連載
# いのちのひろば
（50）
毎月１回、中旬の水曜日に掲載

## 関節リウマチの最新の治療

かとうリウマチ内科クリニック院長　加藤　隆志

**今月のひとこと**
メトトレキサートに生物学的製剤またはＪＡＫ阻害剤を併用することで、重症のリウマチ患者さんでも関節炎が改善しうる時代になりました。

### 「関節リウマチとは」

関節リウマチ（以下、RA）は、手指第2・第3関節、手首の関節をはじめとする全身の関節で、関節の内ばりをしている滑膜が炎症性に増殖し、関節が腫れて痛む病気です。腫れ続けている関節に、将来、変形が起こります（図）。RA治療では、この関節滑膜炎（以下、関節炎）を沈静化させ、関節破壊を阻止することを目指します。

### 「RAの薬物療法」

RA治療は薬物療法が主体で、疾患修飾性抗リウマチ薬（以下、抗リウマチ薬）と補助的な抗炎症薬（鎮痛薬とステロイド剤）があります。抗リウマチ薬には関節炎を沈静化して関節破壊を阻止する働き（抗リウマチ作用）があります。しかし、以前の抗リウマチ薬には十分な効果があるとは言えず、関節破壊が進行しました。関節炎の痛み（炎症の痛み）に加えて関節破壊による変形の痛みも加わっていき、比較的多い量のステロイド剤や鎮痛剤なしには日常生活を送れませんでした。その結果、ステロイド性の糖尿病や満月様顔貌を来しました。その状況下、1999年に抗リウマチ薬としてメトトレキサート（以下、MTX）が承認されました。MTXはそれ以前の抗リウマチ薬よりも治療効果が格段に高く、多くの患者さんで関節炎が改善しました。そして、関節破壊の進行も減り、併用するステロイド剤も減量でき、満月様顔貌を呈する患者さんも格段に減りました。こうして、MTXはRA治療の中心的な薬剤（anchor drug）となりました。しかし、MTXでも改善しない重症のRA患者さんも散見されました。その状況下、2003年に本邦でも生物学的製剤（以下、バイオ）としてインフリキシマブが承認されました。バイオは炎症性サイトカインを遮断して関節炎を改善させる画期的な薬剤で、高分子化合物のため注射薬です。インフリキシマブは点滴製剤で初回は3時間かけて慎重に投与します。当時、MTXで改善せず両膝など多関節に顕著な関節炎があり、歩行にも難渋していた50歳代女性のRA患者さんが私の外来に受診しました。初回のインフリキシマブを投与したところ、点滴が終わって帰宅される頃には両膝痛が緩和し、歩行もスムーズになっていました。バイオの威力を驚きを持って実感した出来事でした。当時、バイオの登場で、RA治療に「パラダイムシフトが起こった」と評されました。しかし、インフリキシマブが効かない患者さんもおり、新たなバイオの登場が切望されましたが、2005年にエタネルセプト、2008年にトシリズマブとアダリムマブ、2010年にアバタセプト、と相次いで承認され、治療の選択肢が増えました。バイオは治療効果が非常に高い一方で、治療費も高額です。また、免疫抑制作用による感染症の発症など、安全面での配慮も必要です。本邦では有効性と安全性の評価のためバイオ毎に市販後全例調査が実施されました。丁度、DAS28（disease activity score 28、主要な28関節での腫脹関節数と圧痛関節数を加味して計算した指標）を用いてRAの重症度を数値化し、高疾患活動性、中疾患活動性、低疾患活動性、臨床的寛解の4段階に区分する方法が普及しました。DAS28を用いた臨床研究の結果、中疾患活動性では関節破壊が進行し、低疾患活動性、できれば臨床的寛解まで改善すれば関節破壊を阻止できることが分かりました。そこそこ良くなった程度では十分でなく、関節炎がほぼ消失した状態（臨床的寛解）を目指すべきであることが認識されました。また、結核やニューモシスティス・イロヴェチ肺炎への対処法など、バイオ使用時の安全対策が確立したのも2000年代後半でした。バイオは単独使用よりもMTXと併用した方が効果的です。2011年には、承認されたMTXの最大投与量が8㎎／週から欧米並みの16㎎／週に増え、治療効果が増しました。2011年以降もゴリムマブ、セルトリズマブ・ペゴル、サリルマブと新たなバイオが承認されました。2013年にはヤヌスキナーゼ（JAK）阻害薬のトファシチニブが承認され、バリシチニブ、ウパダシチニブ、フィルゴチニブと続きました。JAK阻害剤は炎症性サイトカインの刺激を細胞内で遮断して炎症を抑える薬剤で治療効果はバイオに匹敵します。内服できる利便性がある一方、帯状疱疹のリスクが上昇する等、配慮も必要です。現在、JAK阻害剤はバイオと同様の役割で使用されております。RAの治療薬が本当に豊富になった、と感じております。

