

関節リウマチ（RA）診療の 最近の進歩について —生物学的製剤を中心に—



山口病院

石原銀太郎

1. 関節リウマチについて
2. 関節リウマチの初期症状
と診断
3. 治療、特に生物学的製剤
について

関節リウマチとは

“慢性に経過し寛解、増悪しながら、
徐々に全身の多数の関節の破壊変形
をもたらす免疫異常を基礎にもつ
原因不明の全身性炎症性疾患“

病気のメカニズム

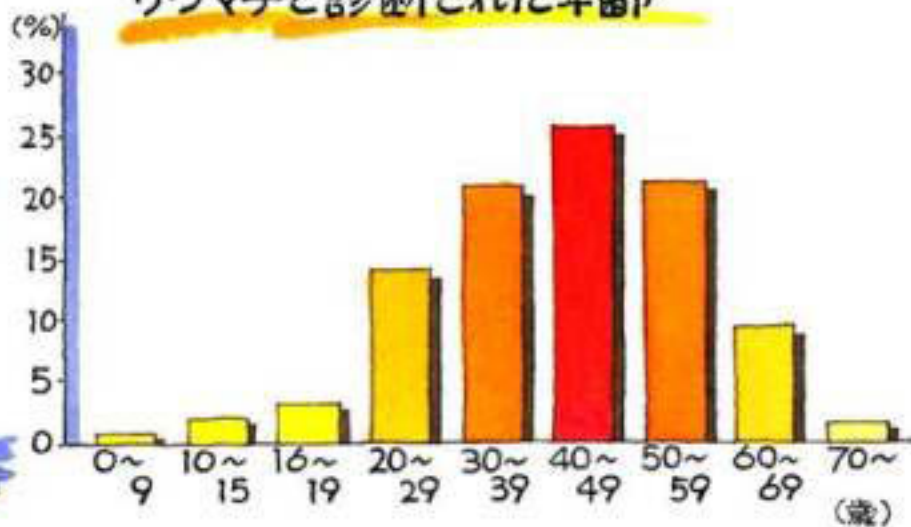
人間には自分の体を守る仕組みがあり、たとえば癌細胞と戦ったり、細菌と戦って守っています。これを**免疫系**という。この調子がおかしくなっているのが**自己免疫疾患**である。その中でも具体的には、血液のなかにいる白血球やその類似の細胞が、癌細胞や細菌と戦うだけでなく、本来自己である正常の**軟骨や骨や腱**を壊しにかかっているのが**関節リウマチ**である。

RAで悩む患者さんの数は **70万人**

そのうち
80~90%が
女性!



