
 総説

関節リウマチ 診断と治療薬

山田 晴生*、亀井 克典

I. はじめに

関節リウマチ (RA) は炎症を伴った関節滑膜の増殖と局所の骨破壊を主体とする進行性の疾患である。その疫学的には40歳前後の女性に発症のピークを有する特徴がある。また、加齢とともに若干の発症頻度が増加し高齢発症 RA (Eldery onset RA : EORA) と呼ばれる。この EORA では男女比が1 : 1であり、好発年齢期で女性に優位な発症とは対照的である。

II. RA の診断

RA は1987年に American College of Rheumatology (ACR) によって定められた診断基準が存在する。現在でもなお、世界中で幅広く利用され RA の診断基準として標準的な存在である。しかしその後のリウマチ学の進歩によって、現状にそぐわない点が見られるようになってきた。

1. RA ACR 基準の問題点

a) 症状の継続を6週間と定めていること。

RA に伴う関節破壊は発症後数年以内に急速に進行する特徴を有すること。特に病初期1年以内の重点的な治療がその後の関節機能維持を決定していることから、出来るだけ早期の診断と治療が重要であると考えられている。

b) 血清学的診断法としてリウマトイド因子が採用されていること。

リウマトイド因子は RA の血清学的診断法として最も歴史があり、その臨床的な裏付けは確かなものがある。しかし、高齢者では少なくない疑陽

性が存在し検査の特異性に非常に不都合が存在している。近年、Anti cyclic citrullinated peptide antibody : 抗 CCP 抗体の測定が可能になり、より RA に特異的な検査法が確立しつつある。

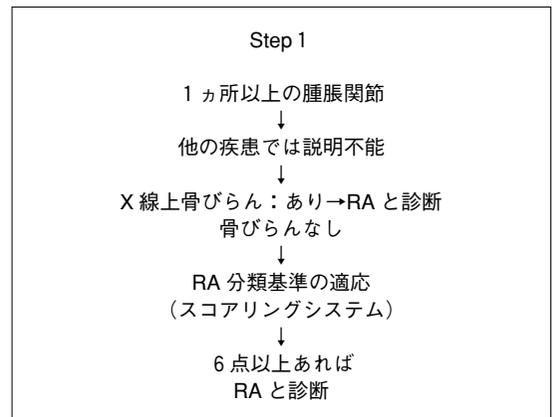
c) 画像診断として X 線診断が採用されていること。

関節症状を有する手指骨の X 線診断はその滑膜増殖を証明する最も一般的な検査法である。しかし、関節症状を自覚してから X 線上に骨びらんが出現するまでに数ヶ月～数年の時間を要する。このことより、RA での X 線による骨破壊の検出は骨のびらんが出現する前に関節滑膜の増殖を特異的に検出する検査方法が試みられている。近年では、関節エコー・関節 MRI などで関節滑膜の血流を特異的に検出できるようになった。

2. ACR-The European League Against Rheumatism (EULAR) の新 RA 分類基準^[1]

この様な状況を踏まえて、ACR・EULAR から RA の新分類基準が示された (表1、2)。新分

表1 ACR と EULAR による関節リウマチの新分類基準



* かわな病院 腎臓・リウマチ膠原病内科
(やまだ・はるたか)

表2 スコアリングシステム配点

腫脹関節	
1カ所以下	0点
2-10カ所以上の中・大関節	1点
1-3カ所の小関節	2点
4-10カ所の小関節	3点
10カ所以上の大・中・小関節	5点
リウマチ因子・抗CCP抗体	
陰性	0点
低値	2点
高値	3点
罹病期間	
6週未満	0点
6週以上	1点
急性炎症タンパク	
正常	0点
異常	1点

類基準の概要は従来から存在するACRの診断基準に加えて、関節病変・血清検査・滑膜炎・炎症反応を点数化して評価することである。

- ・関節の腫脹とX線上的変化があればRAと診断できること。これは従来の診断基準にほぼ準じた内容である。
- ・更に、これらに当てはまらない場合でも関節病変・血清学的検査・関節症状の持続時間・炎症反応をスコア化して早期診断を目指している。今後、この新しい基準がRAの診断に利用されていくものと思われるが、次のような問題点があるかもしれない。
- ・1関節のX線上的変化であっても、RAと診断される可能性があること。通常のRAの疾患概念として、多関節炎を特徴としている。
- ・“他疾患”の可能性の排除がどこまで可能か？特に、Sjögren症候群、関節症状の強い全身性エリテマトーデス、変形性関節症の初期病変をどこまで排除可能であるか、疑問である。

