

関節リウマチ治療最近の進歩

佐田 榮 司*

The Recent Strategies of Therapy in Rheumatoid Arthritis

Eiji SADA*

Key Words: Rheumatoid arthritis, TNF blockade, biologics

序 文

関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) は関節の滑膜の炎症に始まり、滑膜の肥厚・絨毛組織の増殖により骨・軟骨を破壊する慢性多発性関節炎を特徴とする全身性炎症性疾患で、原因は現在のところ解明されていない。そのため、治療法についても、従来は非ステロイド性抗炎症剤 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) による疼痛等の症状緩和を主とする治療が行われてきたが、骨破壊、関節破壊による関節の変形を完全には食い止めることが出来ず、寝たきり等 QOL が低下する患者も多くみられた。近年、病態の解明に伴い様々な治療法が開発され、様々な抗リウマチ薬 (disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs) や生物学的製剤が臨床の場で使用出来るようになり、RA の治療には劇的な変化が生じてきている。このような RA 治療の進歩と現在の状況の概略について生物学的製剤を中心として述べる。

関節リウマチ治療の歴史

痛風性の関節炎、リウマチ熱は、紀元前から存在していたとの記載があるが、RA に関してははっきりと記載されるようになったのは19世紀になってからである。RA の近代的な治療は1897年のアスピリンの市販に始まり、その後開発された多くの消炎鎮痛剤により、RA による疼痛の軽減がもたらされた。また、1920年代になると、金製剤の使用が開始され、1948年には、Henchらにより、合成コルチコステロイド (ステロイド薬) を使用することで、関節症状の劇的な改善が認められることが判明し、多くの患者の症状軽減に多大な貢献をし画期的治療とされたが、長期投与による重篤な副作用の出現などの問題もあり、また、これらの抗炎症薬は非特異的な対症療法の域を出ず、根本的な治療法とはならなかった。その後、関節リウマチの病態に免疫異常が関与することが解明され、

免疫異常を是正することを目的とする多くの DMARDs が開発され、理学療法・手術療法と合わせて治療が行われるようになった。1970年代になると、アスピリンを始めとする NSAIDs に加え、DMARDs、免疫抑制剤、ステロイド剤を病気の進行に合わせて使用する治療法が提案され行われるようになり、1972年 Smyth により唱えられた¹⁾安静、非薬物療法、NSAIDs の使用など比較的マイルドな治療から開始し、副腎皮質ステロイド、メソトレキサート (methotrexate; MTX) 等の DMARDs、新たに開発された治療法と次第に強力な治療を行っていくピラミッド方式 (step up 方式) が治療の基本とされるようになった。しかしながら、このような治療法は、症状の軽減には大いに貢献したが、骨破壊による関節の変形の防止には必ずしも十分な効果を示すことは出来なかった。

Step up 療法から step down 療法へ：このような状況において、van der Heijde ら²⁾により、RA による骨破壊は、それまで考えられていたように、RA の長期罹患によりゆっ

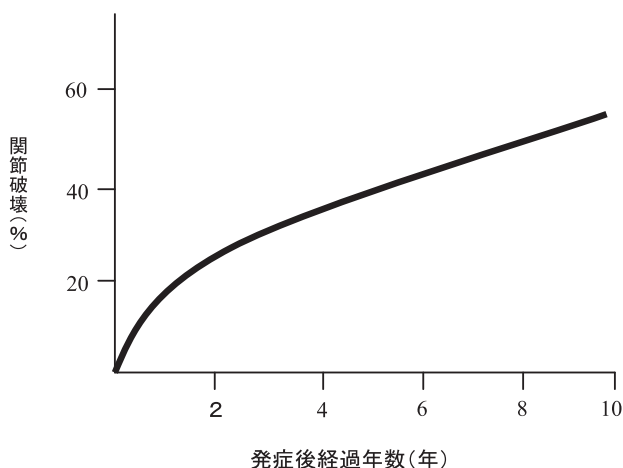


図1 関節リウマチ発症後の年月と骨破壊の関係

関節リウマチの骨破壊の変化をレントゲン像でみると、骨破壊は発症後3年、特に最初の1~2年で急速に起こる。

*愛媛県立医療技術大学保健科学部臨床検査学科

くりと起こるのではなく、発症後2～3年間、特に最初の1年間に急速に進行することが報告された(図1)。このため、従来のstep up方式では、この最も骨破壊が起きる時期に十分な治療が行われないため、骨破壊を十分に抑制出来ないことが分かってきた。現在、2002年に発表されたアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)の治療ガイドライン³⁾が標準的な治療法とされているが、このガイドラインでは、発症早期よりDMARDsによる強力な治療を行うことが推奨されている。すなわち、発症後3ヶ月以内にMTXを中心としたアンカードラッグとして早期に使用し、さらに3ヶ月以内に十分な治療効果が得られない時は、他のDMARDsの併用や生物学的製剤などの新しい治療でさらに強力に治療を行い、症状の軽快に合わせて薬剤の投与量を調整していくstep down方式が推奨されるようになった(図2)。さらに、2008年に発表されたACRのガイドラインでは、その後の生物学的製剤の普及など治療法の変化の動向も考慮し、DMARDs、生物学的製剤を罹病期間、疾患活動性、合併症に応じて使用していく詳細な指針が示されている⁴⁾。

