

特集

関節リウマチ薬物治療の最前線

高橋 伸典*

はじめに

関節リウマチ(RA)の薬物治療はメトトレキサート(MTX)と生物学的製剤(biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs : bDMARDs)の登場によって劇的に進歩した。もちろんそれまでも金製剤やサラゾスルファピリジンなど従来型抗リウマチ薬(conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs : csDMARDs)がいくつかあり、リウマチ医は薬物治療成績の向上に腐心していた。しかし MTX と bDMARDs の組み合わせがそれら従前の治療薬を画期的に上回る治療効果を示したことで、以後の RA 治療環境が一変することとなった。本稿では、分子標的薬として bDMARDs 以外に JAK 阻害薬も使えるようになった現在の、最新 RA 薬物治療についてレビューを行いたい。

I. 関節リウマチの標準的薬物治療

1990 年代まで、もしくは MTX 登場当初の薬物治療は標準的というよりは属人的なものであり、リウマチ医各々が良いと思った薬物治療が行われていた。特に MTX は使い慣れない薬物であったこともあり、リウマチを専門としない整形外科医にとってはハードルが高かったと考えられる。しかし現在では初期 RA 薬物治療は完

全に標準化されたといつて過言ではないため^{1,2)}、非リウマチ専門医でも処方しやすい状況になっている。

基本的に全症例で MTX 治療が開始され、充分量まで増量しても効果不十分であれば 1 剤目の分子標的薬を使用する。ここまでの世界的にコンセンサスをえた標準的薬物治療である。1 剤目の分子標的薬は TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、CTLA4Ig、JAK 阻害薬と 4 クラスある全てが推奨となっており、明確な使い分けは存在しない。1 剤目の分子標的薬が効果不十分であれば 2 剤目以降の分子標的薬を試みることになるが、それ以降の治療戦略は患者ごとに異なり治療困難となる可能性も高くなる。そのため非リウマチ専門医であれば、この段階で専門医に紹介することも決して間違いではない。

近年では薬物治療の進歩により、いわゆる寛解状態を達成する患者が多くなっている。長期間安定して経過した場合、以前は基本的に現行治療を継続することが推奨されていたが、現在では薬物の減量や投与期間延長が推奨されるようになっている。では MTX と分子標的薬のどちらを優先して減量するかという点が議論となる。MTX の長期的安全性の懸念(リンパ増殖性疾患、肝障害など)により医師側は MTX 減量を好む傾向があるが、高額な薬剤費負担により患者側は分子標的薬の減量を希望する場合も少なくない。これも正解のないところであり、実臨床においては Shared Decision Making (SDM) により決定されるべき点である。

— Key words —
関節リウマチ, 薬物治療, 非専門医

* Nobunori Takahashi : 愛知医科大学医学部整形外科科学講座教授

II. メトトレキサート

1999年にRAに対して使用可能となったが、当初は8 mg/週が最高用量であり専門医を中心として用量不足を指摘する声が多かった。これは諸外国と比較しても低用量であり、また他のcsDMARDsを使用した後でしか使用することが出来なかったことからMTXで治療開始することが出来なかった。しかし2011年2月、公知申請によりMTXは必要に応じて週16mgまで使用することができる、抗リウマチ薬の中の第一選択薬剤として用いることができる、の2点が実現した。これによってついに日本においても先述の標準的薬物治療を実践することが可能となったのである。最高用量が16mg/週に引き上げられたことにより、一時期はとにかく16mg/週まで増量しなくてはならないという風潮があったが、現在では10~12mg/週が多く日本人にとっての充分量であると認識されるようになっている。加えて当初属人的であったMTXの使用法がガイドラインで標準化されたため、現在では非リウマチ専門医にとっても使いやすい薬剤となっている³⁾。

ただしMTXには重篤な有害事象が発生する可能性が常にあり、最低限の安全管理は必要である。用量依存的有害事象としての血球減少や肝障害、非用量依存的有害事象としての間質性肺炎が代表的である。自覚症状として発熱や咳嗽に注意するよう患者教育を行うとともに、医療者側としては定期的な採血検査などを行うことで安全にMTX治療を継続することが重要である。

III. 生物学的製剤

分子標的薬は大きく分けて、俗にバイオと呼ばれる生物学的製剤と低分子化合物であるJAK阻害剤がある。生物学的製剤には標的分子により3クラスの製剤が存在し、TNF阻害剤は6剤に加えてバイオシミラー製剤、IL-6阻害剤は2剤、CTLA4Igはアバタセプト1剤が使用可能である。明確な使い分け、いわゆる精密医療は存在しないが、MTXの使用状況によって治療効果に差異が存在することが知られている。MTXが充分量

併用されている場合には3クラスすべて同等の治療効果を示すが、MTX非併用もしくは低用量の場合にはTNF阻害剤以外の2クラスいずれかを選択した方が治療効果は高いとされている。他にある程度のコンセンサスを得ている使い分けを列挙する。妊娠出産を目指す場合には胎盤移行性が低いとされる製剤(セルトリズマブペゴルなど)が選択されやすい。CTLA4Igは感染症リスクが低めである。間質性肺疾患の合併症例にはCTLA4Igが比較的使いやすい。リンパ増殖性疾患既往のある症例にはIL-6阻害薬が比較的使いやすい¹⁾。