リウマチと診断された年齢



リウマチ患者さんの全身像



リウマチ患者さんの手



リウマチ患者さんの指



リウマチ患者さんの足、膝



リウマチ患者さんのレントゲン像



手



膝



足

関節破壊が進行すると、機能障害が、生じます

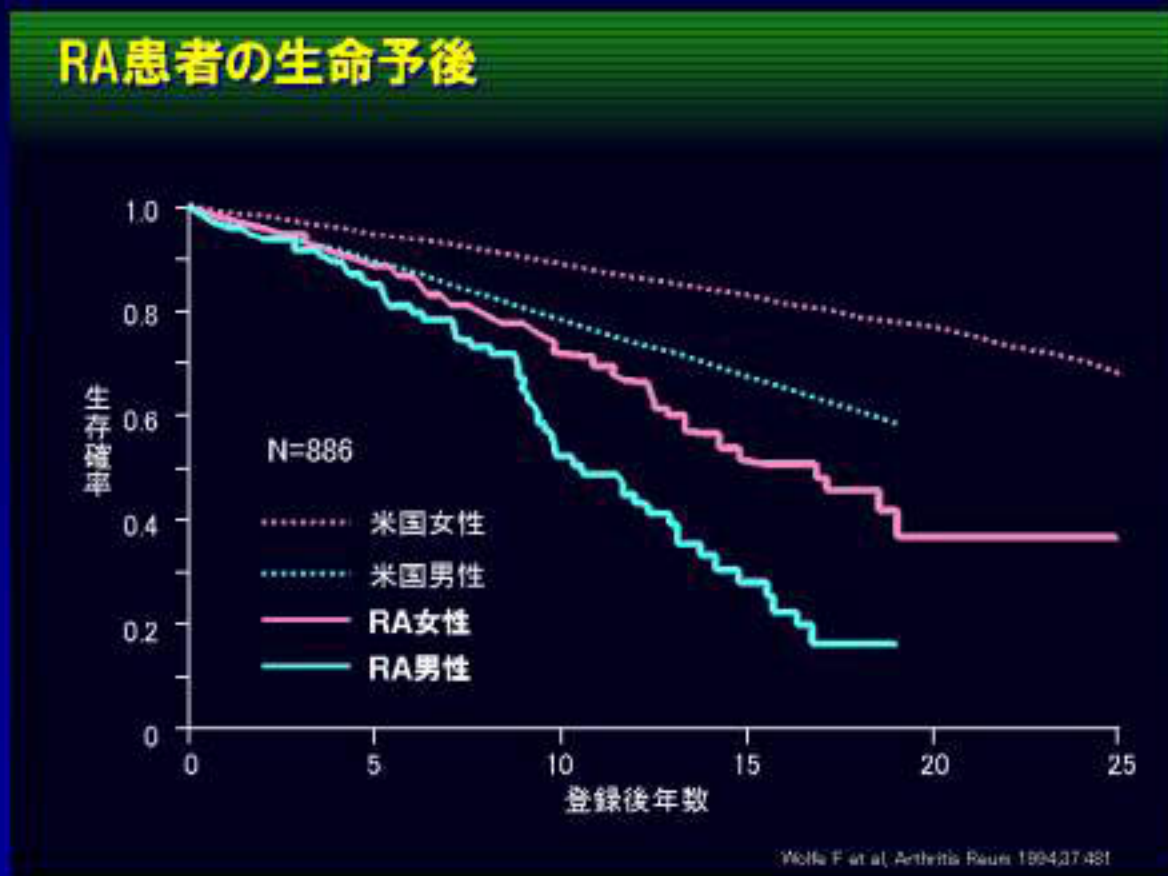
リウマチ患者さんの機能障害

- ❖ 発症後 3 年以内に25%は仕事ができなくなる。
- ❖ 罹病年数10年で、50%は仕事ができなくなる。
- ❖ 仕事を継続される患者は仕事の効率が
1/3 から 2/3 低下する。

