

医療講演

医療講演「リウマチ治療 現在 未来」
薬物療法



産業医科大学病院 内科
田中 良哉

ただいまご紹介いただきました田中良哉です。

リウマチ友の会全国大会、まことにおめでとうございます。

きょうのタイトルは、「リウマチ治療の現在 未来」なのですが、何事もそうではありませんが、現在のことを話す前に、少し過去を振り返って、どのようにこれまで進歩してきたかという話から始めたいと思います。

リウマチは、随分昔からあります。紀元前380年のギリシャの医学の祖ヒポクラテスの書物にも書いてあるそうです。さらに、紀元前500年、エジプトの書物にリウマチの方の痛みを抑えるためにヤナギの樹皮を煎じて飲むという方法が書かれているそうです。実は日本でも、中国でも同じようなことをやっていたそうです。

なぜヤナギの樹皮なのかということは長い間わかりませんでした。それが、19世紀の終わりに、ヤナギの樹皮の中にサリチンという物質が入っていることがわかりました。サリチンは安定性が悪いので、サリチル化した薬

剤、アセチルサリチル酸、略してアスピリンが1897年、ドイツで発売されました。これが現在の新しい医療の始まりです。

さらに、1949年に、アメリカのフィリップ・ヘンチさんらがステロイドホルモンを開発しました。当時27歳のリウマチの寝たきりの女性に、ステロイドホルモンを注射しました。そうすると、4日後ぐらいから動けるようになったそうです。彼はそれをまとめて報告して、1950年の秋にはノーベル医学・生理学賞をもらいました。これでリウマチは治ったと当時言われたそうです。それから5年後に、ブレドニンが発売されました。ただ、ヘンチ先生のいたメイヨークリニックでは、ステロイドホルモンやアスピリンを飲んだりして、消化性潰瘍などによる出血などで亡くなる方が後を絶たなくなってきたそうです。メイヨークリニックでは、もうステロイドは使ってはならないということになりました。それからというもの、ステロイドホルモンは使わないほうがよいということになっているはずです。(図1)

痛みどめ、ステロイドホルモンでリウマチが治るわけではありません。リウマチの原因はよくわかっていません。しかし、その後、リウマチはただの関節の病気ではなくて、免疫の異常があるということがわかってきました。そこで、免疫の異常を制御して、病気を治す方向に持っていかうということで免疫抑制薬が使われるようになりました。免疫抑制薬の中で最も効果が高いと言われるのはメトトレキサートです。メトトレキサートはアメリカでは1988年、日本では1999年に関節リウマチの方にも承認されました。さらに、日本でも、21世紀になって生物学的製剤が発売されました。今は6種類もの薬が発売されています。

関節リウマチでは、朝のこわばり、左右対称性に起こってくる関節の痛み、腫れなどの症状で発症します。リウマチでは、痛みをいかにしてとるかというのが古代からの目標でした。しかし、抗リウマチ薬ができて、病態を改善して痛みを取ろうということが目標になりました。さらに、生物学的製剤が世の中にあられて、寛解を目指そう、寛解を維持しよう、そうすれば関節が壊れなくなる、機能障害が起こらなくなるという目標が変わっ

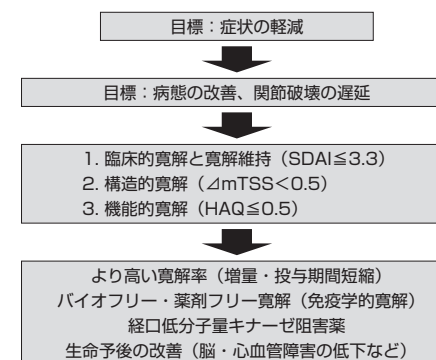
てきました。きょうは主にこの話をしたいと思います。さらに、後半部分では、いかにして次の時代を目指していくかということもお話をしていきたいと思っています。

関節リウマチの患者数は70から100万人いますが、30代から40歳代、働き盛りの、特に女性に発症することが多い病気です。朝起きて、家族の食事の準備やお肌の手入れもしなくてははいけません。関節が痛いとお普通的生活や仕事もできない。もっと重要なことは、関節は長い間、患っていたら壊れるのではなく、関節破壊は最初から始まるのです。だから最初が重要なのです。きょうは各地の支部の方々が来られていますので、新しい患者さんから問い合わせがあったときに、最初こそ大切です、でも壊れると、変形すると、日常生活がもとへ戻らないのですよ、教えてほしいと思うのです。(図2)

また、関節リウマチという名前がついていますが、関節以外の臓器障害があります。また、ステロイドホルモン等の薬剤を使っても、いろいろな臓器副作用が出てきてしまいます。それらの結果、寿命が短くなってしまいます。だからこそ適切な治療が必要なのです。

図1 関節リウマチの治療目標の進化

抗炎症薬 (1899年～) と
ステロイド薬 (1955年～) の時代
ステロイド薬 (1955年～) の時代
生物学的製剤 (2003年～) の時代
さらなる新時代 (2010年～) の時代



さて、日本リウマチ友の会では、5年ごとあるいは10年ごとに白書を出しています。この白書は、最も重要な医療統計の一つです。その中で、リウマチ患者がもっとも不安に思うことは、関節が壊れて悪化して普通の生活ができなくなるのではないかと。私たちはそれに何とかして対応しなくてはいけないと思います。(図3)

