

関節リウマチ

治療前に：

疫学：関節リウマチ（RA：rheumatoid arthritis）の有病率は、世界各地で若干の民族差を認めるが、わが国においては、おおむね有病率約0.5%、推定国内患者70~80万人、男女比1：3~5とされる。発症年齢のピークは50歳代とやや高齢化している。

RAの多発家系の存在や一卵性双生児・同胞にRAをもつ場合の発症リスクが高いことから、RAの発症に遺伝的要因が関与していることが明らかとなっている。RA患者の7割がHLA-DR遺伝子を有しており、HLA-DR4のshared epitope (SE)が重症度とアウトカムに関与している¹⁾。

環境要因の因子としては、女性ホルモン、喫煙、ウイルス感染などが示唆されている。授乳、経口避妊薬服用は、RAの発症を抑制する。喫煙は、RA患者のX線上の骨破壊、リウマチ因子陽性と関連する危険因子であり、疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB1 SEを有する者が喫煙するとRAの発症率が高まることや喫煙により抗CCP抗体が陽転化しRAを発症する仮説が提唱されている²⁾。また、パルボB19ウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1)、ヒト免疫不全症ウイルス (HIV)、C型肝炎ウイルスは慢性の関節炎を引き起こす。

特徴：RAは、持続性の滑膜炎により関節破壊を生じる炎症性の自己免疫疾患である。手指、手首、足趾の小関節を好発部位として関節炎をきたし、進行すると骨軟骨破壊、腱断裂を伴い関節機能の低下が起こる。特に、股、膝、肘などの大関節が破壊されると、日常生活機能 (ADL) は著しく低下する。X線の骨びらん発症後6か月以内に出現することが多く、関節破壊の進行は最初の1年間が最も早い。RA患者のADLは、発症初期から関節炎に伴う痛みや腫れにより制限され、進行期に骨軟骨破壊をきたすとADLの低下は不可逆性となり、生活の質 (QOL) にも大きく影響する。症例によっては、人工関節置換術を余儀なくされる。また、慢性的に継続する炎症による動脈硬化、ステロイド使用や免疫抑制療法による日和見感染症などによる影響³⁾のため、平均余命も10年短い。

RAにおいては、活性化した自己反応性T細胞は炎症性サイトカインの産生によって、炎症細胞 (好中球・マクロファージ等) の関節局所への誘導や滑膜細胞の異常増殖が惹起され、続いてTNF- α 、IL-6、IL-1などの炎症性サイトカインが多量に産生されて炎症が増幅される。炎症性サイトカインは、破骨細胞の分化やMMP (matrix metalloproteinase：マトリックス・メタロプロテアーゼ) などの蛋白分解酵素の産生も促進し、軟骨・骨破壊が進行する。

全身症状としては、全身倦怠感・易疲労感が高頻度で、炎症が続くことによって、持続性の微熱、体重減少、貧血 (持続性炎症による続発性の鉄欠乏性貧血) をきたす。

関節症状は、関節の腫脹・疼痛 (自発痛・圧痛) を主症状とし、炎症の強い関節は、発赤や熱感を伴い、滑膜炎による腫れは柔らかく触れる。関節液の貯留を伴うと波動として

感じる。手指の好発部位は、近位指節間（PIP：proximal interphalangeal）関節、中手指節（MCP：metacarpophalangeal）関節、足趾の好発部位は、中足趾節（MTP：metatarsophalangeal）関節であり、腫脹・圧痛をしばしばきたす。その他、手関節をはじめ、大関節、頸椎の環軸関節など多くの関節に炎症をきたす。高齢発症RA（EORA：elderly-onset rheumatoid arthritis）には、急性発症型で大関節から発症し、大関節で骨破壊が進行する症例を認める。

関節外病変には、リウマトイド結節、血管炎、心膜炎、眼病変（上強膜炎・強膜炎等）、肺病変（間質性肺炎、胸膜炎等）、二次性アミロイドーシスなどがある。血管炎は、全身性動脈炎型と末梢動脈炎型に分類され、前者は生命予後不良である。また、肺病変は頻度が高く、中でも間質性肺疾患が最も多くみられる。UIP（usual interstitial pneumonia）やNSIP（nonspecific interstitial pneumonia）に分類される肺病変は進行が比較的寛緩であり、臨床的に問題とならない場合もある。時に、急性に発症するOP（organizing pneumonia：器質化肺炎）や急激に発症するAIP（acute interstitial pneumonia：急性間質性肺炎）もみられる。

検査：リウマトイド因子（RF：Rheumatoid factor）は、免疫グロブリンIgGに対する自己抗体であり、IgM型のRF（IgM-RF）が最も一般的に用いられている。IgM-RFの力価はRAの予後と相関がみられるが、RA患者の約2割では陰性となり、他の膠原病、肝炎、あるいは健常者でも陽性例が存在する。EORAでは、IgM-RFの感度は40～50%とさらに低下する。

抗CCP（cyclic citrullinated peptide）抗体は、シトルリン化された蛋白に対する抗体であり、RA患者の血清中に高率に存在すると共に、発症前から検出され、発症が近づくほど保有率が高まる⁴⁾。抗CCP抗体の特異度は89～98%、感度80%以上であり、RAの早期診断には極めて有用である。抗CCP抗体陽性例の方が骨破壊の進行が早い⁵⁾とされ、早急に治療を開始する必要がある。RAの治療により力価が変動しないため、疾患活動性のマーカーではなく診断に適しているが、多発性筋炎・皮膚筋炎・強皮症で約20%の陽性率、乾癬性関節炎・全身性エリテマトーデス・混合性結合織病・原発性シェーグレン症候群で約10%の陽性率であり、診断時には注意を要する。