リウマチ患者さんの生命予後と死因

感染症 > 呼吸器疾患 > 悪性腫瘍 > 脳血管障害

平均寿命は
65.6 歳である。



関節外症状と薬の副作用（50%近い）によって、死んでいる例が多い。

関節リウマチの 初期症状と診断

リウマチの**信号**を見逃すな



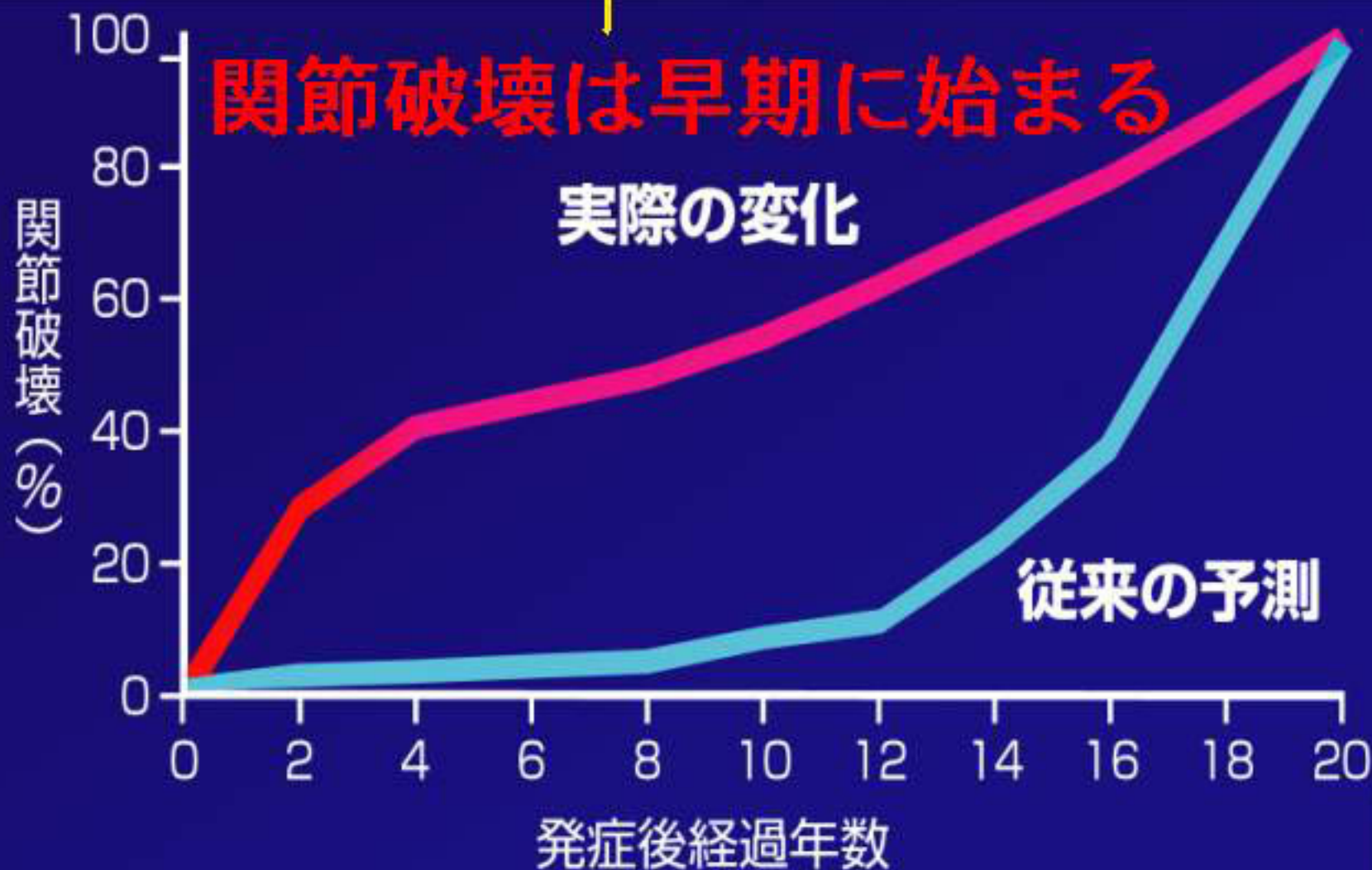
最近の研究により、リウマチの関節破壊は、発症後早期に進行することがわかり、薬の効きやすい時期があることが解明されてきました。

ACR 1987年改訂慢性関節リウマチ 分類基準

- 1 朝のこわばり
- 2 3 関節領域以上の関節炎
- 3 手関節炎
- 4 対称性関節炎
- 5 リウマトイド結節
- 6 リウマトイド因子が陽性
- 7 典型的X線像(骨びらんあるいは明らかな骨粗鬆症)

以上7項目中4項目以上があてはまれば、
疫学調査の際RAに分類しましょうという

RA早期にみられる関節破壊



“The Window of Opportunity”

Quinn と Emery は発症早期の RA は治療にたいする感受性が強く（つまりクスリが効きやすく）、強力な治療をすることで、非可逆的な変化を防止しうる“窓が開いている期間”つまり“The Window of Opportunity”があることを提唱しました。

