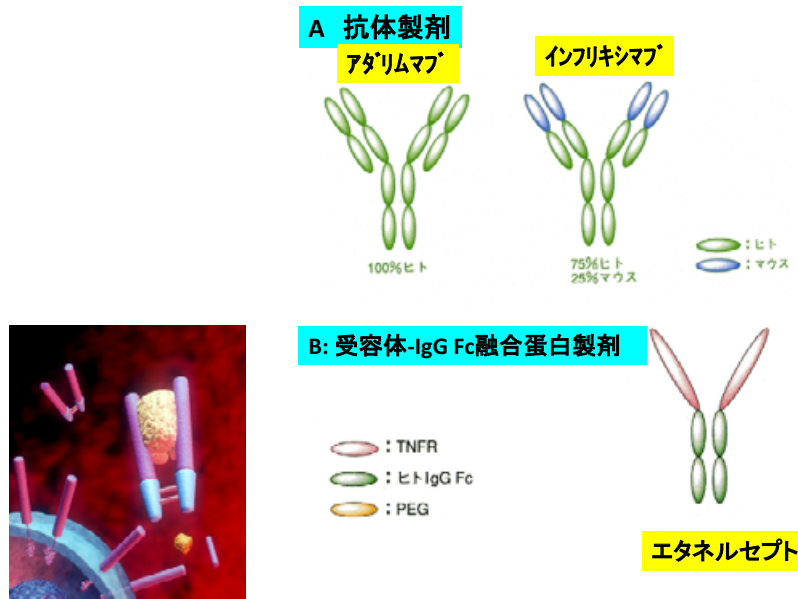


図6 抗TNF製剤の構造

分類	一般名	商品名	投与経路	投与間隔・用量
生物学的製剤	キメラ型抗TNF α モノクローナル抗体	インフリキシマブ	レミケード	点滴 0, 2, 6週, その後8週基準 3mg/kg/回基準 MTX併用必須
	完全ヒト型抗TNF α モノクローナル抗体	アダリムマブ	ヒューミラ	皮下 1回/2週, 40mg/回 MTX併用可
	TNF受容体-Fc融合蛋白	エタネルセプト	エンブレル	皮下 2回/週, 10~25mg/回 MTX併用可
	ヒト化抗IL-6受容体モノクローナル抗体	トシリズマブ	アクテムラ	点滴 4週ごと, 8mg/kg/回, MTX併用可

表4 日本でRAに用いられる生物学的製剤(2009年)

RAの関節破壊には炎症が関係し、この炎症に重要な役割をするサイトカインを選択的に抑制することを目的に開発された、生物学的製剤とは、本来、‘生体内に存在する物質’という意味である。サイトカインの中でも、RAの病態形成過程で中心的な役割をなす腫瘍壊死因子(tumor necrotizing factor: TNF)を標的としたTNF阻害療法が1998年に導入された(図6)。日本でも、2003年8月にインフリキシマブが、2005年3月にエタネルセプトがようやく承認・販売された⁹⁻¹¹⁾。2008年4月にはアダリムマブと、日本オリジナルのヒト化抗IL-6受容体抗体トシリズマブが承認、販売された(表4)。

インフリキシマブは、基本3mg/kgを生理食塩水に溶解し、緩徐に(2時間以上かけて)点滴静注する。初回投与から、2週後、6週後に追加投与を行い、以後8週間毎に投与を継続する。2009年7月から1回容量の増加、投与期間の短縮が保険上認められるようになった。MTXの併用が必須である。MTX併

用理由は、より強力な臨床効果が得られることと、抗体(human anti-chimeric antibody: HACA)産生抑制である。

エタネルセプトは10-25mgを週に2回皮下注射する。低体重者や高齢者、ハイリスク患者、費用の問題から、週1回投与も可能である。1か月後自己注射に移行可能である。MTXとの併用によりさらに高い有効性が示されている¹³⁾。