生物学的製剤の進歩

2002年のACRのガイドラインに従い、MTXを中心とするDMARDsを早期に使用し強力な治療を行うことが一般的となり、RA治療は痛みのコントロールのみではなく炎症を抑制することが出来、その結果、骨破壊についても抑制的に働くことが分かってきた。しかしながら、このようなMTXを中心とするDMARDsによる治療のみでは、明確な治療の作用点が不明なこと、効果発現までに1～2ヶ月と時間がかかること、間質性肺炎等の重篤な副作用が出現すること、さらに治療効果にresponderとnon-responderが存在し、症例により治療反応性が大きく異なり、効果を示さない患者がいるなどの問題点が指摘された⁵⁾。

近年、RAの病態に様々な免疫細胞とそれらが産生するtumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6)などの炎症性サイトカインの関与が明らかとなり、さらにそれらの細胞やサイトカイン、サイトカイン受容体を直接的な標的とする生物学的製剤による治療が試みられ劇的な効果が示された。それらの結果から、欧米では1998年頃より、生物学的製剤が治療薬として次々と承認され、我が国においても2003年にRA治療薬として初めてinfliximabが承認され、その後2005年にetanercept, 2008年にはadalimumab, tocilizumabが承認され、さらに、現在も他の多くの生物学的製剤の臨床試験が行われている。

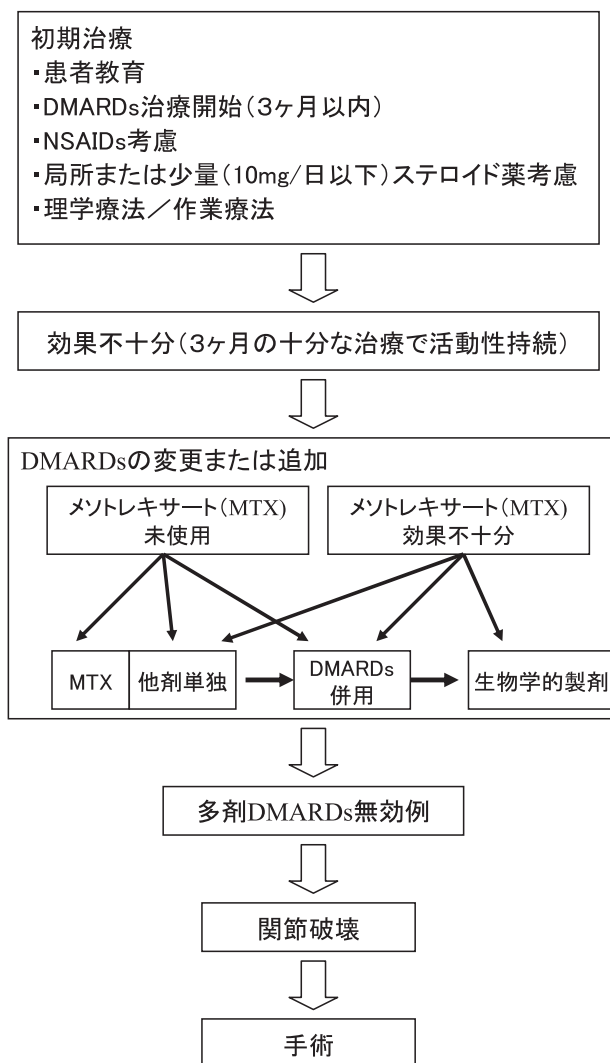


図2 ACR小委員会による2002年改訂関節リウマチ治療ガイドライン

MTXを中心とするDMARDsを発症早期より使用することが推奨されている。

1 生物学的製剤の種類

RAの病態にはT細胞, B細胞, マクロファージ, 滑膜細胞等とそれらから放出されるサイトカインが関与し、全身性の炎症や骨・軟骨の破壊が起きると考えられている(図3)。生物学的製剤は、これらの細胞やサイトカイン、その受容体に直接作用し、RAの病態、予後に変化を与えると考えられている。生物学的製剤は大別してサイトカインを標的とするもの、T細胞を標的とするもの、B細胞を標的とするものに大別される。欧米ではT細胞, B細胞をターゲットとする生物学的製剤も承認され、有効性が報告されているが、現在我が国で治療薬として承認されているのは、サイトカインを標的とするもののみである。標的とするサイトカインはTNF- α , IL-1, IL