さて、手首をレントゲンで見ますと、発症して3年の方は、関節と関節の間が少し狭くなって、骨が溶け始めています。しかし、発症して11年もたちますと、骨と骨がくっついていきます。こうするともう曲がらなくなります。手首だけではなくて、手の指の付け根

もそうなのです。またこの手を関節エコーで見ると、滑膜が腫れていて、そしてドップラーエコーで見ると、燃えています。血流が流れていて、炎症が起こっているのです。リウマチは、このように炎症が起こって、その結果、壊れるということが明らかになってきました。

リウマチの炎症は、すべての関節で起こります。関節というのは骨と骨がすれ合うところですが、骨と骨がすれ合うと摩擦しますから、そこに摩擦しないように潤滑油があります。潤滑油のことを滑液といいます。でも、滑液は液体ですから、覆っておかないとこぼれます。滑液を覆っている膜のことを滑

膜といいます。この滑膜で炎症が起こります。実際、組織を見ると、リンパ球が詰まっています。関節はきれいなところですから、多くのリンパ球が来なくてもいいのですが、たくさんリンパ球が詰まっています。しかも、このリンパ球は、自分をやっつけるリンパ球なのです。リンパ球というのは普通外から外来抗原、異物が入ってきたらそれに対して抗体を作り、あるいはリンパ球みずからがやっつけてくれます。例えば風邪を引きますと、のどにウイルスが付きまします。リンパ球が集まってきてウイルスをやっつけてくれます。

しかし、このリンパ球は時々間違っ自分自身を標的としてやっつけます。そして、自分に対して抗体をつくりまします。自分の体に対してミサイルをぶち込むようなものです。ミサイルをぶち込むと、そこで戦争が起こります。戦争のことを炎症と言います。だから、腫れている関節を触ってみたら熱いでしょう。腫れているでしょう。燃えているのです。でも、戦争が続いたら町が壊れます。同じことが関節でも起きるわけで、炎症がずっと続くと、関節が壊れるのです。ですから、炎症を何とか制御しなくてはならないのです。(図4)

もともとリウマチのリウマチというのは流れ

るという意味でした。これも古代ラテン語で、今から2500年前につけられた名前です。痛いところは、首や手や足やひざや全身に流れる。だからリウマチという名前がつけました。でも、どうして流れるかというのがわからなかった。それが今わかってきたわけですが、自分をやっつけるリンパ球が全身の関節に流れていきます。そして、全身の関節で炎症を起こす。だから痛いところが流れるのです。2500年前につけられた名前はすごい名前でした。リンパ球のリンの字もわかっていない時代にこういう名前がつけられました。リウマチは、リンパ球の病気なのです。全身の関節にリンパ球は流れていきます。リンパ球はさらに、関節にだけ行く必要はありません。ほかの臓器にも行きます。

例えば、日本リウマチ友の会のアンケートの結果を見ていただきますと、乾燥性角結膜炎、ドライアイの方が4割います。目が乾く人。目がごろごろする人。それリウマチの症状なのです。口が渇く人いませんか。3人に1人は口が渇く。これ、皆さんのアンケートの結果ですからね。それから、日本人ではCTを撮れば半分以上の方が何らかの肺障害、間質性肺炎、肺線維症、胸膜炎を患っている

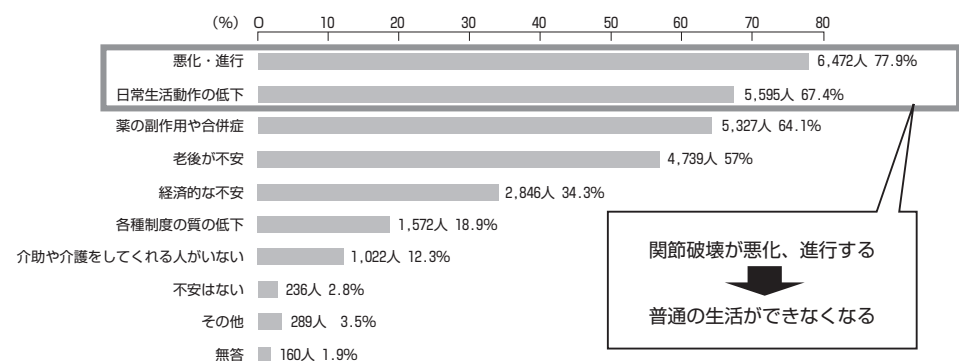
図2 関節リウマチはこわい!?

患者数は70-100万人、30~40歳代に好発、男女比は1:4.5

- ・関節炎がひどいとふつうの生活や仕事ができません
- ・関節の破壊は発症の早期に進行し、元に戻りません
- ・破壊・変形が進行すると日常生活が不便です
- ・関節外の全身の症状を伴います
- ・寿命にも直結しかねません

