

『関節リウマチ治療の進歩』



医療法人清心会
徳山クリニック 院長
徳山 清之

関節リウマチ (RA) は関節滑膜を主座とした慢性進行性炎症性疾患である。自己免疫によるリンパ球活性化、滑膜増殖による関節炎が進行すると骨・軟骨破壊を介して関節機能の低下、ADL、QOLの低下、生命予後の短縮がおこる。有病率は0.2～1.1%と報告されており、我が国の患者数は60万～70万人と推定され、男女比は1；3～4である。

RAの発症には遺伝的要因と環境要因があり、遺伝的要因ではHLA-DR遺伝子が考えられているがその他の遺伝子多型との関連性も多数報告されている。環境因子としては性ホルモン、喫煙、歯周病などの感染症が注目されている。特に喫煙は重要なリスク因子で重症度、治療効果への関連が報告されている。病態形成には炎症性サイトカインが大きく関与している。

RAの臨床経過は以前は関節破壊(骨びらん)は徐々に起こると考えられていたが、発症6か月以内に出現し、最初の1年間の進行が顕著である。関節炎発症早期の薬剤感受性が高く、寛解導入率が高い期間をWindow of opportunity(治療機会の窓)と呼び、早期治療の重要性が

強調されている。RAの治療目標は以前は疼痛などの臨床症状の改善であったがメソトレキサート(MTX)と生物学的製剤の登場によるパラダイムシフトで臨床的寛解、画像的寛解、機能的寛解が可能となり、薬剤中止寛解をめざせる時代となってきた。早期の治療開始がRAの治療成績を著明に改善する。そのため、早期の診断基準が重要であるが、1987年の米国リウマチ学会(ACR)の改訂分類基準は平均罹病期間が約7.7年のRA患者のデータをもとに作成されていたので早期診断には不適である。このような状況を受けて、ACR/EULARの2010年関節リウマチ新分類基準が作成された。(図1)。1つ以上の関節腫脹を認めること(他の関節腫脹をきたす疾患の鑑別が必要)が必須でRAが疑われる場合は①罹患関節の分布と数、②血清学的因子(リウマトイド因子あるいは抗CCP抗体の有無)、③関節炎の持続期間、④炎症反応(CRPあるいはESR)の中からスコアリングして10点満点中6点以上をRAと分類する。今後この分類基準の早期診断の感度、特異度の検証が必要であるが現在のところ概ね有用との評価である。

臨床検査では抗シトルリン化ペプチド抗体(抗CCP抗体)は現時点ではRAを診断する上でもっとも特異性の高い血清学的マーカーで

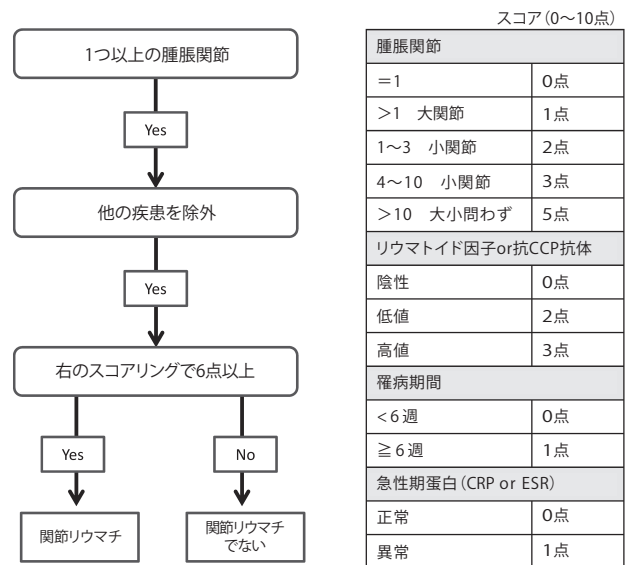


図1. 2010年RA分類基準(ACR/EULAR)

