

治療困難なリウマチ（D2T RA）の治療

八木病院 整形外科・リウマチセンター

原田 洋

（2023年 第22回博多リウマチセミナー）

1. はじめに

RA治療は過去二十年間で大きく進歩し様々な治療選択肢が生まれたが、一部に治療推奨に沿った治療を行っているにもかかわらず症状の改善が認められない治療抵抗性RA症例が存在し、現在のRA治療における最大のアンメットニーズと位置付けられている。

1)

当初は「治療抵抗性」の定義が定まっておらず様々な定義が提唱されていたため、どの定義を使うかで治療抵抗性にあてはまるRA症例の発生頻度にばらつきがあった。今後の研究と患者の治療効果改善のためには統一した定義が必要ということで、2020年にヨーロッパリウマチ学会（EULAR）から「治療抵抗性関節リウマチ：difficult-to-treat RA（D2T RA）」の定義とそのマネジメントに関する指針が発表された。²⁾

ここではEULARによって新たに提唱された定義と、それに基づいた既報からD2T RAの発生頻度・臨床的特徴・リスク因子・治療などを紹介する。

2. D2T RAの定義

EULARタスクフォースはD2T RAに関する国際調査を実施し、RA専門医410名から得た回答をもとにD2T RAを以下の3項目全てを満たす場合と定義した²⁾（表1）

表1 EULARによるD2T RAの定義²⁾

- ① EULAR recommendationに従って（適応禁忌でなければ） **csDMARDで治療を行った後、（作用機序の異なる）2剤以上のb/tsDMARDsを使用しても*治療がうまくいかない
- ② 活動性/進行性の病態を示す 以下の徴候を1つ以上をもつこと
 - a. 中疾患活動性以上（DAS28-ESR> 3.2, CDAI>10など有効性が実証されている総合的疾患活動性指標を用いる）
 - b. 疾患活動性を示唆する徴候（関節所見あるいは関節外所見）や検査値（急性期反応物質や画像所見）
 - c. 糖質コルチコイドをプレドニン換算 7.5mg/日より減量できない状態
 - d. 急速なXP所見の進行（疾患活動性徴候の有無を問わず） ***
 - e. 上記4項目ではコントロール良好に見えるにも関わらず、QOLを低下させるRA関連症状が続いている
- ③ 臨床所見や症状に問題があるとリウマチ専門医または患者自身が捉えている

* 社会経済的要因によって治療へのアクセスが制限されない場合に限る

** csDMARDが禁忌であった場合には、作用機序の異なる2種類以上のb/tsDMARDに抵抗性のみでD2TRAと定義してよい

*** van der Heijde-modified Sharp score で1年に5ポイント以上の進行

3. EULAR 新規定義に基づく D2T RA の本邦における発生頻度

Takanashi らは EULAR D2T RA 基準を用いて、2016 年から 2017 年に慶應義塾大学病院で治療を受けた RA 患者 1,709 例を検証し 173 例 (10.1%) が D2T RA であったと報告した。³⁾ D2T RA の理由は、多剤耐性が 59 例 (34.1%)、併存疾患が 17 例 (9.8%)、社会経済的理由^{註)} が 97 例 (56.1%) であった。

注) EULAR の D2T RA 定義では「社会的・経済的な理由での治療中止は除く」と追記されている。

Watanabe らは 2011 年から 2020 年までに京都大学病院を受診し KURAMA コホートに登録された RA 患者 1,277 例についてレトロスペクティブに検討し、EULAR D2T RA 基準を満たす症例は全患者の 7.9%であったと報告している。⁴⁾

Ochi らは 2013 年 8 月から 2021 年 1 月までに産業医科大学病院とその関連病院を受診し FIRST レジストリーに登録された 2,128 例をレトロスペクティブに解析し、D2T RA の発生率は 14.5%であったと報告した。さらに 3 クラス以上の b/tsDMARD での治療失敗例を very D2T RA (vD2T RA) と定義し、その発生率は 5.0%と報告した。⁵⁾