Ⅲ. RAの検査法

1. リウマトイド因子 (RF/RAテスト・rheumatoid arthritis hem-agglutinin (RAHA))

ヒトのIgGに対する自己抗体である。異種のIgGとも交差反応を示し、変性したIgGとより強く反応する。リウマチの検査法として歴史があり、検査費用も比較的安価である。従来、検査キットによるバラツキが問題となっていたが、近年では健常者の陽性率が5%になる様にカットオフが設定されている。15IU/ml未満を陰性、15-45: IU/mlを低値陽性、45IU/ml以上を高値陽性と定義して、疾患活動性の大きな評価の手助けとなっている。通常リウマトイド因子はラテックス凝集反応でその力価を検定される。生体内のリウマトイド因子はIgG・IgM・IgAなど様々なクラスが存在するが、この測定法で検出されるのは凝集力の強いIgMクラスの抗体(リウマトイド因子)である。検査法としてRF/RAテスト: リウマトイド因子とともにRAHA因子が存在するが、これは日本でのみ測定されている検査法であり、今後次第に使用頻度が少なくなっていくものと思われる。

2. IgG型リウマトイド因子 (IgG-RF)

生体内でのリウマトイド因子でIgG型のリウマトイド因子を検出するものである。リウマチ患者での陽性率は30-40%程度と感度は低いが、RA因子に比べ健常者での陽性率が低く特異度が高い傾向がある。

3. 抗ガラクトース欠損IgG抗体 (CA-RF)

ヒトIgGのガラクトース結合糖鎖部分に対する抗体である。リウマチ患者での陽性率が高く、感度が高い非特異的に陽性になりやすい特異性が低い。リウマチ初期に陽性になりやすい。

IgG型リウマトイド因子、抗ガラクトース欠損IgG抗体については今後使用頻度が低減し、後述の抗CCP抗体が高頻度に利用されるものと思われる。

4. MMP-3 (マトリックスメタロプロテアーゼ3)

この検査は関節破壊の指標である。骨の吸収とともに破骨細胞から分泌されるマトリックスメタロプロテアーゼ蛋白である。炎症反応が陰性でも、関節破壊が進む患者さんではこの指標を100以下にするように治療強度を決める必要がある。骨破壊、骨回転が亢進する疾患では増加する傾向にあるために疾患特異性は少ない。そのため高齢者、腎不全患者では非特異的に高くなる傾向がある。一方、リウマチ性多発筋痛症 (PMR) では関節破壊がほとんど認めないにもかかわらず高くなる傾向がある。現在のところ、PMRを血清学的に検査する手段が少ない中でその補助診断として有効である。

5. 抗 Cyclic Citrullinated Protein (CCP) 抗体

扁平上皮細胞の分化過程で発現する蛋白であるフィラグリンと RA 患者血清との反応性から発見された抗体である。RA 因子の特異的な抗原 (エピトープ) であると考えられている。感度・特異度ともに高く、RA に対する事実上の疾患標識抗体と考えて良い^[2]。フィラグリン蛋白のアルギニン残基がシトルリン化されたエピトープを認識する抗体である。リウマチ患者の関節滑膜ではシトルリン化蛋白が発現し、このシトルリン化酵素の遺伝多型が RA の発症と関連しているとの報告がある。検査キットでは蛋白の配列を環状構造にして感度と特異度を増強している。

IV. RA の画像所見

1. X線による骨びらんの検出

古くから臨床的に行われている、RA の骨病変を検出する最も一般的な方法である。ただし、RA の症状を自覚してから、明らかに XP 上で骨変化を認めるまでには数年を要すると考えられる。RA の関節破壊の予防のためには早期に治療介入が重要であり、滑膜増殖を検出するための様々な検査法が検討されてきた。

