

# 抗リウマチ薬の上手な飲み方

産業医科大学医学部第1内科学講座教授 **たなか よしや**  
**田中 良哉**

## 1. 関節リウマチとは？

関節リウマチとは、全身の関節に炎症が起こり、関節が痛む病気です。患者数は70から100万人いますが、30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。発症すると、左右対称で関節がこわばる、痛む、腫れるといった症状が出て普通の生活や仕事ができなくなります。もっと重要なことは、最初から関節破壊が始まることです。

関節リウマチは単なる関節の病気ではなく、リンパ球の病気です（図1）。リンパ球は本来、体外から入ってきた異物を見つけて攻撃して体を守る細胞です。しかし、自己免疫疾患では、そのリンパ球が



間違っって自分の体の一部を攻撃してしまいます。関節リウマチでは、主に関節を覆っている滑膜が標的となりますが、リンパ球は全身を流れていますから、全身の関節を障害します。さらには唾液腺、涙腺、肺など、さまざまな臓器障害を起こすことがあります。関節リウマチはまさに全身性自己免疫疾患（膠原病）なのです。

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。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作られました。この基準では、医師の所見や検査成績などから総合的に診断します。医者が関節を触らないと分類できないしくみになっています。

## 2. 抗リウマチ薬とは？

関節が壊れたり、変形したりすると日常生活は元へ戻りません。だから最初が肝心なのです。壊れる前に治療を開始しなければいけません。関節リウマチの治療の中心は薬物療法です。長い間、痛みや腫

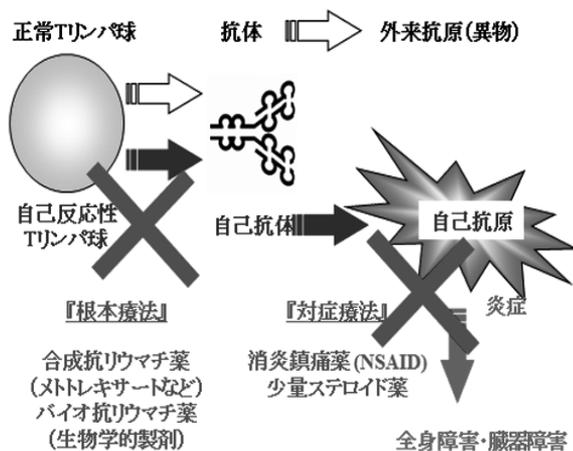


図1 関節リウマチはリンパ球の病気です。治療は抗リウマチ薬による根本療法を中心に行います。

抗炎症薬(痛み止め、1899年～)とステロイド薬(1955年～)の時代

目標:症状の軽減



合成抗リウマチ薬(メトトレキサート:1999年～)の時代

目標:免疫異常の是正、症候・病態の改善、関節破壊の遅延



バイオ抗リウマチ薬(生物学的製剤)(2003年～)の時代

3つの目標

1. 臨床的寛解: 痛みも腫れも、検査値異常もない
2. 構造的寛解: 関節X線像で破壊が進行していない
3. 機能的寛解: 日常生活の身体機能が進行していない



さらなる新時代(2010年～)の時代

より高い寛解導入率  
寛解維持と薬剤の減量・中止の可能性  
生命予後の改善(脳・心血管障害の低下など)

図2 リウマチ治療の目標が変わった!

れなどの症状を軽減するための非ステロイド抗炎症薬(痛みどめ)やステロイドホルモンが使われてきました。しかし、痛みどめやステロイドでリウマチが治るわけではありません。なぜなら、リウマチは単なる炎症疾患ではないからです。

前述のように、リウマチはただの関節の炎症ではなくて、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、免疫の異常を抑制、是正して、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。免疫抑制薬をリウマチの治療に使用する際には、「抗リウマチ薬」と言います。抗リウマチ薬には、内服可能な合成抗リウマチ薬、及び、点滴や注射で用いる生物学的製剤と言われるバイオ抗リウマチ薬に分かれます(図2)。

