

関節リウマチ(セミナー) The Lancet, Nov.25, 2023

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファ 2023. 12 仲田和正
<付けたら>マリー・アントワネット、王立管理府、ヴァレンヌ逃亡事件、ヤヌス神、御堂関白記、ルノワール、
当てにならぬ主観的評価、ミューラーの為の見栄講座、ショパンの手、フランスの働き方、
手の外科症例の減少、

著者

•Andrea Di Matteo, PhD

Rheumatology Unit, Department of Clinical and Molecular Sciences,
Polytechnic University of Marche, Carlo Urbani Hospital, Jesi, Ancona, Italy

•Joan M Bathon,

Division of Rheumatology, Columbia University Irving Medical Center, New
York Presbyterian Hospital, New York, NY, USA

•Paul Emery,

Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals Trust and Leeds
Institute of Rheumatic and Musculoskeletal
Medicine, University of Leeds, Leeds, UK

待ちに待った関節リウマチの総説(セミナー)が The Lancet, Nov.25, 2023 に出ました。
トップジャーナルの最近の関節リウマチの総説には下記の JAMA, Oct.2, 2018 があり、小生この数年、
関節リウマチの治療はほぼ全面的に下記の総説に頼ってきました。

[conference-30_17.pdf \(nishizu.gr.jp\)](#)

関節リウマチの診断と治療(西伊豆早朝カンファ)

Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis, A Review, JAMA, Oct.2, 2018

この時から早 5 年の歳月が経過し、いったいどんな進歩があったんだろうとわくわく
しながら読みました。

The Lancet, Nov.25, 2023 関節リウマチ総説、最重要点は下記 12 点です。

- ① 発症 3 カ月以内は「the window of opportunity」であり即座に DMARDs 開始!
- ② JAK 阻害剤(オルミエント, セルヤンツ)は化学合成。心血管イベントと癌リスクあり RA 第 2 選択に降格。
- ③ 初期 MTX+PSL は MTX+bDMARDs に非劣勢, bridging therapy という。3 カ月で漸減。
- ④ 発症に HLA-DRB1 gene 重要、喫煙は RA 発症の最強因子、抗 CCP ↑ は重症化。
- ⑤ RA の診断クライテリアはない。あるのは分類クライテリア! ACR/EULAR の RA 分類クライテリア。
- ⑥ 治療: MTX+ステロイド 3-6 カ月 → b/tsDMARDs 3-6 カ月 → 使い回し。MTX 併用で薬抗体 ↓
- ⑦ 寛解 6M で薬漸減は再燃リスク高く継続を。再開で 9 割有効。エコー/MRI 炎症感度高い。
- ⑧ 治療は T2T(treat to target) 定め 3 カ月で SDAI・CDAI 50%、6 カ月で寛解・低活動に
- ⑨ 手指、手関節が最も侵され対称性に。こわばり(>30 分)は骨間筋の腱周囲炎かも。

- ⑩ 「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」は PIRRA(炎症+)と NIRRA(-)がある。
- ⑪ 自己抗体(+)で TNF α 阻害薬、オレンシア、リツキサンが有効。CRP 高値でアクテムラ有効。
- ⑫ RA は突然発症でなく徐々の変化(continuum)である。自己抗体 \uparrow 、炎症 \uparrow で発症。

今回の総説でとくに重要なポイントが3つあります。

最も重要なのは関節リウマチ(RA)治療には「絶対お得、期間限定セール」のような「the window of opportunity(機会の窓)」(発症から3カ月以内)が存在し、RAを疑ったら即座にDMARDs(抗リウマチ薬)を開始することです。決して「様子を見ましょう」でNSAIDs(鎮痛薬)でだらだら過ごしてはなりません。なんとしてもDMARDsで3カ月から6カ月以内に寛解に持ち込まないと予後は圧倒的に悪くなるのです。

この総説の2番目の話題は JAK 阻害剤の行方です。

2018年の時点では経口 JAK 阻害剤(オルミエント, baricitinib) + MTX(リウマトレックス)はバイオ製剤(TNF α 拮抗薬など) + MTX と比べ遜色がないとのことで、いよいよ関節リウマチは経口製剤だけで治療する時代に入ったのだなあ、と期待が大いに高まりました。

しかし今回の Lancet 総説によると 2022 年の ORAL Surveillance(NEJM, 2022; 386, 316-26) の RCT (randomized control trial)

で JAK 阻害剤(ゼルヤンツ)は意外にも心血管イベントの hazard ratio 1.33(95%CI 0.91-1.94)、癌の hazard ratio 1.48(95%CI 1.04-2.09)で、残念ながら第2選択に後退してしまいました。Hazard ratio 1.33 とはリスクが 33% 高まるという意味です。

ACR(American College of Rheumatology)では JAK 阻害剤は抗 TNF α が失敗しリスク評価をした後でのみの使用と随分厳しくなりました。

3番目の重要なポイントは初期に methotrexate(リウマトレックス) + ステロイド併用が有用なことです。EULAR ではとくに最初の3カ月に「bridging therapy(橋渡し治療)」として PSL(プレドニゾロン)を使います。

なんと csDMARDs(リウマトレックスなど) + PSL は methotrexate + biological DMARDs(TNF α 拮抗薬など)と遜色がないのです。PSL の量はコンセンサスがありませんが ACR は 10 mg 以下、EULAR は最大 30 mg ほどのようです。

ただしステロイドは原則「bridging therapy」であって3カ月で急速に減らしていきます。

それ以上の期間は推奨しません。なお ACR では PSL は推奨していません。

1. 発症3カ月以内は「the window of opportunity」であり即座にDMARDs開始!