だからこそ、適正な治療が必要なのです

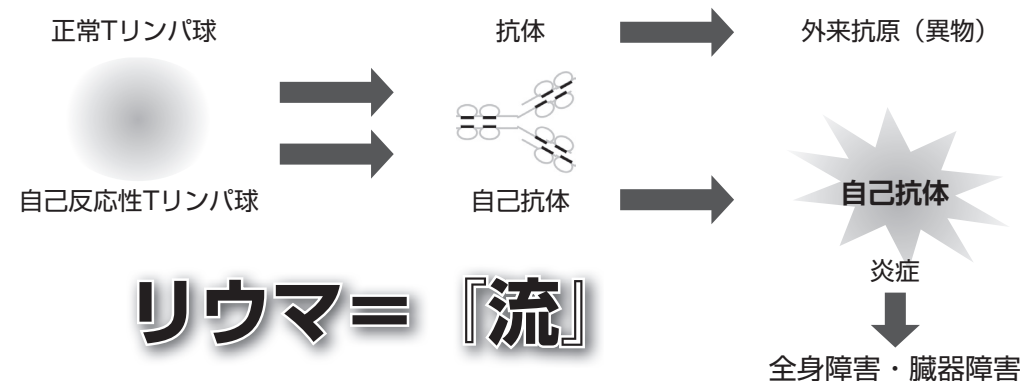
図3 リウマチ患者が「不安に思うこと」



関節破壊が悪化、進行する
↓
普通の生活ができなくなる

日本リウマチ友の会、2010年リウマチ白書より

図4 免疫と自己免疫



そうです。それから、心臓、消化管、神経、手がしびれる人いませんか。足がしびれる人いませんか。また、貧血、血管やリンパ節が腫れる、骨粗鬆症、さまざまな臓器障害が起こってきます。リウマチはよく関節の病気と言われますけれども、関節だけの病気ですか。違いますよね。全身の病気です。ということは、治すときには全部一緒にまとめて治せばいいわけです。(図5)

とはいうものの、壊れる前に治さなくてはいけないと言いました。2010年にアメリカリウマチ学会と欧州リウマチ学会が新しい診断基準をつくりました。彼らは、将来破壊性となる、または慢性化する関節炎を関節リウ

マチと定義をし直しました。関節リウマチをそうではない関節炎から分類するという目的で、この分類基準がつけられました。(図6)

この分類基準では、まず他の病気でないことを鑑別して、次に点数化します。関節で炎症があるが、CCP抗体が陽性かどうか。罹病期間が6週間を超えているか。赤沈やCRPが陽性で、10点満点で6点以上であればリウマチと分類します。その上で、医者が診て診断して、関節が壊れる前にメトトレキサートで治療を始めましょうという基準です。

この分類基準では、医者が関節を触らないと分類できません。リウマチ反応が陽性だからリウマチと言われましたが、関節は触って

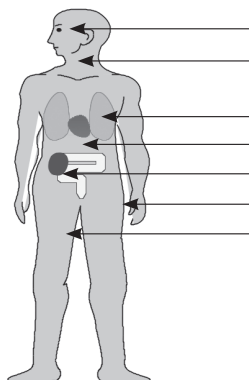
もらっていませんと、よく患者さんが言います。触らずにリウマチと言われた患者さんがいたら、それはおかしいのじゃないですかと言ってあげてください。触らないと診断できないのです。

もし診断して治療を始めたら、何を指して治療するか、新しい治療のゴールが決まりました。ゴールは寛解です。寛解とは、痛みもない、腫れもない、検査値異常もない状態と言われてきました。でも、今回、将来関節が壊れないし、機能障害が起こらないような臨床的な状態を寛解と呼ぼうというふうに定義されました。28関節のうちで、押さえて痛い圧痛関節が1以下、腫れている腫脹関節が

1以下、CRPが1以下、そして患者の全般健康度評価、ここにありますように、「全くぐあいの悪いところがない」を0として、「ここまでで最もぐあいが悪い」を10とした際に、1以下である、医師が判断した全般健康で評価が1以下である、これらを全て満たせば、寛解と言います。また、SDAIとかDAS28など計算式を使って計算するようになりました。(図7)

このようにして、リウマチの診断基準、寛解基準が定まりました。すなわち、リウマチの診療の入り口からゴールが決まったわけです。次はゴールまでどの道を行っていくかを考える必要があります。そこで、世界じゅう

図5 関節リウマチは全身の疾患です



- 眼：上強膜炎、強膜炎 (26.1%)、乾燥性角結膜炎 (39.8%)
- 頸部：輪状披裂関節炎、慢性甲状腺炎
唾液腺炎に伴う口腔乾燥症 (27.3%)
- 肺：間質性肺炎、肺線維症、胸膜炎
- 心臓：心膜炎、心筋炎
- 腸、腎：アミロイドーシス
- 末梢神経：手根管症候群、手垂手(足)、多発性神経炎 (25.9)
- 皮膚：潰瘍、リウマチ結節 (34.5%)、皮下出血 (32.8%)
- その他：
 - ・浮腫 (39.1%)
 - ・貧血 ・リンパ節腫脹
 - ・血管炎 ・骨粗鬆症

日本リウマチ友の会、2010年リウマチ白書より

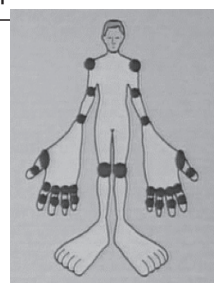
図7 2010 ACR/EULAR RA寛解基準

Boolean (真偽値) を基準とした定義
下記の4項目すべてを常時満たす

- ・圧痛関節数 1
- ・腫脹関節数 1
- ・CRP 1 mg/dL
- ・患者の全般健康度評価 1 (0-10 cm VAS)

