

関節リウマチの薬

吉野 景子[†] 西村 富啓 鈴木 義彦

IRYO Vol. 67 No. 5 (214-220) 2013

【キーワード】疾患修飾性抗リウマチ薬, 生物学的製剤, 目標達成に向けた治療

疾患について

関節リウマチは、関節の滑膜に炎症が生じる関節炎を主症状とし、皮下結節、間質性肺炎などの関節以外の場所にも炎症がおこる全身性の慢性炎症疾患である。代表的な患者の症状として関節のこわばり、腫脹をとともう関節の疼痛、全身倦怠感、微熱などがあり、炎症が長期間になると関節の破壊、変形がおこり、日常生活にも支障が生じてくる。遺伝的素因や外的環境因子（煙草など）から免疫異常反応によっておこる自己免疫疾患であるが、詳細な病因は明らかになっていない。男性より女性に発症が多く、40-50歳代が最も多いといわれている。関節リウマチの治療は、基礎療法（病識、安静、適度な運動などの患者教育）、薬物療法、リハビリテーション、手術療法の4本柱からなる。

薬物治療

関節リウマチの薬物療法で使用される薬剤は、大きく分けて非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs : NSAIDs）、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）、疾患修飾性抗リウマチ薬（Disease Modifying Antirheumatic Drugs : DMARDs）の3種類がある。DMARDsはさらに免疫調節薬、免疫抑制薬、生物学的製剤の3つに分類される。

1. NSAIDs

疼痛、炎症には、プロスタグランジン（Prostaglandin : PG）が関与している。PGは、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ（Cyclooxygenase : COX）により産生される。NSAIDsはCOXを阻害することによりPGの産生を抑え、疼痛、炎症を抑えている。COXには、COX-1とCOX-2があり、COX-1は生体保護に関与する胃粘膜保護作用や腎血流量を増やすPGを生成し、COX-2は炎症反応に関係する炎症増強や疼痛を誘発するPGを生成する（図1）。NSAIDsの副作用である胃腸障害や腎機能障害はCOX-1を阻害することにより生じているため、これらの副作用を減少させるにはCOX-2を選択的に阻害する薬剤が適している。本邦で発売されているNSAIDsでCOX-2選択性が高い薬剤は、セレコキシブ（セレコックス[®]）、メロキシカム（モービ

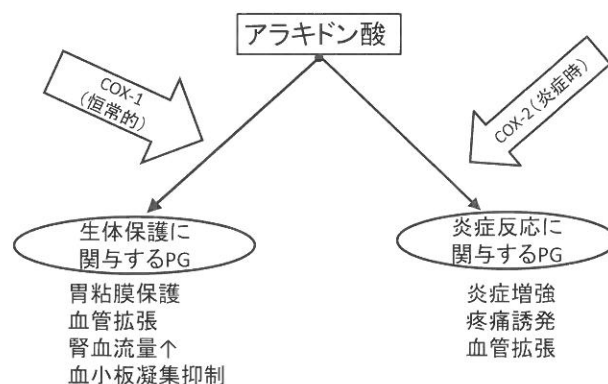


図1 COX-1とCOX-2の作用

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 [†]薬剤師
 別刷請求先：吉野景子 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
 （平成25年4月1日受付、平成25年6月14日受理）
 Rheumatoid Arthritis
 Keiko Yoshino, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, NHO Tokyo Medical Center
 Key Words : disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs, biological products, treat to target