関節リウマチでは発症後数週から数カ月以内にDMARDs(Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs、抗リウマチ薬)を開始することが決定的に重要(crucial)です。この「the window of opportunity(機会の窓)」の期間は正確には定義されていませんが概ね3カ月以内です。

DMARDs を即座に開始して 3 カ月から 6 カ月以内に寛解あるいは低活動度に持ち込むことが決定的に重要なのです。これにより将来の関節破壊を最小限にできるのです。

ただ数ヶ月 NSAIDs(痛み止め)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。一方、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。

世界のリウマチ学に最も影響を持つ ACR(American College of Rheumatology)は 2021 年、EULAR(European League Against Rheumatism)は 2022 年にリウマチ治療の推奨とガイドラインをアップデートしました。

ACR、EULAR 両者とも「the window of opportunity」の重要性を強調しています。
DMARDs(抗リウマチ薬)はリウマチの診断ができ次第、できる限り速く(ASAP, エイサップ、as soon as possible)開始し外来で毎回症状を点数化して T2T(treat-to-target)strategy(後述)を行います。
即ち外来で SDAI、CDAI で症状を点数化して 1-3 カ月毎フォロー(EULAR)し効果が薄ければ迅速に治療をステップアップ(escalation)していくのです。

「the window of opportunity(機会の窓)」という言葉に小生、マリー・アントワネットのヴァレンヌ逃亡事件を思い出しました。というのも 2023 年 11 月、小生夏休みを取って家内とパリに 9 日間行ってきました。パリ最古(1248 年)の美しく壮大なステンドグラスのあるセント・シャペル教会はシテ島にあります。この教会の隣にコンシェルジュアリー(王室管理府)があり、ここは牢獄として使用され 1793 年から 94 年にかけて 2600 名の貴族、革命家が収容され断頭台へ送られました。マリー・アントワネットもここに収容されました。

コンシェルジュアリーは現在博物館になっています。マリー・アントワネットが収監された 6 畳ほどの寒々とした石造りの独房があり受付で貸し出された iPad をそこに向けてみると粗末なベット、机、椅子、ランプが画面の部屋の中に現れ当時の様子がわかります。

1793 年 10 月 16 日、マリー・アントワネットは見物人がよく見えるように荷車に後ろ向きに座らされ両手を後ろに縛られ、また断頭台の刃の邪魔にならぬよう髪の毛は肩で短く切られ 2.5 km ほど離れたコンコルド広場へゆっくりと送られました。最期、正午頃、広場のギロチン台の階段を上がる時、処刑執行人サンソンの足を踏んでしまい「ごめんなさいね」と謝りました。その時、靴が片方脱げ、この靴は現在カン(Caen)市の Musée des Beaux-Arts de Caen に展示されています。また最期に着けていた粗末な服とヘアバンドはパリの Carnavalet 博物館(Musée histoire de Paris carnavalet)にあります。

フランス革命が始まりルイ 16 世とマリー・アントワネットはベルサイユ宮殿からパリ市内のチュイルリー宮に移され 2 年近くそこで過ごしていました。それでも王家はそんなに反感を持たれていただけではなく豪勢な暮らしを続けていたのです。一気に国民の憎悪の対象になったのは王一家のパリからオーストリアへの逃亡の失敗以後でした。

逃亡計画はマリー・アントワネットの恋人フェルゼン(スウェーデン貴族)が極めて綿密に立てました。

最初は 1791 年 4 月決行予定でしたが優柔不断なルイ 16 世がいろいろな理由をつけて 5 月、6 月初旬、中旬と先送りしついには 6 月下旬まで延ばしたのです。救援作戦に道の途中から王党派の軽騎兵(軽装備の騎兵)、竜騎兵(火器で武装した騎兵)たちが同行する予定でしたから、延期の度にフェルゼンは彼らに知らせなければなりません。

当初逃げるならシンプルこそベストと王家の 5 人と従者 2 人をスピードの 2 輪馬車 2 台に乗せて決行する予定でした。「the window of opportunity」を重視したのです。しかしアントワネットが難色を示します。家族全員一緒の馬車で王家の大礼服やワイン携行等を主張します。逃げる際の快適さ、逃げた先でのメツにこだわったのです。決行当日は、ロシア貴族の帰郷を装い出発時はフェルゼンが馬車の御者、ルイ 16 世が執事に変装しました。王子は女の子に、アントワネットは養育係に変装します。子供たちには仮装舞踏会の出席と説明します。資金はフェルゼンが用意しました。軍隊も動員しますから費用は現代に換算して 120 億円と言われます。

1791 年 6 月 21 日 0 時 30 分、密かに馬車でチュイルリー宮を出発します。護衛を付けたりすると目立ちますからできるかぎり地味に出発、途中で 6 頭立て大型馬車に乗り換えます。全 280 km の行程で 24 時間以内の 21 日の夜には国境に到着予定でした。宿駅毎に 6 頭の馬を交換しますから、騎馬の伝令役が常に先駆けして馬の手配と支払いをすませます。

午前 3 時に第 1 の宿駅ボンディ(パリから 11 km)に到着し馬替えを行います。ところがいざ出発の間際、フェルゼンはルイ王に呼ばれ「貴殿はここからは一人でベルギーへ向かうように」と言いルイは目を反らします。フェルゼンに全てをお膳立てさせ成功が見えた途端、容赦なく切り捨てたのです。フェルゼンは王妃アントワネットの愛人でしたから嫉妬もあったのでしょう。フェルゼンは努めて冷静に王への説得を試み必死に懇願しましたが無駄でした。ついにあきらめ彼は一人、馬で去ります。ルイは手帳に何時何分にどこに到着したと記録を残しておりこれは歴史として重要な史料になります。

朝 7 時 30 分、チュイルリー宮では王家の不在に気付きます。朝 9 時、王一家拉致の命令が出されポン・ヌフ橋の砲台から大砲が撃たれ、パリ市門は全て閉じられ、ラファイエットが各地に捜索隊、伝令を放ちます。

午後 1 時 49 分馬車は小さな宿駅シャントリス(130 km)に着きます。6 月の耐え難い暑さだったのでルイは馬車を降ります。たまたま宿駅長の婿が家から出てきてルイを見るなり「陛下！」と叫び跪きます。彼は前年の連盟祭(パリ祭)でルイを見ていたのです。ルイは一拍置いた後、「うむ」と頷いてしまい王家の変装がばれます。当時写真なんてありませんから国民は国王、王妃の顔は知りませんでした。「他人の空似ですよ」と誤魔化せば良かったのです。

そして王一家は、その酒場で 30 分ほど歓待を受けたのです。この目撃情報はあっという間に広まります。しかしさらに途中で悠長に数十分の休憩やピクニックをしながら馬車を走らせました。

