

最近 20 年間の RA 診断と治療の進歩

近藤リウマチ・整形外科クリニック

近藤 正一

(2019 年 第 20 回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ（以下 RA）の診断と治療は、ここ 20～30 年間で大きく進歩した。1990 年頃の RA 診断は関節炎が多発して、X 線上関節の骨破壊が始まってやっと確定診断ができる状態だったし、RA 治療はまだ痛みを抑える治療がやっとで、ステロイド、NSAIDs と DMARDs は注射金剤と D-ペニシラミン、ブシラミンとサラゾスルファピリジンが使える位だった。この頃まではステロイドと NSAIDs による胃潰瘍が多発し、関節破壊も進行し、RA 患者の生命予後も不良だった。

それから 30 年経った現在、RA 治療は大きく変わった。骨破壊出現前に RA を診断し、すべての患者に寛解、低疾患活動性を目指す治療となった。実際、多くの RA 患者が MTX をアンカードラッグとして生物学的製剤、JAK 阻害剤等の新しく登場した薬でコントロールされている。

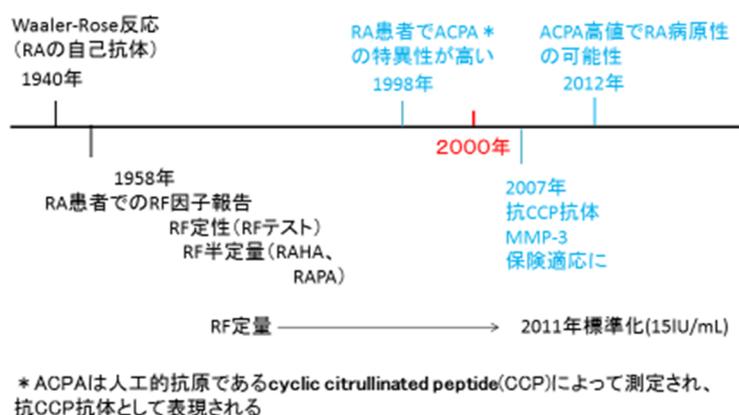
今回、ここ 20～30 年間の RA 診断・治療を振り返って、どのように進歩したか整理したい。

1. RA 抗体検査の進歩 (図 1)

1) リウマトイド因子 (RF)

1940 年に Waller-Rose 反応¹⁾ が RA 患者の血清に発見され、リウマトイド因子 (RF) が証明され RA が自己免疫疾患であることが明らかとなった。その後この因子はヒトの変性 IgG とも反応することが明らかとなる。1958 年に RF が RA 患者に多いことから RA の自己抗体マーカーとなる。RF は定性の RF テスト、半定量の RAHA、RAPA から RF 定量へと進化している。RF 定量は対応抗原として変性ヒト γ -グロブリンを用いた免疫比濁法であり、IgM-RF と反応して生じる濁度を測定する。2011 年には「リウマトイド因子標準化のガイドライン」²⁾ により正常値 15 IU/mL 以下に設定された。この定量化で、RF による RA 病勢評価の数値化が可能となり、後述する「2010 年の ACR/EULAR RA 分類基準」での RF 数値判定につながる。

図 1、RA 検査の進歩



2) 抗 CCP 抗体

1998年RA患者のシトルリン化されたタンパクあるいはペプチドを、特異性の高い自己抗体として ACPA (anti-citrullinated protein antibody) と呼ばれるようになった³⁾

ACPA は人工的抗原である CCP (citrullinated peptide) によって測定され、抗 CCP 抗体として表現される。

2007年には我国でも抗 CCP 抗体検査が保険適応となり、診断未確定例では3ヶ月毎に検査可能となった。尚、陽性となれば1回のみ検査となる。

抗 CCP 抗体は2010年のACR/EULAR RA 分類基準にも含まれて RA 診断には必須になりつつある。

また、2010年頃からは ACPA 自体が RA 発症に関与するとの報告がある (表1)。

表1、抗CCP抗体とRA発症

- RA家族歴のある抗CCP抗体陽性例は5年の経過観察で60.8%にRAが発症した
(Ramos-Ramus C et al. Arthritis Rheum 67:2837-2844,2015)
- 関節痛を有する抗CCP抗体陽性例の20%が関節炎に進展した。RF単独陽性例は関節炎へのリスクを上昇させない。抗CCP抗体高値陽性が関節炎のリスク因子。
(Bos WH et al. Ann Rheuma Dis 69:490-494,2010)
- RA発症前には抗CCP抗体価が増加したり抗体のアイソタイプ数が増加し、抗体が認識する抗原のエピトープもひろがる。ACPAが成熟する。
(Sokolove J et al. PLoS ONE 7:e35296,2012)
- 一方、発症後の抗CCP抗体価、エピトープの種類は変化しない
(Williamze A et al. Nat Rev Rheumatol 8:144-152,2012)