従来の診断基準では、リウマチの病気がすでに進行しているため、もっと早く診断する試みがされています。

厚労省江口班の早期RA 診断基準

厚労省江口班では、MRI を重視した新たな早期診断の基準を提案しています。

所見

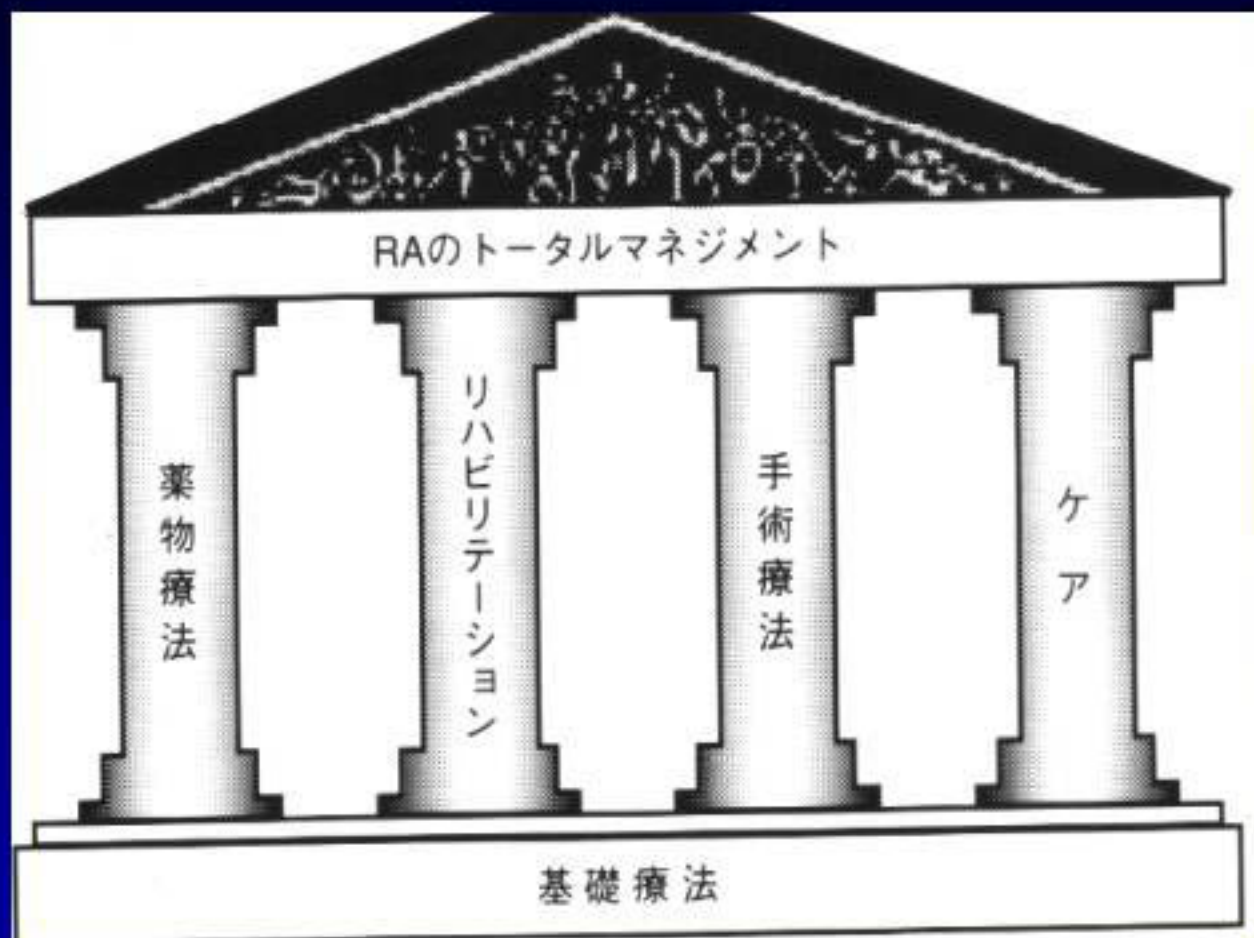
スコア

- MRI 画像による対称性手・指滑膜炎 (+) 1
- 抗CCP 抗体 (+) あるいはRF (+) 2
- MRI 画像による骨びらん (+) 2

3点/満点5点以上の場合Early RA とする。



リウマチの治療



薬物療法が基本です。

疾患修飾性抗リウマチ剤 (DMARDs)

- Gold Sodium Thiomalate (GST:シオゾール)
- Auranofine(AU : オーラノフィン : リドーラ)
- D-penicillamine (DPC : メタルカプターゼ)
- Bucillamine(BUC : ブシラミン・リマチル)
- サラゾスルファピリジン(SSZ : アザルフィジンEN)
- アクタリット (ATR : オークル、モーバー)
- メトトレキサート (MTX : リウマトレックス・メトレート)
- タクロリムス (TAC:プログラフ)