16 時 12 分シャンパーニュのシャロン(パリから 151 km)に到着しました。ここは過激派のジャコバン・クラブの拠点で過激派の軍隊もいて要注意の町でした。しかしなんとか無事に過ぎ、18 時 15 分ソム・ヴェール(168 km)に到着します。ここで軽騎兵たちと落ち合うはずでした。

しかし彼らはいません。予定より既に 5 時間も遅れていたからです。計画では最大で 3 時間の遅延を

見込んでいました。軽騎兵たちは、4月から延期に次ぐ延期で、今日もう来ないのだろうと飲み屋に散ってしまったのです。

次のサント・ムヌー(193 km)では宿駅で過激派の連盟兵たちが王党派の竜騎兵を見かけていたため警戒していました。この真っ只中に6頭立て馬車が到着したのです。しかしなんとかここを誤魔化して発つことができました。この後、深夜にアルゴンヌの森を通らねばならず、この町の案内人は難色を示します。フェルゼンの計画では明るい夕刻には森を抜けるはずでした。

そしてアルゴンヌの森を抜けた23時35分、ついにヴァレンヌ(220 km)でパリからの追手に追いつかれたのです。町でけたたましく警鐘が鳴り王家一家は捕らわれました。目的地の国境近くのモンメティまではわずか50 kmほどでした。この王家が国外逃亡した事件は国民の憤激を呼び、フランスに国王などものはや要らないと、国王一家は幽閉され1793年にルイとアントワネットは処刑されたのです。

人間の楽観がいかに致命的となり運命の歯車が狂いだすのか、もしルイ王が途中でフェルゼンを去らせなければ逃亡は十分成功していたでしょう。

逃亡途中の数十分ずつの休憩、食事が積み重なって5時間の遅延となり彼らは「the window of opportunity (機会の窓)」を永遠に失ったのです。

「根拠のない楽観は禁物(シン・ゴジラ 矢口蘭堂)」なのです。

なおこの事件の一部始終は下記の本によります。ぜひお読みください。

息詰まるようなサスペンスドラマです。

[マリー・アントワネット 運命の24時間 知られざるフランス革命ヴァレンヌ逃亡 | 中野京子 | 本 | 通販 | Amazon](#)

まとめますと関節リウマチ発症3カ月以内は「the window of opportunity」であり即座にDMARDsを開始します。NSAIDsはだめです。断じてこの機会を逃してはなりません。

関節リウマチは発症3カ月から6カ月以内になんとか寛解、低活動に持ち込まないとその予後は圧倒的に悪くなるのです。アントワネットのヴァレンヌ逃亡を思い出して下さい。

2. JAK 阻害剤(オルメント,セルヤンツ)は化学合成。心血管イベントと癌リスクあり RA 第2 選択に降格。

JAK って何だろうと調べてみました。JAK は、ATP からリン酸を細胞内蛋白に移動させる tyrosine kinase です。

最初、これは何と「JAK : just another kinase」と名付けられました。産まれた子供に棄八(すてはち)とか捨松とかやけっぱちの名を付けるようなものです。Kinase は ATP などの高エネルギーリン酸結合を有する分子からリン酸基を転移する酵素の総称でリン酸化酵素です。

[JAK receptor - Google 検索](#)

(JAK-STAT signalling pathway、ユーチューブ動画 3 分 37 秒)

ところがこの酵素が重要な働きをすることが次第にわかり、Janus kinase と大層な名前に変更になりました。Janus というのは二つの顔を持ったローマ神でとくに門(門の表と裏)を司ります。なんと January (1 月) は 1 年の始まりの門ということで Janus が語源なのだそうです。この JAK 酵素には二つのリン酸が付くことから just another kinase が二面神 Janus の名になったのです。日本で言うと、棄八が十一面観音に出世したというところでしょうか。JAK 阻害剤はこの JAK 酵素(リン酸化酵素)を阻害します。

昔は子供の死亡率が高く、立派な名前を付けると神様に目立ち愛されて若死にするとかで、やけっぱちの名前を付けることも多かったようです。豊臣秀吉は 53 歳で子供が誕生しましたが幼名を棄(すて)と名付けています。また津田塾の津田梅子(7 歳)と一緒に米国に留学したのは大山捨松(11 歳)でした。米国に 11 年留学したあと大山巖と結婚、鹿鳴館の花と言われました。また津田梅子と一緒に津田塾を創設しました。

藤原道長の御堂関白記によると三条天皇が眼病にかかり伊勢神宮に平癒祈願の勅使を出そうとします。道長はこれを阻止するため発遣の直前に穢(けがれ)を発生させ延期させるという陰湿な手段を取ります。内裏に死人の頭を置き内裏触穢(だいらしよくえ)ということにして発遣を中止させたのです。政治で縁起を担ぐことは当然だったのです。

JAK 阻害剤は分子標的型合成 DMARDs、即ち targeted synthetic DMARDs (ts DMARDs) と言い化学的合成による低分子化合物 (small targeted molecules) で蛋白キナーゼを阻害します。
JAK 阻害剤は経口投与です。副作用として帯状疱疹活性化、静脈血栓があります。

一方、bDMARDs (biologic DMARDs, 生物学的 DMARDs) は抗 TNF α などですが、生物を用いて抗体、受容体を作るものです。生物を使うから「生物学的、biologic」なのです。

2018 年の時点では経口 JAK 阻害剤(オルメント, baricitinib) + MTX (リウマトレックス) はバイオ製剤(TNF α 拮抗薬など) + MTX と比べ遜色がないとのことで、いよいよ関節リウマチは経口製剤だけで治療する時代に入ったのかあ、と大きく期待が高まりました。

しかし今回の Lancet 総説によると ORAL Surveillance(2022NEJM)の RCT (randomized control trial) で JAK 阻害剤(ゼルヤンツ)は意外にも心血管イベントの hazard ratio 1.33(95%CI 0.91-1.94)、癌の hazard ratio 1.48 (95%CI 1.04-2.09)で、残念ながら第 2 選択に後退してしまいました。
Hazard ratio 1.33 とはリスクが 33%高まると言う意味です。

EULAR では JAK 阻害剤の使用は心血管リスク因子がなく、65 歳以上でないこと、喫煙歴や糖尿病、肥満、高血圧、血栓歴がないこと、現在担癌(非メラノーマ皮膚がん)で治療が成功している場合を除く)でないことなど面倒な条件があります。つまり 65 歳未満で心血管疾患やがんのリスクがない場合に限ります。