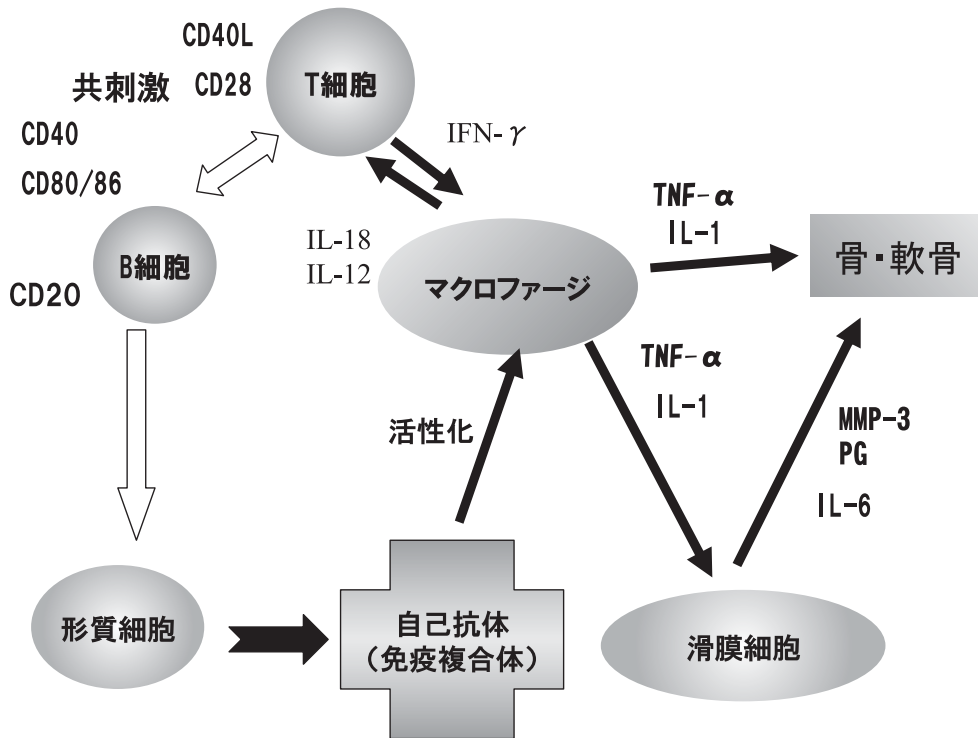


図3 関節リウマチの病態における免疫異常

関節リウマチの病態には、T細胞，マクロファージを中心とする細胞とそれらから分泌されるサイトカインが関与している。図に示したものの以外にも多くの細胞，サイトカイン等が病態に関与していると考えられている。

ー6等であるが、IL-1を標的とするものは今のところ米国では承認されているが日本では承認されていない。また、これらの製剤は、構造からサイトカインあるいは受容体を阻害する抗体製剤とサイトカイン受容体アンタゴニストに分けられる(表1)。

前述のごとく、現在我が国で使用が承認されている生物学的製剤は4種類であり、それぞれの作用メカニズムは異なっている。infliximabはサイトカインのTNF-α作用を抑制するとともに、TNF-αを表面に発現するマクロファージを抑制することにより効果を示す。etanerceptは細胞外のTNF-αと結合するdecoyとして働き、放出

されたTNF-αにetanerceptが結合することにより、TNF-αがTNF-α受容体に結合するのを阻害するアンタゴニストとしての作用を示す。adalimumabは、infliximabとほぼ同様な構造、作用機序を示すが、infliximabがヒト・マウスのキメラ抗体であるのに対して、完全ヒト型とし

表1 主な関節リウマチ治療生物学的製剤

- | |
|---|
| 1) サイトカインを標的 |
| ・抗TNF-αキメラ抗体(infliximab:レミケード®); 2003年承認 |
| ・可溶性TNF受容体アンタゴニスト(etanercept:エンブレル®); 2005年承認 |
| ・完全ヒト型抗TNF-α抗体(adalimumab:ヒュミラ®); 2008年承認 |
| ・完全ヒト型抗TNF-α抗体(golimumab): 治験中 |
| ・ヒト型化抗IL-6レセプター抗体(tocilizumab:アクテムラ®); 2008承認 |
| ・IL-1受容体アンタゴニスト(anakinra:キネレット®); 2001年米国承認済 |
| 2) T細胞を標的 |
| ・CTLA-4Ig融合蛋白-T細胞共刺激阻害(abatacept:オレンシア®); 2005年米国承認 |
| 3) B細胞を標的 |
| ・抗CD20キメラ抗体(rituximab:リツキサン®); 2006年米国承認 |
| ・ヒト化抗CD20抗体(Ocrelizumab): 治験中 |

