

<特集「臨床免疫学の進歩」>

関節リウマチの治療の進歩

河野正孝*

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

Progress of the therapy in Rheumatoid arthritis

Masataka Kohno

*Inflammation and Immunology,**Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の炎症を主体とする慢性炎症性疾患であり、次第に関節破壊が進行し患者の QOL を著しく損なう疾患である。従来から RA の診断は 1987 年のアメリカリウマチ学会の基準を用いていたが、昨年、診断基準が 23 年ぶりに改訂された。それは疾患が進行する前の早期の段階で RA と診断し MTX を中心とした治療を開始できることを目指している。また以前は非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) を中心に症状を取り除く治療が行われていたが、近年、サイトカインや細胞表面受容体等を分子標的とする生物学的製剤の開発が進み、臨床症状の改善や骨破壊の抑制に著明な効果があることが示されている。これらの治療法の進歩により、現在の RA 診療は疾患活動性を評価しそれに基づいて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)”という考え方が基本となっている。ここでは第一には寛解を目指す治療が求められている。本邦では現在 5 種類の生物学的製剤が使用可能となっているが、それぞれの効果の特徴や副作用の違いを理解したうえで、これらの有効な治療を進めることが重要と考える。

キーワード：関節リウマチ，新分類基準，treat-to-target，生物学的製剤。

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease which is characterized by synovitis, and it leads to joint destruction with severe disability. In 2010 the new classification criteria for RA was developed by a collaboration of ACR (American college of rheumatology) and EULAR (European League against Rheumatism). This new criteria can define the disease at an earlier stage rather than the 1987 ACR classification criteria, and makes it possible to start a therapy with methotrexate (MTX) and/or new developing biologic agents to patients with earlier stage of RA. Today in Japan, we can use five kinds of biologic agents which target inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6) or a small molecule which acts on the signaling pathway between antigen presenting cells and naive T cells. While there is a recommendation of regular follow-up and appropriate therapeutic adaptation to reach the desired state of RA (treat-to-target), these new biologic agents enable us to consider the main target of RA treatment as remission and sustained remission.

平成23年7月2日受付

*連絡先 河野正孝 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

Key Words: Rheumatoid arthritis (RA), 2010 ACR/EULAR classification criteria, biologic agents, treat-to-target.

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の炎症を主体とする慢性炎症性疾患で、その発症機序には自己免疫の関与があると考えられている。その臨床像は多発性関節炎を特徴とし、次第に関節破壊を来す患者の QOL を著しく損なう疾患である。

近年、RA の治療はメトトレキサート (MTX) の使用による疾患のコントロール、そして生物学的製剤と呼ばれる分子標的治療の進歩により著しく発展し今までの症状のみを抑える治療から、疾患をコントロールし寛解を目指す治療へと治療目標が変わってきた。そして RA 治療の進歩により、より早期に診断を行い早期からの治療を行うことが関節破壊の進行抑制に対し非常に重要であるということが判ってきた。本稿では 2010 年に発表された RA の新しい分類基準と最近の治療の進歩、特に現在本邦で使用されている生物学的製剤の特徴について概説したい。

関節リウマチの診断

RA の有病率はおよそ 0.5~1% と言われ男女比は 1 対 4 で女性に多く、厚生省のリウマチ調査研究班の報告では本邦での患者数は約 70 万人程度とされている。関節炎は多発性、対称性に出現するのが特徴で手に好発し特に手関節、

近位指節間 (PIP) 関節、中手指節間 (MCP) 関節が侵されやすい。臨床症状は関節の腫脹、疼痛、朝のこわばり等が特徴となるが、炎症が長期に持続すると関節可動域の低下、拘縮が起こり、その後関節破壊や腱断裂などにより特徴的な関節変形を来す。RA の診断は 1987 年にアメリカリウマチ学会 (ACR) が発表した分類基準 (表 1) に基づき行われてきた。この分類基準の特徴は完成した典型的な RA 患者を診断するには非常に有用なものではあるが、欠点として発症早期の RA 患者を診断するには不十分であることが挙げられる。近年リウマチ治療の進歩に伴い、より早期での診断、治療介入の重要性が強調されてくるに従い、より早期での RA 診断を行うことができる診断基準の策定が望まれることとなった。そのような時代背景もあり、2010 年に ACR と欧州リウマチ学会 (EULAR) が共同で新分類基準を発表した¹⁾ (表 2)。これは早期に診断することにより MTX を中心とした抗リウマチ治療を開始し関節破壊の進行を止めることを目的とした基準とされている。この基準によるとまず 1 つ以上の持続する滑膜炎を認め、他の関節腫脹を来す病態を除外した後に、スコアリングシステムにより RA と分類することとなる。スコアは関節腫脹の部