マトリックスメタロプロテアーゼ-3（MMP-3）は、繊維芽細胞、滑膜細胞、軟骨細胞から分泌される蛋白分解酵素でRA患者の軟骨破壊に関与する。血清MMP-3濃度は、増殖滑膜量を反映し、早期例では関節破壊の進行と相関し、治療の奏功により低下するため、臨床効果の判定にも用いられる⁶⁾。

急性炎症反応の赤血球沈降速度（ESR）とC反応性蛋白（CRP）は、RAの炎症の程度と相関するため、治療経過の参考指標として用いられる。CRPの方が鋭敏であり、検査値の変動が早い。手指などの小関節に関節炎が局限している場合には、これらの炎症反応が陰性のこともしばしばある。また、CRPはIL-6の誘導により肝臓で産生されたため、生物学的製剤であるIL-6受容体阻害剤トシリズマブ（アクテムラ®）の治療中においては、CRPが

陰転化しやすく、RAの疾患活動性の評価や感染症の併発の際に留意する。

臨床場においては、血液検査の他、関節のX線、MRI、超音波の検査も行われる。手指、足趾X線における骨びらんと関節裂隙狭小化の程度を点数化する評価法であるSharp法⁷⁾は世界中で広く用いられている。MRIは、X線より早く病変が確認されるため、早期診断の有用性が高く、骨びらん・骨髄浮腫・滑膜炎・腱鞘炎の観察に適している。特に、X線・超音波検査では画出不可能な骨髄浮腫は予後予測に重要とされる。超音波検査の関節エコーでは、骨表の形態、滑膜肥厚、血流シグナルなどの観察により炎症性の滑膜を直接評価できる。

診断・鑑別：できる限り早期からの抗リウマチ治療の開始と疾患活動性をモニタリングしながら厳格な基準で客観的に判断して炎症を消失させるタイトコントロール治療戦略が重要視されている。また、生物学的製剤の登場により、「寛解」の維持や骨破壊の抑制が現実的なものとなったことも加え、早期治療開始のための早期診断の重要性が高まっている。従来の1987年の米国リウマチ学会（ACR）の分類基準では早期診断は困難であったため、2010年にACRと欧州リウマチ学会（EULAR）の共同作成によるACR/EULAR関節リウマチ分類基準2010が提唱された。（図1）本基準は、持続性の関節炎や骨びらんとを予防するために、早期に抗リウマチ薬による治療開始が必要な患者を同定することを目標に作られた。本基準においてRAと診断するためには、まず、診察にて1か所以上の関節炎の存在及び関節炎の原因としてリウマチ以外の疾患が考えられないことが前提となり、X線にて典型的な骨びらんがあれば関節リウマチの診断となる。一方で、骨びらんが存在しない場合は、スコアリングにより6点以上でRAの診断確定に至る。本基準の特色は、大関節より小関節の重視、RF又は抗CCP抗体の定量評価の導入、早期では上昇割合の少ない炎症反応ウェイトの低さなどである。また、偽陽性出現の可能性があること、使用する医師に膠原病の鑑別診断と画像診断の能力が求められることが課題とされる。なお、除外診断に自信がなければ、リウマチ診断医に相談することも言及されており、専門医との連携も重要となる。診察時に大切なことは、各関節を丁寧に触診し、関節炎の有無や程度を診ていくことである。

鑑別すべき疾患として、全身性エリテマトーデス・強皮症・多発性筋炎・皮膚筋炎・混合性結合組織病などの全身性自己免疫疾患、強直性脊椎炎・乾癬性関節炎・反応性関節炎・炎症性腸疾患に伴う関節炎などの血清反応陰性脊椎関節症がある。その他、変形性関節症・痛風・偽痛風・リウマチ性多発筋痛症・RS3PE症候群なども鑑別診断が必要となる。

評価：RAの評価は、臨床評価、画像評価、生活機能評価により疾患活動性の総合評価が行われ、それぞれに寛解基準が設定されている。臨床評価として、DAS（disease activity index）を用いたEULARによる改善基準とACRが提唱したACR core setを用いた改善基準が広く使用されている。2010年には、厳格に管理できて達成可能かつ短時間で簡単に評価できる基準として、ACRとEULARの共同作成による30年ぶりの寛解基準が示された。

（図2）画像評価では、両手足のX線をvan der Heijdeによるmodified Sharp法にて指数

化した評価が世界中で汎用されている。生活機能評価では、質問票を使用する HAQ (Health assessment questionnaire) 又は modified-HAQ 等にて身体機能障害度評価がなされている。

解説：RAの関節破壊は原則的に非可逆性であり、ADLの低下に伴いQOLの低下をきたすため、近年、関節破壊を生じる前の早期治療の重要性が唱えられてきた。発症早期が最も関節破壊の進行が早いことから、ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準 2010 も早期に診断し、早期からの治療介入を行うために作成された。「Window of opportunity」という概念も提唱され、発症後早期であれば、治療の有効性が高く、寛解導入率が高いことが表現されており、発症後数カ月以内、少なくとも1~2年以内の重要性が示されている。治療開始時点から治療目標を明確に「寛解 (Remission)」と定める「目標に向けた治療 (Treat to target)」が定着し、治療開始時点とその後のRAの疾患活動性を評価して3カ月おきに治療調節を行う厳格なコントロール (Tight control) の時代へと突入している。

薬物療法：

(1) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs)

各種抗リウマチ剤 (DMARDs) や生物学的製剤の登場により、RAの治療においては中心的な治療薬ではなく、補助的薬剤として関節の痛みや腫れに対する対症療法として使用される。NSAIDsには、内服薬の他、坐剤、経皮吸収剤などがあり、坐剤の効果が最も強い。NSAIDsの使用にあたっては、血中半減期、DDS (drug delivery system)、COX-1/COX-2 阻害選択性などを考慮する。近年、選択的 COX-2 阻害剤が開発され、胃十二指腸潰瘍の合併率は明らかに減少しており、わが国では、2007年にセレコキシブ (セレコックス®) が発売されている。

