

関節リウマチ診療における当科の新たな取り組み

京都第二赤十字病院 第2内科

井上 衛 熱田 晴彦 成宮 博理
原山 拓也 北川 功幸 山田 博之
出口 雅子

要約：疾患活動性を評価し適正な治療を調整することで「目標達成に向けた治療を行うこと」“treat-to-target”が、関節リウマチ（RA）患者の転帰を最適化する。診断においては、従来の検査のみならず核磁気共鳴画像法（MRI）や超音波検査（US）等の非侵襲的検査が有用である。更にアメリカリウマチ学会（ACR）と欧州リウマチ学会（EULAR）の合同委員会によるRAの新しい分類基準（診断基準）も今後、周知され利用が進むものと思われる。治療においては、アンカー・ドラッグであるメトトレキサート（MTX）を積極的に使用すること、及び各種生物学的製剤の各々の特性と患者背景を考慮して慎重に処方することが重要である。

Key words：treat-to-target, 非侵襲的検査, 新しい分類基準, メトトレキサート, 生物学的製剤

はじめに

2010年、アメリカリウマチ学会（ACR）と欧州リウマチ学会（EULAR）の合同委員会による関節リウマチ（RA）の新しい分類基準（診断基準）が発表され（図1）¹⁾、国際専門委員会による『EULAR recommendation 2009』が出版、治療のアルゴリズムが公表された（図2）²⁾。一方、日本においても、同年9月に本邦5剤目となる注射薬、アバタセプト（商品名：オレンシア）が発売

され、最も重要な抗リウマチ薬、つまりアンカー・ドラッグであるメトトレキサート；MTX（商品名：リウマトレックス等）が、2011年2月より増量（16 mg/週まで）及び第一選択薬として承認された。更に、30年振りとなる臨床的寛解基準のACRとEULARによる合同の改定内容（図3、図4）について、各学会誌の2011年3月号に公表された^{3,4)}。

以上の最新の知見も交えて、当科のリウマチ診療に対する取り組みについて紹介する。

関節病変 腫脹～疼痛	1つ以下の大関節	0点
	2～10個の大関節	1点
	1～3個の小関節	2点
	4～10個の小関節	3点
	少なくとも1つ以上の小関節領域に11個以上	5点
血清学的因子 (1回以上の検査が必要)	RF, 抗CCP抗体 共に陰性	0点
	“ 低力価陽性	2点
	“ 高力価陽性	3点
急性期反応物質 (1回以上の検査が必要)	CRP又は赤沈 共に正常	0点
	“ いずれかが異常値	1点
症状の持続期間	6週未満	0点
	6週間以上	1点

用語の定義	
大関節	肩・肘・股・膝・足関節
小関節	手・第2～第5MCP・PIP・第2～第5MTP・第1IP関節
血清学的因子	陰性: 正常上限以下
	低力価陽性: 正常上限の1～3倍以内
	高力価陽性: 正常上限の3倍以上
症状の持続期間	患者が自己申告する滑膜炎の徴候又は症状(疼痛・腫脹・圧痛)の持続期間
急性期反応物質	各施設採用の基準値に準ずる。

definite RA: score 6点以上

図1 ACR/EULARによる2010年関節リウマチ分類基準（文献¹⁾より引用、一部改変）

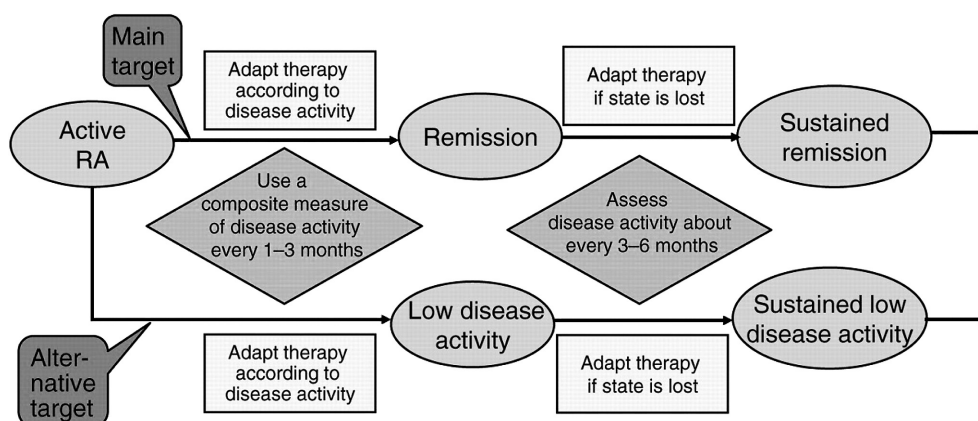


図2 Algorithm for treating rheumatoid arthritis (RA) to target based on the recommendations (文献²⁾より引用)