4. D2T RA の多様性

D2T RA の典型的患者というとは長期罹患で関節破壊が進行し、b/tsDMARD 多剤耐性などの特徴を想起するが、このような患者像は D2T RA の一部に過ぎない。治療困難には、医学的・社会的・心理的な様々な要素が含まれている。⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾ 喫煙、飲酒、肥満、免疫機構 (抗薬物抗体を含む) が関与する多剤耐性は疾患活動性制御困難の要因となりうる。有害事象または併存疾患に伴う禁忌事項のため治療選択肢が限られる場合にも疾患活動性遷延の可能性が生じる。このような有害事象・併存疾患は、感染症 (HBV、HCV、HIV、結核、抗酸菌感染症、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎など)、悪性腫瘍、肺疾患 (間質性肺炎、肺線維症、喘息、COPD)、心血管疾患 (心筋症、心不全、高血圧)、血栓塞栓症、糖尿病、慢性腎障害、慢性肝障害、肝酵素上昇、骨粗鬆症、脂質異常症 (疾患ではないが) 妊娠・授乳など多岐にわたる。

治療アドヒアランス不良や高齢者の認知機能障害のために最適な治療が行われていない場合にも疾患活動性が遷延する可能性がある。

一方、痛風性関節炎、変形性関節症、肥満、線維筋痛症の併発などで RA 類似の症状を呈することがあり、その結果 RA の疾患活動性の評価を誤ったり妨げられたりすることがある。さらにうつ病、不安、対処法の不備、非現実的な管理目標により、RA の炎症・疾患活動性に直接関連しない非炎症性疼痛・疲労などの愁訴が生じて疾患活動性の過大評価につながり、それが遷延する場合がある。

5. D2T RA の管理指針

D2T RA の多様性に鑑みて、EULAR タスクフォースは 2 つのシステムティックレビュー

一を用いて D2T RA における診断上の課題、薬理的・非薬理的治療戦略について検討し、そのマネジメントに関する指針を発表した。¹⁰⁾ ここでは RA 診断の確認、炎症疾患活動性の評価、薬理的および非薬理的介入、治療アドヒアランス、機能障害、疼痛・疲労、治療目標設定、自己肯定感、併存疾患の影響について 2 つの包括的原則と 11 の指針が定義された。(表 2)

表 2 D2T RAの管理に対するEULAR指針¹⁰⁾

包括的原則

A EULAR recommendationに裏付けられたD2T RAの定義を満たす症例を対象とする

B 薬理的・非薬理的介入を行う上で、まず炎症の有無を確認すべきである

1. D2T RAが疑われたなら、最初に誤診の可能性および/または類似疾患を考慮すべきである。
2. 本当に炎症が存在しているかを確認するには関節エコーが有用である。
3. 併存疾患の存在下では複合指標や臨床所見は慎重に評価する。
特に肥満や線維筋痛症はこれまでの方法だと過大評価される傾向があるので注意を要す。
4. 治療アドヒアランスを患者と話し合うことが重要である。
5. b/tsDMARD 2剤以上(特に TNFi 2剤) failureの後は、異なる機序のb/tsDMARD を選択すべきである。
6. 3剤目以降のb/tsDMARDでは、その薬剤の承認を受けた最大用量を使用するのが望ましい。
7. 単独で、もしくはRAの治療選択枝を狭めることでQOLに影響を与える併存疾患は慎重に管理すべきである。
8. HBV/HCV感染のある患者でも、抗ウイルス治療を肝臓専門医と連携しながらb/tsDMARDsを使用することができる。
9. 機能障害、疼痛、疲労を管理するため、非薬理的介入(運動療法、心理的支援、教育および自己管理)を考慮する。
10. 治療目標や治療の選択枝について患者に十分な情報を与えながら適切な教育と支援を行うべきである。
11. 患者が自信をもって疾患に向き合える力(すなわち自己効力感)を最適化する自己管理プログラム、教育、心理的介入を考慮する。