抗リウマチ薬は、リンパ球や滑膜細胞の活性化を制御する根本治療として、診断され次第、開始することが必要です。その結果、関節の炎症を抑え、関節破壊の進行を阻止するが可能となり、目指すべき治療のゴールが寛解となりました。寛解とは、痛みもない、腫れもない、検査値異常もない状態、関節が壊れないし、機能障害が残らない状態です。痛み

分類	一般名	商品名	剤形・含量
金製剤	金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール®	注射液(10mg, 25mg)
	オーラフィン	リドーラ®	錠(3mg)
SH基剤	D-ペニシラミン	メタルカプターゼ®	カプセル(50mg, 100mg)
	ブシラミン	リマチル®	錠(50mg, 100mg)
代謝拮抗剤	メトトレキサート(MTX)	リウマトレックス®	カプセル(2mg)
	レフルノミド	アラバ®	錠(10mg, 20mg)
	ミゾリピン	ブレディニン®	錠(25mg, 50mg)
	タクロリムス	プログラブ®	錠(1.5mg, 3.0mg)
免疫調節剤	ロベンザリット二ナトリウム	カルフェニール®	錠(40mg, 80mg)
	アクタリット	オークル® モーバー®	錠(100mg)
	その他	サラゾスルファピリジン	アザルフィジン®EN
イグナチモド		ケアラム® コルベット®	錠(25mg, 50mg)
キナーゼ阻害薬	トファシチニブ	ゼルヤンツ®	錠(5mg)

図3 日本で使用可能な経口合成抗リウマチ薬(星印は国際的に有効性や安全性が証明され、推奨される抗リウマチ薬)

関節リウマチと診断されれば、まず最初に服用すべき抗リウマチ薬として推奨

メトトレキサート (リウマトレックス®、メトレート®など) 2 mg	
初日 1回3~8錠(カプセル)	週1日のみ 1日1回 朝食後
(または、初日から2日目にかけて12時間間隔で2~3回に分割して投与)	
3日目適宜 フォリアミン®5 mg	1日1回 朝食後 週1日のみ (副作用の軽減を目的)
禁忌: 妊婦・授乳婦、本剤過敏症、骨髄抑制、慢性肝疾患、腎障害、胸水・腹水、活動性結核	

禁忌やメトトレキサートで効果不十分などのために使用できないとき

サラゾスルファピリジン (アザルフィジンEN®) 500 mg	
1回2錠 1日2回	
禁忌: サルファ剤過敏症、新生児、未熟児	
レフルミド (アラバ®) 10 mg, 20 mg	
1回20mg 1日1回 (100mgを3日間で開始、維持量は適宜1日1回10mgに減量)	
禁忌: 本剤過敏症、妊婦・授乳婦、慢性肝疾患、活動性結核	
トファシチニブ (ゼルヤンツ®) 5mg	
1回1錠 1日2回 (高齢者は1.5mgから)	
禁忌: 本剤過敏症、重篤な感染症、活動性結核、重度の肝障害、好中球数<500/mm <sup>3</sup> 、リンパ球数<500/mm <sup>3</sup> 、ヘモグロビン値<8g/dL、妊婦	

図4 標準的な抗リウマチ薬の使い方

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、抗リウマチ薬は根本治療であり、きっちりと使う必要があります。

### 3. 標準的合成抗リウマチ薬メトトレキサートを上手に使う

合成抗リウマチ薬は日本でも10種類以上が承認されていますが、国際的に標準的治療薬と位置づけられているのがメトトレキサート(商品名リウマトレックス、メトレートなど)です(図3)。世界中のガイドラインで、関節リウマチと診断されれば、最初に使用すべきであると推奨されています。国際的に有効性と安全性が最も証明されているとされます。メトトレキサートは発症早期から使用すると、滑膜の炎症や関節破壊の進行を抑えることができます。