太字は本邦で承認済みの薬剤、下線は受容体アンタゴニスト

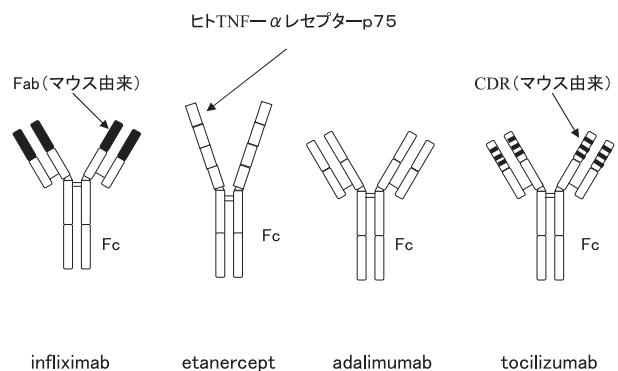


図4 我が国で関節リウマチに承認されている生物学的製剤とその構造

Infliximabは約25%にあたるFab部分がマウス由来のヒト・マウスのキメラ抗体製剤である。Etanerceptは、ヒト免疫グロブリンFc部分にヒトTNF受容体細胞外領域由来アミノ酸配列からなる可溶性TNF受容体を融合したものである。Adalimumabは、infliximabのマウス由来Fab部分をヒト型としたものである。Tocilizumabは、マウス由来のIL-6受容体のCDR(相補性決定領域)を約5%程度含みIL-6受容体と結合する。

表2 生物製剤に関する主な臨床試験（抗 TNF- α ）

臨床試験名（引用文献）		内 容
ERA 試験（6）	Early rheumatoid arthritis trial	発症早期の RA 患者で、Etanercept と MTX の効果を比較、Etanercept 群が関節破壊を進行を阻止した（早期 RA）
TEMPO 試験（7）	Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes	MTX 以外の DMARDs で効果が不十分な患者に Etanercept 単独使用で関節破壊を抑制、MTX を併用するとさらに効果が高まった。（罹病期間約6年）
ATTRACT 試験（10）	Anti-TNF Therapy in RA with Concomitant Therapy (ATTRACT) study	MTX の効果が不十分な RA に infliximab を使用し効果を認めた（平均罹病期間約10年）
ASPIRE 試験（8）	Active controlled Study of Patients receiving Infliximab for treatment of Rheumatoid arthritis of Early onset	発症3年以内の RA 患者を対象に MTX と infliximab による効果を検討。MTX+infliximab で関節破壊抑制効果を認めた（罹病期間3年以内）
BeSt 試験（9）	Behandel Strategieen study	発症2年以内の早期 RA 患者を、単剤投与、step up, step down, 生物製剤（infliximab）使用の4群に分け12ヶ月観察した結果、関節破壊の進行は前記の順であり強力な早期治療が有用である。（罹病期間2年以内）
ARMADA 試験（12）	The Anti-Tumor Necrosis Factor Research Study Program of the monoclonal Antibody Adalimumab (D2E7) in Rheumatoid arthritis	DMARDs 治療抵抗性 RA に adalimumab と MTX を併用した治療の有効性を示した。（平均罹患期間12～13年）
PREMIER 試験（11）	a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment	MTX 未治療の早期 RA で MTX 単独群、adalimumab 単独群と MTX, adalimumab 併用群で比較し、併用群で高い関節破壊抑制効果を認めた。（罹病期間3年以内）

たものである。tocilizumab は、IL-6 をターゲットとし、可溶性あるいは膜結合性の IL-6 受容体（IL-6 R）に結合することにより、IL-6 と IL-6 R の結合を阻害し IL-6 の作用を抑制する（図4）。

2 生物学的製剤使用の EBM

生物学的製剤の効果を調べるために、数多くの臨床試験が行われたが、それらのうち主なものを以下に示す。抗 TNF- α 製剤では、etanercept に関するものとして ERA 試験で、早期 RA 患者に MTX を投与した群との比較で etanercept 投与群では MTX 投与群と比較して有意に関節破壊進行が阻止されることが示され⁶⁾、TEMPO 試験では、MTX 以外の DMARDs の効果が不十分な RA 患者に etanercept を投与すると関節破壊が抑制され、MTX を併用することによりさらに効果が高まったと報告されている⁷⁾。infliximab に関するものでは、ASPIRE 試験で、発症後3年以内の早期 RA 患者に MTX と infliximab を併用することにより有意な関節破壊抑制を認め⁸⁾、BeSt 試験では、発症2年以内の早期 RA 患者を対象にして、DMARDs の単剤使用、step up 群、step down 群と infliximab 投与

