

関節リウマチ治療の変遷

細井 哲

鈴鹿医療科学大学 前保健衛生学部長

寄稿

関節リウマチ治療の変遷

細井 哲

鈴鹿医療科学大学 前保健衛生学部長

キーワード： 関節リウマチ，診断，NSAID，DMARD，生物学的製剤

要旨

関節リウマチ（RA）の変遷をみると診断，薬物療法，手術的療法，リハビリテーション，評価に著しい進歩がある。特に診断の変遷では，従来考えられていた骨破壊が画像診断の進歩により，2年ほどで生じること分かってきたことから早期に診断することが求められてきた。また，薬物療法の変遷では，大きく分けて1970年前の痛みをとる治療（NSAID），1990年までのリウマチ炎症を抑える治療（DMARD），1990年後の軟骨・骨破壊を抑える治療（MTX，biologics），現在の分子標的治療と変わってきている。

ここで診断と薬物療法の変遷について述べる。

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は関節滑膜の炎症で軟骨や骨を破壊することで関節機能障害をきたし、QOL の低下をきたす疾患である。この疾患の原因解明はまだなされていないが、現在では免疫異常によると考えられている。関節リウマチ治療が本格的に行われるようになって 50 年ほど経つが残念ながら治癒には至っていない。しかし治療の流れを見ると、薬物療法、手術療法、リハビリテーションの進歩により日常生活動作 (Activities of daily living; ADL) 改善は著しいものがある。ADL 改善には人工関節の貢献も大きいですが、リウマチ本体に迫る治療としての薬物学的療法が大きく貢献している。薬物療法は以前の痛みを抑える治療 (非ステロイド性抗炎症剤 non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID) から病態に迫る治療 (抗リウマチ薬 disease modifying anti-rheumatic drug; DMARD)、さらに関節破壊、骨破壊を抑える治療 (methotrexate; MTX, 生物学的製剤) と劇的な変化を遂げている。

関節リウマチ診断の変遷

関節リウマチ (RA) はヒポクラテスの時代から知られている古い疾患で、1625 年に Rubens が描いた聖アンナと聖家族にも RA らしき手指の変形が描かれている。し

かし、明らかに診断できるようになったのは、1958 年に米国リウマチ協会 (ARA) によって提唱された関節リウマチ診断基準¹⁾ からで、6 つの臨床症状 (6 週間継続) と X 線所見, 2 つの検査所見, 2 つの病理組織所見の 11 項目のうち, 7 項目満たす場合を classical RA, 5 項目以上を definite RA, 3 項目以上を probable RA とした (表 1)。この基準は 30 年近く使用されてきたが、感受性は高いが特異性が低かった。

そこで、米国リウマチ学会 (ACR) は感受性が高く、かつ特異性も高い新しい基準を 1987 年に発表した²⁾ (表 2)。Probable RA, definite RA, classical RA という区分をやめ、関節穿刺や生検という侵襲的な検査もなくなり、臨床所見と血清リウマチ因子, X 線所見のみの判断で診断できるようになった。この基準の感度は 91~94%, 特異度は 89% とよくなった。RA における関節破壊は、従来、発症から長期経過の後に起こると考えられていたが、実際には発症から 2 年以内に急速に進行することが分かってきた³⁾。

2000 年代になると、早期治療を行った方が身体機能や QOL の維持, X 線上の関節破壊の進行防止, 生命予後の改善において有利であることが明らかになった。1987 年の診断基準では早期診断に対し感度が低いことが問題とされており、その為 2007 年から米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) が共同で新しい分類基準の作成をはじめた。2010 に新分類基準が発表

表 1 1958 年 米国リウマチ協会 (ARA) の分類基準

1	朝のこわばり
2	少なくとも 1 関節の圧痛あるいは運動痛
3	少なくとも 1 関節の腫脹
4	少なくとも他の 1 関節の腫脹
5	対称性関節腫脹
6	リウマトイド結節
7	X 線上の変化(関節)
8	リウマチ血清反応陽性
9	関節液ムチン塊形成不良
10	滑膜組織所見(特徴的)
11	リウマチ結節組織所見(特徴的)

classical RA 11 項目のうち 7 項目を満足
 definite RA 11 項目のうち 5 項目を満足
 probable RA 11 項目のうち 3 項目を満足