総合的疾患活動性指標を基準とした定義
常時下記を示す

- ・SDAI 3.3
- ・SJC28+TJC28+PGA+EGA+CRPmg/dl 3.3/11/26



患者の全般健康度評価

0 全く具合の悪いところがない | 10.0cm これまでで最も具合が悪い

図6 2010年リウマチ分類基準(ACR/EULAR)

1つ以上の関節腫脹を認める
他の関節腫脹を来たす疾患を鑑別

スコアリングによる新分類基準

Yes → definite RA と分類 → MTXで治療開始

No → definite RA と分類できない

関節病変	スコア
= 1 大関節	0
> 1 大関節	1
1-3 小関節	2
4-10 小関節	3
> 10 関節 (小関節 ≥ 1 を含む)	5
血清学的検査	
陰性	0
低値 (基準値の3倍以下上昇)	2
高値 (基準値の3倍超の上昇)	3
罹病期間	
< 6週	0
≥ 6週	1
急性期反応	
正常	0
異常	1

≥6/10でRAと分類

図8 関節リウマチ治療の入口とゴール

EULAR/ACR 分類基準 入り口

EULAR/ACR 寛解定義 ゴール

将来の関節破壊を起さなことを目標とする

TREAT TO TARGET

Setting targets, Reaching goals, Improving outcomes

過程

目標 (将来の関節破壊防止) に向かって治療

監修：田中良雄氏(産業医科大学第1内科学教授)

で同じような治療をしましょうということ
で、treat to target、即ち、目標に向かった
治療が定められました。昨年、患者版も発表
されました。全部で10項目ありますが、その
第1番はリウマチの治療の目標はまず臨床的
寛解を達成することですとあります。(図8、
図9)

それから、第4番は、治療目標が達成され
るまで3カ月ごとに治療は見直されるべきで
す。つまり、5年も10年も同じ治療をずっと
しているということはありません。第
6番では、総合的な疾患活動性のチェックを
することが必要ですとなっています。糖尿病
の患者さんですと、外来へ来たら必ず、「先生、
きょう、私のヘモグロビンA1c幾らでし
た?」と聞きます。一定の数値を目指して治
療をしていきます。リウマチも同じであり、
先ほど言った寛解基準、あるいはSDAIと
かDAS28といった世界標準の物差しで
ちゃんと評価しようということです。つまり、
ちゃんと数値であらわし、よくなったね、悪
くなったねとか、ひどいねでは、だめだとい
うことです。

次に、現在の治療の話をしていきます。痛みどめ、

少量のステロイド薬を一時的に使うと痛みは
とれます。水をぶっかければ火は消えますが、
油を注いでいるところに水をぶかけると、
火はもっと燃えるのです。油を注いでいる人
をちゃんと制御する、それが根本療法です。
根本療法は、先ほどいったように抗リウマチ
薬で行い、その中で最も重要なのがメトトレ
キサートです。それから、生物学的製剤もそ
うです、これらを用いて免疫の異常を改善し、
できれば治していこうというのが今の治療の
考え方です。痛みどめやステロイドはあくま
でも補助療法であり、痛いときに使えばよい
のですが、メトトレキサートや生物学的製剤
などはきちんと使う必要があります。(図10)

メトトレキサートは、今、世界で最も標準
的に使われている抗リウマチ薬です。リウマ
チ医が使う最低限の薬剤です。メトトレキ
サートが一般名で、世界じゅうどこでもメ
トトレキサートといいます。一方、商品名は、
各メーカーがつけた名前です。例えば、ファ
イザーはリウマトレックス、参天製薬はメ
トレート、田辺三菱製薬はメトトレキサート「タ
ナベ」(後ろ2つはジェネリック)があります。
日本では16ミリ、8錠まで使うことができ
ます。もともとは抗がん剤でした。抗がん剤の

場合には1日に5グラムとか10グラムとか
使います。リウマチの方に使う量では抗がん
作用は全くなく、抗がん剤とはいえません。

この薬剤も副作用が出ることがあります。
1日あけて副作用止めのフォリアミン、葉酸
を必ず皆さん飲んでいただきます。そうすれ
ば大部分の副作用は抑えられるはずですが。
ただ、高齢者や骨髄抑制がある方、肝障害があ
る方、腎障害がある方、授乳婦、妊婦に使う
わけにはいきません。そこで、例えばアザルフィ
ジン、アラバ、プログラフなどの薬剤が使わ
れることとなります。

また、メトトレキサートだけでは十分では
なく、関節が壊れるのを抑えきれないときに

あります。そこで、生物学的製剤が登場しま
した。日本で最初にできたのがレミケードで
すが、間もなく10年になります。生物学的製
剤は、英語ではBiologicsといいます。体
の中にある抗体等のたんぱくでつくっている
薬剤をバイオ医薬といいます。だから比較的
安全です。そして、重要な分子だけを標的と
してピンポイントで制御します。いわゆる主
犯だけをやっつける。だから比較的効果的で
す。その主犯がTNF、IL-6、Tリンパ
球であり、これらを標的とした治療が行われ
るようになりました。(図11)