ある。リウマトイド因子は多疾患でも陽性になりうるが疾患活動性のマーカーとなるので DAS28 などと共に経過観察に重要である。

MMP-3 は炎症性サイトカインなどの刺激によって分泌される中性プロテアーゼで、関節滑膜細胞や軟骨組織で産生され、関節破壊の予後予測のマーカーとして有用である。しかし、他の膠原病で上昇するため診断的価値は低い。関節滑膜の量を反映すること、PSL 使用、腎疾患等でも上昇するので注意が必要である。免疫異常の指標として免疫グロブリン、リウマチ因子を、炎症の指標として CRP, ESR、関節破壊の指標として MMP3 等により定期的に治療効果の評価を行い、また、MTX 使用時は肝機能、骨髄抑制、酸素飽和度等の副作用チェックが大切である。

RA の画像検査として関節エコーの有用性が示されている。非侵襲的で、患者負担が少なく、診断精度の向上や炎症所見や関節破壊の進行抑制の評価を経時的に行い治療経過、薬剤効果判定、薬剤中止時期の判断などに取り入れられてきている。今後、関節エコーの標準化が待たれる。

RA 治療の基本戦略は発症早期からの寛解導入と寛解維持をめざす Tight control である。MTX は抗リウマチ薬のなかでは即効性があり、有効率、継続率も高く、2011 年 2 月から公知

申請により第一選択薬として最大用量 16mg/週まで使用が可能となった。しかし、その使用に際しては感染症、肝障害、骨髄抑制、急性びまん性肺障害、リンパ増殖性疾患などの有害事象への配慮が必要であり、定期的な慎重なモニタリングが重要である。

生物学的製剤は現在、本邦で使用可能な製剤は 6 種類である。作用機序により TNF 阻害薬が 4 種類、IL-6 阻害薬、T 細胞活性化阻害薬がある。MTX をはじめとした抗リウマチ薬による治療効果不十分の場合は積極的な導入が必要である。

高齢者、間質性肺炎合併、腎障害合併例は第一選択薬である MTX や生物学的製剤の使用に際し治療選択に苦慮することがある。その他の抗リウマチ薬としてタクロリムス、プシラミン、スルファサラゾピリジン等が有用である。2010 年 EULAR リコメンデーションに基づく RA 治療戦略を図 2 に示す。

寛解基準として関節所見（圧痛、腫脹）、医師評価、患者評価、血清所見（ESR, CRP）の 4 つの評価による従来から使用されている DAS28（ESR）、DSA28（CRP）以外により高い寛解をめざすため CDAI, SDAI、Boolean 寛解等の新寛解基準が提唱されている。