され⁴⁾(表3), この基準は少なくとも他の疾患で説明がつかない1つ以上の腫脹関節が存在することを前提条件として, 罹患関節の部位と数, 血清学的因子, 急性相反応物質, 罹病期間の4つのドメインからなるスコアリングシステムで合計6点以上であればRAと診断する。

この診断分類が世界各国で検証が行われ, ライデンらの早期関節炎コホートでは感度・特異度74%・74%で1987年の54%・87%と比べて高いと報告している⁵⁾。日本リウマチ学会での検証によると感度は1987年基準の50%から75%前後へと向上するが特異度がやや低下すると報告されている⁶⁾。

ただリウマチ因子(rheumatoid factor; RF), 抗CCP抗体(抗環状シトルリン化ペプチド抗体; anti-cyclic citrullinated

petide antibody)陽性の比重が大きいので全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)や皮膚筋炎などの膠原病に伴う関節炎の鑑別が重要である。また, 血清反応陰性の場合には変形性関節症(Bouchard結節など)との鑑別が必要である。

これからこの診断分類が一般に使用されるであろう。

関節リウマチ治療の変遷

関節リウマチ治療の歴史を見ると主に1970年頃までの痛みをとる治療, 1990年までのリウマチ炎症を抑える治療, 1990年後の軟骨・骨破壊を抑える治療と分けることができる。

表2 1987年 米国リウマチ学会(ACR)の分類基準

1 朝のこわばり(1時間以上持続する朝のこわばりと関節症状)
2 多関節炎(少なくとも3領域以上の関節の腫れ)
3 手の関節の腫れ
4 対称性の関節の腫れ
5 リウマチ結節
6 リウマトイド因子陽性
7 レントゲン検査で典型的な関節所見

以上7項目のうち4項目以上を満たせば「関節リウマチ」と診断

表3 2010年 米国リウマチ学会(ACR)と欧州リウマチ学会(EULAR)が共同で作成した分類基準

	スコア(0-10)
腫脹関節	
=1	0点
>1 大関節	1点
1-3 小関節	2点
4-10 小関節	3点
>10 大小問わず	5点
リウマトイド因子 or 抗CCP抗体	
陰性	0点
低値	2点
高値	3点
罹病期間	
<6週	0点
≥6週	1点
急性期蛋白 (CRP or ESR)	
正常	0点
異常	1点

1ヶ所以上の滑膜炎
(他の疾患では説明が不可)

各項目の加算が6以上
RAと診断

ただし、DIP、CMC、第1MTP関節
は腫脹関節数から除く

1. 痛みをとる治療（1970 年前）

この時期は NSAIDs の時代である。最初に用いられたのはサルチル酸で、ヒポクラテスの時代に解熱、鎮痛にヤナギの樹皮を用いていたという記録があるらしいが 19 世紀にそのヤナギの木からサルチル酸が分離され解熱鎮痛剤として登場した。しかし副作用として胃腸障害が強く、一般に使用されるようになったのは、1897 年 Hoffmann によりサルチル酸がアセチル化に成功、副作用の少ないアセチルサルチル酸（アスピリン）が合成されてからである。その後多くの NSAID が登場している。

NSAID はシクロオキシゲナーゼ（COX）の働きを阻害し、プロスタグランジン（PG）の産生を抑制し、鎮痛効果をもたらすがそれによる胃腸障害、腎障害などの副作用が問題とされている。

1927 年に結核薬であった金製剤が RA に初めて用いられ、Forestier が治療法を確立し⁷⁾、1948 年に副腎皮質ホルモン（コルチゾン）が発見されるまでリウマチ治療の主流をなしていた。ステロイドの出現は華々しい治療効果を示したために RA 治療の主流はステロイドに変わった。ステロイドを初めてリウマチ治療に使用した Philip Showalter Hench は 1950 年にノーベル医学・生理学賞を受賞している⁸⁾。