NSAIDsの効果発現は早く、関節の痛みを抑える一方で、RAの炎症を抑える疾患活動性のコントロールや関節破壊を抑制する効果はみられない。したがって、寛解状態など安定している際には、対症療法である NSAIDs の休薬を試み、症状の悪化がみられなければ、そのまま中止する。

アリール酢酸系やプロピオン酸系は効果が強く推奨され、塩基性 NSAIDs は効果が弱く用いられない。プロドラッグ自体には活性がないため比較的胃腸障害が少ない。オキシカム系は半減期が24時間以上と長く、1日1回投与のため服薬の利便性は高いが、高齢者や腎機能障害患者では蓄積性により血中濃度の上昇をきたし、重篤な副作用が出現しやすく要注意である。併用薬の相互作用として、ワーファリンとの併用で遊離ワーファリンが増加し、出血傾向が強まることがある。高齢者では、ニューキノロン系抗菌薬との併用による痙攣の報告があるため注意する。

高齢者へ NSAIDs を投与する場合は、副作用の発現に留意する。一般に、高齢者は、若年者に比し薬物の腎排泄や肝代謝の低下をきたしているため、半減期の短い薬剤を選択し、常用量の1/3~1/2の投与量に止めるなどの配慮が必要である。また、長期投与を行う場合には、胃腸障害の少ない選択的 COX-2 阻害剤の選択も推奨される。

(2) ステロイド

ステロイドは、関節症状を速やかに軽減する作用があり、用量依存性の効果を示す半面、種々の副作用があるため、使用にあたっては慎重に検討を行う。血管炎や臓器障害を伴う重症型を除く通常のRAにおいては、ステロイドの絶対的適応はない。DMARDsの使用困難、妊娠・挙児希望、社会生活上QOLを高める必要性、あるいはDMARDsの効果発現までの橋渡し役などにおける相対的適応として用いられる。

ステロイドのRAに対する有効性について多くの報告がなされているが、ステロイド単独治療の有効性を示すことは困難であり、長期使用成績や離病期間の長い進行性のRAに対する明確なエビデンスは得られていない。したがって、ステロイドのRAに対する有効性に議論の余地は残るが、ステロイドの使用にあたっては、副作用を考慮した適応に応じて、必要最小量を必要な期間に限って投与することは専門医間においてコンセンサスがほぼ得られている。ステロイド療法は、RAの根本的な治療ではなく対症療法に位置付けられるため、漫然と長期的に使用することは厳に慎むべきである。RAが寛解に至った際には、ステロイド、NSAIDsの順に休薬を行い、最終的には、生物学的製剤、抗リウマチ薬の休薬をはかり、ドラッグフリー寛解を目指す。

RAの関節痛の鎮痛目的などの相対的適応として用いる場合、一般的にはプレドニン(PSL)換算で2.5~5mg/日、最大10mg/日を朝食後1回服用する。関節症状の出現時間によっては、朝夕2回投与も考慮される。ステロイドは投与量に応じて薬効性を発揮するため、投与量の増減が関節症状に影響する。ステロイドの長期投与により、副腎皮質ホルモンが低下し副腎が委縮する副腎不全が惹起されるため、減量時は少量ずつゆっくりと慎重に漸減する。特に、急激な減量や休薬により、急性副腎不全によるショック症状も起こりうるため注意を要する。具体的には、PSL10mg/日以下では1mg/1~2ヵ月程度で減量を行い、最終的には1mgの隔日投与を行って離脱をはかる。

また、炎症所見の強い限定された関節にステロイドの関節内注入を行う際は、1回の投与量をPSL換算で小関節5~10mg、大関節10~30mg程度とし、同一関節への投与間隔は3ヵ月程度空ける。

一方で、長期間のステロイド療法では重篤な副作用の発現に注意を要する。PSL換算平均6.1mg/日、平均観察期間6.2年のRA患者112人において、骨折、白内障、重篤な感染症、消化管出血、糖尿病など92件の副作用がみられ、副作用発現のオッズ比は、PSL換算5~10mg/日の服用でステロイド非暴露群の4.5倍であった報告⁸⁾もみられるなど、死亡リスク、入院リスク、肺炎リスクが高まることが指摘されている。

臨床上問題となるステロイドの副作用として、骨粗鬆症、感染症、動脈硬化、脂質・血糖値上昇、消化管潰瘍・粘膜障害、白内障などがある。ステロイド性骨粗鬆症は骨折リスクが高く、将来の骨折発生を完全に予防できる薬物はないが、海外において、ビスホスフォネートが1~2年間の投与にて40~90%の椎体骨折抑制のエビデンスが示され、多くのガイドラインで推奨薬となっている。ステロイド性骨粗鬆症では、原発性骨粗鬆症に比べて、

高い骨量でも治療介入を勧める必要があり、ステロイド投与開始時に予防的にビスホスフォネート製剤の投与も考慮されうる。消化管障害には、プロトンポンプ阻害剤（PPI）などを予防的に併用して対処する。

(3) 抗リウマチ薬（DMARDs）

現在、わが国で使用されている抗リウマチ薬を示す。図 3 免疫抑制剤のメトトレキサート（MTX）、タクロリムス、免疫調節剤のサラゾスルファピリジン、ブシラミンが比較的良好に用いられている。MTX（リウマトレックス®）は高い有効率、継続率、骨破壊抑制効果、生活機能改善効果及び生命予後改善効果を有するアンカードラッグ（anchor drug）に位置付けられ、RAの薬物療法の第一選択薬として中心的な役割を果たしている。

MTXを除くDMARDsの共通の特徴として、

- ・効果発現まで早くて1~2ヵ月、通常3~4ヵ月を要する遅効性である
- ・治療効果の判定には、3~6ヵ月を要する
- ・レスポonder（有効例）とノンレスポonder（無効例）が存在する
- ・有効であっても2年以内ぐらいで無効となるエスケープ現象を生じることがある
- ・一般の薬剤よりも副作用が多い