群を比較し、infliximab を投与した群で最も関節破壊が少なかったことが報告されている⁹⁾。また、ATTRACT 試験では、平均罹病期間が約10年の RA 患者を対象として、MTX の効果が不十分な患者に infliximab を追加して投与することにより、関節破壊抑制効果が認められることが示されている¹⁰⁾。Adalimumab では、PREMIER 試験が行われ、発症3年未満の早期 RA 患者を対象とし、MTX と併用することにより、高い関節破壊抑制効果を認めている¹¹⁾。また、ARMADA 試験では、平均罹病期間が約12～13年で DMARDs に治療抵抗性 RA 患者に、adalimumab と MTX を併用し、同様に有効性が示された¹²⁾（表2）。

同じく炎症性サイトカインである IL-6 に対しても、ヒト型の抗 IL-6 受容体抗体が開発され、2008年には我が国でも承認されている。臨床試験として SAMURAI 試験が行われ、比較的罹病期間の短い DMARDs 抵抗性 RA 患者を対象とし、既存治療と tocilizumab 投与群の二重盲検試験を行い、tocilizumab 投与群において関節破壊が有意に抑制されることが示された¹³⁾。

抗 IL-1 受容体アンタゴニストである anakinra は、MTX との併用で関節破壊の抑制効果が示され、米国ではす

表3 生物製剤に関する主な臨床試験（抗 TNF- α 以外）

臨床試験名		内 容
ATTAIN 試験 (15)	Abatacept Trial in Treatment of Anti-tumor necrosis factor [TNF] Inadequate responders	抗 TNF 阻害薬で効果不十分の RA 患者391名で abatacept の使用により効果が認められた。(平均罹病期間12年)
Dancer 試験 (16)	Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis	MTX 抵抗性の RA に対する Rituximab の有効性を示した。
Reflex 試験 (17)	Randomized Evaluation of Long-term Efficacy of Rituximab in RA	TNF 阻害薬抵抗性 RA に対する Rituximab の有効性を示した。
SAMURAI 試験 (13)	Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor	1 剤以上の DMARDs あるいは免疫抑制剤で効果は不十分であった RA 患者で、既存治療継続群と tocilizumab 投与群で二重盲検比較、骨関節破壊の遅延効果を認めた。(罹患歴 5 年以内)

に承認済みであるが、他の DMARDs と比較すると重症感染症のリスクが高く、TNF 阻害薬と比較すると効果が弱く、さらに、連日投与が必要なものもあり、大規模臨床試験は行われず我が国での承認もされていない¹⁴⁾。

炎症性サイトカイン抑制以外の生物学的製剤として、T 細胞、B 細胞の作用に着目して、新しいコンセプトに基づく生物学的製剤による治療法も開発されている。

図3で示したように、RA は T 細胞を介した自己免疫疾患であると推測され、T 細胞が病態形成に重要な役割を示すことが示されている。Abatacept は、活性化 T 細胞上に発現し T 細胞の活性化に抑制的に働くと考えられる cytolytic T lymphocyte association antigen 4 (CTLA-4) とヒトの免疫グロブリン IgG 1 の Fc 部分との融合蛋白である。T 細胞上に発現する CD28 は、B 細胞や抗原提示細胞 (APC) 上の CD80 や CD86 と結合することにより T 細胞、B 細胞を共刺激により活性化をもたらすと考えられているが、CTLA-4 は CD80、CD86 に結合することにより CD28 との結合を競合的に阻害し、共刺激を抑制すると考えられている。このように、T 細胞をターゲットとする abatacept による RA 治療法が開発され、ATTAIN 試験が行われ、比較的罹病期間の長い TNF 阻害薬抵抗性の RA 患者で効果が示された¹⁵⁾。

Rituximab は、B 細胞上の CD20 抗原に対するヒト・マウスキメラ抗体で、B 細胞を破壊し共刺激を抑制することにより RA 治療への治療応用が行われている。臨床試験では、Dancer 試験で、MTX 抵抗性の RA 患者に使用し有効性が示され¹⁶⁾、Reflex 試験では、TNF 阻害薬に抵抗性の RA 患者での有効性が示されている¹⁷⁾。なお、この薬剤は、現在の我が国では B 細胞性の悪性リンパ腫治療薬として既に承認されているものの、RA の治療薬としては承認されていない。(表3)