しかしステロイド使用による副作用が危惧され、治療薬の主流とはなれなかった。

2. リウマチ炎症を抑える治療（1970 年～2000 年頃まで）

この時期は DMARD の時代である。1945 年に Jaffe が D-ペニシラミンを関節リウマチの治療に使用し、関節リウマチの原因と考えられている免疫異常を修飾することにより、炎症を抑え、関節リウマチの経過に変化をもたらす作用があることが分かった。

先に登場している金製剤とともにこれらの薬剤を疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）と言われた。その後スルファサラジン、カルフェニール、ブシラミン等登場したが、これらは化学合成剤である。残念ながら、関節リウマチの問題である関節・骨破壊抑制効果は少なかった。

1948 年ごろから腫瘍治療に用いられていた MTX が疾患修飾性抗リウマチ薬より関節・骨破壊抑制効果が確認された⁹⁾。関節リウマチに少量治療で有効で、副作用も少なく、1989 年海外で関節リウマチ治療に認可された。日本では 10 年遅れの 1999 年に承認された。

画像診断の進歩により関節リウマチの関節・骨破壊が発症後早期に進行することがわかってきて今までの関節リウマチ治療の step up 療法から step down 療法へと変化した。2002 年のアメリカリウマチ学会（ACR）の治療ガイドラインでは発症後 MTX をアンカードラッグとして早期に使用することが推奨された。

その後、ミゾリピン、タクロリムス、レフルノミド等免疫抑制剤が多く登場した。また、化学合成剤リウマチ薬として 2012 年に登場したイグラチモは NFκB を阻害する作用により「B 細胞の抗体産生」や「炎症を引き起こすサイトカインの産生」を抑えることにより臨床症状の改善のみならず、骨病変の治療に寄与することが期待されている。

3. 関節・骨破壊を抑える治療（2000 年～）

MTX 等免疫抑制剤は DMARD よりは関節・骨破壊抑制は著しい効果は認めるがまだ十分なものではなかった。そこで登場したのが生物学的製剤である。

RA の病態には T 細胞、B 細胞、マクロファージ等から放出されるサイトカインが炎症や関節・骨破壊に関与していると考えられ、このサイトカインを選択的に抑制することを目的として、サイトカインを標的とするバイオ技術を用いてつくられた薬剤（生物学的製剤）が登場した。

生物学的製剤は海外で 1998 年に登場、海外の臨床試験で関節炎を速やかに抑制して症状を改善し、骨破壊の進行を抑制することが明らかになった¹⁰⁾。本邦での登場は 5 年遅れの 2003 年であり、最初本邦に登場したのはサイトカイン TNF-α を標的とするレミケードであった。その後、2005 年にエンブレル、2008 年ヒュミラ、アクテムラ、2010 年オレンシア、2011 年シンボニー、2013 年シムジア、2017 年ケブザラ が次々と登場した。

生物学的製剤は、免疫細胞やサイトカイン、サイトカ

イン受容体を標的として治療され、劇的な効果が示された。ちなみにサイトカイン TNF を標的としてレミケード、エンブレル、ヒュミラ、シンボニー、シムジア、IL6 を標的としてアクテムラ、ケブザラ、T 細胞標的としてオレンシア等である。

4. 分子標的治療

現在のサイトカイン療法は、抗体、レセプターとして働く細胞外阻害薬である。免疫系の主な細胞内シグナル伝達系としては MARK, SYK, PI3K, NF- κ B, JAK/STAT が知られているが、RA では NF- κ B シグナル伝達系と JAK/STAT シグナル伝達系が薬剤の治療ターゲットとして注目されてきた。TNF- α は NF- κ B シグナル伝達系を、IL-6 は JAK/STAT シグナル伝達系を介して情報を伝達している。

2013 年に登場したトファシチニブ、2017 年のパリシチニブは、その経路である JAK (ヤヌスキナーゼ) シグナル伝達系を阻害することで治療の効果が期待されている。