日本では今、6剤のバイオ医薬が使われま
す。4剤がTNFを標的とします。1剤が日本

**図9 「目標達成に向けた治療 (Treat to Target, T2T)」
リコメンデーション** **患者版**

1. 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することです
2. 臨床的寛解とは、炎症によって引き起こされる疾患の症状・徴候が全くないことです
3. 治療目標は寛解とすべきです。しかし、特に病歴の長い患者では困難な場合もあり、低疾患活動性が当面の目標となります
4. 薬物治療の内容は、治療目標が達成されるまで少なくとも3カ月ごとに見直されます
5. 疾患活動性は定期的にチェックし、記録することが大切です。中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では3～6カ月ごとに行うことが必要です
6. 日常診療における治療方針の決定には、関節の診察を含む総合的な疾患活動性のチェック法を用いることが必要です

TREAT TO TARGET
2011年9月作成

図10 抗リウマチ薬 (DMARD) の使い方

<p>メトトレキサート (リウマトレックス[®]、メトレート[®]、メトトレキサート田辺[®]) 2mg 1週間単位の投与量：6mg～16mg 1回又は2～3回に分割して経口投与 (分割の場合は12時間間隔) 残りの5・6日は休業 患者の年齢、症状、忍容性及び本剤に対する反応等に応じて適宜増減 3日目適宜 フォリアミン[®] 5mg 1日1回 朝食後 (週1回) 禁忌 妊婦、本剤過敏症、骨髄抑制、慢性肝疾患、腎障害、授乳婦など</p>	<p>または</p> <p>サラゾスルファピリジン (アザルフィジンENR) 500mg 1回2錠 1日2回 朝夕食後 禁忌 サルファ剤過敏症、新生児、未熟児 タクロリムス (プログラフ[®]) 0.5mg, 1mg 1回3mg 1日1回 夕食後 (高齢者は1.5mgから) 禁忌 過敏症、シクロスポリン、ボセンタン、カリウム保持性利尿剤投与中、妊婦 レフルノミド (アラバ[®]) 10mg, 20mg 1回20mg 1日1回 食後 (100mgを3日間で開始) 禁忌 過敏症、慢性肝疾患、間質性肺炎・肺線維症、骨髄抑制など</p>
---	---

図11 バイオ医薬 (生物学的製剤) の比較

	標的は?	投与方法は?	使用量	1年目の年間薬剤費は? (52週、50kg、3割負担)
インフリキシマブ (レミケード [®])	TNF	2時間 0, 2, 6, 8週 → 8週に1回	3mg/kg (～10mg/kg)	約48万円 (3mg/kgで使用)
トシリズマブ (アクテムラ [®])	IL-6R	1時間 4週に1回	8mg/kg	約49～37万円
アバセプト (オレンシア [®])	T細胞	30分 0, 2, 4週 → 4週に1回	500, 750mg, 1g	約45万円
エタネルセプト (エンブレル [®])	TNF	皮下注射 週に1回	25, 50mg	約48万円
アダリムマブ (ヒュミラ [®])	TNF	皮下注射 2週に1回	40mg (～80mg)	約55万円
ゴリムマブ (シンボニー [®])	TNF	皮下注射 4週に1回	50, 100mg	約55万円

で開発されたIL-6受容体を標的としたトシリズマブ、そして、Tリンパ球に対するアバタセプトの6剤です。3剤は注射、3剤は点滴です。8週間に1度のものから週に1回のものまであります。ただ、決して値段が安くない。一般の方で年間50万近くかかります。

最近に発売されたゴリムバブ(シンポニー)を使った58歳女性で、発症してたった10カ月の方の言ったことは胸を打ちました。「私ね、1年前まで普通に暮らしていたのよ」。メトトレキサートを飲んでいましたが、疾患活動性をあらわすDAS28は6.8、とても高いのです。そこで、ゴリムバブを注射してもらいました。翌日には少し歩けるようになり、1週間後には、ほとんど普通のように歩けるようになり、「これでまた人生が変わった」と言ってくれました。

でも、これは一人だけのことから、世界標準の客観的な物差しで評価する必要があります。その一つがこのDAS28で、国内の3施設の患者さんにレミケードで治療し、DAS28で評価した結果があります。メトトレキサートを使っていましたが、9割の方が疾患活動性が高かったのです。しかし、レミケードを使って半年後には1割、1年後には(0.5割)になりました。一方で、寛解に3割が、低疾患活動性に4割が入りました。DAS28という世界標準の物差しで測った結果ですから、世界じゅうできちんと評価されるわけです。メトトレキサートでは治療が十分にできなかった方の3割が、レミケードで寛解に入ることが明らかになりました。

同じくTNF阻害薬アダリムマブ(ヒュミラ)は、2週間に一度注射します。自分で注射してもいいし、先生のところで注射してい

ただいてもいいです。この3施設の結果では、1年間に13カ所の関節破壊の進行がありましたが、ヒュミラを使って1年後には1カ所に、2年後には0カ所、全然関節破壊が進行しなくなりました。これはヒュミラだけではなくて、ほかのバイオでも同様です。このように、関節が壊れるのを完全に抑え込むのがバイオの重要なところですが、関節を壊れなくするにはこれほどいい薬はないのかもしれない。