TNF阻害療法の最大の利点は、関節破壊抑制効果にある。TNF阻害療法とMTXの併用により、①寛解導入、②関節破壊進行の抑制、さらに③生命予後の改善が見込まれる^{12,13)}。ただし、重篤な副作用として肺炎の合併症には注意が必要で、特に高齢者(65歳以上)・糖尿病患者、呼吸器疾患合併患者はハイリスクである(表5)。

生物学的製剤の選択は、各々の医師の選択に任されているが、抗リウマチ剤(特にMTX)の治療を3カ月以上おこなっても効果がない場合TNF阻害療法をおこない、さらに効果がない場合、第2選択生物学的製剤に移行するのが主流と考える¹²⁾。

治療効果

これらの薬剤の効果を客観的にみるため、RAの関節炎の評価法として、ランズバリー指数にかわり、現在は、ACR(American Collage of Rheumatology)、DAS28(Disease activity score)などが使用されている。DAS28は疼痛関節痛、腫脹関節痛、患者の疼痛評価VAS(100mm満点で表示)、ESR(もしくはCRP)をパラメーターとして用いて数式で計算した活動指数である。5.1以上high, 3.2-5.1 moderate, 3.2

(対象患者)
 既存の抗リウマチ薬 (DMARD) 通常量を3カ月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者、コントロール不良の目安として以下の3項目を満たす者
 疼痛関節数6関節以上
 腫脹関節痛6関節以上
 CRP2.0mg/dl以上あるいはESR28mm/hr以上
 さらに日和見感染症の危険性が低い患者として以下の3項目も満たすことが望ましい。
 末梢白血球数 4000/mm³以上
 末梢血リンパ球数 1000/mm³以上
 血中β-D-グルカン陰性

(投与禁忌)
 感染症を有している (B型肝炎、C型肝炎)、(非結核性抗酸菌症)、結核 (陳旧性の場合は抗結核薬の投与を行ったうえで本剤の開始を考慮する) 悪性腫瘍、脱髄性疾患、心不全

表5 RAに対するTNF阻害療法施行ガイドライン (抜粋)