2. 関節 MRI

RA の初期病変は滑膜増殖であり、MRI により滑膜増殖部位で血流の信号を捉えることが可能である。T1 強調画像で骨びらん・骨髄浮腫の検出が可能であり、T2 強調画像の脂肪抑制像では滑膜炎周囲軟部組織の浮腫像を得ることができる。また Gd 造影剤の使用によって、より明瞭に画像化が可能である。これらは通常の単純 X 線像と比較してかなり早期に関節の炎症像を捕らえることが可能であり、RA の早期診断に重要である^[3]。

3. 関節エコー

関節部位に一般的な表在臓器用のリニア型プローブを用いて関節内のエコー像を得ることができる。関節腔の骨びらん・液貯留・関節腔の大きさを測定が測定される。また、ドプラーを使用して関節内の血流の検出も可能である^[4]。非侵襲的に関節内の症状を知ることができ、外来で容易に臨床応用が可能である。手技に習熟すれば MRI と同等かそれ以上の情報が得られ、現在のところ最も早期に RA に伴う画像上の変化を捕らえることができる。反面、MRI に比べて検査法が標準化されていないために症例毎の比較が困難である。

V. RA の治療

RA の治療としては従来から古典的なピラミッド療法が知られてきた。これは病初期に比較的副作用の少ない Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) を使用し、症状が強くなるのに従って副腎皮質ステロイド、疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs)) などをステップアップで使用するものである。

しかし、この治療法では RA に伴う関節破壊が抑制できない事が次第に明らかになってきた。図 1 に示すように現在では病初期に鎮痛を図るための NSAID およびステロイドとともに DMARDs を積極的に使用する事が強く推奨されている。^[5]

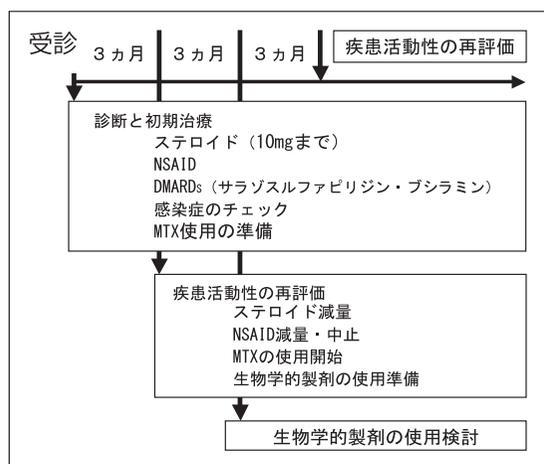


図 1

1. 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID)

古典的には消炎解熱鎮痛薬がRAの治療に使われてきた。NSAIDは小胞体に存在するシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害作用を示し、抗炎症作用を発揮する。現在、アイソザイムCOX-1とCOX-2が存在し、COX-1は多くの細胞に普遍的に発現しているのに対して、COX-2は炎症細胞に選択的に発現している。NSAIDは薬剤それぞれにCOX-1、COX-2への親和性が異なっている。理論上は炎症細胞で有意に発現しているCOX-2に選択性の高い薬剤を投与することで、消化管出血・腎障害の予防など副作用の少ない理想的な消炎鎮痛効果が得られるはずであった。しかし、COX-2選択性の高い薬剤を用いた臨床試験の結果から、心血管イベントのリスク増大が懸念されている。

2. 副腎皮質ステロイドおよびその誘導体

古くから、RAの特効薬として使用されてきた。ステロイドには優れた消炎鎮痛効果があるものの、関節破壊防止効果は乏しい事が判明している。一方でその効果・副作用等については臨床的に多大な知見の蓄積が存在していることからその存在を無視し得ない。現在ではRAの初期での導入薬としてNSAIDと併用して使用される。また、関節症状に対する消炎鎮痛効果に速効性を有する薬

剤としては最も効果が高い。このことから、RAの全経過を通じて患者さんのQOL向上には重要な役割を果たしている。一方、ステロイドの使用はRAの治療に伴う感染リスク増大に寄与していると考えられることから、使用量の低減を求められている。

他の抗リウマチ薬では予測不能で重篤な副作用の発現が少なくない中、副腎皮質ステロイドは比較的安全域の広い薬剤として使用が可能である。長期に渡るリウマチの治療経過で妊娠、手術、感染、外傷などで積極的な抗リウマチ療法を進められない場合に、必要最小限の疾患活動性をコントロールするためには必須の薬剤である。