Boolean-based definition:

At any time point, patient must satisfy all of the following

Tender Joint Count ≤ 1

Swollen Joint Count ≤ 1

C-reactive protein ≤ 1 mg/dl

Patient Global Assessment ≤ 1 (on a 0-10 scale)

Index-based definition:

At any time point, patient must have a *SDAI score of ≤ 3.3

図3 ACR/EULAR Definition of Remission in RA Clinical Trials 2011

(臨床試験における関節リウマチの寛解に関するアメリカリウマチ学会/ヨーロッパリウマチ学会の定義, 文献³⁾より引用)

Boolean 定義: 圧痛関節数・腫脹関節数・C-reactive protein (mg/dl)・患者による包括的評価に関する点数が全て 1 以下の場合

*SDAI; Simplified Disease Activity Index (簡易化疾患活動性指標) が 3.3 以下の場合

*SDAI = TJC + SJC + PGA + EGA + CRP
(**28 joint counts) (**VAS in cm) (mg/dl)

TJC; Total Joint Count (圧痛関節数)

SJC; Swollen Joint Count (腫脹関節数)

PGA; Patient's Global Assessment (患者による包括的評価)

EGA; Evaluator's Global Assessment (評価者～医師による包括的評価)

**両側の肩・肘・手・中手関節・近位指関節・膝関節以外に足関節・足も評価対象とすることが望ましい。

***VAS; Visual Analog Scale (水平視覚的アナログ尺度または Likert 尺度)

Boolean-based definition:

At any time point, patient must satisfy all of the following

Tender Joint Count ≤ 1

Swollen Joint Count ≤ 1

Patient Global Assessment ≤ 1 (on a 0-10 scale)

Index-based definition:

At any time point, patient must have a *CDAI score of ≤ 2.8

図4 Definition of Remission in RA Clinical Practice 2011

(臨床診療における関節リウマチの寛解に関するアメリカリウマチ学会/ヨーロッパリウマチ学会の定義, 文献⁴⁾より引用)

Boolean 定義: 圧痛関節数・腫脹関節数・C-reactive protein (mg/dl)・患者による包括的評価に関する点数が全て 1 以下の場合

*CDAI; Clinical Disease Activity Index (臨床疾患活動性指標) が 2.8 以下の場合

*CDAI = TJC + SJC + PGA + EGA
(**28 joint counts) (**VAS in cm)

TJC; Total Joint Count (圧痛関節数)

SJC; Swollen Joint Count (腫脹関節数)

PGA; Patient's Global Assessment (患者による包括的評価)

EGA; Evaluator's Global Assessment (評価者～医師による包括的評価)

**両側の肩・肘・手・中手関節・近位指関節・膝関節以外に足関節・足も評価対象とすることが望ましい。

***VAS; Visual Analog Scale (水平視覚的アナログ尺度または Likert 尺度)

診断への取り組み—核磁気共鳴画像法(MRI)

や超音波検査 (US) による滑膜炎

～滑膜増殖の評価

2002 年 5 月, 日本リウマチ学会は従来の「慢性関節リウマチ」から現在の「関節リウマチ」に呼称の変更を提唱した。早期に専門的治療を開始すれば病勢がコントロール可能となり, 軟骨～骨破壊や関節変形への進展, 慢性化が防ぎ得ると考えられたことによる。また, 高い疾患活動性が遷

延した場合, 感染症⁵⁾や心血管疾患⁶⁾のリスクが増大することも判明しており, 主治医としては早期に患者の全身的な管理を行うことが強く求められる時代となった。現在, RA は寛解, 更に治癒が可能である。従って当科では, 発症早期で紹介, 受診された患者には特に早期診断を心掛けており, 血液検査 (リウマチ因子や抗 CCP 抗体の各種免疫血清反応等), レントゲン検査, 及び MRI も積極的に取り入れている。特に, 造影剤を併用した高磁場 MRI は早期 RA の診断に有用である