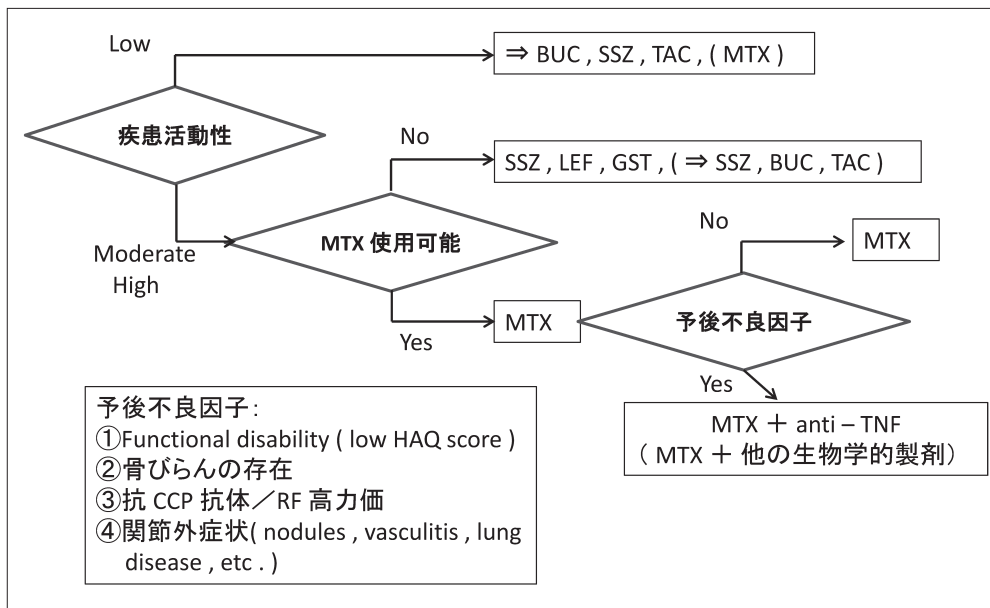


図 2. 2010 年 EULAR リコメンデーションに基づく RA の治療戦略

2010年、RA治療におけるTreat to Target (T2T) リコメンデーションと治療アルゴリズムが発表された。(表1)、(図3)。T2Tとは診療において治療目標を明確にして戦略的に治療を展開していくという概念である。従来、糖尿病、高血圧症などの治療ではHbA1C、血圧値目標が設定されT2Tに基づく厳重なコントロールにより合併症や予後の改善が明確になりT2Tの普及が進んだ経緯がある。RA治療においてもオーストリアのSmolen教授らがその概念を提唱し世界的規模でRA治療のT2Tが進行中である。今後のRAの予後改善に大きく貢献する事が期待されている。

RAの寛解導入、長期的予後の改善を目指すには早期診断、早期治療、Tight controlに大きく左右されるのでプライマリ・ケア医における関節痛患者への対処は非常に重要である。

4～6週以上持続する関節痛、関節腫脹、朝のこわばり30分以上、リウマトイド因子または抗CCP抗体陽性のいずれかが該当すればRA専門医への紹介を考慮する。現在、RA治療は劇的な変化を続けており、以前にも増して膨大な専門的知識が要求されている。リウマチ専門医による診断確定、その後、MTXを中心とした抗リウマチ薬による治療導入が強く推奨される。その後、治療目標である寛解ないしは低疾患活動性への導入の達成はリウマチ専門医の重要な役割である。治療目標に到達すれば次の目標はその状態を長期間にわたり寛解維持することが重要であり一般内科医との連携が必要になる。今後、RAの基幹病院、リウマチ専門クリニック、かかりつけ医による地域連携、病診連携をどのように構築していくかが課題である。

表1. T2T リコメンデーションの基本的な考え方

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

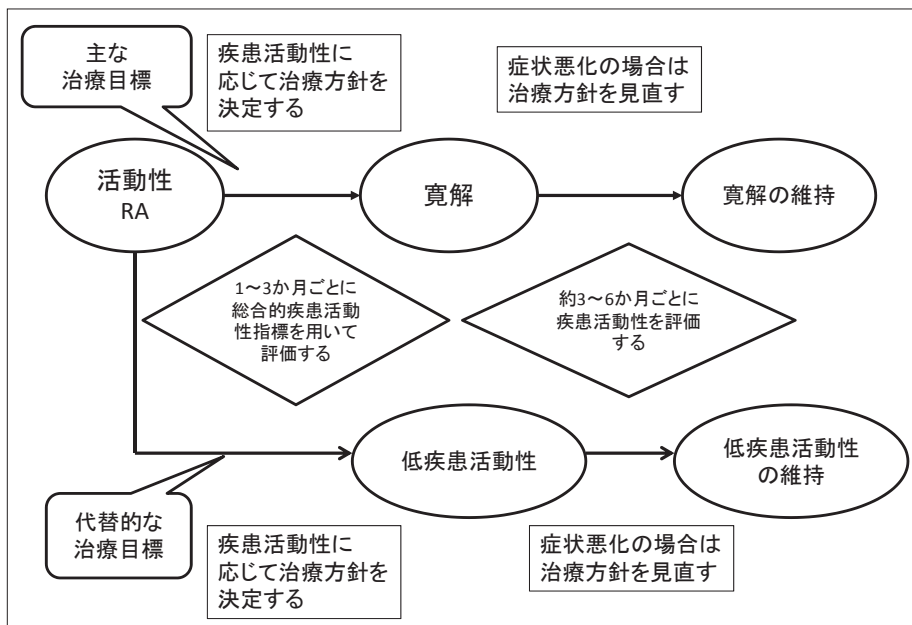


図3. T2T リコメンデーションの治療アルゴリズム