2. RA 診断の進歩

1958年米国リウマチ協会 (ARA) から示された RA 診断基準は11項目の内7項目以上で classical RA、5項目以上で definite RA、3項目以上で probable RA とした (表2)⁴⁾。

表2、1958年ARAのRA診断基準

1. 朝のこわばり、少なくとも1時間以上
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線上的変化(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

それから 30 年後の 1987 年、ARA はより感受性、特異性を高くした新分類基準を定めた (表 3)⁵⁾。この分類基準は現在も有用で、特に後述する 2010 年新 RA 分類基準に当てはまらない血清反応陰性 RA に適応される。

表3、1987年ARAのRA分類基準

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 朝のこわばり\geq1時間 2. 3関節領域以上の同時腫脹 3. 手の関節腫脹(PIP、MCP またはwrist) 4. 対称性関節腫脹 5. リウマトイド結節 6. リウマチ血清反応陽性 7. 手首と指のX線変化 |
|---|

7項目のうち4項目を満足

しかし、1990 年から 2000 年にかけて発症早期の RA 治療の重要性が報告されてきた。いわゆる「Window of opportunity」である。

これに呼応して 1987 年 ACR 早期 RA 分類基準、1994 年日本リウマチ学会早期 RA 診断基準、2005 年厚労省研究班早期 RA 診断基準案が提唱されたが、普及しなかった (図 2)。そして 2010 年、ACR/EULAR RA 新分類基準が発表され⁶⁾、日本を含めて広く世界の RA 分類基準となっていた (図 3)。

図2、早期RAに対する診断基準策定の試み

ACR分類基準 (1987)	日本リウマチ学会 早期RA診断基準 (1994)	厚労省研究班 江口ら 早期RA診断基準案 (2005)
<ol style="list-style-type: none"> 1) 1時間以上続く朝のこわばり 2) 3個所以上の関節の腫れ 3) 手の関節(手関節、中手指関節、近位指節関節)の腫れ 4) 対称性の関節の腫れ 5) リウマチ結節 6) 血清 RF 陽性 7) エックス線写真の異常所見 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 3関節以上の圧痛 または他動関節痛 2) 2関節以上の腫脹 3) 朝のこわばり 4) リウマトイド結節 5) 赤沈20mm以上の高値 またはCRP陽性 6) リウマトイド因子陽性 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 抗CCP抗体またはRF 2点 2) 対称性手・指滑膜炎 (MRI) 1点 3) 骨びらん (MRI) 1点
7項目中4項目以上 (1)から(4)までは6週間以上	6項目中3項目以上	3点以上

図3、2010年 ACR/EULAR RA分類基準

腫脹・圧痛関節		1ヶ所以上の滑膜炎 (他の疾患では説明が不可)
=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	各項目の加算が6以上 RAと診断
リウマトイド因子 or 抗CCP抗体		
陰性	0点	
低値	2点	ただし、DIP、CMC、第1MTP関節は腫脹関節数から除く
高値	3点	
罹病期間		
<6週	0点	
≥6週	1点	
急性期蛋白 (CRP or 血沈)		
正常	0点	
異常	1点	

2010年の分類基準は1987年の分類基準と比較するとRA早期関節炎への感度・特異度は、特異度が93%から78%に下がるが、感度は38%から62%に上昇した。

しかし、RFと抗CCP抗体陰性の血清反応陰性RAはこの2010年の分類基準では診断が困難となるので、1985年の分類基準やX線の骨びらん等で診断することとなる。

3. RA疾患活動性の評価

RA治療の成績評価は日常診療では疼痛関節数、腫脹関節数、CRP、血沈に加え、患者の訴えで経験的に評価している。

しかし、厳密に評価するには総合的疾患活動性指数が必要となる。

古くは1958年のLansbury指数がある⁷⁾。これは①朝のこわばり持続時間、②握力、③赤沈、④関節指数の4項目の%値を合計して活動性指数とするが、痛みの評価がなく、関節指数の重みづけの根拠がないこと等で使われなくなった。