実臨床での典型症例として40-50歳代と比較的若年で合併症もなくMTXが充分量内服できる症例に対して1剤目として生物学的製剤を選択する場合には、どのクラスのどの製剤でも全く問題ないし、それはグローバルスタンダードに沿った薬物治療であるといえる。

IV. JAK 阻害剤

低分子化合物であるJAK阻害薬は内服投与が可能な分子標的薬であり、現在5剤が使用可能である。JAKファミリーはJAK1/2/3とTyk2があり、特定のサイトカイン受容体は特定のJAKファミリーを使用して細胞内シグナルを伝達する(例えばIL-6受容体はJAK1/2/Tyk2)。製剤ごとにJAKファミリーの阻害効率、言い換えれば各種サイトカインシグナルの阻害効率が異なるため、JAK阻害剤の場合は5剤それぞれで効果と安全性プロファイルが同一でない可能性がある。しかし現在のところ阻害プロファイルの違いによるJAK阻害薬の使い分けは確立されていない。現時点でいえることを列挙すると、以下のとおりである。トファシチニブとバリシチニブは市販後全例調査3年の最終データが発表済みのため日本人での安全性プロファイルがはっきりしている。フィルゴチニブはJAK阻害剤の中では带状疱疹リスクが低いというデータがある。

JAK阻害剤はTNF阻害剤と比較して効果について優位性があるというデータが存在する⁴⁾。し

かしながらトファシチニブの Oral Surveillance 試験において主要な心血管イベント (MACE) や悪性腫瘍が TNF 阻害薬と比較して増加する可能性が指摘されたことから⁵⁾、現時点では第一選択として積極的に使用する環境にないと考えられる。ただ効果の面で JAK 阻害剤を必要とする症例が一定数存在すること、とにかく内服で治療可能であるなどの利点があるため、SDM のもとで実臨床での使用機会は今後増えていくものと予想される。

V. その他の抗リウマチ薬

MTX 以外の csDMARDs で、現在も日常的に使用されているものとしてはサラゾスルファピリジン、ブシラミン、タクロリムス、イグラチモドが挙げられる。現在の標準治療は多くの RA 患者を低疾患活動性や臨床的寛解に導く力を持っており、その中でこれらのその他抗リウマチ薬はどちらかといえば脇役の位置づけである。しかし合併症や経済的な問題で全ての患者が標準治療を実践できる訳ではなく、MTX や分子標的薬が使えない状況においては、これらの薬剤はむしろ非常に重要な役割を担うことになる。さらに我が国の医療財政問題を鑑みれば、高額な分子標的薬を使用する前に、まずは安価な薬剤での治療を試みることも今後重要かもしれない。

VI. ステロイド

周知の通り、長期間のステロイド使用は易感染性や骨粗鬆症など様々な有害事象のリスクになるため、たとえ低用量であっても推奨されることではない。標準薬物治療を行うことが可能な症例では、基本的にステロイドを使用しないという意見は多くのリウマチ専門医のコンセンサスを得ている。しかしステロイドの即効性は非常に魅力的であり、例えば高齢者で廃用を防ぐために早く動けるようにしてあげたい場面などでは短期間に限って使用されることがある。また標準治療を行うことができない症例など、やむなくステロイドの長期使用をせざるをえない場面がある。しかしその場合にもなるべく減量

して中止を目指すという姿勢は保持しなくてはならない。

おわりに

RA の薬物治療は標準化が可能なレベルにまで進歩した。もちろん全ての患者が十分に薬物を使うことが出来るわけでもなく、全ての関節破壊を防ぐことが出来るわけでもない。しかし標準化されたことにより特に初期薬物治療に関しては、必ずしもリウマチ専門医が行わなくても良いという状況が生まれたことは、我が国 100 万人の RA 患者にとって福音である。診断困難症例や難治症例など専門医の介入を要する場合はもちろんある。しかし典型的 RA 症例の初期薬物治療については、コモンディジェーズとして非専門医を含めた診療体制を構築することが、今後安定した RA 診療を維持するために重要である。

利益相反

筆者は本論文について、日本イーライリリー株式会社、アステラス製薬株式会社、エーザイ株式会社、アッヴィ合同会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社、中外製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、ファイザー株式会社、田辺三菱製薬株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、大正製薬株式会社、ユーシービー・ジャパン株式会社、旭化成株式会社に利益相反を有している。

文 献

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会：関節リウマチ診療ガイドライン 2024. 診断と治療社，東京，2024.
- 2) Smolen JS, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs : 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023. 82 : 3-18.
- 3) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン小委員会：メトトレキサート (MTX) 使用と診療の手引き 2023 年版. 羊土社，東京，2023.
- 4) Taylor PC, et al : Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017. 376 : 652-662.
- 5) Curtis JR, et al : Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis : results from the open-label, randomised controlled ORAL surveillance trial. *Ann Rheum Dis* 2023. 82 : 331-343.