

関節リウマチ（セミナー） The Lancet, Oct.22,2016

## Rheumatoid Arthritis（Seminar）

西伊豆早朝カンファランス H29.2 西伊豆健育会病院 仲田和正

著者

Prof. Josef S Smolen, ウィーン医科大学リウマチ科

Daniel Aletaha, ウィーン医科大学リウマチ科

Prof. Iain B McInnes, グラスゴー大学感染・免疫・炎症研究所

皆様！

この西伊豆早朝カンファをまとめた「トップジャーナルから学ぶ総合診療アップデート」がシービーアール社から H29 年 1 月に出版されました。とくにこれから僻地離島に赴任される先生方はこの 1 冊を持っていけば日常診療にさほど困らないと確信しております。お買い求め頂ければ幸いです。

<https://www.amazon.co.jp/%E3%83%88%E3%83%83%E3%83%97%E3%82%B8%E3%83%A3%E3%83%BC%E3%83%8A%E3%83%AB%E3%81%8B%E3%82%89%E5%AD%A6%E3%81%B6%E7%B7%8F%E5%90%88%E8%A8%BA%E7%99%82%E3%82%A2%E3%83%83%E3%83%97%E3%83%87%E3%83%BC%E3%83%88-%E7%AC%AC2%E7%89%88-%E4%BB%B2%E7%94%B0%E5%92%8C%E6%AD%A3/dp/4908083142>

（トップジャーナルから学ぶ総合診療アップデート、シービーアール社）

The Lancet, Oct.22,2016 に関節リウマチの総説がありました。

世界最新のリウマチの総説です。

最重要点は下記 21 点です。

- ・ RA 診断クライテリアなんてない！分類クライテリアである！
- ・ 喫煙で肺内のアルギニンがシトルリンになりマクロファージの HLA-DR と結合、抗 CCP はシトルリンと免疫複合体作り炎症起こす。
- ・ 口腔内嫌気性菌 *porphyromonas gingivalis* もアルギニンをシトルリン化する。
- ・ RA 外来フォローは関節数を含む SDAI、CDAI がお勧め。

- ・まず MTX+PSL (<7.5 mg) で始め 6 カ月以内に PSL 減量・中止！
  - ・MTX+PSL (<7.5 mg) と MTX+バイオ製剤の比較で効果に差がない！
  - ・低用量ステロイド (<7.5mg) を MTX, アザルフィジン、アラバに追加で効果は最大化。
  - ・MTX+PSL 3 ヶ月で効なければバイオ追加か、他の DMARD+PSL に変更。
  - ・バイオ製剤はどれでも効果はあまり変わらない。
  - ・寛解 6 カ月でバイオはゆっくり taper。
- 
- ・合成 DMARDs (MTX、アザルフィジン、アラバ等) を複数併用するな！
  - ・レミケードのゾロの infliximab BS (biosimilar)が出た。
  - ・RA 治療 3 ヶ月で改善なければ治療を変えよ！
  - ・RA 治療 6 カ月で低活動か寛解にならねば戦略練り直し！
  - ・3-6 カ月以内に寛解に到達すると関節破壊進行が止まる。
- 
- ・バイオに匹敵する経口 targeted synthetic DMARD,ゼルヤンツ出現。
  - ・バイオ単独使用するならアクテムラ。RA 最終兵器にリツキサンのみ。
  - ・結核再活性リスク：エンブレルは少ない、リツキサンにはなし。
  - ・悪性腫瘍治癒 5 年以内のバイオはリツキサンのみ可。
  - ・リンパ腫患者の RA のバイオはリツキサンかアクテムラ。
  - ・妊娠中 RA は sulfasalazine か azathioprine。

この総説の著者はウィーン医科大学とグラスゴー大学の先生方です。

ウィーン医科大学を調べたところ創立なんと 1365 年で今まで 7 名のノーベル賞受賞者を輩出しています。

小生でも聞いたことのある次のような教授陣がいました。

- ・ Billroth 1881 年に胃切除法、Billroth-II の開発  
(Billroth zweite Methode, ビルロート ツヴァイテ メトデー)  
は現在も使われています。
- ・ Freud : 1856-1939 年
- ・ Rokitanski : 胆のうの Rokitanski-Ashoff sinus に名が残っています。1804-1878 年
- ・ Landsteiner : 1930 年に ABO 型、Rh 型発見

第 2 次大戦中、オーストリアはナチに支配されウィーン医大の教師陣の半数はユダヤ系だったため解雇、入れ替えられ、その多くは亡命するか強制収容所へ送られました。ところが戦後は、教師陣が Nazi に深く関わっていたためその 75%は解雇されました。わずかに数年間での 2 度の破綻は大学に大きな傷跡を残したとのこと。

## 1. 関節リウマチの診断クライテリアなんてない！！

今回小生、目から鱗、心の底から「へっ」と驚いたのは「関節リウマチの『診断クライテリア (Diagnostic Criteria)』なんてない！」という点です。存在するのは『分類クライテリア (Classification Criteria)』だということです。