図1 D2T RAの管理に対するEULAR指針 アルゴリズム¹⁰⁾

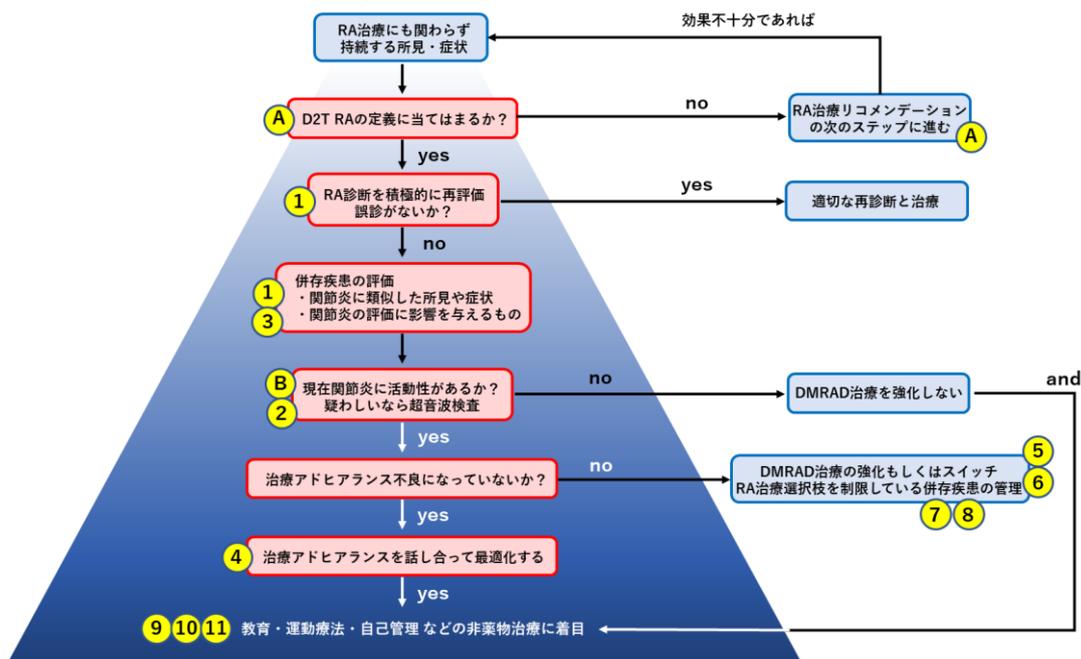


図1はD2T RA管理についてのEULAR指針アルゴリズムである。図中○内のアルファベット・数字はそれぞれ関連する包括的原則と指針(表2)に対応している。ピラミッドの色が下段になるに従って濃くなっていくのは非薬理的アプローチのウェイトが増えることを示している。患者教育、運動療法、心理学的介入、患者ケアの強化や医療従事者とのコミュニケーションはRAの全ての局面を通して重要で、薬物治療の選択肢が限られる場合には特に重要となる。

この指針は医療従事者が総合的に治療を管理し、薬理的・非薬理的治療戦略を個々の患者に応じて最適化して提供するためのロードマップとなることが期待される。

6. D2T RA のリスク因子

TakanashiらはRA患者1,709例をD2T RA(173例)と非D2T RA(1,536例)の二群に分けて様々な患者背景について解析した結果、D2T RAの臨床的特徴として、1) 長期罹患、2) b/tsDMARD導入の遅れ、3) 血清反応陽性、4) MTX禁忌・不耐、5) ステロイドの使用、6) 肺病変合併を抽出した。³⁾