などがあげられる。いずれのDMARDsを投与する場合にも、有効性の判定、副作用のチェックを目的として、定期的に採血や検尿、X線などのモニタリングが必須となる。特に、内臓生理機能の低下や基礎疾患を有する高齢者においては、厳重な経過観察が求められる。また、DMARDsによる薬剤性皮膚炎も時にみられることがあるが、休薬および抗ヒスタミン剤、ステロイド等による治療にて改善する。

以下に、主な抗リウマチ薬について簡略に列記する。

① サラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN®）

サラゾスルファピリジンは、MTXに次いでエビデンスが確立している薬剤で中等度の有効性を認める。わが国では、腸溶剤のサラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN®）が用いられ、比較的副作用が少なく、効果発現は1~2ヵ月と早く使いやすいが、エスケープ現象を伴うこともあり、必ずしも長期継続率は高くない。1日1.0g/日を朝夕食後に2分割に経口投与するが、高齢者の場合は効果に応じて必要最小限の投与量に止める。注意すべき副作用は、皮疹および顆粒球減少、肝障害などであり、定期的に血液検査などを行う。

② ブシラミン（リマチル®）

D-ペニシラミンと同様にSH基を有する薬剤であり、効果発現まで1~3ヵ月程度で中等度の有効性を認める。常用量は、ブシラミン（リマチル®）100~300mg/日であるが、一般成人でも副作用を考慮して投与量は200mgに止めて使用することが多いため、高齢者では、必要最小限の投与量を考慮する。主な副作用には、蛋白尿などの腎障害、皮疹、味覚障害、骨髄障害などがある。特に、注意すべき副作用として、膜性腎症をきたすことがあり、初期症状である蛋白尿を見落とさないように必ず定期的に検尿を行う。早期発見できれば、ブシラミンの休薬のみで改善するが、発見が遅れると、ステロイドやアンジオテンシンII

受容体拮抗薬などによる長期間の治療を余儀なくされるため留意する。

③ タクロリムス（プログラフ®）

タクロリムスは、MTX とほぼ同等の有効性を持ち合わせる免疫抑制剤であり、MTX 無効例や MTX 投与困難例に使用されることが多い。成人には、1 日 1 回夕食後にタクロリムス（プログラフ®）3mg/日を上限として投与するが、高齢者は 1.5mg/日から開始するのが望ましい。主な副作用には、腎機能障害（BUN 上昇・Cr 上昇等）、消化管症状、耐糖能低下、易感染性などがある。服用 12 時間後の血中タクロリムス濃度が 10ng/mL を超えると副作用が発現しやすいため、副作用予防に血中タクロリムス濃度のモニタリングを行う。なお、薬価が最も高い DMARDs であり、処方の際には、患者に説明を行う必要がある。

④ メトトレキサート（リウマトレックス）

メトトレキサート（MTX）は、葉酸代謝拮抗薬で、T 細胞、B 細胞、好中球、マクロファージ、血管内皮細胞、繊維芽細胞に対し、免疫抑制作用及び抗炎症作用を有し、RA の薬物療法のアンカードラッグと位置付けられている。他の DMARDs よりもエスケープ現象が少ないため継続率も高い。進行性の RA にも有効であるが、最近では、RA の治療目標が寛解導入であることを踏まえ、発病早期に第 1 選択薬として MTX を投与することが推奨されている。MTX は早期に開始した方が有効率、寛解率、継続率が高く、また骨びらんの生じる前に開始した方が骨破壊進行抑制効果も高い。MTX の有効性が不十分であれば、MTX をアンカーとして、生物学的製剤や他の DMARDs との併用療法を考慮する。多くの生物学的製剤のスタディにおいても、MTX の併用投与の有効性が高いことが示されている。「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン【簡易版】2011 年版」の MTX の適正使用法に関する推奨を示す。（資料 1）

一般成人の場合、開始時用量は原則 MTX（リウマトレックス®）6mg/週であり、効果不十分であれば 4~8 週後に増量する。MTX は用量依存性に効果がみられ、最大 16mg/週までは、有効性が高まり安全性に問題ないことが示されたことにより、2011 年 2 月に 8mg/週から 16mg/週へと成人用量拡大が承認された。用法として、1 週間あたりの MTX 投与量を 1 回または 2~4 回に分割し、12 時間間隔で 1~2 日間かけて経口投与するが、8mg/週を超えて投与する時は分割投与が望ましい。MTX の処方箋について、投与量を「1 週当たり」とすべきところ「1 日当たり」と誤って記載し、過量投与がなされ重篤な有害事象の至った例が過去に散見されており、くれぐれも誤記のないよう留意する。MTX 使用時に適量の葉酸を併用すると、MTX の治療効果を減弱することなく、骨髄抑制、肝機能異常、消化管障害（吐気・嘔吐、食思不振、口内炎）、全身倦怠感、軽度の白血球減少などの用量依存性の副作用が軽減できる。腎機能低下、低体重、低アルブミン血症（※血漿中遊離 MTX 濃度上昇をきたす）、MTX 高用量使用などの副作用リスクがある際には、葉酸 5mg/週を併用する。その際、葉酸の投与量や投与時期によっては、MTX の治療効果が減弱するため注意する。葉酸の投与時期は、MTX 最終投与後 24~48 時間後に投与する。重篤な副作用発生時には、活性型葉酸製剤（ロイコボリン®）による救済療法として、副作用が改善するまで連日投与

する。

高齢者の場合、MTX (リウマトレックス®) 4mg/週の開始時低用量を考慮する。MTX 4mg/週の投与量の有効例は非常に少ないことが明らかにされているが、高齢者の体格や潜在的な腎機能低下などを常に念頭において処方することは重要である。特に、高齢者の場合は、用量依存性の副作用を防止する観点から、葉酸 5mg/週の予防投与が推奨される。