どういう意味かと言うと、関節リウマチの治療は、早期診断して即座に治療開始し3ヶ月から6ヶ月以内に寛解あるいは低活動度に持ち込むのが決定的に重要です。これにより将来の関節破壊を最小限にできるのです。だらだら数ヶ月 NSAIDs などで「様子を見ましょう」は断じて行ってはなりません。DMARDs は炎症をターゲットとし構造的破壊を減らします。しかし NSAIDs は疼痛を減じ身体機能を改善するものの関節破壊を改善せず disease modifying でない（疾患のコースを変えない）のです。

ところがこの初期リウマチの確定が至難の業なのです。1987年のRAの Classification Criteria は以下のようなもので7つのうち、4つ以上当てはまれば関節リウマチでした。

### 【1987年RAの Classification Criteria】

下記7つのうち、4つ以上で関節リウマチ

- ① 朝のこわばり
- ② 3か所以上の関節腫脹
- ③ 対称的関節炎
- ④ 手の関節炎
- ⑤ リウマチ結節
- ⑥ リウマチ因子
- ⑦ X線学的変化

ところが、3か所以上の関節腫脹だの対称的関節炎、リウマチ結節、X線学的変化などはよっぽど進行しないと出現しません。つまり完成したリウマチしか診断できず、初期関節リウマチの発見が不可能なのです。

しかしRAの初期症状なんて実に曖昧で、主訴は最近発症の関節腫脹、圧痛、朝のこわばり、血沈上昇、CRP高値などいずれもRAに特異的なものではありません。初期段階ではRAと確定できず「分類不能の関節炎 (undifferentiated arthritis)」としか言いようがないのです。

この初期の関節炎患者の中に将来、本当にRAになる人や、そうでない人も混じっています。しかしRAの場合、「早期に治療着手して3ヶ月から6ヶ月以内に寛解、低活動度に持ち込まないと長期予後は圧倒的に悪くなる」のです。

そこで、「早期確定診断は無理」としても、何とかこの「分類不能の関節炎患者」の中から RA らしい患者を抽出して即座の治療を開始しようというのが「2010年 ACR, EULAR の関節リウマチ Classification Criteria」なわけです。

あくまでも Classification criteria (分類クライテリア) であって Diagnostic criteria (診断クライテリア) ではないことに注意してください。新クライテリアは以前と比し感度(実際に RA で RA 陽性とするもの)は 21% 高く、一方特異度(実際に RA でなく RA 陰性とするもの)は当然ながら 16% 低いそうです。

しかし初期の RA を治療しても、進行を止めることはできても逆行はできません。現在、「発症以前の RA の検出」がリサーチのフォーカスになっています。この時期の「window of opportunity」に予防策を講ずるのが夢なのです。

「2010年 ACR, EULAR の関節リウマチ Classification Criteria」を小生初めて見たとき、診断クライテリアでなく分類クライテリアであることに気付きませんでした。

なんだかウダウダまわりくどい論文だなあと思っただけでした。

このクライテリアは「1 関節以上で滑膜炎があり RA 以外で説明ができない」なら適応開始です。わずか 1 関節からですよ！

[http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2010\\_revised\\_criteria\\_classification\\_ra.pdf](http://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/2010_revised_criteria_classification_ra.pdf)

(2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria, Arthritis and Rheumatism, Sept.2010,pp2569-2581)

このあたりの緻密な論理の積み上げはまさに西欧の形式論理学そのものだなあと感動しました。小生なんか、「diagnostic だの、classification だの、そんなのどっちでもいいじゃん」と思ってしまうのですが論理学はあいまいさを許しません。

「正しいか (真)」「正しくないか (偽)」が一義的 (uniquely, eindeutig : アインドイトリッヒ)に決まらなければならず、その中間はないのです。但し解のないことはあります。

アリストテレスに始まる形式論理学の基礎になるのは次の3つです。  
(数学嫌いな人のための数学 小室直樹 東洋経済 2001)

### 【形式論理学の基本3つ】

- ① 同一律 (the law of identity) : AはAである。A=A
- ② 矛盾率 (the law of contradiction)  
「イ) AはBである」「ロ) AはBでない」の二つの命題がある時、  
二つが同時に成立することはない。同時に成立しないこともない。  
必ず一方が真であり、他方は偽なのです。数学は論理学そのものです。
- ③ 排中律 (the law of excluded middles)  
上記のイ) とロ) の中間はない。あいまいさがないのです。  
日本人だと、大岡裁きみたいに「双方、言い分はもつとも」みたいに  
してしまうのですが論理学でこれはありません。

また対偶 (contraposition)もよく使われます。

「AはBである」が真なら「BでなければAでない」も真なのです。  
例えば「仲田はヒトである」ならば「ヒトでなければ仲田でない」のです。

西洋の契約はあいまいさを許さぬ緻密な形式論理学を基本とします。  
ネットでホテルを予約すると長々と契約書が出てきます。  
この契約はまさに排中律であいまいさがないのです。  
だけど日本人の小生は一行も読まずに契約しております。