薬のRA改善度

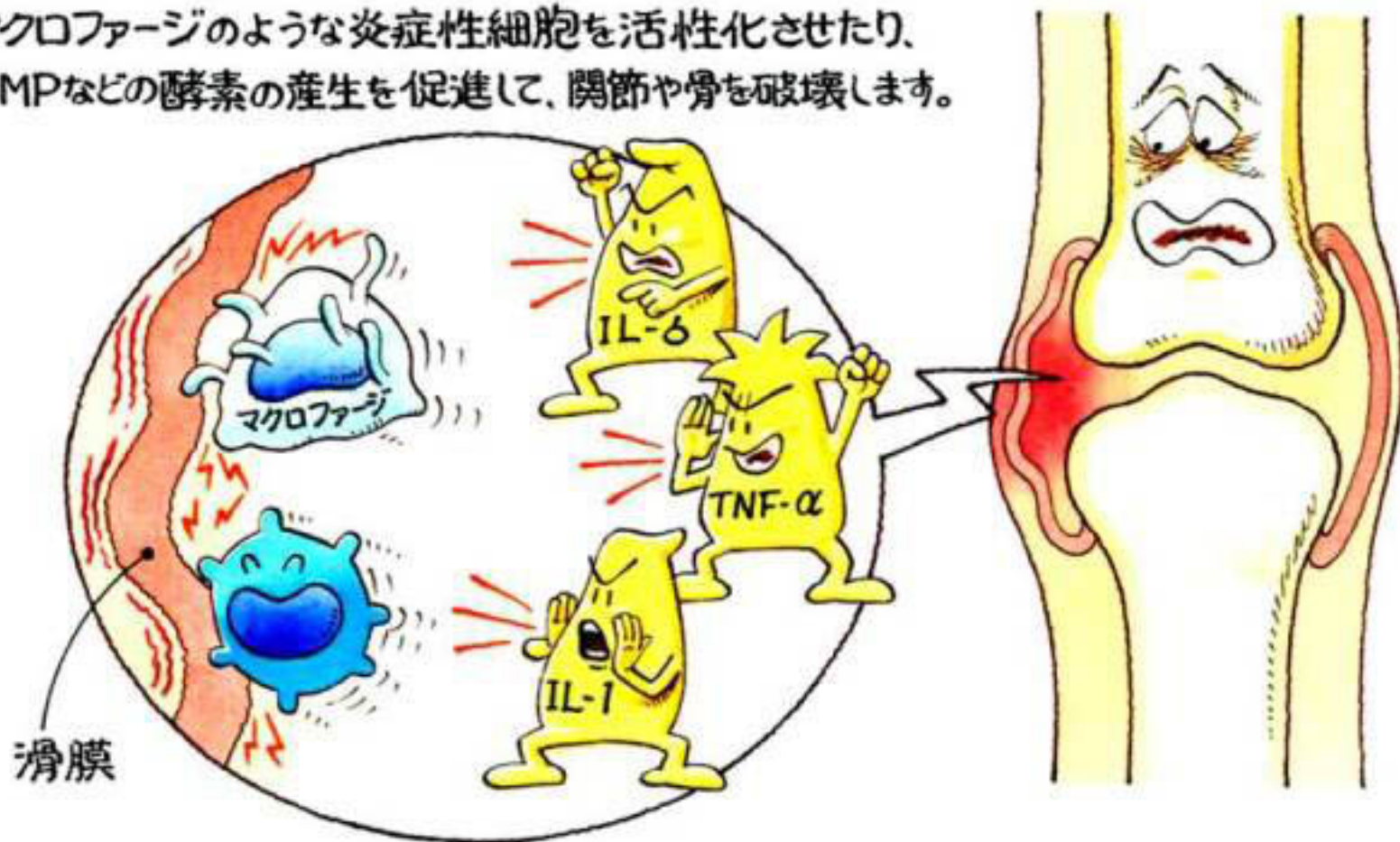


生物学的製剤治療について

医学、特に分子生物学の進歩により、関節リウマチの関節破壊は、サイトカインが関与していることがわかり、生物学的製剤の治療が開始されました。

関節リウマチ (RA) とサイトカイン

関節リウマチにはさまざまなサイトカインが関与しています。中心的なサイトカインは TNF- α 、IL-1、IL-6 ですが、これらのサイトカインは直接炎症を起こすのではなく、マクロファージのような炎症性細胞を活性化させたり、MMPなどの酵素の産生を促進して、関節や骨を破壊します。

