

リウマチ・膠原病だより

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

日本リウマチ学会認定教育施設

医療法人社団 ヤマナ会

東広島記念病院 広報誌

Vol.15 No.1

発行日 2023年 7月 1日

創刊日 2008年 4月 21日

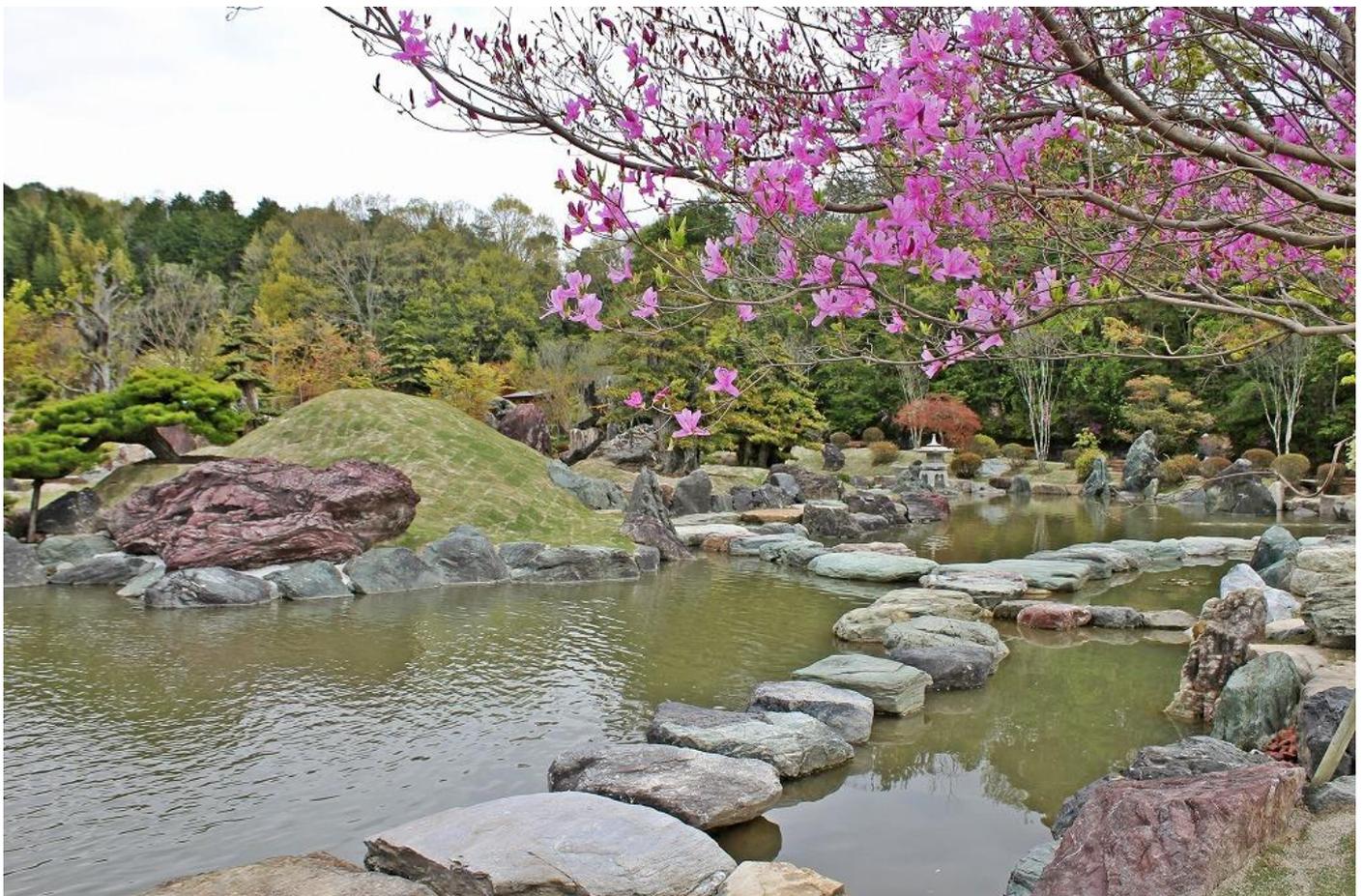


理念

1. 私共は医道を尊び、規律を守り社会的責務にこたえます。
2. 私共は常に研鑽し信頼される病院を創ります。
3. 私共は安全な医療を提供出来る病院をめざします。