WatanabeらはKURAMAコホートに登録されたRA患者1,277例のうち追跡期間6ヶ月以上で欠測のなかった672例についてロジスティック回帰モデルを用いて解析し、リスク要因として1) RF高値(156.4 IU/mL以上)、2) BLの疾患活動性が高いこと(DAS28-ESR>3.2)、3) 肺疾患の合併を特定した。⁴⁾

YoshiiらはD2T RA 71症例について、最後のb/tsDMARDを投与して12か月後の治療成功(22例)と失敗(49例)の二群に分け、成功/失敗に影響を与える因子を統計学的に解析した。最後のb/tsDMARD開始時点でグルココルチコイドを併用しているか、MTX投与量が8.6 mg以下だった場合、D2T RAを繰り返す可能性が高いと報告した。

11)

GiolloらはD2T RA 48例と非D2T RA 145例について初期治療の失敗とD2T RAとの関連を調べた。3ヵ月以内にMTXを開始できず、6ヶ月以内にグルココルチコイドを中止できないことはD2T RAの早期予測因子と結論付けた。¹²⁾

これらの報告から浮彫りになるのは、疾患活動性の高いRA症例に対する初期治療の遅れや不十分さがD2T RAの誘因となりうることである。それは肺合併症やMTX禁忌/不耐となるような併存疾患による治療選択肢の制限によっても起こるが、治療者側の対応の不備によっても引き起こされうることに留意する必要がある。

7. D2T RA の治療

EULAR D2T RA基準を満たす患者に対する様々な薬剤の有効性を直接比較したコホート研究は現時点では唯一Ochiらの報告のみである。そこで本論文のデータを中心に紹介する。

Ochiらは産業医科大学病院とその関連病院による多施設コホートFIRSTレジストリー

に登録され、TNF 阻害剤(TNFi)、IL-6R 阻害剤(IL-6Ri)、CTLA4-Ig、JAK 阻害剤(JAKi)のいずれかを開始した 2,128 例のうち、353 例を D2T RA に分類し、さらに D2T RA のうち 106 例を 3 クラス以上の b/tsDMARD で治療失敗した vD2T RA と特定した。これらの症例についてベースラインからの CDAI 改善度を、傾向スコアによる逆数重み推定法 (IPTW) で背景調整後に治療群間で比較した。JAKi 群は他の 3 つの治療群と比較して、D2T RA および vD2T RA で CDAI の有意な改善を示した。(図 2) 治療反応の軌跡の潜在クラス分析により、JAKi 群は反応不良を示した患者割合が他の 3 つの治療群より少ないことが明らかになった。(図 3) この JAKi の優位性は、MTX 非併用およびグルココルチコイド非併用例でより鮮明であった。(図 4) 重篤な有害事象のハザード比は 4 つの治療群で同等であった。(図 5) 5)

図2 D2T RAに対するBIO/JAKiの効果 5)

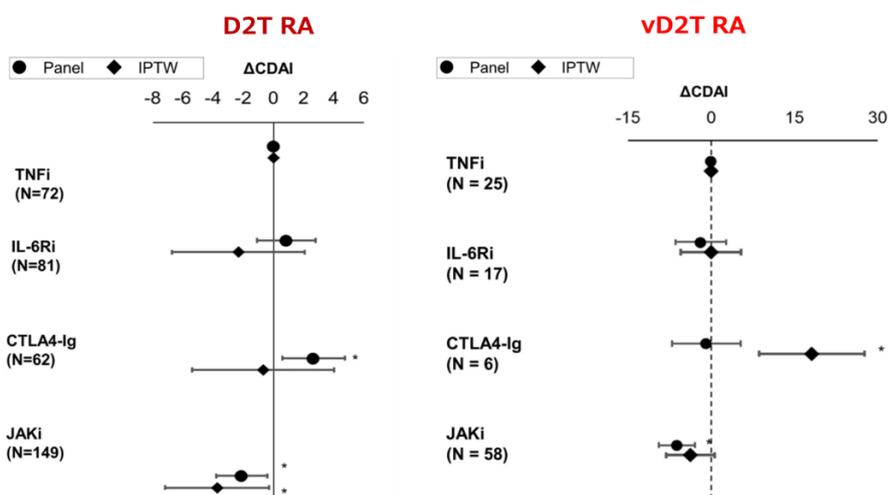


図3 D2T RA症例における CDAI反応の潜在クラス分析 5)