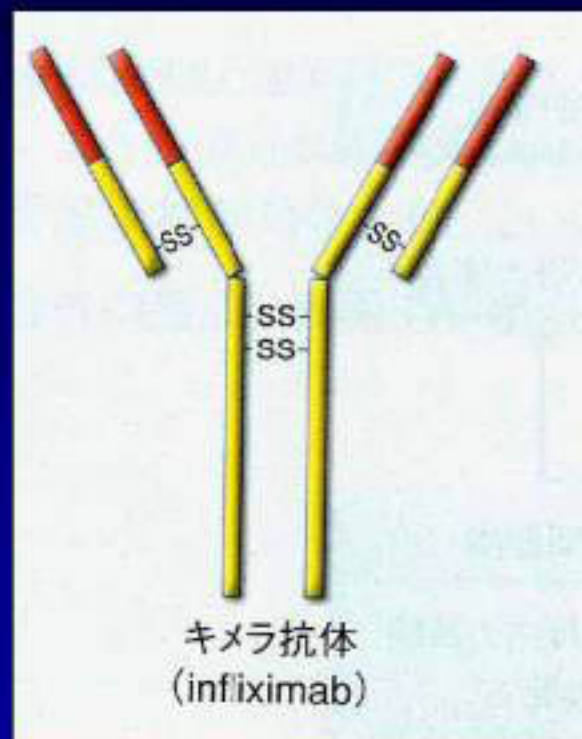


生物学的製剤の種類

Biologics	製剤形態	標的分子
Infliximab (INF、IFX ; Remicade)	モノクローナル抗体	TNF α
Etanercept (ETA、ETN ; Enbrel)	受容体競合蛋白	TNF receptor
Adalimumab (ADA ; Humira)	モノクローナル抗体	TNF α
Tocilizumab (MRA ; Actemra)	受容体モノクローナル抗体	IL-6
Anakinra (Kinerret)	受容体競合蛋白	IL-1
Rituximab (RTX ; Rituxan)	モノクローナル抗体	B 細胞上 CD20
Abatacept (ABA ; Orencia)	受容体競合蛋白	CD80/86

(赤字は、現在日本の一般病院で使用できる製剤)

レミケード (Remicade : Infliximab)



- 可溶型TNF α への結合・中和
- 細胞膜の受容体に結合したTNF α の解離
- TNF α 産生細胞(活性型マクロファージなど)の障害

キメラ型抗TNF α モノクローナル抗体

レミケードの特徴

投与間隔

初回投与後、2週6週後に
投与し以後8週ごとに投与

投与ルート

点滴静注

投与時間

2時間以上

投与量

3 m/kg

半減期

8から10日

メトトレキサート

併用必須

タイプ

キメラ型抗TNF- α
モノクローナル抗体

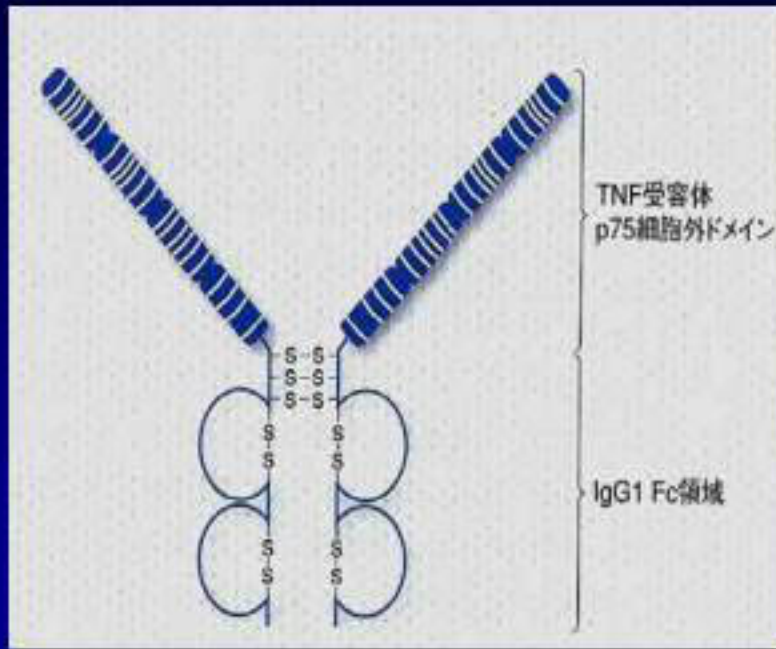
構造

可変領域にマウス、
定常領域はヒト

だいたいの
平均薬剤費/
1か月

10万ぐらい
(3割3万)

エンブレル (Enbrel : Etanercept)