表 1 1987 年 ACR の関節リウマチ分類基準

- | | |
|----|--------------------------------|
| 1. | 少なくとも 1 時間以上持続する朝のこわばり |
| 2. | 3 か所以上の関節炎 |
| 3. | 手、中手指節間(MCP)関節、近位指節間(PIP)関節の腫脹 |
| 4. | 対称性関節炎 |
| 5. | リウマトイド結節 |
| 6. | リウマトイド因子陽性 |
| 7. | 手・手指の X 線の変化 |

上記 7 項目のうち 4 項目以上を見たせば関節リウマチと診断。
項目 1~4 は少なくとも 6 週間継続していなければならない。

表2 2010年 ACR/EULAR の関節リウマチ分類基準（文献1より改変引用）

| 適用対象集団：1) 1か所以上の関節に明らかな臨床的滑膜炎(腫脹)を認める 2) 滑膜炎をより適切に説明する他の疾患がみられない | | |
|---|---------------------------|----|
| 1. | 罹患関節 | |
| | 大関節 1個 | 0点 |
| | 大関節 2~10個 | 1 |
| | 小関節 1~3個(大関節の罹患の有無は問わない) | 2 |
| | 小関節 4~10個(大関節の罹患の有無は問わない) | 3 |
| | 11個以上(1個以上の小関節を含む) | 5 |
| 2. | 血清学的検査(分類には1回以上の検査が必要) | |
| | RF陰性かつ抗CCP抗体陰性 | 0 |
| | RFまたは抗CCP抗体が低力価陽性 | 2 |
| | RFまたは抗CCP抗体が高力価陽性 | 3 |
| 3. | 急性期反応物質(分類には1回以上の検査が必要) | |
| | CRP正常かつESR正常 | 0 |
| | CRP異常またはESR異常 | 1 |
| 4. | 症状の持続期間 | |
| | 6週間未満 | 0 |
| | 6週間以上 | 1 |

上記4項目の合計点が10点満点中6点以上でRAと分類する

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2~5MTP関節、母指IP関節、手関節

低力価：正常上限の3倍以内、高力価：正常上限の3倍を超える

位と数、血清学的検査（リウマトイド因子または抗CCP抗体）、炎症反応（CRPまたは赤沈）、持続期間により構成されており、各々を得点化し合計点数が6点以上となるとRAと分類する。1987年の分類基準に比べより早期にRAと診断することを可能とする反面、他の膠原病等の除外鑑別が前提となっているため、偽陽性となりMTXの投与がなされるリスクも考えられる。そのため運用は全ての一般医が行うのではなく、RAの診断やMTXによる治療に対し専門的な知識を持つリウマチ専門医が行うことが必要と考える。しかし23年ぶりに新たな分類基準

が発表されたことで、今後より早期の診断、早期からの治療の重要性が高まることとなり、RA診療は新たな時代を迎えたといえることができるであろう。

関節リウマチの治療

現在RAの治療は“treat-to-target”という考えに基づいて行われる。すなわちEULARリコメンデーション2009²⁾におけるA.治療は患者とリウマチ医の合意に基づくものであるB.治療ゴールは症状のコントロール、関節の構造的変化の防止、身体機能や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もっとも重要である D. 疾患活動性を評価しそれに基づいて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)” が関節リウマチのアウトカムを最適なものとする、という考えが RA 治療の原則となっている。実際には活動性 RA に対し 1~3 か月毎に疾患活動性を評価し、主要な目標として寛解を目指す、たとえそれが無理であっても低疾患活動性となるように治療を強化、変更していくことが求められる。また寛解もしくは低疾患活動性を達成した場合にも 3~6 か月毎に疾患活動性を評価しそれを維持できない場合には治療を再度適正化することで目標達成を維持することが推奨されている²⁾(図1)。こうした tight control を目指す考え方は MTX を中心とした治療と最近進歩した生物学的製剤によって寛解が現実的に実現可能となったことが大きく影響しているものである。次に実際の RA 治療に使用される主要な薬剤である MTX および生物学的製剤について概説する。