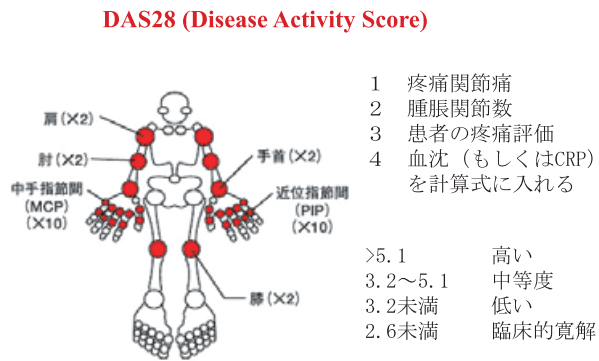


図7 RAの関節炎の評価

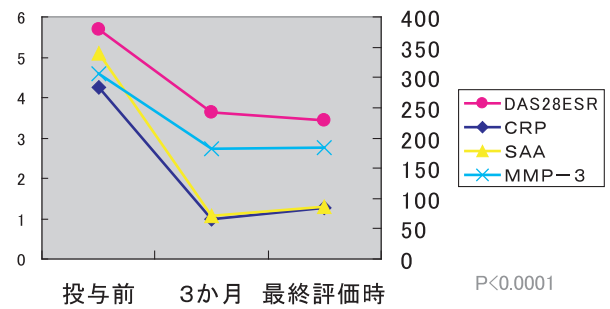


図8 エタネルセプト投与後のDAS, CRP, SAA, MMP-3の変化

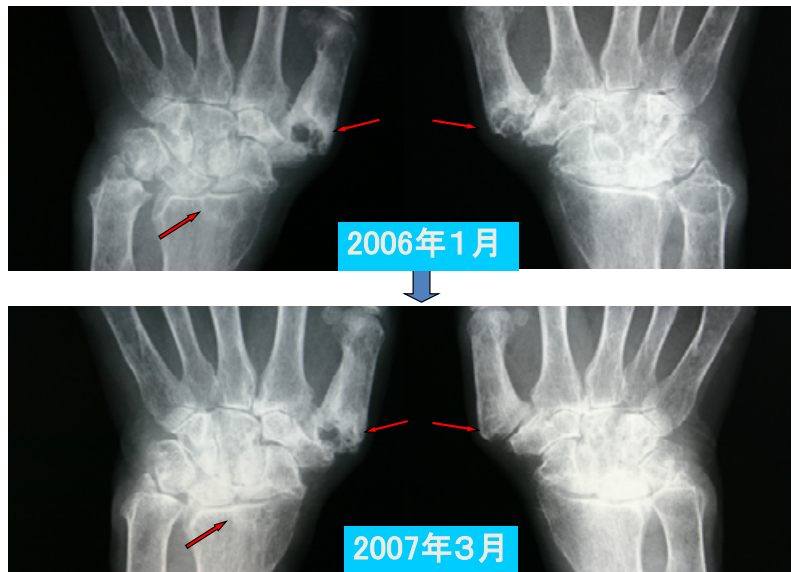


図9 X線所見の改善が見られた症例：両母指中手骨基部のシストが縮小し関節面の修復が認められる。橈骨のシストも消失している。

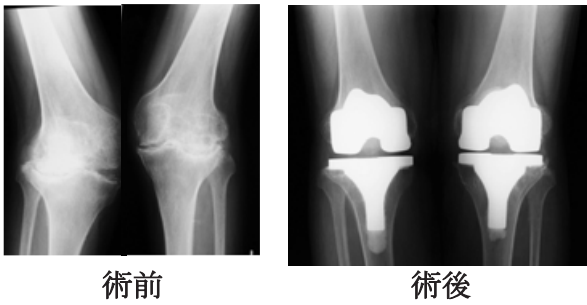
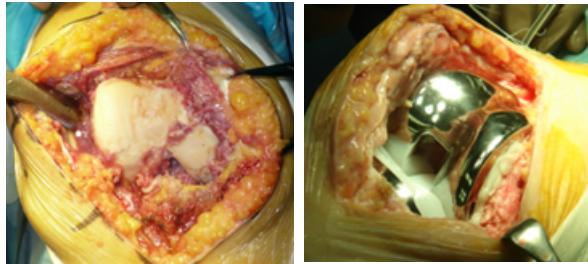


図 10 両人工膝関節全置換術 (TKA)



左：滑膜が増殖し、軟骨に浸潤している。 右：インプラント挿入

図 11 人工膝関節全置換術



図 12 右人工股関節全置換術 (THA)

未満 low, 2.6 未満を臨床的寛解としている (図 7)。

図 8 (2007 年第 51 回日本リウマチ学会発表) は、RA 患者にエタネルセプトを投与した 54 症例の投与前後の DAS, CRP, SAA, MMP-3 の平均値の変化を示している。およそ 3 カ月で著しい改善効果がみられた。

図 9 (同学会発表) は、エタネルセプト投与後 X 線所見の改善がみられた症例を示した。両母指中手骨の基部のシストが修復され、橈骨のシストも消失している。この症例は 2009 年も 2007 年の X 線像とほぼ同様の状態を保っていた。

2. 手術療法

RA が進行し、関節の変形をきたし、日常生活が不自由な場合には手術療法がおこなわれる。代表的な手術療法として次の二つがある。

- ①滑膜切除術 炎症を起こしている関節の滑膜を取り除く手術で、おもに早期におこなわれる。手指、肘、膝関節などが多く、軟骨や骨の侵食を防ぎ、変形を防止する。
- ②人工関節置換術 関節破壊が進行した場合に、人工の関節に取り替える手術である。膝関節 (図 10, 11), 股関節 (図 12) に多くおこなわれている。関節の痛みがとれて支持性ができ、立って歩くことができるようになる利点がある。技術、材質ともに進歩してきたため、最近では比較的若い患者さんでも行うことが可能になった。肘, 肩, 手指, 足趾などの人工関節も開発されている。このほか、変形のために不安定になった関節を固定する関節固定術や、脊椎の手術なども行われる。

3. リハビリテーション

また、基礎療法としては、十分な睡眠とバランスのよい食事、心身の安静と適切な運動などが挙げられる。さらにリハビリテーションも関節の拘縮を予防し、筋肉がやせるのを防ぐために必要である。