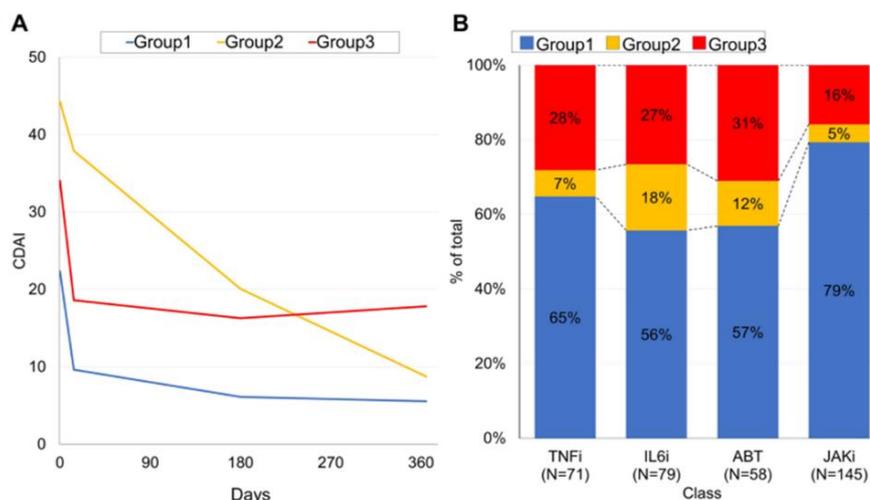
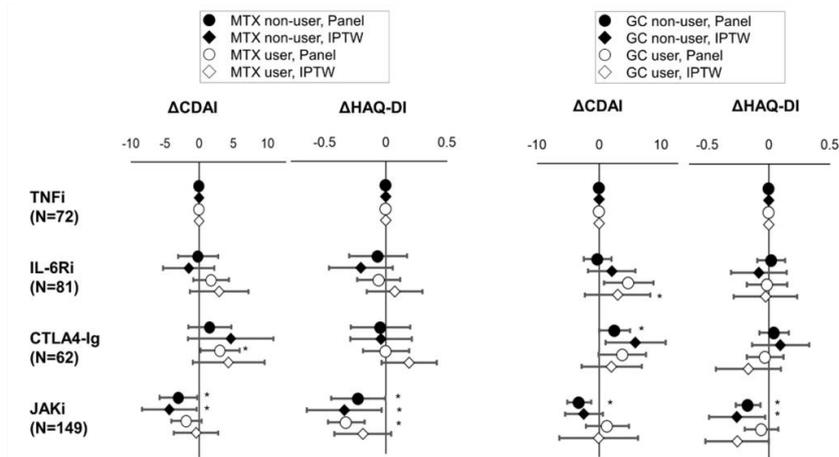


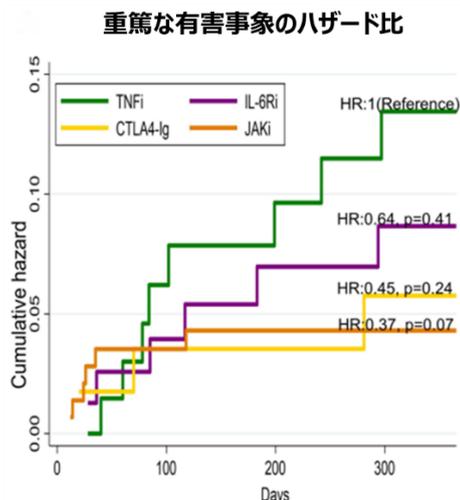
図4 MTX・GC併用有無とD2T RAにおけるBIO/JAKiの有効性 5)