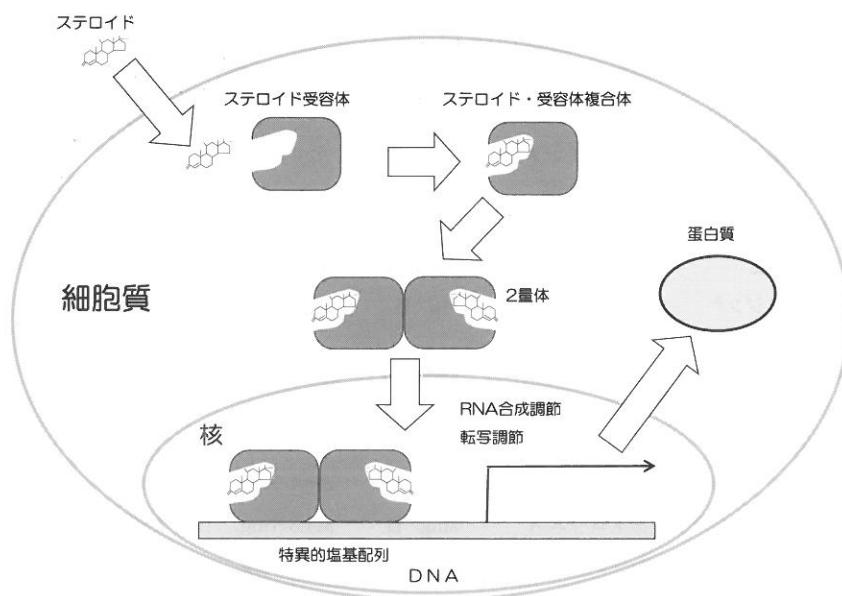


図2 ステロイドの細胞内分子作用機構

ック[®]）、エトドラク（ハイペン[®]）などがある。

関節リウマチの治療においては、関節の疼痛や腫脹の軽減を目的として使用されるが、関節破壊を抑制する作用はない。

2. ステロイド

ステロイドは糖質コルチコイド作用として強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を有する。ステロイドは細胞質内のステロイド受容体と結合し、活性化された受容体（ステロイド受容体複合体）は2量体となり核に移行しDNAに結合し、標的遺伝子の転写を抑制する。これにより、インターロイキンなどの炎症性サイトカインなどの産生を抑制することで抗炎症作用を示す（図2）²⁾。また、Tリンパ球やBリンパ球の機能を抑制することにより免疫抑制作用も示す。

さらに、ステロイドはその他にも多彩な薬理作用を示すため、副作用に注意が必要である。主な副作用として、耐糖能異常、高血圧、精神障害、感染症、骨粗鬆症、消化性潰瘍などがある。これらの発現時期は投与期間とも関連しているため、予防や早期発見、早期対処が重要となる。

関節リウマチの治療におけるステロイドの投与は、速効性の抗炎症作用を期待して症状が強い場合や、関節外症状が出現したときに少量を用いることが多い。

3. 免疫調節薬・免疫抑制薬¹⁾（表1）

免疫調節薬は、正常な免疫能には影響せずに異常な免疫機能を正常化する。免疫抑制薬は、すべての

免疫機能を非特異的に抑制する薬剤とされるが、その作用機序は不明な点が多い。また、免疫調節薬・免疫抑制薬の多くは効果発現に2-3カ月かかるため、最低3カ月は投与を続け、効果がみられない場合は他剤への変更を検討する。これらの薬剤は抗炎症作用がないかあっても乏しいため、NSAIDsと併用して用いるのが原則である。

副作用の発現率は高く、最も多い副作用は消化器症状と皮疹である。重大な副作用として血液障害、腎障害、間質性肺炎などもあるため、少量から投与を開始し、効果と副作用をみながら2-4週毎に投与量を漸増する方法が推奨されている。

1) 免疫調節薬

・サラゾスルファピリジン（アザルフィジン[®]EN）

T細胞、マクロファージに作用し、それらの細胞からのサイトカイン（IL-1、2および6）産生を抑制し、関節リウマチ患者の異常な抗体産生を抑制する。さらに、滑膜細胞の活性化や炎症性細胞の浸潤等を抑制する。副作用は、発疹、悪心・嘔吐、肝機能障害があり、重大な副作用として汎血球減少、再生不良性貧血などがある。