3 生物学的製剤の問題点

前述の数多くの臨床試験により、生物学的製剤の RA への明らかな有効性が示されているが、使用に際しては様々な問題点がある。これらの薬剤は、免疫担当細胞や炎症性サイトカインに働くため、免疫能の低下をもたらす感染症のリスクが高くなり、infusion reaction を始めとする様々な副作用の報告もある。特に、抗 TNF 阻害薬では、結核を始めとする感染症の合併が多く報告され、時に致命的になることもある。そのため、日本リウマチ学会ではこれらの薬剤の使用に際しての施行ガイドラインを作成し^{18)~20)}、その中で、抗 TNF 薬では、活動性の結核、非結核性抗酸菌、B 型肝炎ウイルス感染患者、うっ血性心不全患者、悪性腫瘍・脱髄疾患を有する患者では投与禁忌とされている。抗 IL-6 薬でも同様に活動性の感染症をもつ患者、B 型肝炎ウイルス感染者、慢性活動性 EB ウイルス感染 (CAEBV) を伴う患者では投与禁忌とされている。また、これらの薬剤は非常に高価であり、保険診療を行ったとしても自己負担金が非常に高額となり患者へ経済的負担を与えることになる。例えば、etanercept では 25mg を通常週に 2 回注射した場合、薬剤費のみで 1 ヶ月に約 12 万円で、3 割負担で約 3.6 万円となり、年間では約 44 万円必要である。実際には、それ以外にも診察代、検査代、その他の薬剤費用も必要であるため、患者にとっては大変な負担となる。さらに、これらの生物学的製剤による治療は、RA の根本的治療ではなく、あくまで炎症を抑制する治療であるため、薬剤中止により再度増悪する可能性があり、長期間にわたって使用することが必要である。最近、infliximab 使用中止に対する試みもなされているが²¹⁾、基本的には効果が続く限り使用し続けることが必要である。その他、現時点ではデータとしては明らかなものはないが、免疫が抑制された状態が長期間続く

表4 生物学的製剤の問題点

1	副作用 結核を始めとする感染症, infusion reaction
2	薬剤費用、医療費が高額
3	薬剤選択の基準が明確でない
4	長期投与が必要
5	長期投与時悪性疾患の発生率の上昇の可能性 (?)

ため、悪性腫瘍発生率の上昇も危惧されている。

生物学的製剤は、述べてきたように数多くの製剤が開発され次々に承認されているが、このような多くの生物学的製剤を、どのような患者にどの薬剤を使用したら良いか明確な基準がないことも問題点としてあげられる。(表4)

4 生物学的製剤のRA以外への応用

我が国では、infliximabがRA以外に、クローン病、ベーチェット病における治療抵抗性ブドウ膜炎で承認済みとなっているが、乾癬、強直性脊椎炎に対しても承認申請中であり、潰瘍性大腸炎についてもフェーズ3の治験が行われている。tocilizumabもRA以外に、全身性若年性関節炎、キャッスルマン病での使用が承認されている。しかしながら、生物学的製剤は、欧米ではすでにRAのみではなくその他の多くのリウマチ性疾患において有効性が示されている。症例報告的なものも含めて有効と考えられている疾患を表5に示すが、数多くの疾患での有用性が報告されており、今後、これらの疾患についても、我が国での使用が可能になり、多くの患者に福音がもたらされることが期待される。

RA治療上の今後の課題

RA治療は生物学的製剤の登場により、劇的な変化を迎えたが、今後に向けての課題も多く存在している。

患者のQOLを考えると、現在使用されているDMARDs、生物学的製剤は骨破壊、関節破壊が起こらない早期に診断することが重要と考えられる。現在RAの診断に用いられているアメリカリウマチ学会(ACR)の分類基準²²⁾では、6週間以上の観察期間が必要であり早期診断には適さないため、我が国でも厚生労働省や日本リウマチ学会において早期RAの分類基準が作成されている²³⁾。しかしながら、それらを用いても、RAの早期診断は難しい場合が多く、抗CCP抗体等の新たな診断のための血清マーカーの開発²⁴⁾や、関節MRIによる早期診断が試みられ²⁵⁾²⁶⁾、ヨーロッパリウマチ会議(EULAR)からも早期関節炎ガイドライン²⁷⁾が発表されているが完全なものはない。このように、早期治療開始のためには早期診断法の確立も今後さらに重