アメリカでは1998年に最初のバイオ、エタネルセプト(エンブレル)が発売されました。今では、日本では1週間に一度、皮下注射します。この10年間のデータがまとまりました。日常生活がどれくらいできるかをHAQ(ハック)で示しています。3.0点満点をつけて、1を超えとかなり障害されますが、最初平均が1.5でした。それがエンブレルで治療を開始して、1年後に0.45になって、11年間ずっと0.45のままだったのです。11年間関節が壊れず、機能障害が進行しなかったということです。これは一番すばらしいですよ。私が医者になったときには、リウマチの方は、10年後に半分は寝たきりになるかもしれないと言われていました。しかし、10年間全く機能障害が進行していません。これが、私たちが目指す最も重要な医療であると思います。もちろんその先には治していくとか薬が要らなくなる状態というのは必要ですが、今、私たちが目の前でできる最も重要なのは、10年間普通に暮らせる状態をつくるということだと思います。

平均罹病期間が約12年の長期罹患患者でも、エンブレルで1.6ポイントから1年後に0.9ポイントまでなり、それが10年間ずっと

維持されました。だから、長いこと思っていて、あきらめてはいけません。長いこと思っているけど、かなりよくなって、それ以上は進行しないのです。長いこと思っているからこそ、きっちりと治療してほしいなと思います。

ただ、ここでもう一個気がつかなくてはいけないことがあります。それは、変形すると、機能障害はもとに戻らないのです。だから、変形する前に早く治療する必要があります。

きょうのタイトルであります現在の目標は、痛みも腫れもない臨床的な寛解を目指すことです。次に、寛解に入れば、寛解を維持しなくてはけません。10年間、寛解を維持すれば、10年間にわたっても関節が壊れない、普通の生活ができる、いわゆる構造的な寛解、機能的な寛解を維持することが可能になりました。新しい治療目標です。(図12)

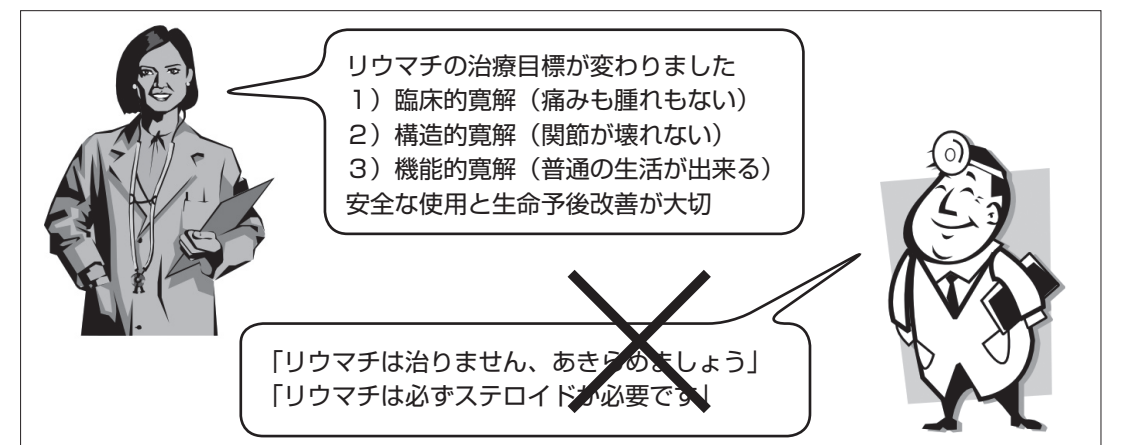
では、次に何を目指さなくてはいけないかの話します。メトトレキサートが使用できない方にはどうしたらいいか。TNF阻害薬が効かないときはどうしたらいいか。バイオを安全に使用するにはどうしたらいいか。バイオ製剤をいつまで続けるのか。バイオ製剤

と同等の安い内服薬は可能性があるか。壊れた関節は再生できるか等の疑問があります。きょうは4番めまでの話をします。

まず、TNF阻害薬が効かない場合、メトトレキサートが使えないときにはどうするか。そのとき使用するのが、抗IL-6受容体ヒト化抗体、トシリズマブ(アクテムラ)です。これは大阪大学を中心に日本で開発された薬です。4週間に一度点滴します。

私たちの教室のデータでは、TNF阻害薬が全然効かなかった方に、アクテムラに変えて疾患活動性をDAS28あるいはCDAIを用いて評価しました。TNF阻害薬を使った1年間では全然よくならなかったにもかかわらず、アクテムラに変えてすばっとよくなった方が多く居ました。だから、TNF阻害薬が効かなくてもあきらめる必要はありません。次があります。それから、アクテムラのもう一ついいところがあります。単独で使ってもメトトレキサートよりもよく効く唯一の薬であることがわかってきました。ですから、メトトレキサートがどうしても使えない方には、私はアクテムラを使います。

それから、この薬剤はお子さんのリウマチ、小児の若年性特発性関節炎の特効薬です。お



子さんの場合は医療費が免除される場合がありますので、ぜひともこれをお勧めしていただきたいと思います。

また、リウマチはリンパ球の病気だと言いました。TNFとかIL-6というのはサイトカインです。サイトカインをつくっているのはリンパ球です。異常なTリンパ球を選択的にやっつけようというのがアバタセプト（オレンシア）です。これはCTLA4融合蛋白といって、リンパ球の活性化を抑えようというものです。体重に応じた量の点滴を4週間に一遍します。オレンシアも、TNF阻害薬が効かない方によく効くことがわかってきました。この薬剤も長期間、5年、8年にわたって使用でき、比較的副作用が少ないこともわかってきました。いろいろな病気で合併症のある方に、こういう薬剤が勧められるのかもしれない。