2) 免疫抑制薬

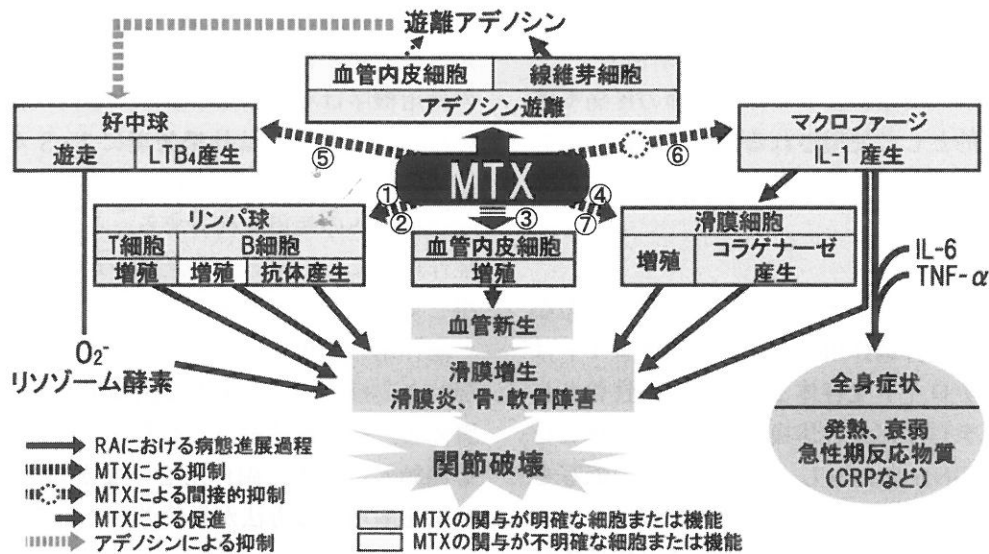
・メトトレキセート（リウマトレックス[®]）

メトトレキセート（MTX）は、抗炎症作用および免疫抑制作用により、関節リウマチの滑膜病変を鎮静化するとともに全身症状を改善する結果、関節

表1 代表的な免疫調節薬・抑制薬一覧（2013年1月現在）

	商品名	一般名	使用量	薬価（円）	1年の使用量（円）	販売開始（年）*
免疫調節薬	シオゾール® 注	金チオリンゴ酸ナトリウム	25mg/2週	379/25mg	9854	1970
	リドーラ® 錠	オーラノフィン	6mg/日	98.1/3mg錠	71613	1986
	リマチル® 錠	ブジラミン	300mg/日	70.5/100mg	77197.5	1987
	アザルフィジン® EN錠	サラゾスルファピリジン	1g/日	68.4/500mg	49932	1995
	コルベット® 錠	イグラチモド	50mg/日	150.5/25mg	109865	2012
免疫抑制薬	リウマトレックス® カプセル	メトトレキサート	6mg/週	299.5/2mg	46722	1999
	ブレディニン® 錠	ミゾリピン	150mg/日	288.4/50mg	315798	1984
	プログラフ® カプセル	タクロリムス	3mg/日	821.8/1mg	899871	1993
	アラバ® 錠	レフルノミド	20mg/日	301/20mg	109835	2003

※ 複数規格ある製剤は最も初めに発売された製剤の年



ファイザー株式会社より許可を得て提供 一部改変の上転載

図3 MTXの抗リウマチ作用機序概念図

リウマチの活動性を低下させると考えられている。これらの作用は、実験的に以下の作用点において証明されている（図3）。

①抗体産生抑制作用（in vitro）、②リンパ球増殖抑制作用（in vitro）、③血管内皮細胞増殖抑制作用（in vitro）、④滑膜線維芽細胞増殖抑制作用（in vitro）、⑤好中球遊走抑制作用（ラット in vitro）、⑥インターロイキン-1（IL-1）産生抑制作用（ラット ex vivo）、⑦コラゲナーゼ産生抑制作用（ヒト滑膜線維芽細胞 in vitro）

本剤は、これまで関節リウマチの第一選択薬として使用できなかったが、2011年に第一選択薬として

使用可能になり、最高用量も引き上げられた（16mg/週）。投与方法は、1週間単位の投与量（4-10mg/m²）を1回または2-3回に分割する Weekly 低用量間欠法である。処方時に1週間毎と連日の入力ミスや患者の服薬方法の間違いで重大な副作用が生じた事例もあり、適正な服薬指導も必要となる。副作用としては、肝機能障害、口内炎があり、重大な副作用として骨髄抑制、間質性肺炎などがある。

4. 生物学的製剤

生物学的製剤は遺伝子工学により関節リウマチの病態に関わるサイトカインなどを選択的に標的とす

表2 生物学的製剤一覧 (2013年3月現在)