表5 生物学的製剤治療の対象となりうるリウマチ性疾患

・関節リウマチ	・ベーチェット病*
・若年性特発性関節炎	・多発性筋炎/皮膚筋炎
・全身性若年性特発性関節炎	・免疫性血小板減少性紫斑病
・クローン病	・SAPHO症候群
・潰瘍性大腸炎	・キャッスルマン病
・乾癬	・全身性エリテマトーデス
・乾癬性関節炎	・成人発症ステイル病
・強直性脊椎炎	・全身性アミロイドーシス
・高安静脈炎	・ANCA関連血管炎

下線の疾患は我が国で承認されている疾患

*難治性ブドウ膜炎のみ

要となってくるものと思われる。

生物学的製剤はRA患者の治療において劇的な効果を示す薬剤ではあるが高額な薬剤であり、多くの患者で使用されるようになると、我が国の保険財政に多大な負荷を与えることも危惧される。TNF阻害剤を使用した場合の費用対効果についてetanerceptを例にとり検討した研究では、従来療法と比較して増分対費用効果(incremental cost-effectiveness ratio; ICER)を計算してみると、患者が完全に健康な1年を従来療法より多く獲得するためには、372万円追加費用が必要であるとの試算がある²⁸⁾。また、infliximabでは同様の試算で2,061万円の追加費用が必要とされている²⁹⁾。

このような事情もあり、その劇的な効果から治療上の有益性は十分に認知されているが、本邦でのRA患者への使用数は欧米と比較して未だ少ないのが現状である。

さらに、生物学的製剤は、前述のように、あくまで病態に変化を与えて症状を軽減する薬剤であり、根本的治療ではない。最近、免疫学の分野でも調整性T細胞、Th17細胞など従来知られていなかった新しいT細胞サブセットの存在が提唱され³⁰⁾³¹⁾³²⁾、リウマチ性疾患との関連が推測されている。また、炎症のシグナル伝達に関与するJAK3を標的とする分子標的療法が効果を示すことも報告されている³³⁾³⁴⁾。このような、新たな知見の積み重ねによりRAの本態、原因が解明され、完全治癒に到達できる薬剤が開発されることが期待される。

結 語

RAは、関節破壊によりQOLが著明に低下し、患者に多大な苦痛を与える疾患である。20世紀初めまでは、有効な治療法はなく、ひたすら痛み、関節の変形などの苦痛に耐えるしかない疾患であった。20世紀中頃になり、アスピリン等の消炎鎮痛剤、コルチコステロイドの臨床応用が可能となり、痛みの軽減に多大の貢献をしたが、骨破壊、関節の変形はくい止めることは出来なかった。

しかし、近年 MTX を始めとする DMARDs を発症早期に使用することにより、関節破壊が軽減することが判明し、さらに、抗サイトカイン療法薬として様々な生物学的製剤が開発され、多くの RA 患者にとって恩恵となっている。現在では、その劇的な有効性から、生物学的製剤が関節リウマチの標準的な治療となりつつあるが、重症感染症、長期投与時の癌発生など副作用の出現、治療に要する多大な費用負担など様々な問題点も存在している。また、発症早期に使用するためには早期診断が必要であるが、早期診断が難しい症例も多く、使用に際しては習熟した専門家による診断ならびに治療が必要である。

参 考 文 献

- 1) Smyth CL (1972): Therapy of rheumatoid arthritis: a pyramidal plan. *Postgrad Med*, 51, 31-39.
- 2) van der Heijde DM, van Leeuwen, van Riel PL, van de Putte LB (1995): Radiographic progression on radiographs of hands and feet during the first 3 years of rheumatoid arthritis measured according to Sharp's method (van der Heijde modification). *J Rheumatol*, 22, 1792-1796.
- 3) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines (2002): Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum*, 46, 328-346.
- 4) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al (2008): American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 59, 762-784.
- 5) 天野宏一, 竹内勤: 関節リウマチの病態からみた治療指針 (2007). *Medical Practice*. 24, 1676-1684.
- 6) Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al (2000). A Comparison of Etanercept and Methotrexate in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2000 343 : 1586-240.
- 7) Klareskog L, van der Heijde DM, de Jager JP, et al (2004): Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet.*, 28, 675-81.
- 8) St Clair EW, van der Heijde D, Smolen JS, et al (2004): Combination of Infliximab and Methotrexate Therapy for Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 50, 3432-3443.
- 9) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al (2005): Clinical and Radiographic Outcomes of Four Different Treatment Strategies in Patient with Early Rheumatoid Arthritis (the BeSt study: A Randomized, Control Trial. *Arthritis Rheum*, 52, 3381-3390.
- 10) Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al (2004): Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 63, 149-155.
- 11) Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al (2006). The PREMIER study; a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, 54, 26-37
- 12) Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al (2003): Adalimumab, Fully Human Anti-Tumor Necrosis Factor α Monoclonal Antibody, for the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Patient Taking Concomitant Methotrexate The ARMADA trial. *Arthritis Rheum*, 48, 35-45.
- 13) Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al (2007): Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomized trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis*, 66, 1162-1167.
- 14) 江口勝美, 折口智樹 (2006) : アナキンラ (IL-1 Ra), 最新医学, 61巻, 948-955.
- 15) Genovese MC, Becker JC, Schiff M , et al (2005): Abatacept for Rheumatoid Arthritis Refractory to Tumor Necrosis Factor α Inhibition. *N Engl J Med*, 353, 1114-1123.
- 16) Emery P, Freishmann R, Filipowicz-Sosnowska A, et al (2006): The efficacy and safety of rituximab in patient with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*, 54, 1390-1400.
- 17) Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al (2006): Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*, 54, 2793-2806.
- 18) 日本リウマチ学会 (08/9/29) : 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害療法施行ガイドライン (改訂版), <https://www.ryumachi-jpc.com/Secure/kaiin/info/guideline.pdf>
- 19) 日本リウマチ学会 (08/9/29) : 関節リウマチ (RA)