聖書では神と人々が契約を結びます。

旧約聖書に出てくる神は我々が考えるような「慈愛に満ちた神」などでは  
決してありません。

契約を破った途端、ノアの箱舟のように神は人々を塵 (みなごろし) にさえ  
してしまうのです。

牧師さんは触れたがりませんが、

旧約聖書の創世の書 (Γ ε ν ε σ ι ς、Genesis 18.1-24)で神は退廃した街、  
ソドムとゴモラの住民を皆殺しにしようとします。

預言者 (神の言葉を預かる者であり予言者ではない) アブラハムは、住民の中に  
「50人の正しい人もいるかもしれないから、そんなことはしないでくれ」  
と神に頼み主は一旦「わかった」と答えるのですが、ここからアブラハムは  
値下げ交渉を始めます。

正しい人は 45 人かも、いや、40 人・・・10 人かもしれないと  
必死の交渉を続けるのです。

しかし突如として主はソドムとゴモラの街の上に、硫黄と火の雨を  
降らせ住民を滅ぼし尽くします。

なおこのソドムとゴモラの滅亡は、紀元前 3123 年 6 月 29 日に起こった直径 1.25 km の  
アテン群 小惑星がアルプス上で爆発、地中海一帯に破片がばらまかれた小惑星落下  
の記憶ではないかという説があります。

救済されるか否かは神との契約を守ったかどうかで決まるのです。  
それ故、この伝統から西欧は契約をことのほか重視します。

以前、イスラムの方と食堂で焼きそばを頼んだのですが、  
細切れの豚肉を全て箸で取り除いていたのにはたまげました。  
日本人だったら、こっそり少しくらい、いいだろうと思うのですが、  
万能の神アッラーはすべてお見通しなので戒律を破ることは許されないのです。  
やっぱり排中律なのです。

小生の知り合いがドイツに留学して「お茶かコーヒーか？」と聞かれて  
「Das ist mir egal (ダスイスト ミア エガール、どっちでもいい)」  
と言ったら怒られたとのことでした。

「2010 年発表の関節リウマチの分類クライテリア」は以下の通りです。  
新クライテリアは以前と比し感度は 21% 高く、一方特異度は 16% 低いそうです。

### 【ACR/EULAR、2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria】

「1 関節以上で滑膜炎があり RA 以外で説明ができない」なら  
下記クライテリアの適応開始です。6 点以上なら「definite RA」です。

#### A. 腫脹または圧痛関節数

- |                           |     |
|---------------------------|-----|
| ・ 1 個の大関節                 | 0 点 |
| ・ 2-10 個の大関節              | 1 点 |
| ・ 1-3 個の小関節               | 2 点 |
| ・ 4-10 個の小関節              | 3 点 |
| ・ 11 関節以上 (少なくとも 1 つは小関節) | 5 点 |

## B. 血清学的検査

- ・ RF と抗 CCP 抗体がともに陰性 0 点
- ・ RF か抗 CCP 抗体のいずれかが低値陽性 2 点
- ・ RF か抗 CCP 抗体のいずれかが高値陽性 3 点

## C. 急性期反応

- ・ CRP と ESR がともに正常値 0 点
- ・ CRP か ESR が異常値 1 点

## D. 罹病期間

- ・ 6 週間未満 0 点
- ・ 6 週間以上 1 点

## 2. 関節リウマチは遺伝(HLA-DRB1 等)、喫煙、口腔内衛生と関連

家族歴があると RA のリスクは 3 から 5 倍になります。

Amerind(アメリカンインディアン) は RA、SLE、膠原病、spondyloarthropathies が多いのですが、とりわけ Chippewa 族(五大湖北方)の RA 罹患率は 6.8-7.1%、Pima 族(カリフォルニアの隣のアリゾナ州南部)では 5.3%だそうです。

なお、硫黄島で 6 人の海兵隊員が星条旗を立てる写真がありますが、このうちの 1 人がピマインディアンです。

先日、外来で 90 歳近いお年寄りの話を聞いていたら、なんと戦時中、10 代の時、運搬船で硫黄島へ 3 回物資を運んだとのことでした。平らな島で、一番南に摺鉢山があったとおっしゃっていました。

西伊豆町史によると西伊豆では戦時中 28 隻の漁船が徴用され近海、遠洋漁業は壊滅状態となりました。

硫黄島の日本軍守備隊 20,933 名のうち、96%の 20,129 名が戦死しました。

小生の叔父もここで戦死しています。

その当時の記憶を共有する人が目の前にいるということに深く感動しました。

RA は喫煙、低学歴、低収入、歯周病と関連します。

NEJM2009 年 2 月 21 日号にスウェーデンの Karolinska Institute の医師による関節リウマチの総説がありました。

それによると喫煙は確実な RA 発症因子です。

喫煙がいったい何を起こすのかというと、肺内蛋白で citrullination (アルギニンがシトルリンになる) を起こし、このシトルリン化蛋白は抗原提示細胞 (マクロファージ) 上の HLA-DR と結合します。抗 CCP 抗体はシトルリン化蛋白と免疫複合体を作りこれが炎症を起こすというのです。