まとめますと JAK 阻害剤(オルメント,ゼルヤンツ)は化学合成でつくる小分子のキナーゼ(リン酸化酵素)阻害剤です。心血管イベントと癌リスクがあり RA の第 1 選択から後退して第 2 選択となりました。
65 歳未満で心血管疾患やがんのリスクがない場合に限ります。

3. 初期 MTX+PSL は MTX + bDMARDs に非劣勢, bridging therapy という。3 カ月で漸減。

もうひとつ重要なポイントは初期に methotrexate(リウマトレックス) + ステロイド併用が有用なことです。EULAR ではとくに最初の 3 カ月に「bridging therapy」として PSL(プレドニゾロン)を使います。なんと csDMARDs(リウマトレックスなど) + PSL は methotrexate + biological DMARDs(TNF α 拮抗薬など)と比べて非劣勢(劣らない)なのです。

PSL の量はコンセンサスがありませんが 2018 年頃は ACR(American College of Rheumatology)では最初の 3 ヶ月、MTX に PSL10 mg以下を併用、3 ヶ月で 0mg に減量でした。

一方 EULAR(European League Against Rheumatology)では PSL 最大 30 mg/日を 3-4 ヶ月で 0 mgに減量します。

ただしステロイドは原則「bridging therapy」であって 3 カ月で急速に減らしていきます。それ以上は推奨しません。

なお cs(conventional synthetic)DMARDs とは従来型合成 DMARDs で小分子量の薬剤でありその抗炎症メカニズムははっきりしません。methotrexate(リウマトレックス)、sulfasalazine(アザルフィジン)、leflunomide(ピリミジン合成阻害,アラバ),hydroxychloroquine(プラケニル,国内では SLE 標準薬)があります。

ステロイドは抗炎症作用が迅速なので DMARDs 開始時に flare(再燃)治療のための「bridging therapy」として用います。EULAR ではステロイドを短期間、理想的には 3 カ月以内の bridging therapy として使用し急速に漸減することを推奨します。一方 ACR では PSL の全身投与は推奨ませんが、DMARDs が効きだす前の flare に対しては条件的(conditional)にステロイド最小量の筋注等の使用を認めています。

【csDMARDs+ステロイドが有用な RCT】時間のある方はお読みください。

●NORD-STAR trial (2020, BMJ) では 812 例で未治療 RA に cs(conventional synthetic) DMARDs(リウマトレックス, アザルフィジン) + ステロイド 2 年間で certolizumab pegol(シムジア, TNF α 阻害) + methotrexate や、Tocilizumab(アクテムラ, IL-6 阻害) + methotrexate、abatacept(オレンシア, T 細胞刺激調節薬) + methotrexate に比べて統計学的に優れていました。

●NORD-STAR では、csDMARDs + ステロイドとどんな b(biological)DMARDs + methotrexate は臨床的類似性を示し 24 週間で厳格な寛解を高率 (>40%) で示しました。

●GLORIA study では 65 歳以上 451 名の RA 患者で 2 年間 PSL5 mg/日とプラセボ群を 2 年間比較しました。PSL 群の方が RA 活動度は低く X 線学的進行も少なかったのです。
しかし PSL 群で副作用は多く、それは軽症感染症でした。しかし 65 歳以上でより長期に PSL を投与した場合はどうなるか観察が必要です。

まとめますと初期に MTX+PSL 使用は有用で EULAR では PSL を bridging therapy(橋渡し)として認めています。3 カ月で漸減します。一方 ACR では PSL は推奨しませんが flare に条件的にステロイド最小量の筋注などを認めています。

4. 発症に HLA-DRB1 gene 重要、喫煙は RA 発症の最強因子、抗 CCP ↑ は重症化。

印象派画家ルノワールは関節リウマチでした。車いすに乗った写真があり(ネットで画像検索して下さい)手には尺側偏位、MP 屈曲拘縮があります。ルノワールのムーラン・ド・ラ・ギャレットの舞踏会(1876)という絵があります。家内とモンマルトルのこの場所に行ってみました。

[ムーラン・ド・ラ・ギャレットの舞踏会 - Wikipedia](#)

モンマルトルの屋外でルノワール(35 歳)の友人達が飲み食いしている絵ですが木漏れ日の下での舞踏会が描かれています。木漏れ日を描いたのはこの絵が初めてです。この場所は現在レストランになっており家内と食事をしてきました。

店内にはこの絵が掲げられており外には庭がありました。1876 年に描かれたこの絵の中の人々は今はだれもいません。つくづく人生の儚さ、短さを感じました。

関節リウマチの罹患率は 0.25-1.0%で 40 歳以上に多く女性は男性の 2-3 倍になります。

遺伝は重要(key role)な役を演じ 1 親等(本人、親、兄弟)は 2-5 倍のリスクになり小生、必ず家族内発症は聞いております。

関節リウマチの遺伝には多数の alleles (対立遺伝子)が関与しますが HLA-DRB1 gene の役割が最も強力であり中でも HLA-DR β 鎖の sequence motif in residues 70-74 の 5 つのアミノ酸(QKRAA、QRRAA、RRRAA のいずれか)が関与しいわゆる shared epitope、即ち特定の alleles (対立遺伝子)がコード(暗号化)するアミノ酸配列です。

それ以外のいくつかの non-MHC genes も関与し PTPN22, CTLA4, PADI4 がありますが、それぞれの RA に対する貢献度は HLA 領域に比べれば低いようです。

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。喫煙はホテル客室の一部に限られます。何と先進的な国だろうと思います。

先日次男がブータンに行きブータンワインを買ってきました。

Epigenetic factors、例えば DNA methylation や histone acetylation も関節リウマチの原因として関与し特に喫煙は最強の因子です。Epigenetic とは DNA の塩基配列を変えずに(つまり遺伝と関係なく)メチル基(-CH3)付加やヒストン修飾などで遺伝子発現が起こるものです。Epigenetic とは「遺伝を超えて」という意味です。

ま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が。皆様、お口は清潔に！

外来患者さんに 50 代独身独居男性で RA (関節リウマチ)の方がいて両膝の 40 度位の屈曲拘縮があり両松葉でかろうじて歩いています。この方の口腔内を見ると虫歯だらけでこれが、porphyromonas gingivalis による RA なのかなあと思いました。