1993年に米国からACRコアセットが提唱⁸⁾され、主に治験の評価に使われるようになった。このセットは68関節の圧痛、66関節の腫脹、2つの患者評価VAS、1つの医師評価VAS、HAQ、赤沈またはCRP、X線評価の8項目からなる。大変面倒な評価法であるが、これに対してヨーロッパから簡便なDAS (Disease Activity Score) 評価法⁹⁾が発表された。

特にDAS28は靴を脱がずに座ったままで診察できる。28関節の圧痛、腫脹関節数と患者VAS、ESRかCRPを専用の計算器に入力するだけで、現在広く使用されている。

さらに簡便なSDAI (Simplified Disease Activity Index)¹⁰⁾、CDAI (Clinical Disease Activity Index)、Boolean基準も使われるようになった(表4)。

表4、RA疾患活動性指標

疾患活動性指標	計算式	寛解	低疾患活動性	中等度疾患活動性	高疾患活動性
DAS28-ESR	$0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.70 \times \ln(\text{ESR}) + 0.014 \times (\text{PtGA})$	< 2.6	≤ 3.2	≤ 5.1	5.1 <
DAS28-CRP	$0.56 \times \sqrt{\text{TJC28}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC28}} + 0.36 \times \ln(\text{CRP}+1) + 0.014 \times (\text{PtGA}) + 0.96$	< 2.3	≤ 2.7	≤ 4.1	4.1 <
SDAI	TJC28+SJC28+PtGA+PhGA+CRP	≤ 3.3	≤ 11	≤ 26	26 <
CDAI	TJC28+SJC28+PtGA+PhGA	≤ 2.8	≤ 10	≤ 22	22 <
Boolean基準	SJC, TJC, PtGA, CRP or SJC, TJC, PtGA	all ≤ 1			

4. RA 治療薬の進歩

1) NSAIDs と csDMARDs

1980 年前半までは RA の痛みを抑える治療のみしかできず、1899 年アスピリンに始まり、1929 年注射金剤、1948 年ステロイド剤が海外で使われるようになった。

我国では 1970 年に注射金剤のシオゾールが発売され、種々の NSAIDs が併用多用されていた。コントロール不良例にはステロイド剤が併用され、NSAIDs 胃潰瘍例が多発し、治療に難渋した。その後、1978 年に D-ペニシラミン、1986 年オーラノフィン、1987 年ブシラミンが発売され、免疫調節剤による DMARDs 治療が始まった。

1990 年代に入ると、1992 年にミゾリビン、サラゾスルファピリジン、1994 年アクタリット、1999 年メトトレキサート (MTX) と免疫抑制剤を含めて数多くの csDMARDs が発売されて関節破壊を抑制する治療へ向かっていった。

その後 2003 年にレフルノミド、2005 年にタクロリムス、2012 年イグラチモドが発売された。

現在、csDMARDs としては MTX が 2011 年 8mg/w から 16mg/w まで増量可能となり、RA 治療のアンカードラッグとして使用頻度が大きいに増している。

2) 生物学的製剤 (bDMARDs)

2000 年代になり、生物学的製剤が次々に発売され、これまでの痛みを抑える治療から関節破壊を防止して、寛解に導く治療へと大きく変わった。

2018 年までに RA に適応のある生物学的製剤は TNF 阻害剤が 2003 年インフリキシマブ、2005 年エタネルセプト、2008 年アダリムマブ、2011 年ゴリムマブ、2013 年セルトシズマブペゴルの 5 剤となった。

さらに 2014 年にはインフリキシマブバイオシミラー、2018 年にエタネルセプトバイオシミラーも発売され、生物学的製剤がやや安価になった。

IL-6 阻害剤では、2008 年トシリズマブ、2018 年にサルリマブが発売され、T 細胞阻害剤は 2010 年にアバタセプトが発売された (図 4)。さらに抗ランクル抗体のデノスマブが 2017 年に RA に適応追加された。

生物学的製剤はここ 10 年弱でキメラ型モノクローナル抗体からヒト化、ヒト型へと進化し、標的サイトカイン、受容体も広がっていった。

図4、RA生物学的製剤

TNF α 阻害剤				IL-6阻害剤	T細胞阻害剤
キメラ抗体	融合蛋白	ヒト抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体	融合蛋白
					