喫煙とリウマチとの関連を証明した有名な双子研究があります。

この研究では双子のうち 1 人だけが RA である双子を何と 13 組 26 人集めたのです。13 人のリウマチ患者のうち 12 人が喫煙者だったというのです。

喫煙は抗 CCP 陽性者で確実なリウマチ発症リスク因子です。

なおブータンでは 2010 年に喫煙は全面禁止になりました。

喫煙が麻薬のように国禁になったのです。

何と先進的な国だろうと思います。

小生、自治医大の学生の時、東南アジア諸国の厚生省のお役人たちが大学を見学に来られました。学生寮で学生との飲み会があり、ブータンの若い役人が「I can die for Bhutan !」とおっしゃっていたのには明治維新の頃の滄瀾とした日本を見るようでひどく感動しました。

歯周病の原因の嫌気性菌、porphyromonas gingivalis もアルギニンのシトルリン化を起こします。

RA 予防に口腔内衛生も重要なのかもしれません。

皆様、お口は清潔に！

その他 Proteus mirabilis, Escherichia coli, Epstein-Barr virus も molecular mimicry (分子相似性) により RA の原因になるかもしれぬとのこと。現在、口腔、気管支、消化管の microbiome (微生物相) と RA との関連に興味を持たれています。

本日のこの総説によると GWAS(Genome-wide association study)で

RA リスクに関する 100 程の遺伝子 loci(座) が見つかったとのこと。

RA の遺伝性は seropositive で 40-65%、seronegative で 20%です。

とくに HLA-DRB1 は大きな影響を持ちます。

RA 感受性の HLA-DR (DRB1\*0401、DRB1\*0405) に共通するアミノ酸配列を SE(shared epitope、共有エピトープ)と言います。

PTPN22 もまた 2005 年に発見された抗 CCP 陽性 RA に関与する遺伝子ですが日本人にはないようです。

またリウマチ発症の原因は多様で、epigenetics による場合もあります。Epigenetics とは「genetics を越えて」という意味で、遺伝子塩基配列の変化なしで細胞の状態が変化し遺伝されていくものです。例えばヒストン（ヒストンは DNA を折り畳んで収容する蛋白）のアセチル化（COCH<sub>3</sub> 基の付加）や DNA のメチル化（CH<sub>3</sub> 基の付加）などがリウマチを発現したりするのです。

分子生物学の夜明けは何と言ってもワトソン・クリックの DNA 構造の解明でしょう。下記は、1953 年に Nature に発表されたワトソン・クリックのわずか 1 頁にも満たぬ世界を驚愕させた論文です。

<http://www.nature.com/nature/dna50/watsoncrick.pdf>

(Watson, Crick ,Molecular structure of Nucleic Acids, Nature April25,1953)

論文は長けりゃいいってものじゃないんだなあと言うのがよくわかります。とくにこの論文の、興奮をひたすら抑えた淡々とした次の書き出しには、しびれます。なんてカッコいいんだろう。

「We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (DNA).」

3. RA のフォローは DAS-28 より SDAI、CDAI がお勧め。

RA の治療目標は寛解 (remission)か、低活動度 (low disease activity)です。疾患活動性の follow は日常的に関節数を含む複合的方法 (composite measure)で評価すべきだそうです。関節数を含まぬ方法はいい加減なのでやめておけとのこと。

小生は RA の外来 follow には今まで製薬会社がくれた計算機で DAS-28 を計算してました。しかしこの総説によると DAS28 での寛解は 2.6 以下でも真の寛解ではないかもしれないとのこと。特に急性相に影響する薬剤を使った時、偽陽性になることがあります。

ACR (American College of Rheumatology)、EULAR (European League against Rheumatism)ではリウマチのフォローには特に SDAI、CDAI を勧めています。これにより炎症の消失とよく関連するようになったとのこと。他の定義では寛解と出ても実は低活動度のことがあるそうです。

SDAI、CDAI は以下の通りです。

**【SDAI : Simplified Disease Activity Index】**

(寛解 3.3 以下、低活動度 3.3–11 以下、中等度 11 から 26 以下、高度 >26)

圧痛関節数 (28) +  
腫脹関節数 (28) +  
患者が見た健康度 (10 cmのうち何cm) +  
医師が見た健康度 (10 cmのうち何cm) +  
CRP (mg/dl)

**【CDAI : Clinical Disease Activity Index】**

(寛解 2.8 以下、低活動度 2.8–10 以下、中等度 10 から 22 以下、高度 >22)

圧痛関節数 (28) +  
腫脹関節数 (28) +  
患者が見た健康度 (10 cmのうち何cm) +  
医師が見た健康度 (10 cmのうち何cm)