	抗 TNF 製剤					抗 IL-6 受容体抗体	T 細胞選択的共刺激 調節剤
一般名	インフリ キシマブ	エタネル セプト	アダリ ムマブ	ゴリ ムマブ	セルト リズマブ	トシリズマブ	アバタセプト
商品名	レミケード® 点滴静注用	エンブレル® 皮下注用	ヒュミラ® 皮下注用	シンボニー® 皮下注	シムジア® 皮下注	アクテムラ® 点滴静注用	オレンシア® 点滴静注用
製剤の構造	キメラ型抗 TNF- α 抗体	ヒト型可溶性 TNF- α /LT- α 受容体製剤	ヒト型抗 TNF- α モ ノクローナ ル抗体	ヒト型抗 TNF- α モノ クローナル抗 体	ベグヒト化抗 ヒト TNF- α モノクロー ナル抗体	ヒト化抗 IL-6 受容体抗体	ヒト CTLA-4 の細胞外 ドメインとヒト IgG1 の Fc ドメインからなる 可溶性融合タンパク
使用量	3mg/Kg/8 週	50mg/ 週	40mg/2 週	50-100mg/4 週	200mg/2 週	8mg/kg/4 週	500mg/4 週
投与経路	点滴静注	皮下注 (自己注可)	皮下注 (自己注可)	皮下注 (自己注不可)	皮下注 (自己注可)	点滴静注 (自己注製剤 発売予定)	点滴静注
薬価 (円)	100539/100mg	30206/50mg シリンジ	71097/40mg シリンジ	142184/50mg シリンジ	71297/200mg シリンジ	88094/400mg	53467/250mg
1 年の 使用量* ¹ (円)	1206468	1570712	1848522	1848392- 3696784	1853722	1145222	1390142
販売開始(年)* ²	2002	2005	2008	2011	2013	2008	2010

※1 添付文書の通常量、体重50Kgとして計算

※2 複数規格ある製剤は最も初めに発売された製剤の年

るようにした製剤である。生物学的製剤は、強力な関節破壊抑制効果、抗リウマチ作用を有する。ただし、これらのサイトカインは感染症の防御にも重要な役割を果たしているため、感染症にも十分注意が必要である。現在、本邦では抗 TNF 製剤（5 製剤）、抗 IL-6 受容体抗体（1 製剤）、T 細胞選択的共刺激調節剤（1 製剤）が生物学的製剤として関節リウマチの治療に用いられている（表2）。

1) 抗 TNF 製剤

腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor: TNF) は、リウマチ患者の関節で過剰に産生されている炎症性サイトカインの一つであり、骨破壊などリウマチの病態形成に関与している。TNF 製剤は、分子構造の違いから抗体製剤（4 製剤）と受容体製剤（1 製剤）の2種類に分類される。

①抗 TNF- α 抗体

抗 TNF- α 抗体（インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ）は、①可溶性 TNF- α を中和し、標的細胞との結合を阻止する、②既に受容体に結合している TNF- α の解離を促進し、TNF- α によるシグナルを消失させる、③ TNF- α 産生細胞にある膜結合型 TNF- α へ結合し、細胞壊

死（アポトーシス）に導く。以上3つの作用を有する。これらの作用により、炎症反応抑制と関節破壊の進行抑制の効果がある（図4）。

インフリキシマブ（レミケード®）は、マウス由来の抗ヒト TNF モノクローナル抗体の可変領域とヒト IgG の定常領域からなるキメラ型抗体製剤であり、中和抗体が産生されるため、メトトレキサート（MTX）との併用が必要である。アダリムマブ（ヒュミラ®）、ゴリムマブ（シンボニー®）とセルトリズマブ（シムジア®）はヒト型抗 TNF- α モノクローナル抗体である。これらの製剤においては MTX との併用は必須ではないが、有効性は併用したほうが高いため、MTX の服用が困難な場合を除き併用が推奨されている。

②抗 TNF 受容体製剤

抗 TNF 受容体製剤としてエタネルセプト（エンブレル®）がある。TNF は、細胞表面の TNF 受容体に結合すると細胞内にシグナルが伝達される。この TNF の作用を抑制するのが血中の可溶性 TNF 受容体である。健康な人では、TNF と可溶性 TNF 受容体のバランスが保たれている。関節リウマチの患者では TNF も可溶性 TNF 受容体も増加しているが、TNF の増加に対し、可溶性 TNF 受容体の