昨年、「生活費がなくてももう外来も来られない」とおっしゃるので生活保護はあなたのような人の為にあると受給を薦めようやくまた外来に来られるようになりました。

このような肺、腸、口腔 microbiome (微生物叢)も「break of tolerance」つまり自己抗体産生と向炎症性サイトカイン (proinflammatory cytokines) に関与します。 関節リウマチ発症数年前からリウマチ関連の自己免疫が先行します。患者によっては関節から遠く離れた、歯周粘膜、腸管、肺で局所的な IgA 関連の自己免疫異常が粘膜で始まりこれが全身の IgG 関連異常、ACPAs (抗 CCP)、向炎症性サイトカイン活性化に移行します。

その他に dust、virus、肥満、低い社会経済的状況も RA 発症に関与します。

関節リウマチで特徴的なのは自己抗体産生と血液、滑膜の autoreactive Tcells の存在です。Anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) と、関与程度は低いですがリウマチ因子 (RF) が最も病因に関与します。

リウマチ関連の自己抗体の中で特に ACPAs、とりわけ anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) 自己抗体は関節リウマチの特異度が高く抗 CCP の存在は X 線学的破壊、関節外症状、治療に対する反応と相関します。

まとめますと関節リウマチ発症に HLA-DRB1 gene は重要です。喫煙は epigenetic な RA 発症の最強因子です。また抗 CCP ↑ は重症化を起こします。

5. RA の診断クライテリアはない。あるのは分類クライテリア！ ACR/EULAR の RA 分類クライテリア。

RA の診断クライテリアなんて存在しません。あるのは分類クライテリアです。

こういうと皆さん怪訝に思われるかもしれませんが。小生も長いことこの違いに気づきませんでした。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 カ月から 6 カ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。

しかしこの初期リウマチの確定が至難の業なのです。

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 カ月以内に寛解、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。つまり見切り発車で治療を開始しなければならないのです。リウマチでは「拙速は巧遅に勝る」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」から RA らしい患者を抽出、分類して即座の治療に着手しようというのが「2010 年 ACR, EULAR の関節リウマチ分類クライテリア、Classification Criteria」なわけです。

1987 年のクライテリアが 2010 年、これに置き換わりました。

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。

2010ACR と EULAR の分類クライテリアの 2014 年 systematic literature review によると プール感度 0.82(95%CI 0.79-0.84)、特異度 0.61(0.59-0.64)でした。

初期 RA では「早期診断、治療により 90%の患者で進行を抑えられます」ので、できる限り早く RA と認識することが重要なのです。

「2010 年 ACR, EULAR の関節リウマチ分類クライテリア」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。

Entry criterion (タスク開始の基準となる条件、無駄な労力を投入しないとタスクが始まらない状況を防ぐ)が「最低1つの臨床的に腫脹した関節」なのです。わずか1関節からですよ！！！！

ただしその他の関節炎例えば結合織疾患、結晶性関節炎、反応性関節炎の除外が必要です。

この分類クライテリアを下記に掲げます。このクライテリアは「手指、足趾の小関節炎と血清検査の配点が大い」ことに気付きます。大関節の配点が少ないのです。

【American College of Rheumatology–European League Against Rheumatism Classification Criteria (分類クライテリア！)】

合計 6 点以上で RA ありと分類(感度 82%、特異度 61%)

なお小関節とは、手指の関節(MCP、PIP)、足指関節(MTP、第一趾を除く)、手首(手関節)を言います。大関節は肩、肘、股、膝、足関節です。

手首は小関節で、足首が大関節というのは、そんなもんかなあとと思います。

<関節分布(0-5 点)>

- ・1大関節 0 点
- ・2-10 大関節 1 点
- ・1-3 小関節(大関節除く) 2 点
- ・4-10 小関節(大関節除く) 3 点
- ・10 関節以上(小関節 1 以上) 5 点

<血清検査(0-3 点)>

- ・RF 陰性かつ抗 CCP 抗体陰性 0 点
- ・RF 低値または抗 CCP 抗体低値 2 点
- ・RF 高値または抗 CCP 抗体高値 3 点

<症状持続期間(0-1 点)>

- ・6 週未満 0 点
- ・6 週以上 1 点

<急性相反応物質(0-1 点)>

- ・CRP 正常かつ ESR 正常 0 点
- ・CRP 異常または ESR 異常 1 点

まとめますと RA の診断クriteriaなんてありません。あるのは分類クriteriaです。わずか 1 関節腫脹から適応開始です。手関節は小関節、足関節は大関節です。

6. 治療:MTX+ステロイド 3-6 カ月→b/tsDMARDs3-6 カ月→使い回し。MTX 併用で薬抗体↓

関節リウマチの最大の特徴は病理学的には滑膜増殖(pannus)です。滑膜は増殖肥厚し新生血管がありとくに CD4+、CD8+T細胞、B細胞、免疫グロブリン産生形質細胞、マクロファージ、線維芽細胞、好中球、樹状細胞が増殖しています。この滑膜が骨、軟骨、腱、靭帯の進行性不可逆的損傷を起こし、また活性化破骨細胞、軟骨細胞が関節破壊を起こします。

これらを仲介するのが tumor necrosis factor(TNF), IL-6, IL-1, transforming growth factor beta(TGF-β)でありリウマチ治療はこれらの抑制を図ります。

DMARDs(Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs、抗リウマチ薬)は 3 種類ありますがその違いは次の通りです。

【DMARDs の種類】

●csDMARDs: 従来型合成(conventional synthetic)DMARDs

小分子量の薬剤でその抗炎症メカニズムはなんとはっきりしません。

methotrexate(リウマトレックス), salazosulfapyridine(アザルファイジン), leflunomide(ピリミジン合成阻害、アラバ), hydroxychloroquine などですが methotrexate は anchor drug(第 1 選択)です。

●bDMARDs: 生物学的(biological)DMARDs

おおかた生物を利用して作られるモノクローナル抗体です。これは関節リウマチの疾患コースを劇的に変えました。下記のようなものがあります。

- ・TNF-α 阻害薬: infliximab(レミケート)、etanercept(エンブレル)、adalimumab(ヒュミラ)、golimumab(シンボニー)、certolizumab pegol(シムジア)、ozoralizumab(ナゾラ)
- ・IL-6 阻害薬: tocilizumab(アクテムラ), sarilumab(ケブサラ)
- ・T 細胞刺激調節薬(T-cell co-stimulation): abatacept(オレンシア)