用量に依存しない副作用に、薬剤性の間質性肺炎があり、MTX 肺炎とも呼ばれる。発現頻度は 1~7%とされ、軽症から重度のものまで様々である。咳、息切れ、呼吸困難などの初期症状に留意し、呼吸器病変が疑われたら、胸部画像検査などを行う。その際に、ニューモシチス肺炎や非定型性肺炎、細菌性肺炎などの鑑別を速やかに進める必要がある。MTX 肺炎に対しては、直ちに MTX を休薬し、重症度に応じてステロイド大量療法・パルス療法などを行う。なお、MTX 肺炎既往患者への MTX の再投与は、再燃の恐れが高く行ってはならない。

MTX の投与禁忌項目には、白血球数 $<3000/\text{mm}^3$ 、血小板数 $<50000/\text{mm}^3$ 、AST・ALT 値 $>$ 基準値上限の 2 倍、B 型・C 型の急性・慢性活動性ウイルス性肝炎、肝硬変、腎糸球体濾過量 (GFR) $<30\text{mL}/\text{分}$ 、低酸素血症、拘束性障害、肺線維症などがある。感染症を合併、反復する患者は慎重投与の扱いとなるが、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなどの接種、必要に応じて、イソニアジド (300mg/日、低体重者：5mg/kg/日) による結核の化学予防、ST 合剤のスルファメトキサゾール・トリメトプリム (1g/日・連日又は 2g/日・週 3 回) によるニューモシチス肺炎の化学予防を考慮する。また、B 型肝炎ウイルスキャリア・既感染の RA 患者では MTX 投与中あるいは投与中止後の再活性化・劇症肝炎が報告されており、MTX の投与を極力避ける。やむを得ず、MTX の投与を行う際は、必要に応じて抗ウイルス薬 (エンテカビル水和物等) の予防投与を併用し、HBV-DNA などを慎重にモニタリングする。¹⁰⁾

MTX 投与開始後は、有効性の指標として、関節の腫脹・圧痛、患者及び医師の治療に対する評価、関節の炎症に関連する血液検査などのモニタリングを行う。副作用に対しては、消化管障害等の自覚症状、白血球数、血小板数、肝機能等の血液検査、胸部画像検査などをモニタリングする。副作用による脱落例は、投与量 8mg/週までに多いため、投与開始初期から注意深く観察する。

(4) 生物学的製剤

生物学的製剤はバイオテクノロジーの技術を駆使して開発され、化学的に合成された薬剤ではなく、生物から作られるタンパク質を利用して作られている。標的分子である炎症性サイトカイン等のみを狙い撃ちするため治療に用いやすく、従来の治療に比べて炎症を抑える効果が強く、骨破壊抑制効果を認める。

現在、わが国では、RA に対して 6 種類の生物学的製剤が使用可能となっている。TNF 阻害剤として、抗 TNF- α モノクローナル抗体のインフリキシマブ (レミケード®)、アダリムマブ (ヒュミラ®)、ゴリムマブ (シンポニー®)、可溶性 TNF 受容体制剤のエタネルセ

プト（エンブレル®）の4剤の他、IL-6受容体抗体のトシリズマブ（アクテムラ®）、T細胞共刺激分子阻害薬のアバタセプト（オレンシア®）が発売されている。

生物学的製剤の登場により、治療目標は寛解が現実的な指標となった。早期のRAへの使用や生物学的製剤とMTXの併用療法においてより高い寛解達成率を認め、また、MTX単独療法よりMTX併用療法の方において関節破壊抑制効果が強いなどのエビデンスが構築されてきた。一方で、感染症等の副作用のリスク、高コストの問題などにより、適応症例を慎重に見極める必要がある。また、寛解達成後の投与中止時期の判断も重要である。投与開始後も関節症状や関節画像検査等の臨床評価や生活機能評価などのモニタリングが必要とされ、可能であれば、専門医との連携が望ましい。日本リウマチ学会の生物学的製剤使用ガイドラインを示す。（資料2~4）

TNF阻害剤のインフリキシマブは、遊離型TNF- α のみならず膜結合型TNF- α をも中和し、さらに膜結合型TNF- α 発現細胞を障害し、さらに膜結合型TNF- α に結合してアポトーシスを誘導する作用を持ち合わせる。遊離型TNF- α を中和する抗体製剤であるアダリムマブ、ゴリムマブにも同様の作用機序が想定される。可溶性TNF- α 受容体製剤のエタネルセプトは、TNF- α とリンホトキシン- α の受容体に対する結合を阻害する。トシリズマブはヒト可溶性IL-6受容体に対するモノクローナル抗体製剤であり、可溶性及び細胞膜上に発現したIL-6受容体に結合して、IL-6の結合を阻害し、IL-6の作用を抑制する。アバタセプトは、CTLA4分子の細胞外部分2分子とヒトIgG1のFc部分の融合蛋白（CTLA4-Ig）であり、抗原提示細胞上のCD80/86分子と結合し、T細胞上のCD28と競合して共刺激経路を阻害することでT細胞活性化を障害する。以下に、それぞれの生物学的製剤について簡略に列記する。

① インフリキシマブ（レミケード®）

インフリキシマブ（レミケード®）はMTXと必ず併用して、体重1kg当たり3mgを初回投与後2週目、6週目に投与し、以降8週間隔で2時間以上かけて点滴静注にて投与する。6週目投与以降に効果不十分な場合は、段階的に投与量を10mg/kgまで増量可能である。10mg/kgの投与においては、6mg/kg投与と比べて有効性はやや高まるものの重篤な副作用の発現リスクも高くなるため、特に高齢者の場合の投与量は6mg/kgまでに止めることを考慮する。また、インフリキシマブ投与後8週間効果が維持できない症例の場合には、投与間隔を4週間隔まで短縮可能であるが、その際は、6mg/kgが投与量の上限となる。投与時に、アナフィラキシーショック等の投与時反応（インフュージョンリアクション）が起こる場合があり注意する。