メトトレキサート (MTX)

MTX は 1988 年に米国で関節リウマチに対する使用が承認されて以来、日本では 1999 年よ

り保険承認されている薬剤である。それまでの RA 治療は非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs) を中心として炎症を抑制することにより、痛みの抑制、ADL の改善が治療の主眼となっていたわけであるが、MTX の使用により RA の治療目標が関節破壊の抑制へと変化してきた。2002 年の ACR 診療ガイドライン³⁾ においては、早期診断の後 3 ヶ月以内に抗リウマチ薬による治療を開始するように示されており、単剤で効果のない場合は併用療法も考慮される。現在、抗リウマチ薬の中心となる薬剤は有効性や副作用への認容性からも MTX であることは世界共通の認識となっている。EULAR リコメンデーション 2009²⁾ では MTX は第一選択薬とされ、ACR リコメンデーション 2008⁴⁾ では、予後不良因子の有無に関わらず、全ての罹病期間において推奨される薬剤である。しかし本邦での保険承認要件では他の抗リウマチ薬で無効な場合に 2 次的な使用に限られていたことや、使用できる容量も欧米に比べて半分以下の 8mg/週に抑えられていたことが、実臨床での使用を制限するものであった。これに対し日本リウマチ学会の働きかけもあり 2011 年 2 月より MTX の使用要件が変更となり、第一選択薬としての使用と 16mg/週までの増量が認められるに至った。これにより本邦の RA 治療はより世界標準に近づ

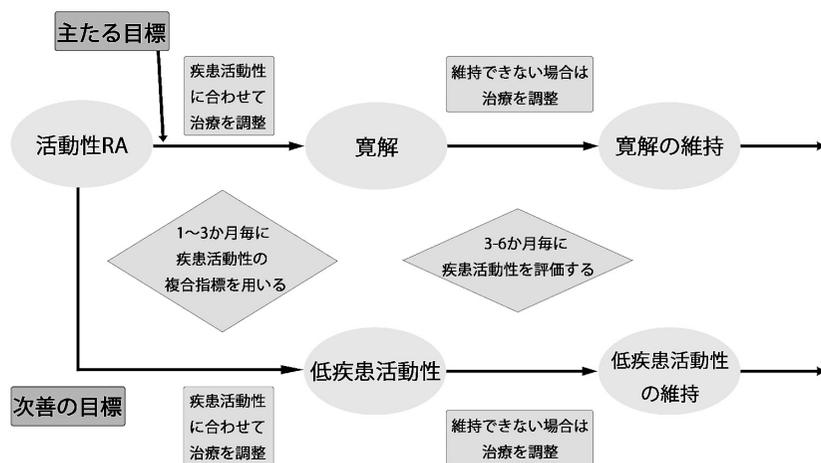


図1 目標達成に向けた関節リウマチ (RA) 治療のアルゴリズム (文献2より改変引用)

いたと考えてよいだろう。ただし MTX は効果が用量依存的に増大する薬剤であるが、それとともに肝障害や血球減少等の副作用も用量依存的に出現することが知られており、増量するときには葉酸の併用を行ったり、定期的な血液検査等を行うことが求められる。

生物学的製剤

生物学的製剤とは一般に最新のバイオテクノロジー技術を用い、生物が産生した蛋白を利用して作られる薬剤を指す。関節リウマチ治療領域では、サイトカインや細胞表面蛋白等を治療ターゲットとした分子標的治療薬が抗リウマチ薬として開発されている。現在、本邦では炎症性サイトカインである TNF (tumor necrosis factor: 腫瘍壊死因子)- α 及び IL (interleukin: インターロイキン)-6 を治療標的とした抗サイトカイン療法と T 細胞の共刺激シグナルを制御する CTLA (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen: 細胞障害性 T リンパ球関連抗原)-4 をターゲットにした製剤が臨床応用されている (表 3)。