SDAI には CRP が入りますが、CDAI には入りません。

ただ医師が見た健康度を VAS で言うってのはちょっと難しいなあと思いました。

なお VAS は最高に良いが 0、最悪が 10 です。

ただ一人の患者を連続して外来で follow するには大変有用に思います。

皆様にお聞きしたいのは腫脹関節数です。

陳旧性のリウマチでも関節が変形して治れば腫脹しています。

DAS28、SDAI、CDAI で、これは腫脹関節数に含めるのでしょうか？

含めるとなるといつまで経っても寛解になりません。

どなたかお教え頂ければ幸いです。

X線は毎年撮影し erosion と関節裂隙狭小化をスコアリングせよとのこと。

MRI は大変有用で骨髄浮腫が判り、これは将来の erosion につながります。

[http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing\\_poster&task=viewsection&pi=125270&ti=417093&searchkey=](http://posterng.netkey.at/esr/viewing/index.php?module=viewing_poster&task=viewsection&pi=125270&ti=417093&searchkey=)

(Key imaging findings in early RA、この中の Fig 4 をご覧ください)

MRI では次の 3 つを確認します。

- Synovitis
- Bone marrow edema
- Bone erosions

エコーはグレースケール、カラードップラー使用により滑膜炎の程度を定量化できます。

しかしこれを寛解の指標に使うことは推奨できず過剰治療になる可能性があるとのこと。です。

また健康成人であっても MRI やエコーで滑膜炎の存在する人はいます。

4. 治療 3 ヶ月で効果なければ治療変えよ。6 カ月で改善なければ仕切り直し。

RA 治療で重要なのはいかに速く炎症を抑え込むかです。

SDAI なり CDAI で疾患活動度を評価しそれに応じて治療します。

これを「treat to target」と言います。

超重要ポイントは次の点です。「3 ヶ月と 6 カ月」を覚えましょう！

- ・ 3 ヶ月以内に低活動度か、SDAI、CDAI で 80%の改善が得られれば、6 カ月以内にターゲットに到達できる可能性は非常に高い。
- ・ 3 ヶ月時点で改善が少なければ治療を変えなければならない (should be adapted)。
- ・ 6 カ月以内に低活動度か寛解に至らなければ治療の再評価が必要。

EULAR の推奨では、治療はまず conventional synthetic DMARDs で開始です。

Conventional synthetic DMARDs とは Methotrexate (リウマトレックス)、

Sulfasalazine (アザルフィジン)、Leflunomide (アラバ)、

Hydroxychloroquine です。

アンカードラグ (anchor drug: 頼みの薬) は無論、methotrexate

(リウマトレックス) です。

Leflunomide (アラバ) は国内では 1 日 1 回 100 mg 3 日間の後、1 日 1 回 20 mg

で維持です。維持量は米国でも 1 日 1 回 20 mg です。

Penicillamine(メタルカプターゼ) だの bucillamine(リマチル)、

金剤 (シオゾール、オーラノフィン) などはこの総説では

一切触れられていません。

今回、小生大変驚いたのは、

「methotrexate に加えて低量ステロイド併用は、注目すべき (compelling)

エビデンスがある」という点です。

MTX+低量ステロイド (PSL<7.5 mg) と、MTX+生物学的製剤の比較で

なんとアウトカムに差がなかったと言うのです。

つまり初期から積極的に MTX に低量ステロイド (PSL<7.5 mg) を併用せよとのこと。 「Immediate treatment initiative」です。ただしステロイドは 6 カ月以内に減量、中止とします。

小生今までステロイドはほぼ使用して来ませんでしたが、世の中大きく変わりつつあるなあと驚きでした。生物学的製剤は超高価ですから、MTX+低量ステロイドで済むのなら患者さんにとっては誠に福音 (エバンゲリオン、good news) です。

methotrexate(MTX,リウマトレックス 2 mg/C) は国内では 16 mg/週までですが、この総説では MTX は 25-30 mg/週 (0.3 mg/kg) までとしています。sulfasalazine (アザルフィジン EN、250、500 mg) は国内では 1g/日 までですが米国では 3g/日 までです。

MTX+ステロイドで効果がなければ他の合成 DMARDs (アザルフィジン、アラバ) +ステロイドに変更するか、MTX+生物学的製剤を開始します。なお MTX 単独に比べ合成 DMARDs 複数併用は特に効果はありません。初期の合成 DMARDs 複数併用は最新の ACR ガイドラインでは推奨しませんのでご注意ください。

#### 5. MTX+PSL 失敗なら生物学的製剤追加か、他 DMARDs+PSL に変更

MTX+少量 PSL (7.5 mg以下) で 3 ヶ月位でコントロールできなければ Biological DMARDs (生物学的製剤) を追加するか、他の DMARDs+PSL に変更します。