② エタネルセプト（エンブレル®）

エタネルセプト（エンブレル®）は、10~25mgを週2回皮下注射又は50mgを週1回皮下注射する。わが国では、高コストや小柄な体格を考慮して、25mgの週1回投与も臨床の現場で汎用されているが、有効性に対するエビデンスが乏しく、可能であれば週50mgの

投与も高齢者においては慎重に検討する。MTX 併用の義務付けはないが、MTX 併用の方が MTX 非併用に比べて関節破壊抑制効果などの有効性が明らかに高く、MTX 併用を念頭に置くべきである。投与部位については、上腕、腹部、大腿等のローリングを行う。紅斑、発赤、腫脹等の注射部位反応がみられる場合もあるが、投与を継続することにより軽減するため、注射部位反応が原因で投与中止に至ることは極めて稀である。なお、患者への教育訓練の後、自己注射投与も認められている。

③ アダリムマブ（ヒュミラ®）

アダリムマブ（ヒュミラ®）は、40mg を 2 週に 1 回皮下注射し、効果不十分な場合は MTX 非併用にて 80mg まで増量可能であるが、MTX 併用の方が MTX 非併用に比べ関節破壊抑制などの有効性が高い。また、MTX 非併用の場合には、効果減弱をきたすことも懸念されるため、MTX を併用して 40mg の投与が標準的な使用法である。注射部位反応及び自己注射に関しては、エタネルセプトと同様である。

④ ゴリムマブ（シンボニー®）

ゴリムマブ（シンボニー®）は、50mg 又は 100mg を 4 週に 1 回皮下注射するが、MTX 非併用の場合は、100mg の投与を行う。現時点において、自己注射は認められていない。注射部位反応においては、エタネルセプトやアダリムマブと同様である。

⑤ トシリズマブ（アクテムラ®）

トシリズマブ（アクテムラ®）は、1 回につき体重 1kg 当たり 8mg を 1 時間程度で点滴静注し、4 週間隔で投与する。MTX 非併用においても高い有効性を認めるが、MTX 併用の方がさらに有効性が高まる傾向にある。また、TNF 阻害剤効果不十分例にも効果を示しうる。投与時反応として、アナフィラキシー様の重篤な反応を起こすこともあり、注意を要する。本剤は CRP の産生を直接的に抑制するため、見かけ上 CRP が上昇せず陰転化しやすく、RA に対する有効性の判定や感染症の合併時に留意する。その他、白血球や好中球の減少をきたすこともあるため、慎重にモニタリングを行う。

⑥ アバタセプト（オレンシア®）

アバタセプト（オレンシア®）は、患者体重により投与量が異なる。患者体重 60kg 未満は 500mg、60kg 以上 100kg 以下は 750mg、100kg 超は 1000mg を初回投与後 2 週目、4 週目に投与して、以降 4 週間隔で点滴静注にて投与する。MTX を併用した方が高い有効性が得られる傾向にある。TNF 阻害剤効果不十分な場合の有効性も示されている。

生物学的製剤の最も注意すべき副作用は、感染症である。これまでに、感染症や肺炎のリスク因子として、高齢者、ADL 低下、ステロイド使用、既存の肺疾患などが示されており、高齢者への生物学的製剤使用においては、特に注意が必要である。生物学的製剤投与中は、感染症による発熱や炎症所見がマスクされて症状が乏しくなるため、注意深い観察が大切である。合併する感染症の約半数が呼吸器感染症であり、細菌性肺炎の予防として、必要な症例には肺炎球菌ワクチン（ニューモバックス®）の予防策を講じる。なお、生物学

的製剤投与中の生ワクチンの投与は控える。

結核の発症にも注意を要する。特に、TNF 阻害剤では、TNF- α が結核菌に対する感染防御に重要な役割を有することから、TNF 阻害剤に共通して投与後の結核の発症が問題となっている。また、TNF- α が結核菌を封じ込める肉芽腫形成に重要な作用を有することから、結核の既感染者においては、TNF 阻害剤投与により結核再燃の恐れがある。したがって、生物学的製剤投与前に、胸部画像検査、ツベルクリン反応、インターフェロン- γ 遊離検査クオンティフェロン-3G (QFT-3G) ®などの検査を実施し、肺炎の既往について問診を行う。リスク・ベネフィットバランスを考慮して結核の既往者に生物学的製剤を投与する場合には、投与開始 3 週間前からイソニアジド 300mg 又は 5mg/kg の予防投与を開始し、6~9 ヶ月内服することが推奨されている。生物学的製剤治療中に併発する結核は肺外結核の割合が高いことや日本の高齢者の結核感染率は相当高いことを念頭に置いて診療にあたる。

わが国を含む東南アジアでは、生物学的製剤治療中のニューモシスチス肺炎 (PCP) の併発の頻度が高い傾向にある。PCP は、発熱、乾性咳、呼吸困難、低酸素血症などを呈し、胸部画像検査にてすりガラス陰影を認める。呼吸器検体からの pneumocystis jirovecii の菌体を認めれば確定診断となるが、喀痰 PCR 陽性や血中 β -D グルカン高値も診断の有用な所見である。PCP の確定診断後は、直ちにステロイド療法、ST 合剤による適切な治療を行う。インフリキシマブやエタネルセプトにおける PCP 発症予測因子として、65 歳以上、既存肺疾患、ステロイド使用などがあげられ、その他、末梢血リンパ球数・血清 IgG・アルブミンの低値もリスク因子であり、これらの因子が重複する際には、スルファメトキサゾール・トリメトプリム 1g/日・連日又は 2g/日・週 3 回の予防投与を考慮する。