RAにはTNF、IL-6以外にも様々なサイトカインの過剰産生が関わっている。13) (図6)

JAK-STAT経路はこれらのサイトカインの多くの受容体のシグナル伝達に使われるため、JAKiは広範囲のサイトカインを阻害することによってD2T RAに有効性を発揮する可能性がある。14) (図7)

図5 D2T RAに対するBIO/JAKiの安全性 5)



また、一部のRA患者にはb/tsDMARDに対する抗薬物抗体が出現しD2T RAを引き起こす可能性がある。低分子化合物であるJAKiは免疫原性が低く、抗薬物抗体の産生が少ないことがMTXやグルココルチコイド非併用下でのD2T RA治療に対するJAKiの優位性の理由となっている可能性がある。

また、一部のRA患者にはb/tsDMARDに対する抗薬物抗体が出現しD2T RAを引き起こす可能性がある。低分子化合物であるJAKiは免疫原性が低く、抗薬物抗体の産生が少ないことがMTXやグルココルチコイド非併用下でのD2T RA治療に対するJAKiの優位性の理由となっている可能性がある。

図6 RAの進行と病態に関わるサイトカインの変化 (イメージ図) 13)

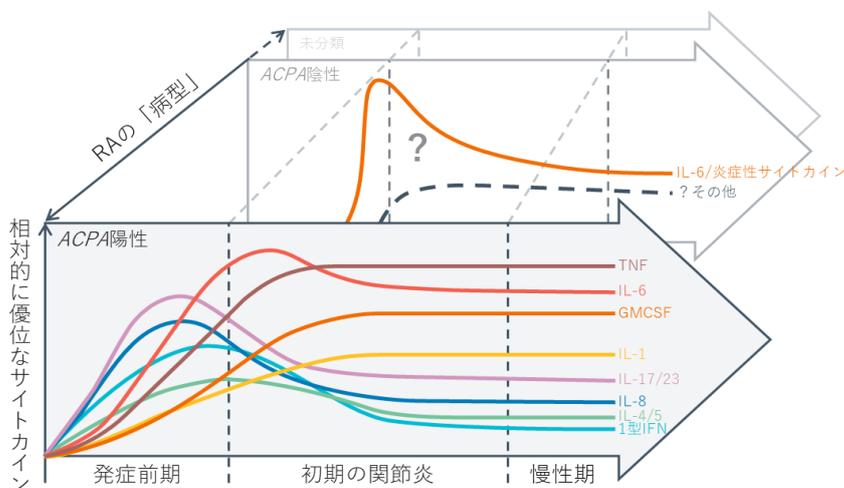
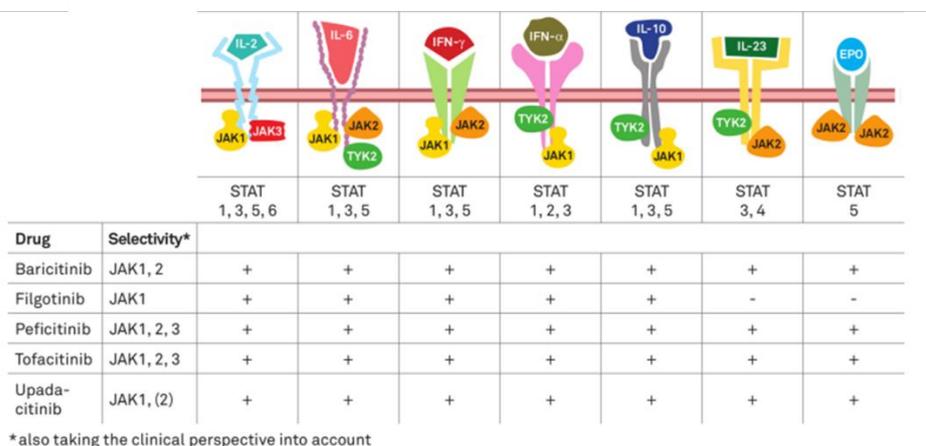