● tsDMARDs : 分子標的型合成 (targeted synthetic) DMARDs

化学合成でつくられる小分子量の薬、Janus kinase 経路阻害剤です。生物を利用して作らないので bDMARDs ではありません。

tofacitinib(ゼルヤンツ, JAK1 と 3 阻害)、baricitinib(オルミエント, JAK1 と 2 阻害)、peficitinib(スマイラフ, JAK1-3 と Tyk2 阻害)、upadacitinib(リンヴォック, JAK1 阻害)、filgotinib(ジセレカ, JAK1 阻害)

csDMARDs 単独に比して、それに bDMARDs や tsDMARDs を併用することで、各々単独よりも効果が得られます。

へーと思ったのは MTX のひとつの作用は薬剤に対する抗体、とりわけ chimeric antibodies の生成を防ぐことだということです。

DMARDs を理解したところで ACR と EULAR の治療を以下に掲げます。
両者すこし違いがあります。

【EULAR と ACR の治療】

The therapeutic management of rheumatoid arthritis according to ACR and EULAR guidelines and recommendations.

- i) 関節リウマチと診断したら即座に csDMARD (methotrexate など) を開始します。
bDMARDs は高価ですし全患者に有効とは限らないからです。それまで DMARDs を使ったことのない患者 ((DMARD-naïve) や中等度から高度の活動性の場合 methotrexate を強く推奨です。Methotrexate のベースラインでの反応を見ることで治療が改善されます。
- ii) EULAR では禁忌が無い限り methotrexate で開始し bridging therapy としてステロイド (PSL < 30 mg) を開始。3-6 カ月継続。
ACR では methotrexate は中等度から高度の RA で開始し低度から中等度では Hydroxychloroquine で開始しステロイドは使用しません。これで 3-6 カ月。
csDMARDs の三者併用 (methotrexate+sulfasalazine+hydroxychloroquine) よりも bDMARDs (抗 TNF α など) や tsDMARDs (JAK 阻害剤) 追加を推奨です。
- iii) 寛解または低活動度に達しない場合は bDMARDs (抗 TNF α など) または tsDMARDs (JAK 阻害剤) にエスカレートして 3-6 カ月。
EULAR ではリスクの層別化 (stratification) を行い、その後で初めて tsDMARDs 開始。
ACR では tsDMARDs を使用するの抗 TNF α が失敗しリスク評価をした後でのみ使用。
- iv) 寛解を得られぬ場合は bDMARDs か tsDMARDs を使い回す (cycling)。
EULAR では同じメカニズムの薬か異なったクラスの薬を使う。これで寛解または低活動にならなければ EULAR は「difficult to treat rheumatoid arthritis」とみなす。
ACR では異なるクラスの bDMARDs か tsDMARDs を条件付きで (conditionally) 使用し寛解または低活動になれば漸減 (tapering) を考慮。

患者の 50%は methotrexate(リウマレックス)に反応せず予後不良であり bDMARDs または tsDMARDs にエスケーションします。患者がどの治療に反応するかは予測できません。従ってどの bDMARD を選ぶかはそのコストによります。

まとめますと関節リウマチ治療は MTX+ステロイドで 3-6 カ月の後、b/tsDMARDs で 3-6 カ月、だめならその使い回しです。ただしステロイドは EULAR は bridging therapy で最初使用しますが ACR では使用しません。患者がどの治療に反応するかは予測できません。

7. 寛解 6M で薬漸減は再燃リスク高く継続を。再開で 9 割有効。エコー/MRI 炎症感度高い。

ACR も EULAR も症状寛解が 6 カ月以上 (EULAR) 続くか、low disease activity (ACR) なら薬剤削減を考慮しますが、ACR は治療中断による再燃リスクは高く患者の QOL と予後に大きな影響があるため tapering よりはその量での継続を推奨しています。

削減するにしても突然中止するのではなく徐々に taper します。

ただし再燃しても治療を再開すれば患者の 90% で有効です。

リウマチに再燃が多いことはルーチンに使われている活動度指標は真の寛解を決定できないのでは、という疑問が起こります。臨床的に寛解してもエコーで subclinical synovitis が存在したり X 線で骨破壊が間違いなく (arguably) 進行することがあります。

このことから「multidimension remission」の概念が登場しました。

寛解を次のようないくつかの観点で定義するのです。

- 1) 臨床的寛解: 症状、炎症がない。
- 2) 血清学的・画像的寛解
- 3) 免疫学的寛解: 自己抗体消失。ただし関節リウマチではこれは稀。

また T-cell subsets の正常化で免疫学的寛解を判断する Gul の報告もあり有用かもしれません。

T-cell subsets とは flow cytometry による naïve CD4+ cells, T-regulatory cells (Treg),

IRC (inflammatory related T-cells) の異常から寛解を判断するのです。

画像はエコー、MRI、X 線が使われますがエコーは関節や腱の滑膜肥厚検出、病的血流 (パワー Doppler) に感度が高く正確 (accurate) です。MRI は滑膜炎、tenosynovitis、osteitis を検出でき bone erosion の予測ができます。エコーや MRI は関節の構造的破壊評価に感度が高いのです。

まとめますと寛解 6 カ月で薬を漸減すると再燃リスクが高くその量での継続を推奨します。

しかし薬再開で 9 割は有効です。エコー/MRI による検査は炎症感度高く滑膜炎、腱炎、骨炎を検出できます。

8. 治療は T2T(treat to target)定め 3 カ月で SDAI・CDAI 50%、6 カ月で寛解・低活動に

小生の次男が小学校の頃「テストどうだった？」と聞くと常に「うん、まあまあ（全くできなかったの婉曲的表現）」の返事でした。この次男は、日記は前日に仕上げてしまうわ、スケッチは前を見て後ろの景色を描く、自己評価は全て二重丸をつけるという具合で、なかなかの大物でした。このように主観的評価は当てになりません。