V. 予 後

早期からの生物学的製剤使用により、関節の破壊が抑制され、近年 RA の手術は減少傾向にある。以前は、日常生活面からみると、発症 10 年で、5%が臥床患者、80%が何らかの障害を有し、15%が健常人同様の生活を営んでいるといわれてきた。しかし、最近の治療法の急速な進歩により、この比率は大きく改善されていくと考えられる。ただし、RA の治療法は劇的に進歩したものの、RA の病因はまだまだ不明であり、今後の研究による解明が強く望まれる。そしてより有効で安全な治療法の開発がすすめられることを切望する。

おわりに

本論文の要旨は、第 25 回明治東洋医学院学術集団会において発表した内容に加筆した。稿を終えるにあたり、症例をご提供いただき、ご指導いただきました京都下鴨病院 山下文治院長に厚く御礼申し上げます。

文 献

1. 山村昌弘：関節リウマチ。炎症と免疫, 17(2): 223-230, 2009.
2. 澤井高志：RA の関節破壊における病理学的特徴。

Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology, 2(3): 124-127, 2008.

3. 江口勝美：関節リウマチの早期診断と関節破壊進行の予知. 炎症と免疫, 15(4): 519-525, 2007.
4. 関節リウマチに対するACR/EULARの予備診断基準—その考え方と問題点—. 日本リウマチ学会ホームページ, http://www.ryumachi-jp.com/pdf/RA_ACR-EULAR.pdf
5. 天野宏一：ステロイド療法の是非. 日本臨床, 60(12): 2364-2369, 2002.
6. van Everdingen AA, Jacobs JW, Siewertsz Van Reesema DR, et al.: Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: Clinical efficacy, disease-modifying properties, and side effects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, 136(1): 1-12, 2002.
7. 鈴木康夫：メトトレキサート療法の現状と問題点. 日本臨床, 60(12): 2331-2338, 2002.
8. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al.: A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 343: 1586-1593, 2000.
9. 宮坂信之, 小池竜司：関節リウマチに対する生物学的製剤の使用ガイドライン—現状と将来像—. 日本臨床, 65(7): 1169-1178, 2007.
10. 田中良哉：関節リウマチ診療ガイドラインにおける生物学的製剤の位置づけ. 日本臨床, 65(7): 1179-1184, 2007.
11. 竹内勤：生物学的製剤創薬の経緯と今後の展望. 日本臨床, 65(7): 1185-1188, 2007.
12. 田中良哉：TNF阻害薬. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology*, 1(1): 22-26, 2007.
13. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al.: TEMPO(Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet*, 363: 675-681, 2004.

Current Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis

Megumi Itoi

Department of Orthopedic Surgery, Meiji University of Integrative Medicine

ABSTRACT

Biologics targeting cytokines have revolutionized the treatment of rheumatoid arthritis (RA), producing significant improvement in both clinical and radiographic response leading to remission of RA. These developments have been called a paradigm shift in the therapeutic strategies for RA.

For earlier diagnosis and treatment with disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), ACR/EULAR announced new diagnostic criteria for RA in October 2009. This is the first complete revision of the criteria in 22 years. These new criteria are very simple and consist of four items, number of swollen or painful joints, serum factor of RA (RF and anti-CCP antibody), duration of synovial inflammation and markers of inflammation (ESR and CRP) in order to calculate numerical scores.

Recently methotrexate (MTX) has been considered an anchor drug and recommended as the first choice. When MTX is not effective after 3 months, biologics should be selected. In Japan, three kinds of anti-TNF drugs (infliximab, etanercept, adalimumab) and one kind of anti-IL-6 drug (tocilizumab) have been approved and sold.

The anti-cytokine therapeutics with MTX will lead RA to remission, inhibiting the progression of joint damage and improving physical function and mortality. However, physicians should be careful regarding the incidence of severe adverse events like pneumonia and other infections.

Despite progress in the ability to treat RA, the cause of RA remains unknown. I strongly hope that pathogenesis of RA will be clarified and more effective and safer therapeutics will be developed in the future.