が、当院には採用されておらず、近隣の画像診断クリニックに依頼している。最近では、学会の超音波標準化委員会編纂の「超音波撮像法ガイドライン」⁷⁾に則り当院検査部の協力を得て、経過観察にも有用と考えられる関節 US 診断も開始した。一方、他の疾患による関節炎、特にウイルス感染症や、高齢者では悪性腫瘍合併による関節炎（腫瘍随伴症候群）、及び強皮症や混合性結合組織病等の膠原病による関節炎についても慎重に鑑別診断を行っている。また、ACR/EULAR による新しい診断基準（関節病変が1つでも診断可能）も参考にしよう心掛けています。

抗リウマチ薬治療（抗炎症薬・鎮痛薬も含む） の新たな取り組み

現在、RA 治療は世界的に“treatment (or treat)-to-target”という考えで行われる。具体的には、『EULAR recommendation 2009』において公表された下記の包括的理念²⁾に基づく。

- (A) 治療は患者と RA 専門医との合意に基づくものである。
- (B) 主要な治療目標は、病状のコントロール、関節の構造的ダメージの防止、身体機能や ADL 向上による社会参加の正常化を通じて患者の長期的 QOL を最大限まで回復させることである。
- (C) 炎症の除去が治療目標を達成する為に最も重要である。
- (D) RA の活動性を評価し適正な治療を調整することで「目標達成に向けた治療を行うこと」が、RA 患者の転帰を最適化する。

以上を念頭に、当科では未治療の患者に対して、まず、抗炎症薬・鎮痛薬及び抗リウマチ薬による治療を開始する。副腎皮質ステロイド薬は、感染症や骨粗鬆症等の副作用を考慮して、挙児希望や周産期等の特別な場合を除き基本的には処方しない。疾患活動性に依るが抗リウマチ薬としては MTX を第一選択とする。今回、増量が正式に認められたことは患者にとっても朗報である。基本的には週 4 mg より開始、効果を診ながら 6～8 mg に漸増、更に今回は週 16 mg までの増量が可能となった。他の内服薬に比べて効果発現が比較的早く、処方開始平均約 1 ヶ月前後で効果が認めら

れる。発病早期(3 ヶ月以内)に当科を受診、MTX を開始し 2 次無効とならなかった患者の中からは、幸い約 3 年前後で RA の活動、進行が停止し寛解、治癒に至ったと考えられるケースが徐々に認められている。必ずしも生物学的製剤が必要ではなく、早期診断及び早期治療が重要と思われる。尚、副作用として、皮疹、口内炎等から重症感染症、間質性肺炎、肝機能障害等に気を付ける必要があり、特に高齢者と腎障害患者には留意すべきである。他にサラゾスルファピリジン（商品名：アザルフィジン EN 等）、ブシラミン（商品名：リマチル等）、タクロリムス（商品名：プログラフ）等や、前出の薬を数種類併用する場合もある。また、以前より抗リウマチ薬としての薬効が評価されていた内服薬の一つにミノサイクリン（商品名：ミノマイシン等）が挙げられる。一般的には感染症に対する静菌的抗菌薬として処方されるが、免疫調節作用が期待され、一部の患者、薬剤アレルギーが多い患者や MTX 非耐容の患者で奏功することがある。いずれにせよ、副作用等に留意しながら対応している。

生物学的製剤による治療（表 1）

内服薬単独で病勢のコントロールが困難な場合は、少なくとも 3 ヶ月以上経過を診た後に注射薬の併用を検討する。2011 年 9 月現在、日本ではインフリキシマブ（商品名：レミケード）、エタネルセプト（商品名：エンブレル）、アダリムマブ（商品名：ヒュミラ）、トシリズマブ（商品名：アクテムラ）、及びアバタセプト（商品名：オレンシア）の 5 剤が使用可能で、当科でも全て扱っている。年内には第 6 番目のゴリムマブ（商品名：シンボニー）が発売、処方可能となる予定である。いずれも効果については基本的には同等と思われるが、内服薬と同様、個人差があるので、年齢、副作用出現の可能性、投与間隔～社会活動性（ライフスタイル）、薬剤費等も含めて患者とよく相談した上で処方を決定している。