Biological (生物学的) DMARDs には現在 4 種類あります。

### 【Biological DMARDs 4 種】

#### ①TNF inhibition,

静注薬 : infliximab : レミケード (chimeric monoclonal antibody),

皮下注製剤が次の 4 種

- etanercept:エンブレル (TNF-受容体構成物)
- adlimumab:ヒュミラ (monoclonal antibody)
- golimumab:シンポニー(monoclonal antibody)
- certolizumab pegol:シムジア(monoclonal antibody の一部)

Etanercept (エンブレル) は monoclonal antibodies に比べ  
結核再活性リスクが少ないとされますがゼロではありません。

#### ②interleukin 6 receptor inhibition : tocilizumab (アクテムラ)

#### ③T-cell costimulation : abatacept(オレンシア)

#### ④blockade B-cell depletion : rituximab (リツキササン)

なお-mab は monoclonal antibody のことであり

-zumab の「zu」は humanized (ヒト化) の意味です。

-mumab は遺伝子組み換えにより動物に作成させたモノクローナル抗体です。

-ximab の「xi」は chimera のことです。monoclonal antibody で可変領域が  
マウス、定常領域がヒトのキメラ (異種の動物の混合) です。

なおキメラはギリシア神話のキマイラ (ライオンの頭と山羊の胴体、  
毒蛇の尻尾の怪物) から来ています。星座のクジラ座はキメラです。

最近では生物学的製剤のゾロが出てきてこれを 「biosimilar (BS)」 と言います。

国内では infliximab (レミケード) の biosimilar があり infliximab BS と

言い、レミケードが 83,243 円/瓶、infliximab BS が 56,382 円/瓶です

(値段は 2017 年 2 月現在)。

現在 (2017 年 2 月) 国内の biosimilar はレミケードの infliximab BS だけですが

この総説によるとエンブレルの biosimilar も既に承認され、

ヒュミラ、リツキササンも承認予定だそうです。

EULAR と ACR はまず MTX による治療を推奨です。

MTX+低量ステロイド (PSL<7.5mg) で開始し 3 ヶ月で反応が悪ければ

MTX+生物学的 DMARDs を考慮します。

MTX+biological DMARDs による ACR70 の反応は 30-40%です。

ACR70 とは ACR (American College of Rheumatology) コアセットで 70% 改善した (ほぼ寛解) という意味です。

ACR コアセットは 圧痛関節数、腫脹関節数、患者による疼痛評価、患者による疾患活動性全般の評価、医師による疾患活動性評価、患者による運動機能評価、赤沈または CRP、X 線変化の計 8 項目で点数をつけかなり面倒なものです。

ACR で 20% 改善したら ACR20、50% で ACR50、70% (ほぼ寛解) で ACR70 と言います。

生物学的 DMARDs の単独使用は MTX と比較してその効果に有意差はありません。全ての生物学的 DMARDs は MTX やその他の合成 DMARDs (アラバ、アザルフィジン) 併用で効果は増強します。

ですから MTX + 生物学的 DMARDs あるいは、その他の合成 DMARDs (アザルフィジンやアラバ) + 生物学的 DMARDs の併用を行います。

もし合成 DMARDs (リウマトレックス、アザルフィジン、アラバ) が使用できず生物学的製剤を単独使用しなければならぬ時は、Tocilizumab (アクテムラ、IL6 受容体阻害) が良いそうです。アクテムラは TNF 阻害薬単独より有効でありまた MTX よりやや有効だそうです。

生物学的 DMARDs は作用学的に 4 種類ありターゲットが異なるにも関わらず、不思議なことにその効果は似たようなもので特に優劣はありません。

異なった分子を標的としているのになぜ結果としてその効果は同じようなものになるのか、これは過去 20 年の open issue (未解決の案件、closed issue は解決済みの案件) なのです。これらすべての生物学的製剤は結局、共通最終経路すなわち向炎症性サイトカインの産生を阻害するためと考えられています。

最近、豊臣秀吉の朝鮮出兵について朝鮮の重臣だった柳成竜 (リュソンヨン、首相にもなった) が書いた懲毖録 (ちょうひろく、東洋文庫 1979: 絶版ですがアマゾンの中古で手に入ります) を読みました。

秀吉は 1592 年、朝鮮経由で明を征服しようとしています。

懲毖録とは、「懲りて後の毖 (いましめ) とする」という意味で、文字通り朝鮮側の敗北の様子を嘘を交えることなく赤裸々に描いています。

1591 年、日本の動向を探る為、朝鮮側は黄允吉 (ファンユンギル)、金誠一 (キムソンイル) の二人の通信使を日本に送り込み 2 人は秀吉に面会します。

秀吉は幼児 (茶々の子、鶴丸、2 歳で死亡) を抱いて現れたのですが幼児が尿を漏らし秀吉は大笑いして別の衣服に着替えてきたとあります。

2人は釜山に帰り着き、黄允吉は国王に「必ずや兵禍がありましよう」と報告するのですが、金誠一は「そんな徴候はありません。允吉が人心を動揺させるのはよろしくありません」と報告し意見が分かれてしまいます。