インフリキシマブ 2003年	エタネルセプト 2005年	アダリムマブ 2008年	ゴリムマブ 2011年	トシリズマブ 2008年	アバタセプト 2010年
ベグ化ヒト化抗体				ヒト抗体	
					
セルトシズマブベゴル 2013年				サリルマブ 2018年	

3) JAK 阻害剤

RA 炎症細胞の JAK pathway を阻害する JAK 阻害剤が 2013 年トファシチニブ、2018 年バリシチニブと発売された。

いずれも経口剤で、2014 年の日本リウマチ学会のガイドライン¹¹⁾では生物学的製剤無効例にすすめられている。

5. RA 治療戦略の進歩

1980 年代までは、痛みに対する治療が主で有名な Smith のピラミッド方式に順じて非薬物療法（患者教育・リハビリ）と NSAID s を投与し様子をみて、金製剤、サラゾスルファピリジン、ブシラミン等を追加して、それでも改善がなければステロイド、MTX 追加を考えるというピラミッド方式だった。しかし、なるべく副作用の少ない薬から始める方法では関節の破壊を抑えきれないことが明らかになり、1990 年にかけて逆ピラミッド方式に変化していった（表 5）。

表5、逆ピラミッド方式の治療戦略

- Step-down brige 方式・・・ステロイド、MTX、金製剤、ヒドロキシクロキシン、SASP等の4剤から始めて減量しヒドロキシクロキシンで維持
Wilske KR,et al. J Rheumatol,1989
- Sawtooth strategy・・・早期からDMARDを開始し効果が減弱すれば次々に他のDMARDにswitchしていく
Fries JF,et al. J Rheumatol Suppl,1990

図5、米国リウマチ学会RA治療ガイドライン 2002年改定



そして 2000 年代になると Window of opportunity の概念が導入され、早期診断、治療の必要性が高まった。

2002 年に米国リウマチ学会からプライマリケアを取り入れた早期治療のガイドラインが示された(図 5)¹²⁾。これはプライマリケア医で不可なら、専門医が MTX そして生物学的製剤と治療を進めていくもので、その後の治療ガイドラインのもととなる。

また、生物学的製剤が最終治療薬剤として登場した。2010 年には RA 治療による寛解・低疾患活動性を達成目標とする Treat to Target (T2T) のリコメンデーションが世界の RA 医により提示された¹³⁾。

この目標達成のため、2013 年 EULAR が MTX 中心の csDMARD s から順に生物学的製剤に治療を進めていく RA 治療ガイドラインを設定した¹⁴⁾。2014 年に日本リウマチ学会がこれと同様の RA 治療ガイドラインを発表した(図 6)。