患者憲章

1. 尊厳を保つ医療を受ける権利を有します。
2. 納得出来る説明と情報を受ける権利を有します。
3. 十分な情報提供下で治療方針を選択する権利を有します。
4. 医療機関を自由に選択出来る権利を有します。



仙石庭園 (STONE PARK YAMANA)

この庭園は山名会長が趣味人生の集大成として 24 年の歳月をかけて企画、設計、施工しました。

12,000 坪(4 ヘクタール)の回遊形式の庭園は、質量共に内容を充実させ現在では日本最大の石庭となっています。

物言わぬ石と語り、岩氣を頂いてください。(カーナビ目的地設定: 東広島市高屋町高屋堀 1398)

Contents

■特集

difficult to treat RA (治療抵抗性関節リウマチ) について 医師 岩橋 充啓

■入職職員紹介

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

医師 酒井 健史

特集

difficult to treat RA (治療抵抗性関節リウマチ) に

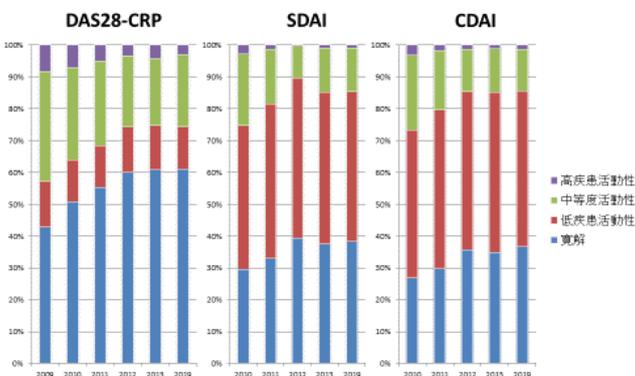
ついて

東広島記念病院
リウマチ・膠原病センター
院長 岩橋 充啓



関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤、JAK 阻害薬の登場により飛躍的に進歩しました。しかし RA のどのコホートをみてもここ数年間寛解導入率、低疾患活動性の達成率は頭打ちの状態にあります。当院でも RA の疾患活動性を定期的に評価していますが図 1 に示す通り中等度または高疾患活動性の症例は約 15%存在しています (生物学的製剤/JAK 阻害薬未投与例を含む)。

図1 2009年以降の疾患活動性推移



この治療目標を達成できない症例、薬物治療を行っても効果不十分な治療抵抗性 RA (difficult to treat RA: D2T RA) が現在のリウマチ治療の大きな課題です。

欧州リウマチ学会 (EULAR) では下記 3 つの基準すべてが揃うものが D2T RA と定義されています 1)。具体的には

①治療不成功の病歴

内服抗リウマチ薬治療が不成功の後に作用機序の異なる生物学的製剤または JAK 阻害薬を 2 種類以上使用しても治療がうまくいかなかった場合に基準を満たします。つまり TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、T 細胞刺激調節薬、JAK 阻害薬のうち 2 種類投与した場合を意味します。

②疾患活動性・進行性を示す徴候

a~e のうち 1 つ以上の徴候がある場合

- a. DAS28-ESR や CDAI などの疾患活動性指標で中等度以上の疾患活動性
- b 活動性を示す検査所見 (採血・画像)、症状
- c. グルココルチコイドの減量困難 (PSL7.5mg/日)
- d. レントゲン上急速な画像診断の進行
- e. QOL を低下させる RA 症状を有する