これからもその他のシグナル伝達経路を含めて細胞内抑制剤が登場するものと期待される。

関節リウマチ治療の変遷に伴う治療ガイドライン

関節リウマチ診療の最初のガイドラインは 1996 年アメリカリウマチ学会が発表したものが最初で、2002 年に改定¹¹⁾、2008 年にリコメンデーション、2012 年にリコメンデーション改定、2015 年にガイドライン改定が出された¹²⁾。本邦では、リウマチ科の自由標榜が認められた 1997 年に日本リウマチ財団から発行されたものが最初で、2004 年に改定、2014 年に日本リウマチ学会から発刊された¹³⁾。これらのガイドライン、リコメンデーションはすべて薬物療法の進歩とともに改定され、MTX、生物学的製剤の登場が大きく関与している。今後また新しい治療薬が登場すれば改定されることになるであろう。

おわりに

関節リウマチ治療の診断、治療の変遷を述べたが、まだ関節リウマチの寛解も不十分で、完治に至るまで到達していないことを考えると、今後関節リウマチの病態のさらなる研究に加え、関節リウマチ本態に迫る視点の変化が必要かもしれない。

文 献

- 1) Ropes MW: 1958 Revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis 9, 175-176, 1958.
- 2) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31; 315-324, 1988
- 3) Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LT, et al. : Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol 16; 585-591, 1989
- 4) 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 62; 2569-2581, 2010
- 5) Linden MPM, Knevel R, Huizinga TWJ, Helm-van Mil AHM: Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. Arthritis Rheum 63; 37-42, 2011
- 6) 日本リウマチ学会新基準検証委員会報告書 2011 年 9 月
- 7) Forestier J: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts: The results of six years' experiment. J Lab Clin Med 20; 827-840, 1935
- 8) 七川 歆次：リウマチ診療の変遷. リウマチ科；1：8-13, 1989

- 9) Jeurissen ME, Boerbooms AM, Levinus PD, et al.: Influence of Methotrexate and Azathioprine on Radiologic Progression in Rheumatoid Arthritis: A Randomized, Double-Blind Study. *Ann Intern Med* 114: 999-1004, 1991
- 10) Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, et al.: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 343: 1594-1602, 2000
- 11) Kwoh CK, Anderson LG, Green JM, et al.: American college of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002.
- 12) JASVINDER A.SINGH, KENNETH G.SAAG et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid. *Arthritis. Arthritis Care & Research*, 2016; 68: 1-25
- 13) 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. 日本リウマチ学会

History of Therapy in Rheumatoid Arthritis

Satoshi HOSOI

Former Dean, Faculty of Health Science,
Suzuka University of Medical Science

Key words: rheumatoid arthritis, Diagnosis, NSAIDs, DMARDs, biological drug

Abstract

There is remarkable progress for a diagnosis, pharmacotherapy, surgery, rehabilitation, and evaluation when I see the history in Rheumatoid Arthritis.

Because it was differentiated by the change of the diagnosis that bone destruction of RA occurred for approximately two years, it has been demanded what we diagnosed early.

Also, it is treatment (NSAIDs) to greatly distribute it by the change of the pharmacotherapy, and to take the pain 1970 years ago, treatment (DMARDs) to control rheumatism inflammation until 1990, treatment (MTX, biologics) to control cartilage, bone destruction 1990 years later, current molecules target treatment.

Here, I describe the change of the diagnosis and the pharmacotherapy.

略 歴

細井 哲 (医学博士)

学 歴:

- 昭和43年 三重県立大学医学部 医学科卒業
47年 三重県立大学大学院 医学研究科博士課程修了 医学博士(整形外科学)
専門医資格 日本整形外科学会専門医 リウマチ学会専門医

職 歴:

- 昭和56年 山田赤十字病院 整形外科 部長
60年 三重大学 整形外科 非常勤講師
平成12年 山田赤十字病院 副院長
15年 三重大学 整形外科 臨床教授
19年 鈴鹿医療科学大学 特任教授
20年 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学 部長
鈴鹿医療科学大学 評議員

学会活動:

- 日本整形外科学会
日本リウマチ学会功労会員
中部日本整形外科・災害外科学会功労会員

主な研究テーマ

- 関節外科治療に関する研究
関節リウマチ治療に関する研究