B 型肝炎ウイルスキャリア・既感染者におけるリツキシマブ、その他の生物学的製剤やステロイド投与中の HBV 再活性化や劇症肝炎の発現が報告されている。HBV 再活性化を起因とする肝炎 (De novo の B 型肝炎) は、通常の B 型急性肝炎に比して重症であり、劇症化する頻度が高率で、劇症化すると死亡率は極めて高い。わが国の HBV 既往感染例の頻度は、50 歳以上で約 25% と高率であるため、生物学的製剤投与前の HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のスクリーニングは必ず行う。HBV 感染者に対しては、生物学的製剤を投与すべきではないが、既感染者に対してリスク・ベネフィットバランスを考慮し生物学的製剤の治療を行う際には、必ずモニタリングが必要となる。De novo の B 型肝炎を発症した症例では、まず血清 HBV-DNA 量が上昇し、1 ヶ月以上の経過を経てから ALT 値の上昇が認められる。したがって、HBV-DNA (高感度 PCR 法) を月 1 回測定し、検出感度以上になった時点で核酸アナログ製剤 (エンテカビル水和物 0.5mg/日・1 回・空腹時) を投与することにより、重篤な肝炎の発症は予防可能と考えられている。エンテカビル水和物を投与する場合には、生物学的製剤の投与終了後少なくとも 12 か月間は投与を継続し、本剤の投与終了後最低 12 か月は厳重に経過観察する。なお、急激な免疫抑制療法の中止は、肝炎の重症化、劇症化をもたらす可能性があるため、生物学的製剤の継続または中止については慎重に検討する。また、HBV 再活性化をきたさなかった B 型肝炎ウイルス既感染者について

も、生物学的製剤治療終了後少なくとも12か月間は厳重にモニタリングを継続する。

HCV感染者に対しては、一定の見解は得られていないが、生物学的製剤使用前に感染の有無に関して検索を行い、陽性者においては慎重な経過観察を行うことが望ましい。

悪性腫瘍に関しては、悪性腫瘍の合併例は生物学的製剤の投与は禁忌であり、悪性腫瘍根治後5年以上経過していれば生物学的製剤の使用は可能とする考え方が一般的である。生物学的製剤の使用による悪性腫瘍発現頻度の増加が懸念され検討されているが、頻度について上昇、不変の両者の報告がなされ、一定の見解を得ていない。なお、RA患者では、一般人口に比して悪性リンパ腫の発現頻度が高いことは認められている。

以上、生物学的製剤について記載したが、高齢者に生物学的製剤を使用する際には、投与の適応、投与時のスクリーニング、投与後のモニタリングなどについて、より一層の慎重な対応が求められる。

- 1) Weyand CM, et al: The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 117:801-806, 1992
- 2) Klareskog, L. et al: Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol* 19:49-54, 2007
- 3) Pincus T, et al: Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously. Predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 13:841-845, 1986
- 4) Nielen MM, et al: Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 50(2):380-386, 2004.
- 5) Berglin E, et al: Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis* 65(4):453-458, 2006
- 6) Klimiuk PA, et al: Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 31(2):238-242, 2004
- 7) Sharp JT, et al: Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiographic, clinical and laboratory abnormalities. *J Rheumatol* 22(10):1974-1975, 1995
- 8) Saag KG, Koehnke R, Caldwell JR, et al: Low dose longterm corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events. *Am J Med* 96(2):115-123, 1994
- 9) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会 (編): 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2011年版、羊土社、2011
- 10) 持田智ほか: 厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服緊急対策研究事業「免疫抑制薬、

抗悪性腫瘍薬による B 型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」:1-32, 2012

ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準2010

(Ann Rheum Dis 2010 69:1580-1588)

長期罹患患者

- ・以前基準を満たしていた記録がある場合は、関節リウマチと分類
- ・記録が残っていない場合は、単純X線を評価

単純X線写真にて
関節リウマチに典型的な骨びらん

Yes

関節リウマチ

1つ以上の腫脹関節(診察)