3. 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs)

現在のRA治療の中心的な役割を果たしている薬剤と言っても過言ではない。特にメソトレキセート (MTX) はRA治療のKey Drugとして考えられており、その導入成否が治療成否に関わっていると考えられている。

メソトレキセート (リウマトレックス®)

・メソトレキセートの薬理作用

MTXは葉酸を活性型葉酸にする酵素の働きを阻止することにより、de novoの核酸合成を阻止し、細胞増殖を抑制する。通常、初期量として4-6mgを1日投与し、48時間後に葉酸を1日投与するサイクルを1週間毎に続ける。副作用の有無を確認しつつ、6-16mg/週まで増量する。この薬剤の感受性は極めて個人差が大きく、日本人は白人に比べてMTXに対する忍容性が乏しい。MTXの服用量と関節破壊防止効果との間には正の相関を認めるため、この薬剤の特性を熟知することがリウマチ治療に重要となる。忍容性を決める副作用として間質性肺炎、肝障害、感染症などが知られている。

・MTXによる間質性肺炎

間質性肺炎はMTXの極めて重篤な副作用であり、約1-0.1%の頻度で起きると考えられている。報告により発現頻度に違いがあるのは従来か

ら指摘されていた MTX による間質性肺炎に少なからず Pneumocystis jiroveci 肺炎が混在していた可能性がある。両者の初期病像は臨床的に類似しており、診断に迷う例も少なくない。多くの間質性肺炎は投与開始数ヶ月以内に起き、投与量に依存せずに発症するアレルギー反応で、確率的な発症を示す。このことから、MTX の投与は少量より開始して初期数ヶ月を経てから維持量まで増量する事が勧められる。投与時に間質性肺炎像を有する場合には MTX は慎重に投与されるべきであり、過去に MTX による間質性肺炎の既往がある場合には、投与禁忌となる。

・ MTX による肝機能障害

肝障害は MTX の副作用で最も高頻度に認められる。MTX の投与量は多くの場合肝障害の発症により制限されている。MTX 投与48時間後の葉酸投与が肝障害の軽減に役立つ可能性がある。

・ MTX による好中球減少

感染症は MTX の極めて重要な副作用である。MTX の血液系の細胞への影響から、副作用として好中球減少、血小板減少を認める。MTX による好中球減少は重篤な感染症を合併する。その前触れとして口内炎を自覚することがあり、患者さんへの内服に伴う指導として重要である。MTX は腎排泄型の薬剤であり、加齢、他の薬剤等による慢性的な腎障害に伴い血中濃度が上昇する。特にクレアチニンクリアランスで60ml/min 以下の患者さんでは慎重な投与が必要である。腎機能が廃絶した血液透析患者では投与禁忌である。MTX は脂溶性の高い薬剤で、投与数時間で血中から消失するが多くの脂肪組織に分布し、ゆっくりと血中に放出される。投与を中止しても一定時間は血中に放出され続ける。このことから、副作用が発現した場合、中和剤として投与する活性型葉酸であるロイコボリンを投与し続ける必要がある。

サラゾスルファピリジン

サラゾスルファピリジンはサルファ剤である Salfapyridine とサルチル酸誘導体である 5-amino-salicylic acid をアズ結合させた合剤であ

る。腸内細菌の影響で分解・吸収されて薬理活性を発揮すると考えられている。免疫担当細胞のサイトカイン産生を抑制する作用が知られている。

軽症～中等症程度の RA に使用され、1 ヶ月程度で効果が発現する。肝排泄型の薬剤であることから、肝機能障害の際には使用注意が必要である。抗リウマチ薬の多くが腎排泄型であるのに対して、サラゾスルファピリジンは数少ない肝排泄型の薬剤である。腎機能障害を有する患者でも使用が可能である。MTX とともに世界的に標準的な DMARDs である。副作用として、消化器症状、薬疹に伴う皮膚症状がある。

ブシラミン

軽症～中等症程度の RA に使用され、1 ヶ月程度で効果が発現する。1 日100～300mgを投与するが、副作用として膜性腎症に伴う蛋白尿を認める。副作用が出現した際には、投与を直ちに中止する。尿蛋白が継続した場合には、膜性腎症に準じた治療法を行う。初期の RA に対し約50～70%の有効率がある。日本で開発された薬であるために、世界的な evidence に乏しいが、サラゾスルファピリジンと比べても遜色ない効果を有する。