### 「RA治療の実際」

お陰様で当院は本年3月に開院5周年を迎えました。当院では、現在、666名のRA患者さんが通院中です。MTX使用例は453名（68・0％）でMTXの平均投与量は8・30㎎／週でした。MTX非使用例は213名（32・0％）で、MTX回避の理由は間質性肺炎（以下、IP）合併（22・1％）とMTXによる肝障害（19・2％）が多く、以下、脱毛（7・2％）、嘔気（5・6％）でした。MTXはIPを増悪させるためIP合併例には使用できません。また、バイオまたはJAK阻害薬の継続例は150名（22・5％）で、MTX非併用例が70名（46・7％）と高率でした。MTX非併用の主因はIP合併（28名（40・0％））とMTXによる肝障害（26名（37・1％））でした。IP合併例はRA全体の7・1％（47名）でしたが、実にその59・6％（32名）でバイオまたはJAK阻害剤を使用中でした。バイオやJAK阻害剤はIP合併等でMTXを使用できないRA患者さんにとっても重要な薬剤であることが示唆されました。

### 「最後に」

MTXの普及やバイオとJAK阻害剤の登場によって、30年前に比べれば、格段にRAが改善する時代になりました。治療手段が増えたことで、より一層、木目細かいRA診療が大切となりました。

かとう・たかし　1967年生まれ。金沢大学医学部医学科卒。医学博士。日本リウマチ学会専門医・指導医・評議員。かとうリウマチ内科クリニック院長。

……次回は6月中旬「歯と口のヘルスケア」を掲載する予定です。

（図）関節リウマチの手指X線写真

## 小田原医師会より住民の方々へ

### 在宅医療をご存知ですか ～いつまでも住み慣れた地域で暮らすために～

小田原医師会地域医療連携室では、住民のみなさまに在宅医療について分かりやすく説明することを目的としたリーフレットを作成しました。ＨＰよりダウンロードできます。（画像は在宅医療リーフレットの中面）

### 地域医療連携室の活動

小田原市・箱根町・真鶴町・湯河原町の病院・診療所について、つぎのようなお問い合わせにお答えしています。このような時には小田原医師会地域医療連携室までお電話ください。

### 医療・介護・福祉関係で働く皆様へ

小田原医師会地域医療連携室では、医療・介護・福祉関係で働く皆様からの医療についてのお困りごと、お悩みなどのご相談を受け付けております。

**小田原市・箱根町・真鶴町・湯河原町の方対象**

**小田原医師会地域医療連携室では医師による電話相談を行っています。無料です。**
**☎0465-47-0833**

5月

| 日 | 月 | 火 | 水 | 木 | 金 | 土 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 13:00～14:00 小児科 | 7 |
| 8 | 9 13:30～14:30 内科 | 10 13:00～14:00 内科 | 11 | 12 | 13 | 14 13:30～14:30 内科 神経内科 |
| 15 | 16 | 17 13:30～14:30 内科 | 18 13:30～14:30 内科 神経内科 | 19 | 20 13:15～14:15 皮膚科 | 21 13:30～14:30 産婦人科 |
| 22 | 23 13:30～14:30 腎不全 循環器科 | 24 13:30～14:30 内科 | 25 | 26 | 27 | 28 |
| 29 | 30 13:30～14:30 耳鼻科 | 31 | | | | |

〈上記の問合せ先〉
**小田原医師会地域医療連携室　☎0465-47-0833**
月曜～土曜（日曜、祝・休日、12/29～1/3休み）
午前９時～正午／午後１時～午後５時

**医療機関検索は小田原医師会のサイトから利用できます**
https://www.odawara.kanagawa.med.or.jp/

新型コロナウイルス感染症問い合わせ先専用ダイヤル

新型コロナウイルス感染症専用ダイヤル
ゼロコロナなし
0570-056774
一部のIP電話など上記番号につながらない場合
045-285-0536
1 無休（24時間）
9 8 7 2 3 4
平日（9:00～17:00）

音声案内
1 発熱や咳などの症状のある方、感染の不安のある方、健康・医療に関すること、診療可能な医療機関のご案内、COCOA・濃厚接触者に関すること　など
9 協力金（第3弾・第6弾・第7弾）に関すること
8 協力金（第4弾）に関すること
7 協力金（第5弾）に関すること
2 ■営業時間短縮要請に関すること ■大規模イベント開催の事前相談に関すること
3 経営相談に関すること
4 ■LINEコロナお知らせシステム ■その他