- に対するトシリズマブ使用ガイドライン, http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_TCZ.pdf
- 20) 日本リウマチ学会 (08/9/29): 関節リウマチ (RA) に対するアダリムマブ使用ガイドライン, http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_ADA.pdf
- 21) 名和田雅夫, 齋藤和義, 田中良哉 (2008): 生物学的製剤は果たして中止可能か?, リウマチ科, 39巻, 245-250
- 22) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines (2002). *Arthritis Rheum.* 46, 328-346.
- 23) 宮田昌之 (2001): 【内科医が診るリウマチ】もっと関節に注目しよう RA の早期診断 分類基準と診断基準. *Medicina.* 38 (3): p392-395.
- 24) 佐田榮司, 小岩美穂 (2004): 抗シトルリン化蛋白抗体 (抗 CCP 抗体) のリウマチ性疾患における有用性, 愛媛県立医療技術大学紀要, 1, 25-35.
- 25) 住田孝之, 伊藤聡, 杉原誠人他 (2005): コンパクト MRI による関節破壊評価. *リウマチ科*, 34, 288-294.
- 26) Cohen S (2006): Extremity magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis: Report of the American college of rheumatology extremity magnetic resonance imaging task force, *Arthritis Rheum.* 54, 328-346.
- 27) Combe B, Landewe R, Lukas C (2007): EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*, 66, 34-45.
- 28) 丹野亮, 中島敦夫 (2007): TNF 阻害療法の費用対効果. *リウマチ科*, 38, 258-265.
- 29) 五十嵐中, Sung YK, 津谷喜一郎 (2007): リウマチ治療の新時代—治療薬を使いこなす 関節リウマチ治療における最近のトピックス 生物学的製剤の薬剤経済学. *内科*, 99, 666-669.
- 30) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al (1995): Immunologic self-tolerance maintained by activated T cell expressing IL-2 receptor α -chain (CD 25): breakdown of single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*, 155, 1151-1164.
- 31) Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al (2005): Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*, 6, 1123-1132.
- 32) Park H, Li Z, Yang XO, et al (2005): A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 6, 1133-1141.
- 33) Hutmacher MM, Krishnaswami S, Kowalski KG (2008): Exposure-response modeling using latent variables for the efficacy of a JAK3 inhibitor administered to rheumatoid arthritis patients. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 35, 139-157.
- 34) Milici AJ, Kudlacz EM, Audoly L, et al (2008): Cartilage preservation by inhibition of Janus kinase 3 in two rodent models of rheumatoid arthritis *Arthritis Research & Therapy*, 10, R4, 1-9.

要 旨

関節リウマチ (RA) は、滑膜細胞の炎症で始まり、強い疼痛、骨・軟骨破壊、関節変形、全身の臓器障害などにより、QOL 低下、生命予後に悪影響を与える原因不明の免疫学的機序による炎症性疾患である。19世紀までは、有効な治療法がなくひたすら疼痛に耐えるしかない疾患であった。20世紀になり消炎鎮痛剤が開発され疼痛の軽減は計られたが、骨・軟骨破壊、関節変形については十分には抑制することが出来なかった。20世紀の末からは、抗リウマチ薬、生物学的製剤の開発とそれらを用いた発症早期の強力な治療が行われるようになり、骨・軟骨破壊の進行抑制が可能となった。本総説では、RA 治療の進歩、治療の現状、問題点等について生物学的製剤を中心に概説する。