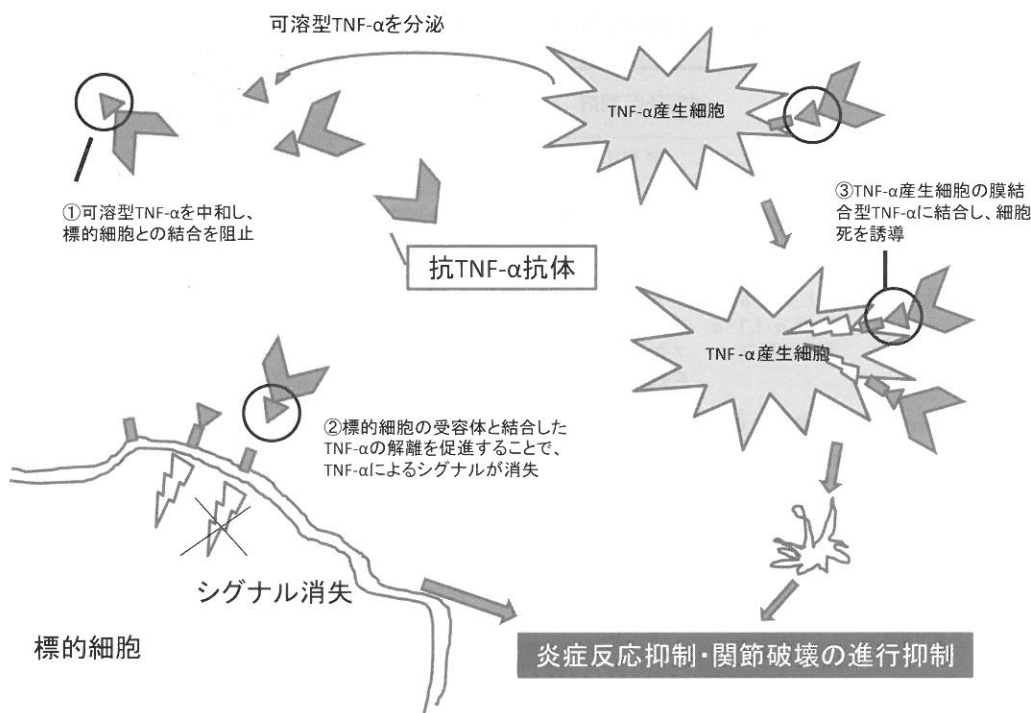


図4 抗TNF-α抗体のRAにおける作用機序

増加が少ないため、バランスが崩れ、関節リウマチの病態が悪化・進行していくと考えられる。エタネルセプトは、可溶性TNF受容体を2つ融合させたヒト型可溶性TNF- α /LT- α 受容体製剤であり、過剰に産生されたTNF (TNF- α およびLT- α)を、おとりレセプターとして捕捉し、細胞表面の受容体との結合を阻害することで、抗リウマチ作用、抗炎症作用を発揮すると考えられている(図5)。なお、エタネルセプトは、抗体製剤ではないため、中和抗体が産生されずに、MTXとの併用は必須ではないが、有効性は併用したほうが高いため、MTXの服用が困難な場合を除き併用が推奨されている。

抗TNF製剤は、MTX併用の必要性、点滴静注・皮下注射の投与方法、有効性などを考慮し使い分けられている。

2) 抗IL-6受容体抗体

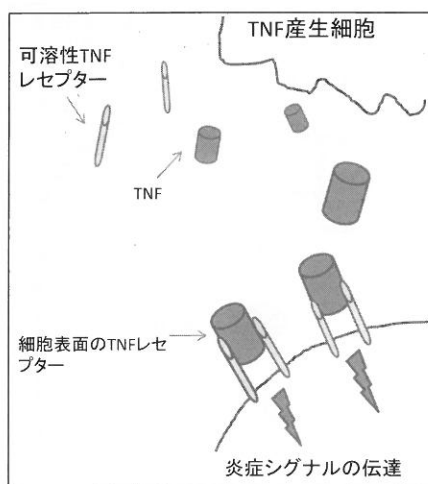
関節リウマチの病態時に過剰に産生される炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン(Interleukin: IL)-6は、膜結合性または可溶性のIL-6受容体と結合し、この複合体がシグナル伝達分子と結合した後、細胞核内へシグナルが伝達される。国内で開発された唯一の薬剤トシリズマブ(アクテムラ[®])が発売されている。トシリズマブは、膜結合性と可溶性受容体の両方に結合することにより、IL