RA の関節滑膜では血管新生に伴いリンパ球とマクロファージの強い浸潤を認め、また滑膜線維芽細胞の増殖も認める。これらの細胞からは TNF- α や IL-1, IL-6 をはじめとする多彩なサイトカインが産生され RA の病態形成に深く関与している。

TNF- α は炎症性サイトカインの上流に位置する代表的な物質であり、主に浸潤した活性化マクロファージから産生され、滑膜細胞増殖、炎症細胞浸潤、血管新生などに直接関与し、またマクロファージ自身や線維芽細胞等を活性化することでサイトカインやプロスタグランジンなどの炎症性物質の産生を誘導し、RA の病態形成の key molecule となっている⁵⁾。TNF- α をターゲットにした治療薬は本邦では現在インフリキシマブ (IFX: レミケード[®])、エタネルセプト (ETN: エンブレル[®])、アダリムマブ (ADA: ヒュミラ[®]) の 3 製剤が使用可能となっている。いずれの薬剤も MTX 等の従来剤の経口抗リウマチ薬に比べ非常に高い有効率を示し、

また関節破壊の進行を抑制する効果が証明されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。表 3 に示す通り、IFX と ADA はともに抗体製剤であるが、IFX はキメラ型、ADA は完全ヒト型となっている。抗体製剤では可溶性の TNF- α へ結合するのみならず、膜型の TNF- α へ結合することで TNF 産生細胞に対する障害作用があるとされる。ETN は前二者と構造的に異なり可溶性受容体であることで、作用機序が若干異なると考えられている。

IL-6 は主に滑膜線維芽細胞から産生され B 細胞からの抗体産生、肝での CRP や SAA 等の急性期蛋白産生、破骨細胞の活性化等の多彩な機能を有し、RA の病態形成に非常に大きく関与するサイトカインである。トシリズマブ (TCZ: アクテムラ[®]) は IL-6 受容体を標的とするヒト化抗体である。IL-6 が IL-6 受容体へ結合することを阻害することで効果を発揮し RA の臨床症状の改善効果、関節破壊の抑制効果が示されている⁹⁾。また TNF 阻害剤と異なる経路を阻害することから TNF 阻害剤で効果が不十分な症例にも効果が発現することも示されている¹⁰⁾。

上記の抗サイトカイン療法とは全く異なる新規の機序を持つ薬剤としてアバタセプト (ABT: オレンシア[®]) は 2010 年 9 月に 5 剤目の生物製剤として認可された。抗原提示細胞が T 細胞を活性化するには抗原提示細胞上の CD80 及び CD86 が T 細胞上の CD28 と結合することで生じる共刺激を必要とする。融合蛋白 CTLA4Ig (細胞障害性 T リンパ球関連抗原 4 と IgG1 の融合蛋白) は、この結合を遮断することで T 細胞の活性化を阻害することにより、RA の活動性を抑制することが証明され、また比較的副作用も少ないことが示されている¹¹⁾。また作用点が異なることからこれまでの生物学的製剤が無効な症例に対しても効果が出現する可能性が期待される。

現時点では RA に対して以上 5 剤が本邦で使用可能な生物学的製剤であるが、現在も新たな製剤の治験が進行しており、今後も RA 治療の選択肢がますます増えていくことは RA 患者さんたちにとって非常に素晴らしいことであると考える。しかしその反面いずれの薬剤も強力な