これにより日本でも MTX が csDMARD s 治療の第 1 選択剤としての地位を確立した。

尚、JAK 阻害剤は今の段階では生物学的製剤効果不十分例に使用をすすめられている。

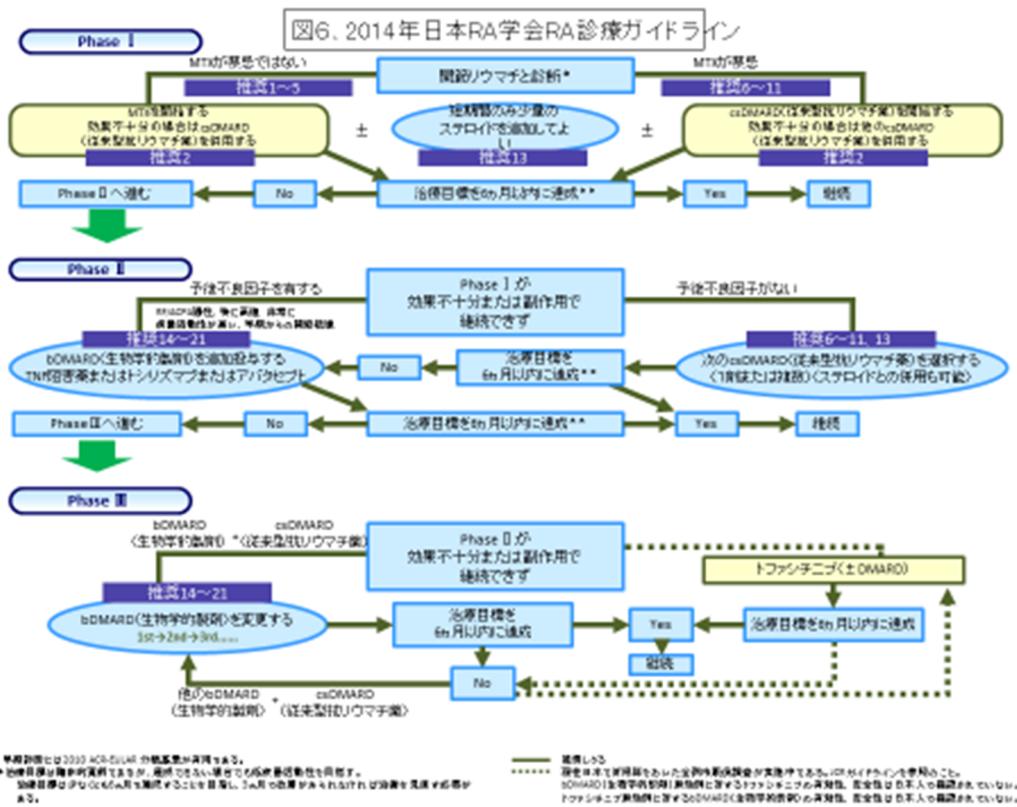
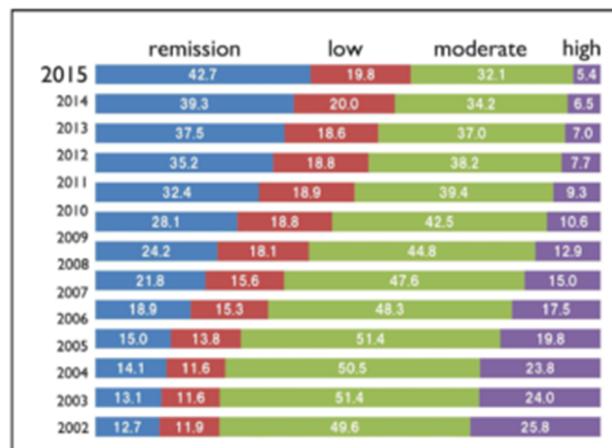


図7. RA疾患活動性の経年変化(NinJaデータベース2015より)



6. RA 治療成績の変化

1990年頃のRA治療はピラミッド方式でリドーラ、シオゾールをベースにして不可ならリマチル、D-ペニシラミン、チオラに変更し、最終的に適応外のMTXを少量使用していた。その頃発表された寛解率はARAの評価で6.4%(204例中)とわずかだった。

しかし、この20~30年間に前述のRA分類基準の改正、RA治療ガイドラインの改正、MTXの保険適応とその後の増量使用可、そして何より生物学的製剤の登場で治療成績は飛躍的に向上した。図7の大規模多施設共同研究のNinjaデータベースからも明らかである。今後はまだわずかながら残されているコントロール不良群への対応や、コントロールされた群の持続が問題となる。今後さらなる新薬の開発や治療戦略の改正を期待したい。

文献

- 1) Mannik M: Rheumatoid factor, Edited by MarCarty,DJ. a textbook of rheumatology, 11th ed, Lea & Febiger,Philadelphia,1989,762-771
- 2) 日本リウマチ学会：リウマトイド因子標準化のガイドライン。日本リウマチ学会ホームページ、2011年
- 3) Schellekens GA,et al. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis - specific autoantibodies, J Clin Invest1998 ; 101 : 273-281
- 4) Ropes MW,et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1957;16:118-125
- 5) Amett FC,et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988 ; 31 : 315-324
- 6) Aletaha D,et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria ; American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 1580-1588
- 7) Lasbury J. Report of a three years study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1958;1:505-522
- 8) Felson DT,et al. the American college of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1993 ; 36 : 729-740
- 9) van der Heijde DM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis : first step in the development of a disease activity score. Ann Rheum Dis 1990 ; 49 : 916-920
- 10) Smolen JS et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology(Oxford) 2003 ; 42 : 244-257
- 11) 日本リウマチ学会：関節リウマチの診療ガイドライン
2014. メディカルレビュー社, 東京, 2014
- 12) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 328-346
- 13) Smolen JS. et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010 ; 69 : 631-637
- 14) Smolen JS. et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease - modifying antirheumatic drugs : 2013 update. Ann Rheum Dis 2014 ; 73 : 492-509