図7 JAK-STAT経路によるサイトカインシグナル伝達 14)



JAKi は D2T RA 患者に対する有力な治療選択肢と思われるが、すべての D2T RA 患者に JAKi が推奨される訳ではない。EULAR はアップデートした recommendation 2022 の中で、JAKi を処方する際には心血管イベントおよび悪性腫瘍のリスク因子を考慮する必要があると注釈を付けている。15) (表 3)

また認知症患者などでは経口剤よりも医療機関で投与する注射剤の方が望ましいかもしれない。D2T RA の治療に当たっては、長期安全性プロファイル、患者の治療遵守に影響を与える要因、治療選択肢を制限する併存疾患や非炎症性疼痛など他の要因を考慮に入れる必要がある。

表3 EULAR recommendation 2022 注釈 6 15)

JAK阻害剤を処方する際は、次の心血管イベントおよび悪性腫瘍のリスク因子を考慮する必要がある。

- ・ 65歳以上
- ・ 現在/過去の喫煙歴

その他の心血管リスク因子

- ・ 糖尿病
- ・ 肥満
- ・ 高血圧など

その他の悪性腫瘍のリスク因子

- ・ 治療に成功した非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の現病歴/既往歴

血栓塞栓性のリスク因子

- ・ 心筋梗塞/心不全の既往歴
- ・ 悪性腫瘍
- ・ 遺伝性血液凝固障害/血栓症の既往歴
- ・ 経口避妊薬/ホルモン補充療法中の患者
- ・ 大手術後/長期臥床

8. おわりに

これまで D2TRA の概念を説明するための統一された定義がなく、不均一な用語・定義の使用が、これらの患者の研究や管理を妨げる可能性があった。この度 EULAR が D2TRA を定義付けたことは画期的である。D2TRA に対する共通の認識を基に今後さらに調査、研究が進み、治療が前進することが期待される。

文献

- 1) Winthrop KL, et al: Unmet need in rheumatology: reports from the Targeted Therapies meeting 2019; Ann Rheum Dis 2020; 79:88-93
- 2) Nagy G, et al: EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2021; 80(1):31-35.
- 3) Takanashi S, et al: Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice Rheumatol 2021; 60:5247-5256
- 4) Watanabe R, et al: Prevalence and predictive factors of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: the KURAMA cohort Immunol Med 2021; 25:1-10
- 5) Ochi S, et al: Preferable outcome of Janus Kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry Arthritis Research & Therapy 2022; 24:61
- 6) Roodenrys NMT, et al: Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease Rheumatol 2021; 60(8):3778-3788
- 7) 越智小枝 治療抵抗性関節リウマチ 日本臨床 2021; 79(9), 1318-1322
- 8) 齋藤和義 Difficult-to-treat RA リウマチ科 2021; 66(3):327-337
- 9) Serhal L, et al: Rheumatoid arthritis in the elderly: Characteristics and treatment considerations. Autoimmun rev 2020; 19:102528
- 10) Nagy G, et al: EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis Ann Rheum Dis 2021; 18(0):1-14 :annrheumdis-2021-220973
- 11) Yoshii I, et al: Clinical characteristics and variants that predict prognosis of difficult-to-treat rheumatoid arthritis Rheumatolo 2022; 42,1947-1954
- 12) Giollo A. et al. Early characterisation of difficult-to-treat rheumatoid arthritis by suboptimal initial management A multicentre cohort study Rheumatol 2022; 42,1947-1954
- 13) Ridgley LA et al. What are the dominant cytokines in early rheumatoid arthritis? Curr Opin Rheumatol. 2018; 30: 207-214
- 14) Nash P. et al: Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement Ann Rheum Dis. 2021; Jan;80(1):71-87
- 15) 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 2022; 0:1-16