メトトレキサートは、週に1日のみ16mg(8錠)まで使うことができます。また、副作用を軽減するために、1日あけてビタミン剤である葉酸(商品名フォリアミン)を必ず飲んでいただきます。疾患活動性に応じて、適宜増減することが必要で、病気が制御されれば、減量することも考えます。一方、メトトレキサートは、本剤過敏症、肝障害、腎障害、骨髄障害がある人や妊婦、授乳中の女性には使えません(図4)。そのような場合には、別の抗リウマ

★ 投与量と関係ないもの	急性間質性肺炎	1. 治療前にX線検査を 2. アレルギーに注意 3. 症状に注意、聴診を
★ 投与量依存的なもの	(1)消化器症状、口内炎 (2)肝酵素異常 (3)骨髄抑制	1. 治療前に検査をする 2. フォリアミンを使用する 3. 定期的に検査をする
総投与量と関連するもの	肝線維症、肝硬変、リンパ腫	
その他	中枢神経症状(頭痛、眩暈、記憶力低下)、脱毛、皮疹、皮下結節、血管炎増悪	

図5 メトトレキサートの主な副作用

チ薬を使用します。

メトトレキサートの副作用として、胃腸症状、国内炎、肝障害、骨髄障害、感染症、リンパ腫などが起こることがあります(図5)。しかし、薬酸を併用することで、こうした副作用の大部分は軽減できます。また、用量が少なくてもアレルギー反応や間質性肺炎を報告されています。服用前、及び、服用中にも定期的に内科的診察や血液検査を行って副作用をチェックし、間質性肺炎が疑われれば、エックス線やCT検査なども行います。どの薬剤でもそうですが、副作用に対応、管理できる内科の先生に処方して頂く方が安全ではないでしょうか。

## 4. その他の内服抗リウマチ薬を上手に使う

副作用や禁忌のためにメトトレキサートを使用できない場合には、他の抗リウマチ薬を使用します。また、本剤のみでは効果が不十分な方には、他の抗リウマチ薬を追加し併用します。メトトレキサート以外に、国際的に有効性及び安全性が証明され、推奨される抗リウマチ薬は、サラズスルファピリジン(商品名アザルフィジン EN など)、レフルノミド(商品名アラバ)、ヒドロキシクロロキン(日本では未発売)、トファシチニブ(商品名ゼルヤンツ)です。

サラズスルファピリジンは、効果はメトトレキサートに及びませんが、副作用や禁忌が比較的少ない抗リウマチ薬としてよく使用され、メトトレキサートの併用療法も有効です。1日1gを朝食及び夕食後の2回に内服します。

レフルノミドは、メトトレキサートと同様の臨床効果を有しますが、本剤過敏症、妊婦、慢性肝疾患や活動性結核には禁忌です。また、間質性肺炎に十分に留意する必要があります。

トファシチニブは、平成25年に発売されたサイトカインの情報伝達を担うチロシンキナーゼを標的とした抗リウマチ薬です。既存治療で効果不十分な関節リウマチに対して、1回5mgを1日2回経口投与します。治験では、メトトレキサートやTNF阻害薬に効果不十分な患者に対して、単独療法またはメトトレキサートとの併用療法により、TNF阻害薬に匹敵する迅速な効果発現が確認されました。しかし、重篤な感染症、活動性結核、重篤な肝障害、好中球、リンパ球、ヘモグロビン値が低い方は禁忌です。日本では、感染症や悪性腫瘍などに関する長期安全性を確認するために、6000例を対象とした市販後全例調査を実施中です。

## 5. バイオ抗リウマチ薬について

また、メトトレキサート等の合成抗リウマチ薬だけでは十分ではなく、関節が壊れるのを抑え切れないうちがあります。そこで、生物学的製剤を用いたバイオ抗リウマチ薬が登場しました。バイオ医薬とは、体の中に抗体等の蛋白質で作っている薬剤ですから比較的安いです。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。