実は、関節リウマチでうまくいった治療というのは、クローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、乾癬、その他さまざまな病気に応用されています。

また、今後も新しい治療がどんどんできています。今、10以上の治験が行われています。この10年以内に、新しいバイオが10個以上誕生するはずですよ。すごいですよ。ですから、決してあきらめなくたっていいのです。今のが効かなくても、まだ次があります。

次が最も重要なのですが、バイオを安全に使用するにはどうしたらいいかということです。日本では多くの先生、患者さん、製薬会社、日本リウマチ学会の協力で市販後全例調査というが行われています。例えば、レミケードは、1番目の人から5,000番目の人まで全員24週間にわたって調査がされました。それ

を厚生労働省に報告して初めて正式認可ということになりました。エンブレルは何と1万4,000人です。これだけたくさんの方のデータが集まると、日本人の安全性の傾向がはっきりしてきます。肺炎や結核がどれぐらいの人に生ずるか、きっちりと数字が出てきます。そうすると、私たちは対策ができます。

例えば、レミケードに関しましては、1番から5,000番の間で14人結核が出ました。実は1番から2,000番の間で11人出ました。そこで、日本リウマチ学会と製薬会社では、病歴、ツベルクリン反応、レントゲンやCT所見等から、結核の可能性があればイソニアチドを予防投与しようということをお勧めしました。その結果、2,001番目から5,000番までの3,000人からは3人（0.1%）しか出ませんでした。同じことは、その後発売されたバイオ製剤でも維持され、0.1%の発症になりました。つまり、会社と私たちが一生懸命予防することによって、結核でもかなり発症を制御できる、予防できるということがわかってきました。

一番多い重篤な副作用の一つが細菌性肺炎です。細菌性肺炎に関しましては、例えばエンブレルは、使用された1万4,000人の中から180人発症しました。これは決して多い量ではないのですけれども、1.3%です。これだけの数値がありますと、どんな方に肺炎が起りやすいのか、きっちりとした計算ができます。ステロイドホルモンを使っている人、肺疾患の既往のある人、年齢の高い人、この3つの方々には肺炎が起りやすいことがわかりました。ですから、バイオを使ってよくなればステロイドをやめようということになります。

それから、年齢が高い人あるいは肺の病気のある人に関しましては予防しようということになります。私たちのところでは、このような方に肺炎球菌ワクチンをうっていただいています。ただしこれは自費診療になりますから、ご本人が納得した場合だけ使用します。その結果、うった方では、肺炎の発症率が半分になりました。肺炎になってこれで亡くなる人がいるわけですから、これはとても重要なことなのです。

このようにして、バイオは比較的安全とは言われていますが、決して全員に安全なわけではない。しかし、予防とか管理ができるようになりました。今後バイオを使うという方は、安全に管理できる先生、ちゃんと予防してくれる先生に診てもらってください。

ただ、バイオが本当に体にとってよくないのか悪いのかについては、もう少し調べる必要があります。アメリカの8万5,691患者・年という膨大なデータから、実はバイオを使うと生存率が上がるということがわかりました。ただ、リウマチがよくなるから上がったわけだけではなくて、心筋梗塞とか脳血管障害がTNF阻害薬を使うことによって減ったそうです。心筋梗塞は5分の1になったそうです。それで寿命が延びたそうです。つまりこういう新しい別の作用もあるかもしれない。バイオも上手に使えば、このように寿命が延びるのだと8万人のデータでもってそれが証明されたわけです。

では、いつまでバイオ製剤を使用するのか。高い薬ですから、ずっと使わなくてはいけないのかと思いますよね。実際、私自身の患者さん、全員同じ質問をします。「この点滴、この注射、一体いつまでするのですか」と。

でも私たちはそれに対する答えを持っていませんでした。

例えば32歳の女性が、メトトレキサートとレミケードを使って治療しました。その結果、痛みも腫れもなくなりました。DAS28が2.6未満となって、寛解が半年以上続きました。そこで、レミケードをやめました。レミケードをやめても、ずっと寛解だったので、メトトレキサートもやめて、薬全部なしになりました。それが2008年7月、4年前です。彼女はその後、2人目のお子さんを妊娠されて分産されました。ひどかったのですが、レミケードとメトトレキサートでほとんど治ったような状態になっています。

このように、私たちのところでは、半年以上寛解が続けば休薬することになっています。それはただし、私たちだけのデータでしたので、日本中でその証拠をつかむために、RRR（トリプルR）研究を行いました。レミケードを使って半年以上低疾患活動性が維持された方で、患者さん方の同意が得られたら、レミケードを休薬します。メトトレキサートだけで治療します。そして、1年後に55%、半分以上の方がレミケードを休薬しても疾患活動性が抑えられていました。45%の方は途中で再燃しました。再燃したけれども、レミケードを再投与してよくなりました。

ということで、レミケードだったら、実は他の生物学的製剤もそうなのですから、しっかりと病気を抑え込めば、半分の方で休薬できますよとは言えるようになってきました。でも、それはまだもう少し証拠が必要ですよ。もっと多くの方を休薬してさしあげたい。ということで、現在RRR（トリプルR）にもう一個Rを加えたRRRR研究（クアッド