リウマチ治療は、外来でただ「調子はいかがですか？」と聞くのではなく、毎回、定量的評価 (SDAI、CDAI) を行い目標値(target)を 3 ヶ月で 50%以下、6 ヶ月で寛解あるいは低活動度を目指します。これを「T2T (treat to target) strategy」と言います。電子カルテに SDAI、CDAI を入れておけば簡単です。

Strategy(戦略)と言えば昔、「ミラーのための見栄講座、その戦略と展開 馬場康夫」という本がありました。会話においては極力「コンセプト、ストラテジー」の単語を入れろと言うのです。そうするといかにも賢そうに見えます。

RA の治療目標は寛解(remission)か、低活動度(low disease activity)です。疾患活動性のフォロー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。具体的には SDAI、CDAI を使います。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。

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。これは炎症の消退とよく関連します。他の評価法(DAS-28 など)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。電子カルテに入れておきましょう。この二つの違いは SDAI は CRP が入りますが、CDAI には入らないだけです。

【SDAI: Simplified Disease Activity Index: 下記 5 項目の合計】

(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(計 28)
- ・腫脹関節数(計 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: 下記 4 項目の合計。CRP が入らない】

(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(計 28)
- ・腫脹関節数(計 28)
- ・患者が見た健康度(VAS:10 cmのうち何cm)
- ・医師が見た健康度(VAS:10 cmのうち何cm)

ただ医師が見た健康度を VAS (visual analog scale) で言うつてのは、難しいなあといつも思います。小生は医師が見た健康度は、患者さんが言った健康度と同じ点数にしております。なお VAS (visual analog scale) は最高に良いが 0、最悪が 10 です。

まとめますと関節リウマチの治療は T2T (treat to target) を定め 3 カ月で SDAI・CDAI 50%、6 カ月で寛解・低活動を目指します。

9. 手指、手関節が最も侵され対称性に。こわばり (>30 分) は骨間筋の腱周囲炎かも。

モンマルトルの Musée de la Vie Romantique (パリ市立ロマン主義博物館) にショパンの左手の石膏取りが残されていて非常に興味深く見ました。

中指、環指の PIP 関節が少し膨らんでいて Bouchard 結節が疑われますが DIP には異常がなく、ピアニストは農夫と違って Heberden 結節はできないのだなと知りました。

農夫に比べて指の負荷量は小さいようです。

ショパンはモンマルトルで暮らし、最期はヴァントーム広場のアパートで結核で亡くなりました。

長男が学生の時、ポーランドのビヤリストーク医大に 1 カ月留学しました。その時、ホストの学生のご両親の家に招待されピアノがあったのでベートーベンの悲愴を弾いたところひどく感動されたとのことでした。その後、同医大の女学生 2 人が我が家に遊びに来たのですが、彼らが浜松医大に来て一番驚いていたのは医師達が朝 8AM に病院に来て 5PM までいるということでした。ポーランドだったら朝 8AM に職場に来たら 2PM には帰るといふのには仰天しました。二人とも酒豪でした。

この 11 月パリに行った時、フランスの方に一日の働き方を尋ねたところ、職場には朝 9 時か 9 時 30 分に出勤して午後 1 時に昼食となります。昼が正餐でありワインを 2, 3 杯飲むというのにはたまげました。4 時から 4 時 30 分に終業となり家に帰り夕食は 8 時から 10 時の間とのことでした。昼にビールやワインなんて飲んだら午後の仕事は適当に流す程度でしょう。実際、道路工事の人達が店先で昼食にビールを飲んでいました。こんなことを我々が日本でやったらワイドショーで報道されかねません。

血管外科でパリの病院に留学した方にお聞きしたのですが、全身麻酔での血管外科手術の山場が終わると医師達にワインが振舞われるとのことでした。患者はまだ覚醒していません。日本の働き方改革もまだまだのようです。

関節リウマチの症状は最初いくつかの関節の疼痛、腫脹ではじまりますが、ふつう対称性多発関節炎 (symmetric polyarthritis) となります。手関節、手指の小関節が最も侵され、大関節 (肩、ひじ、膝、足関節) も侵されます。朝のこわばりは 30 分以上あり疲労感、weakness が一般的です。CRP や血沈高値、食欲不振、体重減少、微熱 (low-grade fever) が見られます。

関節リウマチ初期では関節機能は主にこわばり (stiffness, gelling) と疼痛により障害されます。
これは関節やその周辺の腱などの炎症によります。へーと思ったのは最近骨間筋の腱周囲炎 (peritendinitis) が報告されたとのこと。朝のこわばりってそういうことだったのかあと感動しました。朝のこわばりをエコーや MRI で検出できるのかもしれませんが。DMARDs で治療しないとこれらは不可逆性の関節損傷を起こします。

皮下結節 (リウマチ結節) は関節リウマチの 40%、とくに長期罹患者で起こります。
とくに抗 CCP 抗体や RF 陽性者で見られ喫煙により再燃するのだそうです。
関節外症状として貧血、血小板増加、リンパ節腫脹、間質性肺炎、血管炎、neuropathy、漿膜炎 (serositis)、糸球体腎炎、炎症性癌疾患、Felty 症候群、myopathy, amyloidosis も起こりますが、これらの関節外症状は最近の治療進歩により減少しています。

手の外科の先生にお聞きしたのですが、以前は工場災害で手の外傷が非常に多かったのですが、最近では危険な作業はロボットが行います。またリウマチ治療の bDMARDs の出現で重症例が減り、手の外科の症例が激減し、手術技術の継承が難しくなってきたと言うのです。昔の結核の胸部外科手術と同じことが起こっているのです。

まとめますと関節リウマチは手指、手関節が最も侵され対称性となります。こわばり (> 30 分) は骨間筋の腱周囲炎などかもしれません。

10. 「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」は PIRRA (炎症+) と NIRRA(-) がある。

薬剤抵抗性の関節リウマチを「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」と言います。

これは cs DMARDs (methotrexate や sulfasalazine) 使用は含まれません。

「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」は 2 種類以上の bDMARDs または tsDMARDs によってもコントロールできない multidrug-resistant rheumatoid arthritis のことです。

UK-registry ではこれは 6% に上ります。

「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」には 2 つのカテゴリーがあります。

- i) PIRRA (patients with persistent inflammatory refractory rheumatoid arthritis)
エコーや炎症マーカーで明白な炎症が存在する。
- ii) NIRRA (non-inflammatory refractory rheumatoid arthritis)
はっきりした炎症がないのに症状が持続する。