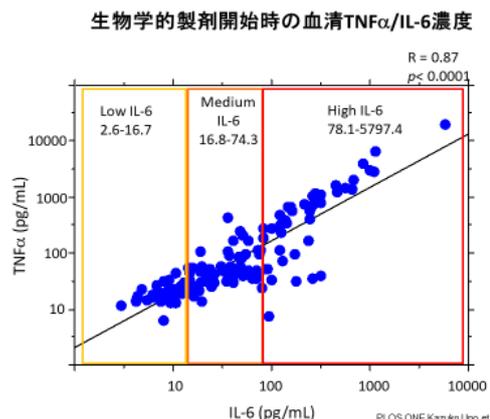
③医師/患者による治療困難感

この基準は患者さんの主観的な評価の影響が大きく、数値化は困難です。②-e、③に関しては「医師の基準だけで判断せず、患者の病状評価にも目を配りなさい」という医療従事者へのメッセージと考えることができるでしょう。

D2T RA はリウマチ患者の 5-10%に生じると報告されています。そのなかで京都大学の KURAMA コホートを紹介します 2)。このデータでは RA 患者 672 例のうち 84 例 (7.9%) が D2T RA と判断されています。さらに治療開始時にリウマトイド因子高値 (RF 156.4 IU/mL 以上)、もともとの疾患活動性が高い、なんらかの肺病変合併を認めるケースが D2T RA の予測因子であると報告しています。また慶應義塾大学からの報告 3)では D2T RA は RA 患者の 10.1%に認め、女性、診断から生物学的製剤や JAK 阻害薬の投与開始までに時間を要した症例、MTX が禁忌で使用できない症例、リウマトイド因子・抗 CCP 抗体陽性、ステロイドの投与、肺病変の合併が D2T RA になる可能性が高いとされています。

関節リウマチの最先端治療である生物学的製剤、JAK 阻害薬は炎症性サイトカインをターゲットとしたものが中心です。私たちは過去に関節リウマチにおける血清サイトカイン濃度のばらつきについて大阪大学の吉崎和幸先生、パスツール研究所の宇野賀津子先生らと共同研究しました 4)。そのデータを見ると生物製剤開始時のリウマチ患者血清中の炎症性サイトカイン濃度が非常に大きくばらついていることがわかります (図 2)。

図2



PLOS ONE Kazuko Uho et al July 15, 2015 25頁
第63回日本リウマチ学会

患者さんと治療について相談し「生物学的製剤を使用しましょう！」と決定した人の中でも TNF α 濃度が 6.4-20152 μ g/mL、IL-6 濃度が 2.9-5794pg/mL と大きくばらついています。つまりターゲットとする炎症性サイトカインが症例により 1000 倍以上差があるということです。この大きなばらつきがあるサイトカイン濃度を各症例の関節所見や血清学的データから推測が可能でしょうか？TNF α 濃度と IL-6 濃度には非常に強い相関があるため、ここでは IL-6 濃度と患者背景の相関を検討してみました。