### 【対象患者】

既存の抗リウマチ薬を通常量を3ヶ月以上継続して使用してもコントロール不良のRA患者。コントロール不良の目安として以下の3項目を満たす者。

- 圧痛関節数6関節以上
- 腫脹関節数6関節以上
- CRP 2.0mg/dl以上あるいはESR 28mm/hr以上

これらの基準を満足しない患者においても、

- 画像検査における進行性の骨びらんを認める
- DAS28-ESRが3.2(中等度)以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。

図6 関節リウマチに対する生物学的製剤の使用ガイドライン(改訂版) [日本リウマチ学会ホームページより]

その主犯がTNF、IL-6や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6)。

日本では、TNFを標的とするインフリキシマブ(商品名レミケード)、エタネルセプト(同エンブレル)、アダリムマブ(同ヒュミラ)、ゴリムマブ(同シンポニ)、セルトリズマブ(同シムジア)、インフリキシマブのバイオシミラー(同インフリキシマブBS-NK)、IL-6を標的とするトシリズマブ(同アクテムラ)、T細胞選択的共刺激調節剤アバタセプト(同オレンシア)が使用できます。注射か点滴で使用します。

これらのバイオ抗リウマチ薬は、通常はメトトレキサートと一緒に使用します。その結果、半数以上の方が寛解に入り、使用し続ければ、長期に亘って関節破壊や機能障害が進行しないことが明らかになりました。高いけれども、その意味が十分にある治療だと認識される様になりました。また、一時的に使用すれば、効果発現後に休薬できる可能性も示されました。

バイオ抗リウマチ薬は比較的安いです。使用前には重篤な感染症、およびそのリスク等がないかを内科的診察、血液検査、画像検査等で十分にスクリーニングする必要があります。また、使用中にも定期的に内科的診察や血液検査を行って副作用をチェックし、感染症が疑われれば、エックス線やCT検査なども行います。ですから、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。

## 6. 関節リウマチの社会保障

関節リウマチが早期の方は、早く適切な治療を受ければ普通に生活や仕事ができ、関節破壊の進行が制御できるはずですが。また、病気が進行した方でも、抗リウマチ薬の適正な使用により、寝たきり状態から脱却できた方、車椅子や杖が不要となった方は、決して少なくありません。しかし、時に高価な治療が必要であり、現実には多くの患者は、日常生活動作の不自由さを余儀なくされています。

難病と障害を併せ持ちながらも、自立した社会生活を営むためには、社会保障制度の積極的な活用が必要です。日本リウマチ友の会の調査では、約50%が介護保険制度、約33%が高額療養費制度、16%が障害者自立支援法、9%が特定疾患治療研究事業を利用していますが、まだまだ不十分です。例えば、バイオ抗リウマチ薬等の高額な医療費は、高額療養費制度の申請により負担減が可能です。また、自助具は介護保険制度により入手可能で、更正用装具ならば障害者自立支援法で、治療用装具は健康保険で補助されます。さらに、玄関、便所、手すりなどの住宅改修には、介護保険制度や障害者自立支援法が利用できます。病院や市町村の患者相談窓口、都道府県の難病相談・支援センター、日本リウマチ友の会などに相談することを勧めます。

現在、世界中のリウマチ患者に対して、目標達成に向けた治療を展開しようという運動が広がっています（図7）。必ず自分に合った治療があるはずですし、これから出てきますから、あきらめずに専門的医療を受けて下さい。また、病気、診断、検査、治療、医師、福祉などに関する正しい情報を得て、正しく理解する必要があります。さらに、自分の体は自分で管理するよう心掛け、日常生活を工夫すると同時に、家族の協力や社会保障制度の上手な利用が大切です。関節リウマチを直すと言う新しい「目標」にむかって、私達も努力しています。

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ヵ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ヵ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
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には、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なければなりません

図7 目標達成に向けた治療推奨（treat to target T2T; 患者版）