薬剤抵抗性の関節リウマチを「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」と言い PIRRA (炎症+) と NIRRA(-) があります。

11. 自己抗体(+)で TNF α 阻害薬、オレンシア、リツキサンが有効。CRP 高値でアクトテムラ有効。

いくつかの biomarker が治療と関連することがあります。例えば自己抗体陽性の場合には abatacept (オレンシア, T 細胞刺激調節薬)、rituximab (リツキサン, 抗 CD20 抗体)、TNF- α 阻害薬を、CRP 高値のばあいは IL-6 受容体阻害薬 (tocilizumab, アクトテムラや Sarilumab ケブサラ) などです。

bDMARDs や tsDMARD によるアウトカムは3つに分かれます。

- i) 良好反応 (good response)
 - ii) 反応なし (no response) または初期無反応 (primary non-response, 3-6 か月後に反応)
 - iii) 二次的無反応 (secondary non-response) : 最初反応するがやがて無反応に。
- これは薬剤に対する抗体形成が一因かもしれません。Biological DMARDs は多種類試すうちに反応が低下します。

また今後、エコーガイド下で滑膜生検し、MERTK+ macrophages、NOTCH3+滑膜線維芽細胞、CD11C+自己免疫関連 B 細胞、PD-1+末梢 helper T cells などの特徴の確認をおこない DMARD を選択する精密医療 (precision medicine) の時代となるかもしれません。

まとめますと自己抗体(+)で TNF α 阻害薬、オレンシア、リツキサンが有効であり、CRP 高値でアクトテムラが有効です。

12. RA は突然発症でなく徐々の変化 (continuum) である。自己抗体 \uparrow 、炎症 \uparrow で発症。

関節リウマチは突然に発症するのではなく徐々の変化 (continuum) です。

まず遺伝的リスク因子 (HLA-DLB1) があり、これに喫煙などの環境因子が加わって、口腔、肺、腸管粘膜で局所的な自己免疫変化が起こり、やがてこれが全身の炎症となりますが、それも最初は関節炎でなくエコー、MRI で判る subclinical な炎症が始まります。そして unclassified arthritis となりそして最終的に関節リウマチとなる連続する事象 (continuum) なのです。

それでは関節リウマチは発症前に介入すれば予防できるのか否かの疑問です。

実際にそのような介入試験が行われ以下のようなものがあります。

これらのスタディからは関節リウマチは subclinical な時点で予防のターゲットになり得ます。

しかし 関節痛 + subclinical な関節炎の患者の全てが関節リウマチになるわけではなく、自己抗体高値や炎症マーカー高値の者が発症します。この進行のメカニズムはよくわかりません。

【関節リウマチの予防 trial】

- ADJUST study は分類不能の関節炎で abatacept (オレンシア, T 細胞刺激調節薬) を 6 カ月投与で 関節リウマチ発症が遅れ抗 CCP が減少して骨糜爛が減少することを示した。

- 抗 CCP 陽性または RF 陽性の関節痛患者 83 名で 100 mg dexamethasone をベースラインと 6 週間投与をプラセボと比較しました。dexamethasone 群は自己抗体が有意に減少した。しかし関節リウマチへの進行率は 26 カ月後、dexamethasone 群 20%、プラセボ群 21%と変わらなかった。
- PRAIRI trial:81 人の抗 CCP と RF 陽性者で、かつエコーや CRP で炎症陽性者に PSL100mg を前投薬後、rituximab(リツキサン、抗 CD20)1000mg 投与群とプラセボを比較した。rituximab 群では RA 発症が有意に遅れた。プラセボ群では 40 人中 16 人(40%)が中央値 11.5 カ月 (IQR 2.5-15.0, range 1.0-40.0months)で関節炎に、rituximab 群では 41 人中 14 人(34%)が中央値 16.5 カ月 (IQR 9.0-28.0, range 1.0-37.0months)で関節炎を発症した。しかし 29 カ月のフォロー後の関節リウマチ発症は rituximab 群 34%、プラセボ群 40%とその比は変わらなかった。
- 関節痛と MRI で subclinical な関節炎のある 236 人をランダムに methotrexate(最大 25 mg/週)+ステロイド単回筋注 119 人と、プラセボ 117 人に分けた。2 年後、関節炎への進展は methotrexate により減少しなかった。しかし症状の改善は methotrexate 群で優れた。

まとめますと RA は突然発症でなく徐々の変化(continuum)です。自己抗体↑、炎症↑の場合に発症します。

それでは The Lancet, Nov.25, 2023 関節リウマチ総説、最重要点 11 の怒涛の反復です。

- ① 発症 3 カ月以内は「the window of opportunity」であり即座に DMARDs 開始！
- ② JAK 阻害剤(オルミエント,セルヤンツ)は化学合成。心血管イベントと癌リスクあり RA 第 2 選択に降格。
- ③ 初期 MTX+PSL は MTX+bDMARDs に非劣勢, bridging therapy という。3 カ月で漸減。
- ④ 発症に HLA-DRB1 gene 重要、喫煙は RA 発症の最強因子、抗 CCP ↑は重症化。
- ⑤ RA の診断クライテリアはない。あるのは分類クライテリア！ACR/EULAR の RA 分類クライテリア。
- ⑥ 治療:MTX+ステロイド 3-6 カ月→b/tsDMARDs3-6 カ月→使い回し。MTX 併用で薬抗体↓
- ⑦ 寛解 6M で薬漸減は再燃リスク高く継続を。再開で 9 割有効。エコー/MRI 炎症感度高い。
- ⑧ 治療は T2T(treat to target)定め 3 カ月で SDAI・CDAI 50%、6 カ月で寛解・低活動に
- ⑨ 手指、手関節が最も侵され対称性に。こわばり(>30 分)は骨間筋の腱周囲炎かも。
- ⑩ 「difficult-to-treat rheumatoid arthritis」は PIRRA(炎症+)と NIRRA(-)がある。
- ⑪ 自己抗体(+)で TNF α 阻害薬、オレンシア、リツキサンが有効。CRP 高値でアクトムラ有効。
- ⑫ RA は突然発症でなく徐々の変化(continuum)である。自己抗体↑、炎症↑で発症。