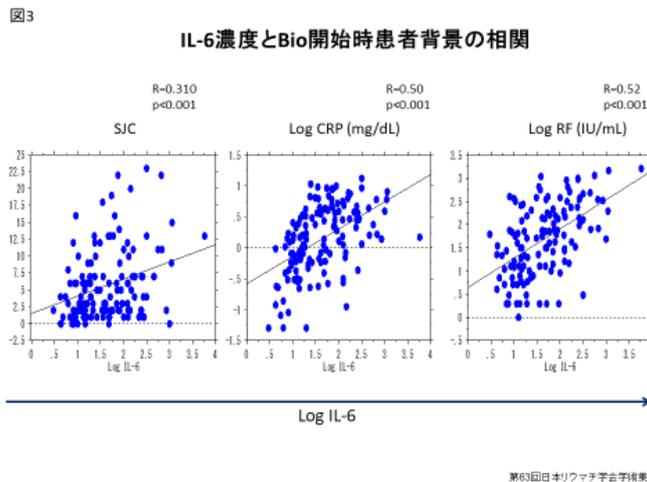
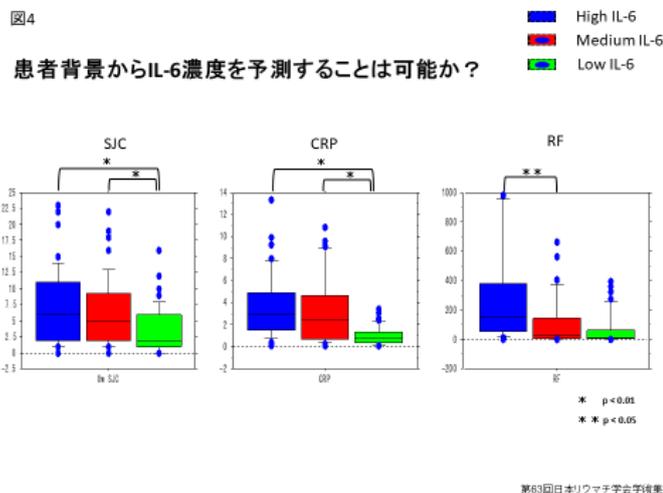
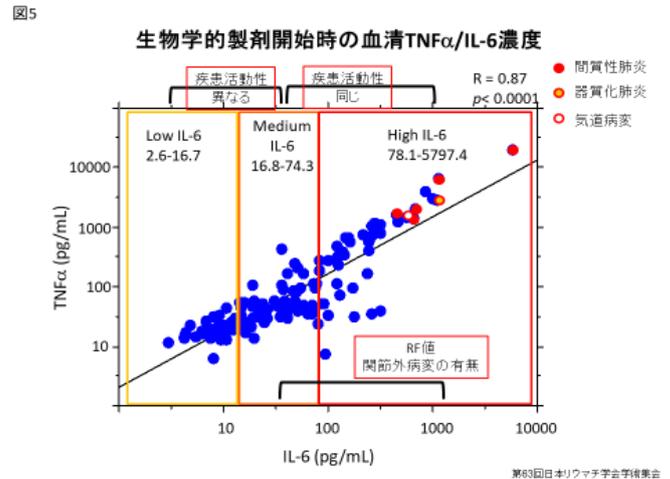


図 3 に示す通り IL-6 濃度と腫脹関節数、CRP、RF と相関を認めます。さらに 135 例を IL-6 濃度が低値群、中間群、高値群の 3 群に分け各群の腫脹関節数、CRP、RF をそれぞれ比較検討しました。腫脹関節数、CRP は IL-6 濃度が低値群と中間群、低値群と高値群の間に有意差を認めますが、IL-6 濃度中間群と高値群間では有意差を認めません。一方 RF に関しては IL-6 低値群、中間群に有意差はなく、中間群と高値群間に有意差を認めました (図 4)。



さらに TNF α /IL-6 濃度が高い上位 10 例の肺病変併発について確認したところ 5 例に間質性肺病変、1 例に気道病変、1 例に器質化肺炎の合併を認めました。以上から

炎症性サイトカインが極めて高い症例を予測するには① CRP が高く腫脹関節数が多い、つまり疾患活動性が高い ② RF が高い ③ 肺病変の合併を認める 3 つの因子が重要であることがわかります (図 5)。



先述した通り D2T RA に陥るリスク因子は疾患活動性が高く、RF・抗 CCP 抗体高値、肺病変合併と報告されています。つまりこの 3 つがすべてそろえば制御すべき炎症性サイトカインは極めて高値であり生物学的製剤での疾患コントロールが困難と予測されます。では D2T RA にしないための治療戦略はどうあるべきでしょうか？まずは発症早期に治療介入することが最重要です。そのためには軽微な症状でもリウマチ科を受診していただく必要があります。

