

8. 関節リウマチ治療の進歩と目標

北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 渥美 達也

関節リウマチは、かつては難病の代表のひとつであった。19世紀にOslerは「リウマチの患者が診察室の前のドアからはいってくると、医者は後ろのドアから逃げ出す」と表現した。我が国でも、通常の鎮痛剤では効果不十分な持続性かつ多発性の関節痛は、過去にこの疾患を「慢性関節リウマチ」とよばせた。平均的な生命予後は悪くなかったが、疼痛のためというより関節破壊に至ればそのADLへの影響はたいへん大きかった。

関節リウマチに対する治療薬を、疾患修飾性抗リウマチ薬（Disease-Modifying Anti-Rheumatic-Drugs：DMARDs）とよぶ。疼痛を和らげるだけのステロイド剤やNSAIDsとはちがって、関節が破壊されADLが障害される、という関節リウマチの自然経過をかえるちからをもった薬剤、という意味であるが、効果発現に時間がかかることから、その別名は「遅効性抗リウマチ薬」であった。

1999年、本邦でメトトレキサートがDMARDsの切り札として承認された。そして、1998年、TNFの可溶性受容体であるエタネルセプトが米国で抗リウマチ薬として承認され、生物学的抗リウマチ薬の時代がはじまった。いわゆるドラッグラグの時代を経て我が国でも生物学的製剤が使用されるようになり、十余年が経過した。抗TNF薬の登場により、それまで考えられないような劇的な関節炎の改善効果、予想を大きく上回る関節破壊の抑制効果や骨病変の改善までもが報じられるようになった。そして、ターゲットはTNFに限定されず、炎症のキー・サイトカインであるインターロイキン6、T細胞、B細胞へとひろがっており、現時点で関節リウマチに対して使用可能な生物学的製剤は承認されているものだけでも7剤にまで増えた。

メトトレキサートは古典的合成DMARDs

（csDMARDs）、生物学的製剤はbDMARDsと分類される。最近、炎症惹起性分子を標的にした合成小分子化合物が開発され、承認されたのがトファシチニブである。トファシチニブは、標的合成DMARDs（tsDMARDs）として唯一使用可能なJAK1/3の阻害剤で、IL6をはじめとする複数のサイトカイン産生を抑制することで抗リウマチ効果を発揮する経口薬である。

リウマチ専門医が到達目標とするのは、「寛解」がコンセンサスである。その寛解も、臨床的寛解、画像的寛解、機能的寛解と段階をおって定義されているが、社会生活（職業生活や家庭生活）をいとなむことに何ら不自由のない状態を現在および将来を通じて患者に保証できることが最終目標であろう。目標達成のために、日常診療のなかで必要なのが、世界に積み重ねられたエビデンスの理解である。エビデンスを評価（Appreciation）するために必要なのは、そのもとになった研究の背景、目的、参加した患者のプロフィール、統計解析を正しく理解することにある。発表される二次評価項目の一部の図だけを見てそれがエビデンスであると論ずると、ピットフォールに陥る可能性がある。次に、目標達成のために、いつ、どのターゲットを選ぶかは、それぞれの専門医と治療をうける患者のデシジョンに依存する。医療経済をも含めた生物学的製剤学（Biologicsology）に基づく判断ともいえる。そして、日常臨床で絶対的に必要なのが、患者の合併症（Comorbidity）を考慮した目標設定と治療計画である。

この講演では、上記A、B、Cを題材に、関節リウマチ治療の目標達成のための適切なDMARDsの使い方、使い分け、注意事項について整理したい。

演者略歴

渥美達也（あつみ たつや）

〔略歴〕

1988年 3 月 北海道大学医学部卒業

1992年 3 月 北海道大学大学院医学研究科修了

1994年 7 月 ロンドン聖トーマス病院レイン研究所リサーチフェロー

1998年 6 月 北海道大学医学部附属病院第二内科助手

1999年 6 月 北海道大学医学部第二内科講師

2010年 4 月 北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 准教授

2012年 1 月 現職

〔主な専門分野〕

膠原病学，臨床免疫学，血栓止血学

〔主な学会活動歴〕

日本内科学会評議員，日本リウマチ学会理事，日本臨床免疫学会理事，日本血栓止血学会理事，日本臨床分子医学会理事