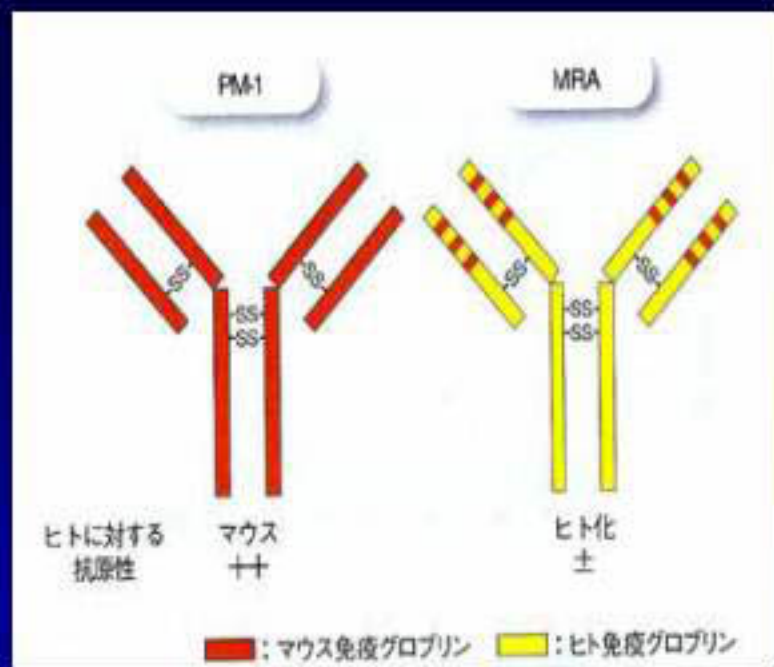
TNF- α レセプター融合蛋白

- 可溶型TNF α をトラップして作用を阻害
- TNF β (LT α)をトラップ
- TNF α 産生細胞(活性型マクロファージなど)の障害は起こさない

エンブレルの特徴

投与間隔	1週間に2回	メトトレキサート	どちらでもよい
投与ルート	皮下投与	タイプ	ヒト型可溶性抗TNF- α /LT α レセプター製剤
投与時間	数分	構造	p75TNF II 受容体、 定常領域ともにヒト
投与量	10から25m/kg		
半減期	約4日		
		だいたいの 平均薬剤費/ 1か月	12万ぐらい (3割3.6万)

アクテムラ (Tocilizumab)



- IL-6 受容体と結合して、IL-6 の機能発現をブロック。
- IL-6 にはB 細胞分化を促進する作用もあるため、RF など自己抗体産生も低下。
- 破骨細胞分化抑制作用もあります。

抗IL-6 モノクローナル抗体：
MRA(Multiple Myeloma Receptor
Antibody)

アクテムラの特徴

投与間隔	4週間に1回	メトトレキサート	どちらでもよい
投与ルート	点滴静注	タイプ	ヒト化抗IL-6レセプターモノクローナル抗体
投与時間	1時間程度	構造	可変領域CDR部分のみ マウス、定常領域はヒト
投与量	8m/kg	だいたいの平均薬剤費/	12から14万ぐらい (3割3.6から4.2万)
半減期	3から7日		1か月

生物学的製剤の使用ガイドライン

- 圧痛関節数6 関節以上
- 腫脹関節数6 関節以上
- CRP 2.0mg/dL 以上あるいはESR 28mm/hr 以上

投与禁忌

- 感染症を有している。
- 過去6 ヶ月以内に重篤な感染症の既往を有する。
- 胸部X 線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影
- 結核の既感染
- ニューモシスチス肺炎の既往を有する
- うっ血性心不全を有する。
- 悪性腫瘍、脱髄疾患を有する。

私の推奨する生物学的製剤の使用法

若年者には、初期から使用してあげたい。なぜなら、関節破壊により機能障害が生じると、仕事だけでなく、日常生活が困難となり、今後の長い人生に支障をきたすから。

生物学的製剤の光と影

- いったいいつまで使うのか？一生？
- いつまで使えるのか？
- 副作用、無効な患者さんはどうすればいいのか？
- 長期成績が、まだでていない。

発症した後のRA炎症・骨破壊を防止するもので、発症自体を防止するわけではありません。しかも**経済的問題**があり全員が使用可能な薬剤でもありません。タイミングを逃した進行期の患者さんでそれ以上の関節破壊を防止しても、軟骨が再生するわけではありません。



生物学的製剤
といえども
治療に限界が
ある。

御清聴ありがとうございました。



わしも、生物学的製剤を
使いたかったわい。