柳成竜が、金誠一に「万一、兵禍が起こったらどうするのか？」と問うと誠一は「どうして倭が最後まで動かぬであろうと言いましようか。黄允吉の言があまりに重大で皆が驚き惑うのでこれを解いたにすぎません」と答え結局、希望的観測で最悪への備えを怠ってしまったのです。国家が希望的観測で最悪に備えていないとどういうことになるか慄然とします。

1592年日本軍は釜山に上陸します。「眺め渡しても果てが見えないほど夥しい船の数だった」とあります。釜山に上陸した日本軍は、小西行長、加藤清正らを中心にあつという間にいくつかの釜山の城を数時間で攻め落とし3つのルートに分かれて破竹の勢いで北上しわずか3週ほどでソウルを制圧し小西行長、加藤清正はほぼ同時にソウルへ到達しています。

異なったルートなのに生物学的製剤みたいに効果は同じだったのです。釜山からソウルまで直線距離で320kmです。また開戦2ヶ月で早くも平壤（ピョンヤン）が陥落します。

火縄銃も持っていたとはいえ日本軍は戦国時代でよほど戦闘に慣れていたと見えて戦術も巧みでした。わずかの兵を前方に出して敵を油断させ、敵が攻めてきたところで後方から一気に大軍で圧倒します。水原（スウォン）近郊では朝鮮軍5万人に対し脇坂安治軍1600人で圧勝しています（龍仁の戦い）。龍仁では「賊（日本軍）はわが軍が怯えきっているのを察知し、数人が刀を揮って勇を誇示しながら突進してきた。わが軍はこれを見て総崩れになり、その声は山崩れのようにだった」と記されています。

日本兵の残忍さにも驚きます。兵士も民衆も犬猫もなで斬りにし、戦果報告に耳や鼻を削ぎ落しています。

京都東山、三十三間堂近く方広寺のすぐ近くにこの時の耳塚があります。なおこの方広寺には家康がいちゃもんをつけた「国家安康」「君臣豊楽」の銘文がある梵鐘が残っています。「国家安康」「君臣豊楽」は白いチョークで囲んであります。長い銘文の中で、よくもまあ家康はこんなものを見つけ出したなあと意地の悪さに驚きます。「国家安康」の中に家康の字が分かれて入っているのは、家康を亡き者にしようという魂胆だと言いがかりをつけたのです。

呆れるのは、日本軍が来たと聞いただけで、戦う前に浮足立ち逃げ出す将軍、兵士が続出し、慶尚水軍も、自ら多くの船を焼いて沈没させてしまうのです。釜山攻略後は日本軍はほとんど抵抗勢力もなく一気にソウルへ到達しています。ソウルでも守備を命じられた兵士らは賄賂を上官に渡して我先にと逃げ出します。わずかに全羅水軍の李舜臣（この本の著者が推挙した）が小海戦で日本軍を圧倒するのですが、驚くことに李舜臣の功を妬んで、元均（ウォンギョン）が彼を讒訴（ざんそ）し李舜臣は逮捕され拷問を受けるのです。

またソウルでは、国王が景福宮から逃げ出すと民衆が宮殿になだれこんで略奪を始めます。

宣教師ルイスフロイスによると朝鮮の民は「恐怖も不安も感じずに、自ら進んで親切に誠意をもって日本軍兵士らに食物を配布し、手真似で何か必要なものはないかと訊ねる有様で、日本人の方が面食らっていた」と記録しています。

と、ここまで生物学的（バイオ）製剤の話でした。

一つの生物学的製剤で効果がなければ他の製剤に変えます。

生物学的 DMARDs が失敗したら、多くのガイドラインで最終兵器に rituximab（リツキサンの B 細胞拮抗）を推奨しています。

これは初期 RA に極めて有効で、他の生物学的製剤が禁忌の時、よく使われます。また生物学的製剤は副作用が多く特に重症感染症、結核の再活性化が多いのです。しかしなんと rituximab（リツキサン）では報告されてないそうです。

また TNF 阻止剤は多発性硬化症の再燃を起こすことがあります。

しかし Rituximab（リツキサン）は多発性硬化症合併時にも使えるそうです。

「バイオ単独使用はアクテムラ、RA 最終兵器にリツキサン」と覚えておきましょう。また「結核再活性リスクはエンブレルは少ない、リツキサンにはなし」です。

## 6. 生物学的製剤に匹敵する経口 targeted synthetic DMARD、ゼルヤンツ

最近、Targeted synthetic DMARDs が出てきました。

最初に承認されたのは tofacitinib(ゼルヤンツ) です（変な名前）。

これは pan-JAK inhibitor とか言ってシグナル伝達を阻害し細胞活性化を阻害します。

生物学的 DMARDs は細胞外刺激を阻害して細胞内に影響が及ばぬようにしますが、JAK inhibitor はチロシンキナーゼの一種ですが細胞質内で活性化されこれを阻害するのが tofacitinib (ゼルヤンツ) であり経口薬でありながら生物学的製剤に匹敵するとのこと。