2022 年 1 月から 5 月まで東広島記念病院 (リウマチ内科 銀山町クリニック、大野健診センター内リウマチ科を含む) に関節痛を主訴に受診された 506 人のうち抗 CCP 抗体またはリウマトイド因子いずれかが正常の 3 倍を超えリウマチを強く疑う症例は 118 例、約 23%でした。少ないと思われるかもしれませんが、しかしこれこそが私たちがめざす数居の低い関節リウマチの専門病院といえます。

早期に診断すれば疾患活動性も低いことが多く、その中でリウマトイド因子や抗 CCP 抗体高値例はすみやかに MTX を開始することが重要です。さらに間質性肺炎を含め軽微な肺病変合併例にはリスクを勘案し可能な限り MTX 投与を検討します。MTX が禁忌な症例に対してはタクロリムスやイグラチモドなどの内服抗リウマチ薬を併用しそれでも関節炎コントロールが困難な場合には生物学的製剤へのステップアップを早期に考える必要があります。特に肺病変先行型関節リウマチでは、初診時すでに疾患活動性が高いケースが少なくなく治療抵抗性であることが予測されます。その場合にはひとつのサイトカインを標的にするのではなく、多彩なサイトカインに作用する JAK 阻害薬も選択肢として考慮すべきでしょう。実際 D2T RA になってしまった場合生

物学的製剤より JAK 阻害薬のほうが高い有効性を認めるとのデータもあります 5)。

今回は現在のリウマチ治療課題の一つである D2T RA について解説しました。D2T RA になるリスク因子を把握したうえで治療のステップアップスピードを考える必要があります。また D2TRA に陥ってしまった場合の治療手段として生物学的製剤や JAK 阻害薬の役割は今後さらに大きくなっていくでしょう。

- 1)Nagy G, et al. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):31-35.
- 2)Watanabe R, et al. Immunol Med. 2022 Mar;45(1):35-44.
- 3)Takanashi S, et al. Rheumatology (Oxford). 2021 Nov 3;60(11):5247-5256.
- 4)Uno K, et al. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132055.
- 5)Ochi S, et al. Arthritis Res Ther. 2022 Mar 1;24(1):61.

□ 入職職員紹介

東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター

酒井 健史

令和 5 年 4 月より東広島記念病院 リウマチ・膠原病センターで勤務いたします酒井健史と申します。

出身は広島県で昨年までは近畿大学病院、近畿大学奈良病院にて、リウマチ・膠原病疾患の診療に従事させていただいておりました。

故郷である広島の皆様のお力になれるよう精一杯努めさせていただきますのでどうぞよろしくお願い致します。



周辺地図



ヤマナ会 関連施設

[東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター](#)

〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6661

[リウマチ・内科銀山町クリニック](#)

〒730-0016 広島市中区幟町 13-4 広島マツダビル 5F
TEL 082-228-6661

[広島生活習慣病・がん健診センター 東広島](#)

〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214
TEL 082-423-6662

[広島生活習慣病・がん健診センター 幟町](#)

〒730-0016 広島市中区幟町 13-4 広島マツダビル 4F・5F
TEL 082-224-6661

[広島生活習慣病・がん健診センター 大野](#)

〒739-0422 廿日市市大野早時 3406-5
TEL 0829-56-5505

[東広島整形外科クリニック](#)

〒739-0024 東広島市西条町御園宇 4281-1 東広島クリニックビル 1F
TEL 082-431-3500

[さくら MRI クリニック](#)

〒730-0016 広島市中区幟町 13-4 広島マツダビル B1F
TEL 082-224-6610

[たかやの郷](#)

〒739-2102 東広島市高屋町杵原 1826-1
TEL 082-491-0017

発行 広報委員会

〒739-0002 東広島市西条町吉行 2214 医療法人社団 ヤマナ会 東広島記念病院 リウマチ・膠原病センター
TEL 082-423-6661 FAX 082-423-7710 E-mail izika@hnh.or.jp http://www.hnh.or.jp/