ミゾリビン (プレディニン®)

ミゾリビンとして、150mg/日の投与が標準的である。De novo の核酸代謝経路である IMP デヒドロゲナーゼを抑制する作用を持つ。ステロイドの様な抗炎症作用ではなく、MTX の様な細胞増殖を抑制する薬剤である。水溶性の薬剤で、腎から排泄されるが、有効血中濃度の維持のために、様々な工夫がされ、1 日量150mgを朝1回で内服する方法が頻用されている。一方、2 日分量である300mgを隔日で内服する、更に、数日分を一度に内服することで、高い血中濃度を得るためのパルス療法が工夫されている。

効果発現までに時間を要することが挙げられるが、特徴として、他の殺細胞性薬に見られる様な重篤な副作用が少ない。そのため、腎機能障害の合併症を有している RA 患者でも安全域を見込んで投与することが出来る。日本で開発された薬であるために、世界的な evidence に乏しいが、用

量の調節により一定の有効性を期待できる。

レフルノミド (アラバ®)

核酸合成におけるピリミジン代謝を制することで抗リウマチ作用を発揮する薬剤である。残念なことに、日本での発売当初から呼吸器系の合併症が多発したため、使用には慎重な投与が求められる。有効性は比較的高く、MTX とほぼ同等の効果が期待できる。

タクロリムス (プロGRAF®)

臓器移植の際に中心的に使用され、T 細胞のサイトカイン産生を抑制する薬剤である。夕食後に 1 - 3 mg を投与し、効果発現のためには数ヶ月を要する場合が多い。サラゾスルファピリジンとともに肝排泄型の薬剤であるために、血液透析を含めた RA の患者に使用可能である。タクロリムス単独で RA を寛解に導くことは困難かもしれないが、MTX および生物学的製剤に耐性となった RA に著効を示す症例がある。このような症例を治療していると、RA という疾患が免疫学的に極めて多様な背景をもった病態が集合していることを感じる。

その他の疾患修飾性抗リウマチ薬

金チオリンゴ酸ナトリウム (シオゾール®)、オーラノフィン (リドーラ®)、D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®)、ロベンザリット (カルフェニール®)、アクタリット (オークル・モーバー®) 等が過去に使用されてきたが、一部を除いてほとんど使われなくなった。標準的な薬剤が何らかの理由で使用できなくなった時の補助的な薬剤と位置づけられる。

4. 生物学的製剤

RA の病態を左右するサイトカイン・シグナル伝達機構を調節する薬剤である。RA の自覚症状の改善、関節予後の改善には多大な貢献をして、RA 治療のパラダイムシフトをもたらした^[6]。一方、蛋白製剤であることから、製剤に対する中和抗体の産生が懸念されること、薬剤が効かなくなる“無効症例”が出現する問題がある。製剤が発売されてからの使用経過年数が少ないことから、

生物学的製剤が RA の完全寛解をもたらすのか、患者の生命予後までも改善し得るか今後の課題は大きい^[7]。また、薬剤の費用が膨大になることから、医療経済学的に費用対効果の問題も残されている。

インフリキシマブ (レミケード®)

抗ヒト TNF α マウス抗体+ヒト Fc 領域の融合キメラ抗体である。RA に対する生物学的製剤としては本邦で初めて上市され、使用されてきた。体重あたり 3 mg 使用では MTX との併用が必須であるが、5 mg/kg 以上の高容量では MTX を併用しないプロトコルも用意されている。静注が可能な製剤であり、そのため、早期に治療効果を得る事が出来る。また、上市されてからの期間が長いために、投与方法の様々な工夫が提案されている。

抗体型製剤の特徴として、局所で産生されるサイトカインの中和反応とレセプターに結合したサイトカインの除去も期待できる。一般に炎症部位での TNF α 産生量を知ることは極めて困難であるが、抗 TNF α 薬を投与し、その効果減弱の程度から産生量を類推することが出来る。インフリキシマブを投与後の臨床経過から効果の減弱が予想される場合、投与期間の短縮、投与量の増加で用量調節が可能である。