MTX+tofacitinib5mg2回/日の効果は生物学的製剤と同等でした。

両方とも経口製剤ですからこれは楽です。

ゼルヤンツだけでなく、JAK 1/2inhibitor の baricitinib が phase 3 に入っておりなんと MTX+baricitinib は MTX+adalimumab(ヒュミラ) に比しても成績は優れるとのことです。

## 7. 6カ月でステロイドまず減量、生物学的製剤は寛解6カ月で徐々に taper

ステロイド減量あるいは中止は6カ月以内にまず最初に行うべきです。

生物学的製剤は寛解が6カ月達成されたら徐々に tapering を考えます。

生物学的製剤では用量を半減あるいは投与間隔を倍にしても再燃リスクは低いのですが完全に中止すると再燃リスクは高いとのこと。

疾患が低活動になるにつれ、また長期になるにつれ再燃率は減少します。

再燃が起こった場合、同じ生物学的製剤を再導入すればふつうは速やかに軽快します。

しかし10%以上の患者でもとのレベルの低活動度に戻りません。

従って生物学的製剤は突然中止するのではなく徐々に taper するのが決まり (norm)です。

副作用ですが、

conventional synthetic DMARDs (MTX, アザルフィジン、アラバ)

の副作用は多く特に重症感染症、結核の再活性化が多いのですが rituximab (リツキサン) では報告されていません。

TNF 阻止剤は多発性硬化症の再燃を起こしますが Rituximab (リツキサン) は多発性硬化症合併時にも使えます。

悪性腫瘍が治癒して5年以内は生物学的製剤は rituximab を除いて使用すべきでないそうです。

リンパ腫の患者では rituximab(リツキサン) か tocilizumab(アクテムラ) が選択肢になります。

「リツキサンってなかなか使えるじゃん」と思いました。

B、C型肝炎で抗ウイルス剤でよくコントロールされている場合、生物学的製剤は使用可能ですが hepatologist に相談せよとのこと。

抗ウイルス剤を併用すればリスクはありません。

妊娠時ですが、最近のデータでは TNF 阻止剤は受胎 (conception)、催奇性への影響はなさそうとのこと。

しかし妊娠中の RA では sulfasalazine か azathioprine を使うべきで methotrexate と leflunomide(アラバ) は禁忌になっています。

過去 20 年の進歩の中で open issue (未解決の案件、closed issue は解決済みの案件) として次のようなものがあるそうです。

- ①. バイオは異なった分子を標的としているのになぜその効果は同じなのか？
- ②. 治療による効果 (有効または有害) を予測できない。しかし将来は precision medicine で予想できるようになるだろう。
- ③. 完全寛解が多く患者で達成できず薬剤継続が必要。
- ④. 理路整然とした (coherent) 戦略に沿って治療できていない。
- ⑤. RA は関節破壊を防ぐに初期治療が極めて効果的。しかし初期 RA や高リスク患者をどのように見つけるかはわからない。

それでは、最重要点 21 点の怒涛の反復です。

- ・ RA 診断クライテリアなんてない！分類クライテリアである！
- ・喫煙で肺内のアルギニンがシトルリンになりマクロファージの HLA-DR と結合、抗 CCP はシトルリンと免疫複合体作り炎症起こす。
- ・口腔内嫌気性菌 *porphyromonas gingivalis* もアルギニンをシトルリン化する。
- ・ RA 外来フォローは関節数を含む SDAI、CDAI がお勧め。
  
- ・まず MTX+PSL (<7.5 mg) で始め 6 か月以内に PSL 減量・中止！
- ・ MTX+PSL (<7.5 mg) と MTX+バイオ製剤の比較で効果に差がない！
- ・低用量ステロイド (<7.5mg) を MTX、アザルフィジン、アラバに追加で効果は最大化。
- ・ MTX+PSL 3 ヶ月で効なければバイオ追加か、他の DMARD+PSL に変更。
- ・バイオ製剤はどれでも効果はあまり変わらない。
- ・寛解 6 か月でバイオはゆっくり taper。
  
- ・合成 DMARDs (MTX、アザルフィジン、アラバ等) を複数併用するな！
- ・レミケードのゾロの infliximab BS (biosimilar) が出た。
- ・ RA 治療 3 ヶ月で改善なければ治療を変えよ！
- ・ RA 治療 6 か月で低活動か寛解にならねば戦略練り直し！
- ・ 3-6 か月以内に寛解に到達すると関節破壊進行が止まる。
  
- ・バイオに匹敵する経口 targeted synthetic DMARD, ゼルヤンツ出現。
- ・バイオ単独使用するならアクテムラ。RA 最終兵器にリツキサンのみ。
- ・結核再活性リスク：エンブレルは少ない、リツキサンのみ。
- ・悪性腫瘍治療 5 年以内のバイオはリツキサンのみ可。
- ・リンパ腫患者の RA のバイオはリツキサンかアクテムラ。
- ・妊娠中 RA は sulfasalazine か azathioprine。