具体的には、まず、RA の活動性をコントロールすることを第一の目標としているが、内臓合併症の無い比較的若い患者に対しては、治癒を目指した処方を行っている。また、高齢者で腎機能障害や潜在的に内臓機能低下が疑われるケースに

表 1 関節リウマチ治療で使用される生物学的製剤と当科での実際の投与法

	レミケード	エンブレル	アクテムラ	ヒュミラ	オレンシア	シンボニー
一般名	インフリキシマブ	エタネルセプト	トシリズマブ	アダリムマブ	アバタセプト	ゴリムマブ
製剤	キメラ抗体 (含マウス成分)	完全ヒト型 可溶性 レセプター製剤	ヒト型化抗体 (含マウス成分)	完全ヒト抗体	完全ヒト型融合 蛋白製剤	完全ヒト抗体
標的	TNF α	TNF α , β	IL-6	TNF α	T 細胞	TNF α
発売時期	平成 15 年 7 月	平成 17 年 3 月	平成 20 年 4 月	平成 20 年 6 月	平成 22 年 9 月	平成 23 年秋頃
当科での実 際の投与法	点滴静注 MTX 併用 3~6 mg/kg 0・2・6 週+8 週毎	皮下注 25 mg 1~2 回/ 1~2 週	点滴静注 8 mg/kg 毎月	皮下注 40~80 mg 2~3 週	点滴静注 500~750 mg 0・2・4 週+4 週毎	皮下注 50~100 mg 毎月

は、注射薬剤量を減量あるいは注射（投与）間隔を延ばす等の副作用軽減となる工夫を行っている。

活動性を評価するにあたり、積極的に関節超音波検査及び MRI 検査を実施しており、治療効果判定には特に超音波検査が有用であると思われる。尚、超音波検査による関節の描出については技術的習熟度が重要と考え、当院生理検査部門の臨床検査技師に院外講習会への参加を奨励している。

ま と め

以下に新たな取り組みについて箇条書きでまとめた。

1. 他疾患との鑑別に心掛けながら出来る限り早期診断に努める。その為に、高磁場 MRI 検査等の画像診断も積極的に採用する。
2. 個々の患者背景を配慮しながらも、治療開始薬としては MTX を第一選択薬とする。次善薬としても有効性の評価が高い抗リウマチ薬を選択するよう努める。
3. 治療開始 3 カ月以上経過しても RA の活動性のコントロールが困難な場合、他の免疫抑制薬や生物学的製剤の使用を積極的に行う。
4. 生物学的製剤を開始するにあたり、患者背景、特に高齢者や多内臓合併症を持つ患者には特に留意する。薬剤の用法容量についてもアレンジを行う。
5. 経過観察、特に治療効果判定の評価には、関節超音波検査が非侵襲的でもあり積極的に実施する。

以上、当科では、RA の活動性の評価とそれに基づいた適正な「個々の患者の目標達成に向けた治療」を心掛けて RA 診療に邁進して行く積りである。

引 用 文 献

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; **62**: 2569-2581.
- 2) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010; **69**: 631-637.
- 3) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 2011; **63**: 573-586.
- 4) Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. Ann Rheum Dis 2011; **70**: 404-413.
- 5) Au K, Reed G, Curtis JR, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2011; **70**: 785-791.
- 6) Provan SA, Semb AG, Hisdal J, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. Ann Rheum 2011; **70**: 812-817.
- 7) 日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員

会. リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン. 東京: 羊土社, 2011.

New strategy for clinical approach against rheumatoid arthritis

The Second Department of Internal Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital
Mamoru Inoue, Haruhiko Atsuta, Hiromichi Narumiya, Takuya Harayama,
Noriyuki Kitagawa, Hiroyuki Yamada, Masako Deguchi

Abstract

Treatment to target by measuring disease activity and adjusting therapy accordingly optimizes outcomes in rheumatoid arthritis (RA). Noninvasive estimations of joints by magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasonography (US) are useful in addition to conventional examinations. New classification criteria for RA, by collaborative working groups of American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR), will get out and be widely utilized. For therapeutic procedures, it is important to select methotrexate (MTX), an anchor drug, constructively and to determine biologics carefully by measuring their characteristics and patients' profiles.

Key words : treatment to target, noninvasive estimations, new classification criteria, methotrexate, biologics