

「当科における最近の関節リウマチ治療薬と展望について」

本荘リウマチクリニック 本荘 茂

## 1. 従来から行われてきた RA 治療

従来から行われてきた治療方針は Smyth の治療ピラミッドに示されているように、消炎鎮痛剤（NSAIDs、非ステロイド性消炎鎮痛剤）と免疫調整剤（DMARDs、疾患修飾性抗リウマチ剤）、免疫抑制剤、ステロイドホルモンを組み合わせる多剤併用療法である。患者教育やリハビリテーション、消炎鎮痛剤を基礎療法として、副作用や効果の比較的マイルドな治療薬から徐々に効果の強い薬に切り替えていく治療法である。このような古典的な治療法では治療効果にも限界があり、関節内へのステロイド注入や観血的治療も併用しながら治療を継続して行かざるを得ないのが実情である。しかし RA の自然経過は変えることはできず、多剤を併用して有害事象のリスクを背負いながら治療を継続しても関節破壊は進行し、RA 患者のゴールは身体障害者や寝たきりに移行するなどの悲惨な結果が待っていた。またこれまでの治療法は患者の症状を緩和させるための対処療法が中心であり、しかも症状を良好にコントロールするためには定期的に治療薬の見直しが必要であった。その原因としては DMARDs には長期投与に伴う効果減弱（エスケープ現象）がみられること、無効例（Non-responder）が存在すること、有害事象発現の頻度が比較的高く、中には重篤なもの（間質性肺炎や骨髄抑制、ネフローゼ症候群など）も存在すること、などにより個々の薬の継続率が低いことがあげられる。これらの問題点を解決するために Saw-tooth strategy

（DMARDs が効果減弱すれば、次々に切り替えていく治療法）や Step-down bridge method（最初から多剤併用療法を開始し、効果が出れば減量して行く治療法）などの薬のスイッチングや多剤併用療法などが提唱された。しかしそれでもなお寛解や関節破壊の進行抑制は困難であり、RA 患者の機能的予後のみならず生命的予後までも悪化していくものであった。これまでの治療法を振り返ると、RA を発症した患者は関節の痛みや腫脹、多くの薬投与に耐えながら、次第に関節破壊が進行し、機能障害や寝たきりになっていくことは避けられず、診療を行う我々も薬物療法の限界を実感せざるを得なかった。

## 2. 新しい治療薬（生物学的製剤とタクロリムス）の出現

関節リウマチ（RA）に対する治療概念は、生物学的製剤と呼ばれる新しい治療薬の出現によって大きな変貌を遂げた。これらは炎症性サイトカインをターゲットとする遺伝子組み換え蛋白であり、炎症性サイトカインの作用を抑制することによって臨床症状の改善と関節破壊の進行抑制を目的とする薬である。本邦では 2003 年に TNF- $\alpha$  を抑制するインフリキシマブ（商品名：レミケード）が登場して以来、RA の治療目標や治療薬の選択、治療効果の評価など、様々な領域で大きな変化をもたらされた。現在ではエタネルセプト（同エンブレル、抗 TNF- $\alpha$  可溶性受容体）、経口の免疫抑制剤であるタクロリムス（プロGRAF、T 細胞抑制剤、

カルシニューリンインヒビター)、トシリズマブ (アクテムラ、抗 IL-6 受容体抗体) とアダリムマブ (ヒュミラ、抗 TNF- $\alpha$  抗体) が使用されており、治療薬の選択肢が大きく拡大した。さらに 2010 年 7 月には国内で 5 番目の生物学的製剤であるアバタセプト (オレンシア、抗 CTLA4Ig) が承認され、今後の高い有効性と少ない有害事象に大きな期待が持たれている。

### 3. 新しい治療薬による治療概念の変化

従来の治療概念と治療効果がメトトレキサート (MTX) の普及と生物学的製剤の登場によって、大きな変貌を遂げた。これらのコンビネーションによって、古典的な治療法では困難であった寛解導入や関節破壊の進行抑制が現実的に可能となり、最近では関節破壊の修復さえも期待できるようになった。特に近年の報告は RA の早期ほど寛解導入率が高く、関節破壊抑制を達成するには有利なものばかりである。そうすると従来、治療効果の高い強力な薬剤の使用は最終的な手段といった位置付けであったが、現在ではより早期から有効な治療法を開始して関節破壊の進行を阻止することにより、機能的かつ生命予後の悪化を予防し、ADL の低下をきたさないことが目指すべき理想的な治療目標と変化した。また RA の関節障害は発症してから徐々に進行し、晩期になって大きく増悪すると予想されていたが、実際には発症早期に急速に増悪することが明らかとなった。RA を発症してからより早期 (Window of opportunity) のうちに治療効果の優れた薬剤を投与することによって、RA 発症に伴う不利益を防止することが治療目標へと変化した。下肢の加重関節の変形や破壊の進行抑制に関するエビデンスもこれまでは報告が少なかったが、最近ではより早期に治療を開始することによって関節破壊の抑制が期待されるようになった。

### 4. RA に対する薬物療法の実際

実際にわが国での RA に対する薬物療法を振り返ると、まだまだ一般の DMARDs による治療が主流を占めている。リウマチ専門医の間では MTX の使用率も 50% を超えるが、まだまだ一般の医師の間では使用率が低いのが現状である。またリウマチ専門医でも内科と整形外科では MTX の平均使用量にも差があり、一般に整形外科医での MTX の使用量は内科に比べて低いといわれている。これは薬物療法に対する意識の差、間質性肺炎や骨髄抑制などの有害事象に対する警戒心、内科的合併症に対する管理能力などが関与しているのかもしれない。

さらに生物学的製剤の使用に至っては、欧米に比してその使用率はさらに低いのが現状である。わが国の平均使用率は 10% 弱であり、欧米並みの 40% に達しているのは限られたごく一部の施設のみである。実際には多くの RA 患者が優れた治療薬の恩恵を受けずに従来薬剤によって治療されており、そのために関節破壊が進行したり、ステロイドホルモンなどの治療薬による有害事象に苦しんでいる症例が残存している可能性がある。

#### 最後に

RA に対する治療は薬物療法が中心であることは今も昔も変わりはないが、近年では画期的な効果を持つ有効な薬剤が次々と開発されている。癌の化学療法やかつての結核に対する治療のように、治療の中心が外科的治療法と薬物療法の併用療法から薬物療法へとシフトしてきている。しかし実際に国内に非常に多くの RA 患者が実在するにもかかわらず、治療を担うリウマチ専門医の数はまだまだ不足している。特に薬物療法に精通し、なおかつ適切な手術療法をこなせるリウマチ外科医は非常に少数である。今後は多くの整形外科医からリウマチ外科医が輩出し、生物学的製剤などの薬物療法に長けた整形外科医が増加することが期待される。