R研究)をやっています。レミケードの量をふやして、より多くの方で寛解に導入し、そしてより多くの方で休薬できないかを調べたいと思っています。

次に、バイオ製剤と同じぐらい効果のある内服薬はありますかという疑問です。できそうです。一つは、ジェネリックです。ジェネリックというのは、後発薬で少し安いのです。レミケードのジェネリックは、治験中です。バイオのジェネリックは、バイオシミラー(もちろん点滴や注射です)と言います。来年ぐらいに出てくるかもしれません。そうすると安くなります。

本題の内服薬でも何とかかなりそうです。トファシチニブという抗リウマチ薬の治験が終わりました。昨年の12月1日にアメリカと日本、同時に申請しました。来年に日本で発売されるかもしれません。この薬剤は飲み薬です。1日2回飲むだけで、バイオと同じぐらい効きます。疾患活動性の低い方だと、12週後に8割の方が寛解に入ります。疾患活動性の高い方でも、12週後に4割ぐらい寛解に入ります。

しかし、飲み薬だからといって安全かどうかはクエスチョンです。点滴や注射のほうが

安全かもしれません。今後、安全性の証拠を積み重ねていかねばいけません。

今年、アメリカリウマチ学会では、新しい治療推奨が発表されました。それは、発症して6か月未満のことを早期リウマチと呼ぼう。そして、骨びらんがある、機能障害がある、リウマトイド因子やCCP抗体が陽性である、関節外病変があるのうち1個でもあれば、予後不良因子があるとしています。予後不良因子のある方々には、疾患活動性が低ければ、抗リウマチ薬を単剤で、高ければ、最初からバイオで速やかに治療を開始することが推奨されています。ですから、発症の6か月以内にどうぞ専門の先生に診てもらってください。

さらに、発症して6か月を超えた方は、完成されたりウマチと言われます。たった6か月です。6か月を超えていればまずメトトレキサートで治療し、3か月後に再評価します。再評価して、寛解または低疾患活動性を満たしていなければ、別の抗リウマチ薬を使うか、TNFバイオを使うか、あるいはアバタセプトを使うかとなっています。あるいはリツキシマブを使うかとなっていますが、リツキシマブはまだ日本では使えません。

これらの治療推奨は、なるだけ早いうちに評価して関節破壊を起こさないようにしようとの目的で作成されました。日本でもアメリカでもヨーロッパでも同じような目標となってきました。(図13)

「treat to target」の患者版の第7番では、リウマチの治療は、目標が達成されたら維持をし続ける必要があります。休薬できる場合もあると申し上げましたが、重要なのは5年、10年とちゃんと維持をすることです。もっと重要なことは、第10番のように、リウマチ医の指導のもとに、適切な説明を受けなければならぬということです。適切な説明でなければ、どうぞ皆さん質問してください。

最後に、32歳女性の一言です。「もちろん私もうれしかったんですけども、主人も喜んでくれて、日常の家事やそのほかのちょっとしたお出かけなんかも難なくできるようになって、子どもの世話なんかも特に問題なくやれるようになりました。なので、とても本当にありがたい注射だなと思っています」

この人はエンブレルを使った方なのですが、今の言葉で気になったのが、自分だけではなくて家族が喜んでくれたということなの

です。この病気は、一人一人闘うのも必要ですが、家族と一緒に闘っていかなくてはいけない。しかし、よくなれば、家族も喜んでくれる。これは本当にとても心に残る一言ですよ。

リウマチは新しい時代に入ったと申し上げました。普通に楽しく暮らすためにはどうしたらいいか。その答えが少しずつ出てきました。一つは寛解という目標を目指す。目標に向けた治療をする。それは基本的にはメトトレキサートとバイオ製剤ですが、これで皆さんが使えるとは限りません。使えない方にはほかの薬があります。どのような薬を安全に使えばよいか。それは患者さんと医者がちゃんと相談して治療を決めてください。それで、できることを探して、決してあきらめないでやってください。(図12)

最後になりましたが、私の本心は、リウマチ友の会という患者の会がなくなるぐらいリウマチがよくなればいいなと思います。それがいつのことかわかりません。しかしながら、患者、そして医者、行政、企業の皆さんの努力によって、その目標にちょっとずつでも近づいていけばいいなと思っています。

図13 「目標達成に向けた治療 (Treat to Target,T2T)」
リコメンデーション

患者版

7. 通常の診察で治療方針を決定する時には、疾患活動性に加えて、関節の損傷や日常生活動作がどの程度制限を受けているかも考慮します
8. 設定した治療目標に到達した後は、関節リウマチの全経過を通じてその状態を維持し続ける必要があります
9. 疾患活動性のチェック法や治療目標の選択には、個々の患者の状況：すなわち他の疾患があるか、患者に特有の事情があるか、薬の副作用に関する事情があるかなどを考慮する必要があります
10. 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療 (T2T)」について適切に説明を受けなければなりません



図14 関節リウマチ治療は新しい時代へ
普通に楽しくくらすために

1. 『寛解』という目標を目指し、寛解を維持する
2. 目標達成に向けた治療 (T2T) を行う
3. MTXとバイオ製剤で関節炎症・破壊を完全に抑える
4. 医師と患者が相談して治療を決める
5. できることを探して、決してあきらめない