-6とIL-6受容体の結合を阻害し、細胞核内へのシグナル伝達を抑制する。関節リウマチで骨破壊に関与するT細胞は、おもにIL-17を産生する炎症性T細胞(Th17細胞)である。IL-17は滑膜マクロファージを活性化し、炎症性サイトカインIL-6などの産生を促進する。さらに、IL-17は滑膜線維芽細胞に作用して破骨細胞分化因子RANKLを誘導する。IL-6などの炎症性サイトカインは、滑膜線維芽細胞上のRANKL誘導作用をもつだけでなく、破骨細胞前駆細胞に作用してそのRANKL反応性を高めることで相乗的に破骨細胞分化を活性化する。そのため、IL-6阻害薬の投与は破骨細胞による骨吸収を抑制する効果が骨破壊予防効果につながっていると考えられる。IL-6阻害薬はCRP(C反応性タンパク炎症マーカー)上昇をマスクしてしまうため、感染症には十分注意が必要である。

3) T細胞選択的共刺激調節剤

国内ではアバタセプト(オレンシア[®])1種類が発売されている。アバタセプトは、ヒト細胞傷害性Tリンパ球抗原-4の細胞外ドメインとヒトIgG1のFdドメインより構成された遺伝子組み換え可溶性融合タンパク質である。T細胞の活性化には第一シグナル(抗原特異的シグナル)および第二シグナル(共刺激シグナル)の少なくとも2種類が必要で

関節リウマチの場合



エタネルセプトの作用機序

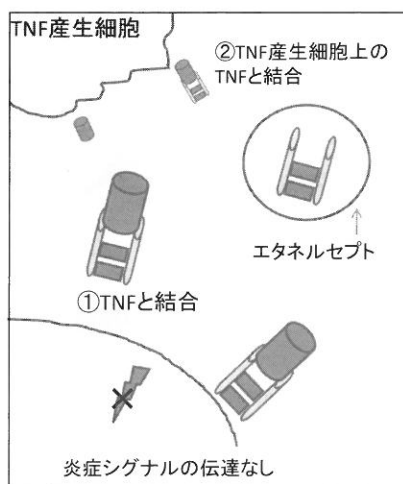


図5 エタネルセプトの作用機序

ある。関節リウマチでは、活性化されたT細胞がTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインを産生しその下流にあるB細胞やマクロファージを活性化する。活性化されたB細胞は自己抗体やリウマトイドファクター（RF）などを産生し軟骨細胞に障害をもたらす。活性化されたマクロファージは関節内に遊走し、破骨細胞を活性化し関節の炎症や骨破壊をもたらす。TNF阻害薬、IL-6阻害薬がサイトカインを阻害するのに対して、アバタセプトは抗原提示細胞表面のCD80/CD86に結合し、T細胞表面のCD28との共刺激シグナルを阻害することでT細胞の活性化を抑制し、T細胞の活性化により産生されるTNF- α 、IL-6などの炎症性サイトカインや自己抗体などの産生を抑える（図6）。

治療戦略

従来の薬物療法は副作用の弱い薬剤から使用を開始し、効果をみながら徐々に作用の強い薬剤に変更するピラミッド方式が用いられていた。しかし、発症後10年以上経過してから進行すると考えられていた関節破壊が実際は発症後6カ月で生じ、1年以内に急速に進行することが明らかにされた⁴⁾。2010年には欧州リウマチ学会（European League against Rheumatic Diseases：EULAR）を中心に「目標達成に向けた治療」（Treat to Target：T2T）という寛解を目標とする治療推奨（リコメンデーション）がまとめられ、2011年には米国リウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）とEULARで目標とすべき寛解基準が定められた。本

邦においても臨床的寛解の維持を目標とし、現在は早期に診断し、MTXを柱とした早期から積極的に関節破壊を抑える治療が主流となっている。

1. T2Tリコメンデーション⁵⁾⁶⁾

1) 基本的な考え方

①関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである

②関節リウマチの治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への再度の参加を通して、長年に生活の質（Quality of Life：QOL）を最大限まで改善することである

③炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である

④疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化は、関節リウマチに最もよい結果をもたらす

2) リコメンデーション

①関節リウマチの治療目標は、まず臨床的寛解を達成することである

②臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態である

③治療目標は寛解とするべきであるが、進行した患者や長期罹病患者は、低疾患活動性が当面の目標となる

④薬物療法は、治療目標が達成されるまで少なくとも3カ月ごとに見直すべきである

⑤疾患活動性の評価は、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

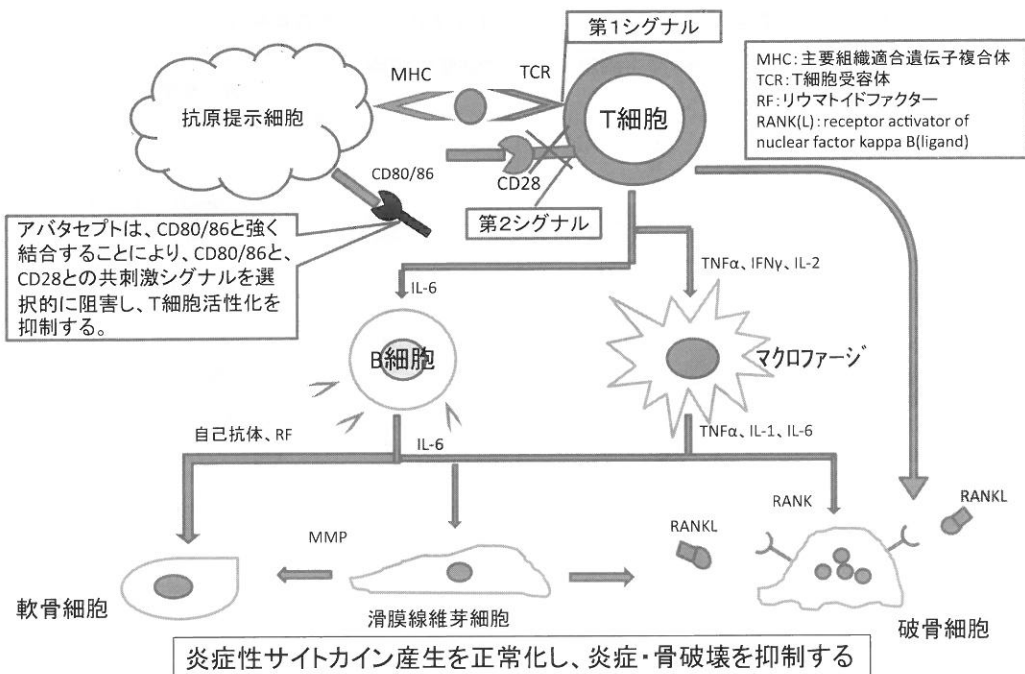


図6 アバタセプトの作用機序

る患者では3-6カ月ごとに、定期的実施し記録する必要がある

⑥日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的な疾患活動性指標を用いて評価する必要がある

⑦治療方針の決定には、総合的な疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化および身体機能障害もあわせて考慮するべきである

⑧設定した治療目標に到達後は、関節リウマチの全経過を通してその状態を維持するべきである

⑨疾患活動性指標の選択や治療目標の設定には、個々の患者の合併症、患者要因、薬剤関連背景などを考慮するべきである

⑩患者は、リウマチ医の指導のもとに、「T2T」について適切に説明を受けるべきである

まとめ

関節リウマチの薬物療法では、病状、活動性の評価、薬物療法の副作用を定期的にモニタリングすることが治療目標を達成するために重要である。

MTXや生物学的製剤の登場により、関節リウマチの治療目標は、「症状コントロール」からリウマチの症状と炎症所見がほぼ消失した「寛解」に変わった。現在も新しい薬剤が開発中であり、今後、関節リウマチの「治癒」が期待されている。

【参考文献】

- 1) 三森経世. 抗リウマチ薬. In: 越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助. 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン. 東京: 日本リウマチ財団: 2004: p84-98.
- 2) 大島久二, 牛窪真理, 松本弘敏. 図説 膠原病シリーズ ステロイド薬. 医療 2011; 65: 585-93.
- 3) Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008; 117: 244-79.
- 4) van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL et al. Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharps method (van der Heijde modification). J Rheumatol 1995; 22: 1792-6.
- 5) Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2010; 69: 631-7.
- 6) 竹内勤. 治療戦略の進歩 Treat to Target. 治療学 2010; 44: 1081-5.