エタネルセプト (エンブレル®)

ヒト TNF α に対する阻害蛋白である。25mg/回を週 1 - 2 回投与する。また、50mg/回を週 1 回投与する投与方法でも同等の効果が得られる。皮下注製剤であるために、患者さん自身による自己注射も可能である。保険適応上は MTX を併用しなくても投与可能であるが、併用の方が効果は高い。効果発現までに 1 - 2 ヶ月ぐらいの時間が必要である。投与量の調節が容易なために、軽症から中等症の RA に幅広く投与が可能である。アダリムマブ (ヒュミラ®)

ヒト型抗 TNF α 抗体である。40~80mg を 2 週間に 1 回皮下注射で投与する。保険適応上は MTX の併用は必要ないが、MTX の併用の有無で効果に明らかな違いが存在する。

トシリズマブ（アクテムラ®）

抗ヒト型 IL-6 受容体抗体である。4 - 8 mg/kg を 1 ヶ月に 1 回投与する。IL-6 はヒト B 細胞を形質細胞に分化させる最終段階に必須なサイトカインであるが、生物学的に様々な作用を有する。発熱、全身倦怠感、CRP 上昇、滑膜細胞増殖、破骨細胞活性化など IL-6 は RA の示す多様な病態を説明可能なサイトカインである。IL-6 が日本で発見された経緯から、創薬から臨床応用まで日本発の国際的な evidence を有する薬剤である。RA に伴う関節破壊は抗 TNF α 製剤投与により劇的な改善効果が得られた。しかし、抗 TNF α 製剤であっても大関節の病変を完全に阻止することは困難であるが、抗 IL-6 製剤であるトシリズマブではその可能性を秘めている。また、MTX の併用の有無にかかわらず、その有効性が示されている数少ない製剤でもある。

一方、製剤が IL-6 活性を完全に阻害するという薬理学的な特性から、CRP・SAA などの炎症マーカーが感染症を併発した際にも上昇しない。このことが投与経過中での感染症合併の早期予知を難しくしている。

アバタセプト（オレンシア®）

免疫系において抗原提示細胞がシグナル伝達する際には、抗原情報シグナル以外に補助シグナルが必要なことが知られている。アバタセプトは抗原提示細胞表面の CD80 及び CD86 に特異的に結合することで、T 細胞の活性化に必要な CD80/86 と CD28 の相互作用による共刺激シグナルを選択的かつ抑制的に調節する。このことで、過剰な抗原情報が抗原提示細胞から末端の分化したリンパ球に伝達されることを阻害することで、RA の異常な病態を是正している。

抗原提示細胞のシグナル伝達調節は TNF α 、IL-6 に比べてより上流の制御機構であると考えられることから、抗 TNF α 薬、抗 IL-6 薬に抵抗性の RA に有効性が期待されている。

VI. おわりに

RA は最も頻度の高い自己免疫疾患で、人の生活の質を脅かす極めて重要な疾患であるとともに、免疫学にとっても極めて興味あるモデルを提供してきた^[8]。MTX の臨床応用と生物学的製剤の使用は RA の臨床像を大きく変貌させている。特に生物学的製剤はリウマチ性疾患でのサイトカインの動向を人為的に制御可能な状態にしつつあるとともに、その使用にともなう RA の経過の不均一性は疾患の持つ多様性を一層際立たせる結果となっている。

参考文献

- [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 Sep; 62(9): 2569-81.
- [2] Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6; 152(7): 456-64; W 155-66.
- [3] Hodgson RJ, O'Connor P, Moots R. MRI of rheumatoid arthritis image quantitation for the assessment of disease activity, progression and response to therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jan; 47(1): 13-21. Epub 2007 Nov 28.
- [4] Boutry N, Morel M, Flipo RM, et al. Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Dec; 189(6): 1502-9.
- [5] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010 Sep 25; 376(9746): 1094-108.
- [6] Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. The effectiveness of anti-TNF-alpha therapies when used sequentially in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec; 49(12): 2313-21. Epub 2010 Jun 21.
- [7] Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Jan; 49(1): 91-8. Epub 2009 Nov 16.
- [8] Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* 2008 Nov; 118(11): 3537-45.