No

関節リウマチと
分類しない

Yes

より可能性の高いほかの
関節炎が考えられる

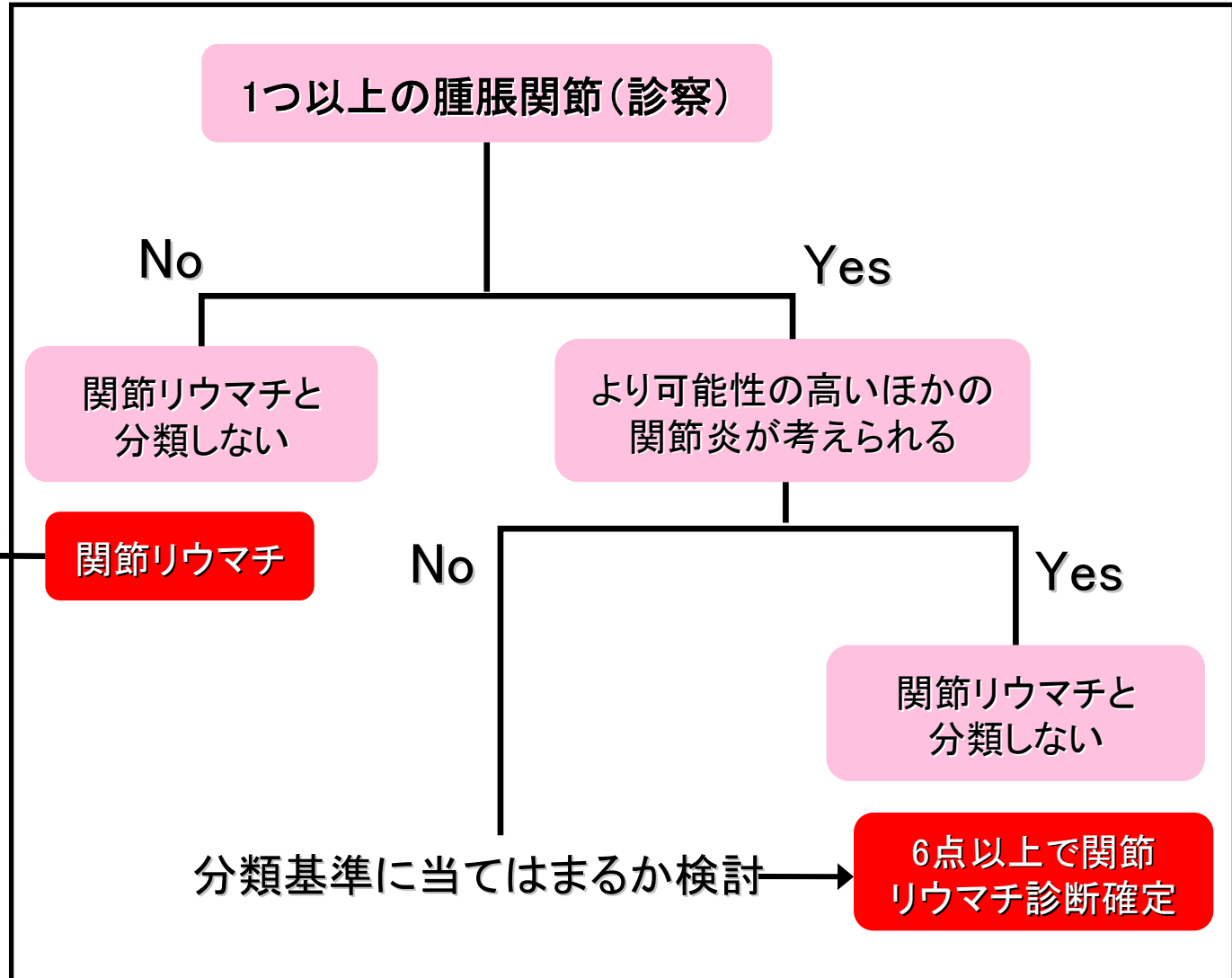
No

分類基準に当てはまるか検討

Yes

関節リウマチと
分類しない

6点以上で関節
リウマチ診断確定



ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準2010(Ann Rheum Dis 2010 69:1580-1588)

腫脹または圧痛のある関節数 (診察, MRI, US)		小関節: MCP, PIP, 第1IP 2~5MTP, 手首
大関節の1カ所	0	●中, 大関節: 肩, 肘, 膝, 股, 足首 ●OAとの鑑別のためDIP, 第1CMC, 第1MTPは除外 ●最低1つの小関節を含む11関節以上には, 顎関節, 肩鎖関節, 胸鎖関節なども含めることができる
大関節の2~10カ所	1	
小関節の1~3カ所	2	
小関節の4~10カ所	3	
最低1つの小関節を含む11カ所以上	5	
血清反応		陽性基準は施設ごとの正常値を超える場合
リウマトイド因子, 抗CCP抗体の両方が陰性	0	●低値陽性は正常上限から正常上限の3倍まで ●高値陽性は正常値上限の3倍を超える場合 ●国際基準ユニットができれば変更予定
リウマトイド因子, 抗CCP抗体のいずれかが低値陽性	2	
リウマトイド因子, 抗CCP抗体のいずれかが高値陽性	3	
罹患期間		
6週未満	0	●評価時に腫脹または圧痛関節のうちで, 患者が申告する罹患期間
6週以上	1	
炎症反応		陽性基準は施設ごとの正常値を超える場合
CRP, ESRの両方が正常	0	●スコアリングには最低1つの血清反応, 最低1つの炎症反応の測定が必要
CRP, もしくはESRのいずれかが異常高値	1	

新しい寛解基準(米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会)

CDAI: 2. 8以下

CDAI = 腫脹関節数 + 圧痛関節数 + 患者の全般評価
+ 医師の全般評価

SDAI: 3. 3以下

SDAI = 腫脹関節数 + 圧痛関節数 + 患者の全般評価
+ 医師の全般評価 + CRP (mg/dl)

※全般評価は、いずれもVAS(0~10cm)による測定値
※VASを用いた測定とは、10cmの直線の上に、その時点
の評価について、直線の左端(0cm)を最善、右端(10cm)
を最悪としてチェックし、0cmからの距離を計測する方法

現在わが国で使用されている抗リウマチ薬

	薬剤	主な商品名	作用	主な副作用の症状
免疫調節薬	金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	中	皮膚の湿疹、尿に蛋白が出る、など
	オーラノフィン	リドーラ	弱	下痢、軟便、など
	D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	中	皮膚の湿疹、尿に蛋白が出る、疲れやすい、出血が止まりにくい、肝障害、他の自己免疫疾患が発現する、など
	サラゾスルファピリジン	アザルフィジンEN	中	皮膚の湿疹など
	プシラミン	リマチル	中	皮膚の湿疹、尿蛋白、など
	ロペンザリット	カルフェニール	弱	尿量が減る、むくみ、など
	アクタリット	オークル、 モーバー	弱	皮膚の湿疹、など
免疫抑制薬	メトトレキサート	リウマトレックス	強	発熱、咳、息苦しさ、出血しやすい、体がだるい、顔色がわるい、など
	ミゾリビン	ブレディニン	弱	尿酸値が高くなる
	レフルノミド	アラバ	強	出血しやすい、体がだるい、顔色がわるい、発熱、下痢、咳、息苦しさ、など
	アザチオプリン	イムラン、 アザニン	弱	体がだるい、顔色がわるい、発熱、など
	シクロフォスファミド	エンドキサン	弱	出血しやすい、体がだるい、顔色がわるい、発熱、血尿、など
	シクロスポリン	サンディミュン、 ネオーラル	中	尿量が減る、むくみ、高血圧、のどの渇き、など
	タクロリムス	プログラフ	中	尿量が減る、むくみ、高血圧、頭痛、のどの渇き、など

イムラン(アザチオプリン)、エンドキサン、サンディミュン:健康保険上は使用できない。