表3 RA に対し本邦で使用可能な生物学的製剤

| 一般名 | インフリキシマブ | アダリムマブ | エタネルセプト | トシズマブ | アバタセプト |
|------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------|----------------------|
| 商品名 | レミケード | ヒュミラ | エンブレル | アクテムラ | オレンシア |
| 構造 | キメラ型抗TNF- α 抗体 | 完全ヒト型抗TNF- α 抗体 | 可溶性TNF受容体融合蛋白 | ヒト化抗IL-6レセプター抗体 | ヒトCTLA4融合蛋白 |
| 標的分子 | TNF- α | TNF- α | TNF- α , β | IL-6受容体 (IL-6) | CD80, CD86 (ナイーブT細胞) |
| 投与方法 | 点滴静注 | 皮下注射 | 皮下注射 | 点滴静注 | 点滴静注 |
| 投与量 | 3~10mg/kg | 40~80mg | 10~25mg | 8mg/kg | 500~1000mg(約10mg/kg) |
| 投与間隔 | 0, 2, 6週, 以後8週間毎 | 2週間毎 | 1~2回/週 | 4週間毎 | 0, 2, 4週, 以後4週間毎 |

作用とともに重篤な副作用, 特に感染症のリスクが上昇することには注意が必要である. 特に本邦では結核の既感染者が多いため, TNF 阻害剤の開始時にはツベルクリン反応や胸部単純 X 線, CT 等でスクリーニングをしたうえで, 必要に応じて抗結核薬の予防投与を行うことがガイドラインで推奨されている.

おわりに

RA は関節破壊が進行すると ADL を著しく損

なう疾患であるが, 近年の治療法の進歩で早期診断, 早期治療により関節破壊の抑制, 疾患の寛解が現実的な治療のゴールとなってきた. その反面, 診断や治療を行うにあたりより高度で専門的な知識が必要となってきたのも事実である. これらの進歩は多くの基礎的研究が基盤となりそれが臨床へと繋がったものである. 多くの RA 患者が笑顔になれることを目指し, 今後も研究, 診療, そして教育に努めていきたいと考える.

文 献

- 1) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Johanna MW, Hazes JMW, Hobbs K, Huizinga TWJ, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, M'Enard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawski-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsk'y J, Wolfe F, Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-1588.
- 2) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, Heijde D, for the T2T expert committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
- 3) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
- 4) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Almazor MS, Bridges, Jr SL, Chatham WW, Hochberg M, Maclean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, and Furst D. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.
- 5) Feldmann M, Brennan FM, and Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 1996; 14: 397-440.
- 6) Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, Smolen J, Emery P, Harriman G, Feldmann M, Lipsky P. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody)

- versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999; 354: 1932-1939
- 7) Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, Mart'in Mola E, Pavelka K, Sany J, Settas L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S, Sanda M. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. *Lancet* 2004; 363: 675-681.
- 8) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- 9) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI) : evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-7.
- 10) Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Saikawa I, Shono E, Suematsu E, Tsuru T, Wada K, Iwamoto Y. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 343-352.
- 11) Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IE, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT, Moreland LW. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003 Nov 13; 349(20): 1907-1915.

著者プロフィール



河野 正孝 Masataka Kohno

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・学内講師

略 歴：1993年3月 京都府立医科大学医学部 卒業

1993年4月 京都府立医科大学第一内科 研修医

1995年4月 公立山城病院内科 医員

1997年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 入学

2001年3月 同 単位修得退学

2001年4月 公立山城病院内科 医員

2003年4月 University of Connecticut Health Center 研究員

2005年6月 京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学 助手

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 助教

2009年4月～現職

専門分野：膠原病・リウマチ

- 主な業績：1. Kohno M, Momoi M, Oo ML, et al. Intracellular role for sphingosine kinase 1 in intestinal adenoma cell proliferation. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 7211-23.
2. Michaud J, Kohno M, Proia RL, Hla T. Normal acute and chronic inflammatory responses in sphingosine kinase 1 knockout mice. *FEBS Lett* 2006; 580: 4607-12.
3. Kohno M, Kawahito Y, Tsubouchi Y, et al. Urocortin expression in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relation to inflammatory activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4344-4352.
4. Kohno M, Aikawa Y, Tsubouchi Y, et al. Inhibitory effect of T-614, n-(3-formylamino-4-oxo-6-phenoxy-4H-chromen-7-yl) methanesulfonamide, on tumor necrosis factor α -induced cytokine production and NF- κ B activation in cultured human synovial cells. *J Rheumatol* 2001; 28: 2591-2596.